

## Population Pharmacokinetics of Cefuroxime Lysine in Normal, Acute Liver Injury and Acute Kidney Injury Rats After Intravenous Administration

Donghu ZHANG<sup>1,2</sup>, Jianyang LIN<sup>1,2\*</sup>, Xingang LI<sup>3</sup>, Longshan ZHAO<sup>4</sup> & Kaishun BI<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Department of Pharmacy, the First Hospital of China Medical University,  
155 Nanjing North Street, Shenyang 110001, Liaoning, China

<sup>2</sup> School of Pharmaceutical Science, China Medical University,  
77 Puhe Road, Shenyang 110122, Liaoning, China

<sup>3</sup> Department of Pharmacy, Beijing Tiantan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100050, China

<sup>4</sup> School of Pharmacy, Shenyang Pharmaceutical University, 103 Wenhua Road, Shenyang 110016, China

**SUMMARY.** We aimed to build population pharmacokinetics of cefuroxime lysine in normal, liver injury, and kidney injury rats. After intravenous injection of 67.5 mg/kg cefuroxime lysine, the plasma samples were collected at specific time points and determined by a validated ultra fast liquid chromatography-tandem mass spectrometry (UFLC-MS/MS) method. Non-compartmental analysis (NCA) method was applied to analyze the data using DAS software, and the AUC and MRT of renal-impaired group were significantly higher than those of normal group. The first-order conditional estimation with interaction (FOCE-I) approach was used to build the population model by NONMEM software. The basic pharmacokinetic model was best described by a two-compartment model. Renal function has significant impact on the drug clearance (Cl) and urea was incorporated in the final model. The typical population pharmacokinetic parameters of cefuroxime lysine in all rats were as follows: Cl: 0.87 L/h/kg, central volume of distribution ( $V_c$ ): 0.39 L/kg, peripheral volume of distribution ( $V_p$ ): 0.27 L/kg, clearance between central and peripheral compartments (Q): 0.13 L/h/kg, relational coefficient of urea on Cl ( $f_{Urea}$ ): 0.89. This study demonstrated that renal impairment attended to reduce renal clearance significantly, which should be paid more attention for the proper dosage regimen for patients in kidney injury.

**RESUMEN.** Nuestro objetivo fue desarrollar la farmacocinética de la población de cefuroxima lisina en ratas normales, con lesión hepática y con lesión renal. Después de la inyección intravenosa de 67,5 mg/kg de cefuroxima lisina, las muestras de plasma se recogieron en tiempos específicos y se determinaron mediante un método validado de espectrometría de masas en tándem (UFLC-MS/MS). Se aplicó el método de análisis no compartimental (NCA) para analizar los datos utilizando el software DAS, y el AUC y MRT del grupo con insuficiencia renal fueron significativamente mayores que los del grupo normal. El método de estimación condicional de primer orden con interacción (FOCE-I) se utilizó para construir el modelo de población mediante el software NONMEM. El modelo farmacocinético básico se describió mejor mediante un modelo de dos compartimentos. La función renal tiene un impacto significativo en la eliminación del fármaco (Cl) y se incorporó urea en el modelo final. Los parámetros farmacocinéticos poblacionales típicos de cefuroxima lisina en todas las ratas fueron los siguientes: Cl: 0,87 L/h/kg, volumen central de distribución ( $V_c$ ): 0,39 L/kg, volumen de distribución periférico ( $V_p$ ): 0,27 L/kg, espacio libre entre compartimentos centrales y periféricos (Q): 0,13 L/h/kg y coeficiente relacional de urea en Cl ( $f_{Urea}$ ): 0,89. Este estudio demostró que la insuficiencia renal asistida puede reducir significativamente el aclaramiento renal y que debería prestarse más atención a la pauta de dosificación adecuada para pacientes con lesión renal.

**KEY WORDS:** acute kidney injury, acute liver injury, cefuroxime lysine, intravenous, population pharmacokinetics.

\* Author to whom correspondence should be addressed. E-mail: linjianyangdydy@126.com