

盐酸克林霉素棕榈酸酯分散片药学特性综合评价

董子洵¹, 韩 晟², 林丽开¹, 申昆玲³, 李大魁^{4*}, 史录文^{5*}

1. 武汉大学医院 管理研究所, 湖北 武汉 430071

2. 北京大学 医药管理国际研究中心, 北京 100191

3. 首都医科大学附属北京儿童医院, 北京 100045

4. 北京协和医院, 北京 100730

5. 北京大学 药事管理与临床药理学系, 北京 100191

摘要: **目的** 以临床常用抗菌药物盐酸克林霉素棕榈酸酯分散片为例, 探索抗菌药物综合评价的内容和方法, 为抗菌药的临床合理使用以及药品相关决策提供依据, 推动安全有效合理用药。**方法** 基于系统检索文献和权威出版物, 利用循证医学等基本方法, 从成分结构、药物代谢、相互作用和抗菌药物的抗菌谱、药敏和耐药等药学特性对盐酸克林霉素棕榈酸酯分散片进行评价。**结果** 盐酸克林霉素棕榈酸酯分散片有效成分和在说明书适应证上的药理作用明确, 抗菌谱广, 酯化结构的前药设计相比克林霉素具有更好的依从性; 其在欧美国家与在我国的耐药现状并不一致。**结论** 盐酸克林霉素棕榈酸酯分散片是克林霉素的前体药物, 在体内一步代谢生成克林霉素。盐酸克林霉素棕榈酸酯分散片酯化前药设计克服了克林霉素的口味缺陷, 提高了儿童等特殊患者的应用依从性, 但在临床应用中也应注意结合药敏结果精确临床定位。

关键词: 综合评价; 盐酸克林霉素棕榈酸酯分散片; 药学特性; 抗菌药物; 克林霉素

中图分类号: R978.1 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376 (2022) 06-1092-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2022.06.011

Comprehensive evaluation of pharmaceutical characteristics of clindamycin palmitate hydrochloride dispersible tablets

DONG Zixun¹, HAN Sheng², LIN Likai¹, SHEN Kunling³, LI Dakui⁴, SHI Luwen⁵

1. Institute of Hospital Management, Wuhan University, Wuhan 430071, China

2. International Research Center for Medical Administration, Peking University, Beijing 100191, China

3. Beijing Children's Hospital, Capital Medical University, Beijing 100045, China

4. Peking Union Medical College Hospital, Beijing 100730, China

5. Department of Pharmacy Administration and Clinical Pharmacy, School of Pharmaceutical Sciences, Peking University, Beijing 100191, China

Abstract: **Objective** Taking clindamycin palmitate dispersible tablets as an example, to explore the contents and methods of comprehensive evaluation of antibacterial drugs, provide basis for rational clinical use of antibacterial drugs and drug-related decision-making, and promote safe, effective and rational drug use. **Methods** Based on systematic retrieval of literature and authoritative publication, using evidence-based medicine and other basic methods, the pharmaceutical characteristics of clindamycin palmitate were evaluated from the aspects of composition structure, drug metabolism, interaction, antibacterial spectrum, drug sensitivity and resistance of antibacterial drugs. **Results** Clindamycin palmitate has clear active composition and pharmacological action on indication, wide antibacterial spectrum, prodrug design with esterification structure has better compliance than clindamycin. The status of drug resistance in Europe and America is not consistent with that in China. **Conclusion** Clindamycin palmitate dispersible tablets is the palmitate prodrug that is metabolized into clindamycin in one step *in vivo*. Esterification prodrug

收稿日期: 2022-04-27

第一作者: 董子洵, 男, 博士, 助理研究员, 主要从事临床药理研究。E-mail: dongzixun323@163.com

*共同通信作者: 李大魁, 男, 主任药师, 硕士生导师, 主要从事医院药学、药剂学和药物信息学研究。

史录文, 男, 教授, 博士生导师, 主要从事国家药物政策与基本药物制度、药物临床综合评价与合理用药、药学服务模式与药师队伍建设、药品监管科学与医药产业发展等研究。Tel: (010)82805019 E-mail: shilu@bjmu.edu.cn

design in clindamycin palmitate dispersible tablets overcomes clindamycin taste defects and improves compliance for children and other special patients. However, precise clinical positioning should be combined with drug sensitivity results.

Key words: comprehensive evaluation; clindamycin palmitate hydrochloride dispersible tablets; pharmaceutical characteristics; antibiotics; clindamycin

药品临床综合评价是促进药品回归临床价值的基础性工作,《“健康中国2030”规划纲要》《“十三五”卫生与健康规划》等也对药物临床综合评价提出了相应要求。2020年,国家卫生健康委员会发布《药品临床综合评价管理指南(试行版)》^[1],并于2021年进行更新,为药品综合价值评估提供指导。

《中国药品综合评价指南参考大纲(第二版)》^[2]从药品的安全性、有效性、经济性等9个方面建立了药品评价的方法,形成了较为完整的药品评价体系,其中药学评价是药品综合评价的重要组成部分,对药品药学特性的研究可以促进临床安全合理用药,药品质量评价则是考察药品临床使用的重要参考指标。克林霉素为林可酰胺类抗菌药物,其口服剂型在近20年的《世界卫生组织基本药物目录》《国家基本药物目录》和《中国药典》中均有收载,并一直收录于《世界卫生组织儿童基本药物目录》和《国家儿童基本药物目录》中,是拥有国内外多年临床应用经验的经典抗菌药物。

克林霉素棕榈酸酯是克林霉素的前体药物,克林霉素及克林霉素棕榈酸酯在国内外均已上市多年,随着我国抗菌药物临床耐药问题的日益严峻,经典抗感染药物的综合价值评估可明确其临床定位,为抗感染药物的选择提供合理储备。本研究以盐酸克林霉素棕榈酸酯分散片为例,尝试探索经典抗感染药物在药学特性方面的综合评价方法,为经典抗感染药物的评估提供参考。

1 资料与方法

结合《药品临床综合评价管理指南(试行版)》与《中国药品综合评价指南参考大纲(第二版)》中药品的药学特性、质量等维度与抗菌药物特征性指标对药品进行药学综合评估。

1.1 文献检索方法与结果

按照检索目的及要求,本研究克林霉素棕榈酸酯相关的中文文献以中国知网、万方数据库为主要数据库,英文文献以Web of Science平台数据库(含Medline数据库)、EMBASE、Elsevier、Wiley等数据库为主。中文检索式为“主题=克林霉素棕榈酸酯”或“主题=克林霉素”;由于克林霉素的英文文献超过1万篇且形成权威总结,所以采用最新权威

指南书籍结合克林霉素棕榈酸酯文献研究的形式,英文关键词为“Clindamycin Palmitate”,时间截至2021年8月。经过人工甄别,最终纳入研究文献117篇。根据文献主题及相关性筛选,最终药学特性评价纳入文献34篇,药学特性评价主要评价药品的有效成分、药理作用机制、药动学、药效动力学、药物相互作用和剂型特征等方面。

1.2 质量评价文献资料来源

药品质量评价的主要文献来源为企业提供的质检报告、内控质量标准等文件资料,另在文献检索中检得一致性评价研究1篇。评价内容包括药品质量控制体系评价和药品质量结果指标评价,与质量相关的风险管理情况及药物警戒情况,特定药物分类或剂型等需重点考虑的项目等内容^[3]。

1.3 抗菌特性评价文献资料来源

由于克林霉素棕榈酸酯是克林霉素的前体药物,在体外无抗菌活性,在体内经酯酶水解形成克林霉素而发挥抗菌活性,两者均主要作用于革兰阳性球菌和厌氧菌感染,由于耐药性国内外存在差异,主要参考中国细菌耐药监测网(CHINET)2020年公布的克林霉素耐药数据。

2 药学特性

2.1 成分结构

盐酸克林霉素棕榈酸酯分子式为 $C_{34}H_{63}ClN_2O_6SHCl$,相对分子质量为699.85,化学名为甲基-7-氯-6,7,8-三脱氧-6-(1-甲基-反-4-丙基-L-2-吡咯烷甲酰胺基-1-硫代-L-苏式- α -D-半乳糖吡喃糖苷-2-棕榈酸酯)盐酸盐。克林霉素棕榈酸酯是克林霉素经棕榈酸酯化的掩味前药^[4]。

2.2 药理机制

作为掩味前药,克林霉素棕榈酸酯在体外没有活性,在体内经酯酶水解后发挥抗菌作用。克林霉素作用于细菌核糖体50S亚单位,抑制肽链延长而影响蛋白质合成;并可清除细菌表面A蛋白及绒毛状外衣,使细菌易于被吞噬和杀灭^[5]。

2.3 药理学特征

2.3.1 吸收 克林霉素棕榈酸酯作为非活性酯被吸收,在血液中迅速水解为具有活性的克林霉素,然后在体内分布^[6]。盐酸克林霉素棕榈酸酯分散片

口服吸收率约90%，吸收不受食物影响。药物与血浆蛋白结合率高达90%^[7]。在乳汁中的质量浓度可达 $3.8 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ ，哺乳期妇女使用时应衡量获益与风险，建议用药期间暂停哺乳。口服的达峰时间(t_{max})为0.75~1.00 h，半衰期($t_{1/2}$)为2.4~3.0 h，小儿 $t_{1/2}$ 为2.0~2.5 h^[8]。

口服剂量的盐酸克林霉素棕榈酸酯可产生与口服盐酸克林霉素类似的血清浓度。在一项健康儿童的研究中，在体质量为22.68~45.36 kg的正常儿童中每6小时分别给予2、3、4 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ (8、12、16 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$)的克林霉素，血清克林霉素水平研究表明，在第1次给药1 h后，克林霉素的血清平均峰值水平分别为1.24、2.25、2.44 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ ；第5次给药时，6 h血药浓度达到平衡，此时血药浓度峰值分别为2.46、2.98、3.79 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ (剂量对应为8、12、16 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$)^[8]。克林霉素棕榈酸酯服用剂量为8~16 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ ，每6小时口服后，儿童的血浆质量浓度为2~4 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ ^[9]。

2.3.2 分布 研究表明林可酰胺类抗生素对大多数组织有良好的渗透作用^[10]。药物吸收后迅速广泛分布于除脑脊液外的全身各组织和体液中，在肝、肾、脾、骨、胆汁和尿液中浓度较高。与血清相比，骨组织中的浓度更高^[11]。克林霉素属于妊娠期B类药物，容易通过胎盘屏障进入胎儿的血液和组织^[12]。当母体内血药浓度达46%时，药物即可进入胎儿血循环，并在肝脏中形成较高浓度。

成人和儿科患者在服用通常推荐剂量的盐酸克林霉素棕榈酸酯分散片后至少6 h内，大多数有适应证患者的血清水平超过最小抑菌浓度(MIC)。克林霉素棕榈酸酯水解成克林霉素后，可广泛分布于体液和组织(包括骨骼)，但不易通过血脑屏障。

2.3.3 消除 体外对人肝脏和肠道微粒体的研究表明，克林霉素主要由CYP3A4代谢，而CYP3A5的贡献较小，形成克林霉素亚砷和1种次要代谢物N-去甲基克林霉素。克林霉素大部分吸收的药物被肝脏代谢，N-去甲基克林霉素和克林霉素亚砷在胆汁和尿液中被发现，但未在血清中检测到^[6]。单剂服用后，高生物活性的N-去甲基形式在尿液中被发现并可持续4 d，提示组织清除的速度较慢^[14]。药物和其代谢产物经肾、胆汁、肠液及乳汁排泄，尿中24 h排泄率达10%，粪便中约4%。多次用药未见药物蓄积或代谢改变。

口服克林霉素棕榈酸酯时，肾功能不全患者不需要调整剂量，但是一些严重肝病患者血清中克林

霉素活性延长^[15]，应当适当调整剂量。

2.3.4 生物等效性 1项从50例患者测得122份血浆浓度的群体药动学研究表明，克林霉素口服的绝对生物利用度达87.6%^[16]。用开放、随机、自身交叉的给药方案，20名健康志愿者单次口服盐酸克林霉素棕榈酸酯受试制剂或参比制剂，微生物法测定血清中药物浓度，计算两种制剂的药动学参数并进行生物等效性评价，发现盐酸克林霉素棕榈酸酯分散片相对生物利用度为 $(96.70 \pm 11.30)\%$ ^[17]。

2.4 药物相互作用

克林霉素可能阻断神经肌肉传导，并可能增强其他阻断剂的作用，与神经肌肉阻断剂、中枢性麻醉剂、阿片类具呼吸抑制作用的镇痛药合用，可使神经肌肉阻断现象和呼吸抑制现象加强^[7]；克林霉素已被证明具有神经肌肉阻滞特性，可增强其他神经肌肉阻滞药物的作用，因此在接受此类药物的患者中应谨慎使用^[18]。与抗蠕虫止泻药、含白陶土止泻药同用，在疗程中或在疗程后数周有引起伴严重水样腹泻的伪膜性肠炎可能^[8]。因抗蠕虫止泻药可使结肠内毒素延迟排出，延长和加重腹泻，故不宜同用。含白陶土止泻药和克林霉素同时口服会显著减少后者吸收，二者给药须间隔一定时间。

氯霉素和红霉素均可置换或阻止克林霉素与细菌核糖体50 S亚基的结合，故不宜合用，另外克林霉素可减弱环孢素的作用。

克林霉素的呼吸抑制作用与阿片类镇痛药的中枢呼吸抑制作用可因累加现象而导致呼吸抑制延长或引起呼吸麻痹(呼吸暂停)的可能，故合用时必须对患者进行密切观察或监护^[8]。

青霉素和头孢菌素抑制细菌细胞壁合成，与克林霉素无交叉过敏反应^[5]。

克林霉素与庆大霉素、黏菌素合用，可能使抗菌作用增强。

2.5 剂型特征

中国临床上常见的口服林可酰胺类制剂有盐酸克林霉素棕榈酸酯分散片、盐酸克林霉素胶囊和克林霉素磷酸酯片。

由于盐酸克林霉素味道极苦，口感不佳，只能制成胶囊制剂，难以满足全人群，尤其儿童及吞咽困难等特殊人群患者的服用需求。在通过一致性评价的盐酸克林霉素胶囊的说明书中有儿童应用的限制性表述，明确说明“不适用于不能吞服完整药物的儿童。胶囊不能提供准确的 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 剂量，在某些情况下需使用克林霉

素棕榈酸酯口服液”。

与盐酸克林霉素比较,克林霉素磷酸酯是克林霉素和磷酸酯化产物,其水溶性增加,便于制成注射液。因此在欧美等发达国家市场克林霉素磷酸酯仅制成注射液,同时,克林霉素磷酸酯非常苦,国外市场并没有查询到克林霉素磷酸酯的口服制剂上市。克林霉素磷酸酯的参比制剂是克林霉素磷酸酯注射液,克林霉素磷酸酯片没有口服的参比制剂。由于未见克林霉素磷酸酯口服制剂在中国以外国家上市,对其有效性、安全性等无法进一步开展研究。

克林霉素棕榈酸酯为克林霉素的前药,通过酯化的前药设计,克服了克林霉素的缺点,改善了口感,是在药物分子结构上进行了优化^[19]。目前在欧美国及国内市场,适合儿童患者的林可酰胺类药

物主要是盐酸克林霉素棕榈酸酯。国内临床常用的盐酸克林霉素棕榈酯的剂型为分散片,其口感良好,提高了儿童患者的顺应性。其制剂稳定、质量可控、药物溶出好、起效迅速、生物利用度高、减少了胃肠刺激性,提高了儿童患者的依从性,也适用于吞咽困难患者。

欧洲药品管理局(European medicines agency, EMA)对儿科用药剂型根据年龄提出详细建议^[20],将患儿使用适宜性分为5档,根据检索对克林霉素/克林霉素棕榈酸酯在国内外均有一定证据的口服剂型进行选取,对于年龄较大的儿童,所有剂型都可能主要适用,但随着年龄的增加,儿童的偏好变得更加重要。不同年龄儿童对剂型的选择情况见表1。

表1 给药剂型与年龄的关系

Table 1 Route of administration dosage form and age

剂型	早产新生儿	新生儿 (0~28 d)	婴幼儿 (1个月~2岁)	学前儿童 (2~5岁)	学龄儿童 (6~11岁)	青少年 (12~16/18岁)
分散片	不被接受	备选接受	可接受	优选接受	最佳选择	最佳选择
片剂	不被接受	不被接受	不被接受	可接受	优选接受	最佳选择
胶囊	不被接受	不被接受	不被接受	备选接受	优选接受	最佳选择

3 质量

3.1 质量标准与厂家实施情况

盐酸克林霉素棕榈酸酯分散片按克林霉素($C_{18}H_{33}ClN_2O_5S$)计算,为标示量的90.0%~110.0%。鉴别、检查、溶出度等指标均应符合《中国药典》2020年版四部相关通则。厂家的药品生产实施情况符合上述标准。

3.2 上市前安全性基础研究

在研究克林霉素对大鼠一般状态、体质量上升、肝肾功能、外周血计数和脏器病理形态影响的慢性实验中,口服给予克林霉素50、100、150、300 $mg \cdot kg^{-1}$,结果表明,该药物的一些不良反应,特别是凝血功能障碍和肠道形态学改变与剂量无关,而与用药时间和可能发生的菌群失调有关。同时肝肾功能的紊乱虽然是暂时的,但在很大程度上依赖于剂量,且在抗生素过量后表现明显^[21]。

研究显示,口服或sc给药2 618 $mg \cdot kg^{-1}$ 剂量克林霉素的大鼠有发生死亡的风险。Ames沙门氏菌属回复突变试验和大鼠微核试验结果均为阴性。大鼠经口给予克林霉素剂量为0.3 $g \cdot kg^{-1}$,未见对动物的交配和生育有影响。大鼠和小鼠分别经口给

予克林霉素剂量高达0.6 $g \cdot kg^{-1}$ 或sc剂量为0.25 $mg \cdot kg^{-1}$,结果未见致畸作用^[7]。鼠类研究中,经口给予克林霉素600 $mg \cdot kg^{-1} \cdot d^{-1}$ (为2.1倍最大推荐人类注射用药物的剂量)并没有显示对胎儿有害的证据^[22]。然而,尚未对妊娠妇女进行充分和严格的临床研究,动物的生殖研究并不能完全预测人类的反应。

血液透析和腹膜透析对从血清中去除克林霉素无效。

3.3 上市后质量再评价

盐酸克林霉素棕榈酸酯分散片与原研盐酸克林霉素棕榈酸酯多剂量瓶装颗粒进行了一致性评价研究^[23]。研究采用高效液相色谱(HPLC)法检测3批克林霉素棕榈酸酯有关物质成分,受试品溶液于0、3、6、9、12、24、48 h分别取样对样品进行稳定性考察。研究结果证实,盐酸克林霉素棕榈酸酯分散片与原研产品盐酸克林霉素棕榈酸酯品质一致,杂质的个数及杂质总量均少于原研产品。而溶出度方面,盐酸克林霉素棕榈酸酯分散片与原研产品在7 min后溶出度均达到85%以上,20 min时各批样品累积溶出量均达到94%以上,体外溶出相似。

1项研究采用种属外推和群体化模拟的方法对盐酸克林霉素棕榈酸酯分散片与原研制剂的有效性进行比较,以 t_{\max} 、 C_{\max} 和 AUC_{0-t} 为参数进行生物等效性(BE)预测,供试制剂与参比制剂间各药效参数得到一致结果。进一步对两种制剂的抑菌效力进行比较,人体单次口服供试制剂与参比制剂的有效抑菌时间两者无显著性差异^[24]。

4 抗菌活性

4.1 抗菌谱

盐酸克林霉素棕榈酸酯分散片是临床应用多年的抗菌药物,其在体内水解成克林霉素而起作用。克林霉素的抗菌谱已明确收载入国内外权威指南与规范中,可广谱覆盖革兰阳性菌、部分革兰阴性菌、螺旋体和非典型病原等^[25]。

4.2 耐药

4.2.1 耐药机制 林可酰胺类药物可与大环内酯类和链胺类药物发生交叉耐药,常被称为链阳菌素B(MLS_B),表型 erm 基因($ermA$ 或 $ermC$)编码23S rRNA结合位点的甲基化,该位点在3类药物中共享。这种耐药可能是诱导性的,也可能是构成性的。当为诱导性时,微生物将对大环内酯耐药,但在体外对克林霉素敏感。有研究表明,尽管使用克林霉素可能导致治疗失败,但可以通过使用D试验在实验室确认敏感性来避免^[26]。

4.2.2 药敏研究 在1项针对我国加德纳菌属细菌性阴道病的药敏研究中,对比盐酸克林霉素棕榈酸酯分散片和甲硝唑的敏感性,浮游临床分离株对盐酸克林霉素棕榈酸酯分散片的敏感率(76.67%)明显高于甲硝唑(38.24%, $P<0.05$)。结果表明,与甲硝唑相比,盐酸克林霉素棕榈酸酯分散片对游离株与生物膜形成株均表现出相对较高的敏感性和较低的耐药率,是治疗加德纳菌属细菌性阴道病的更优选择^[27]。

4.2.3 耐药监测 CHINET 2020年克林霉素MIC分布显示,15 946株甲氧西林敏感金黄色葡萄球菌(MSSA)对克林霉素耐药($MIC\geq 32\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$),占比19.6%,对红霉素耐药率为48.7%,对青霉素耐药率为88.5%;7 170株耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)对克林霉素耐药占比58.6%,对红霉素耐药率为78.9%,对青霉素耐药率为100%。全国细菌耐药监测网(CARSS)2019年全国细菌耐药监测报告中金黄色葡萄球菌对克林霉素的耐药率为34.8%。

除金黄色葡萄球菌外,CHINET 2020中其他菌

株对克林霉素具有一定敏感性的有:耐甲氧西林的表皮葡萄球菌(MRSE)对克林霉素耐药率为32.0%,对红霉素耐药率为73.7%;甲氧西林敏感凝固酶阴性葡萄球菌(MSCNS)对克林霉素耐药率为11.4%,对红霉素耐药率为59.9%;耐甲氧西林凝固酶阴性葡萄球菌(MRCNS)对克林霉素耐药率为43.3%,对红霉素耐药率为86.8%;无乳链球菌对克林霉素耐药率为56.7%,对红霉素耐药率为69.2%;甲型溶血性链球菌对克林霉素耐药率为58.6%,对红霉素耐药率为64.8%。

综上所述,克林霉素对金黄色葡萄球菌的耐药率较红霉素低;对MRSE以及对MSCNS和MRCNS的耐药率均较红霉素低。

5 结果与建议

克林霉素为林可酰胺类经典抗感染药物,在国内外均有多年临床应用经验。克林霉素棕榈酸酯为克林霉素的前体药物,在体内代谢转变为克林霉素发挥抗感染作用。克林霉素棕榈酸酯克服了克林霉素味苦的口感问题,提高儿童依从性,结合分散片剂型更适宜儿童临床应用。盐酸克林霉素棕榈酸酯制剂已列入《世界卫生组织基本药物目录清单》儿童版及成人版中,许多国家药典中均有清晰表述,在欧美成人和儿童权威指南中均有评价推荐。

吞咽动作尚不熟练的小儿,服药时存在哽噎甚至窒息的风险。根据欧洲药物管理局儿童适宜制剂要求,胶囊、片剂不适用于6岁及以下儿童。盐酸克林霉素棕榈酸酯分散片可快速分散于水中,口感良好,且可以和食物同服,提高了儿童、老人、吞咽困难者等特殊用药人群服用的便利性、适宜性、依从性和安全性,可满足全人群用药需求。

克林霉素具有广谱抗菌效果,虽然克林霉素在不同区域、针对不同细菌的耐药情况存在一定差异,但由于临床抗感染药物选择受限,尤其儿童适用的抗感染用药选择面过窄,盐酸克林霉素棕榈酸酯分散片可结合区域耐药数据和体内分布等药学特点,成为抗感染药物选择方案之一。需要结合药理学特性找准盐酸克林霉素棕榈酸酯分散片的临床应用定位,发挥出经典抗感染药物的临床使用价值。

专家组成员(按姓氏笔画排序):邓艳萍(北京大学中国药物依赖性研究所)、卢庆红(江西省儿童医院)、申阿东(首都医科大学附属儿童医院)、申昆

玲(首都医科大学附属儿童医院)、史录文(北京大学医药管理国际研究中心)、刘钢(首都医科大学附属儿童医院)、孙新(空军军医大学西京医院)、李大魁(北京协和医院)、杨文杰(天津市第一中心医院)、吴晶(天津大学药物科学与技术学院)、张伶俐(四川大学华西第二医院)、陈孝(中山大学附属第一医院)、陈强(江西省儿童医院)、林丽开(武汉大学医院管理研究所)、郑波(北京大学第一医院)、封宇飞(北京大学人民医院)、赵维(山东大学药学院)、董子洵(武汉大学医院管理研究所)、胡欣(北京医院)、梅丹(北京协和医院)、韩晟(北京大学医药管理国际研究中心)、曾致(复旦大学附属儿科医院)

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 国家卫生健康委药政司. 药品临床综合评价管理指南(试行)[EB/OL]. (2021-07-28) [2022-04-14]. <http://www.nhc.gov.cn/yaozs/s2908/202107/532e20800a47415d84adf3797b0f4869.shtml>.
Department of Pharmacy, National Health Commission. Guidelines for the administration of comprehensive clinical evaluation of drugs (for trial implementation) [EB/OL]. (2021-07-28) [2022-04-14]. <http://www.nhc.gov.cn/yaozs/s2908/202107/532e20800a47415d84adf3797b0f4869.shtml>.
- [2] 朱 珠. 中国药品综合评价指南参考大纲(第二版)第三章 体内药理学特性评价指南 [J]. 药品评价, 2015, 12 (8): 11-12.
Zhu Z. Guideline for comprehensive evaluation of medicine in China [J]. Drug Eval, 2015, 12(8): 11-12.
- [3] 中国药物综合评价指南专家组. 中国药品综合评价指南参考大纲 [J]. 药品评价, 2011, 8(18): 6-22.
Group of Guideline for Comprehensive Evaluation of Medicine in China. Guideline for comprehensive evaluation of medicine in China [J]. Drug Eval, 2011, 8 (18): 6-22.
- [4] Brown L W. High-pressure liquid chromatographic assays for clindamycin, clindamycin phosphate, and clindamycin palmitate [J]. J Pharm Sci, 1978, 67(9): 1254-1257.
- [5] 汪 复, 张婴元. 实用抗感染治疗学 [M]. 第3版. 北京: 人民卫生出版社, 2020.
Wang F, Zhang Y Y. *Practical Anti-Infective Therapeutics* [M]. 3rd editon. Beijing: People's Health Publishing House, 2020.
- [6] DeHaan R M, Metzler C M, Schellenberg D, et al. Pharmacokinetic studies of clindamycin phosphate [J]. J Clin Pharmacol, 1973, 13(5): 190-209.
- [7] CFDA. 克林霉素棕榈酸酯分散片药品说明书 [EB/OL]. (2013-12-01) [2022-04-14]. <https://zy.yaozh.com/instruct/sms20181205hb/539.pdf>.
CFDA. Instructions for clindamycin palmitate dispersible tablets [EB/OL]. (2013-12-01) [2022-04-14]. <https://zy.yaozh.com/instruct/sms20181205hb/539.pdf>.
- [8] FDA. clindamycin palmitate hydrochloride for oral solution, USP [EB/OL]. (2021-10-01) [2022-04-14]. <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/fda/fdaDrugXsl.cfm?setid=0bfe1e25-f0a1-4e11-9827-82912557c46b&type=display>.
- [9] Brunton L, Chabner B, Knollman B. *Goodman and Gillman's The Pharmaceutical Basis of Therapeutics* [M]. 12th Edition. New York: McGraw Hill Medical, 2011:1535.
- [10] Panzer J D, Brown D C, Epstein W L, et al. Clindamycin levels in various body tissues and fluids [J]. J Clin Pharmacol New Drugs, 1972, 12(7): 259-262.
- [11] Nicholas P, Meyers B R, Levy R N, et al. Concentration of clindamycin in human bone [J]. Antimicrob Agents Chemother, 1975, 8(2): 220-221.
- [12] Philipson A, Sabath L D, Charles D. Transplacental passage of erythromycin and clindamycin [J]. N Engl J Med, 1973, 288(23): 1219-1221.
- [13] Ugwumadu A, Manyonda I, Reid F, et al. Effect of early oral clindamycin on late miscarriage and preterm delivery in asymptomatic women with abnormal vaginal flora and bacterial vaginosis: A randomised controlled trial [J]. Lancet, 2003, 361(9362): 983-988.
- [14] Fass R J, Saslaw S. Clindamycin: clinical and laboratory evaluation of parenteral therapy [J]. Am J Med Sci, 1972, 263(5): 368-382.
- [15] Williams D N, Crossley K, Hoffman C, et al. Parenteral clindamycin phosphate: Pharmacology with normal and abnormal liver function and effect on nasal staphylococci [J]. Antimicrob Agents Chemother, 1975, 7(2): 153-158.
- [16] Bouazza N, Pestre V, Jullien V, et al. Population pharmacokinetics of clindamycin orally and intravenously administered in patients with osteomyelitis [J]. Br J Clin Pharmacol, 2012, 74(6): 971-977.
- [17] 车 宁, 殷 琦, 李可欣, 等. 盐酸克林霉素棕榈酸酯分散片在健康人体的药代动力学和生物等效性 [J]. 中国临床药理学杂志, 2005, 21(4): 279-281.
Che N, Yin Q, Li K X, et al. Pharmacokinetics and bioequivalent of clindamycin palmitate hydrochloride dispersible tablet in healthy volunteers [J]. Chin J Clin Pharmacol, 2005, 21(4): 279-281.

- [18] Kim R. *Handbook of Adverse Drug Interactions* [M]. New Rochelle: The Medical Letter, 2003: 179.
- [19] Tekade R K. *The Future of Pharmaceutical Product Development and Research* [M]. Amsterdam: Elsevier, 2020.
- [20] Committee for Medicinal Products for Human Use. of European Medicines Agency. Reflection Paper: Formulations of Choice for the Pediatric Population [R]. EMEA/CHMP/PEG/194810/2005. Available online: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003782.pdf (accessed on 11 March 2017).
- [21] Berezhinskaia V V, Dolgova G V, Egorenko G G, et al. Study of general toxic and organotropic properties of clindamycin in long-term experiments [J]. *Antibiot Chemoterapy Sic*, 1992, 37(3): 18-20.
- [22] American Society of Health System Pharmacists 2012. *AHFS drug information 2012* [M]. 2012: 473.
- [23] 黄 昕, 张 超, 林 锋, 等. 盐酸克林霉素棕榈酸酯制剂的一致性评价研究 [J]. *中山大学学报: 自然科学版*, 2015, 54(3): 115-118.
Huang X, Zhang C, Lin F, et al. Consistency evaluation of two clindamycin palmitate hydrochloride preparations [J]. *Acta Sci Nat Univ Sunyatseni*, 2015, 54(3): 115-118.
- [24] 王 晨, 许明哲. 盐酸克林霉素棕榈酸酯口服制剂的有效性评价 [J]. *中国药物警戒*, 2021, 18(7): 606-610.
Wang C, Xu M Z. Efficacy of oral dosage forms of clindamycin palmitate hydrochloride [J]. *Chin J Pharmacovigil*, 2021, 18(7): 606-610.
- [25] Edina A, Pham P A. "Clindamycin." *Hopkins ABX Guide* Johns, The Johns Hopkins University, 2018 [EB/OL]. (2018-07-09) [2022-04-14]. Johns Hopkins Guide, www.hopkinsguides.com/hopkins/view/Johns_Hopkins_ABX_Guide/540131/all/Clindamycin.
- [26] Lewis J S, Jorgensen J H. Inducible clindamycin resistance in Staphylococci: Should clinicians and microbiologists be concerned? [J]. *Clin Infect Dis*, 2005, 40(2): 280-285.
- [27] Li T, Zhang Z, Wang F J, et al. Antimicrobial susceptibility testing of metronidazole and clindamycin against *Gardnerella vaginalis* in planktonic and biofilm formation [J]. *Can J Infect Dis Med Microbiol*, 2020, 2020: 1361825.

[责任编辑 刘东博]