

文章编号: (2009)04-0318-10

## 多索茶碱与阿魏酸钠药物动力学相互作用研究

张文颖, 徐彩虹, 周虹, 程刚

(沈阳药科大学 药学院, 辽宁 沈阳 110016)

**摘要:**目的 研究多索茶碱与阿魏酸钠体内药物动力学相互作用影响情况。方法 采用 HPLC 法测定单独给予大鼠多索茶碱或阿魏酸钠后的药物动力学参数, 并与同时给予两种药物(多索茶碱诱导阿魏酸钠或阿魏酸钠诱导多索茶碱)时的药物动力学参数进行比较。根据生物利用度和生物等效性评价标准, 分别对单用组、诱导组的  $AUC_{0-t}$ 、 $C_{max}$  进行方差分析和双侧  $t$  检验。结果 单用组对于诱导组  $t_{1/2}$ 、 $k_e$  两个参数均有显著差异; 生物利用度和生物等效性的结果显示,  $C_{max}$ 、 $AUC_{0-\infty}$  和  $AUC_{0-t}$  均不符合生物等效标准。结论 当多索茶碱或阿魏酸钠受到彼此诱导时一种药物对另外一种药物的药动学参数有较大影响, 因此在联合用药时应适当调整剂量, 保证药物疗效, 防止不良反应发生。

**关键词:** 药剂学; 多索茶碱; 阿魏酸钠; 药动学; 相互作用; 生物等效性

**中图分类号:** R944

**文献标志码:** A

多索茶碱(doxofylline)是甲基黄嘌呤的衍生物, 为支气管扩张药, 通过抑制平滑肌细胞内的磷酸二酯酶发挥松弛支气管平滑肌、抑制哮喘的作用<sup>[1]</sup>。阿魏酸(ferulic acid)是川芎、当归、升麻、木贼、阿魏等多种中药的有效成分之一<sup>[2]</sup>, 有确切的药理活性, 它对由抗原诱发的哮喘的平喘作用强度与色甘酸钠相似<sup>[3]</sup>。阿魏酸钠(sodium ferulate)为阿魏酸的钠盐, 具有抑制血小板聚集和血栓形成、抗氧化和清除自由基、免疫调节、抗心律失常等药理作用, 临床上主要用于动脉粥样硬化、闭塞性血管疾病、脑血栓形成、冠心病、心绞痛、肾小球疾病、肺动脉高压、糖尿病性血管病变、脉管炎等血管性疾病的辅助治疗<sup>[4-5]</sup>。多索茶碱及阿魏酸钠均有片剂、注射液、针剂、粉剂、散剂等剂型应用于临床。多索茶碱与阿魏酸钠在肺心病、肺动脉高压及合并呼吸系统与心血管疾病、糖尿病患者中广泛使用, 二者在临床上联合使用的几率很大<sup>[6]</sup>。由于茶碱类药物可能会过度扩张支气管平滑肌, 易引起心律失常, 患者的血药浓度个体差异较大, 临床用药需要监测血药浓度, 临床上使用的氨茶碱、多索茶碱相对较安全, 但仍不同程度的存在发生不良反应的风险<sup>[7]</sup>。茶碱类药物为细胞色素 CYP450 1A2 的特异性底物<sup>[8]</sup>, 其代谢受吸烟、咖啡、奥美拉唑、卡马西平、喹诺酮类抗生素等多种因素及药物的影响, 研究该类药物的相互作用是十分有意义的<sup>[9]</sup>。阿魏酸钠的单方及复方制剂广泛应用于临床, 其体内代谢情况尚不明确, 仅有报道当归的醇提取组分可能影响 CYP450 1A 的活性<sup>[10]</sup>。基于以上原因, 本文作者研究多索茶碱与阿魏酸钠的药物动力学相互作用情况, 建立了一种灵敏、准确的测定生物样品中多索茶碱与阿魏酸钠含量的分析方法, 探讨了这两种药物在大鼠体内药物动力学行为及其相互作用。

**收稿日期:** 2009-04-10

**作者简介:** 张文颖(1982-), 女(汉族), 辽宁沈阳人, 硕士, E-mail zhangwenying82@hotmail.com; 程刚(1963-), 男(汉族), 辽宁沈阳人, 教授, 博士, 主要从事药剂学及生物药剂学研究, E-mail chenggang63@hotmail.com, Tel. 024-23986326。

## 1 仪器与材料

JASCO 高效液相色谱系统(日本分光株式会社); Diamonsil C<sub>18</sub> 色谱柱(4.6 mm×150 mm, 5 μm, 迪马公司); N2000 色谱工作站(浙江大学智能信息研究所); YKH 型液体快速混合器(江西医疗器械厂)。

多索茶碱(曲阜市弘利化工有限公司); 阿魏酸钠(西安小草植物科技有限公司); 咖啡因(沈阳药科大学药剂教研室提供); 替硝唑(中国生物制品药品检定所); 乙腈、甲醇(色谱纯, 山东禹王实业有限公司化学分公司); 其他试剂均为分析纯, 水为自制双蒸馏水。

SD 大鼠(200±20) g, 24 只, 雌雄各半, 由沈阳药科大学动物实验中心提供。

## 2 方法与结果

### 2.1 多索茶碱体内分析方法的建立

#### 2.1.1 色谱条件

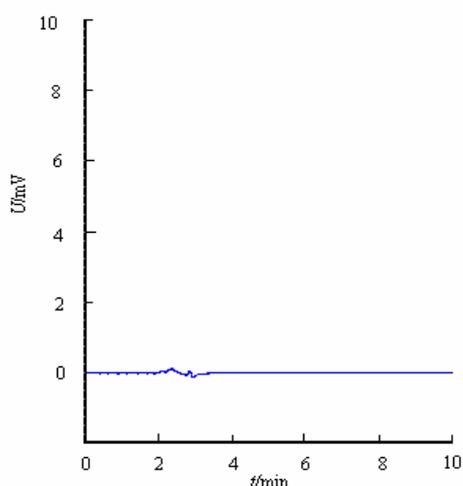
泵: JASCO PU-1580; 检测器: JASCO UV-1575; 色谱柱: Diamonsil C<sub>18</sub> (4.6 mm×150 mm); 流动相: 乙腈-水(体积比 21:79); 流速: 1.0 mL·min<sup>-1</sup>; 波长: 273 nm; 柱温: 40 °C; 进样量: 20 μL。

#### 2.1.2 血浆样品的处理及测定

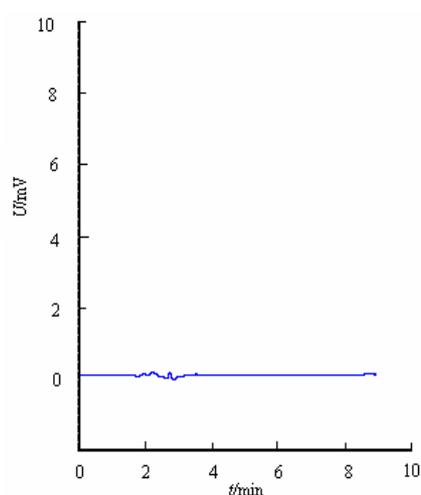
取 200 μL 大鼠空白血浆置于 10 mL 具塞玻璃离心试管中, 加入内标物(咖啡因 100 mg·L<sup>-1</sup>)20 μL, 涡旋混合 30 s, 加入 2.5 mL 正己烷-二氯甲烷(体积比 1:1), 涡旋 3 min, 于 4 000 r·min<sup>-1</sup> 的转速下离心 5 min, 取上清液, 在 40 °C 水浴中挥干, 用 50 μL 的流动相复溶, 进样 20 μL, 记录内标和药物的峰面积。

#### 2.1.3 方法专属性考察

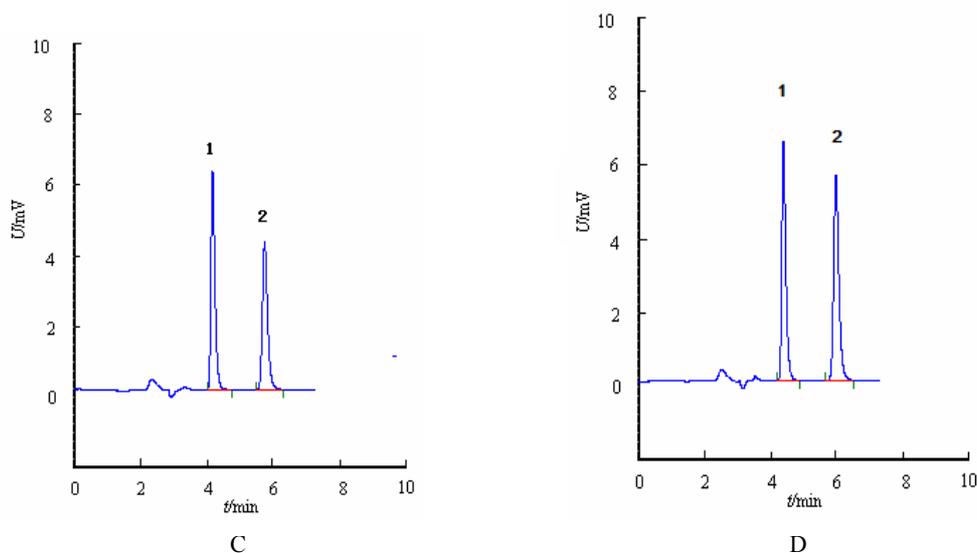
专属性考察结果表明, 多索茶碱的保留时间约为 4 min, 内标物咖啡因的保留时间为 6 min 左右, 血浆内源性物质不干扰测定, 色谱图见图 1。



A



B



A : blank plasma; B : blank plasma spiked with sodium ferulate ;

C : blank plasma spiked with doxofylline and cafferine ; D : plasma sample ; 1 : cafferine ; 2 : doxofylline

Fig.1 HPLC chromatograms of doxofylline and plasma samples

#### 2.1.4 标准曲线的制备

分别向 200  $\mu\text{L}$  大鼠空白血浆中加入多索茶碱系列标准溶液 20  $\mu\text{L}$ , 得到血浆液的质量浓度依次为 1.25、2.5、5、12.5、25、50  $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$ , 按“2.1.2”条的方法操作, 记录色谱图与峰面积, 以药物峰面积与内标峰面积比值为纵坐标, 多索茶碱的质量浓度为横坐标, 进行线性回归, 得标准曲线方程为:  $y = 0.06984x + 0.04691 (r = 0.9995)$ 。结果表明, 多索茶碱在 1.25~50  $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$  的质量浓度范围内线性关系良好。

#### 2.1.5 日内日间精密度、准确度考察

取大鼠血浆 200  $\mu\text{L}$ , 精密加入多索茶碱适量, 配制成低、中、高 3 个质量浓度的多索茶碱血浆样品, 按“2.1.2”条的方法操作, 考察日内、日间精密度, 结果见表 1。结果表明, 日内日间精密度及准确度符合生物样品测定要求。

Table 1 Precision of the method for determination of doxofylline ( $n=5$ )

Added / ( $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$ )	Within-day		Between-day	
	Measured / ( $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$ )	RSD/%	Measured / ( $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$ )	RSD/%
2.5	2.4±0.1	4.2	2.6±0.1	3.8
5.0	4.8±0.2	4.2	4.9±0.4	8.2
40.0	39.7±2.9	7.3	41.1±1.2	2.9

#### 2.1.6 方法回收率的测定

取大鼠血浆 200  $\mu\text{L}$ , 精密加入多索茶碱适量, 配制成低、中、高 3 个质量浓度的多索茶碱血浆样品, 按“2.1.2”条的方法操作, 考察方法的回收率, 结果见表 2。测得回收率为 69.3%~80.5%, 回

收率符合生物样品测定要求。

Table 2 Recovery of the method for determination of doxofylline ( $n=5$ )

Added / ( $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$ )	Measured / ( $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$ )	Recovery/%
2.5	1.7±0.2	69.3±9.7
5.0	3.8±0.5	76.8±9.9
40.0	32.2±2.8	80.5±7.0

### 2.1.7 动物实验方案设计

取健康 SD 大鼠 12 只, 随机分成两组, 每组 6 只。阿魏酸钠诱导组首先灌胃给予阿魏酸钠水溶液, 剂量为  $50 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ , 连续给药 7 d, 对照组灌胃给予载体水溶液  $1 \text{ mL}\cdot\text{kg}^{-1}$ , 连续 7 d, 两组禁食过夜, 第 8 d 早晨诱导组及对照组分别给予诱导药物阿魏酸钠及载体水溶液后, 再分别灌胃给予多索茶碱水溶液, 剂量为  $50 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 。

### 2.1.8 样品采集

大鼠给药前先取空白血浆适量。灌胃给予多索茶碱水溶液后于 0.1、0.25、0.5、0.75、1、1.5、2、4、6、8、12 h 在眼眶处取血 0.5 mL, 置于涂有肝素钠的塑料试管中,  $12\ 000 \text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$  离心 5 min, 分离血浆样品, 置于  $-20$  的冰柜中保存待测。

## 2.2 阿魏酸钠体内分析方法的建立

### 2.2.1 色谱条件

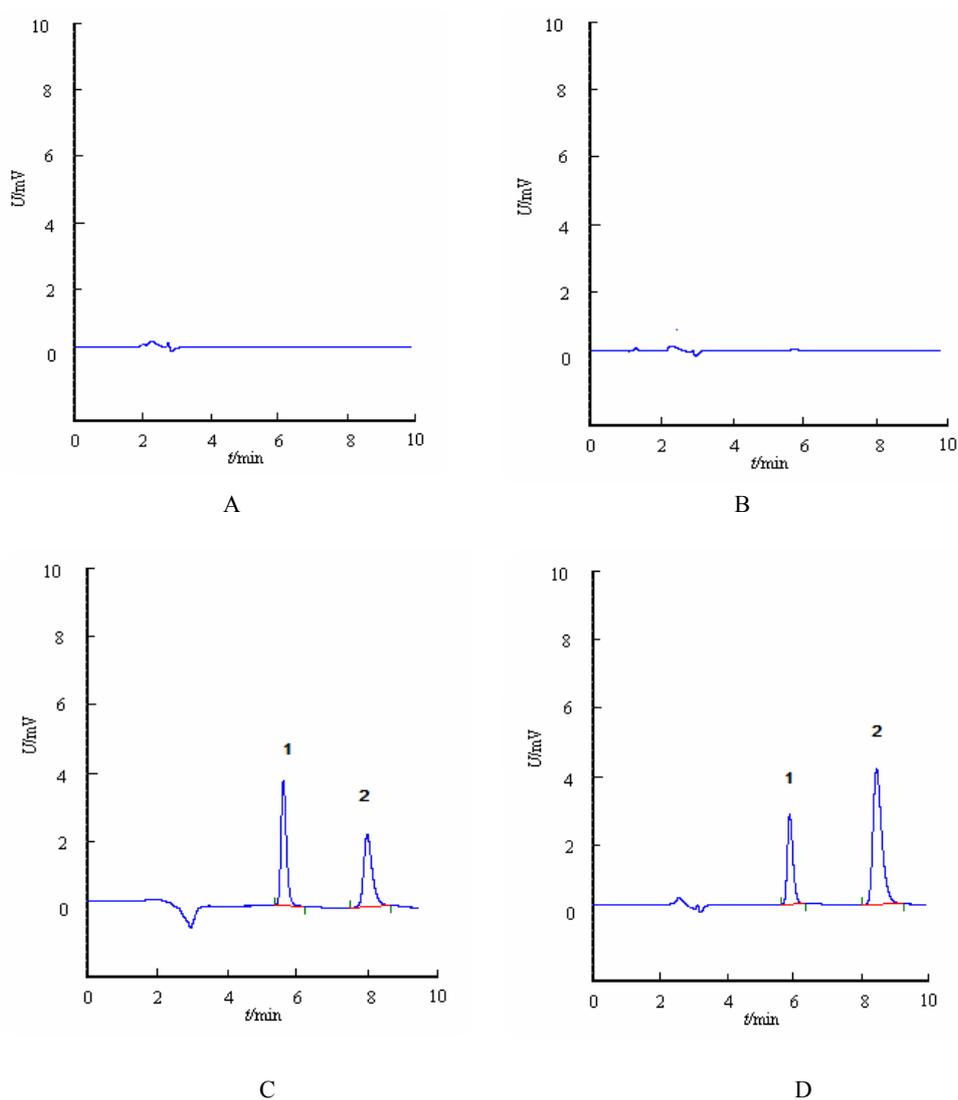
泵: JASCO PU-1580; 检测器: JASCO UV-1575; 色谱柱: Diamonsil  $\text{C}_{18}$  ( $4.6 \text{ mm}\times 150 \text{ mm}$ ); 流动相: 乙腈-水-冰醋酸(体积比 18 82 0.4); 流速:  $1.0 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$ ; 波长: 322 nm; 柱温:  $40$ ; 进样量:  $20 \mu\text{L}$ 。

### 2.2.2 血浆样品的处理及测定

取  $200 \mu\text{L}$  大鼠空白血浆置于  $10 \text{ mL}$  具塞玻璃离心试管中, 加入内标物(替硝唑  $600 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ )  $20 \mu\text{L}$ 、 $0.5 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$  的盐酸溶液  $100 \mu\text{L}$ , 涡旋混合 30 s, 加入  $2.5 \text{ mL}$  乙醚<sup>[11]</sup>, 涡旋 3 min,  $4\ 000 \text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$  离心 5 min, 取上清液, 在  $40$  水浴中挥干, 用  $50 \mu\text{L}$  的流动相复溶, 进样  $20 \mu\text{L}$ , 记录内标和药物的峰面积。

### 2.2.3 方法专属性考察

专属性考察的结果表明, 阿魏酸钠的保留时间约为 5 min, 内标物替硝唑的保留时间为 8 min 左右, 血浆内源性物质不干扰测定, 色谱图见图 2。



A : blank plasma; B : blank plasma spiked with doxofylline; C : blank plasma spiked with sodium ferulate and tinidazole  
D : plasma sample ; 1 : tinidazole ; 2 : sodium ferulate

Fig. 2 HPLC chromatograms of sodium ferulate and plasma samples

#### 2.2.4 标准曲线的制备

分别向 200  $\mu\text{L}$  大鼠空白血浆中加入阿魏酸钠系列标准溶液 20  $\mu\text{L}$ ，得到血浆液的质量浓度依次为 0.625、1.25、2.5、5、12.5、25、50  $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$ ，按“2.2.2”条的方法操作，记录色谱图与峰面积，以药物峰面积与内标峰面积得比值为纵坐标，阿魏酸钠的质量浓度为横坐标，进行线性回归，得标准曲线方程为： $y = 0.191\ 945x + 0.027 (r = 0.999\ 7)$ 。结果表明，阿魏酸钠在 0.625~50  $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$  的质量浓度范围内线性关系良好。

#### 2.2.5 日内日间精密度、准确度考察

取大鼠血浆 200  $\mu\text{L}$ ，精密加入阿魏酸钠适量，配制成低、中、高 3 个质量浓度的阿魏酸钠血浆样品，按“2.2.2”条的方法操作，考察日内日间精密度，结果见表 3。结果表明，日内、日间精密度

及准确度符合生物样品测定要求。

Table 3 Precision of the method for determination of sodium ferulate ( $n=5$ )

Added/( $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$ )	Within-day		Between-day	
	Measured / ( $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$ )	RSD/%	Measured ( $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$ )	RSD/%
1.25	1.26±0.1	7.9	1.24±0.1	8.1
5.0	5.2±0.3	5.8	4.8±0.3	6.3
40.0	38.9±2.2	5.7	37.9±3.3	8.7

### 2.2.6 方法回收率的测定

取大鼠血浆 200  $\mu\text{L}$ , 精密加入阿魏酸钠适量, 配制成低、中、高 3 个质量浓度的阿魏酸钠血浆样品, 按“2.2.2”条的方法操作, 考察方法的回收率, 结果见表 4。测得回收率为 70.4%~72.8%, 回收率符合生物样品测定要求。

Table 4 Recovery of the method for determination of sodium ferulate ( $n=5$ )

Added/( $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$ )	Measured /( $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$ )	Recovery /%
1.25	0.9±0.1	70.4±4.2
5.0	3.6±0.4	72.8±8.7
40.0	29.0±1.5	72.6±3.9

### 2.2.7 动物实验设计

健康 SD 大鼠 12 只, 随机分成两组, 每组 6 只。多索茶碱诱导组首先灌胃给予多索茶碱水溶液, 剂量为  $50 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ , 连续给药 7 d, 对照组灌胃给予载体水溶液  $1 \text{ mL}\cdot\text{kg}^{-1}$ , 连续 7 d, 两组禁食过夜, 第 8 d 早晨诱导组、对照组分别给予诱导药物多索茶碱及载体水溶液后, 再分别灌胃给予阿魏酸钠水溶液, 剂量为  $50 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 。

### 2.2.8 样品采集

大鼠给药前取空白血浆适量。灌胃给予阿魏酸钠水液后于 8、15、30、45、60、90、120、180、240 min 在眼眶处取血 0.5 mL, 置于涂有肝素钠的塑料试管中,  $12\ 000 \text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$  离心 5 min, 分离血浆样品, 置于  $-20^\circ\text{C}$  冰柜中保存待测。

## 2.3 大鼠体内药物动力学研究

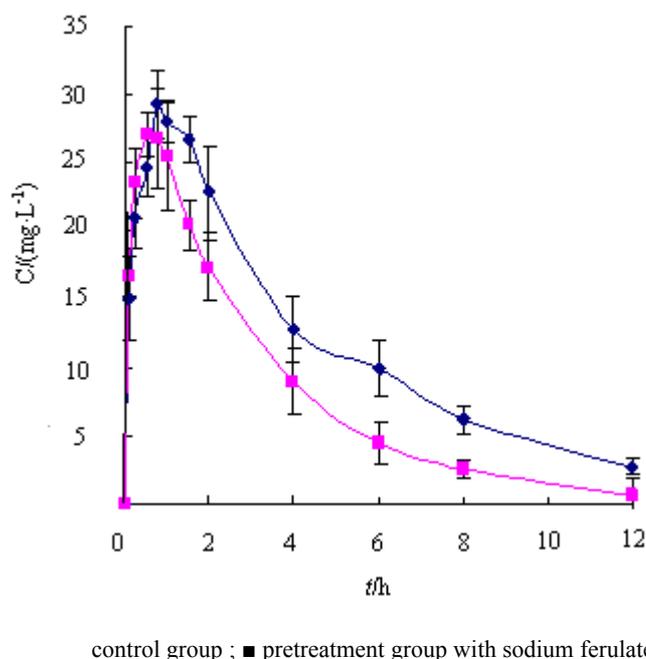
### 2.3.1 阿魏酸钠对多索茶碱药物动力学的影响

采用统计矩的非隔室动力学理论对大鼠的血药浓度数据进行处理, 其中达峰浓度  $C_{\text{max}}$  和达峰时间  $t_{\text{max}}$  均采用实测值; 消除速率常数  $k_e$  ( $\text{h}^{-1}$ ) 由药-时曲线消除相中末端数个试验点的对数值对时间  $t$  进行线性回归, 由直线斜率求算, 半衰期  $t_{1/2}$  由  $0.693/k_e$  求得;  $\text{AUC}_{0-t}$  由梯形法求得,  $\text{AUC}_{0-\infty} = \text{AUC}_{0-t} + C_t/k_e$ ,  $C_t$  为药-时曲线最后一点的血药浓度。大鼠经过阿魏酸钠及生理盐水诱导后给予多索茶碱得到的药动学参数结果见表 5。平均血药浓度曲线见图 3。

Table 5 Pharmacokinetic parameters of doxofylline after single administration and co-administration with sodium ferulate

Parameters	Single administration (n=6)	Co-administration with sodium ferulate (n=6)
$t_{max}/h$	0.77	0.63
$C_{ma}/(mg \cdot L^{-1})$	32.42	29.58
$k_e/(h^{-1})$	0.32	0.43
$AUC_{0-t}/(\mu g \cdot h \cdot mL^{-1})$	141.36	95.85
$AUC_{0-\infty}/(\mu g \cdot h \cdot mL^{-1})$	186.28	102.32
$t_{1/2}/h$	4.48	1.64

从表5可以看出,阿魏酸钠诱导组与多索茶碱单用组相比  $t_{max}$ 、 $C_{max}$ 、 $t_{1/2}$ 均有所下降,  $k_e$ 有所上升、 $AUC_{0-t}$ 、 $AUC_{0-\infty}$ 显著下降。分别对单用组和合用组的  $AUC_{0-t}$  与  $C_{max}$  进行方差分析和双单侧  $t$  检验,结果显示,  $AUC_{0-\infty}$ 和  $AUC_{0-t}$ 、 $C_{max}$  不符合生物等效标准。

Fig.3 Mean plasma concentration-time curves after oral administration of doxofylline ( $50 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ )

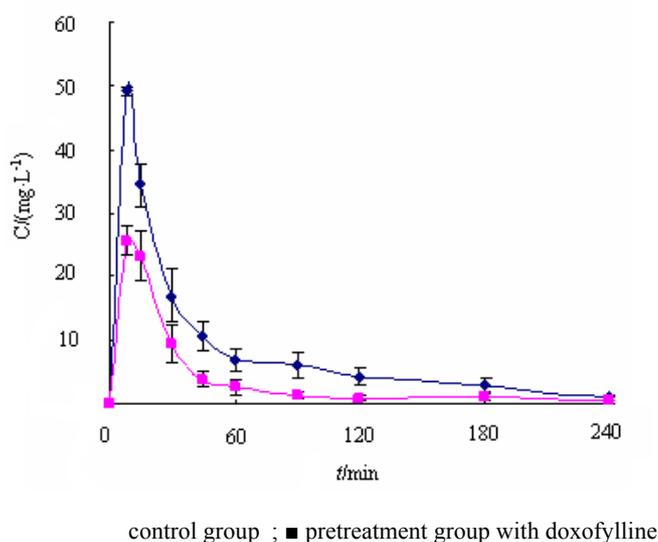
### 2.3.2 多索茶碱对阿魏酸钠的药物动力学的影响

大鼠经过多索茶碱及生理盐水诱导后给予阿魏酸钠得到的药动学参数结果见表6,平均血药浓度曲线见图4。

根据阿魏酸钠单独给药,以及同时给予多索茶碱诱导后大鼠体内药动学行为的差异研究多索茶碱对阿魏酸钠药动学参数的影响。统计学结果显示,多索茶碱诱导组与阿魏酸钠单用组相比,  $k_e$ 、 $t_{1/2}$ 、 $t_{max}$ 有所增加,  $C_{max}$ 有所下降,而  $AUC_{0-t}$ 、 $AUC_{0-\infty}$ 显著下降,根据生物利用度和生物等效性评价要求,分别对单用组和合用组的  $AUC_{0-t}$  与  $C_{max}$  进行方差分析和双单侧  $t$  检验,结果显示,  $AUC_{0-\infty}$ 和  $AUC_{0-t}$ 、 $C_{max}$  不符合生物等效标准。

Table 6 Pharmacokinetic parameters of sodium ferulate after single administration and co-administration with doxofylline

Parameters	Single administration (n=6)	Co-administration with doxofylline (n=6)
$t_{max}/\text{min}$	8.00	9.17
$C_{max}/(\text{mg}\cdot\text{L}^{-1})$	49.22	33.55
$k_e/(\text{min}^{-1})$	0.05	0.06
$AUC_{0-t}/(\mu\text{g}\cdot\text{min}\cdot\text{mL}^{-1})$	1811.70	849.27
$AUC_{0-\infty}/(\mu\text{g}\cdot\text{min}\cdot\text{mL}^{-1})$	2016.46	1079.63
$t_{1/2}/\text{min}$	70.20	133.20

Fig.4 Mean plasma concentration-time curves after oral administration of sodium ferulate (50 mg·kg<sup>-1</sup>)

### 3 讨论

a. 在多索茶碱体内分析方法建立实验中，有文献报道选用10%(体积分数)三氯醋酸和12%(体积分数)的高氯酸作为蛋白沉淀剂，提取回收率较高，但考虑到酸性沉淀剂可能损坏色谱柱，故未采用文献方法。在选用提取溶剂时尝试了乙醚、乙酸乙酯、二氯甲烷等有机溶剂，最终选择正己烷-二氯甲烷(体积比为1:1)作为提取溶剂，血浆内源物质对样品峰及内标峰无干扰，峰形理想，本法专属性好，灵敏度高，适合于多索茶碱大鼠体内药物动力学研究。

b. 参考有关文献对阿魏酸钠血浆样品处理方法进行筛选，进一步优化了测定条件。实验中发现采用乙腈、10%(体积分数)和20%(体积分数)的三氯醋酸沉淀蛋白，虽然方法简单，但血浆杂质干扰较大，检出面积小，灵敏度低。选择有机溶剂提取法，结果表明血浆样品酸化后，用乙醚提取时内源性物质干扰少，阿魏酸和内标物的分离效果好，提取回收率高。说明弱酸性物质阿魏酸在酸性条件下更容易与蛋白分离，从而被有机溶剂提取完全。对盐酸和乙醚加入量的考察结果表明，200 μL 血浆经 0.1 mL 盐酸溶液(0.5 mol·L<sup>-1</sup>)酸化后加入 2.5 mL 乙醚提取效果最好，杂质干扰少，在本实验流动相条件下，样品出峰时间短。故本实验最终选择将血浆样品酸化后，用乙醚提取，再将样品在

氮气流下吹干浓缩的方法,以提高检出限。

c. FDA 药物相互作用研究指南(2006版)中在体内药物相互作用实验设计中指出<sup>[12]</sup>:体内药物相互作用研究通常设计为比较底物(S)浓度在有和没有作用药物(I)时的变化情况。根据指南设计本实验采用诱导组连续服用诱导剂(S)7d后给予S+I,对照组连续服用载体水溶液7d后给予药物(I)的研究方法。

比较多索茶碱单用组与阿魏酸钠诱导组的药动学参数发现,诱导组  $t_{1/2}$  从单用组的 4.48 h 下降到 1.64 h,  $t_{max}$  有所下降,  $AUC_{0-t}$  从  $141.36 \mu\text{g} \cdot \text{h} \cdot \text{mL}^{-1}$  下降到  $95.85 \mu\text{g} \cdot \text{h} \cdot \text{mL}^{-1}$ 、 $C_{max}$  也有所下降。而阿魏酸钠单用组与多索茶碱诱导组的药物动力学参数的研究结果显示,  $t_{1/2}$  从单用组的 70.2 min 增加到 133.2 min,  $t_{max}$  有所增加,  $AUC_{0-t}$  从  $1811.70 \mu\text{g} \cdot \text{min} \cdot \text{mL}^{-1}$  下降到  $849.27 \mu\text{g} \cdot \text{min} \cdot \text{mL}^{-1}$ ,  $C_{max}$  也有所下降。多索茶碱、阿魏酸钠的吸收速度及程度的变化可能是由于阿魏酸钠在体内转化为弱酸性药物阿魏酸,而多索茶碱为弱碱性药物,在胃酸性环境及肠道碱性环境中,二者的 pH 值不同可能会引起药物吸收速度及程度的相互影响。文献报道多索茶碱为中等血浆蛋白结合率药物,阿魏酸钠为低血浆蛋白结合率药物,阿魏酸钠在血浆中多以游离形式存在,可将多索茶碱从蛋白结合物中置换出来,导致其血药浓度增高,发生不良反应,但从实验结果来看,阿魏酸钠与血浆、组织及血管内蛋白分子的结合似乎未对多索茶碱蛋白结合产生直接或间接的影响。药物与蛋白结合是一个复杂的现象,对药物治疗与毒性方面的影响尚待进一步研究。笔者认为导致  $AUC_{0-t}$  明显下降的原因可能是由于二者在肝药酶代谢上的相互作用,多索茶碱为 CYP450 1A2 的特异性底物,主要通过 CYP450 1A2 代谢,少量通过 CYP450 3A4 代谢,虽然尚未见阿魏酸体内代谢情况的报道,但从多索茶碱诱导组的  $AUC_{0-t}$  明显下降可以推测阿魏酸很有可能通过肝药酶代谢,而且 CYP450 1A2 活性的变化可能也会影响其代谢程度及速度。多索茶碱生物利用度较低,可能存在首过效应且在胃肠道内广泛代谢,因此,当多索茶碱与含有阿魏酸的中药或中成药合用时可能会引起生物利用度下降,影响药物疗效。

#### 参考文献:

- [1] 陈锦珊,杜青云,黄惠丽,等. 反相高效液相色谱法测定人血清中多索茶碱浓度[J]. 海峡药学, 2003, 15(4): 29-30.
- [2] 胡益勇,徐晓玉. 阿魏酸的化学和药理研究进展[J]. 中成药, 2006, 28(2): 253-255.
- [3] 刘向峰,李娜. 阿魏酸钠的临床应用[J]. 宁夏医学杂志, 2005, 27(1): 69-70.
- [4] 郑专杰,郝光涛,高洪志,等. 阿魏酸钠颗粒人体生物利用度和生物等效性研究[J]. 解放军药学学报, 2008, 24(3): 210-212.
- [5] 范玉兰. 注射用阿魏酸钠治疗急性脑梗死50例疗效分析[J]. 中国社区医师, 2007, 9(9): 17.
- [6] CHEN Y H, YAO W Z, DING Y L, et al. Effect of theophylline on endogenous hydrogen sulfide production in patients with COPD[J]. Pulm Pharmacol Ther, 2008, 21(1): 40-46.
- [7] VILLANI F, MARIA P D, RONCHI E, et al. Oral doxophylline in patients with chronic obstructive pulmonary disease [J]. Int J Clin Pharmacol Ther, 1997, 35(3): 107.
- [8] TANG J L, SUN J, ZHANG Y Q, et al. Herb-drug interactions: effect of *Ginkgo biloba* extract on the pharmacokinetics

- of theophylline in rats[J]. Food Chem Toxicol, 2007, 45(12): 2441-2445.
- [9] WANG H X, LIU X, XU C J, et al. Induction of liver cytochrome P450 1A2 expression by flutamide in rats[J]. Acta Pharmacol Sin, 2005, 26(11): 1382-1386.
- [10] 王智勇, 彭仁, 王秀, 等. 当归醇沉组分对肝CYP同工酶的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2001, 10 (11): 1006-1007.
- [11] LI F Q, XU S, SU H, et al. Development of a gradient reversed-phase HPLC method for the determination of sodium ferulate in beagle dog plasma[J]. J Chromatogr B, 2007, 846 (1/2): 319-322.
- [12] 刘治军, 傅得兴, 汤光. FDA药物相互作用研究指南(草案)2006版解读[J]. 国际药学研究杂志, 2008, 35(1) : 5-6.

## The pharmacokinetic interaction between doxofylline and sodium ferulate

ZHANG Wen-ying, XU Cai-hong, ZHOU Hong ,CHENG Gang

(School of Pharmacy, Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016, China)

**Abstract: Objective** To study the pharmacokinetic interaction after oral administration of doxofylline and sodium ferulate in rats. **Methods** After oral administration of doxofylline and sodium ferulate, the drug levels in plasma were measured by HPLC. The plasma concentration-time data were accessed by DAS2.0 and the pharmacokinetic parameters were obtained. The interaction of the pharmacokinetics between doxofylline and sodium ferulate were evaluated by *t* test. **Results** The results showed that  $C_{max}$ ,  $AUC_{0-t}$  and  $AUC_{0-\infty}$  of doxofylline group and sodium ferulate co-administration group were not bioequivalent. Significant difference was found on the pharmacokinetic parameters of doxofylline and sodium ferulate before and after co-administration. **Conclusions** It was shown that for the two drugs studied, each drug has obvious effect on the pharmacokinetic parameters of the other when co-administrated *in vivo*. It is suggested that the dose should be adjusted appropriately when doxofylline and sodium ferulate are used together in clinic to prevent potential adverse effects.

**Key words:** pharmaceutics; doxofylline; sodium ferulate; pharmacokinetics; interaction; bioequivalability

(责任编辑 秦 昕)