

# 洛伐他汀缓释胶囊在犬体内的药动学与生物利用度研究

吕鑫科<sup>1</sup>, 丁虹<sup>2</sup>

(1. 武汉大学中南医院药剂科, 430071; 2. 武汉大学药学院, 430071)

**[摘要]** 目的 研究洛伐他汀缓释胶囊在比格犬体内的药动学与相对生物利用度, 评价其生物等效性及缓释性能。方法 用高效液相色谱法测定了 4 条健康比格犬灌服洛伐他汀缓释胶囊(实验制剂)和洛伐他汀胶囊(参比制剂)后不同时间点血浆中洛伐他汀的浓度, 绘制血药浓度-时间曲线, 计算药动学参数及相对生物利用度。结果 实验犬灌服洛伐他汀 40 mg 的参比制剂和实验制剂后, 血浆中洛伐他汀的  $t_{max}$  分别为  $(2.167 \pm 0.408)$  和  $(3.167 \pm 0.408)$  h;  $C_{max}$  分别为  $(23.960 \pm 6.091)$  和  $(14.307 \pm 4.319)$   $\text{nmol} \cdot \text{L}^{-1}$ ; 用梯形法计算  $AUC_{0-1}$  分别为  $(118.647 \pm 13.369)$  和  $(129.065 \pm 14.729)$   $\text{nmol} \cdot \text{h} \cdot \text{L}^{-1}$ 。以  $AUC$  计算, 与参比制剂相比, 实验制剂洛伐他汀的相对生物利用度平均为  $(110.4 \pm 9.6)\%$ 。实验制剂与参比制剂相比, 除个体间外, 周期间与制剂间差异无显著性 ( $P > 0.05$ )。实验制剂  $AUC_{0-1}$  的 90% 置信区间为参比制剂的 101.3% ~ 119.5%。结论 洛伐他汀缓释胶囊与参比制剂在吸收程度方面具有生物等效性。

**[关键词]** 洛伐他汀; 缓释胶囊; 药动学; 生物利用度

**[中图分类号]** R972.6; R969.1

**[文献标识码]** A

**[文章编号]** 1004-0781(2006)12-1253-03

## A Study of the Pharmacokinetics and Bioavailability of Sustained-release Lovastatin Capsules in Dogs

LV Xin-ke<sup>1</sup>, DING Hong<sup>2</sup> (1. Department of Pharmacy, Zhongnan Hospital of Wuhan University, Wuhan 430071, China; 2. College of Pharmacy, Wuhan University, Wuhan 430071, China)

**ABSTRACT Objective** To study the pharmacokinetics and relative bioavailability of sustained-release lovastatin capsules in healthy Beagle dogs and to assess the bioequivalence and performance of the sustained release of the capsules.

**Methods** Following a single dose of 40 mg of the sustained-release lovastatin capsules (test preparation) and conventional lovastatin capsules (reference preparation) administered by gastrogavage to each of the 4 dogs in a randomized crossover design, the plasma levels of the active drugs at different time points thereafter were determined with HPLC and the plasma drug concentration-time curves of these preparations were drawn. The pharmacokinetic parameters as well as the relative bioavailability were calculated. **Results** The  $T_{max}$  values of the test preparation and reference preparation were  $(2.167 \pm 0.408)$  and  $(3.167 \pm 0.408)$  h; the  $C_{max}$  values were  $(23.960 \pm 6.091)$  and  $(14.307 \pm 4.319)$   $\text{nmol} \cdot \text{L}^{-1}$ ; and the  $AUC_{0-1}$  were  $(118.647 \pm 13.369)$  and  $(129.065 \pm 14.729)$   $\text{nmol} \cdot \text{h} \cdot \text{L}^{-1}$ , respectively. Calculated with  $AUC$  and compared with the reference preparation, the relative bioavailability of lovastatin in the test preparation was  $(110.4 \pm 9.6)\%$  in average. The results of variance analysis showed that the differences between the test and reference preparations with respect to periods and preparations were not significant ( $P > 0.05$ ). The differences between individual subjects, however, were significant. The 90% confidence interval of  $AUC_{0-1}$  of the test preparation was 101.3% ~ 119.5% of that of the reference preparation. **Conclusion** The sustained-release lovastatin capsules and the conventional lovastatin capsules were shown to be bioequivalent in terms of the degree of absorption.

**KEY WORDS** Lovastatin; Sustained release capsules; Pharmacokinetics; Bioavailability

洛伐他汀(lovastatin)为甲基羟戊二酰辅酶 A (HMC-CoA)还原酶抑制剂<sup>[1]</sup>, 抑制内源性胆固醇的合成, 具有明显减轻高血脂<sup>[2]</sup>、降低冠心病死亡率的作用<sup>[3]</sup>, 为血脂调节药。临床上主要用于治疗高胆固醇血症等。为了更好地发挥治疗效果, 降低胃肠道不良反应的发生率, 笔者考察了洛伐他汀缓释胶囊的生物等效性及其缓释作用, 为人体生物利用度研究提供依据和参考。

### 1 材料与方法

**1.1 药品** 实验制剂: 洛伐他汀缓释胶囊(华中科技大学同济医学院药学院, 批号: 011206, 规格 40 mg); 参比制剂: 洛伐他汀胶囊(江苏扬子江药业集团公司, 批号: 011206, 规格 20 mg)

**1.2 试剂与器材** 高效液相色谱仪为美国沃特斯(Waters)公司系列, 包括 2487 紫外检测器, 510 泵, 柱温箱及 M32 色谱工作站。色谱柱为 YWG-C<sub>18</sub> 柱(4.6 mm × 250 mm, 10 μm, 大连依利特科学仪器有限公司), 保护柱为 C<sub>18</sub>, 滤膜为 Bondapak phenylguard-pak Cartridge (Waters, USA)。超速低温离心机; TGL-16G (上安亭科学仪器厂)。电子天平(灵敏度 0.1 mg, 上

**[收稿日期]** 2006-03-15 **[修回日期]** 2006-06-20

**[作者简介]** 吕鑫科(1975 -), 男, 湖北恩施人, 主管药师, 学士, 主要从事药品调剂工作。电话: 027 - 67812904,

E-mail: zhq-em@163.com。

海天四厂)。甲醇(Fisher Scientific UK Limited, 色谱纯), 环己烷(上海振兴化工一厂, 分析纯), 异丙醇(上海振兴化工一厂, 分析纯)。实验用水均为双蒸水。萃取液: 环己烷-异丙醇(95: 5, V/V), 混合后备用。

**1.3 研究对象** 健康雄性比格犬 4 只, 年龄 7 个月左右, 体重分别为 10.5, 10.9, 11.4, 11.5 kg(广东顺德实验动物研究所, 粤检证字 2001A025 号), 实验前正常饲养 2 周且未服任何药物。

**1.4 实验设计** 采用单盲、随机、2 × 2 交叉实验设计。即将 4 只比格犬随机分成 2 组, 每组 2 只。交叉口服实验制剂或参比制剂各 40 mg。每两次服药相隔 1 周(即清洗期为 1 周, 为该制剂的 7 个半衰期以上)。实验前禁食 12 h, 于次日清晨 7 时按随机分组的安排分别灌胃服药, 20 mL 温开水送服。服药 2 h 后方可再饮水, 3 h 后进餐。如此连服 4 d, 经 1 周清洗期后按同样程序交叉服用。

**1.5 血样采集** 第 1 天服药前取血 1 次作为空白对照, 给药前各取 1 次血, 即谷血浓度。服药后分别于 0.5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 24 h 取血。取血部位: 前肢外侧静脉或后肢外侧小静脉, 取血量 3 mL, 立即注入肝素化试管, 离心(3 000 r · min<sup>-1</sup> × 10 min)取血浆, -40 °C 保存备测。

**1.6 血浆样品分析**

**1.6.1 色谱条件** 流动相为甲醇和水(87: 13, V/V), 流动相混合前分别用孔径 0.45 μm 滤膜(Millipore, Waters, USA)过滤, 超声脱气。流速为 0.01 mL · min<sup>-1</sup>, 检测波长为 237 nm, 柱温 25 °C, 检测灵敏度为 0.01 AU。进样 20 μL, 峰面积定量<sup>[4]</sup>。

**1.6.2 洛伐他汀标准溶液的配制** 洛伐他汀标准品经 105 °C 烘干至恒重。准确称取 20 mg 洛伐他汀标准品, 用甲醇溶解后, 于 100 mL 容量瓶内定容, 最终浓度为 200 mg · L<sup>-1</sup>。

**1.6.3 样品处理** 取 1.0 mL 血浆于 10 mL 具塞离心管中, 加 4 mL 萃取剂(环己烷 + 异丙醇, 95: 5, V/V), 漩涡振荡器震荡 30 s 混匀, 离心(3 000 r · min<sup>-1</sup> × 10 min)取上清液 3 mL 于另一 10 mL 试管中, 50 °C 水浴吹干, 以 50 μL 流动相溶解, 取 20 μL 进样。

**2 实验结果**

**2.1 分析方法确证**

**2.1.1 方法的专属性** 取空白血浆, 加洛伐他汀标准品的血浆和洛伐他汀标准溶液, 经高效液相色谱法(HPLC)分析测定得到的色谱图, 见图 1~3。可见血浆中杂质不干扰洛伐他汀的测定, 本方法有较高的专属性。

**2.1.2 标准曲线的制备和最小检测限** 取血浆 1 mL 5 份分别配制浓度为 20, 40, 80, 800 ng · mL<sup>-1</sup> 血浆标准系列, 按样品处理方法处理后分别测定并计算其峰面积 A 值<sup>[5]</sup>。以 A 值为纵坐标, 以 A 所对应各点浓度(C)为横坐标绘制标准曲线。以加权最小二乘法进行回归计算得回归方程式 Y = 241 56 + 197 75X, 相关系数 r = 0.999 1, 线性良好。根据上述血浆标准曲线测定结果, 取曲线最低浓度为在 237 nm 处洛伐他汀血药浓度得最低检测限, 即 1 ng · mL<sup>-1</sup>。

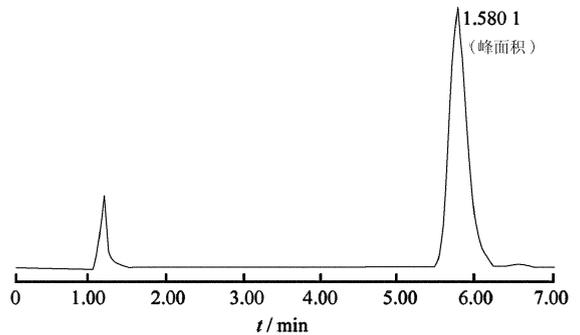


图 1 标准样高效液相色谱图

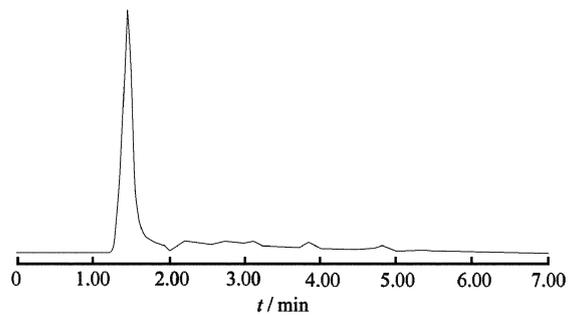


图 2 血样高效液相色谱图

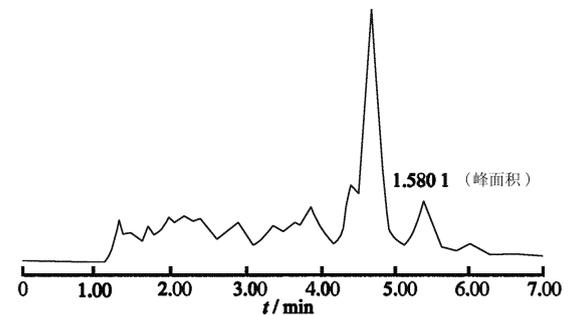


图 3 血样和标准样高效液相色谱图

**2.1.3 精密度的实验** 配制浓度为 25, 80, 800 μg · L<sup>-1</sup> 的血浆标准品溶液, 平行 5 组。按“1.4 项”处理后于同一日内测定, 计算日内精密度。同样 3 种浓度的血浆标准品溶液连续测 5 d, 计算日间精密度。3 个浓度的精密度变异系数(CV)均 < 15%。日间 CV 4.10% ~ 10.39% 之间; 日内 CV 4.08% ~ 11.75%。具体数据见表 1。

**2.1.4 回收率实验** 配制浓度为 25, 80, 800 μg · L<sup>-1</sup>

表 1 精密度实验

血浆标准浓度/ ( $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ )	标准峰面积 (A 值)	日内变异		日间变异	
		$\bar{x} \pm s$	RSD/%	$\bar{x} \pm s$	RSD/%
25	12 233	12 178 $\pm$ 366	3.01	11 567 $\pm$ 707	6.12
80	73 146	73 589 $\pm$ 1 656	2.25	72 064 $\pm$ 1 916	2.66
800	402 456	343 819 $\pm$ 6 891	2.00	333 257 $\pm$ 15 381	4.62

的血浆标准品溶液,平行 5 组。按“1. 4 项”处理后进行测定,计算 A 值;依据标准曲线计算各自的浓度,此为实测浓度。实测浓度与真实浓度之比为回收率。3 个浓度的回收率均 < 85%, 平均回收率 (96.01  $\pm$  7.17)%, 回收率范围在 85% ~ 105% 之间,结果见表 2,表明本方法回收率高,测定的结果准确可靠。

表 2 回收率实验

血浆理论浓度/ ( $\text{mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ )	峰面积 (A 值)	实测浓度/ ( $\text{mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ )	回收率/ %
6.0	46 784.4	6.356	105.89
10.0	73 795.8	7.758	98.59
50.0	36 4237.8	44.658	89.34

2.2 药动学数据

2.2.1 血药浓度-时间曲线及药动学参数 4 只比格犬口服单剂量参比制剂和实验制剂后的平均血药浓度-时间曲线见图 4。将血药浓度经对数变换后对时间作图,由消除相末端浓度计算消除半衰期  $t_{1/2}$ ;  $C_{\text{max}}$  和  $t_{\text{max}}$  采用实测值;以梯形法求算  $AUC_{0-1}$  值和  $AUC_{0-\infty}$  值,所得参数列于表 3。结果表明,将洛伐他汀制成缓释胶囊后与普通胶囊相比,  $C_{\text{max}}$  降低,  $t_{1/2}$  和平均吸收时间 ( $MRT$ ) 延长,  $C_{\text{min}}$  有所升高,波动系数 ( $DF$ ) 减小。

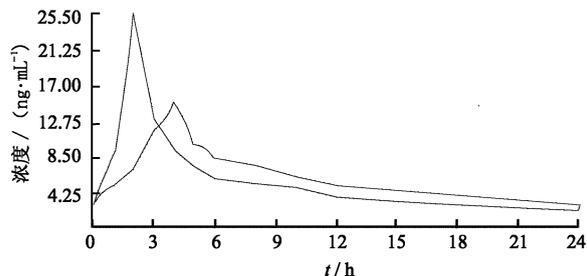


图 4 平均血药浓度-时间曲线

表 3 实验制剂和参比制剂生物利用度主要参数

制剂	$AUC_{0-24}$ / ( $\text{nmol} \cdot \text{h} \cdot \text{L}^{-1}$ )	$C_{\text{max}}$ / ( $\text{nmol} \cdot \text{L}^{-1}$ )	$t_{\text{max}}$ / h	$MRT_{0-24}$	$t_{1/2}$ / h
实验制剂	129.065	14.307	3.167	8.567	9.647
参比制剂	118.647	23.965	2.167	6.374	4.588

2.2.2 洛伐他汀缓释胶囊的相对生物利用度 根据实验制剂和参比制剂的  $AUC_{0-1}$  计算相对生物利用度,与普通胶囊的相对生物利用度为 110.4%。

2.2.3 统计学分析结果 将两种制剂的  $AUC_{0-1}$  作对数转换后,采用交叉设计进行方差分析,结果见表 4,表明两制剂  $AUC_{0-1}$  在个体间差异有显著性 ( $P <$

0.05), 而周期与制剂间差异无显著性。统计分析结果表明,实验制剂与参比制剂相比,除个体间外,相对生物利用度差异无显著性 ( $P > 0.05$ ), 经 (1 ~ 2 $\alpha$ ) 置信区间法进行统计学分析显示,实践制剂的  $AUC_{0-1}$  参数 90% 置信区间单剂量为 101.3% ~ 119.5%; 多剂量为 96.6% ~ 123.5%。符合生物利用度要求。

表 4 主要药动学参数及方差分析结果

项目	周期间		制剂间		个体间	
	F	P	F	P	F	P
$\ln AUC_{0-24}$	0.175 7	>0.05	6.136 6	>0.05	>6.39	<0.05
$\ln C_{\text{max}}$	1.076 6	>0.05	23.020 9	<0.05	>6.39	<0.05

3 讨论

两种试剂个体间的差异明显,提示临床用药要注意个体化。两种试剂在血药浓度达到峰值后没有明显的平台期,考虑是因为在峰值附近取血点不够密集所致,这并不影响实验制剂缓释特征的体现。实验犬在禁食 12 h 的情况下给药,且服药后 2 h 才饮水,3 h 才进食。据报道,食物可以升高洛伐他汀的人体生物利用度约 50%, 即临床使用时生物利用度可能高于实验。  $\ln AUC_{0-24h}$ 、 $\ln C_{\text{max}}$  和统计学分析表明,此缓释制剂与参比制剂在吸收程度方面具有生物学等效性,但在吸收速度方面差异有显著性。缓释制剂  $C_{\text{max}}$  降低,  $t_{\text{max}}$  延迟,  $t_{1/2}$  和  $MRT$  延长,  $C_{\text{min}}$  有所升高,峰谷浓度差异小,  $DF$  减少,血液波动幅度小,显示出缓释特征。

[参考文献]

[1] Frederick P, Zeller, Karen C. Uvodich lovastatin for hypercholesterolemia[J]. *Drug Intell Clin Pharm*, 1988, 22 (7,8): 542.

[2] 陈晓平,黄德嘉,黄明慧. 洛伐他汀对 IIB 型高脂血症患者血脂血糖及胰岛素代谢的影响[J]. *华西医科大学学报*, 1999, 30(4): 444 - 445.

[3] Bilheime D W. Therapeutic control of hyperlipidemia in the prevention of coronary atherosclerosis: a review of results from recent clinical trails[J]. *Am J Cardiol*, 1988, 62(1): 1 - 9.

[4] 赵飞浪,袁倚盛. RP-HPLC 测定人血浆中洛伐他汀浓度及药动学研究[J]. *中国药科大学学报*, 1997, 25(5): 288 - 299.

[5] 谢虹,邱相君,付琳,等. 反相高效液相测定洛伐他汀方法的改良[J]. *中国公共卫生*, 2003, 19(7): 814 - 815.