

Pharmakokinetik von Cefixim bei Probanden und ein Literaturvergleich mit neuen Ester Prodrug Cephalosporinen

Zusammenfassung: In einer vergleichenden Untersuchung an gesunden Probanden wurden die pharmakokinetischen Parameter von Cefixim nach oraler Applikation von 200 mg als Trockensuspension, Fertigsaft und Tablette bestimmt. Alle drei galenischen Formulierungen zeigten eine zuverlässige Resorption. Die maximalen mittleren Plasmakonzentrationen betrugen 2,4–3,4 mg/l und wurden nach 3,3 bis 3,5 h erreicht. Die mittleren Plasmahalbwertszeiten waren 2,9 bis 3,1 h, die Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve 18–26 mg/l·h, die Wiederfindung im Urin 18–24% der applizierten Dosis. Die höchste Bioverfügbarkeit wurde gemessen nach Applikation der Trockensuspension gefolgt von Tablette und Fertigsaft. Vor den Prodrug-Cephalosporinen, Cefuroxim Axetil, Cefetamet Pivoxyl und Cefotiam Hexetil, zeichnet sich Cefixim durch längere Plasmahalbwertszeit und größere, dosiskorrigierte Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve aus. Die im Vergleich zu den genannten anderen Cephalosporinen niedrigere Wiederfindung im Urin bei gleicher absoluter Bioverfügbarkeit läßt auf eine größere extrarenale Clearance schließen.

Summary: *Pharmacokinetics of Cefixime in Volunteers Compared with Newer Ester Pro-Drug Cephalosporins.* The pharmacokinetic parameters of cefixime were determined in healthy volunteers following oral administration of 200 mg cefixime as tablet, syrup and dry suspension, respectively. All three galenic formulations showed reliable absorption. Mean peak plasma concentrations amounted to 2.4–3.4 mg/l and were reached after 3.3–3.5 h. Mean terminal half-lives were 2.9–3.1 h. The mean areas under the plasma concentration-time curves ranged between 18 and 26 mg/l·h; 18–24% of the dose administered were recovered unchanged in the urine. The best bioavailability was obtained with the dry suspension followed by the tablet and the syrup. With respect to the ester pro-drug cephalosporins, cefuroxime axetil, cefetamet pivoxyl and cefotiam hexetil, cefixime exhibits higher plasma half-life and area under the curve as well as, comparable absolute bioavailability but consistently lower urinary recovery which indicates higher non-renal clearance.

Einleitung

Die in den vergangenen Jahren neu entwickelten Cephalosporine der dritten Generation zeichnen sich wohl durch hohe und breite antibakterielle Aktivität aus, sind aber enteral nicht resorbierbar. Intensive Anstrengungen wurden

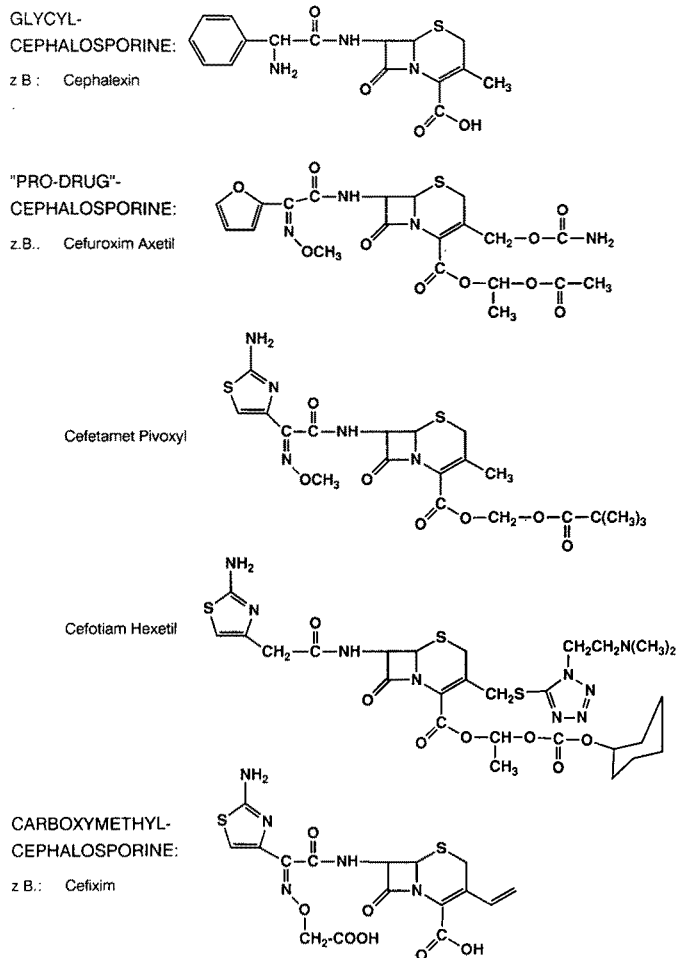


Abbildung 1: Chemische Strukturen oraler Cephalosporine (Klassifizierung nach 1).

und werden deshalb unternommen, enteral resorbierbare Cephalosporine zu entwickeln, die die älteren Glycyl-Cephalosporine vom Typ des Cephalexins übertreffen hinsichtlich Wirkungsstärke, Wirkungsbreite und β -Laktamase-Stabilität (Abbildung 1). Aus diesen Bemühungen gingen zahlreiche Verbindungen hervor, die zum Teil das auch beim Ampicillin erfolgreiche Prinzip der zur enteralen Resorption notwendigen Erhöhung der Lipophilie durch Veresterung der C2-Carboxyl-Gruppe anwenden. Vorreiter dieser Prodrug-Cephalosporine ist Cefuroxim Axetil, an-

Priv.-Doz. Dr. rer. nat. F. Kees, Lehrstuhl für Pharmakologie der Universität, Universitätsstraße 31, W-8400 Regensburg; Prof. Dr. med. K. G. Naber, Urologische Klinik des Elisabeth-Krankenhauses, Schulgasse 20, W-8440 Straubing, Germany.

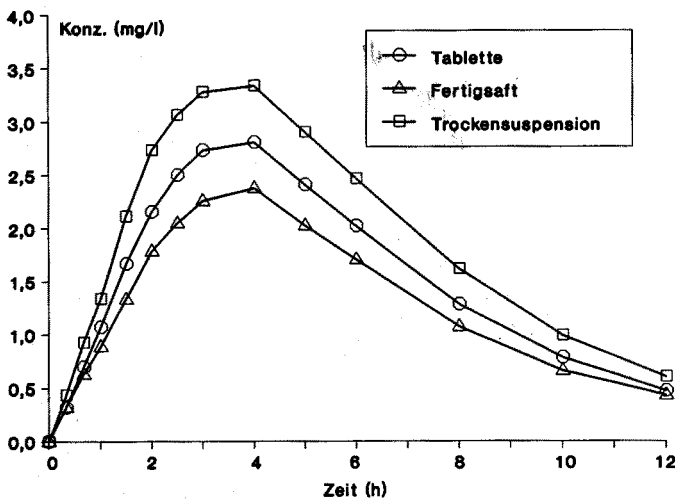


Abbildung 2: Mittelwertkurven der Plasmakonzentrationen von Cefixim bei 12 Probanden nach oraler Applikation von 200 mg als Tablette, Fertigsaft oder Trockensuspension.

dere sind Cefetamet Pivoxyl und Cefotiam Hexetil. Aber auch Modifikation von Cefotaxim, der Standardsubstanz der parenteralen Cephalosporine der dritten Generation, führte zu enteral resorbierbaren Cephalosporinen, wobei es mit Cefixim erstmals gelungen ist, ein Cephalosporin zu entwickeln, das die hohe antibakterielle Wirksamkeit der Cephalosporine der dritten Generation mit enteraler Resorbierbarkeit verbindet. Dabei ist offensichtlich die zweite Carboxyl-Gruppe entscheidend für die enterale Resorption, denn das sonst sehr strukturähnliche Cefetamet wird nicht enteral resorbiert, sondern nur in Form des Esters, Cefetamet Pivoxyl [2].

Im folgenden werden an Hand einer vergleichenden Untersuchung zur Bioverfügbarkeit von Cefixim nach oraler Einnahme unterschiedlicher galenischer Formulierungen bei gesunden Probanden die pharmakokinetischen Eigenschaften von Cefixim vor dem Hintergrund derer der drei Prodrug-Cephalosporine, Cefuroxim Axetil, Cefetamet Pivoxyl und Cefotiam Hexetil, dargestellt.

Material und Methoden

Gemäß einem offenen, randomisierten Dreifach-Cross-Over-Plan erhielten 12 Probanden (sechs männlich, sechs weiblich; Alter 21 bis 43 Jahre; Körpergewicht 56–89 kg; Körpergröße 159–190 cm) im Abstand von jeweils einer Woche je 200 mg Cefixim nüchtern zusammen mit 100 ml Wasser als Tablette, Trockensuspension (10 ml frisch mit Wasser hergestellte Suspension) beziehungsweise 10 ml Fertigsaft. Die Probanden blieben nüchtern für weitere vier Stunden, dann erhielten sie ein Mittagessen, zur Förderung der Diurese wurden aber dazwischen stündlich 100 ml Orangensaft oder Mineralwasser gereicht. Blutproben wurden vor Gabe sowie 0,33, 0,67, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12 und 24 h danach gewonnen. Urin wurde vorher und in Intervallen bis 24 h danach gesammelt. Die Proben wurden bis zur hochdruckflüssigkeitschromatographischen Analyse bei -70°C gelagert. Die pharmakokinetischen Parameter wurden modellunabhängig aus den Plasmakonzentrationen ermittelt. Zur Prü-

Tabelle 1: Pharmakokinetische Parameter (Mittelwert = MW; Variationskoeffizient = VK) von Cefixim bei 12 Probanden nach oraler, nüchterner Applikation von 200 mg Cefixim in drei verschiedenen Formulierungen.

Parameter	Dimension	Tablette		Fertigsaft		Trockensuspension	
		MW	VK	MW	VK	MW	VK
C_{\max}	mg/l	2,95	34	2,43	28	3,41	27
t_{\max}	h	3,46	17	3,42	18	3,33	27
$t_{1/2}$	h	2,91	15	3,13	19	3,01	14
$AUC_{0-\infty}$	mg/l·h	20,9	26	17,8	33	25,8	27
U_{0-24h}	% d.D.	22,1	44	18,4	33	24,1	34

fung auf Bioäquivalenz wurden die Parameter maximale Plasmakonzentration und Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve herangezogen (Einzelheiten siehe Literatur 3).

Ergebnisse

In Abbildung 2 sind die Mittelwertkurven der Plasmakonzentrationen nach Applikation der drei galenischen Formulierungen dargestellt, in Tabelle 1 die berechneten pharmakokinetischen Parameter. Mittlere Maximalkonzentrationen von 2,4–3,4 mg/l, die nach 3,3 bis 3,5 h erreicht wurden, Halbwertszeit von 2,9 bis 3,1 h, AUC von 18–26 mg/l·h und Urinwiederfindung von 18–24% passen gut zu Werten, die auch von anderen Autoren berichtet wurden (Übersicht in Literatur 4, 5). Die beste Bioverfügbarkeit von Cefixim wurde erreicht nach Gabe der Trockensuspension, der statistische Vergleich ergab Bioäquivalenz zwischen Trockensuspension und Fertigsaft, zwischen Trockensuspension und Tablette konnte Bioäquivalenz nicht bewiesen werden.

Diskussion

Bessere Bioverfügbarkeit bei Einnahme in wäßrigem Medium

Von den drei untersuchten Formulierungen zeigten die „wäßrigen“, Tablette und Trockensuspension (erstere wird zusammen mit Wasser eingenommen, in letzterem Falle wird das Granulat vor der Einnahme mit Wasser vermischt, so daß das Cefixim in Lösung geht), die bessere Bioverfügbarkeit. Das entspricht auch der Erwartung, denn ein Pharmakon wird bei oraler Einnahme in der Regel am besten aus einer Lösung resorbiert (vgl. auch [6]).

Der Fertigsaft ist eine neue galenische Formulierung von Cefixim und basiert auf mittelkettigen Triglyceriden (MCTs) als Vehikel. Vorlage dafür waren Fertigsäfte bei älteren β -Laktamantibiotika zum Beispiel Penicillin V oder Cefaclor. Flüssige Formulierungen empfehlen sich zum Beispiel in der Pädiatrie, dabei bieten Fertigsäfte gegenüber Trockensuspensionen die Vorteile, daß sie lagerstabil und sofort fertig zur Einnahme sind. Wie die Untersuchung aber zeigte, ist die Bioverfügbarkeit von Cefixim aus dem Fertigsaft geringer als aus den anderen, „wäßrigen“ Formulierungen.

rungen. Ebenfalls eine geringere Bioverfügbarkeit aus dem Fertigsaft im Vergleich zu einer Trockensuspension wurde zum Beispiel bei einer Untersuchung zur Bioverfügbarkeit von Penicillin V gefunden, im dortigen Fall sogar gravierend [7]. Man kann wohl generell annehmen, daß die recht hydrophilen β -Laktamantibiotika besser aus dem Gastrointestinaltrakt bei Einnahme in einem wässrigen Medium resorbiert werden. Insgesamt war aber die Bioverfügbarkeit von Cefixim nach Einnahme des Fertigsaftes nicht wesentlich niedriger als nach Einnahme der Tablette und der Trockensuspension, und die Streuung der pharmakokinetischen Parameter nicht größer (vgl. Tabelle 1), so daß dem Fertigsaft auf Grund seiner einfacheren Handhabung durchaus Marktchancen eingeräumt werden können.

Kapazitätslimitierte enterale Resorption

Die Tatsache, daß Cefixim trotz großer Strukturähnlichkeit mit parenteralen Cephalosporinen der dritten Generation wie Cefotaxim und Ceftrizoxim enteral resorbiert wird, hat zahlreiche Untersuchungen zum Resorptionsmechanismus dieser Carboxymethyl-Cephalosporine stimuliert. Tierexperimentelle Untersuchungen sprechen dafür, daß Cefixim wie die Glycylcephalosporine vom Typ des Cephalexins ein Carrier-System benutzen wie Dipeptide [8–12], wenn auch nicht dasselbe [13, 14]. Anscheinend kann Cefixim das Carrier-System aber nicht so effektiv nutzen wie die älteren Glycyl-Cephalosporine, denn nur diese werden auch in hohen Dosen von 1g quantitativ resorbiert [15, 16]. Hingegen übersteigt die absolute Bioverfügbarkeit von Cefixim (aber auch der Prodrug-Cephalosporine) nicht den Wert 50–60% und nimmt mit steigenden Dosen ab [6, 17]. Qualitativ die gleichen Beobachtungen werden bei den Ester Prodrug-Cephalosporinen gemacht [2] (vgl. Tabelle 2), wobei aber passive Diffusion als Resorptionsmechanismus angenommen wird. Deren höhere Bioverfügbarkeit bei Einnahme nach dem Frühstück wird so gedeutet,

daß das Antibiotikum wegen der Verzögerung der Magenentleerung durch das Essen im sauren Magenmilieu sich besser löst, in kleineren Dosen und über einen größeren Zeitraum verteilt an den Resorptionsort im Dünndarm gelangt und deshalb vollständiger aufgenommen wird [18].

Pharmakokinetische Parameter von Cefixim und von Ester Prodrug-Cephalosporinen

In Tabelle 2 werden die pharmakokinetischen Basisparameter von Cefixim denen der drei Prodrug-Cephalosporine, Cefuroxim Axetil, Cefetamet Pivoxyl und Cefotiam Hexetil gegenübergestellt. Es sind die Parameter nach Einnahme therapeutisch empfohlener Einzeldosen aufgeführt, C_{max} und AUC wurden zusätzlich auf die Basisdosis von 200 mg bei Cefixim normiert. Bei den Prodrug Cephalosporinen wurden wegen der besseren Resorption die Werte bei Einnahme nach dem Frühstück ausgewählt [2, 19–21], bei Cefixim die Nüchternwerte; seine Bioverfügbarkeit ist unabhängig von der Nahrungsaufnahme [4, 6, 22]. Auch wenn die Trockensuspension bei Cefixim die beste Bioverfügbarkeit gewährleistete, wurde die Tablettenformulierung ausgewählt, da die Parameter der anderen Substanzen auch nach Applikation einer Tablette (oder Kapsel) gewonnen wurden.

Langsam anflutende, aber lang anhaltende Konzentrationen im Plasma

Mit Cefetamet Pivoxyl teilt Cefixim den späten Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentrationen, der trotz Nüchterngabe erst 3 bis 4 h nach Einnahme erreicht wird. Bei älteren Cephalosporinen werden die maximalen Plasmakonzentrationen schon nach 0,5 bis 1,5 h gefunden (Übersichten in Literatur 16, 15, 23) und auch bei Cefuroxim Axetil und Cefotiam Hexetil früher [20, 21, 24].

Mit 3 bis 3,5 h weist Cefixim von allen aufgeführten Substanzen die längste Plasmahalbwertszeit auf, was in Kombi-

Tabelle 2: Pharmakokinetische Parameter neuer oraler Cephalosporine nach Einmalgabe therapeutisch empfohlener Einzeldosen und auf 200 mg Dosis normierter Vergleich.

Parameter	Dimension	Cefuroxim Axetil	Cefetamet Pivoxyl	Cefotiam Hexetil	Cefixim
Dosis	mg	250/500/1000	715/715	400/400/400	200/200
C_{max}	mg/l	4,7/10,4/13,9	7,4/6,2	4,4/3,3/4,9	3,0/2,9
$C_{max}/200\text{ mg}$	mg/l	3,8/4,2/2,8	2,1/1,7	2,2/1,6/2,5	3,0/2,9
t_{max}	h	2,1/2,0/2,7	4,0/4,0	1,9/2,5/1,0	3,5/3,8
$t_{1/2}$	h	1,3/1,6/1,3	2,3/2,2	1,7/1,0/1,0	2,9/3,4
AUC	mg/l*h	14/27/50	46/-	10/-/8,5	21/24
$AUC/200\text{ mg}$	mg/l*h	11/11/10	13/-	5/-/4,3	21/24
$U_{0-\infty}$	% d.D.	54/46/41	-/38	36/-/34	22/18
F	%	>54/>46/43	50/51	52/45/51	-/48
Literatur		31, 21, 20	2, 19	21, 32, 27	3, 25

Anmerkung: Alle Dosen bezogen auf freie Säure. F = Absolute Bioverfügbarkeit (%), bestimmt aus dem Quotienten der AUC nach oraler und intravenöser Applikation. - = nicht bestimmt beziehungsweise keine Angabe.

nation mit dem langsamen Anfluten von Cefixim im Plasma zu einer Mittleren Verweil-Zeit von 7 bis 8 h [22, 25] führt. Langanhaltende antibakteriell wirksame Plasmakonzentrationen sind so gewährleistet und die höchstens zweimal tägliche Dosierung erscheint vom pharmakokinetischen Standpunkt aus adäquat, während bei Cefuroxim Axetil und Cefotiam Hexetil vor dem Hintergrund der Dosierungsrichtlinien bei intravenöser Applikation der Wirkstoffe und den Empfehlungen bei oralen Penicillinen, zum Beispiel Amoxicillin, auch eine dreimal tägliche Gabe empfohlen werden könnte.

Große Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve bei niedrigen Dosen

Bei der auf 200 mg normierten Maximalkonzentration im Plasma wird Cefixim nur von Cefuroxim Axetil übertroffen, bei der Fläche unter der Kurve von keinem auch nur annähernd erreicht, wobei aber einschränkend berücksichtigt werden muß, daß die anderen Substanzen höher dosiert werden und ein Herunterrechnen wegen möglicher Disproportionalität der Bioverfügbarkeit ungenau ist. Andererseits wurde bei Cefixim gezeigt, daß die Bioverfügbarkeit wohl linear mit der Dosis ansteigt, jedoch nicht proportional, die

Fläche unter der Kurve war nach Einnahme von 400 mg statt 200 mg nur 60–70% größer [6, 17, 25,].

Extrarenale Elimination

Die Wiederfindung von Cefixim im Urin ist mit 20–25% deutlich niedriger als bei den Ester Prodrug Cephalosporinen, die zu 40–55% der gegebenen Dosis unverändert im Urin wiedergefunden werden. Da die absolute Bioverfügbarkeit aller aufgeführten Cephalosporine sich aber bei 40–60% bewegt, ist die niedrige Wiederfindung im Urin nicht Ausdruck deutlich schlechterer Resorption, sondern es muß eine größere nichtrenale Elimination von Cefixim im Vergleich zu den anderen Substanzen angenommen werden. Dafür sprechen die Beobachtungen, daß (bei Probanden) keine Korrelation zwischen der glomerulären Filtrationsrate der Niere und der Plasmaclearance von Cefixim festgestellt wurde [26] und eine Erniedrigung der Dosis, anders als bei Cefetamet Pivoxil [18] und Cefotiam Hexetil [27], nur bei Patienten mit sehr stark eingeschränkter Nierenfunktion empfohlen werden muß [28, 29]. Auf der anderen Seite wurden sehr hohe und langanhaltende Konzentrationen in der Galle gefunden, die 30–600fach höher waren als die gleichzeitigen Serumkonzentrationen [30].

Literatur

- Dürkheimer, W., Fischer, G., Schrinner, E.: Struktur-Wirkungs-Relationen bei oralen Cephalosporinen. Fortschr. Antimikrob. Antineoplast. Chemother. 6–8 (1987) 1177–1188.
- Koup, J., Dubach, U. C., Brandt, R., Wyss, R., Stoeckel, K.: Pharmacokinetics of cefetamet (Ro 15-8074) and cefetamet pivoxil (Ro 15-8075) after intravenous and oral doses in humans. Antimicrob. Agents Chemother. 32 (1988) 573–579.
- Kees, F., Naber, K. G., Sigl, G., Ungethüm, W., Grobecker, H.: Relative bioavailability of three cefixime formulations. Arzneim.-Forsch./Drug Res. 40 (I) (1990) 293–297.
- Brogden, R. N., Campoli-Richards, D. M.: Cefixime: A review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic potential. Drugs 38 (1989) 524–550.
- Montay, G., Le Liboux, A., Thebault, J. J., Roche, G., Frydman, A., Gaillot, J.: Pharmacocinétique du céfixime chez le volontaire sain après administration orale unique à la dose de 200 mg. La Presse Médicale 18 (1989) 1583–1586.
- Faulkner, R. D., Yacobi, A., Barone, J. S., Kaplan, S. A., Silber, B. M.: Pharmacokinetic profile of cefixime in man. Pediatr. Infect. Dis. J. 6 (1987) 963–970.
- Lintz, W., Hirsch, I., Osterloh, G., Schmidt-Bothelt, E., Sous, H.: Bioverfügbarkeit von Penicillin V in einer wäßrigen Zubereitungsform. Arzneim.-Forsch./Drug Res. 34 (I) (1984) 66–71.
- Muranushi, N., Yoshikawa, T., Nishiuchi, M., Oguma, T., Hirano, K., Yamada, H.: Characteristics of the intestinal absorption of 7432-S, a new orally active cephalosporin. J. Pharmacobio-Dyn. 10 (1987) S-72.
- Okano, T., Maegawa, H., Takano, M., Inui, K.-I., Hori, R.: Transport mechanisms of β -lactam antibiotics in intestinal brush-border membranes. J. Pharmacobio-Dyn. 10 (1987) S-141.
- Tamai, I., Hirooka, H., Kin, Y., Terasaki, T., Tsuji, A.: Intestinal uptake of β -lactam antibiotics without an alpha-amino group and its relationship to dipeptide transport. J. Pharmacobio-Dyn. 10 (1987) S89.
- Tsuji, A., Terasaki, T., Tamai, I., Hirooka, H.: H^+ Gradient-dependent and carrier-mediated transport of cefixime, a new cephalosporin antibiotic, across brush-border membrane vesicles from rat small intestine. J. Pharmacol. Exp. Ther. 241, 2 (1987) 594–601.
- Iseki, K., Sugawara, M., Saitoh, H., Miyazaki, K., Arita, T.: Comparison of transport characteristics of amino β -lactam antibiotics and dipeptides across rat intestinal brush border membrane. J. Pharm. Pharmacol. 41 (1989) 628–632.
- Kramer, W.: Identification of identical binding polypeptides for cephalosporins and dipeptides in intestinal brush-border membrane vesicles by photoaffinity labeling. Biochim. Biophys. Acta 905 (1987) 65–74.
- Kramer, W., Leipe, I., Petzoldt, E., Frank, G.: Characterization of the transport system for β -lactam antibiotics and dipeptides in rat renal brush-border membrane vesicles by photoaffinity labeling. Biochim. Biophys. Acta 939 (1988) 167–172.
- Lode, H., Stahlmann, R., Dzwillo, G., Koeppe, P.: Vergleichende Pharmakokinetik oraler Cephalosporine: Cephalexin, Cefaclor und Cephadroxil. Infection 8, Suppl. 5 (1980) S 554–S 559.
- Riess, W., Meyer-Brunot, H.-G., Brechbühler, S.: Pharmakokinetik oraler Cephalosporine. Fortschr. Antimikrob. Antineoplast. Chemother. 1 (1982) 115–131.
- Brittain, D. C., Scully, B. E., Hirose, T., Neu, H. C.: The pharmacokinetic and bacterial characteristics of oral cefixime. Clin. Pharmacol. Ther. 38 (1985) 590–594.
- Stoeckel, K., Tam, Y. K., Kneer, J.: Pharmacokinetics of oral cefetamet pivoxil (Ro-8075) and intravenous cefetamet (Ro 15-8074) in humans: a review. Current Medical Research and Opinion, 11 (1989) 432–441.
- Blouin, R. A., Kneer, J., Stoeckel, K.: Pharmacokinetics of intravenous cefetamet (Ro-8074) and oral cefetamet pivoxil (Ro 15-8075) in young and elderly subjects. Antimicrob. Agents Chemother. 33 (1989) 291–296.
- Williams, P. E. O., Harding, S. M.: The absolute bioavailability of cefuroxime axetil in male and female volunteers after fasting and after food. J. Antimicrob. Chemother., 13 (1984) 191–196.
- Deppermann, G. C., Hasse, K., Borner, K., Koeppe, K., Lode, H.: Comparative pharmacokinetics of cefotiam hexetil, cefuroxime, cefixime, cephalexin, and the effect of H₂ blockers, standard breakfast and

- antacids on the bioavailability of cefotiam hexetil, 16th Internat. Congress of Chemotherapy, Jerusalem, Israel, June 11–16, 1989, Abstr. 1223 S. 81.
22. **Faulkner, R. D., Bohaychuk, W., Haynes, J. D., Desjardins, R. E., Yacobi, A., Silber, B. M.:** The pharmacokinetics of cefixime in the fasted and fed state. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 34 (1988) 525–528.
 23. **Pfeffer, M., Jackson, A., Ximenes, J., Peche de Menezes, J.:** Comparative human oral clinical pharmacology of cefadroxil, cephalixin, and cephadrine. *Infection* 8, Suppl. 5 (1980) S 560–S 566.
 24. **Sommers, De. K., Van Wyk, M., Moncrieff, J., Schoeman, H. S.:** Influence of food and reduced gastric acidity on the bioavailability of bacampicillin and cefuroxime axetil. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 18 (1984) 535–539.
 25. **Faulkner, R. D., Fernandez, P., Lawrence, G., Sia, L. L., Falkowski, A. J., Weiss, A. I., Yacobi, A., Silber, B. M.:** Absolute bioavailability of cefixime in man. *J. Clin. Pharmacol.* 28 (1988) 700–706.
 26. **Kees, F., Naber, K. G., Meyer, G. P., Grobecker, H.:** Pharmakokinetik von Cefixim bei Probanden. *Fortschr. Antimikrob. Antineoplast. Chemother.* 6–8 (1987) 1305–1311.
 27. **Koeppe, P., Höffler, D., Mattiucci, M., Kienle, E.:** Pharmacokinetics in healthy volunteers and patients with impaired renal function after oral cefotiam hexetil. *Acta Therapeutica* 15 (1989) 337–354.
 28. **Guay, D. R. P., Meatherall, R. C., Harding, G. K., Brown, G. R.:** Pharmacokinetics of cefixime (CL 284,635; FK 027) in healthy subjects and patients with renal insufficiency. *Antimicrob. Agents Chemother.* 30 (1986) 485–490.
 29. **König, S., Marre R., Schulz, E., Sack, K.:** The pharmacokinetics of cefixime in patients with renal insufficiency undergoing hemofiltration. *J. Chemother.* 4 (1988) 536–537.
 30. **Tanimura, H., Kobayashi, N., Saito, T., Yoshida, K., Kato, H.:** Clinical evaluation of FK027 on biliary tract infections: Concentrations of cefixime in bile and gallbladder tissue and clinical evaluation on biliary tract infections. *Chemotherapy (Tokyo)* 33 Suppl. 6 (1985) 499–517.
 31. **Kees, F., Lukassek, U., Naber, K. G.:** Comparative investigations on the bioavailability of cefuroxime axetil. *J. Antimicrob. Chemother.*, (1990) (im Druck).
 32. **Couet, W., Lefèbvre, M. A., Millerioux, L., Mignot, A., Bizouard, J., Fourtillan, J. B.:** Bioavailability of cefotiam administered orally as SCE-2174. 15th Internat. Congress of Chemotherapy, Istanbul, Turkey, July 19–24, 1987. Abstr. 244.