

讨 论

1. 复方苯甲酸酐是医院常用制剂, 历来采用中和法进行总 H^+ 测定, 不能反映制剂的内在质量, 本文 3 号样品就属这种情况。近年来陆续有分量测定的报道^[6,7,8], 但操作或计算较为麻烦, 有的要求使用精密仪器, 而这些设备在基层单位目前尚不具备条件, 故这些方法实用性不强。而本法相对较为简便, 只需一次制备试样, 测二个波长的 A 值, 即可计算出 SA, BA 的分量, 这在县级医院都有条件开展和实现。

2. 对复方制剂中的主成份作分量控制, 应该是质控追求的目标之一, 作为医院药学人员也应该充分重视这一要求并为此探索, 也希望有关方面今后要出版手册, 规范等标准时, 亦能考虑到这一趋势, 这有利于反映和提高我国医院制剂的内在质量和总体水平。

3. 影响双波长法测定准确度的因素很多, 尤其是吸收系数的影响更明显, 本法在满足一定概率水平的条件下, 用回归系数作为吸收系数的估计值使用, 实验证明是可行的。当然在不同的实验内应用本法时, 应该重新测定参数, 建立运算式, 以减少误差。

致谢 上海医科大学药学院分析化学教研室吾敏之副教授阅读全文, 特此致谢。

参考文献

- [1] 左本成等. 分析化学, 1983, 11(11): 833
- [2] 沈玉刚. 药学通报, 1987, 22(10): 608
- [3] 邱细敏. 中国药学杂志, 1991, 26(6): 360
- [4] 中国医院制剂规范. 第一版. 1989, 75
- [5] 中国医学百科全书. 医学统计学, 上海科技出版社. 1985, 148
- [6] 蔡恩照. 药学通报, 1986, 21(2): 79
- [7] 蒋万银等. 药物分析杂志, 1992, 12(1): 35
- [8] 刘福清等. 中国药学杂志, 1992, 27(5): 284

紫外分光光度法测定 5-氟胞嘧啶血清浓度的实验研究

宁波市临床药理研究所 (宁波 315000) 曲静伟 毛一雷 李应群 洪中立 刘锦民

5-氟胞嘧啶(Flucytosine, 5-Fc)为抗真菌药物, 具有不良反应少、毒性低、易耐受等特点, 常与其他抗真菌药物(如二性霉素 B)合用治疗深部真菌感染。

本品于 70 年代初问世, 1982 年被 WHO 列为世界基本药物之一。国内上海长征制药厂于 1989 年研制成功, 并在国内各医院中广泛使用, 但迄今国产品在国人体内的药动学尚未有研究报告, 基于本品给药剂量较大 (2.5—5.0 g/次)、血药浓度较高, 且分子结构中有多共轭双键具有强大紫外吸收的特点, 我们试用紫外分光光度法建立了本品血药浓度测定, 并测定了 9 例患者的血清浓

度。至今国内外未见有紫外法测定本品血清浓度的研究报告。

一、材料和方法

1. 药品、试剂和仪器 5-Fc 注射剂 (上海长征制药厂产, 内含适量氯化钠。批号 9001222, 含量为标示量的 99.01%)。0.4 NHCl、氯仿: 异丙醇 (1: 1)、0.1N NaOH 等试剂均为市售分析纯配制。751-GW 紫外分光光度计 (上海分析仪器厂产)。

2. 测定步骤 0.5 ml 血清, 加 0.2 ml 0.1 N NaOH, 用 7.0 ml 氯仿: 异丙醇 (1: 1) 液提取, 吸有机层 6.0 ml, 用 2.5 ml 0.4 NHCl 反提, 在 λ 286 nm (最大吸收波长) 和

255nm(空白血清在该波长处的吸收值A与在286nm处的A值基本相同)测定A值,然后根据标准曲线方程计算血清浓度C。

3. 标准曲线方程建立 6份0.5ml空白健康人血清,精确加入5-Fc标准液,使血清浓度分别为0、10.0、20.0、30.0、40.0、50.0 μg/ml,按上法操作,得双波长标准曲线方程为: $\Delta A(A_{286nm} - A_{255nm}) = 0.00378C - 0.0077$, 相关系数 $r = 0.9999$; 单波长标

准曲线方程为 $A_{286nm} = 0.00444C + 0.0430$, $r = 0.9998$ 。

4. 测定方法的精确度评价 取6名成人健康者空白血清0.5ml各2份,精确加入5-Fc,使血清浓度为32.0 μg/ml,按上法操作,测得的A值分别用双波长和单波长标准曲线方程计算结果见表1。提示双波长法离散程度小,而单波长法则受空白血清中其他成份的影响较大。

表1 测定方法的比较(C=32.0 μg/ml, n=6)

	双波长法	单波长法
测得浓度范围(μg/ml)	31.2—33.6	27.9—37.4
$\bar{x} \pm SD(\mu g/ml)$	32.1 ± 1.0	32.1 ± 3.8
回收率 ± SD(%)	100.3 ± 3.2	100.3 ± 11.9
CV(%)	3.2	11.9

在空白混合人血清中精确加入5-Fc, 后测定,用双波长法计算,结果见表2。平行操作,同日内及在-20℃放置1、3、5d

表2 精密性试验(n=5)

	10.0 μg/ml			30.0 μg/ml			50.0 μg/ml		
	\bar{X}	SD	CV(%)	\bar{X}	SD	CV(%)	\bar{X}	SD	CV(%)
日内	9.4	0.4	4.3	31.2	1.3	4.2	49.1	1.7	3.1
日间	9.1	0.4	4.4	30.8	1.5	4.9	52.3	2.6	5.0

5. 回收率试验 10份0.5ml空白人血清,精确加入5-Fc,按双波长法计算,测到的回收率如表3所示。结果显示,当C>32.0 μg/ml时,回收率随着C的增大而逐渐下降,提示不符合上述线性关系。故当ΔA>0.1133(即C>32.0 μg/ml)时,应予稀释后再测。

6. 临床药动学初步研究 本院外科病区收治的患者9例,6男3女,平均年龄27 ± 8岁,平均体重57 ± 7 kg,均无心、肝、肾疾患病史,已经一般手术后,病情稳定,体温正常。因疑有真菌感染,给予5-Fc静脉滴注(2.5g, 250 ml), 0.5 h左右滴完。于

表3 回收率试验

投入量(μg/ml)	测得量(μg/ml)	回收率(%)
8.0	7.8	97.5
16.2	16.1	100.6
24.0	24.4	101.7
32.0	31.7	99.1
48.0	45.6	95.0
60.0	53.6	89.3
72.0	63.1	87.6
96.0	80.0	83.3
120.0	91.7	76.4
144.0	107.9	74.9

滴完后即刻、0.25、0.5、1.0、2.0、4.0、6.0、8.0 h 从肘静脉采血,用双波长法测定血清 5-Fc 浓度,每例采血 2—3 次。应用 5-Fc 前 24 h 及用药后 8 h 内未用其他任何药物。

二、结果

测得的血清浓度如表 4 和图 1 所示。9 例患者在不同时刻的平均血药浓度按二室模型一级动力学过程^[1]处理,得到的有关动力学参数如表 5 所示。

表 4 静滴 2.5 g 5-Fc 后不同时刻(h)的血清浓度($\mu\text{g/ml}$)

病例	即刻	0.25	0.5	1.0	2.0	4.0	6.0	8.0
1	190.2				39.5			
2	148.8				37.6			15.3
3	134.5				40.0			15.6
4		92.6		55.6			24.6	
5		83.5		48.2			15.6	
6		53.4		42.1			16.6	
7			48.2			28.8		
8			69.1			27.0		13.2
9			67.4			28.8		
\bar{X}	157.8	77.5	61.6	48.6	39.0	28.2	18.9	14.7
SD	23.9	21.1	11.6	6.8	1.3	1.0	4.9	1.3

表 5 药代动力学参数

$C_0^A(\mu\text{g/ml})$	$C_0^B(\mu\text{g/ml})$	$\alpha(\text{h}^{-1})$	$\beta(\text{h}^{-1})$	$t \cdot \frac{1}{2} \cdot \alpha(\text{h})$	$t \cdot \frac{1}{2} \cdot \beta(\text{h})$	$K_{10}(\text{h}^{-1})$
91.9	56.1	4.6	0.17	0.15	4.0	0.42

[续表 5]

$K_{21}(\text{h}^{-1})$	$K_{12}(\text{h}^{-1})$	Vd(L)	Vd1(L)	Vd2(L)	AUC($\mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$)	CL(L/h/kg)
1.86	2.49	42.0	16.9	25.1	350.0	0.125

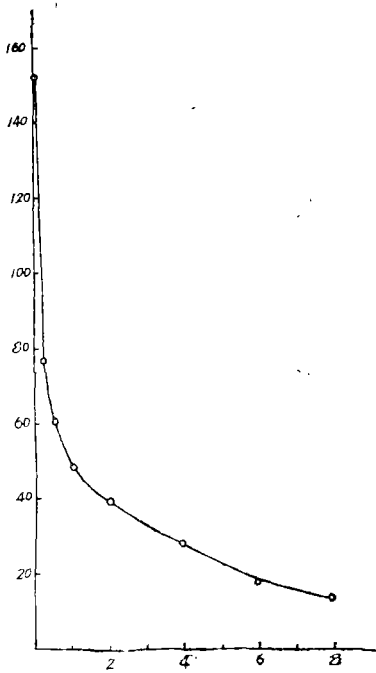


图 1 静滴 5-Fc 后的药时曲线

三、讨论

1. 本品分子结构中有共轭双键和碱性氨基, 可用先碱化提取, 后酸液反提的方法, 把本品从血清中提取出来。此外, 5-Fc 较为稳定, 在体内代谢甚少, 故测定时较稳定。

2. 本品水溶性较大, 需用极性较大的有机溶剂提取。本实验中采用氯仿: 异丙醇液(1:1)提取, 效果良好。但用该有机溶剂

提取时, 血清中某些其他成份亦可被同用提出, 故采用双波长法可基本消除血清中其他成份的影响。但本法未作其他药物干扰试验, 故不能排除其他药物对本品测定的影响。本实验中所选病例在应用本品前后未用过其他药物, 故不受干扰,

3. 对 5-Fc 的血清消除半衰期, 文献报告有较大差异, 有的报告^[2]为 3—4h, 有的报告^[3]为 3—12 h。本文测得的消除半衰期为 4.0 h。

4. 5-Fc 的有效抑制真菌浓度为 10—40 μg/ml^[3]。一般认为, 本品的血清浓度保持在 75—100 μg/ml 范围内能获得良好的疗效, 低于 25 μg/ml, 真菌易产生抗药性, 高于 120 μg/ml 会产生各种不良反应^[4]。本实验显示, 一次给予快速静滴 2.5 g, 滴完后即刻血清浓度为 157.8 μg/ml, 0.25 h 后降至 77.5 μg/ml, 6.0 h 后低于 25 μg/ml。因此, 要获得较好疗效和较少不良反应, 本品每次静滴(2.5 g)时间应大于 0.5 h, 每 6~8 h 一次。

参 考 文 献

- [1] 李家泰主编. 临床药理学. 第 1 版. 北京: 人民卫生出版社, 1991, 116
- [2] 朱才荣等编译. 抗生素临床应用手册. 第 1 版. 成都: 四川科技出版社, 1987, 132
- [3] 龚正等. 抗菌药物的临床应用. 第 1 版. 杭州: 浙江科技出版社, 1985, 207
- [4] HoePrich PD. Ann Rev Pharmacol Toxicol, 1982, 18: 205

告读者:

本刊拟于 1994 年改为双月刊, 并同时更改刊名, 现向广大读者征求符合我办刊宗旨及特色, 兼具一定号召力的刊名, 凡录用者将给予一定的报酬, 望广大读者献计献策。