



氟马西尼舌下喷雾剂在比格犬体内的药动学研究

华俊杰, 朱敏, 张鹰楠, 卢光照, 张翮

Pharmacokinetic Study of Flumazenil Sublingual Spray in Beagle Dogs

HUA Junjie, ZHU Min, ZHANG Yingnan, LU Guangzhao, ZHANG He

在线阅读 View online: <http://yxsj.smmu.edu.cn/cn/article/doi/10.12206/j.issn.2097-2024.202503042>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

二氢吡啶类钙离子拮抗药物手性分析及其立体选择性药动学研究进展

Advances in chiral analysis and stereoselective pharmacokinetics of dihydropyridine calcium antagonists

药学实践与服务. 2024, 42(8): 319-324 DOI: [10.12206/j.issn.2097-2024.202308062](https://doi.org/10.12206/j.issn.2097-2024.202308062)

UPLC-MS/MS法测定小鼠血浆中紫杉醇脂肪酸酯前药及其药代动力学研究

Determination and pharmacokinetics investigation of prodrugs of paclitaxel fatty acid esters in mouse plasma by UPLC-MS/MS

药学实践与服务. 2024, 42(8): 341-345 DOI: [10.12206/j.issn.2097-2024.202404082](https://doi.org/10.12206/j.issn.2097-2024.202404082)

肝素钠肌醇烟酸酯乳膏中肌醇烟酸酯皮肤药动学研究

Skin pharmacokinetics of inositol nicotinate in heparin sodium inositol nicotinate cream

药学实践与服务. 2025, 43(1): 6-9, 21 DOI: [10.12206/j.issn.2097-2024.202404006](https://doi.org/10.12206/j.issn.2097-2024.202404006)

瑞马唑仑临床应用研究进展

Research progress on the clinical application of remazolam

药学实践与服务. 2024, 42(9): 365-374 DOI: [10.12206/j.issn.2097-2024.202405026](https://doi.org/10.12206/j.issn.2097-2024.202405026)

M2型巨噬细胞外泌体喷剂对压力性损伤的疗效及作用机制

Therapeutic effects and mechanisms of M2 macrophage exosome spray on pressure injuries

药学实践与服务. 2025, 43(9): 436-442 DOI: [10.12206/j.issn.2097-2024.202503066](https://doi.org/10.12206/j.issn.2097-2024.202503066)

基于UHPLC-Q/TOF-MS代谢组学策略的葛根-知母药对防治阿尔茨海默病的药效与作用机制研究

Study on the pharmacological effects and mechanism of Gegen-Zhimu herb pair in preventing and treating Alzheimer's disease by UHPLC-Q/TOF-MS metabolomics strategy

药学实践与服务. 2025, 43(1): 30-40 DOI: [10.12206/j.issn.2097-2024.202409035](https://doi.org/10.12206/j.issn.2097-2024.202409035)



关注微信公众号, 获得更多资讯信息

· 论著 ·

氟马西尼舌下喷雾剂在比格犬体内的药动学研究

华俊杰, 朱敏, 张鹰楠, 卢光照, 张翀 (海军军医大学药理学系, 上海 200433)

[摘要] 目的 研究氟马西尼舌下喷雾剂在比格犬体内的药动学。方法 采用双周期双交叉实验设计方法, 将 12 只比格犬分组实验, 分别以静脉注射和舌下喷雾方式给药, 于给药后 0.16、0.33、0.5、0.75、1.0、1.25、1.5、1.75、2.0、2.5、3.0、4.0、6.0、8.0 h 由腿静脉取血 2 ml, 运用液相色谱-串联质谱(LC-MS/MS)内标法定量测定比格犬血浆中氟马西尼浓度, 并计算主要药动学参数。结果 氟马西尼注射剂和舌下喷雾剂 T_{max} 分别为(0.17±0.00)和(0.28±0.10)h; C_{max} 分别为(8.14±0.81)和(10.41±1.72)ng/ml; $AUC_{0-\infty}$ 分别为(6.90±0.99)和(10.97±1.68)ng·h/ml。氟马西尼舌下喷雾剂生物利用度为 80.79±0.14%。结论 氟马西尼舌下喷雾剂在比格犬体内吸收快, 生物利用度高。

[关键词] 氟马西尼; 舌下喷雾剂; 比格犬; 药动学

[文章编号] 2097-2024(2026)00-0001-04

[DOI] 10.12206/j.issn.2097-2024.202503042

Pharmacokinetic Study of Flumazenil Sublingual Spray in Beagle Dogs

HUA Junjie, ZHU Min, ZHANG Yingnan, LU Guangzhao, ZHANG He (School of Pharmacy, Naval Medical University, Shanghai 200433, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the pharmacokinetics of flumazenil sublingual spray in Beagle dogs. **Methods** Twelve Beagle dogs were grouped in a two-period, two-sequence crossover study design, receiving intravenous injection or sublingual spray administration. Blood samples (2 ml) were collected from the leg vein at 0.16, 0.33, 0.5, 0.75, 1.0, 1.25, 1.5, 1.75, 2.0, 2.5, 3.0, 4.0, 6.0, and 8.0 h post-dosing. The plasma concentration of flumazenil was quantified by liquid chromatography-tandem mass spectrometry (LC-MS/MS) with an internal standard method, and key pharmacokinetic parameters were calculated. **Results** The t_{max} values for flumazenil injection and sublingual spray were 0.17 h and (0.28±0.10) h, respectively; C_{max} values were (8.14±0.81) ng/ml and (10.41±1.72) ng/ml; and $AUC_{0-\infty}$ values were (6.90±0.99) ng·h/ml and (10.97±1.68) ng·h/ml. The bioavailability of the sublingual spray was 80.79±0.14%. **Conclusion** Flumazenil sublingual spray demonstrates rapid absorption and high bioavailability in Beagle dogs.

[Key words] Flumazenil; sublingual spray; Beagle dogs; pharmacokinetics

氟马西尼是一种苯二氮草 (benzodiazepines, BZDs) 受体的竞争性拮抗剂, 通过竞争性结合 γ -氨基丁酸 (gamma-aminobutyric acid, GABA)-A 受体上的苯二氮草结合位点, 抑制苯二氮草类药物的调节作用, 从而逆转其镇静和抗焦虑效应, 临床可用于快速逆转苯二氮草类药物所致的中枢镇静作用, 快速降低机体对苯二氮草类药物的耐受性和依赖性, 提供安全快速的苯二氮草类药物解毒, 帮助患者快速恢复清醒状态清醒^[1-3]。此外, 针对中枢性嗜睡疾病, 氟马西尼已证实能够改善患者的心理运动警觉性和主观警觉性, 有效减轻嗜睡症状^[4-6]。

氟马西尼在人体内的代谢受年龄影响较小, 主

要受首过效应影响, 口服给药时, 其生物利用度仅为 15% ~ 17%, 90% 以上氟马西尼经肾脏代谢为无活性产物后排出^[7]。临床上以静脉注射为氟马西尼主要给药方式, 须有专业人员操作。为了改善其用药便捷性和患者依从性, 通过制剂设计可规避首过效应, 目前氟马西尼的鼻腔滴剂、可植入片剂和舌下片等制剂已经过测试或正在开发中^[6,8-11]。其中, 舌下给药方式通过舌下黏膜丰富的血管直接吸收进入血液循环, 绕过肝脏首过效应, 生物利用度高, 且在重复给药的过程中能够规避静脉注射的侵入性操作, 具有良好的应用前景。课题组前期已经开展氟马西尼舌下片的药动学研究^[11], 本研究进一步探索了氟马西尼舌下喷雾剂在比格犬体内的主要药动学参数, 期望能为临床应用提供数据支撑。

[作者简介] 华俊杰, 硕士研究生, 研究方向: 药物制剂, Email: hua405893373@163.com

[通信作者] 张翀, 副教授, 硕士生导师, 研究方向: 纳米递药系统、军用特需药物制剂, Email: wvzh22@126.com

1 材料和方法

1.1 材料

1.1.1 实验动物

清洁级比格犬, 雄性, 体重 7~9 kg, 均单笼饲养于苏州莱奥生物技术有限公司实验动物中心, 动物许可证号: SCXK(京)2021-0002, 所有动物自由进食饮水, 动物房设定室温 18~26℃, 湿度 40~70%, 光照 12 h 明暗交替。

1.1.2 药品与试剂

氟马西尼注射液(5 ml: 0.5mg, 批号: H20063821, 浙江仙琚制药股份有限公司); 氟马西尼舌下喷雾剂(5 ml: 10 mg, 批号: 20230113, 实验室自制); 氟马西尼对照品(100 mg, 中国食品药品检定研究院); 二甲基亚砜 DMSO(色谱纯, Sigma-Aldrich 公司); 甲苯磺丁脲(色谱纯, Sigma-Aldrich 公司); 乙腈(色谱纯, Sigma-Aldrich 公司); 甲酸铵(色谱纯, 国药集团化学试剂有限公司); 去离子水实验室自制。

1.1.3 主要仪器

高效液相色谱仪(LC-20AD, 日本岛津公司); 质谱仪(QTRAP, 美国 SCIEX 公司); 十万分之一天平(SECURA125-1CN, 德国赛多利斯公司); 色谱柱(XSelect HSS T3, 美国 Waters 公司); 冷冻离心机(Velocity 18R, 英国 Dynamica 公司); 超纯水机(Barnstead, 美国 Thermo Fisher 公司); 超声波清洗器(Simp liamp, Life technologies Company); 涡旋振荡器(VORTEX-6, 海门市其林贝尔仪器有限公司)。

1.2 方法

1.2.1 溶液配制

对照品溶液的配制: 精密称取氟马西尼 10 mg 置于 10 ml 量瓶中, 加入 5 ml DMSO, 涡旋超声至充分溶解, 用 DMSO 定容, 配制得 1.0 mg/ml 的氟马西尼储备液。用 70% 乙腈水溶液按比例逐级稀释储备液, 配制得浓度为 10、20、40、200、1 000、2 000、4 000 ng/ml 的系列对照品溶液, 存于 4℃ 冰箱备用。

内标溶液的配制: 精密称取 10 mg 甲苯磺丁脲于 10 ml 量瓶中, 加入 5 ml DMSO, 涡旋超声至充分溶解, 用 DMSO 定容, 配制得 1.0 mg/ml 的甲苯磺丁脲储备液。用乙腈将甲苯磺丁脲储备液稀释 5 000 倍, 配成 200 ng/ml 的内标溶液, 存于 4℃ 冰箱备用。

1.2.2 血浆样品处理方法

取 100 μ l 血浆样品到 EP 管中, 加入 600 μ l 内标溶液(200 ng/ml 甲苯磺丁脲的乙腈溶液)。涡旋混匀 1 min, 在 13 000 r/min、4℃ 条件下离心 10 min, 取上清液用 30% 的乙腈溶液 1:1 稀释, 待测。

1.2.3 LC-MS/MS 检测条件^[1]

色谱条件: 色谱柱 XSelect HSS T3(2.1 mm \times 50 mm, 2.5 μ m), 流速 0.6 ml/min, 柱温 15℃, 进样量 8 μ l, 流动相 1 mmol/L 甲酸铵水溶液为 A 相, 乙腈为 B 相。梯度洗脱: 0.01~1.30 min, 30%B; 1.30~1.80 min, 30%~95%B; 1.80~1.81 min, 95%B; 1.81~2.20 min, 30%B。

质谱条件: 电喷雾电离源(ESI), 正离子模式下多反应监测(MRM)扫描, 喷雾电压 5.5 kV, 源温度 500℃, 雾化气为 60 psi, 辅助加热气为 60 psi, 气帘气为 40 psi, 离子对、去簇电压、碰撞室出口电压及碰撞能量等参数见表 1。

表 1 质谱参数

药物	母离子	子离子	去簇电压(U/V)	碰撞室出口电压(U/V)	碰撞能量(U/V)
氟马西尼	304.2	257.9	140	15	25
甲苯磺丁脲	271	74.2	70	15	22

1.2.4 比格犬体内药动学研究

实验动物分组: 实验采用双周期双交叉实验设计方案。将 12 只雄性比格犬, 随机编号, 分组实验。受试动物实验前禁食至少 12 h, 自由饮水, 两周期间洗净期为 1 周。

给药方法与取样: 氟马西尼注射液, 单剂量静脉注射, 每次每只比格犬 1 ml(含主药成分 0.1 mg)。氟马西尼舌下喷雾剂, 单剂量舌下喷雾给药, 每次每只比格犬 1 揲(100 μ l, 含主药成分 0.2 mg)。于给药后 0.16、0.33、0.5、0.75、1.0、1.25、1.5、1.75、2.0、2.5、3.0、4.0、6.0、8.0 h 由腿静脉取血 2 ml, 置于肝素钠采血管中, 以 12 000 r/min 条件离心 10 min, 分离血浆, 置于-2℃ 冰箱保存待测。

血药浓度测定: 运用 LC-MS/MS 内标法定量测定每只比格犬各采血时间点血药浓度, 利用 WinNonlin 7.0 药动学软件对所测数据进行非房室模型分析。

2 结果

2.1 药动学测定结果

2.1.1 血药浓度-时间曲线

根据血药浓度-时间数据, 绘制氟马西尼静脉注射和舌下喷雾给药的血药浓度-时间曲线图, 如图 1 所示。通过药物浓度-时间曲线可知, 相较静脉注射, 氟马西尼舌下喷雾给药在比格犬内吸收快速, 达峰浓度更高, 体内滞留时间更长。

2.1.2 药动学参数

通过 WinNonlin 7.0 药动学软件计算拟合 \pm 得

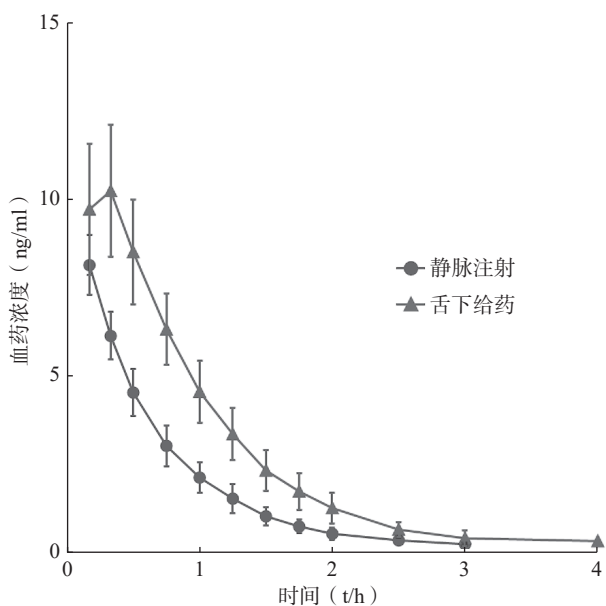


图1 氟马西尼静注和舌下喷雾给药的血药浓度-时间曲线图

到主要药代动力学参数,应用 SPSS 16.0 软件±对数据进行统计分析,并计算出氟马西尼舌下±喷雾的绝对生物利用度,结果见表2。氟马西尼±注射剂和舌下喷雾剂的达峰时间分别为 0.17 和±(0.28±0.10)h,峰浓度分别为(8.14±0.81)和(10.41±±1.72)ng/ml, AUC_{0-t}分别为(6.90±0.99)和(10.97±±1.68)ng·h/ml,氟马西尼舌下喷雾剂生物利用度为 80.79±0.14%。

表2 氟马西尼静注和舌下喷雾给药的药动学参数 (x±s, n=12)

参数	静脉给药 (0.1 mg)	舌下喷雾给药 (0.2 mg)	P
t _{1/2} (h)	0.53±0.08	0.59±0.20	
T _{max} (h)	0.17±0.00	0.28±0.10	<0.01
C _{max} (ng/ml)	8.14±0.81	10.41±1.72	<0.01
AUC _{0-t} (ng·h/ml)	6.70±0.97	10.73±1.65	<0.01
AUC _{0-∞} (ng·h/ml)	6.90±0.99	10.97±1.68	<0.01
MRT _{0-∞} (h)	0.68±0.09	0.94±0.18	<0.01
F(%)		80.79±0.14	

3 讨论

为实现氟马西尼对苯二氮卓类药物的拮抗作用并促使患者恢复清醒状态,其快速起效至关重要。注射剂、舌下喷雾剂、舌下片等剂型均可以满足氟马西尼的快速起效需求。

本课题运用(LC-MS/MS)内标法定量测定比格犬血浆中氟马西尼浓度,对自制的氟马西尼舌下喷雾剂在比格犬体内药物代谢动力学进行研究,并计算主要药动学参数。比较校正后药动学参数可见,舌下喷雾剂的 AUC_{0-∞}、C_{max} 均显著高于注射

剂(0.1 mg)(P<0.01),结合目前临床上注射液促醒起始剂量 0.1 mg,可知喷雾剂单揪即可达药物起效剂量;且 MRT_{0-∞}显著长于注射剂(P<0.01),表明药物在体内滞留时间更长,作用更为长效。

前期氟马西尼舌下片的研究显示,舌下片需 15 min 完成崩解与溶出,经舌下黏膜吸收后,在比格犬体内药物达峰时间约 35 min,生物利用度约 52.68%^[10]。较长的达峰时间可能与药片在舌下的停留吸收有关,并且停留时间长可能会导致部分药物进入胃肠道引起首过效应,使其生物利用度不及舌下喷雾剂。相比之下,舌下喷雾剂以微滴形式直接接触舌下黏膜,无崩解过程,药物被黏膜快速吸收,可将达峰时间缩短至 17 min,使氟马西尼起效时间提前,生物利用度提高至 80.79%。说明氟马西尼舌下喷雾剂有较好的临床应用潜力。

目前,氟马西尼上市剂型为注射剂,需静脉注射(0.1~0.2 mg 的小剂量递增),用于苯二氮卓类药物中毒解救、昏迷诊断及术后过度镇静逆转。但由于氟马西尼在肝脏快速消除,半衰期时间较短,导致其持续作用时间有限;为维持拮抗作用,在治疗过程中需根据病情进展及患者机体反应多次给药^[12-13],存在给药难度大、安全性低、患者依从性差等问题。

相较而言,本研究开发的氟马西尼舌下喷雾剂具有避免首过效应、起效快速、使用便捷舒适等特点,特别在多剂量给药、群体给药方面具备注射剂无法比拟的优势,且更适用于急救、吞咽困难或昏迷患者,值得进一步研发推广。

此外,研究显示,单次口服剂量高达 600 mg 或静脉推注高达 100 mg 时,氟马西尼在健康志愿者中耐受良好,没有显著的药理效应^[14]。口服氟马西尼安全窗相对较宽,但舌下喷雾剂起效迅速,若患者重复给药或操作失误会导致剂量增加,需严格规范给药剂量和间隔以保障安全,在安全性方面需要进一步研究。

【参考文献】

- [1] OLSEN R W. GABA_A receptor: Positive and negative allosteric modulators[J]. *Neuropharmacology*, 2018, 136: 10-22.
- [2] SIEGHART W, SAVIĆ M M. International union of basic and clinical pharmacology. CVI: GABA_A receptor subtype- and function-selective ligands: key issues in translation to humans[J]. *Pharmacol Rev*, 2018, 70(4): 836-878.
- [3] 侯成, 卢光照, 李文清, 等. 氟马西尼的药理、药效和剂型应用进展 [J]. *药与实践杂志*, 2017, 35(6): 485-489.
- [4] TROTTI L M, ARNULF I. Idiopathic hypersomnia and other hypersomnia syndromes[J]. *Neurotherapeutics*, 2021, 18(1):

- 20-31.
- [5] RYE D B, BLIWISE D L, PARKER K, et al. Modulation of vigilance in the primary hypersomnias by endogenous enhancement of GABA_A receptors[J]. *Sci Transl Med*, 2012, 4(161): 161ra151.
- [6] TROTTI L M, SAINI P, KOOLA C, et al. Flumazenil for the treatment of refractory hypersomnolence: clinical experience with 153 patients[J]. *J Clin Sleep Med*, 2016, 12(10): 1389-1394.
- [7] RONCARI G, TIMM U, ZELL M, et al. Flumazenil kinetics in the elderly[J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 1993, 45(6): 585-587.
- [8] SCHEEPERS L D, MONTGOMERY C J, KINAHAN A M, et al. Plasma concentration of flumazenil following intranasal administration in children[J]. *Can J Anaesth*, 2000, 47(2): 120-124.
- [9] KELTY E, MARTYN V, O'NEIL G, et al. Use of subcutaneous flumazenil preparations for the treatment of idiopathic hypnagogic jerks: a case report[J]. *J Psychopharmacol*, 2014, 28(7): 703-706.
- [10] 张鹰楠, 许子艺, 卢光照, 等. 喷雾剂临床应用及质量控制研究进展[J]. *药学实践与服务*, 2024, 42(01): 1-5+17.
- [11] 张鹰楠, 侯成, 许子艺, 等. 氟马西尼舌下片的制备及药动学研究[J]. *药学实践与服务*, 2024, 42(3): 108-113.
- [12] 姜逸文. 氟马西尼用于全凭静脉麻醉术后催醒的临床研究[J]. *中国实用医药*, 2017, 12(30): 161-162.
- [13] 李冬梅, 李龙云, 焦宏伟, 等. 不同剂量咪达唑仑联合芬太尼在无痛支气管镜检查中的应用[J]. *中国实验诊断学*, 2018, 22(10): 1797-1799.
- [14] JANSSEN U, WALKER S, MAIER K, et al. Flumazenil disposition and elimination in cirrhosis. [J]. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 1989 46.(3): 317-23.
- [收稿日期] 2025-03-19 [修回日期] 2025-07-25
[本文编辑] 崔俐俊,