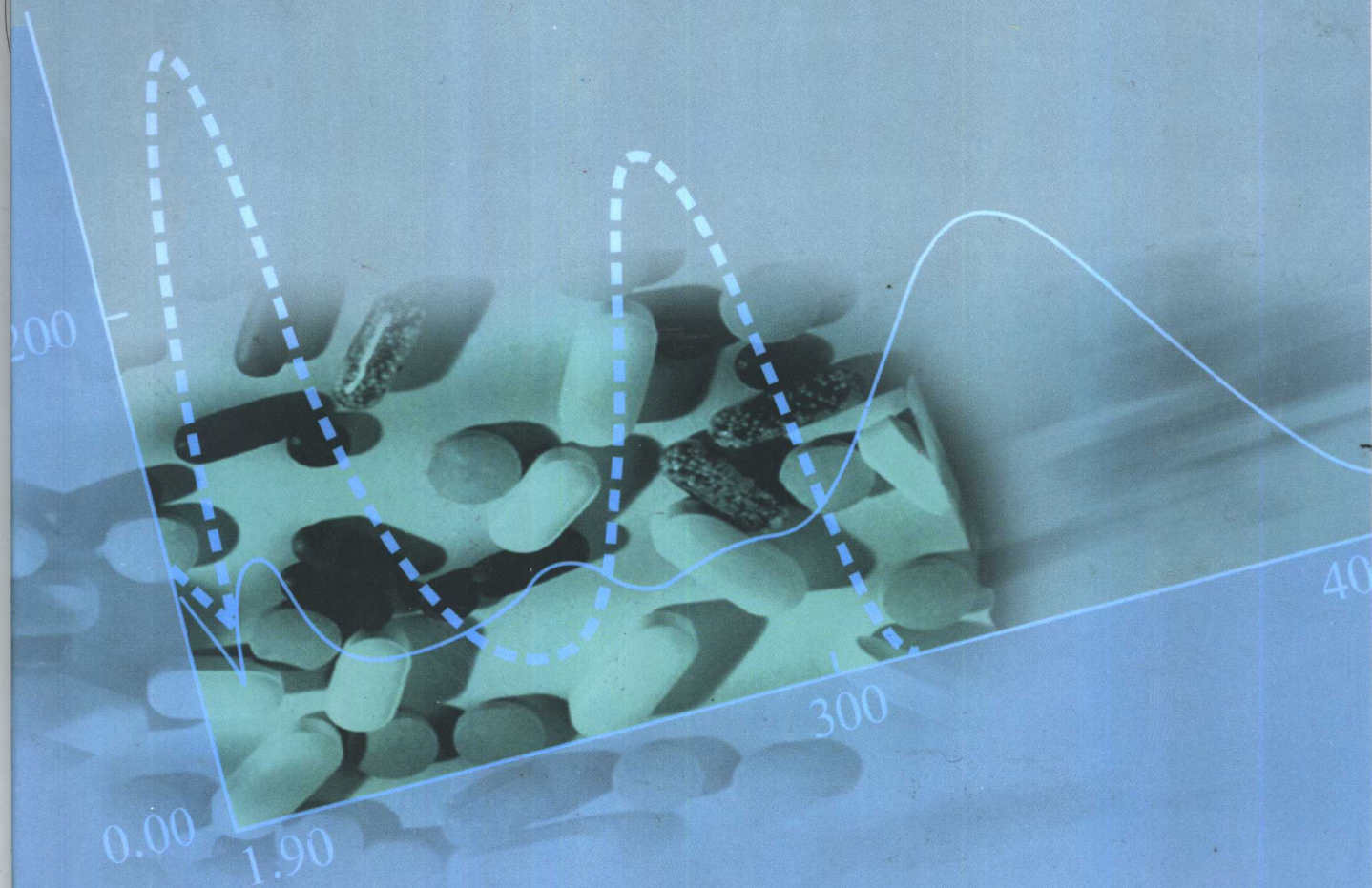


体内药物分析

张君仁 臧恒昌 主编



化学工业出版社
现代生物技术与医药科技出版中心

体内药物分析

张君仁 臧恒昌 主编

化学工业出版社
现代生物技术与医药科技出版中心
·北京·

(京)新登字 039 号

图书在版编目(CIP)数据

体内药物分析/张君仁,藏恒昌主编.—北京:化学工业出版社,2002.9
ISBN 7-5025-4170-5

I.体… II.①张…②藏… III.体内-药物分析
IV.R917

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2002)第 069256 号

体内药物分析

张君仁 藏恒昌 主编

责任编辑:张文虎

责任校对:顾淑云

封面设计:于兵

*

化学工业出版社 出版发行
现代生物技术与医药科技出版中心

(北京市朝阳区惠新里3号 邮政编码 100029)

发行电话:(010) 64982530

<http://www.cip.com.cn>

*

新华书店北京发行所经销

化学工业出版社印刷厂印刷

三河市宇新装订厂装订

开本 787 毫米×1092 毫米 1/16 印张 11 字数 258 千字

2002 年 10 月第 1 版 2002 年 10 月北京第 1 次印刷

ISBN 7-5025-4170-5/R·136

定 价: 30.00 元

版权所有 违者必究

该书如有缺页、倒页、脱页者,本社发行部负责退换

编 写 人 员

主 编 张君仁 臧恒昌

副主编 王少云 王唯红

编 者 (以姓氏笔画为序)

王少云 王唯红 王维剑

张君仁 臧恒昌

前 言

体内药物分析是药物分析学科中的一门新的学科分支,是药学专业的一门新兴专业课程。它的任务是培养学生具有强烈的药品全面质量控制的观念,使学生通过各种现代分析技术手段,了解药物在体内的数量和质量的变化,获得药物代谢动力学的各种参数、药物在体内的生物转化、代谢的方式和途径等信息。从而为新药的研制、生产和临床应用等方面的研究作出科学估计和评价,并能研究探索药物进入体内质量问题的一般规律和基本知识技能。

体内药物分析学科的兴起与发展,为临床药学、临床药理学、生物药剂学等学科的飞速发展提供了实验研究手段与技术基础。利用体内药物分析这些手段和技术进行临床治疗药物监测,指导临床合理用药,科学的评价药物与制剂的生物利用等效性,进一步阐明药物毒副反应与药效,为临床用药的安全、合理、有效、可控作出应有的贡献。

本书共分10章:第1章简述体内药物分析的对象、任务、特点及重要性,生物样品种类、储存及前处理方法;第2章简介体内药物分析方法设计与科学评价的效能指标;第3章至第7章分别详细介绍体内药物分析的常用方法:紫外-可见分光光度法,荧光分光光度法,气相色谱法,高效液相色谱法和免疫分析法;第8章至第10章分别详细介绍体内药物分析中的新技术与方法:体内手性药物色谱分析,毛细管电泳法和联用技术在体内药物分析中的应用。

本书内容力求反映近年国内外体内药物分析的新技术与新方法,介绍在医药学领域中研究应用的最新成就。内容广泛、新颖,理论联系实际,为临床药学、临床药理学、生物药剂学及临床治疗药物监测等学科的研究与发展提供了有效的研究手段。本书可供药学专业研究生、本科生及从事药物分析、临床药学等有关专业研究和技术人员学习与参考。由于编者水平所限,编写时间仓促,书中难免有不妥和错误,诚恳请读者批评指正,以便今后加以修正提高。

此书在编写出版过程中得到山东大学药学院领导的大力支持,特致衷心的感谢。

编者

2002年6月

内 容 提 要

本书阐述了体内药物分析的基本理论与实践，介绍了体内药物分析样品的种类、贮存及分析前的预处理方法，体内药物分析方法的设计与评价。书中重点介绍了体内药物分析的近代分析方法，包括紫外-可见分光光度法、荧光分光光度法、气相色谱法、高效液相色谱法、高效毛细管电泳法、手性药物色谱分析、免疫分析及联用技术在体内药物分析中应用的理论与实践。本书适合药学专业研究生、本科生及从事药物分析、临床药学等有关的技术人员学习与参考。

目 录

第1章 体内药物分析概述	1
第1节 体内药物分析的重要性及与其他学科的关系	1
一、体内药物分析的重要性.....	1
二、体内药物分析与其他学科的关系.....	1
(一)与药物动力学及生物药剂学的关系.....	1
(二)与临床药理学的关系.....	1
(三)与治疗药物浓度监测及临床药物治疗学的关系.....	2
第2节 体内药物分析的对象、任务与特点	2
一、体内药物分析的对象.....	2
二、体内药物分析的任务.....	2
三、体内药物分析的特点.....	2
第3节 体内药物分析样品的种类与储存	3
一、样品的种类.....	3
(一)血样.....	3
(二)尿样.....	4
(三)唾液.....	4
二、样品的储存.....	5
第4节 生物样品测定前的处理方法	5
一、生物样品处理方法选择的一般原则.....	5
(一)待测药物的理化性质.....	5
(二)待测药物测定的目的与浓度范围.....	5
(三)生物样品处理与分析方法的选择.....	6
二、生物样品中蛋白质的处理.....	6
(一)加入可与水混溶的有机溶剂及中性盐.....	6
(二)加入酸性沉淀剂.....	6
(三)组织的酶消化法.....	7
三、生物样品中药物及其代谢物的萃取.....	7
(一)液-液萃取.....	7
(二)固相萃取.....	8
四、生物样品中待测组分的浓集.....	8
五、生物样品中待测组分的衍生化.....	9
(一)酰化.....	9
(二)烷基化.....	9
(三)芳香化.....	9
(四)酯化.....	10

(五) 硅烷化	10
参考文献	10
第2章 体内药物分析方法的设计与评价	11
第1节 体内药物分析的方法	11
一、光谱分析法	11
(一) 比色法	11
(二) 紫外分光光度法	11
(三) 荧光分光光度法	11
二、色谱法	11
(一) HPLC 法	11
(二) GC 法	12
三、毛细管电泳法	12
四、免疫分析法	12
五、同位素法	12
第2节 体内药物分析方法设计与建立	12
一、体内药物分析方法设计的主要依据	13
(一) 明确分析方法设计的目的要求	13
(二) 调研文献了解待测药物的特性	13
(三) 仪器设备与实验室条件	13
二、体内药物分析方法设计与建立的一般步骤	13
(一) 以纯品进行测定	13
(二) 以处理过的空白样品进行测定	13
(三) 回收率的测定	13
(四) 体内实际样品测定	14
第3节 体内药物分析方法的评价	14
一、准确度	14
(一) 绝对回收率	14
(二) 方法回收率	15
二、精密度	15
(一) 标准差	15
(二) 相对标准差	15
三、灵敏度	16
(一) 检测限	16
(二) 定量限	16
(三) 最低检测浓度	16
四、分析方法的专属性	16
五、线性范围	17
六、稳定性	17
七、方法的相关性	17
参考文献	18

第3章 紫外-可见分光光度法	19
第1节 概述	19
一、基本原理	19
二、影响测定准确性的因素	19
(一) 偏离 Beer 定律而引起的误差	20
(二) 透光率测定误差	20
(三) 操作不当引起的误差	21
第2节 测定方法	21
一、测定方法的建立	21
(一) 灵敏度的测算	21
(二) 测定条件的选择	21
二、常用样本处理方法	21
三、计算分光光度法	22
第3节 紫外-可见分光光度法在体内药物分析中的应用	23
参考文献	25
第4章 荧光分光光度法	26
第1节 概述	26
一、药物分子结构与荧光的关系	26
二、基本原理与主要仪器装置	26
(一) 荧光法定量分析基本原理	26
(二) 仪器装置	27
三、一般测定方法的建立	28
(一) 标准曲线法	28
(二) 对照法	28
第2节 荧光分光光度法在体内药物分析中的应用	28
一、在体内药物分析研究方面的应用	28
(一) 口服阿司匹林片后尿液中游离水杨酸的荧光测定法	28
(二) 荧光分光光度法测定唾液中核黄素药-时曲线	29
二、在药物动力学研究方面的应用	31
(一) 萘普生钠注射液的药物动力学研究	31
(二) 硝喹乙酸盐在兔体内的药物动力学及组织分布	32
(三) 荧光法测定血清阿霉素浓度及家兔体内药物动力学研究	33
参考文献	34
第5章 气相色谱法	35
第1节 概述	35
第2节 气相色谱法的基本原理与主要仪器装置	35
一、色谱柱	36
(一) 固定液	36
(二) 载体	37
(三) 色谱柱的制备	37

二、检测器	38
(一) 火焰离子化检测器	38
(二) 碱焰离子化检测器	38
(三) 电子捕获检测器	39
(四) 质谱检测器	39
(五) 检测器的性能指标	39
第 3 节 生物样品中药物及其代谢物的测定方法	39
一、内标法的原理	39
二、内标物的选择	40
(一) 内标物与被测药物只相差一个化学元素	40
(二) 内标物与被测药物为同系物	40
(三) 内标物与被测药物结构相似	40
(四) 内标物与被测药物结构不相似	41
三、内标物的应用	41
四、多内标物的应用	41
第 4 节 气相色谱法在体内药物分析中的应用实例	42
一、GC-FID 法在体内药物分析中的应用	42
(一) 人血浆中利多卡因的测定	42
(二) 大鼠、家兔和狗血浆中麝香酮测定及药物动力学研究	42
二、GC-ECD 法在体内药物分析中的应用	44
(一) 人血浆中硝苯地平气相色谱法测定及其药物动力学研究	44
(二) 气相色谱法在家兔体内硝苯吡啶药物动力学研究中的应用	46
(三) 抗心律失常新药关附甲素血浆浓度测定及临床前的药物动力学研究	47
(四) 5-单硝基异山梨醇酯片在正常人体的药物动力学和生物利用度的研究	48
三、GC-MS 法在体内药物分析中的应用	49
(一) 测定人血浆中吗啡浓度的 GC-MS 法及其在药物动力学研究中的应用	49
(二) 盐酸苯环壬酯在人体内药物动力学及生物利用度研究	50
四、GC-NPD 检测器在体内药物分析中的应用	52
参考文献	54
第 6 章 高效液相色谱法在体内药物分析中的应用	55
第 1 节 概述	55
一、高效液相色谱法的基本参数	55
(一) 保留值	55
(二) 相平衡参数	56
(三) 分离度	56
(四) 理论塔板数	56
二、仪器装置	57
(一) 贮液瓶	57
(二) 输液泵	58
(三) 梯度洗脱	58

(四) 进样器与色谱柱	59
(五) 检测器	60
第2节 化学键合相色谱	60
一、反相键合相色谱	60
(一) 固定相	60
(二) 流动相	62
(三) RP-HPLC法测定人血浆中盐酸氨溴索片的浓度及其药物动力学	63
(四) 高效液相色谱电化学检测法测定血清奥氮平浓度	64
(五) RP-HPLC法测定大鼠血浆中左旋黄皮酰胺及其代谢产物	66
二、正相键合相色谱	68
(一) 固定相	68
(二) 流动相	68
(三) 正相键合相 HPLC法测定小鼠血中氮烯乙茶及其代谢产物	68
第3节 离子对色谱	70
一、基本原理	70
二、基本方法	71
(一) 固定相与流动相	71
(二) 反离子的种类	71
(三) 控制流动相的 pH 值	71
三、反相离子对色谱法测定苯丙醇胺控释混悬剂在健康志愿者的生物利用度	72
第4节 多维分离技术	74
参考文献	76
第7章 免疫分析	77
第1节 概述	77
第2节 免疫分析基础知识	77
一、基本原理	77
二、抗体的制备	78
(一) 人工抗原的制备	78
(二) 人工抗原的鉴定	80
(三) 人工抗原纯度的鉴定	81
(四) 获得抗体的方法	81
三、抗体质量的鉴定及免疫分析方法的评价	82
(一) 抗体的特异性	82
(二) 滴度的测定	83
(三) 亲和力与活度	84
第3节 放射免疫分析法	84
一、放射免疫分析方法的建立	84
(一) 标记抗原的制备	84
(二) 游离标记物与结合标记物的分离方法	86
(三) 标准曲线的绘制	88

(四) 血清中药物浓度的测定	89
二、RIA 法在体内药物分析中的应用实例	89
第 4 节 酶免疫分析法	90
一、EMIT 测定原理	91
(一) 酶标记物活性不变	91
(二) 酶标记物无活性	91
二、标记酶的选择及标记方法	91
三、EMIT 测定方法	92
四、EMIT 分析的优点及存在问题	92
(一) EMIT 分析的优点	92
(二) EMIT 分析的存在问题	93
五、EMIT 在药物动力学中的应用示例	93
第 5 节 荧光免疫分析法	93
一、荧光偏振免疫分析	94
(一) 偏振荧光免疫分析测定原理	94
(二) FPIA 方法评价	95
(三) 荧光偏振免疫法的应用示例	95
二、荧光酶免疫分析	96
三、猝灭荧光免疫分析	97
参考文献	98
第 8 章 体内手性药物色谱分析	99
第 1 节 概述	99
一、手性药物的专业术语与表示方法	99
二、手性药物分布概况	100
三、手性药物中对映体药效学与药动学差异	100
(一) 对映体的药效学差异	100
(二) 对映体的药动学差异	100
四、手性药物拆分的意义	101
五、体内手性药物测定常用的方法	102
第 2 节 手性药物薄层色谱拆分法	102
一、概述	102
二、TLC 手性固定相拆分法及其应用	102
(一) 纤维素及其衍生物为载体	102
(二) β -环糊精键合相	103
(三) 手性配体交换色谱固定相	104
(四) 酸、碱或手性试剂浸渍性手性固定相	105
三、TLC 手性流动相拆分法及其应用	106
(一) 添加手性离子对试剂	106
(二) 添加 β -CD 及其衍生物	107
第 3 节 手性药物高效液相色谱拆分法	108

一、手性药物 HPLC 拆分法的分类	108
二、手性衍生化 (CDR) 法	108
(一) 手性衍生化拆分的原理	108
(二) 手性衍生化试剂及其反应条件	108
(三) 手性衍生化试剂的种类	108
(四) 应用示例	109
三、手性固定相拆分法	109
(一) 吸附型手性固定相	110
(二) 电荷转移型手性固定相	111
(三) 模拟酶手性固定相	111
(四) 配体交换手性固定相	111
四、手性流动相拆分法	111
(一) 配体交换型手性添加剂	111
(二) 环糊精添加剂	112
(三) 手性离子对添加剂	114
参考文献	114
第 9 章 高效毛细管电泳法	115
第 1 节 概述	115
第 2 节 基本原理与装置	115
一、基本装置	115
二、基本原理	116
三、主要分析参数	117
(一) 淌度与迁移时间	117
(二) 理论塔板数与分离度	117
四、进样	118
(一) 流体力学进样	118
(二) 电动进样	118
五、检测	118
(一) 紫外-可见光检测器	118
(二) 荧光检测器	119
(三) 质谱检测器	119
(四) 其他类型检测器	119
第 3 节 主要分离模式	119
一、毛细管区带电泳	119
二、胶束电动毛细管色谱	120
三、毛细管凝胶电泳	120
四、毛细管等电聚焦	121
五、毛细管等速电泳	121
六、毛细管电色谱	121
第 4 节 高效毛细管电泳的柱技术	121

一、动态修饰毛细管壁·····	122
(一) 改变缓冲液 pH 值和离子强度抑制硅醇基的离解·····	122
(二) 在缓冲液加入添加剂使其于内壁形成一动态吸附层·····	122
(三) 采用化学衍生或化学键法在内壁形成一涂渍层·····	122
二、毛细管内壁表面涂层·····	122
三、凝胶柱和无胶筛分·····	123
四、毛细管填充柱·····	123
第 5 节 高效毛细管电泳法在体内药物分析中的应用·····	123
一、高效毛细管电泳法分析血样尿样中巴比妥类药物·····	124
二、毛细管区带电泳法直接进样测定腹水中左旋氧氟沙星含量·····	126
三、奥美拉唑血药浓度的毛细管电泳测定及其临床应用·····	127
四、高效毛细管电泳测定血清中盐酸反式曲马多对映体·····	129
参考文献·····	131
第 10 章 色谱-质谱联用技术 ·····	132
一、气相色谱-质谱联用·····	132
(一) 气相色谱-质谱接口·····	132
(二) 色谱柱·····	133
(三) GC-MS 的常用的测定方法·····	133
(四) 应用示例·····	134
二、液相色谱-质谱联用·····	137
(一) 液相色谱-质谱接口·····	137
(二) 色谱-质谱联用技术在生物药物分析中的应用示例·····	138
参考文献·····	142
体内药物分析实验 ·····	143
实验 1 血清中硫酸镁浓度的比色测定·····	143
实验 2 血清中阿司匹林浓度的比色测定·····	144
实验 3 唾液中扑热息痛浓度的比色测定·····	145
实验 4 血清中维生素 C 浓度的比色测定·····	146
实验 5 血清中维生素 E 浓度的比色测定·····	146
实验 6 兔血浆中甘露醇浓度的比色测定·····	148
实验 7 兔血液中磺胺嘧啶浓度的测定·····	150
实验 8 尿中异烟肼及其代谢物乙酰异烟肼的测定·····	152
实验 9 兔血清中茶碱的紫外分光光度法·····	154
实验 10 兔血清中氨茶碱的双波长分光光度法·····	155
实验 11 血清中氯喹的荧光分光光度测定法·····	156
实验 12 血浆中利凡诺的荧光分光光度测定法·····	157
实验 13 尿中氨苄青霉素的荧光分光光度测定·····	158
实验 14 兔血清中茶碱的高效液相色谱分析法·····	159
实验 15 血清中苯妥英和苯巴比妥浓度高效液相色谱法测定·····	160

第1章 体内药物分析概述

第1节 体内药物分析的重要性及与其他学科的关系

一、体内药物分析的重要性

为了达到药物在临床上的使用安全、合理和有效，人们越来越要求了解和提供药物在体内的更多信息，即需要对药物及其制剂的体内吸收、分布、代谢和排泄过程、作用机制及药物效应进行研究，因而促使药物动力学、生物药剂学、临床药理学等一些新兴边缘学科的发展与建立。这些新兴学科的研究内容都涉及到体内药物浓度与机体药理效应的相互关联、药物本身及其体内代谢物的命运与历程。因此也促使体内药物分析迅速成为一门独立的新兴学科。

近年来，随着临床药理学、生物医学和分子生物学等方面研究的进展，以及现代分离分析技术的应用，进一步认识了药物在体内的作用规律。认为药物在体内的药理作用强度，一方面取决于体细胞上药物受体接触的药物本身的化学结构及其浓度；另一方面取决于受体对药物的敏感性。通过体内药物分析的现代分离、分析定量手段，可获得药物在体内的各种药物动力学参数和吸收、分布、代谢和排泄信息等；获得药物在体液或组织中的有效浓度，科学地评价药物及其制剂在体内过程中的内在质量；根据血药浓度设计给药方案，以便更好地解决药物使用过程的个体差异，使临床用药趋向于更加安全、合理和有效。因此，在1979年的《治疗药物监护》杂志创刊号中指出：“历史必将证明体液中药物浓度的定量技术是药理学最大进展之一。”不言而喻，临床药理学的深入研究与发展，离不开体内药物分析的现代分离、分析的定量技术，离不开体液或组织中药物分布数量的定量测定。

二、体内药物分析与其他学科的关系

体内药物分析是随着药物动力学、生物药剂学、临床药理学及临床医学等学科的发展而兴起的。体内药物分析兴起与发展的同时又促进了这些新兴边缘学科的发展，因此它们之间的关系是非常密切的。

（一）与药物动力学及生物药剂学的关系

药物动力学是研究药物及其代谢物在体内的吸收、分布、代谢和排泄等过程的量-时变化或血药浓度随时间变化的动态规律的一门新学科。利用体内药物分析技术，定量地测定血药浓度或尿药浓度，根据动力学原理和数学分析方法，求出一系列动力学参数和药物制剂的生物利用度参数，以更科学的方法来评价药物及其制剂的内在质量，对指导临床合理用药，确保临床用药的安全性和有效性等方面具有重要意义。

（二）与临床药理学的关系

临床药理学是近年来获得飞速发展的一门新兴学科，重点研究药效学、毒副反应的性质和机制，以及药物相互作用机制等。由于临床药理学是研究人体和药物之间的相互作用关系与规律，因此需研究药物进入体内对人体生理与生化机能影响和临床效应，以及药物的作用原理；研究药物在正常人与患者体内的吸收、分布、代谢和排泄规律；研究药物可能发生的毒副反应、过敏和继发性反应等。这些研究的基础需要了解药物在体内各种体液和组织中存在的数量与质量。因此，准确测定人体内药物分布、存在的数量与质量，仍是体内药物分析学科研究的重点。

(三) 与治疗药物浓度监测及临床药物治疗学的关系

在临床药学研究过程中发现,有许多药物的治疗指数很窄,其中毒剂量与治疗剂量之比小于10,再加上药物的个体差异,给这些药物的临床应用造成极大的困难,不是达不到预期的治疗效果,就是因用量过大引起毒副反应。例如强心药地高辛,因其治疗剂量与中毒剂量范围很小,个体差异又较大,故在给药剂量方面应注意因人而异,且需在用药期间严密观察病情变化,灵活调整剂量。为进一步提高这些药物的临床治疗有效水平,目前最科学的给药方案是通过血药浓度监测,实现给药方案个体化,使血药浓度维持在安全、有效的水平。由此可见,临床药物治疗学的研究与开展,需要血药浓度监测,而血药浓度数据的获得,则需要体内药物分析的现代分离分析技术。

第2节 体内药物分析的对象、任务与特点

一、体内药物分析的对象

体内药物分析,是通过分析手段了解药物在体内数量与质量的变化,获得各种药物动力学参数、代谢的方式和途径等信息。从而有助于药物生产、实验、研究和临床等各个方面,对研究的药物作出正确的估计与评价。因此,凡是体内药物到达之处,如各种体液、器官、组织和排泄物等,都是体内药物分析的对象,其中血液为最常用的生物样品。因为血药浓度与药理作用密切相关,以血药浓度对时间建立的药-时曲线,是研究药物吸收、分布、代谢和排泄以及影响药物体内过程各种因素的重要手段,也是衡量或评价药物内在质量的重要指标之一。除血液之外,还有尿液、唾液、胆汁、淋巴液、脑脊液、乳汁、汗液、性腺分泌液和粪便等也是分析的对象。

在新药研究过程中,临床前的药理、毒理实验及其体内过程的研究,首先要在动物身上进行。因此,体内药物分析的对象不仅是人体,而且还包括动物。

二、体内药物分析的任务

体内药物分析是随药物动力学、临床药学及临床药理学的深入研究而迅速发展起来的。因而,首要任务是为这些学科的深入研究提供准确、灵敏、可靠的分析方法。随着体内药物分析这一新兴学科自身的迅速发展,其任务也包括分析方法学的研究。因此,体内药物分析的任务目前可归结为:

- (1) 进行体内各种体液、组织、器官和排出物中药物及其代谢物的分离测定。
- (2) 进行新测定方法的研究、开发,以供5项临床常规测定之用。
- (3) 进行分析质量管理工作,提高测定技术和效率,以便获得快速、准确、可靠的测定结果。
- (4) 进行方法学研究,及时为相关学科的研究提供合理的、最佳分析条件与方法,估计、评定各种方法能达到的灵敏、专属和准确的程度。探讨各种方法应用于体内药物分析中有规律性的问题,以便使本学科迅速发展。
- (5) 参与相关学科研究中对获得的分析结果的阐明工作,使所获得的测定数据更有助于说明问题。

三、体内药物分析的特点

与常规药物分析相比,体内药物分析在选择性、灵敏度和分析对象等方面都有许多差异。原料药物在质量控制时,首先做真伪鉴别、纯度检查,最后测定含量。制剂与复方制剂分析,不但要考虑赋型剂对药物测定的干扰,而且需要考虑各种药物之间的相互干扰,因此

需用具有较高选择性和专属性的分析方法进行测定。与原料药物和制剂分析相比，生物样品更为复杂，微量药物分布在大量生物介质之中，样品中含有大量内源性干扰杂质，随样品种类和疾病情况不同有所不同，而且很多药物在体内经过代谢可产生结构和性质完全不同的多种代谢物。因此，使微量药物及其代谢物从生物介质中的分离和分析非常困难，对分析方法的选择性和灵敏度要求更高。

综上所述，体内药物分析具有如下特点：

(1) 样品量少，不易重新获得。样品中被测定的药物及其代谢物浓度很低，因此当被测组分被分离提取之后，常采取浓集方法，以富集、净化被测组分。

(2) 样品复杂，干扰杂质多。体液和组织中的内源性物质不仅能与药物及其代谢物结合，而且还常干扰测定。因此，样品要经过分离、纯化后才能准确地测定。

(3) 供临床用药监护的检测分析方法，要求简便、快速、准确，以便迅速为临床提供设计合理的用药方案及中毒解救措施。

(4) 实验室应拥有多种仪器设备，可进行多项分析工作。

(5) 工作量大，测定数据的处理和阐明有时不太容易。因此，需要相关学科的参与。

第3节 体内药物分析样品的种类与储存

一、样品的种类

体内药物分析最常用而且易获得的分析样品种类有：血样、尿样、唾液和粪便。但在一些特定的情况下也可采用乳汁、泪液、脊髓液、胆汁、羊水以及各种组织作为分析的样品。

(一) 血样

在体内药物分析中最常采用的血样为全血、血浆和血清，其中选用最多的是血浆。因为当药物进入体内达到稳定状态时，血浆中药物的浓度与药物在作用点的浓度紧密相关，可以反映药物在体内靶器官的状况，能真正代表体循环中的血药浓度，才能供作计算有关药物动力学参数之用。因此，直接抽取动脉血或自心脏取血样是最理想的方法，但这一方法仅适用于动物实验研究，目前使用较多的方法是自静脉采血。

血浆的取得是在加肝素、枸橼酸、草酸盐等抗凝剂的全血经离心后分取，其量约为全血量的一半。实际工作中制备血浆时最常用的抗凝剂为肝素，它是一种含硫酸盐的粘多糖，常用其钠盐、钾盐，它能阻止凝血酶原转化为凝血酶，从而抑制纤维蛋白原形成纤维蛋白。一般1ml的全血需加0.1~0.2mg的肝素，加入血样后立即轻轻旋摇，但勿太猛烈，以免导致血细胞破裂。

血清则是由血液中纤维蛋白原等影响下，引起血液凝结而析出的澄清黄色液体，经离心其量约为全血量的30%~50%。在室温高时，血凝过程进行得很快，宜在血凝后半小时内分离血清。当室温低时，血凝过程较慢，可将血液置37℃温度下加速血清析出。

全血也应加入抗凝剂混匀，防止凝血。对大多数药物来说血浆浓度与红细胞中的浓度成正比，所以测定全血也不能提供更多的数据。由于全血的净化较血浆和血清麻烦，特别是溶血后，血色素等可能会给测定带来影响。

血样取样次数与时间间隔的选择，应随测定目的不同而有所差异。例如药物动力学参数的测定，需测绘药物在体内的药-时曲线。应根据动力学曲线模型、给药方式来确定取样次数与时间间隔，要在曲线首尾及峰值附近或浓度较大处取样。药物动力学参数测定中常用的