

联苯苄唑阴道片豚鼠血药浓度及吸收率测试

付良青 骆传环 舒 融 王恩起 金文涛 周昭武
(* 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三种剂量 6.25mg, 12.5mg, 25mg 在给豚鼠连续用药 21 天后豚鼠血药浓度, 分别为 16.3ng/ml, 23.5ng/ml, 27.6ng/ml; 并计算三种剂量的粘膜吸收百分率, 结果分别为 0.1043%, 0.0752%, 0.0442%。

关键词: 联苯苄唑 GC/MS 吸收率

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。为了了解阴道连续给药后药物通过粘膜吸收的情况,我们应用 GC/MS 法,检测豚鼠连续给药 21 天联苯苄唑阴道片后的血药浓度,并计算粘膜吸收百分率。

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 $C_{22}H_{18}N_2$,由放射医学研究所制备提供。

内标物:克霉唑(也称氯吗唑,Chlofrimazole),分子量 344,分子式 $C_{22}H_{18}N_2Cl$,市场购得,经质谱鉴定后使用。

1.2 动物及分组

本院动物中心提供的短毛雌性豚鼠,体重 500g 左右,共 30 只,分五组,每组 6 只,依次为正常对照组、辅料空白组、小剂量组、中剂量组、大剂量组,三个给药组的剂量(mg/只)分别为 6.25、12.5、25.0,磨成粉末后加入吐温 80,混悬后灌入豚鼠阴道中,连续给药 21 天。

1.3 采血及提取

连续给药 21 天后,于第 22 天,将每组 4 只豚鼠心脏取血约 2ml,离心得血浆 1ml,用乙醚提取 3 次,合并吹干,加入含内标的丙酮液待测。每组余 2 只豚鼠,正常喂养 21 天,第 22 天同样心脏取血及提取。

1.4 仪器及条件

HP5890A (GC)-5970B (MSD)-59970C (Chem Station), OV-1 弹性石英毛细管柱 ($\Phi 0.2\text{mm} \times 25\text{m}$), 柱温 250 恒温, 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 30V, 倍增器电压 2400V, 阈值 500. 定量采用质谱基峰单离子检测 (SIM) $m/z243$, $m/z277$ 的丰度之比的对数作为对纵坐标浓度的响应的内标定量法.

2 结果和讨论

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):

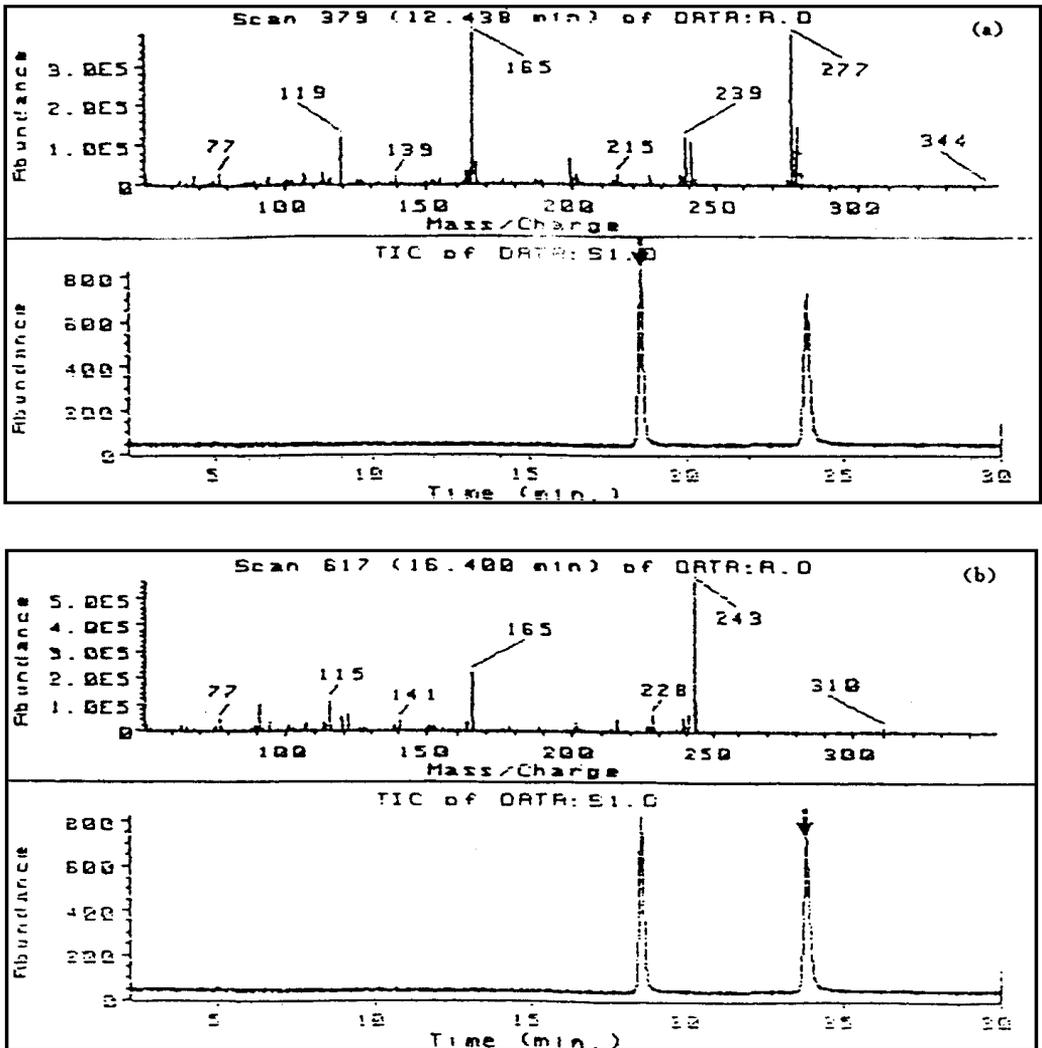


图1 标准品和内标物的标准混合液总离子流扫描的 GC/MS 图

图中可见内标物在保留时间 (R_t) 18.66min 有一色谱峰, 总离子流扫描质谱图中有基峰 $m/z277$, 分子离子峰 (即分子量) 为 $m/z344+$, 还有一些碎片峰; 联苯苄唑在 (R_t) 24.09min 有色谱峰, 质谱图中有基峰 $m/z243$, 分子离子峰 $m/z310+$ 即分子量数据, 还有

一些碎片峰。

2.2 基峰单离子检测(SM)的 GC-MS(见图-2):

为提高检测的灵敏度,采用基峰单离子检测,内标基峰 m/z277 和联苯苄唑基峰 m/z243 的丰度之比作为对浓度的纵坐标响应。

2.3 标准曲线数据见表- 1,标准曲线见图- 3,直线回归方程 $y = 70.09 + 173X$, 相关系数 $r = 0.9970$, 精密度测试, $CV \% = 3.2210 (n = 10)$, 最小检测限 500pg , 回收率 $r\% = 86.80 \pm 6.69 (n = 4)$ 。

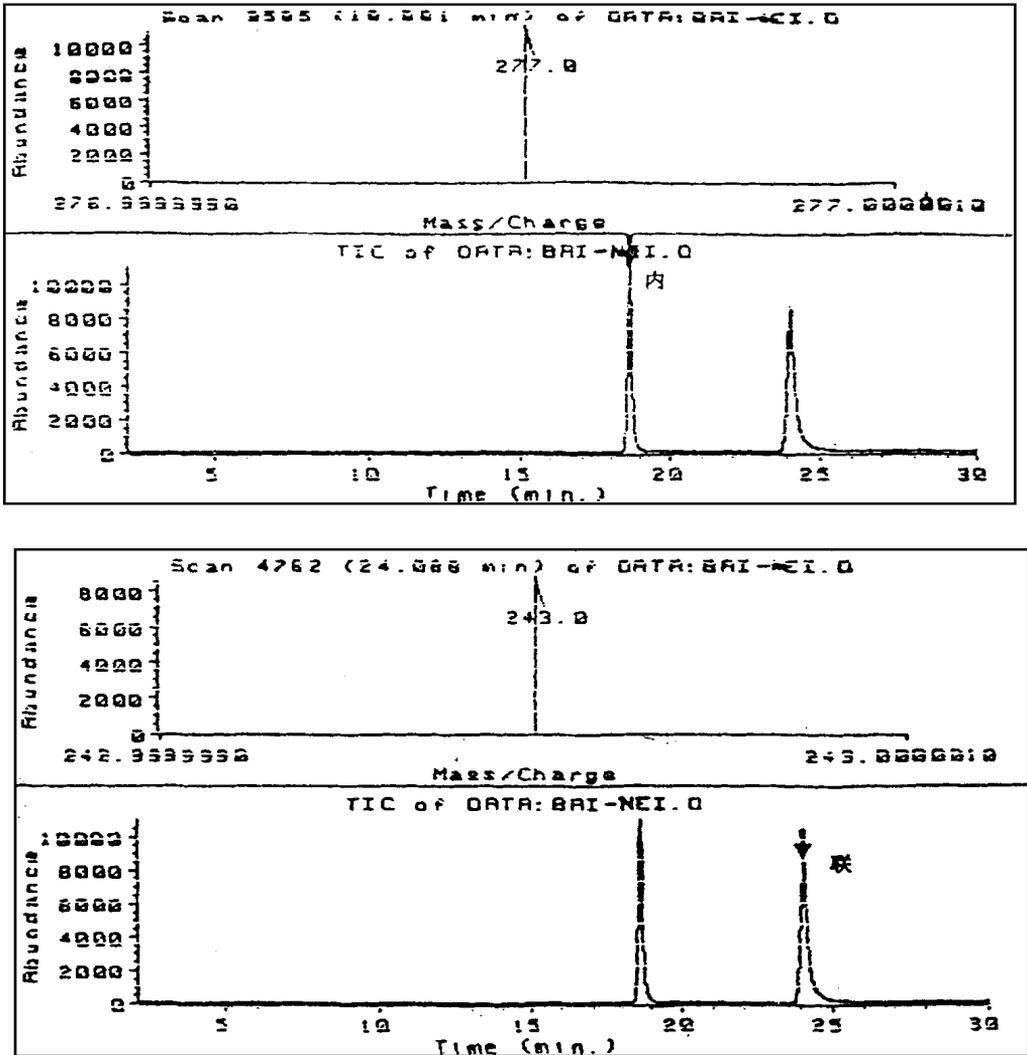


图 2 内标物和联苯苄唑的 SM 图

表- 1 标准曲线

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

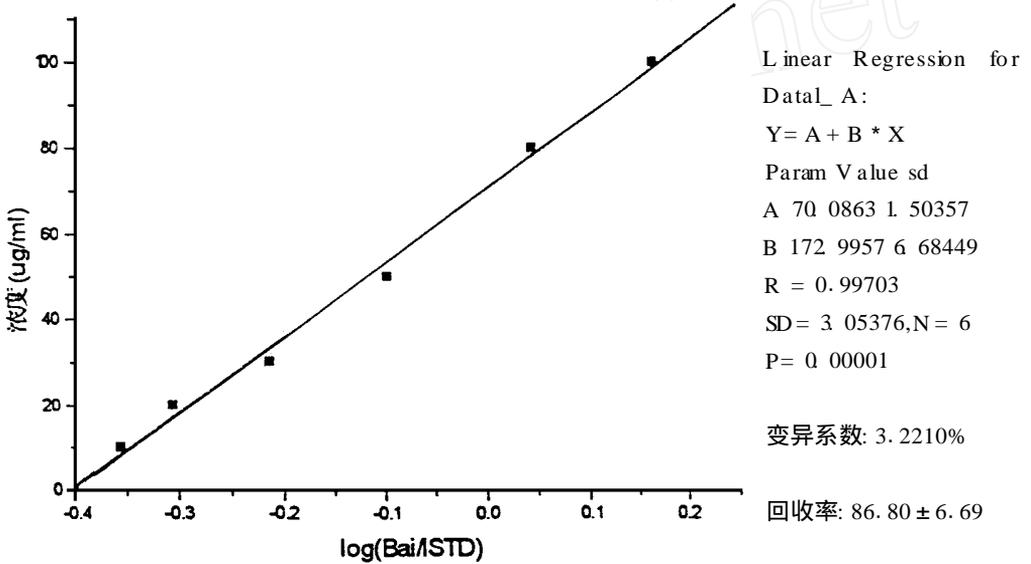


图 3 标准曲线

2.4 血药浓度测定结果

连续给药 21 天, 以每组 4 只豚鼠平均值计算第 22 天血药浓度 (ng/ml 血浆), 数据见表- 2。

表- 2 联苯苄唑的血药浓度

组 别	剂量 (mg/只)	血药浓度 (ng/ml)
正常对照组	0	0
辅料空白组	0	0
小剂量组	6.25	16.3
中剂量组	12.5	23.5
大剂量组	25.0	27.6

2.5 停药后再正常喂养 21 天的各组动物在第 22 天取血后均未测出血药浓度。

2.6 粘膜吸收百分率

按公式 $D_s/D_0 \times 100\%$ 粗略估算(%), 其中 $D_s = V \times C_0$, 三种剂量的粘膜吸收百分率数据见表- 3。

表- 3 联苯苄唑阴道片的粘膜吸收率

组别 (剂量)	粘膜吸收率 (%)
小剂量组 (6.25mg)	0.1043
中剂量组 (12.5mg)	0.0752
大剂量组 (250mg)	0.0442

2.7 从给药剂量和血药浓度数据看, 给药剂量成倍增加, 血药浓度尽管也有增加, 但不是相应的成倍增加, 而且增加的幅度在缩小, 表明粘膜吸收是有限度的, 并不是给药剂量越大越好。

2.8 粘膜吸收百分率的数据显示, 在三个剂量组中, 小剂量组的吸收百分率最高, 说明给药剂量还可降低。

2.9 从同一种动物不同给药途径比较皮肤和粘膜用药后的血药浓度数据可知, 给药剂量相近时(皮肤 10mg, 粘膜 12.5mg), 粘膜吸收的血药浓度略高于皮肤吸收 ($23.5\text{ng/ml} > 18.2\text{ng/ml}$)。

2.10 在相同的阴道给药途径中, 比较豚鼠和家兔两种动物的血药浓度(豚鼠给药 25mg, 血药浓度 27.6ng/ml ; 家兔给药 100mg, 血药浓度 92.65ng/ml)。虽然两组数据没有相关性, 但可认为两组数据是相吻合的。

参 考 文 献

- 1 Patzschke K et al Pham acolinetic Studies follow ing system ic and topical adm inistration of (¹⁴C)Bifonazole in man, Drug Res 1983, 33(1) NO. 5: 745
- 2 Gibaldi M. Estimation of the pham acokinetic param eters of the two-compartm ent open model from post-infusion plasma concentration data, J Pham 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

Concentration and Absorption Percentage Determination of Bifonazole Table for Vagina in Cavy

*Fu Liangqing, Luo Chuanhuan, Shu Rong, Wang Enqi, Jin Wentao, Zhou Zhaowu
(Accessory Hospital, Academy of Military Medical Sciences, Beijing 100039, China,
Institute of Radiation Medicine, Academy of Military Medical Sciences,
Beijing 100850, China)

Received 1999-06-01

Abstract

Using GC/MS-MS quantitative method with ISTD, we determined the Bifonazole concentration in cavy's plasma, the administration doses were 6.25mg, 12.5mg, 25.0mg respectively; and calculated the mucous membrane absorption percentage. The results showed the concentrations of bifonazole in plasma were 16.3, 23.5, 27.6 ng/ml for three doses, and their absorption percentage are 0.1043, 0.0752, 0.0442%, respectively.

Key Words: bifonazole, GC/MS, absorption percentage