

## · 药剂学 ·

## 头孢克肟胶囊与片剂的人体相对生物利用度

冯亮,李铜铃,鄢琳,许小红,张荣琴,郑鹏程,程强(四川大学华西药学院,四川成都610041)

**摘要 目的:**比较头孢克肟胶囊、片剂与世福素胶囊(市售头孢克肟胶囊)在健康人体内的相对生物利用度。**方法:**采用三制剂、三周期交叉试验设计,用反相高效液相色谱法测定21名健康受试者单剂量口服400mg头孢克肟胶囊及片剂以及世福素胶囊后头孢克肟的血药浓度。用3P87程序计算药动学参数。将AUC、 $C_{max}$ 进行对数转换后进行方差分析并计算90%可信区间。**结果:**头孢克肟胶囊与片剂和世福素胶囊的主要药动学参数分别为:AUC<sub>0-1</sub>(27.29±8.76)μg/mL·h、(28.12±8.91)μg/mL·h和(27.76±8.25)μg/mL·h, AUC<sub>0-∞</sub>(28.12±9.11)μg/mL·h、(28.98±9.33)μg/mL·h和(28.72±8.78)μg/mL·h,  $t_{max}$ (4.00±0.36)h、(4.00±0.35)h和(4.00±0.37)h,  $C_{max}$ (4.75±1.21)μg/mL、(4.76±1.05)μg/mL和(4.75±1.10)μg/mL,  $t_{1/2}$ 分别为(2.70±0.38)h、(2.65±0.57)h和(2.78±0.61)h, MRT<sub>0-1</sub>分别为(5.52±0.60)h、(5.57±0.59)h和(5.54±0.57)h。以世福素胶囊为参比,头孢克肟胶囊和片剂生物利用度 $F_{0-1}$ 为(98.23±10.47)%和(101.12±10.58)%。 $F_{0-∞}$ 为(97.96±10.39)%和(100.81±10.60)%。**结论:**方差分析及双侧t检验表明,三种制剂具有生物等效性。

**关键词** 相对生物利用度;高效液相色谱;头孢克肟;胶囊/片剂;世福素

中图分类号:R945 文献标识码:A 文章编号:1006-0111(2004)05-0284-04

## Relative bioavailability of cefixime tablets and capsules in human subjects

FENG Liang, LI Tong-ling, YAN Lin, XU Xiao-hong, ZHANG Rong-qin, ZHENG Peng-cheng, CHENG Qiang (West China School of Pharmacy, Sichuan University, Chengdu 610041, China)

**ABSTRACT Objective:** To compare the bioavailability of cefixime tablets and capsules with Cefspan's (marketed cefixime capsules) in human subjects. **Methods:** A reversed-phase high performance liquid chromatography was used for the determination of cefixime in plasma after a single oral dose of 400mg cefixime tablets, capsules and cefspan in a crossover design. **Results:** The pharmacokinetic parameters of cefixime tablets, capsules and cefspan are as follows: AUC<sub>0-1</sub>(27.29±8.76)μg/mL·h, (28.12±8.91)μg/mL·h and (27.76±8.25)μg/mL·h, AUC<sub>0-∞</sub>(28.12±9.11)μg/mL·h, (28.98±9.33)μg/mL·h and (28.72±8.78)μg/mL·h,  $t_{max}$ (4.00±0.36)h, (4.00±0.35)h and (4.00±0.37)h,  $C_{max}$ (4.75±1.21)μg/mL, (4.76±1.05)μg/mL and (4.75±1.10)μg/mL,  $t_{1/2}$ (2.70±0.38)h, (2.65±0.57)h and (2.78±0.61)h, MRT<sub>0-1</sub>(5.52±0.60)h, (5.57±0.59)h and (5.54±0.57)h. **Conclusion:** The cefixime capsules and tablets are bioequivalent with Cefspan.

**KEY WORDS** relative bioavailability; HPLC; cefixime; capsules/tablets; cefspan

头孢克肟为第三代口服头孢菌素类药物,具有抗菌谱广,抗菌作用强,有效浓度高,作用持续时间长的优点。本品对革兰阴性菌抗菌谱广,对革兰阳性菌中的化脓性链球菌、厌氧链球菌、牛链球菌、肺炎球菌抗菌作用强,其中对革兰阴性菌的链球菌属和肺炎球菌及革兰阳性菌的淋菌、大肠杆菌、克雷伯杆菌属、流感嗜血杆菌、变形杆菌属、沙雷菌属的杀菌作用较其他口服头孢菌素强,且对各种菌产生的β-内酰胺酶稳定,适于治疗各种敏感菌引起的呼吸道感染、尿道感染、胆道感染、中耳炎及其他感染。

四川川投药业有限责任公司研制了头孢克肟胶

囊(100mg/粒)、头孢克肟片剂(100mg/片),本研究以世福素胶囊作为参比制剂,对21名健康受试者进行相对生物利用度研究及生物等效性评价。

## 1 材料与方

**1.1 药品与试剂** 头孢克肟胶囊(100mg/粒,批号030423,四川川投药业有限责任公司研制),头孢克肟片剂(100mg/片,批号030419,四川川投药业有限责任公司研制),世福素胶囊(100mg/粒,批号0211031,广州白云山制药股份有限公司生产);头孢克肟对照品(批号20020605,沈阳药科大学提供);乙腈(色谱纯,浙江黄岩三力化工厂生产);四丁基氢氧化铵溶液(分析纯,上海化学试剂厂生产);磷

酸(分析纯,成都化学试剂厂生产);双蒸水(自制)。

**1.2 仪器** 日本岛津 LC-10A 液相色谱仪,SPD-10AVP 紫外检测器,CTO-6A 柱恒温箱;Hypersil C<sub>18</sub> 柱,大连伊利特公司生产;天津奥特赛恩斯仪器有限公司“分析之星”色谱工作站;XW-80 型漩涡混合器,上海医科大学实验仪器厂生产。

**1.3 研究对象** 21 例健康男性,试验前健康检查及肝肾功能、心电图、血常规、尿常规检查均为正常。本人及家族无药物过敏史,无肝肾功能异常,近 2 周未使用过任何药物。试验前签署“知情同意书”。

**1.4 血药浓度测定**<sup>[1]</sup>

**1.4.1 色谱条件** 色谱柱:大连伊利特公司 Hypersil, C<sub>18</sub> 柱(200mm × 4.6mm, 5μm);流动相:乙腈:0.005M 四丁基氢氧化铵溶液(30:70),用磷酸调节 pH = 7.0;柱温:30℃;检测波长:285nm;流速:1.0mL/min。

**1.4.2 血样处理** 取血浆 1.0mL,加入乙腈 2.0mL 后混匀,置漩涡混合器上沉淀蛋白 1min,经 15 000r/min 离心 30min 后取上清液进样 20μL 测定。

**1.4.3 标准曲线制备** 取 1mL 空白人血浆,加入不同浓度的头孢克肟对照品溶液,使血浆中头孢克肟的浓度分别为 0.078、0.313、0.625、1.25、2.5、5、10μg/mL,依上述方法进行血样处理和测定,以峰面积为纵坐标,头孢克肟浓度 C(μg/μL)为横坐标作直线回归。

**1.4.4 精密度与回收率的测定** 取低、中、高(0.78、1.25 和 10μg/mL)3 种浓度的头孢克肟血浆样品,测定日内、日间变异及方法回收率。

**1.5 生物利用度试验设计与方法** 采用随机分组、自身对照三制剂三周期的 3 × 3 拉丁方试验设计,将 21 名志愿者随机分为 A、B、C 三组,每组 7 例,分别于 3 个周期内交叉服用头孢克肟胶囊、头孢

克肟片剂及世福素胶囊各 400mg。间隔 1 周交叉服药(7d 为洗净期),服药方案见表 1。

表 1 3 × 3 拉丁方试验设计

分组	周期		
	1	2	3
A	片剂	胶囊	世福素胶囊
B	胶囊	世福素胶囊	片剂
C	世福素胶囊	片剂	胶囊

取血时间点为服药前 10min、服药后 1、2、2.5、3、3.5、4、4.5、5.5、7、9、12、16h,采血量 4mL,血样置肝素化离心管内,离心,分离血浆, -24℃ 冷冻保存供测定。试验前 12h 禁食,试验时空腹服药(用大约 250mL 温开水吞服,勿咀嚼),服药后 2h 后可以自由饮水,4h 后进低脂统一标准餐,3 个周期食谱相似。服药后避免剧烈活动或卧床。

**1.6 数据处理** 血药浓度-时间数据的处理采用中国数学药理学学会编制的 3P87 程序。以 AIC 法判断房室模型,并计算每一个体的药代动力学参数。C<sub>max</sub>、t<sub>max</sub> 取实测值,AUC 采用统计矩梯形面积法计算。

C<sub>max</sub>、AUC<sub>0-1</sub>、AUC<sub>0-∞</sub> 经对数转换后,用 SAS 软件进行三交叉实验设计的方差分析,并计算 90% 可信区间,以世福素胶囊为参比,对头孢克肟胶囊和片剂进行生物等效性评价<sup>[2]</sup>。

**2 结果**

**2.1 血药浓度测定方法的评价**

**2.1.1 方法专属性** 在上述色谱条件下,头孢克肟与血浆组分分离良好。空白血浆、空白血浆加入头孢克肟标准品及血浆样品的色谱图见图 1。

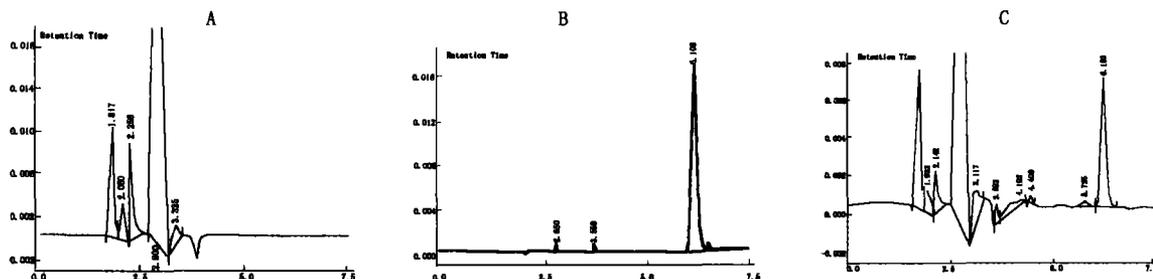


图 1 头孢克肟的 HPLC 图谱  
A: 空白血浆; B: 空白血浆 + 头孢克肟; C: 口服单剂量药物后的受试者血浆

**2.1.2 线性范围** 血浆中头孢克肟浓度测定的线性范围为 0.078 ~ 10μg/mL,标准曲线方程为  $A = 141 + 13\ 871C$ ,  $r = 0.999\ 8$ 。最低定量限为 0.078

μg/mL。  
**2.1.3 方法精密度与回收率** 低、中、高(0.078、1.25 和 10 μg/mL)三种浓度的头孢克肟血浆样品,日

内、日间变异及回收率结果见表 2。

表 2 精密度和回收率的测定结果 (n = 5)

加入量 ( $\mu\text{g/mL}$ )	日内		日间		回收率 (%)
	测得量	RSD	测得量	RSD	
0.078	0.077 $\pm$ 0.003	3.90	0.081 $\pm$ 0.008	9.88	86.0 $\pm$ 5.38
1.25	1.24 $\pm$ 0.024	1.94	1.29 $\pm$ 0.030	2.33	105.3 $\pm$ 3.44
10	10.1 $\pm$ 0.133	1.33	10.3 $\pm$ 0.179	1.74	102.1 $\pm$ 2.08

2.2 血药浓度测定结果 21 名健康受试者单剂量口服 3 种制剂平均血药浓度-时间曲线见图 2。

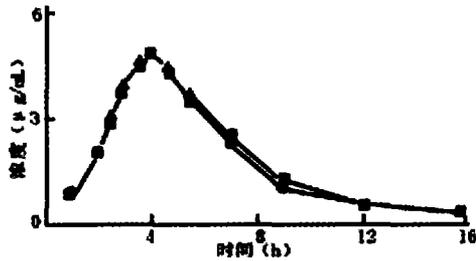


图 2 三种制剂单剂量口服后的平均血药浓度曲线  
—●—胶囊; —■—片剂; —▲—参比制剂

2.3 药代动力学参数及相对生物利用度 3 种制剂的血药浓度-时间数据经 3P87 程序拟合, 均符合权重  $1/C^2$  的一室模型, 药代动力学参数见表 3。头孢克肟颗粒剂及头孢克肟分散片的相对生物利用度分别为:  $98.23 \pm 10.47$  和  $101.12 \pm 10.58$ 。

表 3 单剂量口服头孢克肟的药动学参数和相对生物利用度 (n = 21)

参数	胶囊	片剂	参比制剂
$C_{max}$ ( $\mu\text{g/mL}$ )	4.75 $\pm$ 1.21	4.76 $\pm$ 1.05	4.75 $\pm$ 1.10
$t_{max}$ (h)	4.00 $\pm$ 0.36	4.00 $\pm$ 0.35	4.00 $\pm$ 0.37
$AUC_{0-16}$ ( $\mu\text{g/mL} \cdot \text{h}$ )	27.29 $\pm$ 8.76	28.12 $\pm$ 8.91	27.76 $\pm$ 8.82
$AUC_{0-\infty}$ ( $\mu\text{g/mL} \cdot \text{h}$ )	28.12 $\pm$ 9.11	28.98 $\pm$ 9.33	28.72 $\pm$ 8.87
MRT (h)	5.52 $\pm$ 0.60	5.57 $\pm$ 0.59	5.54 $\pm$ 0.57
$T_{1/2}$ (h)	2.70 $\pm$ 0.38	2.65 $\pm$ 0.57	2.78 $\pm$ 0.61

2.4 生物等效性评价

2.4.1 方差分析 头孢克肟片剂、胶囊及世福素胶囊三交叉试验的方差分析结果见表 4。三项参数  $\ln AUC_{0-16}$ 、 $\ln AUC_{0-\infty}$  和  $\ln C_{max}$  在制剂间、周期间的差异均无统计学意义  $F < F_{0.05(2,38)}$ , 而个体间、顺序间的差异则有统计学意义  $F > F_{0.05}(2,38)$ 。

表 4 方差分析结果

F 检验	$\ln AUC_{0-16}$	$\ln AUC_{0-\infty}$	$\ln C_{max}$	临界值 $\alpha = 0.05$
个体	139.16	127.22	79.34	$F_{(2,38)} = 1.87$
周期	1.64	1.49	0.84	$F_{(2,38)} = 3.24$
制剂	0.27	0.63	0.72	$F_{(2,38)} = 3.24$
顺序	78.37	79.39	35.21	$F_{(2,38)} = 3.24$

2.4.2 双、单侧 t 检验 以三交叉方差分析得出的误差均方计算标准误, 以参比制剂为标准, 分别计算两种供试制剂的  $t_1$  和  $t_2$  值, 结果均大于  $t_{0.05(19)} = 1.729$ , 见表 5。

表 5 头孢克肟胶囊和片剂的双单侧 t 检验

参数	胶囊		片剂	
	$t_1$	$t_2$	$t_1$	$t_2$
$\ln AUC_{0-16}$	12.40	13.09	11.68	13.81
$\ln AUC_{0-\infty}$	12.95	13.22	12.36	13.82
$\ln C_{max}$	16.45	15.60	17.31	14.75

2.4.3 试验制剂与参比制剂比较的可信区间 多交叉设计, 因系多组间的比较, 不能直接按照 t 分布进行, 若套用双交叉设计中使用的可信区间方法则不妥, 本研究参照刘玉秀、姚晨等人提出的多组间比较的可信区间计算方法, 计算公式如下<sup>[2]</sup>:

$$\exp(\Delta \pm Sc \sqrt{(k-1)F_{\alpha, k-1, v_e}})$$

$$Sc = \sqrt{MS_e \sum(c_i^2/n_i)}$$

$$\Delta = L_T - L_R$$

式中,  $F$  是自由度为  $(k-1, v_e)$  的  $F$  分布  $\alpha$  分位数,  $v_e$  是方差分析中误差的自由度,  $k$  为处理组数。  $L_T$  和  $L_R$  分别为供试制剂和参比制剂的  $AUC$  和  $C_{max}$  经对数转换后的算术均数。  $MSe$  为方差分析中的误差均方。

根据以上公式计算出头孢克肟胶囊与世福素胶囊相比, 两制剂  $C_{max}$ 、 $AUC_{0-16}$ 、 $AUC_{0-\infty}$  的几何均数比值的 90% 可信区间分别为: 97.59% ~ 107.92%, 94.63% ~ 101.83%, 95.48% ~ 102.98%; 头孢克肟片剂与世福素胶囊相比, 两制剂  $C_{max}$ 、 $AUC_{0-16}$ 、 $AUC_{0-\infty}$  的几何均数比值的 90% 可信区间分别为: 96.68% ~ 106.91%, 97.32% ~ 104.23%, 97.20% ~ 105.12%。以上结果表明: 以 80% ~ 125% 为评价生物等效标准, 头孢克肟胶囊、头孢克肟片剂与世福素胶囊具有生物等效性。

3 讨论

目前, 对于双交叉生物利用度的等效性评价, 采用双单侧 t 检验及可信区间的方法, 已普遍使用并成为标准, 然而, 对于多交叉试验的生物等效性评价, 尚无统一方法。本试验若将三交叉分解为两个独立的双交叉, 即两种试验制剂分别与参比制剂进行两次双交叉处理, 则可信区间的范围将会缩小, 并且用此法进行统计分析, 与试验方案不统一, 所以不推荐使用。本研究采用国内多名统计学家提出的多组间比较的可信区间计算方法, 首先用 SAS 软件进行三交叉方差分析, 根据 SAS 的输出结果, 将有关变量带

入多组间比较的可信区间计算公式中,得出  $C_{max}$ 、 $AUC_{0-1}$ 、 $AUC_{0-\infty}$  等参数几何均数比值的 90% 可信区间。

实验结果表明,头孢克肟胶囊、头孢克肟片剂与世福素胶囊具有生物等效性。

#### 参考文献:

[1] 刘翠林,沙瑞国,高 申,等. HPLC 柱切换法测定血浆和尿样

中头孢克肟浓度[J]. 药学学报,1993,28(3): 216.

[2] 刘玉秀,姚 晨,陈 峰,等. 多交叉设计生物利用度试验的等效性分析[J]. 中国临床药理学杂志,2002, 18(3):219.

收稿日期:2003-12-16

## 滞留型复方氧氟沙星滴眼液的制备及质量控制

宁德俄<sup>1</sup>,常 翠<sup>1</sup>,杨宏图<sup>1</sup>,刘克江<sup>2</sup>,董 淳<sup>1</sup>(1. 广东省深圳市人民医院药学部,广东 深圳 518020;2. 深圳市药品检验所,深圳 518000)

**摘要** 目的:研究滞留型复方氧氟沙星滴眼液的制备及质量控制方法。方法:以氧氟沙星为主药配伍地塞米松磷酸钠,选择磷酸盐作为缓冲剂,卡波姆 940 作为增稠滞留剂,采用高效液相法测定氧氟沙星、地塞米松的含量。结果:制剂稳定;氧氟沙星平均回收率为  $(99.8 \pm 0.5)\%$  ( $n=5$ ),地塞米松磷酸钠为  $(100.6 \pm 0.8)\%$  ( $n=5$ )。结论:制备工艺简单,质控方法可靠。

**关键词** 氧氟沙星;滴眼液;质量控制;滞留;地塞米松磷酸钠

中图分类号:R944.1 文献标识码:A 文章编号:1006-0111(2004)05-0287-03

## Preparation and quality control of resident compound ofloxacin eye drops

NING De-e<sup>1</sup>, CHANG Cui<sup>1</sup>, YANG Hong-tu<sup>1</sup>, LIU Ke-jiang<sup>2</sup>, DONG Chun<sup>1</sup>(1. Department of Pharmacy, The People's Hospital of Shenzhen, Shenzhen 518020, China; 2. Shenzhen Institute for Drug Control, Shenzhen 518000, China)

**ABSTRACT Objective:** To study the preparation of resident compound ofloxacin eye drops and its quality control. **Methods:** Ofloxacin was used as main drug mixed with dexamethasone sodium phosphate and phosphate was adopted as buffer, while carbomer 940 as residence. The content of ofloxacin was determined by HPLC method. **Results:** The preparations was stable, the average recovery rate of ofloxacin was  $(99.8 \pm 0.5)\%$  ( $n=5$ ) and that of dexamethasone sodium phosphate was  $(100.6 \pm 0.8)\%$  ( $n=5$ ). **Conclusion:** The preparing technique is simple and the quality control is reliable.

**KEY WORDS** ofloxacin; eye drops; quality control; residence; dexamethasone sodium phosphate

氧氟沙星(ofloxacin)为第3代氟喹诺酮类抗菌药,对包括厌氧菌在内的革兰阳性菌及革兰阴性菌具有广谱和高效抗菌活性。作用机制为通过抑制细菌DNA旋转酶,破坏细菌DNA代谢而发挥抗菌作用<sup>[1]</sup>。地塞米松磷酸钠能降低毛细血管壁的通透性,减少炎性渗出<sup>[2]</sup>。加入滞留增稠剂,可使滴眼剂延长驻留时间,减少流失并延长作用,提高局部药效。因此,本文探讨了包含氧氟沙星、地塞米松磷酸钠等成分的滞留型复方氧氟沙星滴眼液的制备及质量控制。

### 1 仪器与材料

LC-10AD 液相色谱仪,SPD-10A 紫外检测器;CR-6A 积分仪(日本岛津);UV-3210 分光光度计(日本日立);pHS-25 型酸度计(上海雷磁仪器厂);电热恒温培养箱(上海跃进医疗器械一厂)。氧氟沙星(成都药业有限公司,批号为030612);地塞米松磷酸钠(天津天药药业有限公司,批号为021215);卡波姆940(上海人民制药厂)。其它药物符合药典规格;试剂均为分析纯。新西兰种兔(广州中医药大学动物中心)。

### 2 试验与结果

**2.1 处方** 氧氟沙星 3g,地塞米松磷酸钠 0.5g,

作者简介:宁德俄(1965-),男,大学本科,副主任药师。

Tel:(0755)25533018 x 2981 E-mail: nde161@hotmail.com.