

司替戊醇及其自纳米乳在大鼠血浆和脑组织中的药物浓度比较[△]

戴秋阳^{1*}, 汤 米¹, 张培炎¹, 包小峰¹, 陈 勇^{1,2#} (1.南通大学药学院药剂系, 江苏南通 226001; 2.南通联科药业有限公司, 江苏南通 226009)

中图分类号 R969.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2021)03-0273-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2021.03.04

摘要 目的:建立测定大鼠血浆和脑组织中司替戊醇(STP)质量浓度的方法,并比较STP及其自纳米乳在血浆、脑组织中的药物浓度。方法:以占吨酮为内标,采用高效液相色谱-荧光检测法(HPLC-FLR)测定。色谱柱为Diamonsil C₁₈,流动相为乙腈-25 mmol/L KH₂PO₄水溶液[44:56(V/V),pH 2.6],流速为1.5 mL/min,激发波长为210 nm,发射波长为400 nm,柱温为30 ℃,进样量为10 μL。将36只大鼠随机分为两组,每组18只,分别灌胃STP自纳米乳和STP混悬液(40 mg/kg,均以STP计)。于给药后0.5、1、2 h时采集大鼠血液和脑组织样品(各时间点每组各6只),经乙腈沉淀蛋白(脑组织需先进行匀质)等处理后,采用上述色谱条件检测STP的质量浓度并比较。结果:STP在血浆、脑组织中药物浓度检测的线性范围均为0.02~8.00 μg/mL(*r*分别为0.999 6、0.999 4),定量下限均为0.02 μg/mL;日内、日间RSD均小于5%,提取回收率和方法回收率均不低于90%。与STP混悬液组比较,STP自纳米乳组大鼠各时间点的血药浓度(给药后1 h除外)、脑组织中药物浓度(给药后2 h除外)均显著升高(*P*<0.05),且两者(以STP自纳米乳为对象)具有明显的线性关系。结论:所建HPLC-FLR法的灵敏度、精密度较高,可用于研究STP及其自纳米乳在大鼠血浆和脑组织中的分布情况;将STP制成自纳米乳后,其在血浆、脑组织中的药物浓度明显提高。

关键词 司替戊醇;自纳米乳;高效液相色谱-荧光检测法;体内药物分布;血浆;脑组织

Comparison of the Concentrations of Stiripentol and Its Self-nanoemulsifying Drug Delivery System in Plasma and Brain of Rats

DAI Qiuyang¹, TANG Mi¹, ZHANG Peiyan¹, BAO Xiaofeng¹, CHEN Yong^{1,2} (1. Dept. of Pharmacy, School of Pharmacy, Nantong University, Jiangsu Nantong 226001, China; 2. Novast Pharmaceuticals, Ltd., Jiangsu Nantong 226009, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To establish a method for determining stiripentol (STP) concentration in plasma and brain of rats, and to compare the concentrations of STP and its self-nanoemulsifying drug delivery system (STP-SNEDDS) in plasma and brain. METHODS: Using xanthone as internal standard, HPLC-fluorescence (HPLC-FLR) method was adopted. The determination was performed on Diamonsil C₁₈ column with mobile phase consisted of acetonitrile-25 mmol/L KH₂PO₄ solution [44 : 56(V/V), pH 2.6] at a flow rate of 1.5 mL/min; the excitation and emission wavelengths were 210 nm and 400 nm, respectively; the column temperature was 30 ℃; the sample size was 10 μL. Totally 36 rats were randomly divided into 2 groups, with 18 rats in each group. They were given STP-SNEDDS and STP suspension (40 mg/kg, by STP) intragastrically. Blood and brain tissue samples were collected at 0.5, 1, 2 h after administration (6 rats in each group at different time point). After the protein was precipitated by acetonitrile (brain tissue should be homogenized), the concentrations of STP were determined by the above chromatographic conditions. RESULTS: The linear ranges of STP concentration in plasma and brain tissue were 0.02-8.00 μg/mL (*r* were 0.999 6, 0.999 4, respectively). The limits of quantitation were both 0.02 μg/mL. The inter-day and intra-day RSDs were all less than 5%. The extraction recovery and method recovery were all no less than 90%. Compared with STP suspension group, the plasma concentration (except for 1 h after administration) and cerebral concentration (except for 2 h after administration) of STP in STP-SNEDDS group were all significantly increased (*P*<0.05), showing significant linear relationship between them (for STP-SNEDDS). CONCLUSIONS: Established HPLC-FLR method presents high accuracy and precision, and can be used for the distribution of STP and STP-SNEDDS in plasma and brain. The concentration of STP in plasma and brain tissue is increased after STP is made into SNEDDS.

[△] 基金项目:国家自然科学基金资助项目(No.81603044);中国博士后科学基金资助项目(No.2017M611886)

* 硕士研究生。研究方向:新型制剂及分析。E-mail:dqy_2018@163.com

通信作者:副教授,硕士生导师,博士。研究方向:药剂学。E-mail:scuchen2003@163.com

KEYWORDS Stiripentol; Self-nanoemulsifying drug delivery system; HPLC-fluorescence method; Drug distribution *in vivo*; Plasma; Cerebral tissue

司替戊醇(Stiripentol, STP)用于治疗2周岁及以上的Dravet综合征患者的癫痫发作^[1-2]。该药水溶性差^[3],在胃肠道中溶出缓慢且不完全,在酸性环境下稳定性差,由于上述经口吸收的局限性,使得该药的日口服剂量较高^[4]。自纳米乳化药物递送系统(Self-nanoemulsifying drug delivery system, SNEDDS)由油相、表面活性剂、助表面活性剂和药物构成,在胃肠道中可自发形成纳米尺寸的水包油型乳液,从而增加机体对难溶性药物的吸收^[5]。本课题组前期研制了STP自纳米乳(STP-SNEDDS),拟通过增加STP的组织浓度和跨血脑屏障的浓度梯度差来提高其脑部生物利用度^[6],因而需开发一种特异性好、灵敏度高的体内分析方法,以便监测STP在血液和脑组织中的药物浓度。已有文献报道的STP生物样品测定方法包括高效液相色谱-紫外检测法(HPLC-UV)^[2]、液质联用法(LC-MS)^[7]和高效液相色谱-荧光检测法(HPLC-FLR)^[8]。其中,HPLC-UV法的检测限约为1~2 μg/g,灵敏度较低;LC-MS法灵敏度虽较高,但对设备要求较高,且单次分析时间长(约15 min);HPLC-FLR法灵敏度高^[9],可用于定量分析生物样品中的STP。此外,笔者通过查阅文献发现,STP主要通过减少患儿大脑异常兴奋活动来发挥治疗作用,但有关其在脑组织中分布的研究却很少^[10],且尚无利用UPLC-FLR法测定STP脑组织药物浓度的报道。基于此,本研究拟建立生物样品的HPLC-FLR分析方法,并对分别给予STP及其自微乳后的大鼠血浆和脑组织药物浓度进行定量分析,以期为STP-SNEDDS的组织分布研究和进一步开发利用提供参考。

1 材料

1.1 主要仪器

实验用主要仪器包括Waters HPLC-FLR系统(包含1525型二元泵、2475型荧光检测器和717 Plus型自动进样器,美国Waters公司)、TGL-16B型离心机(上海安亭科学仪器厂)、Bioprep-24型生物样品均质仪(杭州奥盛仪器有限公司)、BSM-220.4型分析天平(上海卓精电子科技有限公司)、XH-T型涡旋混合器(金坛白塔新宝仪器厂)等。

1.2 主要药品与试剂

实验用主要药品与试剂有:STP对照品(武汉丰泰威远科技有限公司,批号20191121001,纯度99.5%)、占吨酮对照品[内标,萨恩化学技术(上海)有限公司,批号GA120106,纯度98%]和STP-SNEDDS[本课题组自制,规格50 mg/mL(以STP计)]等;乙腈为色谱纯,其余试剂均为分析纯,水为纯净水。

1.3 动物

实验用动物为SPF级健康SD大鼠,雌雄各半,体质

量(220±20)g,购自南通大学实验动物中心,动物生产许可证号为SCXK(苏)20190001。所有动物均饲养于可控的环境条件下,环境温度24~25℃,湿度50%~60%,光照/黑暗周期12 h/12 h。

2 方法与结果

2.1 色谱条件

以Diamonsil C₁₈(150 mm×4.6 mm, 5 μm)为色谱柱;以乙腈-25 mmol/L KH₂PO₄水溶液[44:56, (V/V), pH 2.6]为流动相;流速为1.5 mL/min;激发波长为210 nm,发射波长为400 nm;柱温为30℃;进样量为10 μL。

2.2 溶液的制备

2.2.1 STP标准溶液 精密称取STP对照品5 mg,置于10 mL量瓶中,用甲醇溶解并定容,得质量浓度为500 μg/mL的STP对照品贮备液,置于4℃冰箱保存、待用。使用前将上述贮备液用甲醇逐级稀释成质量浓度分别为0.20、1.00、5.00、10.0、20.0、40.0、80.0 μg/mL的STP系列标准溶液。

2.2.2 内标溶液 精密称取占吨酮对照品5 mg,置于10 mL量瓶中,用甲醇溶解并定容,得质量浓度为500 μg/mL的内标贮备液;再经甲醇适当稀释后,得质量浓度为225 μg/mL的内标溶液,置于4℃冰箱保存、待用。

2.3 大鼠血浆样品处理

取室温解冻后的大鼠血浆样品100 μL,置于离心管中,加入内标溶液(225 μg/mL)100 μL,涡旋1 min后,以10 000 r/min离心10 min,取上清液进行HPLC-FLR分析。

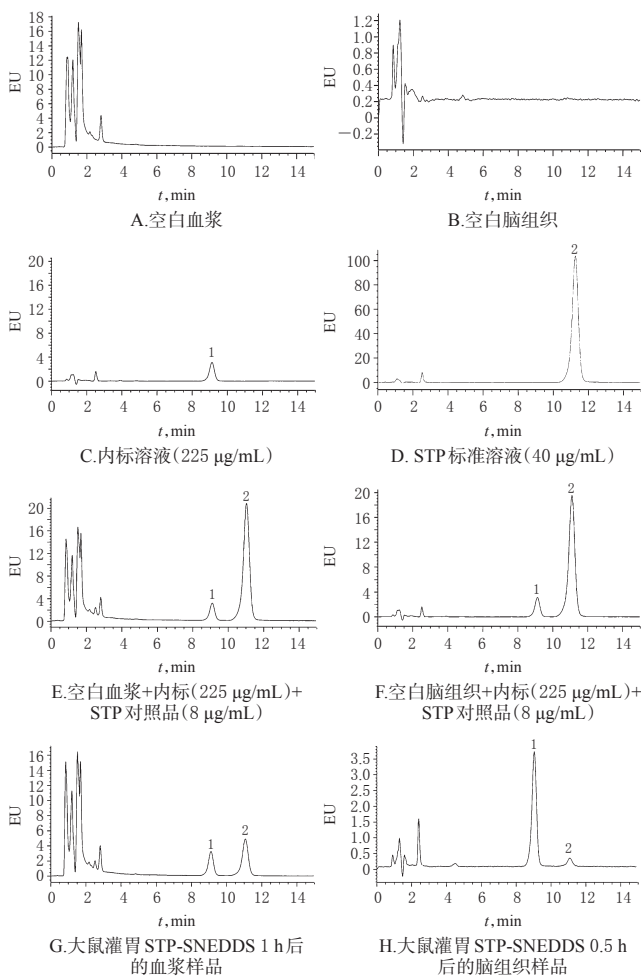
2.4 大鼠脑组织样品处理

取室温解冻后的大鼠脑组织样品0.1 g,置于离心管中,加入生理盐水0.3 g和乙腈0.6 g,使用生物样品均质仪进行均质(22℃, 7 m/s, 每次6 s, 共20个循环),然后以10 000 r/min离心10 min;取上清液100 μL,置于另一离心管中,加入内标溶液(225 μg/mL)100 μL,涡旋1 min后,以10 000 r/min离心10 min,取上清液进行HPLC-FLR分析。

2.5 专属性考察

取大鼠空白血浆和空白脑组织适量,分别按“2.3”“2.4”项下方法处理后再按“2.1”项下色谱条件进样分析;取“2.2”项下STP标准溶液(40 μg/mL)和内标溶液(225 μg/mL)分别按相同条件进样分析;取空白血浆+内标(225 μg/mL)+STP对照品(8 μg/mL)的混合样品以及SD大鼠灌胃STP-SNEDDS 1 h后的血浆样品按“2.3”项下方法处理后再按相同条件进样分析;取空白脑组织+内标(225 μg/mL)+STP对照品(8 μg/mL)的混合样品以及SD大鼠灌胃STP-SNEDDS 0.5 h后的脑组织样品按“2.4”项下方法处理后再按相同条件进样分析,记录色谱

图, 详见图1。由图1可见, STP和内标的峰形良好且分离完全, 保留时间分别约为11、9 min; 内源性杂质对STP检测无干扰, 提示本方法专属性良好。



注: 1. 内标; 2. STP

Note: 1. internal standard; 2. STP

图1 不同生物样品的HPLC-FLR图

Fig 1 HPLC-FLR chromatograms of different biological samples

2.6 标准曲线的制备及定量下限的考察

2.6.1 血浆样品 取大鼠空白血浆 80 µL, 分别加入“2.2.1”项下STP系列标准溶液 20 µL, 配制成STP质量浓度分别为0.04、0.20、1.00、2.00、4.00、8.00、16.0 µg/mL的系列血浆样品, 按“2.3”项下方法处理后, 再按“2.1”项下色谱条件进样分析, 记录峰面积。以STP质量浓度作($X_{血}$, µg/mL)为横坐标、STP峰面积与内标峰面积之比($Y_{血}$)作为纵坐标进行线性回归, 得到血浆中STP的线性回归方程为 $Y_{血} = 0.758 4X_{血} + 0.050 9$ ($r = 0.999 6$), 表明其质量浓度的线性范围为0.02~8.00 µg/mL; 以标准曲线的最低点为血浆中STP的定量下限, 即0.02 µg/mL。

2.6.2 脑组织样品 取大鼠空白脑组织适量, 按“2.4”项下方法匀质、离心; 取上清液 80 µL, 分别加入“2.2.1”项下STP系列标准溶液 20 µL, 配制成STP质量浓度分别

为0.04、0.20、1.00、2.00、4.00、8.00、16.0 µg/mL的系列脑组织匀浆样品, 按“2.4”项下方法处理后, 再按“2.1”项下色谱条件进样分析, 记录峰面积。以STP质量浓度($X_{脑}$, µg/mL)作为横坐标、STP峰面积与内标峰面积之比($Y_{脑}$)作为纵坐标进行回归, 得到脑组织中STP的线性回归方程为 $Y_{脑} = 1.010 1X_{脑} + 0.007 5$ ($r = 0.999 4$), 表明其质量浓度的线性范围为0.02~8.00 µg/mL; 以标准曲线的最低点为脑组织中STP的定量下限, 即0.02 µg/mL。

2.7 精密度试验

2.7.1 血浆样品 取大鼠空白血浆, 按“2.6.1”项下方法配制STP定量下限和低、中、高质量浓度的血浆样品, 按“2.3”项下方法处理(最终理论质量浓度分别为0.02、0.05、2.00、6.00 µg/mL, 下同), 再按“2.1”项下色谱条件在同一天内连续检测5次, 考察日内精密度; 连续测定3 d, 考察日间精密度, 结果见表1。

表1 含STP血浆样品的精密度和回收率试验结果

Tab 1 Results of recovery and precision tests of plasma samples containing STP

理论质量浓度, µg/mL	日内RSD (n=5), %	日间RSD (n=15), %	提取回收率(n=5), %		方法回收率(n=5), %	
			$\bar{x} \pm s$	RSD	$\bar{x} \pm s$	RSD
0.02	2.55	3.45	93.89 ± 4.64	4.94	96.64 ± 3.53	3.65
0.05	2.43	2.98	95.64 ± 4.28	4.48	96.42 ± 4.42	4.58
2.00	1.01	1.65	97.46 ± 3.64	3.73	98.35 ± 3.54	3.60
6.00	1.02	1.43	97.75 ± 2.04	2.09	99.63 ± 2.69	2.70

2.7.2 脑组织样品 取大鼠空白脑组织, 按“2.6.2”项下方法配制STP定量下限和低、中、高质量浓度的脑组织样品, 按“2.4”项下方法处理(最终理论质量浓度分别为0.02、0.05、2.00、6.00 µg/mL, 下同), 再按“2.1”项下色谱条件在同一天内连续检测5次, 考察日内精密度; 连续测定3 d, 考察日间精密度, 结果见表2。

表2 含STP脑组织样品的精密度和回收率试验结果

Tab 2 Results of recovery and precision tests of brain tissue samples containing STP

理论质量浓度, µg/mL	日内RSD (n=5), %	日间RSD (n=15), %	提取回收率(n=5), %		方法回收率(n=5), %	
			$\bar{x} \pm s$	RSD	$\bar{x} \pm s$	RSD
0.02	3.76	4.87	94.87 ± 3.84	4.05	96.34 ± 3.53	3.66
0.05	3.48	3.65	95.03 ± 3.53	3.71	96.42 ± 3.21	3.33
2.00	1.36	2.04	97.84 ± 3.22	3.29	98.04 ± 2.43	2.48
6.00	0.79	1.07	98.98 ± 2.99	3.02	98.54 ± 2.46	2.50

2.8 回收率试验

2.8.1 血浆样品 取大鼠空白血浆, 按“2.6.1”项下方法配制STP定量下限和低、中、高质量浓度的血浆样品, 按“2.3”项下方法处理后, 再按“2.1”项下色谱条件进样测定, 记录峰面积。采用标准曲线法计算STP的质量浓度, 将其与相同质量浓度的STP标准溶液直接进样后的测定结果进行比较, 计算提取回收率; 将其与STP理论质量浓度进行比较, 计算方法回收率, 结果见表1。

2.8.2 脑组织样品 取空白脑组织, 按“2.6.2”项下方法

配制STP定量下限和低、中、高质量浓度的脑组织匀浆样品,按“2.4”项下方法处理后,再按“2.1”项下色谱条件进样测定,记录峰面积。采用标准曲线法计算STP的质量浓度,将其与相同浓度的STP标准溶液直接进样后的测定结果进行比较,计算提取回收率;将其与STP理论质量浓度比较,计算方法回收率,结果见表2。

2.9 稳定性试验

2.9.1 血浆样品 取大鼠空白血浆,按“2.6.1”项下方法配制STP低、中、高质量浓度的血浆样品,分别于室温放置6 h、反复冻融(-80~20℃)3次、-80℃冷冻保存7 d,按“2.3”项下方法处理后,再按“2.1”项下色谱条件进样测定,记录峰面积。采用标准曲线法计算STP的质量浓度,每份样品重复检测3次。结果,各样品在上述条件下稳定性良好,详见表3。

表3 含STP血浆样品的稳定性试验结果($n=3$)

Tab 3 Results of stability tests of plasma samples containing STP($n=3$)

理论质量浓度, $\mu\text{g/mL}$	室温放置6 h		反复冻融3次		-80℃冷冻保存7 d	
	实测质量浓度 ($\bar{x}\pm s$), $\mu\text{g/mL}$	RSD, %	实测质量浓度 ($\bar{x}\pm s$), $\mu\text{g/mL}$	RSD, %	实测质量浓度 ($\bar{x}\pm s$), $\mu\text{g/mL}$	RSD, %
0.50	0.49±0.02	4.08	0.46±0.02	4.35	0.45±0.02	4.44
2.00	1.94±0.07	3.61	1.82±0.03	1.65	1.77±0.06	3.39
8.00	7.93±0.23	2.90	7.69±0.26	3.38	7.84±0.24	3.06

2.9.2 脑组织样品 取空白脑组织,按“2.6.2”项下方法配制STP低、中、高质量浓度的脑组织匀浆样品,分别于室温放置6 h、反复冻融(-80~20℃)3次、-80℃冷冻保存7 d,按“2.4”项下方法处理后,再按“2.1”项下色谱条件进样测定,记录峰面积。采用标准曲线法计算STP的质量浓度,每份样品重复检测3次。结果,各样品在上述条件下稳定性良好,详见表4。

表4 含STP脑组织样品的稳定性试验结果($n=3$)

Tab 4 Results of stability tests of brain tissue samples containing STP($n=3$)

理论质量浓度, $\mu\text{g/mL}$	室温放置6 h		反复冻融3次		-80℃冷冻保存7 d	
	实测质量浓度 ($\bar{x}\pm s$), $\mu\text{g/mL}$	RSD, %	实测质量浓度 ($\bar{x}\pm s$), $\mu\text{g/mL}$	RSD, %	实测质量浓度 ($\bar{x}\pm s$), $\mu\text{g/mL}$	RSD, %
0.50	0.51±0.02	3.92	0.47±0.02	4.26	0.43±0.02	4.65
2.00	1.97±0.06	3.05	1.85±0.04	2.16	1.89±0.07	3.70
8.00	7.97±0.34	4.27	7.74±0.28	3.62	7.89±0.25	3.17

2.10 大鼠血浆和脑组织中STP质量浓度的检测

将36只SD大鼠禁食不禁水12 h后,随机分为STP-SNEDDS组和STP混悬液组,每组18只。取STP-SNEDDS、STP对照品适量,分别用水和0.5%羧甲基纤维素钠溶液为溶剂制得质量浓度均为10 mg/mL(以STP质量计)的药液,按40 mg/kg(剂量参考本课题组前期预实验结果设置)分别单次灌胃。分别于给药后0.5、1、2 h时(各时间点每组分别取大鼠6只)从大鼠眼眶静脉丛取血,并收集至肝素化的离心管中,以4 000 r/min离心10

min,分离血浆,于-80℃保存。血浆于室温解冻后,按“2.3”项下方法处理后进行HPLC-FLR分析,结果见表5。每次取血后,立即处死大鼠,心内灌注生理盐水以排出脑中的血液,再取出大脑,用生理盐水冲洗表面后,于-80℃保存。脑组织于室温解冻后,按“2.4”项下方法处理后进行HPLC-FLR分析,结果见表5。

表5 大鼠灌胃给药后0.5、1、2 h时血浆和脑组织中STP药物浓度的测定结果($\bar{x}\pm s, n=6$)

Tab 5 Results of plasma and brain concentration of STP in rats at 0.5, 1, 2 h after intragastric administration($\bar{x}\pm s, n=6$)

时间, h	STP-SNEDDS		STP混悬液	
	血药浓度, $\mu\text{g/mL}$	脑组织药物浓度, $\mu\text{g/mL}$	血药浓度, $\mu\text{g/mL}$	脑组织药物浓度, $\mu\text{g/mL}$
0.5	3 706.65±949.22*	1 978.69±277.36*	1 622.26±829.57	851.97±228.05
1	2 421.52±601.46	1 309.05±133.35*	1 294.86±881.33	559.84±37.79
2	1 694.68±747.78*	722.01±77.24	652.48±333.23	604.99±167.36

注:与STP混悬液比较,* $P<0.05$

Note: vs. STP suspension, * $P<0.05$

由表5可知,在各时间点,灌胃STP-SNEDDS大鼠的血药浓度(给药后1 h除外)和脑组织药物浓度(给药后2 h除外)均显著高于灌胃STP混悬液的大鼠($P<0.05$)。这提示将STP制成SNEDDS后,其在血浆和脑组织中的浓度明显提升。

采用Excel 2019软件,以STP-SNEDDS为对象,以其血浆药物浓度为横坐标、其同时时间点对应的脑组织药物浓度为纵坐标绘制两者关系图。结果,灌胃STP-SNEDDS后,随着血药浓度的增加,脑组织药物浓度-血浆药物浓度比值从0.39上升到0.55,且可见该曲线的横轴截距为正值,呈现出较明显的线性关系^[11],详见图2。

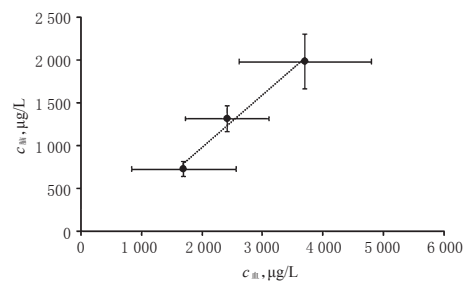


图2 STP-SNEDDS灌胃给药后大鼠血浆和脑组织中STP药物浓度的关系($n=6$)

Fig 2 Relationship between STP concentrations in plasma and brain after intragastric administration of STP-SNEDDS($n=6$)

3 讨论

3.1 分析方法的选择

HPLC-FLR定量分析的基础是光束经过透镜,聚集在样品池内的组分受光源激发后发出的荧光强度与样品浓度成正比。由于荧光具有高灵敏度,因此该方法适用于化合物的体内定量分析,可获得较低的定量下

限^[9]。此外,由于内标与被测组分的峰面积比值不受进样量波动的影响,因此在定量分析时加入内标,可在一定程度上抵消操作条件等因素的变化所引起的误差^[12]。本研究采用了与STP结构存在一定相似性的占吨酮作为内标,发现STP和占吨酮在“2.1”项下波长条件下均有较高的响应值,且两者色谱峰可达到基线分离,同时不受内源性杂质的影响,精密度、回收率、稳定性试验的RSD均小于5%。与已报道的HPLC-UV法^[2]比较,本方法除操作简便外,定量下限明显降低;与已报道的LC-MS法^[6]比较,本方法对设备要求简单,且灵敏度亦较高,故可用于分析血液和脑组织中STP的分布情况。

3.2 体内样品处理方法的选择

已有报道采用液-液萃取法^[2]来处理生物样品,但此法操作繁琐且耗时长。本研究选择常用有机溶剂甲醇和乙腈沉淀蛋白,经离心后取上清液直接进样分析,减少了有机溶剂的用量,也省去了氮气流吹干、复溶等步骤,操作简便、快速。

3.3 脑组织样品取材的选择

本研究的不足之一在于动物用量偏大,其主要原因是每次取血后需要处死大鼠,取出其脑组织,以分析STP在大鼠全脑中的分布情况。抽取脑脊液来间接测定脑组织中的药物浓度,不仅可有效减少实验动物数量,而且还可同一动物上连续采样,以获得动态的脑组织药物浓度变化趋势^[13]。本课题组曾尝试采用这种取样方式,但由于大鼠脑脊液量较少,且缺乏相应的实验条件,故未能实现。后续本课题组拟将STP-SNEDDS灌装入软胶囊后,以犬作为对象,考察灌胃给药后STP在犬脑脊液中的分布情况。

3.4 SNEDDS提高STP口服生物利用度的可行性分析

与STP对照品相比,本课题组自制的STP-SNEDDS在大鼠血液和脑组织中具有更高的药物浓度,且脑组织药物浓度与血浆药物浓度具有明显的线性关系,提示SNEDDS具有提高STP口服生物利用度的可行性,值得进一步研究。

综上所述,本研究所建立的HPLC-FLR法简单、快速、准确,精密度和灵敏度较高,可用于研究STP及其自纳米乳在大鼠血浆和脑组织中的分布情况,并可为后续STP-SNEDDS在其它实验动物或人体中的药动学研究提供方法依据。将STP制成SNEDDS后,其在血浆、脑组织中的药物浓度均明显提高,有利于改善生物利用度。

参考文献

[1] DE LISO P, CHEMALY N, LASCHET J, et al. Patients with Dravet syndrome in the era of stiripentol: a French cohort cross-sectional study[J]. *Epilepsy Res*, 2016. DOI:

10.1016/j.epilepsyres.2016.05.012

- [2] ARENDS RH, ZHANG K, LEVY RH, et al. Stereoselective pharmacokinetics of stiripentol: an explanation for the development of tolerance to anticonvulsant effect[J]. *Epilepsy Res*, 1994. DOI:10.1016/0920-1211(94)90001-9.
- [3] ZHANG X, WANG H, ZHANG T, et al. Exploring the potential of self-assembled mixed micelles in enhancing the stability and intragastric bioavailability of an acid-labile drug[J]. *Eur J Pharm Sci*, 2014. DOI: 10.1016/j.ejps.2014.06.008.
- [4] AFIFI S. Solid dispersion approach improving dissolution rate of stiripentol: a novel antiepileptic drug[J]. *Iran J Pharm Res*, 2015, 14(4):1001-1014.
- [5] CHATTERJEE B, ALMURISI SH, MANDAL UK, et al. Controversies with self-emulsifying drug delivery system from pharmacokinetic point of view[J]. *Drug Deliv*, 2016, 23(9):3639-3652.
- [6] 王立, 梁爽, 张文君, 等. 跨血脑屏障纳米给药系统载体的研究进展[J]. *中国药房*, 2017, 28(19):2700-2703.
- [7] MAY TW, BOOR R, MAYER T, et al. Concentrations of stiripentol in children and adults with epilepsy: the influence of dose, age, and comedication[J]. *Ther Drug Monit*, 2012, 34(4):390-397.
- [8] TAKAHASHI R, IMAI K, YAMAMOTO Y, et al. Determination of stiripentol in plasma by high-performance liquid chromatography with fluorescence detection[J]. *Jpn J Pharm Health Care Sci*, 2015, 41(9):643-650.
- [9] PATIL A, CHOUDHARI KS, PRABHU V, et al. Highly sensitive high performance liquid chromatography-laser induced fluorescence for proteomics applications[J]. *ISRN Spectroscopy*, 2012. DOI:10.5402/2012/643979.
- [10] AUVIN S, LECOINTE C, DUPUIS N, et al. Stiripentol exhibits higher anticonvulsant properties in the immature than in the mature rat brain[J]. *Epilepsia*, 2013, 54(12):2082-2090.
- [11] SHEN DD, LEVY RH, MOOR WJ, et al. Efficacy of stiripentol in the intravenous pentylenetetrazol infusion seizure model in the rat[J]. *Epilepsy Res*, 1990, 7(1):40-48.
- [12] CHAN KC, VEENSTRA TD, ISSAQ HJ. Comparison of fluorescence, laser-induced fluorescence, and ultraviolet absorbance detection for measuring HPLC fractionated protein/peptide mixtures[J]. *Anal Chem*, 2011, 83(6):2394-2396.
- [13] 焦河, 王凤英, 王滔, 等. DAS技术在恒河猴脑脊液动态采集中应用[J]. *动物学杂志*, 2017, 52(4):161-166.

(收稿日期:2020-08-10 修回日期:2020-12-15)

(编辑:张元媛)