

奥拉西坦在犬体内的药动学研究

李 获^{1*}, 张晓宇²(1.四川省医学科学院/四川省人民医院, 成都 610072; 2.成都市精神病院, 成都 610091)

中图分类号 R965 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)37-3473-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.37.07

摘要 目的:研究奥拉西坦在Beagle犬体内的药动学特性。方法:取5只Beagle犬单剂量灌胃奥拉西坦100 mg/kg,以吡拉西坦为内标,采用高效液相色谱法测定给药前及给药后0.25、0.5、0.75、1、1.5、2、3、4、6、8、12、24 h血浆中奥拉西坦的浓度,DAS 2.0软件计算药动学参数。色谱条件采用色谱柱为Luna C₁₈,流动相为乙腈-水(含5 mmol/L醋酸铵,0.1%醋酸)(80:20),流速为1.0 ml/min,检测波长为210 nm,进样量为20 μl,柱温为40 ℃。结果:奥拉西坦检测质量浓度的线性范围为2.0~160.0 μg/ml($r=0.998 2$),平均方法回收率为93.5%~101.3%,日内和日间RSD均<15%($n=5$);奥拉西坦在犬体内的吸收符合一室模型,药动学参数分别为 c_{\max} (94.20±20.12) μg/ml、 V/F (38.72±20.3) L、 t_{\max} (1.79±0.51) h、 $t_{1/2}$ (3.08±0.73) h、 AUC_{0-24h} (285.02±52.41) μg·h/ml。结论:本方法可用于奥拉西坦的血药浓度测定;奥拉西坦在犬体内的吸收较快,消除迅速。

关键词 奥拉西坦;Beagle犬;高效液相色谱法;药动学

Study on Pharmacokinetics of Oxiracetam in Dogs

LI Huo¹, ZHANG Xiao-yu² (1.Sichuan Academy of Medical Sciences/Sichuan Provincial People's Hospital, Chengdu 610072, China; 2.Chengdu Psychiatric Hospital, Chengdu 610091, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To study pharmacokinetics characteristics of oxiracetam in Beagle dogs. METHODS: 5 Beagle dogs were given oxiracetam 100 mg/kg intragstrically. Using piracetam as internal standard, the concentrations of oxiracetam were determined by HPLC before medication and 0.25, 0.5, 0.75, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 12 and 24 h after medication. Pharmacokinetic parameters were calculated using DAS 2.0 software. The determination was performed on Luna C₁₈ column with mobile phase consisted of acetonitrile-water (5 mmol/L ammonium acetate, 0.1% acetic acid) (80:20) at the flow rate of 1.0 ml/min. The detection wavelength was set at 210 nm and column temperature was 40 ℃. The sample size was 20 μl. RESULTS: The linear range of oxiracetam was 2.0-160.0 μg/ml ($r=0.998 2$). Average recovery rates were 93.5%-101.3%. RSDs of inter-day and intra-day were less than 15% ($n=5$). The pharmacokinetics of oxiracetam in Beagle dogs conformed with one-compartment model. The main pharmacokinetic parameters of oxiracetam were as follows: c_{\max} (94.20±20.12) μg/ml, V/F (38.72±20.3) L, t_{\max} (1.79±0.51) h, $t_{1/2}$ (3.08±0.73) h, AUC_{0-24h} (285.02±52.41) μg·h/ml. CONCLUSIONS: The method is suitable for the determination of plasma concentration of oxiracetam. Oxiracetam is absorbed and eliminated rapidly in dog.

KEY WORDS Oxiracetam; Beagle dogs; HPLC; Pharmacokinetics

奥拉西坦(Oxiracetam)为吡拉西坦的类似物,是一种新的羟基氨基丁酸环状衍生物。其可透过血脑屏障刺激特异性中枢神经通路;可促进磷酸胆碱和磷酸乙醇胺合成,选择性地激活大脑皮层功能,改善大脑新陈代谢;可激活腺苷酸激活酶,增加三磷酸腺苷(ATP)合成和能量储存,提高大脑中ATP/二磷酸腺苷(ADP)的比值,使大脑中蛋白质和核酸的合成增加。临床上用于脑损伤及其引起的神经功能缺失、记忆与智能障碍的治疗^[1-4]。本文旨在建立灵敏的高效液相色谱(HPLC)法测定犬血浆中奥拉西坦的浓度,并对奥拉西坦在犬体内的药动学特性进行研究。

1 材料

1.1 仪器

LC-2010C型HPLC仪(日本岛津公司);BS224S万分之一电子天平(德国赛多利斯公司);TGL-16B台式高速离心沉淀机(上海安亭科学仪器厂);XW-80型涡旋混合器(上海医科大学实验仪器厂)。

1.2 药品与试剂

奥拉西坦原料药(武汉宏信康精细化工有限公司,批号:

*主管药师。研究方向:药物分析。电话:028-87393387。E-mail: 943900@qq.com

200901201,纯度:99.3%);奥拉西坦对照品、吡拉西坦对照品(中国食品药品检定研究院,批号:080923、100386-200702,纯度:均>99%);乙腈为色谱纯,水为重蒸水,其余试剂均为分析纯。

1.3 动物

Beagle犬5只,♀2只,♂3只,体质量8~9 kg,广州市医药工业研究所提供,使用许可证号为SCXK(粤)2003-0007。实验前圈养1周。

2 方法与结果

2.1 色谱条件

色谱柱:Luna C₁₈(250 mm×4.6 mm,5 μm);流动相:乙腈-水(含5 mmol/L醋酸铵,0.1%醋酸)(80:20),流速:1.0 ml/min;检测波长:210 nm;进样量:20 μl;柱温:40 ℃。

2.2 溶液的配制

取奥拉西坦对照品适量,精密称定,用80%乙腈配制成1 mg/ml的溶液作为贮备液,需要时用流动相稀释成所需的浓度。称取吡拉西坦对照品适量,精密称定,用80%乙腈配制成0.5 mg/ml的溶液作为贮备液,需要时用80%乙腈稀释成25 μg/ml的溶液,作为内标溶液。

2.3 样品的采集

取Beagle犬5只,服药前禁食12 h,次日晨灌胃给予奥拉西坦溶液100 mg/kg,给药4 h后统一进食,于给药前及给药后0.25、0.5、0.75、1、1.5、2、3、4、6、8、12、24 h股静脉采血2 ml,分离血浆后,于-20 °C冰箱冻存供测定。

2.4 样品的处理与测定

取血浆0.1 ml,置于2 ml具塞塑料离心管中,加入内标溶液10 μ l,氮气吹干,振荡混匀30 s,再加入0.2 ml的乙腈,涡旋沉淀蛋白1 min,以离心半径8 cm、12 000 r/min离心5 min,经0.45 μ m微孔滤膜过滤后,取上清液进样20 μ l,记录色谱,以内标法按标准曲线计算血浆中奥拉西坦的浓度。

2.5 专属性考察

取犬空白血浆、犬空白血浆+奥拉西坦对照品+内标、犬灌胃奥拉西坦后1 h的血浆样品+内标,处理后测定,记录色谱。结果表明,奥拉西坦和内标的保留时间分别约为7.1、8.3 min,血浆内源性物质及其他杂质不干扰样品的测定。色谱图见图1。

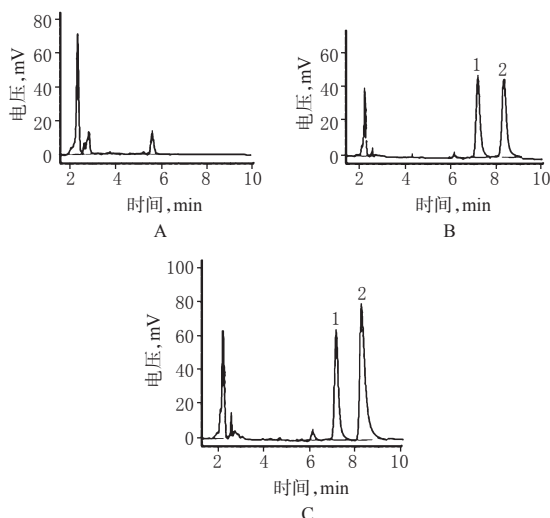


图1 高效液相色谱图

A.空白血浆;B.空白血浆+奥拉西坦对照品+内标;C.血浆样品+内标;
1.奥拉西坦;2.内标

Fig 1 HPLC chromatograms

A. blank plasma; B. blank plasma + oxiracetam control + internal standard; C. plasma sample + internal standard; 1. oxiracetam; 2. internal standard

2.6 标准曲线的绘制

精密吸取不同浓度的奥拉西坦对照品溶液20 μ l和内标溶液10 μ l,在50 °C水浴上通氮气流挥干,加空白血浆0.1 ml,涡旋混合2 min,使血浆中含奥拉西坦质量浓度依次为2.0、4.0、10.0、20.0、40.0、80.0、160.0 μ g/ml,照“2.4”项下方法处理,记录色谱。以奥拉西坦与内标的峰面积比(A)为纵坐标,以质量浓度(c)为横坐标进行线性回归分析,得标准曲线方程为 $A=0.312c-0.008$ ($r=0.9982$),奥拉西坦检测质量浓度的线性范围为2.0~160.0 μ g/ml,定量限为2.0 μ g/ml,检测限为1.0 μ g/ml。

2.7 精密度试验

取犬空白血浆0.1 ml,加入奥拉西坦对照品溶液配制高、中、低质量浓度(80.0、20.0、2.0 μ g/ml)的标准血浆样品,照“2.4”项下方法处理,分别在同日内测定5次和每日测定5次、连续测定5 d,考察日内、日间精密度,结果见表1。

2.8 回收率考察

取犬空白血浆0.1 ml,加入奥拉西坦对照品溶液配制高、中、低质量浓度(80.0、20.0、2.0 μ g/ml)的血浆样品,各3份,

表1 精密度与回收率试验结果

Tab 1 Results of precision and recovery tests

质量浓度, μ g/ml	日内RSD,% ($n=5$)	日间RSD,% ($n=25$)	方法回收率,% ($n=5$)	提取回收率,% ($n=5$)
2.0	8.3	11.2	93.5	74.3
20.0	5.7	13.9	99.1	80.7
80.0	6.1	10.6	101.3	81.5

按“2.4”项下方法处理,记录色谱,并计算3个浓度下3个样品的峰面积均值,计算方法回收率;另取上述相同质量浓度的奥拉西坦和内标对照品溶液,不经处理直接进样,记录峰面积,计算提取回收率,结果见表1。

2.9 稳定性考察

取犬空白血浆0.1 ml,加入奥拉西坦对照品溶液配制高、中、低质量浓度(80.0、20.0、2.0 μ g/ml)的血浆样品,分别于室温放置8 h,反复冻融3次,-20 °C冰箱冷冻放置20 d,进行稳定性考察。结果,高、中、低质量浓度的血浆样品于室温放置8 h测定含量,其RSD分别为4.7%、7.9%、11.5%($n=3$);反复冻融3次的RSD分别为5.0%、9.7%、10.9%($n=3$);冷冻放置20 d的RSD分别为11.9%、8.6%、13.8%($n=3$),表明血浆样品稳定性较好。

2.10 药动学研究

取“2.3”项下血浆,按“2.4”项下方法处理后进样测定,记录色谱,绘制药-时曲线。用DAS 2.0药动学程序处理血药浓度数据,计算药动学参数。结果表明,奥拉西坦在犬体内的吸收符合一室模型。奥拉西坦在犬体内的药-时曲线见图2,药动学参数见表2。

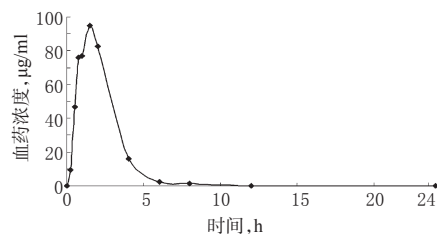


图2 奥拉西坦在犬体内的药-时曲线

Fig 2 Plasma concentration-time curves of oxiracetam in Beagle dogs

表2 奥拉西坦在犬体内的药动学参数($\bar{x} \pm s, n=5$)

Tab 2 Pharmacokinetic parameters of oxiracetam in Beagle dogs($\bar{x} \pm s, n=5$)

参数	结果
c_{max}, μ g/ml	94.20 \pm 20.12
t_{max}, h	1.79 \pm 0.51
$t_{1/2}, h$	3.08 \pm 0.73
CL/F,L/(h·kg)	1.18 \pm 0.51
V/F,L	38.72 \pm 20.3
AUC _{0-24h} , μ g·h/ml	285.02 \pm 52.41
AUC _{0-∞} , μ g·h/ml	289.61 \pm 49.18

3 讨论

奥拉西坦最早于1987年由意大利ISFS.S.P.A公司在欧洲上市,至今为止已在全球40个国家和地区上市。目前国内外测定奥拉西坦血药浓度的方法主要为HPLC-质谱法^[6]、HPLC-紫外法^[9]和HPLC-荧光法^[7]。奥拉西坦是水溶性药物,很难用有机溶剂从生物样品中提取分离出来。因此,笔者在参考文献的基础上采用HPLC-紫外法和乙腈直接沉淀蛋白法测定奥拉西坦的血药浓度。该方法灵敏、重现性好,且前处理简单、

门诊药房流程再造的要素分析及成效评估

吴加娣*,茅 渊#,孙家艳(江苏省苏北人民医院药剂科,江苏扬州 225001)

中图分类号 R95 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)37-3475-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.37.08

摘要 目的:对医院药房流程再造的关键性要素进行分析,并借助其结果评估成效。方法:调查门诊药房流程再造前存在的问题,分析时间效率、队列长度、流程合理性、作业强度、差错发生率等关键性要素,运用信息化改造、优化药房布局、调整发药窗口、改进作业流程等多种办法,实施流程再造,并借助台账资料、抽样调查和信息化手段对流程再造后的成效进行评估。结果:通过流程再造后药房调配效率提高,窗口排队现象缓解,内差、外差发生率与患者投诉率分别下降52.4%、41.2%与63.2%,药师工作适应性增强。结论:门诊药房开展的流程再造的成效明显,有临床推广意义。

关键词 门诊药房;调剂;流程再造;要素分析;成效评估

Factors Analysis and Effectiveness Evaluation of Process Reengineering in Outpatient Pharmacy

WU Jia-di, MAO Yuan, SUN Jia-yan (Dept. of Pharmacy, Subei People's Hospital of Jiangsu Province, Jiangsu Yangzhou 225001, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To analyze the key factors of process reengineering in outpatient pharmacy and evaluate the effectiveness according to the results. METHODS: The problems which existed before process reengineering were investigated. The key factors such as time efficiency, length of the queue, rationality of the process, work intensity, the incidence of errors were analyzed. The process reengineering was implemented by methods such as applying information transformation, optimizing the layout of the pharmacy and the dispensing window, improving dispensing process. The effectiveness of process reengineering was evaluated by ledger data, sampling survey and information means. RESULTS: The dispensing efficiency was improved. The phenomenon of queuing was eased. The incidences of interior and exterior error, the rate of patient complaint were decreased by 52.4%, 41.2% and 63.2%, respectively. The work adaptability of pharmacists was enhanced. CONCLUSIONS: The effectiveness of process reengineering is obvious, so it is meaningful to be popularized and applied.

KEY WORDS Outpatient pharmacy; Dispensing; Process reengineering; Factors analysis; Effectiveness evaluation

成本较低,适用于奥拉西坦的药动学研究。

笔者参考文献^[8]中大鼠灌胃给予奥拉西坦的最大剂量为400 mg/kg,按照大鼠与犬的每千克体质量剂量折算系数折算,犬的给药剂量约为120.32 mg/kg;於东晖等^[9]的临床试验中受试者的服药剂量为2 000 mg,按照犬与人体的每千克体质量剂量折算系数折算,犬的给药剂量约为62.67 mg/kg。结合两者折中考虑,将本实验奥拉西坦的给药剂量设计为100 mg/kg。

综上所述,本方法可用于奥拉西坦的血药浓度测定;奥拉西坦在犬体内的吸收较快、消除迅速,与大鼠^[8]和人^[9]体内的吸收过程相似;本实验可为其产品的进一步开发提供参考。

参考文献

[1] 孙洁.奥拉西坦基础及临床应用研究[J].中外医疗,2009(12):102.

[2] 齐洪武,王政刚,程建业.促智药奥拉西坦的研究进展[J].实用医院临床杂志,2010,7(5):147.

[3] 肖召安,赵东梅.血塞通注射液联合奥拉西坦治疗原发性

脑出血的疗效观察[J].中国药房,2012,23(40):3 782.

[4] 王淑贞,迟兆富,郭洪志,等.奥拉西坦治疗脑器质性综合征随机双盲对照多中心研究[J].中国药学杂志,2007,42(15):1 194.

[5] 刘秀菊,张志清,杨秀岭,等.HPLC法测定大鼠血浆中奥拉西坦的浓度[J].中国药房,2012,23(5):403.

[6] Wei CM, Wang BJ, Guo RC. Pharmacokinetics of oxiracetam in healthy volunteers[J]. *J Chin Pharmaceu Sci*, 2005, 14(1):29.

[7] Simpson RC, Boppana VK, Hwang BY, et al. Determination of oxiracetam in human plasma by reversed-phase high-performance liquid chromatography with fluorimetric detection[J]. *J Chromatogr*, 1993, 631(1/2):227.

[8] 刘昌孝,顾以保,李全胜.奥拉西坦在大鼠和小鼠的药代动力学研究[J].药学报,1999,34(2):85.

[9] 於东晖,焦效兰,周玉娟,等.国产奥拉西坦胶囊的人体耐受性及药代动力学研究[J].中国临床药理学杂志,1997,13(1):11.

(收稿日期:2013-03-22 修回日期:2013-07-08)

* 副主任药师。研究方向:药事管理、医院药学。电话:0514-87373410。E-mail:xhy@yangzhou.gov.cn

通信作者:副主任药师。研究方向:药事管理、医院药学。电话:0514-87373410。E-mail:usaukrmb@163.com