

文章编号:(2003)02-0057-06

卡托普利片在人体相对生物利用度测定

张舒雅¹, 潘洪达², 赵春杰³

(1. 朝阳市中心医院药材科, 辽宁 朝阳 122000; 2. 盘锦市辽河油田卫生处, 辽宁 盘锦 124010;
3. 沈阳药科大学药学院, 辽宁 沈阳 110016)

摘要: **目的** 测定卡托普利片在人体内的相对生物利用度。**方法** 18名健康志愿者单剂量口服卡托普利片,以反相高效液相色谱法测定其血药浓度。**结果** 受试制剂和参比制剂中卡托普利主要药物动力学参数为:达峰时间为(0.83±0.23)h和(0.81±0.28)h,达峰时药物质量浓度为(22.88±13.64)mg·L⁻¹和(20.96±8.06)mg·L⁻¹,消除相半衰期为(1.95±0.11)h和(1.89±0.11)h,药时曲线下面积为(66.92±11.15)mg·h·L⁻¹和(67.85±12.33)mg·h·L⁻¹。

结论 试验制剂与参比制剂两种制剂生物等效。

关键词: 药剂学;相对生物利用度;高效液相色谱法;卡托普利片;药物动力学

中图分类号: R914.1 **文献标识码:** A

卡托普利(captopril),化学名为1-[(2S-2-甲基-3-巯基丙酰基)-L-脯氨酸(图1)],为抗高血压药,是血管紧张素转化酶抑制剂。本品与转化酶结合后,血管紧张素转变为血管紧张素的过程受到抑制,因而产生降压作用。用于高血压和充血性心力衰竭,常与小剂量利尿剂合并使用,可提高降压效果。本品有轻微不良反应,如头晕、乏力和纳差等;少数患者出现皮疹、白细胞减少或血清谷丙转氨酶轻度升高,停药后即恢复。本品于1977年由M.A.Ondetti等合成,国内于1984年开始生产。依文献^[1~4]作者建立了高效液相色谱法测定血浆中卡托普利药物浓度方法,测定了18名健康志愿受试者口服两种卡托普利片剂后经时过程的血药浓度,并计算出药时曲线下面积、相对生物利用度及有关的药动学参数,同时进行生物等效性评价。

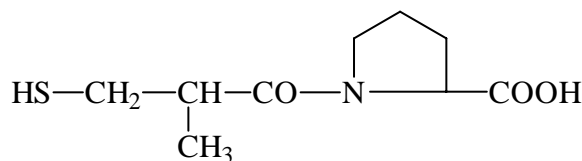


Fig.1 Structure of captopril

1 仪器与试剂

日本岛津公司 LC—10AT 泵, Shim-pack CLC—ODS 色谱柱(6 mm×150 mm), SPD—10A 紫外可见分光光度检测器(190~600 nm), NC—2000 色谱工作站。TGL—16G 高速台式离心机, 超声波发生器, YKH—液体快速混合器(江西医疗器械厂)。

甲醇, 色谱纯(山东省禹王实业总公司化工厂), 其他试剂均为分析纯, 水为重蒸馏水。卡托普利对照品由辽宁省药品检验所提供, 试验制剂: 卡托普利片(每片含 10 mg 卡托普利和 6 mg 氢氯噻

收稿日期: 2003-04-03

作者简介: 赵春杰(1960-), 男(汉族), 吉林农安人, 教授, 主要从事药物分析、药物稳定性及中药质量分析与控制技术研究, Tel:(024) 23843711-3366, E-mail: zcjilji@sina.com。

嗪,焦作市第二制药厂);参比制剂:开富特片(每片含10 mg 卡托普利和6 mg 氢氯噻嗪,常州制药厂)。

标准溶液(精密称取卡托普利适量,加甲醇溶解并稀释成 $200\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$,摇匀,置冰箱中冷藏)。

2 方法与结果

2.1 受试者与给药方案

男性志愿受试者18名,年龄(21.8 ± 1.0)岁,体重(64.1 ± 5.6) kg,身高(174.1 ± 0.05) cm,经健康体检合格,理解本研究的性质及目的,愿意按规定服药并接受采血,并签署知情同意书。随机分成2组,采用双周期交叉试验,药物用200 mL温开水送服,于清晨空腹分别单剂量口服受试制剂或参比制剂10片(含卡托普利100 mg),于服药前和服药后0.25、0.5、0.75、1.0、1.5、2.0、2.5、3.0、4.0、5.0、6.0、8.0 h抽取肘静脉血3.0 mL。肝素抗凝,离心5 min($4\ 000\ \text{r}\cdot\text{min}^{-1}$),分取血浆置于 $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ 保存待测。

2.2 血浆样品预处理

精密吸取血浆样品2.0 mL置具塞离心管中,加乙酸乙酯3.0 mL,振摇提取5 min,离心3 min($4\ 000\ \text{r}\cdot\text{min}^{-1}$),分离乙酸乙酯层,再同法提取1次,合并乙酸乙酯提取液,于 $40\sim 50\text{ }^{\circ}\text{C}$ 水浴上用氮气吹干,残余物以流动相 $50\ \mu\text{L}$ 溶解, $20\ \mu\text{L}$ 进样分析。

2.3 色谱行为

色谱条件 Shim-pack CLC—ODS 色谱柱($4.6\ \text{mm}\times 150\ \text{mm}$);流动相为甲醇-水-磷酸($V:V:V=50:50:0.05$),流速 $1.0\ \text{L}\cdot\text{min}^{-1}$;检测波长221 nm,检测器灵敏度0.01 AUFS, $20\ \mu\text{L}$ 定量环进样。

测定所得色谱图表明,空白样品中内源性物质均不干扰卡托普利的分析,通过与空白样品添加标准品色谱图比较,确证5.697 min 色谱峰为卡托普利峰,如图2所示。

2.4 血浆标准曲线绘制

取健康人空白血浆2.0 mL 5份分置具塞离心管中,依次加入卡托普利标准液,使其质量浓度分别为2.0、4.0、10.0、40.0、100.0 $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$,按“2.2”条方法处理后经HPLC测定,以峰面积 A 为纵坐标,质量浓度 $\rho(\text{mg}\cdot\text{L}^{-1})$ 为横坐标,按加权最小二乘法进行回归^[5],得血浆标准曲线为: $A=13\ 401.0+5\ 055.6\rho$, $r=0.999\ 6$ (权重 $1/\rho^2\times 10^4$),线性 $2.0\sim 100.0\ \text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$,最低定量限为 $2.0\ \text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 。

2.5 回收率试验

按“2.4”条方法配制2.0、10.0、100.0 $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 低、中、高3种质量浓度的卡托普利血浆模拟样品,处理后经HPLC测定,测得结果分别为(97.6 ± 8.82)%、(91.1 ± 4.95)%、(96.7 ± 3.86)%,相对标准差分别为9.04%、5.43%、3.99%($n=5$)。

2.6 精密度试验

按“2.4”条方法配制2.0、10.0、100.0 $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 低、中、高3种质量浓度卡托普利血浆模拟样品,按“2.2”条方法处理,分别于1 d内和1周内进行5次,测得日内相对标准差为8.15%~1.34%,日间相对标准偏差为9.22%~1.22%。

2.7 药物动力学数据分析

18名健康志愿者单剂量口服卡托普利片后,卡托普利体内平均血药浓度-时间曲线见图3。以梯形法求算血药浓度-时间曲线下面积(AUC),根据对数血药浓度-时间曲线末端直线部分的斜率求算

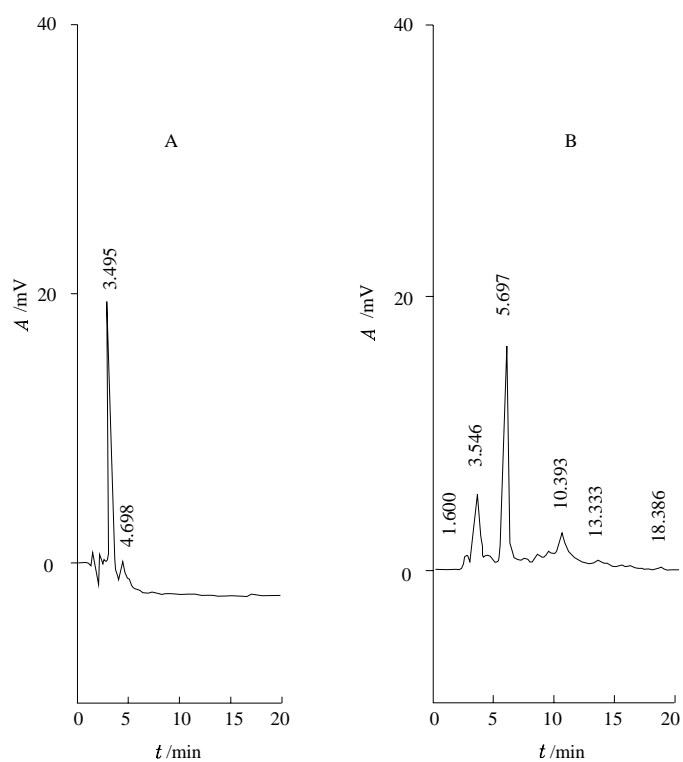


Fig. 2 HPLC chromatograms of blank plasma (A), and plasma sample after oral administration of 1g tinidazole tablets (B) in volunteers

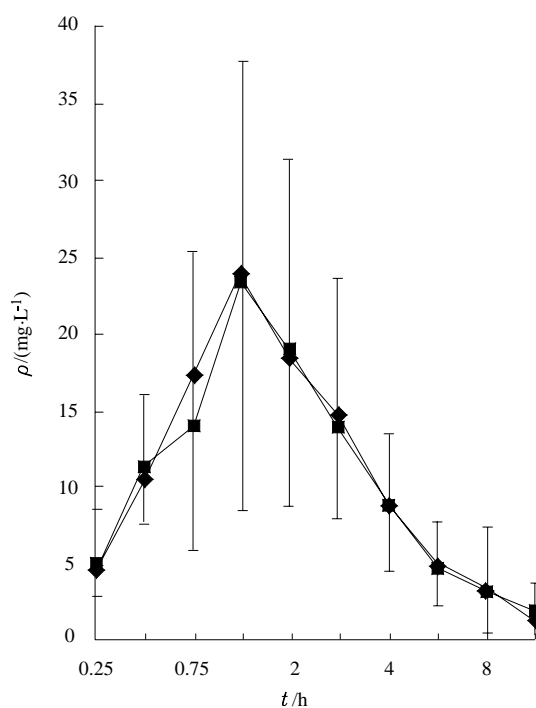


Fig. 3 Mean plasma captopril concentration-time curve after oral administration of a 1g dose of captopril tablets

—Control ; —Test

消除半衰期 ($t_{1/2}$)、峰浓度 (c_{\max}) 和达峰时间 (t_{\max}) 用实测值表示^[6], 结果见表 1。采用交叉设计方差分析法, 对主要药物动力学参数统计分析, 结果见表 2。用双单侧检验法和 (1-2) 置信区间法对生物等效性评价^[7-9], 结果见表 3。

Table1 Pharmacokinetic parameters after oral administration of the control or test captopril tablets

Pharmacokinetic parameters	Reference	Test
$Ke/(t \cdot h^{-1})$	0.37 ± 0.02	0.36 ± 0.02
$t_{1/2}/h$	1.89 ± 0.11	1.95 ± 0.11
t_{\max}/h	0.81 ± 0.28	0.83 ± 0.23
$c_{\max}/(mg \cdot L^{-1})$	20.96 ± 8.06	22.88 ± 13.64
$AUC_{(0-8)}/(mg \cdot h \cdot L^{-1})$	63.13 ± 15.84	65.77 ± 14.16
$AUC_{(0-\infty)}/(mg \cdot h \cdot L^{-1})$	67.85 ± 12.33	66.92 ± 11.15

Table2 Variant analysis of main pharmacokinetic parameters

	Variance	SS	Df	MS	F	$\alpha=0.05$
AUC_{0-8} $/(mg \cdot h \cdot L^{-1})$	Between bodies	0.0762	17	0.0448	7.09×10^{-9}	$F(18,17)=2.34$
	Between doses	3.26×10^{-6}	1	3.26×10^{-6}	0.294	$F(1,16)=4.49$
	Between cycles	3.26×10^{-6}	1	3.26×10^{-6}	0.142	$F(1,16)=4.49$
AUC_0 $/(mg \cdot h \cdot L^{-1})$	Between bodies	0.867	17	0.051	1.95	$F(18,17)=2.34$
	Between doses	7.5×10^{-7}	1	7.5×10^{-7}	0.032	$F(1,16)=4.49$
	Between cycles	7.5×10^{-7}	1	7.5×10^{-7}	0.293×10^{-3}	$F(1,16)=4.49$
$c_{\max}/(mg \cdot L^{-1})$	Between bodies	0.0678	17	0.0040	1.73	$F(18,17)=2.34$
	Between doses	4.77×10^{-5}	1	4.77×10^{-5}	0.513	$F(1,16)=4.49$
	Between cycles	4.77×10^{-5}	1	4.77×10^{-5}	0.233	$F(1,16)=4.49$
t_{\max}/h	Between bodies	7.222	1	0.425	2.72	$F(18,17)=2.34$
	Between doses	0.389	1	0.389	4.45	$F(1,16)=4.49$
	Between cycles	0.341	1	0.341	2.64	$F(1,16)=4.49$

3 讨论

方差分析表明, 两种制剂的 c_{\max} 、 t_{\max} 、 AUC_{0-8} 、 AUC_0 剂型间、个体间和周期间均无显著差异。双单侧检验法 (two one-side test) 和 (1-2) 置信区间法计算结果表明两种制剂的单剂量交叉口服给药的 c_{\max} 、 t_{\max} 、 AUC_{0-8} 、 AUC_0 的 t_1 、 t_2 值均大于 $t_{(1-0.05)}$, 并且 \bar{X}_T 落在 (1-2) 置信区间内,

Table 3 Two one-side test and 1-2 confidence interval

Parameters	Two one-side test			(1-2) Confidence interval		
	t_1	t_2	$t_{(1-0.05)(16)}$	Low limit	High limit	\overline{X}_T
$AUC_{0-8}/(\text{mg} \cdot \text{h} \cdot \text{L}^{-1})$	5.51	3.61	1.75	55.35	70.91	65.77
$AUC_{0-12}/(\text{mg} \cdot \text{h} \cdot \text{L}^{-1})$	5.59	6.42	1.75	58.23	77.47	66.92
$c_{\max}/(\text{mg} \cdot \text{L}^{-1})$	7.94	2.95	1.75	18.12	23.80	22.88
t_{\max}/h	3.64	2.84	1.75	0.74	0.88	0.83

且受试制剂参数 AUC_{0-8} 、 AUC_{0-12} 的 90% 可信限落在参比制剂 80%~125% 范围内， c_{\max} 落在 70%~143% 范围内，因此，可以认为被试制剂 T 与参比制剂 R 两种制剂中卡托普利生物等效。

参考文献：

- [1] Zhong ML, Wang HT, Zhang JH, *et al.*. HPLC determination of captopril[J]. Chinese Journal of Pharmaceuticals(中国医药工业杂志), 1995, 26(4): 168-170.
- [2] 董志超, 蒋雪涛, 张恒弼. 卡托普利缓释片的生物利用度[J]. 第二军医大学学报, 1992, 13(3): 258-261.
- [3] Tan L, Zhou JH, Li K, *et al.* Pharmacokinetics and bioavailability of captopril in Chinese healthy volunteers[J]. Journal of China Pharmaceutical University(中国药科大学学报), 1996, 27(5): 274-276.
- [4] 田维荣, 高申, 王世祥. 卡托普利在正常人体内的药动学研究[J]. Chinese Journal of Hospital Pharmacy(中国医院药学杂志), 1993, 13(2): 55-56.
- [5] 钟大放. 以加权最小二乘法建立生物分析标准曲线的若干问题[J]. Chinese Journal of Pharmaceutical Analysis(药物分析杂志), 1996, 16(5): 343-346.
- [6] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典[Z]. 北京: 化学工业出版社, 2000.附录 193.
- [7] 徐秉玖. 药物统计学[M]. 北京: 北京医科大学出版社, 1999.199.
- [8] 韩可琴, 黄圣凯. 生物等效性评价中常用统计方法的功效与样品容量[J]. 中国临床药理学杂志, 1995, 11(2): 111-115.
- [9] 黄圣凯, 韩可琴. 生物等效性评价的几种统计方法[J]. The Chinese Journal of Clinical Pharmacology(中国临床药理学杂志), 1993, 9(1): 43-46.

Study on the relative bioavailability of captopril tablets in volunteers

ZHANG Shu-ya¹, PAN Hong-da², ZHAO Chun-Jie³

(1. The Center Hospital of Chaoyang, Chaoyang 122000, China; 2. The Health Administration of Liaohe's oil field, Panjin 124000, China; 3. School of Pharmacy, Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016, China)

Abstract : **Objective** To study the relative bioavailability of captopril tablets in human being. **Methods** The randomized, crossed-over study was conducted in 18 healthy volunteers. After a single dose (containing 100 mg captopril), the plasma drug levels were determined by RP-HPLC. **Results** The main pharmacokinetic parameters of captopril in the test and reference formulation were as follows: t_{\max} were

(0.83 ± 0.23) and (0.81 ± 0.28) h ; c_{\max} were (22.88 ± 13.64) and (20.96 ± 8.06) $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$, $t_{1/2}$ were (1.95 ± 0.11) and (1.89 ± 0.11) h ; AUC_0 were (66.92 ± 11.15) and (67.85 ± 12.33) $\text{mg}\cdot\text{h}\cdot\text{L}^{-1}$, respectively. **Conclusion** It can be showed that the two formulations are bioequivalent.

Key words : pharmaceutics ; bioavailability ; HPLC; captopril pharmacokinetics;