

厄贝沙坦氢氯噻嗪片体外溶出与人体吸收相关性初步研究

胡功允, 彭俊清, 余慧(浙江华海药业股份有限公司, 浙江 临海 317024)

摘要: 目的 初步探讨仿制制剂厄贝沙坦氢氯噻嗪片与参比制剂 CoAprovel® 中厄贝沙坦的体外溶出曲线和体内生物利用度的关系。方法 测定仿制制剂和参比制剂中厄贝沙坦在多个介质的溶出曲线, 采用 f_2 评价其匹配情况。测定 44 名健康志愿者口服仿制制剂与参比制剂后厄贝沙坦的血药浓度, 评价其生物等效性。结果 仿制制剂与参比制剂 CoAprovel® 的厄贝沙坦在 pH 1.0 和 pH 4.5 介质中溶出匹配, 在 pH 4.5+0.4% SDS, pH 6.8, pH 6.8+0.5% 聚山梨酯 20 介质中溶出不匹配。体内生物利用度等效。结论 本试验中的厄贝沙坦在体外溶出与体内吸收不完全相关。

关键词: 厄贝沙坦; 溶出曲线; 生物利用度; 生物等效性

中图分类号: R945.1 文献标志码: A 文章编号: 1007-7693(2011)07-0659-03

Study on the Relativity of Bioavailability and Dissolution Profile of Irbesartan-Hydrochlorothiazide tablets

HU Gongyun, PENG Junqing, YU Hui (Zhejiang Huahai Pharmaceuticals Co., Ltd, Linhai 317024, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To investigate the relativity of dissolution profile *in vitro* and bioavailability of irbesartan of the irbesartan-hydrochlorothiazide tablets. **METHODS** The irbesartan dissolution profiles of generic product and reference product in different mediums were determined. f_2 factor was used to evaluate the profiles. A single oral dose of generic product and reference product were given to 44 healthy volunteers in a randomized crossover study. Concentration of irbesartan in plasma was determined, and the results were evaluated accordingly. **RESULTS** The irbesartan dissolution profiles of generic product and reference product were similar in pH 1.0, pH 4.5 mediums, but were dissimilar in pH 4.5+0.4%SDS, pH 6.8, pH 6.8+0.5%Tween 20 mediums. The bioavailability was equivalent. **CONCLUSION** The *in vitro* dissolution behavior could only be reference for *in vivo* performance for this product.

KEY WORDS: irbesartan; dissolution profile; bioavailability; bioequivalability

厄贝沙坦氢氯噻嗪片是一种治疗高血压药物, FDA 于 1997 年批准其在美国上市。以赛诺菲安万特生产的厄贝沙坦氢氯噻嗪片(商品名 CoAprovel®)为参比制剂, 对其进行仿制, 考察仿制制剂与 CoAprovel® 的厄贝沙坦在多种介质中的溶出曲线, 以及体内生物利用度进行比较研究。探讨其中厄贝沙坦体外溶出行为与体内生物利用度的关系。

1 材料

1.1 药品与试剂

仿制制剂: 厄贝沙坦氢氯噻嗪片由浙江华海药业股份有限公司提供(每片含厄贝沙坦 300 mg, 氢氯噻嗪 25 mg; 批号: 909508003); 参比制剂: CoAprovel® 由赛诺菲安万特生产(每片含厄贝沙坦 300 mg, 氢氯噻嗪 25 mg; 批号: 801111); 厄贝沙坦对照品(浙江华海药业股份有限公司, 含量为 99.9%, 批号: 20080104); 其他试剂为分析纯或色谱纯。

1.2 主要仪器

液相色谱仪(WATERS2695/2489); 溶出仪 VK7025(美国 Varian 公司); 液相色谱-质谱联用仪(三重四极杆线性离子阱, 自动进样器, 电喷雾离子化接口, 安捷伦 1100 液相色谱仪); 离心机(Sigma 公司)。

2 试验方法

2.1 药物体外溶出曲线的试验设计

参考 USP 记载的厄贝沙坦氢氯噻嗪片质量标准, 确定溶出方法如下: 浆法, 溶出介质体积 1 000 mL, 温度(37±0.5)°C, 转速 50 r·min⁻¹。分别测定仿制制剂和参比制剂在 pH 为 1.0, 4.5 和 6.8, pH4.5+0.4% 十二烷基硫酸钠(SDS)和 pH6.8+0.5% 聚山梨酯 20 等介质中的溶出曲线。取样时间点为: 5, 10, 15, 20, 30, 45 和 60 min, 采用 HPLC 检测样品浓度, 计算溶出度。采用相似因子 f_2 对体外溶出曲线匹配性进行评价。

f_2 的计算公式为: $f_2=50 \times \log \{ [1+1/n \times$

作者简介: 胡功允, 男, 高级工程师 Tel: (0576)85016030 E-mail: hu@huahai pharm.com

$\Sigma(Rt-Tt)^2]^{1/2} \times 100\}$, 一般认为 $f_2 > 50$ 时, 仿制制剂与参比制剂体外溶出曲线匹配^[1]。

2.2 药物体内生物等效试验的设计和方法

44 名健康受试者, 年龄(31.23±9.02)岁, 身高(170.25±8.14)cm, 体重(71.32±9.90)kg, 体重指数 19~28。受试者经过病史询问, 肝、肾功能, 血、尿常规、血压、心电图等均正常。

采用随机交叉试验设计方法设计试验, 将 44 名志愿者随机分为 2 组, 禁食 10 h 后, 分别口服仿制制剂和参比制剂 1 片, 服药后在 0.25, 0.5,

0.75, 1.0, 1.25, 1.5, 1.75, 2.0, 2.5, 3.0, 3.5, 4.0, 5.0, 6.0, 9.0, 12.0, 16.0, 24.0, 48.0, 72.0 h 进行静脉采血约 5 mL。间隔 2 周后, 交叉服药, 重复上述实验。

血样立即离心分取血浆, 血浆在 -20 °C 冰箱中保存。采用液相质谱仪对血样进行分析。

3 试验结果

3.1 体外溶出试验

仿制制剂和参比制剂在不同介质中体外溶出试验结果见表 1。

表 1 仿制制剂和参比制剂在不同介质中的溶出度和 f_2 值($n=12$, $\bar{x} \pm s$)

介质	制剂类型	溶出度/%							f_2
		5 min	10 min	15 min	20 min	30 min	45 min	60 min	
pH 1.0	参比制剂	45.3±2.41	68.1±3.08	78.3±3.30	83.7±1.95	88.9±2.68	92.8±1.89	94.3±0.99	65.0
	仿制制剂	51.5±2.29	74.5±2.65	84.2±3.18	88.9±2.28	93.2±2.74	95.2±1.00	96.1±1.10	
pH 4.5	参比制剂	1.5±0.03	2.1±0.03	2.6±0.03	2.8±0.04	3.2±0.03	3.4±0.03	3.5±0.03	95.0
	仿制制剂	2.1±0.05	2.9±0.07	3.4±0.07	3.4±0.07	3.8±0.06	4.1±0.06	4.1±0.03	
pH 4.5+0.4% SDS	参比制剂	26.5±0.92	41.0±1.64	48.9±1.68	54.4±1.39	61.7±1.31	69.1±1.40	73.9±1.15	43.5
	仿制制剂	42.0±1.79	54.8±1.96	62.5±2.16	67.9±2.06	75.1±1.84	81.5±1.27	85.5±0.91	
pH 6.8	参比制剂	0.5±0.02	0.7±0.02	0.8±0.02	1.0±0.02	1.2±0.01	1.3±0.01	1.3±0.01	16.5
	仿制制剂	19.8±0.62	31.7±0.95	39.8±0.97	45.5±0.97	53.3±1.44	61.0±0.87	65.8±0.68	
pH 6.8+0.5% 聚山梨酯 20	参比制剂	27.9±0.78	44.2±1.08	51.7±0.87	57.4±0.84	64.8±0.68	71.3±0.70	75.4±0.59	34.4
	仿制制剂	49.8±1.84	64.9±2.24	72.7±2.73	78.3±2.07	85.2±2.14	90.7±1.57	93.8±1.00	

3.2 药物体内生物等效试验

受试者口服仿制制剂和参比制剂后, 厄贝沙坦的平均药-时曲线见图 1。

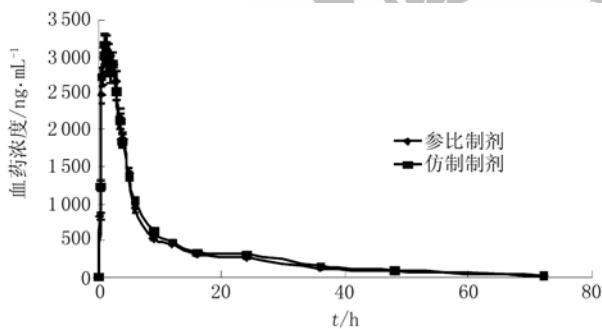


图 1 口服仿制制剂和参比制剂后厄贝沙坦的平均血药浓度-时间曲线

Fig 1 Mean plasma concentration-time curves of irbesartan after a single oral dose of generic product and reference product

3.3 药代动力学参数

健康受试者在口服参比制剂和仿制制剂后, 厄贝沙坦的药动学参数见表 2。

表 2 健康受试者口服仿制制剂和参比制剂后厄贝沙坦的药动学参数

Tab 2 Pharmacokinetics parameters of irbesartan after a single oral dose of generic product and reference product to healthy volunteers

参数	仿制制剂	参比制剂
$AUC_{0-t}/\mu\text{g}\cdot\text{h}\cdot\text{mL}^{-1}$	26.23±15.85	24.69±10.26
$AUC_{0-inf}/\mu\text{g}\cdot\text{h}\cdot\text{mL}^{-1}$	27.89±16.99	25.95±10.57
$C_{max}/\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$	4.17±1.57	3.86±1.35
t_{max}/h	1.768±1.178	1.857±1.178

3.4 生物等效性分析

对厄贝沙坦的 AUC_{0-t} 、 AUC_{0-inf} 、 C_{max} 进行对数转换, 进行方差分析和双单侧 t 检验处理, AUC_{0-t} 的 90% 置信区间为 95.189%~111.018%; AUC_{0-inf} 的 90% 置信区间为 96.821%~112.036%, 均位于 80%~125% 之内; C_{max} 的 90% 置信区间为 97.969%~118.916%, 落在 75%~133% 之间。 t_{max} 经过威尔科克森秩和检验, 无统计学差异。按照生物等效性判定标准, 认为这两种制剂生物等效。

(下转第 684 页)

4 讨论

固体仿制药开发过程中,通常要求进行生物等效性研究来证明仿制制剂与参比制剂的生物利用度等效。对此一般需要先进行体外溶出对比研究,尽量做到体外溶出匹配,这样通过体内生物等效性试验的可能性就高^[2-3]。

根据生物药剂分类(BCS),药物分为 4 类。即 1 类:高溶解性,高渗透性;2 类:低溶解性,高渗透性;3 类:高溶解性,低渗透性;4 类:低溶解性,低渗透性。对于 1、3 类属于高溶解性的药物,一般认为如果 15 min 溶出>85%的话,药物的生物利用度不受溶出的影响。而对于 2 类药物,一般认为溶出是影响药物吸收的限速步骤,因此一般建议进行多个介质的溶出曲线测定和对比研究^[1]。厄贝沙坦属于 2 类药物^[4],需要和参比制剂进行多个介质的溶出曲线对比研究。试验结果表明,厄贝沙坦氢氯噻嗪仿制制剂与参比制剂在 pH

4.5+0.4%SDS, pH 6.8, pH 6.8+0.5%聚山梨酯 20 三种介质中厄贝沙坦溶出曲线不匹配,其 f_2 均<50。特别是在 pH 6.8 介质中,体外溶出曲线差异较大。但是生物等效性试验结果表明仿制制剂与参比制剂生物利用度等效。

REFERENCES

- [1] CDER. Guidance for Industry. Dissolution testing of immediate release solid oral dosage forms [EB/OL]. FDA, 1997 [2010-09-07]. <http://www.fda.gov/downloads/Drug/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm070237.pdf>.
- [2] XIE M F. Dissolution *in vitro* and bioavailability *in vivo* [J]. Chin J Pharm(中国医药工业杂志), 2005, 36(7): 447-451.
- [3] CDER. Guidance for Industry. Bioavailability and bioequivalence studies for orally administered drug products: General considerations [EB/OL]. FDA, 2003 [2010-09-07]. <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm070124.pdf>
- [4] Biopharmaceutics Classification System (BCS) Results [DB/OL]. Therapeutics Systems Research Laboratories, 2010 [2010-08-07]. <http://69.20.123.154/services/bcs/results.cfm>.

收稿日期: 2010-12-14