



SCINOVO  
LABORATORIES

# 预试验结果对正式试验提示的经典案例分享

郝光涛 检测机构负责人  
北京阳光德美医药科技有限公司  
Beijing Scinovo Laboratories Ltd.



SCINOVO  
LABORATORIES

# CONTENTS

## 目录

01

当前存在的问题

02

预试验的意义和影响因素

03

经典案例分享

04

总结和思考



SCINOVO  
LABORATORIES

## PART 01

# 当前存在的问题

2018临床微生物及生药样本分析峰会  
(仅供交流学习使用)

## 当前存在的问题

对于当前大量开展的仿制药一致性评价项目，我们可能面对的问题：

- ⊖ 到底需不需要做预试验？
- ⊖ 预试验做多少例合适？
- ⊖ 怎样做预试验？
- ⊖ 预试验只做空腹就可以吗？
- ⊖ 预试验结果怎么分析？
- ⊖ 得到预试验结果后怎么指导正式试验？
- ⊖ 做完预试验不知道下一步敢不敢开展正式试验，怎么决策？



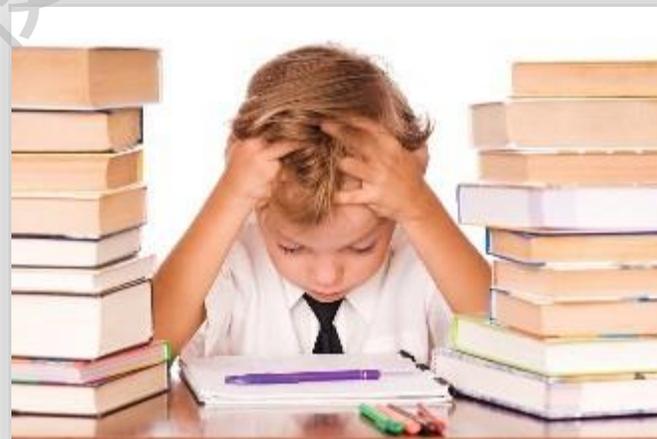


SCINOVO  
LABORATORIES

## 当前存在的问题

为了能够解析预试验的数据结果，并桥接预试验与正式试验，可能需要具备的知识：

- ✍ 药学
- ✍ 临床药理学
- ✍ 药代动力学
- ✍ 分析化学
- ✍ 仪器分析
- ✍ 制剂
- ✍ 统计
- ✍ 慎密的逻辑思维  
与严谨的态度



## PART 02

# 预试验的意义和影响因素



SCINOVO  
LABORATORIES

# 预试验的意义和影响因素

## 为什么需要进行 预试验?

- 👍 确定方案设计的科学性
- 👍 判断检测方法可行性、样品的稳定性
- 👍 探索采血点设计的合理性
- 👍 检验临床试验质量管控
- 👍 得出重要的药代参数
- 👍 个体内变异系数
- 👍 确认复杂的内源性药物受饮食、时辰、运动等因素的影响
- 👍 初步评价两种制剂



SCINOVO  
LABORATORIES

# 预试验的意义和影响因素

## 可能会影响预试验 结果的因素?

- 👉 方案的设计及执行
- 👉 临床试验质量把控
- 👉 足够的有效例数
- 👉 检测方法的科学性和可靠性
- 👉 解析数据的能力和经验
- 👉 制剂因素



SCINOVO  
LABORATORIES

## PART 03

# 经典案例分享

案例一：熊去氧胆酸



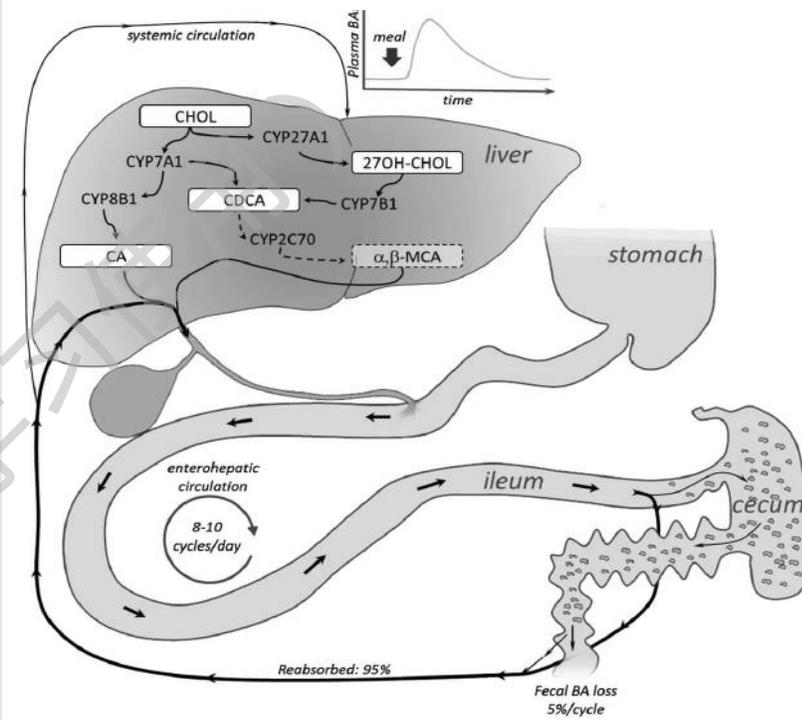
SCINOVO  
LABORATORIES

## 经典案例一（熊去氧胆酸）

熊去氧胆酸是一种亲水性胆酸，能竞争性地抑制毒性内源性胆酸在回肠的吸收。通过激活钙离子、蛋白激酶C组成的信号网络，并通过激活分裂活性蛋白激酶来增强胆汁淤积肝细胞的分泌能力，使血液及肝细胞中内源性疏水胆酸浓度降低，达到抗胆汁淤积的作用。熊去氧胆酸还能竞争性地取代细胞膜和细胞器上的毒性胆酸分子，防止肝细胞和胆管细胞受到更多毒性胆酸的损害。

引自：DOI: 10.13329/j.cnki.zyyjk.2005.10.193

### 人体胆汁酸合成及其肠肝循环的示意图



引自：DOI:10.1097/MOL.0000000000000508



SCINOVO  
LABORATORIES

## 经典案例一（熊去氧胆酸）

### 方案设计依据：

FDA的《Draft Guidance on Ursodiol》<sup>[4]</sup>对熊去氧胆酸胶囊生物等效性研究的建议是：分别进行空腹和餐后两个给药状态下的生物等效性试验，采用单次给药、两制剂、两周期交叉试验设计，服药剂量500 mg，测定受试者血浆中的游离的熊去氧胆酸和总的熊去氧胆酸（游离的熊去氧胆酸+与甘氨酸和牛磺酸结合的熊去氧胆酸）的浓度。在受试者服药前预先采集48小时内的受试者血浆，用于测定内源性熊去氧胆酸的本底，通过本底校正计算熊去氧胆酸的主要药代动力学参数，评价熊去氧胆酸胶囊的生物等效性。

**Analytes to measure:** Unconjugated Ursodiol and total Ursodiol (unconjugated plus glycine and taurine-conjugated) in plasma.

For both the fasting and the fed studies, please measure baseline ursodiol levels at -48, -42, -36, -30, -24, -18, -12, -6, and 0 hours before dosing. For the fed study only, a standard breakfast should be administered to the subjects 30 minutes prior to the -48, -24 and 0 hour sample collection time points. If the baseline is stable, you may choose to do baseline correction for 24 hours rather than 48 hours. Subjects should continue to receive standard meals at regular intervals post-dose. The mean of the pre-dose ursodiol levels should be used for the baseline adjustment of the post-dose levels. Baseline concentrations should be determined for each dosing period, and baseline corrections should be period specific. If a negative plasma concentration value results after baseline correction, this should be set to 0 prior to calculating the baseline-corrected AUC.

**Bioequivalence based on (90% CI):** Baseline corrected and uncorrected (i) unconjugated ursodiol and (ii) total (conjugated and unconjugated) ursodiol.

## PART 03

# 经典案例分享

### 案例二：依折麦布

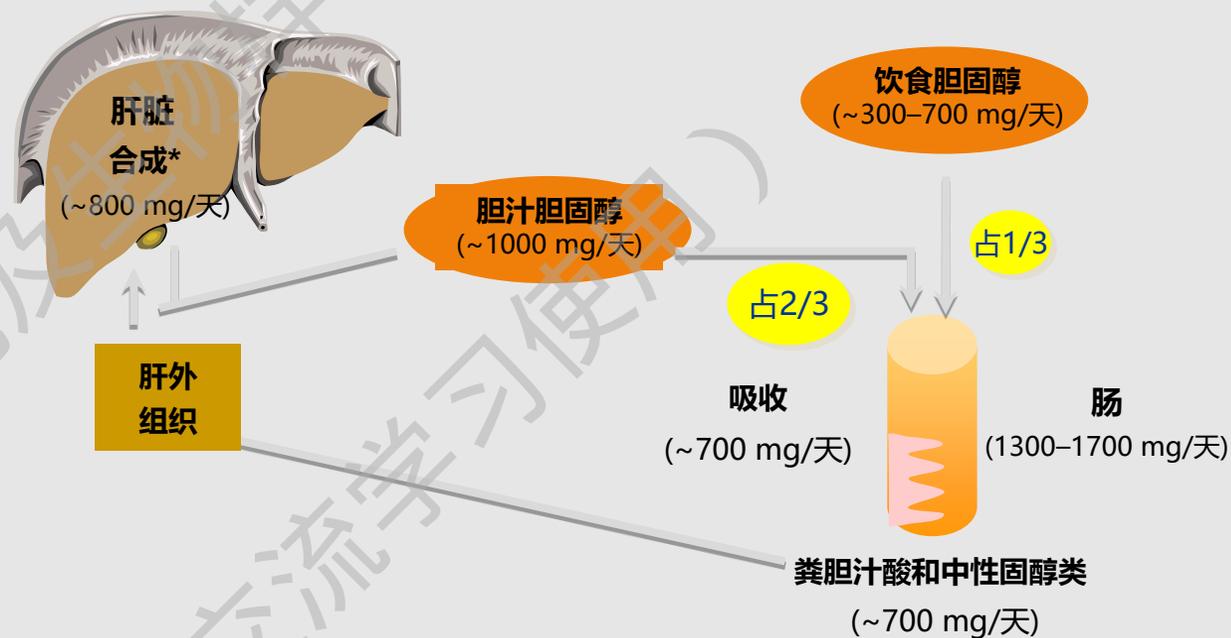


SCINOVO  
LABORATORIES

## 经典案例二 (依折麦布)

依折麦布是第一个也是目前唯一的胆固醇吸收抑制剂，主要抑制肠道对膳食和胆汁中的胆固醇吸收而降低血总胆固醇与低密度脂蛋白胆固醇，若联合他汀类药物治疗可进一步提高疗效。本品作为饮食控制以外的辅助治疗，可单独或与HMG-CoA还原酶抑制剂（他汀类）联合应用于治疗原发性（杂合子家族性或非家族性）高胆固醇血症，可降低总胆固醇（TC）、低密度脂蛋白胆固醇（LDL-C）、载脂蛋白B（Apo B）。

### 合成与吸收是胆固醇的两大来源



\*肝外组织

摘自 Champe PC, Harvey RA. In *Biochemistry*. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Raven, 1994; Glew RH. In *Textbook of Biochemistry with Clinical Correlations*. 5th ed. New York: Wiley-Liss, 2002:728-777; Ginsberg HN, Goldberg IJ. In *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 14th ed. New York: McGraw-Hill, 1998:2138-2149; Shepherd J *Eur Heart J Suppl* 2001;3(suppl E):E2-E5; Hopfer U. In *Textbook of Biochemistry with Clinical Correlations*. 5th ed. New York: Wiley-Liss, 2002:1082-1150; Bays H *Expert Opin Investig Drugs* 2002;11:1587-1604.



SCINOVO  
LABORATORIES

## 经典案例二（依折麦布）

依折麦布的体内药代特点：

血浆中葡萄糖醛酸化的依折麦布（结合型）占依折麦布（游离型）总量的80~90%。

02. 原药和代谢物都能抑制胆固醇吸收

04. 反复肝肠循环导致作用时间较长（半衰期22小时）

01. 口服后迅速吸收并代谢为活性葡萄糖醛酸代谢物

03. 葡萄糖醛酸代谢物比原药能更有效抑制胆固醇吸收

05. 不通过CYP450酶系代谢



SCINOVO  
LABORATORIES

## 经典案例二（依折麦布）

### 预试验方案设计：

本试验采用随机、开放、双周期、双交叉设计，分为空腹和餐后两部分试验，每部分试验均包括筛选期、基线期、第一周期、洗脱期和第二周期五阶段。

每周期在给药前1 h内（其中餐后空白PK血样在用完高脂餐后进行采集）及给药后0.25 h、0.5 h、0.75 h、1 h、1.5 h、2 h、2.5 h、3 h、3.5 h、4 h、4.5 h、5 h、5.5 h、6 h、7 h、8 h、9 h、10 h、12 h、14 h、24 h、36 h、48 h、72 h和96h进行血浆样品采集（共26个采血点）。

**Active ingredient:** Ezetimibe

**Form/Route:** Tablets/Oral

**Recommended studies:** 2 studies

1. Type of study: Fasting  
Design: Single-dose, two-way, crossover *in-vivo*  
Strength: 10 mg  
Subjects: Normal healthy males and females, general population  
Additional Comments:

2. Type of study: Fed  
Design: Single-dose, two-way, crossover *in-vivo*  
Strength: 10 mg  
Subjects: Normal healthy males and females, general population  
Additional comments:

**Analytes to measure:** Ezetimibe (unconjugated) and total ezetimibe (ezetimibe + ezetimibe glucuronide) in plasma

**Bioequivalence based on (90% CI):** Ezetimibe (unconjugated) and total ezetimibe (ezetimibe + ezetimibe glucuronide).



SCINOVO  
LABORATORIES

## PART 03

# 经典案例分享

案例三：地尔硫草



SCINOVO  
LABORATORIES

## PART 04

# 总结和思考

2018临床科研及生物样本分析峰会  
(仅供交流学习使用)



SCINOVO  
LABORATORIES

## 总结和思考

- ✍ 一个设计良好的，质量可控的，数据通过科学严谨分析的预试验是能足够揭示制剂特点；
- ✍ 仔细分析推敲研判每一例数据；
- ✍ 找出数据之间细节关系；
- ✍ 如果预试验提示了明确的结果，就要认真对待，改进制剂，不然你的正式试验就是放大例数进一步的去验证预试验的失败；
- ✍ 不能抱有侥幸心理，代价巨大；



SCINOVO  
LABORATORIES

# 致 谢

## 北京阳光德美医药科技有限公司简介

在国家医药产业波澜壮阔的变革浪潮中，北京阳光德美医药科技有限公司应运而生，于2016年11月注册成立，注册资金2000万元。为更好的吸引人才和为员工创造更好的工作条件，公司在丰台区总部基地第一期投资1800万元建设1100多平米的检测实验室。实验室从设计规划到建设均采用国际标准，主要的检测设备采用美国FDA推荐AB公司的API 4000、4500、5500型质谱仪，并配备了国际通用的Watson LIMS实验室管理系统。随着检测工作的深入开展和公司业务需求的上升，在2017年9月又追加第二期投资1500万，增加仪器与人才队伍建设。

阳光德美专注于**生物样品的分析检测**，实验室重点开展仿制药一致性评价/生物等效性研究/创新药物I期临床生物样品检测分析等业务，依托国际一流的检测平台以及高素质的人才队伍，阳光德美与多家国内大型制药企业和临床研究机构建立了战略合作关系，致力于打造符合中国和国际标准的开放式能力与技术平台公司，为全球制药、生物技术以及医疗器械等领域提供从药物发现、开发到市场化的全方位一体化的实验室研发和生产服务。





**感谢您的聆听!**

手机号: 18810342641

微信号: hgtlovejltt

电子邮件: [hgt@bjscinovo.com](mailto:hgt@bjscinovo.com)

北京阳光德美医药科技有限公司  
Beijing Scinovo Laboratories Ltd.