

药代动力学与
生物等效性研究Pharmacokinetics and
Bioequivalence Study盐酸地芬尼多片在中国健康受试者中的
生物等效性研究

Bioequivalence study of diphenidol hydrochloride tablets in healthy Chinese subjects

朱 旭^{1,2,3,4}, 王可莉⁵, 张晓明⁶,
王小妮^{2,3,4}, 周锦梅^{2,4}, 陈 宁^{2,3,4},
周 煥^{2,3,4}, 汪庆飞¹

(1. 蚌埠医科大学 第二附属医院 药剂科, 安徽 蚌埠 233000; 2. 蚌埠医科大学 第一附属医院 国家药物临床试验机构, 安徽 蚌埠 233000; 3. 蚌埠医科大学 药学院, 安徽 蚌埠 233000; 4. 创新药物药学研究与临床评价安徽省学科共建重点实验室, 安徽 蚌埠 233000; 5. 南京杰宁医药科技有限公司, 江苏 南京 211100; 6. 江苏亚邦爱普森药业有限公司, 江苏 盐城 224600)

ZHU Xu^{1,2,3,4}, WANG Ke-li⁵,
ZHANG Xiao-ming⁶,
WANG Xiao-ni^{2,3,4},
ZHOU Jin-mei^{2,4}, CHEN Ning^{2,3,4},
ZHOU Huan^{2,3,4}, WANG Qing-fei¹

(1. Department of Pharmacy, The Second Affiliated Hospital of Bengbu Medical University, Bengbu 233000, Anhui Province, China; 2. National Drug Clinical Trial Institution, The First Affiliated Hospital of Bengbu Medical University, Bengbu 233000, Anhui Province, China; 3. College of Pharmacy, Bengbu Medical University, Bengbu 233000, Anhui Province, China; 4. Key Laboratory of Pharmaceutical Research and Clinical Evaluation of Innovative Drugs of Anhui Province, Bengbu 233000, Anhui Province, China; 5. Nanjing Jening Pharmaceutical Technology Co., LTD, Nanjing 211100, Jiangsu Province, China; 6. Jiangsu Yabang Epen Pharmaceutical Co., LTD, Yancheng 224600, Jiangsu Province, China)

基金项目: 安徽省中医药管理局基金资助项目
(2024CCX258)

作者简介: 朱旭(1999-), 男, 硕士研究生, 主要从事临床药学方面的研究

通信作者: 汪庆飞, 男, 副主任药师, 硕士生导师
MP: 15155253827

E-mail: 181519544@qq.com

摘要:目的 评价中国健康受试者在单次空腹/餐后状态下口服盐酸地芬尼多片受试制剂(T)和参比制剂(R)的生物等效性。方法 本方案按随机、开放、单中心、单次给药、双周期、双交叉设计, 共入组 66 名健康男女受试者, 包括受试组 24 名, 参比组 42 名, 受试者在每个周期内均服用受试制剂及参比制剂 25 mg, 用经过验证的高效液相色谱串联质谱(HPLC-MS/MS)法检测血浆中盐酸地芬尼多的血药浓度, 对收集到的药代动力学(PK)参数数据进行统计分析和处理。**结果** 空腹组盐酸地芬尼多片受试及参比制剂的主要 PK 参数: $C_{\max}$ 分别为 (75.90 ± 34.60) 和 $(67.96 \pm 19.90) \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$, AUC_{0-1} 分别为 (387.67 ± 198.48) 和 $(341.57 \pm 137.05) \text{ ng} \cdot \text{h} \cdot \text{mL}^{-1}$, $\text{AUC}_{0-\infty}$ 分别为 (413.00 ± 228.39) 和 $(361.70 \pm 161.19) \text{ ng} \cdot \text{h} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。受试者在餐后口服盐酸地芬尼多片受试制剂和参比制剂的主要 PK 参数: $C_{\max}$ 分别为 (92.60 ± 33.60) 和 $(85.30 \pm 31.96) \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$, AUC_{0-1} 分别为 (511.90 ± 206.87) 和 $(498.33 \pm 197.78) \text{ ng} \cdot \text{h} \cdot \text{mL}^{-1}$, $\text{AUC}_{0-\infty}$ 分别为 (543.21 ± 236.90) 和 $(513.98 \pm 203.92) \text{ ng} \cdot \text{h} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。空腹及餐后条件下, 受试者口服盐酸地芬尼多片受试与参比制剂 25 mg, 其血浆中地芬尼多的主要 PK 参数($C_{\max}$ 、 AUC_{0-1} 、 $\text{AUC}_{0-\infty}$)的几何均数与其对应参数比值的 90% 置信区间在 80.00% ~ 125.00%, 2 组均未发生严重不良事件。**结论** 在空腹及餐后条件下, 盐酸地芬尼多片呈现出生物等效性且安全性评价良好。

关键词: 地芬尼多片; 生物等效性; 药代动力学; 安全性

DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2025.09.017

中图分类号: R971

文献标志码: A

文章编号: 1001-6821(2025)09-1299-06

Abstract: Objective To evaluate the bioequivalence of test preparation (T) and reference preparation (R) of diphenidol hydrochloride tablets taken orally in a single fasting/postprandial state in healthy Chinese subjects. **Methods** This protocol was designed as random, open, single-center, single-dose, double-cycle and double-cross experiment was selected in this study. A total of 66 healthy male and female subjects were enrolled, including 24 subjects in the test group and 42 subjects in the reference group. All subjects took the test preparation and the reference preparation 25 mg in each cycle. The plasma concentration of diphenidol hydrochloride was determined by high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry (HPLC-MS/MS), and the pharmacokinetic (PK) data collected was analyzed and processed statistically. **Results** The PK parameters of diphenidol hydrochloride tablets and reference preparations in fasting group were as follows: $C_{\max}$ were (75.90 ± 34.60) and $(67.96 \pm 19.90) \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$, respectively;

AUC_{0-t} were (387.67 ± 198.48) and $(341.57 \pm 137.05) \text{ ng} \cdot \text{h} \cdot \text{mL}^{-1}$, respectively; $AUC_{0-\infty}$ were (413.00 ± 228.39) and $(361.70 \pm 161.19) \text{ ng} \cdot \text{h} \cdot \text{mL}^{-1}$, respectively. Main PK parameters of diphenidol hydrochloride tablets and reference preparations orally taken by subjects after meals: $C_{\max}$ were (92.60 ± 33.60) and $(85.30 \pm 31.96) \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$, respectively; AUC_{0-t} were (511.90 ± 206.87) and $(498.33 \pm 197.78) \text{ ng} \cdot \text{h} \cdot \text{mL}^{-1}$, respectively; $AUC_{0-\infty}$ were (543.21 ± 236.90) and $(513.98 \pm 203.92) \text{ ng} \cdot \text{h} \cdot \text{mL}^{-1}$, respectively. Under fasting and postprandial conditions, subjects took diphenidol hydrochloride tablet and reference preparation orally, one tablet 25 mg each time. The geometric mean of the main pharmacokinetic parameters of difenidol in plasma ($C_{\max}$, AUC_{0-t} , $AUC_{0-\infty}$) and the ratio of their corresponding parameters ranged from 80.00% to 125.00% with 90% confidence interval, and no serious adverse events occurred in both groups. **Conclusion** Diphenidol hydrochloride tablets show bioequivalence and good safety evaluation under fasting and postprandial conditions

Key words: diphenidol tablet; bioequivalence; pharmacokinetics; safety

眩晕是由梅尼埃病、良性位置性眩晕、突发性前庭功能障碍所致的一种常见运动病^[1],其症状为头晕眼花、乏力胸闷、恶心呕吐、视物旋转、平衡失调或站立不稳等^[2-3]。国外的相关研究表明,在18~79岁的成年人中,眩晕的终生患病率为7.40%,年患病率为4.90%,年发病率为1.40%,同时国内的一项调查研究发现10岁以上人群的眩晕总体患病率为4.10%^[4]。据统计,眩晕影响高达20%的成年人,且在女性和老年人中发病率较高^[5]。临床上眩晕分为前庭性眩晕、非前庭性眩晕,眩晕的病理基础多为前庭供血不足、血管痉挛、迷路性水肿,从而引起前庭功能障碍^[6]。盐酸地芬尼多(又称眩晕停)为非吩噻嗪类药物,其防治眩晕症的作用机制主要是通过减弱前庭内部刺激,调节前庭系统功能,抑制呕吐中枢和延脑催吐化学感受区,从而发挥抗眩晕及镇吐的作用^[7-8]。本研究将规格均为每片25 mg的受试制剂(test, T)盐酸地芬尼多片与参比制剂(reference, R)Cephadol®(商品名)在受试者中的药代动力学(pharmacokinetics, PK)相关特点进行对比,并对其生物等效性及安全性进行分析,为盐酸地芬尼多片的临床使用提供参考信息。

材料与方法

1 材料

药品与试剂 T: 盐酸地芬尼多片,规格:每片25mg,批号:Y210901,含量:100.60%,江苏亚邦爱普森药业有限公司生产;R:盐酸地芬尼多片,规格:每片25mg,批号:398901,含量:98.90%,日本新药株式会社生产。地芬尼多盐酸盐(对照品),批号:100841-201303,纯度:99.60%,购自中国食品药品检定研究院;地芬尼多-d10(内标),批号:2653-084A2,纯度:

99.50%,购于加拿大TLC公司。

仪器 API 4000 质谱仪(三重四极杆质谱仪),美国AB Sciex产品;液相色谱仪(含有LC-20ADXR液相泵、CBM-20A Lite控制器、DGU-20A5R脱气机),日本岛津公司产品。

2 受试者选择

本研究经蚌埠医学院第一附属医院临床医学研究伦理委员会批准(伦理批号:[2022]216X01号)。所有健康受试者均签署知情同意书。其中,24例纳入空腹组,42例纳入餐后组。空腹及餐后2组入组的男/女比例分别为17例/7例和28例/14例,平均年龄分别为 (32.00 ± 10.00) 和 (28.00 ± 7.00) 岁,平均体质指数分别为 (22.90 ± 2.00) 和 $(22.70 \pm 2.10) \text{ kg} \cdot \text{m}^{-2}$ 。

入选标准 ①受试者自愿采取避孕措施,并且试验筛查至结束3个月内不捐卵、捐精、生育;②生命体征、体格、血常规、尿常规、血生化检查结果均为正常者;③了解试验目的及药物不良反应,并自愿参加;④年龄18~60岁;⑤体质指数在 $19 \sim 26 \text{ kg} \cdot \text{m}^{-2}$;⑥男性体质量不低于50.00 kg,女性不低于45.00 kg;⑦以上均包含边界值。

排除标准 ①对地芬尼多原料和辅料过敏者;②在本研究前3个月内参与献血或经历400 mL及以上的失血情况;③有吞咽困难或任何影响药物吸收的胃肠道疾病史者;④晕针、晕血、静脉穿刺困难者;⑤药物滥用阳性者;⑥给药前7 d内接种过新冠疫苗或28 d内接种其他疫苗,并且试验期间内计划接种疫苗者等。

3 给药方案与样本处理

本方案按随机、开放、单中心、单次给药、双周期、双交叉的临床试验方法设计。受试者经过筛选后在每一周期给药前一晚进入I期临床研究室后,空腹组受试者需禁食10 h以上,在试验当天早上随温水

240 mL 送服;餐后组受试者在高脂餐前需隔夜禁食 10 h 以上,在高脂餐后 30 min 后随温水 240 mL 送服。空腹试验在给药前 0 h (给药前 1 h 内)以及给药后 0.25 h、0.50 h、0.67 h、0.83 h、1 h、1 h 10 min、1 h 20 min、1 h 30 min、1 h 40 min、1 h 50 min、2 h、2 h 15 min、2.5 h、3 h、4 h、5 h、7 h、9 h、12 h、24 h、36 h 采集静脉血 4 mL;餐后试验在给药前 0 h (给药前 1 h 内)以及给药后 20 min、40 min、1 h、1 h 20 min、1 h 40 min、2 h、2 h 20 min、2 h 40 min、3 h、3 h 20 min、3 h 40 min、4 h、5 h、7 h、10 h、14 h、24 h、36 h 采集静脉血 4 mL。采集后的血样需被放在乙二胺四乙酸二钾抗凝剂的真空采血管中,再放置于设置为 4 ℃、 $1\,700 \times g$ 离心 10 min。离心结束后血样出现分层,将上层血清分别装于检测及备份冻存管中,分装好的冻存管放入 -60 ℃ 超低温冰箱中,用于 PK 的分析与检测。

4 测定方法和样品处理

本研究方法学建立和生物样本检测均由南京科利泰医药科技有限公司完成。

液相条件 Ultimate[®] XB - C₁₈, Welch 色谱柱 (3 μm, 5.00 mm × 2.10 mm);流动相 A:含有 1.00 mol · L⁻¹ 醋酸铵 5.00 mL 的水溶液;流动相 B:甲醇;进样量:5.00 μL;进样器温度:8 ℃;柱温:40 ℃;流动相梯度洗脱:0 ~ 1.80 min, 45% B;1.81 ~ 1.90 min, 45% ~ 90% B;1.91 ~ 2.90 min, 90% B;2.91 ~ 3.00 min, 90% ~ 45% B;3.01 ~ 4.50 min, 45% B。

质谱条件 正离子模式,喷雾电压:5 000 V;气帘气:206.84 kPa;雾化气:275.79 kPa;辅助气 2:275.79 kPa;多反应监测的离子对: m/z 310.20 → 292.20 (地芬尼多), m/z 320.30 → 302.30 (地芬尼多 - d10)。

样品预处理 ①样品融化涡旋后,96 孔板内加入样品 50.00 μL (标准曲线样品、质控样品、待测生物样品);②样品中加入内标工作溶液地芬尼多 - d10 溶液 (50.00 ng · mL⁻¹) 25.00 μL;③振荡后样品加入甲醇 175 μL,以 4 000 r · min⁻¹ 离心 10 min;④加入稀释液 (甲酸 1.00 mL 和 1.0 mmol · L⁻¹ 醋酸铵水溶液 5.00 mL 和水 1 000 mL) 100 μL 于干净 96 孔板中,然后移取移取上清液 100 μL 至该 96 孔板中。

5 方法学考察与评价

选择性 分别选择 3 个重复的 6 个不同来源的单个空白基质、比例 5% 的冷冻全血混合溶血基质、脂肪含量高于 20.00 mg · mL⁻¹ 的高脂基质;评估内源性物质、高脂、溶血基质对内标和待测物选择性的干扰;选择 3 个不含内标定量上限样品、具

有定量上限浓度的待测物,评估待测物对内标选择性的干扰。两种盐酸地芬尼多 (待测物和内标) 的保留时间分别为 1.26 和 1.24 min。所有结果都证明没有受到干扰,具有很好的选择性,具体的色谱图见图 1。

标准曲线与定量下限 取 8 个质量浓度的校正标样,其浓度分别为 0.25、0.50、2.00、6.00、20.00、60.00、120.00 和 150.00 ng · mL⁻¹。以待测物 (地芬尼多) 理论质量浓度为横坐标,待测物 (地芬尼多) 和内标 (地芬尼多 - d10) 峰面积比值为纵坐标,用加权 ($1/x^2$) 最小二乘法进行回归运算。其标准曲线为 $y = 3.56 \times 10^{-2}x + 4.90 \times 10^{-5}$ ($r^2 = 0.997\,4$),其权重因子 $1/x^2$;定量下限为 0.25 ng · mL⁻¹。

精密度与回收率 通过配制 5 个不同质量浓度质控样品 (0.25、0.60、10.00、50.00 和 115.00 ng · mL⁻¹),每个质量浓度的质控样品 6 个平行。考察地芬尼多相关的批内精密、回收率和批间精密度。结果见表 1。

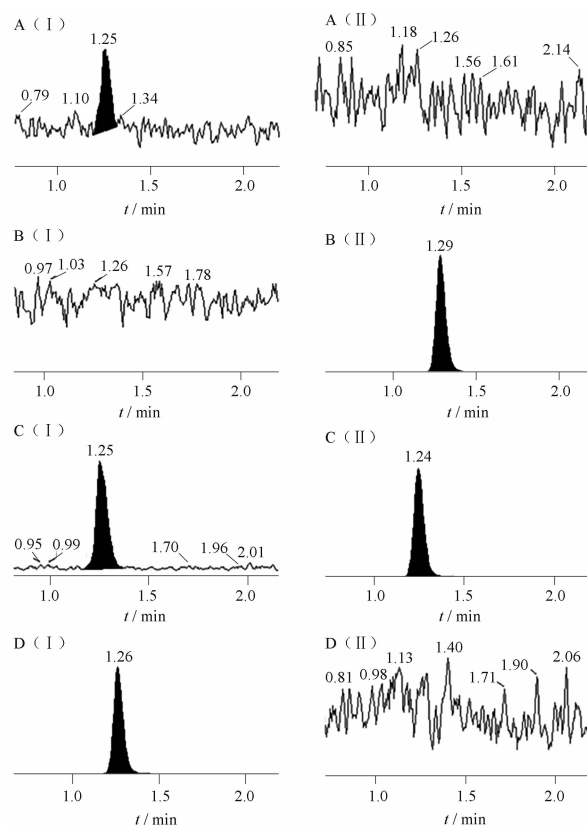


图 1 地芬尼多 (I) 及其内标 (地芬尼多 - D10, II) 的典型色谱图

Figure 1 Typical chromatogram of difenidol (I) and internal standard (difenidol - D10, II)

A: Blank plasma; B: Blank plasma and internal standard; C: Lower limit of quantitation; D: Upper limit of quantitative without internal standard.

表1 用高效液相色谱串联质谱法血浆地芬尼多精密度和回收率

Table 1 Precision and recovery of plasma diphenidol were measured by high performance liquid chromatography – tandem mass spectrometry

Concentration (ng · mL ⁻¹)	Intra – day (n = 6)		Inter – day (n = 6)		Relative recovery (%, $\bar{x} \pm s$)
	Measured (ng · mL ⁻¹ , $\bar{x} \pm s$)	CV (%)	Measured (ng · mL ⁻¹ , $\bar{x} \pm s$)	CV (%)	
0.25	0.26 ± 4.00 × 10 ⁻³	1.70	0.26 ± 0.02	6.40	/
0.60	0.63 ± 0.01	2.20	0.63 ± 0.02	3.30	95.50 ± 2.00
10.00	10.40 ± 0.34	3.30	10.30 ± 0.29	2.80	/
50.00	51.20 ± 0.75	1.50	50.50 ± 1.56	3.10	95.00 ± 2.40
115.00	113.00 ± 3.13	2.80	114.00 ± 2.57	2.30	92.10 ± 2.00

CV: Coefficient of variation.

基质效应 内标工作液浓度与待测物低、中、高质量浓度水平(0.60、50.00和115.00 ng · mL⁻¹)下的基质效应用6个不同来源的单个空白基质来考察。通过计算含有基质样品中待测物和内标的峰面积,分别与纯溶液样品中相应的待测物和内标的峰面积的比值进行对比,从而计算出基质因子。3种不同质量浓度内标的基质因子,在归一化处理后的平均值为98.40%~101.10%,总平均值为99.50%。

稳定性 考察在-20℃、-70℃条件下,地芬尼多血浆样品反复冷冻、融解5次后样品的稳定性、在-20℃、-70℃条件下长期冰冻34 d/69 d稳定性;血浆样品、全血样品在室温白光条件下分别放置19.70 h、1.00 h和2.00 h的稳定性;其结果均有良好的稳定性和重现性。

6 统计学处理

用WinNonlin 8.2软件对PK参数进行计算和统计,拟评估 $C_{\max}$ 、 AUC_{0-1} 、 $AUC_{0-\infty}$ 、 $t_{\max}$ 、 $t_{1/2}$ 、 λ_z 、 $AUC_{\% \text{ Extrapolation}}$ 等PK参数。生物等效性评价通过SAS 9.4(SAS Institute)软件进行考察,将两制剂主要PK参数($AUC_{0-\infty}$ 、 AUC_{0-1} 、 $C_{\max}$)对数转换后,计算受试制剂/参比制剂的几何均值比及对应的90%置信区间,对等效性进行考察。

结 果

1 筛选情况

本研究有74例和116例受试者分别在空腹组和餐后组进行筛选,分别有24例和42例成功入组了空腹组和餐后组。空腹组1例受试者(T-R)因清洗期自行服用阿莫西林胶囊,第2周期给药前研究者决定终止该受试者的试验。其余受试者均完成2个周期试验。最终,共有23例空腹组和42例餐后组受试者的数据被纳入PK参数的分析中。

2 血药浓度-时间曲线

空腹和餐后条件下,受试者口服盐酸地芬尼多片T或R 25 mg的平均血药浓度-时间曲线,见图2。

3 PK参数

空腹和高脂餐后状态下,口服盐酸地芬尼多片T或R 25 mg后,其主要PK参数见表2。

4 生物等效性评价

空腹组24例受试者口服受试制剂、23例口服参比制剂的血药浓度参数纳入生物等效性集(bioequivalence set, BES),其 $C_{\max}$ 、 AUC_{0-1} 、 $AUC_{0-\infty}$ 参数通过对数转化后90%置信区间统计结果为95.25%~119.01%、100.19%~115.33%、100.15%~115.31%。餐后试验42例受试者口服T或R 25 mg的血药浓度参数纳入BES,其 $C_{\max}$ 、 AUC_{0-1} 、 $AUC_{0-\infty}$ 参数通过对数转化后90%置信区间统计结果为98.68%~120.25%、95.80%~109.68%、96.32%~110.39%,均在80.00%~125.00%等效区间内,可判断该盐酸地芬尼多片具有生物等效性。

5 安全性评价

在空腹试验的24例受试者中,服用T的不良事

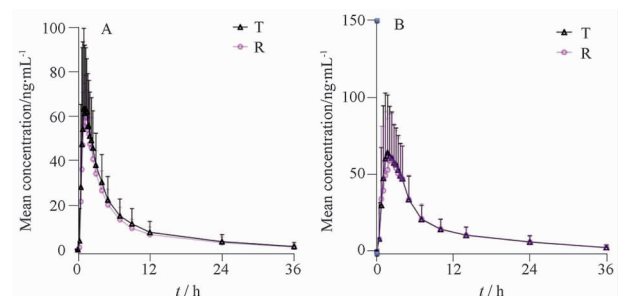


图2 空腹(A)和餐后(B)条件下口服受试制剂(T)和参比制剂(R)后血浆中地芬尼多的平均血药浓度-时间曲线

Figure 2 The average blood concentration – time curves of diphenidol in plasma after oral administration of the test preparation (T) and the reference preparation (R) under fasting (A) and postprandial (B) conditions

表2 口服盐酸地芬尼多片受试制剂与参比制剂(空腹和餐后各25 mg)的药代动力学参数

Table 2 Pharmacokinetic parameters of oral diphenidol hydrochloride tablet test preparation and reference preparation (fasting and post-prandial 25 mg)

Parameters (unit)	Fasting		Fed	
	Test (n = 24)	Reference (n = 23)	Test (n = 42)	Reference (n = 42)
$t_{\max}^*$ (h)	1.00(0.67, 3.00)	1.33(0.50, 1.83)	1.67(0.67, 4.00)	2.00(0.67, 5.00)
$C_{\max}$ (ng · mL ⁻¹)	75.90 ± 34.60	67.96 ± 19.90	92.60 ± 33.60	85.30 ± 31.96
AUC ₀₋₁ (h · ng · mL ⁻¹)	387.67 ± 198.48	341.57 ± 137.05	511.90 ± 206.87	498.33 ± 197.78
AUC _{0-∞} (h · ng · mL ⁻¹)	413.00 ± 228.39	361.70 ± 161.19	543.21 ± 236.90	513.98 ± 203.92
λ_z (1/h)	0.08 ± 0.03	0.08 ± 0.02	0.08 ± 0.02	0.08 ± 0.02
$t_{1/2}$ (h)	8.95 ± 2.81	8.78 ± 2.38	8.75 ± 2.28	8.69 ± 2.09

*: Median (minimum, maximum).

件发生频率为16.67%(4例/24例),只有1例受试者发生中度(Ⅱ级)不良事件,其余均为轻度(Ⅰ级)不良事件。服用R的23例受试者中不良事件的发生频率为17.39%(4例/23例),其中均为轻度(Ⅰ级)不良事件。

在餐后试验的42例受试者中,服用T和R的不良事件发生频率都为19.05%(8例/42例),且都为轻度(Ⅰ级)不良事件。

在试验研究的进程中,无论是空腹还是高脂餐后,2组都没有出现严重的不良事件或药物不良反应。

讨 论

市面上有多种药物用于治疗眩晕症,其中包括苯二氮䓬类药物、抗组胺药物、抗肾上腺素能药物、抗胆碱能药物和抗多巴胺能药物以及钙拮抗药等^[9]。盐酸地芬尼为抗眩晕病药物,是近年来市售的药物中较安全、高效的一种,适用于治疗各种不适刺激引发的呕吐、恶心、眩晕等,同时其对人体影响小、药物不良反应少^[10-11]。

据报道地芬尼多的检测方法有气相色谱法、气相色谱-质谱法、液相色谱法、液相色谱-质谱法等^[12]。本研究用的高效液相色谱串联质谱(high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry, HPLC-MS/MS)法来测定血浆中地芬尼多的浓度,该方法具有特异性高、线性范围扩大、多重分析能力,高分析选择性^[13]。其结果表明在空腹和高脂餐后服用盐酸地芬尼多片25 mg的AUC₀₋₁、AUC_{0-∞}和C_{max}几何均值比(T/R)及对应的90%置信区间都落在80.00%~125.00%内,表明具有生物等效性。王晓英等^[14]研究14例健康受试者口服盐酸地芬尼多50 mg的PK,研究结果C_{max}、AUC₀₋₁和

AUC_{0-∞}均略高于本研究,但该研究用气相色谱-质谱联用法检测药物浓度的灵敏性较本研究来说较低;林凡友等^[15]通过HPLC-MS/MS研究36名健康受试者在空腹和餐后口服盐酸地芬尼多25 mg的生物等效性,结果显示空腹t_{max}均为1.25 h,餐后组的t_{max}(T和R)分别为2.75和2.50 h,略高于本研究,空腹组t_{1/2}低于本研究,空腹组C_{max}、AUC₀₋₁、AUC_{0-∞}通过对数转化后90%置信区间均低于本研究,餐后组C_{max}、AUC₀₋₁通过对数转化后90%置信区间均低于本研究,这两项研究和本研究的差异可能是由于剂量或采血点或检测方法等不同引发的。

本研究中整体出现的药物不良反应有血小板计数升高、白细胞计数升高、谷丙转氨酶升高以及贫血,其不良事件都为1级轻度、2级中度,无严重的不良事件及药物不良反应,临床安全性良好。

根据健康参与者在空腹及餐后条件下,单次口服盐酸地芬尼多片后血浆中药物的平均浓度随时间变化的曲线图显示,受试制剂和参比制剂在人体内的吸收速度、程度和持续时间相似,因此可以认为在临床上,2种制剂具有生物等效性,并且表现出良好的安全性,可以为盐酸地芬尼多片仿制药的上市提供科学依据,从而保障患者的用药安全性和有效性。

参考文献:

- [1] 杨明坤,孙新,李强. 盐酸倍他司汀治疗眩晕效果研究[J]. 中国城乡企业卫生, 2024, 39(8): 157-159.
- [2] 方小龙,花杰,刘曙光,等. 倍他司汀联合氢溴酸山莨菪碱治疗眩晕症的疗效[J]. 西北药学杂志, 2024, 39(4): 161-165.
- [3] 李霞,杨慧,李想. 强力定眩片联合倍他司汀治疗眩晕的临床观察[J]. 实用中西医结合临床, 2024, 24(10): 20-23.
- [4] 赵永,韩军良,吴子明. 常见眩晕症诊断思路与鉴别诊断[J]. 听力学及言语疾病杂志, 2023, 31(6): 574-577.

- [5] HUNTER B R, WANG A Z, BUCCA A W, *et al.* Efficacy of benzodiazepines or antihistamines for patients with acute vertigo: A systematic review and meta - analysis [J]. *JAMA Neurol*, 2022, 79 (9): 846—855.
- [6] 王轶. 注射用盐酸倍他司汀治疗眩晕症的临床效果及对炎症因子的影响 [J]. *临床合理用药*, 2024, 17(2): 48—51.
- [7] 吴芬, 郭真君, 曾媛, 等. 盐酸地芬尼多的研究进展 [J]. *中国药师*, 2019, 22(7): 1323—1328.
- [8] 赵鸿, 葛洪霞, 马青变, 等. 盐酸地芬尼多急性中毒的临床特征研究 [J]. *中国全科医学*, 2021, 24(23): 2940—2944, 2949.
- [9] MURAKAMI K, INOUE N, FUCHIKAMI C, *et al.* Blockade of voltage - gated calcium channel Cav1.2 and $\alpha 1$ - adrenoceptors increases vertebral artery blood flow induced by the antiverigo agent difenidol [J]. *Eur J Pharmacol*, 2012, 689(1—3): 165—171.
- [10] 曾媛, 廖翔茹, 刘辉, 等. 盐酸地芬尼多口崩片的制备 [J]. *中国医院药学杂志*, 2024, 44(10): 1169—1173, 1191.
- [11] LEUNG Y M, WONG K L, CHENG K S, *et al.* Inhibition of voltage - gated K^+ channels and Ca^{2+} channels by diphenidol [J]. *Pharmacol Rep*, 2012, 64(3): 739—744.
- [12] 孙会会, 刘振兴, 胡琨, 等. 液相色谱 - 串联质谱法测定血液中地芬尼多 [J]. *化学工程师*, 2025, 39(1): 23—27.
- [13] THOMAS S N, FRENCH D, JANNETTO P J, *et al.* Liquid chromatography - tandem mass spectrometry for clinical diagnostics [J]. *Nat Rev Methods Primers*, 2022, 2(1): 96.
- [14] 王晓英, 李敬来, 孔爱英, 等. GC/MS法测定人血浆中地芬尼多药物浓度及其在药代动力学研究中的应用 [J]. *解放军药学报*, 2010, 26(6): 500—502, 512.
- [15] 林凡友, 李宁, 孙永喜, 等. 盐酸地芬尼多片在健康人体内的生物等效性研究 [J]. *中国处方药*, 2020, 18(10): 1—3.

(收稿日期 2024 - 12 - 17)

· 科学文摘 ·

英克司兰治疗无 ASCVD 低风险患者的临床研究

引自: TAUB P R, *et al.* Safety and lipid - lowering efficacy of inclisiran monotherapy in patients without ASCVD: The VICTORION - Mono randomized clinical trial [J/OL]. *J Am Coll Cardiol*, 2025: S0735 - 1097 (25) 06392 - 2. 2025 - 04 - 26 [2025 - 05 - 07]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40392667/>.

V - Mono 是一项为期 6 个月的随机、双盲、多中心、安慰剂与活性药物对照的Ⅲ期临床试验,旨在评估英克司兰单药治疗在成年受试者中的降脂疗效与安全性。该研究入组患者年龄范围为 18 ~ 75 岁,无既往动脉粥样硬化性心血管疾病(atherosclerotic cardiovascular disease, ASCVD)、糖尿病或家族性高胆固醇血症,空腹低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL - C)水平在 $100 \sim < 190 \text{ mg} \cdot \text{dL}^{-1}$,且根据整合队列方程计算的 10 年 ASCVD 预测风险低于 7.5%。所有入组患者在基线时均未接受任何降脂治疗。该研究将受试者按照 2:1:1 的比例随机分配至英克司兰组、依折麦布组或安慰剂组。主要研究终点为 LDL - C 自基线至第 150 天的百分比变化。

该研究共纳入 350 例受试者,其中,英克司兰组 174 例、依折麦布组 89 例和安慰剂组 87 例。所有受试者均接受了所分配的治疗方案。研究人群具有良好的种族多样性,其中女性占 62.6%,黑人或非裔美国人占 10.6%,西班牙裔/拉丁裔占 39.7%。受试者的平均年龄为 46.1 岁,基线 LDL - C 平均水平为 $135.4 \text{ mg} \cdot \text{dL}^{-1}$,体质指数平均为 $29.8 \text{ kg} \cdot \text{m}^{-2}$,10 年 ASCVD 预测风险的中位数为 2.2%。英克司兰组、依折麦布组和安慰剂组的 LDL - C 自基线至第 150 天时平均百分比变化分别为 -46.5%、-11.2% 和 +1.4%。英克司兰组相较安慰剂组的 LDL - C 变化差值为 -47.9%,相较依折麦布组为 -35.4% (均 $P < 0.0001$)。英克司兰在受试人群中耐受性良好,未观察到新的安全性问题。

该研究表明,在未接受任何降脂治疗的 ASCVD 患者中,英克司兰作为单一疗法在 6 个月的随访期内降低 LDL - C 水平方面均显著优于安慰剂和依折麦布,并且耐受性良好。