·临床研究·

HPLC-MS/MS 法测定人血浆中右旋雷贝拉唑和左旋雷贝拉唑浓度及其人体药动学研究

李相鸿[1,2,3],谢海棠[1,2,3],梁大虎[1,2,3],孙　华[1,2,3],周理想[1,2,3],戴　敏[1,2],杨　斌[1,2],
王伟佳[1,2],沈　杰[1,2,3],赵亚男[1,2,3]

(1 皖南医学院弋矶山医院药物临床试验机构,芜湖 241000;2 安徽省药物临床评价中心,芜湖 241000;
3 皖南医学院临床药学教研室,芜湖 241000)

[摘要] **目的**:利用手性色谱柱建立高效液相色谱-串联质谱(HPLC-MS/MS)法同时测定人血浆中右旋雷贝拉唑(dexrabeprazole,DLBLZ)和左旋雷贝拉唑(levrabeprazole,LLBLZ)的浓度,并用于注射用右旋雷贝拉唑钠的人体药动学研究。**方法**:采用 AB Sciex API4000 液质联用仪,ESI 离子源,大赛璐 CHIRALPAK® IC (250 mm×4.6 mm,5 μm)手性色谱柱,流动相为乙腈-10 mmol·L^{-1}醋酸铵(75∶25,*v*/*v*),流速为 1 mL·min^{-1},以同位素氘代右旋雷贝拉唑(D-DLBLZ)为内标,血浆样品经乙腈沉淀蛋白后取上清液进样 2 μL 分析。入选 40 例健康志愿者参与注射用右旋雷贝拉唑钠人体药动学研究。**结果**:建立的 HPLC-MS/MS 法在 1.00 ~ 1 500 μg·L^{-1}范围内 DLBLZ 线性关系良好,在 1.50 ~ 1 500 μg·L^{-1}范围内 LLBLZ 线性关系良好。对两待测物进行全面的方法学验证,结果显示标准曲线、选择性、最低定量限、精密度与准确度、回收率、基质效应和稳定性等均满足检测要求。**结论**:本实验室建立的 HPLC-MS/MS 法选择性强、灵敏度高、手性拆分分离度好,适用于人血浆中 DLBLZ 和 LLBLZ 的浓度测定,并成功应用于注射用右旋雷贝拉唑钠的人体药动学研究。

[关键词] 高效液相色谱-串联质谱法;雷贝拉唑;右旋雷贝拉唑;左旋雷贝拉唑;血浆;药动学

[中图分类号] R969.1　　[文献标志码] A　　[文章编号] 1003 - 3734(2021)01 - 0043 - 07

Determination of dexrabeprazole and levrabeprazole in human plasma by HPLC-MS/MS and its pharmacokinetic study

LI Xiang-hong[1,2,3], XIE Hai-tang[1,2,3], LIANG Da-hu[1,2,3], SUN Hua[1,2,3], ZHOU Li-xiang[1,2,3], DAI Min[1,2],
YANG Bin[1,2], WANG Wei-jia[1,2], SHEN Jie[1,2,3], ZHAO Ya-nan[1,2,3]

(1 *Drug Clinical Trial Institution of Yijishan Hospital of Wannan Medical College*, *Wuhu* 241000, *China*;
2 *Drug Clinical Evaluation Center of Anhui Province*, *Wuhu* 241000, *China*; 3 *Clinical Pharmacy Teaching and Research Department of Wannan Medical College*, *Wuhu* 241000, *China*)

[**Abstract**] **Objective**: An HPLC-MS/MS method was developed for simultaneous determination of dexrabeprazole and levrabeprazole concentrations in human plasma by using a chiral chromatographic column. It was used in the pharmacokinetic study of dexrabeprazole sodium for injection. **Methods**: AB Sciex API4000 liquid-mass spectrometer with ESI ion source was selected and the Daicel CHIRALPAK® IC (250 mm×4.6 mm,5 μm) chiral chromatographic column were used with the mobile phase of acetonitrile-10 mm ammonium acetate (75∶25,*v*/*v*) at a flow rate of 1 mL·min^{-1}. The isotopic [$_2H^3$]-dexrabeprazole was used as internal standard. The plasma samples were analyzed using 2 μL supernatant after the protein was precipitated by acetonitrile. Forty healthy volunteers

[作者简介] 李相鸿,男,硕士,主要从事人体药动学研究。E-mail:499081933@qq.com。

[通讯作者] 赵亚男,女,主任药师,硕士生导师,主要从事人体药动学研究。E-mail:251746951@qq.com。

participated in the pharmacokinetic study of dextrorabeprazole sodium for injection. **Results**: The established HPLC-MS/MS method has good linear relationship for dexrabeprazole in the range of 1.00 ~ 1 500 μg·L^{-1}, and for levrabeprazole in the range of 1.50 ~ 1 500 μg·L^{-1}. The results show that the linearity, selectivity, lower limit of quantification, precision and accuracy, recovery, matrix effect as well as stability all meet the test requirements. **Conclusion**: The HPLC-MS/MS method established in this laboratory has strong selectivity, high sensitivity and good chiral separation. It is suitable for the concentration determination of dexrabeprazole and levrabeprazole in human plasma, and has been successfully applied to the pharmacokinetic study of dexrabeprazole sodium for injection.

[**Key words**] HPLC-MS/MS; rabeprazole; dexrabeprazole; levrabeprazole; plasma; pharmacokinetics

雷贝拉唑是一种新型质子泵抑制剂,包括右旋和左旋 2 种光学异构体,现国内临床所使用的活性成分是 2 种光学异构体的消旋混合物[1-3]。但国外有研究报道[4-6]雷贝拉唑右旋异构体的药理作用要明显强于左旋异构体及其消旋体,右旋异构体的最低有效剂量较消旋体小,代谢半衰期长,可以明显提高疗效和降低毒副反应的发生。

注射用右旋雷贝拉唑钠是由印度 Emcure 医药公司首家研发上市[7],商品名为 Dexpure® I.V。通过对国内文献的检索,未见有关于右旋雷贝拉唑(dexrabeprazole,DLBLZ)和左旋雷贝拉唑(levrabeprazole,LLBLZ)人血浆检测方法的报道,也未见有关于注射用右旋雷贝拉唑钠人体药动学研究的报道。本研究将建立一个高灵敏度、高分离度且能同时检测雷贝拉唑 2 种光学异构体的高效液相色谱-串联质谱(high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry,HPLC-MS/MS)法,用于评价江苏奥赛康药业股份有限公司研制的注射用右旋雷贝拉唑钠 5,10,20 mg 和注射用雷贝拉唑钠 20 mg 连续给药 5 d 在中国受试者体内的药动学特征,通过以上研究探索注射用右旋雷贝拉唑钠的合适剂量范围,为新药报批和临床用药提供依据。

材料与方法

1 试药与试剂

试药:注射用右旋雷贝拉唑钠(规格为 10 mg·瓶$^{-1}$,批号为 160301)、注射用雷贝拉唑钠(规格为 20 mg·瓶$^{-1}$,批号为 F1604011)均购自江苏奥赛康药业股份有限公司,在密闭阴凉干燥处保存;标准物质:右旋雷贝拉唑钠(批号为 D-LBLZ160101,含量为 93.2%)、左旋雷贝拉唑钠(批号为 S16040502,含量为 93.6%),均购自江苏奥赛康药业股份有限公司,在 4 ℃冰箱避光保存;同位素内标氘代右旋雷贝拉唑钠(Toronto Research Chemicals Inc 公司,批号为 5-CSZ-57-1,化学纯度为 95%,同位素纯度为 99.8%),-20 ℃冰箱冷藏避光保存。6 种不同供体空白人血浆来源于芜湖市中心血站,批号分别为 0130416012105,0130416017913,0130416017942,0130416022644,0130416022742,0130416022727。

试剂:甲醇(德国 Merck 公司,批号为 I800907541,色谱纯);乙腈(美国 Tedia 公司,批号为 16075050,色谱纯);三乙胺(天津市大茂化学试剂厂,批号为 20150408,分析纯);醋酸铵(上海试四赫维化工有限公司,批号为 0808101,分析纯);水为 Millipore Direct-Q 去离子水(18.2 MΩ)。

2 仪器

API4000 液质联用仪(美国 ABSciex 公司,包括日本岛津公司 LC-20AD 二元泵,SIL-20AC 自动进样器,CTO-20AC 柱温箱,DGU-20A3 脱气装置,CMB-20A 中央控制器,Analyst 1.6.2 质谱数据处理软件);CHIRALPAK IC 手性柱[250 mm × 4.6 mm,5 μm,大赛璐药物手性技术(上海)公司,批号:IC00CE-UB0038];TG-332A 微量分析天平;sartoriusBS124S 型电子天平;SANYO 深低温冰柜;TGL-16G-A 低温高速离心机;XW-80A 涡旋混合器;IKA-Werke Typ VX 2E 型摇床;Thermo 精密移液器;Millipore Direct-Q 纯水仪。

3 试验方案

试验方案经皖南医学院弋矶山医院药物临床试验机构伦理委员会审核通过。本试验为开放试验,入选 40 例受试者按下表分为 4 组,每位受试者只接受一个组别的试验,上一组别试验完成后方可开展下一组别试验。每组受试者在 d 1 早上静脉滴注前及滴注开始后的 15 min,30 min,45 min,1 h,1.5 h,2 h,3 h,4 h,5 h,6 h,8 h,10 h,12 h,d 3,d 4 早晚滴注 30 min 结束时,和 d 5 早上滴注前及滴注后的 15 min,30 min,45 min,1 h,1.5 h,2 h,3 h,4 h,5 h,

6 h,8 h,10 h,12 h 于肘静脉取血 4 mL,并立即离心分离出血浆样品,用 HPLC-MS/MS 法测定血浆中药物浓度,计算待测物主要药动学参数。受试者分组情况和每组需检测的待测物见表 1。

表 1 试验分组情况

组别	给予药物	剂量/mg	受试者例数/例	待测物
1	注射用右旋雷贝拉唑钠	5	10,男女各半	DLBLZ
2	注射用右旋雷贝拉唑钠	10	10,男女各半	DLBLZ
3	注射用右旋雷贝拉唑钠	20	10,男女各半	DLBLZ
4	注射用雷贝拉唑钠	20	10,男女各半	DLBLZ,LLBLZ

4 试验对象

40 例健康志愿者,男女各半,在了解试验目的、试验步骤、试验药物的药理特性及可能发生的不良反应后,自愿作为受试者,并签署知情同意书,经体检肝、肾功能、心电图等均正常,试验前 2 周及试验期间未服用其他任何药物,试验期间统一饮食。

5 血药浓度测定

5.1 色谱条件 色谱柱:CHIRALPAK IC 手性柱(250 mm × 4.6 mm, 5 μm);流动相:乙腈-水体系(含 10 mmol·L^{-1}醋酸铵) = 75∶25;流速:1 mL·min^{-1};柱温:35 ℃。

5.2 质谱条件 采用电喷雾电离源(ESI 源),多反应监测(MRM),正离子模式检测,待测物 DLBLZ 和 LLBLZ 离子对均为 360.2/242.1,同位素内标氘代右旋雷贝拉唑(D-DLBLZ)离子对为 363.2/245.0,用于定量的化合物碎裂机制及碎片离子见图 1;两待测物及内标的化合物参数均如下:去簇电压(DP)为 73 V,入口电压(EP)为 8 V,碰撞电压(CE)为 17 V,出口电压(CXP)为 18 V;离子源参数如下:雾化气(GS_1)为 60 psi,辅助加热气(GS_2)为 60 psi,气帘气(CUR)为 35 psi,碰撞气(CAD)为 6 psi,雾化温度(TEM)为 600 ℃,喷雾电压(IS)为 5 500 V。

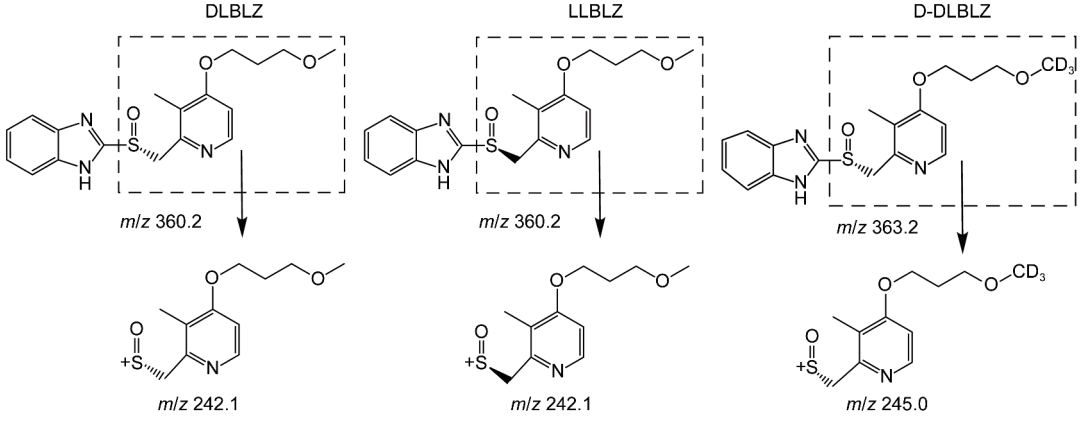


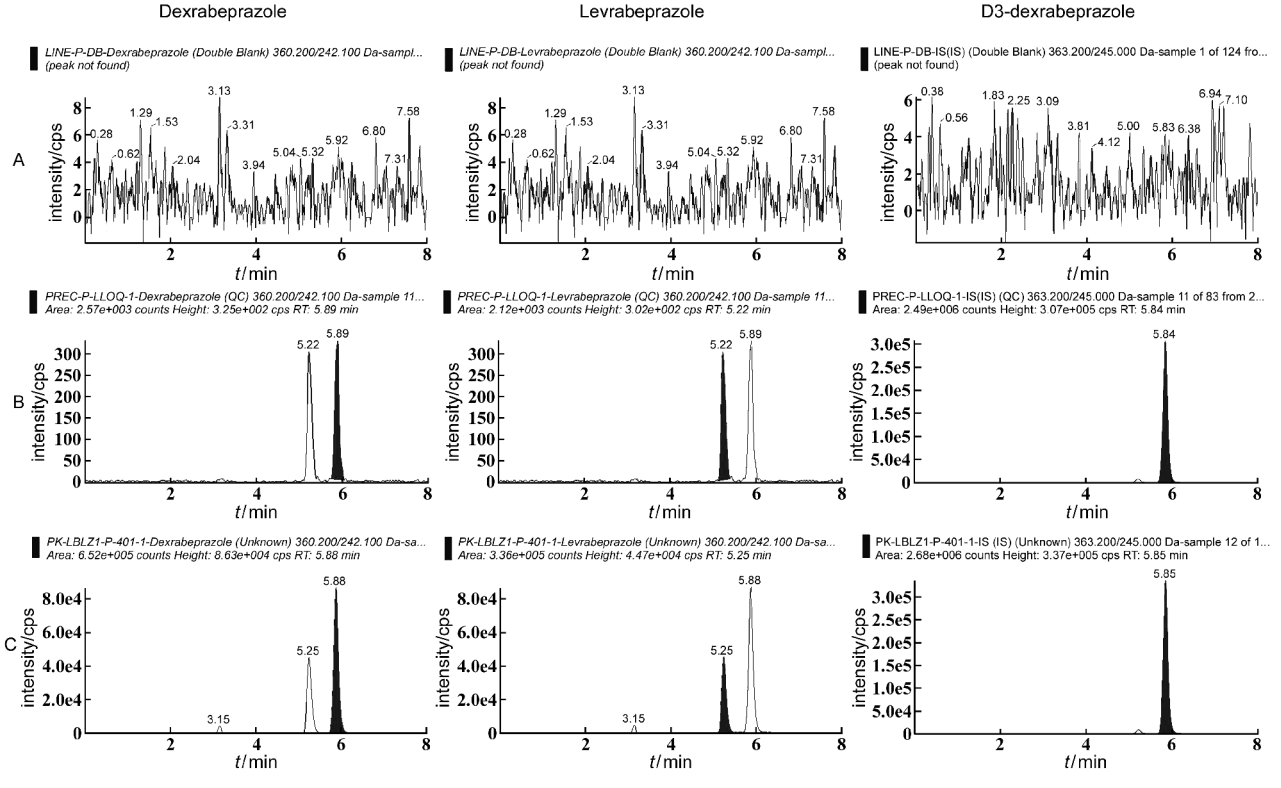
图 1 DLBLZ,LLBLZ 及 D-DLBLZ 的碎裂机制和碎片离子

5.3 血浆样品处理 向 2 mL 的 EP 管中加入含 0.1% 三乙胺的 50% 甲醇水(工作液溶媒)20 μL(以补偿随行标曲及质控样本中加入的 10 μL DLBLZ 工作液和 10 μL LLBLZ)工作液的体积),再加入 10 μL 内标工作液(10 μg·mL^{-1} D-DLBLZ 溶液)。精密吸取血浆样本 0.1 mL 置于 EP 管中,摇床 1 500 r·min^{-1}振荡 1 min,待混匀后加入 1 mL 乙腈沉淀蛋白,摇床 1 500 r·min^{-1}振荡 2 min,再置于离心机 12 000 r·min^{-1}条件下离心 5 min,取上清液 150 μL 转移至进样瓶中,进样 2 μL 进行 HPLC-MS/MS 分析。

5.4 血浆标准曲线及线性范围 取空白血浆配制成含 DLBLZ 和 LLBLZ 浓度分别为 1.00,5.00,15.0,50.0,150,500,1 500 μg·L^{-1}和 1.50,5.00,15.0,50.0,150,500,1 500 μg·L^{-1}的含药血浆样品,再按"**5.3**"项下方法处理后进样分析。以待测物浓度为横坐标(x),待测物与内标峰面积的比值为纵坐标(y),用加权(权重系数 $1/x^2$)进行线性回归计算,得 DLBLZ 回归方程为 $y = 0.001\ 02x + 1.53E^{-05}$ (r =

0.999 1，n = 8），最低定量下限为 1.00 μg·L^{-1}，在 1.00 ~ 1 500 μg·L^{-1}范围内线性关系均良好，得 LLBLZ 回归方程为 y = 0.000 530x + 1.25E^{-05}（r = 0.998 0，n = 7），最低定量下限为 1.50 μg·L^{-1}，在 1.50 ~ 1 500 μg·L^{-1}范围内线性关系均良好。

5.5 选择性 取 6 种不同供体的空白血浆按“**5.3**”项下方法处理后进样分析，考察两待测物及内标选择性。在本研究条件下，DLBLZ 保留时间约为 5.8 min，LLBLZ 保留时间约为 5.2 min，内标 D-DLBLZ 保留时间约 5.8 min，基线噪音小。结果表明血浆中杂质基线对 DLBLZ，LLBLZ 和内标的测定无干扰，灵敏度高。DLBLZ，LLBLZ 和内标的空白血浆、最低定量限（LLOQ）、受试者用药后色谱图见图 2。



A：空白血浆；B：LLOQ；C：1 例第 4 组受试者用药后血浆样品

图 2 两待测物及内标的 HPLC-MS/MS 色谱图

5.6 精密度与准确度 配制含 DLBLZ 和 LLBLZ 两待测物的最低定量限、低、中、高 4 个浓度水平的血浆质控样品，每个浓度各 6 份，共 3 个分析批，按照“**5.3**”项下操作，考察两待测物批内（n = 6）及批间（n = 3）精密度与准确度，结果见表 2。

表 2 DLBLZ 和 LLBLZ 在血浆中精密度与准确度

待测物	C/μg·L^{-1}	日间（n = 6）			日内（n = 3）		
		Mean ± SD	CV/%	准确度/%	Mean ± SD	CV/%	准确度/%
DLBLZ	LLOQ：1.00	1.12 ± 0.02	2.06	111.84 ± 2.3	1.08 ± 0.06	5.14	107.61 ± 5.53
	LQC：3.00	3.05 ± 0.10	3.39	101.68 ± 3.45	3.11 ± 0.05	1.67	103.67 ± 1.73
	MQC：60.0	61.04 ± 1.91	3.13	101.73 ± 3.19	60.17 ± 0.76	1.27	100.28 ± 1.27
	HQC：1 200	1 176.5 ± 16.24	1.38	98.04 ± 1.35	1 169.9 ± 5.81	0.50	97.49 ± 0.48
LLBLZ	LLOQ：1.50	1.49 ± 0.08	5.46	99.55 ± 5.43	1.55 ± 0.07	4.49	103.28 ± 4.64
	LQC：3.00	2.84 ± 0.14	4.98	94.69 ± 4.71	2.96 ± 0.18	6.14	98.71 ± 6.06
	MQC：60.0	58.53 ± 3.22	5.51	97.54 ± 5.37	59.07 ± 0.62	1.06	98.45 ± 1.04
	HQC：1 200	1 082.4 ± 60.9	5.63	90.2 ± 5.07	1 187.8 ± 91.32	7.69	98.99 ± 7.61

5.7 回收率与基质效应 将两待测物及内标工作液加入到来自 6 份不同供体空白血浆中,配制含两待测物的低、中、高 3 个浓度水平的含药血浆样品,各浓度各 6 份,按照"**5.3**"项下处理后进样分析,记录峰面积 A_1;将两待测物及内标工作液直接加入到来自 6 份不同供体空白血浆沉淀后的上清液中,配制成低、中、高 3 个浓度水平未经提取的样品,每个浓度各 6 份,混匀后进样分析,记录峰面积为 A_2;用去离子水代替血浆,将两待测物及内标工作液加入到与上述血浆同体积的去离子水中,配制成低、中、高 3 个浓度水平不含血浆基质的样品,每个浓度平行 3 份,混匀后进样分析,记录峰面积为 A_3。以 $A_1/A_2\times100\%$ 计算两待测物回收率,以 $A_2/A_3\times100\%$ 计算两待测物与内标基质因子,通过待测物的基质因子除以内标的基质因子计算经内标归一化的基质因子。结果表明两待测物低、中、高 3 个浓度回收率均在 80% 以上,6 份不同供体的空白血浆基质的内标归一化的基质因子的变异系数 CV% 均 < 15%,满足《中华人民共和国药典》2015 版方法学验证要求,两待测物的回收率与基质效应结果见表 3。

表 3 DLBLZ 和 LLBLZ 的回收率与基质效应 $n=6$,%

待测物	C/μg·L^{-1}	回收率/%		基质效应/%	
		Mean ± SD	CV/%	Mean ± SD	CV/%
DLBLZ	LQC	81.99 ± 1.88	2.30	0.953 ± 0.027	2.78
	MQC	82.79 ± 4.04	4.88	1.040 ± 0.010	0.99
	HQC	82.81 ± 4.87	5.89	0.978 ± 0.007	0.74
LLBLZ	LQC	99.55 ± 2.12	2.13	0.464 ± 0.010	2.21
	MQC	100.97 ± 2.50	2.47	0.480 ± 0.011	2.24
	HQC	98.82 ± 3.27	3.31	0.462 ± 0.004	0.79

5.8 稳定性试验 配制 DLBLZ 和 LLBLZ 两待测物的低、高 2 个浓度水平的工作液和含药血浆样品。分别考察储备液和工作液室温放置、4 ℃冰箱长期放置稳定性,含药血浆样本室温放置、提取后样品进样器内放置、-70 ℃冰箱冻融 4 次、-70 ℃冰箱长期放置的稳定性。结果表明两待测物的储备液、工作液及含药血浆样本的稳定性均可覆盖整个方法学验证和受试者生物样品检测期间段。

5.9 已测样品再分析 在每组生物样品检测结束后,进行已测样品再分析(incurred sample reanalysis, ISR)。分别在每个受试者的消除相和 C_{max} 附近各取 4 个已测样品进行再分析,40 例受试者共取 160 个样品,本试验共有 1 280 个样品,再分析样品为实际样品总数的 12.5%。ISR 结果表明全部再分析样品满足复测值与初测值的差值落在 2 次测定的均值的 ±20% 的范围以内,合格率为 100%。

6 数据处理

采用 Phoenix winnonlin 8.0 统计软件,以非房室模型(non-compartment model, NCA)计算两待测物药动学参数,其中吸收相低于检测限按"0"计算,消除相低于检测限不带入计算。

结 果

1 单次用药后药动学

受试者单次给予注射用右旋雷贝拉唑钠 5,10,20 mg 和注射用消旋雷贝拉唑钠 20 mg 后,待测物 DLBLZ 和 LLBLZ 的主要药动学参数分别见表 4,药时曲线见图 3。结果表明 DLBLZ 在 5 ~ 20 mg 剂量范围内与体内的暴露量具有良好的线性关系,暴露量与剂量呈正相关性。

表 4 单次用药后主要药动学参数

参数	5 mg 右旋雷贝拉唑钠[a]	10 mg 右旋雷贝拉唑钠[a]	20 mg 右旋雷贝拉唑钠[a]	20 mg 消旋雷贝拉唑钠[a]	20 mg 消旋雷贝拉唑钠[b]
C_{max}/μg·L^{-1}	278.92 ± 32.11	598.69 ± 102.86	1 217.9 ± 277.69	512.84 ± 118.85	457.76 ± 101.27
AUC_{0-12h}/μg·h·L^{-1}	387.85 ± 92.43	988.89 ± 337.34	1 782.3 ± 714.37	965.21 ± 454.21	562.42 ± 227.67
$AUC_{0-\infty}$/μg·h·L^{-1}	390.28 ± 92.51	998.96 ± 346.20	1 792.2 ± 717.15	975.92 ± 465.13	565.02 ± 227.93
T_{max}/h	0.50 ± 0.00	0.50 ± 0.00	0.53 ± 0.08	0.58 ± 0.12	0.50 ± 0.00

续表 4

参数	5 mg 右旋雷贝拉唑钠[a]	10 mg 右旋雷贝拉唑钠[a]	20 mg 右旋雷贝拉唑钠[a]	20 mg 消旋雷贝拉唑钠[a]	20 mg 消旋雷贝拉唑钠[b]
$t_{1/2}$/h	1.13 ± 0.32	1.48 ± 0.52	1.42 ± 0.42	1.69 ± 0.65	0.80 ± 0.25
CL^c/L·h^{-1}·mg^{-1}	13.53 ± 3.54	11.17 ± 3.92	12.68 ± 4.66	12.24 ± 5.16	20.07 ± 7.15
$V_z{}^c$/L·h^{-1}·mg^{-1}	21.27 ± 5.18	21.72 ± 4.45	25.12 ± 10.05	26.11 ± 6.82	21.32 ± 4.50
MRT/h	1.23 ± 0.27	1.57 ± 0.54	1.31 ± 0.41	1.66 ± 0.59	0.93 ± 0.26

a:DLBLZ,b:LLBLZ,c:经剂量标准化

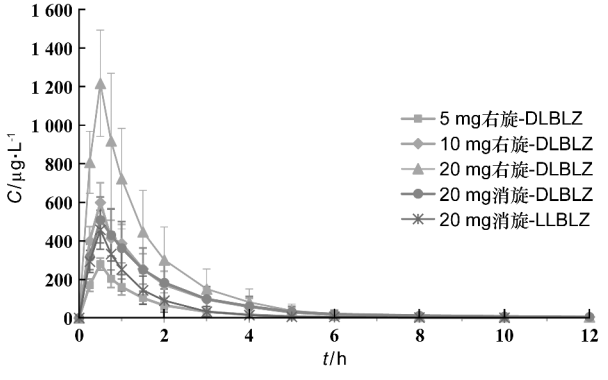


图 3 单次用药后的平均药时曲线图

2 多次用药后药动学

由于雷贝拉唑半衰期短,连续用药后体内无蓄积,因此试验方案规定多次给药期间只采集滴注结束时的峰浓度点,不进行谷浓度点的样本采集。4 例受试者多次给予注射用右旋雷贝拉唑钠 5,10,20 mg 和注射用消旋雷贝拉唑钠 20 mg 后,待测物 DLBLZ 和 LLBLZ 的主要药动学参数分别见表 5,药时曲线见图 4,DLBLZ 连续用药后体内蓄积情况见表 6。结果表明 DLBLZ 在 5 ~ 20 mg 剂量范围内与体内的暴露量具有良好的线性关系,暴露量与剂量呈正相关性,连续用药后 DLBLZ 在体内无蓄积。

表 5 多次用药后主要药动学参数 $\bar{x} \pm s$

参数	5 mg 右旋雷贝拉唑钠[a]	10 mg 右旋雷贝拉唑钠[a]	20 mg 右旋雷贝拉唑钠[a]	20 mg 消旋雷贝拉唑钠[a]	20 mg 消旋雷贝拉唑钠[b]
C_{max}/ μg·L^{-1}	272.27 ± 52.02	590.35 ± 86.75	1 233.7 ± 195.56	567.56 ± 145.92	478.89 ± 114.57
AUC_{0-12h}/ μg·h·L^{-1}	391.13 ± 103.30	986.33 ± 353.32	1 797.0 ± 697.86	1 030.6 ± 535.21	578.06 ± 239.16
$AUC_{0-\infty}$/ μg·h·L^{-1}	393.90 ± 104.38	1 004.9 ± 374.96	1 804.1 ± 705.07	1 043.5 ± 550.85	580.86 ± 239.65
T_{max}/h	0.53 ± 0.08	0.50 ± 0.00	0.50 ± 0.00	0.50 ± 0.00	0.50 ± 0.00
$t_{1/2}$/h	1.37 ± 0.81	1.96 ± 0.98	1.26 ± 0.49	1.77 ± 0.86	0.78 ± 0.18
$CL_{ss}{}^c$/L·h^{-1}·mg^{-1}	13.65 ± 3.95	11.31 ± 3.86	12.62 ± 4.55	11.96 ± 5.30	19.79 ± 7.38
$V_z{}^c$/L·h^{-1}·mg^{-1}	24.02 ± 9.05	28.06 ± 6.64	21.02 ± 6.99	27.26 ± 13.24	21.01 ± 5.11
MRT/h	1.27 ± 0.34	1.71 ± 0.66	1.27 ± 0.47	1.65 ± 0.62	0.92 ± 0.24

a:DLBLZ,b:LLBLZ,c:经剂量标准化

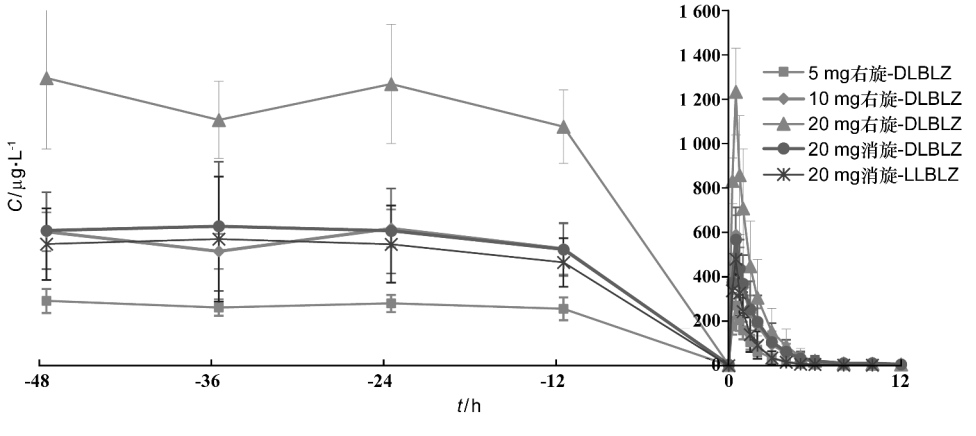


图 4 多次用药后的平均药时曲线图

表 6 连续用药 d 5 与 d 1 的 C_{max} 和 AUC_{0-12h} 的蓄积比 $n=10$

组别	$R(C_{max})$		$R(AUC_{0-12h})$	
	Mean ± SD	CV/%	Mean ± SD	CV/%
5 mg 右旋雷贝拉唑钠	0.98 ± 0.17	17.55	1.01 ± 0.15	14.46
10 mg 右旋雷贝拉唑钠	0.99 ± 0.11	10.97	1.00 ± 0.08	7.71
20 mg 右旋雷贝拉唑钠	1.03 ± 0.15	14.79	1.01 ± 0.09	8.80

讨 论

在血浆样品检测方法开发时，为了能够在合适的色谱条件下拆分雷贝拉唑的左右旋异构体，实验室查阅文献[8-10]并尝试了多种手性色谱柱，但有的无法拆分，有的分离度低，有的不可进行高通量的样本检测，均不能满足检测要求。最终选择的大赛璐 CHIRALPAK® IC 手性柱，具有灵敏度和分离度高，提取方法简单，可以进行大样本量的检测，满足同时检测 DLBLZ 和 LLBLZ 的要求，并成功完成了两待测物的方法学验证和全部受试者生物样本的检测。在方法学验证期间实验室还进行了 DLBLZ 和 LLBLZ 相互转化考察，发现雷贝拉唑 2 种光学异构体在工作液、血浆中稳定性范围内并未发生相互转化。

在体内药物蓄积情况研究中，发现 5，10，20 mg 3 个剂量的连续多次给药后的药动学参数（CL，V_z，$t_{1/2}$，MRT）与单次给药相似，d 5 用药与 d 1 用药后的 C_{max}，AUC_{0-t} 的蓄积比接近 1，说明连续用药 5 d 后体内 DLBLZ 无蓄积，这也佐证了试验方案规定在连续用药期间采集峰浓度点的考虑。

本研究对男性和女性受试者的主要药动学参数进行统计学比较，发现男性与女性之间的主要药动学参数无显著性差异，提示男女在临床用药时无需进行剂量调整。此外，单次和多次给予受试者注射用雷贝拉唑钠的药动学参数显示雷贝拉唑右旋体的 AUC，$t_{1/2}$ 要明显大于左旋体，提示 DLBLZ 在临床使用时剂量要低于左旋体和消旋体，作用时间也更加持久，这和文献报道[11]的相一致。

[参 考 文 献]

[1] 邵华荣，陈相峰，王晓波，等. 右旋雷贝拉唑钠肠溶片在 Beagle 犬体内的药动学[J]. 药物分析杂志，2018，38(9)：1523 - 1529.

[2] 吴素珍，鲍广龙，张乃华，等. 右旋雷贝拉唑钠的合成工艺优化[J]. 中国医药工业杂志，2018，49(12)：1662 - 1665.

[3] 张云琛，戴成家. 替普瑞酮联用雷贝拉唑致皮疹、眼部不适 1 例[J]. 中国现代应用药学，2016，33(11)：1478.

[4] MIURA M，KAGAYA H，TADA H，*et al*. Enantioselective disposition of rabeprazole in relation to CYP2C19 genotypes[J]. *Br J Clin Pharmacol*，2006，61(3)：315 - 320.

[5] PAI V，PAI N. Randomized，double-blind，comparative study of dexrabeprazole 10 mg versus rabeprazole 20 mg in the treatment of gastroesophageal reflux disease[J]. *World J Gastroenterol*，2007，13(30)：4100 - 4102.

[6] CHITLANGE SS，MULLA AI，PAWBAKE GR，*et al*. Stability-indicating tlc-densitometric method for estimation of dexrabeprazole and domperidone in pharmaceutical dosage form[J]. *Prep Biochem Biotechnol*，2010，40(4)：337 - 346.

[7] JAIN SC，RELIEF STUDY GROUP. A postmarketing surveillance study of dexrabeprazole in the treatment of acid peptic disorders[J]. *J Indian Med Assoc*，2009，107(2)：111 - 113.

[8] CHUNDURI RHB，DANNANA GS. Development and validation of a high throughput UPLC-MS/MS method for simultaneous quantification of esomeprazole，rabeprazole and levosulpiride in human plasma[J]. *J Pharm Anal*，2016，6(3)：190 - 198.

[9] GAO YH，XU JX，SU ZX，*et al*. The chiral bioconversion and preclinical pharmacokinetic analysis of (R)-(+)-rabeprazole in beagle dogs by HPLC and HPLC-MS/MS[J]. *Biomed Chromatogr*，2013，27(11)：1380 - 1386.

[10] DIXIT S，DUBEY R，BHUSHAN R. Normal and polar-organic-phase high-performance liquid chromatographic enantioresolution of omeprazole，rabeprazole，lansoprazole and pantoprazole using monochloro-methylated cellulose-based chiral stationary phase and determination of dexrabeprazole[J]. *Biomed Chromatogr*，2014，28(1)：112 - 119.

[11] MIURA M，TADA H，SATOH S，*et al*. Determination of rabeprazole enantiomers and their metabolites by high-performance liquid chromatography with solid-phase extraction[J]. *J Pharm Biomed Anal*，2006，41(2)：565 - 570.

编辑：刘卓越/接受日期：2020 - 03 - 24