

DOI:10.3724/SP.J.1008.2009.00224

· 短篇论著 ·

盐酸多奈哌齐分散片在健康人体的生物等效性研究

Bioequivalence of donepezil hydrochloride dispersed tablets in healthy volunteers

胡锦涛¹,程晓华¹,熊玉卿^{2*}

1. 南昌大学第一附属医院药剂科,南昌 330006

2. 南昌大学医学院临床药理研究所,南昌 330006

[摘要] **目的:**建立 HPLC-MS 法测定人体血浆中多奈哌齐的药物浓度,研究口服盐酸多奈哌齐分散片在健康人体的生物等效性。**方法:**20名健康志愿者单剂量交叉口服受试制剂盐酸多奈哌齐分散片或参比制剂盐酸多奈哌齐片 5 mg。采用 HPLC-MS 测定其不同时间点血药浓度,计算主要药代动力学参数及相对生物利用度,判断其是否具有生物等效性。**结果:**在 0.1~16 ng·ml⁻¹ 范围内,线性关系良好,最低定量限为 0.1 ng·ml⁻¹。受试制剂和参比制剂的主要药代动力学参数:t_{1/2} 分别为(57.38±15.27)、(59.27±27.02) h; T_{max} 分别为(3.4±1.42)、(3.75±2.73) h; C_{max} 分别为(9.56±2.4)、(9.54±2.73) ng·ml⁻¹; AUC_{0-t} 分别为(602.94±190.43)、(623.25±299.76) ng·h·ml⁻¹。受试制剂的相对生物利用度为(105.2±43.2)%。两制剂的主要药代动力学参数无显著性差异。**结论:**2种制剂具有生物等效性。

[关键词] 盐酸多奈哌齐;高压液相色谱-质谱法;药代动力学;生物等效性

[中图分类号] R 969.11

[文献标志码] B

[文章编号] 0258-879X(2009)02-0224-03

多奈哌齐(donepezil)为新一代中枢乙酰胆碱酯酶(AChE)抑制剂,能够增加大脑乙酰胆碱含量,因其半衰期长,副作用较小,是目前治疗早、中期阿尔茨海默病的有效药物^[1]。本研究参考文献^[2-3]对 LC-MS 检测方法进行优化,建立了快速、灵敏、专属性强多奈哌齐血药浓度 LC-MS 测定方法,并以卫材(中国)药业有限公司生产的多奈哌齐片为参比制剂,对多奈哌齐分散片进行了健康人体药代动力学和相对生物利用度研究,为临床用药提供参考依据。

1 材料和方法

1.1 仪器与试剂 岛津 LCMS-2010EV 高效液相色谱-质谱联用仪, CBM-20A 系统控制器, LC-20AB 双泵, SIL-20A 自动进样器, CTO-20A 柱温箱, 电磁切换阀, LCMSsolution 色谱工作站; XW-80A 旋涡混匀器; N-EVAP 112 干浴氮吹仪; Anke LXJ-II 大容量多管离心机; Sigma 3K30 台式超高速冷冻离心机。

多奈哌齐对照品(纯度 99.8%),由宜昌长江药业有限公司提供;内标马来酸氯苯那敏对照品(纯度 99.8%)购自中国药品生物制品检定所。甲醇(色谱纯),乙酸乙酯, Merck 公司生产;其余试剂均为市售分析纯。盐酸多奈哌齐分散片由宜昌长江药业有限公司研制(规格:5 mg/片,批号:070809,供试制剂);盐酸多奈哌齐片(安理申)由卫材(中国)药业有限公司生产(规格:5 mg/片,批号:061014A,参比制剂)。

1.2 试验设计 20名健康男性志愿者,年龄(22±1)岁,体

质量(60±3) kg,身高(169±4) cm。试验前体格检查,心电图、血常规、尿常规、肾功能及肝功能实验室检查均正常,受试前 2 周内未服用过任何药物,试验期间忌烟、酒。本试验采用单中心,开放、两制剂双周期、随机自身交叉对照设计,试验前经南昌大学第一附属医院国家药物临床试验伦理委员会批准,受试者均签署知情同意书。将 20 名健康男性志愿者随机分为 2 组,每组 10 人,禁食 12 h 后分别空腹口服供试制剂或参比制剂 5 mg,分别于服药前(0 h)及服药后 1.0、2.0、3.0、4.0、6.0、8.0、12.0、24.0、48.0、72.0、96.0、120.0、168 和 216.0 h 分别采集上肢静脉血 4 ml 至肝素化试管中,以 18 000×g 离心 10 min,分离出血浆置-20℃冷冻保存。整个试验在南昌大学第一附属医院 I 期临床试验病房临床医生、护士的监护下进行。

1.3 色谱及质谱条件 分析柱 Shim-Pack ODS C₁₈ (250 mm×2.0 mm, 5 μm); 流动相:甲醇-0.1%醋酸溶液(体积比 60:40),流速 0.2 ml·min⁻¹,柱温:35℃;选择性离子检测(SIM);电喷雾离子化(ESI);离子极性:正离子(positive);检测离子选择:多奈哌齐, [M+H]⁺ m/z:380;马来酸氯苯那敏, [M+H]⁺ m/z:275;雾化气流速 1.5 L·min⁻¹;干燥气流量:8.0 L·min⁻¹,检测电压 1.65 kV;曲形脱溶剂装置温度:250℃;加热块温度:200℃。

1.4 血浆样品的处理过程 取 1.0 ml 血浆,精密加入 20 μl 内标(马来酸氯苯那敏, 4.0 μg/ml), 500 μl 0.1 mol/L Na₂CO₃ 溶液,混匀后加 5.0 ml 乙酸乙酯,振荡 4 min, 18 000×g 离心 10 min,取上清液 4.0 ml,置 50℃干浴锅中氮

[收稿日期] 2008-07-30

[接受日期] 2008-09-19

[作者简介] 胡锦涛,硕士生,副主任药师。E-mail:hcwye@163.com

* 通讯作者(Corresponding author). Tel:0791-6360654, E-mail:xyq1126@yahoo.com.cn

气挥干,以 0.1 ml 甲醇溶解残渣,再经 $72\ 000\times g$ 离心 10 min 后,取 10 μl 进样,用峰面积进行定量分析。

1.5 标准曲线制备 取空白人血浆 1.0 ml,加不同量的标准品,使其浓度分别为 0.1、0.2、0.5、1.0、2.0、4.0、8.0 和 16.0 ng/ml,按 1.4 项下条件操作,记录样品和内标峰面积,以对照品血浆中待测物浓度 C 为横坐标,待测物浓度 C 对样品与内标峰面积比 R 作直线回归,

1.6 精密度与回收率测定 低、中、高(0.2、1.0、4.0 ng/ml) 3 个浓度的质控样本各 5 份,按 1.4 项下条件处理,由标准曲线求出各溶液浓度,连续测定 3 d,与已知加入浓度相比,测得相对回收率及日内、日间精密度。另取 3 个浓度质控样本各 5 份,按上述血浆样品预处理方法处理,并将其峰面积与相应浓度未被处理的标准液相比较,计算多奈哌齐的

提取回收率。

1.7 数据处理 根据盐酸多奈哌齐分散片血药浓度,绘制血药浓度-时间曲线,采用中国药理学学会数学药理专业委员会 DAS2.0 统计计算软件进行数据处理,供试制剂相对于参比制剂的生物利用度 $F = AUC_{0-tn}(\text{供试}) / AUC_{0-tn}(\text{参比})$ 。 C_{\max} 、AUC 经对数转换后进行方差分析、双单侧 t 检验,评价其生物等效性。

2 结果

2.1 方法专属性 在本实验条件下,多奈哌齐及内标有较大的质谱响应,并与血浆中内源性杂峰有良好的分离度,不干扰样品峰的测定,基线噪音小,多奈哌齐、内标的保留时间分别约为 2.3、2.4 min。结果见图 1。

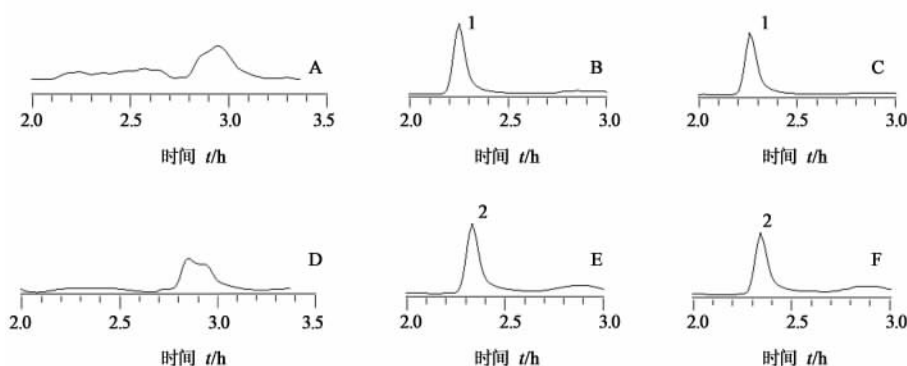


图 1 人血浆中多奈哌齐典型色谱图

A,D:空白血浆;B:空白血浆+多奈哌齐;C,F:样品;E:空白血浆+马来酸氯苯那敏;1:多奈哌齐;2:马来酸氯苯那敏(内标)

2.2 方法学考察 本方法在线性范围 0.1~16 ng/ml,回归方程 $R = 0.339\ 7\ C + 0.081\ 1$, $r = 0.999\ 8$ ($P < 0.01$, $n = 5$),

得最低定量下限为 0.1 ng/ml。精密度和回收率结果见表 1。

表 1 回收率与精密度实验结果

加入量 $\rho_B / (\text{ng} \cdot \text{ml}^{-1})$	提取回收率/%	回收率/%	日内精密度/%	日间精密度/%
0.2	76.21	105.28	5.43	6.83
1.0	83.41	92.50	6.67	9.65
4.0	79.27	101.33	4.73	5.54

2.3 药代动力学参数 平均血药浓度-时间曲线见图 2,主要药代动力学参数见表 2。

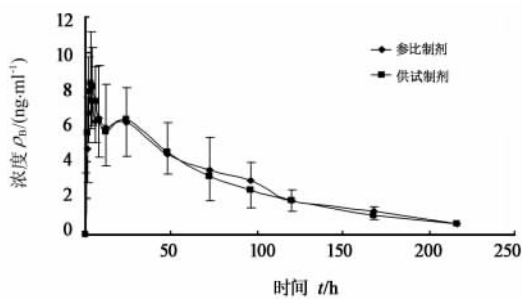


图 2 志愿者口服多奈哌齐片的药-时曲线

$n = 20, \bar{x} \pm s$

表 2 健康志愿者单剂量口服 5 mg 多奈哌齐后的主要药代动力学参数

($n = 20, \bar{x} \pm s$)

指标	供试制剂	参比制剂
$t_{1/2\beta}$ t/h	57.38 ± 15.26	59.27 ± 27.01
T_{\max} t/h	3.40 ± 1.14	9.53 ± 2.73
MRT t/h	75.28 ± 10.88	83.14 ± 18.14
C_{\max} $\rho_B / (\text{ng} \cdot \text{ml}^{-1})$	9.55 ± 2.40	3.75 ± 2.63
AUC_{0-t} ($\text{ng} \cdot \text{h} \cdot \text{ml}^{-1}$)	602.93 ± 190.43	623.24 ± 229.76
$AUC_{0-\infty}$ ($\text{ng} \cdot \text{h} \cdot \text{ml}^{-1}$)	652.04 ± 216.12	683.92 ± 241.73

2.4 生物等效性评价 盐酸多奈哌齐分散片相对生物利用度为 $(105.2 \pm 43.2)\%$ 。对受试制剂和参比制剂的药代动力学参数 C_{\max} 、 AUC_{0-t} 及 $AUC_{0-\infty}$ 经对数转换后进行方差分析

和双单侧 t 检验以及 $(1-2\alpha)$ 置信区间法进行生物等效性评价,受试制剂 C_{max} 、 AUC_{0-1} 、 $AUC_{0-\infty}$ 90% 置信区间分别为 88.8%~115.2%、84.8%~113.6% 和 82.9%~110.9%, T_{max} 经 Wilcoxon 秩和检验,受试制剂与参比制剂无显著性差异 ($P>0.05$),根据结果可判断 2 种制剂生物等效。

3 讨论

多奈哌齐为非极性化合物,呈弱碱性。因此,在血浆处理过程中加入 Na_2CO_3 进行预处理,使多奈哌齐在碱化后血浆中呈分子状态,从而有利于被有机溶剂提取出来,提高其提取回收率。本试验采用经典的液-液萃取方法,曾试用乙醚、乙酸乙酯、正己烷-异丙醇(95:5)分别对碱化预处理后血浆中多奈哌齐进行提取。经参考文献^[3]方法及反复试验摸索,最后发现经乙酸乙酯提取的碱化预处理后血浆,提取后的样品纯净,基线噪音低,回收率高,且操作简便快速,成本较低。

由于 HPLC-MS 较容易受介质效应影响,样品处理时应尽量干净,故本研究采用 $72\ 000\times g$ 对复溶后样品进行离心,同时采用电磁切换阀进行柱后切换的方法,将不需要的时间段流动相从旁路通过,直接排入废液池,尽可能减少检测器

样品杂质的累积,从而减少样品杂质对离子源的污染,保持试验方法的高灵敏性,并定时清洗离子化室,有效减少介质效应,现有文献未见这方面报道。

本试验中,20 名健康受试者分别单剂量口服多奈哌齐分散片和参比制剂 5 mg 后,表明两制剂生物等效,生物利用度为 $(105.2\pm 43.2)\%$,药代动力学参数与文献^[2-3]报道基本一致。整个试验期间,由于药物为中枢乙酰胆碱酯酶抑制剂,有极少数受试者出现恶心、头昏等轻微不良反应,未经任何处理后反应自行消失,没有受试者因不良事件而退出试验,表明单剂量口服多奈哌齐分散片安全性良好。

[参考文献]

- [1] Rho J P, Lipson L G. Focus on donepezil; a reversible acetylcholinesterase inhibitor for the treatment of Alzheimer's disease [J]. *Formulary*, 1997, 32: 677-678.
- [2] 马武翔, 黄立萍. 固相萃取反相高效液相色谱法测定人血浆中多奈哌齐浓度[J]. *中国医院药学杂志*, 2006, 26: 149-151.
- [3] 丁黎, 郝歆思, 李丽敏, 卞晓洁, 张胜强. 人血浆中盐酸多奈哌齐的 HPLC-MS 测定法[J]. *中国药科大学学报*, 2004, 35: 36-39.

[本文编辑] 尹茶

DOI:10.3724/SP.J.1008.2009.00226

• 短篇论著 •

LC-MS 法评价两种硫普罗宁片的人体生物等效性

Evaluation of bioequivalence of 2 kinds of tiopronin tablets by LC-MS method

张红, 徐文炜, 胡晓, 李艳艳

南昌大学医学院临床药理研究所, 南昌 330006

[摘要] **目的:**建立 LC-MS 法测定人血中硫普罗宁的药物浓度,并对 2 种制剂进行生物等效性评价。**方法:**20 例健康受试者单剂量交叉口服 400 mg 硫普罗宁供试制剂或参比制剂后,采用 LC-MS 测定人血中不同时间点硫普罗宁的浓度,计算其药代动力学参数和相对生物利用度,评价两制剂的生物等效性。**结果:**硫普罗宁供试制剂和参比制剂主要药代动力学参数如下: C_{max} 分别为 (2.31 ± 0.64) 、 (2.33 ± 0.83) $\mu\text{g}/\text{ml}$, AUC_{0-15} 分别为 (6.70 ± 1.57) 、 (6.68 ± 1.53) $\mu\text{g}\cdot\text{h}\cdot\text{ml}^{-1}$, T_{max} 分别为 (3.1 ± 0.7) 、 (3.7 ± 0.6) h, $t_{1/2}$ 分别为 (3.08 ± 0.86) 、 (2.90 ± 0.84) h。本方法在 $0.04\sim 10.0$ $\mu\text{g}/\text{ml}$ 浓度范围内线性关系良好。最低定量浓度为 0.04 $\mu\text{g}/\text{ml}$,两制剂主要药代动力学参数经统计学检验无显著性差异。**结论:**本方法简单、快速、准确,2 种制剂具有生物等效性。

[关键词] 硫普罗宁; 高压液相色谱-质谱法; 药代动力学; 生物等效性

[中图分类号] R 969.1 **[文献标志码]** B **[文章编号]** 0258-879X(2009)02-0226-03

硫普罗宁(tiopronin, TP)是一种新型含游离巯基的甘氨酸衍生物,具有降低肝细胞线粒体 ATP 酶的活性,提高细胞内 ATP 含量,改善肝细胞结构和功能;抑制肝细胞线粒体过氧化脂质体形成,保护肝细胞膜,促进肝细胞的修复和再生,临床主要用于恢复肝脏功能以及慢性肝炎的辅助治疗。由

于硫普罗宁血样样品浓度较低,一般的高效液相色谱法难以准确测定其体内的药物浓度,本试验建立一种灵敏、准确、操作简便的 LC-MS 检测方法,通过测定人血中不同时间的硫普罗宁浓度对受试制剂与参比制剂进行生物等效性评价。

[收稿日期] 2008-07-13 [接受日期] 2008-11-05

[作者简介] 张红, 硕士生, 讲师. E-mail: zh2003nc@yahoo.com.cn

1 材料和方法

1.1 仪器和药品 日本岛津公司 LCMS-2010A 高效液相色谱-质谱联用仪; SCL-10Avp 系统控制器, LC-10ADvp 双泵, SIL-HTc 自动进样器, CTO-10Avp 柱温箱; 硫普罗宁对照品江西红星药业有限公司提供(纯度为 99.9%); 硫普罗宁片由江西红星药业有限公司研制(规格: 100 mg/片, 批号: 050502); 凯西莱由河南省新谊药业股份有限公司提供(规格: 100 mg/片, 批号: 060707)。

1.2 试验设计 20 名男性健康志愿者, 年龄(22±1)岁, 体重(63±3) kg, 身高(171±3) cm。受试者均无药物过敏史, 无肝、肾疾病史, 精神状态良好, 受试前全面体格检查均正常(其中包括心电图、心率、血压、肾功能、肝功能、血常规及尿常规等), 受试前 2 周内未服用任何药物, 试验期间忌烟、酒。试验前均签署知情同意书。本试验已通过南昌大学第一附属医院伦理委员会审核通过。采用双周期、自身交叉对照设计, 将 20 名健康男性志愿者随机分为 2 组, 每组 10 人, 禁食 12 h 后分别空腹口服供试制剂或参比制剂 400 mg, 分别于服药前(0 h)及服药后 2.0、2.5、3.0、3.5、4.0、4.5、5.0、6.0、8.0、10.0、12.0、15.0 h 采集上肢静脉血 3.0 ml 至普通试管中, 在 0.4 ml Tris 缓冲液中加入 0.2 ml 全血, 再加入 7% 丙烯酸甲酯(MA) 0.1 ml, 振荡 5 min, 室温放置 30 min 后置 -20℃ 冷冻保存。整个试验在临床医生、护士的监护下进行。

1.3 色谱和质谱条件 色谱柱: Zorbax C₈ (4.6 mm×150 mm, 5 μm); 柱温: 40℃; 流动相: A 相为含 0.000 4% 三乙胺和 0.5 mmol/L 醋酸铵水溶液, B 相为甲醇; 梯度洗脱(0~1.0 min, 0%B; 1.0~5.5 min 0%~56%B; 5.5~7.5 min, 56%~0%B; 7.5~14 min, 0%B); 流速为 0.25 ml/min。离子化方式: 电喷雾离子化(ESI); 检测离子: 丙烯酸甲酯化硫普罗宁(TP-MA); 248.00(m/z), 内标水杨酸: 137.00(m/z); 雾化气流速 1.5 L/min; 干燥气流速 2.0 L/min。

1.4 样品含量测定 在已做前处理的血样样品中精密加入

20 μl 内标(5.0 μg/ml), 混匀后加 1 ml 丙酮, 振荡 5 min, 20 000×g, 离心 5 min, 取上清液 0.8 ml, 置 50℃ 真空浓缩装置中挥干, 以 200 μl 甲醇溶解, 取 5 μl 进样。

1.5 标准曲线制备 取空白人血 0.2 ml, 加不同量的标准品, 使其浓度分别为 0、0.04、0.1、0.2、0.4、1.0、2.0、4.0 和 10.0 μg/ml 并进行前期血样处理后, 按 1.4 项下处理后进样, 记录样品和内标峰面积, 以样品浓度 C 对样品与内标峰面积比 R 作直线回归。

1.6 回收率与精密度测定 硫普罗宁浓度分别为 0.1、0.4 和 4.0 μg/ml 的系列血样, 按 1.4 项下方法处理并测定其浓度, 血样样品中 TP-MA 色谱峰面积与相应浓度的标准溶液峰面积之比求出提取回收率, TP-MA 色谱峰面积代入标准曲线, 通过测得量与加入量的比值求得相对回收率。相同浓度 1 d 内重复进样 5 次求日内精密度, 连续测定 5 d 求日间精密度。

1.7 样品稳定性考察和质控 0.1、0.4 和 4.0 μg/ml 的系列血样按 1.4 项下方法处理, 分别进行冻融实验, -20℃ 冻存条件下稳定性及样品室温 6 h 稳定性试验。相同浓度血样分析者采用单盲法进行方法及随行样品的质量控制, 每种浓度重复 5 次。

1.8 统计学处理 用 DAS2.0 程序计算主要药代动力学参数。C_{max}、T_{max} 为试验的实测值; 以梯形法计算 AUC。供试制剂相对于参比制剂的生物利用度 $F = \frac{AUC_{0-t}(供试)}{AUC_{0-t}(参比)}$ 。对 C_{max} 和 AUC 对数转化后, 在三因素方差分析的基础上用双单侧 *t* 检验和计算 90% 置信区间方法进行生物等效性评价, T_{max} 采用 Wilcoxon 符号秩检验。

2 结果

2.1 方法专属性 色谱图见图 1。结果表明药物及内标峰形良好, 血样样品中内源性杂质不干扰药物的测定, 基线噪音小, TP-MA 和内标的保留时间分别为 10.8 min 和 10.9 min。

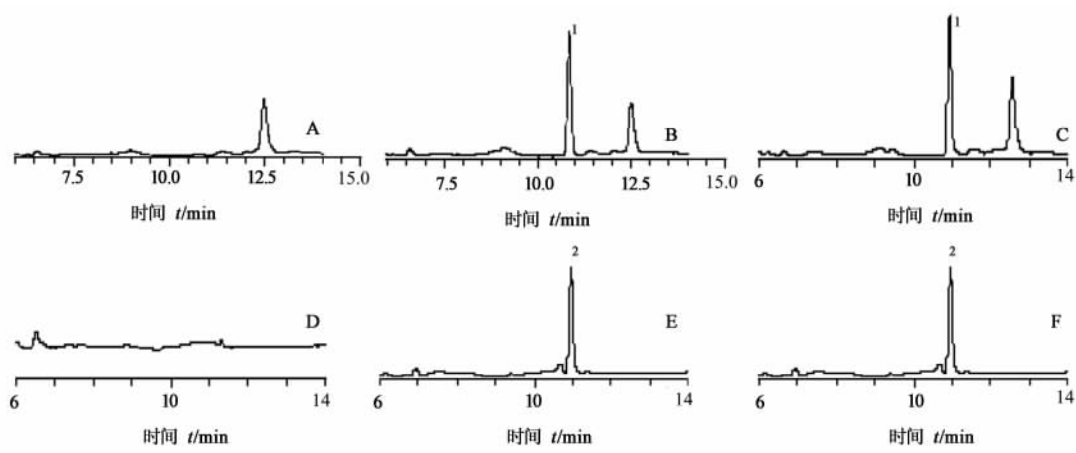


图 1 典型选择离子色谱图

A, D: 空白血浆; B: 空白血浆+硫普罗宁(1.0 μg/ml); C: 空白血浆+硫普罗宁(5.0 μg/ml); C, F: 健康志愿者口服硫普罗宁 4 h 后血样; 1: 丙烯酸甲酯化硫普罗宁; 2: 水杨酸

2.2 方法学考察 本方法中硫普罗宁的线性范围为 0.04~10.0 μg/ml,最低定量浓度为 0.04 μg/ml,回归方程 $r = 0.776X + 0.001, R^2 = 0.9998$ 。0.1、0.4 和 4.0 μg/ml TP-MA 的日内精密度 RSD 分别为 5.12%、5.41%、3.44%；日间精密度 RSD 分别为 4.85%、7.60%、1.60%。其方法回收率分别为 (94.15 ± 5.09)%、(104.26 ± 0.86)%、(97.84 ± 3.37)%；提取回收率分别为 (82.25 ± 2.12)%、(81.32 ± 1.46)%、(88.14 ± 4.52)%。TP-MA 稳定性考察与质控品的准确度 RSD 均 < 10%。

2.3 人体药代动力学研究 20 名健康受试者单剂量口服 400 mg 硫普罗宁供试制剂或参比制剂后的平均药-时曲线见图 2,主要动力学参数见表 1。将供试制剂与参比制剂的 C_{max} 、 AUC_{0-15} 、 $AUC_{0-\infty}$ 药动学参数对数转换,方差分析结果表明无显著差异,说明两制剂具有生物等效性。硫普罗宁片剂的相对生物利用度为 (100.8 ± 13.0)%。

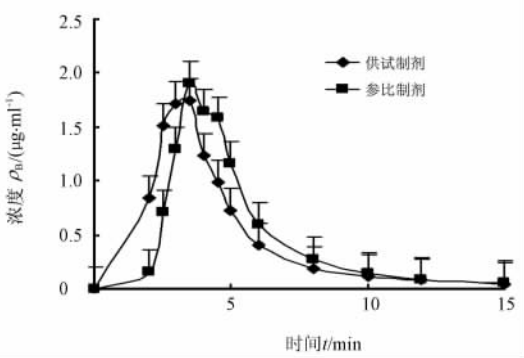


图 2 健康志愿者口服硫普罗宁片后的平均药-时曲线
 $n = 20; \bar{x} \pm s$

表 1 2 种硫普罗宁制剂的主要药动学参数

($n = 20, \bar{x} \pm s$)

指标	供试制剂	参比制剂
$t_{1/2\beta}$ t/h	3.08 ± 0.86	2.90 ± 0.84
T_{max} t/h	3.1 ± 0.7	3.7 ± 0.6
C_{max} $\rho_B / (\mu g \cdot ml^{-1})$	2.31 ± 0.64	2.33 ± 0.83
AUC_{0-15} ($\mu g \cdot ml^{-1} \cdot h$)	6.70 ± 1.57	6.68 ± 1.53
$AUC_{0-\infty}$ ($\mu g \cdot ml^{-1} \cdot h$)	6.94 ± 1.54	6.94 ± 1.53

C_{max} 的 90% 置信区间为 88.79%~111.74%, AUC_{0-15} 的 90% 置信区间 94.95%~105.24%, $AUC_{0-\infty}$ 的 90% 置信区间 94.52%~104.56%, 均符合规定。两制剂 T_{max} 经 Wilcoxon 符号秩和检验, $S = 39.5 > S_{0.05(15)} = 25, P > 0.05$, 供

试制剂与参比制剂无显著性差异。

3 讨论

硫普罗宁是一种含有活性巯基的甘氨酸衍生物,由于含巯基化合物容易氧化成二硫化物,因此需要对巯基进行衍生化处理。本课题通过 4 名受试者预试验发现,采集血样本后如未进行巯基衍生化处理其稳定性极差,测试结果显示受试者体内血药浓度较低,其平均 C_{max} 为正式试验结果的 1/3 左右。故本试验采用的处理方式:受试者血样样本采集后立即用丙烯酸甲酯衍生,对巯基进行保护,生成 TP-MA,从而避免巯基被氧化,使血样本本能保存较长时间,血药浓度能较真实的反应人体内的过程。

本试验参考文献^[1]报道建立单级质谱 LC-MS 测试法,具有简便灵敏、精确度高的特点,在保证样本测定准确性基础上,而不需采用二级质谱联用^[1-2],可以用于测定体内硫普罗宁的血药浓度。

国内文献^[3-4]报道的硫普罗宁测定前血样样品处理方法多采用有机溶剂多步提取或采用固相萃取方法,预处理和测定手段比较复杂,本研究建立的健康人体内血药浓度的 LC-MS 测定方法,尝试采用单一丙酮作为萃取有机相,只需以有机溶剂进行一步萃取,大大简化了血样样品的处理过程,此方法特异性好、无干扰,精密性、灵敏度等均符合人体内血药浓度监测和药动力学研究的要求,可以满足体内低浓度药物测定并能很好的进行生物大样本分析。

本方法测得硫普罗宁的相对生物利用度为 (100.8 ± 13.0)%,两制剂的主要药动学参数经统计学分析差异无显著性,表明两制剂在吸收速度和吸收程度上具有生物等效性。

[参考文献]

[1] Matsuura K, Murai K, Fukano Y, Takashina H. Simultaneous determination of tiopronin and its metabolites in rat blood by LC-ESI-MS-MS using methyl acrylate for stabilization of thiol group[J]. J Pharm Biomed Anal, 2000, 22: 101-109.
 [2] 李见春, 韦颖梅, 高 署, 郑青山, 蒋志文. LC-MS/MS 法测定人血清中硫普罗宁的浓度及应用[J]. 中国新药杂志, 2007, 16: 1053-1057.
 [3] 赵红卫, 秦玉花, 高恩民, 杨朝宽, 丁祖锐. 硫普罗宁肠溶胶囊人体生物等效性研究[J]. 中国药师, 2007, 10: 1183-1185.

[本文编辑] 尹 茶