

表 5 溶出参数方差分析

参数	方差来源	自由度	离均差平方和	均方	F 值	P
T50	组 间	4	280.88	70.22	184.79	P<0.01
	组 内	25	9.50	0.38		
	合 计	29	290.38	70.60		
Td	组 间	4	525.12	131.28	437.60	P<0.01
	组 内	25	7.43	0.30		
	合 计	29	532.55	131.58		
m	组 间	4	0.64	0.16	8.00	P<0.01
	组 内	25	0.49	0.02		
	合 计	29	1.13	0.18		

结果表明,各厂之间的 T50、Td 和 m 有非常显著的差异

3. 用 α 检验^[1]对 T50 进行两两多重比较, T50 均值两两间都存在极显著差异。

五、小结与讨论

1. 复方茶碱片为多组分复方制剂,其混合物于紫外 283±1nm 波长处有最大吸收,且吸收度与溶出度线性关系良好,该法方便、可行,可用于溶出度的监测。

2. 本文采用水作为溶出介质,是由于部分厂家的供试品在人工胃液中溶出速率过

快,无法正确测定其溶出量,且用人工胃液作介质,最大吸收波长各厂家间有波动。

3. 实验结果表明,不同厂家的复方茶碱片溶出度 T50、Td 和 m 有非常显著差异,影响临床疗效。建议生产单位加强工艺研究,保证其质量。

参 考 文 献

- [1] 钱漪 许树梧.实用药理学计算.第一版.
长沙:湖南科学技术出版社,1983,320

5-氟尿嘧啶聚乳酸微球的药代动力学研究

白永恩国际和平医院(石家庄 050082) 姜芬梅[△] 李新芳 朱光文
呼盟盟三医院 高云峰 沈颜红* 郑爱萍*

微球是近年来发展的新型缓释制剂,系将药物分散或包埋于高分子材料中而形成的球状实体,通过缓慢释放药物入血持续对病灶发生作用而达到高效低毒的效果^[1]。抗肿瘤药物因全身毒性大、稳定性差及生物半衰期短,较适于制成缓释或控释制剂^[2]。近年来已有不少这方面的报道^[3-5]。但微球药动力学方面的资料很少,因此,我们以 5-氟尿嘧啶

粉为对照,腹腔包埋给药,观察了 5-氟尿嘧啶聚乳酸微球家兔体内的药代动力学,旨在为临床提供依据。

材料与方 法

一、药品与试剂

[△]通讯地址:中国医科院药物研究所合成室,北京 100050

* 河北医学院药学系 88 级实习生

标准品:5-氟尿嘧啶(5-FU) (上海第十二制药厂);5-氟尿嘧啶聚乳酸微球(5-FU-PLA)(本室制备, 粒径10-90 μm);内标5-溴尿嘧啶(上海化学试剂二厂)

化学试剂:乙酸乙酯(AR, 天津市化学试剂二厂);甲醇(紫外光学纯, 上海化学试剂总厂);醋酸铵-醋酸缓冲液PH6.5实验用水为灭菌注射用水(白求恩国际和平医院药械科制)。

二、动物

家兔 4 只, 雌雄各半, 体重为 2.36 Kg \pm 0.36(白求恩国际和平医院动物饲养场)

三、仪器和测定条件

仪器: 岛津LC-4A 高效液相色谱仪, C-R2Ax 色谱数据处理机, SPD-2AS 可变波长紫外检测器, YWG-C18液相色谱柱, YJ-030443-4000电动离心沉降机。

测定条件: 色谱柱: 预柱 YWG-C18 (30 μm , 100 \times 4.6mm); 分析柱 YWG-C18

(10 μm , 250 \times 4.6mm) (天津市化学试剂二厂); 流动相: 水-甲醇-醋酸铵缓冲液(pH 6.5, 97:2.5:0.5), 使用前超声脱气。流速 1ml/min; 压力 110 \pm 10Kg/cm²; 检测波长 166nm; 灵敏度 0.16, 记录纸速 5mm/min; 进样体积 20 μl 。

四、采样及制样

采样: 将家兔分为两组, 对照组给 5-FU 粉 20mg/Kg, 实验组给相当于 5-FU 20mg/Kg 的 5-FU-PLA 微球, 腹腔包埋给药, 于给药后 5min, 10min, 15min, 20min, 30min, 1h, 1.5h, 2h, ... 26h 颈动脉取血, 肝素抗凝, 离心分离血浆。

制样: 取血浆 400 μl , 加入 5-溴尿嘧啶标准液 (0.12mg/ml) 10 μl , 醋酸铵缓冲液 400 μl , 乙酸乙酯 5ml, 涡流 3min, 4000rpm 离心 5min, 取有机相, 氮气吹干, 100 μl 注射用水固定, 色谱测定。

标准曲线制作: 取 400 μl 空白兔血浆,

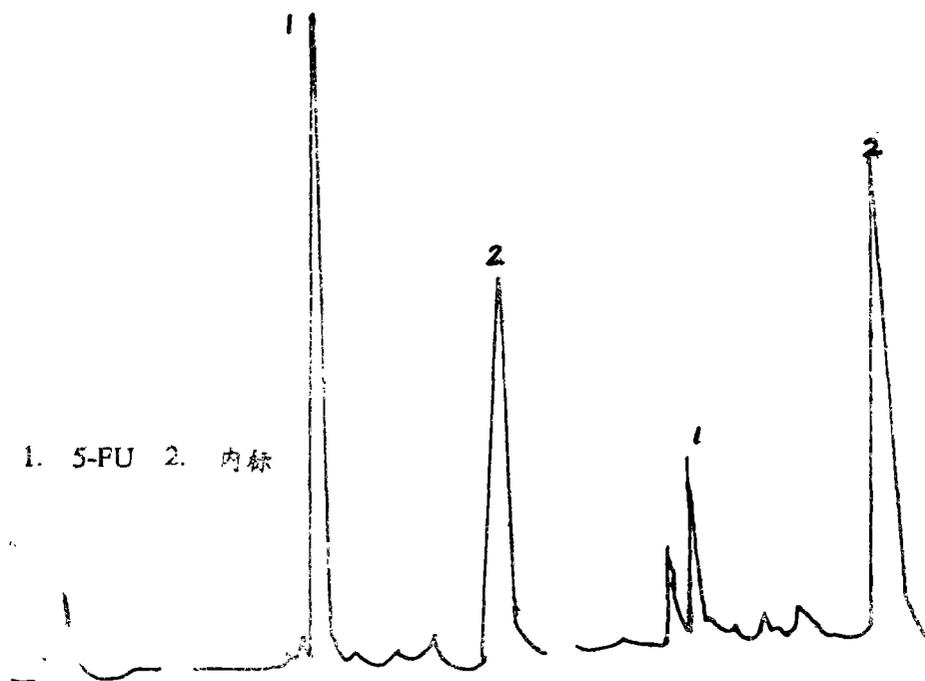


图 1 A. 空白血 B. 空白血加标准 5-FU 及内标 C. 血样

加入5-FU标准溶液,使其浓度分别为0.05, 0.1, 0.5, 1.0, 5.0, 10.0, 50.0 $\mu\text{g/ml}$, 加入内标, 按“制样”项下进行样品处理, 色谱测定, 以峰高比浓度回归。

五、数据分析

药-时数据用PKBP-N1程序在0520DH长城机上处理, 选择房室模型及动力学参数计算。根据公式

$$\int_{t_0}^{t_n} \phi(t) = (t_1 - t_0)(C_0 + C_1)/2 + (t_2 - t_1)(C_1 + C_2)/2 + \dots + (T_n - T_{n-1})(C_{n-1} + C_n)/2$$

(t_{i+1} 及 t_i 是相应的两次相邻血药浓度) 计算生物利用度。

结果

一、色谱行为

如图1。5-FU, 内标及血中杂质可清楚地分离

二、方法评价

线性关系: 血浆中5-FU浓度为0.05-50 $\mu\text{g/ml}$ 色谱测定后峰高比Y与浓度C的回归方程为 $Y = 0.2035C + 0.3135$, $r = 0.9999$ ($n = 6$), 表明5-FU血药浓度在0.05-50mg范围内线性良好; 检测限为5ng/ml ($S/N > 2$)。

提取方法回收率: 取400 μl 空白兔血浆加入5-FU标准液, 配制四种不同浓度的血浆标准液, 按“制样”项下进行样品处理, 色谱测定。以各浓度的峰高与注射用水配制的相应浓度标准液进样后的峰高进行比较, 计算得回收率为 $85.95 \pm 3.97\%$ ($n = 4$)

三、药代动力学

对照组药-时曲线如图2, 拟合结果表明腹腔包埋5-FU粉的药代动力学模型为二室开放模型; 实验组药-时曲线如图3。其吸收有两个高峰。分两段处理, 前一段符合二室开放模型; 后一段难以拟合出符合哪一种模型。

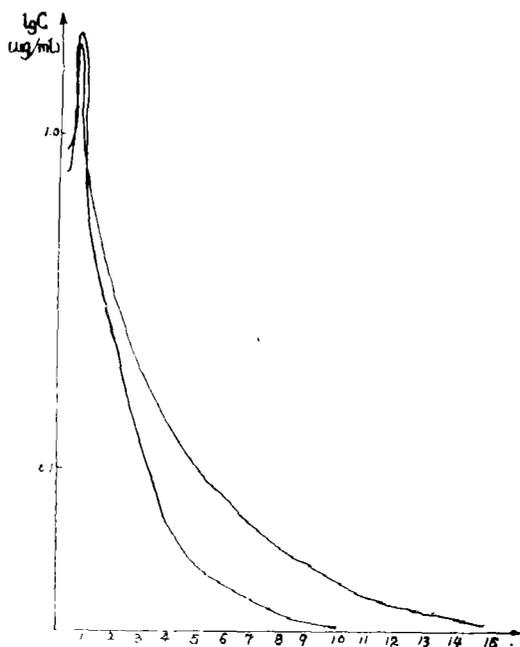


图2. 对照组血药浓度-时间曲线

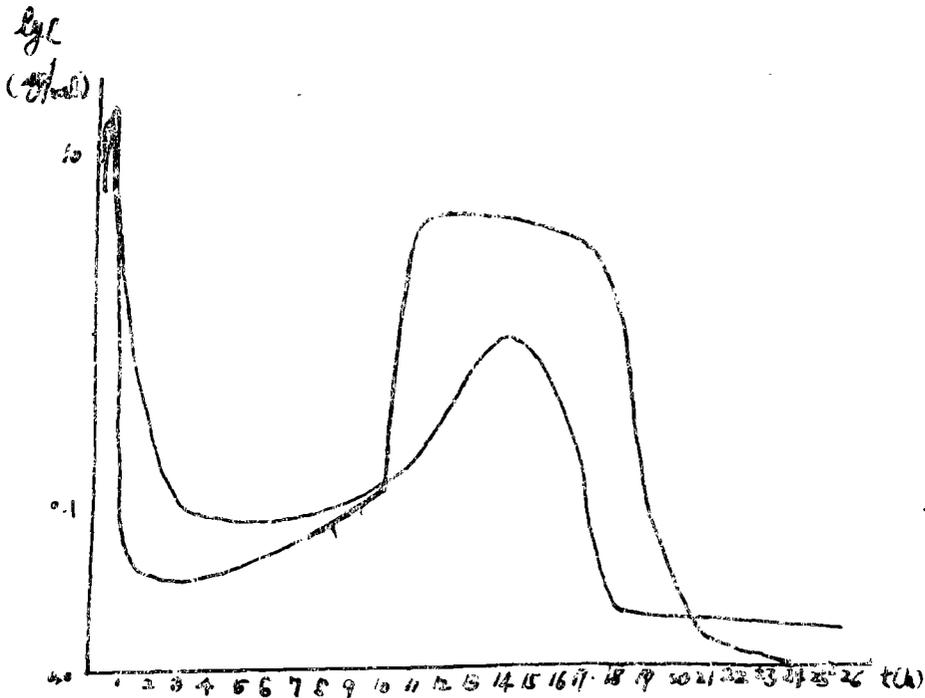


图3. 实验组血药浓度-时间曲线

应用上述公式计算生物利用度得对照组生物利用度为 $B = 15.2191 (n = 2)$; 实验组生物利用度为 $B = 22.1794 (n = 2)$ 。并运用

PKBP-N1程序亦无法进行其参数估算。药代动力学参数见表1。

表1 对照组及实验组第一高峰的药代动力学参(两例平均值)

	a	T1/2	b	t1/2	Ka	Ta1/2	Vc/f	K21	K10	K12	R	SD
	(1/h)	(h)	(1/h)	(h)	(1/h)	(h)	(l)	(1/h)	(1/h)	(1/h)		
对照组	4.74	0.15	0.27	3.01	6.55	0.11	1.23	0.29	4.27	0.45	0.96	2.69
实验组	5.61	0.14	0.80	1.12	10.42	0.10	1.02	0.99	4.64	0.76	0.96	1.74

R相关系数 SD标准差

讨论

通过药-时曲线明显看出, 5-FU 和 5-FU-PLA 微球在相同的给药途径下, 具有迥然不同的吸收、分布和消除特点。其中实验组前一段的时-量曲线与对照组的时-量曲线的达峰时间和峰形都很相似, 但最大血药浓度明显低于对照组。考虑原因是微球表面吸附着一部分未包裹入内的 5-FU, 给药后被迅速

吸收, 其在家兔体内的药代过程与对照组完全相同。

另外, 实验组的第二个吸收高峰, 认为是由于微球中所包裹的药物通过微球壁缓慢释放, 被动物体吸收, 在 $12 \pm 1\text{h}$ 又达到吸收高峰。所用微球粒径为 $10-90\mu\text{m}$ 大小不一、厚度不同, 其含药量也各有差异。因此, 不同微球有各自不同的释药行为^[6], 如图 4。

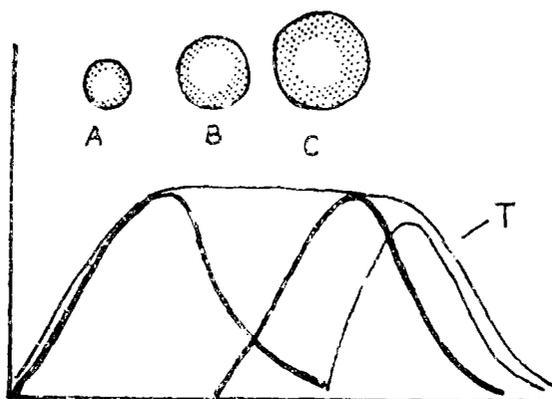


图 4. A. 较小的微球 B. 壁较薄的微球 C. 壁较厚的微球
T-A. B. C 相加的血药浓度-时间曲线

实测浓度为微球释药量总和。另一方面, 微球不仅可通过聚合物网状结构释药, 也可通过水充盈的孔道流出^[7], 还可通过崩解释药^[8], 因此, 实验组的第二血药浓度高峰难以用某一孤立的药代动力学模型处理。

小结

实验结果表明, 5-FU-PLA 微球确实具有缓释作用。用于临床可以减少给药次数。但所用微球速释部分血药浓度偏高, 缓释部分延迟时间太长, 且与对照组比较生物利用度升高不多, 制剂工艺尚有待改进。

关键词: 5-氟尿嘧啶 微球 药代动力学

参 考 文 献

- [1] 魏树礼等. 中国医药工业杂志, 1990, 21 (1): 29
- [2] Balsi FM. et al. Clin Pharmacokin, 1983, 8: 202
- [3] Seymour Y. et al. J Pharmaceu Sci. 1975, 64: 115
- [4] Spenlehauer G. et al. 1986, 75: 750
- [5] 魏树礼等. 北京医科大学学报, 1990, 22 (2): 133
- [6] 奚念朱等. 药剂学. 北京: 人民卫生出版社, 1986, P518
- [7] Fong J W. et al. J Controlled Release, 1986, 3: 119
- [8] Wakiyama N. et al. Chem Pharm Bull, 1982, 30: 3719