



盐酸苯海拉明咖啡因复方在大鼠体内的药动学研究

高宇, 凌琳, 邢信昊, 赵亮, 王欣荣, 王彦

The pharmacokinetic study on compound diphenhydramine hydrochloride and caffeine in rats

GAO Yu, LING Lin, XING Xinhao, ZHAO Liang, WANG Xinrong, WANG Yan

在线阅读 View online: <http://yxsj.smmu.edu.cn/cn/article/doi/10.12206/j.issn.1006-0111.202106091>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

HPLC法同时测定多效防护霜中盐酸苯海拉明、甲氧基肉桂酸辛酯和水杨酸辛酯的含量

Simultaneous determination of diphenhydramine hydrochloride, octyl methoxycinnamate and octyl salicylate in multi-effect protective cream by HPLC

药学实践杂志. 2019, 37(6): 508-511 DOI: 10.3969/j.issn.1006-0111.2019.06.007

液相色谱-串联质谱法测定全脑缺血损伤模型大鼠体内拉莫三嗪血药浓度及药动学研究

Study on plasma concentration and pharmacokinetics of lamotrigine in cerebral ischemia model rats by LC-MS/MS

药学实践杂志. 2018, 36(5): 443-445, 460 DOI: 10.3969/j.issn.1006-0111.2018.05.013

用LC-MS/MS法测定大鼠血浆中大蒜皂苷PIEB的浓度及其体内药动学研究

Study on determination and pharmacokinetics of garlic saponins PIEB in the rat plasma by LC-MS/MS

药学实践杂志. 2019, 37(1): 37-41 DOI: 10.3969/j.issn.1006-0111.2019.01.009

UHPLC-MS/MS测定人血浆中尿嘧啶与二氢尿嘧啶的浓度

UHPLC-MS/MS determination of uracil and dihydrouracil in human plasma

药学实践杂志. 2021, 39(4): 348-351, 365 DOI: 10.12206/j.issn.1006-0111.202102011

美沙拉嗪肠溶缓释颗粒剂的大鼠药动学及胃肠道分布研究

Study on pharmacokinetic and gastrointestinal distribution study of mesalazine enteric-coated sustained-release granules in rats

药学实践杂志. 2021, 39(4): 352-358 DOI: 10.12206/j.issn.1006-0111.202007101

UPLC-MS/MS法测定人血浆中丙硫氧嘧啶的含量

Determination of propylthiouracil in human plasma by UPLC-MS/MS

药学实践杂志. 2020, 38(4): 350-353, 378 DOI: 10.12206/j.issn.1006-0111.202001063



关注微信公众号, 获得更多资讯信息

· 论著 ·

盐酸苯海拉明咖啡因复方在大鼠体内的药动学研究

高宇¹, 凌琳², 邢信昊³, 赵亮⁴, 王欣荣³, 王彦³ (1. 解放军总医院第七医学中心, 北京 100700; 2. 浙江工业大学药学院, 浙江 杭州 310014; 3. 海军军医大学药学院军特药研究中心, 上海 200433; 4. 上海市宝山区罗店医院药剂科, 上海 201908)

[摘要] 目的 建立 UPLC-MS/MS 方法测定大鼠血浆中盐酸苯海拉明与咖啡因的浓度, 用于药动学研究。方法 色谱柱为 ACE 3 C₁₈-PFP(3.0 mm×150 mm, 3 μm), 流动相系统采用 0.1% 甲酸水溶液-乙腈(62 : 38, V/V), 等度洗脱; 质谱采用 AJS-ESI 离子源, 正离子模式, 多重反应监测(MRM), 盐酸苯海拉明 256.2.0→167.0(*m/z*), 盐酸苯海拉明-D6(IS) 262.0→167.0(*m/z*), 咖啡因 195.0→138.0(*m/z*), 内标咖啡因-D9(IS)204.0→116.2(*m/z*)。结果 大鼠血浆中盐酸苯海拉明在 1~1×10³ ng/ml 范围内线性关系良好(*r*=0.999 6), 定量下限 1 ng/ml; 咖啡因在 15~1.5×10⁵ ng/ml 范围内线性关系良好(*r*=0.999 9), 定量下限 15 ng/ml。盐酸苯海拉明和咖啡因低、中、高 3 个浓度水平的日内和日间精密度和准确度均良好(RSD<10%, RE<±10%)。药动学研究结果显示, 灌胃给予盐酸苯海拉明 10~30 mg/kg 和咖啡因 24~72 mg/kg 后, 药动学参数呈线性代谢动力学特征; 同时两种成分在大鼠体内代谢存在性别差异, 雌性大鼠灌胃给药后, 体内盐酸苯海拉明及咖啡因的达峰浓度(*c*_{max})及药时曲线下面积(AUC)均大于雄性。结论 该方法准确、快速且灵敏度高, 能准确检测大鼠血浆样品中的盐酸苯海拉明和咖啡因的浓度用于药动学研究, 大鼠体内药动学研究结果为该复方的临床应用提供了可靠的数据支持。

[关键词] 盐酸苯海拉明; 咖啡因; 超高效液相串联质谱法; 含量测定; 药动学

[中图分类号] R284.1 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1006-0111(2021)05-0415-07

[DOI] 10.12206/j.issn.1006-0111.202106091

The pharmacokinetic study on compound diphenhydramine hydrochloride and caffeine in rats

GAO Yu¹, LING Lin², XING Xinhao³, ZHAO Liang⁴, WANG Xinrong³, WANG Yan³ (1. The Seventh Medical Center of the PLA General Hospital, Beijing 1007002, China; 2. College of Pharmaceutical Science, Zhejiang University of Technology, Hangzhou 310014, China; 3. Center for Drug Discovery and Development, School of Pharmacy, Naval Medical University, Shanghai 200433, China; 4. Department of Pharmacy, Shanghai Baoshan Luodian Hospital, Shanghai 201908, China)

[Abstract] **Objective** To establish an assay method for diphenhydramine hydrochloride and caffeine in rat plasma by UPLC-MS/MS for pharmacokinetic study. **Methods** The chromatographic separation was performed on an ACE 3 C₁₈-PFP (3.0 mm×150 mm, 3 μm) by isocratic elution with the mobile phase of water containing 0.1% formic acid and acetonitrile (62:38, V/V). MS condition was optimized in the positive ion detection mode by multiple reaction monitoring (MRM), along with the Agilent JetStream electrospray source interface (AJS-ESI). The precursors to the product ion transitions were 256.2→167.0 (*m/z*) for diphenhydramine hydrochloride, 262.0→167.0 (*m/z*) for the internal standard (IS) diphenhydramine-D6, 195.0→138.0 (*m/z*) for caffeine and 204.0→116.2 (*m/z*) for the IS caffeine-D9. **Results** The calibration curve was linear in the range of 1-1×10³ ng/ml for diphenhydramine hydrochloride in rat plasma (*r*=0.999 6), and in the range of 15-1.5×10⁵ ng/ml for caffeine in rat plasma, (*r*=0.999 9). The intra-day and inter-day precision and accuracy were good (RSD<10%, RE<±10%). Pharmacokinetic studies showed that metabolic characteristics of diphenhydramine hydrochloride 10-30 mg/kg and caffeine 24-72 mg/kg were linear after intragastric administration. The two components were metabolized in rats with gender difference, the *c*_{max} and the AUC of diphenhydramine hydrochloride and caffeine were greater in female than those in males. **Conclusion** This method is accurate, rapid and sensitive. It can be used for the determination of diphenhydramine hydrochloride and caffeine in rat plasma collected for pharmacokinetic study. The results of pharmacokinetic studies in rats provide reliable data support for the clinical application of the compound preparation.

[Key words] diphenhydramine hydrochloride; caffeine; UPLC-MS/MS; content determination; pharmacokinetic

[基金项目] 国家科技重大专项(2018ZX09J18110-002-002)

[作者简介] 高宇, 本科, 副主任技师, 研究方向: 检测与诊断, Email: gaoyu0613@126.com

[通信作者] 王彦, 博士, 教授, 博士生导师, 研究方向: 药理学, Email: wangyansmmu@126.com

晕动病又称晕动症、运动病,主要包括晕车、晕船、晕机(又称空晕病)^[1-2]。晕动症在海军部队较为常见,主要发生于对航海环境尚未习服的官兵,遇到海况较差和乘坐较小船只时,晕动症的发生率会显著升高^[3-4]。目前临床上用于治疗晕动病的药物非常有限,常用药物主要包括抗胆碱能药物(如东莨菪碱)和抗组胺药物(如苯海拉明、茶苯海明)。但是两者都有明显的中枢神经抑制作用,会造成服药者出现困倦、嗜睡等副作用^[1,5]。咖啡因是有效的中枢兴奋药,课题组将盐酸苯海拉明与咖啡因组成复方,在发挥盐酸苯海拉明抗晕动病作用的同时,利用咖啡因降低其中枢抑制导致的不良反应。前期课题组开展了盐酸苯海拉明咖啡因防治晕动病的药效学研究,沿用了盐酸苯海拉明用于晕动病防治的常用剂量,即25 mg/人次(70 kg),探索咖啡因的合用剂量,发现盐酸苯海拉明与咖啡因以1:2.4的比例组成复方效果最佳,既可以保持抗晕动病的效果,又可以克服盐酸苯海拉明单用导致的嗜睡不良反应。

既往的报道多用HPLC法、毛细管电泳法测定制剂中盐酸苯海拉明的含量;对生物样品中盐酸苯海拉明、咖啡因的测定方法也有研究报道,样品处理过程大都采用液-液萃取或固相萃取的方法,操作较为烦琐。本研究建立了UPLC-MS/MS方法测定大鼠血浆中盐酸苯海拉明与咖啡因的浓度,进一步考察了盐酸苯海拉明咖啡因复方在大鼠体内的药动学特点,为该复方制剂的临床应用提供参考依据。

1 材料

1.1 仪器

Agilent 1290 UPLC 超高效液相色谱(安捷伦,美国); Agilent 6470 Triple Quad 三重四极杆质谱(安捷伦,美国),配备AJS-ESI喷射流电喷雾离子源、MassHunter分析工作站;Fresco 21 低温离心机(赛默飞,美国);SECURA125-1CN型十万分之一电子天平(赛多利斯,德国);Arium® mini超纯水机(赛多利斯,德国)。

1.2 试药

对照品盐酸苯海拉明(中国食品药品检定研究院,批号100066-200807,纯度99.9%);内标盐酸苯海拉明-D6(加拿大TRC,批号8-CNN-25-2,纯度98%);对照品咖啡因(中国食品药品检定研究院,批号171215-200608,纯度>98%);内标咖啡因-D9(美国MTAR,批号90342,纯度97%);甲酸为色

谱纯(麦克林,中国);甲醇、乙腈为质谱纯(霍尼韦尔,美国);水为超纯水。

1.3 实验动物

SPF级SD大鼠,6~8周龄[上海市计划生育科学研究所实验动物经营部,实验动物生产许可证号:SCXK(沪)2018-0006。合格证编号:20180006019969]。

2 方法与结果

2.1 含量测定方法

2.1.1 色谱条件

色谱柱为ACE 3 C₁₈-PPF(3.0 mm×150 mm, 3 μm);流动相系统采用0.1%甲酸水溶液-乙腈(62:38, V/V),等度洗脱,流速0.4 ml/min;柱温35℃;进样量5 μl,分析时间5 min。

2.1.2 质谱条件

采用AJS-ESI离子源,正离子模式,离子源参数设置:干燥气温度350℃;干燥气流速11 L/min;雾化器压力40 psi;鞘气温度350℃;鞘气流速11 L/min;毛细管电压4 000 V。多重反应监测(MRM)的参数设置:盐酸苯海拉明256.2→167.0(*m/z*),碎片电压75 V,碰撞能量10 eV;盐酸苯海拉明-D6(IS)262.0→167.0(*m/z*),碎片电压75 V,碰撞能量10 eV。盐酸苯海拉明和氘代内标的保留时间均为3.73 min。咖啡因195.0→138.0(*m/z*),碎片电压80 V,碰撞能量20 eV;内标咖啡因-D9(IS)204.0→116.2(*m/z*),碎片电压80 V,碰撞能量40 eV。咖啡因和氘代内标的保留时间均为2.35 min。

2.1.3 溶液的配制

(1)盐酸苯海拉明标准溶液

取盐酸苯海拉明对照品适量,精密称定,置10 ml量瓶中,加入甲醇溶解并稀释至刻度,配成浓度为1.0 mg/ml的对照品储备液;取上述对照品储备液适量,用甲醇按比例逐级稀释,配成浓度分别为20~20 000 ng/ml的系列对照品溶液,置4℃冰箱保存,备用。

(2)盐酸苯海拉明-D6内标标准溶液

取盐酸苯海拉明-D6对照品适量,精密称定,置10 ml量瓶中,加入甲醇溶解并稀释至刻度,配成浓度为1.0 mg/ml的对照品储备液;取上述储备液用甲醇稀释为50 ng/ml的内标溶液,置于4℃冰箱保存,备用。

(3)咖啡因标准溶液

取咖啡因对照品适量,精密称定,置10 ml量瓶中,加入甲醇溶解并稀释至刻度,配成浓度为

1.0 mg/ml 的对照品储备液;取上述对照品储备液适量,用甲醇按比例逐级稀释,配成浓度范围分别为 $300 \sim 3 \times 10^6$ ng/ml 的系列对照品溶液,置于 4°C 冰箱保存,备用。

(4) 咖啡因 D-9 内标标准溶液

取咖啡因-D9 对照品适量,精密称定,置 10 ml 量瓶中,加入甲醇溶解并稀释至刻度,配成浓度为 1.0 mg/ml 的对照品储备液;取上述储备液用甲醇稀释为 2×10^3 ng/ml 的内标溶液,置于 4°C 冰箱保存,备用。

2.1.4 血浆样品前处理方法

取 50 μl 血浆样品,依次加入 50 μl 的盐酸苯海拉明-D6 内标溶液 (50 ng/ml)、200 μl 的 100% 乙腈,涡旋 1 min,于 5°C 下以 12 000 r/min 高速离心 5 min,取上清液 100 μl 进样,用于测定盐酸苯海拉明的含量。

取 50 μl 血浆样品,依次加入 100 μl 的咖啡因-D9 内标溶液 (2 000 ng/ml)、700 μl 的 100% 乙腈,涡旋 1 min,于 5°C 下以 12 000 r/min 高速离心 5 min,取上清液 100 μl 进样,用于测定咖啡因的含量。

2.2 方法验证结果

2.2.1 选择性

取空白大鼠血浆样品、空白大鼠血浆加盐酸苯海拉明与咖啡因的模拟血浆样品 (盐酸苯海拉明浓度为 100 ng/ml,咖啡因浓度为 5×10^3 ng/ml)、定量下限模拟血浆样品 (盐酸苯海拉明浓度为 1 ng/ml,咖啡因浓度为 15 ng/ml),以及大鼠给药后血浆样品,分别按“2.1.4”项下血浆样品前处理方法操作,进样,获得样品的色谱图。结果空白血浆中的内源性成分不干扰待测物和内标出峰,选择性良好,见图 1。

2.2.2 标准曲线与范围

取空白大鼠血浆,精密加入不同浓度的对照品溶液,制得浓度为 1、5、10、50、100、200、500、 1×10^3 ng/ml 的盐酸苯海拉明标准曲线模拟样品和浓度为 15、50、200、 1×10^3 、 5×10^3 、 2×10^4 、 1×10^5 、 1.5×10^5 ng/ml 的咖啡因标准曲线模拟样品。以血浆中待测物浓度 (X) 为横坐标,待测物与内标的峰面积比值 (Y) 为纵坐标,用 $1/X$ 权重进行回归计算,求得盐酸苯海拉明回归方程: $Y=0.022662X-0.006273$, $r=0.9996$,线性范围为 $1 \sim 1 \times 10^3$ ng/ml;咖啡因回归方程: $Y=0.004275X-0.017169$, $r=0.9999$,线性范围为 $15 \sim 1.5 \times 10^5$ ng/ml。盐酸苯海拉明与咖啡因标准曲线的线性关系良好,权重因子在整个方法验证中保持一致。

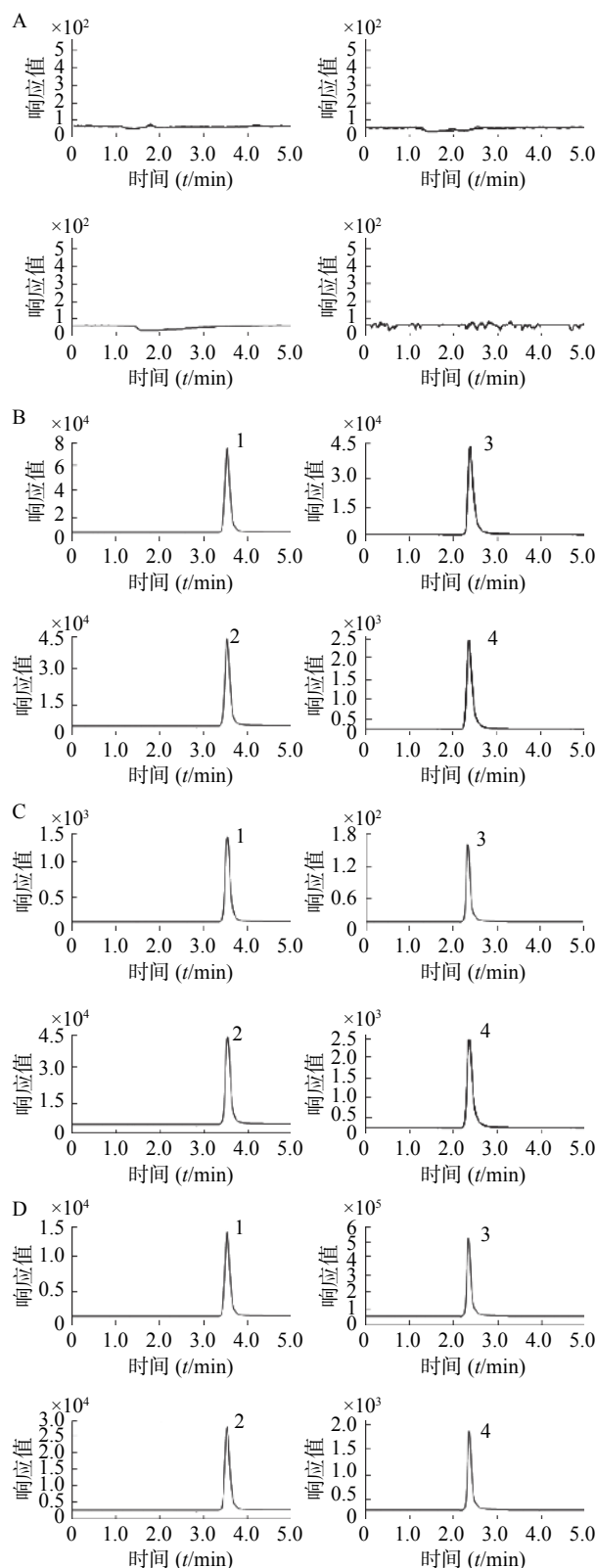


图 1 血浆中盐酸苯海拉明、咖啡因及内标典型色谱图

A. 空白血浆; B. 模拟样本 (盐酸苯海拉明浓度为 100 ng/ml, 咖啡因浓度为 5×10^3 ng/ml); C. 定量下限模拟样本 (盐酸苯海拉明浓度为 1 ng/ml, 咖啡因浓度为 15 ng/ml); D. 大鼠血浆样本; 1. 盐酸苯海拉明; 2. 盐酸苯海拉明-D6; 3. 咖啡因; 4. 咖啡因-D9。

2.2.3 精密度和准确度

分别制备低、中、高 3 个浓度水平的质控样

品,其中盐酸苯海拉明浓度为 2.5、250、800 ng/ml, 咖啡因浓度为 30、 5×10^4 、 1.2×10^5 ng/ml, 每个浓度平行操作 5 份,连续分析 3 d, 计算批内、批间的精密度(RSD)及准确度(RE), 结果见表 1。

2.2.4 基质效应和提取回收率

以 6 个不同来源的空白大鼠血浆作为基质, 分别制备低、中、高 3 个浓度水平的质控样品, 其中盐酸苯海拉明浓度为 2.5、250、800 ng/ml, 咖啡因浓度为 30、 5×10^4 、 1.2×10^5 ng/ml, 按“2.1.4”项下进行处理并进样分析, 记录盐酸苯海拉明和咖啡因峰面积 A 和 A_1 ; 将 6 个不同来源的空白大鼠血浆提取后, 加入待测物和内标溶液, 使其最终浓度分别与低、中、高浓度质控样品的进样浓度一致, 进样分析, 记录峰面积 B 和 B_1 ; 同时配制待测物和内标的纯溶液, 浓度分别与低、中、高浓度质控样品的进样浓度一致, 进样分析, 记录峰面积 C 和 C_1 。以 A/B 的值计算提取回收率, B/C 的值计算基质效应, 结果见表 1。

2.2.5 稳定性

首先通过新鲜配制盐酸苯海拉明、咖啡因和内标的储备液 1.0 mg/ml, 考察对照品储备液于 4 °C 下放置 30 d 的稳定性; 再以空白大鼠血浆作为基质, 分别制备低、中、高 3 个浓度的质控样品, 其中盐酸苯海拉明浓度为 2.5、250、800 ng/ml, 咖啡因浓度为 30、 5×10^4 、 1.2×10^5 ng/ml, 考察血浆样品室

温放置稳定性(3 h)、自动进样器稳定性(4 °C 放置 24 h), 冻融稳定性(反复冻融 3 次)、长期稳定性(-80 °C 放置 30 d), 结果见表 2。

2.3 药动学研究

2.3.1 样品采集与测定

SD 大鼠 24 只, 随机分成 4 组, 每组 6 只, 雌雄各半。实验前禁食 12 h 不禁水, 给药前称重并记录。灌胃组给予盐酸苯海拉明 10 mg/kg、咖啡因 24 mg/kg(低剂量组); 盐酸苯海拉明 20 mg/kg、咖啡因 48 mg/kg(中剂量组); 盐酸苯海拉明 30 mg/kg、咖啡因 72 mg/kg(高剂量组), 收集给药前及给药后 0.08、0.17、0.25、0.5、0.75、1、1.5、2、4、6、8 和 12 h 的血样各 0.15 ml; 静脉注射组给予盐酸苯海拉明 2 mg/kg、咖啡因 4.8 mg/kg, 收集给药前及给药后 0.05、0.13、0.25、0.5、0.75、1、2、3、4、8 和 12 h 的血样各 0.15 ml。所有血样均放置 30 min 后, 于 3 000 r/min 离心 5 min, 分离得血浆, 于 -80 °C 保存待测。

2.3.2 大鼠血浆样本浓度测定结果

对动物实验中采集的大鼠血浆样本, 按“2.1.4”项下进行处理并进样分析, 将测得的血浆样品中盐酸苯海拉明和咖啡因的浓度与相应的采血点时间绘制药时曲线, 见图 2。

2.3.3 盐酸苯海拉明和咖啡因的药动学参数

将对应采血时间测得的药物浓度采用非房室

表 1 盐酸苯海拉明、咖啡因精密度和准确度、基质效应和提取回收率试验结果

待测物	浓度(ng/ml)	批内(n=6)		批间(n=18)		基质效应(%)	提取回收率(%)
		RSD(%)	RE(%)	RSD(%)	RE(%)		
盐酸苯海拉明	2.5	5.23	2.42	6.13	-0.60	114.89±2.09	93.22±7.10
	250	4.12	-2.09	2.07	-0.06	110.75±0.44	92.82±5.69
	800	1.40	7.00	2.81	4.38	118.45±0.51	92.38±2.60
咖啡因	30	3.94	-4.29	1.56	-5.38	114.28±13.38	56.59±5.79
	5×10^4	8.20	-1.65	4.61	3.09	106.33±1.36	53.86±2.00
	1.2×10^5	2.20	6.38	1.93	4.19	123.71±1.25	58.34±3.27

表 2 盐酸苯海拉明-咖啡因复方稳定性考察结果

待测物	浓度(ng/ml)	室温(n=6)		冻融(n=18)		进样器(n=6)		长期(n=6)		储备液
		RSD(%)	RE(%)	RSD(%)	RE(%)	RSD(%)	RE(%)	RSD(%)	RE(%)	
盐酸苯海拉明	2.5	6.25	7.29	-0.67	6.32	-0.91	5.97	-5.28	6.5	-1.49
	250	4.81	5.53	-5.16	5.61	-7.26	5.72	-2.43	8.61	
	800	2.15	4.96	0.01	5.08	-0.07	2.33	-0.46	5.2	
咖啡因	30	-13.21	4.62	-6.89	4.84	-4.89	9.11	-6.84	5.67	3.44
	5×10^4	2.16	5.92	-1.13	3.58	-5.84	1.79	0.77	7.69	
	1.2×10^5	2.09	4.31	0.31	2.96	-5.19	2.36	8.86	2.84	

模型,计算主要药动学参数,见表3。结果显示,盐酸苯海拉明在10~30 mg/kg和咖啡因24~72 mg/kg 3种不同剂量大鼠灌胃给药后体内呈线性药动学特征,盐酸苯海拉明及咖啡因给药剂量相关系数分别为0.974 3及0.995 3。

同时观察到雌性和雄性大鼠在药动学参数上差异较大,通过 t 检验计算两组数据的 P 值,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义,见图3。高剂量给药时,咖啡因在雄性大鼠体内的半衰期($t_{1/2}$)及达峰时间(t_{max})明显小于雌性;3个剂量给药组中雌性大鼠体内盐酸苯海拉明及咖啡因的达峰浓度(c_{max})及药

时曲线下面积(AUC)均大于雄性。

3 讨论

盐酸苯海拉明是经典的抗晕动病药物,咖啡因是常用的中枢兴奋药,然而对其开展的药动学研究较少,文献报道多为HPLC法、毛细管电泳法测定制剂中的含量^[6-8];亦有生物样品中盐酸苯海拉明、咖啡因的测定方法报道,但样品处理过程大都需要采用液-液萃取或固相萃取的方法^[9-14],较为烦琐。本文采用UPLC-MS/MS法定量血浆样品中的盐酸苯海拉明、咖啡因,采用乙腈作为蛋白沉淀剂,方法

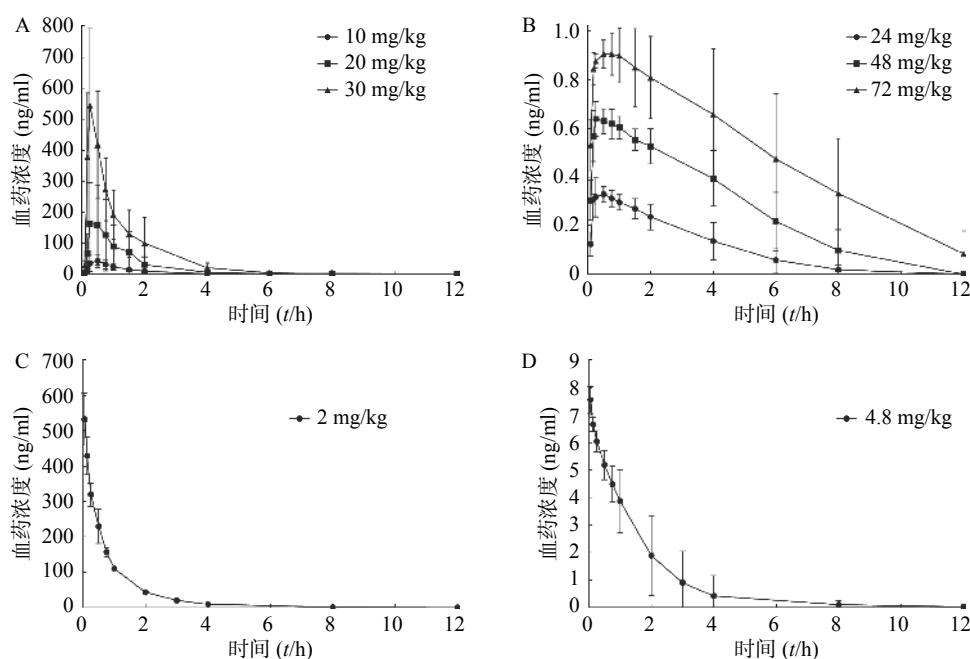


图2 盐酸苯海拉明-咖啡因复方给药后大鼠体内血药浓度

A.灌胃组盐酸苯海拉明浓度;B.灌胃组咖啡因浓度;C.静脉注射组盐酸苯海拉明浓度;D.静脉注射组咖啡因浓度。

表3 盐酸苯海拉明-咖啡因复方主要药动学参数 ($\bar{x}\pm s$)

参数	盐酸苯海拉明(mg/kg)				咖啡因(mg/kg)			
	灌胃组		静脉注射组		灌胃组		静脉注射组	
	10	20	30	2	24	48	72	4.8
$t_{1/2}(t/h)$	1.90±	1.26±	1.24±	1.15±	0.85±	0.64±	1.52±	0.75±
	1.34	0.33	0.14	0.15	0.32	0.09	1.25	0.43
$t_{max}(t/h)$	0.46±	0.46±	0.25±	0.05±	0.28±	0.42±	0.74±	0.05±
	0.10	0.29	0.00	0.00	0.11	0.20	0.52	0.00
$c_{max}(ng/ml)$	43.78±	174.76±	543.63±	533.01±	34 375.44±	64 746.08±	93 972.11±	7 565.88±
	22.19	127.42	248.82	74.07	2 405.96	6 738.13	6 797.22	485.30
$AUC_{0-12}[ng/(ml\cdot h)]$	72.97±	237.34±	621.04±	404.27±	123 237.08±	316 905.23±	589 071.02±	11 231.01±
	22.21	182.66	327.27	46.51	42 277.09	86 946.7	224 376.28	5 769.43
$AUC_{0-\infty}[ng/(ml\cdot h)]$	78.73±	241.29±	623.82±	407.5±	124 138.53±	317 012.42±	618 141.98±	11 282.98±
	22.99	184.05	327.8	45.11	42 773.2	86 889.4	257 230.54	5 787.79
$AUC_{0-12}/AUC_{0-\infty}$	0.93±	0.98±	0.99±	0.99±	0.99±	1.00±	0.97±	1.00±
	0.05	0.01	0.00	0.01	0.01	0.00	0.05	0.00
$AUMC_{0-\infty}[ng/(ml\cdot h^2)]$	238.18±	384.96±	884.65±	420.08±	331 730.74±	1 032 819.34±	2 870 085.86±	16 391.02±
	188.85	267.4	513.25	68.37	189 248.54	461 031.26	1 895 195.98	17 909.93
$MRT_{0-\infty}(t/h)$	2.99±	1.64±	1.39±	1.03±	2.46±	3.12±	4.11±	1.2±
	2.24	0.33	0.13	0.08	0.75	0.62	1.54	0.61

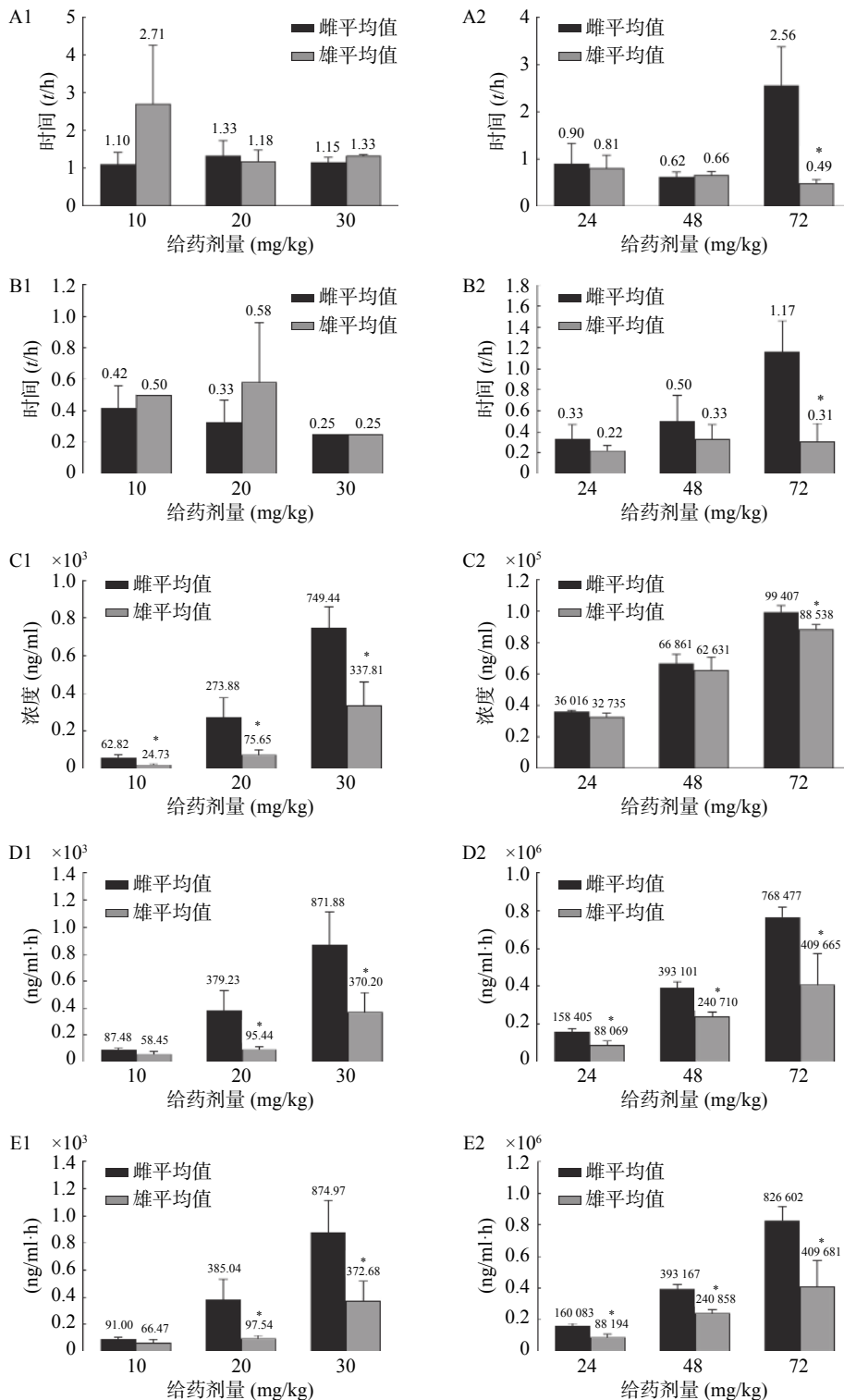


图3 灌胃组雌雄性大鼠体内盐酸苯海拉明-咖啡因药动学参数的差异比较

A1.盐酸苯海拉明 $t_{1/2}$; A2.咖啡因 $t_{1/2}$; B1.盐酸苯海拉明 t_{max} ; B2.咖啡因 t_{max} ; C1.盐酸苯海拉明 c_{max} ; C2.咖啡因 c_{max} ;
D1.盐酸苯海拉明 AUC_{0-12} ; D2.咖啡因 AUC_{0-12} ; E1.盐酸苯海拉明 $AUC_{0-\infty}$; E2.咖啡因 $AUC_{0-\infty}$ * $P < 0.05$, 与雌平均值组比较

简便易操作。复方中盐酸苯海拉明咖啡因的处方组成为盐酸苯海拉明 25 mg 和咖啡因 60 mg, 两药在大鼠体内的血药浓度相差较大, 盐酸苯海拉明的血药浓度很低, 咖啡因的血药浓度相对很高, 两药同时检测的难度很大。经过比较样品前处理的方

法, 最终确定将二者分开处理, 按不同比例进行蛋白沉淀, 最终使盐酸苯海拉明达到 1 ng/ml 较低的检测下限, 而咖啡因达到 15 ~ 1.5 $\times 10^5$ ng/ml 较大的线性范围, 该方法能准确定量大鼠血浆样本中盐酸苯海拉明和咖啡因的浓度, 是一次成功的方法学

探索。

药动学研究显示,盐酸苯海拉明和咖啡因的达峰时间均在0.5 h左右、半衰期均在1 h左右,快速起效,盐酸苯海拉明的抗晕动作用和咖啡因的中枢兴奋作用可能同时发挥,可满足抗晕动病的同时克服嗜睡不良反应的需求。两药的药动学参数在雌雄大鼠间具有明显差异,可能与激素对代谢的影响有关。人们在日常生活中也会遇到服用盐酸苯海拉明的同时饮用茶或者咖啡的情况,茶或者咖啡因这样的中枢兴奋饮料中含有咖啡因,本研究考察了咖啡因与盐酸苯海拉明同服的药动学特点,对日常生活中药物的合理应用也有借鉴意义。

【参考文献】

- [1] 曾媛,张芸,吴芬,等.抗晕动病缓控释药物的研究进展[J].[中国药房](#),2020,31(24):3060-3066.
- [2] 李佑昶,马婵娟,姚晓东,等.晕动病的预防和治疗进展[J].[河北医药](#),2020,42(16):2513-2516,2521.
- [3] 蔡懿灵,康鹏,祁瑞瑞,等.某部队晕动症管理及防控[J].[解放军医院管理杂志](#),2019,26(11):1042-1043.
- [4] 姜淑芳,孟昭刚,单守勤.我国晕船病的调查和防治研究进展[J].[海军医学杂志](#),2020,41(2):235-238.
- [5] 钟桂香,严佳,贺金山.抗晕动病药物的研究进展[J].[医药导报](#),2010,29(6):747-749.
- [6] 高广慧,王晓黎,董宇,等.HPLC法测定复方氨酚苯海拉明片中对乙酰氨基酚、咖啡因、盐酸麻黄碱和盐酸苯海拉明的含量[J].[沈阳药科大学学报](#),2008,25(5):384-387.
- [7] 郭瑞锋,郗冰冰,曹凤习.HPLC法同时测定复方氨酚苯海拉明片中4种成分的含量[J].[药物分析杂志](#),2008,28(1):137-139.
- [8] 姚如心,许庆琴,杜黎明.大口径毛细管气相色谱法直接测定复方氨酚苯海拉明片中的4种组分[J].[色谱](#),2007,25(2):258-261.
- [9] EHLING S, BÄUMER W, PAPICH M G. Diphenhydramine pharmacokinetics after oral and intravenous administration of diphenhydramine and oral administration of dimenhydrinate to healthy dogs, and pharmacodynamic effect on histamine-induced wheal formation: a pilot study[J]. [Vet Dermatol](#), 2019, 30(2): 91-e24.
- [10] 刘世军,曹若明,崔晞,等.LC-MS/MS法测定人血浆中苯海拉明血药浓度及其制剂的生物等效性研究[J].[中国药房](#),2013,24(10):913-915.
- [11] 何颖娜,胡玉钦,杨汉煜,等.液相色谱-串联质谱联用测定人血浆中伪麻黄碱、O-去甲基右美沙芬和苯海拉明的浓度[J].[中国药学杂志](#),2009,44(6):464-467.
- [12] WANG Y H, MONDAL G, BUTAWAN M, et al. Development of a liquid chromatography-tandem mass spectrometry (LC-MS/MS) method for characterizing caffeine, methylxanthine, and theacrine pharmacokinetics in humans[J]. [J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci](#), 2020, 1155: 122278.
- [13] USUI K, FUJITA Y, KAMIJO Y, et al. LC-MS/MS method for rapid and accurate detection of caffeine in a suspected overdose case[J]. [J Pharmacol Toxicol Methods](#), 2021, 107: 106946.
- [14] KOLLER D, ZUBIAUR P, SAIZ-RODRÍGUEZ M, et al. Simultaneous determination of six antipsychotics, two of their metabolites and caffeine in human plasma by LC-MS/MS using a phospholipid-removal microelution-solid phase extraction method for sample preparation[J]. [Talanta](#), 2019, 198: 159-168.

【收稿日期】 2021-06-16 【修回日期】 2021-08-31

【本文编辑】 李睿旻