

Comparative study on the pharmacokinetic bioequivalence of two intravascular Ceftriaxone preparations

Follow this and additional works at: <https://www.jfda-online.com/journal>

Recommended Citation

Hwang, K.-P.; Yang, J.-M.; Wu, B.-N.; Yeh, J.-L.; Yang, Y.-D.; Sou, S.-F.; and Chen, I.-J. (1997) "Comparative study on the pharmacokinetic bioequivalence of two intravascular Ceftriaxone preparations," *Journal of Food and Drug Analysis*: Vol. 5 : Iss. 1 , Article 1.

Available at: <https://doi.org/10.38212/2224-6614.2944>

This Original Article is brought to you for free and open access by Journal of Food and Drug Analysis. It has been accepted for inclusion in Journal of Food and Drug Analysis by an authorized editor of Journal of Food and Drug Analysis.



Ceftriaxone 經肌肉內注射之體內動態 與生物相等性研究

黃高彬¹ 楊竹茂³ 吳炳男² 葉竹來²
楊永達⁴ 壽淑芳⁴ 陳英俊^{2*}

¹高雄醫學院小兒科

²高雄醫學院藥理學科

³私立嘉南藥理學院藥學科

⁴臺灣汎生製藥廠研發部

摘 要

本研究係以兩種 Ceftriaxone 注射劑，即“汎生”舒復肌肉注射劑 (Cefin^R for I.M. injection “Panbiotic”，臺灣汎生製藥廠製) 與“羅氏”羅氏芬(Rocephin^R “Roche” 赫夫門羅氏藥廠製)，以十二位健康男性自願者，經肌肉內注射 1 公克的 Ceftriaxone disodium hemihydrate，並以雙向交叉檢定方法，研究此二注射劑在體內之動態與其生物相等性；受試者之血液檢品取自十二位受試者注射藥品 0，0.25，0.5，0.75，1.0，1.5，2.0，2.5，3.0，4.0，6.0，8.0，10.0，12.0，24.0 小時後之靜脈血液。血漿中的 ceftriaxone 濃度則以高效液相層析法，紫外光檢測器檢測。所有資料處理，以 SigmaPlot 及 SigmaStat 電腦軟體。基於一室式模式計算出藥品動態參數。結果顯示 Cefin^R 及 Rocephin^R 的最高血中濃度 (C_{max}) 分別為 118.89 ± 15.59 及 120.02 ± 15.04 μg/ml；達最高血中濃度時間分別為 (T_{max}) 1.83 ± 0.33 及 1.75 ± 0.26 小時；廓清常數 (K_e) 兩者皆為 0.11 ± 0.02 hr⁻¹；廓清半生期 (T_{1/2}，β) 是 6.54 ± 0.93 及 6.25 ± 0.90 hr⁻¹；吸收常數 (K_a) 各為 1.83 ± 0.38 及 1.81 ± 0.28 hr⁻¹；曲線下面積(從 0 至 t 小時) (AUC_{0~t}) 分別為 1263.45 ± 106.69 及 1218.86 ± 118.30 μg·hr/ml；曲線下面積(從 0 至 無窮) (AUC_{0~∞}) 為 1405.97 ± 138.87 及 1356.27 ± 166.90 μg·hr/ml；Cl/F 分別為 0.71 ± 0.07 及 0.75 ± 0.09 L/hr；Vdβ 各別為 8.49 ± 1.21 及 8.11 ± 1.17 L。此等數據更進一步經過檢定力試驗 (Power test) (1-β)。

依據 Ceftriaxone 經肌肉內注射後，在本研究之體內動態參數及其統計強度值，以及自然對數轉換的 C_{max} 及 AUC，可證明此兩種注射劑具有生體相等性。

關鍵詞：Ceftriaxone, 藥物動態學，生物相等性。

前 言

Ceftriaxone (Fig.1) 是 Cephalosporins 之第三代合成抗生素，可用於治療由下列感受菌：Gram-positive aerobes 諸如 *Staphylococcus aureus* (含 penicillinase-producing strains)，及

Gram-negative aerobes 諸如 *Aeromonas* spp.，*Escherichia coli*，*Haemophilus ducreyi*，*Neisseria gonorrhoeae* (含 penicillinase-producing strains)，*Neisseria meningitidis*，*Pseudomonas aeruginosa*，*Salmonella* spp. (含 *S. typhi*)，*Shigella* spp.，以及 Anaerobic organ-

isms, 諸如 *Bacteroides* spp.(含 *B.fragilis*) 所產生的感染性疾病, 尤其對於 *Enterobacteriaceae* 及 *Streptococcus* species 有特別明顯的殺菌作用, 對於 *Pseudomonas aeruginosa* 及 methicillin-sensitive *Staphylococcus* species 則有中度殺菌效果。如同其它 β -Lactams 類之 Cephalosporin 抗生素, Ceftriaxone 之血中分佈主要在細胞外, 故對於細胞內致病性之 *Mycoplasma*, *Legionella*, *Mycobacterium*, *Brucella*, *Chlamydia*, *Rickettsia*, 則無殺菌力⁽¹⁾。有關 Ceftriaxone 在人體內之動態學研究, 已有諸多報告^(2,3,4,5,6,7)。Ceftriaxone 被認為在血中具有高程度之蛋白結合能力, 在臨床劑量即能將蛋白結合部位飽和, 並導致高出之游離態血中濃度效益及非線性之體內動態參數變化; 譬如, 其全血濃度(total blood concentration)及曲線下面積(area under the curve; AUC)之增加即呈現非正相關性(disproportionately); 此種非正相關性增加的血中濃度高峰可導致對於身體組織分佈的驅動力(driving force)。Ceftriaxone 之總出清率(total clearance)及分佈容積(volume of distribution)雖然隨著劑量之增加而增加, 但是受其血中游離態百分比之影響而變化; 以游離態濃度估算出來之出清率和分佈容積則較穩定, 而且非劑量相關性。肌肉內注射 Ceftriaxone 所得之血中濃度高峰約為其靜脈注射之一半, 並在 2.5 小時之後與其靜脈注射有重疊之血中濃度效益⁽⁸⁾。經由靜脈注射 Ceftriaxone 所得之高血中濃度更有利於高出清率之呈現⁽⁹⁾。因此, 以靜脈注射 Ceftriaxone 所得之 AUC 來計算其肌肉內注射之生體可用率(bioavailability)往往有高估的結果出現⁽¹⁾。本研究主要欲比較國外製劑與國產同類製劑(羅氏藥廠之 Rocephin^R 及國內汎生藥廠之 Cefin^R) 在肌肉內注射後之生體相等性狀況及相關之藥物動態學參數值, 並對上述有關肌肉內注射 Ceftriaxone 之高生體可用率加以評估及重新檢討, 以作為國人使用 Ceftriaxone 之參考。

材料與方法

一、試藥

本實驗所用的檢品為 Ceftriaxone 之商品: Cefin^R (1g)(汎生製藥廠)及 Rocephin^R (1g)(羅氏製藥廠)。分析所用之 HDTA (n-hexadecyl

trimethyl ammonium bromide) 購自東京化成(日本), MeOH 及 CH₃CN 購自 Fisons 公司(英國)。EtOH 購自 Merck 公司(德國)。實驗中所用無菌塑膠試管, 採血裝置, 以及留置針頭則以 Heparin 覆被之。

二、受試者

選取十二位健康受試者其平均年齡為 23 ± 2.4 歲, 體重為 65.9 ± 8.9 公斤試驗前均無服用任何藥物、酒精、咖啡及其他可影響藥物代謝之因子。依二向交叉實驗設計(two-way cross-over design)隨機分成二組, 每組 6 人, 一組先肌肉內注射單一劑量 1 g 之 Cefin^R 粉末針劑, 另一組則注射同劑量之 Rocephin^R 粉末針劑(以 1% Lidocaine 注射液 3.5 ml 溶解)。經五週之洗出時間, 再互換另一廠牌之 Ceftriaxone 針劑進行注射及採血實驗。每位受試者於投藥前一晚禁食 12 小時後, 隔天早上 9 點至 10 點注射, 注射藥物後禁食 4 小時。組別之分劃如下:

組別	第一次	第二次(五週後)
I	A 藥品	B 藥品
I I	B 藥品	A 藥品

A 藥品: "汎生" 舒復注射液 1 公克/瓶 (Cefin^R for I.M. injection 1g/vial "Panbiotic") 衛署藥製字第 034671 號; G-2639 號。批號: 10006。

B 藥品: Rocephin^R 1g I.V./I.M. "Roche"。批號: B8682。

三、血液之採取

於深臀肌肉內注射前及肌肉注射後 0.25, 0.5, 0.75, 1.0, 1.5, 2.0, 2.5, 3.0, 4.0, 6.0, 8.0, 10.0, 12.0 及 24.0 小時共 15 個時點, 分別抽取前臂靜脈血 4 - 6 ml, 置於被覆 heparin 的 12 ml 試管中。經 1500 g 離心 15 分鐘後取上層血漿, 置於零下 20°C 保存以備整批分析。

四、檢品之製備

取 0.2 ml 之血漿加入 0.2 ml H₂O, 經振盪混合後, 再加入 1.0 ml o-phthalic acid 的

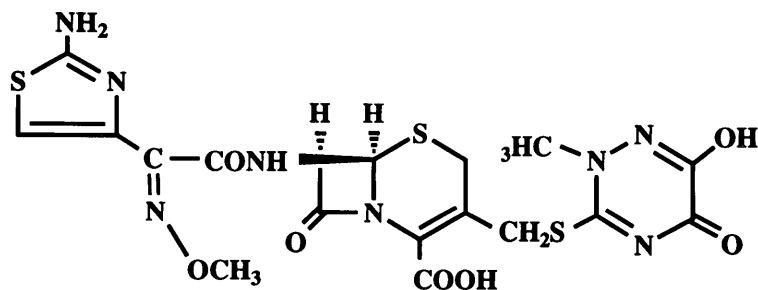


Figure 1. Chemical structure of ceftriaxone.

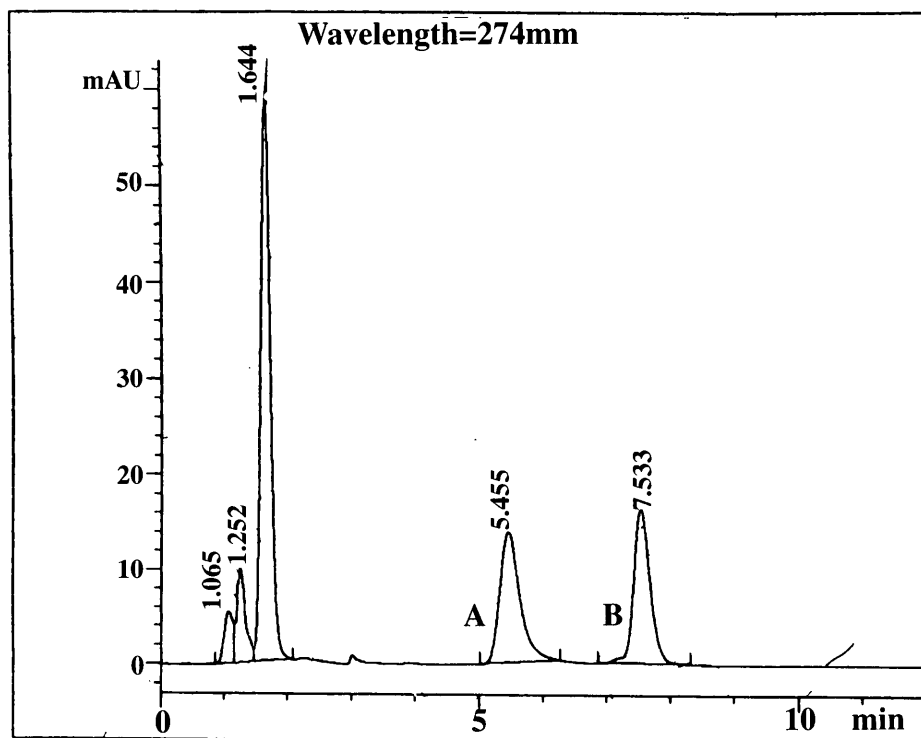


Figure 2. Chromatogram of ceftriaxone spiked in plasma. A: ceftriaxone; B: o-phthalic acid (internal standard).

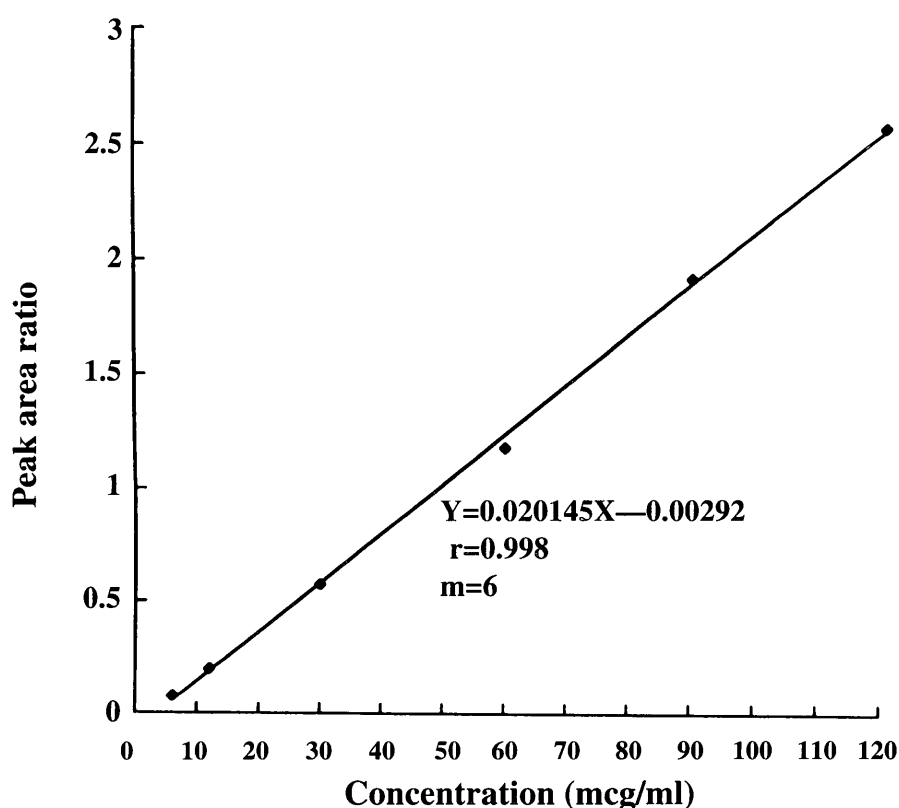
ethanol 溶液 (80 $\mu\text{g/ml}$) 當做內部標準品溶液 (internal standard solution) 以高速混合器 (vortex) 充份振盪 3 分鐘後，經 1000 g 離心 20 分鐘後，取 40 μl 的上層澄清液注入 HPLC 裝置之分離管柱⁽⁵⁾。

五、高壓液相層析 (HPLC) 之測定

本研究所使用之 HPLC 裝置是 HEWLETT PACKARD 1050 SERIES (HP 1050Q) automated gradient LC system (美國)。其溶媒遞送系統 (solvent delivery system) 包括 HP 79856AX Solvent conditioner, HP G1303A ON-LINE Degasser, 以及 HP 79852A Quaternary Pump。所用之樣品注入器是 HP 79855A Programmable

Table 1. Precision and recovery test of ceftriaxone originated from Cefin^R and spiked in human plasma

Added (mcg/ml)	Concentration ^a (mcg/ml)	C.V. (%)	Recovery (%)
5.0295	4.8673±0.1691	3.4749	96.7751
10.0590	9.9299±0.2916	2.9369	98.7158
25.1476	25.2673±0.7748	3.0668	100.4761
50.2952	51.7316±1.2931	2.4997	102.8559
75.4428	73.2903±3.6233	4.9438	97.1469
100.5904	100.4770±3.1572	3.1113	100.8814

^a Mean±S.D., n=9.**Figure 3.** Calibration curve of ceftriaxone originated from cefin^R and spiked in human plasma.

automatic liquid sampler。所用之分離管柱 (E Merck Darmstadt.)，包括保護管柱 (guard column, LiChroCART 4-4 LiChrospher 100 RP-18) 及主要管柱 (main column, LiChroCART 125-4 LiChrospher 100 RP-18 endcapped.)。所用之檢測器是 HP9853C Variable wavelength detector Programmable UV-ABS detector。所用積分記錄

器與系統控制是 HP 1304A HPLC ChemStation (DOS Series) Operation software MS-DOS。UV 檢測波長為 274nm。分離用移動相 (mobile phase)：取 500ml acetonitrile，加入 4g 之HDTA (n-hexadecyl trimethyl ammonium bromide)及 50ml phosphate buffer (PH=7)。此混合液再以 H₂O 稀釋至 1 l。流速(flow rate)為 1.5 ml/min。

Table 2. Calculated pharmacokinetic parameters of ceftriaxone after intramuscular injection of 1g Cefin^R and Rocephin^R

	1		2		3		4		5		6		7		8		9		10		11		12 ^a	
	Cefin	Rocephi	Cefin	Rocephi	Cefin	Rocephi	Cefin	Rocephi	Cefin	Rocephi	Cefin	Rocephi	Cefin	Rocephi	Cefin	Rocephi	Cefin	Rocephi	Cefin	Rocephi	Cefin	Rocephi	Cefin	Rocephi
A	E	B	D	C	C	C	D	B	E	A	F	F	G	G	J	H	H	I	K	J	I	K	L	L ^b
C _{max} (mcg/ml)	108.13	131.12	107.58	130.59	112.17	139.28	100.01	133.28	100.48	125.95	114.37	132.46	142.82	110.91	105.46	103.40	135.84	101.83	133.58	96.33	131.15	106.27	135.13	128.79
T _{max} (hr)	2.0	1.5	2.0	1.5	1.5	2.0	2.0	2.0	2.0	1.5	2.5	1.5	1.5	2.0	1.5	2.0	1.5	1.5	2.0	2.0	2.0	2.0	1.5	1.5
T _{1/2} (hr ⁻¹)	7.29	6.43	7.83	7.04	6.04	4.55	7.58	5.45	5.90	4.96	6.54	6.24	7.40	6.93	7.46	7.76	5.20	6.46	5.71	6.47	5.37	5.95	6.17	6.72
K _a (hr ⁻¹)	1.96	1.75	2.21	1.86	2.41	1.98	2.40	1.50	1.56	1.37	1.33	1.59	2.00	1.90	1.70	2.09	1.72	2.28	1.57	1.82	1.29	1.52	1.82	2.12
K _e (hr ⁻¹) ^c	0.10	0.11	0.09	0.10	0.11	0.15	0.09	0.13	0.12	0.14	0.11	0.11	0.09	0.10	0.09	0.09	0.13	0.11	0.12	0.11	0.13	0.12	0.11	0.10
AUC _{0-t} (mcg hr/ml)	1214.25	1321.93	1304.34	1461.44	1148.22	1103.14	1165.40	1195.19	1364.49	1093.01	1329.35	1335.41	1501.99	1289.76	1303.92	1238.60	1133.83	1103.93	1184.25	1097.63	1224.60	1136.32	1286.80	1250.03
AUC _{t-∞} (mcg hr/ml)	158.22	151.39	229.35	242.94	109.15	55.09	144.42	99.53	108.35	78.37	135.38	143.29	214.10	197.90	173.18	181.90	80.78	109.42	122.84	127.36	95.19	92.27	139.27	169.38
AUC _{0-∞} (mcg hr/ml)	1372.47	1473.32	1533.69	1704.38	1257.37	1158.23	1309.82	1294.71	1472.84	1171.37	1464.72	1478.70	1716.08	1487.66	1477.11	1420.50	1214.61	1213.35	1307.08	1224.99	1319.80	1228.59	1426.07	1419.41

^aNumber of volunteer.^bRepresentative symbol in cross over design grouping.

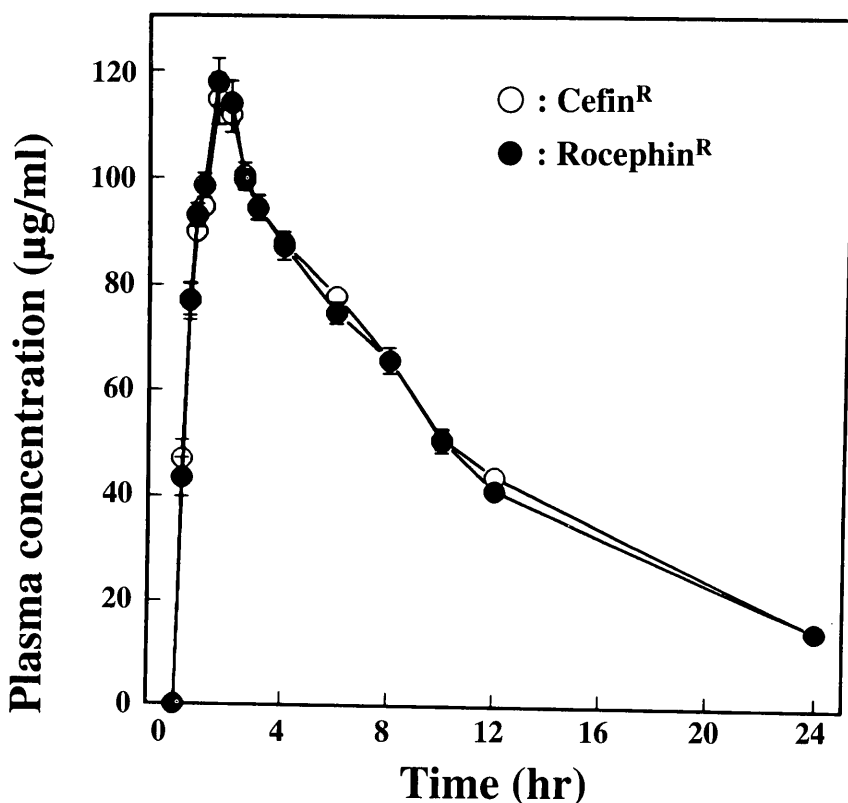


Figure 4-1. Plasma concentration versus time profile of ceftriaxone after intramuscular injection of Cefin^R and Rocephin^R.

注入容積 (injection volume) 為 40 µl。稱量所用分析天平 METTLER AT400。

六、貯存溶液

精確稱取 Ceftriaxone 12 mg 於 100 ml 容量瓶中以蒸餾水溶解，並用蒸餾水精確稀釋至刻度，可得 120 µg 之貯存溶液，置冰箱保存。

七、檢量線之製備

將貯存溶液以蒸餾水稀釋成一系列濃度(6 µg/ml, 12 µg/ml, 30 µg/ml, 60 µg/ml, 90 µg/ml, 120 µg/ml)做為標準品溶液(working solution)。各取 0.2 ml 加入 0.2ml 空白血漿中，再加入 1 ml 內部標準品溶液。依上述方法處理及 HPLC 分析後，可得到 Ceftriaxone 對內部標準品的波峰面積比值 (peak area ratio)。血漿中 Ceftriaxone 之對應濃度分別是 6, 12, 30, 60, 90, 120 µg/ml。此等濃度對波峰面積比值經直線迴歸作圖作為檢量線。

所用內部標準品溶液 (internal standard

solution)：精確稱取 o-phthalic acid 80mg 於 100 ml 容量瓶以 Ethanol 稀釋至刻度，溶解均勻，從中精確量取 10 ml 置 100 ml 容量瓶以 Ethanol 稀釋至刻度並配製成 80 µg/ml 之溶液。

八、再現性與回收率及最低準確測量濃度試驗

為了確保分析方法之可行性：包括其再現性及回收率之確認，在進行血清樣品分析前，以已知濃度之標準液 (standard solution) 及內部標準品添加於空白血清成 6~120 µg/ml 之一系列濃度溶液，依方法之 4 及 5 項進行操作，重覆(n=9)次，統計其平均值，標準偏差，及此等數據之變異係數百分比 CV%。

血漿中最低準確測量濃度則以 0.6, 0.7, 0.8, 1.0, 2.0, 4.0, 6.0 µg/ml 一系列濃度，做同日試驗之測試。為同一天各個濃度分別測六次，間日試驗為同一系列濃度分別於六天測試，每日各作一次。測得 CV%，Recovery%。

九、血中濃度之圖示

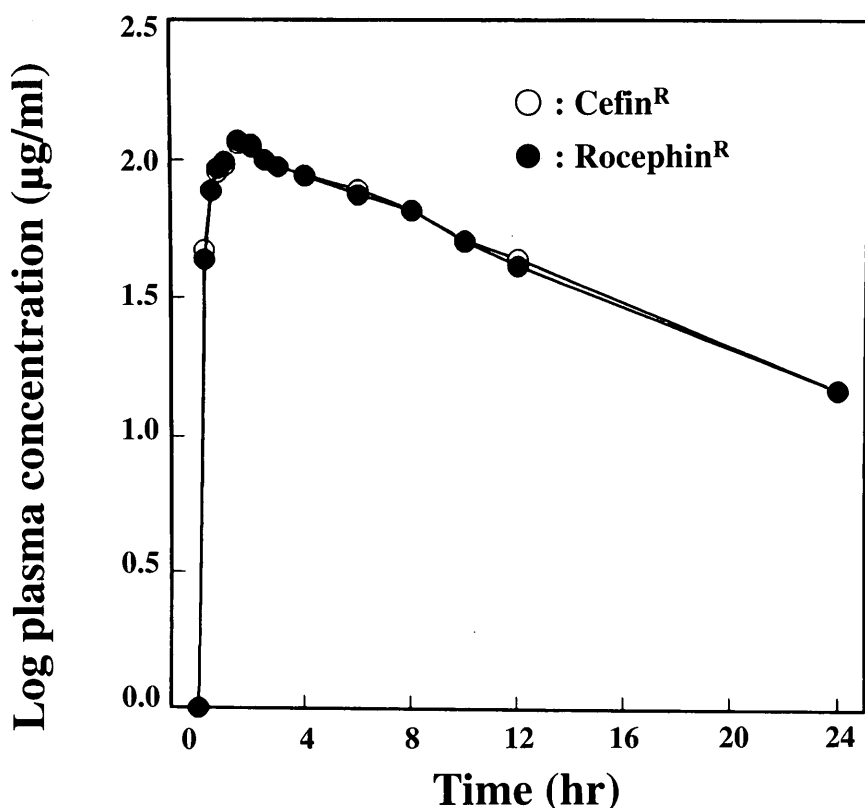


Figure 4-2. Semi-log plotting of plasma concentration versus time profile of ceftriaxone after intramuscular injection of Cefin^R and Rocephin^R.

所有經 HPLC 測定所得之血漿中 Ceftriaxone 濃度數據以 IBM PC-AT 相容個人電腦配合 SigmaPlot 及 SigmaStat 軟體加以計算處理，並由印表機印出。

十、體內動態參數之分析

將 HPLC 試驗所得之血中濃度-時間相關曲線畫出後，求出零時 (time 0) 至無限大時間所得曲線下之面積 ($AUC_{0-\infty}$)。其計算公式如下：

$$AUC_{0-\infty} = AUC_{0-t} + C_t / K_e$$

$$= AUC_{0-t} + AUC_{t-\infty}$$

式中之 AUC_{0-t} 是指零時至採血時間，利用梯形面積計算法 (trapezoidal rule) 計算所得之曲線下面積， t 是指最後採血時間， C_t 是指最後採血時間所測得 Ceftriaxone 之血漿中濃度， K_e (elimination rate constant) 則為曲線終端之斜率。最高血中濃度 (maximum plasma concentration, C_{max}) 及最高血中濃度之時間 (time to maximum serum concentration, T_{max}) 則經由服藥後採血測定所得之觀察值。

分佈容積 (apparent volume of distribution) 及總出清率之計算則依以下公式：

$$V_d \beta / F = Cl / K_e$$

$$Cl_M = Cl / F = D / AUC_{0-\infty}$$

式中之 F 是 Ceftriaxone 之吸收率， D 是 Ceftriaxone 之肌肉內注射劑量， Cl 是靜脈注射之出清率。文獻記載靜脈注射 Ceftriaxone 之平均出清率為 0.90 L/hr⁽⁷⁾。 Cl_M 是肌肉 Ceftriaxone 之出清率。無論是 $AUC_{0-\infty}$ 或 C_{max} 均轉換成自然對數並將之進行統計學上之有異差檢定。

十一、統計學處理

以 SigmaStat (Jandel Corporation, USA, 1992) 之統計程式與 SigmaPlot (Jandel Corporation, USA, 1992) 軟體連結於 IBM PC-AT 之個人電腦上完成體內動態參數之計算。統計學上之有異差檢定及生物相等性試驗 (bioequivalence test) 則採用雙向交叉設計 (cross-over study) 之變異數分析 (ANOVA)，以 SAS 軟體計算之 (Lee, 1994)⁽¹⁰⁾。此外依據作者

Table 3. The pharmacokinetic parameters of intramuscular Ceftriaxone (1g) in 12 healthy volunteers

Parameters	Mean±SD		90% C.I.	Power(1-β) ^b
	Cefin ^R	Rocephin ^R		
C _{max}	118.89	120.02	-9.617~11.864	0.91
(mcg/ml)	±15.59	±15.04	n.s.	n.s.
Ln ^a C _{max}	4.78	4.77	-0.10065~0.08113	0.91
	±0.13	±0.13	n.s.	n.s.
T _{max}	1.83	1.75		0.93
(hr)	±0.33	±0.26		n.s.
T _{1/2}	6.54	6.25		0.94
(hr)	±0.93	±0.90		n.s.
K _a	1.83	1.81		0.91
(hr ⁻¹)	±0.38	±0.28		n.s.
K _e	0.11	0.11		0.93
(hr ⁻¹)	±0.02	±0.02		n.s.
AUC _{0-t}	1263.45	1218.86		-
(mcg · hr/ml)	±106.69	±118.30		
AUC _{t-∞} ^c	142.52	137.40		-
(mcg · hr/ml)	±45.36	±54.48		
AUC _{t-∞}	1405.97	1356.27	-157.32~57.92	0.93
(mcg · hr/ml)	±138.87	±166.90	n.s.	n.s.
Ln ^a AUC _{0-∞}	7.21	7.24	-0.0381~0.1149	0.94
	±0.13	±0.09	n.s.	n.s.
Cl/F	0.71	0.75		0.94
(L/hr)	±0.07	±0.09		n.s.
V _{dβ} /F	8.49	8.11		0.91
(L)	±1.21	±1.17		n.s.

^aValue of natural logarithmic transformation.

^bStatistics (ANOVA); CI Interval: 90%; n.s.: Not significantly different between two groups.

^cAUC_{t-∞}/AUC_{0-∞}=10.14%.

等人以前之報告 (Chen等人, 1990)⁽¹¹⁾ 及Hu等人之報告⁽¹²⁾ (1994) 選定 C_{max}, T_{max}, AUC, T_{1/2}, V_{dβ}/F, 及 Cl/F 等體內動態參數作為生體相等性試驗之指標, 並基於設定統計學上 α=0.05 及 90%信賴區間 (confidence interval; C.I.) 之條件下, 計算出各動態學參數之檢出力 (power, 1-β 值)。另外有關吸收速度常數 (K_a) 及排出速度常數 (K_e) 之計算, 則以 Curve fitting 之方法運算, 並規定 K_a 大於 K_e。至於 C_{max}, LC_{max}, AUC_{0-∞}, LAUC_{0-∞} 等參數及此等參數之對數值 (LC_{max},

LLC_{max}, LAUC_{0-∞}, LLAUC_{0-∞}) 之 90% C.I. 估計亦以 SAS 軟體採 Lee⁽¹⁰⁾ 之方法結合下式計算之:

90% C.I. = (Mean (test) - Mean (reference)) ± t (α/2; N) (MSE (1/n₁ + 1/n₂))^{1/2} 式中 n₁ 為 group1 之個案數, n₂ 為 group2 之個案數, N (總個案數) 為 24, 自由度 (df) 值為 22 (N - 2), t (α/2; 22)=1.321; 所得之對數值則進一步回歸其 anti-log 值。

結 果

Table 4. Limit of quantitation Ceftriaxone spiked in human plasma determination

		Intra-day (1996/4/9)						
		Ceftriaxone Concentration (mcg/ml)						
	樣品編號	0.6	0.7	0.8	1.0	2.0	4.0	6.0
Ratio ^a	1	UD ^b	0.1228	0.1379	0.1917	0.3924	0.8143	1.2578
	2	UD	0.1237	0.1375	0.1990	0.3954	0.8257	1.2391
	3	UD	0.1294	0.1371	0.1940	0.3971	0.8119	1.2855
	4	UD	0.1230	0.1375	0.1971	0.3918	0.8065	1.2718
	5	UD	0.1286	0.1317	0.1981	0.3934	0.8086	1.2519
	6	UD	0.1224	0.1352	0.1914	0.3928	0.8087	1.2433
Mean		...	0.1250	0.1362	0.1952	0.3938	0.8126	1.2582
SD		...	0.003148	0.00238	0.003304	0.002028	0.006977	0.017646
CV%		...	2.5191	1.7479	1.6926	0.5150	0.8586	1.4024
A% ^c		...	3.2597	4.3541	5.5425	1.0635	1.4078	0.6273
Difference%		...	5.6007	4.5538	3.8931	1.3458	2.3627	3.6877
Recovery%		...	102.6452	96.3641	104.8111	99.0067	98.6386	100.6135

^aPeak area ratio: Peak area (Ceftriaxone)/Peak area (O-phthalic acid).^bUD: Undetectable.^c $\mu_0=0.213085X-0.02812$.**Table 5.** Limit of quantitation Ceftriaxone spiked in human plasma determination

		Intra-day (1996/4/24~1996/4/29)						
		Ceftriaxone Concentration (mcg/ml)						
	樣品編號	0.6	0.7	0.8	1.0	2.0	4.0	6.0
Ratio ^a	7	UD ^b	0.1274	0.1350	0.2128	0.3971	0.8272	1.2627
	8	UD	0.1215	0.1355	0.1989	0.3927	0.8279	1.2764
	9	UD	0.1286	0.1346	0.2046	0.3904	0.8198	1.2665
	10	UD	0.1211	0.1392	0.1969	0.3912	0.8383	1.2847
	11	UD	0.1297	0.1313	0.2160	0.4061	0.8504	1.2925
	12	UD	0.1285	0.1348	0.1925	0.4053	0.8132	1.2894
Mean		...	0.1261	0.1351	0.2036	0.3971	0.8295	1.2787
SD		...	0.003816	0.00252	0.009269	0.007033	0.013281	0.012256
CV%		...	3.0255	1.8658	4.5523	1.7709	1.6011	0.9585
A% ^c		...	2.7461	6.4938	8.4128	1.8605	1.0601	0.5231
Difference		...	6.8182	5.8490	11.5413	3.7519	4.4848	2.3305
Recovery%		...	102.2209	94.5929	107.2866	98.2641	98.9754	100.5114

^aPeak area ratio: Peak area (Ceftriaxone)/Peak area (O-phthalic acid).^bUD: Undetectable.^c $\mu_0=0.216846X-0.02903$.

Table 6. Ceftriaxone 經肌肉注射後所得體內動態參數 ANOVA 分析之殘差效應**C_{max}**

變異來源	自由度	平方和	平均平方和	F 值	p-value
殘差效應	1	25.98	25.98	0.07	0.8031
受試者 (組別)	10	1094.46	109.45	0.28	0.9728
期別	1	80.48	80.48	0.20	0.6618
藥品	1	7.58	7.58	0.02	0.8927

AUC_{0-∞}

變異來源	自由度	平方和	平均平方和	F 值	p-value
殘差效應	1	39641.88	39641.88	5.41	0.0424
受試者 (組別)	10	388286.48	38828.65	5.30	0.0072
期別	1	17323.63	17323.63	2.36	0.1552
藥品	1	14820.54	14820.54	2.02	0.1855

LnAUC_{0-∞}

變異來源	自由度	平方和	平均平方和	F 值	p-value
殘差效應	1	0.0231	0.0231	6.40	0.0298
受試者 (組別)	10	0.1945	0.0194	5.38	0.0068
期別	1	0.0085	0.0085	2.34	0.1568
藥品	1	0.0089	0.0089	2.45	0.1486

LnC_{max}

變異來源	自由度	平方和	平均平方和	F 值	p-value
殘差效應	1	0.0019	0.0019	0.07	0.8027
受試者 (組別)	10	0.0798	0.0080	0.28	0.9710
期別	1	0.0051	0.0051	0.18	0.6805
藥品	1	0.0006	0.0006	0.02	0.8899

AUC_{0-t}

變異來源	自由度	平方和	平均平方和	F 值	p-value
殘差效應	1	11132.30	11132.30	1.70	0.2221
受試者 (組別)	10	190056.51	19005.65	2.89	0.0544
期別	1	12309.37	12309.37	1.87	0.2009
藥品	1	11928.27	11928.27	1.82	0.2074

T_{max}

變異來源	自由度	平方和	平均平方和	F 值	p-value
殘差效應	1	0.0417	0.0417	0.36	0.5634
受試者 (組別)	10	0.6667	0.0667	0.57	0.8045
期別	1	0.0417	0.0417	0.36	0.5634
藥品	1	0.0417	0.0417	0.36	0.5634

$T_{1/2}$					
變異來源	自由度	平方和	平均平方和	F 值	p-value
殘差效應	1	2.9868	2.9868	5.36	0.0432
受試者 (組別)	10	9.9335	0.9933	1.78	0.1882
期別	1	0.0036	0.0036	0.01	0.9377
藥品	1	0.5201	0.5201	0.93	0.3569

Ka

變異來源	自由度	平方和	平均平方和	F 值	p-value
殘差效應	1	0.0030	0.0030	0.03	0.8635
受試者 (組別)	10	1.4496	0.1450	1.50	0.2681
期別	1	0.0001	0.0001	0.00	0.9740
藥品	1	0.0016	0.0016	0.02	0.9008

Ke

變異來源	自由度	平方和	平均平方和	F 值	p-value
殘差效應	1	0.0011	0.0011	4.91	0.0510
受試者 (組別)	10	0.0030	0.0003	1.42	0.2954
期別	1	0.00001	0.00001	0.06	0.8175
藥品	1	0.0002	0.0002	0.77	0.4004

 $AUC_{t-\infty}$

變異來源	自由度	平方和	平均平方和	F 值	p-value
殘差效應	1	8763.46	8763.46	24.84	0.0005
受試者 (組別)	10	42562.83	4256.28	12.07	0.0003
期別	1	427.65	427.65	1.21	0.2967
藥品	1	157.03	157.03	0.45	0.5197

一、HPLC之分析圖譜及檢量線

由 HPLC 之分析圖譜顯示 Ceftriaxone 及 o-phthalic acid 之平均滯留時間(retention time) 分別約為 5.3 分鐘及 7.3 分鐘；此二波峰足以區別檢品及內部標準品，且不受血漿成份之干擾，故可用於受試者血中濃度之測定 (Fig.2)。

二、再現性試驗與回收率試驗

Fig.3 為濃度及 HPLC 圖譜上二波面積 (檢品／內部標準品) 比值 (peak area ratio) 之相關曲線。六種濃度重覆九次，其波峰面積比值之變異係數在 1.16%~5.39%之間，足以證明上述分析方法具有良好之再現性。

Table 1 顯示Ceftriaxone 之精確度與回收率之試驗結果，其回收率除低濃度 (5~10 μ

g/ml) 之回收率在 96.78%以上，高濃度 (25~100 μ g/ml) 之回收率則可達 97.15%以上，其變異係數在 2.50%~4.94%之間。

Table 4 為血漿中最低準確測量濃度同日試驗結果、Table 5 為血漿中最低準確測量濃度同日試驗間日試驗之結果。

三、血中濃度變化

Fig.4 為 12 位受試者肌肉內注射 Rocephin^R 與 Cefin^R 後各抽血時間之 Ceftriaxone 血漿濃度變化情形。其平均血中濃度之經時變化曲線及其血中濃度對數之經時變化曲線各如 Fig.4-1 及 Fig.4-2 所示。由 Fig.4-1 可見肌肉內注射 Cefin^R 與 Rocephin^R 在 0.25 小時之濃度分別為 $46.99 \pm 12.32 \mu$ g/ml 及 $43.46 \pm 12.54 \mu$ g/ml，在 2.0 小時之濃度分別為

$111.89 \pm 10.91 \mu\text{g/ml}$ 及 $114.09 \pm 13.58 \mu\text{g/ml}$ ，24.0 小時之濃度分別為 $14.82 \pm 2.88 \mu\text{g/ml}$ 及 $14.81 \pm 4.36 \mu\text{g/ml}$ 。Fig.4-2 則為取自 Fig.4-1 有關濃度之對數值及時間過程之相關曲線。經由微電腦及其相連計算軟體可算出藥物在每位受試者之體內藥物動態學上之參考數；其中， $AUC_{t-\infty}$ 約佔 $AUC_{0-\infty}$ 之 10.14% (Table 3)。

四、體內藥物動態參數之相等性評估

由 Table 2 可知 Cefin^R 群及 Rocephin^R 群無論在 C_{\max} ， T_{\max} ， $T_{1/2}$ ， K_a ， K_e ， AUC_{0-t} ， $AUC_{t-\infty}$ 及 $AUC_{0-\infty}$ 均極相近。在統計學上，以雙向交叉設計進行 ANOVA 之分析，使用 SAS 軟體計算，在 CI 值為 90% 之條件下所得各參數值之檢出力 (power, $1-\beta$) 均在 0.91 至 0.94 之間 (Table 3)。而 Table 6 所示體內動態參數之 $AUC_{0-\infty}$ 、 $\ln AUC_{0-\infty}$ 及 $T_{1/2}$ 之殘差效應之 P-value 各為 0.0424、0.0298 及 0.0432，稍微低於 0.05 之外，其餘之 P-value 均大於 0.05，顯示兩種藥物之體內動態參數並無有意差異，故兩種藥物有高度之生物相等性。

討 論

本研究中，Ceftriaxone 之血中濃度測定係參考 Trautman 及 Haefelfinger (1981) (6) 之方法，將血清樣品以 RP-18 吸附萃取管處理後，經 HPLC 方法分析所得之 Ceftriaxone 及內部標準品 o-phthalic acid 之波峰非常清晰並不受血清內其他雜質之干擾 (Fig.2)，由再現性與回收率試驗之結果顯示，此一分析方法適用於分析血清中 Ceftriaxone 之濃度。

由本研究結果顯示，深臀肌肉注射 1g 之藥物後，在 0.25 小時之濃度分別為 $46.99 \pm 12.32 \mu\text{g/ml}$ 及 $43.46 \pm 12.54 \mu\text{g/ml}$ ，在 2.0 小時之濃度分別為 $111.89 \pm 10.91 \mu\text{g/ml}$ 及 $114.09 \pm 13.58 \mu\text{g/ml}$ ，高於 Trautman 和 Haefelfinger (6)，及 Scully (7) 之報告值，但是遠較於 Deisignore 等人 (8) 經由肌肉內注射 1.5 g 之 Ceftriaxone 所得之 C_{\max} 值 $167.6 \mu\text{g/ml}$ 為低。在 24.0 小時之濃度分別為 $14.82 \pm 2.88 \mu\text{g/ml}$ 及 $14.81 \pm 4.36 \mu\text{g/ml}$ ，則與 Trautman 和 Haefelfinger (6)，及 Scully (7) 之報告值相近。

此外，在深臀肌肉注射 1 g 之 Cefin^R 及

Rocephin^R 後，其它體內動態學參數中之 T_{\max} 各為 1.83 ± 0.33 小時及 1.75 ± 0.26 小時，比 Scully 等人之報告值 (7) 2.40 ± 0.12 小時較低，也比 Meyers 等人之報告值 (13) 之 3 小時為短，顯然在血中之出現較快。 $T_{1/2\beta}$ 各為 6.54 ± 0.93 小時及 6.25 ± 0.90 小時，比 Scully 之報告值 (7) 8.3 ± 0.12 小時較短，但是比 Meyers 等人之報告值 (13) 5.4 小時較長，平均值落在 5.4~8.9 小時之間 (Brian 等人，1984) (7)。Cefin^R 及 Rocephin^R 之 AUC_{0-24} 各為 $1263.45 \pm 106.69 \mu\text{g/hr/ml}$ 及 $1218.86 \pm 118.30 \mu\text{g/hr/ml}$ ，比 Scully 之報告值 (7) $1193.00 \pm 199 \mu\text{g/hr/ml}$ 較高，平均值落在 903-1193 $\mu\text{g/hr/ml}$ 之間 (7)。

就 K_a 值而言，本研究發現兩種廠牌各為 1.83 ± 0.38 及 $1.81 \pm 0.28 \text{ hr}^{-1}$ 。就 K_e 值而言，則各為 0.11 ± 0.02 及 $0.11 \pm 0.02 \text{ hr}^{-1}$ 。雖然沒有 Scully 等人之報告值 (7) 作為比較上之參考，本研究所得之 $T_{1/2}$ 較低，而 C_{\max} 較高，二廠牌之 Ceftriaxone 在國人之肌肉內注射可能均有較快之吸收速度及排出速度。

由於本研究並無靜脈注射 Ceftriaxone 之體內動態數據，因此參照 Hu 等人 (1994) (12) 有關口服 Ciprofloxacin 之建議，在沒有靜脈注射該藥之情況下，可以利用 $Cl/F(L/min)$ 及 $Vd\beta/F(L)$ 兩種有關藥物之體內動態參數作為評估非經靜脈注射藥物之生物相等性之參考值。如 Table 3 所示，Cefin^R 群及 Rocephin^R 群之 $Cl/F(L/min)$ 值各別為 0.71 ± 0.07 及 0.75 ± 0.09 ； $Vd\beta/F(L)$ 值各別為 8.49 ± 1.21 及 8.11 ± 1.17 。兩群之間在統計學上並無明顯之差異。Deisignore 等人 (1983) (8) 及 Scully 等人 (1984) (9) 指出靜脈注射 Ceftriaxone 所得之 AUC 與肌肉內注射所得之 AUC 幾乎重疊，這可能因為靜脈注射 Ceftriaxone 之出清率偏高導致計算肌肉內注射 Ceftriaxone 之生體可用率偏高之情況出現。因此本研究認為求出肌肉內注射 Ceftriaxone 所得之生體可用率及分佈容積，對於評估兩種針劑經肌肉內注射後之生物相等性並無積極之意義。此種計算所得生體可用率偏高之情況亦意味著 Ceftriaxone 經靜脈注射所得之出清率太高，而其 AUC 與肌肉內注射所得之值重疊。

由本研究所得兩種 Ceftriaxone 肌肉內注射用針劑在國人體內所得之藥物動態參數極為接近，並無統計學上之差異存在，因此並無證據顯示兩種產牌之 Cefin^R 及 Rocephin^R 有明顯

的差異存在。此外，比之其他作者之報告值(14)(15)(16)(17)(18)，本研究之 Ceftriaxone 之 Cmax 偏高，Tmax 偏短，T_{1/2} 偏短。在國人之肌肉內注射 Ceftriaxone 所得血中濃度-時間相關曲線上，整體而言，曲線有往上（Upward）拉高及向左移動（Left shift）之傾向。此種結果可歸因於東西方人種體質差異及受試者之體重較輕所致。

參考文獻

1. Yuk, J.H., Nightingale, C.H. and Quintiliani, R. 1989. Clinical Pharmacokinetics of Ceftriaxone. Clin. Pharmacokinet. 17(4) : 223-235.
2. Fraschini, F. and Scaglione, F. 1989. Study on the Relationship between Pharmacokinetics and Antibacterial Activity : Comparison between Ceftriaxone and Cefotaxime with the Respiratory Tract. Chemotherapy 35 : 77-82.
3. Yogev, R., Shulman, S.T., Chadwick, E.G., Davis, A.T. and Glogowski, W. 1986. One Daily Ceftriaxone for Central Nervous System Infections and Other Serious Pediatric Infections. Pediatr. Infect. Dis. J. 5 : 298-303.
4. Congeni, B.L., Bradley, J. and Hammerschlag, M.R. 1986. Safety and Efficacy of Once Daily Ceftriaxone for the Treatment of Bacterial Meningitis. Pediatr. Infect. Dis. J. 5 : 293-297.
5. Stoeckel, K. 1981. Pharmacokinetics of Rocephin, a Highly Active New Cephalosporin with an Exceptionally Long Biological Half-life. Chemotherapy 27 (Suppl.1) : 42-46.
6. Trautmann, K.H. and Haefelfinger, P. 1981. Determination of the Cephalosporin Ro 13-9904 in Plasma, Urine and Bile by Means of Ion-pair Reversed Phase Chromatography. J. High Resol. Chromatog. Commun. 4 : 54-59.
7. Scully, B.E., Fu, K.P. and Neu, H.C. 1984. Pharmacokinetics of Ceftriaxone after Intravenous Infusion and Intramuscular Injection. Am. J. Med. 77 : 112-116.
8. Delsignore, R., Baroni, C.M., Crotti, G., Mineo, F. and Butturini, U. 1983. Absolute Bioavailability of Ceftriaxone after Intramuscular Administration to Healthy Volunteers. Chemotherapy 29 : 157-162.
9. Borner, K., Lode, H., Hampel, B., Pfeuffer, M. and Koeppe, P. 1985. Comparative Pharmacokinetics of Ceftriaxone after Subcutaneous and Intravenous Administration. Chemotherapy 31 : 237-245.
10. Lee, H.L. 1994. Statistical Methods by Two-way Cross-over Design with Unbalanced Data Set in Bioequivalence Studies. Journal of National Cheng-Kung University 29 : 67-76.
11. Chen, I.J., Yang, M.J., Yeh, J.L., Wu, B.N., Hwang, K.P. and Chiang, C.H. 1990. Comparative Study on the Pharmacokinetics and Bioequivalence of Two Brands of Norfloxacin Preparation. Kaohsiung J. Med. Sci. 6 : 501-510.
12. Hu, O.Y.P., Ho, S.T. and Chen, B.L. 1994. Pharmacokinetic and Bioequivalent Studies with Ciprofloxacin Tablets. J. Clin. Pharm. Assoc. 3 : 107-117.
13. Meyer, J.M. 1984. Comparative Study of Ceftriaxone and Cefuroxime for Perioperative Prophylaxis in Orthopedic Surgery. Am. J. Surg. 148 : 27-29.
14. McNamara, P.J. and Stoeckel, K.Z. 1982. Pharmacokinetics of Ceftriaxone following Intravenous Injection of a 3g Dose. Eur. J. Clin. Pharmacol. 22 : 71-75.
15. Fink, S., Karp, W. and Robertson, A. 1986. Ceftriaxone Effect on Bilirubin Albumin Binding. Pediatr. Infect. Dis. J. 80 : 873-875.
16. Gulian, J.M., Dalmaso, C., Pontier, F. and Gonard, V. 1986. Displacement Effect of Ceftriaxone on Bilirubin Bound to Human Serum Albumin. Chemotherapy 32 : 399-403.
17. Gulian, J.M., Gonard, V., Dalmaso, C. and Palix, C. 1987. Bilirubin Displacement by Ceftriaxone in Neonates : Evaluation by Determination of Free Bilirubin and Erythrocyte-bound Bilirubin. J. Antimicrob. Chemother. 19 : 823-829.
18. Robertson, A., Fink, S. and Karp, W. 1988. Effect of Cephalosporins on Bilirubin-albumin Binding. J. Pediatr. 112 : 291-294.

Comparative Study on the Pharmacokinetic Bioequivalence of Two Intravascular Ceftriaxone Preparations

KAO-PIN HWANG¹, JWU-MAW YANG³, BIN-NAN WU², JWU-LAI YEH²
YUNG-DA YANG⁴, SU-FAN SOU⁴ AND ING-JUN CHEN^{2*}

¹. Department of Pediatric, Kaohsiung Medical College

². Department of pharmacology, Kaohsiung Medical College

³. Department of Pharmacy, Chia-Nan College of Pharmacy and Science

⁴. Department of Pharmaceutical Investigation, Panbiotic Laboratories

ABSTRACT

The pharmacokinetics and bioequivalence of two Ceftriaxone preparations, Cefin^R "Panbiotic" for I.M injection and Rocephin^R "Roche", were compared in twelve healthy male volunteers. A 1g dose of Ceftriaxone disodium hemiheptahydrate was given intramuscularly in a balanced two-way cross-over study for Cefin^R and Rocephin^R groups. Blood samples were obtained at 0, 0.25, 0.5, 0.75, 1.0, 1.5, 2.0, 2.5, 3.0, 4.0, 6.0, 8.0, 10.0, 12.0 and 24.0 hours after the dosing. Ceftriaxone concentration in plasma was assayed by a high performance liquid chromatographic method using an UV detector. All the data was processed by SigmaPlot^R and SigmaStat^R computer software and the pharmacokinetic parameters were calculated, based on one-compartment model. The results revealed that the maximal concentration (C_{max}) of Cefin^R and Rocephin^R was 118.89 ± 15.59 and 120.02 ± 15.04 $\mu\text{g/ml}$; the time to reach maximal concentration (T_{max}) was

1.83 ± 0.33 and 1.75 ± 0.26 hr; the elimination rate constant (K_e) was 0.11 ± 0.02 hr⁻¹ for both; the elimination half life (T_{1/2}, β) was 6.54 ± 0.93 and 6.25 ± 0.90 hr; the absorption rate constant (K_a) was 1.83 ± 0.38 and 1.81 ± 0.28 hr⁻¹; the area under curve (from 0 to t hours) (AUC_{0-t}) was 1263.45 ± 106.69 and 1218.86 ± 118.30 $\mu\text{g hr/ml}$; the area under curve (from 0 hour to infinity) (AUC_{0-∞}) was 1405.97 ± 138.87 and 1356.27 ± 166.90 $\mu\text{g hr/ml}$; Cl/F was 0.71 ± 0.07 and 0.75 ± 0.09 (L/hr); Vd β was 8.49 ± 1.21 and 8.11 ± 1.17 (L), respectively. In order to strengthen the statistical evidence, the power of the test (1 - β) was also calculated.

According to the statically pharmacokinetic results, statistical power value, and the natural logarithmic transformation of C_{max} and AUC, we conclude that Cefin^R manufactured by Panbiotic and Rocephin^R manufactured by Roche are bioequivalent.

Key words: Ceftriaxone, pharmacokinetics, bioequivalence.