

实验与研究

头孢呋辛酯颗粒剂人体生物等效性研究

张 军¹, 周学敏^{1*}, 赵娜², 蔡文科²

(1. 南京医科大学药学院, 江苏 南京 210029; 2. 锦州医学院药学系, 辽宁 锦州 121001)

[摘要] 目的: 考察头孢呋辛酯颗粒剂及其片剂西力欣的人体生物等效性和药动学。方法: 以头孢呋辛酯颗粒剂作受试制剂, 西力欣片剂作参比制剂, 20名健康男性志愿者交叉单剂量口服500mg两种制剂。采用HPLC-UV法测定头孢呋辛血药浓度, 色谱柱: Discovery C₁₈ (4.6 mm × 150 mm, 5 μm), 流动相: 0.05 mol/L 醋酸钠缓冲液 (pH = 3.9) - 乙腈 (89 : 11), 流速: 1.0 mL/min, 检测波长: 273 nm, 进样量: 50 μL。应用BAPP2.0数据处理程序进行药动学及相对生物利用度分析。结果: 受试制剂和参比制剂的 C_{max} 分别为 (5.75 ± 1.54) 和 (5.73 ± 1.62) mg/L, t_{max} 分别为 (1.5 ± 0.3) 和 (1.5 ± 0.2) h, $t_{1/2}$ 分别为 (1.67 ± 0.28) 和 (1.67 ± 0.26) h, AUC_{0-10h} 分别为 (17.55 ± 4.57) 和 (17.24 ± 3.84) mg·h/L。受试制剂的相对生物利用度为 (103.8 ± 24.0)%。结论: 头孢呋辛酯颗粒剂和西力欣片剂生物等效。

[关键词] 头孢呋辛酯; 颗粒剂; 高效液相色谱; 生物等效性

[中图分类号] R978.11; R969.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1001-5094(2006)11-0502-03

A Study on Bioequivalence of Cefuroxime Axetil Granules in Healthy Volunteers

ZHANG Jun¹, ZHOU Xue-min^{1*}, ZHAO Na², CAI Wen-ke²

(1. School of Pharmacy, Nanjing Medical University, Nanjing 210029, China; 2. Department of Pharmacy, Jinzhou Medical College, Jinzhou 121001, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the bioequivalence of cefuroxime axetil granules to its tablets Zinacef and its pharmacokinetics. **Methods:** A single oral administration of 500 mg cefuroxime axetil granules as test drug and Zinacef as reference drug were crossedly given to 20 healthy male volunteers. HPLC-UV method was developed to determine the concentration of cefuroxime axetil in human plasma. The pharmacokinetics and relative bioavailability were analyzed applying BAPP2.0 data processing program. **Results:** The main pharmacokinetic parameters of test drug and reference drug were as follows: C_{max} were (5.75 ± 1.54) and (5.73 ± 1.62) mg/L, t_{max} were (1.5 ± 0.3) and (1.5 ± 0.2) h, $t_{1/2}$ were (1.67 ± 0.28) and (1.67 ± 0.26) h, AUC_{0-10h} were (17.55 ± 4.57) and (17.24 ± 3.84) mg·h/L, respectively. The relative bioavailability of test drug was (103.8 ± 24.0)%. **Conclusion:** Cefuroxime axetil granules were bioequivalent to its tablets Zinacef.

[Key words] Cefuroxime axetil; Granules; HPLC; Bioequivalence

[接受日期] 2006-06-09

* 通讯作者: 周学敏, 主任药师;

研究方向: 药物质量控制及体内药物分析;

Tel: 025-86862763; E-mail: zxm001_001@sina.com

头孢呋辛酯是头孢呋辛的前体药物^[1],为临床常用的口服抗生素,口服吸收好,在体内经胃肠黏膜细胞中非特异性酯酶水解成为有抗菌活性的头孢呋辛而发挥抗菌作用,临床用于溶血性链球菌、金葡菌(耐甲氧西林株除外)、流感杆菌、大肠杆菌、肺炎克雷伯菌、奇异变形杆菌等肠杆菌科敏感菌株引起的急性咽炎、急性中耳炎、急性慢性支气管炎、皮肤软组织感染、儿童咽炎或扁桃腺炎及脓疱症等。本实验旨在通过研究江苏涟水制药有限公司生产的头孢呋辛酯颗粒与进口分装的葛兰素史克公司头孢呋辛酯片西力欣在健康志愿者体内的相对生物利用度和药代动力学特征,考察其生物等效性,为临床用药提供参考。

1 仪器与试剂

LC-10AT_{vp} (岛津)液相色谱仪,SPD-10A_{vp} (岛津)紫外检测器,HW-2000 色谱工作站。

受试制剂头孢呋辛酯颗粒(江苏涟水制药有限公司,规格0.25 g/袋,批号:060215);参比制剂头孢呋辛酯片西力欣(葛兰素史克公司,规格0.25 g/片,批号:C114283);头孢呋辛标准品(中国药品生物制品检定所提供,含量:92.6%,批号:130493-200102);头孢拉定标准品(中国药品生物制品检定所提供,含量:91.8%,批号:130427-200306);乙腈为色谱纯,醋酸钠、冰醋酸为分析纯,试验用水为去离子水。

2 实验方法

2.1 试验设计

试验在南京市第一医院国家临床机构进行,经伦理委员会批准通过,招募20名健康男性志愿者,体检合格,签署知情同意书,于试验前日晚住院至采血结束,试验期内禁服酒类、碳酸饮料、咖啡类饮料及果汁,可以自由饮水;禁食过夜至少10小时,于次日早晨7~8点,按照试验设计方案空腹给药:受试者随机分为2组,1组(10人)服用受试制剂头孢呋辛酯颗粒0.5 g(0.25 g×2袋),同时饮水200 mL;2组(10人)服用参比制剂西力欣0.5 g(0.25 g×2片),同时饮水200 mL;受试者服药后应避免剧烈运动和躺卧,服药3小时后进统一标准餐;随后,经7天清洗期,2组交叉服药。

受试者分别于服药前和服药后0.33、0.67、1、

1.5、2、2.5、3、4、5、6、8、10小时,采前臂静脉血3 mL于肝素试管中,分离出血浆,-35℃保存待测。

2.2 色谱条件

色谱柱:Discovery C₁₈(4.6 mm×150 mm,5 μm),流动相:0.05 mol/L醋酸钠缓冲液(冰醋酸调pH至3.9)-乙腈(89:11),流速:1.0 mL/min,检测波长:273 nm,灵敏度:0.001 AUFS。

2.3 血浆样品的预处理^[2,3]

于1 mL离心管中加入血浆样品500 μL,精密加入201.59 mg/L头孢拉定内标溶液20 μL,涡旋2分钟,加入10%三氯醋酸溶液200 μL,涡旋2分钟,14 000 r/min离心10分钟,取上清液50 μL进样。

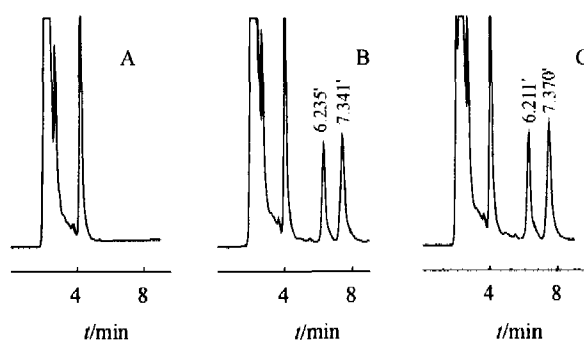
2.4 数据处理与分析

应用中国药科大学药代研究中心编制的生物利用度数据处理通用程序BAPP2.0计算药动学参数。以西力欣作参比对照,用面积法估算头孢呋辛酯颗粒的相对生物利用度。采用方差分析和双单侧t检验对两种制剂进行生物等效性评价。

3 结果

3.1 色谱行为与专属性考察

按照“2.2”项下色谱条件和“2.3”项下血浆样品处理方法,测得头孢呋辛血浆样品色谱图(见图1)。可见头孢呋辛保留时间约6.2 min,内标(头孢拉定)保留时间约7.3 min;头孢呋辛和内标峰形良好,分离完全,杂质无干扰。



A: 空白血浆; B: 配制含药血浆; C: 服药后志愿者血浆

图1 血浆中头孢呋辛色谱图 (Fig 1. Chromatograms of cefuroxime in plasma)

3.2 标准曲线的制备

取若干1 mL离心管,分别精密加入头孢呋辛标

准品溶液适量和空白血浆 500 μL , 制成头孢呋辛浓度分别为 0.1020、0.2040、0.5100、1.0199、2.0397、4.0796、8.1593、12.2389 mg/L 的含药血浆, 按“2.3”项下操作, 记录色谱图。以血浆中头孢呋辛浓度 C 为横坐标, 以头孢呋辛与内标的峰面积比 f_s ($f_s = A_s/A_i$) 为纵坐标, 进行线性回归, 得回归方程: $f_s = 1.746 \times 10^{-1} C + 3.110 \times 10^{-2}$, $r = 0.9999$ 。

3.3 回收率和精密度试验

取试管 15 支, 平均分为 3 组, 各加入 500 μL 空白血浆, 并分别加入头孢呋辛标准品溶液, 制成浓度为 0.1020、1.0199、8.1593 mg/L 的含药血浆, 按“2.3”项下处理, 记录色谱图, 以峰面积计算回收率。取上述 3 个浓度的含药血浆各 5 份同法处理并进样, 记录色谱图, 连续测定 5 天, 以峰面积分别计算日内差和日间差, 结果见表 1。

表 1 血浆中头孢呋辛回收率和精密度试验结果 ($n = 5$, $\bar{x} \pm s$) (Tab 1. Results of recovery and precision of cefuroxime in plasma)

加入浓度 (mg/L)	回收率 (%)	日内差 (RSD, %)	日间差 (RSD, %)
0.1020	82.99 \pm 1.87	7.12	6.63
1.0199	83.17 \pm 1.86	5.39	5.30
8.1593	82.59 \pm 2.39	4.16	4.01

3.4 人体生物等效性研究

20 名男性健康志愿者服药后平均血药浓度-时间曲线见图 2, 药代动力学参数见表 2。受试制剂的平均相对生物利用度为 (103.8 \pm 24.0) %。

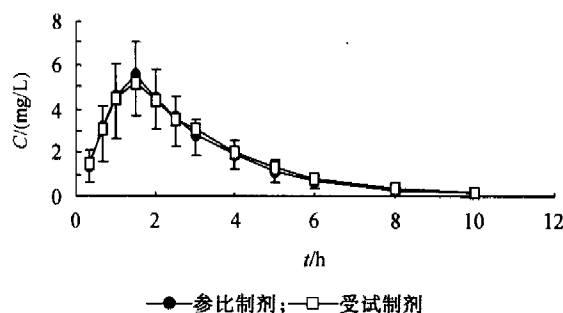


图 2 20 名受试者服药后平均血药浓度-时间曲线 (Fig. 2 Mean plasma level-time curves for two cefuroxime axetil preparations in 20 subjects after dosing)

表 2 20 名受试者服药后药动学参数 ($n = 5$, $\bar{x} \pm s$)

(Tab 2. Pharmacokinetic parameters of two cefuroxime axetil preparations in 20 subjects after dosing)

参数	受试制剂	参比制剂
C_{\max} (mg/L)	5.75 \pm 1.54	5.73 \pm 1.62
t_{\max} (h)	1.5 \pm 0.3	1.5 \pm 0.2
$t_{1/2}$ (h)	1.67 \pm 0.28	1.67 \pm 0.26
$AUC_{0-\infty}$ (mg·h/L)	18.00 \pm 4.63	17.74 \pm 3.84
AUC_{0-10} (mg·h/L)	17.55 \pm 4.57	17.24 \pm 3.84

对 C_{\max} 和 AUC_{0-10h} 自然对数转换后进行方差分析和双单侧 t 检验, 可见 C_{\max} 的 90% 置信区间为 88.31% ~ 114.81%, 在 70% ~ 143% 的等效范围内; AUC_{0-10h} 的 90% 置信区间为 92.94% ~ 110.02%, 在 80% ~ 125% 的等效范围内。对 t_{\max} 进行非参数检验 (Wilcoxon 符号秩检验), 受试制剂和参比制剂的药动学参数差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。结果表明, 两种制剂具生物等效性。

4 讨 论

本实验以市售进口普通片剂为参比, 通过 20 名男性健康志愿受试者单剂量交叉口服给药, 对头孢呋辛酯颗粒剂进行的人体生物利用度考察及生物等效性评价显示, 头孢呋辛酯颗粒剂和西力欣片剂的主要药动学参数接近, 由此推测颗粒剂与片剂的吸收速度、吸收程度及药效相似; 头孢呋辛酯颗粒剂的相对生物利用度达 103.8%, 符合要求。方差分析、双单侧 t 检验及 (1-2a) 置信区间估计表明, 两种制剂生物等效, 颗粒剂是一疗效可靠的制剂。

[参考文献]

- [1] Finna A, Straughn A, Meyer M, et al. Effect of dose and food on the bioavailability of cefuroxime axetil [J]. *Bio-pharm Drug Dispos*, 1987, 8(6): 519-526.
- [2] 申屠建中, 林群, 章霞, 等. 头孢呋辛酯片的人体药代动力学及生物等效性 [J]. *中国临床药理学杂志*, 2001, 10(6): 376-378.
- [3] 赵甘霖, 张强, 孙华东, 等. 头孢呋辛酯干混悬剂人体相对生物利用度研究 [J]. *临床药理学*, 2001, 36(9): 609-611.