

表 1 犬静脉注射不同剂量 Rut 的药学参数 (n = 6)

Table 1 Pham acokinetic parameters of Rut following injection of Rut in dogs (n = 6)

Parameter	Dose/mg kg ⁻¹		
	0. 58	0. 42	0. 25
t _{1/2} /m in	14. 206	14. 165	11. 969
K _e /h ⁻¹ m in ⁻¹	0. 049	0. 044	0. 048
V1 /L• kg ⁻¹	0. 772	1. 211	1. 162
CL / L• m in ⁻¹ • kg ⁻¹	0. 038	0. 042	0. 067
AUC ₀₋₁ /mg L ⁻¹ • m in ⁻¹	13. 352	8. 349	3. 048
AUC _{0-∞} /mg L ⁻¹ • m in ⁻¹	15. 483	9. 999	3. 715

动力学规律具有不依赖剂量的特点。AUC 随剂量增大而增加, 静脉给药 3 个剂量组的 AUC 与剂量呈线性相关 (r = 0. 999)。

2 讨论

研究首先建立了吴茱萸次碱 (Rut) 血浆内 HPLC 测定方法, 其最低定量限为 15 ng• m l⁻¹。在对内标物质进行筛选时发现, 非那雄胺在测定色谱条件下保留时间约为 6 m in, 与样品峰分离效果良好, 故选其作为内标物质。该内标法提高了测定方法的精密性, 样品峰与内标峰分离效果良好, 血浆中内源性物质无干扰, 并具有专一性强、重复性和

精密性高、回收率高等特点, 适合生物样品分析。

Rut 在家兔体内的药理学行为符合一室模型^[5], 但在比格犬体内的药理学研究尚无报道。在所采用的剂量范围内, 静脉给药后, Rut 在犬体内的动力学过程符合一室模型, 与家兔体内结果一致。文中研究对 Rut 在比格犬体内药理学过程的考察, 可为进一步临床研究提供参考。

参考文献:

- [1] 袁少锋. 吴茱萸研究概况 [J]. 时珍国医国药, 2000, 11(3): 281-282
- [2] 鲁燕侠, 蔺兴遥, 逯振宇, 等. 吴茱萸的化学成分及临床应用 [J]. 药学报, 2001, 18(4): 218-220
- [3] 禹静, 让蔚请, 谭桂山. 吴茱萸次碱和辣椒素对过敏反应所致血管收缩的影响 [J]. 中南药学, 2003, 10(1): 200-203
- [4] Rang WQ, Du YH, Hu CP, et al. Protective effects of calcitonin gene-related peptide-mediated evodiamine on guinea-pig cardiac anaphylaxis [J]. Naunyn-schmiedberg's Arch Pharmacol, 2003, 367(3): 306-307.
- [5] 栾连军, 袁国丽, 程翼宇. 吴茱萸碱和吴茱萸次碱在家兔体内的药理学研究 [J]. 中国药理学杂志, 2006, 41(1): 48-50.

收稿日期: 2006-11

氢溴酸加兰他敏胶囊单次给药在健康人体内的药理学动力学

刘梅¹, 张琰¹, 文爱东², 杨林², 李微², 袁静², 高晓华²

(1. 第四军医大学唐都医院药理学部, 陕西 西安 710038; 2. 第四军医大学西京医院药理学部, 陕西 西安 710032)

摘要: 目的 研究单剂量口服氢溴酸加兰他敏胶囊后加兰他敏在健康人体内的药理学动力学。方法 24 名健康受试者口服 7. 8 mg 氢溴酸加兰他敏胶囊后, 采用 LC-MS 法测定药后血浆中不同时间的加兰他敏浓度, 计算主要药理学动力学参数。结果 药理学动力学参数 t_{max}, C_{max}, t_{1/2}, AUC₀₋₁, AUC_{0-∞} 分别为 0. 76 ± 0. 28 h, 55. 4 ± 13. 2 ng• m l⁻¹, 7. 1 ± 2. 0 h, 434. 8 ± 106. 2 ng• h m l⁻¹, 457. 8 ± 109. 5 ng• h m l⁻¹。结论 加兰他敏口服吸收较快, 耐受性与安全性均良好。

关键词: 加兰他敏; 药理学动力学; 体内过程分析; 液相色谱-质谱联用法

中图分类号: R969. 1

文献标识码: A

文章编号: 1006-0103(2007)04-0410-03

Pharmacokinetics of Galanthamine hydrobromide capsules in healthy Chinese volunteers

LU Mei¹, ZHANG Yan¹, WEN A-i-dong², YANG Lin², LI Wei², YUAN Jing², GAO Xiao-hua²

(1. Department of Pharmacy, Tangdu Hospital, the Fourth Military Medical University, Xi'an 710038, China; 2. Department of Pharmacy, Xijing Hospital, the Fourth Military Medical University, Xi'an 710038, China)

Abstract **OBJECTIVE** To study pharmacokinetics of Galanthamine hydrobromide capsules after a single oral dose administration in healthy volunteers. **METHODS** A single oral 7. 8 mg of Galanthamine was given to 24 healthy Chinese male volunteers. The plasma concentration of galanthamine from the volunteers at the certain time points after the administration was determined by LC-MS assay. **RESULTS** The main pharmacokinetic parameters of galanthamine oral preparation were as follows: t_{max} was 0. 76 ± 0. 28 h, C_{max} was 55. 4 ± 13. 2 ng• m l⁻¹, t_{1/2} was 7. 1 ± 2. 0 h, AUC₀₋₁ was 434. 8 ± 106. 2 ng• h m l⁻¹ and AUC_{0-∞} was 457. 8 ± 109. 5 ng• h m l⁻¹, respectively. **CONCLUSION** There are no serious adverse events or premature withdrawals from the study. Galanthamine is well to

作者简介: 刘梅 (1969-), 女, 主管药师, 主要从事医院药理学工作。

enated and appeared to be safe in these Chinese volunteers.

Key words Galanthamine Pharmacokinetics *In vivo* course LC-MS

CLC number R969.1

Document code A

Article ID 1006-0103(2007)04-0410-03

由于人口老龄化,痴呆在本世纪有可能成为一个重要的公共健康关注热点,最常见的痴呆类型包括阿尔茨海默病(AD)、血管性痴呆和脑血管疾病。加兰他敏(Galanthamine)是乙酰胆碱脂酶抑制剂中惟一表现出双重作用机制的药物,能抑制乙酰胆碱酯酶、调节烟碱受体,对痴呆的临床疗效较好^[1~3]。常采用 HPLC 法^[4]检测血浆中的加兰他敏。现通过 LC-MS 法测定单剂量口服 7.8 mg(以加兰他敏计)氢溴酸加兰他敏胶囊后的血药浓度,研究其药物动力学特征,以指导临床合理用药。

1 实验部分

1.1 试药与仪器

氢溴酸加兰他敏对照品(济南百诺医药科技开发有限公司,含量 99.7%);双氢吗啡酮(内标,青海制药有限公司,含量 99.2%);氢溴酸加兰他敏胶囊(苏州第六制药厂,按加兰他敏计算每粒 3.90 mg 批号:040318);甲醇为色谱纯;甲酸、无水碳酸钠、乙醚和二氯甲烷均为分析纯。TSQ Quantum Discovery 型三重四极杆串联质谱仪,配备大气压化学电离源(APCI源),Xcalibur 1.1 数据处理系统(美国 Finnigan 公司);LC-10ADvp 泵(日本岛津);1100 型自动进样器(美国安捷伦)。

1.2 研究对象

24 名健康男性志愿者,21~27 岁,160~177 cm,体重在标准体重的 ±10% 以内,无既往病史和药物过敏史,无烟酒嗜好,血常规、肝肾功能及心电图正常。试验前 14 d 未服用任何药物,受试者均签署知情同意书,试验经医院医学伦理委员会批准案。

1.3 血样采集

志愿者禁食 10 h 以上,于试验当日 7:00 空腹服用氢溴酸加兰他敏胶囊 7.8 mg,4 h 后进食统一清淡饮食,采血期禁烟酒和饮料,避免剧烈运动。于给药前和给药后 0.25、0.5、0.75、1、1.5、2、3、5、8、12、24、36 h 静脉采血各 4 mL, 3.5×10^3 r/min 离心 10 min,分离血浆, -20℃ 保存。试验期间监测不良反应事件。

1.4 LC-MS 的测定

1.4.1 色谱质谱条件 色谱柱为 Zorbax SB-C₁₈ 柱(150 mm × 4.6 mm, 5 μm);流动相为甲醇-水-甲酸(65:35:1);流速 0.5 mL/min;进样量 20

μL 柱温 25℃。APCI 源;正离子方式检测;选择反应监测(SRM)扫描分析;加热毛细管温度 250℃;电晕放电电流 4.0 μA;气化室温度 450℃;鞘气(N₂)压力 0.55 MPa 辅助气(N₂)流量 10 L/min;碰撞气(Ar)压力 0.19 Pa。用于定量分析的离子对分别为 m/z 288⁺ m/z 213(加兰他敏)和 m/z 286⁺ m/z 185(双氢吗啡酮),扫描时间为 0.3 s。

1.4.2 样品的处理 取血浆样品 250 μL 置 10 mL 带塞试管中,分别加入 50 μL 甲醇-水-甲酸(65:35:2)、50 μL 500 ng/mL 内标溶液、200 μL 饱和 NaCO₃ 溶液,混匀;加 3 mL 乙醚-二氯甲烷(3:2),涡流混合 1 min, 240 次/min 往复振荡 15 min, 3.5×10^3 r/min 离心 5 min,分取上层有机相于另一试管中,于 40℃ 空气流下吹干,残留物加入 200 μL 甲醇-水-甲酸(65:35:1)混合液中溶解,取 20 μL 进样。取空白血浆 250 μL 除不加内标外,其余同样品处理方法操作,作为空白血浆样品。将 8.0 ng/mL 加兰他敏对照品溶液加入空白血浆中,依样品处理方法操作,作为空白血浆加入对照品和内标样品。取受试者口服给药后 8 h 收集的 plasma 样品,依样品处理操作,作为受试者的 plasma 样品。

1.4.3 专属性考察 在“1.4.1”项色谱条件下,测得空白血浆、空白血浆加对照品和内标、受试者 plasma 样品的色谱图(图 1)。在此条件下,空白血浆中内源性物质不干扰加兰他敏及内标双氢吗啡酮的测定。

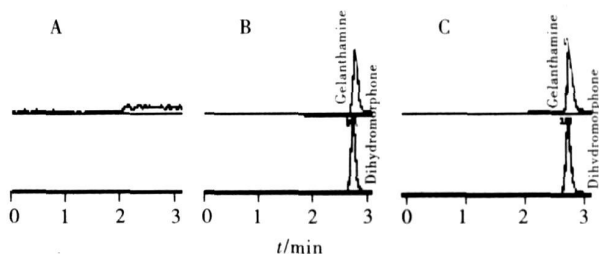


图 1 空白血浆(A)、空白血浆+对照品+内标(B)和样品血浆+内标(C)的典型 SRM 色谱图

Fig 1 Typical chromatograms of blank plasma(A), plasma spiked with galanthamine IS(B) and sample plasma+IS(C) by selected reaction monitoring(SRM)

1.4.4 标准曲线的绘制 取 250 μL 空白血浆,加入等体积 3.0、6.0、15.0、48.0、120.0、300.0、600.0 ng/mL 加兰他敏对照品溶液,分别配成 0.5、1.0、2.5、8.0、20.0、50.0、100.0 ng/mL 的血浆药物浓度系列,按“1.4.2”项方法操作,进样,以加兰他敏与内标峰面积的比值对加兰他敏血药浓度进行线性

回归,得回归方程为: $Y = 2.48 \times 10^{-2} C + 5.19 \times 10^{-2}$ ($r = 0.9941$), 线性范围为 $0.5 \sim 100.0 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$, 血浆中加兰他敏的最低定量限为 $0.5 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。

1.4.5 精密性与回收率试验 制备低、中、高(加兰他敏分别为 1.0 、 8.0 和 $90.0 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$)浓度的加兰他敏血浆样品,按“1.4.2”项下方法处理后进样分析,每浓度进行 6 个样本分析,以当日的标准曲线计算血浆样品的药物浓度。将测得的浓度与配制浓度比较,计算血浆中 3 个加兰他敏浓度的回收率。连续测定 3 d 分别计算日内、日间精密性。另取空白血浆,除不加内标溶液外,其余按“1.4.2”项方法操作,在制得的上清液中加入相应浓度的对照品和内标溶液各 $50 \mu\text{L}$ 40°C 空气流下吹干,残留物以甲醇-水-甲酸 ($65:35:1$) 溶解,进样。以提取后待测物的色谱峰面积与未经提取直接进样所得的色谱峰面积之比计算加兰他敏血浆样品的提取回收率(表 1)。

表 1 精密性和回收率试验结果 ($\bar{x} \pm s$, $n = 6$)

Table 1 Recovery and precision of Galantamine in human plasma ($\bar{x} \pm s$, $n = 6$)

$C / \text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$	Recovery/%	Extractive recovery/%	Within a day RSD/%	Between days RSD/%
1.0	100.0 ± 7.0	78.4 ± 0.9	7.2	1.1
8.0	100.6 ± 3.9	83.0 ± 2.1	4.1	0.9
90.0	100.9 ± 4.3	81.3 ± 2.4	4.5	2.5

1.4.6 稳定性考察 取空白血浆,按“1.4.4”项方法配制加兰他敏低、高浓度(加兰他敏分别为 1.0 、 $90.0 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$)的血浆样品,每浓度水平进行 3 个样本分析,以当日标准曲线计算血浆中加兰他敏的浓度。测定结果表明,处理后的加兰他敏血浆样品室温放置 24 h 内稳定。

1.4.7 数据处理 24 名中国健康男性受试者口服氢溴酸加兰他敏胶囊后,测定血药浓度数据。 t_{max} 和 C_{max} 采用实测值;运用梯形法计算 $0 \sim 36 \text{ h}$ 药-时曲线下面积 (AUC_{0-36});以半对数作图法,由消除相的浓度点计算 K_e , $t_{1/2} = 0.693 / K_e$, $AUC_{0-\infty} = AUC_{0-36} + C_{36} / K_e$ 。

1.4.8 药动学参数 通过计算, $t_{\text{max}} = 0.76 \pm 0.28 \text{ h}$, $C_{\text{max}} = 55.4 \pm 13.2 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$, $t_{1/2} = 7.1 \pm 2.0 \text{ h}$, $K_e = 0.104 \pm 0.026 \text{ h}^{-1}$; AUC_{0-36} , $AUC_{0-\infty}$ 分别为 434.8 ± 106.2 , $458.7 \pm 109.5 \text{ ng} \cdot \text{h} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。24 名受试者口服氢溴酸加兰他敏胶囊后,平均药-时曲线见图 2。

2 讨论

临床研究表明,应用 $8 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 加兰他敏治疗 3

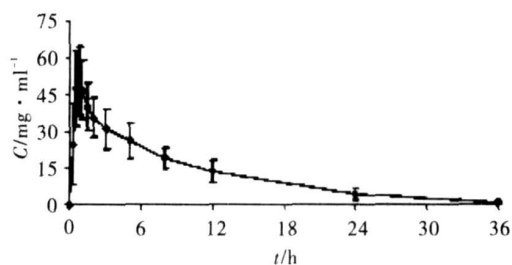


图 2 口服 7.8 mg 氢溴酸加兰他敏胶囊剂后的平均药-时曲线

Fig 2 Mean plasma concentration-time curve after an oral 7.8 mg dose of Galantamine

5 8 个月后,阿尔茨海默病患者的总体功能、认知、日常生活和行为等方面都有显著改善^[5]。在治疗中加兰他敏的不良不良反应主要表现为恶心和呕吐。24 名健康志愿者口服氢溴酸加兰他敏胶囊 (7.8 mg 按加兰他敏计)后,试验期间无一例因药物不良反应而终止试验,也未出现药物不良反应,显示氢溴酸加兰他敏在中国志愿者中具有相对良好的耐受性。

文献^[6]报道,加兰他敏血浆样品可在 3 次冷冻-解冻循环、 -18°C 冷冻放置 308 d 情况下和室温放置 2 h 均稳定。经液-液萃取处理后的加兰他敏血浆样品室温放置 24 h 对含量测定无影响。

采用快速、准确的 LC-MS 技术测定氢溴酸加兰他敏在 24 名中国健康男性志愿者体内的主要药动学参数,与文献^[7]一致。口服氢溴酸加兰他敏后吸收迅速 ($t_{\text{max}} = 0.76 \text{ h}$),半衰期较长 ($t_{1/2} = 7.1 \text{ h}$),峰浓度均值为 $55 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。文中数据可为临床应用加兰他敏胶囊的安全性和有效性提供可靠的依据。致谢 承沈阳药科大学药物代谢与药物动力学实验室所做数据测定工作。

参考文献:

- [1] Corey-Bloom J. Galantamine: a review of its use in Alzheimer's disease and vascular dementia [J]. Int J Clin Pract 2003; 57 (3): 219-223
- [2] Farlow MR. Clinical pharmacokinetics of galantamine [J]. Clin Pharmacokinet 2003; 42(15): 1383-1392
- [3] Ellis JM. Cholinesterase inhibitors in the treatment of dementia [J]. J Am Osteopath Assoc 2005; 105(3): 145-158
- [4] 宋洪杰,李珍,石晶,等. 人血浆中加兰他敏的 HPLC 测定及药动学研究 [J]. 中国药理学杂志, 2003; 38(5): 366-368
- [5] Olin J, Schneider L. Galantamine in Alzheimer's disease [J]. Cochrane Database Syst Rev 2002; (2): CD001747
- [6] Verhaeghe T, Diels L, Vries de R, et al. Development and validation of a liquid chromatographic-tandem mass spectrometric method for the determination of galantamine in human heparinized plasma [J]. J Chromatogr B 2003; 789: 337-346
- [7] Cummings JL. Drug therapy: Alzheimer's disease [J]. N Engl J Med 2004; 351(1): 56-67

收稿日期: 2006-06