

LC-MS/MS法测定人血浆中氯吡格雷浓度及两种片剂的生物等效性研究

束超*,徐怀友,邵凤,赵理杰,陶春蕾[#](安徽中医药大学研究生部,合肥 230031)

中图分类号 R971⁺.4,R969.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)11-1483-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.11.14

摘要 目的:建立测定人血浆中氯吡格雷浓度的方法,研究两种硫酸氢氯吡格雷片剂的生物等效性。方法:60名健康男性受试者随机分为A、B、C、D四组,采用两制剂四周期重复交叉设计,分别空腹(A、B组)和餐后(C、D组)口服受试制剂及参比制剂各75 mg,采用液相色谱-串联质谱(LC-MS/MS)法测定人血浆中氯吡格雷的浓度。以地西洋为内标,色谱柱为Ultimate XB-C₁₈,流动相为乙腈-0.05%甲酸溶液(84:16, V/V),以多反应监测方式进行正离子扫描,用于定量分析的离子对分别为 m/z 322.00→212.00(氯吡格雷)、 m/z 285.00→154.00(内标),采用DAS 3.2.8软件计算药动学参数,以双向单侧 t 检验、非参数检验法考察两制剂的生物等效性。结果:氯吡格雷血药浓度在20~5 000 pg/ml范围内线性关系良好。空腹口服受试制剂或参比制剂的 t_{\max} 分别为(0.850±0.356)、(0.764±0.336)h, c_{\max} 分别为(1 514.550±1 120.469)、(1 506.900±1 054.008)pg/ml, $t_{1/2}$ 分别为(4.036±3.615)、(4.056±4.193)h, AUC_{0-7} 分别为(2 721.814±2 062.832)、(2 826.051±2 526.683)pg·h/ml;餐后口服受试制剂或参比制剂的 t_{\max} 分别为(1.513±0.709)、(1.558±0.743)h, c_{\max} 分别为(5 219.509±2 711.907)、(5 520.337±3 336.664)pg/ml, $t_{1/2}$ 分别为(5.800±4.729)、(5.513±4.206)h; AUC_{0-7} 分别为(10 890.81±4 101.357)、(11 350.653±4 174.848)pg·h/ml。两种给药条件下,受试制剂 AUC_{0-7} 、 $AUC_{0-\infty}$ 、 c_{\max} 的90%置信区间均在参比制剂相应参数的80%~125%之内,两制剂 t_{\max} 间的差异均无统计学意义($P>0.05$)。结论:该方法快速、灵敏,无杂质干扰。两种片剂生物等效。

关键词 硫酸氢氯吡格雷片;氯吡格雷;药动学;生物等效性;液相色谱-串联质谱法

Determination of Clopidogrel Concentration in Human Plasma by LC-MS/MS and Bioequivalence Study of 2 Kinds of Tablets

SHU Chao, XU Huaiyou, SHAO Feng, ZHAO Lijie, TAO Chunlei(Graduate School, Anhui University of TCM, Hefei 230031, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To establish a method for the determination of clopidogrel in human plasma, and to study the bioequivalence of 2 kinds of Clopidogrel hydrogen sulfate tablets. METHODS: 60 healthy male volunteers were randomly divided into group A, B, C and D. By four cycles repeated cross-over design, they were given fasting (group A and B) and postprandial (group C and D) test or reference preparation 75 mg. The concentration of clopidogrel in human plasma was determined by LC-MS/MS. Using diazepam as internal standard, Ultimate XB-C₁₈ column was adopted with mobile phase consisted of acetonitrile-0.05% formic acid (84:16, V/V). Positive ion detection was conducted in MRM mode, and monitoring transition ion-pair was m/z 322.00→212.00 for clopidogrel and m/z 285.00→154.00 for internal standard. Pharmacokinetic parameters were calculated by using DAS 3.2.8 software, and two-way and unilateral t test and non-parameters test were used to investigate the bioequivalence of two preparations. RESULTS: The linear rang of clopidogrel was 20-5 000 pg/ml. The pharmacokinetic parameters of test preparation or reference preparation after fasting oral administration were as follows: t_{\max} were (0.850±0.356) and (0.764±0.336)h; c_{\max} were (1 514.550±1 120.469) and (1 506.900±1 054.008)pg/ml; $t_{1/2}$ were (4.036±3.615) and (4.056±4.193)h; AUC_{0-7} were (2 721.814±2 062.832) and (2 826.051±2 526.683) pg·h/ml. Those of test preparation or reference preparation after postprandial oral administration were as follows: t_{\max} were (1.513±0.709) and (1.558±0.743)h; c_{\max} were (5 219.509±2 711.907) and (5 520.337±3 336.664) pg/ml; $t_{1/2}$ were (5.800±4.729) and (5.513±4.206)h; AUC_{0-7} were (10 890.81±4 101.357) and (11 350.653±4 174.848) pg·h/ml. Under two kinds of condition, 90%CI of AUC_{0-7} , $AUC_{0-\infty}$ and c_{\max} of test preparations were 80%-125% of corresponding parameters of reference preparations, there was no statistical significance in t_{\max} between two preparations ($P>0.05$). CONCLUSIONS: The method is rapid, sensitive with no endogenous interference. Two tablets are bioequivalent.

KEYWORDS Clopidogrel hydrogen sulphate tablet; Clopidogrel; Pharmacokinetics; Bioequivalence; LC-MS/MS

硫酸氢氯吡格雷是一种前体药物,在体内代谢迅速而广泛,主要通过两条代谢途径进行:一是由酯酶介导,通过水解

* 硕士研究生。研究方向:临床新药研究与药动学。电话:0551-65397676。E-mail:553021402@qq.com

通信作者:副主任药师,硕士。研究方向:临床新药研究与药动学。电话:0551-65397676。E-mail:1225433686@qq.com

作用代谢为无活性的酸衍生物(氯吡格雷酸);二是由细胞色素P₄₅₀介导,首先被代谢为2-氧基-氯吡格雷中间代谢物,随即被代谢为活性代谢物(氯吡格雷硫酸衍生物),该代谢物可迅速且不可逆地与血小板受体相结合,选择性地抑制二磷酸腺苷(ADP)与血小板受体结合,并抑制继发的ADP介导的糖蛋白GP III b/III a复合物的活化,从而抑制血小板聚集^[1-3]。已有文

献报道硫酸氢氯吡格雷片的生物等效性评价^[4-6],但其受试者例数较少,且多以无活性的氯吡格雷酸作为研究对象,并不能很好地评价高变异药物硫酸氢氯吡格雷的生物等效性。故本研究在此基础上,建立了测定人血浆中氯吡格雷浓度的液相色谱-串联质谱(LC-MS/MS)法,并采用两制剂四周期重复交叉试验设计,于辽宁中医药大学附属医院招募60名男性健康受试者分别进行空腹及中国式高脂餐(煎鸡蛋+猪肉馅包子+黄油面包+纯牛奶)后的生物等效性试验,分别考察了硫酸氢氯吡格雷在中国人体内空腹、餐后的药动学特征,为指导其临床应用提供参考。

1 材料

1.1 仪器

Quattro Ultima 三重四极杆串联质谱仪、ACQuity™ 超高效液相色谱仪、Masslynx V4.1 数据处理系统(美国 Waters 公司); GL-16G-II 型高速冷冻离心机、TDL-80-2B 型低速台式离心机(上海安亭科学仪器厂); GL-88B 型旋涡混合器(海口市其林贝尔仪器制造有限公司); BF-2000 型氮气吹干仪(北京八方世纪科技有限公司); AB135-S 型电子分析天平[瑞士梅特勒-托利多仪器(上海)有限公司]; GXZ-9140MBE 型数显鼓风干燥箱(上海博讯实业有限公司)。

1.2 药品与试剂

受试制剂:硫酸氢氯吡格雷片(某药业有限公司,批号:1502090010,规格:75 mg/片);参比制剂:硫酸氢氯吡格雷片(商品名:波立维,法国 Sanofi Winthrop Industrie 公司,批号:4A600,规格:75 mg/片);硫酸氢氯吡格雷对照品(批号:100819-200601,纯度:99.4%)、地西洋对照品(内标,批号:171225-201304,纯度:99.9%)均购自中国食品药品检定研究院;乙腈、甲醇为色谱纯,水为纯净水,其余试剂为分析纯。

2 方法与结果

2.1 色谱与质谱条件

色谱柱:Ultimate XB-C₁₈(100 mm×2.1 mm, 1.8 μm);流动相:乙腈-0.05%甲酸溶液(84:16, V/V);流速:0.25 ml/min;柱温:40 ℃;样品盘温度:4 ℃;进样量:5 μl。

电喷雾离子源(ESI);离子检测方式:多反应监测(MRM);离子极性:正离子;毛细管电压:3.2 kV;离子源温度:110 ℃;脱溶剂温度:350 ℃;锥孔气流速:65 L/h;脱溶剂气流速:680 L/h;用于定量分析的离子对分别为 m/z 322.00→212.00[氯吡格雷,碰撞电压(CV):40 V,碰撞能(CE):20 V]、 m/z 285.00→154.00(内标,CV:40 V,CE:30 V)。氯吡格雷和内标的特征离子图见图1。

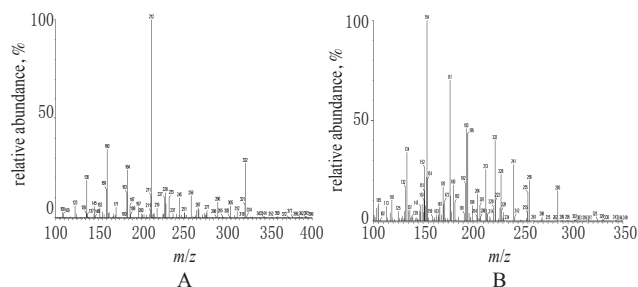


图1 特征离子图

A.氯吡格雷;B.内标

Fig 1 Characteristic ion chromatograms

A.clopidogrel;B.internal standard

2.2 溶液的制备

精确称取硫酸氢氯吡格雷对照品适量,置于10 ml棕色量

瓶中,用甲醇溶解并稀释至刻度,配制相当于氯吡格雷质量浓度为800 μg/ml的贮备液;用甲醇将其稀释,配制质量浓度分别为0.2、0.5、1、2、5、10、20、50 ng/ml的标准曲线工作液和质量浓度分别为0.2、0.4、8、40 ng/ml的质控样品工作液,备用。

精确称取地西洋对照品适量,置于10 ml棕色量瓶中,用甲醇溶解并稀释至刻度,得质量浓度为1 000 μg/ml的内标贮备液;再用甲醇稀释,得质量浓度为20 ng/ml的内标溶液。

2.3 血浆样品的处理

精密量取血浆200 μl,精密加入内标溶液20 μl,加入提取溶剂[叔丁基甲基醚-正己烷(3:1, V/V)]3 ml,涡旋1 min,以离心半径6 cm、转速3 000 r/min离心10 min,取上清液于试管中,于40 ℃下以氮气流吹干,加入流动相500 μl复溶,涡旋1 min,以离心半径5 cm、转速12 000 r/min离心5 min,取上清液置于进样瓶中,进样分析。

2.4 方法学考察

2.4.1 专属性考察 取空白血浆、空白血浆加氯吡格雷标准曲线工作液加内标溶液、受试者给药后的血浆样品各适量,按“2.3”项下方法处理,于“2.1”项下色谱与质谱条件下进样分析,记录色谱图。结果表明,内源性物质不干扰待测物和内标的测定。典型色谱图见图2。

2.4.2 标准曲线的制备 分别量取空白血浆及氯吡格雷标准曲线工作液各适量,依次配制成质量浓度为20、50、100、200、500、1 000、2 000、5 000 pg/ml的血浆样品,按“2.3”项下方法处理,进样测定,记录色谱图。以待测物质量浓度(x)为横坐标、待测物色谱峰面积与内标色谱峰面积的比值(y)为纵坐标,用加权最小二乘法进行线性回归,加权系数为 $1/x^2$,得回归方程为: $y=0.001\ 157x+0.016\ 340$ ($r=0.996\ 4, n=6$)。结果表明,氯吡格雷血药浓度在20~5 000 pg/ml范围内线性关系良好,其定量下限为20 pg/ml。

2.4.3 提取回收率和基质效应 精密量取氯吡格雷低、中、高质量浓度(0.4、8、40 ng/ml)质控样品工作液各20 μl于试管中,于40 ℃下以氮气流吹干,分别精密加入不同健康人体空白血浆各200 μl,涡旋30 s,按“2.3”项下自“精密加入内标溶液20 μl”起依法操作,进样分析,得氯吡格雷和内标的峰面积值 $P_{\text{氯}}$ 和 $P_{\text{内}}$;分别精密量取不同健康人体空白血浆各200 μl,加入提取溶剂3 ml,涡旋1 min,以离心半径6 cm、转速3 000 r/min离心10 min,取上清液2.4 ml,于40 ℃下以氮气流吹干,分别精密加入氯吡格雷低、中、高质量浓度(0.4、8、40 ng/ml)质控样品工作液和内标溶液各20 μl,涡旋混匀,于40 ℃下以氮气流吹干,加入流动相500 μl复溶,涡旋1 min,以离心半径5 cm、12 000 r/min离心5 min,取上清液进样分析,得氯吡格雷和内标的峰面积值 $A_{\text{氯}}$ 和 $A_{\text{内}}$;分别精密量取氯吡格雷低、中、高质量浓度(0.4、8、40 ng/ml)质控样品工作液和内标溶液各20 μl于试管中,于40 ℃下以氮气流吹干,加入流动相500 μl复溶,涡旋混匀,取上清液进样分析,得氯吡格雷和内标的峰面积值 $B_{\text{氯}}$ 和 $B_{\text{内}}$ 。提取回收率(%)= $P/A \times 100\%$ 、基质效应(%)= $A/B \times 100\%$ 。结果表明,氯吡格雷的提取回收率为83.996%~86.286%,内标的提取回收率为89.295%;氯吡格雷的基质效应为98.487%~105.250%,内标的基质效应为80.152%。

2.4.4 精密性与准确度试验 精密量取氯吡格雷相应质量浓度(0.2、0.4、8、40 ng/ml)的质控样品工作液各适量,置于试管中,于40 ℃下以氮气流吹干后,精密加入空白血浆200 μl,配制成氯吡格雷定量下限质量浓度(20 pg/ml)及低、中、高质量浓度(40、800、4 000 pg/ml)的质控样品,按“2.3”项下方法操作,

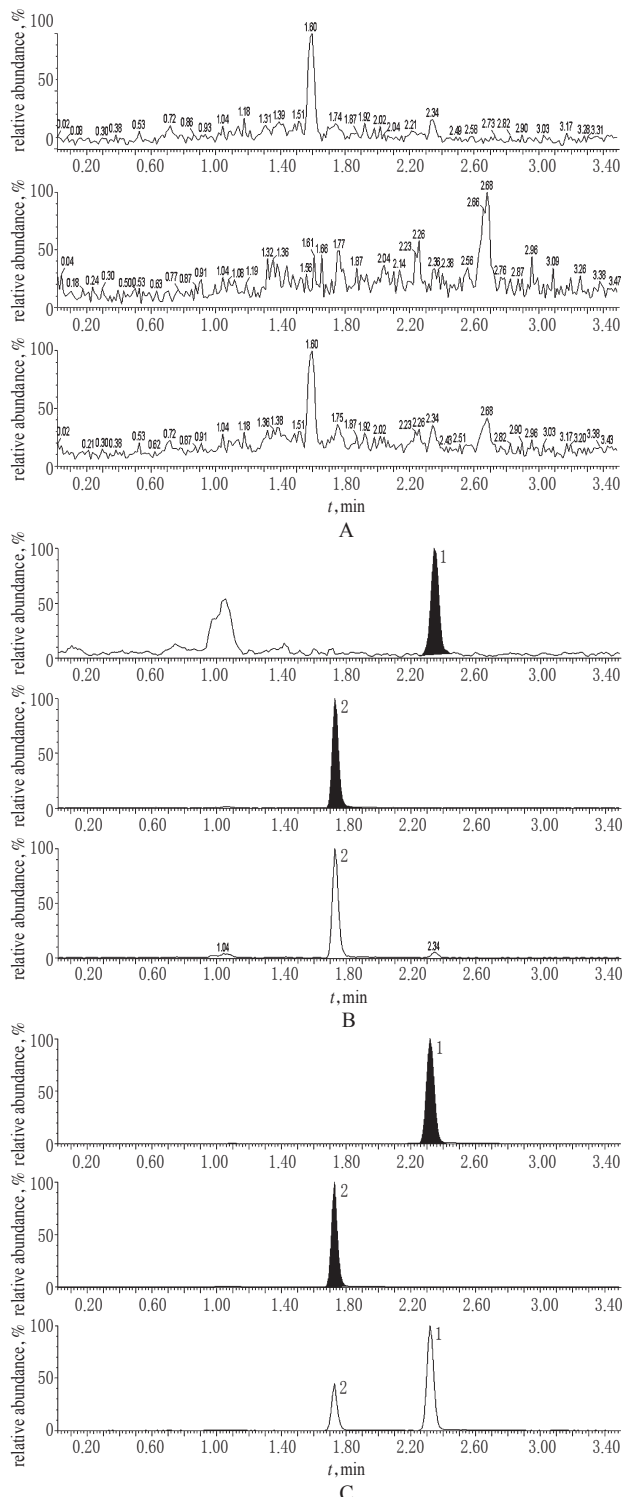


图2 典型色谱图

A.空白血浆;B.空白血浆+氯吡格雷(0.2 ng/ml)+内标(20 ng/ml);C.1号受试者第II周期空腹给药1.25 h后的血浆样品;1.氯吡格雷;2.内标

Fig 2 Typical chromatograms

A.blank plasma;B.blank plasma+clopidogrel control(0.2 ng/ml)+internal standard(20 ng/ml);C.No.1 subject's fasting plasma sample 1.25 h after oral clopidogrel in cycle II;1.clopidogrel; 2.internal standard

每质量浓度取6样本分析,连续测定3 d,根据当日标准曲线计算质控样品的实测质量浓度,并以此考察方法的精密度和准确度。结果表明,日内、日间RSD<15%,准确度均在85%~115%范围内(低浓度的准确度在80%~120%范围内)。结果

表明,该方法精密度、准确度良好。精密度试验结果见表1。

表1 精密度试验结果

Tab 1 Results of precision tests

理论质量浓度,pg/ml	日内精密度(n=6)		日间精密度(n=3)	
	$\bar{x} \pm s, \text{pg/ml}$	RSD, %	$\bar{x} \pm s, \text{pg/ml}$	RSD, %
20	18.468 ± 1.316	7.125	18.318 ± 1.544	8.431
40	40.165 ± 3.710	9.236	38.825 ± 3.234	8.329
800	738.293 ± 20.435	2.768	752.225 ± 40.143	5.337
4 000	3 901.438 ± 275.264	7.055	3 957.424 ± 280.308	7.083

2.4.5 稳定性试验 分别配制氯吡格雷低、中、高质量浓度(40、800、4 000 pg/ml)的质控样品,每质量浓度取5样本分析。按“2.3”项下方法处理,分别考察样品刚配制完毕后、室温放置4 h、样品处理后室温放置4 h、处理后自动进样器中放置20 h、反复冻融3次及长期冷冻15、35、45 d的稳定性。结果表明,氯吡格雷在上述条件下稳定性均良好[各样品的RSD<15%,偏差(DIFF)绝对值<15%,准确度为85%~115%]。

2.5 药动力学研究及生物等效性评价

招募男性健康受试者共60名,年龄19~40岁,体质指数(BMI)为19.10~23.94。受试者均通过体格检查和实验室检查(包括心电图、血常规、尿常规、肾功能、肝功能、凝血四项、乙肝表面抗原、丙肝抗体、艾滋病抗体1+2等检查)合格,试验开始前两周内未服用任何其他药物。本试验经辽宁中医药大学附属医院伦理委员会审查批准,在试验开始前,研究人员向受试者详述本试验的目的、方法及风险,所有受试者均签署知情同意书。

选取男性健康受试者30名,采用SAS 8.2软件随机分成A、B两组,参加空腹生物等效性试验;其余男性健康受试者30名,采用SAS 8.2软件随机分成C、D两组,参加餐后生物等效性试验。试验均采用两制剂四周期重复交叉设计,给药1周后交叉给药,第三、四周期重复第一、二周期试验操作,每个给药阶段清洗期均为1周。空腹给药试验:受试者禁食过夜至少10 h后,于次日晨空腹口服受试制剂或参比制剂1片(75 mg),以250 ml温水送服,于给药前及给药后0.167、0.333、0.5、0.75、1.0、1.25、1.5、2.0、3.0、4.0、6.0、8.0、12.0、16.0、24.0、36.0 h静脉采血4 ml。餐后给药试验:受试者禁食过夜至少10 h后,于次日晨给药前30 min进高脂餐,从开始进食起计时30 min后,口服受试制剂或参比制剂1片(75 mg),以250 ml温水送服,于给药前及给药后0.25、0.5、0.75、1.0、1.25、1.5、2.0、2.5、3.0、4.0、6.0、8.0、12.0、16.0、24.0、36.0 h静脉采血4 ml。所采血液样品均放置于已标记好的肝素管中,以离心半径6 cm、转速3 500 r/min离心10 min,分离血浆,于-70 °C保存,备测(此过程严格避光操作)。

结果以 $\bar{x} \pm s$ 表示,用DAS 3.2.8软件计算两种片剂的药动力学参数,并绘制平均药-时曲线;将 c_{\max} 、 AUC_{0-t} 、 $AUC_{0-\infty}$ 经对数转换后,采用双向单侧t检验及(1-2 α)%置信区间(CI)法评价两种片剂的生物等效性; t_{\max} 采用非参数检验(配对Wilcoxon)法。空腹、餐后两制剂的主要药动力学参数见表2;平均药-时曲线见图3;lnAUC_{0-t}、lnAUC_{0-∞}、ln c_{\max} 双向单侧t检验结果见表3~表4。

由表3可见,空腹口服硫酸氯吡格雷后的AUC_{0-t}、AUC_{0-∞}、 c_{\max} 等效性分析均拒绝生物不等效的假设(P<0.05),受试制剂AUC_{0-t}、AUC_{0-∞}、 c_{\max} 的90%CI分别为参比制剂相应参数的88.4%~118.0%、88.5%~117.0%、89.5%~109.4%,均在80%~125%范围内,表明空腹口服两制剂在吸收程度、代谢程

表2 各组主要药动学参数($\bar{x} \pm s, n=30$)

Tab 2 Main pharmacokinetic parameters($\bar{x} \pm s, n=30$)

药动学参数	空腹给药		餐后给药	
	参比制剂	受试制剂	参比制剂	受试制剂
c_{max} , pg/ml	1 506.900 ± 1 054.008	1 514.550 ± 1 120.469	5 520.337 ± 3 336.664	5 219.509 ± 2 711.907
t_{max} , h	0.764 ± 0.336	0.850 ± 0.356	1.558 ± 0.743	1.513 ± 0.709
$t_{1/2}$, h	4.056 ± 4.193	4.036 ± 3.615	5.513 ± 4.206	5.800 ± 4.729
AUC_{0-t} , pg·h/ml	2 862.051 ± 2 526.683	2 721.814 ± 2 062.832	11 350.653 ± 4 174.848	10 890.810 ± 4 101.357
$AUC_{0-\infty}$, pg·h/ml	3 005.139 ± 2 599.954	2 857.473 ± 2 155.379	11 538.988 ± 4 210.660	11 103.112 ± 4 170.634
F, %	100.7 ± 8.4		99.6 ± 3.8	

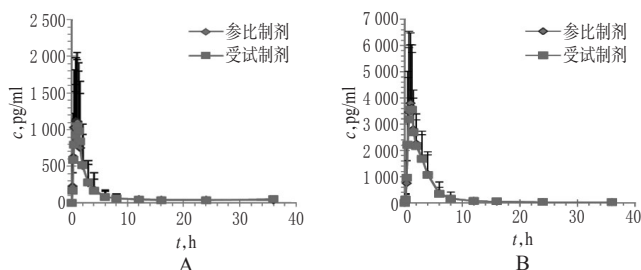


图3 平均药-时曲线

A.空腹给药; B.餐后给药

Fig 3 Mean plasma concentration-time curves

A. fasting administration; B. postprandial administration

表3 空腹 $\ln AUC_{0-t}$ 、 $\ln AUC_{0-\infty}$ 、 $\ln c_{max}$ 双向单侧 t 检验结果

Tab 3 Results of two-way and unilateral t test of $\ln AUC_{0-t}$, $\ln AUC_{0-\infty}$ and $\ln c_{max}$ with fasting administration

药动学参数	低侧值(t_L)	高侧值(t_H)	几何均值比, %	P	90% CI, %
AUC_{0-t}	2.833	2.342	102.1	0.003~0.012	88.4~118.0
$AUC_{0-\infty}$	2.883	2.472	101.7	0.003~0.008	88.5~117.0
c_{max}	3.563	3.913	99.0	0.000~0.000	89.5~109.4

表4 餐后 $\ln AUC_{0-t}$ 、 $\ln AUC_{0-\infty}$ 、 $\ln c_{max}$ 双向单侧 t 检验结果

Tab 4 Results of two-way and unilateral t test of $\ln AUC_{0-t}$, $\ln AUC_{0-\infty}$ and $\ln c_{max}$ with postprandial administration

药动学参数	t_L	t_H	几何均值比, %	P	90% CI, %
AUC_{0-t}	4.029	5.813	96.0	0.000~0.000	89.0~103.6
$AUC_{0-\infty}$	4.126	5.839	96.2	0.000~0.000	89.3~103.7
c_{max}	2.964	3.352	98.6	0.001~0.002	87.7~111.0

度和达峰浓度上等效^[7]。由表4可见,餐后口服氯吡格雷的 AUC_{0-t} 、 $AUC_{0-\infty}$ 、 c_{max} 等效性分析均拒绝生物不等效的假设 ($P < 0.05$), 受试制剂 AUC_{0-t} 、 $AUC_{0-\infty}$ 、 c_{max} 的90% CI 分别为参比制剂相应参数的89.0%~103.6%、89.3%~103.7%、87.7%~111.0%, 均在80%~125%范围内, 表明餐后口服两制剂在吸收程度、代谢程度和达峰浓度上等效^[7]。配对 Wilcoxon 法结果显示, 空腹口服两制剂的 t_{max} 间的差异无统计学意义 ($P = 0.522$), 餐后口服两制剂 t_{max} 间的差异无统计学意义 ($P = 0.855$), 表明两制剂在达峰时间上等效。综上所述, 硫酸氯吡格雷两种片剂生物等效。

3 讨论

在处理血浆样品时, 本试验根据氯吡格雷的性质选用了

溶剂萃取法。在参考文献[5]的基础上, 对血浆样品提取溶剂进行了筛选。结果显示, 当提取溶剂为叔丁基甲醚-正丁烷(3:1, V/V)时, 各色谱峰峰形较好, 且血浆中的内源性物质对待测物和内标的测定无影响, 提取回收率可达80%以上。在对复溶溶剂的探索中, 笔者发现, 采用甲醇和乙腈作为复溶溶剂时, 色谱峰峰面积小, 且样品测定易被内源性物质干扰; 而采用流动相作为复溶溶剂时, 各色谱峰峰形较好, 在20~5 000 pg/ml 血药浓度范围内, 线性关系良好, 且精密度和准确度符合要求^[7]。在对流动相的考察中, 笔者发现采用乙腈-0.05% 甲酸溶液(90:10, V/V)时, 峰形较窄且拖尾, 而将两者体积比例调整至84:16时, 峰形较好, 响应值较高, 故选择改比例的乙腈-0.05% 甲酸溶液(84:16, V/V)作为流动相。

空腹或餐后服用受试、参比制剂各75 mg后, 经双向单侧 t 检验和非参数检验考察两制剂的主要药动学参数。结果显示, 与参比制剂相比, 受试制剂的 AUC 、 c_{max} 、 t_{max} 均无明显差异, 提示在空腹或餐后, 两制剂生物等效。同时, 由表2可见, 与空腹相比, 两制剂餐后的 AUC 提高了约4倍, c_{max} 提高了约3倍, t_{max} 延迟0.8 h左右, 说明高脂餐食对氯吡格雷分布、吸收的影响较大。上述结果可为我国患者的临床合理用药提供参考依据, 但其餐前、餐后的生物等效性有待进一步研究证实。

考虑到硫酸氢氯吡格雷片属于高变异性药物, 笔者增加了受试者的例数, 同时采用重复交叉试验设计, 得到的结论为两种片剂具有生物等效性。若在后续试验中能进一步增加受试者人数, 并对其药动学特征进行更深入的研究, 将为研究氯吡格雷个体差异、指导个性化用药提供更多的试验依据。

参考文献

- [1] 张青山, 邹江, 赵丹, 等. 新型抗血小板药氯吡格雷研究进展[J]. 化工进展, 2003, 22(7): 689.
- [2] Liu ZL. Clopidogrel anergy and monitored[J]. *Chin J Thromb Hemost*, 2014, 20(1): 1.
- [3] Roffman DS. Developments in oral antiplatelet agents for the treatment of acute coronary syndromes: clopidogrel, prasugrel and ticagrelor[J]. *J Pharm Pract*, 2015, 59(7): 4 352.
- [4] 陈敏纯, 李雪晴, 贾艳艳, 等. LC-MS/MS法测定人血浆氯吡格雷酸浓度及其生物等效性评价[J]. 中国新药杂志, 2012, 21(24): 2 924.
- [5] 李文博, 丁黎, 任昱全, 等. 高变异药物硫酸氢氯吡格雷片的人体生物等效性及饮食影响[J]. 中国药学杂志, 2014, 49(16): 1 437.
- [6] 刘园园, 唐立超, 沙克亚, 等. HPLC-MS法测定氯吡格雷酸人体尿药浓度及氯吡格雷酸经尿排泄研究[J]. 药学进展, 2010, 34(10): 463.
- [7] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典: 四部[S]. 2015年版. 北京: 中国医药科技出版社, 2015: 359-360, 363-368.

(收稿日期: 2015-10-28 修回日期: 2015-12-10)

(编辑: 张元媛)

《中国药房》杂志——中国科技核心期刊, 欢迎投稿、订阅