

# 丁苯酞及其代谢物在中国健康人体的药代动力学

## Pharmacokinetics of butylphthalide capsule in Chinese healthy volunteers

张朴, 魏敏吉, 赵彩芸,  
刘燕, 金晶, 吕媛

(北京大学第一医院临床药理研究所, 北京  
100034)

ZHANG Pu, WEI Min - ji,  
ZHAO Cai - yun, LIU Yan,  
JIN Jing, LV Yuan

(*Institute of Clinical Pharmacology,  
Peking University First Hospital, Bei-  
jing 100034, China*)

收稿日期: 2012-04-20

修回日期: 2012-07-03

作者简介: 张朴(1959-), 男, 主管技师, 主要  
进行药代动力学研究工作

通信作者: 魏敏吉, 副教授, 硕士生导师  
手机: 13301025091

E-mail: weiminji@163.com

**摘要:**目的 评价丁苯酞软胶囊在中国健康人体的药代动力学。方法 12名中国健康受试者单次空腹口服丁苯酞软胶囊200 mg, 用液相色谱-串联质谱法测定血浆样本中丁苯酞(NBP)和丁苯酞代谢物1(NBP-M1)的浓度; 用Phoenix WinNolin 计算药代动力学参数。结果 NBP和NBP-M1的主要药代动力学参数,  $t_{1/2}$ 分别为(10.35 ± 0.79), (3.69 ± 0.93) h;  $t_{max}$ 分别为(1.23 ± 0.73), (1.90 ± 0.76) h;  $C_{max}$ 分别为(196.95 ± 165.2), (1174.29 ± 322.33) ng · mL<sup>-1</sup>;  $AUC_{0-1}$ 分别为(360.92 ± 342.8), (5918.10 ± 1627.51) h · ng · mL<sup>-1</sup>;  $CL/F$ 分别为(977.03 ± 664.06), (35.82 ± 10.39) L · h<sup>-1</sup>。结论 丁苯酞口服吸收迅速, 除原型物外, 体内还可检测出较大浓度的代谢物。

**关键词:** 丁苯酞; 丁苯酞代谢物1; 药代动力学; 液相色谱-串联质谱法

**中图分类号:** R969.1; R972.6 **文献标志码:** A

**文章编号:** 1001-6821(2012)11-0816-03

**Abstract: Objective** To study the pharmacokinetics of butylphthalide capsule in healthy volunteers. **Methods** Twelve healthy volunteers received 200 mg butylphthalide capsule at a single oral dose. The concentration of butylphthalide and butylphthalide metabolite - 1 in plasma were determined by HPLC - MS/MS. The pharmacokinetic parameters were calculated by WinNolin program. **Results** After a single dose of 200 mg butylphthalide capsule, the pharmacokinetic parameters for butylphthalide and butylphthalide metabolite 1 were as follows:  $t_{1/2}$  were (10.35 ± 0.79), (3.69 ± 0.93) h;  $t_{max}$  were (1.23 ± 0.73), (1.9 ± 0.76) h;  $C_{max}$  were (196.95 ± 165.2), (1174.29 ± 322.33) ng · mL<sup>-1</sup>;  $AUC_{0-1}$  were (360.92 ± 342.8), (5918.1 ± 1627.51) h · ng · mL<sup>-1</sup>;  $CL/F$  were (977.03 ± 664.06), (35.82 ± 10.39) L · h<sup>-1</sup>. **Conclusion** Butylphthalide is rapid absorbed after oral administration, in addition to its original form, larger amount of metabolite could also be detected.

**Key words:** butylphthalide; butylphthalide metabolite 1; pharmacokinetics; HPLC - MS/MS

丁苯酞是芹菜籽挥发油的主要成分之一, 为1.1类国产新药, 是新型抗脑缺血药物。适用于治疗轻、中度急性缺血性脑卒中。丁苯酞可增加缺血区脑灌注、毛细血管的数量、脑血流量, 改善全脑缺血的能量代谢, 增强蛋白质的合成, 保护各种原因导致的神经元损伤; 还可减轻脑水肿、保护线粒体功能、增加抗氧化作用, 从而发挥抗凋亡作用, 保护损伤的脑细胞<sup>[1]</sup>。丁苯酞在体内的代谢产物为I型和II型。丁苯酞血药浓度测定方法有HPLC - UV法和LC - MS/

MS法。本文参考文献方法<sup>[2-3]</sup>,建立LC-MS/MS测定人血浆中丁苯酞(NBP)和丁苯酞代谢物I型(NBP-M1)浓度并进行药代动力学研究。

## 材料、对象与方法

### 1 药品与仪器

丁苯酞软胶囊,规格:每粒100 mg,批号:11040311,石药集团恩必普药业有限公司生产;消旋-3-正丁基苯酞(NBP),批号:20091015,含量100%;丁苯酞代谢产物I(NBP-M1),批号:20100315,含量:98.0%,均由中国医学科学院药物研究所提供;格列吡嗪,批号:100281-200602,含量99.40%,购自中国药品生物制品检定所。

Qtrap 5500 质谱仪,美国 AB SCIEX 公司产品。Prominence UFLC 色谱分析仪,日本岛津公司产品。

### 2 受试者选择

12名健康受试者,男女各半,年龄(26.33 ± 4.58)岁,身高(164.83 ± 9.23)cm,体重(60.67 ± 7.77)kg,体重指数(22.17 ± 1.32)kg·m<sup>-2</sup>。血生化、血常规、尿常规及心电图检查均正常。受试者均签署书面知情同意书。本实验方案经本医院伦理委员会批准。

### 3 给药方法与血样本采集

试验前1d受试者入住I期临床病房,禁食12h后,于次日清晨空腹单剂量口服丁苯酞软胶囊200 mg,温开水200 mL送服,服药2h后方可再饮水,4h后统一进餐。

服药前取空白血。服药后0.17,0.33,0.5,0.75,1,1.5,2,2.5,3,4,6,8,12,24,36,48,60,72 h取静脉血4.0 mL,注入EDTA化的试管中,4000 r·min<sup>-1</sup>离心10 min,取血浆,-80℃保存待测。

### 4 测定方法

**色谱条件** 色谱柱:Zorbax Eclipse Plus C<sub>18</sub>(4.6 mm × 50.0 mm,3.5 μm);保护预柱:Aj0-7596 C<sub>18</sub>柱(4.0 mm × 3.0 mm,5.0 μm);流动相:甲醇-10 mmol 乙酸铵(pH=4.1)(66.7:33.3);流速:300 μL·min<sup>-1</sup>;柱温:40℃;进样量:5 μL。

**质谱条件** 离子源为ESI源;正离子方式检测;扫描方式为多反应监测(MRM);电离电压(IS):3000 V,离子源温度:450℃,去簇电压(DP):100 V;进口电压(EP):10 V;碰撞池出口电压(CXP):12 V;碰撞能量(CE):NBP 23 eV,NBP-M1 21 eV,glipizide 19 eV;NBP检测离子为m/z 191.1→m/z 145.2;NBP-

M1检测离子为m/z 207.1→m/z 171.1,glipizide检测离子为m/z 446.5→m/z 321.3。

**血样本处理** 取血浆样本100 μL和0.36 μg·mL<sup>-1</sup>格列吡嗪甲醇工作液200 μL到1.5 mL离心管中,振荡混匀后,13000 r·min<sup>-1</sup>离心5 min,取上清液至进样,待测。

### 5 方法学考察与评价

#### 5.1 专属性

在本色谱条件下,NBP、NBP-M1和内标(格列吡嗪)的保留时间分别为4.05,2.41,3.66 min。结果表明空白血浆中内源性物质不干扰目标物的测定。

#### 5.2 标准曲线与定量下限

配制浓度相当于NBP的1770.00,590.00,196.67,65.56,21.85,7.28,3.64 ng·mL<sup>-1</sup>和NBP-M1的1680.00,560.00,186.67,62.22,20.74,6.91,3.45 ng·mL<sup>-1</sup>血浆标准品溶液,按“血样本处理”处理。以峰面积与内标峰面积之比为纵坐标(y),以浓度c为横坐标(x),权重因子1/y<sup>2</sup>,得NBP的标准曲线回归方程为 $y = 1.41 \times 10^{-3}x + 9.83 \times 10^{-3}$ (r = 0.9990),定量下限为3.64 ng·mL<sup>-1</sup>;NBP-M1的标准曲线回归方程为 $y = 8.47 \times 10^{-3} + 1.35 \times 10^{-2}$ (r = 0.9951),定量下限为3.45 ng·mL<sup>-1</sup>。

#### 5.3 精密度与回收率

配制NBP 7.08,141.60,1416.00 ng·mL<sup>-1</sup>和NBP-M1 6.72,134.40,1344.00 ng·mL<sup>-1</sup>的血浆标准溶液,每个浓度5份,按“血样本处理”处理,于同1d内测定和连续3d测定,计算日内、日间精密度。以检测量与加入量的比值计算回收率。另取相同浓度的NBP和NBP-M1对照品溶液直接进样分析,计算绝对回收率,结果见表1。

#### 5.4 稳定性

质控样品室温放置10 h;样本处理后自动进样器内放置24 h;-80℃冰冻保存40 d和反复冻融3次,结果表明NBP或NBP-M1在上述条件下均稳定,RSD均小于10%。

### 6 统计学处理

用Phoenix WinNolin软件计算主要药代动力学参数,其中C<sub>max</sub>、T<sub>max</sub>为实测值,AUC用梯形法计算。

## 结 果

### 1 平均血药浓度-时间曲线

12名健康受试者单剂量空腹口服NBP胶囊200 mg后NBP和NBP-M1的平均血药浓度-时间曲线,见图1。

表1 丁苯酞(NBP)丁苯酞代谢物1(NBP-M1)在血浆中的精密度与回收率

Table 1. Precisions and recoveries of butylphthalide (NBP) and butylphthalide metabolite 1 (NBP-M1) in human plasma

Drug	Concentration (ng · mL <sup>-1</sup> )	Intra-day (ng · mL <sup>-1</sup> )	RSD (%)	Inter-day (ng · mL <sup>-1</sup> )	RSD (%)	Relative recoveries (%)	Absolute recoveries (%)
NBP	7.1	6.67 ± 0.48	9.9	6.67 ± 0.72	10.8	94.2 ± 6.8	118.4 ± 2.9
	141.6	130.37 ± 5.09	3.9	134.79 ± 4.99	3.7	92.1 ± 3.6	107.9 ± 4.1
	1416.0	1226.72 ± 46.17	3.8	1280.57 ± 63.59	5.0	86.6 ± 3.3	111.4 ± 6.5
NBP-M1	6.7	6.47 ± 0.64	9.9	6.47 ± 0.59	9.1	96.3 ± 10.8	89.3 ± 5.0
	134.4	140.67 ± 10.41	7.4	138.04 ± 6.59	4.8	104.7 ± 7.8	61.6 ± 0.8
	1344.0	1407.26 ± 45.36	3.2	1369.92 ± 5.355	3.9	104.7 ± 3.2	59.9 ± 3.1

## 2 药代动力学参数

12名健康受试者单剂量空腹口服NBP软胶囊200mg后其主要药代动力学参数,见表2。

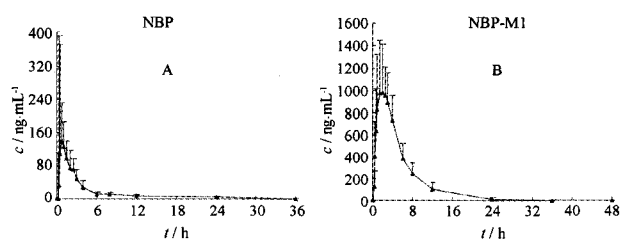


图1 12名健康受试者单剂量空腹口服NBP软胶囊200mg后NBP(A)和NBP-M1(B)的平均血药浓度-时间曲线

Figure 1 Mean plasma concentration-time curves of NBP (A) and NBP-M1 (B) after a single oral administration of 200 mg in 12 healthy volunteers

表2 12名健康受试者单次空腹口服丁苯酞软胶囊200mg的主要药代动力学参数

Table 2 Main pharmacokinetic parameters of NBP and NBP-M1 after a single oral administration of 200 mg in 12 healthy volunteers

Parameter	NBP	NBP-M1
$C_{max}$ (ng · mL <sup>-1</sup> )	196.95 ± 165.20	1174.29 ± 322.33
$t_{max}$ (h)	1.23 ± 0.73	1.90 ± 0.76
$t_{1/2R}$ (h)	2.04 ± 0.66	
$t_{1/2S}$ (h)	10.35 ± 0.79	3.69 ± 0.93
$AUC_{0-1}$ (ng · h · mL <sup>-1</sup> )	360.92 ± 342.80	5918.10 ± 1627.51
$AUC_{0-inf}$ (ng · h · mL <sup>-1</sup> )	385.49 ± 367.67	5983.08 ± 1616.42
CL/F (L · h <sup>-1</sup> )	977.03 ± 664.06	35.82 ± 10.39
V/F (L)	2920.60 ± 1203.10	183.10 ± 42.80

## 3 安全性评价

12名健康受试者空腹口服NBP 200mg后的24, 72h, 分别进行生命体征、体格检查、血常规、尿常规、血生化、血液学(凝血与溶血)和心电图检查。结果显示,12名健康受试者未见异常。

## 讨 论

本试验用HPLC-MS/MS(ESI)二级质谱选择反应监测方式同时测定人血浆样本中NBP和NBP-M1浓度。血浆样品处理方法用甲醇沉淀法,操作简便。结果表明,本法精密、准确、可靠、快速。本试验NBP、NBP-M1的平均 $C_{max}$ 分别为196.95, 1174.29 ng · mL<sup>-1</sup>, 定量下限分别为3.64, 3.45 ng · mL<sup>-1</sup>,  $C_{max}$ 与定量下限之比分别为54.1, 340.4, 符合新药审评要求,可满足其人体药代动力学研究的要求。

本试验药代动力学参数与石药集团恩必普药业有限公司使用说明书相似。受试者给予NBP后,如果仪器的灵敏度足够高,可以发现NBP成分在体内的消除呈现明显的双相,表现为早期消除比较快,末期消除较慢,由此可以求得2种半衰期。丁苯酞在体内的代谢产物包括NBP-M1和NBP-M2,本试验测定了NBP-M1,国内文献尚无见报道。本研究结果表明,NBP-M1在体内具有较高的药物浓度,空腹口服NBP软胶囊200mg在中国健康受试者,具有良好的安全性和耐受性。

## 参考文献:

- [1] 董高翔,冯亦璞. 丁苯酞对局部脑缺血再灌注大鼠脑线粒体ATPase,抗氧化酶活性和脂质过氧化的影响[J]. 中国医学科学院学报, 2002; 24: 93-97.
- [2] 赵芊,李燕,江骥,等. LC-MS/MS定量测定大鼠和人肝微粒体孵育液中丁苯酞浓度方法的建立[J]. 分析测试学报, 2007; 26: 100-103.
- [3] Niu Z, Chen F, Sun J, et al. High-performance liquid chromatography for the determination of 3-n-butylphthalide in rat plasma by tandem quadrupole mass spectrometry: Application to a pharmacokinetic study[J]. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci, 2008; 870: 135-139.