

复方苯磺酸氨氯地平/盐酸贝那普利片人体药动学研究

韩俊¹, 雷小光², 孟丽丽¹, 金小平^{1*} (1.湖北省襄樊市第一人民医院药学部, 湖北 襄樊 441000; 2.广西医科大学第一附属医院药学部, 南宁 530027)

摘要: 目的 研究健康受试者单剂量与多剂量口服复方苯磺酸氨氯地平/盐酸贝那普利片后的药动学。方法 LC-MS/MS测定单剂量与多剂量给药后氨氯地平与贝那普利及贝那普利拉血药浓度并利用 DAS 软件计算药动学参数。结果 单剂量给药氨氯地平与贝那普利及贝那普利拉的主要药动学参数分别是: $t_{1/2}$ 为(47.3±10.6), (1.3±0.4)和(4.5±0.6) h, C_{max} 为(6.4±1.5), (136.5±40.2)和(158.3±46.7) $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$, AUC_{0-t} 为(267.7±88.4), (144.3±46.7)和(891.4±265.4) $\mu\text{g}\cdot\text{h}\cdot\text{L}^{-1}$; 多剂量给药氨氯地平与贝那普利的主要药动学参数分别是: $t_{1/2}$ 为(45.1±8.7), (1.4±0.4)和(5.3±0.8)h, C_{max} 为(8.2±1.8), (142.4±47.5)和(165.2±40.8) $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$, AUC_{0-t} 为(413.5±102.4), (155.7±52.8)和(915.7±316.9) $\mu\text{g}\cdot\text{h}\cdot\text{L}^{-1}$, R 为(1.6±0.6)、(1.0±0.1)和(1.2±0.1)。结论 复方苯磺酸氨氯地平/盐酸贝那普利片 2 组分及活性代谢产物在健康受试者体内的吸收速率和消除速度不随连续给药变化, 但连续给药后苯磺酸氨氯地平在体内有轻微蓄积。

关键词: 复方苯磺酸氨氯地平/盐酸贝那普利片; 药动学; 液质联用; 氨氯地平; 贝那普利; 贝那普利拉

中图分类号: R917.101; R969.1

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2010)03-0243-05

Pharmacokinetics of Amlodipine Besylate/Benazepril Hydrochloride Combination Tablets in Healthy Volunteers

HAN Jun¹, LEI Xiaoguang², MENG Lili¹, JIN Xiaopin^{1*} (1. Department of Pharmacy, Xiangfan No.1 People Hospital, Xiangfan 441000, China; 2. Department of Pharmacy, The First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530027, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE The pharmacokinetics of amlodipine besylate and benazepril hydrochloride was investigated in male healthy volunteers after single and multiple administrations of amlodipine besylate/benazepril hydrochloride combination tablets. **METHODS** Concentrations of amlodipine, benazepril and benazeprilat were determined by LC-MS/MS and the pharmacokinetic parameters were calculated with software DAS. **RESULTS** The pharmacokinetic parameters of amlodipine, benazepril and benazeprilat from single-dose study were as follows: $t_{1/2}$ were (47.3±10.6), (1.3±0.4) and (4.5±0.6)h, C_{max} were (6.4±1.5), (136.5±40.2) and (158.3±46.7) $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$, AUC_{0-t} were (267.7±88.4), (144.3±46.7) and (891.4±265.4) $\mu\text{g}\cdot\text{h}\cdot\text{L}^{-1}$, respectively. The pharmacokinetic parameters of amlodipine, benazepril and benazeprilat from multiple-dose study were as follows: $t_{1/2}$ were (45.1±8.7), (1.4±0.4) and (5.3±0.8)h, C_{max} were (8.2±1.8), (142.4±47.5) and (165.2±40.8) $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$, AUC_{0-t} were (413.5±102.4), (155.7±52.8) and (915.7±316.9) $\mu\text{g}\cdot\text{h}\cdot\text{L}^{-1}$, R were (1.6±0.6), (1.0±0.1) and (1.2±0.1), respectively. **CONCLUSION** The results suggested that the absorption and elimination rates of amlodipine, benazepril and benazeprilat were not changed after multiple oral administrations, but there was slight accumulation of amlodipine besylate in plasma found after repeated administration.

KEY WORDS: amlodipine besylate/benazepril hydrochloride combination tablets; pharmacokinetics; LC-MS/MS; amlodipine; benazepril; benazeprilat

苯磺酸氨氯地平(amlodipine besylate)是第 2 代长效的双氢吡啶类钙拮抗药, 可舒张冠状血管和全身血管, 增加冠脉血流量, 降低血压, 临床上主要用于治疗高血压和心绞痛^[1-3]。盐酸贝那普利(benazepril hydrochloride)肝内水解为贝那普利拉, 成为一种竞争性的血管紧张素转换酶抑制剂, 使血管阻力降低, 醛固酮分泌减少, 血清肾素活性增高, 还通过抑制缓激肽降解使血管阻力降低,

产生降压作用^[4]。为了提高疗效, 降低心血管事件的发生率, 减少靶器官损伤, 通常将血管紧张素转换酶抑制剂与钙拮抗剂联合用药治疗高血压, 安全有效, 具有良好的耐受性^[5]。复方苯磺酸氨氯地平/盐酸贝那普利胶囊是由诺华制药公司研制成功, 于 1995 年获 FDA 批准上市, 国内尚无该复方制剂上市。为了提高国内用药水平, 改善用药状况, 增加新的抗高血压复方剂型, 开发复方苯

作者简介: 韩俊, 女, 副主任药师 Tel: (0710) 3420080
Tel: (0710) 3420095 E-mail: 63_king@163.com

E-mail: hhhjjj0801@163.com *通信作者: 金小平, 男, 硕士, 副主任药师

磺酸氨氯地平/盐酸贝那普利片具有良好的临床应用和市场经济价值。本试验旨在研究采用液相色谱串联质谱法(LC-MS/MS)测定单剂量与多剂量给药后健康受试者血清中苯磺酸氨氯地平与盐酸贝那普利及代谢产物的浓度,评价复方苯磺酸氨氯地平/盐酸贝那普利片的药动学特性,为临床合理用药提供依据。

1 仪器与试剂

Applied Biosystem 4000 Q TRAP[®]三重四级杆串联质谱仪(美国 Applied Biosystem 公司),配备电喷雾离子源(ESI)(Turbo Ionspray);高效液相色谱仪(美国 Waters 公司);分析柱为 ACQUITY[®] BEH Shield C₁₈ column (4.6 mm×100 mm, 5 μm; 美国 Waters 公司)。TG16-II 台式高速离心机(长沙平凡仪器仪表有限公司);XW-80A 微型旋涡混合仪(上海精科实业有限公司)。复方苯磺酸氨氯地平/盐酸贝那普利片(南宁丰葆医药科技有限公司,批号:080218,规格:10 mg/20 mg·片⁻¹);苯磺酸氨氯地平(常州亚邦制药有限公司,批号:070704,含量>99.5%);盐酸贝那普利与贝那普利拉(成都地奥制药集团有限公司,批号:080110,含量>99.2%);盐酸苯海拉明(中国药品生物制品检定所,批号:100066-200807,含量>99.9%);甲醇、乙腈、甲基叔丁基醚为色谱纯;高效液相用水为重蒸水;其他试剂均为分析纯;空白血清(广西医科大学第一附属医院临床药理基地)。

2 方法与结果

2.1 受试对象与试验方案

10 名健康男性受试者,年龄(25.4±4.8)岁,身高(173.6±6.7)cm,体重(66.8±6.1)kg;试验前经病史询问、体检、胸透、心电图、血及尿常规、血生化检查,各项指标均正常,受试者无药物过敏史和药物依赖史,无精神病史及其他慢性病史。受试前 2 周及试验期间未服用任何药物,受试期间禁烟、酒及其他含咖啡因、茶碱等饮料,避免剧烈运动。所有受试者自愿参加试验并签署知情同意书,试验方案经伦理委员会批准。

2.1.1 单剂量试验 所有受试者试验前禁食 12 h,试验当日空腹单次服用试验制剂复方苯磺酸氨氯地平/盐酸贝那普利片 1 片,温水 200 mL 送服,服药后 2 h 允许饮水,4 h 后统一进标准餐。给药前及给药后 0.25, 0.5, 0.75, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 18, 24, 48, 72, 96, 120 h 取静脉血 5 mL,

静置后 3 000 r·min⁻¹ 离心 10 min,分离血清,于 -20 ℃ 冻存待测。

2.1.2 多剂量试验 受试者在单剂量试验后,间隔 3 周后开始多剂量试验。首剂服药前禁食 12 h,空腹服用复方苯磺酸氨氯地平/盐酸贝那普利片 1 片,温水 200 mL 送服。连续服用 7 d,1 次·d⁻¹。分别于第 4, 5, 6, 7 天服药前与第 7 天服药后 0.25, 0.5, 0.75, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 18, 24, 48, 72, 96, 120 h 取静脉血 5 mL,静置后 3 000 r·min⁻¹ 离心 10 min,分离血清,于 -20 ℃ 冻存待测。

2.2 溶液的配制

2.2.1 苯磺酸氨氯地平对照品溶液 精密称取苯磺酸氨氯地平对照品 50 mg,置 50 mL 量瓶中,加流动相溶解并定容,得 1.0 g·L⁻¹ 的苯磺酸氨氯地平对照品储备液,以流动相配成含苯磺酸氨氯地平为 2.5, 5, 10, 25, 50, 100, 250, 500 μg·L⁻¹ 的系列对照品溶液。

2.2.2 盐酸贝那普利对照品溶液 精密称取盐酸贝那普利对照品 50 mg,置 50 mL 量瓶中,加流动相溶解并定容,得 1.0 g·L⁻¹ 的盐酸贝那普利对照品储备液,以流动相配成含盐酸贝那普利为 25, 50, 100, 250, 500, 1 000, 2 500, 5 000, 10 000 μg·L⁻¹ 的系列对照品溶液。

2.2.3 盐酸贝那普利拉对照品溶液 精密称取盐酸贝那普利拉对照品 50 mg,置 50 mL 量瓶中,加流动相溶解并定容,得 1.0 g·L⁻¹ 的盐酸贝那普利拉对照品储备液,以流动相配成含盐酸贝那普利拉为 25, 50, 100, 250, 500, 1 000, 2 500, 5 000, 10 000 μg·L⁻¹ 的系列对照品溶液。

2.2.4 盐酸苯海拉明内标溶液 精密称取盐酸苯海拉明对照品 10 mg,置 10 mL 量瓶中,加流动相溶解并定容,得 1.0 μg·L⁻¹ 的盐酸苯海拉明对照品储备液,以流动相配成含盐酸苯海拉明为 200 μg·L⁻¹ 的内标溶液。

2.3 血清样品处理

取血清 0.5 mL,分别加入内标溶液与 1 mol·L⁻¹ 氢氧化钠溶液各 25 μL,混匀,精密加入甲基叔丁基醚 3 mL,涡旋 3 min,3 000 r·min⁻¹ 离心 10 min,取出有机层并于下层加入 1 mol·L⁻¹ 盐酸溶液 50 μL,混匀后精密加入甲基叔丁基醚 3 mL,涡旋 3 min,3 000 r·min⁻¹ 离心 10 min。合并有机层,氮气吹干,加入流动相 200 μL 溶解,10 000 r·min⁻¹ 离心 10 min,取上清液 10 μL 进行

LC-MS/MS 分析。以上操作均在避光条件下进行。

2.4 生物样品检测色谱与质谱条件

2.4.1 色谱条件 色谱柱 ACQUITY® BEH Shield RP C₁₈ 柱(4.6 mm×100 mm, 5 μm); 流动相: 甲醇-乙腈-5 mmol·L⁻¹ 醋酸铵缓冲液(pH 4.0)(65:10:25); 流速 0.3 mL·min⁻¹; 进样量: 10 μL; 柱温: 室温。

2.4.2 质谱条件^[6-7] 离子源: 电喷雾离子化(ESI)源; 喷雾电压: +4 500 V; 雾化温度: 500 °C; 帘气 CUR 为 15 Psi; 碰撞气 CAD 为 High; 雾化气(GS1)为 45 Psi; 辅助气(GS2)为 30 Psi; 监测方式为+MRM 监测模式, 用于氨氯地平、贝那普利、

贝那普利拉及内标苯海拉明定量分析的离子反应分别为 m/z 409.0~238.0, m/z 425.0~351.0, m/z 397.0~351.0 与 m/z 256.0~167.0, 氨氯地平、贝那普利、贝那普利拉及内标苯海拉明参数 DP 分别为 120, 90, 100, 80 V; 参数 CE 分别为 95, 30, 30, 30 V; 参数 CXP 分别为 15, 1, 7, 7 V; 参数 EP 均为 10 V。

在上述色谱与质谱条件下将受试者空白血清的色谱图和血清中加入氨氯地平、贝那普利、贝那普利拉和内标得到的色谱图及受试者给药后血清样品色谱图进行比较, 表明各组分峰形良好, 无内源性物质干扰测定, 典型色谱图见图 1。

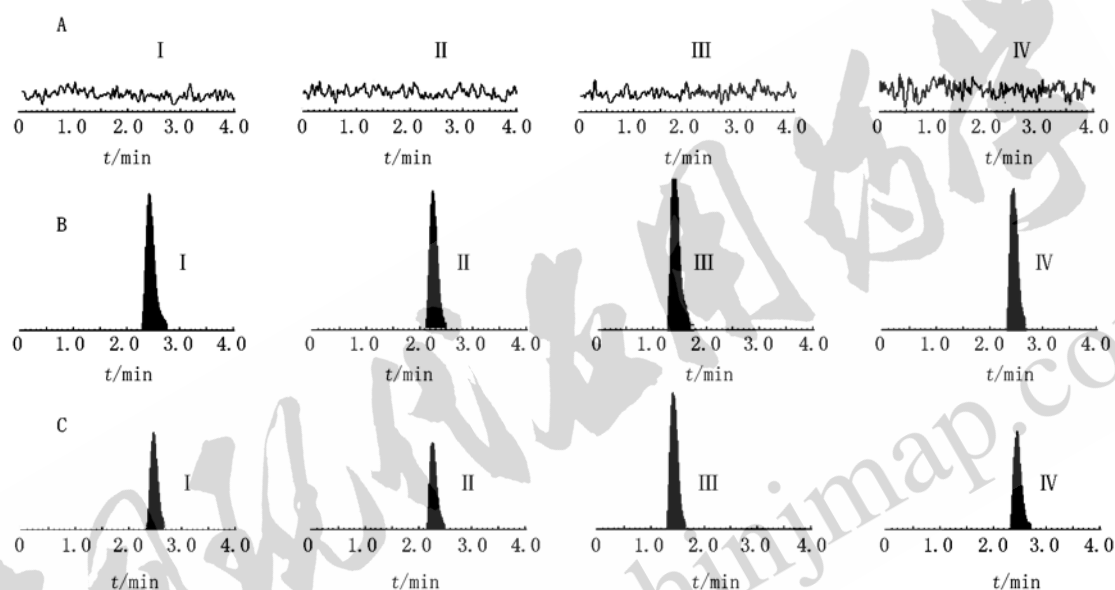


图 1 LC-MS/MS 测定人血清中氨氯地平、贝那普利、贝那普利拉的色谱图

A-空白血清; B-空白血清+氨氯地平+贝那普利+贝那普利拉+内标; C-受试者服药后血清样品; I-氨氯地平; II-贝那普利; III-贝那普利拉; IV-内标

Fig 1 Chromatograms of amlodipine, benazepril, benazeprilat and IS determined by LC-MS/MS in multiple reaction monitoring (MRM) scan mode

A-blank serum; B-blank serum spiked with amlodipine, benazepril, benazeprilat and internal standard (IS); C-serum sample from healthy volunteers; I-amlodipine; II-benazepril; III-benazeprilat; IV-IS

2.5 标准曲线

取空白血清 0.47 mL, 加入氨氯地平、贝那普利、贝那普利拉标准系列溶液 10 μL, 配制成相当于氨氯地平血清浓度为 0.05, 0.1, 0.2, 0.5, 1.0, 2.0, 5.0, 10.0 μg·L⁻¹, 贝那普利与贝那普利拉血清浓度均为 0.5, 1, 2, 5, 10, 20, 50, 100, 200 μg·L⁻¹ 的样品, 按“2.3”项下方法操作, 进样 10 μL 进行 LC-MS/MS 分析, 以待测物浓度(C)为横坐标, 待测物与内标物的峰面积比值(Y)为纵坐标, 进行加权回归分析(权重系数 $w=1/C$)得氨氯地平回归方程为 $Y_1=0.124 1C_1-0.003 8$, $r=0.999 1$,

当信噪比(S/N)≥10 时, 得血清中氨氯地平的最低定量限为 0.05 μg·L⁻¹($n=6$, RSD=6.47%); 贝那普利回归方程为 $Y_2=0.158 8C_2-0.004 5$, $r=0.998 9$, 当信噪比(S/N)≥10 时, 得血清中贝那普利的最低定量限为 0.5 μg·L⁻¹($n=6$, RSD=10.11%); 贝那普利拉回归方程为 $Y_3=0.176 2C_3-0.003 5$, $r=0.999 0$, 当信噪比(S/N)≥10 时, 得血清中贝那普利拉的最低定量限为 0.5 μg·L⁻¹($n=6$, RSD=6.63%)。

2.6 精密度和回收率试验

分别配制含氨氯地平为 0.1, 2, 8 μg·L⁻¹、贝

那普利与贝那普利拉均为 1, 20, 180 $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ 的血清样品, 按“2.3”项下方法操作, 测定 3 组分和内标的峰面积, 每一浓度进行 6 样本分析, 连续

测定 3 d, 按当日回归方程计算实测浓度, 得氨氯地平、贝那普利与贝那普利拉的日内、日间精密度及回收率, 结果见表 1, 2。

表 1 精密度试验结果($n=6$)

氨氯地平加样 浓度/ $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$	RSD/%		贝那普利加样 浓度/ $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$	RSD/%		贝那普利拉加样 浓度/ $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$	RSD/%	
	日内	日间		日内	日间		日内	日间
0.1	9.47	12.84	1	11.69	12.35	1	5.21	7.43
2	10.61	6.49	20	7.75	6.27	20	6.72	6.54
8	4.98	3.30	180	9.22	10.03	180	3.18	8.92

表 2 回收率试验结果($n=6$)

Tab 2 Results of recovery tests($n=6$)

氨氯地平加 样浓度/ $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$	回收率/%		贝那普利加样 浓度/ $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$	回收率/%		贝那普利拉加 样浓度/ $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$	回收率/%	
	提取回收率	相对回收率		提取回收率	相对回收率		提取回收率	相对回收率
0.1	85.02	100.44	1	90.79	99.47	1	76.85	98.04
2	83.39	99.82	20	90.42	99.83	20	77.46	99.28
8	84.21	98.36	180	89.25	98.69	180	77.38	101.13

2.7 稳定性试验

本试验考察了处理后的含 3 组分血清样品室温放置 24 h 的稳定性, 未经处理的血清样品室温放置 2 h 稳定性, 血清样品经历 3 次冷冻-解冻循环的稳定性以及血清样品-20 $^{\circ}\text{C}$ 冷冻放置 60 d 的稳定性。稳定性考察时, 按“2.6”项配制低、中、高 3 浓度的血清样品, 每一种浓度水平每一条件的稳定性考察进行 3 样本分析。结果表明, 处理后的血清样品室温放置 24 h 内稳定($\text{RSD}<12.17\%$), 血清样品室温放置 2 h 内稳定($\text{RSD}<10.61\%$), 血清样品经过 3 次冷冻-解冻循环后稳定($\text{RSD}<13.25\%$), 血清样品-20 $^{\circ}\text{C}$ 冷冻放置 60 d 内稳定($\text{RSD}<9.74\%$)。

2.8 血药浓度测定结果及药动学参数

10 名健康受试者分别单剂量、多剂量口服复

方苯磺酸氨氯地平/盐酸贝那普利片 1 片, LC-MS/MS 法测定血药浓度, 苯磺酸氨氯地平与盐酸贝那普利平均药-时曲线见图 2, 测得第 4, 5, 6, 7 天服药前苯磺酸氨氯地平与贝那普利拉平均谷浓度分别为 3.55, 3.72, 3.62, 3.80 $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ 与 2.59, 2.63, 2.71, 2.67 $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ 。由药动力学分析软件 DAS 2.0 软件^[8]计算单剂量、多剂量给药后的主要药动力学参数见表 3。

3 讨论

由于苯磺酸氨氯地平与盐酸贝那普利给药剂量小, 血药浓度低, 采用 HPLC-UV 及 LC-MS 测定血药浓度灵敏度达不到要求, 故笔者选择精确度与灵敏度更高的液相色谱串联质谱法测定血清中上述 2 组分及贝那普利活性代谢产物贝那普利

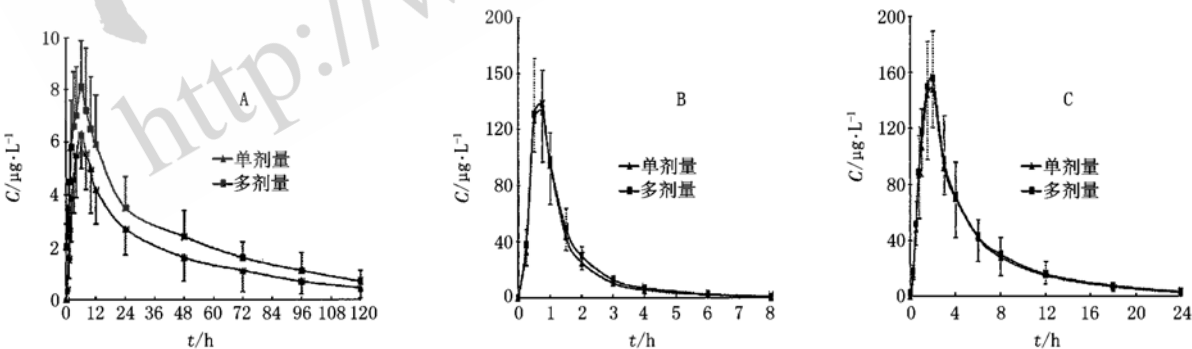


图 2 10 名健康受试者单剂量及多剂量口服复方苯磺酸氨氯地平/盐酸贝那普利片平均药-时曲线

A-氨氯地平; B-贝那普利; C-贝那普利拉

Fig 2 The mean concentration-time curve of amlodipine, benazepril and benazeprilat after single and multiple doses of amlodipine besylate/benazepril hydrochloride combination tablets ($n=10$)

A-amlodipine; B-benazepril; C-benazeprilat

表3 单剂量及多剂量口服复方苯磺酸氨氯地平/盐酸贝那普利片后的主要药动学参数 (n=10)

Tab 3 The pharmacokinetic parameters of amlodipine, benazepril and benazeprilat after single and multiple doses of amlodipine besylate/benazepril hydrochloride combination tablets (n=10)

药动学参数	氨氯地平		贝那普利		贝那普利拉	
	单剂量	多剂量	单剂量	多剂量	单剂量	多剂量
$t_{1/2}/h$	47.3±10.6	45.1±8.7	1.3±0.4	1.4±0.4	4.5±0.6	5.3±0.8
t_{max}/h	6.8±0.9	7.3±1.0	0.7±0.2	0.7±0.2	1.8±0.5	1.9±0.5
$C_{max}/g \cdot L^{-1}$	6.4±1.5	8.2±1.8	136.5±40.2	142.4±47.5	158.3±46.7	165.2±40.8
$AUC_{0-t}/g \cdot h \cdot L^{-1}$	267.7±88.4	413.5±102.4	144.3±46.7	155.7±52.8	891.4±265.4	915.7±316.9
$AUC_{0-\infty}/g \cdot h \cdot L^{-1}$	365.3±106.6	509.9±111.3	145.9±49.5	157.2±54.0	938.3±300.1	952.9±341.6
$Clz \cdot F^{-1}/L \cdot h^{-1}$	29.8±4.9	26.3±5.0	126.5±21.5	119.8±24.3	33.6±7.2	34.1±7.5
$C_{av}/g \cdot L^{-1}$		2.5±0.7		26.4±7.7		37.6±9.8
FI		2.2±0.6		3.8±1.4		4.5±1.7
R		1.6±0.6		1.0±0.1		1.2±0.1

拉的浓度,线性范围分别达到 0.05~10.0, 0.5~200.0 与 0.5~200.0 $\mu g \cdot L^{-1}$ 。血清样品处理时考虑到测定灵敏度、操作简便性及成本等因素,通过比较蛋白沉淀法、有机溶剂提取法与固相萃取法发现,直接沉淀法虽简便但明显稀释样品影响测定灵敏度,固相萃取成本较高。因此确定采用有机溶剂提取法进行样品处理。预实验考察各种有机溶剂如乙醚、乙酸乙酯、氯仿、二氯甲烷及甲基叔丁基醚的提取效果,结果表明血清样品处理采用甲基叔丁基醚萃取时,提取回收率高,血清中杂质不干扰药物测定。本试验采用 LC-MS/MS 测定血清中氨氯地平与贝那普利及其代谢物的方法,本方法快速、灵敏,专属性强、重复性好,可满足药动学研究的需要。

本研究结果显示,贝那普利较氨氯地平吸收迅速,给药后 1 h 内达到峰值,其代谢产物血药浓度 2 h 达到峰值。复方苯磺酸氨氯地平/盐酸贝那普利片单剂量与多剂量给药后,氨氯地平与贝那普利药动学参数 $t_{1/2}$, t_{max} , C_{max} 无明显变化,但与单剂量给药相比,苯磺酸氨氯地平多剂量给药药动学参数 AUC_{0-t} 与 $AUC_{0-\infty}$ 有所增加,同时该复方制剂连续给药后苯磺酸氨氯地平在体内蓄积为 1.6 倍,表明苯磺酸氨氯地平在健康受试者体内有轻微蓄积。贝那普利与贝那普利拉药动学参数 $t_{1/2}$, t_{max} , C_{max} , AUC_{0-t} 及 $AUC_{0-\infty}$ 差异无统计学意义($P > 0.05$),表明单剂量与多剂量组贝那普利及其代谢产物药动学过程相似。与国外文献^[9]报道的主要药动学参数相比,达峰浓度降低,达峰时间延迟。试验期间,10 例健康受试者中无一例因不良反应终止试验,其血液、血液生化、尿分析及心电图

检查未见异常,偶有轻微胃肠道反应,说明本品在试验剂量下单剂量与多剂量给药表现出良好的安全性。

REFERENCES

[1] SARKAR A K, GHOSH D, DAS A, et al. Simultaneous determination of metoprolol succinate and amlodipine besylate in human plasma by liquid chromatography–tandem mass spectrometry method and its application in bioequivalence study [J]. J Chromatogr B, 2008, 873(1): 77-85.

[2] ZHANG Y, YANG L, LIU M, et al. Assessment of pharmacokinetics and bioequivalence of amlodipine besylate in healthy volunteers [J]. J Fourth Mil Med Univ (第四军医大学学报), 2006, 27(2): 172-175.

[3] FANG S G, YU J, JIANG Z, et al. Comparison of dissolution of amlodipine besylate tablets from 3 manufacturers [J]. Chin J Mod Appl Pharm (中国现代应用药学), 2007, 24(4): 326-328.

[4] HUANG Y L, TIAN L, JIANG J J, et al. Effect of amlodipine on pharmacokinetics of benazepril and its metabolite in healthy volunteers [J]. Chin New Drugs J (中国新药杂志), 2007, 16(20): 1705-1708.

[5] CHEN H, YANG L Q, WU X Y, et al. Long-acting calcium antagonists alone and combination with angiotensin converting enzyme inhibitors on hypertension [J]. Chin J Hypertension (高血压杂志), 2002, 10(1): 69-70.

[6] GU H A, MIAO J K, ZHANG S H, et al. Determination of amlodipine besylate in human serum by LC-MS/MS method [J]. Chin J New Drugs Clin Rem (中国新药与临床杂志), 2007, 26(10): 737-740.

[7] CHANG Y, WEN A D, LI C W, et al. Pharmacokinetics of amlodipine besylate/atorvastatin calcium combination tablet in healthy volunteers [J]. Chin Hosp Pharm J (中国医院药学杂志), 2008, 28(19): 1672-1676.

[8] CHEN Z Y, ZHEN Q S, SUN R Y. Function introduction of wide scale pharmacology software for calculation DAS [J]. Chin J Chin Pharmacol Ther (中国临床药理学与治疗学), 2002, 7(6): 562-564.

[9] SUN J X, CIPRIANO A, CHAN K, et al. Pharmacokinetic interaction study between benazepril and amlodipine in healthy subjects [J]. Eur J Clin Pharmacol, 1994, 47(3): 285-289.

收稿日期: 2009-05-25