

盐酸二甲双胍缓释片的人体生物等效性研究

胡朝英¹, 郜丹¹, 宋岩¹, 李想¹, 李林¹, 唐洋明², 李庆洋², 张兰^{1*}

1. 首都医科大学宣武医院药学部, I期临床研究中心, 国家老年疾病临床医学研究中心, 北京 100053

2. 深圳瀚宇药业有限公司, 广东 深圳 518057

摘要: 目的 评价中国健康受试者空腹和餐后状态下单次口服盐酸二甲双胍缓释片的生物等效性。方法 采用单剂量、随机、开放、两制剂、两周期、交叉对照的试验设计, 健康受试者每周期在空腹或餐后状态下口服盐酸二甲双胍缓释片受试制剂和参比制剂500 mg。采用经验证的液相色谱-串联质谱(LC-MS/MS)法测定二甲双胍的血浆浓度, 使用Phoenix WinNonlin 8.0 计算药动学参数并用SAS 9.4软件进行生物等效性评价。结果 空腹状态下, 受试制剂和参比制剂中二甲双胍 $C_{\max}$ 分别为 (733.00 ± 178.25) 、 (665.80 ± 146.58) ng·mL⁻¹, $AUC_{0 \sim t}$ 分别为 $(4\,848.60 \pm 1\,204.80)$ 、 $(4\,743.00 \pm 1\,104.34)$ h·ng·mL⁻¹, $AUC_{0 \sim \infty}$ 分别为 $(4\,940.70 \pm 1\,219.48)$ 、 $(4\,832.58 \pm 1\,093.55)$ h·ng·mL⁻¹。餐后状态下, 受试制剂和参比制剂中二甲双胍 $C_{\max}$ 分别为 (519.10 ± 92.55) 、 (475.50 ± 65.88) ng·mL⁻¹, $AUC_{0 \sim t}$ 分别为 $(5\,989.20 \pm 1\,112.01)$ 、 $(5\,946.50 \pm 1\,094.81)$ h·ng·mL⁻¹, $AUC_{0 \sim \infty}$ 分别为 $(6\,052.20 \pm 1\,118.35)$ 、 $(6\,049.80 \pm 1\,062.28)$ h·ng·mL⁻¹。受试制剂和参比制剂二甲双胍 $C_{\max}$ 、 $AUC_{0 \sim t}$ 和 $AUC_{0 \sim \infty}$ 几何均值比的90%置信区间均在80.00%~125.00%的生物等效性范围内。结论 盐酸二甲双胍缓释片受试制剂和参比制剂在空腹和餐后状态下均具有生物等效性。

关键词: 盐酸二甲双胍缓释片; 生物等效性; 药动学; LC-MS/MS

中图分类号: R969.1 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2022)01-0078-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2022.01.009

Bioequivalence study of Metformin Hydrochloride Extended-Release Tablets under fasting and fed conditions in healthy subjects

HU Chaoying¹, GAO Dan¹, SONG Yan¹, LI Xiang¹, LI Lin¹, TANG Yangming², LI Qingyang², ZHANG Lan¹

1. Department of Pharmacy, Phase I Clinical Trial Center, Xuanwu Hospital Capital Medical University, National Clinical Research Center for Geriatric Diseases, Beijing 100053, China

2. Hybio Pharmaceutical Co., Ltd, Shenzhen 518057, China

Abstract: Objective To evaluate the pharmacokinetics and bioequivalence of Metformin Hydrochloride Extended-Release Tablets under fasting and fed conditions in Chinese healthy subjects. **Methods** This was a randomized, open-label, double-sequence, two-period, crossover designed study, and healthy subjects enrolled and administrated a single dose of 500 mg test and reference Metformin Hydrochloride Extended-Release Tablets in each period under fasting or fed condition. The plasma concentrations of metformin were determined by a validated LC-MS/MS method. The pharmacokinetic parameters were calculated with WinNonlin 8.0 and the bioequivalence was evaluated through SAS 9.4 software. **Results** In the fasting condition, the major pharmacokinetic parameters of metformin of test and reference formulations were as follows, $C_{\max}$ were (733.0 ± 178.25) and (665.8 ± 146.58) ng·mL⁻¹, $AUC_{0 \sim t}$ were $(4\,848.60 \pm 1\,204.80)$ and $(4\,743.00 \pm 1\,104.34)$ h·ng·mL⁻¹, $AUC_{0 \sim \infty}$ were $(4\,940.70 \pm 1\,219.48)$ and $(4\,832.60 \pm 1\,093.55)$ h·ng·mL⁻¹, respectively. Subjects administrated test and reference formulations in fed condition had $C_{\max}$ of (519.10 ± 92.55) and (475.50 ± 65.88) ng·mL⁻¹, $AUC_{0 \sim t}$ of $(5\,989.20 \pm 1\,112.01)$ and $(5\,946.50 \pm 1\,094.81)$ h·ng·mL⁻¹, $AUC_{0 \sim \infty}$ of $(6\,052.20 \pm 1\,118.35)$ and $(6\,049.80 \pm 1\,062.28)$ h·ng·mL⁻¹, respectively. The 90% confidence intervals of geometric mean ratios were all within the

收稿日期: 2021-06-19

基金项目: 国家“重大新药创制”科技重大专项(2017ZX09101001-002-044); 北京市医院管理中心“登峰”计划专项经费资助项目(DFL20190803); 首都科技领军人才项目(Z191100006119017)

第一作者: 胡朝英(1983-), 女, 副主任药师, 药理学博士, 主要从事临床药理学和神经药理学研究。Tel: (010)83199073 E-mail: hucarol@126.com

*通信作者: 张兰, 博士生导师, 教授。Tel: (010)83199071 E-mail: xwzhanglan@126.com

bioequivalence range of 80.00%—125.00%. **Conclusion** The test formulation of Metformin Hydrochloride Extended-Release Tablets was bioequivalent to the reference product both under fasting and fed conditions.

Key words: Metformin Hydrochloride Extended-Release Tablets; pharmacokinetic; bioequivalence; LC-MS/MS

二甲双胍(metformin),化学名为1,1-二甲基双胍,是临床常用的双胍类口服降血糖药物^[1-2]。二甲双胍可抑制肝脏糖原的异生而减少内源性葡萄糖的生成,并增加肌肉对外周葡萄糖的摄取和利用,从而改善胰岛素抵抗,还可以延缓肠道对葡萄糖的吸收;但无促进脂肪合成作用,对正常人的血糖也无影响^[2-3]。临床上主要适用于单纯饮食控制及体育锻炼治疗无效的2型糖尿病,特别是肥胖的2型糖尿病患者;可以和磺酰脲类降血糖药合用,具协同降血糖的作用^[2-3]。

盐酸二甲双胍缓释片由默克公司首先研发,商品名为格华止®缓释片(Glucophage®XR,规格为500 mg),于2003年在中国上市。盐酸二甲双胍缓释片口服后由胃肠道吸收,健康成人单次口服500 mg原研制剂,二甲双胍血药浓度达峰时间($t_{\max}$)在4~8 h,血药峰浓度($C_{\max}$)约为600 ng·mL⁻¹;二甲双胍与血浆蛋白结合率很低,血浆平均消除半衰期约6.2 h,约90%以原型药物随尿液在24 h内排泄^[4-5]。

至2017年我国糖尿病患病率已上升至11.2%,患病总人数达1.298亿,且存在继续升高的趋势^[6]。二甲双胍是《中国2型糖尿病防治指南(2020版)》推荐的一线治疗药物,临床对盐酸二甲双胍缓释片的用药需求巨大。本研究的受试制剂在完成临床前药理学一致性研究的基础上开展人体生物等效性试验,以期国内糖尿病患者提供安全有效、质量可靠、价格低廉的备选药物。

1 材料与方法

1.1 药品

受试制剂(T):盐酸二甲双胍缓释片,深圳瀚宇药业有限公司生产,规格:500 mg,批号:011820170301;参比制剂(R):Glucophage XR®, Bristol-Myers Squibb Company生产,规格:500 mg,批号:5B82405;二甲双胍对照品(质量分数98%,批号:1-MJS-112-1,生产厂家Toronto Research Chemicals Inc.);内标二甲双胍对照品-d6(质量分数100%,批号:1147-002A4,生产厂家TLC Pharmaceutical Standards)。

1.2 仪器

Shimadzu LC-20AD 高效液相色谱仪(日本岛津);Sciex API4000 三重四级杆串联质谱仪、

Analyst 1.6.3 数据处理软件(美国应用生物系统公司)。

1.3 受试者

空腹试验入组25例健康受试者,平均年龄为(27.80±6.13)岁,平均体质量为(64.60±9.49)kg,平均身高为(163.80±8.05)cm,平均体质指数为(23.99±2.13)kg·m⁻²,1例受试者在给药前退出,其余受试者随机分为TR和RT两组,每组12例。餐后试验入组26例健康受试者,平均年龄为(28.20±7.16)岁,平均体质量为(65.30±8.69)kg,平均身高为(165.3±10.2)cm,平均体质指数为(23.87±2.34)kg·m⁻²,2例受试者在给药前退出,其余受试者随机分为TR和RT两组,每组12例。所有入组的受试者既往无心、肝、肾、消化道、呼吸系统、内分泌系统、血液系统、神经系统、免疫系统、心血管系统、精神异常及先天性代谢异常等病史,非过敏体质且无研究药物过敏史,无梅毒、人类免疫缺陷病毒和肝炎病毒感染,体格检查、生命体征、心电图、胸片和实验室检查正常或异常无临床意义。最近3个月内参加临床试验或献血,以及嗜烟、嗜酒者和试验前2周内曾服用过各种药物者均不能入选。本研究通过首都医科大学宣武医院伦理委员会的批准(临药审[2017]015号),试验前全体受试者均签署知情同意书。

1.4 给药方法及样品采集

本试验采用单剂量、随机、开放、两制剂、两周期、交叉对照的试验设计^[7-9],受试者于每周期给药前1 d入住I期病房,给药前禁食至少10 h,两周期期间清洗期为5 d。试验当天早上,受试者在空腹状态下或开始进食高脂高热量餐^[7, 10]后30 min,按随机表单次口服受试制剂或参比制剂500 mg,用240 mL 20%糖水送服。受试者服药前及服药后1 h内禁止饮水,服药后4、10 h提供统一清淡饮食。每周于给药前(0 h)和给药后0.5、1.0、2.0、3.0、3.5、4.0、4.5、5.0、5.5、6.0、7.0、8.0、10.0、12.0、24.0、36.0、48.0 h采集静脉血3 mL,血样采集后1 h内在2~8 °C、2 000×g条件下离心10 min,分离的血浆保存于-80 °C冰箱中待测。

1.5 生物分析方法

方法学开发验证^[11]与生物样本测定均由深圳

瀚宇药业有限公司委托上海药明康德新药开发有限公司完成。

1.5.1 色谱条件 色谱柱 Waters Atlantis HILIC Silica (50 mm×2.1 mm, 5 μm); 流动相 A: 含 0.5% 甲酸和 10 mmol 乙酸铵的水溶液, 流动相 B: 含 0.5% 甲酸和 10 mmol 乙酸铵的 95% 乙腈溶液; 体积流量: 0.65 mL·min⁻¹; 洗脱程序: 梯度洗脱 (0~1.30 min, 5.0%A; 1.30~2.81 min, 50.0%A; 2.81~3.40 min, 5%A; 柱温 40 °C; 自动进样器温度: 4 °C, 进样体积为 10.0 μL。

1.5.2 质谱条件 电喷雾离子源 (ESI), 正离子多离子反应监测 (MRM) 扫描分析, 气帘气 30 psi (206.85 kPa), 离子源气体 1: 20 psi (137.90 kPa), 离子源气体 2: 20 psi (137.90 kPa), 离子源气压 5 000 V, 离子源温度 350 °C。二甲双胍和内标二甲双胍-d6 的停留时间均为 200 ms, 碰撞能分别为 29.00、19.00 eV, 离子通道分别为 m/z 130.1→71.1 和 m/z 136.1→77.1。

1.6 血浆样品处理

向 96 孔板中加入 50.0 μL 的样品 (标准曲线样品、质控样品、空白样品、待测生物样品); 对于空白基质中加入化合物 (不加内标) 至定量上限浓度的样品, 加入定量上限浓度标准曲线样品 50.0 μL; 除空白样品、不含内标的定量上限样品外的所有样品中加入 50.0 μL 内标工作溶液 [100 ng·mL⁻¹ 二甲双胍-d6 的 12.5 mmol 乙酸铵和 0.625% 甲酸的乙腈溶液 (乙腈-纯化水, 19:21)]; 对于双空白样品和不含内标的定量上限样品中, 加入 50.0 μL 0.625% 甲酸在含 12.5 mmol 乙酸铵的乙腈-水 (19:21) 溶液。将 96 孔板振摇约 1 min, 向所有样品孔中加入 300 μL 含 0.5% 甲酸和 10 mmol 乙酸铵的 95% 乙腈溶液。将 96 孔板密封, 在摇板机上摇约 10 min 使充分混匀。将 96 孔板在室温条件下以 4 000 r·min⁻¹ 离心 10 min, 再将 100 μL 上清液转移至干净的 96 孔板中, 所有样品加入 300 μL 含 0.5% 甲酸和 10 mmol 乙酸铵的 95% 乙腈溶液后充分混合, 封板, 已备进样。

1.7 统计学处理

血药浓度数据采用 Phoenix WinNonlin 8.0 软件非房室模型计算药动学参数, 并采用 SAS9.4 软件进行统计分析。将主要药动学参数 $C_{\max}$ 、 $AUC_{0\sim t}$ 及 $AUC_{0\sim\infty}$ 在进行对数转换后, 以分组、给药、周期为固定变量, 受试者为随机变量, 对 $AUC_{0\sim t}$ 、 $AUC_{0\sim\infty}$ 和 $C_{\max}$ 进行多因素方差分析 (ANOVA), 对 $t_{\max}$ 采用非

参数 Wilcoxon 符号秩和检验进行评价^[7]。计算受试制剂/参比制剂 (T/R) $AUC_{0\sim t}$ 、 $AUC_{0\sim\infty}$ 和 $C_{\max}$ 的几何均值比值和 90% 置信区间, 如果 90% 置信区间均在 80.00%~125.00% 的范围内, 则可确认为两制剂生物等效。

2 结果

2.1 方法学考察结果

血浆中二甲双胍分析测定方法的线性范围为 2.00~1 500 ng·mL⁻¹。高质量浓度 (1 080 ng·mL⁻¹)、中质量浓度 (700 ng·mL⁻¹)、几何均值质控质量浓度 (60 ng·mL⁻¹)、低质量浓度 (6.00 ng·mL⁻¹)、定量下限 (2.00 ng·mL⁻¹) 5 个质量浓度水平的质控样品检测结果的批内和批间精密度均小于 10.3%, 检测准确度为 90.0%~106.0%; 待测物二甲双胍内标校正的提取回收率为 100.7%~109.4%。血浆中的内源性物质不干扰二甲双胍和内标的测定, 二甲双胍血浆样品在室温下放置 49.3 h 稳定性良好、RSD≤3.5%, 在 -20 °C/-80 °C 条件下 4 次冻融循环稳定性良好、RSD≤14.4%, 在 -20 °C/-80 °C 条件下长期冰冻 446 d 稳定性良好、RSD≤6.4%; 血浆样品处理后的上清液在 4 °C 自动进样器中放置 57.2 h 稳定性良好、RSD≤5.7%; 基质效应、残留均不影响血浆中二甲双胍的准确定量; 符合生物样品分析方法接受标准。

2.2 平均血药浓度-时间曲线

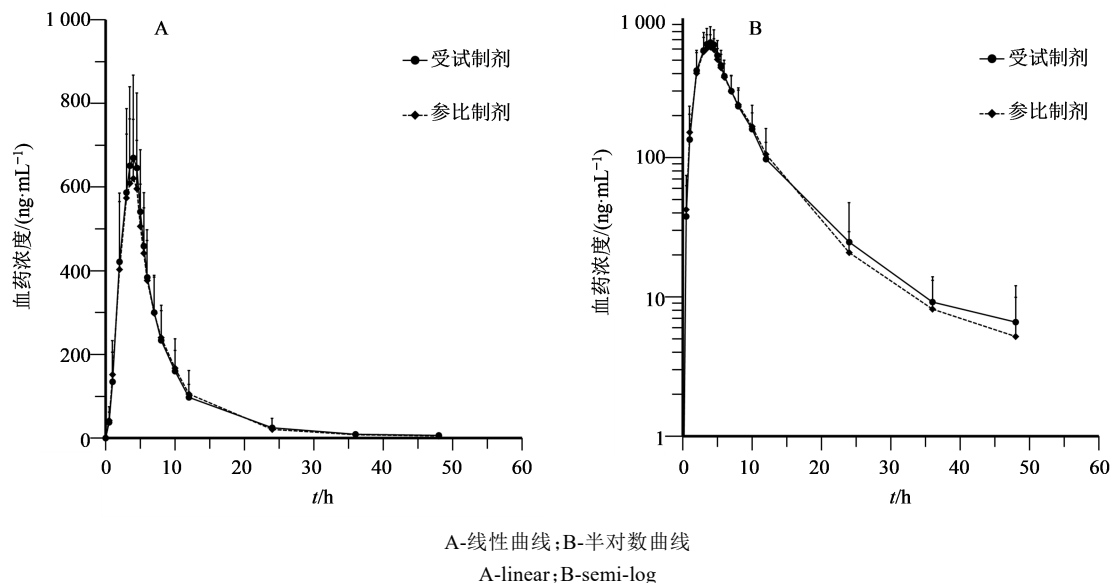
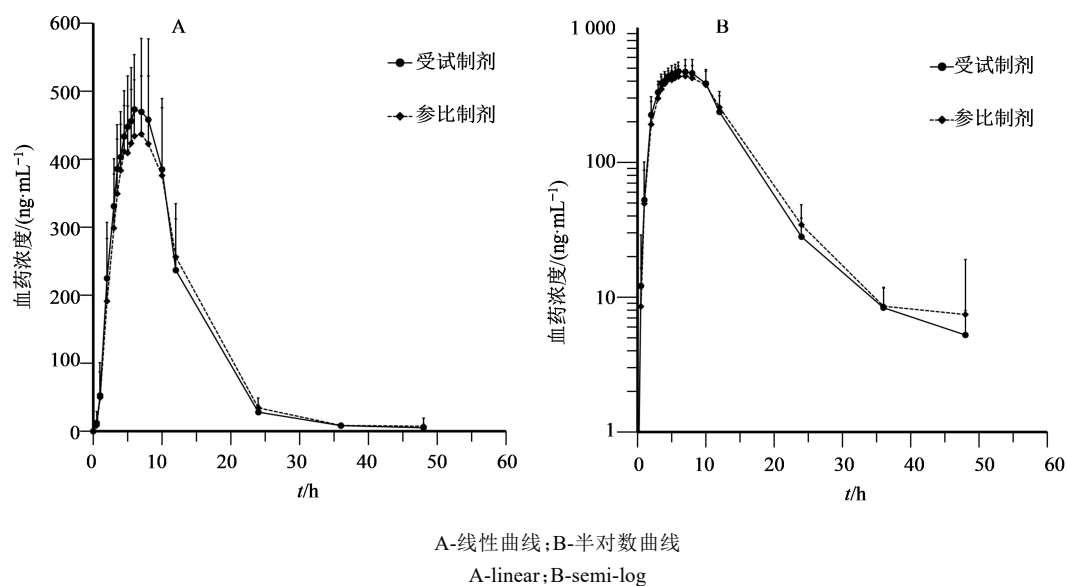
健康受试者空腹状态下单次口服试验药物后, 二甲双胍吸收迅速; 高脂肪高热量餐可降低二甲双胍的吸收速度。空腹和餐后状态下, 受试制剂和参比制剂二甲双胍的药时曲线均相似, 空腹给药血药浓度-时间曲线见图 1, 餐后给药血药浓度-时间曲线见图 2。

2.3 药动学参数

健康受试者空腹或餐后单次口服盐酸二甲双胍缓释片参比制剂或受试制剂后, 二甲双胍的药动学参数见表 1。

2.4 生物等效性分析

纳入空腹给药试验的 25 例受试者中, 有 1 例受试者在第一周期给药前退出, 共 24 例受试者完成两周期试验并全部纳入生物等效性分析集。纳入餐后给药试验的 26 例受试者, 有 2 例在第一周期给药前退出, 共 24 例受试者完成了全部两周期的给药并全部纳入生物等效性分析集。健康受试者空腹或餐后单次口服盐酸二甲双胍缓释片受试制剂和参比制剂的生物等效性评价结果见表 2, 生物等效性

图1 空腹状态下二甲双胍的血药浓度-时间曲线 ($\bar{x} \pm s, n=24$)Fig. 1 Plasma concentration-time profiles of metformin under fasting condition ($\bar{x} \pm s, n=24$)图2 餐后状态下二甲双胍的血药浓度-时间曲线 ($\bar{x} \pm s, n=24$)Fig. 2 Plasma concentration-time profiles of metformin under fed condition ($\bar{x} \pm s, n=24$)

的各主要因素的方差分析结果见表3。结果显示受试制剂与参比制剂的 $C_{\max}$ 、 $AUC_{0 \sim t}$ 和 $AUC_{0 \sim \infty}$ 几何均值比的90%置信区间均在80.00%~125.00%范围内。因此,受试制剂和参比制剂具有生物等效性。

2.5 安全性评价

受试者试验前后血生化、尿常规、血常规、凝血功能、生命体征和心电图检查,均未观察到有临床意义的异常改变。空腹试验组有2例受试者发生2例次不良事件,均判断为与试验药物可能无关;餐后组共有6例受试者发生8例次不良事件,其中与

试验药物有关的为7例次,主要为腹泻、恶心、腹痛、肠功能紊乱、皮疹、头痛,与该药物已知的不良反应类别基本一致^[11-12]。所有不良事件均随访至恢复,未发生非预期的或严重的不良反应。

3 讨论

根据既往文献报道和前期预试验,获得空腹给药二甲双胍的药动学参数的个体间变异在15%~25%范围内^[11-12];食物可延迟药物的吸收速度但增加吸收程度,预期对药动学参数的个体内变异没有显著影响;结合美国食品药品监督管理局(FDA)关于盐

表1 二甲双胍健康受试者体内药动学参数

Table 1 Pharmacokinetic parameters of metformin in healthy subjects

参数	单位	空腹($n=24$)			餐后($n=24$)		
		受试制剂	参比制剂	P 值	受试制剂	参比制剂	P 值
$t_{\max}^*$	h	4(3,5)	4(3,5.5)	—	7(4,8)	7(3.5,10)	—
$C_{\max}$	ng·mL ⁻¹	733.0±178.3	665.8±146.6	0.160 2	519.1±92.6	475.5±65.9	0.066 5
$AUC_{0\sim t}$	h·ng·mL ⁻¹	4 848.6±1 204.8	4 743.0±1 104.3	0.677 6	5 989.2±1 112.1	5 946.5±1 094.8	0.816 8
$AUC_{0\sim\infty}$	h·ng·mL ⁻¹	4 940.7±1 219.5	4 832.6±1 093.6	0.672 5	6 052.2±1 118.4	6 049.8±1 062.3	0.989 6
$t_{1/2}$	h	8.3±4.5	8.8±6.6	0.744 6	7.3±3.8	7.0±3.0	0.731 5

*中位数(最小值,最大值)

*median (minimum value, maximum value)

表2 盐酸二甲双胍缓释片受试制剂和参比制剂的生物等效性分析结果

Table 2 Bioequivalence analysis results of test preparation and reference preparation of metformin hydrochloride sustained release tablets

状态	参数	单位	几何平均值			90%CI/%	把握度/%
			受试制剂	参比制剂	(受试制剂/参比制剂)/%		
空腹 ($n=24$)	$C_{\max}$	ng·mL ⁻¹	712	649	109.63	100.60~119.47	81.4
	$AUC_{0\sim t}$	h·ng·mL ⁻¹	4 714	4 615	102.15	93.52~111.56	98.3
	$AUC_{0\sim\infty}$	h·ng·mL ⁻¹	4 807	4 708	102.10	93.69~111.28	98.7
餐后 ($n=24$)	$C_{\max}$	ng·mL ⁻¹	512	471	108.59	103.64~113.78	>99.9
	$AUC_{0\sim t}$	h·ng·mL ⁻¹	5 885	5 842	100.74	94.58~107.29	>99.9
	$AUC_{0\sim\infty}$	h·ng·mL ⁻¹	5 948	5 953	99.92	93.88~106.36	>99.9

表3 生物等效性的主要因素方差分析

Table 3 Analysis of variance of main factors of bioequivalence

参数	P 值(空腹)			P 值(餐后)		
	序列	周期	制剂	序列	周期	制剂
$\ln C_{\max}$	0.346	0.959	0.080	0.276	0.843	0.006
$\ln AUC_{0\sim t}$	0.071	0.698	0.683	0.154	0.462	0.843
$\ln AUC_{0\sim\infty}$	0.072	0.673	0.682	0.103	0.387	0.983

酸二甲双胍缓释片BE研究的指导原则^[9],本研究采用《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》推荐的两周期、两序列、交叉对照的试验设计^[7]。假定制剂间差异为5%,在显著性水平为0.05,把握度为90%,按照16%的个体内变异计算样本量,至少需要获得18例有效数据。考虑约20%的可能脱落或剔除,综合考虑化学药物制剂人体生物利用度和生物等效性研究技术指导原则^[8],最终确定空腹和餐后试验各纳入24例受试者,少于既往文献报道和近年来国内其他盐酸二甲双胍缓释片生物等效性试验纳入的病例数^[11-14]。

本研究餐后给药状态下,二甲双胍的吸收程度

较空腹给药有所提高,吸收速度延迟约1倍。本研究获得的二甲双胍药动学参数和参比制剂既往报道基本一致^[11-12],但和近几年国内文献报道略有差异^[13-14],可能是由于选择了不同制剂工艺的参比制剂。本研究获得的参比制剂 $C_{\max}$ 的变异系数为22.02%(空腹给药)和13.85%(餐后给药),AUC的变异系数在17.56%~23.28%,与文献报道接近^[1],说明本试验设计科学合理、质量控制严格,试验结果可靠;受试者例数满足统计学要求,证实盐酸二甲双胍缓释片受试制剂和参比制剂具有生物等效性。

目前,国家药品监督管理局药品审评中心临床试验注册平台已有46家制药企业登记了盐酸二甲双胍缓释片的生物等效性正式试验,其中21个仿制制剂获得批准,并已纳入第三批国家药品带量采购^[15];本研究中的受试制剂已于2020年7月9日通过仿制药一致性评价^[16],可为国内患者提供质量可靠、价格低廉的药物选择。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Howlett H C, Bailey C J. A risk-benefit assessment of metformin in type 2 diabetes mellitus [J]. Drug Saf, 1999,

- 20(6): 489-503.
- [2] Sanchez-Rangel E, Inzucchi S E. Metformin: clinical use in type 2 diabetes [J]. *Diabetologia*, 2017, 60(9): 1586-1593.
 - [3] Rena G, Hardie D G, Pearson E R. The mechanisms of action of metformin [J]. *Diabetologia*, 2017, 60(9): 1577-1585.
 - [4] Scheen A J. Clinical pharmacokinetics of metformin [J]. *Clin Pharmacokinet*, 1996, 30(5): 359-371.
 - [5] Tucker G T, Casey C, Phillips P J, et al. Metformin kinetics in healthy subjects and in patients with diabetes mellitus [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 1981, 12(2): 235-246.
 - [6] Li Y Z, Teng D, Shi X G, et al. Prevalence of diabetes recorded in mainland China using 2018 diagnostic criteria from the American Diabetes Association: National cross sectional study [J]. *BMJ*, 2020, 369: m997.
 - [7] 国家药品监督管理局药品审评中心. 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 [EB/OL]. (2016-03-18) [2021-03-16]. <https://www.nmpa.gov.cn/directory/web/nmpa/xxgk/ggtg/qtggtg/20160318210001725.html>.
Center for Drug Evaluation of National Medical Product Administration. Guideline on Bioequivalence Studies with Pharmacokinetic Endpoints for Generic Chemical Drugs [EB/OL]. (2016-03-18) [2021-03-16]. <https://www.nmpa.gov.cn/directory/web/nmpa/xxgk/ggtg/qtggtg/20160318210001725.html>.
 - [8] 国家药品监督管理局药品审评中心. 化学药物制剂人体生物利用度和生物等效性研究技术指导原则 [EB/OL]. (2005-03-18) [2021-03-16]. <https://www.nmpa.gov.cn/wwwroot/gsz05106/08.pdf>.
Center for Drug Evaluation of National Medical Product Administration. Guideline for Human Bioavailability and Bioequivalence of Chemical Pharmaceutical Products [EB/OL]. (2005-03-18) [2021-03-16]. <https://www.nmpa.gov.cn/wwwroot/gsz05106/08.pdf>.
 - [9] U. S. Food and Drug Administration. Draft guidance on Metformin Hydrochloride [EB/OL]. (2010-02-01) [2021-03-16]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/Metformin%20Hydrochloride_draft_Oral%20tab%20ER_RLD%2021748_RC02-10.pdf.
 - [10] 胡朝英, 郇丹, 高琳艳, 等. 空腹和餐后状态下盐酸西替利嗪片的生物等效性研究 [J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2020, 25(12): 1363-1368.
 - [11] Hu C Y, Gao D, Gao L Y, et al. Bioequivalence study of cetirizine hydrochloride tablets under fasting and fed conditions [J]. *Chin J Clin Pharmacol Ther*, 2020, 25(12): 1363-1368.
 - [12] Park S I, Lee H, Oh J, et al. A fixed-dose combination tablet of gemigliptin and metformin sustained release has comparable pharmacodynamic, pharmacokinetic, and tolerability profiles to separate tablets in healthy subjects [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2015, 9: 729-736.
 - [13] Gummesson A, Li H Y, Gillen M, et al. Bioequivalence of Saxagliptin/Metformin Extended-Release (XR) Fixed-Dose Combination Tablets and Single-Component Saxagliptin and Metformin XR Tablets in healthy adult Chinese subjects [J]. *Clin Drug Investig*, 2014, 34(11): 763-772.
 - [14] 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.
Liu L, Tong Y X, Wang J, et al. Bioequivalence study of metformin hydrochloride sustained-release tablets in healthy Chinese subjects [J]. *Chin J Clin Pharmacol*, 2019, 35(6): 520-523.
 - [15] 赵彩芸, 吕媛, 魏敏吉, 等. 盐酸二甲双胍缓释片在中国健康受试者生物等效性研究 [J]. *中国临床药理学杂志*, 2020, 36(11): 1562-1566.
Zhao C Y, Lv Y, Wei M J, et al. Bioequivalence of metformin hydrochloride sustained-release tablets in Chinese healthy subjects [J]. *Chin J Clin Pharmacol*, 2020, 36(11): 1562-1566.
 - [16] 上海阳光医药采购网. 关于公布全国药品集中采购中选结果的通知 [EB/OL]. (2020-08-24) [2021-03-16]. <http://www.yyzbsw.sh.cn/gjsdcg/2020/08/24/9560.shtml>.
Sunshine Medical Procurement All-In-One. Notice on publishing the results of national centralized drug procurement [EB/OL]. (2020-08-24) [2021-03-16]. <http://www.yyzbsw.sh.cn/gjsdcg/2020/08/24/9560.shtml>.
 - [17] 国家药品监督管理局药品审评中心. 中国上市药品目录集 [EB/OL]. (2020-07-29) [2021-03-16]. <https://www.cde.org.cn/hymlj/detailPage/40ce3245fe9803ab40714df3a866d5eb>.
Center for Drug Evaluation of National Medical Product Administration. Catalogue of listed drugs in China [EB/OL]. (2020-07-29) [2021-03-16]. <https://www.cde.org.cn/hymlj/detailPage/40ce3245fe9803ab40714df3a866d5eb>.

[责任编辑 刘东博]