

用放射免疫法比较肌注和阴道给黄体酮 的生物利用度

谢星辉 袁榴华 熊全美 陶 涛 邵敬于* 鲍振英*

(上海医药工业研究院; *上海医科大学附属中山医院)

黄体酮属孕激素类药物, 用于先兆流产、习惯性流产等。临床上应用已达半个世纪之久, 给药途径为肌肉注射。由于油注射液长期使用, 产生疼痛、结块, 使患者不愿接受。近年来探索用其它途径代替注射给药, 如阴道、直肠、舌下给药等^(1~4)。本文目的比较阴道给药和肌肉注射的生物利用度, 选用健康受试者, 以自身对照法, 先后使用黄体酮阴道栓和油注射液, 用放射免疫法测定血药浓度, 应用传统的模式分析和统计矩非模式分析计算动力学参数, 比较它们的生物利用度, 为试制阴道栓提供理论依据。

材 料 与 方 法

实验样品 黄体酮阴道栓(25 mg/粒), 实验室自制; 黄体酮油注射液(批号 810803, 25 mg/ml), 上药九厂产品。

实验试剂 孕酮放射免疫测定药盒, 从中科院动物所购买。

测定仪器 YSJ-I液体闪烁计数仪。

实验方法 女性健康志愿者 8 人, 年龄 27~42 岁, 于月经第 9~13 天卵泡期时受试, 剂量均为 50 mg/次, 栓剂阴道给药后, 采取坐势少活动, 4 小时后允许排尿。于用药前及用药后 1, (1.5), 2, 3, 5, 7, 12 和 24 h 抽取前臂静脉血, 离心后, 血清放低温冰箱待分析用。

测定方法 参照中科院动物所孕酮放射免疫测定药盒使用说明书方法, 测定血清中黄体酮含量。标记抗原为[1, 2, 6, 7-³H(n)]-孕酮, 标准曲线范围为 25~800 pg, 抗血清滴度为 30~50%, 回收率在 80% 左右。

结果与数据处理

两种样品在人体中测得的平均血药浓度变化及血药-时间曲线见表 1 和图 1。

Tab 1. Serum levels of progesterone suppository and injection (ng/ml)

Dosage form	Time (h)								
	0	1	1.5	2	3	5	7	12	24
Injection	0.9±0.6	15.9±5.2		18.5±3.4	20.2±6.2	20.5±6.0	20.3±9.4	14.8±6.5	7.9±1.9
Suppository	1.2±0.8	3.5±1.4	3.4±1.6	4.5±3.2	5.9±2.5	6.9±3.6	6.0±3.5	3.3±2.3	2.5±1.4

(n=8, \bar{X} =SD)

用两种方法计算生物利用度和动力学参数。

一. 传统的模式分析

从两种样品血药浓度对数—时间曲线图看, 黄体酮在体内的转运过程可视为单室模型。按实测的血药浓度数值用指数函数非线性回归法, 求出药物的消除速度常数 K 和半衰期 $t_{1/2}$ 。用残数法求得吸收速度常数 K_a , 用梯形面积法算出药时曲线下面积 AUC , 结果见表 2。

根据实验结果, 栓剂和注射剂的达峰时间相同, 均为 5 h, 吸收速度常数和消除速度常数十分接近, 分别为 $0.50 \sim 0.66 \text{ h}^{-1}$ 和 $0.06 \sim 0.05 \text{ h}^{-1}$ 。栓剂的峰值和 AUC 分别为油注射剂的 $0.27 \sim 0.28$ 倍 ($P < 0.01$)。

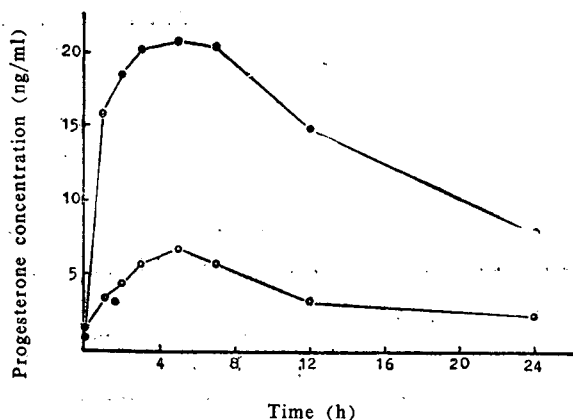


Fig 1. Serum concentration-time curve (n=8).
●—● Injection; ○—○ Suppository

Tab 2. Pharmacokinetic parameters of model analysis

Dosage form	$T_{max}(h)$	C_{max} (ng/ml)	$AUC_{0 \rightarrow \infty}$ (h·ng/ml)	F_{rel}	$K (h^{-1})$	$T_{1/2}(h)$	$K_a(h^{-1})$
Injection	5	20.5	504.82	1	0.05116	13.55	0.6594
Suppository	5	6.9	136.10	0.27	0.06083	11.39	0.5035

二. 统计矩非模式分析⁽⁵⁾

统计矩是一类参数, 描述一种药物单剂量给药后, 血药浓度时间过程的特性(面积 AUC , 平均驻留时间 MRT 和其方差 VRT)和尿排泄率的时间过程的特性, 它与生物利用度的程度 (AUC)和速度 (MRT , VRT)有关。它的优点是与药物动力学模型无关, 直接从实验点算出数值。

$$\text{计算方法 } MRT = S_1/S_0 \quad VRT = S_2/S_0 - MRT^2$$

$$S_0 = \int_0^T C_p dt + C_T/\beta$$

$$S_1 = \int_0^T t C_p dt + (C_T/\beta + C_T \cdot T/\beta)$$

$$S_2 = \int_0^T t^2 C_p dt + (2 C_T/\beta^3 + 2 C_T \cdot T/\beta^2 + C_T \cdot T^2/\beta)$$

式中 T = 最后一个采血样时间, C_T = 相应的血药浓度, β = 末端线性段求得消除速度常数。

按统计矩方法计算的药动力学参数见表 3。根据统计矩的计算结果, 栓剂和油注射液的消除

Tab 3. Pharmacokinetic parameters of statistical moment non-model analysis

Dosage form	$\beta(h^{-1})$	$AUC_{0 \rightarrow \infty}$ (h·ng/ml)	F_{rel}	$MRT(h)$	VRT
Injection	0.05228	501.51	1	19.96	372.55
Suppository	0.05269	142.45	0.28	20.99	394.01

速度常数十分接近为 0.05 h^{-1} , 体内平均驻留时间栓剂为 21 h, 注射剂为 20 h, 也十分接近, 而 $\text{AUC}_{0-\infty}$ 为 0.28:1。

讨 论

一. 采用传统的模式和统计矩非模式分析计算栓剂和注射剂的动力学参数, 得到两种制剂的达峰时间、吸收速度常数、消除速度常数及体内平均驻留时间 (MRT) 十分接近, 但曲线下面积栓剂是注射剂的 0.27~0.28 倍, 故临床使用栓剂的剂量提高 4 倍, 与文献报道较一致。

二. 黄体酮阴道栓使用方便, 无痛苦, 克服了油注射剂局部应用不能很快吸收、反复使用易形成硬块和疼痛的缺点。本实验结果表明, 阴道给药可以达到吸收目的, 临床上已获得满意结果。

关键词 黄体酮; 放射免疫法; 生物利用度; 统计矩

参 考 文 献

1. Nillius SJ, et al. Plasma levels of progesterone after vaginal, rectal, or intramuscular administration of progesterone. *Am J Obstet Gynec* 1971; 110:470.
2. Villanueva B, et al. Intravaginal administration of progesterone: Enhanced absorption after estrogen treatment. *Fertil Steril* 1981; 35:433.
3. Roffe BD, et al. Preparation of progesterone suppositories. *Am J Hosp Pharm* 1977; 34:1344.
4. Price JH, et al. Effect of suppository base on progesterone delivery from the vagina. *Fertil Steril* 1983; 39:490.
5. 曾衍霖. 矩量法在生物药剂学中的应用. *医药工业* 1983; 4:18.

COMPARATIVE STUDY ON BIOAVAILABILITY OF PROGESTERONE BY RADIOIMMUNOASSAY AFTER VAGINAL AND INTRAMUSCULAR ADMINISTRATION

XIE Xing-Huei, YUAN Liu-Hua, XIONG Quan-Mei, TAO Tao, *SHAO Jin-Yu and *BAO Zhen-Ying

(Shanghai Institute of Pharmaceutical Industry, Shanghai; *Zhongshan Hospital, Shanghai Medical University, Shanghai)

ABSTRACT Serum levels of progesterone were determined after vaginal and intramuscular administration of progesterone 50 mg to eight women (27~42 years of age). Subjects were injected in the follicular phase of the menstrual cycle, i.e. on the 9~13 th day of the menstrual cycle. Blood samples were collected at 0, 1, 1.5, 2, 3, 5, 7, 12 and 24 h after administration and serum concentration of progesterone were determined by RIA.

Pharmacokinetic parameters were calculated by both one-compartment open model and statistical moment non-model analysis. Their absorption rate constant, elimination rate constant and time to peak (T_{max}) were approximate, which were 0.50~0.66, 0.06~0.05 and 5 h respectively. The mean residence time of drug in the body (MRT) of suppository was 21 h and that of injection was 20 h. Area under the serum concentration-time curve for suppository was 0.27~0.28 times that of injection ($P < 0.01$).

Key words Progesterone; Radioimmuno assay; Bioavailability; Statistical moment