维普资讯 http://www.cqvip.com

文章编号：0253-3626(2001)01-0078-02

国产尼莫地平软胶囊人体相对生物利用度研究

吴　妍[1]，罗大林[1]，吕立明[1]，何海霞[2]，姚高琼[2]，雷自强[2]，朱治本[2]，周远大[2]

（1. 重庆医科大学临床学院药剂科　重庆　400016；2. 重庆医科大学临床学院临床药理研究室　重庆　400016）

【摘　要】目的：研究尼莫地平软胶囊的人体相对生物利用度。方法：10名健康男性志愿者随机交叉单剂量口服国产尼莫地平软胶囊和进口尼莫通片后，用HPLC法测定血浆中尼莫地平的浓度变化情况。结果：两种制剂的体内药时数据符合二室模型，Cmax分别为27.15±9.77 ng/ml，38.02±14.83ng/ml；Tmax为1.04±0.41h，0.77±0.25h；AUC(0～12)为107.79±38.56 μg/h/L，111.22±47.63 μg/h/L。两种制剂的相对生物利用度比较，其生物利用度为99.92%。结论：表明国产尼莫地平软胶囊与进口尼莫通片属生物等效制剂。

【关键词】尼莫地平；生物利用度；高效液相色谱法

【中国图书分类法分类号】R969.1　　【文献标识码】A　　【收稿日期】2000-02-25

The relative bioavailability of domestic nimodipine soft capsule in healthy volunteers

WU Yan, et al

（Department of Pharmacy, College of Clinical Medicine, Chongqing Medical University, 400016）

【Abstract】 *Objective*: A single oral dose of domestic and imported nimodipine soft capsules or nimotop tablets was given to 10 healthy volunteers in a randomized crossover study. *Methods*: Plasma level was determined by HPLC. *Results*: The results showed that the plasma level -time curve of the two preparations were two compartment model. The Cmax of nimodipine soft capsules and tablets were 27.15 ± 9.77 ng/ml and 38.02 ± 14.83ng/ml; Tmax were 1.04 ± 0.41h and 0.77 ± 0.25h; AUC(0-12) were 107.79 ± 38.56 μg/h/L and 111.22 ± 47.63 μg/h/L, respectively. *Conclusion*:The relative bioavailability of domestic nimodipine to imported was 99.92%. The results indicated that the two formulations were bioequivalent.

【Key words】Nimodipine; Bioavailability; HPLC

尼莫地平(Nimodipine, NMD)，化学名为硝苯甲氧乙基异丙啶，是一种选择性作用于脑血管平滑肌的钙离子拮抗剂，用于治疗缺血性脑血管疾病，其副作用低，已广泛应用。本文用高效液相色谱法比较了国产尼莫地平软胶囊与进口尼莫通片的相对生物利用度是否存在差异，现报道如下。

1　材料与方法

1.1　仪器与药品

Bio-Rad高效液相色谱仪，配有UV-1306检测器和HP3392A积分仪；尼莫地平软胶囊，由重庆华邦制药有限公司研制(简称国产NMD)，20mg/粒，批号970701；尼莫地平片由德国Bayer药厂生产(商品名尼莫通片，简称进口NMD)，30mg/粒，批号BBBXK2，失效期为2001年9月；内标物为安定（DZP）：湖北制药厂生产，批号970205，纯度99.5％；尼莫地平对照品由重庆制药七厂提供，纯度为99.7%，批号980702；实验中所用其它试剂均为分析纯。

1.2　受试者的选择

10名男性健康志愿者，年龄21～23岁；体重50～66kg。受试前经肝功、肾功、血压及心电图等检查均属正常，受试前两周内未用其它药物，受试期间忌烟酒及剧烈体力活动。均签署知情同意书。

1.3　给药方案及血样采集

10名受试者随机分为两组，禁食12h后，分别口服60mg国产NMD或进口NMD，给药后3h统一进餐。在给药前及给药后0.33、0.67、1.0、1.5、2.0、3.0、4.0、6.0、8.0、12.0h抽取前臂静脉血5ml，用EDTA-2Na抗凝，分离血浆，一周后交叉服药，再按上法采血。

1.4　NMD的血药浓度测定

1.4.1　色谱条件[1,2]：μ-Bondapak C18色谱柱（10μm粒径，250mm×4.6mm）；流动相：甲醇:水=60：40(水中含0.14％正丁胺和0.09％冰醋酸)；流速1.2ml/min；检测波长：238nm；柱温：室温。在此条件下NMD与内标DZP分离良好。

作者介绍：吴　妍（1958-　），女，主管药师

维普资讯 http://www.cqvip.com

1.4.2 血浆样品的处理 参照文献[1~3]取受试者血浆1ml于具塞离心管中，加内标液DZP(以甲醇配制成浓度为1.25μg/ml)40μl，混合，加2mol/L NaOH 0.2ml，混匀，用乙醚/正己烷(1：1)6ml提取，涡旋混合2min后，离心，取有机层，在50℃水浴中用氮气挥干，残渣用50μl流动相复溶，进样。所有操作在暗光下进行。

1.4.3 标准曲线制备 在空白血浆中分别加尼莫地平对照品溶液，使血药浓度相当于1、5、10、20、40、80ng/ml，按血浆样品处理法进行测定，所得数据经线性回归，得标准曲线方程。NMD/DZP峰高之比R与NMD浓度C的关系为：R=0.1821C−0.01614，r=0.9973。

1.4.4 方法学评价 按照标准曲线制备方法，采用高、中、低三个浓度，评价本法的回收率见表1。日内、日间相对标准差见表2。本法最低检出浓度为0.5ng/ml(以信噪比>2计)。

表1 HPLC测定NMD回收率

No		标准浓度(ng/ml)		
		1	20	80
回收率(%)	1	111.00	92.25	96.31
	2	105.01	106.50	91.04
	3	114.50	93.95	95.22

1.4.5 数据处理 采用3p87药动学程序(中国数学药理学会编)，根据血药浓度-时间数据模拟确定最佳模型，并计算药代动力学参数，AUC按统计矩计算，时间范围取0～12h。以进口NMD片为标准参比制剂计算国产NMD软胶囊的相对生物利用度(F)。各项药代动力学参数和相对生物利用度参数的统计分析采用POMS软件包。

表2 日内、日间误差(NMD/DZP)峰高比值

标准浓度	日内 (n=5)	RSD(%)	日间 (n=5)	RSD(%)
1ng/ml	0.21±0.012	5.73	0.22±0.02	9.21
20ng/ml	0.63±0.021	3.30	0.60±0.03	5.39
80ng/ml	1.43±0.047	3.32	1.36±0.08	5.73

2 结 果

2.1 药代动力学研究

10名男性健康受试者口服两种NMD制剂所得的药时数据经拟合均符合开放性药代动力学二室模型，其药时数据的均值及标准差见表3，药代动力学参数见表4。

2.2 相对生物利用度统计分析

国产NMD和进口NMD的AUC(0～12)分别为107.79±38.56 μg/h/L，111.22±44.63 μg/h/L，配对t检验结果表明两者无显著差异(P>0.05)，相对生物利用度F=99.92±12.44%，AUC方差分析结果表明两种制剂之间、周期间、个体间均无显著性差异(P>0.05)，按(1-2α)置信区间法检验，国产制剂的AUC在进口制剂范围之内(84.27～138.17)[3]。但两制剂生物利用度的其它参数表明，国产NMD的tmax和Cmax较进口NMD慢和低(P<0.05)，提示国产NMD吸收慢，吸收总量相对较低，但两种制剂生物利用度相当。

表3 10名志愿者单剂口服60mg两种NMD制剂后血药浓度 ($\bar{x}\pm s$，n=10)

采血时间(h)	血药浓度(ng/ml)	
	国产NMD	进口NMD
0.33	17.95±8.81	18.54±7.36
0.67	22.81±10.18	33.84±11.03
1.00	24.02±9.16	36.48±19.77
1.50	33.02±18.67	27.65±14.22
2.00	21.28±9.22	19.75±11.77
3.00	13.93±6.21	14.09±7.18
4.00	10.56±4.55	9.74±4.71
6.00	5.61±3.17	5.49±3.32
8.00	3.16±1.23	3.15±1.15
12.00	1.44±0.30	1.21±0.28

表4 两种NMD制剂在人体内的药代动力学参数比较 (n=10)

参数	国产NMD	进口NMD	T	P
T1/2,α (h)	0.75±0.54	0.84±0.68	0.391	>0.05
T1/2,β (h)	3.68±2.14	3.09±1.41	0.634	>0.05
Tmax(h)	1.04±0.41	0.77±0.25	2.893	<0.05
Cmax(ng/ml)	27.15±9.77	38.02±14.83	4.246	<0.01
AUC(0-12) (μg/h/L)	107.79±38.56	111.22±44.63	0.666	>0.05

3 讨 论

NMD作为第二代钙离子拮抗剂在临床上已应用数年，国内有数家工厂生产，但由于NMD为脂溶性药物，难溶于水，口服生物利用度低，有临床医生反应，某些国内厂家生产的NMD片效果不好，本文作者曾对个别厂市售的NMD片进行相对生物利用度

(下转第82页)

维普资讯 http://www.cqvip.com

咪酯对循环的扰乱较大，主要表现为插管后的心血管功能兴奋[3]。异丙酚虽然在诱导给药时有一过性循环抑制，血压下降、心率减慢，但插管后其血压和心率均很快恢复至诱导前水平。提示异丙酚对循环功能有一定的抑制作用，其主要与：外周血管床的扩张、心室前负荷减少、心肌收缩力减弱有关[4,5]。由于机体在应激反应时其交感神经兴奋，丘脑下部-垂体前叶-肾上腺皮质功能增强，皮质醇分泌增加，同时机体对胰岛素的敏感性下降，摄取和利用葡萄糖的能力下降，使血糖和血胰岛素的水平升高[6-8]。本试验中II组和III组的皮质醇和胰岛素均于插管后4min上升至最大值，与诱导前相比，均有明显差异。从而间接表明硫喷妥钠和依托咪酯对插管时的应激反应抑制不够理想，导致体内应激激素的分泌明显升高；而I组仅有轻微的上升，表明异丙酚能较好的抑制插管时的应激反应，其对内分泌的扰乱明显较硫喷妥钠和依托咪酯轻。三组病人的血糖水平在术前均偏低，与病人术前禁食及可能与血糖仪的系统误差有关。

4 结 论

异丙酚静脉诱导，比硫喷妥钠和依托咪酯对循环的影响小，应激反应轻，诱导平稳，适用于各种全麻静脉诱导插管。对其注药后的一过性血压降低，可以通过减慢注药速度，注药前静脉输液予以减轻，对于老年人或心功能不全的病人，应减小用药剂量或慎用。

参 考 文 献

[1] Shafer SL. Advances in propofol pharmacokineties and pharmacodynamics[J].Jounal anaesthesia, 1993;5(S): 14S.

[2] Korttila K, Nuotto EJ, Ostman PL,et al .Clinical recovery and psychomotor function after brief anesthesia with propofol or thiopental [J]. Anesthesiology. 1992;76(5):676-681.

[3] Harris CE, Murray AM, Anderson JM, et al.Effects of thiopentone, etomidate and propofol on the haemodynamic response to tracheal intubation[J]. Anaesthesia.1988;43(S):32-36.

[4] Pensado A, Molins N, Alvarez J: Effects of propofol on meanarterial pressure and systemic vascular resistance during cardiopulmonare bypass[J]. Acta Anesthesiol Scand , 1993;37(5): 498-501.

[5] Hug CC,Mcleskey CH,Nahrwold NL, et al. Hemodynamic effects of propofol-Data from 24.771 patients[J]. Anesth Analg, 1993;76(2S):154.

[6] Lindgren L, Yli-Hankala A,Randell T,et al. Haemodynamic and catecholamine responses to induction of anesthesia and tracheal intubation: comparison between propofol and thiopentone[J]. Br J Anaesth ,1993;70(3):306-310.

[7] 钱燕宁，张国楼，林桂芳. 围术期上腹部手术病人胰岛素敏感性的改变[J]. 中国医学论坛报，1995;21:2.

[8] Chernow B, Alexander HR, Smallridge RC, et al. Hormonal responses to graded surgical stress[J]. Arch Intern Med ,1987;147(7):1273～1278.

（上接第79页）

初步探讨时发现该厂的产品与进口品相比其相对生物利用度仅为47%。NMD软胶囊，其内容物是将NMD溶解在适当的油中，呈溶液状态，因此，囊壳溶解后分散均匀，易吸收，解决了某些片剂制造工艺存在的问题。实验结果表明，国产NMD软胶囊与进口片剂相比较其在相同剂量时两种制剂的吸收总量相当，而血药峰值较进口制剂为低，在多剂量用药中似更有利于临床安全用药，但是还需经多剂量实验验证。本研究为临床使用国产品提供了实验依据。

参 考 文 献

[1] 张均寿，张 煊，赖树浩，等. 国产尼莫地平胶囊相对生物利用度的研究[J]. 中国临床药理学杂志，1996;12(2):99-103.

[2] 卢 炜，王建卓，赵仕森，等. 高效液相色谱法测定人血浆中尼莫地平浓度[J]. 药物分析杂志，1995;15(6):3-5.

[3] 颜小锋. 尼莫地平相对生物利用度和健康人药代动力学研究[J]. 药学学报，1993;28:45-49.