

衍生化 LC-MS法测定人体内佐芬普利及其活性代谢物 以及药代动力学研究

吴 飞¹, 高 芳¹, 丁 黎^{1*}, 毛小明², 马鹏程³

(¹中国药科大学药物分析教研室, 南京 210009; ²安庆医药高等专科学校, 安庆 246052;

³中国医学科学院皮肤病医院, 南京 210042)

摘 要 目的: 建立衍生化 LC-MS法同时测定佐芬普利及其活性代谢物佐芬普利拉的人体血药浓度, 研究健康中国受试者单次和多次口服佐芬普利钙片后, 佐芬普利和佐芬普利拉的药代动力学特征。方法: 10名健康受试者先分别单次口服 15, 30 和 60 mg 受试制剂, 然后连续 6 d 多次口服 30 mg 受试制剂, 以对溴苯甲酰甲基溴为衍生化试剂, 采用衍生化 LC-MS 法同时测定人血浆中佐芬普利及其活性代谢物佐芬普利拉的浓度, 并计算二者的药代动力学参数。结果: 健康受试者分别单次口服佐芬普利片后, 3 个剂量组的佐芬普利和佐芬普利拉的半衰期相近; 在 15~60 mg 剂量范围内, 佐芬普利和佐芬普利拉的 $AUC_{0-24 h}$ 和 c_{max} 均与剂量呈良好的线性关系, 且均不存在性别差异。多剂量 (每日 1 次, 每次 30 mg) 连续给药 6 d 后, 佐芬普利的平均稳态血药浓度 c_{av} 为 (5.07 ± 1.06) ng/mL, 血药浓度波动度 DF 为 14.26 ± 2.94 , 蓄积常数为 0.94 ± 0.31 。佐芬普利拉的 c_{av} 为 (40.31 ± 5.40) ng/mL, DF 为 11.61 ± 4.68 , 蓄积常数为 0.83 ± 0.13 。结论: 佐芬普利及活性代谢物佐芬普利拉在中国人体内均呈线性药代动力学特征, 多次给药后在体内均无蓄积; 二者在中国人体内的药代动力学特征和代谢与欧洲人之间存在种族差异。

关键词 佐芬普利; 佐芬普利拉; 液相色谱 质谱法; 药代动力学; 对溴苯甲酰甲基溴; 衍生化

中图分类号 R969.1; R917 **文献标识码** A **文章编号** 1000-5048(2009)04-0353-06

Determination of zofenopril and its active metabolite zofenoprilat by a new derivative LC-MS method and their pharmacokinetics in healthy Chinese volunteers

WU Fei¹, GAO Fang¹, DING Li^{1*}, MAO Xiaoming², MA Pengcheng³

¹Department of Pharmaceutical Analysis, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009; ²Anqing Medical and Pharmaceutical College, Anqing 246052; ³Dermatological Hospital Affiliated to Chinese Academy of Medical Sciences, Nanjing 210042, China

Abstract Aim: A new derivative LC-MS method was developed for the simultaneous determination of zofenopril and its active metabolite zofenoprilat to investigate the pharmacokinetic characteristics of zofenopril and zofenoprilat in healthy Chinese volunteers after single and multiple oral doses of zofenopril calcium tablets. Methods: Ten Chinese healthy volunteers were given three single oral doses of 15, 30, and 60 mg, respectively, and consecutively the multiple doses of 30 mg. The concentration and pharmacokinetic parameters of both the parent drug and the active metabolite were simultaneously determined by derivative LC-MS method using *p*-bromophenacyl bromide (*p*-BPB) as the derivative reagent. Results: After the single oral administrations of 15, 30, and 60 mg of zofenopril calcium, there was no significant difference in the $t_{1/2}$ of both zofenopril and zofenoprilat among the three doses. The values of $AUC_{0-24 h}$ and c_{max} for both zofenopril and zofenoprilat showed the good linearities to the dosage over the dose range from 15 mg to 60 mg. There were no significant differences in $AUC_{0-24 h}$ and c_{max} for both compounds between female and male volunteers. After multiple oral administration (30 mg once daily for 6 days), the average steady state plasma concentration (c_{av}) for zofenopril was (5.07 ± 1.06) ng/mL with the degree of fluctuation (DF) of 14.26 ± 2.94 . The c_{av} for zofenoprilat was (6.28 ± 1.87) ng/mL with the DF of 11.61 ± 4.68 . The accumulation index values for zofenopril and zofenoprilat were 0.94 ± 0.31 and 0.83 ± 0.13 , respec-

tively. Conclusion: Both zofenopril and zofenoprilat were demonstrated of linear kinetics after single administration and showed no accumulation after multiple administration of the test zofenopril calcium tablets. There was significant difference in the pharmacokinetic characteristics for zofenopril calcium between healthy Chinese and European volunteers.

Key words zofenopril; zofenoprilat; LC-MS; pharmacokinetics; *p*-bromophenacyl bromide (*p*-BPB); derivatization

佐芬普利 (zofenopril, 结构式见图 1, A) 是第 3 代长效血管紧张素转移酶抑制剂, 临床上用于治疗轻至中度原发性高血压以及急性心肌梗死、血流动力学稳定并未接受溶栓治疗的患者。佐芬普利口服后吸收快速且完全, 几乎完全转化为含巯基的活性代谢物佐芬普利拉 (zofenoprilat, 结构式见图 1, B), 后者主要作用于抑制肾素-血管紧张素系统, 具有强舒张血管作用, 并能抑制血小板的聚集和黏附^[1]。临床试验证明, 佐芬普利拉通过降低全身血管阻力和血压来改善心脏功能, 同时保持增强重要器官的灌注。佐芬普利拉结构中含有一个游离的巯基, 极易被氧化成二硫化物。文献报道的测定佐芬普利拉采用的方法有衍生化 GC-MS 法^[2], 衍生化 LC-MS/MS 法^[3], 本文采用中国药科大学药物分析教研室新建立的衍生化 LC-MS 方法同时测定佐芬普利及其活性代谢物佐芬普利拉, 考察并评价佐芬普利钙片在健康中国受试者体内的药代动力学特征, 以供临床用药参考。

材 料

1.1 药品与试剂

受试制剂佐芬普利钙片 (江苏康缘药业股份有限公司, 含佐芬普利钙 15 mg/片, 批号: 070925); 佐芬普利钙对照品 (纯度 99.1%)、佐芬普利拉对照品 (纯度 96.0%) 均由江苏康缘药业股份有限公司提供; 苯扎贝特对照品 (中国药品生物制品检定所); 对溴苯甲酰甲基溴 (*p*-BPB, 美国 Sigma-Aldrich 公司)。甲醇 (色谱纯, 美国默克公司); 甲酸、甲基叔丁基醚、乙酸和醋酸铵均为市售分析纯, 实验用水为去离子水。

1.2 仪 器

Agilent 1100 LC-MS SL 液相色谱-质谱联用仪, 含: 双高压泵、自动进样器、柱温箱、电喷雾离子化接口、四极杆质谱检测器; 色谱工作站: Agilent Chem Station。

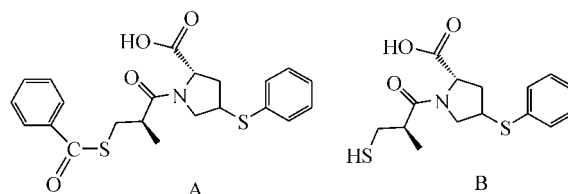


Figure 1 Chemical structures of zofenopril (A) and zofenoprilat (B)

方 法

2.1 液相色谱与质谱条件

流动相: 乙腈-10 mmol/L 醋酸铵水溶液 (含 0.1% 甲酸) (60:40); 流速: 0.2 mL/min。离子检测方式: 选择性离子检测 (SM); 离子极性: 负离子 (Negative); 离子化方式: 气动辅助电喷雾离子化 (ESI); 检测对象: 佐芬普利, $[M-H]^-$, m/z 428.0; 佐芬普利拉衍生化产物, $[M-H]^-$, m/z 520.0; 内标苯扎贝特, $[M-H]^-$, m/z 360.0。

2.2 佐芬普利拉衍生物 (zofenoprilat-*p*-BPB) 的合成^[4]

称取佐芬普利拉标准品 0.13 g 和对溴苯甲酰甲基溴 (*p*-BPB) 0.16 g 溶于甲醇 10 mL 中, 加入 1 mol/L 氢氧化钠溶液调节 pH 至 7.0, 于 70 °C 水浴中回流 1 h, 于室温下氮气流吹干, 用磷酸盐缓冲液 (pH 7.0) 10 mL 溶解, 再用甲基叔丁基醚 10 mL 洗涤 2 次, 水层用 2 mol/L 盐酸调节 pH 至 2.0, 再用甲基叔丁基醚 10 mL 洗涤 2 次, 合并有机层, 于室温下氮气流吹干, 即得白色结晶产物, 经 ¹H NMR 验证, 产物即佐芬普利拉的衍生化产物。

2.3 血样衍生化处理^[5]

取静脉血 3 mL, 立即离心 (4 000 r/min, 5 min) 分离血浆, 取血浆 1.0 mL 加至含有 EDTA-Na₂ (0.1 mol/L) 40 μL 和 *p*-BPB (1 g/L) 150 μL 的 2.0 mL 离心管中, 涡旋混匀, 45 °C 水浴中反应 30 min, 冷却至室温, 于 -20 °C 冰箱内保存待测。

2.4 待测血浆提取

取出待测血浆化冻至室温, 加入内标

(9.79 $\mu\text{g/mL}$) 20 μL , 涡旋混匀, 再加入 50% 乙酸 50 μL , 涡旋混匀, 加入甲基叔丁基醚 5 mL, 涡旋 3 min, 于 4 000 r/min 离心 8 min, 取上层有机相转移至另一 10 mL 干净离心管中, 于室温下以氮气流吹干。残渣用流动相 200 μL 溶解, 涡旋 2 min, 16 000 r/min 离心 3 min, 吸取上清液转移至自动进样器样品瓶中, 进行 LC-MS 分析, 进样量 5 μL 。

2.5 临床方案

本实验设计遵守赫尔辛基宣言的人体医学研究的伦理准则, 并经中国医学科学院附属皮肤病医院伦理委员会审核批准, 同时实验方案获得志愿者的知情同意, 并签署知情同意书。10 名健康中国受试者, 体重 (59.2 $\pm$ 8.1) kg, 男女各半。

2.5.1 单次给药方案 低剂量空腹口服受试制剂 15 mg, 经过 1 周的清洗期之后, 高剂量空腹口服受试制剂 60 mg, 再经过 1 周的清洗期后, 中剂量空腹口服受试制剂 30 mg。每次服用用温开水 200 mL 送服, 于服药 4 h 后进统一标准餐 (午餐, 低脂肪饮食)。口服药物前 (0 h) 抽取空白血样 3 mL, 在服药后 0.25, 0.50, 0.75, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 4, 5, 6, 8, 11, 14, 24 h 分别采集受试者静脉血 3 mL, 按照“2.3”项下方法处理, 于 -20 $^{\circ}\text{C}$ 冰箱内保存待测。

2.5.2 多次给药方案 中剂量单次给药后进行多次给药研究。10 例受试者口服受试制剂, 每日

1 次, 每次 30 mg, 连续服药 6 d。健康受试者分别于第 3~5 天早晨服药前取空白血样 3 mL; 第 6 天, 健康受试者于早晨取血后空腹服药。给药后 0.25, 0.50, 0.75, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 4, 5, 6, 8, 11, 14, 24 h 分别采集受试者静脉血 3 mL 按照“2.3”项下处理, 于 -20 $^{\circ}\text{C}$ 冰箱内保存待测。试验期间禁止剧烈活动, 禁止吸烟、饮酒或含药物、酒精的饮料等。

2.6 数据分析

采用 DAS 2.0 和 BAPP 11.5 软件计算主要药代动力学参数。 $t_{\max}$ 、 $C_{\max}$ 、 $C_{\max}^{\text{ss}}$ 、 $C_{\min}^{\text{ss}}$ 均为实测值。平均血药浓度计算公式: $C_{\text{av}} = \text{AUC}_{\text{ss}} / \tau$, 波动度计算公式: $DF = (C_{\max}^{\text{ss}} - C_{\min}^{\text{ss}}) / C_{\text{av}}$ 。蓄积常数计算公式^[6]: $R = \text{AUC}_{\text{ss}} / \text{AUC}_{0-24\text{h}}$, 其中 AUC_{ss} 为多剂量给药后血药浓度-时间曲线下的面积, $\text{AUC}_{0-24\text{h}}$ 为单次中剂量给药后血药浓度-时间曲线下的面积。

结 果

3.1 测定方法的验证

3.1.1 方法专属性 在本实验所采取的 LC-MS 条件下, 佐芬普利的出峰时间约 5.3 min; 佐芬普利拉的出峰时间约为 6.3 min; 内标苯扎贝特的出峰时间约为 3.4 min。见图 2。血浆中的内源性杂质不影响佐芬普利和佐芬普利拉衍生化产物的测定。

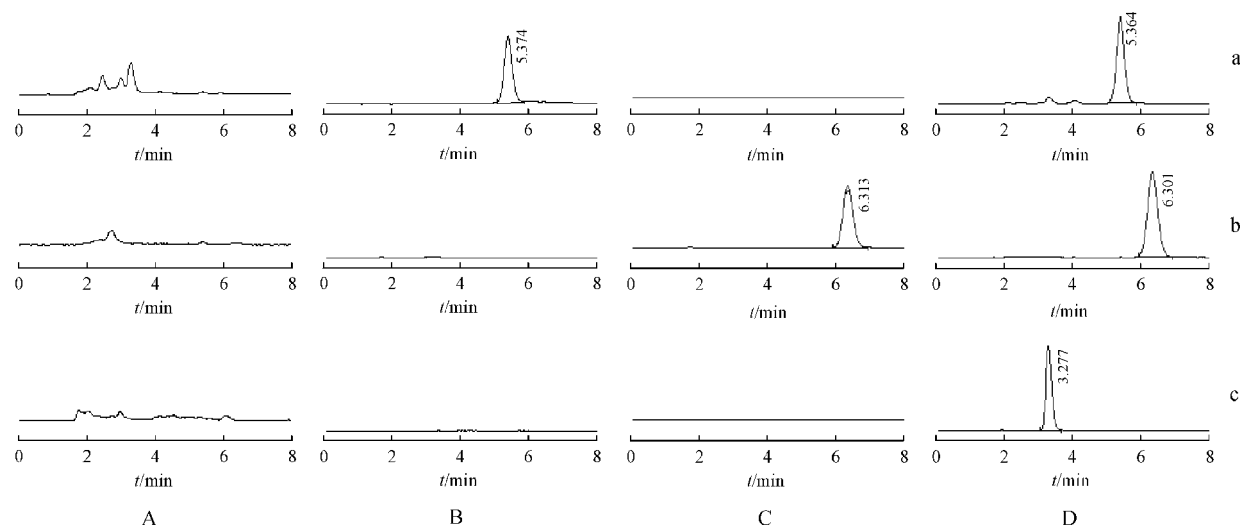


Figure 2 Typical chromatograms of zofenopril and zofenoprilat

A: Blank plasma; B: Blank plasma spiked with zofenopril; C: Blank plasma spiked with zofenoprilat; D: Plasma samples with IS

a: Zofenopril; b: Zofenoprilat; c: Bezafibrate

3.1.2 线性关系和灵敏度 血浆中佐芬普利的质量浓度在 1~500 ng/mL 线性范围内与峰面积比值呈良好的线性关系,定量下限为 1 ng/mL。以标准含药血浆峰面积比值 $f(f=A_s/A_i)$ 对血药浓度 (c) 作权重回归计算,得权重回归方程: $f=1.981 \times 10^{-3} + 3.134 \times 10^{-3} c, r=0.999\ 4$,权重系数 $W=1/c^2$ 。

佐芬普利拉的质量浓度在 2~1 800 ng/mL 线性范围内与峰面积比值呈良好的线性关系,定量下限为 2 ng/mL。以标准含药血浆峰面积比值 $f(f=A_s/A_i)$ 对血药浓度 (c) 作权重回归计算,得权重回归方程: $f=2.84 \times 10^{-3} + 3.644 \times 10^{-3} c, r=0.998\ 9$,权重系数 $W=1/c^2$ 。

3.1.3 精密度和回收率 佐芬普利低、中、高 3 种浓度 (2.550、40.80 和 459.0 ng/mL,) 的批内和批间精密度小于 12%。佐芬普利拉低、中、高 3 种浓度 (5.130、102.6 和 1 642 ng/mL) 批内和批间精密度均小于 13%。

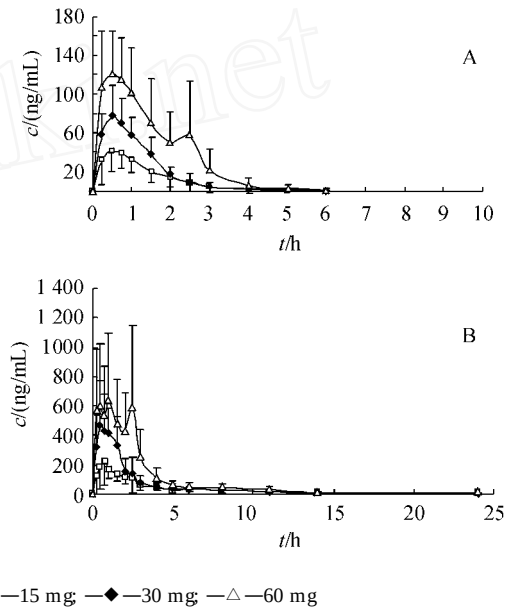
佐芬普利提取回收率为 74.9%~83.9%;相对回收率为 92.5%~99.7%。佐芬普利拉的衍生化产物提取回收率为 75.1%~82.2%;相对回收率为 97.8%~105.8%。

3.1.4 稳定性及基质效应考察 分别考察了血浆样品在室温下放置 14 h、进样器放置 18 h、反复冻融 3 次及冰冻半个月和冰冻两个月条件下的稳定性。结果表明,佐芬普利和佐芬普利拉的衍生化产物在上述各种条件下稳定性均良好。基质效应考察结果显示,佐芬普利、佐芬普利拉的衍生化产物和内标的测定均不受基质效应干扰。

3.2 单剂量给药的药代动力学

10 名受试者单剂量分别口服 15、30 和 60 mg

受试制剂后测得的佐芬普利和佐芬普利拉平均血药浓度-时间曲线分别见图 3(A)和图 3(B)。10 名受试者单剂量分别口服 15 mg、30 mg 和 60 mg 受试制剂后佐芬普利和佐芬普利拉的药代动力学参数见表 1。佐芬普利和佐芬普利拉的 AUC 剂量曲线分别见图 4(A)和图 4(B)。3 个剂量组佐芬普利和佐芬普利拉的半衰期相近;在 15~60 mg 剂量范围内,佐芬普利和佐芬普利拉的 $AUC_{0-24\ h}$ 和 C_{max} 均与剂量呈良好的线性关系 ($r>0.99$)。以上结果表明在此剂量范围内,佐芬普利和佐芬普利拉在健康受试者体内均呈线性药代动力学特征。



—□—15 mg —◆—30 mg —△—60 mg
Figure 3 Mean plasma concentration-time plots of zofenopril(A) and zofenoprilat(B) in healthy volunteers after a single oral administration of zofenopril calcium tablets($\bar{x} \pm s, n=10$)

Table 1 Main pharmacokinetic parameters of zofenopril and zofenoprilat in healthy volunteers after administrating a single oral administration of zofenopril calcium tablets($\bar{x} \pm s, n=10$)

Drug	Parameter	Dose/mg		
		15	30	60
Zofenopril	$t_{1/2}/h$	0.68 $\pm$ 0.45	0.58 $\pm$ 0.45	0.70 $\pm$ 0.86
	$C_{max}/(ng/mL)$	48.05 $\pm$ 9.07	84.61 $\pm$ 26.24	153.5 $\pm$ 39.2
	t_{max}/h	0.90 $\pm$ 0.78	0.68 $\pm$ 0.37	0.93 $\pm$ 0.82
	$AUC_{0-24\ h}/(\mu g \cdot h/L)$	68.20 $\pm$ 25.27	110.0 $\pm$ 23.1	236.4 $\pm$ 72.2
Zofenoprilat	$t_{1/2}/h$	6.76 $\pm$ 1.49	6.03 $\pm$ 0.57	5.60 $\pm$ 2.20
	$C_{max}/(ng/mL)$	335.6 $\pm$ 146.6	674.3 $\pm$ 74.5	1248 $\pm$ 369
	t_{max}/h	1.10 $\pm$ 0.66	1.05 $\pm$ 0.70	1.50 $\pm$ 0.89
	$AUC_{0-24\ h}/(\mu g \cdot h/L)$	764.5 $\pm$ 211.5	1178 $\pm$ 233	2140 $\pm$ 444

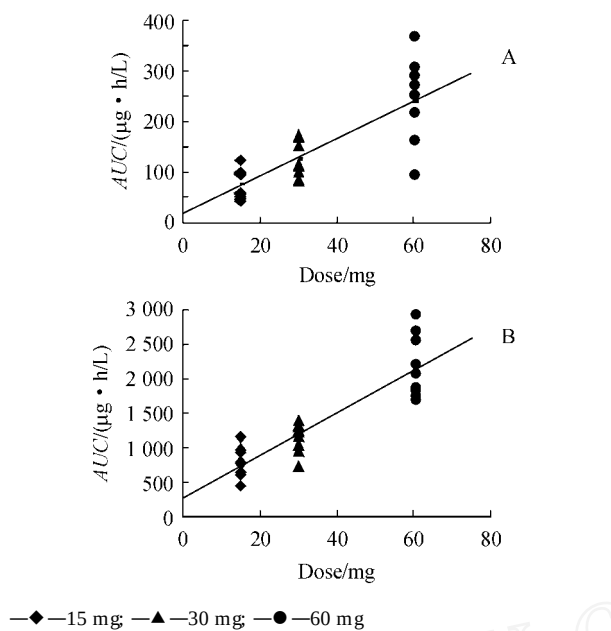


Figure 4 AUC-dose curves of zofenopril(A) and zofenoprilat(B) after a single oral administration of zofenopril calcium tablets($\bar{x} \pm s$, $n=10$)

3.3 多剂量给药的药代动力学

10名受试者多剂量口服 30 mg受试制剂后,佐芬普利平均血药浓度为 (4.346 ±1.028) ng/mL,稳态血药浓度波动度 DF 为 16.82 ±3.99,蓄积常数为 (94.3 ±31.4) %;佐芬普利拉在给药 3 d即可达稳态血药浓度,平均血药浓度为

(40.31 ±5.40) ng/mL,稳态血药浓度波动度 DF 为 11.61 ±4.68,蓄积常数为 (82.6 ±12.8) %。多剂量给药后佐芬普利和佐芬普利拉的其他药代动力学参数分别见表 2。

Table 2 Main pharmacokinetic parameters of zofenopril and zofenoprilat in healthy volunteers after multiple-dose administration of 30 mg zofenopril calcium tablets($\bar{x} \pm s$, $n=10$)

Parameter	Zofenopril	Zofenoprilat
$t_{1/2}$ /h	0.59 ±0.27	6.23 ±0.84
c_{max} / (ng/mL)	73.92 ±27.57	485.1 ±233.4
t_{max} /h	0.73 ±0.18	0.95 ±0.56
AUC_{ss} / (μg·h/L)	104.3 ±24.7	967.4 ±129.5
CL / (L/h)	302.4 ±69.9	31.57 ±4.69
Vd /L	256.5 ±146.8	283.2 ±52.0

3.4 性别差异对佐芬普利和佐芬普利拉主要药代动力学参数的影响

将健康受试者单剂量口服佐芬普利片后的佐芬普利和佐芬普利拉的药代动力学参数按性别分组,结果见表 3。 $t_{1/2}$ 和 t_{max} 分别进行单因素方差分析和非参数检验,结果显示两个参数无性别差异 ($P>0.05$)。将 c_{max} 和 AUC 按性别分成两组进行单因素方差分析,计算得到的 P 值均大于 0.05,该结果说明 c_{max} 和 AUC 均不存在性别差异。

Table 3 Main pharmacokinetic parameters of zofenopril and zofenoprilat between men and women after administering a single dose of 15, 30 and 60 mg, respectively ($\bar{x} \pm s$, $n=5$)

Drug	Parameter	15 mg		30 mg		60 mg	
		Male	Female	Male	Female	Male	Female
Zofenopril	$t_{1/2}$ /h	0.53 ±0.27	0.83 ±0.56	0.49 ±0.29	0.66 ±0.60	0.42 ±0.12	0.97 ±1.21
	c_{max} / (ng/mL)	53.18 ±22.14	42.92 ±16.18	86.33 ±23.97	82.89 ±32.11	165.6 ±29.8	141.4 ±46.9
	t_{max} /h	0.85 ±0.70	0.95 ±0.93	0.55 ±0.27	0.80 ±0.45	1.45 ±0.87	0.40 ±0.22
	$AUC_{0-24 h}$ / (μg·h/L)	76.44 ±32.44	59.95 ±14.65	116.3 ±29.2	103.8 ±15.6	258.3 ±39.7	214.5 ±94.6
Zofenoprilat	$t_{1/2}$ /h	6.12 ±1.53	7.40 ±1.28	6.05 ±0.38	6.02 ±0.76	5.18 ±1.55	6.03 ±2.84
	c_{max} / (ng/mL)	320.9 ±162.3	350.4 ±146.6	652.0 ±224.7	696.6 ±129.5	1389 ±320	1107 ±394
	t_{max} /h	0.95 ±0.57	1.25 ±0.77	1.30 ±0.86	0.80 ±0.45	1.35 ±0.89	1.65 ±0.96
	$AUC_{0-24 h}$ / (μg·h/L)	707.6 ±200.0	821.4 ±229.4	1161 ±263	1195 ±229	2326 ±430	1954 ±414

讨 论

本文采用新的衍生化试剂进行佐芬普利拉的衍生化反应,衍生化反应快速完全。在测定过程中,由于没有使用相转移催化剂四丁基硫酸氢铵,使得检测灵敏度大大提高,可以用单级质谱完成整个测试任务;提取试剂由甲苯改为毒性相对较低的甲基叔丁基醚,对人体伤害小;流动相由梯度洗脱

改为等度洗脱,增加了分析过程的稳定性。因此,本实验所提出的方法相对于文献报道的方法,有较大的优越性。

本论文首次报道了健康中国受试者口服佐芬普利钙片后佐芬普利和佐芬普利拉在体内的代谢状况。研究结果显示,健康中国受试者低、中、高剂量分别单次口服佐芬普利钙片后,佐芬普利及其活性代谢物佐芬普利拉在人体内均具有线性药代动

力学特征;多次给药试验证明佐芬普利及佐芬普利拉在人体内没有蓄积。

由单剂量服药后血药时间曲线可见,低剂量和高剂量给药时受试者进食早餐,曲线有明显的双峰现象,中剂量给药时受试者没有进食早餐,吸收曲线的双峰消失。说明进食药物对吸收过程有影响。

在单次口服 60 mg 佐芬普利钙片后,与文献[7-8]报道的欧洲受试者体内佐芬普利和佐芬普利拉药代动力学参数相比,佐芬普利在健康中国受试者体内的 $t_{1/2}$ 与文献报道的欧洲受试者的相近, C_{max} 和 AUC 比欧洲人略高;佐芬普利拉在健康中国受试者的 $t_{1/2}$ 比欧洲人略高, C_{max} 和 AUC 均显著高于欧洲人。数据显示,佐芬普利及佐芬普利拉在中国人体内的吸收和代谢与欧洲人有种族差异。此结果提示,为保证用药安全,中国患者的合理用药剂量应该进行适当调整。

参考文献

- [1] 刘 鲁 (Liu L), 王 菊 (Wang J), 仲 英 (Zhong Y). 第三代长效血管紧张素转换酶抑制剂——佐芬普利钙[J]. 齐鲁药事 (Qilu Pharm Affairs), 2005, 24 (11): 107.
- [2] Jemal M, Ivashkiv E, Teitz D, et al. Simultaneous determination of the prodrug zofenopril and its active drug in plasma by capillary gas chromatography-mass-selective detection[J]. J Pharm Biomed Anal, 1988, 428 (1): 81 - 92.
- [3] Dal Bo L, Mazzucchelli P, Marzo A. Assay of zofenopril and its active metabolite zofenoprilat by liquid chromatography coupled with tandem mass spectrometry[J]. J Chromatogr B, 2000, 749 (2): 287 - 294.
- [4] 张毕奎 (Zhang BK), 李焕德 (Li HD), 邓 航 (Deng H), 等. 柱前衍生 HPLC 法结合固相萃取测定血浆中卡托普利[J]. 药物分析杂志 (Chin J Pharm Anal), 2002, 22 (1): 27 - 29.
- [5] Bahmaei M, Khosravi A, Zamiri C, et al. Determination of captopril in human serum by high performance liquid chromatography using solid-phase extraction[J]. J Pharm Biomed Anal, 1997, 15 (8): 1 181 - 1 186.
- [6] Meineke I, Gleiter CH. Assessment of drug accumulation in the evaluation of pharmacokinetic data[J]. J Clin Pharmacol, 1998, 38 (8): 680 - 684.
- [7] Marzo A, Dal Bo L, Mazzucchelli P, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of zofenopril in healthy volunteers[J]. Arzneimittel Forsch Drug Res, 1999, 49 (12): 992 - 996.
- [8] Marzo A, Dal Bo L, Mazzucchelli P, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic comparative study of zofenopril and enalapril in healthy volunteers[J]. Arzneimittel Forsch Drug Res, 2002, 52 (4): 233 - 242.

·征订启事·

欢迎订阅 2009 年《中国药科大学学报》

《中国药科大学学报》是由国家教育部主管、中国药科大学主办的国家级学术刊物,主要刊登合成药物化学、天然药物化学、生药学、中药学、药剂学、药物分析、药物生物技术、药理学、药动学等学科的研究论著。

《中国药科大学学报》在药学界享有较高的学术声誉,目前已被国际上 9 家著名数据库 (CA, IPA, Elsevier, JST, IC, EMBA SE/Excerpta Medica, CAS) 所收录,被国内多家权威数据库收录。2008 年被评为首批中国精品科技期刊;2006 年、2008 年连续两届被教育部评为“中国高校精品科技期刊”。据 2008 年中国科学技术信息研究所最新统计,本刊 5 年影响因子为 1.010,位居中国高等学校学报 (医药卫生) 第 1 位、中国药学历学学术期刊第 4 位,学术影响力极高。

本刊 1956 年创刊,双月刊,96 页。国际标准开本,国内外公开发行。2008 年起本刊增设“世界药研之窗”栏目,每期扩增 6 版,刊登世界新药研发最新动态,信息量大,欢迎订阅!

国内刊号: CN 32-1157/R

ISSN: 1000-5048

地 址: 南京童家巷 24 号

邮政编码: 210009

国内邮发代号: 28-115

定 价: 20 元 / 期

电 话: 025-83271566/562

传 真: 025-83271279

E-mail: cpuxuebao@sohu.com

http://zgycd.chinajournal.net.cn