

缬沙坦分散片的人体药动学与生物等效性研究

邱枫, 何晓静, 朱旭, 肇丽梅* (中国医科大学附属盛京医院药学部, 沈阳 110004)

摘要: 目的 研究缬沙坦分散片在健康人体内的药动学, 评价两种制剂的生物等效性。方法 采用随机自身交叉双周期设计方法, 将20例健康男性受试者随机分为2组, 分别单次交叉口服缬沙坦受试制剂或参比制剂80 mg, 采用高效液相色谱-荧光检测法测定血浆中缬沙坦的浓度, 计算其药动学参数和相对生物利用度, 评价两制剂的生物等效性。结果 受试制剂和参比制剂缬沙坦药代动力学参数: $C_{\max}$ 分别为 $(2\,536 \pm 1\,293) \text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ 和 $(2\,457 \pm 1\,413) \text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$, $t_{\max}$ 分别为 $(2.5 \pm 1.1) \text{ h}$ 和 $(2.3 \pm 0.7) \text{ h}$, $t_{1/2}$ 分别为 $(5.9 \pm 1.8) \text{ h}$ 和 $(5.8 \pm 1.1) \text{ h}$, $\text{AUC}_{0-30 \text{ h}}$ 分别为 $(14\,984 \pm 7\,155) \text{ ng}\cdot\text{h}\cdot\text{mL}^{-1}$ 和 $(14\,390 \pm 7\,040) \text{ ng}\cdot\text{h}\cdot\text{mL}^{-1}$ 。受试制剂的相对生物利用度为 $(115.6 \pm 52.5)\%$ 。结论 缬沙坦的两制剂具有生物等效性。

关键词: 缬沙坦; 药动学; 生物等效性

中图分类号: R945.2; R969.1

文献标志码: A

文章编号: 1007-7693(2009)10-0863-04

作者简介: 邱枫, 女, 硕士, 主管药师 Tel: (024)83956565
Tel: (024)83956565 E-mail: zhaolm@sj-ospital.org

E-mail: qiuf@sj-hospital.org

*通信作者: 肇丽梅, 女, 教授

Pharmacokinetics and Bioequivalence of Valsartan Dispersed Tablet in Healthy Volunteers

QIU Feng, HE Xiaojing, ZHU Xu, ZHAO Limei* (Department of Pharmacy, Shengjing Hospital of China Medical University, Shenyang 110004, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To investigate pharmacokinetic and bioequivalence of valsartan dispersed tablet in healthy volunteers. **METHODS** Twenty volunteers were randomly divided into 2 groups. A single oral dose of 80 mg of test or reference tablets was delivered to each volunteer in an open crossover test. The plasma concentration of valsartan was determined by HPLC fluorescence detection. Based on the parameters of pharmacokinetic and relative bioavailability, the bioequivalence of valsartan was evaluated. **RESULTS** $C_{\max}$ was $(2\,536 \pm 1\,293)$ ng·mL⁻¹ and $(2\,457 \pm 1\,413)$ ng·mL⁻¹, $t_{\max}$ was (2.5 ± 1.1) h and (2.3 ± 0.7) h, $t_{1/2}$ was (5.9 ± 1.8) h and (5.8 ± 1.1) h, $AUC_{0-30\text{h}}$ in 2 groups was $(14\,984 \pm 7\,155)$ ng·h·mL⁻¹ and $(14\,390 \pm 7\,040)$ ng·h·mL⁻¹ in 2 groups respectively. The relative bioavailability of valsartan dispersed tablet was $(115.6 \pm 52.5)\%$. **CONCLUSION** The two preparations of valsartan dispersed tablet and reference tablets are bioequivalent.

KEY WORDS: valsartan; pharmacokinetics; bioequivalence

缬沙坦(valsartan)是非肽类的血管紧张素Ⅱ受体AT₁拮抗剂,在受体水平上高选择高效能地阻断血管紧张素Ⅱ与AT₁受体的结合、阻断血管紧张素Ⅱ介导的生理效应。其能扩张血管,改善心室及血管的重塑,抑制醛固酮,排钠保钾,从而达到降压作用,临床用于治疗各类轻至中度高血压,尤其适用肾脏损害所致继发性高血压。缬沙坦由于其疗效明确,已被开发了多种新剂型,本试验旨在通过高效液相色谱-荧光检测法测定血浆中缬沙坦的浓度后,研究山东鲁南贝特制药有限公司研制的缬沙坦分散片和参比制剂缬沙坦胶囊后的药代动力学特征,并评价这两种制剂的生物等效性,为临床使用提供依据。

1 材料与方法

1.1 药品与试剂

缬沙坦对照品(批号:100651-200401,纯度:98.8%)和内标替米沙坦对照品(批号:100629-200501,纯度:99.0%)由中国药品生物制品检定所提供。磷酸二氢钾、磷酸、二氯甲烷为分析纯,乙腈和甲醇为色谱纯,水为重蒸水。空白血浆由中国医科大学附属盛京医院输血科提供。受试制剂:缬沙坦分散片,规格:80 mg·片⁻¹,山东鲁南贝特制药有限公司,批号:080101;参比制剂:缬沙坦胶囊(商品名:代文),规格:80 mg·粒⁻¹,北京诺华制药有限公司生产,批号:X0372。

1.2 受试者选择

选择20名健康男性志愿者,年龄为 (23.4 ± 1.6) 岁,体重为 (65.2 ± 7.8) kg,体重指数均在标准范围(19~24)内。受试者在试验前经心电图、生命体征、血尿常规、肝肾功能、乙肝六项检查均为正常。受

试者既往无慢性病史,药物滥用史,无药物过敏史,试验前3周内及试验期间未服用其他药物,试验前3个月内未参加其它临床试验。试验前书面告知受试者研究的性质、目的和风险,受试者在充分了解的基础上自愿签署知情同意书。试验方案获中国医科大学附属盛京医院伦理委员会批准。

1.3 给药与血样采集

20名健康受试者以自身为对照,随机交叉,分别口服受试制剂——缬沙坦分散片和参比制剂——缬沙坦胶囊,给药剂量均为80 mg,清洗期为1周。给药前1天晚上,入选的受试者入住I期临床试验病房,19:00进标准餐后,禁食不禁水10 h过夜。试验日早晨受试者禁食,在室温条件下口服给药,以200 mL温开水送服。给药后4 h后进统一清淡午餐,其间饮水适量。于服药前(0 h)和服药后0.5, 1.0, 1.5, 2.0, 3.0, 4.0, 6.0, 8.0, 12.0, 24.0, 30.0 h分别静脉采血5 mL,置肝素化试管中,离心($3\,500\text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$)10 min,分离血浆,立即保存于-20℃冰箱中。

1.4 色谱条件

仪器:SHIMADZU LC-10AT 高效液相色谱仪(日本岛津),RF-10A 荧光检测器(日本岛津),色谱柱:Agilent ZORBAZX Eclipse XDB-C₁₈柱(4.6 mm×150 mm, 5 μm),流动相:乙腈-0.01 mol·L⁻¹ KH₂PO₄缓冲液(pH 2.96, 48:52),流速:1.0 mL·min⁻¹,检测波长:265 nm/378 nm (Ex/Em),柱温:30℃。

1.5 样品处理

取0.2 mL血浆置于具塞玻璃试管中,加入内标0.5 μg·mL⁻¹的替米沙坦50 μL,补加50 μL甲醇,加1 mol·L⁻¹ HCl 100 μL,再加入3 mL二氯甲烷,

震荡提取 15 min, 3 500 r·min⁻¹ 离心 10 min, 取下层有机相, 于 50 ℃ 水浴中氮气吹干, 于残渣中加入 400 μL 流动相, 涡旋混合 30 s, 进样 10 μL。

1.6 方法学评价

配制浓度为12.5, 25, 50, 125, 250, 500, 1 250, 2 500, 5 000 ng·mL⁻¹缬沙坦系列血浆样品, 按“1.4和1.5”项方法操作, 以缬沙坦与内标峰面积的比值(As/Ai)对血浆中缬沙坦浓度(ng·mL⁻¹)作线性回归分析, 计算该方法的标准曲线和最低定量限。

配制浓度为25, 250, 2 500 ng·mL⁻¹缬沙坦质量控制样品, 按“1.4和1.5”项方法处理后进样, 由标准曲线求出各样品的浓度, 每个浓度6样本分析, 连续测定3 d, 计算方法的准确度和日内、日间精密度。同时将相同浓度的标准对照品于50 ℃ 水浴中氮气吹干, 于残渣中加入400 μL流动相, 涡旋混合30 s, 进样分析, 获得相应峰面积的平均值, 以同天两种处理方法所得待测物的峰面积比值作为绝对回收率。缬沙坦血浆样品分别经-20 ℃ 反复3次冻融、预处理后室温放置24 h和-20 ℃ 冰箱中保存1个月后续测定样品浓度, 考察该方法的稳定性。

1.7 数据处理

等效性检验: 经对数转换后受试制剂AUC的(1-2α)置信区间在参比制剂相应参数的80%~125%内, 受试制剂的C_{max}在参比制剂相应参数的70%~143%内, 经非参数检验两制剂的t_{max}差异无显著性, 可以认定受试制剂与参比制剂生物等效。方差分析: C_{max}、AUC_{0-t}及AUC_{0-∞}在进行对数转换后, 采用交叉试验设计的方差分析, 分析药物间、个体间及周期间变异的统计学意义。

2 结果

2.1 方法学评价

在本实验所采用的色谱条件下, 缬沙坦保留时间约为5.8 min, 内标保留时间约为3.6 min, 各峰分离良好, 无杂峰干扰测定, 见图1。

标准曲线制备结果表明, 缬沙坦的典型标准曲线为As/Ai = 0.001 51 C+0.001 8(r=0.997 3), 其血浆浓度在12.5~5 000 ng·mL⁻¹内线性关系良好, 最低定量限为12.5 ng·mL⁻¹ (RSD=7.8 %, n=9)。该测定方法的准确度和精密度, 结果见表1。缬沙坦25, 250, 2 500 ng·mL⁻¹ 3个浓度水平的绝对回收率依次为54.5% ± 4.8%, 57.1% ± 3.8%和60.5% ± 3.0%, 内标溶液经同法提取处理, 其回收率为70.4%。该方法稳定性考察结果显示所有冻融后和放置后样品

测定值和初始值的相对误差(RE%)值均小于15%, 符合血浆样品测定要求。在未知血浆样品测定过程中, 每天批建立1条标准曲线, 并平行测定低、中、高3个浓度的质控样品, 其测得值均维持在对应真实值的±15%范围内。

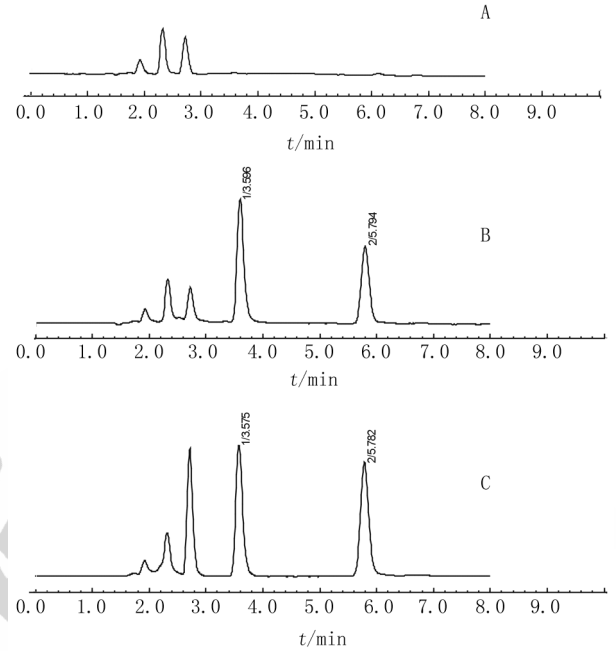


图1 缬沙坦血浆样品色谱图

A-空白血浆样品色谱图; B-空白血浆样品加缬沙坦标准品(峰2)和内标替米沙坦(峰1); C-受试者 YZ2 口服 80 mg 参比制剂后 1.0 h 的血浆样品

Fig 1 HPLC chromatograms of valsartan

A-blank plasma; B-blank plasma spiked with standard solutions; C-plasma sample of volunteer YZ2

表1 精密度和准确度试验结果(n=18)

Tab 1 The results of accuracy and precision test(n=18)

加入量 /ng·mL ⁻¹	测得值 /ng·mL ⁻¹	准确度/%	精密度/%	
			日内	日间
25.0	25.0	100.0	6.3	7.3
250	242	96.8	3.8	10.4
2 500	2 646	105.8	5.3	6.1

2.2 药动学参数结果

20例健康志愿者单次口服受试制剂缬沙坦分散片和参比制剂缬沙坦胶囊后平均血药浓度-时间曲线, 见图2。两制剂的主要药动学参数如下: T_{max}为(2.5±1.1) h和(2.3±0.7) h, C_{max}为(2 536±1 293) ng·mL⁻¹和(2 457±1 413) ng·mL⁻¹, t_{1/2}为h(5.9±1.8)和(5.8±1.1) h, AUC_{0-t}为(14 984±7 155) ng·h·mL⁻¹和(14 390±7 040) ng·h·mL⁻¹, 受试制剂的相对生物利用度为(115.6±52.5)%, 见表2。

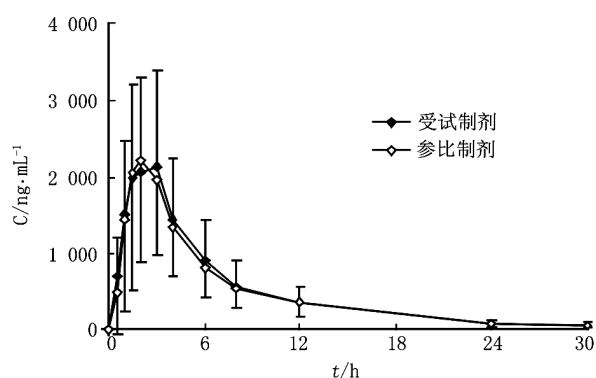


图 2 20 名受试者口服受试制剂和参比制剂的平均药浓度-时间曲线

Fig 2 The mean plasma concentration-time curve of valsartan after *po* valsartan

表 2 20 名健康受试者口服两种制剂的缬沙坦的药物动力学参数

Tab 2 The pharmacokinetic parameters of valsartan after *po* two preparations

参数	受试制剂	参比制剂
$T_{\max}/h$	2.5 ± 1.1	2.3 ± 0.7
$C_{\max}/ng \cdot mL^{-1}$	2536 ± 1293	2457 ± 1413
$t_{1/2}/h$	5.9 ± 1.8	5.8 ± 1.1
K_e/h^{-1}	0.126 ± 0.031	0.123 ± 0.021
$CL/F/L \cdot h^{-1}$	6.84 ± 4.28	7.12 ± 3.76
$V_d/F/L$	60.6 ± 46.0	60.1 ± 34.1
$AUC_{0-t}/ng \cdot h \cdot mL^{-1}$	14984 ± 7155	14390 ± 7040
$AUC_{0-\infty}/ng \cdot h \cdot mL^{-1}$	15354 ± 7169	14736 ± 7161
$F/\%$	115.6 ± 52.5	

2.3 生物等效性结果

用DAS药动学程序处理所得数据, 方差分析结果显示, 本研究中以 AUC_{0-t} 、 $AUC_{0-\infty}$ 、 $C_{\max}$ 评价时, 制剂间、周期间差异均无显著性($P>0.05$), 见表3。经双单侧 t 检验, 以 AUC_{0-t} 及 $C_{\max}$ 评价时, 对应的90%置信区间分别为88.8%~124.1%, 80.6%~132.7%, 均得到缬沙坦分散片及胶囊生物等效的结论。 $t_{\max}$ 非参数检验结果为受试制剂与参比制剂的 $t_{\max}$ 差异无显著性($P>0.05$)。结果表明受试制剂与参比制剂体内吸收具有生物等效性。

表 3 20 名受试者口服两种制剂缬沙坦主要药代动力学参数方差分析

Tab 3 Statistic analysis of the important pharmacokinetic parameters after *po* two preparations

参数	P 值		
	制剂间	周期间	个体间
$\ln AUC_{0-t}$	0.624	0.097	0.001
$\ln AUC_{0-\infty}$	0.589	0.111	0.001
$\ln C_{\max}$	0.817	0.111	0.050

3 讨论

在参考文献的基础上^[1-4], 本实验采用二氯甲烷液-液萃取方法提取样品, 及荧光检测器检测样品, 样品峰形对称, 其与内标、杂质分离度良好, 内源性杂质不干扰样品的测定。与文献报道的其它方法比较, 具有灵敏度好, 操作简单, 提取回收率稳定, 分析周期短等优势, 适合大通量样品的分析。

本试验用DAS2.0计算软件, 其主要药动学参数与相关文献报道^[1-2]的结果基本一致。受试制剂缬沙坦分散片与参比制剂缬沙坦胶囊主要药动学参数经统计学检验, 显示两种制剂差异无显著性($P>0.05$)。本试验结果表明, 受试制剂相对于参比制剂的生物利用度为 $(115.6 \pm 52.5)\%$, 经生物等效性统计分析, 两种制剂具有生物等效性。

REFERENCES

- [1] CHEN Y, WANG D Z, LI Y, et al. Pharmacokinetics and bioequivalence of compound valsartan tablets in healthy volunteers [J]. Chin J Clin Pharmacol(中国临床药理学杂志), 2006, 22(1): 50-54.
- [2] HUANG Y L, TIAN L, LI Y S, et al. Bioequivalence study of three kinds of valsartan preparations in healthy volunteers [J]. Chin J New Drugs Clin Rem (中国新药与临床杂志), 2003, 22(6): 341-344.
- [3] DANESHTALAB N, LEWANCZUK RZ, FAKHREDDIN J. High-performance liquid chromatographic analysis of angiotensin II receptor antagonist valsartan using a liquid extraction method [J]. J Chromatogr B, 2002, 766(2): 345-349.
- [4] SECHAUD R, GRAF P, BIGLER H. Bioequivalence study of a valsartan tablet and a capsule formulation after single dosing in healthy volunteer using a replicated crossover design [J]. Int J Clin Pharm Ther, 2002, 40(1): 35-40.

收稿日期: 2008-11-03