

盐酸二甲双胍缓释微丸在犬体内的药动学与体内外相关性研究

王颖莹^{1*}, 崔新刚¹, 梁延春^{1#}, 陈洪轩²(1.解放军第150中心医院, 河南 洛阳 471031; 2.黄河科技大学医学院药
学系, 郑州 450000)

中图分类号 R965 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)33-3110-03
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.33.12

摘要 目的:研究盐酸二甲双胍(MH)缓释微丸在犬体内的药动学及生物利用度。方法:将6只犬随机均分为2组,分别灌胃受
试制剂MH缓释微丸和参比制剂MH片,给药剂量为24.5 mg/kg,1周后交叉实验。分别于给药前和给药后0.5、1、1.5、2、3、4、5、6、
8、10、13、24、36 h取血,采用高效液相色谱法测定血药浓度,3p97软件计算药动学参数,并考察其体内外相关性。结果:受试制剂
的药-时曲线符合单室模型,受试制剂与参比制剂的 t_{max} 分别为(5.88±0.41)、(2.34±0.17) h, $t_{1/2}$ 分别为(4.35±0.67)、(2.01±0.30) h,
 c_{max} 分别为(4.99±0.67)、(7.09±1.83) μg/ml,AUC_{0-24 h}分别为(52.41±7.45)、(48.13±5.51) μg·h/ml,受试制剂相对生物利用度为
108.9%;体外释药与体内吸收数据的相关系数 $r=0.7858$ 。结论:MH缓释微丸具有缓释特征,体外释药与体内吸收具有一定的相关性。
关键词 盐酸二甲双胍缓释微丸;犬;药动学;生物利用度;体外释药度

Pharmacokinetics and *in vitro* and *in vivo* Correlation of Metformin Hydrochloride Sustained-release Pellets in Beagle Dogs

WANG Ying-ying¹, CUI Xin-gang¹, LIANG Yan-chun¹, CHEN Hong-xuan²(1.No. 150 Central Hospital of PLA, Henan Luoyang 471031, China; 2.College of Pharmacy, Huanghe Science and Technology University Medical College, Zhengzhou 450000, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To study the pharmacokinetics and bioavailability of Metformin hydrochloride (MH) sustained-release pellets in dogs. METHODS: A total of 6 dogs were randomly assigned into 2 groups. They received test preparation (MH sustained-release pellets) or reference preparation (MH tablets) 24.5 mg/kg, respectively. And then a crossover trial was conducted 1 week later. Blood samples were taken before medication and 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 13, 24, 36 h after medication. The blood concentration of MH was determined by HPLC. The pharmacokinetic parameters were calculated by using 3p97 software, and the correlation between absorption percentage *in vivo* and release rate *in vitro* was compared. RESULTS: Blood concentration-time curve of test preparation is up to one-compartment model. The pharmacokinetic parameters of test preparation vs. reference preparation were as follows: t_{max} were (5.88±0.41) h vs. (2.34±0.17) h; $t_{1/2}$ were (4.35±0.67) h vs. (2.01±0.30) h; c_{max} were (4.99±0.67) μg/ml vs. (7.09±1.83) μg/ml; AUC_{0-24 h} were (52.41±7.45) μg·h/ml vs. (48.13±5.51) μg·h/ml. The relative bioavailability of test preparation was 108.9%. The correlation r was 0.7858 between absorption percentage *in vivo* and release rate *in vitro*. CONCLUSIONS: MH sustained-release pellets shows sustained-release property. The drug release *in vitro* and absorption *in vivo* are correlative.

KEYWORDS Metformin hydrochloride sustained-release pellets; Dogs; Pharmacokinetics; Bioavailability; Release *in vitro*

盐酸二甲双胍(MH)是一种双胍类口服降糖药,用于非胰岛素依赖型糖尿病的治疗。该药主要作用于胰岛外组织,抑制肠上皮细胞吸收葡萄糖,增加周围组织对胰岛素的敏感性,增加非胰岛素依赖肝糖原异生作用^[1]。

缓释微丸为多单元结构,其平稳的释药行为使其生物利用度相对提高,药物毒副作用减小^[2]。笔者设计的MH缓释微丸,用于治疗2型糖尿病较为安全有效,每日给药1次,降糖效果较好。本文考察了其在犬体内的释药过程,研究了其药动学参数和生物利用度,现报道如下。

1 材料

1.1 仪器

1120型高效液相色谱仪(美国Agilent公司);LG-15W型高速微量离心机(北京医用离心机厂)。

1.2 药品与试剂

MH缓释微丸胶囊(解放军150医院制剂中心,批号:

*药师,硕士。研究方向:临床药理学。电话:0379-64169469。E-mail:abcwangying123@126.com

#通信作者:主任药师,硕士。研究方向:医院药理学。电话:0379-64169469。E-mail:liangyanchun150@163.com

13051301,规格:每粒250 mg);MH片(上海信谊药厂有限公司,批号:67140102,规格:每片250 mg);MH对照品(中国食品药品检定研究院,批号:100664-200602,纯度:98%);其他试剂均为分析纯。

1.3 动物

Beagle犬6只,体质量为(10±2) kg,♂,由南京亚东实验动物研究中心饲养,合格证号为:SCXK(苏)2007-0013。

2 方法与结果

2.1 色谱条件

色谱柱:Thermo Hypersil GOLD C₁₈(250 mm×4.6 mm,5 μm);流动相:甲醇-10 mmol/L磷酸二氢钾溶液[含10 mmol/L十二烷基硫酸钠,磷酸调pH至(3.5±0.05)](65:35),流速:1.0 ml/min;柱温:30℃;测定波长:233 nm;进样量:20 μl。

2.2 血浆样品的处理与分析^[3]

取血浆样品100 μl,加入蛋白沉淀剂乙腈200 μl,涡旋混合3 min,以离心半径8.4 cm、12 000 r/min离心15 min,取上清液进样测定,计算MH含量。

2.3 方法专属性考察

取空白血浆、空白血浆+MH对照品、血浆样品(给药后4

h),按“2.2”项下方法处理后,进样测定,记录色谱。色谱图见图1。

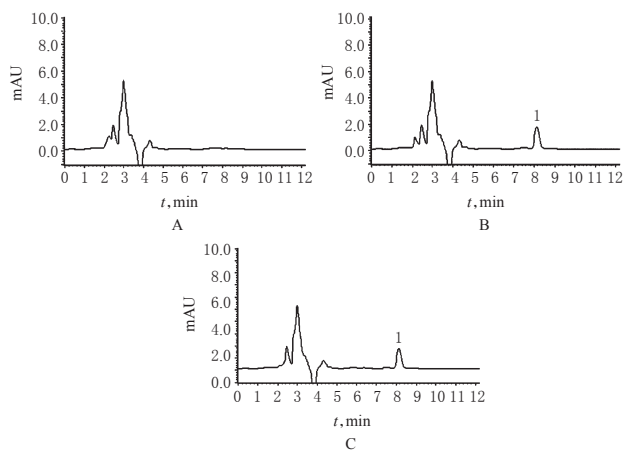


图1 高效液相色谱图

A.空白血浆;B.空白血浆+对照品;C.血浆样品;1.MH

Fig 1 HPLC chromatograms

A. blank plasma; B. blank plasma+substance control; C. plasma sample; 1. MH

由图1可知,MH与血浆中杂质分离良好,其保留时间为8.12 min。

2.4 标准曲线的绘制

精密称取MH对照品25 mg,置于25 ml量瓶中,用流动相溶解稀释至刻度,摇匀,制备成1 000 μg/ml的贮备液;分别精密吸取贮备液适量于10 ml量瓶中,加流动相稀释至刻度,摇匀,制成质量浓度分别为5、25、50、100、200、400、600、1 000 μg/ml的对照品溶液。于离心管中分别加入不同质量浓度的MH对照品溶液2 μl,然后依次加入98 μl空白血浆,涡旋混合3 min,配成质量浓度分别为0.1、0.5、1、2、4、8、12、20 μg/ml的血浆样品,按“2.2”项下方法处理后进样测定,记录色谱。以峰面积(A)对质量浓度(c)进行线性回归,得回归方程为: $A=149.7c-12.514(r=0.9993)$ 。结果表明,MH检测质量浓度的线性范围为0.1~20 μg/ml。

2.5 回收率试验

2.5.1 相对回收率。于离心管中加入低、中、高质量浓度的MH对照品溶液各2 μl,再加入98 μl空白血浆,配成质量浓度分别为0.5、4、8 μg/ml的血浆样品,按“2.2”项下方法处理后进样测定,记录峰面积,代入回归方程计算含量和相对回收率。结果相对回收率分别为92.1%、92.7%、94.5%,RSD分别为5.10%、4.62%、3.16%(n=3)。

2.5.2 绝对回收率。离心管中加入低、中、高质量浓度的MH对照品溶液各2 μl,再加入98 μl空白血浆,配成质量浓度分别为0.5、4、8 μg/ml的血浆样品,按“2.2”项下方法处理后进样测定,记录峰面积。离心管中加入低、中、高质量浓度的MH对照品溶液各2 μl,再加入98 μl流动相溶液,配成质量浓度分别为0.5、4、8 μg/ml的流动相样品,进样测定并记录峰面积。以对应浓度血浆样品峰面积与流动相样品峰面积比值计算绝对回收率。结果绝对回收率分别为69.1%、71.7%、72.5%,RSD分别为7.89%、3.85%、3.65%(n=3)。

2.6 精密度试验

于离心管中加入低、中、高质量浓度的MH对照品溶液各2 μl,再加入98 μl空白血浆,配成质量浓度分别为0.5、4、8 μg/ml的血浆样品,按“2.2”项下方法处理后进样测定,记录峰面积,

代入回归方程计算含量。同日内测定5次考察日内精密性;每日测定1次,连续测定5 d考察日间精密性。结果平均日内RSD为3.58%(n=5),平均日间RSD为4.41%(n=5)。

2.7 药动学研究^[4]

将6只犬随机分为受试制剂(MH缓释微丸胶囊)组和参比制剂(MH片)组,每组3只,按人临床常用剂量进行换算,给药剂量为24.5 mg/kg。用药前不需禁食,给药期间自由饮水,给药后4 h统一进食。于给药前和给药后0.5、1、1.5、2、3、4、5、6、8、10、13、24、36 h由前腿静脉取血约2 ml,血浆样品分别置于涂有肝素的EP管中,以离心半径8.4 cm、4 500 r/min离心15 min,取上层血浆,-20 ℃保存备用。1周后交叉实验。取血浆样品按“2.2”项下方法处理后,进样测定,代入回归方程计算血药浓度,绘制药-时曲线见图2。

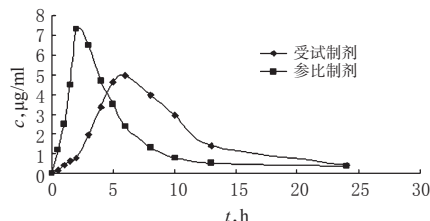


图2 2种制剂在犬体内的药-时曲线

Fig 2 Blood concentration-time curves of 2 kinds of preparations in Beagle dogs

由图2可知,给药后36 h的血浆样品未检测到MH。通过对MH缓释微丸药-时曲线进行研究,可知MH缓释微丸在体内符合单室模型。采用3p97软件对血药浓度数据进行处理,计算主要药动学参数,结果见表1。

表1 2种制剂在犬体内的药动学参数

Tab 1 Pharmacokinetic parameters of 2 kinds of preparations in dogs

药动学参数	受试制剂	参比制剂
K_e, h^{-1}	0.16 ± 0.03	0.35 ± 0.05
$t_{1/2}, h$	4.35 ± 0.67	2.01 ± 0.30
t_{lg}, h	1.26 ± 0.02	0.44 ± 0.01
MRT, h	10.13 ± 1.11	5.95 ± 1.21
$c_{max}, μg/ml$	4.99 ± 0.67	7.09 ± 1.83
t_{max}, h	5.88 ± 0.41	2.34 ± 0.17
CL/F, L·h/kg	0.36 ± 0.01	0.56 ± 0.17
$AUC_{0-24h}, μg·h/ml$	52.41 ± 7.45	48.13 ± 5.51
$AUC_{0-∞}, μg·h/ml$	48.42 ± 6.91	44.46 ± 5.13

按公式计算受试制剂(T)与参比制剂(R)的相对生物利用度: $F=\frac{AUC_{0-24h(T)}}{AUC_{0-24h(R)}} \times 100\% = 108.9\%$ 。结果表明,MH缓释微丸与MH片的生物利用度相近。

2.8 体外累积释放度考察

按照2010年版《中国药典》释放度测定方法规定采用篮法,转速100 r/min,温度(37 ± 1) ℃,以0.1 mol/L的盐酸溶液900 ml为溶出介质。称取MH缓释微丸适量,投入转篮中,自样品与介质接触开始计时,分别于2、4、6、8、10、13、24 h取溶液5 ml,并立刻补充同体积等温新鲜介质,每个取样操作在30 s内完成。取样溶液经0.45 μm微孔滤膜滤过,取续滤液进样测定MH含量,并计算累积释放度(F_d)。

2.9 体内相关性^[5]

体外释放度只有与体内生物利用度之间有良好的相关性,才可以通过调节药物体外释放行为,控制其在体内的释药

品管圈在医院制剂生产质量持续改进中的应用与成效^Δ

李茜*,郑东升,杭汉强,张幸国[#](浙江大学医学院附属第一医院药剂科,杭州 310003)

中图分类号 R95 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)33-3112-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.33.13

摘要 目的:通过品管圈活动持续改进医院制剂生产质量,缩短羟苯乙酯氯化钠溶液单位制剂生产时间。方法:遵循PDCA(Plan,Do,Check,Action)循环,按照品管圈的十大步骤进行质量持续改进,评价有形成果和无形成果。结果:针对羟苯乙酯氯化钠溶液的配制环节、灌装环节和人员因素,采用改进生产器械、更新设备、加大培训力度和考核以及优化生产流程的措施,缩短单位制剂生产时间21.15 min,目标达成率为133.9%,进步率为47.55%。在显著缩短单位制剂生产时间的同时,大幅度提高了圈员解决问题的能力、沟通与协调能力和工作的积极性(活动成长值正向增长分别为1.83、1.50、1.33)。结论:品管圈活动能有效提高医院制剂的生产效率,优化生产工艺和流程,推动医院制剂生产质量持续改进。

关键词 品管圈;PDCA循环;医院制剂;单位制剂生产时间;质量持续改进

Application and Achievement of Quality Control Circle in Continuous Quality Improvement in the Production of Hospital Preparations

LI Qian, ZHENG Dong-sheng, HANG Han-qiang, ZHANG Xing-guo (Dept. of Pharmacy, The First Affiliated Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310003, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To improve the quality of hospital preparations production continuously, and to reduce the production time for unit preparations (PTUP) of Ethyl sodium chloride solution through quality control circle (QCC) activity. METHODS: In accordance with PDCA (plan, do, check, action) cycle and the ten steps of QCC, continuous quality improvement was conducted, and tangible and intangible results were evaluated. RESULTS: Aimed at improving the preparation, filling and human factors, the PTUP of Ethyl sodium chloride solution was reduced for 21.15 min by means of improving production tools, updating equipment, strengthening training and assessment, as well as optimizing the production processes. The PTUP was shortened by 21.15 min. The target achievement rate was 133.9%, and the rate of progress was 47.55%. The time of preparation production had been shortened greatly, at the same time, a substantial increase was observed in the problem-solving skills, communication and coordination ability and enthusiasm of QCC members (positive increase of growth value were 1.83, 1.50, 1.33). CONCLUSIONS: QCC activity could effectively increase the production efficiency of hospital preparations, optimize production processes and procedures, and promote continuous quality improvement of the production of hospital preparations.

KEYWORDS Quality control circle; PDCA cycle; Hospital preparations; Production time for unit preparations; Continuous quality improvement

情况。通过比较 F_d 及体内吸收分数(F_a),可以判断体外释放度与体内生物利用度间的相关性。体内实验各时间点的 F_a 用Wagner-Nelson法求得: $F_a = \frac{c_t + Ke \times AUC_{0-24h}}{Ke \times AUC_{0-\infty}} \times 100\%$,式中 c_t 为 t 时间的血药浓度; Ke 为消除速率常数。

结果显示,释放2、4、6、8、10、13、24 h后的 F_d 分别为2.60%、16.10%、30.30%、45.45%、54.80%、70.30%、89.00%;给药后2、4、6、8、10、13、24 h后的 F_a 分别为12.90%、58.56%、89.75%、104.52%、103.38%、97.15%、98.88%。 F_a 对 F_d 进行线性回归,得回归方程为 $F_a = 0.875 8F_d + 42.128$ ($r = 0.785 8$)。可见,MH缓释微丸的 F_a 与 F_d 具有一定的相关性。

^Δ 基金项目:浙江省医药卫生科技计划项目资助(No.2010-KY1-01-083)

* 主管药师,博士。研究方向:医院新制剂开发。电话:0571-87236542。E-mail:liqian831229@163.com

[#] 通信作者:主任药师,博士。研究方向:医院药学。电话:0571-87236531。E-mail:xgzhang666@163.com

3 讨论

与参比制剂相比,MH缓释微丸的 t_{max} 显著延长,为5.88 h, c_{max} 降低,为4.99 μg/ml,显示出良好的缓释特征。相对生物利用度为108.9%,且体外释放与体内吸收具有一定相关性。

参考文献

- [1] 冯继明,尹湘津,蔡健,等.二甲双胍治疗非胰岛素依赖性糖尿病[J].中国新药与临床杂志,1997,16(1):181.
- [2] 陈盛君,朱家壁.缓控释微丸制剂的研究进展[J].国外医学药学分册,2004,31(3):177.
- [3] 张毕奎,李焕德,邓航,等.柱前衍生HPLC法结合固相萃取测定血浆中卡托普利[J].药物分析杂志,2002,22(1):27.
- [4] 何飞,涂家生,殷琳琳,等.马来酸曲美布汀缓释片的家犬药动学研究[J].中国药科大学学报,2001,32(2):122.
- [5] 马萍,祝力,孙淑英,等.硝苯地平缓释微丸家犬体内药动学和生物利用度[J].广东药学院学报,2004,20(1):32.

(收稿日期:2014-01-29 修回日期:2014-06-23)