

盐酸托莫西汀胶囊在中国健康志愿者中的生物等效性研究

孙 华¹, 王亚芹¹, 李相鸿¹, 黄 伟², 沈 杰¹, 杨菁菁¹, 贾元威¹, 谢海棠¹

(1 皖南医学院弋矶山医院药物评价中心, 芜湖 241001; 2 安徽合源药业有限公司, 合肥 230088)

[摘要] **目的:** 评价盐酸托莫西汀胶囊(25 mg)在中国健康成年志愿者体内的药动学特征及国产受试制剂与参比制剂的生物等效性。**方法:** 空腹与餐后试验各入组 24 例健康志愿者, 采用单剂量随机、开放、两周期交叉试验设计, 志愿者两周期分别服用 25 mg 盐酸托莫西汀受试制剂或参比制剂, 清洗期为 7 d, 采集给药后 36 h 内的血样, 通过高效液相色谱-串联质谱法(HPLC-MS/MS)检测血浆中托莫西汀浓度, 非房室模型计算药动学参数, 根据 C_{max} , AUC_{0-1} , $AUC_{0-\infty}$ 几何均值比值(GMR)90% 置信区间判断两制剂生物等效性。**结果:** 空腹试验受试制剂与参比制剂托莫西汀主要药动学参数 C_{max} 分别为 (282.13 ± 91.45) 和 (271.42 ± 79.44) $ng \cdot mL^{-1}$, AUC_{0-1} 分别为 (2009.91 ± 1258.81) 和 (1942.78 ± 1198.58) $ng \cdot h \cdot mL^{-1}$, $AUC_{0-\infty}$ 分别为 (2051.51 ± 1306.58) 和 (1982.65 ± 1242.27) $ng \cdot h \cdot mL^{-1}$ 。餐后试验受试制剂与参比制剂托莫西汀的主要药动学参数 C_{max} 分别为 (189.26 ± 77.24) 和 (185.80 ± 63.09) $ng \cdot mL^{-1}$, AUC_{0-1} 分别为 (1804.43 ± 1107.08) 和 (1740.68 ± 1003.93) $ng \cdot h \cdot mL^{-1}$, $AUC_{0-\infty}$ 分别为 (1847.90 ± 1164.11) 和 (1779.44 ± 1053.44) $ng \cdot h \cdot mL^{-1}$ 。空腹与餐后条件下 C_{max} , AUC_{0-1} , $AUC_{0-\infty}$ 的 GMR 的 90% 置信区间均落在 80.00% ~ 125.00% 等效范围内。试验中无严重不良事件发生。**结论:** 在空腹和餐后状态下, 国产受试制剂与参比制剂在中国健康志愿者中具有生物等效性, 安全性良好。

[关键词] 托莫西汀; 生物等效性; 注意缺陷障碍伴多动症; 细胞色素 P450 2D6 酶

[中图分类号] R969.4 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1003-3734(2023)10-1037-06

Bioequivalence of atomoxetine hydrochloride capsules in healthy Chinese volunteers

SUN Hua¹, WANG Ya-qin¹, LI Xiang-hong¹, HUANG Wei², SHEN Jie¹, YANG Jing-jing¹,
JIA Yuan-wei¹, XIE Hai-tang¹

(1 Center for Drug Clinical Evaluation, Yijishan Hospital Affiliated to Wannan Medical College, Wuhu 241001, China; 2 Hefei Heyuan Pharmaceutical Company, Hefei 230088, China)

[Abstract] **Objective:** To study the pharmacokinetics of atomoxetine hydrochloride and to evaluate the bioequivalence of domestic generic and reference atomoxetine hydrochloride (25 mg) in healthy Chinese volunteers. **Methods:** A randomized, open, two-period crossover study with a 7-day washout period was conducted under fasting and fed conditions in healthy Chinese volunteers (24 subjects/condition). Eligible subjects randomly received a 25 mg single dose of either the test or the reference formulation. A serial blood samples were collected over a 36-hour interval following the administration. The concentration of atomoxetine in plasma was determined by validated HPLC-MS/MS method. Noncompartmental model was applied for pharmacokinetic analysis. The geometric mean ratios (GMRs) and the corresponding 90% confidence intervals of C_{max} , AUC_{0-1} and $AUC_{0-\infty}$ were acquired for bioequivalence analysis. **Results:** The pharmacokinetic parameters of the test and reference capsules under fasting condition are as follows: C_{max} are (282.13 ± 91.45) and (271.42 ± 79.44) $ng \cdot mL^{-1}$; AUC_{0-1} are $(2009.91 \pm$

[基金项目] 科技创新团队“攀峰”计划项目(KPF2019016); 皖南医学院中青年科研基金资助项目(WK2012F26)

[作者简介] 孙华, 女, 硕士, 副主任药师, 主要从事临床药动力学研究。联系电话: (0553)5739810, E-mail: 549173019@qq.com。

[通讯作者] 谢海棠, 女, 研究员, 教授, 主要从事临床试验管理。联系电话: (0553)5738200, E-mail: xiehaitang@sina.com。

1 258.81) and (1 942.78 ± 1 198.58) ng·h·mL⁻¹, AUC_{0-∞} are (2 051.51 ± 1 306.58) and (1 982.65 ± 1 242.27) ng·h·mL⁻¹. The pharmacokinetic parameters of the test and reference capsules under fed condition are as follows: C_{max} are (189.26 ± 77.24) and (185.80 ± 63.09) ng·mL⁻¹; AUC_{0-t} are (1 804.43 ± 1 107.08) and (1 740.68 ± 1 003.93) ng·h·mL⁻¹, AUC_{0-∞} are (1 847.90 ± 1 164.11) and (1 779.44 ± 1 053.44) ng·h·mL⁻¹. The 90% confidential intervals of the GMRs of C_{max}, AUC_{0-t} and AUC_{0-∞} fell within the bioequivalence criteria (80.00% ~ 125.00%). No serious adverse event was observed. **Conclusion:** The domestic atomoxetine hydrochloride was bioequivalence to the reference formulation. Both formulations were generally well tolerated.

[Key words] atomoxetine; bioequivalence; attention deficit and hyperactivity disorder; cytochrome P450 2D6

注意缺陷障碍伴多动症 (attention deficit and hyperactivity disorder, ADHD) 是一种常见的慢性精神行为障碍性疾病, 童年期起病, 影响可延续至成年, 其主要特征是与发育水平不相称的注意缺陷和 (或) 多动冲动。ADHD 涉及全生命周期的损害, 严重影响患者的学习、家庭和社会生活, 还容易导致持久的行为和心理问题, 存在损害个人或公共利益的隐患^[1]。ADHD 治疗药物包括中枢兴奋剂 (哌甲酯) 和非中枢兴奋剂 (托莫西汀、可乐定、胍法辛等)。其中托莫西汀是第一种被批准用于治疗 ADHD 的非兴奋型药物, 是突触前膜去甲肾上腺素转运体的抑制剂, 具有高度选择性, 与其他受体或转运体亲和力很小, 与精神兴奋剂哌甲酯相比, 不会引起很强的药物滥用倾向^[2], 已作为临床一线治疗药物, 被国内外多个 ADHD 诊疗指南推荐^[3-6]。

盐酸托莫西汀胶囊 (择思达®) 由礼来公司研发, 于 2002 年获美国 FDA 批准, 2007 年在我国上市, 用于治疗儿童和青少年的注意缺陷/多动障碍。2017 年专利到期后, 鉴于盐酸托莫西汀胶囊的疗效和安全性, 国内有多家申请人进行仿制研究, 但见诸报道的中国人群众药动学 (PK) 和生物等效性 (BE) 结果较少^[7-11]。目前 25 mg 规格的盐酸托莫西汀胶囊的中国人 PK 数据及饮食对中国人托莫西汀吸收的影响尚未见报道。托莫西汀是细胞色素 P450 2D6 酶 (CYP2D6) 的底物, CYP2D6 遗传多态性可能影响人群中托莫西汀的 PK 行为。本研究考查了盐酸托莫西汀胶囊在中国健康志愿者体内的 PK 特征并评价国产受试制剂与参比制剂 (择思达®) 的 BE, 可为新药临床评价及临床合理用药提供参考。

材料与方法

1 试验设计方法

采用单中心、随机、两制剂、两周期、双交叉试验设计, 评价国产受试制剂 (T) 与参比制剂择思达®

(R) 的 BE。空腹与餐后试验各纳入 24 例健康志愿者。采用区组随机方法, 志愿者随机分配至 T-R, R-T 2 个给药序列, 两周期之间清洗期 (给药间隔) 为 7 d。本研究为开放性研究, 除生物样本分析人员外, 其他人员如研究者、志愿者、项目管理人员、项目监查人员等均不设盲。

2 志愿者选择

本研究方案及知情同意书经皖南医学院弋矶山药物与器械伦理委员会批准。研究者在试验前向志愿者充分告知与解释研究的目的、性质、程序、预期时间、涉及潜在风险和收益等信息, 完全知情并自愿签署知情同意书的志愿者进入筛选程序, 进行查体、问诊及相关化实验室检查。合格志愿者要求年满 18 周岁及以上; 体重指数在 19 ~ 26 kg·m⁻² 范围内, 男性体重不小于 50 kg, 女性体重不小于 45 kg; 体格检查、生命体征、心电图检查、胸片检查、实验室检查结果显示正常或异常无临床意义; 未来 3 个月内无生育计划且自愿采取有效避孕措施。既往有狭角性青光眼病史、既往有精神障碍病史、既往有尿潴留和排尿不畅病史、签署知情同意书前 4 周内服用过单胺氧化酶的药物或 4 周内服过 CYP2D6 抑制剂的药物者及签署知情同意书前 2 周内服用任何药物者需予以排除。详细的纳入与排除标准参见本研究在药物临床试验登记与信息公示平台 (<http://www.chinadrugtrials.org.cn>, 项目号 CTR20191907) 的公示信息。

3 试验用药品

T 制剂: 盐酸托莫西汀胶囊, 生产厂家: 合肥合源药业有限公司, 批号: 20190702, 规格: 25 mg (以托莫西汀计), 含量: 99.2%; R 制剂: 盐酸托莫西汀胶囊 (择思达®), 生产厂家: Lilly del Caribe Inc, 批号: C987664, 规格: 25 mg (以托莫西汀计), 含量: 100.2%。

4 给药方案和血样采集

空腹和餐后试验各入组 24 例筛选合格的志愿

者,每组志愿者依据随机表 T-R 或 R-T 序列服用盐酸托莫西汀胶囊。志愿者于两周期给药前 1 d 入住 I 期临床试验病房,禁食过夜 10 h 以上。空腹试验志愿者在给药当天空腹服用相应 T 或 R 制剂 1 粒 ($25 \text{ mg} \cdot \text{粒}^{-1}$),用 240 mL 温开水送服;餐后试验志愿者在给药前 30 min 服用高脂餐,给药前进食完毕。给药前 1 h 和给药后 1 h 禁止饮水,服药 4 h 和 10 h 后进食标准餐。

空腹试验每周期采血点为:给药前和给药后 0.25,0.5,0.75,1,1.5,2,2.5,3,4,6,9,12,15,24,36 h;餐后试验每周期采血点为:给药前和给药后 0.25,0.5,1,1.5,2,2.5,3,3.5,4,5,6,9,12,15,24,36 h;每个采血点由志愿者前臂静脉采集 3 mL 全血至含 EDTA-K2 抗凝剂的真空采血管中,全血样本在 $2 \text{ }^{\circ}\text{C} \sim 8 \text{ }^{\circ}\text{C}$, $2\ 600 \text{ g}$ 条件下离心 10 min,分取血浆至 2 个冻存管中,一份用于血药浓度测定,一份备用,保存于 $-80 \text{ }^{\circ}\text{C}$ 条件下直至检测(密集采样点可于 $-20 \text{ }^{\circ}\text{C}$ 暂存不超过 24 h)。

5 血药浓度测定

5.1 仪器与试剂 岛津液质联用仪[含 LCMS-8060 三重四极杆质谱检测器,电喷雾离子源(ESI),LC-20ADXR 液相色谱泵,SIL-30ACMP 自动进样器,CTO-20A 柱温箱];labsolutions 6.84sp1 色谱数据采集软件。化学对照品:盐酸托莫西汀,批号为 6-SSR-96-1,含量为 98%,来源为 Toronto Research Chemicals Inc.,于 $-20 \text{ }^{\circ}\text{C}$ 保存;同位素内标:盐酸托莫西汀-d3,批号为 2-CLI-32-1,含量为 97%,来源为 Toronto Research Chemicals Inc.,于 $-20 \text{ }^{\circ}\text{C}$ 保存。甲醇、乙腈、甲酸、叔丁基甲醚为色谱纯,NaOH 为优级纯,水为超纯水(Sartorius 超纯水系统)。

5.2 色谱与质谱条件 色谱柱为 InertSustain C_{18} HP ($50 \text{ mm} \times 2.1 \text{ mm}, 3 \text{ } \mu\text{m}$);流动相 A 为含 0.1% 甲酸的水溶液,流动相 B 为含 0.1% 甲酸的甲醇溶液;流速为 $0.4 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$;梯度洗脱程序为 0.00~0.50 min,50%;0.50~1.20 min,50%→100%;1.20~2.50 min,100%;2.50~2.60 min,100%→50%;2.60~3.00 min,50%;柱温设置为 $40 \text{ }^{\circ}\text{C}$;自动进样器温度设置为 $4 \text{ }^{\circ}\text{C}$;进样量为 $3.0 \text{ } \mu\text{L}$ 。质谱条件:采用 ESI,正离子模式,多反应监测(MRM),托莫西汀与内标托莫西汀-d3 监测离子对分别为 m/z 256.15→ m/z 148.10 和 m/z 259.20→ m/z 151.15。

5.3 血浆样品处理方法 依次向 96 孔板中加入 $50 \text{ } \mu\text{L}$ 待测血浆与 $50.0 \text{ } \mu\text{L}$ 同位素内标溶液(25

$\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 的托莫西汀-d3),摇匀后加入 $10.0 \text{ } \mu\text{L}$ 的 $1 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ NaOH 溶液碱化血浆,再加入 $600 \text{ } \mu\text{L}$ 的叔丁基甲醚,密封振荡 10 min, $4 \text{ }^{\circ}\text{C}$ 条件下 $2\ 600 \text{ g}$ 离心 10 min,转移 $250 \text{ } \mu\text{L}$ 上层有机相于新的 96 孔板中,氮气吹干,加入 $200 \text{ } \mu\text{L}$ 的 50% 甲醇水溶液,摇匀 5 min 复溶,再置于自动进样器中进样 $3 \text{ } \mu\text{L}$ 分析。

5.4 方法学评价 本研究对托莫西汀血药浓度检测方法进行了全面方法学验证,血浆样本用量为 $50 \text{ } \mu\text{L}$,最低定量限(LLOQ)为 $1.00 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$,在 $1.00 \sim 500 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 范围内线性良好,托莫西汀与内标保留时间约为 1.5 min,血浆中内源性物质无干扰,3 个浓度水平质控样本内标归一化的平均基质效应因子在 98.0%~100%,各浓度质控样本批内批间精密度均 $< 15\%$,托莫西汀的平均回收率为 95.5%~99.1%,内标的平均回收率为 92.8%。血浆样本在室温条件下保存 44 h, $-20 \text{ }^{\circ}\text{C} / -60 \text{ }^{\circ}\text{C}$ 条件下长期保存 69 d 及经过 5 次冻融循环,稳定性均良好。方法学验证结果显示本方法满足相关指导原则的要求,可应用于 BE 研究中生物样本的检测。

6 安全性评价

试验期间研究医生及研究护士全程监护,I 期临床试验病房备有常用抢救药品与抢救设备。观察与记录志愿者在临床研究期间发生的任何不良事件(AE):包括志愿者用药后的不良主诉及试验过程中志愿者临床症状及生命体征、心电图检查、体格检查、实验室检查中出现的异常,记录 AE 的严重程度、发生时间、结束时间、处理措施及转归,并判定其与研究药物之间的相关性,AE 的严重程度根据常见不良事件评价标准(CTCAE) 5.0 进行评价。

7 PK 参数计算与 BE 评价

分别绘制空腹与餐后状态下给药后托莫西汀的血药浓度-时间曲线。计算空腹与餐后状态下两制剂的主要 PK 参数,其中 C_{max} 与 T_{max} 采用实测值,其余 PK 参数采用非房室模型计算(Phoenix WinNonlin 软件 8.2 版)。原则上完成至少 1 个周期且具有至少 1 个可评价 PK 参数的志愿者纳入生物等效性集(BES),因托莫西汀为 CYP2D6 的底物药物,为避免出现单周期弱代谢型(PM) PK 数据而影响 BE 判定的情况,在方案中事先约定:如果志愿者因脱落或各种原因造成数据剔除(如志愿者该周期给药前血药浓度大于 C_{max} 5%,该周期违背方案并影响药动学特征等)导致仅有单周期 PK 数据时,经基因检查 CYP2D6 表型为 PM 者,该志愿者不纳入

BES。AUC₀₋₁, AUC_{0-∞}, C_{max} 经对数转换,将序列、周期、药物作为固定效应,志愿者作为随机效应,采用线性混合效应模型分析,分别计算空腹与餐后研究 BES 中志愿者服用两制剂后主要 PK 参数的几何均值比值(GMR)的 90% 置信区间,若在等效区间 80.00% ~ 125.00% 之内,可判断为生物等效。

结 果

1 试验完成情况

本研究共有 108 例志愿者自愿签署知情同意后参加筛选,排除 60 例。空腹试验入组 24 例(其中男性 15 例,女性 9 例;年龄 19 ~ 39 岁,平均年龄 25.7 岁;体重 49.5 ~ 82 kg,平均体重 64.1 kg),餐后试验入组 24 例(其中男性 16 例,女性 8 例;年龄

20 ~ 50 岁,平均年龄 27.4 岁;体重 52 ~ 86 kg,平均体重 63.7 kg)。空腹试验 24 例志愿者均完成两周期试验,全部纳入安全集(SS)、药动学参数集(PKPS)与 BES;餐后试验有 1 例志愿者在第一周期结束后退出研究(非不良事件原因),仅服用了 R 制剂,依据方案对该志愿者进行了 CYP2D6 基因分型检测,结果为非 PM 者,该志愿者第一周期 PK 数据纳入 BE 统计,餐后 24 例志愿者纳入 SS, PKPS, BES。

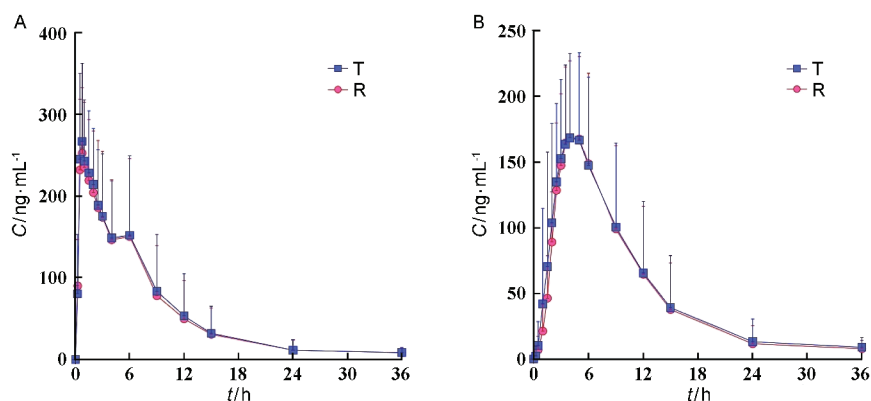
2 PK 参数

健康志愿者单剂量口服 T 制剂和 R 制剂后血浆中托莫西汀的主要 PK 参数见表 1,两组健康志愿者的血药浓度-时间曲线变化趋势基本一致,平均血药浓度-时间曲线见图 1。

表 1 健康志愿者单剂量口服盐酸托莫西汀胶囊 T 制剂和 R 制剂(25 mg)后的 PK 参数 $\bar{x} \pm s, CV\%$

参数	空腹试验		餐后试验	
	T (n=24)	R (n=24)	T (n=23)	R (n=24)
C _{max} /ng·mL ⁻¹	282.13 ± 91.45 (32.42)	271.42 ± 79.44 (29.27)	189.26 ± 77.24 (40.81)	185.80 ± 63.09 (33.95)
AUC ₀₋₁ /ng·h·mL ⁻¹	2 009.91 ± 1 258.81 (62.63)	1 942.78 ± 1 198.58 (61.69)	1 804.43 ± 1 107.08 (61.35)	1 740.68 ± 1 003.93 (57.67)
AUC _{0-∞} /ng·h·mL ⁻¹	2 051.51 ± 1 306.58 (63.69)	1 982.65 ± 1 242.27 (62.66)	1 847.90 ± 1 164.11 (63.00)	1 779.44 ± 1 053.44 (59.20)
T _{max} ^a /h	0.75(0.50,6.00)	0.75(0.50,6.00)	4.00(1.50,6.00)	4.00(2.50,6.00)
λ _z /h ⁻¹	0.18 ± 0.07 (39.51)	0.18 ± 0.07 (40.30)	0.18 ± 0.06 (33.35)	0.18 ± 0.06 (32.18)
t _{1/2} /h	4.42 ± 1.81 (40.97)	4.45 ± 1.77 (39.77)	4.38 ± 1.66 (37.90)	4.34 ± 1.60 (36.81)

a: T_{max}用中位数(最小值,最大值)表示



A:空腹试验;B:餐后试验

图 1 中国健康志愿者单次口服 25 mg 盐酸托莫西汀受试制剂(T)与参比制剂(R)后的平均血药浓度-时间曲线

3 BE 评价

空腹和餐后试验 BES 中志愿者服用两制剂后托莫西汀主要 PK 参数(C_{max}, AUC₀₋₁, AUC_{0-∞})的 GMR 的 90% 置信区间及 PK 参数的个体内变异见

表 2,本研究中空腹和高脂餐后 2 种给药条件下国产受试制剂 C_{max}, AUC₀₋₁, AUC_{0-∞} 的 90% 置信区间均落在参比制剂 80.00% ~ 125.00% 范围内,结果显示两制剂生物等效。

表 2 中国健康志愿者空腹及高脂餐后口服 25 mg 盐酸托莫西汀受试制剂及参比制剂的 BE 分析

给药条件	参数	几何均值及比值			90% 置信区间	个体内变异
		受试制剂(T)	参比制剂(R)	(T/R)/%	/%	/%
空腹	$C_{max}/ng \cdot mL^{-1}$	269.25	269.01	103.16	96.95 ~ 109.76	12.56
	$AUC_{0-1}/ng \cdot h \cdot mL^{-1}$	1 667.17	1 617.94	103.04	98.43 ~ 107.87	9.26
	$AUC_{0-\infty}/ng \cdot h \cdot mL^{-1}$	1 692.38	1 643.01	103.01	98.39 ~ 107.86	9.27
高脂餐后	$C_{max}/ng \cdot mL^{-1}$	177.22	175.49	100.99	94.00 ~ 108.49	14.21
	$AUC_{0-1}/ng \cdot h \cdot mL^{-1}$	1 555.59	1 501.93	103.57	98.83 ~ 108.54	9.25
	$AUC_{0-\infty}/ng \cdot h \cdot mL^{-1}$	1 581.93	1 526.74	103.61	98.88 ~ 108.57	9.22

4 安全性评价

试验期间志愿者一般状况良好,生命体征平稳,未发生严重 AE,无志愿者因 AE 中止试验。空腹试验期间发生的 AE 9 例次(共 8 人),发生率为 33.3% (以发生人数计算),其中判断与试验药物可能有关的 AE 6 例次(共 5 人):“恶心”4 例次,“头晕”1 例次,“冷汗”1 例次,其他 AE 与试验药物的关系为“可能无关”;餐后试验发生 AE 3 例次(共计 2 人),发生率为 8.3% (以发生人数计算),与试验药物的关系均为“可能无关”。所有 AE 均为 1 级,转归均为“痊愈”。

讨 论

ADHD 在当今学龄儿童精神障碍中的患病率居于首位,可能导致多种功能损伤,甚至影响成人期精神与心理健康。托莫西汀可改善注意分散、多动、冲动等 ADHD 症状,无药物滥用倾向,是目前 ADHD 的主要治疗药物之一。托莫西汀的适应证人群主要针对儿童,一般根据体重来设置给药剂量,国内外已上市口服制剂包括多个规格(10,18,20,25,40,60,80,100 mg)。在原研专利到期后开发高质量的仿制药能使更多患者受益,减轻患者和医保负担。2017 年原研药专利到期后,国内有多家申请人进行仿制研究,但仅有 20 与 40 mg 剂量中国人群 PK 数据发表,均为空腹研究^[7-11]。本研究空腹的 PK 数据与已发表的中国人不同给药剂量托莫西汀 PK 试验结果换算后基本相似^[7-11]。综合比较国内外文献报道托莫西汀的 PK 结果,不同国家与区域间测得的 PK 参数存在显著差异^[7-14],与托莫西汀为 CYP2D6 的底物有关,CYP2D6 的活性有明显种族差异^[14,17]。目前中国人群中食物对托莫西汀 PK 影响未见报道,本研究结果显示,空腹组托莫西汀 T_{max} 在 0.5 ~ 6 h (中位数在 0.75 h),餐后组托莫西汀 T_{max}

在 1.5 ~ 6 h (中位数在 4 h), C_{max} 较空腹组明显降低, AUC 较空腹组略有降低,表明高脂饮食可使托莫西汀在体内的 T_{max} 延长和 C_{max} 降低,与原研药品 PK 研究结果一致^[16]。

不同志愿者间 CYP2D6 活性有差异,托莫西汀的 PK 参数个体间变异很大^[17]。本研究中志愿者口服 25 mg 盐酸托莫西汀受试制剂与参比制剂 AUC 的个体间变异在 60% 左右,与已发表文献类似^[7]。而托莫西汀口服制剂 PK 参数个体内变异较低:本研究中空腹给药托莫西汀的 C_{max} , AUC_{0-1} , $AUC_{0-\infty}$ 的个体内变异系数分别为 12.56%, 9.26%, 9.27%, 高脂餐后给药托莫西汀的 C_{max} , AUC_{0-1} , $AUC_{0-\infty}$ 的个体内变异系数分别为 14.21%, 9.25%, 9.22%, 纳入 24 例志愿者可保证 BE 研究有足够的把握度。本研究结果可为后续托莫西汀片口服制剂 BE 研究样本量估算提供一定参考。

两制剂双交叉设计的 BE 评价通常是对 PK 参数(AUC 和 C_{max})进行对数转换后,采用线性混合效应模型分析,计算 PK 参数 GMR 的 90% 置信区间,原则上完成至少 1 个周期且具有至少 1 个可评价 PK 参数的志愿者即纳入 BES。对于有明确快代谢和慢代谢遗传多态性的药物, BE 研究受缺失值影响较大。托莫西汀 CYP2D6 弱代谢(PM)人群与正常代谢人群(EM)相比,表现为高 10 倍的 AUC、高 5 倍的 C_{max} 和较慢的清除率^[16-17]。如果 CYP2D6 表型为 PM 的志愿者因脱落或各种原因导致的数据剔除,其单周期数据可能会作为离群值出现(中国人群中 CYP2D6 PM 者约占 1%),影响 BE 判定^[13]。本研究在试验前进行了风险评估,结合参比制剂上市说明书及文献提示,志愿者入组前筛选时不对 CYP2D6 的 PM 及 EM 人群进行区分,但在第一周期志愿者入组时采集血液样本,在必要条件下(因受试者脱落或数据剔除导致仅有单周期数据时)进行

检测,用于准确评估两制剂吸收程度与速度的差异,避免不同代谢类型人群 PK 差异导致 BE 结果的误判。本研究餐后试验中有 1 例志愿者因个人原因第二周期脱落,仅服用了 R 制剂,依据方案对该志愿者进行了 *CYP2D6* 基因分型检测,结果为非 PM 者,该志愿者第一周期 PK 数据纳入 BE 统计。

本研究建立一种高效、灵敏的托莫西汀 HPLC-MS/MS 检测方法,可用于测定人血浆中托莫西汀浓度,托莫西汀 LLOQ 为 $1.00 \text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$,方法学考察满足生物样本分析要求,并成功用于本研究人血浆样本分析。本研究中志愿者服用盐酸托莫西汀胶囊国产受试制剂和原研制剂后血药浓度-时间曲线相似,PK 参数接近,空腹和高脂餐后 2 种给药条件下国产受试制剂 C_{\max} , AUC_{0-1} , $AUC_{0-\infty}$ 的 90% 置信区间均落在参比制剂 80.00% ~ 125.00% 范围内,单次空腹/餐后口服给药 25 mg 的受试与参比制剂均具有良好的安全性。结果显示在空腹与高脂餐后给药条件下 2 种制剂生物等效。

[参 考 文 献]

- [1] 国家药品监督管理局药品审评中心. 注意缺陷多动障碍 (ADHD) 药物临床试验技术指导原则 (试行) [EB/OL]. (2021-09-13) [2022-06-23]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/2b0f84e0627b8d61470246373c36c70>.
- [2] 范洲际,李允武. 注意缺陷多动障碍的非中枢兴奋治疗药物 [J]. 临床儿科杂志, 2008, 26(10):908-911.
- [3] 中华医学会儿科学分会发育行为学组. 注意缺陷多动障碍早期识别、规范诊断和治疗的儿科专家共识 [J]. 中华儿科杂志, 2020, 58(3): 188-193.
- [4] 刘靖,郑毅.《中国注意缺陷多动障碍防治指南》第二版解读 [J]. 中华精神科杂志, 2016, 49(3):132-135.

- [5] WOLRAICH ML, HAGAN JF JR, ALLAN C, *et al.* Clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, and treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents [J]. *Pediatrics*, 2019, 144(4):e20192528.
- [6] 金星明,李廷玉,陈立,等. 美国发育行为儿科学会儿童及青少年复杂注意缺陷多动障碍评估和治疗的临床实践指南解读 [J]. 中华儿科杂志, 2021, 59(11):912-915.
- [7] CUI YM, TENG CH, PAN AX, *et al.* Atomoxetine pharmacokinetics in healthy Chinese subjects and effect of the *CYP2D6* *10 allele [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2007, 64(4):445-449.
- [8] 陈楚雄,李国成,温预关. 盐酸托莫西汀胶囊在健康人体的药理学 [J]. 今日药学, 2010, 20(6):20-23.
- [9] 饶斯清,陈楚雄,杨梦心,等. 盐酸托莫西汀胶囊在健康人体的药理学研究 [J]. 广东药学院学报, 2010, 26(2):115-118.
- [10] 李国成,陈楚雄,林建荣,等. 盐酸托莫西汀胶囊的人体生物等效性 [J]. 中国医院药学杂志, 2011, 31(7):547-550.
- [11] 魏计超,刘西哲,于洋,等. 国产盐酸托莫西汀胶囊在健康人体的生物等效性 [J]. 临床合理用药杂志, 2015, 8(14):3-5.
- [12] TODOR, IOANA, MUNTEAN, *et al.* The influence of *CYP2D6* phenotype on the pharmacokinetic profile of atomoxetine in Caucasian healthy subjects [J]. *Acta Medica Marisensis*, 2017, 63(2):73-79.
- [13] NAKANO M, WITCHER J, SATOI Y, *et al.* Pharmacokinetic profile and palatability of atomoxetine oral solution in healthy Japanese male adults [J]. *Clin Drug Investig*, 2016, 36(11):903-911.
- [14] YU G, LI GF, MARKOWITZ JS. Atomoxetine: A review of its pharmacokinetics and pharmacogenomics relative to drug disposition [J]. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, 2016, 26(4):314-326.
- [15] 孙华,李相鸿,胡骅,等. 有缺失数据的生物等效性评价的考虑要点 [J]. 中国临床药理学杂志, 2020, 36(18):2891-2895.
- [16] SAUER JM, RING BJ, WITCHER JW. Clinical pharmacokinetics of atomoxetine [J]. *Clin Pharmacokinet*, 2005, 44(6):571-590.
- [17] BROWN JT, BISHOP JR, SANGKUH K, *et al.* Clinical pharmacogenetics implementation consortium guideline for cytochrome P450 (*CYP*) 2D6 genotype and atomoxetine therapy [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2019, 106(1):94-102.

编辑:杨青/接受日期:2022-06-24