

中国健康志愿者口服两种晶型法莫替丁的药物动力学和药效学

刘春林, 高中, 王世祥, 沈文娟¹, 谭建权

(第二军医大学长海医院临床药理研究室, 上海 200433, 中国)

R369.1

Pharmacokinetics and pharmacodynamics of two morphologically homogenous forms of famotidine per os in Chinese healthy volunteers

LIU Gao-Lin, GAO Shen, WANG Shi-Xiang, SHEN Wen-Juan¹, TAN Jian-Quan
(Department of Clinical Pharmacology, Changhai Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China)

ABSTRACT The lg C of famotidine (Fam) A and B forms in plasma vs time curve following a single oral dose of 40 mg showed an one-compartment open model in 5 healthy volunteers. The $T_{1/2K_e}$ of Fam A and B forms = 3.06 and 3.48 h, T_{max} = 2.96 and 2.68 h, The C_{max} = 115 and 145 ng · ml⁻¹, AUC = 811 and 1190 h · ng · ml⁻¹, respectively. No significant difference was found in the pharmacokinetic and pharmacodynamic properties between Fam A and B forms. The mathematical model describing the whole course of blood concentration of Fam A and B forms in relation to inhibiting effects on gastric acid were: $E(A) = 100 \cdot C^{2.04} / (C^{2.04} + 15 \cdot 0^{2.04})$ and $E(B) = 100 \cdot C^{1.67} / (C^{1.67} + 14 \cdot 0^{1.67})$. Predication of blood drug concentration from pharmacodynamics or vice versa became possible using the mathematical equations.

KEY WORDS famotidine; pharmacokinetics; gastric juice; gastric acid

摘要 正常人单剂量 po 法莫替丁(Fam) A 晶和 B 晶 40 mg 后体内药时曲线呈一室模型。A 晶和 B 晶的 $T_{1/2K_e}$ 分别为 3.06 h 和 3.48 h; T_{max} 分别为 2.96 和 2.68 h; C_{max} : 分别为 115 和 145 ng · ml⁻¹; AUC 分别为 811 和 1190 h · ng · ml⁻¹。血药浓度与抑制胃酸分泌全过程的数学关系式 A 晶为 $E(A) = 100 \cdot C^{2.04} / (C^{2.04} + 15 \cdot 0^{2.04})$; B 晶为 $E(B) = 100 \cdot C^{1.67} / (C^{1.67} + 14 \cdot 0^{1.67})$ 。

Received 1990-12-11

Accepted 1992-10-11

¹ Shanghai Institute of Pharmaceutical Industry, Shanghai 200433, China

+14 · 0^{1.67}).

关键词 法莫替丁; 药物动力学; 胃液; 胃酸

法莫替丁(famotidine, Fam)对组胺或胃泌素等刺激引起的胃酸分泌有较强的抑制作用,临床上主要用于胃和十二指肠溃疡及 Zollinger-Ellison 综合症的治疗⁽¹⁻³⁾。Fam 同质异型体的 mp, IR 光谱存在着明显的差别⁽⁴⁻⁶⁾,但有关不同晶型 Fam 人体内生理活性的对比研究尚未见有文献报道。本文利用上海医药工业研究院研制的 Fam A 晶和 B 晶在正常人体内进行了药物动力学和药效学研究,拟尝试以结合模型的技术来分析和推测血浆药物浓度和药效之间的关系,为 Fam 的工业生产和临床应用提供参考依据。

MATERIALS AND METHODS

仪器 Hitachi 655A-12 型高效液相色谱仪及其附件。

试药 Fam A 晶标准品, mp 170°C, 纯度 99.17%, 批号 890916; Fam B 晶标准品, mp 163°C, 纯度 99.23%, 批号 900203; Fam 糖衣片(A 晶, 20 mg/片, 批号 900201; B 晶, 20 mg/片, 批号 900106),均由上海医药工业研究院提供。

试验对象 健康志愿者 10 人,随机分成 A, B 两组,每组 5 人。两组年龄分别为 21.0 ± 0.7 和 20.8 ± 0.4 a, 体重分别为 59 ± 4 和 59 ± 6 kg, 身高分别为 171 ± 3 和 171 ± 4 cm。试验前体检肝肾功能正常,无心脏及消化道病史,4 wk 内未有任何服药史。志愿者受试的前日晚禁食,空腹过夜后,次日晨空腹服药,12 h 内禁食、禁水,室温控制在 20-25°C。

血药浓度测定 利用 HPLC 法⁽⁶⁾测定 Fam 血浓度。取待测血浆 0.5-1.0 ml,注入 PT 硅胶小柱,乙晴 1 ml 洗涤,收集洗脱液,氮流,水浴 40°C 减压蒸干,残留物用 HAc 0.17 mol · L⁻¹ 50 μl 溶解,取 10-20 μl HPLC 进样。Fam 标准品的检测限为 1 ng,血

浆最低检测浓度为 $5 \text{ ng} \cdot \text{ml}^{-1}$, 方法的回收率为 96.9%, 日内与日间的 CV 小于 6%.

RESULTS

Fam 的药物动力学 A, B 两组受试者分别 *po* Fam A 晶(或 B 晶) 40 mg, 于给药前及给药后 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10 和 12 h 时由肘静脉取血 2.0-2.5 ml, 加肝素抗凝离心取血浆 0.5-1.0 ml. 测定药物浓度, 药时曲线符合开放性一室模型(Fig 1).

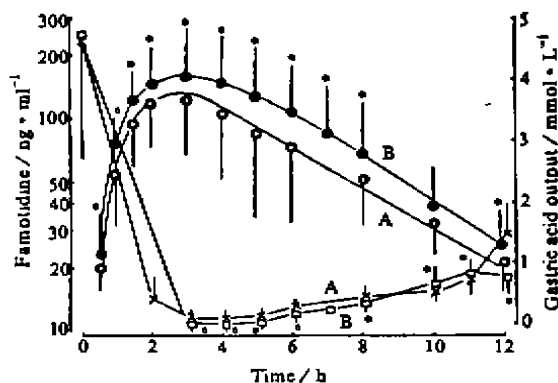


Fig 1. Famotidine A (○) and B (●) concentrations in plasma and effect of A (×) and B (□) on gastric acid output after *po* 40 mg in 5 healthy volunteers. $\bar{x} \pm s$. * $P > 0.05$ vs A form.

实验所得血药浓度-时间数据在 IBM-PC 计算机上用 MCPKP 药物动力学程序⁽⁷⁾ 自动迭代拟合, 亦是一室优于二室模型. 按一室模型求得药物动力学参数(Tab 1), *t* 检验结果表明 Fam A 晶和 B 晶的药物动力学参数无显著差异 ($P > 0.05$).

Fam 的药效学

1 胃液 pH, 胃液量和胃酸分泌量测定 受试者空腹过夜, 次晨服药前插入胃管, 抽空胃液后, 再继续抽引 1 h (吸引器工作压力为 25 kPa), 计总量, 试纸法测定胃液 pH; 并将收集的胃液用纱布过滤, 去除粘液, 吸取 5 ml, 用 NaOH $0.1 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 滴定, 计算基础胃液排泌值, 继之于用药后不同时间按上法测定胃液 pH, 胃液量和胃酸分泌量, 结果最大效应出现的时间滞后于血药浓度峰值出现的时间(Fig 1

和 Fig 2).

Tab 1. Pharmacokinetic parameters of famotidine forms A and B after *po* a single dose of 40 mg in 5 healthy volunteers. $\bar{x} \pm s$. * $P > 0.05$ vs form A.

Parameters	Famotidine A	Famotidine B
K_a/h^{-1}	0.92 ± 0.57	$1.0 \pm 0.5^*$
K_e/h^{-1}	0.24 ± 0.06	$0.21 \pm 0.06^*$
$T_{1/2\alpha}/h$	1.03 ± 0.56	$0.9 \pm 0.5^*$
$T_{1/2\beta}/h$	3.06 ± 0.75	$3.5 \pm 1.0^*$
T_{max}/h	2.96 ± 0.75	$2.7 \pm 0.6^*$
$C_{max}/ng \cdot ml^{-1}$	115 ± 23	$145 \pm 85^*$
$AUC/ng \cdot h \cdot ml^{-1}$	811 ± 475	$1190 \pm 740^*$
Lag time/h	0.60 ± 0.18	$0.5 \pm 0.3^*$

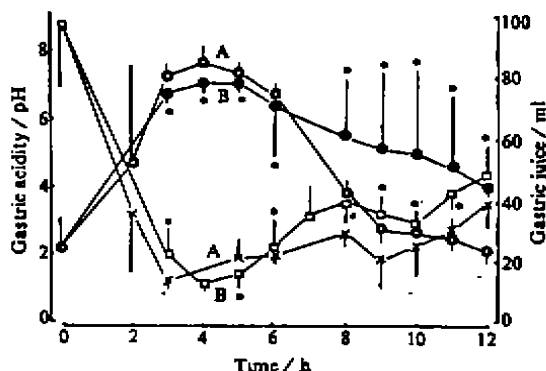


Fig 2. Gastric pH after *po* famotidine A (○) and B (●), and gastric juice after A (×) and B (□) 40 mg in 5 healthy volunteers. $\bar{x} \pm s$. * $P > 0.05$ vs A form.

2 Fam 血药浓度与胃酸分泌抑制率的关系 不同时间测得的胃酸分泌值与血药浓度数据见 Tab 2.

以效应强度 *E* (为每一血药浓度时的胃酸排泌抑制率, 抑制率(%) = ((基础值 - 测定值)/基础值) × 100) 与最大效应强度 E_{max} (此处取作 100) 关系的对数值 $\lg[E \cdot (E_{max} - E)^{-1}]$ 为纵轴, 血药浓度的对数 $\lg C$ 为横轴, 线性回归分别求得 Fam A 晶型的 Hill 系数(直线的斜率) $b = 2.04$, EC_{50} (相当于 50% 最大效应时的 Fam 浓度) 为 $15.0 \text{ ng} \cdot \text{ml}^{-1}$. Fam B 晶型的 $b = 1.67$, $EC_{50} = 14.0 \text{ ng} \cdot \text{ml}^{-1}$. 将有关数

Tab 2. Famotidine A and B concentration in plasma after *po* 40 mg in relation to inhibiting effect upon gastric acid output. $n=5$, $\bar{x}\pm s$.

Time/h	Famotidine/ $\text{ng}\cdot\text{ml}^{-1}$		Intragastric acid output/ mmol	
	A	B	A	B
Control			4.81 \pm 2.6	4.8 \pm 2.6
2	119 \pm 44		0.38 \pm 0.14	
3	120 \pm 51	157 \pm 101	0.12 \pm 0.04	0.024 \pm 0.010
4	103 \pm 53	147 \pm 98	0.11 \pm 0.05	0.04 \pm 0.02
5	81 \pm 51	128 \pm 86	0.13 \pm 0.09	0.04 \pm 0.03
6	73 \pm 43	107 \pm 73	0.17 \pm 0.14	0.04 \pm 0.03
7		86 \pm 52		0.21 \pm 0.05
8	50 \pm 20	68 \pm 52	0.47 \pm 0.23	0.48 \pm 0.29
10	33 \pm 10	37 \pm 20	0.8 \pm 0.4	0.85 \pm 0.21
12	20 \pm 5	25 \pm 13	1.5 \pm 0.5	1.3 \pm 0.3

值代入 Hill 方程: $E = E_{\max} \cdot C^h / (C^h + EC_{50})$, 分别求得 Fam A 晶和 B 晶血药浓度与药效学的关系 $E(A) = 100 \cdot C^{2.04} / (C^{2.04} + 15.0^{2.04})$; $E(B) = 100 \cdot C^{1.67} / (C^{1.67} + 14.0^{1.67})$.

DISCUSSION

Fam A 晶和 B 晶体内 T_{\max} 分别为 2.96 和 2.7 h, 由 Fig 1 和 Fig 2 可以看到体内最大药效作用约 4 h 时才出现, 药效出现滞后现象提示药物到达受体部位产生效应需要一个时间过程, 或者 Fam 的代谢物亦具有生理活性, 但确切的机制尚待研究.

以胃酸抑制率作为药效学指标, 利用 Hill 方程推导出描述 Fam A 晶和 B 晶血药浓度—药效的数学表达式, 对于推测血药浓度与药效的关系, 拟定个体化给药方案及临床药效监护具有一定的参考价值. 由于药物效应滞后于药物浓度约 1 h, 因此利用 Hill 方程推导出的数学式能预测 1 h 后的效应关系.

文献报道⁽⁸⁾, Fam 的 EC_{50} 为 $13 \text{ ng}\cdot\text{ml}^{-1}$, 本研究分别测得 Fam A 晶和 B 晶的 EC_{50} 为 $15.0 \text{ ng}\cdot\text{ml}^{-1}$ 和 $14.0 \text{ ng}\cdot\text{ml}^{-1}$, 在此浓度时, 临床上能够观察到胃酸分泌得到适当的抑制, 而把浓度升高一倍时, Fam A 晶和 B 晶的效应预期可分别增加 30% 和 26%, 而再增加浓度时, 不仅获效甚微, 而且可能会导致白细胞下降和肝肾功 能损害. *po* Fam A 晶和 B 晶 40 mg, 胃酸分泌最大抑制率分别为 97% 和 99%.

用药后 12 h 时抑制率仍达 68% 和 72%, 提示用国产 Fam 无论是 A 晶或 B 晶, 对正常人胃酸分泌均有较强的抑制作用, 但病理情况下, Fam 不同晶型的作用特性尚待研究.

ACKNOWLEDGMENTS 高秀华和张洪富参加部分实验工作.

REFERENCES

- 1 Lyon DT. Efficacy and safety of famotidine in the management of benign gastric ulcers. *Am J Med* 1986; 81 Suppl 4B: 33-41.
- 2 Simon B, Dammann HG, Jakob G, Miederer SE, Muller P, Ottenjann R, et al. Famotidine versus ranitidine for the short-term treatment of duodenal ulcer. *Digestion* 1985; 32 Suppl 1: 32-7.
- 3 Ryan JR, Vargas R, McMahon FG, Chremos AN. Comparison of effects of oral and intravenous famotidine on inhibition of nocturnal gastric acid secretion. *Am J Med* 1986; 81 Suppl 4B: 60-4.
- 4 Bod P, Harsanyi K, Hegedus B, Bogsch E, Felcs E, Peter I, et al. inventors. Pett CP, et al. representative. Morphologically homogenous forms of famotidine and processes for their preparation. *Eur patent* 0 255 747. 1987 Aug 4.
- 5 Ballester-Rodes M, Palomo-Nicoisau FE, Palomo-Coll AL, inventors. Ballester-Rodes A, representative. Famotidine polymorphic forms and their preparation process. *Eur patent* 0 297 019. 1988 Jun 1.
- 6 Liu GL, Ge S, Wang SX, Xu GM. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of intravenous famotidine in healthy volunteers. *Acad J Sec Mil Med Univ* 1991; 12: 336-40.
- 7 Xia WJ, Cheng ZR. MCPKP-a microcomputer program specialized for pharmacokinetic compartment analysis. *Acta Pharmacol Sin* 1988; 9: 188-92.
- 8 Fukuda Y, Ikezoe I, Okabayashi M, Ohama I, Shimoyama T. Effect of histamine H_2 -receptor antagonist, famotidine, on gastric secretion in healthy subjects. *Clin Ther* 1987; 9: 528-34.