

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 藥物的生體可用率研究.....	3
第二節 在生體可用率研究常用的定量法.....	4
第三節 Cephalexin 簡介.....	8
第四節 Cephalexin 理化特性.....	10
第五節 Cephalexin 藥理與臨床作用.....	13
第六節 Cephalexin 藥物動力學研究.....	19
第七節 體液中 Cephalexin 濃度的定量方法.....	23
第八節 研究動機及目的.....	25

第三章 實驗材料與方法.....	27
第一節 實驗材料.....	27
第二節 實驗方法.....	32
第四章 結果與討論.....	42
第一節 結果.....	42
第二節 討論.....	46
第五章 結論.....	50
附表.....	51
附圖.....	88
附錄一.....	115
參考文獻.....	117

附表目錄

表 1	受試者資料.....	50
表 2	血漿中 cephalixin 分析之標準曲線.....	50
表 2-1	Cephalixin 分析方法之標準曲線.....	50
表 2-2	個別受試者之標準曲線.....	51
表 3	尿液中個別受試者檢品定量之標準曲線.....	57
表 4	血漿中 cephalixin 定量分析之確效性試驗.....	58
表 4-1	定量分析之偵測極限及定量極限.....	58
表 4-2	定量分析之同日 (Intraday) 精密度及準確度試驗.....	58
表 4-3	定量分析之異日 (Interday) 精密度及準確度試驗.....	59
表 4-4	定量分析中之相對回收率試驗.....	59
表 4-5	Cephalixin 標準血漿檢品於 25 °C 之安定性試驗.....	60
表 4-6	Cephalixin 標準血漿檢品於 -30 °C 之安定性試驗.....	60
表 4-7	Cephalixin 標準溶液之母液於室溫之安定性試驗.....	61
表 4-8	Cephalixin 血漿標準品連續解凍之安定性試驗.....	61
表 4-9	Cephalixin 血漿檢品之品質管制試驗.....	62
表 5	尿液中 cephalixin 定量分析之確效性試驗.....	63
表 5-1	定量分析之同日 (Intraday) 精密度及準確度試驗.....	63
表 5-2	定量分析之異日 (Interday) 精密度及準確度試驗.....	63
表 5-3	定量分析之定量極限.....	64
表 5-4	定量分析中之相對回收率試驗.....	64
表 5-5	Cephalixin 標準尿液檢品於 25 °C 之安定性試驗.....	65
表 5-6	Cephalixin 標準尿液檢品於 -30 °C 之安定性試驗.....	65
表 6	Keflex 與 Cephanmycin 之溶離試驗.....	66
表 6-1	Keflex 與 Cephanmycin 於 0.1N HCl 溶離液之溶離試驗.....	66
表 6-2	Keflex 與 Cephanmycin 於 pH 4.5 溶離液之溶離試驗.....	67
表 6-3	Keflex 與 Cephanmycin 於 pH 6.8 溶離液之溶離試驗.....	68
表 7	十二位受試者個別之血漿中 cephalixin 濃度.....	69
表 8	口服 Keflex 250 mg 膠囊劑之血漿中 cephalixin 濃度.....	75

表 9	口服 Cephalexin 250 mg 膠囊劑之血漿中 cephalexin 濃度.....	76
表 10	口服 cephalexin 膠囊劑之平均血漿中濃度.....	77
表 11	口服 Keflex 250 mg 膠囊劑後於血漿中藥物動力學參數.....	78
表 12	口服 Cephalexin 250 mg 膠囊劑後於血漿中藥物動力學參數.....	79
表 13	口服 cephalexin 膠囊劑後之平均藥物動力學參數.....	80
表 14	藥物動力學參數 ANOVA 統計分析.....	81
表 15	尿液中 cephalexin 濃度.....	82
表 16	尿液體積.....	83
表 17	尿液中 cephalexin 含量.....	84
表 18	Cephalexin 尿中平均排泄速率.....	85
表 19	清除率.....	86

附圖目錄

圖 1	Keflex 和 Cephanmycin 在不同 pH 之溶離試驗曲線圖.....	88
圖 1-1	兩種 cephalixin 膠囊劑在 0.1 N HCl 中的溶離曲線.....	88
圖 1-2	兩種 cephalixin 膠囊劑在 pH 4.5 Phosphate Buffer 中的溶離曲線.....	88
圖 1-3	兩種 cephalixin 膠囊劑在 pH 6.8 Phosphate Buffer 中的溶離曲線.....	89
圖 2	Cephalexin 之高效液相層析圖.....	90
圖 3	Keflex 與 Cephanmycin 之血漿檢品總標準檢量線.....	92
圖 4	Keflex 與 Cephanmycin 生體可用率比較之個別標準檢量線.....	93
圖 5	Keflex 與 Cephanmycin 於個別受試者血漿中 cephalixin 之濃度 曲線圖.....	99
圖 6	Keflex 與 Cephanmycin 於受試者血漿中 cephalixin 之平均血中濃 度曲線圖.....	105
圖 7	Keflex 與 Cephanmycin 於個別受試者血漿中 cephalixin 之 log 濃 度曲線圖.....	106
圖 8	Keflex 與 Cephanmycin 於受試者血漿中 cephalixin 之平均血中 log 濃度曲線圖.....	112
圖 9	尿液中 cephalixin 排除速 率.....	113
圖 10	腎清除率.....	114

中文摘要

頭孢力欣 (Cephalexin) 是口服之第一代頭孢菌素類 (Cephalosporins) 抗生素，臨床上用於治療呼吸道及泌尿道等細菌感染。在本研究中，主要在評估兩種 cephalexin 250 mg 膠囊劑，在健康國人體內的生體可用率。經由血中及尿中藥物濃度分析所得之藥物動力學參數，可以瞭解體內藥物的藥物動力學特性並比較兩種產品的相對生體可用率。

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，依設定時間，收集血液及尿液檢品。利用高效液相層析法分析血漿中及尿中 cephalexin 的濃度。相關確效試驗，包括其同日、異日精確性，準確性，定量極限及安定性等，均在合理範圍之內。相對回收率亦大於 95%。

結果顯示，cephalexin 膠囊劑在國人口服後約 0.86 小時可達到最高血中濃度約 $10.99 \pm 1.93 \mu\text{g/ml}$ 、平均半衰期 ($T_{1/2}$) 約為 1.23 小時、平均曲線下面積 ($AUC_{0-\infty}$) 約 $19.34 \pm 3.65 \mu\text{g} \cdot \text{hr/ml}$ 。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} 、 $T_{1/2}$ 、 $AUC_{0-\infty}$ 及 AUC_{0-10} 等，結果發現並無統計學上的顯著差異 ($p > 0.05$)，因此可以認定試驗之 Keflex[®] 膠囊劑和 Cephalexin[®] 膠囊劑兩產品是生體相等性的。尿中數據顯示 cephalexin 約有 95% 由尿中排泄。

Abstract

Cephalexin is one of the first-generation of cephalosporin antibiotics given by oral route. Clinically, it is used in respiratory and urinary tract infections. In this study, the bioavailability of cephalexin from two capsule preparation in healthy Chinese male volunteers were evaluated. From calculated pharmacokinetic parameters, the possible bioequivalency of these two products were determined.

Twelve healthy subjects received both products by randomized two-way crossover design. Within one day, each subject was administered 250 mg doses before the test. The plasma and urine samples were collected all day. The concentrations of cephalexin in plasma samples were analyzed by high performance liquid chromatography (HPLC). The intra- and inter-day validation, limit of quantification and stability were reasonably with C.V. values less than 10%. The relative recovery was above 95%.

The results showed Taiwan reaching peak concentration 10.99 ± 1.93 $\mu\text{g/ml}$ at about 0.86 hours. The mean half-life ($T_{1/2}$) was about 1.23 hours. The mean area under the serum concentration curve ($\text{AUC}_{0-\infty}$) was about 19.34 ± 3.65 $\mu\text{g} \cdot \text{hr/ml}$. 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 recommended that Keflex[®] capsule and Cephalexin[®] capsule are bioequivalent.

The result also evidenced that there are about 95 % of cephalexin excreted unchangedly from the urine.