

依托考昔片在中国健康受试者的药动学及安全性研究

李灿^{1,2}, 孙德清^{3*} (1.山东大学药学院, 济南 250012; 2.山东省戴庄医院药学部, 山东 济宁 272000; 3.山东大学第二医院药学部, 济南 250033)

摘要: 目的 研究中国健康受试者空腹、餐后单次口服依托考昔片的药动学及安全性。方法 将 68 例健康受试者随机分为空腹组和餐后组, 采用双周期交叉试验设计进行给药, LC-MS/MS 测定人血浆中依托考昔浓度, 用 WinNonLin 软件计算药动学参数, 比较国产依托考昔片和原研参比制剂药动学差异以及不同性别和进食对托考昔片药动学的影响。以受试者生命体征及体格检查、实验室检查值以及心电图变化为指标进行依托考昔片安全性评价。结果 空腹组受试制剂和参比制剂的药动学参数 T_{max} 为 1.25, 1.25 h, C_{max} 为(2 767.50±421.89), (2 707.81±674.90)ng·mL⁻¹, $AUC_{0-\infty}$ 为(52 967.87±13 843.25), (53 479.56±16 066.32)h·ng·mL⁻¹; 餐后组受试制剂和参比制剂的药动学参数 T_{max} 为 2.50, 1.75 h, C_{max} 为(2 000.61±314.89), (2 209.06±429.05)ng·mL⁻¹, $AUC_{0-\infty}$ 为(51 450.80±17 241.02), (49 287.23±16 192.87)h·ng·mL⁻¹; 餐后组受试制剂和参比制剂 T_{max} 差异具有统计学意义($P<0.05$), 但不具有临床意义。受试者空腹、餐后口服依托考昔片后, T_{max} 、 C_{max} 差异具有统计学意义($P<0.01$), 但 $AUC_{0-\infty}$ 差异无统计学意义; 不同性别受试者空腹口服依托考昔片后, 主要药动学参数 T_{max} 、 C_{max} 、 $AUC_{0-\infty}$ 均无统计学意义, 但女性受试者餐后口服依托考昔片后 $t_{1/2}$ 、 $AUC_{0-\infty}$ 较男性受试者高($P<0.05$)。空腹和餐后给药后不良事件涉及多系统, 均为轻度, 无严重不良反应。结论 国产依托考昔片和原研参比制剂具有生物等效性; 进食影响依托考昔片的吸收速度, 但不影响其吸收程度; 空腹给药后依托考昔片的药动学参数无性别差异, 但餐后给药后 $t_{1/2}$ 、 $AUC_{0-\infty}$ 存在性别差异。依托考昔片在中国健康受试者中具有良好的安全性和耐受性。

关键词: 依托考昔; 药动学; 安全性; 生物等效性

中图分类号: R969.1 文献标志码: B 文章编号: 1007-7693(2023)18-2569-07

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.20223622

引用本文: 李灿, 孙德清. 依托考昔片在中国健康受试者的药动学及安全性研究[J]. 中国现代应用药学, 2023, 40(18): 2569-2575.

Study on Pharmacokinetics and Safety of Etoricoxib Tablets in Chinese Healthy Subjects

LI Can^{1,2}, SUN Deqing^{3*} (1.School of Pharmacy, Shandong University, Jinan 250012, China; 2.Department of Pharmacy, The Daizhuang Hospital of Shandong Province, Jining 272000, China; 3.Department of Pharmacy, The Second Hospital of Shandong University, Jinan 250033, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To study the pharmacokinetics and safety of etoricoxib in Chinese healthy subjects following single oral administration under fasting and fed conditions. **METHODS** Sixty-eight healthy subjects were randomly divided into a fasting group and a fed group, and administered using a 2-period crossover trial design, LC-MS/MS was used to determine the concentration of etoricoxib in human plasma. The pharmacokinetic parameters were calculated using WinNonLin software, to compare the pharmacokinetic differences between domestic etoricoxib and original reference preparations, and the effects of different genders and meals on the pharmacokinetic parameters of etoricoxib were compared. The safety of etoricoxib tablets was evaluated by vital signs, physical examination, laboratory test results and electrocardiogram changes. **RESULTS** The pharmacokinetic parameters of the test and reference preparations in the fasting group were as follows: T_{max} 1.25, 1.25 h, C_{max} (2 767.50±421.89), (2 707.81±674.90)ng·mL⁻¹, $AUC_{0-\infty}$ (52 967.87±13 843.25), (53 479.56±16 066.32)h·ng·mL⁻¹. The pharmacokinetic parameters of the test and reference preparations in the fed group were as follows: T_{max} 2.50, 1.75 h, C_{max} (2 000.61±314.89), (2 209.06±429.05)ng·mL⁻¹, $AUC_{0-\infty}$ (51 450.80±17 241.02), (49 287.23±16 192.87)h·ng·mL⁻¹. There was a statistically significant difference in T_{max} between the test and reference preparations in the fed group($P<0.05$), but it has no clinical significance. After the subjects took oral etoricoxib tablets on an empty stomach and after meals, there was a statistically significant difference in T_{max} and C_{max} ($P<0.01$), but there was no statistically significant difference in $AUC_{0-\infty}$. There was no significant difference in the main pharmacokinetic parameters T_{max} , C_{max} , and $AUC_{0-\infty}$ among subjects of different genders after oral administration of etoricoxib tablets under fasting condition, but $t_{1/2}$ and $AUC_{0-\infty}$ were higher in female subjects compared

基金项目: 山东省自然科学基金面上项目(ZR2020MH413)

作者简介: 李灿, 女, 硕士, 药师 E-mail: 1349905810@qq.com

*通信作者: 孙德清, 男, 博士, 主任药师 E-mail: sundq0405@126.com

with male subjects after postprandial administration($P<0.05$). Adverse events after fasting and postprandial administration involve multiple systems and were mild without serious adverse reactions. **CONCLUSION** Domestic etoricoxib tablets and original reference preparations have bioequivalence; meals affect the absorption rate of etoricoxib tablets, but do not affect the extent of absorption; there are no gender differences in pharmacokinetic parameters of etoricoxib after fasting administration, but there are gender differences in $t_{1/2}$, $AUC_{0-\infty}$ after postprandial administration. Etoricoxib tablets have good safety and tolerance in Chinese healthy subjects.

KEYWORDS: etoricoxib; pharmacokinetics; safety; bioequivalence

骨关节炎是一种以关节软骨退化、滑膜炎和软骨下骨结构改变为主要特征的退行性关节疾病,其发病率高,严重影响患者生活质量。非甾体抗炎药能减轻关节疼痛、增加关节活动及抑制炎症反应,是治疗骨关节炎的一线药物^[1]。依托考昔是一种具有口服活性的非甾体抗炎药,可选择性抑制环氧酶-2,用于治疗骨关节炎急性期和慢性期的症状和体征以及急性痛风性关节炎^[2],具有剂量依赖性镇痛效果和较长的血浆半衰期^[3]。

国内有学者研究了依托考昔片在中国健康受试者空腹、餐后给药后药动学的差异^[4],但不同性别间药动学差异未见文献报道。性别差异可能会导致药物作用产生个体差异,进而影响到用药的安全性和有效性^[5],因此了解依托考昔片药动学的性别差异对于提高用药的安全性和有效性具有重要意义。此外,由于国产依托考昔和原研依托考昔的原产地不同,用药人群的种族不同,药动学也可能存在差异,本研究以中国健康受试者为受试对象,分别比较国产依托考昔片和原研参比制剂的药动学差异、进食对其药动学的影响以及不同性别间药动学的差异,考察健康受试者单次口服依托考昔片的安全性,为临床用药提供依据。

1 材料

1.1 药品与试剂

受试制剂:依托考昔片(成都苑东生物制药股份有限公司,批号:160814;规格:每片120 mg);参比制剂:依托考昔片(默沙东公司,批号:M017391^[6];规格:每片120 mg)。依托考昔标准溶液(批号:1-AZM-76-1;纯度:98%)、依托考昔-d3(批号:1-RBO-8-1;纯度:98%)均购自 Toronto Research Chemical Inc.;空白人血浆(Bioreclamation IVT);甲醇、乙腈(色谱纯,Merck公司);二甲基亚砜(色谱纯,J&K SCIENTIFIC LTD公司);乙酸铵(标准级,Sigma-Aldrich公司);水由 ELGA 纯水系统制备。

1.2 仪器

岛津 30 系列液相色谱仪、AB Sciex 5500 三重

四级杆质谱仪 (Analyst1.6.3 和 Watson LIMS v7.2.0.02 分析软件);BY-R20 型高速冷冻离心机(北京白羊医疗器械有限公司,离心半径 9.8 cm)。

2 方法与结果

2.1 受试者选择

本试验方案经山东大学第二医院伦理委员会审核批准,受试者在试验前签署知情同意书。纳入标准:年龄 18~40 岁(含),身体质量指数在 19~26 $\text{kg}\cdot\text{m}^{-2}$ 且体质量 ≥ 45 kg,身体健康,无心、肝、肾、消化道、神经系统、精神异常及代谢异常等病史,试验前 2 周及试验期间不服用任何其他药物。排除标准:健康检查不符合标准者;对本研究药物的任一组分过敏者,或有药物诱发哮喘、荨麻疹或过敏反应史者或曾经被诊断为过敏体质者;有心脏病病史或呼吸系统疾病病史,或体位性低血压史,或晕针或晕血史者;既往有消化道溃疡或消化道穿孔、出血病史者;嗜酒、嗜烟、有药物滥用史、吸毒史者;试验前 14 d 内服用过任何药物者;妊娠期、哺乳期女性等。

2.2 试验方案

2.2.1 试验设计 空腹、餐后给药均采用双周期交叉试验设计,受试者随机分组,分别单次口服受试制剂或参比制剂(每片 120 mg),每次 1 片,洗脱期 14 d。

受试者服药第 1 天禁食除统一餐之外的任何饮食,第 2 天及以后正常饮食。空腹组受试者服药前 10 h、服药后 4 h 内禁食,服药前/后 1 h 内禁止饮水(除服药饮水外);餐后组受试者进食统一标准的高热、高脂餐后 30 min 按照试验安排服用受试或参比制剂。

2.2.2 采血点设计及生物样品处理 每周期共计 21 个采样点^[7],0(给药前 60 min 内),0.25, 0.5, 0.75, 1.0, 1.25, 1.5, 1.75, 2.0, 2.5, 3.0, 4.0, 6.0, 8.0, 12.0, 24.0, 36.0, 48.0, 72.0, 96.0, 120.0 h。每一采血点采集静脉血 4 mL,于 4 °C 下 3 000 $\text{r}\cdot\text{min}^{-1}$ 离心 10 min,取上层血浆-80 °C 保存备测。

2.2.3 评价指标 药动学参数： AUC_{0-t} 、 $AUC_{0-\infty}$ 、 $t_{1/2}$ 、 C_{max} 、 T_{max} 、相对生物利用度(F)。安全性指标：生命体征及体格检查、实验室检查，血常规、尿常规、血生化、凝血功能、大便隐血、血妊娠试验(女性)、12导联心电图检查、不良事件、合并用药。

2.3 色谱及质谱条件

2.3.1 色谱条件 ACQUITY UPLC HSS T3 (2.1 mm×50 mm, 1.8 μ m)色谱柱，柱温 40 $^{\circ}$ C，自动进样器温度 4 $^{\circ}$ C，流动相为 2 mmol·L⁻¹ 乙酸铵的水溶液(A)-乙腈(B)，梯度洗脱，0~0.2 min, 65%A, 0.2~1.5 min, 65%→5%A, 1.5~2.0 min, 5%A, 2~2.01 min, 5%→65%A, 2.01~2.5 min, 65%A, 进样量为 3 μ L, 洗脱流速为 0.6 mL·min⁻¹。内标为依托考昔-d3。

2.3.2 质谱条件 采用电喷雾离子源；源电压：3 500 V；离子源温度：350 $^{\circ}$ C；气帘气、离子源气体 1 和离子源气体 2 流速分别为 20, 40, 40 psi；碰撞气体：碰撞激发的分裂 6 单位；电离方式：ESI、正离子模式、MRM；检测的离子对为 m/z 359.0→280.1(分析物：依托考昔)和 m/z 362.0→280.2(内标：依托考昔-d3)。

2.4 溶液配制

将精密称重的依托考昔以乙腈溶解，制备 1.00 mg·mL⁻¹ 的储备液；将储备液以乙腈：二甲基亚砜(1：1)溶液序列稀释得工作溶液。将工作溶液用空白人血浆稀释，配成浓度分别为 5.00, 10.0, 50.0, 250, 1 000, 2 000, 4 500 和 5 000 ng·mL⁻¹ 的系列标准曲线样品；同样配成系列质控样品，定量下限(lower limit of quantification, LLOQ)、低浓度质控、几何平均值浓度质控、中浓度质控、高浓度质控，浓度分别为 5.00, 15.0, 150, 2 500 和 3 750 ng·mL⁻¹。

精密称定适量依托考昔-d3，同法配置 250 ng·mL⁻¹ 的内标工作溶液，-20 $^{\circ}$ C 保存。

2.5 血浆样品处理

取血浆样品 50 μ L，加入 50 μ L 内标溶液及 300 μ L 乙腈，涡旋 10 min，4 000 r·min⁻¹ 离心 10 min，取上清液进样测定。

2.6 方法学考察

2.6.1 选择性考察 取空白血浆样品、空白血浆加依托考昔标准溶液及内标依托考昔-d3 溶液、受试者给药后血浆样品，按“2.5”项下方法操作，典型色谱图见图 1。依托考昔及内标保留时间均为

1.11 min，血浆内源性物质及样品中其他组分均不干扰依托考昔及内标的检出，方法选择性良好。

2.6.2 标准曲线及 LLOQ 考察 取“2.4”项下依托考昔系列质控样品，按“2.5”项下方法操作，以依托考昔与内标峰面积的比值(y)对标样浓度(x)、用加权最小二乘法($w=1/x$)进行线性回归，得标准曲线回归方程为 $y=0.001\ 292x+0.000\ 518\ 6$ ($r^2=0.998\ 0$)，线性范围 5.00~5 000 ng·mL⁻¹，LLOQ 为 5.00 ng·mL⁻¹($S/N>10$)。

2.6.3 准确度与精密度考察 连续 3 d 对 6 批次低、中、高质控样品进行考察，结果表明批内、批间精密度 3.1%~6.4%，批内、批间准确度-5.4%~5.3%，符合生物样品测定要求。

2.6.4 提取回收率 取空白人血浆，按“2.5”项下方法处理，根据提取后峰面积与未提取的峰面积之比得待测物和内标的提取回收率，结果低、中、高浓度质控样品提取回收率分别为 94.3%，94.4%，96.5%，符合生物样品分析的要求。

2.6.5 基质效应 取空白人血浆，按“2.5”项下方法处理，以生物基质相面积和溶液相面积比得待测物和内标面积比，获得归一化质子效应因子，分别为 1.01, 1.03, 1.00，符合生物样品分析的要求。

2.6.6 血浆样品稳定性试验 以空白人血浆 20 倍稀释高浓度质控和低浓度质控工作液制备基质稳定性样品，进行稳定性考察。结果依托考昔在人血浆中室温 22 h 的准确度偏差分别为 6.7%和 -1.3%，-20 $^{\circ}$ C 放置 70 d 的准确度偏差为 4.7%和 -0.3%，-80 $^{\circ}$ C 放置 68 d 的准确度偏差为 3.3%和 -0.5%，血浆样品稳定性良好。

2.7 药动学结果

2.7.1 受试者一般资料 空腹组入选 34 例受试者，其中 1 例试验前因“撤回知情同意”而退出试验，另 1 例在试验过程中使用了其他药物而作为剔除病例，故纳入药动学分析的受试者 32 例，其中男性 20 例、女性 12 例。餐后组入选 34 例受试者，其中 2 例在试验过程不同阶段退出试验，故参与受试制剂药动力学试验的男性受试者 19 例、女性 14 例，参与参比制剂药动力学试验的男性受试者 18 例、女性 14 例。

2.7.2 受试制剂和参比制剂药动学差异 用非房室模型和 WinNonlin 软件(Pharsight Corporation, Version 6.3)计算药动学参数，结果见表 1。使用 SAS 软件(Version 9.4)，将主要药动学参数 C_{max} 、 AUC_{0-t} 、

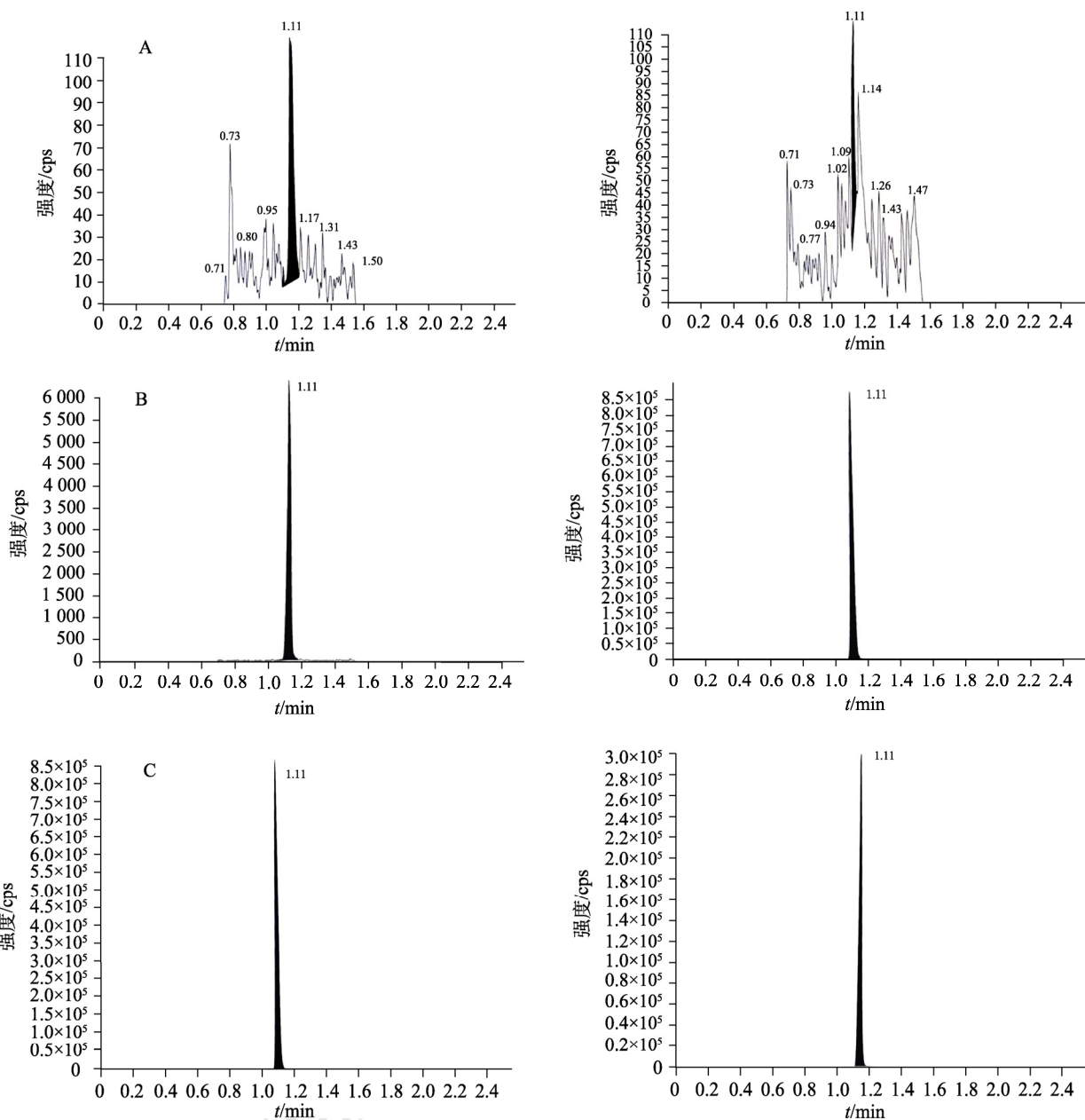


图 1 LC-MS/MS 法定人血浆中依托考昔典型色谱图
A-空白血浆；B-LLOQ 样品；C-受试者口服给药后的血浆样品。

Fig. 1 Typical chromatograms of etoricoxib and etoricoxib-d3 in human plasma by LC-MS/MS
A-blank plasma; B-LLOQ sample; C-plasma samples of subjects after oral administration.

$AUC_{0-\infty}$ 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； T_{max} 采用非参数法 (Wilcoxon 符号秩和检验) 进行统计分析。结果表明，空腹、餐后给药受试制剂 C_{max} 、 AUC_{0-t} 和 $AUC_{0-\infty}$ 均符合生物等效的判定标准，餐后给药中受试制剂和参比制剂的 T_{max} 中位数分别为 2.50, 1.75 h, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)，但不具临床意义，可以判定受试制剂与参比制剂具有生物等效性。

2.7.3 空腹、餐后给药药动学差异 健康受试者空腹、餐后口服受试和参比制剂后主要药动学参

数见表 1，血药浓度-时间曲线见图 2。对药动学参数 C_{max} 、 AUC_{0-t} 、 $AUC_{0-\infty}$ 经对数转换后进行 t 检验， T_{max} 进行 Wilcoxon 秩和检验，结果表明，与空腹给药相比，餐后给药 T_{max} 显著延长 ($P < 0.01$)、 C_{max} 显著降低 ($P < 0.01$)，但 AUC 、 $t_{1/2}$ 无明显变化。

2.7.4 不同性别药动学差异 不同性别健康受试者空腹、餐后口服受试制剂和参比制剂主要药动学参数分别见表 2~3。对药动学参数 C_{max} 、 AUC_{0-t} 、 $AUC_{0-\infty}$ 经对数转换后进行 t 检验， T_{max} 进行 Wilcoxon 秩和检验。结果显示，男女受试者空腹

表 1 受试者空腹、餐后单次口服受试制剂和参比制剂的主要药动学参数($\bar{x} \pm s$)

Tab. 1 Main pharmacokinetic parameters of the subjects following single oral administration of the test and reference preparations under fasting or fed condition($\bar{x} \pm s$)

参数	空腹给药		餐后给药	
	受试制剂(n=32)	参比制剂(n=32)	受试制剂(n=33)	参比制剂(n=32)
T_{max}/h	1.25(0.50, 4.00)	1.25(0.50, 4.00)	2.50(1.00, 4.00) ¹⁾	1.75(0.75, 4.00) ¹⁾
$C_{max}/ng \cdot mL^{-1}$	2 767.50±421.89	2 707.81±674.90	2 000.61±314.89 ¹⁾	2 209.06±429.05 ¹⁾
$AUC_{0-t}/h \cdot ng \cdot mL^{-1}$	49 483.58±10 776.98	49 964.45±12 998.20	48 432.76±14 397.15	46 572.15±13 933.53
$AUC_{0-\infty}/h \cdot ng \cdot mL^{-1}$	52 967.87±13 843.25	53 479.56±16 066.32	51 450.80±17 241.02	49 287.23±16 192.87
$t_{1/2}/h$	29.05±10.31	28.41±7.89	26.10±7.59	25.83±6.57

注: T_{max} 以中位数(最小值, 最大值)表示; 与空腹给药相比, ¹⁾ $P < 0.01$ 。

Note: T_{max} is expressed as median(min, max); compared with fasting administration, ¹⁾ $P < 0.01$.

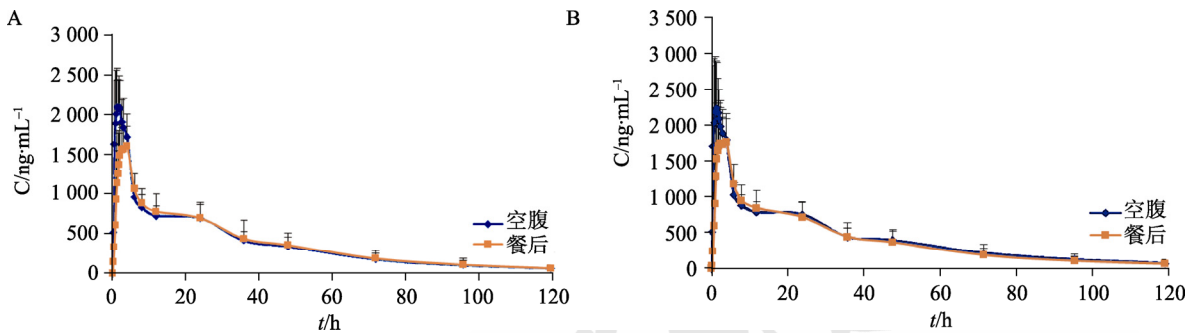


图 2 受试者空腹和餐后口服依托考昔片后的平均血药浓度-时间曲线

A-受试制剂; B-参比制剂。

Fig. 2 Mean plasma concentration-time curves in subjects following oral administration of etoricoxib under fasting or fed condition

A-test preparation; B-reference preparation.

表 2 不同性别受试者空腹口服受试制剂和参比制剂主要药动学参数($\bar{x} \pm s$)

Tab. 2 Main pharmacokinetic parameters of male and female subjects following oral test and reference preparations under fasting condition($\bar{x} \pm s$)

参数	受试制剂		参比制剂	
	女性(n=12)	男性(n=20)	女性(n=12)	男性(n=20)
T_{max}/h	1.75(0.69, 2.00)	1.25(0.94, 1.50)	1.38(0.75, 2.12)	1.12(0.94, 1.50)
$C_{max}/ng \cdot mL^{-1}$	2 865.83±514.17	2 708.50±357.19	2 730.00 ± 825.65	2 694.50 ± 589.93
$AUC_{0-t}/h \cdot ng \cdot mL^{-1}$	49 630.28±10 406.95	49 395.55±11 259.32	48 274.67±11 210.77	50 978.32±14 142.57
$AUC_{0-\infty}/h \cdot ng \cdot mL^{-1}$	52 817.68±12 418.27	53 057.99±14 945.38	50 890.88±12 692.49	55 032.77±17 919.66
$t_{1/2}/h$	29.64±6.32	28.69±12.25	27.07 ± 4.09	29.22 ± 9.49

注: T_{max} 以中位数(最小值, 最大值)表示。

Note: T_{max} is expressed as median(min, max).

表 3 不同性别受试者餐后口服受试制剂和参比制剂主要药动学参数($\bar{x} \pm s$)

Tab. 3 Main pharmacokinetic parameters of male and female subjects following oral test and reference preparations under fed condition($\bar{x} \pm s$)

参数	受试制剂		参比制剂	
	女性(n=14)	男性(n=19)	女性(n=14)	男性(n=18)
T_{max}/h	2.50(1.81, 3.75)	2.50(1.50, 3.00)	2.50(1.62, 4.00) ¹⁾	1.50(1.25, 1.75)
$C_{max}/ng \cdot mL^{-1}$	22 077.86±332.55	1 943.68±297.23	2 202.14±444.47	2 214.44±429.59
$AUC_{0-t}/h \cdot ng \cdot mL^{-1}$	55 590.73±15 436.64 ¹⁾	43 158.48±11 277.49	51 861.52±14 106.85	42 458.20±12 684.12
$AUC_{0-\infty}/h \cdot ng \cdot mL^{-1}$	60 112.65±18 914.16 ¹⁾	45 068.39±12 989.42	55 724.42±16 847.73 ¹⁾	44 280.52±14 157.00
$t_{1/2}/h$	29.62±7.11 ¹⁾	23.51±7.02	29.00±5.40 ¹⁾	23.37±6.47

注: T_{max} 以中位数(最小值, 最大值)表示; 与男性受试者相比, ¹⁾ $P < 0.05$ 。

Note: T_{max} is expressed as median(min, max); compared with male subjects, ¹⁾ $P < 0.05$.

口服受试制剂和参比制剂的 T_{max} 、 C_{max} 、 AUC_{0-t} 、 $AUC_{0-\infty}$ 、 $t_{1/2}$ 差异均无统计学意义,表明受试者空腹单次口服依托考昔片的药动学参数无性别差异。女性受试者餐后口服受试制剂和参比制剂后 T_{max} 、 $t_{1/2}$ 、 $AUC_{0-\infty}$ 均较男性受试者高,差异有统计学意义 ($P<0.05$)。

2.8 安全性评价结果

空腹给药组共 4 例受试者发生不良事件 7 次,其中受试制剂 1 例 3 次,参比制剂 3 例 4 次;试验不良事件涉及多系统,均为轻度,考虑与服用药物均“可能无关”,在短时间内恢复正常,未采取医疗处理。无导致脱落的不良事件(1 例受试者,因“合并用药”而退出试验),该不良事件可能与药物无关,该例受试者后来恢复正常出组。无死亡等严重不良事件(serious adverse event, SAE)发生。

餐后给药组共有 8 例受试者发生不良事件 11 次,其中受试制剂 4 例 6 次,参比制剂 4 例 5 次。试验主要不良事件为“腹泻”,与研究药物“可能有关”3 次,均在短时间内恢复正常,未采取医疗处理。1 例受试者出现“咽痛”上呼吸道感染表现,与试验药物“可能无关”;1 例受试者出现转氨酶升高,在随访过程中,逐渐恢复正常,与试验药物“可能有关”。试验过程无 SAE 发生。

总之,空腹和餐后给药试验中,2 种制剂的安全性和耐受性良好,无 SAE 发生。

3 讨论

本实验建立了一种灵敏、特异的 LC-MS/MS 方法测定人血浆中依托考昔,并进行了方法学验证。采用蛋白沉淀后直接进样,并进一步优化色谱条件,使依托考昔和内标的保留时间均缩短为 1.11 min,大大提高了分析效率。方法学验证结果表明该法选择性高,无基质效应,提取回收率 > 90%,适用于依托考昔生物样本测定及药动学研究。

本研究比较了国产依托考昔片和原研参比制剂的药动学差异,结果表明,空腹、餐后给药受试制剂 C_{max} 、 AUC_{0-t} 和 $AUC_{0-\infty}$ 均符合生物等效的判定标准;餐后给药受试制剂和参比制剂的 T_{max} 差异有统计学意义。依托考昔片半衰期为 22 h,用于骨关节炎、急性痛风性关节炎时为多剂量给药以达到临床症状缓解,临床症状缓解与血药浓度达峰时间无确切关系^[8],因此该差异不具临床意义,受试制剂与参比制剂具有生物等效性。

比较受试者空腹和餐后口服依托考昔片药动学参数,结果表明,无论受试制剂还是参比制剂,与空腹给药相比,餐后给药 T_{max} 显著延长 ($P<0.01$)、 C_{max} 显著降低 ($P<0.01$),但 AUC 、 $t_{1/2}$ 无明显变化,表明进食影响依托考昔片的吸收速度,但不影响其吸收程度,与文献报道结果一致^[9]。

男女受试者空腹口服受试制剂和参比制剂后 T_{max} 、 C_{max} 、 AUC_{0-t} 、 $AUC_{0-\infty}$ 、 $t_{1/2}$ 均无显著差异,表明受试者单次空腹口服依托考昔片的药动学无性别差异。女性受试者餐后口服受试制剂和参比制剂后 $t_{1/2}$ 、 $AUC_{0-\infty}$ 均较男性受试者高 ($P<0.05$),该结果未见文献报道。男女在胃肠功能、体格、血流量和代谢酶等方面的生理差异影响药物的吸收、分布、代谢和排泄过程,造成药动学过程中的性别差异^[10]。药物的 $t_{1/2}$ 主要受药物清除率的影响,清除率越低, $t_{1/2}$ 越长。餐后依托考昔在女性体内的 AUC 较高、 $t_{1/2}$ 较长,说明进食后女性对依托考昔的代谢和排泄较慢,可能与女性胃排空速率、肾脏清除率较男性低,体质量较轻且血量较少,从而使体内药物暴露更高有关;此外,女性月经周期中性激素水平变化也会影响血浆容量以及药物的分布容积^[11],进而影响药物的清除率。

在安全性方面,本研究共 12 例受试者发生不良事件,均为轻度,多数考虑与服用药物可能无关,无 SAE 发生。研究结果与该药说明书及已知的不良反应类型一致,未发生非预期的不良反应。

4 结论

国产依托考昔片和原研参比制剂具有生物等效性;进食影响依托考昔片的吸收速度,但不影响其吸收程度;依托考昔片空腹给药后药动学参数无性别差异,餐后给药后 AUC 、 $t_{1/2}$ 存在性别差异。

本研究结果表明,依托考昔片在中国健康受试者中具有良好的安全性和耐受性。

REFERENCES

- [1] ZHANG C, MA J, DANG X Q, et al. Research progress of one-steroidal anti-inflammatory drugs in osteoarthritis treatment[J]. Chin J Jt Surg(中华关节外科杂志:电子版), 2017, 11(2): 180-184.
- [2] 依托考昔片安康信®说明书[S]. Merck Sharp & Dohme Australia Pty Ltd., 2013.
- [3] SANDHU S S, CHEEMA M S, KHEHRA H S. Comparative effectiveness of pharmacologic and nonpharmacologic interventions for orthodontic pain relief at peak pain intensity: A Bayesian network meta-analysis[J]. Am J Orthod Dentofac

- Orthop, 2016, 150(1): 13-32.
- [4] ZHANG X R, GUO N, JI W, et al. Rapid quantitative analysis of etoricoxib in human plasma by UPLC-MS/MS and application to a pharmacokinetic study in Chinese healthy volunteers[J]. Biomed Chromatogr, 2019, 33(2): e4414.
- [5] JIANG R Q, MEI S H, ZHAO Z G. Research progress in influence of gender difference on drug therapy of common chronic diseases of the cardiovascular system[J]. Chin J Pharmacovigil(中国药物警戒), 2022, 19(10): 1145-1148, 1159.
- [6] 国家药品监督管理局. 普通口服固体制剂参比制剂选择和确定指导原则 [EB/OL]. 2016-03-18. <https://www.nmpa.gov.cn/zhuanli/ypqxgg/ggzchfg/20160318210001633.html>.
- [7] Public Assessment Report Scientific discussion: Etoricoxib Mylan 30 mg, 60 mg, 90 mg, and 120 mg, film-coated tablets, NL/H/3196/001-004/DC[EB/OL]. 2016-07-07. <https://db.cbg-meb.nl/pars/h117986.pdf>.
- [8] 国家药品监督管理局食品药品审核查验中心. 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[EB/OL]. (2018-01-03). <https://www.cfdi.org.cn/resource/news/9744.html>.
- [9] AGRAWAL N G B, PORRAS A G, MATTHEWS C Z, et al. Single- and multiple-dose pharmacokinetics of etoricoxib, a selective inhibitor of cyclooxygenase-2, in man[J]. J Clin Pharmacol, 2003, 43(3): 268-276.
- [10] ZHANG S L, HU L L, SHAO H, et al. Research progress on the influence of sex differences on the action of psychotropic drugs[J]. Chin J Clin Pharmacol Ther(中国临床药理学与治疗学), 2021, 26(3): 324-331.
- [11] WEBER M A, SCHIFFRIN E L, WHITE W B, et al. Clinical practice guidelines for the management of hypertension in the community[J]. J Clin Hypertens, 2014, 16(1): 14-26.
- 收稿日期: 2022-10-21
(本文责编: 沈倩)