

复方对乙酰氨基酚 II 胶囊溶出度和人体生物等效性研究^Δ

余春梅*, 周成林, 徐洁, 陈兰, 罗宏, 蒲道俊[#](西南药业股份有限公司药物研究所, 重庆 400038)

中图分类号 R969.1; R971*.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)14-1274-03
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.14.10

摘要 目的: 研究复方对乙酰氨基酚 II 胶囊的溶出度, 并考察其与上市片剂的人体生物等效性。方法: 溶出度测定方法采用 2010 年版《中国药典》(二部)附录 XC 第一法, 以盐酸溶液为溶出介质, 转速 100 r/min, 检测波长 273 nm; 生物等效性采用随机双交叉试验, 18 名健康受试者分别单剂量口服复方对乙酰氨基酚 II 胶囊(受试制剂)与片剂(参比制剂)后, 用高效液相色谱串联质谱电喷雾(HPLC-MS/MS)法测定血药浓度, 计算药动学参数, 评价生物等效性。结果: 受试制剂与参比制剂中对乙酰氨基酚和咖啡因在 15 min 时的累积溶出量 >85%, 异丙安替比林相似因子(f_2)=85; 受试制剂相对于参比制剂的生物利用度分别为对乙酰氨基酚(103.2±11.3)%、异丙安替比林(108.0±29.5)%、咖啡因(110.1±48.3)%。结论: 两种制剂的体外溶出行为相似, 体内生物等效。

关键词 复方对乙酰氨基酚 II 胶囊; 咖啡因; 异丙安替比林; 溶出度; 生物等效性

Study on the Dissolution of Compound Paracetamol II Capsules and Bioequivalence in Healthy Volunteers
YU Chun-mei, ZHOU Cheng-lin, XU Jie, CHEN Lan, LUO Hong, PU Dao-jun (Institute of Drug Research, Southwest Pharmaceutical Co., Ltd., Chongqing 400038, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To study the dissolution of Compound paracetamol II capsules and bioequivalence of it and tablet on the market. METHODS: First method of appendix in 2010 edition of *Chinese Pharmacopoeia* (part II XC) was adopted in the determination of dissolution, which was as follows: hydrochloric acid solution as medium; rotation speed of 100 r/min; detection wavelength of 273 nm. By randomized crossover study of bioequivalence, 18 healthy volunteers were given Compound paracetamol II capsules (test preparation) and Compound paracetamol II tablets (reference preparation). The blood concentration of paracetamol was determined by HPLC-MS/MS. RESULTS: The accumulative dissolution of paracetamol and caffeine in two preparations exceeded 85% in 15 mins; similarity factor (f_2) of propyphenazone was 85; the relative bioavailability of test preparation to reference preparation were (103.2±11.3)% for paracetamol, (108.0±29.5)% for propyphenazone and (110.1±48.3)% for caffeine. CONCLUSIONS: *In vitro* dissolution behavior of two preparations is similar, and two preparations are bioequivalent *in vivo*.
KEY WORDS Compound paracetamol II capsules; Caffeine; Propyphenazone; Dissolution; Bioequivalence

复方对乙酰氨基酚 II 胶囊疗效确切, 退热镇痛作用明显, 不良反应较同类品种小, 广泛应用于解热镇痛。本品处方中含对乙酰氨基酚、异丙安替比林和无水咖啡因 3 种成分: 对乙酰氨基酚和异丙安替比林系通过抑制中枢神经系统的前列腺素合成产生镇痛作用; 无水咖啡因因为中枢兴奋药, 可收缩脑血管、减少脑血管搏动幅度从而增强镇痛效果; 解热作用系通过下视丘体温调节中枢而起作用。国内外主要将其用于治疗各类疼痛症, 如头痛、牙痛、月经痛、神经痛、风湿痛等。笔者根据已经建立的复方对乙酰氨基酚 II 胶囊的溶出度测定方法, 对自制的胶囊和已上市销售的片剂进行了溶出曲线的对比研究, 同时进行了两者的生物等效性研究, 为全面评价研究制剂的科学性、工艺合理性、临床的安全有效性提供试验依据。

1 材料

1.1 仪器

HP1260 高效液相色谱仪(美国安捷伦公司); API3000 三重四极杆质谱仪, 配有电喷雾离子源(美国 Applied Biosystems 公司); ZRS-8C 智能溶出度仪(天津大学仪器厂); Mettler-AB204 电子天平(瑞士 Mettler 公司)。

1.2 药品与试剂

受试制剂: 复方对乙酰氨基酚 II 胶囊(本课题组开发研制, 规格: 每粒含对乙酰氨基酚 125 mg、异丙安替比林 75 mg、无水咖啡因 25 mg, 批号: 20110701); 参比制剂: 复方对乙酰氨基酚片(II)(西南药业股份有限公司上市销售品种, 规格: 每片含对乙酰氨基酚 250 mg、异丙安替比林 150 mg、无水咖啡因

- [1] 罗湘冀. 左乙拉西坦的合成[J]. 药学进展, 2004, 28(9): 413.
[2] Engel Jr J.III. ICAE Commission Report. A proposed diagnostic

^Δ 基金项目: 国家重大新药创制专项“大品种技术改造”资助项目(No.2011ZX09201-101-26)

* 高级工程师, 硕士。研究方向: 新药研究和质量研究。电话: 023-89855604。E-mail: ycm63318505@sina.com

[#] 通信作者: 正高级工程师, 硕士。研究方向: 新药研究。电话: 023-89855225。E-mail: pudaojun@163.net

scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: Report of the ILAE task force on classification and terminology[J]. *Epilepsia*, 2001(42): 796.

- [3] 王颖慧, 魏敏吉, 王云秀, 等. 高效液相色谱法测定左乙拉西坦血药浓度[J]. 儿科药学杂志, 2010, 16(4): 34.
[4] 王颖慧, 王丽. 抗癫痫新药的治疗药物监测进展[J]. 儿科药学杂志, 2010, 16(3): 51.

(收稿日期: 2012-10-30 修回日期: 2013-01-22)

50 mg,批号:66110702);对乙酰氨基酚对照品(批号:10018-200408)、异丙安替比林对照品(批号:100525-200301)、咖啡因对照品(批号:171215-200608)、盐酸罂粟碱对照品(内标,批号:171214-200404)均来自中国食品药品检定研究院。乙腈、甲醇为色谱纯。

2 方法^[1-2]

2.1 溶出度测定方法

按照溶出测定法[2010年版《中国药典》(二部)附录XC第一法],以盐酸溶液(取稀盐酸24 ml加水至1 000 ml)900 ml为溶剂,转速为100 r/min;并采用高效液相色谱(HPLC)法进行测定,色谱柱:Agilent Zorbax SB-C₁₈(250 mm×4.6 mm,5 μm),流动相:四氢呋喃-甲醇-0.01 mol/L磷酸溶液-三乙胺(1:43:56:0.1,V/V/V/V),流速:1 ml/min,柱温:40 ℃,检测波长:273 nm,进样量:10 μl。

2.2 生物等效性测定方法

生物等效性研究方案通过了伦理委员会的批准,受试者签署了知情同意书。血浆样品采用HPLC串联质谱电喷雾(MS/MS)法测定。

2.2.1 色谱条件:色谱柱为Agilent Zorbax SB-C₁₈(250 mm×4.6 mm,5 μm);流动相为乙腈(A)-0.1%乙酸+0.1%醋酸铵溶液

液(B)[线性梯度洗脱:0.0 min~0.5 min(50% A-50% B),2.0~5.0 min(90% A-10% B),5.1~7.0 min(50% A-50% B)];流速为1.0 ml/min。

2.2.2 质谱条件:电喷雾正离子化选择反应监测(SRM),喷雾电压为4 500 V,雾化气压为35 psi,辅助气压力为5 psi,毛细管温度为400 ℃,氩气碰撞气压力为1.5 mTorr,碰撞能量均为25 eV。

2.2.3 血浆样品处理方法:测定时,精密吸取血浆样品0.4 ml,置2.0 ml聚塑离心管中,精密加入乙腈溶液(或在标准曲线与质量控制样品制备时加入的相应标准溶液)40 μl与内标溶液(5.0 μg/ml盐酸罂粟碱对照品溶液)40 μl,然后加入乙腈1.2 ml,涡旋混匀1 min,冷至4 ℃,20 000 r/min离心10 min,分取上清液作为供试液,取10 μl进行HPLC-MS/MS分析。

3 结果

3.1 溶出曲线对比测定结果

两种制剂各12粒(片),依照上述溶出度测定方法分别在0、5、10、15、20、30、45、60 min时取样进行测定,计算累积溶出量。结果,两种制剂对乙酰氨基酚和咖啡因平均累积溶出度在15 min时均>85%,异丙安替比林的相似因子 $f_2=85$,表明两种制剂溶出行为相似,详见表1和图1。

表1 对乙酰氨基酚、咖啡因、异丙安替比林累积溶出度(%)

Tab 1 The accumulative dissolution rate of paracetamol, caffeine and propyphenazone (%)

制剂	0 min			5 min			10 min			15 min			20 min			30 min			45 min			60 min		
	对乙酰氨基酚	咖啡因	异丙安替比林	对乙酰氨基酚	咖啡因	异丙安替比林	对乙酰氨基酚	咖啡因	异丙安替比林	对乙酰氨基酚	咖啡因	异丙安替比林	对乙酰氨基酚	咖啡因	异丙安替比林	对乙酰氨基酚	咖啡因	异丙安替比林	对乙酰氨基酚	咖啡因	异丙安替比林	对乙酰氨基酚	咖啡因	异丙安替比林
受试制剂	0	0	0	55.3	65.5	33.5	85.6	89.2	66.9	92.8	95.3	77.6	95.4	98.4	85.8	97.3	99.9	92.1	98.4	100.6	95.7	99.1	101.2	98.0
参比制剂	0	0	0	57.5	62.1	43.6	83.6	86.8	66.6	92.3	94.0	77.2	94.9	96.4	82.9	97.1	97.6	88.1	97.9	98.0	90.9	98.5	98.9	94.8

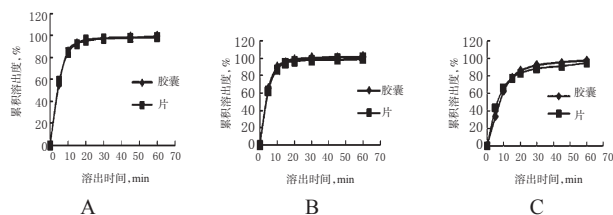


图1 累积溶出曲线

A. 对乙酰氨基酚; B. 咖啡因; C. 异丙安替比林

Fig 1 The accumulative dissolution curves

A. paracetamol; B. caffeine; C. propyphenazone

3.2 药-时曲线

18名健康受试者按随机双交叉单剂量口服受试制剂或参比制剂后,测定24 h之内血浆中3种成分。3种成分的平均药-时曲线见图2。

3.3 药动学参数

两种制剂中各成分的主要药动学参数见表2。经F检验,

表2 18名健康受试者单剂量口服两种制剂后平均药动学参数($\bar{x} \pm s, n=18$)

Tab 2 Average pharmacokinetics parameters in 18 healthy volunteers after oral administration of single dose of two preparations ($\bar{x} \pm s, n=18$)

成分	AUC _{0-∞} , μg·h/ml		AUC ₀₋₂₄ , μg·h/ml		t _{max} , h		C _{max} , μg/ml		F, %
	受试制剂	参比制剂	受试制剂	参比制剂	受试制剂	参比制剂	受试制剂	参比制剂	
对乙酰氨基酚	12.27 ± 2.06	11.73 ± 2.52	12.77 ± 2.11	12.21 ± 2.59	0.4 ± 0.2	0.7 ± 0.2	5.14 ± 1.67	4.03 ± 1.16	103.2 ± 11.3
咖啡因	13.77 ± 4.72	15.08 ± 8.77	15.06 ± 5.85	16.63 ± 10.23	0.5 ± 0.2	0.7 ± 0.2	2.26 ± 0.64	2.04 ± 0.88	110.1 ± 48.3
异丙安替比林	7.09 ± 1.62	6.69 ± 1.98	7.42 ± 1.78	7.03 ± 2.20	0.5 ± 0.2	0.7 ± 0.2	2.99 ± 0.84	2.62 ± 0.78	108.0 ± 29.5

3.4 生物等效性评价

受试者口服复方对乙酰氨基酚II受试制剂及参比制剂

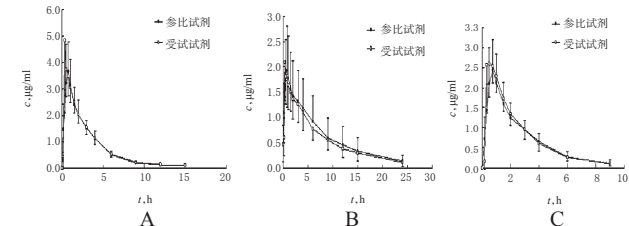


图2 18名健康受试者单剂量口服两种制剂后的平均药-时曲线

A. 对乙酰氨基酚; B. 咖啡因; C. 异丙安替比林

Fig 2 Mean concentration-time curves in 18 healthy volunteers after oral administration of single dose of two preparations

A. paracetamol; B. caffeine; C. propyphenazone

差异无统计学意义($P>0.05$);受试制剂各成分的相对生物利用度分别为对乙酰氨基酚(103.2 ± 11.3)%、异丙安替比林(108.0 ± 29.5)%、咖啡因(110.1 ± 48.3)%。

后,对测得的血浆中对乙酰氨基酚、异丙安替比林及咖啡因的 C_{max} 和AUC_{0-∞}经自然对数转换后进行方差分析、单双侧t检验和

施氏假单胞菌的临床分布及其耐药性研究

明德松*, 潘艳萍(福建医科大学附属泉州市第一医院检验科, 福建泉州 362000)

中图分类号 R969.3;R378.2;R446.5

文献标志码 A

文章编号 1001-0408(2013)14-1276-02

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.14.11

摘要 目的: 研究施氏假单胞菌的临床分布情况及其耐药性。方法: 收集1994年6月至2010年11月福建医科大学附属泉州市第一医院门诊及病房分离出的23株施氏假单胞菌的资料, 分析其临床分布情况, 采用琼脂扩散法检测其耐药性。结果: 23株施氏假单胞菌在各个年度、临床科室中均呈散在分布, 标本分布以痰为主(15株, 占65.2%); 对庆大霉素、阿米卡星、多黏菌素B、头孢曲松、环丙沙星、头孢他啶、哌拉西林、亚胺培南的耐药率分别为56.5%、52.2%、0、39.1%、26.1%、8.7%、26.1%、4.3%。结论: 施氏假单胞菌对氨基糖苷类较为耐药, 对多黏菌素B、头孢曲松、环丙沙星、哌拉西林、头孢他啶、亚胺培南较为敏感。

关键词 施氏假单胞菌; 临床分布; 耐药性

Clinical Distribution and Drug Resistance of *Pseudomonas stutzeri*

MING De-song, PAN Yan-ping (Dept. of Clinical Laboratory, Quanzhou Municipal First Hospital Affiliated to Fujian Medical University, Fujian Quanzhou 362000, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To study the clinical distribution and drug resistance of *Pseudomonas stutzeri*. METHODS: 23 strains of *P. stutzeri* isolated from outpatient department and wards of quanzhou municipal first hospital affiliated to fujian medical university during Jun. 1994—Nov. 2010 were collected and analyzed in respect of clinical distribution. Bacteria resistance of *P. stutzeri* was detected using agar diffusion method. RESULTS: 23 strains of *P. stutzeri* distributed diffusely in clinical departments during Jun. 1994—Dec. 2010; isolated samples were mainly sputum (15 strains, 65.2%); drug resistances to gentamicin, amikacin, polymyxin B, cephalosporin aspergillus, ciprofloxacin, ceftazidime, piperacillin and imipenem were 56.5%, 52.2%, 0, 39.1%, 26.1%, 8.7%, 26.1%, 4.3%, respectively. CONCLUSIONS: *P. stutzeri* is resistant to aminoglycoside, and sensitive to polymyxin B, cephalosporin aspergillus, ciprofloxacin, piperacillin, ceftazidime and imipenem.

KEY WORDS *Pseudomonas stutzeri*; Clinical distribution; Drug resistance

施氏假单胞菌是一类具有单极性鞭毛的革兰阴性杆菌, 在临床上, 其感染罕见^[1-5]。鉴于此, 笔者收集1994年6月至2010年11月福建医科大学附属泉州市第一医院门诊及病房分离出的23株施氏假单胞菌的资料, 分析其临床分布及耐药性。

1 材料与方法

1.1 菌株来源

施氏假单胞菌菌株取自福建医科大学附属泉州市第一医院1994年6月至2010年11月门诊及病房送检的各类标本, 经培养分离出施氏假单胞菌23株, 同一患者多次分离相同菌株不重复计入; 铜绿假单胞菌ATCC 27853作为药敏质控株。

1.2 试剂

Mueller-Hinton 琼脂为广州迪景微生物科技有限公司提供, 所用抗生素纸片庆大霉素、阿米卡星、多黏菌素B、头孢曲松、环丙沙星、头孢他啶、哌拉西林、亚胺培南均为英国Oxoid

公司产品。

1.3 方法

1.3.1 细菌鉴定。标本经常规培养, 纯化后作氧化酶、硝酸盐还原及氧化-发酵试验(O/F试验), 按规程^[6]、美国BD细菌鉴定系统及文献鉴定^[7]。

1.3.2 药敏试验。药敏试验采用琼脂扩散法(改良Kirby-Bauer法), 按美国临床实验室标准化协会(CLSI)制定的指南进行^[8-9]。质量控制: 每周用标准铜绿假单胞菌ATCC 27853检测抗生素敏感范围, 所有纸片合格后方可使用。

2 结果

2.1 本组菌在分离年份的分布

23株施氏假单胞菌来自1994年6月至2010年11月期间各个年份, 分布广泛。

2.2 本组菌在临床科室的分布

计算90%可信区间。结果, 受试制剂中3种成分的 AUC_{0-1} 、 $AUC_{0-\infty}$ 的90%可信区间均分别落在参比制剂的80%~125%范围内; c_{max} 落在参比制剂的70%~143%范围内; t_{max} 进行比较, 结果均分别有显著性差异, 表明胶囊缩短了达峰时间。

4 讨论

复方对乙酰氨基酚II胶囊能显著缩短药物的达峰时间,

* 主任技师。研究方向: 检验医学。电话: 0595-2227407。E-mail: mds6430@yahoo.com.cn

具有快速起效的作用, 但不影响药物吸收的程度, 达到了我们改剂型的目的。

参考文献

- [1] 国家药典委员会编. 中华人民共和国药典: 二部[S]. 2010年版. 北京: 中国医药科技出版社, 2010: 附录XV、XC.
- [2] 谢沐风. 改善溶出度评价方法, 提高固体药物制剂水平[J]. 中国医药杂志, 2005, 36(7): 4471.

(收稿日期: 2012-12-18 修回日期: 2013-02-01)