

低剂量盐酸二甲双胍片餐后生物等效性试验

孙明利¹,许馨文²,魏雅丽¹,白海红¹,刘 龙¹,佟媛旭¹,王 瑜¹,刘 晨¹,张 薇¹,
刘慧娟¹,李 璞¹,李银娟¹,刘 菊¹,雷春璞¹,王兴河¹

(1 首都医科大学附属北京世纪坛医院药物 I 期临床试验研究室,北京 100038; 2 北京国仁堂医药科技发展有限公司,北京 100044)

[摘要] **目的:**研究餐后状态下单次口服受试制剂盐酸二甲双胍片与参比制剂盐酸二甲双胍片在健康受试者体内的药动学及其生物等效性。观察 2 种制剂在健康受试者中的安全性。**方法:**入选 36 例健康受试者,随机分成 2 组,每组各 18 例,进食高脂餐后单次口服受试制剂或参比制剂,于给药 0 h(进餐结束后、给药前)和给药后 1,2,2.5,3,3.5,4,4.5,5,5.5,6,7,8,10,12 和 24 h 采集血样,检测血浆二甲双胍浓度。本项试验为两周期、交叉给药,清洗期为 7 d。采用 PhoenixTM WinNonlin[®] 8.1 软件进行非房室模型药动学参数估算,采用 SAS9.4 软件进行统计描述与生物等效性评价分析。如果受试制剂与参比制剂的主要药动学参数(C_{max} , AUC_{0-1} , $AUC_{0-\infty}$)几何均值比的 90% 置信区间均在 80.00% ~ 125.00% 等效区间内,则证明两制剂生物等效。**结果:**36 例受试者中有 1 例因不良事件脱落。受试制剂与参比制剂的主要药动学参数: C_{max} 分别为 (418.42 ± 94.72) 和 (399.52 ± 79.49) $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$, AUC_{0-1} 分别为 (3402.04 ± 803.32) 和 (3219.06 ± 704.13) $\text{ng} \cdot \text{h} \cdot \text{mL}^{-1}$; $AUC_{0-\infty}$ 分别为 (3458.50 ± 815.42) 和 (3276.11 ± 715.12) $\text{ng} \cdot \text{h} \cdot \text{mL}^{-1}$; 二者 C_{max} 和 AUC_{0-1} , $AUC_{0-\infty}$ 几何均值比及其 90% 置信区间分别为 103.11% (98.69% ~ 107.72%), 104.73% (100.11% ~ 109.57%) 和 104.63% (100.03% ~ 109.44%), 均在 80.00% ~ 125.00% 的生物等效区间内。试验过程中未发生严重不良事件和非预期不良事件。**结论:**受试制剂与参比制剂在中国健康受试者餐后单次口服给药条件下具有生物等效性,2 种制剂安全性和耐受性好。

[关键词] 低剂量;盐酸二甲双胍片;餐后;生物等效

[中图分类号] R977.15; R969.4 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1003-3734(2023)04-0435-06

Bioequivalence of two formulations of low-dose metformin hydrochloride tablets under postprandial condition

SUN Ming-li¹, XU Xin-wen², WEI Ya-li¹, BAI Hai-hong¹, LIU Long¹, TONG Yuan-xu¹, WANG Yu¹,
LIU Chen¹, ZHANG Wei¹, LIU Hui-juan¹, LI Pu¹, LI Yin-juan¹, LIU Ju¹, LEI Chun-pu¹, WANG Xing-he¹
(1 Phase I Clinical Trial Center, Beijing Shijitan Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing 100038, China; 2 Beijing Golden Tang Medicine Science & Technology Development Co., Ltd., Beijing 100044, China)

[Abstract] **Objective:** To study the pharmacokinetics of metformin hydrochloride tablets (manufactured by Beijing Zhongxin Pharmaceutical Co., Ltd.) and the reference preparation metformin hydrochloride tablets (trade name: Glycoran[®], manufactured by Nippon Shinyaku Co., Ltd., Japan) in healthy subjects after single-dose administration under postprandial state, evaluate their bioequivalence, and observe the safety. **Methods:** Thirty-six healthy subjects were randomly divided into two groups, 18 in each group. After having high-fat meal, the subjects

[基金项目] 首都医科大学附属北京世纪坛医院中心实验室开放研究课题(2020-KF28)

[作者简介] 孙明利,男,博士,副主任医师,主要从事心血管病诊疗和药物 I 期临床试验研究。联系电话:(010)63926882, E-mail: sunmingli@bjsjth.cn。

[通讯作者] 王兴河,男,博士生导师,教授,主任医师,主要从事抗肿瘤药物研发及新药各期临床试验研究。联系电话:(010)63926401, E-mail: wangxh@bjsjth.cn。

took the test or reference preparations. Blood samples were collected at 0 h (after meal and before administration) and at 1, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 4.5, 5, 5.5, 6, 7, 8, 10, 12 and 24 h after administration. Plasma levels of metformin were measured. The trial consisted of two periods of cross administration and 7-day washout period. PhoenixTM WinNonlin[®] 8.1 software was used to estimate the non-compartmental pharmacokinetic parameters, and SAS9.4 software was used for statistical description and bioequivalence analysis. If the 90% confidence interval of geometric mean ratio of main pharmacokinetic parameters (C_{max} , AUC_{0-T} , $AUC_{0-\infty}$) of T/R were within 80.00% ~ 125.00% equivalent interval, it was safely proved that the two preparations were bioequivalent. **Results:** One out of 36 subjects dropped-out due to adverse events. The main pharmacokinetic parameters of the test and reference preparations were as follows: C_{max} were (418.42 ± 94.72) and (399.52 ± 79.49) ng · mL⁻¹, AUC_{0-t} were (3 402.04 ± 803.32) and (3 219.06 ± 704.13) ng · h · mL⁻¹; $AUC_{0-\infty}$ (3 458.50 ± 815.42) and (3 276.11 ± 715.12) ng · h · mL⁻¹. The geometric mean ratios of C_{max} , AUC_{0-t} , $AUC_{0-\infty}$, and their 90% confidence intervals were 103.11% (98.69% ~ 107.72%), 104.73 (100.11% ~ 109.57%), and 104.63% (100.03% ~ 109.44%), respectively. All were within the bioequivalent range of 80.00% ~ 125.00%. No serious adverse events and unexpected adverse events occurred during the trial. **Conclusion:** The test preparation is bioequivalent to the reference preparation after a single-dose oral administration under postprandial condition in healthy Chinese subjects. The two preparations have good safety and tolerability.

[**Key words**] low-dose; metformin hydrochloride tablets; postprandial; bioequivalence

糖尿病是困扰全球的慢性疾病,中国为糖尿病大国^[1-2],二甲双胍为2型糖尿病一线治疗药物^[3-4]。原研药盐酸二甲双胍片不能满足中国医药市场,仿制药一致性评价在中国尤为重要。首都医科大学附属北京世纪坛医院药物I期临床试验研究室于2019年3月6日至2019年4月12日研究在餐后状态下单次口服受试制剂(北京中新药业股份有限公司生产,盐酸二甲双胍片,规格为0.25 g)和参比制剂(日本新药株式会社生产,商品名:Glycoran[®],规格为0.25 g)的生物等效性,报道如下。

材料与方 法

1 材料

1.1 药品 受试制剂(test preparation, T):北京中新药业股份有限公司生产的仿制盐酸二甲双胍片,批号:171201,规格:每片0.25 g,纯度:99.993%,有效期至2020年11月,室温密闭保存。参比制剂(reference preparation, R):日本新药株式会社(Nippon Shinyaku Co., Ltd.)生产的盐酸二甲双胍片,批号:356501,规格:每片0.25 g,纯度:99.987%,有效期至2019年8月,气密容器、室温保存。以上2种制剂均由北京国仁堂医药科技发展有限公司提供。

1.2 仪器 液相色谱泵 Shimadzu LC-30AD,自动进样器 Shimadzu SIL-30AC MP,质谱仪 Sciex API 5500,分析天平 Mettler Toledo XPE204/Mettler To-

do XPR6UD5,离心机 Thermo Pico 17/Thermo Sorvall ST 40R,液体处理机 Tomtec Quadra 4 LTD System,振荡器/多管涡旋混合仪 LP Vortex Mixer/DMT-2500。数据采集和积分软件 Analyst(版本1.6.3),计算机软件 Watson LIMS(版本7.5),其他数据处理软件 Microsoft Excel(版本2013)。

2 受试者选择

2.1 入选标准 ① 健康志愿者,年龄 ≥ 18 周岁。

② 体重指数为 19.0 ~ 28.0 kg · m⁻²,男性体重 ≥ 50.0 kg,女性体重 ≥ 45.0 kg。③ 具有与医护人员正常交流能力,依从性好。

2.2 排除标准 ① 入选前3个月内参加过任何药物试验或使用过本试验药物者。② 试验前筛选过程中发现任何有临床意义的异常者。③ 既往有消化系统疾病或者有消化系统手术史(阑尾炎除外)影响药物吸收者。④ 吸烟、饮酒或药物滥用者。⑤ 有传染性疾患者。⑥ 试验开始前2周内使用过任何其他药物者。⑦ 有显著变态反应史者,特别是对二甲双胍及辅料过敏者。⑧ 入选前3个月内失血或献血 ≥ 400 mL 者。⑨ 妊娠试验阳性者;拒绝有效避孕至试验结束后6个月者。⑩ 不能耐受静脉穿刺采血者。

本项试验共筛选132例受试者,纳入36例,汉族33例(91.67%, 33/36),哈萨克族1例(2.78%, 1/36),蒙古族2例(5.56%, 2/36);年龄(34.78 ±

9.44)岁,男性 27 例(75.0%,27/36),体重(66.81 ± 9.43) kg,身高(166.55 ± 7.95) cm,体重指数(24.06 ± 2.61) kg·m⁻²;本项研究获得首都医科大学附属北京世纪坛医院伦理委员会批准(批件号:2018Y136);所有受试者均充分知情并签署知情同意书。

3 试验方法

采用 SAS 9.4 选择 1:1 区组随机方法产生给药随机表,入选的 36 例健康受试者随机分成 2 组。服药前禁食 10 h,服药前 30 min 进食高脂餐,20 min 完成,根据随机表分别在不同周期餐后单次口服 T/R 0.25 g。2 周期间的清洗期为 7 d。

受试者于每周周期给药 0 h(进餐结束后、给药前)和给药后 1,2,2.5,3,3.5,4,4.5,5,5.5,6,7,8,10,12 和 24 h 采集血样,每次取全血约 4 mL 至 K₂-EDTA 抗凝真空采血管中。1 h 内离心[(2 500 ± 20) g,2 °C ~ 8 °C,10 min],将血浆分置于 2 支冻存管中,作为待测样本和备份样本,1 h 内放置于 -20 °C (-10 °C ~ -30 °C) 冰箱中,24 h 内转移至 -70 °C (-60 °C ~ -90 °C) 冰箱中保存。

4 测定方法与样品处理

4.1 色谱条件 色谱柱型号:SeQuant ZIC-HILIC (50 mm × 2.1 mm,5 μm)。流动相 A:10 mmol·L⁻¹ 乙酰胺溶液,流动相 B:乙腈。梯度洗脱:30% A、70% B,流速 0.8 mL·min⁻¹,时间 0.01 ~ 0.4 min;0.4 min 开始洗脱液进质谱,1.2 min 洗脱液开始进废液,2.0 min 停止。柱温:40 °C;进样量:5.00 μL。

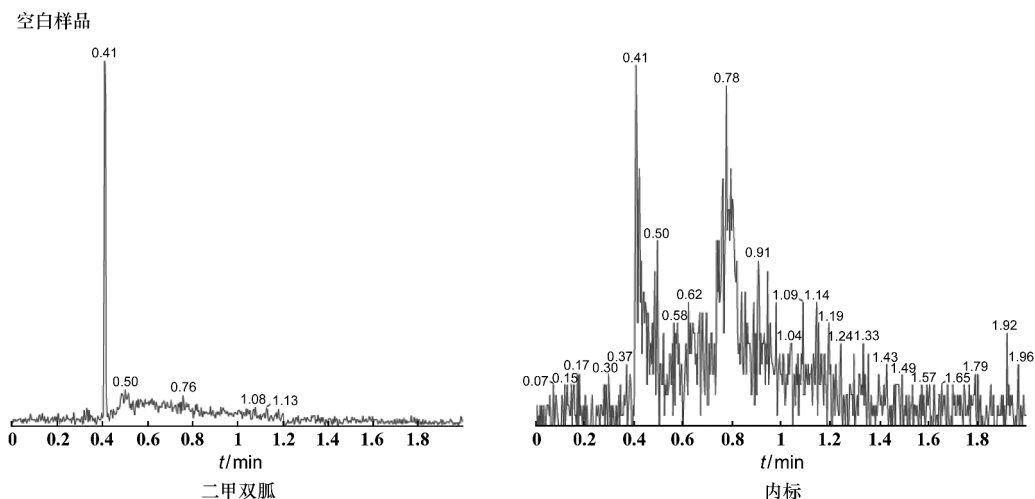
4.2 质谱条件 离子源:气帘气为 30 psi,离子源气体为 1:55 psi 和 2:55 psi,离子源温度为 550 °C,加热板块置于 ON,离子源电压为 3 000 V。碰撞诱导解离(collision-activated dissociation,CAD):5 units;

电离模式:电喷雾离子化(electroSpray ionization,ESI)、正离子模式、多反应监测(multiple reaction monitoring,MRM)。离子对:待测物和内标分别为二甲双胍和二甲双胍-d6,离子对质荷比分别为 130.2/68.0 和 136.0/68.0,滞留时间均为 100 ms,碰撞能量(collision energy,CE)、碰撞室入口电压(entrance potential,EP)、碰撞室出口电压(collision cell exit potential,CXP)和去簇电压(declustering potential,DP)相同,分别为 39,8,10 和 65 V。

4.3 血浆样品处理 移取样品 50.0 μL 至 96 孔板中,移取空白基质 50.0 μL 作为空白样品、质控 0 样品(Quality Control 0, QC0)。向标准曲线样品、质控样品、试验样品、QC0 内加入 50.0 μL 内标工作溶液(500 ng·mL⁻¹),向空白样品内加入 50.0 μL 水:乙腈(50:50),涡旋混匀。加入 300 μL 乙腈,封板后涡旋混合约 2 min(约 1 000 g),再离心(4 000 g,10 min)。另取一 96 孔板,每孔加 150 μL 水:乙腈(50:50),加入 150 μL 上层有机相并混匀,封板后离心(3 000 g,1 min)。将样品转移至仪器进行上机检测或存放在室温条件下等待进样。

5 方法学考察与评价

5.1 选择性 通过分析不同批次或个人空白血浆样品以评估方法的选择性,6 个不同批次或个人的血浆至少处理一个样品进行检测分析。在空白血浆中化合物保留时间检测的峰面积不能大于该批次制备的化合物定量下限平均峰面积的 20%,在空白血浆中内标保留时间检测到的峰面积都应小于该批次所有非空白样品中内标峰面积平均值的 5.0%,6 个空白样品必须全部通过接受标准。代表色谱图见图 1。



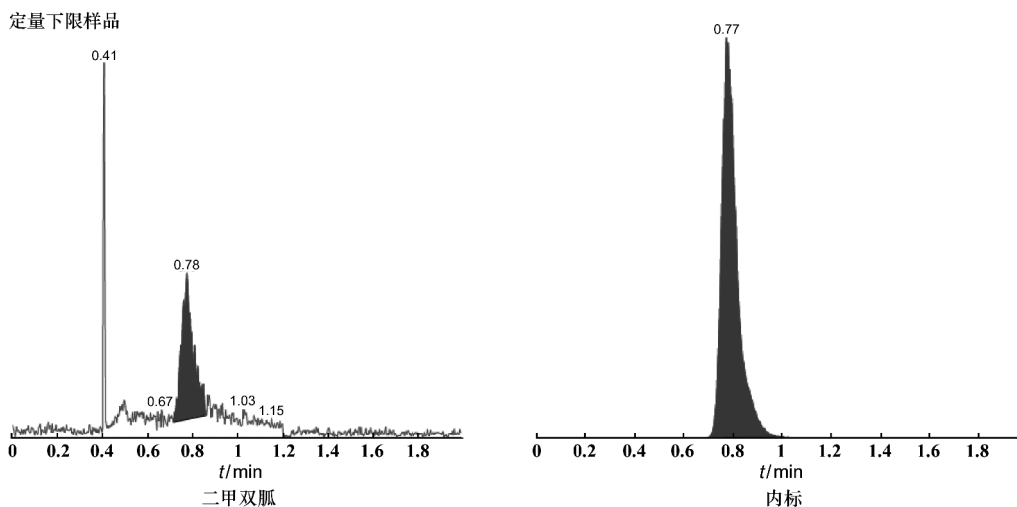


图1 空白样品和定量下限样品的典型色谱图

5.2 标准曲线及定量下限 定量下限 (lower limit of quantitation, LLOQ) 是可以精确地和准确地检测到二甲双胍的最低浓度水平, 偏差必须在 $\pm 20\%$ 之内, 精密度 (CV) 必须 $\leq 20\%$ 。此方法验证二甲双胍的 LLOQ 浓度为 $2.00 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$, 线性范围为 $2.00 \sim 1000 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。采用 $2.00, 4.00, 20.0, 100, 300, 600, 900$ 和 $1000 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 的标准品进行验证, 测得二甲双胍的线性回归方程为 $y = 0.001772x + 0.000027$, $r^2 = 0.9979$ 。

5.3 精密度、准确度和提取回收率 通过重复检测 ($n=6$) 质控样品评估分析物的批内精密度和准确度, 通过至少 2 d、至少 3 个分析批评估分析物二甲双胍的批间精密度和准确度。计算公式分别为:

$$\text{精密度} = \frac{\text{检测浓度标准差}}{\text{检测浓度平均值}} \times 100\% \quad \text{公式(1)}$$

$$\text{准确度} = \frac{\text{检测浓度平均值} - \text{理论浓度}}{\text{理论浓度}} \times 100\% \quad \text{公式(2)}$$

通过比较萃取后质控样品中分析物或内标的平均峰面积和加入化合物和内标的纯溶液中分析物的平均峰面积评估分析物或内标的绝对提取回收率。每个浓度测试 6 个平行样品, 测试结果的相对标准差 (relative standard deviation, RSD) 应 $\leq 20\%$ 。采用质控样品进行批内和批间精密度和准确度、回收率检测结果均符合生物样品接受标准 (表 1)。

表1 血浆二甲双胍浓度测定的精密度和回收率

浓度/ $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$	批内 $\bar{x} \pm s$	精密度	准确度/%	批间 $\bar{x} \pm s$	精密度	准确度/%	回收率/%
2.00	1.89 ± 0.07	3.7	-5.5	1.89 ± 0.07	3.7	-5.5	—
6.00	5.79 ± 0.08	1.4	-3.5	5.76 ± 0.14	2.4	-4.0	86.1
400	395 ± 14.5	3.7	-1.3	398 ± 10.7	2.7	-0.5	87.7
800	796 ± 14.0	1.8	-0.5	789 ± 12.7	1.6	-1.4	90.9

5.4 基质效应 精确量取 $20.0 \mu\text{L}$ $120 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 的工作液和 $400 \mu\text{L}$ $500 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 内标储备液, 混匀, 加 $2780 \mu\text{L}$ 稀释溶液 (50:50 Water: MeCN) 得到低浓度稀释溶液; 精确量取 $20.0 \mu\text{L}$ 的 $16000 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 工作液和 $400 \mu\text{L}$ 的 $500 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 内标储备液, 混匀后加入 $2780 \mu\text{L}$ 稀释溶液 (50:50 Water: MeCN) 得到高浓度稀释溶液。取 6 个单个人空白血浆各 $50.0 \mu\text{L}$, 按照样品处理过程处理后, 加入 $150 \mu\text{L}$ 样

品低、高稀释溶液, 通过分别比较基质样品和纯溶液样品中化合物和内标峰面积计算基质效应因子。使用生物基质相分析物与内标面积比和溶剂相分析物与内标面积比相比较得到归一化基质效应因子。

5.5 稳定性 在 $(37 \pm 2) \text{ }^\circ\text{C}$ 条件下, 将分析物加入新鲜全血中, 配制得到全血质控样品, 最终浓度与低浓度质控和高浓度质控浓度相同的 2 种质控样品。等量分装, 分别在常温和 $4 \text{ }^\circ\text{C}$ 条件下保存 0 h (对照

组), 1 h, 2 h, 取出离心(4 000 g, 5 min), 收集血浆样品, 按照质控样品的处理方法对其进行处理和进样检测, 验证全血中待测物稳定性。使用空白混合人血浆稀释高浓度质控、低浓度质控工作液 20 倍得到基质稳定性样品, 分别在室温 6 h 和 -80°C 22 d 以后按照样品处理过程处理后进样, 考察基质的短期和长期稳定性。

经过上述方法学考察与评价, 表明血浆二甲双胍浓度测定标准曲线(范围: $2.00 \sim 1\,000\text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$) 的试验方法, 准确度、精密度、选择性、基质效应、回收率、稀释因子、稳定性等均符合国家标准, 可以用于人血浆(含抗凝剂 $\text{K}_2\text{-EDTA}$) 中二甲双胍浓度检测。

6 统计学处理

血药浓度数据采用 Phoenix WinNolin 8.1 软件(Pharsight Corporation, USA) 进行非房室模型药动学参数估算并进行生物等效性评价; 同时采用 SAS 9.4 软件进行统计描述与分析。生物等效性评价: 将 C_{\max} , AUC_{0-1} 和 $\text{AUC}_{0-\infty}$ 经对数转换后进行方差分析(ANOVA), 以给药顺序、制剂、周期作为固定效应, 受试者(顺序)作为随机效应; 并对受试制剂与参比制剂的几何均值比的 90% 置信区间进行双侧 t 检验, 若 90% 置信区间落在 80.00% ~ 125.00% 范围内, 则判断为生物等效。非正态分布的计量资料用中位数及范围表示, 两组间差异采用 Wilcoxon 秩和检验; 正态分布的计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两组间差异采用 t 检验。计数资料: 以例数和百分数($n, \%$)

表示, 两组间差异采用卡方检验, 如果期望值 < 5 , 则采用 Fisher 精确检验。所有的统计检验均采用双侧检验, $P < 0.05$ 被认为所检验的差别有统计学意义。

结 果

1 血药浓度-时间曲线

健康受试者餐后口服仿制盐酸二甲双胍片(0.25 g, T) 和原研 Glycoran(0.25 g, R) 后的平均血药浓度-时间曲线见图 2。

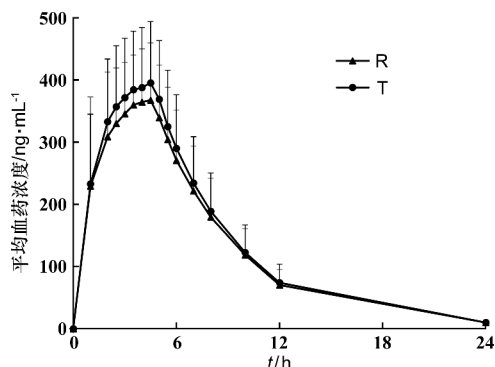


图 2 仿制盐酸二甲双胍片(T) 和原研药(R) 的平均血药浓度-时间曲线

2 药动学参数

健康受试者餐后口服仿制盐酸二甲双胍片(0.25 g, T) 和原研 Glycoran(0.25 g, R) 后的主要药动学参数见表 2。

表 2 主要药动学参数

参数	算数均值 \pm SD(% CV)	
	受试制剂(T)	参比制剂(R)
$C_{\max}/\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$	418.42 ± 94.72 (22.64%)	399.52 ± 79.49 (19.90%)
$\text{AUC}_{0-1}/\text{ng}\cdot\text{h}\cdot\text{mL}^{-1}$	$3\,402.04 \pm 803.32$ (23.61%)	$3\,219.06 \pm 704.13$ (21.87%)
$\text{AUC}_{0-\infty}/\text{ng}\cdot\text{h}\cdot\text{mL}^{-1}$	$3\,458.50 \pm 815.42$ (23.58%)	$3\,276.11 \pm 715.12$ (21.83%)
T_{\max}/h	4.00(2.00, 5.00)	4.00(2.00, 5.00)

3 生物等效性评价

健康受试者餐后口服盐酸二甲双胍片受试制剂和参比制剂, 受试者的 C_{\max} , AUC_{0-1} 和 $\text{AUC}_{0-\infty}$ 几何均值之比(T/R) 分别为 103.11%, 104.73%

和 104.63%, 其 90% 置信区间分别为 98.69% ~ 107.72%, 100.11% ~ 109.57% 和 100.03% ~ 109.44% 均落在 80.00% ~ 125.00% 内, 表明餐后口服二甲双胍受试制剂与参比制剂具有生物等效性, 见表 3。

表 3 生物等效性评价

药动学参数	几何均值及比值			个体内变异 /% CV	90% 置信区间	把握度/%
	T	R	T/R/%			
$C_{\max}/\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$	407.20	394.92	103.11	10.04	(98.69, 107.72)	100.00
$\text{AUC}_{0-1}/\text{ng}\cdot\text{h}\cdot\text{mL}^{-1}$	3\,310.49	3\,161.07	104.73	10.43	(100.11, 109.57)	100.00
$\text{AUC}_{0-\infty}/\text{ng}\cdot\text{h}\cdot\text{mL}^{-1}$	3\,366.34	3\,217.37	104.63	10.39	(100.03, 109.44)	100.00

4 安全性评价

本项试验 36 例受试者中有 1 例于第二周期给药(R)后由于发生不良事件“上呼吸道感染”脱落,其余 35 例受试者按照试验方案完成试验。服用受试制剂周期中,有 6 例受试者(16.67%, 6/36)发生 10 例次药物相关的不良事件(I 级 9 例次, II 级 1 例次),在服用参比制剂周期中有 4 例受试者(11.11%, 4/36)发生 5 例次药物相关的不良事件(I 级 4 例次, II 级 1 例次),随访所有不良反应均恢复正常,两组之间无显著性差异($P > 0.05$)。2 种制剂均未发生严重不良事件和非预期不良事件。

讨 论

本项试验为北京中新药业股份有限公司生产的仿制盐酸二甲双胍片(0.25 g)上市前研究,严格按照国家药品监督管理局发布的《以药动学参数为终点评价指标的化学药物仿制药人体生物等效性研究技术指导原则》标准完成^[5]。根据国家药品监督管理局公布的《仿制药参比制剂目录(第五批)》^[6],选择日本新药株式会社生产的 Glycoran 作为参比制剂。

原研制剂的药动学研究报告其 T_{max} 为(2.36 ± 0.96) h,进食会延迟 T_{max} ^[7],据此设定 16 个时间点,每次采集静脉血 4 mL。检测方法采用液相色谱-串联质谱分析法,是目前药物一致性评价广泛采用的检测方法^[8-9]。本临床试验中 2 种制剂在中国健康受试者中无严重不良事件和非预期不良事件发生,安全性和耐受性好。盐酸二甲双胍片在临床有 60 余年的用药史,有充分数据证实药物安全性

好^[10];低剂量盐酸二甲双胍片(0.25 g)较普通剂量药物(0.85 g)的不良反应发生率更低^[8]。

[参 考 文 献]

- [1] International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 10th edition[EB/OL]. (2021-11-02). <https://diabetesatlas.org/atlas/tenth-edition/>.
- [2] WANG LM, PENG W, ZHAO ZP, *et al.* Prevalence and treatment of diabetes in China, 2013-2018[J]. *JAMA*, 2021, 326(24): 2498-2506.
- [3] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2020 年版)[J]. *中华糖尿病杂志*, 2021, 13(4): 315-409.
- [4] American Diabetes Association Professional Practice Committee. Classification and diagnosis of diabetes; standards of medical care in diabetes-2022[J]. *Diabetes Care*, 2022, 45(Suppl): S17-S38.
- [5] 原国家食品药品监督管理总局. 以药动学参数为终点评价指标的化学药物仿制药人体生物等效性研究技术指导原则[EB/OL]. (2016-03-18). <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/qtggtg/20160318210001725.html>.
- [6] 原国家食品药品监督管理总局. 总局关于发布仿制药参比制剂目录(第五批)的通告(2017 年第 89 号)[EB/OL]. (2017-06-09). <https://www.nmpa.gov.cn/directory/web/nmpa/xxgk/ggtg/qtggtg/20170609142901574.html>.
- [7] Nippon Shinyaku Co. Ltd. Instruction manual of metformin hydrochloride tablets (Glycoran tablets 250 mg)[EB/OL]. (2020-10). [2022-04-07]. <https://zy.yaozh.com/data/pdf/00052403.pdf>.
- [8] SUN ML, LIU HJ, LUO XD, *et al.* Bioequivalence and safety assessment of two formulations of metformin hydrochloride sustained-release tablets (yuantang[®] SR and glucophage[®] XR) under fed conditions in healthy Chinese adult subjects; an open-label, two-way crossover, sequence randomized phase I clinical trial[J]. *Drugs R&D*, 2022, 22(1): 51-60.
- [9] HUANG XM, WANG GZ, HE BB, *et al.* Bioequivalence and pharmacokinetic evaluation of two metformin hydrochloride tablets under fasting and fed conditions in healthy Chinese volunteers[J]. *Clin Pharmacol Drug Dev*, 2020, 9(8): 910-917.
- [10] 孙明利,王进,宋秀霞,等. 盐酸二甲双胍普通片和缓释片在中国健康受试者中的安全性分析[J]. *中国新药杂志*, 2020, 29(4): 399-407.

编辑:杨青/接受日期:2022-07-11