

氨氯地平与厄贝沙坦在比格犬体内的药动学相互作用

仲向平, 陈 怡, 高守红, 范国荣*

(上海市药物代谢产物研究重点实验室, 第二军医大学药学院药物分析学教研室, 上海 200433)

[摘要] **目的:**探讨氨氯地平与厄贝沙坦联用时有无显著的药动学相互作用。**方法:**采用自身对照、随机交叉试验方法, 将比格犬分为 3 组, 每组 2 条, 分别按试验周期服用苯磺酸氨氯地平对照药物(给药剂量以氨氯地平计 5 mg)、厄贝沙坦对照药物(给药剂量为 250 mg)和厄贝沙坦氨氯地平复方试验药物(给药剂量为以氨氯地平计 5 mg, 厄贝沙坦 250 mg)。采用 HPLC-ESI-MS/MS 和 HPLC-荧光法分别测定不同时间点氨氯地平和厄贝沙坦的血药浓度, 计算药动学参数。**结果:**单用氨氯地平 c_{\max} 为 (267.63 ± 38.49) ng/ml, $AUC_{0-\infty}$ 为 $(5\ 648.71 \pm 871.68)$ ng · h/ml, 联用氨氯地平 c_{\max} 为 (267.43 ± 37.97) ng/ml, $AUC_{0-\infty}$ 为 $(5\ 751.60 \pm 924.49)$ ng · h/ml; 单用厄贝沙坦 c_{\max} 为 $(2\ 623.56 \pm 198.65)$ ng/ml, $AUC_{0-\infty}$ 为 $(10\ 327.53 \pm 1\ 522.58)$ ng · h/ml, 联用厄贝沙坦 c_{\max} 为 $(2\ 345.61 \pm 42.32)$ ng/ml, $AUC_{0-\infty}$ 为 $(10\ 217.12 \pm 1\ 239.13)$ ng · h/ml。故与两种药物分别使用的情况相比, 联用时的 c_{\max} 、 AUC 并不存在显著性差异。**结论:**氨氯地平与厄贝沙坦联用不存在显著的药动学相互作用。**[关键词]** 氨氯地平; 厄贝沙坦; 药物疗法, 联合; 药动学

[中图分类号] R 969.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2006)07-0763-05

Pharmacokinetic interaction between amlodipine and irbesartan in beagle dogs

ZHONG Xiang-ping, CHEN Yi, GAO Shou-hong, FAN Guo-rong* (Shanghai Key Laboratory for Pharmaceutical Metabolites Research/Department of Pharmaceutical Analysis, School of Pharmacy, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China)

[ABSTRACT] **Objective:** To investigate whether there is pharmacokinetic interaction between amlodipine and irbesartan when they are administered together into beagle dogs. **Methods:** Six healthy adult beagle dogs were evenly divided into 3 groups according to a self-controlled randomized 2-way crossover design. Animals in 3 groups were given a single oral dose of 5 mg amlodipine powder, 250 mg irbesartan powder and compound powder of amlodipine and irbesartan (containing 5 mg amlodipine and 250 mg irbesartan), respectively. The concentrations of amlodipine and irbesartan in beagle dog plasma were determined at specified time points by HPLC-ESI-MS/MS and HPLC-Fluorescence method, respectively; the pharmacokinetic parameters were calculated subsequently. **Results:** c_{\max} and $AUC_{0-\infty}$ of amlodipine were respectively (267.63 ± 38.49) ng/ml and $(5\ 648.71 \pm 871.68)$ ng · h/ml when administered alone and were (267.43 ± 37.97) ng/ml and $(5\ 751.60 \pm 924.49)$ ng · h/ml when combined with irbesartan. c_{\max} and $AUC_{0-\infty}$ of irbesartan were respectively $(2\ 623.56 \pm 198.65)$ ng/ml and $(10\ 327.53 \pm 1\ 522.58)$ ng · h/ml when administered alone and were $(2\ 345.61 \pm 42.32)$ ng/ml and $(10\ 217.12 \pm 1\ 239.13)$ ng · h/ml when combined with amlodipine. There was no significant difference in c_{\max} and AUC of the 2 drugs when they were used alone or jointly. **Conclusion:** There is no obvious pharmacokinetic interaction between amlodipine and irbesartan when they are administered jointly into beagle dogs.

[KEY WORDS] amlodipine; irbesartan; drug therapy, combination; pharmacokinetic

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2006, 27(7):763-767]

目前, 国内外深入广泛地对高血压发病机制的研究证明, 高血压病是一种具有多种不同发病机制的疾病, 它不仅是血流动力学异常疾病, 而且也伴随脂肪、糖代谢紊乱和心、脑、肾等靶器官的不良重塑, 其心、脑、肾并发症、病死率、致残率都很高^[1]。因此治疗要在有效控制血压水平的同时, 改善上述代谢紊乱, 预防和逆转靶器官的不良重塑, 这是降低心血管并发症的发生和病死率的关键。

联合用药可增大降压效果、增加控制率、减少药物的副作用、增进患者的依从性和降低治疗成本等。其中钙拮抗剂加 ACE 抑制剂的联合用药以其独有

的优势越来越受到人们的关注。钙拮抗剂(CCB)加 ACE 抑制剂最适用于高血压肾脏病变及老年单纯性收缩期高血压, CCB 有直接扩张动脉作用, 而 ACE 抑制剂通过阻断 RAS 降低交感神经活性, 能扩张动、静脉, 因此有协同降压作用, 由于 ACE 抑制

[基金项目] 上海市药物(中药)代谢产物研究重点实验室资助课题(036505016)。Supported by the Program of Shanghai key Laboratory for Pharmaceutical Metabolites Research(Traditional Chinese Medicine)(036505016)。

[作者简介] 仲向平, 硕士生, 讲师。

* Corresponding author. E-mail: guofan@yahoo.com.cn

有扩张静脉作用,又可抵消双氢吡啶类 CCB 常见的踝部水肿不良反应^[2]。此外,现已证实两种药物在抗增殖、减少尿白蛋白等方面有协同作用^[3],对血管壁局部及心、肾有保护作用。由于氨氯地平的血药浓度低,HPLC-UV 检测灵敏度不够^[4]。也有液相色谱-荧光法在临床样品中检测氨氯地平的报道^[5],但样品需先柱前衍生化,方法较为复杂。采用液相色谱-质谱联用法(LC/MS/MS)以其高的灵敏度比较适用于临床药动学的样品分析^[6,7]。临床样品中的厄贝沙坦常采用液相色谱-荧光法检测^[8,9],而在同一临床样品中同时检测氨氯地平和厄贝沙坦尚未见报道,也未见到两者药动学相互作用的研究报道。本研究探讨了双氢吡啶类钙拮抗剂氨氯地平与 ACE 抑制剂厄贝沙坦联用时在比格犬体内的药动学相互作用,为临床用药提供必需的科学依据。

1 方法和结果

1.1 仪器、试剂与动物 VARIAN 1200L 液相色谱-质谱联用仪,包括 VARIAN ProStar 210 高压泵,VARIAN ProStar 410 自动进样器,VARIAN 1200L Quadrupole MS/MS 仪,VARIAN MS 6.3 工作站。SHIMADZU-10A 高效液相色谱仪,配以 LC-10AD VP 泵,SIL-10AD VP 自动进样器,CTO-10AS VP 柱温箱,SPD-10A 荧光检测器,N2000 色谱数据工作站,Rheodyne 7725i 六通进样阀。XW-01 定时可调速旋涡混合器(上海医科大学仪器厂),80-2B 台式离心机(上海安亭科学仪器厂),DHG-9140A 型电热恒温鼓风干燥箱(上海精宏实验设备有限公司),SK7200H 超声仪(上海科导超声仪器有限公司),HA-202M 电子天平(A&D Co. Ltd.),Hi-tech 去离子水机(18.2M)(Hi-tech Instruments Co. Ltd),溶剂吹干装置(自制)。

苯磺酸氨氯地平化学对照品(批号 050410,含量 99.60%) 和厄贝沙坦化学对照品(批号 050312,含量 99.40%),均由江苏恒瑞医药股份有限公司提供。厄贝沙坦氨氯地平片复方试验药物选择含氨氯地平 5 mg,厄贝沙坦 250 mg 的苯磺酸氨氯地平和厄贝沙坦混合粉末(均由江苏恒瑞医药股份有限公司提供)。氨氯地平对照药物选择含氨氯地平 5 mg 的苯磺酸氨氯地平粉末。厄贝沙坦对照药物选择含 250 mg 厄贝沙坦药物粉末。甲醇、乙腈、乙酸乙酯为德国 Merck 公司生产的色谱纯试剂,三乙胺、磷酸、甲酸、氢氧化钠为中国医药(集团)上海化学试剂公司生产的分析纯试剂,水为 Millipore Simplicity 185 超纯水系统制备超纯水。

成年、健康比格犬 6 条,体质量 7.5~8.5 kg,雌雄各半,由第二军医大学实验动物中心提供,实验动物使用许可证号:SYXK(沪)2002-0026。

1.2 比格犬血浆中氨氯地平的浓度测定

1.2.1 对照品溶液的配制 精密称取苯磺酸氨氯地平化学对照品 19.96 mg,置于 10.0 ml 量瓶中,加甲醇溶解并稀释至刻度,摇匀,即得 1 996.00 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 的标准贮备液。精密吸取标准贮备液适量,用超纯水分别稀释定容至 3 个 10.0 ml 量瓶中,配成浓度为 19 960.00、1 996.00 和 199.60 ng/ml 的标准溶液。

1.2.2 色谱条件 色谱柱:Agilent Zorbax SB C18 柱(3.5 μm ,100 mm \times 3.0 mm)(Agilent Technologies),柱温 30 $^{\circ}\text{C}$;流动相:乙腈-水(1%甲酸)(70:30),采用等梯度洗脱方式,流速 0.20 ml/min,进样量 10 μl ,分析时间 4 min。质谱检测条件:采用 ESI 离子源、正离子检测,选择 SRM 工作方式进行一/二级质谱分析。质谱检测工作参数如下:苯磺酸氨氯地平 Q1(Mass)409、Q3(Mass)238;Scan time 1.0 s,SIM width 0.7,Q1 peak width 1.5;Needle 5 000 V、10 μA ;Shield 600 V、55 psi;Dry gas 180 $^{\circ}\text{C}$ 、19 psi;Capillary 20 V,Q0~0.9 V,L4~1.0 V,Q1~0.6 V;Q2 Collision energy -8.0 V,Collision gas 1.8 mTorr(1 Torr=133.322 Pa);Positive detection 1 300 V。

1.2.3 血浆样品的预处理 静脉血样置于 10.0 ml 玻璃离心管中(加肝素抗凝),3 500 r/min 离心 5 min 分离血浆。取血浆 0.5 ml 置于一 10 ml 具塞玻璃离心管中,加 1 mol/L NaOH 100 μl ,涡旋 30 s 混匀,加乙酸乙酯 5.0 ml,涡旋振荡 3 min,于 3 500 r/min 离心 10 min;分取有机层 4.0 ml,在 50 $^{\circ}\text{C}$ 水浴下通氮气挥干,加流动相 100 μl 溶解,吸取复溶液约 80 μl 置于一 0.5 ml 塑料 Eppendorf 离心管中,于 12 000 r/min 高速离心 5 min,吸取上清液 60 μl ,自动进样 10 μl 进行 HPLC/MS/MS 分析,峰面积外标法定量检测。

1.2.4 方法专属性 如图 1 所示,苯磺酸氨氯地平的保留时间约为 2.6 min,相应的理论塔板数每米大于 4 000,血浆内源性物质及其他物质均不干扰体内苯磺酸氨氯地平的含量测定。

1.2.5 线性关系及灵敏度 从苯磺酸氨氯地平标准溶液中精密吸取相当于 49.90、99.80、199.60、499.00、998.00、1 996.00、4 990.00 ng 苯磺酸氨氯地平溶液置于 7 个 10.0 ml 量瓶中,加入空白血浆稀释定容,配制成含苯磺酸氨氯地平 4.99、9.98、19.96、49.90、99.80、199.60、499.00 ng/ml 的标准

血浆样品。按 1.2.3 项下操作,并进行 HPLC/MS/MS 分析。以苯磺酸氨氯地平标准对照品的峰面积 (A, Y) 对相应的浓度 ($c, \text{ng/ml}$) 进行加权 ($1/x$) 线性回归,得苯磺酸氨氯地平血浆加权标准曲线方程为: $Y=0.055\ 33\ c-0.073\ 15, r^2=0.999\ 6\ (n=5)$ 。

苯磺酸氨氯地平在血浆中的最低定量限为 $4.99\ \text{ng/ml}\ (S/N>2)$ 。

8%, 日间 RSD<11%。

1.3 比格犬血浆中厄贝沙坦的浓度测定

1.3.1 对照品溶液的配制 精密称取厄贝沙坦标准对照品 $10.01\ \text{mg}$, 置于 $10\ \text{ml}$ 量瓶中, 加甲醇溶解并稀释至刻度, 摇匀, 即得 $1\ 001.00\ \mu\text{g/ml}$ 的标准贮备液。精密吸取标准贮备液适量, 用超纯水分别稀释定容至 3 个 $10\ \text{ml}$ 量瓶中, 配成浓度为 100.1 、 10.01 和 $1.001\ \mu\text{g/ml}$ 的标准溶液。

1.3.2 色谱条件 色谱柱: Hypersil BDS C18 柱 ($5\ \mu\text{m}, 200\ \text{mm}\times 4.6\ \text{mm}$) (大连依利特分析仪器有限公司); 流动相: 乙腈-水-三乙胺-磷酸 ($55:45:0.1:0.15$), 流速 $0.8\ \text{ml/min}$; 荧光检测 (激发波长 $250\ \text{nm}$, 发射波长 $375\ \text{nm}$), 柱温 30°C 。

1.3.3 血浆样品的预处理 静脉血样置于 $10.0\ \text{ml}$ 玻璃离心管中 (加肝素抗凝), $3\ 500\ \text{r/min}$ 离心 $5\ \text{min}$ 分离血浆。取血浆 $100\ \mu\text{l}$ 置于 $1.5\ \text{ml}$ 塑料 Eppendorf 离心管中, 加入乙腈 $200\ \mu\text{l}$, 涡旋 $1\ \text{min}$, 于 $15\ 000\ \text{r/min}$ 高速离心 $10\ \text{min}$, 取上清 $20\ \mu\text{l}$ 进样, 峰面积外标法定量分析。

1.3.4 方法专属性 由图 2 所示, 厄贝沙坦的保留时间约为 $4.7\ \text{min}$, 相应的理论塔板数每米大于 $4\ 000$ 。血浆内源性物质及其他物质均不干扰体内厄贝沙坦的含量测定。

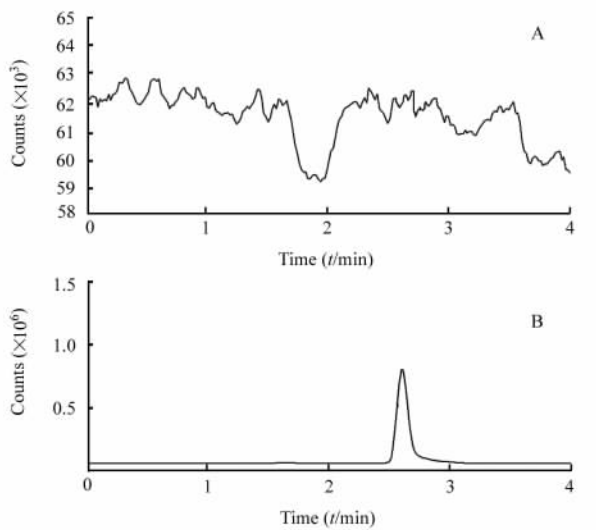


图 1 空白血浆 (A) 及加有苯磺酸氨氯地平标准品的血浆 (B) 的 HPLC/MS/MS 典型分析谱图

Fig 1 HPLC/MS/MS chromatograms of blank plasma (A) and plasma with amlodipine (B)

1.2.6 绝对回收率 配制 $9.98, 49.90, 199.60\ \text{ng/ml}$ 低、中、高 3 种不同浓度的苯磺酸氨氯地平标准血浆样品, 按 1.2.3 项下操作, 血浆样品中苯磺酸氨氯地平色谱峰面积代入血浆标准曲线, 通过测得量与加入量的比值求得相对回收率, 结果见表 1。

表 1 血浆中苯磺酸氨氯地平的绝对回收率

Tab 1 Absolute recovery of amlodipine from plasma

($n=5$)

| Added amount ($\rho_B/\text{ng}\cdot\text{ml}^{-1}$) | Determined amount ($\rho_B/\text{ng}\cdot\text{ml}^{-1}$) | Absolute recovery (%) | RSD (%) |
|---|--|--------------------------|------------|
| 9.98 | 9.77 ± 0.69 | 97.86 ± 6.92 | 7.07 |
| 49.90 | 47.64 ± 2.51 | 95.48 ± 5.04 | 5.28 |
| 199.60 | 201.65 ± 8.62 | 100.82 ± 4.31 | 4.28 |

1.2.7 日内和日间精密度 按血浆样品标准曲线测定方法配制 $9.98, 49.90, 199.60\ \text{ng/ml}$ 低、中、高三种不同浓度的苯磺酸氨氯地平血浆样品和 $10.04, 50.20, 200.80\ \text{ng/ml}$ 低、中、高 3 种不同浓度的苯磺酸氨氯地平随行血浆样品, 按 1.2.3 项下操作, 测定日内和日间精密度, 结果为日内 RSD<

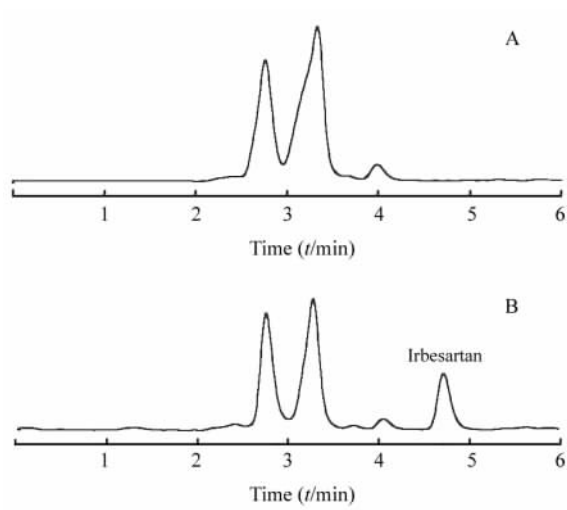


图 2 空白血浆 (A) 及加有厄贝沙坦标准品的血浆 (B) 的典型高效液相-荧光检测色谱图

Fig 2 HPLC-Flu chromatograms of blank plasma (A) and plasma with irbesartan (B)

1.3.5 线性关系及灵敏度 从厄贝沙坦标准溶液中精密吸取相当于 $10.01, 40.04, 100.10, 400.40, 1\ 001.00, 2\ 002.00, 5\ 005.00\ \text{ng}$ 厄贝沙坦溶液置于 7 个 $1.0\ \text{ml}$ 量瓶中, 加入空白血浆稀释定容, 配制成

含厄贝沙坦 10.01、40.04、100.10、400.40、1001.00、2002.00、5005.00 ng/ml 的标准血浆样品。按 1.3.3 项下操作,并进行色谱分析。以厄贝沙坦标准对照品的峰面积(A, Y)对相应的浓度(c, ng/ml)进行加权线性回归,得厄贝沙坦血浆加权(1/x)标准曲线方程为: $Y = 719.29c + 185.66, r^2 = 0.9999$ (n=5)。

厄贝沙坦在血浆中的最低定量限为 10.01 ng/ml(S/N>2)。

1.3.6 绝对回收率 配制 40.04、400.40、2002.00 ng/ml 低、中、高三种不同浓度的厄贝沙坦标准血浆样品,按 1.3.3 项下操作,血浆样品中厄贝沙坦色谱峰面积代入血浆加权标准曲线,通过测得量与加入量的比值求得相对回收率,结果见表 2。

表 2 血浆中厄贝沙坦的绝对回收率

Tab 2 Absolute recovery of irbesartan from plasma (n=5)

| Added amount (ρ _B /ng·ml ⁻¹) | Determined amount (ρ _B /ng·ml ⁻¹) | Absolute recovery (%) | RSD (%) |
|---|--|-----------------------|---------|
| 40.04 | 39.76±3.30 | 99.30±8.24 | 8.30 |
| 400.40 | 387.73±16.23 | 96.83±4.05 | 4.19 |
| 2002.00 | 2023.87±61.11 | 101.09±3.05 | 3.02 |

1.3.7 日内和日间精密度 按血浆样品标准曲线测定方法配制 40.04、400.40、2002.00 ng/ml 低、中、高三种不同浓度的厄贝沙坦血浆样品和 40.08、400.80、2004.00 ng/ml 低、中、高三种不同浓度的厄贝沙坦随行血浆样品,按 1.3.3 项下操作,测定日内和日间精密度,结果为日内 RSD 和日间 RSD 均<9%。

1.4 氨氯地平与厄贝沙坦在比格犬体内的药动学研究

1.4.1 实验方案 采用自身对照、随机交叉试验方法,选择三制剂三周期的 3×3 拉丁方设计,即 6 条成年、健康比格犬随机分成 3 组,每组 2 条,第一周期试验 3 组分别服用厄贝沙坦氨氯地平复方试验药物(C 药)、厄贝沙坦对照药物(B 药)、苯磺酸氨氯地平对照药物(A 药),第二周期试验 3 组分别服用 B、A、C 药,第三周期试验 3 组分别服用 A、C、B 药,每次试验周期间隔 10 d。单剂量口服给药苯磺酸氨氯地平对照药物(给药剂量以氨氯地平计 5 mg)、厄贝沙坦对照药物(给药剂量为 250 mg)或厄贝沙坦氨氯地平复方试验药物(给药剂量为以氨氯地平计 5 mg,厄贝沙坦 250 mg),于给药前及给药后 0.25、0.5、1.0、1.5、2.0、3.0、4.0、6.0、8.0、12.0、24.0、48.0 和 72.0 h 在犬一侧前肢静脉取血 5 ml,置肝素化试管中,2500 r/min 离心 10 min,分取血浆。各

时间点苯磺酸氨氯地平 and 厄贝沙坦血药浓度分别采用 HPLC-ESI-MS/MS 和 HPLC-Flu 法测得。

1.4.2 药动学参数的估算 采用非房室模型依赖性参数估算法计算, c_{max} 及 T_{max} 均为实测值,消除半衰期(t_{1/2})、曲线下面积(AUC)分别按下式估算: $AUC_{0\sim\tau} = \sum (c_i + c_{i-1}) \times (t_i - t_{i-1}) / 2$; $AUC_{0\sim\infty} = AUC_{0\sim\tau} + c_n / \lambda$; $t_{1/2} = 0.693 / \lambda$, 式中 λ 为药时曲线末端相消除速率常数, t_n 和 c_n 分别为最后取血点时间和血浆药物浓度。分别计算单用及联用后氨氯地平 and 厄贝沙坦的药动学参数,对比两种药物单用及联用后的药动学参数。厄贝沙坦氨氯地平复方试验药物动物体内药动学相互作用评价采用自身交叉试验设计的三因素方差分析和双单侧 t 检验进行统计学处理。对单剂量口服苯磺酸氨氯地平对照药物(给药剂量以氨氯地平计 5 mg)、厄贝沙坦对照药物(给药剂量为 250 mg)和厄贝沙坦氨氯地平复方试验药物(以氨氯地平计 5 mg,厄贝沙坦 250 mg)后受试比格犬体内药动学参数峰时间(t_{max})、峰浓度(c_{max})、AUC_{0~τ} 进行三因素方差分析,同时进一步对自然对数转换后的峰浓度(c_{max})、AUC_{0~τ} 进行双单侧 t 检验(α=0.05),以判别动物体内合并用药可能存在的药动学相互作用。

1.4.3 结果 比格犬服用氨氯地平 and 厄贝沙坦后的平均血药浓度-时间曲线见图 3A、3B,按 1.4.2 项下内容估算的主要药动学参数,见表 3。

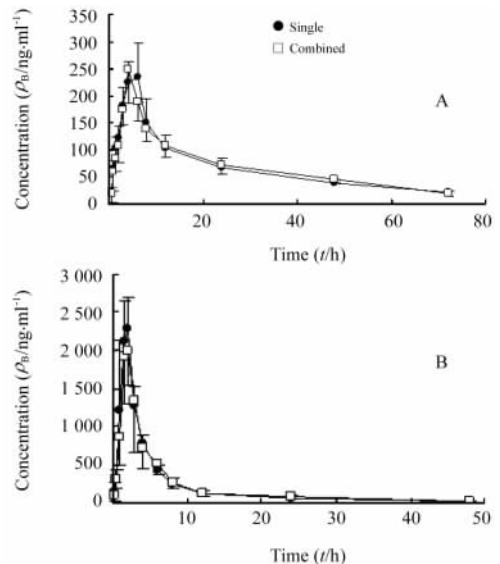


图 3 比格犬单剂量口服给药复方试验药物和对照药物后苯磺酸氨氯地平(A)和厄贝沙坦(B)的平均血药浓度-时间曲线

Fig 3 Mean plasma concentration-time curves of amlodipine (A) and irbesartan (B) in beagle dog after single dose oral administration

n=6, x̄±s

表3 氨氯地平与厄贝沙坦的主要药理学参数

Tab 3 Pharmacokinetic parameters of amlodipine and irbesartan

(n=6, $\bar{x} \pm s$)

| Drug | $t_{1/2}(t/h)$ | C_{max} ($\rho_B/ng \cdot ml^{-1}$) | $t_{max}(t/h)$ | $AUC_{0-\tau}$ ($ng \cdot h/ml$) | $AUC_{0-\infty}$ ($ng \cdot h/ml$) |
|-------------|----------------|--|----------------|---------------------------------------|---|
| Amlodipine | 26.64±2.84 | 267.63±38.49 | 5.0±1.1 | 4 860.19±743.98 | 5 648.71±871.68 |
| Irbesartan | 12.45±1.09 | 2 623.56±198.65 | 1.7±0.4 | 9 948.71±1 432.32 | 10 327.53±1 522.58 |
| Combination | | | | | |
| Amlodipine | 25.58±3.20 | 267.43±37.97 | 4.7±1.0 | 5 007.16±706.71 | 5 751.60±924.49 |
| Irbesartan | 2.07±3.28 | 2 345.61±42.32 | 1.8±0.3 | 9 865.38±1 364.93 | 10 217.12±1 239.13 |

经三因素方差分析显示,单剂量口服厄贝沙坦氨氯地平复方试验药物(以氨氯地平计 5 mg,厄贝沙坦 250 mg)和苯磺酸氨氯地平对照药物(以氨氯地平计 5 mg)以及厄贝沙坦氨氯地平复方试验药物(以氨氯地平计 5 mg,厄贝沙坦 250 mg)和厄贝沙坦对照药物(厄贝沙坦给药剂量为 250 mg)后的药理学参数 t_{max} 、 $\ln AUC_{0-\tau}$,氨氯地平单用与联用 $\ln C_{max}$,均无显著性差异($P>0.05$),仅仅厄贝沙坦单用与联用 $\ln C_{max}$ 的药物间存在一定差异,进一步对 $\ln C_{max}$ 、 $\ln AUC_{0-\tau}$ 进行双单侧 t 检验,结果显示厄贝沙坦氨氯地平复方试验药物(以氨氯地平计 5 mg,厄贝沙坦 250 mg)和苯磺酸氨氯地平对照药物(以氨氯地平计 5 mg)以及厄贝沙坦氨氯地平复方试验药物(以氨氯地平计 5 mg,厄贝沙坦 250 mg)和厄贝沙坦对照药物(给药剂量为 250 mg)双单侧 t 检验($P>0.05$),即单用苯磺酸氨氯地平及与厄贝沙坦合用(厄贝沙坦氨氯地平复方试验药物)时苯磺酸氨氯地平的主要药理学参数,以及单用厄贝沙坦及与苯磺酸氨氯地平合用(厄贝沙坦氨氯地平复方试验药物)时厄贝沙坦的主要药理学参数均无明显改变,表明厄贝沙坦氨氯地平复方试验药物合并用药不存在药理学相互影响。

2 讨论

本实验研究厄贝沙坦氨氯地平片(规格:每片含氨氯地平 1 mg,厄贝沙坦 50 mg)在比格犬体内的单剂量药理学与合并用药相互作用,选择了 6 条成年、健康比格犬随机分成 3 组,采用自身对照、随机交叉试验方法,选择了三制剂三周期的 3×3 拉丁方设计给药方案。所建立的血浆样品中苯磺酸氨氯地平的 HPLC/MS/MS 测定与厄贝沙坦的反相高效液相色谱-荧光检测方法,血浆内源性物质及其他物质均不干扰样品峰。2 种方法均符合生物样品的分析要求。

本文分别建立 2 种色谱方法,原因有二,其一适合氨氯地平与厄贝沙坦的性质,采用 HPLC/MS/MS 测定氨氯地平体现了方法学高灵敏度的优势,采用反相高效液相色谱-荧光检测方法测定厄贝沙

坦运用了其激发荧光的性质;其二分开测定能尽量避免测定过程中药物之间的相互干扰。预处理方法根据已有文献和实验结果进行调整。

本研究考察了厄贝沙坦氨氯地平片复方试验药物中苯磺酸氨氯地平和厄贝沙坦合并用药的药理学相互影响,结果表明厄贝沙坦氨氯地平复方试验药物合并用药不存在明显的药理学相互影响,为临床试验提供了参考依据。

[参考文献]

- [1] Stumpe KO. Antihypertensive therapy: new strategies beyond blood pressure control [J]. J Cardiovasc Pharmacol, 1992, 20 (Suppl 6):51-54.
- [2] Epstein M, Bakris G. Newer approaches to antihypertensive therapy use of fixed-dose combination therapy [J]. Arch Intern Med, 1996, 156: 1969-1978.
- [3] Ruschitzka FT, Noll G, Luscher TF. Combination of ACE inhibitors and calcium antagonists: a logical approach [J]. J Cardiovasc Pharmacol, 1998, 31(Suppl 2):S5-S16.
- [4] Zarghi A, Foroutan SM, Shafaati A, et al. Validated HPLC method for determination of amlodipine in human plasma and its application to pharmacokinetic studies [J]. Farmaco, 2005, 60: 789-792.
- [5] Bahrami G, Mirzaeei Sh. Simple and rapid HPLC method for determination of amlodipine in human serum with fluorescence detection and its use in pharmacokinetic studies [J]. J Pharm Biomed Anal, 2004, 36: 163-168.
- [6] 陈笑艳, 栾燕, 钟大放, 等. 液相色谱-质谱-质谱联用法测定人血浆中氨氯地平[J]. 药学报, 2001, 36: 51-54.
- [7] Yasuda T, Tanaka M, Iba K. Quantitative determination of amlodipine in serum by liquid chromatography with atmospheric pressure chemical ionization tandem mass spectrometry [J]. J Mass Spectrom, 1996, 31: 879-884.
- [8] Gonzalez L, Lopez JA, Alonso RM, et al. Fast screening method for the determination of angiotensin II receptor antagonists in human plasma by high-performance liquid chromatography with fluorimetric detection [J]. J Chromatogr A, 2002, 949: 49-60.
- [9] Nie J, Zhang M, Fan Y, et al. Biocompatible in-tube solid-phase microextraction coupled to HPLC for the determination of angiotensin II receptor antagonists in human plasma and urine [J]. J Chromatogr B, 2005, 828: 62-69.

[收稿日期] 2006-04-10

[修回日期] 2006-05-30

[本文编辑] 尹 荼