

阿奇霉素在中国健康人体血浆中的药动学研究

张雁¹, 李东², 王大果², 朱永泉² (1. 深圳市孙逸仙心血管医院, 广东 深圳 518001; 2. 暨南大学第二临床医学院, 深圳市人民医院临床药理学研究室, 广东 深圳 518020)

摘要:目的 研究阿奇霉素在健康中国人体的血浆药动学, 为临床用药提供参考。方法 10名健康志愿者单剂量口服阿奇霉素 500 mg后, 高效液相色谱-紫外检测法测定血浆药物浓度。采用 F检验结合 AIC法判别房室模型, DAS药动学程序计算药动学参数。结果 最佳房室模型为二室模型 ($W_i = 1/C^2$, $AIC_{min} = -7.4821$), 主要的药动学参数: α 为 $(0.29 \pm 0.13) h^{-1}$, β 为 $(0.02 \pm 0.003) h^{-1}$, K_a 为 $(0.72 \pm 0.22) h^{-1}$, $t_{1/2\beta}$ 为 $(38.93 \pm 7.74) h$, t_{max} 为 $(2.60 \pm 0.49) h$, c_{max} 为 $(434.74 \pm 47.65) \mu g \cdot L^{-1}$, AUC_{0-144} 和 $AUC_{0-\infty}$ 分别为 $(12179.42 \pm 3001.11) \mu g \cdot h \cdot L^{-1}$ 和 $(13338.35 \pm 3062.56) \mu g \cdot h \cdot L^{-1}$ 。结论 阿奇霉素片在中国健康人体中的血浆药动学参数与国内外文献报道基本一致。

关键词: 阿奇霉素; HPLC-UV; 血浆; 药动学

中图分类号: R916.695 文献标识码: A 文章编号: 1007-7693(2007)07-0601-04

Pharmacokinetics in Plasma of Azithromycin Tablet in Chinese Healthy Volunteers by HPLC-UV

ZHANG Yan¹, LI Dong², WANG Da-guo², ZHU Yong-quan² (1. Shenzhen Sun Yat-Sen Cardiovascular Hospital, Shenzhen 518001, China; 2. Department of Clinical Pharmacy Research, The Second Medical College of Jinan University, Shenzhen People's Hospital, Shenzhen 518020, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To study the pharmacokinetics of azithromycin tablet in Chinese healthy volunteers. **METHODS** 10 healthy volunteers were given a single oral dose of 500mg azithromycin tablet. The plasma concentrations of azithromycin were determined by HPLC-UV. The compartment model was fitted by F test and AIC method and the pharmacokinetic parameters were calculated by DAS program. **RESULTS** The pharmacokinetics was best fitted to a two-compartment model ($W_i = 1/C^2$, $AIC_{min} = -7.4821$). The main pharmacokinetic parameters of azithromycin for orally administered tablet were as follows: α $(0.29 \pm 0.13) h^{-1}$, β $(0.02 \pm 0.003) h^{-1}$, K_a $(0.72 \pm 0.22) h^{-1}$, $t_{1/2\beta}$ $(38.93 \pm 7.74) h$, t_{max} $(2.60 \pm 0.49) h$, c_{max} $(434.74 \pm 47.65) \mu g \cdot L^{-1}$, AUC_{0-144} $(12179.42 \pm 3001.11) \mu g \cdot h \cdot L^{-1}$ and $AUC_{0-\infty}$ $(13338.35 \pm 3062.56) \mu g \cdot h \cdot L^{-1}$. **CONCLUSION** The pharmacokinetic parameters of azithromycin tablet in Chinese healthy volunteers are similar to that of foreign report.

KEY WORDS: azithromycin; HPLC-UV; plasma concentration; pharmacokinetics

阿奇霉素 (azithromycin) 是新一代大环内酯类抗生素, 特点是耐胃酸, 口服吸收好, 体液、组织分布广泛, 半衰期长。临床广泛用于呼吸道、泌尿生殖系统及皮肤软组织感染的治疗, 对革兰阴性菌、厌氧菌及细胞内病原体等抗菌活性和经济性优于红霉素和氟罗沙星^[1-3]。本试验用 10 名健康志愿者口服单剂量阿奇霉素片 500mg, 通过 HPLC-UV 法测定阿奇霉素血浆中的药物浓度, 计算药动学参数, 分析药动学特性, 为临床用药提供参考。

1 仪器与试剂

1.1 药品与试剂

阿奇霉素片 (商品名: 希舒美, 辉瑞制药有限公司, 批号: 35864024), 阿奇霉素标准品 (浙江省药品检验所, 批号:

980615, 每 1 mg 的效价为 918 单位的阿奇霉素, 即为 98.00%), 甲醇及乙腈均为色谱纯, 磷酸二氢钠、氯仿和正己烷均为分析纯。

1.2 仪器

岛津 LC-10A 高效液相色谱仪, LC-10Avp 高压泵, SPD-10Avp 紫外检测器, DGU-12A 在线脱气机, CTO-6A 柱恒温箱, C-R3A 色谱积分仪, 美国 Rheodyne 7725 型进样阀。

2 方法

2.1 试验方案

2.1.1 受试者选择 10 名健康志愿者, 男 9 名, 女 1 名, 平均年龄 (23.7 ± 1.7) 岁, 平均体重 $(61.3 \pm 7.0) kg$, 平均身高 $(167.3 \pm 4.3) cm$, 均在标准范围内。不吸烟, 不嗜酒, 身体健

基金项目: 深圳市卫生科技计划项目, 项目编号: 200006018

作者简介: 张雁, 男, 主管药师 通讯作者: 李东, 男, 主任药师

Tel: 13008860999

E-mail: szlidong@126.com

康,无心、肝、肾、肺、消化道系统等疾病史,精神状态正常,对阿奇霉素等药物无过敏史。在试验前3周末使用任何药物及大蒜、葱等有抑菌作用的食物。受试者在对药品充分了解的基础上自愿参加试验,并签署知情同意书。试验方案和知情同意书均经武汉大学中南医院伦理委员会批准。体检及实验室检查结果均正常。

2.1.2 给药剂量及方法 健康志愿者受试前隔夜禁食12 h,次日早晨空腹单次 po阿奇霉素片 500 mg,用温开水 200 mL吞服。试验期间禁止抽烟、喝酒和剧烈运动,并不得使用其他任何药物及大蒜、葱等有抑菌作用的食物,服药后2 h进食统一标准餐。

2.1.2 血样采集 服药前0 h及服药后0.5、1.0、2.0、3.0、4.0、6.0、8.0、12.0、24.0、48.0、96.0、144.0 h采集上肢静脉血6 mL置于肝素抗凝管中,离心(3000 r·min⁻¹, 10 min),分离出血浆置-20℃冰箱避光冷冻保存。测定按“2.2”项下进行。

2.1.3 临床观察内容 整个试验期间,由临床医生观察志愿者的耐受性和不良反应。

2.2 血浆药物浓度测定

以高效液相色谱法测定血浆中阿奇霉素原型药,测定条件、方法及步骤按文献^[4]的方法。为保证结果的准确,每次分析测定样品同时做标准平行管3份,并在每次测定26个样本后再测1次标准样,采用峰面积外标法定量。

2.3 房室模型的判别^[5-6]

采用F检验法结合AIC(Akaike's information criterion)判别的方法。AIC法的公式为:

$$AIC = N \ln Re + 2P$$

式中,N为实验数据的个数;Re为残差平方和;P是所设

表1 10名志愿者口服阿奇霉素片500 mg后的血清药物浓度/ng·L⁻¹

Tab 1 Serum concentration of 10 healthy volunteers were given a single oral dose of 500 mg azithromycin tablet/ng·L⁻¹

编号	取样时间/h												
	0	0.5	1	2	3	4	6	8	12	24	48	96	144
1	0	48.5	79.6	165.7	446.6	324.5	224.5	190.7	181.8	110.2	70.1	43.2	15.0
2	0	86.6	252.3	472.2	475.6	434.2	403.9	357.8	287.3	254.3	137.1	69.5	23.4
3	0	61.5	167	267.1	454.5	394.4	335.3	252.4	192.1	179.2	90.9	35.7	0
4	0	53.8	173.9	381.9	395.6	333.1	256.3	219.4	154.6	226.6	101.6	25.4	8.8
5	0	84.9	301.2	542	478.8	449	380.6	331.7	257.7	241.8	94.2	51.2	11.2
6	0	56.3	189	415.3	398.7	318.9	299.6	235.9	243.2	134.7	91.6	38.5	12.9
7	0	69.3	232.8	452.2	411.8	395.3	284.8	313.9	231.6	167.8	111.6	49.6	29.7
8	0	85.9	177.4	329.7	397.9	346.2	312.7	256.2	214.9	154.4	87.1	57.8	23
9	0	27.6	157.8	364.3	349.3	306.9	272.8	271.9	179.1	70.6	49.8	19.8	0
10	0	39.5	127.8	390.7	388.1	368.9	333.5	245.5	206.9	167.7	79.8	63.1	32.9
mean	0.00	61.39	185.88	378.11	419.69	367.14	310.40	267.54	214.92	170.73	91.38	45.38	16.00
SD	0.00	20.34	63.20	106.84	42.25	49.56	55.10	52.17	40.48	58.21	23.44	15.99	12.07

3.3 药动学

3.3.1 房室模型的判别 取 $W_i = 1, 1/C, 1/C^2$,进行F检验和AIC计算,模型判别的结果见表2和表3。由于F检验的结果 $P < 0.05$,所以最佳模型为:二室模型, $W_i = 1/C^2$;次佳房室模型为:一室模型, $W_i = 1/C^2$ 。

模型参数的个数;Re和P的计算公式为:

$$Re = \sum_{i=1}^n W_i (C_i - \hat{C}_i)^2$$

$$P = 2n$$

式中,n为房室数; W_i 为权重系数。

判别原则:当F检验有显著意义($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$)时,最佳模型的AIC最小;当F检验无显著意义($P > 0.05$)时,最佳模型为房室个数最少者。

2.4 数据分析

将不同时间血浆药物浓度数据,采用DAS ver. 0 (Drug And Statistics for Windowe)药动学程序计算其F检验值、AIC值和药动学参数。

3 结果

3.1 色谱条件^[4]

色谱柱:CLC-CN柱(150 mm×6.0 mm ID,日本岛津),紫外检测波长:210 nm,流动相:0.1 mol·L⁻¹磷酸氢二钠-甲醇-乙腈(pH 3.0~3.5)=(85:7:8),流速1 mL·min⁻¹,柱温40℃,灵敏度0.003 AUFS。

在上述条件下,阿奇霉素得到较好的分离,无明显干扰峰出现,保留时间(t_R)为10.6 min,峰宽为3 mm,理论塔板数(n)为 8.04×10^2 ,峰对称因子(A_S)为1.5。回归方程为: $y = -11056.226 + 486.125x$ ($r = 0.9991$)。线性范围50~5000 ng·mL⁻¹,最低检测浓度50 ng·mL⁻¹。平均回收率(99.1±1.8)%,日内与日间RSD分别为1.4%~7.0%和2.3%~10.0%。

3.2 血浆药物浓度测定值

测定10名志愿者的血清药物浓度,结果见表1。

表2 F检验结果

Tab 2 F test results

W_i	一室模型与二室模型比较		
	1	1/C	1/C ²
F	11.0239	10.5148	7.9885
P	<0.05	<0.05	<0.05

表 3 AIC 判别结果

Tab 3 AIC differentiate results

W_i	1		1/C		1/C ²	
房室数	一室	二室	一室	二室	一室	二室
AIC	122 1955	120 5427	59 8467	55 2021	- 1 6853	- 7 4821
相对差方和 Re	1 8586	1 5126	0 8075	0 5505	0 5011	0 4017
绝对差方和 Ae	19726 0573	19425 5342	24956 2149	22095 6962	42467 6291	31142 5050
拟合度 R ²	0 8805	0 8965	0 9996	0 9996	1 0000	1 0000

3.3.2 药-时曲线 以 Simplex 法在 DAS 药动学程序中进行曲线拟合, po 阿奇霉素 500 mg 的血药浓度-时间曲线符合一级吸收的二室房室模型, 平均药-时曲线见图 1。

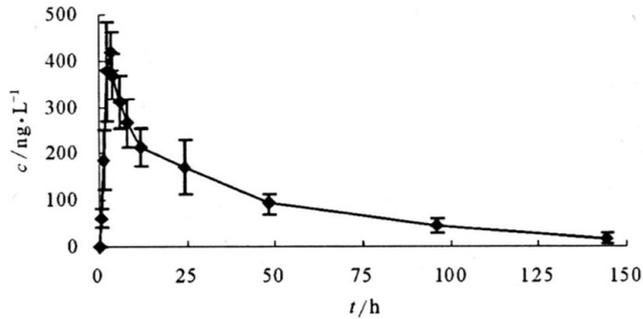


图 1 10 名受试者分别口服阿奇霉素片 500 mg 后的平均药-时曲线

Fig 1 Mean serum concentration-time curve of azithromycin after administration of a single 500mg dose of azithromycin in 10 volunteers

3.3.3 药动学参数 po 阿奇霉素 500 mg 的不同时间血浆药物浓度的数据见表 4。

表 4 10 名受试者分别口服阿奇霉素片 500 mg 后的主要药动学参数

Tab 4 Pharmacokinetic parameters for 10 volunteers after administration of a single 500 mg dose of azithromycin

药动学参数	结果
α	0.29 ± 0.13
β	0.02 ± 0.003
K_a / h^{-1}	0.72 ± 0.22
$t_{1/2\beta} / h$	38.93 ± 7.74
t_{max} / h	2.60 ± 0.49
$c_{max} / \mu g \cdot L^{-1}$	434.74 ± 47.65
$AUC_{0-144} / \mu g \cdot h \cdot L^{-1}$	12179.42 ± 3001.11
$AUC_{0-\infty} / \mu g \cdot h \cdot L^{-1}$	13338.35 ± 3062.56

4 讨论

4.1 测定方法的选择

有关阿奇霉素的体内分析, 国内大多采用的微生物方法^[7-9], 有部分文献采用色谱法, 但均是电化学检测^[10-12]或 HPLC-MS^[13-14]。本法使用传统的紫外检测, 方法简便经济, 分析速度快, 基线平稳, 杂质干扰少^[4]。预试验时由于 96 h 以后血药浓度会低于线性范围, 为使检测浓度符合方法学线性范围, 因此对 96 h 以后的样本均采用加 50 ng 标样后再处

理测定, 最终结果为减去所加标样后的结果。测定血清药物浓度的文献已被美国《化学文摘》收录^[15]并被国家知识产权局授予发明专利^[16]。实验中对血浆和血清两种试样进行测定和对比, 测定数据分析结果一致, 说明临床监测和动力学分析两种试样均可采用, 灵敏度符合测定要求。

4.2 房室模型的判别

药动学分析计算中, 准确地判别房室数, 是正确地拟合房室模型的前提。房室数的判别, 一般常用 AIC 法。AIC 法是由赤池 (Akaike) 提出的新的判别方法, 认为在几种预定的模型中, 最佳模型的 AIC 最小, 称之为最小 AIC 准则。但是, 应用最小 AIC 准则, 有时不一定能选择到正确的模型^[5]。所以, 本研究中, 判别房室模型应用 F 检验结合 AIC 法^[6]。即当 F 检验有显著意义 ($P < 0.05$) 时, 最佳模型的 AIC 最小; 当 F 检验无显著意义 ($P > 0.05$) 时, 最佳模型为房室个数最少者。

4.3 药动学

本研究药动学参数的特征: 分布相 ($\alpha = 0.29 \pm 0.13$) 远大于消除相 ($\beta = 0.02 \pm 0.003$) 符合二室房室模型的特点。消除半衰期 $t_{1/2\beta}$ 为 (38.93 ± 7.74) h, 达峰时间 t_{max} 和达峰浓度 c_{max} 分别为 (2.60 ± 0.49) h 和 (434.74 ± 47.65) $\mu g \cdot L^{-1}$ 。说明阿奇霉素体内吸收尚可; 但半衰期长, 血药浓度维持久, 是该药的最大特点, 属于长效抗生素。

本研究利用 HPLC-UV 测得的阿奇霉素在健康人体内的血浆药动学参数, 与国内文献 (HPLC-MS 法)^[14] 和国外文献 (微生物法)^[16-17] 报道的药动学参数基本一致。

参考文献

- [1] Li D. Evaluation of efficacy and safety of intravenous azithromycin and erythromycin in the treatment of lower respiratory tract infections [J]. Chin J Pharmacoepidemiol (药物流行病学杂志), 2004, 3(2): 57-60
- [2] Li D, Wang D G, Nie Z Y. Cost-effectiveness analysis of two schemes for lower respiratory tract infection [J]. China Pharmaceuticals (中国药业), 2003, 12(10): 21-23
- [3] Li D, Wang X L, Sun Y H. Cost-effectiveness analysis of three schemes in treatment of patients with nongonococcal urethritis [J]. Chin J Pharmacol Ther (中国临床药理学与治疗学), 2003, 8(6): 692-695
- [4] Li D, Wang D G, Nie Z Y, et al. HPLC assay of azithromycin in human serum [J]. Chinese J Clin Pharmacol (中国临床药理学杂志), 2003, 12(6): 355-357

- [5] GAO S Z, GUO T. Modern of Compartment [M]. GUO T. Modern Pharmacokinetics (新编药物动力学). Beijing: China Science and Technology Press, 2005: 52-84.
- [6] LIU C X. Pharmacokinetics [M]. SUN R Y, ZHENG Q S. New mathematical theory Pharmacology (数学药理学新论). Beijing: Peoples Health Press, 2004: 213-308.
- [7] NI M Y, WANG B J, XU W F, *et al.* Comparative studies on the bioavailability and bioequivalence of azithromycin capsules and disperse tablets in healthy volunteers[J]. Shandong Medical University J (山东医科大学学报), 1999, 30 (11): 254-256.
- [8] CHU X M, ZHOU Y, CAO X M, *et al.* Pharmacokinetics and relative bioavailability of domestic azithromycin dispersible tablets in healthy volunteers[J]. Chinese J of Hospital pharmacy (中国医院药学杂志), 2000, 20(10): 592-594.
- [9] ZHANG S Y. Studies on the pharmacokinetics of azithromycin tablets[J]. Anhui Medical and Pharmaceutical J(安徽医学), 2003, 7(3): 172-175.
- [10] LUKE D R, FOULD G. Disposition of oral azithromycin in humans[J]. Clin Pharmacol Ther, 1997, 61 (6): 641.
- [11] KRICHOFF R M, LAUFEN H, SCHACKE G, *et al.* Determination of azithromycin in gastric biopsy samples[J]. Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. 1999, 37(7): 361.
- [12] FOULDS G, LABOY G L, WEIG C, *et al.* The effect of azithromycin on the pharmacokinetics of indinavir[J]. J Clin. Pharmacol. 1999, 39 (8): 842-846.
- [13] FOUDS H G, SCHNEIDER R P. Quantitative determination of the antibiotic azithromycin in human serum by high performance liquid chromatography atmospheric pressure chemical ionization mass spectrometry: correlation with a standard HPLC-electrochemical method[J]. Ther. Drug Monit. 1995, 17 (2): 179.
- [14] LAN H M, DING L, JIAN L H, *et al.* HPLC-MS assay of azithromycin in human plasma and study on its pharmacokinetic[J]. Chinese J of Clin Pharmac (中国临床药理学杂志), 2005, 14 (1): 26-30.
- [15] CA. 141: 46691 j
- [16] LI D, NIE Z Y, WANG D G, *et al.* HPLC-UV method for determination of azithromycin: China, ZL 02134574.0 [P], 2005-8-24.
- [17] COOPER M A, NYE K, ANDREWS J M, *et al.* Pharmacokinetics and inflammatory fluid penetration of orally administered azithromycin[J]. J Antimicrob Chemother. 1990, 26 (4): 533-538.
- [18] GULATI R, TRIPATHI C D, CHANDRA D. Comparative bioavailability of two formulations of azithromycin[J]. J Assoc Physicians India. 2000, 48(6): 606-608.

收稿日期: 2006-05-21