

## 参考文献:

- [1] 化工百科全书编辑委员会. 化工百科全书[M]. 北京:化学工业出版社,1998:1100.
- [2] San. Liquid crystal materials, devices, and applications VIII[M]. USA Washington;Bellingham,2002:32.
- [3] 董银卯. 化妆品配方工艺手册[M]. 北京:化学工业出版社,2005:819-820.
- [4] 鲁莹,蒋雪涛. 卵磷脂微乳的制备与理化性质考察[J]. 药学学报,2000,35(1):52.
- [5] 俞鹏勇,王树华,詹晓力,等. 氨基硅油微乳液的制备及其稳定机理模型[J]. 化学通报,2002,65(9):647.

收稿日期:2005-11-01

## 头孢丙烯在下呼吸道细菌感染患者的药代动力学研究

刘新宇,吴芳(广东医学院附属福田医院,广东深圳518033)

**摘要** 目的:通过研究下呼吸道细菌感染患者的头孢丙烯临床药代动力学参数,为临床选择合理给药方案提供依据。方法:用HPLC法测定10例下呼吸道细菌感染患者连续给药5d后的稳态血药浓度,数据用3P97药物动力学模拟系统处理。结果:头孢丙烯的药时曲线符合二室开放模型,主要药代动力学参数: $t_{1/2}$ 为 $(1.55 \pm 0.17)$ h, MRT为 $(2.52 \pm 0.15)$ h,  $C_{max}$ 为 $(13.32 \pm 1.28)$   $\mu\text{g}/\text{mL}$ ,  $t_{max}$ 为 $(1.41 \pm 0.31)$ h,  $AUC_{0-10}$ 为 $(31.68 \pm 7.68)$   $\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{mL}$ 。结论:口服头孢丙烯片500mg,每天2次,能获得控制下呼吸道细菌感染的有效治疗浓度。

**关键词** 头孢丙烯;药代动力学;高效液相色谱法;下呼吸道细菌感染

中图分类号:R944.2 文献标识码:A 文章编号:1006-0111(2006)03-0144-03

## The pharmacokinetics study of cefprozil in patients with low respiratory tract bacterial infections

LIU Xin-Yu, WU Fang (Futian Hospital of Guangdong Medical College, Shenzhen 518033, China)

**ABSTRACT Objective:** To offer the evidence for reasonable dosage regimen by the pharmacokinetics study of cefprozil in patients with low respiratory tract bacterial infections. **Methods:** The cefprozil concentration in plasma was determined by the high performance liquid chromatography method. The pharmacokinetic parameters were obtained by using 3P97 imitate program. **Results:** With oral multiple-dose of 500mg of cefprozil twice over 5 consecutive days, the main pharmacokinetic parameters obtained from the patients were as follows:  $t_{1/2}$  was  $(1.55 \pm 0.17)$ h, MRT was  $(2.52 \pm 0.15)$ h,  $C_{max}$  was  $(13.32 \pm 1.28)$   $\mu\text{g}/\text{mL}$ ,  $t_{max}$  was  $(1.41 \pm 0.31)$ h,  $AUC_{0-10}$  was  $(31.68 \pm 7.68)$   $\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{mL}$ . **Conclusions:** Cefprozil 500mg, bid orally may be effective against low respiratory tract bacterial infections.

**KEY WORDS** cefprozil; pharmacokinetics; HPLC; low respiratory tract bacterial infections

头孢丙烯(cefprozil)是1991年底由美国FDA批准上市的第2代口服头孢菌素。研究表明头孢丙烯对革兰阳性菌、革兰阴性菌、厌氧菌具有较好的抗菌活性,其中对革兰阳性菌活性更强,对肺炎链球菌、化脓性链球菌、金葡菌有较强的抗菌活性,临床上用于轻、中度感染<sup>[1]</sup>。下呼吸道细菌感染中常见的疾病有急性支气管炎、慢性支气管炎急性发作、社区获得性肺炎及其他疾病合并肺部感染等。其主要致病菌为肺炎链球菌,流感嗜血杆菌和酿脓链球菌。

目前有关头孢丙烯临床治疗的有效血药浓度的监测,特别是头孢丙烯多剂量口服给药后的稳态浓度国内只有一篇报道<sup>[2]</sup>。本研究建立了人血浆中头孢丙烯浓度的反相高效液相色谱分析方法,并对10例下呼吸道细菌感染患者口服头孢丙烯片每日2次、每次500mg,治疗第6天口服单剂量500mg头孢丙烯片后的稳态血药浓度进行监测,为临床合理用药提供参考。

### 1 仪器与试剂

Agilent 1100 高效液相色谱仪, DAD 检测器, XW-80A 旋涡混合器, 80-2B 台式离心机。乙腈为色

谱纯试剂,高氯酸为分析纯试剂,水为二次蒸馏水。

头孢丙烯标准对照品由中美上海施贵宝制药有限公司提供,头孢丙烯片(施复捷)为中美上海施贵宝制药有限公司产品,规格为每片 250mg。

## 2 方法与结果

**2.1 血浆样品预处理** 抽取静脉血 3.0mL 置于加肝素抗凝的塑料离心管中,4 000r/min 离心 8min 分离血浆。取血浆 500 $\mu$ L 置于 5.0mL 塑料离心管中,加入 150 $\mu$ L 10% 高氯酸沉淀蛋白,15 000r/min 离心 10min,取上清液 20 $\mu$ L 进样,峰面积标准曲线法定量分析。

**2.2 色谱分离条件与系统适应性试验** 色谱柱: Hypersil - ODS<sub>2</sub> (5 $\mu$ m, 200  $\times$  4.6mm, 大连依利特分析仪器有限公司);流动相:乙腈 - 10mmol/L 磷酸二氢钾 (pH3.5) (18 : 82);流速 1.0mL/min;紫外检测波长 254nm;柱温 25 $^{\circ}$ C;进样量 20 $\mu$ L,分析时间约 6 min。

在上述色谱条件下头孢丙烯的保留时间约为 5.1min,相应的理论塔板数为 6 385,拖尾因子为 1.01,分离度为 3.4。血浆内源性物质均不干扰头孢丙烯的含量测定。空白血浆、空白血浆添加标准品、实测血浆样品的典型谱图见图 1。

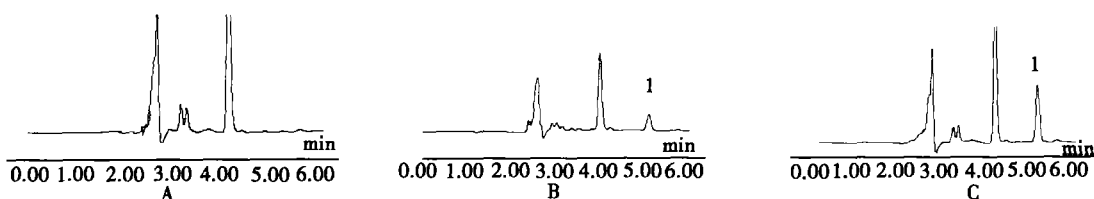


图 1 血浆中头孢丙烯的高效液相色谱图

A - 空白血浆; B - 空白血浆 + 标准品; C - 患者实测血浆样品。(1 - 头孢丙烯)

**2.3 血浆标准曲线制备** 精密称取头孢丙烯标准品 23.56mg 置于 10.0mL 量瓶中,加 50% 甲醇溶解并稀释至刻度,摇匀,配得 2.356mg/mL 的标准品贮备液。精密吸取贮备液一定量,分别稀释定容,配成浓度为 23.56 g/mL、2.356 g/mL 和 0.235 6 g/mL 的标准溶液。

从以上标准溶液中精密吸取相当于一定量头孢丙烯溶液,分别置于 10.0 mL 量瓶中,40 $^{\circ}$ C 水浴通氮挥干后加入空白血浆稀释定容,配制含头孢丙烯 0.235 6, 0.471 2, 1.178, 2.356, 4.712, 11.78 和 23.56 g/mL 的标准血浆样品。按上述血浆样品预处理步骤操作后进行色谱分析。以头孢丙烯标准品的峰面积 (A, Y) 对相应的浓度 (C, g/mL) 进行线性回归,得血浆标准曲线方程为:  $Y = 508.4C - 34.9$ ,  $r = 0.999 6$ ,线性范围 0.235 6 ~ 23.56 g/mL, 本法

测定血浆中头孢丙烯的最低定量浓度为 0.235 6 g/mL ( $S/N > 3$ )。

**2.4 回收率和精密度试验** 将配制的 0.471 2、2.356、11.78 g/mL 低、中、高 3 种不同浓度的头孢丙烯标准血浆样品各 5 份,按血浆样品预处理步骤操作并进样分析,血浆样品中头孢丙烯色谱峰面积代入血浆标准曲线,通过测得量与加入量的比值求得相对回收率;另配制相应浓度的头孢丙烯流动相溶液,取 20 $\mu$ L 直接进样,比较两组的峰面积计算头孢丙烯的萃取回收率。同法对 0.471 2、2.356、11.78 g/mL 低、中、高 3 种浓度的头孢丙烯标准血浆样品,1d 内按血样处理和色谱分析方法平行操作 5 次,测得日内精密度;连续 5 日每日一次进行血样处理和色谱分析,测得日间精密度,结果见表 1。

表 1 头孢丙烯血浆样品的回收率和精密度试验 (n = 5)

	加入量 ( $\mu$ g/mL)	测得量 ( $\mu$ g/mL)	RSD (%)	相对回收率 (%)	萃取回收率 (%)
日内差	0.471 2	0.482 3 $\pm$ 0.003 916	8.12	102.36 $\pm$ 8.31	78.39 $\pm$ 3.17
	2.356	2.327 $\pm$ 0.001 091	4.69	98.76 $\pm$ 4.63	88.65 $\pm$ 3.86
	11.78	11.70 $\pm$ 0.382 6	3.27	99.33 $\pm$ 3.25	87.34 $\pm$ 2.76
日间差	0.471 2	0.488 7 $\pm$ 0.023 8	4.87		
	2.356	2.235 $\pm$ 0.110 8	4.96		
	11.78	11.38 $\pm$ 0.340 3	2.99		

**2.5 样品的稳定性试验** 将静脉取血后离心分取的血浆置于 $-20^{\circ}\text{C}$ 冰箱保存,分别于取血后7、14、28d将血浆样品在 $37^{\circ}\text{C}$ 水浴融化后按上述方法测定,头孢丙烯稳定性良好,28d内含量未见明显下降。

**2.6 临床治疗浓度监测** 选择下呼吸道感染住院患者10例,其中男性6例、女性4例,年龄 $32\sim 60(51\pm 8)$ 岁,体重 $51\sim 75(55\pm 13)$ kg。临床诊断:慢性支气管炎急性发作4例、肺炎2例、急性支气管炎4例,60%以上病例有细菌学诊断证实,且药敏试验表明对所试验药品敏感。其他有关实验室指标除血象外未见异常,肝、肾功能未见异常,1周前及服用头孢丙烯期间未服用其他可能与头孢丙烯产生相互作用的药物。

临床治疗采用口服头孢丙烯分散片每日2次,每次500mg,餐后0.5h服药,于服用5d后第6天口服头孢丙烯片单剂量500mg后取血,取血时间为给药前及给药后0.25、0.5、0.75、1.0、1.5、2.0、2.5、3.0、4.0、5.0、6.0、8.0和10.0h,于静脉取血3.0mL,按血浆样品预处理方法操作,用标准曲线法测定血浆中头孢丙烯浓度。主要药代动力学参数如下: $t_{1/2}$ 为 $(1.55\pm 0.17)$ h, MRT为 $(2.52\pm 0.15)$ h,  $C_{max}$ 为 $(13.32\pm 1.28)\mu\text{g}/\text{mL}$ ,  $t_{mv}$ 为 $(1.41\pm 0.31)$ h,  $AUC_{0-30}$ 为 $(31.68\pm 7.68)\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ 。

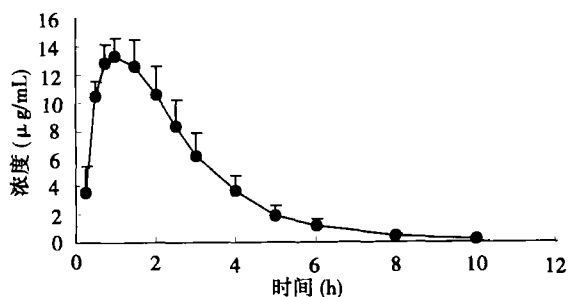


图2 头孢丙烯临床治疗血浆浓度-时间曲线

### 3 讨论

目前头孢菌素类抗菌药物的体内药物浓度研究多采用高效液相色谱作为检测手段。本研究采用在样品血浆中用10%高氯酸沉淀蛋白,再高速离心后取上清液直接进样的方法测定头孢丙烯血药浓度,简便快捷,准确,重现性好,可成功应用于头孢丙烯临床治疗血药浓度的定量监测。

头孢丙烯作为第2代口服非酯化头孢菌素,具有独特的化学结构,在3位引入丙烯基侧链,提高了脂溶性和体内的化学稳定性,增加了口服吸收

和组织渗透性,延长了半衰期,提高了对革兰阳性菌的抗菌活性。另外头孢丙烯7位为对羟基苯甘氨酸侧链,苯甘氨酸是提供小肠肽转运系统的必要条件,对位引入酚羟基增加了在酸性环境中的稳定性,延长了半衰期,并提高了生物利用度。

头孢丙烯作为时间依赖性抗生素,其临床疗效取决于血中浓度超过致病菌的最低抑菌浓度的时间长短( $T > MIC$ ),而头孢菌素类抗菌药物必须保证 $T > MIC$ 占给药时间的40%以上,才能取得最佳的临床效果。对临床分离的致病菌敏感实验结果进行分析表明,社区获得性呼吸道感染常见的致病菌中,酿脓链球菌对头孢丙烯多高度敏感( $MIC_{90} 0.001\sim 6\mu\text{g}/\text{mL}$ );其他致病菌如肺炎链球菌、流感嗜血杆菌及MSSA对头孢丙烯的敏感性较酿脓链球菌低( $MIC_{90} 1\sim 4\mu\text{g}/\text{mL}$ );而大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌对头孢丙烯的耐药率较高( $MIC_{90} 512\mu\text{g}/\text{mL}$ )<sup>[3,4]</sup>。本研究结果表明:口服头孢丙烯500mg,每日2次给药,血药浓度稳态峰值达 $(13.32\pm 1.28)\mu\text{g}/\text{mL}$ ,对社区呼吸道感染较常见的酿脓链球菌、肺炎链球菌、流感嗜血杆菌及MSSA, $T > MIC$ 可达到40%以上,说明该治疗方法可能达到细菌学和临床上的有效浓度。所以,口服头孢丙烯500mg,每日2次给药的方案治疗社区获得性下呼吸道感染方便、可行。

在参与临床研究的10例患者中,大多数对头孢丙烯耐受性良好,有1例在服药第2天出现皮疹,1例在服药第3天有轻度腹泻的胃肠道反应,均能坚持至实验完成。实验结束后,上述不良反应均消失,不良反应发生情况与文献报道一致<sup>[5,6]</sup>。

### 参考文献:

- [1] 张明发. 头孢丙烯的抗菌药理与临床[J]. 上海医药, 2005, 26(3): 111.
- [2] 袁成, 王景祥. 头孢丙烯在健康志愿者和呼吸系统患者的药代动力学[J]. 中国临床药理学杂志, 1998, 7(1): 15.
- [3] 高磊, 张扑, 刘艳, 等. 头孢丙烯临床药代动力学及药理学研究[J]. 中国抗感染化疗杂志, 2003, 3(4): 214.
- [4] 孙书明, 胡志雄, 鞠万国, 等. 头孢丙烯治疗急性细菌性下呼吸道感染的临床疗效评价. 中国新药与临床杂志, 2002, 21(5): 283.
- [5] 张菁, 曹忆堇, 郁继成, 等. 头孢丙烯临床药代动力学和干混悬剂与片剂的生物等效性[J]. 中国抗感染化疗杂志, 2001, 1(2): 87.
- [6] Barriere SL. Review of *in vitro* activity, pharmacokinetic characteristics, safety and clinical efficacy of cefprozil, a new oral cephalosporin[J]. Ann Pharmacother, 1993, 27: 1082.

收稿日期: 2006-04-15