

拉西地平固体分散体在 Beagle 犬体内的药动学和生物等效性研究

吴春暖¹, 孙进², 何仲贵², 宋晓坤¹

1. 天津医科大学肿瘤医院 国家肿瘤临床医学研究中心 天津市“肿瘤防治”重点实验室 天津市恶性肿瘤临床医学研究中心, 天津 300060

2. 沈阳药科大学 无涯学院, 辽宁 沈阳 110016

摘要: 目的 研究不同拉西地平固体分散体在 Beagle 犬体内的药动学和生物等效性。方法 采用 Thermo C₁₈ 色谱柱 (50 mm × 2.1 mm, 2.6 μm); 流动相: 0.2% 甲酸水溶液 - 乙腈 (17 : 83); 体积流量: 0.2 mL/min; 柱温: 30℃; 进样室温度: 15℃; 进样量: 10 μL。采用电喷雾离子源 (ESI), 多反应监测 (MRM) 方式扫描, 以正离子方式进行检测; 用于定量分析的离子对分别为拉西地平 m/z 473.47 (母离子) → 354.28 (子离子), 内标尼莫地平 m/z 419.25 (母离子) → 343.18 (子离子)。6 只健康 Beagle 犬分别给予 4 mg 参比制剂拉西地平片 (R)、拉西地平-HPMC E5 固体分散体 (T₁) 和拉西地平-Soluplus 固体分散体 (T₂), 绘制血药浓度 - 时间曲线, 采用 DAS 2.1.1 软件非隔室模型计算主要药动学参数, 并进行生物等效性分析。结果 拉西地平在 0.25~100 ng/mL 线性关系良好, 定量下限为 0.25 ng/mL。在 0.5、5.0、80.0 ng/mL 的提取回收率和基质效应分别为 100.92%~102.89% 和 100.71%~102.89%, RSD 值 < 11%。T₁、T₂ 和 R 的主要动力学参数分别为峰浓度 ($C_{\max}$) 为 (24.45 ± 6.53)、(28.80 ± 11.89)、(26.647 ± 4.44) ng/mL; 达峰时间 ($t_{\max}$) 为 (1.13 ± 0.70)、(1.29 ± 0.64)、(1.79 ± 1.36) h; $t_{1/2}$ 分别为 (8.39 ± 4.60)、(7.10 ± 6.73)、(5.20 ± 6.16) h。受试制剂相对生物利用度为 (112.2 ± 57.8) %、(110.6 ± 51.6) %。生物等效性分析两组受试制剂与参比制剂均不具备生物等效性。结论 该方法准确、灵敏度高、专属性强, 可用于拉西地平制剂的药动学和生物等效性研究。自制拉西地平固体分散体与市售拉西地平片生物等效性不一致。

关键词: 拉西地平固体分散体; 拉西地平片; 拉西地平; Beagle 犬; 药动学; 生物等效性

中图分类号: R969.1

文献标志码: A

文章编号: 1674 - 5515(2018)12 - 3096 - 06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2018.12.003

Pharmacokinetics and bioequivalence of lacidipine solid dispersion in Beagle dogs

WU Chun-nuan¹, SUN Jin², HE Zhong-gui², SONG Xiao-kun¹

1. Tianjin Medical University Cancer Institute and Hospital, National Clinical Research Center for Cancer, Tianjin Key Laboratory of Cancer Prevention and Therapy, Tianjin's Clinical Research Center for Cancer, Tianjin 300060, China

2. Shenyang Pharmaceutical University Wuya College of Innovation, Shenyang 110016, China

Abstract: Objective To study the pharmacokinetics and bioequivalence of different lacidipine solid dispersions in Beagle dogs. **Methods** The separation was carried out on Thermo C₁₈ chromatography column (50 mm × 2.1 mm, 2.6 μm). The mobile phase consisted of 0.2% formic acid aqueous solution and acetonitrile (17 : 83). The flow rate was 0.2 mL/min, temperature of column was set at 30 °C, the temperature of injection chamber was 15 °C, and volume of injection was 10 μL. Electrospray ionization (ESI) source and multiple-reaction monitoring (MRM) was performed in the positive ion mode. The ion pairs of m/z 473.47→354.28 and m/z 419.25→343.18 were used to lacidipine and internal standard nimodipine. Six Beagle dogs were ig administered with 4 mg reference preparation Lacidipine Tablets (R), Lacidipine-HPMC E5 solid dispersion (T₁), and Lacidipine-Soluplus solid dispersion (T₂), respectively, and plasma concentration-time curves were obtained. The main pharmacokinetic parameters were calculated by non-compartment model of DAS 2.1.1 software, and the bioequivalence was analyzed. **Results** The linear ranges of lacidipine were 0.25 — 100 ng/mL with the lower limit of quantification (LLOQ) of 0.25 ng/mL. Under concentrations of 0.5, 5.0, and 80.0 ng/mL, the extraction recovery and matrix effect were 100.92% — 102.89% and 100.71% — 102.89%, respectively, RSD < 11%. The main pharmacokinetic parameters of reference preparation (R) and test preparation (T₁, T₂) were as following: the peak concentration ($C_{\max}$) were (24.45 ± 6.53), (28.80 ± 11.89), and (26.647 ± 4.44) ng/mL; time to reach peak concentration ($t_{\max}$) were (1.13 ± 0.70), (1.29 ±

收稿日期: 2018-09-13

作者简介: 吴春暖 (1988—), 女, 河北衡水人, 讲师, 博士, 研究方向为生物药剂学与药物动力学。E-mail: wcnyingying0208@126.com

0.64), and (1.79 ± 1.36) h; $t_{1/2}$ were (8.39 ± 4.60) , (7.10 ± 6.73) , and (5.20 ± 6.16) h. The relative bioavailability of the tested preparation were $(112.2 \pm 57.8)\%$ and $(110.6 \pm 51.6)\%$. **Conclusion** The method is accurate, sensitive, and specific, and can be used to study the pharmacokinetics and bioequivalence of lacidipine preparations. The bioequivalence of the self-made lacidipine solid dispersion is not consistent with that of the commercial preparation Lacidipine Tablets.

Key words: lacidipine solid dispersion; Lacidipine Tablets; lacidipine; Beagle dogs; pharmacokinetics; bioequivalence

拉西地平是一种新型二氢吡啶类钙拮抗剂,是轻中度原发性高血压治疗的首选药物^[1]。拉西地平能够选择性地阻滞血管平滑肌的钙通道,有效扩张周围动脉血管,减小外周血管阻力,起到降低血压的作用,其降压效果持久、强效,且副作用小^[2]。然而拉西地平水溶性差,口服生物利用度较低,限制了其临床应用^[3]。固体分散技术在改善难溶性药物溶出、提高生物利用度方面有着重要潜能,日益受到关注^[4]。本研究分别以 HPMC E5、Soluplus 为载体制备了 2 种拉西地平固体分散体(药物与载体比均为 1:12.5),体外溶出实验结果表明 2 种固体分散体与市售制剂拉西地平片(商品名为乐息平)的溶出度相当,3 种制剂均能在 1 h 内完全溶出。为了考察拉西地平固体分散体的药动学行为,本研究建立 UPLC-MS/MS 法测定拉西地平的血液浓度,研究了拉西地平在 Beagle 犬中的药动学,并基于所测得的药动学参数评价了 2 种自制拉西地平固体分散体与市售拉西地平片的生物等效性。

1 仪器与试药

1.1 仪器

ACQUITY 超高效液相色谱/质谱联用仪, MassLynx 4.1 工作站(美国 Waters 公司); Mettler AE240 电子分析天平[梅特勒托利多仪器(上海)有限公司]; TGL-16B 高速离心机(上海安亭科学仪器厂); XW-80A 微型旋涡混合仪(上海沪西分析仪器有限公司); N-EVAP111 氮吹仪(美国 Organomation 公司)。

1.2 试药

甲醇、乙腈、甲基叔丁基醚(美国 Fisher 公司); 甲酸(北京迪玛科技有限公司); 肝素钠注射液(天津市生物化学制药厂); 拉西地平对照品(中国药品生物制品检定研究院,质量分数 $\geq 99\%$,批号 100741-200802); 尼莫地平对照品(中国药品生物制品检定研究院,质量分数 $\geq 99\%$,批号 100270-200002); HPMC E5(安徽山河药用辅料有限公司); Soluplus(德国 BASF 公司); 拉西地平片(英国葛兰素史克,规格 4 mg,批号 2676); 拉西地平固体分散体(自制,规格 4 mg; 体外溶出度

达到药典标准)。

1.3 实验动物

健康成年 Beagle 犬,6 条,体质量 12~14 kg,由沈阳药科大学动物室提供。

2 方法与结果

2.1 色谱和质谱条件

2.1.1 色谱条件 Thermo C₁₈ 色谱柱(50 mm×2.1 mm, 2.6 μ m); 流动相: 0.2% 甲酸水溶液-乙腈(17:83); 体积流量: 0.2 mL/min; 柱温: 30℃; 进样温度: 15℃; 进样量: 10 μ L。

2.1.2 质谱条件 ESI(正离子方式); 毛细管电压: 3.18 kV; 锥孔电压: 拉西地平 15 V、尼莫地平 22 V; 锥孔气流量: 50 L/h; 离子源温度: 120℃; 去溶剂温度: 350℃; 去溶剂气体流量: 550 L/h; 碰撞能量: 拉西地平 14 V、尼莫地平: 20 V; 检测器: TQD(三重四级杆); 扫描方式: 多反应监测(MRM)方式; 检测离子: 拉西地平选择的离子为 m/z 473.47(母离子)→354.28(子离子); 尼莫地平选择的离子为 m/z 419.25(母离子)→343.18(子离子),扫描时间为 0.2 s。

2.2 标准溶液的配制

2.2.1 拉西地平标准储备液的配制 精密称取拉西地平对照品约 25 mg,置于 100 mL 棕色量瓶中,加入甲醇超声溶解,定容,摇匀得 250 μ g/mL 的母液。精密移取 1 mL 母液于 50 mL 棕色量瓶中,用甲醇稀释定容,得到 5 000 ng/mL 的拉西地平标准储备液,于 4℃ 冰箱保存备用。

2.2.2 拉西地平系列标准溶液的配制 精密移取拉西地平标准储备液适量,用流动相稀释成质量浓度分别为 5、10、50、100、200、500、1 000、2 000 ng/mL 的系列标准液。

2.2.3 内标溶液的配制 精密称取尼莫地平 13 mg,置于 100 mL 棕色量瓶中,甲醇稀释定容,得到 130 μ g/mL 尼莫地平母液。精密移取母液 1 mL,置于 50 mL 棕色量瓶中,用流动相稀释定容,得到 2 600 ng/mL 尼莫地平二级母液。精密移取二级母液 5 mL,置于 50 mL 棕色量瓶中,流动相稀释并定容,得到质量浓度为 260 ng/mL 的内标溶液,于 4℃ 冰

箱保存备用。

2.3 血浆样品预处理

精密吸取血浆样品 400 μL ，分别加入内标溶液 20 μL 、流动相 20 μL ，涡旋 1 min；加入提取溶剂甲基叔丁基醚 3 mL，涡旋 3 min，3 500 r/min 离心 10 min；将上清液转移至采血管中，于 37 $^{\circ}\text{C}$ 水浴中氮气吹干；加入 90% 甲醇 100 μL 复溶，涡旋 3 min，取出后 13 000 r/min 离心 10 min，即得。

2.4 方法学考察

2.4.1 专属性试验 取 Beagle 犬的空白血浆 400

μL ，不加入内标溶液，按“血浆样品预处理”项下方法处理，进样分析。另取空白血浆 400 μL ，各加入 20 μL 拉西地平标准溶液（1 000 ng/mL）和尼莫地平标准溶液（260 ng/mL），依同法处理后进样分析。另取口服给药后 Beagle 犬的血浆样品 400 μL ，依同法处理后进样分析，空白血浆、含拉西地平和尼莫地平血浆和样品的色谱图见图 1。结果表明，在上述条件下，拉西地平的保留时间约为 1.10 min，尼莫地平的保留时间约为 0.78 min，血浆中的内源性物质不干扰样品中拉西地平和尼莫地平的测定。

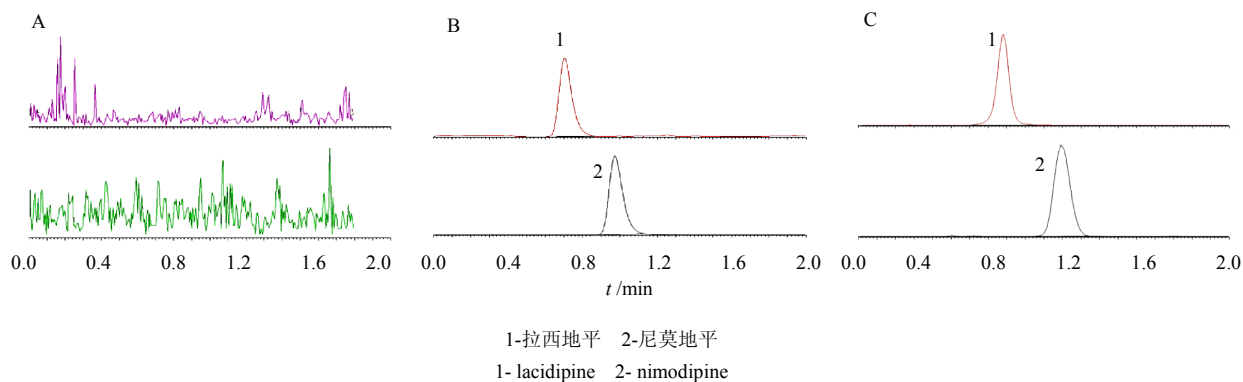


图1 空白血浆(A)、拉西地平和尼莫地平(B)和 Beagle 犬口服给药后 1 h 后血浆样品(C) 色谱图

Fig. 1 Chromatograms of blank plasma (A), lacidipine and nimodipine (B), and plasma samples of Beagle dogs 1 h after oral administration (C)

2.4.2 标准曲线 取 Beagle 犬空白血浆 400 μL ，加入拉西地平系列标准溶液 20 μL ，配制相当于拉西地平血浆质量浓度为 0.25、0.5、2.5、5.0、10.0、25.0、50.0、100.0 ng/mL 的样品，按“血浆样品预处理”项下方法处理，进样分析。以质量浓度为横坐标，拉西地平与尼莫地平的峰面积比值为纵坐标，用加权最小二乘法进行回归运算，得回归方程为 $Y=361.038 X+190.585$ ($r=0.995$)。结果表明拉西地平的线性范围为 0.25~100 ng/mL。

2.4.3 定量下限 配制相当于拉西地平血浆质量浓度为 0.25 ng/mL 的样品，进行 6 个样本分析，根据当日标准曲线计算求得每一个样本的质量浓度，并计算 6 样本的相对标准偏差 (RSD) 和相对误差 (RE)。结果表明，血浆样品中拉西地平的定量下限为 0.25 ng/mL。

2.4.4 精密度和准确度试验 取空白血浆 400 μL ，配制 0.5、5.0、80.0 ng/mL 的质控样品，每一个质量浓度进行 6 个样本分析，连续测定 3 d，按当日的标准曲线计算质控样品中拉西地平的质量浓度，

与实际配制质量浓度比较，计算方法的精密度和准确度，见表 1。根据计算结果可得日内精密度和日间精密度分别为 2.02%~13.73%、6.06%~8.47%，准确度为 99.6%~102.0%，表明该方法精密度和准确度良好，符合方法学要求。

2.4.5 提取回收率和基质效应 取空白血浆 400 μL ，配制 0.5、5.0、80.0 ng/mL 的拉西地平质控样品，为待测样品 A，加入 20 μL 内标溶液后按“血浆样品预处理”项下方法处理；空白血浆经预处理后获得的上清液中依次加入 20 μL 拉西地平和内标溶液，为待测样品 B。对上述不同质量浓度的 A 和 B 样品各进行 6 个样本分析，对同质量浓度两种处理方法的药物和内标峰面积分别作比 (A/B)，计算提取回收率，结果见表 2。

另取与质控样品质量浓度一致的拉西地平标准溶液和内标溶液 20 μL ，配成 500 μL 溶液，涡旋混匀后作为待测样品 C，每一个质量浓度进行 3 个样本分析，对同一质量浓度下的药物与内标的峰面积分别作比 (B/C) 即为基质效应，结果见表 2。

表1 精密度和准确度试验结果

Table 1 Results of precision and accuracy tests

质量浓度/(ng·mL ⁻¹)	日内精密度 (n=6)		日间精密度 (n=6)		准确度	
	测定值/(ng·mL ⁻¹)	RSD/%	测定值/(ng·mL ⁻¹)	RSD/%	数值	RE/%
0.5	0.51±0.04	2.02	0.51±0.01	8.47	0.51±0.03	102.0±0.77
5.0	4.70±0.45	12.05	4.97±0.29	6.38	4.98±0.35	99.6±3.91
80.0	76.32±8.13	13.73	81.32±5.01	6.06	81.38±5.84	101.7±4.69

表2 提取回收率和基质效应试验结果

Table 2 Results of recovery extraction recovery and matrix effect

成分	质量浓度 (ng·mL ⁻¹)	提取回收率		基质效应	
		数值/%	RSD/%	数值/%	RSD/%
拉西地平	0.25	87.30±6.50	7.4	87.40±6.49	7.4
	5.0	89.50±9.88	11.0	89.50±9.88	11.0
	80	89.70±9.89	11.0	89.70±9.89	11.0
内标	260	84.35±6.17	7.9	84.40±6.72	8.0

2.4.6 稳定性试验 取空白血浆 400 μL, 配制 0.5、5.0、80.0 ng/mL 的拉西地平质控样品, 分别按照下列条件放置样品: (1) 将血浆样品置于 -20 °C 冰箱冷冻储藏 30 d 后进行预处理后得长期稳定性样品; (2) 将血浆样品冻融循环 3 次后进行预处理得冻融稳定性样品; (3) 将预处理后的样品在室温放置 8 h 得室温稳定性样品。上述样品样本数均为 6 个, 其测定值的 RSD 值均小于 15%, 见表 3。

表3 稳定性试验结果

Table 3 Results of stability test

稳定性 试验	理论值/ (ng·mL ⁻¹)	实测值/ (ng·mL ⁻¹)	RSD/%
长期	0.5	0.51±0.06	11.1
	5	5.55±0.05	0.9
	80	83.65±6.30	7.5
冻融	0.5	0.52±0.02	4.0
	5	4.96±0.50	10.0
	80	74.02±2.90	3.9
室温	0.5	0.51±0.02	4.1
	5	4.97±0.30	6.0
	80	73.93±3.84	5.2

2.5 Beagle 犬口服拉西地平固体分散体药动学研究

2.5.1 给药方案 将 6 只健康 Beagle 犬随机分为 3 组, 每组 2 只, 实验前 1 周禁服其他药物。采用三制剂三周期交叉实验设计, 洗净期为 1 周, 每组每

周期分别 ig 给予 4 mg 拉西地平-HPMC E5 固体分散体 (T₁)、拉西地平-Soluplus 固体分散体 (T₂) 和参比制剂拉西地平片 (R), 给药前 12 h 禁食 (不禁水), 服药后 4 h 统一进食。

2.5.2 血药浓度测定 每周期给药前, 在 Beagle 犬前肢小隐静脉埋置滞留针, 采集空白血样 5.0 mL, 给药后于 0.25、0.50、0.75、1.0、1.5、2.0、3.0、4.0、6.0、8.0、12.0、24.0 h 采集 2 mL 血样, 置于涂有肝素的采血管中, 3 500 r/min 离心 10 min, 取上层血浆置 EP 管中, 于 20 °C 冰箱中保存备用。按“血浆样品预处理”项下方法处理血浆样品, 进样 10 μL 后测定, 并计算不同时间点拉西地平的药浓度。以时间为横坐标, 测得的血药浓度为纵坐标, 绘制药物血浆浓度-时间曲线, 见图 2。

2.5.3 药动学参数计算 利用 DAS 2.1.1 软件非隔室模型计算主要药动学参数, 其中 C_{max}、t_{max} 为实测值; AUC 由梯形法计算得到; 相对生物利用度 F 为受试制剂 AUC_{0-t} 与参比制剂 AUC_{0-t} 的比值; 结果见表 4。可知拉西地平片 (R) 与拉西地平-HPMC E5 固体分散体 (T₁)、拉西地平-Soluplus 固体分散体 (T₂) 的 C_{max} 均值相当; 参比制剂与 HPMC E5 固体分散体达峰相对较快, Soluplus 固体分散体的 t_{max} 均值较高, 说明其在体内溶出较慢, 这与其在体外 0.07% 聚山梨酯 80 溶液中的溶出速率相对较慢一致; HPMC E5、Soluplus 固体分散体的相对生物利用度分别为 (112.2±57.8) %、(110.6±51.6) %。

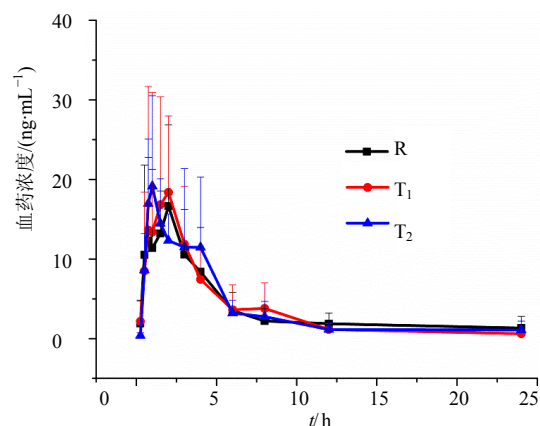


图2 Beagle犬口服ig给予3种不同拉西地平剂型4mg后的血药浓度-时间曲线 ($\bar{x} \pm s, n=6$)

Fig. 2 Plasma concentration-time curves of lacidipine in Beagle dogs after ig administration with 4 mg of three type of different lacidipine forms ($\bar{x} \pm s, n=6$)

2.5.4 方差分析 $C_{\max}$ 、 AUC_{0-t} 和 $AUC_{0-\infty}$ 在进行对数转换后, 分别对 $\ln AUC_{0-24h}$ 、 $\ln AUC_{0-\infty}$ 和 $\ln C_{\max}$

进行方差分析, 考察制剂间、个体间和周期间变异的统计学意义, 结果显示 $\ln AUC_{0-24h}$ 、 $\ln AUC_{0-\infty}$ 和 $\ln C_{\max}$ 经方差分析后 $P>0.05$, 表明制剂间、个体间和周期间均无显著差异。

2.5.5 生物等效性分析 $C_{\max}$ 、 AUC_{0-t} 、 $AUC_{0-\infty}$ 在进行对数转换后进行双向单侧 t 检验。若受试制剂与参比制剂AUC对数比值的90%置信区间落在80%~125%, $C_{\max}$ 对数比值的90%置信区间落在70%~143%, 即认为受试制剂与参比制剂为生物等效。 $C_{\max}$ 、AUC的双单侧 t 检验和90%置信区间结果见表5、6。对 $t_{\max}$ 进行非参数检验法的秩和检验, 结果见表7。由双单侧 t 检验、置信区间结果可知, 以AUC为评价指标时, 受试制剂 T_1 、 T_2 的AUC平均值的90%可信区间均未落在80%~125%; 以 $C_{\max}$ 为评价指标时, 受试制剂 $C_{\max}$ 均值的90%置信区间均未落在参比制剂的70%~143%; 非参数检验结果表明, $t_{\max}$ 未存在显著差异。综上所述, 两个受试制剂与参比制剂均不具备生物等效性。

表4 拉西地平制剂的药动学参数

Table 4 Pharmacokinetic parameters of lacidipine formulations

参数	单位	参比试剂R	受试制剂 T_1	受试制剂 T_2
$C_{\max}$	$\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$	24.45 ± 6.53	28.80 ± 11.89	26.647 ± 4.44
$t_{\max}$	h	1.13 ± 0.70	1.29 ± 0.64	1.79 ± 1.36
$t_{1/2}$	h	8.39 ± 4.60	7.10 ± 6.73	5.20 ± 6.16
AUC_{0-24}	$\text{ng} \cdot \text{h} \cdot \text{mL}^{-1}$	89.16 ± 34.63	87.73 ± 35.72	89.29 ± 31.87
$AUC_{0-\infty}$	$\text{ng} \cdot \text{h} \cdot \text{mL}^{-1}$	109.37 ± 58.12	94.48 ± 40.38	96.97 ± 40.73
F	%	100	112.2 ± 57.8	110.6 ± 51.6

表5 受试制剂 T_1 与参比试剂R主要参数的双单侧 t 检验

Table 5 Two one side t-test result of main parameters between T_1 and R

参数	t_1	t_2	$t_{1-0.05(4)}$	90%置信区间/%
AUC_{0-24h}	0.777	0.999	$t_1 < t_{1-0.05(4)}, t_2 < t_{1-0.05(4)}$	49.8~156.1
$AUC_{0-\infty}$	0.315	1.138	$t_1 < t_{1-0.05(4)}, t_2 < t_{1-0.05(4)}$	56.8~132.8
$C_{\max}$	2.203	1.088	$t_1 > t_{1-0.05(4)}, t_2 < t_{1-0.05(4)}$	75.4~169.0

表6 受试制剂 T_2 与参比试剂R主要参数的双单侧 t 检验

Table 6 Two one side t-test result of main parameters between T_2 and R

参数	t_1	t_2	$t_{1-0.05(4)}$	90%置信区间/%
AUC_{0-24}	0.950	0.826	$t_1 < t_{1-0.05(4)}, t_2 < t_{1-0.05(4)}$	63.6~162.1
$AUC_{0-\infty}$	0.459	0.993	$t_1 < t_{1-0.05(4)}, t_2 < t_{1-0.05(4)}$	52.0~163.1
$C_{\max}$	2.127	1.165	$t_1 > t_{1-0.05(4)}, t_2 < t_{1-0.05(4)}$	74.2~166.3

表7 $t_{\max}$ 非参数检验结果
Table 7 Non-parametric test of $t_{\max}$

项目	R	T ₁	T ₂	P 值
$\bar{x} \pm s$	1.13 ± 0.70	1.29 ± 0.64	1.79 ± 1.36	
Max-Min	2.00 ~ 0.50	2.00 ~ 0.50	4.00 ~ 0.75	>0.05
Median	0.88	1.25	1	

3 讨论

拉西地平是治疗高血压的重要药物,其临床用量为4~8 mg,但因水溶性差,首关效应明显,单次服用4 mg后的达峰浓度为2~8 ng/mL,生物利用度仅为2%~9%^[1-4]。目前拉西地平血药浓度的测定和药动学研究有少量报道,主要集中在分析方法的建立或药动学初步分析^[5-12],而本研究通过实验条件优化(如血液样品预处理方法、色谱条件、质谱条件、内标选择等)以及方法学验证(如专属性、定量下限、提取回收率、基质效应和样品稳定性等)建立了一种测定拉西地平血药浓度的UPLC-MS/MS法,用以研究不同拉西地平剂型在Beagle犬体内药动学和生物等效性,目的在于基于药动学和生物等效性的研究以期指导拉西地平的剂型设计,提高其生物利用度。

本研究建立了一种测定Beagle犬血浆中拉西地平浓度的UPLC-MS/MS方法,方法学验证符合《中国药典》2015年版《9012生物样品定量分析方法学建立指导原则》要求。Beagle犬体内药动学和生物等效性表明两种自制拉西地平固体分散体与市售制剂生物等效性不一致。

参考文献

- [1] 李 乐. 新型钙拮抗剂拉西地平的药理与临床应用[J]. 中国新药杂志, 1997, 6(3): 182-184.
- [2] 李向华, 杜升荣, 马 青. 新型钙离子拮抗剂拉西地平

的药理和临床作用[J]. 基层医学论坛, 2003, 7(5).

- [3] Fares A R, ElMeshad A N, Kassem M A A. Enhancement of dissolution and oral bioavailability of lacidipine via pluronic P123/F127 mixed polymeric micelles: formulation, optimization using central composite design and *in vivo* bioavailability study [J]. *Drug Deliv*, 2018, 25(1): 132-142.
- [4] 刘娉娉, 高 署, 柯 学, 等. 难溶性药物固体分散体研究新进展 [J]. 药学进展, 2013, 37(4): 166-173.
- [5] 苏 甦, 王之舟, 沈 芊, 等. HPLC-MS/MS 法测定人血浆中拉西地平药物浓度的方法学研究 [J]. 中国药师, 2017, 20(7): 1196-1200.
- [6] 张云蕾. 拉西地平自微乳的制备和体内外质量评价 [D]. 锦州: 锦州医科大学, 2017.
- [7] 钟小斌, 林自中, 黎渊弘, 等. UPLC/MS/MS 法研究拉西地平片的人体药动学 [J]. 广西医科大学学报, 2009, 26(2): 267-271.
- [8] 徐凯建, 吴琳华, 孙考祥, 等. 国产与进口拉西地平片剂人体药动学研究 [J]. 中国药学杂志, 1996, 31(5): 294-296.
- [9] 殷作群, 李素梅, 姜成忠. 拉西地平贴剂在小鼠体内的药动学初探 [J]. 生物技术世界, 2014(10): 80-81.
- [10] Chatki P K, Hotha K K, Kolagatla P R, *et al.* LC-MS/MS determination and pharmacokinetic study of lacidipine in human plasma [J]. *Biomed Chromatogr*, 2013, 27(7): 838-845.
- [11] Tang J, Zhu R, Zhao R, *et al.* Ultra-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry for the determination of lacidipine in human plasma and its application in a pharmacokinetic study [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2008, 47(4-5): 923-928.
- [12] Ramakrishna N V, Vishwottam K N, Puran S, *et al.* Simple, sensitive and rapid liquid chromatographic/electrospray ionization tandem mass spectrometric method for the quantification of lacidipine in human plasma [J]. *J Mass Spectrom*, 2004, 39(7): 824-832.