

HPLC 测定尼莫地平血药浓度

丁晨光 刘雅伶 陈雨安(大连 116017 解放军大连医学高等专科学校)

尼莫地平是二氢吡啶类钙拮抗剂,在临床广泛用于脑血管疾病的治疗。有关尼莫地平的血药浓度测定虽已有 HPLC 方法报道,但血样预处理基本是采用正己烷和乙醚混合液提取,背景干扰大,出峰时间长,使操

作和测定繁琐。我们在对多种提取溶剂进行实验后,选用乙酸乙酯提取血浆样品,并用该法测定了尼莫地平的血药浓度并用于药动学研究,取得满意结果。

1 仪器与试药

中国现代应用药学杂志 1998 年 8 月第 15 卷增刊

1.1 仪器:LC-10A 高效液相色谱仪、SPD-10A 可见紫外检测器、Rheodyne 7725 型进样器、CR-6A 数据处理机(日本岛津);LG10-24 型高速离心机(北京医用离心机厂)。

1.2 试药:尼莫地平对照品(浙江迪耳药业有限公司,含量 99.85%);尼群地平对照品(大连弘丰药厂,含量 99.35%);尼莫地平片(尼莫通片,德国拜耳公司,批号:BBVADNZ);乙腈,色谱纯,其它试剂分析纯;尼莫地平和尼群地平对照液用无水乙醇配制,临用时用流动相稀释至所需浓度,避光,冷藏备用。

2 实验方法及结果

2.1 色谱条件: Nova-pak C₁₈ 色谱柱(200×4.6mm, 4 μ , 大连化物所国家色谱研究分析中心);流动相:乙腈-水(60:40, v/v);检测波长 238nm;流速:1ml/min;满量程吸光度:0.005AUFS。

2.2 血药浓度的测定:取健康人血浆 1ml,加内标尼群地平对照液(2.3 μ g/ml)25 μ l 充分混合后,加醋酸乙酯 6ml,振荡 2min,4000r/min 离心 15min,取上清液 5.4ml,45 $^{\circ}$ C 水浴上氮气吹干,残渣用 200 μ l 流动相溶解,进样 50 μ l,整个过程避光。尼群地平和尼莫地平的保留时间分别为 4.83 和 5.51min。尼莫地平的最低检出浓度为 1.5ng/ml(信噪比>3)。

2.3 标准曲线的制备:取空白血浆 1ml,分别精密加一定量尼莫地平对照液使浓度相当于 1.5, 5, 15, 50, 100 和 150ng/ml,按 2.2 项下方法加内标并处理后,以血浆中尼莫地平的浓度对尼莫地平和内标的峰高比进行回归,线性方程为: $Y = 0.01204c + 0.02111$, $r = 0.9993$ 。

2.4 回收率试验:取空白血浆,准确加入一定量尼莫地平使成高、中、低 3 种不同浓度,按 2.2 项下操作,以外标法计算血浆中尼莫地平含量得提取回收率,对峰高比按线性回归方程计算得方法回收率,结果见附表。

2.5 精密度试验:取空白血浆,准确加入尼莫地平使成一定浓度后,按 2.2 项下方法,测定日内和日间误差,日间每天测 1 次,结果见附表。

附表 血浆中尼莫地平的回收率和精密度(% , $\bar{x} \pm s$, $n = 5$)

药物浓度 (ng/ml)	提取回 收率	方法回 收率	精密度 RSD(%)	
			日 内	日 间
5.01	96.5 \pm 5.0	102.9 \pm 3.7	3.6	5.6
14.84	93.6 \pm 4.7	98.8 \pm 3.2	3.3	5.4
50.88	93.8 \pm 2.6	98.4 \pm 2.4	2.4	3.3

2.6 体内试验:12 例健康男性志愿者,12h 禁食后清晨单剂量口服尼莫通片(2×30mg),于服药后 0.33, 0.67, 1.0, 1.5, 2.0, 3.0, 4.0, 5.0, 6.0 和 8h 分别自肘静脉采血约 2.5ml,肝素抗凝,离心分离后,精取血浆 1.0ml 进行血药浓度分析,并采用 3P87 程序求算其药动力学参数。根据 AIC 等指标判断,口服尼莫地平片的体内过程用双室模型(权重系数 $1/c^2$)拟合较好,和文献报道一致。求算的药动力学参数为: $K_a(2.71 \pm 1.29)$ h, $T_{1/2\beta}(2.17 \pm 0.68)$ h, $T_{max}(0.75 \pm 0.22)$ h, $c_{max}(62.33 \pm 14.44)$ ng/ml, $AUC(194.4 \pm 29.6)$ ng/h/ml, $MRT(2.80 \pm 0.37)$ h。

3 讨 论

目前尚未有用乙酸乙酯提取人血浆进行尼莫地平血药浓度测定的报道。在对多种溶剂筛选时,曾用正己烷-乙醚(1:1);正庚烷-乙醚(1:1),单用正己烷,单用乙醚或碱化等条件提取,并同该法提取结果进行比较,结果显示,本法有背景干扰较小,出峰时间短,灵敏度好等优点同时又免去使用乙醚需重蒸馏处理等麻烦,操作更为简便,实用。