

联苯苄唑阴道片的药物动力学研究*

付良青 舒 融 刘曙晨 骆传环

(军事医学科学院附属医院 北京 100039)

(军事医学科学院放射医学研究所 北京 100850)

[摘要]本文采用 GC/MS 单离子检测的内标定量法测定了抗真菌药联苯苄唑阴道片在家兔体内的血药浓度,用 3P87 软件估算其药物动力学参数。联苯苄唑的药物动力学研究结果表明它是一个安全的药物。

关键词:联苯苄唑 阴道片 药物动力学 GC/MS

联苯苄唑又称白肤唑(Bifonazole),化学名为 1-[4-联苯基-苯甲基]-1H-咪唑,是近年研制的抗真菌药物,其溶液剂和霜剂对感染皮肤有较好的疗效。为进一步扩大药物用途,特研究阴道片家兔局部用药,用 GC/MS 测定药后血药浓度,估算药物动力学参数,并和家兔溶液剂和霜剂的参数以及正常人体局部给药进行比较,为临床用药和新药申报提供重要的技术资料。

1 材料和方法

1.1 标准品

联苯苄唑,分子量 310,熔点 145 ~ 147℃,分子式 $C_{22}H_{18}N_2$,由本所制备提供。

1.2 内标物

克霉唑(也称氯吗唑,Chlofrimazole),分子量 344,分子式 $C_{22}H_{16}N_2Cl$,经质谱鉴定后使用。

1.3 动物和给药

家兔,本院动物中心繁殖大耳白,雌性,三只,平均体重 2.5kg,一次给药,人全量即 100mg,片重 500mg 磨成粉末后加入吐温 80,灌入家兔阴道中。

1.4 采血及血样制备

药前为 0 时,药后 1、3、6、9、12 及 24、48、72 小时由耳静脉取血 2mL,用乙醚振摇提取 2 次,挥干乙醚后加入内标液 100 μ L,丙酮 100 μ L,作为待测液。

1.5 仪器及方法

HP5890A(GC)-5970B(MSD)-59970C(Chem Station),OV-1 弹性石英毛细管柱(Φ 0.2mm \times 25m),柱温 250℃恒温,进样口温度 260℃,连接口温度 280℃,载气为氮气,流速 15mL/min,柱前压 10PSI,离子聚焦电压 30V,倍增器电压 2400V,阈值 500。定量采用质谱基峰单

1997-11-10 收

* 该课题已获二类新药证书,获军队科技成果二等奖,本文获质谱学会第九届全国有机质谱学术会议青年论坛二等奖

离子检测(SIM) m/z 243、 m/z 277 的内标定量法。

2 结果与讨论

2.1 标准品和内标物的标准混合液总离子流扫描的 GC/MS 图(见图 1)

图中可见内标物在保留时间(Rt)18.66min 有一色谱峰,总离子流扫描质谱图中有基峰 m/z 277,分子离子峰(即分子量)为 m/z 344,还有一些碎片(图 1a);联苯苄唑在(RT)24.09min 有色谱峰,质谱图中有基峰 m/z 243,分子离子峰 m/z 310 即分子量数据,还有一些碎片峰(图 1b)。

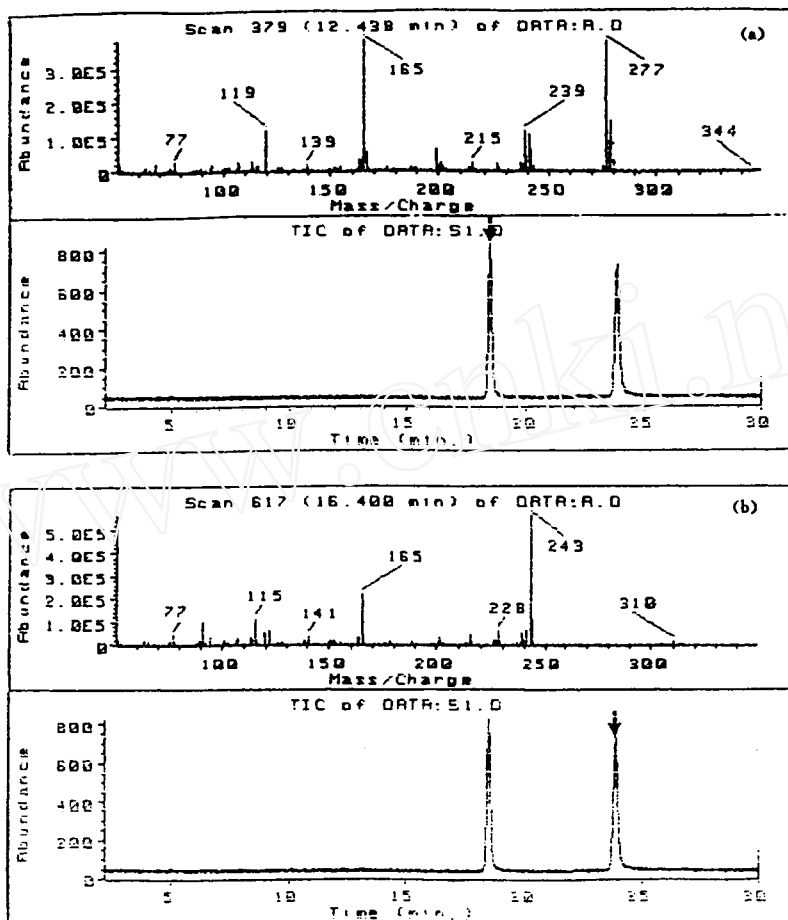


图 1 标准品和内标物的标准混合液总离子流扫描的 GC/MS 图

2.2 基峰单离子检测(SIM)的 GC/MS 图(见图 2)

为提高检测的灵敏度,采用基峰单离子检测,内标 m/z 277 和联苯苄唑 m/z 243 基峰的丰度之比作为对浓度的纵坐标响应。

2.3 标准曲线

配制 6 个不同浓度的联苯苄唑和内标的混合液,内标物固定在 $1\mu\text{g}/\text{mL}$,联苯苄唑在 $10\sim 100\mu\text{g}/\text{mL}$ 之间,两者之比为横坐标,横坐标数据实际上就是联苯苄唑的浓度数据,以 m/z 243 和 m/z 277 的相对丰度之比为纵坐标作图得标准曲线,直线回归方程 $Y = 70.09 + 173X$,相关系数 R 为 0.99703。数据见表 1,标准曲线图见图 3。

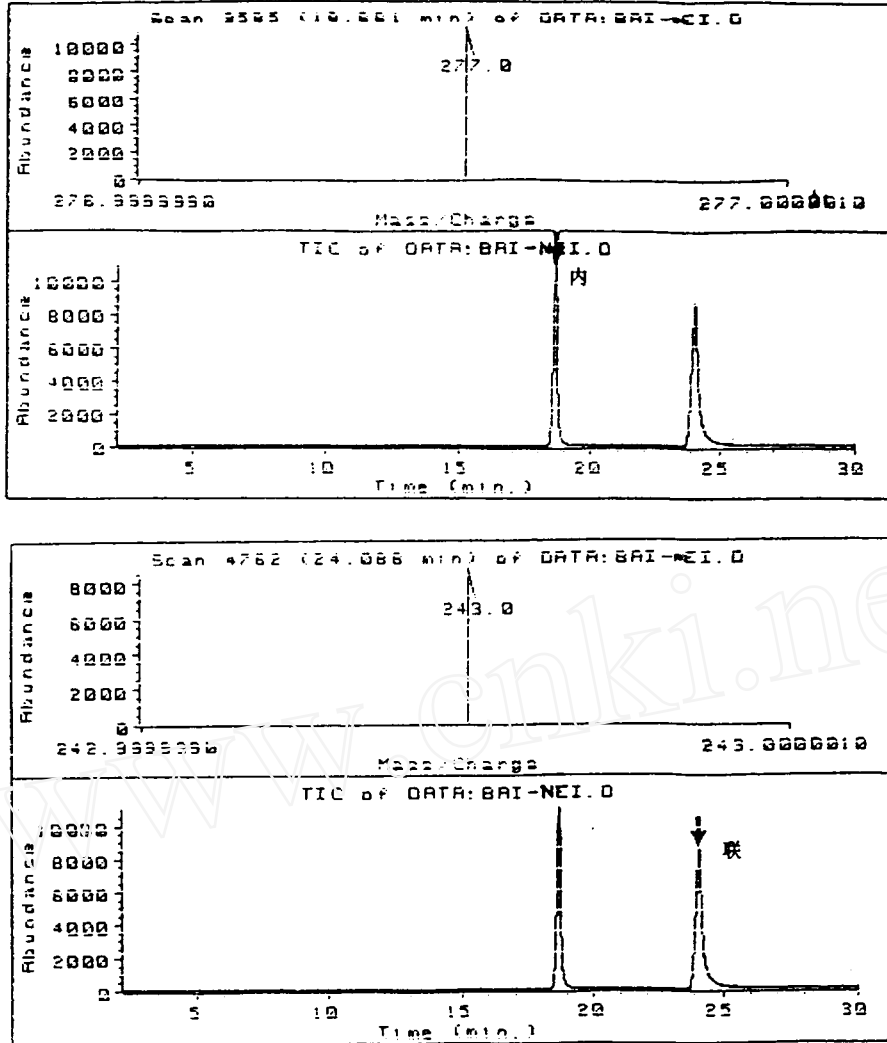


图2 内标物和联苯苄唑的SIM图

表1 标准曲线数据

$C_{联}/C_{内}$ (ng/ μ L)	$A_{联}/A_{内}$
10	0.4409
20	0.4959
30	0.6143
50	0.8014
80	1.1135
100	1.4694

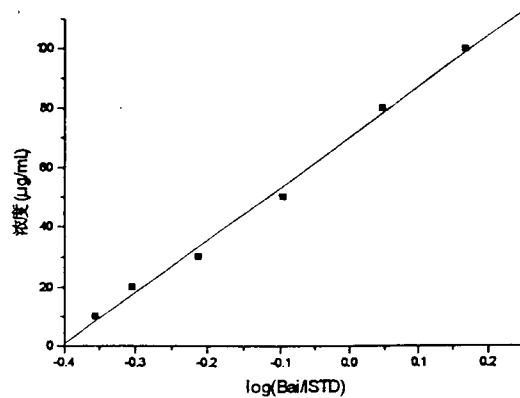


图3 标准曲线

Linear Regression for Data1-A:

$$Y = A + B * X$$

Param	Value	sd
A	70.0863	1.50357
B	172.9957	6.68449

R = 0.99703

SD = 3.05376, N = 6

P = 0.00001

2.4 精密度测定

取以上标准曲线中间一浓度的溶液,连续进样 10 次,得 10 个两基峰丰度之比数值,计算变异系数 CV% 为 3.2210。

2.5 回收率实验

取家兔空白血浆 4 份,分别加入 4 个不同浓度的联苯苄唑溶液,按上述方法提取后检测,计算联苯苄唑的回收率(%)平均为 86.80 ± 6.69 。

2.6 血药浓度测定:

以 3 只家兔平均 ng/mL 血浆表示,数据列于表 2,血药浓度 - 时间曲线见图 4。达峰时间 T_m 为药后 1h,峰值 C_m 为 405.9 ng/mL 。为了便于比较,将联苯苄唑各种剂型以及家兔和正常人体的血药浓度列于表 3。

变异系数:3.2210%

回收率: 86.80 ± 6.69

表 2 家兔血药浓度(联苯苄唑阴道片)

时间(h)	血药浓度(ng/mL 血浆 \pm SD)
0	-
1	405.97 ± 1.47
3	387.94 ± 5.54
6	257.38 ± 6.10
9	227.74 ± 4.63
12	191.26 ± 9.02
24	92.65 ± 10.39
48 *	55.53 ± 3.20
72 * *	41.42

* 二兔平均 ** 一兔数据 其余三兔平均

表 3 联苯苄唑各种剂型的血药浓度(单位:ng/mL)

时间(h)	家 兔			人	
	溶液剂	霜 剂	阴道片	溶液剂	霜 剂
1	320	160	405	530	260
3	360	170	387	730	310
6	250	210	257	470	400
9	230	170	227	460	340
12	166	165	191	350	340
24	133	159	92	300	320
48	—	—	55	250	300
72	—	—	41	230	310

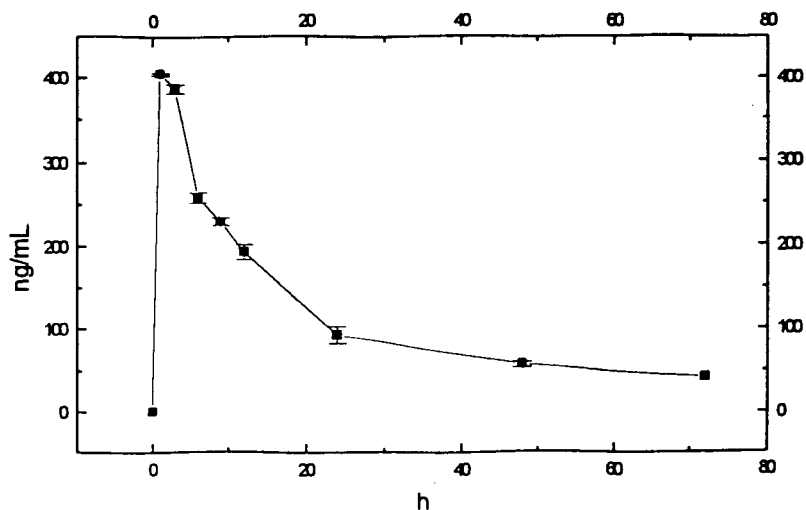


图4 家兔血药(联苯苄唑阴道片)浓度-时间曲线

2.7 药物动力学参数:

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4。

表4 联苯苄唑的药物动力学参数

参数	家兔			人	
	溶液剂	霜剂	阴道片	溶液剂	霜剂
K12(1/h)	0.1296	0.2388	0.0620	0.0243	0.0165
K21(1/h)	0.1281	0.2909	0.0553	0.0214	0.0177
K10(1/h)	0.0478	0.0043	0.0493	0.0275	0.0135
$T_{1/2\alpha}$ (h)	0.5989	0.8317	0.3248	0.8116	2.5162
$T_{1/2\beta}$ (h)	2.4401	0.8341	4.7415	14.1315	43.7637
$T_{1/2\beta}$ (h)	32.1175	224.5420	39.0652	168.5415	552.2351
V1(L)	193.0931	130.0000	126.8100	184.5630	204.4948
V2(L)	234.9246	260.1000	257.4400	765.8260	505.2708
AUC(hng/mL)	10827.95	59045.87	10040.6400	5043.8000	3577.5100
Cl(L/h)	9.2360	0.0170	9.9600	7.0140	0.0148
Tm(h)	2.8800	5.8400	1.0500	2.9100	5.6200
Cm(ng/mL)	356.1800	182.8100	422.2500	713.4600	410.7000

表中数据显示,中心室至周边室和周边室至中心室的转运速率常数 K12、K21 的数据很接近,表明该药是以相同速度在血循环系统和组织脏器间分配,在组织内不贮留。三者的半衰期 $T_{1/2\alpha}$, $T_{1/2\beta}$, $T_{1/2\beta}$, 后者的数据大于前二者,说明清除慢,连续用药会有低水平迭加现象,尤其以霜剂最明显。V1、V2 代表中心室、周边室的表观分布容积,另外还有峰下面

积 AUC、清除率 Cl。理论上计算出的峰浓度 C_m 和达峰时间 T_m 与实测值非常接近,证明实测数据的可靠性。

以上实验结果表明,用 GC/MS 在定性的基础上用单离子检测作定量测定,可排除血液中其它成分的干扰,结果确凿,方法灵敏度高。

阴道片粘膜吸收和皮肤涂抹给药表现出两种给药途径的不同,粘膜吸收较皮肤吸收快,峰值最高,清除呈现先快后慢的趋势,说明粘膜给药和皮肤给药有所不同。

药物动力学参数中, K_{12} 和 K_{21} 数值基本相等,推测该药在组织中不易滞留,不易对脏器组织产生刺激作用,可以为联苯苄唑是一个安全的外用药物。

参 考 文 献

- 1 Patzschke K *et al.* Pharmacokinetic Studies following systemic and topical administration of (14 C) Bifonazole in man. *Durg 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 Studies of Bifonazole Table for Vagina

Fu Liangqing

(Accessory Hospital, Academy of Military Medical Sciences, Beijing 100039, China)

Shu Rong, Liu Shuchen, Luo Chuanhuan

(Institute of Radiation Medicine, Academy of Military Medical Sciences,
Beijing 100850, China)

Received 1997-11-10

Abstract

This paper reports that the concentration of Bifonazole table for vagina in rabbits plasma is determined by using GC/MS-SIM quantitative method with ISTD, and its pharmacokinetic parameters is calculated with the 3P87 software. The results of pharmacokinetics studies show that it is a safety drug.

Key Words: bifonazole, table for vagina, pharmacokinetics, GC/MS