

# 兰索拉唑单次给药后在健康人体内的药动学研究

仇宇\*, 杨农, 罗晨辉, 蒋云, 林小平, 李坤艳<sup>†</sup>(湖南省肿瘤医院国家药物临床研究机构办公室, 长沙 410013)

中图分类号 R969.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)26-2433-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.26.13

**摘要** 目的:了解兰索拉唑在健康人体内的药动学过程。方法:12名健康受试者被给予单次剂量的兰索拉唑(15、30、45 mg),采用液-质联用(LC-MS/MS)法检测血浆中兰索拉唑的浓度。结果:11名受试者单次静脉滴注注射用兰索拉唑15、30、45 mg后,兰索拉唑的药动参数 $t_{1/2}$ 分别为(1.44±0.19)、(1.56±0.31)、(1.64±0.34)h, $c_{max}$ 分别为(854.8±115)、(1 562±276)、(2 348±448)ng/ml, $t_{max}$ 分别为(0.56±0.15)、(0.52±0.050)、(0.56±0.084)h, $AUC_{0-12h}$ 分别为(1 465±438)、(2 894±516)、(5 208±1 112)ng·h/ml, $AUC_{0-∞}$ 分别为(1 502±434)、(2 934±517)、(5 264±1 139)ng·h/ml, $V_d$ 分别为(21.80±4.64)、(23.30±4.02)、(20.64±3.67)L,CL分别为(10.74±2.99)、(10.55±2.06)、(9.02±2.49)L/h, $MRT_{0-12h}$ 分别为(1.97±0.31)、(2.02±0.31)、(2.21±0.36)h, $MRT_{0-∞}$ 分别为(2.17±0.31)、(2.16±0.34)、(2.32±0.40)h。观察到1名受试者体内有严重的兰索拉唑蓄积。结论:单次静脉滴注低、中、高剂量注射用兰索拉唑后,均具有线性药动学特征。低剂量条件下男、女受试者的兰索拉唑的 $t_{1/2}$ 存在显著性差异,其他主要药动学参数不存在性别差异。

**关键词** 兰索拉唑;药动学;单次给药

## Pharmacokinetics Study of Single Administration of Lansoprazole in Healthy Volunteers

QIU Yu, YANG Nong, LUO Chen-hui, JIANG Yun, LIN Xiao-ping, LI Kun-yan(State Drug Clinical Research Institute Office, Hunan Provincial Tumor Hospital, Changsha 410013, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To investigate the metabolism of lansoprazole in healthy volunteers. METHODS: 12 healthy volunteers were given single dose of lansoprazole (15, 30, 45 mg), and the plasma concentration of lansoprazole was determined by LC-MS/MS. RESULTS: Pharmacokinetic parameters of lansoprazole in 11 healthy volunteers after given single dose (15, 30, 45 mg) were as follows:  $t_{1/2}$ (1.44±0.19) h, (1.56±0.31) h and (1.64±0.34) h;  $c_{max}$ (854.8±115) ng/ml, (1 562±276) ng/ml and (2 348±448)ng/ml;  $t_{max}$ (0.56±0.15)h, (0.52±0.050)h and (0.56±0.084)h;  $AUC_{0-12h}$ (1 465±438) ng·h/ml, (2 894±516) ng·h/ml and (5 208±1 112)ng·h/ml;  $AUC_{0-∞}$ (1 502±434) ng·h/ml, (2 934±517)ng·h/ml and (5 264±1 139) ng·h/ml;  $V_d$ (21.80±4.64)L, (23.30±4.02)L and(20.64±3.67)L; CL(10.74±2.99)L/h, (10.55±2.06)L/h and(9.02±2.49)L/h;  $MRT_{0-12h}$ (1.97±0.31)h, (2.02±0.31)h and (2.21±0.36)h;  $MRT_{0-∞}$ (2.17±0.31)h, (2.16±0.34)h and(2.32±0.40)h. Severe accumulation of lansoprazole was found in a volunteer. CONCLUSIONS: Single dose of lansoprazole with intravenous dripping at low, medium and high doses are all in line with linear pharmacokinetic characteristics. There are significant difference in  $t_{1/2}$  of lansoprazole in female and male volunteers at low dose, and there is no gender difference among other pharmacokinetic parameters.

**KEY WORDS** Lansoprazole; Pharmacokinetics; Single administration

兰索拉唑属于质子泵抑制剂,由血液进入壁细胞内后,在酸性条件下被活化并与质子泵( $H^+$ , $K^+$ )-三磷酸腺苷(ATP)酶的巯基结合,抑制酶的活性从而抑制酸分泌<sup>[1]</sup>。有报道在酸性条件下,血液凝固与血小板聚集功能受到很大损害。血液凝固所形成的纤维蛋白,在酸性条件下可被胃蛋白酶溶解。本药通过升高胃内pH值而改善血液凝固与血小板聚集功能,抑制胃蛋白酶的活性而发挥抑制出血的作用。另外,在酸性条件下,胃的损伤黏膜的修复受到抑制,本药通过抑制酸分泌而使胃内pH值上升,促进损伤黏膜的修复。兰索拉唑抑制胃酸分泌的作用呈剂量依赖性,用药后24 h内对基础和刺激引起的胃酸分泌均有抑制作用。健康成人每次30 mg,每日2次静脉给药,可见持续的胃酸分泌抑制作用。本药适用于治疗胃溃疡、十二指肠溃疡、反流性食管炎、卓-艾综合征

(Zollinger-Ellison 症候群)、吻合口部溃疡<sup>[2]</sup>。兰索拉唑通过细胞色素P<sub>450</sub>(CYP)酶系统代谢,特别是CYP2C19和CYP3A4代谢<sup>[3]</sup>。据报道,CYP2C19存在遗传多态性,亚洲系蒙古人种约有10%~20%为慢代谢者型。兰索拉唑在肝内广泛代谢,血浆中可检测到两个主要代谢产物(羟基化亚磺酰基和磺基衍生物)。这些代谢物只在胃壁细胞小管内转变为两个通过抑制( $H^+$ , $K^+$ )-ATP酶的活性成分,但它们在体循环中无法测出。笔者现观察健康受试者单次静脉给予注射用兰索拉唑后药物的体内经时过程,估算其药动学参数,为临床用药提出参考。

## 1 材料

### 1.1 仪器

Waters Micromass Quattro micro 三重四级杆质谱仪(美国Waters公司); Shimadzu LC-2010C HT 液相色谱系统(日本Shimadzu公司); Sartorius BS110S型万分之一天平(北京赛多利斯天平有限公司); Sartorius BS21S型十万分之一天平(北京赛多利斯天平有限公司); XW-80A 涡旋混合器(上海青浦沪西分析仪器厂); TGL-16 台式冷冻离心机(湖南湘仪实验仪器开

\* 主管药师。研究方向:药动学。电话:0731-89762695。E-mail:zlyy\_32w@163.com

<sup>†</sup> 通信作者:副主任药师。研究方向:药动学。电话:0731-88651269。E-mail:lkunyan@163.com

发有限公司);L-530低速离心机(湖南湘仪实验仪器开发有限公司);DZF-6080型真空干燥箱(上海精宏实验设备有限公司)。

## 1.2 药品与试剂

兰索拉唑对照品[Jing Long PharmaTech(南京)公司,批号:WS/BL/L1/10,纯度>99.0%];内标:吡啶帕胺对照品(武汉远大制药集团有限公司,批号:10050204,规格2.5 mg,纯度>99.0%);甲醇、乙腈为色谱纯,甲酸、醋酸铵等其他试剂均为分析纯;纯净水为自制二次蒸馏水。

## 2 方法

### 2.1 数据管理与分析

所有统计分析和药动学参数的计算由DAS 2.1.1软件完成。

### 2.2 一般资料分析

以统计描述为主,统计推断仅供参考。计量资料用均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示。

### 2.3 试验结果表达及分析方法

用试验中测得的各受试者药( $c$ )-时( $t$ )数据,绘制 $c$ - $t$ 曲线。同时,对各时间点药物浓度均值和标准差列表,并绘制其平均药-时曲线,附标准差。

单次给药药动学临床试验提供: $t_{\max}$ (实测值)、 $c_{\max}$ (实测值)、 $AUC_{0-t}$ 、 $AUC_{0-\infty}$ 、 $V_d$ 、 $K_e$ 、 $t_{1/2}$ 、平均滞留时间(MRT)、CL或CL/F, $AUC$ 则用梯形法计算。

$$t_{1/2} = \frac{0.693}{\lambda_z} \dots \dots \dots (1)$$

$$AUC_{0-t_n} = \sum \frac{t_{i+1} - t_i}{2} (c_{i+1} + c_i) \dots \dots \dots (2)$$

$$AUC_{0-\infty} = \sum \frac{t_{i+1} - t_i}{2} (c_{i+1} + c_i) \frac{c_i}{\lambda_z} \dots \dots \dots (3)$$

$\lambda_z$ 为末端消除常数,用对数药-时曲线末段直线部分斜率求得, $c_i$ 为最后取样点血药浓度。

### 2.4 试验设计

2.4.1 受试者选择。健康志愿者12例,男女各半,试验前,在受试者充分了解药物性质、研究目的、承担风险、权益义务的前提下,自愿签署知情同意书。

2.4.2 给药途径、剂量及确定依据。依据国内、外相关的临床研究资料<sup>[4]</sup>及药品使用说明书,兰索拉唑临床上常用量为30 mg,经静脉给药,每12小时给药1次。因此本研究的给药途径和剂量如下:注射用兰索拉唑,静脉给药,低剂量为15 mg/次,共给药1次;中剂量为30 mg/次,共给药1次;高剂量为45 mg/次,共给药1次。

2.4.3 分组设计。单次给药药动学:采用开放的三周期、自身对照、3×3拉丁方试验设计,12名筛选合格的受试者(男、女各6名)随机分成3组(组别分别为甲、乙、丙),每组4人。分别按不同组别进行试验。志愿者于试验前一日晚入住I期试验病房,并于试验日晨统一进食标准早餐及200 ml水,1 h后(早8:00),对侧前臂埋血留置针,以静脉滴注方式输入兰索拉唑,滴注时间为30 min(以输液泵控制)。分别于给药前(0 h),开始输液后10、20、30(输液结束)、40、60 min及1.5、2.0、2.5、3.0、4.0、5.0、6.0、8.0、10.0、12.0 h时经对侧前臂取静脉血3.0 ml抗凝,立即以4 000 r/min离心10 min,分离血浆,血浆置-40℃冰箱中冷冻待测。上述操作注意避光。

2.4.4 生物样本采集。根据文献报道,该药的达峰时间为2.5

h,末相消除半衰期约2.5 h<sup>[4]</sup>。给药前取空白血样,给药后考虑吸收相、平衡相和消除相各时限内均有取样点,整个采样时间应为3~5个半衰期。因此,单次给药药动学临床试验取样点确定如下:每周期给药前取空白血样(0 h),开始输液后10、20、30(输液结束)、40、60 min及1.5、2.0、2.5、3.0、4.0、5.0、6.0、8.0、10.0、12.0 h时每次从静脉采血3.0 ml。血样采集后立即以4 000 r/min 4℃离心,血浆储存在-40℃避光保存至测定。

2.4.5 试验药物。注射用兰索拉唑,规格:30 mg/瓶,批号1203129201,生产日期:2012年3月12日,有效期:2年,由辰欣药业股份有限公司提供。

2.4.6 生物样本的测定。(1)色谱条件:色谱柱为BDS Hyper-sil C<sub>8</sub>(100 mm×4.6 mm,2.4 μm);流动相为甲醇(A)-0.1%甲酸/0.2%醋酸铵水溶液(B),梯度洗脱程序为0 min(55% A)~1.0 min(55% A)~1.5 min(90% A)~4.5 min(90% A)~4.5 min(55% A)~6.0 min(55% A);流速为0.7 ml/min;柱温为30℃;进样量为10 μl。(2)质谱条件:采用电喷雾离子源(ESI),正离子多反应监测(MRM)模式检测。兰索拉唑: $m/z$  370.1→ $m/z$  252.1,锥孔电压为18 V,碰撞能量为11 eV;5-羟基兰索拉唑: $m/z$  386.1→ $m/z$  252.1,锥孔电压为18 V,碰撞能量为11 eV;兰索拉唑酮: $m/z$  386.1→ $m/z$  119.1,锥孔电压为35 V,碰撞能量为22 eV;内标吡啶帕胺: $m/z$  366.1→ $m/z$  132.1,锥孔电压为15 V,碰撞能量为20 eV。离子源参数设置如下:毛细管电压4.2 kV,脱溶剂温度350℃,反吹气为20 L/h,脱溶剂气为500 L/h。

2.4.7 线性关系考察。以兰索拉唑色谱峰面积与内标吡啶帕胺色谱峰面积的比值 $y(A/A_s)$ 为纵坐标,兰索拉唑在血浆样本中的浓度( $x$ )为横坐标进行线性回归分析。权重为1时,直线回归方程为 $y=0.054 89x+6.223 8(r=0.995 0)$ 。建立的兰索拉唑标准血浆样品浓度范围为10~4 000 ng/ml。

## 3 结果

采用建立的液-质联用(LC-MS/MS)内标法测定血浆中兰索拉唑的浓度,按非房室模型估算药动学参数。由于1名受试者代谢行为异常(体内有严重的兰索拉唑蓄积),故以11位受试者的血药浓度测得数据进行单次给药药动学参数的统计分析,详见图1(其中,受试者12代谢异常,不参与血浆兰索拉唑药-时曲线叠加图汇总)。

11名受试者单次静脉滴注注射用兰索拉唑15、30、45 mg后,兰索拉唑的药动参数: $t_{1/2}$ 分别为(1.44±0.19)、(1.56±0.31)、(1.64±0.34)h, $c_{\max}$ 分别为(854.8±115)、(1 562±276)、(2 348±448)ng/ml, $t_{\max}$ 分别为(0.56±0.15)、(0.52±0.050)、(0.56±0.084)h, $AUC_{0-12 h}$ 分别为(1 465±438)、(2 894±516)、(5 208±1 112)ng·h/ml, $AUC_{0-\infty}$ 分别为(1 502±434)、(2 934±517)、(5 264±1 139)ng·h/ml, $V_d$ 分别为(21.80±4.64)、(3.30±4.02)、(20.64±3.67)L,CL分别为(10.74±2.99)、(10.55±2.06)、(9.02±2.49)L/h,MRT<sub>0-12 h}</sub>分别为(1.97±0.31)、(2.02±0.31)、(2.21±0.36)h,MRT<sub>0-\infty}</sub>分别为(2.17±0.31)、(2.16±0.34)、(2.32±0.40)h。具体数据见表1~表3(其中,受试者12代谢异常,不参与统计)。单剂量静脉滴注低、中、高剂量注射用兰索拉唑,均具有线性药动学特征。低剂量条件下男、女受试者的兰索拉唑的 $t_{1/2}$ 存在显著性差异,其他药动学的主要药动学参数不存在性别差异。

## 4 讨论

单剂量静脉滴注低、中、高剂量注射用兰索拉唑,均具有线

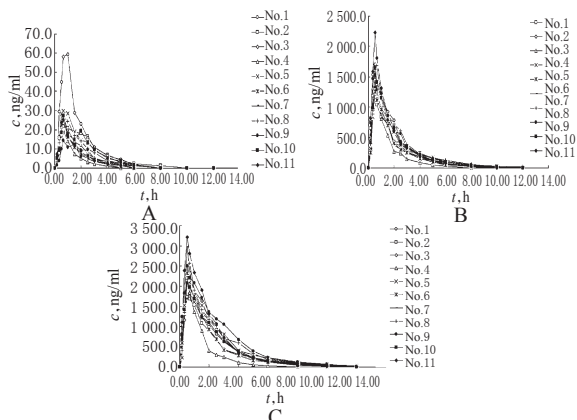


图 1 11 名健康受试者单次静脉滴注注射用兰索拉唑后兰索拉唑药-时曲线叠加图  
A. 15 mg; B. 30 mg; C. 45 mg

Fig 1 Plasma concentration-time curves superposition graph of lansoprazole in 11 healthy volunteers after single dose of Lansoprazole for injection with i.v. dripping

A. 15 mg; B. 30 mg; C. 45 mg

表 1 11 名健康受试者单次静脉滴注 15 mg 注射用兰索拉唑后兰索拉唑的主要药动学参数

Tab 1 Main pharmacokinetic parameters of lansoprazole in 12 healthy volunteers after single dose of Lansoprazole for injection (15 mg) with i.v. dripping

受试者 编号	AUC <sub>0-t</sub> , ng/h·ml	AUC <sub>0-∞</sub> , ng/h·ml	MRT <sub>0-t</sub> , h	MRT <sub>0-∞</sub> , h	t <sub>1/2</sub> ,h	t <sub>max</sub> ,h	CL, L/h	V <sub>d</sub> ,L	C <sub>max</sub> , ng/ml
1	1338.0	1370.0	1.83	2.03	1.56	0.50	10.95	24.60	1001.0
2	1483.0	1517.0	2.01	2.20	1.46	0.50	9.89	20.79	805.3
3	2296.0	2317.0	2.16	2.25	1.40	1.00	6.48	13.10	1031.0
4	941.3	957.0	1.41	1.51	1.03	0.50	15.67	23.34	869.4
5	1950.0	1983.0	2.43	2.60	1.62	0.50	7.57	17.67	911.4
6	1357.0	1438.0	1.75	2.11	1.41	0.50	10.43	21.20	850.7
7	931.8	967.6	1.73	1.96	1.27	0.50	15.50	28.50	707.1
8	1999.0	2024.0	2.26	2.38	1.53	0.50	7.41	16.32	980.0
9	1340.0	1393.0	2.15	2.47	1.75	0.50	10.77	27.15	743.9
10	1293.0	1328.0	2.20	2.41	1.49	0.50	11.30	24.23	713.3
11	1182.0	1231.0	1.68	1.92	1.30	0.67	12.19	22.86	789.7
$\bar{x}$	1464.65	1502.33	1.96	2.17	1.44	0.56	10.74	21.80	854.80
SD	438.51	434.51	0.31	0.31	0.19	0.15	2.99	4.64	115.05
RSD	29.94	28.92	15.62	14.22	13.43	27.51	27.87	21.27	13.46

性药动学特征。低剂量条件下男、女受试者的兰索拉唑的 $t_{1/2}$ 存在显著性差异,其他药动学的主要药动学参数不存在性别差异。可见兰索拉唑在人体内的代谢存在着一定程度的个体化差异,低剂量的 $t_{1/2}$ 存在着性别差异;此外本试验观察到 1 名代谢十分异常的受试者,其体内的兰索拉唑存在严重的蓄积现象,因为兰索拉唑的主要代谢酶为 CYP2C19<sup>[6]</sup>,也许是其编码基因出现了突变导致酶的活性显著降低引起,需进一步进行遗传药理学方面的研究来证实以上推论。

### 参考文献

[1] Landes BD, Petite JP, Flouvat B. Clinical pharmacokinetics of lansoprazole[J]. *Clin Pharmacokinet*, 1995, 28(6): 458.

[2] Gremse DA. Lansoprazole: pharmacokinetics, pharmacodynamics and clinical uses[J]. *Expert Opin Pharmacoth-*

表 2 11 名健康受试者单次静脉滴注 30 mg 注射用兰索拉唑后兰索拉唑的主要药动学参数

Tab 2 Main pharmacokinetic parameters of lansoprazole in 12 healthy volunteers after single dose of Lansoprazole for injection (30 mg) with i.v. dripping

受试者 编号	AUC <sub>0-t</sub> , ng/h·ml	AUC <sub>0-∞</sub> , ng/h·ml	MRT <sub>0-t</sub> , h	MRT <sub>0-∞</sub> , h	t <sub>1/2</sub> ,h	t <sub>max</sub> ,h	CL, L/h	V <sub>d</sub> ,L	C <sub>max</sub> , ng/ml
1	2510.0	2564.0	1.90	2.07	1.48	0.50	11.70	24.97	1417.0
2	2828.0	2893.0	2.32	2.56	1.84	0.50	10.37	27.49	1451.0
3	3321.0	3344.0	1.92	1.99	1.43	0.50	8.97	18.45	1706.0
4	1987.0	2025.0	1.37	1.49	1.07	0.50	14.82	22.77	1649.0
5	2962.0	2997.0	2.46	2.60	1.99	0.50	10.01	28.77	1275.0
6	2366.0	2388.0	1.99	2.09	1.54	0.50	12.56	27.87	1257.0
7	2390.0	2424.0	1.90	2.02	1.30	0.50	12.38	23.24	1331.0
8	3536.0	3579.0	2.38	2.53	2.02	0.67	8.38	24.44	1686.0
9	3335.0	3387.0	2.14	2.30	1.74	0.50	8.86	22.29	1650.0
10	3180.0	3214.0	2.13	2.24	1.50	0.50	9.33	20.15	1530.0
11	3418.0	3464.0	1.75	1.86	1.27	0.50	8.66	15.90	2231.0
$\bar{x}$	2893.91	2934.45	2.02	2.16	1.56	0.52	10.55	23.30	1562.09
SD	515.48	517.27	0.31	0.33	0.30	0.05	2.06	4.02	276.06
RSD	17.81	17.63	15.43	15.48	19.49	9.94	19.51	17.27	17.67

表 3 11 名健康受试者单次静脉滴注 45 mg 注射用兰索拉唑后兰索拉唑的主要药动学参数

Tab 3 Main pharmacokinetic parameters of lansoprazole in 12 healthy volunteers after single dose of Lansoprazole for injection (45 mg) with i.v. dripping

受试者 编号	AUC <sub>0-t</sub> , ng·h/ml	AUC <sub>0-∞</sub> , ng·h/ml	MRT <sub>0-t</sub> , h	MRT <sub>0-∞</sub> , h	t <sub>1/2</sub> ,h	t <sub>max</sub> ,h	CL, L/h	V <sub>d</sub> ,L	C <sub>max</sub> , ng/ml
1	4650.0	4678.0	2.34	2.41	1.69	0.67	9.620	23.52	1817.0
2	4375.0	4424.0	2.47	2.61	1.91	0.50	10.17	27.97	1724.0
3	5416.0	5451.0	2.28	2.36	1.75	0.67	8.255	20.88	2228.0
4	2858.0	2894.0	1.37	1.45	0.98	0.50	15.55	21.98	2125.0
5	5728.0	5806.0	2.61	2.77	2.01	0.50	7.750	22.43	2158.0
6	4433.0	4463.0	2.00	2.07	1.37	0.50	10.08	19.86	2329.0
7	5612.0	5637.0	2.15	2.20	1.60	0.50	7.984	18.41	2966.0
8	5934.0	5981.0	2.52	2.61	1.77	0.67	7.524	19.18	2567.0
9	6936.0	7136.0	2.52	2.81	2.14	0.67	6.306	19.50	2197.0
10	5037.0	5097.0	2.20	2.32	1.60	0.50	8.829	20.36	2497.0
11	6315.0	6339.0	1.88	1.92	1.27	0.50	7.099	12.99	3217.0
$\bar{x}$	5208.55	5264.18	2.21	2.32	1.64	0.56	9.02	20.64	2347.73
SD	1112.34	1139.18	0.36	0.40	0.34	0.09	2.49	3.67	447.43
RSD	21.36	21.64	16.32	17.31	20.53	15.27	27.63	17.78	19.06

er, 2001, 2(10): 1663.

[3] Langtry HD, Wilde MI. Lansoprazole. An update of its pharmacological properties and clinical efficacy in the management of acid-related disorders[J]. *Drugs*, 1997, 54(3): 473.

[4] Song M, Gao X, Hang TJ. Pharmacokinetic properties of lansoprazole (30-mg enteric-coated capsules) and its metabolites: a single-dose, open-label study in healthy chinese male subjects[J]. *Current Therapeutic Research*, 2007, 70(3): 228.

[5] Li YL, Zhang W. Pharmacokinetics of the new proton pump inhibitor laprazole in Chinese healthy subjects in relation to CYP3A5 and CYP2C19 genotypes[J]. *Clinica Chimica Acta*, 2008(391): 60.

(收稿日期:2013-03-22 修回日期:2013-04-20)