

哌柏西利胶囊空腹和餐后给药人体生物等效性研究

王倩, 潘静, 樊雪艳, 张丽丽, 陈治松, 董继宁, 赵可新, 王彦超

河北中石油中心医院药学部(河北廊坊 065000)

【摘要】目的 评价哌柏西利胶囊受试制剂(T)和参比制剂(R)在中国健康受试者空腹和餐后状态下的生物等效性和安全性。**方法** 采用单中心、随机、开放、两制剂、两序列、两周期的交叉试验设计,空腹试验和餐后试验分别入组32例和28例健康受试者,受试者随机分配到2个试验组(T-R组和R-T组),每周期给药1次,125 mg/次。采用HPLC-MS/MS法测定血浆中哌柏西利浓度,用Phoenix WinNonlin 8.3软件得出PK参数集,由非房室模型计算各受试者体内哌柏西利胶囊的药动学参数,进行统计分析,并对受试者的临床观察指标进行安全性评价。**结果** 空腹试验和餐后试验分别有31例和28例受试者完成两个周期给药。受试者空腹和餐后状态下服用哌柏西利胶囊受试制剂和参比制剂的血浆药物最大浓度(C_{max})、时间-浓度曲线下面积(AUC_{0-1} 和 $AUC_{0-\infty}$)的几何均值比值的90%置信区间均在80.00%~125.00%范围内,两制剂生物等效。整个试验过程中未发生任何严重不良事件。**结论** 受试制剂和参比制剂在中国健康志愿者空腹和进食条件下均具有生物等效性,且安全性良好。

【关键词】 哌柏西利; 生物等效性; 高效液相色谱-串联质谱; 药代动力学; 安全性

Bioequivalence study of palbociclib capsules in human under fasting and postprandial conditions

Qian WANG, Jing PAN, Xue-Yan FAN, Li-Li ZHANG, Zhi-Song CHEN, Ji-Ning DONG, Ke-Xin ZHAO, Yan-Chao WANG

Department of Pharmacy, Hebei Petrochina Central Hospital, Langfang 065000, Hebei Province, China

Corresponding author: Ke-Xin ZHAO, Email: cnpcgcp@163.com; Yan-Chao WANG, Email: 15127611112@163.com

【Abstract】Objective To evaluate the bioequivalence and safety of the test and reference preparations of palbociclib capsules in Chinese healthy subjects under fasting and postprandial conditions. **Methods** A single-center, randomized, open-label, two-drug, two-sequence and two-cycle crossover trial was designed. 32 healthy subjects were enrolled in the fasting trial and 28 healthy subjects were enrolled in the postprandial trial. The subjects were randomly assigned to two experimental groups (T-R group and R-T group), with a weekly administration of 125 mg each time. The concentration of palbociclib in plasma was determined by HPLC-MS/MS.

DOI: 10.19960/j.issn.1005-0698.202310004

通信作者: 赵可新, 硕士, 主任药师, Email: cnpcgcp@163.com

王彦超, 主管护师, Email: 15127611112@163.com

The PK parameter set was obtained by Phoenix WinNonlin 8.3 software. The pharmacokinetic parameters of palbociclib capsules in each subject were calculated by noncompartmental model and statistically analyzed. The safety of clinical observation indexes of subjects was also evaluated.

Results In the fasting and postprandial trials, 31 and 28 subjects completed two cycles of dosing, respectively. The 90% confidence intervals of the geometric mean ratios of C_{max} , AUC_{0-t} and $AUC_{0-\infty}$ of the test preparation and the reference preparation were in the range of 80.00%-125.00%, and the two preparations were bioequivalent after taking palbociclib capsules under fasting and postprandial conditions. No serious adverse events occurred throughout the trial. **Conclusion** The test and reference preparations of palbociclib capsules have bioequivalence and good safety in healthy Chinese volunteers under fasting and postprandial conditions.

【Keywords】 Palbociclib; Bioequivalence; HPLC-MS/MS; Pharmacokinetics; Safety

哌柏西利是全球首个细胞周期蛋白依赖性激酶 4 和 6 (cyclin-dependent kinases 4/6, CDK4/6) 的抑制剂^[1], 通过与不同细胞周期蛋白的相互作用调控细胞 G1/S 过程^[2]。周期蛋白 D1 和 CDK4/6 位于细胞增殖信号通路的下游, 哌柏西利通过阻滞细胞从 G1 期进入 S 期, 阻滞肿瘤细胞进展, 抑制肿瘤细胞的过度增殖和异常复制^[3], 适用于激素受体阳性、人表皮生长因子受体 2 阴性的局部晚期或转移性乳腺癌。美国 Pfizer 公司生产的哌柏西利胶囊为首个 CDK4/6 抑制剂, 最早在 2015 年 2 月经美国食品药品监督管理局 (FDA) 批准上市^[4], 并于 2018 年在中国首次获批上市^[5]。根据《国务院办公厅关于开展仿制药质量和疗效一致性评价的意见》[国办发(2016)8号]^[6]有关规定, 化学药品新注册分类实施前批准上市的仿制药, 凡未按照与原研质量和疗效一致原则审批的, 均需开展一致性评价。因此江苏奥赛康药业有限公司生产的哌柏西利胶囊(受试制剂 T, 规格: 125 mg/粒)与美国 Pfizer 公司生产的哌柏西利胶囊(参比制剂 R, 规格: 125 mg/粒)开展生物等效性试验。

试验开展之前, 江苏奥赛康药业有限公司已在化学仿制药生物等效性与临床试验备案信息平台完成哌柏西利胶囊生物等效性试验登记(备案号: 202000390-01)。本研究采用验证后的高效液相色谱-串联质谱(HPLC-MS/MS)分析方法测定血浆中哌柏西利的药物浓度, 研究健康受试者在空腹及餐后状态下, 单次口服受试制剂和参比制剂的药动学特征, 评价两制剂间的生物等效性, 并通过不良事件发生率、实验室检验结果、生命体征和体格检查等变化情况评估哌柏西利胶

囊在中国健康受试者中的安全性, 为仿制药一致性评价提供依据。

1 材料、对象与方法

1.1 仪器与试剂

API 4000 LC-MS/MS 系统和 Analyst 数据采集软件(版本 1.6.3)(美国 AB SCIEX 公司); 5810R 离心机(德国 Eppendorf 公司); XPR6UD5 千万分之五电子天平(瑞士梅特勒-托利多); Maxi Mix II 涡旋振荡器涡旋仪; ELGA Classic UV 纯水仪和 iEMS 数显微孔板振荡器(96 孔)(美国 Thermo Fisher Scientific 公司)。

哌柏西利胶囊(参比制剂 R, 美国 Pfizer 公司, 规格: 125 mg/粒, 批号: X90025); 哌柏西利胶囊(受试制剂 T, 江苏奥赛康药业有限公司, 规格: 125 mg/粒, 批号: N200501ZH); 哌柏西利对照品(Toronto Research Chemicals, 批号: 1-ZPK-125-1, 纯度 96%); 内标哌柏西利-d₄(Toronto Research Chemicals, 批号: 20-MAR-187-1, 纯度 92.1%); 甲醇、乙腈、二甲亚砜为色谱纯, 甲酸铵和甲酸(95%及以上)为分析纯, 水为纯化水。人空白血浆(潍坊高新区人民医院以及华程医院, 批号: SY-KBJZ-007、SY-KBJZ-008、SY-KBJZ-009、SY-KBJZ-011、SY-KBJZ-019、SY-KBJZ-020、SY-KBJZ-021、SY-KBJZ-025、SY-KBJZ-027、SY-KBJZ-028)。

1.2 研究对象

根据《化学药物临床药代动力学研究技术指导原则》^[7]及《药物临床试验的生物统计学指导原则》^[8], 预估本试验中哌柏西利最大血药浓度(C_{max})的个体内变异系数为 22%, 受

试制剂与参比制剂药动学参数的几何均数比值为95%，显著性水平 α 取值单侧0.05， β 取值0.2，把握度为0.8，等效性区间按照法规要求为80.00%~125.00%，采用两周期两交叉设计，经过计算得出统计学所需最低样本量为22例。另外，哌柏西利胶囊说明书显示进食显著降低个体间和个体自身的哌柏西利暴露量差异，考虑到受试者脱落及其他因素，计划空腹试验入组健康受试者32例，餐后试验入组健康受试者28例。

本研究申办方为江苏奥赛康药业有限公司，经河北中石油中心医院临床试验伦理委员会批准（批件号：IRB2020-016-01），受试者均签署知情同意书，进入本试验筛选程序。所有受试者经病史询问、体格检查、实验室检查、心电图及生命体征检查均正常或异常无临床意义，受试者在试验前90 d内未参加过其他药物/器械临床试验，未服用过研究药物。

1.3 分组及给药

1.3.1 空腹给药试验

采用单中心、随机、开放、单次给药、两周期、两交叉设计。32名健康受试者随机分配到2个试验组（T-R组和R-T组），每组16人，每周期给药1次，清洗时间为14 d。受试者于试验前1 d晚上统一进清淡饮食，而后禁食10 h以上。试验当天，给药前1 h内采集空白血后，于空腹状态下服用哌柏西利胶囊125 mg（1粒），240 mL温开水送服，服药前后1 h内禁止饮水，服药后4 h禁止进食，在服药前24 h直至整个试验结束不可饮用酒精性或含咖啡因饮品、含葡萄柚汁的产品，不可吸烟或剧烈运动。

1.3.2 餐后给药试验

采用单中心、随机、开放、单次给药、两周期、两交叉设计。28名健康受试者随机分配到2个试验组（T-R组和R-T组），每组14人，每周期给药1次，清洗时间为14 d。受试者于试验前1 d晚上统一进清淡饮食，而后禁食10 h以上，试验当天，给药前1 h内采集空白血后，给药前30 min给予受试者进食高脂高热标准餐，并在30 min内用餐完毕，开始进餐后30 min时，研究者根据给药随机表，给予受试者服用哌柏西利胶囊125 mg（1粒），240 mL温水送服。受试者服药前后1 h内禁止饮水，服药前10 h至服药后4 h禁止进食。在服药前24 h直至整个试验结

束不可饮用酒精性或含咖啡因饮品、含葡萄柚汁的产品，不可吸烟或剧烈运动。

1.4 样品采集

空腹试验在给药前1 h内以及给药后0.5, 1, 2, 3, 4, 4.5, 5, 5.5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 14, 24, 36, 48, 72, 96, 120 h分别采集静脉血4 mL；餐后试验在给药前1 h内及给药后0.5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 24, 36, 48, 72, 96, 120 h分别采集静脉血4 mL。于2~8℃条件下离心（1 700×g, 10 min）分离血浆，并将血浆分别置于测试管和备份管中，保存于-80℃冰箱中。

1.5 分析方法

1.5.1 色谱条件

色谱柱：Agilent Eclipse Plus C₁₈柱（50 mm×4.6 mm, 3.5 μm），流动相：含0.1%甲酸和5 mmol·L⁻¹甲酸铵的水溶液（A）-含0.1%甲酸的乙腈-甲醇-水（5:4:1）溶液（B），梯度洗脱（0.1~1.5 min, 30%→80% B；1.5~1.6 min, 80%→98% B；1.6~2.7 min, 98% B；2.7~2.8 min, 98%→30% B；2.8~3.5 min, 30% B）；柱温：40℃；自动进样器温度：4℃；进样体积：10 μL^[9]。

1.5.2 质谱条件

采用电喷雾离子源，正离子模式，多反应监测，离子源温度：550℃；哌柏西利和内标哌柏西利-d₄监测反应离子对分别为m/z 448.3→380.3和m/z 452.3→384.3；停留时间：150 ms；去簇电压：90 V；碰撞能量：42 eV；大致色谱保留时间：1.38 min^[9]。

1.5.3 标准曲线溶液的配制

精密称取哌柏西利对照品置于量瓶中，加入适量的稀释液（二甲亚砜）将其溶解，混匀，配制成终浓度为0.1 mg·mL⁻¹哌柏西利对照品储备液，置于-20℃冰箱中。精密量取适量储备液，加入不同体积的稀释液，制备成10.00, 20.00, 40.00, 100.00, 400.00, 800.00, 1 600.00, 2 000.00 ng·mL⁻¹的系列标准溶液。量取10 μL工作液，加入190 μL含乙二胺四乙酸二钾（EDTA-K₂）的人空白血浆，得到浓度为0.50, 1.00, 2.00, 5.00, 20.00, 40.00, 80.00, 100.00 ng·mL⁻¹的血浆系列标准溶液，保存于-20℃冰箱中。

1.5.4 内标工作液的配制

精密称取哌柏西利 $-d_4$ 对照品置于量瓶中, 加入适量的稀释液将其溶解, 混匀, 配制成终浓度为 $0.1 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ 哌柏西利 $-d_4$ 内标储备液。精密量取 $100 \mu\text{L}$ 哌柏西利 $-d_4$ 内标储备液于适宜量瓶中, 加入 9.9 mL 的稀释液将其溶解, 混匀, 配制成终浓度为 $1.0 \mu\text{L} \cdot \text{mL}^{-1}$ 的哌柏西利 $-d_4$ 内标储备液 1。量取 $400 \mu\text{L}$ 的内标储备液 1 溶液, 加入 9.6 mL 稀释液于量瓶中, 混匀, 配制成终浓度为 $40.0 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 哌柏西利 $-d_4$ 内标工作液, 保存于 -20°C 冰箱中。

1.5.5 血浆样品处理

精密量取血浆样品 $50 \mu\text{L}$ 于室温条件的 96 孔板中, 加入 $40.0 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 的哌柏西利 $-d_4$ 内标工作液 $20 \mu\text{L}$, 每孔中加入乙腈 $430 \mu\text{L}$, 于 4°C 条件下离心 ($1700 \times g$, 10 min), 移取 $150 \mu\text{L}$ 上清液至新的 96 孔板, 每孔加入 $300 \mu\text{L}$ 含 0.1% 甲酸的甲醇-水 ($2:8$) 溶液复溶, 封板后涡旋约 5 min ; 于 4°C 条件下离心 ($1700 \times g$, 5 min); 取上清液 $10 \mu\text{L}$ 进行 LC-MS/MS 分析。

1.5.6 选择性

分别取 6 个不同批次的人空白血浆, 除不加内标溶液外按照“1.5.5”项下操作, 同时 6 个不同批次的人空白血浆制备最低定量下限 (LLOQ, $0.50 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$) 样品, 按照“1.5.5”项下操作, 进样测定。

1.5.7 标准曲线与 LLOQ 考察

取“1.5.3”项下血浆系列标准溶液, 按照“1.5.5”项下处理后进行色谱分析, 以血浆样品中待测物浓度为横坐标 (X , $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$), 待测物和内标的峰面积比为纵坐标 (Y), 以 $1/X^2$ 为权重因子进行线性回归。

1.5.8 精密度与准确度考察

制备哌柏西利低、中、高 3 个浓度 ($1.5, 30, 75 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$) 的质控样品和浓度为 $0.5 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 的 LLOQ 质控样品, 每个浓度 6 份样本, 测定至少 3 个批次, 评估每一浓度水平质控样品的准确度和精密度。

1.5.9 提取回收率考察

制备哌柏西利低、中、高浓度 ($1.5, 30, 75 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$) 的质控样品, 分别平行制备 6 份, 按“1.5.5”项下处理后进样记录峰面积。另取空白血浆, 按“1.5.5”项下操作, 最终复

溶前加入哌柏西利低、中、高浓度 ($1.5, 30, 75 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$) 标准溶液, 平行制备 6 份, 进样后进行色谱分析。以每一浓度两种处理方法的峰面积比计算提取回收率, 用相同方法考察一个浓度水平内标的提取回收率。

1.5.10 基质效应考察

分别取 6 个不同批次的未混合空白人血浆, 经前处理后分别加入与处理后的低、中、高浓度质控样品浓度相当的标准品溶液及内标溶液进行色谱分析。另配制无基质存在的与处理后低、中、高浓度质控样品浓度相当的纯溶液, 平行 3 份, 进行色谱分析。将色谱峰面积进行比较, 计算本方法的基质效应。

1.5.11 样本稳定性考察

配制低、高浓度 (1.5 和 $75 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$) 的质控样品, 考察室温放置稳定性 (室温放置 21 h)、冻融稳定性 (在室温和 -70°C 反复冻融 4 次)、长期冷冻稳定性 (-20°C 条件下 42 d 和 -70°C 条件下 112 d) 以及血浆样本处理后存储自动进样器中稳定性 (5°C 条件下 99 h)。

1.6 药动学数据处理与分析

采用 LC-MS/MS 测定血浆中哌柏西利的药物浓度, 并用 Phoenix WinNonlin 8.3 软件得出药动学参数集。由非房室模型计算各受试者体内哌柏西利胶囊的药动学参数, 包括血浆药物 C_{max} 、至最大血药浓度时间 (T_{max})、时间-浓度曲线下面积 (AUC_{0-t} 和 $AUC_{0-\infty}$)、血浆药物消除半衰期 ($t_{1/2}$) 和表观末端消除速率常数 (λ_z)。服从正态分布的 C_{max} 、 AUC_{0-t} 和 $AUC_{0-\infty}$ 、 $t_{1/2}$ 、 λ_z 以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两个制剂之间的比较采用配对 t 检验。不服从正态分布的 T_{max} 采用中位数 (最小值, 最大值) 表示, 两个制剂之间的比较采用秩和检验。

1.7 生物等效性分析

采用 Phoenix WinNonlin 8.3 软件对药代动力学参数 C_{max} 、 AUC_{0-t} 和 $AUC_{0-\infty}$ 进行统计分析。将主要药动学参数 C_{max} 和 AUC 经自然对数转换后进行方差分析, 计算受试制剂和参比制剂两种成分药动学参数几何均值比的 90% 置信区间, 并进行等效性比较, 等效区间设定为 $80.00\% \sim 125.00\%$ 。

1.8 安全性评价

根据生命体征、体格检查结果、不良事件、实验室检查值和十二导联心电图等评价安全性。

2 结果

2.1 基质考察结果

哌柏西利空白基质和 LLOQ 色谱图见图 1 和图 2, 空白基质中待测物保留时间处的平均峰面积不高于 LLOQ 色谱峰面积的 20%, 空白基质中内标保留时间处的平均峰面积不高于 LLOQ 色谱峰面积的 5%, 空白血浆中未检测到化合物哌柏西利和内标哌柏西利-d₄ 的干扰峰, 所有结果均符合接受标准, 表明本方法测定人血浆中哌柏西利的选择性良好。

2.2 线性范围与 LLOQ 考察结果

哌柏西利线性回归方程为 $Y=0.056\ 399X+0.001\ 039$ ($r=0.999\ 6$), 结果表明哌柏西利在 $0.50\sim 100.00\ \text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ 范围内线性关系良好, LLOQ 为 $0.5\ \text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ 。分析批中每一个定量下限样品中分析物的信噪比均大于 5, 灵敏度良好。

2.3 精密度和准确度考察结果

每一浓度水平哌柏西利质控样品 (除 LLOQ

质控以外的所有浓度质控) 的批内精密度 (相对标准偏差 *RSD*) 不大于 5.3% ($n=6$), 批内准确度偏差 (*RE*) 范围为 $-4.2\%\sim 0.6\%$; 哌柏西利 LLOQ 质控样品的批内 *RSD* 不大于 6.3% ($n=6$), 批内 *RE* 范围为 $0.0\%\sim 4.8\%$; 每一浓度水平哌柏西利质控样品 (除 LLOQ 质控以外的所有浓度质控) 的批间 *RSD* 不大于 4.0% ($n=6$), 批间 *RE* 范围为 $-2.7\%\sim -1.8\%$; 哌柏西利 LLOQ 质控样品的批间 *RSD* 不大于 4.9% ($n=6$), 批间 *RE* 为 3.0%。哌柏西利的精密度和准确度结果见表 1。

2.4 提取回收率考察结果

该法测定低、中、高浓度哌柏西利每一浓度的回收率均在 $103.7\%\sim 105.8\%$ 之间; *RSD* 均不大于 3.1% ($n=6$)。内标哌柏西利-d₄ 的回收率平均为 100.0%; *RSD* 均不大于 3.7% ($n=6$), 结果见表 2。

2.5 基质效应考察结果

6 个批次内标归一化的基质效应因子精密度的 *RSD* 不大于 15.0% ($n=6$), 符合基质效应考察的要求。基质效应结果见表 3。

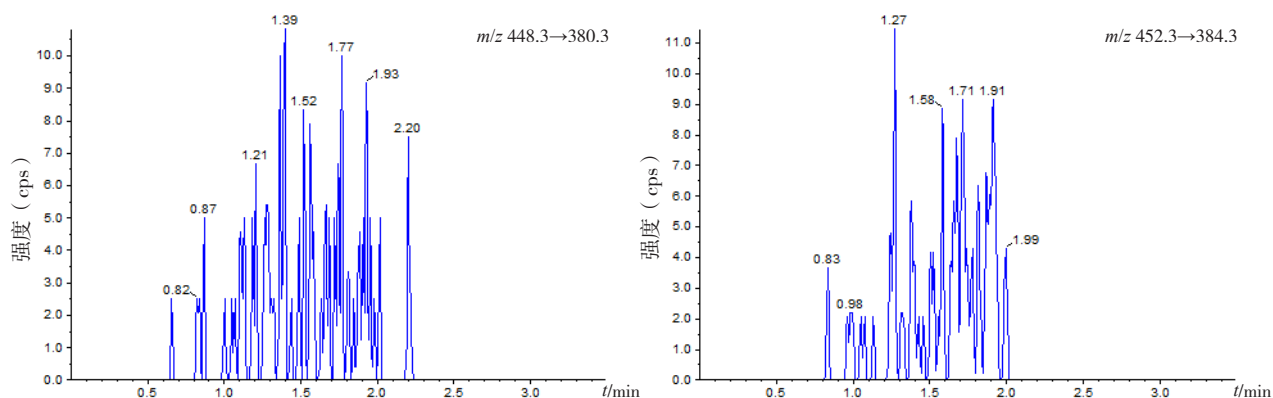


图1 哌柏西利双空白基质图谱

Figure 1. Palbociclib double blank matrix chromatograms

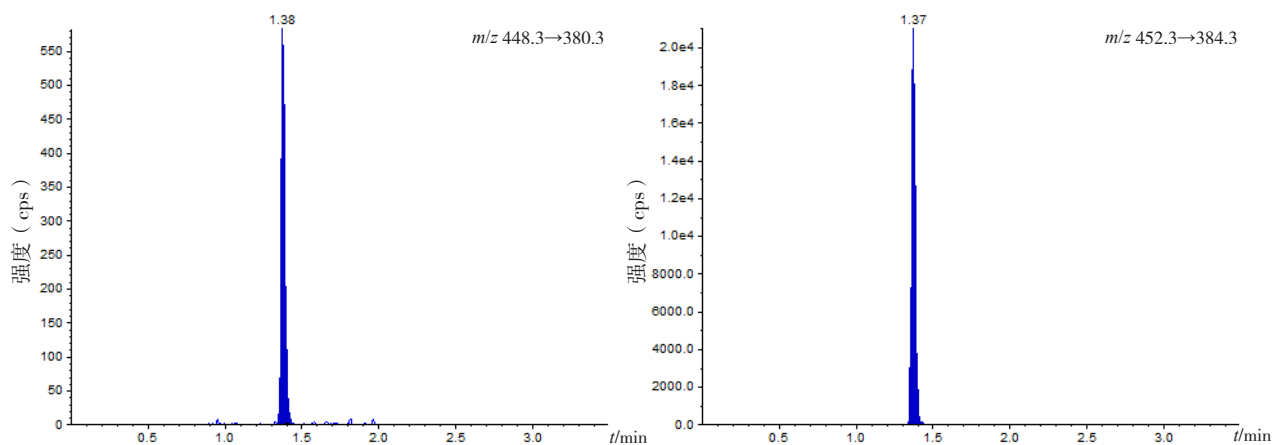


图2 哌柏西利最低定量限图谱

Figure 2. Minimum quantitation limit profile of palbociclib

表1 哌柏西利批间批内样品检测的精密度和准确度 (n=6)

Table 1. Precision and accuracy of inter-batch and intra-batch sample detection of palbociclib (n=6)

质控样品浓度 (ng · mL ⁻¹)	批内						批间	
	RSD (%)		RE (%)		RSD (%)		RE (%)	
0.5	3.6	6.3	3.8	0.0	4.2	4.8	4.9	3.0
1.5	5.3	3.6	2.1	-3.3	-2.7	0.6	4.0	-1.8
30.0	2.7	2.6	3.9	-1.2	-2.6	-4.2	3.2	-2.7
75.0	3.2	2.9	2.8	-3.1	-3.1	-0.5	3.1	-2.2

注: RSD为相对标准偏差; RE为准确度偏差

表2 哌柏西利、哌柏西利-d₄提取回收率 (n=6)

Table 2. Extraction and recovery rate of palbociclib and palbociclib-d₄ (n=6)

样品名称	浓度 (ng · mL ⁻¹)	平均回收率 (%)	RSD (%)
质控样品	1.5	105.8	3.1
	30.0	105.0	2.9
	75.0	103.7	2.6
内标工作液	40.0	100.0	3.7

注: RSD为相对标准偏差

表3 哌柏西利基质效应 (n=6)

Table 3. Matrix effect of palbociclib (n=6)

样品名称	浓度 (ng · mL ⁻¹)	基质效应因子	RSD (%)
质控样品	1.5	0.95 ± 0.03	3.2
	30.0	1.01 ± 0.04	4.0
	75.0	1.02 ± 0.03	2.9
内标工作液	40.0	0.99 ± 0.04	4.0

注: RSD为相对标准偏差

2.6 样本稳定性考察结果

各浓度稳定性考察的RSD均小于6.0%(n=6),表明血浆样品在上述条件下稳定。稳定性结果见表4。

2.7 受试者一般情况与试验完成情况

空腹试验纳入32例健康受试者,年龄(35.9 ± 8.52)岁,身高(163.84 ± 7.750)cm,体重(64.88 ± 8.212)kg,身体质量指数(24.13 ± 2.054)kg · m⁻²。餐后试验纳入28例健康受试者,年龄(36.8 ± 7.23)岁,身高(163.80 ± 8.670)cm,体重(64.84 ± 9.030)kg,身体质量指数(24.05 ±

1.710)kg · m⁻²。

空腹试验31例受试者完成两个周期给药,1例受试者因不良事件“急性胃肠炎”(发生合并用药)而退出试验,未接受第2周期参比制剂给药;餐后试验28例受试者均完成两个周期给药。

2.8 药动学测定结果

受试者空腹和餐后口服受试制剂和参比制剂后,血浆中哌柏西利的平均浓度-时间(C-T)曲线见图3,主要平均药动学参数见表5。结果显示两组受试者C-T曲线的变化趋势基本一致。

表4 哌柏西利稳定性考察 (n=6)

Table 4. Stability of palbociclib (n=6)

质控样品浓度 (ng · mL ⁻¹)	室温放置21 h		冻融4次		-20℃冻存42 d		-70℃冻存112 d		处理后5℃放置99 h	
	测定值	RSD	测定值	RSD	测定值	RSD	测定值	RSD	测定值	RSD
	(ng · mL ⁻¹)	(%)	(ng · mL ⁻¹)	(%)	(ng · mL ⁻¹)	(%)	(ng · mL ⁻¹)	(%)	(ng · mL ⁻¹)	(%)
1.5	1.557 ± 0.089	5.7	1.514 ± 0.085	5.6	1.431 ± 0.054	3.8	1.427 ± 0.035	2.5	1.478 ± 0.059	4.0
75.0	73.668 ± 3.531	4.8	75.888 ± 3.565	4.7	73.296 ± 0.575	0.8	72.832 ± 0.820	1.1	73.887 ± 2.540	3.4

注: RSD为相对标准偏差

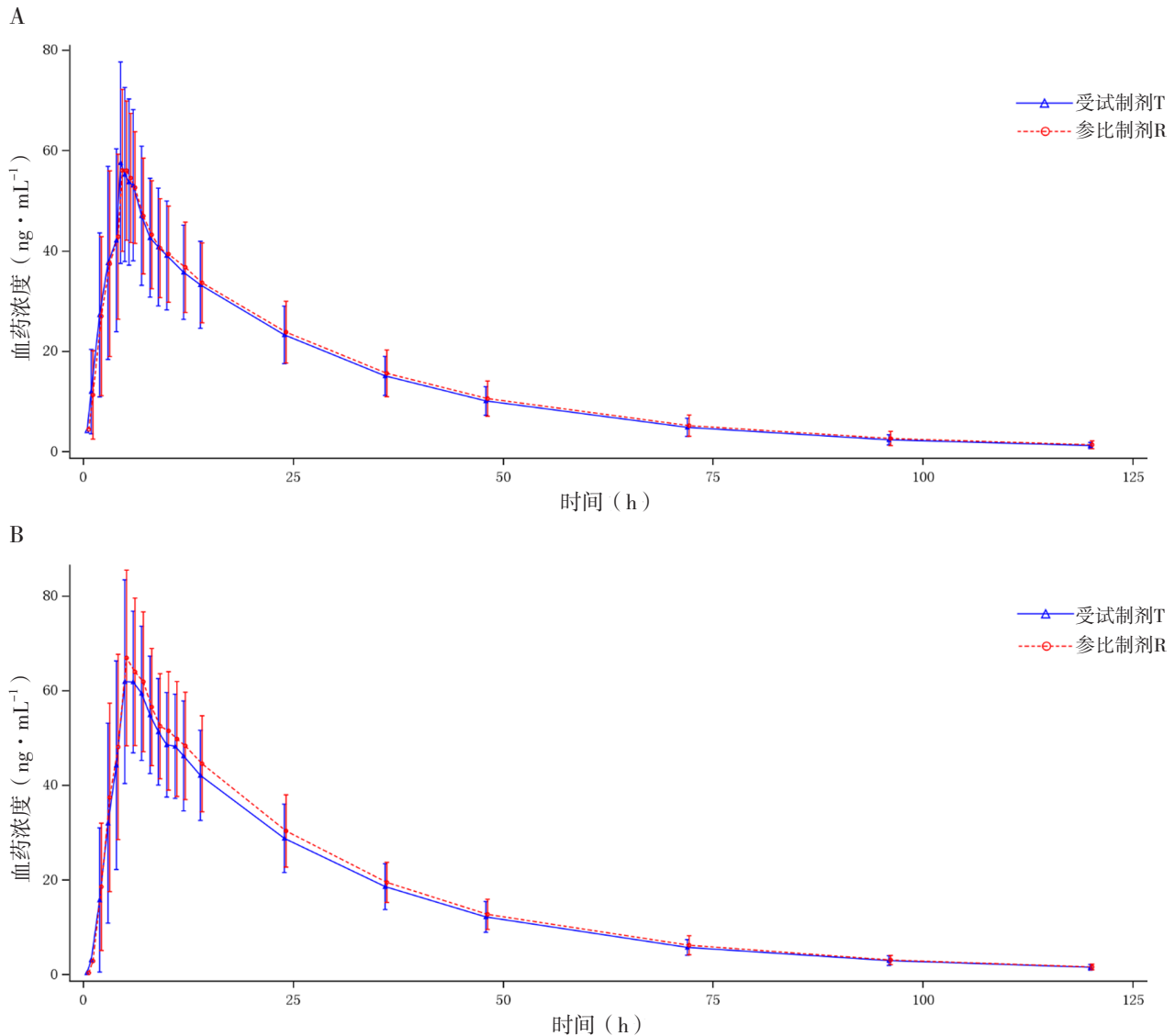


图3 健康受试者单次空腹 (A) 和餐后 (B) 口服哌柏西利胶囊参比制剂和受试制剂平均血药浓度-时间曲线图

Figure 3. Mean plasma concentration-time profiles of a single oral dose of palbociclib capsules in healthy subjects under fasted (A) and fed (B) conditions for reference and test formulations

表5 受试者空腹和餐后口服哌柏西利胶囊的主要药代动力学参数

Table 5. Main pharmacokinetic parameters of oral palbociclib capsules in fasted and fed subjects

药动学参数	空腹试验		餐后试验	
	受试制剂 (n=32)	参比制剂 (n=31)	受试制剂 (n=28)	参比制剂 (n=28)
T_{max} (h) *	4.50 (3.0, 24.0)	5.00 (4.5, 6.0)	5.00 (4.0, 12.0)	5.00 (3.0, 12.0)
C_{max} (ng·mL ⁻¹)	60.67 ± 18.14	60.84 ± 14.28	69.87 ± 15.01	71.42 ± 15.16
AUC_{0-t} (h·ng·mL ⁻¹)	1 498.38 ± 370.63	1 540.56 ± 387.00	1 790.17 ± 373.34	1 889.01 ± 395.56
$AUC_{0-\infty}$ (h·ng·mL ⁻¹)	1 542.29 ± 383.75	1 591.69 ± 410.12	1 845.89 ± 386.23	1 946.68 ± 404.85
λ_z (·h ⁻¹)	0.031 ± 0.0046	0.030 ± 0.0047	0.029 ± 0.0038	0.029 ± 0.0042
$t_{1/2}$ (h)	23.14 ± 3.525	24.01 ± 3.894	24.34 ± 3.069	24.06 ± 3.660

注: * T_{max} 用中位值 (最小值, 最大值) 表示

2.9 生物等效性分析结果

空腹组和餐后组 C_{max} 、 AUC_{0-1} 及 $AUC_{0-\infty}$ 受试制剂：参比制剂的 90% 置信区间均满足生物等效性评价标准（80.00%~125.00%），表明受试制剂和参比制剂在空腹和进食条件下均具有生物等效性。结果见表 6。

2.10 安全性评价结果

空腹试验共 12 例受试者发生 16 例次不良事件，不良事件发生率为 37.5%，其中受试制剂组 9 例受试者共发生 10 例次不良事件（血红蛋白降低 3 例次，脉搏加快和中性粒细胞数量降低各 2 例次，嗜酸性粒细胞比率升高、嗜碱性粒细胞比率升高和急性胃肠炎各 1 例次）；参比制剂组 5 例受试者共发生 6 例次不良事件（脉搏加快、总胆汁酸升高、血红蛋白降低、白细胞降低、单核细胞比率降低和嗜碱性粒细胞比率升高各 1 例次），无严重不良事件发生。

餐后试验有 10 例受试者共发生 21 例次不良事件，不良事件发生率为 35.7%，其中受试制剂组 5 例受试者共发生 11 例次不良事件（中性粒细胞计数降低、白细胞计数降低、单核细胞比率降低各 2 例次，淋巴细胞比率升高、总胆红素升高、直接胆红素升高、凝血酶时间延长、心电图 T 波异常各 1 例次）；参比制剂组 5 例受试者共发生 10 例次不良事件（嗜碱性粒细胞比率升高、白细胞计数降低、中性粒细胞计数降低各 2 例次，单核细胞比率降低、淋巴细胞计数降低、血红蛋白降低、尿白细胞升高各 1 次），无严重不良事件发生。

空腹试验和餐后试验共 3 名受试者失访，未知不良事件结局，其余不良事件均恢复/治愈。结果表明，受试制剂和参比制剂在中国健康受试者中空腹和餐后单次给药安全性良好。

表6 空腹和餐后口服受试制剂和参比制剂生物等效性评价指标几何均值比值及置信区间

Table 6. Geometric mean ratios and confidence intervals of the bioequivalence evaluation indicators of the test preparation and the reference preparation orally administered in the fasted and fed states

试验类型	药动学参数	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	参比制剂	T/R (%)			
空腹	C_{max} (ng · mL ⁻¹)	57.07 (n=32)	59.17 (n=31)	96.44	20.00	(86.94, 106.98)	98.1
试验	AUC_{0-1} (h · ng · mL ⁻¹)	1 447.52 (n=32)	1 494.57 (n=31)	96.85	11.33	(91.99, 101.97)	100.0
	$AUC_{0-\infty}$ (h · ng · mL ⁻¹)	1 489.96 (n=32)	1 542.85 (n=31)	96.57	11.43	(91.73, 101.66)	100.0
餐后	C_{max} (ng · mL ⁻¹)	68.28 (n=28)	69.79 (n=28)	97.83	11.13	(93.00, 102.91)	100.0
试验	AUC_{0-1} (h · ng · mL ⁻¹)	1 755.11 (n=28)	1 852.04 (n=28)	94.77	7.61	(91.54, 98.11)	100.0
	$AUC_{0-\infty}$ (h · ng · mL ⁻¹)	1 809.83 (n=28)	1 909.30 (n=28)	94.79	7.84	(91.47, 98.24)	100.0

3 讨论

依据国家药品监督管理局《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》^[9] 规定“建议常释制剂采用申报的最高规格进行单次给药的空腹及餐后生物等效性研究”，且根据美国 FDA 关于哌柏西利的指南草案（2016）^[10]，哌柏西利的个体差异 $\geq 30\%$ ，因此，本研究采用空腹及餐后、随机、开放、两序列、两周期、两交叉试验设计。

根据哌柏西利胶囊说明书及既往研究^[11]显示，哌柏西利在口服之后吸收效果良好，并且在治疗剂量范围内，其药动学曲线呈线性变化。主要排泄途径为尿液和粪便且平均血浆消除半衰期

为 25~30 h。依据国家药品监督管理局《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》^[9] 规定：“试验给药之间应有足够长的清洗期（一般为待测物 7 倍半衰期以上）”，故本研究清洗期设定为 14 d。

本研究观察了哌柏西利胶囊在空腹和餐后条件下的药动学数据。哌柏西利胶囊属于生物药剂分类系统 II 类药物，溶解性差，渗透性高，更易受食物的影响^[12]，本研究结果显示，受试者给药前进食高脂高热标准餐后，哌柏西利的 C_{max} 增加了约 10%， $AUC_{0-\infty}$ 增加了约 20%，受试制剂的 T_{max} 由 4.5 h 延迟至 5 h，造成此差异的原因可能与高脂食物延缓胃排空速度，增加药物进入小肠前溶解的比例有关^[13]，与已发表文献^[14]的研究结果一致。

本研究中哌柏西利胶囊在中国健康受试者中空腹及餐后状态下单次给药后, 受试制剂与参比制剂的 C_{\max} 、 AUC_{0-t} 和 $AUC_{0-\infty}$ 对应的 90% 置信区间均在 80.00%~125.00% 之间, 因此判定空腹和餐后条件下受试制剂 T 和参比制剂 R 生物等效。

安全性数据表明, 受试制剂及参比制剂在中国健康受试者中单次给药安全性良好, 为仿制药一致性评价提供了依据。本研究未考察饮食对哌柏西利胶囊的药动学影响, 是本研究的不足之处, 需要今后进行更多的探索。

参考文献

- McCain J. First-in-class CDK4/6 inhibitor palbociclib could usher in a new wave of combination therapies for HR+, HER2- breast cancer[J]. P T, 2015, 40(8): 511-520. DOI: 10.1159/000447417.
- 张帆, 毛大华. CDK4/6 抑制剂治疗 HR 阳性和 HER2 阴性晚期乳腺癌的作用机制研究进展 [J]. 医学综述, 2021, 21(12): 2349-2353. [Zhang F, Mao DH. Research progress in mechanism of CDK4/6 inhibitor in treatment of HR positive and HER2 negative advanced breast cancer[J]. Medical Review, 2021, 21(12): 2349-2353.] DOI: 10.3969/j.issn.1006-2084.2021.12.012.
- 李贝贝, 杨婷婷, 关萌, 等. HR+HER2-晚期乳腺癌内分泌治疗临床应用的研究进展 [J]. 吉林大学学报(医学版), 2019, 19(3): 736-741. [Li BB, Yang TT, Guan M, et al. Research progress in clinical application of endocrine therapy for HR+ HER2 -advanced breast cancer[J]. Journal of Jilin University (Medical Science), 2019, 19(3): 736-741.] DOI: 10.13481/j.1671-587x.20190347.
- Finn RS, Crown JP, Lang I, et al. The cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor palbociclib in combination with letrozole versus letrozole alone as first-line treatment of oestrogen receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer (PALOMA-1/TRIO-18): a randomised phase 2 study[J]. Lancet Oncol, 2015, 16(1): 25-35. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)71159-3.
- 赵临襄, 韩宇, 佟童. Palbociclib, Ribociclib, Abemaciclib 的临床研究进展 [J]. 实用药物与临床, 2019, 22(6): 658-663. [Zhao LX, Han Y, Tong T. Clinical research progress of palbociclib, ribociclib and abemaciclib[J]. Practical Pharmacy and Clinical Remedies, 2019, 22(6): 658-663.] DOI: 10.14053/j.cnki.ppcr.201906024.
- 国务院办公厅. 国务院办公厅关于开展仿制药质量和疗效一致性评价的意见 [J]. 中国药物评价, 2016, 33(2): 2. DOI: 10.3969/j.issn.2095-3593.2016.02.002.
- 国家药品监督管理局. 化学药物临床药代动力学研究技术指导原则 [S]. 2005.
- 国家药品监督管理局. 药物临床试验的生物统计学指导原则 [S]. 2016.
- 国家药品监督管理局. 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 [S]. 2016.
- US Food and Drug Administration. Draft guidance on palbociclib[S]. 2016.
- 康建磊, 王彦明. 首个 CDK4/6 抑制剂新药——Palbociclib[J]. 临床药物治疗杂志, 2016, 14(4): 87-90. [Kang JL, Wang YM. Palbociclib:a first-in-class CDK4/CDK6 inhibitor for the treatment of hormone-receptor positive advanced breast cancer[J]. Journal of Clinical Pharmacotherapy, 2016, 14(4): 87-90.] DOI: 10.3969/j.issn.1672-3384.2016.04.018.
- Raman S, Polli JE. Prediction of positive food effect: Bioavailability enhancement of BCS class II drugs-ScienceDirect[J]. Int J Pharm, 2016, 506(1-2): 110-115. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2016.04.013.
- Deng JY, Zhu X, Chen ZM, et al. A review of food-drug interactions on oral drug absorption[J]. Drugs, 2017, 77(17): 1833-1855. DOI: 10.1007/s40265-017-0832-z.
- Chu NN, Zhang L, Wang J, et al. Bioequivalence study of palbociclib capsules in healthy Chinese subjects under fasting and fed conditions[J]. Clin Drug Investig, 2022, 42(1): 53-63. DOI: 10.1007/s40261-021-01103-9.

收稿日期: 2022 年 10 月 13 日 修回日期: 2023 年 05 月 18 日

本文编辑: 钟巧妮 周璐敏