

2.4 生物等效性评价 以合资的盐酸坦洛新缓释胶囊为标准对照,用面积法估算单剂量口服国产盐酸坦洛新缓释胶囊的相对生物利用度 F 为 $(98.7 \pm 9.7)\%$,生物利用度符合要求。

单剂量口服 0.2 mg 参比制剂后,估算的表观消除半衰期为 (7.77 ± 1.80) h,达峰时间和峰浓度分别为 (5.7 ± 1.6) h 和 (7.24 ± 1.23) ng · mL⁻¹,平均驻留时间 MRT 为 (12.62 ± 2.21) h。单剂量口服受试制剂后估算的表观消除半衰期为 (7.68 ± 1.40) h, t_{max} (5.2 ± 1.0) h, C_{max} (7.37 ± 1.12) ng · mL⁻¹,平均驻留时间 MRT 为 (12.31 ± 1.70) h。 C_{max} 、 AUC_{0-t} 用双单侧 t 检验分析,结果显示参比制剂和受试制剂的 AUC_{0-t} 、 C_{max} 均生物等效。 t_{max} 采用非参数检验 (Wilcoxon 方法),检验结果差异无显著性。可以认为受试制剂与参比制剂单剂量口服时生物等效。

多剂量服用两种缓释胶囊至稳态后,所得药动学参数 C_{max} 、 AUC 用双单侧 t 检验分析,结果显示两者稳态时的 C_{max} 、 AUC 均生物等效。 DF 值参比制剂和受试制剂相近。 t_{max} 采用非参数检验中的 Wilcoxon 方法检验, $(S = 33.5) > (S_{0.05(13)} = 17)$, $P > 0.05$,受试制剂与参比制剂差异无显著性,可以认为受试制剂与参比制剂多剂量口服时生物等效。

3 讨论

本试验结果表明,单剂量和多剂量组服用试验制剂和参比

制剂在体内过程非常接近。所得药动学参数 C_{max} 、 AUC 用双单侧 t 检验分析,结果显示两者稳态时的 C_{max} 、 AUC 均生物等效。采用非参数检验中的 Wilcoxon 方法检验,受试制剂与参比制剂差异无显著性,可以认为受试制剂与参比制剂多剂量口服时生物等效。

在整个试验过程中,在给药前后密切观察受试者的生命体征和不良事件,并在试验后进行血液生化、血常规及尿常规检查,结果表明受试者无不良事件发生。

[DOI] 10.3870/yydb.2009.06.008

[参考文献]

- [1] 刘丽鹤,王 鹏. 盐酸坦洛新血药浓度测定方法及其药动学进展[J]. 中国药学杂志,2003,38(7):488.
- [2] 杨 劲,丁 黎. 盐酸坦洛新缓释胶囊在人体内的药动学和生物等效性[J]. 中国临床药理学杂志,2005,14(6):339-342.
- [3] 范国荣,林 梅. 单剂量口服盐酸氨溴索缓释胶囊的人体生物等效性[J]. 中国药学杂志,2001,21(1):9-12.
- [4] HOOGDALEM E J, HIDETAKA K, SUBURO H. Pharmacokinetics of the α_1 A-adrenoreceptor antagonist tamsulosin in man, and interspecies scaling versus preclinical data[J]. Eur J Pharmae Sci, 1996,4(1):60.

葡萄糖对对乙酰氨基酚体内药动学的影响

唐春燕¹,陈 薇¹,陈大建²,曾立威³,杨 阳⁴

(1. 桂林医学院附属医院药剂科,广西 541001;2. 解放军第 75750 部队,广西柳州 545606;3. 广西壮族自治区药品不良反应监测中心,南宁 530022;4. 广西壮族自治区梧州市中医院药剂科,543001)

[摘要] 目的 研究葡萄糖对对乙酰氨基酚体内药动学的影响,分析和探讨一些含葡萄糖成分药物剂型可能产生的作用。方法 采用分光光度法,测定并比较了家兔单独灌服对乙酰氨基酚和合并葡萄糖灌服以后的体内血药浓度及一些药动学参数的变化。结果 家兔单独灌服对乙酰氨基酚体内血清对乙酰氨基酚的血药峰浓度(C_{max})和血药浓度-时间曲线下面积($ACU_{0-5,5}$)分别是合并使用葡萄糖的 2.04 和 1.60 倍, K_a 、 K_e 值均相对较高。结论 葡萄糖可延缓对乙酰氨基酚在体内的吸收及排泄。

[关键词] 葡萄糖;对乙酰氨基酚;药动学

[中图分类号] R971.1;R969.2

[文献标识码] A

[文章编号] 1004-0781(2009)06-0707-02

对乙酰氨基酚是应用广泛的解热镇痛药,主要用于治疗感冒发烧、关节痛、神经痛、头痛、偏头痛等。对乙酰氨基酚口服后,在胃内几乎不吸收,小肠吸收迅速而完全。因此该药的吸收速度决定于药物经胃排空速度^[1,2],凡是影响胃排空速度的因素都影响对乙酰氨基酚经肠吸收速度,如服药后人体姿势^[3]、影响胃运动的疾病和药物^[4]以及药物同时进入胃内食物的成分^[5]等。葡萄糖为单糖,单独使用并无明显药理活性。笔者考察了葡萄糖对对乙酰氨基酚体内血药浓度随时间变化

的关系。报道如下。

1 试药与仪器

对乙酰氨基酚片,规格:每片 500 mg。葡萄糖,上海化学试剂采购供应站。三氯醋酸、无水乙醇、乙酸乙酯等化学试剂均为分析纯。其余化学试剂:氢氧化钠、苯酚、盐酸、溴等试剂均为化学纯。对乙酰氨基酚标准品,中国药品生物制品检定所。721 型分光光度计,上海第三分析仪器厂。

2 方法与结果

2.1 试剂配制

2.1.1 对乙酰氨基酚标准液配制 精密称取对乙酰氨基酚标准品 1 g,用热纯化水溶解于 250 mL 量瓶中,浓度为 4 000 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$,冷至室温后稀释至刻度,置冰箱保存备用。分

[收稿日期] 2008-06-25 **[修回日期]** 2008-09-02

[作者简介] 唐春燕(1971-),女,广西桂林人,主管药师,学士,从事临床药学工作。电话:(0)13087737695, E-mail: tangchunyan120@126.com。

别精密吸取上述浓度贮备液 1.5, 2.5, 3.75, 5.0, 6.25 mL 于 100 mL 量瓶中, 用纯化水稀释至刻度, 配制成浓度为 50, 100, 150, 200, 250 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 的标准溶液。

2.1.2 碳酸钠-溴溶液配制 称取无水碳酸钠 10.6 g, 溶解于纯化水中, 添加饱和溴水溶液 15 mL 混合均匀, 并稀释至 100 mL。当天新鲜配制。

2.1.3 显色剂配制 取 $0.2 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 氢氧化钠溶液 80 mL, 加 1% 酚溶液 10 mL, 振荡混匀后, 加入碳酸钠-溴溶液 100 mL, 混匀即得。

2.1.4 对乙酰氨基酚混悬液的配制 取对乙酰氨基酚片 1 000 mg, 分散于适量纯化水中, 稀释至 20 mL。

2.1.5 对乙酰氨基酚、葡萄糖混悬液的配制 取对乙酰氨基酚片 1 000 mg, 葡萄糖 10 g, 分散于适量纯化水中, 稀释至 10 mL。

2.2 空白(无药)血浆的制备 于实验动物家兔耳缘静脉处采血, 置于经 1% 肝素溶液处理并烤干的离心管中, 离心 10 min ($3\ 500 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$, $r = 10 \text{ cm}$) 得上清液血浆。

2.3 血药标准曲线的制备 取干燥洁净 5 mL 刻度离心管 6 支, 标上管号。精密吸取各种浓度的标准液 0.5 mL, 先分别加入空白血浆 0.5 mL 及纯化水 0.5 mL; 再分别加入 20% 三氯醋酸 0.5 mL, 沉淀蛋白; 搅拌后离心 10 min ($3\ 500 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$, $r = 10 \text{ cm}$)。上清液移至小试管中, 吸取上清液各 1 mL 分别放置于 6 支 10 mL 带塞刻度试管中, 分别加入浓盐酸 0.5 mL, 于水浴中煮沸 1 h, 冷却后加入 40% 氢氧化钠溶液各 0.5 mL, 再加显色剂至 10 mL, 摇匀后放置 40 min, 于 721 分光光度计波长 620 nm 处, 以无药空白血浆按同法对照, 测定吸光度。以浓度 C 对吸光度 A 进行线性回归。得回归方程 $C = 22\ 684.884 + 30.98A$, $r = 0.995\ 0$ 。

2.4 血样收集与处理 取市售家兔 10 只, 体质量为 $(2.8 \pm 0.2) \text{ kg}$, 随机分成 A、B 两组各 5 只。分别各取空白血浆 3 mL, 然后将预先配制的对乙酰氨基酚混悬液 20 mL 和对乙酰氨基酚与葡萄糖混悬液 20 mL, 分别给 A、B 两组家兔灌胃, 2 周后相互交叉给药, 准确记录时间, 每只家兔在给药后 20, 40, 60, 90, 120, 150, 180, 210, 270, 330 min 各采集血样 3 mL, 于 5, 10 mL 离心管中, 加纯化水各 1 mL; 再加入 20% 三氯醋酸溶液 0.5 mL, 离心 10 min ($3\ 500 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$, $r = 10 \text{ cm}$), 精取上清液各 1 mL 分别放置在 10 mL 带塞刻度试管中, 各加入浓盐酸 0.5 mL, 于水浴中煮沸 1 h, 冷却后加入 40% 氢氧化钠溶液各 0.5 mL, 再加着色剂至 10 mL, 摇匀后放置 40 min, 于 721 分光光度计波长 620 nm 处, 以无药空白血浆按同法对照, 测定吸光度。根据标准曲线回归方程计算得血药浓度。记录不同时间的血药浓度, 绘制血药浓度-时间曲线图(图 1)。

实验数据表明, 葡萄糖对对乙酰氨基酚的体内血药浓度-时间曲线有明显影响。根据实验数据建立口服血药浓度-时间单室模型($n = 6$), 分别求算其药动学参数并进行显著性检验, 见表 1。家兔单独灌服对乙酰氨基酚体内血药浓度药动学参数血药峰浓度(C_{max})、血药浓度-时间曲线下面积($AUC_{0-5.5}$)分别是与葡萄糖

一起灌服后的 2.04 和 1.06 倍, 差异有极显著性($P < 0.01$)。

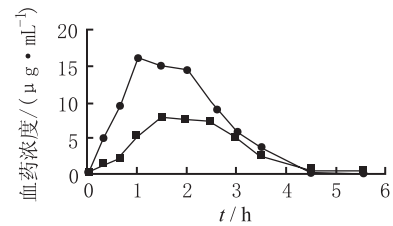


图 1 两组家兔体内血药浓度-时间曲线

—●— 对乙酰氨基酚组; —■— 对乙酰氨基酚+葡萄糖组

表 1 两组家兔体内药动学参数比较

组别	$t_{\text{max}}/$ h	$C_{\text{max}}/$ ($\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$)	$K/$ h^{-1}	$K_a/$ h^{-1}	$AUC/$ ($\mu\text{g} \cdot \text{h} \cdot \text{mL}^{-1}$)
对乙酰氨基酚 + 葡萄糖组	1.5	7.894 ^{*1}	1.52	1.26	25 661.22 ^{*1}
对乙酰氨基酚组	1.0	16.092	1.55	1.79	41 027.38

与对乙酰氨基酚组比较, ^{*1} $P < 0.01$

3 讨论

对乙酰氨基酚是非那西丁的活性代谢物, 在人体内 55% ~ 75% 代谢为葡萄糖醛酸结合物^[6]。由于葡萄糖分子中含醛基和伯醇基, 易被氧化成羧。根据此特点, 推断葡萄糖被氧化成葡萄糖醛酸后抑制了对乙酰氨基酚与糖结合能力。从而影响对乙酰氨基酚的体内代谢, 降低药效。

对乙酰氨基酚的稳定性与溶液的 pH 值有关, pH 为 6 时最稳定, 在酸性或碱性条件下稳定性差。葡萄糖不易被消化道的胃酸和酶消化, 而直接达直肠, 被双歧杆菌选择性地利用, 使其迅速增殖, 从而产生一系列短链脂肪。使肠道内 pH 值趋向酸性, 使对乙酰氨基酚在酸性溶液中稳定性降低; 另一方面, 水解后的葡萄糖被氧化为葡萄糖醛酸, 使肠道内环境呈酸性, 也降低对乙酰氨基酚的稳定性, 故对乙酰氨基酚在葡萄糖溶液中疗效降低。

[DOI] 10.3870/yydb.2009.06.009

[参考文献]

[1] CLEMENTS J A, HEADING R C, NIMMO W S, et al. Kinetics of acetaminophen absorption and gastric emptying in man [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 1978, 24(2):420.

[2] HEADING R C, NIMMO J, PRESCOTT L, et al. The dependence of paracetamol absorption on the rate of gastric emptying [J]. *Br J Pharmacol*, 1973, 47(2):415.

[3] NIMMO W S, PRESCOTT L F. The influence of posture on paracetamol absorption [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 1978, 24(5):348.

[4] ROBERTS J, WALLER D G, VON RENWICK A G, et al. The effect of co-administration of benzhexol on the periphera pharmacokinetics of oral levodopa in young volunteers [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 1996, 41(4):33.

[5] WALTERSACK I E, DE VRIES J X. The influence of different formula diets and different pharmaceutical formulations on the systemic availability of paracetamol, gallbladder size, and plasma glucose [J]. *Int J Clin Pharmacol*, 1989, 27(11):544.

[6] 孙常晟. 药物化学 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 1996:78.