

盐酸西替利嗪两种制剂在人体内生物利用度比较的研究

徐亚杰, 林建阳 (中国医科大学附属第一医院药剂科, 沈阳 110001)

摘要:目的 盐酸西替利嗪两种制剂在人体内的生物利用度比较的研究。方法 采用改进的高效液相色谱法,以盐酸羟嗪为内标,测定了 20 名健康男性受试者口服盐酸西替利嗪胶囊和盐酸西替利嗪片后不同时刻血浆中西替利嗪的浓度,绘制了血药浓度-时间曲线,并求出两种制剂的主要药动学参数。结果 两种制剂的主要药动学参数: $C_{m\max}$ 分别为 (905.7 ± 185.9) 和 (777.1 ± 105.8) ng/mL, $T_{m\max}$ 分别为 (0.79 ± 0.26) 和 (0.90 ± 0.45) h, $t_{1/2}$ 分别为 (7.59 ± 1.29) 和 (7.73 ± 1.46) h, $AUC_{0-\infty}$ 分别为 (6774.8 ± 1059.1) 和 (6603.2 ± 1257.6) ng·h/mL。以 $AUC_{0-\infty}$ 计算相对生物利用度,盐酸西替利嗪胶囊的相对生物利用度平均为 $(104.0 \pm 14.4)\%$ 。采用方差分析和双单侧 t 检验法进行两种制剂生物利用度判断。结论 两种制剂生物利用度无显著性差异 ($P > 0.05$),可认为两者在人体内生物作用等效。

关键词: 盐酸西替利嗪; 生物利用度; 高效液相色谱法

中图分类号: R945.1 文献标识码: A 文章编号: 1007-7693(2006)04-0308-03

Comparison of bioavailability of two preparations of cetirizine dihydrochloride

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

ABSTRACT: OBJECTIVE To compare bioavailability of the two preparations of cetirizine dihydrochloride. **METHODS** The plasma concentrations of cetirizine in 20 healthy male volunteers after oral administration of cetirizine dihydrochloride capsules and cetirizine dihydrochloride tablets were determined by the improved HPLC, using hydroxyzine dihydrochloride as the internal standard. The plasma concentration-time curves and major pharmacokinetic parameters of tests and reference preparation were obtained. **RESULTS** The major pharmacokinetic parameters of tests and reference preparation were as follows: C_{max} were (905.7 ± 185.9) and (777.1 ± 105.8) ng/mL, T_{max} were (0.79 ± 0.26) and (0.90 ± 0.45) h, $t_{1/2}$ were (7.59 ± 1.29) and (7.73 ± 1.46) h, $AUC_{0-\infty}$ were (6774.8 ± 1059.1) and (6603.2 ± 1257.6) ng·h/mL, respectively. According to $AUC_{0-\infty}$, the relative bioavailability of cetirizine dihydrochloride was (104.0 ± 14.4)%. **CONCLUSION** Results by ANOVA analysis and two-side t-test shows that there is no obvious difference in availability between the two preparations ($P > 0.05$), and the two preparations are bioequivalent.

KEY WORDS: cetirizine dihydrochloride; bioavailability; HPLC

盐酸西替利嗪为新型 H_1 受体拮抗剂,临床证实具有显著抑制外源性组胺的作用,口服后具有良好的抗过敏和抗变态反应疗效,且由于结构中引入一 $COOH$,使分子极性增大,在通常剂量下不出现中枢神经的抑制作用^[1]。该药在中国人体内的药动学行为曾有报道。

作者采用改进的高效液相色谱法,测定 20 名健康男性受试者口服盐酸西替利嗪胶囊和盐酸西替利嗪片后不同时刻血浆中西替利嗪的浓度,绘制血药浓度-时间曲线,求算主要药动学参数,比较两种剂型的生物利用度,为盐酸西替利嗪制剂的改进与临床应用提供了有意义的实验数据。

1 材料与仪器

1.1 材料

被试制剂:盐酸西替利嗪胶囊,规格 10mg/粒,由辽宁药品新技术研究所研制,批号:021020;参比制剂:盐酸西替利嗪片,规格 10mg/片,由辽宁药品新技术研究所研制,批号:010721;盐酸西替利嗪对照品:辽宁省药品检验所提供(含量:99.5%);内标为盐酸羟嗪(沈阳药科大学药化教研室合成,纯度经 MS 验证大于 98.5%);乙腈为色谱纯;磷酸二氢铵为分析纯。

1.2 仪器

日本岛津高效液相色谱仪,包括 LC-10AT 泵、SPD-10A 紫外检测器、C-R6A 积分仪。

2 方法与结果

2.1 研究对象与给药方法

选择健康男性志愿受试者 20 名,年龄 20~25 岁,体重 56~76kg,签署知情同意书,于试验前在医院接受全面的体格检查,对肝、肾功能进行化验测定,并进行心电图检查,结

果均属正常。将受试者随机分为两组,采用双周期交叉实验设计,于试验前 1d 晚 8:00 开始禁食,试验当日晨 7:00 空腹口服受试制剂 2 粒或参比制剂 2 片,温水送服。两次实验间隔一周,实验期间禁服其他药物。

2.2 色谱条件

色谱柱: Hypersil BDS C_{18} , 粒径 5 μ m, 150mm X 5mm I.D. (大连依利特公司);流动相:乙腈-0.05mol/L 磷酸二氢铵溶液(体积比 37:70);流速:1.5mL/min;检测波长:230nm;柱温:室温。

2.3 样品的采集与处理

于口服各药前和服药后 0.33, 0.67, 1.0, 1.5, 2.0, 3.0, 5.0, 7.0, 10.0, 14.0, 24.0, 34.0h, 由肘静脉取血 5mL 并立即移入经肝素处理的离心试管中,静置 5min 后,离心 15min (3000r/min),分离血浆,存于 -20℃ 冰箱中待测。

2.4 血浆样品的处理与分析

取血浆 0.5mL,加内标溶液(10 μ g/mL 盐酸羟嗪水溶液) 100 μ L, 1mol/L 的枸橼酸缓冲溶液(pH 6.0) 1.0mL,混匀,加乙酸乙酯-二氯甲烷(体积比 3:0.1) 3mL,涡流 1min,振荡 10min,离心 10min,分取上层有机相,加 0.25mol/L H_3PO_4 溶液 300 μ L,涡流 1min,振荡 10min,离心 10min,取水层,进样 50 μ L,记录色谱图。

2.5 血浆样品中西替利嗪的分析方法

血浆样品中加入适量的内标(羟嗪, hydroxyzine)溶液和枸橼酸盐缓冲液(pH 6.0)后,用乙酸乙酯-二氯甲烷(30:1)混合溶剂提取,分取上层有机相,加 0.25mol/L H_3PO_4 溶液进行二次提取,弃去有机层,取磷酸溶液进样;样品在 C_{18} 色谱柱和乙腈-0.05mol/L 磷酸二氢铵溶液(37:70)为流动相

的色谱系统中分离效果很好,西替利嗪和内标的保留时间分别为 6.4 min 和 8.0 min。

分析方法的验证与实施采用生物样品分析方法的国际规范^[2-3]。每个分析批(每天)建立一条标准曲线,用于计算被测样品中西替利嗪的浓度,标准曲线方程是通过以西替利嗪和内标的色谱峰高比值对血浆中西替利嗪相应浓度用加权最小二乘法回归计算而得,其线性范围为 25 ~ 1500 ng/mL;根据质量控制样品的测试结果,分析方法的精密度与准确度符合要求,日内、日间 RSD 均小于 7.8%,RE 在 ±1.3% 之间。

2.6 两种制剂的药物动力学研究结果

20 名健康男性志愿受试者口服含西替利嗪 20 mg 的被试制剂(胶囊)和参比制剂(片剂)后,根据不同时间血浆中药物浓度,计算得到主要药动学参数及实测值 C_{max} , T_{max} 见表 1。由数据可见,受试者口服被试制剂后的血药浓度峰值比服用相同剂量参比制剂高,而血浆药物浓度达峰时间和药时曲线下面积与参比制剂近于相等,说明两种制剂具有近于相等的吸收程度。口服被试制剂后,西替利嗪的相对生物利用度平均为 $(104.0 \pm 14.4)\%$,主要药动学参数 $AUC_{0-\infty}$ 和 C_{max} 的对数转换值及 T_{max} 实测值的方差分析结果显示,在两种制剂间与给药顺序间均无显著性差异;进一步用双单侧 t 检验和 $(1-2\alpha)$ 置信区间法分析, t_1 和 t_2 大于 $t_{(1-0.05)(8)}$ (10) 不能接受原假设(不等效假设),且两种制剂 $AUC_{0-\infty}$ 均值比的 $(1-2\alpha)$ 置信区间在 80% ~ 120% 之间,表明两种制剂间生物等效,见表 2。

表 1 健康男性志愿受试者口服含西替利嗪 20 mg 的被试制剂(胶囊)和参比制剂(片剂)后,主要药动学参数 ($n=12, \bar{x} \pm s$)

Tab 1 The main pharmacokinetic parameters of two cetirizine formulations after a single oral dose of 20mg cetirizine dihydrochloride in 12 volunteers ($n=12, \bar{x} \pm s$)

Parameters	Test	Reference
K_e / h^{-1}	0.094 ± 0.019	0.092 ± 0.015
$t_{1/2} / h$	7.586 ± 1.293	7.734 ± 1.456
T_{max} / h	0.79 ± 0.26	0.90 ± 0.45
$C_{max} / ng \cdot mL^{-1}$	905.7 ± 184.9	777.1 ± 105.8
$AUC_{0-\infty} / ng \cdot h \cdot mL^{-1}$	6774.8 ± 1059.1	6603.2 ± 1257.6

表 2 双单侧 t 检验结果

Tab 2 Results of two one-side test and two-side 90% confidence limits test

Parameters	t_1	t_2	90% C. I. /%
$AUC_{0-\infty}$	7.54	5.70	96.4 ~ 109.2
C_{max}	8.98	4.15	105.1 ~ 129.2
T_{max}	0.80	0.62	101.2 ~ 110.5

$$t_{(1-0.05)(8)} = 1.86$$

3 讨论

3.1 分析方法的选择

药动力学研究中,待测药物在生物样本中的浓度经常在 $\mu g/mL$ 以下,且待测样品中的内源性杂质易干扰药物的分离测定,这就要求采用高选择性、高准确性和高灵敏度的分析方法来对生物样本中的药物及其代谢物进行定量。

本实验采用高效液相色谱法和紫外检测,对文献^[4]中分析西替利嗪的方法进行了改进,采用乙酸乙酯-二氯甲烷与磷酸进行二次提取,尽量排除了内源性物质的干扰。试验中发现流动相中加入乙腈不仅对药物的洗脱能力增强,而且可以明显改善药物的色谱峰形,防止拖尾,利于分离定量,故本实验采用的流动相中的有机改性剂是乙腈而不是甲醇或十二烷基磺酸钠等。流动相组成中的磷酸二氢铵溶液具有一定的缓冲能力,可使色谱的分离条件稳定,不致因样品溶液的 pH 值及组成与流动相不同而产生溶剂效应,导致样品重新分配影响分离和重现性。本实验采用的色谱系统较文献^[5]报道的离子对色谱系统更常用,更易达到平衡。

血浆样品的提取剂,文献^[5]报道乙酸乙酯比二氯甲烷、氯仿和乙醚提取效果更佳。但在预实验中发现乙酸乙酯在水相中有一定的溶解度,水相提取液还需在 40℃ 水浴中通 N_2 气流将其蒸发掉,这样操作繁琐,难于控制蒸发程度,且会使提取液浓度改变。如果水相中尚有少量的乙酸乙酯残留,进样 HPLC 色谱系统中,基线漂移严重,再很难达到平衡。因此本实验采用乙酸乙酯-二氯甲烷(30:1)作为提取溶剂,其中二氯甲烷可减小乙酸乙酯在水相的溶解度,使提取率明显提高。西替利嗪是一种具有羧基的弱碱性药物,本实验考察了在 pH 5.0 和 pH 6.0 枸橼酸盐缓冲液中血浆样品的提取回收率, pH 5.0 时约 50%, pH 6.0 时约 70% 以上,故本实验采用 pH 6.0 枸橼酸盐缓冲液处理血浆样品,保证较高的提取回收率。

乙酸乙酯在 pH 6.0 时的萃取能力较高,故进行二次提取是必要的。但由于西替利嗪结构中既有碱基又有羧基,所以低浓度的磷酸(0.025 mol/L)会导致提取回收率显著降低。本实验采用 0.25 mol/L 的磷酸溶液进行二次提取。

参考文献

- [1] The royal pharmaceutical society. Martindale: the extra pharmacopoeia (thirty-first edition) [J]. London: The publications department of the royal pharmaceutical society, 1996. 436.
- [2] 中国药典二部 [S]. 2000: 1025-1052.
- [3] Muscara MN, Nucci GD. Comparative bioavailability of single doses tablets for formulations of cetirizine dihydrochloride in healthy male volunteers [J]. Int J Clin Pharmacol Ther, 1991, 33(1): 27-31.
- [4] Shah VP, Midha KK, Dighe S, et al. Analytical methods validation: bioavailability, bioequivalence and pharmacokinetic studies [J]. J Pharm Sci, 1992, 81: 309-3115.
- [5] Awni WM, Yeh J, Halstenson CE, et al. Effect of hemodialysis on the pharmacokinetics of cetirizine [J]. Eur J Clin Pharmacol, 1990, 38(1): 67-69.

收稿日期: 2005-03-29