

健康志愿者二甲双胍缓释片群体药动学模型的初步研究

徐懿萍¹, 陈冰¹, 荣征星², 陈红专², 张军东³ (1. 上海交通大学医学院附属瑞金医院, 上海 200025; 2. 上海交通大学基础医学院药理学教研室, 上海 200025; 3. 上海信谊药厂有限公司药物研究所, 上海 201206)

[摘要] 目的 建立中国健康志愿者服用二甲双胍缓释片的群体药动学 (PPK) 模型, 并研究不同生理因素对二甲双胍药动学参数的影响。方法 20 名中国健康受试者 (男性 11 名、女性 9 名), 单剂量给予二甲双胍缓释片 1 000 mg, 收集受试者服药后 0~24 h 血样标本, 建立液相色谱-质谱/质谱 (LC-MS/MS) 方法测定人血浆二甲双胍浓度, 采用非线性混合效应模型 (NONMEM) 建立二甲双胍的群体药动学 (PPK) 模型, 并探讨生理因素对二甲双胍药动学的影响。结果 二甲双胍药动学符合一房室模型, 清除率 (CL/F)、分布容积 (Vd/F) 和吸收速率常数 K_a 分别为 (95.8 ± 7.46) L/h, (553 ± 45.9) L 及 (0.596 ± 0.070) /h。引入体重作为 CL/F 及 Vd/F 的协变量, 使模型显著改善 ($P < 0.05$)。结论 NONMEM 法可以用于二甲双胍药动学研究, 且体重对二甲双胍清除率存在显著影响。

[关键词] 二甲双胍; 群体药动学; 液相色谱质谱联用

[中图分类号] R944.9, R587.1 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1006-0111(2013)05-0338-06

[DOI] 10.3969/j.issn.1006-0111.2013.05.005

Preliminary study on population pharmacokinetic model of metformin sustained-release tablets in healthy subjects

XU Yi-ping¹, CHEN Bing¹, RONG Zheng-xing², CHEN Hong-zhuan², ZHANG Jun-dong³ (1. School of Medicine, Ruijin Hospital affiliated to Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200025, China; 2. School of Medicine, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200025 China; 3. Shanghai sine pharmaceutical R&D center, Shanghai 201206 China)

[Abstract] **Objective** To establish a population pharmacokinetic (PPK) model of metformin in healthy Chinese subjects, and evaluate the effect of different physiological factors on pharmacokinetic parameters of metformin. **Methods** A single dose, open label PK study was designed to assess the pharmacokinetics of metformin in healthy Chinese subjects (11 male and 9 female subjects). After 1 000 mg single dose of metformin sustained release tablets being taken, 0~24 h blood samples of each subject were collected. Concentration of plasma metformin was measured by the LC-MS/MS method. Non-compartment analysis was carried out through Winonlin 5.01 software. A PPK model in healthy Chinese subjects was established by using NONMEM. The effects of body weight and other physiological factors on metformin pharmacokinetics were assessed. **Results** One-compartment model with first-order absorption was the best for the PPK of metformin and the CL/F, Vd/F and K_a were (95.8 ± 7.46) L/h, (553 ± 45.9) L, and (0.596 ± 0.070) /h, respectively. It was proved that, the simulation of model improved significantly ($P < 0.05$) when body weight was used as the covariate of CL/F and Vd/F. **Conclusion** The PPK method could be used in the metformin pharmacokinetic study and body weight had statistically significant effect on the clearance of metformin.

[Key words] metformin; population pharmacokinetics (PPK); LC-MS/MS

二甲双胍 (metformin) 为临床一线降糖药物, 可增加机体对胰岛素的敏感性及外周组织对葡萄糖的利用, 抑制肝糖元异生和肠道对葡萄糖的摄取。用于单纯饮食控制不满意的 2 型糖尿病 (T2DM) 患者, 尤其是肥胖和伴高胰岛素血症者, 二甲双胍不仅有降血糖作用, 还可能有减轻体重

和高胰岛素血症的效果^[1-3]。国际糖尿病联盟 (IDF) 制定的 T2DM 全球指南将其推荐为一线治疗药物。已有研究显示, 二甲双胍在体内吸收迅速, 2 h 即能达到血药峰浓度, 生物利用度为 50%~60%, 主要以原形经肾脏排出体外, 血浆消除半衰期 ($t_{1/2}$) 为 4 h 左右。然而, 每天三次口服给药, 血药浓度波动较大^[4]。为了提高用药安全性及有效性而开发的二甲双胍缓释片, 单次口服 1 000 mg 后经 3.4 h 到达血药浓度峰值 1.59 mg/L, 比同剂量的二甲双胍盐酸盐约低 0.6 mg/L, 但吸收程度 (按 AUC 计算) 与二甲双胍片相近。每日一次

[基金项目] 上海市科学技术委员会 (10DZ1920803)、科技部重大新药创制专项 (2012ZX09303006)。

[作者简介] 徐懿萍 (1975-), 女, 硕士研究生。Tel: 13641763630, E-mail: cammon@vip.sina.com。

[通讯作者] 张军东。E-mail: zhangjd534@163.com。

给予二甲双胍缓释片 1 000 mg,连续服用 7 d,在 3 d 内达到稳态血药浓度, $t_{1/2}$ 为 6~7 h。因此,每日口服一次二甲双胍缓释片即可以达到治疗效果^[5-7]。已有研究显示,二甲双胍缓释片药动学过程存在一定的个体间变异,但是对个体间变异的影响因素目前研究不多。群体药动学(population pharmacokinetic, PPK)将经典药动学与统计学理论相结合,能够定量分析药动学参数的个体间变异和个体自身变异,研究不同病理生理因素对药动学的影响^[8-10]。采用 PPK 方法研究二甲双胍药动学报道较少^[11,12],而在中国人群中的研究则未见报道。本研究在中国健康人群中建立二甲双胍缓释片的 PPK 模型,并探讨影响二甲双胍缓释片药动学的相关因素。

1 仪器与试剂

1.1 仪器 6410 型高效液相三重四级杆色谱质谱仪(含四元泵、柱温箱、紫外检测器 VWD、自动进样器、ESI 电喷雾离子源、Masshunter Workstation 工作站,Agilent 公司),G-560E 型涡旋振荡器(Scientific Industries 公司),WSZ-100A 型摇床(上海一衡科技仪器有限公司),5417R 低温离心机(Eppendorf 公司),3K18 型高速离心机(Sigma 公司),Arium 611 型纯水仪(Sartorius 公司),AA-200 分析天平(Denver Instrument 公司),Forma-86C 低温冰箱(Thermo 公司),Siemens-BCD-254 冰箱(Siemens 公司)。

1.2 试剂 盐酸二甲双胍标准品,纯度 100%,批号 100664-200602(中国药品生物制品检定所);石杉碱甲标准品,纯度 97%(上海红星药厂);甲醇, HPLC 纯,批号 013680(Merck 公司);乙腈, HPLC 纯,批号 H4BA1H(Burdick & Jackson 公司);甲酸, HPLC 纯,含甲酸 96%,批号 511065(Tedia 公司);健康人血浆(上海市血液中心提供)。

2 方法与结果

2.1 受试者 本研究是一项开放、单次给药、单周期研究,共入选 20 例中国健康志愿者,其中男性 11 例(55.0%),女性 9 例(45.0%),受试者年龄为(23.5±0.6)岁,身高为(169±5.7)cm,体重为(62.1±7.0)kg, BMI 为(21.74±1.66)kg/m²。研究方案经上海交通大学医学院附属瑞金医院伦理委员会批准,受试者均签署受试者知情同意书。

2.2 标本采集 所有受试者于试验前一晚入住瑞金医院 I 期临床研究病房(禁食 10 h),试验当日上午 8 时,空腹状态下用温开水 240 ml 单次送服二甲双胍缓释片 1 000 mg(500 mg/片,上海信谊药厂,美

哒灵,批号 100664-200602)。服药前(0 h)和服药后 0.5、1、1.5、2、2.5、3、4、5、6、8、10、12、24 h 通过前臂静脉留置导管各采集肘静脉血 4 ml,分别置于 EDTA(乙二胺四乙酸)抗凝剂采血管并充分摇匀,置于冰浴 15 min,使用低温离心机离心(765 g)10 min 后分离血浆,于 -70℃ 冰箱保存待测。

整个研究期间受试者统一进食标准餐,禁食其他食物与药物。

2.3 液相色谱-质谱/质谱法(HPLC-MS/MS)测定血浆中二甲双胍浓度 采用 Agilent 6410 三重四级杆 LC/MS/MS, ESI 源正离子方式检测。扫描模式为多反应监测(MRM)。二甲双胍:(m/z 130 [M+H]⁺→60);内标石杉碱甲:(m/z 243 [M+H]⁺→210)。色谱条件为:Zorbax C₁₈ 色谱柱(2.1 mm×100 mm×3.5 μm);流动相:乙腈-水(60:40,含有 0.02% 甲酸),流速 0.30 ml/min,柱温 30℃。血浆样品 0.2 ml,精密加入内标石杉碱甲(1 μg/ml)20 μl 甲醇溶液以及乙腈 0.6 ml,振摇 1 min,置于高速离心机中 15 493g 离心 5 min 后取上清液 10 μl 分析。检测结果显示二甲双胍血浆浓度在 5~2 000 ng/ml 范围内,线性良好。提取回收率 90.3%~100.0%,基质效应 86.8%~96.0%。批内精密密度为 4.4%~8.1%,批间精密密度为 6.7%~8.1%。回收率为 87.7%~102.0%。

2.4 药动学研究

2.4.1 非房室法 采用 WinNonlin 5.01 软件(Pharsight Co.),用非房室模型计算二甲双胍缓释片的主要药动学参数。其中 t_{max} 和 C_{max} 根据实测值确定; K_e 根据消除相血药浓度回归的斜率计算;消除半衰期 $t_{1/2} = 0.693/K_e$; AUC_{0-1} 用梯形法计算; $AUC_{0-∞}$ 根据 $AUC_{0-1} + C_n/K_e$ 公式计算; CL/F 根据公式 $Dose/AUC_{0-∞}$ 计算;分布容积 V_d/F 根据公式 CL/K_e 计算。

20 位健康志愿者单次口服二甲双胍缓释片 1 000 mg 后主要药动学参数如表 1 所示。运用非房室法计算得到药动学参数与文献报道的结果接近(见表 2)。男女受试者各药动学参数均无统计学差异($P>0.05$)。另一方面,二甲双胍缓释片的 CL/F 及 V_d/F 与受试者体重、身高显著相关($P<0.05$),相关系数(r^2)分别为 0.305、0.374 和 0.170、0.219(见图 1)。

2.4.2 PPK 模型

2.4.2.1 基础结构模型 为保证血药浓度数据呈正态分布,将血药浓度进行对数转化。以 NONMEM 软件(Version 6, GloboMax, Hanover, MD)进行房室模型拟合,血药浓度数据分别验证单室、双室模型。

表1 健康志愿者口服二甲双胍缓释片药动学参数 ($\bar{x} \pm s, n=20$)

参数	男性	女性	合计
C_{max} (ng/ml)	1 627 ± 640	2 003 ± 446	1 796 ± 580
t_{max} (h)	3.59 ± 0.83	3.83 ± 1.22	3.70 ± 1.01
AUC_{0-1} (h · ng/ml)	10 909 ± 4 691	12 406 ± 1 486	11 583 ± 3 619
$AUC_{0-\infty}$ (h · ng/ml)	11 303 ± 4 799	12 848 ± 1 571	11 998 ± 3 712
K_e (/h)	0.147 8 ± 0.036 8	0.140 5 ± 0.027 1	0.144 ± 0.032
$t_{1/2}$ (h)	5.03 ± 1.60	5.15 ± 1.30	5.09 ± 1.43
V_d/F (L)	783 ± 496	584 ± 151	694 ± 386
CL/F (L/h)	107 ± 49	79 ± 11	94 ± 39

表2 二甲双胍缓释片药动学参数

受试者	C_{max} (ng/ml)	t_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)	AUC_{0-1} [(ng · h)/ml]	$AUC_{0-\infty}$ [(ng · h)/ml]	参考文献
20	1 500 ± 220	3.38 ± 0.63	4.94 ± 0.47	11 950 ± 2 620	12 490 ± 2 680	13
20	1 893.3 ± 533.8	3.6 ± 0.7	6.2 ± 1.7	12 583 ± 4 030	13 230 ± 4 175	14
20	1 185.75 ± 3 18.9	3.80 ± 1.01	5.79 ± 3.05	8 724 ± 3 203	9 632 ± 3 797	15
20	1 600 ± 300	4.7 ± 0.9	4.04 ± 1.16	12 130 ± 1 850	12 350 ± 890	16
20	1 610 ± 370	3.1 ± 0.6	5.1 ± 1.9	11 080 ± 2 880	11 690 ± 2 920	17
24	1 880 ± 430	3.79 ± 0.42	5.49 ± 0.63	13 180 ± 2 760	13 850 ± 2 950	18
20	1 893 ± 534	3.6 ± 0.7	6.2 ± 1.7	12 583 ± 4 030.2	13 230 ± 4 175	19
20	1 796 ± 580	3.70 ± 1.01	5.09 ± 1.43	11 583 ± 3 619	11 998 ± 3 712	本研究

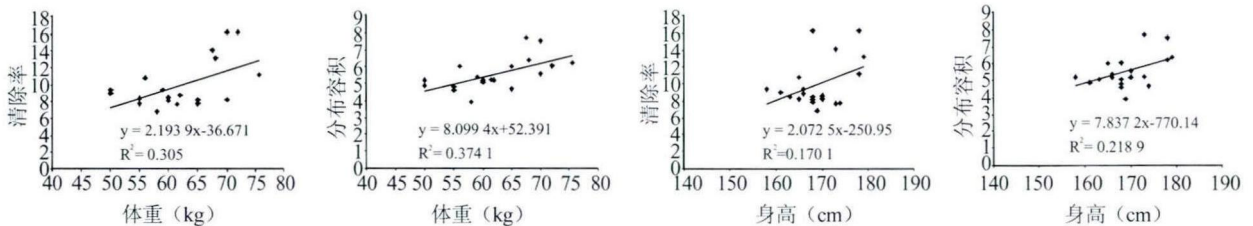


图1 中国健康志愿者体重及身高与二甲双胍药动学参数相关图

采用一级条件估算法 (first-order conditional estimation, FOCE) 进行模型拟合。根据目标函数值 (objective function value, OFV)、药动学参数估计值及其标准误选择最佳模型。NONMEM 软件采用扩展最小二乘法 (extended least square, ELS), ELS 与极大似然法 (maximum likelihood, ML) 一致, OFV 与最大似然值 $-2\lg L_{max}$ 成正比, 据此进行假设检验, $-2\lg L_{max}$ 服从 2 分布。OFV 越小, 说明模型拟合结果越佳。Bayes 先验估算的分布同样作为模型选择的重要因素。

2.4.2.2 随机效应模型 随机效应模型包括个体间变异和个体内变异 (又称残差)。采用指数模型描述个体间变异: $P_i = TV(P_i) \times \eta_i$ 。其中, P_i 表示个体药动学参数, $TV(P_i)$ 为药动学参数的群体典型值, η_i 是 P_i 相对于 $TV(P_i)$ 的个体间变异, 服从均值为 0, 方差为 ω^2 的正态分布。

由于药物浓度已经对数转换, 残余误差采用加法模型描述, 即: $\ln C_{obs} = \ln C_{pred} + \varepsilon$ 。其中, C_{obs} 为血药浓度实测值, C_{pred} 为模型预测值, ε 为残差

差, 服从均值为 0, 方差为 σ^2 的正态分布。

2.4.2.3 协变量 健康志愿者个体的人口学信息包括性别、年龄、体重、生理学特征, 如肌酐清除率作为可能的协变量进行评价。对于评价连续协变量对药动参数 $TV(P)$ 的影响, 根据以下公式建模进行评价:

$$TV(P) = \theta P \times (\text{covariate})$$

$$TV(P) = \theta P + \theta C \times (\text{covariate})$$

$$TV(P) = \theta P \times e^{(\text{covariate} \times \theta c)}$$

$$TV(P) = \theta P \times (\text{covariate}/\text{means of covariate}) \theta c$$

而性别属于分类变量, 本研究将男性和女性赋予不同的值, 其中男性为 0, 女性则为 1, 并分别按照以下模型估算性别的影响:

$$TV(P) = \theta P + \theta C \times (\text{covariate})$$

$$TV(P) = \theta P \times e^{(\text{covariate} \times \theta c)}$$

$$TV(P) = \theta P \times \theta \text{covariate}$$

其中 $TV(P)$ 为群体典型值, θP 表征参数的群体估计值, θc 表征协变量的贡献因子。

通过向前包容法 (forward inclusion) 与向后剔除法 (backward elimination) 获得最终回归模型。即根据

目标函数值的变化 (ΔOFV), 定显著性水平为 $\alpha = 0.05$, 自由度 $df = 1$, ΔOFV 减小大于 3.84 的作为对药动学参数有显著影响的协变量, 逐次加入基础模型, 纳入所有对模型具有显著影响的协变量, 获得全量回归模型 (full regression model)。再采用向后剔除法, 即将模型中协变量逐次赋值为 0 后运行模型, 定显著性水平为 $\alpha = 0.01$, 自由度 $df = 1$, 将 ΔOFV 增加大于 6.64 的协变量作为对参数有显著性影响, 保留在模型中, 从而获得最终回归模型。个体药动学参数, 算术平均值和标准差通过 Bayes 法估算。

经验证不同结构模型 (一室及二室模型, 包括或

不包括滞后时间), 最佳结构模型是一级吸收的一室模型。由于二甲双胍缓释片为口服给药, 其绝对生物利用度 (F) 无法准确估算, 因此清除率及分布容积表示为 CL/F 及 Vd/F 。基础模型中, CL/F 及 Vd/F 分别为 $(95.8 \pm 7.46) L/h$ 、 $(553 \pm 45.9) L$ 。吸收速率常数 K_a 为 $(0.596 \pm 0.070)/h$ 。分别验证了不同生理因素 (包括年龄、体重、身高、性别、肌酐清除率 (clearance of creatinine, CL) 对二甲双胍药动学参数的影响, 发现通过向前包容法引入体重作为 CL/F 及 Vd/F 的协变量, 使 OFV 下降分别为 6.8 和 7.1 ($P < 0.05$)。最终药动学参数如表 3 所示。

表 3 中国健康志愿者口服二甲双胍缓释片群体药动学参数

参数 (θ)	基本模型	最终模型		Bootstrap 法
	平均值 (标准误)	平均值 (标准误)	95% 可信区间	
CL/F (θ_1) (L/h)	95.8 (7.46)	59.9 (8.95)	56.0 ~ 63.8	61.0 (3.74)
Vd/F (θ_2) (L)	553 (45.9)	339 (49.7)	317 ~ 361	349 (21.7)
K_a (θ_3) (1/h)	0.596 (0.070)	0.599 (0.070)	0.57 ~ 0.63	0.636 (0.060)
(θ_4)	—	0.617 (0.20)	0.53 ~ 0.70	0.652 (0.136)
(θ_5)	—	3.69 (1.06)	3.23 ~ 4.15	3.82 (0.71)
个体间变异 (η)				
η_{CL} , %	26.8 (19.0)	23.3 (17.3)	15.7 ~ 30.9	25.0 (4.1)
η_{Vd} , %	21.2 (18.6)	16.0 (17.3)	8.42 ~ 23.6	18.3 (5.6)
η_{K_a} , %	36.9 (21.0)	34.0 (20.8)	24.9 ~ 43.1	31.5 (6.2)
残差 (ϵ)				
ϵ , %	41.7 (16.9)	37.7 (16.4)	30.5 ~ 44.9	37.9 (2.7)

注: θ -固定效应 (药动学参数的群体值); η -随机效应 (个体间变异); ϵ -残差

2.4.2.4 模型验证 由于研究数据来源于二甲双胍缓释片的单次用药药动学研究, 属于前瞻性研究, 研究数据均为全量药动学研究, 本研究纳入的受试者样本量较小。因此未采用数据分割法 (data splitting) 而采用了内部验证法中的非参数 Bootstrap 法对最终模型的稳定性与可信度进行验证。Bootstrap 法是采用随机重复采样技术 (random resampling) 生成大量的验证数据, 本研究中非参数 Bootstrap 法随机重复采样 400 次, 根据最终模型计算每一组数据的 PPK 参数。计算这些 PPK 参数的平均值与标

准误差与 NONMEN 模型估计值比较, 评价模型的稳定性。

结果发现预测值与实测值相关性良好; 而预测浓度和标本采集时间与权重预测误差 (WRES) 之间无明显偏倚; 多数浓度的预测差在正负 2 倍标准偏差 (s) 之内, 证明预测效果良好。平均预测偏差为 37.7% (95% CI: 30.5% ~ 44.9%) (见图 2)。根据预测结果获得的药时曲线与实测值具有较好的一致性。400 次 Bootstrap 的结果与最终模型获得结果一致 (表 3)。

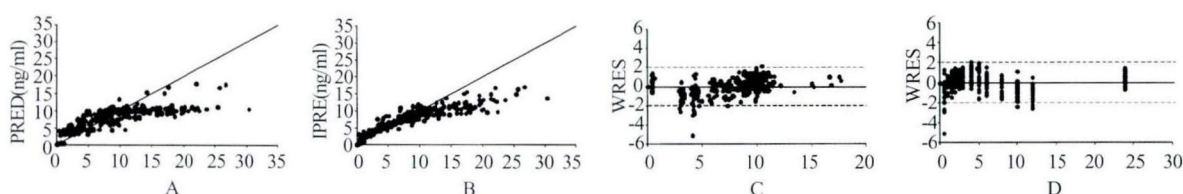


图 2 20 位健康中国志愿者二甲双胍群体药动学拟合效果图

A-群体预测浓度 (PRED) 与实测浓度 (Conc); B-个体预测浓度 (IPRE) 与实测浓度 (Conc);
C-权重预测误差 (WRES) 与群体预测浓度 (PRED); D-权重预测误差 (WRES) 与时间。

3 讨论

本研究分别采用非房室模型和 PPK 模型估算健康志愿者服用单剂量盐酸二甲双胍缓释片后的药动学参数。

空腹给予二甲双胍 500 mg,其绝对生物利用度约为 50%~60%,已有药代动力学研究表明:单剂量口服二甲双胍 500~2 500 mg,吸收的药量并不随剂量的增加而成比例增加^[7]。近年的二甲双胍缓释制剂的药动学研究多数为生物等效性研究,受试者多为健康男性受试者,研究方法大部分为非房室模型,获得的主要药动学参数包括 $t_{1/2}$ 、 t_{max} 、 C_{max} 、 AUC_{0-1} 和 $AUC_{0-\infty}$ 等,且体重对二甲双胍的清除率及分布容积等影响未见报道^[13-19]。服用二甲双胍普通制剂 1 000 mg 后 t_{max} 为 (1.61 ± 0.32) h,而 C_{max} 为 $(2\ 340 \pm 300)$ ng/ml,且二甲双胍普通制剂半衰期短,约为 (3.20 ± 0.38) h,12 h 内 90% 被清除,因此需要患者每日多次用药,并且血药浓度波动较大。本研究发现,二甲双胍缓释片 C_{max} 为 $(1\ 796 \pm 580)$ ng/ml,比服用普通制剂有显著降低, t_{max} 和 $t_{1/2}$ 为 (3.70 ± 1.01) 和 (5.09 ± 1.43) h,分别相当于普通制剂的 2.3 倍和 1.6 倍,比普通制剂显著延长,可以达到减缓药物吸收和降低血药浓度波动性的目的。

PPK 的最大特点是应用统计学原理对药动学过程进行分析,能够定量地分析不同因素对药动学过程的影响。PPK 还具有开放性,可以将不同来源的数据结合在一起进行分析,而且数据的来源越广泛、数据量越大,结果也越可信。PPK 的另一个重要优势是可以利用稀疏数据,在实际研究中可结合临床条件、患者依从性及具体药物的研究需要,灵活掌握每位患者采样量,标本数可以从一个到多个不等,一般情况下每位受试者取样 2~4 次,且只需要在采样的过程中注意采样点随机分布在给药间隔内,且包括吸收、分布、清除各段的血药浓度即可;在实际工作中,如果采用治疗药物监测的稀疏数据达不到上述要求,也可以采取全量采样的数据为基础,进一步结合临床数据。目前还未见采用 PPK 方法对二甲双胍缓释片进行药动学研究,笔者利用健康志愿者的数据初步建立了二甲双胍缓释片的 PPK 模型,并探讨不同生理因素对药动学过程的影响。

本研究显示,二甲双胍缓释片药动学符合一室模型,采用 Bayesian 反馈法可以估算得到 20 位受试者二甲双胍缓释片的吸收速率常数为 (0.611 ± 0.154) /h,结果与文献报道存在一定差异,其原因可能是由于药物的吸收过程较为复杂,尤其是缓释剂型类药物,受到多种因素影响;此外,由于研究中

吸收相的样本量有限,得到适当的模型较为困难,笔者检验了不同的吸收模型,发现不包括滞后时间的一级吸收最为适当。根据已有的研究,二甲双胍不与血浆蛋白结合,可部分进入红细胞^[21],在体内分布广泛,胃肠道壁内集聚水平较高,为血浆浓度的 10~100 倍,肾、肝、唾液内含量约为血浆浓度的 2 倍多,也有报道认为二甲双胍可以分泌入乳汁^[22],具有较大的分布容积。另外二甲双胍结构稳定,在体内不经过肝脏代谢,而以原形随尿液排出,从体内清除迅速。同样根据 Bayesian 法,估算 20 位受试者的 CL/F 和 Vd/F 分别为 (99.4 ± 27.6) L/h 和 (557 ± 91) L,采用非房室模型获得了相近的结果 (94.2 ± 39.3) L/h 和 (693 ± 386) L。

笔者又分别验证了将体重、性别、年龄作为协变量对二甲双胍缓释片主要药动学参数的影响,结果发现体重显著影响 CL/F 及 Vd/F 。引入体重后,OFV 分别下降了 6.8 和 7.1,而 CL/F 及 Vd/F 的个体间变异分别从 26.8% 和 21.2% 下降为 23.8% 和 16.0%,而残差变异也从 41.7% 下降为 37.7%,体重每增加 1 kg, CL/F 可增加 0.617 L/h, Vd/F 增加 3.69 L。曾有研究报道称:由于二甲双胍主要以原形从肾脏排泄,肾功能损伤对药动学具有重要影响^[23],但研究对象均为健康志愿者,各项指标的个体差异相对较小,肝肾功能均正常,因此未发现包括肾功能在内的其他因素对二甲双胍缓释片药动学参数产生影响。

近年来有研究在建立二甲双胍 PPK 模型的基础上,以血糖的变化作为药效学指标,建立 PK-PD 模型,探讨二甲双胍降血糖的机制,对药物合理应用及新药的开发具有更为重要的意义^[24-26]。在本研究所建立的模型基础上,可进一步引入临床糖尿病患者的稀疏血药浓度及血糖等药效指标数据,根据 Bayesian 反馈法预测患者的个体化药动学及药效学参数,为合理使用二甲双胍缓释片提高降糖疗效提供帮助。

【参考文献】

- [1] Krentz AJ, Bailey CJ. Oral antidiabetic agents: current role in type 2 diabetes mellitus[J]. *Drugs*, 2005, 65(3): 385.
- [2] Johansen K. Efficacy of metformin in the treatment of NIDDM, meta-analysis[J]. *Diabetes care*, 1999; 22(1): 33.
- [3] Wildasin EM, Skaar DJ, Kirchain WR, et al. Metformin, a promising oral antihyperglycemic for the treatment of noninsulin-dependent diabetes mellitus[J]. *J Pharmacother*, 1997, 17(1): 62.
- [4] Graham GG, Punt J, Arora M, et al. Clinical pharmacokinetics of metformin[J]. *Clin Pharmacokinet*, 2011, 50(2): 81.

(下转第 346 页)

素的检测项目并设定其检测限度。

【参考文献】

[1] Reynolds A, Hamilton-Miller J, Brumfitt W. Newer aminoglycosides-amikacin and tobramycin; An *in vitro* comparison with kanamycin and gentamicin[J]. Brit Med J, 1974, 3(5934): 778.

[2] Murillo-Cuesta S, Contreras J, Cediel R, et al. Comparison of different aminoglycoside antibiotic treatments to refine ototoxicity studies in adult mice[J]. Lab Anim-uk, 2010, 44(2): 124.

[3] Peloquin CA, Berning SE, Nitta AT, et al. Aminoglycoside toxicity; daily versus thrice-weekly dosing for treatment of mycobacterial diseases[J]. Clin Infect Dis, 2004, 38(11): 1538.

[4] Penha FM, Rodrigues EB, Maia M, et al. Retinal and ocular toxicity in ocular application of drugs and chemicals-part II; retinal Toxicity of current and new drugs[J]. Ophthalmic Res, 2010, 44(4): 205.

[5] Ovalles JF, Brunetto MR, Gallignani M. A new method for the analysis of amikacin using 6-aminoquinolyl-N-hydroxysuccinimidyl carbamate (AQC) derivatization and high-performance liquid chromatography with UV-detection[J]. J Pharmaceut. Biomed., 2005, 39(1): 294.

[6] 李茜, 刘英, 韩春霞, 等. 离子色谱法测定硫酸阿米卡星原料及其制剂的有关物质[J]. 药物分析杂志, 2012, 32(2): 318.

[7] 陈冠华, 潘淑萍, 胡江宁. 硫酸阿米卡星含量及有关物质的 HPLC-ELSD 测定[J]. 中国医药工业杂志, 2005, 35(3): 171.

[8] 王明娟, 胡昌勤, 金少鸿. 硫酸阿米卡星注射液及有关物质的 HPLC 法分析[J]. 中国抗生素杂志, 2001, 26(5): 345.

[9] British Pharmacopoeia. 2010 Volume III [S]. 2010.

[10] 中国药典 2010 版二部[S]. 2010: 984.

[收稿日期] 2012-12-17

[修回日期] 2013-04-08

(上接第 342 页)

[5] Jahbour S, Ziring B. Advantages of extended-release metformin in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. Postgrad Med, 2011, 123(1): 15.

[6] Schwartz SL, Gordi T, Hou E, et al. Clinical development of metformin extended release tablets for type 2 diabetes; an overview. Expert Opin Drug Metab Toxicol[J]. 2008, 4(9): 1235.

[7] Cullen E, Liao J, Lukacsko P, et al. Pharmacokinetics and dose proportionality of extended-release metformin following administration of 1 000, 1 500, 2 000 and 2 500 mg in healthy volunteers [J]. Biopharm Drug Dispos, 2004, 25(6): 261.

[8] Sheiner LB, Rosenberg B, Marathe VV. Estimation of population characteristics of pharmacokinetic parameters from routine clinical data[J]. J Pharmacokinet Biopharm, 1977, 5(5): 445.

[9] Vozeh S, Steimer JL, Rowland M, et al. The use of population pharmacokinetics in drug development[J]. Clin Pharmacokinet, 1996, 30(2): 81.

[10] Aarons L, Balant LP, Mentré F, et al. Population approaches in drug development. Report on an expert meeting to discuss population pharmacokinetic/pharmacodynamic software [J]. Eur J Clin Pharmacol, 1994, 46(5): 389.

[11] Hong Y, Rohatagi S, Habtemariam B, et al. Population exposure-response modeling of metformin in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. J Clin Pharmacol, 2008, 48(6): 696.

[12] Charles B, Norris R, Xiao X, et al. Population pharmacokinetics of metformin in late pregnancy[J]. Ther Drug Monit, 2006, 28(1): 67.

[13] 厉伟兰, 刘晓东, 谢林, 等. 二甲双胍缓释片人体药代动力学及其相对生物利用度[J]. 江苏药学与临床研究, 2006, 14(2): 72.

[14] 汤净, 钟国平, 刘伟东, 等. 国产盐酸二甲双胍缓释片的人体药代动力学及相对生物利用度[J]. 中国新药杂志, 2005, 14(2): 197.

[15] 廉江平, 张鹏, 李小川, 等. 盐酸二甲双胍缓释片的药代动力学及相对生物利用度研究[J]. 西北药学杂志, 2007, 22(5): 227.

[16] 陈勇川, 何菊英, 唐敏, 等. 盐酸二甲双胍缓释片人体相对

生物利用度及其药代动力学研究[J]. 第三军医大学学报, 2005, 27(21): 2148.

[17] 杨洁, 张银娣, 胡刚, 等. 盐酸二甲双胍缓释片人体药代动力学和相对生物利用度研究[J]. 南京医科大学学报: 自然科学版, 2007, 27(9): 920.

[18] 郑恒, 陈雅丽, 王莉, 等. 盐酸二甲双胍缓释片药物动力学及生物等效性研究[J]. 华中科技大学学报: 医学版, 2007, 36(4): 517.

[19] 温新国, 张霖泽, 黄民, 等. 盐酸二甲双胍缓释片与国外上市品的药代动力学比较及体内外相关性研究[J]. 广东药学院学报, 2005, 21(3): 284.

[20] Proctor WR, Bourdet DL, Thakker DR. Mechanisms underlying saturable intestinal absorption of metformin[J]. Drug Metab Dispos, 2008, 36(8): 1650.

[21] Robert F, Fendri S, Hary L, et al. Kinetics of plasma and erythrocyte metformin after acute administration in healthy subjects[J]. Diabetes Metab, 2003, 29(3): 279.

[22] Briggs GG, Ambrose PJ, Nageotte MP, et al. Excretion of metformin into breast milk and the effect on nursing infants[J]. Obstet Gynecol, 2005, 105(6): 1437.

[23] Pillans PI, Landsberg PG, Fleming AM, et al. Evaluation of dosage adjustment in patients with renal impairment[J]. Intern Med J, 2003, 33(1-2): 10.

[24] Stepensky D, Friedman M, Raz I, et al. Pharmacokinetic-pharmacodynamic analysis of the glucose-lowering effect of metformin in diabetic rats reveals first-pass pharmacodynamic effect[J]. Drug Metab Dispos, 2002, 30(8): 861.

[25] Lee SH, Kwon KI. Pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling for the relationship between glucose-lowering effect and plasma concentration of metformin in volunteers[J]. Arch Pharm Res, 2004, 27(7): 806.

[26] Sun L, Kwok E, Gopaluni B, et al. Pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling of metformin for the treatment of type II diabetes mellitus[J]. Open Biomed Eng J, 2011, 5, 1.

[收稿日期] 2012-12-17

[修回日期] 2013-04-08