

马来酸依那普利片的药物动力学及相对生物利用度

谭力 张昕 袁倚盛

(南京军区南京总医院临床药理科, 南京 210002)

摘要 10名健康志愿者随机交叉口服10 mg国产和进口马来酸依那普利片后,采用高效液相色谱法测得血浆中依那普利浓度分别在 (0.83 ± 0.21) h和 (0.85 ± 0.17) h达到峰值 (69.3 ± 27.7) ng/ml和 (71.3 ± 29.5) ng/ml。血药浓度曲线下面积(AUC₀₋₈)分别为 (121.4 ± 39.0) h·ng/ml和 (121.6 ± 40.5) h·ng/ml。以进口片为参比,国产片的相对生物利用度为 (100.6 ± 8.4) %。经统计分析,两种制剂具有生物等效性。

关键词 依那普利; 药物动力学; 相对生物利用度; 高效液相色谱法

依那普利(Enalapril)为第二代血管紧张素转化酶抑制剂,它作为一种前体药物在肝脏中迅速被水解为活性二酸代谢物依那普利拉发挥其血管紧张素转化酶抑制剂作用,从而使血管紧张素Ⅰ不能转变为血管紧张素Ⅱ,由此引起全身血管的舒张,最终达到降低血压的作用,并可有效地治疗充血性心力衰竭^[1]。马来酸依那普利在正常人体内的药动学研究国内未见报道。本文采用高效液相色谱法^[2]对10名男性健康志愿者进行了国产和进口马来酸依那普利片的药物动力学及相对生物利用度研究,为马来酸依那普利片的临床用药提供依据。

1 材料与方法

1.1 仪器

Waters 高效液相色谱仪系统包括510泵,490E多通道紫外检测器,Baseline 810色谱工作站(美国Waters公司)。固相萃取支架(美国Millipore公司)。

1.2 药品与试剂

马来酸依那普利片,常州制药厂(10 mg/片,批号970326);悦宁定片,美国默沙东药厂(10 mg/片,批号T4267)。马来酸依那普利标准对照品(常州制药厂);依那普利标准液浓度为1.054 ng/ml,4℃冰箱保存,用时用流动相稀释到所需浓度。甲醇,色谱纯级(淮阴精细化工研究所);其它试剂均为分析纯级,所有水溶液均用二次蒸馏水配制。

1.3 血浆中依那普利浓度的测定

1.3.1 色谱条件 色谱柱:4.6 mm×200 mm,不锈钢柱,内填Spherisorb-C₁₈(10 μm)填料(大连化学物理研究所);流动相:乙醇-水-10%磷酸-三乙胺(35:65:1.1:0.10, V/V);流速:1.0 ml/min;检测波长:215 nm,灵敏度0.010 AUFS。

1.3.2 样品处理 用自装C₁₈小柱先经甲醇1 ml和水1 ml活化后加入2 ml待测血浆过小柱抽干。用0.02 mol/L的盐酸1 ml和石油醚1 ml洗去杂质,最后用甲醇1 ml洗脱吸附的依那普利,洗脱液在60℃空气下吹干,100 μl流动相溶解,离心(10000 r/min,10 min),上清液进样20 μl。

1.4 标准曲线制备及方法学研究

于空白血浆中加入不同量的依那普利标准品,使依那普利浓度分别为2.5, 5.0, 10, 25, 50, 100, 150 ng/ml,按样品处理项下操作,测得回归方程 $Y = 0.076 C - 0.058$ ($r = 0.9984$)。最小检测浓度为1.5 ng/ml。低(5.0 ng/ml),中(50 ng/ml),高(150 ng/ml)三种浓度的日内变异系数分别为9.30%、6.90%、3.93%($n = 5$);日间变异系数分别为9.70%、9.06%、7.74%($n = 5$)。回收率分别为91.4%、86.1%、89.0%($n = 5$)。

1.5 试验对象与给药方案设计

10名男性正常健康青年,年龄 (23.1 ± 1.0) 岁,体重 (62.0 ± 7.1) kg。受试前自愿签署志愿书。经一般体检,肝、肾功能及心电图检查指标均在正

常范围之内。受试前两周及受试期间,受试者未服用其它药物。受试期间不准吸烟喝酒和吃过份油腻食物,并饮食统一。

受试者随机分为两组,交叉服用国产和进口片。服两药者于服药前及服药后 0.25,0.5,0.75,1.0,1.5,2.0,3.0,4.0,6.0,8.0 h 各抽血 5 ml。血样在 3000 r/min 下离心 15 min,取血浆 2 ml 置一 20℃ 冰箱中备用。停药一周后,进行交叉试验,方法同上。

1.6 数据处理

采用 3P87 药物动力学程序,计算有关药物动力学参数。用三因素方差分析后再用双单侧 *t* 检验法,对依那普利国产片的生物等效性进行评价。

2 结果与讨论

2.1 药-时曲线

10 名受试者的平均血药浓度测定结果见表 1,药时曲线符合一级吸收的二室模型。两种片剂的药物动力学参数结果见表 2,其中 C_{max} 、 T_{max} 为实测值, AUC_{0-8} 用梯形法计算。

Tab 1. Mean plasma concentration after a single oral dose (10 mg) of two enalapril formulations in normal subjects($\bar{x}\pm s, n=10$)

| Time (h) | Plasma concentration(ng/ml) | |
|-------------|-----------------------------|-----------|
| | Domestic | Import |
| 0.25 | 21.1±10.8 | 15.0±12.3 |
| 0.5 | 38.1±13.7 | 39.6±21.4 |
| 0.75 | 50.0±14.0 | 56.9±21.5 |
| 1.0 | 61.7±29.9 | 56.3±31.0 |
| 1.5 | 38.0±18.5 | 38.9±18.5 |
| 2.0 | 22.9±11.1 | 23.4±12.6 |
| 3.0 | 12.3±4.51 | 13.3±5.11 |
| 4.0 | 7.69±2.67 | 7.58±1.73 |
| 6.0 | 4.51±1.14 | 4.85±1.18 |
| 8.0 | 2.42±0.32 | 2.68±0.50 |

Tab 2. Pharmacokinetic parameters of enalapril following a single oral dose (10 mg) of two enalapril formulations in normal subjects ($\bar{x}\pm s, n=10$)

| Parameter | Domestic | Import |
|--------------------------------|------------|------------|
| $K_s(1/h)$ | 1.41±0.41 | 1.60±0.57 |
| $T_{1/2\alpha}(h)$ | 0.41±0.15 | 0.33±0.18 |
| $T_{1/2\beta}(h)$ | 3.26±0.87 | 3.89±1.11 |
| $T_{max}(h)$ | 0.83±0.21 | 0.85±0.17 |
| $C_{max}(ng/ml)$ | 69.3±27.7 | 71.3±29.5 |
| $V/f(c)(L)$ | 87±28 | 83±55 |
| $CL(s)(L/h)$ | 90±22 | 87±22 |
| $AUC_{0-8}(h\cdot ng/ml)$ | 121.4±39.0 | 121.6±40.5 |
| $AUC_{0-\infty}(h\cdot ng/ml)$ | 130.1±38.1 | 134.8±38.3 |

2.2 统计分析

上述试验中以进口片为参比,国产片为待测试剂,它们的参数 AUC_{0-8} 和 C_{max} 、 T_{max} 的对比见表 3。表 3 中第一、第二次给药分别为周期 1 和 2。经三因素方差分析,所得结果见表 4、表 5 和表 6。

Tab 3. Comparative bioavailability study

| Subject | Import | | | | Domestic | | | |
|---------|--------|-------------|-----------|-----------|----------|-------------|-----------|-----------|
| | Period | AUC_{0-8} | C_{max} | T_{max} | Period | AUC_{0-8} | C_{max} | T_{max} |
| 1 | 1 | 153.8 | 69.1 | 1.5 | 2 | 146.3 | 76.6 | 1.0 |
| 2 | 1 | 183.1 | 100.6 | 0.75 | 2 | 170.0 | 96.0 | 1.0 |
| 3 | 1 | 180.6 | 134.1 | 1.0 | 2 | 189.2 | 123.4 | 1.0 |
| 4 | 1 | 61.1 | 20.8 | 0.75 | 2 | 63.8 | 24.6 | 0.75 |
| 5 | 1 | 115.0 | 62.7 | 0.75 | 2 | 135.9 | 67.8 | 1.0 |
| 6 | 2 | 108.6 | 68.7 | 0.75 | 1 | 109.3 | 66.4 | 0.75 |
| 7 | 2 | 96.4 | 52.8 | 1.0 | 1 | 95.6 | 41.2 | 0.75 |
| 8 | 2 | 79.1 | 67.6 | 0.75 | 1 | 82.3 | 50.7 | 0.50 |
| 9 | 2 | 111.7 | 67.2 | 0.75 | 1 | 111.1 | 69.7 | 1.0 |
| 10 | 2 | 126.9 | 69.2 | 1.0 | 1 | 110.7 | 76.5 | 0.75 |

Tab 4. Three-way ANOVA of C_{max}

| Source | df | SS | MS | F | $F_{(1-0.05)}$ |
|---------|----|-------|-------|-------|----------------|
| Subject | 9 | 3.802 | 0.422 | 41.28 | 3.39 |
| Formula | 1 | 0.002 | 0.002 | 0.227 | 5.32 |
| Period | 1 | 0.021 | 0.021 | 2.08 | 5.32 |
| Error | 8 | 0.082 | 0.010 | | |
| Total | 19 | 3.908 | | | |

Tab 5. Three-way ANOVA of AUC

| Source | df | SS | MS | F | $F_{(1-0.05)}$ |
|---------|----|-------|-------|-------|----------------|
| Subject | 9 | 2.044 | 0.227 | 66.53 | 3.39 |
| Formula | 1 | 0.000 | 0.000 | 0.01 | 5.32 |
| Period | 1 | 0.003 | 0.003 | 0.82 | 5.32 |
| Error | 8 | 0.027 | 0.003 | | |
| Total | 19 | 2.074 | | | |

Tab 6. Three-way ANOVA of T_{max}

| Source | df | SS | MS | F | $F_{(1-0.05)}$ |
|---------|----|-------|--------|------|----------------|
| Subject | 9 | 0.500 | 0.0556 | 1.55 | 3.39 |
| Formula | 1 | 0.012 | 0.0125 | 0.35 | 5.32 |
| Period | 1 | 0.012 | 0.0125 | 0.35 | 5.32 |
| Error | 8 | 0.288 | 0.0359 | | |
| Total | 19 | 0.813 | | | |

观察值 AUC 、 C_{max} 和 T_{max} 在制剂间,周期间的 F 值小于 $F_{0.05}$ 的临界值,即 $P>0.05$,表明其在制剂间和周期间无显著性差异,但在个体间除 T_{max} 外, AUC 和 C_{max} 的 F 值大于 $F_{0.05}$ 的临界值,表明该药物的吸收程度个体差异较大,但吸收速度无显著性差异。

2.3 国产马来酸依那普利片的相对生物利用度和生物等效性评价

以进口马来酸依那普利片为对照,算得国产片的平均生物利用度 $F = (100.6 \pm 8.4)\%$,说明两者的吸收程度相似,两种制剂的 AUC 和 C_{max} 经对数转换后,采用双单侧 t 检验, $AUC_{0 \rightarrow 8}$ 的 $t_1 = 8.65$, $t_2 = 8.43$; C_{max} 的 $t_1 = 4.46$, $t_2 = 5.40$; T_{max} 值直接采用双单侧 t 检验计算, $t_1 = 2.04$, $t_2 = 3.22$ 。其结果显示 t_1, t_2 均大于 $t_{(1-0.05)} = 1.86$, 故两种制剂具有生物等效性。

上述结果表明,依那普利的吸收较为迅速,单次口服给药后约 0.8 h 即达到血药浓度峰值。从吸收半衰期、达峰时间和达峰浓度来看,国产片和进口片的吸收速度相似,由于依那普利在体内迅速转化为活性代谢物依那普利拉,故原药的血药浓度较低。以进口片为标准,由两种制剂的血药浓度-时间曲线下面积算得,依那普利的相对生物利用度(F)为 $(100.6 \pm 8.4)\%$,表明两种制剂的吸收速度和程度均相似,经三因素方差分析及双单侧 t 检验,两种制剂具有生物等效性。

根据国外文献^[3,6]报道,口服 10 mg 马来酸依那普利片后其 T_{max} 在 0.5~2 h 之间, C_{max} 在 41~216 ng/ml 范围内,这与我们报道的结果相一致。这也表明马来酸依那普利片在中国人和外国人中药动学是一致的。

参考文献

- 1 Hockings N, Ajayi AA, Reid JL. Age and the pharmacokinetics of angiotensin converting enzyme inhibitors enalapril and enalaprilat. *Br J Clin Pharmacol*, 1986, 21: 341
- 2 谭力,袁倚盛,张昕等.固相萃取高效液相色谱法测定人血浆中依那普利浓度. *药理学报*, 1997, 32(11): 857
- 3 Robert JM, Peter AM, Henry LE. Enalapril clinical pharmacokinetics and pharmacokinetic-pharmacodynamic relationships. *Clin Pharmacokinet*, 1993, 25(4): 274
- 4 Weisser K, Schloos J, Jakob S, et al. The influence of hydrochlorothiazide on the pharmacokinetics of enalapril in elderly patients. *J Clin Pharmacol*, 1992, 43: 173
- 5 Hiroaki Shioya, Masako Shimojo, Yukinori Kawahara. Determination of enalapril and its active metabolite enalaprilat in plasma and urine by gas chromatography/mass spectrometry. *Biochem Chromatogr*, 1992, 6: 59

Pharmacokinetics and Relative Bioavailability of Enalapril Maleate in Healthy Volunteers

Tan Li, Zhang Xin, Yuan Yisheng

Department of Clinical Pharmacology, Nanjing General Hospital Nanjing Command, Nanjing 210002

Abstract Pharmacokinetics and bioavailability of domestic and imported enalapril tablets in healthy volunteers were studied. A single dose of 10 mg domestic and imported tablets were given to 10 healthy male volunteers in a randomized crossover study. A HPLC method were used to quantificate of enalapril in human plasma. The pharmacokinetic parameters were calculated according to 3P87 program. The main pharmacokinetic parameters were: the domestic tablet $T_{max} = 0.83 \pm 0.21$ h, $C_{max} = 69.3 \pm 27.7$ ng/ml, and $AUC_{0 \rightarrow 8} = 121.4 \pm 39.0$ h · ng/ml and the imported tablet $T_{max} = 0.85 \pm 0.17$ h, $C_{max} = 71.3 \pm 29.5$ ng/ml, $AUC_{0 \rightarrow 8} = 121.6 \pm 40.5$ h · ng/ml. The relative bioavailability of domestic tablet was $(100.6 \pm 8.4)\%$. The results of two one-sided test showed that two formulations were bioequivalent.

Key words Enalapril; Pharmacokinetics; Bioavailability; HPLC