纳布啡注射液在健康受试者中的药代动力学研究

蔡立婧[1,2]，张俊[1]，彭文兴[1]，朱荣华[1*]，王秀梅[1]，阳剑[1]，张啟智[1]（1. 中南大学湘雅二医院临床药学教研室，长沙 410011；2. 江西省人民医院，南昌 330006）

摘要：目的 研究单次注射盐酸纳布啡后的药代动力学，为该药临床研究及合理用药提供依据。**方法** 16 名健康受试者，男女各半，分为两组，采用随机、开放试验设计，试验分别单剂量注射 10、20 mg 的盐酸纳布啡注射液。分别于给药前及给药后 0、5、10、15、30、45 min、1、1.5、2、4、6、8、12 h 分别采集静脉血 4 mL。采用 LC-MS/MS 法测定血浆样品中纳布啡的血药浓度，并计算主要的药动学参数。**结果** 单剂量注射 10、20 mg 的盐酸纳布啡注射液后 AUC_{0-12} 分别为（213.4 ± 195.7）和（325.7 ± 26.8）ng·h·mL^{-1}，$AUC_{0-\infty}$ 分别为（218.1 ± 200.7）和（332.0 ± 25.8）ng·h·mL^{-1}；$t_{1/2}$ 分别为（2.2 ± 0.4）和（2.2 ± 0.2）h；V 分别为（202.9 ± 114.2）和（194.1 ± 24.3）L；CL 分别为（63.7 ± 25.4）和（60.6 ± 4.5）L·h^{-1}；$MRT_{0\sim12}$ 分别为（3.4 ± 0.6）和（3.1 ± 0.6）h。**结论** 两种剂量的清除率、体内滞留时间和药物消除半衰期相近；与给药剂量无关，结果符合线性药动学特征。经体重与剂量校正后各剂量组受试者的药动学参数 AUC_{0-12} 和 $AUC_{0-\infty}$ 在性别之间无统计学差异。

关键词： 纳布啡；药代动力学；液相色谱-串联质谱法

中图分类号： R969.1　　**文献标志码：** A　　**文章编号：** 1001－2494（2011）20－1597－04

Pharmacokinetics of Intravenous Nalbuphine in Healthy Volunteers

CAI Li-jing[1,2], ZHANG Jun[1,2], PENG Wen-xing[1], ZHU Rong-hua[1*], WANG Xiu-mei[1], YANG Jian[1], ZHANG Qi-zhi[1]（1. *Clinical Pharmaceutical Research Institute, the Second Xiangya Hospital, Central South University, Changsha* 410011, *China*; 2. *Jiangxi Provincial People's Hospital, Nanchang* 330006, *China*）

ABSTRACT: OBJECTIVE To assess the pharmacokinetic properties of nalbuphine after single intravenous administration in healthy Chinese volunteers. **METHODS** Sixteen healthy volunteers (8 males and 8 females) were enroued in this study. The 16 healthy volunteers were divided into two groups (each group consisted of 4 males and 4 females) and received intravenous administration of nalbuphine at doses of 10, 20 mg, respectively. Blood samples (4 mL) were immediately collected into heparinized tubes before injection and at 0, 5, 10, 15, 30, 45 min, 1, 1.5, 2, 4, 6, 8, 12 h after injection. The pharmacokinetic parameters including ρ_{max}, $t_{1/2}$, AUC_{0-t}, $AUC_{0-\infty}$, CL, V and MRT_{0-t} were calculated. Tolerability was assessed throughout the study. **RESULTS** The main pharmacokinetic parameters for nalbuphine after intravenous administration at doses of 10 and 20 mg were as follows: AUC_{0-12} (213.4 ± 195.7) ng·h·mL^{-1}, (325.7 ± 26.8) ng·h·mL^{-1}, $AUC_{0-\infty}$ (218.1 ± 200.7) ng·h·mL^{-1}, (332.0 ± 25.8) ng·h·mL^{-1}, $t_{1/2}$ (2.2 ± 0.4) h, (2.2 ± 0.2) h, V (202.9 ± 114.2) L, (194.1 ± 24.3) L; CL (63.7 ± 25.4) L·h^{-1} and (60.6 ± 4.5) L·h^{-1}, $MRT_{0\sim12}$ (3.4 ± 0.6) h and (3.1 ± 0.6) h. AUC_{0-12} and $AUC_{0-\infty}$ increased proportionally with the dose levels. **CONCLUSION** The $t_{1/2}$, MRT, V and CL were very similar between 10 and 20 mg. No significant differences were observed in $t_{1/2}$ values between different doses. No significant differences were found in AUC and ρ_{max} men women after dose and body weightnormaliz.

KEY WORDS: nalbuphine; pharmacokinetics; LC-MS/MS

盐酸纳布啡（nalbuphine hydrochloride）是一种阿片受体的激动/拮抗剂型止痛药[1-2]，其镇静效果类似吗啡[3]，有呼吸抑制作用但不明显。同时其抑制有封顶效应，无心血管副反应[4]。与其他阿片镇痛药相比，纳布啡具有更低的成瘾性[5]。纳布啡相对吗啡安全性高，但是国外报道由于个体差异亦有许多不良反应事件发生[6]。国外对于纳布啡的药动学研究很少，中国人的人体药动学和耐受性试验未见报道，故研究纳布啡在中国人体内药动学特征十分重要。本试验建立了一种 LC-MS/MS 的测定方法，对中国健康志愿者单次注射纳布啡的药动学进行研究，了解药物在中国人体内分布和消除规律，为制定合理的临床给药方案提供依据。

作者简介：蔡立婧，女，硕士　　研究方向：药代动力学与药物相互作用　　* 通讯作者：朱荣华，男，主管药师　　研究方向：生物药物分析和新药临床研究　Tel：（0731）85292097　E-mail：zhurh0815@yahoo.com.cn

© 1994-2012 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net

1 材料与方法

1.1 药品与试剂

盐酸纳布啡对照品(美国 Sigma-Aldrich);纳洛酮对照品(内标,中国药品生物制品检定所,批号:171239-200504);乙腈、甲醇为色谱纯,醋酸铵、甲酸为色谱纯。

盐酸纳布啡注射液(宜昌人福药业有限责任公司,批号:080901,规格为:20 mg∶2 mL)。

1.2 仪器

美国 Waters ACQUITY UPLC-Quattro Premier XE MS 系统,Masslynx4.1 工作软件;梅特勒-托利多 AG285 电子分析天平(瑞士);XB-80 漩涡混合仪(上海琪特分析仪器有限公司);TG16-W 微量高速离心机(赛特湘仪离心机仪器有限公司);超声波清洗器(上海德力西实业集团沪达继电器厂)。

1.3 健康志愿者选择

16 例健康志愿者,男、女各 12 名,年龄(22.0±2.1)岁,女性体重为(51.4±7.0) kg,男性体重为(68.6±8.0) kg,BMI 为 19~24 kg·m^{-2}。实验前试验方案经中南大学湘雅二医院伦理委员会审批,志愿者本人签署知情同意书后,进行体格检查,胸透、心电图、血压、血尿常规及肝、肾功能等各项指标均正常。受试者无药物过敏史和药物依赖史,无慢性病史,2 周内未服用任何可能影响本品吸收、代谢的药物。试验期间忌烟、酒和油腻食物,试验期间饮食统一。

1.4 给药方法、血样采集与 ADR 监护

16 名健康志愿受试者(男、女各 8 名),按随机顺序号分组,共分两组:低剂量组(10 mg)和中剂量组(20 mg),每组 8 例,男女各 4 名。受试者给药前禁食 12 h,次日早晨按剂量从小到大的原则分别先后静脉注射 10 和 20 mg 盐酸纳布啡。给药后 2 h 进食早餐。受试者服药前和服药后 0、5、10、15、30、45 min、1、1.5、2、4、6、8、12 h 分别采集静脉血 4 mL(共 14 点)。血样置于含有肝素的离心管中,立即离心,分离出血浆,置 -70 ℃冰箱中保存待测定,并于 4 及 12 h 对受试者进行血压、体温和心率等生命体征检查。试验期间受试者均应在监护室内,统一饮食,避免剧烈活动,禁止饮茶、咖啡和含咖啡的饮料,试验期间禁服任何其他药物。整个试验过程均在医师和护士监护下进行,并于给药后不同时间监测受试者的反应,及时处理和记录试验过程中发生的不良反应。

1.5 生物样本测定

1.5.1 分析条件 色谱柱:Phenomenex Kinetex PFP(100A,2.1 mm×100 mm,2.6 μm)。柱温:40 ℃,进样室温度:10 ℃。流动相组成为乙腈-15 mmol·L^{-1}醋酸铵溶液(含 0.1% 甲酸)=40∶60,v/v,流速:0.30 mL·min^{-1}。

质谱条件:电喷雾电离源(ESI^+),毛细管电压 0.75 kV,离子源温度 120 ℃,去溶剂氮气(N_2)的温度为 400 ℃,去溶剂氮气流速为 750 L·h^{-1},锥孔氮气流速为 50 L·h^{-1}。用于监测纳布啡和内标纳洛酮的锥孔电压分别为 30,24 V;碰撞能量分别为 23,20 eV。用于定量反应的离子反应为:纳布啡(m/z:358/340),内标(m/z:328/310)。

1.5.2 血浆样品处理 1.0 mL 乙腈上萃取柱,自然滤过后,重复一遍,再用 1.0 mL 水过萃取柱,自然滤过后,重复一遍。血浆室温解冻后高速离心 10 000 r·min^{-1},5 min,1 mL 血浆样品上 Strata-X 固相萃取柱后,立即加入内标 100 μL(1.0 μg·mL^{-1}纳洛酮),自然滤过后,用 1.0 mL 纯净水处理 3 遍(300 r·min^{-1},5 min),待测成分用流动相 500 μL 洗脱,自然滤过,用 1.5 mL 的 EP 离心管接洗脱液,振摇 30 s,装入进样瓶中,自动进样器每次取 2 μL 进行 LC-MS/MS 分析。

2 结 果

2.1 方法学确证

纳布啡和内标纳洛酮的保留时间分别为 1.62 和 1.43 min,纳布啡和内标均与血浆中的其他组分色谱峰分离良好。在纳布啡和内标保留时间位置没有干扰。空白血浆亦无其他组分色谱峰干扰。

标准曲线的线性范围是 0.50~500.0 ng·mL^{-1}(r^2=0.997),各浓度点分别为 0.50,1.00,2.50,5.00,10.00,25.00,100.00,250.00,500.00 ng·mL^{-1},以盐酸纳布啡与内标峰的面积的比值 X(权重 $1/x$)对药物质量浓度(ρ)作线性回归,得回归方程 $\rho = 0.016\,388\,4X + 0.003\,472\,51$,$r^2 = 0.997$。最低定量限为 0.50 ng·mL^{-1}。方法回收率 94.75%~105.56% 之间,提取回收率在 98.76%~113.59% 之间。批间 RSD 为 5.92%~8.07%(n=15);批内 RSD 为 5.84%~6.30%(n=5)。

室温放置稳定性考察室温放置 0、1、3、6 和 12 h 后血药浓度的变化,长期冻存稳定性考察样本置于 -70 ℃冰箱中分别放置 0、2、4、8 和 16 d 后血药浓度的变化,冻融稳定性考察血浆样品反复冻融 0、1、2、3、4 次后血药浓度的变化,萃取液稳定性考察处

© 1994-2012 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

理好的血浆样品放置于室温 0、1、3、6、12 h 后的血药浓度的变化。以上各项稳定性试验 RSD 均小于 10.39%。比较低、中、高浓度血浆萃取后介质中和无血浆介质的盐酸纳布啡的峰面积，考察血浆介质效应。结果显示，低、中、高 3 浓度介质效应的结果在 100% ~115% 之间。可见纳布啡质谱响应不受血浆介质效应影响。

以上表明，纳布啡在以上各条件下均为稳定的，且该方法适合于纳布啡血药浓度的测定，并可用于药动学的考察。

2.2 药-时曲线

健康志愿者单次静脉注射 10、20 mg 盐酸纳布啡平均药-时曲线见图 1。

2.3 有关药动学参数

根据平均血药浓度-时间曲线计算有关药动学参数，以梯形面积法求算血药浓度-时间曲线下面积(AUC)，并求算消除半衰期($t_{1/2}$)，药动学参数用 Excel 计算得出。主要药动学参数见表 1。

2.4 主要药动学参数的性别差异

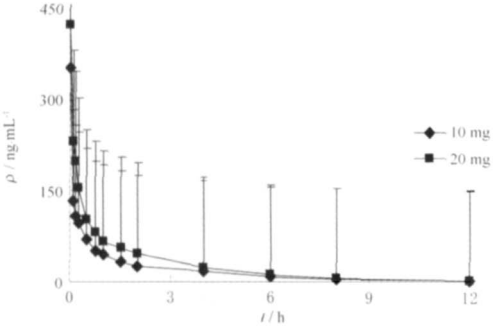

图 1 受试者单次注射 10 和 20 mg 盐酸纳布啡后的平均药物浓度-时间曲线. $n = 8$，$\bar{x} \pm s$

Fig. 1 Mean plasma concentration-time curves in volunteers after intravenous administration of nalbuphine at doses of 10 and 20 mg, respectively. $n = 8$，$\bar{x} \pm s$

表 1 单次静脉注射 10 和 20 mg 盐酸纳布啡后主要的药动学参数. $n = 8$，$\bar{x} \pm s$

Tab. 1 Pharmacokinetic parameters after receiving intravenous administration of nalbuphine at doses of 10 and 20 mg. $n = 8$，$\bar{x} \pm s$

Parameters	10 mg	20 mg
AUC_{0-12}/ng·h·mL^{-1}	213.4 ± 195.7	325.7 ± 26.8
$AUC_{0-\infty}$/ng·h·mL^{-1}	218.1 ± 200.7	332.0 ± 25.8
$t_{1/2}$/h	2.2 ± 0.4	2.2 ± 0.2
V/L	202.9 ± 114.2	194.1 ± 24.3
CL/L·h^{-1}	63.7 ± 25.4	60.6 ± 4.5
MRT_{0-12}/h	3.4 ± 0.6	3.1 ± 0.6

对不同性别受试者的 $t_{1/2}$，经体重校正后的 AUC 等药动学参数再取对数进行两独立样本非参数检验(体重校正方法：$AUC_{校正} = AUC \times 体重/剂量$)。结果表明，$t_{1/2}$，$AUC_{0\sim\infty 校正}$、$AUC_{0-\alpha 校正}$性别间均无统计学差异。统计学计算使用 SPSS13.0 软件。

2.5 不良反应

纳布啡可能出现的不良反应有镇静(最主要)，呼吸抑制，出汗，恶心，呕吐，头晕，口干，眩晕，头痛，心跳血压加快或降低亦有文献报道[6]。在进行 20 mg 剂量组试验中发现过半数受试者，出现了较为严重的头晕、头痛、嗜睡、呕吐、食欲不振等不良反应，并有一名女生出现了兴奋和呼吸抑制交替的现象。根据医生的判断及试验的终止标准，终止了 40 mg 组试验，故实际完成了 10 和 20 mg 组的实验。国内外的文献[7-8]在完成的正常人的药动学试验中，也只进行了 10 mg 和 20 mg 两个剂量的药动学研究，推测可能更高的剂量，在正常人中均无法耐受试验。

3 讨 论

本试验使用 LC-MS/MS 的方法对纳布啡进行测定，使用固相萃取法对样本进行处理，质谱信号的稳定性提高。同时，回收率大于使用电色谱的检测方法，且方法学指标均符合生物样品定量分析的要求，可用于临床常规监测纳布啡的血药浓度及药动学研究。

国外报道[7]，健康受试者身上的消除半衰期为 3.7 h，也有报道为 2.2 ~2.6 h[6]，Lake 等[9]发现 7 例经二尖瓣置换术和 14 例经冠状动脉旁路移植术的病人消除半衰期分别为 3 和 3.5 h。本次试验显示的 $t_{1/2}$为 2.2 h，清除率也略小于国外研究。健康受试者的半衰期参数差异的可能原因为测定方法不同，人种差异不同，亦可能是体重身高等原因导致。病人消除半衰期长的可能原因为血流动力学改变的影响。

临床上纳布啡的推荐剂量是 10 mg·70 kg^{-1}，按需要每 3 ~6 h 给药 1 次，给药方式可通过皮下、肌肉内及静脉内给药。由于纳布啡首过效应明显，口服给药的生物利用度低。在本试验中，女生的耐受性较男生差，可能原因是男生体重较重，体质较好。若按体重给药，女生的给药剂量明显低于男生。另一可能原因为男女性别差异导致女生耐受较男生差。但是在试验结束后的第 2 天进行的体检结果显示，结果均无异常，受试者的精神状况良好。国外报道健康人体内纳布啡静注给药明显的不良反应轻微而短暂，给药途径和给药剂量不会影响不良反应的

© 1994-2012 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

发生率，而本次试验 20 mg 剂量组过半数受试者，出现了较为严重的头晕、嗜睡、呕吐、食欲不振等不良反应。可能原因为国外受试者的平均体重 68 kg 以上，亦可能是种族差异。同时也可以看出纳布啡药动学参数以及不良反应个体间变异较大，这可能与纳布啡在不同受试者体内代谢差异有关，提示我们临床用药时要注意个体化，同时要注意用药剂量与体重之间的关系，并提防不良反应的发生，必要时要对患者进行血药浓度监测。

根据药动学指导原则的要求，一般选用低、中、高 3 种剂量。根据报道，单独使用纳布啡在 30 mg 以上时，呼吸抑制作用出现封顶效应，而吗啡此时仍然没到达封顶效应，显示了纳布啡较好的安全性，且文献报道 20 mg 不良反应较少，临床使用最低为 10 mg，为了考察盐酸纳布啡在人体中药动学是否呈线性，我们原选择 10、20、40 mg 3 个剂量进行试验，但在试验过程中，由于人种等各种原因，20 mg 剂量组的超过半数以上出现了严重的不良反应，故终止了 40 mg 剂量组的试验，只进行了 10 和 20 mg 剂量组试验。

推荐剂量 10 mg 组的药动学参数 AUC、*V/L*、*CL* 来看标准差大，其个体差异较大，而 20 mg 组的药动学参数标准差相对较小，可能原因是由于该药物的规格为为 20 mg∶2 mL，故 10 mg 组注射一半很容易产生误差，另一可能原因是 10 mg 较 20 mg 组先进行试验，故注射时较 20 mg 组快，因为 10 mg 组产生了呕吐等一些副作用，故 20 mg 组注射时放慢了速度。这可能为产生这一结果的主要原因。

本试验考察了纳布啡在中国健康人体中的药动学特征，为临床的合理用药提供了依据。但由于受试者例数有限，药动学特征还有待进一步研究。

REFERENCES

[1] SCHMIDT W K, TAM S W, SHOTZBERGER G S, *et al*. Nalbuphine [J]. *Drug Alcohol Depend*, 1985, 14(3-4): 339-362.

[2] DE SOUZA E B, SCHMIDT W K, KUHAR M J. Nalbuphine: an autoradiographic opioid receptor binding profile in the central nervous system of an agonist/antagonist analgesic [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 1988, 244(1): 391-402.

[3] ERRICK J K, HEEL R C. Nalbuphine. A preliminary review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy [J]. *Drugs*, 1983, 26(3): 191-211.

[4] LAKE C L, DUCKWORTH E N, DIFAZIO C A, *et al*. Cardiovascular effects of nalbuphine in patients with coronary or valvular heart disease [J]. *Anesthesiology*, 1982, 57(6): 498-503.

[5] PCHELINTSEV M V, GORBACHEVA E N, ZVARTAU E E. Simple methodology of assessment of analgesics´ addictive potential in mice [J]. *Pharmacol Biochem Behav*, 1991, 39(4): 873-876.

[6] WOOLLARD M, JONES T, PITT K, *et al*. Hitting them where it hurts? Low dose nalbuphine therapy [J]. *Emerg Med J*, 2002, 19(6): 565-570.

[7] AITKENHEAD A R, LIN E S, ACHOLA K J. The pharmacokinetics of oral and intravenous nalbuphine in healthy volunteers [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 1988, 25(2): 264-268.

[8] LO M W, LEE F H, SCHARY W L, *et al*. The pharmacokinetics of intravenous, intramuscular, and subcutaneous nalbuphine in healthy subjects [J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 1987, 33(3): 297-301.

[9] LAKE C L, DIFAZIO C A, DUCKWORTH E N, *et al*. High-performance liquid chromatographic analysis of plasma levels of nalbuphine in cardiac surgicalpatients [J]. *J Chromatography*, 1982, 233(10): 410-416.

（收稿日期：2010-10-28）

欢迎订阅 2012 年《药物分析杂志》

《药物分析杂志》是中国科学技术协会主管，中国药学会主办，国内外公开发行的专业性学术期刊。本刊由始创于 1951 年的《药检工作通讯》发展而来，1981 年更名为《药物分析杂志》，2005 年由双月刊改为月刊，是中国自然科学核心期刊和中国中文核心期刊。主要栏目有论著、交流、综述、论坛、信息等。主要报道药物分析学科最新研究成果，探讨药物分析新理论，介绍药物分析新进展，传播药物分析新技术，推广药物分析新方法。发表文章涵盖药物分析学科涉及的所有范畴，包括药物研制、药品生产、临床研究、药物安全、质量评价、市场监督等所涉及的药物分析学科的研究论文、研究简报、学术动态与综述评述等。主要作者读者为从事科研和应用以及高等教育的药物分析学科专业技术人员。

本刊获 2006 年、2007 年、2008 年中国科协精品科技期刊工程项目 C 类资助，获 2009 年中国科协精品科技期刊示范项目证书，2010 年、2011 年再度获得中国科协精品科技期刊工程 C 类项目资助。为中国自然科学核心期刊、中国中文核心期刊、中国科学引文数据库来源期刊、全国统计源期刊，被国内外主要检索系统收录。

本刊为月刊，大 16 开本，国内外公开发行。每期定价 30 元，全年定价 360 元，国内邮发代号：2-237。

国外读者请同中国国际图书贸易总公司（北京 399 信箱）联系。本刊已将创刊以来的文章制成光盘，需要者请与本刊联系。

地址：北京市东城区天坛西里 2 号中国食品药品检定研究院《药物分析杂志》编辑部（100050），联系人：刘小帅，电话：（010）67095772，（010）67058427-8，传真：（010）67012819-4，网址：www. ywfxzz. cn 浏览网址：www. nicpbp. org. cn，E-mail：ywfx@nicpbp. org. cn。

[本刊讯]

© 1994-2012 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net