

头孢克肟口腔崩解片与胶囊 在健康人体内生物利用度比较

龙明辉

(湖南省肿瘤医院药剂科,长沙 410013)

[摘要] 目的 比较头孢克肟口腔崩解片与头孢克肟胶囊在健康志愿者体内的药动学及生物等效性。方法 采用开放、随机、自身交叉对照试验法,20例男性健康受试者分别单剂量口服试验制剂200 mg或参比制剂200 mg。用高效液相色谱(HPLC)法测定血清中头孢克肟的浓度,并拟合药动学参数,以双单侧 t 检验法比较两种头孢克肟制剂AUC、 C_{max} 、 t_{max} 之间的差异。结果 头孢克肟口腔崩解片与头孢克肟胶囊在健康志愿者体内的主要药动学参数平均值:AUC分别为(19.438±9.400)和(21.220±9.751) mg·h·L⁻¹; C_{max} 分别为(2.614±0.931)和(2.811±1.030) mg·L⁻¹; t_{max} 分别为(3.499±0.596)和(3.314±0.825) h。两种头孢克肟制剂各主要药动学参数间均差异无显著性($P>0.05$)。头孢克肟口腔崩解片对头孢克肟胶囊的相对生物利用度为(110.14±12.70)%。结论 两种头孢克肟制剂具有相同的生物效应。

[关键词] 头孢克肟;色谱法,高效液相;生物利用度

[中图分类号] R978.11;R969.1

[文献标识码] A

[文章编号] 1004-0781(2009)06-0702-03

Comparison of Relative Bioavailability between Disintegration Tablets and Capsules of Cefixime in Healthy Volunteers

LONG Ming-hui (Department of Pharmacy, Hunan Tumor Hospital, Changsha, 410013, China)

ABSTRACT Objective To compare the pharmacokinetic parameters and relative bioavailability between disintegration tablets and capsules of cefixime. **Methods** An open, randomized, two-period crossover study was conducted in 20 healthy volunteers after a single dosage of 200 mg cefixime or reference one orally. Concentration of cefixime in serum was assayed by HPLC method. The pharmacokinetics parameters were calculated, and AUC, C_{max} and t_{max} were analyzed by two one-sided t test.

Results The AUC, C_{max} and t_{max} of disintegration tablets and capsules were (19.438±9.400) and (21.220±9.751) mg·h·L⁻¹, (2.614±0.931) and (2.811±1.030) mg·L⁻¹, (3.499±0.596) and (3.314±0.825) h, respectively. The main pharmacokinetics parameters of cefixime between two groups were corresponding ($P>0.05$). The relative bioavailability of cefixime disintegration tablets was (110.14±12.70)%. **Conclusion** The disintegration tablets and capsules of cefixime are bioequivalent.

KEY WORDS Cefixime; HPLC; Bioavailability

头孢克肟(cefixime)为第3代口服头孢类抗生素,具有广谱、高效、血药浓度高、体内消除半衰期长^[1~4]等特点,临床上主要用于治疗由敏感菌所致的咽炎、扁桃体炎、急性支气管炎和慢性支气管炎急性发作、中耳炎、尿道感染、单纯性淋病(宫颈炎或尿道炎)等。研究表明,头孢克肟对各种细菌产生的β-内酰胺酶具有较强的稳定性,对产生β-内酰胺酶细菌具有优越的抗菌力^[1,4~6]。本品适用于对头孢克肟敏感的链球菌属(肠球菌除外)、肺炎球菌、淋球菌、卡他布兰汉球菌、大肠埃希菌等引起的细菌感染性疾病。笔者采用高效液相色谱(HPLC)法,以头孢克肟胶囊作为参比制剂、头孢克肟口腔崩解片为受试制剂,观察二

者在20例健康成人志愿者体内的药物经时过程,计算相应的药动学参数,比较并评价了头孢克肟口腔崩解片和头孢克肟胶囊的相对生物等效性。

1 材料与方法

1.1 材料 岛津2010A-HT高效液相色谱仪,紫外(UV)检测器;迪马公司Diamonsil®(钻石)C₁₈柱(250 mm×4.6 mm,5 μm);试验制剂:头孢克肟口腔崩解片,生产批号:050809,规格:每片含头孢克肟50 mg。参比制剂:广州白云山制药股份有限公司广州白云山制药总厂生产的头孢克肟胶囊,生产批号:5060012,规格:每粒含头孢克肟50 mg。乙腈:美国Tedia公司生产,色谱纯;其他化学试剂均为分析纯。

1.2 方法

1.2.1 色谱条件 色谱柱:迪马公司Diamonsil®(钻石)C₁₈柱(250 mm×4.6 mm,5 μm);流动相:枸橼酸溶液(0.2 mol·L⁻¹):乙腈=78:22(V/V);流速:

[收稿日期] 2008-06-13 **[修回日期]** 2008-11-11

[作者简介] 龙明辉(1972-),女,湖南长沙人,副主任药师,学士,从事医院药学工作。电话:0731-8651818, E-mail: longminghui123@126.com。

1.0 mL · min⁻¹; 柱温: 40 °C; 检测波长 285 nm; 进样量 20 μL。

1.2.2 血清样品测定方法 移取血浆 0.5 mL 于 2.0 mL 离心试管中, 加入内标(甲硝唑溶液, 浓度为 13.3 μg · mL⁻¹) 0.05 mL 和 35% 高氯酸 0.1 mL, 旋涡振荡 1 min, 12 000 r · min⁻¹ 离心 10 min ($r = 10$ cm), 取上清液约 0.5 mL, HPLC 进样 20 μL。

1.2.3 受试者与试验方案 20 例男性受试者年龄为 21 ~ 25 岁, 体质量 60 ~ 75 kg, 身高 164 ~ 179 cm, 无烟酒嗜好。试验前经病史询问、体格检查和实验室检查未发现异常。受试者无药物致变态反应史和药物依赖史, 无精神病史以及其他慢性病史。2 周内未使用任何药物。受试期间统一清淡饮食, 禁食咖啡及茶等饮料。受试者试验前均签署知情同意书。试验前禁食 12 h, 试验当天早晨在临床观察室内, 按照试验剂量空腹服用试验制剂或参比制剂各 200 mg, 参比制剂用 200 mL 温开水送服, 试验制剂含服并及时记录其在受试者口中的崩解时间。服药 2 h 内不饮水, 4 h 后进统一低脂肪午餐。受试者服药后避免剧烈运动, 及长时间卧床, 24 h 内不能离开临床观察室。第一轮试验于 24 h 后结束。试验过程中由研究人员准确记录采血时间和药物不良反应。经过 6 d 洗脱时间后开始第 2 周期试验。

1.2.4 数据分析处理 主要药动学参数 C_{max} 、 t_{max} 用实测值, AUC_{0-24} 以梯形面积法计算, 将所得药动学参数 AUC_{0-24} 、 $AUC_{0-\infty}$ 、 C_{max} 经对数转换后用 SPSS 12.0 软件进行方差分析, 90% 可信区间和双单侧 t 检验, t_{max} 采用非参数秩和检验, 以评价参比制剂和受试制剂的生物等效性。

2 结果

2.1 测定方法的确定

2.1.1 方法专属性 为空白血浆色谱图、空白血浆加头孢克肟及内标色谱图、服药后受试者典型样品色谱图见图 1。从图中可见头孢克肟的保留时间约为 5.3 min, 内标保留时间约为 4.6 min。头孢克肟及内标通过高效液相色谱与血浆杂质可获得较好地分离, 血浆中无内源性物质干扰测定。

2.1.2 线性关系和灵敏度 头孢克肟与内标峰面积的比值对血浆中头孢克肟的理论浓度进行线性回归, 得标准曲线回归方程为 $Y = 1.24247X + 0.0339892$, $r = 0.99995$ 。线性范围是 0.078 ~ 10.000 mg · L⁻¹。以标准曲线线性范围的最低点浓度作为定量下限 (LLOQ), 为 0.078 mg · L⁻¹ ($S/N > 3$)。配制该浓度样品 5 份, 考察其准确度及 RSD , 5 份样品

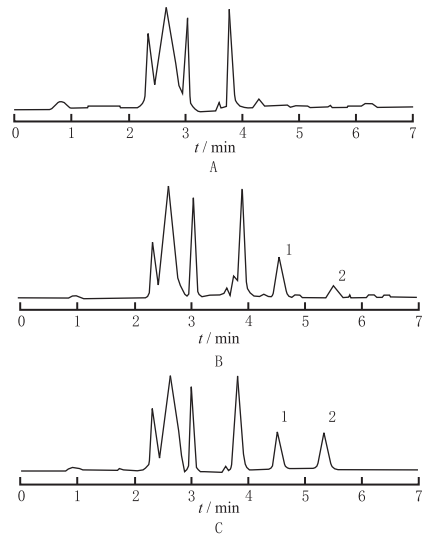


图 1 3 种血浆样品的 HPLC 图谱

A. 空白血浆; B. 空白血浆 + 头孢克肟对照品 (0.625 mg · L⁻¹) + 内标 (13.3 μg · mL⁻¹); C. 口服头孢克肟后 3 h 的血浆样品; 1. 内标; 2. 头孢克肟

的准确度为 97.76% ~ 102.70%, RSD 为 2.15%。

2.1.3 精密度与准确度 分别配制高、中、低 (2.500, 0.625, 0.156 mg · L⁻¹) 不同浓度混合标准血浆各 5 份, 按血样处理方法平行操作, 连续测定 5 批, 计算两组分各自的相对回收率和批内与批间精密度。高、中、低浓度的批内 RSD 分别为 8.74%, 3.93%, 5.06%; 批间 RSD 分别为 9.23%, 6.20%, 6.37%, RSD 均 < 10%。

2.1.4 提取回收率 分别配制高、中、低 (2.500, 0.625, 0.156 mg · L⁻¹) 3 种浓度混合头孢克肟血浆样品各 5 份, 按血样处理方法项下进行操作, 将样品的峰面积平均值除以用去离子代替空白血浆水配制成的进样浓度分别为 2.500, 0.625, 0.156 mg · L⁻¹ 的标准溶液各 5 份, 分别加内标 50 μL 和 35% 高氯酸溶液 100 μL 混匀进样, 所得的峰面积平均值, 即为头孢克肟的绝对回收率。结果表明, 3 种浓度样品的绝对回收率基本一致, 且测定数据精密, 结果分别是 45.4%, 52.8%, 53.5%。

2.1.5 稳定性考察 配制高、中、低 (2.500, 0.625, 0.156 mg · L⁻¹) 3 种浓度头孢克肟血浆标准样品, 分别考察在室温、冻融、冷冻条件下和样品处理液稳定性, 结果表示血浆样品在室温下放置 3 h, 在 -70 °C 冷冻储藏 13 d 或反复冻融 3 次均有良好的稳定性。样品处理后于进样条件下 (室温) 放置 24 h 也稳定。

2.2 血药浓度-时间曲线与药动学参数 20 例健康成人志愿者口服受试制剂和参比制剂后平均血药浓度-时间曲线见图 2。经计算, 头孢克肟的主要药动学

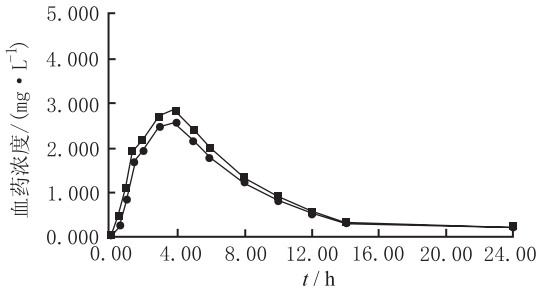


图2 头孢克肟参比制剂及受试制剂血药浓度-时间曲线

● 头孢克肟胶囊 (参比制剂);
 ■ 头孢克肟口腔崩解片 (试验制剂)

参数见表1。

2.3 生物等效性评价 受试制剂和参比制剂中头孢

表1 两种头孢克肟制剂的主要药动学参数

制剂	$C_{max}/$	$t_{max}/$	$AUC_{0-24}/$	$AUC_{0-\infty}/$
	($mg \cdot L^{-1}$)	h	($mg \cdot h \cdot L^{-1}$)	($mg \cdot h \cdot L^{-1}$)
头孢克肟口腔崩解片 (试验制剂)	2.811 ± 1.030	3.314 ± 0.825	21.220 ± 9.751	22.155 ± 10.021
头孢克肟胶囊 (参比制剂)	2.614 ± 0.931	3.499 ± 0.596	19.438 ± 9.400	20.539 ± 9.766

3 讨论

本研究在文献基础上,采用蛋白沉淀法对血浆进行前处理,并建立了采用 HPLC 法测定人血浆中头孢克肟浓度的内标法。经过方法学考察,证实笔者建立的方法专属性好、精密度高、准确可靠。相比文献报道的方法^[1~7],本方法具有操作简便易行、分析快速、成本较低等优点。

20 例受试者按随机分组自身对照两周期交叉设计,分别口服受试制剂和参比制剂 200 mg 后,用上述方法测定血浆中头孢克肟浓度,并分别计算其主要药动学参数,所得结果与文献报道^[1~4,8]基本一致。经过方差分析和双单侧 t 检验,证明两制剂的体内过程基本相似,判定受试制剂头孢克肟口腔崩解片与参比制剂头孢克肟胶囊具有生物等效性。

[DOI] 10.3870/yydb.2009.06.007

[参考文献]

[1] ZAKERI-MILANI P, VALIZADEH H, ISLAMBULCHILAR Z. Comparative bioavailability study of two cefixime formulations administered orally in healthy male volunteers [J]. *Arznei Mittel-Forschung*, 2008, 58(2): 97-100.
 [2] ASIRI Y A, AL-SAID M S, AL-KHAMIS K I, et al. Com-

parative bioavailability study of cefixime (equivalent to 100 mg : 5 mL) suspension (winex vs suprax) in healthy male volunteers [J]. *Int J Clin Pharmacol Ther*, 2005, 43(10): 499-504.
 [3] 张 琰, 贺建荣, 文爱东, 等. 头孢克肟分散片在健康志愿者体内生物等效性 [J]. *中国医院药学杂志*, 2003, 23(7): 388-390.
 [4] 赵 磊, 文爱东, 张三奇, 等. 头孢克肟胶囊在健康人体内的相对生物等效性 [J]. *第四军医大学学报*, 2002, 24(7): 661-664.
 [5] 张蓉琴, 李铜铃, 鄢 琳, 等. 头孢克肟咀嚼片与胶囊的相对生物利用度比较 [J]. *中国新药与临床杂志*, 2004, 23(12): 856-858.
 [6] 周 颖, 赵 侠, 孙培红, 等. 头孢克肟胶囊在健康志愿者的生物等效性研究 [J]. *中国临床药理学杂志*, 2005, 21(2): 108-112.
 [7] 魏敏吉, 吕 媛, 康子胜, 等. 头孢克肟片人体药动学和生物等效性研究 [J]. *中国临床药理学杂志*, 2004, 20(1): 41-44.
 [8] 汤从容, 赵艳花, 蔺胜照, 等. 不同厂家头孢克肟胶囊体外溶出度与含量测定 [J]. *医药导报*, 2007, 26(10): 1225-1226.

parative bioavailability study of cefixime (equivalent to 100 mg : 5 mL) suspension (winex vs suprax) in healthy male volunteers [J]. *Int J Clin Pharmacol Ther*, 2005, 43(10): 499-504.
 [3] 张 琰, 贺建荣, 文爱东, 等. 头孢克肟分散片在健康志愿者体内生物等效性 [J]. *中国医院药学杂志*, 2003, 23(7): 388-390.
 [4] 赵 磊, 文爱东, 张三奇, 等. 头孢克肟胶囊在健康人体内的相对生物等效性 [J]. *第四军医大学学报*, 2002, 24(7): 661-664.
 [5] 张蓉琴, 李铜铃, 鄢 琳, 等. 头孢克肟咀嚼片与胶囊的相对生物利用度比较 [J]. *中国新药与临床杂志*, 2004, 23(12): 856-858.
 [6] 周 颖, 赵 侠, 孙培红, 等. 头孢克肟胶囊在健康志愿者的生物等效性研究 [J]. *中国临床药理学杂志*, 2005, 21(2): 108-112.
 [7] 魏敏吉, 吕 媛, 康子胜, 等. 头孢克肟片人体药动学和生物等效性研究 [J]. *中国临床药理学杂志*, 2004, 20(1): 41-44.
 [8] 汤从容, 赵艳花, 蔺胜照, 等. 不同厂家头孢克肟胶囊体外溶出度与含量测定 [J]. *医药导报*, 2007, 26(10): 1225-1226.