

布南色林片在中国健康志愿者体内的药代动力学

倪晓佳¹, 胡海棠², 张明¹, 胡晋卿¹, 尚德为¹, 温预关^{1*}(¹广州市脑科医院国家药物临床试验机构, 广州 510370; ²丽珠医药集团股份有限公司, 珠海 519020)

摘要 为了研究布南色林片单次给药后的中国健康志愿者体内的药代动力学, 30 例健康志愿者单次口服 4 mg、8 mg 和 12 mg 布南色林片后, 采集 60 h 内动态血标本, 采用 LC-MS/MS 测定血浆中布南色林的浓度, 并用 DAS 3.2.4 软件对试验数据进行处理, 计算药代动力学参数。单次口服 4 mg、8 mg 和 12 mg 布南色林片的主要药代动力学参数 c_{\max} 分别为 (539.61 ± 388.74)、(1 190.39 ± 736.51) 和 (1 637.34 ± 481.45) ng/L, t_{\max} 分别为 (1.00 ± 0.47)、(1.38 ± 0.79) 和 (1.43 ± 0.94) h, $t_{1/2}$ 分别为 (12.05 ± 3.49)、(14.76 ± 3.78) 和 (13.68 ± 3.92) h, $AUC_{0-60\text{ h}}$ 分别为 (4 692.21 ± 3 041.75)、(7 964.42 ± 3 988.07) 和 (9 648.22 ± 2 565.07) ng·h/L, $AUC_{0-\infty}$ 分别为 (5 060.91 ± 3 146.10)、(8 547.61 ± 4 209.87) 和 (9 986.15 ± 2 659.51) ng·h/L。可见, 在 4~12 mg 给药剂量范围内, 布南色林片的主要药代动力学参数的 c_{\max} 、 $AUC_{0-60\text{ h}}$ 、 $AUC_{0-\infty}$ 与剂量呈正相关。

关键词 布南色林; 片剂; LC-MS/MS; 药代动力学

中图分类号 R969.1 **文献标志码** A **文章编号** 1000-5048(2013)06-0540-03

doi:10.11665/j.issn.1000-5048.20130610

Pharmacokinetics of blonanserin tablets in Chinese healthy volunteers

NI Xiaojia¹, HU Haitang², ZHANG Ming¹, HU Jinqing¹, SHANG Dewei¹, WEN Yuguan^{1*}¹Institution of National Drug Clinical Trials of Guangzhou Brain Hospital, Guangzhou 510370;²Clinical Research Center, Livzon Pharmaceutical Group Co., Ltd., Zhuhai 519020, China

Abstract To study the pharmacokinetics of blonanserin tablets in thirty Chinese healthy volunteers grouped into three single-dose levels of 4, 8 and 12 mg. The blood samples were collected up to 60 h after oral administration. The plasma concentration of blonanserin was determined by a validated LC-MS/MS method. The pharmacokinetic parameters were calculated by DAS 3.2.4 software. The main pharmacokinetic parameters of blonanserin after the single dose of 4, 8 and 12 mg were as follows: c_{\max} were (539.61 ± 388.74), (1 190.39 ± 736.51) and (1 637.34 ± 481.45) ng/L; t_{\max} were (1.00 ± 0.47), (1.38 ± 0.79) and (1.43 ± 0.94) h; $t_{1/2}$ were (12.05 ± 3.49), (14.76 ± 3.78) and (13.68 ± 3.92) h; $AUC_{0-60\text{ h}}$ were (4 692.21 ± 3 041.75), (7 964.42 ± 3 988.07) and (9 648.22 ± 2 565.07) ng·h/L; $AUC_{0-\infty}$ were (5 060.91 ± 3 146.10), (8 547.61 ± 4 209.87) and (9 986.15 ± 2 659.51) ng·h/L, respectively. The main pharmacokinetic parameters of blonanserin positively correlated with the dose over the range of 4-12 mg.

Key words blonanserin; tablet; LC-MS/MS; pharmacokinetics

This study was supported by State Key Clinical Department Project (No. 201201007); Guangdong Science and Technology Major Project (No. 2011A080300003, No. 2012A080204017)

布南色林 (blonanserin) 是日本住友制药有限公司研制的新型抗精神病药物, 对多巴胺 D₂ 受体和五羟色胺 5-HT_{2A} 受体有强阻断作用, 能有效改

善精神分裂症患者的阴性症状、阳性症状和认知功能。布南色林对 D₂ 受体的结合力强于对 5-HT_{2A} 受体的结合力, 对肾上腺素 α₁、组胺 H₁、毒蕈碱型

乙酰胆碱 M_1 等受体的结合力低,不良反应小,是新型的第2代抗精神病药物^[1]。目前国内尚未见有布南色林人体药代的相关报道。本试验采用已建立的测定人血浆中布南色林浓度的 LC-MS/MS 方法,采集并分析 30 例健康受试者单次口服布南色林后的血药浓度,考察 4~12 mg 剂量范围的药代动力学规律,为该药在国内上市及临床用药提供参考依据。

1 材料

1.1 药品

受试制剂:布南色林片(批号:20110201,丽珠集团丽珠制药厂)。布南色林对照品(纯度 100%)、内标物布南色林 D(纯度 100%)(丽珠集团丽珠医药研究所)。

1.2 仪器

Agilent 1200 高效液相色谱仪及其附件(美国 Agilent 公司);Agilent 6410 Triple QuadTM LC/MS; BP110S 型电子分析天平(德国 Sartorius 公司);MIKRO12-24 型高速离心机(德国 Hettich 公司)。

1.3 志愿者的选择

健康志愿者 30 例,男女各半,平均年龄为(22 ± 2)岁,身高为(165 ± 7)cm,体重为(56 ± 6)kg。试验前试验方案经广州市脑科医院伦理委员会审批。志愿者本人签署知情同意后,进行体格检查,胸透、心电图、血压、血尿常规及肝、肾功能等各项指标均正常。受试者无吸烟、饮酒史,受试前 1 个月内未参加过其他药物试验,2 周内没有服用任何药物。

2 方法

2.1 LC-MS/MS 血药浓度检测方法

本研究采用已建立的 LC-MS/MS 方法检测血浆中布南色林的药物浓度^[2]。色谱柱:美国 Agilent Eclipse plus C_{18} (4.6 mm \times 150 mm, 3.5 μ m);流动相:乙腈-水(87:13,含 0.005 mol/L 甲酸铵和 0.1% 甲酸);流速:0.5 mL/min;柱温:40 $^{\circ}$ C。质谱条件:电喷雾离子源(ESI),正离子化,毛细管电压 4 000 V,喷雾气压力 344.75 kPa,干燥气体流速 10 L/min,干燥气体温度 350 $^{\circ}$ C。扫描方式为选择性离子监测,布南色林母离子为 368.2,子离子为 297.2,碰撞能量 27 eV,裂解电压 145 V,

四极杆捕捉时间 0.2 s;电子倍增器 400 V。进样量为 4 μ L。质谱裂解图见图 1,色谱图见图 2。

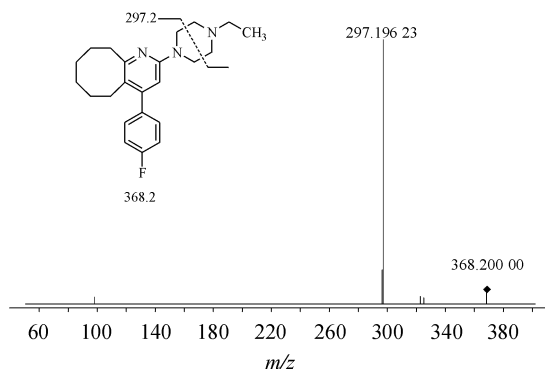


Figure 1 Mass spectra and chemical structures of blonanserin

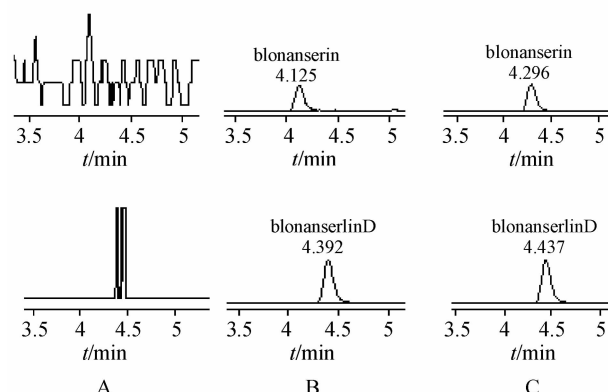


Figure 2 Typical chromatograms of blonanserin

A: Human blank plasma; B: Human blank plasma + blonanserin (10 ng/L) + internal standard; C: Volunteer plasma + internal standard

2.2 给药方法及血样采集

本研究进行单次给药的药代动力学试验。30 名健康志愿者随机分成低、中、高 3 个剂量组(4 mg、8 mg、12 mg),男女各半,分别空腹口服给药,并于服药前 0 h 和服药后 0.25、0.5、0.75、1、1.5、2、3、4、6、8、12、24、36、48 和 60 h 采集肘静脉血 4 mL,分离血浆冷冻于 -20° C 冰箱。受试药以温开水 250 mL 送服,服药后 2 h 内不可饮水,4 h 进统一清淡饮食。试验期间,饮水适量,禁用含咖啡因类的饮料,禁烟禁酒,保持日常轻微活动。密切观察药品不良反应,做好应对各种不良反应的准备。

整个试验过程均在医师和护士监护下进行,并于给药后不同时间监测受试者的反应及生命体征,及时处理和记录试验过程中发生的不良反应。

2.3 药代动力学参数计算

本研究采用 DAS 3.2.4 软件对单次给药后布

南色林的血药浓度数据进行计算拟合, 求算布南色林的药代动力学参数。

3 结 果

3.1 药代动力学参数

30 例健康受试者单次口服布南色林片后血浆中布南色林的平均血药浓度-时间曲线见图 3。将血药浓度-时间数据用 DAS 3.2.4 软件处理, 结果表明, 30 名健康志愿者的血药浓度时间曲线符合口服给药二室模型。 c_{\max} 和 t_{\max} 采用实测值, $AUC_{0-60\text{ h}}$ 采用梯形面积法计算, 其主要药代动力学参数见表 1。

Table 1 Main pharmacokinetic parameters of blonanserin after oral administration in healthy volunteers ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Parameter	Dose		
	4	8	12 mg
t_{\max}/h	1.00 ± 0.47	1.38 ± 0.79	1.43 ± 0.94
$t_{1/2}/\text{h}$	12.05 ± 3.49	14.76 ± 3.78	13.68 ± 3.92
$c_{\max}/(\text{ng/L})$	539.61 ± 388.74	$1\,190.39 \pm 736.51$	$1\,637.34 \pm 481.45$
$V_z/F/L$	$19\,358.37 \pm 10\,693.94$	$26\,266.65 \pm 17\,989.40$	$24\,660.85 \pm 7\,550.01$
$CL_z/F/(L/h)$	$1\,166.03 \pm 742.91$	$1\,315.67 \pm 1\,049.85$	$1\,286.58 \pm 379.35$
$AUC_{0-60\text{ h}}/(\text{ng}\cdot\text{h/L})$	$4\,692.21 \pm 3\,041.75$	$7\,964.42 \pm 3\,988.07$	$9\,648.22 \pm 2\,565.07$
$AUC_{0-\infty}/(\text{ng}\cdot\text{h/L})$	$5\,060.91 \pm 3\,146.10$	$8\,547.61 \pm 4\,209.87$	$9\,986.15 \pm 2\,659.51$

3.2 临床观察

整个试验期间低、中剂量组未见不良反应发生, 高剂量组 1 例出现头晕、心慌、出冷汗, 2 例出现静坐不能, 以上症状于试验当天晚上即自行消退。试验后复查高剂量组有 2 例尿白细胞升高, 3 d 后复查在正常范围内。其余各受试者复查血常规、血生化、尿常规以及心电图、肝、肾功能检查均正常, 说明本品在本试验剂量下安全性良好。

4 讨 论

布南色林片空腹口服后吸收迅速, 约在 1 ~ 1.5 h 达峰, 半衰期约为 12 ~ 15 h。单次口服不同剂量的布南色林片后, 采用 DAS 3.2.4 软件对 c_{\max} 、 $AUC_{0-60\text{ h}}$ 和 $AUC_{0-\infty}$ 进行多剂量线性分析, 结果显示可信区间为 0.797 ~ 1.203, 与判别标准 0.8 ~ 1.25 基本相符, 可见以上 3 个药代动力学参数与剂量基本呈线性关系。采用 SPSS 软件对男女之间各主要药代动力学参数进行成组 t 检验, 结果显示差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。口服给药后大部分受试者在峰浓度附近出现了双峰现象, 但个体出现双峰的时间并不一致, 平均药时曲线上未观察到此现象, 可能是个体对药物的吸收和分布的差异造

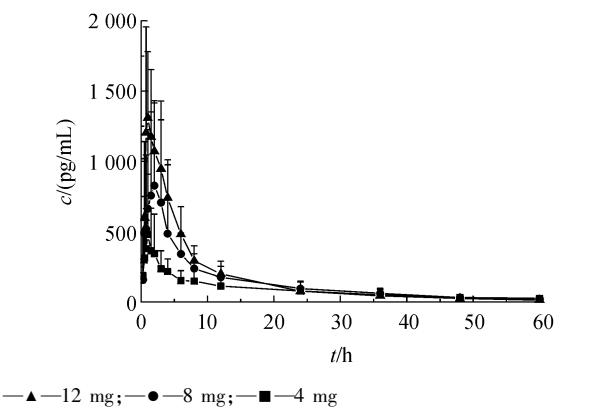


Figure 3 Mean plasma concentration-time profiles of blonanserin after oral administration in healthy volunteers ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

成的。30 例受试者均未出现严重不良反应, 已发现的不良反应均在原研药品日文说明书的报道范围中。本试验 t_{\max} 、 $t_{1/2}$ 与文献 [3 - 4] 报道类似, 但 c_{\max} 、 $AUC_{0-60\text{ h}}$ 和 $AUC_{0-\infty}$ 明显高于日本人, 这可能与布南色林代谢酶 CYP3A4 的个体差异有关, 提示临床应用时应进行血药浓度监测。

参 考 文 献

[1] Chang MH, Li YH. A new antipsychotic agent; blonanserin [J]. *Chin J New Drugs Clin Rem* (中国新药与临床杂志), 2010 (29): 571 - 575.

[2] Wen YG, Ni XJ, Zhang M, *et al.* Simultaneous determination of blonanserin and its metabolite in human plasma and urine by liquid chromatography-tandem mass spectrometry: application to a pharmacokinetic study [J]. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 2012, **903** (15): 46 - 52.

[3] Suzuki H, Gen K. The relationship between the plasma concentration of blonanserin, and its plasma anti-serotonin 5-HT (2A) activity/anti-dopamine D₂ activity ratio and drug-induced extrapyramidal symptoms [J]. *Psychiatry Clin Neurosci*, 2012, **66** (2): 146 - 152.

[4] Saruwatari J, Yasui-Furukori N, Inoue Y, *et al.* Effect of dose timing in relation to food intake on systemic exposure to blonanserin [J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2010, **66** (9): 899 - 902.