

陈素文 主编

实用药物体液浓度测定

中国医药科技出版社

R927
CSW

Y4113/02

实用药物体液浓度测定

主 编 陈素文
副主编 邹本田
徐玉兰

编 者 (按姓氏笔画排列)
于永红 冯德华 刘顺生 陈素文
邹本田 李丙阳 张国玲 张晓友
吴月祥 尚胜德 郝玉霞 郭爱玲
徐玉兰
审 阅 汤 光



A0278652

中国医药科技出版社

登记证号:(京)075号

内 容 提 要

本书系在广泛参考国内外文献的基础上编写的,共收集160余种药物的体液药物浓度测定方法及其体内过程、化学性状等方面的内容,主要适用于广大医学、药学工作者及医药院校学生,特别是从事临床药学工作人员等参考。

实用药物体液浓度测定

陈素文 主编

*

中国医药科技出版社 出版
(北京西直门外北礼士路甲38号)

(邮政编码 100810)

国防工业印刷厂 印刷
新华书店北京发行所 发行

*

开本 787×1092mm¹/32 印张 17.125

字数 400 千字 印数 1—3000 册

1994年10月第1版 1994年10月第1次印刷

ISBN 7-5067-1195-8/R·1063

定价:19.00元

前 言

随着我国医药事业的迅猛发展,特别是临床药学这一新学科的兴起,体液药物浓度测定做为临床药学工作的重要组成部分,更加受到广大医药界工作人员的关注。虽然近年来有关临床药学及体液药物浓度测定方面的文献资料较多,但比较零散,对于从事具体工作的人员来讲,由于所处条件的不同,很多人不能根据工作的需要,随时查阅到适用的参考资料。为此,为适应临床用药监护;制剂的生物利用度测定;药动学研究;药物在体内相互作用的研究需要,结合我们自己几年来从事临床药学工作的体会,我们收集了近年来出版或发表的有关体液药物浓度测定方面的资料,重点收集了体液药物浓度测定方法,共 164 种药物,经筛选整理成册。

每种药包括药名、英文名、别名、结构式、性状、体内过程、测定方法。每种测定方法包括样品的采集与处理,仪器条件的选择,标准曲线的制备,精密度的测定,回收率的测定,干扰试验等。

本书可供广大医药、卫生、科研及教学人员、特别是从事临床药学工作人员参考之用。

由于编者的水平有限,书中难免有错误之处,期望得到广大读者的指正。

本书在编写过程中,得到南京部队总医院陈刚老师的热情支持和指导,由北京友谊医院汤光主任审阅,谨在此表示衷心的感谢。

陈素文

一九九四年二月十八日

目 录

第一章 概述

第二章 抗微生物药物

青霉素(14)氨苄西林(17)阿莫西林(27)哌拉西林(29)头孢氨苄(31)头孢羟氨苄(34)头孢拉定(37)头孢呋辛(42)头孢噻肟(44)头孢曲松(47)头孢哌酮(51)头孢他啶(54)头孢唑肟(56)链霉素(59)卡那霉素(61)阿米卡星(65)妥布霉素(69)庆大霉素(73)多西环素(81)氯霉素(83)红霉素(86)无味红霉素(88)麦迪霉素(90)交沙霉素(92)磺胺嘧啶(93)磺胺甲基异噁唑(95)磺胺二甲嘧啶(99)磺胺邻二甲氧嘧啶(103)呋喃妥因(106)呋喃唑酮(111)吡哌酸(115)氧氟沙星(118)依诺沙星(120)环丙氟哌酸(123)培氟沙星(125)异烟肼(128)利福平(136)利福定(138)力复霉素钠(143)利福喷汀(146)氨苯砜(150)酮康唑(154)大蒜素(157)氟康唑(159)

第三章 中枢神经系统药物

阿司匹林(161)对乙酰氨基酚(166)吲哚美辛(173)萘丁美酮(179)氯丙嗪(181)氯丙咪嗪(186)氟哌啶醇(188)替沃噻吨(191)硫必利(193)氯氮平(195)安定(198)硝基安定(202)氯硝安定(205)艾司唑仑(208)碳酸锂(211)阿米替林(214)苯妥英(217)卡马西平(226)丙戊酸钠(234)苯巴比妥(237)甲喹酮(242)

第四章 循环系统药物

地高辛(245)甲地高辛(251)氨利酮(254)黄夹次甙(257)奎

尼丁(260)普鲁卡因胺(265)吡二丙胺(268)安搏律定(271)
美西律(275)妥卡尼(277)常咯啉(280)氟卡胺(282)普罗帕
酮(285)普萘洛尔(286)美托洛尔(292)胺碘酮(295)硝苯地
平(303)丹参素(310)川芎嗪(311)麝香酮(316)粉防己碱
(317)卡托普利(320)轮环藤宁(322)尼可地尔(324)柠檬醛
(327)氯甲哌嗪(329)去甲肾上腺素(331)格酰苯胺(333)
双嘧达莫(335)山豆根碱(337)甲基莲心碱(339) γ -亚麻酸
(341)

第五章 抗肿瘤药物

甲氨蝶呤(343)氟尿嘧啶(351)双喃氟啶(353)阿糖胞苷
(356)硫鸟嘌呤(359)阿霉素(362)5'-脱氧氟苷(364)喜树
碱(366)靛玉红(368)葫芦素 B (370)鲁山冬凌草甲素
(373)顺铂(375)乙双吗啉(378)癌光啉(379)癌特灵(381)
10-羟基癸烯酸(385)胺苯吡啶(387)氧化苦参碱(390)棉酚
(392)大黄素(395)血卟啉单甲醚(398)多相脂质体 139
(399)芪甙啶(401)

第六章 消化系统药物

西咪替丁(403)雷尼替丁(407)甲氧氯普胺(409)联苯双酯
(412)

第七章 泌尿系统药物

呋喃苯胺酸(417)氢氯噻嗪(419)山梨醇(421)

第八章 呼吸系统药物

茶碱(424)肉桂氨茴酸(436)木犀草素(437)右美沙芬(438)

第九章 抗寄生虫药物

蒿甲醚(441)吡喹酮(444)左旋咪唑(448)阿苯达唑(451)鹤
草酚(456)甲硝唑(458)

第十章 麻醉药物

安氟醚(463)氯胺酮(465)普鲁卡因(468)利多卡因(472)布比卡因(477)

第十一章 激素类药物

地塞米松(480)达那唑(482)黄体酮(484)甲地孕酮(486)左炔诺孕酮(489)

第十二章 维生素类药物

维生素 A (492)维生素 E(495)

第十三章 微量元素

钙(498)锌(499)锗(501)

第十四章 其它药物

环孢素 A (503)甲巯咪唑(505)对氨基苯丙酮(508)丙基硫氧嘧啶(509)延胡索乙素(512)牛磺酸(515)瑞香素(517)羟乙桂胺(519)人参皂甙单体 R_{g1} (521)木防己碱(523)乌头碱(526)松香酸(528)促红细胞生成素(530) α -细辛醚(531)马兜铃酸(535)红古豆醇酯(537)唐松草新碱(539)

第一章 概述

在长期的医疗工作实践和药品生产中,人们逐渐认识到,想要达到安全有效地使用药物治疗疾病及寻找更为安全有效的新药,应该从宏观和微观两个方面作出努力:从宏观上看,在管理和技术上对药品的生产、储运、分配等各个环节按照“药品生产质量管理规范”和“全面质量管理”要求进行,以便对药品质量从物质上取得充分的保证;同时,从微观来看,加强对药物在体内作用规律的研究,包括对药物制剂在体内利用效率的研究(生物利用度),以便进一步了解和阐明药物剂型,药物的作用及体内的转化等关系,了解药物在体内的效率、效应和副作用,都成为评价药物质量的重要内容和依据。^[1]

医生用药物来治病,同是一种药物,在治疗过程中可能出现几种情况,最理想的结果是治愈,但也有可能无效,甚至致病或导致病人死亡。药物治疗的结果如何,在相当大的程度上取决于医生能否合理地应用药物。过去,确定诊断以后,医生的主要任务就是根据药物的作用机制选择合适的药物,在给药方案设计上却很少能发挥医生自己的主观能动性,即使有时也采用不同的给药方案,但多数仍然属于经验性的,往往缺乏严格的科学依据。^[2]

国外目前开展的“给药方案个体化”“治疗药物监测”被认为是近年来现代医学中一个很大的发展,已经成为临床药学工作的中心课题。根据现代药理学研究,许多药物的疗效和不良反应与血药浓度相关的程度,明显大于同药物剂量相关的

程度,所以,依据个体病人的体液药物浓度监测来指导合理用药,以求达到安全有效的治疗已成趋势。开展治疗药物监测以后,医生就会从体液药物浓度监测中体会到药代动力学对药物的效应所产生的影响,从而能够从药代动力学的角度去考虑如何把药物用好。血药浓度监测不仅对没有药理指标的药物有用,且对比单凭经验依靠药理指标的方法也要正确和科学得多。

一、体液药物浓度测定方法的建立与要求^[3]

药物的个体差异,不能仅以控制剂量的方法来决定药物的疗效和防止毒副反应的发生,只有在测定了原形药或原形药及活性代谢物的血药浓度后,才能对个体病人的用药量进行调整或订出合理用药方案。因此要开展药物的体内研究和临床实际工作,首先要解决的问题是建立体内微量药物及其代谢物的测定方法。

建立一个血药浓度测定方法,远比建立一个体外药物测定方法复杂,主要原因是因为血浆或血清中药物的浓度低,干扰又多,测定结果的差异大,所以一个好的血药浓度测定方法应具备以下几个方面的条件。

(1)要标明测定的物质,首先要说明测定的是原药还是代谢物,其次是说明测定衍生物还是分解产物,必要时还要列出反应式,这对评价方法与分析测定结果都有意义。

(2)浓度测定线性范围的选择,不仅应符合药物有效浓度的范围,还应该适用于做药代动力学的研究。

(3)精度的测定,除了做日内误差外,还应做日间误差。如果变异系数小于5%,就可以认为重复性很好,变异系数小于

10%时,这个方法也能用。一个好的测定方法应该由不同的操作者,在不同的实验室里,都能取得较为一致的测定结果。

(4)测定药物的回收率。将药物纯品加入样品血清中,求出回收的百分率。纯品的加入量可以在线性范围内选几个不同浓度同时测定。

(5)注明方法的灵敏度。不仅要说明检出极限,还应该说明能够检出的最低浓度,以供选用。

(6)方法的专属性。一个方法的正确性表现在能正确地测出生物样品中药物的浓度,不受代谢物、其它物质以及内源性物质的干扰,也没有较大的系统误差。这常常需要有一个良好的抽取步骤、良好的分离过程及一个选择性高的检出技术。同时我们也应该注意到,一个快速的但专属性有限但能被接受的测定方法,通常比一个正确但操作很费时的测定方法,对临床更具有实际使用价值。

(7)试用考验。凡已建立的方法,应该试用于动物或人身上,作药代动力学研究加以考核。如果能够得到合乎规律的描点图,并且能够计算出动力学参数,才能认为这个方法适用于治疗药物的监测。

(8)与标准方法比较。如果被测定药物长期来临床已有测定方法,并经实践证明是可靠的,那么就要将新建立的测定方法与之进行比较,求出其相关性。比较测定的次数不能少于数十次,以致上百次。

(9)详细说明操作过程,尤其是关键的步骤一定要交待清楚,以便读者在其他实验室能够重复。一个好的测定方法应该具备高度的重现性。

(10)适当考虑测定费用。当我们评价一个测定方法时,还

应该考虑以操作简单、费用低廉为好,这一点对于常规方法及样品量大的情况下尤为重要。样品的制备时间、所用仪器的价格、试剂的消耗等因素都应该加以考虑,有时为了达到操作简单和费用低廉这个目的,就要牺牲一定的正确性。

同时,应尽可能搜集比较多的方法,包括多种药物的测定方法和一种药物的多种测定方法,以供实验者在各种情况下选择。

不准确的测定结果,比不测定还不好。

二、常用的测定方法

体液药物浓度的测定技术目前仍处在不断发展的阶段,近期的发展尤为迅速。下面将常用的体液药物浓度测定方法作简单的介绍。

(1)分光光度法 包括可见光、紫外分光光度法及荧光分光光度法等。这类传统的化学方法由于专属性差,容易受体液中其它成份的干扰,所以在测定前常常必须进行提取、分离。即使这样,单独应用于测定体液药物浓度时仍受到限制。如果同层析法结合使用,可以大大提高其专属性,不易受其他药物或内源性物质的干扰。分光光度法操作简单,费用低廉,在一定条件下仍具有实用价值,尤其在我国,目前各单位尚缺乏必要的仪器设备情况下,积极开发和推广分光光度法仍具有积极意义^[3]。

当药物或其活性代谢物在 200~700nm 有吸收峰或者荧光发射峰时,都可选用分光光度法及荧光光度法。这两个方法的检测限度,前者一般可达 $10^{-1}\mu\text{g}$,后者可达 $10^{-1}\sim 10^{-2}\mu\text{g}$,方法简便。分光光度法因灵敏度不够,适用范围不大,而荧光

光度法使用比较多,但亦不够专一。这二种方法目前正用作高效液相色谱仪的检测手段。

如果药物分子中有铁、镁、钴等金属原子,则药物的血浓度亦可采用原子吸收光谱法测定。

(2)层析法 包括定量薄层层析法,气相色谱法及高效液相色谱法等。其共同的特点是分离度好,专属性强,常常可以同时测定几种药物。选择不同的检出器,不仅能改善选择性,也能提高灵敏度。尤其高效液相色谱法近年来发展很快,仪器性能的提高使之在血药浓度测定中的应用越来越广泛。

气相色谱—质谱的联用,在目前是专属性、灵敏度、分离度都较好的方法,特别是在检测药物的代谢物时有其特殊的优点。缺点是仪器的专用性强,使用的技术性高,熟练的操作者需要相当一段时间的专门训练,同时每测定一个样本的费用也较高^[3]。

气相色谱法,选择适当的固定相使原药与各代谢物能在同一色谱柱上分离,这样只要选择合适的溶剂将原药等从血浆或血清中提取后,即可在气相仪上直接进样。如果药物的挥发度小,则需事先制成较易挥发的甲基化物质、硅烷化物质或硅氟烷基化物质。气相色谱中氢焰检测器灵敏度较低,一般的检出限约 $10^{-2}\mu\text{g}$,但药物分子除含碳、氢、氧元素外常含有卤素、氮及负电性较大的物质,除氢焰可检测外,还可用电子捕获及氮检测器,灵敏度更高,可达到 ng 以下。如果将气相色谱仪联用一个质量碎片检测器,以含稳定同位素的同一药物作内标,非但分离完全,检测限可达到 0.001ng 。在生物试样中每 1ml 可测出 $50\text{pg}\sim 1\text{ng}$ 的物质^[4]。

高效液相色谱法,当药物的挥发度小,对热不稳定时,用

高效液相色谱法测定比用气相色谱法更省事,高效液相色谱法的分离度及灵敏度与气相法相当,它具有紫外吸收及荧光光度等多种检测器,适用于血药浓度的测定^[3]。

(3)免疫法 包括放射免疫及酶免疫等,其优点是灵敏度及特异性高,取样量小,可以直接检测血清中的原药而不必将药物从血样中分离。放射免疫法虽然适用于批量测定,但是所用试剂昂贵,而且要有同位素的防护设备。酶免疫法是新近发展起来的检测方法,可以不用放射性同位素,降低了测定成本,测定快速,能在几分钟内完成一个样品的测定,仪器设备也很简单,缺点是活性大、纯度高的酶来源较少。荧光免疫法近年来发展很快,正以它灵敏度高、稳定性好的特点受到人们的关注。

此外还有特异性很高的生物测定法,将血样或待检药物的溶液滴加于培养有特效细菌的碟皿中,药物抑制细菌的正常生长,抑菌圈的大小与药物的浓度有关。此方法灵敏度可达到 $10^{-2} \sim 10^{-3} \mu\text{g}$ 。缺点是误差较大,相对误差有时达 $10\% \sim 25\%$ ^[3]。

从近年的资料统计来看,高效液相色谱法是应用最为广泛的体液药物浓度测定方法。

三、样本的种类和处理^[1]

在体内药物浓度测定时,最常用的比较容易得到的是血样(血浆、血清、全血)、唾液、尿液,同时还有如胆汁、乳汁、泪液、汗液、精液、脊椎液、粪便以及各种组织亦能作为一些特定情况下的检体。

体内药物测定,通常采用血浆或血清作为样本,最常用的

是血浆。血浆是在全血中加肝素或草酸等抗凝剂后离心分取所得；由血液中纤维蛋白元等影响下引起血块凝结而析出的即是血清。应该注意到血块凝结时常容易造成药物的吸附损失。

因为血浆浓度与红细胞中的浓度成正比，测定全血并不能为我们提供更多的数据，同时也因为全血的精制比血清、血浆更为复杂，溶血后血红蛋白等也可能给测定带来影响，所以，对大多数药物一般不采用测定全血的方法。

但是一些可与红血球结合的药物，其动力学行为可与在血浆中不同，当属例外；另外一些药物，如三环降压药物，对个别病人来说在血浆和红血球的分配比率不足一个常数，宜采用全血测定。

除血清和血浆外，目前临床测定最常用的另一样本是尿液，通常用作质量平衡研究、尿清除率测定、生物利用度研究及监测个体病人对处方剂量的一致性。体内药物的清除主要是通过尿液排出，药物以原形（母体药物）或结合物或其他代谢物形式排出。尿液药物浓度比较高，收集量大，受试者易于配合。

尿液样本一般取其某一较长间隔时间的尿样进行测定，求其排泄量（累计量）以及通过分离、浓集供代谢物的鉴定之用。但是由于尿液中药物浓度改变不直接反映血药浓度，又由于尿液排出过程之中，不仅包括肾小球的过滤，还包括肾小管的重新吸收，就使尿液与血液中药浓的相关性很不理想。同时受试者肾功能是否正常也将影响药物的排泄，这些都将对测定结果的阐明带来困难。

为了了解给药方案是否合适为目的，那么单测尿药浓度

常常是没有价值的。

采集尿液为样本还存在一些缺点,如不可能在较短时间内多次取样、排尿时间不能准确掌握、采集不易完全等。尿液还容易受细菌污染,对样品保存不利。

随着血药浓度测定方法的进展,测定的灵敏度不断提高,较少的试样或较低的浓度现在也可以被测定,又由于发现唾液中药浓度通常与血浆浓度相关,所以应用唾液来测定体液药物浓度,已成为病人容易接受,简单易行的一种方法。有很多应用于血浆测定的方法只要稍作改进几乎可以直接应用于唾液的药物浓度测定。有些药物的唾液药浓与血中游离的(非结合型)药物的浓度相当,从唾液药物浓度可推定血浆中游离药物的浓度,因此唾液分析已作为临床治疗药物的监测之用。

采取唾液一般是漱口后 15min,收集口内自然流出或经舌内搅动后流出的混合唾液,以 2000~3000rpm 离心 15min,小心吸取上清液,供样品进一步分离净化之用^[1]。

唾液取样应该注意的事项:

(1)假如病人服用了三环类抗抑郁药或其他类似药物,由于这类药物具有抗胆碱作用,会减少唾液分泌,此时唾液药物浓度就不能正确反映病人的体液药浓。

(2)当所服药物不易溶解而残留在口腔内时也将影响测定结果的准确性。

(3)唾液取样时必须防止手污染,因为病人可能用手拿药片后又碰了唾液,造成唾液的异常高浓度。

(4)取样的当时测定唾液 pH 为最好,因为唾液在保存过程中,会放出二氧化碳而使 pH 升高。

最后应该指出,目前所指的血药浓度的治疗范围,都是指血清中药物的总浓度,因此,只有知道唾液中药物浓度与血清中药物的总浓度有一定比值时,应用唾液样本测定体内药物浓度才有意义,并且应该先求出具体病人的比值^[3]。

除了上述的血、尿、唾液可作体液药物浓度的样本以外,在一些特定目的情况下,还可以采用一些其他体液作为样品。例如为了了解乳汁中排出的药物可能对乳儿的影响,可采取乳汁来测定药浓。

泪液的药浓与血清中非结合型的药物浓度较为一致。

在动物药理实验中,常采取肝脏及各种脏器组织制成匀浆,来了解药物在体内各器官,组织的分布、积蓄或研究其代谢物。

在实际工作中,采取什么样的样本,通常由试验目的、结果能否说明问题、是否易于采取、是否适宜于分析等因素来决定。

样品的处理在体液药物浓度测定中是一个很重要的环节。由于分析对象与体液、组织等的复杂性,很难对样品处理规定一个固定的程序和方式,操作者应该结合自己的实际要求和具体情况,灵活应用各种方法来作样品处理。

要采取可靠的措施防止样品在采集、运送、储存、处理的过程中受到沾污。因为沾污了的样品将影响测定的准确性。有人提出,塑料对样品的污染,可能在样品送达分析实验室前即已发生。例如应用一次性塑料注射器抽取血样时,发现色谱图上有沾污物的峰出现。

主张对样品的测定在取样后立即进行,冷藏或冷冻有时也不能完全保证样品本身不起一点变化、所含药物不发生降

解。

为了防止因冰冻引起细胞溶解,阻碍血清和血浆的分离,主张分离工作在采样后的 24h 以内完成。

尿液样品通常采用冷藏方法或加入甲苯来抑制细菌生长。

组织性样品多采用 -20°C 速冻保存,不加防腐剂^[1]。

为了在实验中取得典型的有用参数,我们在设计体液药物浓度测定方案时,应该认真考虑取样时间和取样时间的间隔,所取样品应将峰值和浓度变化迅速阶段都包括在内。这对研究药物动力学尤为重要。

四、测定方法的选择依据^[3]

在决定监测某一药物的体液浓度之前,首先要了解被测药物的理化性质。

(1)脂溶性:了解药物的这个性质,是为了在操作中选择合适的溶剂来提取,以提高方法的专属性。

(2)酸碱性:最好了解酸碱平衡常数 pK_a 及 pK_b ,以便在提取前调节到适宜的 pH,使被抽取药物主要保持在分子型。

(3)挥发性:便于考虑测定方法和条件的选择,判断用气相色谱法或高效液相色谱法能否测定。

(4)是否有紫外吸收、荧光性质及电化学特性:了解这些特性在层析法中对选用检出器是非常重要的,尤其在使用高效液相色谱时。

(5)稳定性:样品在贮存和测定过程中,被测药物的稳定性是保证测定结果可靠的重要因素,必要时应采取适当措施。

同时,也要对药物的动力学性质、代谢物性质有所了解,