

中图分类号: R965; R972<sup>+</sup>.4 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2023)21-0040-07  
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2023.21.010



# 甲磺酸雷沙吉兰片的生物等效性研究及非酪胺控制饮食条件下对中国健康受试者血压的影响\*

王茂<sup>1</sup>, 赵巧林<sup>2</sup>, 刘小英<sup>1</sup>, 沈浩<sup>1</sup>, 游雪丹<sup>1</sup>

(1. 重庆华森制药股份有限公司, 重庆 401121; 2. 军事医学科学院生物工程研究所, 北京 100850)

**摘要:**目的 初步比较2种甲磺酸雷沙吉兰片在中国健康受试者中的生物等效性,并探讨不控制酪胺摄入的情况下服用甲磺酸雷沙吉兰片对中国健康受试者血压的影响。方法 在24名中国健康受试者中进行随机、开放、两制剂、单剂量、两周期、两序列、双交叉空腹和餐后状态下的生物等效性预试验;同步采集血样、监测血压,获取药代动力学参数,评估药物安全性,尤其是对血压的影响。结果 受试者服用受试制剂和参比制剂后,空腹组达峰浓度( $C_{max}$ )为(8 389.09 ± 4 159.42)pg/mL、(8 325.00 ± 3 978.49)pg/mL;0-t时血药浓度时间曲线下面积( $AUC_{0-t}$ )为(5 071.98 ± 1 610.79)h·pg/mL、(5 080.93 ± 2 117.82)h·pg/mL;0-∞时血药浓度时间曲线下面积( $AUC_{0-∞}$ )为(5 149.05 ± 1 640.41)h·pg/mL、(5 191.22 ± 2 149.20)h·pg/mL;餐后组 $C_{max}$ 为(3 258.08 ± 1 213.33)pg/mL、(2 500.00 ± 730.73)pg/mL; $AUC_{0-t}$ 为(5 630.80 ± 1 817.24)h·pg/mL、(4 659.80 ± 1 072.91)h·pg/mL; $AUC_{0-∞}$ 为(5 488.83 ± 1 714.69)h·pg/mL、(4 697.23 ± 1 113.66)h·pg/mL。空腹状态下受试制剂和参比制剂的 $C_{max}$ 、 $AUC_{0-t}$ 、 $AUC_{0-∞}$ 经对数转换后90%置信区间分别为73.13%~138.23%、90.73%~119.50%、89.99%~118.70%;餐后状态下分别为96.96%~162.15%、102.90%~133.59%、102.41%~135.37%。结论 受试制剂和参比制剂在药代动力学和安全性方面具有可比性,进食会影响药物的系统暴露和达峰时间;不控制酪胺摄入的情况下对空腹组与餐后组收缩压和舒张压的影响无显著差异。

**关键词:** 甲磺酸雷沙吉兰片;药代动力学;生物等效性;非酪胺控制饮食;血压;液相色谱串联质谱法

## Bioequivalence Study of Rasagiline Mesylate Tablets and Effect of Tyramine - Uncontrolled Diet on Blood Pressure in Chinese Healthy Volunteers

WANG Mao<sup>1</sup>, ZHAO Qiaolin<sup>2</sup>, LIU Xiaoying<sup>1</sup>, SHEN Hao<sup>1</sup>, YOU Xuedan<sup>1</sup>

(1. Chongqing Pharscin Pharmaceutical Co., Ltd., Chongqing, China 401121; 2. Institute of Biological Engineering, Academy of Military Medical Sciences, Beijing, China 100850)

**Abstract: Objective** To preliminarily compare the bioequivalence of two types of Rasagiline Mesylate Tablets in Chinese healthy volunteers, and to investigate the effect of tyramine - uncontrolled diet on blood pressure in Chinese healthy volunteers. **Methods** A randomized, open - label, two formulations, single - dose, two cycles, two sequences, and double cross - over fasting / postprandial bioequivalence trial was conducted in 24 Chinese healthy volunteers. Meanwhile, the blood samples were collected, blood pressure was monitored, pharmacokinetic parameters were calculated, and the drug safety was evaluated, especially the effect of drugs on blood pressure. **Results** In the fasting group, after taking the test formulation and reference formulation, the peak concentrations ( $C_{max}$ ) were (8 389.09 ± 4 159.42) pg / mL and (8 325.00 ± 3 978.49) pg / mL, respectively; the areas under the curve at 0 - t ( $AUC_{0-t}$ ) were (5 071.98 ± 1 610.79)h · pg / mL and (5 080.93 ± 2 117.82) h · pg / mL,

\*基金项目:重庆市技术创新与应用示范专项产业类重点研发项目[cstc2018jszx-cyzdX0009]。

第一作者:王茂,女,大学本科,高级工程师,研究方向为临床试验运营,(电子信箱)cjkwm@163.com。



2021-01/28/content\_5583305.htm.

[7] 国家组织药品集中采购办公室. 国家组织药品集中采购办公室关于发布《全国药品集中采购文件(胰岛素专项)(GY-YD2021-3)》的公告[A/OL]. (2021-11-05) [2023-04-01]. <http://www.smpaa.cn/gjsdgc/2021/11/05/10361.shtml>.

[8] 国家组织药品集中采购办公室. 关于公布全国药品集中采购(胰岛素专项)中选结果的通知[A/OL]. (2021-11-30) [2022-11-01]. <http://www.smpaa.cn/gjsdgc/2021/06/28/10117.shtml>.

[9] 陈珉煜, 吴卿仪, 徐源, 等. 国家药品集中带量采购接续政策

的分析与建议[J]. 中国卫生资源, 2022, 25(3): 273-277.

[10] 王煜昊, 徐伟, 路娜娜, 等. “4+7”集中带量采购实施效果分析: 基于9试点地区药品销售数据[J]. 中国卫生政策研究, 2021, 14(2): 36-43.

[11] 罗雪燕, 赖寒, 王梦媛, 等. 省级药品集中带量采购模式对比研究[J]. 卫生经济研究, 2022, 39(5): 7-11.

[12] 周德雨, 蒯丽萍, 徐冬艳, 等. 国家集中带量采购药品的短缺情况分析对策建议[J]. 中国药房, 2023, 34(7): 769-773.

[13] 杜雪, 马珺, 黎雯霞. 药品带量采购存在的问题与对策分析[J]. 卫生经济研究, 2020, 37(8): 42-44.

(收稿日期: 2023-05-04)

respectively; the areas under the curve at  $0 - \infty$  ( $AUC_{0-\infty}$ ) were  $(5\ 149.05 \pm 1\ 640.41)$  h · pg / mL and  $(5\ 191.22 \pm 2\ 149.20)$  h · pg / mL, respectively. In the postprandial group, after taking the test formulation and reference formulation, the  $C_{max}$  were  $(3\ 258.08 \pm 1\ 213.33)$  pg / mL and  $(2\ 500.00 \pm 730.73)$  pg / mL, respectively; the  $AUC_{0-t}$  were  $(5\ 630.80 \pm 1\ 817.24)$  h · pg / mL and  $(4\ 659.80 \pm 1\ 072.91)$  h · pg / mL, respectively; the  $AUC_{0-\infty}$  were  $(5\ 488.83 \pm 1\ 714.69)$  h · pg / mL and  $(4\ 697.23 \pm 1\ 113.66)$  h · pg / mL, respectively. The 90% confidential intervals (CI) of the logarithmic transformation of  $C_{max}$ ,  $AUC_{0-t}$  and  $AUC_{0-\infty}$  for the test formulation and reference formulation in the fasting state were in the range of 73.13% - 138.23%, 90.73% - 119.50% and 89.99% - 118.70%, respectively; and those in the postprandial state were in the range of 96.96% - 162.15%, 102.90% - 133.59%, and 102.41% - 135.37%, respectively. **Conclusion** Pharmacokinetics and safety of the test formulation and reference formulation were comparable and food could affect the systemic exposure and peak performance. There was no significant difference in the effect of tyramine - uncontrolled diet on systolic and diastolic blood pressure between the fasting group and postprandial group.

**Key words:** Rasagiline Mesylate Tablets; pharmacokinetics; bioequivalence; tyramine - uncontrolled diet; blood pressure; LC - MS / MS

帕金森病(PD)是一种慢性、进行性、神经退行性疾病,主要由黑质纹状体途径的黑质多巴胺神经元的丢失引起<sup>[1-2]</sup>,是仅次于阿尔茨海默病的第2种最常见的与年龄相关的神经退行性疾病,目前影响着全球约2% 60岁以上的人口<sup>[3-4]</sup>。由于病理复杂,临床需要更多类型的药物治疗非运动症状<sup>[5]</sup>。甲磺酸雷沙吉兰是一种新的不可逆的单胺氧化酶B(MAO - B)抑制剂,对单胺氧化酶的B亚型具有较高选择性,可改善PD患者的运动功能障碍,同时也能降低运动并发症的严重程度,目前已在美国、欧盟、日本和中国批准用于治疗PD<sup>[6-7]</sup>。本研究中初步评价了2种甲磺酸雷沙吉兰片在空腹和餐后条件下的生物等效性,并探讨进食高脂餐后对甲磺酸雷沙吉兰药代动力学尤其是在非酪胺摄入控制条件下对中国健康受试者血压的影响。现报道如下。

## 1 仪器与试剂

仪器:TRIPLE QUAD 4500型质谱仪(AB Sciex公司),配有Sciex TurboIonSpray电喷雾离子源;LC - 20ADXR型高效液相色谱仪(日本Shimadzu公司)。

试剂:受试制剂(T)甲磺酸雷沙吉兰片(重庆华森制药股份有限公司,批号为191003,规格为1 mg);参比制剂(R)甲磺酸雷沙吉兰片(商品名安齐来®, Teva pharmaceutical Industries Ltd.,批号为R89054);雷沙吉兰对照品(批号为2807 - 096A1,含量为98.9%),雷沙吉兰 - <sup>13</sup>C<sub>3</sub>(内标,批号为2621 - 038A1,含量为97.8%),均购于TLC Pharmaceutical Standards。

## 2 方法与结果

### 2.1 研究对象选择

选取湖北省武汉市传染病医院2019年8月至12月的健康受试者24例,年龄18 ~ 65岁;体质量指数(BMI)19.0 ~ 26.0 kg / m<sup>2</sup>,男性体质量不低于50 kg,女性体质量不低于45 kg。首次给药前1周内,所有受试者均进行必要的体检。研究方案由湖北省武汉市传染病医院医学伦理委员会批准(伦理批件号为GCP - I - 2019 - 07.02),并根据赫尔辛基宣言和《临床试验质量管理规

范》(GCP)进行,每位受试者参与试验前1周均签署知情同意书。

### 2.2 研究设计

本研究为随机、开放、两制剂、单剂量、两周期、两序列、双交叉的空腹和餐后生物等效性试验,清洗期7 d,受试者按1:1区组随机被分配到1种给药序列。研究期间,受试者在给药前1 d入住临床中心。空腹组受试者给药前至少禁食10 h,餐后组受试者被要求在给药前30 min内进食不控制酪胺摄入的高脂餐。每个研究周期中,以受试制剂或参比制剂的形式给药1片(1 mg),第1天8:00给药,用240 mL温水吞服,随后进行密集的采血和血压监测。用药后2 h内禁饮;第1天给药后4 h和10 h提供标准午餐和晚餐。第2周期第2天,进行生命体征检查、12导联心电图、体格检查及实验室常规检查,出院。

分别于给药前0 h(服药前1 h内)及给药后5, 10, 15, 20, 30, 40, 50 min及1, 1.25, 1.5, 2, 4, 6, 8, 10 h时采血。血浆离心(1 000 g, 25 °C)15 min, - 90 ~ - 60 °C冷冻保存,直至运送到检测机构,采用高效液相色谱串联质谱(HPLC - MS / MS)法分析。采用Analyst 1.6.3软件(AB Sciex公司)进行数据采集和分析。

采用Phoenix WinNonlin 8.1软件进行药代动力学参数计算和生物等效性分析,预定的生物等效性判定区间为80.00% ~ 125.00%。

通过临床评估、生命体征、体格检查、实验室分析和不良事件(AE)确定安全性。此外,分别于服药前1 h内及服药后(1.0 ± 0.5)h、(4.0 ± 0.5)h测量受试者坐位生命体征(包括体温、脉搏及血压),同时在给药后(15 ± 3)min、(30 ± 3)min、(45 ± 3)min加测受试者的坐位血压。

### 2.3 测定方法与血样处理

#### 2.3.1 色谱条件

色谱柱: Venusil C<sub>18</sub> Plus柱(2.1 mm × 50.0 mm, 5.0 μm);流动相A(MPA):含10 mmol / L甲磺酸的水溶液;流动相B(MPB):含0.01%甲酸的乙腈溶液;流速:

1. 00 mL/min;进样量:20.0  $\mu$ L;自动进样器温度:4  $^{\circ}$ C;  
柱温箱温度:35  $^{\circ}$ C。

### 2.3.2 质谱条件

离子源:电喷雾电离(ESI);正离子模式;多反应监测扫描方式;电喷雾电压:5 500 V;涡旋离子喷雾温度:600  $^{\circ}$ C;气帘气:40 psi;雾化气:60 psi;辅助气:60 psi;碰撞气:9 unit;用于定量分析的监测离子分别为质荷比( $m/z$ )172.1  $\rightarrow$  117.1(雷沙吉兰)和  $m/z$  175.1  $\rightarrow$  117.1(雷沙吉兰- $^{13}\text{C}_3$ )。

### 2.3.3 样品处理

采用蛋白沉淀法从人血浆中提取雷沙吉兰,稀释提取过的样品,按上述色谱与质谱条件进样分析,线性范围为15.0~15 000 pg/mL,已超过文献[7-8]所报道的检测限范围。取标准品适量,溶于甲醇,制备雷沙吉兰标准溶液和QC溶液。取人血浆样品100  $\mu$ L,加入内标工作液(质量浓度为5.00 ng/mL)25  $\mu$ L,加入400  $\mu$ L乙腈蛋白沉淀,涡旋5 min,离心(1 700  $g$ ,4  $^{\circ}$ C)15 min。取200  $\mu$ L上清液,置加有100  $\mu$ L  $R_0$ 工作溶液[甲醇-水(50:50, V/V)]的96孔深孔板中,涡旋5 min,按上述色谱与质谱条件进样分析。同时,采用生物样品再分析(ISR)法评价重复性。

### 2.4 方法学考察

专属性试验:分别采用至少6个不同供体/来源空白正常基质样品、至少1个来源空白高脂基质和至少1个来源空白溶血基质、混合来源的空白基质样品和空白试剂溶液配制定量下限(LLOQ)质控样品,处理后进行HPLC-MS/MS法分析,不同来源的空白基质中在分析物保留时间处的干扰峰响应不超过相同来源的空白基质配得的LLOQ质控样品中分析物响应的20%;于内标保留时间处的干扰峰响应不超过相同来源的空白基质配得的LLOQ质控样品中内标响应的5%。混合来源的空白基质样品和空白试剂样品在分析物保留时间处的干扰峰响应不超过LLOQ样品中分析物响应的20%;于内标保留时间处的干扰峰响应不超过零浓度样品中内标响应的5%。结果表明,血浆中内源性物质对待测物的测定无干扰,方法专属性良好。

灵敏度试验:通过测定标准曲线的LLOQ样品中分析物的仪器响应与空白基质样品中分析物保留时间处仪器的信噪比( $S/N$ )来确定分析方法的灵敏度。分析物的 $S/N > 5$ 。色谱图见图1。

准确度和精密度试验:配制质量浓度为15.0, 45.0, 700, 4 500, 11 100 pg/mL的质控样品,在至少3个准确度和精密度的分析批中,各质量浓度质控样品均配制6个平行样品。分别计算各质量浓度质控样品的批内和批间的准确度偏差和精密度,评价分析方法的准

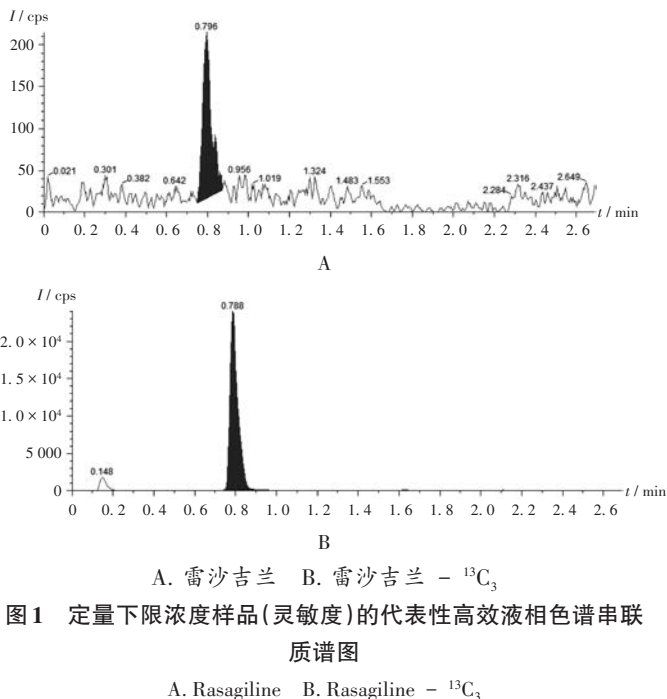


图1 定量下限浓度样品(灵敏度)的代表性高效液相色谱串联质谱图

Fig.1 A representative HPLC-MS/MS chromatograms of the lower limit concentration(sensitivity) sample

确度和精密度。各质量浓度质控样品的批内与批间的平均准确度偏差应不超过 $\pm 15\%$ (LLOQ质控样品应不超过 $\pm 20\%$ ), $RSD$ 不超过15%(LLOQ质控样品应不超过20%),每个浓度至少5个有效值。结果平均准确度偏差(与标示浓度偏差)范围为-0.7%~2.0%, $RSD$ 最大值为11.1%(范围1.9%~11.1%)。

回收试验:采用混合空白基质配制的低、中、高质量浓度质控样品提取后的分析物或内标响应与在混合空白基质中提取后分别加入低、中、高质量浓度的质控样品纯溶液中分析物或内标的响应比较来评价。每个质量浓度的6个平行样的 $RSD$ 不超过15%,至少5个有效值。各质量浓度质控样品的各自平均回收率不应出现与质量浓度相关的趋势,各浓度质控样品的回收率的 $RSD$ 不应超过30%。计算出低、中、高质量浓度的含药血浆中雷沙吉兰的提取回收率分别为109.4%, 102.3%, 103.6%( $n = 6$ ),内标萃取回收率为100.9%( $n = 18$ )。

基质效应:分别采用至少6个不同来源的空白正常基质,至少1个来源空白高脂基质和至少1个来源空白溶血基质处理样品,加入高浓度和低浓度的分析物和内标,配制基质效应评价样品(MER),同时配制不含基质提取物的同浓度纯溶液对照样品(MEP),通过计算各样品中的内标归一化的基质因子,评价基质效应对分析物准确定量分析的影响。所有不同来源基质中内标归一化的基质因子的 $RSD$ 不超过15%,表明基质效应对分析物准确定量分析的影响可忽略。结果高、低质

量浓度的内标归一化的基质因子分别为 $0.994 \pm 0.0127$ 和 $0.989 \pm 0.0476$ ,  $RSD \leq 4.8\%$ 。

基质样品中分析物的稳定性:采用6个平行样低、高质量浓度的质控样品,分别于 $-20\text{ }^\circ\text{C}$ 和 $-80\text{ }^\circ\text{C}$ 条件下5次冻融后稳定,室温放置16 h稳定,于 $-20\text{ }^\circ\text{C}$ 条件下12 d稳定,于 $-80\text{ }^\circ\text{C}$ 条件下79 d稳定。

## 2.5 生物等效性评价

### 2.5.1 药代动力学参数与统计学处理

采用SAS 9.4软件构建个体血药浓度-时间曲线,根据血药浓度-时间实测数据计算达峰浓度( $C_{\max}$ )和达峰时间( $t_{\max}$ );采用最小二乘线性回归估计肾排泄速率常数( $ke$ ),并按公式计算终末消除半衰期( $t_{1/2}$ ),计算公式为 $t_{1/2} = \ln 2 / ke$ ;采用梯形法则估算0-t时血药浓度时间曲线下面积( $AUC_{0-t}$ );按公式计算0- $\infty$ 时血药浓度时间曲线下面积( $AUC_{0-\infty}$ )、表观总清除率( $CL/F$ )、表观总分布体积( $V_z/F$ ),计算公式分别为 $AUC_{0-\infty} = AUC_{0-t} + (C_t / ke)$ ,  $CL/F = \text{给药剂量} / AUC_{0-\infty}$ ,  $V_z/F = CL/F / ke$ 。为评价参比制剂与受试制剂的生物等效性,以药代动力学参数 $C_{\max}$ ,  $AUC_{0-t}$ ,  $AUC_{0-\infty}$ 为主要变量。在5%显著性水平( $\alpha = 0.05$ )下,以上述参数的对数转换数据进行 $2 \times 2$ 交叉设计的方差分析。为评估生物等效性,利用对数转换数据计算上述参数的几何均值比(GMR)的点估计值的90%置信区间(90%CI),超过接受限度(80.00%~125.00%)的概率由Schuirmann描述的2个单侧t检验确定。采用Phoenix WinNonlin 8.1软件进行药代动力学参数计算和分析。

### 2.5.2 试验安全性评价

安全性评价通过收集试验期间的AE、体格检查、临床实验室检查、12导联心电图和生命体征(血压、心率和额温)来确定。受试者被要求在研究期间的任何时间自发地向研究人员报告任何AE,包括清洗期。所有AE均使用MedDRA 22.0进行编码。

为探讨非酪胺控制的饮食对健康人血压的影响,在空腹和餐后状态下,给药后4 h内,包括给药前1 h内、给药后(15±3)min、(30±3)min、(45±3)min、(1.0±0.5)h、(4.0±0.5)h,集中监测全部受试者的上臂血压。

### 2.5.3 人口统计学特征比较

共有24例受试者,其中空腹组12例,餐后组12例。空腹组在第1周期结束后有1例受试者因皮疹和疲劳退出试验。餐后组在研究过程中无受试者退出。24例受试者人口学特征比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),具有可比性。详见表1。

### 2.5.4 药代动力学参数比较

空腹组:雷沙吉兰给药后平均血药浓度-时间曲线见图2 A,雷沙吉兰给药后平均血药浓度-时间半对

表1 24例受试者人口学特征

Tab. 1 Demographic characteristics of 24 volunteers

项目	空腹组(n=12)	餐后组(n=12)
年龄( $\bar{X} \pm s$ , 岁)	28.6 ± 5.82	28.8 ± 5.10
性别[例(%)]		
男	7(58.33)	8(66.67)
女	5(41.67)	4(33.33)
身高( $\bar{X} \pm s$ , cm)	164.88 ± 8.39	162.67 ± 6.21
体质量( $\bar{X} \pm s$ , kg)	62.78 ± 7.05	59.93 ± 8.38
BMI( $\bar{X} \pm s$ , kg/m <sup>2</sup> )	23.08 ± 1.79	22.58 ± 1.96

数曲线见图3 A,雷沙吉兰的药代动力学参数见表2。可见,受试制剂与参比制剂的血药浓度-时间无显著差异,呈半对数曲线。对 $C_{\max}$ 进行方差分析,结果显示,无显著的周期效应、药物效应和序列效应。对 $AUC_{0-t}$ 和 $AUC_{0-\infty}$ 的方差分析结果显示, $AUC_{0-t}$ 存在显著的周期效应( $P < 0.05$ ),而药物和序列效应不显著。整体生物等效性分析产生了对数转换的 $C_{\max}$ ,  $AUC_{0-t}$ ,  $AUC_{0-\infty}$ 的平均比率和90%CI。 $C_{\max}$ 为73.13%~138.23%,  $AUC_{0-t}$ 为90.73%~119.50%,  $AUC_{0-\infty}$ 为89.99%~118.70%。结果显示, $C_{\max}$ 未达到预先设定的生物等效性范围(80.00%~125.00%),  $AUC_{0-t}$ 和 $AUC_{0-\infty}$ 均在预先设定的生物等效性范围内。受试者个体内 $C_{\max}$ ,  $AUC_{0-t}$ ,  $AUC_{0-\infty}$ 的变异系数(CV)分别为43.44%, 17.87%, 17.96%,表明受试者 $C_{\max}$ 个体内变异较高。

餐后组:给药后的平均血药浓度-时间曲线见图2 B,

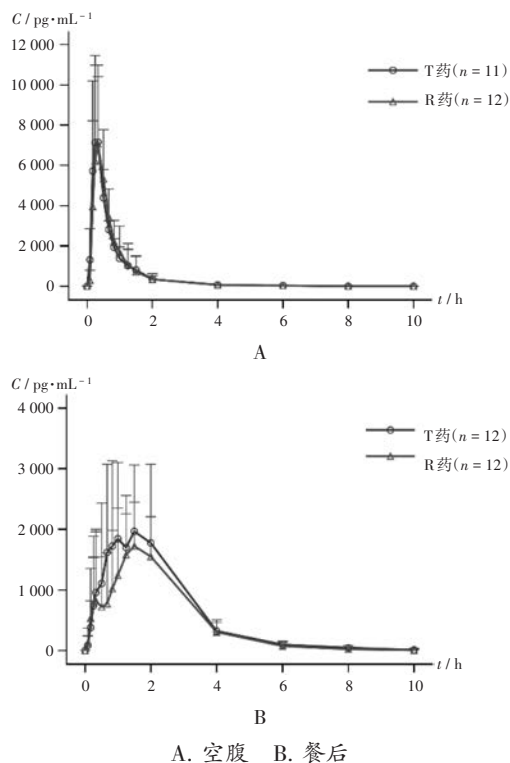


图2 给药后平均血药浓度-时间曲线  
A. Fasting state B. Postprandial state

Fig. 2 Mean plasma concentration - time curves after medication

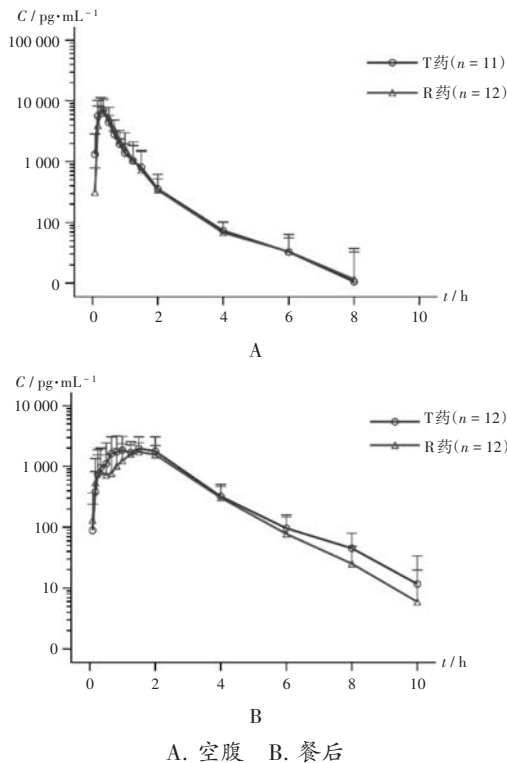


图3 给药后平均血药浓度 - 时间半对数曲线  
A. Fasting state B. Postprandial state

Fig. 3 Mean logarithm plasma concentration - time curve after medication

雷沙吉兰给药后的平均血药浓度 - 时间半对数曲线见图3 B, 雷沙吉兰的药代动力学参数见表2。对 $C_{max}$ 进行方差分析, 结果显示, 无显著的周期效应、药物效应和序列效应。对 $AUC_{0-t}$ 和 $AUC_{0-\infty}$ 的方差分析结果显示,  $AUC_{0-t}$ 存在显著的周期效应( $P < 0.05$ ), 药物效应和序列效应不显著。整体生物等效性分析产生了对数转换的 $C_{max}$ ,  $AUC_{0-t}$ ,  $AUC_{0-\infty}$ 的平均比率和90%CI。 $C_{max}$ 为96.96%~162.15%,  $AUC_{0-t}$ 为102.90%~133.59%,  $AUC_{0-\infty}$ 为102.41%~135.37%。结果显示,  $C_{max}$ 未达到预先设定的生物等效性范围(80.00%~125.00%),  $AUC_{0-t}$ 和 $AUC_{0-\infty}$ 也未在预先设定的生物等效性范围内。 $C_{max}$ ,  $AUC_{0-t}$ ,  $AUC_{0-\infty}$ 受试者个体内CV分别为35.82%, 17.77%, 17.55%, 表明餐后组受试者 $C_{max}$ 个体内变异较高。

### 2.6 非酪胺控制的饮食对血压的影响

受试制剂(T)甲磺酸雷沙吉兰片尚未获准上市, 且是否与参比制剂(R)等效并不确定, 故此处仅提供参比制剂的血压监测数据, 确保真实地反映甲磺酸雷沙吉兰片对中国健康受试者血压的影响。空腹组和餐后组给药前后的平均收缩压/舒张压 - 时间曲线见图4。结果显示, 空腹组和餐后组的收缩压和舒张压变化无显著差异( $P > 0.05$ ); 餐后组收缩压的整体上升趋势比空腹组略明显, 但无论空腹还是餐后受试者波动后升高

表2 单次给药后中国健康受试者药代动力学参数(PKPS)

Tab. 2 Pharmacokinetic parameter(PKPS) in Chinese healthy volunteers after single dose

参数	空腹组(n=12)		餐后组(n=12)	
	T(n=11) <sup>*</sup>	R(n=12)	T(n=12)	R(n=12)
$C_{max}$ $\bar{X} \pm s$ (pg/mL)	8 389.09 ± 4 159.42	8 325.00 ± 3 978.49	3 258.08 ± 1 213.33	2 500.00 ± 730.73
CV(%)	49.6	47.8	37.2	29.2
$AUC_{0-t}$ $\bar{X} \pm s$ (h·pg/mL)	5 071.98 ± 1 610.79	5 080.93 ± 2 117.82	5 630.80 ± 1 817.24	4 659.80 ± 1 072.91
CV(%)	31.8	41.7	32.3	23.0
$AUC_{0-\infty}$ $\bar{X} \pm s$ (h·pg/mL)	5 149.05 ± 1 640.41	5 191.22 ± 2 149.20	5 488.83 ± 1 714.69 <sup>†</sup>	4 697.23 ± 1 113.66 <sup>†</sup>
CV(%)	31.9	41.4	31.2	23.7
$t_{max}$ $\bar{X} \pm s$ (h)	0.29 ± 0.07	0.40 ± 0.22	1.19 ± 0.61	1.35 ± 0.67
CV(%)	22.9	53.7	51.1	49.6
$t_{1/2}$ $\bar{X} \pm s$ (h)	1.13 ± 0.59	1.75 ± 1.76	1.34 ± 0.48 <sup>†</sup>	1.14 ± 0.29
CV(%)	51.9	100.6	35.7	25.8
$\lambda_z$ $\bar{X} \pm s$ (1/h)	0.71 ± 0.24	0.66 ± 0.49	0.57 ± 0.17 <sup>†</sup>	0.65 ± 0.18
CV(%)	34.2	74.0	29.5	27.9
$AUC_{\% \text{ Extrap}}$ $\bar{X} \pm s$ (%)	1.48 ± 0.39	2.17 ± 1.63	1.82 ± 1.16 <sup>†</sup>	1.63 ± 0.75
CV(%)	26.6	75.1	63.7	45.7

注: \*指药物编号P004号第2周期(T药)未给药不纳入PKPS分析。#指药物编号P016号第1周期(R药)和药物编号P023号第2周期(T药) $t_{max}$ 后无3个可测浓度, 无法计算 $AUC_{0-\infty}$ ,  $t_{1/2}$ ,  $\lambda_z$ ,  $AUC_{\% \text{ Extrap}}$ 。

Note: \* refers to volunteers with drug number P004 who were not administered in the second cycle (test formulation) will not be included in the PKPS analysis. # refers to  $AUC_{0-\infty}$ ,  $t_{1/2}$ ,  $\lambda_z$ ,  $AUC_{\% \text{ Extrap}}$  cannot be calculated due to volunteers with drug number P016 in the first cycle (reference formulation) and volunteers with drug number P023 in the second cycle (test formulation) who have less than three measurable concentrations after  $t_{max}$ .

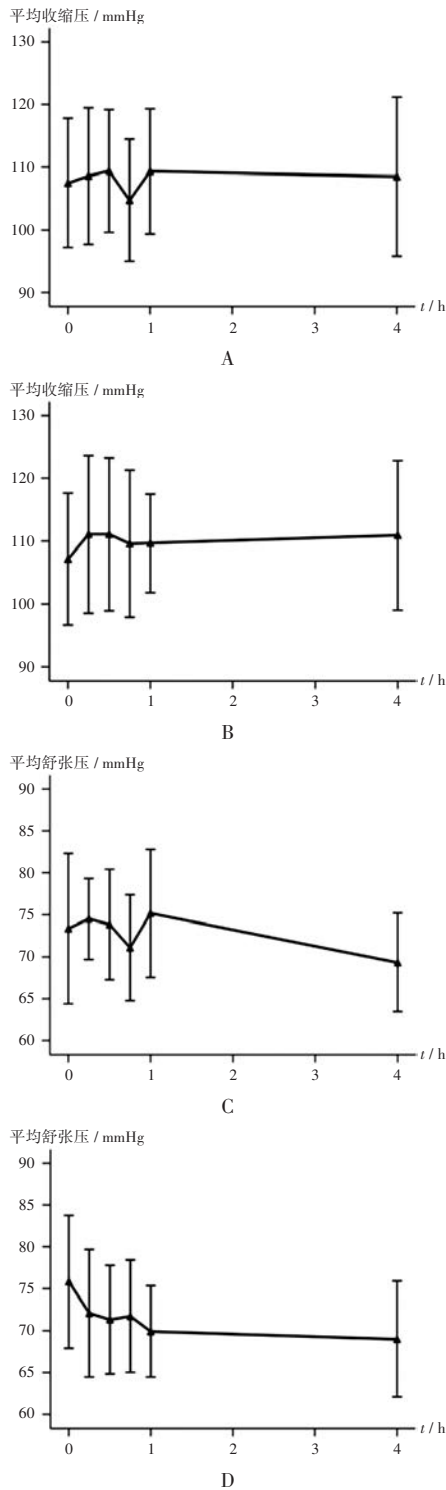
的血压均在正常范围内, 舒张压在空腹组和餐后组均呈现下降趋势。表明在不控制酪胺摄入(高脂餐设计未控制酪胺摄入)的情况下, 药物对血压的影响有限。

### 2.7 安全性评价

9例受试者共报告14例次AE, 详见表3。其中, 8例次发生在受试制剂给药后, 4例次发生在参比制剂给药后。最常见的是贫血(4例次)和尿酸升高(2例次)。所有AE均被认为是轻微的, 可能与研究治疗有关。所报道的AE强度较轻, 研究期间未发生急性过敏反应和死亡。空腹组1例受试者因贫血和皮疹退出研究。在无药物或其他治疗的情况下, 所有AE均消失或缓解。因此, 在中国健康受试者中, 受试制剂和参比制剂均是安全的, 耐受性良好。

### 3 讨论

本研究中首次探讨了非酪胺控制的饮食对中国健康受试者血压的影响, 同时总结了在中国健康受试者在



A - B. 平均收缩压 - 时间曲线(空腹、餐后)  
C - D. 平均舒张压 - 时间曲线(空腹、餐后)  
图4 给药前后平均收缩压 / 舒张压 - 时间曲线

A - B. Mean systolic blood pressure - time curves (fasting and postprandial state) C - D. Mean diastolic blood pressure - time curves (fasting and postprandial state)

Fig. 4 Mean systolic / diastolic blood pressure - time curve before and after medication

空腹和餐后不同条件下服用甲磺酸雷沙吉兰片后个体内变异(CV)的情况。

表3 24例中国健康受试者单次给药1 mg后的不良事件

Tab. 3 Adverse events after a single dose of 1 mg in 24 Chinese healthy volunteers

组别	药物编号	不良事件	组织器官分类	组织器官分类号	严重程度	与药物相关性	结局	是否退出研究
空腹组	P002	舒张压降低	各种检查	10022891	T	轻微 可能有关	痊愈	否
空腹组	P002	贫血	血液和淋巴系统	10005329	R	轻微 可能有关	缓解	否
空腹组	P004	皮疹	皮肤和皮下组织	10040785	R	轻微 可能有关	消失	是
空腹组	P004	疲劳	全身性疾病及给药部位各种反应	10018065	R	轻微 可能有关	消失	是
空腹组	P004	贫血	血液和淋巴系统	10005329	R	轻微 可能有关	失访	否
空腹组	P004	淋巴细胞计数下降	实验室检查	10022891	R	轻微 可能有关	缓解	否
空腹组	P004	中性粒细胞百分比增加	实验室检查	10022891	R	轻微 可能有关	消失	否
空腹组	P007	血肌酐升高	实验室检查	10022891	T	轻微 可能有关	消失	否
空腹组	P008	血尿酸升高	实验室检查	10022891	R	轻微 可能有关	消失	否
空腹组	P012	贫血	血液和淋巴系统	10005329	R	轻微 可能有关	失访	否
餐后组	P017	脉搏加快	各种检查	10022891	R	轻微 可能有关	失访	否
餐后组	P022	贫血	血液和淋巴系统	10005329	R	轻微 可能有关	缓解	否
餐后组	P023	丙氨酸氨基转移酶升高	实验室检查	10022891	T	轻微 可能有关	缓解	否
餐后组	P024	血尿酸升高	实验室检查	10022891	T	轻微 可能有关	缓解	否

在评估食物对雷沙吉兰药代动力学的影响时,发现餐后条件下  $C_{max}$  降低、 $t_{max}$  延长。结果表明,2种条件下雷沙吉兰的吸收速率都很快,但食物会影响雷沙吉兰的系统暴露和吸收达峰。 $C_{max}$  和  $t_{max}$  具有显著差异,可能是由于食物造成的胃排空延迟,尤其是在餐后研究中服用的高脂肪饮食。但在雷沙吉兰(安齐来®)的中文药品说明书中关于“虽然与高脂食物同服时  $C_{max}$  和血浆暴露(AUC)分别下降约60%和20%,但食物不影响雷沙吉兰的  $t_{max}$ ”的描述与本研究结果有所不同,但文献[9]的描述与本研究结果一致。

所有受试者的  $AUC_{0-∞}$  均小于20%,表明采血时间足够长。空腹组和餐后组受试者个体内  $C_{max}$  的 CV% 43.44% 和 35.82%,这与文献[10]的研究结果一致,表明雷沙吉兰是存在一定个体内变异的药物。雷沙吉兰在中国人群中的个体内变异高于报道人群,可能是由于雷沙吉兰的代谢途径的人种差异和饮食习惯差异造成的,包括细胞色素 P450 酶系统的作用(CYP1A2 是主要的代谢酶)。KALL 等<sup>[11]</sup>报道,CYP1A2 活性受饮食影响较大。另据报道,人种差异也是存在的,CYP1A2 活性瑞典人比韩国人高 1.54 倍,亚洲和非洲人口比白种人低<sup>[12]</sup>。

研究结果也表明,药代动力学参数  $AUC_{0-t}$  和  $AUC_{0-∞}$  几何均值比仅空腹组在预定的生物等效性范围内(80%~125%),而  $C_{max}$  均不在预定的生物等效性范围内,很可能与  $C_{max}$  的受试者个体内高变异性和制剂本身差异有关。

本研究中14例次AE都不严重。受试制剂与参比制剂的AE发生率无显著差异;不可能存在AE的潜在偏向。试验期间受试者都在临床中心接受医疗监管,且清洗期仅为1周。受试制剂和参比制剂均安全,耐受性良好。

在临床推荐使用的剂量下服用雷沙吉兰且不控制饮食中酪胺的摄入的情况下是安全的,但某些研究者和伦理委员会成员仍对早期药品包装说明书中标明的酪胺饮食注意事项表示安全担忧,且在本品的药品说明书中一直缺乏中国人群单次服药后的原始血压监测数据。本研究中专门监测中国健康受试者人群的血压变化,以期临床运用提供参考。

酪胺是一种高浓度的氨基酸,存在于陈年奶酪、发酵肉类、酸菜等食物中,食物中的酪胺吸收入人体后可刺激肾上腺素能神经末梢释放神经递质的活性,经单胺氧化酶A(MAO-A)代谢后失活。食用富含酪胺的食物时,如同时使用某些单胺氧化酶抑制剂(MAOI),吸收的大量酪胺不能及时被MAO代谢,可导致高血压危象,即酪胺反应,出现血压急剧升高、心动过速、皮肤潮红、头痛、呕吐等症状,严重时可并发脑出血,甚至危及生命。因此,非选择性MAOI的治疗性使用已受到限制,需限制饮食中酪胺的摄入,以避免潜在的严重高血压反应。肠道中90%的MAO活性涉及MAO-A<sup>[13]</sup>,选择性MAO-B抑制剂雷沙吉兰不受这一限制,在这些相互作用研究中,酪胺样反应通常发生在1h内<sup>[14]</sup>。故本研究中设计的监测血压的时间为至给药后4h,结果显示,在中国健康受试者中,空腹组和餐后组间的收缩压和舒张压无显著差异。然而,值得注意的是,本研究中样本量不够大,尚缺乏统计学意义,但并不一定无影响。雷沙吉兰给药后,餐后血压与空腹血压存在差异。参比制剂的药品说明书中提示,存在高血压和体位性低血压不良反应,应加强对用药人群血压的监测。

本研究的不足之处在于,样本量小,数据有限,可能存在一定的理论局限性。首先,雷沙吉兰个体内高变异性,样本量较小。另外,健康受试者接受单剂量治疗,而雷沙吉兰的药代动力学参数在其他目标患者中可能不同,与单剂量治疗相比目标患者长期服用药物可能出现药物蓄积。

综上所述,在空腹和餐后给药条件下,甲磺酸雷沙吉兰片受试制剂单次口服给药后的药代动力学与参比制剂具有可比性;食物显著改变雷沙吉兰的全身暴露量,同时会延缓雷沙吉兰的全身吸收;在中国人群中,雷沙吉兰是一种具有一定个体内变异性的药物,需要更大的样本量来验证生物等效性;中国健康受试者进食非酪胺控制的饮食后服药对血压的影响不显著;参

比制剂和受试制剂都具有良好的安全性。

#### 参考文献

- [1] BEITZ JM. Parkinson's disease: a review [J]. Front Biosci (Schol Ed), 2014,6:65-74.
- [2] CONNOLLY BS, LANG AE. Pharmacological treatment of Parkinson disease:a review[J]. JAMA,2014,311(16):1670-1683.
- [3] DE RIJK MC, LAUNER LJ, BERGER K, et al. Prevalence of Parkinson's disease in Europe: A collaborative study of population-based cohorts. Neurologic Diseases in the Elderly Research Group[J]. Neurology, 2000,54(11 Suppl 5):S21-S23.
- [4] TYSNES OB, STORSTEIN A. Epidemiology of Parkinson's disease[J]. J Neural Transm (Vienna), 2017,124(8):901-905.
- [5] PISTACCHI M, MARTINELLO F, GIOULIS M, et al. Rasagiline and rapid symptomatic motor effect in Parkinson's disease: review of literature[J]. Neurol Ther, 2014,3(1):41-66.
- [6] PARKINSON STUDY G. A controlled trial of rasagiline in early Parkinson disease: the TEMPO Study [J]. Arch Neurol, 2002,59(12):1937-1943.
- [7] 胡海勋, 顾兴丽, 姜晓飞, 等. 甲磺酸雷沙吉兰片在中国健康受试者中的生物等效性研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2023,39(5):713-717.
- [8] WANG T, YANG L, HUA J, et al. Simultaneous bioanalysis of rasagiline and its major metabolites in human plasma by LC-MS/MS: Application to a clinical pharmacokinetic study [J]. J Pharm Biomed Anal, 2016,125:280-285.
- [9] 顾霄, 张圆, 宋敏, 等. 饮食对甲磺酸雷沙吉兰人体药代动力学的影响[J]. 中国药科大学学报, 2013,44(1):85-88.
- [10] ELGART A, RABINOVICH-GUILATT L, EYAL E, et al. Pharmacokinetics and safety of single and multiple doses of rasagiline in healthy Japanese and caucasian subjects [J]. Basic Clin Pharmacol Toxicol, 2019,124(3):273-284.
- [11] KALL MA, CLAUSEN J. Dietary effect on mixed function P450 1A2 activity assayed by estimation of caffeine metabolism in man[J]. Hum Exp Toxicol, 1995,14(10):801-807.
- [12] RELLING MV, LIN JS, AYERS GD, et al. Racial and gender differences in N-acetyltransferase, xanthine oxidase, and CYP1A2 activities [J]. Clin Pharmacol Ther, 1992,52(6):643-658.
- [13] PICKAR D, COHEN RM, JIMERSON DC, et al. Tyramine infusions and selective monoamine oxidase inhibitor treatment. I. Changes in pressor sensitivity [J]. Psychopharmacology (Berl), 1981,74(1):4-7.
- [14] WHITE WB, SALZMAN P, SCHWID SR. Parkinson's Rasagiline E, Safety in the Treatment of off Parkinson Study G. Telephonic home blood pressure to assess the monoamine oxidase-B inhibitor rasagiline in Parkinson disease [J]. Hypertension, 2008,52(3):587-593.

(收稿日期:2023-04-14;修回日期:2023-06-17)