

中图分类号: R917; R977.1 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2026)17-0048-06
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2026.17.008



甲泼尼龙片生物等效性研究

余雪影, 易腾辉, 汪洋, 刘诚, 王丹杰, 王灿, 周凯, 朱小珊[△]

(武汉九珑人福药业有限责任公司, 湖北 武汉 430206)

摘要:目的 评价甲泼尼龙片受试制剂与参比制剂在健康受试者中的生物等效性及安全性。方法 选取湖北省武汉市传染病医院2022年6月至2024年5月筛选的健康受试者68例,分为空腹组(28例)和餐后组(40例),受试者进行2个周期的随机开放临床试验,分别于空腹或餐后状态下单次口服受试制剂或参比制剂4 mg,清洗期为3 d。采用高效液相色谱串联质谱法检测人血浆中甲泼尼龙浓度,采用Phoenix® WinNonlin®(Pharsight® Corporation 8.3)软件计算药代动力学参数[峰浓度(C_{max})、0~ t 时的血药浓度时间-曲线下面积(AUC_{0-t})、0- ∞ 时的 $AUC(AUC_{0-\infty})$],并评价生物等效性。结果 空腹组受试制剂和参比制剂的 C_{max} 分别为(34.12 ± 8.61)ng/mL和(32.30 ± 9.05)ng/mL, AUC_{0-t} 分别为(117.75 ± 32.93)h·ng/mL和(117.10 ± 27.54)h·ng/mL, $AUC_{0-\infty}$ 分别为(121.49 ± 34.38)h·ng/mL和(120.74 ± 28.97)h·ng/mL;餐后组受试制剂和参比制剂的 C_{max} 分别为(33.37 ± 12.17)ng/mL和(30.52 ± 11.53)ng/mL, AUC_{0-t} 分别为(138.33 ± 36.75)h·ng/mL和(140.71 ± 37.01)h·ng/mL, $AUC_{0-\infty}$ 分别为(142.52 ± 37.01)h·ng/mL和(145.91 ± 37.00)h·ng/mL。上述参数经对数转换后,几何均值比的90%置信区间均在80.00%~125.00%范围内。空腹组和餐后组的不良事件发生率分别为21.43%和17.50%,均未发生严重不良事件或导致受试者退出试验的不良事件。结论 在空腹及餐后单次给药条件下,甲泼尼龙片受试制剂与参比制剂具有生物等效性,且安全性良好。

关键词: 甲泼尼龙片;高效液相色谱串联质谱法;药代动力学;生物等效性;安全性

Bioequivalence Study of Methylprednisolone Tablets

Yu Xueying, Yi Tenghui, Wang Yang, Liu Cheng, Wang Danjie, Wang Can, Zhou Kai, Zhu Xiaoshan[△]

(Wuhan Jiulong Humanwell Pharmaceutical Co., Ltd., Wuhan, Hubei 430206, China)

Abstract: Objective To evaluate the bioequivalence and safety of the test preparation and reference preparation of Methylprednisolone Tablets in healthy subjects. **Methods** Sixty-eight healthy subjects selected from Wuhan Infectious Disease Hospital from June 2022 to May 2024 were divided into the fasting group (28 cases) and the fed group (40 cases). A randomized, open-label, and two-period clinical trial was conducted in subjects. The subjects in the fasting group and the fed group took a single oral dose of 4 mg of the test preparation or reference preparation under fasting and fed conditions, respectively, with a cleaning period of 3 d. High-performance liquid chromatography tandem mass spectrometry (HPLC-MS/MS) method was used to detect the concentration of methylprednisolone in human plasma, and Phoenix® WinNonlin®(Pharsight® Corporation 8.3) software was used to calculate pharmacokinetic parameters [peak concentration (C_{max}), blood concentration time curve area (AUC) under 0- t (AUC_{0-t}), AUC under 0- ∞ ($AUC_{0-\infty}$)], and the bioequivalence of the test preparation and reference preparation was evaluated. **Results** In the fasting group, the C_{max} of the test preparation and reference preparation were (34.12 ± 8.61) ng/mL and (32.30 ± 9.05) ng/mL, respectively; the AUC_{0-t} values were (117.75 ± 32.93) h·ng/mL and (117.10 ± 27.54) h·ng/mL, respectively; the $AUC_{0-\infty}$ values were (121.49 ± 34.38) h·ng/mL and (120.74 ± 28.97) h·ng/mL, respectively. In the fed group, the C_{max} of the test preparation and reference preparation were (33.37 ± 12.17) ng/mL and (30.52 ± 11.53) ng/mL, respectively; the AUC_{0-t} values were (138.33 ± 36.75) h·ng/mL and (140.71 ± 37.01) h·ng/mL, respectively; the $AUC_{0-\infty}$ values were (142.52 ± 37.01) h·ng/mL and (145.91 ± 37.00) h·ng/mL, respectively. After logarithmic transformation, the 90% confidence intervals of the geometric mean ratio of the above parameters were within the range of 80.00%~125.00%. The incidence rates of adverse events in the fasting group and fed group were 21.43% and 17.50% respectively, and no serious adverse events (AD) or AD leading to subjects withdrawing from the trial occurred. **Conclusion** Under fasting and fed conditions, the single dose of the test preparation and reference preparation of Methylprednisolone Tablets have bioequivalence and similar good safety.

Key words: Methylprednisolone Tablets; HPLC-MS/MS; pharmacokinetics; bioequivalence; safety

自20世纪40年代以来,皮质类固醇(CS)已成为治疗炎症与自身免疫性疾病广泛且有效的手段之一^[1]。自

20世纪50年代起,合成糖皮质激素作为内源性激素的功能增强或替代药物,被广泛应用于临床,并在维持机

第一作者:余雪影,女,大学本科,研究方向为药品临床试验,(电子信箱)yuxueying@renfu.com.cn。

[△]通信作者:朱小珊,男,硕士,中级工程师,研究方向为药品临床试验,(电子信箱)zhuxiaoshan@renfu.com.cn。

体稳态及调控多种生理过程中发挥关键作用^[2-3]。流行病学数据显示,英国和美国成年人中长期使用糖皮质激素进行抗炎和免疫抑制治疗的比例超过1%^[4-6]。目前,糖皮质激素几乎覆盖所有医学专科的全身与局部治疗,全球年市场规模约达100亿美元^[7],凭借优异的疗效和成本-效益,其始终是多数炎症性疾病的核心治疗药物^[8]。甲泼尼龙于20世纪50年代末研制成功^[9],并于1957年获美国食品和药物管理局(FDA)批准用于类风湿关节炎的治疗,并已在国内临床应用多年。甲泼尼龙片因其突出的抗炎、免疫抑制及抗过敏特性,在风湿免疫病、过敏性疾病、血液系统疾病等领域展现出不可替代的临床价值。鉴于其广阔的市场前景,为降低患者的经济负担,国内企业已开展该品种的仿制研发。本研究中参照FDA 2019年发布的*Draft Guidance on Methylprednisolone*^[10]和我国2016年发布的《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》^[11],通过空腹及餐后条件下的健康人群生物等效性试验,采用高效液相色谱串联质谱(HPLC-MS/MS)法测定人血浆中甲泼尼龙浓度,考察了甲泼尼龙片原研药与仿制药在健康受试者体内的药代动力学(PK)特征、生物等效性及安全性,为临床进行仿制药一致性评价提供参考。现报道如下。

1 仪器、试药与研究对象

1.1 仪器

仪器:LC-20ADXR型高效液相色谱仪(日本Shimadzu公司),配有SIL-30ACXR型自动进样器,SIL-30ACMP型自动进样器;Triple Quad 4500型质谱检测仪(美国AB Sciex公司),配有Turbo Spray离子源。

1.2 试药

甲泼尼龙片受试制剂(武汉九珑人福药业有限责任公司,批号为56211203,含量为99.40%);甲泼尼龙片参比制剂[意大利Pfizer Italia S. r. l.,空腹组(批号为EM1175,含量为99.97%),餐后组(批号为GX8498,含量为103.70%)];甲泼尼龙标准品[中国食品药品检定研究院,空腹组(批号为100828-201603,含量为99.80%),餐后组(批号为100828-202104,含量为99.00%)];甲泼尼龙-d₃(加拿大Toronto Research Chemicals公司,批号为2-GAB-31-3,纯度为98.0%)。

1.3 研究对象

纳入标准:年龄18~65岁;男性体质量≥50 kg,女性体质量≥45 kg,体质量指数(BMI)19.00~26.00 kg/m²;充分了解试验,沟通良好,依从性佳;生命体征检查、体格检查、筛选期临床实验室检查及其他辅助检查结果均正常或经研究者判断异常无临床意义。本研究方案经湖北省武汉市传染病医院医学伦理委员会批准[空

腹试验(编号:GCP-ICT-2022-13),餐后试验(编号:GCP-ICT-2024-07)],受试者签署知情同意书。

排除标准:前3个月内参加过其他药物临床试验、献血或大量失血;对甲泼尼龙及其组分过敏;严重疾病史;前2周内接种疫苗或服用药品及保健品;前1个月内使用过可与甲泼尼龙相互作用的药物;药物滥用史,吸毒史,嗜烟,嗜酒;吞咽困难;对饮食有特殊要求,不能接受统一饮食;前2周及末次给药后6个月内不愿采取有效避孕措施;妊娠期或哺乳期;研究者判定不宜参加。

研究对象选择:选取湖北省武汉市传染病医院2022年6月至2024年5月筛选的健康受试者68例,分为空腹组(28例)和餐后组(40例)。两组受试者一般资料见表1。

表1 两组受试者一般资料

Tab. 1 Subjects' general data between the two groups

组别	性别 (男/女,例)	年龄 ($\bar{X} \pm s$,岁)	身高 ($\bar{X} \pm s$,cm)	体质量 ($\bar{X} \pm s$,kg)	体质量指数 ($\bar{X} \pm s$,kg/m ²)
空腹组(n=28)	20/8	27.07±7.08	165.94±6.96	62.70±7.19	22.75±2.00
餐后组(n=40)	30/10	29.30±5.40	168.58±8.31	63.89±8.19	22.43±1.82

2 方法与结果

2.1 试验条件

2.1.1 色谱条件

色谱柱:Welch Ultimate XB C₁₈柱(50 mm×2.1 mm, 5 μm);流动相:10 mmol/L乙酸铵水溶液(A)-乙腈(B),梯度洗脱(0~1.8 min时25%B→40%B,1.8~1.9 min时40%B→95%B,1.9~2.5 min时95%B,2.5~2.6 min时95%B→25%B,2.6~3.2 min时25%B);流速:1.0 mL/min;柱温:35℃;进样量:20 μL。

2.1.2 质谱条件

采用电喷雾电离(ESI)离子源,正离子扫描,多反应监测(MRM)模式;电喷雾电压:5 500 V;入口电压:10 V;碰撞室出口电压:10 V;涡轮离子喷雾温度:600℃;数据采集时间:3.2 min;去簇电压:50 V;碰撞能量:26 V(甲泼尼龙),30 V(甲泼尼龙-d₃);监测离子对质荷比(*m/z*):375.2→161.1(甲泼尼龙),378.2→161.0(甲泼尼龙-d₃);自动进样器温度:4℃。

2.2 给药方法与血样采集

给药方法:受试者进行2个周期的随机开放临床试验,每周期给药前,受试者禁食不禁饮10 h以上,分别于空腹或餐后用水送服4 mg受试制剂或参比制剂。2个周期给药间设置3 d清洗期,期间,受试者于I期病房内观察。

血样采集:分别于给药前1 h内(0 h)和给药后[空腹组(0.25,0.50,1.00,1.33,1.67,2.00,2.33,2.67,3.00,3.50,4.00,5.00,6.00,8.00,10.00,12.00,24.00 h),餐后组(0.25,0.50,1.00,1.33,1.67,2.00,

2.33, 2.67, 3.00, 3.50, 4.00, 4.50, 5.00, 5.50, 6.00, 8.00, 10.00, 14.00, 24.00 h)]采集静脉血各3 mL,置采血管中,采集后1 h内,4℃下离心(离心力为1 700 *g*)10 min,分离所得血浆,室温下分装为2份,分别用于检测与备份,并于24 h内转移至-90~-60℃冰箱中保存。

2.3 溶液制备与血浆样品处理

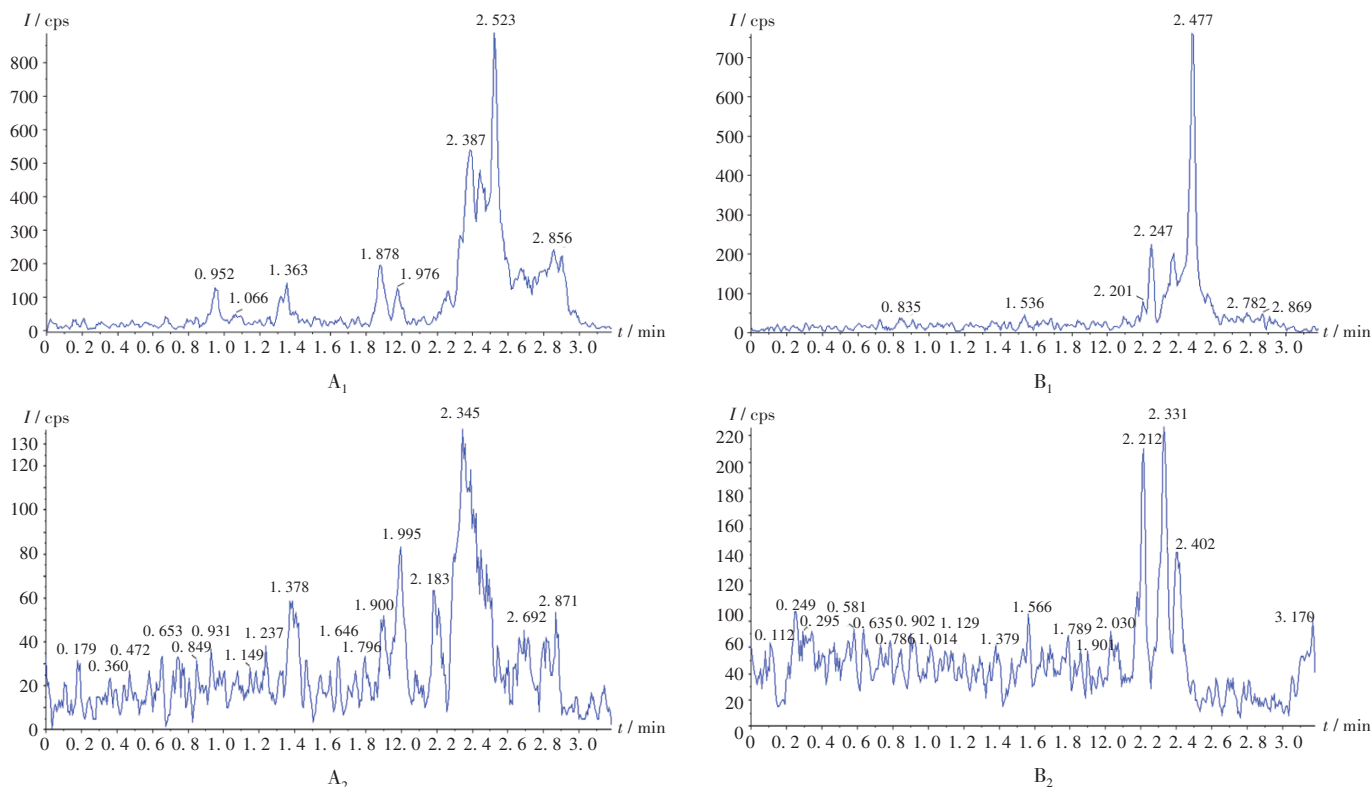
溶液制备:1)分析物溶液。分别称取一定量甲泼尼龙,平行2份,置透明玻璃瓶中,分别标记为S01-1, S01-2。根据其纯度、水分、是否成盐等信息计算该分析物的真实质量,加甲醇适量,涡旋混匀,制成甲泼尼龙质量浓度为0.5 mg/mL的分析物溶液。2)内标工作液。取甲泼尼龙-d₃适量,根据其纯度、水分、是否成盐等信息计算真实质量,加甲醇适量,涡旋混匀,制成质量浓度为1 mg/mL的内标贮备液。取内标贮备液适量,制成质量浓度分别为10 000, 80 ng/mL的内标工作液。

血浆样品处理:取血浆样品100 μL,置96孔板中,加质量浓度为80 ng/mL的内标工作液25 μL,涡旋混合5 min,加0.4%甲酸水溶液25 μL,涡旋混合5 min,再加甲基叔丁基醚600 μL,涡旋混合10 min,4℃下离心(离心力为1 700 *g*)15 min,取上清液300 μL,转移至另一96孔板中,氮气吹干,加甲醇-水(50:50, *V/V*)150 μL复溶,涡旋混合5 min,4℃下贮存,备用。

2.4 方法学考察

专属性试验:分别取6个不同来源的正常基质(人空白血浆+抗凝剂EDTA-K₂)、1个来源的高脂基质(甘油三酯含量≥2.3 mmol/L)、1个来源的溶血基质(含5%全血细胞裂解物)及多份混合来源的空白基质样品各适量,按2.3项下方法处理,按2.1项下试验条件进样测定,记录色谱图。结果待测成分与内标的色谱峰分离良好,表明方法专属性良好。详见图1(图中仅展示有效物质特征图谱)。

线性关系考察:空腹组取混合空白血浆适量,加入分析物溶液,涡旋混匀,制成质量浓度分别为0.5, 1.0, 5.0, 15.0, 20.0, 25.0, 45.0, 50.0 ng/mL的校正标样;餐后组同法制成质量浓度分别为0.5, 1.0, 5.0, 12.5, 25.0, 50.0, 90.0, 100.0 ng/mL的校正标样。采用Analyst 1.6.3软件和AB Sciex 1.7.2软件采集图谱与峰面积,以甲泼尼龙质量浓度(*X*, ng/mL)为横坐标、甲泼尼龙与内标峰面积比值(*Y*)为纵坐标、1/*X*²为权重因子进行线性回归,得回归方程为 $Y_{\text{空腹}} = 0.0775 X_{\text{空腹}} - 0.00223$ ($R^2 = 0.9995, n = 8$), $Y_{\text{餐后}} = 0.0615 X_{\text{餐后}} - 0.00183$ ($R^2 = 0.9992, n = 8$)。结果表明,空腹、餐后甲泼尼龙质量浓度在相应范围内和甲泼尼龙与内标峰面积比值的线性关系良好。



A₁, A₂. 甲泼尼龙(分别为空腹、餐后) B₁, B₂. 甲泼尼龙-d₃(分别为空腹、餐后)

图1 高效液相色谱串联质谱图

A₁, A₂. Methylprednisolone (fasting, fed) B₁, B₂. Methylprednisolone-d₃ (fasting, fed)

Fig.1 HPLC-MS/MS spectra

精密度、提取回收、准确度试验:空腹组取质量浓度分别为0.5,1.5,7.5,37.5 ng/mL的质控样品,餐后组取质量浓度分别为0.5,1.5,9.0,40.0,75.0 ng/mL的质控样品,按2.3项下方法处理,按2.1项下试验条件进样测定,记录峰面积,并计算含量。结果见表2和表3。

表2 空腹组精密度、提取回收、准确度试验结果

Tab. 2 Results of the precision,extraction and recovery,and accuracy tests for the fasting group

质量浓度	批内精密度试验		批间精密度试验		平均回收率(%)		准确度试验的RSD(%)	
	数值($\bar{X} \pm s$,	RSD	数值($\bar{X} \pm s$,	RSD	甲泼	甲泼尼	批内	批间
	ng/mL)	(%)	ng/mL)	(%)	尼龙	龙-d ₃		
0.5 ng/mL	0.48 ± 0.01	2.70					-3.70	
	0.44 ± 0.01	2.70					-11.10	
	0.48 ± 0.03	6.50	0.48 ± 0.03	7.20	-	-	-4.80	-4.10
	0.52 ± 0.03	6.30					3.10	
1.5 ng/mL	1.40 ± 0.03	2.40					-6.60	
	1.37 ± 0.03	2.20					-8.90	
	1.38 ± 0.06	4.10	1.41 ± 0.07	4.90	104.90	107.10	-8.10	-5.90
	1.50 ± 0.06	3.80					0.10	
7.5 ng/mL	6.98 ± 0.29	4.10					-7.00	
	7.22 ± 0.17	2.40					-3.70	
	6.86 ± 0.16	2.40	7.16 ± 0.33	4.60	115.30	113.70	-8.50	-4.60
	7.57 ± 0.06	0.80					0.90	
37.5 ng/mL	34.00 ± 1.02	3.00					-9.20	
	34.10 ± 0.65	1.90					-9.20	
	33.90 ± 0.67	2.00	34.4 ± 1.06	3.10	106.10	108.40	-9.70	-8.30
	35.50 ± 1.04	2.90					-5.20	

注: - 为未检测。表2同。

Note: - indicates that it has not been detected (for Tab. 1 - 2).

稳定性试验:取给药后血浆样品适量,分别于室温、-20℃、-80℃放置一定时间后,按2.1项下试验条件进样测定,记录峰面积。空腹组血浆中分析物于室温放置22 h稳定,-20℃及-80℃贮存82 d稳定,处理后样品于4℃贮存101 h稳定,贮存98 h分析结果可重现;餐后组血浆中分析物于室温放置24 h稳定,-20℃贮存36 d稳定,-80℃贮存62 d稳定,处理后样品于4℃贮存146 h稳定,贮存207 h分析结果可重现。两组分析物分别于-20℃(-10~30℃)和-80℃(-90~-60℃)条件下经5次冻融循环(样品冷冻12 h以上)后均稳定。结果表明,血浆中分析物在室温、冷冻保存及反复冻融条件下的稳定性良好。

基质效应试验:取6份正常基质、1份高脂基质和1份溶血基质,配制质控样品,按2.1项下试验条件进样测定,记录峰面积。结果空腹组低质量浓度(1.5 ng/mL)和高质量浓度(37.5 ng/mL)质控样品的RSD分别为2.40%和2.00%(n=8);餐后组低质量浓度(1.5 ng/mL)

表3 餐后组精密度、提取回收、准确度试验结果

Tab. 3 Results of the precision,extraction and recovery,and accuracy tests for the fed group

质量浓度	批内精密度试验		批间精密度试验		平均回收率(%)		准确度试验的RSD(%)	
	数值($\bar{X} \pm s$,	RSD	数值($\bar{X} \pm s$,	RSD	甲泼	甲泼尼	批内	批间
	ng/mL)	(%)	ng/mL)	(%)	尼龙	龙-d ₃		
0.5 ng/mL	0.43 ± 0.03	7.70					-13.30	
	0.52 ± 0.03	6.40	0.49 ± 0.05	10.40	-	-	4.60	-1.90
	0.52 ± 0.03	5.30					3.20	
1.5 ng/mL	1.45 ± 0.06	4.00					-3.70	
	1.45 ± 0.03	2.20	1.48 ± 0.07	4.50	95.20	89.60	-3.20	-1.60
	1.53 ± 0.07	4.80					2.10	
9.0 ng/mL	8.94 ± 0.16	1.80					-0.70	
	8.84 ± 0.28	3.20	8.86 ± 0.19	2.20	-	-	-1.80	-1.50
	8.81 ± 0.09	1.10					-2.20	
40.0 ng/mL	39.20 ± 0.94	2.40					-2.00	
	39.60 ± 0.96	2.40	39.40 ± 0.96	2.40	91.50	90.20	-1.00	-1.60
	39.40 ± 1.09	2.80					-1.60	
75.0 ng/mL	76.00 ± 1.76	2.30					1.30	
	72.50 ± 1.09	1.50	74.20 ± 2.08	2.80	89.90	93.50	-3.30	-1.00
	74.20 ± 1.78	2.40					-1.00	

和高质量浓度(75.0 ng/mL)质控样品经内标归一化的RSD分别为5.90%和3.60%(n=8)。表明空腹及餐后条件下基质效应可控,分析物受内源性物质的影响较小。

2.5 平均血药浓度-时间曲线

两组受试制剂与参比制剂的平均血药浓度-时间曲线高度重叠,且具有相似的PK特征。详见图2。

2.6 PK参数

两组受试者单次口服4 mg 甲泼尼龙片受试制剂或参比制剂后的PK参数见表4。

2.7 生物等效性评价

采用Phoenix® WinNonlin® (Pharsight® Corporation 8.3)软件分析。计算主要指标的几何均值比值(受试制剂/参比制剂)的90%置信区间(90%CI),若其落在等效区间80.00%~125.00%范围内,则判定为生物等效;同时计算参数的个体内变异系数。空腹组受试者均纳入生物等效性集(BES),峰浓度(C_{max})、0~t时的血药浓度时间-曲线下面积(AUC_{0-t})、0~∞时的AUC($AUC_{0-∞}$)的90%CI分别为105.94%(90.11%,113.22%),99.67%(96.20%,103.27%),99.78%(96.24%,103.44%),均在80%~125%范围内;餐后组受试者均纳入BES, C_{max} , AUC_{0-t} , $AUC_{0-∞}$ 的90%CI分别为109.80%(101.12%,119.24%),98.25%(95.87%,100.68%),97.54%(95.26%,99.87%),均在80%~125%范围内。详见表5和表6。

2.8 安全性评价

通过不良事件(AE)、严重 AE(SAE)、临床实验室检查结果改变(血常规、血生化、尿常规、凝血功能)、女性受试者血人绒毛膜促性腺激素检查、临床症状、生命体征、12 导联心电图、体格检查、伴随用药等指标,对受试者服药后的安全性进行评估。空腹组受试者的 AE 发生率为 21.43%(6/28)。受试制剂阶段 AE 的系统器官分类均为各类检查(7.14%,2/28),首选语均为血尿酸

(SUA)升高(7.14%,2/28);参比制剂阶段 AE 的系统器官分类为各类检查(10.71%,3/28)和血液及淋巴系统疾病(3.57%,1/28),首选语为 SUA 升高(7.14%,2/28),白细胞计数降低(3.57%,1/28),贫血(3.57%,1/28)。餐后组受试者 AE 发生率为 17.50%(7/40)。受试制剂阶段 AE 的系统器官分类均为各类检查(7.50%,3/40),首选语为丙氨酸氨基转移酶(ALT)升高(2.50%,1/40),血胆红素升高(2.50%,1/40),SUA 升高(2.50%,1/40);参比制剂阶段 AE 的系统器官分类为各类检查(5.00%,2/40),血液及淋巴系统疾病(2.50%,1/40),感染及侵袭类疾病(2.50%,1/40),首选语为 ALT 升高(2.50%,1/40)、SUA 升高(2.50%,1/40),贫血(2.50%,1/40),上呼吸道感染(2.50%,1/40)。所有 AE 严重程度均为 1 级,转归为完全恢复或恢复达稳定。两组均未发生 SAE 或导致受试者退出试验的 AE。

3 讨论

甲泼尼龙是中等效力的糖皮质激素,广泛用于缓

表 4 两组受试者药代动力学参数($\bar{X} \pm s$)

参数	空腹组(n=28)		餐后组(n=40)	
	受试制剂	参比制剂	受试制剂	参比制剂
$t_{max}^*(h)$	1.67(1.00,5.00)	1.67(1,3.9969)	2.67(0.50,5.00)	2.84(0.5,5.5)
$C_{max}(ng/mL)$	34.12±8.61	32.30±9.05	33.37±12.17	30.52±11.53
$AUC_{0-t}(h\cdot ng/mL)$	117.75±32.93	117.10±27.54	138.33±36.75	140.71±37.01
$AUC_{0-\infty}(h\cdot ng/mL)$	121.49±34.38	120.74±28.97	142.52±37.01	145.91±37.00
$t_{1/2}(h)$	2.19±0.51	2.15±0.37	2.38±0.46	2.49±0.57

注:*为中位数(最小值,最大值); t_{max} 为达峰时间, C_{max} 为峰浓度, AUC 为血药浓度时间-曲线下面积, $t_{1/2}$ 为半衰期。表 5 和表 6 同。

Note:* refers to the median (minimum,maximum); t_{max} refers to the peak time, C_{max} refers to the peak concentration, AUC refers to the area under the blood drug concentration time curve, and $t_{1/2}$ refers to the half-life (for Tab. 4 - 6).

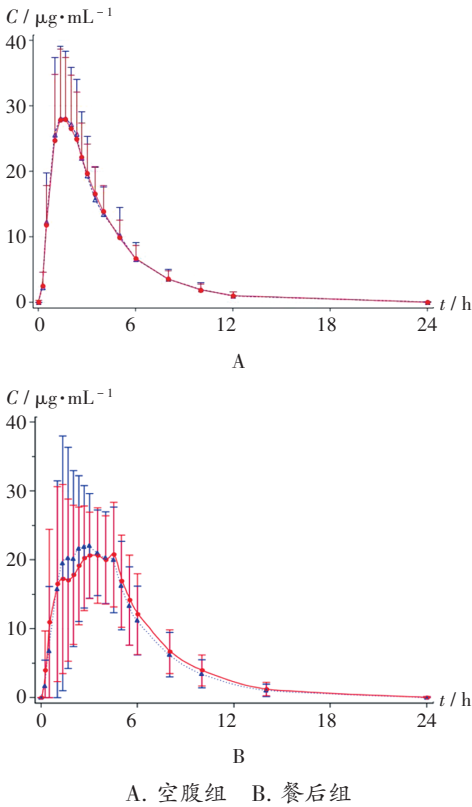


图 2 甲泼尼龙平均血药浓度-时间曲线

Fig. 2 Mean blood concentration - time curve of methylprednisolone

表 5 甲泼尼龙受试制剂和参比制剂在空腹及餐后条件下的 C_{max} , AUC_{0-t} , $AUC_{0-\infty}$

Tab. 5 C_{max} , AUC_{0-t} , and $AUC_{0-\infty}$ of the test preparation and reference preparation of methylprednisolone under fasting and fed conditions

制剂	$C_{max}(ng/mL)$		$AUC_{0-t}(h\cdot ng/mL)$		$AUC_{0-\infty}(h\cdot ng/mL)$	
	空腹组(n=28)	餐后组(n=40)	空腹组(n=28)	餐后组(n=40)	空腹组(n=28)	餐后组(n=40)
受试制剂	33.01	31.47	113.48	133.63	117.02	137.87
参比制剂	31.16	28.66	113.86	136.01	117.28	141.35

表 6 甲泼尼龙在空腹及餐后条件下生物等效性评价结果

Tab. 6 Bioequivalence evaluation results of methylprednisolone under fasting and fed conditions

参数	$C_{max}(ng/mL)$		$AUC_{0-t}(h\cdot ng/mL)$		$AUC_{0-\infty}(h\cdot ng/mL)$	
	空腹组(n=28)	餐后组(n=40)	空腹组(n=28)	餐后组(n=40)	空腹组(n=28)	餐后组(n=40)
几何均值比值	105.94	109.80	99.67	98.25	99.78	97.54
个体内变异系数(%)	14.67	22.12	7.79	6.49	7.93	6.28
90% CI(%)	(90.11, 113.22)	(101.12, 119.24)	(96.20, 103.27)	(95.87, 100.68)	(96.24, 103.44)	(95.26, 99.87)
把握度(%)	99.35	83.10	> 99.99	> 99.9	> 99.99	> 99.90

解炎症及多种疾病的治疗^[12]。糖皮质激素的临床疗效由其PK与药效动力学(PD)特性共同决定,其中消除半衰期($t_{1/2}$)等参数直接影响药物作用的持续时间和强度^[13]。有研究显示,甲泼尼龙的平均 $t_{1/2}$ 为1.80~5.20 h^[14],与本研究所得PK参数基本一致。糖皮质激素虽有确切的强效抗炎价值,但其临床应用中的AE亦是不可忽视的健康与经济负担^[15]。因此,本研究中对评价甲泼尼龙片生物等效性的同时,系统开展了安全性评估。结果显示,两组受试者均未发生SAE,且所观察到的AE类型与参比制剂药品说明书及文献^[15]报道相符,提示受试制剂的安全性特征与参比制剂具有可比性。值得注意的是,既往研究提示甲泼尼龙的PK存在时间节律性变化^[16],为控制该因素对结果的影响,本研究中对各周期保持服药计划的一致性。性别可能影响皮质类固醇药物的体内代谢过程,甲泼尼龙在男性、女性间的PK和PD差异已有报道^[17],故本研究中对入组时控制了适当的性别比例,以降低性别相关的偏倚。另有研究显示,甲泼尼龙的PK特征在黑种人与白种人间存在差异,推测与肝代谢活性的种族差异有关^[18-19]。鉴于本研究中对入组受试者均为亚洲人,未对此差异进行探讨。此外,在空腹及餐后条件下,受试制剂与参比制剂的主要PK参数(C_{max} , AUC_{0-t} , $AUC_{0-\infty}$)几何均值比的90%CI均在80%~125%的等效界值范围内,两制剂的平均血药浓度-时间变化趋势相似,吸收程度与速度相当, $t_{1/2}$ 亦接近。

综上所述,在空腹及餐后单次给药条件下,甲泼尼龙片受试制剂与参比制剂具有生物等效性,且安全性良好。

参考文献

- [1] Liu D, Ahmet A, Ward L, et al. A practical guide to the monitoring and management of the complications of systemic corticosteroid therapy[J]. Allergy Asthma Clin Immunol, 2013, 9(1):30.
- [2] Martinez G J, Appleton M, Kipp Z A, et al. Glucocorticoids, their uses, sexual dimorphisms, and diseases: new concepts, mechanisms, and discoveries[J]. Physiological Reviews, 2024, 104(1):473-532.
- [3] Busillo J M, Cidlowski J A. The five Rs of glucocorticoid action during inflammation: ready, reinforce, repress, resolve, and restore[J]. Trends in Endocrinology & Metabolism, 2013, 24(3): 109-119.
- [4] Fardet L, Petersen I, Nazareth I. Prevalence of long-term oral glucocorticoid prescriptions in the UK over the past 20 years[J]. Rheumatology (Oxford), 2011, 50(11):1982-1990.
- [5] Overman R A, Yeh J Y, Deal C L. Prevalence of oral glucocorticoid usage in the United States: a general population perspective[J]. Arthritis Care & Research, 2013, 65(2):294-298.
- [6] Van Staa T P, Leufkens H G, Abenham L, et al. Use of oral corticosteroids in the United Kingdom [J]. Quarterly Journal of Medicine, 2000, 93(2):105-111.
- [7] Schäcke H, Döcke W D, Asadullah K. Mechanisms involved in the side effects of glucocorticoids [J]. Pharmacology & Therapeutics, 2002, 96(1):23-43.
- [8] Strehl C, Ehlers L, Gaber T, et al. Glucocorticoids - All - Rounders Tackling the Versatile Players of the Immune System [J]. Frontiers in Immunology, 2019, 10:1744.
- [9] Boland E W, Liddle G W. Metabolic and antirheumatic activities of 6-methylprednisolone (medrol) [J]. Annals of the Rheumatic Diseases, 1957, 16(3):297-306.
- [10] U. S. Food & Drug Administration. Draft Guidance on Methylprednisolone [EB/OL]. (2019-05) [2026-08-19]. <https://pharmadesk.com/crolibrary/USFDA-OGD-Recommendations/Methylprednisolone%20Oral%20Tablet%20NDA%2011153%20PSG%20Page%20RV%20May%202019.pdf>.
- [11] 国家食品药品监督管理总局. 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 [EB/OL]. (2016-03-08) [2025-06-18]. <https://www.cde.org.cn/zdyyz/domesticinfo?page?zdyzIdCODE=1e218f70d9b7c99c2663de9f6655bc5b>.
- [12] Yu R, Jusko W J. Meta-Analysis of the Input and Disposition of Various Dosage Forms of Methylprednisolone in Healthy Subjects Utilizing a Physiologically Based Pharmacokinetic Model [J]. AAPS Journal, 2025, 27(1):24.
- [13] Czock D, Keller F, Rasche F M, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of systemically administered glucocorticoids [J]. Clinical Pharmacokinetics, 2005, 44(1):61-98.
- [14] Fan L L, Zhang P W, Gan C Y, et al. Pharmacokinetics and bioequivalence of two methylprednisolone tablet formulations in healthy Chinese subjects under fasting and fed conditions [J]. Int J Clin Pharmacol Ther, 2023, 61(1):37-44.
- [15] Pofi R, Caratti G, Ray D W, et al. Treating the Side Effects of Exogenous Glucocorticoids; Can We Separate the Good From the Bad? [J]. Endocrine Reviews, 2023, 44(6):975-1011.
- [16] Fisher L E, Ludwig E A, Wald J A, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of methylprednisolone when administered at 8 am versus 4 pm [J]. Clinical Pharmacology & Therapeutics, 1992, 51(6):677-688.
- [17] Lew K H, Ludwig E A, Milad M A, et al. Gender-based effects on methylprednisolone pharmacokinetics and pharmacodynamics [J]. Clinical Pharmacology & Therapeutics, 1993, 54(4):402-414.
- [18] Tornatore K M, Biocevic D M, Reed K, et al. Methylprednisolone pharmacokinetics, cortisol response, and adverse effects in black and white renal transplant recipients [J]. Transplantation, 1995, 59(5):729-736.
- [19] Johnson J A. Influence of race or ethnicity on pharmacokinetics of drugs [J]. J Pharm Sci, 1997, 86(12):1328-1333.

(收稿日期:2025-06-18;修回日期:2026-07-03)