琥珀酸舒马普坦鼻喷雾剂的研制

冯 莹，褚国彪，赵 新，赵志惠，静振波
（中国医药研究开发中心有限公司，北京 102206）

摘要：本研究首先优化了琥珀酸舒马普坦鼻喷雾剂中渗透压调节剂用量、防腐剂种类和用量，以及制剂 pH 值。随后通过研究苯扎氯铵抑菌效力、有关物质含量、兔鼻黏膜刺激以及豚鼠过敏反应等，评价制剂安全性。最后采用 LC-MS 法测定 Beagle 犬血浆中舒马普坦浓度，研究了自制制剂与参比制剂（Imitrex）的药动学行为。结果表明，自制琥珀酸舒马普坦鼻喷雾剂 pH 值、渗透压、有关物质、每喷主药含量与原研制剂无显著性差异，并且未出现刺激性和过敏性。给予自制制剂和参比制剂后，犬体内舒马普坦 c_{max} 分别为（319.7±149.0）和（296.0±84.5）μg/L，t_{max} 分别为（0.75±0.3）和（0.89±0.63）h，自制琥珀酸舒马普坦鼻喷雾剂相对生物利用度为 105.6%，与参比制剂生物等效。

关键词：琥珀酸舒马普坦；鼻喷雾剂；处方优化；质量评价
中图分类号：R944.9 **文献标志码**：A **文章编号**：1001-8255(2022)09-1279-07
DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2022.09.007

Preparation of Sumatriptan Succinate Nasal Spray

FENG Ying, CHU Guobiao, ZHAO Xin, ZHAO Zhihui, JING Zhenbo
(*The National Institutes of Pharmaceutical R&D Co., Ltd., Beijing 102206*)

ABSTRACT: In this study, the osmotic pressure regulator dosage, the preservative type and dosage in sumatriptan succinate nasal spray as well as its pH value were optimized. Then, the safety of the preparation was evaluated by the bacteriostatic efficacy of benzalkonium chloride, the contents of related substances, rabbit nasal mucosa irritation and guinea pig allergic reaction. And the plasma concentration of sumatriptan in Beagle dogs was determined by LC-MS to assess pharmacokinetic behaviors of the self-made nasal spray and the reference preparation (Imitrex). The results showed that there were no significant differences in pH, osmotic pressure, related substances, and drug content per spray between the self-made sumatriptan succinate nasal spray and the reference preparation, and the product showed no irritation or allergy. After administration of the self-made and reference preparations, the c_{max} of sumatriptan in dogs were (319.7±149.0) and (296.0±84.5) μg/L, and the t_{max} were (0.75±0.3) and (0.89±0.63) h, respectively. The relative bioavailability of sumatriptan succinate nasal spray was 105.6%, indicating it was bioequivalent to the reference preparation.

Key Words: sumatriptan succinate; nasal spray; prescription optimization; quality evaluation

偏头痛是一种反复发作的脑血管疾病，患病率较高，发作时伴有各种植物神经症状。该病的发病特点为强度大、多发、持续时间长，是世界上最为常见的神经系统疾病之一。美国头痛学会发布的偏头痛治疗指南中所推荐的药物依然是普坦类、麦角胺及非甾体抗炎药等老药[1]，在给药后 60 min 的主要疗效时间点，舒马普坦治疗后头痛缓解（从中度或重度到无或轻度）的患者明显多于二氢麦角胺[2]。普坦类药物为 5- 羟色胺受体激动药，舒马普坦是其中的典型代表，可有效降低偏头痛发作时的头痛程度[3]。健康人皮下注射舒马普坦 6 mg 时，平均 12 min（5 ～ 20 min）后血药浓度达峰值

收稿日期：2021-09-29
作者简介：冯 莹（1976—），女，高级工程师，主要从事药物制剂研究。
E-mail：fengying@crpharm.com

(74 ng/ml)，生物利用度为97%，2 h总缓解率达到82%；口服片剂100 mg时，平均2.5 h(0.5～4.5 h)血药浓度达峰值(51 ng/ml)，生物利用度仅为15%[4]。为避免注射和肝脏首过效应，同时能迅速起效，国外上市了舒马普坦鼻喷雾剂(商品名Imitrex，英国葛兰素史克公司)和鼻内给药的舒马普坦粉剂(商品名Onzetra Xsail，美国Avanir制药公司)。在欧洲，舒马普坦鼻喷雾剂被批准用于12～17岁青少年急性偏头痛的治疗[5]。国内目前没有舒马普坦鼻喷雾剂上市。为了满足国内偏头痛患者特别是青少年患者快速缓解疼痛症状的临床用药需求，急需开发舒马普坦鼻用制剂。本研究制备了琥珀酸舒马普坦(sumatriptan succinate，**1**)鼻喷雾剂，并与原研制剂(Imitrex)对比，考察二者在Beagle犬体内的生物等效性。

1　仪器与试药

L/S型实验室标准型管道泵(美国Cole-Parmer公司)；FG-GJF型计步式灌装机(上海华东制药机械有限公司)；AE200型电子天平 [梅特勒-托利多国际贸易(上海)有限公司]；UV1601PC型紫外分光光度计和LC-2010A型高效液相色谱仪(日本岛津公司)；OM806型渗透压仪(雅森国际集团有限公司)；ACQUITY UPLC I-Class型超高效液相色谱串联TQ-S micro三重四极杆质量分析器，配有电喷雾离子源(ESI)以及MassLynx仪器控制及数据处理软件[沃特世科技(上海)有限公司]；DW-86L388A型低温冰箱(青岛海尔电器有限公司)；Thermo 1285 Class A Ⅱ型生物安全柜(美国赛默飞世尔科技有限公司)；Crystalspec Nepheloneter比浊仪(美国BD公司)。

1鼻喷雾剂[自制制剂，本公司，每瓶5 g，规格0.25 g(以舒马普坦计)，每喷含**1** 7 mg(相当于含舒马普坦5 mg)]；舒马普坦鼻喷剂(原研制剂，英国葛兰素史克公司，商品名Imitrex，规格5 mg，批号M723)；**1**(含量99.87%，批号1207Q01)、磷酸二氢钾、磷酸氢二钠(湖南九典制药股份有限公司)；佐米曲普坦(批号100698-2201602，中国食品药品检定研究院)；氢氧化钠(成都华邑药用辅料制造有限责任公司)；苯扎氯铵(上海金山经纬化工有限公司)；药用喷雾剂泵[万通(苏州)定量阀系统有限公司]；试验用水为纯化水；尼龙0.22 μm滤膜(天津博纳艾杰尔科技有限公司)。

金黄色葡萄球菌[CMCC(B)26003]、铜绿假单胞菌[CMCC(B)10104]、大肠埃希菌[CMCC(B)44102]、白念珠菌[CMCC(F)98001]和黑曲霉[CMCC(F)98003](中国医学细菌保藏中心)。

日本大耳白兔(雄性6只：1.393 8～1.663 0 kg，雌性6只：1.306 3～1.644 3 kg，动物合格证编号11400700013368)、豚鼠(SPF级，雄性，50只，225.9～280.9 g，动物合格证编号11400700013027)均购自北京维通利华实验动物技术有限公司；Beagle犬[雄性，6只，8～10 kg，北京沙河通利试验动物养殖场，普通级，动物生产许可证号SCXK(京)2013-0007]。

2　方法与结果

2.1　**1**鼻喷雾剂的制备

参考原研制剂说明书(规格5 mg)中的处方组成，取**1** 350 g、磷酸氢二钠10 g、磷酸二氢钾10 g、苯扎氯铵0.5 g和氢氧化钠19.5 g，加至不锈钢桶中，加纯化水4 610 g，搅拌至固体完全溶解，采用0.45 μm滤芯过滤，取液体进行中间体检测，采用定量灌装设备向瓶中灌入药液，每瓶5 g，装上鼻喷雾泵，共制备1 000瓶。

2.2　**1**鼻喷雾剂的质量评价方法

2.2.1　pH值和渗透压

采用pH计和渗透压测定仪测定。

2.2.2　每喷主药含量

由于自研的**1**鼻喷雾剂为多剂量给药制剂，给药量小且规格低，对定量喷雾泵关键部件的要求非常高，为使每喷主药含量均能达到定量要求，需采用精确的检测方法测定每喷主药含量。

参考美国药典43版(USP 43)中“Sumatriptan Nasal Spray(舒马普坦鼻喷雾剂)”的质量标准，采用HPLC法测定**1**鼻喷雾剂的每喷主药含量。

磷酸盐缓冲液：取二水合磷酸二氢钠3.9 g加水溶解，加二正丁胺1.7 ml，磷酸0.6 ml，加水稀释定容至1 000 ml，摇匀备用。

色谱条件：*色谱柱* 氰基柱(250 mm×4.6 mm，5 μm)；*流动相* 磷酸盐缓冲液∶乙腈(88∶12)；*检测波长* 282 nm；*柱温* 30 ℃；*流速* 1.0 ml/min；

进样量 10 μl。

方法学验证结果表明，辅料不干扰测定，**1** 在 71.79 ～ 129.21 μg/ml 范围内与峰面积线性关系良好。方法回收率为98.0%～102.0%，RSD 小于2.0%，说明该法回收率高、准确度良好。并且，24 h 内样品溶液的稳定性良好（RSD 为 1.65%）。

2.2.3 有关物质测定方法

参照 USP 43 中相应的有关物质检查方法，采用“**2.2.2**”项下 HPLC 法检测本品的有关物质，并进行了有关物质检测的方法学研究。系统适用性、破坏性试验、检测限、定量限、重复性、方法耐用性等试验结果证明，该法可将 **1** 及其杂质较好地分离。

2.3 处方研究

2.3.1 渗透压调节剂筛选

参照原研制剂处方，采用磷酸二氢钾、磷酸氢二钠作为渗透压调节剂并筛选用量。处方 1 至处方 5 的工艺基本一致，制备过程为：称取 **1**（7 g）、磷酸二氢钾、磷酸氢二钠，加入适量纯化水，搅拌使完全溶解，测定所得溶液的 pH 值，用 5 mol/L 氢氧化钠溶液调至 pH 5.5，加入纯化水至 100 g，过滤，装瓶。每个处方制备 10 瓶，检测结果见表 1。

结果表明，各处方所制得的鼻喷雾剂性状均为微黄色的澄清液体。制得处方 5 渗透压为 379 mOsmol/kg、pH 值为 5.50，每喷含舒马普坦为 5.02 mg，质量与参比制剂相似。故暂时选定处方 5 中磷酸二氢钾和磷酸氢二钠的用量，继续以下试验。

2.3.2 防腐剂优化

本品采用多剂量给药装置，为防止微生物污染，须在处方中加入防腐剂。应根据制剂的 pH 值、防腐剂的溶解度、制剂与防腐剂的配伍禁忌以及防腐剂的特点，通过优化防腐剂种类和浓度，使制剂达到微生物限度要求。文献报道低浓度苯扎氯铵（BKC）广泛用于眼用制剂、鼻用制剂的防腐剂，作为鼻用药防腐剂时常用浓度为 0.002%～ 0.02% [6]。因此，本品选择苯扎氯铵作防腐剂。在处方 5 的基础上，制备含苯扎氯铵 0.003%、0.005%、0.01%（即 30、50 和 100 μg/ml）的处方 6 ～ 8。检测结果见表 2。

制得的 3 种 **1** 鼻喷雾剂均为微黄色澄清液体，pH 值为 5.50，渗透压约为 380 mOsmol/kg，每喷主药含量为 5 mg。

利用抑菌效力检查法筛选防腐剂用量。按《中华人民共和国药典》2020 年版抑菌效力检查法（通则 1121）要求，分别以金黄色葡萄球菌、铜绿假单胞菌、大肠埃希菌、白念珠菌和黑曲霉菌悬液接种，测试处方 6、处方 7、处方 8 对相应菌株的抑制效力，其标准规定及抑菌效力检查结果表 3。

表 1 1 鼻喷雾剂中渗透压调节剂筛选及评价结果

Tab.1 Screening and Evaluation Results of Osmotic Pressure Regulators in **1** Nasal Spray

制剂	每 10 瓶用量 /g		性状	pH值	渗透压/mOsmol·kg^{-1}	每喷含舒马普坦/mg
	磷酸二氢钾	磷酸氢二钠				
处方 1	2	2	微黄色的澄清液体	5.59	883	5.01
处方 2	—	—	微黄色的澄清液体	5.49	325	5.02
处方 3	1	1	微黄色的澄清液体	5.52	604	5.06
处方 4	0.3	0.3	微黄色的澄清液体	5.50	406	5.04
处方 5	0.2	0.2	微黄色的澄清液体	5.50	379	5.02
原研制剂	—	—	微黄色的澄清液体	5.50	372	5.03

表 2 1 鼻喷雾剂防腐剂用量筛选及评价结果

Tab.2 Screening and Evaluation Results of Preservative Dosage of **1** Nasal Spray

制剂	苯扎氯铵（10 瓶用量）/g	性状	pH值	渗透压/mOsmol·kg^{-1}	每喷含舒马普坦/mg	防腐剂质量浓度/μg·ml^{-1}
处方 6	0.003	微黄色的澄清液体	5.50	383	5.01	30.2
处方 7	0.005	微黄色的澄清液体	5.48	380	5.04	50.3
处方 8	0.01	微黄色的澄清液体	5.50	378	5.02	100.3

表 3　不同处方 1 鼻喷雾剂抑菌效力检查结果 [1)]

Tab.3　Results of Bacteriostatic Efficacy of **1** Nasal Spray with Different Prescriptions

种类	名称	菌数的 lg 值				
		0 d	2 d	7 d	14 d	28 d
细菌	铜绿假单胞菌	7/7/7	1/0/0	0/0/0	0/0/0	0/0/0
	大肠埃希菌	7/7/7	5/3/1	2/0/0	0/0/0	0/0/0
	金黄色葡萄球菌	6/6/6	4/3/2	0/0/0	0/0/0	0/0/0
真菌	白念珠菌	5/5/5	—	—	5/4/0	4/3/0
	黑曲霉	5/5/5	—	—	4/3/0	4/3/0

注：[1)] 表中“/”隔开的为处方 6/ 处方 7/ 处方 8 数据。

按 ChP 2020 抑菌效力检查法（通则 1121）鼻用制剂标准规定，处方 6、处方 7、处方 8 对细菌的抑菌效力均达到 A 类标准规定；处方 6 对真菌的抑菌效力不合格，处方 7 达到 B 类标准规定，处方 8 达到 A 类标准规定。

根据 ChP 2020 抑菌效力标准规定，制剂通常应达到 A 类标准，特殊情况下如抑菌剂可能增加不良反应的风险则至少应达到 B 标准。由于苯扎氯铵作为鼻用药物的抑菌剂，常用浓度为 0.002%～0.02%时是安全的，所以 **1** 鼻喷雾剂中苯扎氯铵的用量确定为处方 8 中的 0.01%，以达到抑菌效力 A 类标准。

2.4　温度和 pH 值对制剂稳定性的影响

原研制剂的 pH 值为 5.5，按处方 8 的制备工艺制备 **1** 鼻喷雾剂，用 5 mol/L 氢氧化钠溶液调至 pH 值分别为 5.0、5.5、6.0，过滤，装瓶。在高温（40 和 60 ℃）条件下放置 10 d，观察性状并测定 pH 值、渗透压、有关物质、含量，高温条件稳定性结果见表 4。

结果表明，不同 pH 值（5.0、5.5、6.0）**1** 鼻喷雾剂在高温条件下性状、pH 值、渗透压、含量没有显著差异。在高温放置 10 d 条件下 3 种 pH 值的 **1** 鼻喷雾剂有关物质都有所增加，温度越高有关物质增加越多，变化趋势与参比制剂相同。

2.5　刺激性和过敏性研究

由于与原研制剂相比，自制制剂采用的原料药盐型不同、防腐剂不同，可能导致局部用药安全性存在差异，需要进行局部用药安全性试验。在给药途径和给药浓度与临床推荐用法用量相同的情况下，进行鼻黏膜刺激性试验和过敏性试验，据此判断自制 **1** 鼻喷雾剂临床用药的安全性。

2.5.1　刺激性研究

取健康兔 12 只，雌雄各半，分为空白对照组和供试品组，每组 6 只；动物分别滴鼻给予空白辅料（按照处方 8 制备的不含药的鼻喷雾剂）和 **1** 鼻喷雾剂（按照处方 8 制备），给药体积每只 200 μl（每侧鼻孔 100 μl），每日给药 2 次，连续给药 7 d。

每次给药后即刻观察并记录动物全身状况（呼吸、循环、中枢神经等系统）及局部刺激症状（哮喘、咳嗽、呕吐、窒息）。

于末次给药后 24 h 和 14 d 时，分别采用 CO_2 麻醉安乐死处死动物进行病理学检查，以了解刺激性反应的情况及可逆程度。

结果如图 1 所示。末次给药后 24 h 和 14 d 时动物给药部位剖检的肉眼观察表明，无红肿、充血、渗出、变性或坏死等局部反应。组织病理学检查结果表明末次给药后 24 h 和 14 d 时各组动物鼻、喉、

表 4　不同 pH 值制剂在高温条件下的稳定性结果

Tab.4　Results of Stability of Preparations with Different pH Values under High Temperature Conditions

考察项目	自制制剂设定 pH 值						
	5.00		5.50			6.00	
	40 ℃放置 10 d	60 ℃放置 10 d	0 d	40 ℃放置 10 d	60 ℃放置 10 d	40 ℃放置 10 d	60 ℃放置 10 d
性状	微黄色的澄清液体	微黄色的澄清液体	微黄色的澄清液体	微黄色的澄清液体	微黄色的澄清液体	微黄色的澄清液体	微黄色的澄清液体
实测 pH 值	4.99	5.00	5.52	5.52	5.52	6.01	6.01
渗透压/mOsmol·kg^{-1}	338	339	379	381	382	424	423
总杂/%	0.175	0.302	0.157	0.179	0.299	0.165	0.301
最大单杂/%	0.083	0.167	0.073	0.082	0.163	0.080	0.167
含量/%	96.11	95.74	99.34	100.44	100.10	98.54	99.64

肺脏、支气管、气管未见明显组织病理学改变。

综上所述，日本大耳白兔滴鼻给予自制 **1** 鼻喷雾剂后未见明显刺激性。

2.5.2 过敏性研究

采用健康雄性豚鼠 50 只，按体质量随机分为阴性对照组（10 只）、阳性对照组（10 只）、空白辅料对照组（10 只）、供试品组（20 只），分别给予 0.9%氯化钠注射液、2%的 2,4- 二硝基氯苯溶液、空白辅料溶液（照处方 8 制备的不含药的鼻喷雾剂）和 **1** 鼻喷雾剂（照处方 8 制备）。

给药前动物先剪去背部脊柱两侧皮毛，左右侧各为 3 cm×3 cm。分别于 d0、d7、d14 在脱毛区的左侧给予受试物 200 μl，用玻璃纸及纱布覆盖，再以无刺激的胶布封闭固定，4 h 后去除纱布、玻璃纸，用温水清洗，给药 24 和 48 h 后按照如下标准进行皮肤过敏反应评价。

红斑评分标准：无红斑（0 分）、轻微可见红斑（1 分），中度红斑（2 分）、严重红斑（3 分）、水肿性红斑（4 分）。

水肿评分标准：无水肿（0 分）、轻度水肿（1 分）、中度水肿（2 分）、严重水肿（3 分）。

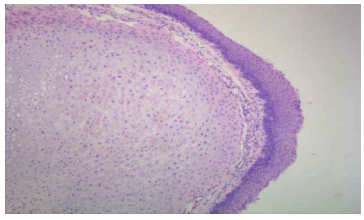
结果如表 5、6 所示。各组动物试验期间一般状态良好，未见明显异常。观察阴性对照组、空白辅料组和供试品组动物在激发给药后 24、48 h 时激发区皮肤，均未见出现红斑和水肿，反应评分均值为 0，未见出现致敏性；阳性对照组动物激发给药后 24、48 h，激发区皮肤均出现红斑和水肿，反应评分均值分别为 2.9 和 2.3，过敏发生率为 100%，呈极强致敏性。说明豚鼠给予自制 **1** 鼻喷雾剂的过敏试验评价结果为阴性。

2.6 犬生物利用度研究

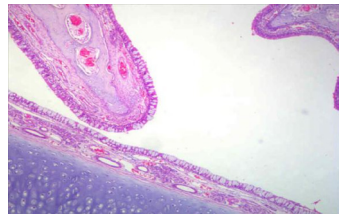
以原研制剂为对照进行 Beagle 犬药动学试验，判断二者体内药代特征的差别，综合评价自制 **1** 鼻喷雾剂的有效性[7—8]。

2.6.1 试验设计

6 只雄性 Beagle 犬，分为 2 组，每组 3 只，采用自身交叉设计，清洗期为 7 d。照每喷舒马普坦 5 mg 计，左右鼻孔各喷药 2 次，每只犬鼻喷给药 20 mg。在给药前及给药后 5、15、30、45 min 和 1、2、3、4、6、8、24 h 时采前肢静脉血 0.5 ml。



A



B

A：供试品组末次给药后 24 h 喉头黏膜未见明显组织病理学改变（×40）；
B：供试品组末次给药后 14 d 鼻腔未见明显组织病理学改变（×40）

图 1 典型组织病理图片

Fig.1 Typical Histopathological Pictures

表 5 豚鼠皮肤过敏评分表（给药后 24 h）

Tab.5 Guinea Pig Skin Allergy Score Sheet (24 h after Administration)

组别	出现红斑动物数量[1)]					出现水肿动物数量[1)]				平均分
	0 分	1分	2分	3分	4分	0分	1分	2分	3分	
阴性对照组	10/10	0/10	0/10	0/10	0/10	10/10	0/10	0/10	0/10	0
阳性对照组	0/10	3/10	5/10	2/10	0/10	3/10	4/10	3/10	0/10	2.9
空白辅料组	10/10	0/10	0/10	0/10	0/10	10/10	0/10	0/10	0/10	0
供试品组	20/20	0/20	0/20	0/20	0/20	20/20	0/20	0/20	0/20	0

注：[1)]“/”前后表示出现症状动物数和总动物数。

表 6　豚鼠主动皮肤过敏评分表（给药后 48 h）

Tab.6　Guinea Pig Active Skin Allergy Score Sheet (48 h after Administration)

组别	出现红斑动物数量[1)]					出现水肿动物数量[1)]				平均分
	0	1	2	3	4	0	1	2	3	
阴性对照组	10/10	0/10	0/10	0/10	0/10	10/10	0/10	0/10	0/10	0
阳性对照组	0/10	5/10	4/10	1/10	0/10	5/10	3/10	2/10	0/10	2.3
空白辅料组	10/10	0/10	0/10	0/10	0/10	10/10	0/10	0/10	0/10	0
供试品组	20/20	0/20	0/20	0/20	0/20	20/20	0/20	0/20	0/20	0

注：[1)]“/”前后表示出现症状动物数和总动物数。

2.6.2　样品处理

血样置肝素化的离心管中，4 ℃离心（3 500×*g*）10 min，分离血浆。将血浆移至 1.5 ml EP 管中，冷冻保存于 －80 ℃冰箱中。临用前从冰箱中取出，室温融化后进行操作。

精密量取在室温下融化的血浆样品 90 μl 于 1.5 ml EP 管中，加入 **1** 工作液（称取 **1** 14.15 mg 于 100 ml 量瓶中，用水 5 ml 溶解后用乙腈定容）10 μl，加入内标工作液 10 μl（称取佐米曲普坦约 10 mg 于 100 ml 量瓶中，用乙腈溶解并定容），涡旋 60 s。向其中加入乙腈 0.4 ml，涡旋剧烈振荡 60 s，4 ℃离心（5 747×*g*）10 min。移取上清液 200 μl 于洁净 EP 管中，加入水 200 μl，混合均匀，用 0.22 μm 有机膜过滤，加入进样小瓶中待测。

2.6.3　LC/MS/MS 方法建立

色谱条件：色谱柱 Waters ACQUITY UPLC C_{18} 柱（2.1 mm×50 mm，1.7 μm）；流动相　0.05%甲酸水溶液（A）和乙腈（B），梯度洗脱（0—0.4 min，B 10%；0.4—2.5 min，B 10%—60%；2.5—2.6 min，B 60%—95%；2.6—3.5 min，B 95%；3.5—3.6 min，B 95%—10%；3.6—4.0 min，B 10%）；柱温 40 ℃；流速 0.4 ml/min；进样体积　1 μl。

质谱条件：电离方式 电喷雾离子源（ESI）；检测模式　正离子；扫描方式 多反应监测模式（MRM）；毛细管电压　0.5 kV；脱溶剂气温度 500 ℃；脱溶剂气流速　1 000 L/h；锥孔气流速 50 L/h。舒马普坦定量质荷比 296.1>156.9，锥孔电压 46 V，碰撞能量 36 V；内标 定量质荷比 288.1>182.0，锥孔电压 18 V，碰撞能量 36 V。

血浆中舒马普坦质量浓度在 1.01 ～ 1 010.71 ng/ml 范围内与舒马普坦峰面积 / 内标峰面积具有良好的线性关系，低质量浓度点的准确度在 80%～ 120%范围内，其余质量浓度点的校正标样的准确度均在 85%～ 115%范围内，校正曲线斜率的精密度（RSD）为 2.71%，满足要求，相关系数（*r*）为 0.998 1。

使用低、中、高质量浓度（2.02、50.54、808.57 ng/ml）样品进行提取回收率考察，每个浓度 6 样本。在试验选择的样品处理、色谱与质谱条件下，低、中、高质量浓度水平样品中 **1** 的回收率分别为 105.10%、96.83%和 97.53%，RSD 分别为 6.40%、2.17%和 1.93%（*n*=6），内标的回收率为 99.11%（RSD 3.15%，*n*=18）。

2.6.4　**1** 鼻喷雾剂在 Beagle 犬药动学

按“**2.6.2**”下方法处理样品，再按“**2.6.3**”项下方法检测，绘制药 - 时曲线（图 2）。自制 **1** 鼻喷雾剂（鼻喷给药）和参比制剂（Imitrex）在 Beagle 犬体内的主要动力学参数（DAS 3.0 药动学软件，上海博佳医药科技有限公司）如表 7 所示。经对数转换后的自制制剂的 $AUC_{0\to t}$ 在参比制剂的 80%～ 125%范围内，自制制剂的 c_{max} 在参比制剂的 70%～ 143%范围内，因此判定自制制剂与参比制剂在 Beagle 犬体内生物等效。

表 7　自制制剂与参比制剂药动学参数（$\bar{x}\pm s$，*n*=6）

Tab.7　Pharmacokinetic Parameters of the Self-made and Reference Preparations ($\bar{x}\pm s$, *n*=6)

动力学参数	自制制剂	参比制剂
$AUC_{0\to t}$/μg·L^{-1}·h	964.0±338.7	912.9±220.6
c_{max}/μg·L^{-1}	319.7±149.0	296.0±84.5
t_{max}/h	0.75±0.3	0.89±0.63
$t_{1/2z}$/h	4.2±2.6	2.9±2.0
$MRT_{0\to t}$/h	4.0±0.6	4.4±1.1

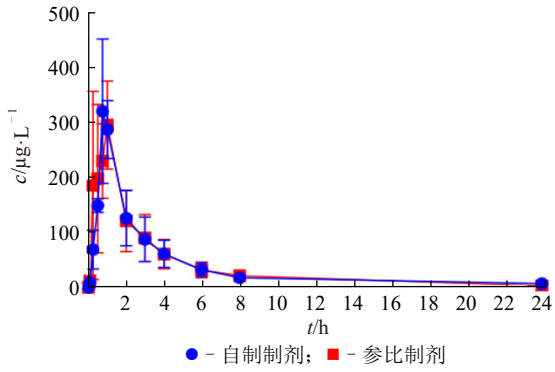


图 2 自制制剂与参比制剂在 Beagle 犬体内的药时曲线图（*n*=6）

Fig2 Plasma Concentration-time Curves of the Self-made and Reference Preparations in Beagle Dogs (*n*=6)

3 讨论

本研究对 **1** 鼻喷雾剂处方进行筛选优化。通过参考原研制剂渗透压（372 mOsmol/kg）筛选渗透压调节剂用量，并通过抑菌效力试验优化防腐剂苯扎氯铵用量，得到苯扎氯铵用量为 0.01%。还探究了 pH 值和温度对制剂稳定性的影响，确定制剂 pH 值范围为 5 ～ 6，且高温对制剂稳定性的影响较大。随后进行了过敏性和刺激性试验，以及 Beagle 犬体内药动学试验，结果显示自制 **1** 鼻喷雾剂未表现出致敏性和刺激性，且与参比制剂相比，在动物体内生物等效。综上所述，本研究成功开发了 **1** 鼻喷雾剂处方，有望为 **1** 鼻喷雾剂临床应用提供数据支持。

参考文献：

[1] MARMURA M J, SILBERSTEIN S D, SCHWEDT T J. The acute treatment of migraine in adults: the american headache society evidence assessment of migraine pharmacotherapies [J]. *Headache*, 2015, **55**(1): 3-20.

[2] MENSHAWY A, AHMED H, ISMAIL A, *et al*. Intranasal sumatriptan for acute migraine attacks: a systematic review and meta-analysis [J]. *Neurol Sci*, 2018, **39**(1): 31-44.

[3] BOUREAU F, KAPPOS L, SCHOENEN J, *et al*. A clinical comparison of sumatriptan nasal spray and dihydroergotamine nasal spray in the acute treatment of migraine [J]. *Int J Clin Pract*, 2000, **54**(5): 281-286.

[4] DAILYMED. 舒马普坦鼻喷雾剂使用说明书[EB/OL]. [2021-09-25]. https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=559cca31-c0d2-45bf-999d-e92fc49a4a89.

[5] CALLENBACH P M C, PELS L P, MULDER P G, *et al*. Sumatriptan nasal spray in the acute treatment of migraine in adolescents and children [J]. *Eur J Paediatr Neurol*, 2007, **11**(6): 325-330.

[6] 罗明生. 药剂辅料大全[M]. 成都: 四川科学技术出版社, 1993.

[7] 程泽能, 王 峰, 朱运贵, 等, 舒马普坦胶囊和片剂人体药物动力学及相对生物利用度研究[J]. 中南药学, 2003, **1**(3): 144-146.

[8] CHRISTENSEN M L, MOTTERN R K, JABBOUR J T, *et al*. Pharmacokinetics of sumatriptan nasal spray in children [J]. *J Clin Pharmacol*, 2004, **44**(4): 359-367.