

盐酸美金刚片在健康人体内的药动学研究

张学明*(天津市蓟县中医医院,天津 301900)

中图分类号 R969.1;R749.1*6 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)10-0893-03
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.10.11

摘要 目的:研究单次给予盐酸美金刚片在健康人体内的药动学。方法:选取20名健康受试者,分别单次口服低(10 mg)、高(20 mg)剂量组的盐酸美金刚片后采用液-质联用法进行血药浓度测定。色谱柱为Hedera ODS-C₁₈,流动相为20 mmol/L醋酸铵水溶液(含0.05%的甲酸)-甲醇(47:53),流速为0.45 ml/min,柱温为38 ℃,进样量为5 μl。选择性离子检测(SIM),检测对象为美金刚,[M+H]⁺离子,*m/z* 180.2;内标(多奈哌齐),[M+H]⁺离子,*m/z* 380.3。结果:单次口服盐酸美金刚片10 mg和20 mg后,主要药动学参数分别为 c_{\max} (13.64±3.12)、(29.18±5.97)ng/ml, t_{\max} (7.8±2.6)、(8.0±4.6)h, $t_{1/2}$ (60.5±7.3)、(67.1±9.4)h, $AUC_{0-288\text{h}}$ (1 110.4±353.2)、(2 605.5±432.1)ng·h/ml。结论:低、高剂量组消除半衰期及达峰时间相近, $AUC_{0-288\text{h}}$ 、 c_{\max} 均与剂量基本呈正比递增关系,无性别差异。

关键词 盐酸美金刚;液-质联用法;药动学

Pharmacokinetic Study of Memantine Hydrochloride Tablet in Healthy Volunteers

ZHANG Xue-ming(Tianjian Jixian County Hospital of TCM, Tianjin 301900, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To study the blood concentration and pharmacokinetic parameters of single dose of Memantine hydrochloride tablets in healthy volunteers. **METHODS:** 20 healthy subjects were selected and given low-dose (10 mg) and high-dose (20 mg) Memantine hydrochloride tablets, respectively. LC-MS method was adopted to determine the blood concentration of drugs. The determination was performed on Hedera ODS-C₁₈ column with mobile phase consisted of 20 mmol/L ammonium acetate (containing 0.05% formic acid)-methanol (47:53) at the flow rate of 0.45 ml/min. The column temperature was 38 ℃, and sample size was 5 μl. MS detection condition was as follows: selective ion measurement (SIM), memantine as detection object, [M+H]⁺ ion, *m/z* 180.2; donepezil as internal standard, [M+H]⁺ ion, *m/z* 380.3. **RESULTS:** After single oral dose of Memantine hydrochloride tablets (10 mg and 20 mg), main pharmacokinetic parameters were as follows: c_{\max} was (13.64±3.12) ng/ml and (29.18±5.97) ng/ml; t_{\max} was (7.8±2.6) h and (8.0±4.6) h; $t_{1/2}$ was (60.5±7.3)h and (67.1±9.4)h; $AUC_{0-288\text{h}}$ was (1 110.4±353.2) ng·h/ml and (2 605.5±432.1) ng·h/ml. **CONCLUSIONS:** The elimination half life and peak time of low-dose group are close to those of high-dose group. The dose increases progressively with $AUC_{0-288\text{h}}$, c_{\max} proportionally. There is no gender difference.

KEYWORDS Memantine hydrochloride; LC-MS; Pharmacokinetics

3 讨论

22名健康志愿者分别口服国产及进口吉米沙星片后,48 h UE分别为(37.4±7.5)%和(41.2±14.0)%;与文献报道的中国健康受试者单次空腹口服吉米沙星320 mg后48 h内平均累积尿排出率(37.84±6.62)%^[2]相近。说明吉米沙星给药量的约40%以原型药物经肾排出。

在动物和人体的研究显示,吉米沙星 c_{\max} /最低抑菌浓度(MIC)与细菌清除率和预防耐药性的产生呈正相关。吉米沙星 c_{\max} /MIC>10时,可有效清除革兰阴性菌并预防耐药性的产生^[3-5]。吉米沙星服药后0~<2 h UR最大,国产及进口吉米沙星片服用后尿液中峰浓度分别为(144.3±124.4)μg/ml和(108.1±36.5)μg/ml。文献报道的泌尿道常见革兰阴性致病菌(大肠杆菌、奇异变形杆菌、铜绿假单胞菌、粪肠球菌)对吉米沙星的MIC值分别为0.06、0.125、1、0.5 μg/ml。本研究吉米沙星尿药峰浓度是泌尿道革兰阴性致病菌MIC值的10倍以上,提

示吉米沙星用于敏感菌引起的泌尿道感染有较好的疗效。

参考文献

- [1] 李然,王睿.新一代广谱氟喹诺酮类抗菌药物吉米沙星[J].中国抗生素杂志,2008,33(8):453.
- [2] 曹国英,张菁,郁继诚,等.单剂口服吉米沙星临床药理学研究[J].中国感染与化疗杂志,2009,9(5):334.
- [3] 钱嫣蓉,周敏,万欢英.新喹诺酮类抗生素药代/药效学在下呼吸道感染中的应用[J].上海医学,2005,28(12):1 054.
- [4] 陈雪华.氟喹诺酮类药物的药动学和药效学[J].中华医学信息导报,2004,19(10):20.
- [5] Firsov AA, Zinner SH, Lubenko IYu, et al. Gemifloxacin and ciprofloxacin pharmacodynamics in an in-vitro dynamic model: prediction of the equivalent AUC/MIC breakpoints and doses[J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2000, 16(4):407.

*副主任药师。研究方向:医院药学。电话:022-29191097。E-mail:zxm_2010@163.com

(收稿日期:2013-08-09 修回日期:2014-01-08)

盐酸美金刚作用于大脑中的谷酰胺系统,为具有中等亲和力的非竞争性的N-甲基-D-天冬氨酸(NMDA)的拮抗药^[1]。其具有防止由于条件变化而导致神经元损伤和死亡的可能性,包括神经性疼痛、阿尔茨海默病、舞蹈病和艾滋病导致的痴呆,且在阿尔茨海默病和血管性痴呆方面有显著的疗效和较好的耐受性。国内目前在盐酸美金刚片的人体药动学研究上相对缺乏,故笔者参考既往研究资料^[2],采用单次给药的方式,以液-质联用(LC-MS)法,研究盐酸美金刚片的人体药动学,旨在观察其在健康人体中的药动学参数,提供测定方法依据,并为临床应用提供理论参考^[3-5]。

1 材料

1.1 仪器

Agilent 1100LC-MS仪,含双高压泵、自动进样器、柱温箱、电喷雾离子化接口、四极质谱检测器、色谱工作站(美国Agilent公司)。

1.2 药品与试剂

盐酸美金刚片(丹麦H.Lundbeck A/S研制,规格:每片10 mg);盐酸美金刚对照品(北京万全阳光医药科技有限公司,含量:99.42%,批号:051002);内标:多奈哌齐对照品(中国食品药品检定研究院,批号:100650-200301);甲醇为色谱纯,醋酸铵、乙酸、乙酸乙酯为分析纯,试验用水为去离子水。

2 方法与结果

2.1 色谱及质谱条件

色谱柱:Hedera ODS-C₁₈(150 mm×2.1 mm,5 μm);流动相:20 mmol/L醋酸铵水溶液(含0.05%的甲酸)-甲醇(47:53,V/V);流速:0.45 ml/min;柱温:38℃;进样量:5 μl。

离子检测方式:选择性离子检测(SIM);离子极性:正离子(Positive);离子化方式:气动辅助电喷雾离子化(ESI);检测对象:美金刚,[M+H]⁺离子,m/z 180.2;内标:多奈哌齐,[M+H]⁺离子,m/z 380.3;传输区电压:100 V;干燥气流速:9 L/min;雾化室压力:40 psi;干燥气温度:350℃。

2.2 溶液的制备

于10 ml离心管中精密加入血浆样品0.5 ml、内标溶液(102.2 ng/ml多奈哌齐)30 ml,涡旋5 s,加入饱和碳酸氢钠溶液500 ml,涡旋10 s,加入乙酸乙酯4 ml,涡旋4 min;以离心半径为8 cm,4 000 r/min离心5 min,定量取上层有机相转移至另一10 ml干净离心管中,在40℃水浴中以氮气流吹干。提取好的血浆样品放置于-20℃冰箱中保存。测定前用120 ml流动相复溶,于15 600 r/min离心3 min,吸取上清液转移至自动进样器样品瓶中,进样5 ml,进行LC-MS分析。

2.3 受试者选择和试验方案

于2010年4月至2010年9月间,选取20名健康受试者(男、女各半),其中10名男性受试者,体质量(63.8±1.7)kg,年龄(35±3)岁;10名女性受试者,体质量(55.9±3.3)kg,年龄(37±2)岁。20名受试者经体检证明肝、肾功能正常,心电图正常。试验前两周及试验期间未服用其他任何药物,试验期间统一饮食。

将20名健康受试者随机分为I、II两组,每组10名,每组男、女受试者各5名。I组服用10 mg剂量(低剂量)的盐酸美金刚片(10 mg/片×1片);II组服用20 mg剂量(高剂量)的盐酸美金刚片(10 mg/片×2片)。按采血点设计,自肘静脉分别取血约5 ml,置肝素化离心管中,以离心半径为8 cm、4 000 r/min离心分取血浆,-20℃避光保存供血药浓度测定用。

通过查阅有关文献,美金刚的消除半衰期约为60~80 h,血药浓度达峰时间为5~7 h。根据《化学药物临床药代动力学研究指导原则》,制定采血时间点为给药前(0 h)及给药后0.5、1、2、3、4、6、8、12、24、48、72、144、216、288 h。

2.4 方法特异性考察

在本试验所采用的色谱条件下,盐酸美金刚保留时间在4.27 min左右,内标保留时间在2.54 min左右。盐酸美金刚和内标峰形良好,无杂峰干扰测定,见图1。本方法具有较高的特异性,能准确测定血浆中的美金刚浓度,灵敏度较高。

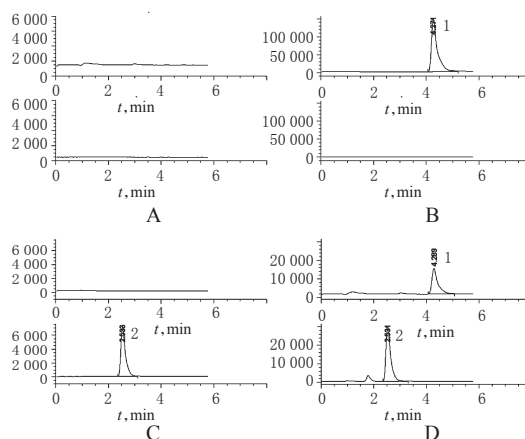


图1 LC-MS图谱

A.空白血浆;B.美金刚对照品溶液;C.内标溶液;D.空白血浆+美金刚对照品溶液+内标溶液;1.美金刚;2.多奈哌齐

Fig 1 LC-MS chromatograms

A. blank plasma; B. memantine control solution; C. internal standard solution; D. blank plasma+memantine control solution+internal standard solution; 1. memantine; 2. donepezil

2.5 线性关系考察

取10 ml离心管数支,分别精密加入不同量的美金刚对照品溶液后以氮气流吹干,加入空白血浆0.5 ml,涡旋混匀,配成含美金刚分别为0.150 2、0.800 8、3.003、10.01、30.03、80.08、150.2 ng/ml的标准含药血浆,处理后进样测定记录色谱,计算美金刚峰面积(A_s)和内标峰面积(A_i)的比值 $f(f=A_s/A_i)$ 。以峰面积比值(f)对血药浓度(c)作权重回归计算,得典型回归方程如下: $f=0.056 55 \times c+0.002 514(r=0.999 2)$ (权重系数 $w=1/c^2$)。结果表明,美金刚血药浓度在0.150 8~150.4 ng/ml范围内线性关系良好。按上述条件测得的美金刚在血浆中的定量下限(LLOQ)为0.15 ng/ml。血浆中杂质不干扰样品的测定。

2.6 精密性及回收率试验

高、中、低3种质量浓度的日内和日间RSD均<15.0%;提取回收率在78.0%~82.3%之间;方法回收率在90.3%~111.9%之间;无介质效应。表明方法符合生物样品分析要求。

2.7 结果

2.7.1 统计学方法。采用DAS 2.0软件和BAPP 2.0软件计算主要药动学参数。曲线下面积(AUC)按下列各公式估算:

$$AUC_{0-t} = \sum (c_i + c_{i-1})(t_i - t_{i-1})/2$$

$$AUC_{0-\infty} = AUC_{0-t} + c_t/K$$

$$AUMC_{0-t} = \sum (c_i t_i + c_{i-1} t_{i-1})(t_i - t_{i-1})/2$$

式中, c_t 为服药后 t 时间的血药浓度, λ_z 为末端相消除速率常数。对血药对数浓度-时间数据的末端进行直线回归,所得斜率的绝对值乘以2.303即为K。

分布容积(V_d)/F=负药剂量(D)/(K×AUC)

CL/F=D/AUC

2.7.2 单次给药盐酸美金刚药-时曲线。20名健康受试者按试验方案分组,每组分别单次口服低剂量(10 mg)、高剂量(20 mg)的盐酸美金刚片后,血浆中盐酸美金刚的平均药-时曲线见图2。

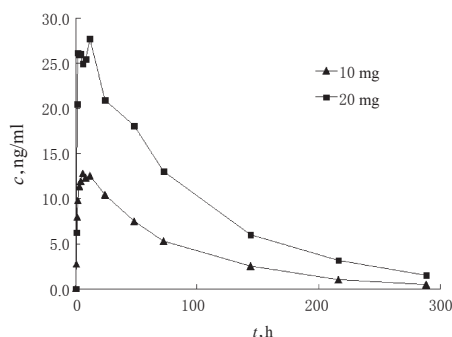


图2 20名受试者单次口服两个剂量组盐酸美金刚片的平均药-时曲线

Fig 2 Mean drug concentration-time curves of Memantine hydrochloride tablet in 20 healthy volunteers after single oral administration of 2 doses

2.7.3 单次给药盐酸美金刚药动力学参数。受试者口服10 mg和20 mg两个不同剂量的盐酸美金刚片后药动力学参数结果见表1。

表1 20名受试者单次口服两个剂量组盐酸美金刚片的平均药动力学参数比较($\bar{x} \pm s, n=10$)

Tab 1 Comparison of pharmacokinetic parameters of Memantine hydrochloride tablets in 20 healthy volunteers after single oral administration of 2 doses($\bar{x} \pm s, n=10$)

药动力学参数	口服10 mg	口服20 mg
c_{max} , ng/ml	13.64 ± 3.12	29.18 ± 5.97
t_{max} , h	7.8 ± 2.6	8.0 ± 4.6
K, h ⁻¹	0.012 ± 0.001	0.011 ± 0.001
$t_{1/2}$, h	60.5 ± 7.3	67.1 ± 9.4
AUC _{0-288 h} , ng·h/ml	1 110.4 ± 353.2	2 605.5 ± 432.1
AUC _{0-∞} , ng·h/ml	1 145.9 ± 369.6	2 756.6 ± 495.7
MRT _{0-288 h} , h	71.9 ± 7.8	78.8 ± 7.1
MRT _{0-∞} , h	80.8 ± 10.1	94.9 ± 13.5
V_d/F , L	773.8 ± 249.5	724.3 ± 113.7
CL/F, L/h	9.4 ± 2.5	7.5 ± 1.4

结果表明,10名健康受试者单次口服盐酸美金刚片1片(含盐酸美金刚10 mg)后,估算的美金刚的消除半衰期($t_{1/2}$)为(60.5 ± 7.3)h,体内平均驻留时间(MRT_{0-288 h})为(71.9 ± 7.8)h, AUC_{0-288 h}为(1 110.4 ± 353.2)ng·h/ml,达峰时间(t_{max})和达峰浓度(c_{max})分别为(7.8 ± 2.6)h和(13.64 ± 3.12)ng/ml。单次口服盐酸美金刚片2片(含盐酸美金刚20 mg)后估算的美金刚的 $t_{1/2}$ 为(67.1 ± 9.4)h, MRT_{0-288 h}为(78.8 ± 7.1)h, AUC_{0-288 h}为(2 605.5 ± 432.1)ng·h/ml, t_{max} 和 c_{max} 分别为(8.0 ± 4.6)h和(29.18 ± 5.97)ng/ml。

受试者单次口服盐酸美金刚片后,10 mg和20 mg低高两个剂量组的AUC_{0-288 h}和 c_{max} 两个药动力学参数与剂量基本呈正比关系;而且两个剂量组的 $t_{1/2}$ 和 t_{max} 分别经两独立样本 t 检验、两独立样本的非参数检验, P 值分别为0.187、0.783,差异无统计学意义。在10 mg至20 mg的剂量范围内,盐酸美金刚在受试者体内呈线性药动力学特征。盐酸美金刚在人体内的药动力学特征不存在性别差异。

3 讨论

目前对盐酸美金刚的研究多见于对血浆样本的研究,而本研究采用LC-MS法测定人体中的盐酸美金刚血药浓度,为临床用药提供了更可靠的参考^[6-7]。本试验得到的结果与文献报道^[8-11]基本一致。

参考文献

- [1] 李雪晴,刘文星,贾艳艳,等.2种盐酸美金刚片的人体生物等效性研究[J].中国药房,2012,23(22):2 047.
- [2] 殷健,冯岩,卢骏,等.盐酸美金刚治疗阿尔茨海默病的临床研究进展[J].实用药物与临床,2012,15(4):232.
- [3] 张鲲,曲婷婷,袁桂艳,等.盐酸美金刚胶囊人体药代动力学研究[J].中国临床药理学与治疗学,2009,14(9):1 044.
- [4] 郑恒,周华,任丽,等.盐酸美金刚片在中国健康人体的生物等效性[J].中国医院药学杂志,2012,32(24):1 964.
- [5] 刘洋,魏敏杰,刘明妍,等.盐酸美金刚在健康人体中的药代动力学研究[J].药物分析杂志,2009,29(4):547.
- [6] 章磊,徐兰霞,徐建国,等.四种治疗阿尔茨海默病药物的比较评价[J].世界临床药物,2013,134(1):59.
- [7] 张保利,宋亚军,李相桦,等.盐酸美金刚治疗阿尔茨海默病的疗效与安全性[J].中国医院用药评价与分析,2013,13(3):260.
- [8] Liu MY, Meng SN, Wu HZ, *et al.* Pharmacokinetics of single-dose and multiple-dose memantine in healthy Chinese volunteers using an analytic method of liquid chromatography-tandem mass spectrometry[J]. *Clin Ther*, 2008,30(4):641.
- [9] Rao N, Chou T, Ventura TD, *et al.* Investigation of the pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions between memantine and glyburide/metformin in healthy young subjects: a single-center, multiple-dose, open-label study[J]. *Clin Ther*, 2005,27(10):1 596.
- [10] Almeida AA, Campos DR, Bernasconi G, *et al.* Determination of memantine in human plasma by liquid chromatography-electrospray tandem mass spectrometry: application to a bioequivalence study[J]. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 2007,848(2):311.
- [11] Colburn WA. Estimating the accumulation of drugs[J]. *J Pharm Sci*, 1983,72(7):833.

(收稿日期:2013-10-10 修回日期:2014-01-04)

《中国药房》杂志——《中国科学引文数据库》(CSCD)来源期刊,欢迎投稿、订阅