

# 氨糖美辛肠溶片在健康受试者体内的生物等效性研究

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; R971<sup>1</sup> 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)10-0905-03  
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.10.15

**摘要** 目的: 研究2种氨糖美辛肠溶片的人体生物等效性。方法: 采用随机双交叉试验设计, 20名男性健康受试者分别单剂量口服氨糖美辛肠溶片受试制剂与参比制剂1片后, 用高效液相色谱法测定氨糖美辛的血药浓度, 并用3p97程序对试验数据进行统计处理。结果: 受试制剂与参比制剂的主要药动学参数分别为:  $t_{max}$  (3.36 ± 0.87)、(3.11 ± 0.79)h,  $c_{max}$  (5.91 ± 1.60)、(6.01 ± 1.10)mg/L,  $t_{1/2}$  (7.46 ± 1.97)、(7.51 ± 2.64)h,  $AUC_{0-24h}$  (17.36 ± 4.04)、(16.09 ± 3.08)mg·h/L,  $AUC_{0-\infty}$  (19.34 ± 4.26)、(17.58 ± 3.58)mg·h/L。受试制剂的相对生物利用度为(109.5 ± 13.6)%。经统计学检验, 2种制剂的  $AUC_{0-\infty}$ 、 $c_{max}$ 、 $t_{1/2}$ 、 $t_{max}$  差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。结论: 2种氨糖美辛肠溶片具有生物等效性。

**关键词** 氨糖美辛; 生物等效性; 高效液相色谱法; 药动学

## Study on Bioequivalence of Glucosamine Indometacin Enteric-coated 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 Tumor Hospital, Nanning 530021, China; 2. The First Affiliated Hospital of Guangxi University of TCM, Nanning 530023, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To study the bioequivalence of 2 kinds of Glucosamine indometacin enteric-coated tablets in healthy volunteers. METHODS: In randomized crossover design, 20 male healthy volunteers received single dose of test preparation or reference preparation (1 piece) of Glucosamine indometacin enteric-coated tablets orally. The blood concentration of glucosamine indometacin was determined by HPLC. The data were analyzed by 3p97 program. RESULTS: Main pharmacokinetic parameters of test preparation and reference preparation were as follows:  $t_{max}$  were (3.36 ± 0.87)h and (3.11 ± 0.79)h;  $c_{max}$  were (5.91 ± 1.60)mg/L and (6.01 ± 1.10)mg/L;  $t_{1/2}$  were (7.46 ± 1.97)h and (7.51 ± 2.64)h;  $AUC_{0-24h}$  were (17.36 ± 4.04)mg·h/L and (16.09 ± 3.08)mg·h/L;  $AUC_{0-\infty}$  were (19.34 ± 4.26)mg·h/L and (17.58 ± 3.58)mg·h/L. The relative bioavailability of test preparation was (109.5 ± 13.6)%. There was no statistical significance in  $AUC_{0-\infty}$ ,  $c_{max}$ ,  $t_{1/2}$  and  $t_{max}$  between them ( $P > 0.05$ ). CONCLUSIONS: 2 kinds of Glucosamine indometacin enteric-coated tablets are bioequivalent.

**KEY WORDS** Glucosamine indometacin; Bioequivalence; HPLC; Pharmacokinetics

的剂型, 抽血时间也是不一样的: 氨茶碱注射液在某次静脉输液前抽血测谷浓度; 氨茶碱片在早给药后2h抽血测峰浓度; 茶碱缓释片在早给药后4~8h抽血测峰浓度。通过临床调查发现, 大部分医师和护师不知道正确的抽血时间。根据调查结果和存在的问题, 我们设计了《血药浓度药师提示卡片》: 地高辛、茶碱、万古霉素、甲氨蝶呤4种单药的药师提示卡片, 用简洁的语言概括了该药TDM需注意的事项, 分发到全院的医师和护师办公室。经统计, 制作卡片前住院患者抽血时间的正确率仅为61%, 制作卡片后为92%。此外, 借助医院局域网和《药学服务报》定时刊登TDM方面的知识和季度分析报告, 不定期到临床科室讲课, 了解医师和护师在TDM方面的需求, 普及相关知识。仅地高辛监测由2010年的265例增加到了2011年的346例, 送检率由2010年的37%增加到了2011年的62%。

### 4.3 药师

药师应严格按照各种SOP操作及报告发放制度, 高度重视医师和患者的意见与建议。如, 移植科的某医师曾抱怨某患者在环孢素剂量未变的情况下, 环孢素血药浓度波动较大, 怀疑药师的结果出了错。经与医师沟通, 首先我们排除了护师操作的原因, 其次按照《血药浓度测定流程》、《质量控制值记录表》、《环孢素血药浓度监测的SOP》排除了药师操作的原因。最后调取了该患者的病历, 发现其在药物浓度不稳定期

间, 用了芪蓉润肠口服液, 怀疑与此药物有关。建议医师停用该药后, 患者的环孢素血药浓度恢复正常。为此, 我们专门联合移植科召开了“血药浓度影响因素及相关病例讨论会”, 取得了较好的效果。按照《质量与安全管理制度》, 每周五将本周的工作情况上报给科主任, 每月定时召开1次组内质量分析会, 确保TDM值的正确率。

### 4.4 医师和临床药师

临床药师应对TDM结果进行具体分析和解释, 和医师一起根据药代、药动学性质和患者的具体情况制订合理的用药方案。

综上所述, TDM的全程化质量控制必须通过不同岗位的责任者来完成, 任何岗位的责任者对TDM的质量都有直接或间接的影响。通过持续改进, 我们初步建立了TDM的全程质量控制体系, 但是药师在异常结果的分析、医师或临床药师根据结果正确调整用药方案等方面的能力还需进一步提高。

### 参考文献

- [1] 叶应妩, 王毓三, 申子瑜. 全国临床检验操作规程[S]. 3版. 南京: 东南大学出版社, 2006: 32-113.
- [2] 龚磊, 何勇, 孔晶, 等. 治疗药物监测质量控制体系建立的临床意义[J]. 贵州医药, 2010, 34(10): 913.
- [3] 高仲阳, 徐彦贵. 治疗药物监测技术[M]. 北京: 化学工业出版社, 2007: 10.

(收稿日期: 2012-08-20 修回日期: 2012-11-05)

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

氨糖美辛肠溶片为非甾体抗炎药复方制剂,每片含吲哚美辛 25 mg 和盐酸氨基葡萄糖 75 mg,临床上主要用于治疗急、慢性风湿性关节炎和痛风性关节炎<sup>[1]</sup>等。本试验以浙江海力生制药有限公司生产的氨糖美辛肠溶片为参比制剂,研究苏州长征-欣凯制药有限公司生产的氨糖美辛肠溶片的人体生物利用度。根据文献<sup>[2]</sup>表明,盐酸氨基葡萄糖治疗价值临床证据不足,药物的临床作用由吲哚美辛产生,因此以吲哚美辛的血药浓度和药动学过程为依据进行氨糖美辛肠溶片人体生物利用度研究,并进行生物等效性评价。

## 1 材料

### 1.1 仪器

岛津 LC-10AD 高效液相色谱仪(日本岛津公司); FA1604S 天平(上海天平仪器厂)。

### 1.2 药品与试剂

受试制剂:氨糖美辛肠溶片(苏州长征-欣凯制药有限公司,规格:每片含盐酸氨基葡萄糖 75 mg、吲哚美辛 25 mg,批号:110815);参比制剂:氨糖美辛肠溶片(浙江海力生制药有限公司,规格:每片含盐酸氨基葡萄糖 75 mg、吲哚美辛 25 mg,批号:110501);吲哚美辛对照品(苏州长征-欣凯制药有限公司,纯度:99.1%,批号:20111101);内标:双氯芬酸钾对照品(江苏盐城制药厂,纯度:99.5%,批号:20110916);甲醇为色谱纯,醋酸、磷酸氢二钾为市售分析纯。

## 2 方法与结果

### 2.1 色谱条件

色谱柱:Nucleodur CN(250 mm×4.6 mm, 5 μm);流动相:甲醇-0.1 mol/L 醋酸缓冲液(pH=4.6)-1 mol/L 磷酸水溶液(70:15:15, V/V/V);流速:1.0 ml/min;紫外检测波长:260 nm;柱温:30 ℃。

### 2.2 对照品溶液的制备

准确称取吲哚美辛对照品 10 mg,加纯水溶解并定容至 100 ml,摇匀,得质量浓度为 100 mg/ml 的吲哚美辛对照品溶液。于 4 ℃ 避光保存。

### 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,分别定量加入内标溶液(2.5 mg/L 双氯芬酸钾)0.2 ml、0.5 mol/L 柠檬酸缓冲液(pH=4.4)0.2 ml,涡旋振荡 10 s,加入乙醚 5 ml,涡旋振荡 1.5 min,3 000 r/min 离心 10 min,取上层有机相约 5 ml,压缩空气流吹干,用 200 μl 流动相溶解残渣,取 50 μl 进样。

### 2.4 干扰试验

本方法具有较好的特异性,空白人血浆、空白人血浆+对照品+内标及用药后血浆+内标在检测范围内无干扰物质,氨糖美辛的保留时间约为 11 min,内标双氯芬酸钾的保留时间约为 10 min。高效液相色谱图见图 1。

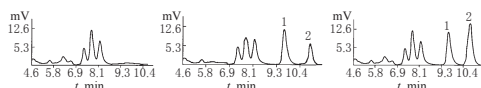


图 1 高效液相色谱图

A. 空白血浆; B. 空白血浆+吲哚美辛对照品溶液+内标溶液; C. 口服药物后的血浆样品+内标溶液; 1. 双氯芬酸钾; 2. 吲哚美辛

Fig 1 HPLC chromatograms

A. blank plasma; B. blank plasma+ indometacin control+internal standard; C. plasma sample after oral administration+internal standard; 1. diclofenac potassium; 2. indometacin

### 2.5 线性关系考察

准确称取吲哚美辛对照品适量,加入甲醇于量瓶中定容,制成对照品甲醇溶液,置于 4 ℃ 冰箱备用。取健康人混合空白血浆,加入适量吲哚美辛对照品溶液,分别配制质量浓度为 0.1、0.2、0.4、0.8、1.6、3.2、6.4、12.8 mg/L 的血浆样品,按“2.3”项下方法操作后测定。采用内标法峰面积定量,以吲哚美辛质量浓度(x)为横坐标,吲哚美辛峰面积与双氯芬酸钾峰面积的比值(y)为纵坐标进行线性回归,得回归方程为  $y=0.5032x+0.0208$  ( $r=0.9999, n=5$ )。结果表明,吲哚美辛血药浓度在 0.1~12.8 mg/L 范围内线性关系良好。最低定量限为 0.1 mg/L。

### 2.6 绝对回收率试验

取空白血浆加入吲哚美辛对照品水溶液,配制质量浓度分别为 0.2、0.8、3.2 mg/L 的血浆样品,每个质量浓度配制 5 份,处理后测定。将测得的峰面积与相应浓度吲哚美辛对照品水溶液直接进样测得的峰面积进行比较,计算绝对回收率,结果见表 1。

表 1 精密度与回收率试验结果

Tab 1 Results of precision and recovery tests

加入浓度, mg/L	日内精密度		日间精密度		相对回收率		绝对回收率	
	测得浓度, mg/L	RSD, %	测得浓度, mg/L	RSD, %	百分率, %	RSD, %	百分率, %	RSD, %
0.2	0.208±0.004	1.92	0.209±0.014	6.56	90.26	3.30	52.00	3.30
0.8	0.799±0.016	2.01	0.806±0.007	0.82	91.11	1.45	56.82	1.45
3.2	3.307±0.102	3.07	3.213±0.100	2.97	89.00	1.82	62.65	1.82

### 2.7 精密度及回收率试验

取空白血浆,分别加入吲哚美辛对照品水溶液,配制质量浓度分别为 0.2、0.8、3.2 mg/L 的血浆样品各 4 份,计算相对回收率、日内及日间 RSD,评价方法的精密度。结果血浆样品低、中、高(0.2、0.8、3.2 mg/L) 3 个质量浓度的日内、日间 RSD ≤ 6.56%,平均相对回收率均在 89.00%~91.11% 之间。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。

### 2.8 稳定性试验

配制质量浓度分别为 0.2、0.8、3.2 mg/L 的血浆样品溶液,每个质量浓度配制 4 份,分别置于室温、4 ℃ 冰箱、-30 ℃ 冰箱中,放置一定时间,处理后测定。结果各质量浓度样品测定值的 RSD 均 < 10%,表明样品在上述条件下稳定性良好。

### 2.9 生物利用度和生物等效性试验

2.9.1 给药方法及血样采集:采用随机双交叉试验设计,20 名男性健康受试者分别单剂量口服氨糖美辛肠溶片受试制剂与参比制剂 1 片后,服药前及服药后 1.0、1.5、2.0、2.5、3.0、3.5、4.0、4.5、6.0、8.0、10.0、12.0、24.0 h 抽取受试者前臂静脉血 3 ml,肝素抗凝,立即离心,分离出血浆,置于 -40 ℃ 冰箱保存待测。间隔 2 周后交叉试验,按上述方法采取静脉血。

2.9.2 检测受试者血样并绘制药-时曲线:按“2.3”项下方法操作处理受试者血样,记录色谱图,绘制 20 名受试者 2 个周期的药-时曲线,见图 2。

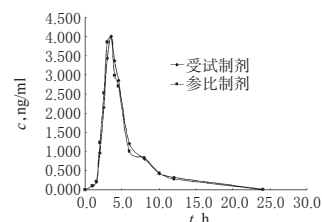


图 2 20 名受试者分别口服受试制剂与参比制剂 1 片后的平均药-时曲线(n=20)

Fig 2 Mean blood concentration-time curves in 20 healthy volunteers after oral administration of 1 piece of test preparation and reference preparation (n=20)

# 左乙拉西坦片在健康人体内的生物等效性研究

何小爱<sup>1\*</sup>, 刘智<sup>2</sup>, 朱刚直<sup>1#</sup>(1.海口市人民医院暨中南大学湘雅医学院附属海口医院,海口 570208;2.湖南泰格湘雅药物研究有限公司,长沙 410200)

中图分类号 R969.1;R971<sup>6</sup> 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)10-0907-03  
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.10.16

**摘要** 目的:研究2种左乙拉西坦片在中国健康人体内的生物等效性。方法:20名健康男性志愿者随机交叉单剂量口服左乙拉西坦片受试制剂(国产)与参比制剂(进口)500 mg后,采用高效液相色谱-紫外(HPLC-UV)法测定人血浆中左乙拉西坦的浓度,应用SPSS 17.0统计软件进行统计、分析。结果:受试制剂与参比制剂中左乙拉西坦的主要药动学参数分别为: $c_{\max}$ ( $17.34 \pm 3.45$ )、( $16.34 \pm 3.46$ )mg/L,  $t_{\max}$ ( $0.6 \pm 0.3$ )、( $0.6 \pm 0.3$ )h,  $AUC_{0-36h}$ ( $123.2 \pm 15.7$ )、( $121.5 \pm 18.4$ )mg·h/L,  $AUC_{0-\infty}$ ( $129.4 \pm 15.3$ )、( $128.5 \pm 17.7$ )mg·h/L。受试制剂对参比制剂的相对生物利用度为( $102.0 \pm 7.8$ )%。结论:2种左乙拉西坦片剂具有生物等效性。

**关键词** 左乙拉西坦;生物等效性;高效液相色谱-紫外法

## Bioequivalence of Levetiracetam Tablets in Healthy Volunteers

HE Xiao-ai<sup>1</sup>, LIU Zhi<sup>2</sup>, ZHU Gang-zhi<sup>1</sup>(1.Haikou People's Hospital&The Affiliated Haikou Hospital of Xiangya Medical College, Central South University, Haikou 570208, China;2. Hunan Tiger-Xiangya R&D, Ltd., Changsha 410200, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To study the bioequivalence of 2 kinds of Levetiracetam tablets in Chinese healthy volunteers. METHODS: In randomized crossover study, 20 healthy male volunteers were given single oral dose of test preparation (domestic) and reference preparation (imported) of Levetiracetam tablet (500 mg). The concentration of levetiracetam in human plasma was measured by HPLC-UV. All statistic analysis was performed by using SPSS 17.0 statistics software. RESULTS: Main pharmacokinetic parameters of test and reference preparation were as follow:  $c_{\max}$  were ( $17.34 \pm 3.45$ ) mg/L and ( $16.34 \pm 3.46$ ) mg/L;  $t_{\max}$  were ( $0.6 \pm 0.3$ ) h and ( $0.6 \pm 0.3$ ) h;  $AUC_{0-24h}$  were ( $123.2 \pm 15.7$ ) mg·h/L and ( $121.5 \pm 18.4$ ) mg·h/L;  $AUC_{0-\infty}$  were ( $129.4 \pm 15.3$ ) mg·h/L and ( $128.5 \pm 17.7$ ) mg·h/L. The relative bioavailability of test preparation was ( $102.0 \pm 7.8$ )%. CONCLUSIONS: 2 kinds of Levetiracetam tablets are bioequivalent.

**KEY WORDS** Levetiracetam; Bioequivalence; HPLC-UV

2.9.3 药动学参数结果:20名受试者分别口服氨糖美辛肠溶片受试制剂与参比制剂1片,其平均血药浓度数据利用3p97计算机软件拟合后药动学参数见表2。

表2 20名受试者分别口服受试制剂与参比制剂1片后的药动学参数( $n=20$ )

Tab 2 Mean pharmacokinetic parameters in 20 healthy volunteers after oral administration of 1 piece of test preparation and reference preparation( $n=20$ )

药动学参数	受试制剂	参比制剂
$t_{1/2}$ , h	$7.46 \pm 1.97$	$7.51 \pm 2.64$
$t_{\max}$ , h	$3.36 \pm 0.87$	$3.11 \pm 0.79$
$c_{\max}$ , mg/L	$5.91 \pm 1.60$	$6.01 \pm 1.10$
$AUC_{0-24h}$ , mg·h/L	$17.36 \pm 4.04$	$16.09 \pm 3.08$
$AUC_{0-\infty}$ , mg·h/L	$19.34 \pm 4.26$	$17.58 \pm 3.58$
$F$ , %	$109.5 \pm 13.6$	

计算氨糖美辛肠溶片受试制剂与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),并进行方差分析、双单侧 $t$ 检验和置信区间分析,评价2种制剂的生物等效性。 $\ln AUC_{0-24h}$ 、 $\ln AUC_{0-\infty}$ 和 $\ln c_{\max}$ 方差分析与双单侧 $t$ 检验结果符合要求,受试制剂 $AUC_{0-24h}$ 、 $AUC_{0-\infty}$ 的90%可信区间落在参比制剂的80%~125%范围内, $c_{\max}$ 落

\*副主任药师。研究方向:药物临床研究。电话:0898-66189753。E-mail:15008971099@126.com

#通信作者:主任药师。研究方向:临床药理学。电话:0898-66151106。E-mail:csdb2012@126.com

在70%~143%范围内, $t_{\max}$ 经非参数法检验无明显差异,说明受试制剂与参比制剂生物等效。

## 3 讨论

本研究采用高效液相色谱法检测<sup>[3-4]</sup>,该方法能满足药动学和生物利用度研究要求。20名健康受试者的血样测试结果经统计软件处理后,主要药动学参数 $c_{\max}$ 、 $t_{\max}$ 、 $AUC_{0-24h}$ 与参比制剂结果相近,制剂间、周期间差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),表明受试制剂与参比制剂生物等效;但2种制剂在个体间存在较大差异( $P<0.01$ ),建议临床使用时注意个体化给药<sup>[5]</sup>。

## 参考文献

- [1] 陈新谦,金有豫,汤光,等.新编药理学[M].14版.北京:人民卫生出版社,1997:156.
- [2] 张亚同,胡欣.氨基葡萄糖疗效评价中的争议[J].药品评价,2012,12(4):32.
- [3] 顾世芬,代宗顺,陈记,等.口服单剂量吲哚美辛缓释胶囊的人体生物利用度研究[J].中国药师,1999,2(2):61.
- [4] 胡玉钦,刘会臣,马锐,等.高效液相色谱法测定人血清中阿西美辛和吲哚美辛[J].色谱,1999,17(6):586.
- [5] 荆莉,于翠霞,张倩,等.盐酸甲氧氟酯胶囊在健康受试者体内血药浓度测定及生物等效性研究[J].中国药师,2012,15(6):800.

(收稿日期:2012-11-27 修回日期:2012-12-17)