

## 注射用头孢曲松钠/舒巴坦钠(4:1)健康人体单次给药药动学研究

王进 肖永红\* 吕媛 康子胜 张明 梁军 刘燕 张曼 李天云

(北京大学第一医院临床药理研究所, 北京 100083)

**摘要:** 目的 评价中国健康男性受试者单次静脉滴注头孢曲松/舒巴坦(4:1)的药动学特点。方法 12 名受试者按拉丁法随机分为 3 组, 先后静脉滴注头孢曲松/舒巴坦(4:1)注射液 1.25、2.50 和 3.75g, 采用高效液相色谱法测定给药后不同时间头孢曲松和舒巴坦的血、尿浓度, 求得主要药动学参数。结果 受试者静脉滴注头孢曲松/舒巴坦(4:1)注射液 1.25、2.50 和 3.75g 后, 所计算的药动学参数: 头孢曲松的  $c_{max}$  分别是  $(129.89 \pm 17.01)$ 、 $(220.37 \pm 22.38)$  和  $(287.12 \pm 27.18)$  mg/L;  $AUC_{(0-\infty)}$  分别为  $(1204.81 \pm 296.45)$ 、 $(1850.92 \pm 271.04)$  和  $(2339.23 \pm 387.59)$  mg·h/L;  $t_{1/2B}$  分别是  $(8.01 \pm 1.40)$ 、 $(8.31 \pm 0.82)$  和  $(8.28 \pm 1.16)$  h; CL/F 分别是  $(0.48 \pm 0.27)$ 、 $(0.53 \pm 0.32)$  和  $(0.69 \pm 0.31)$  L/h; V/F 分别是  $(2.82 \pm 1.36)$ 、 $(3.01 \pm 1.55)$  和  $(3.61 \pm 1.21)$ ; 舒巴坦的  $c_{max}$  分别是  $(9.59 \pm 3.12)$ 、 $(18.79 \pm 2.88)$  和  $(28.14 \pm 6.92)$  mg/L;  $AUC_{(0-\infty)}$  分别为  $(17.53 \pm 7.09)$ 、 $(33.19 \pm 3.59)$  和  $(51.22 \pm 7.89)$  mg·h/L;  $t_{1/2B}$  分别是  $(1.14 \pm 0.20)$ 、 $(1.18 \pm 0.13)$  和  $(1.12 \pm 0.15)$  h; CL/F 分别是  $(20.67 \pm 9.95)$ 、 $(17.01 \pm 5.96)$  和  $(17.42 \pm 2.96)$  L/h; V/F 分别是  $(10.49 \pm 10.06)$ 、 $(10.54 \pm 4.11)$  和  $(9.02 \pm 6.55)$ , 除  $c_{max}$  和  $AUC_{(0-\infty)}$  外, 其他参数经统计学处理, 没有显著性差异 ( $P > 0.05$ )。受试者静脉滴注 1.25g、2.5g、3.75g 的头孢曲松/舒巴坦(4:1)后, 头孢曲松的 72h 后尿中的原形药物累积排泄百分率分别是  $(40.30 \pm 10.19)\%$ 、 $(45.92 \pm 11.12)\%$  和  $(45.60 \pm 13.06)\%$ , 舒巴坦 12h 后尿中的原形药物累积排泄百分率分别是  $(72.29 \pm 3.46)\%$ 、 $(70.76 \pm 10.00)\%$  和  $(71.06 \pm 5.58)\%$ 。结论 根据药动学计算参数, 我们认为将头孢曲松钠和舒巴坦按比例(4:1)组成注射用复方制剂, 两种药物的药动学特征均未发生改变, 两组分间无药物动力学的相互作用。

**关键词:** 头孢曲松/舒巴坦(4:1)注射用复方制剂; 高效液相色谱方法; 单次给药; 药动学

中图分类号: R978.1 文献标识码: A

## Pharmacokinetics of single-dose ceftriaxone/sulbactam (4:1) injection in Chinese healthy volunteers

Wang Jin, Xiao Yong-hong, Lu Yuan, Kang Zi-sheng, Zhang Ming,

Liang Jun, Liu Yan, Zhang Man and Li Tian-yun

(The First Hospital, Institute of Clinical Pharmacology, Peking University, Beijing 100083)

**ABSTRACT** Objective To evaluate the pharmacokinetics of single-dose ceftriaxone/sulbactam (4:1) injection in Chinese healthy volunteers. Methods 12 healthy volunteers were randomly divided into 3 groups by Latin method. The serum samples and urine samples were collected from the volunteers after injecting 1.25, 2.50, 3.75g ceftriaxone/sulbactam (4:1) injection respectively, and were determined by HPLC method. Results The following pharmacokinetic parameters were calculated by DAS software,  $c_{max}$  of ceftriaxone were  $(129.89 \pm 17.01)$ ,  $(220.37 \pm 22.38)$  and  $(287.12 \pm 27.18)$  mg/L;  $AUC_{(0-\infty)}$  were  $(1204.81 \pm 296.45)$ ,  $(1850.92 \pm 271.04)$  and  $(2339.23 \pm 387.59)$  mg·h/L;  $t_{1/2B}$  were  $(8.01 \pm 1.40)$ ,  $(8.31 \pm 0.82)$  and  $(8.28 \pm 1.16)$  h; CL/F were  $(0.48 \pm 0.27)$ ,  $(0.53 \pm 0.32)$  and  $(0.69 \pm 0.31)$  L/h; V/F were  $(2.82 \pm 1.36)$ ,  $(3.01 \pm 1.55)$  and  $(3.61 \pm 1.21)$ ;  $c_{max}$  of sulbactam were  $(9.59 \pm 3.12)$ ,  $(18.79 \pm 2.88)$  and  $(28.14 \pm 6.92)$  mg/L;  $AUC_{(0-\infty)}$  were  $(17.53 \pm 7.09)$ ,  $(33.19 \pm 3.59)$  and  $(51.22 \pm 7.89)$  mg·h/L;  $t_{1/2B}$  were  $(1.14 \pm 0.20)$ ,  $(1.18 \pm 0.13)$  and  $(1.12 \pm 0.15)$  h; CL/F were  $(20.67 \pm 9.95)$ ,  $(17.01 \pm 5.96)$  and  $(17.42 \pm 2.96)$  L/h; V/F were  $(10.49 \pm 10.06)$ ,  $(10.54 \pm 4.11)$  and  $(9.02 \pm 6.55)$ , respectively. There were no significant differences

收稿日期: 2006-10-23

作者简介: 王进, 女, 生于 1969 年, 副主任医师。

\* 通讯作者, E-mail: xiaoyonghong@bjmu.edu.cn

http://www.cnki.net

between the three groups ( $P > 0.05$ ). The 72 hour cumulative urinary excretion rates of ceftriaxone were ( $40.30 \pm 10.19\%$ ), ( $45.92 \pm 11.12\%$ ) and ( $45.60 \pm 13.06\%$ ), and the 12 hour cumulative urinary excretion rates of sulbactam were ( $72.29 \pm 3.46\%$ ), ( $70.76 \pm 10.00\%$ ) and ( $71.06 \pm 5.58\%$ ), respectively. Conclusion According to the results of pharmacokinetic parameters, there were no pharmacokinetic changes between the two drugs after compounding by 4:1, and there were no drug interaction between them.

KEY WORDS Ceftriaxone/sulbactam (4:1) injection; HPLC; Single-dose; Pharmacokinetics

头孢曲松(ceftriaxone)为第三代头孢菌素类抗生素,具有广谱的抗菌活性和较强的抗菌作用,但细菌对其耐药率也逐年增加。为了克服头孢曲松的耐药困惑,恢复和扩大其应用范围,提高临床疗效,重庆药友制药有限责任公司和重庆渝友医药有限公司联合研制,将头孢曲松与B-内酰胺酶抑制剂舒巴坦按4:1比例结合制成新型广谱复合型抗生素头孢曲松钠/舒巴坦钠(4:1)。本试验的目的是通过对注射用头孢曲松钠/舒巴坦钠(4:1)在健康人体内进行单次给药药动学试验研究,了解该药在正常人体内的吸收、分布、排泄规律,为连续给药药动学试验和二期临床试验制订安全有效的给药方案提供参考。

1 材料与方法

1.1 药品与试剂

头孢曲松钠/舒巴坦钠(4:1)注射液由重庆药友制药有限责任公司提供,每支1.25g(含头孢曲松1.0g,舒巴坦0.25g),批号040901,有效期2年,室温保存;头孢曲松标准品(纯度83.8%)和舒巴坦标准品(纯度89.2%)均购自中国药品生物制品检定所;乙腈:色谱纯(JT Baker USA),批号V06809;磷酸氢二钾(北京新光化学试剂厂);三氯乙酸(北京化学试剂厂)。

1.2 仪器

Agilent 1100 series 高效液相色谱仪、自动进样器、紫外检测器(美国 Agilent 科技有限公司);Waters 2487 紫外检测器,717plus 自动进样器、515HPLC 泵;电子天平ER-182A(日本A&D 公司);低速大容量冷冻离心机DL4000B(上海安亭科学仪器厂);精密 pH 仪 pHs-3C 型(上海雷磁仪器厂);自动双蒸纯水整流器 SZ-93(上海亚荣生化仪器厂);ACE 自动生化分析仪;自动尿液分析仪;Pagewriter 100 心电图机;美国 Abbott CD-1600 血液分析仪;德国 Mditron Junior 10 项尿液分析仪;美国 Schiapparelli Biosystems 公司 ACE 生化分析仪。

1.3 生物样本头孢曲松测定及方法学考察

1.3.1 血清、尿标本测定

色谱条件 固定相: Merk KGaA 公司的 LiChro-

CART 125-4; 色谱柱规格: 125mm × 4mm, 粒度 5 $\mu$ m; 流动相: 乙腈 0.05mol/L 磷酸二氢钾缓冲液 (pH6.0)= 4:96(V/V); 流速 1.0ml/min; 检测器波长 274nm。

血标本处理 取血清标本 250 $\mu$ L, 加入 100 $\mu$ L 10% 三氯乙酸, 震荡混匀后, 9000g 离心分离 3min, 即刻取上清液自动进样进行 HPLC 分析, 进样量 40 $\mu$ L。

尿标本处理 取尿液标本 1ml, 3000r/min 离心 10min, 再取出固定量上清液经稀释 4~6 倍后直接进样分析, 进样量 20 $\mu$ L。

1.3.2 方法学考察

特异性及灵敏度 血清、尿标本经处理后所得色谱图可见血中内源性物质对测定结果没有影响。血尿标本最低定量浓度 0.244 和 0.030mg/L, 符合试验要求。

标准曲线与相关系数 血清头孢曲松浓度(C)的线性范围为 0.244~500mg/L, 以面积(S)定量, 方程为:  $C = 0.049392S - 0.07601$ , 加权回归系数  $r = 0.9998$ 。尿液中头孢曲松浓度(C)的标准曲线范围为 0.030~200mg/L, 以面积(S)定量, 方程为:  $S = 2837.042C + 256894.8$ , 回归系数  $r = 0.9954$ 。尿液浓度超过 200mg/L 时进行稀释处理。

精密度和准确度 在标准曲线范围内, 对头孢曲松血、尿标本高、中、低 3 个浓度的精密度和准确度(以相对回收率表示)进行考察, 每个浓度测定 5 次, 连续测定 5d, 日间日内变异系数均在 10% 以内, 相对回收率在 85%~115% 以内, 符合测定要求。

提取回收率 用空白血清配制高、中、低三个浓度样本, 按血样沉淀蛋白处理后进样, 另用流动相配制相应浓度溶液, 不经提取直接进相同量的样, 以此为标准, 将两组峰面积进行比较计算头孢曲松的提取回收率, 其结果均在 70% 以上, 符合试验要求。

稳定性及质量控制 稳定性的考察采用已知浓度的质控样来反映, 考察发现标本在至少 -20℃ 冰箱保存月余且反复冻融三次均较稳定; 质量控制采用将配制的已知浓度质控样与待测样品同时保存, 每批标本测定时建立新的标准曲线, 并随行测定质控样, 本批质

控样品的误差在20%以内,符合试验要求,可视为有效并可进行药动力学计算。

#### 1.4 生物样本舒巴坦浓度测定方法

##### 1.4.1 血清、尿标本测定

**色谱条件** 固定相: Alltech 的Prevail C<sub>18</sub>, 色谱柱规格: 250mm × 4.6mm, 粒度 5Lm; 流动相: 乙腈 0.05mol/L 磷酸二氢钾缓冲液(pH4.0) = 6 94 (V/V); 流速 0.8ml/min; 检测器波长 230nm。

**血清标本处理** 取血清标本 1ml, 加 1mol/L 盐酸 100Ll 酸化处理后, 加入 3ml 乙醚震荡混匀 15min, 提取上清液, 残留物再次加入 3ml 乙醚震荡混匀 15min, 提取上清液, 将两次提取上清液混合, 入 40℃ 水浴氮气吹干, 用 200Ll 流动相溶解, 自动进样进行 HPLC 分析, 进样量 40Ll。

**尿液标本处理** 取尿液标本 1ml, 加 1mol/L 盐酸 100Ll 酸化处理后, 加入 3ml 乙醚震荡混匀 15min, 提取上清液, 残留物再次加入 3ml 乙醚震荡混匀 15min, 提取上清液, 将两次提取上清液混合, 入 40℃ 水浴氮气吹干, 用 200Ll 流动相溶解, 自动进样进行 HPLC 分析, 进样量 20Ll。

##### 1.4.2 方法学考察

**特异性及灵敏度** 血清、尿标本经处理后内源性物质对测定结果没有影响。血清、尿标本最低定量浓度 0.586 和 0.686mg/L, 符合试验要求。

**标准曲线与相关系数** 血清舒巴坦的线性范围为 0.586 ~ 300mg/L, 以面积定量方程为  $C = 1.903632S - 0.02361$ , 加权回归系数  $r = 0.9992$ ; 尿液中舒巴坦的标准曲线范围为 0.686 ~ 500mg/L, 采用加权回归法, 以面积定量, 方程为  $C = 3.917811S - 0.00743$ , 回归系数  $r = 0.9999$ 。

**精密度和准确度** 在标准曲线范围内, 对舒巴坦血、尿标本高、中、低 3 个浓度的精密度和准确度(以相对回收率表示)进行考察, 每个浓度测定 5 次, 连续测定 5d, 日间日内变异系数均在 10% 以内, 相对回收率在 85% ~ 115% 以内, 符合测定要求。

**提取回收率** 用空白血清配制高、中、低三个浓度样本, 按血样沉淀蛋白处理后进样, 另用流动相配制相应浓度溶液, 不经提取直接进相同量的样, 以此为标准, 将两组峰面积进行比较计算舒巴坦的提取回收率, 其结果均在 70% 以上, 符合试验要求。

**稳定性及质量控制** 稳定性的考察采用已知浓度的质控样来反映, 考察发现标本在至少 -20℃ 冰箱保存月余且反复冻融三次均较稳定; 质量控制采用将配制的已知浓度质控样与待测样品同时保存, 每批标本

测定时建立新的标准曲线, 并随行测定质控样, 本批质控样品的误差在20%以内,符合试验要求,可视为有效并可进行药动力学计算。

##### 1.5 试验设计与方法

12 名受试者按照随机三交叉试验(拉丁方设计)方法接受用药, 即 12 名受试者随机被分为 3 组, 每组均为 4 人。将头孢曲松钠/舒巴坦钠(4:1) 1.25、2.50 和 3.75g 分别溶于 250ml 5% 葡萄糖注射液中静脉注射, 滴注时间 60min, 每次试验间隔一周。受试者于给药前一天晚饭后禁食至给药后 2h, 受试期间饮水适量, 试验于晨 8 时左右开始, 按规定剂量静脉滴注头孢曲松钠/舒巴坦钠(4:1)注射液。根据试验要求, 吸收相和分布相各应有 3 ~ 4 个样本, 需观察 5 ~ 7 个半衰期。文献报道, 头孢曲松的半衰期为 7 ~ 8h, 舒巴坦的达峰时间 < 1h, 综合以上因素确定本次试验如下采血时间: 给药前, 给药 20min、40min、1h, 给药后 10min、30min 及 1、1.5、2、3、4、6、8、10、12、24、36、48、72h, 于上肢肘窝静脉取血 5ml, 离心分离血清后, 标本置 -20℃ 冰箱待测血药浓度。

尿样在试验开始后 0 ~ 2、2 ~ 4、4 ~ 8、8 ~ 12、12 ~ 24、24 ~ 36、36 ~ 48 和 48 ~ 72h 等 8 个区间内留取, 准确记录尿量。留取尿样后置于 -20℃ 冰箱待测。

##### 1.6 受试者选择

**1.6.1 入选标准** 男性健康志愿者, 年龄 20 ~ 40 岁; 具有标准体重, 体重指数在 18 ~ 25kg/m<sup>2</sup> 范围内; 青霉素皮试阴性; 试验前体格检查及各项相关化验指标正常; 标准 12 导联心电图显示正常; 签署了知情同意书。

**1.6.2 排除标准** 有药物过敏史, 特别是对青霉素及头孢菌素类药物过敏者; 健康检查不符合入选标准; 经常吸烟、嗜酒; 三个月内用过已知对某脏器有损害的药物; 3d 内有发热疾病; 习惯性服用任何药物, 包括中药; 入选前二周内服用任何可能影响试验结果的药物; 近三个月内参加过其他研究药物的试验; 筛选前三个月内献血达 300ml 或以上; 心率 < 50 次/min 或 > 90 次/min; 收缩压 < 90mmHg 或 > 150mmHg, 舒张压 > 95mmHg; 筛选试验时任何实验室检查结果超过正常值范围(20%); 研究者认为受试者不适宜进入本项试验的任何其它因素。

**1.6.3 受试者退出试验或评估** 受试者本人或其法定代表要求退出试验; 研究者认为继续研究将伤害受试者的健康; 受试者死亡; 与治疗方案相背。

##### 1.7 数据处理

试验数据在电脑经 DAS 程序处理求得药动力学参

数, 计算过程按最佳拟合选择模型, 其中AUC 采用梯形法计算。

计算各采血点血药浓度, 计算药动学参数, 绘制半对数药-时曲线。

所有有关平均值和显著性检验均用 Excel 函数功能完成。

2 试验结果

2.1 受试者一般资料

经过知情同意和体格检查后, 有 12 名健康受试者入选并全部完成了试验。12 名健康受试者的平均年龄为 (23.8 ± 2.5) 岁/(19 ~ 27 岁), 平均身高 (172.6 ± 6.6) cm/(163 ~ 180cm), 平均体重 (60.8 ± 7.2) kg/(52 ~ 80kg), 平均体重指数 (20.4 ± 1.8) kg/m<sup>2</sup>/(18.8 ~ 24.7kg/m<sup>2</sup>)。

2.2 血药浓度测定结果

按照拉丁方设计将 12 名受试者随机分成 3 组, 先后分 3 周静脉滴注头孢曲松钠/舒巴坦钠(4 1) 1.25、2.5 和 3.75g, 并在规定的时间内进行了血样采集, 采用 HPLC 方法对采集到的血样标本分别进行了头孢曲松和舒巴坦的血药浓度测定, 结果表明, 随着给药剂量的增加 c<sub>max</sub> 增大, 药物吸收量与给药剂量基本呈线性关系。各组头孢曲松和舒巴坦的平均血药浓度、平均对数血药浓度见图 1 ~ 4。

2.3 药动学参数

对 HPLC 法测得的首次血药浓度和舒巴坦的血药浓度选用 DAS 软件进行药动学参数计算, 结果确定选用二

房室模型, w= 1/cc, 以此对所测得的血药浓度进行药动学数据处理, 得到药动学参数: 受试者静脉滴注 1.25、2.5 和 3.75g 的头孢曲松/舒巴坦(4 1)后, 头孢曲松的 c<sub>max</sub> 分别是 (129.89 ± 17.01)、(220.37 ± 22.38) 和 (287.12 ± 27.18) mg/L; AUC(0- ) 分别为 (1204.81 ± 296.45)、(1850.92 ± 271.04) 和 (2339.23 ± 387.59) mg · h/L; t<sub>1/2B</sub> 分别是 (8.01 ± 1.40)、(8.31 ± 0.82) 和 (8.28 ± 1.16) h; CL/F 分别是 (0.48 ± 0.27)、(0.53 ± 0.32) 和 (0.69 ± 0.31) L/h; V/F 分别是 (2.82 ± 1.36)、(3.01 ± 1.55) 和 (3.61 ± 1.21); 舒巴坦的 c<sub>max</sub> 分别是 (9.59 ± 3.12)、(18.79 ± 2.88) 和 (28.14 ± 6.92) mg/L; AUC(0- ) 分别 (17.53 ± 7.09)、(33.19 ± 359) 和 (51.22 ± 7.89) mg · h/L; t<sub>1/2B</sub> 分别是 (1.14 ± 0.20)、(1.18 ± 0.13) 和 (1.12 ± 0.15) h; CL/F 分别是 (20.67 ± 9.95)、(17.01 ± 5.96) 和 (17.42 ± 2.96) L/h; V/F 分别是 (10.49 ± 10.06)、(10.54 ± 4.11) 和 (9.02 ± 6.55)。除 c<sub>max</sub> 和 AUC(0- ) 外, 其他参数经统计学处理, 没有显著性差异 (P > 0.05)。不同剂量组头孢曲松和舒巴坦的主要药动学参数比较见表 1、表 2。

2.4 尿药浓度测定结果

采取分段留尿的方法收集受试者用药后不同时间段的尿样, 同时记录不同时间段的尿量, 以计算用药 72h 头孢曲松尿累积排泄率及用药 12h 舒巴坦尿累积排泄率。在头孢曲松测定前, 对尿液进行了 4 ~ 6 倍的稀释, 舒巴坦测定前对尿液进行了 0 ~ 2 倍的稀释。尿

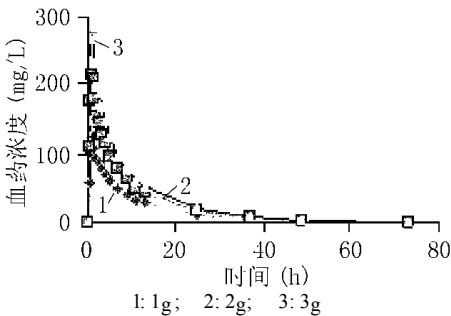


图1 头孢曲松不同剂量药-时曲线图

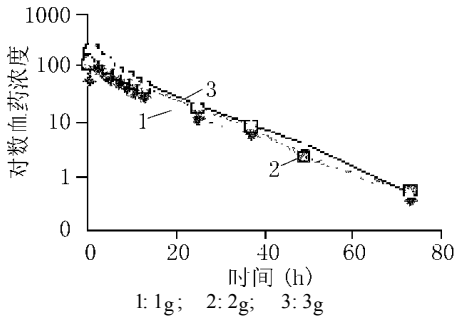


图2 头孢曲松不同剂量对数药-时曲线图

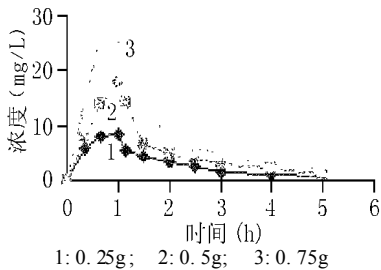


图3 舒巴坦不同剂量药-时曲线图

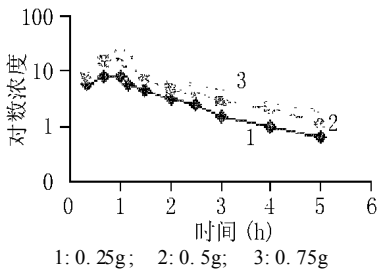


图4 舒巴坦不同剂量对数药-时曲线图

表 1 不同剂量头孢曲松主要药动学参数及显著性检验结果( $\bar{x} \pm s$ )

	1. 0g	2. 0g	3. 0g	P
VF (L/kg)	2. 82 ± 1. 35	3. 01 ± 1. 55	3. 61 ± 1. 21	0. 359
$t_{1/2\beta}$ (h)	8. 01 ± 1. 40	8. 31 ± 0. 82	8. 28 ± 1. 16	0. 789
CL/F (L/h)	0. 48 ± 0. 27	0. 53 ± 0. 32	0. 69 ± 0. 31	0. 191
$c_{\max}$ (mg/L)	129. 89 ± 17. 01	220. 37 ± 22. 38	287. 12 ± 27. 18	-
$AUC_{(0-72h)}$ (mg · h/L)	1198. 04 ± 296. 61	1842. 43 ± 266. 07	2331. 23 ± 384. 21	-
$AUC_{(0-\infty)}$ (mg · h/L)	1204. 81 ± 296. 45	1850. 92 ± 271. 04	2339. 23 ± 387. 59	-

因剂量不同, 未在 3 个剂量组之间做  $c_{\max}$  和 AUC 的显著性比较。

表 2 不同剂量舒巴坦主要药动学参数及显著性检验结果( $\bar{x} \pm s$ )

	0. 25g	0. 5g	0. 75g	P
VF (L/kg)	10. 49 ± 10. 06	10. 54 ± 4. 11	9. 02 ± 6. 55	0. 848
$t_{1/2\beta}$ (h)	1. 14 ± 0. 20	1. 18 ± 0. 13	1. 12 ± 0. 15	0. 678
CL/F (L/h)	20. 67 ± 9. 95	17. 01 ± 5. 96	17. 42 ± 2. 96	0. 375
$c_{\max}$ (mg/L)	9. 59 ± 3. 12	18. 79 ± 2. 88	28. 14 ± 6. 92	-
$AUC_{(0-72h)}$ (mg · h/L)	17. 02 ± 7. 14	32. 73 ± 3. 48	50. 79 ± 7. 94	-
$AUC_{(0-\infty)}$ (mg · h/L)	17. 53 ± 7. 09	33. 19 ± 3. 59	51. 22 ± 7. 89	-

因剂量不同, 故未在 3 个剂量组之间做  $c_{\max}$  和 AUC 的显著性比较。

样本测定结果显示, 给药 12h 内约有 72% 的舒巴坦、给药 72h 内有约 40% 的头孢曲松以原形从尿中排出。

### 3 讨论与结论

头孢曲松(ceftriaxone)为第三代头孢菌素类抗生素, 主要通过抑制细菌细胞壁合成而产生杀菌作用。体外试验表明, 头孢曲松对大多数革兰阳性菌、革兰阴性菌均有较强的抗菌活性, 特别是对革兰阴性菌的作用更强。药动学试验显示, 头孢曲松在体内分布广泛, 组织浓度高, 半衰期长。由于具有广谱的抗菌活性和使用方便、副作用少等特点, 头孢曲松已被广泛地应用于临床并取得了良好的治疗效果。但随着临床使用时间的延长, 对头孢曲松耐药的菌株已出现并有逐年增长的趋势<sup>[1~4]</sup>, 耐药机理主要为细菌产生  $\beta$ -内酰胺酶使头孢曲松失去活性。如何克服细菌对头孢曲松的耐药, 恢复和扩大其应用范围, 提高其临床疗效具有十分重要的意义。舒巴坦属于青霉烷砜类的  $\beta$ -内酰胺酶抑制剂, 通过竞争性地与  $\beta$ -内酰胺酶不可逆结合而使后者失去活性, 但单独使用抗菌作用微弱, 常需与  $\beta$ -内酰胺类抗生素合用。目前已上市的  $\beta$ -内酰胺类抗生素与舒巴坦复合制剂, 如头孢哌酮与舒巴坦等, 已在临床应用中取得了良好疗效。

重庆药友制药有限责任公司和重庆渝友医药有限公司联合研制, 将头孢曲松与  $\beta$ -内酰胺酶抑制剂-舒巴坦按 4:1 比例结合制成新型广谱复合型抗生素。体外抗菌试验结果显示, 本复合制剂具有广谱的抗菌作

用, 对所测试的 230 株临床分离产酶致病菌, 包括金葡菌、表葡菌、嗜血流感菌, 化脓性链球菌、肺炎链球菌、肺炎克雷伯菌、铜绿假单胞菌和鲍曼不动杆菌的抗菌活性显著优于单用头孢曲松钠; 杀菌试验结果显示头孢曲松钠/舒巴坦钠(4:1)具有较强的杀菌作用, 对铜绿假单胞菌的 MBC 为 MIC 值的 8~16 倍, 对金葡菌、阴沟肠杆菌的 MBC 值为 MIC 值的 2~4 倍。动物急性毒性试验、长期毒性试验结果显示本品安全可靠。动物药动学研究结果显示, 将头孢曲松和舒巴坦组成注射用复方制剂, 头孢曲松和舒巴坦的药动学特征未发生改变, 两组分间无药动学相互作用。

头孢曲松钠/舒巴坦钠(4:1)复方制剂属我国化学药 1.5 类, 按试验程序, 我们首先对该药进行了健康人体 1.25~3.75g 单次静脉滴注的耐受性试验, 结果表明本联合制剂在耐受性试验剂量范围内是安全可靠的, 在此前提下, 我们对该药进行了单次静脉滴注 1.25、2.5 和 3.75g 的药动学研究, 得到以下药动学参数: 受试者静脉滴注 1.25、2.5 和 3.75g 的头孢曲松/舒巴坦(4:1)后, 头孢曲松的  $c_{\max}$  分别是(129.89 ± 17.01)、(220.37 ± 22.38)和(287.12 ± 27.18) mg/L;  $AUC_{(0-\infty)}$  分别为(1204.81 ± 296.45)、(1850.92 ± 271.04)和(2339.23 ± 387.59) mg · h/L;  $t_{1/2\beta}$  分别是(8.01 ± 1.40)、(8.31 ± 0.82)和(8.28 ± 1.16) h; CL/F 分别是(0.48 ± 0.27)、(0.53 ± 0.32)和(0.69 ± 0.31)

L/h; V/F 分别是  $(2.82 \pm 1.35)$ 、 $(3.01 \pm 1.55)$  和  $(3.61 \pm 1.21)$ 。舒巴坦的  $C_{\max}$  分别是  $(9.59 \pm 3.12)$ 、 $(18.79 \pm 2.88)$  和  $(28.14 \pm 6.92)$  mg/L;  $AUC_{(0-\infty)}$  分别  $(17.53 \pm 7.09)$ 、 $(33.19 \pm 3.59)$  和  $(51.22 \pm 7.89)$  mg · h/L;  $t_{1/2B}$  分别是  $(1.14 \pm 0.20)$ 、 $(1.18 \pm 0.13)$  和  $(1.12 \pm 0.15)$  h; CL/F 分别是  $(20.67 \pm 9.95)$ 、 $(17.01 \pm 5.96)$  和  $(17.42 \pm 2.96)$  L/hg; V/F 分别是  $(10.49 \pm 10.06)$ 、 $(10.54 \pm 4.11)$  和  $(9.02 \pm 6.55)$ 。除  $C_{\max}$  和  $AUC_{(0-\infty)}$  外,其他参数经统计学处理,没有显著性差异( $P > 0.05$ )。

上述药动学参数表明,头孢曲松和舒巴坦在体内过程符合二房室模型,随着给药剂量的增加,  $C_{\max}$  和  $AUC_{(0-\infty)}$  增大,与给药剂量基本呈线性关系,但  $t_{1/2B}$  和 CL/F 没有明显改变,说明药物剂量的增加并不影响药物在体内的吸收和消除过程。

本试验受试者静脉滴注 1.25、2.5 和 3.75g 的头孢曲松/舒巴坦(4:1)(60min 静点完毕),头孢曲松的  $C_{\max}$  分别是 129.89、220.37 和 287.12mg/L,舒巴坦的  $C_{\max}$  分别是 9.59、18.79 和 28.14mg/L,而 Patel 等<sup>[6]</sup>报道单剂静脉滴注 1g 和 2g 头孢曲松(30min 静点完毕),  $C_{\max}$  分别是 150.7 和 256.9mg/L, Foulds<sup>[7]</sup>等报道单剂静脉滴注 0.5g 舒巴坦(30min 静点完毕)后,  $C_{\max}$  为 23.31mg/L,均稍高于本次测定,但其它主要药动学参数如  $AUC_{(0-\infty)}$ 、 $t_{1/2B}$  等均无明显差别。 $C_{\max}$  存在差异原因首先考虑为滴注时间不同-静点时间越短,  $C_{\max}$  越高;其次不能除外人种差异,  $AUC$ 、 $t_{1/2B}$  等参数与文献报道的一致性则表明将头孢曲松钠和舒巴钠组成注射用复方制剂后,两种药物的药动学特征均未发生改变,两组分间无药物动力学的相互作用。

除对头孢曲松和舒巴坦的血药浓度进行了检测以外,还对药物的尿中排出情况进行了研究,结果显示,受试者静脉滴注 1.25、2.5 和 3.75g 的头孢曲松/舒巴坦(4:1)后,头孢曲松的 72h 后尿中的原形药物累积排泄百分率分别是  $(40.30 \pm 10.19)\%$ 、 $(45.92 \pm 11.12)\%$  和  $(45.60 \pm 13.06)\%$ ,舒巴坦 12h 后尿中的

原形药物累积排泄百分率分别是  $(72.29 \pm 3.46)\%$ 、 $(70.76 \pm 10.00)\%$  和  $(71.06 \pm 5.58)\%$ ,与文献报道一致<sup>[5~9]</sup>。

因此,我们认为将头孢曲松钠和舒巴钠按 4:1 比例组成注射用复方制剂后,两种药物的药动学特征均未发生改变,两组分间无药物动力学的相互作用。继续进行连续给药耐受性及药动学临床试验。

## 参 考 文 献

- [1] 李家泰,李耘,王进. 我国医院和社区获得性感染革兰阴性杆菌耐药性监测研究[J]. 中华医学杂志, 2003, 83(12): 1035
- [2] 王辉,陈民钧. 中国重症监护病房革兰阴性杆菌耐药性连续 7 年监测研究[J]. 中华医学杂志, 2003, 83(5): 375
- [3] 张小江,陈民钧. 中国重症监护病房 1994~2001 年间常见肠杆菌科细菌耐药监测[J]. 中华微生物学和免疫学杂志, 2004, 24(1): 31
- [4] 马越,李景云,胡昌勤,等. 头孢吡肟等抗生素对革兰阴性杆菌体外敏感性连续四年耐受性监测分析[J]. 中华检验医学杂志, 2004, 27: 747
- [5] Alan A P, Patrecia E T, Inderavadan H P, et al. Pharmacokinetic characteristics of intravenous ceftriaxone in normal adults [J]. Antimicrob Agents Chemother, 1982, 22(5): 816
- [6] Patel I H, Chen S, Parsonnet M, et al. Pharmacokinetics of ceftiraxone in humans [J]. Antimicrob Agents Chemother, 1981, 20(5): 634
- [7] Foulds G J P, Stankewich D C, Marshall M M, et al. Pharmacokinetics of sulbactam in humans [J]. Antimicrob Agents Chemother, 1983, 23(4): 692
- [8] Hong H Z, Ying P M, Keith A, et al. Single-dose pharmacokinetics of ceftriaxone in healthy Chinese adults [J]. Antimicrob Agents Chemother, 1985, 27(2): 192
- [9] Donald P R, Thomas J W, Menger C, et al. Multiple-dose pharmacokinetics and toleration of intravenously administered cefoperazone and sulbactam when given as single agents or in combination [J]. Antimicrob Agents Chemother, 1985, 32(1): 42