

# 丁香苦苣缓释片在家兔体内的药动学及生物等效性研究

李生金, 李永吉\*, 吕邵娃, 孙爽, 许冬冬, 徐艳明, 董立财  
(黑龙江中医药大学药学院药剂学教研室, 哈尔滨 150040)

[摘要] 目的: 对自制丁香苦苣缓释片进行家兔体内的药动学及生物等效性评价。方法: 6 只健康家兔随机按照交叉试验方案设计, 禁食 12 h 后单剂量口服缓释片剂(受试制剂 T)和普通片剂(参比制剂 R), 于不同时间点在家兔耳缘静脉取血, 处理后用高效液相色谱法检测血浆中丁香苦苣药物浓度, 利用统计矩原理和可信区间法计算相关的药动学参数及判定两制剂是否生物等效。结果: 受试制剂的相对生物利用度为 132.6%, 对比于受试制剂  $T_{max}$  显著延长, 峰形平缓; 90% 置信区间分别为  $AUC_{0-t}$ : 115.25% ~144.44%,  $C_{max}$ : 51.33% ~78.53%。结论: 受试制剂与参比制剂做比较有良好的缓释效果。

[关键词] 丁香苦苣; 缓释片; 药物动力学; 生物等效性

[中图分类号] R283.6 [文献标识码] B [文章编号] 1005-9903(2010)13-0004-03

## Study on Pharmacokinetics and Bioequivalence of Syngopicroside Sustained-release Tablets in Rabbits

LI Sheng-jin, LI Yong-ji\*, LV Shao-wa, SUN Shuang, XU Dong-dong, XU Yan-ming, DONG Li-cai  
(Heilongjiang University of Chinese Medicine, Faculty of pharmacy, Department of Pharmaceutics, Harbin 150040, China)

**[Abstract] Objective:** To evaluate the pharmacokinetics and bioequivalence of syngopicroside self-sustained-release tablets in rabbits. **Method:** The blood concentration of syngopicroside of 6 rabbits was determined by HPLC and the pharmacokinetic parameters were calculated with statistical moment and confidence interval after administered random crossover with single dose of self-sustained-release syngopicroside tablets (test pharmaceuticals, T) or the self-common tablets (reference pharmaceuticals, R). **Result:** The relative bioavailability of self-sustained-release syngopicroside tablets was 132.6%. In comparison with self-common tablets, the  $T_{max}$  extended significantly and the peak was prolonged gentle; the 90% confidence interval of  $AUC_{0-t}$  was 115.25% -144.44%; the 90% confidence interval of  $C_{max}$  was 51.33% -78.53%. **Conclusion:** A good slow-release effect was found when compared test formulation with the reference reagent.

**[Key words]** syngopicroside; sustained-release tablet; pharmacokinetics; bioequivalence

丁香苦苣是丁香叶(Folium syringae obovate)中具有显著生理活性的水溶性成分之一<sup>[1]</sup>, 现已临床使用的剂型主要有广炎灵粉针剂<sup>[2]</sup>、炎立消胶囊剂<sup>[3]</sup>和立克宁滴丸剂<sup>[4]</sup>。经过多年研究, 并经过药理试

验证明丁香苦苣具有广谱抗菌、消炎、抗病毒的药理作用, 是丁香提取物制剂治疗结肠炎、痢疾、上呼吸道感染等疾病的活性成分。丁香苦苣相对分子质量适中, 水溶性好, 性质稳定, 但由于其体内消除半衰期短, 需频繁服药。将其研制成缓释片, 有望在很大程度上提高病人的顺应性。通过对丁香苦苣缓释片在家兔体内的药物动力学研究, 为进一步的临床研究提供参考。

### 1 材料

**1.1 仪器** 2695-2996 高效液相色谱仪(Waters 公

[收稿日期] 20100211(005)

[基金项目] 哈尔滨市科技创新人才研究专项资金项目(2007RFXXS059)

[通讯作者] \* 李永吉, 教授, 主要从事经皮给药、中药注射剂及新药开发的研究, Tel: 0451-82196331, E-mail: liyongji@public.hr.hl.cn

司); TGL-16C 型离心机(上海安亭科学仪器厂); WH-1 微型涡旋混合器(上海沪西分析仪器有限公司); 微量移液器(大龙合资); MP2000 电子天平(上海第二天平仪器厂); HLB 型 SPE(Solid Phase Extration) 柱  $300\text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$  (Waters 公司)。

**1.2 试剂** 丁香苦苣缓释片(自制, 每片含丁香苦苣约 45 mg, 批号 20081017); 参比制剂: 丁香苦苣普通片(自制每片含丁香苦苣约 45 mg, 批号 20081017); 丁香苦苣对照品(自制, 经高效液相面积归一法计算纯度达到 98%); 甲醇为色谱纯; 水为超纯水; 其他试剂均为分析纯。

**1.3 动物** 新西兰雄性大耳白兔, 6 只, 体重 2.0 ~ 2.5 kg[黑龙江中医药大学 GLP 实验动物中心提供, 合格证号 SYXK(黑) 2008001]。

## 2 方法及结果

**2.1 试验方案** 取家兔 6 只, 适应环境 1 周后随机

均分为受试组和参比组, 一周后互换做自身交叉对照试验。给药前均禁食 12 h, 受试组灌胃给予丁香苦苣缓释片(共含主药 315 mg), 参比组灌胃给予丁香苦苣普通片(共含主药 315 mg), 均以等体积清水灌服。受试组于给药后 0.5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 15 和 24 h, 参比组于给药后 0.25, 0.75, 1.25, 1.75, 2.25, 3, 4, 5, 7, 9, 11 h 耳缘静脉取血 1.0 mL, 离心  $10\text{ min}(4\ 200\text{ r}\cdot\text{min}^{-1})$ , 移取上清液存放于  $-20$  冰箱中待测。

**2.2 色谱条件** 液相色谱柱(Diamonsi (R) 钻石  $\text{C}_{18}$   $4.6\text{ mm}\times 250\text{ mm}, 5\ \mu\text{m}$ ); 流动相甲醇-水 55:45; 柱温  $30^\circ\text{C}$ ; 流速  $1.0\text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$ ; 波长 221 nm; 进样量  $20\ \mu\text{L}$ 。在所用的色谱条件下, 丁香苦苣与血浆中的内源性物质分离良好, 保留时间为 14.35 min, 对称性好。见图 1。

**2.3 样品处理方法** 取血浆样品  $300\ \mu\text{L}$ , 加 4% 磷

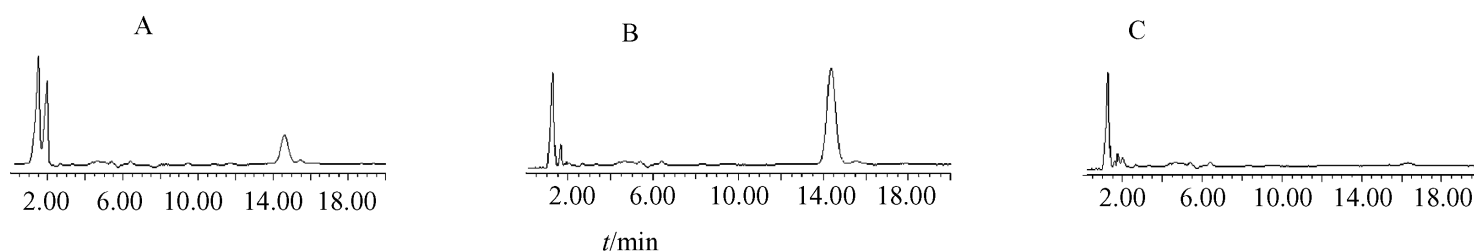


图 1 给药后血浆中丁香苦苣含量测定 HPLC 图

A. 给药后血浆样品; B. 空白血浆加丁香苦苣对照品; C. 空白血浆

酸溶液  $300\ \mu\text{L}$ , 涡旋混合 30 s 后, 经 SPE 柱过滤, 依次用超纯水 3 mL、甲醇溶液 3 mL、10% 甲醇 3 mL 洗脱, 收集甲醇部分并于  $45^\circ\text{C}$  环境下氮气吹干, 残留物用甲醇  $300\ \mu\text{L}$  复溶,  $0.22\ \mu\text{m}$  微孔滤膜过滤, 备用。

**2.4 数据处理** 用非房室数学模型分析方法来估算药动参数<sup>[5]</sup>。将得到的血药浓度绘制成药时曲线, 曲线下面积(AUC)用梯形法计算得到, 消除常数  $K_e$  由药时曲线末端直线部分计算得到,  $C_{max}$ ,  $T_{max}$  为实测值。生物利用度用  $F = [(AUC_T \times X_R) / (AUC_R \times X_T)] \times 100\%$  计算得到, 通过可信区间法计算  $AUC_{0-t}$  及  $C_{max}$  的可信区间来判断 2 种剂型是否生物等效。

**2.5 标准曲线** 精密称取丁香苦苣对照品 10 mg, 置 100 mL 的量瓶中, 加甲醇溶解定容至刻度, 作为贮备液( $100\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ )。精密吸取丁香苦苣贮备液 1 mL, 以甲醇定量稀释配成  $10\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$  的丁香苦苣对照品溶液, 置于  $4^\circ\text{C}$  冰箱中避光冷藏备用。精密配

制  $0.1, 0.5, 1, 5, 10, 20, 40\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$  丁香苦苣对照品血浆溶液, 按 2.4 条件下血浆样品处理方法处理, 按 2.3 条件进样, 记录峰面积。以丁香苦苣的质量浓度为横坐标, 以丁香苦苣的峰面积为纵坐标绘制标准曲线, 得标准曲线方程  $Y = 1.717\ 77 \times 10^5 X - 37\ 080$  ( $R^2 = 0.999\ 1$ )。线性关系良好。

**2.6 精密度及回收率试验** 精密配制含丁香苦苣标准品  $1, 10, 40\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$  品血浆样品溶液, 按照 2.4 项下方法处理, 按照 2.3 条件每个样品重复进样 5 次, 记录并计算数据。结果表明, 回收率稳定, 精密度良好。结果见表 1, 2。

**2.7 血药浓度曲线和药物动力学参数** 6 只家兔一次性服用受试制剂和参比制剂后不同时间的血药浓度曲线见图 2, 药物动力学参数见表 3。

**2.8 生物利用度** 由每只家兔交叉服用受试制剂和参比制剂的血药浓度-时间曲线下面积( $AUC_{0-t}$ ) 计算出相对生物利用度。

表 1 丁香苦苣血浆样品精密度(  $\bar{x} \pm s, n=5$  )

质量浓度 /mg·L <sup>-1</sup>	日内测定值 /%	RSD /%	日间测定值 /%	RSD /%
1	0.93 ±0.016	1.76	0.90 ±0.023	2.61
10	9.60 ±0.02	0.22	9.58 ±0.04	0.42
40	39.07 ±0.24	0.62	38.45 ±0.4	1.04

表 2 丁香苦苣血浆样品回收率(  $\bar{x} \pm s, n=5$  )

质量浓度 /mg·L <sup>-1</sup>	绝对回收率 /%	RSD /%	相对回收率 /%	RSD /%
1	73.2 ±0.003	0.4	91.3 ±0.006	0.63
10	73.5 ±0.003	0.4	96.0 ±0.001	0.10
40	74.1 ±0.002	0.3	97.8 ±0.006	0.63

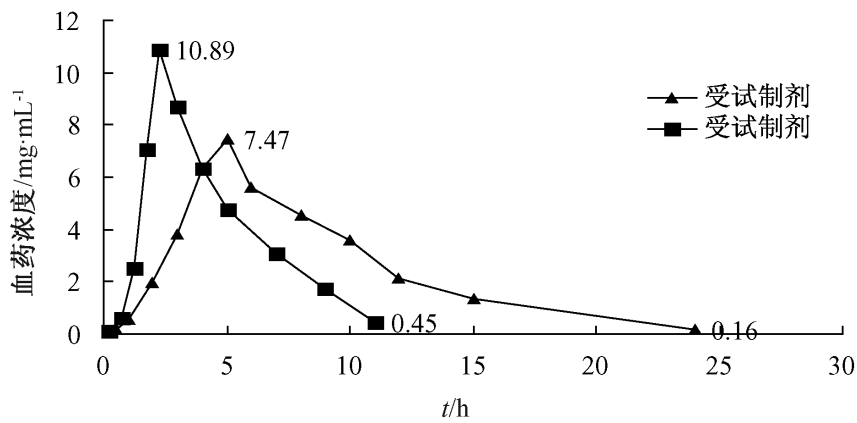


图 2 一次性服用受试制剂和参比制剂药时曲线(  $\bar{x} \pm s, n=6$  )

表 3 一次性服用受试制剂和参比制剂后  
药物动力学参数(  $\bar{x} \pm s, n=6$  )

药动参数	受试制剂	参比制剂
$AUC_{0-t} / \text{mg} \cdot \text{L}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$	58.94 ±13.50	43.29 ±7.14
$AUC_{0-\infty} / \text{mg} \cdot \text{L}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$	59.66 ±12.01	44.47 ±7.50
$T_{1/2} (Ke) / \text{min}$	3.03 ±0.32	1.83 ±0.18
MRT/h	8.21 ±0.37	4.56 ±0.27
$C_{\text{max}} / \text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$	7.72 ±1.21	10.89 ±1.46
$T_{\text{max}} / \text{min}$	4.67 ±0.52	2.25

**2.9 生物等效性** 通过可信区间法计算受试制剂与参比制剂的 AUC 对数比值的 90% 可信限为 115.25% ~144.44%, 受试制剂与参比制剂的  $C_{\text{max}}$  对数比值的 90% 可信限为 51.33% ~78.53%。

### 3 讨论

丁香苦苣家兔静脉注射  $T_{1/2(\alpha)}$  2.655 min,  $T_{1/2(\beta)}$  16.54 min<sup>[6]</sup>, 作用时间短。制成缓释片后, 延长了药物在体内的作用时间, 受试制剂相对于参比制剂的相对生物利用度为 132.6%, 受试制剂相对于参比制剂峰形缓和, 缓释效果明显; 受试制剂与参比制剂的 AUC 对数比值的 90% 可信限和  $C_{\text{max}}$  对数比值的 90% 可信限分别为 115.25% ~144.44% 和 51.33% ~78.53%, 没有完全落在 80% ~125% 和 70% ~143% 内, 表明 2 种制剂生物不等效。由于受试制剂的相对生物利用度为 132.6%、峰形平缓、 $T_{1/2} (Ke)$  延长, 综上所述, 受试制剂优于参比制剂, 缓释效果明显。

### [参考文献]

- [1] 王丹丹, 刘盛泉, 陆杰英, 等. 紫丁香有效成分的研究 [J]. 药学学报, 1982, 17(12): 951.
- [2] 付起凤, 李永吉, 吕邵娃. HPLC 测定广炎灵粉针中丁香苦苣 A 的含量 [J]. 中医药学报, 2005, 33(6): 27.
- [3] 吕邵娃, 李永吉, 付启凤. HPLC 法测定炎立消胶囊中丁香苦苣的含量 [J]. 中医药信息, 2007, 24(6): 55.
- [4] 李永吉, 王晓辉, 王超, 等. 立克宁肠溶包衣滴丸体外溶出度的测定 [J]. 中成药, 2006, 28(11): 1657.
- [5] 梁文权, 李高, 刘建平. 生物药剂学与药物动力学 [M]. 3 版. 北京: 人民卫生出版社, 2007: 1.
- [6] 李秋红, 李永吉, 隋晓璠, 等. 丁香苦苣在兔体内的药动学研究 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2008, 14(9): 44.

[责任编辑 仝燕]