

长效注射液帕利哌酮棕榈酸酯的体内外相关性研究

Research on *in vitro* – *in vivo* correlation of paliperidone palmitate, a long – acting injection

金 雄¹, 于盼盼², 付 龙²,
吴科衡³, 李 学³, 徐 坚²,
刘 波¹

(1. 武汉工程大学 化工与制药学院, 湖北 武汉 430000; 2. 丽珠医药集团股份有限公司, 广东 珠海 519000; 3. 英翰医药科技(上海)有限公司, 上海 200000)

JIN Xiong¹, YU Pan – pan²,
FU Long², WU Ke – heng³,
LI Xue³, XU Jian²,
LIU Bo¹

(1. College of Chemical and Pharmaceutical Engineering, Wuhan Institute of Technology, Wuhan 430000, Hubei Province, China; 2. Livzon Pharmaceutical Group Inc, Zhuhai 519000, Guangdong Province, China; 3. Yinghan Pharmaceutical Technology (Shanghai) Co., Ltd, Shanghai 200000, China)

作者简介: 金雄(1998 –), 男, 研究生硕士, 主要从事长效注射液的相关研究

通信作者: 刘波, 正高级工程师

MP: 18971321466

E – mail: 513839739@qq.com

摘要:目的 探索体外溶出数据和动物的体内数据的相关性。方法 体外方法: 用碱性明胶先制备明胶水溶液, 再把帕利哌酮棕榈酸酯加入溶液里面混匀后, 在冰箱冷藏 1 ~ 2 h 得到明胶水凝胶, 然后将水凝胶放到桨法溶出仪进行溶出实验, 用高效液相色谱仪检测药物浓度, 并计算释放度。体内方法: 将帕利哌酮棕榈酸酯通过肌肉注射到比格犬体内后开始计时, 分别于给药前 0 h 和给药后 6 h ~ 36 d 进行采血, 用液相色谱 – 串联质谱联用技术检测血药浓度, 并绘制血药浓度 – 时间曲线。最后将得到的体外数据通过威布尔函数进行拟合、体内数据通过内尔松 – 瓦格纳法和曲线下面积法进行转换, 建立图表来评估体内和体外药物释放的相关性。**结果** 体外的释放度在第 13 天接近 100%, 体内的释放度在第 30 ~ 36 天接近 100%。内尔松 – 瓦格纳法和曲线下面积法都得出了体内与体外是有相关性的结论。**结论** 通过药物的体外溶出数据和动物的体内数据建立体内外相关性是可行的。

关键词: 帕利哌酮棕榈酸酯; 长效注射剂; 体外溶出; 体内释放; 体内外相关性

DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2025.07.019

中图分类号: R971.41 **文献标志码:** A

文章编号: 1001-6821(2025)07-1002-06

Abstract: Objective To establish *in vitro* and *in vivo* correlations from *in vitro* dissolution data and *in vivo* data from animals. **Methods** *In vitro* method: an aqueous gelatin solution was first prepared with alkaline gelatin, paliperidone palmitate was added into the solution and mixed well, gelatin hydrogel was obtained by refrigerating in the refrigerator for 1 – 2 h. The hydrogel was put into paddle dissolution apparatus for dissolution experiments, the concentration of the drug was detected by high – performance liquid chromatography and the degree of release was calculated. *In vivo* method: Timing was started after paliperidone palmitate was injected into Beagle dogs *via* intramuscular injection, blood was collected at 0 h before and 6 h – 36 d after drug administration, respectively, the blood concentration was detected by liquid chromatography – tandem mass spectrometry (LC/MS/MS) technique and the blood concentration – time curve was plotted. Finally, the obtained *in vitro* data were fitted by Weibull function, the *in vivo* data were transformed by Nelson – Wagner method and area under the curve method. Graphs were constructed to evaluate the correlation between *in vivo* and *in vitro* drug release. **Results** The *in vitro* release was approaching 100% by day 13, while the *in vivo* release was approaching 100% by day 30 – 36. Both Nelson – Wagner method and area under the

curve method yielded that *in vivo* and *in vitro* were correlated. **Conclusion** It is feasible to establish *in vitro* correlations from *in vivo* dissolution data and *in vivo* data from animals.

Key words: paliperidone palmitate; long-acting injectables; *in vitro* dissolution; *in vivo* release; *in vitro* - *in vivo* correlation

长效注射剂(long-acting injections, LAI)水悬浮剂配制成功纳米悬浮剂或微纳米悬浮剂,通过缓慢溶解药物晶体来延长药物释放时间,从而减少药物不良反应,提高患者的依从性和耐受性^[1-3]。对于长效注射剂而言,建立体内相关性是一项挑战。美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)指南的相关部分目前只适用于口服缓释产品,不适用于非口服剂型,如透皮剂型或长效注射剂型。不过,也有一些研究者尝试用指南中的基本原则,从非口服剂型中提取体内相关性(*in vitro* - *in vivo* correlation, IVIVC)^[4-6]。IVIVC关系的建立可以减轻初次批准过程中以及批准后的微小变更(如生产地点变更)引起的生物等效性研究的临床负担。尽管FDA已经推荐了一些用于LAI水悬浮液的释放测试方法,但这些方法的持续时间较短(只有30 min至2 d),可能不足以开发体内有效持续时间为几周至几个月的LAI制剂的IVIVC^[7]。本实验室开发了一种体外释放测试方法,其可以对LAI水悬浮液进行持续时间较长的测试,可能适合开发IVIVC。本研究旨在通过帕利哌酮棕榈酸酯的体外数据和体内动物数据来建立IVIVC。

材料与方法

1 材料

动物 比格犬,犬龄9~11个月,体质量7~9 kg,中国科学院上海药物研究所提供。动物许可证号:SYXK(沪)2020-0042。本实验经中国科学院上海药物研究所实验动物管理和使用委员会批准(伦理批号:2022-08-CXY-24)。

药品与试剂 帕利哌酮棕榈酸酯自研制剂,规格:每支1 mL/100 mg,含量:100 mg·mL⁻¹,批号:1069Y220606-4、22102802,帕利哌酮棕榈酸酯参比制剂,规格:每支1 mL/100 mg,批号:MCBOE00,均由丽珠医药集团股份有限公司生产;9-羟基利培酮-D4,含量:100 μg·mL⁻¹,批号:FN03222002,百灵威科技有限公司生产;浓盐酸,规格:每瓶500 mL,批号:J2410735,聚山梨酯20(吐温20),规格:每瓶500 mL,批号:H1930160,四氢呋喃,规格:每瓶1 L,批号:

E2416399, *N,N*-二甲基甲酰胺(*N,N*-dimethylformamide, DMF),规格:每瓶1 L,批号:G2419350,均由阿拉丁(上海)有限公司生产。

仪器 AT-XTend(桨法)溶出仪,瑞士Sotax公司产品;Acquity Arc+2489uvlvis高效液相色谱仪,美国Waters公司产品。

2 实验方法

2.1 体外释放实验^[8-10]

体外释放用改进的溶出法。取碱性明胶5 g加入装有水100 mL的小烧杯中,搅拌浸润15 min。然后在恒温水浴锅中进行加热(温度70℃),直到明胶完全溶解。将装有明胶水溶液的小烧杯从水浴锅中取出,用移液枪移取明胶水溶液20 mL到另一个干净的小烧杯中,然后用移液枪移取帕利哌酮棕榈酸酯注射液0.1 mL加到装有明胶水溶液20 mL的小烧杯中,混合均匀。将混合好的溶液放入冰箱的冷藏室进行冷藏,1 h后,就会形成明胶凝胶。

将明胶凝胶从小烧杯中取出,将其放入到溶出仪的溶出杯中,里面装有释放介质900 mL(0.49%聚山梨酯20的0.01×10⁻¹ mol·L⁻¹盐酸溶液、pH=4.00),重复做3个。温度设定在25℃,用搅拌器缓慢地搅拌释放介质,在第1、3、5、7、10、13天,从释放介质中移取样品1 mL到进样小瓶中,进行高效液相色谱(high performance liquid chromatography, HPLC)分析,并在溶出杯中补充释放介质。最后将得到的帕利哌酮棕榈酸酯释放度通过威布尔函数进行拟合来得到合理的体外释放数据。

2.2 体内释放实验

2.2.1 动物分组与给药方法

将18只雄性的比格犬分成3组,每组6只。第1、2组分别注射帕利哌酮棕榈酸酯自研制剂01、02(不同批次),第3组注射帕利哌酮棕榈酸酯参比制剂;每只比格犬于左侧臀肌部位(臀肌的上外侧)单次肌肉注射相对应编号的受试制剂,注射剂量为0.50 mL/50.00 mg。

2.2.2 血样样品采集

注射完毕后开始计时,分别于给药前0 h及给药后6 h和1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、14、16、18、20、24、28、32、36 d(共22个采血点),经左前肢静脉

取血 1 mL,置于 EDTA-K₂ 抗凝试管中。

2.2.3 体内释放实验计算方法

内尔松-瓦格纳 (Nelson-Wagner) 法^[11-13]

根据在动物体内测得的血浆浓度-时间数据,用内尔松-瓦格纳法进行解卷积,用公式①确定吸收率 (Fabs)。

$$Fabs(t) = \frac{[Ct + K_e \times AUC_{0-t}]}{[K_e \times AUC_{0-\infty}]} \quad (1)$$

C_t :在 t 时刻时的血药浓度; K_e :吸收速率常数; AUC_{0-t} :0 到 t 时刻的血药浓度下面积; $AUC_{0-\infty}$:0 到无穷大时的血药浓度下面积。

曲线下面积 (area under the curve, AUC) 分数法用梯形法则计算 AUC。

$$AUC_{t_1-t_2} = \left[\frac{(C_1 + C_2)}{2} \right] \times (t_2 - t_1) \quad (2)$$

AUC 分数是用“ t ”时间的累积 AUC 除以累积 $AUC_{0-\infty}$ 来确定的,这在文献[14-15]中已有描述。

2.3 测定方法

本研究方法学建立和生物样本检测由中国科学院上海药物研究所完成^[16]。

色谱条件 色谱柱:YMC Pack Pro C₁₈柱(100.00 mm×4.60 mm,3.00 μm);流动相:10 mmol·L⁻¹醋酸铵缓冲盐 1 000 mL+1.00 mL 甲酸(A)-乙腈 700 mL+异丙醇 300 mL+甲酸 1 mL(B)=25:75;柱温:35℃;流速:1.2 mL·min⁻¹;进样量:10 μL。

血浆样品处理 立即将采血管轻轻完全颠倒3次与抗凝剂混匀,在4℃下,以3 500 r·min⁻¹离心10 min,分离血浆,置于-70℃保存,待测。全血采集后至分离血浆过程均在冰浴条件下操作,并在1 h内完成。

2.4 方法学考察与评价^[17-25]

专属性 分别取6只比格犬的空白血浆和1份溶血的空白血浆各50.0 μL,除不加内标外,其他按“血浆样品处理”项下操作;空白血浆中仅加入内标,依同法操作,以评价内标对帕利哌酮测定的影响;空白血浆中加入一定浓度的帕利哌酮和内标9-羟基利培酮-D4后,依同法操作。在本测定条件下,帕利哌酮(目标物)和内标(9-羟基利培酮-D4)的保留时间均为1.50 min,见图1,空白血浆中的内源性物质不干扰帕利哌酮棕榈酸酯(目标物)和内标的测定。

标准曲线与定量下限 取比格犬空白血浆,配制成帕利哌酮血浆质量浓度分别为0.50、1.00、3.00、10.00、30.00、100.00、250.00、500.00 ng·mL⁻¹的标准系列样品。按“血浆样品处理”项下操作,记录色谱图。

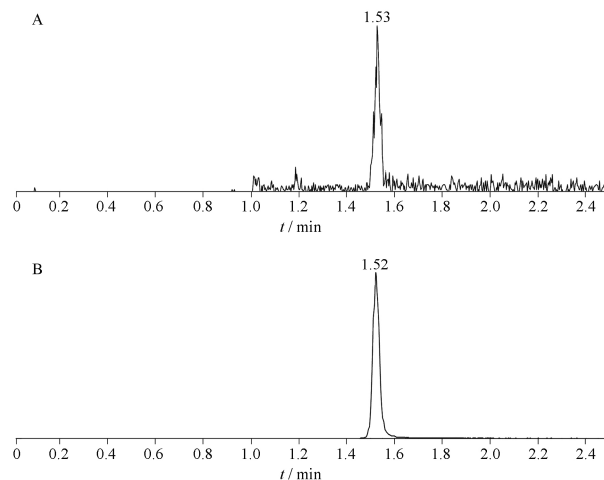


图1 帕利哌酮(A)和9-羟基利培酮-D4(B)的典型色谱图
Figure 1 Typical chromatograms of paliperidone (A) and 9-hydroxy risperidone-D4 (B)

以帕利哌酮质量浓度为横坐标(x),以帕利哌酮与内标物的峰面积比值为纵坐标(y),用权重系数 $1/x^2$ 进行最小二乘法进行线性回归,以标准曲线上的最低浓度点为定量下限。结果显示,帕利哌酮在0.50~500.00 ng·mL⁻¹内,线性关系良好,其标准曲线为 $y=4.85 \times 10^{-3}x + 3.88 \times 10^{-4}$ ($R^2=0.9977$),定量下限为0.50 ng·mL⁻¹。

精密度与回收率 取低、中、高3个质量浓度(1.50、200.00、400.00 ng·mL⁻¹)的质控样品50.00 μL,按“血浆样品处理”项下操作,每种质量浓度6个样本,连续测定3 d,计算日内、日间精密度和绝对提取回收率。根据当日标准曲线计算的质控样品浓度与加入量的比值为相对回收率,见表1。

稳定性 在各种储存和加工条件下研究了帕利哌酮在比格犬血浆中的稳定性,结果表明,帕利哌酮在这些条件下是稳定的。

2.5 IVIVC 开发

将拟合好的体外溶出曲线和通过 Nelson-Wagner 法得到的吸收率、AUC 分数法得到的 AUC 分数一起绘制成释放度与时间关系图进行比较,观察帕利哌酮棕榈酸酯是体内释放快还是体外释放快。最后以体外释放度为横坐标、体内吸收率/体内 AUC 分数为纵坐标制图,通过 R^2 、 P 、斜率的值来判断体内与体外之间是否具有相关性。

3 统计学处理

用 Phoenix WinNonlin 软件进行统计分析。计量资料用方差分析对其进行正态性检验,符合正态分布的计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较用独立样本 t 检验或单因素分析;不符合正态分布的计量资料用中位数

表 1 用高效液相色谱法测定帕利哌酮的精密度和回收率

Table 1 Precision and recovery of paliperidone by high performance liquid chromatography

Concentration (ng · mL ⁻¹)	Intra - day (n = 6)			Inter - day (n = 6)			Relative recovery (%)	Absolute recovery (%)
	Measured	RSD	RE	Measured	RSD	RE		
	(ng · mL ⁻¹ , $\bar{x} \pm s$)	(%)	(%)	(ng · mL ⁻¹ , $\bar{x} \pm s$)	(%)	(%)		
1.50	1.49 ± 0.15	7.94	0.67	1.49 ± 0.15	6.71	0.67	82.10	89.33
200.00	195.28 ± 6.80	2.60	2.42	195.28 ± 6.80	2.74	2.42	85.83	94.24
400.00	394.96 ± 9.20	1.72	1.28	394.96 ± 9.20	1.77	1.28	82.25	96.44

RSD: Relative standard deviation; RE:Relative error.

(25% 位数,75% 位数)表示,组间比较用非参数检验;计数资料用例数(百分比)表示,组间比较用卡方检验。

结 果

1 体外释放结果

体外的释放度结果如图 2A 所示,释放度在第 13 天达到 20% 左右。将体外溶出数据通过威布尔函数拟合后得到的结果如图 2B 所示,释放度在第 13 天达到 100%。

2 体内释放结果

比格犬的血浆浓度时间曲线如图 3A 所示。用 Nelson – Wagner 方法对药物动力学曲线进行解卷积,得到的结果如图 3B 所示。药物的吸收在前 10 d 内增加较快,在第 30 ~ 36 天吸收率接近 100%。

图 3C 显示了 AUC 分数随时间变化的曲线,制剂 01、制剂 02(都是帕利哌酮棕榈酸酯,只是药物的批号不一样)和参比制剂在前 5 d 显示出缓慢释放,之后体内释放率迅速增加,直到在 20 d 左右释放了大约 80% ~ 85%,之后释放率趋于稳定,其基本在第 30 ~ 36 天释放度达到 100%。最后,3 种制剂的体内 AUC 分数图均呈乙弧形,与体外药物释放曲线图相似,这证明了无论是在体外还是在体内,释放机制即药物随时间的释放是有相关性的。

3 IVIVC 结果

图 4 显示了体外释放度、用 Nelson – Wagner 方法

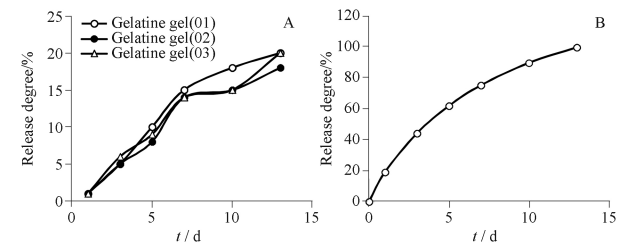


图 2 帕利哌酮棕榈酸酯在 pH = 4.0 的释放介质里面的释放度曲线(A)和经过威布尔函数拟合后的释放度曲线(B)

Figure 2 Release degree curve of paliperidone palmitate inside the release medium at pH = 4.0 (A) and after fitting the release degree curve with the Weibull function (B)

的吸收率和 AUC 分数之间的比较结果。帕利哌酮棕榈酸酯制剂的体外释放略微快于体内释放。

将图 4 得到的数据进行相关性分析,就可以得到体外释放和体内释放的相关性。从体外释放度与体内吸收率的数据结果来看,线性相关性比较好(R^2 值为 0.864 4, $P < 0.001$, 斜率值约为 0.82),这里所有的数据点都在对角线下方,这表明体内释放速度慢于体外释放速度。从体外释放度与体内 AUC 分数的数据结果来看,再次出现了线性相关(R^2 值为 0.799 5, $P < 0.001$, 斜率值约为 0.77),同样显示了体内释放速度慢于体外释放速度。这些数据表明,AUC 分数法可以作为解卷积法的一种替代方法来获得 IVIVC,这与之前报道的方法类似^[5]。

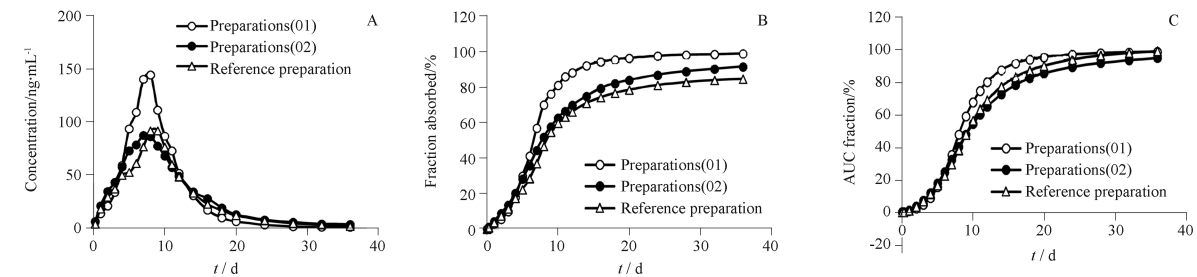


图 3 帕利哌酮棕榈酸酯的浓度与时间的曲线(A)、吸收率曲线(B)和 AUC 分数曲线(C)

Figure 3 Concentration versus time curve (A),absorbance curve (B) and AUC fraction curve (C) for paliperidone palmitate

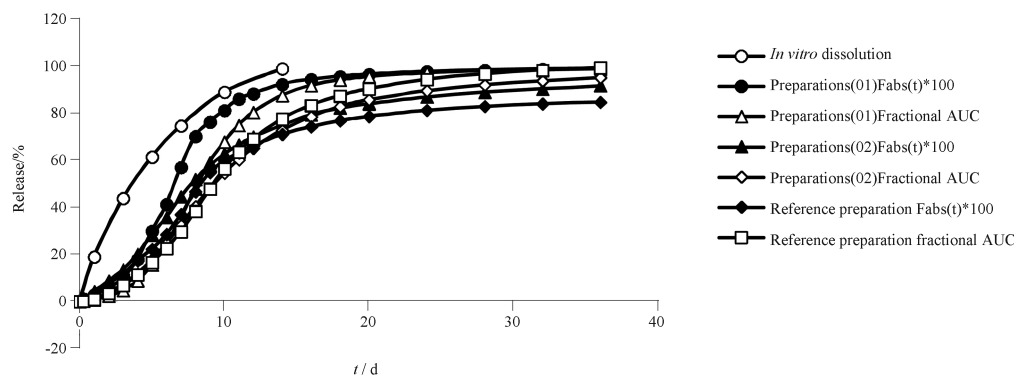


图4 体外释放度、体内吸收率与AUC分数曲线

Figure 4 *In vitro* release degree, *in vivo* absorption rate and AUC fraction curve

讨论

本文选择了一种经过改进的体外溶出方法来得到帕利哌酮棕榈酸酯的体外溶出数据。该方法能够让药物缓慢地从制剂内溶出,而不是在较短时间内(比如1~2 h)全部溶出来,因为较长的持续时间有助于体内外相关性的开发。通过去卷积法(Nelson-Wagner法)和AUC分数法得出的体内药物释放顺序和释放曲线与测量到的体外药物释放顺序和释放曲线几乎相似。所有受试制剂的体外释放与体内释放之间有较好的线性相关性,这表明改良后的体外溶出方法适用于帕利哌酮棕榈酸酯在比格犬体内的释放评估,从而证实了通过体外溶出数据和动物体内释放数据建立体内外相关性是可行的。该方法在成功的同时也给其他的长效注射液进行体内外相关性研究提供了一种新的选择方法。从这里就可以看出来如果仅仅只是根据缓释口服剂型的指南来开发体内外相关性是有一定难度的。开发出所需药物的体内外相关性是十分重要的,因为IVIVC能减少对动物实验和人体实验的依赖,进而减少人体试验的次数,加快药物的研发进度。这样不仅极大地降低了研究的成本,而且还减少了伦理问题。本文的方法可能在未来可以用于药物在人体体内释放结果的评估。

参考文献:

- [1] FOWLER J A, BETTINGER T L, ARGO T R. Paliperidone extended release tablets for the acute and maintenance treatment of schizophrenia [J]. *Clin Ther*, 2008, 30(2): 231—248.
- [2] DLUGOSZ H, NASRALLAH H A. Paliperidone: A new extended release oral atypical antipsychotic [J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2007, 8(14): 2307—2313.
- [3] CONLEY R, GUPTA S K, SATHYAN G. Clinical spectrum of the osmotic-controlled release oral delivery system (OROS®), an advanced oral delivery form [J]. *Curr Med Res Opin*, 2006, 22(10): 1879—1892.
- [4] NEGRIN C M, DELGADO A, LLABRES M, et al. *In vivo-in vitro* study of biodegradable methadone delivery systems [J]. *Biomaterials*, 2001, 22(6): 563—570.
- [5] CHU D F, FU X Q, LIU W H, et al. Pharmacokinetics and *in vitro* and *in vivo* correlation of huperzine A loaded poly(lactic-co-glycolic acid) microspheres in dogs [J]. *Int J Pharm*, 2006, 325(1—2): 116—123.
- [6] AMANN L C, GANDAL M J, LIN R, et al. *In vitro-in vivo* correlations of scalable plga-risperidone implants for the treatment of schizophrenia [J]. *Pharm Res*, 2010, 27(8): 1730—1737.
- [7] BAO Q, WANG X, ZOU Y, et al. *In vitro* release testing method development for long-acting injectable suspensions [J/OL]. *Int J Pharm*, 2022, 622: 121840. 2022-05-01 [2024-10-05]. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0378517322003957?via%3Dihub>.
- [8] KOSTANSKI J W, DELUCA P P. A novel *in vitro* release technique for peptide containing biodegradable microspheres [J/OL]. *AAPS PharmSciTech*, 2000, 1(1): E4. 2000-03-09 [2024-10-08]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14727853/>.
- [9] D'SOUZA S S, DELUCA P P. Development of a dialysis *in vitro* release method for biodegradable microspheres [J]. *AAPS PharmSciTech*, 2005, 6(2): 323—328.
- [10] KOSTANSKI J W, DANI B A, REYNOLDS G A, et al. Evaluation of Ormide microspheres in a rat animal model and correlation to *in vitro* release profiles [J]. *AAPS PharmSciTech*, 2000, 1(4): 4—16.
- [11] WAGNER J G, NELSON E. Per cent absorbed time plots derived from blood level and/or urinary excretion data [J]. *J Pharm Sci*, 1963, 52(6): 610—611.
- [12] DOMINGUEZ R, POMERENE E. Calculation of the rate of absorption of exogenous creatinine [J/OL]. *Proc Soc Exp Biol Med*, 1945, 60: 173—181. 1945-11-01 [2024-10-05]. <https://ebm.sagepub.com/content/60/2/173>.
- [13] WAGNER J G, CARPENTER O S, COLLINS E. Sustained action oral medication I. A quantitative study of prednisolone in man, in the dog and *in vitro* [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 1960, 129(1): 101—107.

- [14] WOO B H, KOSTANSKI J W, GEBREKIDAN S, *et al.* Preparation, characterization and *in vivo* evaluation of 120 - day poly (D, L - lactide) leuprolide microspheres [J]. *J Control Release*, 2001, 75 (3): 307—315.
- [15] LOO J C, RIEGELMAN S. New method for calculating the intrinsic absorption rate of drugs [J]. *J Pharm Sci*, 1968, 57(6): 918—928.
- [16] VERMEIR M, NAESSENS I, REMMERIE B, *et al.* Absorption, metabolism, and excretion of paliperidone, a new monoaminergic antagonist, in humans [J]. *Drug Metab Dispos*, 2008, 36 (4): 769—779.
- [17] WOESTENBORGH S R, LORREYNE W, VAN ROMPAEY F, *et al.* Determination of risperidone and 9 - hydroxyrisperidone in plasma, urine and animal tissues by high performance liquid chromatography [J]. *J Chromatogr*, 1992, 583(2): 223—230.
- [18] LE MOING J P, EDOURAD S, LEVRON J C. Determination of risperidone and 9 - hydroxyrisperidone in human plasma by high - performance liquid chromatography with electrochemical detection [J]. *J Chromatogr*, 1993, 614(2): 333—339.
- [19] AVENOSO A, FACCIOLA G, SALEMI M, *et al.* Determination of risperidone and its major metabolite 9 - hydroxyrisperidone in human plasma by reversed - phase liquid chromatography with ultraviolet detection [J]. *J Chromatogr B Biomed Sci Appl*, 2000, 746(2): 173—181.
- [20] ARAVAGIRI M, MARDER S R, WIRSHING D, *et al.* Plasma concentrations of risperidone and its 9 - hydroxy metabolite and their relationship to dose in schizophrenic patients: simultaneous determination by a high performance liquid chromatography with electrochemical detection [J]. *Pharmacopsychiatry*, 1998, 31(3): 102—109.
- [21] OLESEN O V, LINN K. Simplified high - performance liquid chromatographic method for determination of risperidone and 9 - hydroxyrisperidone in serum from patients comedicated with other psychotropic drugs [J]. *J Chromatogr B Biomed Sci Appl*, 1997, 698(1): 209—216.
- [22] KOUSOULOS C, DOTSIKAS Y, LOUKAS Y L. Turbulent flow and ternary column - switching on - line clean - up system for high throughput quantification of risperidone and its main metabolite in plasma by LC - MS/MS: Application to a bioequivalence study [J]. *Talanta*, 2007, 72(2): 360—367.
- [23] REMMERIE B M M, SIPS L L A, DE VRIES R, *et al.* Validated method for the determination of risperidone and 9 - hydroxyrisperidone in human plasma by liquid chromatography - tandem mass spectrometry [J]. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 2003, 783(2): 461—472.
- [24] XU H, LI Z, PAN H, *et al.* A novel bi - layer ascending release osmotic pump tablet: *In vitro* investigation and *in vivo* investigation in pharmacokinetic study and IVIVC evaluation [J]. *Int J Pharm*, 2013, 458(1): 181—187.
- [25] ANSERMOT N, BRAWAND - AMEY M, KOTTELAT A, *et al.* Fast quantification of ten psychotropic drugs and metabolites in human plasma by ultra - high performance liquid chromatography tandem mass spectrometry for therapeutic drug monitoring [J/OL]. *J Chromatogr A*, 2013, 1292: 160—172. 2013 - 05 - 31 [2024 - 10 - 05]. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0021967313000356>.

(收稿日期 2024 - 10 - 22)

· 科学文摘 ·

吸入镇静治疗急性呼吸窘迫综合征患者的临床研究

引自: JABAUDON M, *et al.* Inhaled sedation in acute respiratory distress syndrome: The SESAR randomized clinical trial [J/OL]. *JAMA*, 2025; e253169. 2025 - 03 - 18 [2025 - 03 - 30]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40098564/>.

JABAUDON 等比较了吸入七氟醚与静脉注射异丙酚在急性呼吸窘迫综合征 (acute respiratory distress syndrome, ARDS) 患者镇静中的临床疗效和安全性。该试验是一项随机、开放标签、Ⅲ期临床试验, 随访 90 d, 纳入法国 37 个重症监护病房患者 (患有早期中度至重度 ARDS)。将患者随机分为试验组 (七氟醚吸入镇静) 和对照组 (异丙酚静脉镇静), 时间最长为 7 d。主要终点为 28 d 无呼吸机天数, 关键的次要终点是 90 d 的生存期。

该研究共纳入 687 例患者 (平均年龄 65 岁, 30% 女性), 其中, 试验组 346 例、对照组 341 例。2 组患者的中位镇静总持续时间均为 7 d (四分位距为 4 ~ 7)。试验组和对照组至第 28 天无呼吸机天数分别为 0.0 天 (四分位距为 0.0 ~ 11.9) 和 0.0 天 (四分位距 0.0 ~ 18.7), 中位差为 2.1, 标准化风险比为 0.76。试验组和对照组的 90 d 生存率分别为 47.1% 和 55.7%, 风险比为 1.31。在 4 个次要结局中, 与异丙酚相比, 七氟醚与较高的 7 d 死亡率 (分别为 19.4% *vs* 13.5%, 相对风险为 1.44) 和到第 28 天无重症监护病房天数更少 [分别为 0.0 (四分位距为 0.0 ~ 6.0) *vs* 0.0 (四分位距为 0.0 ~ 15.0)] 相关。

该研究表明, 在中重度 ARDS 患者中, 与异丙酚镇静相比, 七氟醚吸入镇静导致第 28 天无呼吸机天数更少, 90 d 生存率更低。