

口服格列齐特片的相对生物利用度研究

程紫骅 张 霖 张 仓(南京 210009 中国药科大学中昆药剂研究所)

格列齐特(Gliclazide)系第二代磺酰脲类口服降血糖药。它不仅能降低血糖,而且能够改善或延缓糖尿病血管并发症的发生与发展,临床主要用于非胰岛素依赖型糖尿病的治疗^[1]。本文采用 HPLC 测定 9 名健康志愿者 po 格列齐特片(国内不同生产厂家)经时过程的血药浓度,并计算出血药浓度-时间曲线下面积(AUC)、相对生物利用度及有关的药动学参数,旨在了解国内不同生产厂家的药品是否具有生物等效性,为国内临床应用格列齐特片提供理论依据。

1 材料与方法

1.1 药品与试剂

A 片(河北某厂生产格列齐特片,批号 960304);B 片(上海某单位生产格列齐特片,批号 960201);格列齐特对照品(上海医药工业研究院亚东药亚公司);内标:苯磺丁脲(tolbutamine)系市售药品用有机溶剂重新萃取后的重结晶品;乙腈、甲醇均为 HPLC 级(江苏淮阴塑料制品厂精细化工研究所);乙酸乙酯等其它试剂均为市售分析纯。

1.2 仪器与色谱条件

HP1050 型高效液相色谱仪;1040MDAD 二级管阵列式紫外检测器;HP900/300 型计算机,色谱柱为 Spherisorb C₁₈(5 μ) ID4.6 $\times$ 150mm(中国科学院大连化学物理研究所);流动相为乙腈-甲醇-水(3:25:45),磷酸调节 pH 值为 3.5,流速 1ml/min,检测波长 228nm。

1.3 试验对象及方法

健康志愿者 9 名,年龄 21.6 ± 4.3 ,体重 61.9 ± 4.8 kg,经检查证明心、肝、肾等功能正常,各受试者均签署了自愿试受保证书。受试者空腹 12h 后,于早晨 7:00 交叉 po 格列齐特片 A 或 B(80mg),分别于 0.5,1.0,2.0,3.0,6.0,9.0,12.0,16.0,24.0,30.0 和 36.0h 采血 3ml,离心分离出血清,冷藏至 -20℃ 备用。7d 后交叉服用另一种制剂。

1.4 样品处理

取血清 0.5ml,加内标(50 μ g/ μ l)苯磺丁脲溶液 25 μ l,0.25mol HCl 溶液 100 μ l,加苯试剂 5ml,漩涡混旋 2min,在转速为 2000r/min 的离心机上离心 1min,吸取上清液 4.5ml,N₂ 气吹干,残留物用 100 μ l 甲醇溶解,20 μ l 进样。

1.5 数据处理

根据血药浓度-时间数据采用 PKBP-N 程序经 IBM-PC 机拟合,计算药动学参数,再经方差分析得出结果。

2 结 果

2.1 方法学研究

2.1.1 标准曲线的制作:分别吸取空白血清 0.5ml 共 7 份,置 7 支 5ml 试管中,加内标及格列齐特对照品使成 0.0,0.4,0.8,1.6,3.2,6.4 和 12.8 μ g/ml 的系列样品,按样品处理项下的方法(1.4 项)操作,以浓度 c (μ g/ml)对峰面积 A 进行回归得标准曲线: $c = 2.5886 A_i - 0.1464 (A_i = A_{\text{样}}/A_{\text{内标}}) (r = 0.9998)$,

2.1.2 方法回收率:准确配制 0.4,3.2 和 12.8 $\mu\text{g/ml}$ 格列齐特血清标准品,按样品处理项下(1.4 项)操作,测定其回收率,其结果分别为 98.9%,100.16%,98.1%,RSD 分别为 3.7%,2.8%,2.1%。

2.1.3 方法精密度试验:分别于空白血清中精密加入格列齐特对照品,使其浓度分别为 3.2,6.4 和 12.8 $\mu\text{g/ml}$ 各 5 份在不同时间进样,分别求得日内变异 RSD 分别为 2.0%,1.5%,2.3%;日间变异 RSD 分别为 2.6%,2.3%,2.9%。

2.2 药物动力学研究

2 种制剂交叉给予 9 名受试者后,其不同时间的血

表 1 正常人 po 80mg 格列齐特片的血药浓度($\bar{x} \pm s, n=9$, 血药浓度单位: $\mu\text{g/ml}$)

片剂	时间(h)										
	0.5	1.0	2.0	3.0	6.0	9.0	12.0	16.0	24.0	30.0	36.0
A	0.99 $\pm$ 0.52	1.82 $\pm$ 1.01	3.52 $\pm$ 1.92	3.96 $\pm$ 1.66	4.41 $\pm$ 1.69	3.60 $\pm$ 1.21	3.52 $\pm$ 1.99	2.30 $\pm$ 1.21	1.65 $\pm$ 0.83	1.06 $\pm$ 0.61	0.84 $\pm$ 0.52
B	0.84 $\pm$ 0.57	2.06 $\pm$ 1.67	3.50 $\pm$ 2.25	4.11 $\pm$ 1.64	5.29 $\pm$ 2.25	4.54 $\pm$ 1.98	3.28 $\pm$ 1.11	2.31 $\pm$ 1.26	1.52 $\pm$ 0.72	0.99 $\pm$ 0.47	0.79 $\pm$ 0.47

表 2 正常人 po 80mg 格列齐特片的药动学参数($\bar{x} \pm s, n=9$)

片剂	A ($\mu\text{g/ml}$)	Ka(h)	K(h)	t _{1/2Ka} (h)	t _{1/2K} (h)	t _{max} (h)	c _{max} ($\mu\text{g/ml}$)	V/F (L)	AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$)
A	9.80 $\pm$ 7.71	0.77 $\pm$ 0.64	0.080 $\pm$ 0.032	1.52 $\pm$ 0.94	9.87 $\pm$ 3.60	5.16 $\pm$ 2.57	4.94 $\pm$ 1.56	12.75 $\pm$ 3.48	84.16 $\pm$ 32.11
B	9.52 $\pm$ 5.64	0.71 $\pm$ 0.56	0.084 $\pm$ 0.025	1.46 $\pm$ 0.79	8.98 $\pm$ 2.51	4.94 $\pm$ 2.06	5.19 $\pm$ 1.98	12.75 $\pm$ 4.03	85.61 $\pm$ 32.93

3 讨论

3.1 上述试验结果表明:2 片剂在人体内的清除性质颇为相似,吸收速度常数、达峰时间和峰浓均相似,说明两制剂从吸收程度和吸收速度上均相似。两制剂经 t 检验两者具生物

3.2 本实验在选择流动相时,考察不同比例的甲醇、乙腈和冰醋酸,最后发现乙腈 - 甲醇 - 水为 3:25:45,经磷酸调 pH 值在 3.5 为好,与文献报道不同^[2]。

参考文献

1 Holmes B, Heel RC, Brogden RN, et al. Gliclazide a

药浓度见表 1,其药 - 时曲线经计算机拟合符合口服一室模型,其药动学参数见表 2。结果表明:格列齐特经口服给药后,约 4~6h 左右血药浓度达高峰,峰浓度为 5 $\mu\text{g/ml}$ 左右。A 及 B 片吸收半衰期分别为 12.75 $\pm$ 3.48(L)及 12.44 $\pm$ 4.83(L);其消除半衰期分别为 9.87 $\pm$ 3.60(h)及 8.98 $\pm$ 2.51(h);c_{max} 分别为 4.94 $\pm$ 1.56 和 5.19 $\pm$ 1.98 $\mu\text{g/ml}$;T_{max} 为 5.16 $\pm$ 2.57 $\pm$ 2.57 及 4.94 $\pm$ 2.06(h);两者的 AUC_{0- ∞} 分别为 84.46 $\pm$ 32.11 及 85.61 $\pm$ 32.93。经方差统计分析(P>0.05),两片剂具生物等效性,A/B 片的相对生物利用度为 98.28% $\pm$ 15.47%。

preliminary review of its pharmacodynamic properties and therapeutic efficacy in diabetes mellitus. Drugs, 1984, 27: 301.
2 刘皋林,高申,王世祥,等. RP - HPLC 法测定血浆中格列齐特浓度. 药物分析杂志, 1994, 14(1): 13.
3 黄圣凯,韩可勤. 生物等效性评价的几种方法. 中国临床药理学杂志, 1993, 9: 46.

收稿日期:1998 - 04 - 24