

# 右酮洛芬氨丁三醇注射液的人体药动学研究

宋颖\*, 贾艳艳, 丁莉坤, 鹿成韬, 冯智军, 宋薇, 文爱东<sup>#</sup>(第四军医大学第一附属医院药剂科, 西安 710032)

中图分类号 R969.1;R971\*1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2012)26-2448-03  
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2012.26.17

**摘要** 目的:研究进口右酮洛芬氨丁三醇注射液在中国健康志愿者的人体药动学。方法:采用随机、开放、单剂量和多剂量口服给药的单中心试验方案。12位健康受试者单剂量和多剂量(50 mg)静脉滴注右酮洛芬氨丁三醇注射液,采用液-质联用(LC-MS)法测定右酮洛芬氨的血药浓度,利用WinNonLin 6.2计算药动学参数。结果:单剂量和多剂量静脉滴注右酮洛芬氨丁三醇的药动学参数为: $c_{max}$  (6.698 ± 1.058)、(5.088 ± 0.525)  $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ ,  $t_{1/2}$  (2.2 ± 0.3)、(2.4 ± 0.7)h,  $t_{max}$  (0.5 ± 0.1)、(0.5 ± 0.1)h, AUC (8.043 ± 0.907)、(6.120 ± 0.796)  $\mu\text{g}\cdot\text{h}\cdot\text{mL}^{-1}$ 。结论:右酮洛芬氨丁三醇注射液单剂量和多剂量给药的主要药动学参数的差异无统计学意义;右酮洛芬在人体内无明显蓄积。

**关键词** 右酮洛芬氨丁三醇;药动学;液-质联用法

## Pharmacokinetics Study of Dexketoprofen Trometamol Injection in Healthy Volunteers

SONG Ying, JIA Yan-yan, DING Li-kun, LU Cheng-tao, FENG Zhi-jun, SONG Wei, WEN Ai-dong (Dept. of Pharmacy, The First Affiliated Hospital of Fourth Military Medical University, Xi'an 710032, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To study the pharmacokinetics of imported Dexketoprofen trometamol injection in Chinese healthy volunteers. METHODS: In single center scheme of randomized open single and multiple oral dose, 12 Chinese healthy volunteers were randomized to administer a single and multiple dose (50 mg) of Dexketoprofen trometamol injection. The plasma concentration of dexketoprofen trometamol was determined by LC-MS and its pharmacokinetic parameters were calculated by WinNonLin 6.2. RESULTS: The main pharmacokinetic parameters of dexketoprofen trometamol after a single dose and multiple dose were as follows:  $c_{max}$  were (6.698 ± 1.058)  $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$  and (5.088 ± 0.525)  $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ ,  $t_{1/2}$  were (2.2 ± 0.3)h and (2.4 ± 0.7)h,  $t_{max}$  were (0.5 ± 0.1)h and (0.5 ± 0.1)h, AUC were (8.043 ± 0.907)  $\mu\text{g}\cdot\text{h}\cdot\text{mL}^{-1}$  and (6.120 ± 0.796)  $\mu\text{g}\cdot\text{h}\cdot\text{mL}^{-1}$ , respectively. CONCLUSION: There is no significant difference in pharmacokinetic parameters of Dexketoprofen trometamol injection after a single and multiple administration, with no accumulation after administration.

**KEY WORDS** Dexketoprofen trometamol; Pharmacokinetic; LC-MS

42.5%<sup>[1]</sup>,但也已超过了30%,呈逐年上升趋势。由于它在铜绿假单胞菌中敏感性下降,给重症感染的治疗带来困难。因此,尽量不凭经验用药,要依据细菌培养的回报结果,调整用药,减少其使用强度。

长期使用抗菌药物比短期使用治疗有更高的耐药可能,临床应该有计划地分期、交替使用抗菌药物,尽量选用敏感的抗菌药物或联合用药,不滥用抗菌药物,避免加速耐药菌株的产生。本研究中,通过观察铜绿假单胞菌对常用抗菌药物耐药性的变迁,发现铜绿假单胞菌对氨基糖苷类和喹诺酮类药物具有较低的耐药率(<30%)。因此,临床上可采用氨基糖苷类或喹诺酮类联合第3代头孢菌素类、第4代头孢菌素类、 $\beta$ -内酰胺酶抑制剂复合制剂、碳青霉烯类来治疗铜绿假单胞菌引起的感染。阿米卡星属于浓度依赖性抗菌药物,其与头孢他啶、头孢吡肟、亚胺培南、美罗培南等时间依赖性抗菌药物合用分别作用于不同靶位,同时延长阿米卡星的抗生素后效应(PAE),产生协同作用<sup>[6]</sup>。

通过研究我院ICU抗菌药物DDDs与铜绿假单胞菌耐药率之间的相关性,使我们深刻认识到,要限制那些高潜在耐药的抗菌药物使用,依据病原学检查及药敏试验结果合理选择用药,从而减少耐药菌的出现才能迅速控制ICU铜绿假单胞

菌的感染。本研究还有不足之处,主要体现在:为回顾性研究,样本量偏小,仅局限于ICU病区内;时间跨度为3年,相对较短。如果能进行设计严谨的、前瞻性大样本的临床研究,必将会对临床应用抗菌药物及降低细菌耐药率,发挥更好的指导和调控作用。

## 参考文献

- [1] 肖永红. Mohnarin 2008年度ICU细菌耐药性监测[J]. 中华医院感染学杂志, 2010, 20(16): 2384.
- [2] 李莉, 苏维奇, 付桂霞, 等. 2007年青岛市立医院医院感染病原菌的临床分布及耐药性分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2009, 19(7): 829.
- [3] 汪复. 2006年中国CHINET细菌耐药性监测[J]. 中国感染与化疗杂志, 2008, 8(1): 1.
- [4] 蔡畅, 周美茜, 陈少贤. 2002—2006年住院患者医院感染病原菌及耐药特征分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2009, 19(10): 1280.
- [5] 陈健康, 肖敏敏, 丁韧. 2004—2008年感染病原菌分布及耐药性分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2009, 19(22): 3111.
- [6] 郭宏玥, 尚嘉鹏, 龙莉, 等. 我院ICU病房主要革兰阴性菌感染情况及抗菌药物治疗方案优化[J]. 中国药房, 2010, 21(18): 1674.

(收稿日期:2012-03-03 修回日期:2012-03-15)

\*药师, 硕士。研究方向:药品生物等效性及药动学。电话:029-84775475-8406。E-mail: wo9shiwo\_sy@126.com

<sup>#</sup> 通讯作者:主任药师, 硕士。研究方向:新药研发及临床试验管理。电话:029-84775475。E-mail: wad@fumm.com.cn

右酮洛芬氨丁三醇(Dexketoprofen trometamol)是非甾体抗炎药酮洛芬右旋对映体的水溶性氨丁三醇盐。右酮洛芬氨丁三醇注射液在许多欧洲国家已广泛应用,其主要适应证为严重急性疼痛的对症治疗,包括术后疼痛和炎症性疼痛,如术后疼痛、骨骼-肌肉疼痛和肾绞痛。产品可单独用药,或者在控制术后疼痛必要的情况下,在阿片类治疗的基础上作为辅助用药。虽然国内、外已有关于右酮洛芬氨丁三醇人体药动学的研究报道,但是关于注射剂在中国人体内的药动学研究较少<sup>[1-3]</sup>。本研究用液-质联用(LC-MS)法分别测定单剂量和多剂量给药后健康受试者血浆中的右酮洛芬浓度,评价右酮洛芬氨丁三醇注射液在中国人群中的药动学特性,为在中国人群中开展随机、对照临床研究的给药方案提供依据。

## 1 材料

### 1.1 仪器

6410B型三级四极杆液质联用仪,配有自动进样器、液相色谱仪、柱温箱、电喷雾电离离子源(ESI)及Agilent MassHunter Workstation Software 数据处理系统(美国Agilent公司);AB135-S十万分之一天平(瑞士梅特勒公司);XW 80A涡旋混合器(上海沪西分析仪器厂);TGL16M型冷冻离心机(长沙英泰仪器有限公司)。

### 1.2 试剂

右酮洛芬氨丁三醇注射液(德国Berlin-Chemie AG(Menarini Group),规格:50 mg 2 mL,批号:02056);右酮洛芬氨丁三醇对照品(德国Berlin-Chemie AG(Menarini Group),含量:100.0%);内标:非布司他对照品(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

色谱条件:色谱柱:Diamonsil C<sub>18</sub>(2)(150 mm×2.1 mm,5 μm);流动相:甲醇-水(水中含5 mmol·L<sup>-1</sup>醋酸铵、0.05%乙酸,68:32);流速:0.35 mL·min<sup>-1</sup>;柱温:35℃;进样量:8 μL。

质谱条件:采用电喷雾离子源(ESI),负离子选择性离子检测(SIM)模式;右酮洛芬:[M-H]<sup>-</sup>离子,m/z 253.1;内标(非布司他):[M-H]<sup>-</sup>离子,m/z 315.1;离子源参数:干燥气温度:350℃;干燥气流速:12 L·min<sup>-1</sup>;喷雾气压力:40 psi;毛细管电压:4 000 V。

### 2.2 标准溶液的制备

准确称取右酮洛芬氨丁三醇对照品,用甲醇配制成浓度为206.6、103.3、51.65、20.66、2.066、0.516 5 μg·mL<sup>-1</sup>的右酮洛芬标准溶液。另准确称取非布司他对照品,用甲醇溶解配成浓度为20.12 μg·mL<sup>-1</sup>的内标溶液。

### 2.3 血浆样品的处理

于1.5 mL离心管中精密加入血浆样品200 μL、内标(20.12 μg·mL<sup>-1</sup>非布司他)溶液25 μL,旋涡混匀。加入甲醇600 μL,涡旋混匀5 min,静置5 min,于15 600 r·min<sup>-1</sup>离心10 min。吸取上清液转移至自动进样器样品瓶,进行LC-MS分析。

### 2.4 方法学验证

2.4.1 标准曲线的制备:在空白血浆中分别加入右酮洛芬氨丁三醇标准溶液,配制成相当于血药浓度为0.010 33、0.051 65、0.206 6、0.826 4、2.066、5.165、10.33、20.66 μg·mL<sup>-1</sup>的含药血浆,按“2.3”项下方法操作,并进行LC-MS分析,记录色谱。计

算右酮洛芬峰面积(A<sub>x</sub>)和内标峰面积(A<sub>i</sub>)的比值f(f=A<sub>x</sub>/A<sub>i</sub>)。以峰面积比值(f)对血药浓度(x)作权重回归计算,结果右酮洛芬的线性方程为f=-0.000 548 1x+0.206 2(r=0.997 8,权重系数w=1/c<sup>2</sup>)。结果表明,右酮洛芬血药浓度在0.010 33~20.66 μg·mL<sup>-1</sup>范围内线性关系良好,定量下限为0.010 33 μg·mL<sup>-1</sup>。

2.4.2 专属性:在选定的液-质条件下,各组分不受血浆中内源性物质的干扰。右酮洛芬的出峰时间在2.9 min左右,内标的出峰时间在3.6 min左右,LC-MS图谱见图1。

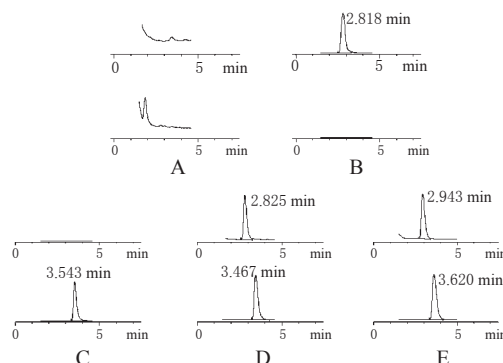


图1 LC-MS图谱

A.空白血浆;B.右酮洛芬对照品;C.内标;D.空白血浆+右酮洛芬对照品+内标;E.0.17 h血浆样品

Fig 1 LC-MS Chromatograms

A. blank plasma; B. dexketoprofen control; C. IS; D. blank plasma + dexketoprofen control + IS; E. plasma sample at 0.17 h

2.4.3 精密度和准确度:分别配制右酮洛芬低、中、高(0.025 83、1.033、16.53 g·mL<sup>-1</sup>) 3种浓度的标准含药血浆,每个浓度平行配制5份,按“2.3”项下方法操作。依上述方法,连续3 d测定,每日随行一条标准曲线,记录色谱图。计算右酮洛芬面积A<sub>x</sub>和内标峰面积A<sub>i</sub>的比值f,代入随行标准曲线方程求得样品的实测浓度,考察日内和日间精密度。采用第1天的数据,将f代入随行标准曲线方程,计算所得浓度和加入浓度的比值即为准确度(相对回收率),结果详见表1。

表1 精密度及回收率试验结果(n=5)

Tab 1 Results of precision and recovery tests(n=5)

加入浓度/μg·mL <sup>-1</sup>	日内RSD/%	日间RSD/%	方法回收率/%	提取回收率/%
0.025 83	3.7	2.1	100.3	97.1
1.033	2.1	5.0	99.1	102.6
16.53	3.3	7.2	101.0	103.9

2.4.4 提取回收率:分别取低、中、高3种浓度的右酮洛芬血浆样本各3份,以经过提取所得的色谱峰面积与标准溶液未经提取直接进样所得的色谱峰面积之比,来考察样品的提取回收率,结果详见表1。

2.4.5 样品稳定性:考察了右酮洛芬3种浓度(0.025 83、1.033、16.53 μg·mL<sup>-1</sup>)样品分别在即刻、4.5 h后、反复冻融3次和-40℃放置49 d,进样分析的稳定性,结果所有样品的RSD均<15%,即表明右酮洛芬血浆样品稳定性良好。

### 2.5 试验对象

12名健康受试者参加本项研究,男、女各半,年龄33~40岁,体重50~64.5 kg,无烟酒嗜好。试验前经病史询问、体格检查和实验室检查未发现异常。受试者无药物过敏史和药物

依赖史,无精神病史以及其他慢性病史,2周内未服任何药物。受试期间禁烟、酒、茶及含咖啡因的饮料,统一清淡饮食。受试者试验前均签署知情同意书。本试验经本院医学伦理委员会审批通过。

## 2.6 给药和取样

12名健康受试者。第1天进行50 mg单剂量静脉滴注的人体药动学试验;经过7 d清洗期,第8~10天进行50 mg多剂量静脉滴注的人体药动学试验。分别于第8、9、10天给药前采集稳态谷浓度血样,第1、10天给药前抽取空白血样约4 mL,在静脉滴注开始后10、20、30、35、40、50 min及1、1.5、2、3、4、6、8、10、12 h时分别采集静脉血约4 mL。分离血浆,置-80 °C冰箱保存待测。

## 2.7 数据处理

采用WinNonLin 6.2软件,根据本试验所测得的血药浓度绘制药-时曲线,选择非房室模型,计算各个体的药动学参数。

12名受试者静脉滴注右酮洛芬氨丁三醇注射液后,主要药动学参数见表2(注:AUC单剂量中代表AUC<sub>0~∞</sub>,多剂量中代表AUC<sub>ss</sub>),其平均药-时曲线见图2。

表2 12名健康受试者分别单剂量、多剂量给药后右酮洛芬的药动学参数

Tab 2 Main pharmacokinetic parameters of dexketoprofen in 12 healthy volunteers after single and multiple doses administration

药动学参数	单剂量给药	多剂量给药
$c_{max}/\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$	$6.698 \pm 1.058$	$5.088 \pm 0.525$
$t_{1/2}/\text{h}$	$2.2 \pm 0.3$	$2.4 \pm 0.7$
$t_{max}/\text{h}$	$0.5 \pm 0.1$	$0.5 \pm 0.1$
$K/\text{h}^{-1}$	$0.3221 \pm 0.0436$	$0.3046 \pm 0.0788$
$CL/\text{L}\cdot\text{h}^{-1}$	$6.296 \pm 0.773$	$8.039 \pm 1.092$
$V_d/\text{L}$	$19.95 \pm 4.30$	$28.29 \pm 8.89$
$AUC/\mu\text{g}\cdot\text{h}\cdot\text{mL}^{-1}$	$8.043 \pm 0.907$	$6.120 \pm 0.796$

## 3 讨论

本试验建立的LC-MS法可检测血浆样品中右酮洛芬的浓度。本方法快速、灵敏、专属性强,可以满足低浓度药物测定及药动学研究的需要。

12名中国健康受试者静脉滴注右酮洛芬氨丁三醇注射液后,主要药动学参数在多剂量给药后4次可以达到稳态,稳态血药浓度波动度(DF)为 $6.5 \pm 0.8$ 。与单剂量给药相比,多剂量

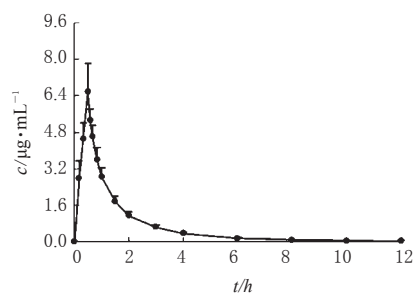


图2 12名受试者单剂量给药后血浆中右酮洛芬的平均药-时曲线

Fig 2 Mean plasma concentration-time curves of dexketoprofen in 12 healthy volunteers after a single dose administration

给药后血浆中右酮洛芬的 $t_{1/2}$ 、 $t_{max}$ 均无显著性差异。CL和 $V_d$ 有显著性差异,表明多剂量给药后CL和 $V_d$ 增加,致多剂量给药后 $c_{max}$ 、AUC均比单剂量给药有所降低,此结论与国外报道相一致<sup>[2]</sup>。蓄积常数计算<sup>[4,5]</sup>结果表明在多剂量给药过程中,右酮洛芬在健康受试者体内无明显蓄积现象。

## 参考文献

- [1] Valles J, Artigas R, Crea A, et al. Clinical pharmacokinetics of parenteral dexketoprofen trometamol in healthy subjects[J]. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*, 2006, 28(Suppl A):7.
- [2] 黄英,余勤,梁茂植,等.高效液相色谱法测定人血浆中酮洛芬浓度[J]. *药物分析杂志*, 2000, 20(1):99.
- [3] Kaye CM, Sankey MG, Holt JE, et al. A high-pressure liquid chromatographic method for the assay of ketoprofen in plasma and urine, and its application to determining the urinary excretion of free and conjugated ketoprofen following oral administration of orudis to man[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 1981, 11(4):395.
- [4] Meineke I, Gleiter HG. Assessment of drug accumulation in the evaluation of pharmacokinetic data[J]. *The Journal of Clinical Pharmacology*, 1998, 38(8):680.
- [5] Colburn WA. Estimating the accumulation of drugs[J]. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 1983, 72(7):833.

(收稿日期:2011-10-12 修回日期:2011-12-26)

# “十二五”时期,卫生部将采取措施进一步改善儿童营养

本刊讯 近日,从卫生部网站获悉,“十二五”时期,我国卫生部门将肩负着改善儿童营养的重要责任。要求各级卫生部门抓住机遇,以深化医药卫生体制改革为契机,广泛动员全社会参与,采取有效措施,全面促进儿童营养改善。

一是将儿童营养改善提升为国家战略,纳入国民经济和社会发展规划,纳入扶贫开发战略,完善相关保障制度和政策措施,加大投入力度,建立稳定的儿童营养改善经费保障机制。

二是加强多部门合作,探索有效的儿童营养改善合作模式。2011年,卫生部与全国妇联、中国儿童少年基金会合作启动了西部地区消除婴幼儿贫血行动,目前西部地区已有11个省的23万儿童受益。下一步,将进一步加强与教育、农业、扶贫等部门的合作,加大儿童营养改善力度。

三是在卫生事业发展“十二五”规划中,将改善儿童营养与健康作为重要内容,列入公共卫生重大专项。突出重点,优

先干预。以农村特别是贫困地区农村为重点、以6岁以下儿童特别是2岁以内儿童为重点、以流动和留守儿童等弱势儿童群体为重点,实施儿童营养与健康干预项目。

四是切实加强妇幼保健服务和健康教育,积极开展营养知识宣传和普及,加强合理膳食指导,提倡科学合理的膳食结构和饮食习惯。加强孕产妇的营养指导,合理补充营养素,预防和治疗孕产妇贫血等疾病。倡导6个月内婴儿纯母乳喂养,开展婴幼儿科学喂养与营养素补充指导,促进合理添加辅食,预防和治疗营养不良、贫血、肥胖等儿童营养性疾病。

五是逐步完善儿童营养监测系统,将儿童营养状况作为评价区域经济社会发展的重要指标,及时分析儿童营养状况与变化趋势,制定针对性更强的改善儿童营养策略措施。

六是加强国际交流与合作,分享儿童营养状况相关信息,交流儿童营养改善的有效策略和干预措施,借鉴其他国家的成功经验。