

DOI:10.3724/SP.J.1008.2008.00337

• 短篇论著 •

以木糖醇与淀粉的低共熔混合物为基质的复方丹参滴丸制剂工艺的优化

Preparation of *Danshen* dropping pills using xylitol/starch eutectic mixture as matrix: optimization of the technique

王巍^{1,2}, 陈建明^{2*}, 高静², 王晓华³, 张晓洁⁴

1. 解放军第455医院药剂科, 上海 200052

2. 第二军医大学药学院药剂学教研室, 上海 200433

3. 解放军第202医院药剂科, 沈阳 110003

4. 总后药材供应站, 北京 100071

[摘要] **目的:**对新型基质(木糖醇与淀粉的低共熔混合物)复方丹参滴丸的制剂工艺进行优化。**方法:**以滴丸外观质量、硬度、冷凝性、药物含量、溶散时限等为评价指标,对加入方式、药物基质比、冷凝液种类、滴制温度、冷凝液温度、滴距、滴速、化料时间等8个因素进行单因素实验考察;以滴丸成型率为考察指标,进行正交设计试验,筛选出最佳的滴丸成型工艺条件。**结果:**最佳制剂工艺为主药以喷雾干燥粉末的形式与基质按1:5.5的比例混合,重质液体石蜡为冷凝剂,药液温度为85~95℃,化料时间为1~2h,冷凝液温度为-2~4℃,滴距为5~10cm,滴速为每分钟30~45滴。**结论:**优化工艺制备的新基质复方丹参滴丸成型性好,质量稳定,重现性好,可为今后的工业化生产提供参考依据。

[关键词] 复方丹参滴丸;新滴丸基质;制药工艺学;正交试验

[中图分类号] R 943.4

[文献标志码] B

[文章编号] 0258-879X(2008)03-0337-03

复方丹参滴丸是天津天士力制药股份有限公司研制的新药,与原复方丹参片相比,具有药物吸收快、生物利用度高、胃肠道刺激性小等优点,是目前临床上治疗冠心病、心绞痛、降血脂的主要药物之一^[1]。为了开拓复方丹参滴丸的国内外市场,本文应用新型滴丸基质——木糖醇与淀粉的低共熔混合物,研制新基质复方丹参滴丸,并进一步优化制剂工艺。本实验以滴丸外观质量、硬度、冷凝性、药物含量、溶散时限等为评价指标,并在单因素考察的基础上采用正交法设计试验对制剂工艺进行优化。

1 仪器和试剂

1.1 仪器 FA1004 电子天平(上海天平仪器厂);DKB-501A 超级恒温水槽(带外循环,上海精宏实验设备有限公司);ZRD6-B型药物溶出度仪(上海黄海药检仪器厂);ZB-1型智能崩解仪(天津大学仪器厂);小型滴丸装置(天津天士力制药股份有限公司);中型滴丸装置(天津天士力制药股份有限公司)。

1.2 试剂 新基质复方丹参滴丸(自制,批号:20060916、20060923、20061029);复方丹参浸膏(丹参与三七的混合提取浸膏)、复方丹参滴丸对照品(天津天士力制药股份有限公司馈赠,批号:20061112);木糖醇(浙江开化华康药业有限公司);淀粉、重质液体石蜡、轻质液体石蜡、蓖麻油(中国医药集团上海化学试剂公司);甲基硅油(H-201,杭州师范学院附属厂)。

2 方法和结果

2.1 滴丸的制备方法 将药物与基质按比例混合,置化料罐中恒温水浴加热使其熔融,当具有较好流动性时将其转入带水浴循环的滴制装置中,滴入与之不相混溶的冷凝液中,冷凝后取出滴丸,吸除滴丸表面的冷却剂,低温干燥即得。

2.2 影响滴丸制剂工艺的单因素考察实验 在预试验中,得知药物加入方式、药物基质比、冷凝液种类、滴制温度、冷凝液温度、滴距、滴速、化料时间等8个因素影响滴丸的成型性^[2-3],因此我们以滴丸外观质量、硬度、冷凝性、药物含量、溶散时限等为评价指标,对以上影响因素进行了单因素考察。

2.2.1 药物加入方式 其他条件固定,将药物与基质按1:4的比例混合,甲基硅油为冷凝液,滴制温度为85℃,冷凝液温度为10℃,滴距为10cm,滴速为每分钟45滴。在基质与复方丹参浸膏(丹参与三七的混合提取浸膏)混合时,浸膏含水量对滴丸的制备影响很大,水分会引起滴丸圆整度差,表面花斑,硬度不合格,溶散时限为1.51min。参照有关文献^[4]对浸膏进行喷雾干燥或真空干燥,将其加工成粉末与基质进行混合,滴丸圆整度好、光滑均匀、质地较硬,溶散时限分别为1.49和3.58min。优选将主药以喷雾干燥粉末的形式与基质混合。

2.2.2 药物基质比 其他条件固定,仅改变药物基质比。主料与辅料配比既要满足中药滴丸力求增大药物的配比,以

[收稿日期] 2007-10-22

[接受日期] 2007-11-14

[作者简介] 王巍,硕士,主管药师. E-mail:krick1998@yahoo.com.cn

* 通讯作者(Corresponding author). Tel:021-25070392. E-mail:yjcjm@163.com

减少服用量的要求,又必须服从固体分散体中药物含量不能太高的规律,因固体分散体^[5]中药物所占比例过高[1:(1.5~3.5)],难于凝固固化成坚硬脆物。主料与辅料配比在1:(5.5~7.5)时,冷凝效果好,硬度好,但滴丸外观拖尾。综合考察,主料与辅料配比在1:(3.5~5.5)具有良好的成型性和硬度。

2.2.3 滴制温度 由预试验得知,滴制温度对滴丸含药量、外观质量、冷凝速度影响很大。以此三者作为考察指标设计试验,固定药物加入方式和药物基质比,其他条件同前。滴制温度为45~75℃时,滴丸冷凝快,外观严重拖尾,有效成分的含量4.79 mg/g;滴制温度为75~105℃时,滴丸冷凝较迅速,圆整度较好,有效成分的含量也无变化(4.76 mg/g)。因此后者较好。

2.2.4 冷凝液温度 以滴丸外观和硬度作为评价指标设计试验,其他条件不变,仅改变冷凝液温度行实验。当冷凝液温度为16℃至室温时,滴丸热交换延迟,冷凝速度过慢,丸与丸间粘连成链珠状;冷凝温度为-20~-2℃时,冷凝效果、滴丸外观、硬度均较好,但工业化生产不易达到和有效控制,故选用各项指标也较好的-2~16℃作为滴制工艺的最佳冷凝温度。

2.2.5 冷凝剂种类 比较常用冷凝剂蓖麻油、甲基硅油、轻质和重质液体石蜡等的黏度、表面张力等特性,以滴丸下沉速度和成型性为评价指标,方法同前。

表面张力小使得与药液的比重差小,可减少液面黏滞力,有利于滴丸的成型;黏度较大,可显著地改善滴丸的圆整度。以轻质液体石蜡和蓖麻油作冷凝剂,均有表面张力大的特点,滴丸圆整度差。而甲基硅油和重质石蜡均黏度较大、表面张力较小,二者均可作为新基质滴丸的冷凝液,但结合实际生产及成本,最终选用重质液体石蜡。

2.2.6 滴距 不同滴距对滴丸成型性影响显著^[6],实验结果表明,滴距过小(0~5 cm)易产生链珠状丸,严重影响滴丸成型性,丸重RSD为6.97%;滴距过大(10~15 cm)滴丸易碎裂成散丸,使得丸重差异过大(RSD为13.26%)。当滴距为5~10 cm时,滴丸圆整均匀,丸重差异小(RSD为2.34%)。

2.2.7 滴速 滴速对滴丸的成型性至关重要^[7],滴速过慢(每分钟15~30滴),滴丸易拖尾;滴速过快(每分钟45~60滴),滴丸冷凝性差。综合考虑滴丸外观质量、硬度和冷凝性的评价指标,当滴速为每分钟30~45滴时,滴丸具有较好的圆整度、硬度和冷凝性。

2.2.8 化料时间 化料时间过短(0~1 h),药物基质熔融液流动性差,滴速每分钟10~25滴,冷凝迅速,含量为4.83 mg/g;化料时间过长(2~4 h),滴速每分钟50~65滴,滴丸不易冷凝,含量为4.67 mg/g。以滴制情况、滴速、冷凝性和含药量为评价指标综合考察,化料时间为1~2 h,料液流动性好,易于滴制(滴速每分钟30~45滴),且冷凝迅速,含量为4.72 mg/g。

2.3 滴丸制剂工艺的正交试验优选 经单因素试验得知,影响制剂外观质量、硬度和冷凝性的主要因素为药物基质比、滴制温度和冷凝液温度。对上述3个试验因素进行正交

设计试验^[8-9],每个因素设3个水平,按L₉(3⁴)正交表安排试验,以滴丸成型率(%)为评价指标,优选制剂工艺(表1~3)。

表1 实验因素与水平表

水平	因素		
	A 药物基质比	B 滴制温度 t/℃	C 冷凝液温度 t/℃
1	1:3.5	75~85	-2~4
2	1:4.5	85~95	4~10
3	1:5.5	95~105	10~16

D:正交空白因素

表2 L₉(3⁴)正交表及结果

实验序号	A	B	C	D	滴丸成型率 (%)
1	1	1	1	1	74.27
2	1	2	2	2	85.40
3	1	3	3	3	62.36
4	2	1	2	3	78.56
5	2	2	3	1	84.00
6	2	3	1	2	70.27
7	3	1	3	2	75.26
8	3	2	1	3	96.02
9	3	3	2	1	73.48
K ₁	74.010	76.030	80.187	77.250	
K ₂	77.610	88.473	79.147	76.977	
K ₃	81.587	68.703	73.873	78.98	
R	7.577	19.770	6.314	2.003	
SS _i	86.18	599.369	68.748	7.081	

D:正交空白因素

表3 方差分析表

方差来源	SS _i	v	MS	F	P
A	86.18	2	43.09	12.171	>0.05
B	599.369	2	299.6845	84.645	<0.05
C	68.748	2	34.374	9.709	>0.05
D	7.081	2	3.5405		

F_{1-0.05(2,2)} = 19.00

从表2中R值直观分析可知,A、B、C3个因素对滴丸成型率的影响大小为B>A>C,即滴制温度的影响最大,其次是药物基质比,再次是冷凝液温度;从方差分析结果同样得知,B因素对滴丸成型率的影响有显著性差异(P<0.05)。故应选A₃B₂C₁为复方丹参滴丸的最佳制备工艺条件,即药物以喷物干燥粉末形式与基质以1:5.5的比例混合,适时搅拌,在温度为85~95℃的条件下滴制,滴速为每分钟35~45滴,滴头与冷凝液的距离为5~10 cm,选用重质液体石蜡为冷凝液,冷凝温度控制在-2~4℃。

2.4 验证实验 根据中国药典2005版滴丸项下的要求作质量检查3批滴丸的丸重差异、溶散时限,均符合药典规定。新基质滴丸在2 min内崩解,原复方丹参滴丸对照品的崩解时限为5 min左右,证明新基质滴丸溶散更快,更能发挥速

效作用(表4)。

表4 最佳工艺制备的滴丸及原复方丹参滴丸的比较

样品	批号	平均丸重 m/mg	重量差异(%)		溶散时限 t/min
			实测值	RSD	
最佳工艺制备的滴丸	20060916	30.31	-1.79~+2.26	3.35	1.92
	20060923	30.52	-1.40~+1.02	2.07	1.98
	20061029	29.48	-1.47~+3.05	3.84	1.80
原复方丹参滴丸	20061112	25.42	-2.13~+1.15	3.14	5.57

3 讨论

结果表明,验证结果与正交试验结果相近,说明该滴丸制备工艺基本稳定,可控易行,为以后的工业化推广提供可靠依据。

滴丸的成型性和质量受多种因素影响。因此,用单因素和正交试验考察其制备工艺时,难以用单一指标来衡量优劣。本试验选用滴丸外观质量、硬度、冷凝性、药物含量、溶散时限等为评价指标综合评定工艺的优劣,结果可靠、合理。

[参考文献]

[1] 李光汉. 复方丹参滴丸和片剂对比治疗冠心病疗效观察[J]. 江西医药, 2001, 36: 215-216.
[2] 孟祥平, 王治平, 樊化, 杨珂, 王一飞, 李贵生. 鼻渊滴丸的制备研究[J]. 中成药, 2006, 28: 126-128.

[3] 金京龙, 陶华明, 程东岩, 王隶书. 抗病毒滴丸的制备工艺研究[J]. 中国药师, 2006, 9: 1104-1107.
[4] 朱如彩, 谢昭明, 李顺祥. 舒心滴丸成型工艺研究[J]. 中成药, 2002, 24: 249-251.
[5] 陆彬. 药物新剂型与新技术[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1998: 1-22.
[6] 李平华. 叶昔滴丸成型工艺研究[J]. 中国药房, 2007, 18: 436-437.
[7] 尹晓飞, 王立华, 王永利, 李冬梅, 蔡大伟, 李慧. 牛黄解毒滴丸的制备[J]. 中国医院药学杂志, 2007, 27: 257-258.
[8] 景舒, 马志平. 正交实验法优选清心沉香八味滴丸制备工艺[J]. 时珍国医国药, 2007, 18: 453-454.
[9] 宗建成, 张彬. 通心舒滴丸成型工艺研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2005, 11: 3-4.

[本文编辑] 尹茶

DOI:10.3724/SP.J.1008.2008.00339

• 短篇论著 •

头孢丙烯胶囊和片剂的药物动力学和生物等效性

Studies on pharmacokinetics and bioequivalence of cefprozil capsule and tablet in healthy volunteers

唐世新, 李珍*, 计一平, 杨武云, 胡晋红

第二军医大学长海医院药学部, 上海 200433

[摘要] 目的: 研究国产头孢丙烯胶囊在健康人体内的药物动力学和相对生物利用度。方法: 20例男性健康受试者双周期随机交叉单剂量口服500 mg头孢丙烯胶囊与片剂, 两次试验间隔为1周, 采用HPLC法测定血浆中头孢丙烯浓度。结果: 头孢丙烯胶囊与片剂的主要药代动力学参数 C_{max} 分别为 (8.78 ± 1.92) 和 $(8.66 \pm 1.57) \mu\text{g/ml}$; t_{max} 分别为 (2.08 ± 0.82) 和 $(1.93 \pm 0.61) \text{h}$; $t_{1/2}$ 分别为 (1.40 ± 0.267) 和 $(1.40 \pm 0.18) \text{h}$; AUC_{0-10} 分别为 (28.17 ± 4.31) 和 $(28.28 \pm 3.28) \text{h} \cdot \mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1}$, 头孢丙烯胶囊的相对生物利用度为 $(99.61 \pm 10.62)\%$ 。结论: 头孢丙烯胶囊口服后吸收迅速, 统计分析结果表明两种制剂具有生物等效性。

[关键词] 高压液相色谱法; 头孢丙烯; 生物利用度; 药代动力学

[中图分类号] R 978.11 **[文献标志码]** B **[文章编号]** 0258-879X(2008)03-0339-03

头孢丙烯(cefprozil)为第2代口服头孢菌素类抗生素, 抗菌谱包括致呼吸道感染和尿道感染的主要革兰阳性菌和

[收稿日期] 2007-07-25 **[接受日期]** 2007-12-17

[作者简介] 唐世新, 药师. E-mail: ahtsx@163.com

* 通讯作者(Corresponding author). Tel: 021-25070673, E-mail: lizhen-01@163.com

革兰阴性菌^[1],抗菌活性与头孢克洛相似,但对溶血性链球菌和肺炎球菌的作用强于头孢克洛^[2]。本研究根据国家食品药品监督管理局新药临床研究批件的要求,采用 HPLC 法测定血浆中头孢丙烯浓度,观察 20 例男性健康受试者单剂量口服国产头孢丙烯胶囊后的血药浓度经时过程,估算相应的药物动力学参数,并以头孢丙烯片为参比制剂,进行药物动力学研究和生物等效性评价。

1 材料

1.1 仪器 岛津高效液相色谱仪,包括 LC-10ADvp 泵、SPD-10Avp UV-VIS 检测器,浙江大学智达信息工程有限公司 N2000 色谱工作站,Rheodyne 7725i 进样阀,配以 20 μ l 定量环。XW-80A 漩涡混合器(上海医科大学仪器厂),Hettich 冷冻高速离心机(德国),电子分析天平(Sartorius)。

1.2 药品与试剂 受试制剂:头孢丙烯胶囊(齐鲁制药有限公司),批号 0504001,250 mg/粒;参比制剂:头孢丙烯片(中美上海施贵宝制药有限公司),批号 0502772,250 mg/片。头孢丙烯化学对照品由齐鲁制药有限公司提供,纯度 97.2%。乙腈为美国 Fisher Scientific 公司色谱纯试剂,磷酸二氢钾和高氯酸为分析纯试剂,购自中国医药(集团)上海化学试剂公司,水为本院制剂室制备的蒸馏水。

2 方法和结果

2.1 色谱条件 色谱柱为 Kromasil C₁₈ (150 mm \times 4.6 mm,5 μ m,瑞典),流动相为 0.01 mol/L 磷酸二氢钾(pH 3.5):乙腈(100:9);流速 1.0 ml/min;紫外检测波长 254 nm;室温操作;进样量 20 μ l,分析时间 10 min。

2.2 血浆样品处理 取血浆 200 μ l,加 50 μ l 10%高氯酸,涡旋振荡 60 s 后,824 \times g 离心 10 min,取上清液进样,外标法峰面积定量分析。

2.3 血药浓度测定方法学评价

2.3.1 方法的专属性 在本实验条件下头孢丙烯的保留时间约为 6.9 min,分析时间 10 min,血浆内源性物质及代谢产物均不干扰测定。

2.3.2 标准曲线及最低定量浓度 取健康人空白混合血浆加入相应量的头孢丙烯储备液,使头孢丙烯浓度分别为 0.25、0.5、1、2.5、5、10 和 15 μ g/ml 的标准血浆样品。按 2.2 血浆样品预处理步骤操作,进行 HPLC 分析。以头孢丙烯化学对照品的峰面积(A)对相应的浓度(C, μ g/ml)进行线性回归,得血浆标准曲线方程为: $A = 6\ 367.47C - 388.12$, $r = 0.999\ 8$ ($n = 5$),线性范围为 0.25~15 μ g/ml,最低定量浓度为 0.25 μ g/ml。

2.3.3 回收率试验 配制 0.5、2.5、15 μ g/ml 3 种不同浓度的头孢丙烯标准血浆样品,按 2.2 血浆样品预处理步骤操作,血浆样品中头孢丙烯色谱峰面积与相应浓度的标准溶液峰面积之比为提取回收率,血浆样品中头孢丙烯色谱峰面积代入血浆标准曲线,通过测得量与加入量的比值求得相对回

收率,低、中、高三种不同浓度的提取回收率分别为(87.76 \pm 2.94)%、(85.34 \pm 1.13)%和(82.32 \pm 0.90)%;相对回收率分别为(102.91 \pm 3.62)%、(103.64 \pm 1.38)%和(102.13 \pm 1.12)%。

2.3.4 精密度试验 配制 0.5、2.5、15 μ g/ml 3 种不同浓度的头孢丙烯标准血浆样品,按 2.2 生物样品预处理步骤同法操作,测定日内和日间精密度。低、中、高 3 种不同浓度的日内 RSD 分别为 3.52%、1.33%和 1.10%;日间 RSD 分别为 6.12%、1.88%和 1.49%。

2.3.5 样品稳定性考察和质控 头孢丙烯标准贮备液避光、密封、-20 $^{\circ}$ C 保存 15 d 内稳定,头孢丙烯含量下降 3.67%。血浆标准样品 -20 $^{\circ}$ C 低温保存 15 d 含量下降 4.17%。头孢丙烯室温和反复冷冻-解冻后稳定性差,二次冻融后,头孢丙烯含量下降可达 10.53%。但头孢丙烯在酸性条件下稳定性较好,血浆经高氯酸沉淀蛋白后的上清液室温放置 4 h 降解 \leq 5%。配制浓度为 0.36、1.43 和 7.15 μ g/ml 的头孢丙烯血浆质控品,按 2.2 生物样品预处理步骤同法操作,在每批样品分析时插入随行标准曲线和质控品,来考察方法稳定性,结果低、中、高三种不同浓度的头孢丙烯血浆质控品的准确度为(105.60 \pm 9.37)%、(100.88 \pm 2.38)%和(100.71 \pm 1.90)%。

2.4 药物动力学

2.4.1 受试者 20 例男性健康受试者,年龄(23.00 \pm 0.73)岁,身高(177.05 \pm 6.06)cm,体质量(68.75 \pm 7.81)kg,试验前经体检证明血常规、尿常规、肝功能、肾功能、ECG、胸片检查等均正常,无心血管系统、呼吸系统、消化系统、泌尿系统、中枢神经系统、代谢系统的明确病史或其他显著疾病,无药物过敏史,无烟酒嗜好或滥用毒品史,筛选前 2 周内未服用过可能影响本试验结果的药物,入选前 3 个月内未参加过其他药物的临床试验且无献血史,每位健康志愿者在明了本试验的目的与要求后均签署了知情同意书。头孢丙烯片生物等效性试验方案经长海医院医学伦理委员会批准后实施。

2.4.2 血样采集 受试者随机分为 2 组,每组 10 人,交叉单剂量口服 500 mg 头孢丙烯胶囊和片剂,试验清洗期为 1 周。健康志愿者禁食过夜后,于早上 7:00 单剂量空腹口服 500 mg 头孢丙烯胶囊或片剂,用 200 ml 温开水送服,服药 2 h 后可以饮水,4 h 后进食统一低脂餐。于给药前及给药后的 0.25、0.5、0.75、1、1.5、2、2.5、3、4、5、6、8、10 h 于肘静脉取血 1.5 ml,肝素抗凝,置一次性塑料离心管中,4 $^{\circ}$ C 7 725 \times g,离心时间 5 min,分取血浆于 -20 $^{\circ}$ C 冰箱保存至测定。按血浆样品预处理方法操作,测定血浆中头孢丙烯浓度。

受试者于服药后观察 10 h,由呼吸内科医师密切监测受试者的生命体征,观察有无不良反应发生。

2.4.3 药物动力学参数和相对生物利用度计算 C_{max} 和 t_{max} 采用实测值计算;药-时曲线下面积(AUC_{0-t_n})采用梯形面积法计算,AUC_{0- ∞} = AUC_{0-t_n} + C_{t_n}/λ_z ;公式中 t_n 为最后一次

可测浓度的取样时间, C_{tn} 为最后一点的血药浓度, λ_z 为末端相消除速率常数, 用末端相 4 点的 $\ln C-t$ 回归求得, $t_{1/2} = 0.693/\lambda_z$ 。

20 例健康受试者单剂量口服 500 mg 头孢丙烯胶囊和片剂后血浆中头孢丙烯浓度-时间曲线见图 1。主要药物动力学参数见表 1。以头孢丙烯片为参比制剂(R), 受试制剂头孢丙烯胶囊(T)的相对生物利用度计算公式为: $F = [(AUC_{0-tn})_T / (AUC_{0-tn})_R] \times 100\%$ 。结果表明头孢丙烯胶囊的相对生物利用度为 $(99.61 \pm 10.62)\%$ 。

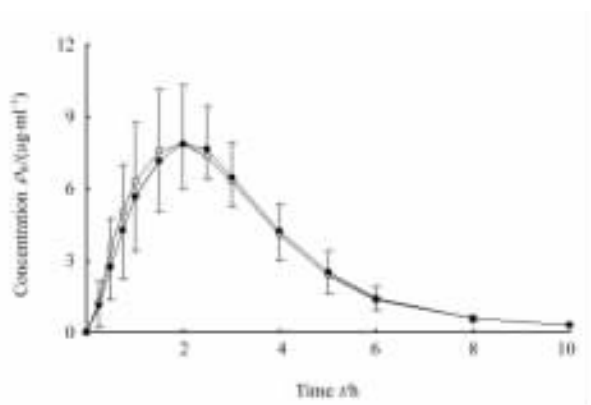


图 1 头孢丙烯胶囊(●)和片剂(○)的平均血药浓度-时间曲线

$n=20, \bar{x} \pm s$

表 1 头孢丙烯胶囊和片剂的主要药物动力学参数

($n=20, \bar{x} \pm s$)

参数	胶囊	片剂
$C_{max} \rho_B / \mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1}$	8.78 ± 1.92	8.66 ± 1.57
$t_{max} t/h$	2.08 ± 0.82	1.93 ± 0.61
$t_{1/2} t/h$	1.40 ± 0.26	1.40 ± 0.18
$AUC_{0-10} (h \cdot \mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1})$	28.17 ± 4.31	28.28 ± 3.28
$AUC_{0-\infty} (h \cdot \mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1})$	29.04 ± 4.27	29.43 ± 3.54

2.4.4 生物等效性评价方法 C_{max} 和 AUC_{0-tn} 经对数转换后, 在三因素方差分析的基础上, 用双单侧 t 检验和计算 90% 置信区间方法进行生物等效性评价 ($\alpha=0.05$), 要求 C_{max} 的 90% 置信区间落在 70%~143% 范围内, AUC_{0-tn} 的 90% 置信区间落在 80%~125% 范围内。 t_{max} 采用 Wilcoxon 符号秩和检验 ($\alpha=0.05$)。

结果表明, t_{max} 、 C_{max} 和 AUC_{0-10} 经对数转换后在制剂间、周期间无显著性差异 ($P>0.05$)。 C_{max} 、 AUC_{0-10} 和 $AUC_{0-\infty}$ 经对数转换后进行双单侧 t 检验, 检验统计量 t_1 、 t_2 均小于单侧分位数表 $t_{1-0.05(18)} = 1.734$, 以头孢丙烯片为参比, 头

孢丙烯胶囊 C_{max} 的 90% 置信区间为 94.70%~108.66%, AUC_{0-10} 的 90% 置信区间 95.56%~103.80%, $AUC_{0-\infty}$ 的 90% 置信区间 94.69%~102.85%, 均落在规定范围内, 两制剂 t_{max} 经 Wilcoxon 符号秩和检验, 统计量 Z 为 $-13.5 (P=0.43)$, 表明受试制剂与参比制剂具有生物等效性。

3 讨论

由于头孢丙烯在酸性条件下较稳定, 采用 pH 3.5 的 0.01 mol/L 磷酸二氢钾: 乙腈 (100:9) 流动相和 C_{18} 柱组成的色谱系统, 不仅使头孢丙烯与血浆中内源性杂质达到较好分离, 而且保持了样品在测定过程中的相对稳定, 本文建立的 HPLC 法线性范围 0.25~15 $\mu\text{g/ml}$, 最低定量浓度为 0.25 $\mu\text{g/ml}$, 准确度、精密度和回收率试验结果符合生物样品的分析要求, 适用于头孢丙烯人体药代动力学和生物等效性研究^[3]。

本研究采用非房室模型法分析了头孢丙烯胶囊在健康受试者体内的药动学过程, 口服 500 mg 头孢丙烯胶囊后, 吸收快, 达峰迅速, 主要药代动力学参数与文献^[2,4]报道相似。口服头孢丙烯胶囊 500 mg, 每日 1 次, 峰浓度可达 $(8.78 \pm 1.92) \mu\text{g/ml}$, 且消除半衰期为 $(1.40 \pm 0.26) \text{h}$, 是头孢克洛的 2 倍^[5], 对于敏感菌 MIC_{90} 为 0.01 $\mu\text{g/ml}$, 维持 MIC 以上浓度的时间可在 10 h 以上, 头孢丙烯每日 1~2 次给药对敏感菌引起的感染可以达到较好的临床疗效, 体现出用药方便, 患者依从性好的优势^[6]。

[参考文献]

- [1] Barriere S L. Review of *in vitro* activity, pharmacokinetic characteristics, safety and efficacy of cefprozil, a new oral cephalosporin [J]. Ann Pharmacother, 1993, 27:1082-1089.
- [2] 张菁, 曹忆堇, 郁继诚, 施耀国, 张婴元. 头孢丙烯临床药代动力学和干混悬剂与片剂的生物等效性[J]. 中国抗感染化疗杂志, 2001, 1:87-88, 93.
- [3] 唐世新, 李珍, 姜洪满, 等. 头孢丙烯片健康人体药代动力学研究[J]. 药学服务与研究, 2008, 8:46-48
- [4] Barbhaiya R H, Shukla U A, Gleason C R, Shyu W C, Wilber R B, Martin R R, et al. Phase I study of multiple-dose cefprozil and comparison with cefaclor[J]. Antimicrob Agents Chemother, 1990, 34:1198-1203.
- [5] 张明发. 头孢丙烯的抗菌药理与临床[J]. 上海医药, 2005, 26:111-116.
- [6] 高磊, 张扑, 刘艳, 肖永红. 头孢丙烯临床药代动力学及药效学研究[J]. 中国抗感染化疗杂志, 2003, 3:214-216.

[本文编辑] 尹茶