

# 罗红霉素颗粒剂的制备及生物利用度研究

樊夏雷 卓海通<sup>1</sup> 周 炜<sup>2</sup>

(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; $\beta$ -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、 $\beta$ -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 $\beta$ -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 和 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<sup>[1]</sup>,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, 2.5, 2.5, 5, 10 $\mu\text{g}/\text{ml}$  的标准溶液, 分别加入上述培养皿中的 5个孔内, 每孔 50 $\mu\text{l}$ ; 在培养皿中余下的 13个孔内分别加入待测血浆样品 50 $\mu\text{l}$ 。室温下预扩散 2 h 后, 置入 37°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  $r=0.9890\sim0.9999$ , 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 $\mu\text{g}/\text{ml}$ , 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 ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )	
	Tab	Gran
0.25	2.49±1.14	3.75±1.05
0.5	4.49±0.63	4.88±1.22
1	4.84±3.53	5.33±0.77
1.5	4.84±0.96	5.38±0.77
2	4.89±1.21	5.26±0.47
3	4.97±1.03	4.93±0.63
4	4.15±0.80	4.2±0.53
6	3.23±0.59	3.14±0.56
8	2.64±0.45	2.63±0.49
10	2.04±0.31	2.07±0.45
12	1.62±0.27	1.44±0.34
24	0.94±0.19	0.87±0.17
36	0.58±0.11	0.62±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
$\beta(\text{h}^{-1})$	0.049±0.009	0.05±0.009
$K_a(\text{h}^{-1})$	1.59±0.96	1.93±1.56
$t_{1/2\beta}(\text{h})$	14.88±2.68	13.92±2.53
$V_c(\text{L})$	36.55±8.26	35.27±8.56
$T_{max}(\text{h})$	1.35±0.43	0.84±0.28
$C_{max}(\mu\text{g}/\text{ml})$	5.6±0.72	5.87±0.49
$C_{L}(t)(\mu\text{g}/\text{h})$	4.1±0.64	4.07±1.00
$AUC_{0-\infty}(\mu\text{g}/\text{mlh})$	72.99±13.81	71.44±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 3P8 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  $AUC_{0-\infty}$ , 计算生物利用度:

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

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±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<sup>[2]</sup>。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<sup>[3~5]</sup>。

## 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, 使成品分散均匀, 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  $AUC_{0-\infty}$  分别为 (71.44±12.24)  $\text{h}\cdot\mu\text{g}/\text{ml}$  和 (72.99±13.8)  $\text{h}\cdot\mu\text{g}/\text{ml}$  相对生物利用度为 (98.29±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, 1994, 10(2): 124

药理学杂志, 1996, 12(2): 65

(suppl): 89

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

- 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 Haitong<sup>1</sup>, Zhou Wei<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Jiangsu Institute for Drug Control, Nanjing 210008; <sup>2</sup>Nanjing General Hospital of PLA, Nanjing 210002; <sup>2</sup>China 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

**文摘 035** 薄层扫描法测定壮士茶中橙皮甙的含量 刘丽芳, 金蓉, 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%AlCl<sub>3</sub>显色后,进行TLC定量。回收率97.5%,RSD=2.4%,方法简便,重复性好。

**文摘 036** 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。

**文摘 037** 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<sub>0-∞</sub>分别为(6358.3±1207.9)和(3005.7±351.2)ng·h/ml, C<sub>max</sub>分别为(473.2±78.3)和(395.3±60.9)ng/ml, t<sub>max</sub>分别为(5.70±1.16)和(0.95±0.55)h。在多剂量稳态时,AU<sub>C<sub>0-∞</sub></sub>分别为(6163.4±487.4)和(6683.1±970.1)ng·h/ml, C<sub>max</sub>分别为(545.5±59.3)和(488.3±55.1)ng/ml, t<sub>max</sub>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。

**文摘 038** 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-芳氧乙基取代的苯基/萘甲基四氢异喹啉化合物(II<sub>1</sub>~II<sub>13</sub>),初步药理试验结果表明:化合物(II<sub>3</sub>)和(II<sub>4</sub>)对高钾诱导的血管收缩抑制作用与酚妥拉明相当,化合物(II<sub>5</sub>)抑制磷脂酶A<sub>2</sub>活性较强,化合物(II<sub>3</sub>, II<sub>4</sub>, II<sub>6</sub>, II<sub>7</sub>)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。