

奥美拉唑肠溶胶囊健康人体药动学及生物等效性

董淑英, 李见春, 霍 强, 吴华璞, 蒋志文

[摘要] 目的:研究2个不同厂家生产的奥美拉唑肠溶胶囊在健康人体的生物等效性。**方法:**20名健康志愿者采用双周期交叉试验,分别单剂量空腹口服奥美拉唑肠溶胶囊60mg,高效液相色谱法测定其血清中奥美拉唑浓度,血药浓度-时间数据经DAS2.0统计软件处理,计算主要药代动力学参数,并进行两种制剂的生物等效性评价。**结果:**受试制剂及参比制剂的主要药代动力学参数 $t_{1/2}$ 、 C_{max} 、 T_{max} 和 AUC_{0-12h} 分别为(1.789±0.862)h和(1.499±0.503)h、(0.506±0.25)μg/ml和(0.493±0.195)μg/ml、(2.050±0.642)h和(2.038±0.630)h、(1.640±1.408)μg·h⁻¹·ml⁻¹和1.570±0.997)μg·h⁻¹·ml⁻¹。受试制剂的相对生物利用度为(101.48±33.82)%。**结论:**两种奥美拉唑肠溶胶囊具有生物等效性。

[关键词] 药理学,临床;奥美拉唑;药物动力学;高效液相色谱;生物等效性

[中国图书资料分类法分类号] R 969;R 975.2 **[文献标识码]** A

Pharmacokinetics and bioequivalence of omeprazole enteric-coated capsules in healthy volunteers

DONG Shu-ying, LI Jian-chun, HUO Qiang, WU Hua-pu, JIANG Zhi-wen

(Department of Pharmacology, Bengbu Medical College, Bengbu Anhui 233030, China)

[Abstract] Objective: To investigate the bioequivalence of omeprazole enteric-coated capsules of two manufactories in Chinese healthy volunteers. **Methods:** Twenty volunteers were randomly divided into two groups (test and reference), with double cross-over design. The concentration of omeprazole in serum was determined by high performance liquid chromatography (HPLC) and pharmacokinetic parameters were calculated with DAS2.0 practical pharmacokinetics program. **Results:** The pharmacokinetic parameters of the test and reference preparation were as follows: $t_{1/2}$ were (1.789±0.862) h and (1.499±0.503) h; C_{max} were (0.506±0.25) μg/ml and (0.493±0.195) μg/ml; T_{max} were (2.050±0.642) h and (2.038±0.630) h; AUC_{0-12h} were (1.640±1.408) μg·h⁻¹·ml⁻¹ and (1.570±0.997) μg·h⁻¹·ml⁻¹, respectively. The relative bioavailability of the test preparation was (101.48±33.82)%.

Conclusions: The statistical analysis showed that the test and reference preparations were bioequivalent.

[Key words] pharmacology, clinical; omeprazole; pharmacokinetics; high performance liquid chromatography; bioequivalence

奥美拉唑(omeprazole)为一种苯并咪唑类化合物,本身是无活性的前药,口服后吸收迅速,并选择性地分布于胃壁细胞的细胞膜和微管囊泡上的低pH值酸性环境中,经H⁺催化重排为活性物质,抑制胃酸分泌的最后环节^[1]。主要用于治疗胃溃疡、十二指肠溃疡、应激性溃疡、反流性食管炎和卓-艾综合征^[2]。本试验目的为研究湖北东信药业有限公司研制生产的奥美拉唑肠溶胶囊药代动力学特征,并以阿斯利康制药有限公司生产奥美拉唑肠溶胶囊为参比制剂,计算其相对生物利用度,进行等效性检验,阐明该制剂在吸收方面的等效性,为临床用药提供参考。

1 材料与方法

1.1 药品与试剂 试验制剂:奥美拉唑肠溶胶囊,湖北东信药业有限公司研制生产,批号040412,规格

20mg。参比制剂:奥美拉唑肠溶胶囊,阿斯利康制药有限公司生产,批号050919,规格20mg。甲氧苄啶(内标):批号0142-9503,中国药品生物制品检定所。乙腈:TEDIA公司,色谱纯。磷酸:淮阴汉邦科技有限公司,特级纯。磷酸钠:金鹿化工有限公司,分析纯;多蒸水自制。空白血清:蚌埠市中心血站提供。

1.2 仪器和HPLC条件 液相色谱仪LC-10A,输液泵LC-10ATvp,紫外监测器SPD-10ATvp,保护柱套,均为苏州岛津公司产品;N2000色谱工作站,浙江大学智达信息工程有限公司产品;柱温箱AT130,天津奥特公司产品;H1650-W型台式微量高速离心机,长沙湘仪公司产品。色谱条件:色谱柱C₁₈柱250mm×4.6mm 5μm(Higgins Analytical, Inc),保护柱为C₁₈柱(天津市特纳科学仪器有限公司产品),流动相为乙腈:0.02mol/L磷酸-磷酸钠水溶液(pH 7.5)=58:42,流速1.0ml/min,柱温45℃,检测波长302nm,灵敏度0.003 AUFS。

1.3 样本处理 精密吸取血清0.2ml置于1.5ml具塞离心管中,精密加入甲氧苄啶内标溶液(10μg/ml)20μl,涡旋1min。精密加入0.6ml乙腈提取

[收稿日期] 2007-08-24

[作者单位] 蚌埠医学院 药理学教研室,安徽 蚌埠 233030

[作者简介] 董淑英(1974-),女,硕士,讲师。

[通讯作者] 蒋志文(1951-),男,博士,教授,研究方向:分子生化药理和药物动力学。

液,涡旋 2 min,12 000 r/min 离心 10 min,取上清液 20 μ l 进样。

1.4 血清标准曲线的建立 取空白试管分别加入不同量的标准品溶液,用氮气吹干,再加入 0.2 ml 空白血清,使其浓度分别为 0.01、0.02、0.1、0.2、0.5、1.0、1.3 μ g/ml,按“样本处理”项下操作,记录奥美拉唑和内标物的峰面积。以奥美拉唑峰面积(A_i)与内标物峰面积(A_s)的比值(A_i/A_s)对浓度(X , μ g/ml)进行线性回归。

1.5 精密度与回收率测定 以空白血清配制低、中、高(0.02、0.2 和 1.0 μ g/ml) 3 个不同浓度的奥美拉唑标准系列,每一浓度进行 5 样本分析,按“样本处理”项下操作,计算日内、日间变异系数、提取回收率,评价方法的精密度和准确度。

1.6 受试者选择 20 名健康志愿者,体重(62.6 ± 5.2)kg;年龄(21.1 ± 0.9)岁。均无药物过敏史,无肝、肾疾病史,精神状态良好,全面体格检查均正常(其中包括肺部听诊、肝脾触诊、心电图、心率、血压、肝肾功能、血常规、尿常规等)。在被告知所有与药物有关可能的不良反应后,自愿签署知情同意书。受试者在受试前 2 周末服过任何药物,从开始进入试验后直至试验结束,禁烟酒及任何饮料。

1.7 试验设计 20 名健康志愿者随机均分成 2 组,采用单剂量双周期随机交叉试验设计,两次试验间隔期为 1 周;每周期给药剂量为 60 mg;受试者于试验日的前 1 天晚上开始禁食 12 h,第 2 天早晨 7:30 开始实验。单剂量空腹口服奥美拉唑受试制剂或参比制剂,温开水 200 ml 送服。受试者在给药前

及给药后 0.75、1.5、2.0、2.5、3.0、3.5、4.0、5.0、6.0、8.0、10.0、12.0 h 从静脉采血 3 ml。血样经离心取血清,置 -20 $^{\circ}$ C 冰箱中保存待测。服药 2 h 后自由进水,4 h 后统一进标准餐。在临床医生的监护下,观察受试者不良事件。受试者在服药后避免剧烈活动。

1.8 统计学方法 根据所测奥美拉唑血药浓度-时间数据,采用 DAS2.0 药代动力学程序,计算奥美拉唑试验制剂和参比制剂的主要药代动力学参数(C_{max} 、 T_{max} 用实测值,AUC 采用梯形法进行计算),并进行方差分析、双向单侧 t 检验法和 $(1 - 2\alpha)$ 置信区间分析,评价两种制剂的生物等效性。

2 结果

2.1 方法的专属性 本试验建立的奥美拉唑 HPLC 法具有较好的特异性,空白人血清、对照品、内标及用药后血清在检测范围内无干扰物质,奥美拉唑的保留时间约为 5.4 min,内标的保留时间约为 4.3 min。各色谱图(见图 1)。

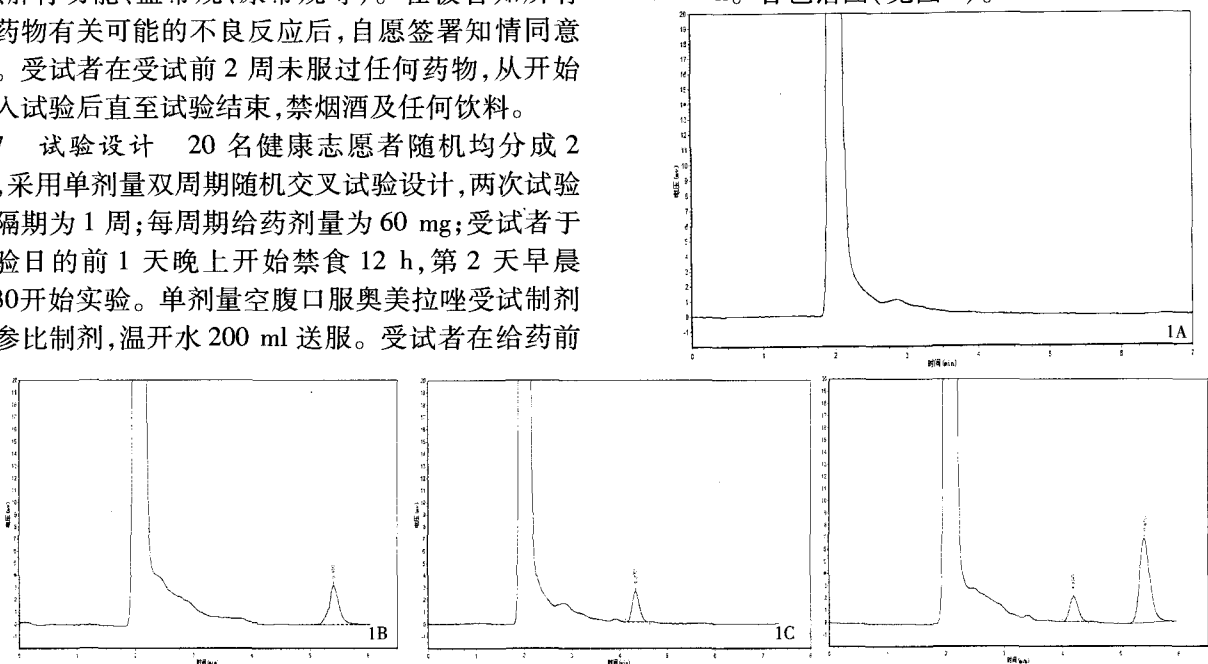


图 1 奥美拉唑专属性色谱图

2.2 线性范围及最低检测线 奥美拉唑血清标准曲线,在 0.01 ~ 1.3 μ g/ml 范围内线性良好,其线性回归方程为: $\hat{Y} = 7.9307X - 0.0039$ ($n = 5, r = 0.9997$)。最低定量浓度为 0.01 μ g/ml ($n = 5, RSD\% = 10.47$)。

2.3 回收率与精密度 血清样品低、中、高(0.02、0.2 和 1.0 μ g/ml) 3 个浓度,日内及日间变异均 < 15%,低、中、高 3 个浓度的平均回收率在(84.19 ~ 99.92)% (见表 1)。

表 1 奥美拉唑的精密度与回收率($n = 5$)

加入浓度 (μ g/ml)	日内精密度(A_i/A_s)		日间精密度(A_i/A_s)		回收率(%)	
	$\bar{x} \pm s$	RSD%	$\bar{x} \pm s$	RSD%	$\bar{x} \pm s$	RSD%
0.02	0.175 ± 0.024	13.86	0.171 ± 0.011	6.57	99.92 ± 13.85	13.86
0.2	0.575 ± 0.023	1.44	1.50 ± 0.058	3.87	76.61 ± 1.10	1.44
1.0	7.743 ± 0.155	2.00	7.805 ± 0.143	1.83	84.19 ± 1.68	2.00

2.4 血药浓度与时间曲线 20 名受试者均如期完成试验,服药后未见不良事件的发生。奥美拉唑血

药浓度-时间关系见图2。结果显示两制剂的血药浓度随时间变化趋势相近。

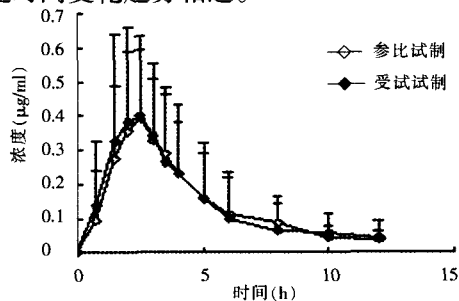


图2 20名受试者口服奥美拉唑受试制剂和参比制剂平均血药浓度时间曲线

2.5 药代动力学参数 根据所测奥美拉唑血清浓度-时间数据,利用 DAS2.0 药代动力学程序计算主要药代动力学参数 $t_{1/2}$ 、 AUC_{0-12h} 、 $AUC_{0-\infty}$ 等(见表2)。

2.6 生物等效性评价 奥美拉唑 AUC_{0-12h} 、

$AUC_{0-\infty}$ 数值经对数转换,方差分析表明,2种制剂药剂间差异均无统计学意义($F=0.227$ 、 $F=0.207$ 和 $F=0.031$, $P>0.05$, $MS_{误差}=0.054$ 、 $MS_{误差}=0.047$ 和 $MS_{误差}=0.080$);2种制剂 $\ln(AUC_{0-12h})$ 、 $\ln(AUC_{0-\infty})$ 、 $\ln(C_{max})$ 在个体差异间均有统计学意义($F=18.874$ 、 $F=21.670$ 和 $F=5.135$, $P<0.01$, $MS_{误差}=0.054$ 、 $MS_{误差}=0.047$ 和 $MS_{误差}=0.080$)。经双向单侧 t 检验,试验制剂的 AUC_{0-12h} 、 $AUC_{0-\infty}$ 的 $(1-2\alpha)$ 置信区间为 85.0%~109.7% 和 86.1%~109.2%,均落在参比制剂的 80%~125% 的置信区间内; C_{max} 的 $(1-2\alpha)$ 置信区间为 84.3%~114.9%,落在参比制剂的 70%~143% 的置信区间内; T_{max} 经非参数检验差异无统计学意义($u=1.28$, $P>0.05$)。由此判断2种制剂具有生物等效性。相对生物利用度以 AUC_{0-12h} 、 $AUC_{0-\infty}$ 计,分别为 $(101.48 \pm 33.82)\%$ 和 $(101.31 \pm 32.38)\%$ 。

表2 20名受试者口服奥美拉唑肠溶胶囊受试制剂和参比制剂后的主要药代动力学参数比较($n=20$; $\bar{x} \pm s$)

药代动力学参数	T_{max} (h)	C_{max} ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	$t_{1/2}$ (min)	AUC_{0-12h} ($\mu\text{g} \cdot \text{h}^{-1} \cdot \text{ml}^{-1}$)	$AUC_{0-\infty}$ ($\mu\text{g} \cdot \text{h}^{-1} \cdot \text{ml}^{-1}$)	F(%)
受试制剂	2.050 ± 0.642	0.506 ± 0.251	1.789 ± 0.862	1.640 ± 1.408	1.717 ± 1.502	$101.48 \pm 33.82\%$
参比制剂	2.038 ± 0.630	0.493 ± 0.195	1.499 ± 0.503	1.570 ± 0.997	1.635 ± 1.051	

3 讨论

文献报道奥美拉唑血药浓度检测多采用高效液相色谱-紫外法,血样预处理普遍采用固相萃取^[3,4]、液液萃取^[5-9]等方法,操作复杂,成本高。本研究采用血样直接加三倍体积的乙腈进行沉淀,混匀,12 000 r/min 离心,取上清 20 μl 直接进样,操作相对简单;流动相为乙腈:0.02mol/L 磷酸-磷酸钠水溶液(pH 7.5) = 58:42,配置简单,易于重复,流速 1.0 ml/min;检测波长 302 nm,灵敏度 0.003 AUFS。重新选择内标物甲氧苄啶,奥美拉唑的保留时间约为 5.4 min,内标的保留时间约为 4.3 min,节约了检测时间(文献报道时间一般在 6.4~9.4 min^[3,5,6])。因此,本法更适合于大批量生物样品浓度的检测。

本研究结果表明,奥美拉唑肠溶胶囊口服后,主要药代动力学参数存在显著个体差异,可能由于奥美拉唑在体内的羟化代谢受 $P_{450}2C$ 类同工酶催化,而该酶的活性在个体间存在差异^[10]。提示奥美拉唑在与同为 $P_{450}2C$ 类同工酶催化代谢药物合用时,应注意用药安全。20 名健康志愿受试者服药后,受试制剂与参比制剂的血药浓度随时间变化趋势相近,两者主要药代动力学参数 C_{max} 、 AUC_{0-12h} 、 $AUC_{0-\infty}$ 等等效

性分析均合格,说明两制剂具有生物等效性;受试制剂奥美拉唑片的相对生物利用度为 $(101.48 \pm 33.82)\%$ 。

[参考文献]

- [1] Karljikovic-Rajic K, Novovic D, Marinkovic V, et al. First-order UV-derivative spectrophotometry in the analysis of omeprazole and pantoprazole sodium salt and corresponding impurities[J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2003, 32(4-5): 1 019-1 027.
- [2] 陈新谦,金有豫,汤光主编.新编药理学[M].第15版.北京:人民卫生出版社,2003:433-434.
- [3] 钱妍,赵春景,张桂蓉,等.2种奥美拉唑肠溶胶囊的人体生物等效性研究[J]. *中国药房*, 2007, 18(5): 342-344.
- [4] 刘吉祥,曾建国,张毕奎,等.奥美拉唑肠溶胶囊人体药代动力学及生物等效性研究[J]. *中国药业*, 2006, 15(2): 29-30.
- [5] 张建国,郭瑞臣,王本杰.奥美拉唑肠溶胶囊人体生物等效性研究[J]. *解放军药学学报*, 2006, 22(1): 22-25.
- [6] 隋因,郭涛,颜鸣,等.奥美拉唑肠溶胶囊的人体药代动力学及生物等效性[J]. *中国药师*, 2006, 9(10): 891-893.
- [7] 邓鸣,张晓丽,侯艳宁.高效液相色谱法测定人血浆中奥美拉唑浓度[J]. *中国药事*, 2006, 20(12): 759-761.
- [8] 王平全,安富荣,刘振,等.奥美拉唑肠溶胶囊人体相对生物利用度[J]. *中国医院药学杂志*, 2002, 22(8): 453-456.
- [9] 刘玉波,郭涛,隋因,等.HPLC法测定人血浆中奥美拉唑浓度[J]. *中国临床药理学杂志*, 2006, 15(5): 303-306.
- [10] 付良青,黄丰,吴德政,等.中国健康志愿者的奥美拉唑及其代谢产物的药代动力学[J]. *中国药理学与毒理学杂志*, 2003, 17(1): 51-54.