

★ 论著 ★

健康受试者口服酚麻美敏片后氢溴酸右美沙芬
及其代谢物的人体药动学研究卢俊钢¹, 吴春艳², 孙慧婧¹, 宋敏¹, 杭太俊^{1*}

(1. 中国药科大学 药物分析室, 南京 210009; 2. 江苏恩华药业股份有限公司, 徐州 221007)

摘要 目的: 研究 20 名健康受试者单剂量口服 2 片酚麻美敏片(每片含对乙酰氨基酚 325 mg, 盐酸伪麻黄碱 30 mg, 氢溴酸右美沙芬 15 mg, 马来酸氯苯那敏 2 mg) 后氢溴酸右美沙芬及其代谢物 *O*-去甲右美沙芬的人体药代动力学。方法: 以盐酸克仑特罗为内标, 采用 LC-MS/MS 法 ESI 正离子化, 选择性反应监测, 同时测定人血浆中的氢溴酸右美沙芬及其代谢物 *O*-去甲右美沙芬浓度; 并采用 β -葡萄糖醛酸酶酶解后测定 *O*-去甲右美沙芬总量浓度, 采用 DAS 2.0 计算药动学参数。结果: 测得血浆中游离氢溴酸右美沙芬和 *O*-去甲右美沙芬的主要药代动力学参数分别为 $C_{\max}$ (4.4 ± 4.6) (9.7 ± 5.4) $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$; $T_{\max}$ (4.2 ± 3.3) (1.8 ± 0.8) h; $\text{AUC}_{0-\tau}$ (61.0 ± 84.2) (59.4 ± 25.4) $\text{h} \cdot \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$; $t_{1/2}$ (9.5 ± 2.9) (6.0 ± 2.8) h; $\text{MRT}_{0-\tau}$ (13.8 ± 5.5) (7.6 ± 2.8) h。酶解后测得 *O*-去甲右美沙芬的主要药代动力学参数为 $C_{\max}$ (536 ± 165) $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$; $T_{\max}$ (2.1 ± 0.6) h; $\text{AUC}_{0-\tau}$ (3504 ± 710) $\text{h} \cdot \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$; $t_{1/2}$ (6.4 ± 2.7) h; $\text{MRT}_{0-\tau}$ (7.2 ± 2.3) h。结论: 建立的 LC-MS/MS 测定法准确灵敏。健康受试者单剂量口服酚麻美敏片后的血浆中葡萄糖醛酸结合型 *O*-去甲右美沙芬的浓度显著高于游离氢溴酸右美沙芬和 *O*-去甲右美沙芬。

关键词: 氢溴酸右美沙芬; *O*-去甲右美沙芬; 代谢物; 酶解; 液相色谱-串联质谱法; 药动学

中图分类号: R917

文献标识码: A

文章编号: 0254-1793(2011)09-1619-07

Pharmacokinetics of dextromethorphan and its metabolite in Chinese healthy
volunteers after a single oral dose of compound anti-cough agentLU Jun-gang¹, WU Chun-yan², SUN Hui-jing¹, SONG Min¹, HANG Tai-jun^{1*}

(1. Department of Pharmaceutical Analysis, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009, China;

Jiangsu Nihwa Pharmaceutical Co. LTD, Xuzhou 221007, China)

Abstract Objective: To evaluate the pharmacokinetics of dextromethorphan hydrobromide and its metabolite dextrophan in Chinese healthy volunteers after a single oral dose of 2 tablets of compound paracetamol, pseudoephedrine, dextromethorphan and chlorphenamine. **Methods:** The plasma concentrations of dextromethorphan hydrobromide and dextrophan were determined by an LC-MS/MS method with positive ion ESI MRM detection using clenbuterol hydrochloride as internal standard. The dextrophan was determined both before and after enzymatic hydrolysis of its glucuronide. The pharmacokinetic parameters were estimated by DAS 2.0 software. **Results:** The main plasma pharmacokinetic parameters for dextromethorphan hydrobromide and dextrophan were as follows: $C_{\max}$ (4.4 ± 4.6) (9.7 ± 5.4) $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$; $T_{\max}$ (4.2 ± 3.3) (1.8 ± 0.8) h; $\text{AUC}_{0-\tau}$ (61.0 ± 84.2) (59.4 ± 25.4) $\text{h} \cdot \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$; $t_{1/2}$ (9.5 ± 2.9) (6.0 ± 2.8) h; $\text{MRT}_{0-\tau}$ (13.8 ± 5.5) (7.6 ± 2.8) h. After enzymatic hydrolysis, the main plasma pharmacokinetic parameters for dextrophan were as follows: $C_{\max}$ (536 ± 165) $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$; $T_{\max}$ (2.1 ± 0.6) h; $\text{AUC}_{0-\tau}$ (3504 ± 710) $\text{h} \cdot \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$; $t_{1/2}$ (6.4 ± 2.7) h; $\text{MRT}_{0-\tau}$ (7.2 ± 2.3) h. **Conclusions:** The LC-MS/MS method is proved to be accurate and sensitive for the determination. The plasma concentration of dextrophan glucuronide is significantly higher than the free dextromethorphan hydrobromide and dextrophan.

Key words: dextromethorphan hydrobromide; dextrophan; metabolite; enzymatic hydrolysis; LC-MS/MS; pharmacokinetics

* 通讯作者 Tel: (025) 83271090; E-mail: tj_hang@yahoo.com.cn

氢溴酸右美沙芬 (dextromethorphan hydrobromide), 又称右甲吗喃, 为抑制延髓中枢的镇咳药, 其镇咳作用与可待因相当, 但没有镇痛作用, 无成瘾性, 且治疗剂量不抑制呼吸。临床广泛用于治疗各种原因所致干咳^[1]。氢溴酸右美沙芬在人体内主要经 CYP2D6 酶迅速代谢, 主要代谢产物为 *O*-去甲右美沙芬 (dextrorphan), 而血浆中游离的氢溴酸右美沙芬和 *O*-去甲右美沙芬浓度较低, 与葡萄糖醛酸结合的 *O*-去甲右美沙芬浓度约为游离浓度的 100 倍^[2]。血浆中 *O*-去甲右美沙芬的总浓度常作为氢溴酸右美沙芬药动力学的依据, 需经水解后测定。水解方法包括 β -葡萄糖醛酸酶 37 °C 水浴温孵法 (约 16 h)^[3], 或 110 °C 浓盐酸酸解 1 h^[4], 并可同时测定右美沙芬及其 3 个代谢物: *O*-去甲基右美沙芬、3-甲基吗啡喃、3-羟基吗啡喃的血浆浓度^[5]。已有同时测定血浆和尿液中氢溴酸右美沙芬和 *O*-去甲右美沙芬的报道^[6-9]。但是, 均未见有完整报道游离和结合型 *O*-去甲右美沙芬的药代动力学研究报道。本试验建立了同时测定人血浆中氢溴酸右美沙芬和 *O*-去甲右美沙芬的 LC-ESI-MS/MS 法, 并用于血浆中游离氢溴酸右美沙芬和 *O*-去甲右美沙芬以及 *O*-去甲右美沙芬总浓度的测定。可以满足临床药代动力学研究的要求。

1 仪器与试剂

Waters micro quattro matt 液相色谱-三级串联四极杆质谱系统, 美国 Waters 公司。

酚麻美敏片 (每片含对乙酰氨基酚 325 mg, 氢溴酸右美沙芬 15 mg, 盐酸伪麻黄碱 30 mg, 马来酸氯苯那敏 2 mg): 试验制剂为上海强生制药有限公司研发 (批号 081205766)。对照品氢溴酸右美沙芬、盐酸克仑特罗 (内标), 均购于中国药品生物制品检定所 (纯度 $\geq 99.0\%$); *O*-去甲右美沙芬、 β -葡萄糖醛酸酶 (Type H-1, From *Helix pomatia*, 纯度 1926 ku $\cdot$ g⁻¹), 均购于 Sigma-Aldrich; 甲醇、乙腈为 HPLC 试剂 (Merck); 甲酸、醋酸铵为分析纯 (南京化学试剂厂); 试验用水为自制二次蒸馏水。

氨-氯化铵缓冲溶液 (碱化试剂, pH = 10): 取氯化铵 5.4 g, 加水 20 mL 溶解, 加浓氨溶液 35 mL, 再加水稀释至 100 mL, 即得。

2 色谱与质谱条件

色谱条件: 采用 Phenomenex Curosil-PFP 色谱柱 (250 mm μ 4.6 mm 5 μ m), 流动相为含 0.1% 甲酸的 0.2% 醋酸铵溶液 (pH 4.0) - 甲醇 - 乙腈 (25: 57: 18), 流速 1.0 mL $\cdot$ min⁻¹, 柱温 30 °C, 分流比 3:1。

质谱条件: 电喷雾正离子化 (ESI) 选择性反应监测 (MRM); 喷雾电压 2.5 kV, 碰撞气氩气压力 0.35 Pa, 雾化气流速 500 L $\cdot$ h⁻¹, 气帘流速 40 L $\cdot$ h⁻¹; 右美沙芬、*O*-去甲右美沙芬和克仑特罗均采用 $[M+H]^+$ 离子选择性反应检测, 离子反应 (图 1) 分别为 m/z 272.1 @ 37 eV $\rightarrow$ 171.1 (锥孔电压 40 V), m/z 258.1 @ 37 eV $\rightarrow$ 157.1 (锥孔电压 40 V) 和 m/z 277.1 @ 18 eV $\rightarrow$ 203.1 (锥孔电压 20 V)。

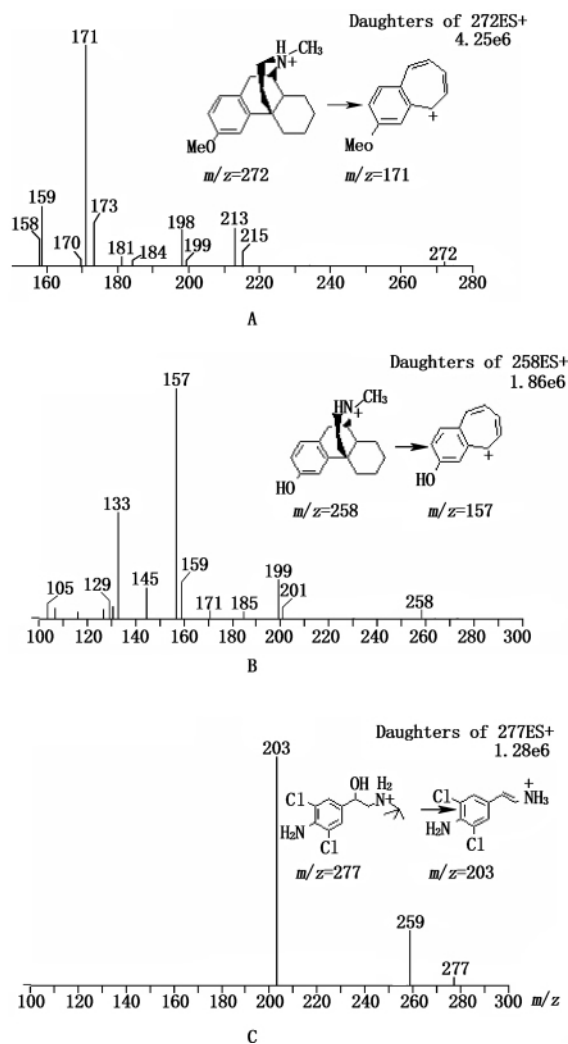


图 1 右美沙芬 (A)、*O*-去甲右美沙芬 (B) 和克仑特罗 (C) 的二级质谱图

Fig 1 MRM mass spectra of dextromethorphan (A), dextrorphan (B) and clenbuterol (C)

3 溶液的配制

氢溴酸右美沙芬、*O*-去甲右美沙芬混合对照品溶液: 取对照品氢溴酸右美沙芬、*O*-去甲右美沙芬各约 5 mg, 分别精密称定, 置 25 mL 量瓶中, 用甲醇溶解并稀释至刻度, 摇匀, 即得储备液, 并定量稀释制成浓度均分别为 0.32, 1.60, 4.00, 8.00, 40.0,

100, 150, 200 $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ 的系列混合对照品溶液。

O-去甲右美沙芬对照品溶液: 取 O-去甲右美沙芬对照品约 80 mg, 精密称定, 置 100 mL 量瓶中, 用甲醇溶解并稀释至刻度, 摇匀, 即得储备液, 并定量稀释制成浓度分别为 16, 32, 80, 160, 320, 800, 1600, 4800, 8000 $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ 的系列对照品溶液。

内标溶液: 取盐酸克伦特罗对照品约 5 mg, 精密称定, 置 100 mL 量瓶中, 用甲醇溶解并稀释至刻度, 摇匀, 即得储备液, 并定量稀释制成浓度为 500 $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ 的内标溶液。

β -葡萄糖醛酸酶溶液: 取 β -葡萄糖醛酸酶适量, 精密称定, 用 pH 5.0 的醋酸-醋酸钠缓冲溶液 (0.2 mol $\cdot \text{L}^{-1}$ 的醋酸钠溶液, 用醋酸调至 pH 5.0) 溶解, 制成 3 ku $\cdot \text{mL}^{-1}$ 的酶溶液。

4 血浆样品的预处理

酶解前(伪麻黄碱、氢溴酸右美沙芬、O-去甲右美沙芬、马来酸氯苯那敏均采用此法处理): 精密吸取血浆样品 0.5 mL, 精密加入内标溶液 (500 $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$) 50 μL , 再加入氨-氯化铵缓冲液 0.2 mL、乙酸乙酯 5 mL, 旋涡混匀 3 min, 1750 $\times g$ 离

心 8 min, 分取上清液 4 mL, 40 $^{\circ}\text{C}$ 水浴中以氮气吹干, 残留物用 0.15 mL 流动相旋涡溶解, 16800 $\times g$ 离心 8 min, 取上清液 20 μL 进行 LC-MS/MS 分析, 按内标标准曲线法计算血浆样品中氢溴酸右美沙芬及 O-去甲右美沙芬的浓度。

酶解后: 精密吸取血浆样品 0.1 mL, 置 10 mL 玻璃离心管中, 加入 β -葡萄糖醛酸酶溶液 0.2 mL, 37 $^{\circ}\text{C}$ 水浴摇床温孵 16 h 后取出冷却, 精密加入内标溶液 (500 $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$) 20 μL , 再加入氨-氯化铵缓冲液 0.2 mL, 乙酸乙酯 3 mL, 旋涡混匀 3 min, 1750 $\times g$ 离心 5 min, 分取上清液 2.5 mL, 40 $^{\circ}\text{C}$ 水浴中以氮气吹干, 残留物用 0.15 mL 流动相旋涡溶解, 16800 $\times g$ 离心 5 min, 取上清液 30 μL 进行 LC-MS/MS 分析, 按内标标准曲线法计算血浆样品中 O-去甲右美沙芬的浓度。

5 专属性

空白血浆、空白血浆添加内标和对照品及受试者血浆样品(按“4”项下酶解前血浆样品处理方法处理)测定结果见图 2。表明内源性杂质不干扰右美沙芬、O-去甲右美沙芬和内标的测定。

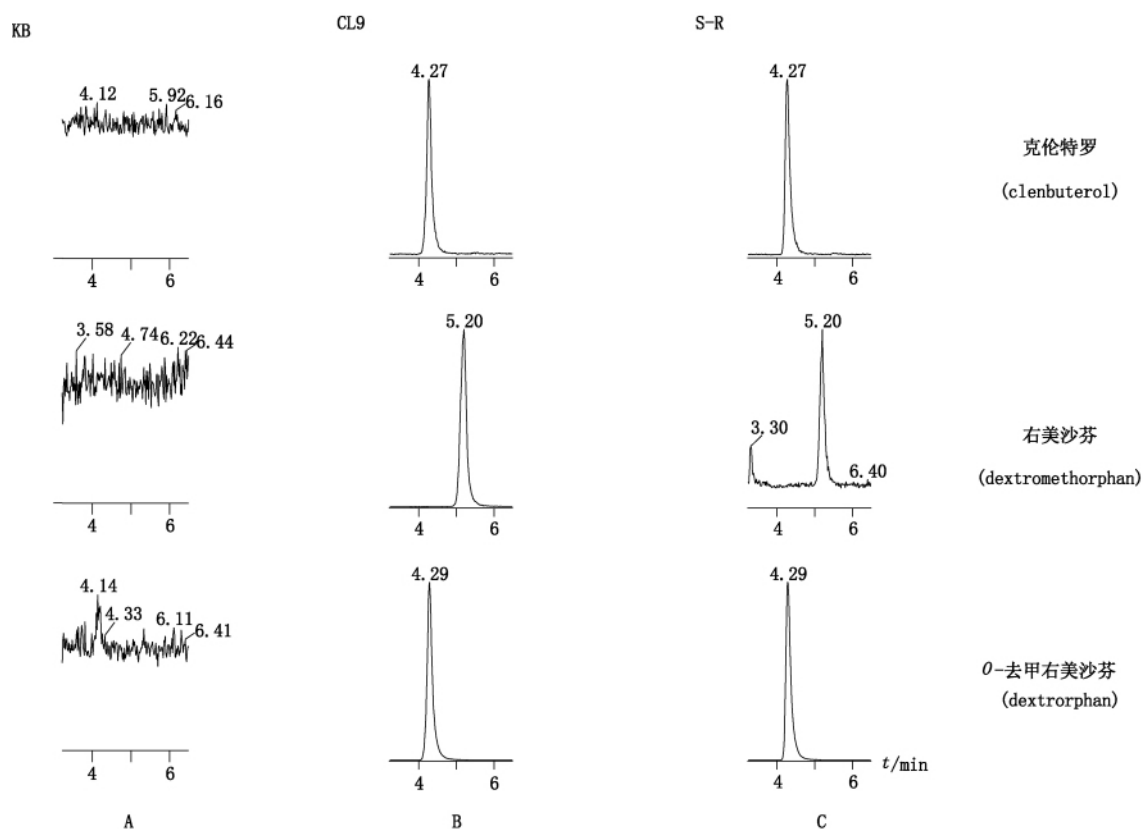


图 2 血样中氢溴酸右美沙芬、O-去甲右美沙芬和内标的 HPLC-MS/MS 专属性图

Fig 2 HPLC-MS/MS specificity chromatograms of plasma samples for the determination of dextromethorphan and dextrorphan with clenbuterol as IS

A. 空白血浆 (blank plasma) B. 空白血浆添加内标和对照品 (blank plasma spiked with internal standard and reference substances) C. 受试者服药后 2 h 血样 (plasma sample 2 h after p. o. dosing)

6 标准曲线

血浆酶解前: 取 10 mL 具塞玻璃离心管 8 支, 分别精密加入各混合对照品溶液 50 μL , 氮气流下吹干后精密加入空白血浆 0.5 mL, 涡旋混匀, 制成氢溴酸右美沙芬、*O*-去甲右美沙芬浓度均分别为 0.032, 0.16, 0.4, 0.8, 4.0, 10, 15, 20 $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ 的系列对照品血浆。按“4”项下酶解前的方法处理, 进样测定, 以氢溴酸右美沙芬和 *O*-去甲右美沙芬与内标峰面积比(*R*)对浓度(*C*)进行线性回归。二者的回归方程及定量下限(LOQ)见表 1。

表 1 人血浆中氢溴酸右美沙芬和 *O*-去甲右美沙芬测定的回归方程及定量下限

Tab 1 Calibration equation and LLOQ of dextromethorphan hydrobromide and dextrorphan in human plasma

样品类型(sample types)	药物成分(drug components)	回归方程(calibration equation)	<i>r</i>	LLOQ/ $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$
酶解前 (before enzymatic hydrolysis)	氢溴酸右美沙芬 (dextromethorphan hydrobromide)	$R = 0.02023C + 1.525 \times 10^{-4}$ ($C = 0.032 \sim 20 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)	0.9981	0.032
	<i>O</i> -去甲右美沙芬 (dextrorphan)	$R = 0.02329C - 1.204 \times 10^{-4}$ ($C = 0.032 \sim 20 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)	0.9961	0.032
酶解后 (after enzymatic hydrolysis)	<i>O</i> -去甲右美沙芬 (dextrorphan)	$R = 0.03194C - 2.360 \times 10^{-3}$ ($C = 1.6 \sim 800 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)	0.9990	1.6

7 提取回收率

新鲜制备氢溴酸右美沙芬浓度分别为 0.2, 5.0, 30 $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ 和 *O*-去甲右美沙芬浓度分别为 0.32, 8.0, 48 $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ 的低、中、高浓度质量控制(QC)样品各 5 份, 按“4”项下酶解后方法自“精密加入内标溶液”起同法操作, 进样测定, 与直接配制的等量混合对照品溶液的测定结果比较计算。提取回收率均在 85% ~ 115%, 见表 2。

表 2 人血浆中氢溴酸右美沙芬和 *O*-去甲右美沙芬测定的回收率和基质效应

Tab 2 Recovery and matrix effects of dextromethorphan hydrobromide and dextrorphan in human plasma

药物成分 (drug components)	加入浓度 (spiked con.) $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$	回收率 (recovery) / %	基质效应 (matrix effects) / %
氢溴酸右美沙芬 (dextromethorphan hydrobromide)	0.2	91.4 $\pm$ 2.6	100.8 $\pm$ 10.1
	5.0	104.8 $\pm$ 7.1	99.9 $\pm$ 4.9
	30	100.5 $\pm$ 3.7	101.1 $\pm$ 5.4
<i>O</i> -去甲右美沙芬 (dextrorphan)	0.32	112.4 $\pm$ 4.0	98.4 $\pm$ 1.9
	8.0	99.7 $\pm$ 2.9	100.4 $\pm$ 3.8
	48	104.3 $\pm$ 2.6	100.5 $\pm$ 6.5

8 基质效应(ME)

取空白血浆, 按“4”项下酶解前的方法, 在不添加内标溶液情况下进行处理, 至“分取上清液 4 mL”, 制备 9 份, 分别加入与“7”项下制备的低、中、

血浆酶解后: 取 10 mL 具塞玻璃离心管 9 支, 分别精密加入各 *O*-去甲右美沙芬对照品溶液 10 μL , 氮气流下吹干后精密加入空白血浆 0.1 mL, 涡旋混匀, 制成 *O*-去甲右美沙芬浓度分别为 1.6, 3.2, 8, 16, 32, 80, 160, 480, 800 $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ 的系列对照品血浆。按“4”项下酶解后的方法处理, 进样测定, 以 *O*-去甲右美沙芬与内标峰面积比(*R*)对浓度(*C*)进行线性回归。其回归方程及定量下限(LLOQ)见表 1。

高浓度 QC 样品(各 3 份)相同量的混合对照品溶液和内标溶液, 混合均匀后, 再按“4”项下酶解前的方法自“40 $^{\circ}\text{C}$ 水浴中以氮气吹干”起, 进行处理并测定氢溴酸右美沙芬及 *O*-去甲右美沙芬与内标的色谱峰面积, 与直接配制的等量混合对照品溶液的测定结果计算、比较, 即得“基质效应”。结果表明本品血浆样本测定无明显基质效应, 见表 2。

9 精密度和准确度

取氢溴酸右美沙芬和 *O*-去甲右美沙芬低、中、高浓度 QC 样品, 1 个分析批内测定多次($n=5$), 计算批内变异。不同分析批测定多次($n=3$), 计算批间变异, 进行精密度(RSD)和准确度(Dif)考察。结果表明, RSD 和 Dif 均 $<15\%$ (表 3)。

10 稳定性

考察氢溴酸右美沙芬和 *O*-去甲右美沙芬 QC 样品在不同保存条件下的稳定性。结果表明, 氢溴酸右美沙芬和 *O*-去甲右美沙芬血浆样品经过冻-融循环 3 次、长期冷冻放置 180 d、室温放置 8 h 均稳定(RSD $<10\%$, $n=3$)。

11 QC 样品分析

实际样品分析时, 每天制备随行标准曲线和低、中、高 QC 样品($n=2$), 并以待测物当日的标准曲线计算血浆药物浓度及 QC 样品浓度。结果表明 QC 样品相对误差在 $\pm 15\%$ 之内, 测定准确可靠。

表 3 人血浆中氢溴酸右美沙芬和 *O*-去甲右美沙芬测定的准确度与精密度试验结果($\bar{x} \pm s, n=5$)
Tab 3 Accuracy and precision results of dextromethorphan hydrobromide and dextrorphan in human plasma

药物成分(drug components)	加入浓度 (spiked con.) $/\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$	批内(intra - day)			批间(inter - day)		
		测得浓度 (calculated con.) $/\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$	RSD/%	Diff/%	测得浓度 (calculated con.) $/\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$	RSD/%	Diff/%
氢溴酸右美沙芬 (dextromethorphan hydrobromide)	0.2	0.196 ± 0.031	12.3	-2.2	0.201 ± 0.022	11.1	0.4
	5.0	4.461 ± 0.101	3.7	-10.8	4.654 ± 0.412	8.9	-6.9
	30	29.43 ± 1.354	4.7	-1.9	29.91 ± 1.018	3.4	-0.3
<i>O</i> -去甲右美沙芬(dextrorphan)	3.2	3.068 ± 0.31	6.7	-4.1	3.128 ± 0.33	10.6	-2.2
	80	71.43 ± 1.85	2.5	-10.7	71.48 ± 4.12	5.8	-10.6
	480	423.9 ± 9.08	3.5	-11.7	433.2 ± 27.82	6.4	-9.8

12 药代动力学研究结果

经伦理委员会批准进行临床药动学研究。选择 20 名健康志愿受试者单剂量口服 2 片酚麻美敏片(含氢溴酸右美沙芬 30 mg),于服药前(0 h)及服药后 0.25, 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 24, 36, 48, 72 h 自肘静脉分别取血约 5 mL,置肝素化离心

管中,1750 × *g* 离心 5 min,分取血浆, -20 ℃ 保存待测。样品测定时,按“4”项下样品处理方法操作并测定。测得受试者单剂量口服 2 片酚麻美敏片后血浆中氢溴酸右美沙芬和 *O*-去甲右美沙芬的平均血药浓度-时间曲线如图 3。采用 DAS 2.0 软件计算主要药代动力学参数,结果见表 4。

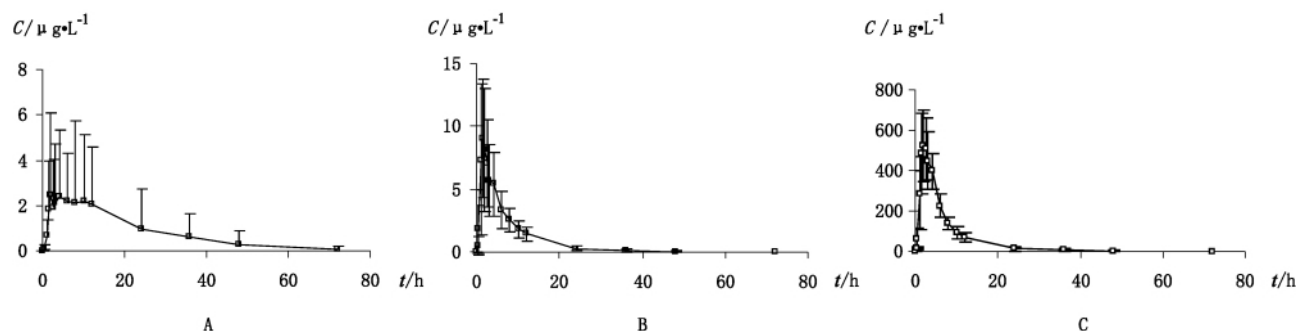


图 3 酶解前氢溴酸右美沙芬(A)、酶解前 *O*-去甲右美沙芬(B)和酶解后 *O*-去甲右美沙芬(C)测定的平均血药浓度-时间曲线($\bar{x} \pm s, n=20$)

Fig 3 Average plasma concentration - time curves of dextromethorphan hydrobromide(A), dextrorphan before(B) and after(C) enzymatic hydrolysis($\bar{x} \pm s, n=20$)

表 4 20 名健康志愿者单剂量口服酚麻美敏片后氢溴酸右美沙芬和 *O*-去甲右美沙芬的主要药动学参数($\bar{x} \pm s, n=20$)

Tab 4 Main pharmacokinetic parameters of dextromethorphan hydrobromide and dextrorphan after a single oral dose of the compound anti - cough tablets in 20 healthy Chinese volunteers($\bar{x} \pm s, n=20$)

参数(parameters)	氢溴酸右美沙芬(dextromethorphan hydrobromide)		<i>O</i> -去甲右美沙芬(dextrorphan)	
	酶解前 (before enzymatic hydrolysis)	酶解前 (before enzymatic hydrolysis)	酶解前 (before enzymatic hydrolysis)	酶解后 (after enzymatic hydrolysis)
$C_{\max}/\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$	4.4 ± 4.6	9.7 ± 5.4	9.7 ± 5.4	536 ± 165
$T_{\max}/\text{h}$	4.2 ± 3.3	1.8 ± 0.8	1.8 ± 0.8	2.1 ± 0.6
$t_{1/2}/\text{h}$	9.5 ± 2.9	6.0 ± 2.8	6.0 ± 2.8	6.4 ± 2.7
$\text{MRT}_{0-72}/\text{h}$	13.8 ± 5.5	7.6 ± 2.8	7.6 ± 2.8	7.2 ± 2.3
$\text{AUC}_{0-72}/\mu\text{g} \cdot \text{h} \cdot \text{L}^{-1}$	61.0 ± 84.2	59.4 ± 25.4	59.4 ± 25.4	3504 ± 710
$\text{AUC}_{0-\infty}/\mu\text{g} \cdot \text{h} \cdot \text{L}^{-1}$	63.2 ± 86.9	60.3 ± 25.4	60.3 ± 25.4	3542 ± 706

13 讨论

13.1 *O*-去甲右美沙芬总量测定条件 在人体内右美沙芬口服吸收后经 CYP2D6 酶迅速代谢,主要代谢物为 *O*-去甲右美沙芬葡萄糖醛酸结合物。为了准确测定血浆中 *O*-去甲右美沙芬的总量浓度,试验中比较了 β -葡萄糖醛酸酶在不同用量和不同

作用时间下对结合型 *O*-去甲右美沙芬的酶解能力。结果(图4)表明,对 *O*-去甲右美沙芬浓度为 $800 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ 的血浆样品 0.1 mL,使用 $3 \text{ ku} \cdot \text{mL}^{-1}$ 的酶溶液 0.2 mL, 37°C 水浴摇床温孵 16 h 时,已酶解完全,故在实验中采用。

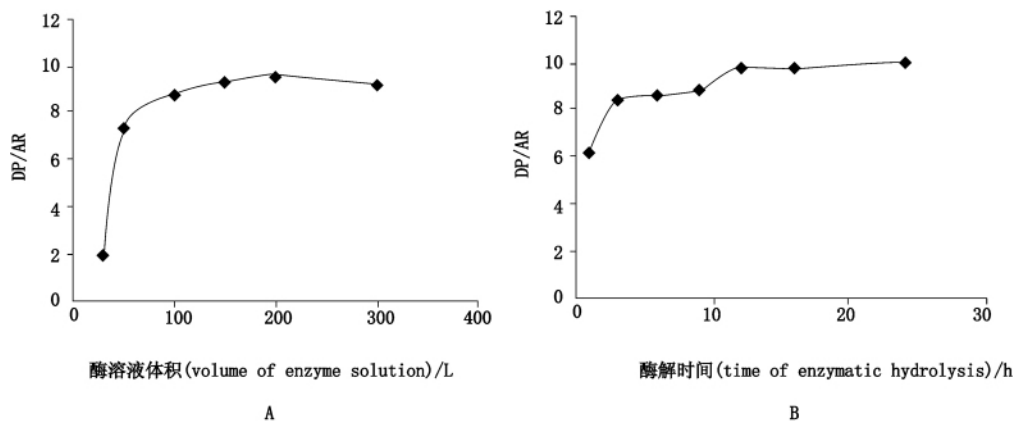


图4 β -葡萄糖醛酸酶的量-效(A)和时-效(B)关系曲线

Fig 4 Amount-effect curve(A) and time-effect curve(B) of β -glucuronidase

DP/AR: 酶解后测定 *O*-去甲右美沙芬与内标峰面积比值(dextrophan and internal standard peak area ratio after enzymatic hydrolysis)

13.2 结合型 *O*-去甲右美沙芬的浓度 结合型 *O*-去甲右美沙芬的血浆浓度远高于游离型,口服临床剂量的氢溴酸右美沙芬,其有效代谢物的总量可观。因此在联合用药过程中应密切注意药物相互作用,防止不良反应发生。

13.3 酚麻美敏片中其他组分的定量测定和药代动力学结果 已有文献报道测定感冒药中1个或多个成分^[10~12]。本实验在测定氢溴酸右美沙芬及其代谢物的同时,亦对受试者口服2片酚麻美敏片后血浆中对乙酰氨基酚、盐酸伪麻黄碱、马来酸氯苯那敏浓度进行了测定。由于样品的性质各异,故对乙

酰氨基酚的测定采用酸化血浆后乙酸乙酯提取,以对乙酰氨基苯甲酸为内标,LC-UVD方法测定;其余组分(盐酸伪麻黄碱、氢溴酸右美沙芬、*O*-去甲右美沙芬、马来酸氯苯那敏)碱化血浆后同法提取,由上述LC-MS/MS法同时测定。对乙酰氨基酚、盐酸伪麻黄碱、马来酸氯苯那敏的主要药代动力学参数见表5。研究结果表明,半衰期差异较大的药物联合给药,临床在保证快速代谢药物的持续药效的同时,应防止长半衰期药物马来酸氯苯那敏在体内的蓄积中毒。

表5 健康受试者单剂量口服2片酚麻美敏片后对乙酰氨基酚、盐酸伪麻黄碱和马来酸氯苯那敏的主要药代动力学参数($\bar{x} \pm s$ $n=20$)

Tab 5 Main pharmacokinetic parameters of paracetamol, pseudoephedrine hydrochloride and chlorpheniramine maleate after a single oral dose of compound anti-cough tablets in 20 healthy Chinese volunteers

主要药动学参数 (main pharmacokinetic parameters)	对乙酰氨基酚(paracetamol)	盐酸伪麻黄碱 (pseudoephedrine hydrochloride)	马来酸氯苯那敏 (chlorpheniramine maleate)
$C_{\max}/\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$	11445.3 $\pm$ 2304.4	345.2 $\pm$ 117.4	8.1 $\pm$ 3.2
$T_{\max}/\text{h}$	0.7 $\pm$ 0.3	1.5 $\pm$ 0.6	8.4 $\pm$ 7.6
$t_{1/2}/\text{h}$	3.0 $\pm$ 0.5	6.1 $\pm$ 1.5	25.6 $\pm$ 10.2
$\text{AUC}_{0-\tau}/\mu\text{g} \cdot \text{h} \cdot \text{L}^{-1}$	42056.6 $\pm$ 7813.8	3618.2 $\pm$ 1674.6	242.1 $\pm$ 83.3
$\text{AUC}_{0-\infty}/\mu\text{g} \cdot \text{h} \cdot \text{L}^{-1}$	45400.8 $\pm$ 9514.7	3661.4 $\pm$ 1665.8	282.2 $\pm$ 100.2

参考文献

- 1 Chinese Pharmacopoeia Commission(国家药典委员会). Drug Information for the Health Care Professional(临床用药须知). Beijing(北京): People's Medical Publishing House(人民卫生出版社), 2006. 240
- 2 Kristensen HT. Simultaneous determination of dextromethorphan and its metabolites in human plasma by capillary electrophoresis. *J Pharm Biomed Anal* 1998, 18(4-5): 827
- 3 Hoskins JM, Shenfield GM, Gross AS. Modified high-performance liquid chromatographic method to measure both dextromethorphan and proganil for oxidative phenotyping. *J Chromatogr B* 1997, 696(1): 81
- 4 Daali Y, Cherkaoui S, Doffey-Lazeyras F, et al. Development and validation of a chemical hydrolysis method for dextromethorphan and dextrophan determination in urine samples: Application to the assessment of CYP2D6 activity in fibromyalgia patients. *J Chromatogr B* 2008, 861(1): 56
- 5 Loosa WJ, de Graan AJ, de Bruijn P, et al. Simultaneous quantification of dextromethorphan and its metabolites dextrophan, 3-methoxymorphinan and 3-hydroxymorphinan in human plasma by ultra-performance liquid chromatography tandem triple-quadrupole mass spectrometry. *J Pharm Biomed Anal* 2011, 54(2): 387
- 6 Constanzer ML, Chavez-Eng CM, Fu I, et al. Determination of dextromethorphan and its metabolite dextrophan in human urine using high-performance liquid chromatography with atmospheric pressure chemical ionization tandem mass spectrometry: a study of selectivity of a tandem mass spectrometric assay. *J Chromatogr B* 2005, 816(1-2): 297
- 7 CAI Wei-min(蔡卫民), CHEN Bing(陈冰), CHU Xiao(初晓). HPLC determination of dextromethorphan and its metabolite in human urine(人尿中右美沙芬及其代谢物的高效液相色谱测定法). *Acta Pharm Sin(药学报)* 1997, 32(11): 861
- 8 Afshar M, Rouini MR, Amini M, et al. Simple chromatography method for simultaneous determination of dextromethorphan and its main metabolites in human plasma with fluorimetric detection. *J Chromatogr B* 2004, 802(2): 317
- 9 TAO Xin(陶欣), ZHUO Hai-tong(卓海通), HE Xiu-ping(何秀萍), et al. Pharmacokinetics and relative bioavailability of dextromethorphan hydrobromide chewable tablets(氢溴酸右美沙芬咀嚼片的药代动力学和相对生物利用度). *Chin Pharmacol Bull(中国药理学通报)* 1999, 15(3): 271
- 10 DAI Xiao-jian(戴晓健), CHEN Xiao-yan(陈笑艳), ZHANG Yong(张勇), et al. Simultaneous determination of amantadine and chlorpheniramine in human plasma by liquid chromatography-tandem mass spectrometry(液相色谱-串联质谱法同时测定人血浆中金刚烷胺和氯苯那敏). *Chin J Pharm Anal(药物分析杂志)* 2006, 26(6): 713
- 11 Li H, Zhang C, Wang J, et al. Simultaneous quantitation of paracetamol, caffeine, pseudoephedrine, chlorpheniramine and cloperastine in human plasma by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *J Pharm Biomed Anal* 2010, 51(3): 716
- 12 Lou HG, Yuan H, Ruan ZR, et al. Simultaneous determination of paracetamol, pseudoephedrine, dextrophan and chlorpheniramine in human plasma by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *J Chromatogr B* 2010, 878(7-8): 682

(本文于2011年2月15日收到)

《中国药材标准名录》已出版

科学出版社于2011年4月出版了由中国食品药品检定研究院林瑞超教授主编的《中国药材标准名录》,该书是在国家药监局的大力支持和全国各省、自治区、直辖市药检所积极配合下,从2004年开始,收集整理历版药典、部颁标准、地方标准等大量资料,历时6年,进行了细致归纳整理,编写了权威、实用的中药材标准检索专业工具书。该书共收录了4700余种药材,涉及530个科,内容涵盖药材名、科名、拉丁科名、类别(动物、植物或矿物)、原动植物中文名、原动植物拉丁学名、药用部位及出处等;本书科学性强、编写简明、内容实用,是企业、医院、中医药科技工作者必备的、权威的药材标准检索专业工具书。

当当网、卓越网、新华书店及医学书店有售。定价298.00元。

邮购联系人:温晓萍;电话:010-64034601,64019031;地址:100717北京市东黄城根北街16号科学出版社 温晓萍(请在汇款附言注明您购书的书名、册数、联系电话、是否要发票等)。