

罗红霉素片人体生物利用度研究

张春燕 解建勋 李玉珍(北京 100044 北京大学人民医院药剂科)

摘要 目的:研究罗红霉素片在正常人体内的药代动力学及相对生物利用度。方法:采用反相高效液相色谱法测定 8 名健康志愿者单剂量口服 300mg 罗红霉素片与罗红霉素胶囊后的血药浓度,用非线性程序(WINNONLIN)处理数据,拟合最适曲线,求得药代动力学参数,用配对 t 检验法分析两种制剂的生物等效性。结果:二者药-时曲线可用一室开放模型拟合,主要药代动力学参数:吸收速度常数 K_a 分别为: $3.02 \pm 1.71 \text{ h}^{-1}$, $2.32 \pm 1.38 \text{ h}^{-1}$;消除速度常数 K_e 分别为: $0.12 \pm 0.03 \text{ h}^{-1}$, $0.11 \pm 0.05 \text{ h}^{-1}$; $T_{1/2}$ 分别为: $6.25 \pm 1.38 \text{ h}$, $7.42 \pm 3.08 \text{ h}$; $T_{\max}$ 分别为: $1.34 \pm 0.50 \text{ h}$, $1.83 \pm 0.92 \text{ h}$; $C_{\max}$ 分别为: $7.70 \pm 2.63 \text{ mg/L}$, $5.39 \pm 1.74 \text{ mg/L}$; $AUC_{0-\infty}$ 分别为: $97.25 \pm 42.93 \text{ mg} \cdot \text{h/L}$, $78.29 \pm 24.87 \text{ mg} \cdot \text{h/L}$ 。配对 t 检验结果表明:二者 $T_{1/2}$ 、 $T_{\max}$ 、 $C_{\max}$ 和 $AUC_{0-\infty}$ 均无显著性差异($P > 0.05$)。结论:罗红霉素片和罗红霉素胶囊为生物等效制剂,罗红霉素片的相对生物利用度为 $123.70 \pm 31.96\%$ 。

关键词 罗红霉素;生物利用度;高效液相色谱法

Study on bioavailability of Roxithromycin tablets in healthy volunteers

Zhang chunyan (zhang CY), Xie jianxun (Xie JX), Li yuzhen (Li YZ) (The people's hospital of Beijing University, Beijing, 100044)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** The pharmacokinetics and relative bioavailability of roxithromycin tablets were studied in 8 healthy volunteers. **METHOD:** The roxithromycin concentrations in plasma were determined by HPLC method following a single oral dose of roxithromycin tablet and roxithromycin capsule respectively given to 8 volunteers in a open randomized cross test. **RESULTS:** The concentration-time curves of roxithromycin tablet and roxithromycin capsule were conformed to an one compartment open model with a first order absorption and elimination. The main pharmacokinetic parameters were: The K_a was $3.02 \pm 1.71 \text{ h}^{-1}$, $2.32 \pm 1.38 \text{ h}^{-1}$; The K_e was $0.12 \pm 0.03 \text{ h}^{-1}$, $0.11 \pm 0.05 \text{ h}^{-1}$; $T_{1/2}$ was: $6.25 \pm 1.38 \text{ h}$, $7.42 \pm 3.08 \text{ h}$; $T_{\max}$ was: $1.34 \pm 0.50 \text{ h}$, $1.83 \pm 0.92 \text{ h}$; $C_{\max}$ was: $7.70 \pm 2.63 \text{ mg/L}$, $5.39 \pm 1.74 \text{ mg/L}$; $AUC_{0-\infty}$ was: $97.25 \pm 42.93 \text{ mg} \cdot \text{h/L}$, $78.29 \pm 24.87 \text{ mg} \cdot \text{h/L}$ of roxithromycin tablet and roxithromycin capsule respectively. There was no significant difference between the two formulations in the $T_{1/2}$, $T_{\max}$, $C_{\max}$ and $AUC_{0-\infty}$. **CONCLUSION:** The two formulations were bioequivalent. The relative bioavailability of roxithromycin tablet was $123.70 \pm 31.96\%$.

KEY WORDS roxithromycin; bioavailability; HPLC

罗红霉素是一种新的半合成大环内酯类抗生素,其结构与抗菌谱与红霉素相似,但其药代动力学特性明显优于红霉素:吸收快、消除半衰期长、血药浓度高等。本文为评价罗红霉素片剂的生物等效性,建立了 HPLC 法快速测定血浆中罗红霉素浓度,现报道如下。

1 材料与方法

1.1 仪器

高效液相色谱仪: WatersTM 600-2487 紫外检测系统, MILLENNIUM³² 操作平台(Waters 公司);医用离心机: LD-2A 型(北京医用离心机厂);快速液体混合器: CAT-1 型(北京长安仪器厂)。

1.2 制剂及药品

罗红霉素标准品(浙江震元制药有限公司);克拉霉素

(HPLC 内标,珠海丽珠制药有限公司);罗红霉素片(150mg/片,批号 980606,浙江震元制药有限公司);罗红霉素胶囊(50mg/粒,批号 980302,威海达因海洋生物制药有限公司);乙腈(色谱纯,英国 BDH 实验室);甲醇(色谱纯,南开大学精细化学实验厂);纯水(自制四级截流水);其余试剂均为市售分析纯,

1.3 实验对象

8 名健康男性,年龄 22-26 岁,体重 50-70Kg。实验前两周未使用过任何药物,受试期间禁烟忌酒。对志愿受试者进行肝肾功能检查均正常。

1.4 血浆中罗红霉素测定方法

1.4.1 色谱条件

色谱柱为 C_{18} (粒径为 $5\mu\text{m}$, $250 \times 4.6 \text{ mm}$, I. D) 的

Symmetry 柱;流动相为乙腈:甲醇:0.05mol·L⁻¹磷酸=44:20:36,用氨水调pH至7.2;流速1.0ml/min;检测波长为210nm。

1.4.2 血浆标准曲线的制作

精密称取罗红霉素对照品及内标对照品适量,分别配成浓度为100mg/L的水溶液作为贮备液。取健康志愿者血清1ml,精密加入不同量的罗红霉素贮备液及内标溶液,其相应浓度分别为0.2、0.5、2.0、5.0、10.0、15.0mg/L及内标浓度为4mg/L。充分混合后加入0.5M的氢氧化钠水溶液50μl,混合后,加入二氯甲烷5ml,振荡2min,3500rpm离心10min。吸取有机层,转移至锥形离心管中,热水浴氮气吹干。加入100μl溶解液(0.015M磷酸:乙腈=1:1,用氨下调pH至6.18),振荡0.5min,用1ml正己烷洗一次,吸弃正己烷层,取下层液50μl进样。以测得的罗红霉素峰面积与内标峰面积比(Y)对浓度(X)进行线性回归,罗红霉素在0.2-15.0mg/L浓度范围内呈良好相关性,r=0.9994,最低检测浓度为0.2ml/L。罗红霉素及内标保留时间分别为6.5min和7.0min,见图1。

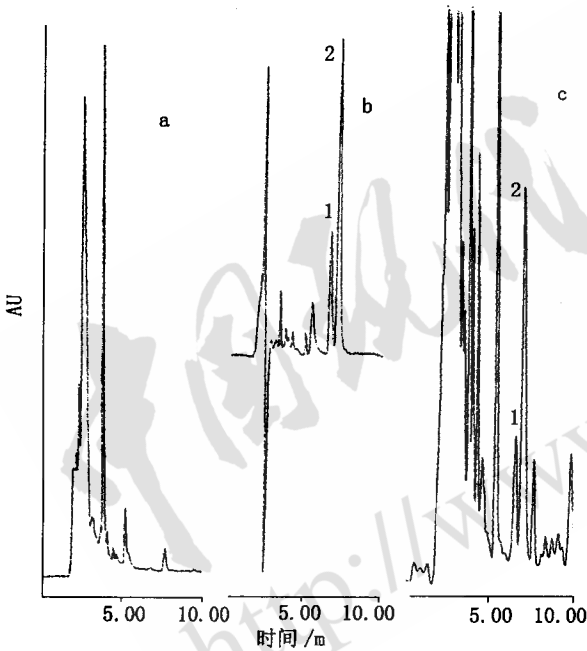


图1 罗红霉素的HPLC色谱图

a 空白血浆;b 罗红霉素及内标的标准溶液;c 受试者服药后的血浆样品 1—内标 2—罗红霉素

1.4.3 回收率实验

精密吸取罗红霉素标准液适量,加入1ml空白血浆配制

表1 健康受试者口服罗红霉素胶囊(对照品)及片剂后(实验品)的药代动力学参数

	K_a (h ⁻¹)	K_e (h ⁻¹)	C_{max} (mg/L)	T_{max} (h)	$T_{1/2}$ (h)	AUC_{0-36} (mg h/L)	$AUC_{0-\infty}$ (mg h/L)
对照品	2.32±1.38	0.11±0.05	5.39±1.74	1.83±0.92	7.42±3.08	70.41±22.04	78.29±24.81
实验品	3.02±1.71	0.12±0.03	7.70±2.63	1.34±0.50	6.25±1.38	92.45±39.15	97.25±42.93

mean±S. Dv(n=8)

成0.5、2.0、10.0mg/L三种浓度样品各5管,按1.4.2项下操作,回收率为95.90-107.74%。

1.4.4 精密度实验

精密吸取罗红霉素标准液适量,加入1ml空白血浆配制成0.5、2.0、10.0mg/L三种浓度样品,按1.4.2项下操作,测定日内(n=5)及日间(n=5)精密度,结果日内RSD%小于7.55%,日间RSD%小于5.66%,说明该方法准确且稳定。

1.5 实验设计与方法

采用随机交叉试验设计方法设计实验,将8名志愿者随机分为2组,禁食12h后,分别口服300mg罗红霉素片及300mg罗红霉素胶囊。分别于给药前和给药后0.25、0.5、1.0、2.0、3.0、6.0、12.0、24.0、36.0h于肘静脉采血约4ml,间隔一周后交叉服药,同样时间点采血。离心分离血浆于-10℃冰冻保存待测。服药后3h内禁食禁水,3h后统一进标准餐,受试者在受试期间禁烟禁酒。

1.6 数据处理

将血浆浓度与时间的数据用药代动力学非线性程序WINNONLIN拟合曲线,以AIC大小判断曲线最佳拟合度,确定拟合曲线方程,求得药代动力学参数。用梯形法计算AUC_{0-∞}求得罗红霉素片相对生物利用度,两种制剂比较,采取统计分析t-检验进行。

2 结果

2.1 健康受试者分别口服罗红霉素胶囊(对照品)300mg和罗红霉素片(实验品)300mg后血浆浓度对时间作图得药时曲线,见图2。

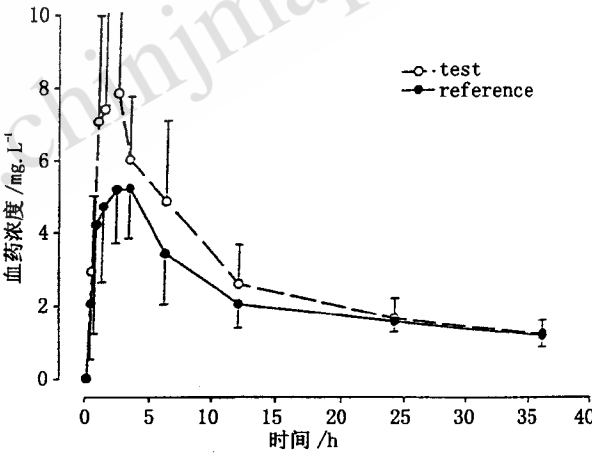


图2 8名健康志愿者口服300mg罗红霉素的血药浓度

2.2 用非线性程序WINNONLIN对血药浓度-时间数据进行处理,结果表明口服罗红霉素胶囊及片剂后药时曲线均呈一级吸收的一室开放模型,主要药理学参见表1。

2.3 统计分析

两剂型比较,采用 t-检验进行分析,结果见表 2。由表 2 可见两剂型 $C_{\max}$ 、 $T_{\max}$ 、 $T_{1/2}$ 、 $T_{0-\infty}$ 、 $AUC_{0-\infty}$ 均无显著性差异($P > 0.05$),表明两者为生物等效制剂。

表 2 罗红霉素片剂与胶囊药代动力学参数统计分析

项目	$C_{\max}$	$T_{\max}$	$T_{1/2}$	$AUC_{0-\infty}$
t	2.07	1.32	0.98	0.55
p	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

2.4 生物利用度

以罗红霉素胶囊为参比制剂,计算单剂量口服罗红霉素 300mg 的相对生物利用度, $F = AUC_{0-\infty \text{ 罗红霉素片}} / AUC_{0-\infty \text{ 罗红霉素胶囊}} \times 100\%$, 为 $123.70 \pm 31.96\%$, 95% 置信区间为 97.98%-151.42%。

3 讨论

3.1 本实验结果与蒋学华等人^[1]实验结果相符,药时曲线与一级吸收的一室开放模型曲线非常符合,药代动力学参数 $C_{\max}$ 、 $T_{\max}$ 、 $T_{1/2}$ 、 AUC 等也比较符合,但与微生物法的结果有较大差异,后者均用二室模型拟合药时曲线^[2,3], $T_{1/2}$ 约 13-15h,明显长于本实验结果。其原因可能与罗红霉素代谢产物有关,罗红霉素尿中检出代谢物有:罗红霉素 N-去甲基和 N-双去甲基衍生物,罗红霉素脱克拉定糖衍生物及红霉素衍。如果这些代谢产物有活性,微生物法测出的将是血浆中罗红霉素及其代谢产物的总浓度,而 HPLC 法测出的结果则只是血浆中罗红霉素含量。

3.2 本实验结果显示 8 名健康志愿者口服罗红霉素片剂血药浓度波动较大,由吸收速度常数 K_a 可见吸收存在显著个

体差异。这可能是由于以下两方面原因:一是人体的生理因素,胃肠道 pH(本药非弱酸或弱碱性药物)及胃排空速度(已空腹 12h)可忽略不计,肠的固有运动及循环状况可能存在个体差异;二是药物制剂本身存在一定波动性。

3.3 本实验中罗红霉素片的相对生物利用度约为 124%,其 $AUC_{0-\infty}$ 明显大于罗红霉素胶囊,但经过统计分析 t-检验,两者为生物等效制剂,这主要是由于 S.D 较大造成的(见 3.2)。

3.4 两剂型 AUC 数值相差较大,其原因可能是:一是两剂型原料药来源不同,其生物活性可能存在一定差异;二是两剂型的崩解时限可能存在差异,此结果与其是否相关还有待进一步研究。

参考文献

- 1 蒋学华,赵语,陈得光等. 罗红霉素胶囊的药动学与相对生物利用度. 中国药杂志,1997,32(4):221-224.
- 2 陆红,李家泰,刘彦等. 国产罗红霉素人体生物利用度研究. 中国临床药理学杂志,1996,12(2):85-88.
- 3 张菁,郁继诚,曹亿董等. 国产罗红霉素胶囊的药代动力学及相对生物利用度. 中国新药杂志,1997,6(6):447-449
- 4 秦永平,黄英,梁茂植等. 血清中罗红霉素的反相高效液相色谱法测定. 药物分析杂志,1997,17(4):249-252.
- 5 J. Macek, P. Ptacek, J. Klima. Determination of roxithromycin in human plasma by high-performance liquid chromatography with spectrophotometric detection[J]. Journal of Chromatography B, 723(1999):233-238.