

## [<sup>14</sup>C]玛舒拉沙韦混悬液在男性健康受试者中放射性药动学和代谢研究

孙 叶<sup>1,2</sup>, 阮建清<sup>1,2\*</sup>, 杨 华<sup>3</sup>, 张嫣红<sup>2</sup>

1. 苏州大学 药学院, 江苏 苏州 215000

2. 苏州必宜生物科技有限公司, 江苏 苏州 215000

3. 江西青峰药业有限公司, 江西 赣州 341000

**摘要:** **目的** 通过 <sup>14</sup>C 同位素标记技术研究 [<sup>14</sup>C]玛舒拉沙韦混悬液在男性健康受试者中的放射性药动学行为、物质平衡和代谢转化途径。**方法** 采用单中心、开放、非随机、单剂量、空腹状态下的口服给药试验。6 名健康男性受试者空腹服用 40 mg (约 100 μCi) [<sup>14</sup>C]玛舒拉沙韦混悬液, 采集全血、血液、尿液、粪便, 根据总放射性、玛舒拉沙韦及其代谢产物的血药浓度, 通过非房室模型估算药动学参数; 通过尿样和粪样中的浓度, 计算药物累积排泄量, 提供物质平衡数据。**结果** 血浆中未检测到玛舒拉沙韦, 血浆中主要放射性物质为代谢产物 GP1707D07, 其暴露量占总放射性物质的 95.4%。GP1707D07 与总放射性物质的药动学特征相近。在 0~336 h 时段, 尿和粪中放射性物质总回收率为 90.1%, 其中粪样中总放射性占 84.1%。除原形药外, 在人体内共鉴定了 8 个代谢产物。在人体内最主要代谢途径是经 O-去烷基化生成代谢产物 M2。**结论** 在健康受试者中玛舒拉沙韦原药在体内快速代谢, 血浆中主要成分为其活性代谢产物 GP1707D07, 其代谢产物不倾向分布于血细胞, 且在全血中的消除比血浆中的稍慢, 玛舒拉沙韦及其代谢产物主要经粪便排泄。

**关键词:** [<sup>14</sup>C]玛舒拉沙韦混悬液; 玛舒拉沙韦; GP1707D07; 放射性药动学; 物质平衡; 代谢

**中图分类号:** R969.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2025)07-1657-07

**DOI:** 10.7501/j.issn.1674-5515.2025.07.007

## Radiopharmaceutics and metabolism of [<sup>14</sup>C] Suraxavir Marboxil Suspension in healthy male subject

SUN Ye<sup>1,2</sup>, RUAN Jianqing<sup>1,2\*</sup>, YANG Hua<sup>3</sup>, ZHANG Yanhong<sup>2</sup>

1. School of Pharmacy, Soochow University, Suzhou 215000, China

2. Suzhou Biyi Biotechnology Co., Ltd., Suzhou 215000, China

3. Jiangxi Qingfeng Pharmaceutical Co., Ltd., Ganzhou 341000, China

**Abstract: Objective** To study the radiopharmacokinetic behavior, mass balance, and metabolic transformation pathway of [<sup>14</sup>C] Suraxavir Marboxil Suspension in healthy male subjects by <sup>14</sup>C isotope labeling technique. **Methods** A single-center, open, nonrandomized, single-dose, fasting oral administration trial was designed. Six healthy male subjects were *po* administered with 40 mg (approximately 100 μCi) [<sup>14</sup>C] Suraxavir Marboxil Suspension on an empty stomach. The whole blood, blood, urine, and stool were collected. The pharmacokinetic parameters were estimated by non-atrioventricular model according to total radioactivity and the blood concentration data of Suraxavir Marboxil and its metabolites. The cumulative excretion of drugs was calculated by the concentration data in urine and stool samples obtained to provide material balance data. **Results** Suraxavir marboxil was not detected in the plasma, and the main radioactive substance in the plasma was the metabolite GP1707D07, and its exposure accounted for 95.4% of the total radioactive substance. The pharmacokinetic characteristics of GP1707D07 were similar to those of total radioactive material. During the 0—336 h period, the total recovery rate of radioactive substances in urine and feces was 90.1%, with 84.1% of the total radioactivity in fecal samples. In addition to the original drug, a total of 8 metabolites were identified in the human body. The main metabolic pathway in the human body was the generation of metabolite M2 through O-dealkylation. **Conclusion** In healthy subjects, the suraxavir marboxil original drug is rapidly metabolized in the body, and its main component in plasma is its active metabolite GP1707D07. Its metabolite does not tend to be distributed in blood cells and its elimination in whole blood is slightly slower than those

收稿日期: 2025-02-25

作者简介: 孙 叶 (1989—), 女, 硕士研究生, 研究方向为药物分析。E-mail: 296791257@qq.com

\*通信作者: 阮建清, 男, 博士, 研究生导师, 研究方向为药物分析。E-mail: ruanjianqing@suda.edu.cn

in plasma. Suraxavir marboxil and its metabolites are mainly excreted through feces.

**Key words:** [<sup>14</sup>C] Suraxavir Marboxil Suspension; suraxavir marboxil; GP1707D07; radiopharmaceutics; mass balance; metabolism

在流感病毒的生命周期中, RNA 聚合酶在流感病毒的转录复制中起到关键作用。RNA 聚合酶由聚合酶酸性蛋白、聚合酶基础蛋白 1 和聚合酶基础蛋白 2 3 个亚基组成, 其中聚合酶酸性蛋白亚基在流感病毒复制增殖中起到了关键作用, 且只存在于流感病毒中, 而不存在于人体正常细胞中, 在流感变异过程中高度保守, 因此非常适合作为抗流感药物的新靶点<sup>[1-5]</sup>。玛舒拉沙韦是一种聚合酶酸性蛋白抑制剂的前体药物, 其代谢产物 GP1707D07 通过选择性抑制流感病毒的核酸内切酶, 阻止流感病毒的复制, 从而达到抗流感病毒作用。非临床研究结果显示, 玛舒拉沙韦可有效抑制流感病毒复制, 抗病毒活性是磷酸奥司他韦的 1 000 倍, 对奥司他韦耐药株也具有很好的抗病毒活性。玛舒拉沙韦单日给药可以显著抑制病毒在动物体内的复制, 效果与玛巴洛沙韦相当或比之更强<sup>[6-8]</sup>。本研究旨在通过 <sup>14</sup>C 同位素标记技术, 研究 [<sup>14</sup>C] 玛舒拉沙韦在男性健康受试者中的药动学、物质平衡和代谢转化途径, 确定玛舒拉沙韦在人体内的吸收、分布、代谢和排泄等特征, 阐明其在人体内的消除途径和贡献, 为后期临床研究和用药提供重要依据。

## 1 材料与对象

### 1.1 试剂与仪器

[<sup>14</sup>C] 玛舒拉沙韦, 生产批号 QZ2021016C14, 比活度 50.07 mCi/mmol, 化学纯度 99.59%, 放化纯度 99.178%, 保存条件为密闭、避光、室温, 由上海启甄环境科技有限公司提供。 [<sup>14</sup>C] 玛舒拉沙韦混悬液由中国科学院上海药物研究所用药前配制, 其放射性剂量为 100~101 μCi, 化学量为 40.8~40.9 mg, 放射化学纯度 98.8% (有效期暂定 1 周)。玛舒拉沙韦对照品 (批号 20210730, 质量分数 99.1%)、GP1707D07 对照品 (批号 20210706, 质量分数 99.0%) 由杭州青玥医药有限公司提供。

美国 Harvey 公司 OX-501 型生物氧化燃烧仪; 美国 PerkinElmer 公司 Tri-Carb 3110 液体闪烁计数仪和 Packard TopCount<sup>®</sup>NXTTM 固体闪烁计数仪; 美国 Waters 公司 Acquity I 型超高压液相色谱系统; 美国 AIM 公司的 v.ARC3 在线放射性色谱仪; AB SCIEX 公司 Triple TOF 5600+四极杆飞行时间串联质谱仪。

### 1.2 受试者选择

本研究获得上海市徐汇区中心医院伦理委员会批准, 伦理批件号 (2021) 临审第 (040) 号。所有受试者筛选前均签订知情同意书。

纳入标准: (1) 年龄 18~40 岁, 男性; (2) 既往排便正常; (3) 体质量 ≥ 50 kg, 且身体质量指数 19~26 kg/m<sup>2</sup>; (4) 筛选各项检查的重要指标均为正常或异常无临床意义; (5) 在试验期间、末次服药后半年内无捐精计划、无育儿计划, 且能采取可靠的避孕措施。

排除标准: (1) 过敏体质或有过敏性疾病者; (2) 不能吞咽药物, 或患有影响口服药物吸收、分布、代谢、排泄的疾病, 以及影响试验药物疗效、安全性评价的疾病者; (3) 既往有心脏相关疾病或有 QT 延长综合征症状、家族史者; (4) 在规定时间内使用过药物或参加过药物临床试验, 并接受过试验药物者; (5) 有不符合研究要求的吸烟、饮酒或饮食习惯者; (6) 存在其他不适合参与本研究因素的受试者。

## 2 方法与结果

### 2.1 研究设计

本研究为单中心、开放、非随机、单剂量、空腹状态下的口服给药试验。6 名健康男性受试者在给药前 2 d 入住医院 I 期病房, 接受基线数据和生物样本采集和相关培训, 并采集给药前空白粪样和尿样。受试者在给药前禁食 10 h、禁水 1 h, 于第 1 天早晨空腹服用 40 mg (100 μCi) [<sup>14</sup>C] 玛舒拉沙韦混悬液, 服药后禁食 4 h、禁水 1 h。研究人员在服药后检查受试者口腔和服药容器, 防止药物吐出。整个研究期间, 按要求收集受试者的尿液、粪便和血液样本, 并观测受试者的安全性。

**2.1.1 给药剂量** 该次临床试验给药剂量为 40 mg (约 100 μCi) [<sup>14</sup>C] 玛舒拉沙韦混悬液, 单次空腹口服给药。根据本品的大鼠排泄和组织分布实验结果, 估算体质量为 70 kg 的男性受试者单次口服 100 μCi [<sup>14</sup>C] 玛舒拉沙韦后受到的总辐射剂量为 0.036 6 mSv, 该放射量远低于美国 FDA 在 21 CFR 361.1 中规定的人体放射性药动学研究中的辐射剂量限值 (30 mSv), 也低于国际放射性防护委员会 (ICRP) 的建议和中国放射性卫生防护基本标准中对于一

般公众的规定限值 1 mSv/年,按 ICRP 第 62 号出版物中的风险归类,属于人体放射性暴露低度风险等级。本研究共入组 6 例健康男性受试者,所有受试者均完成试验药物的服用,平均服用剂量为 99.7  $\mu\text{Ci}/40.7 \text{ mg}$ 。

**2.1.2 样本采集** 血样采集:于给药前 1.0 h 内以及给药后 0.5、1.0、2.0、3.0、4.0、5.0、6.0、8.0、12.0、24.0、36.0、48.0、72.0、120.0、168.0、264.0、336.0 h 采血,用于血浆中玛舒拉沙韦及其代谢产物的血药浓度检测。此外,在给药前 1.0 h 内以及给药后 1.0、3.0、6.0、12.0、48.0、72.0、168.0 h 每点额外采集约 8 mL 静脉血,其中 2 mL 全血用于全血总放射性活度分析,其余离心成血浆,用于血浆放射性活度分析和代谢产物鉴定。

尿液样本:收集给药前的随机空白尿样以及 0~12、12~24、24~48、48~72、72~96、96~120、120~144、144~168、168~192、192~216、216~240、240~264、264~288、288~312、312~336、336~360、360~384、384~408、408~432 h 时间间隔的尿样,用于尿药浓度测定和代谢产物鉴定。

粪便样本:收集给药前的随机空白粪样和 0~24、24~48、48~72、72~96、96~120、120~144、144~168、168~192、192~216、216~240、240~264、264~288、288~312、312~336、336~360、360~384、384~408、408~432 h 时间间隔所有排泄的粪便,用于粪便中药物测定和代谢产物鉴定。

如果试验期间,受试者出现呕吐和腹泻等情况,需保留所有呕吐和腹泻样本以备检测。

## 2.2 放射性药动学

**2.2.1 生物氧化燃烧回收率的方法学验证及其评价** 全血通过生物氧化燃烧仪燃烧,用闪烁液 20 mL 捕获产生的  $^{14}\text{CO}_2$  后,使用液体闪烁计数器进行测定。燃烧前,用已知放射性浓度的  $^{14}\text{C}$  标准液做燃烧回收率试验,验证燃烧效率。通过比较氧化燃烧处理后与直接添加闪烁液的标准样品的放射性活度,计算氧化燃烧回收率。若平均回收率大于 95%,则不作为校正因子;若在 90%~95%,则作为校正因子,当日所有经氧化燃烧处理的生物样品的放射性活度均除以校正因子以获得样品实际的放射性浓度;若低于 90%,则不做氧化燃烧处理。

每次分析前均测定标准源总放射性活度和评价氧化燃烧回收率,结果显示总放射性活度分析准确度为 98.6%~99.0%,氧化燃烧平均回收率为

98.5%~98.7%,表明总放射性活度分析的准确度和氧化燃烧回收率测试良好。

**2.2.2 放射性浓度检测** 血浆样品处理:取各时间点采集的血浆样品,涡流 1 min 后,吸取 800  $\mu\text{L}$  置闪烁杯中,称定质量,加 20 mL 闪烁液摇匀,测定并计算。

全血样品处理:取各时间点采集的全血样品,涡流 1 min 后,吸取 500  $\mu\text{L}$  置燃烧船中,称定质量,经生物氧化仪充分燃烧后,测定并计算。

尿样处理:取各时间段收集的尿样,涡流 1 min 后,吸取 500  $\mu\text{L}$  置闪烁杯中,称定质量,加闪烁液 20 mL 摇匀,测定并计算。

粪样处理:取各时间段收集的粪样,称定质量后,加入约 2 倍量的甲醇-水(1:1),称定质量后匀浆,取约 0.3 g 匀浆液置燃烧船中,称定质量,经生物氧化仪充分燃烧后,测定并计算。

生物氧化燃烧回收率测定:全血和粪样匀浆液经 OX-501 型生物氧化燃烧仪燃烧 4 min,用闪烁液 20 mL 捕获产生的  $^{14}\text{CO}_2$ ,随后利用液体闪烁计数器测定。用液体闪烁计数器对氧化燃烧回收率测试样品和预处理后的血浆、全血、尿样和粪样中的总放射性活度进行测定,并计算总放射性物质浓度。样品的计数时间设定为 5 min,或根据需达到 95% 置信区间的時間来确定。数据采集使用美国 Perkin Elmer 公司 QuantaSmart™ 系统。采用外标法结合仪器内置淬灭曲线进行校正,测定样品的每分钟衰变数(DPM)值。

检测方法:采用 LC-MS/MS 法测定各时间点采集的血浆样品中原形药玛舒拉沙韦及其代谢产物 GP1707D07 的质量浓度,使用液体闪烁计数检测血浆和全血样品中总放射性物质浓度<sup>[9-10]</sup>。

**2.2.3 检测结果** 使用 WinNonlin 7.0 版本软件计算药动学参数,使用 SAS 9.4 软件统计分析。血浆中未检测到玛舒拉沙韦,说明玛舒拉沙韦在人体内被迅速代谢。血浆中主要放射性物质为代谢产物 GP1707D07,其暴露量占总放射性物质的 95.4%。血浆中代谢产物 GP1707D07 的放射性物质浓度-时间曲线药动学与总放射性物质浓度-时间曲线类似。服药后,血浆中平均放射性物质浓度-时间曲线见图 1。

6 名受试者单次口服 $^{14}\text{C}$ 玛舒拉沙韦后,血浆中主要放射性物质为代谢产物 GP1707D07,其暴露量占总放射性物质的 95.4%。GP1707D07 与总放射

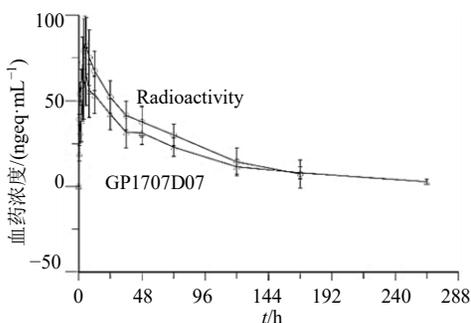


图 1 受试者单次口服<sup>14</sup>C]玛舒拉沙韦混悬液后血浆中平均放射性物质浓度 - 时间曲线

Fig. 1 Mean plasma concentration - time curve of radioactive substances in subjects after a single oral [<sup>14</sup>C] Suraxavir Marboxil Suspension

性物质的药动学特征相近。血浆中总放射性物质和 GP1707D07 的药动学参数见表 1。

经液体闪烁计数检测全血和血浆样品中总放射性物质的浓度,结果显示服药后 1、3、6、12h 全血和血浆中总放射性物质浓度比平均值在 0.930~1.120,表明总放射性物质不倾向于分配到血细胞中。服药后 48、72h 全血和血浆中总放射性物质浓度比平均值分别为 1.43、1.40,表明全血中总放射性物质的消除速率略低于血浆中的。到了服药后的 168h,全血与血浆中总放射性物质浓度比值增加到 2.09,意味着全血中的放射性物质浓度高于血浆中的浓度。这可能是药物代谢物与血细胞的结合增

强,或从血浆向血细胞转移,导致全血中的浓度相对增加。全血和血浆中总放射性物质浓度见表 2。

### 2.3 物质平衡

**2.3.1 色谱柱回收率的方法学验证与评价** 在放射性代谢物研究时,需考察色谱柱的回收率。将 6 名受试者口服<sup>14</sup>C]玛舒拉沙韦混悬液后的合并血浆样品经乙腈沉淀蛋白提取、浓缩至干复溶后,方法回收率为 91.1%~107.0%,总回收率为 91.9%~108.0%,表明血浆样品经处理后具有较好的放射性回收率,复溶液可用于放射性代谢产物谱分析。选取 0~12、12~48、0~168 h 收集的尿样按照尿液排泄量合并研究。受试者服药后合并尿样的预处理回收率为 92.8%~107.0%,表明尿样经浓缩和复溶处理后具有较好的放射性回收率,复溶液可用于放射性代谢产物谱分析。选取 0~72、72~120、0~192 h 收集的粪样按照粪匀浆液量合并进行研究。

**2.3.2 结果** 受试者服药后合并粪样的预处理方法回收率为 84.1%~87.9%,粪便残渣中未能提取的总放射性为 19.6%~23.6%,总回收率为 107%~108%,结果表明粪样经浓缩和复溶处理后具有较好的放射性回收率,复溶液可用于放射性代谢产物谱的分析。预处理后的粪样和尿样的放射性色谱柱回收率分别为 110%、113%,结果表明色谱柱的回收率良好,该色谱分析条件可用于放射性代谢产物谱分析。

表 1 药动学参数

Table 1 Pharmacokinetic parameters

参数	单位	总放射性物质 (n = 6)	GP1707D07 (n = 6)
$t_{max}$	h	5.50 (3.00~8.00)	5.50 (3.00~12.0)
$C_{max}$	ng·Eq·g <sup>-1</sup>	85.9±14.4 (16.7)	67.5±14.8 (21.9)
$AUC_{0-t}$	ng·Eq·g <sup>-1</sup> ·h	4 790±1 300 (27.2)	4 480±1 110 (24.7)
$AUC_{0-∞}$	ng·Eq·g <sup>-1</sup> ·h	6 380±1 490 (23.4)	4 750±1 260 (26.6)
$t_{1/2}$	h	69.5±17.5 (25.2)	63.2±12.4 (19.7)
$λ_z$	h <sup>-1</sup>	0.010 60±0.002 91 (27.5)	0.011 30±0.002 23 (19.6)
$AUC_{\%Extrap}$	%	25.40±9.78 (38.6)	5.41±2.73 (50.4)
$V_z/F$	L	648±145 (22.4)	
$CL/F$	L·h <sup>-1</sup>	6.63±1.33 (20.1)	
$MRT_{0-∞}$	h	95.9±23.7 (24.7)	85.8±16.7 (19.5)
$R_1$		95.4%	
$R_2$		74.2%	

$R_1$  和  $R_2$  分别为受试者个体血浆中 GP1707D07  $AUC_{0-t}$  和  $AUC_{0-∞}$  占血浆中总放射性物质的百分比算术均值。

$R_1$  and  $R_2$  are the arithmetic mean percentages of GP1707D07  $AUC_{0-t}$  and  $AUC_{0-∞}$  in the total radioactive material in the individual plasma of the subject.

表 2 全血和血浆中总放射性物质浓度比

Table 2 Total radioactive substance concentration ratio in whole blood and plasma

t/h	总放射性物质浓度比						均值	标准差
	受试者 T01	受试者 T02	受试者 T03	受试者 T04	受试者 T05	受试者 T06		
0	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
1	1.160	0.931	1.030	0.960	0.966	0.525	0.930	0.215
3	1.170	1.200	1.170	1.070	0.821	1.270	1.120	0.160
6	0.961	1.120	0.891	0.912	0.883	1.340	1.020	0.180
12	0.959	0.997	0.943	1.010	0.912	1.260	1.010	0.120
48	1.340	1.380	1.040	1.840	1.050	1.940	1.430	0.380
72	1.240	0.830	1.050	1.020	2.130	2.120	1.400	0.580
168	N/A	N/A	1.190	N/A	N/A	2.99	2.090	N/A

N/A 表示不适用, 由于未获得血浆或全血药物浓度数值, 因此未计算全血和血浆分配比或获得的全血和血浆分配比少于 3, 未计算标准差。

N/A indicates not applicable. Due to the lack of plasma or whole blood drug concentration values, the whole blood to plasma ratio was not calculated or the obtained whole blood to plasma ratio values were less than 3, and the standard deviation was not calculated.

在服用 $[^{14}\text{C}]$ 玛舒拉沙韦混悬液后, 6 名受试者的排泄途径相似, 在 0~336 h 时段, 尿和粪中放射性物质总回收率为 90.1%, 其中粪样中总放射性占 84.1%, 尿样中占 6.02%。结果表明在体内放射性药物主要通过粪便排泄, 次要排泄途径为尿液。

## 2.4 代谢产物鉴定和代谢途径

**2.4.1 放射性代谢物检测方法** 色谱条件: Zorbax SB C<sub>8</sub> 色谱柱 (150 mm×4.6 mm, 5 μm); C<sub>18</sub> 保护柱 (4.0 mm×3.0 mm, 5 μm); 流动相 5 mmol/L 醋酸铵 (含 0.1% 甲酸) 水溶液 - 乙腈; 柱温: 室温; 体积流量: 0.6 mL/min。

放射性色谱条件: 孔板类型: LumaPlate™ 96 孔板, 计数时间: 5 min/孔; 积分分析软件: ARC® Evaluation 软件。

质谱条件: 电喷雾电离源 (ESI), 正离子扫描 (高灵敏度模式), GAS1:55 psi, GAS2:50 psi, Curtain GAS: 40 psi, 源温度: 500 °C, 离子喷雾电压 (ISVF): 5 500 V, 去簇电压 80 V, Q1 碰撞能量: 10 eV, Q2 碰撞能量: (30±15) eV, 扫描范围:  $m/z$  80~1 000。采用自动校正系统 (CDS) 外标法校正质量数。

使用 UPLC/TopCount 固体闪烁计数器离线检测血浆、尿样和粪样混合样本中放射性, 绘制代谢产物谱, 并采用 UPLC/Triple TOF MS 鉴定代谢产物。根据高分辨质谱仪采集的准分子离子和相应的碎片离子信息推断代谢产物结构; 采用液体闪烁计数法测定尿样和粪样中总放射性活度, 计算其累积排泄率。

**2.4.2 代谢产物鉴定和代谢途径研究结果** 除原

形药外, 在人体内共鉴定了 8 个代谢产物: *O*-去烷基化并缩环代谢产物 M1、*O*-去烷基化代谢产物 M2 (GP1707D07)、*O*-去烷基化并甲基化代谢产物 M3、*O*-去烷基化并单氧化代谢产物 M4-1 和 M4-2、*O*-去烷基化并双氧化代谢产物 M5、*O*-去烷基化并葡萄糖醛酸结合物 M6 和 *O*-去烷基化并单氧化与葡萄糖醛酸结合物 M7。

血浆样品中, 主要放射性物质为 GP1707D07, 其占 0~168 h 合并血浆样品放射性色谱峰面积的 80.4%。其次为 *O*-去烷基化并单氧化代谢产物 (M4-1、M4-2) 以及 *O*-去烷基化后的葡萄糖醛酸结合物 (M6), 其中 M4-1 和 M6 占血浆样品放射性色谱的 13.6%, M4-2 占 6.01%。原型药物浓度很低, 放射性色谱未检测到。

尿液样品中总放射性物质主要为 *O*-去烷基化并单氧化代谢产物 (M4-1、M4-2) 和 *O*-去烷基化后的葡萄糖醛酸结合物 (M6)。服药后 0~168 h, 代谢产物 M4-1 和 M6 共占给药量的 2.62%, 代谢产物 M4-2 占 2.54%, 代谢产物 M2 (GP1707D07) 占给药量的 0.441%。

粪便样品中总放射性物质主要为原型药物 (M0, 玛舒拉沙韦)、M2 (GP1707D07) 和 *O*-去烷基化并单氧化代谢产物 (M4-1、M4-2)。服药后 0~192 h, 原型药物 M0、代谢产物 M2、M4-1 和 M4-2 分别占给药量的 35.3%、6.26%、12.9% 和 5.86%, 其他代谢产物均低于给药量的 5%。

鉴定玛舒拉沙韦在人体内最主要代谢途径是: 经 *O*-去烷基化生成代谢产物 M2。M2 可进一步缩

环生成代谢产物 M1, 甲基化生成代谢产物 M3, 单氧化生成代谢产物 M4-1 和 M4-2, 双氧化生成代谢产物 M5, 与葡萄糖醛酸结合生成代谢产物 M6, 单氧化与葡萄糖醛酸结合生成代谢产物 M7。

### 3 讨论

玛舒拉沙韦作为一种抗流感病毒药物, 其作用机制是通过抑制流感病毒 RNA 聚合酶酸性蛋白亚基的活性, 阻止病毒的复制<sup>[3]</sup>。本研究旨在通过 <sup>14</sup>C 同位素示踪技术, 研究玛舒拉沙韦在健康男性受试者中的放射性药动学行为、物质平衡和代谢路径, 为后续临床应用提供科学依据。

研究结果显示玛舒拉沙韦在体内快速代谢, 血浆中主要放射性物质为 O-去烷基化代谢产物 (M2, GP1707D07)。GP1707D07 的药动学特征与总放射性物质的药动学特征相近。药动学参数与 I 期开展的同剂量下剂量爬坡试验和食物影响试验的结果基本一致。6 各受试者的排泄途径相似, 在给药后 336 h 内尿和粪中放射性物质总回收率为 90.1%, 其中粪样中总放射性占 84.1%, 尿样占 6.02%, 粪便排泄是玛舒拉沙韦体内的主要消除途径, 次要消除途径是经肾随尿排泄。原型药物 M0 (玛舒拉沙韦) 经尿样和粪样的回收率总计占受试者服药量的 35.3%, 表明玛舒拉沙韦主要通过代谢消除, 亦表明部分原型药物可能未被充分吸收, 直接通过肠道排出体外。

检测全血和血浆样品中总放射性物质浓度, 结果显示服药后 1、3、6、12 h, 全血和血浆中总放射性物质浓度比平均值在 0.930~1.120, 表明总放射性物质不倾向于分配到血细胞中; 48、72 h 时, 该比值分别为 1.43、1.40, 显示全血中总放射性物质的消除稍慢于血浆; 168 h 时, 比值升至 2.09, 提示全血中放射性物质的浓度高于血浆, 可能与玛舒拉沙韦代谢物与血细胞结合增强或从血浆向血细胞转移有关。

玛舒拉沙韦的代谢途径较复杂, 最主要的代谢途径是经 O-去烷基化生成代谢产物 GP1707D07 (M2), 占血浆放射性色谱峰面积的 80.4%, 这表明 M2 在体内具有较高的浓度, 且可能在循环系统中停留较长时间。O-去烷基化代谢途径最可能的主要发生器官在肝脏, M2 在血浆中的高浓度表明其在体内具有较高的稳定性和循环能力。M2 亦是玛舒拉沙韦的活性代谢产物, 是对流感病毒的核酸内切酶起到有效作用的抑制剂, 可以阻止流感病毒的复

制, 达到抗流感病毒作用。

代谢产物 M2 可进一步代谢生成 M4-1、M4-2 和 M5, 这些代谢产物通过单氧化、双氧化反应生成。单氧化、双氧化反应主要由肝脏中的细胞色素 P450 酶系催化。M4-1 和 M4-2 在尿液和粪便中的排泄, 表明这些代谢产物具有一定的水溶性和脂溶性, 可以通过肾脏和胆汁排泄。这些代谢产物的排泄途径进一步反映了肝脏对药物的代谢能力以及肾脏和胆汁对代谢产物的清除能力。

M2 进行葡萄糖醛酸结合生成代谢产物 M6、单氧化与葡萄糖醛酸结合生成代谢产物 M7, 葡萄糖醛酸结合是肝脏对药物进行解毒的重要途径之一, 它们的存在表明肝脏对药物的解毒作用, 这种代谢途径增加了代谢产物的水溶性, 使其更容易通过肾脏排泄。M6 在尿液中的排泄进一步证实了这一生理过程。

综上所述, 本研究通过 <sup>14</sup>C 示踪技术系统研究了玛舒拉沙韦在健康男性受试者中的放射性药动学行为、物质平衡和代谢路径。在健康受试者中玛舒拉沙韦原药在体内快速代谢, 血浆中主要成分为其活性代谢产物 GP1707D07, 其代谢产物不倾向分布于血细胞, 且在全血中的消除比血浆中的稍慢, 玛舒拉沙韦及其代谢产物主要经粪便排泄。这些发现为玛舒拉沙韦的临床应用提供了重要依据, 也为后续的药物研发和临床研究奠定了基础。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

### 参考文献

- [1] Iuliano D A, Roguski M K, Chang H H, *et al.* Estimates of global seasonal influenza-associated respiratory mortality: A modelling study [J]. *Lancet*, 2018, 391(10127): 1285-1300.
- [2] Wang S R. *Molecular Virology of Human Pathogenic Viruses* [M]. London: Academic Press, 2017: 196-208.
- [3] 连雯雯, 刘艾林, 杜冠华. 流感病毒 RNA 聚合酶 PA 亚基: 潜在抗流感药物靶点 [J]. *中国药理学通报*, 2015, 31(3): 297-302.
- [4] 王业明, 曹彬. 抗流感病毒药物的回顾、现状和展望 [J]. *中华流行病学杂志*, 2018, 39(8): 1051-1059.
- [5] Lina B, Boucher C, Osterhaus A, *et al.* Five years of monitoring for the emergence of oseltamivir resistance in patients with influenza A infections in the Influenza Resistance Information Study [J]. *Influenza Other Respir Viruses*, 2018, 12(2): 267-278.
- [6] 国家卫生和计划委员会. 流行性感冒诊疗方案(2018年

- 版) [J]. 中国病毒病杂志, 2018, 31(1): 81-85.
- [7] Jefferson T, Jones M A, Doshi P, *et al.* Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in adults and children [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014, 2014(4): CD008965.
- [8] WHO Expert Committee. The selection and use of essential medicines: Report of the WHO Expert Committee, 2017 (including the 20th WHO model list of essential medicines and the 6th WHO model list of essential medicines for children) [R]. Geneva: World Health Organization, 2017.
- [9] 中国科学院上海药物研究所. LC-MS/MS 法同时测定人血浆中 GP681 及其代谢物 GP1707D07 生物样品分析报告 [R]. 报告编号 RP-SIMM-GP681-2021-DMPK-SA.
- [10] 中国科学院上海药物研究所. [<sup>14</sup>C]GP681 在中国成年男性受试者体内排泄试验研究报告 [R]. 报告编号 RP-SIMM-GP681-2021-DMPK\_E.

【责任编辑 解学星】