

应用高压液相色谱法研究苯妥英钠的临床 药代动力学及生物利用度

楼雅卿 郭维芳 王文玲 *付贻柯

(北京医学院药理教研室, 临床药理研究所)

提要 应用高压液相色谱法测定六位正常人一次口服苯妥英钠胶囊剂 200 mg 后血浆中药物浓度的动力学变化。根据药一时曲线半对数图确定以一房室开放模型, 一级消除动力学求得苯妥英钠的药代动力学各项参数。苯妥英钠片剂和糖衣片剂的相对生物利用度分别为 74.71% 和 89.76%。

关键词 苯妥英钠; 药代动力学; 生物利用度; 抗癫痫药; 高压液相色谱法

苯妥英钠是临床常用的有效的抗癫痫药物和抗心律失常药物之一。口服苯妥英钠在胃中吸收极少, 绝大部分在小肠中吸收, 吸收缓慢而不稳定⁽¹⁾。口服苯妥英钠盐在胃中呈细小的悬浮液, 故较易吸收⁽²⁾。国外资料报道, 即使是同一来源的苯妥英钠盐, 但是不同的药物剂型或不同药厂生产的同样剂型; 甚至同一药厂生产, 但不同批号的制剂, 由于工艺上的差异完全可以引起不同的生物利用度, 产生不同的药物血浓度, 以及不同的临床疗效和毒性^(3~4)。国外高质量的苯妥英钠片剂的生物利用度约在 80~95%⁽⁴⁾。近年来, 我国医药工作者为了保证药物制剂的有效性和质量, 对药物制剂生物利用度的研究日益重视。本文主要对目前国内市场上广泛应用的苯妥英钠片剂和糖衣片剂进行正常人体的口服生物利用度的研究。本文除对国内生产的片剂和糖衣剂进行生物利用度的评价外, 并对我国正常人一次口服苯妥英钠胶囊剂 200 mg 的临床药物动力学进行了研究。

(一) 实验方法

六位正常志愿者(男女各三人), 年龄在 22~36 岁之间。受试前, 对每人进行常规体格检查及必要的化验检查, 包括血常规检查, 肝功检查(GPT, TTT 和 A/G)及肾功检查(尿素氮, 尿蛋白和镜检)。服药前禁食十二小时, 服药后三小时开始进食。每人轮流口服三种不同苯妥英钠制剂(胶囊剂, 片剂和糖衣片剂)进行自身对照交叉实验。苯妥英钠各制剂的剂量为 200 mg。每次服药后间歇两周。采血时间为服药前, 服药后 45'、1.5、2、3、5、7、12、24 和 36 小时各一次, 共十次。每次取血约 1~2 ml, 用肝素抗凝, 离心, 将血浆贮于冰箱的冰盒中保存备用。

三种苯妥英钠制剂为:

苯妥英钠胶囊剂: 苯妥英钠结晶粉末, 天津新新药厂出品, 批号为 305, 过 80 目筛装胶囊。

苯妥英钠片剂: 天津力生药厂出品, 批号为 8104014。

苯妥英钠糖衣片剂: 北京第三制药厂出品, 批号为 800336。

以上苯妥英钠各制剂的体外溶出速率(释放度)分别为胶囊 T 50%(分)4.6', 片剂为 7.4'

和糖衣片剂为 20.5'。

血浆样品中苯妥因钠的测定按 Adams 氏法⁽⁵⁾略加修改⁽⁶⁾。高压液相色谱条件为：钢柱 ODS 10 μm ，250 \times 4.6 mm，泵压为 1.2 \times 1000 psi，流动相为甲醇：水(55:45)，流速为 1.5 ml/min，检测器紫外波长为 200 nm。血浆样品用量每份 0.1 ml，加入 0.01M 混合磷酸盐缓冲液 0.1 ml 和内标物(5-(对-甲苯基)-5-苯妥英氯仿溶液 0.5 ml，振荡，离心。吸取氯仿层转移于另一试管中，用氮气吹干，残渣加入 0.1 ml 甲醇溶解，取 40 μl 甲醇溶液注入高压液相色谱仪中，进行测定。

药代动力学各项参数的推算：根据实验的实测数据作药-时曲线图，依据其半对图确定以一房室开放模型，一级消除动力学进行数学处理，求得苯妥英钠胶囊剂的药代动力学的各项参数和片剂，糖衣片剂的相对生物利用度。从实测的血浆中药物浓度推算下列各项参数⁽⁷⁾： K_a =药物吸收速率常数； C_m =最高峰浓度； T_m =最高峰浓度时间； K_d =药物消除速率常数； $t_{1/2\beta}$ =药物消除半衰期(生物半衰期)； B =消除曲线外推在零时的截距； Cl_{pl} =血浆清除率； V_d =表观分布容积； $AUC_{0-\infty}$ =血药浓度-时间曲线下总面积； F =生物利用度。

(二) 实验结果

1. 正常人一次口服不同苯妥英钠制剂 200mg 的临床药代动力学分析

六位正常志愿者一次口服苯妥英钠胶囊剂，片剂和糖衣片剂(200 mg)的血药浓度-时间曲线的实验结果见图 1。经一房室开放模型，一级消除动力学数学处理后的临床药代动力学的各项参数见表 1 和表 2。

表 1 六位正常志愿者一次口服苯妥英钠胶囊剂 200 mg 后，按一房室开放模型一级消除动力学处理，求得的临床药代动力学各项参数

| 志 愿 者 | I | II | III | IV | V | VI | 均数 \pm SD |
|--|--------|--------|--------|--------|--------|--------|---------------------|
| 性 别 | 女 | 男 | 男 | 女 | 男 | 女 | |
| 年 令 | 36 | 24 | 36 | 35 | 22 | 36 | 31.5 \pm 6.63 |
| 体 重 | 53.5 | 58 | 55 | 47.5 | 63.5 | 53.7 | 55.5 \pm 5.31 |
| 剂 量 | 200 | 200 | 200 | 200 | 200 | 200 | 200 |
| K_a | 0.7084 | 0.8374 | 0.2736 | 0.7793 | 0.1798 | 2.2530 | 0.8386 \pm 0.7449 |
| T_m (h) | 4.94 | 4.11 | 7.07 | 3.31 | 10.30 | 1.77 | 5.25 \pm 3.04 |
| C_m ($\mu\text{g}/\text{ml}$) | 3.53 | 6.31 | 4.18 | 5.66 | 3.47 | 5.18 | 4.72 \pm 1.17 |
| B ($\mu\text{g}/\text{ml}$) | 4.11 | 7.15 | 6.43 | 7.27 | 5.49 | 5.62 | 6.01 \pm 1.19 |
| K_d | 0.0341 | 0.0304 | 0.0607 | 0.076 | 0.0447 | 0.0458 | 0.0486 \pm 0.0171 |
| $t_{1/2\beta}$ (h) | 20.32 | 22.80 | 11.45 | 9.11 | 15.50 | 15.13 | 15.72 \pm 5.17 |
| $Cl_{\text{血浆}}$ (L/kg·h) | 0.0333 | 0.0150 | 0.0404 | 0.0452 | 0.0315 | 0.0324 | 0.0330 \pm 0.0103 |
| V_d (L/kg·h) | 0.9765 | 0.4921 | 0.6649 | 0.5945 | 0.7047 | 0.7084 | 0.6902 \pm 0.1622 |
| $AUC_{0-\infty}$ ($\mu\text{g}/\text{ml}$) | 112.19 | 230.51 | 90.09 | 93.20 | 100.13 | 114.79 | 123.49 \pm 53.36 |

表 2 六位正常人一次口服三种不同苯妥英钠制剂(200 mg)后平均药代动力学参数的比较

| 药物制剂 | 剂 量 (mg) | 人 数 | C_m ($\mu\text{g}/\text{ml}$) | T_m (h) | K_a | K_d | $t_{1/2\beta}$ (h) | AUC (0 \rightarrow 36) | AUC (0 \rightarrow ∞) |
|-------|----------|-----|-----------------------------------|-----------|--------|--------|--------------------|--------------------------|---------------------------------|
| 胶 囊 剂 | 200 | 6 | 4.72 | 5.25 | 0.8386 | 0.0486 | 15.72 | 103.99 | 123.49 |
| 片 剂 | 200 | 6 | 3.64 | 7.90 | 0.2962 | 0.0386 | 17.96 | 77.69 | 110.35 |
| 糖衣片剂 | 200 | 6 | 3.67 | 8.07 | 0.3233 | 0.0304 | 22.83 | 93.34 | 145.07 |

实验结果表明, 苯妥英钠胶囊剂的口服吸收速度最快, 其平均吸收速率常数为 0.8386, 峰浓度出现较早, 其 T_m 为 5.25 小时, 和峰浓度较高, 其 C_m 为 $4.72 \mu\text{g/ml}$ 。从而说明, 苯妥英钠胶囊剂吸收比较迅速而完全。片剂和糖衣片剂的吸收速率峰浓度和峰浓度时间基本相似, 但均比胶囊剂吸收慢些, 峰浓度低些。苯妥英钠胶囊剂的消除速率常数为 0.0486, 生物半衰期($t_{1/2\beta}$)为 15.72, 均比片剂和糖衣片剂快些和短些。糖衣片剂的消除速率常数最小, 为 0.0304, 其生物半衰期($t_{1/2\beta}$)最长, 为 22.83 小时。故糖衣片剂的血药浓度—时间曲线下面积在 36 小时内略小于胶囊剂, 但其总面积($AUC_{0 \rightarrow \infty}$)则比胶囊剂稍大些。

2. 六位正常人一次口服三种不同苯妥英钠制剂 200 mg 的相对生物利用度

实验结果表明, 正常人口服苯妥英钠片剂的平均相对生物利用度为 74.71%, 而苯妥英钠糖衣片剂的平均相对生物利用度为 89.76%。

讨 论

药物制剂的生物利用度受药物和机体多种因素的影响, 如药物的理化性质, 制剂制备过程中的各项工艺条件, 如颗粒大小, 赋形剂的质量, 片剂的硬度等等, 以及机体消化系统和心血管系统的功能状态及饮食等均可在不同程度上影响药物制剂的生物利用度⁽⁸⁾。根据正常人一次口服苯妥英钠胶囊剂, 片剂和糖衣片剂 200 mg 的实验条件下, 实验结果表明, 虽然片剂和糖衣片剂在吸收速率常数, 峰浓度和峰浓度时间等方面基本相似, 但由于糖衣片剂的消除速率常数较小, 生物半衰期较长, 故血药浓度—时间曲线下总面积远较片剂为大, 糖衣片剂的相对生物利用度亦比片剂为高。因此, 可以认为临床应用苯妥英钠片剂和糖衣片剂治疗和预防癫痫发作时, 虽然糖衣片剂的生物利用度略优于片剂, 但一般两药均能较好地被吸收, 并保证其疗效的发挥。由于糖衣片剂消除较慢, 则可能有利于较长时间地维持其有效浓度而控制癫痫的发作。反之, 如长期多次地大剂量应用苯妥英钠糖衣片剂, 亦可能比片剂容易产生药物的蓄积和毒付反应。

根据正常人一次口服苯妥英钠常用量 200 mg 的血浆药物浓度的实验资料, 按一房室开放模型, 一级消除动力学来推算苯妥英钠的临床药代动力学各项参数, 基本上和国外资料一致^(9~10)。我们尚将计算得的动力学参数再以一房室模型公式核算, 得到的结果见表 3。我们

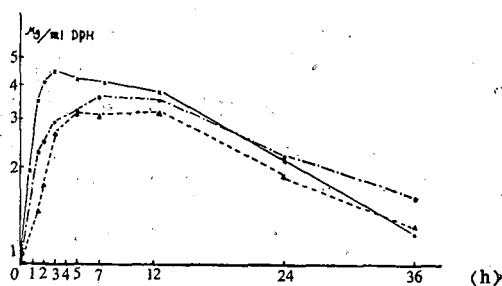


图 1 六位正常志愿者一次口服苯妥英钠 (DPH) 胶囊剂、片剂和糖衣片剂 200 mg 后的平均血药—时间曲线
x—x—x 胶囊剂(n=6); ···· 糖衣片剂(n=6); ▲···· 片剂(n=6)

表 3 苯妥英钠胶囊剂的平均实测值和计算值的比较

| 时 间 (h) | 计 算 值 ($\mu\text{g/ml}$) | 实 测 值 ($\mu\text{g/ml}$) | 时 间 (h) | 计 算 值 ($\mu\text{g/ml}$) | 实 测 值 ($\mu\text{g/ml}$) |
|---------|----------------------------|----------------------------|---------|----------------------------|----------------------------|
| 0.75 | 2.16 | 1.91 | 5 | 4.39 | 4.11 |
| 1.50 | 3.36 | 3.46 | 7 | 4.13 | 4.05 |
| 2 | 3.70 | 4.01 | 12 | 3.33 | 3.77 |
| 3 | 4.30 | 4.44 | 24 | 1.95 | 2.11 |
| 4.16 | 4.96 | | 36 | 1.14 | 1.16 |

认为实验的实测值和理论计算值基本相符。

另外,国外资料报道,苯妥英钠在4~12 mg/Kg/日的剂量范围内,血药浓度随剂量的增加成比例地增长,半衰期恒定于24小时左右,此为一级消除动力学。当应用剂量超过以上范围时,略微增加药物剂量即可引起血药浓度的大幅度上升,半衰期明显延长,临床上可出现毒付反应,即由一级消除动力学转变为零级消除动力学(Michaelis Menten 动力学),这种现象可能由于消除药物的酶系统被饱和的结果⁽⁹⁾。本文中采用苯妥英钠的治疗剂量,并根据血药浓度的实测结果,按一级消除动力学来推算苯妥英钠的临床药代动力学的各项参数反映药物在体内动力学改变的客观规律,在理论上及临床实践上均有其重要的意义。

致谢 徐秀英、王锐和蒋惠雷同志协助工作。

参 考 文 献

1. Woodbery D W, et al: Antiepileptic Drugs. pp. 113—135, Raven press, New York, 1972
2. Hvidbery E F, et al: Clinical pharmacokinetics of anticonvulsants. *Clin Pharmacokin* 1:161, 1976
3. Neavonen P J, et al: Bioavailability of phenytoin. *Ibid* 4:91, 1979
4. Avery G S et al: Drug Treatment: Principles and Practice of Clinical Pharmacology and Therapeutics. 2nd, ed, pp. 1017, Adis Press, Sydney and New York, 1980
5. Adams R F, et al: Simultaneous high-pressure liquid chromatographic determination of some anticonvulsants in serum. *Clin Chem* 22:25, 1976
6. 楼雅卿等:应用高压液相色谱分析法同时微量测定人血浆中苯妥英钠和苯巴比妥的浓度。北京医学院学报 4:273,1981
7. Gibaldi M, et al: pharmacokinetics pp. 45—70, 1975
8. Lund L, et al: Clinical significance of generic inequivalence of three different pharmaceutical preparation of phenytoin. *Europ J Clin Pharmacol* 7:119, 1974
9. Richens A, et al: Clinical pharmacokinetics of phenytoin. *Clin Pharmacokin* 4: 153, 1979
10. Sadec W, et al: Drug Level Monitoring pp. 22—23, A Wiley-Interscience Publication, New York 1980

STUDIES ON CLINICAL PHARMACOKINETICS AND BIOAVAILABILITY OF SODIUM PHENYTOIN BY HPLC

LOU Ya-qing, GUO Wei-fang, WANG Wen-ling

and FU Yi-ko

(Department of Pharmacology, Institute of Clinical Pharmacology, Beijing Medical College)

ABSTRACT

The basic clinical pharmacokinetics and oral bioavailability of three different pharmaceutical preparations of Sodium Phenytoin have been studied in 6 normal volunteers. Plasma concentrations of the drug were determined by using high-pressure liquid chromatography following oral administration of 200 mg of Sodium Phenytoin. The mean time and height of the peak plasma level and absorption rate constant of phenytoin were the same in both sugar-coated tablets and ordinary tablets. However, the mean plasma half life of elimination ($t_{1/2\beta}$) of Phenytoin in sugarcoated tablets was longer than that in ordinary tablets. The average oral bioavailability of Phenytoin in ordinary tablets and in sugar-coated tablets was 74.71% (n=6) and 89.76%(n=6), respectively.

Key words Sodium Phenytoin; Pharmacokinetics; Bioavailability; Antiepileptic drugs; High-pressure liquid chromatography