

盐酸西那卡塞片的体内外相关性研究

吴晓雯*, 庞 婕, 孙增先*(连云港市第一人民医院药学部, 江苏 连云港 222000)

中图分类号 R944 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2018)12-1673-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2018.12.20

摘要 目的:考察盐酸西那卡塞片的体外溶出行为和体内药动学过程,并进行体内外相关性(IVIVC)评价。方法:采用高效液相色谱法(HPLC),测定盐酸西那卡塞片在8种溶出介质[pH 1.2 盐酸溶液、pH 2.0 盐酸溶液、pH 4.5 醋酸盐缓冲液、pH 6.8 磷酸盐缓冲液、水、人工胃液(SGF)、饱腹人工肠液(FeSSIF)、空腹人工肠液(FaSSIF)]中的累积溶出度(Q),并绘制溶出曲线。采用HPLC-质谱联用法测定盐酸西那卡塞片的血药浓度;选择12名健康男性受试者,在空腹或饱腹(高脂食物)状态下单剂量口服盐酸西那卡塞片75 mg,测定给药前(0 h)与给药后0.5、1、2、3、4、6、8、12、24 h时的血药浓度,并绘制平均血药浓度-时间曲线。采用DAS 3.0软件计算饱腹组受试者体内累积吸收百分数(F),并与该制剂相应时间点的体外 Q 值作线性回归,进行IVIVC评价。结果:盐酸西那卡塞片在8种溶出介质中的溶出曲线存在较大差异;空腹组和饱腹组受试者的 $AUC_{0\rightarrow t}$ 、 $AUC_{0\rightarrow\infty}$ 和 c_{max} 组间比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$),表明高脂食物对该制剂的体内药动学过程有明显影响;该制剂在饱腹组受试者体内的 F 值与其体外在FeSSIF中的 Q 值的相关系数最高(0.977 9),表明存在良好的IVIVC(A级)。结论:盐酸西那卡塞片在FeSSIF中(桨法,50 r/min)的体外溶出行为与其体内药动学过程存在良好的相关性,可用于预测该制剂在体内的释放和吸收情况。

关键词 盐酸西那卡塞片;溶出度;药动学;体内外相关性

Study on the *in vivo-in vitro* Correlation of Cinacalcet Hydrochloride Tablets

WU Xiaowen, PANG Jie, SUN Zengxian (Dept. of Pharmacy, Lianyungang First People's Hospital, Jiangsu Lianyungang 222000, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To investigate the *in vitro* dissolution behavior and *in vivo* pharmacokinetics of Cinacalcet hydrochloride tablets, and to evaluate its *in vivo-in vitro* correlation (IVIVC). METHODS: HPLC method was adopted to determine the accumulative dissolution (Q) of Cinacalcet hydrochloride tablets in 8 kinds of medium [pH 1.2 hydrochloric acid solution, pH 2.0 hydrochloric acid solution, pH 4.5 acetate buffer solution, pH 6.8 phosphate buffer solution, water, artificial gastric fluid (SGF), full belly artificial intestinal fluid (FeSSIF), fasting artificial intestinal fluid (FaSSIF)], and the dissolution curves were drawn. HPLC-MS method was used to determine the blood concentrations of Cinacalcet hydrochloride tablets. A total of 12 healthy male volunteers were selected and given single oral dose of Cinacalcet hydrochloride tablets 75 mg under the state of fasting or satiety (high-fat food). The blood concentration of cinacalcet hydrochlorid was determined before medication (0 h) and 0.5, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 24 h after medication. Average blood concentration-time curves were drawn. The *in vivo* accumulative absorption percentage (F) of satiety group was calculated by using DAS 3.0 software. Linear regression of F with *in vitro* Q was carried out to analyze its IVIVC. RESULTS: There was great difference among dissolution curves of Cinacalcet hydrochloride tablets in 8 kinds of dissolution mediums. There were differences of $AUC_{0\rightarrow t}$, $AUC_{0\rightarrow\infty}$ and c_{max} between fasting group and satiety group, with statistical significance ($P < 0.05$), showing high-fat food had significant effect on *in vivo* pharmacokinetics. Correlation coefficient of *in vivo* F in satiety group with *in vitro* Q of the tablets in FeSSIF was highest (0.977 9), manifesting good IVIVC (class A). CONCLUSIONS: The *in vitro* dissolution behavior of Cinacalcet hydrochloride tablets in FeSSIF (paddle method, 50 r/min) is well associated with its *in vivo* pharmacokinetics, which can be used for predicting *in vivo* dissolution and absorption of the tablets.

KEYWORDS Cinacalcet hydrochloride tablets; Dissolution; Pharmacokinetics; *in vivo-in vitro* correlation

盐酸西那卡塞(Cinacalcet hydrochloride)为第二代拟钙剂,主要用于治疗慢性肾病透析患者的继发性甲状旁腺功能亢进^[1]。该药于2004年首次由美国FDA批准上市,现已在日本、欧盟、加拿大、中国等30多个国家/组织批准上市,2016年其全球销售额超过10亿美元,市场空间巨大^[2]。盐酸西那卡塞的化合物专利已于2013年到期,现国内多家企业的仿制药正处于临床研究和申报

* 药师,硕士。研究方向:临床药学、药物分析。电话:0518-85605283。E-mail:wuxiaow2016@163.com

通信作者:主任药师,博士研究生。研究方向:临床药学、药物分析。电话:0518-85605283。E-mail:sunzx715@163.com

临床研究的阶段^[3]。目前有关该药的文献主要集中在合成工艺、含量及有关物质测定和制剂研究方面^[4-6],未见其体内外相关性(*in vivo-in vitro* correlation, IVIVC)报道。盐酸西那卡塞属于生物药剂学分类系统(BCS)2类药物,具有良好的膜通透性,可能存在良好的IVIVC^[7]。为降低盐酸西那卡塞片的仿制药开发风险、进一步提高其人体生物等效性,本研究以进口的盐酸西那卡塞片为研究对象,进行体外溶出行为和体内药动学研究,并开展该药的IVIVC评价,为其仿制制剂的研发奠定基础。

1 材料

1.1 仪器

1260型高效液相色谱(HPLC)仪(美国Agilent公司,包括二元泵、自动进样器、二极管阵列检测器、液相色谱工作站,用于体外溶出行为研究);1200/6100型HPLC串联质谱(MS)仪(美国Agilent公司,包括1200型HPLC系统、6100型MS检测器,用于体内药动学研究);VK7000型溶出度测试仪(美国瓦里安公司);SevenMulti型pH计、XS105DU型十万分之一电子分析天平(瑞士梅特勒-托利多公司);TG16-WS型台式高速离心机(湖南湘仪实验仪器开发有限公司);SK3310HP型超声波清洗器(上海科导超声仪器有限公司);SI-0266型涡旋混合仪(美国Scientific Industries公司)。

1.2 药品、试剂及血浆

盐酸西那卡塞片(日本协和发酵麒麟株式会社,批号:EK13,规格:75 mg);盐酸西那卡塞对照品[我院药学部自制,纯度(化学滴定法):99.6%];芬地林对照品(内标,上海陶术生物科技有限公司,批号:T0327-1,纯度:99.5%);人工胃液(SGF)、饱腹人工肠液(FeSSIF)、空腹人工肠液(FaSSIF)粉末(英国Biorelevant公司,批号分别为:01-1608-02、03-1606-06、02-1408-19,市售生化级);乙腈、三氟乙酸均为色谱纯(美国Tedia公司);其余试剂均为分析纯,水为自制超纯水。

血浆采集于参与本研究的健康受试者。

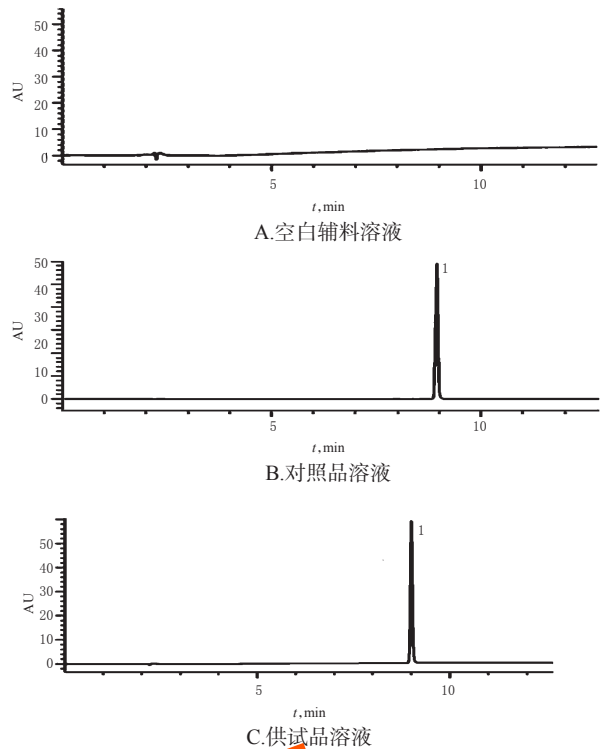
2 方法与结果

2.1 盐酸西那卡塞片的体外溶出行为研究

2.1.1 色谱条件 色谱柱:Agilent ZORBAX SB-C₁₈(250 mm×4.6 mm,5 μm);流动相:36 mmol/L磷酸二氢钠溶液(用三乙胺调节pH至6.5)-乙腈(30:70,V/V);流速:1.0 mL/min;柱温:40℃;检测波长:283 nm;进样量:10 μL。

2.1.2 专属性试验 取空白辅料溶液[按处方比例取空白辅料(由微晶纤维素、预胶化淀粉、交联聚维酮、聚维酮K30等组成)14 mg,以水制成100 mL溶液,滤过,即得]、对照品溶液(精密称取盐酸西那卡塞对照品适量,以流动相制成80 μg/mL的溶液,即得)和供试品溶液(精密称取盐酸西那卡塞对照品适量,以空白辅料溶液制成80 μg/mL的溶液,即得)各适量,按“2.1.1”项下色谱条件进样测定,记录色谱,详见图1。结果表明,空白辅料对盐酸西那卡塞的测定无干扰,本方法专属性良好。

2.1.3 线性关系考察 精密称取盐酸西那卡塞对照品适量,用流动相制成900 μg/mL的对照品贮备液,再以流动相分别稀释制成90、45、12.5、6.25、3.13、2.25 μg/mL的系列对照品溶液,按“2.1.1”项下色谱条件进样测定。以



注:1.盐酸西那卡塞

Note:1. cinacalcet hydrochloride

图1 高效液相色谱图

Fig 1 HPLC chromatograms

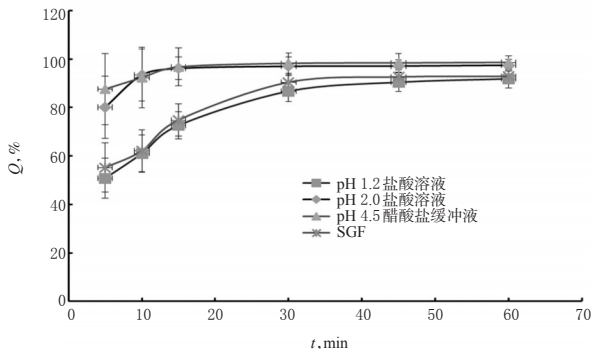
盐酸西那卡塞质量浓度($x, \mu\text{g/mL}$)为横坐标、峰面积(y)为纵坐标,进行线性回归,得回归方程 $y=11\ 441x-129$ ($r=0.999\ 6$)。结果表明,盐酸西那卡塞质量浓度在2.25~90 μg/mL范围内与其峰面积线性关系良好,可满足体外溶出度测定的要求。

2.1.4 准确度试验 取“2.1.3”项下盐酸西那卡塞对照品贮备液适量,以“2.1.2”项下空白辅料溶液为溶剂稀释成低、中、高质量浓度(8、40、80 μg/mL,相当于溶出量的10%、50%、100%)的溶液,每个质量浓度平行制备3份,共9份,按“2.1.1”项下色谱条件进样测定并计算空白加样回收率。结果,空白加样回收率平均值为99.16%(RSD=1.21%, $n=9$),表明本方法准确度较好。

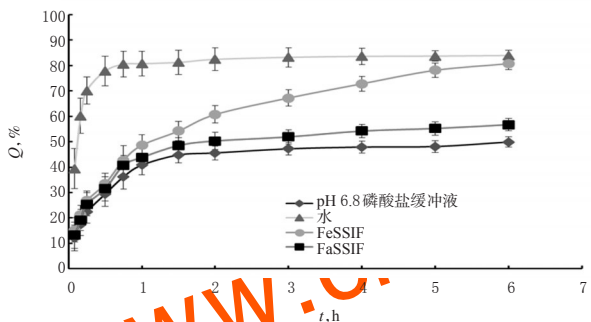
2.1.5 精密度试验 取“2.1.4”项下的高质量浓度(80 μg/mL)溶液适量,按“2.1.1”项下色谱条件连续进样测定6次,并在同日内不同时间点和3 d内不同时间点分别进样测定6次,记录峰面积。结果,盐酸西那卡塞峰面积的进样精密度和日内、日间精密度RSD均小于2.0%($n=6$),表明本方法精密度良好。

2.1.6 稳定性试验 取“2.1.7”项下溶出试验1 h时的8种溶出介质中的溶出液各适量,滤过,于室温下放置0、1、2、4、8、12、16、24 h时分别按“2.1.1”项下色谱条件进样测定。结果,盐酸西那卡塞峰面积的RSD均未超过2.0%($n=8$),表明在室温下各介质溶出液放置24 h内的稳定性良好。

2.1.7 溶出曲线绘制 参照文献[8],以2015年版《中国药典》(四部)通则0931“浆法”,取盐酸西那卡塞片6片进行溶出试验。设置转速为50 r/min,溶出介质温度为(37.0±0.5)℃,分别采用pH 1.2盐酸溶液、pH 2.0盐酸溶液、pH 4.5醋酸盐缓冲液、pH 6.8磷酸盐缓冲液、水、SGF、FeSSIF、FaSSIF等8种溶出介质各900 mL进行操作。分别于5、10、15、30、45 min和1、1.5、2、3、4、5、6 h时取溶出液10 mL(同时立即补充等温、等体积的溶出介质),经0.45 μm微孔滤膜滤过,取续滤液,按“2.1.1”项下色谱条件测定盐酸西那卡塞的含量并计算其累积溶出度(Q)的平均值(n=6),绘制溶出曲线,详见图2。



A. pH 1.2 盐酸溶液、pH 2.0 盐酸溶液、pH 4.5 醋酸盐缓冲液和 SGF 中的溶出曲线



B. pH 6.8 磷酸盐缓冲液、水、FeSSIF 和 FaSSIF 中的溶出曲线

图2 盐酸西那卡塞片在8种溶出介质中的溶出曲线
Fig 2 Dissolution curves of Cinacalcet hydrochloride tablets in 8 dissolution mediums

由图2可见,在pH 2.0盐酸溶液和pH 4.5醋酸盐缓冲液中,盐酸西那卡塞片在15 min内溶出完全;在pH 1.2盐酸溶液和SGF中,其能在60 min内溶出完全;而在其他介质中,其在6 h内均未能溶出完全。结果表明,盐酸西那卡塞片在不同溶出介质中的溶出行为差异明显。

2.2 盐酸西那卡塞片的体内药动学研究

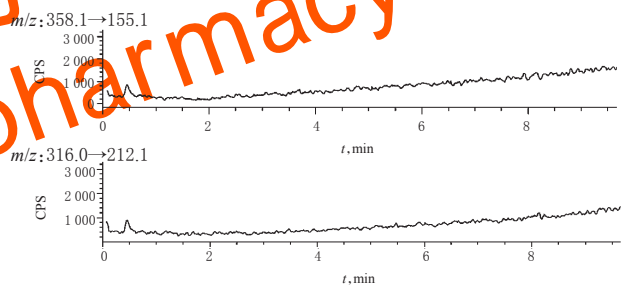
2.2.1 色谱及质谱条件 (1)色谱条件。色谱柱:Agilent ZORBAX SB-C₁₈(150 mm×4.6 mm, 5 μm);流动相:0.05%三氟乙酸溶液-乙腈(20:80, V/V);流速:0.5 mL/min;柱温:40℃;检测波长:283 nm;进样量:20 μL。(2)质谱条件。电喷雾离子源,多反应监测(MRM)模式;检测质荷比(m/z):358.1→155.1(盐酸西那卡塞),316.0→212.1

(内标);干燥气体(氮气)流速:12.0 L/min,温度:350℃;雾化器压力:35 psi(1 psi=6.89 kPa);毛细管电压:3 000 V。

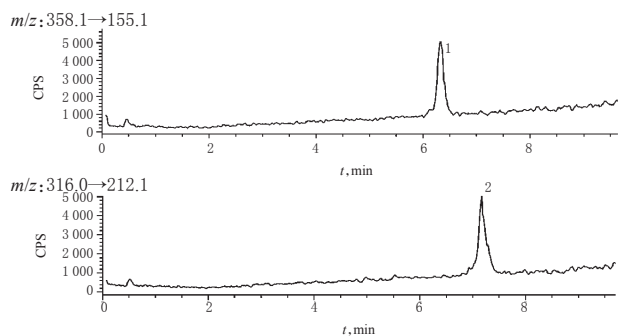
2.2.2 溶液制备 精密称取盐酸西那卡塞对照品20 mg置于20 mL量瓶中,加适量乙腈超声(功率:180 W,频率:59 kHz,下同)溶解后定容,摇匀;精密量取1 mL置于100 mL量瓶中,加乙腈定容后摇匀,即得10 μg/mL的对照品贮备液。精密称取内标对照品20 mg置于200 mL量瓶中,加适量乙腈超声溶解后定容,摇匀;精密量取1 mL置于1 000 mL量瓶中,加乙腈定容后摇匀,即得100 ng/mL的内标溶液。

2.2.3 血浆样品预处理 精密量取0.5 mL血浆至5 mL离心管中,加入“2.2.2”项下内标溶液50 μL、0.3 mol/L氨溶液100 μL,涡旋30 s;加入1.0 mL乙酸乙酯,涡旋1 min,12 000 r/min离心5 min(离心半径:14 cm);取上清液,于40℃下氮气吹干,加乙腈50 μL溶解残渣,取上清液,待测。

2.2.4 专属性试验 取受试者空白血浆和服药4 h后的血浆各适量,按“2.2.3”项下方法预处理(空白血浆不加内标),并按“2.2.1”项下色谱及质谱条件进样测定。结果显示,盐酸西那卡塞和内标的保留时间分别约为6.27、7.21 min,血浆中内源性杂质对两者均无干扰,详见图3。



A. 受试者空白血浆(不加内标)



B. 受试者口服盐酸西那卡塞片4 h后的血浆(加内标)

注:1.盐酸西那卡塞;2.内标

Note: 1. cinacalcet hydrochloride; 2. internal standard

图3 MRM典型色谱图

Fig 3 Representative MRM chromatograms

2.2.5 线性关系考察 取空白血浆适量,共6份,分别加入适量的“2.2.2”项下对照品贮备液,制成血药浓度分别为0.1、0.5、2.0、5.0、10.0、25.0 ng/mL的系列血样,涡旋混

匀,按“2.2.3”项下方法预处理并按“2.2.1”项下色谱及质谱条件进样测定。以盐酸西那卡塞与内标峰面积之比(Y)对盐酸西那卡塞质量浓度($X, \mu\text{g/mL}$)进行线性回归,得回归方程 $Y=1.2746X+0.0307$ ($r=0.9942$)。结果表明,盐酸西那卡塞血药浓度在 $0.1\sim 25\text{ ng/mL}$ 范围内线性关系良好。

2.2.6 提取回收率试验 按“2.2.5”项下方法配制低、中、高质量浓度($0.1, 2.0, 25.0\text{ ng/mL}$)的血浆样品,平行5份操作,按“2.2.3”项下方法预处理后进样测定;取“2.2.2”项下对照品贮备液和内标溶液各适量,以乙腈稀释制成相应质量浓度的溶液,直接进样测定。以经血样预处理后测得的盐酸西那卡塞、内标的平均峰面积分别与其相应乙腈溶液测得的两者平均峰面积之比计算提取回收率。结果,盐酸西那卡塞低、中、高质量浓度血浆样品的提取回收率分别为 56.8% 、 65.9% 、 72.3% ,RSD分别为 9.71% 、 9.54% 、 9.13% ($n=5$);内标的提取回收率为 66.4% ,RSD为 6.43% ($n=15$)。

2.2.7 精密度和准确度试验 按“2.2.5”项下方法配制低、中、高质量浓度($0.1, 2.0, 25.0\text{ ng/mL}$)的血浆样品,平行5份操作,按“2.2.3”项下方法预处理后进样测定。各样品在单日内测定5次,并连续测定5 d,以考察日内和日间精密性;以实测质量浓度与理论质量浓度计算空白加样回收率。结果,盐酸西那卡塞低、中、高质量浓度血浆样品的日内RSD分别为 8.21% 、 7.21% 、 4.18% ($n=5$),日间RSD分别为 9.72% 、 8.43% 、 5.38% ($n=5$);空白加样回收率分别为 92.4% 、 97.8% 、 104.8% ,RSD分别为 4.21% 、 3.48% 、 3.21% ($n=5$),表明本方法的精密性、准确度均良好。

2.2.8 稳定性试验 按“2.2.5”项下方法配制血浆样品(2.0 ng/mL),分别在 $-40\text{ }^\circ\text{C}$ 冷冻7 d、反复冻融3次后按“2.2.3”项下方法预处理,室温放置12 h后进样测定,考察其稳定性。结果,上述条件下盐酸西那卡塞血药浓度的RSD分别为 2.41% 、 3.19% 、 3.72% ($n=6$),表明血浆样品在上述条件下均较稳定。

2.2.9 人体药动学试验 将12名健康成年男性受试者以抽签方式随机分为饱腹组和空腹组,每组6人,两组受试者年龄、体质量等一般资料比较差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本试验方案经连云港市第一人民医院医学伦理委员会审核通过,受试者均知情同意并签署知情同意书。

受试者在试验前均禁食过夜。空腹组受试者单剂量口服盐酸西那卡塞片 75 mg ,4 h后进食;饱腹组受试者食用高脂食物 200 g 后,立即单剂量口服盐酸西那卡塞片 75 mg 。分别于给药前(0 h)与给药后 $0.5, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 24\text{ h}$ 时抽取静脉血 5 mL ,置于肝素钠抗凝的离心管中, 4000 r/min 离心 5 min (离心半径: 14 cm),取上层血浆,于 $-40\text{ }^\circ\text{C}$ 保存待用。检测前,先将血浆样品在室温下解冻,再按“2.2.3”项下方法预处理后进样测定。

根据随行标准曲线方程计算血药浓度平均值($n=6$),并绘制平均血药浓度-时间曲线,详见图4。采用DAS 3.0软件对血药浓度数据进行参数计算和模型拟合。结果,盐酸西那卡塞片在人体内的药动学特征符合二室模型,主要药动学参数见表1。

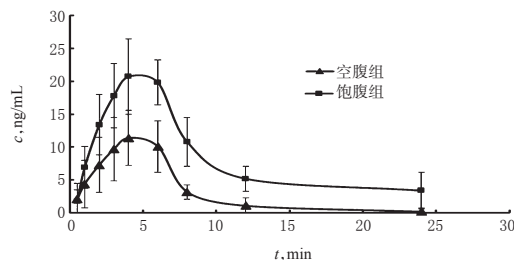


图4 健康受试者单剂量口服盐酸西那卡塞片的平均血药浓度-时间曲线

Fig 4 Average plasma concentration-time curves of cinacalcet hydrochloride in healthy volunteers after single oral dose medication of Cinacalcet hydrochloride tablets

表1 健康受试者单剂量口服盐酸西那卡塞片的药动学参数($\bar{x} \pm s, n=6$)

Tab 1 Pharmacokinetic parameters of healthy volunteers after given single oral dose of Cinacalcet hydrochloride tablets($\bar{x} \pm s, n=6$)

药动学参数	空腹组	饱腹组
$AUC_{0 \rightarrow 24}, \text{ng} \cdot \text{h/mL}$	148.54 ± 52.17	$260.32 \pm 60.86^*$
$AUC_{0 \rightarrow \infty}, \text{ng} \cdot \text{h/mL}$	167.74 ± 60.35	$280.90 \pm 73.72^*$
$t_{1/2}, \text{h}$	34.21 ± 15.71	36.72 ± 13.83
$Cl_r, \text{L}/(\text{h} \cdot \text{kg})$	0.34 ± 0.09	0.32 ± 0.11
$V_d, \text{L}/\text{kg}$	16.06 ± 1.39	16.84 ± 1.75
$C_{\text{max}}, \text{ng/mL}$	12.11 ± 4.72	$22.78 \pm 5.81^*$
t_{max}, h	4.26 ± 2.18	4.89 ± 1.82

注:与空腹组比较, * $P<0.05$

Note: vs. the fasting group, * $P<0.05$

由图4和表1可知,饱腹组受试者的 $AUC_{0 \rightarrow 24}$ 、 $AUC_{0 \rightarrow \infty}$ 和 C_{max} 显著高于空腹组,差异均有统计学意义($P<0.05$),表明高脂食物对盐酸西那卡塞片在人体内的药动学过程有明显影响。

2.3 盐酸西那卡塞片的IVIVC评价

由于空腹组受试者口服盐酸西那卡塞片后的 $AUC_{0 \rightarrow 24}$ 、 $AUC_{0 \rightarrow \infty}$ 远低于饱腹组,且考虑到该制剂说明书建议的用法为与食物同服或餐后短时间内服用,故本研究仅对饱腹组受试者的药动学数据进行IVIVC研究。采用DAS 3.0软件,以Wagner-Nelson法计算饱腹组受试者口服盐酸西那卡塞片后不同时间点的体内累积吸收百分数(F),并与相应时间点的体外 Q 值作线性回归,结果见表2(注:由于该制剂在 $\text{pH} 1.2$ 盐酸溶液、 $\text{pH} 2.0$ 盐酸溶液、 $\text{pH} 4.5$ 醋酸盐缓冲液和SGF中 60 min 内即已溶出完全,无法与体内药动学数据作相关性分析,因此仅采用其在 $\text{pH} 6.8$ 磷酸盐缓冲液、水、FeSSIF和FaSSIF中

的体外溶出数据作IVIVC评价)。

表2 盐酸西那卡塞片的IVIVC评价结果

Tab 2 IVIVC evaluation results of Cinacalcet hydrochloride tablets

溶出介质	溶出条件	线性回归方程	r
pH 6.8磷酸盐缓冲液	浆法(50 r/min)	$F=1.467Q+4.671$	0.878 6
水	浆法(50 r/min)	$F=1.132Q+7.134$	0.723 7
FeSSIF	浆法(50 r/min)	$F=1.089Q-3.920$	0.977 9
FaSSIF	浆法(50 r/min)	$F=1.432Q-3.241$	0.901 8

由表2可见,该制剂在饱腹组受试者体内的 F 值与其在FeSSIF介质中(浆法,50 r/min)的 Q 值经回归分析后所得 r 值最高(0.977 9)。经查询相关系数临界值表可知, r 值超过临界值0.974 1($n=6, P<0.001$),则说明存在良好的A级IVIVC(即体外释药的程度及速率与体内血药浓度变化呈点对点对应关系)^[8-9]。因此,可采用盐酸西那卡塞片在FeSSIF介质中(浆法,50 r/min)的体外溶出曲线反映其在体内的释放和吸收情况。

3 讨论

在盐酸西那卡塞片体外溶出行为研究中,溶出介质一般采用0.01 mol/L盐酸(即pH 2.0盐酸溶液)^[10]。笔者采用2015年版《中国药典》(四部)通则0931“浆法”(转速50 r/min)测定该制剂在pH 2.0盐酸溶液中的溶出度,发现在10 min时药物溶出量已超过90%,与体内药动学数据时间点无法对应。因此笔者认为,文献[10]的溶出条件仅能用于该制剂的批间均一性评价,而不适宜用于考察和预测其体内释放和吸收情况。笔者参考文献[8-9]考察了盐酸西那卡塞片在不同介质(pH 1.2、pH 4.5、pH 6.8和水)中的体外溶出行为,发现IVIVC均较差。为更真实地反映药物在胃肠液中的释放情况,笔者选择人工胃肠液(SGF、FeSSIF、FaSSIF)进行该制剂的体外溶出行为研究,结果发现在FeSSIF中,该制剂体外溶出行为与其体内药动学过程存在良好的相关性。由于FeSSIF为模拟饱腹情况下的肠液,因此笔者判断该制剂的主要吸收部位在肠道。

在体内药动学研究中,血浆样品中盐酸西那卡塞提取回收率在70%左右,经多次试验尝试均未能明显提高。为解决此问题,笔者选择芬地林作为内标,其理化性质与盐酸西那卡塞相近^[11],且提取回收率也相当。经考察,体内血药浓度测定方法的空白加样回收率为92.4%~104.8%,符合体内试验的要求,故此提取方法虽然提取回收率偏低,但采用内标法仍可获得较好的准确度,能够用于该制剂的体内药动学研究。

为考察食物对该制剂生物利用度的影响,为后续人体生物等效性研究提供依据,笔者对不同进食情况的受试者进行了研究。结果显示,空腹组受试者的 $AUC_{0 \rightarrow \infty}$ 、 $AUC_{0 \rightarrow \infty}$ 和 c_{max} 均显著低于饱腹组,说明该制剂与食物同

时服用能增加药物吸收。IVIVC评价结果表明,采用FeSSIF作为溶出介质(浆法,50 r/min)得到的体外溶出曲线可用于反映盐酸西那卡塞片的体内药动学过程。

综上所述,盐酸西那卡塞片的体内药动学过程与其体外溶出行为(以FeSSIF为介质,浆法,50 r/min)存在良好的IVIVC,故可采用体外溶出试验预测该制剂的体内药物释放和吸收情况。本研究为盐酸西那卡塞相关制剂的进一步研发提供了方法基础,有利于大幅提高其临床生物等效性试验的成功率。

参考文献

- [1] 李述捷,阮诗玮,丘余良,等.西那卡塞治疗血液透析患者继发性甲状旁腺功能亢进症有效性和安全性的系统评价[J].中国药房,2016,27(21):2937-2941.
- [2] 刁宗礼,郭维康,刘莎,等.继发性甲状旁腺功能亢进的药物治疗进展[J].中国全科医学,2015,18(26):3245-3247.
- [3] NEVILLE D, JENKINS S, MANSER D. Nanoparticulate cinacalcet compositions:US 9012511[P].2015-04-21.
- [4] 胡钟芳,宋敏,杭太俊.色谱-质谱联用技术研究盐酸西那卡塞的有关物质[J].中国药科大学学报,2016,47(6):719-726.
- [5] 王闪闪,樊伟明,陈娟,等.制备方法对无定形盐酸西那卡塞的影响[J].中国药科大学学报,2016,47(3):317-323.
- [6] 李林玲,胡雪峰,杨玉雷,等.盐酸西那卡塞的工艺研究[J].中国新药杂志,2013,22(7):834-836.
- [7] SILVERBERG SJ, CLARKE BL, PEACOCK M, et al. Current issues in the presentation of asymptomatic primary hyperparathyroidism: proceedings of the fourth international workshop[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2014, 99(10):3580-3594.
- [8] 杨文涛,杨磊,姜伟化,等.盐酸西那卡塞固体分散体片的制备及溶出度评价[J].中国药理学杂志:网络版,2014(2):53-61.
- [9] 刘为中,李乐乐,李志云.盐酸西那卡塞片的体外溶出一致性[J].中国医药工业杂志,2016,47(8):1047-1051.
- [10] WANI TA, KHALIL YN, DARWISH I, et al. Highly sensitive and simple validated ultra-performance liquid chromatography/tandem mass spectrometry method for the determination of cinacalcet in human plasma[J]. Curr Pharm Anal, 2014, 10(1):51-57.
- [11] ROTHE H, LIANGOS O, PETERMANN A, et al. Calcimimetic drugs and biomarkers[J]. Recent Pat Biomarkers, 2014, 4(1): 53-59.

(收稿日期:2017-10-17 修回日期:2018-05-07)

(编辑:段思怡)