

注射用盐酸头孢唑兰在健康人体内的药代动力学研究

郭王伟^{1,2}, 沈 奇¹, 秦永平^{1△}, 王 颖¹, 王 磊^{1,2}

苗 佳¹, 南 峰¹, 向 谨¹, 余 勤¹, 梁茂植¹

1. 四川大学华西医院 临床药理研究室(成都 610041); 2. 四川大学华西药学院(成都 610041)

【摘要】 目的 研究注射用盐酸头孢唑兰在健康人体内的药代动力学。**方法** 24例健康受试者进行注射用盐酸头孢唑兰单次和多次静脉滴注药动力学试验。采用反相高效液相色谱(RP-HPLC)法测定给药后不同时间点头孢唑兰浓度, DAS2.0进行药动力学模型拟合和参数计算。**结果** 单次给予低(0.5 g)、中(1.0 g)、高(2.0 g)3个剂量后主要药动力学参数:峰浓度 $C_{\max}$ 分别为(48.27±9.84)、(77.99±15.08)和(171.59±18.27) mg/L;达峰时间($T_{\max}$)分别为(0.50±0.00)、(0.51±0.23)和(0.51±0.02) h;药-时曲线下面积 AUC_{0-t} 分别为(92.43±24.02)、(152.45±16.26)和(341.03±44.16) mg·h/L;半衰期($t_{1/2\beta}$)分别为(1.97±0.19)、(2.44±0.24)和(2.18±0.31) h。多次给药(1.0 g, 2次/d)后主要药动力学参数: $C_{\max}$ 为(80.39±11.86) mg/L, $T_{\max}$ 为(0.51±0.02) h, AUC_{0-t} 为(159.74±15.06) mg·h/L, $t_{1/2\beta}$ 为(2.55±0.55) h。用药后24 h从尿中排出量为(89.4±15.5)%。不同剂量组间 $C_{\max}$ 、 AUC_{0-t} 和 $AUC_{0-\infty}$ 差异均有统计学意义($P<0.05$), 且与剂量呈线性回归关系(r 分别为0.9950、0.9960和0.9963);单、多剂量及男、女受试者间主要药代参数差异均无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 注射用盐酸头孢唑兰在健康人体内具线性动力学特征, 主要药代动力学参数无性别差异, 多次给药体内无蓄积作用。

【关键词】 盐酸头孢唑兰 药理学 反相高效液相色谱法

Pharmacokinetics of Injected Cefozopran Hydrochloride in Healthy Volunteers GUO Wang-wei^{1,2}, SHEN Qi¹, QIN Yong-ping^{1△}, WANG Ying¹, WANG Lei^{1,2}, MIAO Jia¹, NAN Feng¹, XIANG Jin¹, YU Qin¹, LIANG Mao-zhi¹. 1. Department of Clinical Pharmacology, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China; 2. West China School of Pharmacy, Sichuan University, Chengdu 610041, China

△ Corresponding author, E-mail: qingying1@163.com

【Abstract】 Objective To study the pharmacokinetics of injected cefozopran hydrochloride in healthy volunteers. **Methods** 24 healthy volunteers were enrolled to receive low (0.5 g), middle (1.0 g), high (2.0 g) doses of single injection and multiple doses (1.0 g) injection of cefozopran hydrochloride in an open randomized study. The plasma concentrations of cefozopran were determined by RP-HPLC. The DAS2.0 was used to fit the concentration-time data and to calculate the pharmacokinetic parameters. **Results** The main pharmacokinetic parameters for a single injection of low, middle and high doses of cefozopran were as follows: $C_{\max}$ (48.27±9.84), (77.99±15.08) and (171.59±18.27) mg/L; $T_{\max}$ (0.50±0.00), (0.51±0.02) and (0.51±0.02) h; AUC_{0-t} (92.43±24.02), (152.45±16.26) and (341.03±44.16) mg·h/L; $t_{1/2\beta}$ (1.97±0.19), (2.44±0.24) and (2.18±0.31) h, respectively. The main pharmacokinetic parameters for a multiple doses injection of cefozopran were as follows: $C_{\max}$ (80.39±11.86) mg/L; $T_{\max}$ (0.51±0.02) h; AUC_{0-t} (159.74±15.06) mg·h/L; $t_{1/2\beta}$ (2.55±0.55) h. The accumulative rate of cefozopran through urine pathway within 24 h was (89.4±15.5)%. The statistical analysis showed that $C_{\max}$, AUC_{0-t} and $AUC_{0-\infty}$ increased significantly with increased doses of injection ($P<0.05$). Those parameters were linearly correlated with the doses of injection ($r=0.9950, 0.9960, 0.9963$). However, dosage did not have an impact on other pharmacokinetic parameters ($P>0.05$). No gender differences in the parameters were found ($P>0.05$). **Conclusion** Cefozopran hydrochloride performs a linear kinetics in healthy volunteers. The main pharmacokinetic parameters have no significant gender differences, and there is no drug accumulated with multiple doses of injection.

【Key words】 Cefozopran hydrochloride Pharmacokinetics RP-HPLC

头孢唑兰(cefazopran, CZR)是第4代注射用头

孢菌素,其作用机制为抑制细胞壁合成过程中黏肽链的交叉连接,从而使细菌无法形成完整的细胞壁。该药临床上主要用于治疗敏感菌引起的感染,是一

种广谱抗菌药物^[1]。自 1995 年在日本上市后已得到了广泛使用。目前国内尚未见到关于注射用头孢唑兰人体内药代动力学研究的报道,本研究采用本室建立的反相高效液相色谱(RP-HPLC)法测定健康人血浆及尿液中 CZR 浓度,对健康受试者低、中、高剂量单次给药和中剂量多次给药后的药代动力学进行研究。

1 材料和方法

1.1 药品与试剂

注射用盐酸头孢唑兰(批号:20090601,规格:0.5 g,深圳致君制药有限公司);盐酸头孢唑兰对照品(批号:20090401,含量:96.5%,深圳致君制药有限公司);内标氟昔对照品(批号:070401,含量:99.1%,成都科伦有限公司);试验用水为 MiliporeRiOs™16 纯水器制得后经重蒸馏处理后得到;乙腈、三乙胺为色谱纯;其它试剂为分析纯。

1.2 主要仪器

HPLC-2010 型高效液相色谱仪(日本 Shimadzu 公司,CLASS-VP 5.0 色谱工作站);法国 METTLER 公司 AE100 型电子分析天平;低温离心机(5810R,德国 EPPENDORF 公司)。

1.3 研究对象

本试验共纳入 24 例健康受试者(四川大学华西医院国家药物临床试验机构 I 期临床研究室负责完成受试者的筛选工作),男女各 12 例。年龄 19~35 岁,体质指数 19~24 kg/m²,进行病史查询和实验室检查(包括血液细胞学、血液生化学、coomb's 试验、尿常规、心电图、凝血试验和乙肝表面抗原)无异常,无不良嗜好,受试药物皮试阴性,自愿受试并签署知情同意书。受试者于试验日前晚进食低脂清淡饮食,禁食 10 h 后,次日晨统一清淡饮食后进入研究。试验期间禁止剧烈活动、吸烟、饮茶、饮酒和饮用含酒精、咖啡因及碳酸类的饮料,禁用一切非试验药物。

1.4 试验设计

1.4.1 单次给药方案 采用单中心、开放、随机试验,经体检合格的 24 例中国健康志愿受试者随机分为 2 组,每组 12 例,男女各半。第 1 组受试者分别静脉滴注低剂量注射用盐酸头孢唑兰(0.5 g),第 2 组受试者分别静脉滴注中剂量注射用盐酸头孢唑兰(1.0 g),滴注时间均为 30 min。两组受试者均于用药前(0 h)及开始滴注后 10、20、30、35、45 min 和 1、1.25、1.5、2、3、4、6、8、11、14 h 分别采集静脉血样,

每点 3 mL,置肝素抗凝试管,8 ℃离心(3000 r/min, 10 min),分取血浆置-35 ℃冰箱中保存待测。中剂量组各受试者在用药前排空膀胱并于用药前(0 h)及用药后 2、4、6、8、11、24 h 分别收集尿样,混匀后量取体积并取 5 mL,置-35 ℃冰箱中保存待测。低剂量组经 1 周清洗后再分别静脉滴注高剂量注射用盐酸头孢唑兰(2.0 g),采血同低、中剂量组。

1.4.2 多次给药方案 单次给药中剂量组试验完成后第 2 d 开始,分别给予中剂量注射用盐酸头孢唑兰(1.0 g/次,2 次/d),连续给药到第 5 d 晨,每日 8:00、20:00 滴注,滴注时间为 30 min,在第 3、4、5 d 晨用药前采集谷浓度血样,第 5 d 晨用药后按照单次给药的采血时间点采集血样。并分取血浆置-35 ℃冰箱中保存待测。

1.5 血药和尿药浓度测定

1.5.1 色谱条件 分析柱为 Ultimate C₁₈ (150×4.6 mm,5 μm);预柱为 DIKMA Security Guard™;柱温为室温;紫外检测波长为 235 nm;血浆样品测定流动相为乙腈:0.01 mol/L 醋酸钠(6:94,V:V,含 0.1%三乙胺,冰醋酸调 pH3.52);尿液样品测定流动相为乙腈:0.01 mol/L 醋酸钠(3:97,V:V,含 0.1%三乙胺,冰醋酸调 pH3.55);流速均为 1 mL/min。

1.5.2 样品预处理方法

1.5.2.1 血浆样品 取待测血浆样品 200 μL,加入 100 μL 内标工作液混匀,再加入 500 μL 乙腈沉淀蛋白,混匀,16 ℃高速离心(13 000 r/min, 10 min),倾倒上清液至尖底试管内,加入 1 mL 二氯甲烷反洗,涡旋 5 min,16 ℃离心(2500 r/min, 7 min)。取上清液 20 μL 进样分析。

1.5.2.2 尿液样品 取待测尿液样品 50 μL,加入 950 μL 纯水,混匀,16 ℃高速离心(13 000 r/min, 10 min),取上清液 40 μL 进样分析。

1.6 数据处理与统计学方法

采用 DAS 2.0 程序的药代动力学模块分别处理低、高剂量单次给药,中剂量单、多次给药后 CZR 的经时血药浓度数据,进行房室模型拟合并求出主要药动学参数。用尿代动力学模块处理中剂量尿药浓度数据,计算相关参数。达峰时间(T_{max})、峰浓度(C_{max})和谷浓度(C_{min})采用实测值。将 C_{max}、药时曲线下面积 AUC_{0-t}和 AUC_{0-∞}分别对剂量进行直线回归,考察是否具有线性药代动力学特征。对低、高剂量组间单次给药和中剂量组单、多次给药的药代参数采用配对 *t* 检验,中与低、高剂量组间单次给药和

男、女受试者间的药代参数采用独立样本 t 检验 ($\alpha=0.05$),以考察其主要药代动力学参数是否存在差异。

2 结果

2.1 药物浓度测定结果

结果见图 1~图 3。药时曲线下面积随剂量增加而增大,单、多次给药后的药时曲线下面积无明显差异,用药后 11 h 大部分药物已从尿中排出。

2.2 药动学参数

CZR 体内药动学符合二室开放模型,其主要药动学参数见表 1。 C_{max} 、 AUC_{0-t} 和 $AUC_{0-\infty}$ 随给药剂量增加而相应增大, C_{max} 、 AUC_{0-t} 、 $AUC_{0-\infty}$ 与剂量的直线回归方程分别为 $Y=83.84X+1.47$ ($r=$

0.9950), $Y=170.14X-0.48$ ($r=0.9960$) 和 $Y=171.37X-0.01$ ($r=0.9963$)。中剂量多次给药第 3、4、5 d 采集的谷浓度样品浓度低,且变化小, C_{min} 为 (1.17 ± 0.18) mg/L,稳态血药浓度 (C_{av}) 为 (13.18 ± 1.19) mg/L。用药后 24 h 从尿中排出量为 $(89.4\pm15.5)\%$ 。

表 1 可见,单次给药低、中、高剂量组间 C_{max} 、 AUC_{0-t} 和 $AUC_{0-\infty}$ 差异有统计学意义 ($P<0.05$);除 $t_{1/2\beta}$ 在中与低、高剂量组间差异有统计学意义 ($P<0.05$)外,余参数在各剂量组间均无明显变化 ($P>0.05$);中剂量单、多次给药的主要药代动力学参数均无明显变化 ($P>0.05$)。男、女受试者单、多次给药的主要药代动力学参数亦无明显变化 ($P>0.05$, 表 2)。

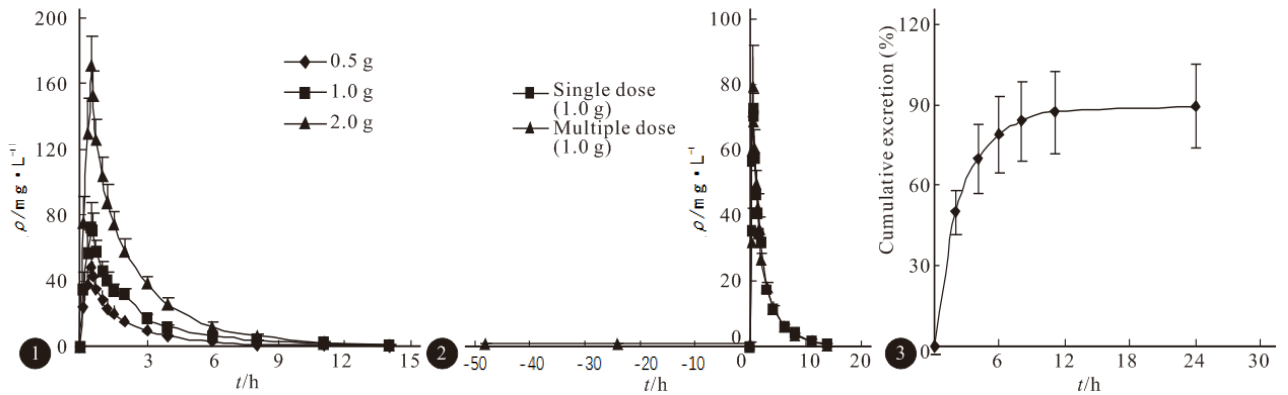


图 1 单次给予 CZR 后药-时曲线 图 2 单、多次给予 CZR 后药-时曲线 图 3 CZR 尿药累积排泄率-时间曲线
Fig 1 Mean plasma concentration-time curve of CZR after single dose injection Fig 2 Mean plasma concentration-time curve of CZR after single and multiple dose injection Fig 3 Accumulative urinary excretion-time of CZR

表 1 CZR 单次和多次给药后的主要药动学参数($\bar{x}\pm s, n=6$)

Parameter	Single dose (0.5 g)	Single dose (1.0 g)	Single dose (2.0 g)	Multiple dose (1.0 g)
C_{max} (mg/L)	48.27±9.84	77.99±15.08 *	171.59±18.27 *·#	80.39±11.86
T_{max} (h)	0.50±0.00	0.51±0.023	0.51±0.023	0.55±0.55
$t_{1/2\beta}$ (h)	1.97±0.19	2.44±0.24 [△]	2.18±0.31	2.55±0.55
AUC_{0-t} (mg·h/L)	92.43±24.02	152.45±16.26 *	341.03±44.16 *·#	159.74±15.06
$AUC_{0-\infty}$ (mg·h/L)	95.23±25.17	157.27±17.13 *	350.28±45.16 *·#	162.17±16.46
CL/F (L/h)	5.49±1.06	6.43±0.76	5.80±0.77	6.22±0.58
V/F (L)	7.90±2.68	11.81±4.47	8.96±1.63	9.53±1.64

C_{max} : Peak concentration; T_{max} : Time to peak concentration; $t_{1/2\beta}$: Elimination half-life; AUC_{0-t} : Area under time-concentration curve from 0 to last draw time; $AUC_{0-\infty}$: Area under time-concentration curve from 0 to infinity time; CL/F: Clearance; V/F: Apparent volume of distribution. * $P<0.05$, vs. 0.5 g single dose; # $P<0.05$, vs. 1.0 g single dose; Δ $P<0.05$, vs. 0.5 g single dose and 2.0 g single dose respectively

2.3 安全性

所有受试者静脉滴注注射用盐酸头孢唑兰后均未诉任何不适。仅有 1 例受试者在中剂量单、多次给药试验结束后复查转氨酶轻度升高,15 d 后复查恢复正常,与药物可能有关,其他未发现有临床意义

的实验室检查异常。

3 讨论

3.1 血、尿药浓度测定方法

本研究采用本室建立的 RP-HPLC 法^[2]测定人

表 2 CZR 单次和多次给药后的主要药动力学参数在不同性别间的差异 ($\bar{x}\pm s,n=6$)

Table 2 The difference of the main PK parameters of CZR after single and multiple dose injections by sex ($\bar{x}\pm s,n=6$)

Parameter	Single dose (0.5 g)		Single dose (1.0 g)		Single dose (2.0 g)		Multiple dose (1.0 g)	
	Male	Female	Male	Female	Male	Female	Male	Female
C _{max} (mg/L)	48.5±13.2	48.1±6.3	70.0±13.4	86.0±13.0	172.1±16.4	171.2±21.5	74.3±10.8	86.5±10.2
T _{max} (h)	0.50±0.00	0.50±0.00	0.51±0.03	0.50±0.00	0.51±0.03	0.50±0.00	0.51±0.03	0.50±0.00
t _{1/2β} (h)	1.96±0.19	1.97±0.20	2.42±0.28	2.45±0.21	2.35±0.36	2.01±0.13	2.37±0.27	2.74±0.72
AUC _{0-t} (mg·h/L)	96.6±32.8	86.2±10.0	144.3±17.7	160.6±10.4	345.6±52.2	336.5±38.9	151.8±10.5	167.6±15.5
AUC _{0-∞} (mg·h/L)	101.4±34.6	89.1±10.4	148.8±18.4	165.8±11.5	354.9±53.1	345.6±40.2	153.7±10.6	170.6±17.6
CL/F (L/h)	5.30±1.34	5.69±0.75	6.81±0.85	6.06±0.45	5.74±0.85	5.85±0.76	6.53±0.46	5.91±0.54
V/F (L)	8.31±3.80	7.49±1.00	11.83±1.77	11.80±6.39	9.43±2.06	8.50±1.05	10.64±1.54	8.60±1.23

C_{max}, T_{max}, t_{1/2β}, AUC_{0-t}, AUC_{0-∞}, CL/F, V/F; Denotes the same as those in table 1

血浆及尿中 CZR 含量,该方法具有简便快速、灵敏准确等特点,适用于血浆及尿中 CZR 浓度测定及药代动力学的研究。其血浆样品标准曲线在 0.15~307.2 mg/L 范围内线性关系良好,最低定量浓度为 0.15 mg/L,预处理回收率为 86.9%~108.4%,批内和批间 RSD 分别小于 2.4%和 5.4%。尿样标准曲线在 4.69~4800 mg/L 内线性关系良好,最低定量浓度为 4.69 mg/L,批内和批间 RSD 分别小于 3.0%和 5.9%。

3.2 药动力学参数

本研究发现,单次给药的 C_{max}、AUC_{0-t} 和 AUC_{0-∞} 对低(0.5 g)、中(1.0 g)、高(2.0 g)给药剂量进行回归的相关系数分别为 0.9950、0.9960 和 0.9963,说明 C_{max}、AUC_{0-t} 和 AUC_{0-∞} 与剂量存在剂量相关性,随给药剂量的增加而增大,具有良好的线性药代动力学特征。单次给药的 t_{1/2β} 在中与低、高剂量间差异有统计学意义(P<0.05),而在低与高剂量间单次给药和中剂量单、多次给药间差异均无统计学意义(P>0.05),考虑到中与低、高剂量为不同受试者,低与高剂量单次给药和中剂量单、多次给药均为同一批受试者,因此推测 t_{1/2β} 在受试者间可能存在个体差异,但与剂量无关。中剂量单、多次给药间的主要药代动力学参数差异均无统计学意义(P>0.05),表明多次给药在体内无蓄积。

有关 CZR 药代动力学研究鲜有报道,山本俊夫等^[3]在 CZR I 期临床研究中报道,静脉滴注不同剂量 CZR 后的 t_{1/2β} 为 1.56~3.1 h,静脉滴注 500、1000 和 2000 mg 时的 C_{max} 分别为 29.1、68.3 和 118 mg/L,AUC_{0-∞} 分别为 72.4、180 和 295 mg·h/L,

静脉注射 1000 mg 和 2000 mg 10 min 后的血药浓度分别为 87.1 和 161.2 mg/L,24 h 尿中累积排泄率为 80%~90%。Paulfuerborn 等^[4]报道 12 例健康成人志愿者静滴 1.5 g CZR,药动学呈二室开放模型,C_{max} 为(124.4±23.8) mg/L,24 h 尿中累积排泄率为(87.8±5.5)%,AUC_{0-∞} 为(197.9±25.4) mg·h/L,t_{1/2β} 为(109.0±15.3) min。本研究的 t_{1/2β}、AUC_{0-t}、AUC_{0-∞} 与文献报道相符,C_{max} 较山本俊夫报道的静脉滴注的高,但与其静脉注射 1000 mg 和 2000 mg 10 min 后的血药浓度相近,也与 Paulfuerborn 等报道的相近,C_{max} 的高低除与受试者个体差异有关外,还主要与静脉滴注速度有关。

本研究表明注射用盐酸头孢唑兰在健康人体内具线性动力学特征,主要药代动力学参数无性别差异,多次给药体内无蓄积作用,为该药的 II 临床试验及以后的临床应用提供有效依据。

参 考 文 献

1 蒋 锦,刘秉全,郭慧元.第四代头孢菌素——盐酸头孢唑兰.国外医药抗生素分册,2006;27(2):61-68.

2 潘 群,秦永平,南 峰等.反相高效液相色谱法测定人血浆及尿中头孢唑兰含量.中国药学杂志,2011;46(7):545-548.

3 山本俊夫,足立幸男,长峯保郎,他.Cefozop ran的临床第 I 相试验.诊疗与新药,1993;30(2):281-304.

4 Paulfuerborn W, Müller HJ, Borner K, *et al.* Comparative pharmacokinetica and serum bactericidal activties of SCE-2787 and ceftazidime. Antimicob Agents Chemother, 1993; 37(9): 1835-1841.

(2012-01-05 收稿,2012-05-03 修回)

编辑 余 琳