

美沙拉秦肠溶片在健康成年人中生物等效性研究

王莹, 张海洋*

苏州大学 药学院, 江苏 苏州 215000

摘要: 目的 评价健康成年人服用美沙拉秦肠溶片后在空腹、餐后条件下的生物等效性。方法 采用双制剂、双序列、四周、完全重复交叉的试验方案, 空腹和餐后分别入组 46 例, *po* 0.5 g 美沙拉秦肠溶片, 采用 LC-MS/MS 法测定美沙拉秦的血药浓度, 用 Phoenix WinNonlin 8.3 软件计算对应受试者的药动学参数。结果 健康受试者空腹、餐后条件下, 几何均值的点估计值均处于可接受范围[80.00%~125.00%]。结论 美沙拉秦肠溶片的受试制剂与参比制剂在健康受试者中单次空腹、餐后口服后生物等效。

关键词: 美沙拉秦肠溶片; 美沙拉秦; 药动学; 生物等效性; LC-MS/MS

中图分类号: R969.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674 - 5515(2026)04 - 0986 - 07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2026.04.014

Bioequivalence of Mesalazine Enteric-coated Tablets in healthy adults

WANG Ying, ZHANG Haiyang

College of Pharmaceutical Sciences, Soochow University, Suzhou 215000, China

Abstract: Objective To evaluate the bioavailability of Mesalazine Enteric-coated Tablets in healthy adults under fasting and fed conditions. **Methods** A two-formulation, two-sequence, four-period, fully replicated crossover bioequivalence study was conducted, with 46 subjects under fasting and fed conditions, and they were *po* administered with Mesalazine Enteric-coated Tablets 0.5 g. Plasma concentrations of mesalazine were determined using LC-MS/MS. Pharmacokinetic parameters were calculated using Phoenix WinNonlin software (version 8.3). **Results** The point estimates of the geometric mean ratios in healthy adults under fasting and fed conditions fell within the acceptable range of 80.00% — 125.00%. **Conclusion** The test formulation of Mesalazine Enteric-coated Tablets and the reference formulation were bioequivalent under fasting and fed conditions in healthy adult subjects.

Key words: Mesalazine Enteric-coated Tablets; mesalazine; pharmacokinetics; bioequivalence; LC-MS/MS

美沙拉秦是一种氨基水杨酸抗炎药, 全球首个产品由辉凌公司研发, 并于 1985 年在美国上市^[1]。自从 20 世纪末我国开始引入美沙拉秦相关产品以来, 药物注册发展史经历过几个阶段, 辉凌公司的缓释片、栓剂于 2000 年在国内进口注册。2004 年, 德国霍克公司的美沙拉秦灌肠液、栓剂、肠溶片也在我国成功完成注册, 目前国内市场占比份额最大。美沙拉秦在服用以后 3~4 h 后开始释放, 5 h 后达到回盲端的血浆峰浓度; 空腹状态下, 从胃转运至小肠 (0.79±0.70) h; 在进入体循环前, 美沙拉秦会在肠道黏膜和肝脏中发生代谢, 转化为无药理活性的代谢产物 *N*-乙酰-5-氨基水杨酸。乙酰化与患者的乙酰化表型无关。部分美沙拉秦可由大肠细

菌乙酰化。43%的美沙拉秦和 78%的 *N*-乙酰-5-氨基水杨酸与蛋白结合; 美沙拉秦及其代谢物 *N*-乙酰-5-氨基水杨酸经粪便 (大部分)、肾 (20%~50%) 和胆汁 (少部分) 排泄。美沙拉秦肠溶片表观终末半衰期约 3 h^[2]。本研究对比了美沙拉秦肠溶片在健康受试者中空腹、餐后条件的生物等效性, 评价美沙拉秦肠溶片在健康成年人中的生物等效性。

1 材料与研究对象

1.1 药品

美沙拉秦肠溶片: 受试制剂 (T), 江西山香药业有限公司, 规格为 0.5 g, 批号 221002; 参比制剂 (R)^[3], Dr. Falk Pharma GmbH, 商品名为莎尔福, 规格 0.5 g, 批号 L21372A。美沙拉秦对照品, 批号

收稿日期: 2025-09-18

作者简介: 王莹, 女, 硕士研究生, 从事药物分析工作。E-mail: wy@suzhoubiyi.com

*通信作者: 张海洋, 男, 副教授, 博士, 从事药物分析工作。E-mail: hyzhang2020@suda.edu.cn

为 100565-202103, 质量分数 99.7%, 储存条件 20~30 °C, 密闭防潮, 避光; 内标美沙拉嗪- d_3 -HCl, 批号为 3303-006A6, 同位素纯度 98.2%, 质量分数 100.0%, 冷藏 (2~8 °C), 报告编号 20210225012; 均购自 TLC Pharmaceutical Standards 公司。

1.2 仪器

Triple Quad™ 5500 型三重四极杆串联质谱系统 (加拿大 Sciex 公司), 配置电喷雾电离 (ESI) 离子源, 并联用日本岛津高效液相色谱系统, 该系统整合了 DGU-20A5R 在线脱气单元、LC-30AD 二元输液泵、SIL-30AC 自动取样装置和 CTO-20A 色谱柱温控模块。

1.3 研究对象

本研究方案空腹试验经湘雅博爱康复医院伦理委员会审查批准, 并已于国家药品监督管理局药品审评中心药物临床试验登记与信息公示平台完成登记 (登记号 CTR20230983)。餐后试验经河南省传染病医院 (郑州市第六人民医院) 伦理委员会审查批准, 药物临床试验登记与信息公示平台完成登记 (登记号 CTR20234032)。

参比制剂中美沙拉秦个体内变异系数 >30%, 属于高变异药物^[4], 假设 $\alpha=0.05$, $\beta=0.1$, 变异系数为 35%、38%, GMR=95%、110%, 总体脱落率约为 20%。通过 SAS 9.4 版软件, 采用模拟法计算可知受试者例数选择范围为 30~43 例。考虑美沙拉秦肠溶片个体间和个体内变异系数均高, 计划入组 94 例合格健康受试者 (空腹 46 例、餐后 48 例)。

试验计划入组健康受试者男女均可, 对于年龄要求为 18~65 岁, 身体质量指数 (BMI) 要求在 19.0~26.0 kg/m²。排除存在任何病史、过敏史、饮酒史、吸毒史以及吸烟史的人群, 相关临床实验室检查 (包括但不限于血生化、血常规以及尿常规等) 需临床无意义, 所有受试者均需接受研究者的培训宣教, 并在自愿的前提下签订知情同意书。

空腹试验共筛选 89 例受试者, 筛选失败 43 例, 试验入组 46 例, 接受用药 46 例, 其中 TRTR 组 23 例, RTRT 组 23 例; 完成试验 44 例, 其中 TRTR 组 22 例 (受试者 KF039 于 2023-04-27 第 3 周期入住时自行退出试验), RTRT 组 22 例 (受试者 KF040 于 2023-04-27 第 3 周期入住时自行退出试验)。共有 46 例受试者被纳入全分析集 (FAS), 其中包括 40 例男性、6 例女性; 民族分布方面, 43 例为汉族, 其余 3 例来自其他民族。平均年龄为 (25.00±3.86)

岁; 平均身高为 (166.380±5.686) cm; 平均体质量为 (59.590±5.243) kg; 平均 BMI 为 (21.530±1.591) kg/m²。

餐后试验共筛选 169 例受试者, 筛选失败 121 例, 试验入组 48 例, 接受用药 46 例, 其中 TRTR 组 24 例, RTRT 组 24 例; 完成试验 44 例, 其中 TRTR 组 22 例 (受试者 CH032 于 2024-01-10 第 1 周期给药前自行退出试验), RTRT 组 22 例 (受试者 CH019 于 2024-01-10 第 1 周期给药前自行退出试验)。在餐后试验中, 共有 46 例受试者被纳入全分析集 (FAS), 其中男性 39 例、女性 7 例; 民族构成方面, 44 例为汉族, 2 例属于其他民族。平均年龄为 (25.00±4.07) 岁; 平均身高为 (168.360±7.530) cm; 平均体质量为 (63.300±7.567) kg; 平均 BMI 为 (22.270±1.611) kg/m²。

2 方法与结果

2.1 给药和样本采集

试验依据《Guidance on mesalamine》^[5]和《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》^[6]进行设计。研究采用双制剂、双序列、四周期、完全重复交叉的试验方案评价生物等效性。计划共纳入 94 例符合标准的健康受试者, 其中空腹组 46 例, 餐后组 48 例。采用区组随机化方法将受试者分配至 TRTR 或 RTRT 序列组。每个周期受试者均按随机安排, 于空腹或餐后状态下 *po* 0.5 g 美沙拉秦肠溶片 (受试制剂或参比制剂)。

试验于每个周期第 1 天对受试者进行给药, 试验共设计 4 次用药, 每次给药间隔为 7 d, 其中两次使用受试制剂, 两次使用参比制剂, 用药的顺序需严格按照随机信封执行。空腹组需在给药前至少禁食 (不禁水) 10 h, 且保证在用药前后 1 h 不饮用任何液体制剂; 餐后组于给药前摄入高脂高热餐 (800~1 000 kcal)。所有受试者在服用药物时同时需要饮用 240 mL 温水。给药后 6 h 内受试者应保持坐姿, 必要活动除外。血样采集方面, 空腹组于每周期给药前 0 h (给药前 1 h 内) 和给药后 1.0、2.0、3.0、3.5、4.0、4.5、5.0、5.5、6.0、6.5、7.0、7.5、8.0、8.5、9.0、10.0、11.0、12.0、13.0、14.0、15.0、16.0、24.0、48.0、72.0 h (共 26 个时间点) 采集上肢静脉血; 餐后组于每周期给药前 0 h (给药前 1 h 内) 和给药后 2.0、4.0、5.0、6.0、7.0、8.0、10.0、12.0、12.5、13.0、13.5、14.0、14.5、15.0、

15.5、16.0、16.5、17.0、17.5、18.0、19.0、20.0、22.0、24.0、30.0、48.0、72.0 h (共 28 个时间点) 采血, 每次采集约 4 mL。血样收集于预贴标签的 K₂EDTA 抗凝真空管中, 轻轻颠倒混匀后竖直置于冰水浴中。全血样本在采集后 1 h 内于 4 °C 条件下以 1 700×g 离心 10 min (离心机温度维持在 2~8 °C), 随后在室温下分离血浆。将每份离心后的血浆分装为两部分: 至少取 0.8 mL 转移至检测冻存管, 其余部分存入备份冻存管。

2.2 LC-MS/MS 法测定美沙拉秦的血药浓度

2.2.1 色谱条件 Venusil MPC₁₈ (2) 色谱柱 (100 mm×4.6 mm, 5.0 μm), 使用 KrudKatcher™ ULTRA HPLC 在线过滤器 (美国菲罗门公司) 作为保护柱。流动相为 5 mmol/L 醋酸铵水溶液-甲醇, 体积流量设置为 0.700 0 mL/min, 柱温维持在 40 °C, 进样体积为 4.00 μL, 洗针时间设定为 3.50 min。

2.2.2 质谱条件 在电喷雾离子源 (ESI) 工作条件下, 喷射电压设定为-4 500 V, 离子源温度维持在 550 °C, 气帘气压力为 40 psi, 驻留时间为 300 ms。去簇电压 (DP) 设为-60 V。用于定量分析的离子对包括: 美沙拉秦 (m/z 152.0→108.0, 碰撞能量-20 eV) 及其内标美沙拉秦-*d*₃ (m/z 155.0→111.0, 碰撞能量-20 eV)。

2.2.3 溶液的制备 (1) 标准曲线工作溶液的配制 首先精密称取 12.63 mg 美沙拉秦对照品, 经纯度校正 (折算系数 99.7%) 后, 以 1.00 mL DMSO 溶解, 重复 3 次该操作。随后将溶液转移至 10.0 mL 量瓶中, 用甲醇定容并混匀, 最终置于 13 mL 棕色玻璃瓶中保存。所建立的标准曲线工作溶液质量浓度梯度为 400、800、4 000、12 000、40 000、80 000、180 000、200 000 ng/mL。(2) 内标储备液及其工作溶液的配制 准确称取 1 mg 内标化合物美沙拉秦-*d*₃, 按 80.4% 的折算系数进行纯度校正。向原对照品瓶中加入 400 μL 甲醇, 涡旋振荡使其完全溶解。随后将该溶液全部转移至 10.0 mL 量瓶中, 再用甲醇分 3 次冲洗原瓶, 并将所有洗涤液合并至同一量瓶中。(3) 标准曲线样品的制备 精确量取一定体积各质量浓度水平的标准曲线工作溶液, 加入适量的人空白血浆作为基质, 混合均匀后, 配制成质量浓度分别为 20.0、40.0、200、600、2 000、4 000、9 000、10 000 ng/mL 的标准曲线样品溶液。(4) 质控工作溶液和质控样品溶液的配制 精密称取 12.68 mg 美沙拉秦对照品, 经纯度校正 (折算系数

99.7%) 后, 加入 1.00 mL DMSO 溶解, 该操作重复 3 次。随后将溶液转移至 10.0 mL 量瓶中, 用甲醇定容并混匀, 最终装入 13 mL 棕色玻璃瓶中保存。

以人空白血浆为基质, 将质控工作溶液稀释至不同质量浓度, 制备得到质控样品溶液, 其质量浓度分别为 20、60、400、3 000、8 000、15 000 ng/mL。

2.2.4 血浆样品处理 室温条件下, 于 96 孔板中依次加入 50.0 μL 血浆样品、800 ng/mL 美沙拉秦-*d*₃ 内标溶液和 300 μL 甲醇; 涡旋混合 10 min, 随后在 4 °C、3 900 r/min 条件下离心 10 min; 取 60.0 μL 上清液转移至新 96 孔板中, 并加入 240 μL 超纯水混匀。

2.2.5 选择性试验 在方法优化阶段, 选取了 6 种不同来源的空白正常血浆, 并分别制备相应定量下限 (LLOQ) 样品进行测定, 每个来源平行分析 3 个样本, 对比两组样品色谱峰面积的平均值。同时, 还制备了 1 份通过裂解红细胞获得的溶血空白血浆 (全血终体积占比 2%) 和 1 份高脂空白血浆 (由 Intralipid-20% 脂肪乳与符合临床高脂标准的餐后空白基质按 1:39 体积比混合配制, 脂类质量浓度为 5 mg/mL), 并分别制备对应的 LLOQ 样品, 每个样品同样进行 3 次重复测定。

为评估待测物是否对内标产生干扰, 使用混合空白基质配制 3 份零浓度样品 (仅含空白基质与内标), 同时制备 3 份以空白溶剂替代内标的定量上限样品, 比较两者中内标色谱峰面积的平均值。在评估内标对待测物可能产生的干扰时, 另制备 3 份不含内标的定量下限样品, 并将其与含内标的零浓度样品中待测物的平均峰面积进行对比。结果表明峰形良好, 在出峰位置无杂峰干扰。

2.2.6 标准曲线与定量下限 取 50.0 μL 人血浆样本, 经甲醇沉淀蛋白并进行色谱分离, 使用 Triple Quad™ 5500 串联质谱系统在多反应监测 (MRM) 模式下进行定量分析。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, 得方程 $Y=1.07\times 10^{-3}X+1.07\times 10^{-3}$ ($r=0.9990$)。美沙拉秦在 20.0~10 000 ng/mL 范围内线性良好, LLOQ 为 20.0 ng/mL。

2.2.7 准确度试验和精密度试验 使用 20、60、400、3 000、8 000 ng/mL 5 个质量浓度水平的质控样品, 每个质量浓度平行制备 6 份, 用于考察各质量浓度下分析物的准确度和精密度。在不少于 3 d 的时间内完成 3 个独立分析批的测定, 结果见表 1。

表 1 精密度和准确度试验结果

Table 1 Results of precision and accuracy validations

理论质量浓度/ (ng·mL ⁻¹)	批次	批内精密度 ($\bar{x} \pm s, n = 6$)		批间精密度 ($\bar{x} \pm s, n = 6$)		平均准确 度偏差/%
		测定值/(ng·mL ⁻¹)	RSD/%	测定值/(ng·mL ⁻¹)	RSD/%	
20	1	21.0±0.9	4.3	21.2±0.8	3.6	4.8
	2	20.9±0.7	3.5			4.6
	3	21.7±0.4	1.8			8.4
60	1	64.3±1.3	2.0	63.1±1.6	2.5	7.2
	2	62.8±1.6	2.6			4.6
	3	62.1±1.0	1.6			3.5
400	1	417.0±8.0	1.9	410.0±11.0	2.6	4.3
	2	407.0±9.0	2.2			1.8
	3	404.0±11.0	2.7			1.0
3 000	1	3 110.0±38.0	1.2	3 030±84	2.8	3.5
	2	2 990.0±58.0	1.9			-0.4
	3	2 980.0±86.0	2.9			-0.6
8 000	1	8 130.0±104.0	1.3	8 070±115	1.4	1.6
	2	8 090.0±127.0	1.6			1.1
	3	7 980.0±66.0	0.8			

数据表明,所有批次内和批次间的准确度、精密度的均符合方法学验证的预设可接受标准。

2.2.8 稳定性试验 美沙拉秦在人全血样本中于冰水浴条件下可保持 2 h 稳定,在室温人血浆中可稳定存在 19 h。血浆样本在-80 °C 冷冻保存后,经室温解冻并重复 5 次冻融循环,其稳定性未受影响。人血浆样本在-20 °C 条件下储存 21 d,或在-80 °C 条件下分别储存 21、87 d。血浆样本经前处理后,于 4 °C 放置 67 h 再进样,所得结果符合分析要求。

2.2.9 提取回收率试验 使用 0.60、24.00、48.00 ng/mL 3 个质量浓度水平的质控样品开展提取回收率实验,每个质量浓度设置 6 个平行样本。测定结果显示,平均提取回收率分别为 108.1%、103.7%、101.2%,RSD 值依次为 2.0%、2.7%、2.0%。内标的平均提取回收率为 105.4%,RSD 值为 5.2%。

2.2.10 基质效应 选取了 6 个不同来源的空白正常血浆、1 个高脂血浆和 1 个溶血血浆,分别制备低、高两个质量浓度水平的质控样品,每个质量浓度重复测定 3 次,结果低、高质量浓度质控样品测定结果的 RSD 值分别为 4.1%、3.2%,平均准确度偏差范围依次为 2.1%~5.1%、-3.1%~1.0%。在溶血基质中,低、高质量浓度质控样品的 RSD 值分别为 2.8%、2.9%,平均准确度偏差分别为 4.3%、0.8%,

表明溶血效应未引起显著干扰。在高脂基质中,低、高质量浓度质控样品的 RSD 值分别为 5.7%、4.8%,平均准确度偏差分别为 4.9%、-0.9%,说明高脂条件也未对测定产生明显干扰。

2.2.11 残留 在空白基质中,样本检测的平均峰面积小于定量下限样品平均峰面积的 3.4%,内标无残留,所有测定结果均符合验证可接受标准。

2.2.12 稀释可靠性 使用空白基质对稀释浓度水平的质控样品进行 5 倍稀释处理,平行测定 6 份样本,结果显示其 RSD 值为 2.9%,平均准确度偏差为-0.1%,偏差范围-4.3%~3.4%。以上数据表明,样品在 5 倍稀释条件下仍满足方法学验证的可接受标准。

2.3 统计学分析

根据每位受试者的实测血药浓度和相应采样时间对血药浓度-时间(C-T)开展分析。用 Phoenix WinNonlin 8.3 软件计算对应受试者的药动学参数,包括 C_{max} 、 AUC_{4-48} 、 AUC_{0-t} 、 $AUC_{0-\infty}$ 、 $t_{1/2}$ 、 λ_z 和 t_{max} ,并进一步汇总各参数的算术平均值、标准差、RSD 值、四分位数、极值和几何平均值。再使用 SAS 9.4 统计软件对核心药动学参数 C_{max} 、 AUC_{4-48} 、 AUC_{0-t} 、 $AUC_{0-\infty}$ 进行对数转换后,采用混合效应模型开展方差分析(ANOVA)。在该模型中,将给药

顺序、制剂类型、研究周期设定为固定效应，个体间由制剂引起的变异作为随机效应，同时模型还包含了受试者内制剂重复测量的协方差结构。

基于参比制剂的个体内标准差 (S_{WR}) 对核心药动学参数进行生物等效性判定^[7]：如 $S_{WR} < 0.294$ ，应用平均生物等效性 (ABE) 准则，要求受试制剂与参比制剂几何均值比值的 90% 置信区间处于 80.00%~125.00%；如 $S_{WR} \geq 0.294$ ，则采用参比制

剂标度的平均生物等效性 (RSABE) 方法，需满足单侧 95% 置信区间上限 ≤ 0 ，且几何均值比值的点估计值落在 80.00%~125.00%，方可认定两种制剂在该参数上等效。

2.4 药动学数据

受试者空腹、餐后单次服用美沙拉秦后，美沙拉秦的平均血药浓度-时间曲线见图 1，药动学参数见表 2。

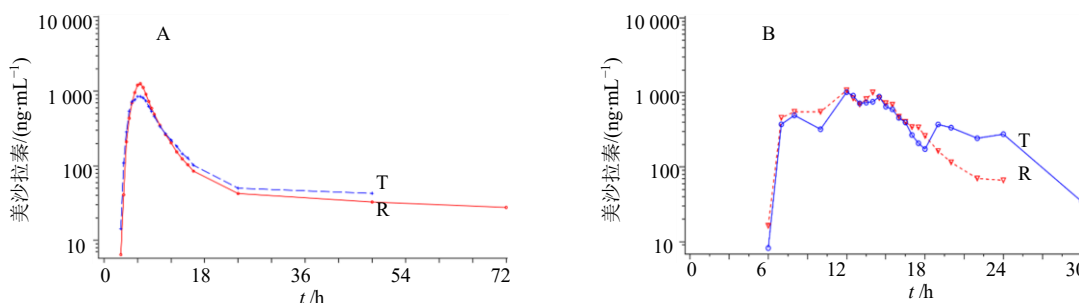


图 1 空腹 (A) 和餐后 (B) 单次服用美沙拉秦肠溶片后血浆美沙拉秦血药浓度-时间曲线

Fig. 1 Blood concentration-time curve of mesalazine after single-dose oral administration Mesalazine Enteric-coated Tablets under fasting (A) and fed (B) condition

表 2 单次服用美沙拉秦肠溶片后美沙拉秦的药动学参数

Table 2 Pharmacokinetic parameters of mesalazine after single-dose oral administration Mesalazine Enteric-coated Tablets

参数	单位	空腹		餐后	
		受试制剂 (n=46)	参比制剂 (n=46)	受试制剂 (n=46)	参比制剂 (n=46)
t_{max}	h	6.504 (3.503~24.008)	6.504 (4.003~15.004)	13.999 (6.999~19.014)	12.500 (6.999~17.499)
C_{max}	ng·mL ⁻¹	1 582.8 ± 1 669.9	1 851.1 ± 1 933.5	2 809 ± 1 735	3 127 ± 1 878
AUC_{4-48}	h·ng·mL ⁻¹	5 391.7 ± 3 192.3	5 940.8 ± 3 852.2	6 486.2 ± 4 382.9	7 102.7 ± 4 443.4
AUC_{0-t}	h·ng·mL ⁻¹	5 528.3 ± 3 228.8	6 027.8 ± 3 839.2	6 577.4 ± 4 402.6	7 136.6 ± 4 444.0
$AUC_{0-\infty}$	h·ng·mL ⁻¹	6 189.8 ± 3 192.1	6 450.4 ± 3 803.4	0.833 ± 0.502	0.782 ± 0.477
$t_{1/2}$	h	3.883 ± 2.898	4.100 ± 3.474	1.006 6 ± 0.354 8	1.043 7 ± 0.342 9
λ_z	h ⁻¹	0.280 0 ± 0.189 0	0.285 1 ± 0.229 5	13.999 (6.999~19.014)	12.500 (6.999~17.499)

2.5 生物等效性评价

健康受试者在空腹状态下单次口服 0.5 g 美沙拉秦肠溶片后，参比制剂中美沙拉秦的 C_{max} 的 S_{WR} 为 0.723 3、 AUC_{0-t} 的 S_{WR} 为 0.399 0、 $AUC_{0-\infty}$ 的 S_{WR} 为 0.392 7，均大于 0.294，根据统计分析的原则，将使用 RSABE 方法进行评价。 $(\bar{y}_T - \bar{y}_R) - \theta S_{WR}^2$ 其单侧 95% 置信区间上限对应分别为 -0.235 1、-0.080 5、-0.088 4，均小于零；几何均值比的点估计值分别为 84.94%、95.37%、99.15%，均处于可接受范围 [80.00%~125.00%]，结果见表 3。

健康受试者在餐后状态下单次口服 0.5 g 美沙拉秦肠溶片后，参比制剂中美沙拉秦的 C_{max} 的 S_{WR} 为 0.582 9、 AUC_{0-t} 的 S_{WR} 为 0.613 5、 $AUC_{0-\infty}$ 的 S_{WR} 为 0.610 3，均高于 0.294，根据统计分析的原则将使用 RSABE 方法进行评价。 $(\bar{y}_T - \bar{y}_R) - \theta S_{WR}^2$ 其单侧 95% 置信区间上限分别为 -0.178 7、-0.191 8、-0.185 1，均小于零；几何均值比的点估计值分别为 91.74%、88.70%、87.79%，均处于可接受范围 [80.00%~125.00%]。见表 3。综上所述，受试制剂与参比制剂生物等效。

表 3 健康受试者单次服用美沙拉秦肠溶片后美沙拉秦主要药动学参数生物等效性评价结果

Table 3 Results of bioequivalence evaluation for the main pharmacokinetic parameters of mesalazine after a single oral administration Mesalazine Enteric-coated Tablets in healthy subjects

参数	受试制剂 (T)		参比制剂 (R)		T/R		Swr/%	点估计/%	校正上限	RSD/%	把握度/%
	n	几何均值	n	几何均值	几何均值比/%	90%置信区间/%					
空腹											
C_{max}	46	950.49	46	1 145.75	82.96	67.21~102.38	0.723 3	84.94	-0.235 1	82.90	91.17
AUC_{0-t}	46	4 583.85	46	4 871.22	94.10	82.64~107.14	0.399 0	95.37	-0.080 5	41.54	96.75
$AUC_{0-\infty}$	46	5 188.58	46	5 314.83	97.62	88.10~108.17	0.392 7	99.15	-0.088 4	40.83	98.66
餐后											
C_{max}	46	2 274.55	46	2 490.35	91.33	78.58~106.15	0.582 9	91.74	-0.178 7	63.62	96.64
AUC_{0-t}	46	4 981.59	46	5 600.24	88.95	76.97~102.79	0.613 5	88.70	-0.191 8	67.60	95.23
$AUC_{0-\infty}$	46	5 018.06	46	5 641.65	88.95	76.94~102.82	0.610 3	87.79	-0.185 1	67.18	95.18
AUC_{4-48}	46	4 981.59	46	5 600.24	88.95	76.97~102.79	0.613 5	88.70	-0.191 8	67.60	95.23

3 讨论

本研究报道了美沙拉秦肠溶片在健康受试者中的完全重复交叉生物等效性研究。结果表明，在空腹和餐后条件下，受试制剂与参比制剂达到生物等效性标准。这不仅证实了两种制剂在人体内的吸收程度、速率无显著差异，也为该仿制药的临床替代应用提供了关键的药动学依据。

本研究观察到的药动学参数与美沙拉秦肠溶片（商品名莎尔福）已知的特性相符^[2]。值得注意的是，食物效应（高脂餐）在本研究中表现得尤其明显。与空腹状态相比，餐后给药的 t_{max} 显著延迟，且 C_{max} 的个体内 RSD 值相对降低。这典型地体现了高脂餐食对肠溶制剂行为的双重影响：一方面食物延缓胃排空，导致药物在胃中滞留时间延长，从而推迟其进入肠道吸收部位的时间；另一方面食物可能促进了肠道内容物的均匀混合和胆汁分泌，在一定程度上稳定了药物的吸收过程，降低了其吸收速率的变异性^[8]。尽管如此，食物并未显著影响美沙拉秦的 AUC，这表明美沙拉秦肠溶片在不同生理条件下保证药物在目标部位（结肠）的最终释放，与设计预期一致。

相关文献对美沙拉秦同样进行空腹和餐后生物等效性研究^[9]，但统计方法未采用 RSABE 统计方法，同时统计例数较少，仅为 20 例。本研究的优势在于采用 RSABE 的统计方法。由于美沙拉秦已被多项研究证实为高变异药物（个体内 RSD 值 > 30%）^[4]，本研究参比制剂的个体内 S_{WR} 对于 C_{max} 均在 0.58 以上，远高于 0.294 的临界值。若采用传

统的平均生物等效性 (ABE) 方法，证明等效所需样本量将极其庞大，在伦理和经济学上均不可行。RSABE 方法是 FDA、EMA 等国际监管机构针对高变异药物推荐的统计解决方案。它通过放宽对几何均值比 90% 置信区间的要求（可超出 80.00~125.00%），但同时要求点估计 (GMR) 必须落在该范围内，且标度后的置信区间上限 (UCI) 需 ≤ 0 。本研究严格遵循了这一范式，所有参数均成功满足了这些标准，从而在合理的样本量下得出了科学可靠的结论。

尽管本研究取得了明确结论，但仍存在一些局限性。首先，受试者为健康志愿者，其胃肠道 pH 值、转运时间、黏膜状态均与溃疡性结肠炎患者存在差异，后者持续的炎症状态可能影响药物的释放、分布和吸收。因此，在患者群体中进行药动学探索或药效学对比研究将极具价值。其次，美沙拉秦的作用方式主要为局部肠道抗炎，血浆浓度仅是其系统暴露的替代指标。未来研究可结合肠道组织药物浓度或炎症生物标志物（如粪钙卫蛋白）的变化，更全面地评估仿制药的局部疗效等效性。

综上所述，本研究建立了灵敏可靠的 LC-MS/MS 法，并遵循国际先进的统计标准，证实了美沙拉秦肠溶片与原研药具有生物等效性。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Brunton L L, Hilal-Dandan R, Knollmann B C. *Goodman & Gilman's the Pharmacological Basis of Therapeutics* [M]. 13th ed. New York: McGraw Hill Medical, 2018.

- [2] Dr. Falk Pharma GmbH. Salofalk® 500 mg gastro-resistant tablets: Summary of product characteristics [OL]. [2024-05-10]. <https://www.medicines.org.uk/emc/product/10189/smpc>.
- [3] 国家药品监督管理局. 关于发布仿制药参比制剂目录(第十批)的通告(2017年第161号)[EB/OL]. (2017-10-12) [2024-05-10]. <http://www.nmpa.gov.cn/WS04/CL2190/300583.html>.
- [4] Scoglio C, Kadiyala M B, Visser S A G, *et al.* Medicinal products containing mesalazine: *In vitro* and *in vivo* approaches to compare generics to the originator [J]. *Pharm Res*, 2023, 40(8): 1943-1956.
- [5] U.S. Food and Drug Administration. Draft guidance on mesalamine: Bioequivalence recommendations [OL]. [2024-05-10]. https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents_
- [6] 国家药品监督管理局药品审评中心. 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]. (2016-03-16) [2024-07-16]. https://www.nmpa.gov.cn/directory/web/nmpa/xxgk/ggtg/qtggtg/2016031821000172_5.html.
- [7] U.S. Food and Drug Administration. Guidance for industry: Statistical approaches to establishing bioequivalence [OL]. [2024-05-10]. <https://www.fda.gov/media/70958/download>.
- [8] Dressman J B, Reppas C. *In vitro* -*in vivo* correlations for lipophilic, poorly water-soluble drugs [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2000, 11(Suppl 2): S73-S80.
- [9] Guo Z H, Deng Y, Cai H L, *et al.* Bioequivalence and food effect study of enteric-coated mesalazine tablets in healthy Chinese volunteers by HPLC-ESI-MS/MS [J]. *Int J Clin Pharmacol Ther*, 2016, 54(6): 484-494.

【责任编辑 解学星】