

三、讨论

(一)在配制乳酸环丙沙星注射液时活性炭用量的多少对其含量有明显影响,从表 1 的结果来看,随活性炭量的增加(0.02%~0.225%)环丙沙星的含量逐渐减少,且呈线性关系($\gamma=0.99984$),活性炭用量为投药量的 0.02% 时吸附量最小。

(二)从表 2 的结果可知,在定量的活性炭不同 pH 值时,脱炭前后溶液的含量与脱炭后溶液的 pH 值都有相应的变化。在规定

的 pH 值(pH3.5~5.0)范围内,定量活性炭在 pH 值为 4.00 时其吸附量最小。

(三)实验结果证明,在配制乳酸环丙沙星注射液时,应按投药量,调节适当的 pH 值,准确加入活性炭的用量,使其吸附量控制在最低限度,以提高半成品、成品的质检合格率。

参考文献

- [1]中华人民共和国卫生部标准(试行)WS-179(X-154)-93

卡马西平片体外溶出度和兔体内生物利用度的研究

薛佩华 徐铭甫

(上海市第六人民医院药剂科 上海 200233)

摘要 体外溶出度测定结果进口卡马西平片的 T_d 与 T_{50} 平均分别为 89.2min 和 50.0min, 国产片的 T_d 与 T_{50} 分别为 25.6min 和 12.4min。进口片与国产片之间的 T_d 与 T_{50} 均有极显著差异($p<0.01$)。兔体内药物动力学测定结果进口片和国产片的 C_m 分别为 6.07 和 9.79 $\mu\text{g}/\text{ml}$, T_m 分别为 2.62 和 3.18h, AUC 分别为 42.35 和 118.8 $\mu\text{g}/\text{ml}\cdot\text{h}$ 。国产片对进口片的相对生物利用度为 357.8%。

关键词 卡马西平片;溶出度;生物利用度;药物动力学

卡马西平片(CBZ 片)为抗癫痫的重要药物之一,也是治疗自发性三叉神经痛的首选药,还可治疗尿崩症及戒除酒精成瘾,应用较广。病人反映服用国产 CBZ 片后,不良反应较进口 CBZ 片大。为此,我们对国产 CBZ 片和进口 CBZ 片进行溶出度和兔体内生物利用度实验。

一、仪器与试剂

UV-2100 可见-紫外分光光度计(日本岛津)。78X-2 型片剂四用测定仪(上海黄海药检仪器厂)IBM PC/XT 计算机(美国 IBM 公司)。CBZ 片,国内某药厂共 5 批(批号 930801、930901、931001、940201、940301)每片含 CBZ 0.1g;国外某药厂共 2 批(批号 008800、491840)每片含 CBZ 0.2g。

试剂:盐酸、乙醇、乙酸乙酯,均为分析醇。

二、溶出度测定

(一)含量测定 依中国药典(1990 版)二部 CBZ 片含量测定项下方法,测定各批 CBZ 片的含量。

(二)溶出度测定 分别取国产 2 片与进口片 1 片,按照中国药典(1990 版)二部 CBZ 片溶出度项下测定方法,但分别于 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50 和 60min 在规定取样点取出溶液 10ml(同时补充预热为 $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$ 的溶出介质 10ml)依法测定,通过片重校正,计算累积溶出量。

三、生物利用度测定

(一)标准曲线的绘制

精密称取 CBZ 对照品 0.16g,用无水乙

醇配制成 1.6mg/ml 的贮备液,用 0.1mol/L 盐酸液稀释成每 ml 含 CBZ 1 μ g、2 μ g、4 μ g、6 μ g、8 μ g、10 μ g、12 μ g、14 μ g 和 16 μ g 的系列溶液,分别取 0.5ml,加兔血清 0.5ml,混匀,加 1mol/L NaOH 液 0.5ml,混匀,再用 3ml 的乙酸乙酯萃取。另取空白兔血清 0.5ml,从加 1mol/L NaOH 液 0.5ml 起依法操作作为空白。萃取液于 285nm 处测定吸收度,以吸收度 A 对浓度 C(μ g/ml)进行直线回归,得下述回归方程

$$A = 0.006189 + 0.007610C \quad r = 0.9982$$

(二)家兔血清中 CBZ 浓度的测定

取健康家兔 6 只,体重在 2.05~2.75kg 之间,禁食 12h 以上,随机分为 2 组,分别空腹灌喂国产 CBZ 片(批号 930801)0.1g \times 2 片,或进口片 CBZ(批号 008800)0.2g \times 1 片,并喂水 10ml,2h 后进食。从喂药时计,分别

于 0.5、1、2、4、8、12、24、48 和 72h,从耳静脉取血 1.5ml,另于喂药前取空白血 1.5ml,分离血清取 0.5ml,加 1mol/L NaOH 液 0.5ml,摇匀,再加乙酸乙酯 3ml 萃取,萃取液于 285nm 处测吸收度,代入上述回归方程求得 C。间隔 1wk 后再进行交叉服药。

四、数据处理

采用南京军区总院的药物动力学和生物药剂学程序包(PKBP-N1),将国产片和进口片各时间累积溶出百分数在微机上进行威布尔分布曲线拟合处理;根据血药浓度-时间曲线拟合确定以一室模型计算有关药动力学参数及相对生物利用度。

五、结果

(一)体外溶出度比较

经微机处理得到两种片剂的 T_{50} 、 T_d 、M 见表 1。

表 1 各批卡马西平的 T_d 、 T_{50} 、M(n=5)

		进口片批号(0.2 \times 1)		国产片批号(0.1 \times 2)				
		008800	491840	930801	930901	931001	940201	940301
T_d	\bar{X}	91.65	86.80	32.06	20.55	15.31	25.98	34.37
	\pm SD	26.36	6.948	4.995	4.093	1.060	6.289	6.300
T_{50}	\bar{X}	52.47	47.43	15.58	9.835	7.352	12.56	16.43
	\pm SD	15.45	4.792	3.047	2.775	0.5171	2.670	3.766
M	\bar{X}	0.656	0.607	0.506	0.492	0.505	0.508	0.494
	\pm SD	0.024	0.039	0.035	0.053	0.062	0.030	0.038

将国产片与进口片 T_{50} 与 T_d 用方差分析进行统计处理,结果见表 2。

表 2 卡马西平片 T_d 、 T_{50} 方差分析表

参数	组间方差	自由度	组内方差	自由度	F 值	显著性
T_d	30182.38	6	3460.45	28	40.70	$F_{1-0.01} = 3.53 \quad P < 0.01$
T_{50}	10456.04	6	1201.09	28	40.62	$F_{1-0.01} = 3.53 \quad P < 0.01$

注:进口片 2 批与国产片各批 0.1 \times 2 片的相互比较

方差分析结果表明国产片与进口片间的 T_{50} 与 T_d 有极显著差异($P < 0.01$)。进一步用成对数据的 t 检验对各样品进行两两多重比较结果,进口 2 个批号分别与国产各个批

号之间的 T_{50} 与 T_d 均有极显著差异($P < 0.01$)。

(二)生物利用度比较

两种片剂的经时血药浓度(见表 3)按血管外给药一室模型进行曲线拟合,求得药物

动力学参数 T_m 、 C_m 与 AUC(见表 4), 经成对数据的 t 检验, 除 T_m 无显著差异外, C_m 与 AUC 均有显著差异。根据两种片剂的

AUC 计算出国产 CBZ 片对进口片的相对生物利用度为 357.75% 见表 4。

表 3 兔血清中进口和国产片的平均血药浓度($\mu\text{g}/\text{ml}$) $n=6$

时间	(hr)	0.5	1	2	4	8	12	24	48	72
国产片	\bar{X}	2.21	5.35	8.47	9.30	6.61	3.22	1.15		
	$\pm\text{SD}$	1.19	2.50	4.04	1.38	3.49	1.71	1.39		
进口片	\bar{X}	3.26	3.60	5.36	5.34	2.78	1.09			
	$\pm\text{SD}$	2.98	3.11	2.88	1.95	2.28	0.58			

表 4 两种 CBZ 片药物动力学参数及相对生物利用度

	$C_m(\mu\text{g}/\text{ml})$	$T_m(\text{hr})$	AUC($\mu\text{g}/\text{ml hr}$)	相对生物利用度(%)
国产片	9.792	3.184	118.8	357.8
$\pm\text{SD}$	2.152	1.107	39.62	2.326
进口片	6.071	2.616	42.35	100
$\pm\text{SD}$	2.291	0.921	19.90	
成对 t 检验	$P < 0.05$	$P > 0.05$	$P < 0.02$	

六、讨论

(一) 体外溶出度测定结果, 进口片 T_d 与 T_{50} 平均分别为 89.2min 和 50.0min。国产片的 T_d 与 T_{50} 平均分别为 25.6min 和 12.4min。经方差分析和两两多重比较, 进口 CBZ 片与国产 CBZ 片之间的 T_d 与 T_{50} 均有极显著差异 ($P < 0.01$), 提示进口片与国产片的片剂处方组成或生产工艺上可能存在差异。另生物利用度测定结果也表明, 国产片的 C_m 大于进口片, 具显著差异 ($P < 0.05$), AUC 也大于进口片, 具显著差异 ($P < 0.02$)。以上结果说明 CBZ 片的溶出度在一定程度上能反映药物在体内吸收情况, 即溶出快, C_m 高, 生物利用度也高。因为药物在体内吸收量也受溶出度影响, 溶出快, 药量吸收也大。

(二) 关于 CBZ 有效血药浓度的报道很多, 说法不一, 且个体差异很大。一般认为在 $15 \sim 40 \mu\text{g} \cdot \text{mol}/\text{L}$ 之间, 相当于 $3.54 \sim 9.45 \mu\text{g}/\text{ml}$, 超过此范围将出现毒副作用。少数在有效血浓范围内也出现毒副作用。本

实验测得兔的 C_m , 国产片平均为 $9.79 \mu\text{g}/\text{ml}$, 进口片平均为 $6.07 \mu\text{g}/\text{ml}$, 国产片比进口片大 1.6 倍。因此, 当服用相同剂量的国产片或进口片时, 由于前者溶出度大, 血药浓度高, 超过治疗血药浓度范围, 产生中毒症状的可能性就大于后者, 与医生反映病人服用国产 CBZ 片后, 毒副作用较进口 CBZ 片大的情况相符。

(三) 进口 CBZ 片每片含量为 0.2g, 国产每片含量为 0.1g, 在临床应用时常口服 2 片, 为此我们同时做了二片的溶出度试验, 并用二片进行生物利用度试验。

(四) 有关体外溶出度参数与体内动力学参数之间的相关性研究正在进行中, 以后另文发表。

参考文献

[1] 袁天兴, 倪福英, 刘世良, 等. 卡马西平药物动力学的实验研究. 中国医院药学杂志, 1985; 5(12): 534
 [2] Bertilsson L, Tomson T. Clinical pharmacokinetics and pharmacological effect of carbamazepine and carbamazepine - 10, 11 - epoxidi: An update. clin pharmacokinetics, 1986; 11(3): 177