

# 齐拉西酮片在健康人体内的药动学研究

朱永坚<sup>1\*</sup>, 陈清霞<sup>2</sup>, 刘伟忠<sup>1</sup>, 邱梅<sup>1</sup>, 王广发<sup>3</sup>, 吴曙光<sup>3#</sup> (1. 广州市脑科医院国家药品临床研究基地, 广州 510370; 2. 中山大学附属第二医院药学部, 广州 510120; 3. 南方医科大学药学院, 广州 510515)

中图分类号 R969.1; R97<sup>1</sup>.41 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)46-4364-03  
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.46.16

**摘要** 目的: 研究齐拉西酮片在健康人体内的药动学。方法: 20名健康志愿者单剂量口服齐拉西酮片40 mg, 分别于服药前及服药后0、0.5、1、2、3、4、5、6、8、12、16、24、36、48 h时采集肘静脉血, 用高效液相色谱法测定受试者血浆中齐拉西酮浓度, 药动学参数用DAS 2.0软件统计处理。结果: 齐拉西酮片药-时曲线经拟合呈一房室模型; 主要药动学参数 $c_{max}$ 为 $(167.74 \pm 58.43)$  ng/ml,  $t_{max}$ 为 $(3.72 \pm 1.86)$  h,  $t_{1/2}$ 为 $(5.57 \pm 1.63)$  h,  $AUC_{0-48 h}$ 为 $(1\ 285 \pm 252.59)$  ng·h/ml,  $AUC_{0-\infty}$ 为 $(1\ 396 \pm 276.54)$  ng·h/ml。结论: 齐拉西酮片在健康人体内的药动学呈一房室模型, 本试验可为临床用药提供药动学参数。

**关键词** 齐拉西酮; 药动学; 高效液相色谱法

## Pharmacokinetics Study of Ziprasidone Tablets in Chinese Healthy Volunteers

ZHU You-jian<sup>1</sup>, CHEN Qing-xia<sup>2</sup>, LIU Wei-zhong<sup>1</sup>, QIU Mei<sup>1</sup>, WANG Guang-fa<sup>3</sup>, WU Shu-guang<sup>3</sup> (1. State Base of Drug Clinical Study, Guangzhou Brain Hospital, Guangzhou 510370, China; 2. Dept. of Pharmacy, The Second Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510120, China; 3. School of Pharmaceutical Sciences, Southern Medical University, Guangzhou 510515, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To study the pharmacokinetics of Ziprasidone tablets in healthy volunteers. METHODS: 20 healthy subjects received a single oral dose of ziprasidone tablets 40 mg. Blood samples of ulnar vein were taken before medication and 0, 0.5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 12, 16, 24, 36, 48 h after medication. The plasma concentrations of ziprasidone were determined by HPLC. Pharmacokinetic parameters were analyzed by DAS 2.0 software. RESULTS: Plasma concentration-time curves of ziprasidone conformed to one-compartment model. Main pharmacokinetics parameters of ziprasidone were as follow:  $c_{max}$  was  $(167.74 \pm 58.43)$  ng/mL,  $t_{max}$  was  $(3.72 \pm 1.86)$  h,  $t_{1/2}$  was  $(5.57 \pm 1.63)$  h,  $AUC_{0-48 h}$  was  $(1\ 285 \pm 252.59)$  ng·h/ml,  $AUC_{0-\infty}$  was  $(1\ 396.75 \pm 276.54)$  ng·h/ml, respectively. CONCLUSIONS: The pharmacokinetics of ziprasidone in human volunteers conforms to one-compartment model. The study can provide reference for the clinical application of ziprasidone.

**KEY WORDS** Ziprasidone; Pharmacokinetics; HPLC

盐酸齐拉西酮 (Ziprasidone hydrochloride), 商品名“力复君安”, 化学名称: 5-[2-[4-(1,2-苯并异噻唑-3-基)-1-哌嗪基]-乙基]-6-氯-1,3-二氢-2(1H)-吡啶-2-酮盐酸盐半水合物。齐拉西酮是由辉瑞制药有限公司研制开发的新的非典型抗精神病药物, 对于5-羟色胺(5-HT<sub>2</sub>)受体和多巴胺D<sub>2</sub>受体都有拮抗作用, 用于精神分裂或分裂情感性精神障碍患者的治疗, 具

有很好的效果<sup>[1]</sup>。它在治疗剂量范围内使用, 具有安全、不良反应较少等特点。在临床用药剂量范围内, 其血药浓度与剂量呈线性关系<sup>[2]</sup>。为研究齐拉西酮的药动学特性, 笔者建立了以高效液相色谱法测定人血浆中齐拉西酮的方法, 分析了20名健康志愿者口服齐拉西酮片后的血药浓度, 药动学参数用DAS 2.0软件进行统计分析, 可为临床用药提供有价值的参考。

本文通过对体系pH值、超声处理时间、色谱柱等预处理条件的选择优化以及对GC-MS分析性能的评价, 建立了一种能够同时测定人尿液中10种安眠药物的检测方法。该方法利用质谱的选择离子进行定性, 利用色谱峰面积定量, 操作过程简便, 分析速度快, 成本较低, 灵敏度高, 适用于医院患者的药物中毒诊断和治疗药物监测。

### 参考文献

- [1] 李本富. 药物治疗的伦理原则与要求[J]. 中国医学伦理学, 2001, 2(1): 6.
- [2] 白云娟, 于晓娟, 王晓媛, 等. 老年住院患者服用安眠药的

- 调查及护理[J]. 中华现代护理杂志, 2010, 16(21): 2494.
- [3] 徐纬, 张爱华, 李军, 等. 快速样品前处理-毛细管柱气相色谱法检测全血中的巴比妥[J]. 实用医学杂志, 2013, 29(3): 474.
- [4] 王学虎, 袁敏, 张前上, 等. 液质联用仪自动筛选常见安眠镇静药的应用研究[J]. 中国法医学杂志, 2010, 25(6): 420.
- [5] 王瑞, 梁生旺, 卫军波, 等. 高效毛细管电泳及其在中药成分分析中的应用[J]. 中国实验方剂学杂志, 2004, 10(1): 61.
- [6] 杨秀岭, 张兰桐, 袁志芳. 色谱联用技术在中药领域的研究应用[J]. 中国药房, 2006, 17(1): 62.
- [7] 戴博, 张华峰, 宋青, 等. 高效液相色谱-质谱联用法同时测定苯巴比妥、丙戊酸钠、苯妥英钠和卡马西平的血药浓度[J]. 中国临床药理学杂志, 2011, 27(3): 213.

(收稿日期: 2013-09-23 修回日期: 2013-10-13)

\* 主管药师。研究方向: 临床药理学。电话: 020-81268052。E-mail: zhuyj13711@163.com

# 通信作者: 教授, 博士研究生导师。研究方向: 药理学。电话: 020-62789416。E-mail: wsg\_sh@yahoo.com.cn

## 1 材料

### 1.1 仪器

1100高效液相色谱仪,包括二极管阵列紫外检测器(DAD) G1315B、G1313A自动进样器、G1311自动调配器、G1316A可调柱温恒温箱和Agilent色谱化学工作站(美国Agilent公司); XW-80A涡旋混合器(上海医科大学仪器厂);BSA124S-CW十万分之一电子分析天平(瑞士Sartorius公司);Cenrtifuge高速离心机(美国Micro公司,离心半径8 cm);MMM-GROUP真空干燥箱(德国3M公司);Mini-Q超纯水仪(法国Millipore公司);MDF-U32V超低温冰箱(日本Sanyo公司)。

### 1.2 药品与试剂

齐拉西酮片(辉瑞制药有限公司,规格:每片20 mg,批号:775085690);齐拉西酮标准对照品(美国Sigma公司,纯度>99%);内标:地西洋(中国药品生物制品检定研究院,批号:20090615,纯度>99%)。乙酸乙酯、二氯甲烷、甲醇、醋酸铵为色谱纯,其余试剂均为分析纯,水为超纯水。

## 2 方法<sup>[3]</sup>与结果

### 2.1 色谱条件

色谱柱:迪马Diamonsil C<sub>18</sub>(150 mm×4.6 mm,5 μm);流动相:0.03 mol/L醋酸铵-甲醇(33:67),流速:0.8 ml/min;柱温:40 ℃;检测波长:254 nm;灵敏度:0.01 AUFS。

### 2.2 受试者选择

根据化学药物临床药理学试验指导原则<sup>[3]</sup>,选取20名健康志愿者,年龄(23.1±4.8)岁,体质量(65.2±6.4)kg。受试者无烟酒等不良嗜好,无神经系统、精神及代谢系统等病史,血、尿常规,肝、肾功能及心电图等检查均正常。受试前2周至试验结束禁烟、酒和含咖啡因的饮料,并禁服其他任何药物。所有受试者在试验开始前均签署知情同意书。本试验经医学伦理委员会审批通过。

### 2.3 给药与样品采集方法

20例受试者于试验日的前1天晚上开始禁食12 h,第2天早晨7:30空腹一次性口服受试制剂齐拉西酮片40 mg,200 ml温开水送服,4 h后统一进食低脂肪食物。分别于服药前和服药后0、0.5、1.0、2.0、3.0、4.0、5.0、6.0、8.0、12.0、16.0、24.0、36.0、48.0 h时取静脉血5.0 ml,注入肝素化的试管,6 000 r/min离心8 min,取血浆,-40 ℃冰箱保存备测。整个试验在医护人员监护下进行,并对药物产生的不良反应及时记录和处理。

### 2.4 对照品溶液和内标溶液

准确称取齐拉西酮对照品10.0 mg,置于10 ml量瓶中,加甲醇溶解并定容,置冰箱4 ℃保存。此为工作母液,临用时用甲醇稀释成所需浓度的齐拉西酮对照品溶液。另准确称取地西洋10.0 mg,置于10 ml量瓶中,加甲醇溶解并定容,临用时用甲醇稀释成40.0 mg/L的溶液作为工作内标液。

### 2.5 血浆样品的处理

准确吸取1.0 ml含药血浆加至10 ml锥形离心管中,精密加入40.0 mg/L内标液20 μl,快速振荡数秒,再加入乙酸乙酯-二氯甲烷(80:20)4 ml,密塞,旋转振荡3 min,于6 000 r/min离心5 min;吸取上清液置于5 ml锥形离心管内,40 ℃真空干燥至干;进样前加入甲醇100 μl快速振荡数秒溶解残渣,吸取20 μl进样。

## 2.6 专属性考察

在本试验条件下,空白血浆、齐拉西酮对照品血浆以及健康受试者血浆样品,经高效液相色谱分析法测定,得到的色谱图见图1。其中图1A是空白血浆处理后的色谱图;图1B是空白血浆加入内标与齐拉西酮(质量浓度均为800.0 μg/L)处理后的色谱图;图1C是1例受试者服用齐拉西酮(40 mg)后5 h时的色谱图。由图1可知,齐拉西酮和内标的色谱峰能完全分离,无明显的内生杂质峰干扰,可见本方法具有较高的专属性。内标和齐拉西酮的保留时间为5.298 min和6.905 min。

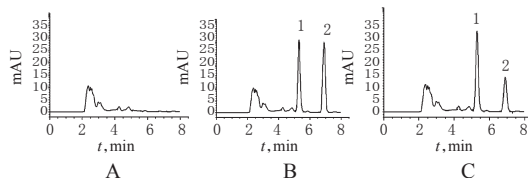


图1 高效液相色谱图

A.空白血浆;B.空白血浆+齐拉西酮对照品溶液+内标溶液;C.健康志愿者服药后的血浆样品+内标溶液;1.地西洋;2.齐拉西酮

Fig 1 HPLC chromatograms

A. blank plasma; B. blank plasma+internal standard+ziprasidone control; C. plasma sample of volunteers after medication+ internal standard; 1. diazepam; 2. ziprasidone

### 2.7 血浆标准曲线的制备

在7个10 ml具塞锥形离心管中分别加入不同浓度、相同体积的齐拉西酮对照品溶液20 μl,再加空白血浆1.0 ml,振荡数秒,使血浆齐拉西酮质量浓度分别相当于10.0、20.0、40.0、80.0、160.0、240.0、320.0 μg/L,然后按“2.5”项方法处理。经高效液相色谱分析,测得齐拉西酮峰面积A<sub>1</sub>、内标峰面积A<sub>2</sub>,以A<sub>1</sub>/A<sub>2</sub>的值(X)为横坐标,以血浆样品所对应各点齐拉西酮质量浓度(Y)为纵坐标绘制标准曲线。经加权(权重系数W=1/C<sup>2</sup>)最小二乘法进行线性回归,得线性方程为:Y=16.275X+1.15 (r=0.998 9)。结果表明,齐拉西酮血药浓度在10.0~320.0 μg/L范围内线性关系良好;当信噪比为3时,齐拉西酮的检测限可达到5.0 μg/L。

### 2.8 回收率及精密度试验

取低、中、高质量浓度(20.0、80.0、240.0 μg/L)含药血浆样品,经色谱分析,以峰面积比较,计算回收率。齐拉西酮低、中、高质量浓度的峰面积与标准曲线所对应点的峰面积之比为相对回收率;而与相同浓度未经提取获得的色谱峰面积之比为提取回收率。结果相对回收率>90%,提取回收率>70%。同时在同日内重复5次和1周内重复5次测定其浓度,计算日内、日间RSD及方法回收率,结果表明,该方法符合生物样品分析要求(见表1)。

表1 回收率及精密度试验结果( $\bar{x} \pm s$ )

Tab 1 Results of recovery and precision tests( $\bar{x} \pm s$ )

加入量, μg/L	日内精密性(n=5)		日间精密性(n=3)		方法回收率		提取回收率	
	实测均值, μg/L	RSD, %	实测均值, μg/L	RSD, %	回收率, %	RSD, %	回收率, %	RSD, %
20.0	20.3	9.66	19.8	9.87	100.3	8.81	71.36	9.25
80.0	78.7	8.73	77.6	8.85	98.56	6.47	73.25	7.31
240.0	236.8	7.35	237.8	8.29	97.82	5.64	75.12	5.19

### 2.9 样品稳定性试验

按“2.7”项下方法分别配制齐拉西酮低、中、高质量浓度

(20.0、80.0、240.0 μg/L)各3组共18个样品(双样),分别在室温(25~28℃)放置0、12 h和-20℃冻存1、3 d以及-20℃冻存1、3周后分别进行测定。结果未见常温、冻存样品的药物降解,RSD均<15%。

### 2.10 数据处理

药动学参数采用DAS 2.0药动学程序处理,用非房室模型计算药动学参数。 $AUC_{0-48h}$ 按梯形面积法计算, $AUC_{0-\infty} = AUC_{0-48h} + c_{48}/K_e$ 计算; $c_{max}$ 和 $t_{max}$ 均为实测值; $t_{1/2}$ 用浓度-时间曲线末端计算, $t_{1/2} = 0.693/K_e$ 。

### 2.11 药-时曲线

20名健康志愿者单剂量口服40 mg试验制剂齐拉西酮片,用高效液相色谱法测定并绘制不同时间点的齐拉西酮平均药-时曲线,结果见图2。

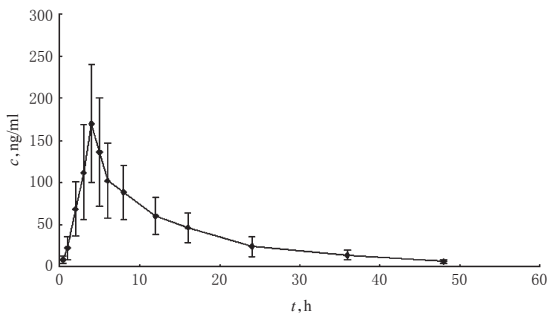


图2 20名健康志愿者单剂量口服齐拉西酮片40 mg后的平均药-时曲线

Fig 2 Mean drug plasma concentration-time curves of ziprasidone in 20 healthy volunteers after single oral dose of 40 mg

### 2.12 药动学参数

20名健康志愿者单剂量口服40 mg受试制剂齐拉西酮片剂后,将药-时数据用DAS 2.0药动学程序处理后,得主要药动学参数(见表2)。

表2 20名健康志愿者单剂量口服齐拉西酮片40 mg后的主要药动学参数( $\bar{x} \pm s$ )

Tab 2 Main pharmacokinetic parameters of ziprasidone in 20 healthy volunteers after a single dose 40 mg( $\bar{x} \pm s$ )

参数	$\bar{x} \pm s$	参数	$\bar{x} \pm s$
$t_{1/2\alpha}, h$	$7.37 \pm 5.47$	$t_{1/2\beta}, h$	$2.41 \pm 1.17$
$t_{1/2}, h$	$5.57 \pm 1.63$	$K_{12}, h^{-1}$	$0.154 \pm 0.045$
$\lambda, h^{-1}$	$0.019 \pm 0.005$	$K_{10}, h^{-1}$	$0.134 \pm 0.010$
$V_d/F, L$	$19.25 \pm 0.84$	$K_{21}, h^{-1}$	$0.159 \pm 0.043$
$CL/F, L/h$	$0.017 \pm 0.004$	LagTime, h	$0.39 \pm 0.07$
$AUC_{0-48h}, ng \cdot h/ml$	$1285 \pm 252.59$	$t_{max}, h$	$3.72 \pm 1.86$
$AUC_{0-\infty}, ng \cdot h/ml$	$1396 \pm 276.54$	$c_{max}, ng/ml$	$167.74 \pm 58.43$

### 2.13 安全性

本试验的给药剂量为40 mg,在整个研究期间,20例健康志愿者中无一例因不良反应终止试验,试验后其血液、血液生化、尿常规以及心电图、肝、肾功能检查均正常,说明本品在试验剂量下安全性良好。

## 3 讨论

有关齐拉西酮血药浓度的检测方法,国内外文献均有报道<sup>[4-6]</sup>。相比之下,本试验的检测方法具有专属性高、分离完全、操作简单、成本低廉等优点,绝对回收率>75%,相对回收率接近100%,日内、日间精确度RSD均<10%,符合临床药动学试验指导原则关于生物样品分析方法的基本要求。本试验曾分别使用乙醚、正己烷、乙酸乙酯和氯仿为提取剂,提取率都达不到要求;且用乙酸乙酯提取时血浆容易出现乳化现象,后改用乙酸乙酯-二氯甲烷(80:20)作提取剂,提取效果最好,且避免了血浆乳化。采用此混合提取剂一次提取,后用甲醇定容进行紫外色谱分析,所取血浆仅1.0 ml、进样量为20 μl便达到试验要求,既提高了灵敏度又减少了样品杂质,保证色谱柱能进行大量样品的连续分析。

本试验结果显示,齐拉西酮片口服后在胃肠道快速吸收,达峰时间约4 h,峰浓度约167 ng/ml,半衰期约5.5 h, $c_{max}$ 和AUC呈线性特征。这与国外学者Miceli JJ等<sup>[2]</sup>的试验结果有一些差异,这种差异可能与受试者的体质量及种族因素有关,有待进一步研究。

### 参考文献

- [1] Stahl SM, Shayegan DK. The psychopharmacology of ziprasidone: receptor-binding properties and realworld psychiatric practice[J]. *J Clin Psychiatry*, 2010, 164 (Suppl 19):6.
- [2] Miceli JJ, Wilner KD, Hansen RA, et al. Single and multiple dose pharmacokinetics of ziprasidone under non-fasting conditions in healthy male volunteers[J]. *British J Clin Pharmacol*, 2008, 49(Suppl 1): 5.
- [3] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典: 二部[S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2010: 附录 XI、XB, 373.
- [4] Zhang G, Terry AV Jr, Bartlett MG. Liquid chromatography/tandem mass spectrometry method for the simultaneous determination of olanzapine, risperidone, 9-hydroxy-risperidone, clozapine, haloperidol and ziprasidone in rat plasma[J]. *Rapid Commun Mass Spectrom*, 2009, 21(6): 920.
- [5] Kircher H, Kuhn-Velten WN. Quantitative determination of forty-eight antidepressants and antipsychotics in human serum by HPLC tandem mass spectrometry: a multi-level, single-sample approach[J]. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 2006, 843(1): 100.
- [6] Zhang G, Terry AV Jr, Bartlett MG. Simultaneous determination of five antipsychotic drugs in rat plasma by high performance liquid chromatography with ultraviolet detection[J]. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 2007, 856(1/2): 20.

(收稿日期:2013-09-02 修回日期:2013-10-08)