

富马酸喹硫平在大鼠体内的药动学研究

张文静*, 李见春#, 朱娜, 王秀, 张劲(蚌埠医学院药理学系, 安徽蚌埠 233030)

中图分类号 R965 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)37-3478-03
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.37.07

摘要 目的:测定富马酸喹硫平在大鼠体内的血药浓度,并研究其药动学特征。方法:取6只大鼠灌胃给予富马酸喹硫平40 mg/kg,与给药前和给药后5、15、30、45 min和1、1.5、2、4、6、8、12、24 h静脉采血0.5 ml,离心后取血浆,用乙腈沉淀蛋白后直接进样,以卡马西平为内标物,反相高效液相色谱法测定血药浓度,采用DAS2.0软件分析药动学参数。结果:富马酸喹硫平在大鼠体内的药动学特征呈二室模型,主要药动学参数 $t_{1/2\alpha}$ 为(20.132±1.198) min、 $t_{1/2\beta}$ 为(62.883±11.120) min、 t_{max} 为(40.00±8.66) min、 c_{max} 为(2.21±0.066) μg/ml、 AUC_{0-24h} 为(687.453±12.026) mg·min/L、 V_1/F 为(8.244±0.679) L/kg、 K_{10} 为(0.183±0.028) min⁻¹、 K_{12} 为(1.764±0.161) min⁻¹、 K_{21} 为(0.189±0.018) min⁻¹。结论:富马酸喹硫平在大鼠体内的分布和消除均比较快,且分布不广泛。

关键词 富马酸喹硫平;反相高效液相色谱法;药动学;大鼠

Pharmacokinetic Study of Quetiapine Fumarate in Rats

ZHANG Wen-jing, LI Jian-chun, ZHU Na, WANG Xiu, ZHANG Jin (Dept. of Pharmacy, Bengbu Medical College, Anhui Bengbu 233030, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To determine plasma concentration of quetiapine fumarate in rats, and to study the pharmacokinetic characteristics of it. METHODS: 6 rats were given quetiapine fumarate 40 mg/kg intragastrically. Blood samples 0.5 ml were collected from vein before medication, 5, 15, 30, 45 min and 1, 1.5, 2, 4, 6, 8, 12, 24 h after medication. The plasma sample was collected after centrifugation. After deproteinized with acetonitrile, plasma sample was directly injected. Using carbamazepine as internal standard, RP-HPLC was used. DAS 2.0 software was adopted to analyze pharmacokinetic parameters. RESULTS: The pharmacokinetics of quetiapine fumarate was in line with two-compartment model. Main pharmacokinetic parameters were as follows: $t_{1/2\alpha}$ (20.132 ± 1.198) min; $t_{1/2\beta}$ (62.883 ± 11.120) min; t_{max} (40.00 ± 8.66) min; c_{max} (2.21 ± 0.066) μg/ml; AUC_{0-24h} (687.453 ± 12.026) mg·min/L; V_1/F (8.244 ± 0.679) L/kg; K_{10} (0.183 ± 0.028) min⁻¹; K_{12} (1.764 ± 0.161) min⁻¹; K_{21} (0.189 ± 0.018) min⁻¹. CONCLUSIONS: Quetiapine fumarate is distributed and eliminated rapidly, but isn't widely distributed.

KEYWORDS Quetiapine fumarate; RP-HPLC; Pharmacokinetics; Rats

富马酸喹硫平(Quetiapine fumarate)是一种新的非经典抗精神疾病的药物,属苯二氮草类衍生物,结构与氯氮平相似,临床研究表明该药是一种安全有效的抗精神病药,与多种神经递质受体有相互作用^[1]。富马酸喹硫平主要作用于5-羟色胺2受体和多巴胺的D₁、D₂、D₄受体,不但对精神分裂症的阳性症状有效,对阴性症状也同样有效^[2]。富马酸喹硫平最常见的不良反应是中枢及外周神经系统损害,发生率为20.7%^[3]。因其锥体外系不良反应发生率较低,患者躯体不适感较轻微,患者耐受性及依从性较好^[4],其在改善患者的精神症状同时也大大提高了患者的生活质量。富马酸喹硫平起效时间快、不良反应轻,目前已成为精神分裂症与双向情感障碍治疗的一线用药^[5-6]。本实验采用反相高效液相色谱法对大鼠灌胃给予富马酸喹硫平后不同时间点的血药浓度进行了测定,并对其体内药动学过程进行了研究,现报道如下。

1 材料

1.1 仪器

LC-20AD 二元高压梯度高效液相色谱仪,包括SPD-10Avp紫外检测器、CTO-20A柱温箱、SIL-20AC自动进样器(日本岛津公司);FC204电子天平(上海精密科学仪器有限公司);XW-80A微型涡旋混合仪(上海沪西分析仪器厂);TG16-W微量高速台式离心机(长沙湘仪离心机仪器有限公司,离心半径:6.22 cm)。

公司);XW-80A微型涡旋混合仪(上海沪西分析仪器厂);TG16-W微量高速台式离心机(长沙湘仪离心机仪器有限公司,离心半径:6.22 cm)。

1.2 药品与试剂

富马酸喹硫平原料药(武汉大华伟业医药化工有限公司,批号:131228FM,纯度:99.4%);卡马西平标准品(内标,中国食品药品检定研究院,批号:100142-201105,纯度:99.7%);甲醇、乙腈为色谱纯;三乙胺、冰醋酸等试剂均为分析纯。

1.3 动物

健康成年SD清洁级大鼠,♀♂各半,体质量(200±20) g,由上海杰思捷实验动物有限公司提供,许可证号:SCXK(沪)2012-0006,合格证号:201000260051。

2 方法与结果

2.1 色谱条件

参考文献^[7],确定色谱柱:Thermo C₁₈(4.6 mm×250 mm, 5 μm);流动相:甲醇-水(含0.5%三乙胺,冰醋酸调节pH至6~8)(78:22),流速:1 ml/min;检测波长:289 nm;柱温:45℃;进样量:20 μl。

2.2 给药方法

取成年健康大鼠6只,♀♂各半,于实验前12 h禁食不禁水。给药前,先取空白血(0 h)并称体质量,记录后分别按40 mg/kg灌胃给予富马酸喹硫平(剂量的选择是根据大鼠按单位

* 硕士研究生。研究方向:药理学。E-mail:865717213@qq.com
通信作者:副教授,博士。研究方向:药物新剂型。电话:0552-3150062。E-mail:lijc66577@sohu.com

体质量换算与人体临床用药的等效剂量)。于给药后5、15、30、45 min和1、1.5、2、4、6、8、12、24 h静脉采血约0.5 ml,将血样置于1.5 ml EP低分子肝素钠离心管中,经4 000 r/min离心15 min,取血浆层,于-20 ℃超低温冷冻储藏,备用。

2.3 溶液的制备

精密称取富马酸喹硫平原料药12.5 mg,置于25 ml量瓶中,用甲醇溶解并定容至刻度,摇匀,即得质量浓度为497 μg/ml的贮备液,至4 ℃冰箱保存备用。临用前,用甲醇将贮备液稀释为所需质量浓度的对照品溶液。精密称取卡马西平标准品12.6 mg,置于25 ml量瓶中,用甲醇溶解并定容至刻度,即得质量浓度为502.488 μg/ml的贮备液,用甲醇稀释至7.851 μg/ml作为内标溶液。

2.4 血浆样品的处理

精密量取20 μl内标溶液(7.851 μg/ml)置于空白离心管中,氮气吹干加入200 μl血浆,涡旋30 s,再加入乙腈400 μl沉淀,涡旋3 min,4 000 r/min离心10 min,取上清液,进样测定,按内标法计算血浆中富马酸喹硫平的浓度。

2.5 方法专属性考察

在色谱条件下,分别将空白血浆、空白血浆+对照品、对照品+内标、血浆样品(给药后45 min)+内标,处理后进样测定,记录色谱。结果富马酸喹硫平与内标的色谱峰分离良好,血浆样品中的内源性物质对富马酸喹硫平及内标的测定干扰不明显,表明方法的专属性良好,色谱图见图1。

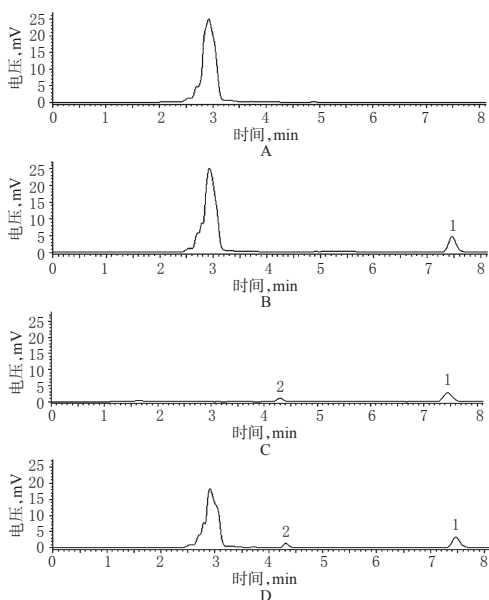


图1 高效液相色谱图

A.空白血浆;B.空白血浆+对照品;C.对照品+内标;D.血浆样品+内标;
1.富马酸喹硫平;2.内标

Fig 1 HPLC chromatograms

A. blank plasma; B. blank plasma+substance control; C. substance control+internal standard; D. plasma sample+internal standard; 1. quetiapine fumarate; 2. internal standard

2.6 标准曲线制备

取空白血浆200 μl,精密加入对照品贮备液,配制成富马酸喹硫平质量浓度分别为0.259、1.035、2.071、4.142、16.567、49.7 μg/ml的血浆样品,按“2.4”项下方法处理后,进样测定,记录色谱。方法学验证时间为3 d,以富马酸喹硫平质量浓度(x)

为横坐标、其峰面积与内标峰面积之比(y)为纵坐标,每日绘制1条标准曲线进行分析。得回归方程为:第1天 $y=5\ 116.8x+185.67$ ($r=0.999\ 9$);第2天 $y=5\ 934.4x-666.7$ ($r=0.999\ 6$);第3天 $y=4\ 793.5x-263.91$ ($r=0.999\ 8$)。结果表明,富马酸喹硫平检测质量浓度的线性范围为0.259~49.7 μg/ml,在血浆中的定量限为0.259 μg/ml。

2.7 回收率与精密度试验

取空白血浆200 μl,精密加入对照品贮备液,配制成富马酸喹硫平质量浓度分别为0.518、8.283、33.133 μg/ml的样品血浆,按“2.4”项下方法处理后,进样测定,记录色谱,根据内标法计算方法回收率和提取回收率。同日内测定6次考察日内精密度,连续测定3 d考察日间密度度。回收率试验结果见表1,精密度试验结果见表2。

表1 回收率试验结果(n=3)

Tab 1 Results of recovery test(n=3)

加入量, μg/ml	方法回收率, %	RSD, %	提取回收率, %	RSD, %
0.518	80.75	11.78	83.568	10.84
8.283	100.49	14.33	94.018	14.27
33.133	108.66	10.06	96.796	10.05

表2 精密度试验结果(n=6)

Tab 2 Results of precision test(n=6)

质量浓度, μg/ml	RSD, %	
	日内	日间
0.518	9.145	13.157
8.283	7.538	8.031
33.133	11.023	10.611

2.8 稳定性试验

配制富马酸喹硫平质量浓度分别为0.518、33.133 μg/ml的样品血浆,按“2.4”项下方法处理,分别在处理后室温下放置8 h、4 ℃下冷藏30 h和处理前反复冻融3次、长期冷冻(处理前-20 ℃冷冻9、21 d)考察血浆样品的稳定性。结果0.518、33.133 μg/ml的样品血浆处理后室温放置8 h质量浓度的RSD分别为6.67%、10.74%;4 ℃下冷藏30 h的RSD分别为10.38%、11.09%;处理前反复冻融3次后处理进样的质量浓度的RSD分别为13.21%、9.6%;长期冷冻试验的质量浓度的RSD分别为13.57%、10.28%(n均为6)。以上表明血浆样品的稳定性良好。

2.9 药动学考察

取“2.2”项下各时间点的血浆,按“2.4”项下方法处理后,进样测定,记录色谱,根据内标法计算血药浓度,绘制药-时曲线,见图2。

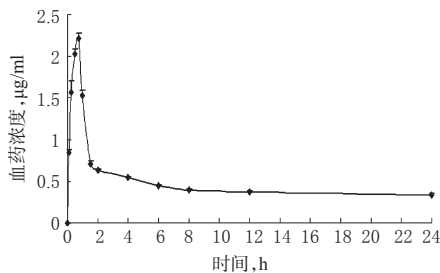


图2 富马酸喹硫平在大鼠体内的药-时曲线

Fig 2 Plasma concentration-time curves of quetiapine fumarate in rats

将各时间点的血药浓度代入 DAS 2.0 药动学软件进行分析,结果显示富马酸喹硫平在大鼠体内按一级动力学消除,房室模型为二室模型。药动学参数结果见表 3。

表 3 富马酸喹硫平在大鼠体内的药动学参数($\bar{x} \pm s, n=6$)

Tab 3 Pharmacokinetic parameters of quetiapine fumarate in rats($\bar{x} \pm s, n=6$)

参数	结果
$t_{1/2\alpha}, \text{min}$	20.132 ± 1.198
$t_{1/2\beta}, \text{min}$	62.883 ± 11.120
K_{10}, min^{-1}	0.183 ± 0.028
K_{12}, min^{-1}	1.764 ± 0.161
K_{21}, min^{-1}	0.189 ± 0.018
$t_{\text{max}}, \text{min}$	40.00 ± 8.66
$C_{\text{max}}, \mu\text{g/ml}$	2.21 ± 0.066
$V_1/F, \text{L/kg}$	8.244 ± 0.679
$CL/F, \text{L}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$	0.024 ± 0.005
$AUC_{0-24\text{h}}, \text{mg}\cdot\text{min/L}$	687.453 ± 12.026
$AUC_{0-\infty}, \text{mg}\cdot\text{min/L}$	$1\ 715.245 \pm 414.723$
K_a, min^{-1}	0.043 ± 0.003

3 讨论

药动学参数结果表明,富马酸喹硫平在大鼠体内分布与消除都比较快,清除相对较慢;由 V_1/F 较小提示其在体内分布不广泛^[8]。

本实验建立了以卡马西平为内标,用反相高效液相色谱法测定血浆中富马酸喹硫平浓度的方法。与以往发表文献^[7,9]相比,文献中血浆样品处理均采用工序烦琐的乙醚萃取;本方法采用的乙腈沉淀操作简单,该方法快速、准确,色谱条件易得,样品制备简便,试剂成本低廉,结果稳定可靠,单个样品测定所需时间适中,适用于富马酸喹硫平治疗常规血浓度监测。本实验通过对富马酸喹硫平在大鼠体内的药动学研究,为富马酸喹硫平的药效学和毒理学研究奠定了基础,同时为富马酸喹硫平进一步的新药开发和临床用药提供了依据。

参考文献

- [1] 张俊青,刘美兰,周好田,等.富马酸喹硫平与氯丙嗪治疗精神分裂症的对照研究[J].中国药师,2013,16(1):99.
- [2] 完燕华,战春燕,王晓静,等.精神分裂症患者富马酸喹硫平血药浓度的相关性研究[J].当代医学,2010,16(20):101.
- [3] 沈剑文,马燕,毛叶萌.149例喹硫平致不良反应报告分析[J].中国药房,2011,22(32):3 031.
- [4] Cheer SM, Wagstaff AJ. Quetiapine: a review of its use in the management of schizophrenia[J]. *CNS Drugs*, 2004, 18(3):173.
- [5] Altamura AC, Moliterno D, Paletta S, et al. Effect of quetiapine and norquetiapine on anxiety and depression in major psychoses using a pharmacokinetic approach: a prospective observational study[J]. *Clin Drug Investig*, 2012, 32(3):213.
- [6] Nikisch G, Baumann P, Liu T, et al. Quetiapine affects neuropeptide Y and corticotropin-releasing hormone in cerebrospinal fluid from schizophrenia patients: relationship to depression and anxiety symptoms and to treatment response[J]. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2012, 15(8): 1 051.
- [7] 宋雅梅.RP-HPLC法测定人血浆中富马酸喹硫平的浓度[J].中国药房,2014,25(2):143.
- [8] 梁文权.生物药剂学与药物动力学[J].3版.北京:人民卫生出版社,2009:174-175.
- [9] 林治光,翁毅仁,庄冬梅,等.RP-HPLC法测定人体中富马酸喹硫平血药浓度[J].四川精神卫生,2003,16(3):140.

(收稿日期:2014-05-29 修回日期:2014-06-27)

《中国当代医药》杂志2015年征订启事

《中国当代医药》杂志是国家卫生和计划生育委员会主管,中国保健协会、当代创新(北京)医药科学研究院主办的医药卫生专业期刊。本刊已被美国化学文摘(CA)数据库、万方数据数字化期刊群、中国核心期刊(遴选)数据库、中国知网、中国学术期刊网络出版总库、中文科技期刊数据库全文收录,系中国学术期刊综合评价数据库统计源期刊。现为旬刊,国内刊号:CN11-5786/R,国际刊号:ISSN 1674-4721,邮发代号:2-515,定价:每期20元,通过本刊发行部订阅全年36期杂志优惠价540元。

主要栏目:综述、论著、实验研究、临床研究、药理与毒理、

药品鉴定、药物与临床、新药评价、麻醉与镇痛、医学检验、病理分析、影像与介入、中医中药、护理研究、制剂与技术、医药教育、调查研究、工作探讨等50多个栏目。

社址:北京市朝阳区通惠家园惠润园(壹线国际)5-3-602; 邮编:100025;投稿电话:010-59679076、59679077,发行电话:010-59679533,传真:010-59679056;电子邮箱:ddy@vip.163.com;网址:www.dangdaiyiyao.com。欢迎各医药单位、院校、厂家刊登广告。

中国当代医药杂志社