

新产品介绍与述评

氟喹诺酮类抗菌剂——普卢利沙星

方利明 金艳 魏敏吉*

(杭州国光药业有限公司,杭州 310018)

(*北京大学临床药理研究所,北京 100083)

普卢利沙星 (Prulifloxacin, NM441 or AF3012) 由日本新药公司 (Nippon Shinyaku) 于 80 年代末期开始研制,它是噁丁啉-喹啉羧酸衍生物 NM394(AF3013) 的脂溶性前体药物。NM441 口服后易自肠道吸收,并在体内水解为活性形式 NM394 而发挥广谱抗菌作用。目前, NM441 已在日本上市、在欧洲等地开展广泛的治疗呼吸道、尿路等感染的临床研究;在国内,也有单位开始了 NM441 的临床前研究。本文从药代动力学、抗菌活性、一般药理、临床应用及药物不良反应等方面对 NM441 进行了介绍。

1. 药代动力学

1.1 动物药代动力学

NM441 口服易吸收,并水解成活性形式 NM394。狗经口给予 NM441 20mg/kg 后,血浆中 NM394 的峰浓度为 $2.39\mu\text{g/ml}$, $t_{1/2\beta}$ 为 6.19 小时,半衰期大于依诺沙星和氧氟沙星;而经口给予相同剂量 NM394 的血浆峰浓度则为 $0.63\mu\text{g/ml}$, $t_{1/2\beta}$ 为 6.28 小时。提示, NM394 口服吸收较差,约为给予 NM441 时的 1/4。小鼠经口给予 NM441 20mg/kg, 0.5 小时后,血浆中 NM394 的峰浓度为 $0.83\mu\text{g/ml}$, $t_{1/2\beta}$ 为 2.19 小时^[1]。

大鼠、狗和猴经口给予 ^{14}C -NM441, 剂量为 20mg/kg, NM441 主要在小肠上部吸收,然后小部分在肠膜代谢为 NM394, 但主要发生在门静脉血和肝脏。经 0.7~3.3h 血浆中发射活性物的浓度达峰值,然后呈两倍指数性下降。食物对 NM441 的吸收有影响。在大鼠中的血浆浓度未见明显的性别差异。口服 NM441 后 96 小时内放射活性物的排泄量为 96%~98% (其中尿中为 22%~32%;粪便中为 64%~75%)。大鼠给药后 24 小时内, 35% 剂量的放射活性物自胆汁中排泄,胆汁中仅有小部分放射活性物被重吸收。静脉注射 ^{14}C -NM394 后(剂量 5mg/kg), 在大鼠、狗和猴中的消除半衰期分别为 4.2、5.8 和 7.0 小时。大鼠经口给予 ^{14}C -NM441 后,多数组织中放射活性物的浓度在 1 小时内达峰值,之后随血药浓度下降而降低。大鼠给药后 0.5 小时,放射活性物浓度在肝、肾中最高,在脾、胰、肺和下颌腺中较高,在大脑和小脑中极低^[2]。

Yoshio Okuyama 等^[3]在大鼠、狗和猴中进行的口服给予 ^{14}C -NM441 的代谢研究表明: NM394 为三种动物

尿液中的主要代谢物,另外发现有 NM394 酰基葡萄糖苷酸、乙二胺形式、二醇形式和氨基形式代谢物;仅在猴的尿中检测到氧化物形式。在大鼠血浆、尿液和粪便中的主要代谢物为 NM394, 且 NM394 及其酰基葡萄糖苷酸为主要胆汁代谢物。

大鼠、家兔、狗和猴分别口服给予 NM441 后,相对于静脉注射 NM394 的绝对生物利用度分别为 38.9%、9.06%、42.2% 和 24.9%^[4]。对于正常大鼠 NM394 的肾清除率高于肾小球滤过率,肾功能不全大鼠的累积肾排泄量比正常大鼠减少 14%~22%。

1.2 人体药代动力学

健康男性志愿者单剂口服 NM441 20、50、100、200 和 400mg(以 NM394 计) 或每天 2 次,每次 300mg 重复用药,连续 6.5 天^[5]。结果表明, NM441 能被很好耐受,用药者的生理特征、体格检查、实验室检查、心电图和平衡测试均未见异常。血浆中活性代谢物 NM394 的达峰时间约为 0.5~1.0h, 100mg, 200mg 和 400mg 剂量下的血中峰浓度分别为 0.68 , 1.09 和 $1.88\mu\text{g/ml}$ 。平均消除半衰期为 7.7~8.9h, 且与剂量无关。48 小时内 NM394 的平均尿排泄率分别为给药剂量的 46.0%、38.3% 和 30.6%, 另外有 7% 剂量的其他代谢物自尿中排泄。唾液中 NM394 的浓度约为血浆浓度的 20%。口服 400mg NM441 后, 72 小时内 NM394 和 NM441 在粪便中的排泄率分别为 52.9% 和 4.2%。

健康志愿者口服 NM441 200mg, 唾液中药物的峰浓度为 $0.19\mu\text{g/ml}$ ^[6]。给予同样剂量 1~5h, 拔牙伤口处的流出液中药物浓度为 $0.15\sim 0.97\mu\text{g/ml}$ ^[7]。NM441 在人的胆汁及胆囊组织中被充分地转化为高浓度的 NM394, 因而认为即使病人有胆部疾病,也可以有很好的胆汁排泄^[8]。患阻塞性黄疸或肝功能障碍的病人,单剂给药 200mg 后,在胆汁中葡萄糖苷酸缀合物与未转化药物的比率为 (0.26 ± 0.08) , 表明 NM441 也可作为一个潜在的治疗胆道感染的药物^[9]。

NM441 口服后经肠道吸收,由双氧酶转化为活性化合物^[10]。之后 NM441 分布至组织,在人体肺中的平均组织浓度高于血浆浓度 5 倍。NM441 一次口服 600mg, 一日 1 次的多剂量研究表明,口服后约 1 小时达稳态平均峰血浓度 $1.99\mu\text{g/ml}$; 消除半衰期长达 10h^[11]。

该品的峰浓度水平超过了 NM441 对于近期临床分离菌株的 MIC₉₀ 值, 这些菌株包括流感嗜血杆菌 (0.015 μ g/ml)、肺炎克雷伯菌 (0.12 μ g/ml) 和卡他莫拉菌 (0.06 μ g/ml)^[13]。因此, NM441 可作为治疗慢性支气管炎急性发作 (AECB) 的药物^[11]。一日 600mg, NM441 连续用药 7 天时无蓄积作用, 第 4、7 天所测血药浓度几乎相同^[12]。在高齢患者中, NM441 的 t_{1/2} 延长, AUC 增加; 肾功能损伤患者中, 随肾功能损伤程度而血药浓度升高, t_{1/2} 延长和 AUC 增加^[12]。

在欧洲进行的一项研究中^[14], 12 名健康志愿者随机交叉分别单剂量口服 NM441 300, 450 和 600mg。结果, NM441 在 0.75~1h 内迅速吸收, 血中活性代谢物 AF3013 的峰浓度为 1.0~1.6 μ g/ml。AUC_{0-∞} 为 5~7.3 μ g·ml⁻¹·h⁻¹, 且与剂量成正比。尿液中检测到极高的药物浓度, 平均消除半衰期长达 10.6~12.1h, 结果提示 NM441 一日用药 1 次, 尤其是治疗尿路感染可获得满意的临床疗效。

1.3 药物相互作用

NM441 与牛奶同服会减少药物吸收, 认为与牛奶中钙的影响有关; 与茶碱合用时, 会增加茶碱的血清浓度^[6]。NM441 与铝制剂同服吸收也降低, 但在口服 NM441 后 1~2 小时给予铝制剂则无影响; 与丙磺舒合用, NM441 t_{1/2} 延长, AUC 增加, 尿中排泄率降至 20%; 进食后服药的 C_{max} 降低, T_{max} 延长, 但 AUC 与几乎与空腹服药时相同^[12]。

2. 抗菌活性

2.1 体外作用

Masakuni Ozaki 等^[15]在日本进行了 NM394 的体外抗菌活性研究。对于葡萄球菌、链球菌、肠球菌、肠杆菌科和铜绿假单胞菌的抗菌作用与环丙沙星等同或是环丙沙星的 1/2; NM394 对以上菌的 MICs 为 0.78~12.5 μ g/ml。NM394 对革兰氏阳性菌的活性与氧氟沙星相近; 对于包括铜绿假单胞菌在内的革兰氏阴性菌, 其活性为氧氟沙星的 2~8 倍。NM394 对革兰氏阳性菌和阴性菌的活性为依诺沙星的 2~8 倍。NM394 在 pH 5.5 时对大肠埃希氏菌和铜绿假单胞菌的 MICs 比 pH 7.0 时的值减小 4~16 倍。NM394 具有杀菌作用, 并可抑制大肠埃希氏菌 DNA 螺旋酶。NM394 对 2606 株临床分离菌的抗菌活性研究表明^[16], 对多数革兰氏阳性菌的活性低于托磺沙星和司帕沙星, 但与氧氟沙星或环丙沙星相当。革兰氏阳性菌中, NM394 仅对化脓链球菌的活性与司帕沙星相当。对革兰氏阴性菌, 抗菌活性与环丙沙星相当。NM394 对肠球菌科 (粘质沙雷氏菌除外)、铜绿假单胞菌 (喹诺酮类敏感)、流感嗜血杆菌、淋病奈瑟氏菌和卡他布兰汉氏菌的 MIC₉₀ ≤ 0.78 μ g/ml; 对于甲氧西林敏感的

金黄色葡萄球菌、表皮葡萄球菌、化脓链球菌和粪肠球菌对 NM394 的 MIC₉₀ 介于 0.39~1.56 μ g/ml。

Maria Pia Montanari 等^[13]在意大利进行了一项试验, 比较评价 NM441 的代谢产物 AF3013 (NM394)、环丙沙星、氧氟沙星、左氧氟沙星、司帕沙星、曲伐沙星与莫西沙星对 396 株医院分离和 258 株社区分离菌株的抑菌和杀菌活性。以 MIC 和 MBC 为指标评价抗菌活性, 结果 AF3013 对革兰氏阳性菌的活性强于其他喹诺酮类或相近; 对革兰氏阴性菌的活性强于其他喹诺酮类。在选择菌株的时间-杀菌试验中, 它的杀菌活性可与环丙沙星相比。

2.2 体内作用

在日本进行的一项研究中^[11], 比较研究了 NM441 与环丙沙星、氧氟沙星、依诺沙星在小鼠体内的抗菌活性。对金黄色葡萄球菌 Smith 引起的小鼠全身感染, NM441 的治疗效果与氧氟沙星相等, 为环丙沙星的 2 倍, 其 ED₅₀ 为 4.40mg/kg。NM441 的对链球菌属感染的疗效是氧氟沙星的 2~3 倍, 环丙沙星的 5 倍; 它对化脓链球菌 C-203 和肺炎链球菌 (III 型) 的 ED₅₀ 分别为 22.0 和 23.0mg/kg。对大肠埃希氏菌 KC-14 感染, NM441 (ED₅₀ 为 0.35mg/kg) 与氧氟沙星、环丙沙星的疗效相当, 但对肺炎克雷伯杆菌、粘质沙雷氏菌、铜绿假单胞菌感染的治疗效果, NM441 是氧氟沙星、环丙沙星的 2~4 倍, 其 ED₅₀ 分别为 0.55、1.95 和 24.95mg/kg。NM441 对于全身感染的治疗效果是依诺沙星的 3~7 倍。对于大肠埃希氏菌引起的实验性尿路感染, NM441 的疗效优于氧氟沙星、环丙沙星。NM441 治疗肺炎克雷伯杆菌引起的实验性呼吸道感染的疗效 (ED₅₀ 为 0.981mg/kg), 与氧氟沙星 (ED₅₀ 为 1.180mg/kg) 相等, 是环丙沙星 (ED₅₀ 为 2.243mg/kg) 的 2 倍。

3. 一般药理研究

小鼠口服 1000mg/kg 的 NM441 后, 一般特征、总体行为、运动协调性等无明显改变; 对由环乙烯巴比妥钠引起的小鼠睡眠亦无明显影响, 未见有镇痛和抗惊厥效果。NM441 和 NM394 对电刺激神经引起的兔离体膈肌收缩无任何影响; 对兔肠粘膜无致溃疡作用^[6]。该药对豚鼠不产生局部麻醉作用, 亦不影响卡巴胆碱 (Carbachol) 诱导的豚鼠呼吸肌收缩^[17]。

体外实验发现^[6], NM394 通过抑制连接于 CNS 的 GABA 受体而导致痉挛, 与 NSAID 合用会增强致痉挛作用。单独使用 NM441 和氧氟沙星、环丙沙星、洛美沙星、依诺沙星不引起惊厥, 但当与芬布芬 (Fenbufen) 或茶碱合用时可引起阵挛性和强直性惊厥甚至死亡。NM441 不会增强比枯枯灵碱 (Bicuculline) 和戊四氮 (Pentetrazole) 引起的惊厥和电刺激引起的休克作用^[6]。

NM441的心脏毒性较小,其活性代谢物 AF3013对 HERG 电流的阻断作用明显低于环丙沙星和莫西沙星^[18]。清醒狗经口给予 NM441,剂量为每日 150mg/kg,持续 5 天,结果对 QTc 间期无影响。

4. 临床研究

临床研究已广泛证明 NM441 的安全性和有效性,特别是它对呼吸系统感染很有效,并认为对慢性呼吸道感染的最佳剂量为 600mg/d。NM441 对尿路感染及外科、妇产科、皮肤科、眼科、牙科等感染亦有效。

为评价 NM441 治疗慢性支气管炎急性发作(AECB)的疗效与安全性,在法国和意大利进行了一项随机、双盲、多中心、对照研究^[11]。117 例患者接受 NM441 600mg,一日 1 次;118 例患者接受环丙沙星 500 mg,一日 2 次;疗程均为 10 天。结果 NM441 和环丙沙星治疗组病人的临床治愈率分别为 84.7%和 85%,95%置信区间证明治疗等效。两种药物均成功清除多数常见的分离菌株,包括流感嗜血杆菌、肺炎链球菌、肺炎克雷伯菌和铜绿假单胞菌。两组病人耐受性均为良好,只有 2 例因与治疗相关的不良反应而退出(NM441 组 1 例,轻度瘙痒和中度胃痛;环丙沙星组 1 例,中度发热、腹泻和呕吐)。报道的与药物相关的不良反应发生率分别为 15.4%(NM441 组,18/117)和 12.7%(环丙沙星组,15/118),最常见的不良反应为轻至中等程度的胃痛。

在 201 例细菌性肺炎病人中进行双盲试验^[6],对比了 NM441(300mg, bid)和氧氟沙星(200mg, tid)的作用、疗效和毒副作用。NM441 的临床有效率为 96.5%,氧氟沙星为 93.0%;细菌清除率分别为 90.3%和 95.2%;两种药物的不良反应发生率分别为 2.1%和 3.3%,总安全率为 82%。

在日本,NM441 进行了治疗内科、泌尿科、外科、妇产科、皮肤科、耳鼻喉科、眼科、牙科、口腔外科感染及感染性肠炎等总共 1822 例患者的疗效分析^[12]。NM441 总的临床有效率为 85.6%,其中对呼吸道感染的有效率为 85.1%,对感染性肠炎为 97.9%,对尿路感染为 83.3%,对扁桃体炎、扁桃周围脓肿为 84.6%,对浅表性化脓性疾病为 94.0%,对外科感染为 86.3%,对胆道感染为 91.7%,对妇科感染为 91.9%,对耳鼻喉科感染为 77.0%,对眼科感染为 88.9%,对牙科、口腔外科感染为 74.6%。NM441 对革兰氏阳性菌的清除率为 86.1%,对革兰氏阴性菌为 97.5%。在分离出铜绿假单胞菌的 83 例患者中,细菌清除率为 60.5%,优于其他同类药物。在可评价的 2 044 例患者中,不良反应发生率为 3.5%(71 例);在 1726 例患者中临床检查值异常发生率为 4.7%(81 例)。

综上所述,认为 NM441 对各种细菌感染有效,尤其是对

临床难治的铜绿假单胞菌感染。研究表明,NM441 耐受性良好,治疗慢性呼吸道感染的最佳用量为 600mg/d,治疗复杂性尿路感染为 400mg/d。

参考文献

- Masakuni Ozaki, Masato Matsuda, Yoshifumi Tomii, et al. In vivo evaluation of NM441, a new thiazeto-quinoline derivative. *Antimicrob Agents Chemother*, 1991; 35(12): 2496-2499
- Yoshio Okuyama, Kazuo Momota, Akira Morino. Pharmacokinetics of prulifloxacin 1st communication: absorption, distribution and excretion in rats, dogs and monkeys after a single administration. *Arzneim. - Forsch./Drug Res*, 1997; 47(1): 276-284
- Yoshio Okuyama, Akira Morino. Pharmacokinetics of prulifloxacin 3rd communication: metabolism in rats, dogs and monkeys. *Arzneim. - Forsch./Drug Res*, 1997; 47(1): 293-298
- Okuyama Y, Momota K, Morino A, et al. Absorption of NM441 in various animal species. *Jpn J Chemother*, 1996; 44(Suppl. 1): 155-159
- M Nakashima, T Uematsu, K Kosuge, et al. Pharmacokinetics and safety of NM441, a new quinolone, in healthy male volunteers. *J Clin Pharmacol*, 1994; 34: 930-937
- M Tracy, J Castaner. Prulifloxacin. *Drugs Fut*, 1996; 21(8): 805-810
- Karakida K, Yamazaki J, Sasaki J. NM441, penetration in saliva and effusion level of tooth extraction wounds. *Jpn J Chemother*, 1996; 44(Suppl. 1): 229-232
- Tanimura H, Ishimoto K, Murakami K, et al. Penetration of NM441, a new quinolone, into human bile and gallbladder tissue. *Drugs*, 1995; 49(Suppl. 2): 337-340
- Murakami K, Tanimura H, Ishimoto K, et al. Excretion of new quinolones and their glucuronide conjugates into human bile. *Drugs*, 1995; 49(Suppl. 2): 331-332
- Katsuhiko Tougou, Akio Nakamura, Shuji Watanabe, et al. Paraoxonase has a major role in the hydrolysis of prulifloxacin(NM441), a prodrug of a new antibacterial agent. *Drug Metab Dispos*, 1998; 26: 355-359
- Carlo Grassi, Enrica Salvatori, Maria Teresa Rosignoli, et al. Randomized, double-blind study of prulifloxacin versus ciprofloxacin in patients with Acute Exacerbations of Chronic Bronchitis. *Respiration*, 2002; 69: 217-222
- 王金生, 宋慈媛. 新氟喹诺酮抗菌药 NM441. 国外医药抗生素分册, 1996; 17(3): 224-226
- Maria Pia Montanari, Marina Mingoia, Pietro Emanuele Varaldo. In vitro antibacterial activities of AF3013, the active metabolite of prulifloxacin, against nosocomial and community Italian isolates. *Antimicrob Agents Chemother*, 2001; 45(12): 3616-3622
- Rossella Piccolo, Nils Brion, Virginie Gualano, et al. Pharmacokinetics and tolerability of prulifloxacin after single oral administration. *Arzneim. - Forsch./Drug Res*, 2003; 53(3): 201-205
- Masakuni Ozaki, Masato Matsuda, Yoshifumi Tomii, et al. In vitro antibacterial activity of a new quinolone, NM394. *Antimicrob Agents Chemother*, 1991; 35(12): 2490-2495
- Takuji Yoshida, Susumu Mitsuhashi. Antibacterial activity of NM394, the active form of prodrug NM441, a new quinolone. *Antimicrob Agents Chemother*, 1993; 37(4): 793-800
- Kura K, Fukui H, Fukui T, et al. General pharmacological studies of NM441(1). Effect on central and peripheral nervous systems, gastrointestinal tract and smooth muscle. *Jpn J Chemother*, 1996; 44(Suppl. 1): 113-128
- Pierre Lacroix, William J Crumb, Lucia Durando, et al. Prulifloxacin: in vitro (HERG current) and in vivo (conscious dog) assessment of cardiac risk. *Eur J Pharmacol*, 2003; 477: 69-72