西沙必利片剂和胶囊剂人体药代动力学及相对生物利用度研究

秦永平　王一平　邹远高　杨锦林　梁茂植　甘　涛　黄　英　余　勤(成都 610041 华西医科大学附属第一医院临床药理研究所)

摘要　目的:研究西沙必利片剂及胶囊剂在健康人体内的药代动力学及相对生物利用度。方法:采用反相高效液相色谱法测定12名健康自愿者单剂量口服三种制剂各15 mg后,血浆中西沙必利浓度变化情况,用3P97程序按非室模型进行药代动力学分析。结果:测得主要药代动力学参数为:试验片剂 T_{peak} = 1.20 ±0.50h, $t_{1/2\beta}$ = 9.12 ±1.79h, C_{max} = 68.52 ±9.26μg·h·L^{-1}, $AUC_{0\sim\infty}$ = 491.6 ±108.8μg·h·L^{-1}, $AUC_{0\sim36}$ = 475.9 ±104.9μg·h·L^{-1};试验胶囊剂 T_{peak} = 1.29 ±0.50h, $t_{1/2\beta}$ = 8.34 ±1.44h, C_{max} = 68.61 ±10.96μg, $AUC_{0\sim\infty}$ = 498.0 ±127.6μg·h·L^{-1}, $AUC_{0\sim36}$ = 483.6 ±124.1μg·h·L^{-1};对照片剂 T_{peak} = 1.45 ±0.55h, $t_{1/2\beta}$ = 9.26 ±2.84h, C_{max} = 62.52 ±9.87μg·h·L^{-1}, $AUC_{0\sim\infty}$ = 476.67 ±105.11μg·h·L^{-1}, $AUC_{0\sim36}$ = 426.6 ±100.7μg·h·L^{-1}。结论:经生物等效性分析,试验片剂和胶囊剂与对照片剂相比吸收较快($P < 0.05$);$AUC_{0\sim\infty}$、$AUC_{0\sim36}$、C_{max}均与对照片剂生物等效($P > 0.05$);片剂、胶囊剂与对照片剂的相对生物利用度 $F_{0\sim\infty}$分别为104.0% ±12.0%和104.4% ±15.2%, $F_{0\sim36}$分别为103.7% ±12.1%和104.0% ±14.4%。

关键词　西沙必利;生物利用度;药代动力学;反相高效液相色谱法

The pharmacokinetics and relative bioavailability of cisapride tablets and capsule in healthy volunteers

Qin Yongping(Qin YP), Wang Yiping(Wang YP), Zou Yuangao(Zou YG), *et al*(*Institute of Clinical Pharmacology, The First Affiliated Hospital, WCUMS, Chendu* 610041)

ABSTRACT　OBJECTIVE: To study the pharmacokinetics and relative bioavailability of cisapride tablets and capsules in health volunteers. **METHOD:** In a randomized crossover study, single oral dose(15 mg) of cisapride tablets, capsules and its contrast tablets were administered to 12 healthy volunteers. Plasma cispride concentration were determined by high-performance liquid chromatography. **RESULTS:** The main pharmacokinetic parameters of sample tablets were T_{peak} = 1.20 ±0.50h, $t_{1/2\beta}$ = 9.12 ±1.79h, C_{max} = 68.52 ±9.26μg·h·L^{-1}, $AUC_{0\sim\infty}$ = 491.6 ±108.8μg·h·L^{-1}, sample capsules were T_{peak} = 1.29 ±0.50h, $t_{1/2\beta}$ = 8.34 ±1.44h, C_{max} = 68.61 ±10.96μg·h·L^{-1}, $AUC_{0\sim\infty}$ = 498.0 ±127.57μg·h·L^{-1}, contrast tablets were T_{peak} = 1.45 ±0.55h, $t_{1/2\beta}$ = 9.26 ±2.84h, C_{max} = 62.52 ±9.87μg·h·L^{-1}, $AUC_{0\sim\infty}$ = 476.67 ±105.11μg·h·L^{-1}. **CONCLUSION:** There is no significant difference of $AUC_{0\sim\infty}$ and C_{max} among sample tablets, capsules and contrast tablets($P > 0.05$). T_{peak} of sample tablets and capsules were shorter($P < 0.05$) than that of contrast tablets. The relative bioavailability of the cispride tablets was 103.99% ±11.97%, the capsules was 104.40% ±15.15%.

KEY WORDS　cisapride, bioavailability, pharmacokinetics, high-performance liquid chromatography

中国现代应用药学杂志 http://www.chinjmap.com

西沙必利(cisapride)是一种新的胃肠道动力促进药物,可加强并协调胃肠运动,防止食物滞留与反流,口服吸收快,在临床上片剂已用于治疗胃轻瘫综合征,上消化道不适,胃食道反流和食管炎等疾病,取得了良好的临床疗效。我们受成都市科伦药物研究所委托,对其研制的四类新药西沙必利片剂及胶囊剂与西安杨森制药有限公司生产的普瑞博思片剂进行了人体药代动力学及生物利用度比较研究,以评价西沙必利片剂及胶囊剂的相对生物利用度,为该药临床应用提供依据。现将研究结果报道如下。

1 研究对象

12例男性健康受试者,年龄22±0.7岁,身高172±2.4 cm,体重60±3.5kg。受试者经全面健康体检、实验室检查(包括血液学、尿常规、肝功和肾功)及心电图检查均正常。受试前四周未服用过任何药物;试验前三个月内未用过已知对脏器有损害的药物;对试验药物无过敏史;不吸烟、嗜酒。自愿受试并签署知情同意书。

2 试验药品及试剂

西沙必利片(5mg/片,批号:980607)和西沙必利胶囊(5mg/粒,批号:980603)均由成都市科伦药物研究所提供,普瑞博思片(含西沙必利5mg/片,批号:981009878)为西安杨森制药有限公司产品。对照用西沙必利由成都市科伦药物研究所提供,纯度99.8%,批号:971016。内标用卡马西平(精制化学对照品)由中国药品生物制品检定所购得。实验所用乙腈为色谱纯,水为重蒸馏水,氢氧化钠、磷酸二氢钾、正庚烷、异戊醇为分析纯,其中异戊醇用前经重蒸馏处理。

3 试验方法

3.1 试验设计与给药方法

采用随机自身交叉对照试验设计,12名受试者随机均分为A、B、C三组,每组4人。试验第一阶段A组口服普瑞博思片(a药)15mg,B组口服西沙必利片(b药)15mg,C组口服西沙必利胶囊(c药)15mg,经一周清洗期后,A、B、C三组交换服药顺序为bca顺序,进行第二阶段试验;再经一周清洗期后,A、B、C三组再交换服药顺序为cab顺序,进行第三阶段试验。

每次试验前日晚7时后即禁食至服药后2h,试验当日晨7:00空腹用100ml温开水吞服药物,试验当日统一用标准早、午、晚餐(不含高脂肪食物);禁止吸烟、饮酒及饮用含药物或酒精、茶、咖啡类饮料,试验期禁服一切非试验药物,禁止进行剧烈活动。

3.2 血样采集

口服药物前15min抽取空白血样4.0ml,在服药后0.33,0.67,1,1.5,2,2.5,3.5,5,8,11,15,24和36h分别由前臂静脉采血4.0ml,肝素抗凝,尽快离心分出血浆于样品瓶内,置-20℃冰箱避光保存至测定。

3.3 血药浓度测定

采用反相高效液相色谱法测定血浆中西沙必利浓度,以卡马西平作内标。

3.3.1 仪器与色谱条件 美国Waters公司680型高效液相色谱仪(510型泵,486型紫外检测器),日本岛津C-R7Ae plus色谱数据处理机,7725型进样阀(20μl)。使用Luna C_{18}不锈钢分析柱(150×4.6mm,5μm),以0.02mol/L的磷酸盐缓冲液-乙腈(62∶38,pH6.2)为流动相,流速1.2ml/min,紫外检测器波长为273nm,灵敏度为0.002~0.005aufs。

3.3.2 受试者血样测定 取受试者血浆样品1.0ml,加入内标稀释液100μl(含卡马西平15ng),2.0mol/L的NaOH 100μl,混匀后用含5%异戊醇的正庚烷3.0ml旋涡混合萃取5min,离心5min(2500r/min),转上层液于10ml尖底试管内置55℃水浴中通空气流挥干,残渣溶于50μl流动相,进样20μl。由西沙必利与卡马西平的峰高比在标准曲线上求出各样品中西沙必利浓度。西沙必利及内标卡马西平的保留时间分别为4.5和5.0min(见图1),最低检出浓度为0.3μg/L(以信噪比≥3计)。标准曲线血药浓度在0.5~128μg/L范围内有良好线性($Y=0.02164X+0.00076$, $r=0.9999$)。高、中、低浓度的日内相对标准差(*RSD*)小于2.5%日间*RSD*小于5.1%,方法回收率在92%~103%之间。

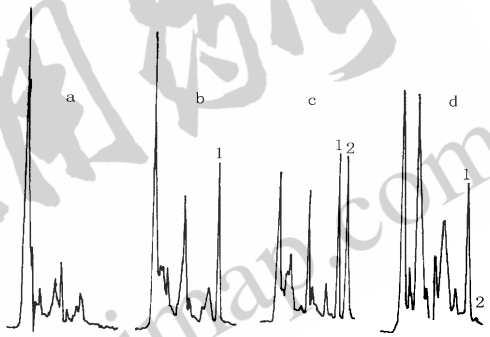

图1 空白及样品血浆色谱图

a-空白血浆;b-加入内标的空白血浆;c-口服西沙必利15mg后3.5h样品血浆;d-口服西沙必利15mg后36h样品血浆(0.6μg/L);1-内标卡马西平;2-西沙必利

4 实验结果及数据处理

4.1 血样测定结果

12名受试者按试验方案口服西沙必利片剂、胶囊剂和普瑞博思片后,测得不同时间血浆中西沙必利浓度,其均值的血药浓度-时间曲线见图2,由图可以看出,口服15mg西沙必利片剂、胶囊剂和普瑞博思片后三者的血药浓度-时间曲线变化趋势基本一致。西沙必利片剂、胶囊剂和普瑞博思片实测36h的血药浓度分别为1.3±0.58,1.3±0.51和1.2±0.46μg/L,均在最低检测限以内。

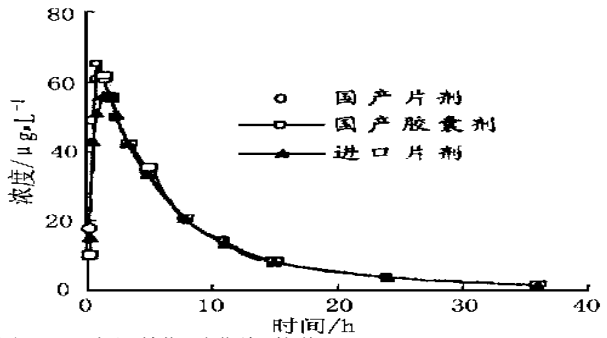

图2 西沙必利药-时曲线(均值,$n=12$)

4.2 药代动力学及生物利用度研究

将血药浓度时间数据用 3P97 药代动力学程序处理拟合,体内过程符合口服给药二室开放模型,健康受试者口服 15 mg 西沙必利片剂、胶囊剂和普瑞博思片的药代动力学参数及片剂、胶囊剂的相对生物利用度见表 1。由表可知成都科伦药物研究所研制的西沙必利片剂、胶囊剂与对照药西安杨森制药有限公司生产的普瑞博思片相比,片剂的相对生物利用度($F_{0\sim\infty}$)为 103.99 % ±11.97 %,胶囊剂的相对生物利用度($F_{0\sim\infty}$)为 104.40 % ±15.15 %,经方差分析统计学处理,双单侧 t-检验判断,三者的 $AUC_{0\sim\infty}$, C_{max} 无显著性差异($P > 0.05$),具有生物等效性,西沙必利片剂及胶囊剂的 T_{peak} 略小于普瑞博思片($P < 0.05$),说明吸收略快。

表 1 青年健康志愿受试者口服西沙必利 15 mg 后的药代动力学及相对生物利用度

编号	$T_{1/2\beta}$/ h			T_{peak}/ h			C_{max}/ μg·L^{-1}			$AUC_{0\sim\infty}$/ μg·h·L^{-1}			$AUC_{0\sim36}$/ μg·h·L^{-1}			$F_{0\sim\infty}$/ %		$F_{0\sim36}$/ %	
	a	b	c	a	b	c	a	b	c	a	b	c	a	b	c	b/ a	c/ a	b/ a	c/ a
1	11.18	7.91	7.39	2.00	1.00	1.00	65.8	62.2	77.1	534.1	492.9	686.3	510.8	479.2	644.3	92.3	128.5	93.8	126.1
2	9.19	12.69	8.09	1.00	1.50	1.50	72.9	63.6	76.8	530.1	466.8	552.8	510.2	454.4	537.8	88.1	104.3	89.1	105.4
3	6.76	7.80	6.73	2.00	1.50	1.00	59.5	66.5	65.8	542.5	502.0	487.1	529.9	491.7	477.3	92.6	89.8	92.8	90.1
4	14.01	6.60	9.61	1.00	0.67	1.00	58.5	76.1	66.3	379.0	444.6	414.8	365.9	436.9	387.4	117.3	109.4	119.4	105.9
5	15.31	6.51	10.55	2.00	2.50	1.00	77.2	79.6	90.8	687.1	742.0	626.6	661.9	728.2	611.7	108.0	91.2	110.0	92.4
6	7.01	9.56	7.10	2.00	1.50	1.50	42.4	57.6	59.5	396.3	407.6	350.8	386.4	389.1	340.5	102.8	88.5	100.7	88.1
7	6.53	8.79	9.98	1.00	1.00	1.00	63.5	71.9	79.6	472.2	533.3	467.7	467.6	515.8	460.2	112.9	99.0	110.3	98.4
8	9.16	10.86	6.63	0.67	1.00	1.00	65.5	75.4	56.4	331.6	353.8	305.6	319.3	346.2	298.9	106.7	92.2	108.4	93.6
9	7.55	9.34	9.68	1.50	1.00	1.00	59.3	70.3	64.9	356.6	435.7	341.0	347.3	428.5	330.7	122.2	95.6	123.4	95.2
10	8.19	8.86	7.16	0.67	1.00	2.00	72.8	77.0	56.4	578.1	654.6	668.9	559.4	614.3	644.3	113.2	115.7	109.8	115.2
11	8.36	9.78	9.63	2.00	1.00	1.00	63.7	73.8	73.0	501.9	428.1	522.7	489.6	412.0	512.4	85.3	104.2	84.1	104.7
12	7.85	10.68	7.50	1.50	0.67	2.50	49.1	48.2	56.7	410.7	437.4	551.8	403.2	414.1	537.3	106.5	134.4	102.7	133.2
均值	9.26	9.12	8.34	1.45	1.20	1.29	62.52	68.52	68.61	476.7	491.6	498.0	462.6	475.9	483.6	104.0	104.4	103.7	104.0
SD	2.84	1.79	1.44	0.55	0.50	0.50	9.87	9.26	10.96	105.1	108.8	127.6	100.7	104.9	124.1	12.0	15.2	12.1	14.4

注 1:a - 普瑞思片剂,b - 西沙必利片剂,c - 西沙必利胶囊剂;注 2: $AUC_{0\sim\infty}$、$AUC_{0\sim36}$ 以梯形法则算得, T_{peak}、C_{max} 均为实测的各个体的达峰时间、峰浓度

5 讨 论

试验研究结果中,西沙必利片剂、胶囊剂与普瑞博思片实测的达峰时间(T_{peak})分别为 1.20 ±0.50h,1.29 ±0.50h 和 1.45 ±0.55h;用 3P97 程序算得的消除半衰期 $T_{1/2\beta}$ 分别为 9.12 ±1.79h,8.34 ±1.44h 和 9.26 ±2.84h,均与文献[1,2]报道的 T_{peak}(1 ~ 2h)、$T_{1/2\beta}$(7 ~ 10h)基本相符。

三种制剂在试验中仅出现腹痛、腹泻、头晕、头痛、恶心及反酸的不良反应,但程度均轻微,未予处理,短时间内均自行消失,不影响受试者食欲及生活。无过敏及肝、肾功能异常者。

参考文献

1 Hedner T, Hedner J, Gelin-Friberg A, *et al*. Comparative bioavailability of cisapride suppository and tablet formulation in healthy volunteers. Eur J Clin Pharmacol, 1990, 38: 629.

2 陈克威. 新型胃肠道动力药——西沙必利. 中国医院药学杂志, 1995, 15(8): 378.

收稿日期:1999 - 12 - 07

中国现代医药杂志 http://www.chinjmap.com