

健康志愿者单次和多次口服美敏伪麻缓释胶囊的药动学研究

刘东阳, 赵 芊, 宗海军, 沈 凯, 江 骥, 胡 蓓*

中国医学科学院 北京协和医院 临床药理中心, 北京 100032

摘要: 目的 研究美敏伪麻缓释胶囊经单、多次给药后的药动学特征, 评估其在健康志愿者体内的安全性。方法 22 例受试者随机、开放试验设计, 研究单、多次给药药动学特征。血浆中氯苯那敏、伪麻黄碱、右美沙芬、右啡烷采用 LC-MS/MS 法测定, 药动学参数采用 WinNonlin 软件计算。安全性特征以记录到的所有不良事件来进行评价。结果 整个研究过程中没有严重不良事件报告。单次口服美敏伪麻缓释胶囊后, 伪麻黄碱、氯苯那敏、右美沙芬和右啡烷均在 3~5 h 达峰, $t_{1/2}$ 分别为 6.30 ± 1.17 、 23.3 ± 6.91 、 10.4 ± 2.19 、 8.62 ± 3.04 h, C_{\max} 分别为 203 ± 40.4 、 5.05 ± 1.39 、 4.29 ± 3.95 、 1.95 ± 0.72 ng/mL, AUC_{last} 分别为 $2\ 050 \pm 559$ 、 137 ± 47.5 、 61.3 ± 67.5 、 17.2 ± 6.58 $\mu\text{g}\cdot\text{h/L}$, AUC_{inf} 分别为 $2\ 140 \pm 570$ 、 161 ± 63.8 、 17.6 ± 6.65 、 62.8 ± 69.3 $\mu\text{g}\cdot\text{h/L}$ 。在 2 次/d, 连续给药 4 d 后基本达到稳态血药浓度, 伪麻黄碱、氯苯那敏、右美沙芬和右啡烷的 C_{\max} 、 C_{\min} 、 $AUC_{\text{tau, ss}}$ 与单次给药比较均有不同程度的升高, 波动系数的平均值为 107%~271%。结论 美敏伪麻缓释胶囊多次给药后 4 d 达到稳态血药浓度, 暴露均较单次给药后有所增高, 在健康志愿者体内安全性良好。

关键词: 美敏伪麻缓释胶囊; 氯苯那敏; 伪麻黄碱; 右美沙芬; 右啡烷; 药动学; LC-MS/MS

中图分类号: R969.1 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2015)06-0622-07

DOI:10.7501/j.issn.1674-5515.2015.06.004

Pharmacokinetics of Dextromethorphan Chlorpheniramine Pseudoephedrine Controlled-release Capsule after single and multiple doses in healthy volunteers

LIU Dong-yang, ZHAO Qian, ZONG Hai-jun, SHEN Kai, JIANG Ji, HU Pei

Clinical Pharmacology Research Center, Peking Union Medical College Hospital, Beijing 100032, China

Abstract: Objective To investigate pharmacokinetics of Dextromethorphan Chlorpheniramine Pseudoephedrine Controlled-release Capsule after single and multiple doses, and make an assessment on the security in healthy volunteers. **Methods** Random and open trial was carried out for 22 healthy volunteers. A single and multiple oral dose of Dextromethorphan Chlorpheniramine Pseudoephedrine Controlled-release Capsule were given. The concentrations of dextromethorphan, chlorpheniramine, pseudoephedrine, and dextrophan in plasma were determined by LC-MS/MS method. Pharmacokinetic parameters were calculated using WinNonlin program. Safety was evaluated using observed adverse events. **Results** No observed severe adverse event was reported. For chlorpheniramine, pseudoephedrine, dextromethorphan, and dextrophan, median of t_{\max} were about 3.0 — 5.0 h, means of $t_{1/2}$ were 6.30 ± 1.17 , 23.3 ± 6.90 , 10.4 ± 2.19 , and 8.62 ± 3.04 h. Means of C_{\max} were 203 ± 40.4 , 5.05 ± 1.39 , 4.29 ± 3.95 , and 1.95 ± 0.720 ng/mL. Means of AUC_{last} were $2\ 055 \pm 559$, 137 ± 47.5 , 61.3 ± 67.5 , and 17.2 ± 6.58 . Means of AUC_{inf} were $2\ 140 \pm 570$, 161 ± 63.8 , 17.6 ± 6.65 , and 62.8 ± 69.3 $\mu\text{g}\cdot\text{h/L}$ after single dose. After four-day continuous dosing, steady status was reached for all compounds. Their C_{\max} , C_{\min} , and $AUC_{\text{tau, ss}}$ increased by different extent, and FI were within the range of 107% — 271%. **Conclusion** Dextromethorphan Chlorpheniramine Pseudoephedrine Controlled-release Capsule reaches steady status after four-day continuous doses, plasma exposures of four compounds increase than those after single dose, and capsule are well tolerated in healthy volunteers.

Key words: Dextromethorphan Chlorpheniramine Pseudoephedrine Controlled-release Capsule; chlorpheniramine; pseudoephedrine; dextromethorphan; pharmacokinetics; LC-MS/MS

收稿日期: 2015-04-25

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81403013); 国家科技重大专项 (2012ZX09303006-002); 北京协和医院中青年基金资助项目 (pumch-2013-118)

作者简介: 刘东阳, 男, 博士, 从事临床药理学研究。Tel: (010) 69158356 E-mail: liudongyang@pumch.cn

*通信作者 胡 蓓 (1956—), 女, 四川人, 博士生导师, 从事临床药代动力学研究。E-mail: HuBei@pumch.cn

盐酸伪麻黄碱、马来酸氯苯那敏和氢溴酸右美沙芬均被收录入我国第一批非处方药目录中。盐酸伪麻黄碱为 α 受体激动剂, 可以减轻鼻塞, 能够缓解普通感冒和流感引起的鼻部症状, 临床资料表明其缓解普通感冒鼻部症状的疗效优于安慰剂。马来酸氯苯那敏为 H1 受体阻滞剂, 能够缓解因抗原抗体反应引起组织胺释放导致的临床症状, 如过敏或感冒引起的流涕、眼痒、流泪、打喷嚏等。氢溴酸右美沙芬是一种镇咳药, 能直接作用于延髓咳嗽中枢, 缓解干咳。由这 3 种成分组成的美尔伪麻复方制剂主要用于缓解由感冒或过敏引起的上呼吸道症状, 如鼻塞、流涕、打喷嚏及咳嗽。目前, 国家食品药品监督管理总局已批准美尔伪麻溶液和美敏伪麻咀嚼片上市销售, 它们的活性成分均为盐酸伪麻黄碱、马来酸氯苯那敏和氢溴酸右美沙芬, 且均为普通释放制剂。美敏伪麻缓释胶囊为含有速释小丸和能在一定时间内发挥作用的缓释小丸, 故其有效浓度可维持 12 h, 减少了服药次数, 提高了用药安全性。伪麻黄碱、氯苯那敏和右美沙芬各自单体或与其他药物组成的复方在健康人体内的药动学研究均有报道^[1-5]。本实验研究了美敏伪麻缓释胶囊在健康人群单、多次给药的药动学特征, 希望为美敏伪麻缓释胶囊上市以及临床用药提供支持。

1 材料

1.1 仪器

LC-MS/MS 系统由日本岛津 LC-20A 液相系统及美国 AB 公司配备电喷雾离子源的 API 4000 三重串联四极杆质谱组成。Milli Q 纯水机 (Millipore, Bedford, MSA), Corning 320 pH 计, Mettler AX150 型分析天平。

1.2 药品与试剂

美敏伪麻缓释胶囊由中美天津史克制药有限公司提供, 每粒含盐酸伪麻黄碱 90 mg、马来酸氯苯那敏 4 mg、氢溴酸右美沙芬 30 mg, 批号 PCM050301。盐酸伪麻黄碱 (质量分数为 99.8%)、马来酸氯苯那敏 (质量分数为 99.7%)、氢溴酸右美沙芬 (质量分数为 95.0%)、酒石酸右啡烷 (质量分数 >99%) 对照品均由中美天津史克制药有限公司提供。内标苯丙醇胺购自 Sigma 公司。甲醇、乙腈均为 HPLC 级, 由 Fisher 提供, 醋酸乙酯为分析纯, 购自北京化学试剂公司, 乙酸铵、氢氧化钠购自北京益利精细化学品有限公司, 去离子水由 Milli Q 纯化系统制备。空白血浆由受试者捐献。

2 方法与结果

2.1 试验对象

21 名健康男性受试者顺利完成本研究, 其中年龄为 (32.3 ± 2.57) 岁, 体质量为 (59.9 ± 4.90) kg, 身高为 (1.66 ± 0.05) m, 体质量指数为 (21.9 ± 1.50) 。所有受试者经生命体征、心电图及各项实验室检查无异常或不具有临床意义的异常, 无中枢神经系统、心血管系统、肾脏、肝脏、消化道、呼吸系统、代谢及骨骼肌肉系统的明确病史。AIDS 和肝炎病毒感染、药物滥用者、最近 3 个月内献血或作为受试者被采样者, 以及嗜烟、嗜酒者和试验前两周内曾服用过各种药物者均在筛选中排除。本研究通过北京协和医院伦理委员会的批准, 试验前受试者均先签署知情同意书。

2.2 给药方法与样本采集

22 例受试者在第 1 天单次服用美敏伪麻缓释胶囊 1 粒, 于第 1 天的服药前 (0 h) 和服药后 0.5、1、1.5、2、2.5、3、3.5、4、4.5、5、5.5、6、6.5、7、7.5、8、8.5、9、9.5、10、10.5、12、13.5、16、24、28、30、34、36、37.5、48、52、58、60、61.5、62、72 h 从前臂静脉采血 3 mL, 用于获取受试者单次给药的药动学信息。在第 4~8 天口服美敏伪麻缓释胶囊, 1 粒/次, 2 次/d, 分别于给药前从受试者前臂静脉采血 3 mL。在第 9 天早晨口服 1 粒美敏伪麻缓释胶囊, 于第 9 天给药前 (0 h) 和给药后 0.5、1、1.5、2、2.5、3、3.5、4、4.5、5、5.5、6、6.5、7、7.5、8、8.5、9、9.5、10、10.5、11、12、13.5、16、24、28、30、34、36 h 从前臂静脉采血 3 mL, 用于获取受试者多次给药达稳时的药动学信息。所有血样在取样 30 min 内, 在 4 °C, 4 000 r/min 条件下离心分离 15 min, 离心后的血浆在 -20 °C 条件下保存, 待测。

受试者于每个周期试验前 1 天晚上入住 I 期病房, 需禁食 10 h 以上, 试验第 1 天早上按照试验方案口服美敏伪麻缓释胶囊, 200 mL 温开水送服, 不能咀嚼或碾碎。服药后医生或护士将检查受试者口腔以确保药物咽下。除服用用的温开水外, 服药前及服药后 2 h 内禁止饮水, 服药后 4、10 h 进食标准早餐、午餐和晚餐 (统一的低脂清淡饮食)。单次给药时禁食 4 h, 多次给药时禁食 2 h。在试验开始前 3 d 内和整个试验期间, 受试者禁止饮酒。在试验开始前 24 h 和整个试验期间, 受试者禁止饮用含咖啡因的饮料, 如咖啡、茶、巧克力、可乐。

2.3 安全性评价

整个试验过程由临床医师进行监护，最大限度的保护受试者的安全和权益，并考察试验药物的安全性。在筛选期和试验结束后的随访期抽血血液常规和生化检查，并在给药期间密切注意观察和询问受试者的各种反应，及时记录不良事件的性质、发生频率、处置及转归，并进行相关性分析，同时对试验前后实验室检查结果进行分析。

2.4 血浆中伪麻黄碱、氯苯那敏、右美沙芬及游离右啡烷的检测

2.4.1 色谱条件 Waters Symmetry 色谱柱 (100 mm×4.6 mm, 3.5 μm); 流动相为乙腈-10 mmol/L 乙酸铵 (pH 5.5) (80:20); 体积流量 1 mL/min; 柱温为室温; 每个样品分析用时 3 min。

2.4.2 质谱条件 离子源采用电喷雾离子源 (ESI), 源喷射电压为 4 000 V; 离子源气体 1 (N₂) 压力为 50 Unit; 离子源气体 2 (N₂) 压力为 80 Unit; 气帘气体 (N₂) 压力为 12 Unit; 源温度: 450 °C; 正离子多反应监测 (MRM) 模式检测。伪麻黄碱: 监测离子 m/z 166.3→133.2, 去簇电压为 35 V, 碰撞能量为 30 eV; 氯苯那敏: 监测离子 m/z 275.2→230.2, 去簇电压为 45 V, 碰撞能量为 23 eV; 右美沙芬: 监测离子 m/z 272.2→230.2, 去簇电压为 85 V, 碰撞能量为 50 eV; 右啡烷: 监测离子 m/z 258.2→157.1, 去簇电压为 106 V, 碰撞能量为 54 eV。内标苯丙醇胺: 监测离子 m/z 152.2→134.1, 去簇电压为 40 V, 碰撞能量为 15 eV。

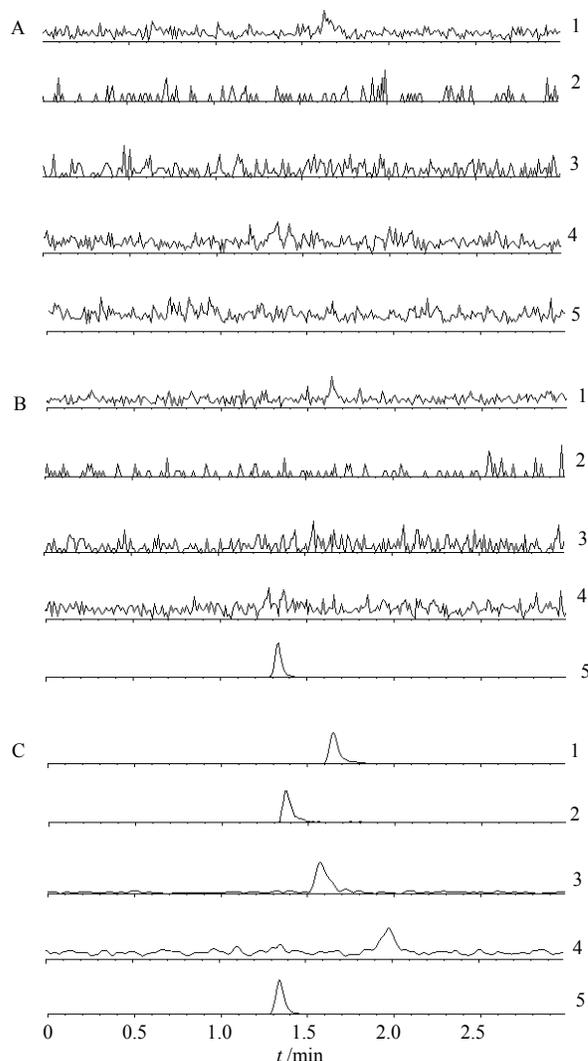
2.4.3 样品处理 取 0.3 mL 血浆样品, 与内标 (100 ng/mL 苯丙醇胺) 50 μL 和 1 mol/L NaOH 50 μL 先后混匀, 加入醋酸乙酯 0.9 mL, 混匀后 13 000 r/min 离心 10 min, 取上清液约 0.8 mL 在 40 °C 使用 N₂ 吹干, 使用 500 μL 流动相乙腈-10 mmol/L 乙酸铵 (pH 5.5) (80:20) 复溶, 备用。

2.4.4 特异性试验 在上述检测条件下, 伪麻黄碱、氯苯那敏、右美沙芬、右啡烷和内标的保留时间分别约为 1.6、1.4、1.6、2.0、1.3 min, 空白血浆、空白血浆加入内标和最低定量限的血浆样品的色谱图见图 1。可见 4 个化合物峰形良好, 不受内源性干扰, 并且检测灵敏度满足分析要求。

2.4.5 线性关系考察 以伪麻黄碱、氯苯那敏、右美沙芬、右啡烷与内标的峰面积之比为纵坐标, 质量浓度为横坐标, 进行曲线拟合, 得回归方程。结果表明伪麻黄碱、氯苯那敏、右美沙芬、右啡烷分

别在 5.0~1 000、0.25~50、0.025~5、0.025~5 μg/L 血浆浓度范围内线性关系良好。

2.4.6 LLOQ、日内、日间精密度和准确度 从低至高 3 种不同质量浓度的质控样品, 分别处理并测定 5 个, 连续 3 批 (在不同天分别制备与测定), 计算日内精密度、日间精密度和准确度。同时制备一批 LLOQ 样本 (重复 5 个)。由表 1 可知, 4 个化合



1-伪麻黄碱 2-氯苯那敏 3-右美沙芬 4-右啡烷 5-内标苯丙醇胺
1-pseudoephedrine 2-chlorpheniramine 3-dextropropofol 4-dextromethorphan
5-internal standard phenylpropanolamine

图 1 各成分在人空白血浆 (A)、加入内标 (100 ng/mL) 的人空白血浆 (B) 以及在 LLOQ 水平的人血浆样品 (C) 的色谱图

Fig. 1 MRM chromatography of components in human blank plasma (A), human blank plasma added with 100 ng/mL internal standard (B), and human plasma at LLOQ level (C)

物的日内、日间精密度均小于 15%，日内、日间准确度均在±15%以内，LLOQ 的日内精密度均小于 20%，日内准确度在 20%以内，证明本法的 LLOQ 及日内、日间精密度和准确度符合要求。

2.4.7 稳定性试验 考察了样本反复冻融 3 次以及

-20 ℃下储备液储存 5 个月、处理液进样器(室温)内放置 24 h、样本室温放置 12 h 条件下的稳定性，考察 3 个质量浓度水平，每个浓度水平在不同实验中重复 5 次，结果见表 2。可知在上述各种条件下，样品稳定性良好。

表 1 精密度试验和准确度试验结果

Table 1 Results of intra-and inter-day precision and accuracy test

成分	理论浓度/ (ng·mL ⁻¹)	日内			日间		
		实测浓度/ (ng·mL ⁻¹)	精 密 度 (RSD) /%	准 确 度 (RE) /%	实测浓度/ (ng·mL ⁻¹)	精 密 度 (RSD) /%	准 确 度 (RE) /%
伪麻黄碱	5.000	5.000±0.300	5.2	4.8			
	15.000	14.000±0.600	4.5	-10.0	15.0±1.4	9.0	0.4
	150.000	165.000±11.50	7.0	10.3	159.0±12.7	8.0	6.1
	750.000	666.000±14.700	2.2	-11.2	732.0±74.6	10.2	-2.4
氯苯那敏	0.025	0.230±0.010	4.2	-8.1			
	0.075	0.800±0.046	5.7	7.2	0.770±0.056	7.3	2.2
	0.750	7.650±0.307	4.0	2.0	7.630±0.304	4.0	1.8
	3.750	36.200±1.150	3.2	-3.4	37.300±2.460	6.6	-0.6
右美沙芬	0.025	0.027±0.000	2.8	8.2			
	0.075	0.073±0.005	6.5	-2.9	0.074±0.004	6.0	-1.9
	0.750	0.711±0.027	3.8	-5.2	0.758±0.050	6.6	1.0
右啡烷	3.750	4.030±0.161	4.0	7.5	3.850±0.298	7.7	2.6
	0.025	0.024±0.002	6.9	-5.0			
	0.075	0.069±0.005	7.8	-8.4	0.072±0.007	9.0	-3.5
	0.750	0.724±0.016	2.2	-3.4	0.738±0.033	4.4	-1.5
	3.750	4.020±0.217	5.4	7.2	3.750±0.370	9.9	0.0

表 2 稳定性试验结果

Table 2 Results of stability test

成分	理论浓度/ (ng·mL ⁻¹)	冻融 3 次		进样器放置		室温放置	
		实测浓度/ (ng·mL ⁻¹)	RE/%	实测浓度/ (ng·mL ⁻¹)	RE/%	实测浓度/ (ng·mL ⁻¹)	RE/%
伪麻黄碱	15.000	15.000±0.400	2.5	15.000±0.500	-0.4	15.000±0.700	-0.3
	150.000	163.000±7.200	8.9	145.000±10.900	-3.1	158.000±5.800	5.5
	750.000	680.000±9.800	-9.3	684.000±32.400	-8.8	793.000±25.100	5.8
氯苯那敏	0.075	0.770±0.069	2.3	0.710±0.025	-5.4	0.750±0.014	-0.7
	0.750	8.100±0.593	8.0	7.500±0.269	0.0	7.790±0.430	3.9
	3.750	34.100±1.370	-9.1	36.600±1.010	-2.3	34.700±1.290	-7.4
右美沙芬	0.075	0.075±0.008	-0.1	0.071±0.005	-5.4	0.072±0.004	-4.7
	0.750	0.748±0.046	-0.3	0.681±0.019	-9.2	0.753±0.039	0.3
右啡烷	3.750	3.460±0.090	-7.8	3.540±0.124	-5.6	3.740±0.048	-0.2
	0.075	0.075±0.004	0.1	0.074±0.005	-1.6	0.072±0.005	-4.1
	0.750	0.788±0.061	5.0	0.756±0.012	0.9	0.741±0.041	-1.2
	3.750	3.470±0.127	-7.4	4.050±0.2050	8.1	3.710±0.159	-1.2

2.4.8 萃取回收率试验 在3个质量浓度水平（每个质量浓度水平重复5次）上考察了伪麻黄碱、氯苯那敏、右美沙芬、右啡烷经本法制备后的回收率，见表3。结果显示4个化合物的回收率在3个质量浓度水平间一致。

表3 回收率试验结果

Table 3 Results of recovery test

成分	理论浓度/(ng·mL ⁻¹)	回收率/%	RSD/%
伪麻黄碱	15.000	48.24	3.3
	150.000	66.25	1.9
	750.000	71.21	3.3
氯苯那敏	0.075	68.27	6.6
	0.750	85.26	5.4
	3.750	85.07	2.0
右美沙芬	0.075	62.37	6.2
	0.750	77.44	7.3
	3.750	77.87	2.3
右啡烷	0.075	61.03	9.8
	0.750	82.14	6.6
	3.750	84.30	0.8

2.5 安全性评价

22例受试者中有21例按照方案要求完成了全部试验样品采集及随访观察，另有1例受试者中途发生轻度腹泻，医生进行诊治后恢复，经医生判断与药物无关，并退出试验。另有1例受试者报告轻度转氨酶升高，为一过性，经医生判断可能与药物相关，未采取医学措施。无严重不良事件报告。

2.6 药时曲线及药动学参数

使用 Excel 软件 (2013) 绘制血浆中伪麻黄碱、氯苯那敏、右美沙芬、右啡烷质量浓度随时间变化的曲线 (图4)。连续给药4d、2次/d后，伪麻黄碱、氯苯那敏、右美沙芬、右啡烷在第7、8、9天的谷浓度无明显改变趋势，说明均达到稳态。

使用 WinNonlin 软件 NCA 模块计算所得的单次、多次给药后伪麻黄碱、氯苯那敏、右美沙芬、右啡烷的平均药动学参数，见表4。

2.7 单、多次药动学评价

美敏伪麻缓释胶囊单次给药后，伪麻黄碱、氯苯那敏、右美沙芬、右啡烷的 AUC_{last} 与 AUC_{inf} 比较接近，说明基本采样到消除相，与消除相相关的药动学参数可靠。缓释制剂给药后，4个化合物达峰时间平均值均在2h以上，证明具有缓释效果。

多剂量给药后，以 AUC_{0-12h} 计算的蓄积因子显示，伪麻黄碱、氯苯那敏、右美沙芬、右啡烷均有一定蓄积。通过比较单次给药后的 AUC_{inf} 和稳态时的 AUC_{tau,ss} 可知化合物的清除是否呈现时间依赖。伪麻黄碱、氯苯那敏和右啡烷的这两个参数都比较接

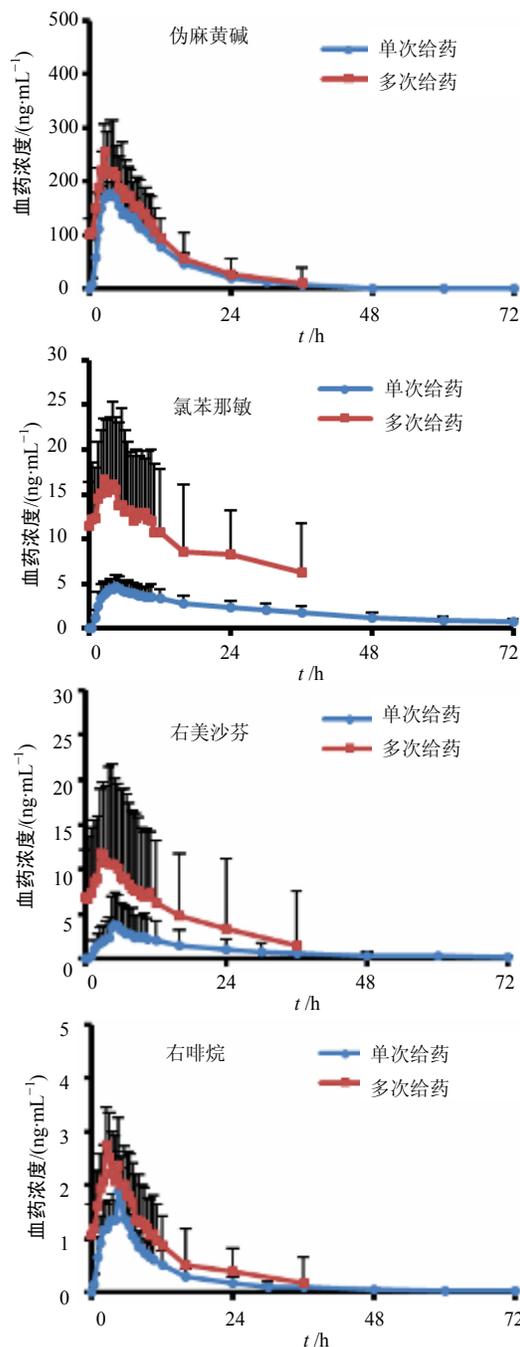


图4 美敏伪麻缓释胶囊单、多次给药后平均药时曲线
Fig. 4 Average concentration - time curves of Controlled-release Capsule Dextromethorphan Chlorpheniramine Pseudoephedrine after single and multiple doses

表4 单次和多次给药后伪麻黄碱、氯苯那敏、右美沙芬和右啡烷的药动学参数

Table 4 Pharmacokinetic parameters of pseudoephedrine, chlorpheniramine, dextroprphan, and dextromethorphan in healthy subjects of Controlled-release Capsule Dextromethorphan Chlorpheniramine Pseudoephedrine after single and multiple doses

参数	单位	伪麻黄碱		氯苯那敏		右美沙芬		右啡烷	
		单次给药	多次给药	单次给药	多次给药	单次给药	多次给药	单次给药	多次给药
$t_{1/2}$	h	6.30±1.17	6.49±1.5	23.3±6.91		10.4±2.19	10.4±3.45	23.3±6.91	9.44±3.19
t_{max}	h	3.0 (2.0,5.0)	2.5 (1.5,5.5)	4.5 (4.5,10.5)	3.0 (1.5,7.0)	5.0(4.5,10.0)	3.0(2.5, 11.0)	4.5(4.5, 10.5)	2.5(2.5,6.5)
C_{max}	$\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$	203±40.4	265±93.2	5.05±1.39	19.1±11.0	4.29±3.95	12.9±11.9	1.95±0.72	3.02±0.91
AUC_{last}	$\mu\text{g}\cdot\text{h}\cdot\text{L}^{-1}$	2 050±559	2720±829	137±47.5	352±175	61.3±67.5	184±187	17.2±6.58	28.9±12.6
AUC_{inf}	$\mu\text{g}\cdot\text{h}\cdot\text{L}^{-1}$	2 140±570	2 850±821	161±63.8	715±525	62.8±69.3	213±221	17.6±6.65	31.8±15.2
V_z/F	L	397±92.7	361±135	885±217		37700±50310	10849±14143		
Cl/F	$\text{L}\cdot\text{h}^{-1}$	44.5±10.5	37.5±10.1	29.1±12		2 600±3 157	785±986		
$AUC_{0-12\text{h}}$	$\mu\text{g}\cdot\text{h}\cdot\text{L}^{-1}$	1 450±307	1980±575	42.0±12.2	160±85.8	27.0±26.0	104±98.8	11.8±3.62	19.8±7.20
C_{min}	$\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$		25.3±12.3		7.22±4.29		3.22±3.87		0.362±0.248
C_{ave}	$\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$		108±31.3		11.1±5.62		6.55±6.52		1.08±0.439
DF	%		224±40.9		107±34.2		204±82.3		271±108
R			1.39±0.369		3.80±1.59		4.54±2.13		1.81±0.775

近，右美沙芬的均值虽有升高，但其变异太大，因此经过 t 检验后也无明显差异，提示 4 个化合物的清除率均无时间相关性。

3 讨论

本实验采用 LC-MS/MS 法测定血浆中伪麻黄碱、氯苯那敏、右美沙芬和右啡烷的药物浓度，该方法方便、灵敏、快速，便于大规模的生物样本分析，适用于人体药动学的研究。

从安全性结果来看，只有 1 例受试者出现与药物相关的不良事件，并且为轻度和一过性，无需进行治疗，结果显示美敏伪麻缓释胶囊单、多次给药后安全性良好。

文献报道盐酸伪麻黄碱半衰期为 6~8 h^[5]，与本实验结果一致。非索伪麻缓释片（含 120 mg 伪麻黄碱）中伪麻黄碱的 t_{max} 、AUC、 C_{max} 单、多次给药后分别为 5.62~6.00 h、2 722~3 056 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{L}$ 、186~194 ng/mL ^[5]，与本实验结果一致。马来酸氯苯那敏平均半衰期为 18~20 h^[2]，与本实验结果一致。混悬液口服后，氯苯那敏的 t_{max} 在 1.4~2.2 h^[3]，与美敏伪麻缓释胶囊相比较短，提示美敏伪麻缓释胶囊具有缓释效果。

氢溴酸右美沙芬口服后吸收迅速，但在组织代

谢前，经肝广泛代谢，血中的原形药浓度很低^[6]。氢溴酸右美沙芬经 O -脱甲基化成为其主要代谢产物右啡烷，其浓度较高，并且也有镇咳作用^[6]，因此本研究也同时检测了右啡烷。速释氢溴酸右美沙芬口服后，氢溴酸右美沙芬血药浓度达峰时间约为 2~3 h^[6]，半衰期为 3~4 h^[7,8]，右啡烷血药浓度达峰时间为 1~2 h，半衰期为 2~4 h^[6-8]，与本实验结果一致。氢溴酸右美沙芬的代谢在肝脏受细胞色素 P450 酶、P4502D6 的催化。这种酶存在基因多态性，相对于大多数人（被称为广泛代谢型），有 7%~10% 的白人（被称为缺乏代谢型）此酶功能缺陷^[9]。文献报道，有 0.95% 的东方人在右美沙芬的代谢方面表现为缺乏代谢型（ $n=420$ ），这与整个代谢基因多态性的发生几率是一致的（1.00%， $n=3 003$ ）。同时，这个发生率表明，缺乏代谢基因型在东方人中是罕见的^[10]。本研究纳入的受试者中无缺乏代谢型报道。

综上所述，美敏伪麻缓释胶囊单、多次给药后伪麻黄碱、氯苯那敏、右美沙芬和右啡烷的吸收具有缓释特征。

参考文献

[1] 刘丹, 陈笑艳, 张逸凡, 等. 人血浆中 O -去甲右美沙

- 芬的测定及药代动力学研究 [J]. 药学报, 2004, 39(6): 449-452.
- [2] 汤文艳, 郑恒, 代宗顺, 等. 氨麻美敏分散片的人体相对生物利用度和生物等效性 [J]. 中国医院药学杂志, 2008, 28(17): 1469-1473.
- [3] 宋敏, 谭鸿毅, 谭志荣, 等. 单剂量和多剂量口服布洛伪麻那敏干混悬剂在健康人体的药代动力学 [J]. 中国临床药理学杂志, 2010, 26(1): 28-32.
- [4] 卢俊钢, 吴春艳, 孙慧婧, 等. 健康受试者口服酚麻美敏片后氢溴酸右美沙芬及其代谢物的人体药动学研究 [J]. 药物分析杂志, 2011, 31(9): 1619-1625.
- [5] 邱枫, 何晓静, 孙亚欣, 等. 非索伪麻缓释片在健康人体中的药代动力学 [J]. 中国临床药理学杂志, 2013, 29(2): 129-132.
- [6] Gorski J C, Jones D R, Wrighton S A, *et al.* Characterization of dextromethorphan *N*-demethylation by human liver microsomes. Contribution of the cytochrome P450 3A (CYP3A) subfamily [J]. *Biochem Pharmacol*, 1994, 48(1): 173-182.
- [7] Silvasti M, Karttunen P, Tukiainen H, *et al.* Pharmacokinetics of dextromethorphan and dextrorphan: a single dose comparison of three preparations in human volunteers [J]. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol*, 1987, 25(9): 493-497.
- [8] Silvasti M, Karttunen P, Happonen P, *et al.* Pharmacokinetic comparison of a dextromethorphan-salbutamol combination tablet and a plain dextromethorphan tablet [J]. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol*, 1990, 28(6): 268-272.
- [9] Kroemer H K, Eichelbaum M. "It's the genes, stupid". Molecular bases and clinical consequences of genetic cytochrome P450 2D6 polymorphism [J]. *Life Sci*, 1995, 56(26): 2285-2298.
- [10] Vogel F, Motulsky A G. *Human Genetics. Problem and Approaches* [M]. 2nd Ed. Berlin: Springer-Verlag, 1979.