

• 药代动力学 •

间硝苯地平在兔体内的药物动力学

王 勇 马 骏¹ (解放军第 280 医院药械科 内蒙古集宁市 012000; ¹ 兰州军区总医院药材科 兰州 730050)

摘要 目的: 研究间硝苯地平剂量效应的药代动力学。方法: 兔被随机分成 3 组, 分别静脉注射高、中、低(0.5, 1, 2mg/kg) 3 种剂量的间硝苯地平, 用 HPLC 法测定血浆药物浓度。结果: 间硝苯地平的血药浓度和时间数据经拟合均符合二室模型, 主要药动学参数如下(以剂量 1mg/kg 为例): $V_d = 0.37\text{L/kg}$, $T_{\alpha/2} = 6.4\text{min}$, $T_{\beta/2} = 84.1\text{min}$, $AUC = 94.1\text{mg}\cdot\text{min/L}$, $CL = 0.65\text{L}/(\text{kg}\cdot\text{h})$ 。各剂量组间的 CL , $T_{\beta/2}$ 经方差分析无显著差异, 用单位体重的曲线下面积对剂量进行线性回归存在显著正相关。结论: 间硝苯地平分布广, 消除也迅速; 在剂量 0.5~ 2mg/kg 范围内消除动力学呈非剂量依赖性关系。

关键词 间硝苯地平; 高压液相色谱法; 药物动力学

Pharmacokinetics of m- nifedipine in rabbits after intravenous injection

Wang Yong, Ma Jun (Department of Pharmacy, NO. 208 Hospital of PLA, Jining 012000)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To study the dose effects on pharmacokinetics of m- Nif. **METHODS:** 15 rabbits were divided into 3 groups receiving iv m- Nif 0.5, 1, and 2 mg/kg. Plasma levels of m- Nif were determined with HPLC method. **RESULTS:** The concentration- time data were fitted with 2- compartment model. The parameters were after iv 1 mg/kg: $V_d = (0.37 \pm 0.10)\text{L}/\text{kg}$, $T_{\alpha/2} = (6.4 \pm 2.9)\text{min}$, $T_{\beta/2} = (84.1 \pm 22.0)\text{min}$, $AUC = (94.1 \pm 16.2)\text{mg}\cdot\text{min/L}$, $CL = (0.65 \pm 0.13)\text{L}/(\text{kg}\cdot\text{h})$. No statistically significant difference was found in CL and $T_{\beta/2}$ between 3 dose groups. AUC (standardized to body weight) was correlated with doses. **CONCLUSION:** m- Nif was distributed widely and eliminated at a fairly rapid rate in the rabbits. No dose- dependent pharmacokinetics was found after iv m- Nif 0.5~ 2mg/kg.

KEY WORDS m- nifedipine, high pressure liquid chromatography, pharmacokinetics

间硝苯地平, 4-(3-硝基苯基)-2,6-二甲基-3,5-二甲酯基-1,4-二氢吡啶是一新的二氢吡啶类钙通道阻滞剂。二氢吡啶类钙拮抗剂主要用于治疗高血压和心绞痛^[1]。硝苯地平对光敏感, 而间硝苯地平对光稳定, 两者都有相同的抗高血压效果^[2], 到目前为止未见到间硝苯地平的药代动力学报道。我们采用高效液相色谱法, 研究了间硝苯地平在清醒兔中 3 种剂量的剂量效应药动学。

1 材料和方法

1.1 药品和试剂

间硝苯地平和内标(2,6-二甲基-3,5-二甲酯基-4-苯基-1,4-二氢吡啶)均由第四军医大学梅其炳教授合成, 纯度大于 98%。所用化学试剂均为分析纯。用 70% 的聚乙二醇-400(PEG-400)配成 2g/L 的间硝苯地平注射液, 避光保存。

1.2 仪器

LG-6A 型高效液相色谱仪, 配 SPD-

6A V 紫外检测器(日本岛津产)。填充粒度 3 μ m 的 Spherisob C₁₈ 的 100 \times 46mm 快速分析柱(大连化学物理研究所制)。

1.3 动物

新西兰大耳白兔(♂, $n=15$), 重量(2.4 \pm 0.2) kg, 由第四军医大学实验动物中心提供。

1.4 实验方法

15 只兔被随机分成 3 组, 每组 5 只, 分别从一侧耳静脉注射剂量是 0.5、1 和 2mg/kg 的间硝苯地平注射液, 注射时间控制在 2min, 于 4、10、25、60、120、240 和 360min 后分别从另一只耳静脉采血。

吸取 2% 肝素抗凝的兔血浆 0.5ml, 加内标液(0.01mg/ml) 24 μ l, 加入乙醚 3ml, 旋涡振荡 4min 离心(800 \times g) 5min, 吸取乙醚液 2ml 于试管中, 于 40 $^{\circ}$ C 水浴挥干; 用 80 μ l 甲醇溶解残留物, 进样 20 μ l 分析。

1.5 色谱条件^[3-5]

流动相为 95% 甲醇: 水= 45: 20(V/V), 流速 0.65ml/min, 测定波长 350nm, 灵敏度为 0.02a.u.s。间硝苯地平的保留时间为 7min, 最低检测限为 10 μ g/L, 线性范围 0~ 5760 μ g/ml。样品回收率为 90%, 日内变异 CV< 7%, 日间变异 CV< 10%。

药动学参数采用中国数学药理专业委员会提供的 3P87 药动学程序在微机上计算, 3 种剂量的药动学比较采用 F 检验。

2 结果

3 种剂量的间硝苯地平静脉注射兔体后血药浓度经拟合符合二房室模型, 结果见表 1。

表 1 家兔静注 3 种剂量间硝苯地平的药浓度($n=5$)

时间(min)	0.5mg/kg	1mg/kg	2mg/kg
4	1 012 \pm 12	1 790 \pm 152	3 963 \pm 318
10	840 \pm 88	1 206 \pm 217	2 277 \pm 440
25	336 \pm 63	662 \pm 71	1 307 \pm 109
60	253 \pm 50	393 \pm 54	826 \pm 38
120	160 \pm 62	234 \pm 82	421 \pm 56
240	63 \pm 13	80 \pm 19	186 \pm 64
360	32 \pm 16	48 \pm 18	121 \pm 14

各组间的 $T_{1/2}$ 、 CL 经方差分析无显著差

异。

用每只动物单位体重的曲线下面积对剂量进行线性回归, 剂量与 AUC 存在显著正相关($r=0.9542, P<0.01$)。

表 2 家兔静注 3 种剂量间硝苯地平的药代动力学参数($n=5$)

	0.5mg/kg	1mg/kg	2mg/kg
A (mg)	1.3 \pm 0.8	2.3 \pm 1.0	4.8 \pm 1.6
B (mg)	0.3 \pm 0.2	0.58 \pm 0.09	1.1 \pm 0.7
V_d (L/kg)	0.35 \pm 0.01	0.37 \pm 0.10	0.32 \pm 0.05
$T_{\alpha/2}$ (min)	7.8 \pm 0.5	6.4 \pm 2.9	5.0 \pm 2.3
$^{\circ}T_{\beta/2}$ (min)	88 \pm 5	84 \pm 22	90 \pm 23
K_{10} (min)	0.03 \pm 0.01	0.03 \pm 0.02	0.03 \pm 0.01
K_{21} (min)	0.03 \pm 0.01	0.03 \pm 0.01	0.03 \pm 0.01
KA (μ g \cdot min/ml)	0.06 \pm 0.01	0.06 \pm 0.02	0.07 \pm 0.02
	54 \pm 14	94 \pm 16	198 \pm 28
hCL (L/kg \cdot h)	0.58 \pm 0.12	0.65 \pm 0.13	0.61 \pm 0.08

(F 检验, $P>0.05$)

3 讨论

间硝苯地平静脉给药药代动力学呈二室模型, 药动学参数为 V_d 为 0.37L/kg, 说明间硝苯地平在兔体分布广泛。 $T_{1/2}$ 为 84.1min, CL 为 0.65L/(kg \cdot h), 可知该药在兔体内消除比较迅速, 这与文献报道^[5] 硝苯地平药动学参数 $T_{1/2}$ 为 1.77h, CL 为 0.62L/(kg \cdot h) 相近。用高、中、低 3 种剂量给兔体静脉注射, 未见 $T_{1/2}$ 、 CL 明显变化, AUC 随剂量的增加亦成线性增加, 说明静脉注射 0.5~ 2mg/kg 剂量范围间硝苯地平呈线性动力学过程。

参考文献

- Bossert F, Vater W. 1, 4-Dihydropyridines a basis for developing new drugs. *M ed Res Rev*, 1989, 9: 291
- Chen FL, Xun YQ, Mei QB, et al. Comparisons antihypertension of m-nifedipine and nifedipine. *J Northwest Pharm*, 1993, 8: 113
- He HB, Sun SL, Lin SS, et al. Pharmacokinetics of nitrendipine in rabbits by plasma HPLC analysis. *Acta Acad Med Shanghai*, 1990, 17: 473
- Yan XF, Ding DY, Lin RJ. Studies on the bioavailability and pharmacokinetics of nimodipine tablet in human body. *Acta Pharm Sin*, 1993, 28: 45
- Foster TS, Hamann SR, Richards VR. Nifedipine kinetics and bioavailability after single intravenous and oral doses in normal subjects. *J Clin Pharmacol*, 1984, 23: 167
- Liang YB, Ma XY, Wu GJ, et al. Determination of m-nifedipine and pharmacokinetic study in rabbits by high-pressure liquid chromatography. *Acta Pharmacol Sin*, 1992, 13: 163

(收稿: 1998-08-26)