

药代动力学与
生物等效性研究Pharmacokinetics and
Bioequivalence Study依折麦布阿托伐他汀钙片在中国健康
受试者中的生物等效性研究Bioequivalence of ezetimibe and atorvastatin calcium tablets in
Chinese healthy subjects孙金菊¹, 芦霜¹, 李红云¹,
李秀敏¹, 苏建树², 陈钢³,
郭瑞臣⁴, 苏华¹(1. 聊城市第二人民医院/山东第一医科大学
附属聊城二院 I 期临床实验室, 山东 临清
252600; 2. 长春中医药大学药学院, 吉林 长春
130117; 3. 南京西默思博检测技术有限公司,
江苏 南京 210033; 4. 山东大学齐鲁医院 临床
药理研究所, 山东 济南 250012)SUN Jin-jü¹, LU Shuang¹,
LI Hong-yun¹, LI Xiu-min¹,
SU Jian-shu², CHEN Gang³,
GUO Rui-chen⁴, SU Hua¹(1. Phase I Clinical Trial Laboratory,
The Second People's Hospital of
Liaocheng/ The Second Hospital of
Liaocheng Affiliated to Shandong First
Medical University, Linqing 252600,
Shandong Province, China; 2. College of
Pharmacy, Changchun University of
Chinese Medicine, Changchun 130117,
Jilin Province, China; 3. Nanjing
Simosibo Detection Technology Co.,
Ltd., Nanjing 210033, Jiangsu Province,
China; 4. Institute of pharmacology,
QILU Hospital of Shandong University,
Jinan 250012, Shandong Province,
China)基金项目:聊城市重点研发计划政策引导基金
资助项目(2025YD41)作者简介:孙金菊(1983-),女,副主任药师,
主要从事 I 期和生物等效性临床试
验相关的研究和工作通信作者:苏华,主任药师,教授,硕士生导师
Tel: (0635) 2342351
E-mail: 18663596050@163.com

摘要:目的 评价依折麦布阿托伐他汀钙片在健康受试者体内的生物等效性。
方法 本研究按单中心、随机、开放、四周交叉设计,共入组 72 名健康受试者,
 包括空腹组与餐后组各纳入 36 例健康受试者,在每周给药当天口服受试制剂
 (T)或参比制剂(R)各 1 片(10 mg/10 mg),清洗期 8 天。用高效液相色谱串联
 质谱(LC-MS/MS)法测定血浆中游离依折麦布、总依折麦布(游离依折麦布 +
 依折麦布葡萄糖苷酸结合物)和阿托伐他汀的浓度,用 Phoenix WinNonlin 8. 2
 软件分析药代动力学参数,并进行生物等效性评价。**结果** 受试者服用两制剂
 后,空腹组血浆中有效成分的药代动力学参数如下:依折麦布的受试制剂和参比
 制剂药动学参数 C_{max} 分别为 (6.35 ± 3.22) 和 $(7.04 \pm 3.20) \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$; AUC_{0-1} 分
 别为 (107.10 ± 46.61) 和 $(109.67 \pm 50.23) \text{ ng} \cdot \text{h} \cdot \text{mL}^{-1}$; $AUC_{0-\infty}$ 分别为
 (114.88 ± 49.96) 和 $(117.14 \pm 50.74) \text{ ng} \cdot \text{h} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。 C_{max} 、 AUC_{0-1} 和 $AUC_{0-\infty}$ 的
 几何均值比的 90% 置信区间分别为 84.11% ~ 98.34%、94.60% ~ 106.44% 和
 93.52% ~ 105.82%,均在 80.00% ~ 125.00%。总依折麦布的受试制剂和参比
 制剂药动学参数 C_{max} 分别为 (67.01 ± 35.70) 和 $(71.82 \pm 30.91) \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$;
 AUC_{0-1} 分别为 (605.29 ± 255.51) 和 $(615.90 \pm 270.21) \text{ ng} \cdot \text{h} \cdot \text{mL}^{-1}$; $AUC_{0-\infty}$ 分
 别为 (655.81 ± 268.02) 和 $(676.04 \pm 279.18) \text{ ng} \cdot \text{h} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。 C_{max} 、 AUC_{0-1} 和
 $AUC_{0-\infty}$ 的几何均值比的 90% 置信区间分别为 85.32% ~ 97.52%、
 92.35% ~ 103.46% 和 91.43% ~ 102.13%,均在 80.00% ~ 125.00%。阿托伐他汀
 的受试制剂和参比制剂药动学参数 C_{max} 分别为 (4.28 ± 2.50) 和 (4.06 ± 2.40)
 $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$; AUC_{0-1} 分别为 (24.24 ± 18.91) 和 $(22.12 \pm 10.80) \text{ ng} \cdot \text{h} \cdot \text{mL}^{-1}$;
 $AUC_{0-\infty}$ 分别为 (23.86 ± 12.05) 和 $(23.44 \pm 10.98) \text{ ng} \cdot \text{h} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。阿托伐他汀
 C_{max} 的单侧 95% 置信上限 <0 、GMR 值为 1.06,在 0.80 ~ 1.25 内。 AUC_{0-1} 、
 $AUC_{0-\infty}$ 几何均值比的 90% 置信区间分别为 97.11% ~ 109.14% 和
 97.24% ~ 104.00%,均在 80.00% ~ 125.00%。餐后组血浆中有效成分的药代
 动力学参数如下:依折麦布的受试制剂和参比制剂药动学参数 C_{max} 分别为
 (12.50 ± 8.43) 和 $(12.10 \pm 10.20) \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$; AUC_{0-1} 分别为 (115.66 ± 61.86) 和
 $(114.91 \pm 61.10) \text{ ng} \cdot \text{h} \cdot \text{mL}^{-1}$; $AUC_{0-\infty}$ 分别为 (127.40 ± 66.49) 和
 $(128.37 \pm 66.73) \text{ ng} \cdot \text{h} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。依折麦布 C_{max} 的单侧 95% 置信上限 <0 、GMR
 值为 1.09,在 0.80 ~ 1.25 内。 AUC_{0-1} 和 $AUC_{0-\infty}$ 几何均值比的 90% 置信区间分
 别为 93.63% ~ 107.27% 和 91.07% ~ 108.13%,均在 80.00% ~ 125.00%。
 总依折麦布的受试制剂和参比制剂药动学参数 C_{max} 分别为 (102.02 ± 50.21) 和
 $(95.10 \pm 48.31) \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$; AUC_{0-1} 分别为 (660.62 ± 342.67) 和
 $(645.43 \pm 290.84) \text{ ng} \cdot \text{h} \cdot \text{mL}^{-1}$; $AUC_{0-\infty}$ 分别为 (728.80 ± 356.15) 和
 $(711.88 \pm 301.04) \text{ ng} \cdot \text{h} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。总依折麦布 C_{max} 的单侧 95% 置信上限 <0 、
 GMR 值为 1.08,在 0.80 ~ 1.25 内。 AUC_{0-1} 和 $AUC_{0-\infty}$ 几何均值比的 90% 置信区
 间分别为 95.12% ~ 106.95% 和 95.27% ~ 107.60%,均在 80.00% ~ 125.00%。
 阿托伐他汀的受试制剂和参比制剂药动学参数 C_{max} 分别为 (1.79 ± 0.80) 和

(1.83 ± 0.87) $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$; AUC_{0-1} 分别为 (19.09 ± 6.85) 和 (18.24 ± 6.29) $\text{ng} \cdot \text{h} \cdot \text{mL}^{-1}$; $\text{AUC}_{0-\infty}$ 分别为 (21.25 ± 6.97) 和 (20.34 ± 6.84) $\text{ng} \cdot \text{h} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。 $C_{\max}$ 、 AUC_{0-1} 和 $\text{AUC}_{0-\infty}$ 几何均值比的 90% 置信区间分别为 91.25% ~ 106.96%、99.81% ~ 108.09% 和 100.22% ~ 108.73%, 均在 80.00% ~ 125.00%。 **结论** 依折麦布阿托伐他汀钙片受试制剂与参比制剂在空腹及餐后条件下, 均具有生物等效性。

关键词: 依折麦布阿托伐他汀钙片; 药代动力学; 血药浓度; 生物等效性

DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2026.05.017

中图分类号: R969.1 **文献标志码:** A

文章编号: 1001-6821(2026)05-0706-09

Abstract: Objective To evaluate the bioequivalence and safety profile of ezetimibe and atorvastatin calcium tablets (10 mg/10 mg) in healthy subjects. **Methods** This study utilized a single-center, randomized, open-label, four-period replicate crossover design. A total of 36 participants were enrolled for both fasting and fed state evaluations. Subjects, following a randomization plan, were administered orally either a single tablet of the test (T) or reference (R) formulation on the designated dosing day of each period. An 8-day washout interval separated treatment periods. Quantification of plasma levels for free ezetimibe, total ezetimibe (sum of free ezetimibe and its glucuronide conjugates) and atorvastatin were performed employing validated high-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry (LC-MS/MS). The pharmacokinetic parameters were analyzed using Phoenix WinNonlin 8.2 software, and the bioequivalence evaluation was conducted. **Results** Fasting state was as following: pharmacokinetic metrics $C_{\max}$ of ezetimibe for T and R formulations were (6.35 ± 3.22) and (7.04 ± 3.20) $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$; AUC_{0-1} were (107.10 ± 46.61) and (109.67 ± 50.23) $\text{ng} \cdot \text{h} \cdot \text{mL}^{-1}$; $\text{AUC}_{0-\infty}$ were (114.88 ± 49.96) and (117.14 ± 50.74) $\text{ng} \cdot \text{h} \cdot \text{mL}^{-1}$. The 90% confidence intervals for the geometric mean ratio of $C_{\max}$, AUC_{0-1} and $\text{AUC}_{0-\infty}$ were 84.11% - 98.34%, 94.60% - 106.44% and 93.52% - 105.82%, respectively, all in the range of 80.00% - 125.00%. Pharmacokinetic metrics $C_{\max}$ of total ezetimibe for T and R formulations were (67.01 ± 35.70) and (71.82 ± 30.91) $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$; AUC_{0-1} were (605.29 ± 255.51) and (615.90 ± 270.21) $\text{ng} \cdot \text{h} \cdot \text{mL}^{-1}$; $\text{AUC}_{0-\infty}$ were (655.81 ± 268.02) and (676.04 ± 279.18) $\text{ng} \cdot \text{h} \cdot \text{mL}^{-1}$. The 90% confidence intervals for the geometric mean ratio of $C_{\max}$, AUC_{0-1} and $\text{AUC}_{0-\infty}$ were 85.32% - 97.52%, 92.35% - 103.46% and 91.43% - 102.13%, all in the range of 80.00% - 125.00%. Pharmacokinetic metrics $C_{\max}$ of atorvastatin for T and R formulations were (4.28 ± 2.50) and (4.06 ± 2.40) $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$; AUC_{0-1} were (24.24 ± 18.91) and (22.12 ± 10.80) $\text{ng} \cdot \text{h} \cdot \text{mL}^{-1}$; $\text{AUC}_{0-\infty}$ were (23.86 ± 12.05) and (23.44 ± 10.98) $\text{ng} \cdot \text{h} \cdot \text{mL}^{-1}$. The individual coefficient of variation for $C_{\max}$ with the one-sided 95% upper confidence limit below the zero boundary value. The geometric mean ratio for $C_{\max}$ was 1.06, falling within the acceptance range 0.80 - 1.25. The 90% confidence intervals for the geometric mean ratios of AUC_{0-1} and $\text{AUC}_{0-\infty}$ were 97.11% - 109.14% and 97.24% - 104.00%, all in the range of 80.00% - 125.00%. The pharmacokinetic parameters of active ingredients in the fed group were as follows: for ezetimibe, the $C_{\max}$ values of the test and reference preparations were (12.50 ± 8.43) and (12.10 ± 10.20) $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$, respectively; the AUC_{0-1} values were (115.66 ± 61.86) and (114.91 ± 61.10) $\text{ng} \cdot \text{h} \cdot \text{mL}^{-1}$, respectively; and the $\text{AUC}_{0-\infty}$ values were (127.40 ± 66.49) and (128.37 ± 66.73) $\text{ng} \cdot \text{h} \cdot \text{mL}^{-1}$, respectively. The one-sided 95% upper confidence limit for ezetimibe $C_{\max}$ was <0 , with a GMR of 1.09, within the range of 0.80 - 1.25. The 90% confidence intervals for the geometric mean ratios of AUC_{0-1} and $\text{AUC}_{0-\infty}$ were 93.63% - 107.27% and 91.07% - 108.13%, respectively, both within 80.00% - 125.00%. For total ezetimibe, the $C_{\max}$ values of the test and reference preparations were (102.02 ± 50.21) and (95.10 ± 48.31) $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$, respectively; the AUC_{0-1} values were (660.62 ± 342.67) and (645.43 ± 290.84) $\text{ng} \cdot \text{h} \cdot \text{mL}^{-1}$, respectively; the $\text{AUC}_{0-\infty}$ values were (728.80 ± 356.15) and (711.88 ± 301.04) $\text{ng} \cdot \text{h} \cdot \text{mL}^{-1}$, respectively. The one-sided 95% upper confidence limit for total ezetimibe $C_{\max}$ was <0 , with a GMR of 1.08, within the range of 0.80 - 1.25. The 90% confidence intervals for the geometric mean ratios of AUC_{0-1} and $\text{AUC}_{0-\infty}$ were 95.12% - 106.95% and 95.27% - 107.60%, respectively, both within

80.00% – 125.00%。For atorvastatin, the $C_{\max}$ values of the test and reference preparations were (1.79 ± 0.80) and (1.83 ± 0.87) $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$, respectively; the AUC_{0-1} values were (19.09 ± 6.85) and (18.24 ± 6.29) $\text{ng} \cdot \text{h} \cdot \text{mL}^{-1}$, respectively; and the $\text{AUC}_{0-\infty}$ values were (21.25 ± 6.97) and (20.34 ± 6.84) $\text{ng} \cdot \text{h} \cdot \text{mL}^{-1}$, respectively. The 90% confidence intervals for the geometric mean ratios of $C_{\max}$, AUC_{0-1} and $\text{AUC}_{0-\infty}$ were 91.25% – 106.96%, 99.81% – 108.09% and 100.22% – 108.73%, respectively, all falling within the range of 80.00% – 125.00%.

Conclusion The test formulation of ezetimibe and atorvastatin calcium tablets met bioequivalence criteria relative to the reference product in healthy subjects under both fasting and fed (high – fat meal) conditions.

Key words: ezetimibe and atorvastatin calcium tablet; pharmacokinetic; plasma concentration; bioequivalence

以低密度脂蛋白胆固醇 (low – density lipoprotein cholesterol, LDL – C) 或总胆固醇 (total cholesterol, TC) 升高为特点的血脂异常是动脉粥样硬化性心血管疾病重要的危险因素。有效控制血脂异常, 对冠心病、缺血性脑卒中、以及症状性颈动脉狭窄等动脉粥样硬化性心血管疾病的防控具有重要意义^[1-3]。依折麦布阿托伐他汀钙 (ezetimibe, atorvastatin) 用于治疗高胆固醇血症和纯合子型家族性高胆固醇血症 (homozygous familial hypercholesterolemia, HoFH)。其中, 依折麦布通过抑制小肠对胆固醇吸收来减少血液中胆固醇水平^[4-5], 阿托伐他汀通过抑制肝中的羟甲基戊二酰辅酶 (hydroxymethylglutaryl coenzyme, HMG – CoA) 还原酶活性, 减少胆固醇的生物合成, 从而降低血浆胆固醇及脂蛋白浓度。此外, 该药物可以上调肝细胞表面低密度脂蛋白 (low – density lipoprotein, LDL) 受体表达, 促进 LDL 的摄取与清除^[6-7]。依折麦布阿托伐他汀钙片相对于单方的使用, 具有强效降脂、血脂达标率高、方便快捷、用药依从性好等优势。本研究探索中国健康受试者单次口服依折麦布阿托伐他汀钙片后的药代动力学特征和生物等效性, 为依折麦布阿托伐他汀钙片的合理用药和仿制药一致性评价提供依据。

材料、对象与方法

1 材料

受试制剂 (test, T) 依折麦布阿托伐他汀钙片, 规格: 10 mg/10 mg, 含量: 依折麦布 98.4%、阿托伐他汀钙 101.1%, 批号: 20231203, 江苏浙江花园药业有限公司生产; 参比制剂 (reference, R) 依折麦布阿托伐他汀钙片 (ATOZET®), 规格: 10 mg/10 mg, 含量: 阿托伐他汀 101.3%、依折麦布 101.4%, 批号: W040306, 荷兰 Merck Sharp & Dohme B. V 生产; 依折麦布 (标准品), 规格: 100 mg, 纯度: 98.91%, 批号: 24 – 03 – 2705, 广东省 Sinco Pharmachem 公司生产; 依折麦布葡萄糖醛酸结合物, 规格: 1.0 mg, 纯度: 95.6%,

批号: 5105 – 039A6、依折麦布 – d4 (内标), 规格: 1.0 mg, 纯度: 97.8%, 批号: 5733 – 004A3、阿托伐他汀钙 – d5 (内标), 规格: 10 mg, 纯度: 95.7%, 批号: 2783 – 086A2, 均由加拿大 TLC Pharmaceutical Standards 公司生产; 阿托伐他汀钙 (标准品), 规格: 100 mg, 纯度: 95.1%, 批号: 100590 – 202005, 中国食品药品检定研究院生产。

QTRAP – 6500 + 三重四极杆质谱仪, 美国应用生物系统公司产品; UPLC – 30AD 超高效液相系统, 日本岛津公司产品。

2 受试者选择

本研究经聊城市第二人民医院药物临床试验伦理委员会审查批准 (伦理批号: 2024 – 伦理意见 – 06 – 01; 在药物临床试验登记平台登记, 登记号为 CTR20241801)。所有参加受试者均签署知情同意书。空腹及餐后均入组 36 例受试者。空腹组男性 28 例 (77.78%), 女性 8 例 (22.22%), 年龄 (36.56 ± 8.99) 岁, 身高 (165.51 ± 6.72) cm, 体质指数 (body mass index, BMI) (23.61 ± 2.18) $\text{kg} \cdot \text{m}^{-2}$; 餐后组男性 27 例 (75.00%), 女性 9 例 (25.00%), 年龄 (38.47 ± 10.16) 岁, 身高 (169.85 ± 9.27) cm, BMI (23.18 ± 1.84) $\text{kg} \cdot \text{m}^{-2}$ 。

入选标准 ①18 周岁及以上健康男性和非孕女性; ②BMI 在 19.0 ~ 26.0 $\text{kg} \cdot \text{m}^{-2}$ 范围内 (含临界值), 男性体质量 ≥ 50.0 kg, 女性体质量 ≥ 45.0 kg; ③自愿参加并签署知情同意书, 且同意自签署知情同意书至试验结束后的 6 个月内采取有效避孕措施。

排除标准 ①在生命体征、体格检查、12 导联心电图、血常规生化、凝血功能、尿常规或免疫学检查中出现提示异常的结果, 并经研究者评估具有临床意义者; ②有肝、肾、消化道、内分泌系统、心脑血管系统、神经系统、代谢系统、血液系统、肌肉骨骼和结缔组织疾病、呼吸系统及自身免疫系统慢性或严重疾病史或现有上述系统疾病者, 且由研究者判定不适合入组者; ③有甲状腺功能低下, 遗传性肌肉疾病 (例如

肌肉营养不良)或其家族病史者,以及由药物引起的肌病病史者;④酒精呼气、药物滥用筛查检测阳性者;⑤筛选前14 d内使用过任何药物及保健品者,筛选前30 d内使用过贝特类药物,免疫抑制剂、烟酸制剂,唑类抗真菌药等。

3 给药方法与血样采集

本研究按单中心、随机、开放、四周期交叉试验设计。将受试者随机分为 TRTR、RTRT 两序列。随机数表由统计单位用 SAS 9.4 软件区组随机产生,随机时,每名合格的受试者按照筛选号从小到大获得随机号。受试者于给药前1 d进食标准化晚餐,并空腹 ≥ 10 h,次晨按随机分组,于空腹或高脂餐后口服受试/参比制剂(10 mg/10 mg),温水 240 mL 送服,给药间隔为 8 d。

研究采血 给药前 60 min 内及给药后 0.25、0.50、0.75、1.00、1.25、1.50、2.00、2.50、3.00、4.00、5.00、6.00、7.00、8.00、9.00、10.00、11.00、12.00、15.00、24.00、36.00、48.00、72.00 和 96.00 h 共 25 个采样点,每次采集上肢静脉血 3 mL。全血采集及血浆分离在冰水浴(0~4℃)条件下完成。采集后血样立即轻柔颠倒混匀,于冰水浴(0~4℃)中暂存,1 h 内置于低温离心机(2~8℃,设置 4℃)中,以 $3\,126\text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$ 离心 10 min。采血后 2 h 内置于 -20℃ 冰箱,12 h 内统一转移至 -60℃ 以下的冰箱内。

4 测定方法与血浆样品采集

色谱条件 依折麦布、阿托伐他汀色谱柱为 Poroshell 120 EC - C₁₈ (50.00 mm × 4.60 mm, 2.70 μm),水相:0.05% 乙酸水溶液,有机相:0.05% 乙酸乙腈溶液;流速:0.6 mL·min⁻¹;柱温 40℃;进样量 7 μL(依折麦布和阿托伐他汀),10 μL(单独依折麦布)。

质谱条件 依折麦布、阿托伐他汀均用电喷雾离子源,以多反应监测模式进行正负离子切换的模式。依折麦布的监测离子对为 m/z 408.3→270.8,阿托伐他汀的监测离子对为 m/z 559.4→440.3,依折麦布-d₄ 的监测离子对为 m/z 412.2→275.1;阿托伐他汀-d₅ 的监测离子对为 m/z 564.4→445.4。

血浆样品处理 依折麦布和阿托伐他汀血浆样品处理:移液器量取血浆样品 100 μL 至 96 孔板中,加入内标混合工作液 20.00 μL、0.05% 乙酸乙腈溶液 380 μL,将样品涡旋 5 min 后,在 $4\,000\text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$ 、4℃ 条件下离心 5 min,移取上清液 200.00 μL 至新的 96 孔板中,在 35℃ 条件下氮吹后,分别加入的 0.05% 乙酸的乙腈:水(1:1)200.00 μL 复溶,涡旋、离心后进行检测。

单独依折麦布血浆样品处理:移液器量取血浆样品 50 μL 至 96 孔板中,加入内标混合工作液 20.00 μL 混合均匀后加入醋酸-醋酸钠缓冲液 100 μL、β-葡萄糖醛酸酶稀释液 15 μL,涡旋混匀后置于恒温混匀仪酶解孵育。然后在样品中加入的 0.05% 乙酸乙腈溶液 515.00 μL,涡旋离心,上清液与 0.05% 乙酸的乙腈水(50%)混合离心后进行检测。

5 方法学考察与评价

专属性 在既定分析条件下处理空白血浆样品,总依折麦布与依折麦布保留时间分别为 1.73 min 和 1.13 min,其对应内标的保留时间分别为 1.73 min(总依折麦布)和 1.13 min(依折麦布)。空白基质色谱图中未观察到干扰目标分析物色谱峰的信号;阿托伐他汀保留时间为 2.04 min,其内标保留时间为 1.59 min。空白基质中内标峰面积的干扰程度为 0.01%,内标自身在空白样品中的干扰为 1.56%。此外,空白血浆中内源性物质的峰面积均低于总依折麦布、依折麦布及阿托伐他汀定量下限峰面积的 20%、内标峰面积的 5%。综上,空白基质中的内源性物质对总依折麦布、依折麦布、阿托伐他汀及其内标的测定均无显著干扰^[8]。方法专属性良好,见图 1。

精密度与回收率 配制定量下限、低、几何中、中、高质量浓度的依折麦布(0.10,0.30,1.50,8.00 和 15.00 ng·mL⁻¹)及阿托伐他汀(0.05,0.15,1.50,15.00 和 30.00 ng·mL⁻¹)的质控样品,每个质量浓度 6 个样品,重复 4 次。总依折麦布批内精密度不超过 5.46%,批间精密度小于 10.29%。阿托伐他汀批内精密度不超过 4.26%,批间精密度小于 9.14%。总依折麦布回收率高于 90%,阿托伐他汀在 108% 左右,各质控样品分析物提取回收率良好,见表 1。

基质效应 考察了 6 个不同来源的空白人血浆制备的低和高浓度总依折麦布质控样品(LQC、HQC),每个来源 3 个重复。总依折麦布质控样本的内标化基质因子均值分别为 2.71 和 140.17,变异系数分别为 3.22% 和 1.83%。依折麦布的高脂内标化基质因子均值分别为 0.30 和 14.70,变异系数分别为 4.77% 和 2.81%。阿托伐他汀样本的高脂内标化基质因子均值分别为 0.15 和 28.90,变异系数分别为 3.51% 和 2.96%。无基质效应。

稳定性 总依折麦布血浆样品在白光冰水浴条件下放置 20 h 仍保持稳定,在人血浆中经过 5 次冻融后仍保持稳定。

6 统计学处理

药动学参数的计算和统计分析应用 Phoenix

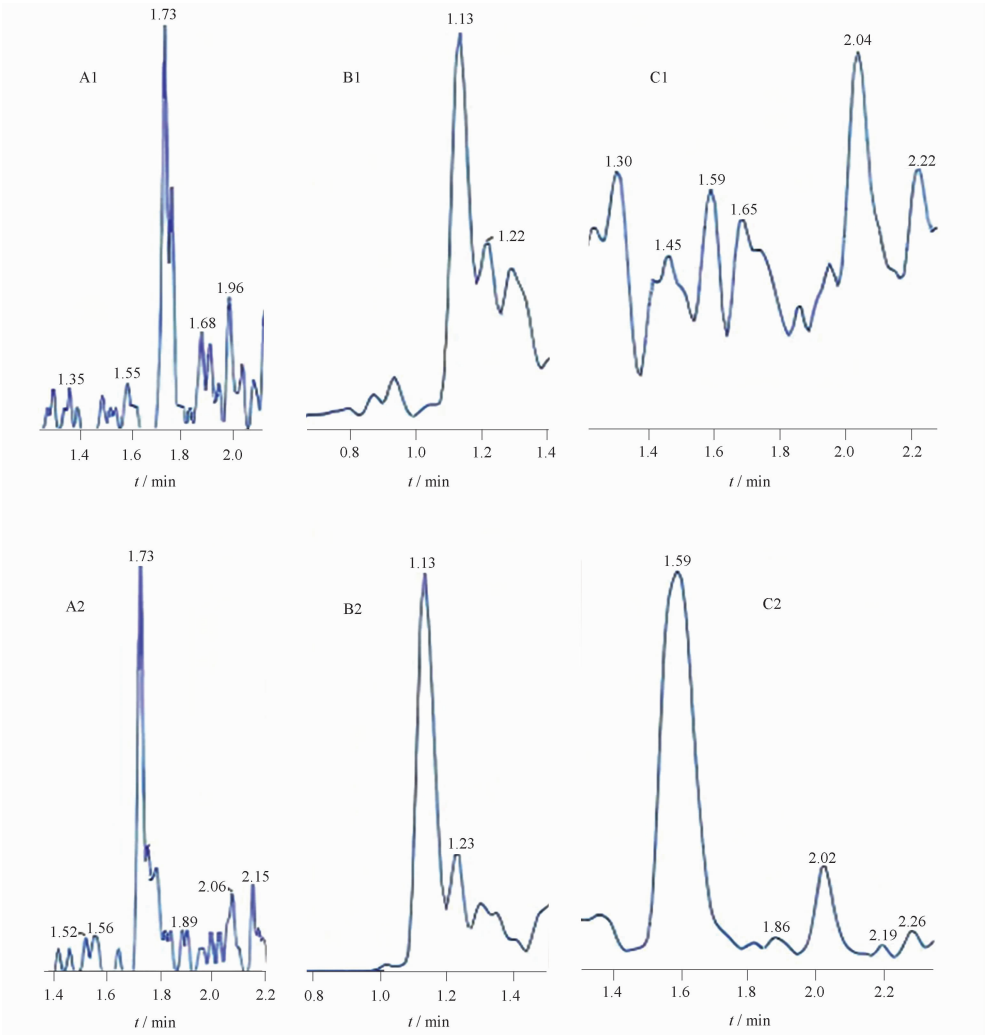


图1 总依折麦布(A1)和依折麦布-d4内标(A2)、依折麦布(B1)和依折麦布-d4内标(B2)、阿托伐他汀(C1)和阿托伐他汀-d5内标(C2)的典型色谱图

Figure 1 Representative chromatograms of total ezetimibe (A1) and ezetimibe - d4 internal standard (A2) ,ezetimibe (B1) and ezetimibe - d4 internal standard (B2) ,atorvastatin (C1) and atorvastatin - d5 internal standard (C2)

表1 用液相色谱串联质谱法检测中国健康受试者血浆中总依折麦布和阿托伐他汀的精密度和回收率

Table 1 Precision and recovery of total ezetimibe and atorvastatin in health Chiese subjects by liquid chromatography - tandem mass spectrometry

Drug	Concentration (ng · mL ⁻¹)	Intra - day			Inter - day			Recovery
		Measured	RSD	Bias	Measured	RSD	Bias	
		(ng · mL ⁻¹ , $\bar{x} \pm s$)	(%)	(%)	(ng · mL ⁻¹ , $\bar{x} \pm s$)	(%)	(%)	
Total ezetimibe	0.10	0.10 ± 0.01	5.46	2.00	0.10 ± 0.01	10.29	4.00	-
	0.30	0.30 ± 0.01	3.70	-1.00	0.30 ± 0.01	4.49	-1.33	94.52
	1.50	1.49 ± 0.03	2.07	-0.67	1.54 ± 0.06	3.90	2.67	92.29
	8.00	7.56 ± 0.19	2.50	-5.50	7.52 ± 0.25	3.28	-6.00	92.35
	15.00	14.60 ± 0.37	2.56	-2.67	14.50 ± 0.38	2.63	-3.33	96.43
Atorvastatin	0.05	0.05 ± 0.01	3.87	-5.40	0.05 ± 0.01	9.14	2.20	-
	0.15	0.14 ± 0.01	4.26	-4.67	0.15 ± 0.01	3.84	-2.67	108.48
	1.50	1.51 ± 0.04	2.42	0.67	1.51 ± 0.03	2.01	0.67	107.97
	15.00	14.30 ± 0.45	3.15	-4.67	14.00 ± 0.39	2.76	-6.67	107.26
	30.00	29.10 ± 0.35	1.22	-3.00	28.40 ± 0.61	2.14	-5.33	108.18

RSD;Relative standard clevation.

WinNonlin 8.2 软件完成。人口学、安全性数据统计分析及 $t_{\max}$ 非参数检验由 SAS 9.4 软件完成。受试制剂 (T) 与参比制剂 (R) 的生物等效性评价, 基于阿托伐他汀、依折麦布及总依折麦布 (依折麦布及其葡萄糖苷酸结合物) 的药动学参数 $C_{\max}$ 、 AUC_{0-1} 和 $AUC_{0-\infty}$ 。

评价方法的选择取决于参比制剂 (R) 个体内标准偏差 (standard deviation within - individual for reference product, S_{WR}) 的大小, 若 $S_{WR} < 0.294$, 则用平均生物等效性 (average bioequivalence, ABE) 评价方法。等效标准为 T 与 R 上述各药动学参数的几何均值比 (geometric mean ratio, GMR) 的 90% 置信区间必须落在 80.00% ~ 125.00% 范围内^[9]。若 $S_{WR} \geq 0.294$, 则用参比制剂校正的平均生物等效性 (reference - scaled average bioequivalence, RSABE) 评价方法。首先, 用 WinNonlin 等软件计算得到的 T 与 R 各药动学参数 ($C_{\max}$ 、 AUC_{0-1} 、 $AUC_{0-\infty}$) 的 GMR, 估计值必须在 80.00% ~ 125.00% 范围内。其次, 对于每个参数, 其统计量 $(Y_T - Y_R)^2 - \theta S_{WR}^2$ 的 95% 置信上限必须 ≤ 0 。同时满足 2 个条件, 方可判定两制剂生物等效^[10]。

结 果

1 受试者入组及完成情况

空腹及餐后试验共筛选了 119 例健康受试者, 空腹及餐后各入组 36 例受试者。空腹试验 K021 (RTRT 序列) 受试者因个人原因第 4 周期未服用试验药物, K031 (RTRT 序列) 受试者因个人原因第 2 周期未服用试验药物, 其余 3 周期正常服用试验药物, K032 (RTRT 序列) 因个人原因第 2、3、4 周期未服用试验药物, 其余 33 例受试者在四周期试验中均按照要求服药。餐后试验 C011 (RTRT 序列)、C012 (TRTR 序列) 受试者因个人原因于第 1 周期给药前脱落, 四周期均未服用试验药物, 其余 34 例受试者在四周期试验中均按照要求服药。

2 药代动力学参数

空腹受试者口服 T 和 R 后的依折麦布、总依折麦布和阿托伐他汀的平均血药浓度 - 时间曲线, 见图 2。餐后受试者口服 T 和 R 后的依折麦布、总依折麦布、阿托伐他汀的平均血药浓度 - 时间曲线, 见图 3。

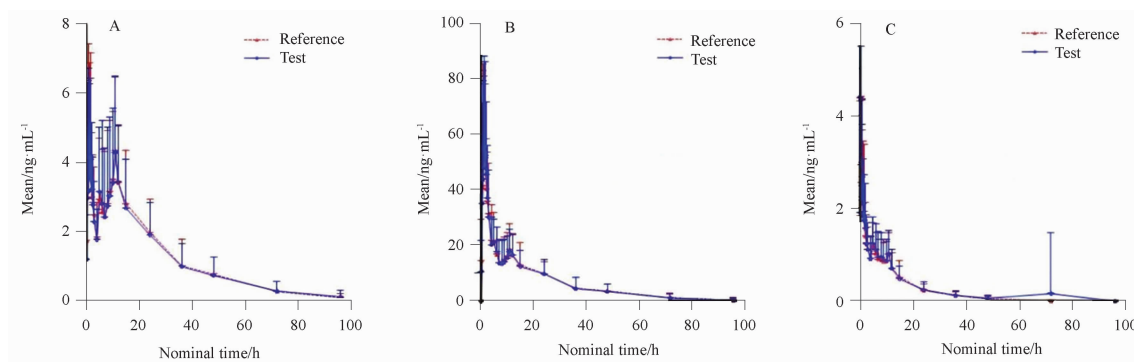


图 2 35 名受试者空腹口服受试制剂 (T)、36 名受试者空腹口服参比制剂 (R) 后依折麦布 (A)、总依折麦布 (B) 和阿托伐他汀 (C) 的平均血药浓度 - 时间曲线

Figure 2 Mean plasma concentration - time profiles of ezetimibe (A), total ezetimibe (B) and atorvastatin (C) following fasting oral administration of test product (T) in 35 subjects and reference product (R) in 36 subjects

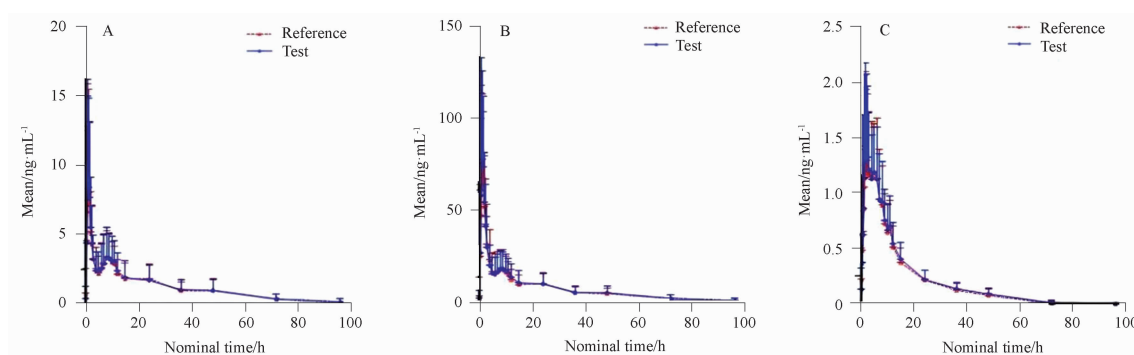


图 3 34 名受试者餐后口服 T、34 名受试者餐后口服 R 后依折麦布 (A)、总依折麦布 (B) 和阿托伐他汀 (C) 的平均血药浓度 - 时间曲线

Figure 3 Mean plasma concentration - time profiles of ezetimibe (A), total ezetimibe (B) and atorvastatin (C) following postprandial oral administration of T and R product in 34 subjects each

受试者口服 T 和 R 后,血浆中依折麦布、总依折麦布、阿托伐他汀的主要药代动力学参数,见表 2~4。

3 生物等效性评价

空腹受试者口服 T/R 后依折麦布的 $C_{\max}$ 、 AUC_{0-1} 、 $AUC_{0-\infty}$ 的 S_{WR} 均 < 0.294 , 均用 ABE 方法。T 与 R 的 $C_{\max}$ 、 AUC_{0-1} 、 $AUC_{0-\infty}$ 几何均值比和 90% 置信区间分别为 90.95% (84.11% ~ 98.34%)、100.34% (94.60% ~ 106.44%)、99.48% (93.52% ~ 105.82%), 均在 80.00% ~ 125.00% 内。总依折麦布的 $C_{\max}$ 、 AUC_{0-1} 、 $AUC_{0-\infty}$ 的 S_{WR} 均 < 0.294 , 均用 ABE 方法。T 与 R 的 $C_{\max}$ 、 AUC_{0-1} 、 $AUC_{0-\infty}$ 几何均值比和 90% 置信区间分别为 91.22% (85.32% ~ 97.52%)、

97.75% (92.35% ~ 103.46%)、96.63% (91.43% ~ 102.13%), 均在 80.00% ~ 125.00% 内。阿托伐他汀 $C_{\max}$ 的 $S_{WR} > 0.294$; AUC_{0-1} 、 $AUC_{0-\infty}$ 的 $S_{WR} < 0.294$, 因此 $C_{\max}$ 的 BE 评价用 RSABE 方法, AUC_{0-1} 、 $AUC_{0-\infty}$ 用 ABE 方法。 $C_{\max}$ 的单侧 95% 置信上限为 -0.07, GMR 的点估计值为 1.06, 落在 0.80 ~ 1.25 内, 满足 RSABE 等效要求; AUC_{0-1} 、 $AUC_{0-\infty}$ 几何均值比和 90% 置信区间分别为 102.95% (97.11% ~ 109.14%)、100.56% (97.24% ~ 104.00%), 均在 80.00% ~ 125.00% 内。

餐后受试者口服 T/R 后依折麦布 $C_{\max}$ 的 $S_{WR} > 0.294$; AUC_{0-1} 、 $AUC_{0-\infty}$ 的 $S_{WR} < 0.294$, 因此

表 2 受试者口服 T 和 R 后血浆中依折麦布的主要药代动力学参数($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Primary pharmacokinetic parameters of ezetimibe in plasma following oral administration of T and R products($\bar{x} \pm s$)

Parameter	Fasting		Fed	
	Test ($n = 35$)	Reference ($n = 36$)	Test ($n = 34$)	Reference ($n = 34$)
$t_{\max}^*$ (h)	2.00 (0.50, 15.00)	1.50 (0.25, 15.00)	1.25 (0.50, 11.00)	1.50 (0.50, 9.00)
$C_{\max}$ (ng · mL ⁻¹)	6.35 ± 3.22	7.04 ± 3.20	12.50 ± 8.43	12.10 ± 10.20
AUC_{0-1} (ng · h · mL ⁻¹)	107.10 ± 46.61	109.67 ± 50.23	115.66 ± 61.86	114.91 ± 61.10
$AUC_{0-\infty}$ (ng · h · mL ⁻¹)	114.88 ± 49.96	117.14 ± 50.74	127.40 ± 66.49	128.37 ± 66.73
$t_{1/2}$ (h)	18.05 ± 9.02	18.21 ± 8.53	22.68 ± 14.96	24.99 ± 33.01

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

表 3 受试者口服 T 和 R 后血浆中总依折麦布的主要药代动力学参数($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Primary pharmacokinetic parameters of total ezetimibe in plasma following oral administration of T and R products($\bar{x} \pm s$)

Parameter	Fasting		Fed	
	Test ($n = 35$)	Reference ($n = 36$)	Test ($n = 34$)	Reference ($n = 34$)
$t_{\max}^*$ (h)	1.13 (0.50, 3.00)	1.25 (0.25, 5.00)	1.25 (0.50, 4.00)	1.50 (0.50, 4.00)
$C_{\max}$ (ng · mL ⁻¹)	67.01 ± 35.70	71.82 ± 30.91	102.02 ± 50.21	95.10 ± 48.31
AUC_{0-1} (ng · h · mL ⁻¹)	605.29 ± 255.51	615.90 ± 270.21	660.62 ± 342.67	645.43 ± 290.84
$AUC_{0-\infty}$ (ng · h · mL ⁻¹)	655.81 ± 268.02	676.04 ± 279.18	728.80 ± 356.15	711.88 ± 301.04
$t_{1/2}$ (h)	17.31 ± 8.05	18.01 ± 10.19	21.06 ± 8.20	20.87 ± 8.25

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

表 4 受试者口服 T 和 R 后血浆中阿托伐他汀的主要药代动力学参数($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Primary pharmacokinetic parameters of atorvastatin in plasma following oral administration of T and R products($\bar{x} \pm s$)

Parameter	Fasting		Fed	
	Test ($n = 35$)	Reference ($n = 36$)	Test ($n = 34$)	Reference ($n = 34$)
$t_{\max}^*$ (h)	0.63 (0.25, 72.00)	0.75 (0.25, 3.00)	2.00 (0.75, 9.00)	2.50 (0.50, 8.00)
$C_{\max}$ (ng · mL ⁻¹)	4.28 ± 2.50	4.06 ± 2.40	1.79 ± 0.80	1.83 ± 0.87
AUC_{0-1} (ng · h · mL ⁻¹)	24.24 ± 18.91	22.12 ± 10.80	19.09 ± 6.85	18.24 ± 6.29
$AUC_{0-\infty}$ (ng · h · mL ⁻¹)	23.86 ± 12.05	23.44 ± 10.98	21.25 ± 6.97	20.34 ± 6.84
$t_{1/2}$ (h)	11.46 ± 3.33	11.29 ± 3.59	16.79 ± 7.91	15.73 ± 9.44

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

$C_{\max}$ 的 BE 评价用 RSABE 方法, AUC_{0-1} 、 $AUC_{0-\infty}$ 用 ABE 方法。 $C_{\max}$ 的单侧 95% 置信上限为 -0.10, GMR 的点估计值为 1.09, 落在 0.80 ~ 1.25 内, 满足 RSABE 等效要求; AUC_{0-1} 、 $AUC_{0-\infty}$ 几何均值比和 90% 置信区间分别为 100.22% (93.63% ~ 107.27%)、99.23% (91.07% ~ 108.13%), 均在 80.00% ~ 125.00% 内。总依折麦布 $C_{\max}$ 的 $S_{WR} > 0.294$; AUC_{0-1} 、 $AUC_{0-\infty}$ 的 $S_{WR} < 0.294$, 因此 $C_{\max}$ 的 BE 评价用 RSABE 方法, AUC_{0-1} 、 $AUC_{0-\infty}$ 用 ABE 方法。 $C_{\max}$ 的单侧 95% 置信上限为 -0.04, GMR 的点估计值为 1.08, 落在 0.80 ~ 1.25 内, 满足 RSABE 等效要求; AUC_{0-1} 、 $AUC_{0-\infty}$ 几何均值比和 90% 置信区间分别为 100.87% (95.12% ~ 106.95%)、101.25% (95.27% ~ 107.60%), 均在 80.00% ~ 125.00% 之间。阿托伐他汀 $C_{\max}$ 、 AUC_{0-1} 、 $AUC_{0-\infty}$ 的 S_{WR} 均 < 0.294 , 因此 BE 评价用 ABE 方法。 $C_{\max}$ 、 AUC_{0-1} 、 $AUC_{0-\infty}$ 几何均值比和 90% 置信区间分别为 98.79% (91.25% ~ 106.96%)、103.87% (99.81% ~ 108.09%)、104.39% (100.22% ~ 108.73%), 均在 80.00% ~ 125.00% 之间。

4 安全性评价

空腹状态下纳入安全性分析集(safety - analysis - set, SS) 的 36 例受试者中, 口服受试制剂(T) 后, 35 例受试者报告了 5 种不良事件(adverse event, AE), 累计发生 7 例次(发生率为 14.29%), 具体包括丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT) 升高、天门冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST) 升高、血压升高、扁桃体炎和贫血。36 例受试者口服参比制剂后发生 2 例次不良事件(5.56%)。在餐后试验的安全性分析集中, 口服试验药物后观察到 6 例次不良事件(14.71%), 涉及 5 例受试者。具体不良事件包括血压升高、甘油三酯升高、血小板升高、贫血及牙疼。口服参比制剂后发生 6 例 7 例次不良事件(17.65%)。无受试者因不良事件退出试验, 所有不良事件均转归为已恢复/已解决, 无严重不良事件。

讨 论

目前, 无文献报道依折麦布的个体内变异情况, 根据本品前期药理学试验可知, 依折麦布的溶解度较差, 推测其 BCS 分类为 2 类或 4 类, 在体内有高变异的可能。另外, 参考国家药品监督管理局药品审评中心官网登记情况, 依折麦布多采用重复设计。本研究

拟采用四周期、完全重复交叉设计, 假定单侧 $\alpha = 0.05$, $\beta = 0.1$, intra - CV% = 30%, 受试制剂和参比制剂均值比值 0.90/1.10, 用 PASS 11.0.7 软件计算, 样本量为 31 例, 考虑脱落, 同时结合依折麦布及阿托伐他汀钙单方试验设计例数, 建议正式试验例数为空腹及餐后各 36 例。

根据本品美国食品药品监督管理局指南^[11] 及国内相关指导原则, 检测指标共有 5 个成分, 分别为阿托伐他汀、依折麦布、总依折麦布、邻羟基阿托伐他汀和对羟基阿托伐他汀, 等效性评价指标为前 3 个成分, 因此本文仅列出 3 种主要成分的指标。其中阿托伐他汀最早达峰, 依折麦布因肝肠循环有双峰甚至多峰现象, 本次采血时间点的设计基本兼顾了每例受试者每个成分的达峰时间, 获得较好的血药浓度时间曲线。依折麦布受试制剂和参比制剂的 $t_{1/2}$ 为 (18.05 ± 9.02) 和 (18.21 ± 8.53) h, 总依折麦布受试制剂和参比制剂的 $t_{1/2}$ 为 (17.31 ± 8.05) 和 (18.01 ± 10.19) h, 阿托伐他汀受试制剂和参比制剂的 $t_{1/2}$ 为 (11.46 ± 3.33) 和 (11.29 ± 3.59) h, 采血至 96 h 满足 3 ~ 5 个半衰期。清洗期设置 8 d, 满足大于 7 个半衰期的要求。

药代动力学分析显示, 依折麦布(游离态与总浓度)的 $C_{\max}$ 在餐后状态下显著高于空腹状态(游离依折麦布 T 组: 6.35 vs. 12.50 ng · mL⁻¹; R 组: 7.04 vs. 12.10 ng · mL⁻¹), 而阿托伐他汀的 $C_{\max}$ 在餐后则显著降低(T 组: 4.28 vs. 1.79 ng · mL⁻¹; R 组: 4.06 vs. 1.83 ng · mL⁻¹)。在 $t_{\max}$ 方面, 依折麦布(游离态与总浓度)餐后略有提前或基本不变, 但阿托伐他汀的 $t_{\max}$ 餐后明显延迟。机制关联性分析显示, 依折麦布吸收增强, 高脂饮食通过提高其溶解度和生物利用度促进吸收, 导致 $C_{\max}$ 升高; 同时可能干扰葡萄糖醛酸化代谢途径, 促使总依折麦布暴露量增加。阿托伐他汀吸收抑制, 高脂饮食延缓胃排空、增加胆汁分泌, 可能改变其溶出动力学或增强肝脏首过效应, 从而降低吸收速率与程度(表现为 $C_{\max}$ 下降及 $t_{\max}$ 延后)。上述发现与既有文献报道的药代动力学食物效应一致^[12-15]。总依折麦布的 $C_{\max}$ 与 AUC 显著高于游离依折麦布(约 10 倍), 这一现象反映了依折麦布在体内的主要代谢途径为葡萄糖醛酸化(生成无活性的葡萄糖醛结合物), 且该结合物是循环系统中的主要存在形式。本研究在空腹与餐后状态下, 同时证实了游离依折麦布与总依折麦布的生物等效性, 为两种制剂在胆固醇吸收抑制效应上的等效性提供了更全面的药代动力学支持。

本研究提示:依折麦布阿托伐他汀钙片(10 mg/10 mg)受试制剂和依折麦布阿托伐他汀钙片(10 mg/10 mg)参比制剂在空腹及餐后状态下生物等效。

参考文献:

- [1] BOREÉN J, CHAPMAN M J, KRAUSS R M, *et al.* Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease: Pathophysiological, genetic, and therapeutic insights: A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel[J]. *Eur Heart J*, 2020, 41(24): 2313—2330.
- [2] GRUNDY S M, STONE N J, BAILEY A L, *et al.* 2018AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA guideline on the management of blood cholesterol: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on clinical practice guidelines[J/OL]. *Circulation*, 2019, 139(25): e1046—e1081. 2019-06-18 [2025-06-25]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30586774/>
- [3] STEVENS W, PENEVA D, LI J Z, *et al.* Estimating the future burden of cardiovascular disease and the value of lipid and blood pressure control therapies in China[J/OL]. *BMC Health Serv Res*, 2016, 16: 175. 2016-05-10 [2025-06-20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27165638/>.
- [4] DAVIS H R J R, LOWE R S, NEFF D R. Effects of ezetimibe on atherosclerosis in preclinical models[J]. *Atherosclerosis*, 2011, 215(2): 266—278.
- [5] SUN F, LIU Y, LI T, *et al.* Pharmacokinetics and bioequivalence of ezetimibe tablet versus ezetrol®: An open-label, randomized, two-sequence crossover study in healthy Chinese subjects[J]. *BMC Pharmacol Toxicol*, 2023, 24(1): 7.
- [6] FILPPULA A M, HIRVENSALO P, PARVIAINEN H, *et al.* Comparative hepatic and intestinal metabolism and pharmacodynamics of statins[J]. *Drug Metab Dispos*, 2021, 49(8): 658—667.
- [7] LIU Y M, PU H H, LIU G Y, *et al.* Pharmacokinetics and bioequivalence evaluation of two different atorvastatin calcium 10-mg tablets: A single-dose, randomized-sequence, open-label, two-period crossover study in healthy fasted Chinese adult males[J]. *Clin Ther*, 2010, 32(7): 1396—1407.
- [8] 胡展晴, 黄洁, 阳国平, 等. 依折麦布片在中国健康受试者中的药代动力学和生物等效性研究[J]. *中国临床药理学杂志*, 2022, 38(3): 243—248.
- [9] 史革鑫, 崇锐, 贺坤, 等. 吗替麦考酚酯胶囊在中国健康男性受试者空腹及餐后状态下的完全重复交叉设计的生物等效性研究[J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2022, 27(11): 1255—1260.
- [10] 徐佐恒, 王明静, 苏健芬, 等. 阿德福韦酯片在中国健康受试者中的药代动力学和生物等效性研究[J]. *中国临床药理学杂志*, 2023, 39(4): 1167—1171.
- [11] FDA. Draft guidance on atorvastatin calcium and ezetimibe [EB/OL]. 2014-06-01 [2025-06-15]. <https://www.fda.gov/media/86922/download>.
- [12] SONG J, BAE S, YU K S, *et al.* Comparison of pharmacokinetics of a fixed-dose combination of atorvastatin/ezetimibe 5 mg/10 mg versus separate tablets in healthy subjects[J]. *Translational and clinical pharmacology*, 2025, 33(1): 40—49.
- [13] AN H, SHIN D. Population pharmacokinetics and pharmacodynamics with enterohepatic recirculation of co-medication of rosuvastatin and ezetimibe[J/OL]. *Drug design development and therapy*, 2025, 19: 4777—4787. 2025-06-04 [2025-07-05]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40491527/>.
- [14] 刘文芳, 林阳, 杨克旭, 等. 阿托伐他汀钙及其主要代谢物在中国健康成年男性中的药代动力学和生物等效性研究[J]. *中国临床药理学杂志*, 2019, 35(10): 925—928.
- [15] 赵沛月, 张天财, 张豫宁, 等. 依折麦布片在中国健康受试者中的生物等效性研究[J]. *中国临床药理学杂志*, 2024, 40(16): 2378—382. (本文编辑:王珊 收稿日期 2025-07-15)

作者更正

赵骏, 辛晓娜, 王骏于 2025 年 41 卷第 8 期 1196—1200 页发表的《国际药品监管机构真实世界研究行动计划概述》, 现增补基金项目。基金项目为: 药品监管科学全国重点实验室第一批课题(2023SKLDRS0148)。