

毛细管电泳分离与测定大鼠血浆中尼群地平 and 尼莫地平对映体的浓度<sup>\*</sup>李艺, 朱培仪, 宋粉云<sup>\*\*</sup>

(广东药学院, 广州 510006)

**摘要** 目的: 建立血浆中尼群地平 and 尼莫地平对映体的毛细管电泳的手性分离方法。方法: 以对硝基苯甲酸为内标, 血浆样品碱化后以乙醚溶剂提取 2 次, 运行缓冲液为  $40 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$  磷酸二氢钠 (用磷酸调节 pH 至 2.96) -  $10 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$  磺丁基醚- $\beta$ -环糊精 (SBE- $\beta$ -CD), 检测波长为 237 nm, 尼群地平分离电压为 -18 kV, 尼莫地平分离电压为 -15 kV, 电动进样 10 s。结果: 尼群地平 and 尼莫地平两对映体均达到基线分离, 且不受杂质干扰, 尼群地平 and 尼莫地平浓度分别在  $28.4 \sim 568 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$  和  $27.4 \sim 548 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$  范围内线性良好, 最低检测浓度分别为  $11.4 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$  和  $11.0 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。结论: 本方法快速、简单及低耗, 可适用于尼群地平 and 尼莫地平在体内立体选择性的研究。

**关键词:** 手性分离; 尼群地平; 尼莫地平; 毛细管电泳; 血浆

中图分类号: R917 文献标识码: A 文章编号: 0254-1793(2011)02-0306-05

Chiral separation and determination of nitrendipine and nimodipine enantiomers in rats plasma by high performance capillary electrophoresis<sup>\*</sup>LI YI, ZHU Pei-yi, SONG Fen-yun<sup>\*\*</sup>

(Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou 510006 China)

**Abstract Objective** To establish a capillary electrophoresis method for the chiral separation and determination of nitrendipine and nimodipine enantiomers in rats plasma. **Method** The biological samples were alkalized and extracted with ethyl ether by twice. The running buffer was composed of  $40 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$  sodium hydrogen phosphate (adjusted to pH 2.96 with phosphoric acid) -  $10 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$  sulfobutyl ether- $\beta$ -cyclodextrin (SBE- $\beta$ -CD). The detection wavelength was 237 nm. The applied voltage of nitrendipine and nimodipine enantiomers were -18 kV and -15 kV, respectively. Samples were injected into capillary with electric power for 10 s. p-Nitrobenzoic acid was used as internal standard. **Result** Enantiomers of nitrendipine and nimodipine were separated at a baseline under the above condition, and the determination was not interfered by endogenous components from rats. The linear concentration range of nitrendipine and nimodipine were  $28.4 \sim 568 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$  and  $27.4 \sim 548 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ , with the detection limit of  $11.4 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$  and  $11.0 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ . **Conclusion** This method is quick, simple and low consumption, applicable to the stereoselectivity study of nitrendipine and nimodipine *in vivo*.

**Key words** chiral separation; nitrendipine; nimodipine; high performance capillary electrophoresis; plasma

尼群地平 and 尼莫地平均为 1,4-二氢吡啶类钙通道拮抗剂。尼群地平临床上主要适用于治疗各型高血压、冠心病及伴有冠心病的高血压,也用于充血性心力衰竭<sup>[1]</sup>。尼莫地平临床上主要用于脑血管疾患<sup>[2]</sup>。它们的化学结构 (见图 1) 均含有 1 个手性碳原子, 临床上多以消旋体形式给药, 但临床药理研究表明尼群地平在人体的药效学上呈立体选择性, 人体口服 20 mg (S)-尼群地平以及 20 mg 外消旋体, 心

血管参数和生化参数发生显著性变化, 这些改变与血浆中 (S)-尼群地平的浓度有关<sup>[3]</sup>。尼莫地平 S 型比 R 型对映体具有较高的抗高血压活性, 两者的药理作用差异显著<sup>[4]</sup>。因此, 建立尼群地平 and 尼莫地平对映体的体内分析方法具有较大临床意义。

尼群地平 and 尼莫地平对映体体内测定方法主要是高效液相色谱法<sup>[5]</sup>, 它运用了价格昂贵、寿命较短的手性分析柱。本试验采用 SBE- $\beta$ -CD 为手性

\* 广东省自然科学基金资助项目 (No. 5002841)

\*\* 通讯作者 Tel: 13660528126; E-mail: fuhaiwu@163.com

选择剂,建立了血浆中尼群地平 and 尼莫地平对映体的毛细管电泳分离测定方法,应用电堆集富集进样方式,具有快速、简单及低耗的优点。

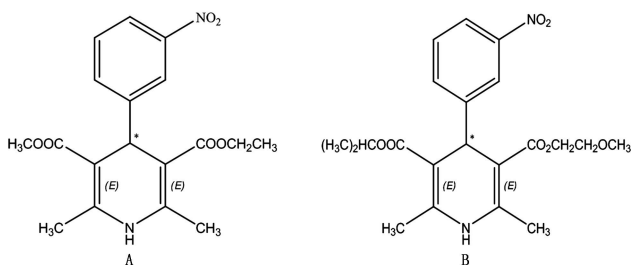


图 1 尼群地平 and 尼莫地平结构

Fig 1 Structures of nitrendipine and nimodipine

A. 尼群地平 (nitrendipine) B. 尼莫地平 (nimodipine)

## 1 仪器与试剂

CL1030型高效毛细管电泳仪(北京彩陆科学仪器有限公司);德国 KNAUER K-2501型紫外-可见光检测器;HW-2000型色谱工作站 2.17版(南京千谱软件有限公司);ORION MODEL 828型 pH计(美国);DL-360型超声波清洗器(宁波石浦海天电子仪器厂);SK-1型快速混匀机(江苏国华仪器厂);高速低温离心机(德国 THERMO);未涂层弹性融硅石英毛细管柱(河北永年锐沣色谱器件有限公司)。

SD大鼠 200~220 g 雌雄各半(广东省试验动物监测所,许可证号:SCXK(粤)2003-0002粤监证字 2008A 020),尼群地平对照品(批号:100585-200602)和尼莫地平对照品(批号:10270-0002)均购自中国药品生物制品检定所;尼群地平片(广东华南药业有限公司,批号:080401,规格:10 mg·片<sup>-1</sup>);尼莫地平片(广东华南药业有限公司,批号:080601,规格:20 mg·片<sup>-1</sup>);SBE-β-CD(山东新大精细化工有限公司,取代度为 2)。对硝基苯甲酸、磷酸二氢钠、磷酸、氢氧化钠和 95%乙醇均为分析纯,水为超纯水。

## 2 试验方法

**2.1 电泳条件** 毛细管柱为未涂层弹性融硅石英毛细管柱 62 cm × 75 μm (i.d.),有效长度 55 cm;运行缓冲液为 40 mmol·L<sup>-1</sup>磷酸二氢钠溶液(用磷酸调节 pH 至 2.96) - 10 mmol·L<sup>-1</sup> SBE-β-CD 溶液;室温下尼群地平 and 尼莫地平分别在 -18 kV 和 -15 kV 恒压电泳分离;检测波长 237 nm;采用电动进样方式,进样时间为 10 s 毛细管柱在使用前依次用 0.1 mol·L<sup>-1</sup>的氢氧化钠溶液、水、缓冲液各冲洗约 5 min,每 2 次进样间用缓冲液冲洗毛细管柱 3 min,每 2 h 更换 1 次缓冲液。

**2.2 对照品溶液和内标溶液的配制** 分别精密称取尼群地平对照品和尼莫地平对照品适量,置 50 mL 棕色量瓶中,加 95%乙醇溶解并定容,摇匀,作为对照品溶液(尼群地平浓度为 56.8 μg·mL<sup>-1</sup>,尼莫地平浓度为 54.8 μg·mL<sup>-1</sup>);精密称取对硝基苯甲酸适量,置 100 mL 量瓶中,加 95%乙醇溶解并定容,摇匀,作为内标溶液(浓度为 129.0 μg·mL<sup>-1</sup>)。

**2.3 血浆样品处理** 取血浆 1 mL 置于 10 mL 具塞塑胶离心管中,精密加入内标溶液 20 μL,2 mol·L<sup>-1</sup>氢氧化钠溶液 100 μL,混匀,加入乙醚提取 2 次,每次 3 mL,涡旋混合,3500 r·min<sup>-1</sup>离心 10 min 取出上清液,于水浴 60℃氮气吹干,残渣用 50 mmol·L<sup>-1</sup> SBE-β-CD-乙醇(1:1)50 μL 溶解,待用。操作全过程在避光条件下进行。

## 3 结果与讨论

**3.1 方法的专属性** 在“2.1”电泳条件下,大鼠给药前空白血浆与给尼群地平后血浆样品添加内标的色谱图如图 2。峰 1 为(R)-尼群地平,峰 2 为(S)-尼群地平<sup>[4]</sup>,峰 3 位内标物。大鼠给药前空白血浆与给尼莫地平后血浆样品添加内标的色谱图如图 3。内标物对硝基苯甲酸及空白血浆中的内源性物质均不干扰尼群地平 and 尼莫地平两对映体血药浓度的分析。

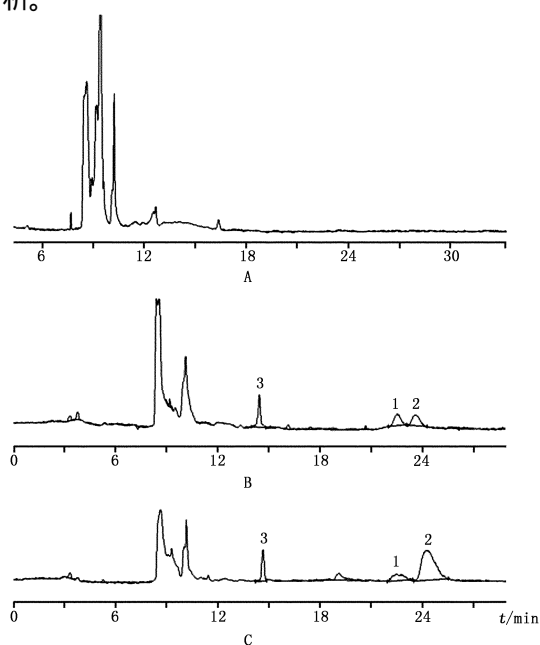


图 2 血浆中尼群地平对映体电泳图

Fig 2 The electropherogram of nitrendipine enantiomers in rats plasma

A. 空白血浆 (blank plasma) B. 对照品 (reference substance) C. 样品 (sample)

1. R-尼群地平 (R-nitrendipine) 2. S-尼群地平 (S-nitrendipine) 3. 内标物 (internal standard)

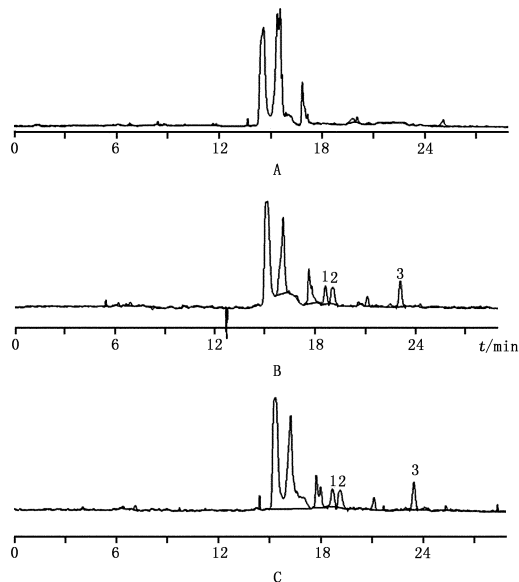


图 3 血浆中尼莫地平对映体电泳图

Fig 3 The electrophoregram of nifedipine enantiomers in rats plasma  
A. 空白血浆 (blank plasma) B 对照品 (reference substance) C. 样品 (sample)  
1 *S*-尼莫地平 (*S*-nifedipine) 2 *R*-尼莫地平 (*R*-nifedipine)  
3 内标物 (internal standard)

3.2 尼群地平的方法学考察

3.2.1 标准曲线与线性范围 分别精密吸取尼群地平对照品溶液适量于 5 个具塞离心管中, 各精密加入空白血浆 1 mL, 分别配制成含尼群地平为 56.8、113.6、228、568、1136 ng·mL<sup>-1</sup> 的对照品血浆, 即相当于含尼群地平各对映体浓度为 28.4、56.8、114、284、568 ng·mL<sup>-1</sup> 的对照品血浆。按“2.3”项下方法处理血浆, 并进行 HPCE 分析。以各对映体与内标峰面积之比为纵坐标 (*Y*), 对照品溶液各对映体浓度 (*X*) 为横坐标进行线性回归, *R*-及 *S*-尼群地平回归方程分别为:

$Y = 0.004X + 0.0325 \quad r = 0.9995$

$Y = 0.004X + 0.0254 \quad r = 0.9996$

线性范围为 28.4~568 ng·mL<sup>-1</sup>, 检测限为 11.4 ng·mL<sup>-1</sup>。

3.2.2 提取回收率 取空白血浆 1 mL, 按“2.3”项下方法操作, 制备低、中和高 3 个浓度 (相当于含尼群地平单一一对映体浓度 56.8、114、568 ng·mL<sup>-1</sup>) 的对照品血浆各 5 份, 并与相应浓度的未经处理的对照品溶液进行峰面积比较, 计算提取回收率。测得低、中和高 3 个不同浓度对映体的平均提取回收率: *R*-尼群地平为 85.9%, 83.9%, 87.5%, RSD 为 5.9%, 5.6%, 3.0%; *S*-尼群地平为 84.6%, 83.4%, 87.9%, RSD 为 6.2%, 4.2%, 2.7%。

3.2.3 稳定性试验 配制一定量的含药及内标物的血浆, 分别进行冰冻 (-20℃)、冷藏 (4℃) 和室温 (25℃) 条件下的稳定性试验, 在 0、8、24 h 进样, 记录峰面积。-20℃时, *R*-和 *S*-尼群地平的 RSD 分别为 2.3% 和 4.6%; 4℃时, *R*-和 *S*-尼群地平的 RSD 分别为 2.8% 和 4.1%; 室温时, *R*-和 *S*-尼群地平的 RSD 分别为 2.5% 和 2.6%。结果表明含药血浆在上述条件下稳定, 可保证样品的分析测定。

3.2.4 方法准确度和精密度试验 配制含尼群地平低、中和高 3 个浓度 (相当于含尼群地平各对映体浓度 56.8、114、568 ng·mL<sup>-1</sup>) 的对照品血浆各 5 份, 按“2.3”项下方法进行处理, 计算各对映体和内标的峰面积之比 (*Y*), 代入回归方程求得实测量, 以实测量与加入量之比计算出方法回收率。每个浓度平行处理 5 份, 日内连续进样求算日内精密度, 每个浓度平行处理 5 份, 每天 1 次连续进样 5 d, 计算日间精密度。结果见表 1。

表 1 尼群地平的方法回收率和精密度考察结果 (*n* = 5)

Tab 1 Analysis of recovery and precision of the method for quantification of nifedipine in rats plasma (*n* = 5)

| 组分<br>(component)                      | 浓度<br>(concentration) /ng·mL <sup>-1</sup> | 方法回收率<br>(method recovery) /% | RSD<br>/% | 日内精密度<br>(intra-day), RSD /% | 日间精密度<br>(inter-day), RSD /% |
|----------------------------------------|--------------------------------------------|-------------------------------|-----------|------------------------------|------------------------------|
| <i>R</i> -尼群地平 ( <i>R</i> -nifedipine) | 56.8                                       | 94.6                          | 4.5       | 5.8                          | 6.5                          |
|                                        | 114                                        | 97.9                          | 2.2       | 6.4                          | 3.9                          |
|                                        | 568                                        | 97.2                          | 1.3       | 4.6                          | 5.7                          |
| <i>S</i> -尼群地平 ( <i>S</i> -nifedipine) | 56.8                                       | 97.2                          | 1.3       | 5.3                          | 6.1                          |
|                                        | 114                                        | 98.9                          | 4.0       | 6.4                          | 4.4                          |
|                                        | 568                                        | 97.5                          | 3.9       | 5.0                          | 6.0                          |

3.3 尼莫地平的方法学考察

3.3.1 标准曲线与线性范围 分别精密吸取尼莫地平对照品溶液适量于 5 个具塞离心管中, 各精密加

入空白血浆 1 mL, 分别配制成含尼莫群地平为 54.8、109.6、220、548、1096 ng·mL<sup>-1</sup> 的对照品血浆, 即相当于含尼莫地平各对映体浓度为 27.4、54.8、110、274

548 ng• mL<sup>-1</sup>的对照品血浆。按“2.3”项下方法处理血浆,并进行 HPLC 分析。以各对映体与内标峰面积之比为纵坐标 (Y), 对照品溶液各对映体浓度 (X) 为横坐标进行线性回归, R- 及 S- 尼莫地平回归方程:

$$Y = 0.0034X + 0.0356 \quad r = 0.9991$$

$$Y = 0.0034X + 0.0407 \quad r = 0.9990$$

线性范围为 27.4~ 548 ng• mL<sup>-1</sup>, 检测限为 11.0 ng• mL<sup>-1</sup>。

**3.3.2 提取回收率** 取空白血浆 1 mL, 按“2.3”项下方法操作, 制备低、中和高 3 个浓度 (相当于含尼莫地平单一对映体浓度 54.8, 274, 548 ng• mL<sup>-1</sup>) 的对照品血浆各 5 份, 并与相应浓度的未经处理的溶液进行峰面积比较, 计算提取回收率。测得低、中和高 3 个不同浓度对映体的平均提取回收率: R- 尼莫地平为 87.4%, 87.0%, 92.0%, RSD 为 6.0%, 5.7%, 3.6%; S- 尼莫地平为 88.1%, 88.0%, 90.4%, RSD 为 2.7%, 5.9%, 2.7%。

表 2 尼莫地平的方法回收率和精密度考察结果 (n = 5)

Tab 2 Analysis of recovery and precision of the method for quantification of nimodipine in rats plasma

| 组分<br>(component)       | 浓度<br>(concentration) / ng• mL <sup>-1</sup> | 方法回收率<br>(method recovery) % | RSD<br>% | 日内精密度<br>(intra-day), RSD % | 日间精密度<br>(inter-day), RSD % |
|-------------------------|----------------------------------------------|------------------------------|----------|-----------------------------|-----------------------------|
| R- 尼莫地平 (R- nimodipine) | 54.8                                         | 100.7                        | 1.9      | 3.1                         | 3.2                         |
|                         | 274                                          | 98.4                         | 4.0      | 2.9                         | 1.7                         |
|                         | 548                                          | 101.6                        | 3.0      | 2.4                         | 4.2                         |
| S- 尼莫地平 (S- nimodipine) | 54.8                                         | 97.6                         | 4.1      | 4.6                         | 2.6                         |
|                         | 274                                          | 97.1                         | 4.1      | 2.9                         | 2.3                         |
|                         | 548                                          | 101.6                        | 4.0      | 3.6                         | 3.6                         |

**3.4 含量测定** 在避光的条件下, 分别灌胃给予大鼠 40 mg• kg<sup>-1</sup> 尼群地平 - 0.5% 羧甲基纤维素钠混合液和 40 mg• kg<sup>-1</sup> 尼莫地平 - 0.5% 羧甲基纤维素钠混合液, 给药约 1.5 h 后用 30% 戊巴比妥麻醉, 取全血于肝素抗凝管中, 3500 r• min<sup>-1</sup> 离心 15 min, 分离血浆。取血浆 1 mL, 按“2.3”项下操作, 进样测定浓度, 结果见表 3。

表 3 大鼠血浆中尼群地平 and 尼莫地平对映体的含量测定结果 (ng• mL<sup>-1</sup>, n = 3)

Tab 3 Determination of nitrendipine and nimodipine enantiomers in rats plasma

| 组分<br>(component)   | 编号<br>(No.) | R- 型<br>(R enantiomer) | S- 型<br>(S enantiomer) |
|---------------------|-------------|------------------------|------------------------|
| 尼群地平 (nitrendipine) | 1           | 76.2                   | 395.6                  |
|                     | 2           | 66.7                   | 337.4                  |
|                     | 3           | 69.0                   | 375.9                  |
| 尼莫地平 (nimodipine)   | 1           | 153.2                  | 153.8                  |
|                     | 2           | 139.9                  | 143.6                  |
|                     | 3           | 157.6                  | 154.8                  |

**3.3.3 稳定性试验** 配制一定量的含药及内标物的血浆, 分别进行冰冻 (-20℃)、冷藏 (4℃) 和室温 (25℃) 条件下的稳定性试验, 在 0, 8, 24 h 进样, 记录峰面积。-20℃时, R- 和 S- 尼莫地平的 RSD 分别为 0.68% 和 1.3%; 4℃时, R- 和 S- 尼莫地平的 RSD 分别为 1.4% 和 0.19%; 室温时, R- 和 S- 尼莫地平的 RSD 分别为 2.2% 和 1.7%。结果表明含药血浆在上述条件下稳定, 可保证样品的分析测定。

**3.3.4 方法准确度和精密度试验** 配制含尼莫地平低、中和高 3 个浓度 (相当于含尼莫地平各对映体浓度 54.8, 274, 548 ng• mL<sup>-1</sup>) 的对照品血浆各 5 份, 按“2.3”项下方法进行处理, 记录各对映体和内标的峰面积之比 (Y), 代入回归方程求得实测量, 以实测量与加入量之比计算出方法回收率。每个浓度平行处理 5 份, 日内连续进样求算日内精密度, 每个浓度平行处理 5 份, 每天 1 次连续进样 5 d, 计算日间精密度, 结果见表 2。

**3.5 提取方法的考察** 有关尼群地平 and 尼莫地平提取测定方法的报道颇多<sup>[6-14]</sup>。尼群地平主要用环己烷 - 异丙醇<sup>[6]</sup>、乙醚和乙醚 - 正己烷<sup>[7,8]</sup> 等有机溶剂提取, 尼莫地平主要用正己烷 - 乙酸乙酯 (1:1)<sup>[9]</sup>、乙酸乙酯<sup>[10]</sup>、乙醚<sup>[11,12]</sup> 和乙醚 - 正己烷 (1:1)<sup>[13,14]</sup> 提取。本试验对上述提取方法进行了比较, 发现环己烷 - 异丙醇、正己烷 - 乙酸乙酯及乙酸乙酯在 60℃ 水浴蒸干残渣所需时间较长; 乙醚 - 正己烷与单一乙醚提取相比, 由于溶剂极性降低, 回收率降低; 而使用乙醚提取 2 次的回收率大于乙醚提取 1 次的回收率, 故本试验对尼群地平 and 尼莫地平均采用乙醚提取 2 次的方法。

**3.6 进样方法及样品介质的考察** 由于毛细管检测光程短, 采用紫外检测器时检测浓度一般比高效液相色谱低 1 至 2 个数量级, 同时由于毛细管的进样量一般只有几十纳升, 所以运用毛细管电泳法进行体内痕量分析有一定的难度。本试验采用了电堆集富集的在线浓缩技术, 先后考察了用稀释 20 倍的

缓冲溶液,  $10 \sim 60 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$  SBE- $\beta$ -CD-乙醇 (1:1) 混合液溶解样品残渣后进样。结果发现用稀释 20 倍的缓冲溶液溶解的样品不能检测出目标峰, 不同浓度的 SBE- $\beta$ -CD 与乙醇的混合溶液溶解的样品, 以  $50 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$  SBE- $\beta$ -CD-乙醇 (1:1) 混合液溶解样品残渣时的目标峰相应值最大。

**3.7 分离电压的选择** 本试验考察了不同电压对分离度的影响。在正高压的条件下, 尼群地平 and 尼莫地平对映体都受杂质峰的干扰, 且两对映体均不能达到基线分离。在负高压下, 考察了  $-12 \text{ kV}$  到  $-20 \text{ kV}$  的电压范围, 尼群地平 and 尼莫地平对映体分别在  $-18 \text{ kV}$  和  $-15 \text{ kV}$  不受杂质峰的干扰, 并且达到基线分离。故本试验选择尼群地平的分离电压为  $-18 \text{ kV}$ , 尼莫地平的分离电压为  $-15 \text{ kV}$ 。

#### 4 结论

本方法准确可靠, 快速简单, 灵敏度高, 可成为尼群地平 and 尼莫地平对映体体内分析的有效方法。

#### 参考文献

- 1 ZHANG Zi-kuan (张自宽). Practical Handbook for Chinese Medicine (中国药品实用手册). Beijing (北京). China Medicopharmaceutical Science and Technology Publishing House (中国医药科技出版社), 1999. 104
- 2 LUO Ming-sheng (罗明生). Contemporary Clinical Drug (现代临床药物大典). Chengdu (成都). Sichuan Science and Technology Press (四川科学技术出版社), 2004. 543
- 3 YOU Qi-dong (尤启冬), LIN Guo-qiang (林国强). Chiral Drug Research and Application (手性药物-研究与应用). Beijing (北京). Chemical Industry Press (化学工业出版社), 2004. 36
- 4 Yoji Tokuma, Hideyo Noguchi. Stereoselective pharmacokinetics of dihydropyridine calcium antagonists. *J Chromatogr A*, 1995, 694: 181
- 5 HE Lang-chong (贺浪冲), WANG Si-cen (王嗣岑). Studies on differences of pharmacokinetic behavior and tissue distribution of nimodipine and its two enantiomers in rats using achiral and chiral liquid chromatography (非手性与手性色谱法研究尼莫地平及其对映体在大鼠体内的药代动力学及组织分布). *Acta Pharm Sci (药学报)*, 2003, 38(8): 603
- 6 ZHU Hai-yan (朱海彦), CUI Fu-de (崔福德). Pharmacokinetics of nitrendipine biodegradable microspheres and in situ forming gel (尼群地平可生物降解微球和原位凝胶的药物动力学). *J Shenyang Pharm Univ (沈阳药科大学学报)*, 2007, 24(3): 133
- 7 WU Hua (吴华), YUAN Zhi-fang (袁志芳), ZHANG Xiao-li (张小丽), et al. Study on bioavailability and pharmacokinetics of nitrendipine nano-particles tablets in beagle dogs (尼群地平纳米片在犬体内的药动学与相对生物利用度). *Chin Hosp Pharm J (中国医院药学杂志)*, 2005, 25(10): 933
- 8 YANG Ming-shi (杨明世), CUI Fu-de (崔福德), YUE Peng (岳鹏), et al. Pharmacokinetics and relative bioavailability of sustained-release nitrendipine capsules in healthy dogs (尼群地平缓释胶囊在家犬体内的药动学与相对生物利用度). *J Shenyang Pharm Univ (沈阳药科大学学报)*, 2003, 20(2): 79
- 9 CUI Yi-bo (崔毅博), YAO Jing (姚静), ZHOU Jian-ping (周建平), et al. Study on in vivo distribution of nimodipine self-assembled preliposomes in mice using LC-MS (LC-MS 法研究尼莫地平自组装前体脂质体在小鼠体内的组织分布). *Pharm Clin Res (药学与临床研究)*, 2008, 16(3): 170
- 10 ZHANG Li (张莉), LI Xin (李昕). Determination of nimodipine plasma concentration in patients by RP-HPLC (RP-HPLC 法测定血浆中尼莫地平浓度). *China Pharm (中国药师)*, 2004, 7(11): 865
- 11 MAO Hai-jun (缪海均), FAN Guo-rong (范国荣), LU Gao-lin (刘皋林). Determination of nimodipine in human plasma by HPLC (高效液相色谱法测定人血浆中尼莫地平的浓度). *Chin J Mod Appl Pharm (中国现代应用药理学)*, 2004, 21(2): 136
- 12 CHENG Xiao-hui (程晓慧). Relative bioavailability of nimodipine tablets in healthy volunteers (国产尼莫地平片的人体相对生物利用度研究). *China Pract Med (中国实用医药)*, 2008, 16(3): 51
- 13 WANG Zheng-rong (王正容), ZHANG Qi-zhi (张奇志), JIANG Xin-guo (蒋新国), et al. HPLC method for the determination of nimodipine in rat plasma, brain tissues and cerebrospinal fluid (HPLC 法测定大鼠血、脑组织和脑脊液中尼莫地平的浓度). *Chin J Clin Pharm (中国临床药理学杂志)*, 2004, 13(4): 214
- 14 WANG Xiao-li (王晓莉), XIE Lin (谢林), LU Xiao-dong (刘晓东). Gender difference of nimodipine pharmacokinetics in rats (大鼠口服尼莫地平吸收动力学性别差异研究). *Chin J Clin Pharmacol Ther (中国临床药理学与治疗学)*, 2004, 9(5): 532

(本文于 2010 年 5 月 24 日收到)