

国产阿奇霉素分散片人体相对生物利用度研究

周晏 黄丽慧 曾桂雄 赵香兰(广州 510089 广州中山医科大学临床药理教研室)

摘要 目的:研究国产 AZM 分散片在健康志愿者的体内过程及与普通片比较的相对生物利用度,并评价其生物等效性。方法:9 名健康志愿者单剂空腹口服 AZM 分散片或普通片 500mg,采用微生物法测定血药浓度。结果:正常人口服国产 AZM 分散片后体内过程符合一级吸收一级消除的血管外二房室模型,AZM 分散片与普通片的消除相半衰期 $t_{1/2\beta}$ 分别为 45.15 ± 8.15 及 45.48 ± 8.93 h, T_{max} 分别为 1.61 ± 0.55 和 2.33 ± 0.50 h, c_{max} 分别为 0.51 ± 0.04 和 0.50 ± 0.02 mg/L, AUC_{0-Tn} 分别为 4.70 ± 0.72 及 4.80 ± 0.68 mg/L·h,除达峰时间 T_{max} ($P = 0.01$)外,其余均无显著性差异 ($P > 0.05$)。AZM 分散片对普通片的相对生物利用度为 $99.3\% \pm 19.1\%$,2 种片剂的 c_{max} 、 AUC_{0-Tn} 生物等效性检验合格,而 T_{max} 不合格。结论:2 种制剂具有生物等效性,但分散片具有吸收较快的特点。

关键词 阿奇霉素;微生物法;相对生物利用度;生物等效性

阿奇霉素(azithromycin, AZM)属于十五元环的新一代大内酯类抗生素,与红霉素相比,其具有抗菌谱广、抗菌作用强、半衰期长、组织分布广等特点。本试验采用生物检测方法,在 9 名健康志愿者身上对国产 AZM 分散片的药代动力学进行了研究,并与普通片进行比较,评价其生物等效性。

1 材料与与方法

1.1 受试者:健康男性志愿者 9 名,年龄 20.1 ± 0.6 岁;体重 64.3 ± 4.7 kg,身高 170 ± 4.3 cm,试验前经系统体检证实肝肾功能正常,近期没有服用其他药物,既往无药物过敏史,试验前受试者对所接受试验的全过程及可能发生的不良反应表示理解并签署知情同意书。试验后接受肝肾功能检查。

1.2 药品与材料:A 药:普通片(商品名希舒美,中外合资大连辉瑞制药有限公司,批号:75864005,规格:250mg/片)。B 药:AZM 分散片(广东威科特药物化学科技开发有限公司,批号:970911,规格:100mg/片);AZM 标准对照品(河南医科大学临床药理室,含量:953U/mg);检定菌:藤黄八叠球菌 28001;培养基:90 年版药典 II 号方, pH7.8。

1.3 给药剂量及取样分析:9 名受试者服药前空腹 12h,服药后禁食 4h。自身对照,随机交叉先后分别服用 AZM 分散片及普通片(剂量均为 500mg/人)用 200ml 温水吞服,两次服药间隔为 3 周。于给药前(即 0 时)及给药后 0.5,1,1.5,2,3,4,5,8,12,24,48,72,96,120 和 144h 自上肢静脉取血,注入肝素化管中分离血浆, -20℃ 储存至进行血浓度测定。

1.4 血药浓度测定方法:以微生物法——杯碟法测定血浆样本中 AZM 浓度。

标准曲线制备方法:将 37℃ 培养 72h(传代 3 次)的

藤黄八叠球菌用生理盐水洗下,调节光密度值为 0.17 ($\lambda = 600$ nm),置冰箱保存备用。另将分装成每管 10ml 的培养基水浴加温溶化后冷至 50℃ 左右,加入上述菌液 0.1ml,摇匀,趁热倾入培养皿中铺成平板,冷却后放置不锈钢小杯(牛津杯),分别加入用小牛血清配制的不同浓度的 AZM 标准液(0.15ml/杯),用浓度为 0.157 mg/L 的标准液作为校正,于 37 ± 1 ℃ 培养 16h 后测量抑菌圈的直径 D(单位为 mm),以所得抑菌的直径为横坐标,浓度 c (mg/L)的对数为纵坐标绘制标准曲线,回归方程为 $\lg c = 0.1424D - 4.4638$ ($r = 0.9989, n = 10$),低(0.02mg/L)、中(0.157mg/L)、高(0.625 mg/L)3 个浓度的日内变异系数 CV 分别为 9.29%,4.57%和 6.42%,日间变异系数 CV 分别为 7.38%,4.30%和 5.73%。血浆标准溶液浓度范围为:1.25,0.62,0.31,0.16,0.080,0.040,0.020,0.010,0.0050 和 0.0025mg/L。最低检测浓度为 0.0025mg/L。

1.5 药代动力学参数和统计学处理:血药浓度-时间数据在 IBM 机上用张文贵等编制的 3P87 程度进行拟合计算,算出药代动力学参数。 c_{max} 和 T_{max} 采用实测值, AUC_{0-Tn} 、MRT 采用统计矩计算结果。对 2 种 AZM 制剂的主要药动学参数进行统计学处理(配对 t 检验),以 AZM 普通片药时曲线下面积为标准,计算国产 AZM 分散片的相对生物利用度。用孙瑞元等人编制的 NDST 软件对 AUC_{0-Tn} 、达峰时间实测值 T_{max} 及峰浓度实测值(c_{max})3 个参数进行生物等效性检验。

2 结果与讨论

正常人单剂量空腹口服国产 AZM 分散片 500mg 后,血药浓度较快达高峰,然后缓慢下降,96h 时平均血药浓度为 0.014 ± 0.0003 mg/L,144h 时仍有 0.004 ± 0.0001 mg/L(附图)。正常人口服 AZM 分散片后体内

过程符合一级吸收一级消除的血管外二房室模型,其峰浓度 c_{max} 为 $0.51 \pm 0.04\text{mg/L}$, 达峰时间为 $1.61 \pm 0.55\text{h}$, $T_{1/2K_a}$ 为 1.28 ± 0.51 , 消除相半衰期 $t_{1/2\beta}$ 为 $45.15 \pm 8.15\text{h}$ 。

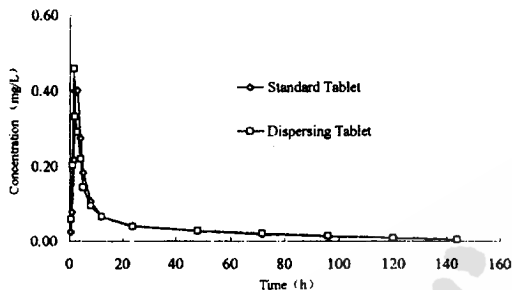


Fig 1. Mean plasma concentration-time curve of AZM after a single oral dose of 500 mg in 9 healthy volunteers

比较 AZM 分散片与普通片血药浓度及药代动力学参数(附图,附表)。可以看出,2种片剂的血浓变化规格相同,达峰时间(T_{max})分别为 1.61 ± 0.55 和 $2.33 \pm 0.50\text{h}$,实测峰浓度(c_{max})分别为 0.51 ± 0.04 和 $0.50 \pm 0.02\text{mg/L}$,血药浓度-时间曲线下面积(AUC_{0-T_h})分别为 4.70 ± 0.72 和 $4.80 \pm 0.68\text{mg/L}\cdot\text{h}$,上述参数经配对 t 检验,除达峰时间 T_{max} ($P = 0.01$)外,其余均无显著性差异($P > 0.05$)。国产 AZM 分散片对 AZM 普通片的相对生物利用度(F)为 $99.3\% \pm 19.1\%$,以 NDST 程度运算经方差分析及双向单侧 T 检验,2种片剂的 c_{max} 和 AUC_{0-T_h} 生物等效性检验合格(双侧 $P > 0.05$),而 T_{max} 不合格(低侧 $P > 0.05$,高侧 $P < 0.05$),说明 AZM 分散片达峰较 AZM 普通片快,表明以参数 AUC 、 c_{max} 、 F 衡量口服后的吸收程度,2种制剂具有生物等效性,但分散片的达峰时间提前,表明分散片具有吸收较快的特点。

AZM 分散片与普通片比较,体内的消除相半衰期 $t_{1/2\beta}$ 分别为 45.15 ± 8.15 和 $45.48 \pm 8.93\text{h}$,比分布容积(V_c/F)分别为 1080.6 ± 215.3 和 $990.4 \pm 271.2\text{L}$,比清

附表

($\bar{x} \pm s$)

	Standard Tablet	Disperse Tablet
$t_{max}(\text{h})$	2.33 ± 0.50	1.61 ± 0.55
$c_{max}(\text{mg/L})$	0.50 ± 0.02	0.51 ± 0.04
$t_{1/2K_a}(\text{h})$	1.32 ± 0.52	1.28 ± 0.51
$t_{1/2\alpha}(\text{h})$	2.13 ± 0.72	1.93 ± 0.44
$t_{1/2\beta}(\text{h})$	45.48 ± 8.93	45.15 ± 8.15
$V/F(c)(\text{L})$	990 ± 271	1081 ± 215
$Cl(\text{s})(\text{L/h})$	108.0 ± 18.8	113.3 ± 19.7
$AUC_{0-T_h}(\text{mg/L}\cdot\text{h})$	4.80 ± 0.68	4.70 ± 0.72
$MRT(\text{h})$	40.62 ± 3.24	39.54 ± 3.03
$F(\%)$		99.3 ± 19.1

除率(CL/F)分别为 113.3 ± 19.7 和 $108.0 \pm 18.8\text{L/h}$ 上述参数经配对, t 检验差异无显著意义($P > 0.05$),提示2种制剂在分布和消除方面基本一致。此外,受试期间9名受试者均未无不适,试验后复查各项实验室检验项目均在正常值范围。

除 AZM 分散片达峰较快外,本试验其余药动学参数与文献报道^[1-3]基本相似。

上述结果表明 AZM 分散片的体内过程与普通片相仿,并具有吸收较快的特点,可供临床应用。

参考文献

- 1 Foulds G, Shepard RM, Johnson RB. The pharmacokinetics of azithromycin in human serum and tissues. J Antimicrob Chemother, 1990, 25(Suppl):73.
- 2 郭蓓宁,张菁,张晏元. Azithromycin 临床药物动力学研究. 中国抗生素杂志, 1996, 21(5):376.
- 3 郭蓓宁,张菁,张晏元. 阿奇霉素临床药代动力学研究. 中国临床药理学杂志, 1996, 12(2):89.

收稿日期:1998-07-01