

學方法 (APTT 法) 評價了 DPS 在大鼠體內血藥濃度變化及相應的藥代動力學參數, 為海洋硫酸多糖類藥物臨床藥代研究提供了新的方法, 同時本實驗也為 DPS 的臨床合理設計實驗提供了重要的理論依據。

關鍵字: 海洋硫酸多糖 DPS, 藥代動力學, 部分凝血活酶時間 (APTT)

一類新藥腫瘤放療增敏藥甘氨雙唑鈉(CMNa)的 I 期 臨床藥代動力學研究

付良青 郭軍華 高洪志 梁月琴 李傑 吳德政
(軍事醫學科學院附屬醫院臨床藥理科, 北京 100850)

069 Phase I clinical pharmacokinetics of glycodidazolium natrium

FU Liang-Qing, GUO Jun-Hua, GAO Hong-Zhi, LI Jie, LIANG Yue-Qin, WU De-Zheng

(Department of Clinical Pharmacology, Affiliated Hospital, Academy of Military Medical Sciences, Beijing 100039, China)

【摘要】 目的 對一類新藥腫瘤放療增敏藥甘氨雙唑鈉(CMNa)進行 I 期臨床藥代動力學研究, 通過設定多個單劑量組和一個多劑量組, 測定血液和尿液中 CMNa 及其代謝產物甲硝唑的濃度, 並將單劑量和多劑量藥代動力學及尿中排泄率進行比較, 對其吸收, 分佈, 代謝, 排泄及 CMNa 在體內的蓄積性作一評價。方法 採用高效液相一二極體陣列色譜法建立測定腫瘤放療增敏藥甘氨雙唑鈉及其代謝產物甲硝唑的血藥濃度和尿藥濃度的方法, CMNa 在血中的校正標準曲線為 $Y=0.2436+0.04891X(r=0.9996)$, 其 5, 50, 500 $\mu\text{g/ml}$ 三濃度的血樣回收率分別為 76.93, 88.44, 88.95%; 精密度分別為 1.6367, 3.3376, 6.1412%; CMNa 在尿中的校正標準曲線為 $y=0.02261+0.05438X(r=0.9978)$, 其 0.5, 5, 20 $\mu\text{g/ml}$ 三濃度的尿樣回收率分別為 76.93, 88.44, 88.95%, 精密度分別為 1.6367, 3.3376, 6.1412%。400~900 mg/m^2 6 個劑量組在設定時間點留取血樣尿樣, 測定其血藥濃度和尿藥濃度並用 3P87 軟體對 CMNa 血藥濃度進行擬合, 求得各劑量組的藥代動力學參數。結果: 1) 對於 400~900 mg/m^2 6 個劑量組, CMNa 血藥濃度都是在靜滴結束即刻達到峰值濃度, 約在 4 小時點 CMNa 濃度已降至檢測線以下, 很快轉化為代謝產物甲硝唑。且 6 個劑量組經擬合均符合開放型二室模型, $T_{1/2\beta}$ 為 0.76~2.62h, C_{max} 為 13.31~43.90 $\mu\text{g/ml}$, AUC 為 8.68~29.94 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$; 且 C_{max} 和 AUC 對劑量有良好的依賴性, 回歸方程式分別為 $Y=-12.2222+0.0607X(r=0.9816)$ 和 $Y=-8.9982+0.04253X(r=0.9923)$ 。500~900 mg/m^2 5 個劑量組 CMNa 的排泄率分別為 74.33, 65.47, 53.76, 58.04, 54.79%; 甲硝唑的排泄率分別為 4.57, 3.90, 5.11, 5.16, 3.74%。5 個劑量組在 4 個小時內的總排泄量占總排出量的 95% 以上。2) 700 mg/m^2 單劑量和連續 9 次給藥的多劑量組的腫瘤病人血藥濃度-時間曲線幾近吻合, C_{max} 分別為 32.0109, 27.1949 $\mu\text{g/ml}$, AUC 分別為 18.9492, 20.2417 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$, 各藥代動力學參數值沒有統計學差別。單劑量和多劑量組的腫瘤病人, CMNa 和甲硝唑的總排泄率分別為 54.94%, 55.90%, 無顯著差別。結論: 甘氨雙唑鈉(CMNa) 在腫瘤病人體內分佈和消除均很快, 不會在病人體內蓄積, 是一個較安全的放療增敏藥物。

關鍵字: 甘氨雙唑鈉, 腫瘤放療增敏藥, 藥代動力學, 高效液相色譜

蛻皮甾醇(Ecdysterone)在動物體內的藥代動力學

魏廣力, 劉昌孝, 肖淑華, 陸 榕 (天津藥物研究院, 天津 300193)

---- 77 ----

070 Pharmacokinetics of ecdysterone in mice and dogs

WEI Guang-Li, LIU Chang-Xiao, XIAO Shu-Hua, LU Rong

(Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300193, China)

【摘要】 目的 研究蜕皮甾醇在動物體內的藥代動力學及代謝作用。方法 用高效液相色譜紫外法測定小鼠及 Beagle 犬口服蜕皮甾醇後生物樣品中的藥物濃度，用液相/質譜聯用儀分析小鼠尿及糞中的代謝物。色譜條件：C₁₈ ODS 柱，10 μm, 250mm×4.6mm ID，流動相為甲醇-水(47: 53,v/v)，流速 0.6ml/min，柱溫 35℃，檢測波長 245nm，蜕皮甾醇的保留時間為 10.9min。樣品提取程式：在 0.25ml 的生物樣品中加入 0.5ml 乙腈，渦漩 30s, 15000rpm 離心 5min，取上清液 0.5ml 用氮氣揮幹，殘留物用 0.2ml 流動相溶解，12000 rpm 離心 5min，取上清液 25 μl 進樣分析。質譜條件：SSI-MS^o 離子阱，毛細孔溫度 120℃，漂移電壓 60V，聚焦電壓 30V，氮氣及氬氣(輔助氣)的壓力調節至 300KPa，離子採集範圍為 m/z 100-600，正離子檢驗。結果 小鼠口服蜕皮甾醇 500、1000、2000mg/kg 後血清藥物濃度的達峰時間(T_{peak})為 45 min，消除半衰期(t_{1/2β})為 80 min，峰濃度(C_{max})分別為 0.75、1.14 和 2.16 μg/ml，濃度-時間曲線下的面積(AUC)分別為 95.7、135.0 和 187.7 μg·min/ml。Beagle 犬口服蜕皮甾醇 100mg/kg 後的 T_{peak} 在雌性為 10 min，雄性為 0.5~2h, t_{1/2β} 為 1.6~3.7h, C_{max} 為 1~4 μg/ml, AUC 為 3.08~7.69 μg·h/ml。小鼠口服蜕皮甾醇 1000mg/kg 後，藥物主要分佈在肝、肺、腎等組織，給藥後 45min 組織含量較高，藥後 2h 大部分組織含量降低，到 4h 所有組織含量均低於 45.0min 或 2h 含量。小鼠口服蜕皮甾醇 1000mg/kg 後，從糞中排泄的原型藥物占給藥總量的 54.14%，而從尿和膽汁中排泄的分別僅占給藥總量的 1.03 和 0.45%；在糞中發現 8 種代謝物，尿和膽汁中也各發現 4 種代謝物。初步分析藥物在體內主要發生了羥基氧化、乙酰化、硫酸酯化以及脫水和側鏈裂解等代謝反應。蜕皮甾醇與人血漿蛋白的結合率約為 20%。結論 動物口服蜕皮甾醇的藥代研究表明藥物在體內的吸收呈一級動力學特徵，藥物在組織分佈廣泛，主要以原型從糞中排泄，在體內可轉化為多種代謝物，藥物的蛋白結合率較低。

關鍵字 蜕皮甾醇，藥代動力學，代謝作用

雙氫青蒿素栓劑的相對生物利用度研究

程遠國 鄔伯安 揚征* 申恒* 阮金秀* 範志勤

(軍事醫學科學院微生物流行病研究所,*中國人民解放軍 307 醫院內四科,*北京市科泰新技術公司,*軍事醫學科學院毒物藥物研究所)

071 Comparative bioavailability study of oral and rectal formulations of dihydroartemisinin in healthy volunteers

CHENG Yuan-Guo¹, WU Bo-An¹, YANG Zheng², SHEN Heng³, RUAN Jin-Xiu⁴, FAN Zhi-Qin¹

(1. Institute of Microbiology and Epidemiology, Academy of Military Medical Sciences, Beijing 100071, China; 2. Research Clinic, Academy of Military Medical Sciences, Beijing 100039, China; COTEC Beijing 100040, China; 4. Institute of Pharmacology and Toxicology, Academy of Military Medical Sciences, Beijing 100850, China)

經典使用的喹啉類和抗葉酸類抗瘧藥的多藥抗性已使瘧疾成爲一種主要的全球性疾病，在目前使用的替代藥物中，從傳統中藥黃花蒿(*Artemisia annua* L.)提取的內過氧化物青蒿素及其半合成衍生物已成爲最成功的藥物。雙氫青蒿素是青蒿素的一種衍生物，但其抗瘧療效高於青蒿素的 10 倍左右，複燃率則下降至 1.95%，其片劑已應用於抗瘧臨床。最近的臨床實驗表明雙氫青蒿素(dihydroartemisinin, DHA)可作爲栓劑經直腸給藥，這種給藥途徑的優點一是可應用于邊遠的農村地區，二是可替代連續嘔吐或者重症昏迷的患者口服給藥途徑。本實驗我們對雙氫青蒿素栓劑以及雙氫青蒿素片劑進行了相對生物