他达拉非口溶膜在健康志愿者体内的药物动力学及相对生物利用度

王　柳，韩胜男，彭　辉，童　妹，朱刚直，何小爱*

（海口市人民医院，海南海口 570000）

摘要：考察了国产他达拉非（**1**）口溶膜在中国健康男性志愿者体内的药物动力学特征及其相对于 **1** 片的生物利用度。空腹试验采用随机、开放、三周期、双重拉丁方交叉试验设计，36 名健康志愿者按 1 ∶ 1 ∶ 1 随机接受 **1** 口溶膜（不饮水）、**1** 口溶膜（饮水）或 **1** 片（饮水）；餐后试验采用随机、开放、两周期、交叉试验设计，志愿者按 1 ∶ 1 随机接受 **1** 口溶膜（饮水）或 **1** 片（饮水）。采用 LC-MS/MS 法检测血浆中 **1** 的浓度，并应用 WinNonlin 8.1 软件计算药动学参数，SAS 9.4 软件进行统计分析。结果表明，与 **1** 片相比，空腹试验中 **1** 口溶膜的主要药动学参数（c_{max}、$AUC_{0\to t}$ 和 $AUC_{0\to\infty}$）几何均数比值的 90%置信区间均落在 80%～ 125%；而餐后试验中，**1** 口溶膜的 c_{max} 未落在 80%～ 125%。由此可见，空腹条件下，**1** 口溶膜在不饮水及饮水条件下与 **1** 片均具有生物等效性，而在餐后条件下不具有生物等效性。

关键词：他达拉非；口溶膜；药物动力学；生物等效性；健康志愿者

中图分类号：R944.9；R969　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1001-8255(2024)03-0392-05

DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2024.03.011

Pharmacokinetics and Relative Bioavailability of Tadalafil Orodispersible Films in Healthy Volunteers

WANG Liu, HAN Shengnan, PENG Hui, TONG Mei, ZHU Gangzhi, HE Xiaoai*

(*Haikou People's Hospital, Haikou 570000*)

ABSTRACT: The pharmacokinetic characteristics of domestically produced tadalafil(**1**) orodispersible films in healthy male Chinese volunteers and their relative bioavailability compared with tadalafil tablets were investigated. A randomized, open-label, 3-period, Latin square crossover trial under fasting conditions was performed, and 36 volunteers were randomized 1 ∶ 1 ∶ 1 to receive single oral dose of **1** film without water, **1** film or tablet with water. A randomized, open label, 2-period crossover trial under fed conditions was also performed, and 32 volunteers were randomized 1 ∶ 1 to receive **1** film or tablet with water. A LC-MS/MS method was used to determine the concentration of **1** in plasma. Main pharmacokinetic parameters were calculated by WinNonlin 8.1 software and the statistical analysis was conducted with SAS 9.4 software. The results showed that compared with **1** tablet, the 90% confidence intervals for the geometric mean ratios of the main pharmacokinetic parameters(c_{max}, $AUC_{0\to t}$ and $AUC_{0\to\infty}$) of the **1** film in the fasting state were within the range of 80% – 125% . While the 90% confidence interval for the geometric mean ratio of c_{max} of the **1** film was not within the range of 80% – 125% in the fed state. These results showed that **1** film(with or without water) was bioequivalent to **1** tablets under fasting conditions but not bioequivalent under fed conditions.

Key Words: tadalafil; orodispersible film; pharmacokinetics; bioequivalence; healthy volunteer

收稿日期：2023-05-24

作者简介：王　柳（1982—），女，副主任医师，从事药物临床研究工作。

通信作者：何小爱（1972—），女，主任药师，从事生物药剂学及药物动力学研究。

E-mail：15008971099@126.com

他达拉非（tadalafil，**1**）是环磷酸鸟苷（cGMP）特异性磷酸二酯酶 5（PDE_5）的选择性、可逆性抑制剂[1]，能提高阴茎海绵体内的 cGMP，从而使平滑肌松弛、血液流入阴茎组织，产生勃起。PDE_5 抑制剂，如 **1**、西地那非和伐地那非等，是目前治疗

勃起功能障碍（ED）的一线药物[2]。**1** 最早由美国礼来公司开发用于 ED 的治疗，商品名为：希爱力，上市剂型为片剂[3]。

口溶膜（orodispersible films）是一种邮票大小的聚合物薄膜，放在舌头上时几乎可以瞬间溶解，在几秒内迅速释放药物[4—5]，并且服用时无需饮水，便于吞咽困难及不宜饮水的患者服药。用于 ED 治疗的西地那非口溶膜和伐地那非口溶膜已上市，增加了给药的便利性。研究[6]表明，西地那非口溶膜与其片剂生物等效，可以替代传统的片剂使用。Ⅲ期临床试验[7]结果显示，伐地那非口溶膜服用后与其片剂一样都可以快速起效。在 **1**、西地那非和伐地那非中，**1** 的半衰期最长（17.5 h），疗效维持时间可达 24 h；西地那非和伐地那非的半衰期为 2.6 ～ 3.7 和 3.9 h，药效维持时间为 5 ～ 7 和 8 h。此外，**1** 的吸收速率和吸收程度不受食物摄入量的影响[8]。已在韩国上市的 **1** 口溶膜（韩国 CMG 制药公司，商品名 JETEROFIL）的生物等效性试验[9]结果表明，其与 **1** 片在空腹条件下具有生物等效性。本研究拟考察国产 **1** 口溶膜在空腹和进食状态下人体内的药物动力学特征，以及在中国健康男性志愿者中相对于 **1** 片的生物利用度。

1 仪器与试药

Triple Quad 5500 型三重四极杆串联质谱仪［加拿大 Sciex 公司，配备电喷雾离子源（ESI 源）］；液相色谱系统（日本 Shimadzu 公司，包括 DGU-20A5R 型脱气机、LC-30AD 型液相色谱泵、SIL-30AC 型自动进样器、CTO-20A 型柱温箱）；同位素 **1**-d_3（内标，加拿大 TRC 公司，定量测定用，化学纯度 98%，同位素纯度 98.8%，批号 42-GHZ-20-1）；乙腈、甲酸、乙酸铵为色谱纯，水为超纯水

1 口溶膜［受试制剂（T），江苏豪森药业集团有限公司，规格 10 mg，批号 20190201，有效期至 2022 年 1 月］；**1** 片［参比制剂（R），美国 Lilly del Caribe Inc.，商品名为希爱力，规格 10 mg，批号 C922336，有效期至 2020 年 10 月］。

2 方法与结果

2.1 健康志愿者的选择

年龄 18 周岁以上、体质量≥ 50 kg 且体质量指数为 18.6 ～ 28.5 kg/m^2（含边界值）的男性，均有资格被纳入研究。志愿者须接受全面的医学检查，包括：过敏史、现病史、既往史、吸烟史、体格检查、生命体征测量、实验室检查（如血常规、出凝血、生化、传染病、尿常规等）和十二导联心电图检查。有下列情况之一者不能进入试验：对 **1** 及其制剂组分过敏者或过敏体质（如对 2 种或 2 种以上药物、食物或花粉过敏）者；患有能够影响药动学行为的胃肠道及肝、肾疾病者；临床显示有临床意义的疾病者；各项生命体征、体格检查、心电图检查和实验室检查结果显示异常且有临床意义者；首次给药前 30 d 内使用过任何抑制或诱导肝药酶的药物者；首次给药前 3 个月内有失血、献血和 / 或 1 个月内有献血小板者；有药物滥用史，和 / 或筛选前 3 个月内使用过毒品者，和 / 或习惯性使用任何药物者（包括中草药）；嗜烟嗜酒者；每天饮用过量茶、咖啡和 / 或含咖啡因的饮料（8 杯以上，1 杯为 250 mL）者；传染病筛选阳性者；依从性差者。

2.2 研究设计

本试验在海口市人民医院进行，设计方案得到了海口市人民医院生物医学伦理委员的批准［批件号：2019-（伦理）098］，所有参与试验的志愿者均签署了知情同意书。

空腹试验采用单中心、随机、开放、三周期、双重拉丁方交叉试验设计；餐后试验采用单中心、随机、开放、两周期、交叉试验设计。共入选 68 例中国健康男性志愿者，其中空腹试验入组 36 例；餐后试验入组 32 例。空腹试验采用口溶膜不给水（A）、口溶膜给水（B）、片剂给水（C）3 种给药方式，志愿者照 1 ∶ 1 ∶ 1 随机入组；餐后试验采用口溶膜给水（B）、片剂给水（C）2 种给药方式，志愿者照 1 ∶ 1 随机入组。志愿者服用 **1** 口溶膜后 1 h 内禁止吐出唾液。给药前禁食至少 10 h，各组给药前及给药后 1 h 内除给药用水或高脂餐饮品外禁止饮水，给药后 4 h 内禁食。

空腹试验 36 例志愿者，随机分为 6 组，每组 6 例，于给药当天早上按照服药随机表，单次空腹口服 **1** 口溶膜或 **1** 片剂 1 片，剂量为 10 mg。

餐后试验 32 例志愿者，随机分为 2 组，每组

16 例。在每周期给药前进食高脂、高热量早餐［其中，蛋白质约提供 627.88 kJ(150 kcal)，碳水化合物约提供 1 046.46 kJ(250 kcal)，脂肪提供 2 092.93 ～ 2 511.51 kJ(500 ～ 600 kcal)］；若服用 **1** 口溶膜，则在给药前 1 h 时进餐，若服用 **1** 片，则在给药前 30 min 进餐。30 min 内食用完毕，按照服药随机表，口服 **1** 口溶膜或 **1** 片剂 1 片，剂量为 10 mg。

2.3 血样采集

每周期给药前（1 h 内）以及给药后 0.25、0.5、1、1.5、2、2.5、3、3.5、4、4.5、5、6、8、10、12、24、36、48、72、96 h 时分别采集静脉血约 4 mL，共 21 次。采集的血样置已贴好相应标签的 EDTA-K_2 抗凝剂真空采血管中，立即轻轻来回倒置以确保试管内容物混匀，然后置冰水浴中保存，1 h 内离心分离血浆。在 2 ～ 8 ℃（设置为 4 ℃）条件下离心 (1 900×*g*) 10 min，然后于日光灯、室温条件下分装、转移至 2 个聚丙烯管（检测管和备份管，检测管中血浆体积约 1 mL）中，并直立存放于 －20 ℃冰箱内，24 h 内转入 －80 ℃冰箱中保存；或直接置 －80 ℃冰箱中保存。

2.4 测定方法和样品处理

2.4.1 检测条件

本研究采用 LC-MS/MS 法测定人血浆中 **1** 的浓度，相关的检测及报告工作委托中国科学院上海药物研究所苏州药物创新研究院进行。

色谱条件：色谱柱 XDB-C_{18} 柱（4.6 mm×50 mm，1.8 μm）；预柱 KrudKatcher ULTRA 在线过滤柱 (4 mm×50 mm，0.5 μm，美国菲罗门公司)；流动相 A 为含 0.1% 甲酸和 5 mmol/L 乙酸铵水溶液，B 为乙腈和甲酸（体积比 100 ∶ 0.1），B 相体积分数为 45%，等度洗脱；流速 0.7 mL/min；自动进样器温度 4 ℃；进样量 2 μL。

质谱条件：离子源 ESI 源；离子源温度 550 ℃；检测方式 正离子模式；扫描模式 多反应监测 (MRM)；喷射电压 5 500 V；喷雾气 (Gas1) 482.63 kPa (70 psi)；辅助气（Gas2）413.69 kPa (60 psi)；碰撞诱导解离（CAD） 55.16 kPa (8 psi)；气帘气（curtain gas） 241.32 kPa (35 psi)；驻留时间 200 ms；用于定量分析的离子对 *m*/*z* 390.5 → *m*/*z* 268.3（**1**）和 *m*/*z* 393.2 → *m*/*z* 271.2（内标）；碰撞能量（CE）16 eV（**1**）和 18 eV（内标）；去簇电压（DP）60 V（**1**）和 56 V（内标）。

2.4.2 样品预处理方法

于 96 孔板中加入人血浆样品 50 μL、内标溶液（**1**-d_3 的质量浓度为 50.0 ng/mL）50 μL 和乙腈 200 μL；涡流振荡 10 min，4 ℃离心 10 min；取上清液 150 μL，置另一干净的 96 孔板中。以上操作均在室温条件下进行。

2.4.3 方法学验证结果

取人血浆样品 50 μL，照“**2.4.2**”项下方法沉淀蛋白，然后照“**2.4.1**”项下条件检测。本色谱质谱条件下，**1** 的质量浓度在 1.00 ～ 400 ng/mL 范围内与峰面积线性关系良好，定量下限为 1.00 ng/mL。本方法的选择性、准确度和精密度、基质效应、回收率、残留效应、稀释可靠性、稳定性等指标均符合接受标准，可用于志愿者血浆样品的常规测定。

2.5 安全性评价指标

试验过程中将对以下方面进行临床安全性评估：①任何自发报告的和所有直接观察到的不良事件、严重不良事件；②生命体征、体格检查中的任何异常改变；③试验期间的实验室检查、心电图检查异常。

试验过程由医生进行监护，注意观察和询问志愿者的各种反应，及时记录不良事件的性质、发生频率、处置及转归情况。

2.6 统计分析

本研究考察的主要药动学（PK）参数为 c_{max}、$AUC_{0\to t}$、$AUC_{0\to\infty}$，次要 PK 参数包括 t_{max}、$t_{1/2}$、末端消除速率常数 λ_z。对 PK 参数 c_{max}、$AUC_{0\to t}$、$AUC_{0\to\infty}$进行对数变换后进行多因素方差分析，方差分析模型中服药顺序、制剂、周期作为固定效应因素，志愿者（服药顺序）作为随机效应因素。PK 参数的双单侧 *t* 检验结果为 $P<0.05$ 时被认为有统计学意义。当 PK 参数几何均数比值的 90% 置信区间

完全落在 80.00%～ 125.00%时，说明 **1** 口溶膜和 **1** 片生物等效。

2.7 药动学试验结果

2.7.1 志愿者人群及完成情况

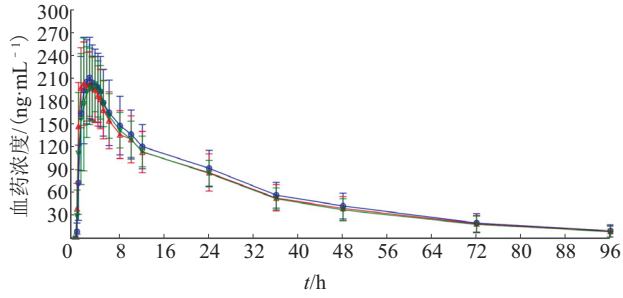
空腹试验中，36 例（100%）完成了前 1 个周期服药，35 例（97.2%）完成了前 2 个周期服药，31 例（86.1%）完成了 3 个周期服药。志愿者退出的原因为失访或主动退出。餐后试验中，32 例（100%）完成了第 1 个周期服药，31 例（96.9%）完成了第 2 个周期服药，退出原因为不良事件。人口统计学特征：空腹试验志愿者年龄（25.9±6.09）岁，体质量（63.17±8.58）kg，体质量指数（22.53±2.29）kg/m^2；餐后试验志愿者年龄（25.5±7.27）岁，体质量（64.36±9.13）kg，体质量指数（21.85±2.48）kg/m^2。

2.7.2 药动学参数

应用 WinNonlin 8.1 软件计算 PK 参数，用 SAS 9.4 软件对 PK 参数集进行统计分析。志愿者空腹及餐后条件下采用不同给药方式单次口服 **1** 口溶膜或 **1** 片后的 PK 参数结果如表 1 所示，平均血药浓度 - 时间曲线如图 1 和图 2 所示。

2.7.3 生物等效性评价

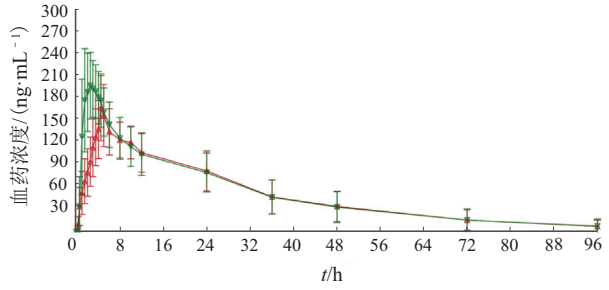
在空腹试验中对饮水和不饮水条件下 **1** 口溶膜与 **1** 片剂的生物等效性进行了评价。结果显示：不饮水条件下，**1** 口溶膜与 **1** 片的 c_{max}、$AUC_{0\to t}$ 和 $AUC_{0\to\infty}$ 几何均数比值及其 90%置信区间分别为 95.64%（90.21%，101.39%）、106.63%（99.99%，113.72%）、107.10%（99.90%，114.81%）。三者 90%置信区间均落在接受范围（80.00%～ 125.00%）



○—口溶膜不给水组（n=35）；△—口溶膜给水组（n=35）；▽—片剂给水组（n=32）。

图 1 空腹试验志愿者的平均血药浓度 - 时间曲线

Fig.1 Mean Plasma Concentration-time Curves of **1** in Volunteers under Fasting Conditions



△—口溶膜给水组（n=31）；▽—片剂给水组（n=31）。

图 2 餐后试验志愿者的平均血药浓度 - 时间曲线

Fig.2 Mean Plasma Concentration-time Curves of **1** in Volunteers under Fed Conditions

表 1 志愿者空腹 / 餐后口服给药后的 PK 参数 [1)]

Tab.1 PK Parameters of **1** in Volunteers after Oral Administration under Fasting/Fed Conditions

药动学参数（单位）	空腹给药			餐后给药	
	A 组（n=35）	B 组（n=35）	C 组（n=32）	B 组（n=31）	C 组（n=31）
c_{max} /（ng·mL^{-1}）	230.70±51.78 (22.45)	220.50±47.25 (21.43)	238.5±41.35 (17.34)	178.99±40.402 (22.57)	227.40±40.25 (17.70)
$AUC_{0\to t}$ /（h·ng·mL^{-1}）	5 770.47± 1 462.14 (25.34)	5 494.59± 1 441.75 (26.24)	5 400.23± 1 090.04 (20.19)	4 694.10± 1 605.11 (34.19)	4 951.53± 1 767.89 (35.70)
$AUC_{0\to\infty}$ /（h·ng·mL^{-1}）	6 162.35± 1 768.67 (28.70)	5 851.89± 1 748.60 (29.88)	5 752.67± 1 401.93 (24.37)	5 017.78± 1 980.34 (39.47)	5 309.98± 2 225.48 (41.91)
t_{max} [2)]/h	2.00 (1, 4.5)	1.50 (1, 4.5)	2.00 (0.5, 4.5)	4.50 (2.5, 12)	2.00 (0.5, 4.5)
$t_{1/2}$ /h	22.37±6.78 (30.32)	22.11±6.14 (27.76)	22.11±6.40 (28.92)	20.54±7.34 (35.75)	20.54±7.34 (39.24)
λ_z /h^{-1}	0.033±0.008 (24.41)	0.033±0.008 (23.04)	0.034±0.009 (25.88)	0.037±0.010 (27.85)	0.037±0.012 (32.83)

注：[1)] 括号外数据是$\bar{x}\pm s$，括号内为变异系数（coefficient of variation，CV）/%；[2)] t_{max} 行采用中位数，括号内为上下限。

内，表明 **1** 口溶膜（空腹、不饮水时）与 **1** 片生物等效。

饮水条件下，**1** 口溶膜与 **1** 片 c_{max}、$AUC_{0\to t}$ 和 $AUC_{0\to\infty}$ 几何均数比值及其 90％置信区间分别为 92.14％（87.49％，97.03％）、100.76％（93.91％，108.11％）、100.82％（93.71％，108.48％）。同样，三者 90％置信区间均落在接受范围内，表明 **1** 口溶膜（空腹、饮水时）与 **1** 片生物等效。

在餐后试验中，**1** 口溶膜与 **1** 片 c_{max}、$AUC_{0\to t}$ 和 $AUC_{0\to\infty}$ 几何均数比值及其 90％置信区间分别为 77.70％（71.83％，84.04％）、95.46％（91.46％，99.63％）、95.59％（91.39％，99.97％），$AUC_{0\to t}$ 和 $AUC_{0\to\infty}$ 均落在接受范围之内，但 c_{max} 未落在接受范围内，说明 **1** 口溶膜（餐后、饮水时）与 **1** 片生物不等效。

2.7.4　安全性评估

本研究中共有 68 例志愿者被纳入安全性评价。共发生 33 例次不良事件，其中 **1** 口溶膜试验组共有 17 例志愿者发生 21 例次不良事件，不良事件发生率为 16.7％（17/102）；**1** 片试验组共有 11 例志愿者发生 13 例次不良事件，不良事件发生率为 17.4％（11/63）。所有不良事件严重程度均为 1 级。本研究中无严重不良事件发生。上述结果表明，健康志愿者空腹及餐后单次口服 **1** 口溶膜（10 mg）的总体安全性良好。

3　讨论

本研究中，**1** 口溶膜在空腹给水或不给水条件下 2 h（1 ～ 4.5 h）内达到最大血浆浓度，消除半衰期为 22 h 左右，与 **1** 片（希爱力）一致；在餐后条件下，其达峰时间为 4.5 h（2.5 ～ 12 h），**1** 片为 2.00 h（0.5 ～ 4.5 h），血药浓度达峰时间延迟，表明与空腹状态相比，**1** 口溶膜与高脂饮食同服会引起显著的吸收延迟。**1** 口溶膜试验（高脂餐后）组的 c_{max} 和 AUC 与空腹条件相比分别降低 18.8％和 14.6％，并且 t_{max} 滞后 2.5 h，餐后试验 c_{max} 未落在接受范围内，且 c_{max} 经对数转换后的方差分析表明有统计学差异（P<0.05）。文献[8]报道，**1** 的吸收速率和吸收程度不受食物摄入量的影响。因此推测餐后试验结果出现未等效的原因是 **1** 的口溶膜与片剂在处方组成、制备工艺上存在巨大差异，使得二者在人体内的溶出过程完全不同，特别在高脂餐后，口溶膜中的高分子材料在油脂存在的情况下大幅延缓了药物的溶出速度，这也提示受试 **1** 口溶膜不可与食物同服。

参考文献：

[1] PORST H. IC351（tadalafil, Cialis）: update on clinical experience［J］. *Int J Impot Res*, 2002, **14**(Suppl 1): S57-S64.

[2] 姜　辉, 邓春华, 商学军，等. “他达拉非 5 mg 每日一次治疗勃起功能障碍”中国专家共识［J］. 中国男科学杂志, 2018, **32**(1): 57-62.

[3] 刘　冬, 韩鸿璨, 王　骏. 中国他达拉非片生物等效性试验研究现状及其审评要求［J］. 中文科技资料目录 - 中草药, 2022, **45**(5): 828-832.

[4] MAHBOOB M B H, RIAZ T, JAMSHAID M, *et al*. Oral films: a comprehensive review［J］. *Int Curr Pharm J*, 2016, **5**(12): 111-117.

[5] KHAN Q U, SIDDIQUE M I, SARFRAZ M, *et al*. Oral dispersible films from product development to end-user acceptability: a review［J］. *Crit Rev Ther Drug Carrier Syst*, 2022, **39**(1): 33-64.

[6] RADICIONI M, CASTIGLIONI C, GIORI A, *et al*. Bioequivalence study of a new sildenafil 100 mg orodispersible film compared to the conventional film-coated 100 mg tablet administered to healthy male volunteers［J］. *Drug Des Devel Ther,* 2017, **11**: 1183-1192.

[7] DEBRUYNE F M, GITTELMAN M, SPERLING H, *et al*. Time to onset of action of vardenafil: a retrospective analysis of the pivotal trials for the orodispersible and film-coated tablet formulations［J］. *J Sex Med*, 2011, **8**(10): 2912-2923.

[8] WRIGHT P J. Comparison of phosphodiesterase type 5（PDE5）inhibitors［J］. *Int J Clin Pract*, 2006, **60**(8): 967-975.

[9] PARK S I, HEO S H, KIM G, *et al*. Comparison of tadalafil pharmacokinetics after administration of a new orodispersible film versus a film-coated tablet［J］. *Drug Des Devel Ther*, 2018, **12**: 935-942.