



UPLC-MS/MS 法同时测定人血浆中氯沙坦及其代谢物浓度

夏伯姍^{1,2}, 王振磊², 李岱庆³, 王曼^{1,2}, 王鸿芡², 张梅¹,
秦永平², 南峰², 向瑾²

(1. 成都中医药大学药学院 中药材标准化教育部重点实验室 中药资源系统研究与开发利用省部共建国家重点实验室培育基地, 四川 成都 611137; 2. 四川大学华西医院国家药物临床试验机构临床药理研究室, 四川 成都 610041; 3. 扬子江药业集团四川海蓉药业有限公司, 四川 成都 610041)

摘要: 建立 UPLC-MS/MS 法测定人血浆中氯沙坦及代谢物氯沙坦羧酸的浓度, 以用于氯沙坦的药代动力学研究。采用 SepaxGP-C18(2.1 mm×50 mm, 1.8 μm) 色谱柱, 以 0.15% 甲酸-0.04% 氨水-水(超声 20 min 后, 加入 0.01% 氨水) 为水相, 0.15% 甲酸-0.04% 氨水-98% 乙腈为有机相。梯度洗脱, 流量为 0.3 mL/min。以 d4-氯沙坦、d4-氯沙坦羧酸作内标, 血浆样本用乙腈一步沉淀蛋白, 采用多反应离子监测, 正离子模式扫描, 电喷雾离子源。结果表明: 氯沙坦在 2.0~2 000 ng/mL 范围内, 氯沙坦羧酸在 2.4~2 400 ng/mL 范围内线性良好; 氯沙坦及内标的保留时间为 1.16 min 左右, 氯沙坦羧酸及内标的保留时间为 1.26 min 左右; 氯沙坦、氯沙坦羧酸提取回收率分别为 109.9%、97.55%; 精密密度、基质效应经内标校准后均合格; 稳定性各项数据均符合相关要求。该法快速、灵敏、专属性强、重现性好, 适用于氯沙坦及其代谢物的血药浓度测定。

关键词: 药动学; UPLC-MS/MS; 氯沙坦; 氯沙坦羧酸

中图分类号: R285

文献标志码: A

文章编号: 1674-5124(2018)07-0061-07

An UPLC-MS/MS method for simultaneous determination of losartan and metabolites in human plasma

XIA Boshan^{1,2}, WANG Zhenlei², LI Daiqing³, WANG Man^{1,2}, WANG Hongqian², ZHANG Mei¹,
QIN Yongping², NAN Feng², XIANG Jin²

(1. The Ministry of Education Key Laboratory of Standardization of Chinese Herbal Medicine, Key Laboratory of Systematic Research, Development and Utilization of Chinese Medicine Resources in Sichuan Province, Key Laboratory Breeding Base of Co-founded by Sichuan Province and MOST, School of Pharmacy, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 611137, China; 2. GCP Center/Institute of Drug Clinical Trials, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China; 3. Yangtze River Pharmaceutical Group-Sichuan Hairong Pharmaceutical Co., Ltd., Chengdu 610041, China)

收稿日期: 2018-03-09; 收到修改稿日期: 2018-04-20

作者简介: 夏伯姍(1994-), 女, 四川成都市人, 硕士研究生, 专业方向为中药学。

通信作者: 张梅(1963-), 女, 四川成都市人, 教授, 博导, 主要从事中药及复方物质基础与质量标准化研究。

秦永平(1963-), 男, 四川长宁县人, 研究员, 主要从事体内药物分析。

Abstract: To develop an accurate and sensitive UPLC-MS/MS method for simultaneous determination of losartan and its active metabolites losartan carboxylic acid in human plasma to study pharmacokinetic of losartan in human. Using SepaxGP-C18(2.1 mm×50 mm, 1.8 μm) column with 0.15% formic acid-0.04% ammonia-water (ultrasonic for 20 min, add 0.01% ammonia water) as the aqueous phase, 0.15% formic acid-0.04% ammonia-98% acetonitrile as the organic phase, the flow rate was 0.3 mL/min, gradient elution. D4-losartan and d4-losartan carboxylic acid were used as the internal standard. Human plasma samples were deproteinized with acetonitrile. An electron spray ionization (ESI) was applied and operated in the positive multiple reaction monitoring (MRM) mode. In the plasma samples, the calibration curve for losartan and losartan carboxylic acid was in the range of 2.0-2 000 ng/mL and 2.4-2 400 ng/mL, respectively. The retention time of losartan and its internal standard were 1.16 min while the retention time of losartan carboxylic acid and its internal standard were 1.26 min. Pretreatment recovery was 109.9%, 97.55%. Accuracy, precision and matrixes effect after internal standard calibration are comply with relevant requirements. The method is simple, rapid, sensitive and accurate for the determination of losartan and metabolites in human plasma and to be suitable for the pharmacokinetic study.

Keywords: pharmacokinetics; UPLC-MS/MS; losartan; losartan carboxylic acid

0 引言

氯沙坦钾(losartan potassium)是全球第一个上市的口服非肽类血管紧张素 II 受体拮抗药,可以阻断内源性及外源性的血管紧张素所产生的各种药理作用,具有良好的抗高血压疗效。氯沙坦钾口服吸收良好,经首过代谢后形成羧酸型活性代谢物及其他无活性代谢物^[1]。主要活性代谢物氯沙坦羧酸(losartan carboxylic acid, LCA)的降压作用为氯沙坦(losartan, LST)的 10 倍^[2],因此在研究氯沙坦生物等效性和药代动力学时,同时测定氯沙坦和氯沙坦羧酸十分必要。同时,已有文献报道氯沙坦钾的药动学受不同代谢酶基因多样性的影响^[3-4],有必要积累更多的样本数据并对不同来源制剂进行生物等效性评价以获得更多临床药物应用的可靠信息。目前,国内外文献报道测定氯沙坦及其代谢物浓度的主要方法有 LC-UV 法^[5-7]和 LC-MS 法,其中 LC-MS 法又包括 HPLC-MS 法^[8]、HPLC-MS/MS^[9-18]法以及 UPLC-MS/MS 法^[19-20],血浆样品预处理方法有液液萃取法^[5-13]、固相萃取法^[14]和沉淀蛋白法^[15-20]。但目前报道的方法往往难以兼顾样本前处理的简便快速、进样分析时间短、抗干扰能力强、灵敏准确、重现性好的高通量分析。本研究在以上方法的基础上加以改进,采用同位素标记的药物和代谢物作内标,乙腈沉淀蛋白后甲酸水溶液稀释进样,建立了 UPLC-MS/MS 法同时测定人血浆中 LST 及其代谢

物 LCA 浓度方法。该方法血浆用量少,线性范围广,单个样本分析时间仅为 2.1 min,每日可检测样本数高达 600 个,可显著提高分析人员的工作效率,适用于高通量的分析检测工作,已成功用于氯沙坦钾片(0.1 g)在健康志愿者的生物等效性研究。

1 材料与方法

1.1 方法

日本 SHIMADZU SIL-30 AC 型高效液相色谱仪;美国 AB Sciex QTRAP 5500 质谱仪;德国 Eppendorf 公司 5810R 低温离心机;美国 Millipore 公司 Milli-Q 型纯水仪;法国 METTLER TOLEDO 公司 XP205R 型十万分之一电子分析天平;昆山市超声仪器有限公司 KQ-300DE 型数控超声波清洗器;数据采集和处理系统为 Analyst 1.6.3。

1.2 药品与试剂

line-height:16.3pt LST 标准品,中国药品生物制品检定所,批号 100597-201102,纯度 99.9%; LCA 标准品,加拿大 Tlcpharmachem 公司,批号 1357-039A9,纯度 99.9%; d4-LST(d4-氯沙坦, d4-losartan)标准品,加拿大 Tlcpharmachem 公司,2286-087A3,纯度 98.6%; d4-LCA(d4-氯沙坦羧酸, d4-losartan carboxylic acid)标准品,加拿大 Tlcpharmachem 公司,批号 2286-096,纯度 98.3%。乙腈、甲酸,美国 Thermo Fisher 公司,色谱纯;氨水,成都科隆公司,分析纯;超纯水,美国 Millipore 公司 Millipore 型超纯水器自制。

1.3 方法

1.3.1 色谱条件

色谱柱: SepaxGP-C18(2.1 mm×50 mm, 1.8 μm), 美国 SEPAX 公司; 柱温: 40℃; 流动相: A 相为 0.15% 甲酸-0.04% 氨水-水(超声 20 min 后, 加入 0.01% 氨水), B 相为 0.15% 甲酸-0.04% 氨水-98% 乙腈; 梯度洗脱: 0.01~0.60 min, B 相 48%~78%; 0.60~0.90 min, B 相 78%~95%; 0.90~0.95 min, B 相 95%~100%; 0.95~1.50 min, B 相保持 100% 不变; 1.50~1.51 min, B 相 100%~48%; 1.51~2.1 min, B 相保持 48% 不变。流量: 0.3 mL/min, 进样量: 6 μL, 进样时长: 2.1 min。

1.3.2 质谱条件

采用多反应离子监测(MRM, multiple reaction monitoring), 正离子模式扫描, ESI(电喷雾离子源, electron spray ionization), 气帘气 35 psi(1 psi = 6.895 kPa), 雾化气 40 psi, 加热辅助气 60 psi, 离子源温度 500℃, 喷雾电压 5 500 V, 去簇电压 120 V, 射入电压 14 V, 碰撞室射出电压 13 V。LST、d4-LST 的检测离子对分别为(m/z) 423.1→207.1、427.2→211.2, 碰撞能量 18 V; LCA、d4-LCA 的检测离子对分别为(m/z) 437.1→235.2、441.2→239.2, 碰撞能量 23 V。

1.3.3 溶液的配制

LST、LCA 标准曲线储备液及工作液配制: 精密称取 LST 标准品 10.18 mg(相当于 LST 10 mg)、LCA 标准品 10.22 mg(相当于 LCA 10 mg), 分别置于两个 50 mL 容量瓶中, 用甲醇溶解并定容至刻度, 获得质量浓度均为 200 μg/mL 的 LST、LCA 标准曲线储备液, 并用纯化水配制成 LST 为 40.0, 80.0, 400, 2 000, 8 000, 20 000, 36 000, 40 000 ng/mL, LCA 为 48.0, 96.0, 480, 2 400, 9 600, 24 000, 43 200, 48 000 ng/mL 的 LST-LCA 标准曲线系列工作液。置-35℃冰箱保存备用。LST、LCA 质控储备液及工作液配制: 精密称取 LST 标准品 10.24 mg(相当于 LST 10 mg)、LCA 标准品 10.80 mg(相当于 LCA 10 mg), 分别置于两个 50 mL 容量瓶中, 用甲醇溶解并定容至刻度, 获得质量浓度均为 200 μg/mL 的 LST、LCA 质控储备液, 并用纯化水配制成 LST 为 40.0, 120, 3 200, 32 000 ng/mL, LCA 为 48.0, 144, 3 840, 38 400 ng/mL 的 LST-LCA 质控工作液。置-35℃冰箱保存备用。

内标 d4-LST、d4-LCA 储备液及工作液的配

制: 取 d4-LST 1 mg(1 个包装)置于 10 mL 容量瓶中, 取 d4-LCA 标准品 10 mg(1 个包装)置于 50 mL 容量瓶中, 分别用甲醇溶解并定容至刻度, 即得质量浓度为 100 μg/mL 的 d4-LST 储备液、质量浓度为 200 μg/mL 的 d4-LCA 储备液; 置-35℃冰箱保存备用。取 d4-LST 储备液 0.2 mL, d4-LCA 储备液 0.125 mL, 加入 9.675 mL 乙腈, 获得质量浓度为 d4-LST-2 000 ng/mL 和 d4-LCA-2 500 ng/mL 的内标中间工作液, 再用乙腈将其稀释成质量浓度为 d4-LST-20 ng/mL 和 d4-LCA-25 ng/mL 的内标工作液。配置好的溶液置 4℃冰箱保存备用。

1.3.4 样品处理

取待测血浆样品 50 μL, 加入 150 μL 内标工作液(d4-LST-20 ng/mL+d4-LCA-25 ng/mL), 混匀 30 s, 低温离心 5 min(13 000 r/min, 8℃), 取上清液 100 μL, 加稀释剂 1% 甲酸水 50 μL, 混合均匀, 进样 6 μL。

1.3.5 专属性

取 6 个来源的空白血浆样本、标准曲线最低管血浆样本, 除空白血浆以乙腈代替内标工作液外, 其余均按 1.3.4 项下操作考察 LST 和 LCA 的专属性。

1.3.6 标准曲线

将 LST-LCA 标准曲线系列工作液加入空白血浆中, 得 LST 质量浓度为 2.00, 4.00, 20.0, 100, 400, 1 000, 1 800, 2 000 ng/mL, LCA 质量浓度为 2.40, 4.80, 24.0, 120, 480, 1 200, 2 160, 2 400 ng/mL 的 LST-LCA 血样。按 1.3.4 项下处理后进样分析, 以待测物质量浓度 x 为横坐标, 待测物与内标的峰面积比值 y 为纵坐标, 进行线性回归得 LST、LCA 的标准曲线, 权重系数为 $1/c^2$ 。

1.3.7 定量下限

以标准曲线的最低非零浓度点作为定量下限, 配制浓度相当于标准曲线最低管, 即 LST 血浆浓度为 2.00 ng/mL、LCA 血浆浓度为 2.40 ng/mL 的样品, 按 1.3.4 项下处理, 连续进样 6 次测定其浓度, 计算其精密度与准确度。

1.3.8 基质效应

以纯水为溶剂, 配制 LST 质量浓度为 3.00 ng/mL、LCA 质量浓度为 3.60 ng/mL 的低浓度基质效应工作液与 LST 质量浓度为 800 ng/mL、LCA 质量浓度为 960 ng/mL 的高浓度基质效应工作液。取 6 个不同来源的空白血浆作为血浆基质, 每一空白血浆 6 份(低、高浓度各 3 份), 再取纯化水 6 份作为对照

基质,除稀释剂1%甲酸水以相应基质效应工作液代替外,其余均按1.3.4项下处理,获得LST、LCA和内标d4-LST、d4-LCA峰面积,根据每一浓度样本2种基质中的峰面积比值计算基质效应。此外,配制脂血血浆(20%脂肪乳:空白血浆=1:9)、溶血血浆(冻融后全血:空白血浆=2:98),按以上相同方法考察脂血、溶血基质效应。

1.3.9 精密度与准确度

取用质控工作液加空白血浆配制的高、中、低、定量下限4个浓度质控血浆样本,每个浓度6份,按1.3.4项下操作,测定3批,根据每批随行标准曲线,计算每个样品的实测浓度,并分析计算批内、批间精密度和准确度。根据SFDA《生物样品定量分析方法验证指导原则》,分析方法的精密度为测量值的相对标准偏差(变异系数),准确度为该方法测得值与分析物标示浓度的接近程度,表示为(测得值/真实值)×100%。

1.3.10 提取回收率

制备高、中、低3个浓度质控血浆样本,每个浓度3份,按1.3.4项下操作,以其进样得到的峰面积除以空白血浆经蛋白沉淀后,直接加入相应基质效应工作液后进样得到的峰面积,计算血浆中LST、LCA及内标d4-LST、d4-LCA的提取回收率。

1.3.11 稳定性

以纯化水为溶剂,将相应储备液、工作液配制或与标准曲线最高管进样浓度一致的稳定性考察工作液,分别进样3次以考察储备液、工作液短期保存稳定性(室温下保存22h),储备液长期保存稳定性(-35℃冰冻保存117d),工作液长期保存稳定性(-35℃冰冻保存71d)。

制备高、低2个浓度质控血浆样本,各21份,按1.3.4项下操作,记录色谱峰面积,由当日标准曲线计算其浓度,与未放置、储存样本比较,分别考察反复冻融稳定性:-35℃反复冻融5次;室温放置稳定性:血浆样本室温(19.5℃)下放置8h;上清液放置稳定性:血浆样本沉淀离心后,上清液室温放置30h;进样室放置稳定性:待测样品于自动进样器(8℃)放置16h后进样;重复进样稳定性:制备完成后的样品重复进样3次;长期保存稳定性:-35℃、-80℃冰冻保存71d;全血放置稳定性:全血样本在室温条件下放置6h。

2 结果

2.1 专属性

空白血浆按1.3.4项下操作进样,得色谱图见图1(a),其本底值均低于300cps,LST、LCA及其内标均无响应,标准曲线最低管血浆样本按1.3.4项下操作进样后得色谱图见图1(b),LST及内标d4-LST的保留时间为1.16min,LCA及内标d4-LCA的保留时间为1.26min。空白血浆中在LST、LCA保留时间处出峰面积均小于标准曲线最低管血浆样本的20%,对应内标出峰位置均小于标准曲线最低管血样的1%,两组色谱图对比可知空白血浆中的内源性物质不干扰LST和LCA的测定。

2.2 标准曲线

以待测物浓度 x 为横坐标,待测物与内标的峰面积比值 y 为纵坐标,进行线性回归得LST、LCA的标准曲线:LST: $y=0.0220x+0.00553$ ($r=0.9992$),LCA: $y=0.0124x+0.00194$ ($r=0.9993$),权重系数为 $1/c^2$ (见图2)。LST在2.00~2000ng/mL、LCA在2.40~2400ng/mL范围标准曲线线性良好。

2.3 定量下限

标准曲线最低管浓度即定量下限,LST的血浆浓度为2.00ng/mL,LCA血浆浓度为2.40ng/mL。定量下限的考察结果中,LST的准确度为105.8%±0.1%,精密度(RSD)为3.8%,LCA的准确度为105.2%±0.1%,精密度(RSD)为5.4%。

2.4 基质效应

通过内标校准,血浆基质LST的低、高浓度基质效应分别为102.8%±3.8%、101.8%±0.9%,其RSD为3.7%、0.8%,LCA的低、高浓度基质效应分别为101.5%±2.7%、101.7%±0.4%,其RSD为2.7%、0.4%;溶血、脂血基质LST的低、高浓度基质效应分别为102.5%±0.4%、101.8%±0.3%,其RSD为0.4%、0.3%,LCA的低、高浓度基质效应分别为102.4%±0.1%、100.6%±0.1%,其RSD均为0.1%(见表1)。

2.5 精密度与准确度

如表1所示,LST每一浓度水平样品的批内精密度RSD在1.6%~3.5%之间;批间精密度RSD在3.2%~5.3%之间;批内准确度在94.2%~105.2%之间,批间准确度在93.3%~106.6%之间。LCA每一浓度水平样品的批内精密度RSD在1.3%~4.4%之

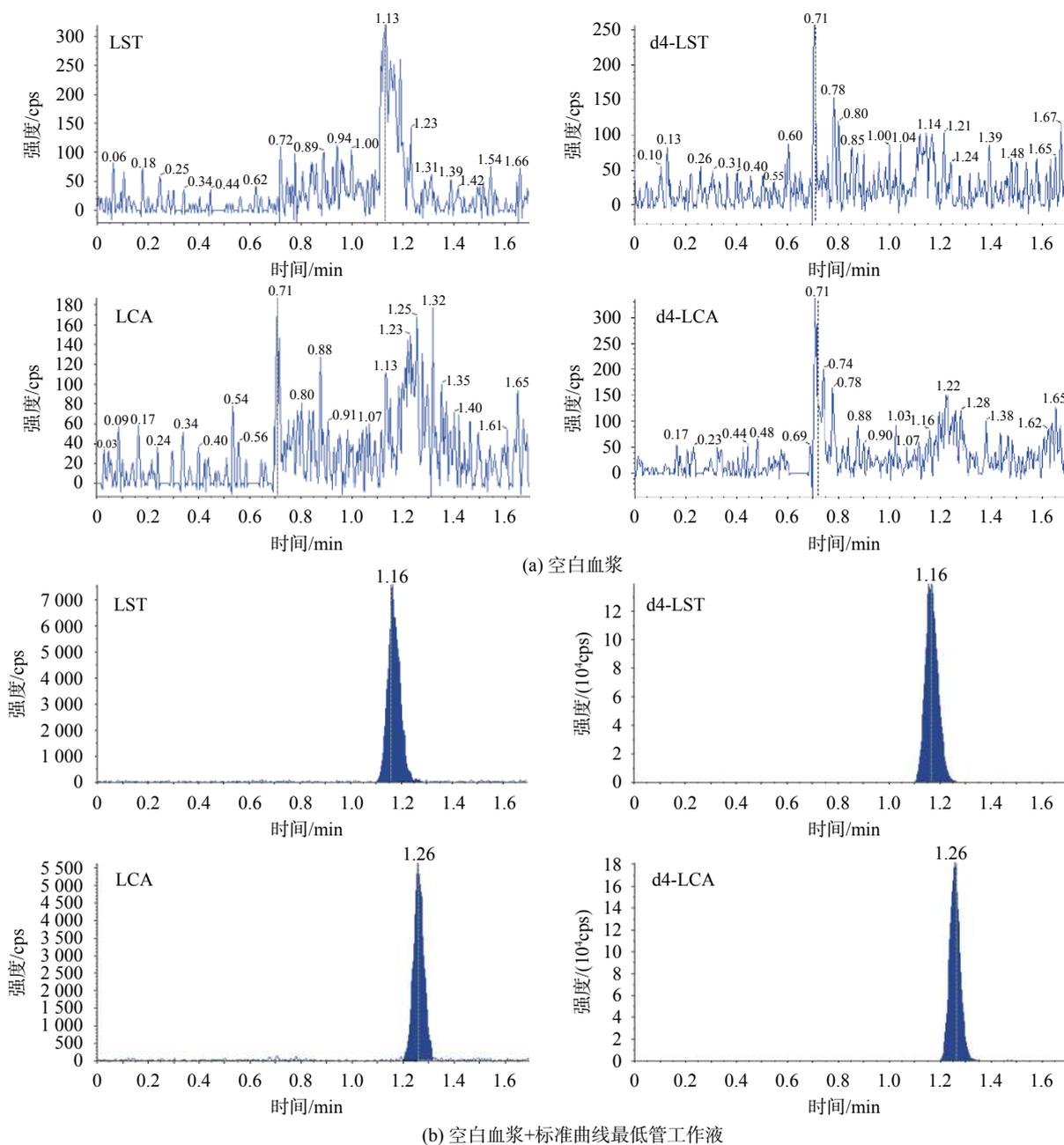


图 1 UPLC-MS/MS 法测定人血浆中 LST、LCA 及内标 d4-LST、d4-LCA 的典型色谱图

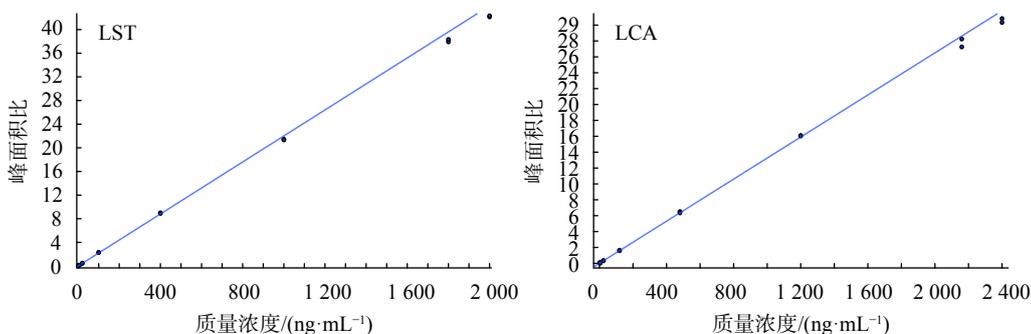


图 2 UPLC-MS/MS 法测定人血浆中 LST、LCA 浓度的标准曲线

表1 精密度和准确度、提取回收率结果

物质	理论浓度/ (ng·mL ⁻¹)	批内准确度 (n=6)/%	批间准确度 (n=18)/%	批内 RSD (n=6)/%	批间 RSD (n=18)/%	提取回收率 (n=3)/%	基质效应 RSD/%	
							血浆 (n=6)	脂血、溶血 (n=2)
LST	1 600	94.2	93.3	3.5	3.2	106.8	0.8	0.3
	160.0	105.2	100.4	1.6	4.1	104.3	-	-
	6.00	101.9	100.0	3.1	3.8	118.5	3.7	0.4
	2.00	102.0	106.6	2.8	5.3	-	-	-
LCA	1 920	91.9	93.4	4.3	3.0	103.0	0.4	0.1
	192.0	100.9	99.5	1.3	2.5	90.2	-	-
	7.20	101.0	98.7	2.3	3.1	99.5	2.7	0.1
	2.40	98.3	98.2	4.4	4.8	-	-	-

间;批间精密度 RSD 在 2.5%~4.8% 之间;批内准确度在 91.9%~101.0% 之间,批间准确度在 93.4%~99.5% 之间。

2.6 提取回收率

低、中、高 3 个浓度的质控样品提取回收率,结果见表 1, LST、LCA 的提取回收率平均值分别为 109.9% 与 97.55%。

2.7 稳定性

储备液、工作液的平均稳定性及血浆样本 RSD 均小于 15%,符合相关要求,如表 2、表 3 所示。

3 应用

本文建立的方法已用于 34 例健康受试者在 3 个周期里餐后单次口服氯沙坦钾片 0.1 g 的样品测定,均值药时曲线见图 3。由图可知,试验制剂与参比制剂餐后单次给药 LST、LCA 的药时曲线变化趋势一致。代谢物 LCA 的达峰时间比药物 LST 晚了约 3 h, LST 在服药 15 h 后基本消除。此外, LST 与 LCA 在吸收和分布向的标准偏差均较大,符合氯沙坦钾作为高变异药物的特点,与文献^[9-17]报道一致。

表2 储备液、工作液的稳定性考察结果 (n=3)

物质	理论浓度/(ng·mL ⁻¹)	储备液		工作液	
		短期(22 h)稳定性/%	长期(-35℃, 117 d)稳定性/%	短期(22 h)稳定性/%	长期(-35℃, 71 d)稳定性/%
LST	2 000	-1.11	-3.43	-0.02	0.37
LCA	2 400	1.67	-2.65	-0.91	2.46

表3 血浆样本的稳定性考察结果 (n=3)

物质	理论浓度/(ng·mL ⁻¹)	RSD/%							
		反复冻融	室温放置	上清液放置	进样室放置	重复进样	长期保存 71 d		全血放置
							-35℃	-80℃	
LST	1 600	2.1	1.7	2.3	2.4	1.5	1.0	1.0	4.8
	6.00	1.8	3.7	3.7	3.5	7.5	1.9	1.8	6.0
LCA	1 920	1.6	1.3	1.8	1.2	1.0	2.5	1.5	4.3
	7.20	3.9	5.2	5.0	1.6	12.0	0.4	3.0	3.4

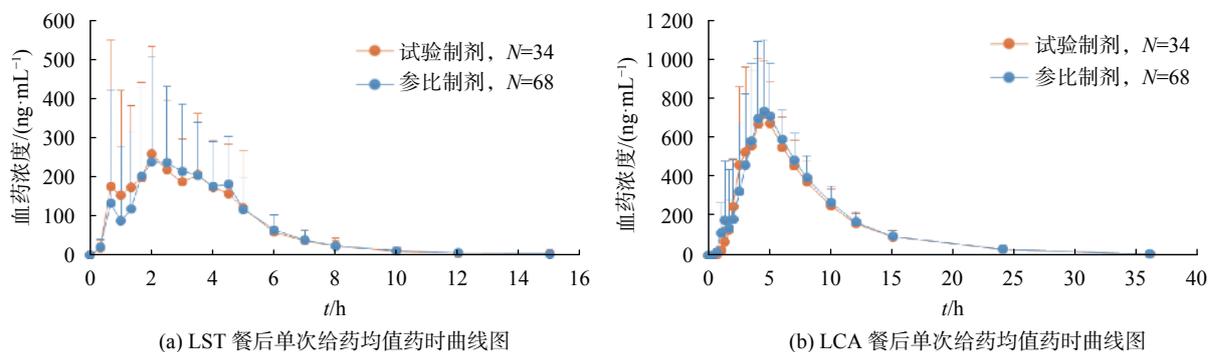


图 3 UPLC-MS/MS 法测定人血浆中 LST、LCA 浓度的均值药时曲线图

4 讨论

在已有文献报道的氯沙坦血药浓度检测方法中, Prasaja B 等^[18]采用了沉淀蛋白法, 但其分析时间较长为 3.5 min, 血浆用量 250 μL , 氯沙坦线性范围 2~400 ng/mL, 氯沙坦羧酸线性范围 1.85~370 ng/mL; 王嫣然等^[12]的研究分析时长 2.5 min, 但其前处理方法为相对麻烦的液液萃取法且血浆用量高达 500 μL ; 方翼等^[17]采用沉淀蛋白法, 分析时长 3 min, 血浆用量 50 μL , 但其检测的是健康受试者口服 50 mg 氯沙坦钾片的血浆浓度。本试验在以上研究方法的基础上加以改进, 以乙腈沉淀蛋白后甲酸水溶液稀释进样, 对稀释剂甲酸的浓度进行了考察, 配制比例为 0.5%、0.75%、1% 以及 2% 的甲酸水, 结果显示甲酸的浓度对峰宽及灵敏度有一定影响, 当 1% 甲酸水作稀释剂时峰形最优、响应最高。试验采用梯度洗脱, 待样本出峰后用 98% 乙腈冲洗色谱柱后再平衡进样, 每个样本分析时间也仅需 2.1 min, 使基质效应降到最低, 保证了样本分析的重现性及稳定性。

通常非极性和弱极性的化合物易获得良好的峰形, 而带有 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHR}$ 、 $-\text{NR}_2$ 等极性基团的化合物则比较容易产生拖尾。由于氯沙坦及其代谢物氯沙坦羧酸的结构中均有含氮五元环、羟基和羧基等极性结构, 本试验在流动相中加入了适量的甲酸以改善峰形, 对甲酸的浓度以及是否加入氨进行了考察。结果显示, 当流动相中仅含 0.05% 甲酸时, 色谱峰易分叉, 含 0.15% 甲酸时峰形改善, 但在梯度冲洗有系统峰干扰测定, 且 LCA 峰仍有拖尾现象, 再加入 0.04% 氨后峰形达到最优, 且通过调整梯度无系统峰干扰。本试验初期(夏天)流动相 B 相使用纯乙腈, 依次加入 0.15% 甲酸和 0.04% 氨时乙腈未出现白色结晶, 在 12 月份测定样本时发现 B 相有白色结晶析出, 经分析甲酸铵在纯

乙腈中溶解性低, 冬天室温降低时容易析出, 在纯乙腈中加入 2% 纯水(甲酸铵的良溶剂)即解决溶解性问题。

5 结束语

本研究采用同位素标记药物为内标, 建立了 UPLC-MS/MS 联用技术, 沉淀蛋白法同时测定人血浆中氯沙坦及其代谢物氯沙坦羧酸的血药浓度。该方法血浆用量少(仅需 50 μL), 运行时间短(仅为 2.1 min, 含冲柱和平衡时间), 线性范围广(LST: 2.00~2 000 ng/mL, LCA: 2.40~2 400 ng/mL), 重现性好, 适用于高通量的样本分析工作, 已成功应用于氯沙坦钾片(0.1 g)在健康志愿者的生物等效性研究。

参考文献

- [1] CHEUNG T T, CHEUNG B M. Managing blood pressure control in Asian patients: safety and efficacy of losartan[J]. *Clinical Interventions in Aging*, 2014(9): 443-450.
- [2] LO M W, MICHAEL R. Pharmacokinetics of losartan, an angiotensin II receptor antagonist, and its active metabolite EXP3174 in humans[J]. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 1995, 58(6): 641-649.
- [3] WANG Y H, PAN P P, DAI D P, et al. Effect of 36 CYP2C9 variants found in the Chinese population on losartan metabolism in vitro[J]. *Xenobiotica; the fate of foreign compounds in biological systems*, 2014, 44(3): 270.
- [4] YASAR U, FORSLUNDBERG C, TYBRING G, et al. Pharmacokinetics of losartan and its metabolite E-3174 in relation to the CYP2C9 genotype[J]. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 2002, 71(1): 89-98.
- [5] 田自有, 陈赛贞, 徐利君, 等. RP-HPLC 法测定人血浆中氯沙坦钾、厄贝沙坦和格列齐特浓度[J]. *中国临床药学杂志*, 2013, 22(4): 230-233.
- [6] 韦阳, 黄慧芳, 邵庆翔, 等. 国产氯沙坦钾片的生物等效性研究[J]. *中国临床药理学杂志*, 2000, 16(2): 106-110.

(下转第 82 页)

4 结束语

本文根据双旋弹丸特点,设计了基于地磁和霍尔传感器的弹体与鸭舵滚转测量系统,通过地面实验验证了该系统的可行性与精度,实验结果表明:

1) 基于地磁传感器的双旋弹丸弹体滚转测量系统通过对波形变换产生的方波信号进行定时器捕获和线性插值得到弹体转速和滚转角信息,并利用迟滞比较器对噪声进行滤除,其实时性好,解算精度高,转速测量跳动 <0.3 Hz。

2) 基于霍尔传感器的双旋弹丸鸭舵滚转测量系统针对无法直接测量鸭舵相对地面滚转信息的问题,通过计算霍尔信号频率得到鸭舵相对弹体转速并结合弹体相对于地面转速间接解算鸭舵相对于地面的滚转信息。其转速测量跳动 <0.15 Hz,滚转角测量跳动 $<2^\circ$ 。

参考文献

- [1] 许诺. 弹道修正弹动力学分析与控制方法研究[D]. 北京: 北京理工大学, 2015.
- [2] 尚剑宇, 邓志红, 付梦印, 等. 制导炮弹转速测量技术研究进展与展望[J]. 自动化学报, 2016, 42(11): 1620-1629.
- [3] 王武杰, 侯文, 郑宾. 火箭弹滚转角测量方法研究[J]. 中北大学学报(自然科学版), 2008, 29(2): 170-175.
- [4] 陶维之. 基于磁阻传感器的弹体姿态测量技术研究[D]. 南京: 南京理工大学, 2012.
- [5] 赵焯东, 曹红松, 朱基智, 等. 基于磁强计和陀螺的姿态测量方法[J]. 中北大学学报: 自然科学版, 2010, 31(6): 632-635.
- [6] 卢志才, 高敏, 贾春宁. 基于地磁信息的火箭弹滚转角测量系统研究[J]. 中国测试, 2014, 40(3): 1-4.
- [7] 马国梁, 李岩, 葛敬飞. 磁阻传感器测量旋转弹滚转姿态的原理分析[J]. 弹道学报, 2012, 24(1): 32-36.
- [8] 刘宇伦, 杨新民, 王胜红. 弹丸滚转角速度测量系统的设计与实现[J]. 电子设计工程, 2017, 25(9): 92-95, 100.
- [9] 赵鑫炉, 张晓明, 龙达峰, 等. 旋转弹用滚转角磁测系统设计[J]. 传感技术学报, 2013, 26(9): 1309-1313.
- [10] 王丽平, 李杰, 祝敬德. 弹载滚转稳定平台相对转角测量电路设计[J]. 电子器件, 2016, 39(4): 903-906.
- [11] ALLIK B, ILG M, ZURAKOWSKI R. Ballistic roll estimation using EKF frequency tracking and adaptive noise cancellation[J]. IEEE Transactions on Aerospace and Electronic Systems, 2013, 49(4): 2546-2553.
- [12] 李冠中, 王雷. 基于磁阻传感器的旋转弹飞行姿态测量方法[J]. 弹箭与制导学报, 2009, 29(2): 71-73, 86.
- [13] 曹红松, 陈国光. 在利用地磁探测确定弹体滚转姿态时的使用域分析[J]. 弹箭与制导学报, 2005, 25(2): 66-68.
- [14] 金杰. 健康志愿者氯沙坦钾片的生物等效性研究[J]. 中国医药指南, 2013(2): 3-5.
- [15] 杨平, 王艳娇, 李琳, 等. 氯沙坦钾胶囊与片在健康人体的生物等效性[J]. 中国临床药理学杂志, 2006, 22(6): 436-439.
- [16] 陈露露, 谭志荣, 阳国平, 等. 氯沙坦钾片的生物等效性及CYP2C9*3基因多态性对氯沙坦药代动力学的影响[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2015, 20(2): 175-181.
- [17] 苑菲, 许剑安, 汪红, 等. LC-MS/MS法测定氯沙坦及其代谢物的血浆浓度及氯沙坦钾片生物等效性评价[J]. 中国临床药理学杂志, 2013(1): 13-18.
- [18] 商丹丹, 邸欣, 王鑫, 等. 液相色谱-串联质谱法同时测定人血浆中氯沙坦及其活性代谢物氯沙坦酸的浓度[J]. 中国新药与临床杂志, 2013, 32(12): 975-980.
- [19] 王嫣然, 王彩平, 谢荟茹, 等. HPLC-MS/MS同时测定人体血浆中氯沙坦钾与其代谢物氯沙坦羧酸(E-3174)的浓度及其药理学应用[J]. 中国药理学杂志, 2014, 49(12): 1056-1061.
- [20] 高荧, 乔亚楠, 陆宇婷, 等. 液相色谱-串联质谱法同时测定人血浆中氯沙坦、5-羧酸氯沙坦和氢氯噻嗪的浓度及药理学[J]. 中国新药与临床杂志, 2014, 33(12): 884-889.
- [21] SHAH H J, KUNDLIK M L, PATEL N K, et al. Rapid determination of losartan and losartan acid in human plasma by multiplexed LC-MS/MS[J]. Journal of Separation Science, 2009, 32(20): 3388-3394.
- [22] 黄明, 张全英, 宗顺麟. LC-MS/MS快速测定人血浆中氯沙坦浓度及其生物等效性研究[J]. 实用药物与临床, 2017, 20(4): 443-446.
- [23] 马萍, 李鹏飞, 童卫杭, 等. 氯沙坦钾片在健康人体的生物等效性[J]. 中国临床药理学杂志, 2012, 28(3): 179-182.
- [24] 方翼, 关鑫, 顾景凯, 等. 国产氯沙坦钾片在中国健康志愿者的药理学及生物等效性研究[J]. 中国药理学杂志, 2010, 45(20): 1572-1577.
- [25] PRASAJA B, SASONGKO L, HARAHAP Y, et al. Simultaneous quantification of losartan and active metabolite in human plasma by liquid chromatography-tandem mass spectrometry using irbesartan as internal standard[J]. Journal of Pharmaceutical & Biomedical Analysis, 2009, 49(3): 862.
- [26] 李三妮, 张古英, 韩华. UPLC-MS/MS法同时测定人血浆中氯沙坦、氨氯地平和辛伐他汀的浓度[J]. 药学与临床研究, 2015(6): 539-542.
- [27] 邹晓华, 王双虎, 胡国新, 等. UPLC-MS/MS快速测定大鼠血浆中的氯沙坦及其代谢产物[J]. 中国现代应用药学, 2014, 31(6): 727-731.

(编辑:刘杨)

(上接第67页)

(编辑:莫婕)