

松外周实的结构,黏合剂不断挤入结聚体中间的孔隙,最后填满成实体。整个过程液相饱和程度不断加大,且饱和程度越大,粒子越圆^[7]。

熔融高速搅拌制粒工艺中温度对微丸性能的影响较大,温度太高,易出现团块现象,温度低,微丸难以成型,Akiyama 等发现加热温度接近黏合剂熔程上限时可以减少黏壁和团块的形成^[8]。

体外释放结果表明,双氯芬酸钠在包衣蜡和骨架蜡双重阻滞作用下具有较好的缓释效果。

REFERENCES

- [1] WU N P, ZHANG X P. Preparation of diclofenac sodium sustained release pellet capsules [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2006, 18(4): 191-193.
- [2] TANG C, WANG H G, ZHANG R H. Preparation of paracetamol sustained release pellets with melt method [J]. Chin J Pharm(中国医药工业杂志), 2000, 31(1): 31-33.
- [3] YOU X Q. The development of sustained-release pellets[J]. Chin J Pharm(中国医药工业杂志), 1996, 27(4): 163-164.
- [4] ZENG D H. The preparation of sustained-release pellets by agglomeration[J]. Chin Pharm J(中国药学杂志), 1998, 42(32): 96-97.
- [5] SCHAEFER T. Melt agglomeration with polyethylene glycols in high shear mixer [J]. Drug Dev Ind Pharm, 2005, 13(5): 1001-1005.
- [6] SHAH R C, RIMAN P V, SHETH P V. Polyethylene glycol as a binder for tablets [J]. Pharm Sci, 1997, 66(4): 1551-1553.
- [7] VERVAET C, BAERT L, RISHA P A. The influence of the extruder screen on pellet quality using an instrumented basket extruder [J]. Int J Pharm, 1994, 107(4): 29-31.
- [8] AKIYAMA Y, YOSHIOKA M, HORIBE H. Novel oral controlled-release microspheres using polyglycerol esters of fatty acids [J]. J Controlled Release, 1993, 26(13):1-4.

收稿日期: 2008-11-03

左炔诺孕酮分散片在健康人体中的药动学和生物等效性

李健和¹, 徐平声², 戴智勇², 李新中², 曹俊华¹, 罗霞¹, 万小敏¹(1.中南大学湘雅二医院药剂科, 长沙 410011; 2.中南大学湘雅医院药剂科, 长沙 410008)

摘要: 目的 研究左炔诺孕酮分散片在人体内药动学和生物等效性。方法 采用双周期交叉试验设计, 20 名健康女性受试者随机交叉单剂量口服 1.5 mg 左炔诺孕酮试验制剂和参比制剂, 以高效液相色谱-质谱联用法测定人血浆中左炔诺孕酮经时血药浓度, 用 DAS Ver2.0 软件计算药动学参数, 评价两制剂的生物等效性。结果 左炔诺孕酮试验制剂和参比制剂的主要药动学参数 C_{max} 分别为 $(29.28 \pm 6.15) \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 和 $(30.63 \pm 6.44) \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$; T_{max} 分别为 $(1.71 \pm 0.24) \text{ h}$ 和 $(1.75 \pm 0.23) \text{ h}$; $t_{1/2}$ 分别为 $(17.56 \pm 6.07) \text{ h}$ 和 $(17.77 \pm 6.22) \text{ h}$; CL/F 分别为 $(5.00 \pm 1.99) \text{ L} \cdot \text{h}^{-1}$ 和 $(4.76 \pm 1.83) \text{ L} \cdot \text{h}^{-1}$; $AUC_{0 \rightarrow t}$ 分别为 $(316.56 \pm 94.25) \text{ ng} \cdot \text{h} \cdot \text{mL}^{-1}$ 和 $(334.32 \pm 109.64) \text{ ng} \cdot \text{h} \cdot \text{mL}^{-1}$, $AUC_{0 \rightarrow \infty}$ 分别为 $(332.53 \pm 93.58) \text{ ng} \cdot \text{h} \cdot \text{mL}^{-1}$ 和 $(351.35 \pm 108.11) \text{ ng} \cdot \text{h} \cdot \text{mL}^{-1}$; 试验制剂的 $AUC_{0 \rightarrow t}$, $AUC_{0 \rightarrow \infty}$, C_{max} 的 90% 置信区间分别为参比制剂相应参数的 89.1% ~ 102.1%、89.0% ~ 101.5% 和 91.8% ~ 100.0%。以 $AUC_{0 \rightarrow t}$ 计算试验制剂中左炔诺孕酮对参比制剂的相对生物利用度 F 为 $(96.85 \pm 18.23)\%$ 。结论 经方差分析及双单侧 t 检验结果显示, 试验制剂和参比制剂具有生物等效性。

关键词: 左炔诺孕酮分散片; 药动学; 生物等效性; 高效液相色谱-质谱联用法

中图分类号: R945 文献标志码: A 文章编号: 1007-7693(2009)08-0644-05

Pharmacokinetics and Bioequivalence Study of Levonorgestrel Dispersible Tablets in Healthy Volunteers

LI Jianhe¹, XU Pingsheng², DAI Zhiyong², LI Xinzhong², CAO Junhua¹, LUO Xia¹, WAN Xiaomin¹ (1. Department of Pharmacy, The Second XiangYa Hospital, Central South University, Changsha 410011, China; 2. Department of Pharmacy, The XiangYa Hospital, Central South University, Changsha 410008, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To study the pharmacokinetics and bioequivalence of levonorgestrel dispersible tablets in healthy Chinese volunteers. **METHODS** A single oral dose 1.5 mg of levonorgestrel test and reference formulation were given to 20 healthy female volunteers in a randomized crossover study. The concentrations of levonorgestrel in plasma were determined by LC/MS/MS methods. The pharmacokinetic parameters and the relative bioequivalence of the two preparations of levonorgestrel were calculated by DAS Ver2.0 software. **RESULTS** The main pharmacokinetic parameters of levonorgestrel were as follows: C_{max} were $(29.28 \pm 6.15) \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ and $(30.63 \pm 6.44) \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$; T_{max} were $(1.71 \pm 0.24) \text{ h}$ and $(1.75 \pm 0.23) \text{ h}$; $t_{1/2}$ were $(17.56 \pm 6.07) \text{ h}$ and $(17.77 \pm 6.22) \text{ h}$; CL/F were $(5.00 \pm 1.99) \text{ L} \cdot \text{h}^{-1}$ and $(4.76 \pm 1.83) \text{ L} \cdot \text{h}^{-1}$; $AUC_{0 \rightarrow t}$ were $(316.56 \pm 94.25) \text{ ng} \cdot \text{h} \cdot \text{mL}^{-1}$ and (334.32 ± 109.64)

ng·h·mL⁻¹; AUC_{0-∞} were (332.53±93.58)ng·h·mL⁻¹ and (351.35±108.11)ng·h·mL⁻¹ for test formulation and reference formulation respectively; The 90% confidence interval of AUC_{0-t}, AUC_{0-∞} and C_{max} of test formulation were 89.1%-102.1%, 89.0%-101.5% and 91.8%-100.0% respectively. The relative bioavailability of levonorgestrel dispersible tablets was (96.85±18.23)%. **CONCLUSION** The results of the statistic analysis showed that levonorgestrel test formulation and reference formulation were bioequivalent.

KEY WORDS: levonorgestrel dispersible tablets; pharmacokinetics; bioequivalence; LC/MS/MS

左炔诺孕酮为孕激素, 通过显著抑制排卵和阻止孕卵着床, 并使宫颈黏液稠度增加, 精子穿透阻力增大, 从而发挥速效避孕作用^[1]。本实验建立与评价高效液相色谱-质谱联用(LC/MS/MS)法检测血浆中左炔诺孕酮的方法, 研究左炔诺孕酮分散片在我国健康志愿者体内的药动学和相对生物利用度, 并评价生物等效性, 同时为临床用药提供参考。

1 材料与方法

1.1 仪器、药品和试剂

美国菲尼根 LCQ Advantage Max 液相色谱-质谱联用仪; 德国贺利氏 Heraeus Biofuge stratos 高速冷冻离心机; 瑞典 Mettler Toledo AL-204 电子分析天平; 上海安亭科学仪器厂 TGL-16G 台式离心机; 江苏金坛市医用仪器厂 HY-4 多用调速振荡器; 上海沪西分析仪器厂 WH-2 微量旋涡混合仪。

试验制剂(T)为四川某药业有限公司研制的左炔诺孕酮分散片, 批号: 080104, 规格: 1.5 mg·片⁻¹, 含量: 101.61%; 参比制剂(R)为北京紫竹药业有限公司生产的左炔诺孕酮片, 批号: 080212, 规格: 1.5 mg·片⁻¹, 含量 98.7%。左炔诺孕酮对照品(批号: 071211, 含量>99.0%)由四川某药业有限公司提供; 坎地沙坦对照品(批号: 071027, 含量>99.7%)由 Toronto Research Chemicals Inc 公司提供。乙腈、甲醇、甲酸均为 Tedia 公司提供的色谱纯, 水为双重蒸馏水。

1.2 受试者选择

20 名健康女性志愿者, 平均年龄为(24.2±2.5)岁, 体重为(51.2±4.5)kg, 身高为(158.7±3.6)cm; 受试前经询问病史、体格检查和实验室检查未发现异常。受试者既往体健, 无药物过敏史, 无吸烟、嗜酒及经常用药史。试验前 2 周内未服用任何可能影响本品吸收、代谢的药物。受试期间统一清淡饮食, 不使用除试验(参比)制剂以外的任何药物, 不接受烟、酒及含咖啡的饮料, 避免剧烈运动。受试者试验前签署知情同意书, 本试验方案经医学伦理委员会审核批准。

1.3 给药方法与样品采集

采用双周期自身随机交叉试验设计。20 名受试

者随机等分为 A、B 两组, 每组受试者每次试验时分别服用试验制剂或参比制剂。受试者于试验前 1 d 晚餐后, 禁食不禁水 12 h, 次日清晨空腹分别单次口服 1.5 mg 左炔诺孕酮试验制剂和参比制剂, 以 200 mL 温开水送服, 并作记录。受试者服药后禁食 2 h, 12 h 不离开临床观察室, 服药后 8 h 内限制饮水量。试验期间由医护人员进行监护。分别于服药前(0 min)和服药后 0.5, 1, 1.25, 1.5, 1.75, 2, 4, 6, 8, 12, 24, 48, 72 h 由前臂肘静脉取血 5 mL。间隔 3 周后交叉给药, 同时间点取血。血样置含有肝素的离心管中, 立即离心(3 000 r·min⁻¹)5 min, 分离出血浆, 置-40 °C 冰箱中保存备测。

1.4 血浆样品处理与血药浓度测定

1.4.1 色谱和质谱条件 ①色谱条件: 色谱柱: BDS Hypersil C₁₈ 柱(50 mm×2.1 mm, 3 μm); 流动相: 0.05%甲酸水溶液-乙腈-甲醇(18:32:50); 流速: 0.2 mL·min⁻¹; 进样量: 10 μL; 柱温: 40 °C。②质谱条件 ESI 离子源: 鞘气流速: 20 arb, 辅助/吹扫气流速: 2 arb, 毛细管温度: 300 °C, 毛细管电压: 5 v。离子光学: 一级电离的电门控制电压: -4.75 v, 聚焦电压: -16 v, 二级电离的电门控制电压: -6 v, 多级射频振幅: 400 V p.p。系统: 扫描次数: 200, 电离时间: 200 ms。MRM: 左炔诺孕酮: 313.5/295, 碰撞能量: 32 v, 扫描时间: 200 ms; 内标坎地沙坦: 441/263, 碰撞能量: 30 v, 扫描时间: 200 ms。

1.4.2 血浆样品处理 精密吸取血样 1 mL, 置 10 mL 离心管中, 精密加入浓度为 400.000 μg·L⁻¹ 的内标溶液 100 μL, 加提取溶剂乙酸乙酯 4 mL, 涡流振荡 1 min, 4 000 r·min⁻¹ 离心 5 min, 取上清液约 4 mL, 氮气流吹干, 残渣用 100 μL 流动相溶解, 涡流混合, 取 10 μL 进行 LCMS/MS 分析。

1.5 血浆标准曲线制备与定量下限测定

用空白血浆将左炔诺孕酮标准贮备液稀释成 0.313, 0.625, 1.250, 2.500, 5.000, 10.000, 20.000, 40.000 ng·mL⁻¹ 的系列浓度溶液, 按“1.4.2”项下操作, 每一浓度进行 3 样本分析, 进样 10 μL, 记录色谱图; 以待测物浓度(X)为横坐标, 待测物与内标物

的峰面积比值(Y)为纵坐标,用加权($W=1/x^2$)最小二乘法进行回归运算^[2],得回归方程为: $Y=4.555\ 25\times 10^{-2}X-7.515\ 56\times 10^{-3}$, $r=0.999\ 4$,表明左炔诺孕酮在 $0.313\sim 40.000\ \text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ 内呈良好线性关系。最小可定量浓度为 $0.313\ \text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$,RSD 小于 15%。

1.6 方法学考察与评价

1.6.1 色谱行为 空白血浆、左炔诺孕酮血浆标准以及健康受试者血浆样品,经 LC/MS/MS 分析测定得到的色谱图可见左炔诺孕酮的保留时间约为 2.9 min,内标坎地沙坦的保留时间约为 2.4 min。空白血浆内源性物质及其他杂质不干扰样品的分离测定。

1.6.2 准确度与精密性 配制浓度为 0.625, 2.500, 20.000 $\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ 的左炔诺孕酮标准血浆各 5 份,按“1.4.2”项下方法平行操作,得日内相对标准差(RSD)分别为 11.2%、4.1%和 2.7%,平均相对回收率分别为 105.7%、91.0%和 95.2%;连续测定 3 d,得日间相对标准差(RSD)分别为 11.6%、4.3%和 2.6%;符合生物等效性研究的方法学要求。

1.6.3 提取回收率 配制低、中、高 3 个浓度左炔诺孕酮(0.625, 2.500, 20.000 $\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$)标准系列血样各 5 份;按“1.4.2”项下操作,记录左炔诺孕酮和内标峰面积。另配制相应浓度的左炔诺孕酮溶液,不经萃取直接吹干,加入 100 μL 流动相溶解,进样 10 μL ,记录左炔诺孕酮和内标峰面积。将两组峰面积进行比较,计算提取回收率。浓度为 0.625, 2.500, 20.000 $\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ 左炔诺孕酮的提取回收率分别为 79.0%, 80.8%, 77.2%,其 RSD 分别为 1.8%, 6.4%, 5.2%,内标坎地沙坦的提取回收率为 83.0%,其 RSD 为 5.2%。

1.6.4 稳定性试验 用空白血浆配制 0.625, 2.500, 20.000 $\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ 的左炔诺孕酮血样各 45 份,其中每一浓度水平每 15 份样品在室温条件下放置,分别在 0, 6, 12 h 各取 5 份;另每一浓度水平每 15 份样品在 $-40\ ^\circ\text{C}$ 冰箱中放置,分别在 1, 10, 30 d 各取 5 份;另每一浓度水平每 15 份样品在 $-40\ ^\circ\text{C}$ 冰箱中冷冻后取出,室温融化,各取 5 份按上述方法测定左炔诺孕酮的浓度,剩余血样再冻,重复操作 2 次。结果表明在上述 3 种稳定性考察条件下的 RSD 均 $<15\%$,样品在室温放置 12 h 内、在冷冻条件下放置 30 d 内以及在 3 次冻融过程中均稳定。

1.6.5 质量控制 用空白血浆配制相当于左炔诺孕酮浓度分别为 0.625, 2.500, 20.000 $\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ 的质控样品,在每批样品测试中都进行测定,作为质控样品,平行操作 2 份。结果质控样品的实际测定结

果与靶值接近。

1.6.6 介质效应考察 取空白血浆 1 mL 除不加标准系列溶液和内标外,按“1.4.2”项处理,取上清液氮气流吹干。残渣中分别加入含配制低、中、高 3 个浓度左炔诺孕酮(0.625, 2.500, 20.000 $\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$)和坎地沙坦(400.000 $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)的流动相 0.1 mL 溶解,涡旋混合,取 10 μL 进样。以此种处理方法测得的峰面积与不加空白血浆的相应浓度的药物和内标测得的峰面积的比值计算百分比。结果低、中、高 3 个浓度左炔诺孕酮(0.625, 2.500, 20.000 $\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$)和坎地沙坦(400.000 $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)的介质影响百分比分别为 96.8%, 98.5%, 102.1%和 99.4%,可见血浆介质对左炔诺孕酮低、中、高 3 个浓度的测定无影响。

1.7 数据处理

利用 DAS Ver 2.0 统计软件计算药动学参数, C_{max} 和 T_{max} 均以实测值表示。 AUC_{0-t} 以梯形法计算; $\text{AUC}_{0-\infty}$ 按公式计算: $\text{AUC}_{0-\infty}=\text{AUC}_{0-t}+C_t/\lambda_z$ (t 为最后一次可实测血药浓度的采样时间; C_t 为末次可测样本药物浓度; λ_z 为对数血药浓度-时间曲线末端直线部份求得的末端消除速率常数); $t_{1/2}$ 用公式 $t_{1/2}=0.693/\lambda_z$ 计算;总清除率用公式 $\text{CL}/F=D/\text{AUC}_{0-\infty}$ (D 为给药剂量)计算。以各个受试者服用试验制剂和参比制剂的 AUC_{0-t} 按下式分别计算其相对生物利用度(F)值: $F=\text{AUC}_T/\text{AUC}_R\times 100\%$ 。 C_{max} 、 AUC 经对数转换后进行方差分析,双单侧 t 检验和 $(1-2\alpha)$ 置信区间考察。

2 结果

2.1 药动学参数

20 名健康女性志愿者单次交叉口服 1.5 mg 左炔诺孕酮试验制剂或参比制剂后的平均血药浓度-时间曲线见图 1。主要药动学参数见表 1。

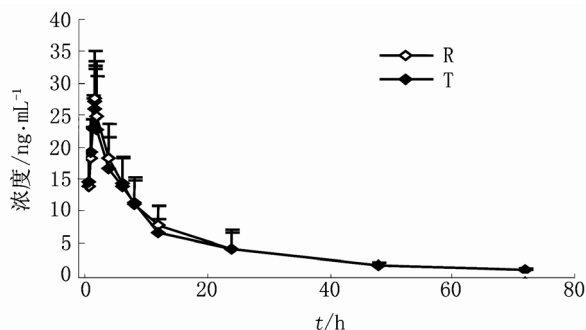


图 1 20 名健康女性志愿者单剂量口服左炔诺孕酮试验和参比制剂后平均血药浓度-时间曲线

Fig 1 Mean plasma concentration-time curves of levonorgestrel after a single oral dose of test formulation and reference formulation in 20 healthy female volunteers

表1 20名健康女性志愿者单剂量口服左炔诺孕酮试验和参比制剂后的主要药动学参数($\bar{x} \pm s$, $n=20$)

Tab 1 The main pharmacokinetic parameters of levonorgestrel after a single oral dose of test formulation and reference formulation in 20 healthy female volunteers($\bar{x} \pm s$, $n=20$)

项目	$C_{max}/ng \cdot mL^{-1}$	T_{max}/h	$T_{1/2}/h$	$CL/F/L \cdot h^{-1}$	$AUC_{0-t}/ng \cdot h \cdot mL^{-1}$	$AUC_{0-\infty}/ng \cdot h \cdot mL^{-1}$	F/%
试验制剂	29.28±6.15	1.71±0.24	17.56±6.07	5.00±1.99	316.56±94.25	332.53±93.58	96.85±18.23
参比制剂	30.63±6.44	1.75±0.23	17.77±6.22	4.76±1.83	334.32±109.64	351.35±108.11	

2.2 生物等效性评价

试验制剂和参比制剂的 C_{max} 、AUC 经对数转换后进行方差分析,并进一步采用双单侧 t 检验和 $(1-2\alpha)$ 置信区间法进行生物等效性评价, T_{max} 采用非参数检验法。结果表明:左炔诺孕酮的 AUC_{0-t} 、 $AUC_{0-\infty}$ 和 C_{max} 均拒绝生物不等效假设($P > 0.05$); C_{max} 、 AUC_{0-t} 和 $AUC_{0-\infty}$ 双单侧 t 检验结果表明 t_1 和 t_2 均大于单侧 $t_{0.05}(1.729)$, 试验制剂的 AUC_{0-t} 、 $AUC_{0-\infty}$ 、 C_{max} 的 90% 置信区间分别为参比制剂相应参数的 89.1%~102.1%、89.0%~101.5% 和 91.8%~100.0%, 由此可见试验制剂 AUC_{0-t} 和 $AUC_{0-\infty}$ 的 90% 可信区间均未超出参比制剂相应 AUC_{0-t} 和 $AUC_{0-\infty}$ 的 80%~125% 的范围, 试验制剂的 C_{max} 的 90% 可信区间未超出参比制剂 C_{max} 的 70%~143% 的范围。非参数检验结果显示, 两制剂的 T_{max} 差异无统计学意义($P > 0.05$)。以上结果表明, 左炔诺孕酮试验制剂与参比制剂在人体的吸收速度和吸收程度方面差异无显著性意义, 两制剂具有生物等效性。试验制剂对参比制剂的相对生物利用度(以 AUC_{0-t} 作为评价依据)为 96.85%±18.23%。

2.3 安全性评价

整个试验过程由经 GCP 培训的临床医生和护士进行观察, 20 名受试者在服用试验或参比制剂后均无不适主诉或亦未观察到不良事件, 且均按要求完成试验。

3 讨论

左炔诺孕酮服用剂量小, 血药浓度极低, 易受到内源性物质的干扰, 测定较困难, 有关人血浆中左炔诺孕酮的测定方法, 多采用放射免疫法^[3-5]和光谱法^[6-7], 也有采用液相色谱-串联质谱法^[8-9]进行测定的, 但样品处理方法复杂, 并且灵敏度低, 线性范围为 5~500 $ng \cdot mL^{-1}$, 达不到检测要求。在参考相关文献^[10-14]的基础上, 本试验建立的方法灵敏、准确、快速、专属, 分析时间短。文献^[14]中采用 APCI 离子源, 定量限为 0.5 $ng \cdot mL^{-1}$, 本试验采用 ESI 离子化方式, 定量限达到 0.313 $ng \cdot mL^{-1}$,

检出限更低, 方法较之更灵敏, 可用于左炔诺孕酮的生物等效性和临床药动学研究。

与普通片相比, 分散片具有起效快的剂型特点, 左炔诺孕酮分散片和普通片的 T_{max} 分别为 (1.71±0.24) h 和 (1.75±0.23) h, 分散片的达峰时间较普通片略快, 但差异无统计学意义。

血浆样品以乙酸乙酯为提取溶剂, 不加任何碱化试剂, 背景噪音低, 提取率高, 而且重复性好。内标坎地沙坦和左炔诺孕酮在上述分析条件下具有相似的质谱、色谱行为, 峰形对称, 响应良好, 保留时间合适。

REFERENCES

- [1] ZHANG X L. Clinical drug reference(药物临床信息参考)[M]. Vol 1. Sichuan: Sichuan Science and Technology Press, 2004: 813.
- [2] ZHONG D F. Several questions of setting up the bio-analytic standard curve in the weighted least square method [J]. Chin J Pharm Anal(药物分析杂志), 1996, 16(5): 343-346.
- [3] TREMBLAY D, GALNER E, ELMANN A. The pharmacokinetics of 750 microg levonorgestrel following administration of one single dose or two doses at 12-or 24-h interval [J]. Contraception, 2001, 64(6): 327-331.
- [4] DEVOTO L, FUENTES A, PALOMINO A, et al. Pharmacokinetics and endometrial tissue levels of levonorgestrel after administration of a single 1.5 mg dose by the oral and vaginal route [J]. Fertil Steril, 2005, 84(1): 46-51.
- [5] KIVES S, HAHN PM, WHITE E, et al. Bioavailability of the Yuzpe and levonorgestrel regimens of emergency contraception: vaginal vs oral administration [J]. Contraception, 2005, 71(3): 197-201.
- [6] BERZAS J J, RODRIGUEZ J, CASTANEDA G. Simultaneous determination of ethinylestradiol and levonorgestrel in oral contraceptives by derivative spectrophotometry [J]. Analyst, 1997, 122(1): 41-44.
- [7] NEVADO J J B, FLORES J R, PENALVO GC. Simultaneous spectrophotometric determination of ethinylestradiol and levonorgestrel by partial least squares and principal component regression multivariate calibration [J]. Anal Chim Acta, 1997, 340(1): 257-265.
- [8] WANG Q U, WU Z P, WANG Y M, et al. Determination of levonorgestrel in human serum by liquid chromatographic-electrospray tandem mass spectrometry [J]. Anal Lett, 2001, 34(1): 103-112.
- [9] WONG F A, EDOM R W, DUD M, et al. Determination of norgestimate and its metabolites in human serum using high performance liquid chromatography with tandem mass spectrometric detection [J]. J Chromatogr B, 1999, 734(2): 247-255.
- [10] KARIN K, HENRY G, GORDON D. Pharmacokinetics of levonorgestrel 0.75 mg tablets [J]. Contraception, 2002, 66(1): 73-76.

- [11] NANCY C S, CYNTHIA C H, LENA K, et al. Pharmacokinetics of single-dose levonorgestrel in adolescents [J]. *Contraception*, 2006, 74 (2): 104-109.
- [12] LIU F, XU M, HU W Q, et al. Determination of levonorgestrel in human plasma by liquid chromatography-tandem mass spectrometry [J]. *J Instrum Anal(分析测试学报)*, 2007, 26(8): 30-31.
- [13] WANG P, ZHU K Z, LIN Y F. Rapid determination of levonorgestrel in human serum by high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry with electro-spray ionization [J]. *J Shanxi Normal Univ Nat Sci Edit(山西师范大学学报自然科学版)*, 2006, 20(2): 54-58.
- [14] TIAN Y, LIANG J B, ZHANG Z J, et al. Determination of levonorgestrel in human plasma by HPLC-MS: application to bioequivalence study [J]. *Chin J New Drugs Clin Rem(中国新药与临床杂志)*, 2007, 26(6): 432-435.

收稿日期: 2008-10-10

氢溴酸加兰他敏口腔崩解片的研制

陆纪宏¹, 张小平², 李旭东¹, 宋旭莹¹ (1.浙江金华康恩贝生物制药有限公司, 浙江 金华 321016; 2.杭州爱的发康恩贝中药研发中心有限公司, 杭州 310052)

摘要: 目的 探讨氢溴酸加兰他敏口腔崩解片的处方及制剂工艺。方法 通过考察处方中主要辅料不同种类对制剂崩解时限的影响, 筛选出最优处方, 并对筛选处方进行溶出度测定。结果 优选处方中崩解剂 MCC-交联 PVP 的质量比为 2:3, 填充剂为甘露醇。片剂在体内、体外的崩解时限均小于 30 s, 硬度达到 30~50 N, 溶出度可达 100%。结论 氢溴酸加兰他敏口腔崩解片处方及制剂工艺简单, 在口中崩解和溶出迅速, 口感好, 且达到了普通片剂的硬度。

关键词: 口腔崩解片; 氢溴酸加兰他敏

中图分类号: R944.4

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2009)08-0648-03

Preparation of Galantamine Hydrobromide Orally Disintegrating Tablets

LU Jihong¹, ZHANG Xiaoping², LI Xudong¹, SONG Xuying¹ (1.Zhejiang Jinhua Conba Bio-Pharma.Co., Ltd, Jinhua 321016, China; 2.Hangzhou Ethypharm- Conba Traditional Chinese Medicine R&D Center. Co., Ltd, Hangzhou 310052, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To investigate the composition and process of galantamine hydrobromide orally disintegrating tablets(ODT). **METHODS** Effect of primary excipients on *in vitro* disintegration time of galantamine hydrobromide ODT was studied, the optimal formulation was selected based on the disintegrate time and the dissolution test was carried out. **RESULTS** The final galantamine hydrobromide ODT comprised MCC and PVPP with a weight ratio of 2:3 as disintegrate and mannitol as diluents. The disintegration time was less than 30 s and the hardness was 30-50 N. The dissolution study indicated that above 90% of galantamine hydrobromide was released in 10 min. **CONCLUSION** The galantamine hydrobromide ODT is easy prepared and meet all the criteria of ODT. The disintegration and dissolution in oral was rapid with acceptable taste.

KEY WORDS: orally disintegrating tablets; galantamine hydrobromide

氢溴酸加兰他敏为抗胆碱酯酶药, 原用于小儿麻痹后遗症及重症肌无力。它是一种可逆性胆碱酯酶抑制剂, 能抑制体内胆碱酯酶, 使体内释放的或是从体外注入的乙酰胆碱的破坏减慢, 从而加强乙酰胆碱对各器官的作用, 易透过血脑屏障, 而对中枢神经系统有明显的影 响。氢溴酸加兰他敏目前已成为治疗老年性痴呆的首选药物。

考虑到老年性痴呆患者的具体临床表现, 即一部分患者已失去吞咽功能, 对普通片剂及胶囊剂的服用困难, 为此笔者研制了适合老年性痴呆患者使用的氢溴酸加兰他敏口腔崩片(5 mg·片⁻¹), 其特点是

不必用水送服, 唾液即可使其崩解或溶解, 尤其适用于老人及吞咽困难的病人^[1]。

1 仪器与试剂

氢溴酸加兰他敏(浙江金华康恩贝生物制药有限公司, 批号: 080726), 阿司巴甜(上海孔雀香精香料有限公司), 碳酸氢钠(上海虹光化工厂), 枸橼酸(湖南华日制药有限公司), 微粉硅胶(浙江省湖州展望药业有限公司), PH 101 微晶纤维素(MMC)(浙江省湖州展望药业有限公司), 草莓香精(上海德欣香精香料有限公司), 硬脂酸镁(浙江省湖州展望药业有限公司), 甘露醇 SD100(法国罗盖特公司), 交