

# 盐酸氨溴索缓释混悬剂在犬体内的生物等效性研究

尹飞<sup>1\*</sup>, 刘宏飞<sup>2,3</sup>, 师双双<sup>3</sup>, 潘卫三<sup>2#</sup>(1.辽宁省肿瘤医院药学部, 沈阳 110042; 2.沈阳药科大学药学院, 沈阳 110016; 3.江苏大学药学院, 江苏镇江 212013)

中图分类号 R974;R969.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)05-0420-03  
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.05.12

**摘要** 目的:研究盐酸氨溴索缓释混悬剂在犬体内的药动学特征,进行生物等效性评价。方法:以市售盐酸氨溴索缓释胶囊为参比制剂,采用双周期试验设计,选用6只Beagle犬分别灌服参比制剂或受试制剂(盐酸氨溴索缓释混悬剂)75 mg,给药后1、2、3、4、5、6、8、10、12、14、24 h取前肢静脉血5 ml,采用高效液相色谱法测定盐酸氨溴索的血药浓度,以非隔室模型法计算药动学参数,分析生物等效性。结果:受试制剂和参比制剂的药动学参数 $t_{1/2}$ 分别为(4.21±0.15)、(4.48±0.22) h, $t_{max}$ 分别为(5.00±0.00)、(4.33±0.52) h, $c_{max}$ 分别为(1.90±0.27)、(2.06±0.18) μg/ml, $AUC_{0-24 h}$ 分别为(21.70±3.11)、(20.55±1.38) μg·h/ml,其中 $c_{max}$ 和 $AUC_{0-24 h}$  90%的可信区间均在88.9%~113.8%内,受试制剂对参比制剂的相对生物利用度为105.2%。结论:盐酸氨溴索缓释混悬剂具有缓释效果,且与参比制剂生物等效。

**关键词** 盐酸氨溴索;缓释混悬剂;缓释胶囊;犬;药动学;生物等效性

## Bioequivalability of Ambroxol Hydrochloride Sustained-release Suspension in Beagle Dogs

YIN Fei<sup>1</sup>, LIU Hong-fei<sup>2,3</sup>, SHI Shuang-shuang<sup>3</sup>, PAN Wei-san<sup>2</sup>(1.Dept. of Pharmacy, Liaoning Cancer Hospital, Shenyang 110042, China; 2.School of Pharmacy, Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016, China; 3.School of Pharmacy, Jiangsu University, Jiangsu Zhenjiang 212013, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To investigate pharmacokinetics of Ambroxol hydrochloride (AH) sustained-release suspension in Beagle dogs, and to evaluate bioequivalability of it. METHODS: Using AH sustained-release capsule as reference preparation, in biperiodic test 6 Beagle dogs were fed with reference preparation or test preparation (AH sustained-release suspension) 75 mg, respectively. Forelimb venous blood 5 ml were sampled 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 14, 24 h after administration. The blood concentration of AH was determined by HPLC. The pharmacokinetic parameters were calculated by non-compartment model, and bioequivalability of the suspension was analyzed. RESULTS: The pharmacokinetics parameters of test preparation vs. reference preparation were as followed:  $t_{1/2}$  were (4.21±0.15) h vs. (4.48±0.22) h;  $t_{max}$  were (5.00±0.00) h vs. (4.33±0.52) h;  $c_{max}$  were (1.90±0.27) μg/ml vs. (2.06±0.18) μg/ml;  $AUC_{0-24 h}$  were (21.70±3.11) μg·h/ml vs. (20.55±1.38) μg·h/ml. 90% CI of  $c_{max}$  and  $AUC_{0-24 h}$  were 88.9%-113.8%. Relative bioequivalability of test preparation was 105.2%. CONCLUSIONS: AH sustained-release suspension has sustained-release effect and is bioequivalent with reference preparation.

**KEYWORDS** Ambroxol hydrochloride; Sustained-release suspension; Sustained-release capsule; Dogs; Pharmacokinetics; Bioequivalability

盐酸氨溴索(Ambroxol hydrochloride, AH)作为呼吸系统祛痰药的首选药物已被广泛研究,并已有多种剂型上市。但尚未有AH液体缓释制剂的研究,如能将其制备成液体缓释制剂,将会增加其适用人群(婴幼儿、老年患者),提高患者服用的顺应性(易于服用、便于分剂量等)<sup>[1-2]</sup>。笔者自制了AH缓释混悬剂,采用高效液相色谱(HPLC)法作为检测方法,对AH缓释混悬剂在犬体内的药动学特征及与市售AH缓释胶囊的生物等效性进行了研究,为其临床研究提供参考。

## 1 材料

### 1.1 仪器

HPLC仪,包括LC-10A型输液泵、SPD-10A型紫外检测器(日本岛津公司);TG328B电光分析天平(上海天平仪器厂);

\* 副主任药师。研究方向:药动学。电话:024-84316178。E-mail:yinfei918@sina.com

# 通信作者:教授,博士研究生导师。研究方向:药物制剂。电话:024-23953241。E-mail:ppwss@163.com

MD200-2电光分析天平[奥豪斯国际贸易(上海)有限公司]。

### 1.2 药品与试剂

AH对照品(中国食品药品检定研究院,批号:100599-201203,纯度:99.9%);受试制剂:AH缓释混悬剂(沈阳药科大学药学院自制,批号:20120601,规格:75 mg:10 ml);参比制剂:AH缓释胶囊(常州第四制药厂,批号:H20124211,规格:每粒75 mg);内标盐酸丁咯地尔(原料药,齐鲁制药有限公司,批号:20120326,纯度:99.94%);氢氧化钠、乙醚、盐酸均为分析纯,乙腈和甲醇均为色谱纯,水为纯化水。

### 1.3 动物

健康Beagle犬6条,♀♂各半,体质量12~15 kg,由沈阳药科大学动物实验室提供,使用许可证号:SYXK(辽)2003-0012。

## 2 方法与结果

### 2.1 实验设计

采用两制剂双周期试验设计。取犬6只,禁食12 h后分别

灌服参比制剂或受试制剂 75 mg, 自由饮水, 给药 4 h 后统一进食, 间隔时间为 1 周。在犬前肢静脉处安置留置针, 于给药前取空白血, 给药后 1、2、3、4、5、6、8、10、12、14、24 h 取样品血 5 ml, 肝素抗凝, 立即 3 000 r/min (离心半径 13.5 cm, 下同) 离心 10 min, 分离出血浆, 于 -20 °C 下保存, 待分析。

## 2.2 血浆样品的处理<sup>[3-6]</sup>

取犬血浆 1 ml, 置于 10 ml 具塞玻璃试管中, 加入 50 μl 内标水溶液 (盐酸丁咯地尔 10 μg/ml), 旋涡混匀 30 s, 加入 0.01 mol/L 的氢氧化钠溶液 0.5 ml, 涡旋混匀 30 s, 加入乙醚 5 ml, 封口后旋涡混匀 3 min, 4 000 r/min 离心 8 min; 分取醚层 4 ml 至另一支 10 ml 具塞玻璃试管中, 再加入 0.03 mol/L 的盐酸溶液 200 μl, 涡旋混匀 3 min, 4 000 r/min 离心 8 min; 弃去醚层; 取酸层 20 μl 注入 HPLC 仪进行分析。

## 2.3 色谱条件与系统适用性试验

色谱柱: Diamonsil C<sub>18</sub> (200 mm×4.6 mm, 5 μm); 流动相: 甲醇-乙腈-0.01 mol/L 磷酸盐缓冲液 (pH 5.3)-三乙胺 (100:100:100:0.04), 流速: 1.0 ml/min; 检测波长: 307 nm; 进样量: 20 μl; 温度: 35 °C。分别取空白血浆、空白血浆+AH+内标、血浆样品+内标, 按“2.2”项下方法处理后进样测定, 色谱图见图 1。

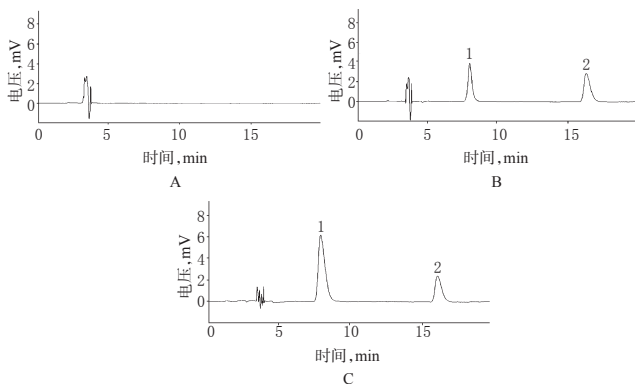


图 1 高效液相色谱图

A. 空白血浆; B. 空白血浆+AH+内标; C. 血浆样品+内标; 1. AH; 2. 内标

Fig 1 HPLC chromatograms

A. blank plasma; B. blank plasma+AH+internal standard; C. plasma sample+ internal standard; 1. AH; 2. internal standard

## 2.4 标准曲线的制备

精密称取 AH 对照品适量, 配制成为 0.5、1、2、5、10、25 μg/ml 的对照品溶液。精密量取空白血浆 0.9 ml, 置于 10 ml 具塞玻璃试管中, 分别精密加入上述对照品溶液 100 μl 制成含 AH 0.05、0.1、0.2、0.5、1.0、2.5 μg/ml 的血浆样品, 按“2.2”项下方法处理后进样测定, 记录色谱。以 AH 与内标的峰面积比值 ( $y$ ) 为纵坐标, AH 的质量浓度 ( $x$ ) 为横坐标进行线性回归, 得标准曲线方程为  $y=1.345x+0.006$  ( $r=0.999 5$ ), AH 检测质量浓度的线性范围为 0.05~2.5 μg/ml。信噪比为 3 时, 检测限为 0.12 ng; 信噪比为 10 时, 定量限为 0.4 ng。

## 2.5 方法回收率与提取回收率考察

按“2.4”项下方法制备含 AH 0.05、0.5、2.5 μg/ml 的血浆样品, 按“2.2”项下方法处理后进样测定, 记录峰面积, 代入标准曲线方法计算质量浓度, 与样品质量浓度的比值计算方法回收率; 另取质量浓度为 0.05、0.5、2.5 μg/ml 的 AH 水溶液, 进样

测定峰面积, 记录色谱图和峰面积, 以相应质量浓度血浆样品峰面积与 AH 水溶液峰面积的比值计算提取回收率, 重复 5 次。回收率试验结果见表 1。

表 1 回收率与精密度试验结果 ( $n=5$ )

Tab 1 Results of recovery and precision tests ( $n=5$ )

质量浓度, μg/ml	方法回收率, %	提取回收率, %	日内精密度, %	日间精密度, %
0.05	100.6	76.7	4.76	5.72
0.5	99.7	81.4	3.57	3.83
2.5	99.5	84.2	3.52	3.94

## 2.6 日内精密度与日间精密度考察

精密量取空白血浆 0.9 ml, 置于 10 ml 具塞玻璃试管中, 分别精密加入 100 μl “2.4”项下对照品溶液制备成的含 AH 分别为 0.05、0.5、2.5 μg/ml 的血浆样品, 按“2.2”项下方法处理后进样测定, 记录峰面积, 代入标准曲线方程计算质量浓度。同日内每一质量浓度测定 5 次考察日内精密度; 每日测 1 次, 连续测定 5 d 考察日间精密度, 结果见表 1。

## 2.7 药动学研究

2.7.1 药动学参数。取“2.1”项下各犬的血浆, 按“2.2”项下方法处理、进样测定, 记录峰面积, 按内标法代入标准曲线方程计算质量浓度, 绘制两种制剂在犬体内的药-时曲线, 见图 2。

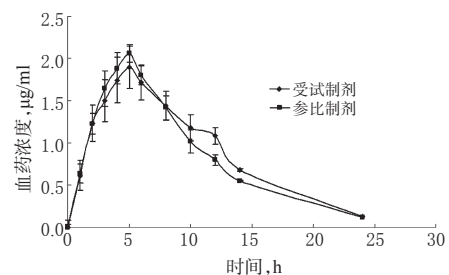


图 2 两种制剂在犬体内的药-时曲线

Fig 2 Mean plasma concentration-time curves of 2 kinds of preparations in Beagle dogs

由于参比制剂与受试制剂均为缓释制剂, 不能直接由 3p87 程序判断隔室模型, 根据研究资料确立 AH 的隔室模型为单室模型<sup>[7-9]</sup>。采用非隔室模型计算两种制剂的药动学参数, 结果见表 2。

表 2 两种制剂在犬体内的药动学参数 ( $\bar{x} \pm s, n=6$ )

Tab 2 Pharmacokinetic parameters of 2 kinds of preparations in Beagle dogs ( $\bar{x} \pm s, n=6$ )

药动学参数	受试制剂	参比制剂
$t_{1/2}$ , h	4.21 ± 0.15	4.48 ± 0.22
$t_{max}$ , h	5.00 ± 0.00	4.33 ± 0.52
$c_{max}$ , μg/ml	1.90 ± 0.27	2.06 ± 0.18
$AUC_{0-24h}$ , μg·h/ml	21.70 ± 3.11	20.55 ± 1.38
$AUC_{0-\infty}$ , μg·h/ml	22.49 ± 3.19	21.33 ± 1.37
MRT, h	9.28 ± 0.11	8.86 ± 0.21

2.7.2 生物等效性与生物利用度判定。对表 2 中数据进行双侧  $t$  检验, 结果受试制剂的  $AUC_{0-24h}$  有 90% 可信区间在参比制剂  $AUC_{0-24h}$  的 96.6%~113.8% 内; 受试制剂的  $c_{max}$  有 90% 可信区间在参比制剂  $c_{max}$  的 88.9%~106.5% 内, 表明受试制剂与参比制剂有生物等效性。受试制剂针对参比制剂的相对生物利用度为 105.2%。

2.7.3 体内外相关性。AH 口服属于单室模型, 采用 W-N 法计

# 高风险药品管理模式的探索与实践

张沁宏\*, 田冰, 吴畏(第三军医大学第三附属医院野战外科研究所, 重庆 400042)

中图分类号 R95 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)05-0422-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.05.13

**摘要** 目的:探索高风险药品管理模式,规范医院药事管理,保障患者用药安全。方法:阐述了高风险药品的概念及医院施行高风险药品管理的必要性,从机构、目录、储存、使用、监督、教育和宣传等方面介绍了我院建立的高风险药品的管理体系并进行了分析和评价。结果与结论:医院加强高风险药品管理非常必要。通过制订高风险药品目录、强化使用环节控制、建立监督改进机制等手段,有计划、分步骤地建立、健全了医院高风险药品管理体系,有效地防范了高风险药品用药差错的发生。

**关键词** 高风险药品;管理;体系

## Exploration and Practice of High-risk Medications Management

ZHANG Qin-hong, TIAN Bing, WU Wei (Research Institute of Field Surgery, The Third Affiliated Hospital of Third Military Medical University, Chongqing 400042, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To investigate high-risk medications management model, standardize the hospital pharmacy management and ensure the safety of medications use in patients. METHODS: The definition of high-risk medications and the necessity of high-risk medications management were described, and high-risk medications management system was introduced, analyzed and evaluated in terms of institutions, list, storage, application, monitoring, education and propaganda. RESULTS & CONCLUSIONS: It is necessary to strengthen high-risk medications management system. In order to reduce the incidence of medication errors, we should establish high-risk medications list, strengthen the link management of medications use, develop supervision and improvement mechanism and establish and improve high-risk medications management system step by step in a planned way.

**KEYWORDS** High-risk medications; Management; System

用药安全是医疗安全的重要组成部分。国外调查结果表明:在除疾病外的各种死因中,医疗差错排名第一<sup>[1]</sup>。用药差

错又是医疗差错的主要原因之一,其中药效显著、迅速、治疗窗较窄、易对人体造成危害的高风险药品(High-risk medica-

算不同时间的吸收分数( $F_a$ ),以体外累积释放百分率( $F$ )为自变量、体内 $F_a$ 为应变量,进行最小二乘法线性回归,求得相关方程和相关系数( $r$ ),判定体外释放与体内吸收的相关性。结果回归方程为 $F_a=1.703 5F-0.140 9$ ( $r=0.912 1$ ),表明体内外相关性较好。

### 3 讨论

AH于244 nm和307 nm波长处有最大吸收,虽然在244 nm波长处AH灵敏度较高,但血浆杂质对药物有明显干扰;而307 nm波长处虽然药物灵敏度略有降低,但由于为远端吸收,杂质峰高降低50倍且对药物无干扰。故最终选择307 nm为检测波长。

受试制剂的消除相曲线不如参比制剂平滑,应该是由于相对于参比制剂,受试制剂在肠道反离子的作用下缓慢释放药物,故存在部分二次吸收现象。

### 参考文献

[1] 周雅萍.2种盐酸氨溴索制剂的人体药动学研究[J].中国药房,2012,23(26):2 341.

- [2] 范国荣,林梅,安登魁.单剂量口服盐酸氨溴索缓释胶囊的人体生物等效性[J].中国医院药学杂志,2001,21(1):9.
- [3] 黄友旗,温预关.盐酸氨溴索口腔崩解片在健康人体的药物动力学[J].中国组织工程研究与临床康复,2007,11(22):4 321.
- [4] 程天贵.盐酸氨溴索含片的研制及质量控制[J].中南药学,2009,7(3):208.
- [5] 张丽芳,胡晓,甘小健,等.盐酸氨溴索口腔崩解片的相对生物利用度与生物等效性研究[J].医药导报,2008,27(6):618.
- [6] 刘祖雄,张红,杨晓松.盐酸氨溴索分散片的制备与质量控制[J].医药导报,2011,30(6):789.
- [7] 国家药典委员会.中华人民共和国药典:二部[S].2010年版.北京:中国医药科技出版社,2010:附录XIX A.
- [8] 梁文权.生物药剂学与药物动力学[M].2版.北京:人民卫生出版社,2003:357.
- [9] 刘定远.医药数理统计方法[M].3版.北京:人民卫生出版社,1999:89.

\* 主治医师,硕士。研究方向:医院管理。E-mail: zqh941@sohu.com

(收稿日期:2013-07-23 修回日期:2013-08-27)