

药代动力学与  
生物等效性研究Pharmacokinetics and  
Bioequivalence Study普瑞巴林胶囊在中国健康受试者中的  
生物等效性研究

## Bioequivalence study of pregabalin capsules in Chinese healthy subjects

何云山<sup>1</sup>, 周建军<sup>1</sup>, 何草芳<sup>2</sup>,  
李牛秀<sup>2</sup>

(1. 湘南学院附属医院 药物临床试验机构办公室, 湖南 郴州 423000; 2. 湘南学院附属医院 I 期临床试验研究室, 湖南 郴州 423000)

HE Yun-shan<sup>1</sup>, ZHOU Jian-jun<sup>1</sup>,  
HE Cao-fang<sup>2</sup>, LI Niu-xiu<sup>2</sup>

(1. Drug Clinical Trial Institution Office, Xiangnan University Affiliated Hospital, Chenzhou 423000, Hunan Province, China; 2. Phase I Clinical Trial Research Laboratory, Xiangnan University Affiliated Hospital, Chenzhou 423000, Hunan Province, China)

基金项目: 湖南省自然科学基金资助项目  
(2025JJ70595)

作者简介: 何云山(1995-), 男, 主管药师, 主要从事药物临床试验相关工作和研究

通信作者: 何草芳, 主管药师

Tel: (0735) 2295917

E-mail: 563602013@qq.com

李牛秀, 副主任药师

Tel: (0735) 2295917

E-mail: 491431358@qq.com

**摘要:**目的 研究空腹及餐后状态下口服普瑞巴林胶囊受试制剂与参比制剂在中国健康受试者体内的生物等效性。**方法** 用单中心、随机、开放、两周期交叉设计, 入组 52 例健康受试者, 空腹和餐后给药组各 26 例, 单次口服普瑞巴林胶囊受试制剂或参比制剂 150 mg, 以液相色谱-串联质谱联用技术(LC-MS/MS)测定血药浓度并计算药代动力学(PK)参数, 评价生物等效性。**结果** 空腹给药组的普瑞巴林胶囊受试制剂和参比制剂主要 PK 参数  $C_{\max}$  分别为  $(6\ 722.00 \pm 1\ 390.00)$  和  $(6\ 065.00 \pm 1\ 218.00)$   $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ ;  $\text{AUC}_{0-1}$  分别为  $(32\ 570.52 \pm 3\ 877.48)$  和  $(32\ 721.93 \pm 4\ 270.54)$   $\text{ng} \cdot \text{h} \cdot \text{mL}^{-1}$ ;  $\text{AUC}_{0-\infty}$  分别为  $(32\ 941.98 \pm 4\ 040.07)$  和  $(33\ 097.11 \pm 4\ 428.89)$   $\text{ng} \cdot \text{h} \cdot \text{mL}^{-1}$ ;  $t_{\max}$  分别为 0.75 (0.50, 1.75) 和 1.00 (0.50, 1.75) h;  $t_{1/2}$  分别为  $(5.58 \pm 0.74)$  和  $(5.55 \pm 0.80)$  h。餐后给药组的普瑞巴林胶囊受试制剂和参比制剂主要 PK 参数  $C_{\max}$  分别为  $(3\ 786.00 \pm 513.90)$  和  $(3\ 786.00 \pm 437.50)$   $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ ;  $\text{AUC}_{0-1}$  分别为  $(32\ 760.51 \pm 4\ 250.79)$  和  $(31\ 923.83 \pm 3\ 842.92)$   $\text{ng} \cdot \text{h} \cdot \text{mL}^{-1}$ ;  $\text{AUC}_{0-\infty}$  分别为  $(33\ 371.21 \pm 4\ 406.02)$  和  $(32\ 519.87 \pm 4\ 050.39)$   $\text{ng} \cdot \text{h} \cdot \text{mL}^{-1}$ ;  $t_{\max}$  分别为 3.50 (2.50, 4.50) 和 3.00 (2.50, 4.51) h;  $t_{1/2}$  分别为  $(5.95 \pm 0.79)$  和  $(5.89 \pm 0.91)$  h。在空腹或餐后条件下, 受试制剂与参比制剂主要 PK 参数的 90% 置信区间均在 80.00% ~ 125.00%。**结论** 普瑞巴林胶囊受试制剂和参比制剂在空腹和餐后状态下生物等效。

**关键词:** 普瑞巴林胶囊; 生物等效性; 药代动力学; 液相色谱-串联质谱法

DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2026.08.020

中图分类号: R975 文献标志码: A

文章编号: 1001-6821(2026)08-1176-06

**Abstract: Objective** To study the bioequivalence of test preparation and reference preparation of pregabalin capsule in Chinese healthy subjects under fasting and fed conditions. **Methods** Using a single center, randomized, open, two cycle crossover design, 52 healthy subjects were divided into fasting group and fed group, with 26 cases in each group. The test or reference preparation of pregabalin capsules was orally administered 150 mg once. The blood concentration was determined by liquid chromatography-tandem mass spectrometry (LC-MS/MS) and pharmacokinetic (PK) parameters were calculated to evaluate the bioequivalence. **Results** The main PK parameters  $C_{\max}$  of pregabalin capsule test preparation and reference preparation in the fasting group were  $(6\ 722.00 \pm 1\ 390.00)$  and  $(6\ 065.00 \pm 1\ 218.00)$   $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ , respectively;  $\text{AUC}_{0-1}$  were  $(32\ 570.52 \pm 3\ 877.48)$  and  $(32\ 721.93 \pm 4\ 270.54)$   $\text{ng} \cdot \text{h} \cdot \text{mL}^{-1}$ , respectively;  $\text{AUC}_{0-\infty}$  were

(32 941.98 ± 4 040.07) and (33 097.11 ± 4 428.89) ng · h · mL<sup>-1</sup>, respectively;  $t_{\max}$  was 0.75 (0.50, 1.75) and 1.00 (0.50, 1.75) h, respectively; the  $t_{1/2}$  were (5.58 ± 0.74) and (5.55 ± 0.80) h, respectively. The main PK parameters  $C_{\max}$  of the test preparation and reference preparation of pregabalin capsules in the fed group were (3 786.00 ± 513.90) and (3 786.00 ± 437.50) ng · mL<sup>-1</sup>, respectively;  $AUC_{0-t}$  were (32 760.51 ± 4 250.79) and (31 923.83 ± 3 842.92) ng · h · mL<sup>-1</sup>, respectively;  $AUC_{0-\infty}$  were (33 371.21 ± 4 406.02) and (32 519.87 ± 4 050.39) ng · h · mL<sup>-1</sup>, respectively;  $t_{\max}$  was 3.50 (2.50, 4.50) and 3.00 (2.50, 4.51) h, respectively; the  $t_{1/2}$  was (5.95 ± 0.79) and (5.89 ± 0.91) h, respectively. Under fasting or fed conditions, the 90% confidence intervals of the main PK parameters of the test preparation and the reference preparation were both 80.00% – 125.00%. **Conclusion** The test preparation and reference preparation of pregabalin capsules are bioequivalent under fasting and fed conditions.

**Key words:** pregabalin capsule; bioequivalence; pharmacokinetics; liquid chromatography – tandem mass spectrometry method

作为一种  $\gamma$ -氨基丁酸受体 (Gamma-aminobutyric acid receptor, GABA) 激动剂, 普瑞巴林 (pregabalin) 的主要药理作用是阻断电压门控钙通道, 从而抑制钙离子内流, 进而减少兴奋性神经递质 (如谷氨酸、去甲肾上腺素、P 物质及降钙素基因相关肽等) 的突触前释放。其临床适应证主要集中于神经病理性疼痛谱系, 包括但不限于带状疱疹后神经痛、糖尿病周围神经病变相关性疼痛以及纤维肌痛综合征。此外, 该药也被批准用于成年患者的局部不全性 (部分性) 癫痫发作的辅助治疗以及广泛性焦虑障碍的管理<sup>[1-2]</sup>。在临床实践中, 普瑞巴林凭借高生物利用度和良好的患者依从性成为一线选择。其广泛的应用规模, 直接推动该药在 2017 年成为全球销量最高的药物之一<sup>[3-4]</sup>。药物原料、制剂或给药方案的变更与其药代动力学行为密切相关。因此, 开展生物利用度与生物等效性研究是保障药物安全有效的关键环节<sup>[5-6]</sup>。本研究旨在分析普瑞巴林胶囊制剂在空腹与餐后条件下于中国健康人群中的吸收速度与程度差异, 以药代动力学参数为指标, 评估仿制药与原研药的生物等效性。

## 材料、对象与方法

### 1 材料

**药品与试剂** 受试制剂 (test, T): 普瑞巴林胶囊, 规格: 每粒 150 mg, 批号: 2106135, 山东新华制药股份有限公司生产; 参比制剂 (reference, R): 普瑞巴林胶囊, 规格: 每粒 150 mg, 批号: DH6389, 批准文号: 国药准字 J20160022, 德国 Pfizer Manufacturing Deutschland ambH, Betriebsstätte Freiburg 生产; 对照品: 普瑞巴林 (pregabalin), 规格: 每支 100 mg, 含量: 99.4%, 批号: 101106-202003, 中国食品药品检定研究院生产; 内

标: 普瑞巴林-d<sub>4</sub> (pregabalin-d<sub>4</sub>), 规格: 每支 100 mg, 含量: 97.4%, 批号: 2904-018A1, 加拿大 TLC 公司生产。

**仪器** LC-30AD 液相色谱泵、Triple Quad 5500 + 质谱仪, 均为美国 SCIEX 公司产品。

### 2 受试者选择

本研究方案获湘南学院附属医院药物临床试验伦理委员会批准 (伦理批件号: SC2021-007-01), 临床试验登记号为 CTR20212801。所有受试者, 均自愿签署知情同意书。

空腹试验共筛选了 53 例受试者, 入组 26 例。试验过程中, 1 例受试者 (随机号 KF002, 给药顺序 T-R) 在完成第 2 周期时因出现背部脓肿, 经评估不适宜继续用药而中途退出研究。餐后试验共筛选 49 例受试者, 入组 26 例, 其中 2 例受试者 (随机号 CH016、CH025, 给药顺序均为 R-T) 在第一周期给药前主动要求退出。其余所有入组受试者均顺利完成规定的给药、采血及临床观察流程。

空腹组共 26 例健康受试者, 其中 18 例男性, 8 例女性, 年龄为 (31.50 ± 8.40) 岁, 体质量为 (62.15 ± 5.36) kg, 身高为 (164.27 ± 8.59) cm, BMI 为 (23.07 ± 1.85) kg · m<sup>-2</sup>。餐后组共 26 例健康受试者, 其中 20 例男性, 6 例女性。年龄为 (30.73 ± 7.50) 岁, BMI 为 (22.38 ± 1.91) kg · m<sup>-2</sup>, 身高为 (163.83 ± 7.11) cm, 体质量为 (60.31 ± 8.58) kg。

**入选标准** ①健康男/女性志愿受试者, 同意在试验期间及试验后 6 个月内不发生无保护性行为; ②体重: 男性体重 ≥ 50 kg, 女性体重 ≥ 45 kg, 体质量指数 (body mass index, BMI) 在 19.0 ~ 26.0 kg · m<sup>-2</sup>; ③自愿签署书面的知情同意书, 并对研究内容、过程及可能出现的不良反应充分了解。

**排除标准** ①全身体检及实验室检验、心电图、眼科检查经研究者判断异常有临床意义,药筛检测、酒精呼气检测阳性者;②经病史询问受试者存在严重心、肺、肝、肾、血液、胃肠、内分泌、免疫、皮肤病、神经或精神疾病等病史或现有上述疾病者;③有特定过敏史或过敏体质或已知对普瑞巴林组分或类似物过敏者;④有烟酒嗜好或药物滥用史者;⑤有过吞咽困难、消化性溃疡或任何胃肠系统疾病并影响药物吸收的病史,现感觉消化道不适者;⑥受试者(或其伴侣)在筛选前2周至试验结束后3个月内有生育计划且试验期间不愿采取有效避孕措施者。

### 3 分组、给药与血样采集

本研究为单中心、随机、开放、双周期、自身交叉、单次口服给药的试验。清洗期为7 d,分为空腹试验和餐后试验。每周期在空腹或餐后状态下服用受试制剂或参比制剂1粒。

受试者于每周期给药前1晚入住I期临床试验研究病房完成相关检查,禁食10 h以上,空腹组试验当天早上单次口服受T或R 150 mg,以水240 mL送服,餐后组试验当天早上进食高脂肪高热量餐,在开始进食后( $30 \pm 1$ ) min口服T或R 150 mg,以水240 mL送服。空腹组给药后4 h内禁食。

空腹组每周期给药前(0 h)及给药后0.25、0.50、0.75、1.00、1.25、1.50、1.75、2.00、2.50、3.00、4.00、6.00、8.00、10.00、12.00、24.00和36.00 h采集静脉血各4 mL置于肝素钠抗凝采血管中;

餐后组给药前(0 h)及给药后0.50、1.00、1.50、2.00、2.25、2.50、2.75、3.00、3.50、4.00、4.50 h、5.00、5.50、6.00、8.00、10.00、12.00、24.00和36.00 h采集静脉血各4 mL置于肝素钠抗凝采血管中。

每次取血约4 mL至含肝素钠抗凝剂的采血管中,即刻置于冰水浴中,轻柔颠倒混匀数次,采集后的血样在2~8℃条件下 $3\,170\text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ 离心10 min后分离血浆样品。血样采集后应在60 min内完成血样的预处理并放入-20℃左右冰箱,24 h内转移至-80℃冰箱保存待测。

### 4 测定方法与血浆样本处理

**色谱条件** Waters 色谱柱(ACQUITY UPLC® HSS T3,  $2.1\text{ mm} \times 75.0\text{ mm}$ ,  $1.8\mu\text{m}$ ),流动相浓度:含0.3%乙酸的水溶液(A)-甲醇(B),梯度洗脱(0 min, 85.00% A, 15.00% B; 0.20 min, 85.00% A, 15.00% B; 1.00 min, 10.00% A, 90.00% B; 2.00 min, 10.00% A, 90.00% B; 2.10 min, 85.00% A, 15.00% B; 3.20 min, 停止),流速: $0.40\text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$ ,柱温: $40\text{ }^{\circ}\text{C}$ 。

进样体积: $2.00\text{ }\mu\text{L}$ 。

**质谱条件** 离子化使用电喷雾电离(electrospray ionization, ESI)模式;离子源温度和喷射电压分别为 $500\text{ }^{\circ}\text{C}$ 和 $5\,000\text{ V}$ ;雾化气(Gas 1)和辅助气(Gas 2)的压力值控制在45磅力每平方英寸(pounds per square inch, Psi);加热块温度为 $500\text{ }^{\circ}\text{C}$ ;正离子模式,多重反应监测(multiple reaction monitoring, MRM)。待测物普瑞巴林  $m/z$  160.1→83.1,普瑞巴林- $d_4$   $m/z$  164.2→146.2。

**血浆样本处理** 取血浆样品 $50\text{ }\mu\text{L}$ ,加入内标工作液 $50\text{ }\mu\text{L}$ ,再加入乙腈 $300\text{ }\mu\text{L}$ ,混合后在涡旋仪上震荡10 min。在 $5\text{ }^{\circ}\text{C}$ 下,以 $4\,000\text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ 离心10 min。取离心后的上清液 $100\text{ }\mu\text{L}$ 加入0.50%甲酸水溶液 $200\text{ }\mu\text{L}$ ,封板,震荡10 min,充分混匀,处理后样本即可进行分析。

### 5 方法学考察与评价

**专属性** 取空白人血浆、定量下限标准曲线样本进行分析得到相应的色谱图。普瑞巴林和内标普瑞巴林- $d_4$ 的保留时间分别均为1.43 min,见图1。结果表明,该分析方法专属性强。

**标准曲线与定量下限** 配制含普瑞巴林的人血浆样本,各质量浓度分别为10.00、20.00、200.00、1 000.00、2 000.00、5 000.00、10 000.00和12 000  $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ ,按“血浆样本处理”项下操作后进样分析。以待测物(普瑞巴林)浓度为横坐标( $x$ ),待测物与内标(普瑞巴林- $d_4$ )峰面积的比值为纵坐标( $y$ ),权重系数用 $1/x^2$ 对标准曲线进行回归运算,回归模型用 $y = ax + b$ 。普瑞巴林在( $10.00 \sim 1.20 \times 10^4$ )  $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 内,有良好的线性关系,因此,分析方法学的定量下限确定为 $10.00\text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。共制备3个准确度与精密度分析批,其标准曲线回归方程和对应的回归系数分别为 $y = 2.51 \times 10^{-1}x + 2.00 \times 10^{-4}$  ( $R^2 = 0.9977$ )。

**精密度与回收率** 按照分析方法学验证方案要求配制普瑞巴林定量下限、低、几何均值中浓度、中、高5个质量浓度的质控样本(10.00、30.00、350.00、4 000.00和9 000.00  $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ ),每个质控分析6个重复,连续分析3次。经分析方法学的精密度和回收率分析,普瑞巴林及其内标在人血浆中的精密度与回收率,见表1。

**基质效应** 分别考察6个不同来源的空白基质、1个溶血的空白血浆样本、1个高脂的空白血浆样本对普瑞巴林和内标的干扰,在所得上清液中添加1.86、21.88、562.50  $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$  3个质量浓度水平质控工作液和内标工作液,计算内标归一化基质因子。结果表明,6批基质间高、中和低质控浓度的普瑞巴林样品的内标归一化基质因子变异系数分别为2.02%、

1.01%和3.06%。溶血样品基质效应的低、高浓度的%CV分别为3.71%、3.68%, $\leq 15.00\%$ ,低、高浓度准确度偏差分别为5.00%、2.71%,在 $\pm 15.00\%$ 范围内,符合接受标准。高脂样品基质效应的低、高浓度的%CV分别为2.60%、2.50%, $\leq 15.00\%$ ,低、高浓度准确度偏差分别为2.53%、-0.48%,在 $\pm 15.00\%$ 范围内,符合接受标准。

**稳定性** 于室温白光条件下储存24 h,于-20℃冷冻冰箱中储存34 d稳定;全血样品冰水浴条件下放置2 h后样品稳定;血浆中普瑞巴林经5次冻融循环稳定,制备后样品于4℃中存储143 h稳定;血浆中普瑞巴林在-20℃冷冻冰箱和-80℃以下冰箱储存35d内稳定。

6 统计学处理

药代动力学参数的计算与描述性统计,以及 $C_{max}$ 和AUC的分析均使用WinNonlin 8.2软件完成; $t_{max}$ 采用非参数检验(Wilcoxon符号秩和检验)进行分析;计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示;受试者基本资料及安全性分析则借助SAS 9.4软件进行。对于空腹及餐后试验中参比制剂与受试制剂的主要药代动力学参数 $C_{max}$ 、 $AUC_{0-1}$ 、 $AUC_{0-\infty}$ ,首先进行对数转换,随后以给药序

列、周期和制剂作为固定效应,进行方差分析。计算T与R之间 $C_{max}$ 、 $AUC_{0-1}$ 、 $AUC_{0-\infty}$ 几何均值比的90%置信区间,等效标准为80.00%~125.00%。

结 果

1 普瑞巴林的血药浓度-时间曲线

在本次试验中,空腹组的26例受试者全部被纳入全分析集;其中25例受试者同时进入了PK浓度集、安全数据集、PK参数集及生物等效性分析集。餐后组的26例受试者同样全部进入全分析集;该组中有24例受试者被纳入PK浓度集、安全数据集、PK参数集与生物等效性分析集。受试者单次口服150 mg普瑞巴林受试制剂(T)与参比制剂(R)后,所得平均血药浓度-时间曲线见图2。

2 药代动力学参数

在本次研究中,受试者口服普瑞巴林胶囊(受试制剂与参比制剂)后,于空腹及餐后条件下所测得的主要PK参数详见表2。

3 生物等效性分析

在本研究中,对试验制剂(T)与参比制剂(R)进行了生物等效性评价。在空腹状态下,T与R的 $C_{max}$

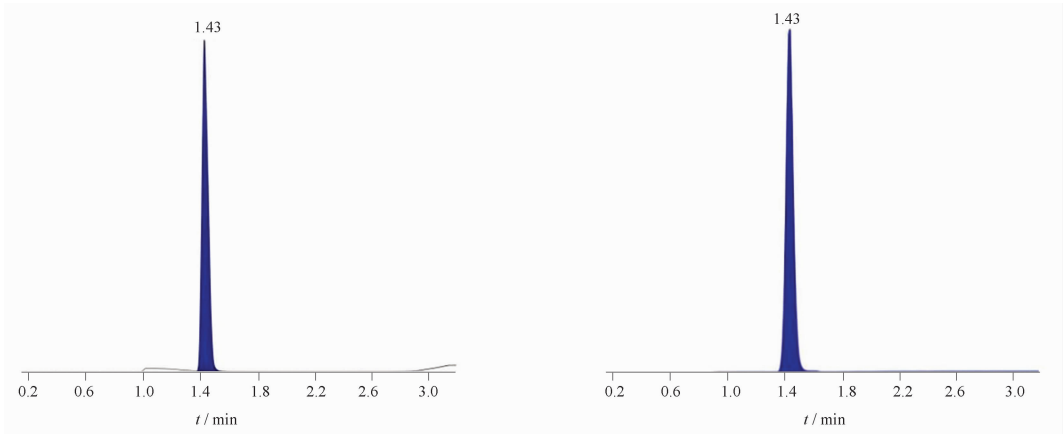


图1 人血浆中普瑞巴林(A)和内标普瑞巴林-d<sub>4</sub>(B)的典型色谱图

Figure 1 Typical chromatograms of pregabalin (A) and internalstandard pregabalin - d4 (B) in human plasma

表1 用液相色谱串联质谱法(LC-MS)检测普瑞巴林在人血浆中的精密度与回收率

Table 1 Precision and recovery of pregabalin in human plasma detected by liquid chromatography - tandem mass spectrometry (LC-MS)

| Concentration<br>(ng·mL <sup>-1</sup> ) | Intra - day<br>(ng·mL <sup>-1</sup> , $\bar{x} \pm s$ ) | RSD( % ) | Inter - day<br>(ng·mL <sup>-1</sup> , $\bar{x} \pm s$ ) | RSD( % ) | relative<br>Recovery( % ) |
|-----------------------------------------|---------------------------------------------------------|----------|---------------------------------------------------------|----------|---------------------------|
| 10.00                                   | 10.71 ± 0.78                                            | 7.28     | 10.25 ± 1.35                                            | 13.17    | -                         |
| 30.00                                   | 30.56 ± 2.12                                            | 6.94     | 30.53 ± 1.35                                            | 4.42     | 91.30                     |
| 350.00                                  | 352.90 ± 8.10                                           | 2.30     | 357.10 ± 8.30                                           | 2.32     | 100.20                    |
| 4 000.00                                | 4 059 ± 140.00                                          | 3.45     | 4 057 ± 93.00                                           | 2.29     | -                         |
| 9 000.00                                | 9 164.00 ± 308.00                                       | 3.36     | 9 130.00 ± 261.00                                       | 2.86     | 102.40                    |

RSD:Relative standard deviation.

几何均值比的 90% 置信区间为 105.55% 至 117.87%,  $AUC_{0-1}$  的几何均值比 90% 置信区间为 97.34% 至 101.78%,  $AUC_{0-\infty}$  的几何均值比值的 90% 置信区间为 97.31% 至 101.78%。在餐后状态下,  $C_{max}$  几何均值比的 90% 置信区间为 94.15% 至 105.71%,  $AUC_{0-1}$  的几何均值比值的 90% 置信区间为 100.96% 至 104.34%,  $AUC_{0-\infty}$  的几何均值比值的 90% 置信区间为 100.92% 至 104.41%。结果表明,无论在空腹还是餐后条件, T 与 R 之间  $C_{max}$ 、 $AUC_{0-1}$  及  $AUC_{0-\infty}$  的几何均值比值的 90% 置信区间均完全落在生物等效性判定标准所规定的 80.00% ~ 125.00% 的范围之内。此外,对 T 与 R 的  $t_{max}$  进行比较,结果显示

2 者间在统计学上差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 见表 3。

#### 4 安全性评价

本次试验中,所有发生的不良反应均属 1 级或 2 级,未出现严重不良事件,亦无因不良事件或药物不良反应导致受试者退出的情况。在空腹条件下进行的试验中,共有 38.46% (10 例/26 例) 受试者报告了 11 例次药物不良反应,主要表现包括心电图异常、心率升高等。在餐后条件下进行的试验中,共有 20.83% (5 例/24 例) 受试者发生 5 例次药物不良反应,主要类型为丙氨酸氨基转移酶升高、尿中尿胆原增加以及血压降低等。

表 2 空腹和餐后口服受试制剂(T)和参比制剂(R)后药代动力学参数

Table 2 Pharmacokinetic parameters of pregabalin after test (T) and reference (R) preparations under fasting or fed state

| Parameter                                                       | Fasting              |                      | Fed                  |                      |
|-----------------------------------------------------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
|                                                                 | Test (n = 26)        | Reference (n = 25)   | Test (n = 24)        | Reference (n = 24)   |
| $t_{max}$ (h) *                                                 | 0.75 (0.50, 1.75)    | 1.00 (0.50, 1.75)    | 3.50 (2.50, 4.50)    | 3.00 (2.50, 4.51)    |
| $C_{max}$ (ng · mL <sup>-1</sup> , $\bar{x} \pm s$ )            | 6 722.00 ± 1 390.00  | 6 065.00 ± 1 218.00  | 3 786.00 ± 513.90    | 3 786.00 ± 437.50    |
| $AUC_{0-1}$ (ng · h · mL <sup>-1</sup> , $\bar{x} \pm s$ )      | 32 570.52 ± 3 877.48 | 32 721.93 ± 4 270.54 | 32 760.51 ± 4 250.79 | 31 923.83 ± 3 842.92 |
| $AUC_{0-\infty}$ (ng · h · mL <sup>-1</sup> , $\bar{x} \pm s$ ) | 32 941.98 ± 4 040.07 | 33 097.11 ± 4 428.89 | 33 371.21 ± 4 406.02 | 32 519.87 ± 4 050.39 |
| $t_{1/2}$ (h, $\bar{x} \pm s$ )                                 | 5.58 ± 0.74          | 5.55 ± 0.80          | 5.95 ± 0.79          | 5.89 ± 0.91          |

\* : Median (minimum, maximum).

表 3 空腹和餐后口服受试制剂(T)和参比制剂(R)后生物等效性分析

Table 3 Bioequivalence analysis of test preparation (T) and reference preparation (R) after fasting and postprandial oral administration

| Parameter                                     | Fasting       |                    |                 | Fed           |                    |                 |
|-----------------------------------------------|---------------|--------------------|-----------------|---------------|--------------------|-----------------|
|                                               | Test (n = 26) | Reference (n = 25) | 90% CI (%)      | Test (n = 24) | Reference (n = 24) | 90% CI (%)      |
| $C_{max}$ (ng · mL <sup>-1</sup> )            | 6 586.40      | 5 904.96           | 105.55 ~ 117.87 | 3 752.19      | 3 760.99           | 94.15 ~ 105.71  |
| $AUC_{0-1}$ (ng · h · mL <sup>-1</sup> )      | 32 343.91     | 32 494.84          | 97.34 ~ 101.78  | 32 567.00     | 31 729.83          | 100.96 ~ 104.34 |
| $AUC_{0-\infty}$ (ng · h · mL <sup>-1</sup> ) | 32 699.36     | 32 856.48          | 97.31 ~ 101.78  | 33 163.53     | 32 306.69          | 100.92 ~ 104.41 |

CI: Confidence interval.

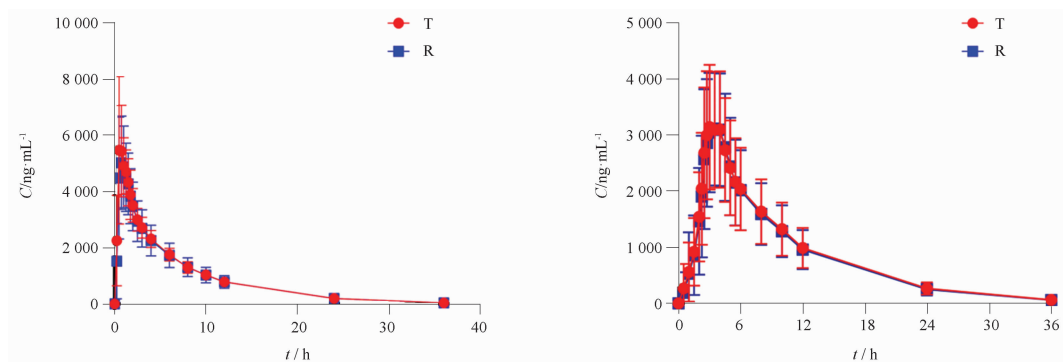


图 2 空腹组(A)与餐后组(B)单次口服受试制剂(T)和参比制剂(R)后的平均血药浓度—时间曲线

Figure 2 Mean plasma concentration – time curve of pregabalin after single oral administration of test (T) and reference (R) preparation under fasting (A) or fed (B) state

## 讨 论

通过国家药品监督管理局药物临床试验登记与信息平台(<http://www.chinadrugtrials.org.cn/index.html>),以“普瑞巴林”为关键词,分析2021年1月至今在该平台上登记的临床试验信息,分析发现2021年是普瑞巴林临床试验登记数量最多的一年,这很有可能与当年的环境、政策有关<sup>[7]</sup>。从药物剂型来看,片剂和胶囊剂的临床试验申请占比较高。可能原因是片剂和胶囊剂的研发成本相对较低,研发周期较短,可以更快地进入市场,从而加快投资回报速度<sup>[8]</sup>。《神经病理性疼痛评估与管理中国指南(2024版)》<sup>[9]</sup>指出,普瑞巴林推荐起始剂量每日150 mg,维持剂量为每日150~600 mg。平台登记的普瑞巴林临床试验中,缓释片的剂量主要330 mg,胶囊剂的剂量主要是150 mg,这可能与胶囊剂生物利用度高、起效作用迅速的特点相关。地域分布方面,普瑞巴林临床试验申办方主要集中在山东省,这与山东省强大的化学药和原料药产业规模有关。而承接临床试验的机构主要是在江苏省和湖南省。

本研究成功证实了在空腹与餐后条件下,山东新华制药股份有限公司生产的普瑞巴林胶囊(受试制剂)与Pfizer Limited持证的普瑞巴林胶囊(参比制剂),于健康中国成年受试者中具有生物等效性。关键药代动力学参数( $C_{\max}$ 、 $AUC_{0-1}$ 、 $AUC_{0-\infty}$ 几何均值比的90%置信区间均落在80.00%~125.00%的预设等效区间内,表明两种制剂的吸收速率与程度无显著差异。该结果为受试制剂与已确立疗效的参比制剂在临床上可相互替代提供了关键药代动力学依据。

本研究结果提示:普瑞巴林胶囊空腹试验 $C_{\max}$ 约为餐后试验的1.7倍, $t_{\max}$ 比餐后试验早约2.4 h,但空腹试验的AUC与餐后试验差别不大。说明饮食对普瑞巴林的吸收速度有较大影响,但对吸收程度无影响,这与许浩云等人的研究结果相似<sup>[10]</sup>。空腹试验的不良反应事件多于餐后试验,约是餐后试验的2倍。空腹试验的不良反应事件主要表现为心电图异常、心率升高。现有资料暂未发现普瑞巴林与心电图异常之间的关联。但是国外的一项回顾性队列研究发现,慢性非癌性疼痛而服用抗癫痫药物普瑞巴林的

患者,发生心力衰竭的风险显著升高,尤其对于已有心血管疾病的患者,风险更为突出<sup>[11]</sup>。通过这篇文献报道,提示临床医生在为老年慢性疼痛患者开具普瑞巴林处方时需谨慎考虑,尤其对于有心血管病史的患者,更应积极进行充分的风险-获益评估。根据健康参与者在空腹及餐后条件下,单次口服普瑞巴林胶囊后血浆中药物的平均浓度随时间变化的曲线图显示,2种制剂具有生物等效性,并且表现出良好的安全性。

## 参考文献:

- [1] CARDONER N, GUTIÉRREZ-ROJAS L, SAIZ P, *et al.* Does pregabalin offer potential as a first-line therapy for generalized anxiety disorder? A Meta-analysis of efficacy, safety, and cost-effectiveness [J/OL]. *Front Pharmacol*, 2025, 16: 1483770. 2025-02-07 [2026-02-05]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39989902/>.
- [2] MAYORAL V, GALVEZ R, FERRÁNDIZ M, *et al.* Pregabalin vs. gabapentin in the treatment of neuropathic pain: A comprehensive systematic review and meta-analysis of effectiveness and safety [J/OL]. *Front Pain Res (Lausanne)*, 2025, 5: 1513597. 2025-01-07 [2026-02-05]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39839199/>.
- [3] URQUHART L. Market watch: Top drugs and companies by sales in 2017[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2018, 17(4): 232.
- [4] URQUHART L. Top companies and drugs by sales in 2020[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2021, 20(4): 253.
- [5] SWARUP P, AGRAWAL G P. A review on delivery and bioavailability enhancement strategies of azithromycin [J]. *Assay Drug Dev Technol*, 2022, 20(6): 251-257.
- [6] BHUSHAN R, MARTENS J. Generic pharmaceuticals, regulatory aspects, bioequivalence investigation, and perception[J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2024, 23(2): 177-186.
- [7] 冯俊逸, 李烨, 张炳畅, 等. 基于临床试验登记平台的糖尿病治疗药物研发现状分析[J]. *中国药物评价*, 2025, 42(06): 492-496.
- [8] 周慧敏, 白姝敏, 郑慧, 等. 关于我国化学药品改良型新药的分析与思考[J]. *中国食品药品监管*, 2025, (12): 56-67.
- [9] 吴大胜, 陶蔚, 朱谦. 神经病理性疼痛评估与管理中国指南(2024版)[J]. *中国疼痛医学杂志*, 2024, 30(1): 5-14.
- [10] 许浩云, 伊金玲, 林伊莉, 等. 普瑞巴林胶囊在中国健康受试者体内的生物等效性研究[J]. *中国临床药理学杂志*, 2024, 40(24): 3621-3625.
- [11] PARK E E, DANIEL L L, DICKSON A L, *et al.* Initiation of pregabalin vs gabapentin and development of heart failure[J/OL]. *JAMA Netw Open*, 2025, 8(8): e2524451. 2025-08-01 [2026-02-05]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40748640/>.

(本文编辑:王珊 收稿日期 2026-02-05)