

# 2种萘哌地尔片的人体生物等效性研究

黄天文<sup>1\*</sup>,文隽<sup>2</sup>,李艳<sup>1</sup>,潘文<sup>1</sup>,雷宇<sup>1</sup>(1.广西壮族自治区肿瘤医院,南宁 530021,2.广西中医学院第一附属医院,南宁 530023)

中图分类号 R969.1;R972\*.4 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)02-0141-03  
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.02.18

**摘要** 目的:比较2种萘哌地尔片的人体药动学参数、生物利用度,评价二者的生物等效性。方法:18名男性健康志愿者随机交叉单剂量口服50 mg受试制剂或参比制剂,采用高效液相色谱法测定血浆中萘哌地尔浓度,并用3p97程序对试验数据进行统计处理。结果:单剂量口服萘哌地尔片受试制剂及参比制剂50 mg的药动学参数分别为: $t_{1/2}$ ( $6.77 \pm 2.90$ )、( $6.75 \pm 3.39$ )h, $t_{max}$ ( $1.10 \pm 1.10$ )、( $1.10 \pm 1.10$ )h, $c_{max}$ ( $216.71 \pm 98.38$ )、( $199.24 \pm 91.62$ )mg/L, $AUC_{0-24h}$ ( $546.74 \pm 299.13$ )、( $561.01 \pm 307.52$ )mg·h/L, $AUC_{0-\infty}$ ( $594.23 \pm 319.57$ )、( $608.90 \pm 342.46$ )mg·h/L。萘哌地尔片受试制剂的相对生物利用度为( $99.0 \pm 12.5$ )%。结论:2种萘哌地尔片具有生物等效性。

**关键词** 萘哌地尔;生物利用度;生物等效性;高效液相色谱法;药动学

## Bioequivalence of 2 Kinds of Naftopidil Tablets in Healthy Volunteers

HUANG Tian-wen<sup>1</sup>, WEN Jun<sup>2</sup>, LI Yan<sup>1</sup>, PAN Wen<sup>1</sup>, LEI Yu<sup>1</sup>(1.Guangxi Zhuang Autonomous Region Tumor Hospital, Nanning 530021, China; 2.The First Affiliated Hospital of Guangxi University of TCM, Nanning 530023, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To compare the pharmacokinetics and bioavailability between 2 kinds of Naftopidil tablets, and to evaluate the bioequivalence of 2 preparations. METHODS: In randomized crossover design, a single oral dose of 50 mg test preparation and reference preparation were given in 18 healthy male volunteers, and the plasma concentrations of naftopidil were determined by HPLC. The data were analyzed by 3p97 program. RESULTS: The pharmacokinetic parameters of test preparation and reference preparation after single dose of oral administration were as follows:  $t_{1/2}$  were ( $6.77 \pm 2.90$ ) h and ( $6.75 \pm 3.39$ ) h;  $t_{max}$  were ( $1.10 \pm 1.10$ ) h and ( $1.10 \pm 1.10$ ) h;  $c_{max}$  were ( $216.71 \pm 98.38$ )mg/L and ( $199.24 \pm 91.62$ )mg/L;  $AUC_{0-24h}$  were ( $546.74 \pm 299.13$ ) mg·h/L and ( $561.01 \pm 307.52$ )mg·h/L;  $AUC_{0-\infty}$  were ( $594.23 \pm 319.57$ )mg·h/L and ( $608.90 \pm 342.46$ )mg·h/L. The relative bioavailability of test preparation was ( $99.0 \pm 12.5$ )%。CONCLUSION: 2 kinds of Naftopidil tablets are bioequivalent.

**KEY WORDS** Naftopidil; Bioavailability; Bioequivalence; HPLC; Pharmacokinetics

萘哌地尔是一种选择性的突触后肾上腺素 $\alpha_1$ 受体阻滞药,兼有钙拮抗药和5-羟色胺(HT)<sub>1</sub>受体激动作用,是一种新型的抗高血压药。其具有临床常用的受体阻滞药——哌唑嗪的众多优点,如无明显的首关效应、药效时间长、不良反应少等。在临床上萘哌地尔主要用于治疗高血压和良性前列腺增生。本试验通过测定人血浆中萘哌地尔的浓度,观察健康志愿者口服深圳海王药业有限公司研制的萘哌地尔片后的血药浓度经时过程,估算相应的药动学参数,并以贵州古特药业有限公司生产的萘哌地尔胶囊为参比制剂,对2种制剂进行生物利用度和生物等效性评价,为临床用药提供参考依据。

## 1 材料

### 1.1 仪器

LC-10AD高效液相色谱(HPLC)系统,包括LC-10AD泵、RF-10AXL荧光检测仪、Reheody 7725I进样伐(日本岛津公司);WDL-95色谱工作站(Ver.3.10,中科院大连化学物理研究所);Sartorius十万分之一电子天平(德国赛多利斯公司)。

### 1.2 药品与试剂

受试制剂:萘哌地尔片(深圳海王药业有限公司,批号:20110901,规格:每片25 mg);参比制剂:萘哌地尔胶囊(商品名:疏尔,贵州古特药业有限公司,批号:20110801,批准文号:

国药准字H20041698,规格:每片25 mg);萘哌地尔对照品(批号:20111001,含量:98.8%)、维拉帕米对照品(内标,批号:20110926,含量:99.5%)均由深圳海王药业有限公司提供。试验用水为去离子水;乙腈、甲醇为色谱纯,其他试剂为分析纯。

## 2 方法与结果

### 2.1 色谱条件

色谱柱Lichrospher 5-C<sub>18</sub>(250 mm×4.6 mm, 5 μm);流动相:甲醇-乙腈-0.02 mol/L磷酸缓冲液(pH 4.6)30:30:40,流速:1.0 ml/min;荧光检测波长:290 nm(激发波长)、340 nm(发射波长);柱温:室温。

### 2.2 给药方法及血样采集

采用开放、随机、双交叉试验设计方案,18名男性健康受试者随机分为2组,每组9人,禁食12 h后于早晨8:00时空腹用200 ml温开水送服受试制剂或参比制剂各50 mg,分别于给药前及给药后0、10、20、30、40、50、60 min和1.5、2.0、3.0、4.0、8.0、12.0、24.0 h时抽静脉血约3 ml,置肝素抗凝试管中。3 000 r/min离心15 min,取出血浆于一20℃冷冻保存待测。

### 2.3 血浆样品处理

精密量取健康志愿者待测血浆0.5 ml,置于10 ml离心管中,分别定量加入内标(6 mg/L维拉帕米)溶液0.1 ml、0.5 mol/L氢氧化钾(KOH)水溶液0.1 ml,涡旋振荡10 s,加入乙醚5 ml,涡旋振荡1 min,3 000 r/min离心10 min,取上层有机相约4.5

\* 主管药师。研究方向:临床药学。电话:0771-5332630。E-mail:516876194@qq.com

ml,压缩空气流吹干,用200 μl流动相溶解残渣,取50 μl进样分析。

#### 2.4 干扰试验

在本试验所采用的色谱条件下,内标维拉帕米出峰时间在4.5 min左右,萘哌地尔出峰时间在8.4 min左右,萘哌地尔峰形良好,无杂峰干扰测定,基线平稳。本方法具有较高的特异性,能准确测定血浆中萘哌地尔的浓度,灵敏度较高。色谱图见图1。

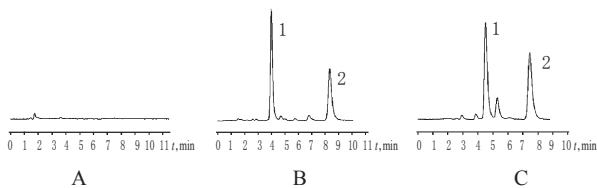


图1 高效液相色谱图

A.空白血浆;B.空白血浆+萘哌地尔(200 μg/L)对照品溶液+内标溶液; C.某受试者口服50 mg萘哌地尔后血浆样品;1.维拉帕米;2.萘哌地尔

Fig 1 HPLC chromatograms

A. blank plasma; B. blank plasma+naftopidil (200 μg/L) control + internal standard; C. plasma sample of a subject after oral administration of naftopidil 50 mg; 1. verapamil; 2. naftopidil

#### 2.5 线性关系考察

取1 ml离心管数支,精密加入萘哌地尔对照品溶液及空白血浆,涡旋混匀,倍比稀释配成3.125、6.25、12.5、25、50、100、200、400 μg/L的标准含药血浆,按“2.3”项下方法操作,记录色谱图,以样品峰面积/内标峰面积比值(*R*)对血药浓度(*c*)作回归计算,得回归方程: $c=405.48 \times R - 0.1668 (r=0.9998)$ 。表明萘哌地尔血药浓度在3.125~400 μg/L范围内线性关系良好;最低检测浓度为1.0 μg/L。

#### 2.6 精密度及回收率试验

取离心管数支,精密加入不同量的萘哌地尔对照品液及空白血浆,涡旋混匀,配成12.5、50.0、200.0 ng/ml的标准含药血浆,按“2.3”项下方法操作,每个浓度配制5份,处理后测定。将测得的峰面积与相应浓度萘哌地尔对照品水溶液直接进样测得的峰面积相比计算绝对回收率。同上述方法,同日内配制上述3种浓度血浆样品各5份,处理后测定;连续5 d,每天配制上述3种浓度血浆样品各1份,处理后测定。分别计算日内及日间变异系数,评价方法的精密度及回收率。结果,血浆样品低、中、高(12.5、50.0、200.0 mg/L)3种浓度的日内、日间RSD<15.0%。表明本试验建立的方法符合生物样品分析的要求,结果见表1。

表1 精密度及回收率试验结果( $\bar{x} \pm s$ )

Tab 1 Results of precision and recovery tests( $\bar{x} \pm s$ )

加入量, mg/L	日内精密度		日间精密度		方法回收率		绝对回收率	
	测得量, mg/L	RSD, %	测得量, mg/L	RSD, %	百分率, %	RSD, %	百分率, %	RSD, %
12.5	12.05±0.92	7.67	11.77±1.40	11.89	102.39	8.05	85.67	4.79
50.0	48.21±5.34	11.08	46.55±2.70	5.80	98.18	5.67	87.08	2.65
200.0	210.41±23.27	11.06	193.04±10.57	5.48	99.10	4.20	89.30	4.18

#### 2.7 生物利用度和生物等效性考察

2.7.1 检测受试者血样并绘制药-时曲线:按“2.2”、“2.3”项下方法操作并处理受试者血样,记录色谱图,绘制18名志愿者两周期的药-时曲线,均未见不良事件的发生,详见图2。

2.7.2 药动学参数结果:根据所得萘哌地尔的药-时数据,利用

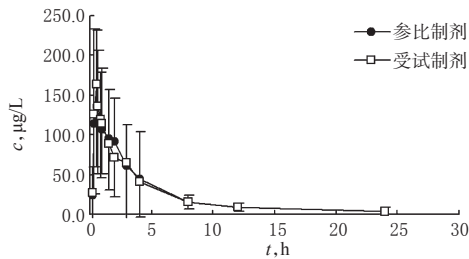


图2 18名受试者分别口服参比制剂或受试制剂后萘哌地尔的平均药-时曲线

Fig 2 Mean plasma concentration-time curves of naftopidil in 18 healthy volunteers after oral administration of reference preparation and test preparation

3p97计算机软件(中国数学药理学会)拟合,计算受试制剂或参比制剂的主要药动学参数 $t_{1/2}$ 、 $C_{max}$ 、 $t_{max}$ 、 $AUC$ ( $C_{max}$ 、 $t_{max}$ 用实测值表示, $AUC_{0-24h}$ 用梯形法计算)。同时,进行方差分析、双单侧*t*检验和置信区间分析,评价其生物等效性。有关药动学参数和相对生物利用度见表2。

表2 18名受试者口服参比制剂或受试制剂后萘哌地尔的平均药动学参数

Tab 2 Pharmacokinetic parameters of naftopidil in 18 healthy volunteers after oral administration of reference preparation and test preparation

药动学参数	受试制剂	参比制剂
$t_{1/2}$ ,h	6.77±2.90	6.75±3.39
$t_{max}$ ,h	1.10±1.10	1.10±1.10
$C_{max}$ ,mg/L	216.71±98.38	199.24±91.62
$AUC_{0-24h}$ ,mg·h/L	546.74±299.13	561.01±307.52
$AUC_{0-\infty}$ ,mg·h/L	594.23±319.57	608.90±342.46
<i>F</i> ,%	99.0±12.5	

所得参数AUC、 $C_{max}$ 进行自然对数转换后,先用双交叉试验设计的方差分析,再用双向单侧*t*检验进行生物等效性评价。结果受试制剂参数AUC的90%可信限落在参比制剂的80%~125%范围内, $C_{max}$ 落在参比制剂的70%~143%范围内, $t_{max}$ 用非参数法进行检验表明二者无差异。因此受试制剂与参比制剂生物等效。

#### 3 讨论

萘哌地尔是一种有机弱碱化合物,为减少血浆中杂质的干扰,可以采用加入0.5 mol/L KOH水溶液碱化血浆样品后萃取的方法。该方法操作简单,萘哌地尔的萃取回收率高<sup>[1]</sup>。

萘哌地尔为一种选择性 $\alpha_1$ 受体阻滞药,在治疗量给药后经体内消除,血药浓度较低,用HPLC-紫外(UV)法检测个体差异大、准确度低。本试验建立了HPLC-荧光检测法,该方法灵敏度较高,最低检测浓度为1.0 μg/L,而且专属性、准确性较好,不仅能满足临床血药浓度监测的需要,也能满足药动学和生物等效性试验的要求<sup>[2]</sup>。

本试验结果显示,以贵州古特药业有限公司生产的疏尔为参比制剂,用面积法( $AUC_{0-24h}$ )估算的深圳海王药业有限公司生产的萘哌地尔片相对生物利用度(以萘哌地尔计)为(99.0±12.5)%。18名健康受试者口服受试制剂后,估算的萘哌地尔的 $t_{1/2}$ 为(6.77±2.90)h, $t_{max}$ 和 $C_{max}$ 分别为(1.10±1.10)h和(216.71±98.38)μg/L, $AUC_{0-24h}$ 为(546.74±299.13)mg·h/L;口服参比制剂后,估算的萘哌地尔的 $t_{1/2}$ 为(6.75±3.39)h, $t_{max}$ 和

# 我院2008—2011年骨科和普外科手术患者创面感染病原菌的菌种及体外药敏分析

李文波\*, 卢青云, 张玉娟, 孙亚丽, 刘丽华, 刘媛(甘肃省第二人民医院检验科, 兰州 730000)

中图分类号 R969.3;R378.2;R446.5

文献标志码 A

文章编号 1001-0408(2013)02-0143-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.02.19

**摘要** 目的:分析外科手术患者创面伤口感染病原菌的种类及耐药状况。方法:采用手工及仪器鉴定菌种,采用纸片扩散(K-B)法进行药敏分析,对菌种特点及耐药性进行检测分析,对耐药表型进行检测。结果:在我院2008—2011年骨科和普外科送检标本382份中,共分离出病原菌菌株171株,阳性率为44.76%。其中革兰阴性杆菌92株,占53.80%;革兰阳性球菌71株,占41.52%;真菌8株,占4.68%。病原菌以大肠埃希菌、表皮葡萄球菌、溶血葡萄球菌、铜绿假单胞菌、粪肠球菌为主,分离率分别为31.58%、15.21%、14.04%、8.19%、7.02%。耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)检出率为73.77%,耐甲氧西林表皮葡萄球菌(MRSE)检出率为77.36%,氨基糖苷类高水平耐药的肠球菌(HLAR)检出率为78.26%。92株革兰阴性杆菌中产超广谱 $\beta$ -内酰胺酶(ESBLs)菌占38.68%,产AmpC酶菌占59.77%,产SSBL(同时产超广谱 $\beta$ -内酰胺酶和持续高产I型 $\beta$ -内酰胺酶)菌占14.70%。结论:外科手术感染病原菌以革兰阴性杆菌为主,产酶率以及葡萄球菌属耐甲氧西林菌株数逐年上升,对常规药物表现出不同程度的耐药;应根据药敏试验结果选择抗菌药物,以减少耐药菌株的产生。

**关键词** 病原菌;外科手术;耐药性;药敏试验; $\beta$ -内酰胺酶

## Analysis of Categories and Drug Sensitivity *in vitro* of Pathogenic Bacteria of Surgical Infection in Orthopedics Department and General Surgery Department of Our Hospital during 2008—2011

LI Wen-bo, LU Qing-yun, ZHANG Yu-juan, SUN Ya-li, LIU Li-hua, LIU Yuan (Dept. of Clinical Laboratory, The Second People's Hospital of Gansu Province, Lanzhou 730000, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To analyze the types and drug resistance of pathogenic bacteria in surgical patients. METHODS: The samples of bacteria were identified by hand and instrument. The drug sensitivity tests were conducted by K-B paper diffusion. The characteristics and drug resistance of pathogenic bacteria were analyzed, and resistance phenotype was detected. RESULTS: Of total 382 of test samples in orthopedics department and general surgery department of our hospital during 2008—2011, 171 strains of pathogenic bacteria were isolated with positive rate of 44.76%, among which there were 92 Gram-negative bacilli (53.80%), 71 Gram-positive bacteria (41.52%) and 8 fungus (4.68%). The main pathogens were *Escherichia coli*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus haemolyticus*, *Pseudomonas aeruginosa* and *Enterococcus faecalis*, and isolation rate of them were 31.58%, 15.21%, 14.04%, 8.19% and 7.02% respectively. The isolating rate of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) was 73.77%, and that of methicillin-resistant *S. epidermidis* (MRSE) and high-level aminoglycoside-resistant *Enterococci* (HLAR) was 77.36% and 78.26%. Among 92 strains of Gram-negative bacilli, extended-spectrum producing  $\beta$ -lactamase (ESBLs) accounted for 38.68%, producing AmpC accounted for 59.77%, and producing SSBL (ESBLs and super-producing type I  $\beta$ -lactamase) accounted for 14.70%. CONCLUSION: Gram-negative bacilli are the main pathogenic bacteria in surgical infection, and the rates of producing  $\beta$ -lactamase and methicillin-resistant *Staphylococcus* are increasing year by year. They show different degree of resistance to common drugs. The antibiotic should be selected according to the results of drug sensitivity test so as to reduce the drug-resistant strains.

**KEY WORDS** Pathogenic bacteria; Surgical surgery; Drug resistance; Drug sensitivity test;  $\beta$ -lactamase

抗菌药物不合理应用甚至滥用是导致细菌耐药性迅速增加的重要原因,充分利用监测结果进行监督管理是促进抗菌

药物合理应用最有效的措施<sup>[1]</sup>。创面感染是外科手术创伤治疗的一个难题,了解患者伤口创面感染的常见病原菌的变迁

$c_{max}$ 分别为 $(1.10 \pm 1.10)$ h和 $(199.24 \pm 91.62)$  $\mu$ g/L,  $AUC_{0-24h}$ 为 $(561.01 \pm 307.52)$ mg·h/L。2种制剂的萘哌地尔的药动学参数相近。

对2种制剂的萘哌地尔的参数 $c_{max}$ 、 $AUC_{0-t}$ 先进行方差分析,再进行双单侧 $t$ 检验。双单侧 $t$ 检验结果表明上述2个参数生物等效, $t_{max}$ 经非参数法检验差异无显著性意义( $P > 0.05$ ),表

明2种萘哌地尔片生物等效。

## 参考文献

- [1] 丁劲松, 蒋学华. HPLC测定犬血浆中萘哌地尔的浓度[J]. 华西药理学杂志, 2000, 15(6): 423.
- [2] 倪立, 李金恒, 余海诚, 等. 萘哌地尔胶囊和片剂在中国健康男性志愿受试者的生物等效性比较[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2004, 9(2): 208.

(收稿日期:2012-08-31 修回日期:2012-09-30)

\* 主管检验师。研究方向:临床微生物免疫学。电话:0931-4922357。E-mail:lwbcz2008@sina.com