

荧光法研究美托洛尔在兔体内的药物动力学

张阿慧 王 莉¹ 杨 云 侯鸿军(西安 710049 西安交通大学理学院;¹ 中国西电集团医院药剂科)

美托洛尔(metoprolol)为 β 肾上腺素受体阻滞药,其制剂酒石酸美托洛尔胶囊及倍他乐克片主治高血压、心绞痛等。血中美托洛尔测定方法多用 HPLC 法^[1-3]。本文设计一种简便易行的荧光分光光度法,测定了家兔灌胃倍他乐克混悬液及静注美托洛尔水溶液后的血药浓度,绘制了药时曲线,计算了药动学参数。

1 仪器与试剂

1.1 仪器 RF-540 荧光分光光度计(日本岛津);82-1 型电动离心机(江苏响水医疗器械厂);SK-1 型快速混匀器(江苏国华仪器厂);PKBP-NI 软件(南京军区)。

1.2 试剂 美托洛尔及倍他乐克片(中国华瑞制药有限公司);二氯甲烷、氢氧化钠均为分析纯。

2 方法与结果

2.1 血样处理 取含美托洛尔的兔血浆 1ml 于离心管中,加入 1mol/L 氢氧化钠 1.0ml 碱化后,用二氯甲烷 3.0、2.0 ml 分别提取两次(3000r/min, 6min),合并提取液,60℃ 水浴蒸干,残渣用 3.0ml 水定容,取上清液测定荧光强度($E_x =$

230nm, $E_m = 305$ nm, 狭缝 3/4, OR=4)。

2.2 标准曲线的制备

标准溶液:精密称取美托洛尔适量,制成 0.1mg/ml 的水溶液,作为贮备液。取贮备液适量,用水稀释后制成浓度为 0.1、1.0、2.0、3.5、5.0、8.0 μ g/ml 的标准溶液。

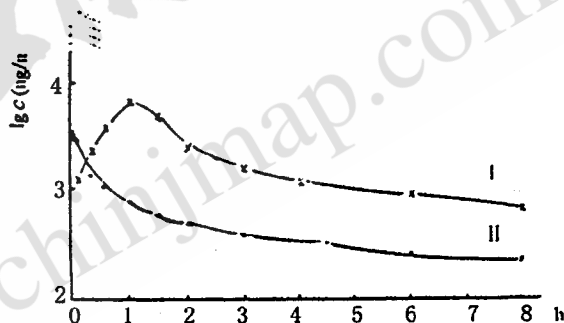


图1 美托洛尔血药浓度-时间曲线

I 灌胃给药 II 静注给药

标准曲线:取空白兔血浆 1mg(7 份),分别加入以上配制

西安交通大学“教育振兴行动计划”应用化学建设项目资助

的不同浓度的美托洛尔标准溶液各 1ml,以下按“2.1”项下操作,测定荧光强度,同时作空白校正。当血浆中美托洛尔浓度 C 在 0.1—8ug/ml 范围内与荧光强度 F 线性相关,回归方程 $C=0.877F+0.183$, $r=0.999$ 。平均回收率为 99.23%±3.68%,RSD=3.74%($n=12$)。荧光强度在 6h 内基本稳定。

2.3 药时曲线测绘 取健康家兔 6 只,体重为 2.5—3.0kg,实验前禁食一天,均分两组。第 1 组灌胃倍他乐克片研细后制成的混悬液,剂量为 25mg/kg;第 2 组一次性静注美托洛

尔水溶液,剂量为 3mg/kg。分别于给药后不同时间耳动脉插管取血,取血 1ml,按“2.1”项下操作,测荧光强度,求算血浆药物浓度,绘制的药时曲线见图 1。

2.4 药动学模型拟合及参数计算

采用 PKBP—NI 软件包。对“2.3”项测得的血浆药物浓度进行数据拟合,结果表明灌胃倍他乐克及静注美托洛尔水溶液在兔体内均为二室模型,计算的药动学参见表 1.2。

表 1 家兔灌胃倍他乐克片混悬液药动学参数($\bar{x}\pm s$)

Ka	A	a	B	β	T1/2(a)	T1/2(β)	K12	K21	K10	V.C/F	AUC
3.035	10.88	0.418	3.536	2.136	1.655	0.324	0.137	1.961	0.456	7.176	23.70
3.413	1.733	0.051	4.476	1.566	13.48	0.455	0.817	0.672	0.119	18.10	34.54
4.025	1.673	0.567	21.28	2.192	12.22	0.316	1.542	0.367	0.338	5.508	26.70
3.497	4.762	0.345	9.765	1.961	9.117	0.362	0.832	1.000	0.304	10.26	28.31

表 2 家兔静注美托洛尔水溶液药动学参数($\bar{x}\pm s$)

A	a	B	β	T1/2(a)	T1/2(β)	K12	K21	K10	V.C	AUC
3.007	6.121	0.701	0.127	0.113	5.464	4.371	1.261	0.615	2.156	6.720
1.842	2.559	0.674	0.132	0.271	5.236	1.476	0.782	0.433	3.021	5.859
1.770	7.159	1.052	0.215	0.096	3.228	4.022	2.803	0.548	2.834	6.527
2.206	5.280	0.809	0.158	0.160	4.643	3.290	1.615	0.532	2.670	6.340

3 讨论

3.1 荧光测定条件选择 取含美托洛尔的血浆样品,按“2.1”项方法提取、水定容后,于 RF—540 光分光光度计扫描,由绘制的激发光谱及荧光光谱选定 $E_x=230nm$, $E_m=305nm$ 。

3.2 提取溶剂选择 本文作者曾选用二氯甲烷、环乙烷、正己烷—二氯甲烷、三氯甲烷等溶剂为血浆中美托洛尔的提了取剂,经试验比较,以二氯甲烷的提取回收率最高。

3.3 临床监测 本文作者曾用文中所述方法进行了五例临床病人血药及尿药浓度的测定,结果为 0.034—0.040ug/ml 及 2.55—2.73ug/ml。

参考文献

1 沈国胜,张银娣,沈建平.高效液相色谱法测定美托洛尔血药浓度改进.广东药学院学报,1995,11(4):253.
2 印晓星,张银娣.美托洛尔光学异构体在犬体内的药动力学—药效学结合模型.药学报,1997,32(6):411.
3 陈小样,张银娣,沈建平.美托洛尔在离体大鼠肝上的立体选择性代谢(英文).中国药理学报,1998年,19(5):440.

收稿日期:2001—02—06