

吲哚美辛乳膏的制备及体外释放度考察

赵晓军, 赵文明* (辽宁医学院药学院, 辽宁 锦州 121000)

摘要: 目的 制备吲哚美辛乳膏, 并考察其体外释放度。方法 以吐温 80、单硬脂酸甘油酯、液体石蜡、凡士林的用量为考察对象, 以乳膏的外观性状及离心、耐热及耐寒试验是否分层为指标, 采用 $L_9(3^4)$ 正交设计法优化乳膏处方, 并采用高效液相色谱法测定乳膏在释放介质中的累积渗透量, 通过小鼠热板法镇痛试验来观察乳膏的镇痛作用。结果 最佳处方: 吐温 80 为 0.45 g, 单硬脂酸甘油酯为 0.9 g, 液体石蜡为 0.9 g, 凡士林为 0.6 g。吲哚美辛乳膏的累积渗透量几乎随时间呈等速率增加, 且乳膏有明显的镇痛作用。结论 正交试验法优选的吲哚美辛乳膏色泽均匀、质地细腻、渗透性良好、便于涂布, 处方稳定。吲哚美辛乳膏的累积渗透量与时间呈良好的线性关系, 方法简单可靠。

关键词: 吲哚美辛; 乳膏; 体外释放

中图分类号: R944.1+7

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2014)11-1362-05

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2014.11.016

Preparation and Investigation of *in Vitro* Release of Indomethacin Cream

ZHAO Xiaojun, ZHAO Wenming* (College of Pharmacy, Liaoning Medical University, Jinzhou 121000, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To prepare an O/W type indomethacin cream and to investigate of its *in vitro* release. **METHODS** With the mass of tween 80, glycerol monostearate, liquid paraffin, petroleum jelly as the research object, centrifugal, heat-resisting and cold-resisting tests whether stratified and cream appearance as an indicator, the $L_9(3^4)$ orthogonal design was used to select cream prescription. Then the cumulative permeation amount of cream was determined by HPLC in the release medium. The analgesic effect of cream was observed by the method of hot plate in mice analgesic experiment. **RESULTS** The best prescription was Tween-80 0.45 g, glycerin monostearate 0.9 g, liquid paraffin 0.9 g, petrolatum jelly 0.6 g. Cumulative permeation amount of indomethacin cream almost equal velocity increased with time. And cream had obvious analgesic effects. **CONCLUSION** The cream is uniform in color, homogeneous, exquisite and easy to spread. The prescription is stable. Cumulative permeation amount of indomethacin cream has a good linear relationship with time. The method is simple and reliable.

KEY WORDS: indomethacin; cream; *in vitro* release

乳膏剂作为一种外用剂型^[1-2], 因其具备药物的释放与穿透性能好、不妨碍皮肤的正常功能、易洗除、不污染衣物、可避免口服药物造成的胃肠道及神经中枢的不良反应等优点, 且可以提高局部药物浓度, 降低血药浓度, 提高疗效, 而为临床所常用。

吲哚美辛(Indomethacin)又名消炎痛, 为最强的 PG 合成酶抑制剂之一, 为最常选用的抗风湿病药之一。另外, 对骨关节炎、强直性脊柱炎、癌性发热及其他不易控制的发热也有效, 临床上主要用于急慢性风湿性关节炎、痛风性关节炎等疾病。目前国内外的制剂大多为普通的胶囊、片剂或肠溶型的制剂^[3], 不同程度存在着释药“峰谷”和特释现象, 对胃肠道有较强的刺激性, 偶有消化性溃疡出血、穿孔及急性胰腺炎^[4-5], 患者

耐受性差, 使其应用受到了很大限制。近年来随着研究的深入, 其应用范围不断扩大。由于该药对胃肠道刺激和中枢神经系统的不良反应, 使 10%~20% 的患者不能坚持接受治疗。国内外通过改变给药途径来克服其不良反应, 因此研发吲哚美辛新剂型、增加溶解度、提高生物利用度以及减少不良反应成为人们关注的主要问题。本实验研究其乳膏剂不仅可以避免首过效应, 还可避免胃肠反应, 使各种不良反应明显降低, 提高用药安全性, 为患者在用药上提供新的选择, 为临床应用提供安全有效制剂, 目前吲哚美辛外用制剂有贴片、凝胶剂、巴布膏、搽剂、栓剂。

1 材料

1.1 仪器

L-2000 型高效液相色谱仪(日本日立分光公

作者简介: 赵晓军, 女, 硕士生
E-mail: zhaowenming1957@163.com

Tel: 15084124912

E-mail: 729789478@qq.com

*通信作者: 赵文明, 男, 教授

Tel: (0416)4673439

司); DT-300A 型电子天平(北京天平物华医疗仪器有限责任公司); DF-101S 型磁力搅拌器(金坛市科析仪器有限公司); LNG-T120 型高速离心机(金坛市医疗仪器厂制造); 0.45 μm 微孔滤膜(有机系, 大连依利特科学仪器有限公司); KQ-300E 型超声波清洗器(昆山市超声仪器有限公司); TP-6 型透皮渗透吸收仪(南京红蓝医药技术设备有限公司)。

1.2 试剂

吲哚美辛原料药(武汉盛天宇生物科技有限公司, 纯度: 98%, 批号: 20120904); 吲哚美辛对照品(北京中科仪友化工技术研究院, 纯度: 99.9%, 批号: 20121005); 二甲基亚砜(天津市天力化学试剂有限公司, 分析纯, 批号: 20121202); 吐温 80(江苏陈牌药业有限公司, 分析纯, 批号: 20121108); 硬脂酸(天津市风船化学试剂科技有限公司, 分析纯, 批号: 20130108); 单硬脂酸甘油酯(湖南尔康制药有限公司, 分析纯, 批号: 20130103); 液体石蜡(天津永晟精细化工有限公司, 化学纯, 批号: 20120812); 凡士林(天津市科密欧化学试剂有限公司, 分析纯, 批号: 20130105); 甘油(天津市天力化学试剂有限公司, 分析纯, 批号: 20130201); 山梨酸钾(天津市科密欧化学试剂有限公司, 分析纯, 批号: 20120317); 乙腈(天津市天力化学试剂有限公司, 色谱纯, 批号: 20130301); 冰乙酸(北京化学试剂公司, 分析纯); 氢氧化钠(上海经科化学科技有限公司, 分析纯, 批号: 20121003); 磷酸二氢钾(上海经科化学科技有限公司, 分析纯, 批号: 20120908); 创伤止痛软膏(北京航琪医药有限公司, 批号: 20130905)。

1.3 动物

昆明种小鼠, $\text{♀}\text{♂}$, 体质量 18~22 g, 辽宁医学院动物实验中心提供。

2 方法与结果

2.1 乳膏的制备

2.1.1 基质评价标准 ①外观评价标准: 黏稠度适宜、细腻均匀、易涂展、易清洗。②耐热和耐寒实验: 将每个处方取 3 份盛于乳膏盒内, 分别置于 55 $^{\circ}\text{C}$ 烘箱中恒温 6 h, -20 $^{\circ}\text{C}$ 的冰箱恒温贮存 24 h, 取出, 待恢复至室温后, 观察乳膏有无发硬、析水分层、发泡等变化。③离心实验: 取乳膏 1.0 g 置离心管内, 在 6 000 $\text{r}\cdot\text{min}^{-1}$ 下离心 20 min, 观察有无油水分离现象。

2.1.2 正交设计优选乳膏基质处方 经预实验以

及查阅文献[6-7]可得, 吐温 80(A)为吲哚美辛乳膏的主乳化剂, 其用量关系到乳膏制剂的稳定性和有效性; 凡士林(B)有适宜的黏稠性和涂展性, 且极具防水性, 可防止基质水分蒸发, 是一种非常好的保湿用品; 液体石蜡(C)用于调节乳膏稠度; 单硬脂酸甘油酯(D)既可作辅助乳化剂, 又具有调节乳膏稠度的作用。故将上述 4 个组分作为正交试验设计的 4 个因素, 各取 3 个水平, 按 $L_9(3^4)$ 正交表设计试验方案。因素水平见表 1。

表 1 吲哚美辛乳膏处方正交试验因素水平表

Tab. 1 Factors and levels of orthogonal experiment g				
水平	因素			
	A	B	C	D
1	0.35	0.4	0.9	0.8
2	0.45	0.5	1.0	0.9
3	0.55	0.6	1.1	1.0

由于是选择正交表 $L_9(3^4)$ 来安排试验, 即组成 9 个配方, 然后根据此 9 个不同配方按照乳膏常规制法制成 9 份样品, 每份总量 10 g。分别编号为 1~9 号, 综合各处方的外观性状、离心实验、耐热耐寒实验的结果, 并对此进行评分, 总分共计为 30 分, 外观性状占 10 分, 离心实验占 10 分, 耐热耐寒实验占 10 分, 结果见表 2。

表 2 吲哚美辛乳膏处方正交试验设计与结果

Tab. 2 Orthogonal design and result of indomethacin cream					
编号	A	B	C	D	Score
1	1	1	1	1	19
2	1	2	2	2	20
3	1	3	3	3	18
4	2	1	2	3	22
5	2	2	3	1	24
6	2	3	1	2	28
7	3	1	3	2	23
8	3	2	1	3	21
9	3	3	2	1	20
K_1	57	64	68	63	
K_2	74	65	62	71	
K_3	64	66	65	61	
k_1	19	21.33	22.67	21	
k_2	24.67	21.67	20.67	23.67	
k_3	21.33	22	21.67	20.33	
R	5.67	0.67	2	3.34	

由表 2 的直观分析可以看出, 各因素对乳膏稳定性影响的顺序是 A>D>C>B, 即吐温 80>单硬脂酸甘油酯>液体石蜡>凡士林。最佳处方是 A2、D2、C1 和 B3。

由表 3 方差分析表可知, 因素 A 和因素 D 的 *P* 值均<0.05, 即因素 A 和因素 D 对实验结果影响显著; 而因素 C 对实验结果有影响, 因此因素 A、D 为主要因素, C 和 B 为其次因素, 因此本实验的最佳搭配为 A2、D2、C1 和 B3。

表 3 方差分析表

Tab. 3 Analysis of variance

方差来源	离差平方和	自由度	均方	<i>F</i> 值	<i>P</i> 值
A	48.67	2	24.335	72.64	<0.05
C	6	2	3	8.96	>0.1
D	18.67	2	9.335	27.87	<0.05
B	0.67	2	0.335		

2.1.3 透皮吸收促进剂的选择 由于吲哚美辛具有难溶性, 通过预实验发现, 如果直接将吲哚美辛加入到油相或水相中, 即使加热到 80 °C 仍不能完全溶解, 所以必须事先将吲哚美辛溶解, 方能使制成的乳膏均匀、细腻、稳定性好; 由于二甲基亚砜既是透皮吸收促进剂, 又具有万能溶剂之称, 所以选用二甲基亚砜为透皮吸收促进剂, 通过预实验发现 0.35 g 的二甲基亚砜恰好能溶解 0.1 g 的主药, 因此用量定为 0.35 g, 制得的乳膏均匀、细腻, 涂抹时无颗粒感。

2.1.4 防腐剂的选择 本制剂的乳化剂是吐温 80, 因吐温类会和尼泊金类发生络合反应, 使乳化剂含量大大降低, 影响制剂的稳定性, 因此不选用尼泊金类防腐剂, 通过预实验发现用山梨酸钾做防腐剂制得的乳膏细腻光泽且稳定好, 通常用量为 0.20%~0.30%。

2.1.5 最终处方及制备方法 吲哚美辛 0.1 g, 二甲基亚砜 0.35 g, 硬脂酸 0.6 g, 吐温 80 0.45 g, 单硬脂酸甘油酯 0.9 g, 液体石蜡 0.9 g, 白凡士林 0.6 g, 甘油 1.0 g, 山梨酸钾 0.02 g, 去离子水加至 10 g。分别按处方量称量油相(硬脂酸、单硬脂酸甘油酯、液体石蜡、白凡士林)和水相(甘油、吐温 80、山梨酸钾、去离子水), 分别置于烧杯中, 将油相和水相分别加热至 80 °C 使基质完全溶解, 将水相以细流状缓缓倒入油相中, 再加入事先用二甲基亚砜已溶解好的过 100 目筛的吲哚美辛,

在 200 r·min⁻¹ 下乳化 30 min 后, 取出烧杯, 用玻璃棒匀速搅拌成乳膏状, 自然冷却至室温即得。

2.1.6 验证试验 按最优处方制备 3 批吲哚美辛乳膏, 分别于 6 000 r·min⁻¹ 离心 20 min, 在 55 °C 下放置 6 h, 在 -20 °C 下放置 24 h, 进行稳定性考察, 结果 3 批成品乳膏外观无明显变化。

2.2 体外释放度试验

2.2.1 色谱条件^[8] 色谱柱: BDS HYPERSIL C₁₈ Dim(250 mm×4.6 mm); 流动相: 0.1 mol·L⁻¹ 冰醋酸-乙腈(50:50); 流速: 1 mL·min⁻¹; 检测波长: 228 nm; 柱温: 25 °C; 进样量: 20 μL。

2.2.2 制备标准曲线 精密称取吲哚美辛对照品 5 mg, 置 50 mL 量瓶中, 超声使吲哚美辛溶解, 放冷, 用甲醇稀释至刻度作为储备液。然后用甲醇分别稀释成浓度为 0.4, 1.2, 2, 2.8, 4.4, 7.6 μg·mL⁻¹ 的系列对照品溶液, 用 HPLC 测定, 进样 20 μL。吲哚美辛在 0.4~7.6 μg·mL⁻¹ 内, 峰面积(*y*)与吲哚美辛的浓度(*x*)呈良好的线性关系, 回归方程: $y=61\,355.421\,9x+10\,613.206\,3$, $r=0.999\,9$ 。

2.2.3 仪器精密度试验 精密吸取储备液 4.4 mL, 配成浓度为 4.4 μg·mL⁻¹ 的吲哚美辛溶液, 连续重复进样 6 次, 得到吲哚美辛峰面积的 RSD 为 0.81%, 结果表明仪器精密度良好。

2.2.4 渗透试验^[9-10] 取♂小鼠, 断颈处死, 剃净腹部体毛, 再用 4.0%的 Na₂S 溶液进行彻底脱毛, 取无损伤皮肤, 除去皮下脂肪, 用生理盐水冲洗皮肤内表面。将皮肤固定在立式扩散池的上、下两室之间, 角质层朝上, 接受液为 20%乙醇-pH 7.4 缓冲液(接受池体积为 25 mL, 透过面积为 3.14 cm²), 取 0.3 g 乳膏均匀涂布于立式扩散池的鼠皮上。装置置于 37 °C 恒温水浴, 开动搅拌(200 r·min⁻¹), 分别于 2, 4, 6, 8, 10, 12 h 取样 5 mL, 同时补加相同温度等体积新鲜接受液。样品用 0.45 μm 微孔滤膜过滤, 取样品续滤液 20 μL, 进行 HPLC 分析, 并计算药物的累积渗透量(*Q*), 计算公式如下:

$$Q = \frac{\sum_{i=1}^{n-1} C_i \times V + C_n \times V_0}{S}$$

其中 C_n 为第 n 个取样点的浓度, C_i 为第 i 个取样点的浓度, V_0 为接受池体积, V 为每次取样体积, S 为扩散面积。

吲哚美辛乳膏在 2, 4, 6, 8, 10, 12 h 内 4 组累积渗透量及每个时间段的平均渗透量见表 4。

表 4 吲哚美辛乳膏累积渗透量与时间的关系
 Tab. 4 Relationship of cumulative permeation amount with the time of indomethacin cream

时间/h	累积渗透量/ $\mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}$				平均渗透量/ $\mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}$
	1	2	3	4	
2	26.31	25.10	25.55	25.41	25.592 5
4	34.87	34.45	33.65	34.04	34.252 5
6	45.19	44.93	44.78	45.42	45.08
8	54.48	54.59	53.83	55.19	54.522 5
10	67.76	67.97	66.73	68.95	67.852 5
12	83.39	82.35	81.64	82.84	82.555

以累积渗透量(Q)为纵坐标, 渗透时间(t)为横坐标绘制曲线, 由图可知, 渗透量随着时间的延长而逐渐增大, 且几乎成相等的速率增加, 将吲哚美辛乳膏的累积释放量对时间进行线性回归, 回归方程为 $Q=5.643 6t+12.137$, $r=0.990 6$, 表明吲哚美辛乳膏的累积渗透量与时间呈良好的线性关系, 乳膏具有良好的渗透性能。结果见图 1。

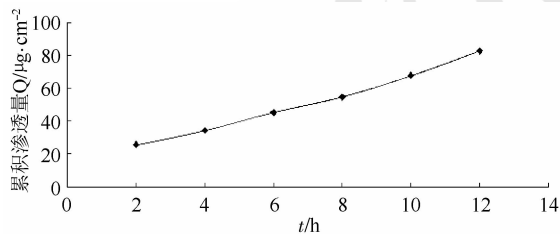


图 1 吲哚美辛乳膏体外释放曲线图
 Fig. 1 *In vitro* release profile of indomethacin cream

3 热板法镇痛实验^[11]

将昆明种♀小鼠置于(55±0.5)℃恒温水浴的热板仪上测定痛阈值, 以小鼠出现舔后足作为疼痛反应指标。选用痛阈值在 5~30 s 的小鼠 30 只, 随机分成 3 组, 每组 10 只, 即空白对照组(空白乳膏)、吲哚美辛乳膏组、阳性对照组(创伤止痛乳膏)。根据人体常用推荐剂量(0.05 $\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}$), 按体表面积折算出小鼠用量为 0.032 $\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}$, 分别将对应的药物涂抹于各组小鼠的左右两后足处, 面积各为 1 cm^2 , 给药剂量共 0.032 g, 分别于给药 20, 40 min 后用热板仪测定痛阈值并记录, 结果显示, 给药后小鼠的痛阈值逐渐增大, 说明吲哚美辛乳膏对小鼠有明显的镇痛效果且作用强于阳性对照组, 结果见表 5。

表 5 吲哚美辛乳膏对小鼠热板痛阈值的影响
 Tab. 5 Influence of indomethacin cream on small rats in board experiment in heat threshold value

组别	痛阈值		
	给药前	给药后 20 min	给药后 40 min
吲哚美辛组	12.9±1.5	32.7±1.9	46.8±2.1
阳性对照组	12.9±1.8	29.4±1.6	42.1±2.3
空白对照组	12.9±2.0	12.9±1.9	12.9±1.9

4 讨论

利用正交设计实验通过对不同指标评分的总和来优化基质处方, 采用乳化法制成 O/W 乳膏; 乳膏制备过程中搅拌速度不易过快, 速度过快使乳膏产生大量气泡, 影响乳膏外观; 乳化时间不能过长, 因为长时间乳化会使液滴间的碰撞次数增加从而导致液滴增大, 使体系稳定性降低; 乳化时间太短则又会使乳化不完全, 因此乳化时间应适当。

吲哚美辛不溶于水, 故先用二甲基亚砜溶解, 药物的加入方式为水相与油相混合后再加入, 药物以液态形式存在可使药物更易吸收, 且使制得的乳膏外观均匀细腻, 可提高制剂的有效性与稳定性。

采用高效液相色谱法测定吲哚美辛乳膏在释放介质中的浓度, 此方法灵敏度高、快速、准确, 且乳膏的累积渗透量随时间几乎呈等速率增加, 两者呈良好的线性关系。

外用药的剂量很难确定, 临床多为适量。通过参考吲哚美辛其他外用药, 将吲哚美辛乳膏的用法用量定为: 将乳膏均匀敷于患部或疼痛关节处一层, 每日 2~3 次, 患者根据疼痛程度决定用药次数。

与在售同类制剂相比, 吲哚美辛乳膏较创伤止痛软膏均匀细腻、稠度适宜、易于涂布、不沾衣物; 吲哚美辛乳膏的镇痛消炎作用强于创伤止痛乳膏。

实验结果显示吲哚美辛乳膏能显著提高热板实验中小鼠的痛阈值, 表明其有较强的镇痛作用。

REFERENCES

[1] QIU Y L. Preparation and clinical application of compound butenafine hydrochloride cream [J]. Chin J Hosp Pharm(中国医院药学杂志), 2013, 33(19): 1644-1646.

[2] GAO X F, ZHANG S S, XU Y F, et al. Uniform design of new white cream base prescription [J]. Chin J Hosp Pharm(中国医院药学杂志), 2012, 32(18): 1504-1506.

- [3] FU H X, LI H, WAN C W, et al. Preparation and *in vitro* evaluation of indometacin capsule for colon-specific delivery [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药理学), 2013, 30(9): 984-988.
- [4] ZHAO J P. The quality of Indomethacin patch [D]. Tianjin: Tianjin University, 2010.
- [5] ZHANG X Z, CHAI H S, ZHOU Y A, et al. Indomethacin anti-inflammatory, analgesic and stomach irritation studies [J]. Chin J Pharm(中国医药工业杂志), 1994, 25(5): 209-212.
- [6] SUN M J, YOU W L, ZHANG J, et al. Preparation and stability of geniposide cream [J]. Pharm J China(中国药理学杂志), 2013, 48(6): 455-460.
- [7] ZHANG G G, LUO M L. Improvement of the formula and preparation technology of metronidazole cream [J]. J China Pharm(中国药房), 2010, 21(17): 1590-1591.
- [8] Ch.P(2010)Vol II(中国药典 2010 年版. 二部) [S]. 2010: 348.
- [9] YANG R Z, DING L, YAN J L. Optimization of preparation technology and investigation of *in vitro* release of arbutin sustained-release creams [J]. Chin J Exp Tradit Med Form(中国实验方剂学杂志), 2013, 19(5): 53-56.
- [10] DING S S, XIAO X C, LI J, et al. Determination of percutaneous absorption of fluticasone propionate cream [J]. Her Med(医药导报), 2012, 40(12): 1613-1615.
- [11] DING X Y. Anti-allergic itching cream prescription optimization orthogonal experiment research [J]. Chin J Health Stat(中国卫生统计), 2011, 28(2): 129-131.

收稿日期: 2014-02-19

雷诺嗪消旋体及其光学异构体的药动学研究

廖明琪^{1,2}, 李玲^{1,2}, 马海忠^{1,2}, 王婷^{1*}, 梁莉¹, 乔华¹(1.兰州大学第一医院, 国家药物临床试验机构, 兰州 730000; 2.兰州大学药学院, 兰州 730000)

摘要: 目的 研究雷诺嗪消旋体及其光学异构体在大鼠体内的药动学特点。方法 采用高效液相色谱法测定给药后不同时间点大鼠血浆中雷诺嗪消旋体及其光学异构体的含量, 并计算药动学参数。结果 主要药动学参数如下: 雷诺嗪消旋体低、中、高剂量的 $C_{\max}$ 分别为 (3.404 ± 0.442) , (5.858 ± 0.422) 和 $(8.186 \pm 0.625) \text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$; $T_{\max}$ 分别为 (0.250 ± 0.000) , (0.250 ± 0.000) 和 $(0.500 \pm 0.000) \text{h}$; $\text{AUC}_{0-12 \text{ h}}$ 分别为 (7.033 ± 0.757) , (13.055 ± 1.665) 和 $(20.899 \pm 2.965) \text{mg} \cdot \text{h} \cdot \text{L}^{-1}$; $t_{1/2}$ 分别为 (4.882 ± 2.017) , (6.757 ± 2.932) 和 $(4.603 \pm 0.462) \text{h}$; R-雷诺嗪低、中、高剂量的 $C_{\max}$ 分别为 (1.144 ± 0.193) , (3.999 ± 0.830) 和 $(5.987 \pm 0.321) \text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$; $T_{\max}$ 分别为 (0.500 ± 0.000) , (0.583 ± 0.144) 和 $(0.477 \pm 0.632) \text{h}$; $\text{AUC}_{0-12 \text{ h}}$ 分别为 (4.182 ± 0.555) , (8.831 ± 1.092) 和 $(13.517 \pm 7.238) \text{mg} \cdot \text{h} \cdot \text{L}^{-1}$; $t_{1/2}$ 分别为 (4.420 ± 0.694) , (3.430 ± 0.773) 和 $(4.221 \pm 2.881) \text{h}$; S-雷诺嗪低、中、高剂量的 $C_{\max}$ 分别为 (0.756 ± 0.227) , (2.786 ± 0.269) 和 $(4.769 \pm 0.501) \text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$; $T_{\max}$ 分别为 (0.583 ± 0.144) , (0.500 ± 0.000) 和 $(0.417 \pm 0.144) \text{h}$; $\text{AUC}_{0-12 \text{ h}}$ 分别为 (3.696 ± 0.821) , (6.695 ± 0.888) 和 $(9.976 \pm 0.314) \text{mg} \cdot \text{h} \cdot \text{L}^{-1}$; $t_{1/2}$ 分别为 (3.191 ± 0.322) , (5.630 ± 1.086) 和 $(4.603 \pm 0.462) \text{h}$ 。结论 统计学结果表明, R-雷诺嗪和 S-雷诺嗪的 $C_{\max}$ 、 $T_{\max}$ 、 $t_{1/2}$ 、 $\text{AUC}_{0-12 \text{ h}}$ 均无显著性差异, 雷诺嗪消旋体与不同光学异构体相比在体内有较好的吸收。

关键词: 雷诺嗪; 光学异构体; 药动学; 高效液相色谱法

中图分类号: R917.101

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2014)11-1366-05

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2014.11.017

Study on the Pharmacokinetics of Ranolazine and Its Optical Isomer

LIAO Mingqi^{1,2}, LI Ling^{1,2}, MA Haizhong^{1,2}, WANG Ting^{1*}, LIANG Li¹, QIAO Hua¹(1.National Institute for Drug Clinical Trial, The First Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730000, China; 2.College of Pharmacy, Lanzhou University, Lanzhou 730000, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To study the pharmacokinetics of ranolazine and its optical isomers in rat plasma. **METHODS** The concentrations of ranolazine in rats plasma at different time were determined by HPLC and the pharmacokinetic parameters were calculated. **RESULTS** The pharmacokinetic parameters were as follows: the group of ranolazine: $C_{\max}$ (3.404 ± 0.442) , (5.858 ± 0.422) and $(8.186 \pm 0.625) \text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$; $T_{\max}$ (0.250 ± 0.000) , (0.250 ± 0.000) and $(0.500 \pm 0.000) \text{h}$; $\text{AUC}_{0-12 \text{ h}}$ (7.033 ± 0.757) , (13.055 ± 1.665) and $(20.899 \pm 2.965) \text{mg} \cdot \text{h} \cdot \text{L}^{-1}$; $t_{1/2}$ (4.882 ± 2.017) , (6.757 ± 2.932) and $(4.603 \pm 0.462) \text{h}$; the group of R-ranolazine: $C_{\max}$ (1.144 ± 0.193) , (3.999 ± 0.830) and $(5.987 \pm 0.321) \text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$; $T_{\max}$ (0.500 ± 0.000) , (0.583 ± 0.144) and $(0.477 \pm 0.632) \text{h}$; $\text{AUC}_{0-12 \text{ h}}$

作者简介: 廖明琪, 女, 硕士生 Tel: (0931)8625799 E-mail: 124407581@qq.com *通信作者: 王婷, 女, 主任药师, 硕士 Tel: (0931)8625799 E-mail: 13919118866@163.com