

酒石酸匹莫范色林胶囊在中国健康受试者中的生物等效性研究

张武芳¹, 阎佳¹, 郑文博², 刘锐¹, 周强¹, 王雪飞¹, 周水平^{1*}

1. 天士力医药集团股份有限公司 现代中药创制全国重点实验室 天津市组分中药重点实验室, 天津 300410

2. 吉林大学第一医院 I期临床试验病房, 吉林 长春 130021

摘要: **目的** 研究健康中国人在空腹与餐后状态下单剂量口服酒石酸匹莫范色林胶囊的药动学特征, 并评价该受试制剂与参比制剂的生物等效性及安全性。**方法** 采用单中心、单次给药、随机、开放、两周期、交叉试验设计, 其中空腹试验纳入 26 例健康受试者, 餐后试验纳入 32 例健康受试者; 每周期受试者单次口服受试制剂或参比制剂 34 mg, 采用超高效液相色谱-串联质谱 (UPLC-MS/MS) 法测定服药后 22 个不同时间点的血药浓度, 运用 Phoenix WinNonlin 8.3.4 软件计算主要药动学参数, 采用 SAS 9.4 软件进行生物等效性评价。**结果** 空腹条件下, 受试制剂与参比制剂的主要药动学参数如下: 最大血药浓度 (C_{max}) 分别为 (20.74 ± 4.71) 、 (21.15 ± 4.67) ng·mL⁻¹; 药时曲线下面积 (AUC_{0-t}) 分别为 (1429.12 ± 495.86) 、 (1495.77 ± 523.56) ng·mL⁻¹·h; $AUC_{0-\infty}$ 分别为 (1537.26 ± 393.96) 、 (1583.48 ± 393.43) ng·mL⁻¹·h; 两种制剂的 C_{max} 、 AUC_{0-t} 、 $AUC_{0-\infty}$ 几何均值比值及其 90% 置信区间, 均落在 80.00%~125.00% 的生物等效性判定区间内。餐后条件下, 受试制剂与参比制剂的主要药动学参数如下: C_{max} 分别为 (17.87 ± 3.62) 、 (18.99 ± 3.71) ng·mL⁻¹; AUC_{0-t} 分别为 (1491.76 ± 380.25) 、 (1536.67 ± 370.19) ng·mL⁻¹·h; $AUC_{0-\infty}$ 分别为 (1537.26 ± 393.96) 、 (1583.48 ± 393.43) ng·mL⁻¹·h; 上述 3 项参数的几何均值比值及其 90% 置信区间, 亦均在 80.00%~125.00% 的生物等效性区间内。安全性方面, 空腹试验不良事件发生率为 42.3% (11 例/26 例), 餐后试验不良事件发生率为 65.6% (21 例/32 例); 试验期间未发生严重不良事件, 亦未出现可疑且非预期严重不良反应。**结论** 酒石酸匹莫范色林胶囊受试制剂与参比制剂在空腹和餐后条件下均具有生物等效性, 且安全性良好。

关键词: 酒石酸匹莫范色林胶囊; 药动学; 生物等效性; 液相色谱-质谱法; 5-羟色胺

中图分类号: R965.1; R975.5

文献标志码: A

文章编号: 1674-6376(2026)07-2376-08

DOI:10.7501/j.issn.1674-6376.2026.07.011

Bioequivalence study of Pimavanserin Tartrate Capsule in Chinese healthy subjects

ZHANG Wufang¹, YAN Jia¹, ZHENG Wenbo², LIU Rui¹, ZHOU Qiang¹, WANG Xuefei¹, ZHOU Shuiping¹

1. Tianjin Key Laboratory of Component-Based Chinese Medicine, National Key Laboratory for Modern Chinese Medicine Innovation, Tasly Pharmaceutical Group Co., Ltd., Tianjin 300410, China

2. Phase I Clinical Research Center, The First Hospital of Jilin University, Changchun 130021, China

Abstract: Objective To investigate the pharmacokinetic characteristics of a single-dose oral administration of Pimavanserin tartrate Capsule in healthy Chinese individuals under fasting and postprandial states, and to evaluate the bioequivalence and safety of the test formulation compared with the reference formulation. **Methods** A single-center, single-dose, randomized, open, two-period, crossover trial design was adopted. Among them, 26 healthy subjects were included in the fasting test, and 32 healthy subjects were included in the postprandial test. Each subject took the test formulation or the reference formulation at a dose of 34 mg once per cycle. The blood drug concentration at 22 different time points after administration was determined by ultra-high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry (UPLC-MS/MS). The main pharmacokinetic parameters were calculated using Phoenix WinNonlin 8.3.4 software, and the bioequivalence was evaluated using SAS 9.4 software. **Results** Under fasting conditions, the main pharmacokinetic parameters of the test formulation and the reference formulation were as follows: the maximum blood drug

收稿日期: 2026-03-10

基金项目: “十三五” 国家科技重大专项一致性评价定向委托课题子课题 (2017ZX09101001-002-004); 2020 年省发改委预算内基本建设资金项目 (创新能力建设, 2020C038-1)

作者简介: 张武芳, 女, 硕士, 中级工程师, 研究方向为药物临床试验方案设计与实施。E-mail: zhangwufang1@taslypharma.com

*通信作者: 周水平, 男, 博士, 研究员, 研究方向为创新药物研发管理与实施。E-mail: zhoushuiping5@taslypharma.com

concentration ($C_{\max}$) was (20.74 ± 4.71) and (21.15 ± 4.67) $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$, respectively; the area under the curve ($\text{AUC}_{0 \sim t}$) was $(1\,429.12 \pm 495.86)$ and $(1\,495.77 \pm 523.56)$ $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1} \cdot \text{h}$, respectively; the $\text{AUC}_{0 \sim \infty}$ was $(1\,537.26 \pm 393.96)$ and $(1\,583.48 \pm 393.43)$ $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1} \cdot \text{h}$, respectively. The geometric mean ratios of $C_{\max}$, $\text{AUC}_{0 \sim t}$, and $\text{AUC}_{0 \sim \infty}$ and their 90% confidence intervals of the two formulations were all within the 80.00% to 125.00% bioequivalence judgment range. Under postprandial conditions, the main pharmacokinetic parameters of the test formulation and the reference formulation were as follows: the $C_{\max}$ was (17.87 ± 3.62) and (18.99 ± 3.71) $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$, respectively; the $\text{AUC}_{0 \sim t}$ was $(1\,491.76 \pm 380.25)$ and $(1\,536.67 \pm 370.19)$ $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1} \cdot \text{h}$, respectively; the $\text{AUC}_{0 \sim \infty}$ was $(1\,537.26 \pm 393.96)$ and $(1\,583.48 \pm 393.43)$ $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1} \cdot \text{h}$, respectively. The geometric mean ratios of the above three parameters and their 90% confidence intervals were also within the 80.00% to 125.00% bioequivalence range. In terms of safety, the incidence of adverse events in the fasting test was 42.3% (11/26), and that in the postprandial test was 65.6% (21/32); no serious adverse events occurred during the trial, and no suspected and unexpected serious adverse reactions were reported. **Conclusion** The test formulation of Pimavanserin tartrate Capsule and the reference formulation have bioequivalence under both fasting and postprandial conditions, and are safe.

Key words: Pimavanserin Tartrate Capsule; pharmacokinetics; bioequivalence; liquid chromatography tandem mass spectrometry; 5-hydroxytryptamine

酒石酸匹莫范色林胶囊是一种新型选择性 5-羟色胺 2A (5-HT_{2A}) 受体反向激动剂^[1-2]。该药物通过对 5-HT_{2A} 受体的反向激动与拮抗作用发挥药理效应,对 5-HT_{2C} 受体亲和力较低,且对多巴胺 D₂ 受体及组胺受体几乎无活性,因此可显著改善中、重度帕金森病精神病 (PDP) 患者的幻觉、妄想等精神症状。本品于 2016 年 4 月 29 日在美国获批上市,推荐剂量为 34 mg,每天口服 1 次,无需进行剂量滴定^[1]。本研究旨在评价天津天士力圣特制药有限公司研发的酒石酸匹莫范色林胶囊的生物等效性,通过测定健康受试者空腹及餐后口服受试制剂 (T) 与参比制剂 (R) 后血浆中的匹莫范色林浓度,估算人体药动学 (PK) 参数,进而系统评价 2 种制剂的生物等效性及安全性。

1 材料

1.1 药品

T: 酒石酸匹莫范色林胶囊,规格每粒 34 mg,批号 153608011V,由天津天士力圣特制药有限公司生产; R: 酒石酸匹莫范色林胶囊 (商品名 NUPLAZID),规格每粒 34 mg,批号 1454059,Acadia Pharmaceuticals Inc 生产; 匹莫范色林 (标准品),质量分数 99.7%,批号 3935-060A1,加拿大 TLC 提供; 匹莫范色林-*d*₄ (内标),质量分数 97.7% 批号: 4920-006A2,加拿大 TLC 提供。

1.2 仪器

LC-30AD 高效液相色谱仪,日本岛津公司产品; API-4000 质谱仪,美国 Applied Biosystems/Sciex 公司。

1.3 研究对象

1.3.1 一般信息 本研究方案已通过吉林大学第

一医院伦理委员会审批,伦理批件号 22Y015-001,临床试验备案号 202200297-01。所有入组受试者均自愿签署知情同意书。本研究采用随机分组方式,分别纳入空腹组健康受试者 26 例、餐后组健康受试者 32 例。2 组受试者基线人口学资料均衡可比: 空腹组受试者平均年龄 (42.20 ± 8.06) 岁,平均体质量 (63.32 ± 7.29) kg,平均身体质量指数 (BMI) (24.2 ± 2.14) $\text{kg} \cdot \text{m}^{-2}$; 其中男性 11 例,占比 42.3%,女性 15 例,占比 57.7%。餐后组受试者平均年龄 (43.1 ± 8.00) 岁,平均体质量 (62.54 ± 7.66) kg,平均 BMI (24.1 ± 2.02) $\text{kg} \cdot \text{m}^{-2}$; 其中男性 11 例,占比 34.4%,女性 21 例,占比 65.6%。

1.3.2 入选标准 ①年龄 18~55 周岁 (含临界值) 的健康男女受试者; ②男性受试者体质量 ≥ 60.0 kg,女性受试者体质量 ≥ 50.0 kg, BMI 处于 20~28 $\text{kg} \cdot \text{m}^{-2}$ (含临界值); ③经全面体格检查及各项实验室相关检查,结果无明显异常,或异常指标经研究者判定无临床意义; 无严重心、肺、肝、肾、血液、胃肠道、内分泌、免疫、皮肤、神经及精神系统疾病。

1.3.3 排除标准 ①试验前 3 个月内日均吸烟量 > 5 支者; ②试验前 3 个月内每周饮酒量超过 14 个酒精单位 (1 个酒精单位约等同于 3.5% 浓度啤酒 285 mL、40% 浓度烈酒 25 mL、12% 浓度葡萄酒 85 mL),或试验期间无法严格戒酒者; ③筛选前 2 周内食用葡萄柚、柚子、火龙果、芒果、酸橙、杨桃等特殊食物,存在剧烈运动行为,或存在其他可影响药物吸收、分布、代谢及排泄的相关因素者; ④研究药物给药前 48 h 内食用巧克力、摄入咖啡因或富含黄嘌呤类食物、饮品者; ⑤研究药物给药前 48 h 内饮用含酒精制品,或酒精呼气试验结果呈阳性者; ⑥首次试验给药前 30 d 内

使用过强效细胞色素 P450 3A4 (CYP3A4) 抑制剂或强效 CYP3A4 诱导剂者; ⑦首次试验给药前 30 d 内使用过可延长 QT/QTc 间期药物者; ⑧12 导联心电图检查提示 Fridericia 心室除极复极间期 (QTcF) > 450 ms, 或心电图结果异常且存在临床意义者。

1.3.4 试验期间的管控要求 ①饮食管控: 受试者自研究药物给药前 48 h 起, 至各周期 PK 血样采集全部完成, 严禁食用巧克力、动物肝脏等富含咖啡因及黄嘌呤类食物, 禁止饮用咖啡、茶饮、巧克力饮品等相关饮料, 同时杜绝一切含酒精类制品摄入; 自筛选前 2 周至试验全程结束, 受试者禁止食用葡萄柚、柚子、火龙果、芒果、酸橙、杨桃等特殊饮食。受试者住院期间需严格遵照规定时间食用指定餐食, 不得擅自食用方案外食物。②活动与体位管控: 受试者服药后严禁开展剧烈运动; 各周期给药当日, 给药后 4 h 内受试者以坐位、半卧位休息为主, 仅可进行必要日常活动; 给药 4 h 后, 由研究者结合受试者服药后身体状态, 酌情限制其离床、离座活动, 仅允许开展必要活动。

2 方法

2.1 设计依据

2.1.1 试验设计依据 本研究采用单中心、随机、开放、两周期、双交叉、单次给药的试验设计^[3-4]。

2.1.2 清洗期设计依据 根据《化学药物制剂人体生物利用度和生物等效性研究技术指导原则》要求, 为消除制剂间的互相干扰, 避免前 1 周期的试验用药品对下一周期产生影响, 清洗期一般不应短于 7 个半衰期。酒石酸匹莫范色林胶囊的半衰期为 57 h (参考原研 NUPLAZID 说明书), 据此计算 7 个半衰期约为 399 h (约 16.6 d)。本研究设定清洗期为 21 d, 可充分保证前 1 周期的药物已在体内完全消除, 符合技术指导原则的要求。

2.1.3 样本量设计依据 空腹和餐后试验均根据参比制剂酒石酸匹莫范色林血药浓度-时间曲线下面积 (AUC)、血药峰浓度 (C_{max}) 的个体内变异系数 (CV) (16%~20%), 结合本品预试验结果 (空腹状态个体内 CV 约 8%, 餐后状态约 14%~20%), 采用 PASS 软件 (version 14.0.14) 完成样本量估算。其中, 空腹试验设定个体内 CV 为 20%、T 与 R 几何均值比 (GMR) 0.95~1.05、检验效能 80%, 计算得所需样本量 20 例; 考虑 20% 受试者脱落率, 计划入组 26 例。餐后试验设定个体内 CV 为 15%、GMR 1.1、检验效能 90%, 计算得所需样本量 25 例;

考虑 20% 脱落率, 计划入组 32 例。2 个试验均严格遵循“试验启动后不追加受试者、不依据部分试验结果补充入组”的原则, 保障试验的科学性与严谨性。

2.2 分组及给药

受试者按 1:1 随机分配至 TR 组 (先服受试制剂、后服参比制剂) 或 RT 组 (先服参比制剂、后服受试制剂)。受试者分别于第 1 周期 (试验第 1 天) 和第 2 周期 (试验第 22 天, 即清洗期结束后), 根据试验分组 (空腹或餐后) 口服酒石酸匹莫范色林胶囊 R 或 T 1 粒, 以 240 mL 温水送服。其中, 空腹试验要求受试者服药前至少空腹 10 h; 餐后试验要求受试者于服药前 30 min 开始进食高脂、高热量标准早餐, 并在 30 min 内完成用餐。两组受试者服药前 1 h 至服药后 2 h 内禁止饮水, 服药后 4 h 内禁止进食, 以避免饮食因素干扰试验结果。

2.3 血样采集

2.3.1 空腹试验血样采集 每个试验周期均于给药前 (0 h, 给药前 60 min 内) 及给药后 1、2、4、5、6、7、9、11、12、13、16、24、36、48、72、96、120、144、192、264、336 h, 共 22 个时间点采集静脉血, 可全面覆盖药物吸收、分布、代谢、排泄全周期, 确保血药浓度数据的完整性。

2.3.2 餐后试验血样采集 每个试验周期均于给药前 (0 h, 进食标准餐前 30 min 内) 及给药后 2、4、6、8、10、12、13、14、15、16、17、24、36、48、72、96、120、144、192、264、336 h, 共 22 个时间点采集静脉血, 结合餐后药物吸收特点合理设定采集时间, 保障血药浓度数据的准确性与完整性。

2.3.3 血样处理与保存 空腹及餐后试验每次采集静脉血约 4 mL, 采集后立即置于经冰水预冷的含 K2-EDTA 抗凝剂采血管中, 轻柔颠倒混匀后及时进行离心处理。离心完成后, 将血浆分装为 2 份, 分别置于冻存管中: 样本管 1 用于匹莫范色林血药浓度检测, 样本管 2 作为备份样本, 可有效避免检测失败对试验进度造成影响。所有血浆样品离心处理完成后, 立即储存于 -70~-90 °C 超低温冰箱中保存, 全程保障样品稳定性, 防止血药浓度检测结果出现偏差。

2.4 测定条件和样本处理

参考“Draft Guidance on Pimavanserin Tartrate”^[5] 及《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 (2016)》^[6]。确定本研究检测成分为匹莫范色林。

2.4.1 色谱条件 采用 Waters ACQUITY UPLC BEH C₁₈ (50 mm×2.1 mm, 1.7 μm) 色谱柱; 流动相为含 2 mmol·L⁻¹ 乙酸铵的水溶液 (A)-95% 乙腈 (B) 梯度洗脱 0.01~0.30 min, 40% B; 0.3~1.9 min, 40%→90% B; 1.9~2.9 min, 90% B; 2.90~2.91 min, 90%→40% B; 2.91~3.60 min, 40% B; 柱温 40 °C; 体积流量 0.4 mL·min⁻¹, 进样体积 10 μL; 自动进样器温度 5 °C。

2.4.2 质谱条件 采用 Turboionspray 电喷雾离子源 (ESI), 正离子模式; 扫描方式为多反应监测扫描 (MRM); 离子喷雾电压: 3 000 V; 离子源温度 500 °C; 离子源气体 1 (GS1) 310.3 kPa, 离子源气体 2 (GS2) 344.7 kPa, 气帘气 (CUR) 241.3 kPa, 碰撞气 (CAD) 48.3 kPa; 匹莫范色林和匹莫范色林-*d*₄ 的去簇电压 (DP) 均为 70 V, 碰撞能量 (CE) 均为 26 eV, 入口电压 (EP) 均为 10 V, 出口电压 (CXP) 均为 11 V, 质谱运行时间 3.6 min; 质荷比 (*m/z*) 428.4→223.3 (匹莫范色林) 和 432.3→227.4 (内标匹莫范色林-*d*₄)。

2.4.3 血浆样本处理 在 96 孔板中精密加入待测生物样品 50 μL, 随后加入 20 μL 内标工作液 (含 5 ng·mL⁻¹ 匹莫范色林-*d*₄), 再加入 430 μL 沉淀剂 (100% 乙腈), 涡旋振荡 10 min 后, 于 4 °C 条件下离心 (4 000 r·min⁻¹) 5 min。向离心后的上清液中加入 300 μL 复溶液 (含 0.1% 甲酸的水溶液), 移取 200 μL 混合液至新的 96 孔板, 封板后涡旋振荡约 5 min, 再次离心 (4 000 r·min⁻¹) 3 min, 取上清液进样 10 μL 进行色谱-质谱分析。

2.4.4 专属性考察 取空白血浆样品及加入内标的空白血浆样品, 参照“2.4.3”项下方法进行处理。结果表明, 待测物匹莫范色林保留时间为 1.72 min, 内标匹莫范色林-*d*₄ 保留时间为 1.71 min; 2 者保留时间 CV 均≤0.4%, 峰面积比值 CV≤12.7%。空白血浆基质对匹莫范色林测定无明显干扰, 对内标匹莫范色林-*d*₄ 的干扰占比≤1.3%, 各项指标均符合方法学接受标准, 该检测方法用于测定人血浆中匹莫范色林具有良好专属性, 结果见图 1。

2.4.5 线性关系考察 使用人血浆制备质量浓度分别为 0.1、0.2、1.0、2.0、5.0、10.0、32.0、40.0 ng·mL⁻¹ 的匹莫范色林血浆样品溶液, 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/ χ^2 , 进样分析后得到线性回归方程 $Y=1.745\ 710\ X-0.018\ 732$, $R^2=0.999\ 3$ 。线性范围

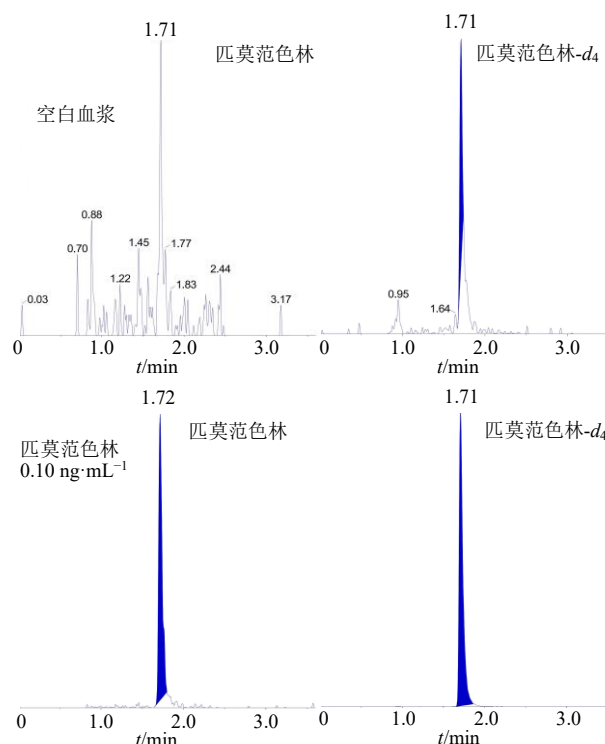


图 1 血浆中匹莫范色林和内标匹莫范色林-*d*₄ 色谱图

Fig. 1 Chromatograms of pimavanserin and internal standard pimozide-*d*₄ in plasma

0.10~40.00 ng·mL⁻¹, 定量下限 0.10 ng·mL⁻¹。

2.4.6 精密度和回收率考察 制备 5 个不同质量浓度 (0.1、0.3、4.0、12.0、30.0 ng·mL⁻¹) 的匹莫范色林质控样品, 每个质量浓度平行制备 6 份。连续至少 2 d 开展实验, 通过 3 个独立分析批次样品, 分别考察批内、批间准确度及精密性。结果显示, 批内精密性 RSD≤7.4%, 批间精密性 RSD≤5.2%, 精密性较好。以待测物与内标峰面积比进行计算, 低、中、高浓度 (0.30、12.00、30.00 ng·mL⁻¹) 质控样品的平均提取回收率分别为 99.5%、100.1%、99.5%; 内标平均提取回收率为 99.5%, RSD≤2.4%。综上, 本实验精密性与回收率各项指标均符合检测要求, 结果见表 1。

2.4.7 基质效应 取 6 个不同供体的空白人血浆, 采用提取后添加法考察基质效应。分别制备低、中、高 (0.30、12.00、30.00 ng·mL⁻¹) 质量浓度质控样品, 计算经内标归一化的基质效应因子。结果显示, 低、中、高浓度下基质效应因子分别为 1.01±0.02 (RSD=2.0%)、0.97±0.02 (RSD=2.1%)、0.98±0.03 (RSD=3.1%); 内标 (5 ng·mL⁻¹) 基质效应因子为 1.03±0.02 (RSD=1.9%)。各质量浓度 RSD 均≤15%, 符合基质效应考察要求。

表 1 匹莫范色林在人血浆中的精密度和回收率 ($\bar{x} \pm s$)
Table 1 Precision and recovery of pimavanserin in human plasma ($\bar{x} \pm s$)

理论质量浓度/ (ng·mL ⁻¹)	批内精密度 (n=6)		批间精密度 (n=18)		平均回收率/%
	实测质量浓度/(ng·mL ⁻¹)	RSD/%	实测质量浓度/(ng·mL ⁻¹)	RSD/%	
0.1	0.099±0.003	3.0	0.097±0.005	5.2	—
	0.099±0.001	1.0	—	—	—
	0.094±0.007	7.4	—	—	—
0.3	0.298±0.009	3.0	0.302±0.011	3.6	99.5
	0.313±0.010	3.2	—	—	—
	0.295±0.006	2.0	—	—	—
4.0	3.854±0.134	3.5	4.014±0.171	4.3	—
	4.150±0.100	2.4	—	—	—
	4.038±0.132	3.3	—	—	—
12.0	11.517±0.326	2.8	11.631±0.355	3.1	100.1
	11.657±0.384	3.4	—	—	—
	11.720±0.385	3.3	—	—	—
30.0	28.354±0.563	2.0	28.369±0.730	2.6	99.5
	28.469±0.996	3.5	—	—	—
	28.285±0.695	2.5	—	—	—

2.4.8 稳定性 分别考察储备液/工作液(含内标)的短期稳定性(室温放置 24 h)、冻融稳定性(−20 ℃/−80 ℃冻存首次至少 12 h, 之后至少 12 h, 冰水浴解冻至少 30 min, 冻融循环 5 次)、长期稳定性(−20 ℃存放 55 d)、样品前处理过程中的稳定性(冰水浴放置 25 h)、制备后样品的稳定性(5 ℃中放置 96 h)、全血稳定性(冰水浴放置 1.5 h)及处理后样品再进样稳定性(5℃中放置 99 h 后进样)。结果显示, 在上述条件下匹莫范色林与内标均保持稳定。

2.5 血药浓度测定方法及等效评价标准

本试验采用液相色谱-串联质谱(HPLC-MS/MS)法测定给药前后血浆中匹莫范色林的浓度^[7]。若 T 与 R 的 $C_{\max}$ 、 $AUC_{0\sim t}$ 、 $AUC_{0\sim\infty}$ GMR 的双侧 90%置信区间(CI)均落在 80.00~125.00%等效区间内, 则判定两制剂生物等效。

2.6 统计学处理

采用 Phoenix WinNonlin 8.3.4 软件, 以非房室模型计算匹莫范色林的主要药动学参数, 其他统计分析采用 SAS 9.4 软件。 $C_{\max}$ 、 $AUC_{0\sim t}$ 、 $AUC_{0\sim\infty}$ 经自然对数转换后, 采用混合效应模型进行方差分析, 并以双向单侧 t 检验评价等效性。

3 结果

3.1 受试者入组及完成情况

空腹试验计划入组 26 例, 实际入组 26 例, 完成

试验 25 例, 退出 1 例(第 2 周期未给药), 餐后试验计划入组 32 例, 实际入组 32 例, 完成试验 32 例。

3.2 血药浓度-时间曲线

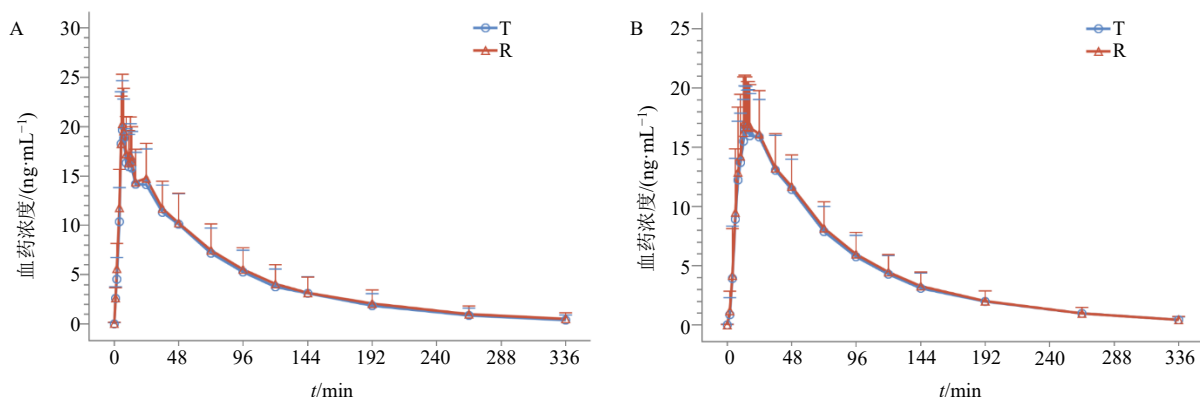
受试者单次空腹和餐后口服匹莫范色林受制剂和参比制剂 34 mg 后的平均血药浓度-时间曲线, 见图 2。

3.3 药动学参数

药动学参数计算时, 按实际采样时间计算 PK 参数, 低于定量下限的所有血药浓度值, 在 $t_{\max}$ 之前的按照“0”处理, 在 $t_{\max}$ 之后, 按缺失处理。结果见表 2、3。2 种制剂的药动学参数总体相似。空腹条件下, T 和 R 主要药动学参数 $C_{\max}$ 分别为(20.74±4.71)、(21.15±4.67)ng·mL⁻¹, $AUC_{0\sim t}$ 分别为(1 429.12±495.86)、(1 495.77±523.56) ng·mL⁻¹·h, $AUC_{0\sim\infty}$ 分别为(1 475.68±540.22)、(1 554.17±592.63) ng·mL⁻¹·h。餐后条件下, T 和 R 主要药动学参数 $C_{\max}$ 分别为(17.87±3.62)、(18.99±3.71) ng·mL⁻¹, $AUC_{0\sim t}$ 分别为(1 491.76±380.25)、(1 536.67±370.19)ng·mL⁻¹·h, $AUC_{0\sim\infty}$ 分别为(1 537.26±393.96)、(1 583.48±393.43) ng·mL⁻¹·h。

3.4 生物等效性分析

空腹试验 T 与 R 的 $C_{\max}$ 、 $AUC_{0\sim t}$ 、 $AUC_{0\sim\infty}$ GMR 分别为 98.03%、95.71%、95.23%, 其 90% CI

图 2 空腹 (A) 和餐后 (B) T 和 R 平均血药浓度-时间曲线 ($\bar{x} \pm s$)Fig. 2 Mean plasma concentration-time curves of T and R under fasting (A) and postprandial (B) conditions ($\bar{x} \pm s$)表 2 空腹口服 T 和 R 的主要药动学参数 ($\bar{x} \pm s$)Table 2 Main pharmacokinetic parameters of T and R after fasting ($\bar{x} \pm s$)

参数	单位	T ($n=25$) ^b	CV/%	R ($n=26$)	CV/%
$C_{\max}$	$\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$	20.74 ± 4.71	22.7	21.15 ± 4.67	22.1
$\text{AUC}_{0 \sim t}$	$\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1} \cdot \text{h}$	$1\,429.12 \pm 495.86$	34.7	1495.77 ± 523.56	35.0
$\text{AUC}_{0 \sim \infty}$	$\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1} \cdot \text{h}$	$1\,475.68 \pm 540.22$	36.6	1554.17 ± 592.63	38.1
$t_{1/2}$	h	60.34 ± 15.43	25.6	62.90 ± 15.03	23.9
$^a t_{\max}$	h	6 (5, 7)		6 (5, 12)	
$\text{AUC}_{\% \text{Extrap}}$	%	2.59 ± 2.55	98.6	3.00 ± 2.75	91.5

^a $t_{\max}$ 用中位数 (最小值, 最大值) 表示; ^b随机号 K002 受试者第 2 周期 (T 药) 给药前退出, 第 2 周期不纳入药动学参数集。

^a $t_{\max}$ is expressed as the median (minimum, maximum); ^bSubject K002 with random number withdrew before administration in the second cycle (T drug), and the second cycle was not included in the pharmacokinetic parameter set.

表 3 餐后口服 T 和 R 的主要药动学参数 ($\bar{x} \pm s, n=32$)Table 3 Main pharmacokinetic parameters after oral administration postprandially T and R ($\bar{x} \pm s, n=32$)

参数	单位	T	CV/%	R	CV/%
$C_{\max}$	$\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$	17.87 ± 3.62	20.3	18.99 ± 3.71	19.6
$\text{AUC}_{0 \sim t}$	$\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1} \cdot \text{h}$	$1\,491.76 \pm 380.25$	25.5	$1\,536.67 \pm 370.19$	24.1
$\text{AUC}_{0 \sim \infty}$	$\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1} \cdot \text{h}$	$1\,537.26 \pm 393.96$	25.6	$1\,583.48 \pm 393.43$	24.8
$t_{1/2}$	h	63.63 ± 13.60	21.4	63.98 ± 12.79	20.0
$^a t_{\max}$	h	13 (8, 24)		14.00 (6, 24)	
$\text{AUC}_{\% \text{Extrap}}$	%	2.89 ± 1.72	59.5	2.78 ± 1.65	59.2

^a $t_{\max}$ 用中位数 (最小值, 最大值) 表示。

^a $t_{\max}$ is expressed as the median (minimum, maximum).

分别为 93.52%~102.75%、90.53%~101.19%、89.99%~100.78%; 餐后试验 GMR 分别为 93.85%、96.53%、96.64%, 其 90% CI 分别为 89.61%~98.30%、91.39%~101.96%、91.44%~102.14%, 均在 80.00%~125.00%等效区间内。表明空腹和餐后状态下口服酒石酸匹莫范色林胶囊 T 和 R 均具有生物等效性。

3.5 安全性评价

空腹试验, 纳入安全集的 26 例受试者中, 共 11

例 (11/26, 42.3%) 受试者发生 21 例次不良事件。服用 T 后, 5 例 (5/25, 20.0%) 受试者发生 10 例次不良事件, 所有不良事件均为药物不良反应。服用 R 后, 10 例 (10/26, 38.5%) 受试者发生 11 例次不良事件, 所有不良事件均为药物不良反应。本研究无严重、导致退出的不良事件和药物不良反应的发生。

餐后试验, 纳入安全集的 32 例受试者中, 共 21 例 (21/32, 65.6%) 受试者发生 31 例次不良事件。服用 T 后, 10 例 (10/32, 31.3%) 受试者发生

11 例次不良事件,所有的不良事件均为药物不良反应,服用 R 后,14 例(14/32, 43.8%)受试者发生 20 例次不良事件,其中 18 例次不良事件为药物不良反应。本研究无严重、导致退出的不良事件和药物不良反应发生。

餐后试验不良事件发生率高于空腹试验的可能机制包括:(1)药动学改变:尽管餐后给药使匹莫范色林的 $C_{\max}$ 降低,但暴露程度反而增加,提示药物在体内的总暴露量更高、作用时间延长。鉴于匹莫范色林及其活性代谢物 AC-279 的消除半衰期分别长达 57 h 和 200 h, AUC 的增加可能导致药物及其代谢物在体内蓄积程度加重,从而升高不良事件发生风险。(2)血浆蛋白结合的竞争性影响:匹莫范色林血浆蛋白结合率高达 95%^[1],高脂餐后血液游离脂肪酸及脂蛋白水平升高,可能竞争性置换蛋白结合位点,导致游离药物比例增加。若游离血药浓度升高,其药理活性相应增强,不良事件风险随之上升。(3)样本量的差异:餐后试验入组 32 例受试者,空腹试验入组 26 例,可能对不良事件发生率的组间比较产生差异。

4 讨论

酒石酸匹莫范色林于 2016 年获得美国食品药品监督管理局(FDA)批准,成为全球首个获批用于治疗 PDP 的药物。帕金森病伴精神症状的首选治疗策略为尽可能减少抗帕金森药物(多巴胺类药物)的剂量;若症状未改善,可加用抗精神病药^[8]。氯氮平和喹硫平是临床常用的抗精神病药物,虽不会恶化帕金森病患者的运动症状,但不良反应限制了其应用。氯氮平可引起粒细胞减少、低血压、流涎及过度镇静等严重并发症;喹硫平则存在低血压、过度镇静等问题,患者耐受性较差。酒石酸匹莫范色林是一种新型选择性 5-HT_{2A} 受体反向激动剂^[9-10],既能显著改善中重度 PDP 患者的幻觉、妄想等精神症状,又不会恶化运动功能。

本研究结果显示,中国健康受试者在空腹和餐后条件单次口服酒石酸匹莫范色林胶囊后, T 与 R 的主要药动学参数相似, $C_{\max}$ 、 $AUC_{0\sim t}$ 、 $AUC_{0\sim\infty}$ GMR 的 90% CI 均在可接受的等效范围(80.00%~125.00%)内,高脂餐对 T 与 R 匹莫范色林体内过程的影响趋于一致:与空腹给药相比,餐后给药 $C_{\max}$ 降低约 13.8%, $AUC_{0\sim t}$ 、 $AUC_{0\sim\infty}$ 增加约 4%。综上所述,天津天士力圣特制药有限公司生产的酒石酸匹莫范色林胶囊与原研产品生物等效,且安全

性相似。

基于酒石酸匹莫范色林胶囊说明书^[1]及生物等效性试验数据,临床使用时应重点关注以下事项:该药常见不良反应包括外周水肿(7%)和精神混乱状态(6%),且餐后给药可能因 AUC 增加以及高脂饮食竞争血浆蛋白结合位点(蛋白结合率 95%)而升高不良事件风险,故建议空腹给药;同时需警惕 QT 间期延长风险,避免与 1A 类/3 类抗心律失常药、其他抗精神病药或喹诺酮类抗生素联用,并监测心电图变化。

不良反应监测应重点关注神经系统症状(幻觉、精神混乱、嗜睡)、心血管事件(外周水肿、QT 延长相关症状)及胃肠道反应(恶心、便秘),尤其老年患者及肾功能损害者(肌酐清除率 $<30\text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$ 时暴露量显著增加)需加强随访;鉴于药物半衰期较长,若出现不良反应需持续监测至血药浓度完全清除,同时需注意本品与 CYP3A4 抑制剂合用时应减量至 10 mg,避免与 CYP3A4 诱导剂联用。

酒石酸匹莫范色林胶囊按照化药 3 类申报,在国内属于首家仿制药,其临床价值首先体现在精准填补治疗空白:原研药自 2016 年在美国上市后至今未进入中国,导致国内帕金森患者一旦并发精神病性症状便陷入“无药可用”的困境。其次,该药显著改善了现有治疗方案的安全性局限:相较于氯氮平虽有效但存在粒细胞缺乏症风险且需频繁监测血常规隐患、喹硫平疗效证据不足的争议,以及奥氮平/利培酮等多巴胺拮抗剂会加重运动症状的弊端,本品提供了更为安全的治疗选择。更重要的是,该药能够改善患者预后与生活质量:通过针对性控制精神症状,减少因误诊或过度治疗导致的病情延误,有效延缓疾病进展,降低患者住院率和医疗支出,同时显著减轻家庭照护者的身心负担,为 PDP 患者提供了更安全有效的治疗选择,实现了症状改善与生活质量提升的双重获益。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] FDA. NUPLAZID (pimavanserin tartrate) Labeling [EB/OL]. (2026-04) [2026-05-22]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2026/210793s0141bl.pdf.
- [2] 王艳芝, 杨君义, 徐飞. 匹莫范色林: 治疗帕金森病精神病的 5 羟色胺 2A 反向激动剂 [J]. 中国新药与临床

- 杂志, 2016, 35(12): 874-877.
- Wang Y Z, Yang J Y, Xu F. Pimavanserin as a serotonin 2A receptor inverse agonist for treatment of parkinson disease psychosis [J]. Chin J New Drugs Clin Remedies, 2016, 35(12): 874-877.
- [3] FDA. multi-discipline review summary review for NUPLAZID [EB/OL]. (2018/06/28) [2026-05-22]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2018/210793Orig1s000MultidisciplineR.pdf.
- [4] Vanover K E, Robbins-Weilert D, Wilbraham D G, et al. The effects of food on the pharmacokinetics of a formulated ACP-103 tablet in healthy volunteers [J]. J Clin Pharmacol, 2007, 47(7): 915-919.
- [5] FDA. Draft Guidance on Pimavanserin tartrate [EB/OL]. (2019.11) [2026-05-22]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/PSG_210793.pdf.
- [6] 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) [2026-05-22]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/ypggtg/ypqtggtg/20160318210001725.html>.
- National Medical Products Administration (NMPA) Technical Guidance for Human Bioequivalence Studies of Chemical Drug Generic Drugs Based on Pharmacokinetic Parameters as the End-point Evaluation Indicators [EB/OL]. (2016-03-18) [2026-05-22]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/ypggtg/ypqtggtg/20160318210001725.html>.
- html.
- [7] 马婷婷, 左琳, 陈娇. LC-MS/MS 法测定比格犬血浆中匹莫范色林浓度及药代动力学研究 [J]. 药学研究, 2020, 39(1): 22-26.
- Ma T T, Zuo L, Chen J. Determination of pimavanserin in beagle plasma by LC-MS/MS and study of its pharmacokinetics [J]. J Pharm Res, 2020, 39(1): 22-26.
- [8] 中华医学会神经病学分会帕金森病及运动障碍学组, 中国医师协会神经内科医师分会帕金森病及运动障碍学组. 中国帕金森病治疗指南(第四版) [J]. 中华神经科杂志, 2020, 53(12): 973-986.
- Parkinson's Disease and Movement Disorders Group, Chinese Society of Neurology, Chinese Medical Association; Parkinson's Disease and Movement Disorders Group, Neurologist Branch, Chinese Medical Doctor Association. Chinese guidelines for the Treatment of Parkinson's disease (fourth edition) [J]. Chin J Neurol, 2020, 53(12): 973-986.
- [9] 姚海峰. 匹莫范色林: 治疗帕金森精神症状的新药 [J]. 药物评价研究, 2016, 39(6): 1095-1098.
- Yao H F. Pimavanserin: New drug for treating Parkinson's psychosis [J]. Drug Eval Res, 2016, 39(6): 1095-1098.
- [10] 刘婕, 方亮, 邸东华, 等. 治疗帕金森病精神症状新药匹莫范色林 [J]. 现代生物医学进展, 2018, 18(1): 186-189.
- Liu J, Fang L, Di D H, et al. A new agent for the treatment of Parkinson disease psychosis: Pimavanserin [J]. Prog Mod Biomed, 2018, 18(1): 186-189.

[责任编辑 孙英杰]