

右兰索拉唑缓释胶囊在Beagle犬体内的生物等效性研究^Δ

喻明洁*,戴青,向荣凤,熊丽蓉,陈勇川*(陆军军医大学第一附属医院药剂科,重庆 400038)

中图分类号 R917;R969.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2018)16-2188-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2018.16.07

摘要 目的:建立测定Beagle犬血浆中右兰索拉唑浓度的方法,评价两种右兰索拉唑缓释胶囊的生物等效性。方法:6只Beagle犬随机分为参比制剂组和受试制剂组,每组3只,采用双周期交叉随机试验(清洗期为1周)设计,分别空腹单次口服右兰索拉唑缓释胶囊参比制剂和受试制剂各60 mg,并于给药前及给药后0.5、1、1.5、2、2.5、3、3.5、4、4.5、5、6、7、8、10、12 h自前肢头静脉取血2 mL,采用液相色谱-串联质谱法(LC-MS/MS)测定Beagle犬血浆中右兰索拉唑的浓度。以奥美拉唑为内标,色谱柱为Inertsil ODS,流动相为甲醇-0.1%甲酸溶液(90:10, V/V);采用电喷雾离子源,以多反应监测模式进行正离子扫描,用于定量分析的离子对分别为 m/z 369.9→251.7(右兰索拉唑)、 m/z 345.7→197.9(内标)。采用DAS 3.1.6软件计算药动学参数,以双侧 t 检验及 $(1-2\alpha)\%$ 置信区间(CI)法、Wilcoxon检验考察两种制剂的生物等效性。结果:右兰索拉唑血药浓度的线性范围为10~4 000 ng/mL,定量下限为10 ng/mL;批内、批间RSD<10%,准确度为94.40%~105.20%。空腹单次口服参比制剂或受试制剂的 AUC_{0-12} 分别为(8 892.48±1 399.67)、(8 683.71±1 167.88)ng·h/mL, $AUC_{0-\infty}$ 分别为(8 925.73±1 399.64)、(9 053.08±1 553.46)ng·h/mL, t_{max} 分别为(3.50±0.71)、(3.75±1.21)h, c_{max} 分别为(2 980.00±487.40)、(2 863.33±331.34)ng/mL。受试制剂 AUC_{0-12} 、 $AUC_{0-\infty}$ 、 c_{max} 的90%CI均在参比制剂相应参数的80%~125%范围内,两制剂 t_{max} 间的差异无统计学意义($P>0.05$)。结论:本研究建立的LC-MS/MS法适用于Beagle犬血浆中右兰索拉唑浓度的测定,且两种制剂在Beagle犬体内具有生物等效性。

关键词 右兰索拉唑;缓释胶囊;液相色谱-串联质谱法;药动学;生物等效性

Bioequivalence Study of Dexlansoprazole Sustained-release Capsules in Beagle Dogs

YU Mingjie, DAI Qing, XIANG Rongfeng, XIONG Lirong, CHEN Yongchuan (Dept. of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of Army Medical University, Chongqing 400038, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To establish a method for the determination of dexlansoprazole concentration in plasma of Beagle dogs, and to evaluate bioequivalence of 2 kinds of Dexlansoprazole sustained-release capsules. **METHODS:** A total of 6 Beagle dogs were randomly divided into reference preparation group and test preparation group, with 3 dogs in each group. In double cycle cross randomized trial (cleaning period lasting for one week) design, they were given reference preparation and test preparation of Dexlansoprazole sustained-release capsules 60 mg once. The blood sample 2 mL of forelimb vein were collected before medication, 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 4.5, 5, 6, 7, 8, 10, 12 h after medication, respectively. The concentration of dexlansoprazole in plasma of Beagle dogs was determined by LC-MS/MS. Using omeprazole as internal standard, the determination was performed on Inertsil ODS with mobile phase consisted of methanol-0.1% formic acid solution (90:10, V/V). ESI was used for positive ion scanning by multiple reaction monitoring mode. The ion pair for quantitative analysis were m/z 369.9→251.7 (dexlansoprazole) and

tomy in rats[J]. *Stroke*, 1989, 20(1):84-91.

- [11] LI Y, CHEN J, CHEN XG, et al. Human marrow stromal cell therapy for stroke in rat: Neurotrophins and functional recovery[J]. *Neurology*, 2002, 59(4):514-523.
- [12] 欧阳福连,周细中,方素珍,等.新生大鼠缺血缺氧性脑损伤远期行为学和超微结构改变[J]. *中国当代儿科杂志*, 2012, 14(5):380-384.
- [13] 孙丽,王岭,李艳,等.黄芪甲苷对大鼠脑缺血再灌注损伤的保护作用和机制研究[J]. *中国临床神经科学*, 2014, 22(1):43-49.

- [14] KIM DH, ZHAO X, TU CH, et al. Prevention of apoptotic but not necrotic cell death following neuronal injury by neurotrophins signaling through the tyrosine kinase receptor[J]. *J Neurosurg*, 2004, 100(1):79-87.
- [15] TAKEMURA Y, IMAI S, KOJIMA H, et al. Brain-derived neurotrophic factor from bone marrow-derived cells promotes post-injury repair of peripheral nerve[J]. *PLoS One*, 2012, 7(9):445-492.
- [16] 方道硕,彭明勇.三七总皂苷联合牛磺酸对脑缺血再灌注损伤模型大鼠的保护作用[J]. *中国药房*, 2013, 24(47):4436-4438.
- [17] 吴兰鸥,詹合琴,闫俊岭,等.三七皂苷Rg₁对大鼠脑缺血-再灌注损伤的保护作用及机制探讨[J]. *中草药*, 2006, 37(2):229-233.

^Δ 基金项目:重庆市科学技术委员会社会事业与民生保障科技创新专项(No.cstc2017shmsA130043)

* 主管药师,硕士。研究方向:药物分析、药动学。电话:023-68765495。E-mail:ymjxnyy@163.com

通信作者:副主任药师,硕士。研究方向:临床药理学、药物分析、药动学。电话:023-68754462。E-mail:zwmcy@163.com

(收稿日期:2017-11-03 修回日期:2017-12-21)

(编辑:张静)

m/z 345.7→197.9 (internal standard), respectively. The pharmacokinetic parameters were calculated by using DAS 3.1.6 software. The bioequivalence of two preparations were investigated by bilateral t test, $(1-2\alpha)$ confidence interval (CI) method and Wilcoxon test. RESULTS: The linear range of dexlansoprazole concentration was 10-4 000 ng/mL. The lower limit of quantitation was 10 ng/mL; RSDs of inter-batch and intra-batch were lower than 10%. The accuracy ranged 94.40%-105.20%. The pharmacokinetic parameters of reference preparation or test preparation of single fasting dose were as follows: AUC_{0-t} were (8 892.48 ± 1 399.67), (8 683.71 ± 1 167.88)ng·h/mL, $AUC_{0-\infty}$ were (8 925.73 ± 1 399.64), (9 053.08 ± 1 553.46)ng·h/mL, t_{max} were (3.50 ± 0.71), (3.75 ± 1.21)h, c_{max} were (2 980.00 ± 487.40), (2 863.33 ± 331.34)ng/mL, respectively. 90% CI of AUC_{0-t} , $AUC_{0-\infty}$ and c_{max} for test preparation were 80%-125% of corresponding parameters of reference preparation; there was no statistical significance in t_{max} between 2 preparations ($P>0.05$). CONCLUSIONS: LC-MS/MS is suitable for the determination of dexlansoprazole concentration in Beagle dogs plasma. Moreover, the two preparations are bioequivalent in Beagle dogs.

KEYWORDS Dexlansoprazole; Sustained-release capsules; LC-MS/MS; Pharmacokinetics; Bioequivalence

右兰索拉唑(Dexlansoprazole)的化学名为(R)-2-[[3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶-2-基]甲基亚磺酰基]-1H-苯并咪唑,是新型质子泵抑制剂(PPIs),其制剂由日本武田药品工业株式会社研发,并于2009年获美国FDA批准上市。该药为兰索拉唑的右旋对映异构体,可用于治疗与非糜烂性胃食管反流病相关的胃灼热及不同程度的糜烂性食管炎^[1]。有文献报道,右兰索拉唑在人体内的代谢速率慢于兰索拉唑,且作用更持久^[2]。另有研究通过网状Meta分析的方法比较了奥美拉唑、兰索拉唑、泮托拉唑、埃索美拉唑、右兰索拉唑5种PPIs的7个剂量对中、重度反流性食管炎的治疗效果。结果表明,右兰索拉唑与埃索美拉唑的疗效相当,且优于奥美拉唑等传统PPIs^[3]。日本武田药品工业株式会社进一步采用双层缓释技术制成右兰索拉唑缓释胶囊,其能持续地抑制胃酸分泌,且药理作用不受食物影响,更易被患者接受,是首个可分两次释药的PPIs^[4-6]。目前,国内尚无右兰索拉唑缓释胶囊上市,多个制药企业看准其研发潜力及时机,逐步开展右兰索拉唑缓释胶囊的研发工作^[7-8]。为此,本研究以液相色谱-串联质谱法(LC-MS/MS)为检测手段,以日本武田药品工业株式会社的原研制剂为参比制剂,分析与评价国内某制药企业研发的右兰索拉唑缓释胶囊在Beagle犬体内的药动学特征及两者的生物等效性,以期为其进一步开发利用及临床应用提供参考。

1 材料

1.1 仪器

1100 Series型LC仪(美国Agilent公司);AB QTRAP 2000型MS仪、Analyst 1.4.2数据采集和处理系统(美国AB Sciex公司);KDC-20型低速离心机(科大创兴股份有限公司中佳分公司);Biofuge Primo R型冷冻离心机、994型超低温冰箱(美国Thermo Fisher Scientific公司);Vortex Genius 3型旋涡混匀器(德国IKA公司);BP211D型电子天平(德国Sartorius公司);Milli-Q Plus型超纯水器(美国Millipore公司)。

1.2 药品与试剂

右兰索拉唑缓释胶囊(Dexilant)(参比制剂,日本武田药品工业株式会社,批号:C20410,规格:60 mg);右兰

索拉唑缓释胶囊(受试制剂,国内某制药企业,批号:15020901,规格:60 mg);右兰索拉唑对照品(国内某制药企业,批号:14081001D,纯度:99.8%);奥美拉唑对照品(内标,浙江省药品检验所,批号:C309-0601006,纯度:100.4%);甲醇、甲酸为色谱纯,其余试剂均为分析纯,水为超纯水。

1.3 动物

普通级Beagle犬6只,雌雄各半,体质量9~12 kg,由重庆市中药研究院实验动物研究所提供[动物生产许可证号:SCXK(渝)2012-0006]。所有犬只经体检证明健康,实验前及实验期间均未服用其他任何药物,实验期间统一饮食。

2 方法与结果

2.1 动物分组及给药

参照《化学药物非临床药代动力学研究技术指导原则》^[9]的技术要求进行实验设计,采用双周期交叉随机方法,清洗期为1周。6只Beagle犬随机分为右兰索拉唑缓释胶囊参比制剂组和受试制剂组,每组3只。所有犬只均于实验前禁食过夜至少12 h(不禁水),于次日晨起单次口服相应制剂60 mg(即每只各服用1粒)。

2.2 血浆样品的采集与处理

分别于给药前及给药后0.5、1、1.5、2、2.5、3、3.5、4、4.5、5、6、7、8、10、12 h自每只Beagle犬前肢头静脉取血2 mL,置于肝素化抗凝试管中,以2 026×g离心5 min,分离血浆,置于-70 °C保存,待测。

2.3 色谱与质谱条件

2.3.1 色谱条件 色谱柱:Inertsil ODS(50 mm×2.1 mm,3.5 μm);柱温:25 °C;流动相:甲醇-0.1%甲酸溶液(90:10, V/V);流速:0.3 mL/min;进样量:5 μL。

2.3.2 质谱条件 离子源:电喷雾离子源(ESI);扫描方式:正离子模式;检测方式:多反应监测模式(MRM);离子源电压:4 000 V;离子源温度:350.0 °C;用于定量分析的离子对分别为 m/z 369.9→251.7[右兰索拉唑,去簇电压(DP):20 V,碰撞能(CE):12 V]、 m/z 345.7→197.9(内标,DP:10 V,CE:15 V)。

2.4 溶液的制备

2.4.1 对照品贮备液 精密称取右兰索拉唑对照品

10.02 mg,置于10 mL量瓶中,用甲醇溶解并定容,得质量浓度为1.00 mg/mL的右兰索拉唑对照品贮备液。

2.4.2 内标溶液 精密称取内标对照品9.96 mg,置于10 mL量瓶中,用甲醇溶解并定容,得质量浓度为1.00 mg/mL的内标贮备液。将上述贮备液用甲醇稀释至10 ng/mL,即得内标溶液。

2.4.3 系列标准血浆样品 取“2.4.1”项下对照品贮备液各适量,分别用甲醇稀释,得质量浓度分别为0.1、0.2、0.5、1、2、5、10、20、40 mg/L的系列标准溶液。精密吸取上述系列标准溶液各20 μ L加至空白血浆180 μ L中,涡旋混匀30 s,得质量浓度分别为10、20、50、100、200、500、1 000、2 000、4 000 ng/mL的右兰索拉唑系列标准血浆样品。

2.5 血浆样品处理

取血浆样品200 μ L,加入甲醇(含内标10 ng/mL)800 μ L,涡旋混匀2 min;以16 438 \times g离心5 min,取上清液,经0.2 μ m微孔滤膜滤过后,取续滤液5 μ L,进样测定。

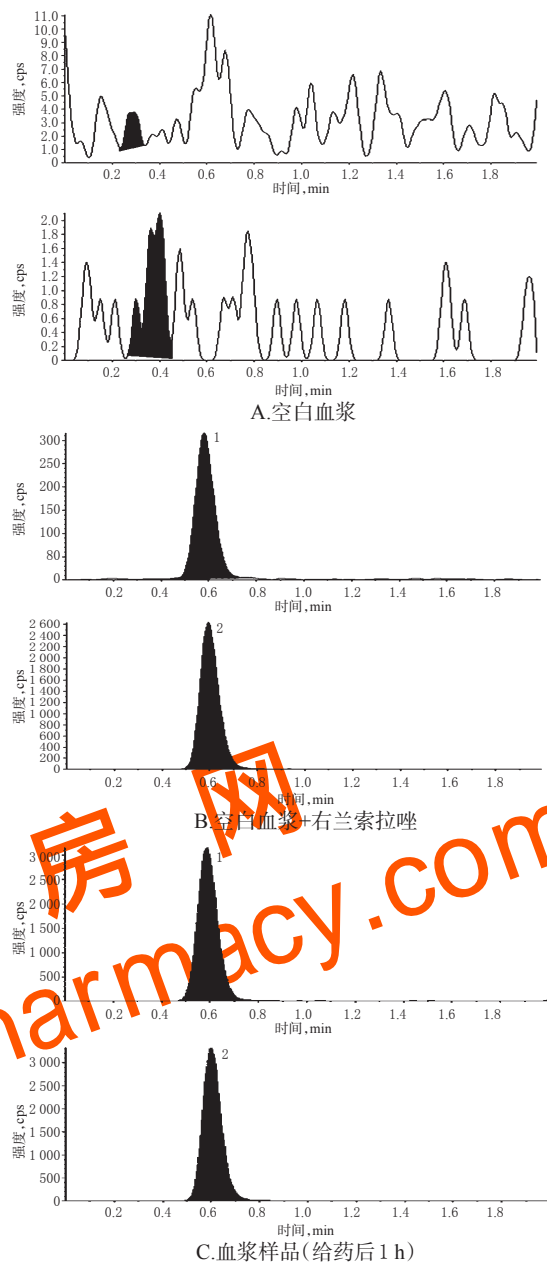
2.6 方法学考察

2.6.1 专属性考察 取6份不同来源的空白血浆各200 μ L,加入甲醇(不含内标)800 μ L,其余按“2.5”项下方法处理后,进样分析,记录色谱图(见图1A);将一定质量浓度的标准溶液加至空白血浆中,按“2.5”项下方法处理后,进样分析,记录色谱图(见图1B);取参比制剂组Beagle犬单次给药后1 h的血浆样品,按“2.5”项下方法处理后,进样分析,记录色谱图(见图1C)。结果显示,右兰索拉唑和内标的保留时间分别为0.59、0.60 min,空白血浆中的内源性物质不干扰右兰索拉唑和内标的测定。

2.6.2 标准曲线的绘制与定量下限的考察 按“2.4.3”项下方法制备右兰索拉唑系列标准血浆样品,按“2.5”项下方法处理后,进样分析,记录右兰索拉唑色谱峰面积(A_1)与内标色谱峰面积(A_2)。以待测物与内标的峰面积比值($y, A_1/A_2$)为纵坐标,待测物血药浓度($x, \text{ng/mL}$)为横坐标,以加权法(权重系数为 $1/x^2$)进行线性回归,得回归方程为 $y=0.009\ 15x+0.002\ 66$ ($r=0.999\ 7$)。结果表明,右兰索拉唑血药浓度的线性范围为10~4 000 ng/mL,定量下限为10 ng/mL。

2.6.3 精密度与准确度试验 按“2.4.3”项下方法配制右兰索拉唑定量下限浓度(10 ng/mL)血浆样品和低、中、高质量浓度(20、200、3 200 ng/mL,下同)质控样品,各质量浓度平行配制5份,按“2.5”项下方法处理后,进样分析,计算批内精密度和准确度;连续测定3 d,计算批间精密度和准确度。结果显示,各质量浓度样品的批内RSD为1.37%~6.45%,准确度为94.40%~105.20%($n=5$);批间RSD为2.62%~9.83%,准确度为98.48%~103.10%($n=3$),表明本方法的精密度和准确度良好,详见表1。

2.6.4 提取回收率试验 按“2.4.3”项下方法配制右兰



注:1.右兰索拉唑;2.内标

Note: 1. dexlansoprazole; 2. internal standard

图1 典型MRM色谱图

Fig 1 Typical MRM chromatograms

表1 精密度与准确度试验结果($\bar{x} \pm s$)

Tab 1 Results of accuracy and precision tests($\bar{x} \pm s$)

理论质量浓度, ng/mL	批内($n=5$)				批间($n=15$)			
	精密度		准确度		精密度		准确度	
	实测质量浓度, ng/mL	RSD, %	准确度, %		实测质量浓度, ng/mL	RSD, %	准确度, %	
10	9.44 \pm 0.61	6.45	94.40		9.96 \pm 0.98	9.83	99.60	
20	20.68 \pm 0.56	2.72	103.40		20.12 \pm 1.98	9.82	100.60	
200	210.40 \pm 2.88	1.37	105.20		206.20 \pm 5.93	2.88	103.10	
3 200	3 220.00 \pm 59.16	1.84	100.63		3 151.33 \pm 82.54	2.62	98.48	

索拉唑低、中、高质量浓度质控样品;另以水为溶剂,配制对应质量浓度的标准水溶液;各质量浓度平行配制5份,按“2.5”项下方法处理后,进样分析。将质控样品中右兰索拉唑的峰面积与对应质量浓度标准水溶液中的

峰面积进行比较,计算提取回收率。结果显示,右兰索拉唑低、中、高质量浓度质控样品的提取回收率分别为(79.41 ± 1.44)%、(77.03 ± 1.33)%、(67.19 ± 1.10)% , RSD分别为1.81%、1.73%、1.64%(n=5);内标的提取回收率为(78.12 ± 1.28)% , RSD为1.64%(n=5)。

2.6.5 基质效应 取不同来源的空白血浆各200 μL,共6份,加入甲醇溶液(不含内标)800 μL,其余按“2.5”项下方法处理,取上清液,即得空白基质。向空白基质中分别加入右兰索拉唑一定质量浓度的标准溶液(含内标),使最终质量浓度与低、高质量浓度质控样品对应,各质量浓度平行配制3份,进样分析,得相应峰面积(A₁)。取与前者对应质量浓度右兰索拉唑低、高质量浓度的标准溶液(含内标),各质量浓度平行配制3份,进样分析,得相应峰面积(A₂)。所有样品均重复测定6次。

表2 稳定性试验结果($\bar{x} \pm s, n=3$)

Tab 2 Results of stability tests($\bar{x} \pm s, n=3$)

理论质量浓度,ng/mL	室温放置3 h		处理后室温放置3 h		反复冻融3次		冷冻放置3周	
	实测质量浓度,ng/mL	RSD, %	实测质量浓度,ng/mL	RSD, %	实测质量浓度,ng/mL	RSD, %	实测质量浓度,ng/mL	RSD, %
20	20.46 ± 1.18	5.75	20.49 ± 0.93	4.52	21.46 ± 1.14	5.31	20.20 ± 0.98	4.84
200	206.6 ± 5.10	2.47	204.67 ± 2.65	1.29	208.56 ± 7.18	3.44	199.11 ± 3.72	1.87
3 200	3 178.89 ± 39.83	1.25	3 191.11 ± 47.55	1.49	3 174.44 ± 94.49	2.98	3 047.78 ± 43.53	1.43

6只Beagle犬按“2.1”项下方法分组,单次口服参比制剂(60 mg)和受试制剂(60 mg)后,按“2.2”项下方法采样并处理,再按“2.3”项下色谱与质谱条件进样测定。结果,Beagle犬单次口服右兰索拉唑缓释胶囊参比制剂和受试制剂的平均药-时曲线见图2。

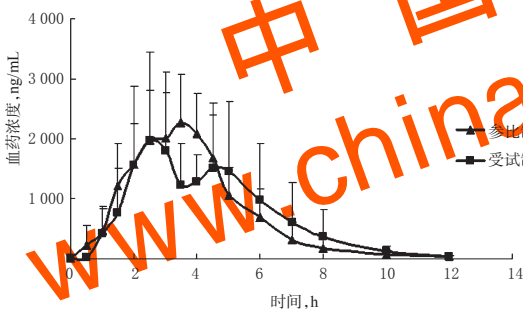


图2 Beagle犬单次口服右兰索拉唑缓释胶囊参比制剂和受试制剂的平均药-时曲线(n=3)

Fig 2 Mean plasma concentration-time curves of Dexlansoprazole sustained-release capsules reference preparation and test preparation in Beagle dogs after single oral administration (n=3)

采用DAS 3.1.6软件处理上述平均药-时曲线数据,计算两种制剂主要的药动学参数,结果见表3。

将参比制剂和受试制剂的AUC_{0-t}、AUC_{0-∞}、c_{max}经对数转换后进行方差分析,结果表明两种制剂上述参数比较,差异均无统计学意义(P>0.05)。经双侧t检验及(1-2α)%置信区间(CI)法计算得受试制剂AUC_{0-t}、AUC_{0-∞}、c_{max}的90%CI分别为参比制剂相应参数的83.2%~115.2%、90.1%~113.7%、81.5%~114.7%,均

基质效应=A₁/A₂×100%。结果显示,右兰索拉唑低、高质量浓度血浆样品的基质效应分别为(94.49 ± 2.67)%、(88.63 ± 1.42)% , RSD分别为2.83%、1.60%(n=18);内标的基质效应为(90.12 ± 2.56)% , RSD为2.84%(n=36),表明本方法基本可忽略基质效应的影响^[10]。

2.6.6 稳定性考察 按“2.4.3”项下方法配制右兰索拉唑低、中、高质量浓度质控样品,各质量浓度平行配制3份,按“2.5”项下方法处理后,进样分析。考察上述样品室温放置3 h、处理后室温放置3 h、反复冻融(-70~20℃)3次和-70℃冷冻放置3周后的稳定性。结果显示,在上述条件下,各质量浓度质控样品实测值的RSD均小于10%(n=3),符合生物样品定量分析要求^[10],详见表2。

2.7 药动学研究和生物等效性评价

表3 Beagle犬单次口服右兰索拉唑缓释胶囊参比制剂和受试制剂的主要药动学参数($\bar{x} \pm s, n=3$)

Tab 3 Main pharmacokinetic parameters of Dexlansoprazole sustained-release capsules reference preparation and test preparation in Beagle dogs after single oral administration ($\bar{x} \pm s, n=3$)

参数	参比制剂	受试制剂
AUC _{0-t} , ng·h/mL	8 892.48 ± 1 399.67	8 683.71 ± 1 167.88
AUC _{0-∞} , ng·h/mL	8 925.73 ± 1 399.64	9 053.08 ± 1 553.46
t _{1/2} , h	0.86 ± 0.40	1.48 ± 0.68
t _{max} , h	3.50 ± 0.71	3.75 ± 1.21
c _{max} , ng/mL	2 980.00 ± 487.40	2 863.33 ± 331.34

在80%~125%范围内,提示两者AUC_{0-t}、AUC_{0-∞}、c_{max}等效。两种制剂t_{max}的比较采用Wilcoxon检验,结果显示两者t_{max}比较,差异无统计学意义(P>0.05)。上述结果表明,右兰索拉唑缓释胶囊受试制剂与参比制剂在Beagle犬体内生物等效。

3 讨论

目前,关于右兰索拉唑在人和动物血浆中浓度的测定方法主要有高效液相色谱法(HPLC)和LC-MS/MS法,但存在样品处理过程复杂、灵敏度较低、采集时间较长等不足^[11-13]。本研究在已有文献的基础上对血浆样品处理方法进行了改进,通过筛选不同沉淀试剂及其与血浆的比例,最终选择了操作简便、提取效率较为稳定的血浆-甲醇(1:4, V/V)直接蛋白沉淀法。方法学考察结果显示,右兰索拉唑及内标的保留时间分别为0.59、0.60 min,右兰索拉唑血药浓度的线性范围为10~4 000 ng/mL,批内、批间RSD均低于10%,提取回收率较为稳定(RSD<2%),空白基质对血药浓度检测无干扰。这

提示该方法可适用于大批量生物样品中右兰索拉唑质量浓度的测定。

右兰索拉唑缓释胶囊利用双层缓释技术,可在不同部位释放不同肠溶颗粒,发挥药理学作用。有文献报道,人口服右兰索拉唑缓释胶囊后1~2 h,于近端小肠附近释放第1种颗粒,出现药-时曲线的首峰;服药后4~5 h,于远端小肠附近释放第2种颗粒,出现药-时曲线的第2个峰值^[2]。本研究发现,Beagle犬体内出现双峰的时间与人体有差异,达峰时间普遍较人提前,但仍然呈现双峰现象。据相关文献报道,由于Beagle犬与人同为哺乳类动物,在禁食状态下,Beagle犬的胃肠液pH和胃排空时间与人体较为接近,但小肠转运时间较短,胃肠道搅拌强度和机械破坏力较大,故可能导致药物在Beagle犬体内释放更快^[14]。

在本研究过程中笔者发现,Beagle犬 t_{max} 的个体差异较大(2.5~5 h),导致相应药动学参数差异较大,且参比制剂组平均药-时曲线的双峰现象不太明显。出现上述情况可能有以下两方面原因:(1)不同Beagle犬的小肠转运时间个体差异较大,为15~206 min不等,而小肠又是大多数药物被吸收的主要部位^[15],故药物代谢速率有所不同;(2)右兰索拉唑在Beagle犬体内的代谢主要与细胞色素P₄₅₀(CYP)2C19酶有关,而CYP2C19酶编码基因的多态性可能导致药物代谢存在快代谢和慢代谢两种情况,故药物代谢能力有所差异^[16]。

综上所述,本研究建立的LC-MS/MS法适用于Beagle犬血浆中右兰索拉唑浓度的测定,且两制剂在Beagle犬体内具有生物等效性,可为右兰索拉唑缓释胶囊的进一步开发以及临床应用提供参考。但本研究仅选用了6只Beagle犬,样本量较小,且Beagle犬个体差异明显,导致 t_{max} 等指标差异较大,因此,后续研究将增加样本量以缩小个体间差异;此外,将对药物在人与动物体内的代谢差异进行深入探讨。

参考文献

[1] 韩英. 右旋兰索拉唑的药理学特点及在胃食管反流病治疗中的应用[J]. 中国新药杂志, 2012, 21(6): 581-583、595.

[2] VAKILY M, ZHANG W, WU J, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of a known active PPIs with a novel dual delayed release technology, dexlansoprazole MR: a combined analysis of randomized controlled clinical trials[J]. *Curr Med Res Opin*, 2009, 25(3): 627-638.

[3] 魏玉娜, 杜秋, 曾明. 标准剂量和双倍剂量质子泵抑制剂对中度反流性食管炎内镜治愈率的网状Meta分析[J]. 实用药物与临床, 2017, 20(9): 1022-1029.

[4] NOUBARANI M, KEYHANFAR F, MOTEVALIAN M,

et al. Improved HPLC method for determination of four PPIs, omeprazole, pantoprazole, lansoprazole and rabeprazole in human plasma[J]. *J Pharm Pharm Sci*, 2010, 13(1): 1-10.

[5] FASS R, JOHNSON D, ORR W, et al. The effect of dexlansoprazole MR on nocturnal heartburn and GERD-related sleep disturbances in patients with symptomatic GERD[J]. *Am J Gastroenterol*, 2011, 106(3): 421-431.

[6] LEE RD, VAKILY M, MULFORD D, et al. Clinical trial: the effect and timing of food on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of dexlansoprazole MR, a novel dual delayed release formulation of a proton pump inhibitor: evidence for dosing flexibility[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2009, 29(8): 824-833.

[7] 宋素异, 刘奎利, 房伟. HPLC法测定右旋兰索拉唑缓释胶囊的光学纯度[J]. 中国药房, 2014, 25(29): 2754-2756.

[8] 陈娟, 张坤, 杨志强, 等. 右兰索拉唑缓释胶囊溶出度测定方法的研究[J]. 中国新药杂志, 2016, 25(23): 2659-2663.

[9] 国家食品药品监督管理局. 化学药物非临床药代动力学研究技术指导原则[S]. 2005-03.

[10] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典: 四部[S]. 2015年版. 北京: 中国医药科技出版社, 2015: 363-368.

[11] 孟庆彬, 唐静雅, 周立华, 等. 右旋兰索拉唑缓释胶囊在Beagle犬体内的药理学及生物等效性[J]. 沈阳药科大学学报, 2015, 32(5): 370-375、399.

[12] HOTHAKK, VIJAYA BHARATHI D, JAGADEESH B, et al. Development and validation of a highly sensitive LC-MS/MS method for quantitation of dexlansoprazole in human plasma: application to a human pharmacokinetic study[J]. *Biomed Chromatogr*, 2012, 26(2): 192-198.

[13] 房超, 李周, 丁存刚, 等. 右旋兰索拉唑双相释放胶囊在Beagle犬体内的药理学研究[J]. 中国医药工业杂志, 2011, 42(11): 827-830.

[14] 袁淋文, 杨劲. Beagle犬药动学研究在缓释制剂评价体系中的作用比较[J]. 中国新药杂志, 2015, 24(10): 1134-1140.

[15] KARARLI TT. Comparison of the gastrointestinal anatomy, physiology, and biochemistry of humans and commonly used laboratory animals[J]. *Biopharm Drug Dispos*, 1995, 16(5): 351-380.

[16] GRABOWSKI B, LEE RD. Absorption, distribution, metabolism and excretion of [¹⁴C] dexlansoprazole in healthy male subjects[J]. *Clin Drug Investig*, 2012, 32(5): 319-332.

(收稿日期: 2018-01-29 修回日期: 2018-05-15)

(编辑: 张元媛)