论著

文章编号:1000-5404(2006)16-1692-02

格列吡嗪片在健康人体内的药代动力学及相对生物利用度

李清芳[1],王 静[2],袁保梅[3] ([1]开封市食品药品检验所,开封 475402;[2]郑州卓峰制药厂,新郑 451150;[3]郑州大学生物系,郑州 450001)

提 要:目的 测定格列吡嗪片在健康人体内的药代动力学参数及相对生物利用度。**方法** 18例健康男性志愿者随机交叉口服10 mg格列吡嗪片后,用HPLC法测定血浆药物浓度。**结果** 口服参比制剂或受试制剂后的主要药代动力学参数Tmax分别为(2.39±0.50)、(2.33±0.49) h;Cmax分别为(675.3±151.7)、(647.1±166.7) μg/L;AUC_{0-t}分别为(3565.4±733.4)、(3304.8±588.4) μg·h^{-1}·L^{-1}。**结论** 两种制剂具有生物等效性。

关键词: 格列吡嗪片;药代动力学;HPLC;生物等效性

中图法分类号: R969.1;R977.15 **文献标识码:** A

Pharmacokinetics and bioequiavailability of Glipizide in healthy volunteers

LI Qing-fang[1], WANG Jing[2], YUAN Bao-mei[3] ([1]Kaifeng Institute of Food and Drug Control, Kaifeng 475402, [2]Zhengzhou Zhuofeng Drug Manufactory, Xinzheng 451150, [3]Department of Biology, Zhengzhou University, Zhengzhou 450001, China)

Abstract: Objective To study the pharmacokinetics and bioequiavailability of Glipizide in healthy volunteers. **Methods** The plasma levels of Glipizide were determined at 30 min, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 14 h by HPLC after single-dose oral cross administration of 10 mg Glipizide tablets of two brands in 18 healthy male volunteers aged 23 to 25 years old, with the interval of one week. **Results** Glipizide tablets of the two brands were as follows, Tmax: (2.39±0.50), (2.33±0.49) h; Cmax: (675.3±151.7), (647.1±166.7) g/L; AUC_{0-t}: (3 565.4±733.4), (3 304.8±588.4) μg·h^{-1}·L^{-1}. **Conclusion** The two preparations were bioequivalent.

Key words: Glipizide; pharmacokinetics; HPLC; bioequiavailability

格列吡嗪是第二代磺酰脲类口服降糖药[1],临床用于Ⅱ型糖尿病,其药理作用是直接刺激胰岛细胞使其内源性胰岛素释放增加,该药吸收较快且无首过效应,故能快速有效的降低血糖。目前国内生产该药的药厂较多,但对其药代动力学及生物利用度的报道并不多见。因此,本研究建立了用反相高效液相色谱法测定格列吡嗪血药浓度的方法,并对18例健康志愿者交叉口服两个不同厂家生产的两种格列吡嗪片后的药代动力学和生物利用度进行了分析和比较。

1 材料与方法

1.1 药品与试剂

试验药品:格列吡嗪片,由天津药业集团新郑股份有限公司提供,规格:5 mg/片,批号:030826;参比药品:格列吡嗪片,海南金晓制药有限公司提供,规格:5 mg/片,批号:040601;格列吡嗪标准对照品:中国药品生物制品检定所提供,批号:130455-200202。甲醇:一级色谱纯(天津四友生物医学技术有限公司,批号:040428101);乙醚:(AR天津市化学试剂三厂,批号:20040316)。

1.2 仪器与色谱条件

高效液相色谱仪(日本岛津,)包括:LC-10A高压输液泵、SPD-10AV紫外可调检测器、CTO-10A柱温箱、50 μl手动进样阀。色谱柱:KROMASIL,C_{18}不锈钢柱150 mm×4.6 mm,粒径5 μm,保护柱:C_{18}可换柱芯不锈钢保护柱。流动相:甲醇:磷酸盐缓冲液(0.01 mol/L磷酸二氢钾溶液,磷酸调pH至3.5)=50:50。流速1.0 ml/min。柱温40 ℃,波长230 nm,灵敏度0.01AUFS。

1.3 试验对象、给药与采血

18例健康志愿者(为郑州大学医学院在校学生),男性,年龄23~25岁,体质量55~70 kg,无烟酒嗜好。受试前经体格检查及心电图、肝、肾功能检查正常,无消化道疾病。给药前2周至整个试验过程结束未服任何其他药物,试验期间禁忌烟酒及含咖啡饮料,禁做剧烈活动,用统一标准餐。18例健康志愿者随机分成两组,每组9例,禁食12 h,于早晨服药前采空白血,7:00开始陆续服用参比制剂或供试制剂,剂量均为10 mg,250 ml含糖温开水送服,2 h后可以饮水,4 h后用统一标准低脂餐。于服药后0.5,1,2,3,4,5,6,8,10,12和14 h,各采集静脉血4 ml,血样置标号肝素抗凝管中。3 000 r/min离心20 min,分取血浆,置-30 ℃冰箱保存,测定前自然解冻。间隔1周,自身交叉服用另一制剂。

1.4 血样品处理与测定

取自然解冻血浆0.5 ml,加入0.5 mol/L HCl溶液200 μl混匀,加乙醚5 ml漩涡混匀器萃取2 min,离心3 000 r/min 10 min,取上清液3.5 ml于另一尖底试管中,40 ℃水浴中氮气吹干,100 μl流动相复溶,进样30 μl,按前述色谱条件测定格列吡嗪的峰面积,以外标法进行定量。

1.5 方法学考察

1.5.1 格列吡嗪对照品与服药前后血浆样品的色谱行为

分别取健康人空白混合血浆、空白混合血浆加格列吡嗪标准液、服药后血浆和格列吡嗪标准液0.05 mg/ml 0.5 ml,按"血浆

作者简介:李清芳(1965-),女,河南省开封市人,主管药师,主要从事药物分析方面的研究。电话:(0378)2920600

收稿日期:2006-04-11;修回日期:2006-06-14

样品处理与测定”操作，考察格列吡嗪色谱行为。

1.5.2　标准曲线的制备　取健康人空白血浆依次加入格列吡嗪标准液使其浓度相当于 0.031 25，0.062 5，0.125，0.25，0.5 和 1.0 mg/L，混匀，按“血浆样品处理与测定”操作，以峰面积对浓度作线性回归，求得血浆药物标准曲线回归方程。

1.5.3　回收率测定　用不同浓度的格列吡嗪标准液加健康人空白混合血浆配成 0.062 5、0.25 和 1 μg/L 的血浆样品，每个浓度各 5 份，按“血浆样品处理及测定”操作，用标准曲线回归方程计算测得量并求得回收率。

1.5.4　精密度测定　用不同浓度格列吡嗪标准液加健康人空白混合血浆配成 0.062 5、0.25 和 0.5 μg/L 的血浆样品，按“血浆处理及测定”操作，于一日内测定 5 次，另按同样操作，每日测定 1 次，连续测定 5 d，分别用标准曲线回归方程计算测得量并求得日内和日间精密度。

1.6　数据处理

志愿者的血药浓度-时间数据，用上海宏能软件有限公司 BECS“生物利用度和等效性统计软件”求算有关药动学参数。AUC 按梯形面积法计算，时间范围取 0 ~ 14 h。相对生物利用度分别由供试制剂与参比制剂的 $AUC_{t\text{-}n}$ 和 AUCinf 相比而得，计算公式如下：

$$F_1 = \frac{AUC_{t\text{-}n}(\text{受试制剂})}{AUC_{t\text{-}n}(\text{参比制剂})} \times 100\%$$

$$F_2 = \frac{AUCinf(\text{受试制剂})}{AUCinf(\text{参比制剂})} \times 100\%$$

1.7　统计学分析

采用 SPSS 软件包，应用方差分析及 t 检验。

2　结果

2.1　色谱行为

空白混合血浆、空白混合血浆加格列吡嗪、服药后血浆检测结果可见，格列吡嗪保留时间为 9.8 min，血浆中其他杂质峰在本试验条件下，不干扰格列吡嗪的测定。

2.2　标准曲线

格列吡嗪标准曲线的平均回归方程为 A = 0.000 259 6c + 7.844 38，r = 0.999 7，n = 5。格列吡嗪在 0.031 25 ~ 1.0 mg/L 浓度范围内有较好的相关性。

2.3　回收率与精密度

低、中、高浓度（62.5、125 和 500 ng/ml）的格列吡嗪血浆样本，HPLC 测定的日内和日间 RSD 小于 15%。回收率大于 90%。与理论值的差异小于 10%。均符合药动学研究测定的要求，见表 1、2。

表 1　格列吡嗪在血浆中的回收率（$\bar{x} \pm s$，n = 5）

加入量（ng/ml）	回收量（ng/ml）	回收率（%）	RSD（%）
62.5	61.2 ± 3.85	98.0 ± 0.06	6.3
125	126.54 ± 7.88	101.0 ± 0.06	6.2
500	508.6 ± 32.32	102.0 ± 0.06	6.4

表 2　格列吡嗪的日内、日间精密度（n = 5）

浓度（ng/L）	日内变异		日间变异	
	测得量（ng/L）	RSD（%）	测得量（mg/L）	RSD（%）
62.5	59.11 ± 1.81	3.05	61.21 ± 3.85	6.3
125	119.12 ± 5.71	4.79	126.54 ± 7.88	6.23
500	479.13 ± 15.26	3.19	508.56 ± 32.32	6.36

2.4　血浆药物浓度

18 例受试者交叉口服两种格列吡嗪片后，经时过程的平均血药浓度见表 3。

2.5　药代动力学参数及相对生物利用度

两种片剂的有关药代动力学参数见表 4，经统计学检验，表明两者之间的差异无显著性差异（P > 0.05），说明两片剂等效。

表 3　单剂量口服格列吡嗪片后经时血药浓度（μg/L）

组别	时间（t/h）											
	0	0.5	1	2	3	4	5	6	8	10	12	14
受试药	0	136.2 ± 100.4	209.8 ± 119.8	631.2 ± 179.3	559.7 ± 140.3	421.4 ± 62.9	323.3 ± 77.5	243.8 ± 40.0	167.7 ± 23.1	116.1 ± 17.4	79.5 ± 14.3	51.4 ± 10.2
参比药	0	193.6 ± 152.1	282.3 ± 222.5	610.4 ± 221.3	605.0 ± 114.4	481.9 ± 127.5	358.3 ± 92.3	261.2 ± 49.5	177.7 ± 31.6	122.8 ± 20.1	78.9 ± 15.8	50.6 ± 9.8

表 4　格列吡嗪片的药动学参数及相对生物利用度

参数	受试制剂	参比制剂
Ke（h^{-1}）	0.206 ± 0.03	0.223 ± 0.04
$T_{1/2}$（h）	3.461 ± 0.59	3.239 ± 0.69
T_{max}（h）	2.333 ± 0.49	2.389 ± 0.50
C_{max}（μg/L）	647.1 ± 166.7	675.3 ± 151.7
$AUC_{0\to24}$（μg · L^{-1} · h^{-1}）	3304.8 ± 588.4	3565.4 ± 733.4
$AUC_{0\to\infty}$（μg · L^{-1} · h^{-1}）	3567.4 ± 620.5	3809.4 ± 744.4
F1 = 0.932（93.2%）	［1-2a］置信区限 = 82.559% --> 105.22%	
F2 = 0.941（94.1%）	［1-2a］置信区限 = 83.659% --> 105.77%	

3　讨论

本试验使用反相高效液相法测定血浆中的格列吡嗪浓度，其流动相的配制及提取方法均较为简单、经济，回收率较高，峰形尖锐，血浆中杂质峰对药物峰无干扰。

大多数关于格列吡嗪的药动学研究均采用 5 mg 的剂量，亦有个别试验采用 10 mg[2]，为了取得较好的试验结果，我们采用 10 mg 剂量，在整个试验过程中，除因禁食时间较长（服药前已禁食 12 h）而饥饿感较强外，所有志愿者均未有不适感或不良反应。

两种格列吡嗪片的 T_{max} 为 2.33 ~ 2.39 h，与文献[3]报道的 2.1 h 基本一致，C_{max} 分别为 647.1 和 675.3 μg/L，AUCtn 值分别为 3 304.8 和 3 565.4 μg · h^{-1} · l^{-1}。本研究所有数据经对数转换和不转换后使用双单侧检验法，检验对照药品和受试药品的等效性和置信区间。检验所得结果一致。以海南 Gli 为标准，新郑 Gli 的相对生物利用度为 F = 0.932，两种制剂具有生物等效性。

参考文献：

[1] KRADJAN W A, KOBAYASHI K A, BAUER L A, *et al*. Glipizide pharmacokinetics: effects of age, diabetes, and multiple dosing[J]. J Clin Pharmacol, 1989, 29(12): 1121 - 1127.

[2] 黄圣凯，杨　劲，黄开军. 格列吡嗪胶囊剂的相对生物利用度和生物等效性评价[J]. 新药与临床，1995，14(3)：139 - 141.

[3] KOBAYASHI K A, BAUER L A, HORN J R, *et al*. Glipizide pharmacokinetics in young and elderly volunters[J]. Clin Pharm, 1988, 7(3): 224 - 228.

（编辑　薛国文）