

甲巯咪唑大鼠经皮给药的药代动力学

柳晓泉*, 耿芳, 王松磊, 周曙, 王广基

(中国药科大学药物代谢研究中心, 南京 210009)

【摘要】 目的: 研究甲巯咪唑在大鼠体内经皮吸收的药代动力学, 并与口服吸收动力学进行比较。方法: 采用 HPLC 法测定大鼠口服 (2 mg/kg) 或经皮 (1, 2, 4 mg/kg) 给药后血清和甲状腺组织中的甲巯咪唑浓度。色谱柱为 Lichrospher C₁₈ 柱, 流动相为甲醇-水 (10:90), 流速 1.0 min, 柱温 30℃, 检测波长 UV 254 nm。结果: 口服或经皮 (2 mg/kg) 给药后, 甲巯咪唑的 t_{max} 分别为 1.5 h 和 2.5 h, C_{max} 分别为 1 716.6 和 817.2 ng/mL, AUC 分别为 4 606.2 和 3 739.6 ng·h/mL, $t_{1/2}$ 分别为 2.64 h 和 2.70 h, 甲状腺组织中的药物浓度分别于给药后 2 h 和 1 h 达到峰值, 其峰浓度分别为 307.7 和 320.9 ng/50 mg。经皮给予高、中、低 3 个剂量甲巯咪唑后, 其 AUC 与剂量呈现线性相关性。结论: 甲巯咪唑口服给药的血药浓度明显高于经皮给药的血药浓度, 但甲状腺组织中的药物浓度无显著性差异, 提示经皮给药的全身不良反应小于口服给药。

【关键词】 甲巯咪唑; 药物动力学; 经皮; 高效液相色谱法

【中图分类号】 R969.1 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1000-5048(2005)04-0342-04

甲巯咪唑为临床常用的抗甲状腺药物, 口服给药时可导致白细胞和中性粒细胞减少, 少数病人可出现肝功能损害^[1,2]。甲巯咪唑软膏采用甲状腺局部皮肤给药, 以期提高甲状腺局部的药物浓度或降低血药浓度进而达到提高疗效减少不良反应的目的^[3]。本文采用 HPLC 法测定大鼠灌服甲巯咪唑及局部皮肤使用甲巯咪唑软膏后的血药浓度及甲状腺局部的浓度, 探讨两种给药途径对甲巯咪唑在大鼠体内药动学的影响。

1 材料与方法

1.1 药品与试剂

甲巯咪唑软膏由齐鲁制药有限公司研制, 规格: 0.5%, 1.0%, 2.0%; 批号: 021102; 甲巯咪唑含量 99.8%, 由齐鲁制药有限公司提供。甲醇和乙腈为市售 HPLC 级。

1.2 仪器与色谱条件

岛津 LC-10AT 高效液相色谱仪, 岛津 SPD-10A 紫外检测器, WDL-95 色谱工作站, Lichrospher C₁₈ 色谱柱 (200 mm × 4.6 mm ID, 5 μm)。流动相为甲醇-水 (10:90, v/v); 流速 1.0 mL/min; 柱温 30℃; 检测

波长 UV 254 nm; 进样量 20 μL。

1.3 实验动物

SD 大鼠由中国药科大学实验动物中心提供, 雌雄各半, 体重 200~250 g。

1.4 实验方法

大鼠 240 只, 雌雄各半, 随机分为 4 组, 分别为灌胃给药组、甲状腺局部给药组 (设高、中、低 3 个剂量组)。灌胃给药组大鼠按 2 mg/kg 灌胃甲巯咪唑, 分别于给药前和给药后 0.5, 1.0, 1.5, 2.0, 2.5, 3.0, 4.0, 6.0, 8.0, 12.0 h 采血, 同时处死大鼠, 取出甲状腺组织, 分离血清和甲状腺组织, 并称取甲状腺重量, 备用; 甲状腺局部给药组大鼠于给药前 24 h 用 8% NaS 颈部脱毛, 脱毛面积为 2 cm × 2 cm, 然后按 1, 2, 4 mg/kg 将甲巯咪唑软膏均匀涂布于脱毛部位, 分别于给药前和给药后 0.5, 1.0, 1.5, 2.0, 2.5, 3.0, 4.0, 6.0, 8.0, 12.0 h 采血, 同时处死大鼠, 取出甲状腺组织, 分离血清和甲状腺组织, 并称取甲状腺重量, 备用。

1.5 样品处理

血清样品处理: 取血清 1 mL, 加入适量氯化钠, 加入乙腈 3.0 mL, 混旋振荡 1 min, 3 000 r/min

* 【收稿日期】 2005-01-04 【通讯作者】 Tel: 025-83271182 E-mail: liuxq@jlonline.com

【基金项目】 国家高技术研究发展计划 (“八六三”计划) 资助项目 (No. 2003AA2Z347A); 江苏省药代动力学重点实验室资助项目 (No. BM2001201)

离心 5 min。取有机相 2.4 mL,于 40 ℃ 用空气吹干,残留物用甲醇 100 μL 溶解进样。

甲状腺组织处理:准确称取两只大鼠的甲状腺组织,加入蒸馏水制成匀浆,然后按“1.5”项下方法处理后进样。

1.6 HPLC 方法

按文献[4,5]方法并略加改进测定大鼠血清和甲状腺组织中甲巯咪唑的浓度。

1.6.1 标准曲线的制备 血清标准曲线的制备:取大鼠空白血清各 1 mL,分别加入甲巯咪唑标准液,使其浓度分别为 0.04,0.1,0.2,0.4,0.8,1.6,3.2 μg/mL。按“1.5”项下的方法处理后进样,以样品峰面积为横坐标,浓度为纵坐标进行回归。

甲状腺组织标准曲线的制备:取大鼠空白甲状腺组织匀浆各 1 mL,分别加入甲巯咪唑标准液,使其浓度分别为 0.04,0.1,0.2,0.4,0.8 μg/mL。按“1.5”项下的方法处理后进样,以样品峰面积为横坐标,浓度为纵坐标进行回归。

1.6.2 方法回收率和精密度试验 血清中甲巯咪唑回收率试验及精密度试验:取大鼠空白血清各 1 mL,分别加入甲巯咪唑标准液,使其浓度分别为 0.1,0.4,1.6 μg/mL。按“1.5”项下的方法处理后进样,测定血清中甲巯咪唑回收率及日内和日间差。

甲状腺组织中甲巯咪唑回收率试验及精密度试验:取大鼠空白甲状腺组织匀浆各 1 mL,分别加入甲巯咪唑标准液,使其浓度分别为 0.1,0.2,0.4 μg/mL。按“1.5”项下的方法处理后进样,测定甲状腺组织中甲巯咪唑回收率及日内和日间差。

1.7 药动学参数

c_{max} 和 t_{max} 采用实测值, AUC 采用梯形面积法估算,消除半衰期采用末端相消除速率常数计算。

2 结 果

2.1 标准曲线的制备

血清标准曲线:甲巯咪唑在 0.04 ~ 3.2 μg/mL 浓度范围内,其浓度与样品峰面积呈现良好的线性相关性,得到甲巯咪唑的血清标准曲线方程: $c = 0.0132 \ 1A + 1.504 \ 3$, $r = 0.999 \ 9$ 。甲状腺组织标准曲线:甲巯咪唑在 0.04 ~ 0.8 μg/mL 的浓度范围内,浓度与样品和内标的峰面积呈现良好的线性相关性,得到甲巯咪唑的甲状腺组织标准曲线方程:

$c = 0.0120 \ 1A + 12.250$, $r = 0.999 \ 1$ 。

2.3 方法回收率和精密度试验

血清中甲巯咪唑回收率:测得高、中、低 3 个浓度(1.6,0.4,0.1 μg/mL)下甲巯咪唑的回收率分别为(91.3 ± 2.74)%, (91.9 ± 5.29)%, (86.7 ± 4.65)%。

血清中甲巯咪唑精密度:测得高、中、低 3 个浓度(1.6,0.4,0.1 μg/mL)下甲巯咪唑的日内 RSD (%)分别为 3.02,6.01,6.46;日间 RSD (%)分别为 3.04,4.02,7.22。

甲状腺组织中甲巯咪唑回收率:测得高、中、低 3 个浓度(0.4,0.2,0.1 μg/mL)下甲巯咪唑的回收率分别为(88.2 ± 4.79)%, (88.0 ± 5.33)%, (89.9 ± 4.43)%。

甲状腺组织中甲巯咪唑精密度:测得高、中、低 3 个浓度(0.4,0.2,0.1 μg/mL)下甲巯咪唑的日内 RSD (%)分别为 5.66,6.47,5.87;日间 RSD (%)分别为 5.13,5.62,9.19。

2.4 大鼠灌服甲巯咪唑后的血和甲状腺组织中的药物浓度

大鼠灌服 2 mg/kg 甲巯咪唑后,血清及甲状腺组织中的药物浓度见表 1 和图 1,其药动学参数见表 4。

Tab. 1 Drug concentration in serum and thyroid tissue after ig administration of thiamazole in rats(2 mg/kg) ($\bar{x} \pm s$, $n = 6$)

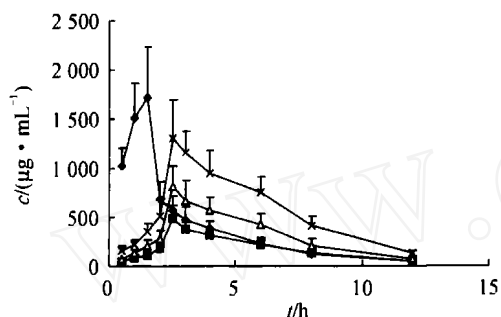
<i>t</i> (h)	Serum (ng/mL)	Thyroid tissue (ng/50 mg)
0.5	1019.6 ±189.3	144.5 ±17.8
1.0	1509.6 ±359.8	283.1 ±39.1
1.5	1716.6 ±509.3	290.2 ±32.7
2.0	685.9 ±185.8	307.7 ±49.6
2.5	569.1 ±145.3	248.3 ±37.7
3.0	474.0 ±129.9	229.0 ±30.2
4.0	388.1 ±72.6	179.5 ±29.5
6.0	226.0 ±43.5	184.1 ±6.04
8.0	123.5 ±19.9	153.3 ±13.8
12.0	47.8 ±6.3	89.6 ±16.3

2.5 大鼠经皮给予甲巯咪唑后血清和甲状腺组织中的药物浓度

大鼠经皮给予高、中、低 3 个剂量甲巯咪唑的血药浓度-时间数据见表 2 和图 1。甲状腺组织中的药物浓度见表 3,其药动学参数见表 4。

Tab.2 Drug concentration in serum after transdermal administration of thiamazole in rat (ng/mL) ($\bar{x} \pm s$, $n = 6$)

t (h)	Dose (mg/kg)		
	1	2	4
0.5	45.9 $\pm$ 6.7	68.4 $\pm$ 19.4	164.2 $\pm$ 44.4
1.0	80.2 $\pm$ 25.2	135.8 $\pm$ 35.1	223.7 $\pm$ 40.9
1.5	111.7 $\pm$ 24.1	205.3 $\pm$ 62.5	348.6 $\pm$ 95.8
2.0	186.9 $\pm$ 40.2	281.7 $\pm$ 87.5	511.9 $\pm$ 177.8
2.5	493.7 $\pm$ 129.0	817.2 $\pm$ 208.2	1300.7 $\pm$ 397.1
3.0	374.4 $\pm$ 82.6	670.4 $\pm$ 205.3	1157.9 $\pm$ 221.9
4.0	321.1 $\pm$ 62.2	571.2 $\pm$ 139.9	953.8 $\pm$ 224.6
6.0	220.1 $\pm$ 66.8	423.0 $\pm$ 109.2	755.6 $\pm$ 153.9
8.0	128.2 $\pm$ 42.4	207.6 $\pm$ 78.9	410.0 $\pm$ 102.2
12.0	47.0 $\pm$ 7.3	78.5 $\pm$ 24.2	128.9 $\pm$ 25.6



— Oral (2 mg/kg); —■— Thyroid (1 mg/kg); —▲— Thyroid (2 mg/kg); —×— Thyroid (4 mg/kg)

Fig.1 Mean serum drug concentration of thiamazole after ig or transdermal administration of thiamazole in rats ($n = 6$)

Tab.3 Drug concentration in thyroid tissues after transdermal administration of thiamazole in rat (ng/50 mg) ($\bar{x} \pm s$, $n = 3$)

t (h)	Dose (mg/kg)		
	1	2	4
0.5	144.4 $\pm$ 43.6	268.4 $\pm$ 43.4 * * *	327.7 $\pm$ 23.5
1.0	223.8 $\pm$ 52.4	320.9 $\pm$ 34.0 *	621.7 $\pm$ 51.0
1.5	201.1 $\pm$ 24.3	289.8 $\pm$ 52.3 *	499.7 $\pm$ 101.0
2.0	196.0 $\pm$ 18.5	281.1 $\pm$ 42.9 *	418.9 $\pm$ 86.2
2.5	182.6 $\pm$ 14.3	217.5 $\pm$ 23.2 *	350.5 $\pm$ 75.1
3.0	168.3 $\pm$ 6.6	250.1 $\pm$ 44.0 *	401.7 $\pm$ 63.5
4.0	148.6 $\pm$ 15.4	232.7 $\pm$ 63.5 *	382.9 $\pm$ 64.4
6.0	123.7 $\pm$ 7.4	201.4 $\pm$ 26.7 *	312.0 $\pm$ 33.1
8.0	110.0 $\pm$ 8.2	178.3 $\pm$ 39.3 *	246.4 $\pm$ 11.4
12.0	81.8 $\pm$ 15.1	122.7 $\pm$ 23.7 * *	207.6 $\pm$ 20.6

* $P > 0.05$, ** $P < 0.05$, *** $P < 0.01$ vs oral group

3 结 论

上述结果表明甲巯咪唑口服吸收的速度和程度均明显好于甲状腺局部皮肤给药,口服给药后血清中的药物达峰时间快, $c_{\max}$ 和 AUC 均明显高于甲状腺局部皮肤给药时血清的 $c_{\max}$ 和 AUC ,但两种给

药途径的消除半衰期没有明显的差异。而口服和甲状腺局部皮肤给药时甲状腺组织中的药物浓度没有明显的差异,但甲状腺局皮肤给药时甲状腺组织中药物浓度的达峰时间比口服吸收快。甲状腺局部皮肤给予高、中、低3个剂量的甲巯咪唑后,血清和甲状腺组织中的药物浓度呈现出明显的剂量依赖性,其 AUC 和 $c_{\max}$ 与剂量呈现出线性相关性,提示甲巯咪唑在大鼠体内的呈现出线性动力学特征。

Tab.4 Pharmacokinetic parameters of thiamazole after ig or transdermal administration of thiamazole in rats

Parameter	Oral (2 mg/kg)	Transdermal (mg/kg)		
		1	2	4
$t_{1/2}$ (min)	2.64	2.84	2.70	2.67
$c_{\max}$ (ng/mL)	1716.6	493.7	817.2	1300.7
$t_{\max}$ (h)	1.5	2.5	2.5	2.5
AUC_{0-1} (ng·h/mL)	4606.2	2140.5	3739.6	6572.7
$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	4732.3	2274.0	3951.8	6916.4

口服给药后甲巯咪唑的系统暴露水平明显地高于经皮给药的系统暴露水平,从毒代动力学的角度来说口服给药的全身不良反应要大于经皮给药。虽然口服和经皮给药时甲状腺组织中的药物浓度没有明显的差异,但经皮给药时甲状腺组织中药物浓度的达峰时间比口服吸收快,提示经皮给药时甲巯咪唑的起效更快。与口服给药相比,甲巯咪唑经皮给药具有起效快,全身不良反应小的特点。

【参考文献】

- [1] 刘育春(Liu YC),秦明秀(Qin MX),王筱莉(Wang YL),等.甲巯咪唑的临床应用[J].天津药学(Tianjin Pharm),1996,8(3): 21 - 23.
- [2] 陈新谦(Chen XQ),金有豫(Jin YY),汤光(Tang G).新编药理学[M].第15版.北京:人民卫生出版社,2003.622.
- [3] 赵维娟(Zhao WJ).月桂氮酮促进甲巯咪唑透皮吸收作用[J].中国医院药学杂志(Chin J Hosp Pharm),1997,17(11): 502 - 503.
- [4] 嵇扬(Ji Y).应用高效液相色谱法分析血清中甲巯咪唑浓度[J].药物分析杂志(Chin J Pharm Anal),1990,10(1): 48 - 49.
- [5] Tatsuhara T,Tabuchi F,Utate M,et al. Determination of thiamazole in serum by high-performance liquid chromatography with electrochemical detection[J].J Chromatogr,1985,339(1): 149 - 156.

Pharmacokinetics of Thiamazole Following Transdermal Administration in Rats

LIU Xiao-Quan, GENG Fang, WANG Song-Lei, ZHOU Shu, WANG Guang-Ji

(Center of Drug Metabolism and Pharmacokinetics, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009, China)

【ABSTRACT】 AIM: To study the pharmacokinetics of thiamazole after transdermal administration and compare it with oral pharmacokinetics in rats. METHODS: Thiamazole concentrations in serum and thyroid tissue after oral or transdermal administration of thiamazole in rats were determined by HPLC. Chromatographic analyses were performed on a Lichrospher C₁₈ column. Methanol-water (10:90) was used as the mobile phase with the UV detector set at 254 nm. RESULTS: Following oral and transdermal administration of thiamazole (2 mg/kg), $t_{\max}$ was 1.5 and 2.5 h, respectively, $c_{\max}$ was 1 716.6 and 817.2 ng/mL, respectively. The estimated AUC were 4 606.2 and 3 739.6 ng·h·mL⁻¹, $t_{1/2}$ were 2.64 and 2.70 h; drug concentrations in thyroid tissue reached their peak level at 2 and 1 h respectively after administration, the peak levels being 307.7 and 320.9 ng/50 mg respectively. Following transdermal administration of three dose of thiamazole (1, 2, 4 mg/kg), linearity between AUC and dose existed. CONCLUSION: Thiamazole concentration in serum after oral administration was much higher than that after transdermal administration, but the concentrations in thyroid tissues were similar following oral and transdermal administration. It suggests that the systemic side effect of transdermal administration of thiamazole might not be as significant as that of oral administration.

【KEY WORDS】 Thiamazole; Pharmacokinetics; Transdermal; HPLC

This study was supported by the National High Technology Research and Development Program of China (863 Program) (No. 2003AA2Z347A) and Jiangsu Key Laboratory of Drug Metabolism & Pharmacokinetics (No. BM2001201)

新成果 ·

我国建立生物技术药品的质量标准

中国药品生物制品检定所完成了我国生物技术药物的质控标准、标准品的研究和制订,该项目荣获了 2004 年度国家科技进步二等奖。

研究成果包括 4 个方面:1、建立了重组药物和以病毒为载体的基因治疗药物的技术平台,建立了重组 $\alpha 1b$ 干扰素、重组人肿瘤坏死因子突变体等 44 种国家一类新药质量标准;2、针对不同产品的特点解决了标准品稳定性问题,研制了 33 种国家标准品,其中重组葡激酶、重组人肿瘤坏死因子等 13 种国家标准品为我国首先建立;3、建立了细胞内皮迁移法、离体动脉测定法等 48 种生物学活性测定方法和 13 项理化检测方法,并为 200 余个企业培训质控骨干人员 300 多人;4、编写出版了我国第一部全面论述生物技术药物质量标准研究专著《生物技术药物研究开发与质量控制》,其建立的 18 种产品的质量标准和 16 项检测方法已收录于 2005 年版《中国药典》。

(中国医药信息网,本刊部分删节)