

第1卷 第3期

中山医学院学报

Vol. 1, No. 3

1980年

ACTA ACADEMIAE MEDICINAE ZHONG SHAN

1980

国产萘普生体内动力学研究

中山医学院 赵香兰 肖建初 王宁生*

广州市第八制药厂 成昭云

国产萘普生〔d2-(6'-甲氧基-2'-萘基)丙酸, Naproxen〕在药理及临床上已证明具有良好的消炎、止痛及退热作用^[1,2], 且毒性低, 是近年来合成的较好的非甾体消炎止痛药之一。但其代谢动力学的国内研究材料则尚未见有报道。本文主要观察广州市第八制药厂试制的萘普生在家兔及人体内的一些动态变化, 供临床用药参考。

实 验 方 法

一、家兔单次静注动力学研究 健康家兔5只, 雌雄均有, 体重2.25~2.33公斤, 分别耳静脉注射萘普生钠10毫克/公斤, 于注药后10、20、30、40分钟及1、2、4、8、12小时从耳静脉取血, 每次取血1毫升, 测定血清中的药物含量(测定方法见下)。

二、人单次口服动力学研究 健康志愿者5人, 男3人, 女2人, 年龄23~51岁, 体重49~72公斤。清晨空腹口服萘普生(胶囊)500毫克, 于服药后0.5、1、2、4、8、12和24小时各抽取静脉血1次, 测定血清中药物含量。

三、药物测定方法 萘普生按 Markku氏提取方法^[3], 用紫外分光光度测定法定。取兔(或人)血清0.1毫升, 加入1M HCl 1毫升酸化后, 加入5毫升苯-异戊醇(98.5:1.5)溶液提取, 摇动5分钟后离心(2,000转/分, ×5分), 分层, 吸取上层有机溶剂相, 放入分液漏斗中, 再加入0.1M NaOH 5毫升反提取, 摇动5分钟, 分层, 静置15分钟取出水相, 用紫外分光光度计(日本岛津厂190型)233±1毫微米波长测定其光密度, 用给药前同一兔(或人)血清按同法处理作空白对照。

动 力 学 分 析

(一) 静注给药二房室开放模型^[4] 静注给药二房室开放模型及其血药浓度-时间曲线

*中山医学院。

见图 1, 2。

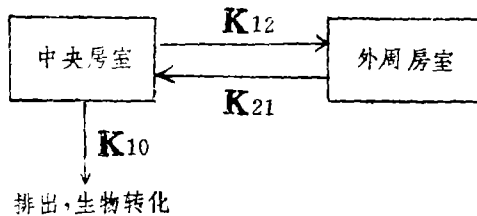


图 1 二房室开放模型

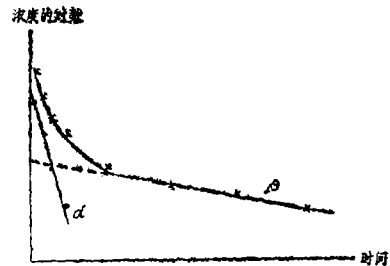


图 2 静脉给药二房室模型血药浓度—时间曲线

其 1 级消除的血药浓度曲线方程为：

$$C = Ae^{-\alpha t} + Be^{-\beta t} \quad (1)$$

C 为时刻 t 血浆 (或血清) 药物浓度, A 、 B 为纵坐标截距, α 、 β 分别为快、慢分布常数即曲线的斜率。 e 为自然对数的底。根据这些参数计算出下列动力学参数。

$t_{1/2}$ (生物半衰期): 血药浓度降低一半所需的时间。

$$t_{1/2\alpha} = \frac{0.693}{\alpha} \quad (2)$$

$$t_{1/2\beta} = \frac{0.693}{\beta} \quad (3)$$

K_{21} : 外周房室向中央房室分布的速率常数。

$$K_{21} = -\frac{A\beta + B\alpha}{A + B} \quad (4)$$

K_{10} : 消除速率常数。

$$K_{10} = \frac{\alpha\beta}{K_{21}} \quad (5)$$

K_{12} : 中央房室向外周房室分布的速率常数。

$$K_{12} = \alpha + \beta - K_{21} - K_{10} \quad (6)$$

V_c : 中央房室的表观分布容积。

$$V_c = \frac{D}{A + B} \quad (D \text{ 为静注剂量}) \quad (7)$$

f_c : 药物在中央房室所占组分。

$$f_c = \frac{\beta}{K_{10}} \quad (8)$$

(二) 口服给药—房室开放模型 在口服 (或其它静脉外途径) 给药的情况下, 多数药

物的体内过程显示一房室开放模型的特征(图3, 4)。

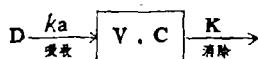


图1 房室开放模型

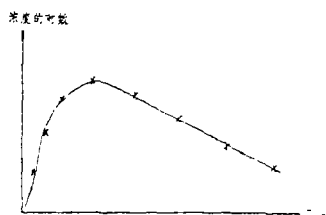


图1 口服给药一房室模型血药浓度-时间曲线

其一级吸收和消除的血药浓度曲线方程为:

$$C = \frac{kaFD}{V(ka-K)}(e^{-kt} - e^{-at}) \quad (9)$$

并可进一步推导出^[5]:

$$\begin{aligned} \lg(K \int_T^{\infty} c dt - C_T) \\ = \lg(K \int_0^{\infty} c dt) - \frac{ka}{2.303} T \end{aligned} \quad (10)$$

上述公式中, D 为给药剂量, V 为表现分布容积, C 为在时刻 t 的血药浓度(C_T 为 $t=T$ 时的血药浓度), ka 和 K 分别为药物吸收和消除的速率常数, F 为药物吸收分数(即相对于所给剂量 D 最终被吸收到体循环中去的吸收分数), 血药浓度-时间曲线下面积为:

$$AUC \approx \int_0^{\infty} c dt = \int_0^T c dt + \frac{C_T^*}{K} \quad (11)$$

这里 C_T^* 为最后一个采血时间的血药浓度。计算 $\int_T^{\infty} c dt$ 利用了下列等式:

$$\int_T^{\infty} c dt = \int_0^{\infty} c dt - \int_0^T c dt \quad (12)$$

从(10)式可见, 在半对数纸上, $(K \int_T^{\infty} c dt - C_T)$ 对 T 作图, 得一直线, 其斜率为 $-ka/2.303$, 由此可求出 ka , 且可进一步求出达峰时间 t_{max} :

$$t_{max} = \frac{2.303}{ka-K} \lg \frac{ka}{K} \quad (13)$$

实验结果

一、蔡普生定量回收试验 分别取家兔及人空白血清加入定量蔡普生, 然后按上述方法进行测定, 并以单纯蔡普生所作标准曲线为对照, 结果表明, 上述步骤提取率可达 95.0~96.4%, 在 30~150 微克/毫升浓度范围, 药量与光密度呈线性关系。

二、家兔单次静注血药浓度-时间曲线 5 只家兔耳静脉注入蔡普生钠 10 毫克/公斤后, 测得血药浓度, 绘制的血药浓度-时间曲线显示为双指数曲线 (见图 5, 6) 说明蔡普

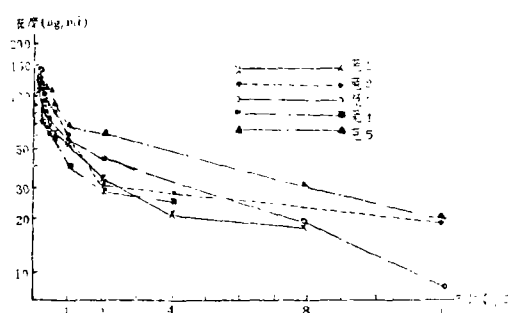


图5 5只家兔静注蔡普生(10毫克/公斤)的血药-时间曲线

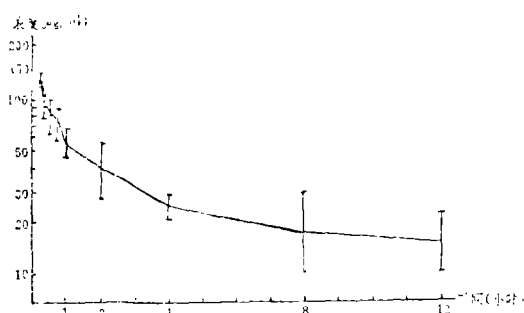


图6 5只家兔静注蔡普生(10毫克/公斤)的平均血药-时间曲线

生的体内过程为二房室模型特征, 其动力学的性质可由二房室开放模型作数学推导。5 只家兔的动力学参数见表1。快分布常数平均为 2.347 小时^{-1} , 相应的半衰期为 0.34 小时; 慢分

表1 家兔单次静注蔡普生的动力学参数

兔号	α 小时 $^{-1}$	β 小时 $^{-1}$	$t_{1/2\alpha}$ 小时	$t_{1/2\beta}$ 小时	K_{12} 小时 $^{-1}$	K_{21} 小时 $^{-1}$	K_{10} 小时 $^{-1}$	Vc 升	fc
1	1.571	0.0809	0.4411	8.566	0.8812	0.5317	0.2390	0.1932	0.338
2	1.307	0.0428	0.5302	16.19	0.8422	0.3458	0.1618	0.1532	0.265
3	3.739	0.1651	0.1853	4.197	2.0539	1.4134	0.4368	0.1148	0.378
4	2.730	0.1333	0.2538	5.199	1.5616	0.8951	0.4066	0.1583	0.328
5	2.389	0.1138	0.2900	6.090	1.0702	1.2075	0.2251	0.1318	0.506
平均值 ±标准 差	2.347 ±0.971	0.1072 ±0.0472	0.3401 ±0.1417	8.049 ±4.831	1.2818 ±0.5179	0.8787 ±0.4468	0.2939 ±0.1207	0.1503 ±0.0296	0.363 ±0.090

布常数平均为 0.1072 小时^{-1} , 相应的半衰期为 8.05 小时。说明蔡普生给兔单次静注后在开始每隔 0.34 小时 (即 20.4 分) 血药浓度下降一半, 1 小时后每隔 8.05 小时血药浓度下降一半,

即生物半衰期为8.05小时。

K_{12} 和 K_{21} 平均分别为1.2818和0.8787小时⁻¹, 即表示该药由中央房室到外周房室的分布速率比外周房室到中央房室的分布速率略快。 f_c 平均为0.363, 表示药物在中央房室占总药量约 $\frac{1}{3}$ 。 V_c 平均为0.1503升, 按家兔2公斤组织液占有20%计算时为0.40升^[4], 则该分布容积约为组织液容积的38%。

三、人单次口服血药浓度-时间曲线 5名健康志愿者空腹口服萘普生(胶囊)500毫克后, 测得血药浓度, 绘制血药浓度-时间曲线(见图7, 8), 其吸收和消除用一级

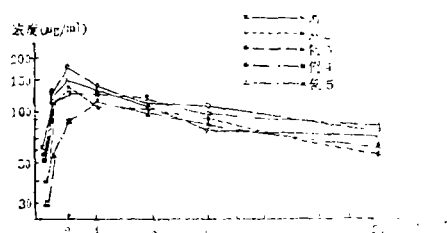


图7 5名健康人口服萘普生500毫克的血药-时间曲线

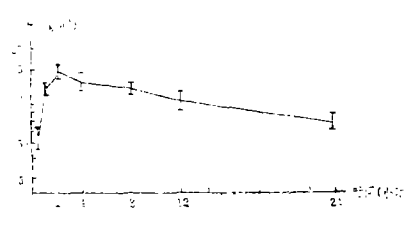


图8 4名健康人口服萘普生500毫克的平均血药-时间曲线

过程描述, 并按一房室模型作数学推导。其中1、2、3、4四例动力学参数较接近, 见表2。平均消除速率常数 K 为0.03243小时⁻¹, 各例的生物半衰期($t_{1/2}$)分别为19.68、

表2 健康人单次口服萘普生的动力学参数

健康者号	K	$t_{1/2}$	AUC	k_a	t_{max}
	小时 ⁻¹	小时	毫克小时·升 ⁻¹	小时 ⁻¹	小时
1	0.03521	19.68	4189	1.4854	2.581
2	0.03592	19.29	3761	1.8452	2.178
3	0.03342	20.73	4889	1.5902	2.481
4	0.02517	27.53	5483	1.7243	2.488
平均值	0.03243	21.81	4581	1.6613	2.432
±标准差	±0.00495	±3.86	±760	±0.1568	±0.175

19.29、20.73和27.53小时, 平均为21.81小时, 说明该药的消除是比较缓慢的。四例的血药浓度-时间曲线下面积(AUC)平均为4581毫克·小时·升⁻¹。吸收速率常数 k_a 平均为1.6613小时⁻¹。峰药时间 t_{max} 平均为2.432小时。

例5的动力学参数: K 为0.02178小时⁻¹, $t_{1/2}$ 为31.82小时, AUC为5372毫克·小时·升⁻¹, k_a 为0.7010小时⁻¹, t_{max} 为5.112小时。其中, k_a 、 t_{max} 与其它四例有一定差异。

讨 论 和 小 结

萘普生的体内代谢动力学国外曾有报道,在不同种属动物之间生物半衰期有明显差异,大鼠为5.1小时,狗为35小时,豚鼠为8.7小时,猴为1.9小时,小猪为4.8小时^[6,7]。但关于家兔的体内动力学研究却未见报道。本文实验测得萘普生在家兔的生物半衰期平均为8.05小时,中央房室表观分布容积为0.1503升,还计算出其它体内动力学参数,可供研究该药各种剂型的生物利用度作参考。

萘普生在人体内代谢动力学国外研究表明,口服萘普生吸收完全(不论混悬剂、胶囊剂或片剂),禁食与否则吸收量影响不大,但禁食吸收略快^[8]。其吸收的峰药时间为2小时^[8]及2~4小时^[9]。我们四例的吸收峰药时间平均为2.432小时,与文献报道相符。本药吸收后大部分与血浆蛋白结合,其血中游离药物浓度可随血中药物总浓度增加而略增,如血中浓度为23微克/毫升时,游离者占0.4%,血中浓度增至150微克/毫升时,游离者占1%,血中浓度为473微克/毫升时,游离者占2.4%^[10]。国外材料表明萘普生在健康人的生物半衰期($t_{1/2}$)为11~20小时,平均为13小时^[2],我们的试验材料表明其 $t_{1/2}$ 为19.7~27.5小时,平均为21.8小时,比国外报道时间略长。提示临床用药次数不宜过多,每日2次即可。

据国外报道,在口服给药后,其血药浓度-时间曲线峰值开始虽有少许滞延,但与静脉注射曲线基本重叠,因此可知口服吸收很完全^[6]。我们假设本实验口服吸收分数 $F=1$ 时,可算得4例健康者的相对表观分布容积($V_r = \frac{FD}{BW \cdot K \cdot AUC}$,其中BW为体重)平均为0.0647升/公斤(国外报道为 0.09 ± 0.03 (SD)升/公斤^[6]),最大血药浓度($C_{max} = \frac{FD}{BW \cdot V_r} e^{-K t_{max}}$)平均为134.9微克/毫升。例5的相对表观分布容积为0.0593升/公斤,最大血药浓度为104.7微克/毫升。萘普生为有机酸,与血浆蛋白有大量结合,不易进入组织细胞,故其 V_r 值较小,这也可间接表明该药毒性较小,治疗指数较大。

例5的实验条件和生理情况与其他4例健康者并无特殊,但其 k_a 较小、 t_{max} 较大,为何有此差异尚待研究。

(曾桂雄、苏翠莹同志参加本研究实验工作。)

参 考 文 献

- [1]赵香兰等:国产消炎镇痛药萘普生的药理研究。中山医学院学报1(3):223,1980
- [2]Segre E J: Naproxen. Clin in Rheum Dis 5(2):411,1979
- [3]Markku A: Fluorometric determination of naproxen in serum. J Pharm Sci 66(3):433,1977
- [4]黄圣凯等:咖啡酸胺代谢动力学和止血作用。中草药 11(2):68,1980

-
- [5] 周怀梧: 对计算药物吸收速率常数的 Wagner-Nelson 法的一点改进。药理学学报 15(2):109, 1980
- [6] Runkel RA et al: Absorption, distribution, metabolism, and excretion of naproxen in various laboratory animals and human subjects. J Pharm Sci 61:703, 1972
- [7] Lombardino J G et al: Acidic anti-inflammatory agents correlations of some physical, pharmacological clinical data. Arzneim-Forsch 25:1629, 1975
- [8] Runkelt R A et al: Naproxen oral absorption characteristics. Chem Pharm Bull 20(7):1457, 1972
- [9] Boost G: Klinisch-pharmakologische und pharmakokinetische studienn mit naproxen. Arzneim-Forsch 25:281, 1975
- [10] Runkel RA et al: Nonlinear plasma level response to high doses of naproxen. Clin Pharm Ther 15:261, 1974

Studies on the Pharmacokinetics of Naproxen

Zhao Xianglan Xiao Jianchu Wang Ningsheng Cheng Zhaoyun

(Department of Pharmacology, Zhong Shan Medical College)

Abstract

This paper reports on the pharmacokinetics of naproxen in laboratory rabbits and human subjects.

The naproxen content in serum was determined spectrophotometrically as 233 nm, after extraction by organic solvent and counter-extraction by NaOH.

A dose of 10mg/kg body weight of naproxen sodium was administered intravenously to the rabbits. Serum concentration-time curve was shown to fit a two compartment open model with mean half-life ($T_{1/2\beta}$) of 8.05 hr and mean apparent distribution volume in central compartment (V_c) of 0.1503L.

Two 250mg capsules of naproxen was given orally to 5 healthy volunteers. Serum concentration-time curve was assumed to fit a one compartment open model with first order absorption. The pharmacokinetic parameters calculated by the data from 4 persons were: mean absorption rate constant (k_a) 1.6613 hr^{-1} , mean peak time ($T_{\max}$) 2.432 hr, mean elimination rate constant (K) 0.03243 hr^{-1} , half-life ($T_{1/2}$) 21.81 ± 3.86 (SD) hr. The k_a and $T_{\max}$ values of another case differed significantly from that of the above 4 cases.