

# 盐酸雷尼替丁泡腾颗粒剂的血药浓度的测定及其药物动力学的研究

李会林 高素英 金 鸥 殷国真(杭州 310004 浙江省药品检验所)

**摘要** 目的:测定10个男性健康者11个时间点盐酸雷尼替丁泡腾颗粒剂的血药浓度及其药物动力学参数。方法:10名男性健康志愿者口服盐酸雷尼替丁泡腾颗粒剂,采用HPLC法测定人血清中药物浓度并进行其药物动力学的研究。以ALLTIMA C<sub>18</sub>为固定相,0.02 mol·L<sup>-1</sup>磷酸二氢钾溶液-甲醇(70:30)为流动相,检测波长为320 nm。结果:泡腾颗粒剂血药浓度曲线均符合二室模型。其主要药物动力学参数:T<sub>peak</sub>为(1.96±0.55) h,C<sub>max</sub>为(665±213) μg·L<sup>-1</sup>,AUC为(3452±601) h·μg·L<sup>-1</sup>。结论:结果表明本法提取简便,灵敏度高,准确度高。

**关键词** 盐酸雷尼替丁泡腾颗粒剂;高效液相色谱法;药物动力学;血药浓度

## Determination of Ranitidine Hydrochloride Effervescent Granules in Human Plasma By HPLC And Its Pharmacokinetic Studies

Li Huilin, Gao Suyin, Jin Ou, Ying Guozheng (Zhejiang Institute for Drug Control, Hangzhou 310004)

**ABSTRACT** **OBJECTIVE:** To determine serum concentration of ranitidine Hydrochloride Effervescent Granules in 10 normal male at 11 time points. **METHOD:** A single oral dose of 150 mg ranitidine hydrochloride effervescent granules. The concentration in plasma was determined by HPLC. The extract was analyzed subsequently on ALLTIMA C<sub>18</sub> column with 0.02 mol·L<sup>-1</sup> potassium dihydrogen phosphate-methanol (70:30) as mobile phase, detected at 320 nm. **RESULTS:** The concentration-time curves of ranitidine hydrochloride effervescent granules products fitted to two compartment open model. The main pharmacokinetic parameters were: T<sub>peak</sub> (1.96±0.55) h, C<sub>max</sub> (665±213) μg·L<sup>-1</sup>, AUC (3452±601) h·μg·L<sup>-1</sup>. **CONCLUSION:** This method is simple with high sensitivity and good precision.

**KEY WORDS** ranitidine hydrochloride effervescent granules, pharmacokinetic, parameter, serum concentration

盐酸雷尼替丁(ranitidine hydrochloride)为第二代高效、长效的H<sub>2</sub>受体拮抗剂。本文改进了文献测定人血清中雷尼替丁的HPLC法<sup>[1,2]</sup>,操作简单,提高了分离效果,改善了峰形,提高了灵敏度。对口服盐酸雷尼替丁泡腾颗粒剂后的血药浓度及其药物动力学参数进行测定。

### 1 材料

1.1 仪器 组合式HPLC:600泵,486检测器,800数据处理工作站(美国Waters公司);H-1型混匀器(上海沪西仪器厂);80-2离心机(上海手术器械厂)。

1.2 药品与试剂 盐酸雷尼替丁泡腾颗粒剂:每包150 mg(以雷尼替丁计),浙江康恩贝制药有限公司,批号970602,含量为标示量的106.0%。盐酸雷尼替丁对照品由中国药品生物制品检定所统一发放,正常人体血清由杭州市中心血站提供。甲醇为色谱纯,水为重蒸水;其他试剂为分析纯。

### 2 色谱条件

Novar Pak C<sub>18</sub>预柱,分析柱为ALLTIMA C<sub>18</sub>(150 mm×4.6 mm,5 μm);柱温45℃;流动相:0.02 mol·L<sup>-1</sup>磷酸二氢钾溶液-甲醇(70:30),流速1.0 ml/min,进样量50 μL,检测波长320 nm。

### 3 方法和结果

3.1 血清样品的处理 取血清样品1 ml,加甲醇2 ml,混旋15 S,4000 r·min<sup>-1</sup>离心5 min,取上清液加40%氢氧化钠液0.

30 ml,混匀后加入二氯甲烷6 ml,混匀,振摇2 min,2000 r·min<sup>-1</sup>离心2 min,取下层液5.0 ml,置45℃水浴用氮气吹干,加入流动相200 μL溶解,进样50 μL,按上述色谱条件进行分析,雷尼替丁与血清的分离效果良好,雷尼替丁的t<sub>R</sub>约为4.6 min。

### 3.2 线性关系

精密称取雷尼替丁对照品适量,用水溶解并定量稀释使成5 mg·ml<sup>-1</sup>的标准对照液,精密量取适量,加入1 ml血清中,使浓度分别为25,50,100,200,300,500,800,1250 ng·ml<sup>-1</sup>,按“3.1”项处理,以浓度X(μg·L<sup>-1</sup>)为横坐标,峰面积(Y)为纵坐标,进行回归,得标准曲线方程:

$$Y = 0.029X - 0.502 \quad r = 0.9990$$

### 3.3 方法学考察

#### 3.3.1 精密度试验

在本实验条件下,取空白血清1 ml分别精密加入适当体积的雷尼替丁标准对照液,使血清中药物浓度分别为50,300,1250 μg·L<sup>-1</sup>按血药浓度的测定方法分别于1日内5次试验,测定日内精密度,RSD分别为2.0%,1.9%,1.6%和连续5日内测定日间精密度,RSD分别为2.4%,2.0%,1.7%。

#### 3.3.2 回收率试验

在本实验条件下,取空白血清1 ml分别精密加入适当体积的雷尼替丁标准对照液,使血清中的药物浓度分别为50,300,1250 ng·ml<sup>-1</sup>按血药浓度的测定方法,以外标法进行计

算,3种浓度的回收率分别为102.2%,98.2%,101.0%( $n=5$ ) RSD分别为3.6%,2.5%,2.8%。

#### 4 药物动力学的研究

4.1 试验方案 10名受试者,禁食12h后,于次日早晨口服盐酸雷尼替丁泡腾剂(1包),用温开水送服,于服药后0.5,1.0,1.5,1.75,2.0,2.25,2.75,4.0,6.0,8.5,12h分别上肢静脉取血3ml,以乙二胺四醋酸二钠的饱和水溶液作血球沉淀,离心( $4000r \cdot \min^{-1}$ )分离血清,置-20℃保存至测定。

4.2 血药浓度和药代动力学参数的测定 取4.1项下分离的血清样品按3.1项处理,外标法测定,结果如下

10名受试者口服盐酸雷尼替丁泡腾剂后不同时间的平均血药浓度见表1

表1 口服盐酸雷尼替丁泡腾剂(150mg)后不同时间的平均血药浓度( $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$   $n=10$ )

时间(h)	平均血药浓度( $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ )
0.5	336 ± 186
1.0	462 ± 172
1.5	573 ± 192
1.75	628 ± 260
2.0	708 ± 298
2.25	673 ± 298
2.75	611 ± 181
4.0	555 ± 182
6.0	273 ± 126
8.5	107 ± 33
12.0	42 ± 13

口服盐酸雷尼替丁泡腾剂的药-时数据采用3p87程序选择模型和权重,计算有关药物动力学参数,其药物动力学主要参数见表2。

表2 口服盐酸雷尼替丁泡腾剂(150mg)后药代动力学主要参数( $\bar{x} \pm s$ ,  $n=10$ )

物理量/单位	药代动力学主要参数 盐酸雷尼替丁泡腾剂
$T_{\text{peak}}/h$	1.96 ± 0.55
$C_{\text{max}}/\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$	665 ± 213
$\text{AUC}/\mu\text{g} \cdot \text{h} \cdot \text{L}^{-1}$	3452 ± 601
$T_{1/2(K_{\text{el}})}/h$	0.92 ± 0.36
$T_{1/2\alpha}/h$	1.35 ± 0.80
$T_{1/2\beta}/h$	2.26 ± 0.85
$V/F_{(e)}(L)$	0.13 ± 0.05

#### 5 讨论

试验结果证明本法准确可靠,为进一步研究各种剂型的盐酸雷尼替丁的血药浓度及其药物动力学的过程提供了良好的分析手段。

#### 参考文献

- 1 FU傅强,徐小微,梅丹等,不同厂家雷尼替丁口服制剂的生物等效性比较研究.中国药学杂志,1996 May, Vol,31 No05.
- 2 王卓,高申,吴玉田.雷尼替丁血药浓度的自动切换 HPLC 法测定及药物动力学.中国临床药理学杂志,1997.June Vol6(增刊)1.

收稿日期:2001-10-18