

· 药研动态 ·

氟喹诺酮类抗菌药普卢利沙星

章怡彬, 刘明亮, 郭慧元

(中国医学科学院北京协和医学院医药生物技术研究所, 北京 100050)

摘要: 普卢利沙星(prulifloxacin)为ulifloxacin的脂溶性前药, 对革兰阳性菌、革兰阴性菌、厌氧菌、军团菌和衣原体等具有广谱抗菌活性。本文归纳总结了该品的合成方法, 并对其药效学、一般药理学、毒理学、药动学和临床研究等的研究进展予以综述。

关键词: 普卢利沙星; 化学合成; 药效学; 一般药理学; 毒理学; 药动学; 临床研究

中图分类号: R978.1+9

文献标识码: A

文章编号: 1001-8751(2008)02-0049-09

Research Advances of Fluoroquinolone Antibiotic Prulifloxacin

ZHANG Yi-bin, LIU Ming-liang, GUO Hui-yuan

(Institute of Medicinal Biotechnology, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 100050, China)

Abstract: Prulifloxacin is a lipid soluble prodrug of ulifloxacin, which posses broad-spectrum antibacterial activities against gram-positive and gram-negative bacteria, anaerobe, *Legionella*, *chlamydia* etc. In this review, the synthetic methods of prulifloxacin were described, and the research progress on its pharmacodynamics, general pharmacology, toxicology, pharmacokinetics and clinical studies was particularly summerised.

Key words: prulifloxacin; chemical synthesis; pharmacodynamics; general pharmacology; toxicology; pharmacokinetics; clinical trial

普卢利沙星(图1: **1**)是由日本新药公司研制, 并与明智制果公司共同开发的氟喹诺酮类抗菌药, 化学名为6-氟-1-甲基-7-[4-(5-甲基-2-氧代-1,3-二氧杂环戊烯-4-基)甲基-1-哌嗪基]-4-氧代-4H-[1,3]噻氮杂环丁烷并[3,2-a]喹啉-3-羧酸。本品为脂溶性前药, 在体内经酯酶水解为ulifloxacin(图1: **2**)后发挥广谱抗菌作用, 对革兰阳性菌、革兰阴性菌、厌氧菌、军团菌和衣原体等均有活性^[1]。目前, 本品已在日本和意大利上市, 在美国和韩国处于Ⅲ期临床研究阶段。

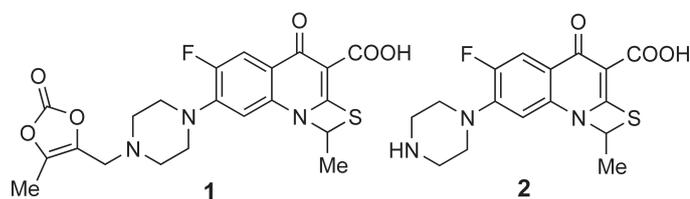


图1 普卢利沙星及其活性代谢物ulifloxacin

Figure 1 Prulifloxacin and its active metabolite ulifloxacin

1 合成

1.1 三环母核的合成

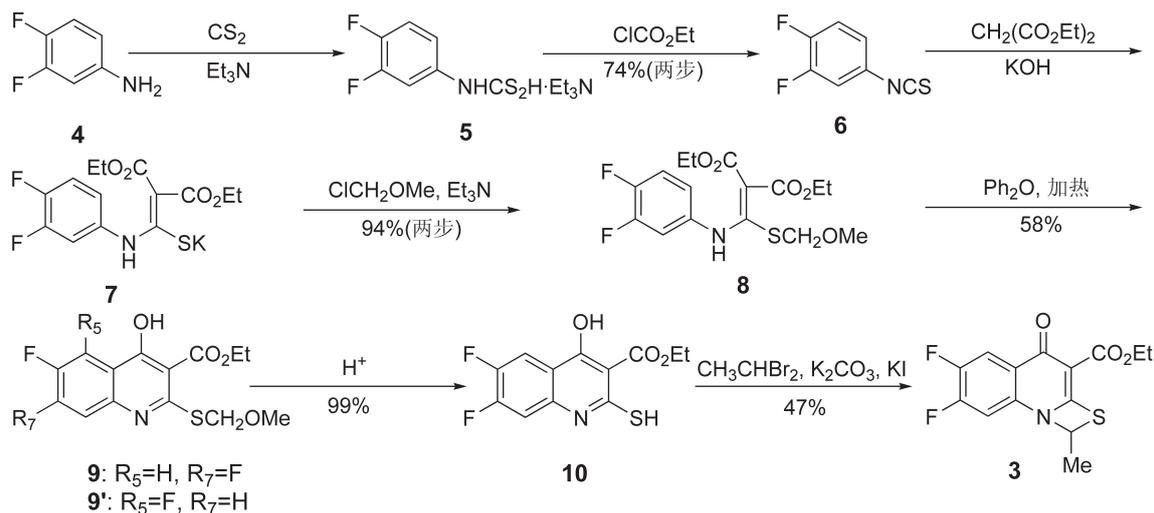
6,7-二氟-1-甲基-4-氧代-4H-[1,3]噻氮杂环丁烷并[3,2-a]喹啉-3-羧酸乙酯(**3**)是合成普卢利沙星的关键中间体, 主要可通过以下4条路线进行合成。

路线一(图解1)以3,4-二氟苯胺(**4**)为起始原料, 先在Et₃N存在下对CS₂进行加成, 再与ClCO₂Et反应得硫代异氰酸酯(**6**), 然后在KOH的催化下, **6**与CH₂(CO₂Et)₂反应得到含有丙二酸二乙酯结构片段的硫醇钾盐(**7**), 经巯基保护后, 通过Gould-Jacobs环合反应构建喹啉母核得到**9**, 后者在酸性条件下脱除甲氧甲基保护基, 与CH₃CHBr₂进行双亲核取代反应即得中间体**3**^[2-3]。该路线经过优化, 可用易于制备的CH₃CHI₂替代CH₃CHBr₂^[4], 但仍然需要高温和使用毒性较大的ClCO₂Et, 保护-脱保护反应影响了收率, 而且制备**9**时会产生位置异构体**9'**。

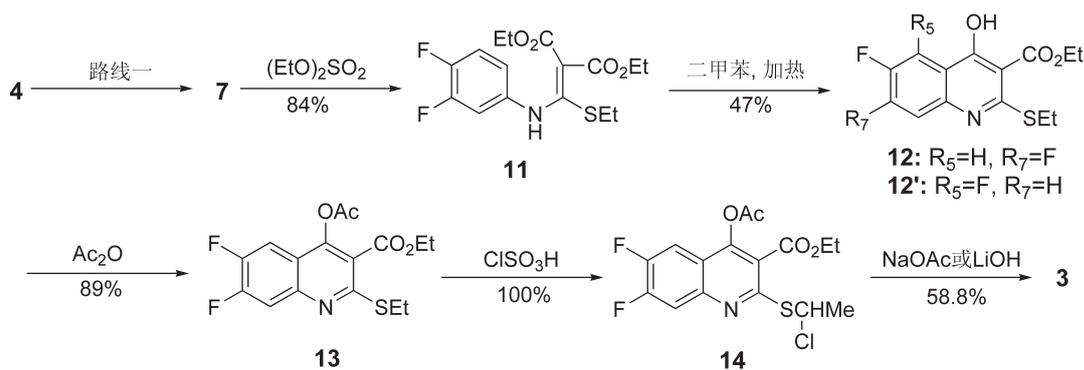
针对这些不足, Matsuoka等^[5]对上述路线进行了

收稿时间: 2007-10-19

作者简介: 章怡彬, 硕士研究生, 主要从事喹诺酮类抗菌药物的研究和开发。



图解1 中间体3的合成路线一
Scheme 1 Synthetic route 1 of intermediate 3



图解2 中间体3的合成路线二
Scheme 2 Synthetic route 2 of intermediate 3

改进。如图解2所示,按路线一的方法由4合成7后,先与(EtO)₂SO₂进行乙基化反应,接着在二甲苯中加热环合得到12,后者经羟基保护、氯代和环化得中间体3。与路线一相比,路线二的反应条件相对温和,原料价格便宜,且乙酰基保护基的脱除与闭环反应同时进行,简化了合成步骤,但未能解决Gould-Jacobs反应所带来的位置异构体12'问题。

路线三(图解3)以2,4,5-三氟苯甲酸(15)为原料,依次经酰氯化、丙二酸单酯化和脱羧反应,制得β-酮酯(18),18在K₂CO₃存在下对CS₂进行加成后,通过乙基化和部分氨解得到氮硫缩醛20,后者在KHCO₃作用下环合得12,接着按路线二的方法即可得中间体3^[5]。该路线利用分子内芳香亲核取代反应闭环,避免了位置异构体的产生,但由于19的部分氨解反应难以进行彻底,而且同时还会引入完全氨解所生成的副产物20',因此收率较低。

Matsuoka等^[5]还以2-氨基-4,5-二氟苯甲酸(21)为起始原料实现了对中间体3的合成(图解4)。21在Et₃N存在下与CS₂加成后,用碘甲烷进行甲基化,定量转化为氨基羧酸酯(22),再在Ac₂O作用下加热环合得23,后者与

CH₃CO₂Et的烯醇式盐进行反应,开环得到β-酮酯(24),24在醇钠溶液中再次环合得到10,最后参照路线一的方法合成中间体3。该法反应路线短,收率高,但在制备24时需要严格控制低温条件是其唯一的缺点。

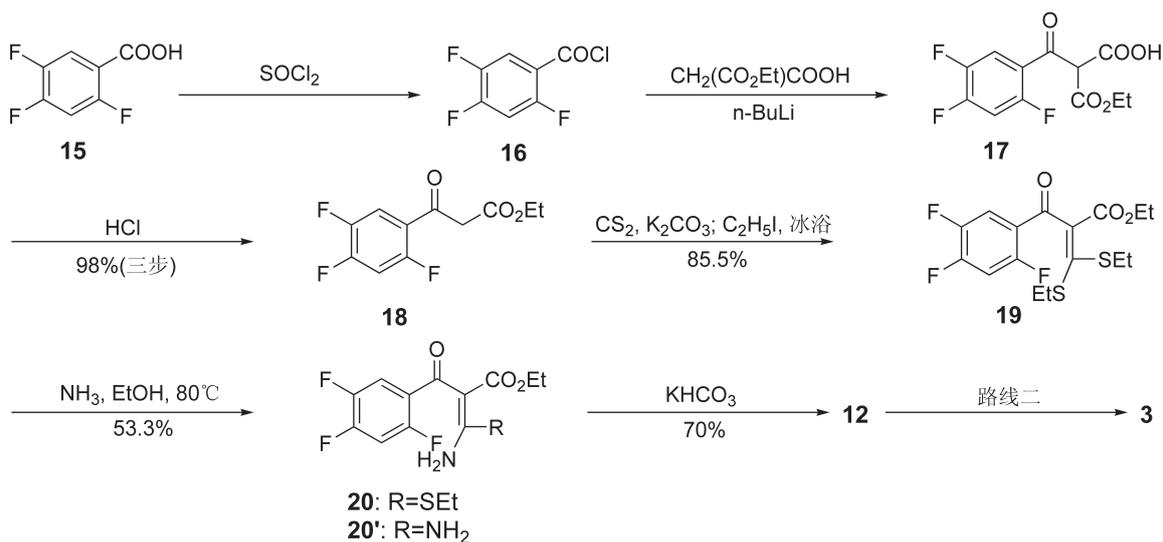
1.2 普卢利沙星的合成

获得关键中间体3后,合成普卢利沙星(1)的常规方法(图解5)是先在Et₃N存在下在3的C-7位引入哌嗪环,再经酯水解得ulifloxacin(2),2与4-溴甲基-5-甲基-1,3-二氧杂环戊烯-2-酮缩合即可得目标化合物1^[3,5]。为了提高收率、适应工业生产和出于知识产权方面的考虑,马淑涛等^[6]在连接侧链时采用了汇融合成的策略(图解6),先合成出完整的侧链26,再与3的酯水解产物27缩合,同样可得普卢利沙星(1)。

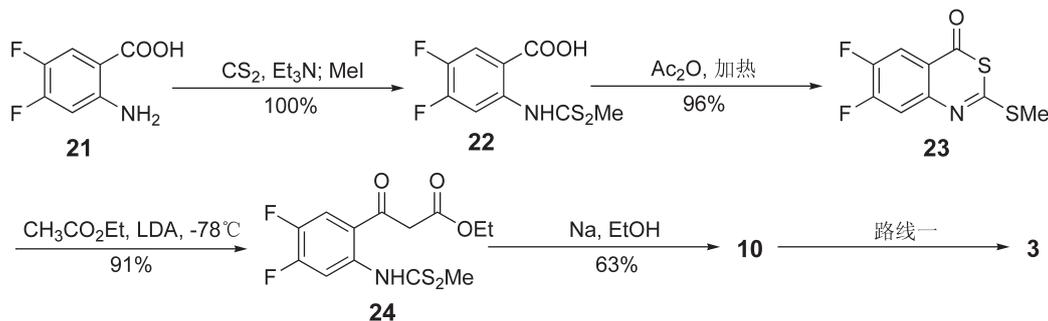
2 药效学

2.1 体外抗菌作用

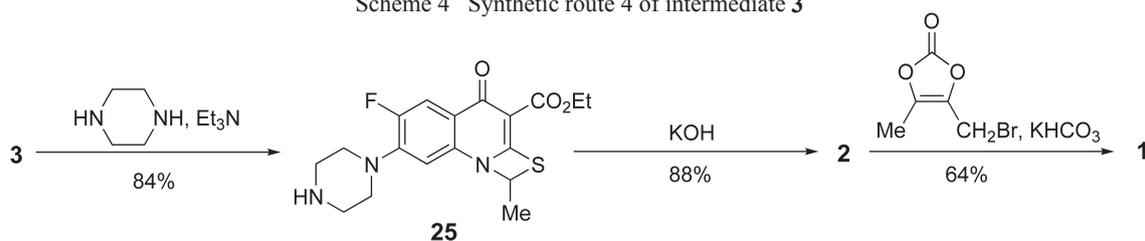
普卢利沙星是ulifloxacin的前药,因此在体外试验中均以ulifloxacin为研究对象。Ulifloxacin具有广谱抗菌活性,对革兰阳性菌、革兰阴性菌、厌氧菌、军团菌和衣原体等均有活性^[1]。总体而言,ulifloxacin的抗革兰阴性菌



图解3 中间体3的合成路线三
Scheme 3 Synthetic route 3 of intermediate 3



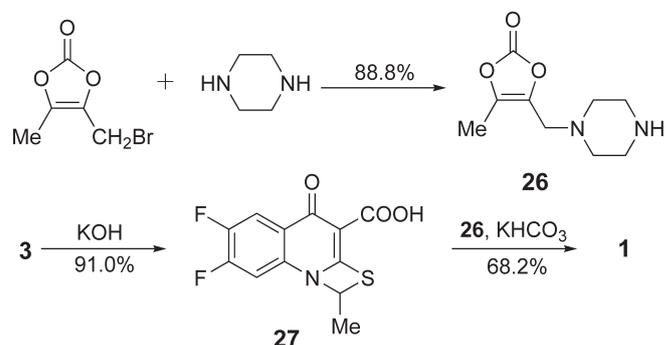
图解4 中间体3的合成路线四
Scheme 4 Synthetic route 4 of intermediate 3



图解5 侧链的连接路线一
Scheme 5 Route 1 for side chain connection with position C-7 of prulifloxacin

体外活性在氟喹诺酮中是最为出色的，相当于或略优于环丙沙星，但其抗革兰阳性菌活性一般，仅介于环丙沙星和司帕沙星之间。与环丙沙星、加替沙星和左氧氟沙星相比，ulifloxacin在金葡菌、大肠埃希菌和铜绿假单胞菌细胞内更易于蓄积，短期杀菌作用更强^[7]。此外，该品还具有较长的抗生素后效应，比环丙沙星更为持久。

2.1.1 抗革兰阴性菌活性 Prats等^[8]进行了ulifloxacin对分离自西班牙的387株革兰阴性菌的体外活性的研究。研究表明，ulifloxacin对萘啶酸敏感大肠埃希菌的MIC₉₀≤0.015 μg/mL，其活性与环丙沙星相当，是左氧氟沙星和曲伐沙星的4倍，是莫西沙星和格帕沙星的8倍；



图解6 侧链的连接路线二
Scheme 6 Route 2 for side chain connection with position C-7 of prulifloxacin

对耐萘啶酸大肠埃希菌的 MIC_{90} 为 $1\ \mu\text{g}/\text{mL}$,其活性与环丙沙星和曲伐沙星相当,是左氧氟沙星、莫西沙星和格帕沙星的2倍;对出血性大肠埃希菌和肠毒性大肠埃希菌的 MIC_{90} 均 $\leq 0.015\ \mu\text{g}/\text{mL}$,其活性是环丙沙星的2倍,是曲伐沙星、格帕沙星和莫西沙星的4~8倍,是左氧氟沙星的32倍;对萘啶酸敏感和耐药肺炎克雷伯菌的 MIC_{90} 分别为 0.12 和 $0.25\ \mu\text{g}/\text{mL}$,其活性为环丙沙星的2~4倍,是左氧氟沙星、莫西沙星、曲伐沙星和格帕沙星的4~8倍;对宋内志贺菌和弗氏志贺菌的 MIC_{90} 均 $\leq 0.015\ \mu\text{g}/\text{mL}$,其活性与环丙沙星和曲伐沙星相当,是左氧氟沙星、莫西沙星和格帕沙星的2倍;对普通变形杆菌和耐萘啶酸奇异变形杆菌的 MIC_{90} 也均 $\leq 0.015\ \mu\text{g}/\text{mL}$,其活性是环丙沙星的2倍,左氧氟沙星的4~8倍,莫西沙星、曲伐沙星和格帕沙星的32倍;对催产克雷伯菌、摩氏摩根菌和产气肠杆菌的 MIC_{90} 均为 $0.03\ \mu\text{g}/\text{mL}$,其活性与环丙沙星相当,是左氧氟沙星的2~4倍,格帕沙星的4~8倍,莫西沙星和曲伐沙星的4~16倍;对伤寒沙门菌、阴沟肠杆菌和环丙沙星敏感铜绿假单胞菌的 MIC_{90} 分别为 0.03 , 0.12 和 $1\ \mu\text{g}/\text{mL}$,其活性与环丙沙星相当,是左氧氟沙星、莫西沙星、曲伐沙星和格帕沙星的2~4倍。流感嗜血菌和黏膜炎莫拉菌对上述氟喹诺酮都很敏感,ulifloxacin对流感嗜血菌的 $MIC_{90}\leq 0.015\ \mu\text{g}/\text{mL}$,是其中最低者,对黏膜炎莫拉菌的 MIC_{90} 为 $0.06\ \mu\text{g}/\text{mL}$,与曲伐沙星和格帕沙星相当。但耐环丙沙星铜绿假单胞菌和耐萘啶酸奇异变形菌对上述氟喹诺酮均不敏感。

Roveta等^[9]评价了4种氟喹诺酮对300株铜绿假单胞菌的体外活性。结果显示,ulifloxacin对从肺部囊性纤维化感染、血液感染、严重下呼吸道感染和复杂性医院尿路感染4种病灶中分离得到的铜绿假单胞菌的 MIC 和 MPC 均为其中最低者,而且这些分离株对ulifloxacin的敏感度高达72%,优于环丙沙星(62%)、左氧氟沙星(56%)和莫西沙星(10%)。

Tullioa等^[10]在研究比较了ulifloxacin和培氟沙星对巨噬细胞内肺炎克雷伯菌的活性后发现,这2种药物不仅能够渗透入巨噬细胞内发挥抗菌作用,而且直接作用于细菌,使之易于被吞噬并对巨噬细胞的杀菌作用更为敏感。此外,ulifloxacin还能提高巨噬细胞的吞噬能力,这可能是药物通过与细胞膜的结合来实现的。

目前,耐药菌的不断出现是临床上对付细菌感染时所面临的棘手问题。但Gualco等^[11]研究发现,当大肠埃希菌对普卢利沙星产生耐药性后,菌株生长变慢、代时延长、活力和适应性下降。更为重要的是,作为常见的泌尿道感染致病菌,其耐药菌对尿路上皮细胞和导尿管的黏附能力降低,且下降程度与耐药水平正相关。

2.1.2 抗革兰阳性菌活性^[8,12-13] Ulifloxacin对苯唑西林敏感金葡菌的 MIC_{90} 为 $0.25\ \mu\text{g}/\text{mL}$,其活性与左氧氟沙星相当,是环丙沙星的2倍,是司帕沙星、莫西沙星和曲伐沙星的 $1/4\sim 1/2$;对耐苯唑西林金葡菌的 MIC_{90} 为 $32\ \mu\text{g}/\text{mL}$,其活性与环丙沙星相当,是左氧氟沙星和司帕沙星的 $1/2$,莫西沙星和曲伐沙星的 $1/8$;对表皮葡萄球菌的 MIC_{90} 为 $0.78\ \mu\text{g}/\text{mL}$,其活性是环丙沙星和氧氟沙星的 $1/2$,司帕沙星的 $1/8$;对粪肠球菌的 MIC_{90} 为 $2\ \mu\text{g}/\text{mL}$,其活性与环丙沙星、左氧氟沙星和曲伐沙星相当,是司帕沙星的 $1/2$,莫西沙星的 $1/4$;对屎肠球菌的 MIC_{90} 为 $16\ \mu\text{g}/\text{mL}$,其活性与环丙沙星、左氧氟沙星和司帕沙星相当,是莫西沙星的 $1/4$,曲伐沙星的 $1/8$;对酿脓链球菌、肺炎链球菌和无乳链球菌的 MIC_{90} 均为 $1\ \mu\text{g}/\text{mL}$,其活性与环丙沙星和左氧氟沙星相当,是曲伐沙星的 $1/4\sim 1/2$,莫西沙星的 $1/8\sim 1/4$ 。Ulifloxacin对单核细胞增多性李斯特菌具有中等活性, MIC_{90} 为 $1\ \mu\text{g}/\text{mL}$,其活性是环丙沙星的4倍,左氧氟沙星和司帕沙星的2倍,仅为莫西沙星的 $1/2$,曲伐沙星的 $1/4$ 。

2.1.3 抗厌氧菌及非典型病原体活性 Ulifloxacin对脆弱拟杆菌的 MIC_{90} 仅为 $50\ \mu\text{g}/\text{mL}$,其活性与环丙沙星相当,是氧氟沙星的 $1/4$,司帕沙星的 $1/16$;对产气荚膜梭状芽孢杆菌的 MIC_{90} 为 $1.56\ \mu\text{g}/\text{mL}$,其活性与环丙沙星和司帕沙星相当,是氧氟沙星的2倍;对艰难梭菌的 MIC_{90} 为 $12.5\ \mu\text{g}/\text{mL}$,其活性与环丙沙星和氧氟沙星相当,是司帕沙星的 $1/2$ ^[13];对嗜肺军团菌的 MIC_{90} 为 $1\ \mu\text{g}/\text{mL}$,其活性与莫西沙星相当,是环丙沙星和格帕沙星的 $1/2$,左氧氟沙星的 $1/4$,曲伐沙星的 $1/8$ ^[8]。此外,ulifloxacin对肺炎衣原体的活性也一般,其 MIC_{90} 为 $4\ \mu\text{g}/\text{mL}$ ^[1]。

2.2 体内抗菌作用

Ozaki等^[14]研究比较了普卢利沙星与环丙沙星、氧氟沙星、依诺沙星经口服后在小鼠体内的抗菌作用。结果显示,本品对金葡菌和大肠埃希菌引起的全身性感染的疗效等同于氧氟沙星;对酿脓链球菌和肺炎链球菌的 ED_{50} 分别为 22.0 和 $23.0\ \text{mg}/\text{kg}$,疗效为氧氟沙星的2~3倍,环丙沙星的5~6倍;对肺炎克雷伯菌、黏质沙雷菌和铜绿假单胞菌的 ED_{50} 分别为 0.55 , 1.95 和 $24.95\ \text{mg}/\text{kg}$,其疗效为环丙沙星的2~3倍,氧氟沙星的2~4倍,依诺沙星的4~7倍。本品治疗肺炎克雷伯菌所致呼吸道的效果与氧氟沙星相当,是环丙沙星的2倍;对大肠埃希菌和铜绿假单胞菌所致尿路感染的疗效优于环丙沙星和氧氟沙星。

Tomii等^[15]研究比较了本品与氧氟沙星、左氧氟沙星、环丙沙星、妥舒沙星对小鼠实验性尿路感染的疗效。结果显示,对由大肠埃希菌和铜绿假单胞菌引起的尿路感染,本品与环丙沙星和妥舒沙星疗效相当,优于氧氟

沙星和左氧氟沙星,且上述氟喹诺酮的活性均呈一定的量-效关系。对由阴沟肠杆菌引起的尿路感染,本品的活性最佳,小鼠口服50 mg/kg剂量时即可显著降低肾脏中的菌落形成单位数(CFU)。当药物剂量为100 mg/kg时,环丙沙星和妥舒沙星才开始起效,而此时氧氟沙星和左氧氟沙星仍未产生抗菌活性。

3 一般药理学

本品对小鼠具有镇静作用,但无镇痛作用,对由巴比妥类药物引起的睡眠亦无影响。本品及ulifloxacin对豚鼠不产生局麻作用,也不影响卡巴胆碱诱导的豚鼠气管肌收缩和电刺激引起的兔膈肌收缩。单独使用本品对小鼠无致惊厥或抗惊厥作用,对由荷包牡丹碱、戊四唑和最大电休克引起的惊厥亦无增强作用,但与茶碱或芬布芬合用时可引起阵挛性和强直性惊厥甚至死亡^[16-17]。

本品及ulifloxacin对心脏的作用较小。体外试验表明,ulifloxacin对HERG电流的影响很小,当浓度为335 μmol/L时,最大阻滞仅为12.3±3.3%,明显低于环丙沙星(44.6±1.9%)和莫西沙星(IC₅₀=74.7 μmol/L)。犬连续5 d口服普卢利沙星150 mg/(kg·d)后,动脉血压和心电图参数(RR, PR, QT和QTc间期)均无明显影响^[18]。家兔静脉滴注ulifloxacin后,未见有致心律失常作用,QTc间期亦无显著变化,但RR间期明显延长^[19]。

4 毒理学

4.1 急性毒性

经口服或皮下给药,普卢利沙星对小鼠的LD₅₀均大于5 000 mg/kg。经腹腔给药,雄性小鼠和雌性小鼠的LD₅₀分别为1 757和1 652 mg/kg。给药后,小鼠体重增加受到抑制,并出现呼吸迟缓、异常步态、立毛、闭眼和震颤等症状。尸检发现其肝脾发白、肝脏肥厚、腹腔器官黏连^[16]。

经口服或皮下给药,本品对大鼠的LD₅₀也均大于5 000 mg/kg。经腹腔给药,雄性大鼠和雌性大鼠的LD₅₀分别为915和1 076 mg/kg。通过以上3种方式给药后,大鼠自发活动能力减弱,体重增加受到抑制,并出现呼吸迟缓、流泪、体温降低、立毛和异常步态等症状。尸检发现其胸腔积液、肺部充血和水肿、腹腔器官黏连、肾脏肿胀并伴有淡黄白色小点。静注ulifloxacin对大鼠具有致惊厥和呼吸抑制作用,雄性大鼠和雌性大鼠的LD₅₀分别为226和238 mg/kg^[16]。

4.2 长期毒性

大鼠口服本品0, 30, 170和1 000 mg/kg,连续13周。结果显示,各剂量组的存活率和食量均未受影响,眼底检查和血液学检查正常,但盲肠膨大并增重。170和1 000 mg/kg剂量组的股关节软骨出现细胞蓄积、空腔化

和纤维组织增生;肾脏中可见晶体物质,并引起肾小管肾病。同时,1 000 mg/kg剂量组的肾脏增重,膀胱内壁亦可见晶体物质,盲肠吸收细胞和空肠杯形细胞增大。上述病理变化中,肾小管肾病和盲肠的膨大与增重是不可逆的。此外,1 000 mg/kg剂量组尿量增加,K⁺排泄减少;血液生化检查结果为尿素氮升高,甘油酸酯、K⁺、Cl⁻和总蛋白降低。因此,连续口服本品13周,对大鼠的最大无影响剂量(NOEL)为30 mg/kg^[20]。

比格犬口服本品0, 20, 100和500 mg/kg,连续13周。结果显示:各剂量组的存活率和耗水量未受影响;眼底检查、心电图检查和血液学检查均正常;100和500 mg/kg剂量组出现呕吐、流涎和体重减轻或增重受抑等症状;血液生化检查结果显示,谷丙转氨酶升高,β-和γ-球蛋白降低;肱关节软骨出现空腔化和糜烂等不可逆病理变化。另外,500 mg/kg剂量组还可见震颤、后肢轻瘫、食量下降和谷草转氨酶升高。因此,连续口服本品13周,对比格犬的NOEL为20 mg/kg^[21]。

4.3 生殖毒性

生育能力毒性试验表明,交配期的雄性和雌性大鼠,即使长期口服本品1 000 mg/kg,其生育能力和胚胎发育也不会受到影响,仅产生食量下降、耗水量增加和盲肠膨大与增重等毒性反应。另外,雄性大鼠的体重增重被抑制,肾脏出现白点和糙面。因此,本品对大鼠生育能力和胚胎发育的NOEL为1 000 mg/kg^[22]。

在器官形成期,母鼠口服本品300 mg/kg后,食量下降,耗水量增加,盲肠膨大并增重。口服3 000 mg/kg后,母鼠体重减轻或增重受抑,肾脏出现白点和糙面并伴有肾小管肾病和器官重量增加,胚胎骨化迟缓。但本品对黄体数目、胚胎着床、胎鼠死亡率、性别比例、生育指数和F₁与F₂代仔鼠的发育均无影响。因此,在本实验条件下,本品对母鼠怀孕和分娩的NOEL为3 000 mg/kg,对仔鼠发育的NOEL为300 mg/kg^[23]。

围产期和哺乳期母鼠口服本品100或300 mg/kg后,盲肠膨大并增重,但其一般特征、分娩、授乳、体重增重和肾脏等均正常。本品对仔鼠成活率、生育指数和F₁与F₂代仔鼠的发育亦无影响。所不同的是,围产期母鼠口服本品100或300 mg/kg后,食量下降;而哺乳期母鼠口服本品300 mg/kg后,食量和耗水量均有所增加。故本品对围产期母鼠怀孕和分娩及其仔鼠发育的NOEL为300 mg/kg^[24]。

5 药动学

5.1 动物药动学

普卢利沙星口服后主要在小肠上部吸收,除少量由肠膜代谢外,大部分在门静脉和肝脏中被酯酶转化为有

效成分ulifloxacin, 随后进入体循环^[25]。犬口服本品20 mg/kg, 血浆中ulifloxacin的 C_{\max} 可达2.39 $\mu\text{g/mL}$, 而在同样条件下以ulifloxacin形式给药, C_{\max} 仅为此前的1/4水平(0.63 $\mu\text{g/mL}$)^[14]。对大鼠、家兔、犬和猴分别经口服给药, 本品相对于静注ulifloxacin的绝对生物利用度分别为38.9%, 9.06%, 42.2%和24.9%^[26]。

大鼠、犬和猴静注ulifloxacin 5 mg/kg后, 血药浓度以二次指数形式下降, $t_{1/2}$ 分别为4.2, 5.8和7.0 h。在0.1~10 $\mu\text{g/mL}$ 的范围内, ulifloxacin的血浆蛋白结合率为41%~59%^[27]。大鼠灌胃¹⁴C-普卢利沙星后, 本品吸收迅速且分布广泛, T_{\max} 小于1 h。给药后0.5 h, 放射活性物主要分布于肝脏和肾脏, 其次为脾、胰、肺、下颌腺, 而在大脑和小脑中浓度极低^[28]。但Liu等^[29]研究比较了11种喹诺酮在大鼠血脑屏障中的转运后发现, 本品和司帕沙星的脑部浓度/血药浓度比值最高。体外试验结果提示, 这可能是由于这2种药物能被脑部的毛细血管内皮细胞有效吸收所致。此外, 本品不易透过血胎屏障, 妊娠鼠给药后, 胎鼠的血药浓度仅为给药剂量的0.01%, 而大鼠乳汁中的药物浓度则高于血浆^[28]。

本品代谢模式的种属差异性不强, 在大鼠的血浆、尿液和粪便以及犬、猴的尿液中, 主要代谢物均为ulifloxacin, 并且ulifloxacin及其酰基葡萄糖醛酸、乙二胺、二醇和氨基形式的代谢物均可在上述物种甚至人体内发现, 而猴和人还会产生氧合物形式的代谢物^[30]。

口服¹⁴C-普卢利沙星96 h内, 大鼠、犬和猴的放射活性物排泄量为96%~98%, 其中尿液中为22%~32%, 粪便中为64%~75%。大鼠给药后48 h内, 35%的代谢物经胆汁排泄, 且仅有小部分被重吸收^[27]。

大鼠经口服连续给药20 mg/kg, 血药浓度恒定, 肝脏药物代谢酶活性未受影响, 且尿和粪便平均累积排泄量与单次给药时无显著差异。停止给药后, 大部分组织中的ulifloxacin浓度与其血药浓度同步下降, 但皮肤和骨骼中的药物消除较慢^[28]。

5.2 人体药动学

本品在人体中的药动学过程与动物试验结果相符, 主要由小肠上部吸收, 在门静脉和肝脏中由酯酶转化为ulifloxacin, 继而分布于全身。值得关注的是, ulifloxacin在肺部的浓度依赖性杀菌作用可维持24 h以上, 且随着时间的推移, 肺部浓度/血浆浓度比值会逐步上升, 口服本品后2, 12和24 h, 该比值分别为2, 3和5^[1]。Concia等^[31]的研究也得到类似的结果, 患者口服本品600 mg, 2, 4, 6, 12和24 h时, ulifloxacin的肺部浓度/血浆浓度比分别为7.5, 6.3, 4.3, 7.0和9.5, 局部浓度始终显著高于血药浓度。Ulifloxacin的平均肺部浓度/血浆浓度比值为6.9, 平

均肺部AUC/血浆AUC比值为6.3。上述2项研究均表明, ulifloxacin在体内对肺部具有一定的靶向性。

健康志愿者单剂口服本品300, 450和600 mg, 药物吸收迅速, T_{\max} 均在0.75~1 h范围内。本品 CL_R 不受给药剂量的影响, 约为170 mL/min, 而 C_{\max} , AUC和尿排泄率则与给药剂量成正相关。上述剂量组给药48 h, 17%~23%的药物在尿液中以ulifloxacin形式排出, 另有17%~29%经粪便排泄。而此时600 mg剂量组尿液中ulifloxacin的浓度大于3 $\mu\text{g/mL}$, 比该品对大多数常见尿路病原体的MIC高10倍以上, 且其在尿液中 $t_{1/2}$ 长达10.6~12.1 h, 提示本品每日给药一次, 即可有效治疗尿路感染^[32]。

本品经口服后在老年人体内所表现出的药动学特征与成年人相似, C_{\max} 和 CL_R 均未受影响, T_{\max} , AUC和 $t_{1/2}$ 也仅略有上升。但当人体肾功能衰退时, ulifloxacin的药动学参数则会发生较明显的变化。肾损伤患者单剂口服本品600 mg, 其 T_{\max} , AUC和 $t_{1/2}$ 上升, CL_R 降低, 且上述药动学参数的变化幅度与肾病的严重程度相关, 提示临床上对肾损伤患者给药时应予以剂量调整^[1]。

健康志愿者连续12 d多剂量口服本品600 mg, qd, 达到稳态后的 $t_{1/2}$ 和 CL_R 分别为7.6 h和193 mL/min, 药物消除速度比单剂给药时有所加快^[1]。另一研究发现, 每次给药150 mg, bid, 连续口服7 d, 未观察到明显的药物蓄积作用, 且用药者在第7天的ulifloxacin血药浓度与第4天时几乎相同^[33]。

5.3 药物相互作用

摄食不影响ulifloxacin的 C_{\max} , AUC和尿排泄率, 但 T_{\max} 略有延长^[30]。另外, 抗酸剂、西米替丁、补铁剂^[1]和牛奶^[17](可能与其中的钙有关)都会降低普卢利沙星的吸收, 可能与其中的钙有关。丙磺舒则可通过抑制肾小管分泌减弱肾脏对ulifloxacin的排泄^[1]。

包括喹诺酮在内的许多抗生素都会对茶碱的药动学行为产生影响, 环丙沙星甚至可使茶碱的血药浓度提高3倍以上^[34], 普卢利沙星也不例外, 但所导致的效应较弱。本品与茶碱合用时, 不会改变后者的 C_{\max} , T_{\max} 和 V_d , 但会使AUC和 $t_{1/2}$ 提高约15%。因此, 两药在临床上合用时, 仍需对茶碱的血药浓度进行监测^[35]。

6 临床研究

6.1 慢性支气管炎急性发作

Grassi等^[36]在法国和意大利进行的多中心临床试验比较了本品和环丙沙星对慢性支气管炎急性发作(AECB)的疗效和安全性。235例患者中, 117例口服本品(600 mg, qd), 118例口服环丙沙星(500 mg, bid), 疗程均为10 d。结果显示, 本品和环丙沙星均对流感嗜血菌、肺炎链球菌和肺炎克雷伯菌等致病菌普遍有效, 有效率分

别为84.7%和85.0%，对患者痰样的细菌清除率分别为76.4%和72.1%。2组患者的不良反应发生率分别为15.4%和12.7%，均以轻度或中度胃痛最为常见，并各有1例患者(普卢利沙星组：轻度搔痒和中度胃痛；环丙沙星组：发热、腹泻和呕吐)中途退出试验。在184例参加随访的普卢利沙星组(91例)和环丙沙星组(93例)患者中，出现病情加重的病例数分别为2例和1例。

另一项在214例AECB患者中进行的双盲双对照试验对比了本品(600 mg, qd)和阿莫西林-克拉维酸(1 g, bid)经口服后的疗效和安全性，疗程为10 d。分离得到的常见致病菌包括大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌、流感嗜血菌和肺炎链球菌等。结果显示，本品与对照药疗效相当，有效率分别为92.5%和93.4%，细菌清除率分别为94.9%和93.1%。2周后随访时，普卢利沙星组和阿莫西林-克拉维酸组中分别有2例和1例患者的病情出现了加重。在2组患者中最常见的不良反应均为胃痛，并各有1例患者(普卢利沙星组：1例中度皮疹；阿莫西林-克拉维酸组：1例中度胃痛和腹泻)中途退出试验^[37]。

尽管上述研究均显示本品耐受性良好，意大利的1位AECB女性患者用药后出现急性肾功能衰竭。该患者无药物不良反应史，肝肾功能正常，遵医嘱服用本品(600 mg, qd)10 d。用药5 d时，开始出现恶心、呕吐、高血压和少尿等症状。10 d疗程结束后，由于发热、咳嗽和呼吸困难，又自行服用本品2 d。因高血压和少尿入院，经生化检查确诊为急性肾功能衰竭。标准Naranjo评分为6分，提示急性肾功能衰竭很可能是由普卢利沙星治疗所致^[38]。

6.2 非复杂性尿路感染

Cervigni等^[39]研究比较本品(600 mg)和培氟沙星(800 mg)对女性患者群体急性非复杂性尿路感染的疗效。患者口服药物5~7 d的评价结果表明，本品与培氟沙星疗效相当，细菌清除率分别为97.4%和92.2%，临床治疗失败率分别为7.8%和15.7%。治疗后一个月随访时，本品和培氟沙星的细菌清除率分别为97.4%和96.5%，临床失败率分别为2.6%和4.6%。

一项含251例病例的临床试验结果表明，本品(600 mg)经口服后对急性非复杂性下泌尿道感染的疗效与环丙沙星(500 mg)相当。治疗后5~7 d时，二者的细菌清除率同为97.2%。治疗后一个月随访结果显示，二者的细菌清除率分别为95.2%和95.4%^[37]。

6.3 复杂性尿路感染

Carmignani等^[40]通过双盲双对照试验对比了本品和环丙沙星对复杂性尿路感染的疗效。在257例患者中，127例口服本品(600 mg, qd)，130例口服环丙沙星(500 mg, bid)，疗程均为10 d。治疗后5~7 d时，本品的细菌清

除率为90.8%，有效率为94.8%；环丙沙星的细菌清除率为77.8%，有效率为93.3%。一个月后的随访结果显示，本品和环丙沙星的细菌清除率分别为75.3%和72.2%。上述数据表明，本品的疗效略优于环丙沙星。

另一项随机开放试验比较了225例复杂性尿路感染患者口服本品(600 mg, qd)和阿莫西林-克拉维酸(1 g, bid)的疗效，疗程10 d。二者的细菌清除率分别为93.1%和95.1%。一个月后随访时，二者的细菌清除率分别为93.5%和93.7%^[37]。

6.4 慢性细菌性前列腺炎

在96例慢性细菌性前列腺炎患者中进行的单中心研究对比了本品(600 mg, qd)与左氧氟沙星(500 mg, qd)的疗效和不良反应，疗程4周。结果本品和左氧氟沙星对前列腺分泌液临床样本中细菌(包括大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌、奇异变形杆菌、铜绿假单胞菌和粪肠球菌)的总清除率分别为72.73%和71.11%，按美国国立卫生院慢性前列腺炎症状评分(NIH-CPSI)，也分别平均下降10.75和10.73。就患者个体而言，NIH-CPSI分值降幅越大，前列腺分泌液临床样本细菌学检查结果为阴性的可能性也越大。本品和左氧氟沙星的耐受性均良好，分别各有1例患者中途退出试验。普卢利沙星组中出现的不良反应为腹泻(5/44)和皮疹(3/44)；左氧氟沙星组中出现的不良反应为胃痛(5/45)、头痛(3/45)和恶心(2/45)^[41]。

7 结语

综上所述，普卢利沙星为ulifloxacin的脂溶性前药，具有耐受性好、体内蓄积少和不良反应小等特点。体内试验表明，普卢利沙星对革兰阳性菌和革兰阴性菌具有广谱抗菌活性。目前该品在临床上主要用于治疗呼吸道感染和尿路感染。普卢利沙星的研制成功为临床医师对付各种系统感染，尤其是对付由革兰阴性菌引起的各种感染，提供了另一种选择。

参 考 文 献

- [1] Keam S J, Perry C M. Prulifloxacin [J]. *Drugs*, 2004, 64: 2221
- [2] Segawa J, Kitano M, Kazuno K, et al. Studies on pyridonecarboxylic acids. 1. Synthesis and antibacterial evaluation of 7-substituted-6-halo-4-oxo-4H-[1,3]thiazeto[3,2-a]quinoline-3-carboxylic acids [J]. *J Med Chem*, 1992, 35: 4727
- [3] 刘明亮,郭慧元. 普卢利沙星合成路线图解[J]. *中国医药工业杂志*, 2000, 31: 527
- [4] 程春生,张宝砚,李鹏,等. 普卢利沙星的合成[J]. *中国医药工业杂志*, 2005, 36: 67

- [5] Matsuoka M, Segawa J, Makita Y, et al. Studies on pyridonecarboxylic acids. V. A practical synthesis of ethyl 6,7-difluoro-1-methyl-4-oxo-4H-[1,3]thiazeto[3,2-a]quinoline-3-carboxylate, a key intermediate for the new tricyclic quinolone, prulifloxacin (NM441) and versatile new syntheses of the 2-thioquinoline skeleton [J]. *J Heterocyclic Chem*, 1997, 34: 1773
- [6] 马淑涛,张建礼,王二兵,等. 普芦利沙星的合成[J]. *中国药物化学杂志*, 2005, 15: 347
- [7] Shimizu M, Tabata M, Hara T, et al. *In vitro* short-term bactericidal activity and accumulation of NM394, the active metabolite of prulifloxacin, for *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* and *Pseudomonas aeruginosa*: comparison with ciprofloxacin, levofloxacin, and gatifloxacin [J]. *Jpn J Antibiot*, 2002, 55: 791
- [8] Prats G, Roig C, Miro E, et al. *In vitro* activity of the active metabolite of prulifloxacin (AF 3013) compared with six other fluoroquinolones [J]. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2002, 21: 328
- [9] Roveta S, Schito A M, Marchese A, et al. Microbiological rationale for the utilisation of prulifloxacin, a new fluoroquinolone, in the eradication of serious infections caused by *Pseudomonas aeruginosa* [J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2005, 26: 366
- [10] Tullio V, Cuffinia A M, Boninoa A, et al. Influence of a new fluoroquinolone, AF3013 (the active metabolite of prulifloxacin), on macrophage functions against *Klebsiella pneumoniae*: an *in vitro* comparison with pefloxacin [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2000, 46: 241
- [11] Gualco L, Schito A M, Schito G C, et al. *In vitro* activity of prulifloxacin against *Escherichia coli* isolated from urinary tract infections and the biological cost of prulifloxacin resistance [J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2007, 29: 679
- [12] Montanari M P, Mingoia M, Varaldo P E. *In vitro* antibacterial activities of AF 3013, the active metabolite of prulifloxacin, against nosocomial and community Italian isolates [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2001, 45: 3616
- [13] Yoshida T, Mitsuhashi S. Antibacterial activity of NM394, the active form of prodrug NM441, a new quinolone [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 1993, 37: 793
- [14] Ozaki M, Matsuda N, Tomii Y, et al. *In vivo* evaluation of NM441, a new thiazeto-quinoline derivative [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 1991, 35: 2496
- [15] Tomii Y, Ozaki M, Matsuda M, et al. Therapeutic effect of the quinolone prodrug prulifloxacin against experimental urinary tract infections in mice [J]. *Arzneimittelforschung*, 1996, 46: 1169
- [16] Shimazu H, Ishikawa Y, Nishiguchi Y, et al. Single-dose toxicity studies of prulifloxacin (NM441) in mice, rats and dogs and the active metabolite (NM394) in rats [J]. *J Toxicol Sci*, 1996, 21(Suppl 1): 33
- [17] Tracy M, Castaner J. Prulifloxacin, fluomquinolone antibacterial [J]. *Drugs Fut*, 1996, 21: 805
- [18] Lacroix P, Crumb W J, Durando L, et al. Prulifloxacin: *in vitro* (ERG) and *in vivo* (conscious dog) assessment of cardiac risk [J]. *Eur J Pharmacol*, 2003, 477: 69
- [19] Akita M, Shibazaki Y, Izumi M, et al. Comparative assessment of prulifloxacin, sparfloxacin, gatifloxacin and levofloxacin in the rabbit model of proarrhythmia [J]. *J Toxicol Sci*, 2004, 29: 63
- [20] Ishibashi S, Nakazawa M, Tawaratani T, et al. A 13-week oral toxicity study of prulifloxacin (NM441) in rats followed by a 5-week recovery test [J]. *J Toxicol Sci*, 1996, 21(Suppl 1): 89
- [21] Yoshida M, Kawaminami A, Tawaratani T, et al. A 13-week oral toxicity study of prulifloxacin (NM441) in dogs followed by a 5-week recovery test [J]. *J Toxicol Sci*, 1996, 21(Suppl 1): 113
- [22] Morinaga T, Fujii S, Furukawa S, et al. Reproductive and developmental toxicity studies of prulifloxacin (NM441) (1)—A fertility study in rats by oral administration [J]. *J Toxicol Sci*, 1996, 21(Suppl 1): 171
- [23] Morinaga T, Fujii S, Furukawa S, et al. Reproductive and developmental toxicity studies of prulifloxacin (NM441) (2)—A teratogenicity study in rats by oral administration [J]. *J Toxicol Sci*, 1996, 21(Suppl 1): 187
- [24] Morinaga T, Fujii S, Okazaki I, et al. Reproductive and developmental toxicity studies of prulifloxacin (NM441) (4)—A perinatal and postnatal study in rats by oral administration [J]. *J Toxicol Sci*, 1996, 21(Suppl 1): 219
- [25] Tougou K, Nakamura A, Watanabe S, et al. Paraoxonase has a major role in the hydrolysis of prulifloxacin (NM441), a prodrug of a new antibacterial agent [J]. *Drug Metab Dispos*, 1998, 26: 355
- [26] Okuyama Y, Momota K, Morino A, et al. Absorption of NM441 in various animal species [J]. *Jpn J Chemother*, 1996, 44(Suppl.1): 155
- [27] Okuyama Y, Momota K, Morino A. Pharmacokinetics of

- prulifloxacin. 1st communication: absorption, distribution and excretion in rats, dogs and monkeys after a single administration [J]. *Arzneimittelforschung*, 1997, 47: 276
- [28] Okuyama Y, Momota K, Morino A. Pharmacokinetics of prulifloxacin. 2nd communication: pharmacokinetics and effect on hepatic drug-metabolizing enzyme activities after repeated administration and transfer into fetus and milk after a single administration in rats [J]. *Arzneimittelforschung*, 1997, 47: 285
- [29] Liu X D, Wang D W, Xie L. Correlation between quinolone uptakes by BCECs *in vitro* and brain-to-plasma concentration ratios in rats [J]. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*, 2005, 30: 249
- [30] Okuyama Y, Morino A. Pharmacokinetics of prulifloxacin. 3rd communication: metabolism in rats, dogs and monkeys [J]. *Arzneimittelforschung*, 1997, 47:293
- [31] Concia E, Allegranzi B, Ciottoli G B, et al. Penetration of orally administered prulifloxacin into human lung tissue [J]. *Clin Pharmacokinet*, 2005, 44: 1287
- [32] Picollo R, Brion N, Gualano V, et al. Pharmacokinetics and tolerability of prulifloxacin after single oral administration [J]. *Arzneimittelforschung*, 2003, 53: 201
- [33] 王金生,宋慈媛. 新氟喹诺酮抗菌药NM441 [J]. 国外医药抗生素分册, 1996, 17: 224
- [34] Davis R, Markham A, Balfour J A. Ciprofloxacin. An updated review of its pharmacology, therapeutic efficacy and tolerability [J]. *Drugs*, 1996, 51: 1019
- [35] Fattore C, Cipolla G, Gatti G, et al. Pharmacokinetic interactions between theophylline and prulifloxacin in healthy volunteers [J]. *Clin Drug Invest*, 1998, 16: 387
- [36] Grassi C, Salvatori E, Rosignoli M T, et al. Randomized, double-blind study of prulifloxacin versus ciprofloxacin in patients with acute exacerbation of chronic bronchitis [J]. *Respiration*, 2002, 69: 217
- [37] Prats G, Rossi V, Salvatori E, et al. Prulifloxacin: a new antibacterial fluoroquinolone [J]. *Expert Rev Anti Infect Ther*, 2006, 4: 27
- [38] Gallelli L, Gallelli A, Vero G, et al. Acute renal failure probably induced by prulifloxacin in an elderly woman: a first case report [J]. *Clin Drug Invest*, 2006, 26: 49
- [39] Cervigni M, Orticelli G, Bologna M, et al. Single-dose prulifloxacin versus single-dose pefloxacin in the treatment of acute uncomplicated urinary tract infection in women [J]. *Urol Int*, 2003, 17: 69
- [40] Carmignani G, de Rose A F, Olivieri L, et al. Prulifloxacin versus ciprofloxacin in the treatment of adults with complicated urinary tract infections [J]. *Urol Int*, 2005, 74: 326
- [41] Giannarini G, Mogorovich A, Valent F, et al. Prulifloxacin versus levofloxacin in the treatment of chronic bacterial prostatitis: a prospective, randomized, double-blind trial [J]. *J Chemother*, 2007, 19: 304

青霉素G与妥布霉素联用对伴有发热的中性粒细胞减少癌症的疗效与安全性的比较

一项前瞻性、随机、多中心临床试验比较了青霉素G联合妥布霉素每日1次与每日3次给药对治疗伴有发热的中性粒细胞减少癌症患者的疗效与安全性。

自2001-09—2005-03, 随机筛选了挪威11家医院年龄在16~70岁之间的199位并伴有发热的中性粒细胞减少癌症患者, 并将入选者按诊断和治疗[急性白血病化疗、恶性淋巴瘤化疗及其他癌症患者(含白血病和淋巴瘤非化疗者)]进行分层后随机编入各组, 即刻静脉给予妥布霉素6 mg/kg, qd(A组)或tid(B组), 首剂加倍; 而且2组均静脉给予青霉素G 5 000 000 u, q6h。

结果共有174例进入意向治疗分析组(ITT), 其中A组88例, B组86例。符合完成治疗分析组(PP)的病例为148例, 其中A组75例, B组73例。2组在患者的年龄、性别、体温、肿瘤分类等基础资料及不同原因发热的分类情况方面一致。2组共有108例(62%)中性粒细胞减少 ≥ 7 d的病例, 2组之间在平均白细胞减少持续时间、妥布霉素

及青霉素G的平均治疗时间上均无差异。

A组88位ITT患者中有35人未更改治疗方案, B组86位患者中有34人未更改治疗方案, 其比率均约为40%; 对于符合ITT组的患者分别从3个分层(即中性粒细胞减少 ≥ 7 d、血培养阳性及PP集患者)比较妥布霉素的2种给药方案的相对危险性(RR), 并计算其95%可信区间, 结果二者的RR值均未显著偏离1.00。

妥布霉素治疗后患者的平均血肌酐值为69 $\mu\text{mol/L}$ ($n=172$), 平均血肌酐升高值为7 $\mu\text{mol/L}$, 最大血肌酐升高值为47 $\mu\text{mol/L}$, 组间差异无统计学意义, 未见耳毒性或其他妥布霉素相关性不良反应的报道, 整个试验期间没有患者死亡。

试验结果表明, 妥布霉素每日1次给药联合青霉素G治疗伴有发热的中性粒细胞减少患者与每日3次给药方式同样有效与安全。

Torfoss D, et al. *J Antimicrob Chemother*, 2007, 59(4): 711 (英文)

郭蓓宁 摘 施耀国 校