

药代动力学与
生物等效性研究Pharmacokinetics and
Bioequivalence Study阿莫西林克拉维酸钾片在中国健康人体中
群体药代动力学研究Population pharmacokinetic study of amoxicillin and clavulanate potassium tablets
in healthy Chinese subjects霍卫亚^{1,2}, 石 硕^{1,2}, 徐 馨³,
白万军^{1,2}(1. 河北医科大学 药学院, 河北 石家庄 050017;
2. 河北省人民医院 药学部, 河北省临床药学重
点实验室, 河北 石家庄 050051; 3. 河北省人民
医院, 河北 石家庄 050051)HUO Wei - ya^{1,2}, SHI Shuo^{1,2},
XU Xin³, BAI Wan - jun^{1,2}(1. School of Pharmacy, Hebei Medical
University, Shijiazhuang 050017, Hebei
Province, China; 2. Department of
Pharmacy, Hebei General Hospital; Hebei
Key Laboratory of Clinical Pharmacy,
Shijiazhuang 050051, Hebei Province,
China; 3. School of Medicine, Hexi
University, Zhangye 734000, Gansu
Province, China)基金项目: 政府资助临床医学优秀人才培养项
目(No. 202218); 河北省医学适用技
术跟踪项目(No. GZ2022007)作者简介: 霍卫亚(1990 -), 女, 硕士研究生, 从
事临床药学研究通信作者: 白万军, 副主任药师, 硕士生导师
MP: 15833997197

E - mail: baiwanjun0311@163.com

摘要:目的 构建阿莫西林克拉维酸钾片(amoxicillin and clavulanate potassium tablets)在中国健康人群中空腹状态下的群体药代动力学模型。**方法** 本研究基于前期已证实的生物等效性结论,通过回顾性收集 18 例服用受试制剂和 17 例服用参比制剂患者的血药浓度数据,借助 Phoenix NLME 软件构建阿莫西林的群体药代动力学模型,通过向前纳入法和向后剔除法,考察性别、年龄、白蛋白、血清肌酐、肌酸激酶、空腹血糖、总胆固醇等指标对药代动力学的影响。模型验证包括拟合优度图、自举法、可视化检验(VPC)。**结果** 阿莫西林在健康人群中的群体药代动力学数据可以较好地具有吸收滞后时间的一级消除动力学二房室模型描述,血清肌酐、BMI 值是显著的协变量。最终模型中心室分布容积(V)值为 51.56 L,周边室分布容积(V₂)为 7.65 L;CL 值为 39.99 L·h⁻¹,CL₂ 值为 1.78 L·h⁻¹,K_a 值为 1.45 h⁻¹,高血清肌酐的患者 CL₂ 更低,而高血清肌酐的患者 K_a 更高,高 BMI 患者 V 则更高。**结论** 具有滞后时间的一级消除动力学二房室模型,更好地描述了健康人体口服阿莫西林克拉维酸钾片的体内吸收特征。**关键词:**阿莫西林克拉维酸钾;群体药代动力学模型;协变量;血清肌酐

DOI:10.13699/j.cnki.1001-6821.2026.02.011

中图分类号:R969.1 文献标志码:A

文章编号:1001-6821(2026)02-0219-05

Abstract: Objective To establish a population pharmacokinetic model of amoxicillin and clavulanate potassium tablets in healthy Chinese subjects under fasting condition. **Methods** Based on the previously confirmed bioequivalence results, this study retrospectively collected the plasma concentration data of 18 subjects who received the test preparation and 17 subjects who received the reference preparation. The population pharmacokinetic model of amoxicillin was constructed using Phoenix NLME software. The effects of covariates such as gender, age, albumin, serum creatinine, creatine kinase, fasting blood glucose, and total cholesterol on pharmacokinetics were evaluated by forward inclusion and backward elimination methods. Model validation included goodness - of - fit plots, bootstrap method, and visual predictive check (VPC).

Results The population pharmacokinetic model of amoxicillin in healthy subjects conformed to a two - compartment model with first - order elimination kinetics and lag time, which could well describe the data. Serum creatinine and body mass index (BMI) were significant covariates. The parameters of the final model were as follows: central volume of distribution (V) = 51.56 L, peripheral volume of distribution

(V_2) = 7.65 L; clearance (CL) = 39.99 L · h⁻¹, intercompartmental clearance (CL₂) = 1.78 L · h⁻¹, absorption rate constant (K_a) = 1.45 h⁻¹. Serum creatinine had an impact on CL₂ and K_a , while BMI affected V. **Conclusion** The two-compartment model with first-order elimination kinetics and lag time can better describe the *in vivo* absorption characteristics of amoxicillin after oral administration of amoxicillin and clavulanate potassium tablets in healthy subjects.

Key words: amoxicillin and clavulanate potassium; population pharmacokinetic model; covariate; serum creatinine

阿莫西林克拉维酸钾(amoxicillin and clavulanate potassium)作为由阿莫西林与克拉维酸钾构成的复方制剂,二者联合使用时,克拉维酸钾能够保护阿莫西林不被β内酰胺酶水解,使阿莫西林显示出更强大的抗菌活性^[1]。阿莫西林是急性上呼吸道感染常用治疗药物^[2]。有研究建立的阿莫西林的群体药动学模型,指出年龄和体重是两个重要的协变量^[3],然而在临床实际工作中,年龄、白蛋白、血清肌酐、肌酸激酶、空腹血糖、总胆固醇等也是常见的影响因素,这些影响因素对给药方案的确立同样关键,不应被轻视,本文依托一项健康受试者服用阿莫西林克拉维酸钾两种试剂(受试制剂和参比制剂)的研究,考察人口学信息及实验室检查结果对药动学参数的影响,因两种试剂具有生物等效性^[4],所以统一整理阿莫西林的密集采样数据。考察人口学信息及实验室检查结果对药动学参数的影响,构建阿莫西林克拉维酸钾群体药代动力学(population pharmacokinetic, PPK)模型,意在深入且系统地阐明其吸收特性、个体间的变异情况与协变量等内容,最终为临床中患者的用药决策提供可靠的科学支撑。

材料、对象与方法

1 受试者选择

本研究经河北省人民医院伦理委员会批准(伦理审查编号:(2021)药伦审第(01)号),并在临床试验平台完成登记(登记号:CTR20211159),所有受试者均签署知情同意书^[4]。

阿莫西林克拉维酸钾在健康人体中单次服用由石药集团中诺药业生产的阿莫西林克拉维酸钾片(受试制剂)和由史克必成公司生产的阿莫西林克拉维酸钾片(参比制剂)具有生物等效性,阿莫西林 250 mg,克拉维酸钾 125 mg。受试者单次空腹口服受试制剂和参比制剂后,阿莫西林的主要药代动力学参数如下: C_{max} 分别为(5 075.57 ± 1 483.37)和(5 119.86 ± 1 466.73) ng · mL⁻¹, AUC₀₋₁分别为(1.32 × 10⁴ ± 2 163.76)和(1.30 × 10⁴ ± 1 925.11) ng · mL⁻¹, AUC_{0-∞}分别为(1.32 × 10⁴ ± 2 175.40)和(1.31 × 10⁴

± 1 935.86) ng · mL⁻¹, 2种制剂的阿莫西林的 C_{max} 、AUC₀₋₁和 AUC_{0-∞}经对数转换后的 90% 可信区间均在 80.00% - 125.00% 内^[4]。

本次空腹试验共纳入 35 名受试者,其中男性 24 例,女性 11 例,受试者平均年龄为(31.00 ± 8.00)岁,平均身高(168.10 ± 7.30) cm,平均体重(64.10 ± 8.30) kg,平均体重指数(body mass index, BMI)为(22.60 ± 1.60) kg · m⁻²。

入选标准 年龄需满 18 周岁及以上;男性体重不低于 50.00 kg,女性体重不低于 45.00 kg,且 BMI 处于 19.00 - 26.00 kg · m⁻² 区间(含临界值);无心脏、肝脏、肾脏、消化道、神经系统疾病,无精神异常及代谢异常等既往病史^[5];经全面检查,包括生命体征检测、体格检查、临床实验室检查、12 导联心电图、胸部 X 线片及乙醇呼气试验等,结果正常或存在的异常无临床意义。

排除标准 属于过敏体质,或有食物、药物过敏史,青霉素皮试呈阳性反应者;在筛选前 6 个月内有药物滥用经历,或筛选前 3 个月内使用过毒品^[5];筛选前 3 个月内有献血(含成分血)行为、大量失血(≥400 mL),或接受过输血、使用血制品;筛选前 28 天内曾使用与阿莫西林克拉维酸钾片存在相互作用的药物。

2 血样采集

本研究数据来源于一项针对阿莫西林克拉维酸钾片的临床试验,该试验设计为随机、开放、两制剂、单次给药、四周交叉模式,空腹状态下的血样采集。

受试者均需空腹过夜 10 h 以上。试验时,空腹组保持空腹状态,受试者均以 240 mL 温水送服 0.375 g 阿莫西林克拉维酸钾片。

在血样采集环节,空腹组于给药后 0.25、0.50、0.75、1.00、1.25、1.50、1.75、2.00、2.33、2.67、3.00、3.50、4.00、5.00、6.00、8.00 和 12.00 h 进行采血^[6],每次采血约 3 mL,注入含 K₂EDTA 抗凝剂的真空采血管。血样均需采集后 1 h 内,于 4 °C 环境下以 280 r · min⁻¹ 转速离心 10 min。离心后的血样在 2 h 内存入 -60 °C 冰箱保存,用于后续药代动力学分析。整个过程严格保持冰浴条件,确保样本稳定性与数据准确性。

3 模型构建

研究过程中纳入了受试者的性别、年龄、体重、身高、BMI 等人口学资料,病理生理学数据(肝、肾功能状态及实验室检查结果)^[7]。基于上述数据,运用 Phoenix NLME 软件,通过非线性混合效应模型法完成了群体药代动力学(population pharmacokinetic, PPK)模型的构建。

3.1 基础模型的建立

本研究借助 PhoenixNLME 软件,采用一阶条件估算法(FOCEELS)进行模型估算,个体间变异采用指数模型,该模型可保证药动学参数值为正值^[8],并基于 OFV (objective function value, 目标函数值)的最小值选择最合适的残差模型。

3.2 协变量筛选与最终模型

本研究选取受试者性别、年龄、身高、体重、BMI、总胆固醇(TC)、白蛋白(ALB)、血清肌酐(Scr)、肌酸激酶(CK)、空腹血糖(FBG)、直接胆红素(DBIL)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)作为协变量,通过评估这些协变量对药代动力学(PK)参数个体间变异的影响程度,筛选出对 PK 参数具有潜在影响的关键协变量。

协变量正向引入:逐一引入协变量,若引入后目标函数值(OFV)减小幅度 ≥ 3.84 ($P < 0.05$)^[9],则保留该协变量;重复直至所有显著协变量纳入模型。

协变量逆向剔除:对模型中协变量进行反向检验,若剔除后 OFV 增加幅度 ≥ 6.63 ($P < 0.01$),则保留该协变量,否则剔除,最终形成全量回归模型。将显著协变量纳入基础模型中得到最终模型。

3.3 模型验证

模型验证通过以下三个方面来完成,首先通过绘制模型拟合优度图评估基础模型和最终模型的收敛程度,评估模型可靠性,具体包括:个体预测值 *vs.* 观测值(IPRED *vs.* DV)、群体预测值 *vs.* 观测值(PRED *vs.* DV)、权重残差 *vs.* 群体预测值(CWRES *vs.* PRED)、个体权重残差 *vs.* 个体预测值(ICWRES *vs.* IPRED)。

其次通过自举法(bootstrap)生成 1000 个重采样数据点,以评估最终模型中 PPK 参数的准确性,评估模型稳定性与可靠性^[9]。

最后采用 VPC 法验证最终模型:通过 VPC 作图,直观比较各时相的预测值与观测值的符合程度,来评估模型的预测能力^[10]。

结 果

1 一般资料

本研究共收集了 35 例健康受试者的 595 个血浆

样本,人口学资料和实验室检查结果见表 1。

2 血浆药物浓度分布

所有受试者的阿莫西林的血浆浓度绘制散点图和折线图,见图 1。

3 模型建立要点

3.1 参数获取

将 NCA 的运行结果代入 PPK 基础模型,获得 PK 参数的群体典型值,基础模型的表观清除率 CL 设定为 $19.58 \text{ L} \cdot \text{h}^{-1}$,表观分布容积 V 设定为 43.8 L 。

3.2 模型选择

在群体典型值的基础上,根据不同模型运行,得到不同模型的 OFV (objective function value, 目标函数值)、AIC (Akaike Information Criterion, 赤池信息准

表 1 阿莫西林克拉维酸钾健康受试者的人口学资料及实验室检验指标

Table 1 Demographic information and laboratory test indicators of healthy subjects for amoxicillin and clavulanate potassium

Item	Mean $\pm$ SD	Median (range)
Sex (M/F)	24/11	
Age (year)	31.0 $\pm$ 8.40	31.0 (18.0 - 45.0)
Height (cm)	168.30 $\pm$ 7.71	168 (155.0 - 191.5)
BMI (kg/m^2)	22.61 $\pm$ 1.61	23 (19.5 - 25.9)
ALB ($\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)	47.29 $\pm$ 2.18	47.40 (1.4 - 4.9)
Scr ($\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)	67.71 $\pm$ 12.41	69.5 (43.7 - 92.4)
CK ($\text{IU} \cdot \text{L}^{-1}$)	74.43 $\pm$ 17.86	69.80 (45.1 - 139.5)
FBG ($\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$)	5.00 $\pm$ 0.30	4.98 (4.3 - 5.8)
Weight (kg)	64.06 $\pm$ 8.26	63 (50.9 - 80.4)
TC ($\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$)	4.3 $\pm$ 0.7	4.0 (2.63 - 6.39)
DBIL ($\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)	2.77 $\pm$ 0.77	2.8 (1.4 - 4.9)
ALT ($\text{U} \cdot \text{L}^{-1}$)	26.02 $\pm$ 19.07	20.2 (6.1 - 95.4)

注:白蛋白 ALB: Albumin;血清肌酐 Scr: serum Creatinine;肌酸激酶 CK: Creatine Kinase;空腹血糖 FBG: Fasting Blood Glucose;总胆固醇 TC: Total Cholesterol;直接胆红素 DBIL: Direct Bilirubin;丙氨酸氨基转移酶 ALT: Alanine Aminotransferase

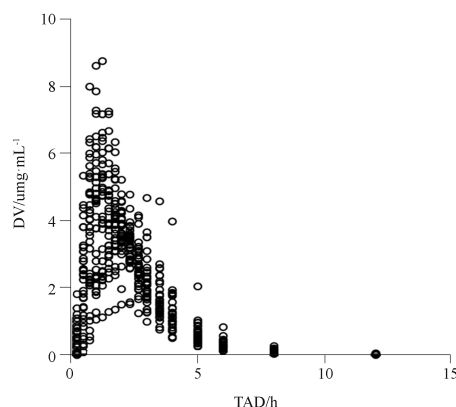


图 1 健康受试者中阿莫西林克拉维酸钾的血浆药物浓度散点图

Figure 1 Scatter plot of plasma drug concentration of amoxicillin and clavulanate potassium in healthy subjects

表2 基础模型对比

Table 2 Comparison of basic models

Residual Model	OFV	AIC	BIC
One – compartment additive model	814. 87	832. 87	872. 37
One – compartment logarithmic model	967. 92	985. 92	1025. 42
One – compartment proportional mode	712. 93	730. 93	770. 43
One – compartment mixed model	746. 39	766. 39	810. 28
Two – compartment additive model	819. 82	845. 82	902. 87
Two – compartment logarithmic model	688. 31	714. 31	771. 36
Two – compartment proportional mode	408. 29	434. 29	491. 34
Two – compartment mixed model	617. 07	645. 07	706. 51

则)、BIC (Bayesian Information Scriterion, 贝叶斯信息准则), 如表2所示, 最后采用基础模型为一级吸收伴滞后时间的二房室模型, 个体间变异为指数型, 残差模型为比例型。

在表2中, 尝试运行了一房室加和型、一房室对数型、一房室比例型、一房室混合型、二房室加和型、二房室对数型、二房室比例型、二房室混合型。最终残差模型为比例型的OFV数值最低。

3.3 协变量的筛选及最终模型。

用逐步法筛选协变量, 将各协变量添加至基础模型中, 考察目标函数的变化。逐步筛选法的结果显示血清肌酐对吸收速率(K_a)和二房室清除率(CL_2)有影响, BMI值对中央室表观分布容积有显著影响, 最后将筛选出的协变量一起纳入到基础模型, 运用非线性效应法, 得到最终模型的数学表达式如下所示。

$$K_a = 1.45 \times (\text{Scr}/67.71)^{0.59} \times \exp(\eta_{K_a}) \quad (1)$$

$$V = 51.56 \times (\text{BMI}/22.61)^{0.008} \times \exp(\eta_v) \quad (2)$$

$$V_2 = 7.65 \times \exp(\eta_{v_2}) \quad (3)$$

$$CL = 39.99 \times \exp(\eta_{cl}) \quad (4)$$

$$CL_2 = 1.78 \times (\text{Scr}/67.71)^{-0.05} \times \exp(\eta_{cl_2}) \quad (5)$$

$$Tlag = 0.29 \times \exp(\eta_{Tlag}) \quad (6)$$

上式中, Scr 为血清肌酐, BMI 为身体质量指数。

3.4 模型验证

如图2所示, 最终模型较基础模型有以下优势:

预测分布更优: IPRED 和 PRED 散点图分布均匀、更接近 $y = x$ 线, 可更好描述数据集中趋势。残差表现稳定: CWRES 在 $y = 0$ 两侧均匀分布, 趋势性变化减弱、集中于 ± 2 内, 模型稳定且拟合改善。指标参数更优: OFV、AIC、BIC 值均小于基础模型, 预测性能与准确度更佳, 如表3所示。

从1 000次自举法(bootstrap)分析中获得的群体典型值的中位数值和95%置信区间如表4所示。原始数据的群体典型值位于自举法生成的95%置信区间内, 显示出最终模型的稳定性。

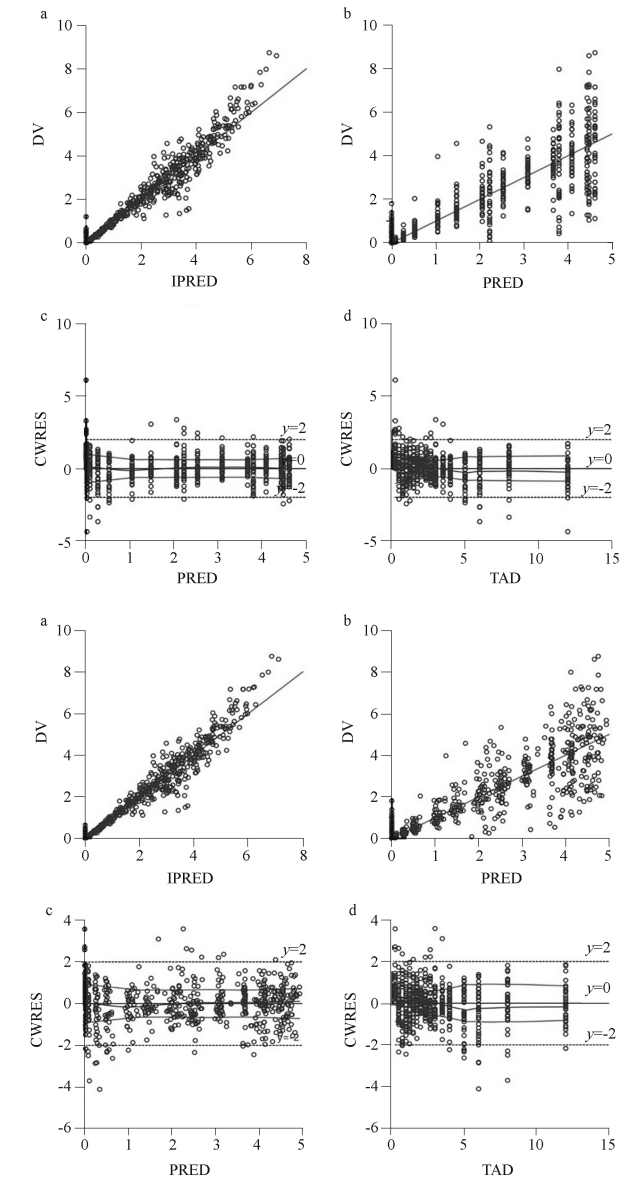


图2 基础模型(上图)与最终模型(下图)的拟合优度图

Figure 2 Goodness-of-fit Plot of the Base Model (A) and the Final Model (A)

注: a: DV vs. IPRED; b: DV vs. PRED; c: CWRES vs. PRED; d: CWRES vs. TAD。a、b 图中红线为参考线($y = x$); c、d 图中红线为局部加权回归线。

数据分析显示, 绝大多数实测浓度数据点均落在90% 置信区间范围内(图3), 这表明实测浓度与模型模拟浓度的吻合程度达到了可接受的标准。

表3 基础模型与最终模型的目标函数值对比

Table 3 Comparison of the objective function values between the basic model and the final model

Parameter	Basic Model	Final Model
OFV	408. 29	359. 69
AIC	434. 29	391. 69
BIC	491. 34	461. 91

表 4 最终模型与自举法估计结果的对比

Table 4 Comparison of the final model and the estimation results from the bootstrap method

Parameter	Final model		Bootstrap	
	Estimate	RSE%	Median	2. 5% - 97. 5%
CL ₁ /F(L · h ⁻¹)	40. 00	2. 2	40. 82	38. 52 - 43. 09
V ₁ /F(L)	51. 56	1. 4	54. 36	49. 50 - 57. 93
CL ₂ /F(L · h ⁻¹)	1. 78	3. 5	1. 75	1. 36 - 2. 72
V ₂ /F(L)	7. 65	1. 9	8. 13	6. 88 - 9. 55
K _a (h ⁻¹)	1. 44	3. 6	1. 59	1. 322 - 1. 90
Tlag	0. 29	4. 4	0. 33	0. 26 - 0. 38
Scr on K _a	0. 59	12. 79	0. 89	0. 03 - 1. 68
Scr on CL ₂	-0. 052	13. 8	1. 58	-0. 18 - 2. 58
BMI on V	0. 008	12. 59	0. 24	-0. 47 - 0. 96
ωCL(% CV)	14%	12%	13%	-
ωCL ₂ (% CV)	59%	48%	20%	-
ωV(% CV)	10%	11%	7%	-
ωV ₂ (% CV)	8%	10%	4%	-
ωK _a (% CV)	46%	10%	50%	-
ωTlag(% CV)	48%	22%	36%	-
Sidevo	18. 28%	7. 2%	23. 49%	16. 91% - 28. 77%

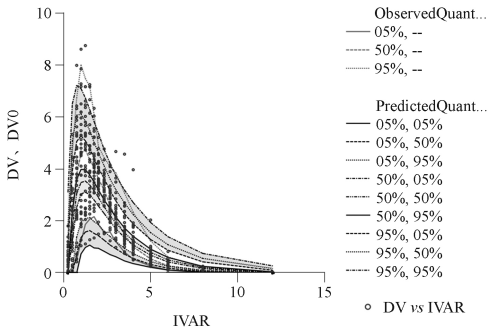


图 3 最终群体药代动力学模型的可视化检验图

Figure 3 Visual inspection plot of the final population pharmacokinetic model

讨 论

根据本研究中的群体药代动力学(PPK)模型,V 值为 51.56 L,V₂ 为 7.65 L;CL 值为 39.99 L · h⁻¹,CL₂ 值为 1.78 L · h⁻¹与 Guillaume Mellon 报道的 V 值为 9.0L,V₂ 为 6.4 L;CL 值为 14.6 L · h⁻¹,CL₂ 值为 4.2 L · h⁻¹相差较大^[11],这可能与所研究的群体差异有关,本文研究的是健康人群,而 Guillaume Mellon 等人研究的是肥胖人群。吸收速率 K_a 为 1.45 h,与文献中洪丹贤报道的 K_a 为 1.6 h 接近^[3]。血清肌酐对速率常数和周边室的清除率有影响,而肾功能状态与药物清除密切相关,临床实践中可将其作为个体化给药剂量调整的重要依据。当患者肾功能出现下降时 CL 会随之降低,导致血药浓度异常升高,进而增加药物不良反应的发生风险。因此,结合患者肾功能状况制定给药方案,对保障用药安全具有重要意义。

此外还要关注 BMI 值对表观分布容积的影响,低 BMI

人群(如消瘦者),体内脂肪含量少,体液(尤其是血浆和细胞外液)占体重比例相对较高,阿莫西林克拉维酸钾作为水溶性药物更易分布于体液中,故 V 可能偏大,需确保足够的药物分布至靶器官。而高 BMI 人群(如肥胖者)脂肪组织占比显著增加,而血浆容积增长幅度较小,水溶性药物因体液占比相对减少,V 可能偏小,初始血药浓度可能更高,需减少剂量或延长给药间隔。所以 BMI 值作为评估药物分布特性的辅助指标,尤其在特殊人群(如肥胖症、营养不良患者)的药代动力学建模中具有重要参考价值。

本研究亦存在一定局限性。未来,本研究团队拟通过开展多中心、大样本量的临床数据采集,进一步丰富血药浓度-时间曲线的监测时间点,以此对现有群体药代动力学模型进行系统性优化与修正,从而提升模型在不同人群中的普遍适用性。尽管如此,本研究基于健康人群空腹口服两种制剂所构建的阿莫西林克拉维酸钾 PPK 模型,仍能为临床合理、精准使用阿莫西林克拉维酸钾提供重要参考依据。

参考文献:

[1] GIATH G, AL - SAMADANI KH, MOHAMMED AH, et al. A Comparison of Pre - Emptive Co - Amoxiclav, Postoperative Amoxicillin, and Metronidazole for Prevention of Postoperative Complications in Dentoalveolar Surgery: A Randomized Controlled Trial [J]. *Int J Environ Res Public Health*,2022,19(7) :4178.

[2] 余日加. 阿莫西林克拉维酸钾治疗婴幼儿急性上呼吸道感染的疗效及安全性评价 [J]. *中国现代药物应用*,2025,19(01) :89—92.

[3] 洪丹贤. 基于 PK/PD 模型优化阿莫西林的给药方案 [D],2022.

[4] 胡义亭,许玉芳,白万军,等. 阿莫西林克拉维酸钾片在健康受试者体内的生物等效性研究 [J]. *中国临床药理学杂志*,2024,40(03) :419—424.

[5] 林敏聪. 高脂餐对曲司氯铵缓释胶囊和双释放胶囊人体药动学和生物等效性影响研究 [D],2020.

[6] 许玉芳,宋浩静,邱博,等. 高脂饮食对阿莫西林在中国健康人体体内药代动力学的影响 [J]. *中国临床药理学杂志*,2024,40(04) :589—593.

[7] 杜萍,李鹏飞,刘洪川,等. 奥氮平在中国健康人体中群体药代动力学研究 [J]. *中国临床药理学杂志*,2019,35(15) :1652—1656.

[8] 刘晨茜,吴茵,贾彩云,等. 左乙拉西坦在脑卒中后癫痫患者中的群体药动学研究 [J]. *中国药房*,2025,36(05) :594—599.

[9] ABULFATHI AA, DE JAGER V, VAN BRAKEL E, et al. The Population Pharmacokinetics of Meropenem in Adult Patients With Rifampicin - Sensitive Pulmonary Tuberculosis [J]. *Front Pharmacol*,2021,12:637618.

[10] 徐善森,肇丽梅,陈亚南. 中国癫痫患儿游离丙戊酸群体药动学模型的建立及应用 [J]. *实用药物与临床*,2024,27(08) :612—616.

[11] MELLON G, HAMMAS K, BURDET C, et al. Population pharmacokinetics and dosing simulations of amoxicillin in obese adults receiving co - amoxiclav [J]. *J Antimicrob Chemother*,2020,75(12) :3611—3618.