

## • 药剂学 •

# 替硝唑在肺部感染患者体内的药物动力学

贾 暖<sup>1</sup>, 刘 俊<sup>1</sup>, 卞艳芳<sup>2</sup>, 袁 成<sup>1</sup>(1. 济南军区总医院, 济南 250031; 2. 第二军医大学长海医院新特药房, 上海 200433)

**摘要:** 目的: 测定肺部感染患者静脉注射替硝唑的药物动力学。方法: 采用反相高效液相色谱法测定血清中替硝唑的浓度, 以甲硝唑为内标, 水-乙腈-醋酸(80: 20: 0.1)为流动相, 在1~50mg/L范围内线性关系良好, 最低检测限0.1mg/L。7名住院肺部感染患者静脉滴注替硝唑葡萄糖注射液400mg, 90min内滴完。于滴注前和滴注后取患者对侧上肢静脉血2ml测定。结果: 药-时曲线符合二室开放模型, 有关药动学参数分别为  $T_{1/2\alpha} = (2.42 \pm 1.75)$  h,  $T_{1/2\beta} = (14.20 \pm 4.00)$  h,  $AUC_{0-\infty} = (219.0 \pm 83.9)$  mg·h/L,  $V_c = (26.58 \pm 11.75)$  L。结论: 肺部感染患者静注替硝唑的药物动力学个体差异较大。

**关键词:** 替硝唑; 药物动力学; 反相高效液相色谱法

中图分类号: R969.1

文献标识码: B

文章编号: 1006-0111(2000)06-0372-03

## Pharmacokinetics of tinidazole in patients with lung infection

JIA Nuan, LIU Jun, BIAN Yan-fang, YUAN Cheng (General Hospital of Jinan Military Region, Jinan, 250031, China)

**ABSTRACT OBJECTIVE:** To determine pharmacokinetics of tinidazole in patients with lung infection.

**METHODS:** The concentration of tinidazole in patients' serum was determined by a RP-HPLC method. Metronidazole was being internal standard and a mobile phase of water-acetonitrile-acetic acid(80: 20: 0.1) were used. There was a good liner relation within the range of 1~50mg/L and the determination limit was 0.1mg/L. Of these patients, 5 males and 2 females, were dripped intravenously 400mg of tinidazole within 90min. **RESULTS:** The results suggested the pharmacokinetics of administrated tinidazole could be described by a linear two-compartment model. The pharmacokinetic parameters were  $T_{1/2\alpha} = (2.42 \pm 1.75)$  h,  $T_{1/2\beta} = (14.20 \pm 4.00)$  h,  $AUC_{0-\infty} = (219.0 \pm 83.9)$  mg·h/L,  $V_c = (26.58 \pm 11.75)$  L. **CONCLUSIONS:** There was marker difference for pharmacokinetics of tinidazole among the 7 patients.

**KEY WORDS:** tinidazole, pharmacokinetics, RP-HPLC

替硝唑(tinidazole, TNZ), 主要用于抗滴虫及厌氧菌引起的感染。其与甲硝唑相比疗效高, 耐受性好<sup>[1, 2]</sup>。本文采用反相高效液相色谱法, 以甲硝唑为内标, 测其在肺部感染患者体内药物动力学, 为临床合理用药提供科学依据。

### 1 材料与对象

#### 1.1 仪器

Waters 高效液相色谱系统: 510 恒流泵,

U6K 进样器, 490E 紫外检测器, Baseline 810 色谱操作处理工作站; 色谱柱(250mm × 3.9mm, 中科院大连化物所); 3P87 药动学软件(中国药学会); 高速离心机(雅培公司)。

#### 1.2 药品与试剂

替硝唑对照品(济南永宁制药厂), 甲硝唑对照品(天津市河北制药厂), 替硝唑葡萄糖注射液(济南永宁制药厂提供), 乙腈、冰醋酸均为

分析纯,水为去离子重蒸馏水。

1.3 受试对象

住院患者 7 人,其中男性 5 例,女性 2 例,年龄 17~ 67a,体重 39~ 75kg,诊断肺脓肿 3 例,支气管扩张伴感染 2 例,肺癌 2 例,病人的血清肌酐值 70.2 $\mu$ mol/L,尿素氮 4.5 $\mu$ mol/L,肝功能正常。

2 方法及结果

2.1 色谱条件

固定相: Spherisorb C<sub>18</sub>, 5 $\mu$ m; 流动相: 水-乙腈-冰醋酸(80: 20: 0.1), 用前超声脱气 10min, 流速 1.0ml/min, 检测波长 317nm, 检测灵敏度 0.01AUFS。此色谱条件下,替硝唑标准品和内标甲硝唑、空白血清和加样血清的色谱图见图 1。

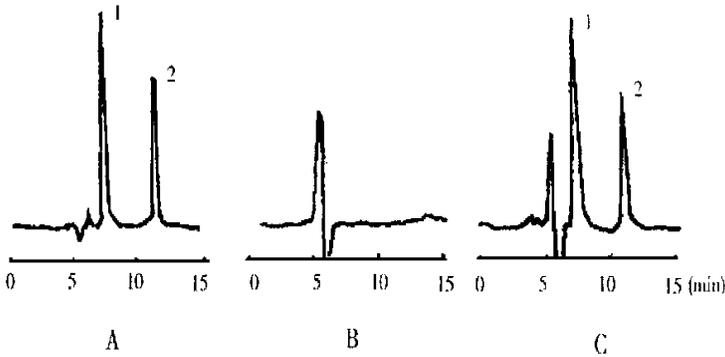


图 1 替硝唑色谱图

A- 对照品; B- 空白血清; C- 样品; 1- 替硝唑; 2- 甲硝唑

2.2 方法

2.2.1 制备标准曲线

取内标和替硝唑对照品各适量,分别精密称定,用 80% 甲醇溶液配制成浓度分别为 2mg/ml、1mg/ml 的标准对照液,分别精密取量,氮气吹干,加入正常人空白血清 0.5ml,使替硝唑浓度均分别为 1、2、4、10、20、35、50mg/L,内标含量均为 20mg/L,然后加入 1ml 乙腈,旋涡混匀,4000r/min 离心 10min,取上清液 10 $\mu$ l 进样。经 Baseline 810 色谱操作处理工作站处理数据,以浓度  $C$  对样品与内标物的峰高之比值  $R$  线性回归,得标准曲线  $C = 2.066R - 0.05639$ ,相关系数  $r = 0.9998$ 。

2.2.2 方法质量控制

用正常人血清配制成含替硝唑与内标均为 2、10、35mg/L 的血清样品,按 2.2.1 项下处理,进样 10 $\mu$ l,各进样 5 次后计算回收率,平均回收率为 99.74%,相对标准偏差(RSD)为 1.66%,日内 RSD 与日间 RSD 分别为 4.6%、5.4%;按信噪比 = 3 计算,最低检测浓度为 0.1mg/L,最低检出量为 1ng。

2.2.3 干扰实验

在实验期间患者服用的氟喹诺酮及头孢类药物在此波长 10min 以内未见色谱峰。

2.3 给药方法和血药浓度测定

所有受试者静脉滴注替硝唑葡萄糖注射液 250ml(400mg: 250ml),90min 内滴完。于滴注前和滴注结束 0、0.5、1、2、4、8、12、24、36、48h 取患者对侧上肢静脉血 2ml,取血清 0.5ml 按 2.2.1 项下操作,测替硝唑血清浓度-时间曲线如图 2。

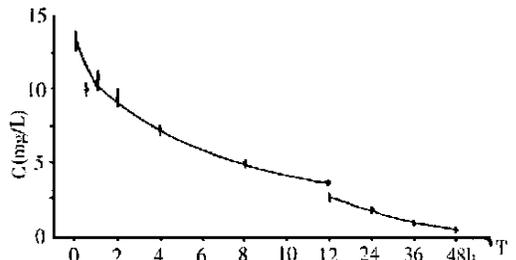


图 2 静注替硝唑 400mg 后血药浓度-时间曲线

2.4 计算药动力学参数

由浓度-时间曲线显示,替硝唑为二室模型,因数据均为静脉滴注完成后取得,故按静脉注射处理,得有关药动力学参数见表 1。

表1 患者静滴替硝唑后的药物动力学参数

No	A (mg/L)	$\alpha$ (1/h)	$T_{1/2\alpha}$ (h)	B (mg/L)	$\beta$ (1/h)	$T_{1/2\beta}$ (h)	$K_{21}$ (1/h)	$K_{10}$ (1/h)	$K_{12}$ (1/h)	$AUC_{0-\infty}$ (mg·h/L)	$V_c$ (L)
1	5.10	0.29	2.41	5.03	0.04	17.40	0.16	0.07	0.09	190.3	30.03
2	1.89	0.25	2.79	7.76	0.04	15.51	0.21	0.05	0.03	268.3	29.82
3	11.60	0.94	0.74	12.04	0.06	11.72	0.51	0.11	0.38	318.3	11.44
4	-0.49	0.46	1.49	6.06	0.07	10.46	0.50	0.06	-0.33	145.0	45.98
5	7.11	0.13	5.28	7.44	0.06	10.92	0.10	0.08	0.02	258.3	19.36
6	11.21	0.18	3.87	8.38	0.06	12.18	0.11	0.09	0.03	272.7	16.30
7	8.44	2.11	0.33	2.21	0.03	21.22	0.46	0.15	0.72	80.4	33.17
$\bar{x}$	6.41	0.62	2.42	6.99	0.05	14.20	0.29	0.09	0.13	219.0	26.58
$\pm s$	4.55	0.71	1.75	3.05	0.01	4.00	0.19	0.03	0.33	83.9	11.75

### 3 讨论

药动学结果表明,替硝唑在静脉滴注400mg后,药-时曲线为二室模型,静滴后,体内分布快,消除半衰期为14.2h,与文献报道<sup>[3]</sup>的12~14h相符合,但不同个体存在相当大的差异(10.26~21.22h),在同一时间内替硝唑血药浓度的最大差值达17.85mg/L,表明对不同个体进行血药浓度监测是有临床意义。

血清药物浓度-时间曲线显示,给药后1h的平均血药浓度高于0.5h的平均血药浓度,是因为其中5号、6号患者1h的血药浓度明显增高所致,原因不明,此现象未见报道,有待进一步研究;7号患者血清药物浓度大大低于平均

值,但 $T_{1/2\beta}$ 又明显高于平均值,作者发现其药动学更符合三室模型,此时其AIC值小于二室模型时的AIC值。

本实验的反相高效液相色谱法,方法简便,灵敏度高,重现性好,适于临床作常规血药浓度监测。

#### 参考文献:

- [1] Sawyer PR, Brogden RM, Prinder RM, et al. Tinidazole: a review of its antiprotozoal activity and therapeutic efficacy[J]. Drugs, 1976, 11: 423.
- [2] 乐永算,尹玉萍.替硝唑抗厌氧菌及抗原虫作用[J].中国医院药学杂志. 1994, 14(2): 92
- [3] 世界新药指南[M].上海:上海医科大学出版社, 1990. 199

收稿日期: 2000-04-25

## 黄芪注射液与4种输液的配伍实验

吴晓放<sup>1</sup>,高日胜<sup>1</sup>,许文年<sup>1</sup>,潘留华<sup>1</sup>,董嫩甫<sup>1</sup>,陆文达<sup>2</sup>(1.解放军第456医院,济南 250031; 2.上海福达制药有限公司,上海 201400)

**摘要:**目的:研究黄芪注射液与0.9%氯化钠、5%葡萄糖、10%葡萄糖、葡萄糖氯化钠注射液的配伍变化。方法:观察配伍后的输液外观、pH值以及微粒数的变化情况。结果:配伍后的药液外观无明显变化,pH值均有所改变,输液中的微粒数明显增加。结论:黄芪注射液最适于与0.9%氯化钠注射液配伍。

**关键词:**黄芪注射液;输液;配伍;微粒

中图分类号: R942

文献标识码: B

文章编号: 1006-0111(2000)06-0374-03

我院临床各科常将黄芪注射液加入输液中静脉注射。为此,我们考察了黄芪注射液与临床上常用的4种输液的配伍变化。现将结果报告如下:

### 1 药品与仪器

#### 1.1 仪器

空气层流洁净工作台(苏州净化设备厂),ZWF-4C注射液微粒分析仪(天津市天河医疗仪器研制中心),PH-S-25型酸度计(上海雷磁仪器厂),一次性使用输液器(山东省威海医