

诺氟沙星注射剂的药代动力学研究

曲静伟 郎岳明 李应群 刘锦氏 (宁波市临床药理研究所, 宁波 315020)

摘要 6例患者给予静滴诺氟沙星注射剂 400 mg, 于滴注结束后的不同时刻采血, 用紫外法测定血清中药物浓度。结果显示: 滴注完后即刻、0.5 h、1.0 h、4.0 h 和 12.0 h 时的血清浓度分别为 6.8、3.4、2.1、1.5 和 0.4 $\mu\text{g/ml}$ 。有关血清浓度按二室模型处理得到的主要药动学参数为: $A = 4.1 \pm 0.8 \mu\text{g/ml}$ 、 $B = 2.6 \pm 0.3 \mu\text{g/ml}$ 、 $t_{1/2\alpha} = 0.26 \pm 0.08 \text{ h}$ 、 $t_{1/2\beta} = 4.56 \pm 0.47 \text{ h}$ 。

关键词 诺氟沙星 药动学

诺氟沙星(氟哌酸)为氟喹诺酮类药物, 临床上主要用于胃肠道和泌尿系感染的治疗^[1]。本文试用紫外法^[2]对本品注射剂的药动学作如下研究。

1 方法

1.1 仪器和试剂 751-GW 紫外分光光度计(上海分析仪器厂生产, 附有微机), 0.4 N HCl、pH 6.8 磷酸盐缓冲液、氯仿等均为市售分析纯配制, 诺氟沙星标准液系该注射液(安徽蚌埠涂山制药厂生产, 批号为 911003, 含量为标示量的 98.3%)配制。

1.2 测定^[2] 1.0 ml 血清加 1.0 ml pH 6.8 磷酸盐缓冲液, 再加 7.0 ml 氯仿, 振荡、离心, 弃去上

层液, 吸下层氯仿 5.0 ml, 加 0.4 N HCl 3.5 ml, 振荡、离心, 吸上层(即 0.4 N HCl 液)在 λ_{max} (277.5 nm)处测 A 值, 代入标准曲线方程, 求得浓度 C。

1.3 标准曲线建立 6份 1.0 ml 空白人混合血清, 精确加入诺氟沙星标准液, 使血清浓度分别为 0、1.6、3.2、4.8、6.4、8.0 $\mu\text{g/ml}$, 按上法操作, 得标准曲线方程为: $A = 0.0010 + 0.0119 c$, $r = 0.9998$ 。

1.4 精密度和回收率试验 精密配制浓度为 1.2、2.4、4.8 $\mu\text{g/ml}$ 血清各 6 份, 在日内(3 份)和日间(3 份)进行测定, 结果见表 1。精密配制浓度为

表 1 精密度试验(n=3)

配制浓度 ($\mu\text{g/ml}$)	日 内		日 间	
	测得浓度 ($\mu\text{g/ml}$)	CV(%)	测得浓度 ($\mu\text{g/ml}$)	CV(%)
1.2	1.2 $\pm$ 0.06	5.0	1.1 $\pm$ 0.05	4.5
2.4	2.3 $\pm$ 0.1	4.3	2.2 $\pm$ 0.1	4.5
4.8	4.7 $\pm$ 0.2	4.2	4.8 $\pm$ 0.2	4.2

1.6、3.2、6.4 $\mu\text{g/ml}$ 血清各 3 份, 按上法进行测定, 结果见表 2。

表 2 回收率试验(n=3)

配制浓度 ($\mu\text{g/ml}$)	测得浓度 ($\mu\text{g/ml}$)	回 收 率 (%)
1.6	1.5 $\pm$ 0.1	93.8 $\pm$ 6.3
3.2	3.4 $\pm$ 0.2	106.3 $\pm$ 6.3
6.4	6.2 $\pm$ 0.2	96.9 $\pm$ 3.1

2 结果

2.1 测得的诺氟沙星血清浓度如表 3 所示。

表 3 6 例患者静滴诺氟沙星注射剂(0.4g)后的血清浓度($\mu\text{g/ml}$)

病 例	时 间 (h)								
	即 刻	0.25	0.5	1.0	2.0	4.0	6.0	8.0	12.0
1	8.3	5.5	3.7	2.5	2.1	2.0	1.5	1.1	0.5
2	7.5	5.3	4.5	2.0	1.8	1.5	1.3	1.0	0.4
3	7.3	4.1	3.2	2.1	1.9	1.7	1.4	0.9	0.4
4	5.4	3.2	2.8	1.8	1.5	1.2	1.1	0.8	0.3
5	6.1	4.7	3.4	2.1	1.8	1.5	1.4	0.8	0.4
6	6.2	3.6	2.7	1.8	1.3	1.0	0.8	0.5	0.2
$\bar{x}$	6.8	4.4	3.4	2.1	1.7	1.5	1.3	0.9	0.4
s	1.1	0.9	0.7	0.3	0.3	0.4	0.3	0.2	0.1

2.2 血清浓度按二室模型拟合, 显示 $1gC$ 与时间 t 呈较佳的线性关系, α 相和 β 相的 γ 分别为

0.987 ± 0.016 和 0.970 ± 0.009 , 有关的参数均按文献^[3]报道的方法进行计算, 结果见表4。

表4 6例患者静滴诺氟沙星注射剂(0.4g)后的药动学参数

病 例	A ($\mu g/ml$)	B ($\mu g/ml$)	α (h^{-1})	β (h^{-1})	$t_{1/2\alpha}$ (h)	$t_{1/2\beta}$ (h)	K_{10} (h^{-1})	K_{12} (h^{-1})	K_{21} (h^{-1})
1	5.2	3.1	2.93	0.14	0.24	4.89	0.33	1.53	1.19
2	4.7	2.6	1.69	0.14	0.41	4.98	0.34	0.79	0.70
3	4.3	2.8	4.03	0.15	0.17	4.62	0.36	2.14	1.68
4	2.8	2.2	3.04	0.15	0.23	4.62	0.32	1.44	1.43
5	3.7	2.6	2.51	0.15	0.28	4.62	0.34	1.21	1.11
6	3.9	2.2	3.49	0.19	0.20	3.65	0.48	2.48	0.72
$\bar{x}$	4.1	2.6	2.95	0.15	0.26	4.56	0.37	1.60	1.14
sD	0.8	0.3	0.81	0.02	0.08	0.47	0.06	0.62	0.39

3 讨论

3.1 用紫外法准确测定血清中诺氟沙星的基本原理为本品分子结构中含有多个共轭双键系统, 在紫外区有强大的吸收, 另本品具有特殊的理化性质, 即难溶于水、醇、丙酮和乙酸乙酯等溶剂, 微溶于氯仿, 易溶于强碱或强酸溶液。故我们采用近中性的条件下用氯仿提取, 然后用盐酸反提的方法, 即可较满意地测定本品的血清浓度^[2]。血清中的其他成份对本法测定结果影响极小($A < 0.001$)。但考虑本品在血清中浓度较低, 故采用较多的血清量(1.0 ml)进行测定, 以尽可能减少误差。

3.2 据文献^[4]报告, 口服本品400 mg后, 血清峰浓度为 $1.5 \mu g/ml$, 血清消除 $t_{1/2}$ 为3—5 h。另有报告^[5]本品的消除 $t_{1/2}$ 为4.8 h。本实验显示, 静

滴本品400 mg后, 血清峰浓度可达 $6.8 \mu g/ml$, 1.0 h为 $2.1 \mu g/ml$, 均明显高于口服给药后的血清浓度, 提示其疗效将优于口服给药。此外, 本实验显示消除 $t_{1/2}$ 为4.56 h, 与文献^[4,5]报道基本一致。

参 考 文 献

- 1 李家泰主编. 临床药理学. 北京: 人民卫生出版社, 1991, 517
- 2 曲静伟, 邱岳明, 洪中立等. 氟喹诺酮类药物的血清浓度测定及氟喹酸的临床药动学研究. 浙江医学情报, 1992, (1): 19
- 3 李家泰主编. 临床药理学. 北京: 人民卫生出版社, 1991, 116
- 4 国家医药管理局医药工业情报中心站、国际医药服务公司编. 世界药物指南. 上海: 上海医科大学出版社, 1990, 206
- 5 D, Beerman W, Winginder HJ, Zeller et al. Comparative pharmacokinetics of the new quinoline carboxylic acid antibiotics after oral administration in healthy volunteers. J Clin Pharmacol, 1984, 24(4): 403

收稿日期: 1993—09—24