

DOI:10.3724/SP.J.1008.2008.00339

• 短篇论著 •

头孢丙烯胶囊和片剂的药物动力学和生物等效性

Studies on pharmacokinetics and bioequivalence of cefprozil capsule and tablet in healthy volunteers

唐世新, 李 珍*, 计一平, 杨武云, 胡晋红

第二军医大学长海医院药学部, 上海 200433

[摘要] **目的:** 研究国产头孢丙烯胶囊在健康人体内的药物动力学和相对生物利用度。**方法:** 20例男性健康受试者双周期随机交叉单剂量口服500 mg头孢丙烯胶囊与片剂, 两次试验间隔为1周, 采用HPLC法测定血浆中头孢丙烯浓度。**结果:** 头孢丙烯胶囊与片剂的主要药代动力学参数 C_{max} 分别为 (8.78 ± 1.92) 和 (8.66 ± 1.57) $\mu\text{g/ml}$; t_{max} 分别为 (2.08 ± 0.82) 和 (1.93 ± 0.61) h; $t_{1/2}$ 分别为 (1.40 ± 0.267) 和 (1.40 ± 0.18) h; AUC_{0-10} 分别为 (28.17 ± 4.31) 和 (28.28 ± 3.28) $\text{h} \cdot \mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1}$, 头孢丙烯胶囊的相对生物利用度为 $(99.61 \pm 10.62)\%$ 。**结论:** 头孢丙烯胶囊口服后吸收迅速, 统计分析结果表明两种制剂具有生物等效性。

[关键词] 高压液相色谱法; 头孢丙烯; 生物利用度; 药代动力学

[中图分类号] R 978.11 **[文献标志码]** B **[文章编号]** 0258-879X(2008)03-0339-03

头孢丙烯(cefprozil)为第2代口服头孢菌素类抗生素, 抗菌谱包括致呼吸道感染和尿道感染的主要革兰阳性菌和革兰阴性菌^[1], 抗菌活性与头孢克洛相似, 但对溶血性链球菌和肺炎球菌的作用强于头孢克洛^[2]。本研究根据国家食品药品监督管理局新药临床研究批件的要求, 采用HPLC法测定血浆中头孢丙烯浓度, 观察20例男性健康受试者单剂量口服国产头孢丙烯胶囊后的血药浓度经时过程, 估算相应的药物动力学参数, 并以头孢丙烯片为参比制剂, 进行药物动力学研究和生物等效性评价。

1 材料

1.1 仪器 岛津高效液相色谱仪, 包括LC-10ADvp泵、SPD-10Avp UV-VIS检测器, 浙江大学智达信息工程有限公司N2000色谱工作站, Rheodyne 7725i进样阀, 配以20 μl 定量环。XW-80A漩涡混合器(上海医科大学仪器厂), Hettich冷冻高速离心机(德国), 电子分析天平(Sartorius)。

1.2 药品与试剂 受试制剂: 头孢丙烯胶囊(齐鲁制药有限公司), 批号0504001, 250 mg/粒; 参比制剂: 头孢丙烯片(中美上海施贵宝制药有限公司), 批号0502772, 250 mg/片。头孢丙烯化学对照品由齐鲁制药有限公司提供, 纯度97.2%。乙腈为美国Fisher Scientific公司色谱纯试剂, 磷酸二氢钾和高氯酸为分析纯试剂, 购自中国医药(集团)上海化学试剂公司, 水为本院制剂室制备的蒸馏水。

2 方法和结果

2.1 色谱条件 色谱柱为Kromasil C₁₈ (150 mm \times 4.6

mm, 5 μm , 瑞典), 流动相为0.01 mol/L磷酸二氢钾(pH 3.5): 乙腈(100:9); 流速1.0 ml/min; 紫外检测波长254 nm; 室温操作; 进样量20 μl , 分析时间10 min。

2.2 血浆样品处理 取血浆200 μl , 加50 μl 10%高氯酸, 涡旋振荡60 s后, 824 \times g离心10 min, 取上清液进样, 外标法峰面积定量分析。

2.3 血药浓度测定方法学评价

2.3.1 方法的专属性 在本实验条件下头孢丙烯的保留时间约为6.9 min, 分析时间10 min, 血浆内源性物质及代谢产物均不干扰测定。

2.3.2 标准曲线及最低定量浓度 取健康人空白混合血浆加入相应量的头孢丙烯储备液, 使头孢丙烯浓度分别为0.25、0.5、1、2.5、5、10和15 $\mu\text{g/ml}$ 的标准血浆样品。按2.2血浆样品预处理步骤操作, 进行HPLC分析。以头孢丙烯化学对照品的峰面积(A)对相应的浓度(C, $\mu\text{g/ml}$)进行线性回归, 得血浆标准曲线方程为: $A = 6367.47C - 388.12$, $r = 0.9998$ ($n = 5$), 线性范围为0.25~15 $\mu\text{g/ml}$, 最低定量浓度为0.25 $\mu\text{g/ml}$ 。

2.3.3 回收率试验 配制0.5、2.5、15 $\mu\text{g/ml}$ 3种不同浓度的头孢丙烯标准血浆样品, 按2.2血浆样品预处理步骤操作, 血浆样品中头孢丙烯色谱峰面积与相应浓度的标准溶液峰面积之比为提取回收率, 血浆样品中头孢丙烯色谱峰面积代入血浆标准曲线, 通过测得量与加入量的比值求得相对回收率, 低、中、高三种不同浓度的提取回收率分别为 $(87.76 \pm 2.94)\%$ 、 $(85.34 \pm 1.13)\%$ 和 $(82.32 \pm 0.90)\%$; 相对回收率

[收稿日期] 2007-07-25 **[接受日期]** 2007-12-17

[作者简介] 唐世新, 药师. E-mail: ahtsx@163.com

* 通讯作者(Corresponding author). Tel: 021-25070673, E-mail: lizhen-01@163.com

分别为(102.91±3.62)%、(103.64±1.38)%和(102.13±1.12)%。

2.3.4 精密度试验 配制0.5、2.5、15 μg/ml 3种不同浓度的头孢丙烯标准血浆样品,按2.2生物样品预处理步骤同法操作,测定日内和日间精密度。低、中、高3种不同浓度的日内RSD分别为3.52%、1.33%和1.10%;日间RSD分别为6.12%、1.88%和1.49%。

2.3.5 样品稳定性考察和质控 头孢丙烯标准贮备液避光、密封、-20℃保存15 d内稳定,头孢丙烯含量下降3.67%。血浆标准样品-20℃低温保存15 d含量下降4.17%。头孢丙烯室温和反复冷冻-解冻后稳定性差,二次冻融后,头孢丙烯含量下降可达10.53%。但头孢丙烯在酸性条件下稳定性较好,血浆经高氯酸沉淀蛋白后的上清液室温放置4 h降解<5%。配制浓度为0.36、1.43和7.15 μg/ml的头孢丙烯血浆质控品,按2.2生物样品预处理步骤同法操作,在每批样品分析时插入随行标准曲线和质控品,来考察方法稳定性,结果低、中、高三种不同浓度的头孢丙烯血浆质控品的准确度为(105.60±9.37)%、(100.88±2.38)%和(100.71±1.90)%。

2.4 药物动力学

2.4.1 受试者 20例男性健康受试者,年龄(23.00±0.73)岁,身高(177.05±6.06)cm,体质量(68.75±7.81)kg,试验前经体检证明血常规、尿常规、肝功能、肾功能、ECG、胸片检查等均正常,无心血管系统、呼吸系统、消化系统、泌尿系统、中枢神经系统、代谢系统的明确病史或其他显著疾病,无药物过敏史,无烟酒嗜好或滥用毒品史,筛选前2周内未服用过可能影响本试验结果的药物,入选前3个月内未参加过其他药物的临床试验且无献血史,每位健康志愿者在明了本试验的目的与要求后均签署了知情同意书。头孢丙烯片生物等效性试验方案经长海医院医学伦理委员会批准后实施。

2.4.2 血样采集 受试者随机分为2组,每组10人,交叉单剂量口服500 mg头孢丙烯胶囊和片剂,试验清洗期为1周。健康志愿者禁食过夜后,于早上7:00单剂量空腹口服500 mg头孢丙烯胶囊或片剂,用200 ml温开水送服,服药2 h后可以饮水,4 h后进食统一低脂餐。于给药前及给药后的0.25、0.5、0.75、1、1.5、2、2.5、3、4、5、6、8、10 h于肘静脉取血1.5 ml,肝素抗凝,置一次性塑料离心管中,4℃ 7 725×g,离心时间5 min,分取血浆于-20℃冰箱保存至测定。按血浆样品预处理方法操作,测定血浆中头孢丙烯浓度。

受试者于服药后观察10 h,由呼吸内科医师密切监测受试者的生命体征,观察有无不良反应发生。

2.4.3 药物动力学参数和相对生物利用度计算 C_{max}和t_{max}采用实测值计算;药-时曲线下面积(AUC_{0-t_n})采用梯形面积法计算,AUC_{0-∞}=AUC_{0-t_n}+C_{t_n}/λ_z;公式中t_n为最后一次可测浓度的取样时间,C_{t_n}为最后一点的血药浓度,λ_z为末端相消除速率常数,用末端相4点的lnC-t回归求得,t_{1/2}=0.693/λ_z。

20例健康受试者单剂量口服500 mg头孢丙烯胶囊和

片剂后血浆中头孢丙烯浓度-时间曲线见图1。主要药动力学参数见表1。以头孢丙烯片为参比制剂(R),受试制剂头孢丙烯胶囊(T)的相对生物利用度计算公式为:F=[(AUC_{0-t_n})_T/(AUC_{0-t_n})_R]×100%。结果表明头孢丙烯胶囊的相对生物利用度为(99.61±10.62)%。

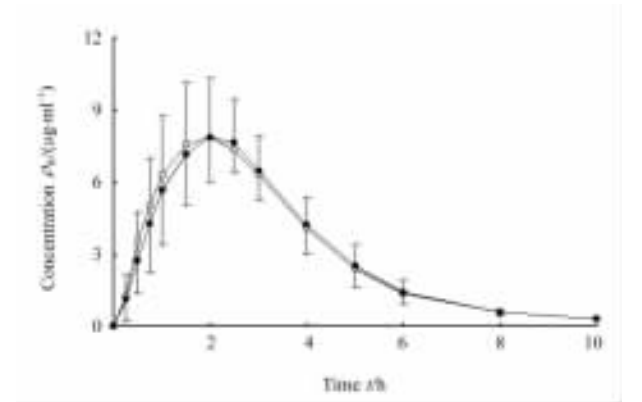


图1 头孢丙烯胶囊(●)和片剂(○)的平均血药浓度-时间曲线
n=20, $\bar{x} \pm s$

表1 头孢丙烯胶囊和片剂的主要药动力学参数 (n=20, $\bar{x} \pm s$)

参数	胶囊	片剂
C _{max} ρ _B /μg·ml ⁻¹	8.78±1.92	8.66±1.57
t _{max} t/h	2.08±0.82	1.93±0.61
t _{1/2} t/h	1.40±0.26	1.40±0.18
AUC ₀₋₁₀ (h·μg·ml ⁻¹)	28.17±4.31	28.28±3.28
AUC _{0-∞} (h·μg·ml ⁻¹)	29.04±4.27	29.43±3.54

2.4.4 生物等效性评价方法 C_{max}和AUC_{0-t_n}经对数转换后,在三因素方差分析的基础上,用双单侧t检验和计算90%置信区间方法进行生物等效性评价(α=0.05),要求C_{max}的90%置信区间落在70%~143%范围内,AUC_{0-t_n}的90%置信区间落在80%~125%范围内。t_{max}采用Wilcoxon符号秩和检验(α=0.05)。

结果表明,t_{max}、C_{max}和AUC₀₋₁₀经对数转换后在制剂间、周期间无显著性差异(P>0.05)。C_{max}、AUC₀₋₁₀和AUC_{0-∞}经对数转换后进行双单侧t检验,检验统计量t₁、t₂均小于单侧分位数表t_{1-0.05(18)}=1.734,以头孢丙烯片为参比,头孢丙烯胶囊C_{max}的90%置信区间为94.70%~108.66%,AUC₀₋₁₀的90%置信区间95.56%~103.80%,AUC_{0-∞}的90%置信区间94.69%~102.85%,均落在规定范围内,两制剂t_{max}经Wilcoxon符号秩和检验,统计量Z为-13.5(P=0.43),表明受试制剂与参比制剂具有生物等效性。

3 讨论

由于头孢丙烯在酸性条件下较稳定,采用pH 3.5的0.01 mol/L磷酸二氢钾:乙腈(100:9)流动相和C₁₈柱组成

的色谱系统,不仅使头孢丙烯与血浆中内源性杂质达到较好分离,而且保持了样品在测定过程中的相对稳定,本文建立的 HPLC 法线性范围 $0.25 \sim 15 \mu\text{g/ml}$,最低定量浓度为 $0.25 \mu\text{g/ml}$,准确度、精密度和回收率试验结果符合生物样品的分析要求,适用于头孢丙烯人体药代动力学和生物等效性研究^[3]。

本研究采用非房室模型法分析了头孢丙烯胶囊在健康受试者体内的药动学过程,口服 500 mg 头孢丙烯胶囊后,吸收快,达峰迅速,主要药代动力学参数与文献^[2,4]报道相似。口服头孢丙烯胶囊 500 mg,每日 1 次,峰浓度可达 $(8.78 \pm 1.92) \mu\text{g/ml}$,且消除半衰期为 $(1.40 \pm 0.26) \text{h}$,是头孢克洛的 2 倍^[5],对于敏感菌 MIC_{90} 为 $0.01 \mu\text{g/ml}$,维持 MIC 以上浓度的时间可在 10 h 以上,头孢丙烯每日 1~2 次给药对敏感菌引起的感染可以达到较好的临床疗效,体现出用药方便,患者依从性好的优势^[6]。

[参考文献]

[1] Barriere S L. Review of *in vitro* activity, pharmacokinetic char-

acteristics, safety and efficacy of cefproil, a new oral cephalosporin [J]. *Ann Pharmacother*, 1993, 27: 1082-1089.

- [2] 张 菁,曹忆堇,郁继诚,施耀国,张婴元. 头孢丙烯临床药代动力学和干混悬剂与片剂的生物等效性[J]. *中国抗感染化疗杂志*, 2001, 1: 87-88, 93.
- [3] 唐世新,李 珍,姜洪满,等. 头孢丙烯片健康人体药代动力学研究[J]. *药学服务与研究*, 2008, 8: 46-48
- [4] Barbhaiya R H, Shukla U A, Gleason C R, Shyu W C, Wilber R B, Martin R R, et al. Phase I study of multiple-dose cefprozil and comparison with cefaclor[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 1990, 34: 1198-1203.
- [5] 张明发. 头孢丙烯的抗菌药理与临床[J]. *上海医药*, 2005, 26: 111-116.
- [6] 高 磊,张 扑,刘 艳,肖永红. 头孢丙烯临床药代动力学及药效学研究[J]. *中国抗感染化疗杂志*, 2003, 3: 214-216.

[本文编辑] 尹 茶