维普资讯 http://www.cqvip.com

76-78
第24卷 第1期 重庆医科大学学报 Vol.24 No.1
1999 ACTA UNIVERSITATIS SCIENTIAE MEDICINAE CHONGQING 1999

27

阿奇霉素分散片人体相对生物利用度实验研究

R978.15
R969.1

成都市第二人民医院泌尿外科 周兴华*
临床学院药理研究室 周远大V 何海霞 姚高琼

提 要 12名健康志愿者随机自身交叉单剂量口服阿奇霉素分散片和阿奇霉素片进行生物利用度研究，用微生物杯碟法测定血清中阿奇霉素浓度。结果表明阿奇霉素两种制剂的体内药时数据符合二室模型，Cmax分别为0.34和0.36μg/ml;tp为1.97和1.90h;$t_{1/2}\beta$为44.81和42.96h;$AUC_{(0\sim168)}$为7.49和7.47mg·h·L^{-1}。阿奇霉素分散片相对生物利用度为101.74±14.56%，表明阿奇霉素分散片与阿奇霉素片具有生物等效性。

关键词 阿奇霉素；药物动力学；生物利用度 分散片
中图分类号 R978.1

阿奇霉素(Azitromycin,AM)是南斯拉夫Piva公司研究开发的第一个氮环内酯类抗生素，其结构与大环内酯类相似。阿奇霉素治疗常见的病原体引起的呼吸道、皮肤、软组织感染和性传播疾病具有很好的疗效。阿奇霉素对沙眼衣原体的最小抑菌浓度为0.03～0.25mg/L，并有较高的细胞内浓度和组织渗透性，半衰期长，治疗衣原体尿道炎和子宫颈炎仅每天用药一次即可，不仅疗效满意，病人依从性好，对控制由衣原体感染引起的性传播疾病是非常重要的[1]。国内已先后有阿奇霉素片剂和胶囊剂用于临床，我市为增加新的剂型，减少老人和儿童口服胶囊或片剂依从性差异，特研制了阿奇霉素分散片。本文对阿奇霉素分散片进行临床药物动力学研究，并与片剂进行相对生物利用度比较，以便指导临床用药。

1 材料和方法

1.1 **受试者** 12名男性健康志愿者，平均年龄22.75±0.62岁(22～24)；平均体重59.83±5.63kg(52～67)；平均身高169.00±4.90cm(161～177)。实验前，所有受试者经肝功、肾功、血压、心电图等检查均正常。受试前两周内未用一切药物，受试期间忌烟酒和剧烈运动，受试者试验前均签署知情同意书。试验方案报院论理委员会审批后进行。

1.2 **药品及来源**

受试药物：重庆贝斯特药物技术发展有限公司研制阿奇霉素分散片，100mg/片，批号980212。

标准参比制剂：市售北京太洋药业有限公司生产的阿奇霉素片，250mg/片，批号971107，失效期1999年11月6日。

1.3 **给药方法及血样采集** 本实验采用自身交叉单剂量口服给药。12名受试者随机分为两组，每组6名，禁食12h后，空腹口服500mg阿奇霉素分散片或阿奇霉素片，其中分散片先用50ml温水溶解后，再用150ml温开水服下，而阿奇霉素片用200ml温开水服下。给药后4h统一进餐。在给药前及给药后0.5、1.0、2.0、3.0、4.0、6.0、8.0、12.0、24.0、48.0、96.0、120.0、168.0h抽取前臂静脉血3ml，分离血清，于－20°C保存待测，二周后交叉服另一种制剂，再按上法采血。

1.4 **血药浓度测定** 参照文献[2]，所有血清标本经微生物杯碟法测定，按琼脂大平皿弥散法进行，指示菌为藤黄八叠球菌(编号28001)，按标准曲线计算血清标本中的药物浓度。

1.5 **标准曲线的制备** 以正常人血清配制系列阿奇霉素

*男，1068－06出生，住院医生

维普资讯 http://www.cqvip.com

表1 12名健康志愿者口服阿奇霉素分散片或阿奇霉素片500mg后血药浓度(μg/ml)

No		时间(h)											
		0.5	1.0	2.0	3.0	4.0	6.0	8.0	12.0	24.0	48.0	96.0	120.0	168.0
阿奇霉素	$\bar{x}$	0.08	0.21	0.35	0.26	0.21	0.17	0.16	0.11	0.07	0.04	0.03	0.02	0.01
分散片	s	0.07	0.19	0.12	0.07	0.05 0.20	0.04	0.10	0.02	0.01	0.01	0.01	0.005	0.004
阿奇霉素	$\bar{x}$	0.12	0.24	0.31	0.29	0.04	0.17	0.14	0.11	0.06	0.03	0.03	0.02	0.01
片	s	0.12	0.22	0.11	0.13		0.04	0.03	0.02	0.02	0.01	0.01	0.01	0.002

标准液，浓度为5.00、9.38、18.75、37.50、75.00、150.00、300.00和600.00ng/ml的8个浓度，组间距1:2，中心浓度为100.00ng/ml，用磷酸盐缓冲液(pH7.8)和正常人血清各半作为稀释液。测定抑菌圈，以血药浓度的对数为纵座标(Y)，抑菌圈的直径为横座标(X)作直线回归，得标准曲线方程 $Y=0.10345X-0.009223$，$r=0.9957$。

1.6 **方法学评价** 按照标准曲线制作方法，采用600.00、75.00、18.75和5.00ng/ml四个浓度的阿奇霉素标准液，各配制若干份，分别测定其抑菌圈，得出日内相对标准差RSD为5.35±1.1%和回收率108.59±11.95%；并于日间按上述浓度测定计算出日间相对标准RSD和回收率分别为9.13±2.7%和101.69±5.66。本法最低检测浓度为5.00ng/ml。

1.7 **数据处理** 采用3p87计算机软件(中国数学药理学会)，根据血药浓度——时间数据模拟确定模型，选择最佳药代动力学模型计算各个体的药代动力学参数。根据阿奇霉素分散片与阿奇霉素片的AUC计算相对生物利用度。各项药代动力学参数和相对生物利用度参数的统计分析采用配对t检验法(POMS医学统计软件包)。

2 结果

两种阿奇霉素制剂的药时数据(见表1)，药时曲线(见图)。

试验表明阿奇霉素分散片与阿奇霉素片相比：

(1)两种产品的达峰时间(t_p)，消除半衰期($t_{1/2}\beta$)，峰浓度(Cmax)，药时曲线下面积(AUC)等药代动力学参数均无显著性差异($P>0.05$)，如表2所示。

(2)阿奇霉素分散片的相对生物利用度为101.74±14.56%，如表3所示。

(3)阿奇霉素分散片的相对生物利用度与阿奇霉素片一致。表明两种制剂具有相同生物等效性。

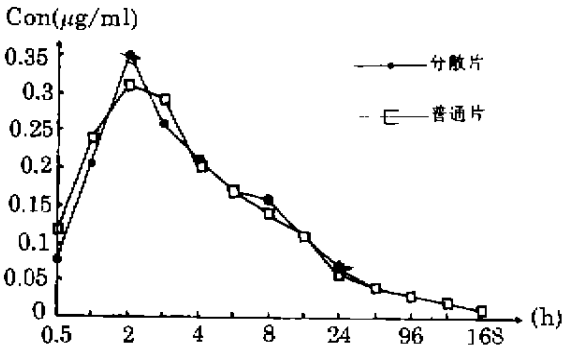


图 药时曲线

3 讨论

阿奇霉素分散片是一种遇水可迅速崩解、均匀分散的片剂，其外观与普通片剂无差别，但分散片的崩解时限为3min，在水中可迅速崩解，形成均匀的混悬液，服用方便，且颗粒细微，易吸收，生物利用度高。本研究显示正常人单剂空腹口服阿奇霉素分散片500mg后，体内药时曲线符合血管外二室模型，达峰时间接近2h，峰浓度0.34mg/L左右，与文献报道相似，达峰后下降缓慢，血药浓度维持较久，168h尚有微量，而目前常用的大环内酯类药物红霉素，螺旋霉素、交沙霉素消除半衰期均在1.6～3.8h之间，表明分散片易吸收，吸收后血药浓度高，维持时间长，与片剂或胶囊吸收状况类似。

阿奇霉素分散片与阿奇霉素片比较，相对生物利用度为101.74±14.56%，提示分散片的生物

维普资讯 http://www.cqvip.com

表2 两种阿奇霉素制剂在人体内的药代动力学参数比较($n=12$)

参 数	阿奇霉素分散片	阿奇霉素片	t	P
t_{lag}(h)	0.49±0.22	0.49±0.23	0.021	>0.05
$t_{1/2}$Ka(h)	0.60±0.36	0.52±0.29	0.497	>0.05
$t_{1/2}\alpha$(h)	1.84±0.81	1.73±0.84	0.560	>0.05
$t_{1/2}\beta$(h)	44.81±18.86	42.96±15.87	0.446	>0.05
t_p(h)	1.97±0.92	1.90±0.80	0.224	>0.05
Cmax(μg/ml)	0.34±0.17	0.36±0.14	0.215	>0.05
$AUC_{0\sim168}$(mg · h · L^{-1}	7.49±1.06	7.47±1.33	0.071	>0.05

表3 阿奇霉素分散片在人体内的相对生物利用度参数比较

No	Cmax(μg/ml)		t_p(h)		$AUC_{0\sim168}$(mg · h · L^{-1})		阿奇霉素分散片相对生物利用度(F)%
	阿奇霉素分散片	阿奇霉素片	阿奇霉素分散片	阿奇霉素片	阿奇霉素分散片	阿奇霉素片	
$\bar{x}$	0-34	0-36	1.97	1.90	7.49	7.47	101-74
s	0-17	0-14	0.92	0.80	1.06	1.33	14-56
P	>0-05		>0-05		>0-05		

利用度与普通片相同，具有相同的生物等效性。阿奇霉素分散片除在水中崩解后迅速形成均匀的混悬液，颗粒细微改善其吸收外，还可降低对胃肠道的刺激性[4]，为老人、幼儿和其他对片剂和胶囊吞服困难的患者提供了方便，值得临床推广使用。

参 考 文 献

1.张 或，等.中国药房 1996;7(2):89
2.张 治，编著.抗生素药品检验.人民卫生出版社 1987;34
3.郭蓓宁，等.中国抗生素杂志 1996;21(5):376
4.张之荫.国外医学.抗生素分册 1997;18(2):146

(收稿日期 1998－06－09)

Bioavailability of azithromycin dispersive tablet in normal vilunteers

Zhou Xinghua, et al
Department of surgery, the second people's hospital of Chengdu

The bioavailability of azithromycin dispersive tablet was studied in 12 normal male volunteers. A single oral dose of 500mg azithromycin dispersive tablet or common tablet was given according to a crossover design. Serum concentrations of azithromycin were measured by bioassay. The concentration－time curves of dispersive tablet and general tablet fitted to a twocompartment open model.Peak serum levels of dispersive tablet and general tablet reached 0.34 and 0.36h μg/ml, at 1.97 and 1.90h respectively. The $t_{1/2}\beta$were 44.81 and 42.96h. The AUC were 7.49 and 7.47mg · h · L^{-1} respectively. The relative bioavaliability of dispersive tablet to general tablet was 101.74 ±14.56%, so it demonstrated that both formation had bioequivalence.

KEY WORDS Azithromyacin; Pharmacokinetics; Bioavailability