

健康受试者口服大剂量国产醋酸甲地孕酮的药代动力学

胡玉钦 杨燕燕 康 昆 张风霞 刘会臣 侯艳宁(石家庄 050082 白求恩国际和平医院临床药理室)

摘要 目的:研究国产醋酸甲地孕酮胶囊和进口醋酸甲地孕酮片(美可治片)的药代动力学并比较两者的生物利用度。方法:8名健康受试者自身交叉口服醋酸甲地孕酮胶囊和美可治片(160 mg),采用高效液相色谱法测定血清中醋酸甲地孕酮的浓度。结果:醋酸甲地孕酮胶囊和美可治片(160 mg)的 C_{max} 分别为 $96.85 \pm 34.27 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ 和 $102.78 \pm 65.71 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$; T_{max} 分别为: $3.1 \pm 0.90 \text{ h}$ 和 $3.3 \pm 1.2 \text{ h}$; $AUC_{0-\infty}$ 分别为: $1328.36 \pm 268.70 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1} \cdot \text{h}$ 和 $1475.37 \pm 416.70 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1} \cdot \text{h}$ 。结论:两药各药代动力学参数间均无显著性差异,国产醋酸甲地孕酮胶囊相对生物利用度为 $90.43 \pm 13.12\%$ 。
关键词 醋酸甲地孕酮;药代动力学;生物利用度;高效液相色谱法

Pharmacokinetics of megestrol acetate in normal subject

ABSTRACT OBJECTIVE: To study Pharmacokinetics and relative bioavailability of domestic megestrol acetate capsule in 8 healthy volunteers. **METHOD:** A single oral dose of 160mg megestrol acetate was given to 8 healthy male volunteers. Megestrol acetate concentration in serum was determined by RP-HPLC method. **RESULTS:** After a single oral dose, the main pharmacokinetic parameters of domestic capsule and imported tablet were as following: C_{max} $96.85 \pm 34.27 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ and $102.78 \pm 65.71 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$; T_{max} $3.1 \pm 0.90 \text{ h}$ and $3.3 \pm 1.2 \text{ h}$; $AUC_{0-\infty}$ $1328.36 \pm 268.70 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1} \cdot \text{h}$ and $1475.37 \pm 416.70 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1} \cdot \text{h}$, respectively. **CONCLUSION:** The parameters showed no significant difference between the two preparations ($P > 0.05$). The relative bioavailability of domestic Megestrol acetate capsules was $(90.43 \pm 13.12)\%$.

KEY WORDS megestrol acetate, pharmacokinetics, bioavailability, HPLC

醋酸甲地孕酮 (Megestrol acetate, MA) 为高效孕激素, 常与雌激素配伍, 制成各种剂型的避孕药; 还可用于治疗痛经、闭经、功能性子宫出血, 子宫内膜异位症等; 大剂量醋酸甲地孕酮可用于子宫内膜腺癌和乳腺癌及其它癌症的治疗, 可明显提高病人的生命质量。关于醋酸甲地孕酮 (160 mg) 在人体内的药代动力学和相对生物利用度国内外均未见文献报道, 本文建立了 RP-HPLC 法测定人血清中醋酸甲地孕酮并研究了其药代动力学和相对生物利用度, 目的为临床合理用药提供依据。

1 材料与方法

1.1 药品与试剂 醋酸甲地孕酮标准品, 中国药品生物制品检定所提供, 批号 171-9201; 醋酸甲地孕酮胶囊, 北京东方诚成实业有限责任公司研制, 规格 160 mg/片, 批号 970601; 美可治片 (megace), 美国百时美施贵宝公司生产, 规格 160 mg/片, 批号 8C8348。乙腈 (色谱纯) 为河北廊坊市兴科化工有限公司产品, 批号 970524; 乙酸乙酯 (分析纯) 为天津市天新精细化工开发中心, 重蒸馏后使用。

1.2 受试者与试验方案 8 名健康男性志愿者, 汉族, 年龄 22.1 ± 3.0 岁, 体重 61.8 ± 6.3 kg; 试验前, 对志愿者进行病史询问和体格检查, 包括心电图、胸透及肝、肾功能等检查, 结果正常者被选为受试对象, 试验前签署知情同意书。试验前 2 周不服用任何药物; 服药前 2 周及受试期间禁用烟酒; 受试者随机分为两组, 试验前 12 h 吃清淡晚餐后禁食, 于次日清晨空腹口服国产和进口醋酸甲地孕酮制剂 160 mg, 200 ml 温开水送服。服药后 4 h 和 10 h 进统一标准餐。服药前与服药后 0.75、1.5、3、5、8、12、16、22、28、36、48、72 h 分别从上肢静脉取血 3 ml, 离心 (4000 rpm) 分离血清, -24°C 冻存备用。一周后交叉服药, 重复试验。

1.3 血药浓度测定

1.3.1 血清样品处理 取血清样品 1 ml, 加入乙酸乙酯 5 ml, 震荡 2 min, 离心 (4000 r/min) 10 min 后, 取上层有机相 4 ml, 50°C 水浴下氮气流吹干, 100 μl 流动相溶解残留物, 离心 (4000 r/min) 10 min 后, 取上清液 20 μl 进样分析。

1.3.2 仪器与色谱条件 LC-10AT 恒流泵, SPD-10A 紫外检测器, C-R2AX 数据处理仪, 日本岛津公司。分析柱为 Shim pack CLC-ODS (5 μm), 4.6 mm \times 150 mm, 日本岛津公

司; 预柱为 YWG-C₁₈ (10 μm), 4.6 mm \times 100 mm, 大连化学物理研究所。流动相为水: 乙腈 (40: 60); 流速 1.0 ml/min。紫外检测器检测波长 288 nm。灵敏度为 0.005 AUFS。

1.3.3 标准曲线制作 精密称取甲地孕酮标准品, 以甲醇配制成 6400, 3200, 1600, 800, 400, 200, 100, 50 $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ 的系列溶液; 取各浓度的溶液 20 μl 加入 1 ml 正常人血清中, 按上述样品处理方法操作后进样分析; 以浓度 (C) 为横坐标, 峰高 (H) 为纵坐标绘制标准曲线。

1.3.4 精密度与回收率 按照标准曲线制作方法, 在同一天于不同时间, 或连续几天于同一时间处理并测定高、中、低浓度分别为 64、16、4 $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ 的样品, 计算日内、日间 RSD 及回收率。

1.4 数据处理 T_{max} 、 C_{max} 取实测值; 对于醋酸甲地孕酮的平均血药浓度-时间曲线, 以消除相 $\ln C-t$ 直线回归斜率 k 计算末端消除速度常数, $T_{1/2} = 0.693/\lambda_z$; 以梯形法计算 AUC_{0-t} , $AUC_{t-\infty} = C_t/\lambda_z$, $AUC_{0-\infty} = AUC_{0-t} + AUC_{t-\infty}$ 。

使用孙瑞元等编制的 NDST 统计程序, 对药代动力学参数进行统计学处理。

2 结果

2.1 血药浓度测定方法 醋酸甲地孕酮与血清组分分离效果良好, 无干扰, 醋酸甲地孕酮 t_R 约为 11.6 min, 色谱行为见图 1。血清中醋酸甲地孕酮浓度在 1~128 $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ 范围内, H 与 C 呈良好的线性关系, 回归方程为: $H = 13.88 + 45.17C$ ($n = 8, r = 0.9997$)。三个浓度醋酸甲地孕酮的回收率和精密度结果见表 1, 取信噪比 (S/N) > 3 , 本方法的最低检测血药浓度为 0.5 $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ 。

表 1 日内、日间精密密度及回收率 $x \pm s, n = 5$

加入量 $/\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$	日内精密密度		日间精密密度		回收率 /%
	实测值/ $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$	RSD/%	实测值/ $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$	RSD/%	
4	3.90 ± 0.27	7.04	3.60 ± 0.57	14.89	93.75
16	16.63 ± 0.71	4.26	15.98 ± 1.62	10.16	101.91
64	66.24 ± 2.61	3.94	61.75 ± 4.21	6.91	99.99

2.2 药代动力学和相对生物利用度研究 8 名健康受试者口服醋酸甲地孕酮胶囊和美可治片 (160 mg) 后不同时间醋酸甲地孕酮的平均血药浓度-时间曲线见图 2。药代动力学参数计算结果见表 2。使用孙瑞元等编制的 NDST 统计程序,

方差分析结果表明:两药各药代动力学参数均无显著性差异,胶囊相对于片剂的生物利用度($F = AUC_{0-\infty, T} / AUC_{0-\infty, R} \times 100\%$)为(90.43±13.12)%。

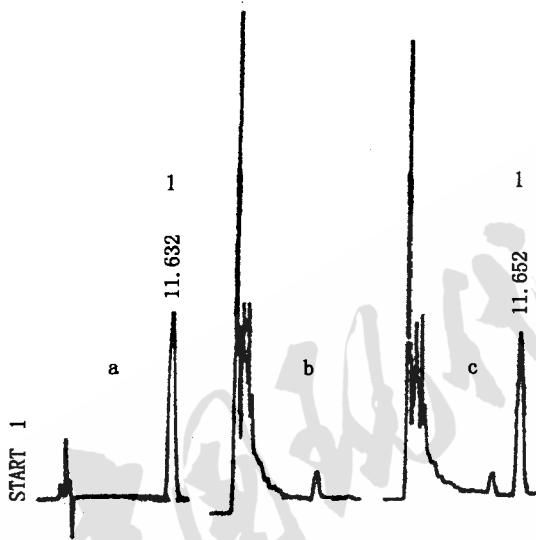


图1 色谱图

1—甲地孕酮 a—标准品 b—空白血清 c—血样

表2 8名健康受试者口服胶囊和片剂后的药代动力学参数

参数	胶囊	片剂
$C_{max}/\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$	96.85±34.27	102.78±65.71
T_{max}/h	3.1±0.9	3.3±1.2
$AUC_{0-\infty}/\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1} \cdot \text{h}$	1302.36±268.70	1475.37±416.70
$T_{1/2}/\text{h}$	18.12±1.76	16.26±4.01
$AUC_{0-t}/\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1} \cdot \text{h}$	1123.98±259.96	1393.67±378.93
$AUC_{t-\infty}/\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1} \cdot \text{h}$	78.38±24.26	81.69±58.85

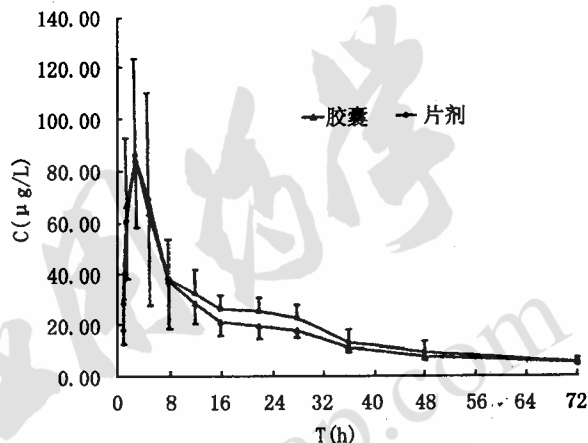


图2 受试者口服胶囊和片剂后的平均血药浓度-时间曲线

▲—胶囊 ●—片剂

3 讨论

本文建立的测定人血清中MA的HPLC法与文献相比,提高了灵敏度,国内文献报道最低检测浓度为 $16 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$,因此可用于药代动力学研究和计划生育中血药浓度监测。

本试验发现8名受试者的平均血药浓度时间曲线符合二房室模型,但每位受试者的吸收不规则,多有双峰,因此不能用现有的药代动力学软件模拟处理。

试验发现国产胶囊与进口片剂的生物利用度相近,但吸收个体差异较大,提示在临床应用中给药应个体化,以减少不良反应发生。

收稿日期:2001-06-30