

# 三氮唑核苷胶囊剂药代动力学研究

胡毅坚 (浙江省宁波市第一医院临床药理室, 宁波 315010)

谢红梅 (浙江省宁波市妇儿医院临床药理室, 宁波 315001)

杨 君 (上海市静安区中心医院临床药理室, 上海 200003)

**摘 要** 用 HPLC 法, 以三氮唑核苷口服液为参照品, 测定了 8 名健康男性志愿者口服单剂量 900 mg 三氮唑核苷胶囊后的经时血药浓度值, 按非室模型计算得到胶囊剂和溶液剂的药代动力学参数: AUC 为  $12534.68 \pm 2545.27$  ng/ml·h 和  $12491.16 \pm 2808.59$  ng/ml·h, MRT 为  $29.33 \pm 6.96$  h 和  $28.91 \pm 3.80$  h, C(AVE) 为  $174.09 \pm 35.35$  ng/ml 和  $173.49 \pm 39.01$  ng/ml,  $T_{1/2}$  为  $20.69 \pm 4.63$  h 和  $20.84 \pm 2.58$  h, CL(T) 为  $0.075 \pm 0.017$  L/h 和  $0.075 \pm 0.015$  L/h。以溶液剂 AUC 为参照, 得到三氮唑核苷胶囊剂的相对生物利用度为 100.34%。

**关键词** 三氮唑核苷 相对生物利用度 药代动力学 血药浓度 高效液相色谱

三氮唑核苷(Ribavirin 病毒唑)为广谱抗病毒药物。为了估测三氮唑核苷胶囊剂的药效, 我们对三氮唑核苷口服液和胶囊剂的药代动力学参数进行

了比较。

## 1 实验材料

### 1.1 受试者给药途径与剂量

8例健康男性受试者,平均年龄 $21\pm 1$  a (19~23 a),平均体重 $65.2\pm 7.5$  kg (57~78 kg)。采用双通道随机交叉方法分组,2种制剂服药前后需要二周洗脱期。受试者隔夜禁食8 h,于次日清晨空腹口服单剂量试药900 mg。

1.2 仪器与试药

HPLC(瑞士康强仪器公司经济实用Ⅰ型),三氮唑核苷胶囊(广东华南制药厂试制,100 mg/粒,批号:940102),三氮唑核苷口服液(市售,上海天丰药厂,300 mg/10 ml,批号:930517),三氮唑核苷标准品(浙北制药厂提供,批号:910308)。

2 方法与结果

2.1 色谱条件

Spheri-5RP-18色谱柱,4.6×250 mm,5 μm,检测波长220 nm,流动相:水(100%),流速:

1.0 ml/min,灵敏度:0.001 AUF,最低检测限:50 ng/ml,柱效>10,000。

2.2 标准曲线

取空白血浆0.5 ml于6只试管中,分别精密加入三氮唑核苷使成100、200、400、600、800、1000 ng/ml,加入4.5 ml乙腈,振荡混匀,4000 s/min离心5 min,取上清液,并式减压挥干后,残渣用0.5 ml流动相溶解,超速离心(10,000 s/min) 5 min,过滤后取20 μl进样,记录峰面积。得出标准曲线: $y = -0.7533 + 0.05646x$ ,相关系数 $r = 0.9986$ 。结果显示血浆中三氮唑核苷浓度在100~1000 ng/ml范围内呈良好线性关系。

2.3 回收率试验

在三种浓度的水平上测定了回收率、日内及日间误差,见表1

表1 回收率试验(n = 5)

| 浓 度     |        | 日 内   |      | 日 间    |       |      |
|---------|--------|-------|------|--------|-------|------|
| (ug/ml) | 回收率(%) | S     | CV%  | 回收率(%) | S     | CV%  |
| 100     | 85.30  | 0.040 | 4.70 | 88.39  | 0.020 | 2.25 |
| 400     | 91.07  | 0.015 | 1.62 | 89.02  | 0.029 | 3.30 |
| 1000    | 93.50  | 0.020 | 2.18 | 93.26  | 0.021 | 2.22 |

2.4 血样采集与分析

受试者分别在给药前、给药后0.25、0.5、1、2、3、4、10、24、48和72 h从前臂静脉采血3 ml,静置,离心(3500 s/min),分离血清0.5 ml,于-20℃贮存,待测。

取待测血清0.5 ml,加4.5 ml乙腈,同上法处理后测定血药浓度值。

2.5 数据处理

采用PKIA软件包(上海计算技术研究所),按非室模型计算AUC、 $T_{1/2}$ 、MRT、 $Cl(T)$ 、 $C(AVE)$ 、 $C_{max}$ 和 $T_{max}$ ,见表2、表3,并按下式计算相对生物利用度:

相对生物利用度 =  $\frac{AUC(胶囊)}{AUC(口服液)} \times 100\%$

以口服液(300 mg/10 ml)为参照,三氮唑核苷胶囊(100 mg/粒)的相对生物利用度为100.34%。

表2 8例志愿者口服三氮唑核苷口服液(900mg)药代动力学参数

| SAMPLE | AUC(ng/ml·h) | AUTC(ng/ml·h <sup>2</sup> ) | MRT(h)  | C(AVE)ng/ml | CL(T)L/h | T <sub>1/2</sub> BETA(h) |
|--------|--------------|-----------------------------|---------|-------------|----------|--------------------------|
| 1      | 9644.4930    | 23862.5000                  | 24.7400 | 133.9513    | 0.0933   | 16.3395                  |
| 2      | 18430.2900   | 430311.3000                 | 23.3480 | 255.9763    | 0.0488   | 16.9704                  |
| 3      | 9443.7940    | 277092.1000                 | 29.3412 | 131.1638    | 0.0953   | 21.5634                  |
| 4      | 11921.4000   | 358330.1000                 | 30.0577 | 165.5750    | 0.0755   | 20.8267                  |
| 5      | 10120.0800   | 280573.8000                 | 27.7244 | 141.5567    | 0.0889   | 20.4481                  |
| 6      | 12590.1000   | 342016.0000                 | 27.1657 | 174.8612    | 0.0715   | 19.4591                  |
| 7      | 13353.7800   | 464610.0000                 | 34.7929 | 185.4692    | 0.0674   | 24.8428                  |
| 8      | 15425.4600   | 491612.6000                 | 34.0795 | 208.3536    | 0.0624   | 24.5046                  |
| MEAN   | 12491.1600   | 360401.8000                 | 28.9089 | 173.4884    | 0.0754   | 20.8443                  |
| SD     | 2508.4830    | 17635.7100                  | 3.8006  | 39.0082     | 0.0152   | 2.5813                   |

表3 8例志愿者口服三氮唑核苷胶囊(900mg)药代动力学参数

| SAMPLE | AUC<br>(ng/ml·h) | AUTC<br>(ng/ml·h <sup>2</sup> ) | MRT<br>(h) | C(AVE)<br>(ng/ml) | CL(T)<br>(L/h) | T <sub>1/2</sub> BETA<br>(h) |
|--------|------------------|---------------------------------|------------|-------------------|----------------|------------------------------|
| 1      | 8217.5270        | 171499.3000                     | 20.8619    | 114.1323          | 0.1095         | 15.8581                      |
| 2      | 15754.3400       | 272256.3000                     | 17.2813    | 218.8103          | 0.0571         | 11.8272                      |
| 3      | 9801.0380        | 312452.0000                     | 31.8795    | 136.1255          | 0.0918         | 22.6717                      |
| 4      | 12723.6700       | 465534.6000                     | 36.5881    | 176.1255          | 0.0707         | 24.4828                      |
| 5      | 11048.9000       | 384708.4000                     | 34.8187    | 153.4570          | 0.0815         | 24.8475                      |
| 6      | 12554.3500       | 302754.5000                     | 24.1155    | 174.3660          | 0.0717         | 17.5434                      |
| 7      | 14916.7200       | 507343.6000                     | 34.0117    | 207.1767          | 0.0603         | 23.7096                      |
| 8      | 15260.3200       | 534752.8000                     | 35.0407    | 211.9573          | 0.0590         | 24.6046                      |
| MEAN   | 12534.6800       | 368912.7000                     | 29.3257    | 174.0928          | 0.0752         | 20.6931                      |
| SD     | 2545.2650        | 118390.6000                     | 6.9621     | 35.3509           | 0.0171         | 4.6346                       |

两种制剂的药代动力学参数无显著性差异( $P < 0.05$ )。

### 3 讨论

3.1 本试验应用 HPLC 外标法测定三氮唑核苷的血药浓度。为使所测样品浓度全部落入标准曲线范围内,将服药后48h、72h的血处理后加0.25 ml 流动相浓缩一倍。

3.2 本试验日内、日间回收率均大于85%,日内、

日间变异系数均小于5%,提示所用方法精确易行。但是经过乙腈沉淀蛋白后的样品进样杂质峰较多,因此提取方法有待改进。

3.3 溶液剂和胶囊剂的药代动力学参数经统计学处理两者无显著性差异,说明本胶囊剂与口服液有相同的治疗效果。