

## 贝前列素钠片在健康受试者中生物等效性研究

罗素平<sup>1</sup>, 徐 满<sup>1</sup>, 李亚星<sup>1</sup>, 陈菁菁<sup>1</sup>, 曾洁萍<sup>2</sup>, 程 玲<sup>1\*</sup>

1. 江西科睿药业有限公司, 江西 赣州 341000

2. 成都中医药大学附属医院, 四川 成都 610000

**摘要:** **目的** 分析贝前列素钠片受试制剂与参比制剂在健康受试者中生物等效性。**方法** 采用单中心、随机、开放、四周期、完全重复交叉设计, 受试者于空腹或餐后状态下口服两种贝前列素钠片 40  $\mu\text{g}$  (2 片 $\times$ 20  $\mu\text{g}$ /片)。采用 LC-MS/MS 测定人血浆中贝前列素, 通过 Phoenix WinNonlin<sup>®</sup> 8.3 软件计算药动学参数, 分析两种制剂等效性。**结果** 在空腹和餐后状态下最大血药浓度 ( $C_{\text{max}}$ )、 $\text{AUC}_{0-1}$  和  $\text{AUC}_{0-\infty}$  的几何均值比及其 90% CI 均完全落入 80.00%~125.00%。**结论** 贝前列素钠片受试制剂和参比制剂在健康受试者空腹和餐后状态下单次给药后生物等效。

**关键词:** 贝前列素钠片; 贝前列素; 药动学; 生物等效性; LC-MS/MS

中图分类号: R973 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2025)12-3054-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2025.12.012

## Bioequivalence of Beraprost Sodium Tablets in healthy subjects

LUO Suping<sup>1</sup>, XU Man<sup>1</sup>, LI Yaxing<sup>1</sup>, CHEN Jingjing<sup>1</sup>, ZENG Jieping<sup>2</sup>, CHENG Ling<sup>1</sup>

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

2. Hospital of Chengdu University of TCM, Chengdu 610000, China

**Abstract:** **Objective** To analyze the bioequivalence of Beraprost Sodium Tablets test formulation and the reference formulation in healthy subjects. **Methods** A single-center, randomized, open-label, four-period, two-sequence, replicated crossover design was employed. Subjects received a single oral dose of Beraprost Sodium Tablets 40  $\mu\text{g}$  ( $2 \times 20 \mu\text{g}$  tablets) under fasting or fed conditions. Plasma concentrations of beraprost were determined using LC-MS/MS method. Pharmacokinetic parameters were calculated using Phoenix WinNonlin<sup>®</sup> 8.3 software, and bioequivalence between two formulations was assessed. **Results** The geometric mean ratios of  $C_{\text{max}}$ ,  $\text{AUC}_{0-1}$ ,  $\text{AUC}_{0-\infty}$  in fasting and fed states, along with their 90% confidence intervals, all fell entirely within the range of 80.00% to 125.00%. **Conclusion** The test and reference formulations of Beraprost Sodium Tablets are bioequivalence after a single dose in healthy subjects under both fasting and fed conditions.

**Key words:** Beraprost Sodium Tablets; beraprost; pharmacokinetics; bioequivalence; LC-MS/MS

贝前列素钠片是世界上第一个可口服的前列环素 ( $\text{PGI}_2$ ) 衍生物, 用于改善慢性动脉闭塞性疾病引起的溃疡、间歇性跛行、疼痛和冷感等<sup>[1-2]</sup>。贝前列素钠片由东丽株式会社和科研制药株式会社研发, 于 1992 年 4 月在日本获批上市; 在我国, 贝前列素钠片 (规格 20  $\mu\text{g}$ ) 于 2003 年 8 月上市。既往研究结果显示<sup>[2-3]</sup>, 健康人空腹服用 100 或 200  $\mu\text{g}$  贝前列素钠片时, 血浆中原形药物约 1.0~1.5 h 达到最大血药浓度 ( $C_{\text{max}}$ ), 消除半衰期约为 1 h。血浆蛋白结合率约为 90%, 在人体内主要在肝脏中代

谢, 主要通过  $\beta$ -氧化、15 位氢氧根氧化和 13 位双键氢化、糖醛酸结合代谢。药物的排泄速度很快 (48~72 h), 主要通过粪便 (73%~82%) 和尿液 (13%~15%) 排出。贝前列素钠作为首个化学性质稳定的口服前列环素类似物, 在临床广泛应用<sup>[4-5]</sup>, 其仿制药在满足医疗需求、提升药品可及性方面发挥重要作用。生物等效性研究作为仿制药质量和疗效一致性评价的关键手段, 可为验证仿制药与原研药的一致性提供核心证据。为此, 本研究依据国家药品监督管理局发布的《仿制药质量和疗效一致性

收稿日期: 2025-07-11

作者简介: 罗素平 (1994—), 女, 工程师, 硕士, 从事临床研究。E-mail: luosuping@kryy.com.cn

\*通信作者: 程 玲 (1985—), 女, 工程师, 本科, 从事临床研究。E-mail: chengling@kryy.com.cn

评价临床有效性试验一般考虑》等技术要求<sup>[6-7]</sup>,以国产贝前列素钠片为受试制剂,原研贝前列素钠片为参比制剂,在健康受试者中开展了药动学特征研究和生物等效性评价。

## 1 材料与对象

### 1.1 药品

受试制剂:贝前列素钠片,规格 20  $\mu\text{g}$ ,批号 230403,江西科睿药业有限公司生产;参比制剂:贝前列素钠片,商品名 Dorner<sup>®</sup>,规格 20  $\mu\text{g}$ ,批号 210J1, Toray Industries, Inc.生产;贝前列素钠对照品,质量分数 100.0%,批号 BR122C010, Yonsung Fine Chemicals Co., Ltd.;内标贝前列素- $d_3$ ,质量分数 99.1%,批号 2220960504,江西科睿药业有限公司药物研发中心。

### 1.2 仪器

质谱仪, Multifuge X1R 离心机, Thermo Fisher; 移液器, Eppendorf; 连续移液器: Multipipette Plus, Eppendorf; LC-20ADXR 高效液相色谱泵, SIL-30ACMP 自动进样器, CTO-20AC 柱温箱, Shimadzu 公司。

### 1.3 受试者的选择

空腹、餐后生物等效性试验于 2023 年 7 月 26 日完成备案(备案号: 202300947-01),并在药物临床试验登记与信息公示平台完成登记公示(CTR20232567)。本研究经成都中医药大学附属医院医学伦理委员会同意(批件号为 2023ZL-004),每位受试者均知晓自己拥有随时退出试验、撤回知情同意书的权利。

入选标准:健康成年男性 $\geq 18$ 岁,体质量 50 kg 以上,身体质量指数 $\geq 19 \text{ kg/m}^2$ ;健康成年女性年龄 $\leq 45$ 岁,体质量 45 kg 以上,身体质量指数 $\leq 26 \text{ kg/m}^2$ 。

排除标准:异常出血史或患有任何提高出血性危险的疾病(如血友病、咯血、急性胃炎等);有严重过敏反应史或过敏体质者;90 d 内参加任何临床试验,并使用了任何试验药物或医疗器械者;28 d 内使用了改变肝酶活性的药物;哺乳期或妊娠期女性;嗜烟嗜酒者。

## 2 方法与结果

### 2.1 研究设计

根据《高变异药物生物等效性研究技术指导原则》等相关指导原则<sup>[8-9]</sup>和文献报道<sup>[10]</sup>表明贝前列素钠主要药动学参数的个体内变异为 30.63%,本研

究设计为单中心、随机、开放、四周期、完全重复交叉试验。本研究样本量设计时,假定双单侧  $\alpha=0.05$ ,  $\beta=0.1$ , 个体内变异为 30.63%, 受试制剂和参比制剂几何均值比(GMR)为 0.95, 采用计算机模拟法计算样本量为 22 例,考虑到受试者的脱落和其他相关因素,空腹试验入组 40 例受试者和餐后试验入组 30 例受试者。

研究过程中选择合格健康男性和女性受试者随机分配至 T-R-T-R 组(受试制剂-参比制剂-受试制剂-参比制剂)、R-T-R-T 组(参比制剂-受试制剂-参比制剂-受试制剂),按顺序交叉给药,设置清洗期为 2 d。受试者提前 2 d 入住 I 期研究病房。服药当天受试者于空腹状态或高脂高热餐后用 240 mL 水送服贝前列素钠片受试制剂或参比制剂 40  $\mu\text{g}$ (即 20  $\mu\text{g} \times 2$  片),给药前后 1 h 内禁水,在规定时间内(给药后至少 4、10 h)统一清淡饮食,每个周期的用餐计划保持一致。

空腹试验中所有受试者每个周期分别于给药前 0 h(给药前 60 min 内)和给药后 5、10、20、30、40、50 min 以及 1、1.25、1.5、1.75、2、2.5、3、3.5、4、6 h 采集外周静脉血约 4 mL/管。餐后试验中所有受试者每个周期分别于给药前 0 h(给药前 60 min 内)和给药后 5、10、20、30、40、50 min 以及 1、1.25、1.5、1.75、2、2.5、3、3.5、4、4.5、6、8、10、12 h 采集外周静脉血约 4 mL/管。

所得全血样品采集后 60 min 内进离心机离心,全血样品在设定温度 4  $^{\circ}\text{C}$  (2~8  $^{\circ}\text{C}$ )、1700 $\times g$  状态中离心 10 min,血浆放于 2 个冻存管中(分别用于检测和备份),检测管体积 $\geq 1 \text{ mL}$ ,其余约 0.5 mL 分装至备份管,优先保证检测管样品量。离心后血浆样品 60 min 内直接存入超低温(温度范围:-60~-90  $^{\circ}\text{C}$ )冰箱。血样采集和血样处理过程无需避光,全程室温操作。

空腹试验共筛选受试者 88 例,筛选失败 48 例,试验入组 40 例,接受用药 40 例,完成试验 40 例,其中 T-R-T-R 组 20 例, R-T-R-T 组 20 例。无提前退出试验的受试者。所有随机化的 40 例受试者均纳入统计分析集。其中男性 31 例,女性 9 例;汉族 39 例,其他民族 1 例(T-R-T-R 组 1 例民族为土家族);平均年龄为(26.30 $\pm$ 2.68)岁;平均身高为(165.04 $\pm$ 8.64) cm;平均体质量为(61.00 $\pm$ 7.01) kg;平均身体质量指数为(22.32 $\pm$ 1.75)  $\text{kg/m}^2$ 。

餐后试验共筛选受试者 79 例,筛选失败 49 例,

试验入组 30 例, 接受用药 30 例, 完成试验 30 例, 其中 T-R-T-R 组 15 例, R-T-R-T 组 15 例。无提前退出试验的受试者。所有随机化的 30 例受试者均纳入统计分析集。其中男性 18 例, 女性 12 例; 平均年龄 ( $24.90 \pm 2.83$ ) 周岁, 平均身高为 ( $164.67 \pm 6.66$ ) cm; 平均体质量为 ( $61.28 \pm 7.50$ ) kg, 平均身体质量指数为 ( $22.51 \pm 1.90$ )  $\text{kg/m}^2$ 。

## 2.2 色谱和质谱条件

**2.2.1 色谱条件** Kinetex  $\text{C}_{18}$  色谱柱; 流动相为 2 mmol/L 乙酸铵水溶液 (含 0.01% 乙酸, A) - 乙腈 (B); 采用梯度洗脱 (0~0.10 min 35.0% B, 0.10~1.30 min 35.0%~65.0% B, 1.30~1.40 min 55.0%~90.0% B, 1.40~2.90 min 90.0% B, 2.90~3.00 min 90.0%~35.0% B); 柱温为 45  $^{\circ}\text{C}$ 。

**2.2.2 质谱条件** 采用 ESI 电喷雾离子源, 设置电压 -4 500 V, 结合负离子、MRM 多反应监测; 贝前列素和贝前列素- $\text{d}_3$  离子通道  $m/z$  分别为 397.1→225.0、400.1→225.1; 碰撞能力分别为 -42.00、-38.00 eV; 去簇电压分别为 -20.00、-106.00 V。

## 2.3 样品处理

**2.3.1 生物样品处理** 受试者血浆样品用甲基叔丁基醚进行液液萃取, 在 96 孔深孔板中加入样品 200  $\mu\text{L}$ , 内标工作溶液 25.0  $\mu\text{L}$ , 加入 1 000  $\mu\text{L}$  甲基叔丁基醚, 混合 3 min, 脉冲涡旋混合 10 min, 在 4  $^{\circ}\text{C}$  条件下以  $1\,700 \times g$  离心 15 min, 将上清液进行氮吹浓缩, 并吹干后进行复溶, 然后进行液质联用分析。

**2.3.2 溶液制备** 标准曲线溶液应在离心管中加入混合空白血浆, 并与原溶液配制最终质量浓度分别为 20、40、100、200、600、1 000、1 350、1 500  $\text{pg/mL}$  的校正标样。贝前列素的定量线性范围为 20.0~1 500  $\text{pg/mL}$ 。相同方法制备质控样品, 配制成最终质量浓度为最低质控浓度 (LLOQ QC) 20.0  $\text{pg/mL}$ 、低质量浓度质控样品 (LQC) 60.0  $\text{pg/mL}$ 、中质量浓度质控样品 (MQC2) 110  $\text{pg/mL}$ 、中质量浓度质控样品 (MQC) 500  $\text{pg/mL}$ 、高质量浓度质控样品 (HQC) 1 200  $\text{pg/mL}$ 、其他质控样品质量浓度 (DQC) 6 000  $\text{pg/mL}$ 。

## 2.4 LC-MS/MS 测定人血浆中贝前列素

**2.4.1 选择性试验** 采用至少 6 个不同来源/供体的空白正常基质、至少 1 个来源的空白高脂基质、至少 1 个来源的空白溶血基质、混合来源的空白基质样品、空白试剂样品、不加内标的定量上限样品

和零浓度样品进行分析。结果显示 8 个不同来源的空白正常基质、1 个来源的空白高脂基质、1 个来源的空白溶血基质对分析物和内标无明显干扰, 混合来源的空白基质对分析物和内标的检测无明显干扰, 空白试剂溶液对分析物和内标的检测无明显干扰, 内标对分析物的检测无明显干扰, 分析物对内标的检测无明显干扰。以上基质等均不影响目标成分的定量分析。

**2.4.2 准确度和精密度试验** 质控样品质量浓度分别为 20.0  $\text{pg/mL}$  (LLOQ QC)、60.0  $\text{pg/mL}$  (LQC)、110  $\text{pg/mL}$  (MQC2)、500  $\text{pg/mL}$  (MQC)、1 200  $\text{pg/mL}$  (HQC), 结果批内精密度和准确度 (除 LLOQ QC 以外的所有质量浓度的质控样品)、批间精密度和准确度 (LLOQ QC)、批内精密度和准确度 (LLOQ QC)、批间精密度和准确度 (除 LLOQ QC 以外的所有质量浓度的质控样品) 的 RSD 值分别为 4.7%、9.5%、9.7%、4.2%, 结果表明贝前列素质控样品的批内和批间精密度、准确度均在接受标准范围内。

**2.4.3 稳定性试验** 贝前列素在下列条件下均表现稳定: 全血中室温/湿冰放置 2 h (偏差: -0.3%~5.7%); 血浆中室温放置 24 h (偏差: 1.0%~3.9%); 血浆中 -20、-80  $^{\circ}\text{C}$  条件下 5 次冻融 (偏差: 0.0~4.2%); 血浆中长期储存 (-20、-80  $^{\circ}\text{C}$ ) 71 d (偏差: 7.0%~11.1%); 处理后的样品在自动进样器 (2~8  $^{\circ}\text{C}$ ) 中放置 68 h (偏差: 2.0%~2.2%)。

**2.4.4 提取回收率试验** 采用液液萃取法 (甲基叔丁基醚), 考察低、中、高 3 个质量浓度水平的回收率。分析物平均回收率分别为 105.0%、99.6%、101.0%, RSD 值分别为 5.4%、2.1%、1.3%; 内标平均回收率分别为 101.9%、102.2%、99.4%, RSD 值分别为 4.7%、3.3%、2.5%。表明方法提取效率高且重复性好。

**2.4.5 基质效应** 使用 6 种不同来源的空白基质配制 60.0  $\text{pg/mL}$  (LQC) 和 1 200  $\text{pg/mL}$  (HQC) 样品, 评估基质效应。结果所有基质中分析物的准确度偏差为 0.7%~9.7%, RSD 值为 0.5%~5.0%, 均满足接受标准, 无显著基质效应。溶血和高脂基质结果显示, 无明显溶血效应, 不影响定量分析, 且无明显高脂效应, 不影响定量分析。

**2.4.6 残留** 在最高质量浓度校正标样后面放置 1 个空白基质样品, 结果显示, 空白基质中待测物响应与定量下限样品待测物响应比例不大于 5.1%; 空白基质中内标响应与定量下限样品内标响应的比

例不大于 0.0%。

**2.4.7 稀释可靠性** DQC 样品 (6 000 pg/mL) 稀释 5 倍后测定, 准确度偏差为 2.8%, RSD 值为 1.5%, 表明稀释操作可靠。

**2.4.8 标准曲线与定量方法** 采用加权最小二乘法 (权重系数  $1/x^2$ ) 建立标准曲线, 质量浓度范围为 20.0~1 500 pg/mL。所有批次的相关系数均≥ 0.994 9, 浓度准确度偏差在±15%以内。

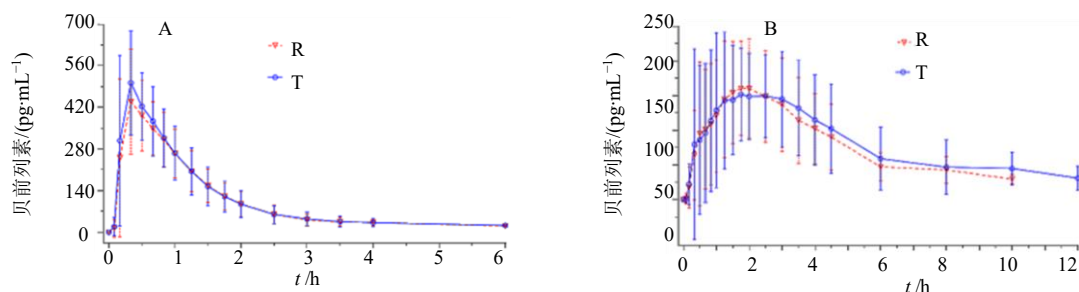


图 1 空腹 (A) 和餐后 (B) 单次口服贝前列素钠片后血浆贝前列素浓度-时间曲线

Fig. 1 Blood concentration-time curve of beraprost after single-dose oral administration Beraprost Sodium Tablets under fasting (A) and fed (B) condition

表 1 单次口服贝前列素钠片后贝前列素的药动学参数

Table 1 Pharmacokinetic parameters of beraprost after single-dose oral administration Beraprost Beraprost Sodium Tablets

参数	单位	空腹		餐后	
		受试制剂 (n=80)	参比制剂 (n=80)	受试制剂 (n=60)	参比制剂 (n=60)
$t_{\max}$	h	0.334 (0.167, 0.834)	0.334 (0.167, 1.006)	1.876 (0.334, 4.500)	1.751 (0.500, 4.501)
$C_{\max}$	pg·mL <sup>-1</sup>	552±193	497±200	240±117	230±86
$AUC_{0-t}$	h·pg·mL <sup>-1</sup>	576.5±200.8	547.3±180.8	721.7±319.3	670.4±250.1
$AUC_{0-\infty}$	h·pg·mL <sup>-1</sup>	608.3±210.2	580.0±192.2	791.9±326.3	753.3±288.0
$t_{1/2}$	h	0.790±0.256	0.786±0.273	1.479±0.605	1.543±0.769
$\lambda_z$	h <sup>-1</sup>	0.943 9±0.231 5	0.948 5±0.217 2	0.544 3±0.204 8	0.540 9±0.206 7
$AUC_{\% \text{Extrap}}$	%	5.34±1.58	5.64±1.70	9.43±3.77	9.46±4.14

## 2.6 生物等效性评价

本研究根据《高变异药物生物等效性研究技术指导原则》<sup>[8]</sup>进行评价, 生物等效性结果见表 2, 餐后试验中 1 例受试者第 3 周期给药后 50 min 血样采血超窗时间点为  $t_{\max}$  (超窗 156 s), 故剔除该受试者第 3 周期数据进行敏感性分析, 见表 3。

生物等效性结果显示, 空腹条件下, 受试制剂与参比制剂  $C_{\max}$ 、 $AUC_{0-t}$  和  $AUC_{0-\infty}$  的几何均值比及其 90%置信区间分别为 112.64% (105.53%~120.21%)、104.79% (101.53%~108.14%)、104.45% (101.23%~107.77%); 餐后条件下, 受试制剂与参

## 2.5 药动学数据和统计分析

空腹、餐后试验受试者口服 40 μg 贝前列素钠片的平均血药浓度-时间曲线见图 1。

采用 Phoenix WinNonlin (8.3 版本) 软件以非房室模型进行贝前列素药动学参数计算, 参数包括  $C_{\max}$ 、 $AUC_{0-t}$ 、 $AUC_{0-\infty}$ 、 $t_{\max}$ 、 $t_{1/2}$ 、 $\lambda_z$  和  $AUC_{\% \text{Extrap}}$ 。受试者在空腹和餐后服药 40 μg 贝前列素钠片后的主要药动学参数见表 1。

比制剂几何均值的比值和 90%置信区间分别为 101.54% (92.98%~110.88%)、105.34% (101.04%~109.82%)、105.59% (101.09%~110.27%), 均完全落入 80.00%~125.00%。表明受试制剂与参比制剂在空腹、餐后条件下具有生物等效性。同时敏感性分析结果与主分析结果类似, 结果稳健。

空腹和餐后  $t_{\max}$  非参数检验结果分别为  $P=0.015 0$  ( $P<0.05$ ) 和  $P=0.180 0$ , 显示两种制剂空腹条件下  $t_{\max}$  具有统计学差异。然而表 1 结果显示, 空腹试验中受试制剂  $t_{\max}$  的中位数为 0.334 (0.167, 0.834) h, 参比制剂  $t_{\max}$  的中位数 (最小值, 最大

表 2 单次口服贝前列素钠片后生物等效性评价

Table 2 Bioequivalence assessment following single-dose oral administration of Beraprost Sodium Tablets

参数	受试制剂 (T)		参比制剂 (R)		T/R		S <sub>WR</sub> /%	RSD/%	把握度/%
	<i>n</i>	几何均值	<i>n</i>	几何均值	几何均值比/%	90%置信区间/%			
空腹									
C <sub>max</sub>	40	521.89	40	463.35	112.64	105.53~120.21	0.229 6	23.27	84.23
AUC <sub>0-t</sub>	40	547.84	40	522.79	104.79	101.53~108.14	0.130 2	13.07	>99.99
AUC <sub>0-∞</sub>	40	578.82	40	554.16	104.45	101.23~107.77	0.130 9	13.15	>99.99
餐后									
C <sub>max</sub>	30	219.64	30	216.31	101.54	92.98~110.88	0.272 5	27.76	98.62
AUC <sub>0-t</sub>	30	658.14	30	624.77	105.34	101.04~109.82	0.152 2	15.31	>99.99
AUC <sub>0-∞</sub>	29	738.71	27	699.61	105.59	101.09~110.27	0.138 6	13.93	>99.99

表 3 敏感性分析

Table 3 Sensitivity analysis

参数	受试制剂 (T)		参比制剂 (R)		T/R		SWR/%	RSD/%	把握度/%
	n	几何均值	n	几何均值	几何均值比/%	90%置信区间/%			
$C_{\max}$	30	219.64	30	216.62	101.39	92.76~110.82	0.276 2	28.15	98.50
$AUC_{0-t}$	30	658.14	30	626.40	105.07	100.70~109.62	0.155 0	15.60	>99.99
$AUC_{0-\infty}$	29	738.56	27	701.64	105.26	100.69~110.04	0.142 1	14.28	>99.99

值)为 0.334 (0.167, 1.006) h, 中位值与范围实际相近, 且药物进入人体后经历的过程较复杂,  $t_{\max}$  在统计学上有统计差异, 并不能反映其在体内存在显著差异, 因此认为该差异不具备临床意义。

### 3 讨论

贝前列素钠作为一种前列环素衍生物, 对动脉闭塞性疾病具有显著改善。自 2003 年上市以来, 已被国内临床专家深度认可并广泛使用。文献显示贝前列素钠为高变异药物<sup>[10]</sup>, 本研究采用四周全重复交叉研究设计, 并采用液液萃取法预处理样品, 通过 LC-MS/MS 法测定贝前列素钠的质量浓度。血药浓度线性范围为 20.0~1 500.0 pg/mL, 最低定量下限为 20.0 pg/mL, 相关方法均符合生物等效性评价的要求。

本研究建立的 LC-MS/MS 法较现有报道<sup>[10]</sup>具有多方面创新性, 如本研究使用贝前列素- $d_3$  作为内标, 其在样品处理、质谱响应中与分析物高度一致, 能有效校正基质效应和操作变异, 显著提高定量的准确度和精密度; 除常规空白血浆外, 还考察了高脂、溶血血浆对检测结果的影响, 增强了方法在实际样本中的适用性; 覆盖了 5 次冻融循环、室温短期稳定性、自动进样器放置稳定性、长期储存稳定

性以及全血采集稳定性, 确保样品在各类实际储存和处理条件下均具有良好的稳定性; 此外, 采用甲基叔丁基醚进行液液萃取, 操作简便且回收率高 (>99%), 在保证灵敏度的同时提高了分析效率。因此, 本研究提供分析方法在内标选择、基质适应性、稳定性考察、方法验证严谨性方面均优于既往报道<sup>[10]</sup>, 更适用于贝前列素钠的生物等效性评价。

研究结果显示, 空腹条件下, 参比制剂  $C_{\max}$  的算术均值分别为 (552±193) pg/mL,  $AUC_{0-6h}$  的算术均值分别为 (576.5±200.8) h·pg/mL,  $t_{\max}$  为 0.334 (0.167~0.834) h; 餐后条件下, 参比制剂  $C_{\max}$  的算术均值为 (230±86) pg/mL,  $AUC_{0-12h}$  的算术均值为 (670.4±250.1) h·pg/mL,  $t_{\max}$  值为 1.751 (0.500, 4.501) h。贝前列素钠片在日本申请上市时, 在健康受试者中进行了给药 40 μg (20 μg×2) 后生物等效比较研究, 结果显示, 空腹条件下  $C_{\max}$  的算术均值为 (451.6±158.7) pg/mL,  $AUC_{0-6h}$  的算术均值为 (603.2±146.0) h·pg/mL;  $t_{\max}$  为 (0.5±0.2) h; 餐后条件下  $C_{\max}$  的算术均值为 (228.4±94.6) pg/mL,  $AUC_{0-6h}$  的算术均值为 (228.4±94.6) h·pg/mL;  $t_{\max}$  为 (1.3±0.6) h<sup>[3]</sup>。本研究与文献报道的贝前列素钠片药动学参数结果较接近, 具有相似的峰浓度和

达峰时间。

本研究中受试制剂贝前列素钠片（规格 20  $\mu\text{g}$ ）与参比制剂 Dorner<sup>®</sup>在空腹和餐后状态下  $C_{\text{max}}$ 、 $\text{AUC}_{0-1}$  和  $\text{AUC}_{0-\infty}$  的几何均值比及其 90% CI 均完全落入 80.00%~125.00%，表明两种贝前列素钠片在健康受试者中单次给药后生物等效。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参考文献

- [1] Toray Medical Co., Ltd. 贝前列素钠片（商品名：德纳<sup>®</sup>）国内药品说明书 [EB/OL]. (2023-03-24) [2023-07-05]. <https://zy.yaozh.com/instruct/sms20240129/wj20240108002.pdf>.
- [2] Melian E B, Goa K L. Beraprost: A review of its pharmacology and therapeutic efficacy in the treatment of peripheral arterial disease and pulmonary arterial hypertension [J]. *Drugs*, 2002, 62(1): 107-33.
- [3] Toray Medical Co., Ltd. 贝前列素钠片（商品名：Dorner<sup>®</sup>）日本药品说明书 [EB/OL]. (2022-04) [2023-07-05]. [https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/ResultDataSetPDF/480220\\_3399005F1021\\_1\\_20](https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/ResultDataSetPDF/480220_3399005F1021_1_20).
- [4] 宋清斌, 孙成林, 辛世杰, 等. 动脉硬化性闭塞症的诊治 [J]. 中国实用乡村医生杂志, 2004(10): 6-8.

- [5] 下肢动脉硬化闭塞症诊治指南 [J]. 中华普通外科学文献: 电子版, 2016, 10(1): 1-18.
- [6] CDE. 仿制药质量和疗效一致性评价临床有效性试验一般考虑 [EB/OL]. (2017-01-25) [2023-07-05]. <https://www.cde.org.cn/zdyyz/domesticinfopage?zdyzIdCODE=34c270d20cafb6c2eace66824a20dc2d>.
- [7] 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]. (2020-10-01) [2023-07-05]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/ypggtg/ypqgtggtg/20200630180301525.html>.
- [8] CDE. 高变异药物生物等效性研究技术指导原则 [EB/OL]. (2018-10-29) [2023-07-05]. <https://www.cde.org.cn/zdyyz/domesticinfopage?zdyzIdCODE=333fd2eac0928e881578082373233f8a>.
- [9] 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) [2023-07-05]. <https://www.nmpa.gov.cn/directory/web/nmpa/xxgk/ggtg/qtggtg/20160318210001725.html>.
- [10] Prasaja B, Harahap Y, Lusthom W, *et al.* Study on bioequivalence of beraprost in healthy volunteers by liquid chromatography with tandem mass spectrometry [J]. *Biomed Chromatogr*, 2019, 33(2): e4403.

【责任编辑 解学星】