

# NONMEM法分析艾普拉唑肠溶片在中国人体内的群体药动学<sup>△</sup>

梁嘉碧<sup>1\*</sup>, 焦正<sup>2</sup>, 陈奕伸<sup>1</sup>, 冯文周<sup>3#</sup>, 田琳<sup>1</sup>, 胡海棠<sup>4</sup>, 秦湘红<sup>4</sup>(1.中山大学附属第五医院, 广东珠海 519000; 2.复旦大学附属华山医院, 上海 200040; 3.赛峰医药科技有限公司, 广州 510006; 4.丽珠医药集团股份有限公司, 广东珠海 519000)

中图分类号 R969.1; R975.6 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)38-3593-03  
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.38.13

**摘要** 目的:考察中国人口服艾普拉唑的群体药动学特征。方法:70例胃溃疡或反流患者口服艾普拉唑肠溶片后,静脉采血,以液-质联用(LC-MS/MS)法测定艾普拉唑血浆浓度,用非线性混合效应模型(NONMEM)程序分析中国人艾普拉唑群体药动学特征。结果:成功建立了威布尔函数模型并获得相应的群体药动学模型参数,表观清除率(CL/F)为2.74 L/h,表观分布容积(V/F)为12.6 L,吸收速率常数( $K_a$ )为0.361,形状因子(Gama)为2.19,性别对CL/F的影响(GEN CL)为0.881。结论:本试验所建立的模型拟合度高。性别对CL/F的影响显著;体质量、身高、丙氨酸氨基转移酶、天冬氨酸氨基转移酶、血清肌酐及基础疾病(溃疡和反流)均不影响艾普拉唑在目标适应证受试者体内的药动学行为。

**关键词** 艾普拉唑;群体药动学;非线性混合模型

## Analysis of Population Pharmacokinetics of Ilaprazole Enteric-coated Tablet in Chinese Patients by NONMEM Program

LIANG Jia-bi<sup>1</sup>, JIAO Zheng<sup>2</sup>, CHEN Yi-shen<sup>1</sup>, FENG Wen-zhou<sup>3</sup>, TIAN Lin<sup>1</sup>, HU Hai-tang<sup>4</sup>, QIN Xiang-hong<sup>4</sup>(1. The Fifth Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangdong Zhuhai 519000, China; 2. Huashan Hospital Affiliated to Fudan University, Shanghai 200040, China; 3. Saifeng Pharmaceutical Co., Ltd., Guangzhou 510006, China; 4. Livzon Pharmaceutical Co., Ltd., Guangdong Zhuhai 519000, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To investigate the population pharmacokinetics (PPK) of ilaprazole in Chinese patients after oral administration of ilaprazole. METHODS: The blood samples were collected from 70 patients with gastric ulcer or reflux after taking ilaprazole enteric-coated tablet orally. The plasma concentrations of ilaprazole were determined by HPLC-MS/MS. The PPK characteristics of ilaprazole in Chinese were analyzed with NONMEM program. RESULTS: Weibull model was established, and the PPK parameters were obtained: CL/F was 2.74 L/h; V/F was 12.6 L;  $K_a$  was 0.361; Gama form factor was 2.19; GEN CL was 0.881. CONCLUSIONS: Established model has a good fitness for ilaprazole pharmacokinetics. The CL/F are mainly influenced by gender. The body weight, height, AST, ALT, creatinine and primary diseases (gastric ulcer or reflux) all do not influence the PPK behavior of ilaprazole in target volunteers in vivo.

**KEYWORDS** Ilaprazole; Population pharmacokinetics; NONMEM

艾普拉唑(Ilaprazole)为苯并咪唑类质子泵抑制剂(Proton pump inhibitors, PPI),可选择性抑制胃黏膜壁细胞的 $H^+K^+$ -ATP酶,从而抑制胃酸分泌<sup>[1-2]</sup>。艾普拉唑属于新型不可逆型PPI,可降低胃酸分泌,临床上主要用于治疗胃溃疡、十二指肠溃疡、反流性食管炎和卓艾综合征<sup>[3-5]</sup>。群体药动学(Population pharmacokinetics, PPK)常采用非线性混合效应模型(Non-linear mixed effect model, NONMEM)定量考察病理生理及联合用药等固定效应因素对患者体内血药浓度差异的影响。该模型将经典药动学模型与统计学模型相结合,采用扩展的最小二乘法原理一步估算出各种PPK参数,并获得每一患者的个

体参数,来施行个体化治疗<sup>[6-8]</sup>。

艾普拉唑于2007年12月在我国获批,首次在全球上市<sup>[9]</sup>,为国家一类新药,至今研究资料较少,尚未见有关于艾普拉唑肠溶片适应证患者的PPK研究方面的报道。本文通过采集70例目标适应证患者服药后的血药浓度,采用NONMEM法建立PPK模型,考察了性别(GEN)、体质量、身高、天冬氨酸氨基转移酶(AST)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、血清肌酐(CREA)及基础疾病(溃疡和反流)对艾普拉唑体内行为的影响,以为制订艾普拉唑的个体化给药方案提供参考依据。

## 1 材料

### 1.1 仪器与软件

TSQ Quantum 三重四极杆串联质谱仪,配有电喷雾离子化源(ESI)(美国Finnigan公司)。软件:NONMEM (Version 7.2.0, Globomax公司)。

### 1.2 数据来源

收集2009—2010年中山大学附属第五医院门诊或住院的溃疡或反流患者70例,男女不限。采用随机、开放试验设计分

<sup>△</sup> 基金项目:广东省科技厅关键领域重点突破项目“艾普拉唑肠溶片”(No.2003A10908);广东省珠海市科技计划项目(No.珠科[2009]57号)。

\* 主管药师,硕士。研究方向:药动学、临床药学。电话:0756-2528959。E-mail:liang\_jia\_bi@163.com

# 通信作者:主任药师,硕士。研究方向:临床药理学、医院药学。电话:0756-2133716。E-mail:fwz8088@163.com

组:谷浓度采样组41例,分别在服药前及连续服药后的(14±2)、(28±2)d采集血样,收集谷浓度数据;多点采样组29例,分别在服药前及服药后的既定时间点采集血样,较完整地描述药物进入体内后浓度随时间变化的过程。

### 1.3 药品

艾普拉唑肠溶片(丽珠集团丽珠制药厂,规格:5 mg,批号:080301、091101、100701)。

## 2 方法

### 2.1 病例入选标准和排除标准

2.1.1 入选标准:患有胃溃疡或反流基础疾病的患者,自愿参加临床试验,并签署知情同意书;试验前3天内筛查血常规、尿常规,AST、ALT未超出正常值2倍、血清CREA低于120 μmol/L、其他指标正常的受试者。男女不限,年龄17~70岁。

2.1.2 排除标准:妊娠、哺乳期妇女。

### 2.2 血样的采集

2.2.1 谷浓度采样组:分别在服药前及连续服药后的(14±2)、(28±2)d清晨取静脉血(未服当天药物)。每次取血2 ml,肝素抗凝,尽快分离血浆,保存待测。

2.2.2 多点采样组:分别在服药前1.5、3、4 h及服药后1.5、3、4、6、12、24 h时取静脉血。每次取血2 ml,肝素抗凝,尽快分离血浆,保存待测。

### 2.3 测定方法

艾普拉唑的血药浓度采用液-质联用法进行测定,具体分析条件参考相关文献<sup>[10]</sup>。检测范围为0~1 500 g/L,日内及日间RSD均<15%。

## 3 PPK模型建立及研究结果

本试验首先建立基础模型,运用威布尔(Weibull)模型对数据进行拟合。基础模型建立起来后,进行协变量筛选,考察GEN、身高、体质量、AST、ALT、血清CREA及基础疾病多个相关因素(见表1)对药动学参数的影响,排除无显著意义的因素,得最终模型。

表1 艾普拉唑群体药动学模型人口统计学资料( $\bar{x} \pm s, n=70$ )

Tab 1 Demographic data of PPK model of ilaprazole ( $\bar{x} \pm s, n=70$ )

| 协变量            | 平均值±标准差   |
|----------------|-----------|
| GEN(男/女)       | 38/32     |
| 身高,cm          | 162±20.5  |
| 体质量,kg         | 59.2±11.6 |
| ALT,U          | 16.5±10.9 |
| AST,U          | 19.5±7.28 |
| 血清CREA, μmol/L | 64.7±22.8 |
| 基础疾病(胃溃疡/反流)   | 55/15     |

模型的验证,通过绘制“实测值对群体预测值”“实测值对个体预测值”“残差对个体预测值”“权重残差对时间”“权重残差对群体预测值”的散点图(见图1~3)实现。从拟合的图谱看来,本试验建立的模型拟合度高。

得出最终Weibull函数模型的方程见“公式1”;艾普拉唑的分布、消除属一房室一级消除模型见“公式2”;个体间变异模型见“公式3”;残差模型见“公式4”。最终得到的群体药动学模型参数见表2。

$$\text{Weibull} = 1 - e^{-(k_a \cdot \text{Time})^\gamma} \dots\dots\dots \text{公式1}$$

$$\text{CL}/F = 2.74 \times \text{GEN}^{0.881} \dots\dots\dots \text{公式2}$$

$$P_{j,pt} = P_{j,pop} \times e^{\eta_j} \dots\dots\dots \text{公式3}$$

$$C_{i,obs} = C \times \epsilon_{i,obs} + \epsilon_{i,obs} \dots\dots\dots \text{公式4}$$

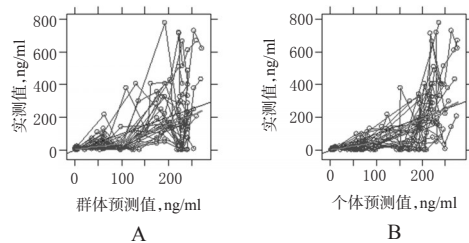


图1 实测值对群体预测值、实测值对个体预测值的散点图  
A.群体预测值;B.个体预测值

Fig 1 Scatter diagram of measured value vs. population predictions and measured value vs. individual predictions

A. population predictions; B. individual predictions

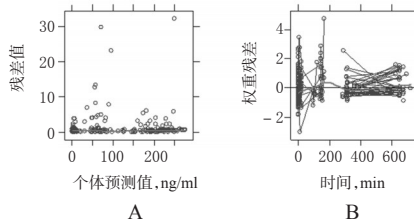


图2 残差值对个体预测值、权重残差对时间的散点图

A.残差值对个体预测值;B.权重残差对时间

Fig 2 Scatter diagram of residuals vs. individual predictions and weighted residuals vs. time

A. residuals vs. individual predictions; B. weighted residuals vs. time

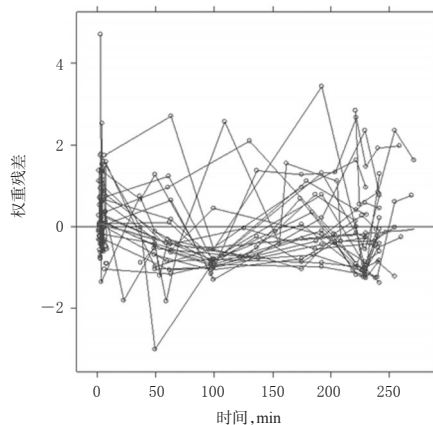


图3 权重残差对群体预测值散点图

Fig 3 Scatter diagram of weighted residuals vs. popular predictions

## 4 讨论

本研究成功建立了艾普拉唑肠溶片在中国人体内的Weibull函数模型并获得相应的PPK模型参数表观清除率(CL/F)、表观分布容积(V/F)、吸收速率常数( $K_a$ )、形状因子(Gama)、GEN对CL/F的影响(GEN CL)。此为国内外首次报道,对患者的用药有指导意义。本试验所建立的模型拟合度高,能良好地模拟艾普拉唑肠溶片在目标适应证受试者体内的处置情况。从运算的结果可知,艾普拉唑的分布、消除属一房室一级消除模型,GEN对清除率的影响显著,女性较男性清除率低12% ( $P < 0.001$ )。协变量参数体质量、身高、AST、ALT、血清CREA及基础疾病(溃疡和反流)均不影响艾普拉唑

# LC-MS/MS法测定人血浆中齐多夫定浓度的不确定度评价

曹国颖<sup>1\*</sup>, 齐文渊<sup>1</sup>, 张 帅<sup>1,2</sup>, 史爱欣<sup>1</sup>, 胡 欣<sup>1</sup>(1. 卫生部北京医院药学部/“药物风险评价与临床个体化用药”北京市重点实验室, 北京 100730; 2. 北京大学医学部药学院, 北京 100091)

中图分类号 R969.1; R978.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)38-3595-05  
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.38.14

**摘要** 目的: 评价液-质联用(LC-MS/MS)法测定人血浆中齐多夫定浓度的不确定度。方法: 对齐多夫定浓度测定过程中各影响因素, 包括测定精密度、称量、标准溶液的配制、含药血浆的配制、血浆提取、仪器、标准曲线拟合等进行分析, 计算各变量的不确定度和合成不确定度, 最终计算扩展不确定度。结果: 置信概率 $P$ 为95%时, 血浆低、中、高(25、200、750 ng/ml)质量浓度齐多夫定的扩展不确定度分别为8.54、17.69、81.87 ng/ml。结论: 该方法适用于LC-MS/MS法测定血浆中齐多夫定浓度的不确定度评价, 为复杂生物基质分析过程的不确定度评价提供了参考依据。

**关键词** 齐多夫定; 不确定度; 液-质联用法

**Uncertainty Evaluation for the Determination of Zidovudine Concentration in Human Plasma by LC-MS/MS**  
CAO Guo-ying<sup>1</sup>, QI Wen-yuan<sup>1</sup>, ZHANG Shuai<sup>1,2</sup>, SHI Ai-xin<sup>1</sup>, HU Xin<sup>1</sup>(1. Dept. of Pharmacy, Beijing Hospital, Ministry of Public Health/Beijing Key Laboratory of “Drug Risk Evaluation and Personalized Medication”, Beijing 100730, China; 2. College of Pharmacy, Peking University Health Science Center, Beijing 100091, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To evaluate the uncertainty of the determination of zidovudine concentration in human plasma by LC-MS/MS. METHODS: The various factors influencing the uncertainty in the whole process of determination, including precision, weighing, solution preparation, plasma containing drug preparation, plasma extraction, the apparatus and calibration curves fitting, were all analyzed and estimated. The uncertainty and synthetic uncertainty of each variable were calculated. The expanded uncertainty was analyzed with all the components. RESULTS: When the confidence probability  $P=95\%$ , the expanded uncertainty for low, medium and high (25, 200, 750 ng/ml) concentration of zidovudine were 8.54, 17.69, 81.87 ng/ml, respectively. CONCLUSIONS: This method is suitable for the uncertainty evaluation for the determination of zidovudine concentration in human plasma by LC-MS/MS, and provides reference for uncertainty evaluation of complex biological matrix analysis.

**KEYWORDS** Zidovudine; Uncertainty; LC-MS/MS

表2 艾普拉唑 PPK 模型参数

| 参数  | 估算值      | RSD, % |
|---|----------|--------|
| <b>Tab 2 Population pharmacokinetic parameter of ilaprazole</b> |          |        |
| 药动学参数   |          |        |
| CL/F, L/h   | 2.74     | 12.3   |
| V/F, L  | 12.6     | 15.2   |
| K <sub>a</sub>  | 0.361    | 18.6   |
| Gama  | 2.19     | 6.8    |
| GEN CL  | 0.881    | 4.6    |
| 个体间变异   |          |        |
| CL/F, L/h   | 11.5     | 26.2   |
| K <sub>a</sub>  | 47.6     | 39.1   |
| 残差变异  |          |        |
| 百分比, %  | 78.5     | 13.6   |
| 附加项   | 0.003 16 | -      |

注: Additive 的 RSD 数值太小可忽略

Note: The RSD of Additive is too small to be ignored

在目标适应证受试者体内的药动学行为, 提示临床用药时无需根据上述因素调整药物。

## 参考文献

[1] 刘新光. 2011年度中国消化病学研究进展[J]. 中国医学前沿杂志: 电子版, 2011, 3(6): 36.

\* 主任药师, 硕士。研究方向: 医院药学。电话: 010-85133631。

E-mail: caogy\_10@126.com

- [2] 廖斌, 丛欣, 廖清江. 2008年全球上市的新药[J]. 药学进展, 2009, 33(5): 235.
- [3] 王强, 童强, 金曙, 等. 艾普拉唑治疗幽门螺杆菌阳性十二指肠溃疡的临床研究[J]. 南京医科大学学报: 自然科学版, 2009(9): 1 307.
- [4] 梁建华, 张石革. 质子泵抑制剂的研究进展与临床应用[J]. 中国药房, 2002, 13(1): 51.
- [5] 边壮, 田琳, 高敏照, 等. 珠海市部分医院使用艾普拉唑肠溶片的安全性评价[J]. 中国医院药学杂志, 2013, 33(17): 1 440.
- [6] 贾运涛, 蒋兴华. 群体药动学理论及其应用[J]. 中国药房, 2004, 15(1): 50.
- [7] 牟静, 何秋毅, 傅晓华, 等. 肾移植患者西罗莫司的群体药动学研究[J]. 中国药房, 2012, 23(10): 886.
- [8] 焦洋, 廖建湘, 焦正, 等. 卡马西平在癫痫患儿中的群体药动学研究[J]. 中国药房, 2011, 22(30): 2 819.
- [9] 刘旋, 壹丽安. 中国第一个为你命名[J]. 中国处方药, 2008(7): 40.
- [10] 梁嘉碧, 冯文周, 边壮, 等. 液相色谱-串联质谱法测定人血浆中艾普拉唑的浓度[J]. 药物分析杂志, 2013, 33(6): 935.

(收稿日期: 2014-04-29 修回日期: 2014-05-29)