

雷贝拉唑在健康志愿者体内的药动学及生物利用度研究

吴德芹, 陈安九, 王永庆*, 王德旺, 张宏文, 李子艳

(南京医科大学第一附属医院临床药理研究室, 江苏 南京 210029)

[摘要] 目的: 研究健康志愿者单次口服和静脉输注雷贝拉唑 20 mg 后药动学特征及生物利用度。方法: 20 名男性健康志愿者, 随机分成 2 组。第 1 周期分别接受单剂量静脉输注 20 mg (输注时间 30 min) 和单次口服给药 (2 片, 10 mg/片); 经 7 d 清洗期后, 2 组志愿者接受交叉给药。结果: 雷贝拉唑静脉给药后药动学参数如下: $t_{1/2}$ 为 (62.4 ± 10.7) min, C_{max} 为 $(1\ 308.6 \pm 266.4)$ ng/ml, 总清除率为 (0.21 ± 0.05) L/min, $AUC_{0-\tau}$ 和 $AUC_{0-\infty}$ 分别为 (99.6 ± 21.9) mg·min/L 和 (102.4 ± 23.3) mg·min/L。口服给药后 $t_{1/2}$ 为 (64.2 ± 15.5) min, C_{max} 为 (508.3 ± 180.2) ng/ml, T_{max} 为 229.5 min, Cl 为 (0.31 ± 0.10) L/min, $AUC_{0-\tau}$ 和 $AUC_{0-\infty}$ 分别为 (69.5 ± 20.0) mg·min/L 和 (70.6 ± 20.2) mg·min/L。结论: 雷贝拉唑在健康志愿者体内的生物利用度为 70.1%, 雷贝拉唑口服给药的总清除率显著大于静脉给药时的总清除率 ($P < 0.01$)。

[关键词] 雷贝拉唑; 质子泵抑制剂; 药动学; 生物利用度

[中图分类号] R969.1

[文献标识码] A

[文章编号] 1007-4368(2012)01-050-04

The pharmacokinetics and bioavailability of rabeprazole in healthy Chinese volunteers

WU De-qin, CHEN An-jiu, WANG Yong-qing*, WANG De-wang, ZHANG Hong-wen, LI Zi-yan

(Department of Clinical Pharmacology, the First Affiliated Hospital of NJMU, Nanjing 210029, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the pharmacokinetics and bioavailability of rabeprazole in healthy Chinese volunteers. **Methods:** A total of 20 male subjects were recruited and randomly assigned at the beginning of the study to receive a single dose of rabeprazole (20 mg) administered either intravenously or orally. Following a 7-day washout period, all subjects received another 20 mg dose via the alternate route. Intravenous dose was given in constant infusion over 30 min, and the oral dose was given in two 10 mg tablets. **Results:** In intravenous administration, the terminal half-life was (62.4 ± 10.7) min; the C_{max} was $(1\ 308.6 \pm 266.4)$ ng/ml; the total body clearance was (0.21 ± 0.05) L/min; the $AUC_{0-\tau}$ and $AUC_{0-\infty}$ were (99.6 ± 21.9) mg·min/L and (102.4 ± 23.3) mg·min/L, respectively. In oral administration, the half-life was (64.2 ± 15.5) min; the C_{max} was (508.3 ± 180.2) ng/ml; T_{max} was attained at about 229.5 min; the total body clearance was (0.31 ± 0.10) L/min; the $AUC_{0-\tau}$ and $AUC_{0-\infty}$ were (69.5 ± 20.0) mg·min/L and (70.6 ± 20.2) mg·min/L, respectively. **Conclusion:** The bioavailability of rabeprazole was estimated to be 70.1% in healthy Chinese volunteers. The total body clearance after oral administration was significantly higher than that after intravenous administration ($P < 0.01$).

[Key words] rabeprazole; proton pump inhibitors; pharmacokinetics; bioavailability

[Acta Univ Med Nanjing, 2012, 32(1): 050-052, 95]

质子泵抑制剂 (proton pump inhibitors, PPIs) 是治疗酸相关性疾病, 如胃-食管反流、消化性溃疡、卓-艾氏综合征、胃泌素瘤和食管炎等的常用药物^[1-2], 使用量在美国常用处方药中居第 2 位。因临床疗效好、安全性高和耐受性低这些特性而取代 H_2 受体阻断剂成为门诊、住院患者的常用处方药^[1]。

与奥美拉唑给药后 24 h 胃内平均 pH 值相比,

[基金项目] 南京市科技发展计划(药学项目)(2011YX001)

*通讯作者, E-mail: wangyq999@yahoo.com.cn

泮托拉唑、兰索拉唑、埃索美拉唑和雷贝拉唑的相对效能分别为: 0.23、0.90、1.60 和 1.82^[3]。体外研究表明, 与奥美拉唑、兰索拉唑和泮托拉唑比, 雷贝拉唑抑制质子泵 (H^+ , K^+ -ATPase) 起效更快且部分可逆, 抑酸作用更强^[4-5]。腐蚀性食管炎和非腐蚀性反流病患者口服雷贝拉唑第 1 天即可迅速缓解胃灼热症状^[6-8]。与健康受试者相比, 胃食管反流病患者需 1.9 倍剂量的雷贝拉唑, 而幽门螺旋杆菌 (*Helicobacter pylori*, HP) 阳性患者仅需 1/5 剂量即可使

胃内 24 h 平均 pH 值达相同水平^[3]。然而, Meta 分析数据显示, 临床推荐剂量治疗酸相关性疾病, 如胃食管反流疾病(gastroesophageal reflux disease, GERD) 的治愈率没有差别, HP 清除率也无显著差别, 表明不同效能的 PPIs 具有类似疗效^[3]。

奥美拉唑、兰索拉唑和泮托拉唑的清除主要受肝药酶 CYP2C19 和 CYP3A4 的代谢影响^[9-10]。而雷贝拉唑相对不稳定, 易转化成硫醚形式, 在体内大部分通过非酶途径代谢, 只有极少通过 CYP2C19 和 CYP3A4 代谢^[11-12]。就药动学影响而言, 雷贝拉唑更适用于不同 CYP450 基因型患者^[13-14]。

在健康白种人和西班牙受试者中, 雷贝拉唑平均生物利用度约为 52%^[15]。血药峰浓度(C_{max})和药时曲线下面积(AUC)是剂量依赖性的, 而峰时间(T_{max})和半衰期($t_{1/2}$)是剂量非依赖性的。雷贝拉唑在国内健康志愿者的生物利用度(F%)仍未知, 本试验的目的旨在研究雷贝拉唑在中国健康志愿者中的生物利用度。

1 材料和方法

1.1 材料

1.1.1 实验所用试剂

雷贝拉唑钠粉针剂(20 mg/瓶)由南京长澳医药科技有限公司提供(批号:070610), 雷贝拉唑肠溶片(10 mg/片)由日本卫材制药有限公司提供(批号:070666)。雷贝拉唑对照品:南京长澳医药科技有限公司提供, 批号:20070406; 对羟基苯甲酸乙酯(内标, 含量>99%, 上海市药品检验所提供); 甲醇、乙腈(色谱纯, 美国 Merck 公司); 其余试剂均为市售分析纯。试验用水:去离子水。

1.1.2 仪器及色谱条件

岛津高效液相色谱仪(LC-2010-CTH); 色谱柱: Kromasil 100-5C18 柱(250.0 mm×4.6 mm, 5 μ m; E-KA Chemicals, 瑞士)。流动相:0.01 mol/L NH_4Ac (pH7.05):乙腈:甲醇(64:31:5)(V/V); 流速:1.2 ml/min; 检测波长:290 nm; 柱温:40℃; 进样体积 20 μ l; 定量限为 5 ng/ml, 批内和批间差(RSD)分别小于 7.6% 和 11.0%。

1.2 方法

1.2.1 人口学特征和试验方案

试验方案由南京医科大学第一附属医院医学伦理委员会依据临床试验管理规范(GCP)和赫尔辛基宣言批准(No.081404)。受试者接受试验方案的口头及书面解释, 并签署知情同意书。男性受试者 20

名, 年龄 22~33 岁, 平均(26.7 \pm 3.2)岁; 体重 60~80 kg, 平均(67.7 \pm 6.0)kg; 身高 168~183 cm, 平均(173.1 \pm 4.1)cm; 体质指数(BMI)20.3~23.9 kg/m², 平均(22.6 \pm 1.3)kg/m²。随机分成 2 组, 按随机交叉对照原则, 第 1 周期 2 组受试者分别接受单剂量 20 mg 雷贝拉唑口服和静脉输注给药。静脉给药方法:雷贝拉唑钠粉针剂用 100 ml 生理盐水溶解, 静脉滴注 30 min。口服给药方法:250 ml 水送服 2 片 10 mg/片雷贝拉唑肠溶片。经 7 d 清洗期后, 第 2 周期交叉接受给药。受试者均无肝肾疾病史及药物过敏史, 精神状态良好, 全面体格检查均健康(包括心电图、血生化、尿常规等), 无烟酒嗜好, 受试前 1 周及试验期间未服用过其他任何药物。受试者给药前 10 h 及给药后 4 h 内均需禁食。除口服片剂需 250 ml 水送服外, 给药前 1 h 和给药后 1 h 内均需禁水。

1.2.2 血样采集和血药浓度测定

静脉给药血样采集时间:受试者在给药前、给药中 5、10、20、30 min 及给药后 10、20、40、70、90、120、180、240、300 min 取肘静脉血 5 ml 置于肝素化管。口服给药血样采集时间:受试者给药前及给药后 90、120、150、180、210、240、300、360、420、480、540、600 min 取肘静脉血 5 ml 置于肝素化管。收集到的血样立即离心 10 min(3 500 r/min), 取血浆置于-70℃待测。

血浆中雷贝拉唑浓度用 HPLC-UV 法测定^[12, 16], 血样处理方法为:精密吸取血浆 0.6 ml, 加入二氯甲烷:异丙醇(90:10, V/V)4 ml, 涡旋混和 5 min, 离心 10 min(3 500 r/min), 有机相转移到另一试管, 40℃水浴氮气吹干。100 μ l 重组复溶液(0.1 mol/L NaOH:乙腈, 75:25, V/V)溶解残渣, 离心 10 min(15 000 r/min), 0.45 μ m 滤膜过滤上清液后进样。

1.3 统计学方法

药动学参数用 DAS2.0 统计, 采用非房室模型分析法得到 AUC、 $t_{1/2}$ 、平均保留时间(MRT)、总清除率等参数, 结果用均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示。生物利用度计算方法是每个受试者口服给药的 AUC_{0- τ} 与静脉给药 AUC_{0- τ} 的比值, 平均生物利用度是个体生物利用度的均值。用单因素方差分析(ANOVA)统计口服与静脉给药后的药动学参数差异, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

雷贝拉唑血药浓度-时间曲线见图 1, 药动学参数见表 1。静脉给药后血药浓度-时间曲线呈二相性, 消除半衰期为(62.4 \pm 10.7)min。口服后血药浓

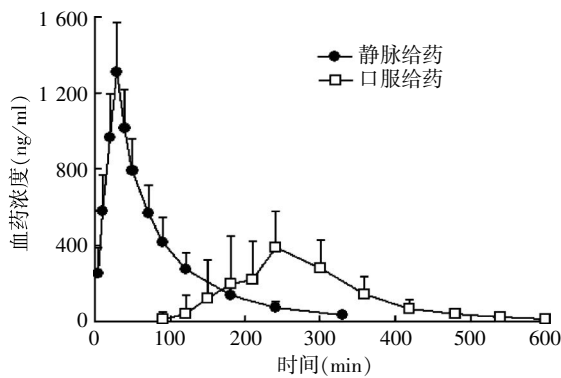


图 1 单剂量口服及静脉输注雷贝拉唑 20 mg 后平均血药浓度-时间曲线

Figure 1 Mean plasma concentration-time curve of rabeprazole after single doses of 20 mg oral or intravenous administration

表 1 单剂量口服及静脉输注雷贝拉唑 20 mg 后药动学参数

Table 1 The pharmacokinetics parameters of 20 mg rabeprazole after receiving a single intravenous or oral administration

给药途径	C_{max} (ng/ml)	$t_{1/2}$ (min)	T_{max} (min)	Cl/F(L/min)	MRT _{0-t} (min)	AUC _{0-t} (mg·min/L)	AUC _{0-∞} (mg·min/L)	F(%)
口服给药	508.3 ± 180.2	64.2 ± 15.5	229.5 ± 55.3	0.31 ± 0.10	277.5 ± 41.2	69.5 ± 20.0	70.6 ± 20.2	70.1 ± 13.8
静脉输注	1308.6 ± 266.4	62.4 ± 10.7	30.0 ± 0.5	0.21 ± 0.05	80.1 ± 8.1	99.6 ± 21.9	102.4 ± 23.3	

30 min 产生的峰浓度是口服给药的 2.6 倍,且清除率也较快,其 C_{max} 的增长倍数远低于 5 min 内静脉注射雷贝拉唑的峰浓度增长倍数 (4 倍)。Setoyama 等^[15]报道口服和静脉给药后药物清除半衰期有显著差异,而本研究结果中口服和静脉给药后清除半衰期无明显差异。口服雷贝拉唑后半衰期范围较大,可能归因于肠溶片中活性成分溶出速度的差异。

口服雷贝拉唑总清除率为 0.31 L/min,要显著大于静脉给药的 0.21 L/min ($P < 0.01$)。口服后平均滞留时间为 277.5 min,显著长于静脉给药的 80.1 min ($P < 0.01$)。这些可能归因于较缓慢的吸收速率^[15]。

雷贝拉唑到达靶点后转变成活性形式的速率远快于其他 PPIs,使雷贝拉唑即使降低剂量至 10 mg/d,也能产生与奥美拉唑 20 mg/d、兰索拉唑 30 mg/d 相同抑酸效应^[18]。尽管 PPIs 治疗效果显著,它们仍有抑酸作用不完全、夜间酸突破、受进餐时间影响这些缺点,PPIs 作用还可与体内普遍存在的各种类型质子泵产生非肠道效应^[19]。本研究中,静脉输注时程为 30 min,与其比较,口服雷贝拉唑肠溶胶囊的生物利用度为 70.1%,高于已有报道的静脉注射后 5 min 时的生物利用度 51.5%^[15]。

总之,雷贝拉唑口服给药与静脉给药的药动学参数有很大不同,口服给药的总清除率显著大于静

脉给药的总清除率。达峰时间为 229.5 min (150~360 min),口服给药后雷贝拉唑的总清除率显著大于静脉给药后的总清除率,估算的雷贝拉唑生物利用度为 70.1%。

3 讨论

本研究显示,雷贝拉唑口服及静脉输注给药后 $t_{1/2}$ 分别为 64.2 和 62.4 min,总清除率分别为 0.31 和 0.21 L/min。白种人和西班牙健康志愿者在单剂量口服或静脉给药后 $t_{1/2}$ 分别为 91.8 和 71.4 min,总清除率为 0.34 ml/min^[15]。日本健康志愿者 $t_{1/2}$ 约为 61.2 min^[17]。

与相同剂量口服给药相比,雷贝拉唑静脉滴注

脉给药的总清除率。

[参考文献]

- [1] Mullin JM, Gabello M, Murray LJ, et al. Proton pump inhibitors: actions and reactions [J]. Drug Discovery Today, 2009, 14(13): 647-660
- [2] Robinson M. Proton pump inhibitors: update on their role in acid-related gastrointestinal diseases [J]. Int J Clin Pract, 2005, 59(6): 709-715
- [3] Julia K, Silke G, Uwe F, et al. Relative potency of proton-pump inhibitors-comparison of effects on intragastric pH [J]. Eur J Clin Pharmacol, 2009, 65(1): 19-31
- [4] Sugano K. Rabeprazole: quest for the best PPI [J]. J Gastroenterol, 2002, 37(3): 233-234
- [5] Shaojun S, Ulrich K. Proton pump inhibitors: an update of their clinical use and pharmacokinetics [J]. Eur J Clin Pharmacol, 2008, 64(10): 935-951
- [6] Yamano HO, Matsushita HO, Yanagiwara S. Plasma concentration of rabeprazole after 8-week administration in gastroesophageal reflux disease patients and intragastric pH elevation [J]. J Gastroenterol Hepatol, 2008, 23(4): 534-540
- [7] Robinson M, Fitzgerald S, Hegedus R, et al. Onset of symptom relief with rabeprazole: a community-based, open-label assessment of patients with erosive oesophagitis [J]. Aliment Pharmacol Ther, 2002, 16(3):

(下转第 95 页)

合并 CPD 患儿易反复出现呼吸道感染,且往往因呼吸衰竭需要再次插管,机械呼吸,形成恶性循环。本研究结果证实 PS 联合 NCPAP 减少了早产儿 CPD 的发生,同时降低了病死率。

总之,早期应用 NCPAP 联合 PS 对胎龄 < 30 周的早产儿,可以减少 PS 用量,降低气管插管率,缩短机械通气时间,减少新生儿 RDS 的发生及其程度、减少 CPD 的发生,具有一定的临床意义。

[参考文献]

[1] Boumecid H,Rakza T,Abazing A,et al. Influence of three nasal continuous positive airway pressure devices on breathing pattern in preterm infants [J]. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed,2007,92(10):298-300
[2] Dani C,Bertini G,Cecchi A,et al. Brain haemodynamic effects of nasal continuous airway pressure in preterm infants of less than 30 weeks gestation [J]. Acta Paediatrica,2007,96 (10):1421-1425
[3] Dani C,Corsini I,Bertini G,et al. Infants of less than 30

weeks' gestation [J].Matern Fetal Med,2010,23 (9): 1024-1029

[4] Tsakalidis C,Kourti M,Karayianni P,et al. Early Rescue administration of surfactant and nasal continuous positive airway pressure in preterm infants < 32 weeks gestation [J]. Indian Pediatr,2011,48(8):601-605
[5] Dani C,Berti E,Barp J,et al. Risk factors for INSURE failure in preterm infants[J]. Minerva Pediatr,2010,62(3 Suppl 1):19-20
[6] Kaplan HC,Lorch SA,Pinto-Martin J,et al. Assessment of surfactant use in preterm infants as a marker of neonatal intensive care unit quality [J]. BMC Health Serv Res, 2011,31:11-22
[7] Saianda A,Fernandes RM,Saldanha J. Early nasal continuous positive airway pressure versus INSURE in VLBW neonates [J]. Rev Port Pneumol,2010,16 (5): 779-795
[8] Rennie MJ. 罗伯顿新生儿学[M]. 4 版. 北京:北京大学医学出版社,2009:500-507

[收稿日期] 2011-06-03

(上接第 52 页)
445-454

[8] Miner PJ,Orr W,Filippone J,et al. Rabeprazole in nonerosive gastroesophageal reflux disease: a randomized placebo-controlled trial [J]. Am J Gastroenterol, 2002,97(6):1332-1339
[9] McColl KE,Kennerley P. Proton pump inhibitors-differences emerge in hepatic metabolism [J]. Dig Liver Dis, 2002,34(7):461-467
[10] Wang YQ,Zhang HW,Meng L,et al. Influence of CYP2C19 on the relationship between pharmacokinetics and intragastric pH of omeprazole administrated by intravenously successive infusion in Chinese healthy volunteers [J]. Eur J Clin Pharmacol,2010,66 (6):563-569
[11] Horn J. Review article: relationship between the metabolism and efficacy of proton pump inhibitors - focus on rabeprazole [J]. Aliment Pharmacol Ther,2004,20 (S6): 11-19
[12] Wang YQ,Yuan YZ,Meng L,et al. Study of the pharmacokinetics and intragastric pH of rabeprazole administrated by successive intravenous infusion in healthy Chinese volunteers[J]. Eur J Clin Pharmacol,2011,67(1):25-31
[13] Ariizumi K,Ohara S,Koike T,et al. Therapeutic effects of

10 mg/day rabeprazole administration on reflux esophagitis was not influenced by the CYP2C19 polymorphism[J]. J Gastroenterol Hepatol,2006,21(9):1428-1434

[14] Kawamura M,Ohara S,Koike T,et al. The effects of lansoprazole on erosive reflux oesophagitis are influenced by CYP2C19 polymorphism [J]. Aliment Pharmacol Ther,2003,17(7):965-973
[15] Setoyama T,Laurent A,Humphries T,et al. Pharmacokinetics of rabeprazole following single intravenous and oral administration to healthy subjects[J]. Int J Clin Pharmacol Ther,2005,43(1):37-42
[16] 欧宁,张宏文,王永庆,等. 食物对口服雷贝拉唑肠溶胶囊吸收的影响研究[J]. 南京医科大学学报(自然科学版),2010,30(1):17-19
[17] Yasuda S,Ohnishi A,Ogawa T,et al. Pharmacokinetic properties of E3810,a new proton pump inhibitor,in healthy male volunteers [J]. Int J Clin Pharmacol Ther, 1994,32(9):466-473
[18] Sachs G. Improving on PPI-based therapy of GORD[J]. Eur J Gastroenterol Hepatol,2001,13(S1):35-41
[19] DSc GS,Shin JM,Vagin O,et al. The gastric H⁺,K⁺ ATPase as a drug target: past,present,and future[J]. J Clin Gastroenterol,2007,41(S2): 226-242

[收稿日期] 2011-07-12