

利伐沙班片在健康中国人中的药动学研究和生物等效性评价

刘欢¹, 池慧波¹, 侯珏卓¹, 张荣蓉², 朱建强^{1*}

1. 天津药物研究院药业有限责任公司, 天津 300301

2. 石家庄研实恒越医药科技有限公司, 河北 石家庄 050051

摘要: 目的 研究利伐沙班片(规格: 2.5 mg)在健康中国人中的药动学特征, 并对其与参比制剂的生物等效性进行评价。方法 70例健康受试者口服2.5 mg利伐沙班受试制剂和参比制剂(拜瑞妥®), 采用开放、单剂量、随机、完全重复、四周期交叉设计, 分为单次空腹给药试验(42例)和单次餐后口服给药试验(28例)两部分, 用液相色谱-质谱联用法测定服药后48 h内18个不同时间点的血药浓度, 计算主要药动学参数。采用方差分析、双单侧 t 检验和90%置信区间(90CI)分析进行两制剂生物等效性评价。结果 受试者空腹状态下口服受试制剂和参比制剂后, 主要药动学参数血浆药物最大浓度($C_{\max}$)、血浆半衰期($t_{1/2}$)、药时曲线下面积($AUC_{0\sim t}$)分别为(66.3 ± 18.4) $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 、(4.76 ± 1.73) h、(323.9 ± 98.4) $\text{h} \cdot \text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 和(64.5 ± 17.6) $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 、(4.45 ± 1.47) h、(321.3 ± 104.5) $\text{h} \cdot \text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。受试者高脂餐后状态下口服受试制剂和参比制剂后, 主要药动学参数 $C_{\max}$ 、 $t_{1/2}$ 和 $AUC_{0\sim t}$ 分别为(59.5 ± 13.3) $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 、(5.14 ± 1.24) h、(341.7 ± 70.8) $\text{h} \cdot \text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 和(60.5 ± 10.7) $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 、(5.29 ± 1.56) h、(348.8 ± 77.6) $\text{h} \cdot \text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。 $C_{\max}$ 、 $AUC_{0\sim t}$ 、 $AUC_{0\sim \infty}$ 的几何平均数比值(GMR)的90CI均落在80.00%~125.00%内, 个体内标准差比值(S_{WT}/S_{WR})的90%CI上限均不超过2.5, 表明受试制剂中利伐沙班的吸收程度、吸收速率及在个体内的变异与参比制剂具有生物等效性。结论 采用LC-MS/MS方法测定人血浆中利伐沙班含量, 在中国健康受试者中利伐沙班(2.5 mg)受试制剂与参比制剂在空腹及高脂餐后给药具有生物等效性。

关键词: 利伐沙班; 液相色谱-质谱法; 生物等效性; 药动学; 片剂

中图分类号: R969.1 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2024)01-0115-08

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2024.01.014

Pharmacokinetics study and bioequivalence evaluation of Rivaroxaban Tablets in Chinese healthy subjects

LIU Huan¹, CHI Huibo¹, HOU Juezhao¹, ZHANG Rongrong², ZHU Jianqiang¹

1. Technology R&D Center, TPIR Pharmaceutical Co., Ltd., Tianjin 300301, China

2. Shijiazhuang Yanshi Hengyue Medical Technology Co., Ltd., Shijiazhuang 050051, China

Abstract: Objective To study the pharmacokinetics of 2.5 mg Rivaroxaban Tablets in Chinese healthy subjects and evaluate the bioequivalence to the reference reagent. **Methods** 70 healthy subjects were administered oral 2.5 mg rivaroxaban test agent and reference reagent (Xarelto®). An open, single-dose, random, completely repeated and four-cycle crossover design was adopted. The subjects were divided into two groups, which are a single administration of the test (42 subjects) under fasting state and a single postprandial oral administration of the test (28 subjects). To calculate the main drug parameters, the LC-MS/MS was applied to determine the blood drug concentration at 18 different time points within 48 h after administration of the preparations. Bioequivalence was evaluated by using analysis of variance, two-sided one-sided t test, and 90% confidence interval analysis. **Results** After oral administration of test and reference preparation in fasting state, the main pharmacokinetic parameters $C_{\max}$, $t_{1/2}$ and $AUC_{0\sim t}$ are (66.3 ± 18.4) $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$, (4.76 ± 1.73) h, (323.9 ± 98.4) $\text{h} \cdot \text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ and (64.5 ± 17.6) $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$, (4.45 ± 1.47) h, (321.3 ± 104.5) $\text{h} \cdot \text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$. The main pharmacokinetic parameters of $C_{\max}$, $t_{1/2}$ and $AUC_{0\sim t}$ after oral administration of test and reference preparations after high-fat diet are (59.5 ± 13.3) $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$, (5.14 ± 1.24) h, (341.7 ± 70.8) $\text{h} \cdot \text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ and (60.5 ± 10.7) $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$, (5.29 ± 1.56) h, (348.8 ± 77.6) $\text{h} \cdot \text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$. The geometric mean ratio points of $C_{\max}$, $AUC_{0\sim t}$ and $AUC_{0\sim \infty}$ are between 80.00% to 125.00%, and the upper and lower limits of 90% confidence interval of variation rate within individuals were less than 2.5, the

收稿日期: 2023-10-28

第一作者: 刘欢(1976—),女,研究员,研究方向为药物新剂型与新技术。E-mail: liuh@tjipr.com

*通信作者: 朱建强,研究员,研究方向为新药研究。E-mail: zhujq@tjipr.com

results indicated that the absorption degree, absorption rate and variation of rivaroxaban in test preparations were similar to reference preparations. **Conclusion** The LC-MS/MS method was used to determine the content of rivaroxaban in human plasma. The rivaroxaban (2.5 mg) test preparation and the reference preparation were bioequivalent when administered under fast state and after a high-fat diet.

Key words: rivaroxaban; liquid chromatography-mass spectrometry; bioequivalence; pharmacokinetics; tablets

利伐沙班(rivaroxaban)是全球第1个口服的直接Xa因子抑制剂,由拜耳/强生公司研制开发。利伐沙班高度选择性和可竞争抑制游离和结合的Xa因子以及凝血酶原活性,以剂量依赖方式延长活化部分凝血活酶时间和凝血酶原时间。利伐沙班与磺达肝素钠/肝素本质区别在于它不需要抗凝血酶III参与,可直接拮抗游离和结合的Xa因子减少凝血酶的激活因而延长凝血时间,它不仅对血凝块的形成有阻滞作用,还可以破坏已形成的血凝块。作为目前为止唯一1个可以直接口服的Xa因子抑制剂,对Xa因子有很好的选择性且适用范围广泛。目前已上市的利伐沙班片分别有20、15、10、2.5 mg,大规格和小规格制剂的适应症不同。利伐沙班片(规格2.5 mg)适应症^[1]为利伐沙班与阿司匹林(ASA)联合用药,用于存在缺血事件高风险的慢性冠状动脉疾病(CAD)或外周动脉疾病(PAD)患者,以降低主要心血管事件(心血管死亡、心肌梗死和卒中)风险。国内外文献对于利伐沙班片(规格2.5 mg)人体内生物等效性或药动学报道很少,本研究对天津药物研究院药业有限责任公司生产的利伐沙班片(规格2.5 mg)及Bayer AG公司生产的拜瑞妥(Xarelto[®],规格2.5 mg)进行空腹与餐后单剂量给药中国健康人体中药动学研究和生物等效性评价,为其临床用药安全提供参考。

1 材料与对象

1.1 药品与仪器

受试制剂(T)利伐沙班片,规格:2.5 mg,批号:210602,天津药物研究院药业有限责任公司生产,保存条件:密封保存;参比制剂(R)利伐沙班片,规格:2.5 mg,批号:BXJGXG1,为Bayer AG公司生产,保存条件:密封保存。国内上市的原研药品,符合国家药品监督管理局关于发布仿制药参比制剂目录(第四十五批)的通告(2021年第80号)要求。利伐沙班对照品,质量分数99.7%,TCL Pharmaceutical Standards,批号:3094-064A1,贮藏条件:2~8℃。利伐沙班-d4(内标),质量分数99.6%,同位素纯度96.2%,TCL Pharmaceutical Standards,批号:1375-055A4,贮藏条件:2~8℃。二甲亚

砷(DMSO),HPLC级,国药集团化学试剂有限公司;醋酸乙酯,HPLC级,Fisher chemical公司。

液相质谱联用仪(LC-MS/MS)ExionLC AC液相色谱泵(SCIEX);ExionLC AD自动进样器(SCIEX);ExionLC AC柱温箱(SCIEX);TM6500质谱仪(SCIEX)。

1.2 研究对象

本研究方案通过河北省人民医院医学伦理委员会批准[伦理审查编号:(2022)药伦审第(03)号]。试验前受试者均签署知情同意书。

空腹研究入组42例健康受试者,平均年龄(33±10)周岁,平均身高(166.4±7.5)cm,体质量(64.2±7.2)kg,身体质量指数(23.2±1.8)kg·m⁻²。所有受试者体格检查、生命体征检查、心电图检查、胸片检查、实验室检查(血液分析、尿液分析及尿沉渣定量、血生化全项、凝血四项)、血清病毒学检查等均正常或异常无临床意义,所有女性受试者的血妊娠检查结果为阴性,每周期入住时进行尿液药物滥用筛查和酒精呼气检测均为阴性,受试者在试验前14 d及试验期间未曾用过任何其他药物。

餐后研究入组28例健康受试者,平均年龄(34±8)周岁,平均身高(166.5±8.6)cm,体质量(62.9±6.8)kg,身体质量指数(22.7±1.7)kg·m⁻²。所有受试者体格检查、生命体征检查、心电图检查、胸片检查、实验室检查(血液分析、尿液分析及尿沉渣定量、血生化全项、凝血四项)、血清病毒学检查等均正常或异常无临床意义,所有女性受试者的血妊娠检查结果为阴性,每周期入住时进行尿液药物滥用筛查和酒精呼气检测均为阴性,受试者在试验前14 d及试验期间未曾用过任何其他药物。

2 方法

2.1 分组和给药方法

2.1.1 空腹给药试验 开放、单剂量、随机、完全重复、四周交叉设计^[1-4]。42例健康受试者随机分为2组,每组21例,TRTR/RTTR顺序给药,清洗期7 d。受试者于试验前晚上统一进清淡饮食,禁食10 h以上。试验当日晨采集空白血样后,空腹温开水240 mL送服药物2.5 mg。受试者在服药前1 h和服药后2 h内

禁止饮水,服药后第4小时进食标准餐。受试者服药后应避免剧烈运动。禁服茶、咖啡及其他含咖啡和醇类饮料,并禁止吸烟。

2.1.2 餐后给药试验 开放、单剂量、随机、完全重复、四周期交叉设计^[1-4]。28例健康受试者随机分为2组,每组14例,TRTR/RTTR顺序给药,清洗期7 d。受试者于试验前晚上统一进清淡饮食,禁食10 h以上。试验当日晨采集空白血样后,进食统一高脂餐,高脂餐必须在0.5 h内吃完,0.5 h后(从开始吃饭时计时)温开水240 mL送服药2.5 mg。受试者在服药前1 h和服药后2 h内禁止饮水,服药后第4小时进食标准餐。受试者服药后应避免剧烈运动。禁服茶、咖啡及其他含咖啡和醇类饮料,并禁止吸烟。

2.2 样品采集

于给药前0 h及给药后0.25、0.5、0.75、1.0、1.5、2.0、2.5、3.0、3.5、4.0、4.5、5.0、6.0、8.0、12.0、24.0、48.0 h分别采集受试者肘静脉血4.0 mL。血样采集至含EDTA K₂抗凝剂的真空采血管中,颠倒混匀后立即放置于室温白光条件下。全血样品4 °C,1 700×g离心10 min后分离血浆样品,离心后的血浆样品分为2份转移至贴有标签的冻存管中。置于-60 °C以下冰箱中保存至待测。

2.3 检测方法与样品前处理

用SCIEX ExionLC AC系列串联TM6500型三重四级杆质谱仪的LC-MS/MS法定量检测健康人血浆中利伐沙班的浓度^[5-15]。

2.3.1 色谱条件 色谱柱为InerSustain C₁₈柱(50 mm×2.1 mm,3 μm),柱温:40 °C。流动相:流动相A为0.1%甲酸水溶液,流动相B为乙腈,体积流量:0.400 mL·min⁻¹,自动进样器温度:4 °C,进样体积:10 μL。

2.3.2 质谱条件 电喷雾离子化源(ESI),正离子模式,扫描方式为多反应监测(MRM),离子源温度(TEM):500 °C。监测离子对分别为利伐沙班 *m/z*:436.100/145.100,利伐沙班-d4 *m/z*:440.100/145.100。

2.3.3 溶液配制 (1)标准曲线工作溶液的制备:取适量利伐沙班对照品,用100% DMSO完全溶解,制得质量浓度为1.00 mg·mL⁻¹的储备溶液,置于透明聚丙烯管中储存于-20 °C冰箱中。精密量取适量储备液,采用50%甲醇溶液稀释,得到质量浓度为0.100、0.200、0.500、2.00、5.00、20.0、80.0、100 ng·mL⁻¹的标准系列工作溶液。

(2)内标工作溶液的制备:取适量利伐沙班d4对照品,用100% DMSO完全溶解,制得质量浓度为1.00 mg·mL⁻¹的内标储备溶液,置于透明聚丙烯管中储存于-20 °C冰箱中。精密量取50 μL内标储备液,加入50%甲醇溶液至0.5 mL,从该溶液中取10 μL再次加入50%甲醇溶液至200 mL得到5.00 ng·mL⁻¹的内标工作溶液。

2.3.4 生物样品处理 取血浆样品室温下融化后涡旋混匀,向96孔板中加入100.0 μL样品(校正标样、质控样品或测试样品;对于双空白样品加入100.0 μL空白基质),对于双空白样品加入100.0 μL 50%甲醇溶液,其他样品中加入100.0 μL内标溶液,涡旋5 min;加入600.0 μL的100%醋酸乙酯,然后涡旋10 min,在4 °C条件下2 600×g离心10 min,转移300 μL上清溶液至新的96孔板中,经氮气吹干,加入200.0 μL的30%乙腈溶液复溶,涡旋5 min,待进样。

2.3.5 方法学考察^[11-12] (1)专属性:取6个不同来源的空白血浆,双空白样品在待测物或内标保留时间附近,不出现显著干扰。待测物干扰峰的峰面积不超过定量下限样品中待测物峰面积的20%,内标保留时间处于干扰峰的面积不超过定量下限样品中内标峰面积的5.0%。结果表明,血浆中内源性物质不干扰待测物和内标的测定,该方法专属性良好。

(2)标准曲线与定量下限:使用人血浆制备下列8个浓度水平的标准曲线样品,质量浓度分别为0.100[定量下限(LLOQ)]、0.200、0.500、2.00、5.00、20.0、80.0、100[定量上限(ULOQ)] ng·mL⁻¹。对理论质量浓度与响应值(分析物与内标峰面积比值)进行线性回归,权重系数为1/*x*²,利伐沙班血药浓度在0.100~100 ng·mL⁻¹内线性关系良好,标准曲线方程为 $y=0.204x+0.00202$ ($r=0.9996$),LLOQ为0.100 ng·mL⁻¹。

(3)精密度与回收率:配制定量下限,低质控浓度(LQC)、几何均值中质控浓度、中质控浓度(MQC)、高质控浓度(HQC)(0.100、0.300、2.50、40.0、75.0 ng·mL⁻¹)空白血浆+利伐沙班对照品溶液,每个质量浓度6份平行样品,连续测定3 d。按“生物样品处理”项下操作,以当日测得的浓度计算测定日内、日间精密度(RSD)。用低、中、高3个质量浓度(0.300、40.0、75.0 ng·mL⁻¹)的空白血浆+利伐沙班对照品溶液计算人血浆提取样品加内标的峰面积比值,与空白人血浆经提取后的样品再加入待测物和内标后测得的峰面积比值进行比较,计算回收率,结果见表1。

表1 利伐沙班在人血浆中的精密度和回收率

Table 1 Precision and recovery of rivaroxaban in human plasma

质量浓度/ (ng·mL ⁻¹)	日内精密度		日间精密度		回收率/%
	测得结果/(ng·mL ⁻¹ , $\bar{x} \pm s$)	RSD/%	测得结果/(ng·mL ⁻¹ , $\bar{x} \pm s$)	RSD/%	
0.100	0.0984±0.0097	9.9	0.103±0.010	9.7	106.9
0.300	0.292±0.014	4.8	0.305±0.020	6.6	
2.50	2.45±0.03	1.2	2.50±0.06	2.4	102.2
40.0	38.3±0.8	2.1	39.4±1.0	2.5	
75.0	72.6±1.4	1.9	74.3±1.9	2.6	100.1

(4)基质效应:基质效应在低、中、高3个质控浓度(0.300、40.0、75.0 ng·mL⁻¹)水平下(内标为工作溶液浓度水平)进行评估,通过比较2组样品中待测物与内标峰面积的比值进行考察。1组样品是含基质的样品,即向基质(6个不同来源)的空白血浆提取物中分别加入待测物和内标的样品,另1组样品是对应相同浓度水平的对照品和内标溶液(每个浓度水平3个平行)。待测物和内标的基质效应因子用每个来源的空白基质提取后加对照品而得到的样品中的待测物与内标的峰面积比值除以相应浓度的对照品溶液中待测物与内标的峰面积比值计算得来。基质效应低、中、高3个质量浓度水平下,内标归一化的基质效应因子的变异系数(CV)应≤15.0%,结果见表2。

表2 利伐沙班在人血浆中的基质效应

Table 2 Substrate effect of rivaroxaban in human plasma

样本编号	内标归一化基质因子		
	HQC	MQC	LQC
01	1.00	1.01	1.00
02	1.00	0.99	1.08
03	1.00	1.01	1.05
04	0.99	1.01	1.04
05	0.99	1.00	1.06
06	0.99	0.98	1.05
平均值	1.00	1.00	1.05
SD	0.01	0.01	0.03
CV/%	1.0	1.0	2.9

(5)稳定性考察:生物样品前处理过程中人血浆样品室温白光条件存放20 h稳定;制备后人血浆样品经处理后在自动进样器(4℃)存放123 h稳定;处理后样品再进样,人血浆样品经处理后在自动进样器(4℃)存放113 h稳定;人血浆样品-20℃/-60℃冷冻冰箱储存,室温白光条件下融化,冻融循

环5次,人血浆样品-20℃/-60℃冻存80 d均稳定。

2.3.6 统计学方法 采用SAS 9.4软件,以非房室模型计算各受试者利伐沙班药动学参数,并且进行药动学和统计学分析^[16]。

3 结果

3.1 血药浓度-时间曲线

3.1.1 空腹试验 本试验共入组42例受试者,其中42例受试者完成了第1~3周期,41例受试者完成了整个研究。K034(随机号)因不良事件在第4周期给药前退出试验。入组42例受试者均服用过研究药物,全部纳入随机人群、安全分析集(SS),其中K034的第1~3周期及其余41例受试者4个周期血药浓度均纳入药动学浓度分析集(PKCS)、药动学参数均纳入药动学参数分析集(PKPS)、主要药动学参数达峰浓度(C_{max}),药时曲线下面积(AUC_{0-t}), $AUC_{0-\infty}$ 均纳入生物等效性分析集(BES)。42例受试者均纳入统计分析,药时曲线见图1。

3.1.2 餐后试验 本试验共入组28例受试者,其中27例受试者完成了整个研究。C009(随机号)完成第2周期、第2周期给药后24 h生物样本采集,因违反入排标准提前退出试验。入组28例受试者均服用过研究药物,全部纳入随机人群、SS,其中C009提前退出试验,第3、4周期均未服用参比制剂、受试制剂,未采集生物样本,无数据纳入PKPS,不纳入BES。随机号C009受试者给药的2个周期以及其余27例受试者的4个周期血药浓度均纳入PKCS、除随机号C009受试者外,其他入组受试者的药动学参数纳入PKPS,主要药动学参数 C_{max} 、 AUC_{0-t} 、 $AUC_{0-\infty}$ 均纳入BES。28例受试者均纳入统计分析,药时曲线见图2。

3.2 药动学参数

3.2.1 空腹试验 中国成年健康受试者在空腹状态下的单中心、随机、开放、四周期、完全重复交叉设计的人体生物等效性试验,共42例受试者参加本

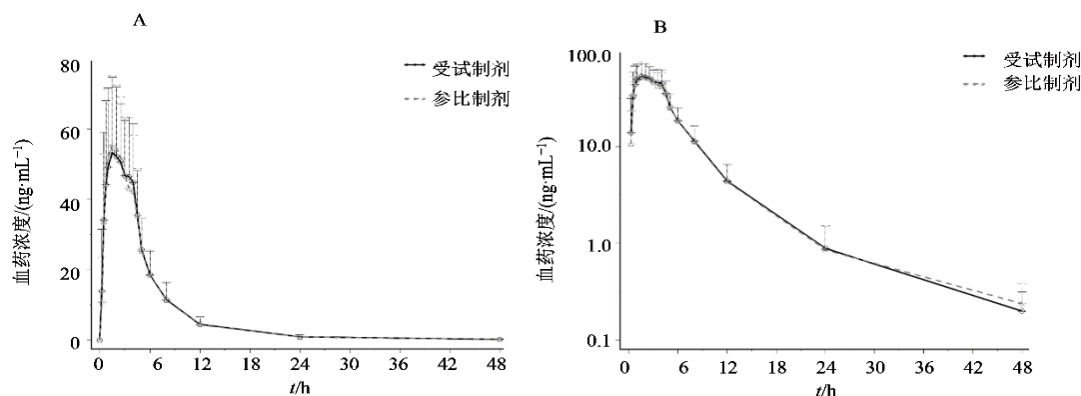


图1 健康受试者空腹口服2.5 mg利伐沙班片平均血药浓度-时间曲线(A-线性;B-半对数)

Fig. 1 Mean plasma concentration-time curves of 2.5 mg Rivaroxaban Tablets under fasting state (A-linear scale; B-semi-logarithmic scale)

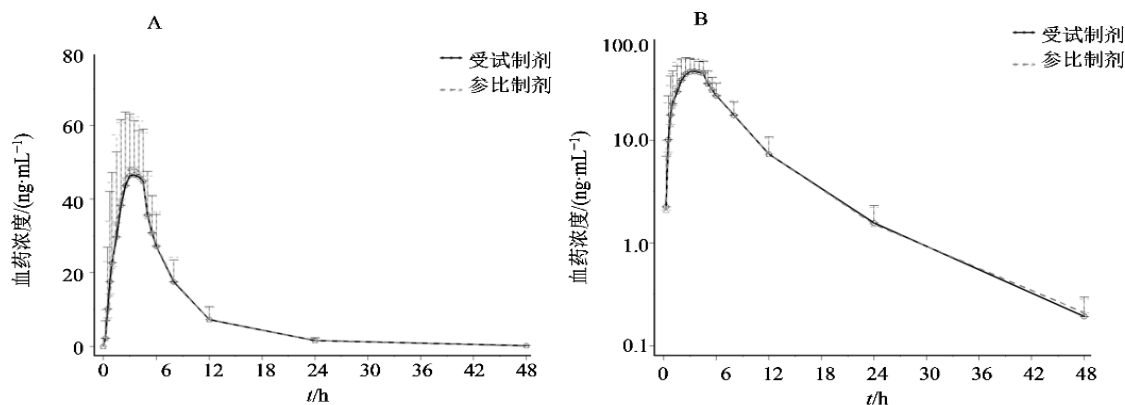


图2 健康受试者餐后口服2.5 mg利伐沙班片平均血药浓度-时间曲线(A-线性;B-半对数)

Fig. 2 Mean plasma concentration-time curves of 2.5 mg Rivaroxaban Tablets under postprandial state (A-linear scale; B-semi-logarithmic scale)

试验,根据批准的临床试验方案,按1:1比例随机分配到2个给药顺序组(TRTR组和RTRT组),每组21例。按照试验方案采集受试者肘静脉血4.0 mL。空腹研究主要药动学参数见表3。

3.2.2 餐后试验 中国成年健康受试者在高脂餐

后状态下的单中心、随机、开放、四周期、完全重复交叉设计的人体生物等效性试验,共28例受试者参加本试验,根据批准的临床试验方案,按1:1比例随机分配到2个给药顺序组(TRTR组和RTRT组),每组14例。按照试验方案采集受试者肘静脉血4.0 mL。

表3 空腹状态下口服2.5 mg利伐沙班片主要药动学参数

Table 3 Pharmacokinetic parameters of 2.5 mg Rivaroxaban Tablets under fasting state

参数	单位	受试制剂($n=84$)		参比制剂($n=83$)	
		$\bar{x} \pm s$	CV/%	$\bar{x} \pm s$	CV/%
$t_{\max}^*$	h	1.50 (0.50, 4.00)	60.2	1.50 (0.50, 4.50)	58.6
$C_{\max}$	ng·mL ⁻¹	66.3±18.4	27.7	64.5±17.6	27.3
$AUC_{0 \sim t}$	h·ng·mL ⁻¹	323.9±98.4	30.4	321.3±104.5	32.5
$AUC_{0 \sim \infty}$	h·ng·mL ⁻¹	327.4±99.3	30.3	325.3±105.8	32.5
λ_z	h ⁻¹	0.161 2±0.045 6	28.3	0.168 6±0.041 6	24.6
$t_{1/2}$	h	4.76±1.73	36.4	4.45±1.47	33.0

* $t_{\max}$: 中位数(最小值,最大值)。

* $t_{\max}$: median (minimum, maximum).

高脂餐后状态下主要药动学参数见表4。

3.3 生物等效性评价

3.3.1 空腹试验 中国成年健康受试者空腹口服2.5 mg 利伐沙班片受试制剂和参比制剂的 $C_{\max}$ 、 $AUC_{0\sim t}$ 、 $AUC_{0\sim\infty}$ 几何均值比 (GMR) 分别为102.65%、101.29%、101.17%，其90%置信区间(90%CI)分别为98.20%~107.30%、97.82%~104.88%、97.70%~104.76% 均落在80.00%~125.00%，且个体内变异比率(S_{WT}/S_{WR})90%CI上限值分别为1.72、1.78、1.76均未超过2.5，表明空腹口服

2.5 mg 利伐沙班片受试制剂与参比制剂具有生物等效性，见表5。

3.3.2 餐后试验 中国成年健康受试者餐后口服2.5 mg 利伐沙班片受试制剂和参比制剂的 $C_{\max}$ 、 $AUC_{0\sim t}$ 、 $AUC_{0\sim\infty}$ GMR 分别为97.39%、98.30%、98.28%，其90%CI分别为92.77%~102.25%、95.18%~101.52%、95.09%~101.57%，均落在80.00%~125.00%，且 S_{WT}/S_{WR} 90%CI上限值分别为2.13、1.81、1.87，均未超过2.5，表明餐后口服2.5 mg 利伐沙班片受试制剂与参比制剂具有生物等效性，见表6。

表4 餐后状态下口服2.5 mg 利伐沙班片主要药动学参数

Table 4 Pharmacokinetic parameters of 2.5 mg Rivaroxaban Tablets under postprandial state

参数	单位	受试制剂 ($n=54$)		参比制剂 ($n=54$)	
		$\bar{x} \pm s$	CV/%	$\bar{x} \pm s$	CV/%
$t_{\max}^*$	h	3.00 (0.75, 12.00)	60.3	2.50 (0.75, 5.50)	44.3
$C_{\max}$	ng·mL ⁻¹	59.5±13.3	22.3	60.5±10.7	17.7
$AUC_{0\sim t}$	h·ng·mL ⁻¹	341.7±70.8	20.7	348.8±77.6	22.3
$AUC_{0\sim\infty}$	h·ng·mL ⁻¹	347.7±72.6	20.9	354.6±79.4	22.4
λ_z	h ⁻¹	0.142 1±0.031 1	21.9	0.141 4±0.036 8	26.0
$t_{1/2}$	h	5.14±1.24	24.1	5.29±1.56	29.5

* $t_{\max}$: 中位数(最小值, 最大值)。

* $t_{\max}$: median (minimum, maximum)。

表5 空腹状态受试制剂与参比制剂主要药动学参数 GMR 评价结果

Table 5 Evaluation results of GMR of main pharmacokinetic parameters between test preparation and reference preparation in fasting state

参数	单位	几何平均值		GMR/%	90%CI	S_{WT}/S_{WR} 90%CI
		受试制剂	参比制剂			
$C_{\max}$	ng·mL ⁻¹	63.7	62.1	102.65	98.20%~107.30%	1.72
$AUC_{0\sim t}$	h·ng·mL ⁻¹	309.9	306.0	101.29	97.82%~104.88%	1.78
$AUC_{0\sim\infty}$	h·ng·mL ⁻¹	313.3	309.7	101.17	97.70%~104.76%	1.76

表6 餐后状态受试制剂与参比制剂主要药动学参数 GMR 评价结果

Table 6 Evaluation results of GMR of main pharmacokinetic parameters between test preparation and reference preparation in postprandial state

参数	单位	几何平均值		GMR/%	90%CI/%	S_{WT}/S_{WR} 90%CI
		受试制剂	参比制剂			
$C_{\max}$	ng·mL ⁻¹	58.2	59.7	97.39	92.77%~102.25%	2.13
$AUC_{0\sim t}$	h·ng·mL ⁻¹	335.7	341.5	98.30	95.18%~101.52%	1.81
$AUC_{0\sim\infty}$	h·ng·mL ⁻¹	341.1	347.1	98.28	95.09%~101.57%	1.87

3.4 安全性评价

根据国家药品监督管理局对临床研究不良反应的监测要求^[17]，对空腹、餐后试验中不良反应进行了监测，空腹试验中共发生17例31次不良反应，不良事件发生率为40.5%；餐后试验中共发生19例

52次不良事件，不良事件发生率为67.9%。所有不良事件的严重程度为1级，无严重不良事件，受试制剂与参比制剂均有较好的安全性和耐受性。

4 讨论

利伐沙班是一种高选择性直接抑制Xa因子的

口服抗凝药,主要成分利伐沙班在人体内暴露量-效应关系陡峭,其生物利用度随着剂量增加而下降,且饮食状态对不同规格利伐沙班片吸收的影响不同^[2]。利伐沙班作为窄治疗窗药物,其制剂的生物等效性研究应符合国家药品监督管理局发布的《利伐沙班片生物等效性研究技术指导原则》《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》《生物等效性研究的统计学指导原则》等相关指导原则要求^[3-4,16]。根据上述指导原则,本试验入选男性和女性受试者,采用开放、单剂量、随机、完全重复、四周交叉设计,药品说明书显示利伐沙班体内属于中等变异药物,个体间变异性(CV)范围是30%~40%。以药动学参数(C_{max} 、AUC)为主要分析指标,假设单侧 $\alpha=0.05$, $\beta=0.2$, $CV=30\%$,受试制剂和参比制剂GMR为1.05,生物等效区间80.00%~125.00%,采用PASS(version 19.0.2)计算样本量为34例。考虑四周试验的脱落率,空腹试验样本量为42例;餐后试验的高脂餐会推迟药物的达峰时间,使得两制剂药物体内变异趋同,假设单侧 $\alpha=0.05$, $\beta=0.2$, $CV=20\%$,受试制剂和参比制剂GMR为1.05,生物等效区间80.00%~125.00%,采用PASS(version 19.0.2)计样本量为20例。考虑四周试验的脱落率,餐后试验样本量为28例。

本实验研究结果表明:利伐沙班(2.5 mg)体内吸收迅速,服用后2~4 h达到 C_{max} 。口服利伐沙班几乎完全吸收。不管是空腹还是餐后状态下,2.5 mg片剂的口服生物利用度高。进食对利伐沙班片2.5 mg片剂的AUC或 C_{max} 无影响。因此利伐沙班2.5 mg片剂可与食物同服,也可以单独服用。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] FDA. Draft Guidance on Rivaroxaban [EB/OL]. (2020-08) [2023-07-05]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/PSG_022406.pdf.
- [2] European Medicines Agency. Rivaroxaban film-coated tablets 2.5, 10, 15 and 20mg product-specific bioequivalence guidance [EB/OL]. (2016-01-01) [2023-07-05]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/rivaroxaban-film-coated-tablets-25-10-15-and-20mg-product-specific-bioequivalence-guidance_en.pdf.
- [3] 国家药品监督管理局药品审评中心. 利伐沙班片生物等效性研究补英文技术指导原则 [EB/OL]. (2021-01-26) [2023-07-05]. <https://www.cde.org.cn/zdyz/opinioninfopage? zdyzIdCODE=50024a8f03e594314a0a3b2d49e03ddc&rddt=1>.
- [4] 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/xxgk/ggtg/ypggtg/ypqtggtg/20160318210001725.html>.
- [5] Mazzone P M, Capodanno D. Low dose rivaroxaban for the management of atherosclerotic cardiovascular disease [J]. J Thromb Thrombolysis, 2023, 56(1): 91-102.
- [6] Alqahtani S, Alnahdi J, Almofada R, et al. Population pharmacokinetics of rivaroxaban in real-world patients [J]. J Clin Pharmacol, 2023, 63(8): 943-949.
- [7] De Luca L. Low-dose rivaroxaban: Can cardiovascular events be reduced? [J]. Eur Heart J Suppl, 2023, 25 (Supplement_C): C20-C26.
- [8] Hunt N, Pajouheshnia R, Salih A, et al. Prescribing of low - dose rivaroxaban in patients with atherosclerotic cardiovascular disease in the United Kingdom and the Netherlands [J]. Br J Clin Pharmacol, 2023, 89: 2263-2271.
- [9] Scott L J. Rivaroxaban: A review for secondary CV prevention in CAD and PAD [J]. Drugs, 2020, 80(14): 1465-1475.
- [10] Zhang F L, Chen X H, Wu T T, et al. Population pharmacokinetics of rivaroxaban in Chinese patients with non-valvular atrial fibrillation: A prospective multicenter study [J]. Clin Pharmacokinet, 2022, 61(6): 881-893.
- [11] 刘瑞娟, 李泽运, 刘帅兵, 等. LC-MS/MS测定人血浆中利伐沙班浓度及生物等效性研究 [J]. 郑州大学学报: 医学版, 2021, 56(3): 302-308.
- [12] Liu R J, Li Z Y, Liu S B, et al. Determination of rivaroxaban in human plasma by LC-MS/MS and its application to a bioequivalence study [J]. J Zhengzhou Univ: Med Sci, 2021, 56(3): 302-308.
- [12] 李丹, 王婷, 梁莉, 等. 利伐沙班在健康人体的药动学及生物等效性评价 [J]. 中国新药杂志, 2021, 30(15): 1401-1406.

- Li D, Wang T, Liang L, et al. Pharmacokinetics and bioequivalence of rivaroxaban in healthy volunteers [J]. Chin J New Drugs, 2021, 30(15): 1401-1406.
- [13] 侯微, 冯鑫, 张金红, 等. 利伐沙班在儿童血栓栓塞性疾病中的研究进展 [J]. 中国药理学杂志, 2021, 56(4): 270-275.
- Hou W, Feng X, Zhang J H, et al. Research progress of rivaroxaban in children with thromboembolic diseases [J]. Chin Pharm J, 2021, 56(4): 270-275.
- [14] 张学琴, 尹星烁, 王好雨, 等. 利伐沙班用于血栓栓塞性疾病的预防和治疗进展 [J]. 中国新药杂志, 2020, 29(7): 744-748.
- Zhang X Q, Yin X S, Wang H Y, et al. Progress in the prevention and treatment of thromboembolic diseases by rivaroxaban [J]. Chin J N Drugs, 2020, 29(7): 744-748.
- [15] 梁岩, 龚泽彬, 娄可佳, 等. 利伐沙班与阿司匹林联用在中国稳定性心血管疾病患者中的有效性及安全性评价: COMPASS研究中国亚组分析 [J]. 中华心血管病杂志, 2021, 49(9): 873-879.
- Liang Y, Gong Z B, Lou K J, et al. Rivaroxaban with aspirin for the secondary prevention of cardiovascular events in Chinese patients with stable cardiovascular diseases: Subgroup analysis of COMPASS [J]. Chin J Cardiol, 2021, 49(9): 873-879.
- [16] 国家药品监督管理局. 生物等效性研究的统计学指导原则 [EB/OL]. (2018-10-17) [2023-07-05]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/ypggtg/ypqtggtg/20181029173101911.html>.
- National Medical Products Administration. Statistical guidelines for bioequivalence studies [EB/OL]. (2018-10-17) [2023-07-05]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/ypggtg/ypqtggtg/20181029173101911.html>.
- [17] 国家药品监督管理局. 药品不良反应报告和监测管理办法(2011-05-04 卫生部令第81号) [EB/OL]. (2011-05-04) [2023-07-05]. <https://www.nmpa.gov.cn/yaopin/ypfgwj/ypfgbmgzh/20110504162501325.html>.
- National Medical Products Administration. Measures for the administration of adverse drug reaction reporting and monitoring. (Ministry of Health of the People's Republic of China NO. 81) [EB/OL]. (2011-05-04) [2023-07-05]. <https://www.nmpa.gov.cn/yaopin/ypfgwj/ypfgbmgzh/20110504162501325.html>.

[责任编辑 刘东博]