

代谢分析

LC-MS/MS 法测定健康人体血浆中阿齐沙坦的
浓度及在药代动力学研究中的初探*曹聪^{1,2}, 郑运亮², 胡兴江², 刘健², 吴国兰², 申屠建中^{1,2**}

(1. 浙江大学医学院 杭州 310058 ;2. 浙江大学医学院附属第一医院临床药学研究中心 杭州 310003)

摘要 目的:为临床研究阿齐沙坦人体药动学建立一种高效、专一的液相色谱-串联质谱(LC-MS/MS)方法,并将其应用于阿齐沙坦在中国健康人群药动学研究。方法:含阿齐沙坦血浆样本与内标混合后经乙腈处理,以含5 mmol·L⁻¹甲酸铵溶液-乙腈为流动相,SB-Aq 色谱柱(3.0 mm×100 mm,3.5 μm)为分析柱,采用API 4000型液质联用系统,流速0.6 mL·min⁻¹,室温下测定;采用负离子模式,MRM扫描,阿齐沙坦m/z 455.2 411.2和内标奥美拉唑m/z 344.1 193.9。9例健康受试者口服40 mg阿齐沙坦片,于不同时间点分别采集静脉血进行药代动力学分析。结果:阿齐沙坦和内标的保留时间分别为4.17和4.77 min,标准曲线在0.01~10.0 mg·mL⁻¹范围内线性良好(r=0.998 6±0.000 9),最低定量限10 ng·mL⁻¹,日内、日间批间差异均小于12%,准确度在89.2%~110.2%,回收率在83.2%~96.2%之间,所有的稳定性考察项目均符合要求。药动学结果显示,健康受试者口服阿齐沙坦片40 mg后,阿齐沙坦在人体内平均达峰时间t_{max}=2.22 h,平均半衰期t_{1/2}=10.15 h。结论:本测定方法适用于阿齐沙坦的药动学研究和血药浓度监测。

关键词:阿齐沙坦;血管紧张素受体拮抗剂;阿齐沙坦酯;前体药物;奥美拉唑;血浆药物浓度分析;药代动力学;液相色谱质谱联用

中图分类号:R 917 文献标识码:A 文章编号:0254-1793(2017)04-0737-08
doi:10.16155/j.0254-1793.2017.04.28

Determination of azilsartan in healthy human plasma by liquid chromatography-tandem mass spectrometry and its preliminary study on pharmacokinetics*

CAO Cong^{1,2}, ZHENG Yun-liang², HU Xing-jiang²,
LIU Jian², WU Guo-lan², SHENTU Jian-zhong^{1,2**}

(1. Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310058, China; 2. Research Center for Clinical Pharmacy, State Key Laboratory for Diagnosis and Treatment of Infectious Diseases, The First Affiliated Hospital, Zhejiang University, Hangzhou, 310003, China.)

Abstract Objective: To develop a sensitive and specific method for the determination of azilsartan pharmacokinetics in clinical human study using high performance liquid chromatography coupled with tandem mass

* “十二五”国家科技支撑计划重点项目(2011ZX09401003-003)

** 通信作者 Tel (0571)87236560; E-mail: stjz@zju.edu.cn

第一作者 Tel: 18072727152; E-mail: caocong214@zju.edu.cn

spectrometry (LC-MS/MS) system, and to apply for its pharmacokinetic feature in Chinese healthy volunteers. Methods: After mixed with internal standard (IS), the plasma samples were precipitated by acetonitrile, and the supernatant was detected with an API 4000 LC-MS/MS system, using SB-Aq (3.0 mm × 100 mm, 3.5 μm) column with mobile phase 5 mmol · L⁻¹ ammonium formate in water (A) - acetonitrile (B) at a flow rate of 0.6 mL · min⁻¹ at room temperature. Negative electrospray ionization and multiple reaction monitoring (MRM) mode were used. The transition of m/z 455.2 → 411.2 for azilsartan and m/z 422.1 → 198.0 for omeprazole (IS) were monitored. Venous blood samples for pharmacokinetic measurements were collected at different time points from nine healthy volunteers with orally administering 40 mg of azilsartan. Results: The retention time of azilsartan and internal standard were 4.17 and 4.77 min, respectively. The standard curve was linear (0.01 - 10.0 μg · mL⁻¹) with a good correlation coefficient ($r=0.9986 \pm 0.0009$). The lower limit of quantification was 10 ng · mL⁻¹. Intra- and inter-day assay variations were less than 12%, the accuracy values were between 89.2% and 110.2%, extraction recoveries ranged from 83.2% to 96.2% across the calibration curve range, and all stability tests met the acceptance criteria. Mean pharmacokinetic parameters for azilsartan in healthy volunteers after 40 mg of azilsartan were followed: $t_{max}=2.22$ h, $t_{1/2}=10.15$ h. Conclusion: The established LC-MS/MS method is suitable for the pharmacokinetic study of azilsartan and the monitoring of blood drug level.

Keywords: azilsartan; angiotensin receptor blocker; azilsartan medoxomil; prodrugs; omeprazole; blood concentration analysis; pharmacokinetic; LC-MS/MS

阿齐沙坦 (azilsartan) 是一种新型血管紧张素抑制剂, 能竞争性地阻断血管紧张素与 AT₁ 受体的结合, 起到降低血压的作用^[1-2]。与奥美沙坦、缬沙坦等上一代血管紧张素 II 型受体阻断剂 (ARBs) 相比, 治疗效果更佳, 因而在临床上被广泛运用^[3-6]。临床前研究表明阿齐沙坦酯也有利于心血管细胞代谢和增强胰岛素活性^[7]。作为阿齐沙坦的前体, 阿齐沙坦酯口服后被 CYP2C9 酶快速代谢成活性基团阿齐沙坦, 进一步代谢为低活性代谢物 (M⁻) 或无活性的代谢物 (M⁻)^[8-9], 由此表明阿齐沙坦和阿齐沙坦酯的活性成分均是阿齐沙坦。

目前, 阿齐沙坦酯的测定方法有荧光分光光度法^[10]和反相高效液相色谱法^[11], 而阿齐沙坦的含量测定和药动学研究鲜有文献报道, 主要来自于生产厂家说明书或文章^[12], 伴随着阿齐沙坦在全球的广泛应用, 建立灵敏、快速的测定阿齐沙坦浓度的方法有利于对阿齐沙坦进行进一步药动学、生物利用度、生物等效性的研究。本研究成功建立直接沉淀蛋白法结合色谱-串联质谱 (LC-MS/MS) 定量检测人血浆中阿齐沙坦的浓度方法, 在保证方法准确、重现性高的同时, 缩短前处理步骤, 实现实验样本的“高通量”测定。

1 仪器

Spark Pico system (荷兰 Spark 公司, 荷兰); Alias

自动进样器, 二元泵 (V20 Pump A & Pump B), ACE 在线小柱系统; API 4000 三重四极杆质谱仪 (美国应用生物系统公司, 美国); 安捷伦公司 Agilent ZORBAX SB-Aq 色谱柱 (3.0 mm × 100 mm, 3.5 μm; 填料: 反相烷基化学键合 ZORBAX 硅胶); Analyst[®] software 色谱工作站 V1.5 (美国应用生物系统公司, 美国); QL-901 旋涡振荡仪 (江苏海门其林贝尔仪器制造公司, 中国); KUDOS 超声波清洗器 (科导超声仪器有限公司, 中国); Mettler Toledo XS105 电子天平 (Mettler Toledo 公司, 瑞士); Eppendorf 5417c 离心机 (Abbott 公司, 德国); Milli-Q[®] 超纯水系统 (Millipore 公司, 美国)。

2 试剂

试验制剂阿齐沙坦片 (纯度 99.8%), 批号 20110124, 江苏恒瑞医药股份有限公司生产。阿齐沙坦对照品, 供含量测定用, 批号 RS1118141013, 中国食品药品检定研究院标定。内标奥美拉唑, 纯度 98.0%, 批号 100367-200702, 中国食品药品检定研究院标定。甲醇、乙腈和甲酸均为色谱纯, 水为 Milli-Q 纯水, 氮气 (>99.9%, NG1000 氮气发生器, 上海析维生物医药科技有限公司)。

3 方法

3.1 色谱条件 采用 Agilent ZORBAX SB-Aq (3.0 mm ×

100 mm, 3.5 μm) 色谱分析柱, Waters PN 088084 液相色谱柱前过滤器芯片, 以 5 mmol · L⁻¹ 甲酸铵水(A)- 乙腈(B) 为流动相, 梯度洗脱(0~2 min, 10%A; 2~4.5 min, 10%A 95%A; 4.5~6 min, 95%A; 6~6.5 min, 95%A 10%A; 6.5~8.5 min, 10%A), 流速 0.6 mL · min⁻¹ 柱温 40 。

3.2 质谱条件 采用大气压电喷雾离子源(ESI), 负离子模式, 多重反应选择离子监测(MRM); 离子源

喷雾电压(IS) 为 -4.500 kV; 干燥器温度(TEM) 为 500 ; 阿齐沙坦母离子及子离子 :m/z 455 411.2 [离子去簇电压(DP) :-10 V; 碰撞能(CE) :-26 V; 碰撞室出口电压(CXP) :-12 V], 内标物(奥美拉唑)母离子及子离子 :m/z 344.1 193.8[离子去簇电压(DP) :-52 V, 碰撞能(CE) :-17 V, 碰撞室出口电压(CXP) :-4 V]。阿齐沙坦和内标的质谱扫描图见图 1。

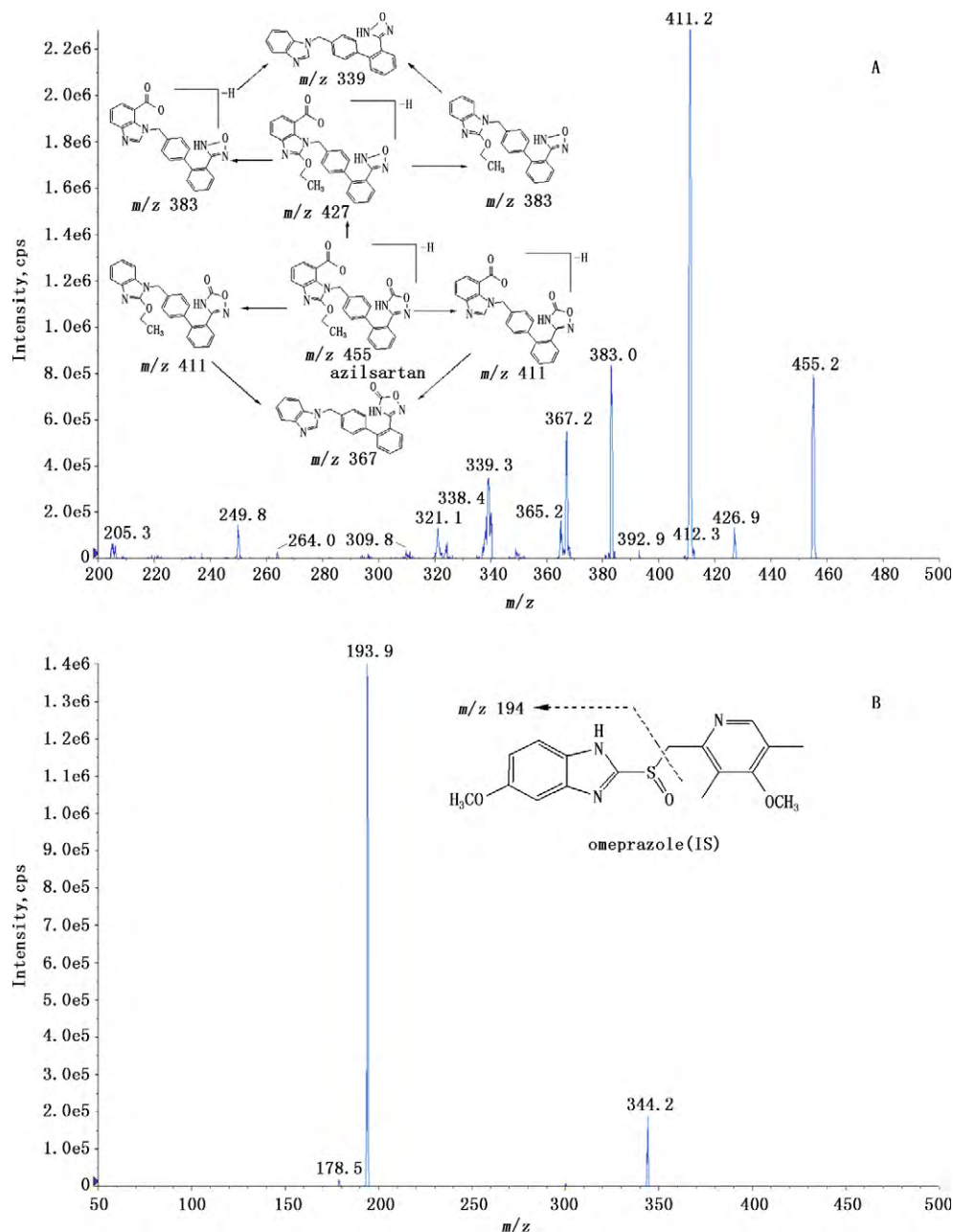


图 1 阿齐沙坦(A) 内标(B) 的结构和二级质谱图

Fig. 1 The structures and secondary mass spectra of azilsartan(A) and internal standard(B)

4 工作液配制

精密称取阿齐沙坦对照品 10.04 mg 于 5 mL 量瓶中,以二甲基甲酰胺溶解、定容、混匀,即得 2.01 mg·mL⁻¹ 对照品储备液,于 4 °C 冰箱中保存备用;临用前以乙腈将其逐级稀释,得到含阿齐沙坦质量浓度分别为 100.5、50.2、20.1、8.04、2.01、0.804、0.503、0.106 μg·mL⁻¹ 的对照品工作液和质量浓度分别为 95.2、5.95、0.238 μg·mL⁻¹ 的系列质控工作液。

精密称取奥美拉唑(IS)对照品 10.70 mg,置 10 mL 量瓶中,加氨水甲醇溶解,用甲醇定容,混匀后得 1.07 mg·mL⁻¹ 内标储备液,将该内标储备液稀释 1 000 倍,即得质量浓度为 1.07 μg·mL⁻¹ 的内标工作液。储备液和工作液均于 4 °C 冰箱中保存备用。

5 血浆样本的处理方法

5.1 标准血浆样品及质控血浆样品的配制及处理 取空白血浆 200 mL 于 1.5 mL 离心管中,分别加入不同浓度的对照品工作液或质控工作液 20 mL,涡旋 30 s 混匀,即得含阿齐沙坦质量浓度分别为 10.05、5.02、2.01、0.804、0.201、0.080 4、0.050 2、0.010 6 μg·mL⁻¹ 的标准血浆样品或含阿齐沙坦质量浓度分别为 0.01、0.023 8、0.595、9.52 mg·mL⁻¹ 的定量下限(LLOQ)血浆样品以及低、中、高浓度质控血浆样品,再依次加入内标工作液 20 mL 和乙腈 400 mL,涡旋 30 s 混匀,13 000 r·min⁻¹ 离心 5 min,取上清 10 mL 进样。

5.2 受试者含药血浆样品的配制及处理 取受试者血浆样品 200 mL 于 1.5 mL 离心管中,分别加入乙腈 20 mL,涡旋 30 s 混匀,再依次加入内标工作液 20 mL 和乙腈 400 mL,涡旋 30 s 混匀,13 000 r·min⁻¹ 离心 5 min,取上清 10 mL 进样。

6 结果

6.1 标准曲线线性和定量下限 按“5.1”项方法配制标准血浆样品并处理,记录阿齐沙坦和内标的色谱峰面积;以阿齐沙坦与内标的峰面积之比(Y)对应其质量浓度(X)进行曲线回归,采用加权(1/x²)最小二乘法进行曲线回归的标准曲线方程(n=3):

$$Y = (-0.0079 \pm 0.0116)X^2 + (1.22 \pm 0.16)X + (0.0034 \pm 0.0016) \quad r = 0.9977 \sim 0.9995$$

结果表明阿齐沙坦质量浓度在 0.01~10.0 μg·mL⁻¹ 范围内,与峰面积的比值线性关系良好;阿

齐沙坦的 LLOQ 为 0.01 μg·mL⁻¹,实测样品的准确度在 92.1%~113% 之间,信噪比率(S/N)大于 10。

6.2 方法的特异性 图 2-A、B、C 为空白血浆、LLOQ 血浆样品以及健康受试者服药 1.0 h 后的血浆样品,按“5.1”项方法分别处理,进样后,获取特征图谱。在选定的 LC-MS/MS 条件下,血浆样品中阿齐沙坦和内标奥美拉唑的保留时间分别为 4.15 min 和 4.76 min 左右。观察、比较色谱图。结果表明,空白血浆中的内源性物质和代谢物等不影响阿齐沙坦的准确测定。

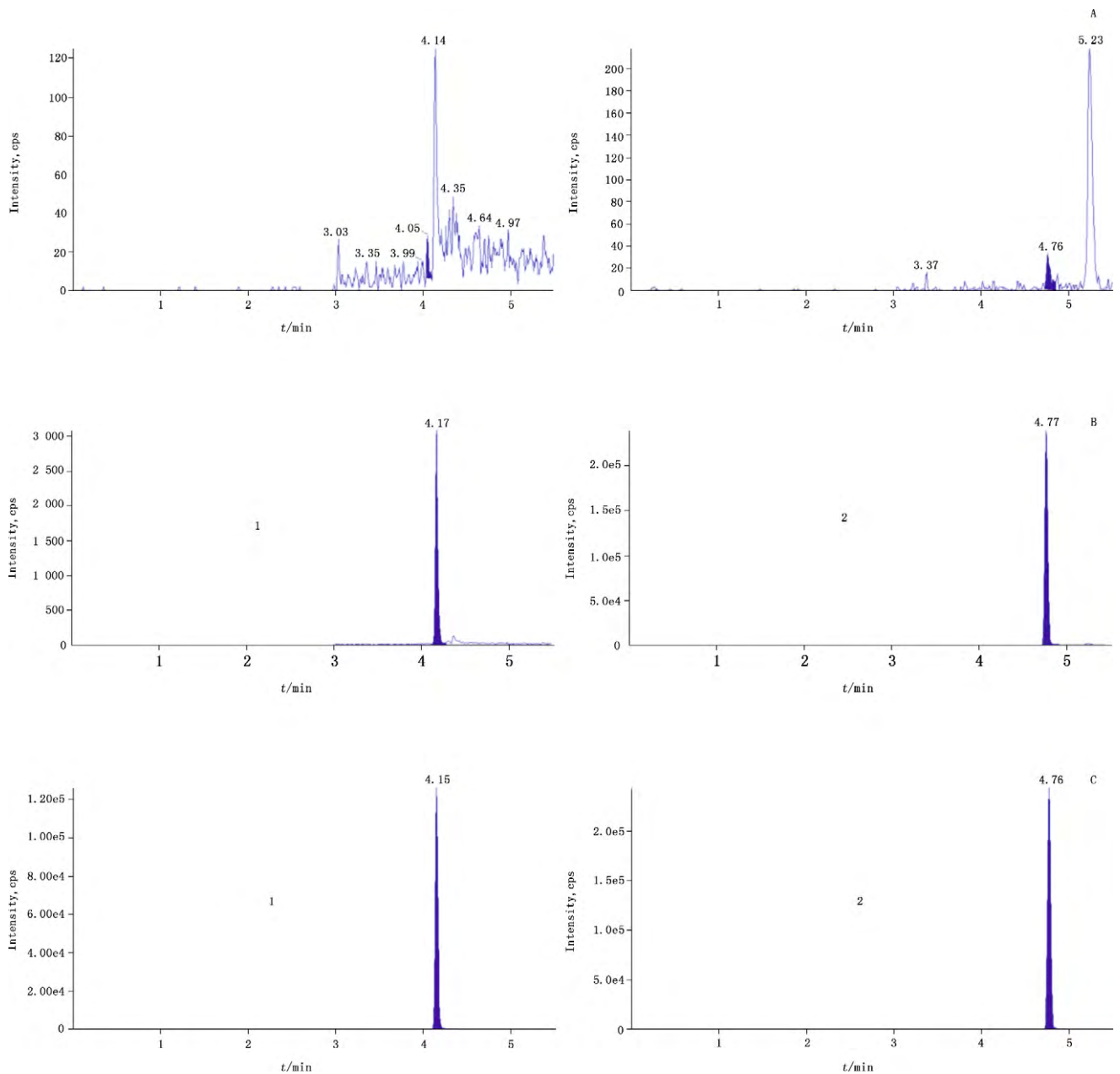
6.3 基质效应 取 6 份不同批次的空白血浆,涡旋约 30 s。每个批次的血浆取 3 份,每份 200 μL,分别置于 1.5 mL 离心管中,每份分别加乙腈 400 μL,振荡 30 s,13 000 r·min⁻¹ 离心 5 min,获得相应的上清液置于新的 1.5 mL 离心管,向其中分别依次加入内标工作液 20 μL、精密吸取低、中、高 3 种浓度阿齐沙坦的质控工作液各 20 μL,振荡 30 s,13 000 r·min⁻¹ 离心 5 min,取上清液进样。每批次的空白血浆需配制低、中、高浓度质控样品,每个浓度平行制备 6 份。记录色谱图,阿齐沙坦和内标峰面积分别记为 B₁ 和 B₂。

分别精密吸取阿齐沙坦低、中、高浓度质控工作液各 20 μL,向其分别依次加入内标工作液 20 μL 及水 200 μL,涡旋 30 s,吸取 10 μL 进样分析,每个浓度平行配制 6 份。记录色谱图,阿齐沙坦和内标峰面积分别记为 A₁ 和 A₂。

按 $ME = B_1/A_1 \times 100\%$ 计算阿齐沙坦的基质效应,按 $ME = B_2/A_2 \times 100\%$ 计算内标的基质效应,结果见表 1。

6.4 提取回收率 按“5.1”项方法平行配制阿齐沙坦低、中、高 3 种浓度血浆质控样本各 6 份并测定。记录色谱图,阿齐沙坦和内标峰面积分别记为 C₁ 和 C₂。按 $REC = C_1/B_1 \times 100\%$ 计算提取回收率,结果见表 1。

6.5 精密度和准确度 按“5.1”项方法配制 LLOQ 血浆样品(0.01 μg·mL⁻¹)及低(0.023 8 μg·mL⁻¹)、中(0.595 μg·mL⁻¹)、高(9.52 μg·mL⁻¹)浓度的质控血浆样品并处理,计算精密度和准确度(n=6);1 批内测定 6 次,计算批内变异;连续测定 3 批,计算批间变异。批内、批间 RSD 均小于 15%,结果见表 2。



1. 阿齐沙坦 (azilsartan) 2. 内标 (IS)

A. 空白血浆 (blank plasma) B. LLOQ 血浆样品 (空白血浆加阿齐沙坦和内标) [LLOQ plasma sample (blank plasma spiked with azilsartan and IS)]

C. 每人 40 mg 口服给药后 1.0 h 的血浆样本 (plasma sample 1 h after oral administration of (40 mg per person))

图 2 测定血浆中阿齐沙坦和内标的 MRM 色谱图

Fig. 2 MRM chromatograms of azilsartan and IS obtained from human plasma samples

6.6 稳定性考察 阿齐沙坦对照品储备液和内标储备液在 -20 冰箱保存 41 d 后, 与新配制相应储备液同时按“5.1”项方法处理后进行分析, 用峰面积积分比值进行比较。结果表明, 阿齐沙坦和内标

的峰面积积分比值偏差分别为 0.52% 和 2.4%, RSD (n=3) 分别为 4.0% 和 4.8%。由此表明, 阿齐沙坦对照品和内标的储备液在 -20 条件下保存 41 d 稳定。

表1 基质效应及提取回收率结果(n=6)

Tab. 1 Results of matrix effect and extraction recovery

成分 (component)	浓度 (concentration) /($\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)	基质效应 (matrix effect)		提取回收率 (extraction recovery)	
		Mean/%	RSD/%	Mean/%	RSD/%
阿齐沙坦 (azilsartan)	0.023 8	94.9	9.0	83.2	7.9
	0.595	90.3	4.2	96.2	5.1
	9.52	100.5	1.7	90.6	3.4
内标(IS)	0.107	105.7	3.6	86.2	3.8

表2 血浆中阿齐沙坦精密度和准确度(n=6)

Tab. 2 Precision and accuracy of azilsartan in human plasma

	浓度 (concentration) /($\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)	测定值(found)	精密度	准确度
		Mean \pm SD /($\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)	(precision) RSD/%	(accuracy) /%
批内 (intra-day)	0.010 0	0.009 0 \pm 0.00	4.3	89.2
	0.023 8	0.021 9 \pm 0.00	4.0	91.8
	0.595	0.601 \pm 0.020	2.9	101.1
	9.52	10.5 \pm 0.47	4.4	110.2
批间 (inter-day)	0.010 0	0.009 6 \pm 0.00	11.5	95.2
	0.023 8	0.022 8 \pm 0.00	6.9	95.8
	0.595	0.611 \pm 0.03	5.0	102.7
	9.52	9.85 \pm 0.59	6.0	103.5

按“5.1”项方法配制阿齐沙坦低、中、高3种浓度的血浆质控样品各6份,分别考察血浆样品室温(20 $^{\circ}\text{C}$)放置5 h, -70 $^{\circ}\text{C}$ 冰箱中保存并反复冻融3次, -70 $^{\circ}\text{C}$ 冰箱中保存30 d及样品处理后自动进样器(10 $^{\circ}\text{C}$)中放置20 h的稳定性。考察结果见表3,结果表明,在上述保存条件下样品均能保持稳定。

7 应用

9名健康男性受试者,经体验合格,签署知情同意书,并经浙江大学医学院附属第一医院伦理委员会审批同意,进行药代动力学实验。实验中受试者于用药前10 h禁食,次日早晨口服40 mg阿齐沙坦。受试者于服药前后0.00、0.33、0.67、1.0、1.5、2.0、2.5、3.0、3.5、4.0、5.0、6.0、8.0、12.0、24.0和48.0 h从静

脉采血4 mL,置于抗凝采血管中,混匀,离心(4 000 $\text{r}\cdot\text{min}^{-1}$, 4 $^{\circ}\text{C}$, 10 min),分离上层血浆,按“5.1”项方法处理后测定各血浆样品中的阿齐沙坦的浓度。采用WinNolin 6.3计算阿齐沙坦的药动学参数。9名健康受试者口服阿齐沙坦片40 mg后药物动力学参数见表4,平均血药浓度-时间曲线见图3。结果表明,建立的阿齐沙坦血药浓度LC-MS/MS分析方法适用于阿齐沙坦人体药代动力学的系统研究。

8 讨论

8.1 内标选择 在内标筛选过程中,分别尝试氯沙坦、厄贝沙坦、普罗奈尔、奥美拉唑等化合物。仅奥美拉唑做内标时,保留时间与阿齐沙坦相近,质谱行为相似,提取回收率较好(90.6% \pm 3.1%),因此最终选择奥美拉唑作内标。

表3 多种储存条件下阿齐沙坦和内标稳定性(n=3)

Tab. 3 Stability of azilsartan and IS under various storage conditions

保存条件 (stability conditions)	浓度 (concentration)/ ($\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)	测定值(found)	
		Mean \pm SD/ ($\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)	准确度 (accuracy)/ %
室温放置5 h (room-temperature for 5 hours)	0.023 8	0.024 0 \pm 0.00	100.6
	0.595	0.602 \pm 0.01	101.3
	9.52	9.32 \pm 0.16	97.9
自动进样器放置20 h (autosampler for 20 hours)	0.023 8	0.022 9 \pm 0.00	96.4
	0.595	0.654 \pm 0.02	110.0
	9.52	9.37 \pm 0.08	98.4
3次冻融 (three freeze-thaw cycles at -70 $^{\circ}\text{C}$)	0.023 8	0.024 5 \pm 0.00	103.0
	0.595	0.612 \pm 0.01	103.0
	9.52	8.87 \pm 0.12	93.3
长期冻存 (storage at -70 $^{\circ}\text{C}$ for 30 days)	0.023 8	0.021 6 \pm 0.00	90.6
	0.595	0.579 \pm 0.03	97.1
	9.52	9.00 \pm 0.09	94.5

表 4 9 例中国健康受试者口服 40 mg 阿齐沙坦的药动学参数 (n=9)

Tab. 4 Pharmacokinetic properties of 9 Chinese healthy volunteers after oral administration 40 mg of azilsartan

受试者 (test)	$t_{1/2}/h$	T_{max}/h	$C_{max}/$ ($\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$)	$AUC_{0-t}/$ ($\mu\text{g} \cdot \text{h} \cdot \text{mL}^{-1}$)	$AUC_{0-\infty}/$ ($\mu\text{g} \cdot \text{h} \cdot \text{mL}^{-1}$)	V_z/L	$Cl/$ ($L \cdot h^{-1}$)	MRT_{0-t}/h	$MTR_{0-\infty}/h$
1	11.50	1.50	4.90	34.46	35.77	18 557.38	1 118.22	9.63	11.65
2	10.44	1.50	3.48	25.54	26.21	22 985.39	1 525.95	8.92	10.32
3	13.01	2.00	3.72	39.60	41.89	17 922.52	954.94	11.00	14.05
4	11.65	2.00	3.67	33.59	35.10	19 150.79	1139.72	10.77	13.10
5	14.08	2.50	3.49	39.77	43.04	18 881.88	929.46	12.40	16.65
6	8.99	1.50	2.85	20.47	20.80	24 934.62	1 922.79	8.40	9.22
7	5.61	4.00	2.55	18.76	19.87	16 285.46	2 012.79	6.70	8.13
8	5.67	3.00	2.30	15.60	16.33	20 051.90	2 450.12	6.26	7.41
9	10.41	2.00	2.96	34.42	35.59	16 874.57	1 124.02	11.07	12.78
Mean	10.15	2.22	3.32	29.13	30.51	19 516.06	1 464.22	9.46	11.48

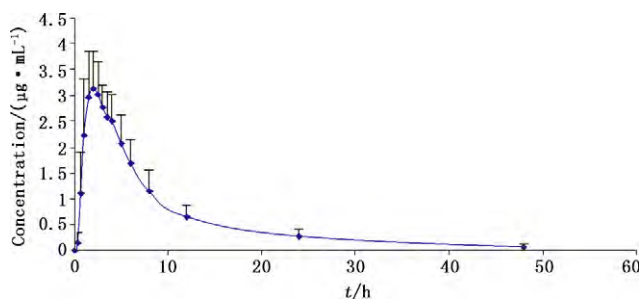
图 3 9 名健康中国人口服 40 mg 阿齐沙坦的浓度-时间曲线 (mean \pm SD, n=9)

Fig. 3 Plasma concentration-time curve of 9 Chinese healthy volunteers after oral administration 40 mg of azilsartan

8.2 分析方法的优化 为了获得较好的峰形和最大的响应值,对包括流动相、固定相及柱温等液相色谱条件进行优化。结果发现:1) 甲醇作有机相时色谱的峰展宽较窄;乙腈作有机相时色谱峰得到改善,但出现色谱峰拖尾现象;2) 水相中加入甲酸或乙酸铵可改善峰拖尾的现象,但甲酸会抑制阿齐沙坦和内标的离子化,加入乙酸铵会极大改善阿齐沙坦和内标的峰形;3) Agilent ZORBAX SB-Aq 分析柱(3.0 mm \times 100 mm, 3.5 μm ;反相烷基化学键合到特殊的 ZORBAX 硅胶)的分离效果和峰形显著优于 Waters XDB C₁₈ 和 Agilent SB-C₁₈ 柱(二异丁基正十八烷基硅烷固定相化学键合到高纯的 ZORBAX 硅胶)。

8.3 标准曲线拟合方式的选择 最初在进行标准曲

线拟合时,尝试采用加权($1/x$)最小二乘法进行曲线回归获得标准曲线方程,但由于阿齐沙坦测定时标准曲线浓度范围相差超过百倍,计算得到的低浓度区域结果准确度达不到法定要求^[13], r 值过小。故尝试使用加权($1/x^2$)进行拟合,测定结果相对偏差在不同浓度区间比较均衡。

9 结论

目前国内主要采用 HPLC 法测定阿齐沙坦的含量^[14-16],关于血浆样本中阿齐沙坦的分析测定鲜有文献报道。本文建立的 LC-MS/MS 分析方法操作简单,采用直接沉淀蛋白法,准确度高、基质干扰小、重复性好,比适用于阿齐沙坦的临床药动学研究。

参考文献

- [1] DARGAD RR, PAREKH JD, DARGAD RR, et al. Azilsartan: novel angiotensin receptor blocker[J]. J Assoc Physicians India, 2016, 64(3):96
- [2] PERRY CM. Azilsartan medoxomil: a review of its use in hypertension[J]. Clin Drug Investig, 2012, 32(9):621
- [3] WHITE WB, WEBER MA, SICA D, et al. Effects of the angiotensin receptor blocker azilsartan medoxomil versus olmesartan and valsartan on ambulatory and clinic blood pressure in patients with stages 1 and 2 hypertension[J]. Hypertension, 2011, 57(3):413
- [4] BAKRIS GL, SICA D, WEBER M, et al. The Comparative effects of azilsartan medoxomil and olmesartan on ambulatory and clinic blood

- pressure[J] .J Clin Hypertens(Greenwich),2011 ,13(2):81
- [5] SICA D ,WHITE WB ,WEBER MA ,et al .Comparison of the novel angiotensin receptor blocker azilsartan medoxomil vs valsartan by ambulatory blood pressure monitoring[J] .J Clin Hypertens (Greenwich),2011 ,13(7):467
- [6] RAKUGI H ,ENYA K ,SUGIURA K ,et al .Comparison of the efficacy and safety of azilsartan with that of candesartan cilexetil in Japanese patients with grade I-II essential hypertension :a randomized ,double-blind clinical study[J] .Hypertens Res ,2012 ,35(5):552
- [7] KUSUMOTO K ,IGATA H ,OJIMA M ,et al .Antihypertensive , insulin-sensitising and renoprotective effects of a novel ,potent and long-acting angiotensin II type 1 receptor blocker ,azilsartan medoxomil ,in rat and dog models[J] .Eur J Pharmacol ,2011 ,669 (1-3):84
- [8] ZAIKEN K ,CHENG JWM .Azilsartan medoxomil :a new angiotensin II receptor blocker[J] .Clin Ther ,2011 ,33(11):1577
- [9] BAKER WL ,WHITE WB .Azilsartan medoxomil :a new angiotensin II receptor antagonist for treatment of hypertension[J] .Ann Pharmacother ,2011 ,45(12):1506
- [10] EBEID WM ,ELKADY EF ,EL-ZAHER AA ,et al .Stability-indicating RP-LC method for determination of azilsartan medoxomil and chlorthalidone in pharmaceutical dosage forms :application to degradation kinetics[J] .Anal Bioanal Chem ,2014 ,406(26):6701
- [11] HAO G ,BAI S ,LIANG H ,et al .Development and validation of a HPLC-MS/MS method with electrospray ionization for quantitation of potassium oxonate in human plasma :application to a pharmacokinetic study[J] .Exp Ther Med ,2013 ,5(3):932
- [12] KUZE Y ,KOGAME A ,JINNO F ,et al .Development ,validation and application of the liquid chromatography tandem mass spectrometry method for simultaneous quantification of azilsartan medoxomil (TAK-491) ,azilsartan(TAK-536) ,and its 2 metabolites in human plasma[J] .J Chromatogr ,2015 ,1001 :174
- [13] 商庆节 ,吴玲 ,罗联荣 ,等 .SPSS 在生物分析测定过程中计算加权标准曲线的应用[J] .数理医药学杂志 ,2013 ,26(3):356
- SHANG QJ ,WU L ,LUO LR ,et al .The application of SPSS in the calculation of weighted standard curve in bioanalysis[J] .J Math Med ,2013 ,26(3):356
- [14] 李瑛 ,张腾 ,戴根来 .HPLC 法测定阿齐沙坦片的溶出度[J] .安徽医药 ,2015 ,19(10):1887
- LI Y ,ZHANG T ,DAI GL .Determination of dissolution of azithamide tablets by HPLC[J] .Anhui Med Pharm J ,2015 ,19 (10):1887
- [15] 张敏 ,霍立茹 ,公晓伟 ,等 .HPLC 法测定阿齐沙坦片含量[J] .中国药房 ,2014 ,25(41):3907
- ZHANG M ,HUO LR ,GONG XW ,et al .Content determination of azilsartan tablets by HPLC[J] .China Pharm ,2014 ,25(41):3907
- [16] 顾维钧 ,侯玉婷 ,杨明华 ,等 .高效液相色谱法测定阿奇沙坦的含量和有关物质[J] .药物分析杂志 ,2014 ,34(12):2185
- GU WJ ,HOU YT ,YANG MH ,et al .HPLC determination of azilsartan content and its related substances[J] .Chin J Pharm Anal ,2014 ,34(12):2185

(本文于 2016 年 6 月 13 日收到)