

人体内卡托普利的药物动力学及其生物利用度

谭力 周继红 李克 罗楠 袁倚盛

(南京军区南京总医院检验科仪器分析室, 南京 210002)

摘要 10名健康志愿者随机交叉口服单剂量 30 mg 两种国产卡托普利片后, 用对溴苯乙酰基溴 (*p*-BPB) 作为化学稳定剂以及衍生化试剂, 采用 HPLC 法测得血浆中药物浓度达峰时间分别在 0.57 ± 0.12 h (样品) 和 0.56 ± 0.17 h (对照品), 峰值 (C_{max}) 分别为 289.2 ± 101.3 和 266.5 ± 83.8 ng/ml, 药时曲线下面积 ($AUC_{0-\infty}$) 分别为 393.8 ± 63.7 (样品) 和 383.0 ± 49.4 ng \cdot h/ml (对照品)。血药浓度-时间曲线符合一级吸收的二房室模型。以常州制药厂复方卡托普利片为标准算得汕头金石制药总厂复方卡托普利片中卡托普利的相对生物利用度 (*F*) 为 102.8 ± 1.29

关键词 卡托普利; 对溴苯乙酰基溴; 药物动力学; 生物利用度

卡托普利 (captopril, 简称 Cap) 是第一代口服血管紧张素转换酶抑制剂^[1,2], 对多种类型高血压均有明显降压作用, 并能改善充血性心力衰竭患者的心脏功能^[3]。其结构上具有巯基, 因此本身能转变成双硫二聚物并与内源物中的硫醇化合物形成双硫共轭物, 但这种双硫共轭物的形成是可逆的^[4], 仅有游离的 Cap 具有药理活性。为了测定游离的或原形 Cap 浓度, 必须在样品中加入化学稳定剂来预防二硫物的形成。本文利用对溴苯乙酰基溴 (*p*-bromophenacyl bromide, 简称 *p*-BPB) 作为化学稳定剂以及衍生化试剂, 采用 HPLC^[5] 法测定了 10 名健康志愿者口服复方卡托普利片的经时过程的血药浓度, 求出其相应的药物动力学参数, 并对其片剂中的卡托普利生物等效性作出评价。

1 材料与方法

1.1 药品与试剂

复方卡托普利对照品 (常州制药厂, 批号 940621, 10 mg/片), 复方卡托普利样品 (广东汕头金石制药总厂, 批号 941109, 10 mg/片), 衍生化试剂 *p*-BPB (日本, 东京化成工

业株式会社), 内标: 4-氯-2-硝基苯胺 (上海试剂总厂); 乙腈 HPLC 级 (江苏淮阴塑料制品厂精细化工研究所); 其余试剂均为市售分析纯级, 实验用水为重蒸馏水

1.2 仪器与色谱条件

waters 高效液相色谱系统 (美国 waters 公司), 包括 510 泵, U6K 进样阀, 490E 多通道紫外检测器, Baseline 810 计算机控制与数据处理系统; 色谱柱 Spherisorb C₈, 10 μ m 4.6×250 mm (中科院大连化学物理研究所); 流动相: 乙腈-水-冰乙酸 (45: 55: 0.2), 流速 1.4 ml/min, 检测波长 (λ) 260 nm, 灵敏度 0.010 AUFS, 进样量 30 μ l

1.3 试验对象及试验方案

男性健康受试者 10 名, 年龄 24.7 ± 5.5 岁, 体重 59.7 ± 8.3 kg; 经检验证明心、肝、肾功能正常。受试者空腹 12 h 后, 于早晨 8 时交叉顿服两种卡托普利片 10 mg \times 3 (用 200 ml 温水送服)。分别于服药前及服药后 0.25, 0.5, 0.75, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6 h 采血 2.5 ml, 加入含有 0.1 mol/L 抗坏血酸和 0.1 mol/L EDTA 混合溶液 100 μ l 的试管中, 立即分离血浆, 取血浆 1.0 ml 加入含有 *p*-BPB

100 μ l (1 mg/ml) 的试管中, 混旋 30 s, 室温放置, 24 h 内测试完毕

1.4 血样处理及测定方法

血浆 1.0 ml 与 1% p-BPB 100 μ l (1 mg/ml) 反应 15 min 后, 加入内标 4-氯-2-硝基苯胺 1 g, 然后加入 2.0 mol/L HCl 200 μ l, 混旋 10 s, 再加入苯-乙酸乙酯混合液 (50:50) 5 ml, 振荡 1 min, 3000 r/min 离心 5 min, 提取上清液 4.8 ml 放入 5 ml 安瓿中, 65 $^{\circ}$ C 下 N_2 吹干, 乙腈 100 μ l 溶解, 30 μ l 溶解液进样, 根据“色谱条件”用 HPLC 法测定, 其色谱图见图 1

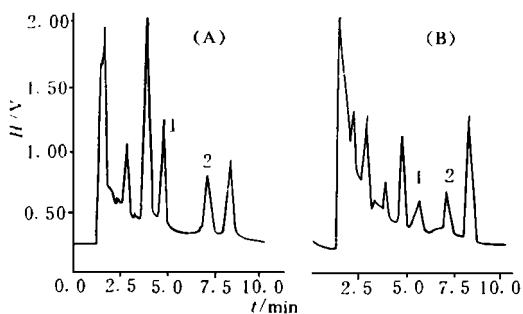


Fig 1. Chromatograms of captopril in (A) blank plasma with internal standard 1 g; (B) a plasma sample collected 1.5 h after oral administration of 30 mg captopril to a healthy human subject. Peak 1. captopril, t_R = 5.58 min; Peak 2. internal standard t_R = 7.15 min

标准曲线测定方法如下: 取空白血浆七份分别加入 Cap 标准品, 使其浓度分别为 5, 10, 20, 50, 100, 200, 500 ng/ml, 然后加入 100 μ l p-BPB, 按照上述方法处理进样测定, 以样品对内标峰面积之比为纵坐标 (Y), 样品浓度为横坐标 (C), 求得回归方程 $Y = 3.17 \times 10^{-3} C - 0.018$, $r = 0.9998$, 最小检测浓度 2 ng/ml 又在 20, 100, 400 ng/ml 浓度下测得回收率分别为 90.1% \pm 6.6%, 91.0% \pm 6.0%, 98.3% \pm 3.5% ($n = 7$); 日内误差 RSD 分别为 8.5%, 6.2%, 5.8% ($n = 7$); 日间误差 RSD 分别为 9.5%, 8.0%, 8.7%

($n = 5$)

1.5 数据处理

血药浓度-时间数据采用 3P87 程序在计算机上进行曲线拟合, 求算 Cap 的有关药动学参数

2 结果与讨论

2.1 Cap 的衍生化

Cap 缺乏对紫外或可见光具特征吸收的官能团, 其结构中又含有巯基极易氧化, 为了测定游离的和原形的 Cap 浓度, 血浆中必须加入化学稳定剂来阻止双硫 Cap 的形成。因此全血中加入新鲜抗坏血酸和 EDTA 防止 Cap 的氧化, 分离血浆的整个过程不能超过 15 min 加入 p-BPB 与 Cap 反应生成 Cap-p-BPB, 即使 Cap 衍生化产生具有较强紫外吸收的物质, 且能防止 Cap 进一步氧化。

2.2 Cap-p-BPB 的稳定性

于 16 根试管中分别加入血浆 1.0 ml 及 Cap 标准品 50 ng/ml, 再加入 p-BPB 反应, 分别于 0, 25, 1, 4, 6, 8, 12, 24, 36 h 取出其中两份按照“1.4”项下方法测定 Cap-p-BPB 在血浆中的稳定结果见图 2 图 2 表明 36 h 后峰面积下降 10% 左右, 故 Cap-p-BPB 应在 24 h 内提取出来。

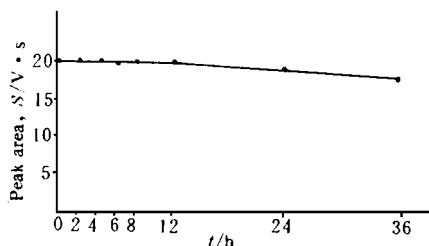


Fig 2. Stability of Cap-p-BPB in human plasma

2.3 药物动力学

两种片剂交叉给予 10 名受试者后, 其药时曲线以口服二房室模型拟合较佳, 血药浓度-时间数据以 3P87 程序经计算机拟合, 拟合曲线见图 3, 其药动学参数见表 1

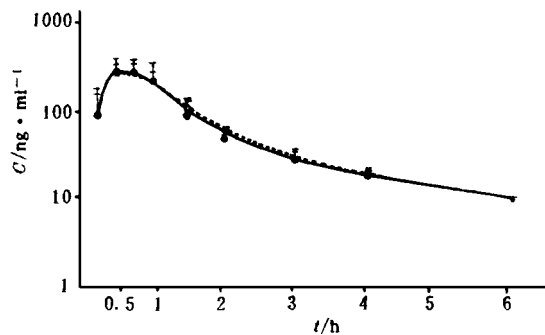


Fig 3. Mean plasma captopril concentration after a single oral dose of 30 mg product of Shantou (●-●) or product of Changzhou (○-○) ($n=10, \bar{x} \pm s$)

Tab 1. Pharmacokinetic parameters of captopril after a single oral dose 30mg ($n=10, \bar{x} \pm s$)

Parameters	Shantou table	Changzhou table
$t_{1/2\alpha}, h$	0.32 ± 0.10	0.3 ± 0.09
$t_{1/2\beta}, h$	0.16 ± 0.01	0.18 ± 0.09
$t_{1/2\gamma}, h$	2.39 ± 0.50	2.18 ± 0.48
t_{max}	0.57 ± 0.12	0.56 ± 0.17
$C_{max}, ng/ml$	289.2 ± 101.3	266.5 ± 83.8
V, L	27.2 ± 18.1	35.9 ± 23.5
$AUC, ng \cdot h/ml$	393.8 ± 63.7	380.3 ± 49.4

以上实验结果表明, Cap 口服吸收良好。健康志愿者口服单剂量 Cap 后, 其血药浓度迅速达到峰值, 其达峰时间 t_{max} 约为 0.56 h, 表明其口服吸收较为迅速, 吸收半衰期 $t_{1/2\alpha}$ 仅为 0.3 h 左右。一次口服 30 mg Cap 血药浓度峰值可达 280 ng/ml 左右, 达峰浓度个

体差异较大。两种制剂的达峰浓度 C_{max} 之间虽有一定的差异, 但经 t 检验, 两者之间无显著性差异 ($P > 0.05$)

Cap 在正常人体内的半衰期较短, 单次口服给药后, 求得其消除半衰期 $t_{1/2\beta}$ 为 2.0 h 左右, 这一结果与文献^[2]报道的 $t_{1/2\beta}$ 基本一致, 这表明, Cap 在正常中国人体内和正常外国人体内的药动学过程颇为相似。

以常州制药厂产复方卡托普利片中的卡托普利为标准算得广东汕头金石制药总厂产复方卡托普利的相对生物利用度 (F) 为 102.8 ± 1.29, 经统计学分析, 两者的 $AUC_{0-\infty}$ 间无显著性差异, 说明两种制剂中的卡托普利具有生物等效性

参考文献

- 田维荣, 高申, 王世祥. 柱切换 HPLC 法测定血浆和尿中卡托普利浓度. 药学学报, 1992, 27(8): 613
- Duchin KL, McKinstry DN, Cohen AI, et al. Pharmacokinetics of captopril in healthy subjects and in patients with cardiovascular diseases. Clin Pharmacokinet 1988, 14(4): 241
- 陈新谦, 金有豫主编. 新编药理学. 第十三版. 北京: 人民卫生出版社, 1992. 253
- Julia K, Patrick C, Erich S, et al. Simple measurement of captopril in plasma by high performance liquid chromatography with ultraviolet detection. Ther Drug Monit, 1990, 12(1): 105
- 李克, 谭力, 阎卫利. 反相高效液相色谱法测定人血中卡托普利. 中国药学杂志, 1995, 30(12): 740

Pharmacokinetics and Bioavailability of Captopril in Chinese healthy volunteers

Tan Li, Zhou Jihong, Li Ke, Luo Nan, Yuan Yishen

Department of Instrumental Analysis, Nanjing General Hospital of Nanjing Command, Nanjing 210002

Abstract The pharmacokinetics of captopril was determined following a single oral dose of 30 mg given to each 10 volunteers in an open randomized crossover study. *p*-Bromophenacyl bromide as a derivatizing and a chemical stabilizer was added to the plasma. Drug concentration in plasma was assayed by HPLC method. The peak levels in plasma averaged 289.2 ± 101.3 and 266.5 ± 83.8 ng/ml at 0.57 ± 0.12, 0.56 ± 0.17 h, and the areas under the drug concentration curves were 393.8 ± 63.7 and 380.3 ± 49.4 ng · h/ml for testing and reference tablet respectively. The concentration-time courses after medication conformed to a 2-compartment open model with a first order absorption. The bioavailability for the testing tablet was 102.8 ± 1.29. The results showed that the two formulations were bioequivalent.

Key words Captopril; *p*-bromophenacyl bromide; Pharmacokinetics; Bioavailability