

DOI:10.3724/SP.J.1008.2010.00458

• 研究简报 •

盐酸多奈哌齐与苯磺酸氨氯地平联用对其在人体药代动力学的影响

Effect of co-administration of donepezil hydrochloride and amlodipine besylate on pharmacokinetics of donepezil hydrochloride in human

胡锦涛, 杨茗枋, 程晓华*

南昌大学第一附属医院药剂科, 南昌 330006

[关键词] 盐酸多奈哌齐; 苯磺酸氨氯地平; 药代动力学

[中图分类号] R 969.2

[文献标志码] B

[文章编号] 0258-879X(2010)04-0458-02

多奈哌齐为新一代中枢乙酰胆碱酯酶抑制剂,能够增加大脑乙酰胆碱含量,因其半衰期长、不良反应较小,是目前治疗早、中期阿尔茨海默病(AD)的有效药物;苯磺酸氨氯地平是第二代长效的双氢吡啶类钙拮抗药,用于治疗高血压和心绞痛,目前已成为临床治疗高血压的一线药物。由于临床治疗的需要经常要进行联合用药,目前,有关两药在药代动力学上的相互作用未见报道。为更好地指导临床医生合理用药,本试验采用 HPLC-MS 法^[1]对两药在健康人体内的药代动力学相互作用进行研究,为临床治疗提供理论依据。

1 材料和方法

1.1 试药和试剂 盐酸多奈哌齐片(安理申)由卫材(中国)药业有限公司生产(规格:5 mg/片,批号:061012A);苯磺酸氨氯地平片(络活喜)由辉瑞制药有限公司生产(规格:5 mg/片;批号:75805083);马来酸氯苯那敏(中国药品生物制品检定所,含量>99.8%);甲醇(色谱纯)、乙酸乙酯由 Merck 公司生产;其余试剂均为市售分析纯。

1.2 仪器 岛津 LCMS-2010EV 高效液相色谱-质谱联用仪, CBM-20A 系统控制器, LC-20AB 双泵, SIL-20A 自动进样器, CTO-20A 柱温箱, 电磁切换阀, LCMS solution 色谱工作站; XW-80A 旋涡混合器; N-EVAP 112 干浴氮吹仪; Anke LXJ-II 大容量多管离心机; Sigma 3K30 台式超高速冷冻离心机。

1.3 色谱及质谱条件^[1] 分析柱 Shim-Pack ODS C₁₈ (250 mm×2.0 mm, 5 μm); 流动相: 甲醇-0.1% 醋酸溶液 (60 : 40, V/V), 流速 0.2 ml/min, 柱温: 35℃; 选择性离子检测 (SIM); 电喷雾离子化 (ESI); 离子极性: 正离子 (Positive); 检测离子选择: 多奈哌齐, [M+H]⁺ m/z: 380; 马来酸氯苯那敏, [M+H]⁺ m/z: 275; 雾化气流速 1.5 L/min; 干燥气流量 8.0 L/min, 检测电压 1.65 kV; 曲形脱溶剂装置温度: 250℃; 加热块温度: 200℃。

1.4 血浆样品的处理过程 取 1.0 ml 血浆, 精密加入 20 μl

内标(马来酸氯苯那敏, 4.0 μg/ml), 500 μl 的 0.1 mol/L Na₂CO₃ 溶液, 混匀后加 5.0 ml 乙酸乙酯, 振荡 4 min, 1 500×g 离心 10 min, 取上清液 4.0 ml, 置 50℃ 干浴锅中氮气挥干, 以 0.1 ml 甲醇溶解残渣, 再经 5 900×g 离心 10 min 后, 取 10 μl 进样, 用峰面积进行定量分析。

1.5 试验设计 单用盐酸多奈哌齐的 20 名健康男性受试者, 年龄(22±1)岁, 体质量(60±3) kg, 身高(169±4) cm, 联合应用苯磺酸氨氯地平片的 8 名健康男性受试者, 年龄(21±1.5)岁, 体质量(58±3.5) kg, 身高(168±3) cm。试验前所有受试者均签署知情同意书。试验前心电图、血常规、尿常规、肾功能及肝功能实验室检查均正常, 受试前 2 周内未服用任何药物, 试验期间忌烟、酒。试验前一天食清淡晚餐后禁食, 试验当天早晨分别空腹同时口服盐酸多奈哌齐片 5 mg, 盐酸多奈哌齐片和苯磺酸氨氯地平片各 5 mg, 用 250 ml 温开水送服, 2 h 后进食统一标准餐。分别于服药前 (0 h) 及服药后 1、2、3、4、6、8、12、24、48、72、96、120、168 和 216 h 采集上肢静脉血 4 ml 至肝素化试管中, 以 1 000×g 离心 10 min, 分离出血浆置 -20℃ 冷冻保存。试验方案及知情同意书等相关材料均经过南昌大学第一附属医院医学伦理委员会审批同意后实施, 整个试验在南昌大学第一附属医院 I 期临床试验病房临床医生、护士的监护下进行。

1.6 数据处理 根据盐酸多奈哌齐片血药浓度绘制血药浓度-时间曲线, 采用中国药理学学会数学药理专业委员会 DAS 2.0 软件统计计算软件进行数据处理, 计算单用盐酸多奈哌齐片及其合用苯磺酸氨氯地平片后的药代动力学参数。

2 结果

HPLC-MS 法测定单用盐酸多奈哌齐片及联合应用苯磺酸氨氯地平片后不同时间点血浆中盐酸多奈哌齐的血药浓度见图 1。单用组和联用组所得血药浓度数据结果经 DAS 2.0 处理后, 主要药代动力学参数见表 1, 两组的 C_{max}、

[收稿日期] 2009-12-03

[接受日期] 2010-01-18

[作者简介] 胡锦涛, 硕士生, 副主任药师。E-mail: hcwye@163.com

* 通讯作者 (Corresponding author). Tel: 0791-8695051, E-mail: cxh0204032@163.com

t_{\max} 、 AUC_{0-t} 、 $AUC_{0-\infty}$ 、 $t_{1/2\beta}$ 分别经 t 检验均无统计学差异。

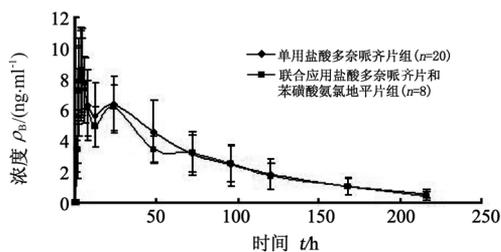


图1 受试者单用及联用后盐酸多奈哌齐平均血药浓度

$\bar{x} \pm s$

表1 单用和联用后盐酸多奈哌齐主要药代动力学参数

($\bar{x} \pm s$)

参数	单用组 (n=20)	联用组 (n=8)
$t_{1/2\beta}$ t/h	59.27 ± 27.01	55.88 ± 14.64
t_{\max} t/h	3.75 ± 2.63	3.62 ± 1.18
C_{\max} ρ_B /(ng · ml ⁻¹)	9.53 ± 2.73	9.86 ± 2.40
AUC_{0-t} (ng · h · ml ⁻¹)	623.24 ± 229.76	607.07 ± 162.44
$AUC_{0-\infty}$ (ng · h · ml ⁻¹)	683.92 ± 241.73	625.39 ± 179.55

3 讨论

药动学相互作用可发生在吸收、分布、代谢、排泄4个阶段,其中代谢性相互作用发生率最高,临床意义也最为重要。盐酸多奈哌齐和苯磺酸氨氯地平主要经肝 CYP450 同工酶 3A4 和 2D6 代谢^[2],因此,两者联用在肝药酶代谢过程中是否存在相互作用,从而导致盐酸多奈哌齐的体内药代动力学特征的改变是值得关注的问题。本研究通过比较单用盐酸多奈哌齐及联合应用两药后盐酸多奈哌齐药代动力学参数

在统计学上的差异,探讨其药代动力学特征是否相似。结果显示盐酸多奈哌齐和苯磺酸氨氯地平片联合应用后,盐酸多奈哌齐片人体药代动力学特征与单次用药相比较未有明显改变,说明两药联用后,苯磺酸氨氯地平片对盐酸多奈哌齐人体内药代动力学过程及特征影响不显著,在两药联用后在肝药酶代谢中可能不存在较为显著的竞争或抑制作用。

本研究结果提示临床上应用苯磺酸氨氯地平片与盐酸多奈哌齐片联用治疗 AD 及其他血管性痴呆性疾病时,联合应用与单用盐酸多奈哌齐片治疗中的药动学药物代谢中可能不存在明显相互作用,而联合用药后其适应证更广泛,临床疗效可能更好^[3]。该结果为盐酸多奈哌齐和苯磺酸氨氯地平片的临床联合应用药动学相互作用提供了理论依据。由于本研究为单次给药的药动学特征比较研究,受试者选择及给药方案设计存在不足之处,两药联用多次给药后是否存在体内蓄积及药物代谢方面的药代动力学相互作用改变的情况有待进一步证实。

[参考文献]

- [1] 胡锦芳,程晓华,熊玉卿. 盐酸多奈哌齐分散片在健康人体的生物等效性研究[J]. 第二军医大学学报,2009,30:224-226.
Hu J F, Cheng X H, Xiong Y Q. Bioequivalence of donepezil hydrochloride dispersed tablets in healthy volunteers[J]. Acad J Sec Mil Med Univ,2009,30:224-226.
- [2] Kim K A, Park P W, Lee O J, Choi S H, Min B H, Shin K H, et al. Effect of CYP3A5 * 3 genotype on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of amlodipine in healthy Korean subjects [J]. Clin Pharmacol Ther,2006,80:646-656.
- [3] 徐鹏,黄爱明,赵兆兰. 多奈哌齐联合尼膜同治疗阿尔茨海默病临床研究[J]. 现代诊断与治疗,2007,18:374-375.

[本文编辑] 尹茶