

抗胆碱能药物曲司氯铵分析方法进展

吴小春^{1,2}, 吴友谊¹

(1. 苏州科技学院 环境科学与工程学院, 江苏 苏州 215009;

2. 华葑市葑康药业有限公司, 四川 华葑 638611)

摘要: 曲司氯铵是一种抗胆碱能药物, 用于治疗膀胱过度活动症引起的尿频和尿失禁. 曲司氯铵较其它药物耐受性更高, 病人使用更为安全, 但其检验方法报道不多. 对曲司氯铵的分析方法(包括滴定法、紫外分光光度法、高效液相色谱法、气相色谱法、液体闪烁计数法等)进行了评述和展望.

关键词: 曲司氯铵; 原料药; 制剂; 生物样品

中图分类号: R927.2, R917

文献标志码: A

文章编号: 1006-3757(2015)02-0108-06

曲司氯铵(tropium chloride, 化学名: 氯化-3-二苯乙醇酯基去甲莨菪烷-8-螺-1-吡咯烷, 化学结构式见图 1, CAS 号: 10405-02-4) 是一种抗胆碱能药, 属于毒蕈碱受体拮抗剂(muscarinic receptor antagonists), 能松弛膀胱的平滑肌、减少膀胱的收缩, 有效减少膀胱过度活动症(overactive bladder, OAB)病人的尿频和尿失禁发作次数. 与其它抗毒蕈碱类药物不同, 曲司氯铵是一种季铵盐, 它不经肝脏代谢, 没有已知的药物交互反应, 因此耐受性优于其它同类药物^[1].

在中华医学会泌尿外科分会颁布的《膀胱过度

活动症诊断治疗指南》中, 曲司氯铵被列为一线治疗药物^[2], 也收载于英国国家处方集第 68 版(British National Formulary 68)^[3].

曲司氯铵由意大利 Rottapharm Madans 公司研发, 1990 年首次在德国上市, 至今收载于欧洲药典(European Pharmacopoeia, EP)(8.0 版)^[4]和英国药典(British Pharmacopoeia, BP)(2012 年版)^[5]及美国药典-国家处方集(United States Pharmacopoeia and the National Formulary, USP - NF)(USP36 - NF31)^[6]. 曲司氯铵及其已知杂质 a、b、c 的结构式^[4-6]如图 1 所示.

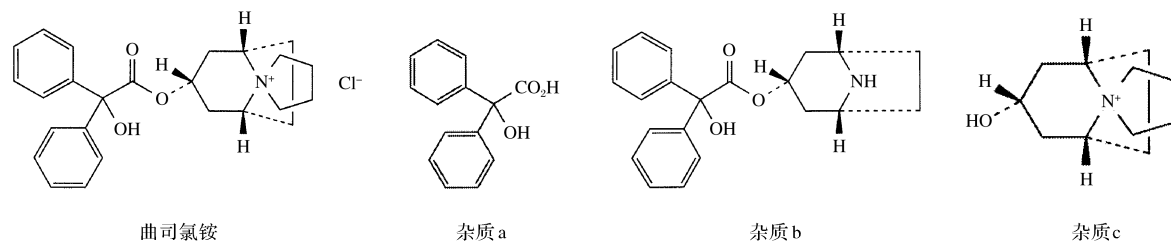


图 1 曲司氯铵及其已知杂质 a、b、c 的结构式

Fig. 1 Structural formulae of tropium chloride and its specified impurities a, b, c

Impurity a: benzoic acid, impurities b: (1R,3r,5S)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl hydroxydiphenylacetate, impurity c: (1R,3r,5S)-3-hydroxyspiro[8-azoniabicyclo[3.2.1]octane,1'-pyrrolidinium]

作为一种人体用药, 曲司氯铵及其杂质的准确测定十分重要. 而文献检索表明, 关于曲司氯铵测

定的文献只有数十篇, 且尚未有相关的综述报道. 基于此, 本文对现有曲司氯铵的分析方法进行评述,

收稿日期: 2015-04-21; 修订日期: 2015-06-08.

基金项目: 苏州市科技计划项目(SYN201020).

作者简介: 吴小春(1979-), 男, 工程师, 从事药物分析、质量管理. Tel: 0826-8850001. E-mail: wuxiaochun@126.com

通信作者: 吴友谊(1975-), 男, 副教授, 从事环境分析、药物分析. Tel: 0512-68786836. E-mail: youyiwu@mail.usts.edu.cn

包括滴定法(titrimetric analysis)、紫外分光光度法(ultraviolet spectrophotometry, UV)、高效液相色谱法(high performance liquid chromatography, HPLC)、气相色谱法(gas chromatography, GC)、液体闪烁计数法(liquid scintillation counting, LSC)等。

1 滴定法

曲司氯铵属于季铵盐, 离解后含有氯离子(Cl^-), 可采用经典的银量法测定其含量。现行的欧洲药典和英国药典也采用此法测定曲司氯铵, 具体操作^[4-5]为: 取样品约0.3 g, 用50 mL水溶解, 使用永停电位滴定法以硝酸银滴定液(0.1 mol/L)滴定至终点。每1 mL硝酸银滴定液(0.1 mol/L)相当于42.80 mg的曲司氯铵($\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{ClNO}_3$)。由于该方法的实质是滴定氯离子, 故样品中夹杂的其他氯化物也可能会一并测定, 使结果比真实值偏大, 仅适用于测定纯度比较高的样品, 如原料药(active pharmaceutical ingredient, API)。Nesrin等^[7]采用该永停电位滴定法测定了曲司氯铵原料药的含量(平均99.95%, RSD为0.644%, $n=6$), 并将与HPLC法测定结果(平均100.40%, RSD为0.448%, $n=6$)进行了比较。

2 紫外分光光度法

Bendale等^[8]采用紫外分光光度法, 用0.1 mol/L的盐酸溶液做溶剂, 在224 nm处测定了曲司氯铵片的含量, 并对方法学进行了验证。该方法操作简单、仪器易得, 方法回收率100.4%~101.5%, 精密度0.34%~0.97%, 可作为制药企业常规制剂溶出度等检验的参考。Haupt等^[9]以转篮法(900 mL纯水/37.5±0.5 °C, 100 rpm), 采用连续流动比色皿(continuous flow-through cuvette)紫外分光光度法在210 nm波长处测定了不同处方的曲司氯铵控释制剂的溶出度和释放度, 为制剂处方筛选提供数据支持。Monika等^[10]采用分光光度法以0.1 mol/L的氢氧化钠溶液为介质测定曲司氯铵胶囊, 普通分光光度法测定波长为258 nm, 检测限达0.71 μg/mL, 回收率为98.8%; 另外还采用一阶导数分光光度法(测定波长为226.6 nm)测定, 检测限为2.57 μg/mL, 回收率为99.2%, 并对2种方法进行了验证。

3 高效液相色谱法

高效液相色谱法以其强大的分离能力、较高的

灵敏度和快速分析速度、可以配套多样化检测器等特点, 在曲司氯铵的分析中, 应用非常广泛。高效液相色谱法研究的样品也多种多样: 包括药品(原料药、制剂)、体液(血液、尿液)、细胞、皮肤等, 在药物代谢动力学(pharmacokinetics)和生物利用度(bioavailability)领域应用尤其突出, 如表1所示。

另据文献报道, 日本医疗用医药品品质情报集^[25]采用HPLC法测定曲司氯制剂的溶出度, 具体色谱条件为: 以十八烷基硅烷键合硅胶(C18)为色谱柱填料, 以0.05 mol/L磷酸二氢钠(用磷酸调pH值至3.0)-甲醇(13:7, V/V)为流动相, 检测波长为210 nm, 柱温为40 °C, 调整流速使曲司氯铵峰保留时间约为8 min。该方法同文献^[4-6]比较, 流动相的配制更加简便。

另外, 文献^[26-28]报道了利用HPLC-MS/MS进行曲司氯铵的生物利用度和药物代谢动力学研究, 但遗憾的是文中没有具体列出所采用的色谱条件。

以上HPLC方法中, 紫外检测波长多为210~220 nm, 靠近紫外末端吸收, 容易引入较高的背景和其它干扰, 且曲司氯铵本身的最大吸收波长为224 nm^[8]。为此, 笔者对上述分析方法进行了改进, 以Phenomenex Luna C8(4.6×150 mm, 5 μm)色谱柱, 柱温40 °C, 以乙腈-水(含4.3%磷酸和1.4%三乙胺)(260:740, V/V)为流动相, 在224 nm处测定了曲司氯铵原料药的含量, 结果曲司氯铵保留时间约5.4 min, 并与已知杂质A、B^[4-6]和其他未知杂质达到基线分离(杂质C无紫外吸收, 在此色谱条件下不出峰), 方法的检测限达0.1 μg/mL, 回收率为99.8%~101.2%。改进后的方法流动相配制更加简便, 检测限更低, 可作为曲司氯铵含量测定的参考方法。

4 气相色谱法

曲司氯铵本身的沸点较高, 难以直接采用GC法测定, 但可以衍生化后采用GC法测定。Schröder等^[29]采用柱前衍生化GC-MS测定了人血浆中的曲司氯铵。该方法以奥芬溴铵(oxyphenonium bromide)作为内标物质, 利用N-甲基叔丁基二甲基硅基三氟乙酰胺(MTBSTFA)衍生血浆中的曲司氯铵, 衍生产物使用HP-1毛细管柱、程序升温方式质谱检测器(选择离子SIM模式)进行GC-MS测定, 曲司氯铵保留时间约7.9 min, 内标物奥芬溴铵保留时间约8.0 min, 方法检测限为0.1 ng/mL。在文

表1 高效液相色谱法在曲司氯铵测定中的应用*

Table 1 Application of HPLC in determination of trospium chloride

样品	主要色谱条件	检测器	检测限	文献
API	C18, 40 °C, 乙腈-TEA-磷酸-水 (300 : 1 : 3 : 700, V/V), 1.0 mL/min, 20 μL	UV-215	—	[6]
片剂	C18, 40 °C, 乙腈-TEA-磷酸-水 (350 : 1 : 3 : 650, V/V), 1.0 mL/min, 20 μL	UV-215	—	[6]
API/ 片剂	C18, 25 °C, 乙腈-甲醇-50 mmol/L KH ₂ PO ₄ -TEA (25 : 25 : 50 : 0.2, pH4.0±0.1, V/V), 1.0 mL/min, 20 μL	UV-215	—	[7]
血浆	C8, 55 °C, 水-乙腈 (69 : 31, V/V, 含 NaCl-CC 缓冲液), 2.0 mL/min, 20 μL	Fl-313/370	0.5 ng/mL	[11]
尿液	C8, 55 °C, 水-乙腈 (69 : 31, V/V, 含 0.08 mmol/L NaCl-0.031 mmol/L CC), 2.0 mL/min, 20 μL	Fl-313/370	3 ng/mL	[11]
皮肤	C18, 20 °C, 10 mmol/L 庚烷磺酸钠-乙腈-磷酸 (50 : 50 : 0.15, V/V), 1.2 mL/min, 50 μL	UV-220	—	[12]
尿液	C18, 10 mmol/L 庚烷磺酸钠-乙腈 (600 : 40, V/V), 含 1.5% 磷酸, 1.0 mL/min	UV-210	—	[13]
血浆	C18, 40 °C, 甲醇-5% HAc-20 mmol/L 甲酸铵 (55 : 30 : 15, V/V), 0.2 mL/min, 20 μL	ESI-MS	0.2 μg/mL	[14]
血浆	C18, 甲醇 (含 0.1% HAc)-水 (含 0.1% HAc-2.5 mmol/L 甲酸铵) (80 : 20, V/V), 1.0 mL/min, 20 μL	ESI-MS	0.1 ng/mL	[15]
血浆	C18, 24 °C, 2 mmol/L NH ₄ Ac-乙腈 (20 : 80, V/V), 0.5 mL/min, 20 μL	ESI-MS	55 pg/mL	[16]
血浆	C18, 40 °C, 甲醇-5% HAc-20 mmol/L 甲酸铵 (55 : 30 : 15, V/V), 0.2 mL/min, 20 μL	ESI-MS	0.2 ng/mL	[17]
片剂	C18, 磷酸盐缓冲液-乙腈 (60 : 40, V/V), 1.0 mL/min, 20 μL	UV-215	0.2 μg/mL	[18]
血浆	C18, 25 °C, 2.5 mmol/L 甲酸铵 (含 5% HAc)-甲醇 (20 : 80, V/V), 0.5 mL/min, 10 μL	ESI-MS	0.01 ng/mL	[19]
片剂	C18, 乙腈-0.01 mmol/L TBAHS (50 : 50, V/V), 1.0 mL/min, 20 μL	UV-215	2.54 μg/mL	[20]
细胞	C8, 3 mmol/L K ₂ HPO ₄ -乙腈-磷酸 (300 : 700 : 1.5, V/V), 1.2 mL/min, 50 μL	UV-210	100 ng/mL	[21-22]
血浆	C8, 5 mmol/L 醋酸铵-乙腈梯度洗脱, 0.6 ~ 0.8 mL/min, 5 μL	ESI-MS	1 ng/mL	[21]
细胞	C18, 0.1% 甲酸乙腈溶液-0.1% 甲酸水溶液梯度洗脱, 0.3 ~ 0.6 mL/min, 5 μL	ESI-MS	—	[22]
血浆	固相萃取 (SPE), 反相色谱柱, 甲醇-甲酸铵 (60 : 40, V/V)	MS/MS	56 pg/mL	[23]
API	C18, 1 mmol/L 磷酸二氢钾缓冲液 (pH5.1)-乙腈 (70 : 30, V/V), 1 mL/min, 20 μL	UV-216	—	[24]

* 主要色谱条件中注明了色谱柱类型及柱温、流动相及流速和进样量; Fl 代表荧光检测器, 其后数字分别为激发波长/发射波长 (nm), UV 后的数字为检测波长 (nm), ESI-MS 为电喷雾离子源质谱; TEA (triethylamine): 三乙胺; CC (choline chloride): 氯化胆碱; TBAHS (Tetra butyl ammonium hydrogen sulfate) 四丁基硫酸氢铵。

献^[30]中也有 GC 测定曲司氯铵的生物利用度 (检测限为 0.1 ng/mL), 但未报道详细的色谱条件。

柱前衍生化增加了样品前处理时间并会带入多余的衍生试剂, 因而在一定程度上制约了 GC (包括

GC-MS)在测定曲司氯铵时的应用.

5 液体闪烁计数法

LSC法在常规分析中几乎未见报道,但在药物代谢领域应用广泛.在现代医学和生物学的研究中,构成生物机体主要元素的氢和碳的同位素(^3H 、 ^{14}C)是最常用的放射性同位素,它们所发射的射线都是低能 β 射线,用液体闪烁计数法测量 ^3H 和 ^{14}C 是最有效的技术手段.液体闪烁计数法的基本原理是依据射线与物质相互作用产生荧光效应^[31].首先是闪烁溶剂分子吸收射线能量成为激发态,再回到基态时将能量传递给闪烁体分子,闪烁体分子由激发态回到基态时,发出荧光光子.荧光光子被光电倍增管(PMT)接收转换为光电子,再经倍增,在PMT阳极上收集到好多光电子,以脉冲信号形式输送出去.将信号符合、放大、分析、显示,表示出样品液中放射性强弱与大小.

Geyer等^[32]采用 ^3H 标记的曲司氯铵三氟醋酸盐(70 Ci/mmol),对小鼠肝脏、尿液等组织匀浆蛋白的脑渗透作用进行了研究.Kranz等^[33]采用 ^3H 标记的曲司氯铵三氟醋酸盐(42 Ci/mmol),对服用经标记的曲司氯铵的老鼠小鼠的血浆和组织匀浆放射性水平采用液体闪烁计数法进行了测定,效果良好.Bexten等^[34]采用 ^3H 标记的曲司氯铵(37 Ci/mmol),对服用经标记的曲司氯铵的人尿路上皮细胞等进行了测定,并对药代动力学和统计评价.但尚未见 ^{14}C 标记的曲司氯铵的报道.

6 结论和展望

国内外曲司氯铵的分析检验中,HPLC法应用普遍,但曲司氯铵尚未被中国药典收载.同时,国内的药品质量标准^[35]较国外药典^[4-6]过于松泛,杂质的分析鉴定方法不完善,在今后的工作中应多注意杂质传递和杂质档案的研究,控制已知结构杂质的限量(USP36-NF31^[6]规定杂质a和杂质b均不得超过0.15%,杂质c不得超过0.10%,其他未知单个杂质不得超过0.10%,总杂质不得超过0.5%),特别要关注毒性较大的杂质,建立更准确、快捷的检验方法以确保公众用药安全.此外,考虑到色谱的强大分离功能,相信其他色谱分析方法(包括联用方法)也会在曲司氯铵的分析中发挥作用.

参考文献:

[1] Doroshyenko O, Jetter A, Odenthal K P, et al. Clinical

pharmacokinetics of trospium chloride [J]. Clin Pharmacokinet, 2005, 44: 701-720.

[2] 那彦群, 叶章群, 孙光. 中国泌尿外科疾病诊断治疗指南手册(2011年版). [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2011: 330-339.

[3] BMJ Group and the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. British national formulary 68 (2014.9-2015.3) [M]. London: Pharmaceutical Press, 2014: 554-555.

[4] European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare (EDQM). European Pharmacopoeia (8.0) [S]. France, 2013: 3 486-3 487.

[5] The Stationery Office on behalf of the Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA). British Pharmacopoeia [S]. 2012: 5 136-5 138.

[6] United States Pharmacopeial Convention. United States Pharmacopoeia and the National Formulary (USP36-NF31) [S]. Baltimore: United States by United Book Press, Inc, 2013: 5 503-5 504.

[7] Nesrin K Ramadan, Lamia M Abd El Halim, Hoda F EL Sanabary, et al. Stability indicating chromatographic methods for the determination of trospium chloride [J]. International Journal of Chemistry, 2013, 34(2): 1 217-1 224.

[8] Bendale A R, Prajapati V S, Narkhede S P, et al. Analytical method development & validation protocol for trospium chloride in tablet dosage form [J]. Indo-Global Journal of Pharmaceutical Sciences, 2011, 1 (2): 166-172.

[9] Haupt M, Thommes M, Heidenreich A, et al. Lipid-based intravesical drug delivery systems with controlled release of trospium chloride for the urinary bladder [J]. Journal of Controlled Release, 2013, 170(2): 161-166.

[10] Monika L Jadhav, Santosh R Tambe, Manoj V Girase. Analytical quality by design approach for development of UV spectrophotometric methods in the estimation of trospium chloride from capsule dosage form [J]. International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, 2014, 6(10): 530-533.

[11] Schladitz-Keila G, Spahna H, Mutschlera E. Fluorimetric determination of the quaternary compound trospium and its metabolite in biological material after derivatization with benoxapofen chloride [J]. J Chromatogr B: Biomedical Sciences and Applications, 1985, 345: 99-110.

[12] Langguth P, Spahn H, Mutschler E, et al. An approach

- to reduce the number of skin samples in testing the transdermal permeation of drugs [J]. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 1986; 38(10): 726–730.
- [13] Langguth P, Kubis A, Krumbieg G, et al. Intestinal absorption of the quaternary trospium chloride: permeability-lowering factors and bioavailabilities for oral dosage forms [J]. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 1997, 43(3): 265–272.
- [14] 向红琳,丁劲松,谭志荣,等. 高效液相色谱-质谱联用法测定人血浆中曲司氯铵的浓度及相对生物利用度[J]. *中国医院药学杂志*, 2007, 27(4): 451–454.
- [15] 仲浩,刘宗平,姚庆强. LC-MS/MS法测定人血浆中曲司氯铵的浓度[J]. *食品与药品*, 2009, 11(11): 29–31.
- [16] Hotha K K, Vijaya Bharathi D, Sanagapati Sirish Kumar, et al. Determination of the quaternary ammonium compound trospium in human plasma by LC-MS/MS: Application to a pharmacokinetic study[J]. *J Chromatogr B*, 2010, 878: 981–986.
- [17] Tang J, Tan Z R, Zhou Y B, et al. High-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry for the determination of trospium chloride in human plasma and its application in a bioequivalence study[J]. *Anal Lett*, 2011, 44: 607–616.
- [18] Lakshemi M V, Rao J V L N S, Rao A L. RP-HPLC estimation of trospium chloride in tablet dosage forms [J]. *E-Journal of Chemistry*, 2012, 9(3): 1407–1411.
- [19] Panda S S, Ravi Kumar B V, Mohanta G, et al. New stability-indicating RP-UFLC method for determination of trospium chloride in tablet dosage form[J]. *Scientia Pharmaceutica*, 2012, 80: 955–964.
- [20] Zhang R, Yuan G, Li R, et al. Pharmacokinetic and bioequivalence studies of trospium chloride after a single-dose administration in healthy Chinese volunteers [J]. *Arzneimittel-Forschung*, 2012, 62(5): 247–251.
- [21] Heinen C, Reuss S, Saaler-Reinhardt S, et al. Mechanistic basis for unexpected bioavailability enhancement of polyelectrolyte complexes incorporating BCS class III drugs and carrageenans [J]. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 2013, 85(1): 26–33.
- [22] Heinen C A, Reuss S, Amidon G L, et al. Ion pairing with bile salts modulates intestinal permeability and contributes to food-drug interaction of BCS class III compound trospium chloride [J]. *Mol. Pharmaceutics*, 2013, 10(11): 3989–3996.
- [23] Sundara Moorthi Nainar Murugesan, Ravisekhar Kasibhatta, Prabakaran Desomayandhan, et al. Evaluation of inter-occasion variability on trospium pharmacokinetics in healthy human subjects using *Non-compartment* methods [J]. *J Bioequiv Availab*, 2014, 6(6): 202–205.
- [24] Zahid Zaheer, Jaiprakash N Sangshetti, Rana Z Ahmed, et al. QbD in development and validation of a rapid RP-HPLC method for determination of Trospium chloride in bulk drug [J]. *Journal of Medicinal Chemistry and Drug Discovery*, 2015, 368–384.
- [25] 国家食品药品监督管理总局药品审评中心. 日本厚生省药品体外溶出试验信息库 [DB/OL]. [2014-09-27], <http://www.cde.org.cn/recommend.do?method=view&id=34>.
- [26] Silver N, Sandage B, Sabounjian L, et al. Pharmacokinetics of once-daily trospium chloride 60 mg extended release and twice-daily trospium chloride 20mg in healthy adults [J]. *Journal of Clinical Pharmacology*, 2010, 50(2): 143–150.
- [27] Oefelein M G, Tong W, Kerr S, et al. Effect of concomitant administration of trospium chloride extended release on the steady-state pharmacokinetics of metformin in healthy adults [J]. *Clinical Drug Investigation*, 2013, 33(2): 123–131.
- [28] Harnett M D, James Shipley, Laura MacLean, et al. Study of the population pharmacokinetic characteristics of once-daily trospium chloride 60 mg extended-release capsules in patients with overactive bladder and in healthy subjects [J]. *Clinical Drug Investigation*, 2013, 33(2): 133–141.
- [29] Schröder S, Jetter A, Zaigler M. Absorption pattern of trospium chloride along the human gastrointestinal tract assessed using local enteral administration [J]. *International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 2004, 42(10): 543–549.
- [30] Walter P, Grosse J, Bihl A M, et al. Bioavailability of trospium chloride after intravesical instillation in patients with neurogenic lower urinary tract dysfunction: a pilot study [J]. *Neurourology and Urodynamics*, 1999, 18(5): 447–453.
- [31] 龚守良主编. 放射医学实验教程 [M]. 北京: 原子能出版社, 2009: 344–346.

- [32] Geyer J, Gavrilova O, Petzinger E. The Role of p-Glycoprotein in limiting brain penetration of the peripherally acting anticholinergic overactive bladder drug trospium chloride [J]. *Drug Metab Dispos*, 2009, 37(7): 1 371-1 374.
- [33] Kranz J, Petzinger E, Geyer J. Brain penetration of the OAB drug trospium chloride is not increased in aged mice [J]. *World J Urol*, 2013, 31(1): 219-224.
- [35] Bexten M, Oswald S, Grube M, et al. Expression of drug transporters and drug metabolizing enzymes in the bladder urothelium in man, and affinity of the bladder spasmolytic trospium chloride to transporters likely involved in its pharmacokinetics [J]. *Mol Pharm*, 2015, 12(1):171-178
- [36] 国家食品药品监督管理局. YBH02912009 [S].

Analytical Methods for Anticholinergic Trospium Chloride: A Review

WU Xiao-chun^{1,2}, WU You-yi¹

(1. *School of Environmental Science and Engineering, Suzhou University of Science and Technology, Suzhou 215009, China;*

2. *Huaying Incom Pharmaceutical Co Ltd, Huaying 638611, China*)

Abstract: Trospium chloride is one of anticholinergic medicines which can effectively relieve overactive bladder (OAB) with symptoms of urge incontinence and frequent micturition. Due to its higher tolerability, trospium chloride is safer to patients compared with other medicines. However, only a few articles on the analysis of trospium chloride and no relevant reviews are published till now. In this paper, the quantitative analytical methods for trospium chloride, including titration, UV spectrophotometry, HPLC, GC, and liquid scintillation counting (LSC), are reviewed with the prospects of their developments.

Key words: trospium chloride; PAI; preparations; biosamples

Classifying number: R927.2, R917