

氧氟沙星胶囊剂人体生物利用度试验

刘学丽* 朱廷勤 严汉英 (南京药物研究所眼科药理研究中心, 南京 210009)

李明亚 沈国胜 沈建平 张银娣 (南京医学院药理教研组临床药理室, 南京 210005)

摘要 采用 HPLC-荧光检测法, 对八名先后口服氧氟沙星胶囊剂和片剂进行交叉自身对照的健康志愿者进行了血药浓度测定, 并对其药代动力学参数及生物利用度进行了计算, 结果氧氟沙星胶囊剂和片剂的主要药动学参数分别为 $C_{max} 4.75 \pm 0.53$ 和 $4.39 \pm 0.93 \text{ mg/L}$, $T_{max} 1.33 \pm 0.45 \text{ h}$ 和 $1.59 \pm 0.66 \text{ h}$, $AUC_{0-24} 2.68 \pm 0.41 \text{ mg/L} \cdot \text{h}$ 和 $38.63 \pm 6.38 \text{ mg/L} \cdot \text{h}$, 经统计学处理各参数两组间均无显著差异 ($P > 0.05$), 氧氟沙星胶囊剂对片剂的相对生物利用度为 $113.63 \pm 28.89\%$ 。

关键词 氧氟沙星 生物利用度 HPLC

氧氟沙星(Ofloxacin, OFLX)是第三代喹诺酮类新型广谱抗菌药物, 它具有口服吸收完全, 体内分布广等特点^[1]。我们采用反相 HPLC-荧光检测法, 对浙江省嘉兴制药厂提供的氧氟沙星胶囊剂, 进行人体生物利用度试验, 拟为该药的临床评价提供参考。

1 材料与方法

1.1 药品 氧氟沙星标准品及其片剂(浙江省新昌制药厂, 批号: 920118); 氧氟沙星胶囊剂(浙江省嘉兴制药厂, 批号: 920929)

1.2 仪器 日本岛津 LC-6A 高效液相色谱仪; RF-551 荧光检测器; CR-6A 数据处理机; SCL-6A 系统控制器; CT-6A 温控箱; AST386 SX/20 计算机。

1.3 色谱条件:

大连物化所 ODS 柱 ($250 \times 4.6 \text{ mm}$, 10μ), 荧光检测波长 E_x : 284 nm , E_m : 448 nm , 流动相配比为 0.003 M 磷酸盐缓冲液: 0.055 M 四丁基溴化铵: 四氢呋喃 = $97:1:2$, $\text{pH} 2.6$, 流速为 1.5 ml/min 。

1.4 给药与取样方法

八名健康男性受试者, 年龄 $20.75 \pm 0.71 \text{ a}$,

体重 $62.63 \pm 3.2 \text{ kg}$, 采用随机交叉试验法, 每人分别顿服氧氟沙星胶囊剂和片剂, 500 mg/次 , 于服药后 0.5 、 1 、 1.5 、 2 、 4 、 6 、 8 、 12 、 24 h 取血, 血样置肝素抗凝管内, 经室温放置后离心分离血浆, 置 -20°C 保存。两次服药间隔 2 wk , 以保证药物已排尽 (7 个半衰期以上)。

1.5 样品处理与测定

参照文献方法^[2]略加修改, 取 1 ml 血浆加 $20 \mu\text{l}$ 磷酸和 2 ml 四氢呋喃混旋离心, 吸取上清液再加入 4 ml 二氯甲烷同上处理, 吸上清液适当稀释后取 $20 \mu\text{l}$ 进样。

2 结果

2.1 标准曲线

取空白血浆各 1 ml 5 份, 分别加入不同浓度的氧氟沙星标准液, 使血浆氧氟沙星浓度分别为 0.1 、 0.2 、 0.4 、 0.8 、 1.0 mg/L , 按上述样品测定法操作, 以峰面积对氧氟沙星浓度作图, 标准曲线方程为 $Y = 1.29 \times 10^{-5} X - 7.8 \times 10^{-3}$, $r = 0.9996$, 故本法在 $0.1 \sim 1.0 \text{ mg/L}$ 内线性关系良好。

2.2 回收率和变动系数的测定

取空白血浆 1 ml , 分别加入不同浓度的氧氟沙星标准液, 按上述样品处理方法操作, 测得血浆

* 刘学丽, 1982年毕业于南京医学院, 主管药师。

氧氟沙星回收率为93.5%，变异系数(CV)为1.8%。

2.3 受试者血药浓度的检测

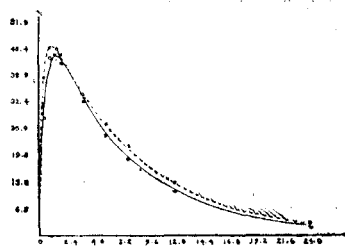
采用南京医学院编写的药代动力学计算程序CAPP，对血药浓度数据进行拟合和计算，结果表明氧氟沙星胶囊和片剂口服后在体内为二室开放模型，按此模型计算药代动力学参数，Tab.1为八名受试者口服氧氟沙星后的血药浓度，Fig.1为八名受试者口服氧氟沙星胶囊和片剂的体内药-时拟合曲线，逐一对受试者的血药浓度加以拟合，算得主要药动学参数值C_{max}、T_{max}、AUC等，平均后得平均参数，结果详见Tab.2。

Tab 1 Plasma concentration of ofloxacin at various time after oral administration table or capsula 500 mg. (n= 8)

Time (h)	Plasma concentration(mg/L)	
	capsula	tablet
0.5	3.78±1.43	2.76±1.69
1.0	4.54±1.12	4.21±1.38
1.5	4.34±0.37	4.36±1.19
2.0	4.35±0.43	4.09±0.59
4.0	3.20±0.36	3.26±0.47
6.0	2.65±0.36	2.38±0.46
8.0	2.11±0.34	1.83±0.27
12.0	1.24±0.33	1.05±0.22
24.0	0.28±0.11	0.25±0.07

Tab 2 The pharmacokinetic parameters of ofloxacin following the oral administration of 500 mg tablets and capsulae in 8 normal volunteers

parameters	capsula	tablet
$t_{1/2\alpha}$ (h)	0.35±0.14	0.41±0.18
$t_{1/2\beta}$ (h)	5.69±0.83	5.10±0.76
K ₁₂	0.08±0.12	0.06±0.09
K ₂₁	0.49±0.47	0.38±0.23
C _{max} (mg/L)	4.75±0.53	4.39±0.93
T _{max} (h)	1.33±0.45	1.59±0.66
AUC (mg/L·h)	42.68±6.41	38.68±6.37
F	113.63±28.89%	



Plasma concentration of ofloxacin
(10*10⁻¹ mg/L)

Time after administration (h)

Fig 1. Mean plasma concentration-time curve after oral administration of 500 mg ofloxacin capsula (■) and tablets (○) in 8 health volunteers

2.4 相对生物利用度(F)计算：根据下式计算：

$$F = \frac{AUC(\text{胶囊})}{AUC(\text{片剂})} \times 100\%$$

氧氟沙星胶囊剂相对于片剂的生物利用度(F)为113.63±28.89%

3 讨论

实验结果表明，八名受试者口服氧氟沙星片剂和胶囊后，两种剂型的体内过程大致相仿，其药代动力学参数亦基本相似，对C_{max}、T_{max}、AUC、T_{1/2β}等分别进行t检验，结果显示的差异均无显著性(P>0.05)。

本试验中氧氟沙星胶囊剂和片剂的人体吸收半衰期(T_{1/2α})为0.35±0.14和0.41±0.18 h 说明

药物进入体内分布较快，约经1h在体内分布达到平衡，而体内消除较慢，分别为5.69±0.83 h和5.10±0.76 h，此值与文献报导^[1]相近，AUC 胶囊剂为42.68±6.41 mg/L·h，略高于片剂38.63±6.38 mg/L·h，但无统计学差异(P>0.05)，胶囊剂对片剂的相对生物利用度为113.63±28.89%。

参 考 文 献

- 1 许丹科, 丁爱忠, 袁倚盛等. 人血浆中氧氟沙星的HPLC测定及药代动力学研究. 药学学报, 1992, 27(6): 462
- 2 Carolyn M. Jeffery L. High-Performan

Liquid Chromatography of Ciprofloxacin and Its Metabolites in Serum, Urine and Sputum. Journal of Chromatography, 1987, 422, 153.

收稿日期: 1993—04—13

Test on the Human Bioavailability of Ofloxacin in Capsules

Liu Xueli, Zhu Yanqin, Yan Hanying, Li Mingya,
Shen Guosheng, Shen Jianping, Zhang Yindi

(Nanjing Institute Materia Medicine The Centre of Ocular Pharmacology,
Nanjing 210009)

Abstract Clinical pharmacokinetic study on ofloxacin was carried out with HPLC in 8 normal volunteers given 500 mg ofloxacin in tablets and capsules. The plasma concentration-time curves of both formulations fitted two-compartment model. The maximum plasma concentrations (C_{max}) after administration of capsules and tablets were 4.75 ± 0.35 and 4.39 ± 0.93 mg/L, the time to peak concentration (T_{max}) and the area under the curve (AUC) were 1.33 ± 0.45 , 1.59 ± 0.66 h and 42.68 ± 6.41 , 38.68 ± 6.38 h·mg/L. The relative bioavailability of capsules was $113.63 \pm 28.89\%$ as compared with tablet.

Key words Ofloxacin Bioavailability HPLC

(Original article on page 17)