

表明,本品经高温考察 10d,含量(%)分别为 100.27、101.63、99.40,表明本品对热较稳定。

3. 湿热稳定性

将供试品去外包装分别置于相对湿度 75%和 92.5%密闭容器的上部,在 25℃恒温烘箱中考察 10d,取样,测定有关项目。

实验结果;经 25℃,75%RH,除胶囊外观性状弹性差外,其它各项考察项目无明显改变,但在 25℃,92.5%RH 条件下,胶囊变软且粘连、变色、内容物结块,难以取出。结果表明本品对高湿不稳定,需干燥处保存。

(2)取干燥器,其下部置饱和氯化钠溶液(75%RH),干燥器上部放入市售包装的供试品,盖严。将干燥器分别置 40℃,60℃恒温培养箱内考察 3 个月,每月抽样 1 次,测定有关项目。

实验结果:经 40℃,75%RH 考察 3 个月,除胶囊外观变软,弹性较差外,其它各项

考察项目无明显改变;但在 60℃,75%RH 考察 1 个月,胶囊即变软,变形,呈花斑,内容物结块变黄,无法测定含量,结果表明,本品对 40℃,75%RH 较不稳定,60℃,75%RH 不稳定,宜阴凉干燥处保存。

4. 留样考察 取 KG₈₈₁胶囊 3 批,按市售包装,置一般药房库中,室温自然条件,经半年考察,其性状,内容物色泽,碎裂性及含量等均无变化,表明本品室温存放稳定。

四、小结

采用 HPLC 法研究 KG₈₈₁胶囊的稳定性,方法灵敏、准确、重现性好。

KG₈₈₁胶囊经初步稳定研究表明,对光和热较稳定,对高温高湿较不稳定。所以本品宜密封于阴凉干燥处贮存。

参考文献

[1]中央卫生部发布·新药审批办法,1985

[2]孙敏庆主编·分析化学·第 3 版,北京:人民卫生出版社,1992:331

卡马西平缓释片的药物动力学研究

余自成* 张静华 王宏图 张莉莉

(上海医科大学华山医院 上海 200040)

摘要 本文应用反相 HPLC 法测定了卡马西平血药浓度,研究了自制卡马西平缓释片和进口卡马西平缓释片在 8 名健康人体内的药动学和生物利用度。结果表明,两者的各项药动学参数无显著性差异,自制片与进口片的相对生物利用度为 108.9±21.5%,表明自制缓释片在药动学和生物利用度方面与进口片相似。

关键词 卡马西平缓释片;药动学;生物利用度

卡马西平(Carbamazepine,CBZ)是一种重要的抗癫痫药,用于治疗癫痫大发作及三叉神经痛。临床常用的 CBZ 普通片往往因血浓波动大,使癫痫发作难以控制或有较多副作用^[1]。CBZ 缓释片克服了以上缺点,在临床

应用时将更有效和安全。作者研究了自制 CBZ 缓释片和进口缓释片在正常人体内的药动学过程。

一、材料和仪器

自制缓释片,批号 930909,剂量 150mg/片。

进口缓释片,商品名 Timonil Retard,剂量 300mg/片。

*上海医科大学临床药学研究生,现在上海第二医科大学瑞金医院工作

甲醇:HPLC 级。

Waters 高效液相色谱仪, NEC 计算机。

二、实验方法

(一) 色谱条件 YWG-C₁₈ 柱; 波长 285nm; 流动相: 甲醇: 水=65: 35(v/v), 流速 1.4ml/min; 灵敏度 0.05AUFS。CBZ 和内标安定的保留时间分别为 3.05 和 5.96min。血清样品色谱图见图 1。

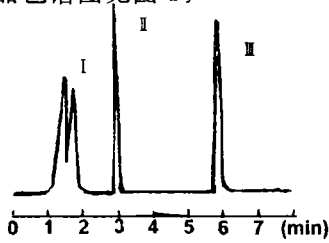


图 1 血清样品色谱图

I: 内源性杂质

II: CBZ; III: 安定

(二) 样品处理方法 取血清 0.5ml, 加

入内标 3000ng, 经乙醚提取后用氮气吹干, 残余物用 100μl 甲醇溶解, 进样 10μl。

(三) 标准曲线 在 0.40~14.0μg/ml 的浓度范围内, 血浓度值与峰面积比值间有良好的线性关系, 方程为

$C = 10.71 \times (A_s/A_i) - 0.2614, r = 0.9998 (n=8)$ 。该方法的平均回收率为 100.4%, 日内、日间相对标准差 RSD 分别为 2.30% 和 1.35% (n=20)。

(四) 取样方法 健康男性志愿者 8 名, 年龄 27±3 岁, 体重 64±5kg, 心、肝、肾功能正常。实验前两周及实验期间禁用一切药物, 禁烟禁酒。实验时, 随机分成 2 组, 分别交叉服用自制或进口 CBZ 缓释片, 剂量均为 300mg。两次给药间隔 3 周。服药前禁餐 12 小时以上, 服药后 4 小时进餐。在服药后 0、0.5、1、2、4、6、8、10、12、24、36、48、72、96 小时静脉血 2ml。血药浓度数据见表 1。

表 1 八名志愿者口服两种制剂后的血药浓度($\bar{x} \pm s, \mu\text{g/ml}$)

时间(h) 制剂	0.5	1	2	4	6	8	10	12	24	36	48	72	96
自制缓释片 (n=8)	0.41 ±0.12	0.80 ±0.13	1.58 ±0.95	2.70 ±1.56	3.12 ±1.18	3.48 ±1.15	3.57 ±0.98	3.75 ±1.08	3.55 ±0.50	3.04 ±0.30	2.56 ±0.31	1.76 ±0.31	1.14 ±0.22
Timonil Retard (n=8)	0.25 ±0.17	0.51 ±0.27	1.34 ±0.45	2.34 ±0.63	2.70 ±0.60	2.95 ±0.60	3.20 ±0.47	3.26 ±0.54	3.30 ±0.54	2.91 ±0.46	2.52 ±0.44	1.76 ±0.60	1.10 ±0.30

(五) 数据处理方法 用统计矩原理计算各药动力学参数; 用自身对照 t 检验, 检验自制缓释片与进口缓释片在各药动力学间的差异性; 用曲线下面积(AUC)计算相对生物利用度。

三、结果

8 名健康志愿者口服两种缓释片后的平均药时曲线见图 2。药动力学参数见表 2。

四、讨论

卡马西平的初始半衰期较长, 长期用药时, 半衰期逐渐缩短^[2]。CBZ 普通片因血浓度波动大造成较多不良反应。自制 CBZ 缓释片则

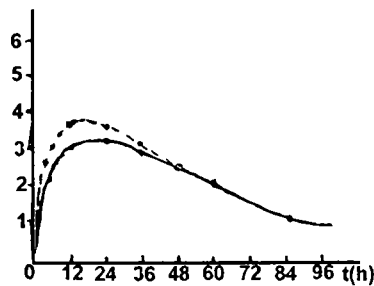


图 2 健康志愿者的平均药时曲线

血浓度波动小, 既提高了疗效及降低了副作用, 又减少了用药次数, 同时, 价格比进口片大大降低。因此, CBZ 缓释片的研制具有极大的

临床价值和实际意义。

表 2 两种 CBZ 缓释片的药动学参数(n=8)

名称	$T_{1/2}$	$T_{1/2}(h)$	V/F(L)	K(h ⁻¹)	MRT(h)	AUC*	F(%)	$T_{max}(h)$	$C_{max}(\mu g/ml)$
自制片	0.22±0.23	42±10	65±14	0.017±0.004	68±12	320±52	109±22	14.30±5.56	3.72±0.85
进口片	0.13±0.16	40±6	69±9	0.0178±0.0027	66±11	300±68		14.40±3.73	3.34±0.56
P 值	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05		>0.05	>0.05

* AUC 的单位 ug·h/ml

本文研制的自制缓释片与进口缓释片的各项药动学参数,经 t-检验证明均无显著性差异,这表明在正常人体内,上述两种缓释片具有相似的缓释效果,自制缓释片符合缓释制剂的要求。

参考文献

- [1]Höppener RJ, Kuyser, A, Meijer JWA, et al. Correlation between daily fluctuations of carbamazepine serum levels and intermittent side effects. *Epilepsia*, 1980, 21: 341
- [2]Eichelbaum M, Ekblom K, Bertilsson L, et al. Plasma kinetics of carbamazepine and its epoxide metabolite in man after single and multiple doses. *Eur J Clin Pharmacol*, 1975, 8: 337

庆大霉素在肾衰血透病人中的药动学研究

王润帮 辛华雯 吴笑春 张雪梅* 彭仕优

(广州军区武汉总医院药理科 武汉 430070)

摘要 本文利用微生物法,对 6 例慢性肾衰尿毒症期血透病人庆大霉素的血药浓度进行了监测,并对其药动学参数进行了研究,结果显示:6 例患者的药-时数据均符合单室开放模型,庆大霉素的平均半衰期及消除速率常数分别为 $1.55 \pm 0.75h$ 和 $0.56 \pm 0.29h^{-1}$,表现分布容积与清除率的总平均值分别为: $3.92 \pm 1.15L$ 、 $2.15 \pm 1.13L \cdot h^{-1}$ 。透析毕庆大霉素的平均透析下降率为 $83.43 \pm 7.88\%$,这表明庆大霉素能被透析器清除。实验还显示:患者透析前以 8 万 u 庆大霉素静滴,透析结果时(4.5h)的血浓度为 $3.12 \pm 1.24\mu g/ml$,在有效治疗范围内,而 1 例以 16 万 u 静滴给药的患者于透析结束时(5.0h)的血药浓度为 $13.52\mu g/ml$,仍高于中度血药浓度值。在以后的临床应用中透析前均以 8 万 u 庆大霉素静滴,5 例中,1 例原感染患者得到治愈,其余 4 例均未发生感染,也未发生中毒现象,从而为肾衰血透患者使用庆大霉素提供了依据。

关键词 庆大霉素;微生物法;血浓监测透析;药动学参数

庆大霉素(GTM)是一种抗菌作用较强的广谱抗生素,但是其有效治疗浓度的范围较窄,因用药不当而导致耳毒性的发生率 2%^[1]、肾毒性的发生率则高达 10%^[1]。为使肾衰病人安全使用 GTM,我们对 6 例慢性肾衰尿毒症期血透患者 GTM 的血浓度、透析下降率及药动学参数进行了研究。现将结

果报道如下。

一、材料和方法

病例 均为本院肾内科病员,男性 4 例,女性 2 例,平均年龄为 44.3 ± 12.4 岁,平均体重为 $55.17 \pm 6.01kg$ 尿素氮值为 $12.00 \sim 35.07mmol/L$,血清肌肝值为 $422.9 \sim 536.8\mu mol/L$ 。除 1 例肺部原有感染外,余者均未见感染,只用于预防。透析器为 $1.2m^2$ 铜氨膜透析器(gambro 公司产),负压为 100

* 为本院肾内科医师