

甲壳胺作为片剂辅料对人体药动学影响的研究

徐亚杰,林建阳(中国医科大学附属第一医院药剂科,辽宁 沈阳 110001)

摘要:目的 研究甲壳胺作为片剂辅料对人体药动学的影响。方法 硝苯地平为例作为对照药,同时以甲壳胺为片剂辅料制成的硝苯地平片为受试药,采用气相色谱法研究两种药物在体内的药动学。结果 其主要药动学参数,即受试药与对照药的 $T_{1/2Ka}$ 分别为 0.4 和 0.8 h, $T_{1/2Ke}$ 分别为 2.6 和 2.6 h, T_{max} 分别为 1.6 h 和 2.0 h, C_{max} 分别为 204.6 和 170.4 $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$, AUC 分别为 586.3 和 342.3 $\mu\text{g} \cdot \text{h}^{-1} \cdot \text{L}^{-1}$ 。结论 试验方法可信,甲壳胺对药物吸收有很好的作用。

关键词:甲壳胺;生物利用度;药动学;硝苯地平

中图分类号: R969.1 文献标识码: A 文章编号: 1007-7693(2005)02-0141-02

Effect on body pharmacokinetics of chitin as tablet additive

XU Ya-jie, LIN Jian-yang (Dept. of Pharmacy, The First Affiliated Hospital of China Medical University, Shenyang 110001, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To study the effect on body pharmacokinetics of chitin as tablet additive. **METHOD** The pharmacokinetics of two drugs *in vivo* were determined by gas chromatography. Nifedipine was controlling drug and nifedipine including chitin as tablet additive was testing drug. **RESULTS** The Pharmacokinetics parameters were calculated. $T_{1/2Ka}$ were 0.4 h and 0.8 h, $T_{1/2Ke}$ were 2.6 h and 3.6 h, T_{max} were 1.6 h and 2.0 h, C_{max} were 204.6 and 170.4 $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$, AUC were 586.3 and 342.3 $\mu\text{g} \cdot \text{h}^{-1} \cdot \text{L}^{-1}$ of testing drug and controlling drug. **CONCLUSION** Testing methods were reliability and chitin had played part in drug absorption.

KEY WORDS: chitin; bioavailability; pharmacokinetics; nifedipine

硝苯地平片为钙通道阻滞剂,虽在临床上广泛应用,但存在其生物利用度较低的情况。本实验采用气相色谱法,电子捕获检测法,以甲壳胺为片剂辅料,对 10 名健康志愿者随机单剂量口服上述受试药和对照药,进行体内药动学测定。结果表明,甲壳胺可明显促进药物溶出,改善药物在体内的作用,为制剂新辅料的应用提供理论依据和必要的条件保证。

1 实验材料

1.1 实验对象

10 名健康男性。

1.2 药品和试剂

硝苯地平粉(药用),地西洋(药用);硝苯地平片(石家庄新华制药厂,010820,10 mg/片);硝苯地平自制片(含甲壳胺为辅料,本院药厂生产,020514,10.5 mg/片);肝素、甲苯、醋酸乙酯均为分析纯。

1.3 实验仪器

日本岛津 GC-9A 气相色谱仪;电子捕获检测器。

2 实验方法^[1]

本实验中硝苯地平血药浓度测定是利用气相色谱、电子捕获检测器法和内标法测定的。色谱柱条件为:2 m × 3 mm 硅烷化玻璃柱,固定相 10% SE-30,担体为 Chromosorb G, AW, DMCS, 100 目;氮气 99.99%;流量 45 mL · min⁻¹;检测器温度 300℃;气化室温度 260℃;进样量 0.6 μL 。

2.1 样品提取

取肝素抗凝全血,离心,置 -20℃ 冰柜中保存 24 h。测定前,加内标液 20 μL ,混匀,离心,取有机层进样测定。

2.2 标准曲线的测定

取硝苯地平标准品用乙醇制成 1 mg · L⁻¹ 的标准溶液,分别吸取 1, 5, 10, 20, 40, 80, 160 μL 于试管中,分别加血浆 1 mL,再分别加内标液(取地西洋标准品加乙醇制成 30 $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$) 10 μL 。混匀后,按样品处理项下操作,以硝苯地平与内标液的峰高比 $R(H_n/H_i)$ 对硝苯地平浓度进行回归,得标准曲线方程为 $C(\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}) = 57.76R + 3.788$, $r = 0.9996$,最低检测浓度为 1 $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ 。

2.3 回收率的测定

取 4 支试管,分别加入血浆 1 mL,另取 4 支试管分别加水 1 mL,加 1, 50, 100, 160 $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ 的硝苯地平标准液 1 mL 与内标液 20 μL 。按样品处理项下操作,然后测定硝苯地平及内标液的峰高,以加血浆组的硝苯地平及内标液的峰高比与对应浓度的未加血浆组的峰高比之比,计算回收率。结果其平均绝对回收率为 92.9%。日内精密度与日间精密度分别为 2.2% 和 3.7%。

绝对回收率 % = $\frac{\text{硝苯地平血浆回收量}}{\text{硝苯地平水溶液回收量}} \times 100\%$

表 1 受试组与对照组的平均血浆药物浓度 ($n = 10$)

Tab 1 The average drug's concentration in plasma of tested

group and controlled group($n=10$)

时间 (h)	平均血浆药物浓度 / $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$	
	受试组	对照组
0.5	39.2 \pm 30.1	10.4 \pm 9.2
1	86.0 \pm 34.7	33.8 \pm 17.0
2	80.8 \pm 37.5	57.4 \pm 28.2
4	61.0 \pm 37.9	36.1 \pm 12.4
6	36.6 \pm 21.3	23.4 \pm 7.7
8	20.1 \pm 6.5	15.7 \pm 5.1
10	16.2 \pm 8.9	11.5 \pm 4.0
12	12.8 \pm 7.4	8.3 \pm 4.4
14	6.0 \pm 2.5	4.2 \pm 4.5

表 2 受试组与对照组的药动学参数

Tab 2 The pharmacokinetics parameters of tested group and controlled group

分组	K_e (h^{-1})	K_a (h^{-1})	T_{lag} (h)	$T_{1/2K_a}$ (h)	$T_{1/2K_e}$ (h)	T_{max} (h)	C_{max} $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$	AUC $\mu\text{g}\cdot\text{h}^{-1}\cdot\text{L}^{-1}$
受试组	0.28 \pm 0.07	1.9 \pm 0.7	0.3 \pm 0.1	0.4 \pm 0.1	2.6 \pm 0.6	2.6 \pm 0.6	204.6 \pm 35.5	586.1 \pm 178.2
对照组	0.4 \pm 0.2	0.80 \pm 0.21	0.4 \pm 0.1	0.8 \pm 0.3	3.6 \pm 1.5	2.0 \pm 0.6	170.3 \pm 32.4	342.3 \pm 170.9

上述药动学参数结果表明:受试组消除半衰期缩短,峰浓度增高,AUC增大,生物利用度大,在体内消除加速;而对对照组则消除减慢,峰浓度下降,AUC减少,生物利用度小,消除半衰期延长,即二者的 $T_{1/2K_a}$, T_{max} , C_{max} , AUC均有明显变化。

4 讨论

4.1 将受试药和对照药的血药浓度-时间数据用 3P87 药代动力学程序处理后,得到二者的药代动力学参数,结果表明,正常男性受试者口服含甲壳胶为辅料的片剂和市售片后,药物为一级吸收,单室模型,两者 $T_{1/2K_a}$, T_{max} , AUC均有显著性差异($P<0.05$),其他药代动力学参数基本一致($P>0.05$)。含甲壳胶为辅料的片剂与市售片相比,其生物利用度为 151.8%,用方差分析法对两者的生物等效性进行评价,结果见表 3,可见周期之间、个体之间无显著性差异,而处理之间有显著性差异,说明实验方法可信,受试药与对照药的生物利用度有明显的差异,即甲壳胶可显著提高药物的生物利用度。

表 3 方差分析结果

3 实验结果

10名健康志愿者分两组,每组 5 人,采用单剂量法进行两种药的交叉试验,受试者于试验前 12h 禁食。第 2 天取空白血 3mL,肝素抗凝,服药,其中 5 人口服受试药每人 1 片,另外 5 人口服对照药每人 1 片。服药后,间隔 0.5,1,2,4,6,8,10,12,14h 取血,按样品处理项下操作。测得两组平均血浆药物浓度,由 3P87 软件包通过计算机求得硝苯地平的药动学参数,见表 1,2。

Tab 3 The analytical results of square of deviations

方差来源	均方	自由度	F 值	P
处理间	188879.05	1	32.865	<0.01
周期间	415.78	1	0.0725	>0.05
个体间	9865.90	9	1.7166	>0.05
误差	5747.10	8		
总变异	204907.83	19		

4.2 甲壳胶为一来源于生物体的成分,口服对人体无不良反应。从实验结果看,甲壳胶作为片剂辅料可改善药物的吸收,提高生物利用度,可作为制剂新辅料的推广使用。

4.3 为避免个体差异给结果带来的影响,应选健康男性,平均体重(70 ± 5) kg。由于受试者的个体差异,受试当天的生理状况不同,可能导致血药浓度与药动学参数之间的差异。

参考文献

[1] 胡永狮,杨巷菁,杨丽莉,等.人血浆中硝苯地平的气相色谱法测定及其药物动力学研究[J].药物分析杂志,1991,11(2),87.