

美沙拉嗪缓释片单剂量与多剂量给药在Beagle犬体内的药动学研究[△]

向荣凤*,喻明洁,熊丽蓉,戴青,李晓宇,陈勇川[#](陆军军医大学第一附属医院药剂科,重庆 400038)

中图分类号 R969.1;R917 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2018)16-2198-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2018.16.09

摘要 目的:建立测定Beagle犬血浆中美沙拉嗪血药浓度的方法,并用于美沙拉嗪缓释片在Beagle犬体内的药动学研究。方法:采用高效液相色谱-串联质谱法(HPLC-MS/MS)测定美沙拉嗪血药浓度。血浆样品加入水杨酸作为内标,经乙腈沉淀蛋白预处理;采用Inertsil ODS-3为色谱柱,乙腈-10 mmol/L乙酸铵溶液(含0.2%甲酸)(85:15, V/V)为流动相;以电喷雾离子源(负离子模式)检测,多反应监测模式扫描,用于定量分析的离子对分别为 m/z 152.0→107.9(美沙拉嗪)、 m/z 137.0→92.9(内标)。取Beagle犬6只,单剂量(1.2 g)和多剂量(每天1.2 g,连续7 d)给予美沙拉嗪缓释片,采集各时间点血样,测定血浆中药物浓度。采用DAS 3.3.1数据处理软件计算不同给药方式下的药动学参数以及多剂量给药后的蓄积因子(R),并采用SPSS 16.0软件进行药动学参数的组间比较。结果:美沙拉嗪血药浓度在0.1~100 $\mu\text{g/mL}$ 范围内线性关系良好($r=0.999\ 1$),定量下限为0.1 $\mu\text{g/mL}$;批内、批间精密度及基质效应试验的RSD均小于11%;相对误差(RE)为-0.75%~10.45%;提取回收率大于60%(RSD<5%);稳定性试验的RSD小于10%,RE在 $\pm 15\%$ 范围内。单剂量、多剂量给予美沙拉嗪缓释片后,Beagle犬体内美沙拉嗪的达峰浓度(C_{max})、达峰时间(t_{max})、血药浓度-时间曲线下面积(AUC_{0-t} 、 $\text{AUC}_{0-\infty}$)、滞留时间(MRT_{0-t})、滞留方差(VRT_{0-t})、清除率(CL_z)、消除半衰期($t_{1/2z}$)差异均无统计学意义($P>0.05$),多剂量给药的 R 均值小于1.01。结论:本方法准确、快速、灵敏、专属性强,适用于美沙拉嗪缓释片在Beagle犬体内的药动学研究;单剂量和多剂量给药后,美沙拉嗪在Beagle犬体内的药动学特征一致,且多剂量给药未导致药物蓄积现象的发生。

关键词 美沙拉嗪缓释片;高效液相色谱-串联质谱法;Beagle犬;药动学

Pharmacokinetic Study on Single Dose and Multiple Dose Administration of Mesalazine Sustained-release Tablets in Beagle Dogs

XIANG Rongfeng, YU Mingjie, XIONG Lirong, DAI Qing, LI Xiaoyu, CHEN Yongchuan (Dept. of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of Army Medical University, Chongqing 400038, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To establish a method for the determination of mesalazine concentration in plasma of Beagle dogs, and to study the pharmacokinetics of Mesalazine sustained-release tablets in Beagle dogs. **METHODS:** HPLC-MS/MS method was used to determine the plasma concentration of mesalazine. Using salicylic acid as internal standard, after pre-treatment of acetonitrile precipitated protein, the determination was performed on Inertsil ODS-3 column with mobile phase consisted of acetonitrile-10 mmol/L ammonium acetate (containing 0.2% formic acid) solution (85:15, V/V). ESI source (negative ion mode) detection was adopted in MRM mode, and the ion pair for quantity analysis were m/z 152.0→107.9 (mesalazine) and m/z 137.0→92.9 (internal standard). Six Beagle dogs were selected and given single dose (1.2 g) and multiple dose (1.2 g each day, for consecutive 7 d) of Mesalazine sustained-release tablets. Blood sample was collected at different time points, and plasma concentration was determined. DAS 3.3.1 software was used to calculate pharmacokinetic parameters of different doses administration and accumulation factor (R) of multiple dose administration. Pharmacokinetic parameters were compared by using SPSS 16.0 software. **RESULTS:** The linear range of mesalazine concentration were 0.1-100 $\mu\text{g/mL}$ ($r=0.999\ 1$), and minimum quantification limit was 0.1 $\mu\text{g/mL}$. The RSDs of inter-batch and intra-batch precision and matrix effect were all less than 11%. Relative error (RE) of accuracy ranged -0.75%-10.45%; extraction recovery was higher than 60% (RSD<5%). RSDs of stability tests were lower than 10%, and RE was within $\pm 15\%$. After administration of single dose and multiple dose, there was no statistical significance in peak concentration (C_{max}), peak time (t_{max}), area under curve of plasma concentration-time curve (AUC_{0-t} , $\text{AUC}_{0-\infty}$), retention time (MRT_{0-t}), retention variance (VRT_{0-t}), clearance rate (CL_z) or elimination half life ($t_{1/2z}$) of mesalazine ($P>0.05$). The R of multiple dose was less than 1.01. **CONCLUSIONS:** The method is accurate, rapid, sensitive and specific, which is suitable for pharmacokinetic study of Mesalazine sustained-release tablets in Beagle dogs. After single dose and multiple dose administration, mesalazine has same pharmacokinetic characteristics in Beagle dogs, but no drug accumulation is found.

[△] 基金项目:重庆市科学技术委员会社会事业与民生保障科技创新专项(No.cstc2017shmsA130043)

* 主管药师。研究方向:药动学。电话:023-68765495。E-mail: feng-426@163.com

[#] 通信作者:副主任药师,硕士。研究方向:临床药理学、药物分析、药动学。电话:023-68754462。E-mail:zwmcyc@163.com

pharmacokinetic study of Mesalazine sustained-release tablets in Beagle dogs. After single dose and multiple dose administration, mesalazine has same pharmacokinetic characteristics in Beagle dogs, but no drug accumulation is found.

KEYWORDS Mesalazine subnained-release tablets; HPLC-MS/MS; Beagle dog; Pharmacokinetics

美沙拉嗪(Mesalazine)的化学名为5-氨基水杨酸,是一种用于治疗炎症性肠病(如溃疡性结肠炎、温和的克罗恩病等)的抗炎药,其主要是通过抑制白三烯、前列腺素E及自由基的产生而发挥抗炎作用^[1-2]。美沙拉嗪口服后能被迅速吸收,在肠腔及肝脏中主要经N-乙酰转移酶代谢为产物N-乙酰-美沙拉嗪^[3]。与其他同类药物比较,美沙拉嗪结构简单、毒副作用小且长期用药可降低溃疡性结肠炎相关性结直肠癌的发病率,因此近30年来一直被公认为诱导缓解和维持缓解轻中度溃疡性结肠炎的一线药物^[4]。但由于其普通制剂在口服后大部分经上消化道吸收,仅少量药物可到达结直肠,所以美沙拉嗪通常被制成能在回肠或结肠释放的缓控释制剂,使其能在炎症部位发挥更好的作用^[5]。但由于辅料、pH值等制备工艺参数的差异,不同来源的美沙拉嗪缓控释制剂的释放行为也随之不同,因此有必要对该药的体内药动学特征进行研究。

据文献报道,美沙拉嗪血药浓度的测定多采用高效液相色谱法(HPLC)^[6-8]、液相色谱-串联质谱法(LC-MS/MS)^[3,9-10]等;同时,国内文献仅报道了美沙拉嗪单剂量给药后在Beagle犬体内的药动学研究^[9],而未见多剂量给药后的药动学研究报道。基于此,本课题组以进口美沙拉嗪缓释片为试验药物,建立测定Beagle犬血浆中美沙拉嗪血药浓度的高效液相色谱-串联质谱法(HPLC-MS/MS),并研究该制剂在Beagle犬体内的药动学特征,同时考察单剂量与多剂量给药后的药动学过程的差异,以及多剂量给药后的药物蓄积情况,以期对相关仿制制剂的结肠靶向效果评价及后续开发提供实验依据。

1 材料

1.1 仪器

1100 Series型HPLC仪(美国Agilent公司);AB QTRAP2000型质谱仪、Analyst 1.4.2数据采集和处理系统(美国AB Sciex公司);BP211D型电子天平(德国Sartorius公司);Biofuge primo R型低温离心机(美国Thermo Fisher Scientific公司);KDC-20型低速离心机(科大创兴股份有限公司中佳分公司);GENIUS 3型旋涡混合器(德国IKA公司)。

1.2 药品与试剂

美沙拉嗪缓释片(商品名:Lialda,美国Shire US公司,批号:WD084A,规格:1.2 g/片);美沙拉嗪对照品(中国食品药品检定研究院,批号:100565-200701,纯度:99.9%);水杨酸对照品(内标,美国Alfa Aesar公司,批号:10154219,纯度:99%);甲醇、乙腈、甲酸、乙酸铵均为色谱纯,水为超纯水。

1.3 动物

Beagle犬6只,雌雄各半,体质量9~12 kg,普通级

[动物生产许可证号:SCXK(渝)2012-0006],由重庆市中药研究院实验动物研究所提供;经体检证明健康,实验前及实验期间未服用其他任何药物,实验期间统一饮食。

2 方法与结果

2.1 色谱与质谱条件

2.1.1 色谱条件 色谱柱:Inertsil ODS-3(50 mm×2.1 mm, 5 μm);流动相:乙腈-10 mmol/L 乙酸铵溶液(含0.2%甲酸)(85:15, V/V);流速:0.2 mL/min;柱温:35 °C;进样量:10 μL。

2.1.2 质谱条件 离子源:电喷雾离子源(负离子模式),多反应监测(MRM);用于定量分析的离子对: m/z 152.0→107.9(美沙拉嗪)、 m/z 137.0→92.9(内标);离子源电压:-4 500 V;离子源温度:400 °C;去簇电压(DP):-24.9 V/-27.0 V;碰撞能(CE):-16.5 V/-22.0 V。美沙拉嗪和内标的二级质谱子离子扫描图见图1。

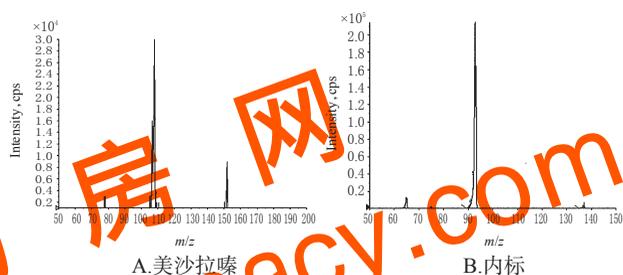


图1 二级质谱子离子扫描图

Fig 1 MS/MS spectra

2.2 溶液的制备

精密称取美沙拉嗪对照品适量,置于10 mL量瓶中,用甲醇溶解并定容,制得质量浓度为1.0 mg/mL的美沙拉嗪对照品贮备液;精密量取该贮备液适量,用甲醇逐级稀释,制得质量浓度分别为0.4、0.2、0.08、0.02、0.005、0.002、0.001 mg/mL的系列对照品溶液。另精密称取水杨酸对照品适量,置于10 mL量瓶中,用甲醇溶解并定容,制得质量浓度为1.0 mg/mL的水杨酸对照品贮备液;精密量取该贮备液适量,用甲醇稀释制得质量浓度为10 μg/mL的水杨酸对照品溶液,即内标溶液。

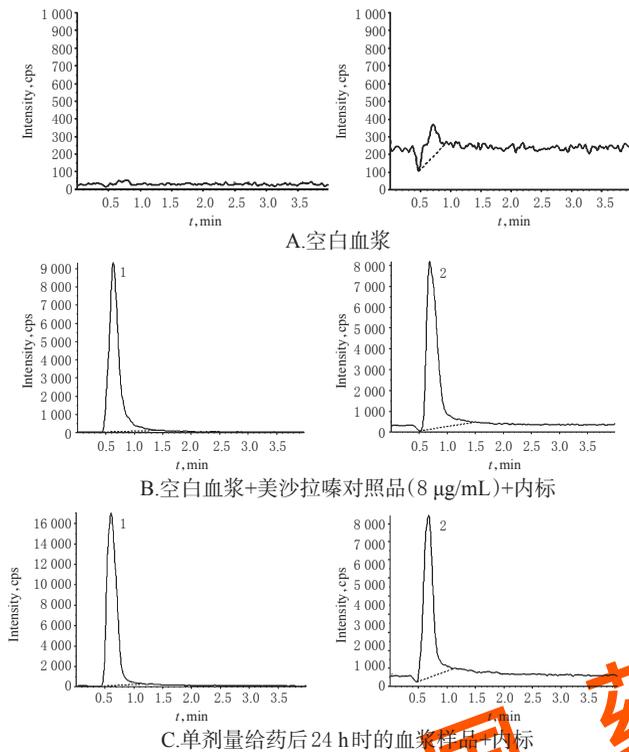
2.3 血浆样品的处理

取待测血浆样品200 μL,加入内标溶液10 μL,涡旋混匀0.5 min;加入乙腈600 μL,涡旋混匀2 min;13 000 r/min离心5 min,取上清液10 μL进样测定。

2.4 方法学考察

2.4.1 专属性试验 分别取Beagle犬空白血浆200 μL,按“2.3”项下方法预处理(不加入内标),再按“2.1”项下色谱与质谱条件进样测定;在上述空白血浆中加入一定质量浓度的美沙拉嗪对照品溶液制成含药血浆,同法预处理(需加入内标)并进样测定;取Beagle犬单剂量给药

后24 h时的血浆样品200 μL ,同法预处理(需加入内标)并进样测定。记录上述样品的典型MRM色谱图,见图2。结果显示,美沙拉嗪和内标的保留时间分别约为0.63、0.69 min,空白血浆中的内源性物质不干扰两者的测定。



注:1.美沙拉嗪;2.内标
Note:1. mesalazine;2. internal standard

图2 典型MRM色谱图

Fig 2 Typical MRM chromatograms

2.4.2 标准曲线的绘制与定量下限的考察 取空白血浆180 μL ,分别加入质量浓度为1.0、0.4、0.2、0.08、0.02、0.005、0.002、0.001 mg/mL的美沙拉嗪对照品溶液20 μL ,混匀,制得含美沙拉嗪分别为100、40、20、8、2、0.5、0.2、0.1 $\mu\text{g/mL}$ 的系列含药血浆样品,按“2.3”项下方法预处理,再按“2.1”项下色谱与质谱条件进样测定,记录色谱图。以待测物质量浓度(c , $\mu\text{g/mL}$)为横坐标、待测物峰面积(A_s)与内标峰面积(A_i)之比(y)为纵坐标进行线性回归,得标准曲线方程为 $y=0.206c+0.003\ 08(r=0.999\ 1)$ 。另同法配制含美沙拉嗪0.1 $\mu\text{g/mL}$ 的血浆样品,平行制备5份,预处理后进样测定,结果血药浓度的RSD为13.03% ($n=5$)。结果表明,美沙拉嗪血药浓度在0.1~100 $\mu\text{g/mL}$ 范围内线性关系良好,本方法定量下限为0.1 $\mu\text{g/mL}$ 。

2.4.3 精密度与准确度试验 按“2.4.2”项下方法配制高、中、低、定量下限4个质量浓度(80、8、0.2、0.1 $\mu\text{g/mL}$)的美沙拉嗪血浆样品,均平行5个样本分析,同法预处理后在同一个分析批内进样测定,代入标准曲线计算血药

浓度,考察本方法的批内精密度和准确度[以相对误差(RE)表示,下同];同法连续3 d进样测定,分别代入随标准曲线计算血药浓度,考察本方法的批间精密度和准确度。结果显示,批内和批间RSD均小于11%,RE为-0.75%~10.45%,详见表1。

表1 精密度与准确度试验结果

Tab 1 Results of precision and accuracy tests

理论值, $\mu\text{g/mL}$	批内试验($n=5$)			批间试验($n=15$)		
	测定值($\bar{x}\pm s$), $\mu\text{g/mL}$	精密度 RSD, %	准确度 RE, %	测定值($\bar{x}\pm s$), $\mu\text{g/mL}$	精密度 RSD, %	准确度 RE, %
80	88.36 ± 2.07	2.35	10.45	83.11 ± 4.89	5.88	3.89
8	8.45 ± 0.28	3.31	5.62	7.94 ± 0.35	4.42	-0.75
0.2	0.21 ± 0.02	9.76	5.00	0.20 ± 0.02	8.84	<0.01
0.1	0.11 ± 0.01	7.65	10.00	0.10 ± 0.01	10.01	<0.01

2.4.4 提取回收率试验 按“2.4.2”项下方法配制高、中、低3个质量浓度(80、8、0.2 $\mu\text{g/mL}$)的美沙拉嗪血浆样品,均平行5个样本分析,同法预处理后进样测定;另配制同样质量浓度的美沙拉嗪对照品水溶液,均平行5个样本分析,同法预处理后进样测定。根据测得的血浆中美沙拉嗪峰面积与对应水溶液中美沙拉嗪峰面积之比计算其提取回收率。结果显示,提取回收率均大于60%,RSD均小于5%,详见表2。

表2 提取回收率试验结果($n=5$)

Tab 2 Results of extraction recovery tests($n=5$)

质量浓度, $\mu\text{g/mL}$	提取回收率($\bar{x}\pm s$), %	RSD, %
80	65.07 ± 1.04	1.65
8	66.63 ± 1.81	2.72
0.2	65.21 ± 2.73	4.19

2.4.5 基质效应试验 分别取6只Beagle犬空白血浆200 μL ,按“2.3”项下方法预处理,取上清液作为溶剂,配制含美沙拉嗪0.2 $\mu\text{g/mL}$ 的溶液,进样测定,得峰面积($A_{\text{基质}}$);另配制含美沙拉嗪0.2 $\mu\text{g/mL}$ 的甲醇溶液,进样测定,得峰面积($A_{\text{标准}}$);按公式($A_{\text{基质}}/A_{\text{标准}}\times 100\%$)计算得基质效应因子(MF)。同法操作并测得内标的MF。结果显示,以美沙拉嗪与内标的MF比值计算得内标归一化基质效应因子为(101.74 ± 8.54)%,RSD为8.39% ($n=6$),表明在本实验色谱与质谱条件下可忽略基质效应的影响。

2.4.6 稳定性试验 按“2.4.2”项下方法配制高、中、低3个质量浓度(80、8、0.2 $\mu\text{g/mL}$)的美沙拉嗪血浆样品,考察其于室温放置3 h、反复冻融(-70 $^{\circ}\text{C}$ 至室温)3次、-70 $^{\circ}\text{C}$ 冷冻6周以及经预处理后室温放置16 h的稳定性,均平行3个样本分析。结果显示,所有条件下样品血药浓度实测值的RSD均小于10% ($n=3$),实测值与理论值的RE均在 $\pm 15\%$ 范围内,表明美沙拉嗪血浆样品稳定性良好,详见表3。

2.5 药动力学实验

2.5.1 单剂量给药实验 取6只Beagle犬,于实验前禁

表3 稳定性试验结果(n=3)

Tab 3 Results of stability tests (n=3)

考察条件	血药浓度, $\mu\text{g/mL}$		RSD, %
	理论值	实测值($\bar{x} \pm s$)	
室温放置3 h	80	77.67 \pm 3.17	4.08
	8	7.77 \pm 0.46	5.88
	0.2	0.19 \pm 0.02	8.74
预处理后室温放置16 h	80	84.58 \pm 6.24	7.38
	8	8.22 \pm 0.45	5.52
	0.2	0.20 \pm 0.02	8.59
反复冷融3次	80	78.43 \pm 2.11	2.68
	8	7.54 \pm 0.26	3.44
	0.2	0.20 \pm 0.02	9.58
-70 °C 冷冻6周	80	83.06 \pm 5.31	6.39
	8	8.06 \pm 0.54	6.64
	0.2	0.19 \pm 0.02	7.99

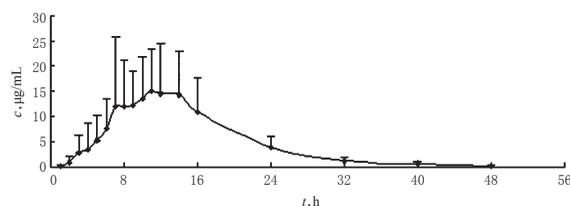
食不禁水过夜(≥ 10 h)。次日早晨将美沙拉嗪缓释片1片置于犬舌后部(1.2 g/只),喂水20 mL并确认药片已被吞下后,将犬放入笼中。于给药前(0 h)及给药后1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、14、16、24、32、48 h时,分别自每只犬前肢头静脉取血2 mL,置于肝素化试管中,3 000 r/min离心5 min,取血浆于-70 °C保存,待测。

2.5.2 多剂量给药实验 单剂量给药结束2周后,对6只Beagle犬禁食不禁水过夜(≥ 10 h),于次日早晨按“2.5.1”项下给药方法,给予美沙拉嗪缓释片1片,qd,连续给药7 d。于第5、6、7天给药前及第7天给药后1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、14、16、24、32、48 h时,分别自每只犬前肢头静脉取血2 mL,置于肝素化试管中,3 000 r/min离心5 min,取血浆于-70 °C保存,待测。

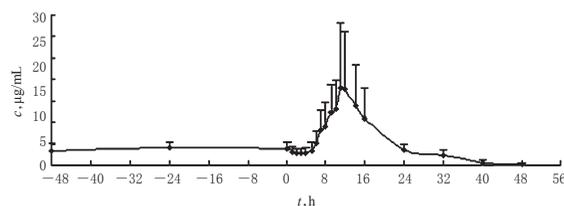
2.5.3 血药浓度-时间曲线绘制 取6只Beagle犬单剂量和多剂量给予美沙拉嗪缓释片后的血浆样品,采用“2.3”项下方法预处理,再按“2.1”项下色谱与质谱条件进样测定,代入随行标准曲线计算血药浓度,并绘制平均血药浓度-时间曲线,详见图3。

2.5.4 药动学参数计算 采用DAS 3.3.1数据处理软件对单剂量与多剂量给药后美沙拉嗪血药浓度的实测值进行统计分析,计算药动学参数,结果见表4;同时,采用SPSS 16.0软件对单剂量与多剂量给药后的药动学参数进行t检验,以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。结果显示,单剂量与多剂量给药的达峰浓度(c_{\max})、达峰时间(t_{\max})、血药浓度-时间曲线下面积(AUC_{0-t} 、 $\text{AUC}_{0-\infty}$)、滞留时间(MRT_{0-t})、滞留方差(VRT_{0-t})、清除率(CL)、消除半衰期($t_{1/2\alpha}$)差异均无统计学意义($P > 0.05$),表明单剂量与多剂量给药后美沙拉嗪在Beagle犬体内的药动学参数未发生明显变化。

2.5.5 多剂量给药后Beagle犬体内的药物蓄积评价 采用DAS 3.3.1数据处理软件分别对6只Beagle犬的单剂量给药后的药动学参数 c_{\max} 、 AUC_{0-t} 和多剂量给药后的药动学参数 AUC_{ss} 、稳态 c_{\max} (c_{maxss} ,即表4中的 c_{\max} ,



A. 单剂量给药



B. 多剂量给药(以第7天给药前为0 h)

图3 Beagle犬单剂量与多剂量给予美沙拉嗪缓释片后的平均血药浓度-时间曲线(n=6)

Fig 3 Mean plasma concentration-time curves of Mesalazine sustained-release tablets after single dose and multiple dose administration in Beagle dogs (n=6)

表4 Beagle犬单剂量与多剂量给予美沙拉嗪缓释片后的药动学参数($\bar{x} \pm s$, n=6)

Tab 4 Pharmacokinetic parameters of Mesalazine sustained-release tablets after single dose and multiple dose administration in Beagle dogs ($\bar{x} \pm s$, n=6)

药动学参数	单剂量给药	多剂量给药
AUC_{0-t} , $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$	234.62 \pm 126.32	240.19 \pm 109.35
$\text{AUC}_{0-\infty}$, $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$	236.34 \pm 126.30	242.51 \pm 108.09
MRT_{0-t} , h	14.54 \pm 2.77	15.41 \pm 2.56
VRT_{0-t} , h^2	50.04 \pm 14.86	69.67 \pm 35.47
$t_{1/2\alpha}$, h	4.85 \pm 0.52	5.43 \pm 1.12
t_{\max} , h	10.33 \pm 3.72	11.50 \pm 1.64
CL, L/h	6.26 \pm 2.95	5.71 \pm 2.13
c_{\max} , $\mu\text{g/mL}$	19.05 \pm 11.07	20.00 \pm 14.56
平均稳态浓度(c_{ss}), $\mu\text{g/mL}$		8.50 \pm 4.27
稳态 AUC (AUC_{ss}), $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$		204.04 \pm 102.54
波动度(DF)		1.61 \pm 0.96

为最后一次给药后的达峰浓度)进行计算,并按公式($R_{\text{cmax}} = c_{\text{maxss}}/c_{\text{max}}$; $R_{\text{AUC}} = \text{AUC}_{\text{ss}}/\text{AUC}_{0-t}$ [11])计算多剂量给药后美沙拉嗪在Beagle犬体内的蓄积因子(R),结果见表5。由表5可见,多剂量给药后美沙拉嗪的 R_{cmax} 、 R_{AUC} 均值均小于1.01,表明美沙拉嗪多剂量给药在Beagle犬体内未发生药物蓄积现象[11]。

3 讨论

本实验建立了测定Beagle犬血浆中美沙拉嗪浓度的HPLC-MS/MS方法,并对该方法进行了方法学考察。结果表明,所建方法适用于美沙拉嗪缓释片在Beagle犬体内的药动学研究。本研究单剂量给药后药动学参数与已有文献结果[9]比较后显示, $t_{1/2\alpha}$ 较为一致,

表5 Beagle犬给药后的药动学参数 c_{max} 、 AUC_{0-t} 、 AUC_{ss} 、 c_{maxss} 及 $R(n=6)$

Tab 5 Pharmacokinetic parameters as c_{max} , AUC_{0-t} , AUC_{ss} , c_{maxss} and accumulation factors of mesalazine after administration in Beagle dogs ($n=6$)

动物编号	单剂量给药		多剂量给药		R_{cmax}	R_{AUC}
	c_{max} , $\mu\text{g/mL}$	AUC_{0-t} , $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$	c_{maxss} , $\mu\text{g/mL}$	AUC_{ss} , $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$		
1	39.10	461.63	48.10	373.71	1.23	0.81
2	23.30	280.62	20.00	255.98	0.86	0.91
3	14.50	212.46	12.10	147.11	0.83	0.69
4	14.40	141.60	15.40	150.22	1.07	1.06
5	15.80	203.29	17.90	214.97	1.13	1.06
6	7.20	108.10	6.50	82.28	0.90	0.76
平均值	19.05	234.62	20.00	204.04	1.00	0.88
标准差	11.07	126.32	14.56	102.54	0.16	0.15
RSD, %	58.14	53.84	72.80	50.25	16.00	17.05

但 t_{max} 、 c_{max} 、 AUC 等参数存在差异。考虑其主要原因一是由于犬个体间差异,二是由于实验用制剂的厂家工艺不同。本实验选用的试验药物为进口制剂,缓释性能良好,因此 t_{max} 较国产制剂明显延长, c_{max} 相对较低, AUC 相对较高。

动物实验结果显示,6只Beagle犬单剂量与多剂量给予美沙拉嗪缓释片后 c_{max} 和 AUC_{0-t} 的RSD均大于50%,表明Beagle犬的药动学参数个体差异较大。分析其原因,可能是因为美沙拉嗪缓释片作为一种在回肠末端释放的局部抗炎制剂,在结肠部位的停留时间相对较短,药物的吸收容易受结肠的排空时间和结肠内容物的干燥程度所影响。

此外,6只Beagle犬单剂量与多剂量给予美沙拉嗪缓释片后主要的药动学参数无统计学差异,表明多剂量给药对其体内药动学过程无明显影响;蓄积因子 R_{cmax} 为 1.00 ± 0.16 , R_{AUC} 为 0.88 ± 0.15 ,表明美沙拉嗪缓释片多剂量给药后在犬体内不产生药物蓄积。然而,由于Beagle犬与人体胃肠道的生理学差异,使得两者对该制剂的释放和吸收行为有所不同,因此有待于对该制剂在人体内的药动学行为作进一步研究。

参考文献

[1] NAUMOV RN, PANDA SS, GIRGIS AS, et al. Synthesis and QSAR study of novel anti-inflammatory active

mesalazine-metronidazole conjugates[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2015, 25(11):2314-2320.

- [2] 柳汝明,吴斌,赵雨晋,等.美沙拉嗪治疗溃疡性结肠炎有效性及安全性的系统评价[J].中国药房,2010,21(44):4201-4204.
- [3] 饶志,秦红岩,邵云云,等.液相色谱-质谱联用方法测定大鼠血浆尿液及结肠组织中美沙拉嗪及其代谢产物N-乙酰-5-ASA的浓度[J].中国药理学杂志,2014,49(14):1252-1257.
- [4] 赵亚绘,张赫然,王彦竹,等.美沙拉嗪结肠靶向制剂研究进展[J].中国新药杂志,2015,24(12):1387-1392.
- [5] 崔艳丽,史亦丽,张岩,等.溃疡性结肠炎治疗药物美沙拉嗪剂型的发展与应用[J].中国现代医学杂志,2009,19(24):3763-3766.
- [6] PALUMBO G, BACCHI S, PRIMAVERA L, et al. A validated HPLC method with electrochemical detection for simultaneous assay of 5-aminosalicylic acid and its metabolite in human plasma[J]. *Biomed Chromatogr*, 2005, 19(5):350-354.
- [7] NOBILIS M, VYBÍRALOVÁ Z, SLÁDKOVÁ K, et al. High-performance liquid-chromatographic determination of 5-aminosalicylic acid and its metabolites in blood plasma[J]. *J Chromatogr A*, 2006, 1119(1/2):299-308.
- [8] 徐红蓉,李雪宁,陈伟力,等.美沙拉嗪栓剂在健康人体的药代动力学及生物等效性[J].中国临床药理学杂志,2004,20(2):126-130.
- [9] 田玉林,郝欣,王鑫,等. LC-MS/MS法测定Beagle犬血浆中的美沙拉嗪及其代谢物的浓度[J].沈阳药科大学学报,2013,30(12):933-939.
- [10] GU GZ, XIA HM, PANG ZQ, et al. Determination of sulphasalazine and its main metabolite sulphapyridine and 5-aminosalicylic acid in human plasma by liquid chromatography/tandem mass spectrometry and its application to a pharmacokinetic study[J]. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 2011. DOI: 10.1016/j.jchromb.2010.12.034.
- [11] 储妍,丁黎,刘荷英,等.奥替拉西钾血药和尿药浓度的测定及其药代动力学和药物蓄积性评价[J].中国药科大学学报,2011,42(5):436-442.

(收稿日期:2018-01-29 修回日期:2018-07-02)

(编辑:段思怡)

《中国药房》杂志——中国科技核心期刊,欢迎投稿、订阅