

3 讨论

Q-TOF 是高分辨质谱, 适用于未知化合物的鉴定^[6-8], 本实验通过 Q-TOF 高分辨质谱的分析, 确认了此未知成分的精确分子量和碎片结构, 根据自带软件“通过分子特征查找化合物”及“化合物计算分子式”和 MSC 与 Chemspider 查寻其为双氯芬酸, 经对照品确认后证实为双氯芬酸。

本实验在检验过程中偶然发现了减肥类保健食品中非法添加了双氯芬酸, 推断其添加的原因, 可能是因为上述样品非法中添加了酚酞, 酚酞是一种刺激性泻药, 初服因刺激结肠黏膜, 易引起腹痛, 久服则易产生肠炎, 而双氯芬酸的作用恰恰是消炎镇痛, 可以起到治因疗酚酞不良反应引起的不适, 但双氯芬酸也有较强的不良反应, 长期服用可能造成胃出血和肝损伤, 具有严重的不良后果。

本实验建立了超高效液相色谱-飞行时间串联四极杆质谱法(UPLC-Q-TOF)测定减肥类保健食品中非法添加双氯芬酸的检测方法, 该方法快速, 准确, 适合对未知化合物的鉴定, 说明 UPLC-Q-TOF 在非法添加领域有较大的应用空间。

REFERENCES

- [1] GE B K, ZHANG Q Q, ZHAO K X. HPLC simultaneous determination of sibutramine hydrochloride and phendphthaein in weight loss functional foods [J]. *Chin J Pharm Anal(药物分析杂志)*, 2012, 32(11): 2034-2037.
- [2] WANG X F, SUN Q R, WANG H, et al. Determination of trace sibutramine in weight-loss healthy food by HPLC/MS [J]. *Drug Standards China(中国药品标准)*, 2013, 14(4): 275-278.
- [3] ZHANG T. Analysis of phenolphthalein illegally added into functional food by LC-MS/MS [J]. *China Med Pharm(中国医药科学)*, 2011, 1(18): 98-100.
- [4] LI J, ZHU J, SHEN G F, et al. Detection of ibuprofen, didofenac sodium and indometacin illegally added in traditional Chinese medicine preparation by UPLC-MS/MS [J]. *Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学)*, 2014, 31(10): 1234-1238.
- [5] ZHAO P J, ZHANG Y J, LI ZH E. LC-MS/MS detection of diclofenac in Wushegegen capsules [J]. *Chin J Pharm Anal(药物分析杂志)*, 2011, 31(9): 1840-1844.
- [6] REN W G, WU L B, JIANG X, et al. Analysis on crude and wine-processed *Siegesbeckia pubescen* by UPLC-Q-TOF/MS [J]. *Chin Tradit Herb Drugs(中草药)*, 2014, 45(2): 181-187.
- [7] SUN J, YU H, HU Q, et al. Identification of a new sildenafil analogue based on Q-TOF-MS [J]. *Acta Pharm Sin(药学报)*, 2014, 49(4): 513-516.
- [8] WU H X, WANG J J, HU K, et al. RRLLC-QTOF applied to the impurities profile of lacosamide [J]. *Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学)*, 2014, 31(5): 563-566.

收稿日期: 2016-01-13

维拉帕米对小鼠阿米替林和去甲替林脑内药动学的影响

陈琳瑶, 阮丹(杭州市第三人民医院, 杭州 310009)

摘要: 目的 研究 P-gp 和 CYP3A4 抑制剂维拉帕米对阿米替林和去甲替林脑内药动学的影响。方法 昆明种小鼠随机分为 2 组, 分别给予对照组(生理盐水给药)和维拉帕米组(4 mg·kg⁻¹), 早晚各给药 1 次, 给药 3 d 后小鼠腹腔注射阿米替林(15 mg·kg⁻¹), 并分别于 0, 5, 15, 30, 60, 90, 120, 180, 270, 360 min 断头取血。采血后将各组小鼠处死, 快速取出大脑, 置液氮中保存。用液液萃取的方法处理样品, 采用 HPLC-MS 测定血浆和脑组织中阿米替林及其活性代谢物去甲替林的浓度, 绘制药时曲线, 求算药动学参数。结果 相较于对照组, 维拉帕米组的阿米替林及去甲替林血浆 AUC 分别升高 1.9, 2.0 倍; 脑内分别升高了 3.3, 3.5 倍。维拉帕米组阿米替林及去甲替林脑/血 AUC 比值也有所升高, 与对照组相比分别提高了 1.4, 1.9 倍。结论 阿米替林及去甲替林可能均具有一定 P-gp 底物活性, 且去甲替林与 P-gp 亲和力更强。维拉帕米能增加阿米替林血浆药物浓度的同时, 也可以提高阿米替林脑/血比值, 这可能与维拉帕米对 P-gp 及 CYP 的抑制有关。

关键词: 阿米替林; 去甲替林; 血脑屏障; P-糖蛋白; 药动学

中图分类号: R917.101

文献标志码: A

文章编号: 1007-7693(2016)08-1051-05

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2016.08.021

作者简介: 陈琳瑶, 女, 硕士, 药师

Tel: (0571)87823189

E-mail: cly89@126.com

Effect of Verapamil on the Brain Pharmacokinetics of Amitriptyline and Nortriptyline in Mice

CHEN Linyao, RUAN Dan(The Third People's Hospital of Hangzhou, Hangzhou 310009, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To study the influence of verapamil on the brain pharmacokinetics of amitriptyline(AMI) and nortriptyline(NOR) in mice. **METHODS** Kunming mice were equally divided into two groups by completely random design. Mice in each group were injected intraperitoneally with saline or verapamil(4 mg·kg⁻¹) twice a day. After 3 days, blood samples were collected at 5, 15, 30, 60, 90, 120, 180, 270, 360 min after AMI injected. Brain samples were removed after blood collecting and stored in liquid nitrogen. The whole AMI and NOR concentration in blood and brain samples were determined by HPLC-MS, the WinNonlin6.1 software was used to calculate the pharmacokinetics parameters. **RESULTS** Compared with the control group, the AUC of amitriptyline and NOR in verapamil group were increased by 1.9, 2.0 fold in plasma and 3.3, 3.5 fold in brain, respectively; the brain-to-plasma concentration ratio of amitriptyline and NOR were also increased by 1.4, 1.9 fold in verapamil group. **CONCLUSION** It is very likely that AMI and NOR are both P-gp substrates. Compared with AMI, NOR may have a better affinity to P-gp. Verapamil is a good inhibitor of both CYP and P-gp, it can also lead to a great enhancement of the concentration of AMI and increase the brain-to-plasma concentration ratio of AMI significantly.

KEY WORDS: amitriptyline; nortriptyline; blood brain barrier; P-glycoprotein pharmacokinetics

药物发挥中枢作用的前提是通过血脑屏障(blood brain barrier, BBB),在中枢神经系统有足够的浓度和驻留时间^[1]。药物通过中枢神经系统的方式很多,但大部分需借助 BBB 转运体^[2]。在 BBB 内皮细胞上存在多种转运系统,如 P-gp, BCRP, MRP 等 ABC 类药物转运体以及多种药物代谢酶,以 P-gp 最为常见。P-gp 的分布及其功能显示它对药物在体内的吸收、分布和转运具有重要影响^[3],研究表明,许多中枢神经系统的药物是 P-gp 的底物^[4],因此 P-gp 能够对很多药物的中枢处置产生一定影响。

三环类抗抑郁药阿米替林(amitriptyline, AMI)及其代谢物都是 P-gp 的底物^[5-6],相关实验证明敲除或抑制 BBB 上的 P-gp 可增加 AMI 与去甲替林(nortriptyline, NOR)的中枢浓度,继而通过抑制 5-HT 和去甲肾上腺素的再摄取从而产生确切的抗抑郁效应。AMI 在体内经肝药酶 CYP3A4 和 CYP2D6 代谢,主要代谢产物为 NOR,也有 AMI 的 N-氧化物和 10-羟衍生物以及 NOR 的 10-羟衍生物,均有活性^[7],见图 1。AMI 主要自肾脏排出体外,不良反应强,半衰期较长并且由于其脂溶性高,可在人体内较长时间蓄积,各代谢产物均有活性,导致患者持续处于中毒状态。本实验以此为依据,旨在进一步探索 P-gp 和 CYP3A4 抑制剂维拉帕米对 AMI 和 NOR 脑内药动力学的影响^[8]。

1 材料与方法

1.1 动物

昆明小鼠 120 只,体质量 30 g,清洁级,由长沙市开福区东创实验动物科技服务部提供,生

产许可证号: SCXK(湘)2006-0001。

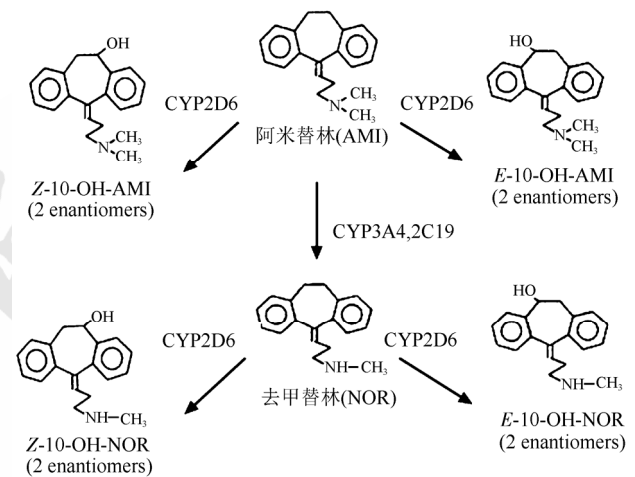


图 1 AMI 的化学结构及其主要代谢途径

Fig. 1 The chemical structure and major metabolic pathway of amitriptyline

1.2 分组

小鼠购回后均饲养 1 周以适应新环境,每日触摸 2 min,使动物适应实验人员的操作。小鼠适应环境 1 周后,进行随机分组。

120 只小鼠于 AMI 药代动力学考察,随机分为对照组和维拉帕米组,每组 60 只。其中对照组小鼠给予生理盐水,维拉帕米组小鼠给予维拉帕米。

1.3 仪器与试剂

Waters 2690 HPLC 色谱仪(美国 Waters 公司); ZQ 单极质谱(英国 Wythenshawe); Masslynx V4.1 工作软件(美国 Waters); XW-80A 旋涡振荡器(上海琪特); TD24-WS 低速离心机(湘仪赛特); 高速离心机(美国 IEC); AG285 电子分析天平(瑞士 METTER-TOLEDO)。

生理盐水(杭州民生药业有限公司, 批号: 20100304); AMI(湖南洞庭药业股份有限公司, 批号: B11031, 规格: 每片 25 mg); 盐酸维拉帕米注射液(VER, 上海禾丰制药有限公司, 批号: 100901, 规格: 2 mL: 5 mg)。盐酸阿米替林对照品(湖南洞庭药业股份有限公司, 批号: B110824, 纯度>99%); 盐酸去甲替林对照品(美国 Sigma, 批号: 100943503, 纯度>98%); 内标物盐酸氯米帕明对照品(中国药品生物制品检定所, 批号: 100843-200501, 纯度>99%)。

2 方法

2.1 动物模型的制备

适应性喂养 1 周, 试验前 1 d 禁食 12 h 后, 将 120 只小鼠分为 2 组, 腹腔注射给药(注射体积均为 $1 \text{ mL}\cdot\text{kg}^{-1}$): 对照组给予生理盐水, 维拉帕米组注射维拉帕米($4 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$), 早晚各给药 1 次, 连续给药 3 d 后, 注射 AMI($15 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$), 并分别于给药前及给药后 5, 15, 30, 60, 90, 120, 180, 270, 360 min 断头取血。全血采用肝素抗凝, 离心($5\ 000 \text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$)10 min 后分离血浆, 于 $-70\text{ }^\circ\text{C}$ 冰箱保存。采血完毕后将各组小鼠断头处死, 快速取出大脑组织, 生理盐水洗净, 称重, 装入小封口带中, 置 $-70\text{ }^\circ\text{C}$ 冰箱保存。

2.2 小鼠血浆、脑组织中 AMI 和 NOR 浓度的测定

色谱条件: 采用 Welch XB-C₄ 柱($4.6 \text{ mm}\times 250 \text{ mm}, 5\ \mu\text{m}$), 柱温 $40\text{ }^\circ\text{C}$, 以水(含 $10 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ 醋酸铵, 0.6% 甲酸)-乙腈($60:40$)为流动相, 流速 $1.0 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$, 柱后分流比为 3:1, 进样量 $20\ \mu\text{L}$ 。

质谱条件: 采用四极杆单极质谱作为 HPLC 的检测器, 选用电喷雾离子源正离子模式(ESI^{b}), 选择离子监测方式(SIM)进行扫描。选择 $m/z\ 315$ [$\text{IS}+\text{H}$]⁺; 通道 2, $m/z\ 264$ [$\text{NOR}+\text{H}$]⁺; 通道 3, $m/z\ 278$ [$\text{AMI}+\text{H}$]⁺作为检测的离子对。

毛细管电压 3 kV , 离子源温度 $120\text{ }^\circ\text{C}$, 去溶剂气温度 $300\text{ }^\circ\text{C}$, 3 个通道取样锥孔电压分别为 23, 23, 28V, 去溶剂气流速为 $300 \text{ L}\cdot\text{H}^{-1}$, 锥孔反吹气流速为 $100 \text{ L}\cdot\text{H}^{-1}$ 。

样品处理: 血浆样品经 $5\ 000 \text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$ 离心 10 min 后取上清液 0.1 mL , 加 $25\ \mu\text{L}$ 氢氧化钠($0.5 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$)溶液碱化, 加 $20\ \mu\text{L}$ 内标($5.03 \text{ }\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)涡旋振荡 20 s 混匀, 加入叔丁基甲醚 2 mL , 涡旋振荡 1.5 min, 离心($3\ 000 \text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$)5 min, 取上清液 $40\text{ }^\circ\text{C}$ 氮气挥干, $100\ \mu\text{L}$ 流动相定容, 混匀 20 s 后进样。

脑组织精确称重, 每 1 g 脑组织加 4 mL 双蒸水, 冰浴中匀浆。精密吸取 1 mL 匀浆液, 加 $200\ \mu\text{L}$ 氢氧化钠溶液($3 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$)碱化, 加 $25\ \mu\text{L}$ 内标($2.5 \text{ }\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)涡旋振荡 20 s 混匀, 加入异丙醇-正己烷($1:50$) 5 mL , 涡旋振荡 2 min, 离心($3\ 000 \text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$)5 min, 取上清, 加 1 mL 磷酸溶液($0.1 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$)反提, 涡旋振荡 20 s 后离心($3\ 000 \text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$)5 min, 弃去上层有机相, 再加 $200\ \mu\text{L}$ 氢氧化钠溶液($3 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$)和异丙醇-正己烷($1:50$) 5 mL , 涡旋振荡 2 min, 取上清, 于 $40\text{ }^\circ\text{C}$ 氮气挥干, $100\ \mu\text{L}$ 流动相定容, 混匀 20 s 后进样。

药物在测定范围内线性良好, 该方法所测定的血浆中 AMI, NOR 最低定量浓度(LOQ)均为 $10 \text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ ($S/N=10$)。脑组织匀浆液中 AMI, NOR 的最低定量浓度(LOQ)分别为 25, $1.5 \text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ ($S/N=10$)。

2.3 统计学处理

根据血药浓度-时间曲线, 采用 WinNonlin6.1 软件进行数据处理, 并计算相应的药代动力学参数。

采用 SPSS 17.0 统计软件进行统计分析, 所有药代动力学参数均采用 $\bar{x}\pm s$, $P<0.05$ 认为有显著性差异。

3 结果

3.1 药物浓度-时间曲线及药动学参数

各组小鼠经过处理后平均 AMI 药物浓度-时间曲线见图 2, 平均 NOR 药物浓度-时间曲线见图 3。小鼠血浆及脑中各组 AMI 及 NOR 主要药动学参数分别见表 1 和表 2。

3.2 脑/血中药物曲线下面积比值

将各组脑中 $\text{AUC}_{(0-\infty)}$ 与血中 $\text{AUC}_{(0-\infty)}$ 相比用于考察维拉帕米影响 P-gp 活性, 进而对 AMI 及 NOR 的血脑分布所产生的影响。各组之间 AMI 及 NOR 脑/血 $\text{AUC}_{(0-\infty)}$ 的比值见表 3。

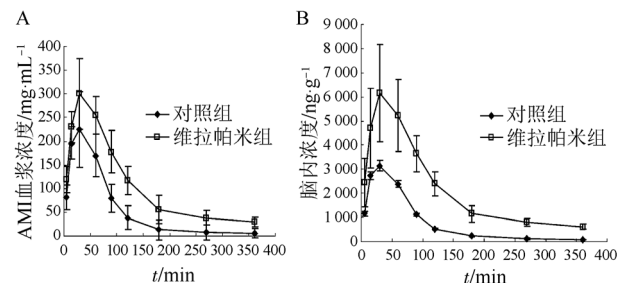


图 2 小鼠腹腔注射 AMI 后各组血浆(A)、脑内(B)AMI 药物浓度-时间曲线

Fig. 2 Mean concentration-time curve of AMI in plasma(A) and brain tissue (B) after intraperitoneal injection of AMI

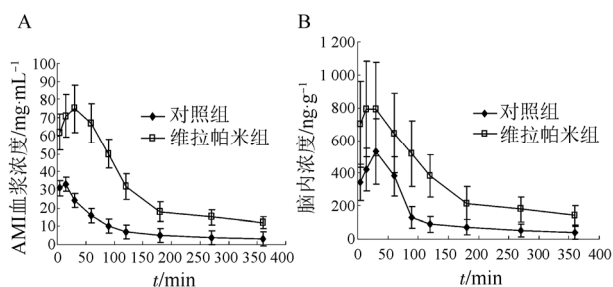


图3 小鼠腹腔注射 AMI 后各组血浆(A)、脑内(B)NOR 药物浓度-时间曲线

Fig. 3 Mean concentration-time curve of NOR in plasma(A) and brain tissue(B) after intraperitoneal injection of AMI

表1 血浆中各组 AMI 及 NOR 主要药动学参数

Tab. 1 Major pharmacokinetic parameters of AMI and NOR in plasma

组别		$T_{1/2}/h$	$AUC_{(0-t)}/ng \cdot h \cdot mL^{-1}$	$AUC_{(0-\infty)}/ng \cdot h \cdot mL^{-1}$	$C_{max}/ng \cdot mL^{-1}$
对照组	AMI	2.6±1.2	377±102	405±103	225±99
	NOR	4.1±1.2	53±12	70±12	33±8
维拉帕米组	AMI	3.4±0.6	629±205	776±309	300±107
	NOR	5.0±0.7	95±46	137±56	75±12

表2 脑中各组 AMI 及 NOR 主要药动学参数

Tab. 2 Major pharmacokinetic parameters of AMI and NOR in brain tissue

组别		$T_{1/2}/h$	$AUC_{(0-t)}/ng \cdot h \cdot mL^{-1}$	$AUC_{(0-\infty)}/ng \cdot h \cdot mL^{-1}$	$C_{max}/ng \cdot mL^{-1}$
对照组	AMI	2.1±0.8	4 588±1 022	4 842±952	3 150±233
	NOR	3.85±1.2	735±225	863±133	532±198
维拉帕米组	AMI	3.3±0.7	1 2926±4 863	1 5854±3 625	6 150±2 011
	NOR	5.3±1.0	2 070±879	2 998±856	791±290

表3 各组小鼠腹腔注射 AMI 后脑/血 AUC 的比值

Tab. 3 The brain/plasma AUC of AMI and NOR after intraperitoneal injection of AMI

组别	AMI 脑/血比	NOR 脑/血比
对照组	14.07±2.38	12.27±2.39
维拉帕米组	20.43±3.16 ¹⁾	22.71±4.10 ¹⁾

注: 与对照组比较, ¹⁾ $P < 0.05$ 。

Note: Compared with the control group, ¹⁾ $P < 0.05$.

研究表明, 相较于对照组, 维拉帕米组的 AMI 及 NOR 血浆 AUC 分别升高 1.9, 2.0 倍; 脑内 AUC 分别升高了 3.3, 3.5 倍。维拉帕米组 AMI 及 NOR 脑/血 AUC 比值也有所升高, 与对照组相比分别提高了 1.4, 1.9 倍, 经统计分析表明, 给予维拉帕米抑制组的 AMI, NOR 的 AUC 比值显著高于对照组, 差异具有统计学意义($P < 0.05$)。

4 讨论

单剂量腹腔注射 AMI, AMI 吸收和消除都十分迅速, AMI 的达峰时间在血与脑中几乎相同。这表示 AMI 能极为迅速的透过 BBB, 达到分布平衡。小鼠血浆及脑组织中 AMI 代谢速度快, 消除半衰期短 [$T_{1/2(\beta)} = (2.6 \pm 1.2)h$], 这与文献报道人体的消除半衰期 [$T_{1/2(\beta)} = (20.0 \pm 5.1)h$]^[9] 有较大差异, 这种种属间的巨大差异应引起我们今后工作的注意。实验结果表明 AMI 的达峰时间与 NOR 也十分接近, 说明 AMI 能很快的被肝药酶代谢去甲基化而转化成 NOR。

AMI 主要由 CYP3A4 代谢脱甲, 在维拉帕米组小鼠血浆及脑中 AMI 各时间点的平均药物浓度均高于对照组, 且 AUC 分别是对照组的 1.9, 3.3 倍, 消除半衰期也由对照组的 2.6, 2.1 h 提高到了 3.4, 3.3 h。这可能是由于维拉帕米抑制了 CYP3A4 的结果。维拉帕米不仅长期作用可以阻遏 CYP3A4 的表达, 短时间内也可以对 CYP3A4 产生竞争性抑制作用, 进而影响了 AMI 的代谢。维拉帕米处理组中, NOR 的 AUC 显著高于对照组, 其原因可能是维拉帕米一方面通过抑制 CYP3A4 来抑制 AMI 转化为 NOR, 另一方面维拉帕米也可以通过抑制肝小管和肾近曲小管刷状缘膜等部位的 P-gp 使得 NOR 直接排出体外的途径受到抑制, 从而引起 NOR 在血与脑中的蓄积。

由于机体组织药物分布的浓度往往受到血浆药物浓度的影响, 为了研究 BBB 对脑组织药物分布的作用, 往往采用脑中药物浓度与血中药物浓度之比作为评价价值^[10-12]。维拉帕米组与对照组相比产生了一定的变化, 脑内 AMI 与 NOR 分别提高了 1.4, 1.9 倍。可能是由于维拉帕米对 BBB 上 P-gp 的抑制作用, 减少了 P-gp 对 AMI 和 NOR 的外排, 可见 AMI 与 NOR 均可能是 P-gp 的底物, P-gp 对 AMI 与 NOR 脑内药动学都能产生一定影响。应该注意的是加入维拉帕米后, P-gp 对 AMI 的影响与 NOR 相比并不是十分显著。推测其原因可能是 AMI 属于 BCSI 类药物, 具有高脂溶性高渗透性, AMI 本身能迅速通过 BBB, P-gp 的外排作用并不是 AMI 进入 BBB 的限速过程, 而 NOR 亲水性增强, 进入 BBB 的速度较慢, P-gp 的外排作用是进入 BBB 的限速过程, 另一方面其他转运蛋白可能参与了转运。

本实验印证了其他小组在 *abcb1a* 基因敲除小

鼠对 AMI 代谢变化实验中所得到的结论^[13], AMI 及其代谢产物 NOR 均是 P-gp 的底物, BBB 上的 P-gp 能通过外排作用减少 AMI 进入中枢, 维拉帕米作为 P-gp 的抑制剂, 通过抑制 P-gp 的功能和活性, 从而增加 AMI 血浆药物浓度的, 同时也可以提高 AMI 脑/血比值。

REFERENCES

- [1] 李焕德. 临床药理学[M]. 第2版. 中国医药科技出版社, 2007.
- [2] LIU Y P, LI H D. Pharmacokinetic parameters and its significances in central nervous system [J]. Chin J Clin Pharmacol(中国临床药理学杂志), 2010, (02): 154-156.
- [3] DEMEULE M, RÉGINA A, JODOIN J, et al. Drug transport to the brain: key roles for the efflux pump P-glycoprotein in the blood-brain barrier [J]. Vasc Pharmacol, 2002, 38(6): 339-348.
- [4] HENNESSY M, SPIERS J P. A primer on the mechanics of P-glycoprotein the multidrug transporter [J]. Pharmacol Res, 2007, 55(1): 1-15.
- [5] MARTIN E, UHR M. ABC drug transporter at the blood-brain barrier: Effects on drug metabolism and drug response [J]. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci, 2006, 256(6): 294-298.
- [6] LIU Y P The study of P-glycoprotein mediated amitriptyline and nortriptyline interactions in central nervous system *in vitro* and *in vivo* [D]. Central South University. 2012.
- [7] IKOMA Y, TAKANO A, ITO H, et al. Quantitative analysis

- of 11C-verapamil transfer at the human blood-brain barrier for evaluation of P-glycoprotein inhibitor, Cyclosporin A, on the disposition in rodent brain and blood of the 5-HT_{1A} receptor radioligand, [¹¹C](R)-(-)-RWAY [J]. Synapse, 2007, 61(2): 96-105
- [8] 药物相互作用研究指导原则[S]. 国家食品药品监督管理局. 2012.
- [9] SUZUKI T, ZAIMA C, MORIKI Y, et al. P-glycoprotein mediates brain-to-blood efflux transport of buprenorphine across the blood-brain barrier [J]. J Drug Target, 2007, 15(1): 67-74
- [10] LINNET K, EJSING T B. A review on the impact of P-glycoprotein on the penetration of drugs into brain, focus on psychotropic drugs [J]. Eur. Neuropsychopharmacol, 2008; 18(3): 157-167.
- [11] ZHU Y Y, TIAN W Q, PENG L, et al. Study on pharmacokinetic profile of cefoselis sulfate in mice plasma and brain [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药理学), 2014, 31(6): 731-735.
- [12] CAI L J, LIU J W, LI L L, et al. Effect of piperine on metabolism and distribution of nortriptyline in mice [J]. J Cent South Univ (Med Sci)(中南大学学报医学版). 2014, 39(4): 349-354.
- [13] UHR M, GRAUER M T, YASSOURIDIS A, et al. Blood-brain barrier penetration and pharmacokinetics of amitriptyline and its metabolites in P-glycoprotein (abcdlab) knock-out mice and controls [J]. Psychiatr Res, 2007, 41(1/2): 179-188.

收稿日期: 2015-11-19

“仿制药质量和疗效一致性评价”的征稿通知

仿制药一致性评价要求仿制药在质量和疗效上与原研药一致, 在临床上可以替代原研药。2016年3月5日, 国务院办公厅印发《关于开展仿制药质量和疗效一致性评价的意见》, 要求药品生产企业原则上应采用体内生物等效性试验的方法进行一致性评价。5月26日, 国家食品药品监督管理总局发布《关于落实〈国务院办公厅关于开展仿制药质量和疗效一致性评价的意见〉有关事项的公告》, 要求化学药品新注册分类实施前批准上市的仿制药, 包括国产仿制药、进口仿制药和原研药品地产化品种, 均须开展一致性评价。

我国的仿制药一致性评价工作艰难曲折, 目前, 普遍存在参比制剂获取困难、生物等效性试验成功率较低、临床试验基地资源短缺等问题。

为配合我国对于仿制药质量和疗效一致性评价的工作部署, 为企业开展一致性评价提供沟通交流的信息平台, 为仿制药的生物等效性试验或体外溶出试验提供参考依据, 《中国现代应用药理学》对“仿制药质量和疗效一致性评价”的稿件开辟绿色通道快速处理, 审稿通过后优先刊登。

一、征文内容

- 1、关于“仿制药质量和疗效一致性评价”的政策解读、专家观点;
- 2、国内外关于“仿制药质量和疗效一致性评价”政策、方法、技术等等的比较;
- 3、关于“仿制药质量和疗效一致性评价”的实施策略、经验方法;
- 4、关于“生物等效性试验”的技术方法应用;
- 5、关于具体药物的一致性评价新的有效的方法和技术;
- 6、其他有关于“仿制药质量和疗效一致性评价”的稿件。

二、征文要求

1、应征论文未在国内外公开发行的期刊或媒体上发表过, 论文的设计和撰写符合《中国现代应用药理学》杂志的征稿简则;

2、在《中国现代应用药理学》投稿网站上进行投稿, 并备注为“一致性评价”征文;

3、论文字数在 5000 字左右为宜, 应附中英文摘要。