

## 氟罗沙星胶囊的人体药代动力学和相对生物利用度

孟胜男<sup>1</sup>, 杜娃<sup>2</sup>, 魏敏杰<sup>2</sup>

(中国医科大学 1. 药学院药剂学教研室; 2. 药学院药理学教研室, 沈阳 110001)

**摘要:** **目的** 建立人血浆中氟罗沙星测定含量的 HPLC 法, 评价氟罗沙星胶囊在健康人体内的药代动力学及生物等效性。 **方法** 20 名健康男性受试者单剂量交叉口服 200 mg 氟罗沙星供试胶囊或参比胶囊后, 不同时间点的血药浓度, 采用 HPLC 法测定氟罗沙星的血药浓度, 并计算其药代动力学参数和相对生物利用度, 评价两制剂的生物等效性。 **结果** 氟罗沙星供试胶囊与参比胶囊的主要药代动力学参数分别为:  $AUC_{0-t}$  ( $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ ) 分别为  $32.99\pm 4.85$  和  $29.84\pm 3.08$ ;  $C_{\text{max}}$  ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ ) 为  $2.938\pm 0.530$  和  $2.897\pm 0.545$ ;  $T_{\text{max}}$  (h) 为  $1.09\pm 0.31$  和  $1.10\pm 0.43$ ;  $T_{1/2}$  (h) 为  $15.19\pm 2.62$  和  $14.48\pm 2.07$ 。以参比制剂为标准, 受试制剂的生物利用度为  $(110.7\pm 13.4)\%$ , 受试制剂与参比制剂相比, 生物利用度无显著性差异 ( $P > 0.05$ )。 **结论** 两制剂具有生物等效性。

**关键词:** 氟罗沙星; 生物等效性; 药代动力学

**中图分类号:** R969; R978. 27

**文献标志码:** A

**文章编号:** 0258-4646(2008)01-0041-03

### Pharmacokinetics and Relative Bioavailability of Fleroxacin in Healthy Volunteers

MENG Sheng-nan<sup>1</sup>, DU Wa<sup>2</sup>, WEI Min-jie<sup>2</sup>

(1. Department of Pharmaceutics; 2. Department of Pharmacology, School of Pharmacy, China Medical University, Shenyang 110001, China)

**Abstract: Objective** To establish a HPLC method for determination of fleroxacin and to study pharmacokinetics and bioequivalence of fleroxacin in healthy volunteers. **Methods** The fleroxacin concentration in plasma was determined by HPLC method following a single oral dose of 200 mg of tested fleroxacin capsules and reference fleroxacin capsules given respectively to 20 healthy male volunteers in an open randomized crossover design. The pharmacokinetic parameters and relative bioavailability were calculated to evaluate the bioequivalence of the preparations. **Results**  $AUC_{0-t}$  of tested fleroxacin capsules and reference fleroxacin capsules were  $32.99\pm 4.85$  and  $29.84\pm 3.08$   $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ ,  $C_{\text{max}}$  were  $2.938\pm 0.530$  and  $2.897\pm 0.545$   $\mu\text{g}/\text{ml}$ ,  $T_{\text{max}}$  were  $1.09\pm 0.31$  and  $1.10\pm 0.43$  h,  $T_{1/2}$  were  $15.19\pm 2.62$  and  $14.48\pm 2.07$  h, respectively, the relative bioavailability of reference capsules comparing with tested capsules was  $(110.7\pm 13.4)\%$ . These main pharmacokinetic parameters obtained showed no statistically significant difference between the tested and reference fleroxacin capsules. **Conclusion** Both preparations are bioequivalent.

**Key words:** fleroxacin; bioequivalence; pharmacokinetics

氟罗沙星(fleroxacin, FLRX)系第三代喹诺酮类的广谱抗菌药物,对革兰阳性菌,革兰阴性菌及部分厌氧菌等具有广谱的抗菌作用。氟罗沙星具有血药浓度高,蛋白结合率低,组织穿透性好,半衰期长,多次给药无蓄积现象等特点,但临床应用时也发生疗效波动,是药物本身引起的还是由于有关物质等引起的目前还未见有报道,故对不同厂家生产的氟罗沙星制剂进行临床研究,观察药物在正常人体内的代谢情况,同时也观察药物的不良反应是有必要的。本实验对两种氟罗沙星胶囊在健康志愿者中药代动力学进行比较研究,求证两制剂的生物等效性,以确证受试制剂的安全、有效。

### 1 材料与方法

#### 1.1 药品

供试制剂:氟罗沙星胶囊,100 mg/粒,中发实业集团业锐药业有限公司,批号:20030501;参比制剂:天方罗欣胶囊(氟罗沙星胶囊),100 mg/粒,河南天方药业股份有限公司,批号:030621270;氟罗沙星对照品,中国药品生物制品检定所;环丙沙星对照品,江西汇仁制药有限公司;乙腈、二氯甲烷、三乙胺、磷酸为分析纯。

#### 1.2 仪器

岛津高效液相色谱仪;GL21MC 高速冷冻离心机(长沙英泰仪器有限公司),XW-80C 旋涡混匀器(上海医大仪器厂)等。

#### 1.3 人体药代动力学试验

20 名健康男性志愿受试者,年龄 19~24 岁,体重质量  $(61.2\pm 5.3)$  kg,身高  $(169.3\pm 5.5)$  cm,试验前体

收稿日期:2006-10-09

作者简介:孟胜男(1966-),女,副教授,博士。

E-mail:shengnanmeng@yahoo.com.cn

检合格者,且试验前 2 周末服用其他药物者入选。试验经本校医学伦理委员会讨论通过,所有受试者自愿签署知情同意书。

试验采用随机交叉单剂量双周期试验方案,将 20 名受试者按体质量配对随机分为 2 组,禁食 12 h 后分别口服氟罗沙星供试胶囊或参比胶囊 200 mg,于服药前及服药后定时由前臂静脉取血 4 ml,并立即移入经肝素处理的离心试管中,3 500 r/min 离心 12 min,分离血浆置-20℃冰箱中待测。1 周后交叉给药重复上述试验。整个试验在医师、护士监护下进行。

#### 1.4 氟罗沙星血药浓度的测定

1.4.1 色谱条件: Dikma C<sub>18</sub> 柱 (200 mm×4.6 mm, 5 μm); 流动相为乙腈-0.025 mol/L 磷酸溶液-三乙胺 (16:84:0.2, V/V/V); 流速 1 ml/min; 检测波长 288 nm。

1.4.2 血浆样品处理: 取血浆 100 μl, 加内标溶液 (20 μg/ml 环丙沙星) 10 μl, 涡流混合 30 s, 二氯甲烷 3 ml, 涡流混合 1 min, 3 200 r/min 离心 5 min, 取下层有机相于另一试管中, 40℃空气流下吹干, 残留物加流动相 200 μg, 涡流溶解 10 s, 取 20 μl 进行分析。

1.4.3 标准曲线制备: 取空白血浆 0.1 ml, 加氟罗沙星系列标准溶液 10 μl, 制成相当于氟罗沙星血浆浓度为 0.15, 0.25, 0.5, 1.0, 2.0, 4.0 和 8.0 μg/ml 的系列标准血浆样品, 按“血浆样品处理”项下方法操作, 每一浓度进行单样本分析, 进样 20 μl, 以氟罗沙星浓度为横坐标, 氟罗沙星与内标物的峰面积比值为纵坐标, 用加权 ( $w=1/x^2$ ) 最小二乘法进行回归运算, 求得的直线回归方程即为标准曲线。

1.4.4 回收率与精密度测定: 配制氟罗沙星对照品 0.25, 1.00 和 4.00 μg/ml 的系列血样, 日内各浓度重复进样 5 次, 日间连续测定 5 d, 计算其方法回收率和日内、日间差。

1.4.5 方法稳定性: 取空白血浆 0.1 ml, 按“标准曲

线”项下方法制备氟罗沙星低、中、高浓度的 QC 样品, 与受试者血浆样品在相同条件下冷冻贮存, 并同步分析。

1.4.6 统计学处理: 采用梯形法计算 AUC<sub>0-t</sub> 值, 以半对数作图法, 由消除相的浓度点计算 ke 和 T<sub>1/2</sub>, T<sub>max</sub> 和 C<sub>max</sub> 采用实测值表示。用 3P97 软件对 AUC<sub>0-t</sub> 及 C<sub>max</sub> 取对数后进行方差分析及双单侧 t 检验, 考察其生物等效性。

## 2 结果

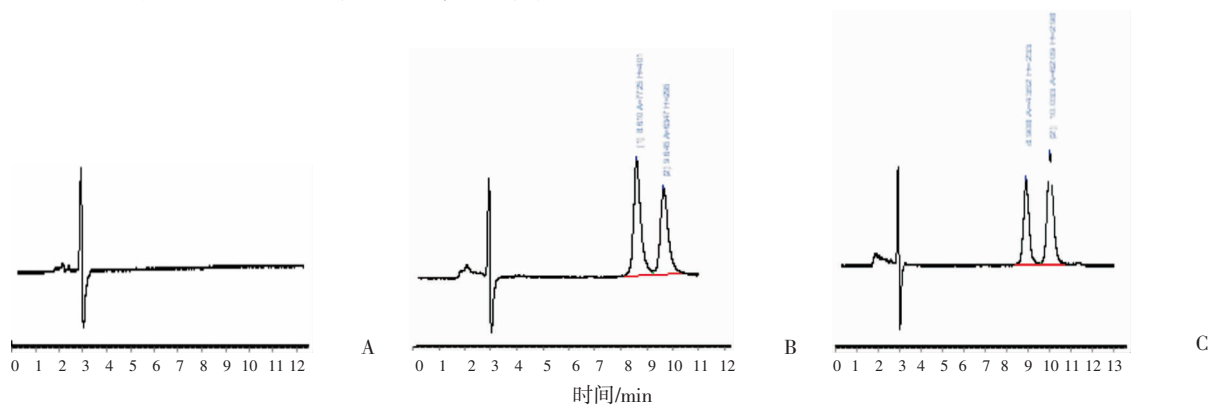
### 2.1 方法学验证

分别取 6 名受试者的空白血浆 0.1 ml, 按“血浆样品处理”项下方法操作 (不加内标溶液), 进样 20 μl; 将一定浓度标准溶液和内标溶液加空白血浆中, 同法操作, 记录色谱图 (图 1)。氟罗沙星保留时间为 8.6 min, 环丙沙星 (内标) 保留时间 9.6 min。取受试者口服给药后血浆样品, 同法操作, 记录色谱图。结果表明, 空白血浆中内源性物质和氟罗沙星代谢物不干扰氟罗沙星和环丙沙星的测定。标准曲线回归方程  $y=0.7347x-0.04525$  ( $r=0.9971$ ), 氟罗沙星线性浓度范围为 0.15~8.0 μg/ml, 定量下限为 0.15 μg/ml。稳定性试验结果表明, 整个血浆样品分析周期内分析方法稳定 (RE% 在 12% 内)。其回收率和精密度见表 1。

表 1 高效液相色谱法测定血浆中氟罗沙星的回收率及精密度 ( $n=5, \bar{x} \pm s$ )

Tab. 1 Recovery and precision of feroxacin in plasma by HPLC ( $n=5, \bar{x} \pm s$ )

浓度 (μg/ml)	回收率 (%)	日内差 (%)	日间差 (%)
0.25	84.8±2.7	4.8	5.1
1.00	83.9±7.8	7.8	5.2
4.00	89.9±9.1	5.7	4.5



A: 空白血浆; B: 空白血浆+对照品+内标; C: 血浆样品+内标

图 1 氟罗沙星的色谱图

Fig.1 The HPLC chromatographs of feroxacin

## 2.2 人体药动学

20名健康受试者口服200 mg 氟罗沙星供试胶囊或参比胶囊后,平均药-时曲线见图2,主要药动学参数见表2。以  $AUC_{0-48}$  计算,氟罗沙星平均相对生物利用度为  $(110.7 \pm 13.4)\%$ 。

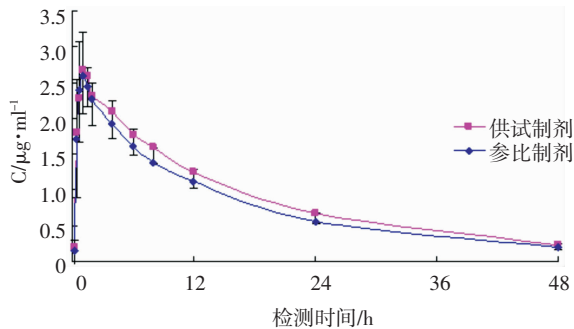


图2 20名健康志愿者单剂量口服200 mg 氟罗沙星供试制剂或参比制剂后的平均药-时曲线

Fig.2 Mean plasma concentration - time curves of feroxacin after a single oral dose 200 mg test and reference formulations in 20 healthy volunteers

表2 氟罗沙星的主要药动学参数

Tab.2 Main pharmacokinetics parameters of feroxacin

药动学参数	供试制剂	参比制剂
$C_{max}$ ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )	$2.938 \pm 0.530$	$2.897 \pm 0.545$
$T_{max}$ (h)	$1.09 \pm 0.31$	$1.10 \pm 0.43$
$T_{1/2}$ (h)	$15.19 \pm 2.62$	$14.48 \pm 2.07$
$AUC_{0-4}$ ( $\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{ml}$ )	$32.99 \pm 4.85$	$29.84 \pm 3.08$
$AUC_{0-\infty}$ ( $\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{ml}$ )	$38.38 \pm 6.32$	$34.04 \pm 4.28$

采用方差分析和双单侧检验法进行生物等效性判断,结果表明,受试与参比制剂相比,生物利用度无显著差异( $P > 0.05$ ),受试制剂  $AUC_{0-48}$  的90%置信区间为参比制剂相应参数104.9%~115.2%。据上述结果,认为两种制剂在人体内生物等效。

## 3 讨论

3.1 本试验采用HPLC/UV法测定人血浆样品中氟罗沙星,血浆样品经液-液萃取后,进行定量分析,血浆中内源性物质及代谢物不干扰氟罗沙星测定。本方法具有专属、准确、重现、灵敏度高、稳定好的特点,适合氟罗沙星胶囊人体生物等效性试验研究。

3.2 氟罗沙星试验制剂和参比制剂的主要药动学参数经统计学检验,无显著性差异( $P > 0.05$ ),说明两种制剂在人体内药动学过程相似。试验制剂相对生物利用度为  $110.7\% \pm 13.4\%$ ,经生物等效性统计分析,两种制剂具有生物等效性。

### 参考文献:

- [1] WEIDEKAMM E, PORTMAM R. Single and multiple dose pharmacokinetics of feroxacin [J]. J Antimicrob Chemother, 1988, 22 (SupplD): S145.
- [2] 王菊荣. 高效液相色谱法测定人血浆中氟罗沙星浓度[J]. 中国医院药学杂志, 2001, 21(11): 652-654.
- [3] 钟大放. 以加权最小二乘法建立生物分析标准曲线的若干问题[J]. 药物分析杂志, 1996, 16(5): 343-346.

(编辑 王涛)

(上接第33页)

抑制 p21 表达, 其异常表达可能使 Rb 蛋白磷酸化增强, 加速细胞的细胞周期 G1/S 进程, 可能是导致肺成纤维细胞过度增殖, 最终发生肺间质纤维化的重要原因。但也有研究<sup>[8]</sup>表明, p21 对高氧中肺具有保护作用, p21 缺失并没有导致异常细胞增殖。因此其详尽机制尚有待于进一步深入研究。

### 参考文献:

- [1] BANCALARI E. Bronchopulmonary dysplasia: Old problem, new presentation [J]. J Pediatr (Rio J), 2006, 82(1): 2-3.
- [2] 富建华, 薛辛东. 慢性肺疾病早产鼠转化生长因子  $\beta 1$  基因和蛋白动态表及其对肺发育的抑制作用 [J]. 中华儿科杂志, 2005, 43(6): 463-465.
- [3] FRANK L. Protective effect of keratinocyte growth factor against lung abnormalities associated with hyperoxia in prematurely born rats [J]. Biol Neonate, 2003, 83(4): 263-272.

- [4] BLOM IE, GOLDSCHMEDING R, LEASK A. Gene regulation of connective tissue growth factor: new targets for antifibrotic therapy? [J]. Matrix Biol, 2002, 21(6): 473-482.
- [5] GABEN AM, SAUCIER C, BEDIN M, et al. Rapamycin inhibits CDK4 activation, p21 WAF1/CIP1 expression and G1-phase progression in transformed mouse fibroblast [J]. Int J Cancer, 2004, 108 (2): 200-206.
- [6] INOSHIMA I, KUWANO K, HAMADA N, et al. Induction of CDK inhibitor p21 gene as a new therapeutic strategy against pulmonary fibrosis [J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2004, 286(4): L727-733.
- [7] MICHAEL A, O'REILLY, RICHARD H, et al. Induced p21cip1 in premature baboons with CLD: implications for alveolar hypoplasia [J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2003, 285(4): L964-L971.
- [8] PETER F. VITIELLO, RHONDA J. STAVERSKEY, SEAN C. GEHEN, et al. P21 cip1 protection against hyperoxia requires Bcl-XL and is uncoupled from its ability to suppress growth [J]. Am J Pathol. 2006, 168 (6): 1838-1847.

(编辑 孙宪民)