

尼莫地平口腔崩解片的药动学及相对生物利用度研究

高 越, 杨 凌, 邬 蓉 (第二军医大学药学院, 上海 200433)

[摘要] **目的** 研究尼莫地平口腔崩解片在人体内的药动学, 比较其与市售尼莫地平片人体内药物动力学及相对生物利用度。**方法** 将6名健康志愿者随机分成两组, 交叉单剂量口服尼莫地平口腔崩解片A和市售片B各60mg, 采用HPLC法测定血浆中尼莫地平的浓度。**结果** 口服尼莫地平口腔崩解片A和市售片B后, 主要药代动力学参数分别为 C_{\max} (256.23 ± 54.64) g/ml, (102.415 ± 36.96) g/ml; T_{\max} 分别为 (0.7049 ± 0.035) h, (1.3317 ± 0.123) h; $T_{1/2}$ 分别为 (0.2734 ± 0.031) h, (1.1958 ± 0.141) h; $AUC_{0-\infty}$ 分别为 (622.77 ± 98.03) g/(ml·h), (354.63 ± 96.24) g/(ml·h)。尼莫地平口腔崩解片A相对于市售片B的人体生物利用度为177.27%。**结论** 自制尼莫地平口腔崩片速释效果明显, 并能提高生物利用度。

[关键词] 尼莫地平; 高效液相色谱法; 药动学; 相对生物利用度

[中图分类号] R743 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1006-0111(2012)03-0197-06

[DOI] 10.3969/j.issn.1006-0111.2012.03.011

Study on pharmacokinetics and relative bioavailability of nimodipine orally disintegrating tablet

GAO Yue, YANG Ling, WU Rong (School of pharmacy, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China)

[Abstract] **Objective** To research the pharmacokinetics and relative bioavailability of Nimodipine rapid disintegrating tablet in human body, which was compared with Nimodipine market tablets. **Methods** 6 cases of health volunteer were divide into two groups randomly, alternately taking rapid disintegrating tablet A and market tablet B of Nimodipine 60mg single dosage orally, HPLC was used to determine the concentration of Nimodipine in blood. **Results** The main Pharmacokinetics parameters after single oral administration Nimodipine rapid disintegrating tablet A and Nimodipine market tablet B were (256.23 ± 54.64) g/ml, (102.415 ± 36.96) g/ml in C_{\max} ; (0.7049 ± 0.035) h, (1.3317 ± 0.123) h in T_{\max} ; (0.2734 ± 0.031) h, (1.1958 ± 0.141) h in $T_{1/2}$; (622.77 ± 98.03) g/(ml·h), (354.63 ± 96.24) g/(ml·h) in $AUC_{0-\infty}$, respectively. The bioavailability of rapid disintegrating tablet was 177.27% relative to market tablet. **Conclusion** Nimodipine rapid disintegrating tablet was capable of releasing rapidly, and had an enhanced bioavailability as compared with market tablet.

[Key words] nimodipine; HPLC; pharmacokinetics; relative bioavailability

尼莫地平片目前已在各大医院广泛使用, 但尼莫地平亲脂性高、水溶性小, 口服不易吸收。制剂配方的合理与否, 制剂工艺的好坏将直接影响尼莫地平片的生物利用度, 影响尼莫地平的临床疗效。为克服现有剂型不足, 进一步改进尼莫地平口服后的吸收性能, 提高生物利用度, 本课题在采用固体分散技术的基础上研制了尼莫地平口崩片。该制剂不仅适用于吞咽困难的病人, 而且对于在工作时不易获得饮用水的患者提供了方便。本实验观察了尼莫地平口崩片在健康志愿者体内的药代动力学和相对生物利用度, 并与其市售片进行比较研究, 旨在为口崩片的临床应用提供参考依据。

尼莫地平在体内转化后有多种代谢产物, 且在人体血液或其它体液中的治疗浓度较低。已经有报

道的检测方法有GC, 放免法及HPLC^[1-4], 本试验采用简单、快速、灵敏的HPLC法, 测定了6名健康志愿受试者口服自制尼莫地平口崩片和市售普通片后的体内药时过程, 进行了人体药代动力学研究, 通过对计算参数的统计学比较, 进行了相对生物利用度的探讨。

1 材料与仪器

尼莫地平口腔崩解片(自制); 尼莫地平片(30mg, 中国北京拜耳医药保健有限公司); 尼群地平对照品(金坛喜琳医药原料有限公司); 肝素钠(江苏常州千红生化制药有限公司); 乙腈和甲醇(美国Fisher公司)均为色谱纯; 氢氧化钠和乙酸乙酯(上海化学试剂有限公司)、磷酸氢二钾(国药集团化学试剂有限公司)均为分析纯。

高效液相色谱仪: 美国Agilent公司, 包括Agi-

[作者简介] 高 越(1975-), 女, 讲师. Tel: (021)81871213, E-mail: gaoyue2000@hotmail.com.

lent 1100 HPLC, 四元泵, 在线脱气机, 高性能自动进样器, 柱温箱, DAD 二级管阵列检测器, 配有 Agilent ChemStation 色谱工作站; XW-80 型液体涡旋混合器(上海医科大学仪器厂); 高速离心机(ABBORT, 美国); KUDOS SK2200H 型超声器(上海科导超声仪器公司); METYLER AE240 型电子天平, 瑞士梅特勒-托利多公司(梅特勒, 美国); ORION MODEL828 型 pH 计(美国奥立成 ORION 公司); 水为二次蒸馏水。

2 实验方法

2.1 血浆样品的 HPLC 分析

2.1.1 血浆样品预处理^[5] 精密量取血浆 1 ml 于 10 ml 磨口具塞离心管中, 加入 50 L 浓度为 2.0 μg/ml 的尼群地平内标溶液, 5M NaOH 100 L 和 5 ml 蛋白沉淀试剂(乙酸乙酯溶液), 涡旋混合 3 min, 以 4 000 r/min 离心 10 min, 吸取上清液至另一试管中, 在 50 °C 水浴锅内, 经氮气流挥干。加 100 μl 流动相溶解残留物, 涡旋混合 1 min 后移至 1.5 ml PP 离心管内, 于 12 000 r/min 高速离心 5 min, 吸取上清液 80 μl, 置于进样瓶。取 20 μl 进样, 进行色谱分析。所有操作均避光进行。

2.1.2 色谱系统条件 色谱柱: AgiLent ZORBAX

Extend-C₁₈(4.6 mm × 250 mm, 5 μm); 流动相为水(A)和甲醇(B)(磷酸氢二钾调至 pH 9.07); 梯度洗脱程序如下: 0 ~ 20 min, 63% ~ 63% B; 20 ~ 24 min, 63% ~ 80% B; 24 ~ 30 min, 80% ~ 80% B; 进样前以流动相梯度初始条件平衡 10 min; 流速 1.0 ml/min, 检测波长 239 nm, 进样量 20 μl, 柱温 25 °C, 运行时间 30 min。

2.2 分析方法的验证

2.2.1 分析方法特异性 取空白血浆 100 μl 除不加内标溶液并另外补加 50 μl 乙酸乙酯溶液, 其余按“血浆样品的处理”项下方法操作, 获得空白血浆样品; 将一定浓度的尼莫地平对照溶液和内标-尼群地平溶液加入到 1.5 ml 塑料管中, 50 °C 水浴通氮气挥干溶剂, 加入 100 μl 空白血浆, 依上述样品处理方法同法进行样品处理, 获得相应的空白血浆添加标准品溶液; 取给药后收集的 plasma 样品, 依同法进行样品处理, 获得实测血浆样品溶液。在上述色谱条件下测得空白血浆、空白血浆添加标准品及实测血浆样品溶液的典型图谱见图 1 所示。结果显示保留时间分别为尼莫地平 15.357 min, 尼群地平 12.416 min; 相应的理论塔板数均大于 5 000, 拖尾因子、分离度均符合测定要求, 表明空白血浆中的内源性物质不干扰待测成分和内标尼群地平的含量测定。

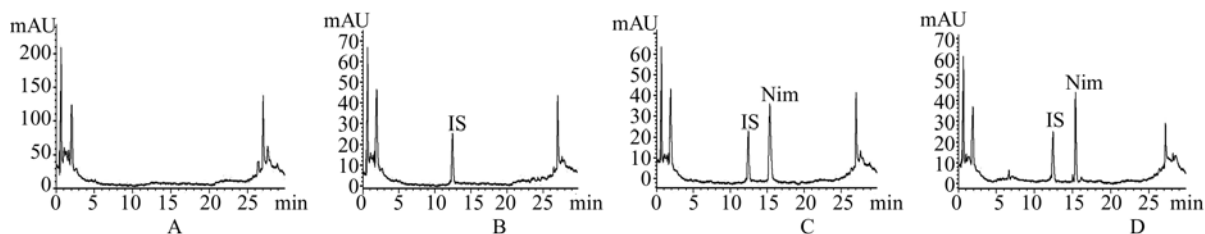


图 1 血浆中尼莫地平的 HPLC 图

A-空白血浆; B-空白血浆 + 内标; C-空白血浆 + 内标 + 尼莫地平; D-实测血浆样品

2.2.2 标准曲线与线性范围、检测限与定量限

2.2.2.1 标准系列溶液的制备 精密称取尼莫地平对照品 9.41 mg, 置 25 ml 棕色容量瓶中, 加甲醇超声溶解并稀释定容至刻度, 摇匀, 即得尼莫地平对照品贮备液 376.4 μg/ml 的标准贮备液。精密吸取标准贮备液, 用甲醇稀释定容, 制得 7 个浓度梯度的对照品溶液。

2.2.2.2 内标尼群地平溶液的制备 精密称取尼群地平对照品溶液 10.02 mg 置 50 ml 棕色容量瓶中制得浓度为 200.4 μg/ml 的对照品溶液, 稀释 100 倍制得浓度为 2.004 μg/ml 的尼群地平内标溶液。

2.2.2.3 标准系列模拟血浆样品溶液的制备 分

别精密吸取系列标准溶液 100 μl, 置于 1.5 ml 塑料小离心管中, 50 °C 水浴通氮气挥干, 加入 100 μl 空白血浆, 后加入 50 μl 浓度为 2.0 μg/ml 的尼群地平甲醇内标溶液, 5 M NaOH 50 μl 和 170 μl 蛋白沉淀试剂(乙酸乙酯溶液), 涡旋混合 30 s, 于 12 000 r/min 高速离心 10 min, 取上清, 制得 7 个浓度梯度的标准模拟生物样品。

2.2.2.4 标准曲线的绘制 取系列标准模拟生物样品, 按“血浆样品的处理方法”项下方法操作, 制得 7 个浓度梯度的标准血浆样品, 进行色谱分析, 得血浆标准曲线方程及相关系数: $R = 0.0031C + 0.0242$, $r = 0.9998$, 线性范围为 3.9898 ~ 398.98

μg/ml。测得血浆中最低检测限为 0.214 μg/ml,最低定量限为 0.537 μg/ml。

2.2.2.5 分析方法的精密度与准确度 按血浆样品标准曲线测定方法配制低、中、高 3 种不同浓度的尼莫地平的标准血浆样品,按上述血浆样品预处理步骤操作,测定日间和日内相对标准偏差,结果见表 1。

表 1 血浆中尼莫地平的日内、日间精密度与准确度 (%) (n=5)

理论量 (μg/ml)	日内精密度			日间精密度		
	测得量 (μg/ml)	精密度 RSD (%)	准确度 (%)	测得量 (μg/ml)	精密度 RSD (%)	准确度 (%)
20.025	19.530	2.356	97.53	19.114	4.908	95.45
49.685	50.629	1.885	101.9	48.657	2.271	97.93
100.122	103.326	3.232	103.2	98.370	1.647	98.25

2.2.2.6 样品稳定性 依据“血浆样品的分析方法”项下方法制备低、中、高质控样品,平行制备 5 份,1 份按血浆样品处理项下方法立即提取分析;4 份置 -4℃ 贮存,于第 1、2、3、4 天取出后按血浆样品处理后测定,观察其变异情况,结果见表 2。结果说明在 -4℃ 放置 4 d 其变异 < 15%,说明样品在 -4℃ 贮存稳定性良好。

依据“血浆样品的分析方法”项下方法制备低、中、高质控样品,分别放置 0、1、2、3、6、8、12 h 后进样分析,观察其变异情况,结果见表 2。结果表明尼莫地平的相对标准偏差 < 15%,说明尼莫地平在 12 h 内稳定性良好。

表 2 血浆中尼莫地平的稳定性

理论量 (μg/ml)	-4℃ 存放 4 d 的稳定性			室温放置 12 h 的稳定性		
	测得量 (μg/ml)	RSD (%)	准确度 (%)	测得量 (μg/ml)	RSD (%)	准确度 (%)
20.025	19.831	1.690	99.03	19.709	2.234	98.42
49.685	50.728	2.737	102.1	49.268	1.551	99.16
100.122	101.624	2.480	101.5	97.399	2.673	97.28

2.2.2.7 提取回收率 分别精密吸取系列标准溶液 170 μl,置 1.5 ml 塑料小离心管中,50℃ 水浴通氮挥干,加入 100 μl 空白血浆,按“血浆样品的处理方法”项下操作,制备低、中、高 3 个浓度的质控样品,每浓度 5 个样品。同时另取空白血浆 100 μl,按“血浆样品的处理方法”项下操作,获得空白血浆样品;精密吸取空白血浆样品 100 μl 置 1.5 ml 塑料小离心管中,加尼群地平内标溶液 50 μl 和 3 个浓度梯度的混合对照品溶液 170 μl,取 20 μl 进行 HPLC 分析,获得相应化合物峰面积与内标尼群地平的峰

面积之比(A_1/A_{is})。将质控样品的峰面积之比与未经提取处理的相应浓度的标准溶液中尼莫地平与内标峰面积之比(A_2/A_{is})进行比较,计算提取回收率,结果见表 3。

表 3 HPLC 法测定血浆尼莫地平的提取回收率结果

浓度 (μg/ml)	A_1/A_{is}	A_2/A_{is}	绝对回收率 (%)	RSD (%)
20.025	1.906	1.737		2.404
20.004	1.872	1.673	91.73 ± 2.21	
20.017	1.896	1.795		
49.685	1.39	1.175		4.422
49.642	1.381	1.25	89.73 ± 3.97	
49.609	1.401	1.319		
100.122	2.891	2.614		3.267
99.754	2.826	2.651	94.05 ± 3.07	
99.986	2.854	2.795		

2.2.2.8 随行标准曲线与质量控制 以低、中、高 3 种浓度含尼莫地平的血浆质控样品与每个分析批的待测样品同时测定,质控样品低、中、高 3 个浓度点测定结果偏差均小于 10%。

本研究所建立的血浆样品中尼莫地平的 HPLC 测定方法,简便可靠,血浆中内源性物质均不干扰样品峰,尼莫地平在相应的线性范围内,呈良好的线性关系;3 个浓度梯度的相对回收率均在 95.0% ~ 105.0% 之间,日内和日间精密度相对标准差均小于 5.0%;稳定性实验结果表明,尼莫地平在 -4℃ 贮存及室温放置 12 h 稳定性良好。综上实验结果,说明该方法符合生物样品的分析要求,可以用于尼莫地平的药动学研究。

2.3 实验方法

2.3.1 健康志愿者试验设计 健康男性志愿者 6 名,年龄 20 ~ 27 岁,平均(23.0 ± 0.7)岁;体重 50 ~ 68 kg,平均(58.9 ± 5.7) kg;身高 169 ~ 179 cm,平均(173.3 ± 4.2) cm。试验前经体检,心、肝、肾功能均为正常,受试者对试验过程及可能发生的不良反应表示理解并签约知情同意书。受试前 2 周内停用一切药物,用药前禁食 8 h,服药后 3 h 统一进食低脂肪低蛋白标准餐,受试期间禁止服用其它药物及烟、酒、茶。采取随机分成 A、B 两组,A 组于舌上给自制尼莫地平口崩片(剂量为 60 mg),B 组口服尼莫地平普通片剂 60 mg,同时用 100 ml 水送服。与服药前和服药后选定时间点用埋植于前上臂的留滞针采血 3 ml,置于肝素化试管中,以 4 000 r/min 离心 10 min,分离血浆,置于 -20℃ 的冰柜中保存待测。经一周洗脱期后,两组交换做自身对照。尼莫地平片剂及自制口崩片的

取样间隔为 0、5、10、20、30、45 min; 1.0、1.5、2.0、2.5、3.0、4.0、5.0、6.0 h。

2.3.2 数据处理 非隔室模型分析法(统计矩法)^[6]相应的参数估算公式如下:

$$AUC_{0-\tau} = \sum (C_i + C_{i-1}) \times (t_i - t_{i-1}) / 2$$

$$AUMC_{0-\tau} = \sum (C_i + C_{i-1}) \times (t_i - t_{i-1}) / 2 + C_n / \lambda$$

$$AUMC_{0-\infty} = \sum (C_i t_i + C_i - 1 t_i - 1) \times (t_i - t_{i-1}) / 2 + C_n (1 / \lambda^2 + t_n / \lambda)$$

$$AUMC_{0-\infty} = \sum (C_i t_i + C_i - 1 t_i - 1) \times (t_i - t_{i-1}) / 2 + C_n (1 / \lambda^2 + t_n / \lambda)$$

$$MRT = AUMC_{0-\infty} / AUC_{0-\infty}$$

$$CL/F = D / AUC_{0-\infty}$$

$$t_{1/2} = 0.693 / \lambda$$

$$V_{SS} = D \times AUMC_{0-\infty} / (AUC_{0-\infty}^2)$$

式中 λ 为药时曲线末端相消除速率常数, t_n 和 C_n 分别为最后取血点时间和血浆药物浓度。药代动力学参数 T_{max} 、 C_{max} 取相应血浆样品实测值。以市售普通片剂为对照制剂, 进行口腔崩解片相对生物利用度的计算。

相对生物利用度 $F = \text{检品的 AUC} / \text{相同剂量市售片的 AUC}$

表 4 6 名志愿者口服单剂量尼莫地平口崩片后体内的血药浓度

时间	志愿者编号						$\bar{x} \pm s$
	1	2	3	4	5	6	
5 min	7.61	19.03	21.59	15.52	13.94	17.12	15.80 ± 4.40
10 min	63.88	67.58	55.90	62.26	57.29	43.25	58.36 ± 7.81
20 min	191.48	112.64	145.36	173.45	115.76	97.31	139.33 ± 34.04
30 min	318.52	219.15	246.00	269.03	181.02	196.34	238.34 ± 46.27
45 min	427.86	329.79	366.57	395.36	298.74	305.27	353.93 ± 47.15
1.0 h	309.83	205.32	224.55	256.31	167.89	182.30	224.37 ± 47.69
1.5 h	206.48	105.79	102.18	163.01	112.46	120.04	135.00 ± 37.76
2.0 h	125.01	53.13	63.57	101.65	95.12	97.39	89.31 ± 24.14
2.5 h	106.10	29.27	42.16	62.21	65.62	80.18	64.26 ± 24.91
3.0 h	97.03	25.81	36.82	53.25	61.08	74.17	57.59 ± 24.06
4.0 h	53.41	23.22	14.28	28.33	31.59	42.03	32.58 ± 12.40
5.0 h	16.26	13.02	10.90	21.06	26.15	33.28	20.11 ± 7.75
6.0 h	12.79	11.34	9.35	19.35	23.97	25.54	17.06 ± 6.26

表 5 6 名志愿者口服单剂量尼莫地平市售片后体内的血药浓度

时间	志愿者编号						$\bar{x} \pm s$
	1	2	3	4	5	6	
5 min	7.28	6.24	8.32	5.71	6.51	7.09	6.86 ± 0.92
10 min	38.09	20.72	12.27	23.85	16.12	30.06	23.52 ± 9.43
20 min	82.65	33.54	32.35	45.07	21.66	36.13	41.90 ± 21.33
30 min	110.97	98.62	41.46	50.76	34.26	40.91	62.83 ± 33.16
45 min	141.87	104.27	56.84	49.46	43.48	60.24	76.03 ± 38.77
1.0 h	165.93	121.52	78.82	67.99	63.41	84.26	96.99 ± 39.54
1.5 h	189.15	152.24	104.33	89.81	94.65	121.34	125.25 ± 38.62
2.0 h	153.69	126.51	85.38	58.09	68.83	101.57	99.01 ± 36.12
2.5 h	112.26	98.03	62.46	49.06	57.43	75.61	75.81 ± 24.71
3.0 h	78.19	65.37	48.05	40.13	45.24	51.35	54.72 ± 14.30
4.0 h	35.44	33.13	29.61	19.28	31.64	30.37	29.91 ± 5.61
5.0 h	24.12	15.12	18.13	12.8	19.51	17.09	17.80 ± 3.89
6.0 h	19.02	13.28	15.86	9.81	17.26	15.37	15.10 ± 3.22

3 结果与讨论

3.1 实验结果 采用 HPLC 法进行体内尼莫地平血药浓度的测定。健康志愿者单剂量口服尼莫地平自制口崩片和普通片剂后的体内血药浓度数据和血

药浓度-时间曲线图分别见表 4、表 5 和图 2。用梯形法计算曲线下面积 AUC, 照统计矩法^[7] 计算平均滞留时间(MRT)、平均吸收时间(MAT)、并计算相对生物利用度(F), 照药动学方法计算达峰时间(T_{max})和达峰浓度(C_{max})等各种药物动力学参数,

见表6、表7。

表6 6名志愿者口服尼莫地平口崩片后的药动学参数

参数	志愿者编号						$\bar{x} \pm s$
	1	2	3	4	5	6	
$T_{1/2}$ (h)	0.248 7	0.285 4	0.280 7	0.332 9	0.253 5	0.239 2	0.273 4 ± 0.031
C_{max} (g/mL)	351.81	239.71	213.40	308.53	208.99	214.94	256.23 ± 54.64
T_{max} (h)	0.7244	0.6579	0.660 8	0.7071	0.723 9	0.755 1	0.704 9 ± 0.035
$AUC_{(0-t)}$ [$\mu\text{g}/(\text{ml} \cdot \text{h})$]	810.43	524.92	521.03	655.33	587.52	637.39	622.77 ± 98.03
$AUC_{(0-\infty)}$ [$\mu\text{g}/(\text{ml} \cdot \text{h})$]	898.92	586.27	592.1	748.79	655.62	710.43	698.69 ± 106.92
$AUMC_{(0-t)}$ [$\mu\text{g}/(\text{ml} \cdot \text{h})$]	290.86	216.16	211.07	314.82	214.91	220.03	244.64 ± 41.81
$AUMC_{(0-\infty)}$ [$\mu\text{g}/(\text{ml} \cdot \text{h})$]	323.95	248.83	256.24	359.07	265.13	244.4 2	282.94 ± 43.12
$MRT_{(0-\infty)}$ (h)	0.3589	0.411 8	0.405 1	0.480 4	0.365 8	0.345 2	0.3945 ± 0.045
V_{ss} (L/kg)	0.032 6	0.065 9	0.065 5	0.057	0.051 3	0.043 4	0.052 6 ± 0.011
CL/F [L/h · kg]	0.090 8	0.160 0	0.161 7	0.118 7	0.140 3	0.125 7	0.132 9 ± 0.025

表7 6名志愿者口服尼莫地平市售片后的药动学参数

参数	志愿者编号						$\bar{x} \pm s$
	1	2	3	4	5	6	
$T_{1/2}$ (h)	0.987	1.042	1.278	1.218	1.399	1.251	1.195 8 ± 0.141
C_{max} (g/ml)	170.41	131.14	82.96	69.44	67.99	92.55	102.41 5 ± 36.96
T_{max} (h)	1.186	1.264	1.401	1.203	1.525	1.411	1.331 7 ± 0.123
$AUC_{(0-t)}$ [$\mu\text{g}/(\text{ml} \cdot \text{h})$]	528.17	420.36	310.16	237.64	280.75	350.70	354.63 ± 96.24
$AUC_{(0-\infty)}$ [$\mu\text{g}/(\text{ml} \cdot \text{h})$]	596.79	457.02	344.72	261.57	314.94	389.82	394.14 ± 109.03
$AUMC_{(0-t)}$ [$\mu\text{g}/(\text{ml} \cdot \text{h})$]	752.11	632.22	571.94	417.77	566.83	633.01	595.65 ± 100.21
$AUMC_{(0-\infty)}$ [$\mu\text{g}/(\text{ml} \cdot \text{h})$]	823.21	695.75	639.59	467.48	633.68	696.75	659.41 ± 106.02
$MRT_{(0-\infty)}$ (h)	1.42 4	1.504	1.844	1.758	2.019	1.805	1.725 7 ± 0.203
V_{ss} (L/kg)	0.161 8	0.214 7	0.356 7	0.443 9	0.431 5	0.308 8	0.319 6 ± 0.104
CL/F [L/(h · kg)]	0.113 6	0.142 7	0.193 4	0.252 5	0.213 7	0.171 1	0.181 2 ± 0.046

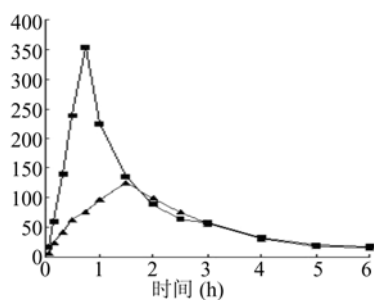


图2 尼莫地平口崩片和普通片给药后健康志愿者体内血药浓度-时间曲线图
—■—口崩片;—▲—普通片

从以上结果可见,健康志愿者口含尼莫地平口崩片,血药浓度药-时曲线出现了明显的速释效果,药物的达峰时间为(0.704 9 ± 0.035) h;而服用普通片后的达峰时间为(1.331 7 ± 0.123) h。普通片的达峰时间与文献报道的0.6 ~ 1.6 h相符。结果表明,口崩片的 T_{max} 较普通片短, C_{max} 和AUC较普通片大,体内吸收较普通片快,生物利用度也得到了提高,达到设计目的。

3.2 药代动力学参数的比较 单剂量口服给药口

崩片与普通片,药代动力学参数有明显变化,从表6和表7中的AUC值,可算出自制尼莫地平口崩片相对于普通市售片的生物利用度为177.27%,尼莫地平口崩片的生物利用度显著提高。口崩片达峰时间 T_{max} 比普通片达峰时间快0.63 h,口崩片的 C_{max} 与市售片相比有极显著性差异($P < 0.01$),而体内平均滞留时间MRT有显著性差异($P < 0.01$)。说明口崩片速释效果不影响药物在体内的治疗效果。口崩片的吸收速率常数 K_a 值明显高于市售片,说明口崩片吸收快,相应的吸收速率常数较大,生物利用度提高,这种增加有益于临床治疗。这种生物药剂学性质的改变有益于血浓度提高和药效作用延长。

【参考文献】

- [1] Zendelovska D, Stafilov T, Stefova M. Optimization of a solid-phase extraction method for determination of indapamide in biological fluids using high-performance liquid chromatography[J]. J Chromatogr B, 2003, 788(1): 199.
- [2] 张莉,李昕. RP-HPLC法测定血浆中尼莫地平浓度[J]. 中国药师, 2004, 7(11): 865.
- [3] 邝荔香,丁黎. GC法测定血浆中尼莫地平浓度及药动学研究[J]. 安徽医科大学学报, 2000, 35(3): 191.

- [4] Jain DS, Subbaiah G, Sanyal M, *et al.* Liquid chromatography tandem mass spectrometry validated method for the estimation of indapamide in human whole blood[J]. *J Chromatogr B*, 2006, 834(1):149.
- [5] Hang TJ, Zhao W, Liu J, *et al.* A selective HPLC method for the determination of indapamide in human whole blood; Application to a bioequivalence study in Chinese volunteers[J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2006, 40:202.
- [6] 缪海均, 刘皋林, 范国荣, 等. 尼莫地平胶丸的人体药代动力学及相对生物利用度研究[J]. *第二军医大学学报*, 2003, 24(12):1371.
- [7] 梁文权. *生物药剂学与药物动力学*[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2004:266.

[收稿日期]2010-04-14

[修回日期]2010-07-16

(上接第170页)

【参考文献】

- [1] 徐承龙, 姜志宽. 蚊虫的危害与形态分类[J]. *中华卫生杀虫药械*, 2006, 12(4):289.
- [2] 李洁, 吴光华, 张应阔, 等. 萜类驱避剂研究概况[J]. *中国媒介生物学及控制杂志*, 1997, 8(1):76.
- [3] 榻砾(编译). 漫话植物源昆虫驱避剂[J]. *世界农药*, 2002, 24(2):20.
- [4] Park BS, Choi WS, Kim JH, *et al.* Monoterpenes from thyme (*Thymus vulgaris*) as potential mosquito repellents[J]. *Am Mosq Control Assoc*, 2005, 21(1):80.
- [5] 王宗德, 姜志宽, 韩招久, 等. 萜类化合物对蚊虫驱避活性的初步筛选研究[J]. *中华卫生杀虫药械*, 2005, 11(2):88.
- [6] Zhang A., Klun JA, Wang S, *et al.* Isolongifolenone: a novel sesquiterpene repellent of ticks and mosquitoes[J]. *Med. Entomol.* 46 (2009)100.
- [7] 李黎, 范泉水, 邱薇, 等. 迷迭香植物精油对白纹伊蚊的驱避作用及其化学成分[J]. *昆虫知识*, 2010, 47(3):533.
- [8] Debboun M, Frances S, Strickman D, *et al.* Insect repellents: principles, methods, and uses[J]. *CRC Press, Boca Raton*, 2007, 77(1-2):361.
- [9] Kalyanasundaram, Muthuswami, Mathew, *et al.* N, N-Diethyl Phenylacetamide (DEPA): A safe and effective repellent for personal protection against hematophagous arthropods[J]. *J Medical Entomology*, 2006, 43(3):518.
- [10] Pretorius AM, Jensenius M, Clarke F, *et al.* Repellent activity of DEET and KBR 3023 against *Amblyomma hebraeum* (Acari: Ixodidae), [J]. *Med. Entomol.* 40 (2003):245.
- [11] 李洁, 张应阔, 钱万红, 等. 新型脂环驱避剂的合成及驱蚊活性[J]. *解放军预防医学杂志*, 1998, 16(1):22.
- [12] 贾家祥, 金长发, 施恒华, 等. R-301 驱避剂化学合成及生物活性的研究[J]. *中华卫生杀虫药械*, 2002, 8(2):9.
- [13] 陈金珠, 王宗德, 宋湛谦, 等. 薄荷醇酯类衍生物的合成及其驱蚊活性的初步研究[J]. *江西农业大学学报*, 2006, 28(5):347.
- [14] 郑剑, 陈超, 王天桃. 驱避剂伊默宁的合成及其药效观察[J]. *中华卫生杀虫药械*, 2008, 14(4):265.
- [15] Frances SP, MacKenzie DO, Rowcliffe KL, *et al.* Comparative field evaluation of repellent formulations containing deet and IR3535 against mosquitoes in Queensland, Australia [J]. *Am Mosq Control Assoc.* 2009, 25(4):511513.
- [16] 张咏梅, 孙雯雯, 李培羽. 对驱避剂的剂型及成分的实验研究[J]. *医学动物防制*, 1996, 12(1):23.
- [17] 张宁, 徐艳明. 外用凝胶剂研究进展[J]. *黑龙江医药*, 2010, 23(1):92.
- [18] 董桂蕃, 董言德, 董瑞武, 等. 驱避剂新剂型的研究[J]. *中国媒介生物学及控制杂志*, 1998, 9(3):198.
- [19] 林立辉, 刘建伟, 方美玉等. 复方樟脑凝胶驱避剂的研制及其生物效能评价[J]. *中华卫生杀虫药械*, 2002, 8(4):16.
- [20] 史卫国, 徐之明, 黄清臻, 等. 高分子聚合物对避蚊胺延效作用实验研究[J]. *医学动物防制*, 1998, 14(6):4.
- [21] 徐之明, 史卫国, 董宏彬, 等. PD型长效驱避剂现场驱蚊效果观察[J]. *医学动物防制*, 2000, 16(5):228.
- [22] 任清明, 王慧敏, 刘勇, 等. 应用壳聚糖延长避蚊胺效果的试验研究[J]. *解放军预防医学杂志*, 2001, 19(6):420.
- [23] 万晓璐, 王苏莉, 胡晏, 等. 5种避蚊胺缓释制剂实验室驱蚊效果观察[J]. *中国媒介生物学及控制杂志*, 2007, 18(3):205.
- [24] Salafsky B, Ramaswamy K, He YX, *et al.* Development and evaluation of LIPODEET, a new long-acting formulation of N, N-diethyl-m-toluamide (DEET) for the prevention of schistosomiasis[J]. *Am Trop Med Hyg.* 1999, 61(5):743.
- [25] Salafsky B, He YX, Li J, *et al.* Short report: study on the efficacy of a new long-acting formulation of N, N-diethyl-m-toluamide (DEET) for the prevention of tick attachment [J]. *Am Trop Med Hyg.* 2000, 62(2):169.
- [26] Puglia C, Bonina F, Castelli F, *et al.* Evaluation of percutaneous absorption of the repellent diethyltoluamide and the sunscreen ethylhexyl p-methoxycinnamate-loaded solid lipid nanoparticles: an in-vitro study[J]. *Pharm Pharmacol.* 2009, 61(8):1013.
- [27] 张稷博, 关玉辉. 避蚊胺包结化合物的研制及其生物效能评价[J]. *中国媒介生物学及控制杂志*, 2001, 12(1):56.
- [28] 王树根, 徐利. 一氯均三嗪-β-环糊精包合驱蚊剂的制备[J]. *纺织学报*, 2007, (10):70.
- [29] 胡云峰, 于才渊, 凌明明, 等. 复合凝聚法制备避蚊胺微胶囊的研究[J]. *辽宁化工*, 2008, 37(6):378.
- [30] Kasting GB, Bhatt VD, Speaker TJ. Microencapsulation decreases the skin absorption of N, N-diethyl-m-toluamide (DEET) [J]. *Toxicol In Vitro.* 2008, 22(2):548.
- [31] 胡晏, 王苏莉, 余伟民, 等. 避蚊胺-海藻酸钙微球的制备及其体外透皮吸收研究[J]. *中国现代应用药学*, 2008, (02):120.

[收稿日期]2011-12-23

[修回日期]2012-02-29