

中國醫藥學院藥物化學研究所碩士論文

指導教授：劉正雄教授

論文題目

頭孢可若 (Cefaclor) 膠囊劑之生體可用率研究

Bioavailability Studies of Cefaclor Capsules

研究生 詹仙如

中國醫藥學院 藥物化學研究所

中華民國九十一年六月七日

目 錄

目 錄.....

附表目錄.....

附圖目錄.....

中文摘要.....

英文摘要.....

內文目錄

第一章 緒言.....1

第二章 總論.....3

 第一節 生體可用率研究介紹.....3

 第二節 在 BA/BE 生體可用率常用的定量法.....4

 第三節 Cefaclor 簡介.....8

 第四節 Cefaclor 理化特性.....9

 第五節 Cefaclor 藥理與臨床作用.....11

 第六節 Cefaclor 藥物動力學研究.....17

 第七節 Cefaclor 定量方法.....24

 第八節 研究動機及目的.....27

第三章 實驗材料與方法.....28

 第一節 實驗材料.....28

 第二節 實驗方法.....32

第四章 結果與討論.....	39
第一節 結果.....	39
第二節 討論.....	43
第五章 結論.....	46
附表.....	47
附圖.....	78
附錄一.....	102
參考文獻.....	104

附表目錄

表 1 受試者資料.....	47
表 2 血清中 Cefaclor 分析之標準曲線.....	47
表 2-1 Cefaclor 分析方法之標準曲線.....	47

表 2-2	個別受試者之標準曲線.....	48
表 3	血清中 Cefaclor 定量分析之確效性試驗.....	54
表 3-1	定量分析之偵測極限及定量極限.....	54
表 3-2	定量分析之同日 (Intraday) 精密度及準確度試驗.....	54
表 3-3	定量分析之異日 (Interday) 精密度及準確度試驗.....	55
表 3-4	定量分析中之相對回收率試驗.....	55
表 3-5	Cefaclor 標準血清檢品於 25°C 之安定性試驗.....	56
表 3-6	Cefaclor 標準血清檢品於 -30°C 之安定性試驗.....	56
表 3-7	Cefaclor 標準溶液之母液於室溫之安定性試驗.....	57
表 3-8	Cefaclor 血清標準品連續解凍之安定性試驗.....	57
表 3-9	Cefaclor 血清檢品之品質管制試驗.....	58
表 4	Keflor 與 Kerfen 之溶離試驗.....	59
表 4-1	Keflor 與 Kerfen 於 pH1.2 溶離液之溶離試驗.....	59
表 4-2	Keflor 與 Kerfen 於 pH4.5 溶離液之溶離試驗.....	60
表 4-3	Keflor 與 Kerfen 於 pH6.8 溶離液之溶離試驗.....	61
表 5	十二位受試者個別之血清中 Cefaclor 濃度.....	62
表 6	口服 Keflor 250mg 膠囊劑之血清中 Cefaclor 濃度 (ì g/ml).....	68
表 7	口服 Kerfen 250mg 膠囊劑之血清中 Cefaclor 濃度 (ì g/ml).....	69
表 8	口服 Cefaclor 膠囊劑之平均血清中濃度 (ì g/ml).....	70
表 9	口服 Keflor 250mg 膠囊劑後於血清中藥物動力學參數.....	71
表 10	口服 Kerfen 250mg 膠囊劑後於血清中藥物動力學參數.....	72
表 11	口服 Cefaclor 膠囊劑後之平均藥物動力學參數.....	73
表 12	ANOVA 統計學比較.....	74
表 13	ANOVA 統計分析.....	77

附 圖 目 錄

圖 1	Keflor 和 Kerfen 在不同 pH 之溶離試驗曲線圖.....	78
-----	--------------------------------------	----

圖 1-1	兩種 Cefaclor 膠囊劑在 pH 1.2 HCl 中的溶離曲線.....	78
圖 1-2	兩種 Cefaclor 膠囊劑在 pH 4.5 Phosphate Buffer 中的溶離曲線	78
圖 1-3	兩種 Cefaclor 膠囊劑在 pH 6.8 Phosphate Buffer 中的溶離曲線	79
圖 2	Cefaclor 之高效液相層析圖	80
圖 3	Keflor 與 Kerfen 之生體相等性之總標準檢量線	81
圖 4	Keflor 與 Kerfen 生體可用率比較之個別標準檢量線	82
圖 5	Keflor 與 Kerfen 於個別受試者血清中 Cefaclor 之濃度曲線圖.....	88
圖 6	Keflor 與 Kerfen 於受試者血清中 Cefaclor 之平均血中濃度曲線 圖.....	94
圖 7	Keflor 與 Kerfen 於個別受試者血清中 Cefaclor 之 log 濃度曲線 圖.....	95
圖 8	Keflor 與 Kerfen 於受試者血清中 Cefaclor 之平均血中 log 濃度 曲線圖.....	101

中文摘要

Cefaclor 是臨床上使用的第二代頭孢菌素類(Cephalosporins) 抗生素，為一種廣效型抗生素，它比第一代頭孢菌類抗生素對於革蘭氏陰

性菌有更大的活性，更能抵抗 β -lactamases 的破壞，且更容易進入腦脊髓液治療。Cefaclor 的口服吸收良好、食物對吸收的影響並不大。在本研究中，主要在評估兩種含量 250 mg Cefaclor 膠囊劑，永信藥廠生產的 Kerfen 膠囊劑與台灣 Lilly 公司生產的 Keflor 膠囊劑，於國人的相對生體可用率及定量法 HPLC 的分析結果。

12 位健康受試者接受此兩種產品的隨機雙向交叉研究，每人於試驗開始口服單劑量 250 mg，試驗一天，抽全程血液檢品。利用高效液相層析法(High performance liquid chromatography : HPLC)分析血漿中 Cefaclor 的濃度。其分析條件為：Purospher STAR RP-18e 逆相層析管柱、移動相為氰甲烷 / 磷酸-水(pH3.5)=6/94(v/v)、流速 1ml/min、 β -Hydroxyethyl-theophylline 為內部標準品、UV 偵測波長 265nm。分析後有良好的線性關係，其同日、異日精確性及定量極限之變異係數均在 10%以內，相對回收率亦大於 95%。

結果顯示，Cefaclor 膠囊在國人口服後約 0.72 小時可達到最高血中濃度約 5.55 μ g/ml、平均半衰期($T_{1/2}$)約為 0.85 小時、平均曲線下面積(AUC_{0-10})約 6.91 $g \cdot hr/ml$ 。經由統計學二向變異數分析(Two-way ANOVA)結果，兩組產品的動力學參數，包括： C_{max} 、 T_{max} 、 $T_{1/2}$ 、 AUC_{0-10} 及 AUC_{0-10} 等，結果發現並無統計學上的顯著差異($p > 0.05$)，因此可以認定 Keflor 膠囊劑與 Kerfen 膠囊劑兩藥品是生體相等性的。

Abstract

Cefaclor is the second-generation cephalosporins antibiotic in clinical therapy. It has a broad antibacterial spectrum and shows better activity against Gram-negative bacteria, against the destroy of β -lactamase, and more easy cross into brand blister fluid than

first-generation cephalosporins antibiotic. Cefaclor is an oral absorbed well and is not significantly affected by the presence of food. In this study, it was mainly estimating relative bioavailability in Taiwan and the analysis results of quantitative methods (HPLC) of the capsules formulations of test preparation (Kerfen, YSP) and reference preparation (Keflor, Lilly in Taiwan).

Twelve healthy subjects received both products by randomized two-way crossover design. Within one day, each subject was administrated 250 mg doses before the test. The plasma samples were collected all day. The concentrations of Cefaclor in plasma samples were analyzed by high performance liquid chromatography (HPLC). The chromatographic conditions were : Purosphur STAR RP-18 column, acetonitril : water with phosphoric acid (pH 3.5) = 6 : 94 (v/v) of mobile phase, flow rate 1 ml/min, β -hydroxyethyl-theophylline as internal standard, and monitored at UV 265nm. The method showed good linearity, the intra- and inter-day validation and limit of quantification were reasonably with C.V. values less than 10%. The relative recovery was above 95%.

The results showed Tawan reaching peak concentration 5.5 μ g/ml at about 0.72 hours. The mean half-life ($T_{1/2}$) was about 0.85 hours. The mean area under the serum concentration curve (AUC_{0-}) was about 6.9 μ g*hr/ml. After analyzed by two-way ANOVA statistics, there are no significant statistic different between pharmacokinetic parameter ($p < 0.05$) of two products, including the plasma concentration (C_{max}), time to peak level (T_{max}), the mean half-life ($T_{1/2}$), and area under the curve (AUC). It could be recommened that Keflor capsule and Kerfen capsule are bioequivalent.

Cefaclor 膠囊劑之生體可用率研究

中國醫藥學院 藥物化學研究所*

詹仙如**

第一章 緒言

由於世界各國醫藥的進步，所以市面上的藥品琳瑯滿目，因此國人的用藥標準需有更好的保障。為確保國人健康及上市藥品之品質，衛生署有明文規定之藥理試驗、安全性試驗及人體臨床試驗為依據，生體可用率和生體相等性試驗是確保藥物品質的最佳憑證，證明該藥品安全性及有效性後始得上市。

抗生素之主要作用是抑制或殺死細菌，因此早期抗生素的定量方法是測定其抑菌或殺菌作用之活性，即一般所謂的微生物定量法 (Bioassay)，這是一個簡易分析方法。但是，微生物定量法需有相當熟練的操作技巧，因此實驗差異性也較大。隨著藥物分析技術的進步，儀器的改良，大大提昇藥物生體可用率的研究發展。

*台中市學士路 91 號

**中國醫藥學院 藥物化學研究所 研究生

高效液相層析法 (High performance liquid chromatography, HPLC) 在偵測血中濃度上提供很大的幫助，是一個準確的定量方法，為目前醫藥界廣泛接受。市場上各種藥品充斥，Cefaclor 膠囊劑也有許多不

同的廠牌，而又以歐美系統的品質較為優良，但成本較為昂貴。因此台灣永信藥廠研發出與台灣 Lilly 藥廠相似的產品，增加國產藥品市場上的競爭力與產值。

本實驗即利用高效液相層析分析法，對於 Cefaclor 的定量找出快速簡單且準確的分析條件，進行研究二種產品：台灣 Lilly 公司生產的 Keflor 膠囊劑及永信藥廠生產的 Kerfen 膠囊劑，在國人健康受試者之生體可用率及生體相等性。

第二章 總 論

第一節 生體可用率研究介紹

以往，我國學名藥品(generic drug)於人體外品管合格後經審查合格即可上市。至於不同藥廠，使用之不同配方製成的藥品在人體內之品質一直是未知。但我國自民國七十六年十一月二十七日公告「藥品生體可用率 (Bioavailability , BA) 及生體相等性 (Bioequivalence , BE) 試驗基準」自公告實施以來藥界進入另一個重要的里程碑，藥物品質的管制自人體外檢驗標準，進入了人體內的檢驗標準，與世界其他先進國家有著同樣的品質管制檢驗，以期與其他先進國家並駕齊驅。所以除了自七十二年一月二十八日起列入新藥監視後之藥品，其學名藥除了需於實驗室品管合格外，在上市前必須有生體相等性在人體內的研究報告，證明此學名藥品不但在體外與原廠品有相同的化學成分，在人體內的吸收量及吸收速率也與原廠藥品相當。因此，學名藥品雖來自不同藥廠、不同配方，但其療效品質依然可以獲得保障，藥廠亦可提升國際競爭力，國人得用藥也能得到更多的保障。

第二節 在 BA/BE 生體可用率常用的定量法

一、微生物定量法(Bioassay)

一般抗生素類的藥品，常以微生物定量法(Bioassay)之圓筒平碟法(Cylinder-plate method)，以抗生素的抑菌或制菌作用所產生的抗菌直徑與藥物濃度之關係來測定，並定量血中或尿液中的藥物濃度。此方法敏感度為 10^{-4} - 10^{-3} g/ml。此法優點：是利用抗生素的抑菌作用的特性，所以具有專一性；缺點：與菌種的選擇和操作者的技巧有關。

二、 高效液相層析法 (High-Performance Liquid Chromatography, HPLC)

高效液相層析法是將移動相以高壓打入層析管柱，再靠管柱的吸附、分配、離子交換及分子排斥等理論將不同化學成分分離，然後以 Ultraviolet-Visible Spectrophotometry、Refractive、Fluorescence 或 Electrochemistry Detector 等作為檢測器，再經積分紀錄器以偵測標準濃度待測物之積分面積，將積分面積依據校正濃度作成檢量線，把未知濃度待測物的積分面積導入檢量線，即可算出其濃度。HPLC 靈敏度可到 ng/ml，是目前最常用的方法。此法敏感度為 10^{-6} - 10^{-4} g/ml。現今還是以逆相層析管柱，經 HPLC 系統來分析有機化合物最為合適，優點為：適用於大多數藥物，所需檢品量少及在實驗室容易取得之方法。缺點：前處理複雜易造成誤差。

三、 氣相層析分析法 (Gas-Chromatography, GC)

此一方法是將檢品以氣體(例如：氫、氬)作為移動相，利用管柱吸附或分配原理將其分離，以 Electron Capture、Flame Ionization、Thermal Conductivity 及 Flame Photometer Detector 再經積分紀

錄器以偵測標準濃度待測物之積分面積，將積分面積依據校正濃度作成檢量線，把未知濃度待測物的面積導入檢量線，即可算出其濃度。此法靈敏度為 10^{-6} - 10^{-4} g/ml。此一方法受限於檢品的種類，檢品對熱安定或是容易氯化者才建議用此一方法，否則，檢品要事先處理成衍生物以利氯化來分析。

四、螢光偏極免疫分析法 (Fluorescence Polarization Immunoassay, FPIA)

螢光偏極免疫分析法在 1926 年發明這項理論，直到 1961 年由 Dandliker 及 Feigen 發展出完整的專一性抗原 - 抗體的反應 (Specific antigen-antibody reaction)。這方法是將藥品(為一抗原)用螢光標記的作為追蹤劑，而在血漿檢品中待測的藥品是未標記的，將定量的追蹤劑試劑、定量的檢品與定量抗體放在同一個反應管中，此時追蹤劑和未標記藥品會與抗體產生競爭性的結合，抗體與追蹤劑所形成複合體，用一篇極光來照射，藉由偵測器以偵測光的強弱，抗體-追蹤劑所形成之複合體越多，偵測器所偵測的光線就越強，代表血漿所含之藥品越少。相反的，偵測器所偵測的光線就越弱，代表血漿所含之藥品越多，藉此以定量血漿及尿液檢品中藥品的含量。此法靈敏度為 10^{-7} - 10^{-4} g/ml，可快速獲得實驗結果，但易受週遭環境溫度影響，造成實驗的不準確。

五、放射性免疫法 (Radioimmunoassay, RIA)

將藥品先以放射性的同位素標記即為有標記的抗原，而血漿檢品即是未標記抗原，將定量有標記的抗原、定量檢品與定量抗體置於同一反應管，藉由抗體抗原反應，將抗原-抗體所形成的複合物以化學

藥品沉澱和除去，然後藉由偵測與抗體結合的有標記抗原，或偵測與抗體未結合的有標記抗原，藉以定量出血漿及尿液檢品中所含藥品的量。此法靈敏度很高為 10^{-10} 10^{-8} g/ml，但因有放射性，所以廢棄物處理不易，實驗場所要有完善的設備及技術，所花的經費也相對的較高。

六、酵素免疫法(Enzyme Immunoassay, EIA)

將藥品以酵素(glucose-6-phosphate dehydrogenase, G6PDH)標記，再將此一酵素標記藥品與專一性的 Cefaclor 抗體結合，如此造成酵素-基質複合物失去活性，不能使 NAD 變成 NADH。將定量酵素標記藥品、定量檢品(含未標記 Cefaclor)與定量抗體置於同一反應管，未標記藥品與酵素標記藥品產生競爭性結合抗體的反應，如此減少了酵素-基質(glucose-6-phosphate)複合體無活性的情形，有活性的酵素-基質複合體會將 NAD 變成 NADH，藉由分光光度計偵測變化，以定量出血漿及尿液檢品所含 Cefaclor 的量。此法靈敏度很高為 10^{-10} 10^{-8} g/ml，此法操作容易，但易受檢品內因性物質的干擾，造成分析誤差。

七、液相層析串連質譜儀 (Liquid Chromatography-Mass-Mass Spectrometry, LC/MS/MS)

藥物檢品經高效液相層析法(HPLC)做初步分離，將收集的檢品部分以氮氣快速去除溶媒使之霧化蒸發，以電子撞擊(Electron

impact, EI)、化學解離(Chemical ionization, CI)、電場解離(Field ionization, FI)或快速原子轟擊(Fast atom bombardment, FAB)的方式將霧化蒸發的檢品變成破碎帶電檢品後，由質譜儀探針偵測掃描破碎片段分子量及含量百分比，選擇欲測定之檢品片段分子，再次經過一質譜儀系統，即可篩選出特定分子量的藥物結構。此法專一度和選擇性極高、再線性良好、靈敏度更是 UV 的 102 倍或更多倍，多用於活性成分或蛋白質胺基酸的篩選分離、低濃度藥物偵測及藥物代謝產物的定性、定量分析。機器昂貴和檢品處理及分析時間較長為美中不足的地方。

第三節 Cefaclor 簡介

1945 年 7 月一位知名藥物學家 Giuseppe Brotzu 從河口的污泥

中鑑定出 *Cephalosporium acremonium*，發現這個菌可抑制幾種疾病的細菌生長⁽¹⁾。這菌被寄至牛津大學經嚴密分析，Newton & Abraham 發現這菌包含其他物質為抑制成分，我們稱此物質為 cephalosporin C⁽²⁾。後來證實 cephalosporin C 是 cephalosporin 家族母體，基本結構為 7-aminocephalosporanic acid(7ACA)。第一次在牛津大學合成產量很低⁽³⁾，後來經 Lilly Research Laboratories 使用新的方法⁽⁴⁾，將 penicillin 的母核擴展成 cephalosporin 結構⁽⁵⁾。

將 penicillin 系統性加入不同的支鏈來合成 cephalosporin 類的藥，第一個臨床上成功的是 cephalothin 和 cephaloridine。而 Cefaclor 在 7ACA 上加入 D- α -aminobenzyl 支鏈增加對抗革蘭氏陰性菌的活性；C3 位置上的 acetoxy 基團用較小基團 Cl 原子取代，成為胃腸道吸收良好的口服廣效型抗生素 Cefaclor 由 Lilly Research Laboratories 在 25 年前於 14th ICAAC 第一次被發表⁽⁶⁾，於 1979 在英國開始上市。

Cefaclor 是一個半合成的第二代 cephalosporin 類抗生素。Cefaclor 的活性對革蘭氏陽性菌及革蘭氏陰性菌均有效，所以對 staphylococci、streptococci、pneumococci、Haemophilus influenzae 及 cephalothin-susceptible Enterobacteriaceae 等都有良好的效果^(7,8)。

第四節 Cefaclor 理化性質

一、化學名⁽⁹⁾

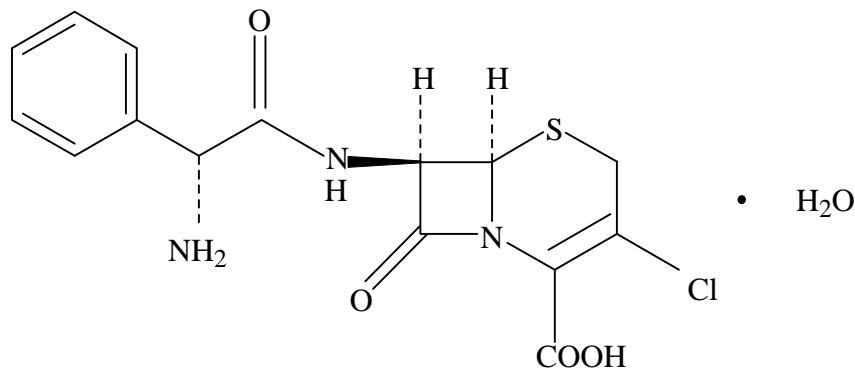
(1) [6R-[6 α ,7 α (*)]]-7-[(Aminophenylacetyl)amino]-3-chloro-8

-oxo-5-thia -1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ene-2-carboxylic acid monohydrate

(2)7-(D-2-amino-2-phenylacetamido)-3-chloro-3-cephem-4-carboxylic acid monohydrate

(3)3-chloro-7-D-(2-phenylglycinamido)-3-cephem-4-carboxylic acid monohydrate

二、化學結構⁽⁹⁾



三、分子式及分子量^(9,10)

$C_{15}H_{14}ClN_3O_4S \cdot H_2O$ 分子量：385.83

四、物理性質^(9,10,11)

本品含一分子結晶水(Monohydrate)為白色至無白色結晶性粉末，無臭或幾無臭，稍具苦味。1.05g 的單晶型物質相當於 1g 的無水 Cefaclor。溶於水，微溶於甲醇，極微溶於無水乙醇及丙酮，幾

不溶於乙醚及氯仿。本品水溶液(1 250)之 pH 值為 3.0 4.5。紫外線最大吸收波長為 265nm。熔點為 199°C(分解)⁽¹²⁾。

五、安定性

Cefaclor 溶液於 pH 值為 2.5 4.5 時安定。一般 Cefaclor 建議應儲存於緊密容器內^(11,13)，溫度應於 40°C 下、最好於 15 30°C 之間^(14,15)。而其膠囊劑和細粒劑被建議於室溫、密栓、遮光保存，可以保持 24 個月的安定⁽¹²⁾。

六、製劑含量

中華藥典第五版⁽¹¹⁾規定：

1. 本品所含 $C_{15}H_{14}ClN_3O_4S$ 之效價按乾品計算應為 95.0% 102.0%^(11,13)。
2. Cefaclor Capsules 所含 $C_{15}H_{14}ClN_3O_4S$ 應為標誌含量之 90.0% 120.0%⁽¹³⁾。
3. Cefaclor for Oral Suspension 每 ml 所含 $C_{15}H_{14}ClN_3O_4S$ 應為標誌含量之 90.0% 120.0%^(11,13)。

第五節 Cefaclor 藥理與臨床作用

一、作用機轉

1. 機轉：

Cefaclor 是一種第二代 Cephalosporins⁽¹⁴⁾ 和所有的 β -lactam 抗生素一樣，藉由干擾細菌細胞壁合成的特別步驟，而達到制菌的效果。細菌的細胞壁是由 polysaccharides 和 polypeptides 構成複雜的 cross-linked polymer、peptidoglycan 所組成。Polysaccharide 包含 alternating amino sugars、N-acetylglucosamine 和 N-acetylmuramic acid，而且有 a five-amino-acid peptide 連結到 N-acetylmuramic acid sugar，這個 peptide 末端是 D-alanyl-D-alanine。Penicillin-binding protein(PBPs) 催化 transpeptidase 反應，藉由移除末梢 alanine 和附近 peptide 形成交叉結合，使細胞壁成為堅硬的結構。然而 β -lactam 抗生素是自然的 D-Ala-D-Ala 物質的結構類似物，因此可藉由 PBPs 共價鍵結在活性位置上。 β -lactam 抗生素附加到 PBP 後，transpeptidation 再活性就被抑制、peptidoglycan 合成就被阻斷、細胞因此死亡⁽¹⁶⁾。

總結而論 Cefaclor 能達到作用是透過 bind 在細菌細胞質中的 penicillin-binding protein，廣泛的抑制細胞壁合成藉由 acylation of membrane bound transpeptidase enzymes，阻止 peptidoglycan chains 的交叉連結。因此細胞分裂與細胞成長就會被抑制。⁽¹⁴⁾

2. 抗菌範圍：

Cefaclor 的活性在體外是一個可抑制革蘭氏陽性菌及革蘭氏陰性菌的廣效型抗生素，在臨床上可達到的濃度可抑制範圍包括

penicillin 可抑制的菌與對 penicillin 產生抗藥性的菌，例如：Staphylococcus aureus、Streptococcus pyogenes、Streptococcus uiridans、Streptococcus pneumoniae、Klebsiella spp.、Proteus mirabilis、Escherichia coli 及 Haemophilus influenzae^(17,18,19)。然而 Pseudomonas spp.、Serratia spp.，Enterobacter spp.、Streptococcus faecalis、及 indole-positive Proteus 大部分的菌種會對 Cefaclor 產生抗藥性^(18,19)。

Cefaclor 的活性廣泛的被與其他的 cephalosporins 作比較包括 Cephalexin⁽²⁰⁻³²⁾，Cefaclor 和 cephalexin 有相當的活性對抗革蘭是陽性菌^(33,26,27)，但對 $\hat{\alpha}$ -lactamase-producing staphylococci 卻是例外，此菌須有較高的 Cefaclor 濃度來抑制其生長^(33,24,27)。以下的菌種被研究出在體外 Cefaclor 的抑菌效果比 Cephalexin 好：E.coli、H.influenzae、Klebsiella spp.、Proteus mirabilis、Salmonella 及 Shigella^(22-27,29-32)。Cefaclor 對抗 Neisseria gonorrhoeae 和 penicillin G 相當，但是 Cefaclor 對於抑制 $\hat{\alpha}$ -lactamase-producing 菌種只有一些活性⁽³⁴⁾。

以下是使用 Cefaclor 來對抗不同菌種之試驗⁽¹²⁾：

感染菌種	接種菌種/ LD ₅₀	MIC (\hat{i} g/ml)		ED50 (mg/kg/dose)*		ED50 比
		CCL	CEX	CCL	CEX	CEX/ CCL

S. aureus S _{MITH}	10 ⁵ (60LD ₅₀)	1.56	6.25	0.073	0.13	1.78
S. aureus S-26	10 ⁷ (50LD ₅₀)	1.56	6.25	15.2	10.5	0.69
S. pyogenes C-203	10 ³ (300LD ₅₀)	0.1	0.39	0.60	4.11	6.85
S. pneumoniae Type-1	10 ³ (700LD ₅₀)	0.78	1.56	25.7	115	4.47
K. pneumoniae SRL-1	10 ⁴ (230LD ₅₀)	0.39	3.13	12.4	103	8.31
E. coli EC-14	10 ⁴ (180LD ₅₀)	0.78	6.25	0.95	9.46	9.96
E. coli EC-83	10 ⁵ (140LD ₅₀)	6.25	12.5	8.46	25.8	3.05
E. coli EC-104	10 ⁶ (100LD ₅₀)	1.56	6.25	4.56	30.6	6.71
E. coli 73	10 ⁶ (190LD ₅₀)	12.5	12.5	9.50	19.1	2.01
H. influenzae 88562	10 ⁶ (580LD ₅₀)	0.78	6.25	0.77	7.65	9.94
Proteus mirabilis PR-4	10 ⁷ (30DL ₅₀)	1.56	6.25	3.33	41.1	12.3
Proteus mirabilis 434	10 ⁶ (50DL ₅₀)	1.56	12.5	1.17	38.7	33.1

CCL : Cefaclor

CEX : Cephalexin

二、臨床使用：

(1) 急性咽喉炎/扁桃腺炎

主要症狀為喉嚨痛、吞嚥困難及扁桃腺腫大，主要的致病菌為 A 型鏈球菌。文獻指出口服 Cefaclor 比 Penicillin 具有較好的抗菌效果^(35,36)。

(2) 急性鼻竇炎

主要症狀為發燒、局部疼痛、鼻塞並常伴隨上呼吸道感染，主要致病菌為流行性感嗜血桿菌及肺炎鏈球菌。臨床常用 Amoxicillin/clavulanate 治療，最近文獻指出其療效已經降低⁽³⁷⁾，並發現選用 Cefaclor 不僅治療效果較佳且副作用也較低^(38,39)。

(3) 急性支氣管炎

常見於病毒感染，且易併發二次細菌感染，治療主要針對老年人

或有伴隨其他疾病可能引起免疫功能下降者，主要藥物選擇為 Amoxycillin、Cefaclor 或 Macrolide 等。

(4) 慢性支氣管炎

主要定義為咳嗽連續 3 個月、痰液分泌增加及呼吸短促等，並常發現患者支氣管的流行性感嗜血桿菌及肺炎鏈球菌有顯著的增加，此會造成氣管壁黏膜的損傷並侵襲支氣管上皮細胞，使用 Cefaclor 對於某些會產生 β -lactamase 的細菌是有益的，同時它也具有較小的腸胃副作用⁽⁴⁰⁾。

(5) 皮膚和結締組織感染

皮膚和結締組織為人體器官的重要障壁，可有效防止病原入侵。常見感染主要源於外傷、燒傷、免疫系統損傷等，主要的致病菌為金黃色葡萄球菌、A 型鏈球菌等，文獻指出使用 Cefaclor 具有良好的治療效果及低的副作用⁽⁴¹⁻⁴³⁾。

(6) 泌尿道感染

泌尿道感染為僅次於呼吸道感染的第二號常見疾病，在美國每年平均有 6-7 百萬人次受到感染，尚不包括未經醫師診斷無症狀者或經由藥局自行購買藥品使用者。常見感染源為大腸桿菌，及少數由克萊博氏菌、腸球菌、假單孢菌等引起，治療前應先做尿液檢驗以避免因藥物治療所造成的偽陰性。臨床上使用口服 Cefaclor 為一良好的選擇⁽⁴⁴⁾。

(7) 淋病

對 Penicillin 具有抗性的淋病雙球菌於 1976 年第一次被報告出來⁽⁴⁵⁾。一項在泰國、菲律賓及美國於 1979-1983 年的大型報告指出，使用 Cefaclor 有效率超過 90%⁽⁴⁶⁾。最近研究報告指出，不

管加不加 probenecid 使用單一劑量 Cefaclor 3g，有效治癒率達 97 %⁽⁴⁶⁾。

三、不良反應與急性毒性：

服用 Cefaclor 的病人約有 6 % 會產生副作用，一般而言都是輕微反應⁽⁴⁷⁾。約有 3 % 的病人有胃腸道的副作用發生，包括下痢、嘔吐、腸胃不適等。約有 2 % 的病人有過敏現象發生，包括紅疹、Coombs test 陽性等。暫時性的血液學不正常報告曾經被提出過，包括嗜伊紅球減少症（約 2 %）、淋巴球增多症（約 2 %）。暫時性的 SGOT、SGPT 上升也曾經被報告過（少於 1 %）。過量服用 Cefaclor 可能造成噁心、嘔吐、腸胃不適、下痢，並隨著劑量的增加而症狀加劇，除非服用超過 5 倍正常劑量，否則並不需要洗胃⁽¹⁵⁾。

四、用藥劑量：

Cefaclor 一般是給予 Cefacloe monohydrate，其表現出效價是與 Cefaclor anhydrous 相同。

成人劑量一般建議每 8 小時使用 250mg，最好空腹使用；但某些感染(例如：pneumonia)建議每 8 小時使用 500mg。

而在腎損傷的病人劑量的調整是必須的^(48,49)，病人的 creatinine clearances 低於 40ml/minute 劑量必須減少 1/3~1/2⁽⁵⁰⁾。

1. 一般用藥劑量

病人族群	使用劑量
Adult ^(10,50)	

- 一般感染	每 8 小時使用 250mg
- 嚴重感染	每 8 小時使用 500mg
- 一日極量	4g。
Children(over 1month) ^(15,51)	
- 一般感染	20mg/kg/day 一天分四次給藥
- 嚴重感染	40mg/kg/day 一天分四次給藥
- 一日極量	1g。

2.小孩用藥劑量^(10,14)

小孩年齡	用藥劑量
Under 1 month -	沒有被建立
Under 1 year -	62.5mg 一天三次
1~5 years -	125mg 一天三次
over 5 years -	250mg 一天三次

3.特殊適應症用藥劑量⁽⁵²⁾

適應症	用藥劑量
急性感染惡化之慢性支氣管炎	每 12 小時使用 500mg，連續 7 天
二次細菌感染之急性支氣管炎	每 12 小時使用 500mg，連續 7 天
咽頭炎、扁桃腺炎	每 12 小時使用 375mg，連續 10 天
無併發症皮膚及皮膚結構感染	每 12 小時使用 375mg，連續 7~10 天

第六節 Cefaclor 藥物動力學研究

一、吸收

Cefaclor 的吸收機轉是經由一個 proton-dependent energy-

dependent sodium-independent dipeptide transport carrier 連結到小腸細胞的brush-border membrane而達吸收⁽⁹³⁾。此活性carrier 在人體的 Caco-2 細胞組織會和其他的 dipeptides 藉由 co-administration 而被飽和和完全被抑制。

Cefaclor 是一個由胃腸道吸收良好的藥物。口服給予健康成人單劑量 250mg 的 Cefaclor 達到最高血中濃度的平均時間(T_{max})約為 30-60 分鐘，平均的最高血中濃度(C_{max})為 5-7 $\mu\text{g/ml}$ ；而給予單劑量 500mg 的 Cefaclor 平均的最高血中濃度(C_{max})為 8-17 $\mu\text{g/ml}$ ；而給予單劑量 1000mg 的 Cefaclor 平均的最高血中濃度(C_{max})為 25-35 $\mu\text{g/ml}$ (54-59)。

食物會使 Cefaclor 的最高血中濃度(C_{max})減少，會使最高血中濃度時間(T_{max})延長，而平均血中濃度曲線下面積(AUC)並無統計學上的差異⁽⁵⁴⁾。

禁食和吃早餐後服用 250mg Cefaclor 平均數值⁽⁵⁵⁾：

Condition	C_{max}	T_{max}	AUC
fasted	8.7 $\mu\text{g/ml}$	0.6h	8.6 \pm 1.4 $\mu\text{g}\times\text{h/ml}$
breakfast	4.3 $\mu\text{g/ml}$	1.3h	7.6 \pm 1.2 $\mu\text{g}\times\text{h/ml}$

吃完不同食物後服用 500mg Cefaclor，血中的平均曲線下面積(AUC)及尿中的排除並沒有被影響，但平均最高血中濃度(C_{max})減少程度及最高血中濃度平均時間(T_{max})延長情形，會因所食用的食物種類和量而不同⁽⁶⁰⁾。

以下為食用不同的食物與食物量後，服用 500mg Cefaclor 之平均 C_{max} ：

食物種類和食用量	平均 C_{max} 值
After overnight fasting	14.8 $\mu\text{g/ml}$
After 2 rice meals with bean paste soup pickles and milk (350 cal)	9.4 $\mu\text{g/ml}$
After 2 rice meals with bean paste	5.9 $\mu\text{g/ml}$

soup pickles and milk (700 cal)	
After 2 bread meals with margarine, egg, and milk (500 cal)	7.9i g/ml
After 2 bread meals with margarine, egg, and milk (1000 cal)	6.8i g/ml

二、分佈

Cefaclor 顯示出微小的蛋白質結合率大約 20-25%⁽⁶¹⁾，但也有其他的研究指出 Cefaclor 的蛋白質結合率大約為 50%⁽⁶²⁾。Cefaclor 會分佈至唾液⁽⁶³⁾、水泡液⁽⁶⁴⁾、齒齦、顎骨⁽⁶⁵⁾、水樣液中，而且據推測通過 blood-brain barrier 應該沒有很好的效果⁽⁶¹⁾。

以下是 Cefaclor 在各種組織液的分佈濃度

	Cefaclor dose	Peak conc.	Plasma peak conc.	Condition
唾液	500mg	0.4i g/ml(3h)	5i g/ml	此唾液中濃度足夠抑制 pneumococci, streptococci, meningococci
	1000mg	0.6i g/ml(3h)	6i g/ml	此唾液中濃度足夠抑制 pneumococci, streptococci, meningococci
水泡液	250mg	3.6i g/ml	10.6i g/ml	雖然水泡液中濃度低於血中濃度，但水泡液的 AUC 為血中的 89%。
	500mg	6.5i g/ml	17.3i g/ml	雖然水泡液中濃度低於血中濃度，但水泡液的 AUC 為血中的 83%。
齒齦	500mg	3.7i g/g	7.6i g/ml	只有 Free drug 可達抗傳染作用。
顎骨	500mg	1.6i g/g	7.6i g/ml	只有 Free drug 可達抗傳染作用。
水樣液	1000mg	0.7i g/ml(3h)	-	在大部分器官對於細菌 endophthalmitis 沒有辦法達到 MIC。

三、代謝

Cefaclor 是一個化學不安定的藥物，而且會降解成不活性產物⁽⁶⁶⁾，在 37°C 體外血清中，6 小時後被發現只剩下原來微生物活性的 10% 活性存在，半衰期大約 2 小時⁽³³⁾。口服 Cefaclor 的代謝結果被利用老鼠、大鼠、狗來觀察研究。在老鼠和大鼠的研究中，Cefaclor 大部分在身體中降解代謝並且以原型藥被排除；而在狗的研究中 Cefaclor 有更多不穩定的代謝，只有原先一部分是利用腎排除原型藥⁽⁶⁷⁾。

在人體，Cefaclor 幾乎沒有進行肝代謝⁽⁶¹⁾。但在最近的研究中假定 Cefaclor 的一些程度代謝是經由肝臟，而在肝中的轉換步驟就是和形成罕見的血清病樣副作用有關⁽⁶⁸⁾。

四、排除

Cefaclor 主要的排除是以原型藥進入尿液中。成人在正常腎功能下，服用單一劑量 8 小時大約排除 43-80%^(57, 64, 69, 70, 50)。口服 500 mg 的 Cefaclor 後收集 0-6 小時尿液，尿液濃度非常高大約 388 μ g/ml⁽⁵⁹⁾。而在兩個不同的研究報告中皆顯示出 Cefaclor 的腎清除率也很高，大約 377-406 ml/min 及 315-382ml/min^(64, 69)。Cefaclor 的腎排除速率遠超過腎小球過濾速率，而且發現獨特的 probenecid co-administration 會延長 Cefaclor 半衰期從 0.8 變成 1.3h 及減少小部份原型藥排除至尿中，大約第一個四小時從 51% 減少至 34%^(34, 50)。經腎排除剩下的藥似乎是經由降解代謝掉了，而此一降解在血清中應是 pH-dependent 化學不安定性^(33, 66)。這研究指出 Cefaclor 在 pH < 5 下安定，但是在物理 pH(37°C) 下半衰期約為 2h。

伍、腎功能不全

在腎損傷病人藥動學參數和建議劑量會改變，然而正常 Cefaclor 半衰期是 40-60 分鐘，而在沒有腎功能時會增加至 3 小時^(50,70)，一般而言腎衰竭的程度增加排除半衰期也會增加⁽⁴⁷⁾。

Creatinine clearance(ml/min)	Half-life(hr)	Eliminated into urine(%)
Normal	0.5	67%
40~70	0.9	47%
15~30	1.4	28%
5~15	2.2	9%

六、膽汁排除

施行膽囊切除術使用 T tube 的病人口服 1000 mg 的 Cefaclor，膽汁中第三個小時的平均濃度為 7.6 $\mu\text{g/ml}$ ⁽⁷¹⁾，計算膽汁排除大約只有服用劑量的 0.05%。

七、藥物動力學參數

在腎功能正常情況下 Cefaclor 的排除和 0.5-0.7h 短半衰期相關^(64,69,72,73)。70kg 的 21-271 人，被報導口服清除率(CL/F)大約在 378-411 ml/min 及擬似分佈體積(Vd/F)是 0.30-0.39 l/kg^(73,74)。

文獻中各種藥動學參數整理：

Dose	250	375	500	1000
Cmax(i l/ml)	5.0±0.2 ⁽⁵⁰⁾ 6.3±1.0 ⁽⁵⁵⁾ 6.7±30 ⁽⁴⁷⁾ 8.7±2.7 ⁽⁵⁴⁾ 9.2±5.8 ⁽⁷⁸⁾ 9.3±1.1* ⁽⁷²⁾ 10.6±2.4 ⁽⁶⁴⁾	14.1±1.9 ⁽⁷²⁾	7.6 ⁽⁶⁵⁾ 9.9±1.4 ⁽⁵⁹⁾ 12.4±1.3* ⁽³⁴⁾ 12.4±1.3 ⁽⁵⁰⁾ 14.8±5.3 ⁽⁶⁰⁾ 15.2±2.4 ⁽⁵⁵⁾ 15.9±5.7 ⁽⁵⁸⁾ 16.7±3.7** ⁽⁶⁹⁾	25.4±1.3 ⁽⁵⁵⁾ 27.3±1.1* ⁽⁷⁵⁾ 28.7±5.9 ⁽⁷⁷⁾ 34.6±7.8 ⁽⁵⁶⁾

			17.3±3.6 ⁽⁶⁴⁾ 17.7±1.0* ⁽⁷⁵⁾	
Tmax(min)	30±0 ⁽⁶⁴⁾ 36 ⁽⁵⁴⁾ 40±3* ⁽⁷²⁾ 50±18 ⁽⁴⁷⁾ 60 ⁽⁵⁵⁾ 68±35 ⁽⁷⁷⁾	40±5* ⁽⁷²⁾	30-60* ⁽³⁴⁾ 42±12 ⁽⁶⁴⁾ 54±24 ⁽⁵⁸⁾ 60 ⁽⁵⁸⁾ 60±18 ⁽⁵⁹⁾ 60 ⁽⁵⁵⁾ 90-120 ⁽⁶⁵⁾	60 ⁽⁵⁵⁾ 60 ⁽⁷⁵⁾ 65±11 ⁽⁵⁶⁾ 78±30 ⁽⁷⁶⁾
Ka(min-1)	0.39±0.67 ⁽⁷⁷⁾		0.038±0.015 ⁽⁵⁹⁾ 0.19±0.11 ⁽⁶⁰⁾	0.024±0.015 ⁽⁵⁶⁾ 0.04 ⁽⁷⁵⁾
Ke(min-1)	0.02±0.011 ⁽⁷⁷⁾ 0.025±0.002 ⁽⁵⁵⁾		0.015±0.002 ⁽⁵⁵⁾ 0.018±0.003 ⁽⁵⁹⁾ 0.021±0.005 ⁽⁶⁰⁾	0.011 ⁽⁷¹⁾ 0.013 ⁽⁷⁵⁾ 0.016±0.003 ⁽⁵⁶⁾ 0.016±0.001 ⁽⁵⁵⁾
T1/2(min)	27±6* ⁽⁷²⁾ 29±2 ⁽⁵⁵⁾ 30±7 ⁽⁴⁷⁾ 30±12 ⁽⁶⁴⁾ 41±20 ⁽⁷⁷⁾ 45 ⁽⁵⁷⁾ 50±13 ⁽⁵⁴⁾	35±2* ⁽⁷²⁾	32±6 ⁽⁶⁹⁾ 35±8 ⁽⁶⁰⁾ 38 ⁽⁵⁹⁾ 42±12 ⁽⁵⁸⁾ 42±6 ⁽⁶⁰⁾ 42 ⁽⁵⁷⁾ 48 ⁽⁵⁰⁾ 48±6 ⁽³⁴⁾ 60±11 ⁽⁵⁵⁾	43±8 ⁽⁵⁶⁾ 46±4 ⁽⁵⁵⁾ 54 ⁽⁷⁵⁾ 66 ⁽⁷¹⁾
AUC(̂ g×min/ml)	454±86 ⁽⁵⁴⁾ 522±84 ⁽⁶⁴⁾ 590±58* ⁽⁷²⁾ 627±56 ⁽⁵⁵⁾	873±96* ⁽⁷²⁾	966±150 ⁽⁵⁹⁾ 1014±150 ⁽⁶⁹⁾ 1050±126 ⁽⁶⁴⁾ 1116±216 ⁽⁶⁰⁾ 1236±204 ⁽⁵⁸⁾ 1768±337 ⁽¹¹⁾	2598±636 ⁽⁷⁶⁾ 2676 ⁽⁷⁵⁾ 3240±44 ⁽⁵⁵⁾ 4470±594 ⁽⁵⁶⁾
Clrenal(ml/min)			377±61 ⁽⁶⁹⁾	
Vd/F(l)			21.9±7.2 ⁽⁶⁰⁾ 0.3/kg ⁽⁷⁵⁾	
Urinary recovery	45 ⁽⁵⁷⁾ 50±16 ⁽⁵⁰⁾ 51±11 ⁽⁵⁵⁾ 67±14 ⁽⁴⁷⁾ 67±21.3 ⁽⁶⁴⁾		48 ⁽⁵⁷⁾ 49±4 ⁽⁵⁵⁾ 51±12 ⁽⁵⁰⁾ 54±15 ⁽⁵⁹⁾ 63±7 ⁽⁶⁰⁾ 72±16 ⁽⁶⁹⁾ 79±12 ⁽⁶⁴⁾	47±7 ⁽⁵⁵⁾ 52±17 ⁽⁷⁶⁾ 53±7 ⁽⁵⁶⁾ 62 ⁽⁷⁵⁾

*=listing of standard error (SE) instead of standard deviation (SD), **=stead state conditions

八、嬰兒與小孩的藥物動力學參數

在新生嬰兒中，Cefaclor 是一個有好吸收且耐受性好的 cephalosporin 類抗生素，口服劑量為 7.5mg/kg 一小時後，平均血中濃度為 7.7 µl/ml⁽⁷⁸⁾。在嬰兒和小孩的研究中(年齡：4 個月 4 年)，顯示食用牛奶及食物後並不影響 Cefaclor 的吸收⁽⁷⁹⁾。而在服用

口服劑量 10mg/kg 後，平均半衰期為 0.6h，而 30 分鐘血中 Cefaclor 平均濃度為 $8 \mu\text{l/ml}$ ⁽⁸⁰⁾。

九、老人的藥物動力學參數

在四種不同年齡層(> 75 歲、70-74 歲、65-69 歲和 21-45 歲)給予口服 750mg Cefaclor，較老的族群對於 Cefaclor 有較低的血中清除率，顯現出較高的血中濃度。因此在腎功能和年齡有很好的線性關係，而且 Cefaclor 的血中清除率和腎功能有高度的相關⁽⁷³⁾。

十、藥物動力學上藥物的交互作用

(1) Theophylline

研究發現 Theophylline 和 Cefaclor 之間並沒有藥物動力學上的交互作用^(81,82)，研究中 Theophylline 的 C_{max} 值有統計學意義上的不同，但差異很小(單獨服用 Theophylline 時 C_{max} 為 $9.7 \pm 2.6 \mu\text{g/ml}$ ，併服 Cefaclor 時 C_{max} 為 $9.0 \pm 2.6 \mu\text{g/ml}$)； T_{max} 值有統計學意義上的不同(單獨服用 Theophylline 時 T_{max} 為 $3.2 \pm 0.4\text{h}$ ，併服 Cefaclor 時為 $3.9 \pm 0.8\text{h}$)，然而 Theophylline 的 AUCs 並沒有統計學意義上的不同。這樣的藥物動力學參數顯示出，如果使用 Theophylline 併服 Cefaclor 時並不需要調整 Theophylline 的劑量⁽⁸²⁾。

(2) Cimetidine

併服 H_2 -blocker Cimetidine mg300 並不會改變持續釋放劑型 Cefaclor (AF)的藥物動力學⁽⁷³⁾，而且 Cefaclor 的 C_{max} 、 T_{max} 及 AUC 並不會被影響。併服 800mg 的 Cimetidine 和 Cefaclor AF 會減少 Cefaclor 的 C_{max} 大約 12%，這種情形是有統計學上的意義的，而且

在臨床上的意義更顯重要的。

(3)Antacids

給予制酸劑 Maalox(含 1.8g 的乾燥 aluminum hydroxide 和 0.9g magnesium hydroxide)後一小時，服用 750mg 持續釋放劑型的 Cefaclor，會減少 Cefaclor 的 AUC 之 18%(從 22.1 ± 3.6 變成 $18.2 \pm 2.2 \text{ } \mu\text{g/ml}\times\text{h}$)，是有統計學上意義的⁽⁷³⁾。

第七節 Cefaclor 的定量方法

Cefaclor 定量方法常被使用有高效液相層析法、微生物分析法：

1. 高效液相層析法(High Performance Liquid Chromatography,

HPLC)

文獻中以 HPLC 定量 Cefaclor 之系統條件及檢品前處理：

作者	層析管柱	波長 (nm)	流速 (ml/min)	內部標準品	移動相(v/v)
Onyeji, C.O. ⁽⁸³⁾	100 μ l Serum + 100 μ l 6 μ g/ml cefotaxime + 1ml MeCN, vortex, centrifuge for 10 mins. Remove the aqueous phase and add 2.5ml dichloromethane. vortex. centrifuge, inject a 25 μ l aliquot of the upper aqueous layer.				
	150 \times 3.95 μ m C18(Waters)	254	1.2	cefotaxime	MeCN : 100Mm = 8 : 92, pH=5.6
Moore, C.M. ⁽⁵³⁾	500 μ l Plasma + 25 μ l 8.5% phosphoric acid + 250 μ l 1mg/ml coumarin-3-carboxylic acid in water, add to the C18 SPE cartridge, wash with 500 μ l water, wash with 1ml 8.5% phosphoric acid, wash with 5% MeOH : 8.5% phosphoric acid 20 : 1, elute with 1ml MeOH : 8.5% phosphoric acid 60 : 40 into the NH ₂ SPE cartridge. Wash the NH ₂ SPE cartridge with 1ml hexane, wash with 1ml MeCN, elute with 1ml water : 10% ammonium sulfate 95 : 5, inject a 20 μ l aliquot of the elute.				
	250 \times 4.6 C18	262	0.8	-	Water : 2Mm tetramethyl ammonium hydroxide in MeOH : acetic acid = 60 : 40 : 0.5
Lindgren, K. ⁽⁸⁴⁾	100 μ l Serum + 10 μ l 100 μ g/ml cephadrine in water + 100 μ l MeCN, vortex, centrifuge for 10 mins. Remove 100 μ l supernatant, evaporate to dryness, dissolve residue in 100 μ l 20Mm NaH ₂ PO ₄ adjusted to pH3.5 with phosphoric acid, centrifuge for 5 min, inject 20 μ l supernatant.				
	Guard Pak C18(Waters) ; 200 \times 4.65 μ m Nucleosil C18	265	1	cephadrine	MeCN : buffer = 30 : 70, PH adjusted to 7.0 with NaOH (Buffer was 20 Mm sodium phosphate and 5Mm tetrabutylammonium hydrogen sulfate)
McAteer, J.A. ⁽⁸⁵⁾	100 μ l Serum + 10 μ l 5 μ g/ml cefixime in MeOH + 100 μ l MeCN, vortex for 15 s, centrifuge for 2 mins. Remove the supernatant and evaporate it under a stream of nitrogen, reconstitute in 100 μ l mobile phase, inject a 50-80 μ l aliquot.				
	RCSS Silica Guard Pak(Waters) ; 150 \times 4.65 μ m Ultrasphere Octyl C18	240	2	cefixime	MeOH : 12.5Mm PH2.6 NaH ₂ PO ₄ (PH adjusted with concentrated phosphoric acid) 20 : 80
Nakagawa, T. ⁽⁸⁶⁾	Filter plasma (0.22 μ m), inject a 10 μ l aliquot.				
	250 \times 4.65 μ m GFF-S5-80 internal-surface reversed phase "Pinkerton" (Regis)	254	0.8	-	100Mm PH4.38 sodium phosphate buffer containing 20 mM sodium dodecyl sulfate

Signs, S.A. ⁽⁸⁷⁾	300 µl Plasma + 300 µl I.S. in ice-cold MeOH : 100 Mm PH5.2 sodium acetate 70 : 30, vortex for 30 s, let stand at -20°C for 10 mins, centrifuge for 10 mins, inject a 10 µl aliquot.				
	4 × 4 10 µm C18 ; 300 × 4 10 µm µ Bondapak C18	254	2.5	8-chlorotheoph-yl line	MeCN : MeOH : 100Mm sodium acetate 8.64 : 0.36 : 91, PH5.2
Camus, F. ⁽⁸⁸⁾	500 µl Plasma + 1ml 1% phosphoric acid, mix, add to the SPE cartridge, wash with 3ml 1% perchloric acid, elute with 750 µl MeOH, inject a 50 µl aliquot of the eluate. Chop sample with a scalpel, weigh out 20mg and add it to 500 µl 10mM PH7.0 phosphate buffer, rotate at 4° for 12h, centrifuge for 10 mins. 400 µl Supernatant + 1ml 1% phosphoric acid, mix, add to the SPE cartridge. wash with 1% perchloric acid, elute with 150 µl MeOH, inject a 75 µl aliquot of the eluate.				
	20 × 4.65 µm C18 (Shandon) ; 250 × 4.65 µm Supelcosil LC18	235	1	cefepodoxime	MeOH : MeCN : 50mM pH3.8 acetate buffer = 10 : 3 : 87 (pasma) or 12 : 2 : 86 (sinus mucosa)
Kovach, P.M. ⁽⁸⁹⁾	500 µl Plasma or serum + 100 µl 100 µg/ml cephalexin in water + 50 µl 25% acetic acid, mix, add to SPE cartridge, wash with two 1ml portions of water, elute with 3ml MeOH. Evaporate eluate under nitrogen, add 200 µl mobile phase, vortex, inject a 25 µl aliquot.				
	150 × 4.65 µm Supelcosil LC-18-DB	265	1.4	cephalexin	MeOH : THF : buffer = 16 : 4 : 80 (Buffer was 1g sodium 1-heptanesulfonate + 15ml triethylamine in 1L water with the pH adjusted to 2.3 with concentrated phosphoric acid).
Blanchine, M.D. ⁽⁹⁰⁾	1ml Plasma + 1ml 6% trichloroacetic acid, mix, centrifuge at 4000rpm for 10 mins, inject an aliquot of the supernatant. Inject an aliquot of urine directly.				
	10 × 47 µm Lichrosorb RP 18 ; 250 × 47 µm Lichrosorb RP 18	260	1	-	MeCN : 25mM pH 7 phosphate buffer = 10 : 90

2. 微生物定量法 (Bioassay method)

Cefaclor 唯一抗生素藥物, 所以也常被使用微生物定量法 (Bioassay) 來定量, 依其抗菌反應所產生的抗菌直徑來測量及定量血中或尿液中的藥物濃度。

以下為文獻中用來試驗之菌種：

- (1) *S. aureus* FDA-209 P ⁽¹²⁾
- (2) *Escherichia coli* NIHJ JC-2 ⁽¹²⁾
- (3) *Klebsiella pneumoniae* ATCC 1003 ⁽¹²⁾
- (4) *Sarcinia lutea* ^(50,55)
- (5) *Bacillus subtilis* ^(48,91)
- (6) *Haemophilus influenzae* ⁽⁹²⁾
- (7) *Neisseria gonorrhoeae* ⁽¹⁵⁾

雖然微生物定量法仍然常被使用，但如果要求更精確的方法，目前被公認最好且最有公信力的為高效液相層析法。

第八節 研究動機及目的

由文獻得知 Cefaclor 的研究以臻完善，但一般藥品皆是由外國廠

所研發、生產，Cefaclor 也不例外，所以國內藥廠紛紛研發與原廠藥品同成分、同劑型、同單位含量的學名藥，以降低國人的服藥成本。

民國 84 年 3 月 8 日為確保藥品調劑的品質，行政院衛生署頒布「優良藥品調劑作業規範」中「第七項藥品調劑作業-藥品配方」規定「若醫師未註明處方藥品不得代替，藥事人員得以原處方藥品相同成分同劑型、同單位含量的學名藥代替」。基於這項法令，國內藥廠研發的學名藥雖可降低服藥成本，但品質卻參差不齊。由於不同藥廠的製作過程或賦型劑不同，可能產生不同的吸收效果或生體可用率，因而可能產生不同的療效，造成醫療上的困擾。顯然生體相等性試驗勢必是確保國人用藥品質、安全的依據。

Cefaclor 有良好的抗菌效果，為第二代頭孢菌素類抗生素，其相關製劑 Keflor 在市場上應用以有相當長一段時間，而由台灣永信藥廠出產的 Kerfen 在市場的使用亦有一段時間。在本研究中，將利用高效液相層析法(HPLC)來分析血漿檢品，以比較原廠 Lilly 藥廠之 Keflor 膠囊與國內永信藥廠出產的 Kerfen 膠囊之生體相等性。

期望產品能降低服藥成本，還可以確保病患用藥的品質、安全。

第三章 實驗材料與方法

第一節 實驗材料

一、實驗藥品：

藥	品	廠	商
Keflor	膠囊劑 (A0066C, 250mg/cap)	Lilly.	台灣
Kerfen	膠囊劑 (PL02, 250mg/cap)	YSP.	永信
Cefaclor	標準品 (QR-01120, 94.38%)	YSP.	永信
	-Hydroxyethyl-theophylline 內部標準品(Lot 108H0593)	SIGMA	

二、實驗試劑：

試	藥	廠	商
肝素鈉(Heparin sodium Inj. 5000i.u./ml)		Braum	
生理食鹽水注射液(NaCl Inj. 0.9%)		永豐化學公司	
氰甲浣(Acetonitrile.Lichrosolv)		MERCK	
甲醇(Methanol, Lichrosolv)		MERCK	
磷酸(ortho-phosphoric acid 85% G.R.KgaA64271)		MERCK	
藥用酒精(Alcohol 95%)		台灣菸酒公賣	
三氯醋酸(Trichloroacetic acid, TCA)		MERCK	

三、實驗之儀器：

自動取樣器(Autosampler) : Hitachi Model L-7200 Autosampler

幫浦(Pump) : Hitachi Model L-7100 Pump

偵測器(Detector) : Hitachi Model L-7400 Detector

積分儀(Data processor) : Model D-7000 Chromato-Data Station,

Hitachi.

層析管柱(Column) : Purospher STAR RP-18e, 250×4mm(5ì m), MERCK.

保護管柱(Pre-Column) : Purospher STAR RP-18e(5ì m), MERCK.

除氣機(Degaser) : Hitachi Model L-7610 Degaser

四、實驗室設備：

電子天平(Electronic Balance) : Sartorius Type 1801

水壓抽氣機(Aspirator) : Eyla, Aspirator A-2S, Rikakai.

微量移液管(Micropipette) : Socorex Transferpette.

1-10ì l, 20-200ì l, 100-1000ì l.

觸動式震盪器(Vortex) : Maxi Mix ÉÉ Thermolyene 37600 Mixer.

高速離心機(Centrifuge) : Hettich Zentrifugen D-7200

Tuttlingen.

酸鹼測定儀(pH meter) : Suntex SP-2200.

純水製造裝置(Water Purification) : Milli-60, Millipore.

超音波震盪器(Ultrasonic Cleaner) : Branson 5510. 弘宇儀器股份有限公司.

吹氣濃縮裝置(Evaporator) : Model 112, Organization.

烘箱(Drying Oven) : 華興.

冷凍冰櫃(Low-Temp Freezer) : CHIN HSIN.

五、電腦/軟體設備：

個人電腦 : Intel Pentium IV 1.5G.

雷射印表機 : Laser Jet 1200.

微軟視窗 98 : Microsoft98 SE.

微軟文書 : Microsoft (R) Word 2000.

微軟式計算表 : Microsoft (R)Excel 2000.

藥物動力學計算軟體 : Pharsight WinNolin 3.1 standard.

統計軟體 : SPSS 8.0/WinNolin 3.1 professional.

圖形軟體 : SigmaPlot2000 for Windows Version 6.0.

六、人體抽血實驗所用器材：

注射針及針筒(Syringe with needle) : 10ml, Terumo.

靜脈留置針(IV Catheter) : 22G×1, Terumo.

針塞(Injection Plug) : 0.2ml, Terumo.

玻璃試管(Culture Tube) : 16×100mm, Kimble.

玻璃試管(Culture Tube) : 12×75mm, Kimble.

無菌真空採血試管(10ml)

3M 膠帶、酒精棉、棉花球、檢體瓶(4ml)、塑膠吸管(3ml)、

電子血壓計、試管架

七、溶液製備：

1. Cefaclor 標準溶液

精確稱取 10.6mg Cefaclor 標準品(94.38%)置入 100ml 定量瓶中。加入磷酸水(pH=3.5)少量直到完全溶解，再加至定量瓶刻度，即

得濃度為 100 µg/ml 標準溶液。由原濃度 100 µg/ml 以磷酸水等比稀釋成 100、50、25、10、5、2.5、1 µg/ml 不同濃度的標準溶液。

2. α -Hydroxyethyltheophylline 內部標準溶液

精確稱取 2.5mg 的 α -Hydroxyethyltheophylline 標準品置入 100ml 定量瓶中。加水少量直到完全溶解，在加至定量瓶刻度，急得濃度為 25 µg/ml 標準溶液。

3. 肝素鈉溶液

精確吸取肝素鈉注射液(5000 i.u./ml) 2.5ml 加於 500ml 生理食鹽水中，即得 25 i.u./ml 抗凝血肝素鈉溶液。

4. pH 3.5 磷酸水溶液

於 2000ml 純水中加入 85% ortho-phosphoric acid(約 25 l) 輕輕攪拌始之混合均勻混合，直至 pH=3.5(約為 9mM)磷酸水溶液。

5. 6%三氯醋酸(Trichloroacetic acid, TCA) 溶液

精確稱取 6mg 的 Trichloroacetic acid 至 100ml 定量瓶中，加純水始之溶解後加至定量瓶之刻度，即可。

第二節 實驗方法

一、受試者

挑選十二位 20-35 歲，體重 55-85 公斤、自願及健康無抽菸習慣之成年男性，至中國醫藥學院附設醫院進行身體健康檢查，包括：身高、體重、血液、尿液、生化檢查等十三項目。此外，亦無心血管、腎、胃腸道、泌尿道疾病的病史且應遵守下列規定：

- (1) 經過面談、體檢、驗血、及驗尿等篩選過程，確定健康合格方可參與本實驗。
- (2) 最近三個月內未參加過其他臨床研究，且實驗期間及實驗後一個月內不至捐血中心捐血。
- (3) 服藥當天，可在實驗空檔時隨意走動，看書報、雜誌及聽收音機等，但不可擅自離開試驗場所。
- (4) 實驗開始前一週，不得吸煙、喝酒、飲用含咖啡因飲料或服用維他命和成藥。

二、實驗設計

本實驗為開放、隨機、雙向交叉試驗(Open randomized two-way crossover design)。本實驗一次一天，共兩個循環，全天抽血。受試者於早上八點服一顆藥，一個循環 1 顆藥，整個實驗共服 2 顆藥。

實驗前至少須連續禁食 10 小時。一早到實驗試驗場後便於前臂靜脈插入靜脈留置針，將針塞注滿肝素鈉溶液後固定於靜脈留置針上，每次採血後均由針塞注入 0.2ml 之肝素鈉溶液，以防止血液凝集於靜脈留置針內。其中兩次投藥間隔為兩星期。

待所有受試者固定好靜脈留置針後，十二名受試者分為兩組，一組各服用 Keflor 250mg 膠囊劑一顆，另一組則服用 Kerfen 250mg 膠囊劑一顆，兩組併服 200ml 開水，實驗當天不吃早餐，於投藥後第

4 小時之抽血點抽血完畢後方可進食相同的午餐，8 小時抽血完畢。

給藥前先抽取 20ml 對照用空白血漿，給藥後分別於第 0.5、0.75、1、1.5、2、2.5、3、4、5、6、8 小時、抽取 10ml 血液置於無菌真空採血管，再放入離心機以 3000rpm 離心 20 分鐘後，以塑膠吸管吸取上層血漿分裝於 3 個褐色血漿檢體瓶，於 1000ul 血漿檢體中加入 5ul 磷酸使其酸化後(約 pH = 4)，並立即放入 -30°C 之冷凍櫃保存。

兩週後，兩組受試者交換服用另一藥物，重複上述步驟。隨後於安定儲存期間以 HPLC 定量法分析 Cefaclor 的血漿中濃度。

人體實驗服藥及採血情形：

Time(hour)	Drug Administration	Sampling	Meal
		+	
0.0	+		
0.5		+	
0.75		+	
1.0		+	
1.5		+	
2		+	
2.5		+	
3.0		+	
4.0		+	+
5.0		+	
6.0		+	
8.0		+	

註：+ 號表示執行。

三、溶離試驗

利用槳式溶離法 (paddle method)，依照中華藥典第四版規定，以轉速 50rpm 測定 Keflor 及 Kerfen 於 $37 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ 的溶離速率。各取 6 粒待測膠囊分別置於 pH6.8 phosphate buffer、pH4.5 buffer 及

0.1N HCl (pH 1.2) 中，檢品液依設定的時間間隔 5、10、15、30、45、60、120 分鐘，每次抽取 5ml 於 UV 265nm 測其吸光值作定量，取其平均值，所得數據計算藥物的溶出百分率。

其中，pH 4.5 buffer 的配製為 5.04g 的 NaHPO₄ 和 3.01g 的 KH₂PO₄，加水到 1000ml，以醋酸調至 pH 4.5；而 pH 6.8 phosphate buffer 為 6.805g 的 KH₂PO₄ 和 0.896g 的 NaOH，加水至 1000ml，以 0.2N NaOH 調至 pH 6.8。

三、HPLC 定量分析方法

層析管柱：Purospher STAR RP-18e, 250×4mm(5μm), MERCK.

保護管柱：Purospher STAR RP-18e(5μm), MERCK.

移動相：氘甲浣：9mM 磷酸緩衝水溶液 (pH 3.5)=6：94(v/v)

內部標準品：-Hydroxyethyl theophylline

流速：1.0ml/min

偵測波長：265nm

注入量：20.0μl

分析時間：28.5 min

1. 血漿檢品的前處理

將血漿檢體由冷凍櫃取出，待其回室溫，以觸動式試管震盪器將檢品混合均勻，用微量移液管精取 250μl 置於玻璃試管中，加入 12.5μl -Hydroxyethyl theophylline，再加入 150μl Trichloroacetic acid

以震盪器震盪 1 分鐘，使血漿中蛋白質沉澱，再以 4000rpm 離心 20 分鐘。隨後以微量吸管吸取上清液置於小瓶(vial)中，注入 20 μ l 於高效液相層析儀分析。

2. 檢量線(Calibration curve)之製作

以微量移液管精取空白血漿 225 μ l 加入 25 μ l 濃度 100 至 1 μ g/ml 之 Cefaclor 溶液混合均勻，配置成濃度為 10.0 至 0.1 μ g/ml 之標準血漿檢品液(如下表)。加入濃度 25 μ g/ml 的 -Hydroxyethyltheophylline 12.5 μ l，再加入 150 μ l Trichloroacetic acid 以震盪器震盪 1 分鐘，使血漿中蛋白質沉澱，再以 4000rpm 離心 20 分鐘。以微量移液管吸取上清液置於小瓶(vial)中，注入高效液相層析儀中分析。將 Cefaclor 和 -Hydroxyethyltheophylline 的波峰面積比與對照標準血漿檢品濃度作線性迴歸以製作標準曲線。

對照標準血漿檢品之製備：

標準溶液		加入空白血漿體積 μ l	濃度 μ g/ml
原濃度 μ g/ml	取用體積 μ l		
100.0 μ g/ml	25 μ l	225 μ l	10.0 μ g/ml
50.0 μ g/ml			5.00 μ g/ml
25.0 μ g/ml			2.50 μ g/ml
10.0 μ g/ml			1.00 μ g/ml
5.00 μ g/ml			0.50 μ g/ml
2.50 μ g/ml			0.25 μ g/ml
1.00 μ g/ml			0.1 μ g/ml

3. 靈敏度(Sensitivity)試驗：

最低偵測極限試驗(Limit of Detection, LOD)，是不斷稀釋 Cefaclor 至三種低濃度 0.02、0.04、0.06 μ g/ml，以 HPLC 分析求得

六組偵測分析物訊號波峰高度，將紀錄得六組波峰高度數據與對照的三種低濃度作線性迴歸，可得各組迴歸方程式截距之標準偏差(σ)和總迴歸方程式之斜率(S)，依 ICH 計算求得最低偵測極限($LOD=3.3\times\sigma/S$)與最低準確測量濃度(Limit of Quantitation, $LOD=10\times\sigma/S$)，最後再將計算求得的 LOQ 依「檢量線之製作」，採標準濃度血漿檢品製備方法分析之。

4. 精確性(Accuracy)試驗

同日(Intraday)精密度，是於同一日的早上、中午及晚上各做兩條檢量線；異日(Interday)精密度，則是連續六天的早上、中午及晚上各做一條檢量線，計算各個校正濃度之變異係數(C.V.)及標準誤差(Error)。以確定 HPLC 定量分析方法之精密度及準確度。

5. 相對回收率(Relative Recovery)試驗

Cefaclor 溶液分別加在等體積的空白血漿和空白溶液(純水酸化後)中，經「標準曲線製作」步驟處理後，比較經「血清檢品之前處理步驟」，其檢出量之差異，由下列公式求得回收率。

$$\text{相對回收率(\%)} = \frac{\text{標準濃度與內標在血漿中積分面積比}}{\text{標準濃度與內標在純水中積分面積比}} \times 100\%$$

6. 安定性試驗

(1) Cefaclor 標準血漿檢品於 25°C 之安定性試驗

取濃度為 100.0、10.0、1.0 $\mu\text{g/ml}$ 之標準溶液 500 μl 加入 4500.0 μl 之空白血漿中，震盪 1 分鐘以混合均勻，即得濃度 10.0、

1.0、0.1 $\mu\text{g/ml}$ 之血漿檢品，依「血漿檢品之前處理方法」處理後，分裝後置於 25 $^{\circ}\text{C}$ 室溫自動取樣機中，於第 0、3、6、9、12、18、24 小時分別注入 HPLC 中分析之，然後紀錄濃度變化之情形。

(2) Cefaclor 在血漿中於 -30 $^{\circ}\text{C}$ 之安定性試驗

取濃度為 100.0、10.0、1.0 $\mu\text{g/ml}$ 之標準溶液 500 μl 加入 4500.0 μl 之空白血漿中，震盪 1 分鐘以混合均勻，即得濃度 10.0、1.0、0.1 $\mu\text{g/ml}$ 之血漿檢品，分裝後置於 -30 $^{\circ}\text{C}$ 冷凍櫃中，於第 0、10、15、30、45、60、90 天分別取出檢品解凍後，依「血漿檢品之前處理方法」處理後，注入 HPLC 中分析之，然後紀錄濃度變化之情形。

(3) Cefaclor 貯備溶液於室溫之安定性試驗

取濃度為 100.0 $\mu\text{g/ml}$ 之貯備溶液 500.0 μl 加入 4500.0 μl 之磷酸水，震盪 1 分鐘以混合均勻，即得濃度為 10.0 $\mu\text{g/ml}$ 之貯備檢品，在室溫下連續 6 小時(0、1、2、4、6 小時)取出檢品後加入 150 μl 之 TCA 再以 HPLC 分析。再將貯備液檢品冷凍於 -30 $^{\circ}\text{C}$ 一週後，取出檢品解凍回溫後分析之。紀錄濃度變化之情形。

(4) Cefaclor 在血漿中連續解凍之安定性試驗

取濃度為 100.0、10.0、1.0 $\mu\text{g/ml}$ 之標準溶液 500 μl 加入 4500.0 μl 之空白血漿中，震盪 1 分鐘以混合均勻，即得濃度 10.0、1.0、0.1 $\mu\text{g/ml}$ 之血漿檢品，分裝後置於 -30 $^{\circ}\text{C}$ 冷凍櫃中，解凍回溫

後依「血漿檢品之前處理方法」處理分析連續三次，注入 HPLC 中分析之，然後紀錄濃度變化之情形。

7. 檢品之管制品質試驗

以微量移液管精取空白血漿 225 μ l 加入 25 μ l 濃度 100.0、10.0、1.0 μ g/ml 之 Cefaclor 溶液混合均勻，配製成濃度為高、中、低之 10.0、1.0、0.1 μ g/ml 標準血漿管制品質液。依「檢量線製作法」處理後，平均穿插於每批受試者血漿檢品分析之，紀錄管制品質濃度變化情形。

四、數據處理及統計方法

以 HPLC 定量分析所得血漿檢品中 Cefaclor 濃度數據，利用電腦程式 WinNolin standard 非分室理論來分析相關藥動學參數，利用 Sigma Plot 繪出血中濃度曲線圖，再以統計學程式 two-way ANOVA ($\alpha = 0.05$ ；及 90 % Confidence Interval)，處理兩種產品之比較參數包括：AUC₀₋₈、AUC₀₋、CI/F、K、T_{1/2}、V_{DSS}/F、MRT、T_{max}、C_{max} 等進行生體相等性評估。

第四章 結果與討論

第一節 結果

一、溶離度試驗

此試驗是利用槳式溶離法 (paddle method) , 每次取 6 粒待測膠囊分別置於 pH6.8 phosphate buffer、pH4.5 phosphate buffer 及 0.1N HCl (pH1.2) 中 , 溶離機的溫度維持於 37°C、攪拌速率為 50rpm、檢品液依設定的時間間隔 5、10、15、30、45、60、120 分鐘每次抽取 5ml , 經適當稀釋後於 UV 265nm 測其吸光值作定量 , 所得數據計算藥物的溶出百分率 , 6 個樣品之平均值用於數據分析。

永信藥品公司所生產的 Kerfen 與台灣 Lilly 公司 Keflor , 均有達到中華藥典第四版對溶離度的容許範圍規定 , 即於 45 鐘之內所溶離 Cefaclor 之量 , 不得少於標誌含量之 75%(表 4)。

二、血清中 Cefaclor 之 HPLC 定量法之確效

本實驗以高效液相層析法為定量方法 , 在 RP-18 層析管、移動相為氰甲烷:酸水=6:94 (MeCN:H₂O = 6:94 , pH3.5)、流速為 1ml/min 及紫外線偵測波長為 265nm 的分析條件下 , 在血漿層析圖中 , Cefaclor 與內部標準品 -Hydroxyethyl-theophylline 並無受到干擾 , 具有良好的專一性及解析度(圖 1)。本分析方法所得 Cefaclor 之總標準校正曲線 $r^2=0.9997$ ($Y=0.25878x+0.001238$) , 顯示具有良好線性關係(圖 5)。且根據表 3-4 標準血漿檢品濃度與標準溶液之平均相對回收率為 95.01%。

靈敏度試驗分析中 , 本實驗中配製三種低濃度標準檢品 (0.02、0.04、0.06 g/ml) , 每種濃度測三次後取得低濃度下 peak 的高度 , 得到平均值後利用 ICH 法回歸計算得 $LOD=0.02858$ g/ml , $LOQ=0.08644$ g/ml , 本實驗以 0.1 g/ml 為 LOQ 即可測得受試者血漿

中最低濃度，依此濃度作為檢量標準曲線的最低濃度(表 3-1)。

在精密度及準確度試驗中，同日精密度及準確度試驗是以同日之上午、中午及晚上，各取標準品之 7 種濃度進行含量測定。而異日精密度及準確度試驗，是以連續六日的上午、中午及晚上，取標準品之 7 種濃度各進行含量測定，並計算其變異係數及標準偏差，其變異係數皆在 10.0%以下；而標準誤差除了異日精密度及準確度在 0.25 $\mu\text{g/ml}$ 為 12.6%外，其他皆在 10.0%以內，顯示本分析方法之精密度及準確度均在可接受範圍內(表 3-2、3-3)。

於相對回收率試驗中，依「標準曲線製作」步驟處理後的相對回收率可高達 95.01%，顯示以 TCA 去蛋白的處理方式，對於分析低濃度之血漿檢品亦可以減少其誤差(表 3-4)。

在 25⁰C、-30⁰C、室溫下標準溶液之母液及連續解凍之安定性試驗中，血清中 Cefaclor 濃度均無明顯的差異，可知 Cefaclor 經適當的酸化後安定且無效價降低的顧慮(表 3-5、3-6、3-7、3-8)。

分析檢品時安插高、中、低三種標準濃度檢品於分析檢品中，再回歸個人標準曲線，計算得相對濃度。最後比較每位受試者高、中、低三種標準檢品濃度的相對濃度，計算標準誤差。本實驗於受試者血漿檢品之品質管制試驗中，高濃度(10 $\mu\text{g/ml}$)標準血漿管制品質液之

誤差小於 3%、中濃度(1 μg/ml)之誤差小於 10%、低濃度(0.1 μg/ml)之誤差小於 20%內，可知血漿中 Cefaclor 濃度於 HPLC 系統下能穩定準確的分析(表 3-9)。

三、藥物動力學分析結果

十二位受試者平均年齡為 25.08 歲(20-29 歲)；平均身高 170.53cm(165.7-178.3cm)；平均體重 67.8kg(55.9-79kg)且均通過中國醫藥學院附設醫院之體檢確定為健康 成年之男性受試者(表 1)。

十二位受試者口服 Keflor 膠囊劑後，發現服藥後平均約 0.71 小時達到最高的血中濃度，此平均之最高血中濃度為 5.55 μg/ml，曲線下面積大約為 6.79 μg*hr/ml。而且分析受試者血中濃度時，每位受試者之血中濃度於服藥後 6 小時就測不到了(表 9)。

而同樣十二位受試者口服 Kerfen 膠囊劑後，發現服藥後平均約 0.73 小時達到最高的血中濃度，此平均之最高血中濃度為 5.54 μg/ml，曲線下面積大約為 6.71 μg*hr/ml。而且分析受試者血中濃度時，每位受試者之血中濃度於服藥後 5 小時也測不到了(表 10)。

綜合上述之結果與經過計算藥物動力學參數後，可得之 Keflor 與 Kerfen 此兩種 Cefaclor 膠囊劑於 12 名受試者血漿分析的結果，分別為平均曲線下面積(AUC_{0-∞}) 6.91±0.908 及 6.83±0.792 μg*hr/ml；平均清除率(CI/F)為 36.8±5.085 及 37.06±4.251L/hr；平均血清中濃度半衰期 0.84±0.140 及 0.87±0.158 小時；平均分布體積(V_{DSS}/F)為 45.24±12.367 及 47.06±12.985 L；平均滯留時間(MRT)為 1.44±0.090 及 1.44±0.084 小時；平均達到最高血中濃度的時間為 0.71±0.144 及 0.73±0.129 小時；平均最高血中濃度為 5.55±0.417

及 $5.54 \pm 0.401 \mu\text{g/ml}$ (表 11)。根據統計上 ($P > 0.05$, ANOVA $\alpha = 0.05$ 及 90% Confidence Interval) 之計算, 證明沒有顯著差異。顯示兩種膠囊劑有生體相等性 (表 11)。

第二節 討論

一、溶離度試驗

兩種產品在溶離度的比較上，Keflor 和 Kerfen 兩膠囊劑在 pH1.2 及 pH4.5 時，溶離曲線二者幾乎一致；而在 pH6.8 時，Keflor 之溶離度略高於 Kerfen，這可能是因為永信藥品公司所生產的製劑與原廠膠囊的重量差異分別在合格範圍的上下限，或者是與膠囊外殼溶解速率、pellets 顆粒大小、緊密度及賦型劑不同所致。但觀察達 45 分鐘後之溶離 Cefaclor 之量，二者的溶離情形是相似的。

二、血清之定量分析

本實驗之血漿前處理步驟，是採用三氟醋酸(Trichloroacetic acid, TCA)來沉澱蛋白，和一般使用 Acetonitrile 配合吹氮氣的去蛋白或反覆萃取的方式相比的話，較為快速且步驟單一，可免除較繁雜反覆步驟所帶來的誤差。因為從文獻中整理出非常多的檢品前處理方法，其中大多需經過繁雜的步驟，且過程通常需耗費相當多的時間，因而所需要的成本與材料更為多，所以本人嘗試使用文獻中快速且簡易的方法並在材料上稍加改變，結果所得的結果證實此方法並不遜色於其他方法。

但使用 TCA 去蛋白需慮及此化學藥品為強酸性，我使用的為濃度為 6% 的 TCA 水溶液(pH 約為 1.2)，而一般市面上常用的 RP-18e column 是耐受於 pH 2-8，所以我改用默克公司所出產的 Purospher STAR RP-18e 可耐受於 pH 1-9。不僅如此，本人因為對於 TCA 的顧慮對於 column 的清洗也特別的留意。

Cefaclor 為一酸安定性的藥品，文獻中記載 Cefaclor 在 pH < 5 中可呈現非常的安定性，而在血清中之 pH 值於室溫下不適合

Cefaclor 的存在。一般而言血清中 Cefaclor 在沒有酸化的情形下放於室溫 8 小時後會損失 30%，放於 24 小時後平均會損失 50%，但如果將血清酸化成 $\text{pH} < 5$ 之後就可改善其在室溫下之安定性，其損耗程度就很小了^(21,22)。因為上述的考量，所以在實驗過程中母液的配製使用磷酸水($\text{pH} 3.5$)配製，避免因不安定而產生降解作用；並且在受試者採血後之血漿儲存前使用 $5 \mu\text{l}$ 的磷酸與 $1000 \mu\text{l}$ 的血漿混合，作為酸化，使藥物於血漿中不致於降解。

三、藥物動力學參數

由表 6 得知受試者服用 Keflor 後大部份皆於第 2 個抽血時間點達到最高血中濃度，唯有 Subject E、G、K 三位受試者在第一個抽血時間就達到最高血中濃度，而 Subject H 則在第三個抽血時間點才達到最高血中濃度；而由表 7 得知受試者服用 Kerfen 後大部分也於第二個抽血時間點達到最高血中濃度，唯有 Subject E、G 二位受試者於第一時間就達最高血中濃度，而 Subject H 則依然在第三個抽血時間點才達最高血中濃度。而又從表 8 將服用此二種不同 Cefaclor 膠囊劑的平均濃度作比較，二種 Cefaclor 皆於第二個時間點達最高血中濃度，而且整個實驗期間的濃度曲線變化也非常相似(圖 5、6)，因此可判定造成這樣的結果應是受試者本身的個體差異，而不是兩種不同處方膠囊劑所造成的。

再者把兩種 Cefaclor 膠囊劑於 12 位受試者的血中濃度利用軟體算出的藥動學參數，再使用 ANOVA 軟體去做運算，所得統計之 90%CI 值皆介於 95% - 115%之間，Power 值皆 > 0.8 ，而 P-value 皆 $<$

0.05，因此可判斷此兩種 Cefaclor 膠囊劑(Keflor 和 Kerfen)試據生體相等性的。

第五章 結 論

本實驗是以方便、快速、簡單的 HPLC 條件來定量血漿中 Cefaclor 濃度，此定量法需消耗大量溶媒，但可得到相當高的回收

率及相關係數之檢量線，其同日內及異日間之精密度及準確度也相當高。本實驗不採用一般文獻記載傳統的萃取方式來進行血漿檢品的前處理，也不以 Acetonitrile 等需經繁雜步驟的去蛋白方法，而是用操作簡便迅速的酸(Trichloroacetic acid, TCA)來沉澱蛋白，作為血漿檢品之前處理，此法可減低其他方法反覆移液所造成的誤差，而經實驗後顯示此法並不比其他方法遜色。

在此實驗中須克服的最大難題便是，Cefaclor 於血漿中因 pH > 5 以上所以不安定，故取受試者血液離心後，先加入 5 μ l 的磷酸於 1000 μ l 的血漿中酸化，使其達到 pH 維持在 5 以下，以確保 Cefaclor 在血漿中可以呈現安定狀態，然後再儲存於 - 30^oC 的冷凍櫃中。而實驗用的標準母液之泡製，也使用磷酸水使 Cefaclor 可以維持在酸安定性下。經實驗結果得知，這樣的處理方式是合宜的。

口服 Keflor 膠囊劑 250mg 後，約 0.71 \pm 0.144 小時達到血中最高濃度 5.55 \pm 0.417 μ g/ml；而服用 Kerfen 膠囊劑 250mg 後，經過 0.73 \pm 0.129 小時，達到血中最高濃度 5.54 \pm 0.401 μ g/ml；排除半衰期則分別為 0.84 \pm 0.140 小時和 0.87 \pm 0.158 小時；曲線下面積則為 6.91 \pm 0.908 μ g*hr/ml 和 6.83 \pm 0.792 μ g*hr/ml。國人服用 Keflor 和 Kerfen 後，測得的血中濃度及藥物動力學數據與國外相關文獻比較並無很大差異。

以統計學 ANOVA 比較藥物動力學參數，包括 AUC_{0- ∞} 、AUC_{0-t}、C_{max}、T_{max}、MRT 及 T_{1/2} 等均無統計上的差異(P > 0.05)，因此可證實 Kerfen 膠囊劑(永信藥廠)與 Kerfen 膠囊劑(台灣 Lilly 藥廠)具有生體相等性。

表 1 受試者資料

編號	年齡(yr)	身高(cm)	體重(kg)	給藥次序		性別
A	26	166.9	67.9	Y	L	Male
B	29	178.3	75.1	L	Y	Male

C	29	163.5	73	Y	L	Male
D	27	167.9	58.8	L	Y	Male
E	23	171.5	70.3	L	Y	Male
F	29	169.4	65.5	Y	L	Male
G	20	165.7	65.7	Y	L	Male
H	21	171.5	63.5	L	Y	Male
I	21	175.4	64.8	Y	L	Male
J	26	174	74.8	L	Y	Male
K	25	171.6	55.9	L	Y	Male
L	25	170.7	79	Y	L	Male
Mean	25.08	170.53	67.8			
S.D.	3.23	4.19	6.88			

*Y : Kerfen Yung Shin capsules(A0066C)

B : Keflor Lilly,台灣 capsules(PL02)

表 2 血清中 Cefaclor 分析之標準曲線

表 2-1 Cefaclor 分析方法之標準曲線

Spike conc. (μ g/ml)	Peak area of Cefaclor	Peak area of Internal standard	Measure conc. (μ g/ml)	Error (%)
10.0	134631	52098	9.978	0.225
5.0	63637	49493	4.963	0.746
2.5	35582	51198	2.681	7.235
1.0	13042	53998	0.929	7.051
0.5	7284	56281	0.497	0.699
0.25	2785	48516	0.218	12.660
0.1	134	59141	0.085	15.478

表 2-2 個別受試者之標準曲線

Calibration curve of subject A

Spike conc. (µg/ml)	Peak area of Cefaclor	Peak area of Internal standard	Measure conc. (µg/ml)	Error (%)
10.0	108797	45974	9.981	0.191
5.0	62342	52437	4.991	0.185
2.5	31089	49809	2.598	3.908
1.0	12164	48856	1.008	0.781
0.5	6100	50825	0.461	7.730
0.25	3106	48785	0.223	10.979
0.1	1565	48702	0.089	11.069

Calibration curve of subject B

Spike conc. (µg/ml)	Peak area of Cefaclor	Peak area of Internal standard	Measure conc. (µg/ml)	Error (%)
10.0	136391	55254	9.949	0.506
5.0	73412	57631	5.106	2.121
2.5	33814	53661	2.496	0.147
1.0	14752	55013	1.029	2.871
0.5	7125	54236	0.474	5.173
0.25	4054	59495	0.218	12.887
0.1	2071	59280	0.083	16.839

Calibration curve of subject C

Spike conc. (µg/ml)	Peak area of Cefaclor	Peak area of Internal standard	Measure conc. (µg/ml)	Error (%)
10.0	135174	53130	10.016	0.163
5.0	68804	54489	4.983	0.338
2.5	33389	53841	2.459	1.628
1.0	14040	55853	1.011	1.091
0.5	6483	52105	0.512	2.457
0.25	3310	55199	0.259	3.649
0.1	1155	53147	0.109	8.958

Calibration curve of subject D

Spike conc. (µg/ml)	Peak area of Cefaclor	Peak area of Internal standard	Measure conc. (µg/ml)	Error (%)
10.0	132047	53905	10.033	0.332
5.0	66637	55344	4.948	1.035
2.5	30891	51980	2.459	1.643
1.0	14173	59445	1.006	0.613
0.5	6947	57726	0.524	4.818
0.25	3077	54348	0.264	5.570
0.1	1094	53984	0.116	15.524

Calibration curve of subject E

Spike conc. (μ g/ml)	Peak area of Cefaclor	Peak area of Internal standard	Measure conc. (μ g/ml)	Error (%)
10.0	134091	58645	9.955	0.446
5.0	59355	50844	5.079	1.572
2.5	30493	52435	2.525	1.020
1.0	12984	56181	0.998	0.163
0.5	6153	55498	0.474	5.123
0.25	2737	50400	0.228	8.849
0.1	1214	53614	0.090	10.103

Calibration curve of subject F

Spike conc. (μ g/ml)	Peak area of Cefaclor	Peak area of Internal standard	Measure conc. (μ g/ml)	Error (%)
10.0	134154	62800	9.954	0.459
5.0	70912	64809	5.096	1.926
2.5	35485	66418	2.486	0.555
1.0	13685	62174	1.022	2.157
0.5	6039	60470	0.461	7.795
0.25	3158	60060	0.241	3.767
0.1	1297	63600	0.091	9.471

Calibration curve of subject G

Spike conc. (μ g/ml)	Peak area of Cefaclor	Peak area of Internal standard	Measure conc. (μ g/ml)	Error (%)
10.0	132161	57584	10.048	0.478
5.0	69824	62647	4.889	2.225
2.5	36397	63572	2.520	0.801
1.0	13562	60244	1.002	0.179
0.5	6757	60145	0.509	1.793
0.25	3243	57027	0.267	6.608
0.1	1383	61618	0.116	16.088

Calibration curve of subject H

Spike conc. (μ g/ml)	Peak area of Cefaclor	Peak area of Internal standard	Measure conc. (μ g/ml)	Error (%)
10.0	146097	64759	9.942	0.580
5.0	71960	61690	5.168	3.366
2.5	30126	56485	2.394	4.226
1.0	12554	62083	0.944	5.646
0.5	6100	59474	0.507	1.390
0.25	2824	55946	0.279	11.492
0.1	790	59078	0.116	16.160

Calibration curve of subject I

Spike conc. (μ g/ml)	Peak area of Cefaclor	Peak area of Internal standard	Measure conc. (μ g/ml)	Error (%)
10.0	134019	60916	10.023	0.233
5.0	61635	56846	4.969	0.626
2.5	34544	64943	2.467	1.334
1.0	12008	58339	0.990	1.048
0.5	6023	59781	0.514	2.702
0.25	2855	60163	0.272	8.831
0.1	731	55970	0.116	16.275

Calibration curve of subject J

Spike conc. (μ g/ml)	Peak area of Cefaclor	Peak area of Internal standard	Measure conc. (μ g/ml)	Error (%)
10.0	126145	54359	10.011	0.105
5.0	62173	54250	4.985	0.310
2.5	35264	62488	2.495	0.189
1.0	12425	59675	0.971	2.862
0.5	5251	51668	0.515	3.062
0.25	2028	49540	0.256	2.238
0.1	505	58440	0.117	17.399

Calibration curve of subject K

Spike conc. (μ g/ml)	Peak area of Cefaclor	Peak area of Internal standard	Measure conc. (μ g/ml)	Error (%)
10.0	116151	58297	9.868	1.316
5.0	56825	53234	5.279	5.581
2.5	25135	50445	2.455	1.808
1.0	10725	55291	0.945	5.497
0.5	5793	56970	0.487	2.578
0.25	2559	51345	0.230	8.055
0.1	940	45240	0.086	14.334

Calibration curve of subject L

Spike conc. (μ g/ml)	Peak area of Cefaclor	Peak area of Internal standard	Measure conc. (μ g/ml)	Error (%)
10.0	145787	68150	10.063	0.627
5.0	63748	62538	4.780	4.408
2.5	36687	64536	2.653	6.102
1.0	14277	65083	1.006	0.557
0.5	7801	65499	0.533	6.512
0.25	3504	63041	0.233	6.840
0.1	1383	57517	0.084	15.884

表 3 血清中 Cefaclor 定量分析之確效性試驗

表 3-1 定量分析之偵測極限及定量極限

Cefaclor Conc. (µg/ml)	Peak High(mm)					
	A	B	C	D	E	F
0.02	3.3	4.9	5.3	5.1	4.1	2.2
0.04	8.3	7.8	7.6	8.2	5.7	4.5
0.06	9.7	10.6	10.5	10.8	8.9	7.5

總回歸方程式 : $Y=137.92X+1.427$

取 A、B、C、D、E、F 截距之標準偏差 =1.192

總回歸方程式之斜率為 137.92 (Slope)

依 ICH

$$LOD=3.3 \times \sigma / S = 0.02852$$

$$LOQ=10 \times \sigma / S = 0.08644$$

實驗上以 0.1 µg/ml 為檢量線 LOQ，即可測得 Plasma Sample 最低濃度。

表 3-2 定量分析之同日 (Intraday) 精密度及準確度試驗

Cefaclor Conc. (µg/ml)	Runs			Mean	S.D.	C.V. (%)	Error (%)
	1	2	3				
10	4	5	6	9.999	0.056	0.558	0.01
	9.899	10.063	9.995				
5.0	4	5	6	4.968	0.131	2.644	0.64
	5.207	4.856	5.011				
2.5	4	5	6	2.553	0.076	2.962	2.12
	4.942	4.853	4.939				
1.0	4	5	6	1.012	0.062	6.141	1.20
	2.504	2.500	2.486				
0.5	4	5	6	0.4795	0.043	8.865	4.10
	2.533	2.633	2.663				
0.25	4	5	6	0.240	0.012	4.857	4.00
	0.903	1.038	1.032				
0.1	4	5	6	0.09695	0.008	8.284	3.05
	1.045	1.075	0.976				
0.1	4	5	6	0.09695	0.008	8.284	3.05
	0.531	0.515	0.495				
0.1	4	5	6	0.09695	0.008	8.284	3.05
	0.475	0.425	0.436				
0.1	4	5	6	0.09695	0.008	8.284	3.05
	0.236	0.255	0.238				
0.1	4	5	6	0.09695	0.008	8.284	3.05
	0.223	0.235	0.251				
0.1	4	5	6	0.09695	0.008	8.284	3.05
	0.0927	0.093	0.093				
0.1	4	5	6	0.09695	0.008	8.284	3.05
	0.113	0.097	0.093				

表 3-3 定量分析之異日 (Interday) 精密度及準確度試驗

Days

Cefaclor Conc. (ìg/ml)	1 4	2 5	3 6	Mean	S.D.	C.V. (%)	Error (%)
10	10.035 9.965	10.001 10.023	10.007 10.050	10.013	0.030	0.297	0.13
5.0	4.951 5.072	4.945 4.969	4.907 4.841	4.948	0.076	1.538	1.04
2.5	2.454 2.497	2.614 2.459	2.674 2.589	2.548	0.091	3.566	1.92
1.0	0.970 0.982	0.974 1.023	0.919 1.011	0.980	0.037	3.727	2.00
0.5	0.539 0.520	0.478 0.501	0.502 0.549	0.515	0.026	5.131	3.00
0.25	0.289 0.226	0.226 0.260	0.237 0.229	0.2185	0.019	8.711	12.6
0.1	0.105 0.087	0.092 0.096	0.102 0.080	0.0937	0.009	9.985	6.33

表 3-4 定量分析中之相對回收率試驗

Cefaclor Conc. (ìg/ml)	Plasma sample peak area ratio	Solvent sample peak area ratio	Recovery (%)
10.00	2.1822	2.2609	96.5161
5.00	1.0877	1.1567	94.0407
2.50	0.5386	0.5538	97.2513
1.00	0.2156	0.2292	94.0452
0.50	0.1028	0.1110	92.5688
0.25	0.0514	0.0529	97.1655
0.10	0.0184	0.0197	93.4523
Mean			95.0057
S.D.			1.923
C.V. (%)			2.024

表 3-5 Cefaclor 標準血清檢品於 25°C 之安定性試驗

Time	Cefaclor Conc. (ìg/ml)
------	------------------------

(hr)	0.100	1.000	10.000
0.00	0.107	1.121	10.210
3.00	0.101	1.105	10.003
6.00	0.087	0.998	10.053
9.00	0.095	0.954	9.974
12.00	0.085	0.994	9.944
18.00	0.087	0.901	9.835
24.00	0.086	0.865	9.757
Mean	0.093	0.991	9.968
S.D.	0.009	0.096	0.147
C.V.	9.331	9.686	1.476
error	7.429	0.886	0.320

表 3-6 Cefaclor 標準血清檢品於-30°C 之安定性試驗

Time (Day)	Cefaclor Conc. (µg/ml)		
	0.100	1.000	10.000
0	0.095	1.022	10.131
10	0.099	0.984	10.118
15	0.083	0.933	10.022
30	0.088	0.956	9.972
45	0.093	0.876	9.974
60	0.087	0.852	9.778
90	0.083	0.863	9.964
Mean	0.091	0.927	9.994
S.D.	0.007	0.065	0.118
C.V.	7.453	7.032	1.179
erro	8.857	7.343	0.059

表 3-7 Cefaclor 標準溶液之母液於室溫之安定性試驗

Cefaclor(μ g/ml)	Runs		
	1	2	3
0	10.217	10.254	10.177
1	10.169	10.302	10.276
2	10.257	10.218	10.262
4	10.176	10.150	10.132
6	10.173	10.269	10.195
168	10.199	10.189	10.201

表 3-8 Cefaclor 血清標準品連續解凍之安定性試驗

Cefaclor(μ g/ml)	Runs						
	1	2	3	Mean	S.D.	C.V.(%)	Error(%)
第一次解凍							
10.00	10.121	10.105	10.221	10.149	0.063	0.619	1.490
1.00	1.107	1.089	0.974	1.057	0.072	6.829	5.667
0.10	0.096	0.082	0.091	0.089	0.007	7.862	10.667
第二次解凍							
10.00	10.102	10.086	10.034	10.074	0.036	0.353	0.740
1.00	0.993	1.143	0.975	1.037	0.092	8.895	3.700
0.10	0.096	0.086	0.090	0.091	0.005	5.551	9.333
第三次解凍							
10.00	9.978	10.057	10.066	10.034	0.048	0.483	0.337
1.00	0.989	0.921	1.011	0.974	0.047	4.819	2.633
0.1.	0.083	0.082	0.088	0.084	0.003	3.812	15.667

表 3-9 Cefaclor 血清檢品之品質管制試驗

Subject	10.00(高)		1.00(中)		0.10(低)	
	(μ g/ml)	Error(%)	(μ g/ml)	Error(%)	(μ g/ml)	Error(%)
A1	10.198	1.98	0.949	5.11	0.088	12.35
A2	10.059	0.59	1.010	1.03	0.085	15.14
B1	9.862	1.38	0.970	3.00	0.085	14.75
B2	9.812	1.88	0.942	5.83	0.086	13.65
C1	9.879	1.21	0.910	9.02	0.087	13.29
C2	9.819	1.81	0.939	6.10	0.103	17.70
D1	10.090	0.91	1.083	8.29	0.116	16.05
D2	10.108	1.08	0.963	3.69	0.105	5.24
E1	10.088	0.88	1.031	3.10	0.081	18.52
E2	10.209	2.09	0.917	8.26	0.087	12.66
F1	10.139	1.39	1.090	9.01	0.083	17.19
F2	10.060	0.60	1.061	6.08	0.082	18.30
G1	10.016	0.16	0.944	5.57	0.086	14.09
G2	9.847	1.53	0.988	1.22	0.093	7.33
H1	9.913	0.87	0.959	4.09	0.110	9.54
H2	10.119	1.19	0.902	9.78	0.118	17.91
I1	9.976	0.24	0.911	8.87	0.109	9.33
I2	10.283	2.83	0.918	8.21	0.084	15.95
J1	9.979	0.21	1.097	9.70	0.096	4.21
J2	9.759	2.41	0.958	4.51	0.119	18.95
K1	9.723	2.77	1.019	1.85	0.090	10.30
K2	9.711	2.89	0.986	1.44	0.081	18.82
L1	10.040	0.40	0.901	9.90	0.087	12.89
L2	10.102	1.02	0.921	7.90	0.084	15.57

表 4 Keflor 與 Kerfen 之溶離試驗

表 4-1 Keflor(Lilly, 台灣)與 Kerfen(永信)膠囊劑於 pH=1.2 溶離液
之溶離試驗

Keflor(Lilly, 台灣)膠囊劑之溶離度

1	S1	S2	S3	S4	S5	S6	mean	S.D.	C.V. (%)
0	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
5	6.00	8.07	21.62	12.01	12.52	30.47	15.12	9.24	61.15
10	48.26	70.07	64.81	71.27	83.95	92.12	71.75	15.28	21.29
15	89.06	88.69	83.70	96.09	94.90	99.72	92.03	5.89	6.40
30	98.15	98.52	97.65	101.34	101.04	101.81	99.75	1.84	1.84
45	99.95	100.13	101.06	101.98	102.00	102.15	101.21	0.99	0.98
60	100.70	100.65	101.56	102.19	102.47	102.36	101.66	0.82	0.81
120	101.82	101.43	102.03	102.83	103.02	102.97	102.35	0.68	0.66

Kerfen(永信)膠囊劑之溶離度

時間 (min)	S1	S2	S3	S4	S5	S6	mean	S.D.	C.V. (%)
0	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	
5	98.19	77.10	93.63	68.30	96.92	93.59	87.96	12.27	13.95
10	101.69	96.62	100.61	96.24	97.86	95.69	98.12	2.48	2.53
15	102.05	96.93	100.96	96.54	98.57	95.89	98.49	2.52	2.56
30	102.92	97.65	101.59	97.00	99.08	96.24	99.08	2.66	2.69
45	103.34	98.00	101.93	97.38	99.32	96.51	99.41	2.70	2.71
60	103.91	98.45	102.32	97.69	99.52	96.81	99.78	2.78	2.78
120	104.76	99.22	103.11	98.42	100.04	97.39	100.49	2.86	2.84

表 4-2 Keflor(Lilly, 台灣)與 Kerfen(永信)膠囊劑於 pH=4.5 溶離液
之溶離試驗

Keflor(Lilly,台灣)膠囊劑之溶離度

時間 (min)	S1	S2	S3	S4	S5	S6	mean	S.D.	C.V. (%)
0	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	
5	21.31	19.56	19.51	20.11	26.12	17.57	20.70	2.92	14.10
10	83.02	67.89	77.76	69.63	81.47	82.19	76.99	6.65	8.64
15	100.25	93.66	95.67	93.98	97.24	90.85	95.28	3.24	3.41
30	101.25	98.14	99.24	98.83	98.41	96.47	98.72	1.56	1.58
45	101.59	99.43	100.23	101.09	100.19	98.63	100.19	1.08	1.07
60	101.80	99.90	100.60	101.76	100.73	98.81	100.60	1.14	1.13
120	102.38	100.79	101.19	102.29	101.86	100.70	101.54	0.74	0.73

Kerfen(永信)膠囊劑之溶離度

時間 (min)	S1	S2	S3	S4	S5	S6	mean	S.D.	C.V. (%)
0	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	
5	76.26	58.18	66.60	61.69	86.00	63.15	68.65	10.50	15.30
10	101.89	101.61	101.99	98.34	98.13	100.16	100.35	1.77	1.76
15	109.06	108.35	98.82	96.39	97.04	100.27	101.66	5.63	5.54
30	101.57	101.87	102.41	99.05	98.54	100.75	100.70	1.58	1.57
45	103.20	102.90	103.01	99.83	98.94	101.13	101.50	1.82	1.80
60	103.76	103.28	103.31	98.61	99.39	101.26	101.60	2.21	2.17
120	103.62	103.50	103.59	99.68	98.62	101.10	101.69	2.21	2.17

表 4-3 Keflor(Lilly,台灣)與 Kerfen(永信)膠囊劑於 pH=6.8 溶離液之溶離試驗

Keflor(Lilly,台灣)膠囊劑之溶離度

時間 (min)	S1	S2	S3	S4	S5	S6	mean	S.D.	C.V. (%)
0	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	
5	19.00	20.21	3.81	8.03	6.72	8.06	10.97	6.87	62.66
10	73.98	71.22	72.44	65.85	74.27	63.85	70.27	4.38	6.24
15	103.36	100.23	99.55	93.97	98.26	94.64	98.34	3.55	3.61
30	109.18	107.14	106.95	104.36	106.81	105.91	106.73	1.58	1.48
45	118.93	114.53	116.65	115.17	108.73	108.08	113.68	4.36	3.84
60	111.70	109.63	109.65	108.78	109.52	110.12	109.90	0.98	0.89
120	110.94	110.03	110.73	110.42	111.22	113.31	111.11	1.15	1.04

Kerfen(永信)膠囊劑之溶離度

時間 (min)	S1	S2	S3	S4	S5	S6	mean	S.D.	C.V. (%)
0	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	
5	44.18	63.76	97.69	70.01	74.51	68.53	69.78	17.29	24.78
10	105.58	110.68	106.26	104.62	101.99	107.68	106.14	2.93	2.76
15	108.26	110.86	106.47	105.01	102.10	108.30	106.83	3.04	2.85
30	109.01	111.30	106.77	105.18	102.29	108.45	107.17	3.16	2.95
45	107.30	109.79	105.83	104.43	101.65	107.78	106.12	2.86	2.69
60	108.33	109.90	106.09	104.71	102.27	107.44	106.46	2.72	2.56
120	105.34	108.01	103.87	102.44	99.96	105.77	104.23	2.81	2.70

表 5 十二位受試者個別之血清中 Cefaclor 濃度

Subject A

Time(hr)	Keflor(μ g/ml)	Kerfen(μ g/ml)
0.0	0	0
0.5	3.682	3.759
0.75	5.695	5.995
1.0	4.013	4.049
1.5	2.576	2.863
2	1.455	1.447
2.5	0.931	0.841
3	0.479	0.644
4	0.255	0.231
5	0.090	0.099
6	n.d.	n.d.
8	n.d.	n.d.

Subject B

Time(hr)	Keflor(μ g/ml)	Kerfen(μ g/ml)
0.0	0	0
0.5	3.448	3.498
0.75	5.757	5.482
1.0	3.626	4.017
1.5	1.832	2.350
2	1.045	1.161
2.5	0.697	0.758
3	0.390	0.515
4	0.198	0.245
5	0.104	0.107
6	n.d.	n.d.
8	n.d.	n.d.

Subject C

Time(hr)	Keflor(ìg/ml)	Kerfen(ìg/ml)
0.0	0	0
0.5	3.189	3.324
0.75	5.783	5.488
1.0	3.632	3.358
1.5	2.692	2.616
2	2.037	2.176
2.5	1.250	1.591
3	0.720	0.948
4	0.324	0.403
5	0.155	0.119
6	n.d.	n.d.
8	n.d.	n.d.

Subject D

Time(hr)	Keflor(ìg/ml)	Kerfen(ìg/ml)
0.0	0	0
0.5	3.643	3.914
0.75	5.102	5.152
1.0	3.003	2.600
1.5	1.796	1.929
2	1.098	1.217
2.5	0.824	0.768
3	0.430	0.469
4	0.241	0.217
5	0.103	0.101
6	n.d.	n.d.
8	n.d.	n.d.

Subject E

Time(hr)	Keflor(ìg/ml)	Kerfen(ìg/ml)
0.0	0	0
0.5	6.189	5.754
0.75	4.436	4.428
1.0	3.163	3.118
1.5	2.410	1.932
2	1.393	1.248
2.5	0.832	0.718
3	0.501	0.406
4	0.257	0.237
5	0.094	0.092
6	n.d.	n.d.
8	n.d.	n.d.

Subject F

Time(hr)	Keflor(ìg/ml)	Kerfen(ìg/ml)
0.0	0	0
0.5	2.947	3.417
0.75	5.230	5.477
1.0	3.720	3.419
1.5	2.338	1.955
2	1.652	1.151
2.5	0.959.	0.636
3	0.540	0.377
4	0.310	0.152
5	0.104	0.082
6	n.d.	n.d.
8	n.d.	n.d.

Subject G

Time(hr)	Keflor(ìg/ml)	Kerfen(ìg/ml)
0.0	0	0
0.5	5.110	5.211
0.75	3.517	3.403
1.0	2.212	2.144
1.5	1.252	1.255
2	0.749	0.802
2.5	0.419	0.543
3	0.293	0.325
4	0.143	0.171
5	0.093	0.103
6	n.d.	n.d.
8	n.d.	n.d.

Subject H

Time(hr)	Keflor(ìg/ml)	Kerfen(ìg/ml)
0.0	0	0
0.5	1.391	1.729
0.75	2.589	2.907
1.0	5.171	4.912
1.5	2.339	2.402
2	1.295	1.463
2.5	0.541	0.729
3	0.301	0.369
4	0.139	0.165
5	0.109	0.108
6	n.d.	n.d.
8	n.d.	n.d.

Subject I

Time(hr)	Keflor(ìg/ml)	Kerfen(ìg/ml)
0.0	0	0
0.5	3.832	3.749
0.75	5.659	5.882
1.0	4.011	3.734
1.5	2.581	2.224
2	1.923	1.339
2.5	1.137	0.877
3	0.643	0.518
4	0.311	0.282
5	0.103	0.102
6	n.d.	n.d.
8	n.d.	n.d.

Subject J

Time(hr)	Keflor(ìg/ml)	Kerfen(ìg/ml)
0.0	0	0
0.5	3.520	3.285
0.75	5.163	5.282
1.0	2.759	3.521
1.5	2.014	1.838
2	1.275	1.055
2.5	0.660	0.608
3	0.420	0.390
4	0.231	0.221
5	0.105	0.108
6	n.d.	n.d.
8	n.d.	n.d.

Subject K

Time(hr)	Keflor(ìg/ml)	Kerfen(ìg/ml)
0.0	0	0
0.5	6.301	2.794
0.75	4.689	6.358
1.0	3.101	4.168
1.5	1.930	2.394
2	1.283	1.343
2.5	0.838	0.775
3	0.421	0.352
4	0.265	0.178
5	0.084	0.087
6	n.d.	n.d.
8	n.d.	n.d.

Subject L		
Time(hr)	Keflor(ìg/ml)	Kerfen(ìg/ml)
0.0	0	0
0.5	3.043	3.619
0.75	5.393	5.502
1.0	3.270	2.878
1.5	2.097	1.792
2	1.197	1.195
2.5	0.732	0.707
3	0.402	0.383
4	0.220	0.189
5	0.083	0.093
6	n.d.	n.d.
8	n.d.	n.d.

表 6 口服 Keflor(Lilly,台灣)250mg 膠囊劑之血清中 Cefaclor 濃度(µg/ml)

Time(hr)	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	Mean	S.D.	C.V. (%)
0.0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
0.5	3.682	3.448	3.189	3.643	6.189	2.947	5.110	1.391	3.832	3.520	6.301	3.043	3.858	1.393	36.117
0.75	5.695	5.757	5.783	5.102	4.436	5.230	3.517	2.589	5.659	5.163	4.689	5.393	4.918	0.986	20.048
1.0	4.013	3.626	3.632	3.003	3.163	3.720	2.212	5.171	4.011	2.759	3.101	3.270	3.473	0.749	21.565
1.5	2.576	1.832	2.692	1.796	2.410	2.338	1.252	2.339	2.581	2.014	1.930	2.097	2.155	0.416	19.295
2	1.455	1.045	2.037	1.098	1.393	1.652	0.749	1.295	1.923	1.275	1.283	1.197	1.367	0.364	26.608
2.5	0.931	0.697	1.250	0.824	0.832	0.959	0.419	0.541	1.137	0.660	0.838	0.732	0.818	0.241	29.518
3	0.479	0.390	0.720	0.430	0.501	0.540	0.293	0.301	0.643	0.420	0.421	0.402	0.462	0.126	27.297
4	0.255	0.198	0.324	0.241	0.257	0.310	0.143	0.139	0.311	0.231	0.265	0.220	0.241	0.060	25.014
5	0.090	0.104	0.155	0.103	0.094	0.104	0.093	0.109	0.103	0.105	0.084	0.083	0.102	0.019	18.342
6	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	#VALUE!	#DIV/0!	#DIV/0!
8	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	#VALUE!	#DIV/0!	#DIV/0!

*N.D. is expressed as not detectable.

表 7 口服 Kerfen(永信)250mg 膠囊劑之血清中 Cefaclor 濃度(μ g/ml)

Time(hr)	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	Mean	S.D.	C.V. (%)
0.0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
0.5	3.759	3.498	3.324	3.914	5.754	3.417	5.211	1.729	3.749	3.285	2.794	3.619	3.671	1.031	28.082
0.75	5.995	5.482	5.488	5.152	4.428	5.477	3.403	2.907	5.882	5.282	6.358	5.502	5.113	1.034	20.231
1.0	4.049	4.017	3.358	2.600	3.118	3.419	2.144	4.912	3.734	3.521	4.168	2.878	3.493	0.755	21.617
1.5	2.863	2.350	2.616	1.929	1.932	1.955	1.255	2.402	2.224	1.838	2.394	1.792	2.129	0.432	20.276
2	1.447	1.161	2.176	1.217	1.248	1.151	0.802	1.463	1.339	1.055	1.343	1.195	1.3	0.329	25.291
2.5	0.841	0.758	1.591	0.768	0.718	0.636	0.543	0.729	0.877	0.608	0.775	0.707	0.796	0.267	33.597
3	0.644	0.515	0.948	0.469	0.406	0.377	0.325	0.369	0.518	0.390	0.352	0.383	0.475	0.174	36.723
4	0.231	0.245	0.403	0.217	0.237	0.152	0.171	0.165	0.282	0.221	0.178	0.189	0.224	0.068	30.379
5	0.099	0.107	0.119	0.101	0.092	0.082	0.103	0.108	0.102	0.108	0.087	0.093	0.1	0.010	10.264
6	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	#VALUE!	#DIV/0!	#DIV/0!
8	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	#VALUE!	#DIV/0!	#DIV/0!

*N.D. is expressed as not detectable.

表 8 口服 Cefaclor 膠囊劑之平均血清中濃度($\mu\text{g/ml}$)

Time (hr)	Keflor ($\mu\text{g/ml}$)	Kerfen ($\mu\text{g/ml}$)
0.0	0	0
0.5	3.858 \pm 1.393	3.671 \pm 1.031
0.75	4.918 \pm 0.986	5.113 \pm 1.034
1.0	3.473 \pm 0.749	3.493 \pm 0.755
1.5	2.155 \pm 0.461	2.129 \pm 0.432
2	1.367 \pm 0.364	1.3 \pm 0.329
2.5	0.818 \pm 0.241	0.796 \pm 0.267
3	0.462 \pm 0.126	0.475 \pm 0.174
4	0.241 \pm 0.060	0.224 \pm 0.068
5	0.102 \pm 0.019	0.1 \pm 0.01
6	N.D.	N.D.
8	N.D.	N.D.

表 9 受試者口服 Keflor (Lilly, 台灣) 膠囊劑後於血清中之藥物動力學參數

Subject	AUC ₀₋₁₀ ($\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{ml}$)	AUC ₀₋ ($\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{ml}$)	Cl/F (L/hr)	K (hr^{-1})	T _{1/2} (hr^{-1})	V _{DSS} /F (L)	MRT (hr)	Tmax (hr)	Cmax ($\mu\text{g}/\text{ml}$)
A	7.4494	7.5426	33.1606	0.9615	0.7209	34.4712	1.4184	0.7500	5.6947
B	6.4209	6.5790	38.0059	0.6593	1.0513	57.6435	1.4186	0.7500	5.7569
C	7.9352	8.1372	30.7307	0.7678	0.9028	40.0267	1.6273	0.7500	5.7826
D	6.2408	6.3646	39.3120	0.8296	0.8355	47.3872	1.4446	0.7500	5.1022
E	7.6130	7.7183	32.3884	0.8945	0.7749	36.2073	1.3544	0.5000	6.1886
F	7.0486	7.1655	34.8742	0.8935	0.7758	39.0319	1.5297	0.7500	5.2299
G	5.2446	5.3966	46.4103	0.6109	1.1347	75.9761	1.3217	0.5000	5.1096
H	5.6151	5.7245	44.0113	0.9936	0.6976	44.2939	1.4978	1.0000	5.1711
I	8.0220	8.1346	30.6994	0.9156	0.7571	33.5308	1.4998	0.7500	5.6587
J	6.2192	6.3667	39.2495	0.7144	0.9702	54.9388	1.4688	0.7500	5.1632
K	7.3458	7.4370	33.6171	0.9242	0.7500	36.3758	1.3141	0.5000	6.3007
L	6.2923	6.3833	39.1881	0.9124	0.7597	42.9521	1.4165	0.7500	5.3928
Mean	6.79	6.91	36.8	0.84	0.84	45.24	1.44	0.71	5.55
S.D.	0.909	0.908	5.085	0.124	0.140	12.367	0.090	0.144	0.417
C.V	13.393	13.146	13.818	14.733	16.699	27.336	6.263	20.329	7.519

表 10 受試者口服 Kerfen(永信)膠囊劑後於血清中之藥物動力學參數

Subject	AUC ₀₋₁₀ ($\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{ml}$)	AUC ₀₋ ($\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{ml}$)	Cl/F (L/hr)	K (hr^{-1})	T _{1/2} (hr^{-1})	V _{DSS} /F (L)	MRT (hr)	Tmax (hr)	Cmax ($\mu\text{g}/\text{ml}$)
A	7.7660	7.8777	31.7384	0.8896	0.7791	35.6752	1.4343	0.7500	5.9953
B	7.0076	7.1440	34.9862	0.7853	0.8827	44.5541	1.4449	0.7500	5.4817
C	8.2421	8.3589	29.8775	1.0187	0.6804	29.3289	1.6482	0.7500	5.4880
D	6.3073	6.4389	38.8275	0.7679	0.9027	50.5645	1.4450	0.7500	5.1520
E	6.9712	7.0721	35.3987	0.7679	0.7598	38.8025	1.3264	0.5000	5.7544
F	6.2785	6.3649	39.3800	0.9504	0.7294	41.4372	1.3425	0.7500	5.4771
G	5.3750	5.5535	45.0486	0.5754	1.2046	78.2875	1.3892	0.5000	5.2113
H	6.0107	6.1207	41.0720	0.9798	0.7075	41.9199	1.5213	1.0000	4.9123
I	7.2182	7.3348	34.0812	0.8755	0.7917	38.9277	1.4414	0.7500	5.8822
J	6.1912	6.3516	39.3518	0.6724	1.0308	58.5203	1.4474	0.7500	5.2823
K	6.9417	7.0662	35.3758	0.6988	0.9920	50.6257	1.4022	0.7500	6.3582
L	6.1821	6.3140	39.5944	0.7066	0.9809	56.0312	1.4111	0.7500	5.5017
Mean	6.71	6.83	37.06	0.81	0.87	47.06	1.44	0.73	5.54
S.D.	0.803	0.792	4.251	0.136	0.158	12.985	0.084	0.129	0.401
C.V	11.972	11.596	11.470	16.805	18.170	27.592	5.821	17.635	7.241

表 11 口服 Cefaclor 膠囊劑後之平均藥物動力學參數

Parameter	Keflor(Lilly,台灣)	Kerfen(永信)	Statistic P > 0.05
	Mean±S.D.	Mean±S.D.	
AUC ₀₋₁₀	6.79±0.909	6.71±0.803	N.S.
AUC _{0- 1}	6.91±0.908	6.83±0.792	N.S
Cl/F	36.8±5.085	37.06±4.251	N.S
K	0.84±0.124	0.81±0.136	N.S
T _{1/2}	0.84±0.140	0.87±0.158	N.S
V _{Dss} /F	45.24±12.367	47.06±12.985	N.S
MRT	1.44±0.090	1.44±0.084	N.S
Tmax	0.71±0.144	0.73±0.129	N.S
Cmax	5.55±0.417	5.54±0.401	N.S

表 12 ANOVA 統計學比較

Subject : 受試者編號

Period : 代表兩個服藥週期 及

Form : 代表 L(Keflor capsule)及 Y(Kerfen capsule)

ANOVA Table for Cmax

Effect	SS	df	MS	F	Probability
Subject	3.355315	11	0.305029	12.42	0.0002
Period	0.085105	1	0.085105	3.47	0.0923
Form	0.000123	1	0.000123	0.01	0.9449
Error	0.245553	10	0.024555		

ANOVA Table for Tmax

Effect	SS	df	MS	F	Probability
Subject	0.382812	11	0.034801	13.36	0.0001
Period	0.002604	1	0.002604	1.00	0.3409
Form	0.002604	1	0.002604	1.00	0.3409
Error	0.026042	10	0.002604		

ANOVA Table for MRT

Effect	SS	df	MS	F	Probability
Subject	0.139916	11	0.012720	5.18	0.0074
Period	0.002311	1	0.002311	0.94	0.3548
Form	0.000141	1	0.000141	0.06	0.8156
Error	0.024544	10	0.002454		

ANOVA Table for AUCall

Effect	SS	df	MS	F	Probability
Subject	14.961624	11	1.360148	11.34	0.0003
Period	0.034138	1	0.034138	0.28	0.6054
Form	0.038021	1	0.038021	0.32	0.5859
Error	1.199651	10	0.119965		

ANOVA Table for AUCinf

Effect	SS	df	MS	F	Probability
Subject	14.760857	11	1.341896	11.39	0.0003
Period	0.038353	1	0.038353	0.33	0.5809
Form	0.037810	1	0.037810	0.32	0.5835
Error	1.178130	10	0.117813		

ANOVA Table for CI/F

Effect	SS	df	MS	F	Probability
Subject	441.630105	11	40.148191	13.34	0.0001
Period	1.552842	1	1.552842	0.52	0.4891
Form	0.417967	1	0.417967	0.14	0.7172
Error	30.104331	10	3.010433		

ANOVA Table for V/F

Effect	SS	df	MS	F	Probability
Subject	3181.068274	11	289.188025	8.35	0.0011
Period	1.232888	1	1.232888	0.04	0.8541
Form	20.044710	1	20.044710	0.58	0.4644
Error	346.323648	10	34.632365		

ANOVA Table for K

Effect	SS	df	MS	F	Probability
Subject	0.287827	11	0.026166	2.87	0.0539
Period	0.000988	1	0.000988	0.11	0.7488
Form	0.002491	1	0.002491	0.27	0.6126
Error	0.091168	10	0.009117		

ANOVA Table for T1/2

Effect	SS	df	MS	F	Probability
Subject	0.392631	11	0.035694	3.63	0.0259
Period	0.000272	1	0.000272	0.03	0.8714
Form	0.004027	1	0.004027	0.41	0.536
Error	0.098430	10	0.009843		

表 13 分析所得參數的 ANOVA 統計分析

Parameter	F	90%C.I.	Power	P-value
Cmax	0.00	97.83~102.01	1.0000	0.0000
Tmax	0.07	97.61~108.27	0.9995	0.0001
MRT	0.001	97.12~102.21	1.0000	0.0000
AUCa11	0.03	95.05~102.60	1.0000	0.0000
AUCinf	0.03	95.18~102.53	1.0000	0.0000
Cl/F	0.01	97.23~104.21	1.0000	0.0000
V/F	0.07	94.41~113.68	0.9220	0.0061
K	0.10	89.16~105.99	0.9679	0.0014
T1/2	0.11	94.37~111.77	0.9595	0.0024

1. ANOVA of $F(1,10)$ at $P=0.05$ is 4.96.
2. The 90%C.I. is classical 90% Confidence Interval.
3. $1-\beta = \text{Power}$
4. The P-value is probability value estimated from two-one side t-test.

圖 1 Keflor 和 Kerfen 在不同 pH 之溶離試驗曲線圖

圖 1-1 兩種 Cefaclor 膠囊劑在 pH 1.2 HCl 中的溶離曲線

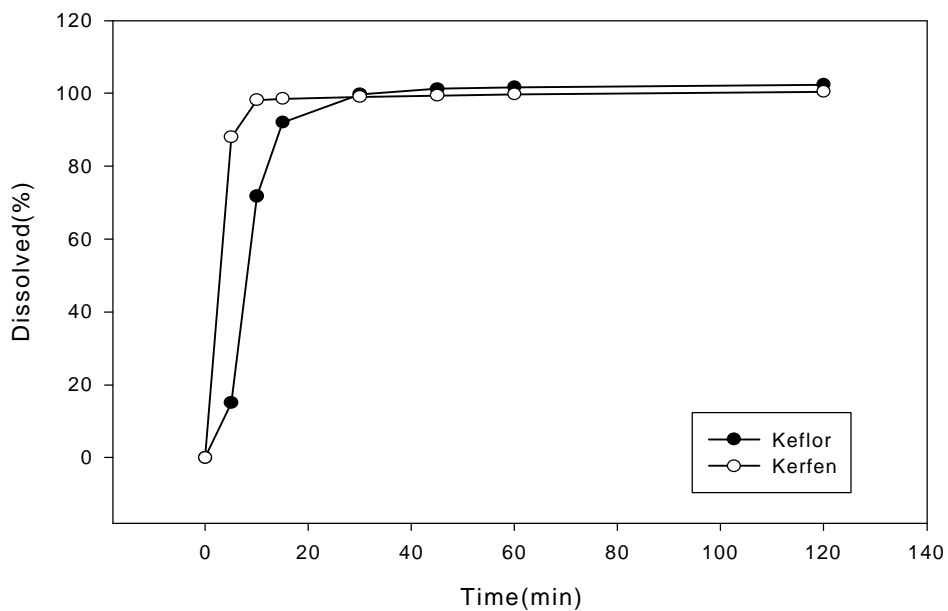


圖 1-2 兩種 Cefaclor 膠囊劑在 pH 4.5 Phosphate Buffer 中的溶離曲線

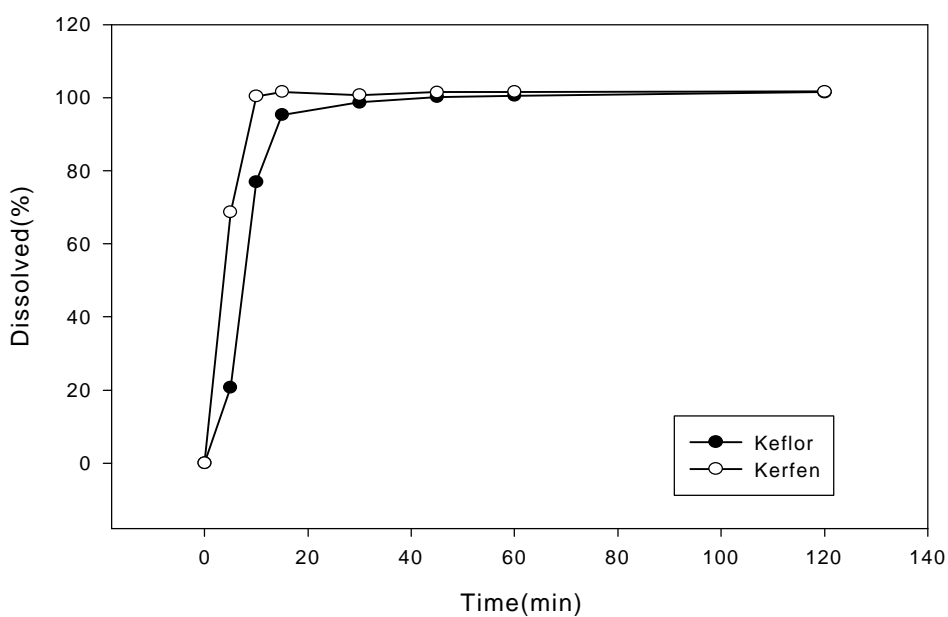


圖 1-3 兩種 Cefaclor 膠囊劑在 pH 6.8 Phosphate Buffer 中的溶離曲線

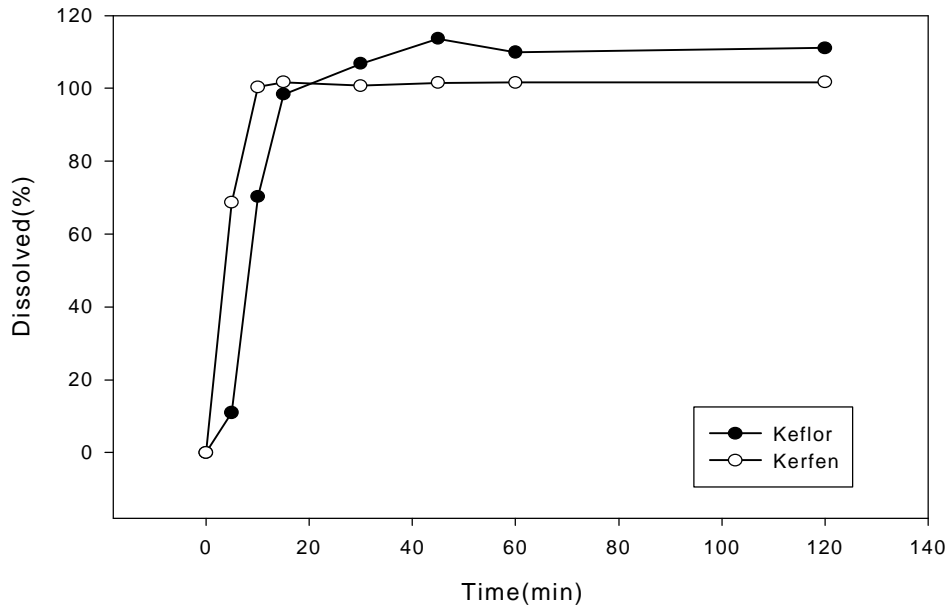
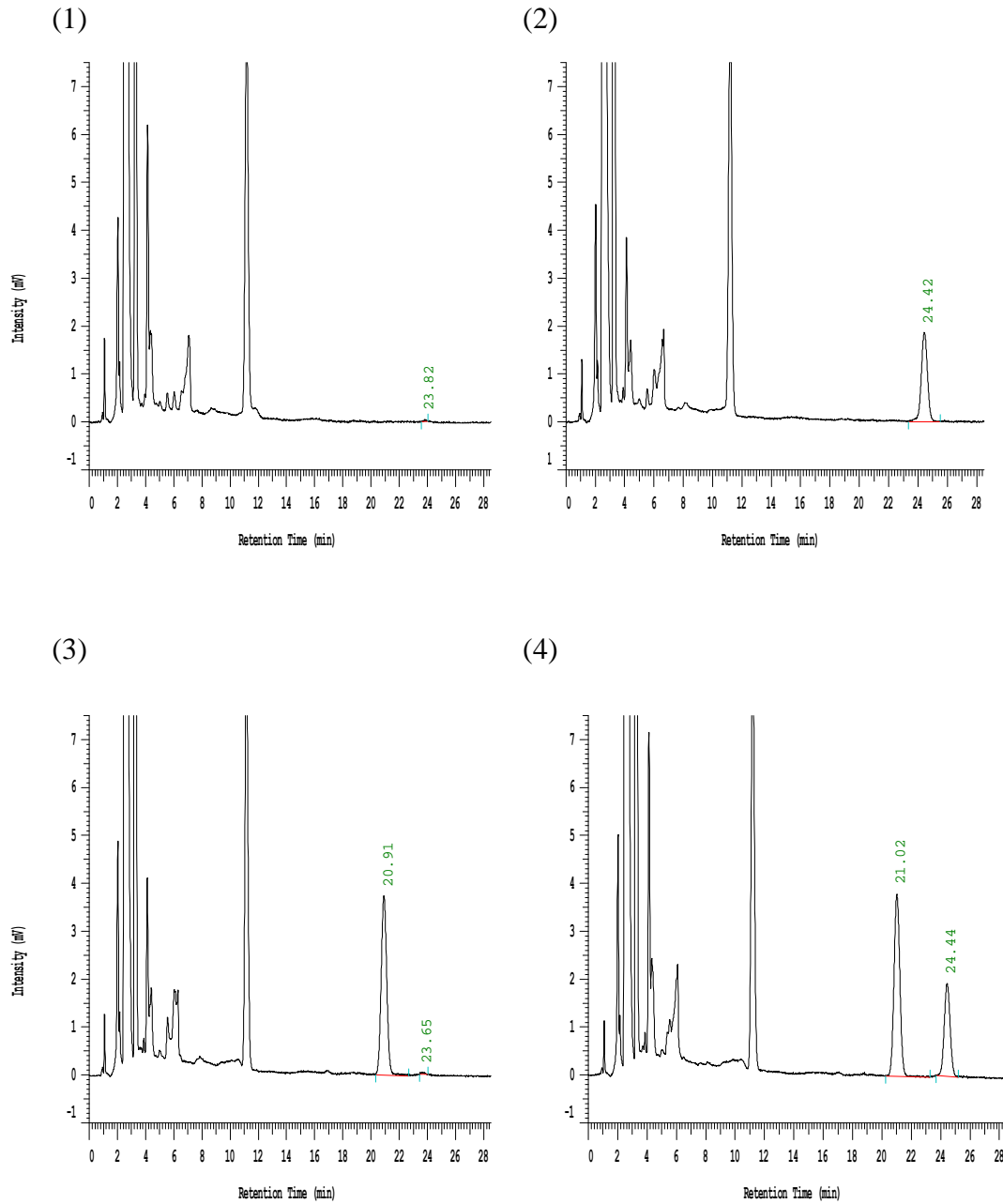


圖 2 Cefaclor 之高效液相層析法



- (1) Blank serum
- (2) Blank serum and $\hat{\alpha}$ -Hydroxyethyl-theophylline
- (3) Blank serum and Cefaclor
- (4) Blank serum, Cefaclor and $\hat{\alpha}$ -Hydroxyethyl-theophylline

圖 3 Keflor 與 Kerfen 之生體相等性之總標準檢量線

Calibration Curve of Cefaclor

$$Y=0.25878X+0.001238 \quad r^2=0.9997$$

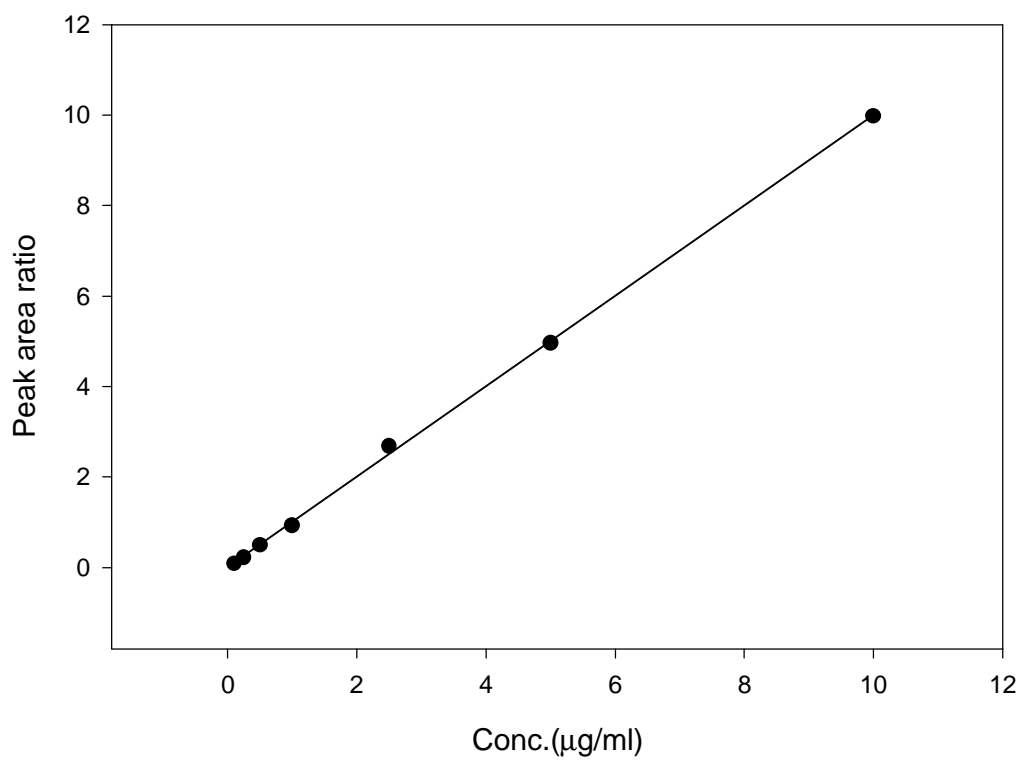
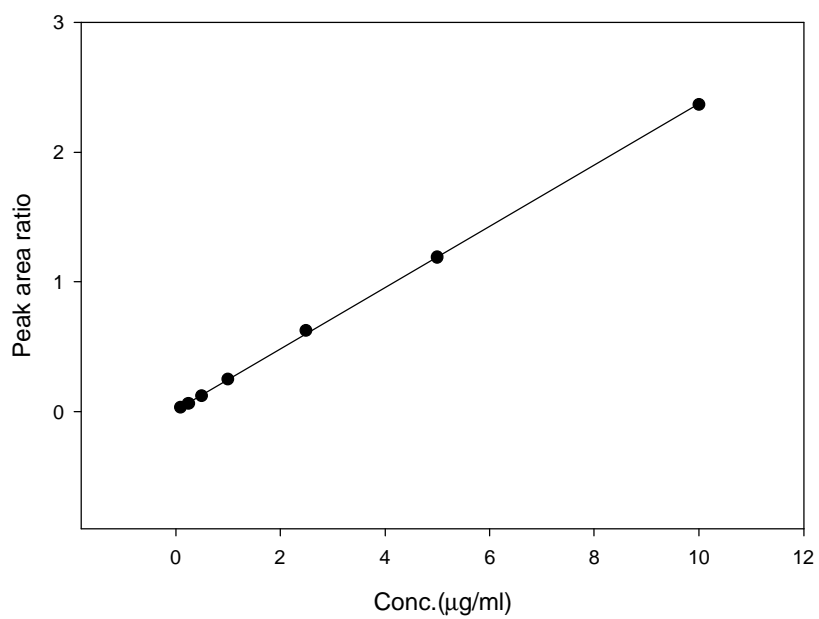


圖 4 Keflor 與 Kerfen 生體可用率比較之個別標準檢量線

Subject A

$$Y=0.235948X+0.011251$$

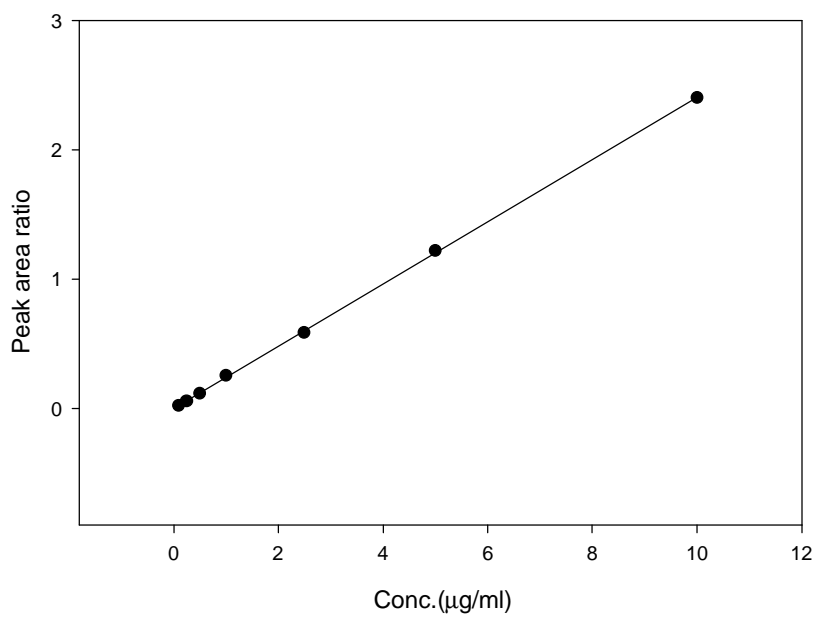
$$r^2=0.99992$$



Subject B

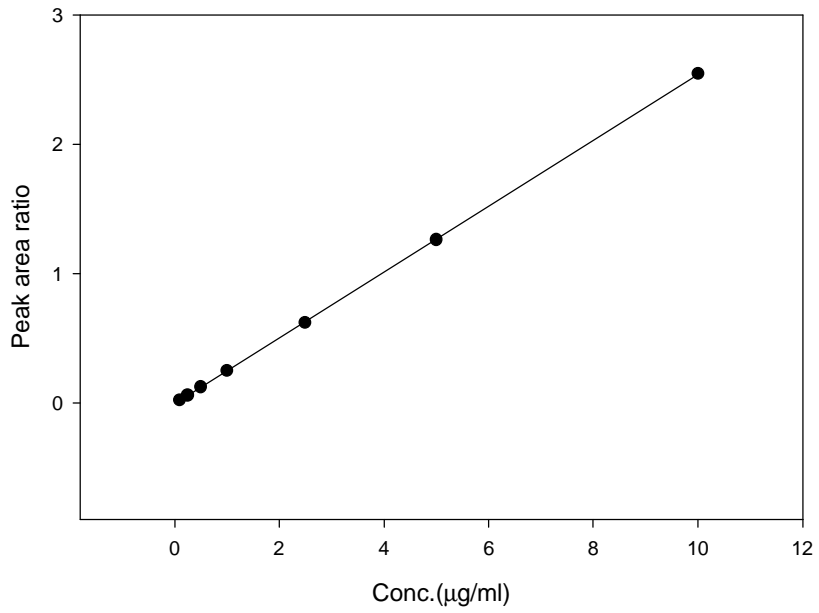
$$Y=0.240755X+0.000388$$

$$r^2=0.99991$$



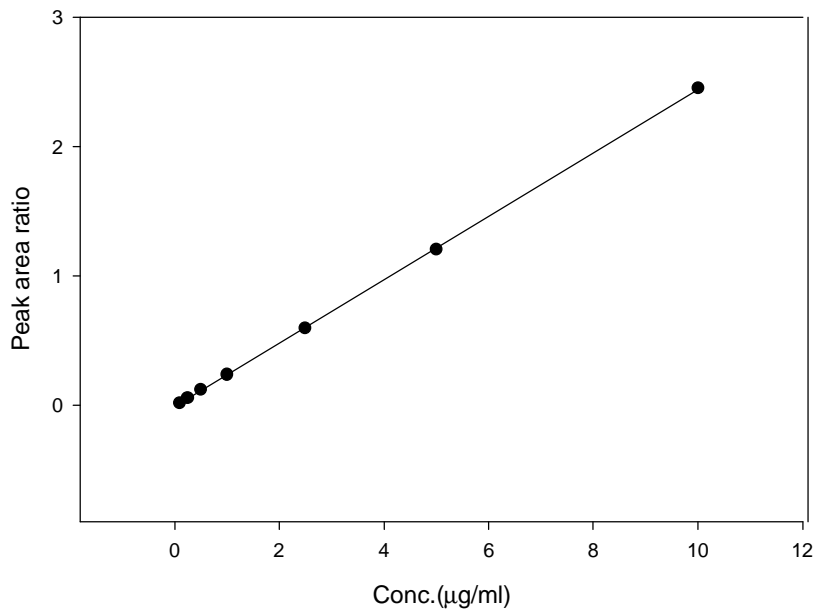
Subject C

$$Y=0.254597X-0.00599$$
$$r^2=0.99998$$



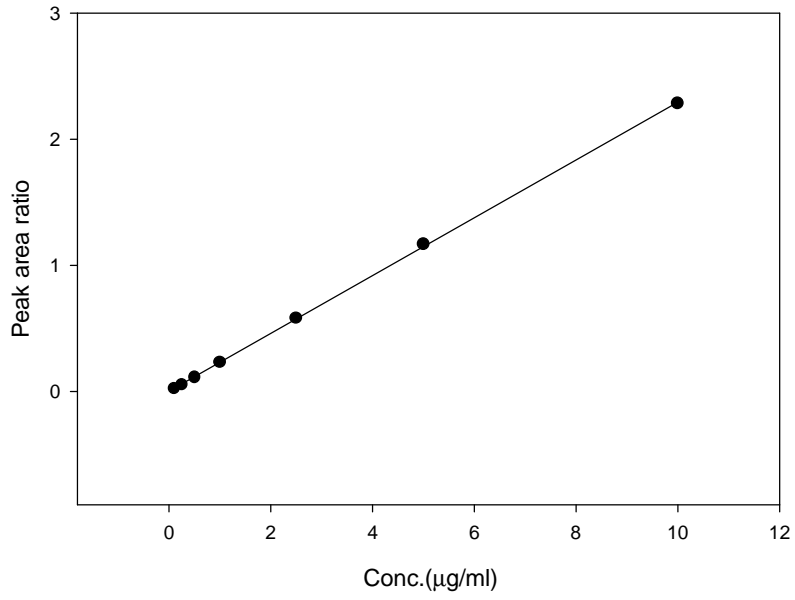
Subject D

$$Y=0.244933X-0.00798$$
$$r^2=0.99996$$



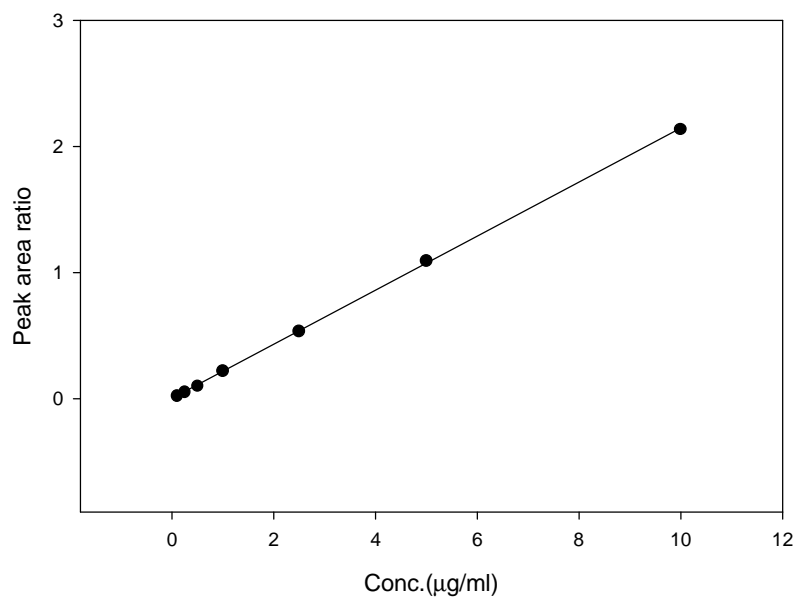
Subject E

$$Y=0.229441X+0.002096$$
$$r^2=0.9993$$



Subject F

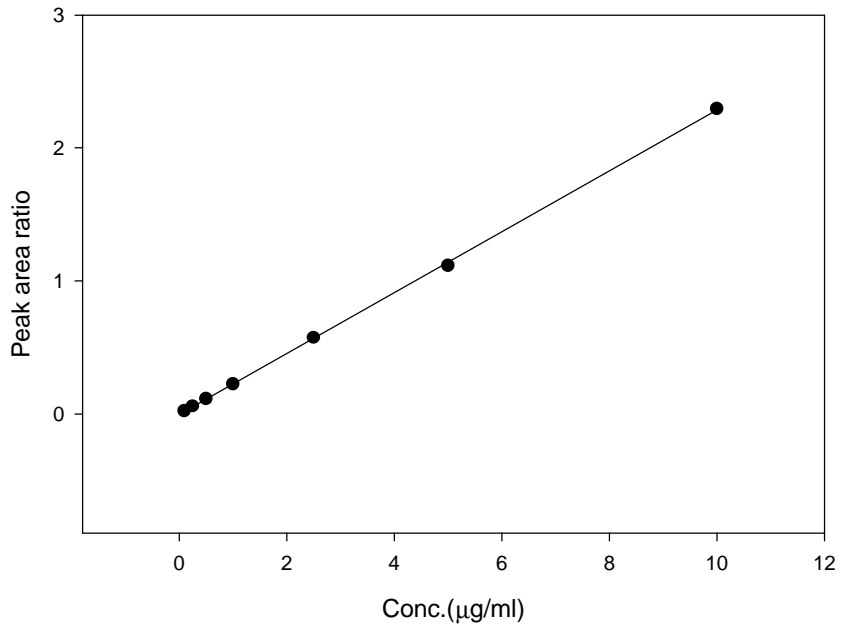
$$Y=0.21447X+0.001086$$
$$r^2=0.99991$$



Subject G

$$Y=0.228782X-0.00399$$

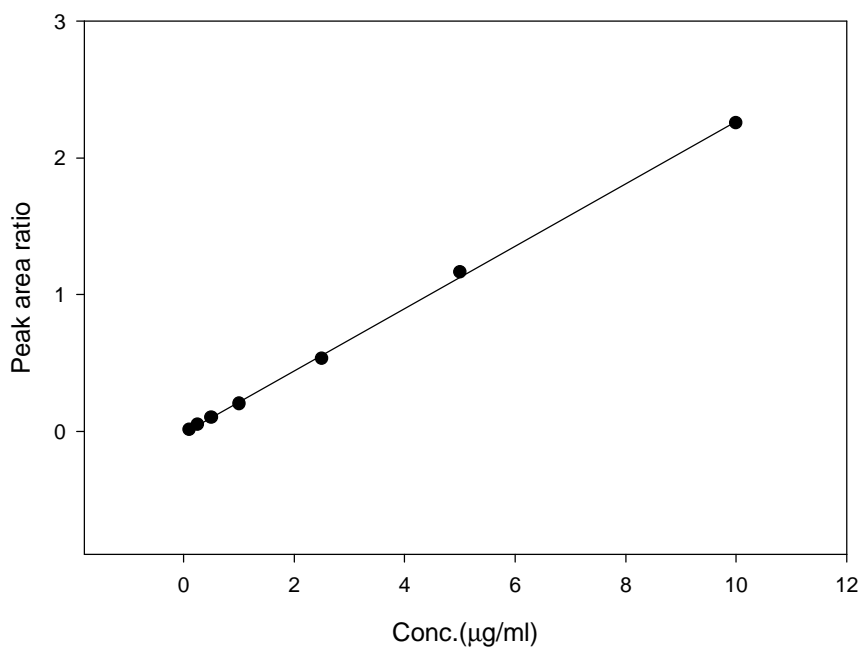
$$r^2=0.99990$$



Subject H

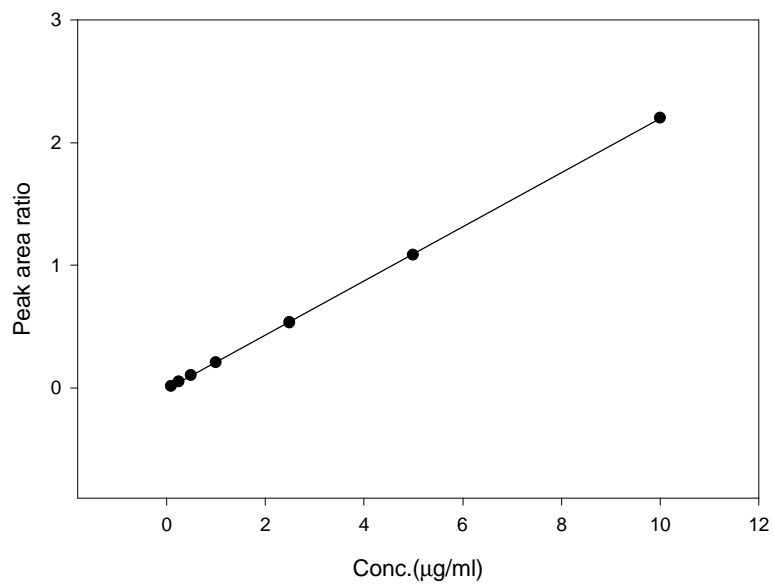
$$Y=0.228104X-0.02176$$

$$r^2=0.99970$$



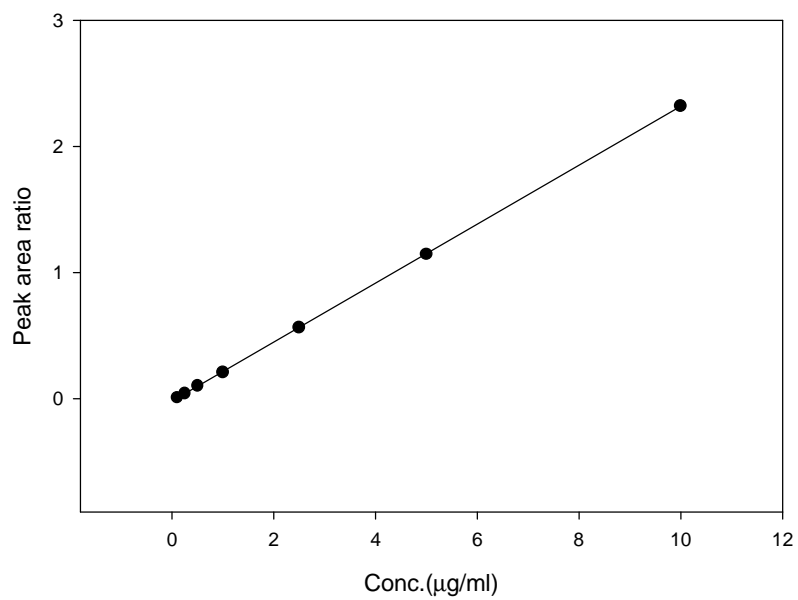
Subject I

$$Y=0.220743X-0.01258$$
$$r^2=0.99997$$



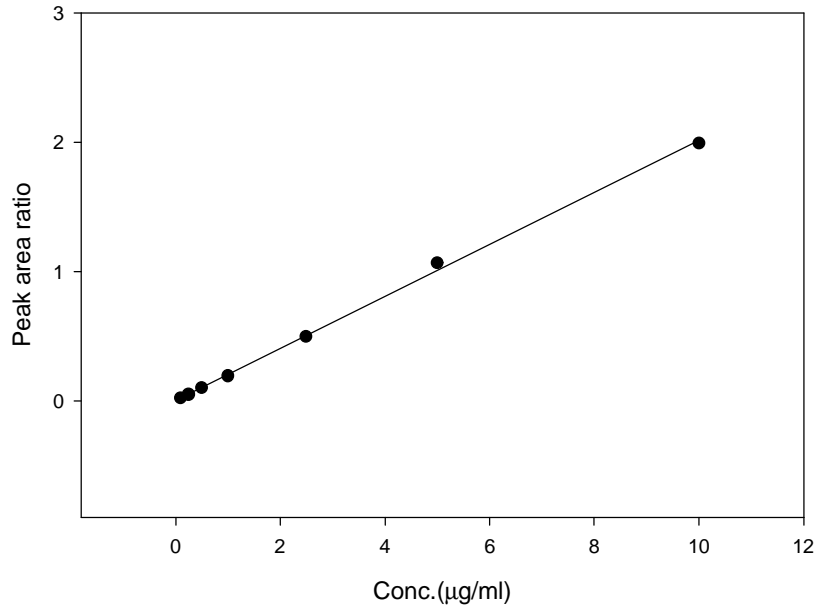
Subject J

$$Y=0.233687X-0.01878$$
$$r^2=0.99999$$



Subject K

$$Y=0.201283X+0.004224$$
$$r^2=0.99936$$



Subject L

$$Y=0.211762X+0.006789$$
$$r^2=0.99951$$

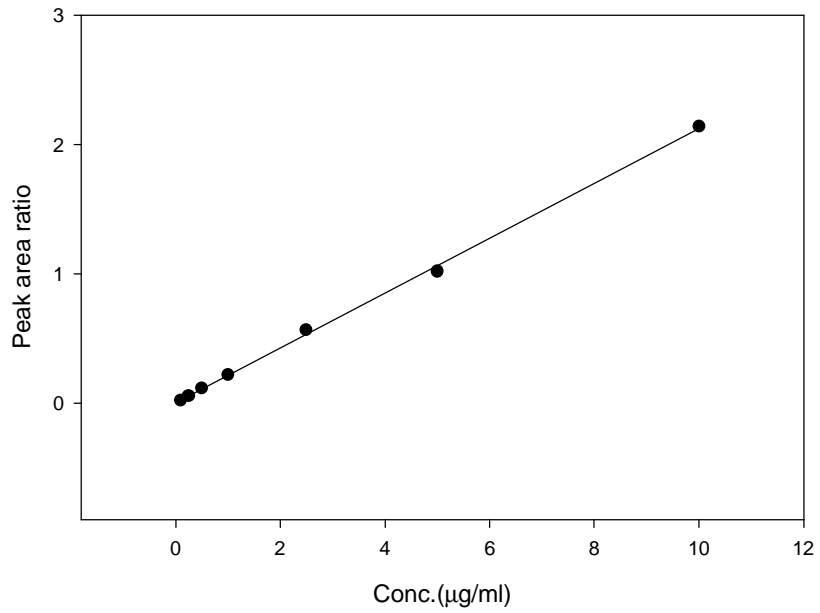
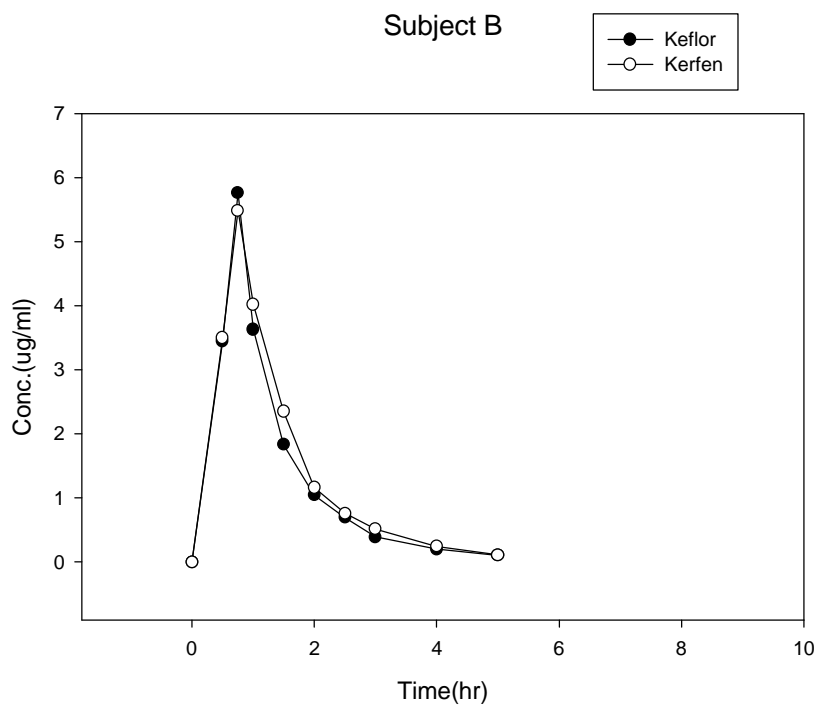
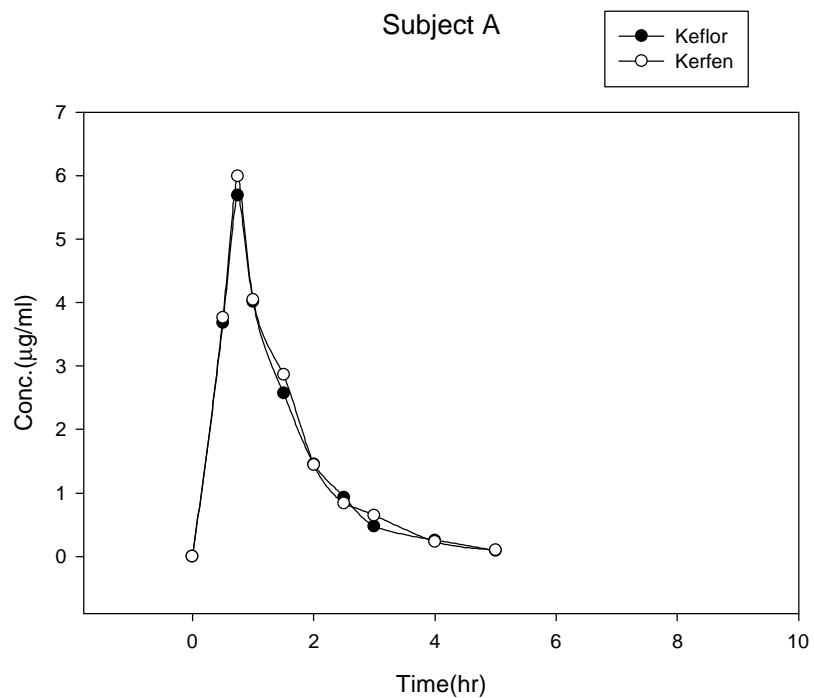
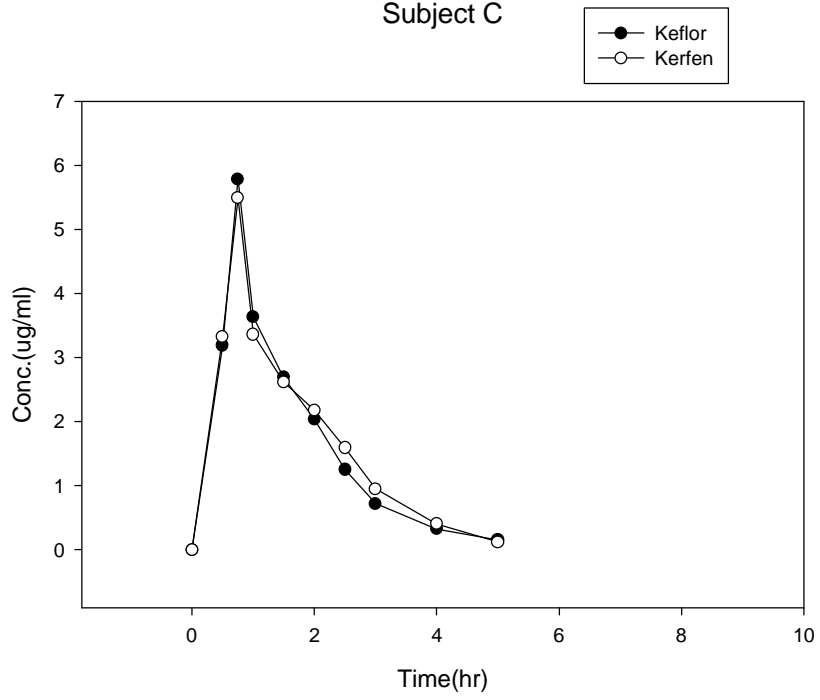


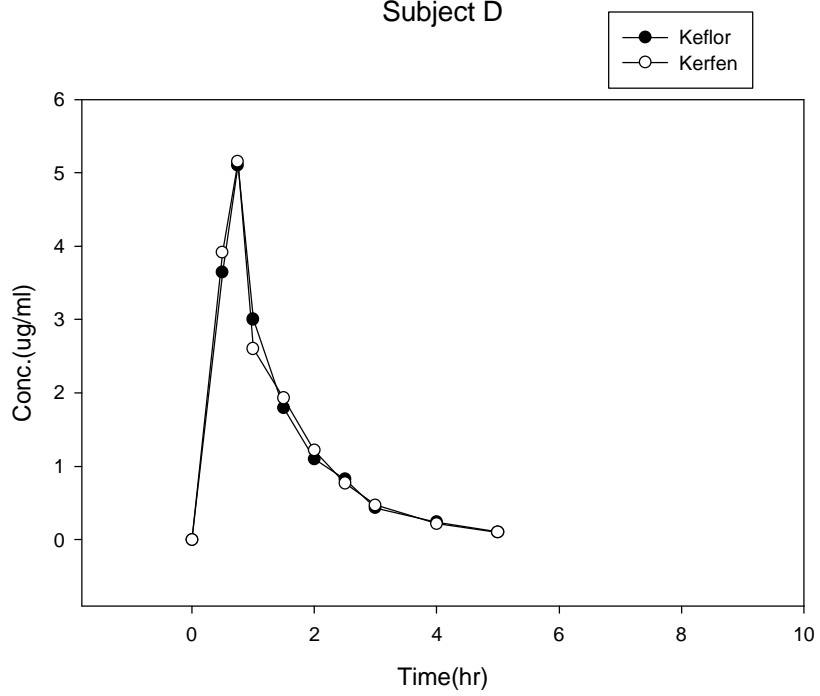
圖 5 Keflor 與 Kerfen 於個別受試者血清中 Cefaclor 之濃度曲線圖



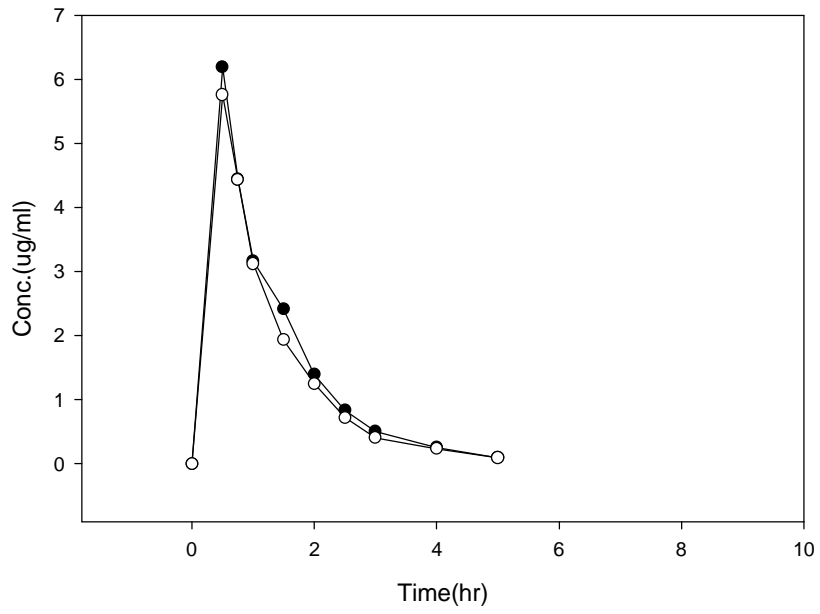
Subject C



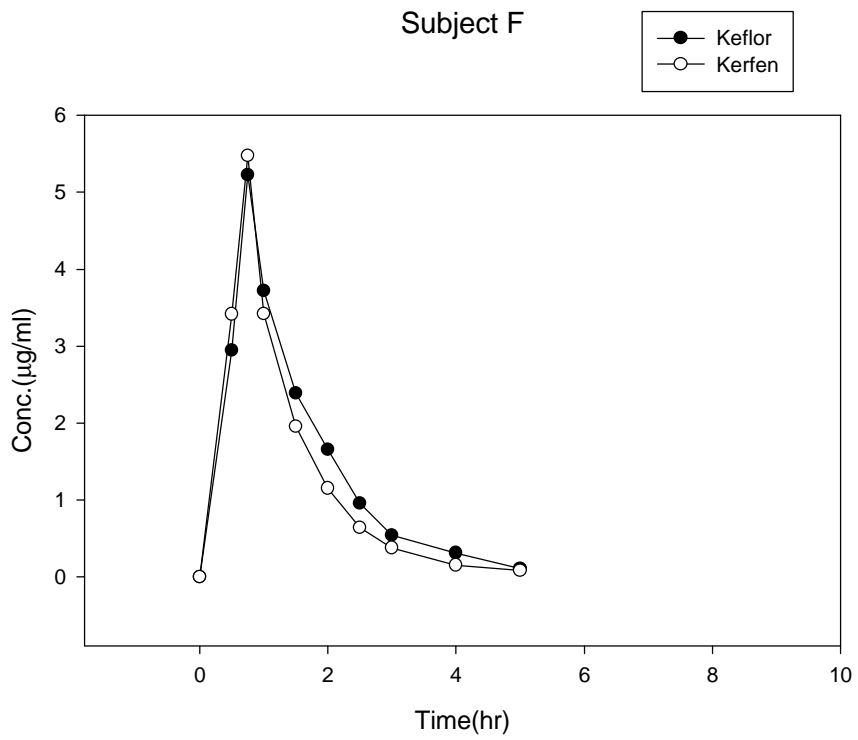
Subject D



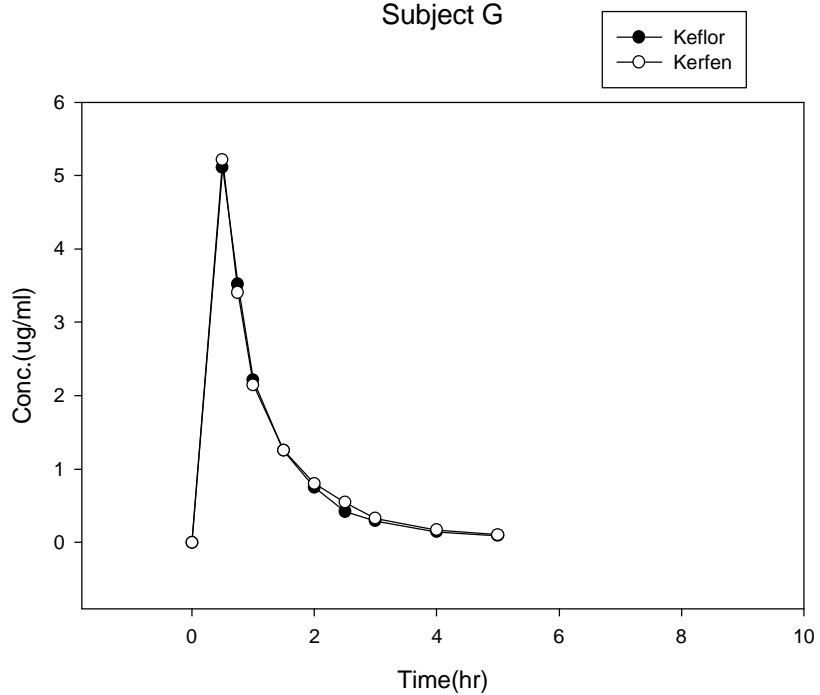
Subject E



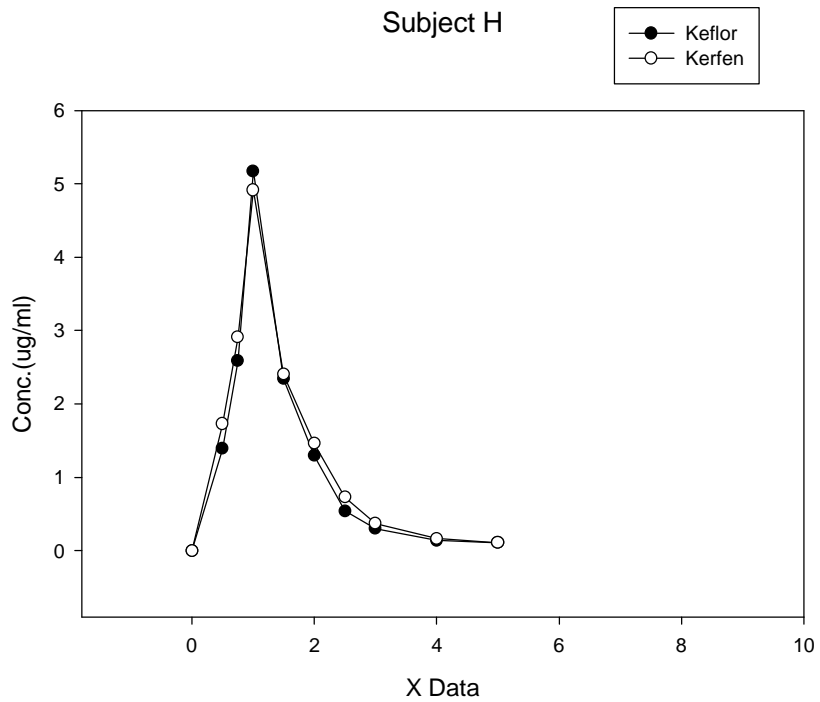
Subject F

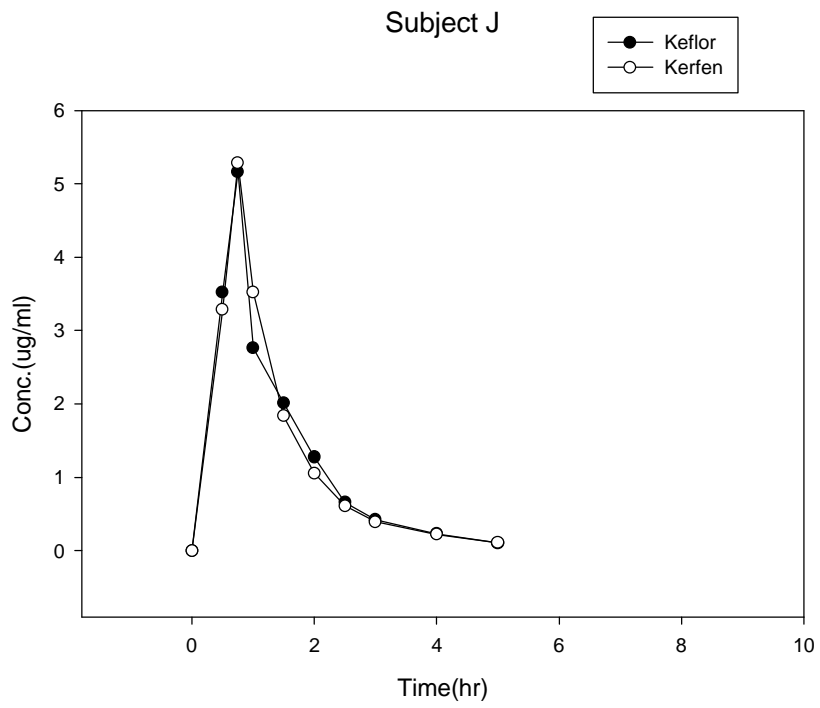
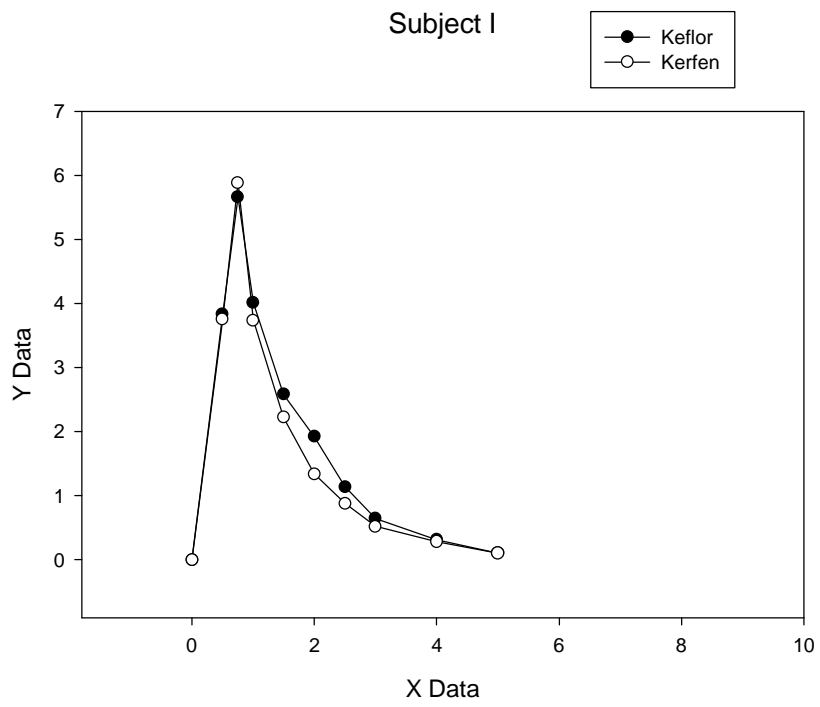


Subject G



Subject H





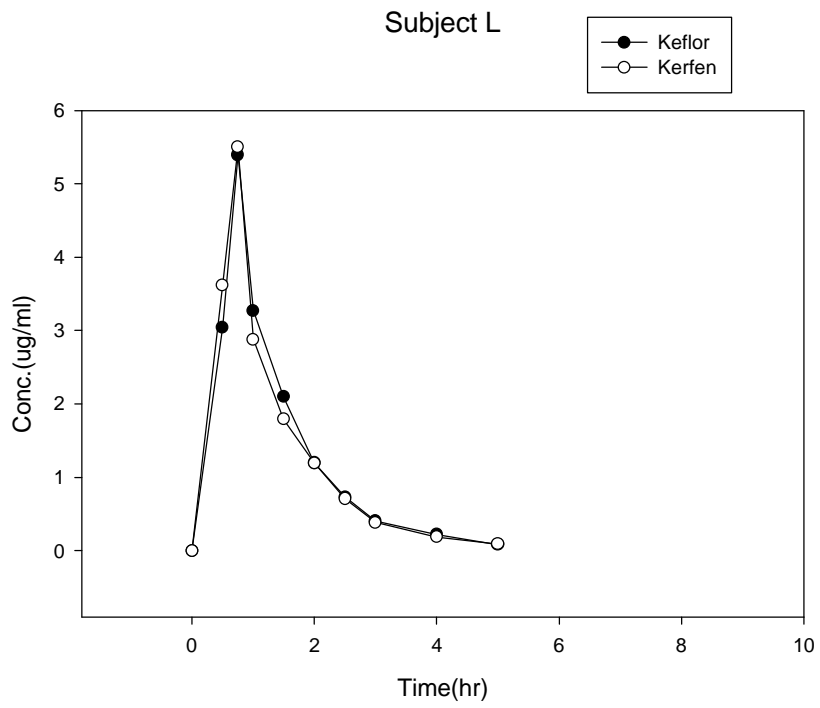
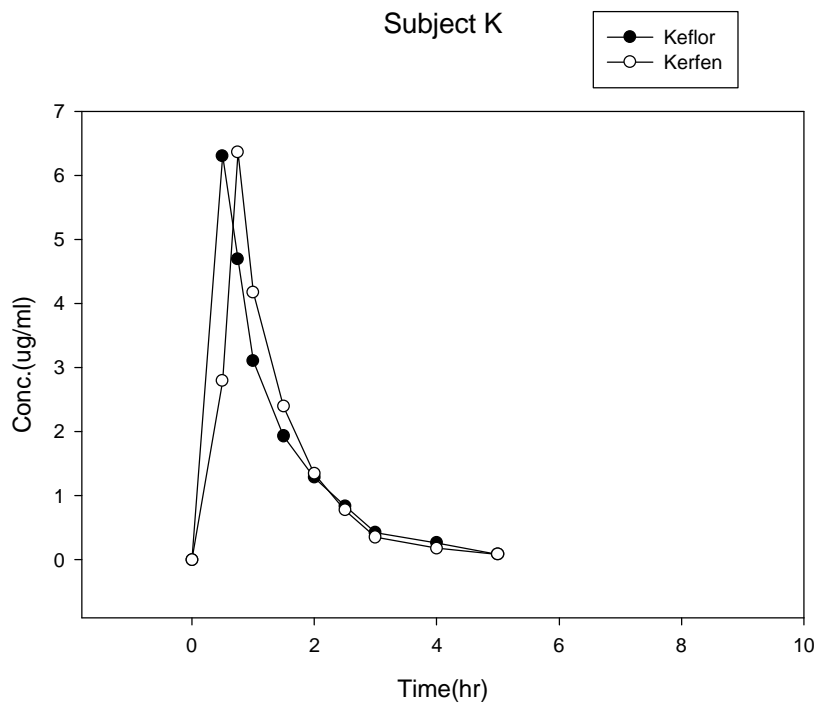


圖 6 Keflor 與 Kerfen 於受試者血清中 Cefaclor 之平均血中濃度曲線圖

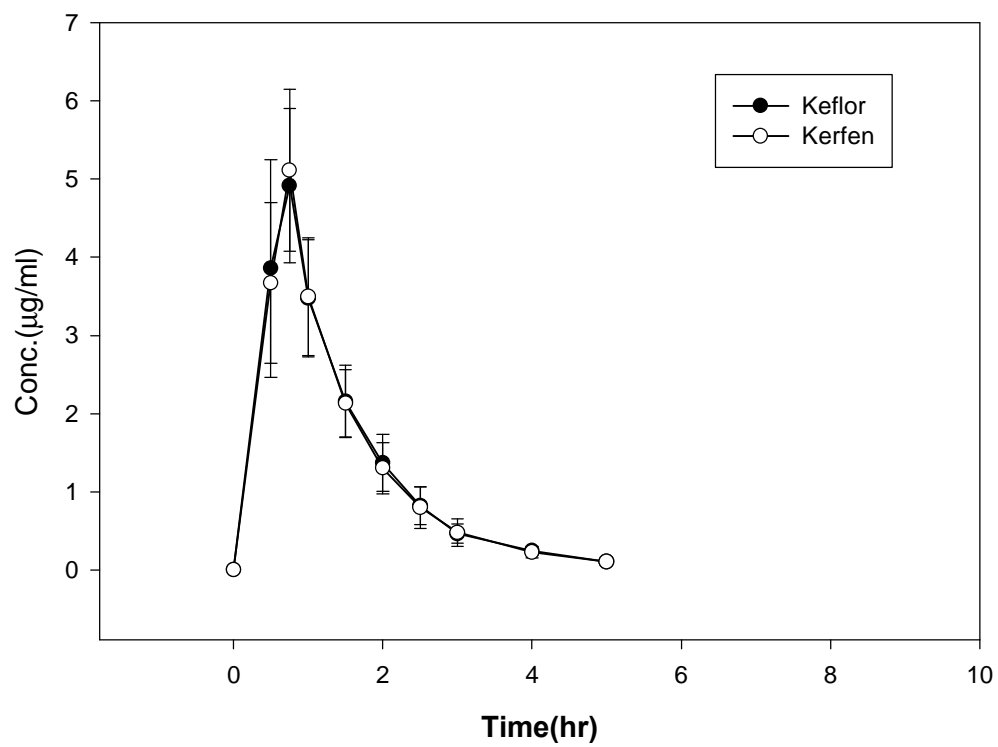
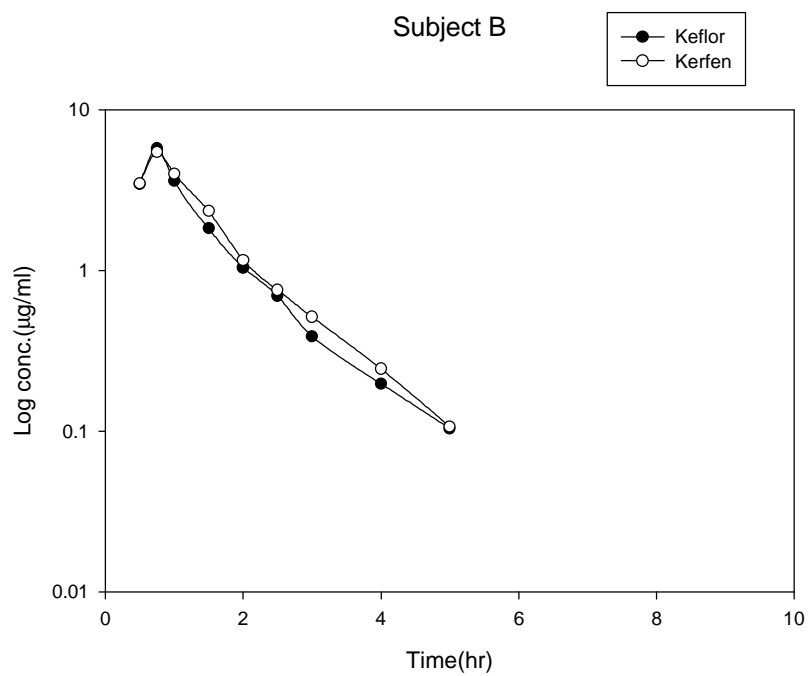
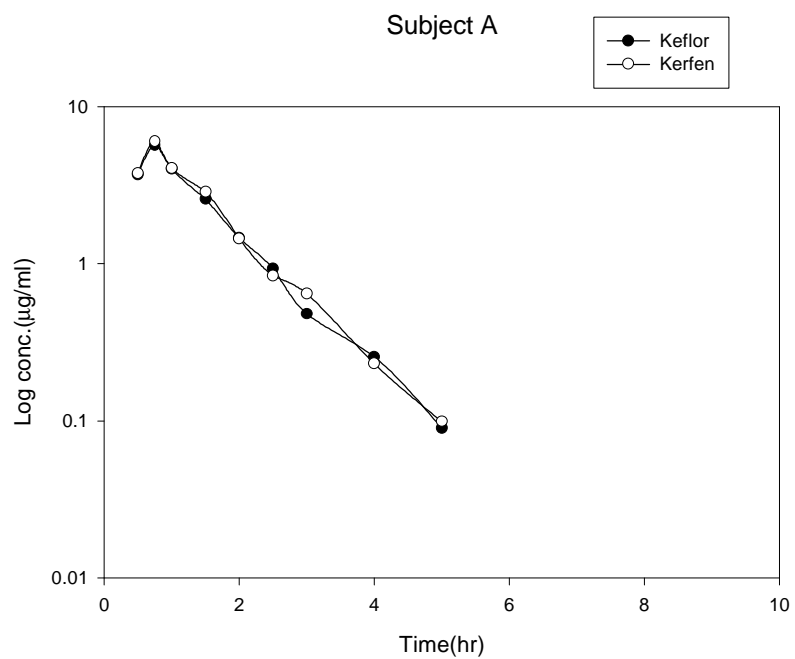
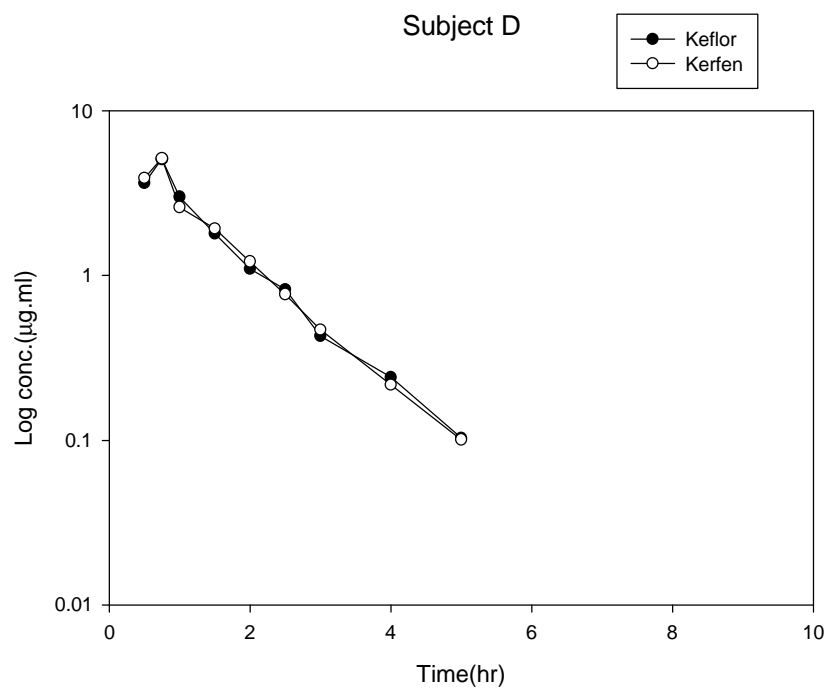
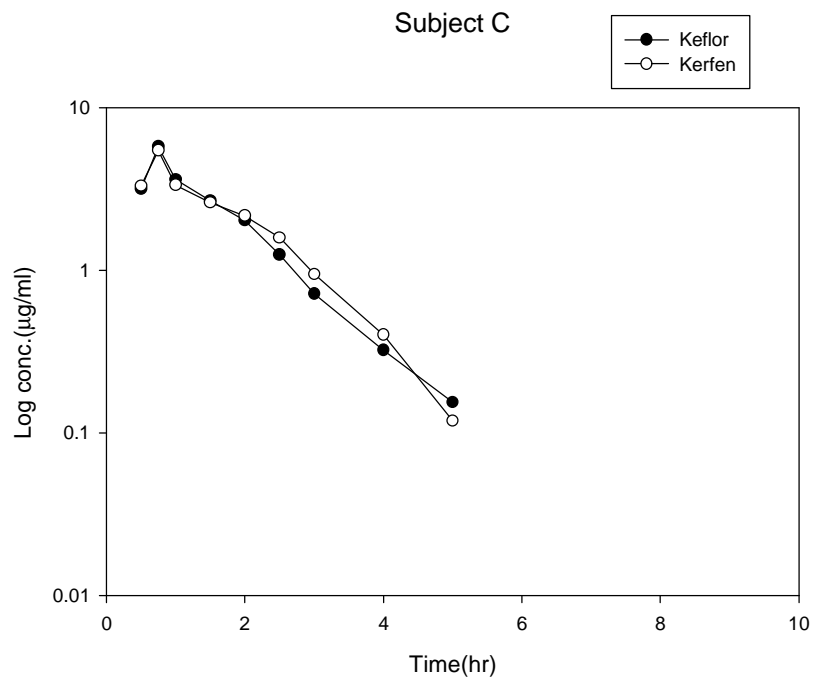
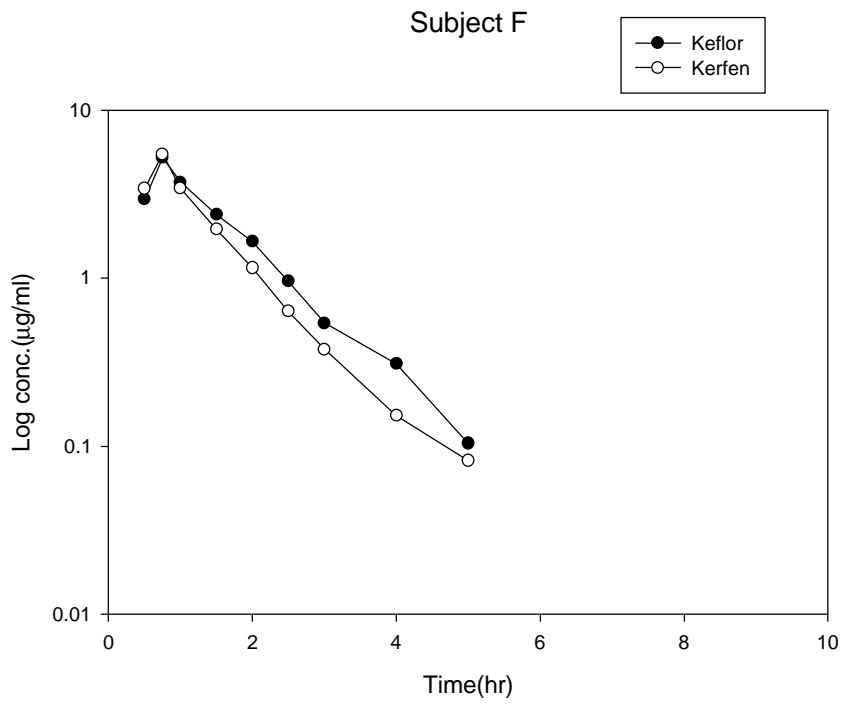
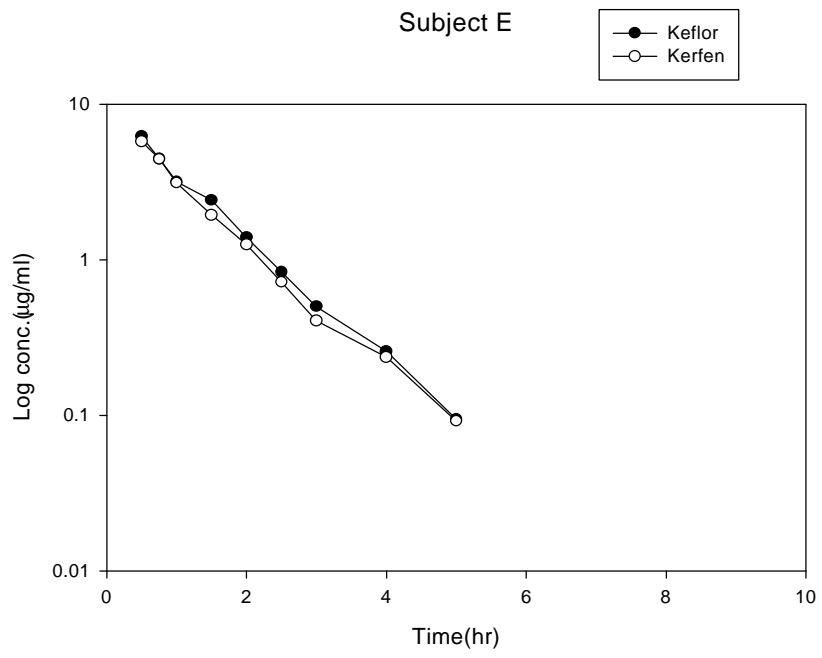
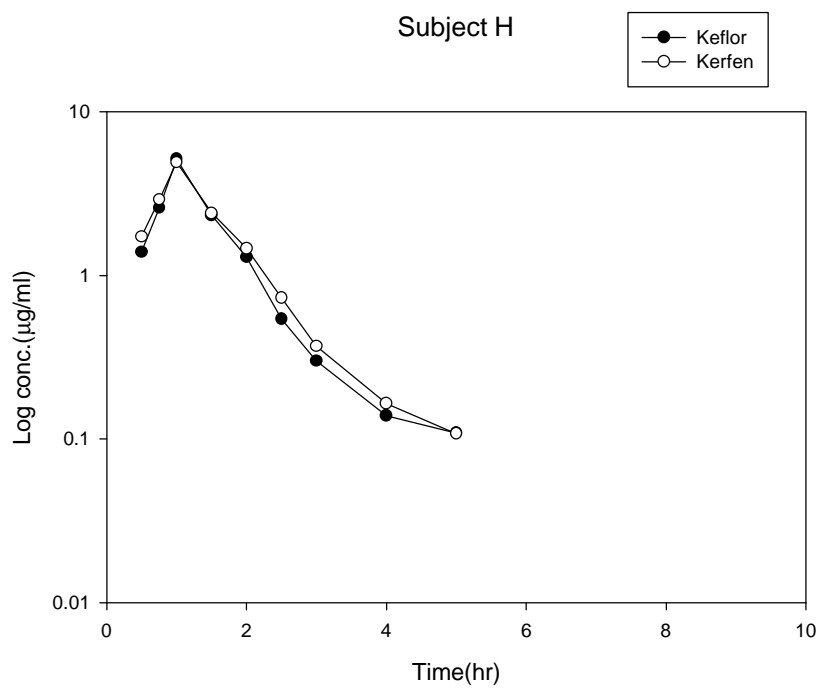
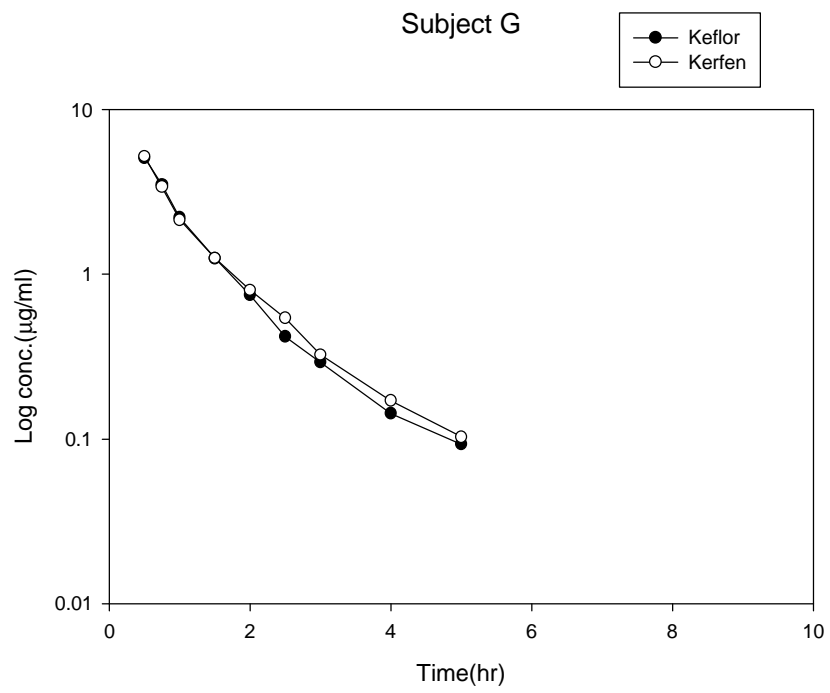


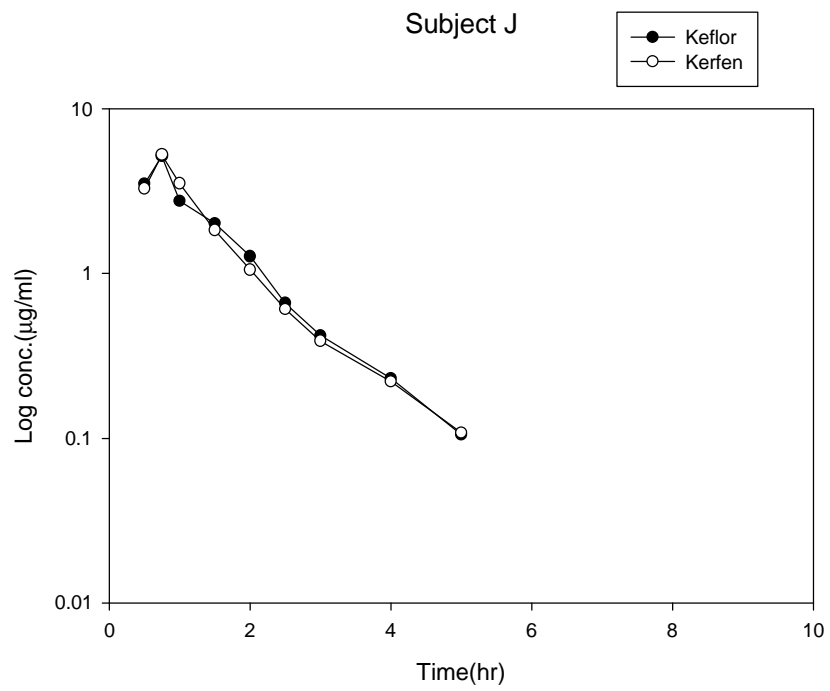
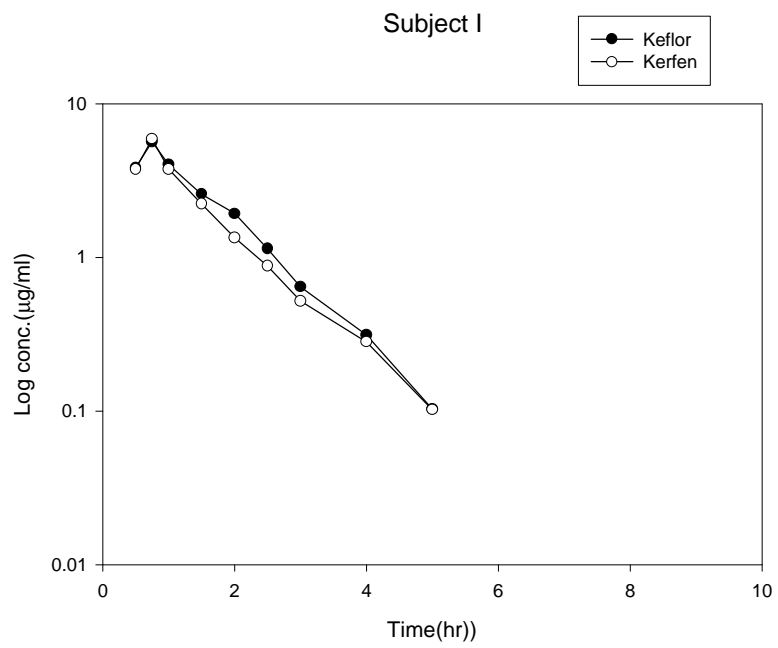
圖 7 Keflor 與 Kerfen 於個別受試者血清中 Cefaclor 之 log 濃度曲線圖











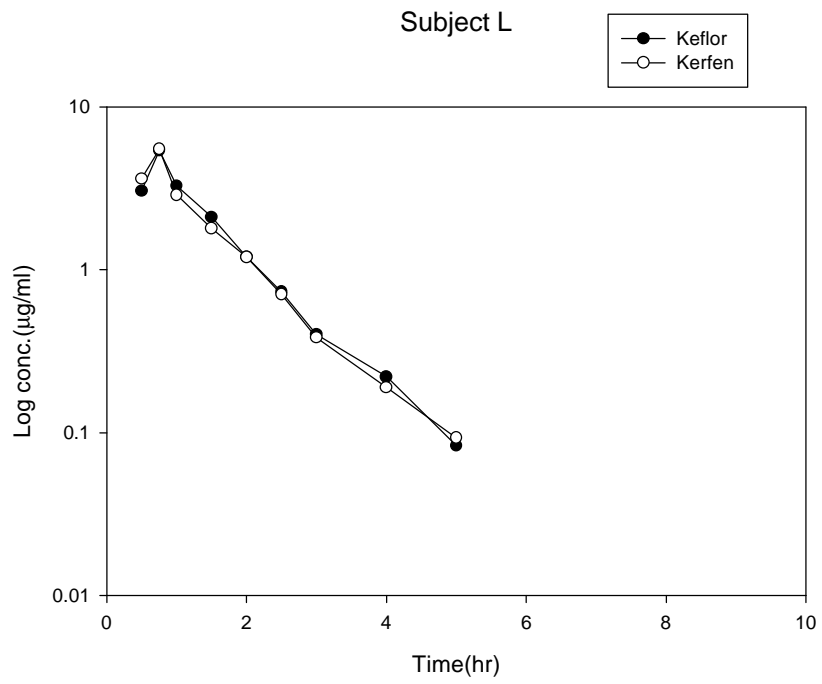
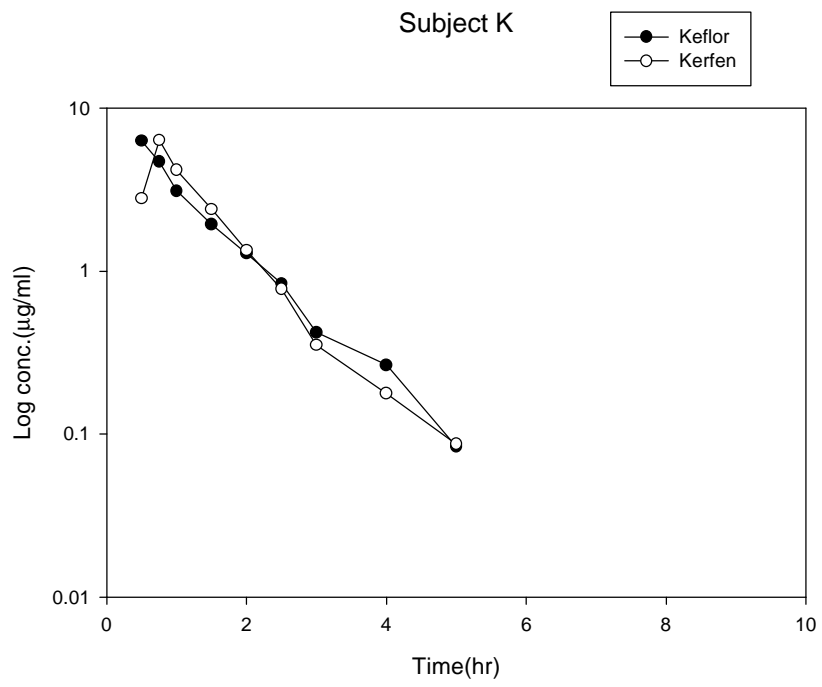
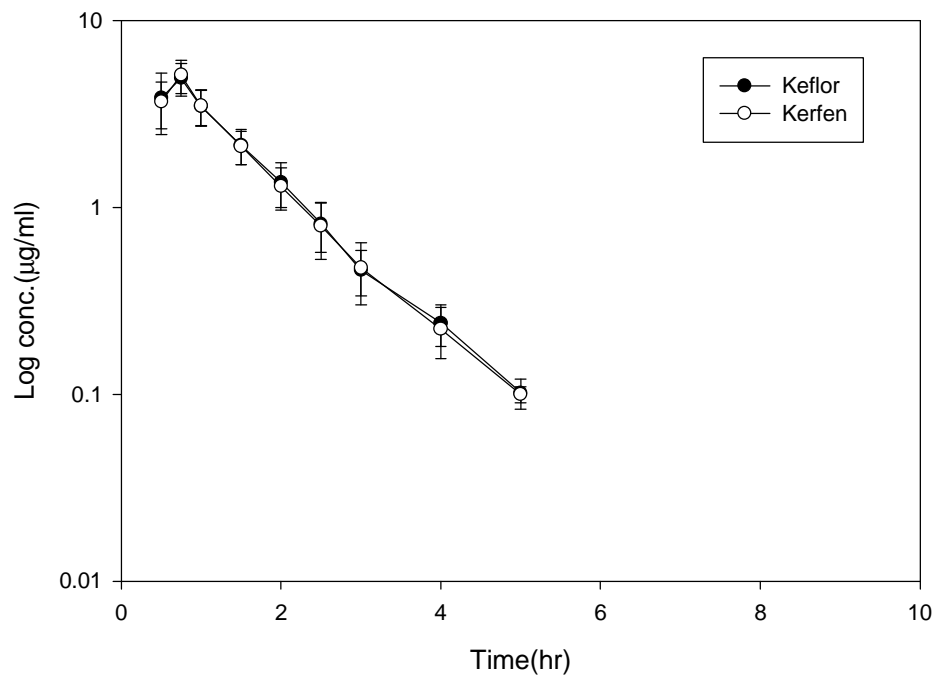


圖 8 Keflor 與 Kerfen 於受試者血清中 Cefaclor 之平均血中 log 濃度圖



附錄一

非室模式(Non compartment model)

藥物動力學參數說明：

AUC_{0-8} ：血中藥物濃度對時間曲線，時間從 0 到最後抽血點之曲線下面積 ($\mu\text{g}\cdot\text{min}/\text{ml}$)。

$$AUC_{0-8} = \int_0^8 C_p dt$$

$AUC_{0-\infty}$ ：血中藥物濃度對時間曲線，時間從 0 到無限大之曲線下面積 ($\mu\text{g}\cdot\text{min}/\text{ml}$)。

$$AUC_{0-\infty} = \int_0^{\infty} C_p dt$$

C_{\max} ：投藥後所到達的最高血中濃度 ($\mu\text{g}/\text{ml}$)。

T_{\max} ：投藥後到達最高血中濃度的時間 (hr)。

Cl/F : 藥物的清除率 (L/hr)。

$$Cl / F = Dose / AUC$$

K : 藥物的排除速率常數(hr^{-1})。

$T_{1/2}$: 藥物之末端排除半衰期 (hr)。

$$T_{1/2} = 0.693 / K$$

V_{DSS}/F : 體內藥物分布達穩定狀態之分佈體積 (L)。

$$V_{DSS} / F = Dose / K \times AUC$$

MRT : 藥物之平均滯留時間 (hr)。

$$MRT = \int_0^{\infty} t x C_p dt / \int_0^{\infty} C_{\infty} dt = AUMC / AUC$$

AUC_{inf}^{ss} : 為達穩定狀態時，給藥時間至無限大時間之血中藥物濃度對時間曲線下面積。

$$AUC_{inf} = AUC_{last} + C_{last}/K$$

參 考 文 獻

1. Brotzu G. Recherche su di un unovo antibiotico. Lav Ist Ig Cagliari. 1-11, 1948.
2. Newton GGF. Abraham EP. Cephalosporin C, a new antibiotic containing sulphur and α -aminoadipic acid. Nature. 175: 548, 1955.
3. Loder B. Newton GGF. Abraham EP. The cephalosporin C nucleus (7-aminocephalosporanic acid) and some of its derivatives. The Biochemical Journal. 79: 408-416, 1961.
4. Morin RB. Jackson BG. Flynn EH. Roseke RW. Chemistry of cephalosporin antibiotics. 1,7-aminocephalosporanic acid from cephalosporin C. Journal of the American Chemical Society. 84: 3400-3401, 1962.
5. Morin RB. Jackson BG. Mueller RA. Lavagnino ER. Scanlon WB. Andrews SL. Chemistry of cephalosporin antibiotics. III. Chemical correlation of penicillin and cephalosporin antibiotics. Journal of the American Chemical Society. 85: 1896-1897, 1963.
6. Preston DA. Wick WE. New orally effective cephalosporin antibiotics: in vivo laboratory evaluations. Proc 14th ICAAC. Abstr 426, 1974.
7. Scheld WM. Korzenlowaki OM. Sande MA. In vitro susceptibility studies with cefaclor and cephalexin. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 12: 290-292, 1977.
8. Shadomy S. Wagner G. Carver M. In vitro activities of five oral cephalosporins against serobic pathogenic bacteria. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 12: 609-613, 1977.
9. Susan B. Maryadele J. Ann S. Patricia E. Joanne F. Cefaclor. The Merck Index. 12th Edition. Whitehouse Station, New Jersey. p. 1962: 1996.
10. James E F Reynolds. Kathleen P. Ann V. Sean CS. Antibacterial Agents. The Extra Pharmacopoeia. 31th Edition. London. P: 184, 1996.
11. 行政院衛生署中華藥典編修委員會. 頭孢若可. 中華藥典第五版. 行政院衛生署藥物食品檢驗局叢書出版社. 台北市. PP: 229-232, 1999.
- 12 藤井良知 Cefaclor. The Japanese Journal of Antibiotics. 24: 714-723, 1982.

13. United States Pharmacopeial Convention, Inc. Official monographs / Cefaclor. The United States Pharmacopeia. USP 24. p.323-324, 2000.
14. United States Pharmacopeial Convention, Inc. Cephalosporins (Systemic) /Cefaclor. Drug Information for the Health Care Professional. USP DI. 20th Edition. Volume É: p. 826-827, 2000.
15. Gerald K. McEvoy. Cephalosporins / Cefaclor. AHFS Drug Information. p.134-137, 2000.
16. Bertram G. Katzung. Basic & Clinical Pharmacology. 7th Edition. P.732~734, 1998.
17. Wise R. Use of antibiotics. Cephalosporins. British Medical Journal. 2:40-42, 1978.
18. Kiani D. Madhavan T. Burch K et al. In vitro and clinical studies of cefaclor, a new cephalosporin. Henry Ford Hospital Medical Journal. 26: 12-17, 1978.
19. Meyer BR. Hirschman SZ. Antimicrobial activity in vitro of cefaclor, a new oral cephalosporin. The Journal of Clinical Pharmacology. 18: 85-90, 1978. (19)
20. Preston DA. Panel discussion at a symposium held at the Royal College of Physicians, London, September 1978. Postgraduate Medical Journal. 55(Suppl 4): 32-34, 1979.
21. . Bach VT. Khurana MM. Thadepalli H. In vitro activity of cefaclor against aerobic and anerobic bacteria. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 13: 210-213, 1978.
- 22 Preston DA. Summary of laboratory studies on the antimicrobial activity of cefaclor. Postgraduate Medical Journal. 55(Suppl 4): 22-29, 1979.
23. Sanders CC. In vitro studies with cefaclor, a new oral cephalosporin. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 12: 490-497, 1977.
24. Bill NJ. Washington JA. Comparison of in vitro activity of cephalixin, cephradine, and cefaclor. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 11: 470-474, 1977.

- 25 Silver MS. Counts GW. Zelenznik D et al. Comparison of in vitro antimicrobial activity of three oral cephalosporins: cefaclor, cephalexin, and cephadrine. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 12: 591-599, 1977.
26. Santoro J. Levison ME. In vitro activity of cefaclor, a new orally administered cephalosporin antibiotic. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 12: 442-443, 1977.
27. Neu HC. Fu KP. Cefaclor: in vitro spectrum of activity and beta-lactamase stability. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 13: 584-588, 1978.
28. Piot P. van Dyck E. Colaert J et al. Antibiotic susceptibility of *Neisseria gonorrhoeae* strains from Europe and Africa. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 15: 535-539, 1979.
29. Strausbaugh LJ. Mikhail IA. Edman DC. Comparative in vitro activity of five cephalosporin antibiotics against *Salmonellae*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 13: 134-136, 1978.
30. Sinai R. Hammerberg RS. Marks MI et al. In vitro susceptibility of *Haemophilus influenzae* to sulfamethoxazole-trimethoprim and cefaclor, cephalexin, and cephadrine. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 13: 861-864, 1978.
- 31 Watanakunakorn C. Glotzbecker C. Comparative susceptibility of *Haemophilus* species to cefaclor, cefamandole, and five other cephalosporins and ampicillin, chloramphenicol and tetracycline. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 15: 836-838, 1979.
32. Saginur R. Bartlett JG. Antimicrobial drug susceptibility of respiratory isolates of *Haemophilus influenzae* from adults. *American Review of Respiratory Diseases*. 122: 61-64, 1980.
- 33 Gillet AP. Andrews JM. Wise R. Comparative in vitro microbiological activity and stability of cefaclor. *Postgraduate Medical Journal*. 55(Suppl 4): 9-11, 1979.
34. Levison ME. Santoro J. Agarwal BN. In vitro activity and pharmacokinetics of cefaclor in normal volunteers and patients with

- renal failure. *Postgraduate Medical Journal*. 55(Suppl 4): 12-16, 1979.
35. Glinsberg CM. McCracken GH. Gibson R. The role of β -lactamase producing bacteria in treatment failures of group A streptococcal pharyngitis. *Proc 25th ICAAC*. Abstr 603, 1985.
 36. Stillerman M. Comparison of oral cephalosporins with penicillin therapy for group A streptococcal pharyngitis. *Pediatric Infection Disease Journal*. 5: 649-654, 1986.
 37. Laurier C. Lachaine J. Ducharme M. Economic evaluation of antimicrobials in the treatment of acute sinusitis. *Pharmacoeconomics*. 15: 97-113, 1999.
 38. Wald ER, Reilly JS. Casselbrant M. Treatment of acute maxillary sinusitis in childhood: a comparative study of amoxicillin and cefaclor. *Journal of Pediatric*. 102: 297-302, 1984.
 39. Ekedahl C. Akute Sinusitis bei Erwachsenen. *Infection*. 15(Suppl 3): S120-s122, 1987.
 40. Kayser FH. Morenzoni G. Santanam P. The second European Collaborative Study on the frequency of antimicrobial resistance in *Haemophilus influenzae*. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases* : Official Publication of the European Society of Clinical Microbiology. 9: 810-817, 1990.
 41. Verhoef J. Cefaclor in the treatment of skin, soft tissues, and urinary tract infections: a review. *Clinical Therapeutics*. 11(Suppl A): 71-82, 1988.
 42. Dillon HC. Gray BM. Ware JC. Clinical and laboratory studies with cefaclor. *Postgraduate Medical Journal*. 55(Suppl 4): 77-81, 1979.
 43. Kammer RB. Cefaclor in the management of streptococcal pharyngitis, otitis media and skin infections. *The Annals of Otology, Rhinology & Laryngology*. 90(Suppl 84): 79-81, 1981.
 - 44 Hamilton-Miller JMT. Iravani A. Brumfitt W. Byers KS. Dere WH. Comparative trials of cefaclor AF in uncomplicated cystitis and asymptomatic bacteriuria. *Postgraduate Medical Journal*. 68(Suppl 3): S60-S67, 1992.

45. Phillips I. Beta-lactamase producing penicillin-resistant gonococcus. *The Lancet*. ii: 656-657, 1976.
46. Crabbe F. Grobbelaar TM. Van Dyck E. Dangor Y. Laga M. Ballard RC. Cefaclor, an alternative to third generation cephalosporins for the treatment of gonococcal urethritis in the developing world? *Genitourinary Medicine*. 73: 506-509, 1997.
47. Fillastre JP. Leroy A. Humbert G. Godin M. Cefaclor pharmacokinetics and renal impairment(letter). *The Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 6: 155-156, 1980.
48. Spyker DA. Thomas BL. Sande MA et al. Pharmacokinetics of cefaclor and cephalexin: dosage nomograms for impaired renal function. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 14: 172-177, 1978.
49. Block R. Szwed JJ. Sloan RS. Pharmacokinetics of cefaclor in normal subjects and patients with chronic renal failure. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 12: 730-732, 1977.
50. Santoro J. Agarwal BN. Martinelli R. Pharmacology of cefaclor in normal volunteers and patients with renal failure. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 13: 951-4, 1978.
51. Nelson JD. Ginsburg CM. Clahsen JC et al. Treatment of acute otitis media of infancy with cefaclor. *American Journal of Diseases of Children*. 132: 992-996, 1978.
52. Louis St. Cephalosporins and related antibiotics-Cefaclor. *Drug Facts and Comparisons*. 55th Edition. P.1281, 2001.
53. Moore CM. Sato K. Hattori H. Katsumata Y. Improved HPLC method for the determination of cephalosporins in human plasma and a new solid-phase extraction procedure for cefazolin and ceftizoxime. *Clinica Chimica Acta*. 190: 121-123, 1990.
54. Barbhaiya RH. Shukla UA. Gleason CR. Shyu WC. Pittman KA. Comparison of the effects of food on the pharmacokinetics of cefprozil and cefaclor. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 34: 1210-1213, 1990a.
55. Hodges GR. Liu C. Hinthorn DR. Harms JL. Dworzack DL. Pharmacological evaluation of cefaclor in volunteers. *Antimicrobial Agents and*

- Chemotherapy. 14: 454-456, 1978.
56. Lode H. Stahlmann R. Koeppe P. Comparative pharmacokinetics of cephalexin, cefaclor, cefadroxil, and CGP-9000. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 16: 1-6, 1979.
57. Meyer BR. Hirschman SZ. Wormser G. Gartenberg G. Srulevitch E. Pharmacologic studies with cefaclor, a new oral cephalosporin. *The Journal of Clinical Pharmacology*. 18: 174-179, 1978.
58. Nix DE. Symonds WT. Wilton JH. Reidenberg P. Teal MA. O' Connor G. Comparative pharmacokinetics of oral ceftibuten, cefixime, cefaclor, and cefuroxime axetil in normal adults. *Clinical Pharmacology Therapeutics*. 55: 192, 1994.
59. Welling PG. Dean S. Selen A. Kendall MJ. Wise R. The pharmacokinetics of the oral cephalosporins cefaclor, cephadrine, and cephalexin. *International Journal of Clinical Pharmacology and Biopharmacy*. 17: 397-400, 1979.
60. Oguma T. Yamada H. Sawaki M. Narita N. Pharmacokinetics analysis of the effects of different food on absorption of cefaclor. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 35: 1729-1735, 1991.
61. Derry JE. Evaluation of cefaclor. *American Journal of Hospital Pharmacy*. 38: 54-58, 1981.
62. Gartenberg G. Meyers BR. Hirschman SZ. Srulevitch E. Pharmacokinetics of cefaclor in patients with stable renal impairment, and patients undergoing haemodialysis. *The Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 5: 465-470, 1979.
63. Tally FP. Jacobus NV. Barza M. In vitro activity and serum protein binding of cefaclor. *The Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 5: 159-166, 1979.
64. Barbhaiya RH. Shukla UA. Gleason CR. Shyu WC. Wilber RB. Pittman KA. Comparison of cefprozil and cefaclor pharmacokinetics and tissue penetration. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 34: 1204-1209, 1990c.
65. Akimoto Y. Komiya K. Fujii A. Cefadroxil concentrations in human serum,

- gingival, and mandibular bone following a single oral administration. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery: Official Journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*. 52: 397-400, 1994.
66. Foglesong MA. Lamb JW. Dietz JV. Stability and blood level determinations of cefaclor, a new oral cephalosporin antibiotic. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 13: 49-52, 1978.
67. Sullivan HR. Due SL. Kau DLK. Quay JF. Miller W. Metabolism of (14C) cefaclor, a cephalosporin antibiotic, in three species of laboratory animals. *Antimicrobial Agents and Chemother*. 10: 630-638, 1976.
68. Kearns GL. Wheeler JG. Childress SH. Letzig LG. Serum sickness-like reactions to cefaclor: role of hepatic metabolism and individual susceptibility. *Journal of Pediatrics*. 125: 805-811, 1994.
69. Barbhaiya RH. Shukla UA. Gleason CR. Shyu WC. Wilber RB. Martin RP. Pittman KA. Phase study of multiple-dose cefprozil and comparison with cefaclor. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 34: 1198-1203, 1990b.
70. Bloch R. Szwed JJ. Sloan RS. Luft FC. Pharmacokinetics of cefaclor in normal subjects and patients with chronic renal failure. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 12: 730-732, 1977.
71. Brogard JM. Pinget M. Comte F. Adloff M. Lavillaureix J. Biliary excretion of cefaclor. Experimental and clinical study. *Chemotherapy*. 28: 189-199, 1982.
72. James NC. Donn KH. Collins JJ. Davis IM. Lloyd TL. Hart RW. Powell JR. Pharmacokinetics of cefuroxime axetil and cefaclor: relationship of concentration in serum to MICs for common respiratory pathogens. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 35: 1860-1863, 1991.
73. Satterwhite JH. Cerimele BJ. Coleman DL. Hatcher BL. Kisicki J. De-Sante KA. Pharmacokinetics of cefaclor AF: effects of age, antacids, and H₂ receptor antagonists. *Postgraduate Medical Journal*. 68(Suppl 3): S3-S9, 1992.
74. Peter WLS. Redic-Kill KA. Halstenson CE. Clinical pharmacokinetics

- of antibiotics in patients with impaired renal function. *Clinical Pharmacokinetics*. 22: 169-210, 1991.
75. Simon C. Gatzemeier U. Serum and sputum levels of cefaclor. *Postgraduate Medical Journal*. 55(Suppl 4): 30-34, 1979.
76. Hampel B. Lode H. Wagner J. Koeppe P. Pharmacokinetics of cefadroxil and cefaclor during an eight day dosage period. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 22: 1061-1063, 1982.
77. Rotschafer JC. Ceossley KB. Lesar TS. Zaske D. Miller K. Cefaclor pharmacokinetic parameters: serum concentrations determined by a new high-performance liquid chromatographic technique. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 21: 170-172, 1982.
78. Chin KC. Kerr MM. Cockburn F. McAllister TA. A pharmacological study of cefaclor in the newborn infant. *Current Medical Research Opinion*. 7: 168-170, 1981.
79. Ginsburg CM. Comparative pharmacokinetics of cefadroxil, cefaclor, cephalexin, and cephradine in infants and children. *The Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 10(Suppl B): 27-31, 1982.
80. Rodriguez WJ. Ross S. Schwartz R. Goldenberg R. Khan W. Cefaclor in the treatment of susceptible infections in infants and children. *Postgraduate Medical Journal*. 55(Suppl 4): 35-38, 1979.
81. Bachmann K. Schwartz J. Forney RB Jr. Jauregui L. Impact of cefaclor on the pharmacokinetics of theophylline. *Therapeutic Drug Monitoring*. 8: 151-154, 1986.
82. Jonkman JH. van der Boon WJ. Schoenmarker R. Holtkamp A. Hempenius J. No effect of cefaclor on theophylline pharmacokinetics. *European Journal Respiratory Diseases*. 66: 47-49, 1985.
83. Onyeji CO. Nicolau DP. Nightingale CH. Quintiliani R. Optimal times above MICs of ceftibuten and cefaclor in experimental intra-abdominal infections. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 38: 1112-1117, 1994.
84. Lindgren K. Determination of cefaclor and cephradine in serum by ion-pair reversed-phase chromatography. *Journal of Chromatography*. 413:

- 351-354, 1987.
85. McAteer JA. Hiltke MF. Silber BM. Faulkner RD. Liquid-chromatographic determination of five orally active cephalosporins-cefixime, cefaclor, cefadroxil, cephadrine-in human serum. *Clinical Chemistry*. 33: 1788-1790, 1987.
86. Nakagawa T. Shibukawa A. Shimono N. Kawashima T. Tanaka J. Retention properties of internal-surface reversed-phase silica packing and recovery of drugs from human plasma. *Journal of Chromatography*. 420: 297-311, 1987.
87. Signs SA. File TM. Tan JS. High-pressure liquid chromatographic method for analysis of cephalosporins. *Antimicrobial Agents Chemotherapy*. 26: 652-655, 1984.
88. Camus F. Deslandes A. Harcouet L. Farinotti R. High-performance liquid chromatographic method for the determination of cefpodoxime levels in plasma and sinus mucosa. *Journal of Chromatography B*. 656: 383-388, 1994.
89. Kovach PM. Lantz RJ. Brier G. High-performance liquid chromatographic determination of loracarbef, a potential metabolite, cefaclor and cephalexin in human plasma, serum and urine. *Journal of Chromatography*. 567: 129-139, 1991.
90. Blanchine MD. Fabre H. Mandrou B. Fluorescamine post-column derivatization for the HPLC determination of cephalosporins in plasma and urine. *Journal of Liquid Chromatography*. 11: 2993-3010, 1988.
91. Spyker DA. Gober LL. Scheid WM et al. Pharmacokinetics of cefaclor in renal failure: Effects of multiple doses and hemodialysis. *Antimicrob Agents Chemother*. 21(2) : 278-281, 1982.
92. Thornsberry C. Cefaclor AF : correlation of microbiology and clinical outcome. *Postgraduate Medical Journal*. 68(suppl 3) : S10-S16, 1992.
93. Dantzig AH. Tabas LB. Bergin L. Cefaclor uptake by the proton-dependent dipeptide transport carrier of human intestinal Caco-2 cells and comparison to cephalexin uptake. *Biochimica of Biophysica Acta*. 1112 : 167-173, 1992.