

子流都很弱。

热喷 CCC/MS 对生物碱分析灵敏, 分析 10—40 $\mu$ g 混合物光谱图上的噪声很小或没有噪声。作者将热喷 CCC/M S 技术用于

植物生物碱的初步研究表明, 对分析高分子量和/或对热不稳定分子可弥补 HPLC/MS 的不足。

## 止痛药的药动学及其生物体液的检测方法(下)

P.Misk Lezi 等 (匈牙利 Gedeon Richter 公司化工厂 药物动力学及药物代谢部)

郭登祥 李 吉译 廖鸿烈校 张紫洞审

### 镇痛新

为寻找一种有效的止痛药且很少或不引起滥用的潜在性, 那么镇痛新就是合成的许多化合物中的一种, 能较好地满足这些要求, 仅有极少数滥用病例的报道。

动力学: 静脉给予 30mg 镇痛新后, 平均 $\beta$ 相半衰期为  $177 \pm 34$ min, 分布总容积为  $5.56 \pm 1.63$ /kg, 血浆清除率为  $1.38 \pm 0.32$ /min。口服生物利用度为  $18.4 \pm 7.8\%$ 。这样低的生物利用度可能是由于口服给药的首过效应清除而引起的。健康人药物血浆蛋白结合率为 50~60%。

Pond 等应用 0.4mg/kg (静脉) 和 0.8mg/kg (口服) 的剂量, 测得口服生物利用度为  $21 \pm 7\%$ 。生物半衰期为  $342 \pm 84$ min, 血浆清除率为  $768 \pm 130$ ml/min。患醇性肝硬化病人清除率为 48% (低于正常人), 生物利用度为 233% (大于正常人)。

镇痛新广泛被代谢, 剂量的 13% 以原形出现在尿中, 12~13% 以葡萄糖醛酸结合物排出。

治疗用途: 肌肉注射本品 45mg/70kg 后, 30和 60min 之间镇痛效果最大, 并且持续 2~3h; 静脉注射单次剂量 20~25mg/70kg 后, 痛觉消失高峰出现在 15和 45min 之间, 且维持约 1h; 口服镇痛新效力约为肌肉注射的 1/3 到 1/4, 中枢神经系统效

力的模型一般类似于鸦片类, 包括痛觉消失、镇静和呼吸抑制。心血管对镇痛新的反应与吗啡样的鸦片不同, 在高剂量时能引起血压升高, 心率加快。

剂量: 就镇痛效果来说, 非肠道给药 30~50mg 的剂量, 约相当于 10mg 的吗啡。口服约 50mg 镇痛新导致的痛觉消失相当于 60mg 可待因。由于口服给药很少产生典型的滥用现象, 因此每当可能时应采用口服给药途径。人体血浆中的镇痛新可用荧光法测定, 此法测定范围约 15ng/ml。

### 丁丙诺啡

丁丙诺啡是从甲基吗啡获得的一种合成鸦片药物, 具有混合激动剂——拮抗剂的特性, 且很少滥用的可能。

动力学: 静脉给药本品 0.3mg 后, 药代动力学参数是: 消除半衰期为  $183.6 \pm 37.0$ min; 血浆清除率  $1275 \pm 88.9$ ml/min; 表现分布容积为  $187.8 \pm 35.3$ L。肌肉注射 0.3mg 后, 参数很相近, 半衰期  $138.5 \pm 41.8$ min; 血浆清除率为  $992.7 \pm 70.3$ ml/min; 分布容积  $148.1 \pm 51.3$ L。同一病人在苏醒和麻醉状态进行比较, 处于麻醉状态时血浆清除明显降低。丁丙诺啡在体内几乎完全被代谢。在麻醉条件下得到的清除率非常接近于所期望的肝血流量。药物疗效远比血浆浓度持久、血浆浓度与药理学疗效之间没有直接

联系。

**剂量:** 丁丙诺啡效力比吗啡约强25~50倍。通常剂量为每6~8h给药0.3~0.6mg。本品的分析方法用放射免疫测定法。应用此法可测出1ml血浆中含有0.4ng药物。

### 布托啡诺

关于布托啡诺的药动学数据尚不多。有人研究报告监测药物多达8h,提示血浆半衰期为 $158.7 \pm 5.5$ min。对于70kg的人计算得血浆清除率约2700ml/min。这一数字大于正常肝血流量。并很可能招致高红血细胞、血浆分离。70kg人表观分布容积为350L。人体主要消除途径为肾(75%)和胆汁消除总数约为剂量的15%。本品大约80%与血浆蛋白结合。药效学认为肌注本品的镇痛效力与剂量相关,范围1~4mg的副作用(嗜睡、睡眠)也已证明与剂量相关。用放射免疫法进行研究是有灵敏、专一性。

### 纳布啡

纳布啡通常剂量经肠胃外给药后镇痛效力近似于吗啡。纳布啡有关人体处置的有效性资料很少。肌肉注射给药吸收迅速。肌注10mg本品后30min血浆浓度达高峰。在健康人的半衰期为5h。从尿中已检出代谢物及原形药物。剂量的绝大部分是以无效力的葡萄糖酸结合物排出。本品肠胃外与口服给药同等镇痛效力剂量的比率提示为首过生物转化效应。

**治疗用途:** 纳布啡已经有效地用于术后严重疼痛的缓解以及其它病因引起的各种疼痛。推荐本品肠胃外给药剂量为每70kg体重给予10mg。当需要时可每3~6h按上述剂量重复给药。最大推荐剂量每次20mg,每日总量不超过160mg,人体血浆内的纳布啡可用高效液相色谱法测之。

### 氯胺酮

本品可广泛用于成人与儿童的诱导和维持麻醉,较低剂量时也有镇痛作用。本品已经用于术后疼痛的解除。氯胺酮药动学似乎

随至少三项指数衰变,相当于三隔室开放模型。按每kg2.2mg静脉给予氯胺酮后主要药代动力学参数是:消除半衰期 $2.25 \pm 0.45$ h,在稳定状态表观分布容积为 $1.78 \pm 0.74$ L/kg,血浆清除 $0.848 \pm 0.316$ L/min。静脉或肌肉注射后的药动学参数没有显著差别。按每kg体重25mg静脉注射本品平均血浆半衰期为186min,总的身体清除是19.1ml/min/kg。肌肉注射吸收迅速,生物利用度为93%。口服使剂量的17%被吸收,口服血浆浓度低的原因可能是由于吸收不完全和广泛的首过代谢所致。

**剂量:** 患者用本品静脉麻醉剂量是2.5mg/kg,也可作肌肉注射(6~10mg/kg),这一途径广泛用于儿童。静脉镇痛剂量为0.125或0.25mg/kg。药物镇痛效力和血浆浓度之间具有明显的依赖关系。氯胺酮痛觉阈高度于血浆浓度约160ng/1ml时出现。人体血浆的氯胺酮分析测定方法有气液色谱法和气液—质谱仪法。

## 末梢作用的口服镇痛类药物

### 萘普生

萘普生是一种具有镇痛和抗炎作用的丙酸衍生物,已广泛地用于风湿病的治疗。

**药理学:** 本品口服给药吸收完全。药物血浆半衰期为12~15h,并且不受剂量或连续给药的影响。伴服丙磺舒( $4 \times 500$ mg/d)能提高血浆药物浓度,且半衰期延长至14~37h。本品表观分布容积为6.3L,有90%与血浆蛋白结合。萘普生主要由肝脏进行生物转换,剂量约10%由肾以原型排泄。

**治疗用途:** 单次剂量250~750mg用于矫形外科、牙科、血管以及其它外科手术后的中度或严重疼痛的病人,对于运动损伤、创伤、痛经病人已证明是一种有效的止痛药。在减轻产后子宫疼痛方面的功效在两个孤立妥善预先设计好的安慰剂控制试验中

得到证实。口服本品600mg后镇痛作用在2~8h内有效。

剂量：萘普生在短期和长期研究期间，一般耐受很好。普遍认为的副作用是胃肠道疾患和中枢神经系统的影响，但比乙酰水杨酸和消炎痛的副作用要小。通常最初剂量和维持量是250mg，每天2次。肾功能不足的病人也无须调整剂量。

人体血浆中的萘普生的分析测定方法有荧光测定法、气液色谱法和高效液相色谱法。高效液相色谱法的灵敏度为40ng/ml和2ng/ml。

### 酮洛芬

酮洛芬是一种新非甾体抗炎药物，主要用于治疗风湿病。

动力学：单次口服、肌内、直肠给药后以及口服重复给药后药动学参数为：消除半衰期范围从1.13~1.27h，表观分布容积近似体重的10~15%。口服给药后血浆清除为 $1.16 \pm 0.09 \text{ ml/min} \cdot \text{kg}$ 。肌肉注射给药后为 $1.21 \pm 0.07 \text{ ml/min} \cdot \text{kg}$ 。直肠给药后为 $1.42 \pm 0.10 \text{ ml/min} \cdot \text{kg}$ 。预计平均口服剂量的71~96%和肌肉与直肠给药剂量的73~93%分布全身。酮洛芬在血浆内平均稳定血浓度范围为0.43~5.62 $\mu\text{g/ml}$ 。累积比为 $1.08 \pm 0.08$ 。经由尿液累积排泄的总量(游离的和结合的)超过剂量的63~75%，其中近90%是酮洛芬的葡萄糖醛酸结合物。

口服本品50mg后检测到的药动学参数为：峰值血浆浓度在140~170 $\mu\text{g/ml}$ 之间，45min后达高峰。消除半衰期为91.5min，表观分布容积为 $8.06 \pm 1.49 \text{ L}$ ，血浆清除 $86.9 \pm 18.8 \text{ ml/min}$ 。对患有风湿性关节炎病人效力的临床研究表明酮洛芬优于安慰剂，而且每天75~200mg的剂量近似于消炎痛(75~150mg/d)和乙酰水杨酸(3.0~4.0g/d)本品肌注给患有慢性关节炎病人从当天或剧烈疼痛发作期间给药，均得到满意的疼痛缓解长达8h之久。

剂量：建议口服本品为 $4 \times 50 \text{ mg/d}$ 。

分析方法：血浆内本品可用气—液色谱法或高效液相色谱法的任何一种，用气—液色谱法给药后7小时可测出0.2 $\mu\text{mol/L}$ 的本品。高效液相色谱法的灵敏度是10ng/ml至1 $\mu\text{g/ml}$ 血浆。

### 吲哚洛芬

吲哚洛芬是一种吲哚丙酸，它很少透过血脑屏障，以及非常弱的退热效用。

动力学：口服给药后本品吸收迅速，消除半衰期约2h，蛋白结合清除近98%。在24h内，投药量的80%主要以葡萄糖醛酸代谢物的形式从尿中排出。

治疗用途：本品用于各种疼痛的缓解。其中包括：癌症、产后、外科手术后和牙手术后的疼痛。在这些研究中本品显示出镇痛效果达6h之久。这样的结论也支持即50~200mg之间的剂量的本品是一种用于各种疼痛状况的有效止痛剂。明显反应剂量在50和100mg之间。研究指明100mg的吲哚洛芬是最佳镇痛剂量。总的说来本品在剂量为每4~6h给药50至200mg范围内似乎是一种安全和有效的止痛药。它的峰值效果和效力持久性两者看来明显优于常用剂量的乙酰水杨酸和扑热息痛。

血浆中的本品可用气液色谱法测量，0.8~ $\mu\text{g/ml}$ 药物能够测出。

### 芬布芬

芬布芬是一种新的丙酸衍生物，在人体内它显示出具有消炎、镇痛和解热特性。

动力学：单次口服本品600mg约0.45h后在血浆中出现。1.19h后观察到的血峰浓度为5.97 $\mu\text{g/ml}$ 。血浆消除半衰期为10.26h。在另一研究中观察到相近的半衰期为11.3h。药物消除半衰期不受肾功能不全的影响。这些数值暗示单次口服芬布芬在人体内产生长久的治疗效果。本品在肝脏广泛地被代谢生成四种主要代谢物。其中两个与芬布芬有相似的消炎效果，另两种为非活性代

谢物给药后48h, 芬布芬的活性代谢血浆浓度较高, 这一现象可以说明药物的长时间治疗效能。

分析方法: 应用气-液色谱法可以测出1ml血浆中约0.2 $\mu$ g的本品。高效液相色谱法的灵敏度为0.5 $\mu$ g/ml人血浆。

## 水杨酸衍生物。

### 乙酰水杨酸和水杨酸

水杨酸衍生物的镇痛和消炎作用主要由组织中环氧化合酶的抑制而产生的, 这类化合物也具有一定的解热效能。

动力学: 口服600mg后乙酰水杨酸的消除半衰期为0.8 $\pm$ 0.31h; 水杨酸的半衰期为3.62 $\pm$ 0.96h。给予患有风湿性关节炎的病人口服乙酰水杨酸1200mg后, 动力学参数为: 消除半衰期5.4 $\pm$ 0.8h, 表观分布容积11.0 $\pm$ 0.51L/kg和血浆清除为25.8 $\pm$ 2.0ml/min。

治疗用途: 在疼痛不止的情况下, 需用可待因或其它类似中枢作用的阿片类药物与乙酰水杨酸或扑热息痛合并用药, 以提高止痛作用。其它与苯托沙敏、异丙嗪、苯巴比妥、眠尔通等合并给药。从未证明比传统的与阿片类合并用药效果更好。眠尔通似乎有一种独特的镇痛效果。

剂量: 口服乙酰水杨酸600mg在1h内最迟5h内出现镇痛作用, 止痛剂量为650~1300mg。若多次给药, 每一剂均超过1300mg时均产生有害毒性。对于风湿性关节炎乙酰水杨酸的治疗浓度约150 $\mu$ g/ml, 此浓度由每天给药4.8g可达到。用于测定乙酰水杨酸和水杨酸的分析方法有高效液相色谱法、气-液色谱法和荧光测定法。高效液相色谱法的灵敏度为10 $\mu$ g/ml和0.1 $\mu$ g/ml。

### 双氟尼酸

双氟尼酸是一种具有镇痛和抗炎作用的水杨酸衍生物。

动力学: 本品口服吸收良好, 2h内达血浆高峰浓度, 尿回收研究指出, 药物口服生物利用度是完全的、正常人体内药物与血浆蛋白高度结合(>99%)。药物的消除取决于与葡萄糖醛酸的结合。血浆半衰期从单次剂量50mg约5h至单次剂量1g15h范围内。由于肾功能不全半衰期被延长。

副作用和剂量: 一般副作用范围相似于乙酰水杨酸, 但双氟尼酸似乎显得更明显些。与乙酰水杨酸比较, 双氟尼酸可逆地抑制血小板聚集, 并且对胃肠道很少刺激。推荐双氟尼酸的口服剂量为500mg, 每天2次这样7~9d可达到稳定浓度。分析方法以高效液相色谱法为基础, 灵敏度分别记述为5 $\mu$ g/ml和1 $\mu$ g/ml。

## 对氨基苯酚衍生物

### 非那西汀和扑热息痛

非那西汀和它的有效代谢物扑热息痛具有止痛和解热作用。与乙酰水杨酸不同, 它们仅仅有很弱的抗炎作用。

动力学: 非那西汀的口服吸收明显地受制剂颗粒大小的影响。非那西汀的血浆峰值浓度大约在1h内出现。但是药物的广泛首过代谢作用在通常剂量口服摄取以后发生。非那西汀主要由肝脏代谢, 并且转变成至少十二种代谢产物。在一般身体条件下, 非那西汀口服剂量的75~80%迅速被代谢成扑热息痛, 少于1%的非那西汀由尿中排泄。非那西汀的平均半衰期为57.3 $\pm$ 3.6min, 表观分布容积为217.4 $\pm$ 88.8L, 血浆清除为2332.1 $\pm$ 858.4ml/min。

扑热息痛从胃肠道吸收迅速并几乎完全。在30~60min内血浆浓度达峰值。药物与血浆蛋白的结合从20~50%不等。给予治疗量后药物以结合形式从尿中排泄, 也已检出少量的羟基化和去乙酰化代谢物。

口服扑热息痛吸收迅速, 但是由于它的

首过代谢效应仅有口服剂量的60~90%到达全身循环。扑热息痛广泛地被代谢, 仅仅用量的2~5%以原形从尿中排出。它的消除半衰期是2.3h。总体清除值约5 ml/min·kg。

静脉给予单次剂量后扑热息痛的消除半衰期平均为2.7h (1.9~4.3范围) 而与年令和性别无关。男人比妇女分布容积大 (0.99和0.86L/kg), 且随着年令增大而减少。血浆清除是348ml/min (230和502ml/min之间), 并且也随年岁增大而减少。

治疗用途: 静脉给予1000mg扑热息痛1.5h以后, 明显的止痛作用才可注意到, 由于前列腺素合成酶抑制而能够发挥其止痛作用, 如此产生的止痛法可能是取决于时间。通过4h的试验表明, 镇痛作用与扑热息痛浓度之间, 无论与中央隔室或周围隔室都没有明显的关系。

剂量: 对于成年人扑热息痛一般口服剂量是每4h325~650mg。对于幼儿根据体重和年令单次剂量是60~120mg, 全天剂量不超过1.2g。在治疗剂量内扑热息痛是一种很安全的止痛药, 但是若超过剂量就可能引起严重的肝坏死。对于成人非那西汀的平均单次剂量为300mg, 全天量不应超过2.4g。扑热息痛稍具有一些毒性且超过非那西汀。人体血浆中的扑热息痛可用气-液色谱法、薄层色谱法、高效液相色谱法和比色法以及分光光度法测定。

### 安替比林

安替比林是一种广泛用作解热止痛的吡唑酮衍生物。

动力学: 本品从胃肠道吸收迅速且良好。1~2h内可达高峰血浓度。表观分布容积为55L。安替比林与血浆及组织蛋白不相结合, 它的消除完全依赖于它的肝代谢, 完全以结合代谢物从尿中排泄。药物清除半衰期为12.9h。在另外的研究中是12.7±0.8h。表观分布容积测定为63±4.1L, 药物代谢清除是62.0±4.0ml/min。血浆中安替比林可用气液色谱法和薄层色谱法测定。

### 消炎痛

消炎痛具有显著的抗炎、止痛和解热作用, 类似于水杨酸盐类。

动力学: 静脉给药单次和重复25mg剂量后, 25、50和100mg口服, 100mg直肠和25mg每日三次给予消炎痛, 消除半衰期介于2.6和11.2h之间。表观分布容积介于0.34到1.57L/kg。血浆清除从0.044到0.109L/kg/h。生物利用度为98%。血浆中消炎痛蛋白结合率按计算约为90%。接受连续治疗 (每天325mg的剂量) 的病人血浆浓度在0.5和3.0μg/ml之间。上述数据系按最后一剂后立即算起4~5h期间而得。消炎痛在肝脏中广泛代谢, 它的代谢主要产物是邻-去甲消炎痛、对-去氯苯唑消炎痛和邻-去甲-对-去氯苯唑消炎痛。

口服消炎痛吸收迅速而完全。在1~2h后血浓度达最高峰 (2~3μg/ml)。消除半衰期在5和10h之间。血浆清除范围为1到2.5ml/min·kg。

剂量: 消炎痛的有效血浓度是0.5~3.0μg/ml, 这种浓度以每日3×25mg的剂量即可获得。由于副作用的发生率和严重程度与长期给药有关, 所以消炎痛不能作为一种常规止痛药和解热药使用。人体血浆中的消炎痛可用气-质谱联用仪、荧光测定法、高效液相色谱法测量。气-质谱仪联用法灵敏度为每ml10ng, 高效液相色谱法的灵敏度为每ml1.5ng, 气液色谱法灵敏度为每ml10ng。

### 佐美酸

佐美酸是一种有效的非甾体止痛药。

动力学: 本品吸收快, 在1~2h内达血浆高峰浓度、消除半衰期为4.3h。身体总清除为184ml/min, 分布容积是25.1L。由于药动学研究的缺乏, 佐美酸的绝对生物利用度不可能确定。在生物人体外蛋白结合研究证明佐美酸能广泛地与血浆蛋白结合 (98.5%)。

用C<sup>14</sup>标记佐美酸单次剂量 (25mg) 后, 在96h内尿中排出剂量的95%的放射性总量, 尿中排出物中游离佐美酸为21.8%。粪便排泄总量约为给药剂量的1%。用高效液相色谱法可以分析人体血浆样品中佐美酸的浓度。

[Journal of pharmaceutical and Biomedical Analysis《药学和生物医学分析杂志》; 3 (8); 209~226, 1985(英文)]