

3.0、3.5、4.0ml,分别置50ml容量瓶中,加0.1mol/L NaOH液稀释至刻度摇匀,分别在249、235nm处测定吸收值。其回归方程为:

$$A^{S_{249}} = 0.06017C_S + 0.007714$$

$$r = 0.9999 \dots (1)$$

$$A^{S_{235}} = 0.04249C_S + 0.008105$$

$$r = 0.9999 \dots (2)$$

$$A^{T_{249}} = 0.02164C_T + 0.001493$$

$$r = 0.9991 \dots (3)$$

$$A^{T_{235}} = 0.06400C_T + 0.001678$$

$$r = 0.9999 \dots (4)$$

根据: $A^{ST_{249}} = A^{S_{249}} + A^{T_{249}}$

$$A^{ST_{235}} = A^{S_{235}} + A^{T_{235}}$$

将方程(1)(2)(3)(4)式分别代入上式解联立方程,即得:

$$C_S = 21.827A^{ST_{249}} - 7.380A^{ST_{235}} - 0.1288 \dots (5)$$

$$C_T = 20.526A^{ST_{235}} - 14.495A^{ST_{249}} - 0.06734 \dots (6)$$

3. 回收率试验

按复方新诺明片剂处方配制数份模拟液,用适量乙醇溶解,加0.1mol/L NaOH液稀释成含SMZ10μg/ml, TMP2μg/ml,在波长249nm, 235nm处测定吸收值,代入(5)(6)式,计算C_S和C_T,结果平均回收率分别为99.96%, 99.53%, 变异系数分别为0.42%, 0.96% (n=4)。

4. 样品测定

取复方新诺明片剂,按回收率试验项下的方法,稀释并测定吸收值,代入(5)

(6)计算得C_S和C_T结果*见表1。

表1 复方新诺明测定结果比较

批号	本法%		药典法%	
	SMZ	TMP	SMZ**	TMP
1	98.74	97.96	98.15	96.93
2	99.61	98.73	98.52	98.55

*均为四次测定的平均值。

**重氮化外指示剂法。

三、小 结

1. 实验证明SMZ浓度在7~16μg/ml范围内, TMP浓度在1~4μg/ml范围内与吸收值符合Beer定律,且具有良好的加合性。

2. 本法可不经分离,直接测定二组分的含量,且只需测定二个波长的吸收值,方法简便、快速、结果准确。

参 考 文 献

- [1] 中国药典二部,1985, P299
- [2] 刘承叶: 药物分析杂志,6(4): 213, 1986
- [3] 姚桂棣等: 药物分析杂志,5(3): 153, 1985
- [4] 吴玉田: 第二军医大学学报,6(1): 7, 1985
- [5] 吴桥等: 南京药学院学报,17(3): 201, 1986
- [6] 王荫昌等: 药物分析杂志,6(2): 91, 1986

氨茶碱与复方新诺明伍用的血药浓度监测

解放军第202医院药剂科 李国秀 嵇扬 陈建明 邱祖雄

临床医生常给支气管哮喘病人伍用氨茶碱和复方新诺明。我们在氨茶碱的血药浓度监测中发现: 复方新诺明严重干扰原有的氨茶碱紫外测定法。为给临床提供两药伍用时氨茶

碱血药浓度的数据、保证其在治疗中安全、有效; 我们着手建立了双波长紫外分光光度法以测定氨茶碱的血药浓度。

实验部分

一、仪器、药品

751型紫外分光光度计, 上海。

氨茶碱(药典品), 沈阳克达制药厂。

新诺明(药典品), 东北第六制药厂。

磺胺增效剂(药典品), 东北第六制药厂。

复方新诺明片, 佳木斯化学制药厂。

所有化学试剂均为分析纯试剂。

二、方法

取样品血清0.5ml, 加0.1N盐酸0.4ml, 摇匀, 加10%的异丙醇氯仿液7ml, 充分振荡后离心, 吸取有机相提取液6ml, 加0.1N氢氧化钠液3.2ml, 充分振荡后离心, 取上层碱提取液, 于268nm和240nm处测定紫外吸收, 将 ΔA ($A_{268} - A_{240}$)代入标准曲线方程, 即可算得相应的氨茶碱血浓度。

三、实验条件选择

(一) 排除TMP对测定方法的干扰

TMP是复方新诺明的组成成份之一(每片复方新诺明含SMZ400mg, TMP80mg), 在271nm处(在0.1N硫酸液中)有最大吸收。应用前述方法, 血清经酸化后, 氨茶碱和新诺明均游离成分子型, 被有机溶媒提取; 而TMP为一弱碱性药物留在酸液中, 故不干扰氨茶碱的紫外测定。我们经体内、体外实验确证: TMP对前述测定方法无干扰。

体外实验

(1) 4 $\mu\text{g}/\text{ml}$ TMP血清: 空白人血清加TMP标准溶液配成。

(2) 30 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 新诺明血清: 空白人血清加新诺明标准溶液配成。

(3) 4 $\mu\text{g}/\text{ml}$ TMP, 30 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 新诺明血清: 空白人血清加TMP和新诺明标准溶液配成。

(1)、(2)、(3)均按前述分析

方法测定, 结果如下:

药品	血清浓度	A268	A240	ΔA
TMP	4	0	0	0
SMZ	30	0.154	0.154	0
TMP + SMZ	4 + 30	0.153	0.153	0

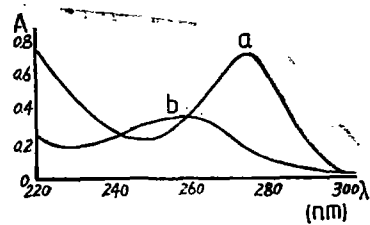
体内实验

家兔给予人用TMP剂量的0.07, 灌胃, 4小时后取血, 按前述方法测定, 结果是:

A 268	A 240	ΔA
0.011	0.014	0.003

(二) 测定波长与参比波长的选择

分别配制10 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 茶碱的0.1N NaOH溶液和5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 新诺明的0.1N NaOH溶液, 测定220nm至310nm波长范围内的紫外吸收, 并绘制光谱图(横座标为测定波长, 纵座标为相应的吸收度值; a为氨茶碱, b为新诺明)。



根据: 测定波长的选择应在被测物质的最大吸收波长或其附近的原则⁽⁴⁾, 同时考虑到参比波长应避免选择在吸收度值不太稳定的波谷, 经实验, 最后确定吸收波长为268nm, 参比波长为240nm。实验证明: 不论是药典品新诺明溶液, 还是服用过新诺明的人或家兔血清提取液, 在268nm和240nm处等吸收情况均很好。

1. 不同浓度的药典品新诺明溶液等吸收情况如下(0~150 $\mu\text{g}/\text{ml}$)。

A268	0.033	0.051	0.101	0.166	0.238	0.322	0.422	0.637
A240	0.032	0.052	0.100	0.165	0.238	0.322	0.422	0.639

2. 服用复方新诺明后不同时间不同人血清提取液的等吸收情况:

A268	0.171	0.162	0.678	0.626
A240	0.169	0.159	0.676	0.627

3. 服用新诺明后不同时间不同兔血清提取液的等吸收情况:

A268	0.308	0.623
A240	0.307	0.623

四、实验结果

(一) 标准曲线的建立

1. 标准溶液的配制

C (μg/ml)	5	10	20	30	40	60	80
ΔA (268-240)	0.020	0.043	0.084	0.125	0.169	0.257	0.339

经直线回归, 得标准曲线方程:

$$C = 234.6083 (\Delta A) + 0.2445$$

$$r = 0.9999$$

(二) 方法验证

1. 一致性实验: 家兔和人体内实验均表明: 氨茶碱体内、体外紫外吸收光谱一致。

血清内茶碱加量	5	10	20	30	40	60	80
测定量	4.94	10.57	20.66	29.57	40.13	59.13	39.98
回收率 (%)	98.73	105.17	103.28	98.59	100.32	98.55	99.72

$$X \pm SD \% = 100.69 \pm 2.75 \quad CV \% = 2.73$$

3. 重复性实验: 取空白血清 0.5ml, 分别加茶碱和新诺明标准液, 使其含茶碱 10 μg/ml, 新诺明 30 μg/ml, 共做 5 管, 按前述方法测定, 结果如下:

编号	1	2	3	4	5
茶碱浓度 (μg/ml)	10	10	10	10	10
ΔA	0.041	0.042	0.039	0.041	0.041
C (μg/ml)	9.863	10.098	9.394	9.863	9.863

$$X \pm SD \% = 9.816 \pm 0.257 \quad CV \% = 2.62$$

一日内共做 26 个浓度 CV % = 5.56。四

(1) 精密称取茶碱粉末 (药典品) 于容量瓶中, 加 0.1N NaOH 溶液至刻度, 配成 1 mg/ml 茶碱标准液。

(2) 精密称取新诺明粉末 (药典品) 于容量瓶中, 加 0.1N NaOH 溶液至刻度, 配成 1 mg/ml 新诺明标准液。

2. 标准曲线的建立

取空白人血清各 0.5ml, 各管内分别加茶碱标准液 2.5、5、10、15、20、30、40 μl, 各管均加新诺明标准液 15 μl, 按前述实验方法测定。共进行四次实验, 取 ΔA 的平均值, 结果见下表:

致。

2. 回收率实验: 取空白人血清各 0.5 ml, 各管内分别加茶碱标准液 2.5、5、10、15、20、30、40 μl, 各管内均加新诺明标准液 15 μl, 按前述实验方法测定。结果如下:

日内分别做四次, 总计 26 个浓度 CV % < 6。

4. 最小检出量实验 (回收率实验法): 取空白血清 0.5ml, 分别加茶碱和新诺明标准溶液, 使其每毫升内含新诺明 30 μg, 茶碱分别为 2, 3, 4 μg 按前述实验方法测定, 并计算回收率。结果如下:

C (μg/ml)	2	3	4
ΔA	0.003	0.012	0.016
回收率 (%)	47.41	101.99	99.95

结果表明, 采用本法监测茶碱血药浓度, 最小检出量为 3 μg/ml。

讨 论

1. 双波长法适用于互有干扰的两种化合物的紫外测定。由于我们所建立的实验方法排除了TMP的影响,且新诺明与茶碱体内、外的紫外吸收光谱一致。因而可以选择双波长法。

2. 本实验努力提高血清中茶碱的提取率,已使其达到77%左右。连同重复性实验,最小检出量实验均较满意。

3. 新诺明成人一次口服剂量为800mg,其血清中药物峰浓度可达30~50 $\mu\text{g}/\text{ml}$ ⁽⁴⁾,在268nm处的吸收度值在0.15~0.4左右。经

我们实验证明:新诺明在286nm处的吸收度值在0.03~0.6范围内时,286nm与240nm处等吸收情况良好。因此,在建立标准曲线和方法验证等实验中,均配制含30 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 新诺明的茶碱血清。

4. 茶碱有效血药浓度为10~20 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 。因此,我们将标准曲线范围定为3~80 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 。结果表明:此范围内,C- Δ A线性关系良好。

5. 家兔和人对磺胺类药物的代谢是一样的。因而,本实验选择家兔做为实验动物。

· 文摘 ·

万古霉素两种给药方案的稳态药物动力学

11名健康志愿者按下列两种不同给药方案(A:500mg,每6小时一次,给药5次;B:1000mg,每12小时一次,给药3次)给予万古霉素1小时后,用FP1A(荧光偏振免疫分析)法测定血清药物浓度,数据按三室模型处理,稳态时各项药动学参数如下:

参数	A	B
C _{max} (mg/l)	40.3±6.3	65.7±7.9
C _{0.5h} (mg/l)	27.4±3.8	41.0±4.8
C _{1h} (mg/l)	22.6±3.2	33.8±3.8
C _{min} (mg/l)	11.2±2.3	7.9±1.7
(h ⁻¹)	10.3±15.5	9.2±10.4
(h ⁻¹)	0.52±0.26	0.47±0.23
γ (h ⁻¹)	0.092±0.02	0.094±0.02
T _{1/2γ} (h)	8.1±2.2	7.7±1.8

AUC _{0-τ} (mgh/l)	116.0±15.6	227.3±28.4
V _A (l/kg)	0.92±0.24	0.89±0.17
TBC ml/min	88.2±14.9	89.5±11.9

A剂量组皮肤潮红综合症的发生率为0/11; B剂量组为9/11。因此可以结论说:

1. 万古霉素在健康志愿者体内的药动学为三室模型;

2. 万古霉素多次给药可在体内产生蓄积;

3. 每12小时给药方案更方便,但容易发生皮肤潮红综合症;

4. 对于两种给药方案使用相同的“治疗窗”是不合适的。

[Clin Pharmacol Thera《临床药理学和治疗学》,41(2):166,1987(英文)]

王晓波译 许臻校