

严重,故粉针的生产工艺应考虑改进。

2. 目前注射剂中的微粒问题越来越引

起人们的重视,为此建议有关部门对粉针的异物微粒数量大小应作出适当规定。

高效液相色谱法同时测定血浆中氧异安定、 N-去甲基氧异安定和氯硝安定

L. J. Dusci 等 (澳大利亚国立健康实验所临床药理毒理室)

氧异安定为1,5-苯吡二氮杂草衍生物,具有抗焦虑和抗惊厥的作用。其主要代谢物N-去甲基氧异安定也具有药理活性。文献报道:在稳态状况下单用氧异安定,对正常治疗的病人体内N-去甲基氧异安定和氧异安定的比例为2:1。但是同时使用多种抗癫痫药物时,曾报道其比例高达20:1。

氯硝安定为一种1,4-苯吡二氮杂草,已用于治疗不同类型的癫痫症。曾有人建议其治疗范围为20~70 $\mu\text{g}/\text{L}$,同时对本药的监测在某些情况下是有益的。在人体内母体化合物还原成7-氨基氯硝安定并乙酰化为7-乙酰氨基氯硝安定,文献报道这两个代谢物均无活性。

用气-液色谱仪和高效液相色谱仪监测氧异安定或氯硝安定已报道了许多方法,但两种药物同时测定的方法尚未见报道。由于两种药物可能同时服用,这就需要一种在血浆中同时定量检测的方法。

本文介绍采用反相高效液相色谱法混合测定血浆中的氧异安定、N-去甲基氧异安定和氯硝安定。本操作是专一的、迅速的,而且有足够的灵敏度用于常规治疗监测。

材料与方 法

(一) 仪器

分析时使用 Waters 6000A型溶剂输送泵、U6k进样阀、441型固定波长检测器在313nm处用汞灯检测。灵敏度0.01AUFS。

柱为 Waters $\mu\text{Bondapak Phenyl}$ (30 \times 4mm) 装有 Waters Guard Pak 预置柱,以流速1.5ml/min操作。

流动相为40%乙腈加45mM 磷酸盐缓冲液。该缓冲液系将6.12克 KH_2PO_4 溶于1升蒸馏水中并用磷酸调pH至3即可。

(二) 标准溶液和试剂

乙醚为默克 (Merck) 厂产品。所有其它试剂均为分析纯。pH=9.0的硼酸盐缓冲溶液系将1.5ml 0.1M HCl加85ml 0.05M 硼酸钠溶液混合而得。原氧异安定、N-去甲基氧异安定、氯硝安定及内标物甲基氯硝安定的储备标准溶液为1mg/ml甲醇溶液。这些溶液在4 $^{\circ}\text{C}$ 放置数月后仍稳定。现用标准液配制法分别为:氧异安定储备溶液以甲醇按1:100稀释。氯硝安定储备溶液以蒸馏水按1:500稀释。

内标物溶液系将其储备溶液用甲醇按1:100稀释。

氧异安定、N-去甲基氧异安定及氯硝安定标准曲线的绘制,是通过分析1ml等分空白血浆、其中掺加一系列浓度从50 $\mu\text{g}/\text{L}$ 到1000 $\mu\text{g}/\text{L}$ 的氧异安定和N-去甲基氧异安定以及浓度从10.0 $\mu\text{g}/\text{L}$ 到150 $\mu\text{g}/\text{L}$ 的氯硝安定配制而得。

每个药物的峰高比(药物/内标)对药物的浓度作图呈直线关系。

(三) 提取操作

取1ml血清或标准溶液置于10ml聚

丙稀试管中,加400 μ l硼酸盐缓冲液、25.0 μ l甲基氯硝安定内标(300ng)及5.0 ml 乙醚。将试管振摇5分钟并以3500转/分离心5分钟。分出醚层(4.5ml)后一等分转移到一只尖端式的聚丙烯试管中,在45 $^{\circ}$ C氮流下干燥。残渣用超声和涡旋混合法配成200 μ l流动相,取100 μ l注入HPLC柱。

结果与讨论

在该分析条件下,N-去甲基氧异安定、氯硝安定、氧异安定的保留时间分别为5.3、6.0、7.4和8.3分钟。

每个药物在三种不同浓度下的准确度和精密密度是由5次重复样品测定的变异系数而确定的。全部情况一天内的变异系数均小于5.0% (表1)。

表1 血浆提取药物的变异系数(一天内)

	浓度 (μ g/L)	变异系数 (%)
N-去甲基氧异安定 (n=5)	100	2.5
	500	1.8
	1,000	1.3
氧异安定 (n=5)	50	1.7
	100	3.1
	500	1.1
氯硝安定 (n=5)	12.5	3.6
	25	2.5
	125	1.7

为了检测提取操作的效率及重现性,绝对回收率均用每个药物的三种浓度进行的(表2)。对所有药物的试验结果:整个回收率为大于88%,变异系数为小于5.0%。

氧异安定和N-去甲基氧异安定的检出限为25 μ g/L,而氯硝安定为5 μ g/L。

对许多药物进行了可能干扰性测定(表3)。苯骈二氮杂萘类的氯羟去甲安定和三唑安定的保留时间与N-去甲基氧异安定接近,而氯硝安定与氧异安定的相近。三环抗抑郁类如去甲替林和三甲丙咪嗪的保留时间分别与氯硝安定和氧异安定相近。但两类药

表2 加入血浆中药物的回收率

	加入量 (μ g/L)	平均回收率 (%)	变异系数 (%)
N-去甲基氧异安定 (n=5)	100	97.8	2.8
	500	91.5	3.3
	1000	95.9	3.5
氧异安定 (n=5)	30	90.5	1.7
	100	88.1	3.7
	500	95.2	1.8
氯硝安定 (n=5)	12.5	94.8	3.6
	25	88.9	1.9
	125	94.0	1.7

物的干扰极小,因为它们313nm处吸光度最小。

氯硝安定的主要代谢物7-氨基氯硝安定出峰与溶剂峰相重合(2.4分钟),而7-乙酰氨基氯硝安定却未检测,因为文献报道它在血浆中的浓度非常小。

本中心进行测定所用的分析方法,即给予五名受试者氧异安定以及苯妥因或痛可宁两者任一,所显示N-去甲基氧异安定和氧异安定的比例为8:1,这与文献数据一致。在稳态下这些受试者的药物浓度范围为:氧异安定176~896 μ g/L及N-去甲基氧异安定1260~7058 μ g/L。有一病人曾间隔数天给予氧异安定45mg,同时每日给痛可宁2000mg、苯妥因500mg及丙戊酸300mg,则N-去甲基氧异安定与氧异安定的比例高达20:1。

当单纯给予氧异安定时,发现三名病人的比率低(2:1),这表示氧异安定的代谢物作用受到同时给予的抗癫痫药物的影响。

本方法可使氧异安定及其活性代谢物N-去甲基氧异安定和氯硝安定能在同一色谱仪上测定。方法简便、迅速,而且重现性好,并能用于这些药物在血浆中浓度的常规监测。

表3 各种经测试干扰的药物
的HPLC保留时间

药名	保留时间(分钟)
奎宁	2.4
7-氨基氯硝安定	2.4
溴吡二氮草	3.2
苯巴比妥	3.3
硝基安定	3.7
痛可宁	4.1
舒宁	4.2
氟胺安定	4.3
哌氟嗪	4.5
甲苯吡草	4.5
N-去甲凯舒	4.5
苯妥因	4.7
多虑平	5.0
氯羟去甲安定	5.1
N-去甲基氧异安定	5.3
三唑安定	5.6
去甲丙咪嗪	5.7
N-去甲安定	5.7

普罗替林	5.7
氯硝安定	6.0
安眠酮	6.2
去甲替林	6.2
丙咪嗪	6.4
羟基安定	6.5
硫喷妥	6.5
阿米替林	6.9
氮硇噻吨	7.0
氟硝安定	7.2
氧异安定	7.4
三甲丙咪嗪	7.5
氯丙嗪	8.0
甲基氯硝安定	8.2
心痛定	8.7
氯丙咪嗪	8.9
安定	9.0
奋乃静醋酯	10.6
硫醚嗪	13.3

(参考文献24篇略)

[TDM《治疗药物监测》, 9(1): 113~116, 1987(英文)]

徐文芬译 张紫洞校

· 文摘 ·

去郁敏治疗肠易激综合征

肠易激综合征(IBS)的发生与心理病理有关, 据报道抗抑郁药治疗有效。作者比较了去郁敏(D)、阿托品(A)和安慰剂的作用。

材料和方法: 采用双盲、交叉法。符合IBS诊断并完成试验者28例, 女17例, 男11例; 平均年龄45.2岁。按主要症状分为腹泻组(19例)和便秘组(9例)。研究分为3个6周试验, 间隔4周进行观察阶段。分别给予片剂D(50mg)、A(0.4mg)及安慰剂。记录便次、腹痛频率、情绪等以评定疗效。

结果: 便次减少以D组较安慰剂组更明显($p < 0.02$); 腹痛指数减少也以D组为著($p < 0.025 \sim 0.0025$)。便秘记分D组较A组显著增加($p < 0.05$)。腹泻D组较安慰剂组缓解明显($P < 0.005$)。精神病学估价D组明显优于A组及安慰剂组。腹泻者直肠-乙状结肠压D组较安慰剂组下降显著($p < 0.01$), 收缩频率较安慰剂组显著减少($p < 0.025$)。总体评价, D组与A组不良反应相似, 主要为不安、颤动、心悸、出汗、口干等, 但均不影响治疗。

讨论: 在改善IBS患者(尤以腹泻为主者)症状方面D明显优于A及安慰剂。其作用机理尚不明, 可能部分地为其抗毒蕈硷作用。对腹痛的中枢作用与其抗抑郁活性有关。作者指出, 抗抑郁药在对有腹痛、腹泻的IBS患者(尤以腹泻为主者)的处理将发挥有益作用。

[Dig DiS Sci《消化疾病科学》, 32(3): 257, 1987(英文)]

陈仕珠摘 潘伯荣校