

[文章编号] 1674-8115(2011)05-0584-04

· 论著 ·

甲磺酸罗哌卡因和盐酸罗哌卡因硬膜外阻滞的药代动力学特征比较

蔡美华^{1,2}, 张马忠², 荣征星¹, 江涛¹, 王玉梅³, 崔永耀¹

(1. 上海交通大学基础医学院药理学教研室, 上海 200025; 2. 上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心儿科转化医学研究所, 上海 200127; 3. 江苏恩华药业股份有限公司 临床医学部, 江苏 221007)

[摘要] 目的 比较 0.894% 甲磺酸罗哌卡因和 0.75% 盐酸罗哌卡因的药代动力学特征。方法 40 例择期下腹部、下肢手术病例, 随机分为甲磺酸罗哌卡因组($n=20$)和盐酸罗哌卡因组($n=20$)。于给药前和给药后 2、5、10、20、30、45、60、90、120、180、240、300、360、720、1 440 min 抽取肘前静脉血, 采用反相高效液相色谱紫外法, 测定血浆中甲磺酸或盐酸罗哌卡因浓度。采用 DAS 2.0 软件计算药代动力学参数, 并比较两组药代动力学参数的特征。**结果** 甲磺酸罗哌卡因和盐酸罗哌卡因组的表观分布容积(V_d/F)分别为 (2.1 ± 0.7) 和 (2.7 ± 1.1) L/kg, 消除半衰期($T_{1/2\alpha}$)分别为 (333 ± 89) 和 (378 ± 112) min, 药时曲线下总面积($AUC_{0-\infty}$)分别为 (480 ± 168) 和 (425 ± 126) mg·min/L, 清除率(CL/F)分别为 (4.6 ± 1.3) 和 (5.1 ± 1.3) mL/(min·kg), 达峰时间(T_{peak})分别为 (26 ± 13) 和 (29 ± 20) min, 峰浓度(C_{max})分别为 (1732 ± 833) 和 (1345 ± 341) ng/mL, 两组药代动力学参数比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论 0.894% 甲磺酸罗哌卡因和 0.75% 盐酸罗哌卡因药代动力学特征近似, 符合二室模型; 盐基的改变对罗哌卡因的代谢无影响。

[关键词] 甲磺酸罗哌卡因; 盐酸罗哌卡因; 色谱紫外法; 反相高效液相; 药代动力学

[DOI] 10.3969/j.issn.1674-8115.2011.05.013

[中图分类号] R614.42;R969.1

[文献标志码] A

Comparision of pharmacokinetics between ropivacaine methanesulfonate and ropivacaine hydrochloride during epidural block

CAI Mei-hua^{1,2}, ZHANG Ma-zhong², RONG Zheng-xing¹, JIANG Tao¹, WANG Yu-mei³, CUI Yong-yao¹

(1. Department of Pharmacology, Basic Medical College, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200025, China; 2. Institute for Pediatric Translational Medicine, Shanghai Children's Medical Center, Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai 200127, China; 3. Department of Clinical Medicine, Jiangsu Nhwa Pharmaceutical Corporation Limited, Jiangsu 221007, China)

[Abstract] **Objective** To compare the pharmacokinetics between 0.894% ropivacaine methanesulfonate and 0.75% ropivacaine hydrochloride. **Methods** Forty patients undergoing lower abdominal or lower limb surgery were randomly divided into ropivacaine methanesulfonate group ($n=20$) and ropivacaine hydrochloride group ($n=20$). Blood samples were collected from an antecubital vein before administration and 2, 5, 10, 20, 30, 45, 60, 90, 120, 180, 240, 300, 360, 720 and 1 440 min after administration, and the concentrations of ropivacaine methanesulfonate or ropivacaine hydrochloride were determined by reversed phase high performance liquid chromatography-ultraviolet method. The pharmacokinetic parameters were calculated by DAS 2.0 software and were compared between groups. **Results** The apparent volumes of distribution (V_d/F) of ropivacaine methanesulfonate and ropivacaine hydrochloride were (2.1 ± 0.7) L/kg and (2.7 ± 1.1) L/kg, respectively; the elimination half life time ($T_{1/2\alpha}$) were (333 ± 89) min and (378 ± 112) min, respectively; the total areas under the concentration-time curve ($AUC_{0-\infty}$) were (480 ± 168) mg·min/L and (425 ± 126) mg·min/L, respectively; the clearance rates (CL/F) were (4.6 ± 1.3) mL/(min·kg) and (5.1 ± 1.3) mL/(min·kg), respectively; the peak time (T_{peak}) were (26 ± 13) min and (29 ± 20) min, respectively; and the maximum concentrations (C_{max}) were (1732 ± 833) ng/mL and (1345 ± 341) ng/mL, respectively. There was no significant difference in pharmacokinetic parameters between groups ($P > 0.05$). **Conclusion** The pharmacokinetics of 0.894% ropivacaine methanesulfonate are

[作者简介] 蔡美华(1978—), 女, 主管药师, 学士; 电子信箱: helen-cai@hotmail.com。

[通信作者] 崔永耀, 电子信箱: yongyao.cui@yahoo.com.cn。

similar to those of 0.75% ropivacaine hydrochloride, and the pharmacokinetic data are consistent with two-compartment model. In addition, the metabolism of ropivacaine is not influenced by the change of base.

[Key words] ropivacaine methanesulfonate; ropivacaine hydrochloride; ultraviolet; reversed phase high performance liquid chromatography; pharmacokinetics

罗哌卡因是一种新型长效酰胺类局麻药,具有麻醉作用确切、对心血管系统和中枢神经系统毒性低、感觉和运动神经阻滞分离等优点,广泛应用于麻醉、术后镇痛等领域。进口盐酸罗哌卡因(商品名耐乐品)在我国占有一定市场。近年国内开发出甲磺酸罗哌卡因,即将盐酸罗哌卡因的盐酸根改为甲磺酸根。盐基的改变可能导致药物体内过程发生改变,因此对两种罗哌卡因盐的药代动力学比较研究显得至关重要。虽然临床前资料表明国产甲磺酸罗哌卡因与进口盐酸罗哌卡因具有相似的生物等效性^[1],且国内外已有盐酸罗哌卡因或甲磺酸罗哌卡因各自在人体中药代动力学特征的描述^[2~6],但未见在同一实验条件下对两种药的体内过程进行比较的报道。由于给药方式、给药剂量等实验因素可对药物的药代动力学特征产生影响,因此,在控制条件下比较两种盐基罗哌卡因的人体药代动力学特征具有重要的研究价值。本实验拟比较0.894%甲磺酸罗哌卡因和0.75%盐酸罗哌卡因硬膜外阻滞的药代动力学特征,为国产甲磺酸罗哌卡因的临床应用提供参考。

1 材料与方法

1.1 试药与仪器

1.1.1 试药与试剂 受试制剂:甲磺酸罗哌卡因注射液(规格89.4 mg/10mL,批号:080218;江苏恩华药业集团有限公司);盐酸罗哌卡因注射液(规格75 mg/10mL,批号:EH877;瑞典阿斯特拉公司)。标准品:甲磺酸罗哌卡因(纯度99.9%,批号:20030905;江苏恩华药业集团有限公司);盐酸罗哌卡因(纯度99.9%,批号:20031205;江苏恩华药业集团有限公司)。内标:盐酸利多卡因(纯度99.5%,批号:20040102;江苏恩华药业集团有限公司)。乙腈、甲醇、n-氯丁烷为色谱纯;磷酸氢二钾、磷酸二氢钾、乙酸乙酯为分析纯;水为双重蒸馏水;标准血浆由上海交通大学医学院附属仁济医院输血科提供。

1.1.2 仪器 HP1100高效液相色谱系统(包括G1321A紫外检测器、G1313A自动进样器、G1326A柱温箱、HP1100液相工作站;Agilent,美国);DELTA340型pH计(Mettler Toledo,瑞士);BS-110型电子天平(Sartorius,德国);80-2型离心机(上海手术器械厂);XW-80A涡旋混合器(上海医科大学仪器厂)。

1.2 色谱条件

色谱柱:分析柱 Agilent Zorbax SB-C18,250 mm×4.6 mm,5 μm (SN:USCL010807),预柱:Agilent Zorbax SB-C18,12.5 mm×4.6 mm,5 μm (SN:USCI007343);柱温:30 ℃;流动相:乙腈:KH₂PO₄(0.01 mol/L,pH 2.2)=33:67;流速:1.0 mL/min;检测波长:210 nm;进样体积:20 μL。

1.3 血浆样品处理

取血样1 mL,加100 μg/mL内标盐酸利多卡因10 μL和1 mol/L磷酸氢二钾溶液200 μL涡旋混匀30 s,加4 mL乙酸乙酯-n-氯丁烷(1:4)旋涡混匀3 min,离心3 500 r/min×10 min,取上清液并37 ℃氮气吹干,复溶于50 μL流动相,取20 μL进样分析。

1.4 研究对象

收集2008年12月—2009年3月在上海交通大学医学院附属仁济医院择期进行下腹部、下肢手术的40例受试者,随机分为硬膜外单次给予甲磺酸罗哌卡因组($n=20$)和盐酸罗哌卡因组($n=20$)。甲磺酸罗哌卡因组:男性8例,女性12例,年龄21~52岁,平均(37 ± 11)岁;身高150~178 cm,平均(165 ± 9.6)cm;体质量45~80 kg,平均(61 ± 11)kg。盐酸罗哌卡因组:男性6例,女性14例,年龄18~58岁,平均(39 ± 12)岁;身高158~177 cm,平均(165 ± 7)cm;体质量50~75 kg,平均(60 ± 8)kg。两组病例的年龄、体质量及身高比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。受试者试验前均签署知情同意书。

1.5 给药方案和血样采集

受试者按2 mg/kg经硬膜外单次给予甲磺酸罗哌卡因或盐酸罗哌卡因。受试者在用药前于前臂静脉埋入20 G留置针,血样采集均在指定时间点1 min内完成。于给药前和给药后2、5、10、20、30、45、60、90、120、180、240、300、360、720、1 440 min采血4 mL,置于抗凝离心管内,3 000 r/min离心,分离血浆,于-20 ℃保存待用。采用反相高效液相色谱紫外法测定血浆样品中罗哌卡因的浓度。

1.6 统计学处理

采用DAS 2.0软件计算罗哌卡因的主要药代动力学参数。用AIC法作为模型判别的依据,计算消除半衰期($T_{1/2\beta}$)、表观总清除率(Cl/F)和表观分布容积(V_d/F)等主要参数。由实验数据获得药物峰浓度

(C_{max})和达峰时间(T_{peak})。采用SPSS 13.0软件对数据进行统计学分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用团体t检验。 $P < 0.05$ 表明差异有统计学意义。

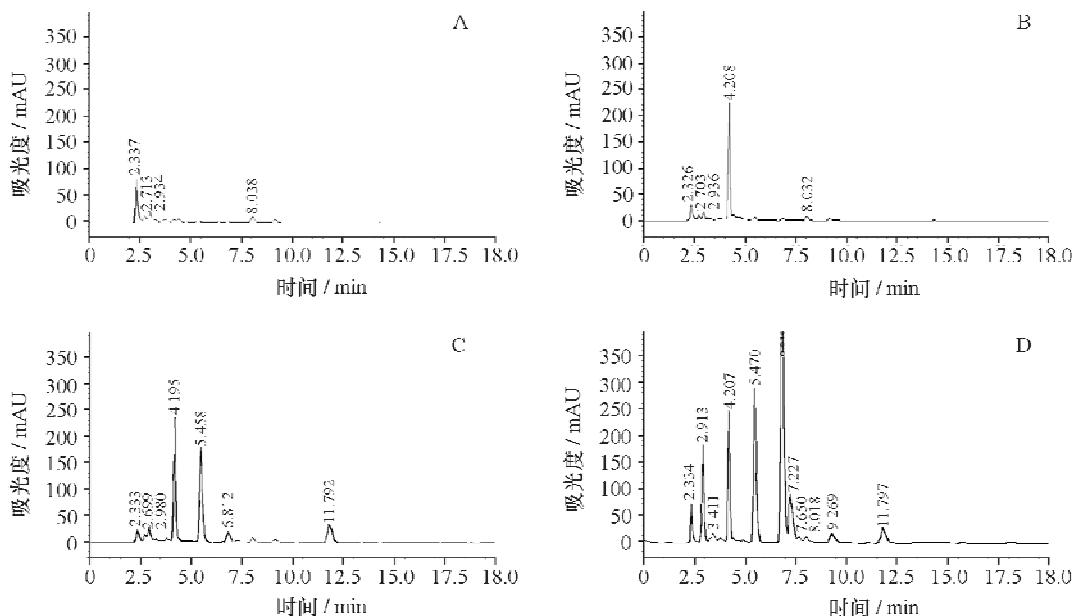
2 结果

2.1 方法学评价

2.1.1 色谱行为

实验内标选用利多卡因。利多

卡因与罗哌卡因具有相似的化学结构,离解平衡常数(pK_a)分别是7.9和8.1,在波长210 nm范围内均有较好的紫外吸收,在本实验色谱条件下分离完全。罗哌卡因和利多卡因的保留时间为5.4 min和4.2 min,两者峰形良好,无内源性物质或代谢物的干扰(图1)。血浆中罗哌卡因的最低检测浓度为10 ng/mL ($S/N = 3$)。



A. 空白血浆色谱图；B. 空白血浆色谱图(内标100 $\mu\text{g}/\text{mL}, 10 \mu\text{L}$)；C. 标准血浆色谱图(甲磺酸罗哌卡因1000 ng/mL+内标100 $\mu\text{g}/\text{mL}, 10 \mu\text{L}$)；D. 患者血浆色谱图(患者按2 mg/kg硬膜外给药后30 min+内标100 $\mu\text{g}/\text{mL}, 10 \mu\text{L}$)。

图1 罗哌卡因血浆色谱图

Fig 1 Chromatogram of ropivacaine in plasma

2.1.2 血浆标准曲线制备 用空白血浆配制甲磺酸罗哌卡因标准液(含罗哌卡因1 mg/mL),浓度为10、50、100、500、1 000、2 000、4 000、8 000 ng/mL。按1.3方法进样分析。以样品峰面积与内标峰面积之比为应变量(Y),以血浆中罗哌卡因浓度为自变量(X),进行线性回归。标准曲线回归方程为: $Y = 0.0013X + 0.0711$ ($r = 0.9996, n = 3$),表明在血药浓度10~8 000 ng/mL范围内线性关系良好。

2.1.3 回收率和精密度 用空白血浆配制甲磺酸罗哌卡因,浓度为10、1 000、8 000 ng/mL。按1.3方法进样分析。方法回收率按测定值与理论值的比值表示。另用流动相配制相应浓度的溶液(不经提取直接进样),与处理后的血浆样品数据进行比较,计算提取回收率。取上述三个浓度的血样,日内分别测定5次,连续测定5 d,得到日内和日间精密度。血样处理采用液-液萃取法,以乙酸乙酯-氯丁烷作为提取剂,提取回收率达到80%以上,满足样品分析的要求。血样提取回收率、方法回收率和日内、日

间相对标准偏差(RSD)见表1。

2.1.4 稳定性试验 用空白血浆配制甲磺酸罗哌卡因,浓度为10、1 000、8 000 ng/mL各25份,每5份置于冰箱冷冻室贮存0、10、20、30、60 d,按1.3方法进样分析。结果显示,2个月内血浆中罗哌卡因在-20℃保存条件下稳定(表1)。

表1 罗哌卡因的回收率、精密度和稳定性(% , $n = 5$)

Tab 1 Recovery, precision and stability of ropivacaine (% , $n = 5$)

浓度/(ng/mL)	提取回收率	方法回收率	日内RSD	日间RSD	稳定性RSD
10	84 ± 5	93 ± 7	9.8	14.0	10.7
1 000	81 ± 6	99 ± 9	5.2	5.4	7.8
8 000	85 ± 7	97 ± 4	5.9	9.7	5.9

2.2 血药浓度-时间曲线

图2显示两组病例在0~400 min时间点血药质量浓度比较有一定差异,但无统计学意义($P > 0.05$)。

2.3 药代动力学参数比较

两组药代动力学特征均符合二室模型,药代动力学参数差异无统计学意义($P > 0.05$)(表2)。

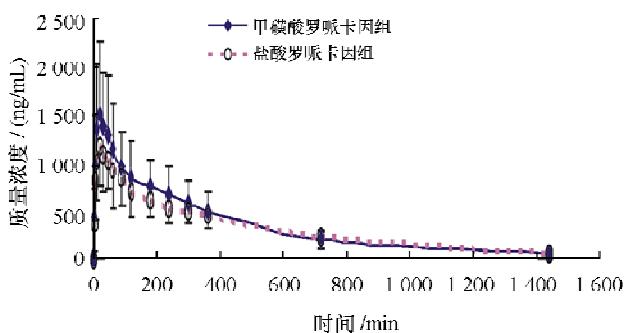


图 2 罗哌卡因(2 mg/kg)血药浓度-时间曲线

Fig 2 Plasma concentration-time curves of 2 mg/kg ropivacaine

表 2 两组患者罗哌卡因药代动力学参数($\bar{x} \pm s$, n=20)Tab 2 Pharmacokinetic parameters of ropivacaine in two groups ($\bar{x} \pm s$, n=20)

房室参数	甲磺酸罗哌卡因组	盐酸罗哌卡因组
$T_{1/2\alpha}$ (min)	35 ± 27	32 ± 18
$T_{1/2\beta}$ (min)	333 ± 89	378 ± 112
$V_d/F(L/kg)$	2.1 ± 0.7	2.7 ± 1.1
$V_i/F(L/kg)$	1.4 ± 0.7	1.5 ± 0.6
$CL/F(mL·min^{-1}·kg^{-1})$	4.6 ± 1.3	5.1 ± 1.3
$AUC_{0-1440}(mg·min/L)$	446 ± 165	394 ± 111
$AUC_{0-\infty}(mg·min/L)$	480 ± 168	425 ± 126
T_{peak} (min)	26 ± 13	29 ± 20
C_{max} (ng/mL)	1 732 ± 833	1 345 ± 341

3 讨 论

本实验分析了 40 例硬膜外单次给予 0.894% 甲磺酸罗哌卡因或 0.75% 盐酸罗哌卡因患者的体内药代动力学特征。结果显示: 甲磺酸罗哌卡因和盐酸罗哌卡因各时间点的血药浓度和药代动力学参数近似, 差异无统计学意义($P > 0.05$), 药代动力学特征符合二房室模型。此外, 本实验中获得的国产甲磺酸罗哌卡因和进口盐酸罗哌卡因的 V_d 、 $T_{1/2}$ 、 CL 等主要药代动力学参数与国内外文献^[2-7]报道的结果相似, 表明罗哌卡因的代谢不受盐基改变的影响。

罗哌卡因与内标能在氢氧化钠的作用下碱化为分子形式, 易被萃取到有机相中获得高回收率, 但是存在本底高、灵敏度低等不利因素^[8]。根据利多卡因与罗哌卡因 pKa 值在 8 左右的性质, 实验选用磷酸氢二钾(pH 在 8.9 ~ 9.4)为碱化剂, 结果表明, 在磷酸氢二钾的作用下既能保证研究药物的提取回收率, 又能降低本底杂质。

本实验发现两组 C_{max} 存有一定差异, 但差异无统计学意义。分析实验数据发现甲磺酸罗哌卡因组出现 5 例 C_{max} 在 3 000 ng/mL 左右的异常病例, 盐酸罗哌卡因出现 1 例 C_{max} 达 2 000 ng/mL 的病例。罗哌

卡因的血浆浓度主要受给药剂量、给药途径、药物相互作用以及患者的年龄、体质量、身高、肝肾功能等因素的影响。由于本实验在控制上述条件下比较两种盐基罗哌卡因人体药代动力学特征, 因此考虑造成该 6 例患者 C_{max} 异常的原因可能与遗传因素有关。近年有文献报道遗传因素中参与药物代谢的细胞色素酶 P540 的基因多态性是引起个体差异的主要原因。罗哌卡因的代谢主要经细胞色素 P450 酶 CYP1A2 代谢为 3 - 羟基罗哌卡因、CYP3A4 代谢为 4 - 羟基罗哌卡因和 PPX。Oda 等^[9-10]报道, CYP1A2 和 CYP3A4 的基因表达水平与罗哌卡因的代谢成正相关。因此, 推测此 6 例 C_{max} 的差异可能与患者肝药酶的基因多态性有关, 具体机制有待进一步研究。

参 考 文 献

- [1] 肖小华, 刘颖菊, 丁敏华, 等. 甲磺酸罗哌卡因与盐酸罗哌卡因的生物等效性分析[J]. 第三军医大学学报, 2006, 28(19): 1968 - 1970.
- [2] 肖洁, 王祥瑞, 蔡美华, 等. 盐酸罗比卡因腰丛 - 坐骨神经阻滞的药代动力学研究[J]. 临床麻醉学杂志, 2005, 21(11): 731 - 733.
- [3] 祝永明, 肖旺频, 安尔丹, 等. 复合全麻下罗哌卡因硬膜外阻滞的药代动力学研究[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2008, 13(7): 809 - 812.
- [4] 王珊娟, 周颖, 张马忠, 等. 下腹部手术病人硬膜外注射甲磺酸罗哌卡因的药代动力学[J]. 中华麻醉学杂志, 2006, 26(9): 810 - 812.
- [5] 王少华, 赵艳, 刘振胜, 等. 甲磺酸罗哌卡因注射液病人体内药代动力学研究[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2009, 14(6): 677 - 680.
- [6] 舒化青, 张小洛, 姚尚龙, 等. 不同浓度罗哌卡因用于腰丛 - 坐骨神经阻滞的药代动力学[J]. 中华麻醉学杂志, 2006, 26(11): 1018 - 1020.
- [7] Van Obbergh LJ, Roelants FA, Veyckemans F, et al. In Children, the addition of epinephrine modifies the pharmacokinetics of ropivacaine injected caudally[J]. Can J Anesth, 2003, 50(6): 593 - 598.
- [8] Gaudreault F, Drolet P, Varin F. High-performance liquid chromatography using UV detection for the simultaneous quantification of ropivacaine and bupivacaine in human plasma [J]. Ther Drug Monit, 2009, 31(6): 753 - 757.
- [9] Arlander E, Ekstrom G, Alm C, et al. Metabolism of ropivacaine in humans is mediated by CYP1A2 and to a minor extent by CYP3A4: an interaction study with fluvoxamine and ketoconazole as *in vivo* inhibitors[J]. Clin Pharmacol Ther, 1998, 64(5): 484 - 491.
- [10] Oda Y, Furuichi K, Tanska K, et al. Metabolism of a new local anesthetic, ropivacaine, by human hepatic cytochrome P450 [J]. Anesthesiology, 1995, 82(1): 214 - 220.