

线分离,并且避开了血浆中内源性物质干扰,保证了样品分析的专属性。

3.2 检测波长和内标物的选择

将盐酸特比萘芬对照品溶液在 190~400 nm 范围内作紫外扫描,在 224 nm 处有最大吸收,故选择 224 nm 为样品检测波长。

运用液液萃取法对血浆样品进行处理需要经过提取、转移、浓缩等过程,容易引入较大的偶然误差,不适合用外标法进行分析,而适宜采用内标法。内标物质选择上,本试验考察过格列喹酮、吉非罗齐、米格列奈,但它们保留时间太长;考察过格列吡嗪、洛索洛芬钠、萘甲唑林、地西泮,它们保留时间合适,经过血样提取后分析发现地西泮的提取效率最高且峰响应稳定、出峰处无内源性杂质干扰,且色谱行为与样品盐酸特比萘芬相似、可以与样品基线分离,故采用地西泮为内标物质。

3.3 血样处理方法的选择

本试验尝试过蛋白沉淀法,但样品的沉淀效率太低,无法满足灵敏度要求。固相萃取法成本较高且步骤繁琐,所以不作为首选方法。液液萃取法为常用的样品前处理方法,具有很好的选择性,药物能与多数内源性物质分离。经实验考察,此法可以满足特比萘芬血浆样品前处理的要求。

本试验同时考察了不同提取溶剂的提取效率,包括正己烷-异丙醇(95:5)、乙酸乙酯、二氯甲烷-乙酸乙酯(20:80)、乙醚,分别在酸性($1\text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}\text{ HCl}$)、中性、碱性($1\text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}\text{ NaOH}$)条件下处理进样。经过比较发现,由于大多数内源性物质均为酸性,故酸性提取条件下样品及内标出峰处均有内源性杂质干扰;碱性提取样品较干净,但峰响应明显降低;中性提取仅正己烷-异丙醇(95:5)提取条件下样品出峰处无干扰且提取效率最高,其他提取溶剂的样品峰响应均不及正己烷-异丙醇(95:5)。故采用中性正己烷-异丙醇(95:5)为提取溶剂,此溶剂相对毒性小,优于帅武平等^[1]选用的提取溶剂氯仿。

3.4 药动学参数比较

本课题通过单剂量口服 250 mg 盐酸特比萘芬片试验和参比制剂,测定得主要药动学参数与帅武平等^[1]报道口服 500 mg 盐酸特比萘芬片试验和参比制剂所得参数相似,但 C_{max} 略有差异,本课题口服剂量 250 mg 与帅武平等^[1]报道口服剂量 500 mg 为二倍关系,而所得 C_{max} 为(1.66 ± 0.62) $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 和(1.55 ± 0.66) $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 与其所得 C_{max} (1.8 ± 0.4) $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 和(1.9 ± 0.7) $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 相近,与剂量不成比例,其差异可能由口服剂型不同造成。

本实验血药浓度测定方法参考文献报道^[1,3,4]并加以改进而建立,所建立的样品前处理方法简单快速,分析方法的灵敏度、选择性、精密度和定量分析线性关系均良好,符合生物样品分析测定要求。应用本试验所建立的分离、检测方法测定健康受试者口服盐酸特比萘芬片后的血药浓度,估算了盐酸特比萘芬片的主要药动学参数,阐明了盐酸特比萘芬在体内的经时过程,进行了盐酸特比萘芬片单剂量口服给药健康志愿者药动学研究和生物等效性评价,为新药报批和临床应用提供实验依据,提高用药安全性。

REFERENCES

- [1] SHUAI W P, SHEN TU J Z. Study on pharmacokinetics of domestic and imported terbinafine tablets [J]. Chin J Hosp Pharm (中国医院药学杂志), 2005, 25(4): 320-322
- [2] LU W, LI R Y, CHEN Q, *et al*. Levels of terbinafine in nail samples during and after treatment of fingernail onychomycosis with terbinafine for 4 weeks [J]. Chin J Clin Pharmacol (中国临床药理学杂志), 1999, 15(6): 435-439
- [3] LU H W, WANG X L, ZHOU Y, *et al*. Pharmacokinetics of terbinafine eye drops in rabbits aqueous and cornea [J]. Chin Ophthal Res (眼科研究), 2006, 24(1): 15-17.
- [4] KELLER H P, SCHAUB P, DELABORDE C. Determination of terbinafine and its desmethyl metabolite in human plasma by high-performance liquid chromatography [J]. J Chromatogr B, 1995, 663: 353-359

收稿日期: 2007-10-08

左氧氟沙星分散片人体相对生物利用度及生物等效性研究

周志凌, 余细勇, 杨敏*, 林秋雄, 陈树桢, 陈铁峰, 单志新, 邓春玉, 郑猛, 刘晓颖, 江桂芬, 林曙光 (广东省人民医院医学研究中心, 广州 510080)

摘要: 目的 研究国产左氧氟沙星片剂的相对生物利用度,并且评价该制剂的生物等效性。方法 20名男性健康受试者随机交叉双周期给药,分别口服单剂量左氧氟沙星试验制剂及参比制剂,采用反相高效液相色谱法测定血药浓度,计算两者的药动学参数及相对生物利用度,并评价试验制剂的生物等效性。结果 口服左氧氟沙星 200 mg 试验和参比制剂的主要药代动力学参数, $t_{1/2}$ 分别为 (11.0 ± 3.2) h 和 (9.5 ± 2.6) h, T_{max} 分别为 (0.90 ± 0.46) h 和 (1.3 ± 0.62) h, C_{max} 分别为 (2.7 ± 0.75) $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 和 (2.65 ± 0.70) $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$; $\text{AUC}_{0-\infty}$ 分别为 (16.6 ± 3.0) $\mu\text{g}\cdot\text{h}\cdot\text{mL}^{-1}$ 和 (16.5 ± 2.6) $\mu\text{g}\cdot\text{h}\cdot\text{mL}^{-1}$; $\text{AUC}_{0-\infty}$ 分别

作者简介: 周志凌,男,硕士,助理研究员 * 通讯作者: 杨敏,女,硕士,主任药师 Tel (020) 83827812-51150 E-mail minyang@yahoo.com.cn

为 $(18.2 \pm 3.9) \mu\text{g} \cdot \text{h} \cdot \text{mL}^{-1}$ 和 $(19.2 \pm 3.5) \mu\text{g} \cdot \text{h} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。按实测值 AUC_{0-T} 计算, 试验制剂对于参比制剂的平均相对生物利用度为 $(100.6 \pm 10.2)\%$ 。 C_{max} 、 AUC_{0-T} 和 $\text{AUC}_{0-\infty}$ 三个药动学参数制剂间均无显著性差异 ($P > 0.05$), 服药周期对 C_{max} 、 AUC_{0-T} 和 $\text{AUC}_{0-\infty}$ 三个参数亦无明显影响 ($P > 0.05$), C_{max} 、 AUC_{0-T} 和 $\text{AUC}_{0-\infty}$ 三个药动学参数均存在明显的个体间差异 ($P < 0.05$)。统计结果显示, AUC_{0-T} 的置信区间为 $100.7\% \sim 113.0\%$, $\text{AUC}_{0-\infty}$ 的置信区间为 $100.1\% \sim 112.2\%$, C_{max} 的置信区间为 $95.0\% \sim 115.4\%$, 均符合等效标准; C_{max} 、 AUC_{0-T} 和 $\text{AUC}_{0-\infty}$ 三个参数的双向 t 检验结果同样符合等效标准; T_{max} 经非参数检验结果合格。结论 左氧氟沙星分散片试验制剂相对参比制剂生物等效。

关键词: 左氧氟沙星; 生物利用度; 高效液相色谱

中图分类号: R978.27; R944.4; R945.2 文献标识码: A 文章编号: 1007-7693(2008)03-0220-04

Bioavailability and Bioequivalence Study of Levofloxacin Tablets in Chinese Healthy Volunteers

ZHOU Zhiling YU Xiyong YANG Min*, SHAN Zhixin, LIN Qixiong CHEN Shuzhen, CHEN Tiejing DENG Chunyu ZHENG Meng LIU Xiaoying JIANG Guifeng LIN Shuguang (Research Center of Medical Sciences Guangdong Provincial People's Hospital Guangzhou 510080 China)

ABSTRACT **OBJECTIVE** The aim is to study the relative bioavailability of levofloxacin tablet in Chinese healthy volunteers and to evaluate the bioequivalence. **METHODS** A single oral dose 200mg of test and reference formulations was given to 20 healthy volunteers in a randomized crossover study. The concentrations of levofloxacin in plasma were determined by HPLC. **RESULTS** The main pharmacokinetic parameters of two formulations test and reference were as follows: $t_{1/2}$ were $(11.0 \pm 3.2) \text{h}$ and $(9.5 \pm 2.6) \text{h}$; T_{max} were $(0.90 \pm 0.46) \text{h}$ and $(1.3 \pm 0.62) \text{h}$; C_{max} were $(2.7 \pm 0.75) \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ and $(2.65 \pm 0.70) \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$; AUC_{0-T} were $(16.6 \pm 3.0) \mu\text{g} \cdot \text{h} \cdot \text{mL}^{-1}$ and $(16.5 \pm 2.6) \mu\text{g} \cdot \text{h} \cdot \text{mL}^{-1}$; $\text{AUC}_{0-\infty}$ were $(18.2 \pm 3.9) \mu\text{g} \cdot \text{h} \cdot \text{mL}^{-1}$ and $(18.9 \pm 3.2) \mu\text{g} \cdot \text{h} \cdot \text{mL}^{-1}$, respectively. The relative bioavailability of AUC_{0-T} was $(100.6 \pm 10.2)\%$. The results of ANOVA and two one-sided t test statistical analysis for $\ln C_{\text{max}}$, $\ln \text{AUC}_{0-T}$ and $\ln \text{AUC}_{0-\infty}$ showed that two formulations were bioequivalent. The 90% confidence interval of AUC_{0-T} and $\text{AUC}_{0-\infty}$ were $100.3\% \sim 113.0\%$ and $100.1\% \sim 112.2\%$, in the range of $80\% \sim 125\%$; C_{max} was $95.0\% \sim 115.4\%$, also in the range of $70\% \sim 143\%$, so the two tablets were bioequivalent. **CONCLUSION** The test and reference levofloxacin tablets were bioequivalent.

KEY WORDS levofloxacin; bioequivalence; HPLC

左氧氟沙星 (levofloxacin) 是已在临床广泛应用的广谱抗菌药。目前左氧氟沙星有注射剂、胶囊、分散片等多种剂型, 然而有关左氧氟沙星分散片剂型的药动学特征和生物等效性研究的文献报道并不多, 为了研究乳酸左氧氟沙星分散片的药动学特征和相对生物利用度, 我们建立了一个快速、灵敏、可靠的高效液相色谱法 (HPLC-FLD, 荧光检测) 测定血浆中左氧氟沙星浓度, 并以市售左氧氟沙星普通片剂作对照, 比较不同制剂中的药动学特性, 并对两制剂进行生物等效性评价。

1 材料与方法

1.1 仪器与试剂

HP-1050 液相色谱仪; HP-1046 荧光检测器; HP-Chem station 数据处理工作站; ZI-1 微型台式真空泵 (绍兴卫星医疗设备制造有限公司)。左氧氟沙星对照品, 含量 99.0% (广东怡康制药有限公司); 内标参比品特拉唑嗪, 含量 98.6% (广州贝氏药业有限公司)。甲醇、乙腈为色谱纯, 二氯甲烷等试剂为分析纯。受试制剂 (受试药): 乳酸左氧氟沙星分散片 (广东怡康制药有限公司, 批号 040501, $100 \text{mg} \cdot \text{片}^{-1}$); 参比制剂 (对照药): 左氧氟沙星片剂 (浙江医药

股份有限公司新昌盛制药厂, 批号 040468, $100 \text{mg} \cdot \text{片}^{-1}$)。

1.2 色谱条件及样品处理方法

色谱柱为 Ultimate C₁₈ ($4.6 \text{mm} \times 150 \text{mm}$, $5 \mu\text{m}$, 月旭公司), 柱温为 25°C ; 流动相为乙腈: $0.02 \text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 磷酸二氢钾水溶液 (含 0.1% 的三乙胺, 用 H_3PO_4 调 pH 值至 4.0) = 30:70 v/v, 流速: $1.0 \text{mL} \cdot \text{min}^{-1}$; 激发波长: 295nm , 发射波长: 440nm 。

0.2mL 含药血浆加至锥形离心管内, 加入 0.2mL pH = 7 的 KH_2PO_4 缓冲溶液 (含特拉唑嗪内标 $0.872 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$), 再加入二氯甲烷 1.5mL 密塞, 旋转振荡 1min , 4°C 冷冻离心 ($2000 \text{r} \cdot \text{min}^{-1}$) 3min 用微型台式真空泵吸取水相层, 再将二氯甲烷放入 2mL 锥形管内, 40°C 水浴氮气流吹干。加入流动相 $40 \mu\text{L}$, 快速振荡数秒溶解残留物, 吸取 $20 \mu\text{L}$ 进样测定。

1.3 方法学确证^[1]

1.3.1 特异性 同时考察了 6 个不同个体的空白生物样品色谱图、空白生物样品外加对照物质色谱图及用药后的生物样品色谱图。

1.3.2 标准曲线 配制浓度分别为 $0.005, 0.015, 0.050$

1.00, 2.50, 5.00 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 的带药血浆样品,按前项样品处理方法进行。以测得左氧氟沙星峰面积与内标峰面积之比(Y)作纵坐标,以血浆左氧氟沙星浓度(C)为横坐标制作标准曲线。

1.3.3 精密度与准确度 分别配制低(0.05 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$)、中(0.50 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$)、高(5.00 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$)三个浓度的质控样品,每个浓度制备5份样品,分别在一天内重复3次和分散于2周内重复3次测定其浓度,计算日内、日间误差。

1.3.4 稳定性 考察了低、中、高三个浓度的质控样品分别在-20℃(4周)、室温(8h)和反复冻融三次的稳定性,每个浓度制备5份样品。结果用偏差(RE)表示。

偏差: $\text{RE} = \frac{(\text{实测值} - \text{标示值})}{\text{标示值}} \times 100\%$

1.3.5 提取回收率 同时考察低、中、高三个浓度的质控样品的提取回收率,每个浓度制备5份样品。

1.3.6 方法学质控 每个分析批生物样品测定时应建立新的标准曲线,并随行测定高、中、低三个浓度的质控样品。每个浓度至少双样本。

1.4 生物利用度试验方法^[1]

1.4.1 受试者基本情况 健康男性志愿者20人,年龄20~30岁,平均年龄(24.4±1.9)岁;体重55~75 kg,平均(62.5±5.2) kg,平均体重指数(BMI)为21.2±1.5。所有受试者试验前常规体检和血液生化检查,肝、肾功能未见异常。受试期间及试验前停用任何药物,并禁烟和酒。试验均签署知情同意书,并报送医学伦理委员会审批。

1.4.2 药动力学实验方法 受试者于试验日的前一天晚上开始禁食12h,第二天早晨7:30空腹开始试验。采用自身对照、随机交叉的方法,分别一次性口服受试药左氧氟沙星片剂2片(规格:100 mg/片),或对照药左氧氟沙星片剂2片(规格:100 mg/片),用100 mL温开水送服,服药后2h后给予统一的轻微早餐(牛奶200 mL),午餐统一为标准餐。前后两次给药间隔时间为一周。服药前和服药后0.25, 0.5, 0.75, 1, 1.25, 1.5, 2, 2.5, 3, 4, 6, 9, 12, 24, 36 h前臂静脉取血2~3 mL,立即加入肝素抗凝试管中,轻轻混匀,尽快离心3 000 $\text{r} \cdot \text{min}^{-1}$, 10 min内分离血浆贮存-20℃冰箱,待分析。

1.5 统计方法

所有数据均用 $\bar{x} \pm s$ 表示。对 C_{max} 、 T_{max} 和 AUC_{0-T} 和 $\text{AUC}_{0-\infty}$ 采用DAS2.0软件包进行生物等效性分析, AUC_{0-T} 采用对数值,等效标准范围80%~125%; $\text{AUC}_{0-\infty}$ 采用对数值,等效标准范围为80%~125%; C_{max} 采用对数值,等效标准范围为70%~143%; T_{max} 采用实测值进行非参检验。相对生物利用度(F)采用下式计算:

$$F(\%) = \frac{\text{受试药 } \text{AUC}_{0-T}}{\text{对照药 } \text{AUC}_{0-T}} \times 100\%$$

2 结果

2.1 方法学

本试验所建立的血浆左氧氟沙星的测定方法特异性强、快速、准确可靠,完全符合药动力学研究和生物等效性研究的要求。左氧氟沙星和内标不受血浆内源性物质和代谢物的

干扰。标准曲线回归方程为: $Y = 2.0089C + 0.0021$, $r = 0.9999$ 。定量下限(LLOQ)为0.050 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。本研究建立的方法有较高的精密度和准确度,日内或日间偏差均小于12%。稳定性试验结果表明样品-20℃保存4周、室温放置8h和冻融三次有良好的稳定性,偏差(RE)分别小于15%、8%和10%。在中性条件下用二氯甲烷提取血浆中的左氧氟沙星,其萃取率令人满意,其提取回收率至少大于86%。

2.2 左氧氟沙星药动力学与相对生物利用度

所有的受试者实验期间未见其他不良反应,实验结束后复查肝肾功能均正常。

单剂量口服左氧氟沙星分散片试验制剂或参比制剂血药浓度-时间曲线见图1。单剂量左氧氟沙星给药后,受试药与对照药的药动力学参数比较如下:消除半衰期 $t_{1/2}$ 分别为(11.0±3.2)h(受试药)和(9.5±2.6)h(对照药); T_{max} 分别为(0.90±0.46)h(受试药)和(1.3±0.62)h(对照药); C_{max} 分别为(2.7±0.75) $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ (受试药)和(2.65±0.70) $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ (对照药);曲线下面积 AUC_{0-T} 分别为(16.6±3.0) $\mu\text{g} \cdot \text{h} \cdot \text{mL}^{-1}$ (受试药)和(16.5±2.6) $\mu\text{g} \cdot \text{h} \cdot \text{mL}^{-1}$ (对照药); $\text{AUC}_{0-\infty}$ 分别为(18.2±3.9) $\mu\text{g} \cdot \text{h} \cdot \text{mL}^{-1}$ (受试药)和(18.9±3.2) $\mu\text{g} \cdot \text{h} \cdot \text{mL}^{-1}$ (对照药)。按实测值 AUC_{0-T} 计算,广东怡康制药有限公司制造的乳酸左氧氟沙星分散片相对生物利用度为(100.6±10.2)%。

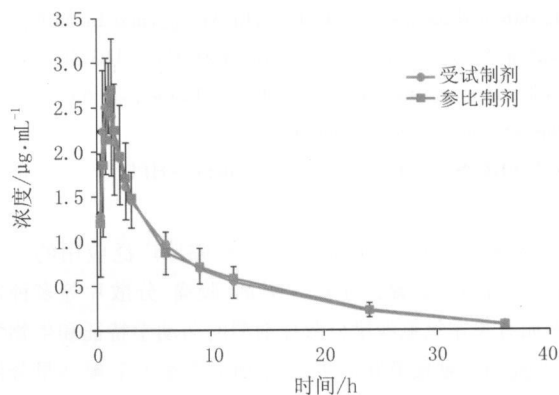


图1 左氧氟沙星血药浓度-时间曲线($n=20$)

Fig 1 Mean plasma levels-time curves after administration of levofloxacin

2.3 生物等效性评价

单剂量给药后,受试药与对照药的 C_{max} 、 AUC_{0-T} 和 $\text{AUC}_{0-\infty}$ 三个药动力学参数进行方差分析,结果显示: C_{max} 、 AUC_{0-T} 和 $\text{AUC}_{0-\infty}$ 三个药动力学参数制剂间均无显著性差异($P>0.05$),服药周期对 C_{max} 、 AUC_{0-T} 和 $\text{AUC}_{0-\infty}$ 三个参数亦无明显影响($P>0.05$), C_{max} 、 AUC_{0-T} 和 $\text{AUC}_{0-\infty}$ 三个药动力学参数均存在明显的个体间差异($P<0.05$)。将 C_{max} 和 AUC 两个药动力学参数对数转换后,再进行双向单侧 t 检验, AUC_{0-T} 和 $\text{AUC}_{0-\infty}$ 等效判断标准为(0.8, 1.25), C_{max} 等效判断标准为(0.7, 1.43)。统计结果显示, AUC_{0-T} 的置信区间为100.3%~113.0%, $\text{AUC}_{0-\infty}$ 的置信区间为100.1%~112.2%, C_{max} 的置信区间为95.0%~115.4%,均符合等效标

准; C_{max} , AUC_{0-1} 和 $AUC_{0-\infty}$ 三个参数的双向单侧 t 检验结果同样符合等效标准; T_{max} 经非参检验结果合格。因此, 受试药与对照药比较具有生物等效性。

3 讨论

3.1 本试验所建立的左氧氟沙星血浆浓度测定方法相对于已有的测定方法^[2-4], 分析时间更短, 所需的样本量更少, 成本更低。本方法在中性条件下用 1 mL二氯甲烷提取血浆中的左氧氟沙星只需漩涡振荡 1 min就有令人满意的提取回收率, 并且左氧氟沙星和内标都有理想的保留时间, 分别为 2.5 min和 3.1 min, 进样间隔 3.5 min即可满足要求, 这样就大大缩短了整个的分析时间。本检测方法取血量仅为 0.2 mL, 用 1 mL二氯甲烷提取, 流动相缓冲液中盐浓度更低、三乙胺用量更少, 有机相比比例更低, 使得整个的分析成本大大降低。总之, 本方法特异性强、准确可靠, 符合药动力学研究的要求, 并且所需的分析时间短, 样本量少, 成本低, 适合于大批量样本的分析处理。

3.2 相对于普通片剂, 分散片的优点是分散状态更佳、崩解时间更短、药物溶出更迅速, 因而在体内吸收更快。我们研

究发现乳酸左氧氟沙星分散片相对于普通片剂有更短的 T_{max} , 提示受试制剂在体内的吸收更快。

REFERENCES

[1] Ch P (2005) Vol II (中国药典 2005版. 二部) [S]. 2005: 173-176

[2] JIANG X L, SUN J, WANG G J *et al*. Determination of levofloxacin in dog plasma using RP-HPLC and its pharmacokinetics [J]. Chin J Clin Pharmacol Ther (中国临床药理学与治疗学), 2004, 9(6): 233-235

[3] ZHANG G J, SUN C H, LI K X, *et al*. Determination of levofloxacin mesylate in serum and urine and its pharmacokinetics in healthy volunteers [J]. Chin J Antibiotics (中国抗生素杂志), 1999, 24(1): 255-258

[4] YU J, QI J W, JIN G. *et al*. Bioequivalence of levofloxacin capsule and tablet in human [J]. Chin J Mod Appl Pharm (中国现代应用药理学杂志), 2004, 21(3): 188-201

收稿日期: 2008-01-24

奥美拉唑肠溶胶囊的人体药物动力学和生物等效性研究

周云芳¹, 邹晓华¹, 代宗顺² (1. 浙江省丽水市第二人民医院, 浙江 丽水 323000; 2. 华中科技大学同济医学院临床药理研究所, 武汉 430030)

摘要: 目的 研究奥美拉唑肠溶胶囊在人体内药动力学和生物等效性。方法 健康志愿者 20名, 随机双交叉单剂量口服通化神源药业有限公司研制的奥美拉唑肠溶胶囊(试验制剂)和海口康元制药有限公司生产的奥美拉唑肠溶胶囊(参比制剂), 剂量分别为 40 mg, 剂间间隔为 1周。分别于服药后 12 h内多点抽取静脉血, 用高效液相色谱(HPLC)法测定血浆中奥美拉唑肠溶胶囊的浓度。用 DAS(Drug And Statistics version 2.0)药动力学程序计算相对生物利用度并评价两种制剂生物等效性。 AUC_{0-12} , $AUC_{(0-\infty)}$ 和 C_{max} 经方差分析和双单侧 t 检验, T_{max} 进行秩和检验。结果 单剂量口服奥美拉唑肠溶胶囊试验和参比制剂后, 血浆奥美拉唑的 C_{max} 分别为 $(1146.77 \pm 386.58) \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 和 $(1138.93 \pm 360.90) \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$; T_{max} 分别为 $(2.40 \pm 0.53) \text{ h}$ 和 $(2.28 \pm 0.44) \text{ h}$; $AUC_{(0-12)}$ 分别为 $(4853.61 \pm 1960.52) \text{ ng} \cdot \text{h} \cdot \text{mL}^{-1}$ 和 $(4743.06 \pm 1740.71) \text{ ng} \cdot \text{h} \cdot \text{mL}^{-1}$; $AUC_{(0-\infty)}$ 分别为 $(5111.76 \pm 2031.72) \text{ ng} \cdot \text{h} \cdot \text{mL}^{-1}$ 和 $(4942.71 \pm 1833.39) \text{ ng} \cdot \text{h} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。 $AUC_{(0-12)}$ 的 90%可信区间为 94.6~106.3%, $AUC_{(0-\infty)}$ 的 90%可信区间为 96.5~107.2%, C_{max} 的 90%可信区间为 95.9~104.3%。结论 试验制剂与参比制剂的人体相对生物利用度为 $(101.32 \pm 14.90)\%$, 试验制剂与参比制剂具有生物学等效性。

关键词: 奥美拉唑; 药动力学; 相对生物利用度; 生物等效性; 高效液相色谱法

中图分类号: R943.41; R945.2 R969.1 文献标识码: A 文章编号: 1007-7693(2008)03-0223-04

Pharmacokinetics and Bioequivalence of Omeprazole Enteric-coated Capsules in Chinese healthy volunteers

ZHOU Yun-fang¹, ZOU Xiao-hua¹, DAI Zong-shun² (1. The Second People's Hospital of Lishui City, Lishui 323000 China; 2. Institute of Clinical Pharmacology, Tongji Medical College of Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030 China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To study the Pharmacokinetics and Bioequivalence of Omeprazole Enteric-coated Capsules in Chinese healthy volunteers. METHODS A single oral dose (40mg of tested and reference formulation) were given to 20 healthy volunteers in

作者简介: 周云芳, 男, 在读硕士, 副主任药师 Tel 13567622808 E-mail zy2808@sohu.com