

罗红霉素颗粒剂的制备及生物利用度研究

樊夏雷 卓海通¹ 周 炜²

(江苏省药品检验所, 南京 210008; 南京军区总医院, 南京 210002 中国药科大学, 南京 210009)

摘 要 研制了罗红霉素颗粒剂: 以罗力得片为对照, 采用微生物法进行了健康人体血药浓度测定, 考察了罗红霉素颗粒剂的药动学特性。结果表明, 罗红霉素颗粒剂与对照品为生物等效制剂。

关键词 罗红霉素; 药物动力学; 生物利用度; 微生物检定法; 颗粒剂

罗红霉素为大环内酯类抗生素, 抗菌谱与红霉素相似, 对革兰氏阳性球菌、厌氧菌、支原体、衣原体等均有较强的抗菌作用。罗红霉素在胃酸中稳定, 经胃肠道吸收迅速, 血药浓度与组织浓度高、半衰期长 ($t_{1/2}$ 为 10~13 h), 因而体内活性优于红霉素, 是一种疗效好、副作用小的治疗细菌性呼吸道感染的新药。目前国内抗生素较常见的剂型有针剂、片剂和胶囊剂。对儿童而言, 上述剂型存在使用不便、剂量难以掌握等缺点。颗粒剂具有起效快、服用方便、口感好、剂量可调整等优点, 适合儿童服用。因此我们参照法国 Usiphar 公司的 Rulid 颗粒剂, 研制了罗红霉素颗粒剂, 并通过测定 9 名健康志愿者交叉口服本品和对照药罗力得片后的血药浓度, 研究了本品的药物动力学与生物利用度。

1 材料与方法

1.1 药品

罗红霉素原料由浙江绍兴制药厂提供, 罗红霉素标准品由中国药品生物制品检定所提供; β -环糊精、甘露醇、柠檬酸、聚乙烯吡咯烷酮、羟丙基纤维素、甜菊糖甙、香精、蔗糖等均为药用或食品规格。罗力得片为法国罗素优克福公司产品, 规格为 150 mg/片; 罗红霉素颗粒剂自行研制, 规格为 300 mg/包。

1.2 罗红霉素颗粒剂的制备

分别将罗红霉素、 β -环糊精、甘露醇、柠檬酸、羟丙基纤维素、甜菊糖甙等粉碎, 过 80 目筛。将罗红霉素先与 β -环糊精研匀, 再加入其余辅料, 混匀, 用

聚乙烯吡咯烷酮乙醇溶液制粒, 置 60℃ 烘箱中干燥, 干燥后, 整粒, 经各项质量检查合格后, 分装即得。

1.3 血药浓度测定

1.3.1 受试者

9 名男性健康志愿受试者平均年龄 22.2 ± 1.3 岁, 体重 63.9 kg, 经体检肝、肾功能正常。试验前两周至整个试验过程未服任何其它药物, 试验期间禁忌烟、酒、茶。

1.3.2 试验方案

9 名志愿者随意分为 Tab、Gran 两组, 分别服用对照药罗力得片 (称 Tab) 300 mg 和试验药罗红霉素颗粒剂 (称 Gran) 300 mg。试验采用自身交叉, 间隔 7 d。试验前禁食 12 h, 次日早晨空腹用温开水服用上述药物。4 h 后统一进餐, 试验中饮水 250 ml。分别于服药前 (0 h), 服药后 0.25, 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 24, 36 h 取静脉血于肝素抗凝管中, 分离血浆后置 -40℃ 保存, 一周内测定。

1.3.3 血药浓度测定方法

照中国药典 1995 年版二部附录 XIA 抗生素微生物检定法^[1], 以藤黄八叠球菌为检定菌测定罗红霉素血药浓度。

将藤黄八叠球菌接种于琼脂斜面中, 于 37℃ 培养 16 h, 用灭菌生理盐水洗涤菌苔, 制成试验菌溶液, 低温保存。将培养基 (pH 8.0) 灭菌后冷却至 50℃ 左右, 加入适量上述藤黄八叠球菌菌液, 摇匀, 立即倒入已灭菌的培养皿中, 约 50 ml, 冷却后在培养皿中按一定距离打 18 个孔 (Φ 6 mm), 挖去孔中琼脂, 并间隔

选择 5 个孔用作标准曲线制备。另在空白血浆中加入不同量的罗红霉素标准品,制成浓度为 0. 5, 1. 25, 2. 5, 5, 10 μ g/ml 的标准溶液,分别加入上述培养皿中的 5 个孔内,每孔 50 μ l;在培养皿中余下的 13 个孔内分别加入待测血浆样品 50 μ l。室温下预扩散 2 h 后,置于 37 $^{\circ}$ C 孵箱 16 h,测定标准溶液与供试溶液所产生的抑菌圈直径 D(mm)。以抑菌圈直径为横坐标,浓度的对数 (log C) 为纵坐标,计算标准曲线的回归方程,并通过该回归方程求得血样浓度 (每个血样做 2 份,求均值)。本法测定 32 个培养皿中的罗红霉素标准曲线的相关性 $r=0.9890\sim 0.9999$,标准曲线中各浓度在每个培养皿中抑菌圈 D 的变异 < 7% ($n=32$)。本法最低检测限 0. 5 μ g/ml,日内误差 < 5. 0%,日间误差 < 6. 0%。

2 结 果

2. 1 血药浓度

按上述方法测定健康受试者血药浓度,结果见表 1。

Tab 1. Plasma concentration of roxithromycin after oral administration of 300 mg Tab or Gran ($\bar{x}\pm s, n=9$)

Time (h)	Plasma concentration (μ g/ml)	
	Tab	Gran
0. 25	2. 49 \pm 1. 14	3. 75 \pm 1. 05
0. 5	4. 49 \pm 0. 63	4. 88 \pm 1. 22
1	4. 84 \pm 3. 53	5. 33 \pm 0. 77
1. 5	4. 84 \pm 0. 96	5. 38 \pm 0. 77
2	4. 89 \pm 1. 21	5. 26 \pm 0. 47
3	4. 97 \pm 1. 03	4. 93 \pm 0. 63
4	4. 15 \pm 0. 80	4. 21 \pm 0. 53
6	3. 23 \pm 0. 59	3. 14 \pm 0. 56
8	2. 64 \pm 0. 45	2. 63 \pm 0. 49
10	2. 04 \pm 0. 31	2. 07 \pm 0. 45
12	1. 62 \pm 0. 27	1. 44 \pm 0. 34
24	0. 94 \pm 0. 19	0. 87 \pm 0. 17
36	0. 58 \pm 0. 11	0. 62 \pm 0. 11

Tab 2. Pharmacokinetic parameters of roxithromycin after oral administration of 300mg Tab or Gran ($\bar{x}\pm s, n=9$)

Parameter	Tab	Gran
β (h^{-1})	0. 049 \pm 0. 009	0. 051 \pm 0. 009
K_a (h^{-1})	1. 59 \pm 0. 96	1. 93 \pm 1. 56
$t_{1/2\beta}$ (h)	14. 88 \pm 2. 68	13. 92 \pm 2. 53
V_c (L)	36. 55 \pm 8. 26	35. 27 \pm 8. 56
T_{max} (h)	1. 35 \pm 0. 43	0. 84 \pm 0. 28
C_{max} (μ g/ml)	5. 61 \pm 0. 72	5. 87 \pm 0. 49
CL (μ g/h)	4. 11 \pm 0. 64	4. 07 \pm 1. 00
AUC $_{0\rightarrow\infty}$ (μ g/mlh)	72. 99 \pm 13. 81	71. 44 \pm 12. 24

2. 2 药物动力学求算

将测得的 9 名受试者罗红霉素血药浓度-时间数据输入计算机,借助 3P87 程序,以口服二房室模型自动拟合药动学参数。根据统计矩理论求得统计矩参数 AUC $_{0\rightarrow\infty}$,计算生物利用度:

$$F(\%) = \frac{AUC_{0\rightarrow\infty}(T)}{AUC_{0\rightarrow\infty}(G)} \times 100$$

结果见表 2。计算所得自制罗红霉素颗粒剂的相对生物利用度为 (98. 29 \pm 6. 81%)。

另外,用 NDST 统计程序对主要药动学参数进行配对 t 检验及方差分析^[2]。结果两种罗红霉素制剂的生物利用度无显著性差异 ($P>0. 05$)。

试验数据表明,口服 300 mg 罗红霉素后,其药时曲线符合二房室模型;Tab 和 Gran 两种制剂的主要药动学参数与文献报道基本一致^[3~5]。

3 讨 论

罗红霉素为新型大环内酯类药物,其口味极苦。本试验采用的 β -环糊精具有矫味作用,力求减少罗红霉素的苦味,辅以柠檬酸、甜菊糖甙、蔗糖、香精等矫味剂,从而使本品的苦味减少到最少程度,便于儿童服用。采用羟丙基纤维素为助悬剂,使成分分散均匀,不易沉淀。

中国药典中收载的红霉素类药物,大多采用抗生素生物检定法进行含量测定。实验中,我们参照中国药典的有关要求,采用微生物检定二剂量法测定罗红霉素颗粒剂效价。实验结果表明,采用微生物检定法进行本品体内及体外含量测定,重现性好,辅料及血浆中内源性物质无干扰。

罗红霉素颗粒剂和片剂的血药浓度结果和药动学参数表明,罗红霉素颗粒剂吸收快,达峰时间短。说明罗红霉素颗粒剂的吸收比片剂好。该结果符合生物药剂学理论。罗红霉素颗粒剂和片剂的 AUC $_{0\rightarrow\infty}$ 分别为 (71. 44 \pm 12. 24) h \cdot μ g/ml 和 (72. 99 \pm 13. 8) h \cdot μ g/ml。相对生物利用度为 (98. 29 \pm 6. 81)%。

参 考 文 献

- 1 中华人民共和国药典委员会. 中华人民共和国药典. 二部. 北京: 化学工业出版社, 1995. 附录 XIA
- 2 韩可勤, 黄圣凯. 生物等效评价中数据对数变换后的一些统计问题. 中国临床药理学杂志, 1994, 10(2): 124
- 3 陆红, 李家泰. 国产罗红霉素人体生物利用度研究. 中国临床

药理学杂志, 1996, 12(2): 65

4 Surendra KP, Howard BL. Roxithromycin: a pharmacokinetic review of a macrolide. *J Antimicrob Chemo Ther*, 1987, 20

(suppl): 89

5 Howard BL, Surendra KP. Pharmacokinetics of roxithromycin (RU965). *J Clin Pharmacol*, 1988, 141

Preparation of Roxithromycin Granules and Study on Its Relative Bioavailability

Fan Xiaolei, Zhuo Haitong¹, Zhou Wei²

Jiangsu Institute for Drug Control, Nanjing 210008; ¹Nanjing General Hospital of PLA, Nanjing 210002; ²China Pharmaceutical University, Nanjing 210009

Abstract Roxithromycin granules were prepared. The pharmacokinetics and relative bioavailability of roxithromycin granules were investigated at the oral dose of 300 mg in 9 healthy volunteers. Drug concentrations in plasma were assayed by microbiology method. The results showed that roxithromycin granules were bioequivalent to Rulid tablets.

Key words Roxithromycin; Granules; Pharmacokinetics; Bioavailability; Microbiology method

【摘要】 薄层扫描法测定壮士茶中橙皮甙的含量 刘丽芳, 金蓉鸾, 王宇新等. 中成药, 1998, 20(11): 18~19

采用双波长薄层扫描法对壮士茶中橙皮甙含量进行了测定. 以醋酸乙酯-甲醇-丙醇-水(10:1:1:1)上层液为展开剂, 于聚酰胺薄膜上分离, 经1% AlCl₃显色后, 进行TLC定量. 回收率97.5%, RSD=2.4%, 方法简便, 重复性好.

【摘要】 中药蒺藜类药源及商品调查 师勤, 余伯阳, 徐珞珊等. 中国中药杂志, 1998, 23(12): 709

目的: 为了明确当前中药蒺藜的药用情况. 方法: 对全国一些省、市蒺藜类的药源及商品进行了调查. 结果: 《中国药典》收载种蒺藜 *Tribulus terrestris* 广布全国, 果实入药习称硬蒺藜, 在全国范围使用; 软蒺藜主产于山东, 在山东、河北一些地区习用, 仅为中亚滨藜 *Atriplex centralasiatica* 的果实. 结论: 通过调查得知, 目前中药蒺藜的药用情况与《中国药典》要求基本相符, 主流品种为《中国药典》收载种硬蒺藜.

【摘要】 5单硝酸异山梨酯缓释片相对生物利用度及药物动力学 凯迪, 杭太俊, 张正行. 中国临床药理学杂志, 1998, 7(4): 151~154

目的: 比较5单硝酸异山梨酯(5-ISMN)缓释片和普通片的相对生物利用度和药物动力学, 进行相对生物利用度及药物动力学参数测定. 方法: 10名男性健康受试者交叉

po给药5-ISMN缓释片40 mg和普通片20 mg, 以硝酸异山梨酯为内标, 用毛细管气相色谱-电子捕获(GC-ECD)检测法测定人血浆中5-ISMN的浓度. 结果: 两种剂型的药-时曲线均符合一室模型, 单剂量时缓释片和普通片的AUC_{0-∞}分别为(6358.3±1207.9)和(3005.7±351.2) ng·h/ml, C_{max}分别为(473.2±78.3)和(395.3±60.9) ng/ml, t_{max}分别为(5.70±1.16)和(0.95±0.55) h. 在多剂量稳态时, AUC₀₋₂₄分别为(6163.4±487.4)和(6683.1±970.1) ng·h/ml, C_{max}分别为(545.5±59.3)和(488.3±55.1) ng/ml, t_{max}分别为(4.70±1.25)和(1.50±0.75) h. 在单剂量及多剂量稳态时, 缓释片的相对生物利用度分别为(106.0±18.3)%和(93.57±12.4)%. 结论: 两种剂型生物等效, 缓释片40 mg po可维持有效血浓度达20 h.

【摘要】 2-芳氧乙基四氢异喹啉类化合物的合成 黄文龙, 何立文, 彭司勋. 中国药物化学杂志, 1999, 9(1): 26~31

为寻找主要作用于钙或钾通道的新型心血管药物, 在已有研究基础上, 结合一些钙拮抗剂和钾通道调控剂的结构特征, 设计合成了13个N-芳氧乙基取代的苄基-萘甲基四氢异喹啉化合物(II₁~II₁₃), 初步药理试验结果表明: 化合物(II₃)和(II₄)对高钾诱导的血管收缩抑制作用与粉防己碱相当, 化合物(II₅)抑制磷脂酶A₂活性较强, 化合物(II₃, II₄, II₆, II₇)对肿瘤多药抗药性的逆转活性均超过阳性对照品维拉帕米.