维普资讯 http://www.cqvip.com

文章编号:0253－3626(2003)03－0307－03

格列齐特胶囊人体药代动力学及相对生物利用度研究

李 岑[1], 张 斌[2], 郑 永[3], 何海霞[4], 周远大[4], 陈锋杰[4]

(1.重庆医科大学临床学院药剂科;2.重庆市三峡中心医院药剂科,重庆 404001;
3.重庆医科大学临床学院药剂科;4.重庆医科大学临床药理研究室;重庆 400016)

【摘 要】目的:对重庆力司特制药有限公司研制的格列齐特胶囊(LSGL)与陕西丰禾制药有限公司生产的格列齐特胶囊(FHGL)进行人体相对生物等效性研究。方法:20 名健康男性志愿受试者随机交叉单剂量口服 80mg LSGL 或 FHGL,用高效液相色谱法测定血浆中格列齐特(GL)浓度,经 3P97 生物利用度和生物等效性计算程序处理拟合。结果:LSGL 或 FHGL 体内药时曲线符合一室模型,LSGL 或 FHGL 的 Cmax 分别为 4.50±0.83 和 4.54±1.04μg/ml;Tmax 分别为 4.05±0.89 和 4.05±0.76h;$AUC_{(0\sim T)}$分别为 80.30±26.87,82.59±26.20μg·h·ml^{-1};相对生物利用度为 97.23+12.58%。结论:经方差分析和单双侧 t 检验,表明 LSGL 或 FHGL 具有生物等效性。

【关键词】格列齐特;生物等效性;高效液相色谱法
【中国图书分类法分类号】R969.1 【文献标识码】A 【收稿日期】2002－08－29

Pharmacokinetics and relative bioavailability of Gliclazide capsules in healthy volunteers

LI Cen, et al

(*Department of Pharmacy, College of Clinical Medicine, Chongqing Medical University*)

【Abstract】*Objective*: The relative bioavailability and pharmacokinetics of Chongqing Lisi(LSGL) or Shanxi Fenghe Gliclazide capsules(FHGL) were studied in 20 healthy male volunteers. *Methods*: A single dose of 50mg of LSGL or FHGL was administered by randvmized crossover way in 20 volunteers and the plasma concentrations of Gliclazide(GL) were determined by HPLC. The pharmacokinetic parameters were calculated with 3p97 pharmacokinetic program and the bioequivalency was evaluated. *Results*: The concentration－time curves of two proparations fitted to one－compartment model. The peak plasma levels (C_{max}) of LSGL and FHGL were 4.50±0.83 and 4.54±1.04μg/ml, respectively; the peak time (T_{max}) was 4.05+0.89 and 4.05±0.76h, respectively; and $AUC_{(0\sim T)}$ were 80.30±26.87,82.59±26.20μg·h·ml^{-1}, respectively. The relative bioavailability of LSGL was 97.23±12.58%. *Conclusion*: The result of two one－side tests suggest that the LSGL is bioequivalent to the FHGL.

【Key words】Gliclazide; Bioavailability; Pharmacokinetics; HPLC

格列齐特(Gliclazide)系第二代口服磺酰脲类降血糖药,具有降糖和改善凝血功能的双重作用[1],可使非胰岛素依赖型糖尿病(Ⅱ型)得到良好的控制。本研究按照《中国药典》(2000 年版二部)"药物制剂人体生物利用度和生物等效性试验指导原则"对重庆力司特制药有限公司研制的格列奇特胶囊进行药代动力学及生物等效性研究,现报道如下。

1 材料和方法

1.1 药品与试剂

受试药物:格列齐特胶囊,由重庆力司特制药有限公司提供(简称 LSGL),40mg/粒,批号 011014,纯度 99.7%。

参比制剂:格列齐特胶囊,陕西丰禾制药有限公司生产(简称 FHGL),40mg/粒,批号 0204214,有效期至 2004 年 4 月;批准文号:(94)卫药准字 X－47 号。

格列齐特标准对照品(简称 GL):含量为 99.8%,由重庆力司特制药有限公司提供,精密称取 GL 13.8mg,用适量甲醇溶解,置 25ml 容量瓶中,加甲醇至刻度,混匀,即为 552μg/ml 的 GL 标准储备液。

内标物:安定(简称 DZP),由重庆制药七厂提供。批号 980102,纯度 99.8%。试剂:甲醇,重庆东方试剂厂生产,批号 990714;乙醚,上海马陆制药厂生产,批号 000150,均为分

作者介绍:李 岑(1967－),女,药师,
主要研究方向:药代动力学。

维普资讯 http://www.cqvip.com

析纯。

1.2 受试对象

20 名男性健康志愿者，汉族，平均年龄为 23.0±0.56 岁(22～24)；体重 62.8±5.63kg(54～75)；身高 169.6±4.71cm(160～178)。实验前所有受试者经肝功、肾功、血压、心电图等检查均正常，受试前两周内未用一切药物，受试期间忌烟酒和剧烈体力活动。受试者试验前均签署知情同意书，试验方案经医院伦理委员会讨论通过。

1.3 给药方法及血样采集

本实验采用自身交叉单剂量口服给药。20 名受试者随机分为两组，每组 10 名，禁食 12h 后，于次日晨 8 时空腹口服 80mg LSGL 或 FHGL，均用 200ml 温开水服下，给药后 4 小时统一进餐。于给药前或给药后 0.5、1.0、2.0、3.0、4.0、5.0、6.0、8.0、10.0、12.0、24.0、36.0、48.0、60h 抽取前臂静脉血 3.0ml，分离血浆，低温保存(－20℃)，待测。间隔二周后交换服另一种胶囊，再按上法采血。

1.4 血药浓度测定

日本岛津高效液相色谱仪，LC－10 泵系统，SPD－10A 型可调波长紫外检测器和 C－R7Ae plus 积分仪。色谱柱 HYPERSIL C_{18}，5um 粒径，200×5.0mm ID，固定进样环 50μl；参考文献[2]流动相：甲醇—磷酸盐缓冲液(0.01mol·L^{-1} $NH_4H_2PO_4$，60:40V/V)，H_3PO_4 调 pH 至 3.5；流速 1.5ml·min^{-1}；紫外检测波长：230nm；柱温：室温；内标为 DZP。

1.5 血浆样品处理

取受试者血浆 1ml，加 IDZP 20μl(38.6μg/ml)与 1mol/L HCl 0.1ml，混匀，加乙醚 4ml，旋摇 1min，静置，取有机层于 40℃ 水浴氮气吹干，100μl 流动相复溶，进样 50μl。

1.6 方法学评价

1.6.1 标准曲线的制备：在空白血浆中分别添加 GL 使血浆中药物浓度相当于 11.04、5.52、2.76、1.38、0.69、0.34、0.17μg·ml^{-1}，按样品处理项下操作测定，所得数据经回归，得标准曲线方程。GL 峰面积与 DZP 峰面积的比值(y)和 GL 浓度(x)的关系为 y=0.5480x－0.0368，R=0.9994。

1.6.2 数据处理：采用 3p97 计算机软件(中国数学药理学会)，选择最佳药代动力学模型，计算各个体的药代动力学参数，Cmax、Tmax 以实测值计算，AUC 按梯形面积法计算，时间范围取 0～Th。采用 LSGL 与 FHGL 的 AUC 计算相对生物利用度(F)。经方差分析，双单侧 t 检验，$(1-2\alpha)$置信区间法进行统计分析，判断生物等效性。

2 结 果

2.1 色谱行为

本研究色谱条件下 GL 与 DZP 及血浆中内源性杂峰分离良好，峰形尖锐，如图 1 所示。

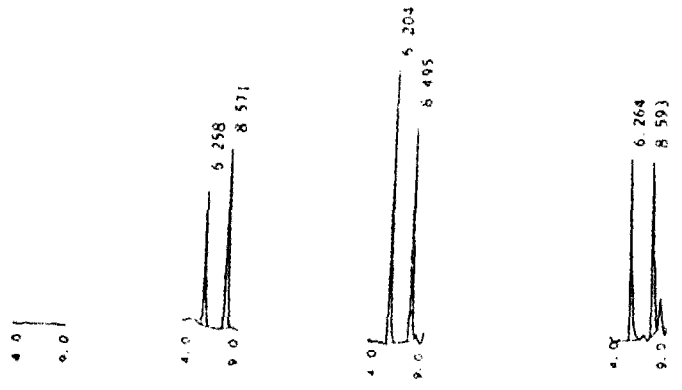


图 1 GL 的 HPLC 色谱图(6.26 分为 GL，8.59 分为 DZP)

2.2 回收率、精密度与最低检测浓度(LOQ)

按照标准曲线制作方法，采用高、中、低 GL(0.345、1.38、5.52μg/ml)三个浓度，本研究方法测定血浆中 GL 含量回收率(%)分别为：97.62±2.86、102.32±2.43、104.88±4.80，日内及日间相对标准差(RSD)分别为 5.92%、5.05%、3.31%和 10.53%、3.59%、5.13%；LOQ 为 0.043μg/ml。

2.3 药动学参数及生物利用度

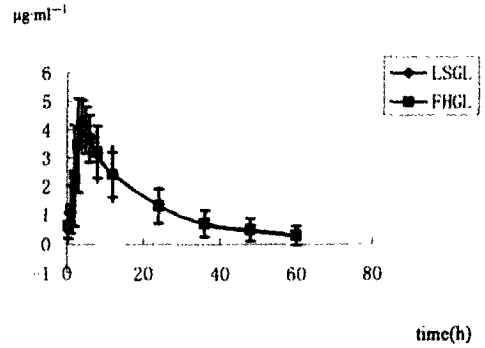


图 2 药时曲线

维普资讯 http://www.cqvip.com

20 名健康男性受试者交叉服用 LSGL 和 FHGL 后平均血药浓度见图 2。受试者血药浓度数据采用微机 3p97 程序自动拟合,结果表明口服 LSGL 或 FHGL 的药时数据符合一室药动学模型,药动学参数及相对生物利用度如表 1 所示。

表 1 两种 GL 胶囊在人体内的药代动力学参数比较($n=20$)

参 数	LSGL	FHCL
lag time(h)	0.29±0.18	0.22±0.19
$t_{1/2}Ka$(h)	2.02±1.39	2.06±1.20
$t_{1/2}Ke$(h)	13.49±4.85	14.37±5.61
Tmax(h)*	4.05±0.89	4.05±0.76
Cmax($\mu g \cdot ml^{-1}$)*	4.50±0.83	4.54±1.01
$AUC_{(0-\infty)}$($\mu g \cdot ml^{-1}$)	89.86±32.69	93.99±35.29
$AUC_{(0-1)}$($\mu g \cdot ml^{-1}$)	80.30±26.87	82.59±26.20
F(%)	95.60±12.66	

* 为实测值

2.4 LSGL 与 FHGLI 的生物等效性分析

LSGL 与 FHGL 的 AUC (0－T) 分别为 80.30 ± 26.87 和 82.59 ± 26.20 $\mu g \cdot h \cdot ml^{-1}$;相对生物利用度为 97.23 ± 12.58%;方差分析($F_{(1,18)}$ 为 1.2557, $P>0.05$);双单侧 t 检验(低侧 $t_1=6.941$, 高侧 $t_2=9.181$), (1－2α) 置信区间 (92.4% ~ 101.7%) 等效。LSGL 与 FHGL 的 Cmax 分别为 4.50±0.83 和 4.54±1.01 $\mu g \cdot ml^{-1}$,方差分析两药间无显著差异($F_{(1,18)}$ 为 0.0084, $P>0.05$);双单侧 t 检验(低侧 $t_1=4.497$, 高侧 $t_2=4.679$)等效;(1－2α)置信区间(91.5% ~ 108.3%)等效。LSGL 与 FHGL 的 Tmax 分别为 4.05±0.89 和 4.05±0.76h 方差分析结果两药间无显著差异 $F_{(1,18)}$ 为 0.0096, $P>0.05$;双单侧 t 检验低侧 $t_1=4.040$, 高侧 $t_2=4.235$, 等效; (1－2α) 置信区间为[90.6% ~ 109.2%],等效。

3 讨 论

3.1 本文以 DZP 为内标,一般在中性或碱性条件下较稳定,而本实验在酸性环境条件下,DZP 与血浆中 GL 均能较好提取,操作简便、快速。在本研究的色谱条件下,GL 与 DZP 及血浆中内源性杂峰分离良好,峰形尖锐;方法灵敏、准确、重现性好,能满足临床血药浓度测定及药代动力学研究。

3.2 药代动力学研究表明,格列齐特口服体内分布属一室开放模型,LSGL 或 FHGL 半衰期分别为 13.49±4.85 和 14.37±5.61 h,表明在体内滞留时间较长,此参数比文献报道的 7～10 h 稍长[3~6],可能与本研究采血时间较长(60h)有关。而其它药动学参数与文献报道基本一致。

3.3 本文研究结果表明,两种格列齐特胶囊具有生物等效性。

参 考 文 献

[1] Holmes B, Heel RC, Brosden RN, et al. Gliclazide, a preliminary review of its pharmacodynamic properties and therapeutic effects in diabetic mellitus[J]. Drugs. 1984; 27: 301～306.

[2] 陈庆宪,周远大,何海霞,等.格列吡嗪片人体药代动力学及生物利用度[J].中国药房,1999;10(6):267～268.

[3] 孙建国,高 凌,王广基,等.格列齐特片人体药代动力学及其相对生物利用度的研究[J].中国药科大学学报,1998;29(3):217～219.

[4] 孙华东,张 强,王桂玲,等.格列齐特片剂的生物利用度研究[J].中国临床药理学杂志,2000;16(1):52～54.

[5] 张志华,丁劲松,朱 浩,等.国产格列齐特片相对生物利用度的比较研究[J].华西药学杂志,2000;15(1):20～22.

[6] 陈妙英,钟明康,施孝金,等.国产格列齐特片剂的相对生物利用度比较[J].中国临床药学杂志,1999;8(4):219～221.