

奥美拉唑肠溶胶囊人体药代动力学和相对生物利用度研究

代宗顺 汪敏燕¹ 顾世芬 杨德隆 曾繁典(武汉 430000 同济医科大学临床药理室;¹ 金华 321016 浙江金华康恩贝生物制药有限公司)

摘要 目的: 研究奥美拉唑肠溶胶囊在健康人体内的药代动力学和相对生物利用度。方法: 采用 HPLC 法测定 8 名男性健康志愿受试者随机交叉一次口服康恩贝产(受试品, 商品名金奥康)和瑞典产(参比品, 商品名洛赛克)奥美拉唑胶囊各 40mg 的血药浓度, 进行人体生物利用度研究。结果: 两种胶囊的药-时曲线和药代动力学特征均符合一室开放模型。测得主要药代动力学参数为: 试验胶囊和参比胶囊从胃肠吸收的滞后的时间(L. T)分别为 $1.36 \pm 0.92\text{h}$ 和 $0.90 \pm 0.42\text{h}$; $C_{m\text{ax}}$ 分别为 $0.28 \pm 0.20\text{mg/L}$ 和 $0.3 \pm 0.20\text{mg/L}$; $T_{m\text{ax}}$ 分别为 $3.69 \pm 1.46\text{h}$ 和 $2.44 \pm 0.74\text{h}$; AUC 分别为 $1.71 \pm 1.20\text{mg/L} \cdot \text{h}$ 和 $2.44 \pm 0.74\text{mg/L} \cdot \text{h}$; 消除半衰期分别为 $2.34 \pm 0.61\text{h}$ 和 $2.22 \pm 0.70\text{h}$; 结论: 奥美拉唑试验胶囊的相对生物利用度为 $102.5 \pm 16.1\%$ 。经统计分析与参比胶囊比较为等效。

关键词 奥美拉唑; 高效液相色谱; 生物利用度; 药代动力学

Study of omeprazole enteric-coated capsules on its pharmacokinetics and relative bioavailability in man

ABSTRACT OBJECTIVE: To study the pharmacokinetics and relative bioavailability of omeprazole enteric-coated capsules in healthy subjects. **METHOD:** A randomie controlled self-crossed study was carried out. 40mg of the test drug Kin-kong and the control drug Losec were given to 8 male healthy volunteers. Plasma concentrations were measured by HPLC. **RESULTS:** It was found that the two capsules obeyed one-compartment open model. The main pharmacokinetic parameters were: the lag time (T_{lag}) of test drug and control drug were $1.36 \pm 0.92h$ and $0.90 \pm 0.42h$, respectively after gastrointestinal tract absorption, the mean peak plasma concentrations (C_{max}) were $0.28 \pm 0.20mg/L$ and $0.3 \pm 0.20mg/L$ respectively, the mean time (T_{max}) were $3.69 \pm 1.46h$ and $2.22 \pm 0.74h$ respectively, the area under the curve (AUC) were $1.71 \pm 1.20mg/L \cdot h$ and $2.44 \pm 0.74mg/L/h$ respectively, and the half clearance time ($T_{1/2\beta}$) were $2.34 \pm 0.61h$ and $2.22 \pm 0.70h$ respectively. The relative bioavailability of Kin-kong was $102.5 \pm 16.1\%$. There was no statistical significant difference between CONBA product and Sweden product on bioequivalent.

KEY WORDS omeprazole, HPLC, bioavailability, pharmacokinetics

奥美拉唑 (omeprazole) 为质子泵抑制剂, 对基础胃酸和由组胺、五肽胃泌素及刺激迷走神经引起的胃酸分泌具有强而持久的抑制作用, 临床上主要用于胃及十二指肠溃疡等疾病, 可迅速控制溃疡症状并使溃疡愈合, 是目前治疗消化性溃疡最有效的药物之一, 本试验的目的是了解江西省药物所研制、金华康恩贝生产的奥美拉唑肠溶胶囊的人体相对生物利用度和药代动力学, 为临床拟定合理给药方案提供实验依据。本文研究了 8 名中国健康志愿受试者口服奥美拉唑肠溶胶囊的人体相对生物利用度和药代动力学。试验日期: 1994 年 6~ 11 月。

1 材料和方法

1.1 药品和试剂

试验药: 奥美拉唑肠溶胶囊 (金奥康), $20mg/g$ 粒, 批号 940308, 浙江金华康恩贝生物制药有限公司;

参比药: 奥美拉唑肠溶胶囊 (LOSEC, 洛赛克), $20mg/g$ 粒, 批号 3180, 瑞典 Astra 公司;

试剂: 甲醇、乙腈、磷酸、二氯甲烷等均为国产分析纯试剂, 由同济医科大学器材科供给。

1.2 仪器

日本岛津 LC-9A 型高效液相色谱仪; 岛津 SPD-1 型紫外检测器; 岛津 C-RIB 色谱数据处理机。

1.3 HPLC 分析条件

C_{18} 色谱柱 $200 \times 4.6mm, 5\mu m$; 流动相: 甲醇-乙腈- $0.025mol/L Na_2HPO_4(42: 8: 50 v/v)$; 流速 $1.0ml/min$; 测定波长 $302nm$ 。

1.4 研究对象

按药物制剂人体生物利用度试验指导原则项下对于受试者的入选标准^[3]选定 8 名中国健康志愿受试者, 均为男性, 年龄 (21 ± 2) 岁, 身高 $(171 \pm 50)cm$, 体重 $(57 \pm 4)kg$ 。试验前一般体检 (包括血压、心率、体温等)、血常规、肝肾功能 and 心电图等实验室检查均合格。试验前两周内禁服任何药物, 试验前签署知情同意书并经医学伦理委员会审批同意。

1.5 给药方法

按随机交叉原则分别给受试者康恩贝产奥美拉唑胶囊受试品和 losec 胶囊参比品各 $40mg$, 两次给药间隔 2 周, 均于晨 7- 8 点钟空腹给药, 服药后 2h 按统一食谱进早餐, 6h 后按统一食谱进午餐。

1.6 试验方法

分别于口服给药前及服药后 0.5, 1.0, 1.5, 2.0, 3.0, 4.0, 6.0, 7.0, 8.0, 10.0, 12.0 和 16.0h, 自静脉采血 $5ml$, 肝素抗凝, 离心取血浆置 $-20^\circ C$ 保存待测。测定时取血浆 $1.0ml$, 加入 $0.5ml(0.5m Na_2HPO_4)$ 溶液 ($pH = 8.5$), 加入 $0.25gNaCl$ 振荡 $4min$, 加入 $6ml$ 二氯甲烷, 在振荡器上缓慢振荡 $5min$ 后, $3000rpm$ 离心 $15min$, 吸取二氯甲烷层 $5ml$ 置于尖底试管内, 用氮气吹干, 残渣加入 $3.2ml$ 流动相溶解, $2000rpm$ 离心 $15min$ 。精密取上清液 $50\mu l$ 进样, 以外标法定量测定。

重复性实验 日内变异系数 ($CV\%$) = $2.5 \pm 0.45\%$ ($n = 4$); 日间变异系数 ($CV\%$) = $4.84 \pm 2.88\%$ ($n = 4$);

线性范围 $0.04 \sim 0.39\mu g/ml$ 浓度范围内线性关系良好, $r = 0.9933$ ($n = 5$)。回归方程 $y = 0.006h + 0.037\mu g/ml(h$ 峰高)

灵敏度 按信噪比 (S/N) 为 2 计, 最低检测量为 $0.014\mu g$ 。

回收率 $0.052, 0.095$ 和 $0.175\mu g/ml$ 三种浓度回收率分别为 $80.0\%, 94.7\%$ 和 93.1% , 平均回收率为 89.2% 。

色谱图 图 9(a) 为奥美拉唑标准色谱图; 图 9(b) 为空白血浆色谱图; 较 9(c) 为奥美拉唑血浆萃取液色谱图。

数据处理 血药浓度数据以中国药理学学会数学药理专业委员会编制的 3P87 药代动力学程序经 386 计算机处理, 各组药代动力学参数均以 $\bar{x} \pm s$ 表示。

2 结果与分析

血药浓度 见表 1 和 2, 血药浓度经 3P87 拟合, 药代动力学特征均为一室开放模型, 药-时曲线见图 1~ 8。

药动学参数 见表 3 和 4, 从表中可见, 试验胶囊和参比胶囊吸收均有滞后时间 ($L. T$), 分别为 $1.36 \pm 0.92h$ 和

0.90 ± 0.42h; 二者消除半衰期 ($T_{1/2ke}$) 分别为 2.34 ± 0.61h 和 2.22 ± 0.70h, 与文献报道的 2.08 ± 1.00h^[2] 基本一致。两种胶囊药动参数统计分析差异均无显著性意义。

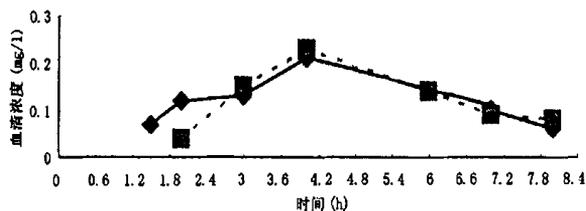


图1 与洛赛克对比曲线1

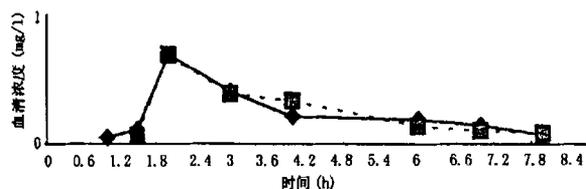


图2 与洛赛克对比曲线2

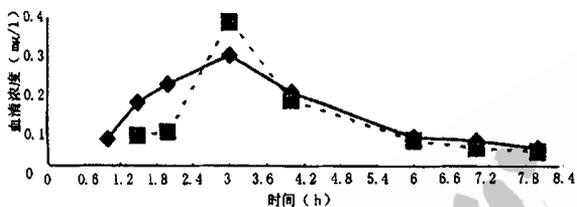


图3 与洛赛克对比曲线3

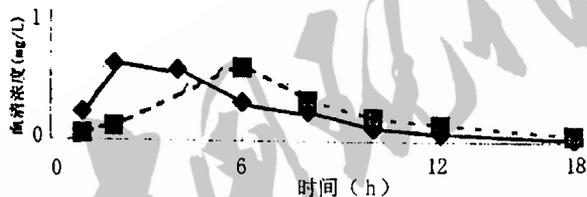


图4 与洛赛克对比曲线4

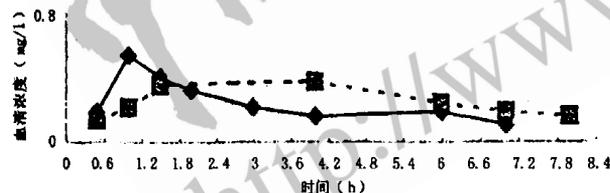


图5 与洛赛克对比曲线5

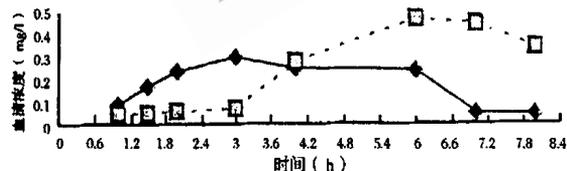


图6 与洛赛克对比曲线6

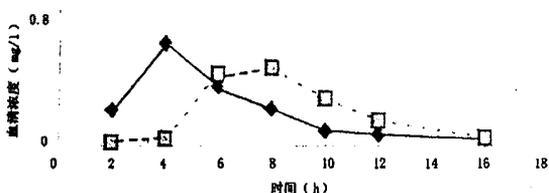


图7 与洛赛克对比曲线7

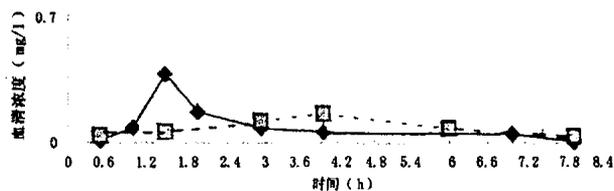


图8 与洛赛克对比曲线8

生物利用度 见表5, 从表中可见试验胶囊与参比胶囊相比峰浓度 (C_{max})、峰时间 (T_{max}) 和曲线下面积 (AUC), 经统计学检验差异无显著性意义 ($P > 0.05$)。求得试验胶囊的相对生物利用度为 102.5 ± 16.1%, 变异系数 (CV%) 为 15.7%。

表1 8名志愿者口服 40mg 奥美拉唑参比胶囊(洛塞克)的血清浓度(mg/l)

Time (h)	血清浓度								$\bar{x} \pm s$
	1	2	3	4	5	6	7	8	
0.5				0.07			0.01	0.04	0.03
1.0		0.05	0.07	0.22	0.20	0.08		0.08	0.12
1.5	0.07	1.11	0.17		0.15	0.16		0.38	0.17
2.0	0.12	0.68	0.22	0.60	0.12	0.23	0.21	0.17	0.24
3.0	0.13	0.40	0.30		0.08	0.29		0.08	0.20
4.0	0.21	0.21	0.20	0.56	0.06	0.24	0.60	0.06	0.26
6.0		0.18	0.08	0.30	0.07	0.23	0.35		0.20
7.0	0.10	0.13	0.07		0.04	0.04		0.05	0.07
8.0	0.06	0.06	0.05	0.23		0.04	0.22	0.01	0.10
10.0				0.10			0.09		0.09
12.0				0.06			0.07		0.06
16.0				0.02			0.04		0.03

表2 8名志愿者口服 40mg 奥美拉唑试验胶囊(金奥康)的血清浓度(mg/l)

Time (h)	血清浓度								$\bar{x} \pm s$
	1	2	3	4	5	6	7	8	
0.5					0.05			0.04	0.04
1.0				0.05	0.08	0.04			0.06
1.5		0.06	0.08		0.13	0.04		0.06	0.08
2.0	0.04	0.68	0.09	0.11		0.05	0.02		0.16
3.0	0.15	0.38	0.39			0.06		0.12	0.22
4.0	0.23	0.33	0.18		0.14	0.27	0.04	0.16	0.19
6.0	0.14	0.13	0.07	0.57	0.09	0.46	0.42	0.08	0.24
7.0	0.09	0.09	0.05		0.07	0.44			0.15
8.0	0.08	0.07	0.04	0.32	0.06	0.34	0.46	0.04	0.18
10.0				0.18			0.28		0.23
12.0				0.13			0.15		0.14
16.0				0.05			0.05		0.04

表3 8名志愿者口服 40mg 奥美拉唑试验胶囊(金奥康)的药动学参数

No	A (mg/l)	Ka (h^{-1})	Ke (h^{-1})	L·T (h)	$T_{1/2ka}$ (h)	$T_{1/2ke}$ (h)	CL/F(S) (1/h)	V/F(C) (l)
1	0.64	0.34	0.73	1.87	0.95	2.06	39.09	116.30
2	0.78	17.40	0.39	1.5	0.04	1.79	20.33	52.48
3	3.17	0.66	0.56	1.3	1.04	1.23	45.66	81.28
4	9.21	0.33	0.28	1.36	2.13	2.44	9.47	33.27
5	0.32	0.77	0.21	0.24	0.90	3.28	36.10	170.58
6	0.40	0.79	0.30	1.11	0.98	2.34	51.45	173.75
7	8.29	0.30	0.26	3.32	2.35	2.64	11.49	43.73
8	0.89	0.32	0.23	0.22	2.19	2.99	39.13	168.71
X	2.96	2.62	0.37	1.36	1.32	2.34	31.59	105.01
SD	3.46	5.61	0.17	0.92	0.76	0.61	14.77	56.38

表 4 8 名志愿者口服 40mg 奥美拉唑参比胶囊(洛塞克)的
药动学参数

No (mg/l)	A K _a (h ⁻¹)	K _e (h ⁻¹)	L·T (h)	T _{1/2ka} (h)	T _{1/2ka} (h)	CL/ F(S) (l/h)	V/ F(C) (l)
1	0.58	0.28	0.58	1.10	1.19	2.46	37.49
2	1.28	0.37	0.68	0.96	1.10	1.86	25.43
3	1.01	0.42	0.81	0.85	0.86	1.65	34.52
4	1.44	0.27	1.00	0.76	0.69	2.53	10.48
5	2.38	0.58	0.68	0.44	1.02	1.20	62.59
6	0.50	0.37	1.16	0.77	0.60	1.87	43.64
7	1.13	0.28	1.79	1.86	0.39	2.48	11.67
8	0.14	0.19	2.40	0.47	0.29	3.66	56.77
X	1.06	.34	1.14	0.90	0.76	2.22	35.32
SD	0.65	.11	0.60	0.42	0.30	0.70	17.86

表 5 8 名志愿者口服 40mg 奥美拉唑试验胶囊(金奥康)的
生物利用度

No	试验胶囊(金奥康)			参比胶囊(洛塞克)			F(%)
	AUC (mg/l·h)	T _{max} (h)	C _{max} (mg/l)	AUC (mg/l·h)	T _{max} (h)	C _{max} (mg/l)	
1	0.64	0.34	0.18	1.07	3.52	0.15	95.9%
2	1.94	1.72	0.70	1.59	2.91	0.28	122.0%
3	1.09	2.94	0.20	1.27	2.54	0.24	85.8%
4	4.22	4.63	0.47	3.82	2.54	0.64	110.7%
5	1.09	2.56	0.14	0.83	1.60	0.15	130.5%
6	0.78	3.25	0.12	0.92	2.22	0.20	84.8%
7	3.48	6.90	0.36	3.43	3.09	0.68	101.7%
8	0.99	3.68	0.11	0.70	1.12	0.11	88.4%
X	1.71*	3.69*	0.28*	1.70	2.44	0.30	102.5%
SD	1.20	1.46	0.20	1.14	0.74	0.20	16.1%

* P > 0.05 (两组 T-test)

结果表明:浙江金华康恩贝生物制药有限公司生产的奥
美拉唑胶囊(金奥康)与瑞典 Astra 公司生产的奥美拉唑胶
囊 losec 相比,两者药代动力学特征基本一致,相对生物利用

度为 102.5±16.1%。从而为临床拟定合理给药方案和两种
胶囊可互相替代的可行性提供了药动实验依据。

3 讨论

本文以随机交叉设计研究健康自愿受试者单次口服受
试品和参比品奥美拉唑胶囊的药代动力学特征,并测定受试
品的相对生物利用度。研究表明,两种制剂的血浆奥美拉唑
T_{max}、C_{max}和 AUC 值,经 t 检验,无统计学差异,受试品相对
生物利用度为 102.5±16.1%,表明受试品(江西省药物研究
所研制,浙江金华康恩贝生物制药有限公司生产)奥美拉唑
胶囊与参比品 losec 比较,吸收程度及吸收速度相似。

本文 8 名受试者,在临床试验条件控制一致的情况下,
测得奥美拉唑 AUC 值变异较大,受试品和参比品分别为
0.44~4.22mg/L·h 和 0.7~3.82mg/L·h。CV 分别为 70.
2%和 67.1%。其中 6 例交叉测定受试品和参比品 AUC 值
均在 0.64~1.94mg/L·h。例 4,例 8 尤高。例 4 受试品和参
比品分别为 4.22 和 3.82mg/L·h,例 8 分别为 3.82 和 3.
43mg/L·h。说明交叉两次测定,这两名受试者均显示 AUC
值大的特点。奥美拉唑清除率于这两名受试者则较低。受试
品、参比品于例 4 分别为 9.47 和 10.48L/h,于例 7 分别为
11.49 和 11.67L/h,仅为各组清除的 1/3。他们的 C_{max}则较均
值高两倍。表明同一受试者在服用奥美拉唑后,其药代动力
学特征可重复表现。例 4、例 7 的奥美拉唑代谢动力学特征于
以往有关中国健康志愿者奥美拉唑弱代谢者的代谢动力学
特征相似。本文研究表明,奥美拉唑临床药代动力学确存在
明显个体差异。



图 9(a) 奥美拉唑标准色谱图

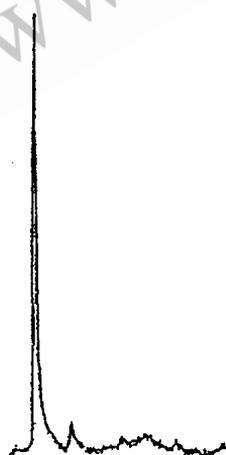


图 9(b) 空白血浆色谱图

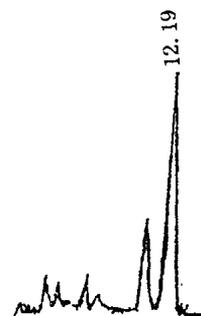


图 9(c) 奥美拉唑血浆萃取液色谱图

参考文献

1 中华人民共和国卫生部药政局编. 新药(西药)临床研究指导原

则汇编. 药物制剂人体生物利用度指导原则. 163

2 楼雅卿, 赵 莉, 张远著等. 中国健康志愿者的奥美拉唑及其代
谢物的药代动力学研究. 中国临床药理学杂志, 1994; 10(1): 14

收稿日期: 2001- 12- 31