

高脂饮食对双嘧达莫在中国健康人体内药动学的影响

许玉芳¹, 宋浩静¹, 胡义亭¹, 毕璐莎², 贾彩云¹, 白万军¹, 郭彩会¹, 赵娜¹, 董占军^{1*}[1.河北省人民医院, 石家庄 050051; 2.石药集团中奇制药技术(石家庄)有限公司, 石家庄 050035]

摘要: 目的 观察中国健康受试者空腹和高脂高热量饮食情况下口服双嘧达莫片的药动学特征。方法 75名健康受试者分别在空腹或高脂饮食条件下单剂量口服双嘧达莫片 25 mg, 分别在不同时间点采集静脉血样。采用 LC-MS/MS 测定人血浆中双嘧达莫的浓度, 用 PhoenixWinNonlin 8.0 软件按非房室模型计算药动学参数。结果 空腹和高脂饮食后双嘧达莫片的主要药动学参数如下: C_{max} 分别为(594.69±172.14), (333.64±167.18) ng·mL⁻¹, 餐后较空腹 C_{max} 降低了 43.9%($P<0.01$); $t_{1/2}$ 分别为(9.87±4.21), (10.57±3.75) h; AUC_{0-t} 分别为(1 733.22±715.49), (1 268.61±571.07) ng·mL⁻¹·h, $AUC_{0-∞}$ 分别为(1 801.69±707.61), (1 353.64±602.29) ng·mL⁻¹·h, 餐后较空腹 AUC_{0-t} 及 $AUC_{0-∞}$ 分别降低 26.8%, 24.9%($P<0.01$); T_{max} 中位数(范围)分别为 0.75[0.50, 5.00] h 和 1.50[0.49, 4.52] h, 餐后服药的 T_{max} 明显延迟($P<0.01$)。结论 高脂饮食后服药较空腹条件下服药, C_{max} 、 AUC_{0-t} 及 $AUC_{0-∞}$ 均明显降低, T_{max} 明显延迟, 说明食物对双嘧达莫片的吸收速度、吸收程度均有显著影响。

关键词: 双嘧达莫; 高脂饮食; 药动学; 食物效应

中图分类号: R969.3 文献标志码: B 文章编号: 1007-7693(2023)11-1531-05

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.20212317

引用本文: 许玉芳, 宋浩静, 胡义亭, 等. 高脂饮食对双嘧达莫在中国健康人体内药动学的影响[J]. 中国现代应用药学, 2023, 40(11): 1531-1535.

Effect of High-fat Diet Intake on Pharmacokinetics of Dipyridamole Tablet in Healthy Chinese Volunteers

XU Yufang¹, SONG Haojing¹, HU Yiting¹, BI Lusha², JIA Caiyun¹, BAI Wanjun¹, GUO Caihui¹, ZHAO Na¹, DONG Zhanjun^{1*}[1.Hebei General Hospital, Shijiazhuang 050051, China, 2.Shi Yao Group Zhongqi Pharmaceutical Technology (Shijiazhuang) Co.Ltd., Shijiazhuang 050035, China]

ABSTRACT: OBJECTIVE To evaluate the effects of high-fat diet on the pharmacokinetics of dipyridamole in Chinese healthy adult subjects. **METHODS** All of 75 healthy subjects were assigned to receive single dose of dipyridamole tablet 25 mg in either fasting or high-fat diet state, and blood samples were taken at different time points, respectively. Plasma concentrations of dipyridamole were determined by HPLC-MS/MS. **RESULTS** The main pharmacokinetic parameters of dipyridamole in fasting state and high-fat diet state were as follows: C_{max} were (594.69±172.14) and (333.64±167.18) ng·mL⁻¹, fasting C_{max} decreased by 43.9%($P<0.01$); $t_{1/2}$ were (9.87±4.21) and (10.57±3.75) h; AUC_{0-t} were (1 733.22±715.49) and (1 268.61±571.07) ng·mL⁻¹·h; $AUC_{0-∞}$ were (1 801.69±707.61) and (1 353.64±602.29) ng·mL⁻¹·h; AUC_{0-t} and $AUC_{0-∞}$ decreased by 26.8% and 24.9% respectively after meals compared with fasting($P<0.01$), median T_{max} (range) were 0.75[0.50, 5.00] h and 1.50[0.49, 4.52] h. **CONCLUSION** Compared with fasting condition, C_{max} , AUC_{0-t} and $AUC_{0-∞}$ were significantly decreased after taking the medication after lipid diet, and T_{max} was significantly delayed, indicating that food has a significant effect on the absorption rate and degree of dipyridamole tablets.

KEYWORDS: dipyridamole; high-fat diet; pharmacokinetics; pharmacokinetics; food effect

双嘧达莫片(商品名: Persantin[®])是一种血小板抑制剂, 对心绞痛、心肌梗死以及其他缺血性心脏病等疾病有显著疗效, 且使用方便, 依从性强, 没有明显的不良反应, 此外, 有研究发现双嘧达

莫可扩张血管, 从而调节脑梗死患者血管张力及血流动力学, 改善微循环的作用, 从而减少“盗血现象”^[1], 其良好的安全性和耐受性已经在大量临床试验和实际应用中得到证实。

作者简介: 许玉芳, 女, 硕士, 主治医师
13313213656@126.com

E-mail: 7470489@qq.com

*通信作者: 董占军, 男, 博士, 主任药师

E-mail:

由日本勃林格殷格翰株式会社研制开发的双嘧达莫片于 2000 年被日本批准, 双嘧达莫是 60 年代合成的一种冠脉扩张及抗血小板聚集药, 临床用于冠心病、心绞痛及血栓等疾病的抗血小板聚集治疗, 并因其“冠脉窃流”现象, 亦被用于冠心病诊断(潘生丁试验)。其后又相继发现本药具有广谱抗病毒作用和免疫调节作用。近期研究发现, 双嘧达莫可逆转肿瘤细胞的多药耐药性, 与抗肿瘤药物合用有协同或增效作用^[2-4]。本品主要用于抗血小板聚集, 用于预防血栓形成。本品可以单独使用, 也可以与华法林联合使用治疗心脏瓣膜置换术后抑制血栓形成。

双嘧达莫药动学方面的数据已在国内外研究得较透彻^[5-8], 但关于饮食对双嘧达莫药动学参数的影响的研究较少, 未见饮食对中国健康人体内的双嘧达莫药动学参数的报道。本研究以健康成年人为研究对象, 采用高效液相色谱串联质谱法测定人血浆中双嘧达莫的浓度, 评价高脂饮食对单次口服双嘧达莫片药动学的影响, 旨在为临床餐后用药提供科学依据。

1 受试者选择

本研究样本来自于“双嘧达莫片(25 mg)在健康受试者中随机、开放、两制剂、单次给药、双周期、交叉空腹/餐后状态下的生物等效性试验”, 本研究经河北省人民医院伦理委员会批准[伦理审查编号: (2018)药伦审第(21-01)号], 所有受试者均签署知情同意书。本试验共纳入 75 例中国健康受试者, 其中空腹试验入组 37 例受试者, 男 26 例, 女 11 例, 年龄(28.1±8.01)岁, 身高(167.84±7.427)cm, 体质量(64.14±8.621)kg, 体质量指数(22.71±2.025)kg·m⁻²; 餐后试验入组 38 例受试者, 男 28 例, 女 10 例, 年龄(31.7±8.96)岁, 身高(168.63±6.136)cm, 体质量(64.18±6.919)kg, 体质量指数(22.55±1.725)kg·m⁻²。2 组年龄、身高、体质量、体质量指数、男女比例等一般资料比较差异无统计学意义, 具有可比性。

1.1 入选标准

①年龄≥18 周岁的男性和女性受试者; ②男性体质量≥50.0 kg, 女性体质量≥45.0 kg, 体质量指数在 19.0~26.0 kg·m⁻²内(包括临界值); ③无心、肝、肾、消化道、神经系统、精神异常及代谢异常等病史; ④生命体征检查、体格检查、临床实验室检查、12 导联心电图、胸部 X 片、心脏彩超检查及酒精呼气试验, 结果显示正常或异常

无临床意义者。

1.2 排除标准

①过敏体质, 或有食物、药物过敏史者; ②筛选前 6 个月内有药物滥用史者或筛选前 3 个月内使用过毒品; ③筛选前 3 个月内献血包括成分血或大量失血(≥200 mL), 接受输血或使用血制品者; ④筛选前 28 d 内使用过任何与双嘧达莫有相互作用的药物者。

2 方法

2.1 分组、治疗方法与血样采集

根据《以药动学参数为终点评价指标的化学药物仿制药人体生物等效性研究技术指导原则》推荐餐后生物等效性研究采用高脂(提供食物中约 50% 的热量)高热量(约 800~1 000 kcal)(1 cal=4.182 J)餐。其中蛋白质约提供 150 kcal 热量, 碳水化合物约提供 250 kcal 热量, 脂肪约提供 500~600 kcal 热量。试验中提供的食物可由含类似量的蛋白质、碳水化合物、脂肪的食物替代。高脂高热量餐如未吃完, 需称重, 保证吃掉的食物热量>800 kcal。

双嘧达莫片[日本勃林格殷格翰株式会社, 批号: 789002; 规格: 每片 25 mg]。双嘧达莫化学对照品(中国食品药品检定研究院, 批号: 100244-201003; 纯度: 99.8%); 双嘧达莫-d20(内标, 加拿大 Toronto Research Chemicals 公司, 批号: 1-MOZ-35-1; 纯度: 98%)。

共 75 名健康成年受试者入组, 试验分为 2 组, 第 1 组 37 例受试者空腹过夜 10 h 以上, 口服双嘧达莫片 25 mg, 用水 240 mL 送服, 在给药前 1 h 内和给药后 0.25, 0.50, 0.75, 1.00, 1.25, 1.50, 1.75, 2.00, 2.33, 2.67, 3.00, 3.50, 4.00, 5.00, 6.00, 8.00, 10.00, 12.00, 24.00, 48.00 h 从前臂静脉采集血样, 每次采血 4 mL 至 EDTA-K₂ 真空采血管中, 轻柔颠倒混匀。第 2 组 38 例受试者空腹过夜 10 h 以上, 于第 2 天早上进食高脂(提供食物中约 50% 的热量)高热量(约 800~1 000 kcal)餐(高脂餐成分见表 1)(30 min 内结束进餐)后 30 min 时服用双嘧达莫片 25 mg, 用水 240 mL 送服, 在高脂餐后至给药前以及给药后 0.25, 0.50, 0.75, 1.00, 1.25, 1.50, 1.75, 2.00, 2.33, 2.67, 3.00, 3.50, 4.00, 4.50, 5.00, 6.00, 8.00, 12.00, 24.00, 48.00 h 从前臂静脉采集血样, 每组分别 21 个采血点, 每次采血 4 mL 至 EDTA-K₂ 真空采血管中, 轻柔颠倒混匀。

表 1 高脂餐成分表

Tab. 1 Ingredient list of high fat meal

种类	总量	蛋白质/ kcal	脂肪/ kcal	碳水化 合物/kcal	总热量/ kcal
伊利纯牛奶	250 mL	32	85.5	50	167.5
雨润台式烤肠	60 g	43.4	76.7	21.4	141.5
煮蛋	110 g	45.5	88.8	7.9	142.2
味出道牛角面包	115 g	34	283.6	209.8	527.4
总计		154.9	534.6	289.1	978.6

空腹组和餐后组所采集的血样在 1 h 内 4 °C 条件下离心(2 600 ×g, 10 min), 所有离心后血浆样品将被分成 2 份, 2 h 内存放于-60 °C 及以下冰箱中, 以供药动学分析。

2.2 测定方法与血浆样本处理

本试验采用经过方法学验证的 LC-MS/MS 测定血浆中双嘧达莫血药浓度, 所有样本浓度检测委托苏州国辰生物科技股份有限公司完成。

色谱条件: GL, InterSustain AQ-C₁₈ HP 色谱柱 (2.1 mm×50 mm, 3 μm); 流动相 A 相为 5 mmol·L⁻¹ 乙酸铵的水溶液, B 相为 100%乙腈; 梯度洗脱 (0~1.40 min, 40.0%→95.0%B; 1.50~2.50 min, 95.0%B; 2.50~2.60 min, 95.0%→40.0%B; 2.60~3.00 min, 40.0%B); 流速 0.400 mL·min⁻¹; 柱温 40 °C; 分析时间 3.0 min; 进样量 4.0 μL。

质谱条件用电喷雾离子源, 正离子方式检测 (ESI⁺); 离子源温度: 400 °C; 用多反应监测(MRM) 模式扫描。用于定量分析的离子对双嘧达莫为 *m/z* 505.40→429.20, 碰撞能量(CE) -43 eV, 内标双嘧达莫-d20 为 *m/z* 525.40→449.45, CE -45eV。双嘧达莫空白血浆及受试者血浆样本色谱见图 1。

血浆样品处理室温白光下融化后, 涡旋混匀; 吸取 50.0 μL 样品至 96-孔板中; 对于双空白样品加入 50.0 μL 0.2%甲酸的 50%乙腈溶液; 其他样品中加入 50.0 μL 内标溶液, 摇匀; 加入 200.0 μL 的 100%乙腈, 然后摇匀, 在约 4 °C 条件下 2 600×g 离心 10 min; 转移 50.0 μL 上清溶液至已加有 150.0 μL 0.2%甲酸的 50%乙腈溶液的 96-孔板中, 然后摇匀, 待进样备用。

2.3 统计学处理

用 Phoenix WinNonlin 8.0(Pharsight Corp., Mountain View, CA, USA)软件的非房室分析方法计算空腹和高脂饮食后单次服用双嘧达莫片 25 mg 后双嘧达莫的 PK 参数并对其做描述性统计

分析。根据药动学指标比值的 90%置信区间是否在 80.00%~125.00%内评价高脂饮食对双嘧达莫吸收程度的影响, 通过非参数法(Wilcoxon 符号秩检验)来评价高脂饮食对药物吸收速率(*T*_{max})的影响。*C*_{max} 和 *T*_{max} 均以实测值表示; AUC_{0-t} 以线性梯形法则计算; λ_z 消除速率常数, 使用线性回归方法计算的半对数药时曲线终末段的斜率; AUC_{0-∞}=AUC_{0-t}+Ct/λ_z(*t* 为最后一次可实测血药浓度的采样时间; Ct 为末次可测定样本药物浓度); *t*_{1/2}=ln2/λ_z; AUC_%Extrap=[(AUC_{0-∞}-AUC_{0-t})/AUC_{0-∞}]×100%; 采用 PKPS, 通过描述性统计对各药动学参数进行分析。若受试者的 AUC_% Extrap>20%, AUC_{0-∞}、*t*_{1/2}、AUC_%Extrap 不进行描述性统计分析。

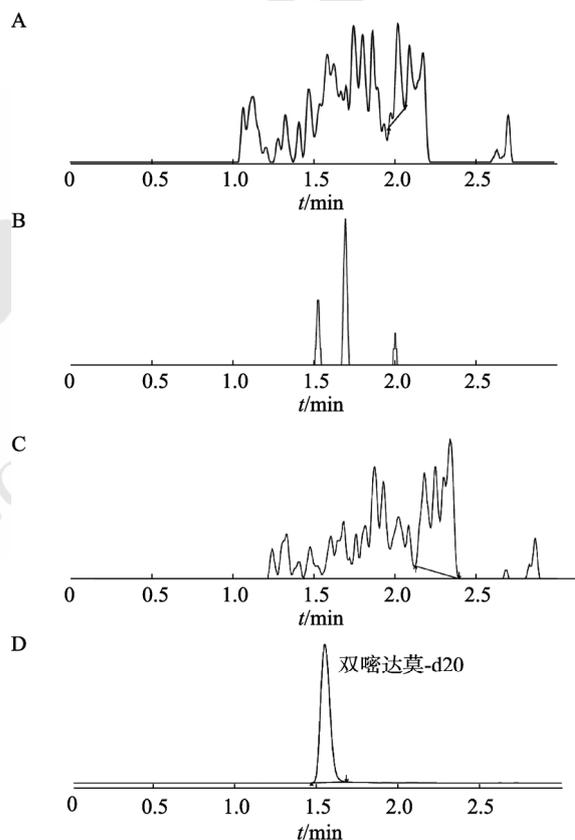


图 1 双嘧达莫空白血浆及受试者血浆样本色谱图 A-空白血浆; B-空白血浆+双嘧达莫-d20; C-受试者血浆样本; D-受试者血浆样本+双嘧达莫-d20。

Fig. 1 Chromatograms of blank plasma and subject plasma sample

A-blank plasma; B-dipyridamole-d20 in blank plasma; C-subject plasma sample; D-dipyridamole-d20 in subject plasma sample.

3 结果

3.1 血药浓度-时间曲线

共入组 75 名健康成年受试者, 所有受试者均

签署知情同意书。其中 37 例完成了空腹试验, 年龄(28.10±8.01)岁, 体质量指数(22.71±2.03) kg·m⁻²; 38 例完成了高脂餐后试验, 年龄(31.70±8.96)岁, 体质量指数(22.55±1.73) kg·m⁻²。75 名健康受试者空腹和高脂饮食后口服双嘧达莫片 25 mg 后的平均血药浓度-时间曲线, 见图 2。

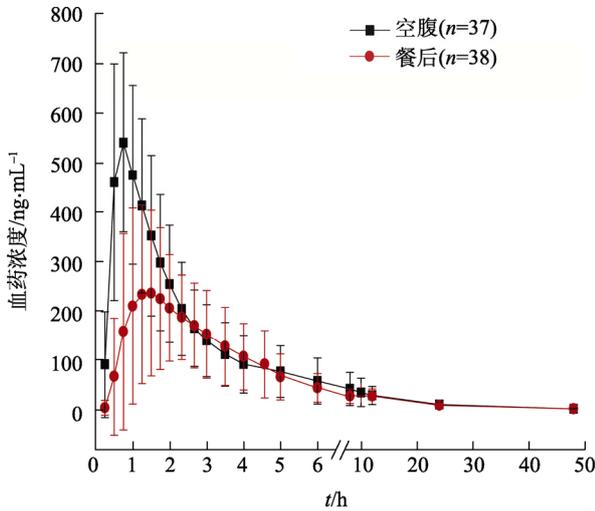


图 2 75 名受试者空腹或高脂饮食后口服双嘧达莫片 25 mg 后药时曲线图

Fig. 2 Mean plasma concentration-time curve after oral administration of single dose of 25 mg dipyridamole tablets under fasting or high-fat diet conditions in 75 subjects

3.2 药动学参数

75 名健康受试者空腹和高脂饮食后双嘧达莫片 25 mg 后的主要药动学参数见表 2。

表 2 75 名受试者空腹和高脂饮食后口服双嘧达莫片 25 mg 后药动学参数($\bar{x} \pm s$)

Tab. 2 Main pharmacokinetic parameters of dipyridamole after oral administration of single dose of 25 mg dipyridamole tablets under fasting and high-fat diet conditions in 75 subjects($\bar{x} \pm s$)

药动学参数	空腹组(n=37)	高脂餐组(n=38)	餐后/空腹比值 (90%置信区间)
$C_{max}/ng \cdot mL^{-1}$	594.69±172.14	333.64±167.18 ¹⁾	52.9% (44.21%~63.28%)
$AUC_{0-t}/ng \cdot mL^{-1} \cdot h$	1 733.22±715.49	1 268.61±571.07 ¹⁾	76.6% (64.56%~90.85%)
$AUC_{0-\infty}/ng \cdot mL^{-1} \cdot h$	1 801.69±707.61	1 353.64±602.29 ¹⁾	77.7% (65.94%~91.54%)
T_{max}/h	0.75[0.50,5.00]	1.50[0.49,4.52] ¹⁾	-
$t_{1/2}/h$	9.87±4.21	10.57±3.75	-
λ_z	0.08±0.04	0.07±0.03	-

注: 与空腹组比较, ¹⁾ $P < 0.01$ 。

Note: Compared with the fasting group, ¹⁾ $P < 0.01$.

3.3 饮食影响分析

75 名健康受试者空腹或高脂饮食后口服双嘧达莫片 25 mg 后, 结果显示, 双嘧达莫的 C_{max} 比

值(餐后/空腹)的 90%置信区间为 52.9%(44.21%~63.28%), 不在 80.00%~125.00%内。 AUC_{0-t} 比值(餐后/空腹)的 90%置信区间为 64.56%~90.85%, $AUC_{0-\infty}$ 比值(餐后/空腹)的 90%置信区间为 65.94%~91.54%, 不在 80.00%~125.00%内。空腹的 T_{max} 中位时间为 0.75[0.50, 5.00]h, 餐后的 T_{max} 中位时间为 1.50[0.49, 4.52]h, 达峰时间明显延迟。可见餐后服药对双嘧达莫的 C_{max} 、 T_{max} 影响较大, 餐后服药较空腹条件下服药, C_{max} 降低了 43.9%, 餐后服药的 T_{max} 明显延迟($P < 0.01$), AUC_{0-t} 比值及 $AUC_{0-\infty}$ 比值均不在生物等效的 90%置信区间(80.00%~125.00%), 说明食物对双嘧达莫片的吸收速度、吸收程度均有显著影响。

3.4 安全性评价

本研究 75 名受试者在空腹或高脂饮食条件下口服双嘧达莫 25 mg 后, 空腹组共发生 43 例次不良事件, 有 24 例次为可能试验药物有关的不良反应: 心率降低(1 例次)、心率升高(2 例次)、头晕(1 例次)、多汗(1 例次)、低血压(19 例次), 不良事件/不良反应严重程度均为 1 级, 未给予任何治疗自行恢复。餐后组共发生 63 例次不良反应, 有 23 例次为可能试验药物有关的不良反应: 心率升高(3 例次)、低血压(20 例次), 不良事件/不良反应严重程度均为 1 级, 未给予任何治疗自行恢复。研究过程中无严重或重度不良事件发生。双嘧达莫可能对患者的心率、血压有影响, 服用药物时需注意监测血压、心率。

4 讨论

食物可能改变药物的生物利用度, 美国食品药品监督管理局认为应该采用高热量、高脂肪(约占餐中总热量的 50%)的食物作为标准餐来考查饮食对药动学的作用, 以使得食物的影响达到最大^[9]。本研究中高脂饮食总热量 978.6 kcal, 脂肪占总热量的 54.6%, 其中 154.9 kcal 来自蛋白, 289.1 kcal 来自碳水化合物, 534.6 kcal 来自脂肪。

本研究方法设计采用的成组设计, 未采用自身对照, 但 2 组及每组 2 周期间, 在年龄、身高、体质量、体质量指数、男女比例、饮食等一般资料比较, 差异无统计学意义, 具有可比性。空腹组和高脂组采血时间点上稍有区别, 与空腹组相比, 高脂组设置服药后 4.5 h 采血点, 无服药后 10 h 采血点, 是基于以下考虑: 《以药动学参数为终点评价指标的化学药物仿制药人体生物等效性研究

技术指导原则》建议每位受试者每个试验周期采集 12~18 个样品,《化学药物临床药代动力学研究技术指导原则》建议峰浓度附近至少需要 3 个采样点,而双嘧达莫片具有如下特殊性:双嘧达莫在体内吸收迅速,达峰时间较短,故在达峰时间附近设置了密集的采血点;在满足采血点要求同时,为保证最大限度维护受试者权益,高脂组设置 4.5 h,去掉 10 h 采血点。最终确定本试验的采血点为空腹每周 21 个,餐后每周 21 个。

本研究对比了在空腹和高脂饮食条件下,受试者口服双嘧达莫片 25 mg 后的主要药动学参数,受试者高脂饮食后口服双嘧达莫片 25 mg 后,双嘧达莫的血浆浓度 T_{max} 较空腹服药明显延迟 0.75 h,有统计学差异($P<0.01$);平均最大血浆浓度 C_{max} 明显降低了 43.9%,有统计学差异($P<0.01$);药时曲线下面积 AUC 餐后较空腹 AUC_{0-t} 及 $AUC_{0-\infty}$ 分别降低 26.8%, 24.9%,有统计学差异($P<0.01$)。

双嘧达莫易溶于甲醇、乙醇、氯仿,溶于 pH 3.3 以下的稀酸,不太溶于丙酮、苯、乙酸乙酯,微溶于水。水溶液呈黄色并显示强烈的蓝绿色荧光。高脂肪饮食可刺激胆汁的分泌与流出,胆汁中主要有有机成分为胆汁酸,胆汁酸可增加脂溶性药物的溶解速度,还可加快血液及淋巴液流速,从而促进特殊性吸收机制对药物的吸收,因此高脂饮食有利于脂溶性药物的吸收。但食物的存在降低了胃排空速率,使药物在胃中停留时间延长^[10],通过破坏试验可知,双嘧达莫经过酸、碱、氧化、高温及光照后均有不同程度的破坏^[11],在胃中停留时间延长,会增加胃酸对双嘧达莫的破坏程度,综合以上因素的影响,最终降低了双嘧达莫的吸收速率。高脂饮食对双嘧达莫的影响,在参比制剂试验中获得相似结果。

本研究中高脂饮食后双嘧达莫药动学参数中 T_{max} 较空腹服药明显延迟, C_{max} 及 AUC 均明显下降,其中 C_{max} 降低了 43.9%, AUC_{0-t} 及 $AUC_{0-\infty}$ 分别降低 26.8%, 24.9%($P<0.01$),分析可能原因:①食物中的二价或三价金属离子能与药物发生螯合作用,抑制药物吸收;②药物在食物存在时吸收

不规则;③食物中的一些化学成分影响药物的吸收。餐后服药的 T_{max} 明显延迟($P<0.01$),说明食物对双嘧达莫片的吸收速度及吸收程度均有显著影响。

REFERENCES

- [1] LIU D Y, ZHU Q H, LIU T S, et al. Clinical efficacy of dipyridamole combined with shuxuening in the treatment of acute cerebral infarction with ultrathrombolytic time window[J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2020, 37(10): 1214-1217.
- [2] FERRANDON P, BARCELO B, PERCHE J C, et al. Effects of dipyridamole, solufazine and related molecules on adenosine uptake and metabolism by isolated human red blood cells[J]. Fundam Clin Pharmacol, 1994, 8(5): 446-452.
- [3] 齐永秀, 赵汉平, 朱玉云. 双嘧达莫的药理作用与临床应用进展[J]. 泰山医学院学报, 2005, 26(4): 394-396.
- [4] BHAUSAR J, ROSENSON R S. Adenosine transport, erythrocyte deformability and microvascular dysfunction: An unrecognized potential role for dipyridamole therapy[J]. Clin Hemorheol Microcirc, 2010, 44(3): 193-205.
- [5] QIN T, QIN F, LI N, et al. Quantitative determination of dipyridamole in human plasma by high-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry and its application to a pharmacokinetic study[J]. Biomed Chromatogr, 2010, 24(3): 268-273.
- [6] ZHU W W. Cellular pharmacokinetics and pharmacodynamics of dipyridamole in vascular smooth muscle cells[J]. Biochem Pharmacol, 2006, 72(8): 956-964.
- [7] BATISTA L M, CRANDELL D, LIMA F O, et al. Pharmacokinetics of extended-release dipyridamole following administration through a gastrostomy tube: An open-label, case-control, two-centre study[J]. Clin Drug Investig, 2010, 30(7): 483-488.
- [8] WANG W G, CUI G H, WANG R, et al. Studies on pharmacokinetics and relative bioavailability of dipyridamole sustained release pellets[J]. Chin J New Drugs(中国新药杂志), 2002, 11(8): 612-615.
- [9] Food and Drug Administration(FDA). Guidance for Industry: Food-effect bioavailability and fed bioequivalence studies[EB/OL]. Rockville: FDA. (2002-12-01) [2003-01-30] <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/food-effect-bioavailability-and-fed-bioequivalence-studies>.
- [10] XUE X H, WANG Z L, ZHANG X Z. Determination of the related substances of dipyridamole tablets by HPLC[J]. Drug Stand China(中国药品标准), 2019, 20(3): 247-250.
- [11] 林舒, 蒋学华, 陈玉枝. 食物对药物生物利用度的影响[J]. 福建中医学院学报, 2003, 13(6): 43-45.

收稿日期: 2022-07-08

(本文责编: 曹粤锋)