

【 临床评价 】

缬沙坦片在中国健康受试者体内的生物等效性研究

常梦琦¹, 徐秋瑾², 孙宇琦^{1*}, 钱希曦¹, 赵迎春¹, 曹 艳¹, 王 柳³, 于栋梁^{1, 2*}

1. 徐州市中心医院 I期临床研究中心, 江苏 徐州 221111

2. 徐州市中心医院 药物临床试验机构办公室, 江苏 徐州 221111

3. 徐州立兴佳正医药科技有限公司, 江苏 徐州 221008

摘要: 目的 在健康受试者中空腹及餐后情况下评价缬沙坦片的吸收速度和吸收程度, 评价受试制剂和参比制剂是否具有生物等效性。方法 采用开放、单剂量、随机、3周期、部分重复交叉设计的生物等效性研究。每周口服受试制剂或参比制剂40 mg。应用液相色谱-串联质谱(LC-MS/MS)方法测定血浆中缬沙坦浓度, 使用WinNonlin® 6.4软件, 计算药动学参数, 评价两种制剂的生物等效性。结果 空腹组受试制剂与参比制剂药时曲线下面积(AUC_{0~t})和AUC_{0~∞}的几何均数比值分别为100.39%和100.35%, 90%置信区间(90%CI)分别为91.91%~109.67%和92.11~109.32%, 完全落入80.00%~125.00%内。达峰浓度(C_{max})几何均值比值为97.61%, 落在80.00%~125.00%内。餐后组受试制剂与参比制剂C_{max}、AUC_{0~t}和AUC_{0~∞}的几何均数比值分别为107.85%、105.03%和105.06%, 90%CI分别为97.81%~118.92%、99.27%~111.12%和99.42%~111.02%, 完全落入80.00%~125.00%内。结论 缬沙坦片受试制剂和参比制剂在空腹和餐后状态下均具有生物等效性。

关键词: 缬沙坦片; 生物等效性; 药动学; 液相色谱-串联质谱; 中国健康受试者

中图分类号: R969.1 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2023)12-2632-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2023.12.018

Bioequivalence of Valsartan Tablets in healthy Chinese subjects

CHANG Mengqi¹, XU Qiujin², SUN Yuqi¹, QIAN Xixi¹, ZHAO Yingchun¹, CAO Yan¹, WANG Liu³, YU Dongliang^{1, 2}

1. Phase I Clinical Research Center, Xuzhou Central Hospital, Xuzhou 221111, China

2. Office of National Drug Clinical Trial Institution, Xuzhou Central Hospital, Xuzhou 221111, China

3. Xuzhou Lixing Jiazheng Pharmaceutical Technology Co., Ltd., Xuzhou 221008, China

Abstract: Objective The rate and degree of absorption of Valsartan Tablets and DIOVAN were evaluated on fasting and postprandial conditions in healthy male and female subjects to evaluate the bioequivalence between the two preparations. **Methods** An open, single-dose, randomized, three-cycle, partially replicated crossover design was used to study bioequivalence. Oral administration of test preparation or reference preparation 40 mg per cycle. Oral administration of test preparation or reference preparation 40 mg per cycle. Plasma concentration of valsartan was determined by liquid chromatographer-tandem mass spectrometry (LC-MS/MS). Pharmacokinetic parameters were calculated by WinNonlin® 6.4 software to evaluate the bioequivalence of the two preparations. **Results** The main pharmacokinetic parameters of fasting group were as follows: The geometric mean ratios of AUC_{0-t} and AUC_{0-∞} between test preparation or reference preparation were 100.39% and 100.35%, respectively. The 90% confidence intervals were 91.91%—109.67% and 92.11—109.32%, respectively. It's totally in the 80.00%—125.00% range. The point estimate of the geometric mean ratio of C_{max} is 97.61%, which falls in the range of 80.00%—125.00%. The main

收稿日期: 2023-06-08

基金项目: 江苏省新药研究与临床药学重点实验室开放研究课题(KFKT-2110)

第一作者: 常梦琦(1983—),女,本科,副主任护师,主要从事药动学及I期临床研究中心管理工作。E-mail: xzxcpcchangmq@163.com

*共同通信作者: 于栋梁(1967—),男,硕士,主任医师,主要从事药动学及药物临床试验管理工作。E-mail: xzxcgpyudl@163.com

孙宇琦(1993—),女,硕士,主管药师,主要从事临床试验药物管理工作。E-mail: xzxcgcsunyq@163.com

pharmacokinetic parameters of the postprandial group are as follows: The geometric mean ratios of $C_{\max}$, AUC_{0-4} and $AUC_{0-\infty}$ between test preparation or reference preparation were 107.85%, 105.03% and 105.06%, respectively. The 90% confidence intervals are 97.81%—118.92%, 99.27%—111.12% and 99.42%—111.02%, respectively, which completely fall into the range of 80.00%—125.00%. **Conclusion** The test preparation of Valsartan Tablets were bioequivalent to reference preparation in fasting and postprandial states.

Key words: Valsartan Tablets; bioequivalence; pharmacokinetics; LC-MS/MS; healthy Chinese subjects

缬沙坦为血管紧张素II(AngII)受体拮抗剂,能选择性阻断AngII与血管紧张素II受体AT1亚型(AT1)受体的结合(其特异性拮抗AT1受体的作用大于AT2约20 000倍),从而抑制血管收缩和醛固酮的释放,产生降压作用,在临床广泛应用,取得良好的降压效果^[1-2]。目前国内缬沙坦片在临床上应用比较广泛,但关于缬沙坦片一致性评价的研究报道较少,本研究旨在评价国产和进口2种缬沙坦制剂空腹和餐后状态下在中国健康受试者的人体生物等效性,为临床用药和仿制药一致性评价提供依据。

1 材料

1.1 药品

受试制剂缬沙坦片,规格:每片40 mg,批号:201710032,常州四药制药有限公司生产;参比制剂缬沙坦片(商品名:DIOVAN®),规格:每片40 mg,批号:AE8955E,For Clinical Trial Only公司生产;缬沙坦对照品,质量分数99.8%,批号:1031-214A1,购于TLC Pharmaceutical Standards公司;缬沙坦-d3(内标,IS),同位素纯度:98%,批号:13-SBK-106-5,购于加拿大Toronto Research Chemicals公司。

1.2 仪器

ExionLCTM液相色谱, IonDriveTMTurbo VTM离子源, QTRAP®6500+质谱检测器,制造商均为AB SCIEX公司。

2 研究对象

本试验研究方案和知情同意书等研究文件均获得徐州市中心医院生物医学研究伦理审查委员会批准(XZXY-LY-20180712-028/029)。空腹试验共筛选89例健康受试者,入组45例,男29例,女16例,均为汉族,平均年龄(29.80 ± 5.15)岁,身高(165.43 ± 8.55)cm,体质量(61.90 ± 7.65)kg,身体质量指数(22.54 ± 1.40) $\text{kg} \cdot \text{m}^{-2}$;餐后试验共筛选90例健康受试者,入组45例,男42例,女3例,均为汉族,平均年龄(27.90 ± 3.70)岁,身高(169.48 ± 6.84)cm,体质量(64.64 ± 7.19)kg,身体质量指数(22.47 ± 1.69) $\text{kg} \cdot \text{m}^{-2}$ 。所有受试

者自愿签署知情同意书,既往病史、用药史、体格检查和血常规、尿常规、肝肾功能、心电图检查等均符合入选标准。

3 方法

3.1 给药方案与血样采集

本研究采用单中心、单剂量、开放、随机、3周期、部分重复交叉设计。空腹和餐后条件下分别入组45例受试者,受试者随机均分为3组,按照随机表分别在空腹或高脂餐后状态下交叉口服受试制剂或参比制剂40 mg,其中1个周期服用受试制剂40 mg,另2个周期各服用参比制剂40 mg,温水240 mL送服。每次服药前空腹至少10 h,服药前后1 h禁水。用药后4、10 h进餐,3周期食谱一致,清洗期为5 d。

空腹组每周期给药前(60 min内)及给药后0.5、1.0、1.5、2.0、2.5、3.0、3.5、4.0、5.0、6.0、8.0、12.0、24.0、36.0 h共计15个时间点;餐后组每周期给药前(60 min内)及给药后0.5、1.0、1.5、2.0、2.5、3.0、3.5、4.0、4.5、5.0、5.5、6.0、7.0、8.0、9.0、10.0、11.0、12.0、13.0、14.0、24.0、36.0 h共计23个时间点。空腹、餐后均使用EDTA-K₂真空采血管每个时间点采集4 mL静脉血样。血样采集后30 min内将血样置于冷冻离心机(约4℃)条件下1 900×g离心10 min,分离血浆样品,离心分离开始至转移到冷冻箱时间不超过60 min。1 h内转移至约-80℃冰箱保存待测。

3.2 测定方法与样品处理

3.2.1 色谱条件 色谱柱为InfinityLab Poroshell 120 EC-C₁₈柱(50 mm×3.0 mm, 2.7 μm);流动相A为水-甲酸(100:0.2),流动相B为甲醇-甲酸(100:0.2),洗液:50%甲醇水溶液,梯度洗脱:0.00~0.51 min, 30% A、70% B; 0.51~0.90 min, 100% B; 0.90~0.91 min, 30% A、70% B。体积流量0.6 mL·min⁻¹,柱温40℃,进样量15.0 μL。

3.2.2 质谱条件 电喷雾离子源(ESI源),选择正离子条件检测,多反应监测(MRM)扫描方式。用于定量分析的离子反应分别为 m/z 436.200→291.200(缬

沙坦)和 m/z 439.400 $\rightarrow$ 294.400(缬沙坦-d3)。

3.2.3 血浆样品处理 取0.1 mL血浆样品置于96孔板中,添加10 μ L的1 ng $\cdot\mu$ L $^{-1}$ IS标准溶液至每一样本并混匀,添加500 μ L甲醇于96深孔板中并涡旋混合1 min。于20 $^{\circ}$ C、3 000 r $\cdot$ min $^{-1}$ 离心10 min。转移150 μ L上清液至装有350 μ L 70%甲醇溶液的96孔板中,并涡旋混匀。于20 $^{\circ}$ C、3 000 r $\cdot$ min $^{-1}$ 离心5 min。

3.3 方法学考察与评价^[3-4]

3.3.1 选择性 6个不同来源的空白血浆样本和3个不同来源的空白溶血血浆样本[于空白基质中添加5%空白基质体积的处理后的全血样本(至少1次冻融保证血细胞破裂)并混合均匀]按照“3.2.3”项方法制备,按照“3.2.1”和“3.2.2”项条件下分析,在符合缬沙坦和IS保留时间处的干扰峰响应均低于该分析批的标准曲线中定量下限样本的缬沙坦响应的20.0%和IS响应的5.0%,结果表明该分析方法对缬沙坦及内标的分析具有选择性。

3.3.2 基质效应^[5] 取6例受试者的空白血浆,提取之后加入一定量的缬沙坦及对应的IS,将其配制成低、中、高3个质量浓度,缬沙坦/IS的基质因子分别为0.909 96/0.857 11、0.892 42/0.810 85、0.851 18/0.771 67,内标归一化基质因子的精密度分别为2.8%、0.5%、1.2%;6个空白溶血血浆样本基质低、中、高浓度的缬沙坦/IS的基质因子分别为0.770 71/0.737 18、0.783 79/0.721 24、0.736 85/0.674 71,内标归一化基质因子的精密度分别为3.1%、0.6%、0.9%;6个空白高脂血浆样本基质(于空白基质中添加2%空白基质体积的脂肪乳注射液并混合均匀)低、中、高浓度的缬沙坦/IS的基质因子分别为0.902 29/0.833 15、0.890 78/0.806 34、0.853 96/0.758 66,内标归一化基质因子的精密度分别为2.6%、0.5%、0.7%。表明缬沙坦无明显基质效应。

3.3.3 稳定性 以低、高浓度的质控样本为稳定性测试样本,每个质量浓度3个平行样本进行测试。缬沙坦全血样本在室温和冰浴条件下放置2 h均稳定。血浆样品在-20、-80 $^{\circ}$ C条件下保存49 d,-20、-80 $^{\circ}$ C条件下冷冻后再室温融化,经过至少5次冷冻与解冻循环后仍能保持稳定。血浆样品在室温条件下76 h及处理后在4 $^{\circ}$ C冰箱下储存至少74 h的稳定性良好。

3.3.4 标准曲线与定量下限 依校正标样的配制方法(空白基质+对照品)配制8个校正标样,以样本处理方法操作,以缬沙坦和IS的峰面积比为纵坐

标,缬沙坦对照品质量浓度为横坐标,1/ X^2 为权重因子进行线性回归,回归方程 $Y=0.011\ 4+0.000\ 465\ X$,获得人血浆中缬沙坦的标准曲线,并根据标准曲线对校正标样的质量浓度进行回算。结果符合接受标准,缬沙坦在2~2 000 ng $\cdot$ mL $^{-1}$ 内线性关系良好。缬沙坦定量下限质量浓度为2 ng $\cdot$ mL $^{-1}$ 时,其批内与批间平均准确度偏差(RE)及变异系数(CV)在理论值20%范围内,因此分析方法灵敏度达到要求。

3.3.5 精密度与回收率 以3个分析批,每个分析批5个质量浓度(2、6、60、1 000、1 600 ng $\cdot$ mL $^{-1}$)的质控样本,每一个质控样本配制最少6个平行样本进行分析评价。结果表明,缬沙坦各浓度质控样本的批内、批间准确度及精密度良好,各浓度批间响应值RE为-8.2%~2.3%,CV为2.0%~6.0%。以空白血浆样本加入分析物标准溶液配制同60、1 000、1 600 ng $\cdot$ mL $^{-1}$ 质量浓度样本,每个浓度3个平行样本,加入IS标准溶液后经样本制备步骤制备该样本。经过样本制备步骤后,加入适量的分析物与内标的标准溶液,配制成60、1 000、1 600 ng $\cdot$ mL $^{-1}$ 质量浓度的样本,每个浓度3个平行样本,将上述样本分析评价。缬沙坦低、中、高浓度的平均提取回收率为79.0%,IS的平均提取回收率为77.2%。

3.4 统计学处理

药动学参数计算使用统计软件WinNonlin[®] 6.4版本。缬沙坦片和DIOVAN[®]血药浓度时间曲线,采用非房室模型法计算药动学参数。统计分析软件SAS[®] 9.4版本。个体内标准差(S_{WR}) ≥ 0.294 ,则用参比制剂标度的平均生物等效性(RSABE)方法进行分析。 $S_{WR} < 0.294$,将采用平均生物等效性(ABE)的方法,即采用线性混合效应模型对经自然对数转换后药动学参数药时曲线下面积($AUC_{0\sim t}$ 、 $AUC_{0\sim\infty}$)和达峰浓度(C_{max})进行分析。两组主要研究终点药动学指标 $AUC_{0\sim t}$ 、 $AUC_{0\sim\infty}$ 和 C_{max} 的几何均数比值(GMR)的90%置信区间(90% CI)完全落在等效界值80.00%~125.00%,则2种制剂被判定为生物等效。

4 结果

4.1 血药浓度-时间曲线

采用LC-MS/MS方法测定人血浆中缬沙坦的浓度,线性范围为2~2 000 ng $\cdot$ mL $^{-1}$,最低定量下限为2 ng $\cdot$ mL $^{-1}$ 。受试者空腹及餐后状态下单次口服缬沙坦受试制剂及参比制剂后的平均血药浓度-时间曲线见图1和2。

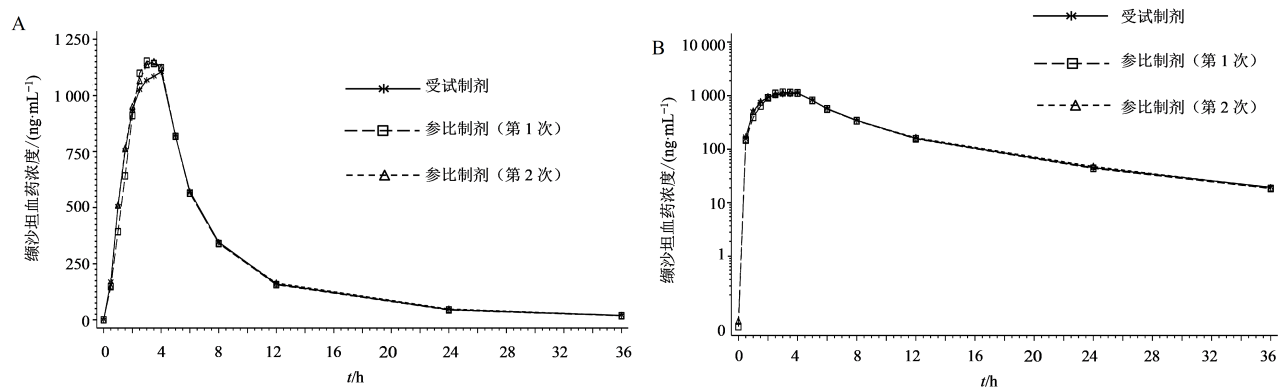


图1 空腹状态下缬沙坦平均血药浓度-时间曲线(A-线性尺度;B-半对数尺度)

Fig. 1 Average blood concentration-time curve of valsartan in fasting state(A-linear scale;B-semi-logarithmic scale)

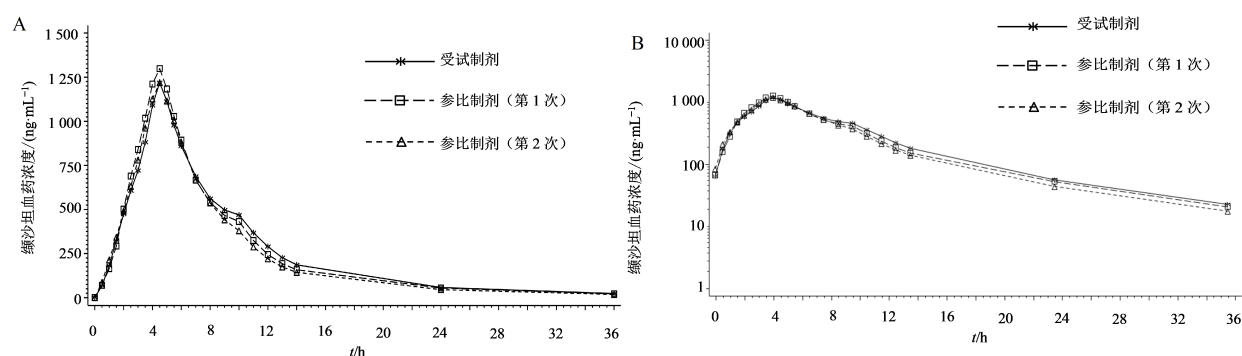


图2 餐后状态下缬沙坦平均血药浓度-时间曲线(A-线性尺度;B-半对数尺度)

Fig. 2 Average blood concentration-time curve of valsartan in postprandial state(A-linear scale;B-semi-logarithmic scale)

4.2 药动学参数

空腹及餐后状态下受试者单次口服缬沙坦受试制剂及参比制剂后的药动学参数计算结果见表1和2。空腹状态下1例受试者脱落,未进行第2次的参比制剂给药。餐后状态下3例受试者脱落,其中2例未进行受试制剂给药,1例未进行第1次的参比制剂给药,3例未进行第2次的参比制剂给药。

4.3 生物等效性评价

空腹状态下 $AUC_{0\sim t}$ 、 $AUC_{0\sim\infty}$ 的参比制剂个体内差异(CV_{WR}) $<30\%$,使用平均生物等效分析, C_{max}

的 $CV_{WR} \geq 30\%$,采用参比制剂标度的平均生物等效性分析, $AUC_{0\sim t}$ 、 $AUC_{0\sim\infty}$ 的90% CI 分别为91.91%~109.67%、92.11%~109.32%;餐后状态下 C_{max} 、 $AUC_{0\sim t}$ 、 $AUC_{0\sim\infty}$ 的 $CV_{WR} < 30\%$,使用平均生物等效分析,90%CI 分别为97.81%~118.92%、99.27%~111.12%、99.42%~111.02%。空腹组、餐后组受试制剂和参比制剂的 t_{max} 采用非参数检验法进行评价,差异均无统计学意义($P>0.05$)。按照生物等效性判定标准,两种制剂在空腹和餐后条件下给药具有生物等效性。见表3和4。

表1 空腹状态下受试者单次口服缬沙坦药动学参数

Table 1 Pharmacokinetic parameters of single oral administration of valsartan in subjects under fasting state

参数	单位	受试制剂($n=45$)	参比制剂(第1次, $n=45$)	参比制剂(第2次, $n=44$)
t_{max}	h	3.000(1.00,6.00)	3.000(1.50,6.00)	3.000(1.50,5.00)
C_{max}	ng·mL ⁻¹	1 283.156 9±505.473 9(39.392 99)	1 331.445 4±568.691 1(42.712 31)	1 337.476 3±480.101 9(35.896 11)
$AUC_{0\sim t}$	h·ng·mL ⁻¹	8 249.815 0±2 762.660 8(33.487 5)	8 151.435 0±2 797.364 0(34.317 4)	8 395.018 0±2 820.9765 (33.603 0)
$AUC_{0\sim\infty}$	h·ng·mL ⁻¹	8 445.586 0±2 797.580 4(33.124 8)	8 355.398 0±2 825.868 4(33.820 9)	8 598.423 0±2 853.040 8(33.181 0)
λ_z	h ⁻¹	0.104 64±0.016 98(16.231 83)	0.103 17±0.020 36(19.733 98)	0.101 10±0.018 24(18.045 03)
$t_{1/2}$	h	6.823 0±1.282 9(18.802 3)	7.032 0±1.714 4(24.380 0)	7.097 0±1.435 7(20.229 4)

t_{max} 用中位数(最小值,最大值)表示,其他参数用 $\bar{x} \pm s$ ($CV/\%$)表示,表2同

t_{max} is expressed by the median (minimum, maximum), other parameters are represented by $\bar{x} \pm s$ ($CV/\%$), same as table 2

表2 餐后状态下受试者单次口服缬沙坦药动学参数

Table 2 Pharmacokinetic parameters of single oral administration of valsartan in subjects in postprandial state

参数	单位	受试制剂($n=43$)	参比制剂(第1次, $n=44$)	参比制剂(第2次, $n=42$)
$t_{\max}$	h	4.500(1.50, 12.00)	4.500(2.00, 10.00)	4.500(1.50, 9.00)
$C_{\max}$	$\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$	1 495.370 0±502.906 4(33.630 9)	1 431.863 0±449.490 3(31.392 0)	1 361.969 0±471.109 3(34.590 3)
$\text{AUC}_{0\sim t}$	$\text{h}\cdot\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$	9 368.333 0±2 707.658 8(28.902 2)	9 162.192 0±2 915.735 0(31.823 6)	8 744.350 0±2 575.952 7(29.458 5)
$\text{AUC}_{0\sim\infty}$	$\text{h}\cdot\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$	9 625.948 0±2 820.405 1(29.300 0)	9 420.812 0±2 975.637 1(31.585 8)	8 926.219 0±2 598.650 4(29.112 6)
λ_z	h^{-1}	0.100 13±0.021 28(21.250 12)	0.097 20±0.021 24(21.852 30)	0.103 79±0.016 37(15.774 18)
$t_{1/2}$	h	7.334 0±2.211 0(30.148 3)	7.714 0±3.334 7(43.228 7)	6.835 0±1.035 6(15.150 5)

表3 空腹状态下缬沙坦药动学参数生物等效性分析($n=44$)Table 3 Bioequivalence analysis of pharmacokinetic parameters of valsartan in fasting conditions ($n=44$)

参数	单位	调整后几何均数(平均生物等效)				参比制剂标度的平均生物等效			
		T	R	T/R/%	90% CI	S^2_{WR}	S_{WR}	T/R [80%, 125%]	界值标准 (≤ 0) $\text{CV}_{\text{WR}}/\%$
$\text{AUC}_{0\sim t}$	$\text{h}\cdot\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$	7 798.918	7 768.267	100.39	(91.91, 109.67)	0.081 1	0.284 8	100.45	-0.045 9 29.064 8
$C_{\max}$	$\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$	1 186.450	1 214.798	97.67	(86.20, 110.66)	0.141 0	0.375 5	97.61	-0.075 5 38.915 3
$\text{AUC}_{0\sim\infty}$	$\text{h}\cdot\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$	7 999.416	7 971.789	100.35	(92.11, 109.32)	0.078 4	0.280 0	100.40	-0.044 5 28.555 9

T-受试制剂; R-参比制剂; $\text{AUC}_{0\sim t}$ 、 $C_{\max}$ 和 $\text{AUC}_{0\sim\infty}$ 值经反自然对数转换处理; 表4同T-test preparation; R-reference preparation; $\text{AUC}_{0\sim t}$, $C_{\max}$ and $\text{AUC}_{0\sim\infty}$ values are processed by inverse natural logarithm conversion, same as table 4表4 餐后状态下缬沙坦药动学参数生物等效性分析($n=42$)Table 4 Bioequivalence analysis of pharmacokinetic parameters of valsartan in postprandial state ($n=42$)

参数	单位	调整后几何均数(平均生物等效)				参比制剂标度的平均生物等效			
		T	R	T/R/%	90%CI	S^2_{WR}	S_{WR}	T/R/% [80%, 125%]	界值标准 (≤ 0) $\text{CV}_{\text{WR}}/\%$
$\text{AUC}_{0\sim t}$	$\text{h}\cdot\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$	8 882.900	8 457.733	105.03	(99.27%, 111.12%)	0.032 3	0.179 7	105.03	-0.012 1 18.115 2
$C_{\max}$	$\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$	1 410.167	1 307.503	107.85	(97.81%, 118.92%)	0.063 6	0.252 2	107.79	-0.017 1 25.623 9
$\text{AUC}_{0\sim\infty}$	$\text{h}\cdot\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$	9 120.146	8 680.599	105.06	(99.42%, 111.02%)	0.031 1	0.176 3	105.07	-0.011 4 17.768 7

4.4 安全性评价

空腹组有8例(17.8%)受试者发生了8件不良事件,全部为轻度;受试者背痛、头晕各1例,实验室检查异常有临床意义4例,生命体征异常有临床意义2例。餐后组有9例(20.0%)受试者发生了9件不良事件,1例为中度,其余全部为轻度;受试者鼻塞、腹泻、感染性腹泻各1例,实验室检查异常有临床意义4例,生命体征异常有临床意义2例。空腹、餐后均有1例失访,其余不良事件均转归恢复。本研究受试制剂缬沙坦片40 mg和参比制剂DIOVAN® 40 mg在健康受试者中安全性和耐受性良好。

5 讨论

本研究采用LC-MS/MS法分别测定45例健康受试者在空腹和餐后状态下单剂量下口服受试制

剂和参比制剂后缬沙坦的血药浓度,并经统计分析计算和分析缬沙坦的主要药动学参数^[6],评价2制剂在空腹和餐后给药条件下的生物等效。在空腹和餐后生物样品分析实验中,生物样品分析方法均经过方法学验证。有学者对2种不同制剂的缬沙坦片进行了生物等效性研究,通过比较其药动学参数(如 $C_{\max}$ 、 AUC 等),表明两种制剂的缬沙坦片在健康中国男性志愿者体内具有生物等效性。同时,该研究还对2种制剂的安全性进行了评估,并未发现明显的不良反应和安全性问题。需要注意的是,这是1项单一的研究结果,需要结合其他研究数据进行综合评估。

本研究中,空腹、餐后状态下,受试制剂缬沙坦片40 mg与参比制剂DIOVAN® 40 mg之间 $C_{\max}$ 、 $\text{AUC}_{0\sim t}$ 、 $\text{AUC}_{0\sim\infty}$ 均满足等效性判断标准,均具有生

物等效性,为临床药物质量研究提供重要参考。

2018年10月17日国家药品监督管理局(NMPA)发布《高变异药物生物等效性研究技术指导原则》指出:高变异药物是指1个或多个药动学参数的个体内变异系数($CV_w\%$) $\geq 30\%$ 的药物^[7-9],上述指导原则对高变异药物生物等效性试验实施方法做了规定。本试验中缬沙坦受试制剂中吸收速率、活性成分的吸收程度和参比制剂相似,其药动学参数存在高度的个体间差异,空腹试验 C_{max} 变异系数 $\geq 30\%$,属于高变异药物。高变异药物的生物等效性评价具有样本量大、试验周期长、不可控因素较多、依从性执行困难等特点,因此高变异药物生物等效性研究长期以来一直是众多医药工作者和医药企业的难题,也是NMPA药品审评关注的重点^[10]。高变异性药物的生物等效性研究问题复杂,因此仿制药质量与疗效一致性评价工作中涉及高变异性药物生物等效性研究需要更加深入的探讨。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 李君. 缬沙坦联合硝苯地平控释片治疗原发性高血压患者的临床疗效分析[J]. 现代诊断与治疗, 2022, 33(1): 35-37.
Li J. Clinical analysis of valsartan combined with nifedipine controlled-release tablets in the treatment of patients with essential hypertension [J]. Mod Diagn Treat, 2022, 33(1): 35-37.
- [2] 刘铮. 缬沙坦在人体内的药物动力学分析[J]. 北方药学, 2018, 15(6): 153.
Liu Z. Pharmacokinetic analysis of valsartan in human body [J]. J North Pharm, 2018, 15(6): 153.
- [3] 中国药典[S]. 四部. 2020.
Pharmacopoeia of the People's Republic of China [S]. Volume IV. 2020.
- [4] 国家药品监督管理局药品审评中心. ICH协调指导原则-M10:生物分析方法验证及样品分析[EB/OL]. (2022-05-24) [2023-02-16]. <https://www.cde.org.cn/ichWeb/guideIch/toGuideIch/4/0>.
Center For Drug Evaluation, NMPA. ICH Harmonised Guideline-M10 Bioanalytical Method Validation and Study Sample Analysis. [EB/OL]. (2022-05-24)[2023-02-16]. <https://www.cde.org.cn/ichWeb/guideIch/toGuideIch/4/0>.
- [5] 国家药品监督管理局. 化学药品新注册分类申报资料要求(试行)[EB/OL]. (2016-05-04)[2023-02-16]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/ypggtg/ypqtggtg/20160504175301774.html>.
National Medical Products Administration (NMPA). Requirements for Application Materials for New Registration Classification of Chemical Drugs (Trial)[EB/OL]. (2016-05-04)[2023-02-16]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/ypggtg/ypqtggtg/20160504175301774.html>.
- [6] Iqbal M, Khuroo A, Batolar L S, et al. Pharmacokinetics and bioequivalence study of three oral formulations of valsartan 160 Mg: A single-dose, randomized, open-label, three-period crossover comparison in healthy Indian male volunteers [J]. Clin Ther, 2010, 32(3): 588-596.
- [7] 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)[2023-02-16]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/qtggtg/20160318210001725.html>.
National Medical Products Administration (NMPA). Technical guidelines for human bioequivalence study of chemical generic drugs with pharmacokinetic parameters as the end point evaluation index [EB/OL]. (2016-03-18) [2023-02-16]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/qtggtg/20160318210001725.html>.
- [8] 中国药典[S]. 一部. 2020.
Pharmacopoeia of the People's Republic of China [S]. Volume I. 2020.
- [9] 国家药品监督管理局. 高变异药物生物等效性研究技术指导原则[EB/OL]. (2018-10-17)[2023-02-16]. <https://www.nmpa.gov.cn/yaopin/ypggtg/ypqtggtg/20181029173101911.html>.
National Medical Products Administration (NMPA). Technical guidelines for bioequivalence research of highly variable drugs [EB/OL]. (2018-10-17). [2023-02-16]. <https://www.nmpa.gov.cn/yaopin/ypggtg/ypqtggtg/20181029173101911.html>.
- [10] 黄亚芳, 谢文杰. 高变异药物生物等效性评价的几种解决方法初探[J]. 中国药物评价, 2017, 34(5): 339-344.
Huang Y F, Xie W J. Investigation of the methods of bioequivalence evaluation for highly variable drugs [J]. Chin J Drug Eval, 2017, 34(5): 339-344.

[责任编辑 刘东博]