论著

文章编号:1000-5404(2006)19-1968-03

甲磺酸罗哌卡因与盐酸罗哌卡因的生物等效性分析

肖小华[1],刘颖菊[2],丁 敏[3],周岐新[2],杨俊卿[2],邱红梅[2](重庆医科大学:[1]护理系药理学教研室,[2]药学院药理学教研室,[3]医学检验系生物分析化学教研室,重庆 400016)

提 要: 目的 研究甲磺酸罗哌卡因在Beagle犬体内药代动力学与盐酸罗哌卡因的生物等效性。**方法** 采用随机、交叉自身对照实验,4只犬单次静脉注射甲磺酸罗哌卡因10 μmol/kg,用高效液相色谱法测定血浆中罗哌卡因浓度。**结果** 甲磺酸罗哌卡因 $T_{1/2\alpha}$(3.83±1.89)min,$T_{1/2\beta}$(41.08±4.47)min,AUC_{0-200}(148.67±87.51) μg·ml^{-1}·min^{-1},C_{max}(3.96±1.50)μg/ml,CL(s)(0.030±0.014)L·kg^{-1}·min^{-1}。盐酸罗哌卡因 $T_{1/2\alpha}$(3.09±1.19)min,$T_{1/2\beta}$(38.43±4.41)min,AUC_{0-200}(125.80±81.06)μg·ml^{-1}·min^{-1},C_{max}(3.72±1.31) μg/ml,CL(s)(0.030±0.013)L·kg^{-1}·min^{-1}。**结论** 甲磺酸罗哌卡因与盐酸罗哌卡因有相当的生物等效性。

关键词: 罗哌卡因;药代动力学;生物等效性

中图法分类号: R969; R971.2 **文献标识码**: A

Pharmacokinetics of ropivacaine mesylate and ropivacaine hydrochloride in dogs

XIAO Xiao-hua[1], LIU Ying-ju[2], DING Min[3], ZHOU Qi-xin[2], YANG Jun-qing[2], QIU Hong-mei[2]([1]Department of Pharmacology, College of Nursing, [2]Department of Pharmacology, [3]College of Medical Laboratory, Chongqing University of Medical Sciences, Chongqing 400016, China)

Abstract: Objective To study the bioequivalence of domestic ropivacaine mesylate in compared with imported ropivacaine hydrochloride in Beagle dogs. Methods Ropivacaine mesylate and ropivacaine hydrochloride at a dose of 10 μmol/kg was administered intravenously in a randomized cross-over test. The plasma level of ropivacaine was measured by high performance liquid chromatography (HPLC). The pharmacokinetic parameters of ropivacaine were determined by the soft pack of Practical Pharmacokinetic Program Version 97(3P97). Results The pharmacokinetic parameters of ropivacaine mesylate were $T_{1/2\alpha}$(3.83±1.89) min,$T_{1/2\beta}$(41.08±4.47) min,AUC_{0-200}(148.67±87.51) μg·ml^{-1}·min^{-1}, C_{max}(3.96±1.50) μg/ml,CL(s)(0.030±0.014) L·kg^{-1}·min^{-1}, and these parameters of ropivacaine hydrochloride were (3.09±1.19) min,(38.43±4.41)min, (125.80±81.06) μg·ml^{-1}·min^{-1}, (3.72±1.31) μg/ml,(0.030±0.013) L·kg^{-1}·min^{-1} respectively. Conclusion The bioavailability of ropivacaine mesylate is equal to that of ropivacaine hydrochloride.

Key words: ropivacaine ; pharmacokinetics; bioavailability

罗哌卡因(ropivacaine)属酰胺类局麻药,因其局麻作用强,对心肌的毒性小,近年在临床广泛用于硬膜外麻醉、臂丛阻滞麻醉和局部浸润麻醉[1,2]。为检测该药的国产制剂甲磺酸罗哌卡因(ropivacaine mesylate)的药动学特点,我们对重庆医药工业研究院提供的批号为2001-89的甲磺酸罗哌卡因进行了动物药代动力学的研究,并以瑞典ASTRA公司生产的盐酸罗哌卡因(ropivacaine hydrochloride)为参比制剂进行生物等效性分析,为临床合理用药提供参考。

1 材料与方法

1.1 主要药品和试剂

实验药:甲磺酸罗哌卡因标准品(纯度99.2%),甲磺酸罗哌卡因针剂(浓度0.892%)由重庆医药工业研究院提供,批号为:2001-89。对照药物盐酸罗哌卡因针剂(浓度0.75%)由瑞典ASTRA公司生产,批号为:2001-72。盐酸利多卡因(纯度99.998%),由江苏济川制药厂出品,批号为010626。乙腈、甲醇为色谱醇,水为超纯水,其余试剂均为分析纯。

1.2 主要仪器

Shimadzu LC-6A高压液相色谱仪,SCL-6A系统控制器,

作者简介:肖小华(1963-),女,四川省岳池县人,主管药师,主要从事药理学方面的研究。电话:(023)66679359

收稿日期:2005-11-30;修回日期:2006-03-21

LC-6A 输液泵和 SPD-6AV 紫外检测器及 C-R3A 数据处理器(日本岛津公司)。超纯水器(Milli-Q plus, USA, Millipore 公司);微孔滤膜及过滤装置(Millipore USA)。

1.3　研究对象

Beagle 犬 4 只,由重庆医科大学实验动物中心提供,雌雄各半,体质量为 10 ~ 13 kg,实验前 2 周进入实验室。

1.4　血浆罗哌卡因浓度测定方法

1.4.1　色谱条件　　色谱柱:Diamonsil 钻石 C18(200 × 4.6 mm,5 μm) Dikma 公司生产(美国)。流动相:乙腈:磷酸缓冲液(0.025 mol/L, pH 3.0) = 20∶80(体积分数),流速为 1 ml/min,柱温为室温,紫外检测波长为 220 nm。

1.4.2　生物样品处理　　参照文献[3,4]报道方法改进,取 0.5 ml 血浆加 0.10 ml 内标(利多卡因, 8.625 μg/ml)和 2 mol/L氢氧化钠 0.10 ml, 混旋 30 s 后加正己烷-二氯甲烷-异丙醇(100∶50∶5,体积分数) 3.0 ml, 混旋 2 min 后振摇 15 min, 3 000 r/min 离心 5 min,取有机相 40 ℃空气流下挥干。加 100 μl 0.025 mol/L PBS(pH 3.0)溶解取 20 μl 进样。

1.4.3　标准曲线的制备　　将稀释的罗哌卡因工作标准溶液加入空白血浆中,使其终浓度分别为 0.039、0.078、0.156、0.312、0.624、1.250、1.875、2.500、3.750、5.624、7.500 μg/ml 血浆,按生物样品预处理方法处理,取 20 μl 进样,作 HPLC 分析。采用内标标准曲线法以药物峰面积与内标峰面积比值定量。

1.5　实验设计

取 Beagle 犬 4 只,随机、交叉设计,二阶段给药。动物分 2 组,每组 2 只,雌雄各半。给药前动物禁食 12 h,分别单次缓慢静脉注射甲磺酸罗哌卡因和盐酸罗哌卡因 10 μmol/ kg。给药后于各取血时间点取血, 血样 3 000 r/min 离心 5 min,取血浆 0.5 ml 按生物样品预处理方法处理,作 HPLC 测定。

1.6　药代动力学数据处理

用 Practical Pharmacokinetic Program Version 97(3P97)软件计算药动学参数,并以盐酸罗哌卡因为参比制剂,计算其相对生物利用度,并进行生物等效性检验。

1.7　统计学分析

实验数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示,生物等效性分析采用方差分析和双单侧 t 检验。

2　结果

2.1　方法学考察

在上述色谱条件下,罗哌卡因分离良好,保留时间为 12.36 min,内标利多卡因保留时间为 6.88 min,血中内源性物质不干扰样品测定。将罗哌卡因峰面积与内标的峰面积比(A/A_{IS})与药物浓度(C)进行回归,得回归方程 A/A_{IS} = 0.977 3C − 0.001 1,r = 0.999 5。线性范围 0.039 ~ 7.5 μg/ml,最低检测限 2.5 ng (S/N≥3)。1.875、0.312、5.624 μg/ml 3 浓度罗哌卡因回收率范围是 89.4% ~ 100.8%,日内和日间精密度(5 d) RSD 为 2.4% ~ 6.4%。

2.2　药代动力学参数测定

将血浆药物浓度时间数据经 3P97 程序处理,由 F 检验表明 3 种权重下(1、1/C、1/C/C)一室与二室有显著性差异(P < 0.01),拟合优度以权重 1/C 为最小,曲线拟合以二室模型为较好,因此选择权重系数为 1/C 的二室模型来描述罗哌卡因在家犬体内的血浆动力学。罗哌卡因的主要药动学参数见表 1,药时曲线见图 1。C_{max} 为实测值。

表 1　Beagle 犬单次静脉注射 10 μmol/kg 罗哌卡因的药代动力学参数(n = 4, $\bar{x} \pm s$)

参数	甲磺酸罗哌卡因	盐酸罗哌卡因
A(μg/ml)	1.90 ± 0.99	2.28 ± 0.94
α(min^{-1})	0.21 ± 0.10	0.25 ± 0.11
B(μg/ml)	2.35 ± 1.48	2.01 ± 1.11
β(min^{-1})	0.017 0 ± 0.001 8	0.018 2 ± 0.002 0
V(c)(L/kg)	0.97 ± 0.37	0.78 ± 0.24
$T_{1/2\alpha}$(min)	3.83 ± 1.89	3.09 ± 1.19
$T_{1/2\beta}$(min)	41.09 ± 4.48	38.43 ± 4.41
K_{21}(min^{-1})	0.14 ± 0.09	0.12 ± 0.05
K_{10}(min^{-1})	0.030 ± 0.007	0.039 ± 0.015
K_{12}(min^{-1})	0.065 ± 0.019	0.113 ± 0.071
$AUC_{0-\infty}$(μg · ml^{-1} · min^{-1})	151.71 ± 87.88	125.81 ± 81.06
AUC_{0-Tn}(μg · ml^{-1} · min^{-1})	148.67 ± 87.51	121.36 ± 78.37
CL(s)(L · kg^{-1} · min^{-1})	0.030 ± 0.014	0.031 ± 0.013
C_{max}(μg/ml)	3.96 ± 1.50	3.72 ± 1.34
MRT_{0-Tn}(min)	50.17 ± 4.58	49.68 ± 5.24
VRT_{0-Tn}(min · min)	2 948.25 ± 104.48	3 227.43 ± 98.48

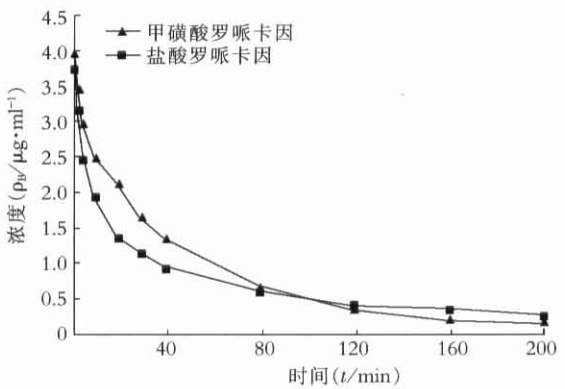


图 1　甲磺酸罗哌卡因和盐酸罗哌卡因血浆药物浓度均数的药时曲线

2.3　生物利用度计算

在同剂量下(10 μmol/kg),甲磺酸罗哌卡因与盐酸罗哌卡因的相对生物利用度(F) = $AUC_{0-\infty 甲磺酸}$/ $AUC_{0-\infty 盐酸}$ × 100% 为(120.8 ± 16.5)%。

2.4　生物等效性统计学分析

采用 3 因素方差分析及单双侧 t 检验结果表明,甲磺酸罗哌卡因与盐酸罗哌卡因的 $lnAUC_{0-200}$, $lnAUC_{0-\infty}$ 和 lnC_{max} 在制剂间、周期间无明显差异(P > 0.05),而个体间有显著性差异(P < 0.05)。这可能与该药个体差异较大和操作误差有关。受试药物甲磺酸罗哌卡因 AUC 的 90% 可信限落在参比制剂盐酸罗哌卡因 94.5% ~ 142.3%, C_{max} 的 90% 可信限落在参比制剂盐酸罗哌卡因 91.6% ~ 121.3%,因此本实验药物甲磺酸罗哌卡因与参比药物盐酸罗哌卡因生物等效。

3　讨论

本研究建立了以利多卡因为内标,乙腈:磷酸缓冲液(0.025 mol/L, pH 3.0)为流动相测定罗哌卡因的

方法，罗哌卡因回收率范围为89.4%～100.8%，日内和日间精密度(5 d)RSD为2.4%～6.4%。该方法特异性和重现性均较好。

本实验结果表明甲磺酸罗哌卡因与盐酸罗哌卡因在Beagle犬体内呈二室模型分布，以一级动力学消除。甲磺酸罗哌卡因的相对生物利用度为(120.8±16.5)%。受试药物甲磺酸罗哌卡因AUC的90%可信限落在参比制剂盐酸罗哌卡因94.5%～142.3%，C_{max}的90%可信限落在参比制剂盐酸罗哌卡因91.6%～121.3%。因此，按照国家新药生物等效性判定标准，甲磺酸罗哌卡因与盐酸罗哌卡因生物等效。

参考文献：

[1] ARTHUR G R, FELDMAN H S, COVINO B G. Comparative pharmacokinetics of bupivacaine and ropivacaine, a new amide local anesthetic [J]. Anesth Analg, 1988, 67(11): 1053－1058.
[2] LEE A, FAGAN D, LAMONT M, *et al*. Disposition kinetics of ropivacaine in humans[J]. Anesth Analg, 1989, 69(6): 736－738.
[3] 解大建，许 幸，吴新民，等. 罗哌卡因硬膜外阻滞时血药浓度的变化[J]. 北京医科大学学报，1999，31(3)：287.
[4] 杨汉煜，陈笑艳，徐海燕，等. 液相色谱-串联质谱法测定人血浆中的伪麻黄碱浓度[J]. 沈阳药科大学学报，2001，18(2)：116－119.

(编辑 陈聪连)

个案与短篇

文章编号：1000-5404(2006)19-1970-01

儿童游离颅骨瓣一期复位11例

苟章洋[1]，唐文国[1]，游 潮[2] ([1]川北医学院附属医院神经外科，南充 637000；[2]四川大学华西医院神经外科，成都 610041)

我院自2004年6月至2005年5月采用游离颅骨瓣一期复位治疗小儿颅骨缺损11例，取得满意的临床疗效，现报告如下。

1 临床资料

选取本科11例颅骨缺损患儿，男性7例，女性4例，年龄5～12岁。术前诊断：外伤性脑内血肿6例，脑挫裂伤伴脑内血肿3例，颅内肿瘤2例(室管膜瘤及颅咽管瘤各1例)。切口部位：额部7例，顶部2例，颞部2例。骨瓣范围：最小者4.0 cm×6.0 cm，最大者8.0 cm×6.0 cm。操作方法：11例关颅前出现脑压增高，但脑搏动仍存在，排除麻醉、出血等因素，考虑为血管源性脑肿胀及脑水肿等所致，还纳骨瓣困难，用人工硬膜补片减张严密缝合硬膜，离断颅骨瓣颞侧骨膜蒂，保留颅骨膜，颅骨瓣颞侧钻2小孔分别带双7号丝线两根自皮瓣基底侧头皮穿出，潜行分离邻近骨窗的同侧或对侧帽状腱膜下间隙，将游离颅骨瓣埋于帽状腱膜下，硬膜外置硅胶引流管1支，分层缝合头皮。头颅CT检查排除颅内血肿后，给予脱水、激素及抗感染等治疗，7 d左右皮瓣张力下降，静推20%甘露醇30 min后施行游离颅骨瓣复位，牵拉两丝线并借助手法复位颅骨瓣，抽出引线并加压包扎。头颅CT显示颅骨瓣复位对合良好，继续脱水治疗，伤口延至10 d拆线，一期愈合。6例2个月后头颅X线片提示骨瓣复位良好且有骨痂生长，5例经1年半随访，X线片提示骨折线消失。

2 讨论

儿童颅骨缺损处理方面较成人有所不同，表现在以下几个方面：①儿童颅脑处于发育阶段，不完整的颅腔不利于脑正常发育，易致脑组织软化、囊变、萎缩及脑穿通畸形等。②颅骨处于生长阶段(12岁前)时不宜作颅骨修补，手术后可能出现替补材料变形，再次出现骨缺损以致遭受多次手术等。③儿童自我保护意识及能力较差，颅脑损伤机会较大，极易造成颅骨缺损区再次损伤。④颅骨缺损导致颅外形改变并影响儿童心理健康[1]。因此，儿童颅脑手术不宜草率弃去骨瓣，而我们采用的游离颅骨瓣一期复位术借鉴了自体颅骨瓣皮下埋藏择期修复颅骨缺损的经验并加以改进[2]，它具有以下优点：①避免了长时期缺骨缺损困扰及再次手术，有利于颅脑正常生长发育。自体附带骨膜新鲜骨瓣回植，易结痂愈合，易达到解剖及功能复位。②儿童颅骨瓣不厚及头皮弹性良好便于埋置及复位。③复位于床旁进行，仅少数患儿需麻醉师配合。手术应注意以下问题：①术前估计需减压者，骨瓣不宜太小，否则扩大骨窗减压后无法施行一期骨瓣复位。②复位前后应根据皮瓣张力及头颅CT检查情况行脱水降颅内压治疗。③预防性使用抗生素，术前30 min至2 h静脉滴注1次，延长使用时间不超过24 h。④复位时间选择在脑水肿高峰后(7 d左右)，当少数患者7 d后皮瓣张力仍较高，CT检查提示脑膨出及脑水肿明显时应去除牵引线，不予复位，继续脱水治疗，3个月后行择期手术取出颅骨瓣或改用其他替补材料修复颅骨缺损。⑤快速推注20%甘露醇30 min，使颅内压下降后复位，有利于减少脑组织损伤及还纳骨瓣。⑥遵循无菌操作原则，保持切口干燥，定期更换敷料。

关键词：儿童；颅骨缺损；牵引复位
中图法分类号：R651.1+1 文献标识码：B

参考文献：

[1] 高立达. 颅骨缺损[M]//王忠诚. 神经外科学. 武汉：湖北科学技术出版社，1998：377－388.
[2] 王焕华. 自体颅骨片皮下移植及其再植的实验研究[J]. 中华医学杂志，1985，65(4)：218－221.

(编辑 王小宴)

作者简介：苟章洋(1969－)，男，四川省南充市人，硕士研究生，主治医师，主要从事神经外科方面的研究。电话：13056437798，E-mail：gzx2003101919@sina.com

收稿日期：2006-03-21；修回日期：2006-06-20