双醋瑞因胶囊在健康受试者中的餐后生物等效性研究Δ

徐凤华[1*]，黄　明[2#]（1.南京医科大学附属苏州科技城医院药学部，江苏 苏州　215153；2.苏州大学附属第二医院临床药理实验室，江苏 苏州　215151）

中图分类号　R969.1　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408（2022）18-2266-05
DOI　10.6039/j.issn.1001-0408.2022.18.18

摘　要　目的　评价健康受试者餐后口服两种双醋瑞因胶囊的生物等效性。**方法**　共纳入24名成年健康受试者，随机分为两组，每组12名。采用随机、开放、双周期交叉试验设计，两组患者于每周期试验首日早晨进食标准餐30 min后，分别口服受试制剂（国产双醋瑞因胶囊）和参比制剂（安必丁®）50 mg，清洗期为1周。分别于服药前后不同时间点采集血样，用甲醇沉淀蛋白进行样品前处理，以大黄素为内标，采用液相色谱-串联质谱法测定活性代谢产物大黄酸的质量浓度，采用DAS 3.2.9软件计算其药动学参数并进行生物等效性评价。**结果**　受试者餐后服用受试制剂和参比制剂后，其体内大黄酸的c_{max}分别为（3 517±1 121）、（3 225±755）ng/mL，$AUC_{0-24\,h}$分别为（25 764±6 134）、（24 316±5 856）ng·h/mL，$AUC_{0-\infty}$分别为（26 679±6 409）、（25 170±6 415）ng·h/mL，t_{max}分别为3.50（0.67，12.00）、4.00（1.50，7.00）h，$t_{1/2}$分别为（4.26±1.12）、（4.19±1.05）h；两制剂c_{max}、$AUC_{0-24\,h}$、$AUC_{0-\infty}$几何均值比的90%置信区间分别为100.8%～113.9%、103.1%～109.4%、103.2%～109.9%。**结论**　在健康受试者餐后状态下，受试制剂与参比制剂生物等效。

关键词　双醋瑞因胶囊；国产仿制药；餐后生物等效性

Study on postprandial bioequivalence of Diacerein capsules in healthy volunteers

XU Fenghua[1], HUANG Ming[2]（1. Dept. of Pharmacy, the Affiliated Suzhou Science & Technology Town Hospital of Nanjing Medical University, Jiangsu Suzhou 215153, China; 2. Clinical Pharmacology Laboratory, the Second Affiliated Hospital of Soochow University, Jiangsu Suzhou 215151, China）

ABSTRACT　OBJECTIVE To evaluate the postprandial bioequivalence of two kinds of Diacerein capsules in healthy volunteers with oral administration. **METHODS** A total of 24 adult healthy subjects were included and randomly divided into two groups, with 12 subjects in each group. A randomized, open, double-cycle cross-over trial design was adopted. Both groups took 50 mg of the test preparation (domestic Diacerein capsules) or the reference preparation (Ambridine®) respectively at 30 min after eating the standard meal in the morning of the first day of each cycle of the trial. The cleaning period was one week. Blood samples were collected at different time points before and after taking the medicine and the protein was precipitated with methanol for sample pretreatment. The concentration of active metabolite rhein was determined by LC-MS/MS using emodin as internal standard. The pharmacokinetic parameters were calculated with DAS 3.2.9 software, and the bioequivalence of test and reference preparation were evaluated. **RESULTS** After the subjects took the test preparation and the reference preparation after meal, the main pharmacokinetic parameters of rhein were as follows: c_{max} were (3 517±1 121) and (3 225±755) ng/mL; $AUC_{0-24\,h}$ were (25 764±6 134) and (24 316±5 856) ng·h/mL; $AUC_{0-\infty}$ were (26 679±6 409) and (25 170±6 415) ng·h/mL; t_{max} were 3.50 (0.67, 12.00) and 4.00 (1.50, 7.00) h; $t_{1/2}$ were (4.26±1.12) and (4.19±1.05) h, respectively. The 90% confidence intervals of the geometric mean ratios of c_{max}, $AUC_{0-24\,h}$ and $AUC_{0-\infty}$ were 100.8%-113.9%, 103.1%-109.4% and 103.2%-109.9%, respectively. **CONCLUSIONS** The test preparation and reference preparation are bioequivalent in the postprandial state of healthy subjects.

KEYWORDS　Diacerein capsules; domestic generic drug; postprandial bioequivalence

双醋瑞因胶囊原研制剂（商品名安必丁®）由阿根廷TRB Pharma S.A.公司研发，是骨关节炎白细胞介素1（interleukin-1，IL-1）的主要抑制剂，用于髋、膝关节等骨关节炎的临床治疗[1]。有研究指出，该药对骨关节炎患者的关节功能具有显著的保护作用，可通过减轻疼痛、延缓病程来提高患者的生活质量，且较非甾体抗炎药有更强的后续效应和更高的安全性[1-2]。

药动学研究和仿制药一致性评价均需要测定药物的药动学参数，故准确检测生物样品中的药物浓度显得非常重要。按照我国药品注册管理要求，仿制药注册需在健康人体中进行生物等效性研究[3]。目前，双醋瑞因

Δ **基金项目**　苏州市药学会-江苏恒瑞临床药学科研基金项目（No. Syhky201807）

＊ **第一作者**　主管药师。研究方向：医院药学。E-mail：holyxfh@163.com

通信作者　副主任药师，硕士。研究方向：医院药学。电话：0512-67783687。E-mail：dreamboyhmhm@163.com

胶囊仿制药在中国健康受试者空腹状态下的药动学数据已有报道[4]。参考上述研究，结合原研制剂说明书推荐（双醋瑞因宜餐后服用），本研究拟采用甲醇沉淀蛋白预处理血浆样品，使用液相色谱-串联质谱（HPLC-MS/MS）法测定人血浆中双醋瑞因活性代谢产物大黄酸的浓度；同时，拟初步评价双醋瑞因胶囊原研制剂（参比制剂）与国产仿制药（受试制剂）在中国健康受试者体内的餐后生物等效性，以期为国产双醋瑞因胶囊的上市及临床应用提供参考依据。

1 材料

1.1 主要仪器

本研究所用主要仪器包括1200型高效液相色谱仪（美国Agilent公司），Turboionspray®型电喷雾离子源、API4000型三重四极杆串联质谱仪、Analyst 1.6数据采集软件（美国AB Sciex公司），XS 105DU型分析天平（瑞士Mettler Toledo公司），Milli-Q Academic型纯水机（美国Millipore公司）等。

1.2 主要药品与试剂

本研究所用受试制剂双醋瑞因胶囊（批号T93-013，规格50 mg）由江苏某制药有限公司提供；参比制剂双醋瑞因胶囊（商品名安必丁®，国药准字HJ20150130，规格50 mg）由阿根廷TRB Pharma S.A.公司生产并由昆明积大制药股份有限公司分装。大黄酸对照品（批号110757-200206，纯度100.0%）、大黄素对照品（内标，批号110756-200110，纯度100.0%）均购自中国食品药品检定研究院；甲醇和甲酸均为色谱纯，氢氧化钠和醋酸铵均为分析纯，水为超纯水。

1.3 空白血浆

空白血浆来自本研究所纳入的健康受试者，于其给药前采集、处理所得。

2 方法与结果

2.1 色谱与质谱条件

色谱柱为Agilent ZORBAX Eclipse plus C_8（4.6 mm×100 mm，3.5 μm），保护柱为Phenomenex Security Guard™ C_{18}（4 mm×3.0 mm）；流动相为甲醇（A）-含0.4%甲酸的5 mmoL/L醋酸铵溶液（B），梯度洗脱（0～4.1 min，75%A；4.1～4.2 min，75%A→95%A；4.2～5.2 min，95%A；5.2～5.3 min，95%A→75%A；5.3～8.0 min，75%A）；流速为1 000 μL/min；柱温为30 ℃；进样量为10 μL；分析时间为8.0 min。

离子源为电喷雾离子源（electrospray ionization，ESI），采用多反应监测（multi-reaction monitoring，MRM）模式进行负离子扫描；雾化气压力为344 738 Pa，加热辅助气压力为344 738 Pa；离子源温度为550 ℃；电喷雾电压为－3 500 V；大黄酸和内标的定量离子对分别为*m/z* 283.0→238.8、*m/z* 268.9→224.8，去簇电压分别为－50、－125 V，射入电压分别为－3、－10 V，碰撞电压分别为－35、－50 V，碰撞室射出电压均为－5 V。

2.2 大黄酸和内标相关溶液的配制

2.2.1 大黄酸贮备溶液及工作溶液 称取大黄酸对照品10.00 mg，转移至10 mL量瓶中，加入0.5 mol/L氢氧化钠溶液20 μL，再用甲醇定容，混匀，得质量浓度为1.0 mg/mL的大黄酸标准曲线贮备溶液。取上述贮备溶液适量，用甲醇稀释，得质量浓度分别为200.0、100.0、40.00、20.00、10.00、4.000、2.000、0.600 0 μg/mL的大黄酸标准曲线工作溶液，160.0、16.00、1.600 μg/mL的大黄酸质控工作溶液和0.600 0 μg/mL的大黄酸定量下限工作溶液。

2.2.2 内标贮备溶液及工作溶液 称取内标对照品10.00 mg，转移至10 mL量瓶中，用甲醇定容，混匀，得质量浓度为1.0 mg/mL的内标贮备溶液。取上述贮备溶液适量，用甲醇稀释，得质量浓度为0.500 0 μg/mL的内标工作溶液。

2.3 大黄酸校正标样和质控血浆样品的配制及处理

精密吸取空白血浆200 μL，转移至1.5 mL离心管中，加入大黄酸标准曲线、质控工作溶液或定量下限工作溶液10 μL和内标工作溶液50 μL，再加入蛋白沉淀剂（甲醇）600 μL，振荡混匀约1 min，于4 ℃下以23 755×*g*离心10 min。向洁净进样瓶中加入稀释剂（水）600 μL，再加入上述离心后的上清液300 μL，混匀，备测。

2.4 受试者待测血浆样品的处理

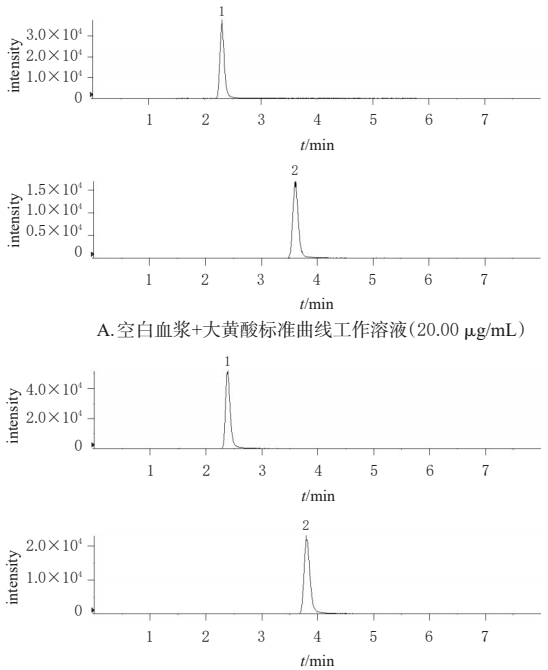
精密吸取受试者待测血浆样品200 μL，转移至1.5 mL离心管中，加入甲醇10 μL（用于体积补偿）和内标工作溶液50 μL，其余步骤按“2.3”项下方法操作，备测。

2.5 选择性试验

分别取空白血浆200 μL按“2.3”项下方法处理（不加内标）后所得样品、空白血浆200 μL与大黄酸标准曲线工作溶液（20.00 μg/mL）10 μL混匀后按“2.3”项下方法处理所得样品、某受试者餐后口服双醋瑞因胶囊（参比制剂）50 mg后1.0 h的血浆样品按“2.4”项下方法处理所得样品适量，按“2.1”项下条件进样分析，记录色谱图（图1，空白血浆样品图略）。结果显示，大黄酸、内标的保留时间分别约为2.4、3.6 min，内源性物质不干扰大黄酸和内标的测定。

2.6 标准曲线绘制和定量下限考察

按“2.3”项下方法制得大黄酸质量浓度分别为30.00、100.0、200.0、500.0、1 000、2 000、5 000、10 000



A.空白血浆+大黄酸标准曲线工作溶液（20.00 μg/mL）

B.受试者餐后口服双醋瑞因胶囊50 mg后1.0 h的血浆样品

1：大黄酸；2.内标

图1　大黄酸定量分析的典型MRM图

ng/mL的校正标样并进行处理后，再按“2.1”项下条件进样分析，记录峰面积。以待测物质量浓度为横坐标（c）、待测物与内标的峰面积比值为纵坐标（y），采用最小二乘法（权重系数为$1/c^2$）进行线性回归，得回归方程为y=0.001 4c+0.012 5（r=0.999 4），大黄酸检测质量浓度的线性范围为30.00～10 000 ng/mL，定量下限为30.00 ng/mL。

2.7　残留试验

取3个空白血浆样品和“2.6”项下最高质量浓度校正标样（10 000 ng/mL）进行残留试验。在检测最高质量浓度校正标样后连续检测3个空白血浆样品，记录峰面积。结果显示，3个空白血浆样品中大黄酸和内标的峰面积均为0，提示残留效应在可接受范围内，不影响待测物的检测[5]。

2.8　精密度与准确度试验

按“2.3”项下方法制得大黄酸质量浓度为30.00 ng/mL的定量下限质控血浆样品和80.00、800.0、8 000 ng/mL的低、中、高质量浓度质控血浆样品。在至少2 d内，使用3个独立分析批、4个质量浓度的质控血浆样品（每质量浓度平行6份）来评估批内、批间精密度（以RSD表示）和准确度（以RE表示），结果见表1。

表1　大黄酸定量分析的精密度与准确度试验结果（n=6）

理论质量浓度/(ng/mL)	实测质量浓度($\bar{x}\pm s$)/(ng/mL)	批间RSD/%	批内RSD/%	RE/%
30.00	30.66±2.25	10.1	4.1	2.2
80.00	79.09±5.03	14.9	4.0	−1.1
800.0	821.1±32.2	9.9	2.1	2.6
8 000	8 201±295	6.5	3.0	2.5

2.9　提取回收率试验

按“2.3”项下方法制得大黄酸质量浓度分别为80.00、800.0、8 000 ng/mL的低、中、高质量浓度质控血浆样品（每质量浓度平行6份）并进行处理后，再按“2.1”项下条件进样分析，得大黄酸和内标的峰面积（A_1、A_2）。精密吸取空白血浆200 μL，按“2.3”项下方法处理后，取上清液，加入大黄酸质控工作溶液，使其质量浓度与低、中、高质量浓度对应（每质量浓度平行6份），再按“2.1”项下条件进样分析，得大黄酸和内标的峰面积（A_3、A_4）。分别以A_1/A_3×100%、A_2/A_4×100%计算大黄酸和内标的提取回收率，结果见表2。

表2　大黄酸定量分析的提取回收率与基质效应试验结果（n=6）

待测物	理论质量浓度/(ng/mL)	提取回收率($\bar{x}\pm s$)/%	基质因子($\bar{x}\pm s$)/%
大黄酸	80.00	100.0±2.3	104.4±1.7
	800.0	102.2±0.9	102.7±2.4
	8 000	92.0±1.9	100.2±1.1
内标	125.0	98.6±5.5	108.5±2.8

2.10　基质效应试验

精密吸取6个不同来源的空白血浆200 μL，分别置于1.5 mL离心管中，加入蛋白沉淀试剂（甲醇）600 μL，振荡混匀约1 min，于2～8 ℃下以23 755×g离心10 min，取上清液，即得血浆基质样品。精密吸取水200 μL，置于1.5 mL离心管中，按上述方法处理，得纯溶液非基质样品。取血浆基质样品或纯溶液非基质样品200 μL，加入大黄酸质控工作溶液10 μL和内标工作溶液50 μL，混匀，即得低、中、高质量浓度样品溶液（每质量浓度平行6份）。取上述溶液300 μL，加入稀释剂（水）600 μL，混匀后，分别按“2.1”项下条件进样分析，记录大黄酸峰面积（$B_{\text{血浆基质}}$、$B_{\text{非基质}}$）和内标峰面积（$C_{\text{血浆基质}}$、$C_{\text{非基质}}$），分别以$B_{\text{血浆基质}}/B_{\text{非基质}}$×100%、$C_{\text{血浆基质}}/C_{\text{非基质}}$×100%计算大黄酸和内标的基质因子，结果见表2。以大黄酸基质因子除以内标基质因子，计算得低、中、高质量浓度样品溶液中大黄酸的平均内标归一化基质因子分别为96.2%、94.7%、92.4%。

2.11　稳定性试验

将80.00、800.0、8 000 ng/mL的低、中、高质量浓度质控血浆样品（每质量浓度平行3份）在室温白光下放置24 h、−20 ℃下储存49 d和反复冻融（−20 ℃～室温）循环3次后，再按“2.3”项下方法处理，测得各样品实测质量浓度与理论质量浓度的RE均在±10.0%以内，提示质控血浆样品在上述条件下放置的稳定性较好。将低、中、高质量浓度质控血浆样品按“2.3”项下方法处理后，在自动进样器（4 ℃）中放置23 h或在室温白光下放置24 h，测得各样品实测质量浓度与理论质量浓度的RE均在±10.0%以内，提示经处理的质控血浆样品在上述条

件下放置的稳定性较好。将大黄酸和内标贮备溶液（质量浓度均为1.0 mg/mL）在室温白光下放置24 h或冷藏（2～8 ℃）保存47 d，测得各溶液实测质量浓度与理论质量浓度的RE均在±10.0%以内，提示各贮备溶液在上述条件下放置的稳定性较好。

2.12 两种制剂生物等效性评价

2.12.1 研究对象 本研究方案经苏州大学附属第二医院医学伦理委员会审核批准[伦理批件号为（2014）伦审第（22）号]。受试者入选标准包括：＞18周岁，体质量指数（BMI）为19.0～26.0 kg/m^2，试验前14 d病史、生命体征、体格检查，实验室检查及筛选期其他相关检查均正常或未见有临床意义的异常。排除标准包括：过敏体质或有药物、食物过敏史者；筛选前12个月内有嗜烟（每天吸烟数量≥5支）史者；筛选前12个月内有药物滥用史或成瘾性物质检测阳性者；筛选前3个月内接受过手术（特别是会影响药物吸收、分布、代谢、排泄的手术）或者计划在试验期间进行手术者；筛选前14 d内有处方药、非处方药、中草药、保健品服用史者。按上述标准，本研究最终纳入健康受试者24名。所有受试者均签署知情同意书，年龄为（24±3）岁，身高为（1.70±0.06）m，体质量为（61.9±6.9）kg，BMI符合上述标准。

2.12.2 试验设计 本研究采用随机、开放、双周期交叉试验设计：将24名受试者随机分成2组（每组12名），禁食过夜10 h后，于每周期试验首日早晨进食标准餐30 min后，分别口服受试制剂或参比制剂50 mg（用温开水240 mL送服）。受试者两周期服药顺序由随机结果决定，清洗期为1周。分别于服药前以及服药后20、40 min和1.0、1.5、2.0、2.5、3.0、4.0、5.0、6.0、7.0、8.0、10、12、15、24 h时于肘静脉取血3 mL，置于肝素钠采血管中，于4 ℃下以2 304×g离心5 min，分离上层血浆，将血浆分成2份（1份用于检测，1份用于备份），于－20 ℃下冻存。本研究所用标准餐食谱符合餐后生物等效性研究设计中对高脂高热量食谱的要求[6]。

2.12.3 生物等效性评价 24名受试者均完成试验。取其冻存的血浆样品，按“2.4”项下方法处理后，再按“2.1”项下条件进样分析，记录峰面积，以随行标准曲线计算血浆样品中大黄酸的质量浓度。结果显示，受试者血浆样品中大黄酸的质量浓度为35～7 305 ng/mL，均在线性范围内。采用DAS 3.2.9软件绘制平均血药浓度-时间曲线并计算主要药动学参数。药动学参数包括血药浓度-时间曲线下面积（$AUC_{0-24\,h}$、$AUC_{0-\infty}$）、峰浓度（c_{max}）、达峰时间（t_{max}）、半衰期（$t_{1/2}$）。其中，c_{max}和t_{max}均以实测值表示；$AUC_{0-24\,h}$用梯形法计算；$AUC_{0-\infty}$和$t_{1/2}$分别按下式计算：$AUC_{0-\infty}=AUC_{0-24\,h}+c_t/\lambda_z$，$t_{1/2}=0.693/\lambda_z$（式中，$c_t$为最后1个时间点的血药浓度；$\lambda_z$为末端消除速率常数，以对数血药浓度-时间曲线末端直线部分的斜率求得）。24名受试者餐后口服受试制剂和参比制剂50 mg后，大黄酸的平均血药浓度-时间曲线见图2，主要药动学参数见表3。

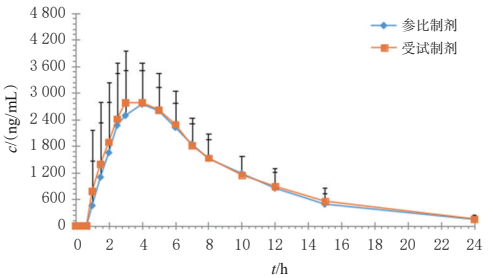


图2 受试者餐后口服受试制剂和参比制剂50 mg后大黄酸的平均血药浓度-时间曲线（n=24）

表3 受试者餐后口服受试制剂和参比制剂50 mg后大黄酸的主要药动学参数（$\bar{x}\pm s$，n=24）

制剂	$AUC_{0-24\,h}$/(ng·h/mL)	$AUC_{0-\infty}$/(ng·h/mL)	c_{max}/(ng/mL)	t_{max}[a]/h	$t_{1/2}$/h
受试制剂	25 764±6 134	26 679±6 409	3 517±1 121	3.50(0.67,12.00)	4.26±1.12
参比制剂	24 316±5 856	25 170±6 415	3 225±755	4.00(1.50,7.00)	4.19±1.05

a：t_{max}以“中位数（最小值，最大值）”表示

本研究对受试者餐后状态下的主要药动学参数（c_{max}、$AUC_{0-24\,h}$、$AUC_{0-\infty}$）进行自然对数转换，然后以多因素方差分析进行显著性检验，用双向单侧t检验及90%置信区间来评价受试制剂与参比制剂的生物等效性。若经对数转换后受试制剂和参比制剂c_{max}、$AUC_{0-24\,h}$、$AUC_{0-\infty}$几何均值比的90%置信区间落在接受范围（80.00%～125.00%）之内，则表示两制剂生物等效[5]。对t_{max}进行配对秩和检验。采用DAS 3.2.9软件进行上述统计分析，检验水准α=0.05。

方差分析模型中，以序列、药物、周期为固定效应，受试者（序列）为随机效应，计算主要药动学参数几何均值比（受试制剂/参比制剂）的90%置信区间。结果显示，两制剂c_{max}、$AUC_{0-24\,h}$、$AUC_{0-\infty}$几何均值比的90%置信区间分别为100.8%～113.9%、103.1%～109.4%、103.2%～109.9%，相对生物利用度（受试制剂与参比制剂$AUC_{0-24\,h}$之比）为（106.6±8.9）%。由此可判定，在餐后状态下，两制剂生物等效。此外，受试制剂的t_{max}与参比制剂比较，差异无统计学意义（P＞0.05）。

在试验过程中，所有受试者均未见明显不良事件发生。相关检测结果显示，24名受试者血常规、尿常规等检测值异常发生率低，且异常并无临床意义；同时，未见有临床意义的心电图变化，其收缩压、舒张压、脉搏、体温均在正常范围内波动。

3 讨论

血浆中大黄酸浓度的测定方法包括高效液相色谱-紫外光谱（HPLC-UV）法[7－8]和HPLC-MS/MS法[4,9－10]。近年来，血浆大黄酸浓度的测定以灵敏度更高、专属性

更强的HPLC-MS/MS法为主。本研究样本量较大，甲醇直接沉淀蛋白法具有简便、快捷的优点[11]，可满足双醋瑞因胶囊药动学研究的大样本检测。因此，本研究采用甲醇沉淀蛋白进行血浆样品前处理，定量下限为30.00 ng/mL，低于文献所示结果[4]。

在血药浓度测定方面，本课题组对液相条件进行了优化：在水相中加入醋酸铵，有利于大黄酸和内标色谱峰峰形的改善。虽然有研究指出，在负离子扫描模式下，若在水相中加入酸性物质（如甲酸），理论上会减弱大黄酸的色谱响应[12]。但本课题组前期考察结果显示，在水相中加入少量甲酸有利于大黄酸和内标色谱峰峰形的进一步改善，且不会影响大黄酸的定量下限；同时，当在水相中加入0.4%的甲酸时，大黄酸色谱峰的响应较强且保留时间适中。此外，笔者在检测方法建立的过程中发现，在等度洗脱条件下连续分析多个样品后，大黄酸的质谱响应波动明显且有减弱趋势，分析原因可能与蛋白沉淀所得血浆样品中内源性杂质较多有关，遂在保证试验效率的基础上，采取如下措施：（1）在沉淀蛋白后，取上清液300 μL并加水600 μL稀释，混匀后再进样分析，有助于减少基质效应的干扰并降低液质联用仪、色谱柱被污染的可能性；（2）将流动相洗脱方式优化为梯度洗脱，即先用75%甲醇等度洗脱，使大黄酸及内标出峰；再用95%甲醇洗脱，洗去内源性杂质以减少对后续样品检测的影响。

本研究报道了餐后状态下中国健康受试者口服双醋瑞因胶囊后主要代谢产物大黄酸的药动学数据。Mandawgade等[13]报道，印度健康志愿者餐后口服双醋瑞因胶囊50 mg，其体内大黄酸的$AUC_{0-\infty}$、c_{max}、t_{max}分别为26 578.63 ng·h/mL、4 298.63 ng/mL、5 h；Nicolas等[14]报道，法国健康志愿者餐后口服双醋瑞因胶囊50 mg后，其体内大黄酸的$AUC_{0-\infty}$为25 900 ng·h/mL，t_{max}为5.2 h。本研究所得受试制剂和参比制剂的主要药动学参数$AUC_{0-\infty}$、t_{max}与上述文献接近，但c_{max}与Mandawgade等[13]的结果有所差异，这可能与样本量和受试者人群不同有关。本研究结果显示，受试制剂（国产双醋瑞因胶囊）和参比制剂（安必丁®）生物等效。

综上所述，在受试者餐后状态下，受试制剂和参比制剂生物等效。本研究采用甲醇沉淀蛋白预处理血浆样品，使用HPLC-MS/MS法测定了中国健康受试者餐后口服双醋瑞因胶囊后血浆中活性代谢产物大黄酸的浓度，计算了该成分的主要药动学数据，并评价了受试制剂与参比制剂的生物等效性，为国产双醋瑞因胶囊上市及临床应用提供了参考依据。

参考文献

[1] 丘如，黄贵心，黄晓君. 双醋瑞因治疗2型糖尿病的研究进展[J]. 国际内分泌代谢杂志，2019，39（6）：402-404.

[2] 陶蕾，薛建峰，李兴福. 双醋瑞因在骨关节炎治疗中的应用[J]. 医学综述，2013，19（4）：700-701，709.

[3] 国家市场监督管理总局. 药品注册管理办法[EB/OL]. （2020-01-22）[2022-02-20]. http://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/2020-04/01/content_5498012.htm.

[4] 周莉萍，彭可垄，郑恒，等. 双醋瑞因人体生物等效性[J]. 中国医院药学杂志，2011，31（19）：1588-1591.

[5] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典：四部[S]. 2020年版. 北京：中国医药科技出版社，2020：466-472.

[6] U. S. Food And Drug Administration. Guidance for industry：food-effect bioavailability and fed bioequivalence studies[EB/OL].[2022-02-20]. https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm070241.pdf.

[7] OJHA A，RATHOD R，PADH H. Simultaneous HPLC-UV determination of Rhein and aceclofenac in human plasma[J]. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci，2009，877（11/12）：1145-1148.

[8] LI Y，GAO J P，XU X，et al. Simultaneous determination of baicalin，Rhein and berberine in rat plasma by column-switching high-performance liquid chromatography[J]. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci，2006，838（1）：50-55.

[9] JIANG J Y，YANG M W，QIAN W，et al. Quantitative determination of Rhein in human plasma by liquid chromatography-negative electrospray ionization tandem mass/mass spectrometry and the application in a pharmacokinetic study[J]. J Pharm Biomed Anal，2012，57：19-25.

[10] SUN H，YIN Q W，ZHANG A H，et al. UPLC-MS/MS performing pharmacokinetic and biodistribution studies of Rhein[J]. J Sep Sci，2012，35（16）：2063-2068.

[11] 张亚琛，黄火强，杜丽洁. 药物分析中的生物样品前处理概况[J]. 中国民族民间医药，2017，26（19）：42-45.

[12] 魏云计，朱臻怡，冯民，等. 液相色谱-串联质谱负离子模式测定鸡肉中磺胺硝苯的残留[J]. 肉类研究，2016，30（8）：35-38.

[13] MANDAWGADE S D，KULKARNI S，PAL A，et al. Development and pharmacokinetic evaluation of new oral formulations of diacerein[J]. Curr Drug Deliv，2016，13（1）：83-89.

[14] NICOLAS P，TOD M，PADOIN C，et al. Clinical pharmacokinetics of diacerein[J]. Clin Pharmacokinet，1998，35（5）：347-359.

（收稿日期：2022-03-06　修回日期：2022-07-24）

（编辑：张元媛）