

· 论著 ·

国产氯沙坦钾片在老年健康人体内的药动学和生物等效性研究

李 魁*

河南神火集团总医院药剂科 (河南 商丘 476600)

【摘要】目的 观察国产氯沙坦钾片在老年健康人体内的药动学特征, 评价其单次口服氯沙坦钾片受试制剂与单次氯沙坦钾胶囊的生物等效性。**方法** 选取自2019年3月至2021年3月, 选取在河南神火集团总医院自愿接受研究的80名 ≥ 60 岁男性健康受试者作为研究样本, 以随机交叉设计将其分为A组(单剂量口服氯沙坦钾片)与B组(单剂量口服氯沙坦钾胶囊), 以高效液相色谱法(HPLC)法对受试者血浆内药物浓度进行测定, 并以方差分析血药浓度等。**结果** A组、B组制剂的 T_{max} 、 C_{max} 、 AUC_{0-40} 对比无显著差异($P>0.05$); A组、B组制剂的生物等效性、平均药时曲线对比无显著差异($P>0.05$)两种制剂安全性均比较高。**结论** 国产氯沙坦钾片与氯沙坦钾胶囊在老年健康人体内具有生物等效性。

【关键词】 国产氯沙坦钾片; 老年健康人体; 药动学; 生物等效性

【中图分类号】 R927.1

【文献标识码】 A

DOI:10.3969/j.issn.1009-3257.2022.12.046

Study on the Pharmacokinetics and Bioequivalence of Domestic Losartan Potassium Tablets in Healthy Elderly People

LI Kui*

Department of Pharmacy Henan Shenhua Group General Hospital, Shangqiu 476600, Henan Province, China

Abstract: Objective The pharmacokinetic characteristics of domestic losartan potassium tablets in healthy elderly people were observed, and the bioequivalence of the single oral losartan potassium tablet test preparation and the single losartan potassium capsule was evaluated. **Methods** 8060-year-old male healthy subjects from Henan Shenhua Group General Hospital from March 2019 to March 2021 were divided into group A (single dose oral losartan potassium tablet) and B (single dose oral losartan potassium capsule), and plasma drug concentration was determined by HPLC (HPLC), and blood concentration was analyzed by variance. **Results** T_{max} , C_{max} and AUC_{0-40} in groups A and B ($P>0.05$), and their bioequivalence and mean curve comparison ($P>0.05$). **Conclusion** Domestic losartan potassium tablets and losartan potassium capsules are bioequivalent in the elderly and healthy people.

Keywords: Domestic Losartan Potassium Tablets; Healthy Elderly Body; Pharmacokinetics; Bioequivalence

在欧洲高血压诊疗指南(2018年)中, 沙坦类药物的适应症得到拓展, 除了可用于普通高血压外, 同时推荐在减少蛋白尿、糖尿病、肾功能恶化、预防房颤复发等疾病的治疗中使用^[1]。通过对氯沙坦钾胶囊的分析, 该药物和地高辛、红霉素、华法令和苯巴比妥等药物不存在临床意义上的药物相互作用的关系, 有报道研究发现利福平和氯霉素能够有效降低氯沙坦活性的代谢产物水平, 但对于这些相互作用之间存在的临床结果并未得到有效评价^[2]。针对氯沙坦钾片进行分析发现, 该药物的口服吸收效果比较理想, 代谢后容易产生羧酸盐型活性代谢物, 同时还出现无活性代谢物, 在生物利用率方面呈现出来的利用度大致为33%。对于氯沙坦及其活性代谢产物进行分析, 主要的血药浓度分别为1h和3~4h便可达到峰值, 而半衰期主要以2h以及6~9h为主。通过分析氯沙坦及其活性代谢产物的血浆蛋白发现, 其呈现出来的结合率 $\geq 99\%$; 而研究血浆清除率发现分别以每分钟600mL和50mL为主。而在肾清除率的研究中, 分别以每分钟74mL和26mL为主, 氯沙坦及其代谢产物经胆汁和尿液排泄。大量临床实验证实, 沙坦类药物在治疗中不良反应发生率更低, 患者治疗依从性良好, 因此近年来成为临床医生、患者青睐的降压药物, 具有广阔的市场前景^[3]。氯沙坦作为长效、低毒、高效的新型AT1拮抗剂, 在原发性高血压的治疗中应用最为广泛, 大多数患者初始及维持剂量选择为50mg/天, 药物经口服后主要代谢物为羧酸盐型活性代谢产物E-3174, 然而关于国产氯沙坦钾片在老年患者应用中药动学及生物等效性相关研究较少, 鉴于此, 本次研究选择80例 ≥ 60 岁男性健康受试者作为研究样本进行随机交叉实验, 具体报告如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取自2019年3月至2021年3月在河南神火集团总

医院自愿接受研究的80名 ≥ 60 岁男性健康受试者作为研究样本。

纳入标准: 知晓本次研究, 积极参与, 并在研究人员指导下签署研究知情书; 试验前1个月内无任何药品用药史; 体检前经证实, 心电图、肝、肾功能等正常; 体重指数 $19\sim 24\text{kg/m}^2$; (5)无研究药物过敏史; 精神状态正常、意识清醒。排除标准: 受试期间有饮酒、咖啡或吸烟行为者; 中途退出或意外死亡者; 受试期间私自服药。按照随机交叉设计将受试者分为两组, 各为40例。A组: 年龄60岁~75岁, 平均 (67.35 ± 4.40) 岁; 体重指数(BMI)为 $19.58\text{kg/m}^2\sim 24.00\text{kg/m}^2$, 平均 $(21.01\pm 1.35)\text{kg/m}^2$ 。B组: 年龄60岁~75岁, 平均 (67.44 ± 4.35) 岁; 体重指数(BMI)为 $19.63\text{kg/m}^2\sim 24.00\text{kg/m}^2$, 平均 $(21.97\pm 1.30)\text{kg/m}^2$ 。两组受试者一般资料对比无显著差异($P>0.05$), 两组间有明确可比较价值。本试验方案经河南神火集团总医院临床试验伦理专业委员会批准。

1.2 方法

1.2.1 试药 受试药物: 氯沙坦钾片(生产公司: 杭州默沙东制药有限公司; 国药准字: J20180054; 规格: $50\text{mg}\times 7\text{s}$)为受试制剂; 氯沙坦钾胶囊(生产公司: 北京万生药业有限责任公司; 国药准字: h2008001; 规格: $50\text{mg}\times 7\text{粒}$)。氯沙坦钾对照品由中国药品生物制品检定所提供, 纯度100%, 批号为100597-200510。替米沙坦(内标)对照品(生产公司: 江苏万邦生化医药集团有限责任公司; 国药准字: H20050715)。

1.2.2 给药方案与血样采集 采用两周交叉自身对照试验设计, A组与B组分别交叉口服试验制剂与参比制剂。2次给药间隔清洗期均为1周。受试者两组受试者试验前1晚禁食10h以上, 无需禁水, 第二天清晨8:00口服受试药物50mg, 150mL温开水吞服, 服药后1h内不进水, 2h后统一进食早餐, 服药后4h统一进食午餐, 严格按照规定剂量口服试验药物。分别在服药前、服药后

【第一作者】李 魁, 男, 副主任药师, 主要研究方向: 药学。E-mail: zzz20024@163.com

【通讯作者】李 魁

5h、10h、15h、20h、25h、30h、35h、40h共9个时间点，抽取前臂静脉血3ml，置于含有肝素试管中，常规离心取血浆，放于-20℃冷冻待测。受试者用药前1d、给药后1d，均接受心电图检查、体格检查及实验室检查，评估用药安全，用药后异常者在给药后7天后复查。

1.2.3 仪器与试剂 高效液相色谱法(HPLC)对血浆中两种药物的浓度进行测定，仪器为日本岛津高效液相色谱仪(日本岛津仪器有限公司)，包括岛津液相LC-10AT泵，SPD-10A型紫外可见分光光度检测器(190-600nm)，Kromail C18色谱柱(4.6mm×250mm)，NC-2000型色谱工作站。TGL-16G高速台式离心机，超声波发生器。甲醇、乙腈为色谱纯，其他试剂均为分析纯，水为重蒸馏水。

1.2.4 血浆样品处理 取血浆样本50μL，依次加入内标溶液替米沙坦(上海勃林格殷格翰药业有限公司)50μL、乙腈(山东丰仓化工有限公司)350μL，涡流混合1min，15000r/min离心10min，取上层有机相置入试管内，取20μL进行LC-MS/MS分析。

1.3 数据统计 T_{max} 、 C_{max} 以实测值表示； $AUC_0 \rightarrow 24$ 以梯形法进行计算， T_0 代表最后一次可测浓度的时间； $AUC_0 \rightarrow 40$ 计算公式如下： $AUC_0 \rightarrow t = AUC_0 \rightarrow t + C_m / \lambda_z$ ，其中 C_m 代表末次可测定血药浓度， λ_z 为对数血药浓度-时间曲线末端直线部分的斜率。受试药物的相对生物利用度 $F = AUC_T / AUC_R \times 100\%$ ，其中 AUC_T 与 AUC_R 分别代表受试制剂与参比制剂的 AUC - t 曲线下面积。以2.2.1 DAS软件分别对受试者口服试验药物的主要药动学参数 AUC 、 C_{max} 对数转换，之后以方差分析、双侧t检验及90%置信区间进行计算。若受试药物 $AUC_{90\%}$ 可信区陷落于参比制剂的80%-125%内， C_{max} 落于参比制剂的70%-143%之间，则认为受试制剂与参比制剂生物等效，秩和检验 T_{max} 。

2 结果

2.1 生物等效性评价 将试验制剂与参比制剂主要药动学参数 $AUC_{0 \rightarrow 40}$ 、 T_{max} 、 C_{max} 以DSA统计软件方差分析，结果见A组与B组受试者口服受试与参比制剂的主要药动学参数比较无显著性差异($P > 0.05$)。见表1。

表1 单剂量与多剂量口服三种制剂的主要药动学参数

组别	$T_{max}(\text{min})$	$C_{max}(\mu\text{g/mL})$	$AUC_{0 \rightarrow 40}(\text{ng} \cdot \text{h}^{-1} \cdot \text{mL}^{-1})$	$F(\%)$
A组(40)	44.50±5.68	28.97±4.40	479.29±40.47	99.85±3.36
B组(40)	45.01±4.97	29.11±4.65	480.13±39.95	100.81±3.90
T	0.427	0.138	0.090	0.018
P	0.335	0.445	0.464	0.493

2.2 试验药物吸收速度 根据秩和检验及药物血药浓度曲线，氯沙坦钾片与氯沙坦钾胶囊药物 t_{max} 比较无显著差异($P > 0.05$)，表明药物吸收速度基本相同，具体见图1。

2.3 安全性评价 80名受试者两次服药按照计划完成，在口服两种药物后24h内均无不舒适主诉，心电图、呼吸等均正常。

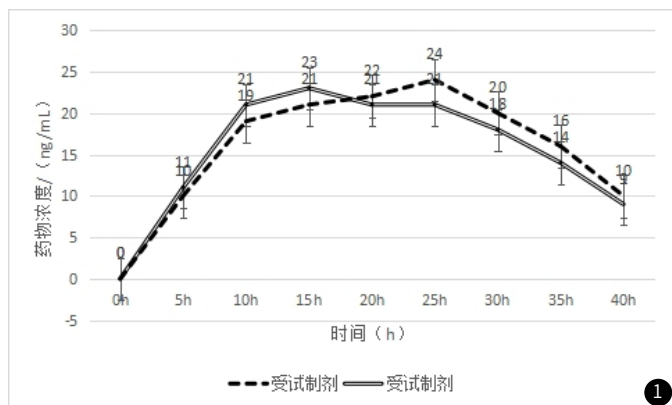


图1 受试制剂与参比制剂口服制剂后平均药-时曲线

3 讨论

一项全球性调查报告显示当前全球高血压患者约有4亿人次，其中我国患者接近1.3亿，且新发患者逐年增加，因此高血压的防治已经成为严重的公共卫生问题^[3]。高血压为临床常见病，随着病情进展，可引起严重后果。高血压病情进展可引起心、脑、肾等重要器官损伤，影响患者身体健康，甚至威胁患者的生存质量^[4]。虽然关于其病因尚未完全明确，但是高血压的降压药物研究十分广泛，尤其是沙坦类药物的研究，在近10年来取得显著进展，很多患者均受益^[5]。

氯沙坦钾片为选择性、竞争性血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂，其生物利用度在25%~35%之间，消除半衰期在1.5h~2h，是一种新型抗高血压药物。氯沙坦钾片能够通过阻断肾素-血管紧张素-醛固酮系统，达到平稳、持续的降压效果。氯沙坦钾片口服吸收代谢良好，首次代谢后，形成EXP3174(羧基型活性代谢产物)和其他无活性代谢产物。根据药物已有研究，药物在缓解高血压损伤时主要机制如下：抗动脉粥样硬化、保护肾脏、降低高血压脉搏波速度及保护心脏等，但是药物不同形态下进入血液内的速率、程度不同，因此药物使用剂量、方法等存在一定的差异性。生物等效性是指一种药物不同制剂在相同试验条件下，给予相应剂量，反应其吸收速率、程度的主要动力学参数，是保证药物质量一致性的重要依据^[6-7]。本次研究中，受试制剂在服药6h后达到第一个峰值，之后随着时间延长药物浓度相应增加，在25h后呈现出下降趋势，因此认为药物高浓度状态持续时间较长，消除较慢。根据本研究结果，氯沙坦钾片与氯沙坦钾胶囊比较， T_{max} 、 C_{max} 及 $AUC_{0 \rightarrow 40}$ 经秩和检验分析无显著差异性($P > 0.05$)，说明两种药物个体差异较大，分析认为可能与受试者年龄较大有关，双向单侧t检验表明，氯沙坦钾片 AUC_{0-40h} 的[1-2α]置信区间为99.8%~120.9%，在80%~125%之间，氯沙坦钾胶囊 AUC_{0-40h} 的[1-2α]置信区间为101.0%~126.0%，在70%~143%之间，因此判定氯沙坦钾片与氯沙坦钾胶囊生物等效。然而亦有研究发现个体CYP2C9*2与CYP2C9*3型突变会导致氯沙坦药效降低^[8-9]，因此在临床用药时，针对CYP2C9*2与CYP2C9*3等位基因个体患者，可放弃使用药物或加大剂量治疗。根据药-时曲线，可以发现氯沙坦钾片与氯沙坦钾胶囊比较，在吸收程度以及速度上差异并不显著($P > 0.05$)。提示：氯沙坦钾片与氯沙坦钾胶囊具有生物等效性，因此临床医生在用药时可针对患者身体情况选择用药，以保证用药的安全性和有效性^[10-11]。

综上所述，根据试验结果，可以认为国产氯沙坦钾片与氯沙坦钾胶囊的相对生物利用度对无明显差异，两种制剂生物等效。

参考文献

- [1] 冯仕银, 陈卓, 蔡林茵, 等. 氯沙坦钾片在中国健康志愿者中的药动学及生物等效性试验[J]. 中国新药杂志, 2019, 28(10): 1208-1213.
- [2] 刘靖. 从2018年欧洲高血压指南及新近临床研究谈β-受体阻滞剂在高血压中的应用[J]. 中国全科医学, 2019, 22(15): 1763-1765.
- [3] 吴迪. 高血压患者于门诊治疗血压控制达标的情况及其影响因素分析[J]. 罕少疾病杂志, 2016, 23(3): 3.
- [4] 黄永华, 许丹. 饮食控制疗法对中老年1级高血压患者血压水平, 生活质量的影响研究[J]. 罕少疾病杂志, 2021, 28(5): 3.
- [5] 史惊, 刘博, 孔祥清. 从《国际高血压学会2020国际高血压实践指南》再看单片复方制剂[J]. 中华高血压杂志, 2020, 28(10): 18-20.
- [6] 肖承志. 厄贝沙坦片联合苯磺酸左旋氨氯地平片治疗原发性高血压的疗效观察[J]. 临床合理用药杂志, 2020, 13(31): 41-42.
- [7] 张利娟, 陈伟. 氯沙坦钾氢氯噻嗪片联合硝苯地平控释片对老年顽固性单纯收缩期高血压患者肾功能的影响[J]. 中国老年学杂志, 2019, 39(11): 2591-2593.
- [8] 宋伟娟, 时磊, 王延虹. 氯噻嗪抑制氯沙坦降压活性1例分析[J]. 现代医药卫生, 2019, 35(13): 2085-2087.
- [9] 邓超, 阳国平, 冯泽英, 等. 阿利沙坦酯与氯沙坦钾在健康受试者的药代动力学研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2021, 37(24): 5.
- [10] 冯仕银, 陈卓, 蔡林茵, 等. 氯沙坦钾片在中国健康志愿者中的药动学及生物等效性试验[J]. 中国新药杂志, 2019, 28(10): 1208-1213.
- [11] 董雪芹, 郭瑞臣. 不同组方氯沙坦口服制剂药代动力学参数及影响因素分析[J]. 中国医院药学杂志, 2021, 41(3): 269-272.

(收稿日期: 2022-03-06)

(校对编辑: 姚丽娜)