

# 联苯苄唑的兔药代动力学研究及组织残留量测定<sup>\*</sup>

付良青<sup>1</sup> 骆传环<sup>2</sup> 田 军<sup>3</sup> 舒 融<sup>2</sup>

(<sup>1</sup>军事医学科学院附属医院 北京 100039)

(<sup>2</sup>军事医学科学院放射医学研究所 北京 100850)

(<sup>3</sup>海军总院药技科 北京 100037)

**[摘要]**采用 GC/MS 单离子检测的方法测定了联苯苄唑溶液剂和霜剂在家兔皮肤抹药后的血药浓度和在肝、胃、皮肤等组织中的药物浓度;并用 3P87 软件对血药浓度进行了拟合,估算了药物动力学参数。结果表明,溶液剂和霜剂的体内过程均符合二室开放模型,  $T_{max}$  分别为 2.88h 和 5.84h,  $C_{max}$  分别为 356.18ng/ml 和 182.81ng/ml。在组织联苯苄唑含量测定中,只有用药局部皮肤有残留,而肝、胃和肌肉等组织中没有联苯苄唑残留。

**关键词:** 联苯苄唑 药物动力学 GC/MS

联苯苄唑(Bifonazole)是近年研制的一种抗真菌药物,经初步使用,已收到良好的效果。为了了解局部涂抹后药物在体内吸收、分布和清除的过程,我们应用 GC/MS 法,对联苯苄唑溶液剂和霜剂在家兔体内的血药浓度,在肝、肾、用药局部皮肤、皮下肌肉以及远端皮肤、肌肉等组织中的药物浓度进行了测定。

## 1 材料和方法

### 1.1 标准品,动物及样品预处理

联苯苄唑,分子量 310,熔点 145-147℃,溶液剂和霜剂均由放射医学研究所制备而得,浓度均为 1%。

日本大耳白家兔,体重 2.0kg 左右,领自本院动物中心,雌雄各半,背部剪毛裸露皮肤面积为 3cm × 3cm,1 号-6 号兔使用溶液剂 10 毫升,7 号-9 号兔使用霜剂 10 克,一次涂抹给药。给药后 1、3、6、9、12、24 小时,家兔耳静脉取血 2 毫升,离心得血浆 1 毫升,乙醚振摇提取 3 次,挥干乙醚后加入丙酮 100 $\mu$ l 待用。

分别于药后 1、2、3 天后活杀溶液剂组家兔,每天 2 只,取肝、肾、肌肉、用药皮下肌肉、用药局部皮肤和远端皮肤各 10g,加适量生理盐水磨成匀浆,用同样方法乙醚提取。

### 1.2 仪器和条件

\* 2000-04-10 收

HP5890A (GC)- 5970B (M SD)- 59970C (Chem Station), OV- 1 弹性石英毛细管柱 ( $\Phi 0.2\text{mm} \times 25\text{m}$ ), 柱温 200- 220- 250 , 程序升温, 升温速率分别为 20 /min 和 15 /min, 进样口温度 260 , 连接口温度 280 , 载气为氦气, 流速 15ml/min, 柱前压 10PSI, 离子聚集电压 4V, 倍增器电压 2000V, 阈值 500, 总离子流色谱扫描的质量范围  $m/z$ 120-400, 单离子检测质量数  $m/z$ 243。定量方法采用基峰单离子检测 (SM)  $m/z$ 243 的质谱峰强度 Abundance 为响应值对浓度的外标定量法。

## 2 结果和讨论

### 2.1 联苯苄唑的总离子流扫描的 GC/MS 图(见图 1):

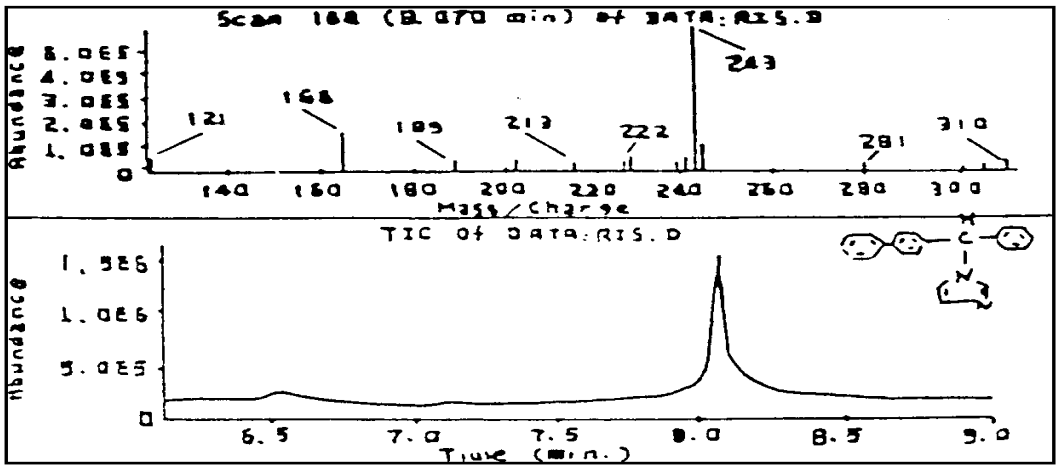


图 1 联苯苄唑的总离子流(TIC)及 GC/MS 图

总离子扫描质谱图中有联苯苄唑基峰  $m/z$  243, 分子离子峰(即分子量)为  $m/z$  310, 还有一些碎片峰。

### 2.2 联苯苄唑基峰单离子检测(SM)的 GC- MS 图(见图- 2):

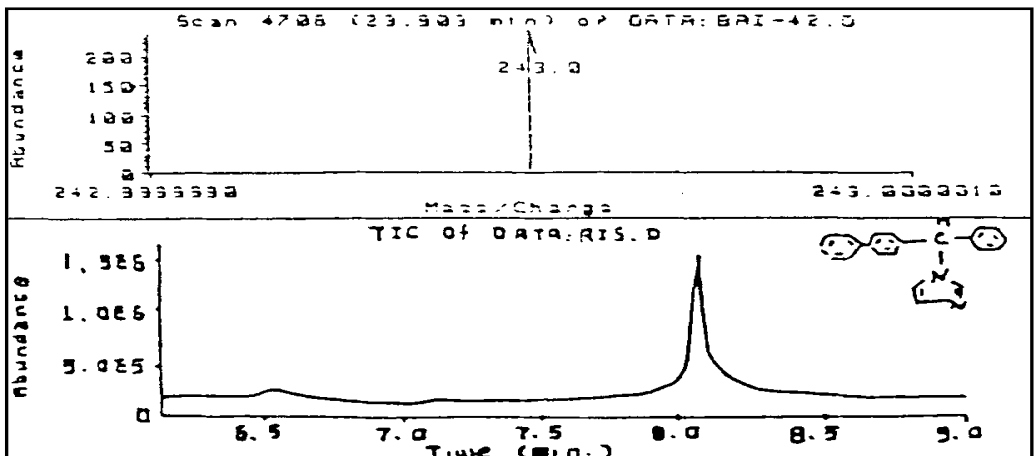


图 2 联苯苄唑基峰单离子检测(SM)的 GC/MS 图

为提高检测的灵敏度,采用基峰单离子检测,选择联苯苄唑 $m/z$  243 基峰处的丰度值作为对浓度的纵坐标响应。

### 2.3 标准曲线和回收率

联苯苄唑浓度在 2.3- 37ng 之间( $n=7$ ),以基峰 $m/z$  243 的 Abundance 为响应值,经计算机处理得回归方程为:  $Y = \text{EXP}(A + B \cdot X + C \cdot X^2)$ 。式中,系数 A、B、C 分别为 0.1367、0.2900、- 0.0214; 相关系数 R 为 0.9992,残差平方和 Q 为 1.60。

取四个浓度 3.7、7.4、11.1、18.4ng 的联苯苄唑的平均回收率(%) 为  $86.60 \pm 6.69$ , 精密测定变异系数(CV%) 为 3.22。

### 2.4 血药浓度测定

溶液剂以 6 只兔子平均浓度表示,霜剂以 3 只兔子平均浓度表示,数据列于表 1,血药浓度- 时间曲线见图 3。溶液剂和霜剂达峰时间分别为 2.88h 和 5.84h,峰值浓度分别为 356.18ng/ml 和 182.81ng/ml。

表 1 联苯苄唑溶液剂和霜剂的血浆浓度

| 时间(h) | 浓度(ng/ml) |     |
|-------|-----------|-----|
|       | 溶液剂       | 霜剂  |
| 1     | 320       | 160 |
| 3     | 360       | 170 |
| 6     | 250       | 210 |
| 9     | 230       | 170 |
| 12    | 166       | 165 |
| 24    | 133       | 159 |

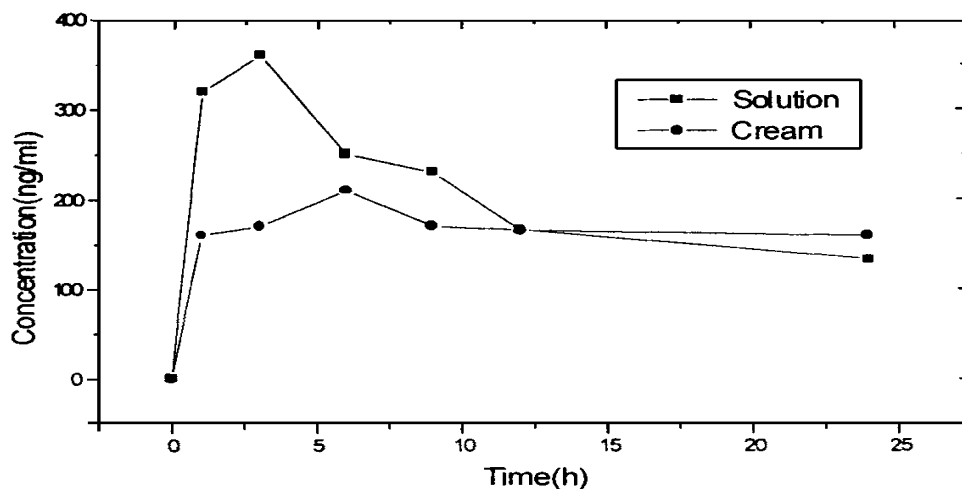


图 3 联苯苄唑溶液剂和霜剂的血药浓度- 时间曲线

## 2.5 药物动力学参数计算

经计算机软件拟合, 血药浓度- 时间曲线适合血管外给药、开放型二室模型, 由计算机处理得药物动力学参数, 列于表 2。

表 2 联苯苄唑溶液剂和霜剂的药物动力学参数

| 参数                  | 联苯苄唑     |          |
|---------------------|----------|----------|
|                     | 溶液剂      | 霜剂       |
| K12 (1/h)           | 0.1296   | 0.2388   |
| K21 (1/h)           | 0.1281   | 0.2909   |
| K10 (1/h)           | 0.0478   | 0.0043   |
| $T_{1/2\alpha}$ (h) | 0.5989   | 0.8317   |
| $T_{1/2\alpha}$ (h) | 2.4401   | 0.8341   |
| $T_{1/2\beta}$ (h)  | 32.1175  | 224.5420 |
| V1 (L)              | 193.0931 | 130.00   |
| V2 (L)              | 234.9246 | 260.10   |
| AUC (h·ng/ml)       | 10827.95 | 59045.87 |
| C1 (L/h)            | 9.236    | 0.0170   |
| $T_m$ (h)           | 2.88     | 5.84     |
| $C_m$ (ng/ml)       | 356.18   | 182.81   |

## 2.6 肝肾和肌肉等组织中联苯苄唑残留量测定

测定肝、肾、肌肉、用药局部皮肤、远端皮肤、肌肉和皮下肌肉等组织中联苯苄唑的药物浓度。肝、肾、远端皮肤、肌肉和皮下肌肉联苯苄唑测定结果均为阴性(在检测限 300pg 以下)。用药局部皮肤的联苯苄唑的药物浓度数据见表 3。

表 3 用药局部皮肤联苯苄唑残留量

| 兔号   | 时间(药后活杀天数) | 联苯苄唑残留量(ng) |
|------|------------|-------------|
| 1, 2 | 1          | 4200        |
| 3, 4 | 2          | 2500        |
| 5, 6 | 3          | 1250        |

从相同剂量的溶液剂和霜剂的浓度- 时间曲线可以看出, 霜剂的达峰时间比溶液剂要晚 3 小时, 峰值浓度也比溶液剂低 50ng/ml, 整个曲线形态呈平稳状态, 在药后 24 小时时仍有一定浓度, 达最高浓度的 75%, 而此时溶液剂浓度只占峰值浓度的 37%, 显示出霜剂的吸收、分布和清除均较溶液剂缓慢的剂型特征。从药物动力学参数也可以看出, 两种剂型三半衰期  $T_{1/2\alpha}$ ,  $T_{1/2\alpha}$ ,  $T_{1/2\beta}$  中,  $T_{1/2\beta}$  均大于  $T_{1/2\alpha}$  和  $T_{1/2\alpha}$ , 说明清除慢, 尤其霜剂的  $T_{1/2\alpha}$ ,  $T_{1/2\alpha}$ ,  $T_{1/2\beta}$  均大于溶液剂的  $T_{1/2\alpha}$ ,  $T_{1/2\alpha}$ ,  $T_{1/2\beta}$ , 同样也说明霜剂吸收、分布和清除都比溶液剂慢, 显示各自型特点, 临床上可以两种剂型交替使用, 提高疗效。

从溶液剂和霜剂的血药浓度和药物动力学参数比较可知, 俩剂型均符合二室的开放模型。

转运速度常数  $K_{12}$ 、 $K_{21}$  的数值接近,说明这两个局部涂抹的外用剂型在血液循环系统和组织脏器官间快速分配、平衡,推测在组织内不残留。这与肝、肾、肌肉和皮肤等组织中残留量的实测结果是吻合的。肝、肾、肌肉、远端皮肤和局部给药处肌肉联苯苄唑的测定结果均为阴性(在检测限以下),而用药局部皮肤残留量为第一天大于第二天大于第三天,说明联苯苄唑作为外用药是安全的,且作用时间持久,有利于提高疗效。

### 参 考 文 献

- 1 Patzschke K *et al* Pharmacokinetic Studies Following Systemic and Topical Administration of ( $^{14}\text{C}$ ) Bifonazole in Man, *Drug Res* 1983, 33(1) NO 5: 745
- 2 Gibaldi M. Estimation of the Pharmacokinetic Parameters of the Two Compartment Open model from Post- Infusion Plasma Concentration Data, *J Pharm Sci* 1969, 58: 1133
- 3 麦克法登 W.H. 气相色谱- 质谱联用技术在有机分析中的应用, 第一版, 北京: 科学出版社, 1983, 331
- 4 骆传环等 联苯苄唑药物动力学研究, *药物分析杂志* 1995, 15(增刊): 48

## Pharmacokinetics of Bifonazole in Rabbits and Quantitative Determination of Concentration in Organs

Fu Liangqing<sup>1</sup>, Luo Chuanhuan<sup>2</sup>, Tian Jun<sup>3</sup>, Shu Rong<sup>2</sup>

(<sup>1</sup>Accessory Hospital, Academy of Military Medical Sciences, Beijing 100039, China)

(<sup>2</sup>Institute of Radiation Medicine, Academy of  
Military Medical Sciences, Beijing 100850, China)

(<sup>3</sup>Navy General Hospital, Beijing 100037, China)

Received 2000-04-10

### Abstract

The bifonazole's plasma concentration in rabbits after bifonazole solution preparation and cream preparation spread on rabbit skin was determined, using GC/MS - SM quantitative method, and their pharmacokinetic parameters were calculated with 3p87 software. The results showed that the plasma concentration - time curves of the two preparations in rabbits were fitted to the two-compartment open model.  $T_{max}$  of solution and cream preparations were 2.84 h and 5.84 h, and  $C_{max}$ , 356.18 ng/ml and 182.81 ng/ml, respectively. The concentration of bifonazole in drug-spread skin was quantified: 4200 ng after one day, 2500 ng after two days, and 1250 ng after three days respectively. However, the concentrations of bifonazole in liver, kidney, muscle, muscle beneath skin and skin for control are lower than the determination limit.

Key Words: bifonazole, pharmacokinetics, GC/MS