·临床研究·

盐酸二甲双胍缓释片健康人体生物等效性评价

刘广文[1],陈佳惠[1],高振月[2],张梦凡[2],李　浩[3],杨海森[1]
(1 长春中医药大学附属医院Ⅰ期临床试验研究室,长春 130012; 2 正大天晴药业集团股份有限公司,南京 210000; 3 上海熙华检测技术服务有限公司,上海 201200)

[摘要] **目的**:研究盐酸二甲双胍缓释片0.5 g·片$^{-1}$在健康人体的药动学特征,并对2种制剂的生物等效性进行评价。**方法**:空腹/餐后各36名健康受试者口服盐酸二甲双胍缓释片受试制剂和参比制剂(Glucophage® XR®),采用随机、开放、两周期、两交叉空腹/餐后状态下生物等效性试验。研究采用已验证的液相色谱-串联质谱法作为测定人血浆中二甲双胍浓度的分析方法,测定服药后48 h共14个时间点的血药浓度,计算药动学参数。**结果**:受试者空腹状态下口服受试制剂和参比制剂后,以二甲双胍的C_{max}评价受试制剂与参比制剂的生物等效性,C_{max}的几何均值比值为101.12%,90% CI为94.68% ~108.00%,个体内变异为16.36%。AUC_{0-t}的几何均值比值为100.18%,90% CI为95.13% ~105.51%,个体内变异为12.85%;$AUC_{0-\infty}$的几何均值比值为101.06%,90% CI为95.86% ~106.54%,个体内变异为13.11%。受试者餐后状态下口服受试制剂和参比制剂后,C_{max}的几何均值比值为94.45%,90% CI为90.13% ~98.97%,个体内变异为11.39%;以二甲双胍的AUC评价受试制剂与参比制剂的生物等效性,AUC_{0-t}的几何均值比值为103.21%,90% CI为100.27% ~106.24%,个体内变异为7.04%;$AUC_{0-\infty}$的几何均值比值为103.24%,90% CI为100.31% ~106.26%,个体内变异为7.01%。**结论**:2种制剂在空腹/餐后状态下均具有生物等效性,液相色谱-串联质谱(LC-MS/MS)法准确快速,为临床安全用药提供理论参考。

[关键词] 二甲双胍;液相色谱-串联质谱法;药动学
[中图分类号] R969.4　　[文献标志码] A　　[文章编号] 1003-3734(2021)05-0411-06

Bioequivalence of metformin hydrochloride sustained release tablets in healthy human conditions

LIU Guang-wen[1], CHEN Jia-hui[1], GAO Zhen-yue[2], ZHANG Meng-fan[2], LI Hao[3], YANG Hai-miao[1]
(1 *Phase* Ⅰ *Clinical Trial Research Ward, Affiliated Hospital to Changchun University of Chinese Medicine, Changchun* 130012, *China*; 2 *Chia Tai Tianqing Pharmaceutical Group Co., Ltd., Nanjing* 210000, *China*; 3 *Shanghai Xihua Testing Technology Service Co., Ltd., Shanghai* 201200, *China*)

[**Abstract**] **Objective**: To study the pharmacokinetic characteristics of metformin hydrochloride sustained-release tablets (0.5 g/tablet) in healthy volunteers, and to evaluate the bioequivalence of the two preparations. **Methods**: A randomized, open, double-period, double-crossover trial was conducted. The tested reagent and reference reagent (Glucophage® XR®) for oral metformin hydrochloride sustained release tablets were applied to 36 healthy subjects in fasting/fed state. In this clinical trial, the validated HPLC/tandem mass spectrometry method was used to determine the concentration of metformin in human plasma of 14 time intervals in 48 h. The pharmacokinetic parameters were calculated. **Results**: After the volunteers were given tested and reference preparations in fasting/

[作者简介] 刘广文,男,主治医师,主要从事药物临床试验及管理工作的研究。联系电话:(0431)86177635,E-mail: liuguangwen1109@126.com。
[通讯作者] 杨海森,女,主任医师,主要从事中药、天然药以及化药为方向的药动学研究和临床试验管理的研究。联系电话:(0431)86177635,E-mail:yhm7876@126.com。

fed state, bioequivalence was evaluated by C_{max} of metformin. The geometric mean ratio of C_{max} was 101.12%, the 90% CI was 94.68% ~108.00%, and the intra-individual variation was 16.36%. The geometric mean ratio of AUC_{0-t} was 100.18%, the 90% CI was 95.13% ~105.51%, and the intra-individual variation was 12.85%. The geometric mean ratio of $AUC_{0-\infty}$ was 101.06%, 90% CI was 95.86% ~106.54%, and intra-individual variation was 13.11%. The geometric mean ratio of C_{max} was 94.45%, the 90% CI was 90.13% ~98.97%, and the intra-individual variation was 11.39%. When the AUC of metformin was used to evaluate the bioequivalence of the tested and reference preparations, the geometric mean ratio of AUC_{0-t} was 103.21%, the 90% CI was 100.27% ~106.24%, and the intra-individual variation was 7.04%. The geometric mean ratio of $AUC_{0-\infty}$ was 103.24%, 90% CI was 100.31% ~106.26%, and intra-individual variation was 7.01%. **Conclusion**: Both preparations were bioequivalent in fasting/postprandial status. The liquid chromatography-tandem mass spectrometry (LC-MS/MS) used in this study was accurate, rapid, sensitive and precise, providing theoretical reference for clinical safe drug use.

[**Key words**] metformin; liquid chromatography-tandem mass spectrometry; pharmacokinetics

糖尿病是当前威胁人类健康的最主要非传染性疾病之一,其中 2 型糖尿病是最主要的类型[1]。盐酸二甲双胍缓释片属于双胍类降血糖药物,是肥胖及胰岛素抵抗的 2 型糖尿病患者的首选药[2-4],被确定为 2 型糖尿病的一线治疗药物和基本用药。根据原国家食品药品监督管理总局药品审评中心《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》[5] 的要求,本研究进行空腹和餐后的给药试验(一致性评价),通过 LC-MS/MS 法测定 K_2EDTA 人血浆中二甲双胍的浓度,评价国产和进口 2 种药物的生物等效性。

资料与方法

1 药品与仪器

受试药物盐酸二甲双胍缓释片,正大天晴药业集团股份有限公司生产,批号 161112102,规格:盐酸二甲双胍缓释片 0.5 g·片$^{-1}$;参比药物盐酸二甲双胍缓释片 0.5 g·片$^{-1}$(Glucophage® XR),Bristol-Myers Squibb Company 生产,批号:6A88749A,规格:0.5 g·片$^{-1}$。

LC-20AD 高效液相色谱系统,美国 Ap-plied Biosystem 公司产品,API 4000 检测器,日本岛津公司产品。

2 受试者选择

本试验方案由长春中医药大学附属医院伦理委员会批准。所有受试者均在充分知情后自愿签署知情同意书。空腹和餐后组各入选 36 例,其中空腹组有 1 例完成第一周期试验后退出,最终 35 例完成试验;餐后组 34 例完成试验。空腹组男性受试者 17 例,女性受试者 19 例,平均年龄(38.1 ±9.21)岁,体重指数(23.77 ±2.665) kg·m^{-2};餐后组男性受试者 18 例,女性受试者 16 例,平均年龄(38.8 ±10.45)岁,体重指数(23.01 ±2.456) kg·m^{-2}。

入选标准:① 试验前签署知情同意书,并对试验内容、过程及可能出现的不良反应充分了解。② 能够按照试验方案要求完成研究。③ 年龄为 18 ~65 周岁男性和女性健康受试者(包括临界值)。④ 男性受试者体重不低于 50 kg、女性受试者体重不低于 45 kg。体重指数在 18 ~28 kg·m^{-2}(包括临界值)。⑤ 健康状况:无精神异常,无心血管系统、神经系统、呼吸系统、消化系统、泌尿系统、内分泌系统及代谢异常等病史。⑥ 生命体征、体格检查、实验室检查、心电图及影像学检查正常或异常无临床意义。⑦ 通过女性血妊娠试验证明未妊娠,且受试者(包括男性受试者)自给药前 2 周至最后一次使用研究药物后 3 个月内无妊娠计划且自愿采取有效避孕措施。

排除标准:① 既往患有神经精神系统、呼吸系统、心血管系统、消化道系统、血液淋巴系统、肝肾功能不全、内分泌系统、骨骼肌肉系统疾病或其他疾病,且研究者判断该既往病史可能对药物代谢或安全性产生影响,现体征及理化检查异常有临床意义。② 有吞咽困难或任何影响药物吸收的胃肠道疾病史。③ 有晕针、晕血史者。④ 对二甲双胍及其代谢物或其辅料过敏者。⑤ 空腹血糖 >6.11 mmol·L^{-1}或者 <3.89 mmol·L^{-1},和/或有低血糖史的受试者。⑥ 在服用研究药物前 28 d 服用了任何改变肝酶活性的药物。⑦ 在服用研究药物前 14 d 内服用了任

何处方药、非处方药、任何维生素产品或中草药。⑧ 服用研究药物前 2 个月内服用过研究药品,毒品筛查阳性者或在过去 5 年内有药物滥用史或试验前 3 个月使用过毒品者。

入组受试者均符合方案中入选标准及排除标准所规定的内容,均无既往病史,无药物滥用史。入组受试者给药前检查结果均为正常或无临床意义异常,药物滥用筛查结果未见阳性。试验前 2 周内未服用任何其他药物,受试者入住病房期间均统一饮食,禁止剧烈活动,整个试验期间禁烟、禁酒、咖啡、茶等可能影响药物代谢的食物或饮料。

3 给药方案与血样采集

本试验按单中心、随机、开放、单次给药、两周期、两交叉健康人体空腹/餐后状态下给药设计。

空腹条件下入组 36 例、餐后条件下入组 34 例受试者,均随机分为 2 组,分别在空腹和餐后状态下交叉口服受试药物或参比药物盐酸二甲双胍缓释片 0.5 g·片$^{-1}$,温水 240 mL 送服,清洗 7 d 后交叉给药进行第二周期研究。每周期 PK 血样采集 d 1 服药前后 2 h 禁止饮水(高脂餐和服药饮用水除外),4 h 后进午餐,10 h 后进晚餐,中午、晚上均给标准餐,每周期的用餐计划应保持一致,给药后,由研究人员对受试者口腔进行检查,以确保药物服用。空腹组及餐后组均在给药前 0 h(60 min 内)及给药后 0.5,1,1.5,2,3,4,5,6,8,12,16,24,36,48 h 共 15 个时间点采集静脉血,每点应用 EDTA-K^2 真空抗凝采血管采集 4 mL,轻柔颠倒混匀 5 次,并置入冰浴中,以离心力约 1 700 g,离心 10 min 后,分离血浆,先存入 -40 ℃冰箱中,24 h 内转移至 -(70 ± 10) ℃冰箱储存,冷链运输至检测单位待测。

4 分析方法

4.1 色谱条件 色谱柱:Atlantis® HILIC Silica(2.1 mm × 50 mm,5 μm),Waters,柱温设置为 40 ℃;流动相 A:100% 水含 10 mmol·L^{-1}醋酸铵和 0.1% 甲酸,流动相 B:90% 乙腈含 10 mmol·L^{-1}醋酸铵和 1% 甲酸。流速:0.600 mL·min^{-1},进样量:10.0 μL。

4.2 质谱条件 电喷雾离子源(ESI),正离子模式(positive),多反应监测(MRM);3 000 V;离子源温度 500 ℃;离子源喷雾电压(IS):3 000 V;气帘气(CUR):30 psi;离子源气体 1(GS1):50 psi;离子源气体 2(GS2):50 psi;分辨率 Q1/Q3(Resolution Q1/Q3):Unit/Unit;碰撞气(CAD):6.00 unit;选择监测离子对分别是 130.100/71.100(二甲双胍)和 136.100/77.100(二甲双胍-d6);去簇电压(DP)40.00 V;入口电压(EP);碰撞能量(CE)29.00 eV;出口电压(CXP)14.00 V。

4.3 血浆样品的预处理与测定 取含药物血浆 50.0 μL,加入内标工作溶液(50.0 μL,100 ng·mL^{-1}),室温下振摇混匀约 1 min 后,加入 300 μL 的乙腈,振摇混匀至少 10 min,并在 4 000 r·min^{-1}离心 10 min,转移 50.0 μL 上清液至一干净的 96-孔聚丙烯板中,向样本中添加 450 μL 复溶液(90% 乙腈含 10 mmol·L^{-1}醋酸铵和 1% 甲酸),振摇混匀至少 10 min 后进行进行 LC-MS/MS 分析。

4.4 标准曲线储备液与内标储备液的配置 二甲双胍标准曲线储备液的配置:取适量的盐酸二甲双胍标准品,完全溶解于适量体积的 100% 甲醇中,制得二甲双胍浓度为 1.00 mg·mL^{-1}的储备溶液。精密量取适量储备液,采用空白人血浆稀释,得到浓度为 2.00,4.00,10.0,40.0,200,1 200,1 800 和 2 000 mg·mL^{-1}的标准曲线 STD8 ~ STD1 样品浓度值。内标储备液的配置:取适量的[$^2H_6$]-盐酸二甲双胍标准品,完全溶解于适量体积的 100% 甲醇中,制得二甲双胍-d6 浓度为 1.00 mg·mL^{-1}的储备溶液, -20 ℃保存,使用前用 50% 甲醇稀释为 25 ng·mL^{-1}的内标储备液。

5 数据处理

药动学参数采用 WinNonlin 7.0 版本的非房室模型(non-compartmental analysis,NCA)进行计算,包括 C_{max}, AUC_{0-t}, $AUC_{0-\infty}$, T_{max}, λ_z, $t_{1/2}$, CL/F, V_d/F, % AUC_{ex}。使用 SAS 9.4(SAS Institute, Cary, North Carolina, USA)进行统计分析、双单侧 t 检验和 90% 置信区间分析。与参比制剂比较,受试制剂 C_{max} 和 AUC_{0-t}的 90% 置信区间落在参比制剂的 80.00% ~ 125.00%,可以认为 2 种制剂的药动学主要参数无显著性差异,即生物等效。空腹和餐后状态的生物等效性试验分开进行计算[6-7]。

结 果

1 方法学评价

液相色谱-串联质谱方法学验证由上海熙华检测技术服务有限公司完成,该方法符合中华人民共和国药典《生物样品定量分析方法验证指导原则》[8]的要求。

1.1 专属性 通过测试 6 个不同来源空白基质中内源性物质对待测物分别对内标、对待测物,待测物

对内标,内标对待测物均无干扰,说明具有良好的专属性。

1.2 标准曲线与定量下限 以分析物(二甲双胍)与内标(二甲双胍-d6)的色谱峰面积比为纵坐标,用加权($W=1/x^2$)最小二乘法以血浆中分析物的质量浓度(x)与峰面积比(y)进行线性回归,二甲双胍血药浓度在 2.00 ~ 1 600 ng·mL^{-1}呈良好线性关系,最低定量下限(LLOQ)为 2.00 ng·mL^{-1},见表 1。

表 1 标准曲线参数汇总表

检测日期	批次编号	斜率(a)	截距(b)	线性拟合度(R^2)	LLOQ/ng·mL^{-1}	ULOQ/ng·mL^{-1}	拟合方程
2018 年 3 月 9 日	2	0.009 92	0.001 72	0.999 5	2.00	2 000	$y=ax+b$
2018 年 3 月 10 日	3	0.009 99	0.000 391	0.998 3	2.00	2 000	$y=ax+b$
2018 年 3 月 11 日	4	0.010 1	0.001 62	0.998 5	2.00	2 000	$y=ax+b$
2018 年 3 月 15 日	5	0.010 1	0.001 55	0.999 3	2.00	2 000	$y=ax+b$
2018 年 3 月 15 日	6	0.010 0	0.001 57	0.998 9	2.00	2 000	$y=ax+b$
2018 年 4 月 29 日	8	0.009 99	0.002 24	0.999 4	2.00	2 000	$y=ax+b$
2018 年 6 月 4 日	9	0.009 95	0.001 42	0.999 5	2.00	2 000	$y=ax+b$
平均值	—	0.010 0	0.001 50	0.999 1	—	—	—
SD	—	0.000 069 2	0.000 556	0.000 5	—	—	—
% CV	—	0.7	37.1	0.1	—	—	—
n	—	7	7	7	—	—	—

1.3 精密度和准确率 按照标准曲线储备液的操作流程,配置 6 个浓度(2.00,6.00,60.0,1 000,1 600,8 000 ng·mL^{-1})的质控样品,均按照血浆的预处理与测定进行处理和分析。分批次制备并测定 6 d 得到质控样品的浓度,计算本方法的精准度和准确率,结果见表 2。

表 2 人血浆中二甲双胍的精准度和准确度结果

准确度和精密度	精密度最大值(% CV)/%	准确度范围(与理论浓度的偏差)/%
批内精密度和准确度(除 LLOQ QC 以外的所有浓度质控)	2.9	-3.8 ~ 2.0
批内精密度和准确度(LLOQ QC)	5.8	-4.5 ~ 2.5
批间精密度和准确度(除 LLOQ QC 以外的所有浓度质控)	2.6	-3.1 ~ 0.5
批间精密度和准确度(LLOQ QC)	5.5	-1.0

1.4 提取回收率和基质效应 采用与常规质控样本(提取后样本,测试样本)同一来源(批次)的空白基质作为空白样本,提取后向空白样本提取物中添加待测物和内标制得低浓度质控样本(LQC)、中浓度质控样本(MQC)和高浓度质控样本(HQC)(每个浓度各 6 个重复),作为参比样本。测试样本为常规质控样本或者同其制备过程的样本,包含 LQC,MQC 和 HQC(每个浓度各 6 个重复)。待测物提取回收率计算:每个浓度常规质控样本(测试样本)中待测物峰面积均值除以同浓度参比样本中待测物峰面积均值。提取的样品中,高浓度待测物提取回收率均值 93.3%,变异系数 2.1%,中浓度待测物提取回收率均值 94.2%,变异系数 1.9%,低浓度测物提取回收率均值 92.9%,变异系数 3.0%,内标提取回收率均值 91.3,内标提取回收率的变异系数 9.5%。

将常规基质、溶血基质及高脂基质作为空白样本,提取后向该空白样本提取物中添加待测物和内标制得 LQC,MQC 和 HQC 作为测试样本。制备与上述测试样本(LQC,MQC 及 HQC)具有相同理论浓度的纯溶液(待测物及内标)作为参比溶液(每个浓度各 3 个重复)。内标归一化基质效应因子计算:每个浓度每个来源(批次)基质的测试样本中待测物(或者内标)峰面积除以同浓度参比溶液中待测物(或者内标)峰面积均值得到待测物(或者内标)的基质效应因子,每个浓度每个来源(批次)基质的测试样本中待测物基质效应因子除以其内标基质效应因子得内标归一化基质效应因子。内标归一化基质效应接受标准:每个浓度内标归一化基质效应因子变异系数不超过 15.0%。6 个不同来源基质配制的低、中、高质量浓度的分析物经内标归一化的基质因子的平均值分别为 1.01,0.990,0.995,分析物经内标归一化的基质因子的 RSD% 分别为 2.3%,

1.0%,1.2%,均满足 RSD 不超过 15% 的接受标准,表明无明显基质效应。

1.5 稳定性 低、高质控样品在室温放置 26 h,-20 ℃冷冻放置 49 d,-20 ℃连续 5 次冻融循环,-80 ℃连续 5 次冻融循环,稳定性样品在 -20 ℃条件下储存 49 d 和 85 d 及 -80 ℃条件下储存 49 d 和 85 d 后进行测试分析,结果表明样品浓度与 0 h 数据相比,偏差均小于 15%,说明具有良好的稳定性。

2 药动学参数

空腹状态下 36 例健康受试者口服受试制剂或参比制剂后,不同时点测定的平均血药浓度-时间曲线见图 1。餐后状态下 34 例受试者口服受试制剂或参比制剂后,不同时点测定的平均血药浓度-时间曲线见图 2。

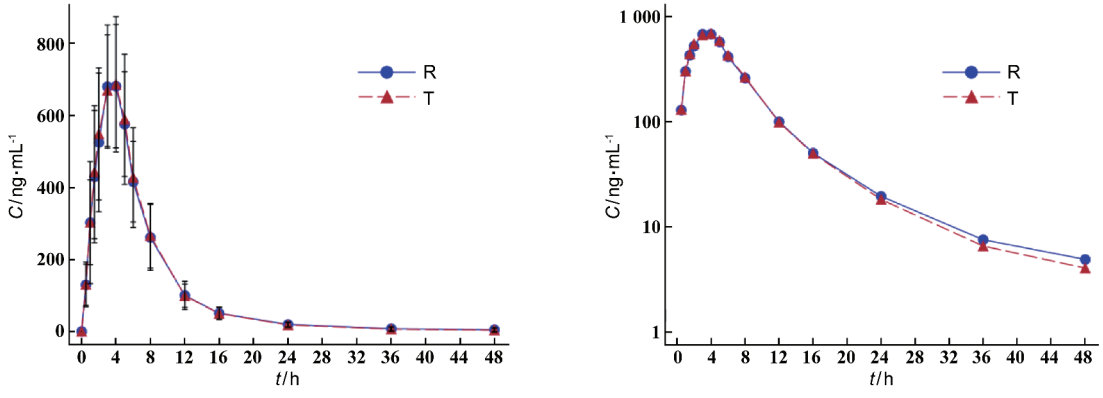


图 1 空腹状态下受试者口服二甲双胍缓释片受试制剂和参比制剂后平均血药浓度-时间曲线图

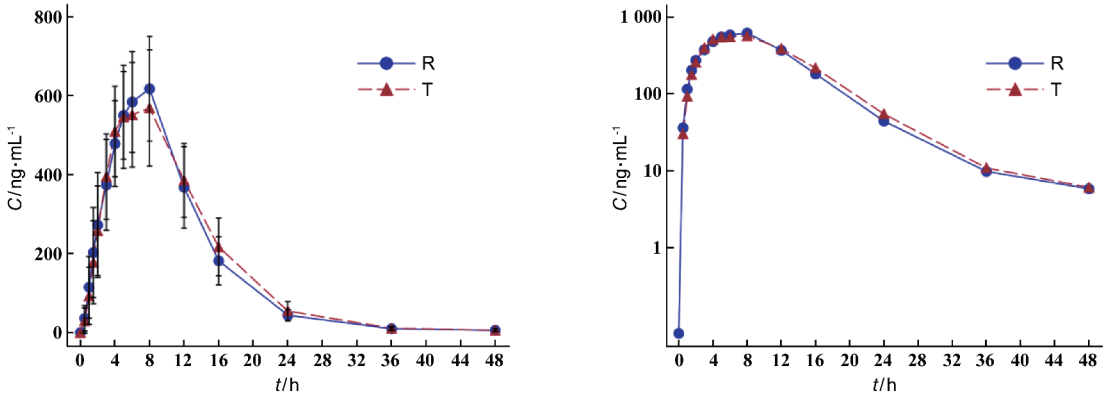


图 2 高脂餐后状态下受试者口服二甲双胍缓释片受试制剂和参比制剂后平均血药浓度-时间曲线图

3 生物等效性评价

3.1 空腹 受试者空腹状态下口服受试制剂和参比制剂后,以二甲双胍的 C_{max} 评价受试制剂与参比制剂的生物等效性,C_{max},AUC_{0-t},$AUC_{0-\infty}$ 经对数转换后几何均值比值的 90% 置信区间为 94.68% ~ 108.00%,95.13% ~ 105.51%,95.86% ~ 106.54%。方差分析结果显示序列、周期、制剂对 C_{max},AUC_{0-t},$AUC_{0-\infty}$ 均无显著影响($P>0.05$);个体间存在差异见表 3。按照生物等效性判定标准,可判定 2 种制剂生物等效[9]。

表 3 空腹状态下生物等效性分析-主要终点药动学参数

参数	n	几何均值				P 值					
		受试制剂(T)	参比制剂(R)	Ratio/%(T vs. R)	Ratio 90% CI/%	序列	周期	个体	制剂	个体内变异/%	把握度/%
C_{max}/ng·mL^{-1}	35	731.989 5	723.866 5	101.12	(94.68,108.00)	0.998	0.648	<0.001	0.776	16.36	99.99
AUC_{0-t}/ng·h·mL^{-1}	35	4 970.263 4	4 961.159 9	100.18	(95.13,105.51)	0.473	0.801	<0.001	0.953	12.85	100.00
$AUC_{0-\infty}$/ng·h·mL^{-1}	35	5 108.110 4	5 054.533 4	101.06	(95.86,106.54)	0.477	0.485	<0.001	0.738	13.11	100.00

3.2 餐后 受试者餐后状态下口服受试制剂和参比制剂，以二甲双胍的 C_{max} 评价受试制剂与参比制剂的生物等效性，C_{max}，AUC_{0-t}，$AUC_{0-\infty}$ 经对数转换后几何均值比值的 90% 置信区间为 90.13% ~98.97%，100.27% ~106.24%，100.31% ~106.26%。方差分析结果显示序列、周期对 C_{max}，AUC_{0-t}，$AUC_{0-\infty}$ 均无显著影响（$P>0.05$）；制剂对 C_{max} 有影响，对 AUC_{0-t}，$AUC_{0-\infty}$ 均无显著影响（$P>0.05$），个体间存在差异，见表 4。按照生物等效性判定标准，可判定 2 种制剂生物等效。

表 4 餐后状态下生物等效性分析-主要终点药动学参数

参数	n	几何均值				P 值					
		受试制剂（T）	参比制剂（R）	Ratio/%（T vs. R）	Ratio 90% CI/%	序列	周期	个体	制剂	个体内变异/%	把握度/%
C_{max}/ng·mL^{-1}	34	602.980 8	638.429 3	94.45	(90.13,98.97)	0.159	0.300	<0.001	0.047	11.39	100.00
AUC_{0-t}/ng·h·mL^{-1}	34	7 503.828 6	7 270.207 0	103.21	(100.27,106.24)	0.120	0.077	<0.001	0.073	7.04	100.00
$AUC_{0-\infty}$/ng·h·mL^{-1}	34	7 558.242 8	7 321.173 6	103.24	(100.31,106.26)	0.119	0.075	<0.001	0.070	7.01	100.00

4 安全性评价

试验期间所有受试者一般情况良好，生命体征平稳。空腹组 36 例受试者中有 12 例发生不良事件共计 16 例次（含 1 例严重不良事件，受试制剂 7 例次，参比制剂 8 例次，服药前 1 例次），严重不良事件 1 例（妊娠事件），其中严重不良事件采取措施为人工流产术，其余 15 例次不良事件均未经治疗而恢复正常，试验结果显示，受试制剂与参比制剂安全性均较好。餐后组 34 例受试者中，有 9 例受试者在试验期间出现不良事件，不良事件共计 12 例次（受试制剂 4 例次，参比制剂 8 例次），无严重不良事件，不良事件均未经治疗而恢复正常，试验结果显示，受试制剂与参比制剂安全性均较好。

讨 论

本次盐酸二甲双胍缓释片在空腹和餐后状态下口服 0.5 g·片$^{-1}$受试制剂和参比制剂后药动学特点显示，受试制剂和参比制剂空腹试验及餐后试验药动学变化趋势相同，食物对药物的 C_{max} 无影响，食物可增加药物的 AUC，增幅约 50%，其受试制剂安全性良好，2 种制剂在空腹和餐后状态下均具有生物等效性。本研究采用液相色谱-串联质谱法测定 K_2EDTA 人血浆中二甲双胍浓度，该生物分析方法采用蛋白沉淀法对样品进行前处理，在多反应监测模式下，基于电喷雾电离技术，采用高效液相色谱-串联质谱法分析测定样品浓度。LC-MS/MS 方法具有高选择性、高灵敏度，为测定生物样品中二甲双胍含量的最佳方法，此方法适于广泛应用。

[参 考 文 献]

[1] 门鹏，顾歆纯，翟所迪. 基于中文文献的盐酸二甲双胍仿制药一致性评价[J]. 临床药物治疗杂志，2016，14(4)：30 - 34.

[2] 陈莉，张鑫，陆兴，等. 盐酸二甲双胍在中国健康受试者的生物等效性研究[J]. 中国临床药理学杂志，2019，35(9)：854 - 857.

[3] 姚宇峰，王美琪，祝晨蔯，等. 基于网络药理学的六味地黄丸缓解二甲双胍所致腹泻的作用机制[J]. 今日药学，2020，30(11)：751 - 758，766.

[4] 孙黎，姚晓东，王玉洪，等. 国产盐酸二甲双胍片与国际公认参比制剂溶出度比较[J]. 中国现代应用药学，2020，37(5)：577 - 581.

[5] FDA. Draft guidance on met-formin hydrochloride [EB/OL]. (2008 - 07 - 01)[2018 - 10 - 22]. https://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidance Compliance Regulatory Information/Guidances/UCM088672.pdf.

[6] 赵春杰，董娥，李欢欣. 替硝唑片的相对生物利用度及其生物等效性评价[J]. 沈阳药科大学学报，2003，20(4)：241 - 244.

[7] 陈伟力，李雪宁，徐红蓉，等. 国产与进口二甲双胍片剂人体生物等效性[J]. 中国临床药学杂志，2003，12(1)：19 - 21.

[8] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典[S]. 2015 版. 四部. 北京：中国医药科技出版社，2015：363 - 368.

[9] 刘龙，佟媛旭，王进，等. 盐酸二甲双胍缓释片在中国健康受试者中的生物等效性研究[J]. 中国临床药理学杂志，2019，35(6)：520 - 523.

编辑：杨青/接受日期：2020 - 05 - 22