

ment of polypeptide drugs by cyclodextrins[J]. Chem Pharm Bull Tokyo, 1992, 40 (11): 3042 - 3047.

[2] Watanabe Y, Matsumoto Y, Hori N, et al. The absorption of insulin from the rectum of rabbits after the administration of hollow-type[J]. Chem Pharm Bull Tokyo, 1991, 39 (11): 3007 - 3012

[3] 于宝成 . 甲硝唑中空栓剂的生物利用度研究 [J]. 中国医院药学杂志, 1989, (12): 534 - 536

[4] 郭健新, 平其能, 张磊 . 胰岛素柔性脂质体经小鼠皮肤给药的降血糖作用 [J]. 中国药
 学杂志, 2001, 36 (1): 35.

收稿日期: 2006 - 05

GC - MS测定氙在不同浓度脂肪乳中的分配系数

曹 伟¹, 李章万^{1*}, 刘 进², 张文胜²

(1. 四川大学华西药学院, 四川 成都 610041; 2. 四川大学华西医院麻醉学与危重医学研究室, 四川 成都 610041)

摘要: **目的** 建立测定氙气脂肪乳/气分配系数的方法。**方法** 氙气浓度测定采用毛细管气相色谱法和注射器 - 注射器二次平衡法测定氙气在脂肪乳中的分配系数。**结果** 氙气在 3.125% ~ 0.012% 线性关系良好 ($r=0.998$), 最低检测限为 2×10^{-6} 。氙气在脂肪乳中的分配系数与脂肪乳的浓度成正比, 即氙气在 10%、20% 和 30% 脂肪乳中分配系数之比约为 1:2:3。**结论** 脂肪乳剂不能作为氙气静脉制剂的载体, 应寻找溶解度更大的载药体系。

关键词: 氙气; 脂肪乳; 气相色谱质谱联用; 分配系数

中图分类号: R917

文献标识码: A

文章编号: 1006 - 0103 (2007) 04 - 0423 - 03

Detem nation partition coefficients of Xenon in lipid emulsion of different concentration by GC - MS

CAO Wei¹, L I Zhang - wan^{1*}, L U Jin², ZHANG Wen - sheng²

(1. West China School of Pharmacy, Sichuan University, Chengdu 610041, China; 2. Department of Anesthesiology, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China)

Abstract: OBJECTIVE To establish a GC - MS method for determination of partition coefficients of Xe in lipid emulsion. **METHODS** HP - 5MS capillary column (30 m $\times$ 0.32 mm $\times$ 0.5 μ m) was used, with column temperature of 40 , injector temperature at 120 , split ratio of 100:1, MS as the detector, high purity helium (1.5 ml $\cdot$ min⁻¹) as carrying gas. MS conditions were ionization mode EI, the source temperature at 230 , electron energy of 70 eV and SM (m/z) of 129 and 132. The partition coefficients of xenon in 10%, 20% and 30% lipid emulsion were determined by syringe - syringe two - stage headspace equilibration technique. **RESULT** The calibration curve of xenon had good linear relationship in the range of 3.125% - 0.012% ($r=0.998$). The limit of detection was 2×10^{-6} . **RESULTS** The partition coefficients of xenon in 10%, 20% and 30% lipid emulsion were proportional to the content of the soybean oil in lipid emulsion. **CONCLUSION** As the carrier of xenon, the possibility of using lipid emulsion to produce xenon vein preparation is low. If xenon should be delivered by intravenous injection, a better carrier system that has the higher xenon solubility should be searched out for.

Key words: Xenon; Lipid emulsion; GC - MS; Partition coefficient

CLC number: R917

Document code: A

Article ID: 1006 - 0103 (2007) 04 - 0423 - 03

氙为惰性气体, 在人体组织中的相对溶解度高, 可用于外科手术麻醉; 当停止给氙后, 2 min 内患者即可苏醒而无不愉快的不良反应。氙气价格昂贵, 被形象地称为“黄金气体”, 未被广泛使用。若能通过改变给药途径, 将氙气由吸入变为静脉给药, 不仅麻醉的可控性加强、安全性提高, 而且将大大降低麻

醉费用。如果将氙气溶解于一定浓度的脂肪乳或其他可供静脉注射的溶剂中, 并能够达到临床使用要求, 则这种新型麻醉剂可能拥有广阔的研究和开发前景。因此, 测定了 37 时氙气在不同浓度脂肪乳中的分配系数, 为氙气的制剂研究提供基础的实验数据。

作者简介: 曹伟 (1981 -), 男, 山西大同, 正攻读药物分析专业的硕士学位。

* 通讯作者 (Correspondent author)

1 实验部分

1.1 药品与仪器

高纯氙气 (武汉特种气体厂); 30%、20%、10% 脂肪乳 (华瑞制药有限公司, 批号分别为: 0305017 01、0406079 01、0405046 01); 大豆油 (广州环叶制药有限公司, 批号: 020607); 卵磷脂 (美国 Sigma 公司, 批号: 71K1876); 甘油 (天津试剂二厂, 批号: 04011201)。HP - 6890 气相色谱仪及 5973N 型质谱仪 (美国 Agilent 公司); GFL1086 型温控水域摇床 (德国 GFL 公司)

1.2 方法与结果

1.2.1 色谱条件 气相色谱条件采用 HP - 5MS 毛细管色谱柱 (30 m × 0.32 mm × 0.5 μm), 柱温 40, 进样口温度 120, 分流进样 (分流比 100:1), 进样量 50 μl, 载气 He (1.5 ml·min⁻¹), MS 检测器。质谱条件为离子源温度 230, E 电离方式, 电子能量 70 eV。根据氙的质谱扫描图 (图 1), 选择离子丰度最大的 129、132 *m/z* 共同作为检测离子, 以下检测数据均为两离子丰度之和。总离子流色谱图 (TIC) 和选择离子色谱图 (SM) 见图 2。

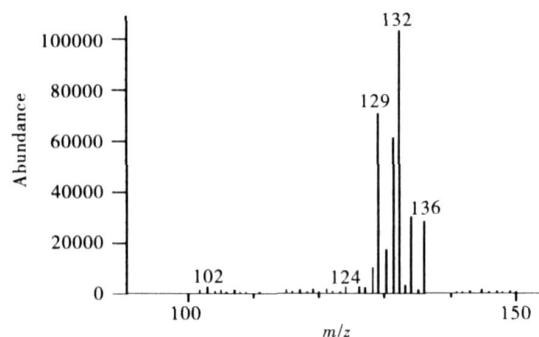


图 1 氙的质谱扫描图

Fig 1 Mass spectrum of Xe

1.2.2 分配系数的测定 采用注射器 - 注射器二次平衡顶空法测定^[1]。取约 3 ml 高纯氙气, 用 100 ml 玻璃注射器抽取空气, 将其稀释至浓度约为 3%

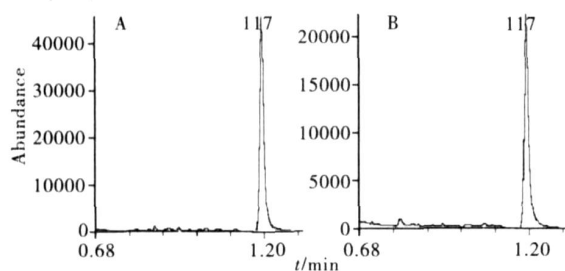


图 2 总离子流色谱图 (A) 和选择离子色谱图 (B)

Fig 2 Total ions chromatogram (A) and selected ion monitoring chromatogram (B)

备用。取 6 支气密性良好的 20 ml 玻璃注射器, 在每支中抽取约 5 ml 的 30% 脂肪乳并用肝素帽密闭,

然后再将 3% 的氙气压入至 18 ml 刻度处。将 6 支注射器放入 37 恒温水浴摇床中, 以 100 ~ 120 次·min⁻¹ 振摇 1 h 后取出。将针栓准确抽至 20 ml 刻度处, 保持负压的同时用一针头快速穿入肝素帽中, 使注射器内压力恢复到常压。以相同的频率继续在水浴中振摇 1 h, 用微量进样器抽取 50 μl 气相部分注入 GC - MS 测定, 外标法计算浓度。将注射器内剩余气体全部排出, 并排出部分液体使注射器在 4 ml 刻度处, 再于常压下, 将针栓抽至 18 ml 刻度处。按上述步骤处理后进样测定气相部分浓度。两次测定的浓度值用于计算分配系数。同法测定氙气在 10%、20% 脂肪乳及其组成成分中的分配系数。37 时氙气在 10%、20%、30% 脂肪乳中的分配系数平均值分别为 0.259 ± 0.011 (*n* = 6, *RSD* = 4.2%), 0.432 ± 0.014 (*n* = 6, *RSD* = 3.2%) 和 0.606 ± 0.019 (*n* = 6, *RSD* = 3.1%)。此外, 我们还对 37 时氙气在脂肪乳组成成分中的分配系数进行了测定。其中, 氙气在卵磷脂 (固体粉末) 中的分配系数采用锥形瓶空白对照一次平衡法^[2,3]测定。结果分别为: 大豆油 1.663 ± 0.063 (*n* = 6, *RSD* = 3.8%), 卵磷脂 6.552 ± 0.681 (*n* = 5, *RSD* = 10.4%, 采用一次平衡法测定, 偏差较大), 甘油 7.8 × 10⁻³ ± 1.9 × 10⁻³ (*n* = 6, *RSD* = 24.6%, 分配系数值太小, 故偏差有所增大) 和水 0.0874 ± 0.0035 (*n* = 6, *RSD* = 4.0%)。氙气在 10%、20%、30% 脂肪乳中的分配系数与脂肪乳浓度成正比, 即随着脂肪乳浓度的增加, 氙气的分配系数也随之成比例的增加。氙气在 10%、20%、30% 脂肪乳中的分配系数之比近似为 1:2:3, 与 3 种不同浓度脂肪乳中大豆油的含量之比相吻合, 说明脂肪乳对氙气的溶解能力主要取决于大豆油。

1.2.3 分配系数的计算 氙气在脂肪乳中的分配系数 λ_{L/G} 的计算公式为: λ_{L/G} = [(V₁ - V₂) / V₂] [C₂ / (C₁ - C₂)]。式中, V₁、V₂ 分别为注射器 20、4 ml 刻度处的准确容积; C₁、C₂ 分别为第一次、第二次平衡后注射器内氙气的浓度。由于公式中使用的是氙气浓度的比值, 因此, 可用平均峰面积值 S₁、S₂ 直接代替浓度值 C₁、C₂ 进行计算。

按照容积比分配系数定律^[4], 挥发性麻醉药在混合液体中的分配系数等于其在该溶液各组分中分配系数与各组分体积百分率乘积之和 [λ = Σ (λ_x × F_x)], 式中 λ 为挥发性麻醉药在混合液体中的分配系数推算值; λ_x 为挥发性麻醉药在混合液体各组分中的分配系数实测值; F_x 为混合液体中各组分体积百分率。不同浓度脂肪乳中各成分含量及根据各自密度换算成单一组分的体积值见表 1。据此, 推算

氙气在 10%、20%、30%脂肪乳中的分配系数。公式分别为： $\lambda_{10\%} = (109.6\lambda_o + 24.5\lambda_l + 17.6\lambda_g + 859.1\lambda_w) / 1000$; $\lambda_{20\%} = (219.2\lambda_o + 24.5\lambda_l + 17.6\lambda_g + 749.5\lambda_w) / 1000$; $\lambda_{30\%} = (328.8\lambda_o + 24.5\lambda_l + 13.4\lambda_g + 641.4\lambda_w) / 1000$ 。式中， λ_o 、 λ_l 、 λ_g 和 λ_w 分别为氙气在大豆油、卵磷脂、甘油和水中分配系数的实测值。

根据容积比分配系数公式推算出 37 时氙气在 10%、20%、30%脂肪乳中分配系数,并计算推算值与实测值之比(表 2)。

表 1 10%、20%、30%脂肪乳中各成分的含量(质量/体积)
Table 1 The contents of each component in 10%, 20% and 30% lipid emulsion

Lipid emulsion	10%	20%	30%
Soybean oil	100.0g/109.6ml	200.0g/219.2ml	300.0g/328.8ml
Lecithin	12.0g/24.5ml	12.0g/24.5ml	12.0g/24.5ml
Glycerin	22.0g/17.6ml	22.0g/17.6ml	16.7g/13.4ml
Distilled water	859.1g/859.1ml	749.5g/749.5ml	641.4g/641.4ml

表 2 37 氙气在不同浓度脂肪乳中分配系数的推算值与实测值
Table 2 The measured and estimated partition coefficients for Xe in 10%, 20% and 30% lipid emulsion

Lipid emulsion	Estimated	Measured	Estimated/Measured
10%	0.417	0.259	1.61
20%	0.590	0.432	1.36
30%	0.762	0.606	1.25

1.2.4 统计学处理 每次进样后由色谱工作站自动积分出峰面积,用倍比稀释法制备氙气浓度与色谱峰面积的标准曲线,进行线性回归,并计算 RSD。

1.2.5 线性关系考察 用校正过容积的注射器吸取高纯氙气约 10 ml,以倍比稀释法用空气准确稀释成氙气浓度分别为 3.125%、1.562%、0.781%、0.391%、0.195%、0.098%、0.049%、0.012%,用微量进样器精密吸取 50 μ l,进样,每个浓度连续测定 3 次,取平均值。以浓度为横坐标,平均峰面积为纵坐标进行线性回归。得回归方程为： $Y = 1 \times 10^8 X + 2 \times 10^3$ ($r = 0.998$)。结果表明,氙气在 3.125% ~ 0.012%线性关系良好。

1.2.6 进样精密度试验 分别配制浓度为 1.355%、0.425%、0.018%的标准氙气样品,精密吸取 50 μ l进样,连续测定 5 次。结果其峰面积 RSD 值分别为 1.4%、2.2%、2.5%,表明方法进样精密

度良好。
1.2.7 日内和日间精密度考察 按“1.2.2 项方法配制氙气 - 30%脂肪乳样品。在日内测定 5 次,并在不同工作日内分别再测定 5 次,计算分配系数。日内和日间的分配系数平均值分别为 0.609 ($RSD = 2.5\%$)、0.602 ($RSD = 3.7\%$)。
1.2.8 检测限 取纯氙气适量,用空气逐级稀释,精密吸取 50 μ l进样,按信噪比 3:1 计算,氙气的最低检测限为 2×10^{-6} 。

2 讨论

参考文献^[5],作者对氙气在不同浓度脂肪乳及其组成成分大豆油、甘油、卵磷脂和蒸馏水中的分配系数进行了研究。除甘油和卵磷脂外,氙气各分配系数的 RSD 均小于 5%,在蒸馏水中的分配系数与文献^[5]报道一致。文献^[6]指出,用 67%氙气和 33%氧气组成的混合气体,以吸入方式对猪进行麻醉,当到达平台期时,氙气血药浓度为 70 μ l·ml⁻¹。如改用静脉注射,按猪的体重 45 kg,血浆总量占体重的 5%计算,欲使血药浓度达到同一水平,则需要给猪静脉注射氙气 0.6 ml·ml⁻¹的 30%脂肪乳约 240 ml,是不可能的。因此,必须寻找更合适的载药体系,可筛选聚乙二醇及其他一些可供注射用的高分子溶剂和有机溶剂。

参考文献：
[1] 刘明政,赵世军,胡小琴,等. 二次平衡法测定吸入麻醉药液/气分配系数[J]. 中华麻醉学杂志,1996,16: 604 - 606
[2] Taheri S, Laster MJ, Jin L, et al. Anesthesia by n - alkane not consistent with the Meyer - Overton hypothesis: Detemination of the solubility of alkanes in saline and various lipids[J]. Anesth Analg, 1993,77: 7 - 11.
[3] Targ AG, Yasuda N, Eger EI II. Solubility of I- 653, sevoflurane, isoflurane, and halothane in plastics and rubber composing a conventional anesthetic circuit[J]. Anesth Analg, 1989, 69: 218 - 221.
[4] Zhou JX, Jin L. The effect of temperature on solubility of volatile anesthetics in human tissues[J]. Anesth Analg, 2001, 93: 234 - 238
[5] Goto T, Suwa K, Uezono S, et al. The blood - gas partition coefficient of xenon may be lower than generally accepted [J]. British J Anaesthesia, 1998, 80: 255 - 256
[6] M Nalos, U Wachter, A Pittner, et al. Arterial and mixed venous xenon blood concentrations in pigs during wash - in of inhalational anesthesia[J]. British J Anesthesia, 2000, 87: 497 - 498.

收稿日期: 2006 - 12