

药代动力学与
生物等效性研究Pharmacokinetics and
Bioequivalence Study高脂高热量饮食对中国健康受试者口服
雷贝拉唑钠肠溶片药代动力学的影响Effects of high - fat diet intake on pharmacokinetics of rabeprazole sodium
enteric - coated tablets in healthy Chinese subjects

郭彩会¹, 许玉芳¹, 丁琮洋¹,
郝光涛², 宋浩静¹, 孙 雪¹,
董占军¹, 白万军¹

(1. 河北省人民医院 药学部 河北省临床药学重
点实验室, 河北 石家庄 050051; 2. 北京阳光德
美医药科技有限公司, 北京 110105)

GUO Cai - hui¹, XU Yu - fang¹,
DING Cong - yang¹,
HAO Guang - tao²,
SONG Hao - jing¹, SUN Xue¹,
DONG Zhan - jun¹, BAI Wan - jun¹

(1. Department of Pharmacy, Hebei Key
Laboratory of Clinical Pharmacy, Hebei
General Hospital, Shijiazhuang 050051,
Hebei Province, China; 2. Beijing Scinovo
Laboratories Ltd, Beijing 110105, China)

作者简介: 郭彩会 (1979 -), 女, 副主任护师, 主
要从事临床药理的相关研究

通信作者: 白万军, 副主任药师, 硕士生导师
Tel: (0311) 85988326
E - mail: baiwanjun0311@163.com

摘要:目的 观察中国健康受试者空腹和高脂高热量饮食情况下口服雷贝拉唑
钠肠溶片的药代动力学特征。**方法** 用单中心、随机、开放、两制剂、两序列、四
周期、完全重复交叉、单次给药试验设计。健康受试者分别在空腹或高脂高热量
饮食条件下单剂量口服雷贝拉唑钠肠溶片 0.1 g, 分别按方案规定的时间点采集
静脉血样, 用液相色谱 - 串联质谱 (LC - MS/MS) 法测定人血浆中雷贝拉唑的血
药浓度, 用 Phoenix WinNonlin 8.2 软件按非房室模型法计算药代动力学参数。

结果 雷贝拉唑钠肠溶片空腹和高脂高热量饮食后的主要药代动力学参数:
 C_{max} 分别为 (339.63 ± 156.47) 和 (318.86 ± 132.13) $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$, $t_{1/2}$ 分别为
 (2.34 ± 0.68) 和 (3.60 ± 2.40) h, AUC_{0-1} 分别为 (556.62 ± 251.65) 和
 (528.50 ± 201.78) $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1} \cdot \text{h}$, $\text{AUC}_{0-\infty}$ 分别为 (563.39 ± 255.69) 和
 (535.15 ± 203.24) $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1} \cdot \text{h}$, t_{max} 分别为 3.65 和 6.99 h。高脂高热量饮食
后服药与空腹条件下服药相比, 雷贝拉唑钠 C_{max} 和 AUC 均降低, C_{max} 降低
6.12%, AUC_{0-1} 降低 5.05%, $\text{AUC}_{0-\infty}$ 降低 5.01%, t_{max} 延迟约 3.34 h。 C_{max} 、
 AUC_{0-1} 、 $\text{AUC}_{0-\infty}$ 90% 置信区间分别为 73.13% ~ 115.10%、83.22% ~
112.28%、83.40% ~ 112.13%, 均不在 85.00% ~ 125.00% 内。**结论** 高脂高热
量饮食影响雷贝拉唑钠肠溶片的吸收速度和吸收程度, 临床适宜空腹给药。

关键词: 雷贝拉唑钠肠溶片; 高脂高热量饮食; 药代动力学; 食物效应; 液相
色谱 - 串联质谱法

DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2025.02.015

中图分类号: R975 文献标志码: A

文章编号: 1001-6821(2025)02-0225-05

Abstract: Objective To evaluate the effects of fasting and high - fat
diet on the pharmacokinetics of rabeprazole sodium enteric - coated
tablets in healthy Chinese subjects. **Methods** A single - center,
randomized, open, two - agent, two - sequence, four - cycle, fully repeated
crossover, single - dose trial design was used in this study, healthy
subjects were assigned to receive single dose of rabeprazole sodium
enteric - coated tablets 0.1 g in either fasting or high - fat diet state, and
blood samples were taken at different time points, respectively. The
concentrations of rabeprazole sodium enteric - coated in plasma were
determined by liquid chromatography - tandem mass spectrometry
(LC - MS/MS), the model method of the non - compartmental was used
to calculate the pharmacokinetic parameters by Phoenix WinNonlin
8.2. **Results** The main pharmacokinetic parameters of rabeprazole
sodium enteric - coated tablets in fasting state and high - fat diet state

were as follows: $C_{\max}$ were (339.63 ± 156.47) and (318.86 ± 132.13) $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$; $t_{1/2}$ were (2.34 ± 0.68) and (3.60 ± 2.40) h; AUC_{0-1} were (556.62 ± 251.65) and (528.50 ± 201.78) $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1} \cdot \text{h}$; $\text{AUC}_{0-\infty}$ were (563.39 ± 255.69) and (535.15 ± 203.24) $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1} \cdot \text{h}$; $t_{\max}$ were 3.65 and 6.99 h. After high-fat diet, the $C_{\max}$ and AUC of rabeprazole sodium after high-fat and high-calorie diet decreased, $C_{\max}$ decreased by 6.12%, AUC_{0-1} decreased by 5.05%, $\text{AUC}_{0-\infty}$ decreased by 5.01%, and $t_{\max}$ was delayed by about 3.34 h. $C_{\max}$, AUC_{0-1} and $\text{AUC}_{0-\infty}$ 90% confidence interval were 73.13% - 115.10%, 83.22% - 112.28% and 83.40% - 112.13%, respectively. Neither was between 85.00% - 125.00%. **Conclusion** High-fat diet affects the absorption rate and degree of rabeprazole sodium enteric-coated, so it is suitable to be administered on an empty stomach.

Key words: rabeprazole sodium enteric-coated tablet; high-fat diet; pharmacokinetics; food effect; liquid chromatography-tandem mass spectrometry

质子泵抑制剂(proton pump inhibitors, PPIs)是苯并咪唑类衍生物,作用于胃壁细胞上 H^+/K^+ -腺苷三磷酸(adenosine 5'-triphosphate, ATP),影响胃酸的分泌^[1]。雷贝拉唑钠为新一代PPIs,在肝的代谢主要经非酶途径,在临床用药过程中,食物摄入可能会影响其吸收速率和程度,其潜在机制包括胃排空的变化、胆汁流的刺激、药物代谢的变化以及胃肠道pH值等方面^[2-3]。本研究以中国健康成年受试者为研究对象,用液相色谱-串联质谱(liquid chromatography-tandem mass spectrometry, LC-MS/MS)法测定雷贝拉唑钠血药浓度,在空腹和高脂高热量饮食条件下给药,研究卫材(中国)药业有限公司生产的雷贝拉唑钠肠溶片(商品名:波利特®)于健康人群中吸收程度和速度的差异,评价高脂高热量饮食对单次口服雷贝拉唑钠片药代动力学的影响,同时评价空腹和高脂高热量饮食条件下雷贝拉唑钠片的安全性,旨在为临床用药安全提供科学依据。

材料、对象与方法

1 药品和仪器

雷贝拉唑钠肠溶片,规格:每片0.1g,批号:2111065,批准文号:国药准字H20090091,卫材(中国)药业有限公司生产;雷贝拉唑,规格:每瓶50mg,纯度:97.27%,批号:CS-WS-AAA-3459-01,印度Clearsynth Labs Ltd生产;雷贝拉唑-d₄钠盐,规格:每瓶1mg,批号:1174-011A2,化学纯度:86.7%;同位素纯度:100.0%,加拿大TLC PHARMACEUTICAL STANDARDS生产。空白基质(人血浆和人全血,EDTA-K₂抗凝),均来自健康志愿者,由北京阳光德美医药科技有限公司提供。

LC-30 AD液相色谱泵,日本Shimadzu公司产品;TRIPLE QUAD 5500质谱仪,美国SCIEX公司产品。

2 受试者选择

本试验经河北省人民医院伦理委员会批准[伦理批号:(2023)药伦审第(09)号,临床试验备案号:CTR20230757]。所有受试者均签署知情同意书。空腹试验入组40例健康受试者,男31例、女9例,年龄为 (28.43 ± 6.23) 岁,身高为 (167.95 ± 7.79) cm,体质量为 (62.74 ± 7.04) kg,体质指数(body mass index, BMI)为 (22.22 ± 1.92) $\text{kg} \cdot \text{m}^{-2}$;高脂餐后试验入组52例健康受试者,男36例、女16例,年龄为 (31.06 ± 6.95) 岁,身高为 (167.95 ± 7.79) cm,体质量为 (63.82 ± 7.32) kg, BMI为 (23.05 ± 1.88) $\text{kg} \cdot \text{m}^{-2}$ 。

入选标准 ①年龄 ≥ 18 周岁的男性和女性受试者;②男性体质量 ≥ 50.0 kg,女性体质量 ≥ 45.0 kg, BMI在19.0~26.0 $\text{kg} \cdot \text{m}^{-2}$ (含临界值);③受试者体检结果正常或异常无临床意义者等。

排除标准 ①过敏体质或有食物、药物过敏史,包括已知对雷贝拉唑或本类药物有过敏史者;②患有慢性或活动性上消化道疾病,如胃食管反流病、胃炎、十二指肠炎、消化性溃疡、活动性胃肠道出血,经研究医师判断不适合入组者;③存在有与骨质疏松症相关的疾病者;④筛选前28d内服用了任何改变肝酶活性的药物或与雷贝拉唑钠肠溶片有相互作用的药物者等。

3 分组、给药方法与血样采集

本试验按单中心、随机、开放、两制剂、两序列、四周期、完全重复交叉、单次给药试验设计^[4-6]。

空腹试验与高脂餐后试验均需空腹过夜10h以上,在空腹和高脂高热量饮食状态下口服雷贝拉唑钠肠溶片0.1g,温水240mL送服,服药前后1h禁水。

空腹试验于每周期给药前0h(给药前1h内)及给药后1.00、2.00、2.33、2.67、3.00、3.33、3.67、4.00、4.25、4.50、4.75、5.00、5.50、6.00、6.50、7.00、8.00、9.00、10.00、11.00、12.00、14.00、16.00h共24个时间点,高脂餐后试验在服药0h(服药前1h

内)和服药后 1.00、2.00、3.00、3.50、4.00、4.50、5.00、5.50、6.00、6.50、7.00、7.50、8.00、8.50、9.00、9.50、10.00、10.50、11.00、12.00、13.00、14.00、15.00、16.00、18.00、20.00、22.00、24.00 共 29 个时间点采集静脉血 3 mL。

采集的静脉血至标记好的 EDTA-K2 真空采血管中,颠倒混匀冰浴保存,于采血后 1 h 内,在 2~8℃ 下,以 $3\,036\text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$ 离心 10 min。血浆样品在冰浴上分为 2 份,分别置于 2 mL 冻存管,2 h 内直接置于 -60℃ 以下超低温冰箱保存。

4 测定方法与血浆样品处理

本研究方法学建立和生物样本检测由北京阳光德美医药科技有限公司完成。

色谱条件 色谱柱: Agela Technologies, Venusil MP C18 (2.1 mm × 50.0 mm, 3.0 μm); 流动相: 含 $2\text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ 乙酸铵水溶液(A) - 纯乙腈溶液(B); 流速: $0.50\text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$; 柱温: 40℃; 进样量: 2.00 μL。梯度洗脱程序: 0~0.30 min, 35.0% B; 0.30~1.00 min, 35.0% B→50.0% B; 1.00~1.30 min, 50.0% B; 1.30~1.40 min, 50.0% B→95.0% B; 1.40~2.50 min, 95.0% B; 2.50~2.51 min, 95.0% →35% B; 2.51~3.00 min, 35% B。

质谱条件 电喷雾离子化源, 正离子模式, 多反应监测模式; 运行时间: 3.20 min, 气帘气: 241.32 kPa, 离子源温度: 550℃; 碰撞气: 48.27 kPa, 雾化气: 379.23 kPa。雷贝拉唑和内标的定量离子对分别为 $m/z\ 360.20\rightarrow242.10$ 和 $m/z\ 364.20\rightarrow242.10$, 驻留时间均: 100.00 ms, 碰撞能量: 18.00 eV, 去簇电压: 70.00 V。

血浆样品处理 量取血浆样品 50 μL, 置于样品处理容器中; 加入内标工作液(含 $40.0\text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ 雷贝拉唑-d₄ 的 50% 甲醇水溶液) 50 μL; 加入乙腈溶液 200 μL, 以 $1\,200\text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$ 涡旋 10 min, 混合均匀; 在 2~8℃ 下, 以 $4\,939\text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$ 离心 10 min; 取上清液 100 μL, 置于进样管中; 加入 10% 乙腈水溶液 100 μL, 以 $1\,500\text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$ 涡旋 3 min, 混合均匀; 进样 2.00 μL 进行 LC-MS/MS 分析。

5 方法学考察与评价

专属性 在上述条件下, 雷贝拉唑和雷贝拉唑-d₄ 的保留时间分别为 0.97 和 0.96 min, 结果表明, 空白血浆中的内源性物质不干扰雷贝拉唑和内标的测定, 其典型色谱图见图 1。

标准曲线与定量下限 取质量浓度分别为 0.20、0.40、1.60、6.00、25.00、120.00、540.00、600.00 ng·mL⁻¹

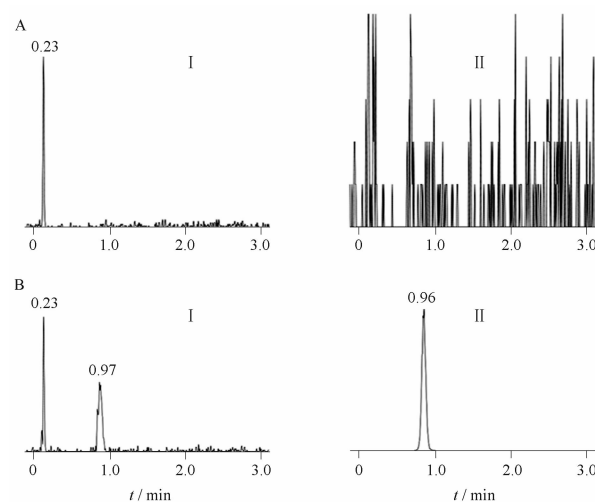


图 1 雷贝拉唑(I)和雷贝拉唑-d₄(II)的典型色谱图

Figure 1 The typical chromatogram of rabeprazole (I) and rabeprazole-d₄ (II)

A: Blank plasma sample; B: The sample of lower limit quantification.

的标准曲线样品, 按“血浆样品预处理”项下操作。人血浆中雷贝拉唑的质量浓度与质谱响应之间的关系是用最小二乘法(权重系数为 $1/x^2$) 进行线性拟合。定量下限是标准曲线的最低点, 是能够被可靠定量的样品中分析物的最低质量浓度, 具有可接受的准确度和精密度。结果显示, 雷贝拉唑在 $0.20\sim600.00\text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ 线性关系良好, 其标准曲线方程为 $y = 2.55x \times 10^{-2} + 0.10 \times 10^{-2}$ ($r^2 = 0.9932$), 定量下限为 $0.20\text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ 。

精密度与回收率 用人空白血浆配制成低、中、高 3 个质量浓度 (0.60 、 180.00 和 $480.00\text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$) 的质控样品, 按“血浆样品预处理”项下操作, 每种质量浓度 6 个样本, 测定 3 d, 计算日内、日间精密度。根据血浆样品处理后待测物峰面积和血浆提取样品再加入待测物后测得的峰面积比, 计算绝对回收率。血浆样品中雷贝拉唑提取回收率为 $107.54\% \sim 114.87\%$ 。结果见表 1。

基质效应 含雷贝拉唑的低、高 2 个质量浓度水平的质控样品的内标归一化基质效应因子分别为 0.97、0.99, 百分变异系数(percent coefficient of variation, % CV) 分别为 5.90 和 3.44, 内标归一化基质效应因子总 % CV 为 4.84, 符合接受标准; 3 种来源的溶血血浆低、高 2 个质量浓度水平的质控样品的雷贝拉唑质量浓度与理论值的百分偏差(percent deviation from theoretical, % DEV) 分别为 6.63% 和 -8.77%, % CV 分别为 9.21% 和 9.17%; 3 种来源的高脂血浆低、高 2 个质量浓度水平的质控样品的测定雷贝拉唑质量浓度的 % DEV 分别为 6.28% 和 -6.20%, % CV 分别为 5.88% 和 3.20%。结果显示, 待测物和内标

表1 用液相色谱-串联质谱法检测雷贝拉唑在血浆中的精密度和回收率

Table 1 Precision and accuracy of rabeprazole in human plasma measured by liquid chromatography-tandem mass spectrometry

Concentration (ng · mL ⁻¹)	Intra-day (n = 6)			Inter-day (n = 18)			Absolute recovery (%, $\bar{x} \pm s$)
	Measured (ng · mL ⁻¹ , $\bar{x} \pm s$)	RSD(%)	RE(%)	Measured (ng · mL ⁻¹ , $\bar{x} \pm s$)	RSD(%)	RE(%)	
0.20	0.17 ± 0.02	9.99	-13.33	0.17 ± 0.02	11.76	-13.19	-
0.60	0.67 ± 0.02	3.17	10.97	0.62 ± 0.04	7.02	3.56	107.54 ± 9.51
18.00	17.55 ± 0.71	4.03	-2.50	17.52 ± 0.55	3.16	-2.65	-
180.00	179.17 ± 8.50	4.74	-0.47	178.59 ± 7.33	4.10	-0.83	111.79 ± 10.70
480.00	480.33 ± 15.74	3.28	0.07	471.67 ± 20.34	4.31	-1.74	114.87 ± 10.36

RSD:Relative standard deviation; RE:Relative error.

在本研究选择的质谱和色谱条件下变异系数均小于15%,可忽略基质效应的影响。

稳定性 考察含雷贝拉唑的血浆样品在-20℃下冻/融(室温融解)5次、-70℃下冻/融(室温融解)4次,处理后的血浆样品在2~8℃下放置92 h、血浆样品-70℃条件下冻存77 d、-20℃条件下冻存77 d,血浆样品从采集到室温下放置2 h,结果显示,待测物雷贝拉唑的变异系数均小于15%,表明待测物在上述条件下均可以保持稳定。

6 统计学处理

用Phoenix WinNonlin 8.2 软件进行统计分析。用非房室模型法计算药代动力学参数,用生物等效性统计方法评价高脂高热量饮食对雷贝拉唑钠吸收程度的影响,通过非参数法(Wilcoxon 符号秩检验)评价高脂高热量饮食对药物吸收速度(t_{max})的影响。

结 果

1 血药浓度-时间曲线

空腹试验筛选117例,入组40例,随机号K011受试者第一周期14、16 h未采血,第二、三、四周未给药和采血,不纳入药代动力学浓度集(pharmacokinetics concentration set, PKCS)、药代动力学参数集(pharmacokinetics parameter set, PKPS)、生物等效性集(bioequivalence set, BES),其余数据均纳入统计分析(即均纳入PKCS、PKPS、BES);高脂餐后试验筛选154例,入组52例,52例均纳入全分析集(full analysis set, FAS)、安全性分析集(safety set, SS)、PKCS、PKPS、BES。空腹和高脂高热量饮食后口服雷贝拉唑钠肠溶片0.1 g后的平均血药浓度-时间曲线,见图2。

2 药代动力学参数

空腹和高脂高热量饮食后雷贝拉唑钠肠溶片0.1 g后的主要药代动力学参数,见表2。高脂高热量饮食后给药与空腹给药相比,雷贝拉唑的平均最大血

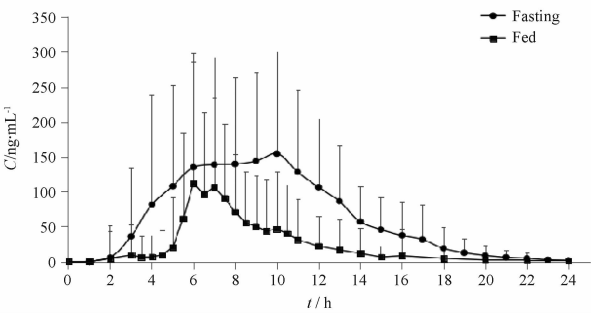


图2 空腹或高脂高热量饮食后口服雷贝拉唑钠肠溶片0.1 g后血药浓度-时间曲线图(空腹39例,餐后52例)

Figure 2 Mean plasma concentration-time curve after oral administration of single dose of 0.1 g rabeprazole sodium enteric-coated tablets under fasting or high-fat diet conditions (fasting, n = 39; fed, n = 52)

药浓度 C_{max} 降低6.12%, AUC_{0-1} 降低5.05%, $AUC_{0-\infty}$ 降低5.01%,但在统计学上差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)。 t_{max} 推迟约3.34 h,说明食物影响雷贝拉唑的吸收速度和吸收程度。

3 安全性评价

空腹试验39例受试者服用了研究药物,发生7例12例次不良事件。4例4例次不良事件与试验用药关系为“可能有关”,为药物不良反应。药物不良反应发生率为10.26%(4例/39例),包括3例次血红蛋白降低、1例次尿酸升高;高脂餐后试验52例受试者发生13例28例次不良事件,13例21例次不良事件与试验用药关系为“可能有关”,为药物不良反应,药物不良反应发生率为25.00%(13例/52例)。包括6例次腹泻、4例次血红蛋白降低、4例次血镁降低、2例次平均细胞血红蛋白浓度降低、2例次血三酰甘油升高、2例次贫血、1例次中性粒细胞计数升高。所有药物不良反应严重程度均为I级,无受试者发生严重药物不良反应。

表2 空腹和高脂高热量饮食口服雷贝拉唑钠肠溶片 0.1 g 后的药代动力学参数($\bar{x} \pm s$)Table 2 The main pharmacokinetic parameters of levatinib after oral administration of single dose of rabeprazole sodium enteric-coated tablets 0.1 g under fasting and high-fat diet conditions ($\bar{x} \pm s$)

Parameter	Fasting($n=39$)	Fed($n=52$)	Fed/fasting ratio(%)	90% CI(%)
$C_{\max}$ (ng · mL ⁻¹)	339.63 ± 156.47	318.86 ± 132.13	93.88	73.13 – 115.10
AUC_{0-1} (ng · mL ⁻¹ · h)	556.62 ± 251.65	528.50 ± 201.78	94.95	83.22 – 112.28
$AUC_{0-\infty}$ (ng · mL ⁻¹ · h)	563.39 ± 255.69	535.15 ± 203.24	94.99	83.40 – 112.13
$t_{\max}$ (h) [#]	3.65 (0.99, 10.99)	6.99 (1.99, 17.97) *	–	–
$t_{1/2}$ (h)	2.34 ± 0.68	3.60 ± 2.40	–	–

[#]: Median (min, max); CI: Confidence interval; Compared with fasting, * $P < 0.01$.

讨 论

本研究用 LC-MS/MS 法对雷贝拉唑血药浓度进行定量分析^[6-7],具有专属性好、干扰少、灵敏度高等优点,可以实现雷贝拉唑血浆分析的重现性和高灵敏度。

美国食品药品监督管理局认为应用高热量、高脂肪的食物作为标准餐来考查饮食对药代动力学的作用,以使食物的影响达到最大^[8]。食物摄入会增加胃的 pH 值,从而激活 ATP 酶分子,导致胃酸分泌, PPI 需要分泌酸来激活和结合 ATP 酶分子,因此,食物可能会影响 PPIs 的药代动力学和药效学。本研究结果表明,高脂餐后试验 $t_{\max}$ 为 6.99 h,空腹试验为 3.65 h, $t_{\max}$ 显著延长, AUC 和 $C_{\max}$ 值下降,与已有相关研究一致^[9],分析原因为食物抑制胃肠排空速率,延长药物在胃肠道内的滞留时间,从而延迟药物吸收并降低 AUC 和 $C_{\max}$ 值。也有研究显示,高脂餐后的 $t_{\max}$ 延迟,但 AUC 和 $C_{\max}$ 组较空腹组增高^[10-11],可能是高脂餐中的脂糜微粒及餐后胆汁的分泌增加了药物的溶解度,使药物吸收增加。因食物能显著延长雷贝拉唑的吸收,为使雷贝拉唑钠肠溶片口服后产生较快、较好的疗效,建议其餐前 0.5 ~ 1.0 h 服用。本研究结果为雷贝拉唑钠肠溶片在临床合理用药中提供了参考依据。

受试者服用雷贝拉唑后,主要药物不良反应为腹泻,血红蛋白降低,血镁降低等,无严重药物不良反应。本研究提示,雷贝拉唑钠肠溶片在健康受试者中有良好的耐受性和安全性。

参考文献:

- [1] ROMÁN M, OCHOA D, SÁNCHEZ-ROJAS S D, et al. Evaluation of the relationship between polymorphisms in *CYP2C19* and the pharmacokinetics of omeprazole, pantoprazole and rabeprazole [J]. *Pharmacogenomics*, 2014, 15(15): 1893–1901.
- [2] CHAROO N A, ABDALLAH D B, PARVEEN T, et al. Biowaiver

monograph for immediate-release solid oral dosage forms; Rabeprazole hydrochloride [J]. *J Pharm Sci*, 2020, 10(9): 2654–2675.

- [3] FDA. Full prescribing information for rabeprazole [EB/OL]. 2020-07-06 [2024-05-01]. <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/PediatricAdvisoryCommittee/UCM214745.pdf>.
- [4] 国家药品监督管理局. 总局关于发布普通口服固体制剂参比制剂选择和确定等 3 个技术指导原则的通告(2016 年第 61 号) [EB/OL]. 2016-04-15 [2024-05-01]. <https://www.nmpa.gov.cn/zhuanti/ypqxgg/ggzhcfcg/0160318210001633.html>.
- [5] 国家食品药品监督管理总局. 以药动学参数为终点评价指标的化学药物仿制药人体生物等效性研究技术指导原则 [EB/OL]. 2015-11-27 [2024-05-01]. <http://www.cde.org.cn/zdyz.do?method=largePage&id=227>.
- [6] SUN L N, ZHANG Y, YANG Y Q, et al. Simultaneous enantioselective determination of omeprazole, rabeprazole, lansoprazole, and pantoprazole enantiomers in human plasma by chiral liquid chromatography-tandem mass spectrometry [J]. *J Sep Sci*, 2020, 43(16): 3183–3196.
- [7] GUO J, MA X, BU F, et al. Improved quantitative determination of (R)- and (S)-rabeprazole sodium and its metabolites in rat plasma by LC-MS/MS and its application to a toxicokinetic study [J/OL]. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 2024, 1232. 2024-01-01 [2024-05-01]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38141290/>.
- [8] FDA. Guidance for industry: Food-effect bioavailability and fed bioequivalence studies [EB/OL]. 2002-12-01 [2024-05-01]. <http://www.fda.gov/cder/guidance/index.htm>.
- [9] 谢斌, 杨沛欣, 杨琼, 等. 雷贝拉唑钠肠溶片在中国健康受试者体内的生物等效性研究 [J]. *中国临床药理学杂志*, 2023, 39(12): 1778–1782.
- [10] THYSSEN A, SOLANKI B, GONZALEZ M, et al. Pharmacokinetics of rabeprazole granules versus tablets, and the effect of food on the pharmacokinetics of rabeprazole granules in healthy adults – cross-study comparison [J]. *Clin Pharmacol Drug Dev*, 2014, 3(5): 406–416.
- [11] OCHOA D, ROMÁN M, CABALEIRO T, et al. Effect of food on the pharmacokinetics of omeprazole, pantoprazole and rabeprazole [J]. *BMC Pharmacol Toxicol*, 2020, 21(1): 54.

(收稿日期 2024-07-03; 本文编辑 孟海峰)