

盐酸卡替洛尔口腔崩解片在Beagle犬体内的药动学研究[△]

罗玲艳^{1*}, 张平², 张贺³, 聂延君³, 罗永煌³, 罗雷^{3#} (1.内江市第一人民医院, 四川内江 641000; 2.重庆市农业学校, 重庆 401329; 3.西南大学药学院, 重庆 400715)

中图分类号 R917;R969.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2018)18-2467-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2018.18.05

摘要 目的:建立测定Beagle犬血浆中盐酸卡替洛尔质量浓度的方法,并对盐酸卡替洛尔口腔崩解片在Beagle犬体内的药动学行为进行研究。方法:采用乙腈沉淀法预处理血浆样品。采用高效液相色谱法(HPLC)测定血药浓度,色谱柱为VP-ODS C₁₈,流动相为乙腈-0.067%磷酸氢二钠溶液(13:87, V/V),检测波长为251 nm,柱温为30 ℃,流速为1.0 mL/min,进样量为20 μL。取健康Beagle犬6只,采用双制剂双周期自身交叉给药方式,分别给予自制盐酸卡替洛尔口腔崩解片(受试制剂)和进口盐酸卡替洛尔片(参比制剂),剂量均为15 mg/只;于相应时间点取静脉血,测定血浆中盐酸卡替洛尔的血药浓度。采用DAS 2.0软件分别计算两种制剂的药动学参数,并计算受试制剂的相对生物利用度(*F*);采用SPSS 20.0软件比较两种制剂的药动学参数差异。结果:盐酸卡替洛尔血药浓度在9.77~1 250 ng/mL(*r*=0.999 7)范围内线性关系良好,定量限和检测限分别为3.6、1.2 ng/mL;提取回收率大于80%;精密度、稳定性试验RSD均小于12%,准确度相对误差均值在-8%~-2%以内。盐酸卡替洛尔口腔崩解片在Beagle犬体内的主要药动学参数 c_{max} 为(327.82±17.27) ng/mL, t_{max} 为(0.54±0.10) h, $AUC_{0-24 h}$ 为(1 136.09±172.69) ng·h/mL, $AUC_{0-∞}$ 为(1 243.52±190.08) ng·h/mL;与参比制剂比较, $F_{0-24 h}$ 为93.03%, $F_{0-∞}$ 为95.45%。两种制剂的 $\ln c_{max}$ 和 t_{max} 差异均有统计学意义(*P*<0.05), $\ln AUC_{0-24 h}$ 差异无统计学意义(*P*>0.05)。结论:建立的HPLC法简单、快速、准确,精密度和灵敏度较高,可用于盐酸卡替洛尔口腔崩解片在Beagle犬体内的药动学研究;与进口普通片比较,盐酸卡替洛尔口腔崩解片在Beagle犬体内的吸收速度更快,而吸收程度无显著性差异。

关键词 盐酸卡替洛尔;口腔崩解片;高效液相色谱法;Beagle犬;药动学;生物利用度

Pharmacokinetics Study of Carteolol Hydrochloride Orally Disintegrating Tablets in Beagle Dogs

LUO Lingyan¹, ZHANG Ping², ZHANG He³, NIE Yanjun³, LUO Yonghuang³, LUO Lei³ (1. Neijiang First People's Hospital, Sichuan Neijiang 641000, China; 2. Chongqing Municipal Agricultural School, Chongqing 401329, China; 3. College of Pharmacy, Southwest University, Chongqing 400715, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To establish the method for the determination of carteolol hydrochloride concentration in plasma of Beagle dogs, and to study pharmacokinetics of Carteolol hydrochloride orally disintegrating tablets in Beagle dogs. **METHODS:** The plasma samples were pre-treated by acetonitrile precipitation. HPLC method was adopted. The determination was performed on VP-ODS C₁₈ column with mobile phase consisted of acetonitrile-0.067% disodium hydrogen phosphate solution (13:87, V/V) at flow rate of 1.0 mL/min; the detection wavelength was set at 251 nm; the column temperature was 30 ℃; the sample size was 20 μL. Six healthy Beagle dogs were selected and given self-prepared Carteolol hydrochloride orally disintegrating tablets (test preparation) or imported Carteolol hydrochloride tablets (reference preparation), 15 mg/dog by the way of double-preparation double-cycle crossover administration. Venous blood samples were collected at corresponding time points, and plasma concentration of carteolol hydrochloride was determined. The pharmacokinetic parameters of two preparations were calculated by using DAS 2.0 software, and relative bioavailability (*F*) of test preparation was calculated. The pharmacokinetic parameters of two preparations were compared by SPSS 20.0 software. **RESULTS:** The linear range of carteolol hydrochloride concentration in plasma was 9.77-1 250 ng/mL (*r*=0.999 7). The limits of quantitation and detection were 3.6 and 1.2 ng/mL, respectively. The extraction recovery rates were higher than 80%; RSDs of precision and stability tests were all lower than 12%; average RE of accuracy were within -8% to -2%. The main pharmacokinetic parameters of Carteolol hydrochloride orally disintegrating tablets in Beagle dogs were as follows as c_{max} of (327.82±17.27) ng/mL, t_{max} of (0.54±0.10) h, $AUC_{0-24 h}$ of (1 136.09±172.69) ng·h/mL, $AUC_{0-∞}$ of (1 243.52±190.08) ng·h/mL; compared with reference preparation, $F_{0-24 h}$ was 93.03%, $F_{0-∞}$ was 95.45%. There was statistical significance in $\ln c_{max}$ and t_{max} (*P*<0.05), but no statistical significance in $\ln AUC_{0-24 h}$ (*P*>0.05) between 2 kinds of preparations. **CONCLUSIONS:** The established HPLC method is simple, rapid, accurate, precise and sensitive, and can be used for pharmacokinetic study of Carteolol hydrochloride orally disintegrating tablets

△ 基金项目:国家自然科学基金青年科学基金项目(No.81503009)

* 药师, 硕士研究生。研究方向:药物分析。电话:0832-2113806。E-mail:706748498@qq.com

通信作者:讲师, 硕士生导师。研究方向:新药研发、药物分析。电话:023-68251225。E-mail:15730075066@sohu.com

in Beagle dogs. Compared with imported tablet, absorption rate of Carteolol hydrochloride orally disintegrating tablets in Beagle dogs is faster, without significant difference in absorption degree.

KEYWORDS Carteolol hydrochloride; Orally disintegrating tablets; HPLC; Beagle dogs; Pharmacokinetics; Bioavailability

盐酸卡替洛尔(Carteolol hydrochloride)是一种具有内在拟交感活性的非选择性 β 受体阻滞药,对 β_1 、 β_2 受体均有阻滞作用^[1-2],在临床上主要用于心绞痛、心律不齐、高血压、青光眼、法洛四联症、心血管神经症等的治疗^[3-4]。迄今为止,盐酸卡替洛尔是国外唯一一个上市用于治疗心血管神经症的 β 受体阻滞药^[5],目前已有滴眼剂、片剂和缓释胶囊等剂型上市。而《中国药典》虽然从2000年版就已开始收载盐酸卡替洛尔,但到2015年版为止仅收载有其滴眼液用于治疗青光眼^[6],剂型和适应证均较单一。目前,该药的口腔崩解片剂型研究在国内外鲜有报道,仅见本课题组进行的盐酸卡替洛尔口腔崩解片的临床前研究报告(部分技术内容已获国家发明专利授权,专利号:CN101690720A)。该剂型在口腔内不需水或只需少量水即可快速崩解,具有吸收快、起效快、服用方便、首关效应小、对胃肠道刺激小等优点,特别适合老人、儿童及有吞咽困难或取水不便的患者^[7-8]。本课题组以日本上市的盐酸卡替洛尔普通片剂为参比制剂,对自制的盐酸卡替洛尔口腔崩解片^[9]在Beagle犬体内的药动学行为进行研究,旨在为该制剂的后续研发和使用提供实验依据。

1 材料

1.1 仪器

LC-20A型高效液相色谱(HPLC)仪,包含SPD-M20A检测器、LC-20AD泵等(日本岛津公司);TGL-16C型台式离心机(上海安亭科学仪器厂);TD3型低速台式离心机(长沙湘仪离心机仪器有限公司);WH-1型微型低速涡旋混合器(上海湘西分析仪器有限公司);KL512型氮吹仪(北京康林科技有限责任公司);一次性负压采血管(山东奥赛特医疗器械有限公司,规格:5 mL)。

1.2 药品与试剂

盐酸卡替洛尔对照品(重庆北碚现代药物研究所,批号:080801,纯度:99.86%);盐酸卡替洛尔口腔崩解片(受试制剂,西南大学药学院实验室自制,批号:111109,规格:5 mg);盐酸卡替洛尔片(参比制剂,日本大冢制药株式会社,批号:872123,规格:5 mg);十二水磷酸氢二钠(分析纯,成都市科龙化工试剂厂);乙腈(色谱纯,天津四友精细化学品有限公司);水为超纯水。

1.3 动物

健康Beagle犬6只,雌雄各半,约9月龄,体质量8~10 kg,购自重庆市中药研究院实验动物研究所,动物生产许可证号:SCXK(渝)2007-0006。实验前适应性饲养1周,未给予任何药物。

2 方法

2.1 血药浓度测定

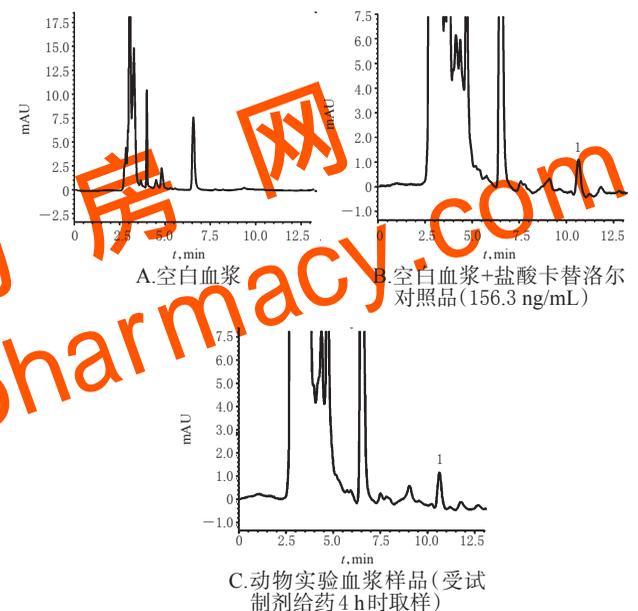
2.1.1 色谱条件 色谱柱:VP-ODS C_{18} (250 mm \times 4.6 mm, 5 μ m),预柱(20 mm \times 3.9 mm, 5 μ m);流动相:乙腈-0.067%磷酸氢二钠溶液(13:87, V/V);检测波长:

251 nm;柱温:30 $^{\circ}$ C;流速:1.0 mL/min;进样量:20 μ L。

2.1.2 对照品溶液的制备 精密称取盐酸卡替洛尔对照品15 mg,置于100 mL量瓶中,用流动相溶解、定容,制成对照品贮备液,于4 $^{\circ}$ C保存、备用。使用前取该贮备液适量,用流动相稀释制成不同质量浓度的对照品溶液。

2.1.3 血浆样品预处理 取血浆样品400 μ L,加入乙腈600 μ L,涡旋混匀后,以10 000 r/min离心5 min,取上清液转移至干净尖嘴离心管中,40 $^{\circ}$ C条件下氮气吹干;残渣加入流动相200 μ L溶解,涡旋混匀,以10 000 r/min离心5 min,取上清液进样测定。

2.1.4 专属性试验 取Beagle犬空白血浆、对照品血浆样品(血药浓度为156.3 ng/mL)、动物实验血浆样品(受试制剂给药4 h时取样)各适量,分别按“2.1.3”项下方法预处理,采用“2.1.1”项下色谱条件进样测定,记录色谱图,详见图1。结果表明,盐酸卡替洛尔与各内源性物质均可实现良好分离。



注:1.盐酸卡替洛尔

Note: 1. carteolol hydrochloride

图1 高效液相色谱图

Fig 1 HPLC chromatograms

2.1.5 线性关系、定量限和检测限考察 取空白血浆样品400 μ L,分别加入“2.1.2”项下相应质量浓度的对照品溶液20 μ L,涡旋混匀,制得质量浓度分别为9.77、19.53、39.06、78.13、156.3、312.5、625、1 250 ng/mL的系列对照品的血浆样品,按“2.1.3”项下方法预处理,采用“2.1.1”项下色谱条件进样测定,以盐酸卡替洛尔血药浓度(x, ng/mL)为横坐标、峰面积(y)为纵坐标进行线性回归,得回归方程为 $y=52\ 614x+585.09$ ($r=0.999\ 7$)。结果表明,盐酸卡替洛尔血药浓度在9.77~1 250 ng/mL范围内线性关系良好;按照信噪比10:1和3:1计算,定量限和检测限分别为3.6、1.2 ng/mL。

2.1.6 提取回收率试验 按“2.1.5”项下方法制备盐酸

卡替洛尔低、中、高质量浓度(19.53、156.3、1 250 ng/mL)的血浆样品,按“2.1.3”项下方法预处理,采用“2.1.1”项下色谱条件进样测得峰面积(A_1);另取空白血浆样品,同法预处理至“……氮气吹干”,在残渣中直接加入相应质量浓度的盐酸卡替洛尔对照品溶液混匀,进样测得峰面积(A_2)。按公式($A_1/A_2 \times 100\%$)计算提取回收率,每个质量浓度平行测定6次。结果,低、中、高质量浓度血浆样品的平均提取回收率分别为82.95%、82.78%、80.50%,RSD分别为4.46%、4.40%、2.64%($n=6$)。

2.1.7 精密度和准确度试验 按“2.1.5”项下方法制备盐酸卡替洛尔低、中、高质量浓度(19.53、156.3、1 250 ng/mL)的血浆样品,同日内在6个不同时间点和连续3 d依法预处理并测定,每个质量浓度平行测定6次,考察方法精密度RSD和准确度相对误差(RE)均值,结果见表1。

表1 精密度和准确度试验结果

Tab 1 Results of precision and accuracy tests

血药浓度理论值, ng/mL	日内考察($n=6$)			日间考察($n=18$)		
	血药浓度测定值 ($\bar{x} \pm s$), ng/mL	精密度 RSD, %	准确度RE 均值, %	血药浓度测定值 ($\bar{x} \pm s$), ng/mL	精密度 RSD, %	准确度RE 均值, %
19.53	18.16 ± 0.76	4.57	-6.85	18.04 ± 0.47	2.79	-7.51
156.3	149.38 ± 8.11	5.94	-4.24	148.34 ± 7.25	5.34	-4.91
1 250	1 220.36 ± 32.17	2.80	-2.37	1 220.36 ± 41.07	3.68	-2.37

2.1.8 稳定性试验 按“2.1.5”项下方法制备含盐酸卡替洛尔低、高质量浓度(19.53、1 250 ng/mL)的血浆样品,分别于室温放置4 h、-20 °C反复冻融3次、-20 °C放置20 d以及按“2.1.3”项下方法预处理后室温放置24 h,依法测定,每个质量浓度平行测定3次,考察上述条件下血浆样品的稳定性,结果见表2。

表2 稳定性试验结果($n=3$)

Tab 2 Results of stability tests ($n=3$)

考察条件	血药浓度理论值, ng/mL	血药浓度测定值($\bar{x} \pm s$), ng/mL	RSD, %
室温放置4 h	19.53	17.11 ± 0.40	2.31
	1 250	1 166.67 ± 57.57	4.93
-20 °C反复冻融3次	19.53	16.91 ± 1.11	6.56
	1 250	1 165.00 ± 132.11	11.35
-20 °C放置20 d	19.53	16.77 ± 1.04	6.18
	1 250	1 164.17 ± 77.32	6.64
预处理后室温放置24 h	19.53	17.00 ± 1.00	5.86
	1 250	1 165.83 ± 94.62	8.12

2.2 动物实验

2.2.1 分组与给药 采用双制剂双周期自身交叉给药方式。通过计算器生成的随机数字将Beagle犬分为试验组和对照组,每组3只。禁食不禁水12 h后,试验组犬给予自制盐酸卡替洛尔口腔崩解片,对照组犬给予进口盐酸卡替洛尔片,剂量均为15 mg/只^[10]。自制口腔崩解片给药:先用水湿润犬口腔,再将片剂放置于犬舌头前部,闭合犬口腔大约3 min至片剂完全崩解后,给予5 mL水清洗口腔并使其咽下^[11-12];进口普通片给药:将片剂置于犬咽喉部,闭合犬口腔待其自然咽下后,给予5 mL水再次使其咽下。给药2 h后恢复正常饮水,4 h后恢复正常饮食^[13-14]。间隔1周清洗期后,试验组与对照

组犬交叉给药。

2.2.2 血样采集及测定 对口腔崩解片给药犬,分别于给药后0.167、0.33、0.5、0.75、1、1.5、2、3、4、6、8、10、12、24 h时抽取血样2 mL;对进口普通片给药犬,分别于给药后0.25、0.5、0.75、1、1.5、2、3、4、6、8、10、12、16、24 h时抽取血样2 mL。采血部位为犬后肢外侧皮下小隐静脉或前肢内侧皮下头静脉。将血样置于经肝素钠处理的一次性采血管中,以4 500 r/min离心15 min,取上层血浆于-20 °C下保存待测。测定时取出血浆样品于室温融化后,按“2.1.3”项下方法预处理,采用“2.1.1”项下色谱条件进样测定,根据随行标准曲线计算血浆样品中盐酸卡替洛尔的血药浓度。

2.3 统计学方法

采用DAS 2.0软件处理血药浓度数据,分别计算盐酸卡替洛尔两种制剂在Beagle犬体内的药动学参数。其中,达峰浓度(c_{max})和达峰时间(t_{max})采用实测法、血药浓度-时间曲线下面积(AUC)采用梯形法计算^[15];以进口盐酸卡替洛尔片作为参比制剂,计算受试制剂口腔崩解片的相对生物利用度(F)。采用SPSS 20.0软件对受试制剂和参比制剂的药动学参数进行自然对数转换后再进行方差分析(AUC、 c_{max})或直接进行Wilcoxon非参数检验(t_{max})^[16],评价两种制剂药动学行为的差异。

3 结果

3.1 盐酸卡替洛尔两种制剂的平均血药浓度-时间曲线 以血药浓度的平均值对时间作图,得到Beagle犬给予盐酸卡替洛尔两种制剂后的平均血药浓度-时间曲线,详见图2。

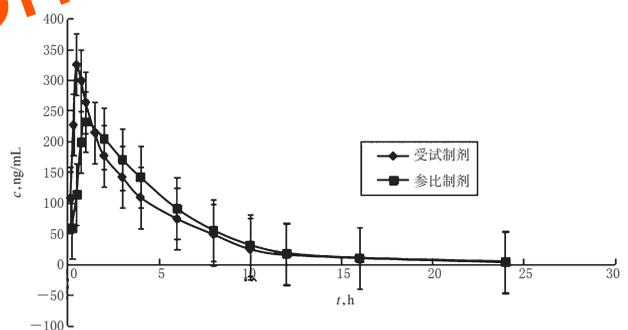


图2 Beagle犬给予盐酸卡替洛尔两种制剂后的平均血药浓度-时间曲线($n=6$)

Fig 2 Average plasma concentration-time curves of 2 kinds of preparations of carteolol hydrochloride in Beagle dogs ($n=6$)

3.2 盐酸卡替洛尔两种制剂的药动学参数

盐酸卡替洛尔两种制剂在Beagle犬体内的主要药动学参数见表3。

3.3 盐酸卡替洛尔口腔崩解片的相对生物利用度

取6只Beagle犬服用盐酸卡替洛尔口腔崩解片(受试制剂)和普通片(参比制剂)后的 $AUC_{0-24 h}$ 和 $AUC_{0-\infty}$ 的平均值,根据相对生物利用度公式($F = AUC_{受试} / AUC_{参比} \times$

100%),求得Beagle犬口服盐酸卡替洛尔口腔崩解片后的 F_{0-24h} 为93.03%, $F_{0-\infty}$ 为95.45%。

表3 盐酸卡替洛尔两种制剂在Beagle犬体内的主要药动学参数($\bar{x} \pm s, n=6$)

Tab 3 Main pharmacokinetic parameters of 2 kinds of preparations of carteolol hydrochloride in Beagle dogs ($\bar{x} \pm s, n=6$)

药动学参数	受试制剂	参比制剂
c_{max} , ng/mL	327.82 ± 17.27	236.47 ± 7.11
$t_{1/2}$, h	3.15 ± 0.62	3.24 ± 0.95
t_{max} , h	0.54 ± 0.10	1.17 ± 0.41
AUC _{0-24h} , ng·h/mL	1 136.09 ± 172.69	1 221.20 ± 105.76
AUC _{0-∞} , ng·h/mL	1 243.52 ± 190.08	1 302.79 ± 116.34
MRT _{0-24h} , h	3.39 ± 0.27	4.18 ± 0.30
MRT _{0-∞} , h	4.34 ± 0.74	5.09 ± 0.40

3.4 盐酸卡替洛尔两种制剂的药动学参数比较

将盐酸卡替洛尔受试制剂和参比制剂的AUC_{0-24h}转换为自然对数后进行方差分析,结果显示,差异无统计学意义($P>0.05$);受试制剂的lnAUC_{0-24h}的90%置信区间为80.5%~103.7%,落在等效范围(80%~125%)之内。将两种制剂的 c_{max} 转换为自然对数后进行方差分析,结果显示,受试制剂的ln c_{max} 显著更高,与参比制剂比较差异有统计学意义($P<0.05$);受试制剂的ln c_{max} 的90%置信区间为63.9%~70.9%,不在等效范围(70%~143%)之内^[11,16]。对两种制剂的 t_{max} 进行非参数Wilcoxon检验,结果显示,受试制剂的 t_{max} 更短,与参比制剂比较差异有统计学意义($P<0.05$)。以上结果表明,盐酸卡替洛尔自制口腔崩解片和进口普通片的吸收速度具有显著性差异,而吸收程度无显著性差异。

4 讨论

口腔崩解片是指不需用水或只需用少量水,无需咀嚼,将片剂置于舌面遇唾液迅速溶解或崩解后,借吞咽动力使药物入胃并起效的片剂。这种剂型的药物可通过口腔或食道内的黏膜吸收,因而对胃肠道刺激性比普通片剂小;其具有服用方便、起效快、首关效应小等特点,是当前新型固体速释制剂研究的热点之一^[17]。

本实验以进口盐酸卡替洛尔片为参比制剂,以自制盐酸卡替洛尔口腔崩解片为受试制剂,采用双制剂双周期自身交叉给药的方法在Beagle犬体内进行药动学研究。结果显示,两种制剂在Beagle犬体内的lnAUC_{0-24h}比较差异无统计学意义,受试制剂的lnAUC_{0-24h}的90%置信区间也在等效性规定范围内;受试制剂的ln c_{max} 显著更高, t_{max} 显著更短,与参比制剂比较差异均有统计学意义,受试制剂的ln c_{max} 的90%置信区间未落在等效性规定范围内。由此表明,与进口普通片比较,盐酸卡替洛尔口腔崩解片在Beagle犬体内吸收速度更快。此外,实验过程中未发现Beagle犬出现严重的不良反应,仅在给药后0.5~4h内发现犬皮肤有发红现象,但在给药4h后已逐渐恢复正常,具体原因有待进一步研究。

本研究选择简单常用的蛋白沉淀法对血浆样品进

行预处理,并对常用的甲醇、乙腈、高氯酸和三氯乙酸等蛋白沉淀剂^[18-19]进行筛选。考虑到血浆样品中待测物浓度较低,因此要求加入沉淀剂后的上清液能够被浓缩富集,以确保足够的检测量。高氯酸和三氯乙酸均为水溶液,其蛋白沉淀后的上清液无法用氮气吹干,也无法浓集。而采用乙腈和甲醇能同时实现样品蛋白的沉淀与待测物的浓集,但预实验发现乙腈的蛋白沉淀效果更好,因此最终选择乙腈作为血浆样品的蛋白沉淀剂。

综上所述,本实验建立了测定Beagle犬血浆中盐酸卡替洛尔血药浓度的HPLC法,结果表明该方法简单、快速、准确,精密度和灵敏度较高,可用于盐酸卡替洛尔口腔崩解片在Beagle犬体内的药动学研究;同时,以该方法对盐酸卡替洛尔口腔崩解片在Beagle犬体内的药动学行为进行研究并考察其以进口普通片为参比制剂的相对生物利用度,结果表明盐酸卡替洛尔口腔崩解片较之进口普通片的吸收速度更快,而吸收程度无显著性差异。本研究可为盐酸卡替洛尔口腔崩解片进一步的人体药动学研究等提供实验依据。

参考文献

- [1] HORINOUCI K, KOIKE K. Partial agonist activity of carteolol on atypical β -adrenoceptors in the guinea pig duodenum[J]. *Eur J Pharmacol*, 2000, 403(1/2): 133-138.
- [2] KAJI Y, KIUCHI T, OSHIKA T. Carteolol hydrochloride suppresses the generation of reactive oxygen species and rescues cell death after ultraviolet irradiation of cultured lens epithelial cells[J]. *Open Ophthalmol J*, 2010, 4: 60-65.
- [3] KINOSHITA M, KAWASHIMA G, SAKOTA S, et al. Different effect of carteolol and pindolol on cardiovascular hemodynamics in normal man[J]. *Rinsho Yakuri*, 1982, 13(4): 573-582.
- [4] 孙宁玲,王静毅.卡替洛尔对心肌收缩力的影响[J]. *中国新药与临床杂志*, 1995, 14(2): 105-107.
- [5] HENNESS S, SWAINSTON HARRISON T, KEATING GM. Ocular carteolol: a review of its use in the management of glaucoma and ocular hypertension[J]. *Drugs Aging*, 2007, 24(6): 509-528.
- [6] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典: 二部[S]. 2015年版. 北京: 中国医药科技出版社, 2015: 903.
- [7] 易敏, 吴楠, 梁光平, 等. 百部新碱口腔崩解片的制备及其质量评价[J]. *中国新药杂志*, 2017, 26(5): 578-582.
- [8] 郭蕾, 张俊龙, 李钦青, 等. 口腔崩解片的研究进展[J]. *中华中医药学刊*, 2014, 32(7): 1558-1560.
- [9] 罗永煌, 聂延君, 乔彦茹, 等. 盐酸卡替洛尔口腔崩解片及其制备方法: 中国, 101690720A[P]. 2010-04-07.
- [10] ISHIZAKI T, OHNISHI A, SASAKI T, et al. Pharmacokinetics and absolute bioavailability of carteolol, a new β -adrenergic receptor blocking agent[J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 1983, 25(1): 95-101.
- [11] 顾胜华, 贺建昌, 刘迪, 等. 褪黑素口腔崩解片与普通片在犬体内药动学研究[J]. *中国药学杂志*, 2007, 42(21):

恒古骨伤愈合剂对绝经后骨质疏松和骨质疏松性骨折模型树鼩体成分的影响^Δ

袁鑫^{1*}, 角建林², 吴超³, 赵宏斌¹, 郭玉倩³, 郑红^{3#a}, 唐薇^{1#b} (1. 昆明医科大学第一附属医院, 昆明 650032; 2. 昆明医科大学技术转移中心, 昆明 650031; 3. 昆明医科大学实验动物学部, 昆明 650500)

中图分类号 R282.5 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2018)18-2471-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2018.18.06

摘要 目的: 研究恒古骨伤愈合剂对绝经后骨质疏松(OP)和骨质疏松性骨折(OPF)模型树鼩体成分的影响。方法: 将50只雌性滇西亚种树鼩随机分为正常对照组(等体积0.9%氯化钠溶液)、OP模型组(等体积0.9%氯化钠溶液)、OP用药组(3 mL/kg)、OPF模型组(等体积0.9%氯化钠溶液)、OPF用药组(3 mL/kg), 每组10只。切除树鼩双侧卵巢和子宫以建立OP模型; 取OP模型树鼩行右侧后肢胫骨骨折术以建立OPF模型。建立OP模型180 d后/建立OPF模型成功后, 灌胃相应药物, 每2 d 1次, 连续90 d。给药90 d后以双能X线吸收法检测树鼩全身及各部位的体成分。结果: 与正常对照组比较, OP模型组树鼩全身(含头部和不含头部)骨矿盐含量均显著减少, 肌肉组织百分比均显著降低, 脂肪组织百分比均显著升高; 脊柱、腰椎、腰骶骨、骨盆骨面积均显著增加, 肌肉组织百分比均显著降低, 脂肪组织百分比均显著升高; 左骨盆、右骨盆肌肉组织百分比均显著降低, 脂肪组织百分比均显著升高, 差异均有统计学意义($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。与OP模型组比较, OP用药组树鼩全身(含头部)脂肪组织百分比显著降低; 全身(不含头部)骨矿盐含量显著增加, 脂肪组织百分比显著降低; 脊柱、腰椎、腰骶骨、骨盆骨面积均显著减少, 肌肉组织百分比均显著升高, 脂肪组织百分比均显著降低; 左骨盆、右骨盆肌肉组织百分比均显著升高, 脂肪组织百分比均显著降低, 差异均有统计学意义($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。与正常对照组比较, OPF模型组树鼩全身(含头部和不含头部)脊柱、腰椎骨矿盐含量均显著减少, 脂肪组织百分比均显著升高; 骨盆骨矿盐含量显著减少, 肌肉组织百分比显著降低, 脂肪组织百分比均显著升高; 腰骶骨、左骨盆、右骨盆脂肪组织百分比均显著升高, 差异均有统计学意义($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。与OPF模型组比较, OPF用药组树鼩全身(含头部和不含头部)、脊柱、骨盆肌肉组织百分比均显著升高, 脂肪组织百分比均显著降低; 腰椎、腰骶骨、左骨盆、右骨盆脂肪组织百分比均显著降低, 差异均有统计学意义($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。结论: 恒古骨伤愈合剂对绝经后OP和OPF模型树鼩的体成分有一定改善作用。

关键词 恒古骨伤愈合剂; 树鼩; 骨质疏松; 骨质疏松性骨折; 体成分

Effects of Osteoking on Body Composition of Osteoporosis and Osteoporotic Fracture Model Tree Shrews after Menopause

YUAN Xin¹, JIAO Jianlin², WU Chao³, ZHAO Hongbin¹, GUO Yuqian³, ZHENG Hong³, TANG Wei¹ (1. The First Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650032, China; 2. Technology Transferring Center, Kunming Medical University, Kunming 650031, China; 3. Dept. of Laboratory Animal Science, Kunming Medical University, Kunming 650500, China)

- 1652-1655.
- [12] 贺建昌, 刘迪, 冯恩富, 等. 茶苯海明口腔崩解片及其普通片在恒河猴体内的药代动力学比较[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2010, 15(4): 416-421.
- [13] 张梨, 谭群友, 程训官, 等. 溴吡斯的明口腔崩解片和普通片在兔体内的生物等效性[J]. 中国医院药学杂志, 2011, 31(1): 13-17.
- [14] 张贺. 盐酸卡替洛尔骨架缓释微丸的制备及在Beagle犬体内的药动学研究[D]. 重庆: 西南大学, 2012: 62.
- [15] 夏素霞, 张士良, 唐思, 等. 氢溴酸加兰他敏口腔崩解片与普通片在健康人体的生物等效性[J]. 中国临床药理学杂志, 2010, 26(4): 271-274.
- [16] 夏天, 刘德鼎, 石力夫, 等. LC-MS/MS法研究氢溴酸东莨菪碱口腔速崩微囊片在比格犬体内的药动学[J]. 药学报, 2011, 46(8): 951-954.
- [17] 刘丹, 陈倩倩, 孙洪胜. 口腔崩解片的制备工艺研究与应用进展[J]. 中国药房, 2016, 27(25): 3579-3582.
- [18] 张吟, 陈崇宏, 林玲. 蛋白沉淀-高效液相色谱法筛查血浆中61种常见的中枢神经系统药物[J]. 色谱, 2009, 27(6): 787-793.
- [19] 杨民, 王东凯, 关世侠, 等. 蛋白沉淀-HPLC法测定大鼠血浆中多西他赛的含量[J]. 沈阳药科大学学报, 2009, 26(2): 131-133.

Δ 基金项目: 国家自然科学基金资助项目(No.81460647); 云南省科技计划项目(No.2017FE468-014, 2017FE468-016)

* 硕士研究生. 研究方向: 药理学. E-mail: yuanandxin@126.com

#a 通信作者: 副教授, 博士. 研究方向: 比较医学. E-mail: 847255170@qq.com

#b 通信作者: 副主任药师, 硕士. 研究方向: 药理学. 电话: 0871-65357191. E-mail: tangw666@sina.com

(收稿日期: 2018-02-24 修回日期: 2018-07-20)

(编辑: 段思怡)