

药代动力学与
生物等效性研究Pharmacokinetics and
Bioequivalence Study比索洛尔氨氯地平片在健康受试者体内的
生物等效性研究

Bioequivalence of bisoprolol – amlodipine tablet in healthy volunteers

胡义亭¹, 眭紫薇², 贾彩云¹,
许玉芳¹, 宋浩静¹, 赵娜¹,
吴惠珍¹, 白万军¹

(1. 河北省人民医院 药学部/河北省临床药学重点实验室, 河北 石家庄 050051; 2. 河北龙海药业有限公司, 河北 石家庄 050000)

HU Yi – ting¹, SUI Zi – wei²,
JIA Cai – yun¹, XU Yu – fang¹,
SONG Hao – jing¹, ZHAO Na¹,
WU Hui – zhen¹, BAI Wan – jun¹

(1. Department of Pharmacy/Hebei Key Laboratory of Clinical Pharmacy, Hebei General Hospital, Shijiazhuang 050051, Hebei Province, China; 2. Hebei Longhai Yaoye Co., Ltd., Shijiazhuang 050000, Hebei Province, China)

作者简介: 胡义亭(1972–), 女, 主任医师, 主要从事药物临床试验及临床药理研究方面的工作

眭紫薇, 女, 中级工程师, 主要从事药物临床试验方面的工作

通信作者: 吴惠珍, 主任药师, 硕士生导师

Tel: (0311) 85988064

E – mail: 13582005982@163.com

白万军, 副主任药师, 硕士生导师

Tel: (0311) 85988326

E – mail: baiwanjun0311@163.com

摘要:目的 评估健康受试者在空腹及餐后状态下, 单次口服比索洛尔氨氯地平片受试制剂与参比制剂是否具有生物等效性。**方法** 按照单剂量、随机、开放、二周期、自身交叉、临床试验方法设计。在空腹与餐后试验中, 受试者按 1:1 比例随机分配至 2 个给药序列组, 分别服用受试制剂或参比制剂各 1 片, 每片受试制剂和参比制剂均含富马酸比索洛尔 5 mg 和苯磺酸氨氯地平(按氨氯地平计) 5 mg, 用液相色谱串联质谱法测定给药后血浆中比索洛尔和氨氯地平的药物浓度, 用 Phoenix WinNonlin 8.1 软件进行药代动力学参数计算及生物等效性评价。**结果** 受试者单次空腹口服受试制剂和参比制剂后, 比索洛尔的主要药代动力学参数如下: $C_{\max}$ 分别为 (26.94 ± 5.93) 和 $(27.85 \pm 6.06) \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$, AUC_{0-1} 分别为 (325.81 ± 59.30) 和 $(345.77 \pm 87.04) \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$, $\text{AUC}_{0-\infty}$ 分别为 (337.94 ± 63.91) 和 $(360.03 \pm 95.94) \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$; 氨氯地平的主要药代动力学参数如下: $C_{\max}$ 分别为 (3.56 ± 0.89) 和 $(3.63 \pm 0.93) \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$, AUC_{0-1} 分别为 (165.78 ± 47.60) 和 $(170.76 \pm 48.63) \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$, $\text{AUC}_{0-\infty}$ 分别为 (188.76 ± 67.62) 和 $(188.40 \pm 54.85) \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 。2 种制剂比索洛尔和氨氯地平的 $C_{\max}$ 、 AUC_{0-1} 和 $\text{AUC}_{0-\infty}$ 经对数转换后的 90% 置信区间均在 80.00% ~ 125.00% 内。受试者单次餐后口服受试制剂和参比制剂后, 比索洛尔的主要药代动力学参数如下: $C_{\max}$ 分别为 (22.66 ± 2.91) 和 $(22.68 \pm 3.85) \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$, AUC_{0-1} 分别为 (310.42 ± 59.44) 和 $(303.39 \pm 53.21) \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$, $\text{AUC}_{0-\infty}$ 分别为 (320.68 ± 67.30) 和 $(313.31 \pm 60.15) \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$; 氨氯地平的主要药代动力学参数如下: $C_{\max}$ 分别为 (3.24 ± 0.53) 和 $(3.15 \pm 0.55) \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$, AUC_{0-1} 分别为 (180.74 ± 40.77) 和 $(178.27 \pm 33.53) \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$, $\text{AUC}_{0-\infty}$ 分别为 (199.02 ± 50.12) 和 $(197.77 \pm 39.64) \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 。2 种制剂比索洛尔和氨氯地平的 $C_{\max}$ 、 AUC_{0-1} 和 $\text{AUC}_{0-\infty}$ 经对数转换后的 90% 置信区间均在 80.00% ~ 125.00% 内。**结论** 在空腹与餐后状态下, 单次口服比索洛尔氨氯地平片的受试制剂与参比制剂在健康成人中呈现生物等效性。

关键词: 比索洛尔氨氯地平片; 生物等效性试验; 药代动力学; 血药浓度; 安全性

DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2025.17.019

中图分类号: R792.4

文献标志码: A

文章编号: 1001-6821(2025)17-2510-06

Abstract: Objective Evaluate whether the test formulation and reference formulation of bisoprolol amlodipine tablets are bioequivalent after a single oral administration in healthy subjects under fasting and postprandial conditions. **Methods** A single – dose, randomized, open – label, two – period, self – crossover trial design was adopted. Fasting and postprandial tests were randomly divided into 2 administration sequence groups according to 1:1 ratio, the subjects were administered orally one tablet of either the test or reference formulation of the

bisoprolol – amlodipine tablet, containing 5 mg bisoprolol fumarate and 5 mg amlodipine besylate (equivalent to 5 mg amlodipine). Liquid chromatography – mass spectrometry/mass spectrometry (LC – MS/MS) was applied to determine the concentration of bisoprolol and amlodipine in plasma of healthy subjects after fasting or fed administration, while Phoenix WinNonlin 8.1 software were used for pharmacokinetics (PK) parameters calculation and bioequivalence analysis. **Results** Healthy subjects took one tablet of test product (T) and the reference product (R), under fasting condition. The main pharmacokinetic parameters of bisoprolol were as follows: $C_{\max}$ were (26.94 ± 5.93) and (27.85 ± 6.06) $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$, respectively; AUC_{0-t} were (325.81 ± 59.30) and (345.77 ± 87.04) $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$, respectively; $\text{AUC}_{0-\infty}$ were (337.94 ± 63.91) and (360.03 ± 95.94) $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$, respectively; the main pharmacokinetic parameters of amlodipine were as follows: $C_{\max}$ were (3.56 ± 0.89) and (3.63 ± 0.93) $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$, respectively; AUC_{0-t} were (165.78 ± 47.60) and (170.76 ± 48.63) $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$, respectively; $\text{AUC}_{0-\infty}$ were (188.76 ± 67.62) and (188.40 ± 54.85) $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$, respectively; the 90% confidence intervals of $C_{\max}$, AUC_{0-t} and $\text{AUC}_{0-\infty}$ after logarithmic conversion of bisoprolol and amlodipine of the two products were all within 80.00% – 125.00%. Healthy subjects took the test and reference product under fed condition. The main pharmacokinetic parameters of bisoprolol were as follows: $C_{\max}$ were (22.66 ± 2.91) and (22.68 ± 3.85) $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$, respectively; AUC_{0-t} were (310.42 ± 59.44) and (303.39 ± 53.21) $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$, respectively; $\text{AUC}_{0-\infty}$ were (320.68 ± 67.30) and (313.31 ± 60.15) $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$, respectively; the main pharmacokinetic parameters of amlodipine were as follows: $C_{\max}$ were (3.24 ± 0.53) and (3.15 ± 0.55) $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$, respectively; AUC_{0-t} were (180.74 ± 40.77) and (178.27 ± 33.53) $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$, respectively; $\text{AUC}_{0-\infty}$ were (199.02 ± 50.12) and (197.77 ± 39.64) $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$, respectively. The 90% confidence intervals of $C_{\max}$, AUC_{0-t} and $\text{AUC}_{0-\infty}$ after logarithmic conversion of bisoprolol and amlodipine of the two products were all within 80.00% – 125.00%. **Conclusion** Healthy adult subjects demonstrate bioequivalence between the test formulation and reference formulation of bisoprolol amlodipine tablets following a single oral administration under both fasting and postprandial conditions.

Key words: bisoprolol – amlodipine; bioequivalence; pharmacokinetic; blood drug concentration; safety

据中国高血压调查(2012~2015年),我国18岁及以上居民高血压患病率达27.9%,估算现有成人患者约2.45亿,且患病率持续攀升^[1-2]。血压升高是心血管事件的独立、连续且直接的危险因素,可导致脑卒中、冠心病、心力衰竭及终末期肾病等并发症^[3]。单片复方制剂降压药在提升依从性、降低医疗成本和减少药物不良反应方面具有优势。我国高血压防治指南推荐钙通道阻滞剂与 β 受体拮抗剂联用,该方案降压效果明确,能显著提高控制率,但国内相应品种有限^[4-5]。2021年,匈牙利逸吉斯制药有限公司(Egis Pharmaceuticals PLC)的产品比索洛尔氨氯地平片在国内获批。为此,本研究以河北龙海药业研发的比索洛尔氨氯地平片为受试制剂(test, T),逸吉斯制药的产品为参比制剂(reference, R),开展人体生物等效性试验,旨在为药品注册和临床应用提供依据^[6-7]。

材料、对象与方法

1 研究设计

本研究为空腹及餐后状态下单次给药的生物等

效性试验,按照两周期、两制剂、随机、开放、临床试验方法设计。

2 材料

药物与试剂 比索洛尔氨氯地平片(T),规格:富马酸比索洛尔5 mg,苯磺酸氨氯地平(按氨氯地平计)5 mg,批号:24010178,河北龙海药业有限公司生产;比索洛尔氨氯地平片(R),规格:富马酸比索洛尔5 mg,苯磺酸氨氯地平(按氨氯地平计)5 mg,批号:7071A1121,批准证号:国药准字HJ20210030,匈牙利逸吉斯制药有限公司(Egis Pharmaceuticals PLC)生产;富马酸比索洛尔对照品,纯度:99.8%,批号:100711-202203、苯磺酸氨氯地平对照品,纯度:99.9%,批号:100374-202106,均由中国食品药品检定研究院提供;半富马酸比索洛尔- d_5 (内标),纯度:98.1% $\times$ 99.2%,批号:0223-RF-0010,美国CATO Research Chemicals Inc公司生产,马来酸氨氯地平- d_4 (内标),纯度:99.6% $\times$ 98.0%,批号:1510-067A3,加拿大TLC Pharmaceutical standards公司生产。

仪器 5500+三重四极杆液质联用仪,美国Sciex公司产品。

3 受试者选择

本研究经河北省人民医院伦理委员会批准,伦理批号为(2024)药伦审第(10)号和(2024)药伦审第(10-01)号;药物临床试验登记平台备案编号为202400435-01;临床试验登记平台登记号为CTR20241206。本研究所有受试者均签署了知情同意书。在空腹状态下进行的试验共招募了28名健康受试者,其人口学特征如下:年龄(36.07 ± 7.88)岁,身高(167.38 ± 8.05)cm,体重(63.31 ± 8.80)kg,体质指数(body mass index, BMI)(22.54 ± 2.18) $\text{kg} \cdot \text{m}^{-2}$ 。餐后试验同样纳入了28例健康受试者,人口学特征如下:年龄(34.89 ± 8.58)岁,身高(164.75 ± 8.18)cm,体重(62.46 ± 6.75)kg,体质指数(23.02 ± 1.86) $\text{kg} \cdot \text{m}^{-2}$ 。

入选标准 参与者年龄 ≥ 18 岁,健康状况良好;性别分布均衡,男性与女性均纳入研究;体重标准为男性 ≥ 50.0 kg,女性 ≥ 45.0 kg;BMI为 $19.0 \sim 26.0$ $\text{kg} \cdot \text{m}^{-2}$ (含临界值)。

排除标准 生命体征、12导联心电图、胸部X线片、体格检查、实验室检查、酒精呼气试验或毒品筛查结果异常且有临床意义者;有食物或药物过敏史者;既往或现患循环、内分泌、神经、消化、呼吸、血液、免疫、结缔组织、泌尿生殖、肌肉骨骼、皮肤、眼、耳、鼻、精神系统疾病、代谢异常或经研究者判断可能显著影响药物代谢或安全性的其他疾病(问诊确认)者,包括低血压、低血糖、血管性水肿、出血性疾病等;筛选前14 d内使用过任何药物或保健品者等。

4 分组、治疗方法与血样采集

本研究纳入空腹组和餐后组受试者各28例,随机分为T-R组和R-T组。所有受试者在试验前需进行10 h以上的隔夜空腹(允许饮水)。在每个试验周期的首日,受试者口服比索洛尔/氨氯地平片受试制剂或参比制剂1片,洗脱期不少于21 d。空腹组于给药日晨8时整服药;餐后组在给药前30 min开始进食高脂高热标准餐(脂肪供能占比约50%,总热量 $800 \sim 1\,000$ kcal^[8]),并在规定时间内完成服药。所有受试者均以240 mL温水送服药物。

空腹组于给药前(0 h)及给药后15 min至168 h内共设置20个采血时间点(15 min、30 min、1 h、1.5 h、2 h、3 h、4 h、6 h、8 h、10 h、12 h、24 h、36 h、48 h、72 h、96 h、120 h、144 h、168 h)采集静脉血;餐后组在服药0 h(高脂餐后服药前)和服药后15 min、30 min、1 h、1.5 h、2 h、3 h、4 h、6 h、8 h、10 h、12 h、24 h、36 h、48 h、72 h、96 h、120 h、144 h、168 h,共

20个时间点采集静脉血样。每次抽取4 mL静脉血;使用含 K_2EDTA 抗凝剂的真空采血管;在 4°C 下、以 $2\,945\text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ 离心10 min;分离后的血浆置于超低温冰箱($-90 \sim -60^\circ\text{C}$)冷冻保存。由于氨氯地平对光不稳定,整个采血及血浆分离过程在黄光条件下进行。

5 测定方法与血样处理

色谱条件 用Agilent Infinity Lab Poroshell 120 EC- C_{18} 色谱柱(规格 $3.0\text{ mm} \times 50.0\text{ mm}$,粒径 $2.7\text{ }\mu\text{m}$),以0.1%甲酸水溶液(A相)和乙腈(B相)作为流动相,流速设定为 $0.55\text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$,色谱柱温度维持为 40°C ,每次进样体积为 $5.00\text{ }\mu\text{L}$ 。梯度洗脱程序为 $0.00 \sim 0.20\text{ min}$,70% A,30% B; $0.20 \sim 1.50\text{ min}$,70% A $\rightarrow$ 2% A,30% B $\rightarrow$ 98% B; $1.50 \sim 2.50\text{ min}$,2% A,98% B; $2.50 \sim 2.51\text{ min}$,2% A $\rightarrow$ 70% A,98% B $\rightarrow$ 30% B; $2.51 \sim 3.00\text{ min}$,70% A,30% B。

质谱条件 在正离子检测模式下,用电喷雾离子化技术结合多反应监测方法,离子源温度为 500°C ,雾化气和辅助气压力均为379.23 kPa,同时气帘气压力调整为241.33 kPa,碰撞气为8.00 Unit。比索洛尔、氨氯地平和内标的离子对分别为 m/z 326.3 $\rightarrow$ 116.2、 m/z 409.3 $\rightarrow$ 238.1和 m/z 331.1 $\rightarrow$ 121.5、 m/z 413.1 $\rightarrow$ 238.4,驻留时间为100 ms,去簇电压为80.00 V,入口电压为10.00 V,碰撞电压分别为30、20 V和25、15 V,碰撞池出口电压为12.00 V。

血浆样品处理 样品融化涡旋混匀后,吸取 $50.0\text{ }\mu\text{L}$ 待测样品至96孔板中;加入 $50.00/50.00\text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 内标溶液 $50\text{ }\mu\text{L}$ 及乙腈沉淀剂 $200\text{ }\mu\text{L}$;封板,涡旋3 min;在 4°C 下,以 $3\,644\text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ 离心10 min,取上清液 $5\text{ }\mu\text{L}$ 进样到色谱系统分析。

6 方法学考察与评价

生物样本检测和液质联用法的方法学建立均由湖南泰新医药科技有限公司完成。

专属性 比索洛尔、氨氯地平和内标的保留时间分别为0.89、1.22 min和0.88、1.22 min,8个不同来源的常规空白基质、溶血空白基质及高脂空白基质分别对待测物和内标的测定,结果均无干扰;待测物与内标之间、待测物与待测物之间亦无相互干扰,说明专属性良好。结果见图1。

标准曲线与定量下限 取比索洛尔/氨氯地平8个质量浓度的标准曲线样品($0.20/0.10$ 、 $0.40/0.20$ 、 $1.60/0.50$ 、 $6.00/1.50$ 、 $12.00/4.00$ 、 $24.00/6.00$ 、 $45.00/9.00$ 、 $50.00/10.00\text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$),按“血浆样品处理”项下的方法操作,记录色谱图。以待测物浓度为横坐标,待测物与内标物的峰面积比值为纵坐

标,用权重系数 $1/x^2$ 进行最小二乘法进行线性回归,计算标准曲线方程。(目标物)血药浓度的线性范围比索洛尔和氨氯地平分别在 $0.20 \sim 50.00 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 和 $0.10 \sim 10.00 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$,其标准曲线分别为 $y = 3.11 \times 10^{-2}x + 5.45 \times 10^{-5}$ ($r = 0.999\ 9$) 和 $y = 2.69 \times 10^{-2}x + 6.40 \times 10^{-5}$ ($r = 0.999\ 3$),定量下限分别为 0.20 和 $0.10 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。

精密度与回收率 配制 $0.20/0.10$ 、 $0.60/0.30$ 、 $4.00/2.00$ 、 $20.00/5.00$ 、 $40.00/8.00 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 比索洛尔/氨氯地平 5 个质量浓度的质控样品,每个质量浓度 6 份样本,连续测定 2 d,评估批内、批间准确度和精密度的相对标准偏差 (relative standard deviation, RSD)。配制比索洛尔/氨氯地平测定低、中、高 3 个质量浓度 ($0.60/0.30$ 、 $20.00/5.00$ 、 $40.00/8.00 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$) 的质控样品,每个质量浓度 6 个重复,并与 18 个双空白样品一同处理。通过比较单个质控样品中待测物与前处理后加入待测物、内标的双空白样品的响应值,来评价回收率。结果见表 1。

基质效应 人血浆对比索洛尔、氨氯地平 and 内标的测定结果无影响,溶血基质对比索洛尔、氨氯地平 and 内标的测定结果无影响。高脂基质对比索洛尔、氨氯地平 and 内标的测定结果无影响。

稳定性 人血浆样本在室温黄光下放置 24 h 的稳定性良好,冰浴条件下放置 2 h 的稳定性良好;血浆样本在 $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ 条件下,冻融循环 5 次的稳定性良好;血浆样本提取后进样器 ($2 \sim 8\text{ }^{\circ}\text{C}$) 放置 150 h 稳定性良好。比索洛尔、氨氯地平全血稳定性 (样品离心分离前冰水浴放置 2 h) 良好;比索洛尔、氨氯地平生物样品在 $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ 条件下,保存 6 d 长期稳定性良好,在 $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ 条件下,保存 38 d 和 52 d 长期稳定性良好。

7 统计学处理

用 Phoenix WinNonLin 8.1 软件对比索洛尔和氨氯地平的关键药动学参数 (包括 $C_{\max}$ 、 AUC_{0-t} 和 $AUC_{0-\infty}$) 进行统计分析。首先对上述参数进行对数转换,随后开展方差分析,并计算 90% 置信区间 (confidence interval, CI)。生物等效性判定标准为 $80.00\% \sim 125.00\%$ 。

结 果

1 受试者完成试验情况

本研究共筛查 184 名受试者,其中空腹试验计划纳入 28 例,最终实际入组 28 例。所有入组受试者均顺利完成试验流程,并被同时纳入以下 4 个分析数据集:全分析集 (full analysis set, FAS)、安全性分析集 (safety set, SS)、药代动力学参数集 (pharmacokinetics

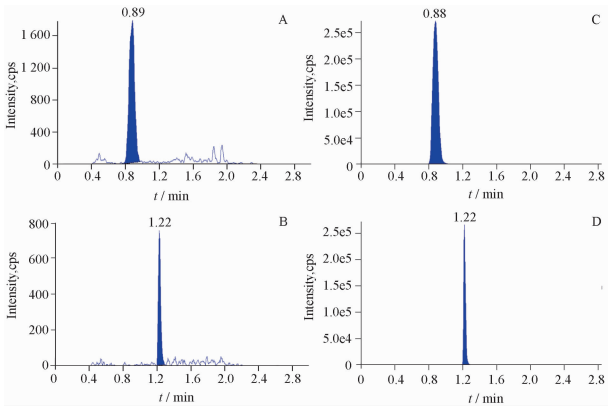


图 1 比索洛尔 (A)、半富马酸比索洛尔- d_5 (B)、氨氯地平 (C) 及马来酸氨氯地平- d_4 (D) 的典型色谱图

Figure 1 Typical chromatogram of bisoprolol (A), bisoprolol- d_5 (B), amlodipine (C) and amlodipine- d_4 (D)

表 1 用液相色谱串联质谱法测定血浆中比索洛尔和氨氯地平质量浓度的精密度和回收率

Table 1 The precision and recovery of the determination of bisoprolol and amlodipine mass concentrations in plasma by liquid chromatography-tandem mass spectrometry

Drug	Concentration ($\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$)	Intra-day ($n = 6$)			Inter-day ($n = 18$)			Relative recovery (%)
		Measured ($\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$, $\bar{x} \pm s$)	RSD (%)	RE (%)	Measured ($\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$)	RSD (%)	RE (%)	
Bisoprolol	0.20	0.19 ± 0.01	3.71	-3.05	0.20 ± 0.01	4.61	0.30	-
	0.60	0.62 ± 0.02	2.50	2.77	0.61 ± 0.02	2.49	1.40	101.19
	4.00	4.36 ± 0.06	1.36	9.00	4.14 ± 0.18	4.44	3.53	-
	20.00	20.33 ± 0.24	1.16	1.65	20.00 ± 0.35	1.73	0.00	106.55
	40.00	41.61 ± 0.78	1.87	4.03	40.37 ± 1.49	3.70	0.93	101.85
Amlodipine	0.10	0.10 ± 0.01	6.05	4.60	0.11 ± 0.01	6.36	5.00	-
	0.30	0.30 ± 0.01	3.25	-1.60	0.29 ± 0.02	5.52	-3.53	98.92
	2.00	1.93 ± 0.05	2.39	-3.70	1.84 ± 0.07	3.65	-7.80	-
	5.00	4.65 ± 0.06	1.19	-7.06	4.60 ± 0.07	1.49	-8.08	103.60
	8.00	7.70 ± 0.15	1.93	-3.71	7.47 ± 0.26	3.50	-6.64	102.47

RSD; Relative standard deviation; RE; Relative error.

parameter set, PKPS)、药代动力学浓度集(pharmacokinetics concentration set, PKCS)和生物等效性集(bioequivalence set, BES),餐后试验计划入组 28 例,实际入组 28 例,25 例受试者完成整个临床试验。2 例受试者(C005, R-T 组;C014, T-R 组)在第一周期给药前退出,未给药,两周期均不纳入 SS、PKCS、PKPS 和 BES;1 例受试者(C015, T-R 组)在第二周期分析物比索洛尔和氨氯地平 2 倍 $t_{\max}$ 中位数内发生呕吐,研究者判断不适宜继续进行试验,第二周期不纳入 PKPS 及 BES;1 例受试者(C020, R-T 组)第一周期给药前分析物氨氯地平的血药浓度大于对应周期 $C_{\max}$ 的 5%,第一周期氨氯地平数据不纳入 PKCS、PKPS 及 BES。

2 血药浓度-时间曲线

受试者空腹与餐后服用比索洛尔氨氯地平受试制剂和参比制剂的平均血浆浓度时间曲线,见图 2。

3 药代动力学参数

空腹组和餐后组健康受试者口服比索洛尔氨氯地平片受试制剂和参比制剂的主要药代动力学参数,见表 2。

4 生物等效性分析

在空腹组中,比索洛尔的 $C_{\max}$ 、 AUC_{0-1} 和 $AUC_{0-\infty}$ 几何均值的比值分别为 96.85%、95.36% 和 95.15%,氨氯地平分别为 97.96%、97.10% 和 98.91%;比索洛尔 $C_{\max}$ 、 AUC_{0-1} 和 $AUC_{0-\infty}$ 的 90% CI 分别为

90.56%~103.58%、91.25%~99.66% 和 90.90%~99.61%,氨氯地平分别为 91.05%~105.39%、91.81%~102.70% 和 93.18%~104.99%,比索洛尔 $C_{\max}$ 、 AUC_{0-1} 和 $AUC_{0-\infty}$ 的个体内变异分别为 14.82%、9.69% 和 10.07%,氨氯地平分别为 16.15%、12.34% 和 13.15%。

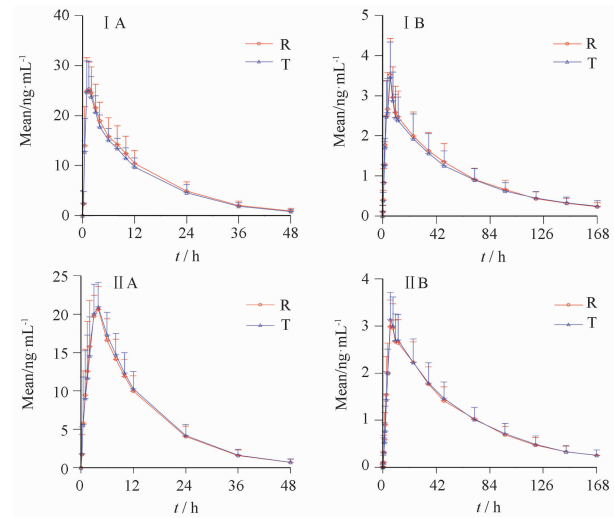


图 2 受试者空腹(I)和餐后(II)口服受试制剂(test, T)和参比制剂(reference, R)后比索洛尔(A)与氨氯地平(B)的平均血药浓度-时间曲线

Figure 2 The average plasma concentration-time curves of bisoprolol (A) and amlodipine (B) in subjects after oral administration of test (T) preparation and reference (R) preparation under fasting (I) and fed (II) conditions

表 2 空腹和餐后受试者口服受试制剂和参比制剂后血浆中比索洛尔氨氯地平的主要药代动力学参数($\bar{x} \pm s$)

Table 2 The main pharmacokinetic parameters of bisoprolol-amlodipine after taking the test and reference preparations in healthy subjects ($\bar{x} \pm s$)

Parameter	Bisoprolol			
	Fasting		Fed	
	Test (n = 28)	Reference (n = 28)	Test (n = 26)	Reference (n = 25)
$C_{\max}$ (ng · mL ⁻¹)	26.94 ± 5.93	27.85 ± 6.06	22.66 ± 2.91	22.68 ± 3.85
$t_{\max}$ (h) *	1.49 (0.49, 2.99)	1.24 (0.99, 2.99)	3.50 (0.49, 5.99)	3.99 (0.49, 3.99)
AUC_{0-1} (ng · mL ⁻¹ · h)	325.81 ± 59.30	345.77 ± 87.04	310.42 ± 59.44	303.39 ± 53.21
$AUC_{0-\infty}$ (ng · mL ⁻¹ · h)	337.94 ± 63.91	360.03 ± 95.94	320.68 ± 67.30	313.31 ± 60.15
$t_{1/2}$ (h)	9.76 ± 1.45	9.91 ± 1.35	9.03 ± 1.48	9.03 ± 1.38

Parameter	Amlodipine			
	Fasting		Fed	
	Test (n = 28)	Reference (n = 28)	Test (n = 26)	Reference (n = 24)
$C_{\max}$ (ng · mL ⁻¹)	3.56 ± 0.89	3.63 ± 0.93	3.24 ± 0.53	3.15 ± 0.55
$t_{\max}$ (h) *	5.99 (2.99, 23.97)	5.99 (2.99, 8.00)	5.99 (5.99, 9.99)	7.99 (2.99, 12.01)
AUC_{0-1} (ng · mL ⁻¹ · h)	165.78 ± 47.60	170.76 ± 48.63	180.74 ± 40.77	178.27 ± 33.53
$AUC_{0-\infty}$ (ng · mL ⁻¹ · h)	188.76 ± 67.62	188.40 ± 54.85	199.02 ± 50.12	197.77 ± 39.64
$t_{1/2}$ (h)	54.75 ± 21.34	50.43 ± 10.09	46.44 ± 8.00	49.59 ± 11.90

* : Medium (min, max).

在餐后组中,比索洛尔的 $C_{\max}$ 、 AUC_{0-1} 和 $AUC_{0-\infty}$ 几何均值的比值分别为 100.11%、102.09% 和 102.12%,氨氯地平分别为 103.21%、101.45% 和 100.37%;比索洛尔 $C_{\max}$ 、 AUC_{0-1} 和 $AUC_{0-\infty}$ 的 90% CI 分别为 95.67% ~ 104.77%、98.94% ~ 105.35% 和 98.84% ~ 105.52%,氨氯地平分别为 98.32% ~ 108.35%、97.23% ~ 105.86% 和 95.91% ~ 105.04%;比索洛尔 $C_{\max}$ 、 AUC_{0-1} 和 $AUC_{0-\infty}$ 的个体内变异分别为 9.43%、6.48% 和 6.76%,氨氯地平分别为 9.89%、8.62% 和 9.22%。受试制剂和参比制剂比索洛尔和氨氯地平的 $C_{\max}$ 、 AUC_{0-1} 和 $AUC_{0-\infty}$ 几何均值比值的 90% CI 均在 80.00% ~ 125.00%,2 种制剂生物等效。

5 安全性评价

空腹试验纳入 SS 的 28 例受试者,口服受试制剂后,23 例受试者共发生 35 例次药物不良反应,其中 20 例 20 例次药物不良反应为血压降低,10 例次药物不良反应为脉搏减慢;口服参比制剂后,21 例受试者共发生 36 例次药物不良反应,其中 20 例 21 例次药物不良反应为血压降低,7 例次药物不良反应为脉搏减慢。餐后试验纳入 SS 的 26 例受试者,口服受试制剂后,16 例受试者共发生 24 例次药物不良反应,其中 16 例次药物不良反应为血压降低,3 例次药物不良反应为脉搏减慢;口服参比制剂后,14 例受试者共发生 17 例次药物不良反应,其中 11 例次药物不良反应为血压降低。空腹及餐后试验受试制剂和参比制剂药物不良反应发生率均比较,在统计学上差异无统计学意义 ($P < 0.05$),说明 2 制剂安全性良好。

讨 论

比索洛尔作为一种兼具水溶性和脂溶性的 β 受体阻滞剂,口服后具有很高的生物利用度(超过 90%),且首过效应不明显。该药物半衰期较长,大约在 9 ~ 12 h 之间,主要在肝进行代谢。相比之下,氨氯地平口服吸收虽然完全,但速度较慢,血药浓度需 6 ~ 12 h 才能达到峰值,其绝对生物利用度范围在 64% ~ 90% 之间,血浆消除半衰期为 35 ~ 45 h。氨氯地平的主要代谢途径也是肝。比索洛尔和氨氯地平联合使用,发挥协同降压作用,比索洛尔在降压的同时可以减缓心率,抵消氨氯地平使用过程中可能出现的心率增快的药物不良反应,而氨氯地平可减弱比索

洛尔可能产生的外周血管阻力增加的药物不良反应^[9]。本研究提示,空腹及餐后试验受试制剂与参比制剂 $C_{\max}$ 、 AUC_{0-1} 及 $AUC_{0-\infty}$ 几何均值的比值 90% 置信区间均落在 80.00% ~ 125.00%,表明受试制剂与参比制剂生物等效。

本试验中,空腹组和餐后组参比制剂比索洛尔和氨氯地平 $t_{\max}$ 和消除半衰期的比较,表明比索洛尔在人体内吸收快;氨氯地平吸收慢、半衰期长,高脂饮食对比索洛尔、氨氯地平的吸收速度有影响,达峰时间明显延迟。

国产自主研发的仿制药比索洛尔氨氯地平片,价格低于原研进口药,上市后将有益于高血压患者;我们的研究也存在不足之处,如试验的样本量有局限性,有限的样本量和单剂量给药设计限制了对这两种制剂的全面安全性评估,待今后扩大样本量进一步研究。

参考文献:

- [1] 中国心血管健康与疾病报告编写组. 中国心血管健康与疾病报告 2022 概要[J]. 中国循环杂志,2023,38(6): 583—612.
- [2] WANG Z, CHEN Z, ZHANG L, *et al.* Status of hypertension in China: Results from the China hypertension survey, 2012—2015[J]. *Circulation*, 2018, 137(22): 2344—2356.
- [3] 中国高血压防治指南修订委员会高血压联盟(中国中华医学会心血管病学分会中国医师协会高血压专业委员会中国医疗保健会国际交流促进会高血压分会中国老年医学会高血压分会). 中国高血压防治指南(2018 年修订版)[J]. 中国心血管杂志, 2019, 24(1): 24—56.
- [4] 赵连友, 李妍. 重视单片复方制剂治疗高血压的临床应用[J]. 中华高血压杂志, 2021, 29(7): 601—604.
- [5] 王文, 马丽媛, 刘明波, 等. 初始低剂量氨氯地平加替米沙坦或复方阿米洛利联合治疗对高血压患者血压控制率影响的阶段报告[J]. 中华心血管病杂志, 2009, 25(8): 701—707.
- [6] 国家食品药品监督管理总局. 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]. 2015 - 11 - 27 [2024 - 10 - 22]. <http://www.cde.org.cn/zdyyz.do?method=largePage&id=227>.
- [7] 国家食品药品监督管理总局. 总局关于发布普通口服固体制剂参比制剂选择和确定等 3 个技术指导原则的通告(2016 年第 61 号) [EB/OL]. 2016 - 03 - 18 [2024 - 10 - 22]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/qtggtg/20160318210001725.html>.
- [8] FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (FDA). Guidance for Industry: Food - effect bioavailability and fed bioequivalence studies [EB/OL]. 2002 - 12 - 01 [2023 - 01 - 30]. <http://www.fda.gov/cder/guidance/index.htm>.
- [9] 魏娟娟, 张梦迪, 石秀锦, 等. 新型降压药物 - 比索洛尔氨氯地平片. 临床药物治疗杂志, 2023, 21(3): 23—27.

(收稿日期 2025 - 03 - 10)