

[参考文献]

- [1] DAVIS R ,WILDE M I ,SERTRALINE. A pharmacoeconomic evaluation of its use in depression [J]. *Pharmacoeconomics* ,1996 ,10 (4) :409-431.
- [2] 孙爱凤 吴范宏. 阿立哌唑[J]. 中国新药杂志 2003 ,12 (7) :571.
- [3] MALLIKAARJUN S ,SALAZAR D E ,BRAMER S L. Pharmacokinetics ,tolerability and safety of aripiprazole following multiple oral dosing in normal healthy volunteers [J]. *J Clin Pharmacol* 2004 ,44 (2) :179-187.
- [4] 唐振坤. 阿立哌唑合并舍曲林治疗难治性抑郁症[J]. 中国民康医学 2009 ,21 (5) :448-450.
- [5] 邢秀娟. 阿立哌唑合并舍曲林治疗以阴性症状为主的精神分裂症的研究[J]. 中国现代医生 2010 ,48 (1) :45-46.
- [6] 何英奎. 舍曲林联合阿立哌唑治疗难治性强迫症临床研究[J]. 中国现代药物应用 2010 ,4 (5) :168-169.
- [7] 贾飞 高素英 李珏 等. LC-MS/MS 法测定人血浆中盐酸舍曲林的浓度[J]. 中国药理学杂志 2007 ,42 (13) :1023-1025.
- [8] 魏振满 ,丁晋彪 ,贺江平. 液相色谱-串联质谱法测定人血浆中盐酸舍曲林浓度[J]. 中国药物应用与监测 ,2009 ,6 (3) :145-147.
- [9] JAIN D S ,SANYAL M ,SUBBAIAH G ,et al. Rapid and sensitive method for the determination of sertraline in human plasma using liquid chromatography - tandem mass spectrometry (LC-MS/MS) [J]. *Chromatography B* ,2005 ,829 (1-2) :69-74.
- [10] SHIMOKAWA Y ,AKIYAMA H ,KASHIYAMA E ,et al. High performance liquid chromatographic methods for the determination of aripiprazole with ultraviolet detection in rat plasma and brain: application to the pharmacokinetic study [J]. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* ,2005 ,821 (1) :8-14.
- [11] 刘伟忠 陈清霞 朱军. 高效液相色谱法同时测定人血浆氯氮平与奋乃静浓度[J]. 医药导报 2010 ,29 (6) :695-697.

盐酸右美托咪定注射液在健康人体的药动学

舒成仁^{1,2} 黄露² 葛苗苗² 黎维勇²

(1. 湖北省黄石市中心医院药剂科 ,435000; 2. 华中科技大学同济医学院附属协和医院临床药理学室 ,武汉 430022)

[摘要] 目的 在中国健康志愿者中进行盐酸右美托咪定注射液的药动学研究。方法 健康志愿者 30 例 ,分为 3 个剂量组: 分别静脉推注盐酸右美托咪定 0.5 ,1.0 和 1.5 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 。采用高效液相色谱-质谱联用 (HPLC/MS/MS) 法测定血浆中右美托咪定浓度变化。以 DAS2.0 软件进行数据处理 ,计算药动学参数 [血药浓度-时间曲线下面积 (AUC) ,血药峰浓度 (C_{\max}) ,半衰期 ($t_{1/2}$) ,清除率 (CL_z) ,表观分布容积 (V_z) ,达峰时间 (t_{\max})]。结果 盐酸右美托咪定注射剂 3 个剂量组的 AUC_{0-12} 分别为 (902.51±264.18) , (1 828.68±643.71) 和 (2 462.55±492.97) $\text{pg} \cdot \text{h} \cdot \text{mL}^{-1}$; $\text{AUC}_{0-\infty}$ 分别为 (1 068.87±505.46) , (2 027.72±816.93) 和 (2 597.89±463.06) $\text{pg} \cdot \text{h} \cdot \text{mL}^{-1}$; C_{\max} 分别为 (569.90±155.87) , (1 042.80±330.77) 和 (1 682.00±639.67) $\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$; t_{\max} 分别为 (0.13±0.03) , (0.08±0.00) 和 (0.11±0.04) h; $t_{1/2}$ 分别为 (2.69±1.38) , (2.59±1.12) 和 (2.62±0.87) h; 3 个剂量组间药动学参数 AUC_{0-12} , $\text{AUC}_{0-\infty}$, C_{\max} , $t_{1/2}$, t_{\max} , CL_z , V_z 均差异无统计学意义 (均 $P>0.05$)。结论 静脉给予盐酸右美托咪定注射剂在健康受试者体内呈现随着剂量增加 , AUC_{0-12} , $\text{AUC}_{0-\infty}$, C_{\max} 增大的代谢规律 ,其代谢呈线性动力学特征。

[关键词] 右美托咪定 ; 盐酸 ; 药动学 ; 高效液相色谱-质谱

[中图分类号] R971.3; R969.1

[文献标识码] A

[文章编号] 1004-0781(2011)12-1555-04

Pharmacokinetics of Dexmedetomidine Hydrochloride Injection in Healthy Volunteers

SHU Cheng-ren^{1,2} , HUANG Lu² , GE Miao-miao² , LI Wei-yong² (1. Department of Pharmacy , Huangshi Central Hospital , Hubei Province , Huangshi 435000 , China; 2. Institute of Clinic Pharmacy , Union Hospital Affiliated with Tongji Medical College , Huazhong University of Science and Technology , Wuhan 430022 , China)

ABSTRACT Objective To evaluate the pharmacokinetics of dexmedetomidine hydrochloride injection in Chinese healthy volunteers. **Methods** 30 healthy volunteers were divided into three groups: intravenous administration of dexmedetomidine at 0.5 , 1.0 and 1.5 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$. Concentrations of dexmedetomidine in plasma were determined by HPLC/MS/MS. The pharmacokinetics parameters were calculated with DAS 2.0 software. **Results** The main pharmacokinetic parameters for three groups were as follows: AUC_{0-12} were (902.51±264.18) , (1 828.68±643.71) and (2 462.55±492.97) $\text{pg} \cdot \text{h} \cdot \text{mL}^{-1}$; $\text{AUC}_{0-\infty}$,

were (1 068.87±505.46), (2 027.72±816.93) and (2 597.89±463.06) $\text{pg} \cdot \text{h} \cdot \text{mL}^{-1}$; C_{max} were (569.90±155.87), (1 042.80±330.77) and (1 682.00±639.67) $\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$; t_{max} were (0.13±0.03), (0.08±0.00) and (0.11±0.04) h; $t_{1/2}$ were (2.69±1.38), (2.59±1.12) and (2.62±0.87) h, respectively. There were no significant differences in AUC_{0-12} , $\text{AUC}_{0-\infty}$, C_{max} , $t_{1/2}$, t_{max} , CLz , Vz among three groups by variance analysis ($P>0.05$). **Conclusion** The pharmacokinetic parameters of dexmedetomidine hydrochloride such as AUC_{0-12} , $\text{AUC}_{0-\infty}$, C_{max} increased in a dose-dependent manner in healthy human, which is consistent with linear kinetic process.

KEY WORDS Dexmedetomidine hydrochloride; Pharmacokinetics; HPLC/MS/MS

右美托咪定为选择性 α_2 -肾上腺素受体激动药, 具有镇静和催眠作用, 同时又有镇痛及交感神经阻滞作用。本品与其他镇静药相比, 最大的特点是不引起呼吸抑制。本品剂量很小, 患者容易觉醒。在美国应用 5 a 多的临床经验表明, 盐酸右美托咪定可产生稳定的镇定和觉醒作用, 对重症患者的生理及心理方面的需求有独特的协同作用, 可明显减少诱导麻醉所需要麻醉药用量, 对于麻醉和重症监护有重要的意义; 还可以促进儿茶酚胺血流动力学的稳定性, 有效减轻气管插管、手术应激和麻醉及恢复早期血流动力学应答。本品适用于重症监护治疗期间开始插管和使用呼吸机患者的镇静。现开展该产品健康人体的药动力学研究, 了解其在中国人体内的吸收、分布与消除的规律, 为临床研究制订合理的给药方案提供依据。

1 资料与方法

1.1 药品与试剂 受试制剂盐酸右美托咪定注射液(西安利君制药有限公司, 规格: 2 mL: 0.2 mg, 批号: 20090517); 盐酸右美托咪定对照品(由西安利君制药有限公司提供, 纯度: 99.4%, 批号: 091211); 盐酸昂丹司琼对照品(内标, 中国药品生物制品检定所, 纯度: 90.1%, 批号: 100559-200301); 无水乙醚、氢氧化钠均为分析纯; 甲醇、乙腈、甲酸均为色谱纯; 实验用水: 超纯水。

1.2 仪器 液相色谱-质谱联用系统: API-4000 型三重四极杆串联质谱仪(美国 Applied Biosystem Sciex 公司), Agilent 1200 高效液相色谱仪(美国 Agilent 公司), 数据处理系统为 Analyst 1.5.1。精密天平(SHIMADZU AUW2200); BR16 型高速冷冻离心机(河北白洋离心机厂); LG10-2.4A 高速离心机(北京医用离心机厂); XW-80A 微型涡旋混合仪(上海沪西分析仪器有限公司); DC-12 氮吹仪(上海安谱科学仪器

[收稿日期] 2011-03-07 [修回日期] 2011-05-21

[作者简介] 舒成仁(1974-)男, 湖北黄石人, 副主任医师, 博士, 从事医院药学工作。电话: 0714-6265539, E-mail: 397112615@qq.com。

[通讯作者] 黎维勇, 男, 教授, 博士生导师, 研究方向: 新制剂。电话: 027-85726063, E-mail: lweiyong2002@yahoo.com.cn。

有限公司); 优普超纯水机。

1.3 健康受试者 选择健康志愿者 30 例, 男女各 15 例, 平均年龄(23±2.24)岁, 平均身高(1.66±0.07) m, 平均体质量(58.23±6.87) kg, 平均体质量指数范围为 21.02±1.58。试验前经全面体检(血、尿常规, 肝、肾功能, 胸部 X 线片, 血压及心电图)均正常。无吸烟、嗜酒等不良嗜好。试验前 2 周至试验期间不用任何其他药物。所有受试者均在试验前由本人签署知情同意书。

1.4 给药方法及血样采集 单中心开放的单次给药试验设计。试验方案经华中科技大学同济医学院医学伦理委员会审批同意。

药物配制: 取规格为 2 mL: 0.2 mg 的盐酸右美托咪定注射液 2 或 3 安瓿, 将一袋 0.9% 氯化钠溶液(百特) 100 mL 抽取 4 或 6 mL 以及实际多余体积液体后, 将其注入袋内, 使袋内盐酸右美托咪定终浓度为 4 或 6 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。给药方法: 根据每位受试者体质量计算受试者剂量, 并得出实际应注射的体积。计算每位受试者 10 min 推注所需的推注速率, 使用静脉推注泵给药。30 例受试者随机分为 3 组(每组男女各半), 采用简单清淡早餐后按给药剂量给药。给药 2 h 后方可饮水, 4 h 后统一低脂清淡饮食。试验期间忌烟酒和含咖啡因类成分的饮料。避免剧烈活动和长时间卧床。

于给药前及推注结束后 0.083, 0.167, 0.25, 0.5, 0.75, 1, 1.5, 2, 4, 6, 8 和 12 h 收集血样于肝素化试管中, 每次抽血 4.0 mL, 3 000 $\text{r} \cdot \text{min}^{-1}$ 离心 10 min, 血浆转移至洁净离心管中, 置 -80 °C 冰箱保存待测。

2 血药浓度测定

2.1 分析条件

2.1.1 色谱条件 色谱柱为 Kromasil 60-5CN 柱(2.1 mm × 100 mm, 5 μm), 预柱为 Phenomenex Security GuardTM C₁₈; 流动相为甲醇: 0.5% 甲酸 = 60:40; 流速为 0.3 $\text{mL} \cdot \text{min}^{-1}$; 柱温为 35 °C, 进样体积为 10 μL , 自动进样瓶温 5 °C。

2.1.2 质谱条件 离子检测方式: 多反应离子检测; 离子极性: 正离子; 离子化方式: 气动辅助电喷雾离子化(ESI); 辅助气 1 压力(GAS1): 50.0 kPa; 辅助气 2 压力(GAS2): 60.0 kPa, 碰撞气(CAD): 6.0 V。

2.2 样品处理 取血浆 0.5 mL,精密加入内标标准液($10 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$) $20 \mu\text{L}$,精密加入 $1 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 氢氧化钠 (NaOH) 溶液 $100 \mu\text{L}$,涡旋混匀,再加入无水乙醚 5 mL ,涡旋振荡 3 min , $7\,000 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ 离心 10 min , $-80 \text{ }^\circ\text{C}$ 冷冻 20 min 致下层凝固,转移上清液至另一干净离心管, $35 \text{ }^\circ\text{C}$ 水浴氮气(N_2) 挥干,流动相 $150 \mu\text{L}$ 溶解, $13\,000 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ 离心 10 min ,取上清液 $10 \mu\text{L}$ 进样。

2.3 专属性 在选定分析条件下,测得空白血浆,空白血浆+标准品+内标、静脉推注右美托咪定低剂量组 1 号受试者 1 h 血浆样品的色谱图。结果表明右美托咪定与内标峰形良好,药物无杂质峰干扰,内标干扰峰的峰面积小于内标峰面积的 5%,不影响测定的准确度。其保留时间分别为 $1.9 \text{ } 2.0 \text{ min}^{[1]}$ 。

2.4 标准曲线与最低检测限 取空白血浆配制成右美托咪定血浆浓度分别为 $10, 50, 200, 500, 1\,000, 2\,500$ 和 $5\,000 \text{ pg} \cdot \text{mL}^{-1}$ 的血浆标样,按样品处理方法处理并进行色谱分析,记录右美托咪定峰面积(A_s)与内标峰面积(A_i)。以所得比值($Y, A_s/A_i$)对浓度($X, \text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$)进行加权线性回归(权重为 $1/C^2$)^[2],获得回归方程 $Y=0.006\,99X-0.005\,31$, $r=0.999\,6$ 。线性范围为 $10 \sim 5\,000 \text{ pg} \cdot \text{mL}^{-1}$,最低定量浓度为 $10 \text{ pg} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。

2.5 相对精密度与提取回收率 取空白血浆加入右美托咪定低、中、高 3 种浓度的系列对照品溶液配制成终浓度为 $20, 200$ 和 $4\,000 \text{ pg} \cdot \text{mL}^{-1}$ 的血浆标样(每个浓度 5 份)按样品处理方法处理后进行色谱分析。于同一天内测定 5 次和每天 5 次连续测定 3 d,分别考察方法的日内、日间精密度并计算相对回收率。另取空白血浆,除不加标准系列溶液和内标溶液外,按“血浆样品处理”项下操作,向获得的乙醚溶液中加入低、中、高 3 个浓度的标准溶液 $50 \mu\text{L}$ 和内标溶液 $20 \mu\text{L}$ 后同法处理,进样分析,获得相应峰面积(5 次测定取平均值)。以每一浓度两种处理方法的峰面积比值计算提取回收率(表 1)。结果表明该方法数据精密,可重复。

2.6 稳定性 取空白血浆,加右美托咪定低、中、高 3 种浓度的系列对照品溶液配制成终浓度为 $20, 200$ 和 $4\,000 \text{ pg} \cdot \text{mL}^{-1}$ 的血浆标样,分别对冻融稳定性(冻融

3 次后)、长期冷冻稳定性($-80 \text{ }^\circ\text{C}$ 冰箱保存 24 d)、血浆样品放置稳定性(室温放置 6 h)以及血浆样品处理后稳定性(室温放置 12 h)进行考察。结果表明,各浓度稳定性考察的 RSD 均 $<9.0\%$,表明血浆样品在上述条件下放置稳定。

2.7 基质效应 取 5 个不同来源受试者空白血浆 $450 \mu\text{L}$,除不加标准系列溶液和内标溶液外,按“血浆样品处理”项下操作,向获得的乙醚溶液中加入低、中、高 3 种浓度标准溶液 $50 \mu\text{L}$ 和内标溶液 $20 \mu\text{L}$ 后同法处理,进样分析,获得相应峰面积。以此种处理方法测得的峰面积与以水为基质同法处理后获得相应峰面积的均值的比值计算基质效应。结果表明血浆介质对低、中、高 3 种浓度的右美托咪定和内标的影响程度基本一致。

2.8 质控样品的制备和质量控制 同上配制终浓度为 $20, 200$ 和 $4\,000 \text{ pg} \cdot \text{mL}^{-1}$ 的血浆标样,在受试者血样检查过程中均匀分配,如果偏差 $<15.0\%$ (低浓度偏差 $<20.0\%$),即可认为检测系统稳定,否则检查操作过程以及仪器原因^[3]。结果表明 2/3 以上质控样本偏差均 $<15.0\%$,表明分析方法稳定。

3 结果

3.1 药动学参数 健康志愿者单剂量注射盐酸右美托咪定的主要药动学参数[血药浓度-时间曲线下面积(AUC),血药峰浓度(C_{max}),半衰期($t_{1/2}$),清除率(CL_Z),表观分布容积(V_z),达峰时间(t_{max})]计算结果见表 2。

3.2 药动学分析 单因素方差分析表明,健康受试者静脉给予盐酸右美托咪定注射剂 $0.5, 1.0$ 和 $1.5 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 后主要药动学参数 $\text{AUC}_{0 \rightarrow 12}, \text{AUC}_{0 \rightarrow \infty}, C_{\text{max}}, t_{1/2}, \text{CL}_Z, V_z$ 在 3 组间均差异无统计学意义($P > 0.05$)。随着剂量的增加, $\text{AUC}_{0 \rightarrow 12}, \text{AUC}_{0 \rightarrow \infty}, C_{\text{max}}$ 增大,药物在健康人体内代谢呈线性药动学特征。

3.3 平均血药浓度-时间曲线 健康志愿者单剂量注射右美托咪定后平均血药浓度-时间曲线见图 1。

3.4 安全性评价 本次试验中 30 例受试者(不论男女)在推注开始 $2 \sim 3 \text{ min}$ 后迅速进入昏睡状态,昏睡时间 $3 \sim 4 \text{ h}$,呈剂量相关性,与其临床药效(镇静和催

表 1 血浆右美托咪定的精密度和回收率

Tab.1 Precision and recovery of dexmedetomidine in plasma

$\bar{x} \pm s$

血药浓度/ ($\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$)	日内精密度/ ($\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$)	RSD/ %	日间精密度/ ($\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$)	RSD	相对回收率 %	提取回收率
20.0	19.6 ± 1.0	5.00	20.2 ± 1.6	8.88	100.93 ± 7.85	101.80 ± 9.01
200.0	209.0 ± 18.0	8.59	208.0 ± 10.6	2.95	104.20 ± 5.14	83.50 ± 4.20
4 000.0	$4\,362.0 \pm 202.2$	4.63	$4\,356.0 \pm 130.0$	0.62	108.90 ± 3.14	105.70 ± 2.68

表 2 健康志愿者注射单剂量盐酸右美托咪定的主要药动学参数

Tab. 2 Main pharmacokinetic parameters of healthy volunteers after a single dose of dexmedetomidine hydrochloride injection

组别	$AUC_{0 \rightarrow 12}$		$t_{1/2}$	t_{max}	$CL_z/$	$V_z/$	$C_{max}/$
	$(ng \cdot h \cdot mL^{-1})$						
0.5 $\mu g \cdot kg^{-1}$ 组	902.51±264.18	1 068.87±505.46	2.69±1.38	0.13±0.03	0.55±0.21	1.82±0.42	569.90±155.87
1.0 $\mu g \cdot kg^{-1}$ 组	1 828.68±643.71	2 027.72±816.93	2.59±1.12	0.08±0.00	0.57±0.22	1.91±0.47	1 042.80±330.77
1.5 $\mu g \cdot kg^{-1}$ 组	2 462.55±492.97	2 597.89±463.06	2.62±0.87	0.11±0.04	0.59±0.10	2.23±0.77	1 682.00±639.67

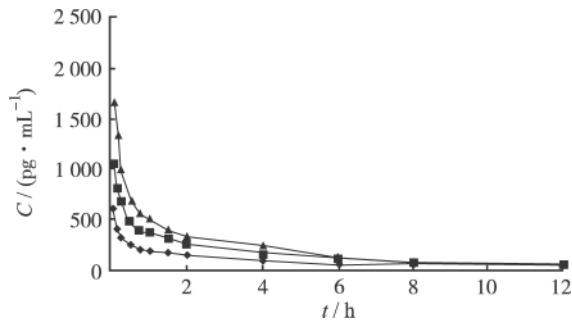


图 1 健康志愿者注射单剂量盐酸右美托咪定后的平均血药浓度-时间曲线

○ 低剂量组; ■ 中剂量组; ▲ 高剂量组

Fig. 1 Mean plasma concentration-time curves of healthy volunteers after a single dose of dexmedetomidine hydrochloride injection

○ low dose group; ■ middle dose group; ▲ high dose group

眠) 相关联; 临床试验表明本品耐受性良好, 不良反应少。

4 讨论

盐酸右美托咪定注射剂静脉给药时其在中国健康人体内随着剂量的增加 $AUC_{0 \rightarrow 12}$, $AUC_{0 \rightarrow \infty}$, C_{max} 呈比例增大, 符合线性药动学特征, 血药浓度个体间差异不大。临床试验表明本品耐受性良好, 不良反应少。试验结果表明, 盐酸右美托咪定人体内半衰期较短, 故采取推注 10 min 的给药方法维持有效血药浓度。同等剂

量下, 盐酸右美托咪定注射液药动学行为与国内外文献报道基本一致^[4-6], 故借鉴其临床用药方案推荐剂量为负荷剂量 1 $\mu g \cdot kg^{-1}$, 静脉推注 10 min 后以每小时 0.2 ~ 0.7 $\mu g \cdot kg^{-1}$ 输注维持剂量。

[DOI] 10.3870/yydb.2011.12.005

[参考文献]

- [1] 国家食品药品监督管理局. 化学药物临床药动学技术指导原则[S]. 2005.
- [2] 钟大放. 以加权最小二乘法建立生物分析标准曲线的若干问题[J]. 药物分析杂志, 1996, 16(5): 343-346.
- [3] 刘亚妮, 吕永宁, 舒舟, 等. 头孢克洛分散片健康人体药动学与生物等效性评价[J]. 医药导报, 2010, 29(6): 597-600.
- [4] 赵慧荣, 谭志荣. HPLC/MS/MS 法研究盐酸右美托咪定注射液的人体药动学[J]. 药物分析杂志, 2008, 28(5): 698-701.
- [5] LI W, ZHANG Z, WU L, et al. Determination of dexmedetomidine in human plasma using high performance liquid chromatography coupled with tandem mass spectrometric detection: application to a pharmacokinetic study [J]. J Pharm Bio Anal, 2009, 50(7): 897-904.
- [6] DIAZ S M, RODARTE A, FOLEY J, et al. Pharmacokinetics of dexmedetomidine in postsurgical pediatric intensive care unit patients: preliminary study [J]. Pediatr Crit Care Med, 2007, 8(5): 419-424.

《医药导报》对论文中实验动物描述的要求

根据国家科学技术部 1988 年颁布的《实验动物管理条例》和卫生部 1998 年颁布的《医学动物管理实施细则》,《医药导报》杂志对论文中有关实验动物的描述, 要求写清楚以下事项: ①品种、品系及亚系的确切名称; ②遗传背景或其来源; ③微生物检测状况; ④性别、年龄、体质量; ⑤质量等级及合格证书编号; ⑥饲养环境和实验环境; ⑦健康状况; ⑧对动物实验的处理方式。

医学实验动物分为四级: 一级为普通级; 二级为清洁级; 三级为无特定病原体(SPF)级; 四级为无菌级(包括悉生动物)。部级课题及研究生毕业论文等科研实验必须应用二级以上的实验动物。