

# 辅酶 Q<sub>10</sub>软胶囊的人体药代动力学及相对生物利用度

\* 杨 劲\*, 丁黎, 李璠, 华雅萍, 王广基

(中国药科大学药物代谢研究中心, 南京 210009)

**摘要 目的** 考察口服辅酶 Q<sub>10</sub>软胶囊在人体内的动态行为, 并与辅酶 Q<sub>10</sub>普通片进行比较。方法 采用双交叉实验设计, 10名受试者多剂量服用辅酶 Q<sub>10</sub>两种制剂, 用 HPLC 方法测定辅酶 Q<sub>10</sub>在人体内的血药浓度。

**结果** 连续服用辅酶 Q<sub>10</sub>两种制剂第 5 天基本达到稳态。辅酶 Q<sub>10</sub>软胶囊的相对生物利用度为普通片的 28%。

**关键词** 辅酶 Q<sub>10</sub>; 药代动力学; 生物利用度; 高效液相色谱法; 内源性物质; 软胶囊

**中图分类号:** R969.1; R963   **文献标识码:** A   **文章编号:** 1000-5048(2001)02-0117-11

辅酶 Q<sub>10</sub> (Coenzyme Q<sub>10</sub>) 存在以人为主的许多高级动植物线粒体的内膜中, 在呼吸链中起传递氢体作用, 对许多酶有激活作用, 作为代谢性强心剂已得到广泛的应用。本文观察健康受试者口服辅酶 Q<sub>10</sub>软胶囊血药浓度经时过程, 估算相应的药代动力学参数, 并以辅酶 Q<sub>10</sub>片剂为标准参比制剂, 进行相对生物利用度的研究。由于辅酶 Q<sub>10</sub>是内源性化合物, 体内辅酶 Q<sub>10</sub>的浓度随食物及时间不同有一定的波动, 因此计算两制剂的生物利用度必须扣除辅酶 Q<sub>10</sub>内源性本底。同时, 又由于单剂量口服辅酶 Q<sub>10</sub>制剂后血浆中辅酶 Q<sub>10</sub>的吸收及消除均受体内代偿性机能的调控, 体内辅酶 Q<sub>10</sub>浓度的增加与其内源性本底比较增加不大。为了能比较准确地测定口服辅酶 Q<sub>10</sub>两种制剂后血浆中辅酶 Q<sub>10</sub>的增加值, 我们参考了文献 [1~4], 采用多剂量给药实验设计, 测定稳态时一次给药间隔周期内的血药浓度, 以此来估算辅酶 Q<sub>10</sub>软胶囊的相对生物利用度。

## 1 材料与方法

### 1.1 药品与试剂

辅酶 Q<sub>10</sub>软胶囊(浙江海力生制药公司, 批号: 970517, 规格: 10 mg/粒); 辅酶 Q<sub>10</sub>片(能气朗片, 沈阳卫材制药有限公司, 批号: 961201, 规格: 10 mg/片); 实验所用辅酶 Q<sub>10</sub>标准品和内标辅酶 Q<sub>9</sub> 均从 Sigma 公司购得。试验用水为双蒸去离子水, 其它

试剂为 AR 试剂。

### 1.2 仪器

Shimadzu LC-10A 紫外检测器, Shimadzu LC-6A 泵, Shimadzu C-R 6A 数据处理机。

### 1.3 研究对象

10 名健康男性, 体重 52~74 kg, 年龄 21~26 岁, 受试者无肝肾功能及心脏功能异常, 近 2 周未使用过任何药物, 3 个月内未用过已知对某脏器有损害的药物; 无过敏史, 志愿受试者均填写知情同意书。

### 1.4 血浆中辅酶 Q<sub>10</sub>的 HPLC 法测定<sup>[1~4]</sup>

1.4.1 色谱条件 色谱柱: Spherisorb C<sub>18</sub> (5 μ), 250 mm × 4.6 mm, II; 流动相: 无水乙醇-冰乙酸(98:2:0.7); 柱温: 22 °C; 流速: 1.0 ml/min; 进样量: 20 μl; 检测波长: 275 nm。

1.4.2 血浆样品处理 于暗室中, 取肝素化血浆 0.6 ml, 加辅酶 Q<sub>9</sub> 内标溶液(15 μg/ml)40 μl, 涡旋 5 s, 加无水乙醇 2 ml, 涡旋 10 s, 加入正己烷 5 ml, 涡旋 5 min, 3000 r/min 离心 5 min, 取正己烷 4 ml, 37 °C 水浴中用氮气流吹干, 残留物连同离心管于-20 °C 冰箱避光冷冻保存, 待测。测定之前用 100 μl 乙醇溶解, 进样 20 μl。

1.4.3 血浆中辅酶 Q<sub>10</sub>标准曲线制备及其最低检测浓度测定 取健康人血浆 7 份, 每份 0.6 ml, 置离心管中, 各管分别加入浓度为 15 μg/ml 的辅酶 Q<sub>10</sub>标准溶液 0, 8, 20, 40, 80, 120, 160 μl, 使各管血

浆中的辅酶 Q<sub>10</sub>浓度的增加值分别为 0, 0.2, 0.5, 1, 2, 3, 4 μg/ml, 再分别加入辅酶 Q<sub>9</sub> 内标溶液(15 μg/ml)40 μl。按“血浆样品处理”项下操作, 进行分析。以各管中辅酶 Q<sub>10</sub>浓度的增加值为横坐标, 各管中辅酶 Q<sub>10</sub>与辅酶 Q<sub>9</sub>的峰面积的比值与空白血浆管中辅酶 Q<sub>10</sub>与辅酶 Q<sub>9</sub>的峰面积的比值的差值为纵坐标, 进行回归分析。

**1.4.4 准确度试验** 预试验结果表明, 稳态时辅酶 Q<sub>10</sub>药物浓度大致在 1.0~3.0 μg/ml 之间, 故选取 1.0, 2.0, 3.0 μg/ml 作为低、中、高浓度进行回收率试验, 方法如下: 取新鲜血浆 15 份, 分别向其中加入辅酶 Q<sub>10</sub>标准溶液, 使其浓度增加值分别为 1, 2, 3 μg/ml, 每个浓度 5 份。按“血浆样品的提取”项下操作, 进样分析。

**1.4.5 精密度试验** 取新鲜血浆 15 份, 分别向其中加入辅酶 Q<sub>10</sub>标准溶液, 使其浓度增加值分别为 1, 2, 3 μg/ml, 每个浓度 5 份。按“血浆样品处理”项下操作, 进样分析, 计算日内及日间精密度。

## 1.5 实验方案

**1.5.1 体内内源性辅酶 Q<sub>10</sub>的测定** 10 名受试者首先接受饮食控制, 内容包括统一食谱、统一饮食总量及进食时间。因为试验持续时间较长, 考虑到受试者的忍耐程度, 除了限制动物性油脂的摄入外, 其它和日常饮食无异。吃饭时间为早晨 7:00, 中午 12:00, 晚上 5:15。在饮食控制的第 3 天(预实验证明受试者的内源性辅酶 Q<sub>10</sub>浓度在饮食控制的第 3 天已经稳定), 于早饭后 1.0, 2.0, 3.0, 4.0, 6.0, 8.0, 12.0, 24.0 h 于肘静脉取血, 测定受试者未服药时的辅酶 Q<sub>10</sub>本底浓度。由于本试验采用了双交叉实验设计, 两种制剂交叉给药, 各有一次饮食控制期, 两次的辅酶 Q<sub>10</sub>本底浓度均在考察之列。

**1.5.2 多剂量给药后稳态血药浓度考察** 采用双交叉实验设计, 即 10 名受试者分为两组, 随机一半(A 组)先服用标准制剂后服用供试制剂, 另一半(B 组)先服用供试制剂后服用标准制剂。

**服药方法:** 从饮食控制期的第 4 天开始, 每人每天给药 3 次, 每次给药剂量为 4×10 mg 软胶囊或片剂, 每次间隔 8 h, 连续服药 4 d。早晨开始服药时间为 7:00。服药后的第 5 天仅在早晨 7:00 给药一次 4×10 mg。每次给药用 200 ml 温开水送服。两种制剂交叉给药之间间隔 14 d 的清洗期。

受试者试验期间必须避免剧烈运动, 亦不得长时间卧床。

**采血时间:** 服药后的第 1 天至第 4 天, 每天早晨服药以前肘静脉采血一次。服药的第 5 天早饭后服药于 1.0, 2.0, 3.0, 4.0, 6.0, 8.0, 12.0, 24.0 h 肘静脉取血。每次取血量为 3.5 ml。

## 1.6 数据分析

### 非房室模型依赖性参数的估算

$$AUC_{0-\infty} = AUC_{0-8}^{SS} = \sum (C_i^{SS} + C_{i-1}^{SS})(t_i - t_{i-1}) / 2$$

$$\Delta AUC_{0-\infty} = AUC_{\text{服药}} - AUC_{\text{本底}}$$

$$Cl/F = D/AUC$$

$$C_{SS} = \frac{AUC_{0-\infty}^{SS}}{8}$$

所得结果  $\Delta AUC$  先进行自然对数转换, 然后进行方差分析。

## 2 结 果

### 2.1 血浆中辅酶 Q<sub>10</sub>的 HPLC 法测定

**2.1.1 标准曲线制备及其最低检测浓度测定** 以辅酶 Q<sub>10</sub>浓度的增加值为横坐标 C, 辅酶 Q<sub>10</sub>与辅酶 Q<sub>9</sub>的峰面积的比值与空白血浆管中辅酶 Q<sub>10</sub>与辅酶 Q<sub>9</sub>的峰面积的比值的差值 S 为纵坐标, 进行回归分析。回归方程为  $S = 0.8946C + 0.03403$ ,  $r = 0.9998$ ( $n=5$ ), 线性范围为 0.2~4.0 μg/ml, 最低检测浓度 100 ng/ml。

### 2.1.2 回收率试验 结果见表 1。

Tab 1. Recovery of CoQ<sub>10</sub> in human plasma( $n=5$ )

Added(μg/ml)	Found(μg/ml)	Recovery (%)	RSD(%)
1	0.97±0.04	96.74±3.77	3.90
2	1.96±0.02	97.94±1.16	1.18
3	3.10±0.03	103.2±0.89	0.86

### 2.1.3 精密度试验 结果见表 2。

Tab 2. Precision of CoQ<sub>10</sub> in human plasma( $\bar{x} \pm s$ ,  $n=5$ )

Added (μg/ml)	Within-day		Between-day	
	Found(μg/ml)	RSD(%)	Found(μg/ml)	RSD(%)
1	0.9674±0.0377	3.897	1.0215±0.0824	8.027
2	1.9588±0.0231	1.179	1.9674±0.0895	4.549
3	3.0967±0.0268	0.865	3.0192±0.0892	2.954

**2.1.4 方法的专属性** 在本试验条件下, 辅酶 Q<sub>10</sub>有较大的色谱峰和较好的分离度, 血浆中杂质不干扰样品和内标峰, 基线噪音小。在此条件下所测得的结果能代表原药浓度。

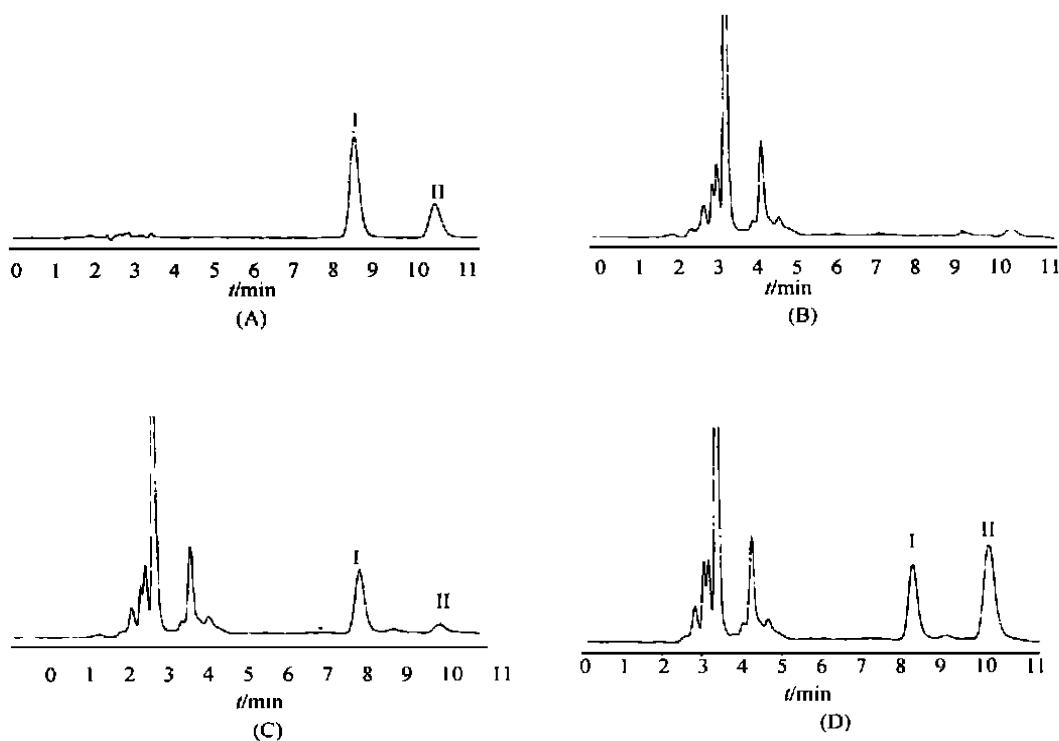


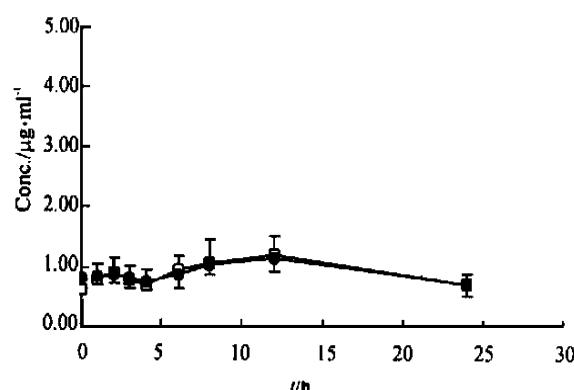
Fig 1 Typical HPLC (A) CoQ<sub>10</sub> Standard+CoQ<sub>9</sub> Standard; (B) Blank plasma; (C) Blank plasma+CoQ<sub>9</sub>; (D) Plasma sample

I : CoQ<sub>9</sub>; II : CoQ<sub>10</sub>

## 2.2 体内辅酶 Q<sub>10</sub>本底浓度的测定

10名受试者未服药时的辅酶 Q<sub>10</sub>本底浓度。

图2为给药第一周期前和第二个周期前血浆中辅酶 Q<sub>10</sub>本底平均浓度。



—□— First period; —●— Second period

Fig 2 Background Conc. of CoQ<sub>10</sub> in blank human plasma

图2显示出人体内辅酶 Q<sub>10</sub>血浆本底浓度在 1 d 内的波动情况,基本上在 0.8  $\mu\text{g}/\text{ml}$  左右波动,和文献<sup>[4]</sup>报道基本一致。

由图2可见,通过饮食控制,受试者未服药时血浆中的辅酶 Q<sub>10</sub>本底浓度呈双峰曲线。早饭后约

2 h 体内辅酶 Q<sub>10</sub>的血浆浓度达到第一个峰值,在约中午时降到一个低谷,然后持续上升直到一日内监测的最后一个点,即晚上 7:00,到次日早晨 7:00 辅酶 Q<sub>10</sub>血浆浓度回复到第一日早晨 7:00 的水平。而且第一个给药周期前,14 d 清洗期后,受试者体内辅酶 Q<sub>10</sub>的本底浓度-时间曲线基本重合,证明血浆中辅酶 Q<sub>10</sub>的本底浓度与给药周期无关。

## 2.3 重复多次给药后体内辅酶 Q<sub>10</sub>的波动情况

服药第 1 天到第 4 天早晨 7:00 两种制剂血浆中辅酶 Q<sub>10</sub>的变化情况见图 3。

由图 3 可见,连续服用辅酶 Q<sub>10</sub>片到第 5 天早晨,血浆中的辅酶 Q<sub>10</sub>已达到稳态;服用软胶囊,血浆中辅酶 Q<sub>10</sub>的增加量第 2 天为 1.0  $\mu\text{g}/\text{ml}$ ,第 3 天为 0.4  $\mu\text{g}/\text{ml}$ ,第 4 天为 0.43  $\mu\text{g}/\text{ml}$ ,第 5 天为 0.23  $\mu\text{g}/\text{ml}$ ;到第 5 天血浆中的辅酶 Q<sub>10</sub>的增加量已经明显趋缓,可以认为服药至第 5 天,血浆中的辅酶 Q<sub>10</sub>的浓度已经接近稳态。根据文献<sup>[7]</sup>报道,按 100 mg/d 连续服药 4 d 后人体内辅酶 Q<sub>10</sub>血浆浓度为稳定的 90%,也说明了多剂量服药连续 4 d 后血浆中辅酶 Q<sub>10</sub>的浓度已经接近稳态。

口服软胶囊到第 5 天早晨 7:00,体内辅酶 Q<sub>10</sub>

血浆浓度为  $2.86 \pm 0.79 \mu\text{g}/\text{ml}$ ; 口服片剂到第 5 天早晨 7:00, 体内辅酶 Q<sub>10</sub> 血浆浓度为  $1.54 \pm 0.31 \mu\text{g}/\text{ml}$ ; 未服药时早晨 7:00 体内辅酶 Q<sub>10</sub> 血浆浓度平均为  $0.75 \mu\text{g}/\text{ml}$ 。口服软胶囊体内辅酶 Q<sub>10</sub> 血浆浓度增加值为  $2.11 \mu\text{g}/\text{ml}$ , 口服片剂体内辅酶 Q<sub>10</sub> 血浆浓度增加值为  $0.79 \mu\text{g}/\text{ml}$ , 口服软胶囊后体内辅酶 Q<sub>10</sub> 血浆浓度的增加值是片剂的 267%。

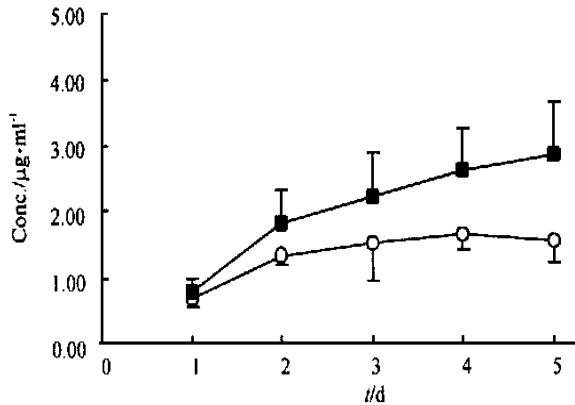


Fig. 3 Plasma Conc. of CoQ<sub>10</sub> at every day 7:00 AM following multiple dose of CoQ<sub>10</sub>

#### 2.4 达稳态后口服单剂量辅酶 Q<sub>10</sub> 经时过程的血药浓度

连续服药 4 d, 于第 5 天早晨口服单剂量辅酶 Q<sub>10</sub> 后血浆中辅酶 Q<sub>10</sub> 的变化情况见图 4。

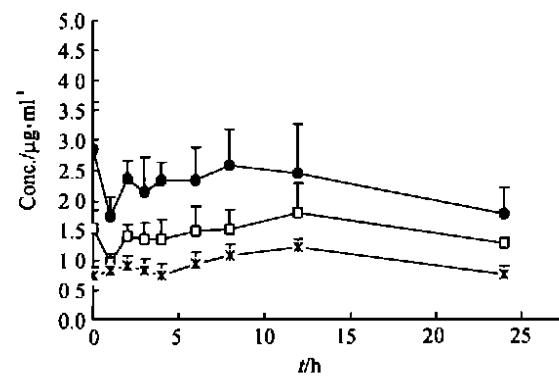


Fig. 4 Mean plasma Conc. of CoQ<sub>10</sub> following a single dose of CoQ<sub>10</sub> at steady state

据报道, 辅酶 Q<sub>10</sub> 的口服吸收主要是通过与胆汁酸盐乳化后经小肠壁溶入低比重的乳糜蛋白内, 再通过胸管淋巴吸收进入血液循环。这个吸收过程时间长, 受影响因素多, 从图 4 也可以看出药物的吸收存在平台期, 导致血药浓度在峰值附近长时间波动,  $C_{\max}$  和  $T_{\max}$  没有意义。另外, 辅酶 Q<sub>10</sub> 的体

内处置情况比较特殊, 肝脏摄取辅酶 Q<sub>10</sub> 后还存在一个向血液中释放并再分布的过程, 药物在人体内消除的规律不能采用传统的线性模型来描述。

#### 2.5 药动学参数

采用统计矩分析求算受试者口服辅酶 Q<sub>10</sub> 两种制剂后的体内辅酶 Q<sub>10</sub> 增加值的药动学参数。所得的药动学参数见表 3。

Tab. 3. Main pharmacokinetic parameters of CoQ<sub>10</sub> following a single oral dose of CoQ<sub>10</sub> at steady state

Parameters	Tablet	Soft Capsule
$\Delta AUC(\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{ml})$	$4.01 \pm 1.25$	$11.35 \pm 1.33$
$A/F(\text{Vh})$	$10.98 \pm 3.70$	$3.59 \pm 0.52$
$C_{\text{ss}}(\mu\text{g}/\text{ml})$	$0.50 \pm 0.16$	$1.42 \pm 0.20$
$F(\%)$		$284 \pm 95$

由表 3 可见, 以辅酶 Q<sub>10</sub> 片为标准对照, 辅酶 Q<sub>10</sub> 软胶囊的相对生物利用度为  $(284 \pm 95)\%$ , 软胶囊的相对生物利用度优于片剂。

多剂量口服辅酶 Q<sub>10</sub> 片达稳态后,  $A/F$  为  $10.98 \pm 3.70 \text{ h}^{-1}$ , 稳态平均血药浓度  $C_{\text{ss}}$  为  $0.50 \pm 0.16 \mu\text{g}/\text{ml}$ 。多剂量口服辅酶 Q<sub>10</sub> 软胶囊达稳态后,  $A/F$  为  $3.59 \pm 0.52 \text{ h}^{-1}$ , 稳态平均血药浓度  $C_{\text{ss}}$  为  $1.42 \pm 0.20 \mu\text{g}/\text{ml}$ 。

药代动力学参数  $\Delta AUC$  的方差分析见表 4。

Tab. 4. ANOVA of  $\Delta AUC$

	SS	DF	MS	F
Total	306.45	19		
Drugs	268.35	1	268.35	$F_{0.01}(1, 8) = 11.3$
Periods	2.99	1	2.99	$F_{0.05}(1, 8) = 5.32$
Subjects	19.36	9	2.15	$F_{0.05}(9, 8) = 3.39$
error	15.74	8	1.96	

由表 4 可见, 软胶囊和片剂(药间)  $\Delta AUC$  有极显著差异( $P < 0.01$ ), 两次实验周期之间(批间)和个体间无显著性差异( $P > 0.05$ )。

#### 3 讨 论

本研究表明软胶囊生物利用度远大于普通片, 生物利用度不等效, 有待于进一步临床验证。

对于内源性物质的生物利用度的研究困难较多, 我们采用多剂量试验设计能克服普通单剂量给药设计带来的一些弊端, 但是并不能解决所有的问题, 如还是不能区分内源性物质和外源性物质, 更好的方法还有待进一步探讨。

另外, 生物利用度的计算本文给出了两个结

果: 一个是服药至稳态后, 利用生物利用度增加值进行比较, F 值为 284%; 另一个是连续服药 4 d, 利用在第 5 天早晨 7:00 时体内辅酶 Q<sub>10</sub> 血浆浓度的增加值进行比较, 服用软胶囊的受试者的增加值是片剂的 267%。两个结果相近, 提示可以简化设计。

### 参 考 文 献

[ 1] Folkeis K, Yamamua Y. Levels of CoQ<sub>10</sub> in tissue[ J]. *Biomedical*

*and Clinical Aspects of coenzyme Q*. Volume 3. 53-65.

- [ 2] Tadashi, Oramato. Bioavailability of commerical ubiqinone tablets [ J]. 病院药学(日), 1983, 9(1); 19-25.
- [ 3] Nobubrio, Kanamori, satoshi Nishi. Effects of various oral dosage forms of ubidecarenone preparation on plasma ubiqinone levels in man[ J]. 药剂学(日), 1985, 45(2); 119-126.
- [ 4] Takeo, Kishi. Estimation of plasma levels of CoQ<sub>10</sub> in the relationship to oral dosage[ J]. *Biometrical and Clinical Aspects of coenzyme Q*. Vol. 3. 67-78.

# Pharmacokinetics of Soft Capsule of CoQ<sub>10</sub> in Chinese Healthy Volunteers

YANG Jing, DING Li, LI Fan, HUA Ya-Ping, WANG Guang-Ji

Center of Pharmacokinetics, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009, China

**ABSTRACT AIM** The pharmacokinetic profile of soft capsule of CoQ<sub>10</sub> was studied and compared with the normal tablets. **METHODS** Two cross-over design was adopted and HPLC method was developed to determinate plasma concentration of CoQ<sub>10</sub>. **RESULTS** Plasma concentration of CoQ<sub>10</sub> reached steady state after 5 days multiple dosing of CoQ<sub>10</sub>, and the relative bioavailability of soft capsule compared with normal tablet is 284%.

**KEY WORDS** CoQ<sub>10</sub>; Bioavailability; Pharmacokinetics; HPLC; Endogenesis

### ·新药之窗·

●南元 南元(利巴韦林分散片)是南京东元制药有限公司新近上市的一个广谱抗病毒药物。

病毒作为一种重要的感染源广泛地存在于自然界中, 但临床可适用的广谱抗病毒药物却屈指可数, 利巴韦林则属于广谱抗病毒药物。自 70 年代问世以来利巴韦林一直以它广谱高效、安全、价廉等特征, 在临之上广为运用。而南元这一品种不但拥有利巴韦林所具有的各种优点, 更因其使用了分散片这一先进剂型, 而拥有服用方式灵活多样, 吸收更迅速等一些同组方其他剂型产品所不具备的优势。

南元作为国家医保目录甲类品种可用于轮状病毒, 疱疹病毒、呼吸道合胞病毒, 腺病毒等多种病毒引起的各类疾病。现在利巴韦林更与其他药物合用, 运用于治疗 AIDS 及 HCV 等慢性病毒性疾病, 真正成为临床抗病毒感染的一线用药。

生产厂商: 南京东元制药有限公司

地址: 南京江浦经济技术开发区天浦路 10 号

电话: (025)8182999

传真: (025)8182555

邮编: 211800