

· 临床研究 ·

阿齐沙坦片在中国健康人体内的生物等效性评价

曹端文¹ 李 蒲¹ 左 荣¹ 刘小健¹ 胡锦涛¹ 魏筱华^{1,2}
(南昌大学第一附属医院 1 GCP 中心 2 药学部 南昌 330006)

[摘要] 目的: 评价阿齐沙坦片受试制剂与参比制剂在中国健康人体内的生物等效性和观察两制剂的安全性。方法: 采用单中心、随机、开放、单次给药、双周期、双交叉设计。将空腹给药和餐后给药的受试者均随机分成 2 组, 每组分别口服阿齐沙坦受试制剂和参比制剂 40 mg, 采血至服药后 72 h, 离心分离血浆, 以高效液相色谱-串联质谱法(HPLC-MS/MS)测定血浆阿齐沙坦的浓度, 采用 Phoenix WinNonlin 6.4 计算药动学参数。结果: 建立的 HPLC-MS/MS 检测方法在浓度为 10 ~ 8 000 ng·mL⁻¹ 范围内线性关系良好, 最低定量下限为 10 ng·mL⁻¹, 批内及批间精密度 RSD 均小于 15%。受试者空腹口服受试制剂和参比制剂后, 血浆阿齐沙坦的主要药动学参数分别为: C_{\max} (4 308.00 ± 948.75) 和 (4 728.29 ± 1 071.03) ng·mL⁻¹; T_{\max} (2.60 ± 0.93) 和 (2.50 ± 0.93) h; AUC_{0-72h} (3.72 ± 1.17) × 10⁴ 和 (3.86 ± 1.13) × 10⁴ h·ng·mL⁻¹。受试者餐后口服受试制剂和参比制剂后, 血浆阿齐沙坦的主要药动学参数分别为: C_{\max} (4 707.92 ± 1 103.33) 和 (5 130.42 ± 995.81) ng·mL⁻¹; T_{\max} (2.69 ± 1.37) 和 (2.15 ± 0.65) h; AUC_{0-72h} (3.47 ± 0.73) × 10⁴ 和 (3.69 ± 0.67) × 10⁴ h·ng·mL⁻¹。空腹和餐后试验受试制剂与参比制剂的 C_{\max} , AUC_{0-t} , $AUC_{0-\infty}$ 几何均值比的 90% 置信区间均在 80.00% ~ 125.00% 范围内, 符合生物等效性要求。本试验中无严重不良事件发生, 所有不良事件均为 I 级, 结果为消失、缓解或稳定。结论: 阿齐沙坦片受试制剂与参比制剂具有生物等效性, 在健康受试者中安全、耐受。

[关键词] 阿齐沙坦; 生物等效性; 药动学; HPLC-MS/MS

[中图分类号] R972.4 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1003-3734(2020)01-0063-06

Bioequivalence of azilsartan tablets in Chinese healthy volunteers

CAO Duan-wen¹, LI Pu¹, ZUO Rong¹, LIU Xiao-jian¹, HU Jin-fang¹, WEI Xiao-hua^{1,2}
(1 Clinical Trial Institution, 2 Department of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330006, China)

[Abstract] **Objective:** To evaluate the bioequivalence and safety of generic formulation of azilsartan (test) and the original brand (reference). **Methods:** This study was designed as single-center, randomized, open-label, single-dose, two-period, two-sequence, and self-crossover. Subjects participated in fasting trial or in fed trial were randomly divided into 2 groups receiving a single dose of azilsartan test or reference (40 mg), respectively. Blood were collected up to 72 h after drug administration and azilsartan levels in plasma were determined by HPLC-MS/MS. Pharmacokinetics of each subject were calculated and analyzed with Phoenix WinNonlin 6.4. The safety of subjects during hospitalization was monitored by research doctors and nurses. **Results:** The linear calibration range of the established HPLC-MS/MS method was 10 ~ 8 000 ng·mL⁻¹ with an LLOQ of 10 ng·mL⁻¹ for azilsartan in human plasma. The intra- and inter-batch standard deviations of precision were less than 15%. The pharmacokinetic parameters of the test and reference formulations under fasting conditions were as follows: C_{\max} (4 308.00 ±

[作者简介] 曹端文, 男, 博士, 主要从事药物临床试验机构管理与心血管纳米材料研究。联系电话: (0791) 88695125, E-mail: dwysss66@163.com。

[通讯作者] 魏筱华, 女, 硕士生导师, 主任药师, 主要从事药物临床试验机构管理与临床药理。联系电话: (0791) 88692155, E-mail: wxh-hello@163.com。胡锦涛, 女, 副主任药师, 主要从事药物临床试验机构管理与临床药理。联系电话: (0791) 88693112, E-mail: hujinfang333@126.com。

948.75) and $(4728.29 \pm 1071.03) \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$, T_{\max} (2.60 ± 0.93) and $(2.50 \pm 0.93) \text{ h}$, $\text{AUC}_{0-72\text{h}}$ $(3.72 \pm 1.17) \times 10^4$ and $(3.86 \pm 1.13) \times 10^4 \text{ h} \cdot \text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$. The pharmacokinetic parameters of the test and the reference formulations under fed conditions were as follows: C_{\max} (4707.92 ± 1103.33) and $(5130.42 \pm 995.81) \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$, T_{\max} (2.69 ± 1.37) and $(2.15 \pm 0.65) \text{ h}$, $\text{AUC}_{0-72\text{h}}$ $(3.47 \pm 0.73) \times 10^4$ and $(3.69 \pm 0.67) \times 10^4 \text{ h} \cdot \text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$. The 90% confidence interval for the ratio of C_{\max} , AUC_{0-t} and $\text{AUC}_{0-\infty}$ under fasting and fed conditions were all within the bioequivalence acceptance range of 80.00% ~ 125.00%. No serious adverse events accrued in this trial. All adverse events were grade I, and disappeared, relieved or stabilized. **Conclusion:** The generic formulation of azilsartan was bioequivalent to the reference marketed brand. Both the azilsartan formulations were well tolerated.

[Key words] azilsartan; bioequivalence; pharmacokinetics; HPLC-MS/MS

高血压是一种危害人类健康的常见疾病,也是心脑血管疾病的主要诱因,全球约有14亿(2010年)高血压病患者,且患病人数呈明显上升趋势^[1-3]。血管紧张素受体拮抗剂(angiotensin receptor inhibitors, ARBs)是临床现行抗高血压病的一类常用药物,具有降压效果好、不良反应少、耐受性高等特点^[4-5]。阿齐沙坦是新一代选择性血管紧张素 II 1 型受体拮抗剂,通过选择性阻断血管紧张素 II 与 AT_1 受体结合(对 AT_1 受体的亲和力比 AT_2 受体高 10 000 倍以上),从而阻断血管紧张素 II 引起的血管收缩、醛固酮分泌等升血压效应。其降血压作用不依赖血管紧张素 II 合成途径,避免了 ACEI 对缓激肽水平的影响,具有平稳降压、减少咳嗽的优点^[6]。与同类药物坎地沙坦西酯和奥美沙坦酯相比,阿齐沙坦降低 24 h 血压的作用更强、安全性更高^[7-8],具有临床用药选择优势。

阿齐沙坦片(Azilva[®])于2012年1月在日本获准上市,目前在国内外尚未上市销售,阿齐沙坦片仿制药对增加我国高血压患者用药选择和降低长期用药经济负担具有重要意义。根据文献调研结果,暂未见阿齐沙坦片的人体生物等效性研究的报道,缺少相关数据指导该药进行生物等效性评价。本研究根据《以药动学参数为终点评价指标的化学药物仿制药人体生物等效性研究技术指导原则》及相关文献报道的阿齐沙坦相关药动学^[9],拟通过中国健康受试者在空腹及餐后口服阿齐沙坦片受试制剂与原研药品(Azilva[®]),评价两制剂的生物等效性,为后续的研究以及临床应用提供参考。

资料与方法

1 药品、试剂与仪器

受试制剂(T):阿齐沙坦片,江苏恒瑞医药股份

有限公司,批号:16092651,规格:每片40 mg,含量100.9%;参比制剂(R):阿齐沙坦片(商品名:Azilva[®]),日本武田药品工业株式会社,批号:AH757,规格:每片40 mg,含量102.0%;阿齐沙坦对照品,含量99.8%,批号:RS1118141013,江苏恒瑞医药股份有限公司;阿齐沙坦-d5(内标),化学纯度99.2%,同位素纯度99.5%,批号:1344-064A1, TLC Pharmaceutical Standard; 甲醇、乙腈(色谱纯, Merck 公司);甲酸(质谱级, Fisher 公司);质谱级水(Merck 公司);蒸馏水(Watsons 公司)。

LC-10AD 液相色谱(日本岛津公司); CTC PAL 自动进样器(CTC Analytics AG 公司); API 4000 质谱仪(Applied Biosystems/ MDS Sciex)。

2 受试者选择

本研究经南昌大学第一附属医院医学伦理委员会批准后实施,参与研究的所有受试者均已自愿签署知情同意书。

主要入选标准:①年龄 ≥ 18 周岁的男性和女性。②男性体重 $\geq 50 \text{ kg}$,女性体重 $\geq 45 \text{ kg}$, BMI: 19.0 ~ 26.0。③体格检查、生命体征、血常规、尿常规、血生化、心电图检查均正常或异常无临床意义。④3个月内无妊娠或生育计划。

主要排除标准:①对本品及其辅料过敏。②首次服用研究药物前28 d内服用了任何改变肝酶活性的药物。③首次服用研究药物前14 d内服用了任何药物。④试验前3个月内参加过其他临床试验者。⑤试验前3个月献血或大量失血超450 mL。⑥试验前1年内有药物滥用史和/或酗酒史。

本研究共入选60例中国健康男性和女性受试者,其中空腹给药试验36例,餐后给药试验24例。

3 试验方法

选用中国健康受试者空腹和餐后用药,采用两制剂、两周期、两序列、随机、开放、自身交叉设计进行研究,空腹给药试验和餐后给药试验依次进行。筛选合格的受试者于试验前1 d办理入住,晚餐后禁食不禁水。次日早晨用240 mL温开水送服T或R药1片(餐后组受试者在给药前半小时开始进食高脂高热餐,给药前进食完),给药前1 h和给药后2 h禁止饮水,服药后避免剧烈运动,给药后4 h内保持坐位或半卧位,服药4 h后进食。服药前1 h内采集0 h血,服药后0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 4, 6, 8, 12, 16, 24, 48, 72 h采集肘静脉血4 mL,然后于3 500 r·min⁻¹ 2~8℃离心10 min,所得血浆存放于-70℃冰箱保存待测。清洗期7 d后交叉给药,流程同上。

研究期间,研究医生和护士询问受试者主观感受和密切观察可能会出现不良事件。在服药前1 h内和服药后1, 2, 8, 24, 48, 72 h测受试者生命体征(包括体温、脉搏及坐位血压),同时及时处理研究过程中出现的不良事件。受试者完成2周期研究后,进行体格检查和实验室检查,达到出组条件后出组完成研究。

4 血浆阿齐沙坦浓度测定方法

4.1 色谱和质谱条件 色谱柱: Venusil XBP C₁₈柱(100A, 50 mm×2.1 mm, 3 μm); 流动相: A相为5%的乙腈含0.1%甲酸, B相为95%的乙腈含0.1%甲酸; 梯度洗脱(程序见表1); 流速为0.400 mL·min⁻¹; 柱温: 40℃; 进样量10 μL。

表1 梯度洗脱程序

时间/min	流速/mL·min ⁻¹	B%
0.10	0.400	40
0.50	0.400	40
2.00	0.400	50
2.10	0.400	90
3.00	0.400	90
3.10	0.400	40
4.50	0.400	40

质谱条件: 电喷雾离子源, 正离子模式多反应监测。离子源参数设置: 离子喷雾电压5 000 V, 气帘气压力30 psi, 源内气体1和2压力45 psi, 温度600℃。阿齐沙坦和内标阿齐沙坦-d₅离子对分别为: *m/z* 457.1→279.1和*m/z* 462.2→284.2。

4.2 血浆样品预处理 取血浆样品40 μL加入到96

孔板中, 加入内标工作溶液60 μL(150 ng·mL⁻¹), 室温下涡旋混匀约30 s。再加入500 μL的乙腈, 于室温条件下, 涡旋混匀5 min, 将上述样本板于4℃, 4 000 r·min⁻¹离心10 min。转移40.0 μL上清液至另一干净的96孔板中, 再加入560 μL 40%乙腈, 涡旋混匀5 min, 置于自动进样器中, 进样。

5 方法学考察

5.1 系统适用性 按“4.2”项下方法, 处理定量下限(LLOQ)浓度的样本, 于每个分析批次开始前连续6次测定该样本, 进行系统适用性考察。结果显示: 阿齐沙坦/内标物峰面积比的RSD为0.1%~8.6%, 均小于15%。

5.2 选择性 取6个不同来源的空白血浆, 以50%甲醇替代内标溶液, 其余按“4.2”项下方法处理, 获得的色谱图和血浆中加入待测物与内标的LLOQ浓度的样本色谱图进行比较分析。在上述条件下, 血浆中内源性物质对待测物及内标物的最大干扰值均为0.0%, 不干扰测定。

5.3 标准曲线和LLOQ 配制浓度为10.0, 20.0, 50.0, 200, 1 000, 4 500, 7 200, 8 000 ng·mL⁻¹的血浆样本, 按“4.2”项下方法处理后进样分析。以阿齐沙坦峰面积与内标物峰面积的比值与其浓度(*C*)采用加权(权重因子1/*C*²)回归法进行回归, 回归方程: $y = 0.00548x + 0.00421$ ($r = 0.9991$), 在10~8 000 ng·mL⁻¹范围内线性关系良好。根据多批次LLOQ样本测定结果计算相对误差, 批内RSD及批间RSD均小于10%, 因此LLOQ为10 ng·mL⁻¹。

5.4 基质效应 低、中、高3个浓度(30, 4 000, 6 400 ng·mL⁻¹)下, 内标归一化基质效应因子(待测物基质因子/内标基质因子)分别为0.8%, 1.1%, 3.0%, 均小于15%。

5.5 精密度、准确度和回收率 配制LLOQ、低浓度、几何均值中浓度、中浓度、高浓度5个浓度的阿齐沙坦质控样本(10, 30, 300, 4 000, 6 400 ng·mL⁻¹), 每个浓度6份, 按“4.2”项下方法处理后进样分析, 连续测定3 d, 以当日测得的浓度计算批内和批间的准确度与精密度。用低、中、高3个浓度水平的样本计算血浆提取样品加内标的峰面积比率, 与空白血浆经提取后的样品再加入待测物和内标后所得的峰面积比率进行比较, 计算回收率。结果显示, 批内准确度偏差为-3.3%~6.0%, 批间准确度偏差为-1.5%~3.0%; 批内精密度均≤7.1%, 批间精密度偏差均≤5.8%。低、中、高浓度阿齐沙坦的提

取回收率的 RSD 分别为 4.5% , 3.8% , 3.8% , 内标物提取回收率 RSD 为 5.7% 。

5.6 稳定性 人全血室温放置 2 h , 前处理过程中血浆室温放置 20.8 h , 制备后的样本在 8 °C 放置 137.8 h , 人血浆样品于 - 80 °C 进行 5 次冻融循环 , 人血浆样品在 - 20 °C / - 80 °C 条件下冻存 38 d 和 52 d , 以上处理条件下的阿齐沙坦稳定性均良好。

6 统计学处理

运用软件 Phoenix WinNonlin 6.4 计算每例受试者的药动学参数。实测值: C_{max} , T_{max} ; 计算值: AUC_{0-1} , $AUC_{0-\infty}$, λ_z , $t_{1/2}$, V_d/F , CL/F , F 。将主要药动学参数 C_{max} , AUC_{0-1} , $AUC_{0-\infty}$ 经过对数转换后 , 进行方差分析、双单侧 t 检验和 90% 置信区间分析。如在等效区间(80.00% ~ 125.00%) 之内 , 判断为两制剂生物等效。 T_{max} 经非参数检验 , 比较受试制剂和参比制剂 T_{max} 的差异。

结 果

1 一般资料

所有入选并服药的受试者基本情况见表 2 。空腹试验入组 36 例 , 完成试验 35 例 , 纳入药动学分析

35 例; 餐后试验共入组 26 例 , 脱落 2 例(未服药脱落 1 例 , 服药后脱落 1 例) 24 例完成两周期给药及随访 , 纳入药动学分析 24 例。

表 2 受试者基本情况 $\bar{x} \pm s$

项目	空腹试验(n = 36)	餐后试验(n = 25)
年龄/岁	24.0 ± 1.5	23.6 ± 4.1
体重/kg	60.9 ± 7.3	60.2 ± 7.5
身高/cm	165.0 ± 7.0	165.0 ± 7.0
体重指数/kg·m ⁻²	22.2 ± 1.4	22.0 ± 1.6

2 血药浓度-时间曲线

健康志愿者空腹或餐后口服受试制剂和参比制剂 40 mg 后 , 阿齐沙坦的平均血药浓度-时间曲线见图 1 , 主要药动学参数见表 3 。结果均显示受试制剂的药动学特征与参比制剂的药动学特征比较相似 , 空腹及餐后条件下的 $AUC_{0-1} / AUC_{0-\infty}$ 比值均大于 98% , 表明本研究设计的采血时间跨度合理 , 可获得准确的阿齐沙坦药动学参数。此外 , 还可以发现空腹和餐后条件下的阿齐沙坦药动力学参数基本相似 , 表明食物对阿齐沙坦的药动学无明显影响。

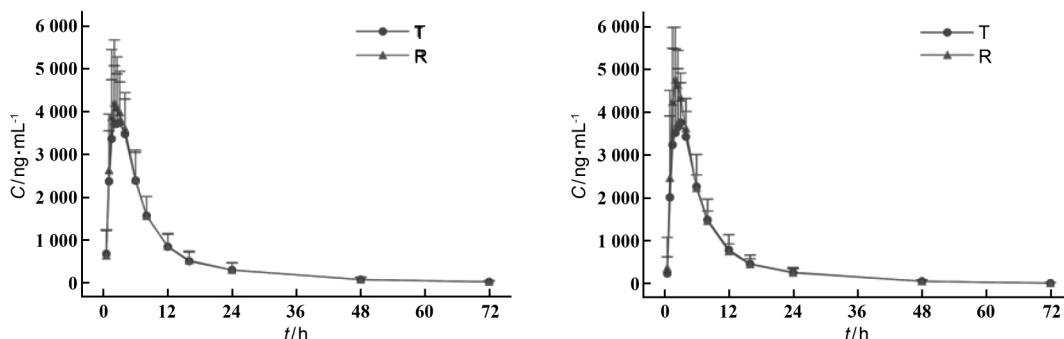


图 1 健康受试者空腹 (A) 和餐后 (B) 单次口服 40 mg 阿齐沙坦片受试制剂和参比制剂后平均血药浓度-时间曲线(空腹组 n = 35; 餐后组 n = 24; $\bar{x} \pm s$)

表 3 健康受试者空腹和餐后单次口服 40mg 阿齐沙坦片受试制剂和参比制剂后的主要药动学参数 $\bar{x} \pm s$ (% CV)

药动学参数	参比制剂	受试制剂
空腹(n = 35)		
$C_{max} / ng \cdot mL^{-1}$	4 728.29 ± 1 071.03(22.65)	4 308.00 ± 948.75(22.02)
T_{max}^a / h	2.00(1.5 ~ 4)	2.50(1.5 ~ 4)
$AUC_{0-1} / \times 10^4 h \cdot ng \cdot mL^{-1}$	3.86 ± 1.13(29.16)	3.72 ± 1.17(31.35)
$AUC_{0-\infty} / \times 10^4 h \cdot ng \cdot mL^{-1}$	3.90 ± 1.16(29.76)	3.76 ± 1.20(31.95)
$\lambda_z / \times 10^{-2} h^{-1}$	6.30 ± 0.91(14.38)	6.41 ± 0.97(15.08)
$t_{1/2} / h$	11.23 ± 1.60(14.30)	11.05 ± 1.71(15.49)
$AUC_{\%} \text{ Extrap} / \%$	1.03 ± 0.62(60.61)	1.20 ± 0.70(57.95)

药动学参数	参比制剂	受试制剂
餐后 (n = 24)		
$C_{max} / \text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$	5 130.42 ± 995.81 (19.41)	4 707.92 ± 1 103.33 (23.44)
T_{max}^a / h	2 (1.5 ~ 4)	2.25 (1.5 ~ 6)
$AUC_{0-1} / \times 10^4 \text{ h} \cdot \text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$	3.69 ± 0.67 (18.18)	3.47 ± 0.73 (21.06)
$AUC_{0-\infty} / \times 10^4 \text{ h} \cdot \text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$	3.72 ± 0.68 (18.26)	3.51 ± 0.74 (21.19)
$\lambda_z / \times 10^{-2} \text{ h}^{-1}$	6.35 ± 0.84 (13.25)	6.44 ± 0.84 (13.10)
$t_{1/2} / \text{h}$	11.09 ± 1.38 (12.45)	10.94 ± 1.44 (13.20)
AUC_% Extrap / %	0.84 ± 0.36 (42.67)	1.11 ± 0.50 (45.39)

a: T_{max} 用中位数(最小值,最大值)表示

3 生物等效性分析

用 Mixed linear model 估计 2×2 交叉设计的主要 PK 参数的对数效应关系,计算受试者空腹或餐后服用阿齐沙坦片受试制剂和参比制剂后的主要 PK 参数 (AUC_{0-1} , $AUC_{0-\infty}$ 和 C_{max}) 的几何均数之比

及其 90% 置信区间,评价结果如表 4 所示。空腹和餐后条件下阿齐沙坦片的 C_{max} , AUC_{0-1} , $AUC_{0-\infty}$ 的几何均值比值的 90% 置信区间均在 80.00% ~ 125.00% 范围以内,符合生物等效标准。

表 4 受试者空腹和餐后口服阿齐沙坦片受试制剂及参比制剂后的生物等效性评价结果

参数	几何均值及比值			受试者个体内 变异 / %	90% 置信 区间 / %	把握度 / %
	受试制剂 (T)	参比制剂 (R)	T/R / %			
空腹						
$C_{max} / \text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$	4 210.36	4 620.45	91.12	12.36	86.69 ~ 95.78	99.63
$AUC_{0-1} / \times 10^4 \text{ h} \cdot \text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$	3.55	3.71	95.54	8.09	92.46 ~ 98.71	>99.99
$AUC_{0-\infty} / \times 10^4 \text{ h} \cdot \text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$	3.59	3.75	95.71	7.93	92.69 ~ 98.82	>99.99
餐后						
$C_{max} / \text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$	4 558.52	5 037.89	90.48	19.42	82.25 ~ 99.54	69.25
$AUC_{0-1} / \times 10^4 \text{ h} \cdot \text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$	3.39	3.63	93.41	6.61	90.41 ~ 96.52	>99.99
$AUC_{0-\infty} / \times 10^4 \text{ h} \cdot \text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$	3.43	3.66	93.67	6.49	90.71 ~ 96.73	>99.99

4 安全性评价

空腹试验有安全性指标记录的 36 例受试者纳入安全性评价。受试制剂组有 6 例共发生 8 例次不良事件;参比制剂组有 11 例受试者发生 14 例次不良事件。餐后试验有安全性指标记录的 25 例受试者纳入安全性评价。受试制剂组共有 9 例受试者发生 11 例次不良事件;参比制剂组共有 9 例受试者发生 13 例次不良事件。与研究药物很可能相关的不良事件有:低血压、心率升高、腹泻、头晕、乏力。与研究药物可能相关的不良事件有:丙氨酸氨基转移酶升高、白细胞计数升高、体温升高、心电图高电压、胆红素升高、血肌酸磷酸激酶 MB 同工酶升高、呕吐、喉部不适、凝血酶时间延长、睑腺炎、低血糖、流感样疾病。可能无关的不良事件有:足癣、尿白细胞

增高。本试验中所有不良事件均为 I 级,无重度不良事件及严重不良事件发生,所有不良事件结果为消失、缓解或稳定。

讨 论

阿齐沙坦属于低溶解度、低渗透性的 BCS IV 类药物。本研究以药动学参数 (AUC , C_{max}) 为主要分析指标,评价国产阿齐沙坦片与原研药在中国健康人体内的吸收速度和程度差异。参考前期健康成年受试者单次口服阿齐沙坦片的 C_{max} 和 AUC 个体内变异程度,假设单侧 $\alpha = 0.05$, $\beta = 0.2$, 90% 置信区间为 80.00% ~ 125.00%, 空腹组 T 和 R 均值比值 0.90 ~ 1.11, 餐后组 T 和 R 均值比值 0.95 ~ 1.05, 通过 PASS 软件计算空腹和餐后组需要的样本量分

别为 30 例和 19 例。考虑脱落,空腹和餐后试验最终确定的样本量分别为 36 例和 24 例。由于阿齐沙坦原型为活性物质,其代谢产物没有明显的药理学活性,采用经方法学验证的 HPLC-MS/MS 测定受试者服药后血浆中阿齐沙坦的血浆浓度。所得结果表明:健康受试者空腹或餐后单次口服受试制剂及参比制剂 Azilva[®] (剂量 40 mg) 后两制剂的 C_{\max} , AUC_{0-1} , $AUC_{0-\infty}$ 的几何均值比值 (T/R) 的 90% 置信区间均在 80.00% ~ 125.00% 范围内,符合生物等效性评价标准。

多因素方差分析显示,空腹组阿齐沙坦 AUC_{0-1} , $AUC_{0-\infty}$ 及 C_{\max} 周期效应的 P 值 >0.05 , 不存在周期效应,不影响制剂的生物等效性评价,其生物等效性结果可靠。多因素方差分析显示,餐后组阿齐沙坦 C_{\max} 周期效应的 P 值 >0.05 , 不存在周期效应,不影响制剂的生物等效性评价。 AUC_{0-1} , $AUC_{0-\infty}$ 周期效应的 P 值 <0.05 , 存在一定的周期效应。然而,由于受试者每周给药前血药浓度均低于定量下限,可排除由于洗脱期时间不够引起的 AUC_{0-1} , $AUC_{0-\infty}$ 周期间效应。参比制剂 AUC_{0-1} , $AUC_{0-\infty}$ 两周期几何均值比值 (第一周期/第二周期) 分别为 109.8% 和 109.7%, 受试制剂 AUC_{0-1} , $AUC_{0-\infty}$ 两周期几何均值比值 (第一周期/第二周期) 分别为 105.9% 和 105.7%, 因此周期效应对受试制剂与参比制剂 AUC_{0-1} , $AUC_{0-\infty}$ 的影响基本相等。由于本研究为双周期、双交叉、单次给药设计,受试者人群为健康受试者,而阿齐沙坦为非内源性物质,所以餐后组研究表现出现的周期效应是可以接受的,生物等效性结果可靠。

[参 考 文 献]

- [1] MILLS KT, BUNDY JD, KELLY TN, *et al.* Global disparities of hypertension prevalence and control: a systematic analysis of population-based studies from 90 countries [J]. *Circulation*, 2016, 134(6): 441-450.
- [2] LLOYD-SHERLOCK P, BEARD J, MINICUCI N, *et al.* Hypertension among older adults in low- and middle-income countries: prevalence, awareness and control [J]. *Int J Epidemiol*, 2014, 43(1): 116-128.
- [3] ADLER AJ, PRABHAKARAN D, BOVET P, *et al.* Reducing cardiovascular mortality through prevention and management of raised blood pressure: a world heart federation roadmap [J]. *Glob Heart*, 2015, 10(2): 111-122.
- [4] DUDKOWSKI C, KARIM A, ZHAO Z, *et al.* Single-Center Evaluation of the pharmacokinetics and safety of the angiotensin II receptor antagonist azilsartan medoxomil in mild to moderate hepatic impairment [J]. *J Clin Pharmacol*, 2018, 58(1): 48-56.
- [5] JUHASZ A, WU J, HISADA M, *et al.* Efficacy and safety of azilsartan medoxomil, an angiotensin receptor blocker, in Korean patients with essential hypertension [J]. *Clin Hypertens*, 2018, 24(2): 1-11.
- [6] HJERMITSLEV M, GRIMM DG, WEHLAND M, *et al.* Azilsartan medoxomil, an angiotensin II receptor antagonist for the treatment of hypertension [J]. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2017, 121(4): 225-233.
- [7] JUHASZ A, WU J, HISADA M, *et al.* Efficacy and safety of azilsartan medoxomil, an angiotensin receptor blocker, in Korean patients with essential hypertension [J]. *Clin Hypertens*, 2018, 24(2): 1-11.
- [8] RAKUGI H, ENYA K, SUGIURA K, *et al.* Comparison of the efficacy and safety of azilsartan with that of candesartan cilexetil in Japanese patients with grade I-II essential hypertension: a randomized, double-blind clinical study [J]. *Hypertens Res*, 2012, 35(5): 552-558.
- [9] HARRELL RE, KARIM A, ZHANG W, *et al.* Effects of age, sex, and race on the safety and pharmacokinetics of single and multiple doses of azilsartan medoxomil in healthy subjects [J]. *Clin Pharmacokinet* 2016, 55(5): 595-604.
- [10] ENYA K, SAJI BT, KATO T, *et al.* Pharmacokinetics of a single dose of azilsartan in pediatric patients: a phase 3, open-label, multicenter study [J]. *Adv Ther*, 2018, 35(8): 1181-1190.

编辑: 罗娟/接受日期: 2019-05-11