

# 兰索拉唑片相对生物利用度与生物等效性研究

李 茜, 邓俊刚, 乔 建, 黎维勇

(华中科技大学同济医学院附属协和医院药剂科, 武汉 430022)

**[摘要]** 目的 研究兰索拉唑胶囊与兰索拉唑片的人体相对利用度和生物等效性。方法 健康志愿者 19 例, 随机交叉单剂量口服试验制剂兰索拉唑片与参比制剂兰索拉唑胶囊, 剂量均为 30 mg, 洗脱期 1 周。分别于服药后 12 h 内多点抽取静脉血; 高效液相色谱法测定血浆兰索拉唑浓度。应用 DAS2.0 统计软件计算相对生物利用度并评价两种制剂生物等效性。结果 单剂量口服试验制剂和参比制剂后血浆中兰索拉唑  $C_{\max}$  分别为  $(662.14 \pm 360.85)$  和  $(649.85 \pm 356.29) \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ ;  $t_{\max}$  分别为  $(2.82 \pm 0.53)$  和  $(2.26 \pm 0.63)$  h;  $AUC_{0-12}$  分别为  $(1788.12 \pm 1078.25)$  和  $(1857.72 \pm 1136.34) \mu\text{g} \cdot \text{h} \cdot \text{L}^{-1}$ ;  $AUC_{0-\infty}$  分别为  $(1892.97 \pm 1108.87)$  和  $(1938.03 \pm 1160.68) \mu\text{g} \cdot \text{h} \cdot \text{L}^{-1}$ 。  $C_{\max}$ 、 $AUC_{0-12}$  和  $AUC_{0-\infty}$  90% 可信区间分别为 97.8% ~ 104.8%, 90.0% ~ 101.9% 和 92.0% ~ 103.2%。试验制剂与参比制剂的人体相对生物利用度为  $(96.8 \pm 15.1)\%$ 。结论 试验制剂与参比制剂具有生物等效性。

**[关键词]** 兰索拉唑; 药动学; 生物利用度, 相对; 生物等效性; 色谱法, 高效液相

**[中图分类号]** R965

**[文献标识码]** A

**[文章编号]** 1004-0781(2009)02-0165-03

## Study on the Relative Bioavailability and Bioequivalence of Lansoprazole Table

LI Qian, DENG Jun-gang, QIAO Jian, LI Wei-yong (Department of Pharmacy, Union Hospital Affiliated with the Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430022, China)

**ABSTRACT Objective** To study the relative bioavailability and bioequivalence of lansoprazole tablets and lansoprazole capsules in human plasma. **Methods** 19 healthy volunteers in randomized crossover study were given a single oral dose of 30 mg of the test or of the reference. 12 h later, blood was taken out at several time points. The plasma level of lansoprazole was determined by HPLC. The pharmacokinetic parameters were calculated and the bioavailability and bioequivalence of two formulations were evaluated by DAS2.0 program. **Results**  $C_{\max}$  of the test formulation and the reference one were,  $(662.14 \pm 360.85)$  and  $(649.85 \pm 356.29) \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ ;  $t_{\max}$  were  $(2.82 \pm 0.53)$  and  $(2.26 \pm 0.63)$  h;  $AUC_{0-12}$  were  $(1788.12 \pm 1078.25)$  and  $(1857.72 \pm 1136.34) \mu\text{g} \cdot \text{h} \cdot \text{L}^{-1}$ ;  $AUC_{0-\infty}$ ,  $(1892.97 \pm 1108.87)$  and  $(1938.03 \pm 1160.68) \mu\text{g} \cdot \text{h} \cdot \text{L}^{-1}$ , respectively. The 90% confidential interval of  $C_{\max}$ ,  $AUC_{0-12}$  and  $AUC_{0-\infty}$  of the test were 97.8% ~ 104.8%, 90.0% ~ 101.9% and 92.0% ~ 103.2%, respectively. The relative bioavailability was  $(96.8 \pm 15.1)\%$  for the test and reference preparation. **Conclusion** The two formulations are bioequivalent.

**KEY WORDS** Lansoprazole; Pharmacokinetics; Bioavailability, relative; Bioequivalence; HPLC

兰索拉唑 (lansoprazole) 为质子泵 ( $\text{H}^+$ - $\text{K}^+$ -ATP 酶) 抑制药, 由血液进入壁细胞酸生成部位后, 在酸性条件下被活化并与  $\text{H}^+$ - $\text{K}^+$ -ATP 酶巯基结合, 抑制该酶活性, 从而抑制酸分泌, 主要用于十二指肠溃疡、胃溃疡和反流性食道炎、卓-艾 (Zollinger-Ellison) 综合征 (胃泌素瘤) 等的治疗, 疗效显著<sup>[1,2]</sup>。对幽门螺杆菌也有一定的抑制作用。本品不耐酸, 吸收较好, 生物利用度有个体差异。该药由日本武田药品工业公司开发, 1992 年 12 月首次在日本上市。笔者在本试验中对两种兰索拉唑制剂进行生物利用度比较, 并对其生

物等效性作出评价。

### 1 材料与方法

**1.1 试药** 试验制剂兰索拉唑片 (武汉远大制药集团有限公司提供, 批号: 050103, 规格: 每片 15 mg, 经武汉远大制药集团有限公司检验合格, 符合临床研究用药品质量标准), 参比制剂兰索拉唑胶囊 (天津武田药品有限公司产品, 批号: 050801, 规格: 每粒 30 mg)。乙腈 (天津市科密欧化学试剂开发中心, 色谱纯), 三氯甲烷 (天津市百世化工有限公司, 分析纯), 无水乙醚 (国药集团化学试剂有限公司, 分析纯), 丙二醇 (天津天泰精细化学品有限公司, 分析纯), 磷酸 (武汉市化学试剂厂, 分析纯)。实验用水均为三重蒸水 (华中科技大学同济医学院附属协和医院国家药品临床研究机构自制); 兰索拉唑标准品 (武汉远大制药集团有限公司提供, 含量 >99%); 对羟基苯甲酸异丁酯对照品 (武汉远大制药集团有限公司提供, 含量 >99%)。

**1.2 仪器及色谱条件** Waters 510 泵, Waters 486 紫

**[收稿日期]** 2008-07-26

**[作者简介]** 李 茜 (1985-), 女, 四川德阳人, 硕士, 主要从事药物靶向制剂研究。电话: (0) 13986252618, E-mail: liqian\_58@163.com。

**[通讯作者]** 黎维勇 (1966-), 男, 教授, 硕士生导师, 主要从事药物缓释、靶向制剂、I 期临床试验及药动学研究。电话: 027-85726063, E-mail: lweiyoung2002@yahoo.com.cn。

外检测器, HW 色谱数据处理工作站。色谱柱为 HypersilBDS 色谱柱 (200 mm×4.6 mm, 5 μm), 流动相为水:乙腈:正辛胺(560:440:1, V/V/V), 用磷酸调节 pH 值至 7。流速 1.0 mL·min<sup>-1</sup>。检测波长:285 nm。柱温 25℃。

**1.3 受试者临床资料** 根据药物制剂人体生物利用度和生物等效性实验指导原则, 选取 19 例男性健康志愿者, 平均年龄 (21.9±1.3) 岁, 平均身高 (172.1±4.9) cm, 平均体质量 (61.7±6.8) kg, 体质量指数 19~24。受试者均无心、肝、肾、代谢异常等病史, 无慢性胃肠道疾病, 无药物过敏史及变态反应性疾病。无吸烟、嗜酒等不良嗜好。实验前两周至实验期间不用任何其他药物。经全面体检, 血、尿常规, 肝、肾功能, X 线片胸透, 血压及心电图均无异常。本试验方案呈报华中科技大学同济医学院医学伦理委员会审核批准。受试者均签署知情同意书。

**1.4 试验方法** 依照药品说明书服用方法和单次给药量, 确定给药途径为口服, 单次服用剂量为 30 mg。采用双周期两制剂交叉试验设计, 受试者随机分为两组, 依照随机顺序 (根据 DAS2.0.1 软件设计分组) 分别服用试验制剂和参比制剂。两次服药间隔时间为 1 周。受试者在隔夜禁食后, 于次日清晨 7:30~8:00 分别空腹服用兰索拉唑试验制剂 2 片或参比制剂 1 粒 (30 mg), 用 200 mL 温开水送服。服药 2 h 后方可饮水, 4 h 后统一进低脂清淡饮食。实验期间忌烟酒, 禁饮含咖啡因类成分的饮料。避免剧烈活动和长时间卧床。

**1.5 血样采集与处理** 服药前 (0 h) 及服药后 0.5, 1.0, 1.5, 2.0, 2.5, 3.0, 4.0, 5.0, 6.0, 8.0, 10.0, 12.0 h 经肘静脉采血 4 mL。血样置于具塞肝素化试管中, 离心分离血浆, -80℃ 冷冻贮存待测。

**1.6 血浆样品的处理**<sup>[1,3]</sup> 精密吸取血浆 0.5 mL 置于 10 mL 具塞离心管中, 精密加入内标标准液 100 μL, 混匀, 加入 3 mL 三氯甲烷:乙醚 (3:7, V/V) 混合液, 于涡旋振荡器上振摇混合 40 s, 离心 5 min, 取上层有机相, 再加 3 mL 三氯甲烷:乙醚 (3:7, V/V) 于残留血浆中, 于涡旋振荡器上振摇混合 40 s, 4 000 r·min<sup>-1</sup> 离心 5 min, 合并上清液, 再加入 0.5 mL 三氯甲烷:乙醚:丙二醇 (60:140:1, V/V/V) 混合液, 于 40℃ 水浴中用温和的氮气流吹干, 残渣用流动相 200 μL 溶解, 高速离心 5 min 后, 取上清液 20 μL 进样, 测定兰索拉唑 (血药) 和对羟基苯甲酸异丁酯 (内标) 峰面积。

**1.7 统计学方法** 数据以 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 组间比较采用配对 *t* 检验。*t*<sub>max</sub> 进行序和检验。

## 2 结果

### 2.1 方法学研究

**2.1.1 方法专属性** 在选定的色谱条件下, 兰索拉唑与内标峰形良好, 分离完全, 其保留时间分别为 4.608 和 8.908 min。空白血浆、血浆加药物、血浆加内标、含药血浆加内标样品按“1.6”项方法处理后进行色谱分析。

**2.1.2 血浆标准曲线的绘制** 分别精密移取兰索拉唑对照品溶液适量, 置于 10 mL 具塞离心管中, 加入空白血浆 0.5 mL, 制成兰索拉唑血浆浓度分别为 20.00, 50.57, 99.08, 200.00, 505.75, 990.83, 2 000.00 μg·L<sup>-1</sup> 血浆样本, 再分别加内标溶液 100 μL, 按上述“1.6”项下处理后, 测定兰索拉唑色谱峰面积 (*A*<sub>s</sub>) 与内标峰面积 (*A*<sub>i</sub>)。以所得峰面积的比值 (*A*<sub>s</sub>/*A*<sub>i</sub>) 对浓度 (*C*, μg·L<sup>-1</sup>) 进行线性回归, 得兰索拉唑血浆样本的标准曲线、方程和相关系数 *r*, 回归方程: *R* = 0.001 9*C* + 0.079 7, 回归系数 *r* = 0.999 5, 线性范围 20~2 000.0 μg·L<sup>-1</sup>。

**2.1.3 定量下限** 取标准曲线的最小浓度值 20 μg·L<sup>-1</sup> 为定量下限。

**2.1.4 回收率实验** 配制浓度为 20, 200, 2 000 μg·L<sup>-1</sup> 的血浆标样各 5 份, 再分别加内标溶液 100 μL, 按上述“1.6”项血浆样品处理方法处理后, 进样 20 μL, 测定样品及内标的峰面积, 以此计算相对回收率。用 0.5 mL 纯化水代替空白血浆置于离心管中, 得到浓度为 20, 200, 2 000 μg·L<sup>-1</sup> 兰索拉唑溶液各 5 份, 按上述“1.6”项血浆样品处理方法处理后, 进样 20 μL, 以此为标准, 计算绝对回收率, 结果见表 1。

表 1 血浆中兰索拉唑回收率实验结果  $\bar{x} \pm s, \%$

加入量/ (μg·L <sup>-1</sup> )	相对回收率	绝对回收率
20	99.21±4.78	94.08±1.46
200	99.97±0.68	95.55±0.54
2 000	98.12±2.79	97.68±2.72

**2.1.5 精密度实验** 配制浓度为 20, 200, 2 000 μg·L<sup>-1</sup> 的血浆标样各 5 份, 再分别加内标溶液 100 μL, 于同日或分 5 d 内按上述“1.6”项血浆样品处理方法处理后, 进样 20 μL, 计算日内和日间变异, 结果表明日内、日间 *RSD* 均 < 10%, 结果见表 2。

**2.1.6 稳定性考察** 配制浓度为 200 μg·L<sup>-1</sup> 的血浆标样 8 份, 其中 5 份分别于室温 (25℃) 放置 0, 2, 4, 6, 8 h; 另 3 份于 -80℃ 冰箱保存, 分别于配制当天、1 周后和 2 周后取出, 均加入内标溶液 100 μL, 按上述“1.6”项血浆样品处理方法处理后, 进样 20 μL, 测定

样品及内标的峰面积,观察血浆样品在室温不同时间条件下和-80℃条件下贮存 2 周内的稳定性。结果兰索拉唑在室温放置 8 h 内,-80℃条件下贮存 2 周内的测定值  $RSD < 10\%$ ,说明在室温下 8 h 内和-80℃条件下贮存 2 周内血浆中兰索拉唑稳定。

表 2 血浆中兰索拉唑精密度的实验结果  $\bar{x} \pm s, n=5$

标准浓度/ ( $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ )	日内		日间	
	精密度	RSD/%	精密度	RSD/%
20	22.74±0.68	3.07	20.95±0.32	1.53
200	198.01±3.39	1.71	201.91±4.87	2.41
2 000	2 011.14±24.94	41.24	2 036.25±37.86	1.86

2.2 药-时曲线 19 例受试者口服试验制剂与参比制剂(30 mg)后,其血药浓度的经时过程见图 1。

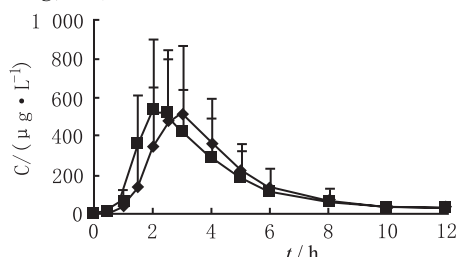


图 1 健康志愿者口服试验制剂与参比制剂(30 mg)后平均血药浓度-时间曲线

■ 参比制剂; ◆ 试验制剂

表 3 健康志愿者单剂量口服试验制剂与参比制剂后药动学参数

$n=19, \bar{x} \pm s$

制剂	$AUC_{0-\infty}$ / ( $\mu\text{g} \cdot \text{h} \cdot \text{L}^{-1}$ )	$AUC_{0-t}$ / ( $\mu\text{g} \cdot \text{h} \cdot \text{L}^{-1}$ )	$t_{1/2}$ / h	$C_{\text{max}}$ / ( $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ )	$t_{\text{max}}$ / h
	试验制剂	1 938.03±160.68	1 857.72±136.34	1.73±0.66	649.85±356.29
参比制剂	1 892.97±108.87	1 788.12±078.25	1.80±0.93	662.14±360.85	2.82±0.53

明显个体差异有关。受试者对该药具有良好的耐受性,未见药物不良反应,说明本品在实验剂量下安全性良好。各项数据表明,试验制剂兰索拉唑片与参比制剂兰索拉唑胶囊具有生物等效性<sup>[4-7]</sup>。

[DOI] 10.3871/yydb.2009.02.011

[参考文献]

[1] 孙忠民,崔一民,孙培红,等. 国产兰索拉唑胶囊人体药动学及相对生物利用度研究[J]. 中国临床药理学杂志, 1998,14(2):104-108.  
 [2] 汤光. 现代药理学[M]. 北京:中国医药科技出版社, 1997:518.  
 [3] 董福祥,胡玉荣,乔海灵. 高效液相色谱法测定人血浆中兰索拉唑浓度[J]. 中国药房,2005,15(16):1155-1157.  
 [4] ISAMU A, TAKATSUKA Y. High-performance liquid chromatographic determination of lansoprazole and its metabolites in human serum and urine [J]. J Chromatogr Biomed Apl, 1991, 571:283-290.

2.3 药动学及相对生物利用度 血药浓度经时数据采用 DAS2.0 进行处理,主要药动学参数见表 3,并对其配对  $t$  检验,结果各参数差异无显著性(均  $P > 0.05$ )。将有关药动学参数( $AUC, C_{\text{max}}$ )经对数转换后,兰索拉唑片  $AUC_{0-12}$  的 90% 可信区间为 90.0% ~ 101.9%,  $AUC_{0-\infty}$  的 90% 可信区间为 92.0% ~ 103.2%,均落在参比胶囊剂的 80% ~ 125% 之间;  $C_{\text{max}}$  90% 的可信区间为 97.8% ~ 104.8%,落在参比胶囊剂的 70% ~ 143% 之间,  $t_{\text{max}}$  经秩和检验在两种制剂间差异无显著性( $P > 0.05$ ),表明两种制剂在吸收程度( $AUC$ )上具有生物等效性。以兰索拉唑胶囊为对照,计算兰索拉唑片的相对生物利用度,结果为(96.8 ± 15.1)%。

3 讨论

单剂量空腹口服试验制剂和参比制剂后的体内过程符合血管外一室模型。主要药动学参数均差异无显著性(均  $P > 0.05$ ),  $t_{1/2}, t_{\text{max}}$  与国内外文献报道基本一致,  $C_{\text{max}}, AUC_{0-12}, AUC_{0-\infty}$  存在一定差异,可能由于该药生物利用度个体差异较大。用单因素方差分析考察单剂量空腹口服试验制剂和参比制剂的生物等效性,制剂间具有生物等效性,但各个体间差异有显著性,这可能和受试者对该药的吸收存在

[5] DELHOTAL L B, PETTE J P, FLOUVAT B. Clinical pharmacokinetics of lansoprazole [J]. Clin Pharmacol, 1995, 28:458-470.  
 [6] DELHOTAL L B, FLOUVAT B, DUCHIER J, et al. Pharmacokinetics of lansoprazole in patients with renal or liver disease of varying severity [J]. Eur Clin Pharmacol, 1993, 45:367-371.  
 [7] DELHOTAL L B, MISCORIA G, FLOUVAT B. Determination of lansoprazole and its metabolites in plasma by high-performance liquid chromatography using a loop column [J]. J Chromatogr Biomed Apl, 1992, 577:117-122.