维普资讯 http://www.cqvip.com

文章编号：0253-3626(2002)02-0193-03

进口头孢他美酯片剂健康人体药代动力学研究

贾 蓓[1]，钱元恕[1]，林良方[2]，奉明兰[3]

（1. 重庆医科大学临床学院传染科；2. 重庆医科大学检验系仪器中心 重庆 400016；
3. 成都铁路分局医院内科 成都 610000）

【摘 要】目的：本文报道瑞士产头孢他美酯片剂在我国健康志愿者人体药代动力学研究结果。方法：采用反相高效液相色谱法测定12名志愿者口服盐酸头孢他美酯片剂后的血药浓度，据3P87程序计算有关药动学参数。结果：该制剂的$t_{\frac{1}{2}}$ (Ke)、T_{peak}、C_{max}和AUC分别为2.3h、2.79h、2.17mg/L、18.69(mg/L)·h，药时曲线符合一室开放模型。结论：口服500mg头孢他美酯后的血药浓度高于大多数常见致病菌的MIC，其消除半衰期较长，一日两次给药即可。

【关键词】头孢他美酯；高效液相色谱法；药代动力学；血药浓度

【中国图书分类法分类号】R978.1 【文献标识码】A 【收稿日期】2001-04-27

Pharmacokinetics of cefetamet pivoxil in normal Chinese

JIA Bei, et al

(Department of Infectious Diseases, College of Clinical Medicine, Chongqing Medical University)

【Abstract】*Objective*: The pharmacokinetics of cefetamet pivoxil was determined after a single 500mg oral dose given to twelve male volunteers. *Methods*: The concentrations of drug-serum samples were measured by high performance liquid chromatography (HPLC). *Results*: The results showed that the serum concentration-time profile conformed to an one-compartment open model. The maximum serum level was 2.17mg/L, and was attained 2.79h after administration. The mean serum elimination half-life was 2.34h. The AUC was 18.96 (mg/L)·h. *Conclusion*: The serum concentration after a single dose of 500mg is above the MIC for most of the commonly encountered pathogens. The elimination half-life is long enough, so cefetamet pivoxil may be administrated twice a day.

【Key words】Cefetamet pivoxil; HPLC analysis; Pharmacokinetics; Blood concentration

头孢他美酯是由瑞士罗氏公司开发的第三代口服头孢菌素，增强了抗革兰阴性菌的活性以及对染色体、质粒β－内酰胺酶的稳定性。本文报道瑞士头孢他美酯的正常人体药代动力学研究结果。

1 材料和方法

1.1 受试者的选择

12例健康志愿者，年龄20.25±1.29岁，体重60.00±4.31kg，试验前全面体格检查证实为健康者，精神状况正常，无药物过敏史。受试前两周内停用其他药品，受试期间忌烟酒。受试者均签署志愿者同意书。

1.2 药品及试剂

1.2.1 瑞士罗氏公司产盐酸头孢他美酯片剂，0.5g/片，批号M085。

1.2.2 头孢他美酸标准品含量为97.2%.由深圳海滨制药公司提供。

1.2.3 高氯酸，乙腈等化学试剂均为分析纯。

1.3 给药方法

受试者禁食12h后，次日清晨空腹口服给药500mg，服药后4h进食标准餐，受试期间饮水随意。给药后0.167、0.33、0.5、1.0、1.5、2、3、4、5、6、7、8、10、12h取静脉血3ml，分离血清后-60℃冷藏待测。

1.4 高效液相色谱法

1.4.1 仪器 美国产PE100型HPLC仪器。中科院大连色谱中心产（Polygosil）ODS-C18反相色谱柱（250mm×4.6mm, 10μm）。

1.4.2 流动相 4mM高氯酸－乙腈（83:17,V/V, pH3.5）[11]。

1.4.3 标准溶液的配制 准确称取头孢他美酸50.44mg，以流动相溶解后准确稀释成50ml，使其终浓度为1mg/ml，然后依次以人血清和流动相配制4，2，1，0.5，0.25、0.167、0.125mg/L的系列浓度。

1.4.4 实验条件及操作 取1份样品加3份乙腈，振摇离心后取上清液30μl进样，UV检测波长258nm，流动相流速1 ml/

作者介绍：贾 蓓（1971- ），女，主治医师，硕士，
主要研究方向：抗生素临床试验，药代动力学及耐药性。

维普资讯 http://www.cqvip.com

min，灵敏度2mv（满量程）、走纸速度20cm/h、室温。所有样品处理后均在2h内测定。结果头孢他美酸的出峰时间约5.20min。

表1　HPLC法的回收率

已知浓度(mg/L)	4	1	0.25
测定浓度	3.99 ± 0.14	1.01 ± 0.13	0.22 ± 0.01
回收率（%）	107.0%	97%	97.77%

1.4.5　回收率测定　分别取血清和流动相配制并经上述方法处理以4，1，0.25mg/L浓度各进样2次、以血清峰高比流动相相峰高，即得回收率。见表1。

1.4.6　测定条件下的天内、天间变异系数（重复性试验）：以4，1、0.25mg/L三个浓度的头孢他美酸样品各配制若干份，依上述方法处理后进样测定峰高，得日内变异系数（n=5）分别为2.55%，7.08%和6.67%，日间变异系数（n=5）为2.95%，8.20%和6.82%。检测限为0.167 ~ 4mg/L，最低检测浓度为0.125mg/L。

表2　口服进口盐酸头孢他美酯片剂500mg后的血药浓度(mg/L)

志愿者编号	服药后时间（h）												
	1/6	1/3	0.5	1	1.5	2	3	4	5	6	7	8	10
1	ND	0.25	0.65	1.47	2.16	3.71	3.80	3.30	2.98	2.63	1.67	1.16	0.51
2	0.16	0.59	1.26	2.48	3.26	4.09	3.75	2.89	2.22	1.15	0.97	0.71	0.33
3	0.14	0.25	1.26	1.44	1.82	2.98	4.13	3.21	1.85	1.38	1.15	1.03	0.54
4	0.13	0.27	1.32	2.31	2.57	3.71	4.12	3.35	1.71	1.58	1.20	0.90	0.59
5	0.13	0.56	1.06	1.87	2.17	3.86	3.94	2.95	2.78	1.90	1.23	0.83	0.68
6	0.13	0.25	0.36	1.41	2.25	2.69	3.01	2.66	2.37	1.44	1.21	0.86	0.45
7	0.16	0.42	1.06	1.35	2.23	3.16	4.09	3.51	1.99	1.76	1.00	07.7	0.48
8	0.16	0.27	0.48	0.77	1.03	1.95	2.46	3.33	2.55	1.60	1.00	0.84	0.51
9	0.25	0.42	0.65	1.24	1.50	2.20	4.12	2.34	1.41	1.03	0.94	0.71	0.30
10	0.16	0.45	0.68	0.97	1.21	1.79	2.40	2.20	1.82	1.29	1.00	0.83	0.33
11	0.22	0.74	0.97	1.29	1.44	1.98	3.33	2.58	1.82	1.21	1.00	0.54	0.36
12	ND	0.36	0.57	1.35	1.82	2.69	3.07	2.37	2.31	2.02	1.73	1.32	1.20
$\bar{x}$	0.16	0.40	0.86	0.50	1.96	2.90.	3.52	2.90	2.15	1.58	1.14	0.88	0.52
s	0.04	0.16	0.33	0.49	0.62	0.81	0.65	0.45	0.47	0.45	0.30	0.21	0.24

表3　口服500mg进口头孢他美酯片剂后的主要药动学参数

志愿者编号	T_{peak} (h)	C_{max} (mg/L)	$T_{\frac{1}{2}}$ (Ke)(h)	AUC (mg/L)·h
1	3.14	1.42	2.90	19.02
2	2.26	2.88	1.65	19.57
3	2.73	2.27	2.21	19.38
4	2.66	2.56	2.22	21.30
5	2.23	2.68	2.72	21.70
6	2.98	2.02	2.46	18.21
7	2.61	2.47	2.12	20.71
$\bar{x}$				
8	3.16	1.74	2.59	16.70
9	2.58	1.91	2.13	15.49
10	2.80	1.76	2.36	14.19
11	2.51	2.04	2.06	15.60
12	3.39	2.38	3.19	22.96
	2.79	2.17	2.34	18.69
s	0.32	0.44	0.40	2.72

1.4.7　检测曲线制备方法　以正常人血清配制下列头孢他美酸标准曲线浓度梯度，为0.165、0.25、0.5，1，2，4mg/L。依上述方法加乙腈沉淀蛋白后，取30μl进样（n=2）。以血药浓度为横座标（x）；峰高为纵座标（y）作直线回归，得标准曲线y=-0.0416+3.4318x，相关系数r=0.9994。

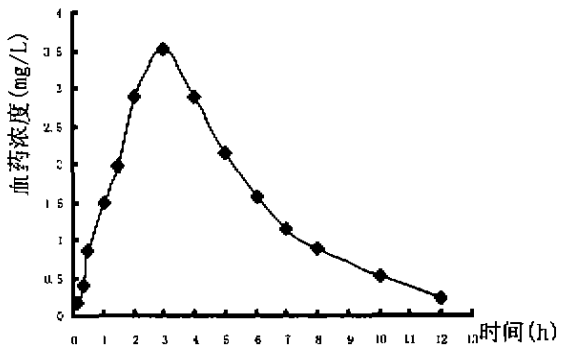


图1　服盐酸头孢他美酯片剂500mg的血药浓度-时间曲线

维普资讯 http://www.cqvip.com

表4 口服500mg进口盐酸头孢他美酯片剂后的其他药代动力学参数

志愿者编号	AMg/L	Ke1/h	Ka1/h	T1/2(Ka)h	V/F(c)mg/(mg/L)	C1/F(s)mg/h(mg/L)
1	17.10	0.24	0.41	1.67	166.38	39.76
2	14.12	0.42	0.47	1.49	67.32	28.25
3	20.91	0.31	0.42	1.64	93.38	29.35
4	19.57	0.31	0.45	1.55	84.92	26.52
5	21.09	0.31	0.44	1.57	79.91	24.86
6	16.39	0.28	0.39	1.76	106.83	30.14
7	21.78	0.33	0.45	1.56	86.25	28.20
8	14.30	0.27	0.37	1.86	123.78	33.07
9	15.50	0.33	0.46	1.52	113.07	36.87
10	12.77	0.29	0.43	1.62	124.58	36.65
11	16.67	0.34	0.47	1.48	105.72	35.51
12	11.34	0.22	0.39	1.79	100.34	21.83
$\bar{x}$	20.69	0.30	0.43	4.62	104.37	30.92
s	17.31	0.05	0.03	0.12	26.16	5.46

2 结 果

健康人口服500mg头孢他美酯后所得的血药浓度数据见表2，主要药代动力学参数见表3，药时曲线见图1。达峰时间为2.79 ± 0.32h，血峰浓度为2.17 ± 0.44mg/L，消除半衰期为2.34 ± 0.40h，与文献报道相似[2]，药时曲线下面积为18.69 ± 2.72(mg/L) · h。本品在体内转运过程符合一室开放模型。表4为其他药代动力学参数。

3 讨 论

本实验研究结果表明，健康人空腹口服500mg头孢他美酯后血峰浓度为2.17 ± 0.44mg/L，明显高于对大多数常见致病菌的MIC，12h血药浓度仍有0.23mg/L。本品为酯型前药，口服后经肠粘膜酯酶水解成头孢他美而起作用，食物可延长药物与酯酶接触时间，因此，饭后服用吸收率增加，更有利于提高抗菌疗效[3]。

进口头孢他美酯在国人的吸收较快，达峰时间为2.79 ± 0.32h，比国外报道的4 ± 0.82h为短[2]。但消除半衰期较长为2.34 ± 0.40h，比第一、二代口服头孢菌素（1 - 2h）都长，与头孢克肟，头孢泊肟酯等相当，每日两次给药即可在血中维持有效的抗菌浓度。但本实验中平均峰浓度C_{max}为 2.17mg/L，药时曲线下面积AUC为18.69(mg/L) · h，与国外文献报道C_{max}4mg/L，AUC24.6(mg/L) · h相比较低，可能是食物的影响，因为食物可使头孢他美酯的生物利用度提高50%，另外可能是人种不同肠道粘膜酯酶的活性不同所致[4]。

基于头孢他美酯良好的药代动力学特征：血浓度较高，血清半衰期较长，抗菌活性较好，临床可治疗轻中度上、下呼吸道感染，泌尿道感染及淋病。给药方案以500mg，一日两次，为使吸收更好，饭后1h服用为佳。

参 考 文 献

[1] Koup JR, Dubach UC, Brand R, et al. Pharmacokinetics of cefetamet (RO 15-8074) and cefetamet pivoxil (Ro 15-8075) after intravenous and oral doses in humans [J]. Antimicrob Agents Chemother, 1988; 32(4): 573-579.

[2] Tam Yk, Kneer J, Doubach UC, et al. Pharmacokinetics of cefetamet pivoxil (Ro 15-8075) with ascending oral doses in normal healthy volunteers [J]. Antimicrob Agents Chemother, 1989; 33(6): 957-959.

[3] Lode H, Fassbender M, Schaberg T, et al. Comparative pharmacokinetics of the new oral cephalosporins [J]. Drugs, 1994; 47(s 3): 10-20.

[4] Bryson HM, Brogden RN. Cefetamet pivoxil-a review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic use[J]. Drugs, 1993;45(4):589-621.