

## 吡仑帕奈片在健康受试者中的生物等效性研究

程玲<sup>1</sup>, 徐满<sup>1</sup>, 秦月雯<sup>1</sup>, 张晶波<sup>1</sup>, 陈金喜<sup>2</sup>, 吕朗<sup>1\*</sup>

1. 江西青峰药业有限公司, 江西 赣州 341000

2. 新郑华信民生医院, 河南 郑州 451100

**摘要:** **目的** 考察在空腹、餐后条件下健康受试者口服吡仑帕奈片受试制剂和参比制剂体内吡仑帕奈的血药浓度和药动学参数, 评价吡仑帕奈片的生物等效性和安全性。 **方法** 采用健康受试者在空腹、餐后的单中心、单剂量、两制剂、随机、开放、两周期、自身交叉对照试验设计的人体生物等效性研究。空腹和餐后组健康受试者分别口服 4 mg 吡仑帕奈片受试制剂或参比制剂, 采用 HPLC-MS/MS 法测定血浆中吡仑帕奈的浓度, 药动学使用 Phoenix WinNonlin 8.1 软件的非房室模型计算各受试者的药动学参数, 使用 SAS 9.4 软件进行临床安全性统计分析。 **结果** 空腹、餐后试验吡仑帕奈片受试制剂和参比制剂的最大血药浓度 ( $C_{max}$ ) 分别为 ( $181.20 \pm 46.14$ )、( $168.60 \pm 47.98$ )、( $130.44 \pm 28.59$ )、( $139.15 \pm 39.99$ ) ng/mL, 药时曲线面积 ( $AUC_{0-t}$ ) 分别为 ( $7\ 587.46 \pm 2\ 975.40$ )、( $7\ 485.88 \pm 2\ 910.03$ )、( $7\ 820.54 \pm 3\ 229.68$ )、( $7\ 528.88 \pm 2\ 325.94$ ) h·ng/mL。两组吡仑帕奈片两种制剂的主要药动学参数几何均值均在生物等效性 80.00%~125.00%。空腹试验组和餐后试验组不良事件发生率分别为 46.70%、50.00%, 未出现严重不良事件。 **结论** 吡仑帕奈片受试制剂和参比制剂具有生物等效性, 单次服用安全且耐受性良好。

**关键词:** 吡仑帕奈片; 吡仑帕奈; 药动学; 生物等效性; HPLC-MS/MS

中图分类号: R969.1 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2023)02-0323-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2023.02.010

## Bioequivalence of Perampanel Tablets in healthy subjects

CHENG Ling<sup>1</sup>, XU Man<sup>1</sup>, QIN Yue-wen<sup>1</sup>, ZHANG Jing-bo<sup>1</sup>, CHEN Jin-xi<sup>2</sup>, LÜ Lang<sup>1</sup>

1. Jiangxi Qingfeng Pharmaceutical Industry Co., Ltd., Ganzhou 341000, China

2. Hopeshine-Minsheng Hospital of Xinzheng, Zhengzhou 451100, China

**Abstract: Objective** To investigate the plasma concentrations and pharmacokinetic parameters of perampanel in human body of healthy subjects *po* administered with the test and reference preparation of Perampanel Tablets under fasting and fed conditions, and to evaluate of the bioequivalence and safety of two preparations. **Methods** A single center, single dose, two preparations, randomized, open-label, two-cycle, and self-cross controlled trial design on bioequivalence of healthy subjects under fasting and fed conditions was studied. Subjects were *po* administered with the test or reference preparation of 4 mg Perampanel Tablets under both fasting and fed conditions, respectively. The concentration of perampanel in plasma was determined by LC-MS/MS method, the pharmacokinetic parameters were calculated by Phoenix WinNonlin 8.1 in non-compartment model, and the statistical analysis of clinical safety were evaluated by SAS 9.4 software. **Results** The main pharmacokinetics parameters  $C_{max}$  and  $AUC_{0-t}$  of the test and reference preparation of Perampanel Tablets under fasting and fed conditions were as follows: ( $181.20 \pm 46.14$ ), ( $168.60 \pm 47.98$ ), and ( $130.44 \pm 28.59$ ) and ( $139.15 \pm 39.99$ ) ng/mL; ( $7\ 587.46 \pm 2\ 975.40$ ), ( $7\ 485.88 \pm 2\ 910.03$ ), and ( $7\ 820.54 \pm 3\ 229.68$ ), ( $7\ 528.88 \pm 2\ 325.94$ ) h·ng/mL. The geometric mean ratios of the main pharmacokinetic parameters of the two groups of Perampanel Tablets were 80.00% — 125.00%. The incidence of adverse events in the fasting and fed conditions groups were 46.70% and 50.00%, respectively, and no serious adverse events occurred. **Conclusion** The test and reference preparation of Perampanel Tablets are bioequivalent, safe and well tolerated in a single dose.

**Key words:** Perampanel Tablets; perampanel; pharmacokinetics; bioequivalence; HPLC-MS/MS

收稿日期: 2022-10-13

作者简介: 程玲 (1985—), 女, 工程师, 本科, 从事临床研究。E-mail: chengling@qfyy.com.cn

\*通信作者: 吕朗 (1978—), 男, 工程师, 硕士, 从事临床研究。E-mail: lulang@qfyy.com.cn

癫痫是由多种病因引起的慢性脑部疾病,以脑神经元过度放电导致反复性、发作性和短暂性的中枢神经系统功能失常为特征<sup>[1]</sup>。癫痫在任何年龄、地区和种族的人群中都有发病,发病高峰在儿童青少年时期和老年期<sup>[2]</sup>。据世界卫生组织估计,全球大约有 5 000 万癫痫患者;国内流行病学资料显示,我国癫痫的患病率在 0.4%~0.7%<sup>[3]</sup>。吡仑帕奈是日本卫材株式会社研发的一种高选择性、非竞争性的  $\alpha$ -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异唑丙酸 (AMPA) 型谷氨酸受体拮抗剂<sup>[4]</sup>,通过抑制突触后 AMPA 受体谷氨酸活性,减少神经元过度兴奋,达到预防和治疗癫痫疾病的目的<sup>[5]</sup>。吡仑帕奈片用于成人和 12 岁及以上儿童部分发作性癫痫患者(伴有或不伴有继发性全面性癫痫发作)的加用治疗,已经由卫材(中国)药业有限公司在 2021 年上市销售。

吡仑帕奈口服后易被吸收,从胃肠道完全吸收,并在摄入后约 1 h 迅速达到其最大血浆浓度,首过代谢可忽略不计,并在 2 周后以明显的稳态血浆浓度缓慢消除。在摄入高脂肪膳食的同时给予吡仑帕奈,对最大血药浓度 ( $C_{max}$ ) 或总暴露量 ( $AUC_{0-inf}$ ) 没有影响。与空腹条件下相比,进食状态下达峰时间 ( $t_{max}$ ) 延迟约 1 h。体外研究数据显示,大约 95% 的吡仑帕奈与血浆蛋白结合,并通过初级氧化和后续葡萄糖酸化大量代谢。吡仑帕奈主要由 P450 酶系统的 CYP3A4 代谢,但也可能涉及其他 CYP 酶,它不起酶诱导剂或抑制剂的作用。吡仑帕奈通过一级消除动力学代谢,大约 70% 的剂量通过粪便消除,其余部分随尿排出,在尿液和粪便中,回收的放射性物质主要是氧化代谢物和共轭代谢物的混合物。吡仑帕奈的平均半衰期 ( $t_{1/2}$ ) 为 105 h<sup>[6-7]</sup>。本研究采用单中心、随机、开放、两制剂、两序列、两周期、自身交叉的生物等效性试验设计,采用高效液相色谱-质谱 (HPLC-MS/MS) 法测定健康受试者在空腹和餐后状态下服用 4 mg 吡仑帕奈片后血浆中吡仑帕奈的药物质量浓度,旨在考察自制吡仑帕奈片与原研药在健康受试者中的药动学特征和生物等效性。

## 1 材料与对象

### 1.1 仪器与药品

LC-30AD 高效液相色谱仪(日本岛津公司),ESI 离子源;API4000 串联质谱仪(美国 Applied Biosystem 公司)。受试制剂(T):吡仑帕奈片,规格 4 mg/片,批号 20210416,江西青峰药业有限公

司提供;参比制剂(R):吡仑帕奈片,商品名:卫克泰,规格 4 mg/片,批号 128151, Eisai Co., Ltd. (Kawashima Factory) 生产。吡仑帕奈对照品,质量分数 96.3%,批号 3378-049A1, TLC Pharmaceutical Standards。内标吡仑帕奈-d5 对照品,质量分数 95.8%,批号 3378-073A3, TLC Pharmaceutical Standards。

### 1.2 研究对象

本研究经新郑华信民生医院医学伦理委员会的审查同意。伦理审查批件编号 XZEC-2021-017、XZEC-C-F39。所有受试者均自愿签署知情同意书。

入选标准:(1) 18 周岁以上,男、女性体质量分别不低于 50、45 kg,体质量指数在 19~26 kg/m<sup>2</sup>;(2) 全身体格检查、生命体征、血常规、血生化、尿常规、凝血功能、12 导联心电图等检查指标结果正常或异常无临床意义。(3) 6 个月内无妊娠或生育计划、无捐献精或捐卵计划,并自愿采取有效物理避孕措施。非妊娠期哺乳期女性。

排除标准:(1) 既往对吡仑帕奈及其制剂辅料过敏或过敏体质;(2) 血清学检查呈阳性;(3) 有严重疾病史或现患有干扰试验结果的任何疾病或生理情况;(4) 有药物滥用史、药物依赖史、酗酒史、嗜烟者;(5) 筛选前 6 个月内接受过重大手术或既往接受了可能显著影响研究药物体内过程或安全性评价的手术;(6) 首次给药前 30 d 内使用过任何药物、保健品和疫苗;(7) 药物筛查检测阳性;(8) 不能遵守统一饮食、饮食不规律或吞咽困难;(9) 采血困难或有晕针史、晕血史;(10) 受试者从事的职业需要进行高空作业、车辆驾驶等对运动协调能力需求较高的活动;(11) 既往长期过量摄入含咖啡因和/或茶碱、可可碱的饮料或研究首次给药前 48 h 内摄入任何富含咖啡因和/或茶碱、可可碱的食物或饮料;(12) 既往长期摄入富含葡萄柚的饮料或食物或研究首次给药前 48 h 内摄入过任何富含葡萄柚的饮料或食物;(13) 筛选前 3 个月内参加过其他临床试验;(14) 筛选前 3 个月内献血或失血超过 400 mL。

根据既往研究<sup>[8]</sup>,假定双单侧  $\alpha=0.05$ ,  $\beta=0.2$ , Intra-CV=25%,把握度为 80%,受试制剂和参比制剂几何均值比为 0.95,生物等效区间为[80.00%~125.00%],采用 PASS (Version 15.0.5) 计算样本例数为 28 例。考虑到受试者脱落,空腹计划入组 30 例受试者,餐后计划入组 32 例受试者。空腹试验组

共筛选 51 例受试者, 实际入组 30 例, 餐后试验组共筛选 56 例受试者, 实际入组 32 例。空腹组受试者和餐后组受试者全部完成试验, 均纳入安全性分析集、药动学参数集和生物等效性分析集。

## 2 方法与结果

### 2.1 给药方法

本研究为健康受试者在空腹、餐后的单中心、单剂量、两制剂、随机、开放、两周期、自身交叉对照试验设计的人体生物等效性研究。筛选期选择合格的健康成年受试者 30 例(空腹)和 32 例(餐后)按 1:1 随机至 TR(受试制剂/参比制剂)组和 RT(参比制剂/受试制剂)组, 按顺序交叉给药。空腹组和餐后组清洗期均为 49 d。受试者于每个周期前 1 d 入住 I 期临床试验研究室, 给药前禁食不禁水 10 h 以上。

### 2.2 血样本采集

空腹组受试者于每个周期给药当天以 240 mL 温水送服 4 mg 受试制剂或参比制剂, 分别于给药前 0 h、给药后 15、30、45 min 以及 1、1.25、1.5、2、3、4、6、8、12、24、48、72、120、168、240、336 h 采血。餐后组受试者于给药前 30 min 进食高脂高热量饮食, 并在 30 min 内进餐完毕, 在 30 min 时 240 mL 温水送服 4 mg 受试制剂或参比制剂, 分别于给药前 0 h、给药后 15、30 min 以及 1、1.5、2、2.5、3、3.5、4、4.5、5、7、9、12、24、48、72、120、168、240、336 h 采血。每个采血时间点由上肢静脉采集全血约 4 mL, 置于含 EDTA-K2 抗凝剂采血管中, 采集后 1 h 内, 在 4 °C (2~8 °C) 下, 以 4 000 r/min 离心 10 min, 分离的血浆分装到检测管和备份管, 检测管约 1 mL, 剩余的分装至备份管。离心结束 1 h 内将分装血样直接放置到-80 °C (温度范围-60~-90 °C) 超低温冰箱中保存。清洗 49 d 后进行下一个周期给药, 流程同上。

### 2.3 样品处理和数据处理

**2.3.1 色谱条件** Inert sustain AQ-C<sub>18</sub> HP 色谱柱(50 mm×2.1 mm, 3 μm); 流动相: 含 2 mmol/L 醋酸铵和 0.1% 甲酸的水溶液(A)-0.1% 甲酸乙腈溶液(B), 梯度洗脱(0~1.40 min, 60% B, 1.40~2.20 min, 60%~95% B, 1.50~2.30 min, 95%~45% B); 体积流量: 0.6 mL/min; 柱温: 40 °C; 进样量: 20 μL。

**2.3.2 质谱条件** 正离子电喷雾离子化(ESI)电离模式, 多反应监测模式(MRM)扫描模式; 离子源喷雾电压(IS): 4 000 V; 离子源温度(TEM): 550 °C;

吡仑帕奈和吡仑帕奈-d<sub>5</sub> 去簇电压分别为 95.00、90.00 V, 用于定量分析的离子反应吡仑帕奈 m/z 350.10→219.10, 吡仑帕奈-d<sub>5</sub> m/z 355.20→220.20。

**2.3.3 分析样品溶液的制备** 吡仑帕奈储备液: 取适量吡仑帕奈对照品, 完全溶解于适量甲醇中, 制得 1.00 mg/mL 吡仑帕奈储备液。内标储备液: 取适量吡仑帕奈-d<sub>5</sub> 对照品, 完全溶解于适量甲醇中, 制得 1.00 mg/mL 内标储备液。工作溶液的制备: 用 50% 甲醇稀释上述吡仑帕奈储备液, 制得标准曲线样品工作溶液和质控样品工作溶液, 用 50% 甲醇稀释内标储备液制得内标工作溶液, 将以上工作溶液于-20 °C 条件下透明玻璃瓶中储存。标准曲线和质控样品制备: 使用移液器向 380 μL 空白基质中加入 20.0 μL 标准曲线工作溶液或质控样品工作溶液, 混合均匀, 标准曲线样品质量浓度分别为 0.200、0.400、1.00、6.00、30.00、120.00、180.00 ng/mL, 质控样品质量浓度分别为 0.20、0.60、6.25、100.00、160.00 ng/mL。稀释质控样品: 800 ng/mL (DQC), 以空白血浆稀释该稀释质控样品(稀释因子为 5), 制得 160 ng/mL 测试样品。

**2.3.4 样品处理** 血液样品预处理方法为蛋白沉淀。将预制备样品转移到 2.2 mL 96 孔聚丙烯板中, 常规基质样品(测试样品包括选择性定量下限样品(LLOQ A~L)、基质稳定性样品等): 分别向标准曲线样品、质控样品和测试样品的孔位中加入 50.0 μL 混合样品和 50.00 ng/mL 内标工作溶液 50.00 μL; 向空白样品(Double Blank、Blank\_A~L)的孔位中加入 50 μL 混合空白基质和 50% 甲醇溶液 50.00 μL; 向空白质控样品(Control Blank)的孔位中加入 50.0 μL 混合空白基质和 50.00 ng/mL 内标工作溶液 50.00 μL; 向定量上限不添加内标样品(ULOQ-no IS)的孔位中加入 50.0 μL ULOQ 样品和 50% 甲醇溶液 50.00 μL。基质效应测试样品、基质效应参比溶液样品及回收率参比样品: 向回收率参比样品(R\_LQC、R\_MQC 和 R\_HQC)和基质效应测试样品(M\_LQC、M\_MQC 和 M\_HQC)的孔位中加入 50.00 μL 混合空白基质和 50% 甲醇溶液 50.00 μL; 向基质效应参比溶液样品(N\_LQC、N\_MQC 和 N\_HQC)的孔位中加入 50.00 μL 混合水和 50% 甲醇溶液 50.00 μL。以上样品板涡旋混匀至少 1 min 后, 向所有样品中加入 400 μL 乙腈, 涡旋混匀 10 min 以上, 随后将上述样品板于 4 °C, 4 000 r/min 离心 10 min。转移 200 μL 上清液至另一干净的 96

孔聚丙烯板中,向常规基质样品中添加 200  $\mu\text{L}$  水,向基质效应测试样品、基质效应参比溶液样品和回收率参比样品中分别加入 40.0  $\mu\text{L}$  相应的中间溶液(中间溶液制备来源于对应浓度的待测物工作溶液、内标工作溶液,所有样品最终进样浓度与对应浓度水平的常规基质样品进样浓度一致)和 160  $\mu\text{L}$  水,涡旋混匀至少 5 min 后转移至自动进样器中。

**2.3.5 数据处理** 采用 Analyst 软件(版本 1.7.2,美国应用生物系统公司)进行数据采集、积分和测试样品浓度计算,均采用自动积分方法。对理论质量浓度与响应值(待测物与内标峰面积比值)进行线性回归,权重因子为  $1/x^2$ 。

## 2.4 HPLC-MS/MS 法测定吡仑帕奈的方法学考察

**2.4.1 选择性试验** 将全血于  $-80\text{ }^\circ\text{C}$  条件下冷冻至少 30 min,解冻后涡旋至少 1 min 后离心(离心力  $1\ 700\times g$ ,  $4\text{ }^\circ\text{C}$ , 10 min),取上清液与常规空白基质按照 1:49 混合,制得溶血空白基质。使用 Intralipid-20% 脂肪乳和受试者高脂饮食后采集的符合临床检测高脂标准的空白基质,以体积比 1:39 混合制得高脂空白基质(其中加入脂类质量浓度约为 5 mg/mL)。结果 6 个不同来源的空白正常基质(常规空白基质)、3 个来源的空白溶血基质、3 个来源的空白高脂基质对分析物和内标无明显干扰,不影响定量分析。内标对待测物的检测无明显干扰,不影响定量分析。待测物对内标的检测无明显干扰,不影响定量分析。

**2.4.2 标准曲线与定量下限** 使用空白基质制备吡仑帕奈标准曲线质量浓度分别为 0.20、0.40、1.00、6.00、30.00、120.00、180.00、200.00 ng/mL,对理论质量浓度与响应值进行线性回归,采用最小二乘法对标准曲线所有质量浓度点进行拟合,平均标准曲线方程为  $Y=0.037\ 8X-0.000\ 304$  ( $R^2=0.9981$ )。吡仑帕奈线性范围为 0.20~200.00 ng/mL,最低定量下限为 0.200 ng/mL。

**2.4.3 准确度与精密度试验** 最低质控样品(LLQQ QC)、低浓度质控样品(LQC)、次中浓度质控样品(GMQC)、中浓度质控样品(MQC)、高浓度质控样品(HQC)和稀释质控样品(DQC)质量浓度分别为 0.20、0.60、6.25、100、160、800 ng/mL。各质量浓度质控样品的批内、批间精密度试验的 RSD 值均小于 15%。

**2.4.4 稳定性试验** 待测物储备液和工作液分别在室温下放置 23 h,在  $-20\text{ }^\circ\text{C}$  下放置 85 d;内标储

备液和工作液分别在室温下放置 23 h,在  $-20\text{ }^\circ\text{C}$  下放置 85 d;全血样品离心分离前基质中待测物分别在室温白光、冰浴白光下放置 2 h;血浆基质样品前处理过程中在室温黄光下放置 20 h;制备后的样品在  $8\text{ }^\circ\text{C}$  条件下放置 187 h;血浆基质样品在  $-80\text{ }^\circ\text{C}$  条件下循环冻融 5 次;血浆基质样品分别在  $-80$ 、 $-20\text{ }^\circ\text{C}$  条件下放置 85 d 后稳定性均良好。

**2.4.5 提取回收率试验** 吡仑帕奈在高、中、低 3 种质量浓度的平均提取回收率分别为 96.70%、100.70%、98.30%,内标平均回收率为 97.70%。

**2.4.6 残留试验** 批量样品检测过程中的残留结果发现,待测物的残留为 0~4.70%,内标无残留,结果表明,分析物、内标残留均可忽略,不影响定量结果。

## 2.5 药动学数据和统计学处理

药动学使用 Phoenix WinNonlin 8.1 软件的非房室模型计算各受试者的药动学参数,包括  $C_{\text{max}}$ 、药时曲线面积( $\text{AUC}_{0-t}$ )、 $\text{AUC}_{0-\infty}$ 、 $t_{\text{max}}$ 、 $t_{1/2}$ 、 $\lambda_z$  和  $\text{AUC}_{\% \text{Extrap}}$ 。使用 SAS 9.4 软件进行临床安全性统计分析。基于生物等效性合集(BES),采用线性混合效应模型对受试制剂和参比制剂经自然对数转换后的药动学参数  $\text{AUC}_{0-t}$ 、 $\text{AUC}_{0-\infty}$  和  $C_{\text{max}}$  进行方差分析(ANOVA)。方差分析模型中制剂、给药序列和周期为固定效应,嵌套于序列中的受试者为随机效应。将  $C_{\text{max}}$ 、 $\text{AUC}_{0-t}$ 、 $\text{AUC}_{0-\infty}$  经对数转换后进行双单侧  $t$  检验,计算其几何均值比率(受试制剂/参比制剂)90%的置信区间,落在 80.00%~125.00%,判断为生物等效。若受试者的  $\text{AUC}_{\% \text{Extrap}} > 20\%$ ,  $\text{AUC}_{0-\infty}$  不纳入分析。

**2.5.1 血药浓度-时间曲线** 空腹和餐后试验中受试者口服受试制剂和参比制剂的血药浓度-时间曲线见图 1。

**2.5.2 药动学参数** 受试者单次口服 4 mg 吡仑帕奈片受试制剂和参比制剂后,用非房室模型计算主要药动学参数,结果见表 1。

## 2.6 生物等效性评价

空腹试验中,健康受试者口服吡仑帕奈片受试制剂和参比制剂后,主要药动学参数  $C_{\text{max}}$ 、 $\text{AUC}_{0-t}$ 、 $\text{AUC}_{0-\infty}$  几何均值比及其 90% 置信区间分别为 108.17% (98.91%~118.31%)、101.31% (97.19%~105.63%)、102.86% (97.10%~108.97%),均在生物等效范围 80.00%~125.00%。根据相关指导原则,吡仑帕奈片为长半衰期、对于药物分布和清除个体

内变异较小的药物品种, 药动学参数  $C_{\max}$ 、 $AUC_{0-t}$ 、 $AUC_{0-\infty}$  的个体内变异系数分别为 20.61%、9.49%、9.92%, 因此, 本品符合低变异药物品种特性, 可用  $AUC_{0-72\text{ h}}$  来代替  $AUC_{0-t}$  或  $AUC_{0-\infty}$ 。 $AUC_{0-72\text{ h}}$  的几何均值比和 90% 置信区间为 104.32% (100.51%~108.27%), 同样落在 80.00%~125.00%。空腹状态下健康受试者空腹单次口服吡仑帕奈片生物等效性评价结果见表 2。

餐后试验中, 受试制剂和参比制剂吡仑帕奈片的药动学参数  $C_{\max}$ 、 $AUC_{0-t}$ 、 $AUC_{0-\infty}$  几何均值比及其 90% 置信区间分别为 94.92% (87.36%~103.13%)、99.72% (94.03%~105.77%)、99.50% (93.87%~105.46%), 均在 80.00%~125.00%。药动学参数  $C_{\max}$ 、 $AUC_{0-t}$ 、 $AUC_{0-\infty}$  的个体内变异系数分别为 19.22%、12.21%、10.63%, 符合低变异药物品种特性, 可用  $AUC_{0-72\text{ h}}$  来代替  $AUC_{0-t}$  或  $AUC_{0-\infty}$ 。其  $AUC_{0-72\text{ h}}$  的几何均值比及 90% 置信区间为 101.13% (96.71%~105.75%), 同样完全落入 80.00%~125.00%。餐后生物等效性评价结果见表 3。

综上, 在空腹和餐后状态下吡仑帕奈片受试制剂和参比制剂达到了生物等效标准, 受试制剂与参比制剂的吸收速度、吸收程度基本一致, 二者具有生物等效性。

## 2.7 安全性评价

本研究中空腹、餐后所有受试者均进入安全性分析集。空腹试验中 30 例受试者中有 14 例受试者发生 24 例次不良事件, 不良事件发生率为 46.70% (14/30), 其中 8 例 (26.70%, 8/30) 11 例次发生在受试制剂组, 10 例 (33.30%, 10/30) 13 例次发生

在参比制剂组。空腹试验共有 11 例 (36.70%, 11/30) 18 例次发生不良反应, 其中 6 例 (20.00%, 6/30) 8 例次发生在受试制剂阶段, 7 例 (23.30%, 7/30) 10 例次发生在参比制剂阶段。餐后试验中 32 例受试者中共发生 16 例 23 例次不良事件, 发生率为 50.00% (16/32), 其中 8 例 (25.00%, 8/32) 13 例次发生在受试制剂组, 9 例 (30.00%, 9/32) 10 例次

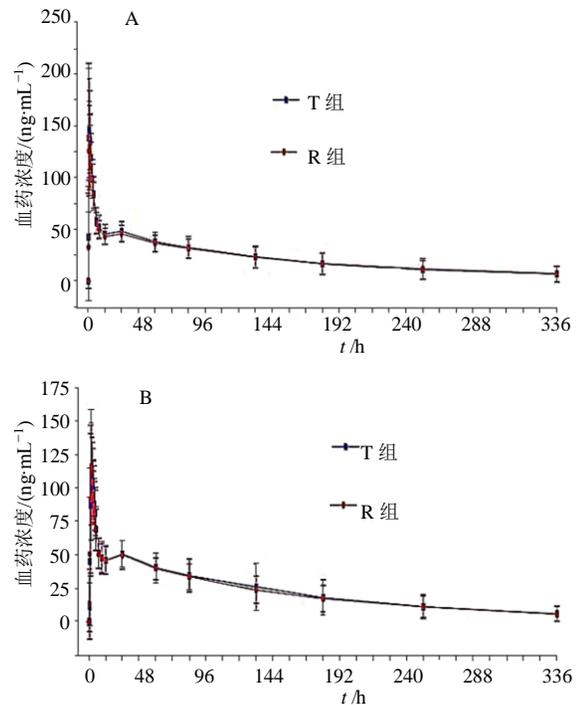


图 1 空腹 (A) 和餐后 (B) 条件下受试制剂和参比制剂的血药浓度-时间曲线

Fig. 1 Plasma concentration-time curves of test and reference products under fasting (A) and fed (B) condition

表 1 受试者空腹和餐后单次口服吡仑帕奈片受试制剂和参比制剂的主要药动学参数

Table 1 Mean pharmacokinetic parameters of Perampanel Tablets in healthy subjects after single dose administration of test and reference products under fasted and fed condition

参数	单位	空腹		餐后	
		参比制剂 (n=30)	受试制剂 (n=30)	参比制剂 (n=30)	受试制剂 (n=32)
$C_{\max}$	ng·mL <sup>-1</sup>	168.60±47.98	181.20±46.14	139.15±39.99	130.44±28.59
$t_{\max}$	h	0.75 (0.5, 3)	0.75 (0.5, 2)	1.50 (0.5, 4.5)	1.50 (0.5, 4)
$AUC_{0-t}$	h·ng·mL <sup>-1</sup>	7 485.88±2 910.03	7 587.46±2 975.40	7 528.88±2 325.94	7 820.54±3 229.68
$AUC_{0-\infty}$	h·ng·mL <sup>-1</sup>	6 157.76±1 477.02	6 871.64±2 583.05	7 540.71±2 752.16	8 232.38±4 046.96
$AUC_{0-72\text{ h}}$	h·ng·mL <sup>-1</sup>	3 194.50±573.09	3 347.06±682.95	3 321.02±612.38	3 352.00±631.46
$t_{1/2}$	h	74.38±22.06	78.92±28.34	77.35±30.57	81.56±34.42
$\lambda_z$	h <sup>-1</sup>	0.010 1±0.003 1	0.010 0±0.003 8	0.010 5±0.004 4	0.010 2±0.004 5

表 2 健康受试者空腹单次口服吡仑帕奈片后血中吡仑帕奈的主要药动学参数生物等效性评价 (BES)

Table 2 Bioequivalence evaluation of main pharmacokinetic parameters in blood of healthy subjects after a single oral administration of Perampanel Tablets under fasting conditions

参数	单位	受试制剂		参比制剂		几何均数比值 (受 试/参比) /%	个体内变异 系数/%	90%置信区间/%
		n	几何均数	n	几何均数			
$C_{max}$	ng·mL <sup>-1</sup>	30	175.9	30	162.6	108.17	20.61	[98.91, 118.31]
AUC <sub>0-72h</sub>	h·ng·mL <sup>-1</sup>	30	3 282.2	30	3 146.3	104.32	8.48	[100.51, 108.27]
AUC <sub>0-t</sub>	h·ng·mL <sup>-1</sup>	30	7 092.1	30	7 000.2	101.31	9.49	[97.19, 105.62]
AUC <sub>0-∞</sub>	h·ng·mL <sup>-1</sup>	22	6 576.3	19	6 393.4	102.86	9.92	[97.10, 108.97]

表 3 健康受试者餐后单次口服吡仑帕奈片后血中吡仑帕奈的主要药动学参数生物等效性评价 (BES)

Table 3 Bioequivalence evaluation of main pharmacokinetic parameters in blood of healthy subjects after a single oral administration of Perampanel Tablets under postprandial conditions

参数	单位	受试制剂		参比制剂		几何均数比值 (受 试/参比) /%	个体内变异 系数/%	90%置信区间/%
		n	几何均数	n	几何均数			
$C_{max}$	ng·mL <sup>-1</sup>	32	127.7	30	134.6	94.92	19.22	[87.36, 103.13]
AUC <sub>0-72h</sub>	h·ng·mL <sup>-1</sup>	31	3 295.1	30	3 263.4	100.97	10.44	[96.41, 105.75]
AUC <sub>0-t</sub>	h·ng·mL <sup>-1</sup>	29	7 177.8	30	7 188.0	99.86	12.21	[94.49, 105.53]
AUC <sub>0-∞</sub>	h·ng·mL <sup>-1</sup>	25	7 373.5	23	7 544.4	97.73	10.63	[92.23, 103.57]

发生在参比制剂组。餐后试验共有 10 例 (31.30%, 10/32) 12 例次发生不良反应, 其中受试制剂组共有 6 例 (18.80%, 6/32) 7 例次发生不良反应, 共有 5 例 (16.70%, 5/32) 5 例次发生在参比制剂组。

本实验发生的不良事件严重程度为 I 级或 II 级, 未出现严重的、非预期的、与研究药物相关的不良事件。受试药物和参比药物的不良事件发生情况和发生率总体相似, 受试者单次口服吡仑帕奈片 4 mg 后对两种药物的耐受性良好, 受试制剂和参比制剂的不良反应表现基本与说明书类似, 安全性相当。

### 3 讨论

吡仑帕奈是一种新型抗癫痫药物, 具有良好的安全性和耐受性, 在临床对癫痫的治疗中有着重要作用<sup>[9]</sup>。按照《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》的要求<sup>[10]</sup>, 同时参照 FDA 关于吡仑帕奈片生物等效性试验的指导原则《Draft Guidance on Perampanel》、既往吡仑帕奈研究文献报道<sup>[8]</sup>, 本研究在健康受试者体内开展吡仑帕奈片 4 mg 生物等效性研究, 建立了 HPLC-MS/MS 法测定给药前后不同时间点人血浆中吡仑帕奈的质量浓度, 该方法在选择性、精密度和准确度试验等方面均符合生物等效性研究的需求, 且具有操作简单、快速的特点, 可为吡仑帕奈片的治疗药物监测提供技术支持。

空腹试验制剂  $t_{max}$  中位数为 0.75 h, 与已有的 4 mg 吡仑帕奈片文献报道结果一致<sup>[11]</sup>;  $C_{max}$  均值 (181.2±46.14) ng/mL 亦与文献报道的结果  $C_{max}$  均值 (154±42.60) ng/mL 相近<sup>[11]</sup>, 两个制剂的药动学参数总体相似。空腹组和餐后组的药动学数据显示, 餐后的  $t_{max}$  会有延迟, 且  $C_{max}$  降低约 28%, 与国外研究报道的数据基本一致<sup>[12]</sup>。AUC 升高了约 16%,  $t_{max}$  的中位数为 1.50 h,  $t_{max}$  延迟约 0.75 h。在原研药品说明书中<sup>[8]</sup>, 高脂肪膳食给予本品时, 对本品  $C_{max}$  或 AUC<sub>0-inf</sub> 没有影响, 与空腹条件下相比, 进食状态下  $t_{max}$  延迟约 1 h。本研究与该结论结果略有差异, 但趋势基本一致, 可见餐后会对药物吸收产生一定的影响。

药品的有效性和安全性是药品上市的基础和前提。在本实验中受试者不良事件发生率稍高, 但没有导致脱落的不良事件, 且均为轻症, 表明服用该药物的耐受性和安全性良好, 出现的较多的不良事件为头晕、嗜睡, 与相关文献报道一致, 为该药物的注意事项, 因此应避免从事驾驶或机器操作人员服用。

本实验采用单中心、随机、开放、两制剂、两序列、两周期、自身交叉、空腹或餐后给药试验设计将吡仑帕奈片仿制药和原研药的药动学参数进行对比研究, 得出两种 4 mg 吡仑帕奈片具有生物

等效性, 单次服用 4 mg 吡仑帕奈片仿制药和原研药安全且耐受性良好。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参考文献

- [1] 赵艳. 浅谈癫痫病诊治的体会 [J]. 中国医药指南, 2013, 11(12): 120-121.
- [2] 郭铭花, 张敬军. 癫痫流行病学调查研究 [J]. 中华脑科疾病与康复杂志: 电子版, 2013, 3(5): 338-340.
- [3] 柯以铨. 重视癫痫的外科治疗 [J]. 实用医学杂志, 2010, 26(12): 2067-2069.
- [4] Yerino G A, Feleder E C, Otero A M, *et al.* Comparative bioavailability of two oral perampanel formulations in healthy subjects: A randomized, open label, single-dose, 2-way crossover study [J]. *J Bioequiv Availab*, 2017, 9: 501-508.
- [5] Plosker G L. Perampanel [J]. *CNS Drugs*, 2012, 26(12): 1085-1096.
- [6] Shih J J, Tatum W O, Rudzinski L A. New drug classes for the treatment of partial onset epilepsy: Focus on perampanel [J]. *Ther Clin Risk Manag*, 2013, 9: 285-293.
- [7] Franco V, Crema F, Iudice A, *et al.* Novel treatment options for epilepsy: focus on perampanel [J]. *Pharmacol Res*, 2013, 70(1): 35-40.
- [8] Food and Drug Administration (FDA). FYCOMPA® prescribing information, 2019-05 [EB/OL]. [2020-02-26]. [https://www.fycompa.com/-/media/Files/Fycompa/Fycompa\\_Prescribing\\_Information.pdf](https://www.fycompa.com/-/media/Files/Fycompa/Fycompa_Prescribing_Information.pdf).
- [9] 吴克刚, 陈怡, 何消阳. 吡仑帕奈治疗难治性癫痫部分发作的 Meta 分析 [J]. 药物评价研究, 2017, 40(8): 1157-1162.
- [10] 国家药品监督管理局. 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]. (2016-03-18) [2022-03-03]. <https://www.nmpa.gov.cn/directory/web/nmpa/xxgk/ggtg/qtggtg/20160318210001725.html>.
- [11] Shiba S, Sekino H, Ishiba K, *et al.* Bioequivalence of perampanel fine granules and tablets in healthy Japanese subjects [J]. *Int J Clin Pharmacol Ther*, 2020, 58(12): 757-764.
- [12] 国家药品监督管理局. 化学药品注册分类及申报资料要求 [EB/OL]. (2020-06-29) [2022-09-20]. <https://www.nmpa.gov.cn/yaopin/ypggtg/ypqtgg/20200630180301525.html>.

[责任编辑 解学星]