

J. chromatogr., 230, 345–352 (1982)

Studies of Isoniazid Metabolism in Isolated Rat Hepatocytes
by Mass Fragmentography

Atsuko Noda, Kuang-Yang Hsu, Yoshinori Aso, Kenji Matsuyama,
Sadao Iguchi, and Masaharu Hirata

*Faculty of Pharmaceutical Sciences, Kyushu University, and
Shionogi Research Laboratories, Shionogi & Col., Ltd.*

ABSTRACT

Isoniazid metabolism in isolated rat hepatocytes was studied by mass fragmentography using single ion monitoring. Isoniazid and its metabolites were determined as the trimethylsilylated derivatives of acetylisoniazid and diacetylhydrazine and of the benzaldehyde hydrazones of isoniazid and acetylhydrazine. Deuterated analogues served as internal standards. Hydrazine was quantitated as benzalazine using ^{15}N -labeled hydrazine as an internal standard. The method is well suited for the microanalysis of isoniazid metabolites in specificity and reliability to demonstrate the overall pathway of isoniazid metabolism, from which it was clarified that the greater part of hydrazine, a hazardous metabolite of isoniazid, was formed through the direct hydrolysis of isoniazid itself as expected.

マスフラグメントグラフィーによるラット遊離肝細胞系におけるイソニアジド代謝の研究

野田敦子, 許 光陽, 麻生良則, 松山賢治, 井口定男
平田雅春

九州大学薬学部, 塩野義研究所

抄録 ラットの遊離肝細胞系でのイソニアジドの代謝をマスフラグメントグラフィーを用いて検討した。イソニアジド及びその代謝物の定量に際しては、アセチルイソニアジドとジアセチルヒドラジンはトリメチルシリル化誘導体として測定し、イソニアジドとアセチルヒドラジンはベンズアルデヒドヒドラゾンとしてからさらにトリメチルシリル化を行って定量した。内部標準物質としてはそれぞれの化合物の重水素置換体を用いた。ヒドラジンはベンザラジンに導いて定量したが、内部標準には ^{15}N 標識ヒドラジンをを用いた。この方法はイソニアジドの全般的な代謝経路の検討、証明のためイソニアジド代謝物の微量分析を行う場合に好適で、特異性においても

信頼性の点でもすぐれた方法である。この方法を用いて遊離肝細胞系における検討を行ったところ、イソニアジドの有害代謝物ヒドラジンの大部分は予想通りイソニアジド自身の直接的な加水分解によって生成されることが証明された。