

## 富马酸西他沙星注射液在中国志愿者体内的耐受性与药动学

李相鸿<sup>1,3</sup>, 辛玉霞<sup>2</sup>, 邵静<sup>2</sup>, 孙华<sup>1,3</sup>, 周理想<sup>1,3</sup>, 梁大虎<sup>1,3</sup>, 贾元威<sup>1,3</sup>, 沈杰<sup>1,3</sup>, 谢海棠<sup>1,3</sup>

(1 皖南医学院弋矶山医院药物临床试验机构, 芜湖 241001; 2 南京优科制药有限公司, 南京 210046;

3 皖南医学院临床药学教研室, 芜湖 241002)

**[摘要]** **目的:**评价富马酸西他沙星注射液在中国健康志愿者体内的耐受性和药动学。**方法:**共入组 40 例志愿者, 男女各 20 例, 分别进行富马酸西他沙星注射液 400 和 500 mg 单次给药及 300 mg (*qd*) 和 400 mg (*qd*) 多次给药研究。试验期间观察药品的不良反应, 并监测生命体征、实验室检查等数据的变化, 评估药物的耐受性和安全性。采用 HPLC-MS/MS 法测定西他沙星的血药浓度, 计算其主要药动学参数并进行统计学分析。**结果:**试验期间未发生严重不良事件。多次给药后西他沙星主要药动学参数: 300 mg (*qd*) 组多次给药 d 1 时  $C_{max}$ ,  $AUC_{0-t}$ ,  $AUC_{0-\infty}$  分别为  $(2\ 913.00 \pm 436.63) \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ ,  $(18\ 368.93 \pm 4\ 141.28) \text{h} \cdot \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$  及  $(19\ 662.17 \pm 4\ 820.31) \text{h} \cdot \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ , d 7 时  $C_{max}$ ,  $AUC_{0-t}$ ,  $AUC_{0-\infty}$  分别为  $(3\ 080.00 \pm 695.11) \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ ,  $(22\ 625.89 \pm 5\ 729.43) \text{h} \cdot \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ ,  $(22\ 990.68 \pm 5\ 866.94) \text{h} \cdot \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ ; 400 mg (*qd*) 组多次给药 d 1 时  $C_{max}$ ,  $AUC_{0-t}$ ,  $AUC_{0-\infty}$  分别为  $(4\ 590.00 \pm 894.67) \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ ,  $(24\ 113.91 \pm 5\ 030.12) \text{h} \cdot \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ ,  $(25\ 277.71 \pm 5\ 159.69) \text{h} \cdot \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ , d 7 时主要药动学参数  $C_{max}$ ,  $AUC_{0-t}$ ,  $AUC_{0-\infty}$  分别为  $(4\ 570.00 \pm 1\ 230.04) \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ ,  $(30\ 280.20 \pm 7\ 007.20) \text{h} \cdot \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ ,  $(30\ 586.30 \pm 7\ 055.85) \text{h} \cdot \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ 。**结论:**富马酸西他沙星注射液在中国健康志愿者体内安全耐受。多次给药剂量间呈非线性动力学特征, *qd* 给药体内无明显蓄积, 在同一剂量组内主要药动学参数的性别差异无统计学意义。

**[关键词]** 西他沙星; 耐受性; 药动学; 高效液相色谱-串联质谱法**[中图分类号]** R969.1; R978 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1003-3734(2023)07-0712-07

## Tolerability and pharmacokinetics of sitafloxacin fumarate injection in Chinese volunteers

LI Xiang-hong<sup>1,3</sup>, XIN Yu-xia<sup>2</sup>, SHAO Jing<sup>2</sup>, SUN Hua<sup>1,3</sup>, ZHOU Li-xiang<sup>1,3</sup>, LIANG Da-hu<sup>1,3</sup>, JIA Yuan-wei<sup>1,3</sup>, SHEN Jie<sup>1,3</sup>, XIE Hai-tang<sup>1,3</sup>

(1 Drug Clinical Trial Institution of Yijishan Hospital, Wannan Medical College, Wuhu 241001, China; 2 Nanjing Youke Pharmaceutical Co., Ltd., Nanjing 210046, China; 3 Department of Clinical Pharmacy, Wannan Medical College, Wuhu 241002, China)

**[Abstract]** **Objective:** To evaluate the tolerability and pharmacokinetics of sitafloxacin fumarate injection in healthy Chinese volunteers. **Methods:** A total of 40 volunteers, half male and half female, were enrolled for single administration and multiple administrations of sitafloxacin fumarate injection. The single dose groups were further divided into 400 mg group and 500 mg group, and the tolerance was investigated. Multiple dose groups were divided into 300 mg (*qd*) group and 400 mg (*qd*) group to investigate the tolerability and pharmacokinetics. Adverse reactions were observed during the trial, and changes in vital signs, laboratory tests and other data were monitored to evaluate the safety and tolerability of the drug. The plasma concentrations of sitafloxacin were determined using HPLC-MS/MS, and its pharmacokinetic parameters were calculated and statistically analyzed. **Results:** No serious adverse events occurred during the trial. Main pharmacokinetic parameters of sitafloxacin after repeated

**[基金项目]** 科技创新团队-“攀峰”计划项目(KPF2019016); 皖南医学院中青年科研基金资助项目(WK2012F24)**[作者简介]** 李相鸿, 男, 硕士, 主要从事定量药理学和药动学研究。E-mail: 499081933@qq.com。**[通讯作者]** 谢海棠, 女, 研究员, 教授, 硕士生导师, 主要从事定量药理学研究。E-mail: 294426443@qq.com。

administration are as follows:  $C_{max}$ ,  $AUC_{0-1}$ , and  $AUC_{0-\infty}$  are  $(2\ 913.00 \pm 436.63) \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ ,  $(18\ 368.93 \pm 4\ 141.28) \text{h} \cdot \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$  and  $(19\ 662.17 \pm 4\ 820.31) \text{h} \cdot \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$  in 300 mg (*qd*) group on day 1 of repeated administration; while  $(3\ 080.00 \pm 695.11) \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ ,  $(22\ 625.89 \pm 5\ 729.43) \text{h} \cdot \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ , and  $(22\ 990.68 \pm 5\ 866.94) \text{h} \cdot \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$  on day 7. The corresponding values are  $(4\ 590.00 \pm 894.67) \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ ,  $(24\ 113.91 \pm 5\ 030.12) \text{h} \cdot \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$  and  $(25\ 277.71 \pm 5\ 159.69) \text{h} \cdot \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$  in 400 mg (*qd*) group on day 1 of repeated administration; while  $(4\ 570.00 \pm 1\ 230.04) \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ ,  $(30\ 280.20 \pm 7\ 007.20) \text{h} \cdot \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$  and  $(30\ 586.30 \pm 7\ 055.85) \text{h} \cdot \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$  on day 7. **Conclusion:** Sifloxacin fumarate injection is safe and well tolerated in Chinese healthy volunteers. The dynamic characteristics of multipledoses were nonlinear, without significant accumulation in patients of once-daily administration. There was no statistical significance in gender difference of main pharmacokinetic parameters within the same dose group.

[Key words] sifloxacin; tolerability; pharmacokinetics; HPLC-MS/MS

西他沙星(sifloxacin)是由日本第一制药三共株式会社开发的第四代喹诺酮类药物,2008年在日本厚生劳动省批准其片剂和颗粒剂生产上市<sup>[1]</sup>,商品名为 Gracevit<sup>®</sup>。西他沙星抗菌谱广、抗菌力强,体内外抗菌活性明显优于其他第三、四代喹诺酮类药物<sup>[2-3]</sup>,且与其他抗菌药物不易产生交叉耐药性,为临床医生和耐药菌患者提供了新的选择。

南京优科制药有限公司研制的富马酸西他沙星注射液是在西他沙星口服制剂的基础上开发的新剂型,静脉给药不经胃肠道直接进入人体,血药浓度达峰高,作用可靠、快速,可避免口服剂型的首过效应<sup>[4]</sup>,适用于中重度感染的患者及不能口服给药的患者。本品按照化学药品注册分类属于第2类,为改良型新药,作者还未见该剂型在国内销售,也未见西他沙星注射剂人体研究的相关文献报道。皖南医学院弋矶山医院承担该药 I 期临床研究部分,旨在考察该药在中国健康志愿者体内的耐受性和药动学,为新药报批和临床合理用药提供参考依据。

## 材料与方法

### 1 研究设计

本研究为补充研究,既往研究已经完成了富马酸西他沙星注射液 50~300 mg(*qd*) 单次给药和 100 mg(*qd*), 200 mg(*qd*) 多次给药。本补充研究采用随机、安慰剂对照、单盲试验设计,共招募 40 例健康志愿者,分成 4 组,分别进行富马酸西他沙星注射液 400 和 500 mg 单次给药的耐受性及 300 mg(*qd*), 400 mg(*qd*) 多次给药的耐受性及药动学研究。4 组志愿者样本量依次为 8, 8, 12, 12 例,每组男女各半,且各设安慰剂 2 例。试验方案经皖南医学院弋矶山医院伦理委员会审核通过,伦理审查批件号为(2020)伦审药第(08)号,皖南医学院弋矶山医院药物临床

试验机构 I 期临床研究中心按照该方案实施。

### 2 受试对象

所有参加研究的志愿者年龄均在 18~42 岁,体重 >45 kg, 体重指数(BMI)为 19.0~26.0;经全面健康体检合格,生命体征、实验室检查指标及 12 导联心电图均正常或异常无临床意义;志愿者充分了解本研究的目的和要求,并自愿签署知情同意书。筛选期排除了有任何下列情况者:既往有喹诺酮类药物过敏史;既往有任何临床严重疾病史;吸烟嗜酒;筛选期心电图异常有临床意义;1 个月内使用过细胞色素 P450 家族成员 1A2(CYP1A2)酶抑制剂或诱导剂;妊娠期、哺乳期的女性;试验前 3 个月内一次性献血或失血超过 400 mL;药物滥用史或尿药筛查结果呈阳性;研究者认为不适合入组者。

### 3 试验药品与给药方法

试验药品:富马酸西他沙星注射液(南京优科制药有限公司,规格为 20 mL:50 mg,批号:20190901);给药时将志愿者所需剂量的药物加入 0.9% 生理盐水中,输注总体积 250 mL,恒速泵静脉匀速滴注 90 min。安慰剂:0.9% 生理盐水;给药时用 0.9% 生理盐水配制 250 mL 液体,输液用黑色塑料膜遮盖,恒速泵静脉匀速滴注 90 min。单次给药 400 和 500 mg 研究仅进行 1 次给药;多次给药 300 mg(*qd*) 及 400 mg(*qd*) 研究每天给药 1 次,连续给药 7 d。

### 4 生物样品采集与保存

多次给药 300 mg(*qd*) 和 400 mg(*qd*) 研究的志愿者分别在 d 1 给药前(0 h)及开始后 0.5, 1, 1.5 (给药结束即刻), 1.75, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 24 h, d 4~6 给药前(0 h)及开始后 1.5 h(给药结束即刻), d 7 给药前(0 h)及开始后 0.5, 1, 1.5 (给药结束即刻), 1.75, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 24, 48 h 各采集静脉血 4 mL。将采集的静脉血置 EDTA-K<sub>2</sub> 抗凝试管中,于 4℃,

1 500 g 离心 10 min,离心后的上层血浆分 2 份置于标记的冻存管中,先于  $-25\text{ }^{\circ}\text{C}$  ( $\pm 10\text{ }^{\circ}\text{C}$ ) 冰箱保存,待当日血样收集结束,集中转移至  $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$  ( $\pm 20\text{ }^{\circ}\text{C}$ ) 冰箱保存待测。

## 5 生物样品的检测

**5.1 试剂与仪器** 标准物质:西他沙星批号为 2015-059A1,含量为 99.8%, $2\text{ }^{\circ}\text{C} \sim 8\text{ }^{\circ}\text{C}$  存储,来源为 TLC Pharmaceutical Standards Ltd.;同位素内标:西他沙星-d4,批号为 2449-005C3,含量 99.4%, $2\text{ }^{\circ}\text{C} \sim 8\text{ }^{\circ}\text{C}$  存储,来源为 TLC Pharmaceutical Standards Ltd。美国 AB Sciex 高效液相色谱-串联质谱联用(HPLC-MS/MS)仪:ExionL CAD 液相系统,Turbo Spray Triple 离子源,Quad TM 6500<sup>+</sup> 质谱检测器,Analyst 1.6.3 质谱数据处理软件,Waston LIMS 7.5 SP1 实验室管理系统。

**5.2 色谱与质谱条件** 色谱条件:Welch Ultimate<sup>®</sup> XB-C<sub>18</sub> 色谱柱(50 mm × 2.1 mm,3 μm),柱温为 40 °C;流动相 A:含 10.0 mmol·L<sup>-1</sup> 醋酸铵和 0.1% 甲酸的水溶液;流动相 B:含 0.1% 甲酸的甲醇溶液;流速:0.5 mL·min<sup>-1</sup>;梯度洗脱程序为(min→A% -B%):0.00→60-40,0.50→60-40,0.60→50-50,1.70→50-50,1.80→5-95,2.80→5-95,2.90→60-40,4.20→60-40。质谱条件:采用 ESI 电喷雾离子源,正离子模式,质谱多反应监测(MRM),西他沙星检测离子对为  $m/z$  410.1→ $m/z$  392.2,同位素内标检测离子对为  $m/z$  416.2→ $m/z$  398.2。

**5.3 血浆样品处理方法** 依次向 96 孔板中加入 50 μL 的待测血浆和 30 μL 的同位素内标工作溶液(1 500 μg·L<sup>-1</sup> 西他沙星-d4),密封后振荡 2 min,再向所有样品中加入 200 μL 的含 2% 甲酸乙腈溶液,密封后振荡 10 min。在室温条件下以 4 000 r·min<sup>-1</sup> 速度离心 10 min,取 50 μL 上清液加到含 250 μL 的 50% 甲醇水溶液的 96 孔板中,密封后,充分振荡 10 min,再置于自动进样器中进样 1 μL 分析。

**5.4 方法学验证** 在志愿者招募开始前完成全面的方法学验证。验证包括血浆样品的线性范围为 4.00 ~ 3 600 μg·L<sup>-1</sup>,最低定量限为 4.00 μg·L<sup>-1</sup>,待测物保留时间变异系数 ≤ 0.4%,待测物残留效应 ≤ 8.2%,6 个不同来源空白基质不影响待测物和内标测定,高、中、低浓度质控批内精密密度 ≤ 6.7%,批间精密密度 ≤ 5.4%,高脂基质效应精密密度 ≤ 2.4%,溶血基质效应精密密度 ≤ 2.4%,高、中、低浓度质控提取回收率分别为 99.8%,103.%,99.2%,稀释可靠性

(1:5)质控样品测定偏差在  $-0.6\% \sim 5.7\%$ ,测定精密密度 ≤ 2.3%,不同分析人员间耐用性精密密度 ≤ 5.5%,待测物储备液和工作液  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  放置 38 d 稳定,全血样品室温放置 2 h 稳定,血浆样品室温放置 21 h 稳定,提取后样品  $8\text{ }^{\circ}\text{C}$  放置 5 d 稳定,血浆样品  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}/-70\text{ }^{\circ}\text{C}$  冻融 5 个循环稳定,血浆样品  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}/-70\text{ }^{\circ}\text{C}$  放置 58 d 稳定等。所有方法学验证结果均满足国家相关指导原则的要求,本 HPLC-MS/MS 检测方法灵敏、快速、准确,可以进行志愿者的生物样品检测。

## 6 安全性评价

安全性数据用 SAS 9.4 软件进行处理和统计分析,以评价富马酸西他沙星注射液的耐受性和安全性。对体格检查、生命体征、实验室检查指标(血常规、血生化、凝血功能、尿常规)和 12 导联心电图进行描述性统计分析。对不良事件(AE)数据,根据现行版本的 MedDRA 进行编码后,在统计分析中进行处理。不良反应定义为与研究药物关系为“肯定有关/很可能有关/可能有关”的 AE。汇总 AE、不良反应、严重不良事件等的发生率,若同一志愿者发生多个 AE,计算发生率时,记为 1 例;志愿者多次发生同一 AE 时,在该 AE 发生率的计算中记为 1 例。

## 7 药动学参数

采用 Phoenix WinNonlin 8.2 软件的非房室模型(NCA)计算药动学参数。达峰浓度( $C_{\max}$ )、达峰时间( $T_{\max}$ )、稳态谷浓度( $C_{ss,\min}$ )、稳态峰浓度( $C_{ss,\max}$ )、稳态达峰时间( $T_{ss,\max}$ )为实测值;药物浓度-时间曲线下面积( $AUC_{0-1}$ , $AUC_{0-\infty}$ , $AUC_{0-\tau}$ )用梯形法计算;其他药动学参数包括:末端消除速率常数( $\lambda_z$ )、半衰期( $t_{1/2}$ )、表观分布容积( $V_z$ )、清除率(CL)、平均稳态血药浓度( $C_{ss,av}$ )、平均滞留时间(MRT)、波动度(DF%)、蓄集因子( $R_{C_{\max}}$ )等。

## 8 数据处理与统计分析

**8.1 数据处理** 计算药动学参数时,采样时间点未超出时间窗的按计划采样时间计算,超出时间窗的按照实际采样时间计算,对于血药浓度低于定量下限的样品,达到  $C_{\max}$  之前的样品以 0 计算,达到  $C_{\max}$  之后的样品不代入计算。

**8.2 剂量线性关系** 结合既往研究,采用幂函数模型置信区间法评价各剂量间线性关系。首先对各剂量组 d 1 和 d 7 的主要药动学参数  $C_{\max}$ , $AUC_{0-1}$ , $AUC_{0-\infty}$  与剂量进行自然对数转换,然后计算回归方程斜率的 100(1- $\alpha$ )% 置信区间,若完全落在 [0.80, 1.20] 则判断呈线性动力学特征,否则判断呈非线性

性动力学特征。

**8.3 蓄积效应** 比较各剂量组多次给药后 d 7 及 d 1 的药动学参数,根据蓄积因子评价药物在体内的蓄积情况。对各剂量组多次给药 d 7 的  $t_{1/2}$ ,MRT 与 d 1 的  $t_{1/2}$ ,MRT 进行学生  $t$  检验,评价药物的消除情况。

**8.4 性别差异** 比较各剂量组多次给药后男性和女性的药动学参数,对两性别志愿者的主要药动学参数  $C_{max}$ , $AUC_{0-1}$ , $AUC_{0-inf}$  进行学生  $t$  检验,评价药物在性别间的差异。

## 结 果

### 1 耐受性和安全性分析

400 和 500 mg 单次给药研究共 16 例(含 400 mg 10 例,500 mg 10 例,安慰剂 4 例)志愿者,男女各半,平均年龄为(27.31 ± 6.97)岁,在试验期间未发生 AE,无不良反应主诉,出组检查结果均无异常,总体耐受性良好。

300 mg(*qd*),400 mg(*qd*)多次给药研究共 24 例[含 300 mg(*qd*) 10 例,400 mg(*qd*) 10 例,安慰剂 4 例]志愿者,男女各半,平均年龄为(27.17 ± 6.13)岁,在试验期间未发生严重不良事件。300 mg(*qd*)

组有 3 例志愿者发生 AE,发生率为 30%,包括血常规异常(白细胞升高,1 例)、输液部位疼痛(1 例)、乏力(1 例),其中 1 例志愿者被判断为发生不良反应(乏力,1 例),发生率为 10%。400 mg(*qd*)组有 1 例志愿者发生 AE,发生率为 10%,包括上呼吸道感染、转氨酶升高(1 例),无志愿者发生不良反应。安慰剂组有 2 例志愿者发生 AE,发生率为 50%,包括输液部位疼痛(1 例),尿常规异常(白细胞升高)、头晕(1 例),无志愿者发生不良反应。上述结果说明富马素西他沙星注射液单次给药 400 mg,500 mg 和多次给药 300 mg(*qd*),400 mg(*qd*)研究在中国志愿者总体耐受性和安全性良好。

### 2 药动学特征

结合该制药公司既往的 100 mg(*qd*),200 mg(*qd*)多次给药研究和本次的 300 mg(*qd*),400 mg(*qd*)多次给药研究,多次静脉滴注富马酸西他沙星 100 mg(*qd*),200 mg(*qd*),300 mg(*qd*),400 mg(*qd*) 4 个剂量组后 d 1 和 d 7 的药动学参数见表 1,多次静脉滴注富马酸西他沙星 4 个剂量组后的平均血药浓度-时间曲线见图 1。结果表明富马酸西他沙星注射液在静脉滴注完成时即刻达  $C_{max}$ ,在给药后 d 4 即达稳态。

表 1 各剂量组多次给药后 d 1 和 d 7 的药动学参数

$n = 10, \bar{x} \pm s$

给药	药动学参数	100 mg( <i>qd</i> ) <sup>a</sup>	200 mg( <i>qd</i> ) <sup>a</sup>	300 mg( <i>qd</i> )	400 mg( <i>qd</i> )
d 1	$\lambda_z/h^{-1}$	0.13 ± 0.02	0.13 ± 0.01	0.12 ± 0.02	0.12 ± 0.01
	$t_{1/2}/h$	5.48 ± 0.87	5.22 ± 0.53	6.04 ± 1.03	5.59 ± 0.44
	$T_{max}/h$	1.50(1.50,1.50)	1.50(1.00,1.50)	1.50(1.50,1.50)	1.50(1.50,1.50)
	$C_{max}/\mu g \cdot L^{-1}$	1 348.40 ± 199.98	2 686.00 ± 433.52	2 913.00 ± 436.63	4 590.00 ± 894.67
	$AUC_{0-1}/h \cdot \mu g \cdot L^{-1}$	5 600.85 ± 898.84	11 683.86 ± 1 624.43	18 368.93 ± 4 141.28	24 113.91 ± 5 030.12
	$AUC_{0-inf}/h \cdot \mu g \cdot L^{-1}$	5 826.03 ± 943.11	12 068.91 ± 1 700.98	19 662.17 ± 4 820.31	25 277.71 ± 5 159.69
	$V_z/L$	139.09 ± 34.44	126.85 ± 21.85	138.19 ± 32.12	132.41 ± 28.2
	$CL/L \cdot h^{-1}$	17.57 ± 2.83	16.87 ± 2.39	16.07 ± 3.75	16.35 ± 2.96
	MRT/h	5.61 ± 0.85	5.37 ± 0.53	7.45 ± 1.29	6.57 ± 0.55
	d 7	$\lambda_z/h^{-1}$	0.10 ± 0.03	0.09 ± 0.01	0.09 ± 0.01
$t_{1/2}/h$		7.34 ± 1.78	7.73 ± 0.56	8.09 ± 0.74	7.39 ± 0.49
$T_{max}/h$		1.50(1.50,1.50)	1.50(1.50,1.50)	1.50(1.00,1.50)	1.50(1.50,1.50)
$C_{ss,min}/\mu g \cdot L^{-1}$		28.87 ± 8.54	61.28 ± 16.88	156.63 ± 70.33	185.13 ± 38.65
$C_{ss,max}/\mu g \cdot L^{-1}$		1 307.50 ± 152.12	2 613.00 ± 423.06	3 080.00 ± 695.11	4 570.00 ± 1 230.04
$C_{ss,avg}/\mu g \cdot L^{-1}$		242.84 ± 32.20	513.63 ± 78.87	841.53 ± 199.49	1 148.03 ± 270.82
$AUC_{0-1}/h \cdot \mu g \cdot L^{-1}$		6 220.3 ± 883.27	13 372.29 ± 2 080.04	22 625.89 ± 5 729.43	30 280.20 ± 7 007.20
$AUC_{0-inf}/h \cdot \mu g \cdot L^{-1}$		6 303.88 ± 882.18	13 493.23 ± 2 101.50	22 990.68 ± 5 866.94	30 586.30 ± 7 055.85
$AUC_{0-tau}/h \cdot \mu g \cdot L^{-1}$		5 828.20 ± 772.87	12 327.19 ± 1 892.87	20 196.61 ± 4 787.77	27 552.75 ± 6 499.65
$V_z/L$		183.99 ± 51.02	185.07 ± 32.75	182.23 ± 44.79	162.31 ± 38.31
$CL/L \cdot h^{-1}$		17.42 ± 2.19	16.56 ± 2.47	15.59 ± 3.46	15.15 ± 3.09
MRT/h		6.69 ± 1.33	7.33 ± 0.86	9.27 ± 1.24	8.53 ± 0.55
DF/%	528.68 ± 46.63	497.72 ± 43.46	349.12 ± 22.86	380.81 ± 38.19	
$R_{Cmax}$	1.12 ± 0.07	1.13 ± 0.02	1.15 ± 0.03	1.12 ± 0.02	

a:100 mg(*qd*)和 200 mg(*qd*)组为既往已完成研究

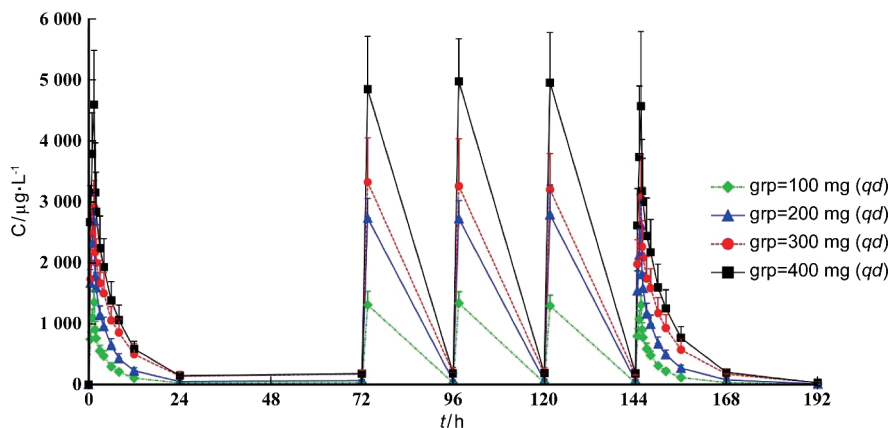


图1 各剂量组的平均血药浓度-时间曲线图

### 3 剂量线性关系

结合该制药公司既往的 100 mg (qd), 200 mg (qd) 多次给药研究和本次的 300 mg (qd), 400 mg (qd) 多次给药研究, 基于幂函数模型的置信区间法对西他沙星 100 ~ 400 mg 剂量范围内的线性关系进行评价, 多次给药 d 1 时  $C_{max}$ ,  $AUC_{0-1}$  和  $AUC_{0-inf}$  的回归方程斜率分别为 0.81, 1.06 和 1.07, 90% 置信区间分别为 [0.71, 0.91], [0.96, 1.15] 和 [0.97,

1.17]; d 7 时  $C_{max}$ ,  $AUC_{0-1}$  和  $AUC_{0-inf}$  的回归方程斜率分别为 0.84, 1.14 和 1.14, 90% 置信区间分别为 [0.73, 0.94], [1.04, 1.24] 和 [1.04, 1.24]。结果表明, 西他沙星主要药动学参数随给药剂量增加而上升, 回归方程斜率的 90% 置信区间部分或完全落在判断区间 [0.80, 1.20], 因此在给定剂量范围内不能判断具有线性动力学特征。各剂量组给药后 d 1 和 d 7 的主要药动学参数线性关系见图 2。

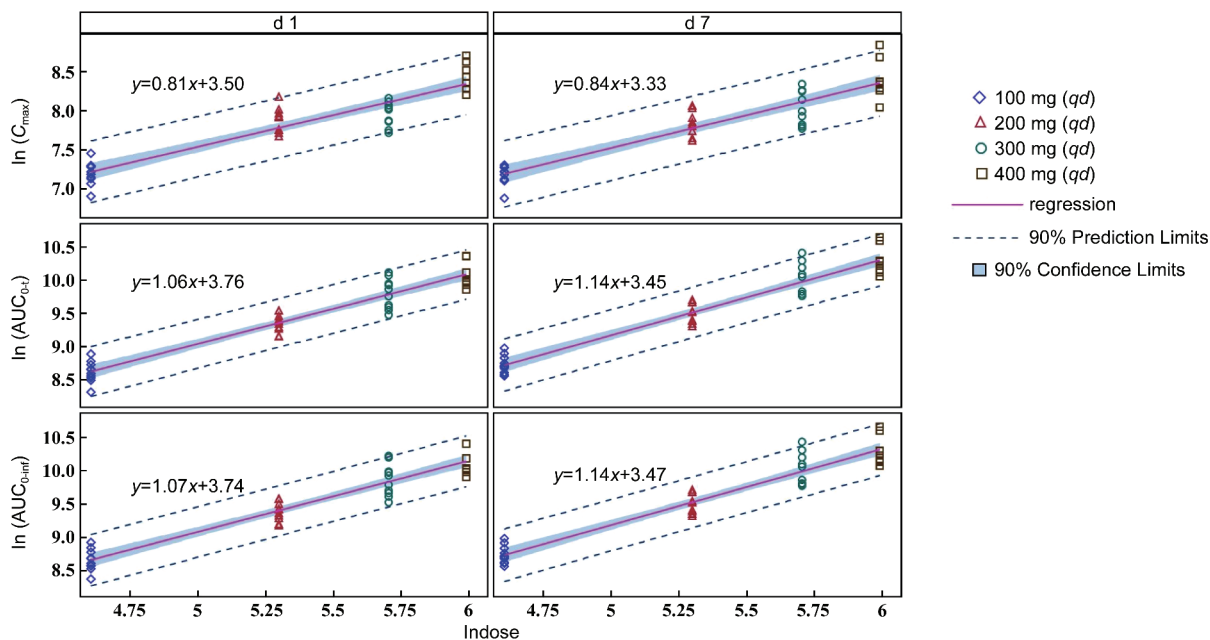


图2 各剂量组主要药动学参数的剂量线性关系

### 4 体内蓄积情况

在临床拟用剂量 100, 200, 300, 400 mg 范围内, 多次静脉滴注富马酸西他沙星注射液 7 d 后, 蓄积因子分别为  $(1.12 \pm 0.07)$ ,  $(1.13 \pm 0.02)$ ,  $(1.15 \pm 0.03)$ ,  $(1.12 \pm 0.02)$ , 见表 1, 接近于 1, 表明该药

连续多次静脉滴注在人体内无明显蓄积, 多次给药后 d 1 和 d 7 主要药动学参数的比较见图 3。各剂量组多次给药 d 7 时的  $t_{1/2}$  和 MRT 明显高于 d 1 时的  $t_{1/2}$  和 MRT, 对 d 7 与 d 1 的  $t_{1/2}$  和 MRT 分别进行学生 t 检验, 结果显示差异均有统计学意义 ( $P <$

0.05),说明连续多次静脉滴注富马酸西他沙星后 药物在体内消除减慢。

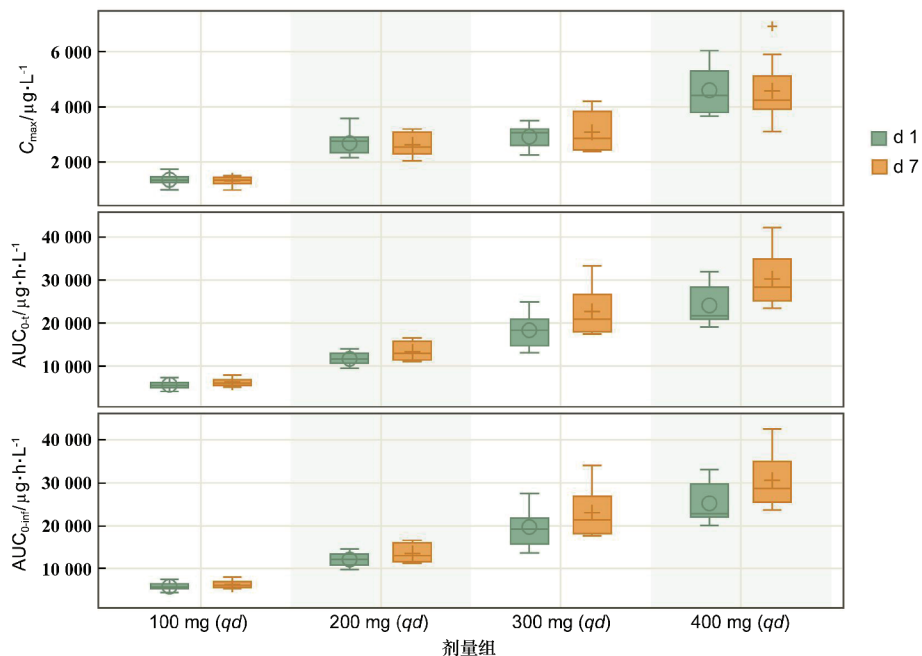


图3 各剂量组 d1 和 d7 主要药动学参数的比较

### 5 性别差异

结合该制药公司既往的 100 mg (qd), 200 mg (qd) 多次给药研究和本次的 300 mg (qd), 400 mg (qd) 多次给药研究,对两性别间的主要药动学参数绘制盒形图进行比较(见图4)可以看出,各剂量组 d1 和 d7 时  $C_{max}$ ,  $AUC_{0-1}$  和  $AUC_{0-inf}$  在性别间男性略低于女性。对剂量组 d1 和 d7 的  $C_{max}$ ,  $AUC_{0-1}$  和

$AUC_{0-inf}$  进行自然对数转换,再进行性别间学生  $t$  检验,结果表明,除 300 mg (qd) d1 的  $C_{max}$ , 400 mg (qd) d7 的  $AUC_{0-1}$  和  $AUC_{0-inf}$  双侧  $t$  检验的  $P < 0.05$  外,其他药动学参数在性别间差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。综合上述结果说明富马酸西他沙星注射液在给药后的性别间差异并不显著。

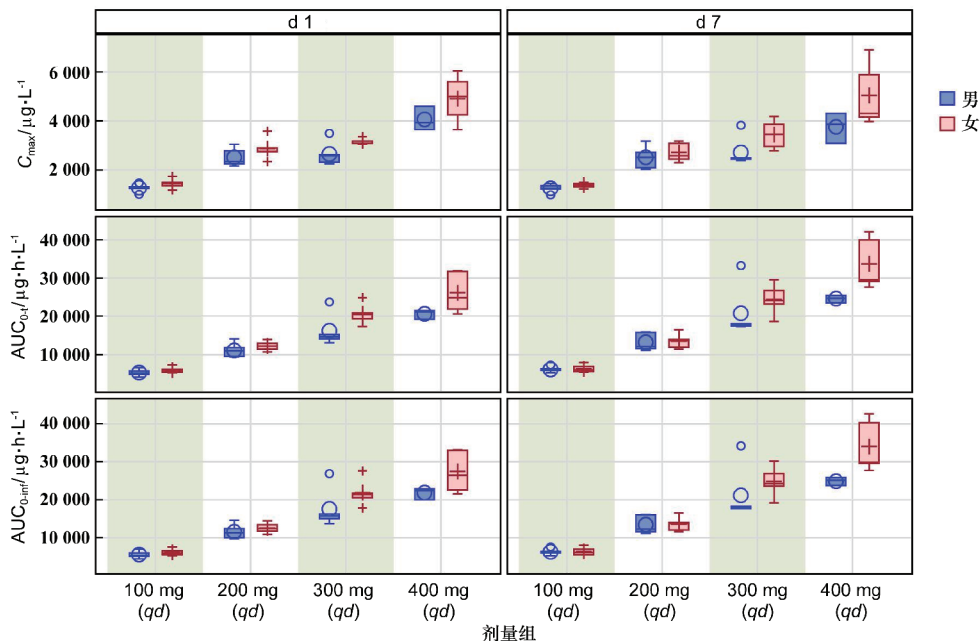


图4 两性别间主要药动学参数的比较



## 讨 论

本研究中检测血浆中西他沙星浓度的 HPLC-MS/MS 检测方法灵敏、快速、可靠,最低定量下限可达  $4 \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ ,进样量仅为  $1 \mu\text{L}$ ,灵敏度要高于以往文献报道的检测方法<sup>[5-6]</sup>。

富马酸西他沙星注射液按照化学药的分类属于改良型新药,相比较于口服剂型,无首过效应,具有明显的临床优势。既往研究发现,口服西他沙星常见的不良反应有腹泻及谷丙转氨酶(ALT)、谷草转氨酶(AST)、谷氨酰转移酶(GGT)升高,还有头痛、恶心、胃部不适等<sup>[7]</sup>。但在本研究中 40 例志愿者仅发生 1 例不良反应(乏力),未发生严重不良事件,说明西他沙星注射液在中国志愿者体内应用安全耐受。

在 100 ~ 400 mg 剂量线性关系评价中,多次给药的主要药动学参数随着剂量的增加而增加,但严格的线性关系并不成立,这与文献<sup>[8-9]</sup>报道的有所不同,推测可能与文献的剂量范围在 50 ~ 200 mg、为口服剂型、单次给药、剂量线性关系的判断标准不同等因素有关系,也可能与剂量范围较窄、志愿者人群的选择等因素有一定的关系。

本研究中富马酸西他沙星注射液连续多次给药 7 d 在体内无明显蓄积,这与文献<sup>[9]</sup>报道相一致。因此在剂量  $<400 \text{ mg}$  时, *qd* 给药应不会引起安全性

风险,但多次给药后药物半衰期延长、消除减慢,应注意长期高剂量应用的风险。

此外,本研究发现富马酸西他沙星注射液男性的主要药动学参数要略低于女性,但差异并不具有统计学意义,这与文献<sup>[8-9]</sup>报道的口服制剂相一致,提示在临床应用时可以不考虑性别差异的影响。

## [参 考 文 献]

- [1] 杨瑞芳,蒙建州,曹文利,等. 西他沙星对分枝杆菌的体外抗菌活性研究[J]. 中国新药杂志, 2022, 31(3): 263-268.
- [2] 李国庆,胡辛欣,李聪然,等. 西他沙星的体内外抗菌药效学研究[J]. 中国新药杂志, 2013, 22(12): 1400-1405.
- [3] 李安,陈丰哲,王正,等. 西他沙星、头孢哌酮/舒巴坦和多黏菌素 E 单药及联合用药对泛耐药鲍曼不动杆菌的抗菌活性[J]. 山东大学学报(医学版), 2017, 55(4): 82-85.
- [4] 张婷婷,乔红群,丁亚军,等. 富马酸西他沙星注射液体内抗菌作用研究[J]. 中国抗生素杂志, 2018, 43(11): 1426-1430.
- [5] 卞民亮,孙鲁宁,方云茜,等. HPLC-MS/MS 法测定人尿液中西他沙星的浓度[J]. 药学与临床研究, 2016, 24(5): 375-377.
- [6] 张亚露,严青叶,孙瑾璐,等. 高效液相色谱质谱联用法测定人血浆中西他沙星的浓度[J]. 中国临床药理学杂志, 2016, 32(17): 1606-1609.
- [7] 刘鑫荣. 用于细菌性感染疾病的西他沙星[J]. 国外医药(抗生素分册), 2012, 33(2): 70-75, 86.
- [8] SUN LN, SUN GX, YANG YQ, et al. Effects of ABCB1, UGT1A1, and UGT1A9 genetic polymorphisms on the pharmacokinetics of sitafloxacin granules in healthy subjects[J]. *Clin Pharmacol Drug Dev*, 2021, 10(1): 57-67.
- [9] 武晓捷,范亚新,张菁,等. 口服西他沙星在中国健康志愿者中的药动学及药动学/药效学研究[J]. 中国感染与化疗杂志, 2018, 18(4): 352-359.

编辑:杨青/接受日期:2022-09-29