

LC-MS/MS 法测定人血浆中辛伐他汀浓度

陶春蕾¹, 许 钊¹, 许 杨², 朱玲玲²

(1. 安徽中医学院, 安徽 合肥 230031; 2. 安徽万邦医药科技有限公司, 安徽 合肥 230088)

摘要:为了建立高效液相色谱-质谱联用法测定人血浆中辛伐他汀浓度的方法, 选用 Ultimate XB-C₁₈ 柱(2.1 m×100 mm, 3 μm), 以 V(甲醇):V(乙腈):V(2.5 mmol/L 乙酸铵)=45:50:5 的溶液为流动相, 样品用沉淀蛋白法处理后进样, 流速为 0.3 mL/min。选用 Finnigan TSQ Quantum Access 液质联用(LC-MS/MS) 分析仪的选择反应监测(SRM)扫描方式进行监测, 选择电喷雾离子源 ESI, 正离子方式。辛伐他汀的线性范围为 0.1~20 μg/L, 定量下线为 0.1 μg/L。准确度与精密度结果显示, 方法日间、日内相对标准偏差(RSD) 小于 15%, 方法提取回收率为 71.96%~78.44%。稳定性试验中, 血浆中辛伐他汀在各种储存条件下均较稳定。试验表明, 该方法快速、灵敏, 专属性强、重现性好, 可用于人血浆中辛伐他汀浓度的测定和药代动力学研究。

关键词:高效液相色谱-质谱联用法; 人血浆; 辛伐他汀; 药代动力学

中图分类号: O 657. 63 文献标识码: A 文章编号: 1004-2997(2012)03-0087-07

Determination of Simvastatin in Human Plasma by LC-MS/MS

TAO Chun-lei¹, XU Fan¹, XU Yang², ZHU Ling-ling²

(1. Anhui University of Traditional Chinese Medicine, Hefei 230031, China;

2. Anhui state medical technology limited company, Hefei 230088, China)

Abstract: Simvastatin in human plasma was determined by LC-MS/MS. After protein precipitation the analyte and internal standard were separated on a Ultimate XB-C₁₈ (2.1 m×100 mm, 3μm) using the mobile phase of V(methanol):V(acetonitrile):V(2.5 mmol/L ammonium acetate) = 45:50:5 at a flow rate of 0.3 mL/min. Detection was carried out by electrospray positive ionization mass spectrometry in the SRM mode. The assay is linear over the range 0.1~20 μg/L with a lower limit of quantitation of 0.1 μg/L. Intra-day and inter-day precision are both less than 15%, respectively. The recoveries of Simvastatin are 71.96%~78.44%, and stabilities are good. The results show that it is a rapid, sensitive, selective and reliable method for the determination of Simvastatin in human plasma. The assay can be applied for the determination of Simvastatin in human plasma and the study on pharmacokinetics.

收稿日期:2011-10-27; 修回日期:2012-02-29

作者简介:陶春蕾(1971~),女(汉),安徽合肥人,副主任药师,从事临床药学研究。E-mail:13905514586@139.com

通信作者:许 钊(1970~),男(汉),安徽合肥人,教授,从事药理学研究。E-mail:13905514586@139.com

Key words: LC-MS/MS; Simvastatin; pharmacokinetics; human plasma

辛伐他汀为 3-羟基-3-甲基-戊二酰-辅酶 A (HMG-CoA) 还原酶的抑制剂, 抑制内源性胆固醇的合成, 为降血脂药。辛伐他汀可降低正常的和升高的低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)水平, 也可降低极低密度脂蛋白(VLDL)和甘油三酯(TG), 并升高高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)。辛伐他汀对于脂蛋白、纤维蛋白原和冠心病的其他生化指标的影响尚不明确^[2]。

辛伐他汀口服后对肝脏有高度的选择性, 其在肝脏中的浓度明显高于其他非靶性组织, 大部分辛伐他汀经肝组织吸收, 在肝脏发挥主要作用, 随后从胆汁中排泄。只有低于 5% 口服剂量活性结构的辛伐他汀在外围中发现, 而其中 95% 可与血浆蛋白结合。口服辛伐他汀 20 mg 后, 1.5 h 达到最大血药浓度, $T_{1/2}$ 约为 4.0 h。

辛伐他汀主要临床适应症有高脂血症和冠心病, 辛伐他汀一般耐受性良好, 大部分不良反应轻微且为一过性。不良反应(分为可能、可疑或肯定)与药物有关的发生率大于或等于 1% 的有: 腹痛、便秘、胃肠胀气。发生率在 0.5% ~ 0.9% 的不良反应有疲乏、无力、头痛。发现肌病的报告很罕见。

目前, 文献报道测定血浆中辛伐他汀浓度的方法有: HPLC-紫外检测法、HPLC-荧光检测法、GC/MS 法和 LC/MS 法^[3-10], 这些方法灵敏度低、样品处理方法复杂。本试验建立了 LC-MS/MS 方法, 旨在为测定人血浆中辛伐他汀浓度和研究辛伐他汀片的人体药代动力学打好基础。根据国家食品药品监督管理局 2010L04904、2010L03719 号批文的要求, 观察健康志愿者空腹口服威特(湖南)药业有限公司和辅仁药业集团有限公司的辛伐他汀片的血药浓度经时过程, 计算相应药动学参数, 以杭州默沙东制药有限公司生产的辛伐他汀片为参比制剂, 估算其相对生物利用度, 并进行生物等效性检验, 为临床用药的有效性和安全性提供依据, 并进一步指导临床用药^[11-12]。

1 材料与方法

1.1 药品与试剂

试验制剂 T1 药: 辛伐他汀片, 威特(湖南)

药业有限公司, 规格: 20 mg/片, 批号: 100506, 药检合格; 试验制剂 T2 药: 辛伐他汀片, 辅仁药业集团有限公司, 规格: 10 mg/片, 批号: 20101201, 药检合格; 参比制剂(R): 辛伐他汀片, 杭州默沙东制药有限公司, 规格: 20 mg/片, 批号: 100497, 药检合格; 辛伐他汀对照品: 批号: 100601-201003, 含量为 99.0%, 购买自中国药品生物制品检定所; 瑞格列奈对照品: 批号: HOI136, 含量为 99.8%, USP ROCKVILLE, MD; 甲醇, 乙腈: 色谱纯; 乙醚, 正己烷: 国药集团化学试剂有限公司产品, 分析纯; 异丙醇: 天津市康科德科技有限公司产品, 色谱纯; 乙酸铵: 沈阳市合富服务公司化学试剂分装厂产品, 分析纯; 纯净水: 杭州娃哈哈集团有限公司产品; 空白血浆: 辽宁省血液中心提供。

1.2 仪器

Finnigan TSQ Quantum Access 液质联用(LC-MS/MS)分析仪: 美国热电公司产品, 配备电喷雾离子源 ESI, Finnigan Surveyor LC Pump Plus 四元泵及 Finnigan Surveyor autosampler Plus 自动进样器、Xcalibur 2.0.7 操作软件及 LCQuan 2.5.6 定量分析软件。SK-1 快速混匀器, 常州国华电器有限公司产品; LD4-2A 离心机: 北京医用离心机厂产品; TGL-16G 高速离心机: 上海安亭科学仪器厂产品; MDF-U32V 超低温冰箱: 日本 SANYO 公司产品; XS-225A 电子分析天平: PRECISA 生产; Finnipipette 系列取液器: 美国 Thermo Finnipipette 公司产品。

1.3 色谱条件

色谱柱: Ultimate XB-C₁₈ (2.1 m × 100 mm, 3 μm); 流动相: V(甲醇): V(乙腈): V(2.5 mmol/L 乙酸铵) = 45: 50: 5 的混合溶液, 流速 0.3 mL/min; 柱温: 30 °C; 进样量: 10 μL。

1.4 质谱条件

离子源: ESI; 离子检测方式: SRM; 离子极性: 正离子; 电喷雾电压 4 800 V; 毛细管温度: 350 °C; 鞘气流速: 45 Arb; 辅助气流速: 15 Arb; 碰撞气压力: 0.2 Pa; 用于定量的离子分别为辛伐他汀 m/z : 419.3/199.1, 碰撞电压 15 eV; 内标瑞格列奈 m/z : 453.3/230.3, 碰撞电压 25 eV; 扫描宽度为 0.01, 扫描时间为 0.3 s。

1.5 试验方案

本试验采用三周期三制剂交叉试验设计, 男性健康受试者 24 名随机分成 3 组, 每组 8 名受试者, 按下表以相同剂量进行给药, 每位受试者均分别空腹口服试验制剂威特(湖南)药业有限公司的辛伐他汀片或辅仁药业集团有限公司的辛伐他汀片, 或参比制剂杭州默沙东制药有限公司的辛伐他汀片, 进行交叉对照和自身对照, 按单剂给药(20 mg)。试验周期之间的清洗间隔为 1 周, 1 周后再进行第二周期服药, 连服药三周期。

服药前受试者禁食过夜(禁食 10 h 以上), 于次日早晨 8:00 空腹服用试验用辛伐他汀片, 或辅仁药业集团有限公司的辛伐他汀片, 或参比制剂杭州默沙东制药有限公司辛伐他汀片 20 mg, 用 250 mL 温开水送服。服药后 2 h 可饮水, 4 h 进统一清淡饮食。受试者服药后避免剧烈运动, 试验期间禁烟、酒、茶和含咖啡因的饮料, 试验前 2 周至整个试验结束, 禁服其它药物。每例受试者均于服药前在前臂静脉安置留置针, 抽取空白血样 3 mL, 并分别于服药后 0.33、0.67、1.0、1.5、2.0、2.5、3.0、4.0、6.0、8.0、12.0、15.0、24.0 h 各采血 3 mL, 共计 14 针。血浆标本收集于肝素钠抗凝管内, 于室温静置后以 3 000 r/min 离心 10 min 分离血浆, 血浆样本置 -80 °C 低温冰箱避光保存, 备测。于服药清洗期密切观察受试者的一般情况, 1 周后进行交叉服药, 连服药三周期, 每次按照上述时间点采血 14 针。试验结束后所有受试者体检。

1.6 血浆样品处理

精密量取 500 μL 血浆, 加入 50 μL 内标瑞格列奈对照溶液(40 $\mu\text{g}/\text{L}$), 涡旋 30 s, 分别加入 100 μL 乙腈和 200 μL 0.1 mol/L 的乙酸铵, 再加入 3 mL 提取剂($V(\text{乙醚}) : V(\text{正己烷}) : V(\text{异丙醇}) = 80 : 20 : 3$), 震荡涡旋 1 min, 以 4 000 r/min 离心 10 min, 提取上层有机相 2.5 mL 于试管中, 在 40 °C 水浴中空气流吹干, 加 200 μL 流动相复溶, 涡旋 30 s, 以 12 000 r/min 离心 5 min 后, 取上清液 10 μL 进样分析。

1.7 分析方法验证

1.7.1 专属性

精密量取健康人体混合空白血浆 500 μL , 按 1.6 项下自“分别加入 100 μL 乙腈和 200 μL 0.1 mol/L 的乙酸铵”起依法操作, 得色谱图示

于图 A; 取辛伐他汀(30 $\mu\text{g}/\text{L}$)对照溶液 50 μL 、瑞格列奈(40 $\mu\text{g}/\text{L}$)对照溶液 50 μL , 加入 100 μL 流动相混匀后, 取 10 μL 进样分析得色谱图 B, 辛伐他汀保留时间为 2.808 min, 瑞格列奈保留时间为 1.719 min; 取辛伐他汀(30 $\mu\text{g}/\text{L}$)对照溶液 50 μL 加入试管中, 40 °C 水浴空气流吹干, 精密加入空白血浆 500 μL , 按 1.6 项下, 自“精密加入 50 μL 内标瑞格列奈对照溶液(40 $\mu\text{g}/\text{L}$)”起依法操作, 得色谱图示于图 C, 辛伐他汀保留时间为 2.848 min, 瑞格列奈保留时间为 1.718 min; 取受试者 A 给 T_2 药 6.0 h 后采集的血浆样品, 按 1.6 项下依法操作, 得色谱图示于图 D, 辛伐他汀保留时间为 2.780 min, 瑞格列奈保留时间为 1.668 min。

结果表明, 出峰时间和峰形状均相近, 峰形好, 药物峰及杂质峰分离效果好, 血浆中的内源性物质不干扰辛伐他汀和内标瑞格列奈的测定。

1.7.2 血浆中辛伐他汀标准曲线和定量下限

精密配制 200、100、50、25、10、5、2、1 $\mu\text{g}/\text{L}$ 的辛伐他汀对照溶液; 另精密配制 40 $\mu\text{g}/\text{L}$ 的瑞格列奈做为内标的储备液。

取辛伐他汀储备液, 依次配制成相当于辛伐他汀血浆浓度为 0.1、0.2、0.5、1、2.5、5、10、20 $\mu\text{g}/\text{L}$ 的样品, 按 1.6 项下依法操作, 并以上述色谱、质谱条件进行测定, 建立辛伐他汀的标准曲线。分别以待测物辛伐他汀浓度(X , $\mu\text{g}/\text{L}$)为横坐标, 待测物辛伐他汀色谱峰面积(A_s)与内标瑞格列奈色谱峰面积(A_i)的比值($Y = A_s/A_i$)为纵坐标, 用加权($1/X^2$)最小二乘法进行线性回归运算, 求得的直线方程即为标准曲线, 方法学确认结果列于(每天做 2 条标准曲线拟合成一条)表 2。结果表明辛伐他汀在 0.1~20 $\mu\text{g}/\text{L}$ 范围内线性关系良好, 定量下限为 0.1 $\mu\text{g}/\text{L}$ 。(S/N>10)。

1.7.3 精密度与准确度

取空白血浆, 配制辛伐他汀低、中、高 3 个浓度(0.25、3 和 16 $\mu\text{g}/\text{L}$)的质量控制(QC)样品, 按 1.6 项下依法操作, 每一浓度进行 6 样本分析, 连续测定 3 天, 根据当日的标准曲线, 计算 QC 样品的测得浓度。根据 QC 样品结果计算本法的精密度和准确度。辛伐他汀的低、中、高 3 个质控浓度的日间精密密度为 10.19%、7.85%、6.60%。

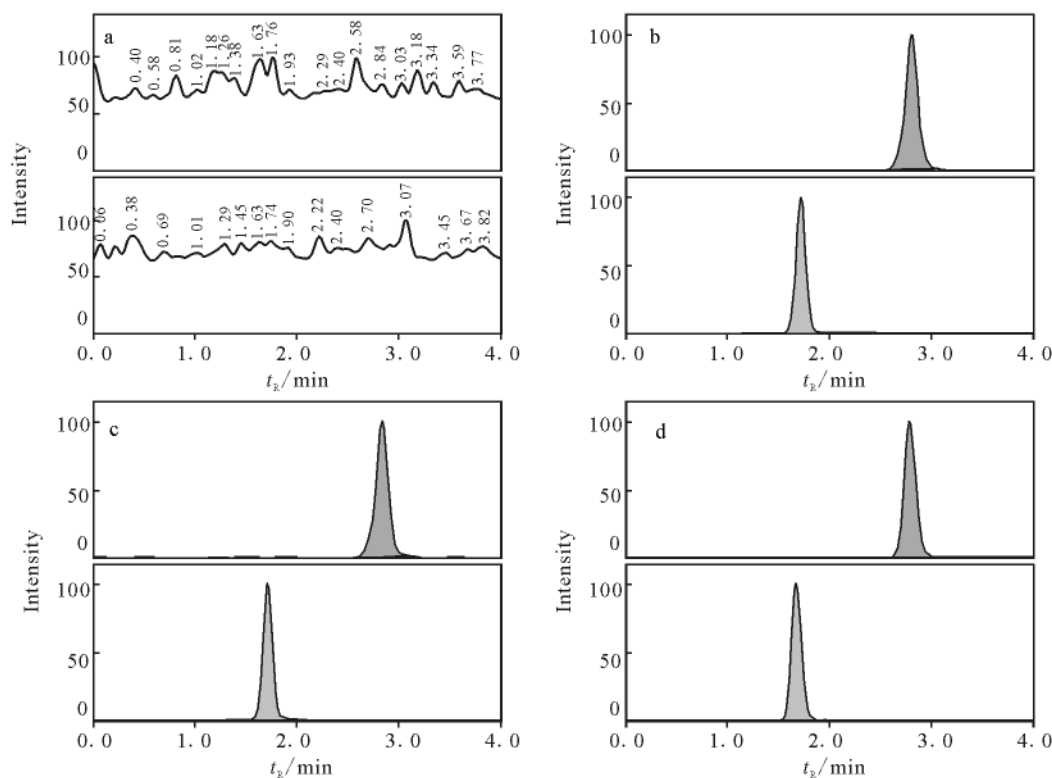


图 1 辛伐他汀方法学专属性图谱

Fig. 1 Simvastatin methodology specificity mapping

1.7.4 待测样品稳定性

取空白血浆,配制成辛伐他汀浓度为(0.25、3和16 $\mu\text{g/L}$)低、中、高3个浓度的血浆样品;按1.6项下操作,考察室温放置6h稳定性,样品处理后放置12h稳定性,血浆样品在 -80°C 冰箱中反复冻融3次稳定性,冷冻条件下放置32天稳定性。结果表明,辛伐他汀血浆样本室温放置6h的RSD分别为5.03%、3.46%、0.59%。样品处理后放置12h的RSD分别为9.81%、1.77%、0.14%。血浆样品在 -80°C 冰箱中反复冻融3次的RSD分别为1.65%、3.18%、0.34%。冷冻条件下放置32天稳定RSD分别为0.08%、3.17%、0.53%。

1.7.5 提取回收率和基质效应试验

取500 μL 空白血浆,分别加入100 μL 乙腈和200 μL 0.1 mol/L的乙酸铵,再加入3 mL提取剂($V(\text{乙醚}) : V(\text{正己烷}) : V(\text{异丙醇}) = 80 : 20 : 3$),震荡涡旋1 min,以4 000 r/min离心10 min,提取上层有机相2.5 mL于试管中,分别精密加入辛伐他汀浓度为(2.5、30和160 $\mu\text{g/L}$)低、中、高对照液50 μL 和内标瑞格列奈对照溶液(40 $\mu\text{g/L}$)50 μL ,于 40°C 水浴中空气流吹干,加200 μL 流动相复溶,涡旋30 s,以12 000

r/min离心5 min后,取上清液10 μL 进样分析。得到辛伐他汀和内标瑞格列奈的峰面积值 A_{SIM} 和 A_{REP} 。

分别精密加入辛伐他汀浓度为(2.5、30和160 $\mu\text{g/L}$)低、中、高对照液50 μL 和内标瑞格列奈对照溶液(40 $\mu\text{g/L}$)50 μL 于试管中, 40°C 空气流吹干,加入200 μL 流动相,混匀后取10 μL 进样分析,得到辛伐他汀和内标瑞格列奈的峰面积值 B_{SIM} 和 B_{REP} 。

分别精密加入辛伐他汀浓度为(2.5、30和160 $\mu\text{g/L}$)低、中、高对照液50 μL , 40°C 空气吹干,加入空白血浆500 μL ,配制成辛伐他汀浓度为(0.25、3和16 $\mu\text{g/L}$)低、中、高3个浓度的血浆样品,按1.6项下自“精密加入50 μL 内标瑞格列奈对照溶液(40 $\mu\text{g/L}$)”依法操作,得到辛伐他汀和内标瑞格列奈的峰面积值 C_{SIM} 和 C_{REP} ;按下式计算:提取回收率(%) = $C/A \times 100\%$,基质效应(%) = $A/B \times 100\%$,结果列于表1~4,辛伐他汀的提取回收率为71.96%~78.44%,内标瑞格列奈的平均提取回收率为86.97%。辛伐他汀的基质效应范围77.69%~88.67%,内标瑞格列奈的平均基质效应为95.01%。

表 1 辛伐他汀在血浆中的提取回收率

Table 1 Simvastatin in plasma of extraction recovery

配制浓度 $C/(\mu\text{g/L})$	编号	均值 \pm SD	RSD/%	回收率/%
0.25	C _{SIM}	2345.38 \pm 279.98	11.94	78.44
	A _{SIM}	2990.15 \pm 221.37	7.4	
3	C _{SIM}	31 023.98 \pm 3 785.55	12.2	71.96
	A _{REP}	43 115.77 \pm 1 112.51	2.58	
16	C _{SIM}	167 675.96 \pm 11 618.44	6.93	74.88
	A _{SIM}	223 937.66 \pm 17 126.81	7.65	

表 2 内标瑞格列奈的提取回收率

Table 2 Internal standard repaglinide extraction recovery

配制浓度 $C/(\mu\text{g/L})$	编号	均值 \pm SD	RSD/%	回收率/%
40	C _{REP}	35 276.66 \pm 2 971.79	8.42	86.97
	A _{REP}	40 564.20 \pm 3 956.21	9.75	

表 3 辛伐他汀的基质效应

Table 3 Simvastatin of matrix effect

配制浓度 $C/(\mu\text{g/L})$	编号	均值 \pm SD	RSD/%	基质效应/%
0.25	A _{SIM}	2 990.15 \pm 221.37	7.40	84.52
	B _{SIM}	3 537.87 \pm 232.42	6.57	
3	A _{SIM}	43 115.77 \pm 1 112.51	2.58	77.69
	B _{SIM}	55 500.614 \pm 2 601.90	4.69	
16	A _{SIM}	223 937.66 \pm 17 126.81	7.65	88.67
	B _{SIM}	252 563.24 \pm 36 102.42	14.29	

表 4 内标瑞格列奈的基质效应

Table 4 Internal standard repaglinide of the matrix effect

配制浓度 $C/(\mu\text{g/L})$	编号	均值 \pm SD	RSD/%	基质效应/%
40	A _{REP}	40 564.20 \pm 3 956.21	9.75	95.01
	B _{REP}	42 696.53 \pm 2 786.18	6.53	

1.8 药动学数据处理

采用 DAS2.1.1 软件计算两者的药动学参数。以实测值计算 C_{max} 、 t_{max} ；以末端血药浓度的对数值对时间进行回归，求得斜率 Ke 及 $t_{1/2}$ ，运用梯形法计算 $AUC_{(0-t)}$ 。根据试验制剂和参比制剂的 $AUC_{(0-t)}$ 计算相对生物利用度。 $AUC_{(0-\infty)} = AUC_{0-t} + Ct/\lambda z$ (t 为最后一次可实测血药浓度的采样时间； Ct 为末次可测定样本药物浓度； λz 为对数血药浓度—时间曲线末端直线部分求得的末端消除速率常数)。

2 结果

2.1 平均血药浓度-时间曲线图

应用本研究的方法测定 24 名中国成年健康受试者口服试验制剂 (T_1 、 T_2 药) 和参比制剂 (R 药) 辛伐他汀片平均血药浓度—时间曲线。如图 2 所示, 3 种制剂的体内过程相似。

2.2 药动学参数

应用本方法测定 24 名受试者口服辛伐他汀片 20 mg 后的药动学参数列于表 5, 方差分析结果显示, 主要药动学参数在两种制剂之间无统计学差异 ($P > 0.05$)。

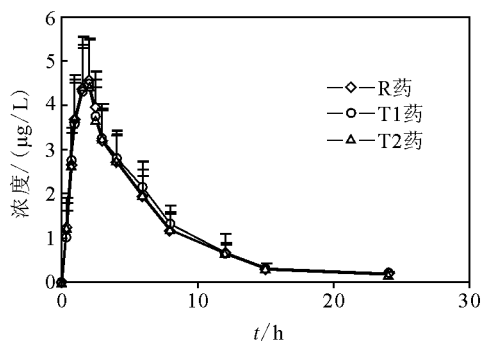


图 2 24 名受试者口服试验制剂(T₁、T₂ 药)辛伐他汀片和参比制剂的辛伐他汀片平均血药浓度-时间曲线

Fig. 2 Twenty-four participants oral test preparation T₁ and T₂ medicine) simvastatin slice and preparation of CST simvastatin piece of average blood drug concentration-time curve

表 5 24 名受试者口服辛伐他汀片 20 mg 后的药动学参数

Table 5 Twenty-four participants oral simvastatin piece after 20 mg pharmacokinetic parameters

参数	参比制剂	试验制剂 T ₁	试验制剂 T ₂
C _{max} /(μg/L)	4.951±0.924	4.753±1.023	4.785±0.963
t _{max} /h	1.708±0.415	1.771±0.361	1.771±0.361
t _{1/2} /h	4.171±1.436	3.897±1.191	4.128±1.418
AUC _(0-t) /(μg·h/L)	27.333±5.239	28.348±5.035	27.447±6.170
AUC _(0-∞) /(μg·h/L)	28.403±5.444	29.261±5.201	28.570±6.335
F/%		104.6±12.9	100.6±12.9

综上认定试验制剂(T₁ 药)辛伐他汀片(威特(湖南)药业有限公司)与参比制剂(R 药)辛伐他汀胶囊(杭州默沙东制药有限公司)生物等效。

试验制剂(T₂ 药)辛伐他汀片(辅仁药业集团有限公司)和参比制剂(R 药)辛伐他汀胶囊(杭州默沙东制药有限公司)ln(AUC₍₀₋₂₄₎)、ln(AUC_(0-∞))经方差分析表明两制剂间无显著性差异,经双向单侧 t 检验,[1-2α]置信区间分别为 95.5%~104.4%和 95.6%~104.7%,在 80%~125%范围内,表明两制剂在吸收和代谢程度上等效。ln(C_{max})经方差分析表明两制剂间无显著性差异,经双向单侧 t 检验,[1-2α]置信区间为 92.2%~101.1%,在 75%~133%范围内,表明两制剂在达峰浓度上等效。结果表明两种制剂在吸收和代谢程度上和达峰浓度上等效。两制剂的 T_{max}经非参数检验(配对 Wilcoxon 法)无差异(P>0.05),两制剂达峰时间上等效。

2.3 生物等效性分析

试验制剂(T₁ 药)辛伐他汀片(威特(湖南)药业有限公司)和参比制剂(R 药)辛伐他汀胶囊(杭州默沙东制药有限公司)ln(AUC₍₀₋₂₄₎)、ln(AUC_(0-∞))经方差分析表明两制剂间无显著性差异,经双向单侧 t 检验,[1-2α]置信区间分别为 99.3%~108.6%和 98.6%~107.9%,在 80%~125%范围内,表明两制剂在吸收和代谢程度上等效。ln(C_{max})经方差分析表明两制剂间无显著性差异,经双向单侧 t 检验,[1-2α]置信区间为 91.1%~99.9%,在 75%~133%范围内,表明两制剂在达峰浓度上等效。结果表明两种制剂在吸收和代谢程度上和达峰浓度上等效。两制剂的 T_{max}经非参数检验(配对 Wilcoxon 法)无差异(P>0.05),两制剂达峰时间上等效。

综上可以认定试验制剂(T₂ 药)辛伐他汀片(辅仁药业集团有限公司)与参比制剂(R 药)辛伐他汀胶囊(杭州默沙东制药有限公司)生物等效。

3 讨论

LC-MS/MS 法具有选择性好、灵敏度高、高通量等优点,目前已被广泛应用于检测生物样本中的药物以及药代动力学等。本实验采用 LC-MS/MS 法测定健康受试者血浆中甘草次酸浓度,具有灵敏度高、出峰时间快、重现性好、特异性强的优点,专属性图谱表明此色谱条件对血浆内源性物质与甘草次酸和熊果酸分离较好,且干扰其检测,最低可定量浓度为 0.1 μg/L。在进行血浆样品处理过程中试用乙酸乙酯和乙醚作为提取剂,均有内源性物质干扰且回收率低;后试用乙醚-正己烷和乙醚-正己烷-异丙醇为

提取剂,调试比例后经 LC-MS/MS 分析结果比较发现,在 $V(\text{乙醚}) : V(\text{正己烷}) : V(\text{异丙醇}) = 80 : 20 : 3$ 的溶液中辛伐他汀的提取率较高,峰形较好,杂质少,故采用此混合溶剂作为提取剂。

试验中 24 名受试者在服用试验(T_1 、 T_2)和参比(R)3 种制剂辛伐他汀片后,测定其血浆中辛伐他汀浓度,并计算其主要的药动学参数,所得结果均与文献报道相近^[3-4]。经过方差分析和双单侧 t 检验,证明 3 制剂的体内过程基本相似,判定试验制剂(T_1 、 T_2)辛伐他汀片均与参比制剂(R)辛伐他汀片具有生物等效性。

参考文献:

- [1] 杨晓燕,张 力,柳强妮,等. LC/MS/MS 法测定辛伐他汀血浆浓度及其在健康人体内的药动学研究[J]. 中国药师, 2007,10(12):1 188-1 191.
- [2] 张彦玲,杨汉煜,赵 曦. LC-MS/MS 测定人血浆中的辛伐他汀[J]. 华西药理学杂志, 2008, 23(3): 337-339.
- [3] 刘史佳,储继红,居文政,等. LC-MS/MS 法研究辛伐他汀片在健康人体内的药代动力学及生物等效性[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2006, 11(7): 833-836.
- [4] 江 波,袁 虹,许东航,等. 液相色谱-电喷雾串联质谱法测定人血浆中辛伐他汀浓度[J]. 药物分析杂志, 2007, 27(6): 800-804.
- [5] 张秀华,张春红,林观祥,等. 不同厂家辛伐他汀片药动学和生物利用度的研究[J]. 中国医院药学杂志, 2004, 24(4): 204-205.
- [6] 翁静观艳,杭太俊,顾 洁,等. 液相色谱-串联质谱法测定辛伐他汀片的人体药动学和生物等效性[J]. 中国新药与临床杂志, 2007, 26(5): 347-351.
- [7] 于 洋,杨汉煜,侯艳宁,等. 辛伐他汀片的人体生物等效性研究[J]. 华北国防医药, 2006, 18(6): 385-387.
- [8] 李雪宁,陈伟力,吴伟洁,等. 国产辛伐他汀胶囊和片剂的生物等效性[J]. 中国临床药理学杂志, 2002, 11(4): 218-221.
- [9] APOSTOLOU C, KOUSOULOS C, DOTSIKAS Y, et al. An improved and fully validated LC-MS/MS method for the simultaneous quantification of simvastatin and simvastatin acid in human plasma [J]. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, 2008(46): 771-779.
- [10] VALIDATED. HPLC-MS/MS method for simultaneous determination of simvastatin and simvastatin hydroxy acid in human plasma [J]. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, 2006(41): 517-526.