◇ 临床药理学 ◇

http://www.cjcpt.com
2026 Sep; 31(9): 1231-1237

达格列净二甲双胍缓释片在中国健康受试者的等效性研究

叶　茜[1]，刘一乔[2]，吴轩宇[2]，王一琪[2]，李　帆[1]，
李宏宇[1]，孟祥云[1]，王凤玲[1]

[1]合肥市第二人民医院Ⅰ期临床试验中心，合肥 230000，安徽；
[2]南京汉欣医药科技有限公司，南京 210000，江苏

摘要　**目的：**比较达格列净二甲双胍缓释片在中国健康人体内的生物利用度和生物等效性。**方法：**采用 HPLC-MS/ MS 法测定血浆中达格列净及二甲双胍浓度，采用 WinNonlin 软件（8.2 版本）和 SAS 9.4 软件分析生物等效性。**结果：**空腹条件下，单剂量口服达格列净二甲双胍缓释片（10 mg/1 000 mg）受试制剂或参比制剂后，血浆中达格列净的 C_{max}、AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$几何均数比值与 90% 置信区间分别是 109.18%（101.89%～116.99%）、102.17%（99.37%～105.04%）与 101.92%（98.94%～104.99%），血浆中二甲双胍的 C_{max}、AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$几何均数比值与 90% 置信区间分别是 101.85%（96.67%～107.30%）、100.51%（95.36%～105.95%）与 100.03%（94.94%～105.39%）。餐后条件下，单剂量口服达格列净二甲双胍缓释片（10 mg/1 000 mg）受试制剂或参比制剂后，血浆中达格列净的 C_{max}、AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$几何均数比值与 90% 置信区间分别是 98.27%（88.80%～108.74%）、103.09%（99.17%～107.16%）与 103.27%（99.25%～107.45%），血浆中二甲双胍的 C_{max}、AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$几何均数比值与 90% 置信区间分别是 101.81%（98.36%～105.38%）、98.99%（94.45%～103.75%）与 98.94%（94.48%～103.61%）。**结论：**两种制剂在空腹和餐后给药情况下均生物等效。

关键词　达格列净二甲双胍缓释片；药代动力学；生物等效性；临床试验

中图分类号：R969
文献标志码：A
文 章 编 号：1009-2501(2026)09-1231-07
doi: 10.12092/j.issn.1009-2501.2026.09.009

2 型糖尿病是常见的内分泌系统疾病，其患病群体呈年轻化趋势，严重影响患者的生活质量和身心健康。2 型糖尿病患者中 80% 以上存在肥胖，并且肥胖与胰岛素抵抗相关，会促进脂质代谢紊乱、高血糖及高血压等发生，也常会导致心血管事件[1]。因此，控制 2 型糖尿病患者的血糖是一个重要的治疗目标，可以通过药物联合辅助作用来实现。《中国 2 型糖尿病防治指南（2020 年版）》建议将二甲双胍作为 2 型糖尿病患者的一线治疗药物[2]，二甲双胍可通过抑制肝糖异生来降低胰岛素抵抗和血糖水平。二甲双胍和达格列净联合治疗分别利用其在肝脏和肾脏中不同的作用机制来达到较低的血糖水平。已有临床试验结果表明，在二甲双胍的辅助治疗下，采用达格列净治疗可以改善 2 型糖尿病患者的血糖控制[3]。达格列净二甲双胍缓释片原研商为 AstraZeneca AB，2014 年 1 月首次在欧盟上市，商品名为 Xigduo XR；2014 年 10 月经美国食品药品监督管理局（FDA）批准在美国上市；2023 年 6 月在中国获批上市，规格包括 5 mg/500 mg、10 mg/500 mg、2.5 mg/1 000 mg、5 mg/1 000 mg、10 mg/1 000 mg。

本研究以南京汉欣医药科技有限公司生产的达格列净二甲双胍缓释片（规格：10 mg/1 000 mg）为受试制剂（test，T），根据《以药动学参数为终点

2025-07-01 收稿　2025-11-17 修回
2024 年度安徽省卫生健康科研项目[皖卫函〔2025〕69 号（AHWJ2024Aa30029）]；白求恩·肿瘤临床研究计划（BCF-XD-ZL-20220118-042）
叶茜，女，硕士，主管药师，研究方向：药剂学，药物代谢动力学。
E-mail: lurayeah@163.com
孟祥云，通信作者，男，副教授，主任药师，研究方向：药剂学、药理学。
E-mail: hfmxy70@163.com
王凤玲，共同通信作者，女，博士，副教授，副主任药师，硕士生导师，研究方向：临床药理学、药物代谢动力学。
E-mail: syx050686wfl@163.com

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》[4]，参考国家药品监督管理局（NMPA）发布的仿制药参比制剂目录（第 45 批），选择持证商为 AstraZeneca AB 的进口原研药品达格列净二甲双胍缓释片（规格：10 mg/1 000 mg，商品名：Xigduo XR）作为参比制剂（reference，R），考察空腹及餐后状态下的生物等效性和安全性，为临床用药提供依据。

1 材料、对象与方法

1.1 药品与仪器 达格列净二甲双胍缓释片（T），规格：10 mg/1 000 mg，批号：09046，南京汉欣医药科技有限公司生产；达格列净二甲双胍缓释片（R），规格：10 mg/1 000 mg，批号：TB0158，AstraZeneca AB 生产。达格列净（对照品），批号：0420-RB-0021，含量 94.9%，纯度：99.197%；盐酸二甲双胍（对照品），批号：100664-202106，含量 100%。达格列净-d5（内标），批号：4655-073A3，纯度：98.3%（同位素纯度为 99.6%），含量：96.3%（残留溶剂为 1.5%；水分含量 0.5%）；盐酸二甲双胍-d6（内标），批号：2750-012A5，纯度：99.8%（同位素纯度为 99.6%），含量：99.5%（水分含量 0.3%）。

高效液相色谱泵：LC-20AD XR、LC-30AD、LC-40B X3，均为 Shimadzu 公司生产，质谱仪：TRIPLE QUAD 6500+、TRIPLE QUAD 4500，均为 AB Sciex 公司生产。

1.2 受试者选择 入选标准：（1）年龄≥18 周岁；（2）体质量男性≥50 kg，女性≥45 kg，体质量指数（BMI）为 19.0 ~ 26.0 kg/m^2 范围内（包括边界值）；（3）从签署知情同意书至末次给药后 3 个月内无生育计划、无捐精且自愿采取非药物性避孕措施；（4）筛选期受试者的生命体征、体格检查、实验室检查、心电图等检查结果正常或异常经研究者判定为无临床意义者；（5）对试验内容、过程及可能出现的不良反应充分了解，自愿参加本试验，并签署知情同意书者；（6）能够和研究者进行良好的沟通，并且理解和遵守本项研究的各项要求者。

排除标准：（1）任何可能影响研究结果的疾病或生理条件者；（2）有药物或食物过敏史或特异性变态反应性疾病史者，或已知对本品活性成分及其辅料过敏者；（3）已知存在有低血压病史者或筛选时出现低血压体征；（4）筛选期肌酐清除率< 80 mL/min 者；（5）在筛选前 6 个月内接受过会影响药物吸收、分布、代谢、排泄的手术者；或筛选前 3 个月内接受过外科手术者；或计划在研究期间进行外科手术者；（6）乙肝表面抗原、丙肝抗体、艾滋抗体或梅毒抗体任一检查结果为阳性者；（7）吸烟、饮酒或药物滥用者；（8）筛选前 3 个月内献过血或 6 个月内失血≥400 mL 者；（9）筛选前 4 周内使用过任何处方药、非处方药、中药或保健品用于自身疾病治疗和/或预防的受试者；（10）对饮食有特殊要求者，不能遵守提供的饮食和相应的规定，给药前 48 h 直至研究结束不能避免食用含黄嘌呤/咖啡因的饮料或食物，或食用可能影响代谢的水果或果汁者；（11）妊娠检查阳性或哺乳期的女性受试者；（12）静脉采血困难或晕针晕血者；（13）实验室检查、生命体征检查、体格检查及心电图检查超过正常范围，并经研究者判定具有临床意义者。

本试验方案经合肥市第二人民医院临床试验伦理专业委员会批准（伦理批件号：2023-伦理意见-药 36-01）。所有受试者均在充分了解本试验的目的、方法及风险后，自愿签署知情同意书。空腹试验男性 29 例（80.6%），女性 7 例（19.4%），年龄（30±6）（21 ~ 45）周岁，身高（167.5±8.0）cm，体质量（67.3±8.7）kg，BMI（23.9±1.6）kg/m^2；餐后试验男性 30 例（83.3%），女性 6 例（16.7%），年龄（27±6）（18 ~ 37）周岁，身高（168.6±6.0）cm，体质量（64.8±7.1）kg，BMI（22.8±2.0）kg/m^2。

1.3 分组、给药与血样本采集 本方案按单中心、随机、开放、单剂量、双周期、双交叉生物等效性试验设计。

受试者禁食至少 10 h 后，空腹组单剂量口服达格列净二甲双胍缓释片受试制剂或参比制剂 10 mg/1 000 mg，餐后组于高脂餐后 30 min 单剂量口服达格列净二甲双胍缓释片受试制剂或参比制剂 10 mg/ 1 000 mg，均以温开水 240 mL 送服，清洗期 7 d，第 2 周期交叉口服另一种制剂。

根据《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》[5]要求，为了消除制剂之间的互相干扰，避免上个周期内的处理影响到随后一个周期的处理，清洗期一般不应短于 7 个消除半衰期。根据达格列净二甲双胍缓释片说明

书[6]，单次口服达格列净 10 mg 后，达格列净的血浆终末半衰期约为 12.9 h；单次口服盐酸二甲双胍后，二甲双胍血浆消除半衰期为 6.2 h，因此本研究清洗期设定为 7 d。

参考达格列净二甲双胍缓释片原研说明书[6]，口服达格列净后，通常在空腹状态下 2 h 内达到 C_{max}。达格列净与高脂肪膳食一起服用会使 T_{max} 延长约 1 h。单次口服二甲双胍缓释片后，达到 C_{max} 的中位值为 7 h，范围为 4 ~ 8 h。食物对二甲双胍的 T_{max} 没有影响。参考既往的研究，空腹口服达格列净二甲双胍缓释片 10 mg/1 000 mg，达格列净中位达峰时间为 0.67 h，范围为 0.33 ~ 1.5 h；二甲双胍中位达峰时间为 3.5 h，范围为 1 ~ 5 h [7]。餐后口服达格列净二甲双胍缓释片 10 mg/1 000 mg，达格列净中位达峰时间为 1 h，范围为 0.35 ~ 3.02 h；二甲双胍中位达峰时间为 6 h，范围为 3 ~ 8 h[8]。空腹试验和餐后试验的采血点设计充分考虑到达格列净和二甲双胍的药动学特征，并在吸收相、分布相和消除相均设计了合理的血样采集时间点，以期能够较准确地反映达格列净和二甲双胍在体内的吸收分布、消除的药代动力学过程信息。

空腹组于每个周期服药前 0 h（–60 min 内）及服药后 10 min、20 min、0.5 h、0.75 h、1 h、1.25 h、1.5 h、2 h、2.5 h、3 h、3.5 h、4 h、4.5 h、5 h、5.5 h、6 h、7 h、8 h、10 h、12 h、24 h、36 h、48 h 共 24 个点分别采集静脉血约 4 mL 用于药物浓度分析，其中 0 h、10 min、20 min、0.5 h、0.75 h、1 h、1.25 h、1.5 h、2 h、2.5 h、3 h、4 h、6 h、8 h、10 h、12 h、24 h、36 h、48 h 共 19 个血样采血点检测达格列净的浓度；0 h、1 h、2 h、2.5 h、3 h、3.5 h、4 h、4.5 h、5 h、5.5 h、6 h、7 h、8 h、10 h、12 h、24 h、36 h 共 17 个血样采血点检测二甲双胍的浓度。餐后组于每个周期服药前 0 h（–60 min 内）及服药后 0.25 h、0.5 h、1 h、1.5 h、2 h、2.5 h、3 h、3.5h、4 h、4.5 h、5 h、5.5 h、6 h、6.5 h、7 h、8 h、10 h、12 h、24 h、36 h、48 h 共 22 个点分别采集静脉血约 4 mL 用于药物浓度分析，其中 0 h、0.25 h、0.5 h、1 h、1.5 h、2 h、2.5 h、3 h、3.5 h、4 h、4.5 h、5 h、6 h、8 h、10 h、12 h、24 h、36 h、48 h 共 19 个血样采血点检测达格列净的浓度；0 h、1 h、2 h、3 h、3.5 h、4 h、4.5 h、5 h、5.5 h、6 h、6.5 h、7 h、8 h、10 h、12 h、24 h、36 h 共 17 个血样采血点检测二甲双胍的浓度。在每个采血点，采集 4 mL 全血至 EDTA-K_2 真空采血管中，轻柔颠倒混匀，室温放置待离心。采血后 1.5 h 内，血样在 2 ~ 8 ℃ 条件下，1 700 *g* 离心 10 min。离心后的血浆样品在室温下转移约 1.0 mL 上层血浆至待测冻存管中，其余血浆置于备份冻存管中。分装后 30 min 内暂存于–10 ~ –40 ℃ 冰箱中储存，24 h 内转移至–60 ~ –90 ℃ 冰箱中保存，或直接放置于–60 ~ –90 ℃ 冰箱中储存，直至血浆样品转运至分析检测单位进行血药浓度测定。

1.4　测定方法与血浆处理　本试验所有样本检测委托专业检测单位完成，采用经过方法学验证的 HPLC-MS/MS 法测定血浆中达格列净及二甲双胍浓度。

1.5　统计学处理　药代动力学参数计算和生物等效性评价采用 WinNonlin 软件（8.2 版本）进行估算。受试者的人口学和基线特征及安全性分析采用 SAS 9.4®版本软件编程分析。全分析集（FAS）纳入所有随机化后至少接受一次试验用药品的受试者，用于基线特征和用药依从性分析；药代动力学浓度集（PKCS）包括所有随机化后接受过至少一次试验用药品，并有至少一个用药后有效的检测成分浓度数据的受试者；药代动力学参数集（PKPS）由接受过至少一次试验用药品的受试者组成，由非房室模型计算各受试者的药代动力学参数；安全性集（SS）包括所有随机化后至少接受一次试验用药品且有安全性评价的受试者，用于安全性评价。等效性评价标准采用生物等效性集（BES）进行分析，包括至少一个周期具有至少一个可评价药代动力学参数，对 C_{max}、AUC_{0-t} 和 $AUC_{0-\infty}$ 使用自然对数进行数据转换后，使用混合效应模型进行分析，模型中用药顺序、制剂、周期作为固定效应，受试者（顺序）作为随机效应。分别计算受试制剂与参比制剂各主要药代动力学参数的几何均值比值（GMR）的 90% 置信区间，如 GMR 的 90% 置信区间在等效区间（80.00% ~ 125.00%）之内，判断为生物等效。

2　结果

2.1　方法学验证结果　相对标准偏差：达格列净：分析物保留时间相对标准偏差 RSD≤0.8%；内标保留时间相对标准偏差 RSD≤0.8%；响应比的相对标准偏差 RSD≤8.7%；二甲双胍：分析物保留时间相

对标准偏差 RSD≤0.7%; 内标保留时间相对标准偏差 RSD≤0.6%; 响应比的相对标准偏差 RSD≤6.0%。选择性: 6 个不同来源的空白正常基质、1 个来源的空白高脂基质、1 个来源的空白溶血基质对分析物和内标无明显干扰, 不影响定量分析。线性范围及定量下限(LLOQ): 达格列净的线性范围及 LLOQ 分别为 1.00 ng/mL 和 1.00 ~ 500 ng/mL, 二甲双胍的线性范围及 LLOQ 分别为 10.0 ~ 5 000 ng/mL 和 10.0 ng/mL。基质效应: 6 个不同来源的空白基质配制的低、高浓度质控样品的平均准确度偏差及相对标准偏差均满足接收标准, 不影响分析物的定量分析。分析物提取回收率的相对标准偏差为 3.3%RSD。稳定性: 达格列净/二甲双胍: 全血中分析物在室温和湿冰上放置 2 h 稳定(放置条件: 正常日光灯照; 离心条件: 4 ℃, 1 700×*g*, 10 min); 血浆中分析物在室温放置 24 h 稳定; 血浆中分析物在−20 ℃(−10 ~ −30 ℃)和−80 ℃(−60 ~ −90 ℃)条件下经过 5 次冻融后稳定, 在−20 ℃ 条件下 33、66 d 稳定, 在−80 ℃ 条件下 33、66 d 稳定。达格列净及二甲双胍处理过的样品在自动进样器温度(2 ~ 8 ℃)下分别存储 195 h 和 220 h 稳定; 且在 2 ~ 8 ℃ 分别存储 160 h 和 231 h 分析结果可重现。

2.2 试验完成情况 本试验空腹组共筛选 66 例健康成年受试者, 筛选成功并入组 36 例, 所有入组受试者均按照方案要求完成了试验; 餐后组共筛选 96 例健康成年受试者, 筛选成功并入组 36 例, C014 受试者因第二周期给药失败退出试验, C016 第二周期采完给药后 0.25 h PK 血样后自行退出试验, C017 第二周期给药前自行退出试验, 其余 33 例受试者均按照方案要求完成试验。餐后组中, 36 例受试者均进入 FAS、SS; 36 例受试者纳入 PKCS(受试者 C014 及受试者 C017 均仅第一周期纳入 PKCS; 受试者 C016 达格列净检测物仅第一周期及第二周期给药前 0 h 至给药后 0.25 h 纳入 PKCS, 二甲双胍检测物仅第一周期纳入 PKCS); 36 例受试者纳入 PKPS 和 BES(受试者 C014 及受试者 C017 均仅第一周期纳入 PKPS 和 BES; 受试者 C016 仅第一周期纳入 PKPS 和 BES)。

2.3 血药浓度-时间曲线 在空腹和餐后条件下, 受试者单次口服达格列净二甲双胍缓释片(10 mg/1 000 mg)受试制剂和参比制剂后血浆中达格列净和二甲双胍平均血药浓度-时间曲线, 见 Fig.1-2。由图可见 2 组受试者血药浓度-时间曲线变化基本一致。

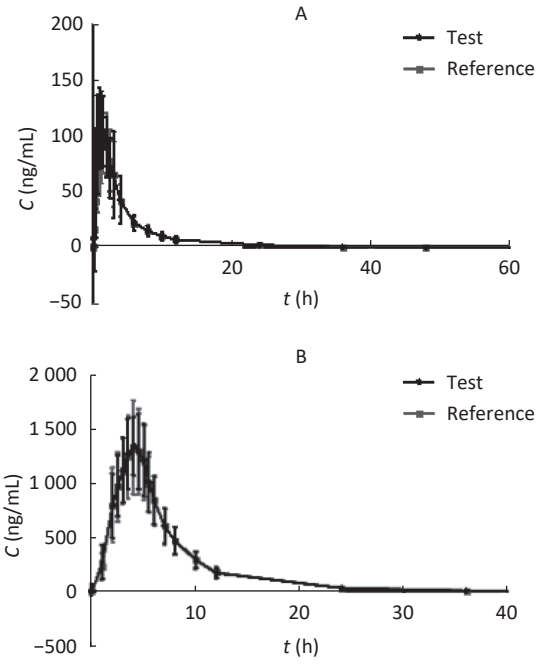


Fig.1 Mean plasma concentration-time curves of dapagliflozin (A) and metformin (B) after taking the test and reference drugs in the fasting state

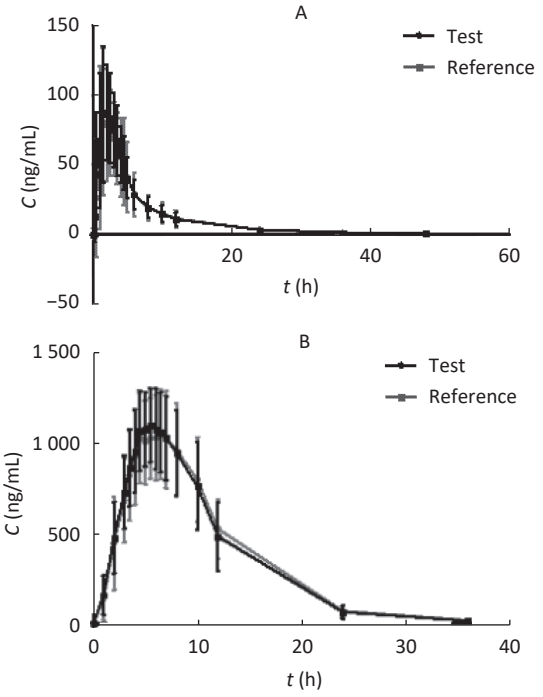


Fig.2 Mean plasma concentration-time curves of dapagliflozin (A) and metformin (B) after taking the test and reference drugs in the fed state

2.4 药动学参数 空腹组和餐后组健康受试者口服受试制剂和参比制剂的达格列净及二甲双胍主要药动学参数见 Tab.1-2。

Tab.1 The main pharmacokinetic parameters of dapagliflozin after taking the test or reference drugs in the fasting and fed states ($\bar{x}\pm s$)

Parameters	Fasting		Fed	
	Test(n=36)	Reference(n=36)	Test(n=34)	Reference(n=35)
T_{max}(h)#	1.25(0.33,3.00)	1.50(0.75,4.00)	1.75(0.50,4.50)	2.00(0.50,4.50)
C_{max}(ng/mL)	141.0±40.4	127.0±24.6	122.0±36.4	125.0±38.2
AUC_{0-t}(h·ng·mL^{-1})	504±121	491±107	574±163	546±147
$AUC_{0-\infty}$(h·ng·mL^{-1})	527±124	514±110	598±168	567±146
$AUC_{_\%Extrap}$(%)	4.3±1.9	4.5±2.5	4.0±2.6	4.0±1.8
λz(1/h)	0.110±0.060 9	0.095 8±0.034 9	0.096 1±0.039 7	0.090 5±0.029 5
$t_{1/2}$(h)	7.86±3.82	8.37±3.50	8.83±5.75	8.63±3.30

#: Median (min, max).

Tab.2 The main pharmacokinetic parameters of metformin after taking the test or reference drugs in the fasting and fed state ($\bar{x}\pm s$)

Parameters	Fasting		Fed	
	Test(n=36)	Reference(n=36)	Test(n=34)	Reference(n=35)
T_{max}(h)	4.00(2.00,5.00)	4.00(2.00,5.00)	5.50(3.50,10.00)	6.00(4.00,10.00)
C_{max}(ng/mL)	1 447±348	1 431±409	1 191±212	1 166±212
AUC_{0-t}(h·ng·mL^{-1})	8 979±1835	8 990±2 124	12 648±2 885	12 847±2 760
$AUC_{0-\infty}$(h·ng·mL^{-1})	9 150±1852	9 205±2 150	12 796±2 906	12 995±2 767
$AUC_{_\%Extrap}$(%)	1.9±1.1	2.4±2.1	1.2±0.5	1.2±0.8
λz(1/h)	0.153±0.038 4	0.142±0.041 9	0.151±0.021 2	0.147±0.014 0
$t_{1/2}$(h)	4.87±1.48	5.51±2.41	4.67±0.599	4.74±0.463

2.5 生物等效性分析 在空腹条件下，单剂量口服达格列净二甲双胍缓释片（10 mg/1 000 mg）受试制剂或参比制剂后，血浆中达格列净的 C_{max}、AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$几何均数比值与 90% 置信区间分别是 109.18%（101.89% ~ 116.99%）、102.17%（99.37% ~ 105.04%）与 101.92%（98.94% ~ 104.99%），血浆中二甲双胍的 C_{max}、AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$几何均数比值与 90% 置信区间分别是 101.85%（96.67% ~ 107.30%）、100.51%（95.36% ~ 105.95%）与 100.03%（94.94% ~ 105.39%）。在餐后条件下，单剂量口服达格列净二甲双胍缓释片（10 mg/1 000 mg）受试制剂或参比制剂后，血浆中达格列净的 C_{max}、AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$几何均数比值与 90% 置信区间分别是 98.27%（88.80% ~ 108.74%）、103.09%（99.17% ~ 107.16%）与 103.27%（99.25% ~ 107.45%），血浆中二甲双胍的 C_{max}、AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$几何均数比值与 90% 置信区间分别是 101.81%（98.36% ~ 105.38%）、98.99%（94.45% ~103.75%）与98.94%（94.48% ~103.61%）。该试验的几何均数比值与 90% 置信区间均满足生物等效性的等效范围要求（80.00% ~ 125.00%）。因此，主要药代动力学参数 C_{max}、AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$均符合生物等效的判定标准。

2.6 安全性评价 本试验空腹组中，36 例受试者服用受试制剂 T 后，14 例（38.9%）受试者发生 18 例次不良事件，其中 14 例（38.9%）受试者发生的 17 例次判定为不良反应，按不良事件严重程度，其中 12 例（33.3%）16 例次为 1 级，2 例（5.6%）2 例次为 2 级；36 例受试者服用参比制剂 R 后，11 例（30.6%）受试者发生 13 例次不良事件，均判定为不良反应，按不良事件严重程度，其中 10 例

(27.8%)12 例次为 1 级，1 例(2.8%)1 例次为 2 级。所有 36 例受试者中，除 1 例受试者(2.8%)因低血糖合并 50% 葡萄糖治疗，其他受试者未接受合并用药或合并非药物治疗，均自行缓解。本试验餐后组中，34 例受试者服用受试制剂 T 后，12 例(35.3%)受试者发生 15 例次不良事件，均判定为不良反应，所有不良事件的严重程度均为 1 级；36 例受试者服用参比制剂 R 后，12 例(33.3%)受试者发生 15 例次不良事件，均判定为不良反应，所有不良事件的严重程度均为 1 级。所有 36 例受试者中，除 2 例受试者(5.6%)因发热合并用药，其他受试者均未在试验期间使用合并用药或合并非药物治疗，均自行缓解。整个试验过程中无严重不良事件发生。安全性数据表明，中国健康受试者服用达格列净二甲双胍缓释片受试制剂和参比制剂安全性相当，具有良好的安全性。

3 讨论

二甲双胍作为口服降糖药，被推荐为 2 型糖尿病患者的首选治疗方案，尤其适用于超重和肥胖人群[9-10]。二甲双胍作为 2 型糖尿病患者的首选降糖药物，在实际临床应用时，疗效和不良反应均存在显著的个体差异，很多患者未能将血糖控制在理想水平，更少有患者可持续维持血糖稳态水平超过 3 年[11]。达格列净主要通过抑制在近端肾小管表达的钠-葡萄糖协同转运蛋白 2(SGLT2)，导致肾脏葡萄糖重吸收减少，尿糖排泄增加，降低血糖水平[12]。由于达格列净作用机制不涉及胰岛素分泌调节，因此需联合使用非 β 细胞功能依赖型抗糖尿病药物[13]，当与二甲双胍联合使用时，可提供补充作用。已有研究表明，达格列净联合盐酸二甲双胍治疗 2 型糖尿病患者，相比较达格列净或盐酸二甲双胍单药，能更有效地降糖降压调脂，减轻糖尿病微血管病变[14]。此外，达格列净二甲双胍复方制剂通常具备以下优势：(1)可简化用药方案与给药时间安排，提升患者治疗依从性；(2)通过低剂量复方制剂给药可降低药物不良反应风险；(3)具有潜在经济学优势，因复方制剂定价通常与各单药总价相当或更低。

本试验中，尿糖检出在所有不良事件中发生概率最高，共计 31 例次，这很可能是因为药物成分中的达格列净降血糖的作用原理主要是诱导轻度渗透性利尿增加葡萄糖排泄进而发挥降糖作用，从而导致部分受试者出组检查时尿糖检出。关于本试验的样本量，采用 PASS 软件计算，样本量为 28 例，考虑 20% 的脱落率，最终确定空腹和餐后均为 36 例，因此试验中餐后组脱落 3 例对统计结果无影响。

试验结果显示，达格列净和二甲双胍在餐后状态下受试制剂和参比制剂的 C_{max} 均较空腹状态显著降低且 T_{max} 显著延长，表示高脂餐会影响两种药物成分在体内的吸收，且会减少其暴露量。本试验的空腹组和餐后组受试制剂与参比制剂的主要药动学参数几何均值比均在等效范围 80.00% ~ 125.00% 之内，表明两种达格列净二甲双胍缓释片具有生物等效性。其中，空腹组血浆中达格列净的 C_{max} 几何均数比值与 90% 置信区间分别是 109.18%、101.89% ~ 116.99%，偏离 100% 较多，其可能原因是制剂工艺差异或受试者个体差异。不良事件数据表明，受试制剂和参比制剂安全性均良好，且具有相似的安全性。本试验可充分说明该制剂在该剂量范围内安全有效。

然而，本研究仍存在局限性，健康受试者单次给药的设计可能无法充分反映糖尿病患者的长期用药模式，尤其在安全性评估方面；女性受试者样本量较小(空腹组和餐后组均不超过受试者总例数的 20%)，限制了我们研究性别差异对药代动力学及安全性的影响，尽管已有研究表明达格列净或二甲双胍在药代动力学或安全性上存在性别差异，仍建议后续相关研究关注该药在患者中的性别差异；最后，虽然本研究的数据为仿制药的生物等效性提供了依据，但仍需进一步临床研究来确认其在患者群体中的治疗等效性。

参考文献

[1] 施勇芳, 廖铁军, 邓颖玉, 等. 达格列净片联合盐酸二甲双胍缓释片治疗年轻肥胖 2 型糖尿病患者的疗效分析 [J]. 大医生, 2022, 7(19): 94-97.

[2] 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.

[3] Bolinder J, Ljunggren Ö, Johansson L, et al. Dapagliflozin maintains glycaemic control while reducing weight and body fat mass over 2 years in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin [J]. Diabetes Obes Metab, 2014, 16(2): 159-

169.
[4] 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》[S]. 2016.
[5] 国家食品药品监督管理总局. 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 [S]. 2005.
[6] AstraZeneca AB. 达格列净二甲双胍缓释片 (Xigduo XR)FDA 原研说明书 [Z]. 2022-12.
[7] Lee HW, Kang WY, Park JS, et al. Fed and fasted bioequivalence assessment of two formulations of extended-release fixed-dose combination dapagliflozin/metformin (10/1, 000 mg) tablets in healthy subjects [J]. Transl Clin Pharmacol, 2023, 31(2): 105-113.
[8] Zhao X, Ning R, Hui A, et al. Pharmacokinetic variables of dapagliflozin/metformin extended-release fixed-dose combination in healthy Chinese volunteers and regional comparison [J]. Clin Ther, 2023, 45(8): 762-769.
[9] Ismail-Beigi F. Glycemic management of type 2 diabetes mellitus [J]. N Engl J Med, 2012, 366: 1319-1327.
[10] Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach: update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes [J]. Diabetes Care, 2015, 38(1): 140-149.
[11] Cook MN, Girman CJ, Stein PP, et al. Initial monotherapy with either metformin or sulphonylureas often fails to achieve or maintain current glycaemic goals in patients with type 2 diabetes in UK primary care [J]. Diabet Med, 2007, 24(4): 350-358.
[12] Michael N. Update on developments with SGLT2 inhibitors in the management of type 2 diabetes [J]. Drug Des Devel Ther, 2014, 8: 1335-1380.
[13] Tan XY, Hu JB. Combination therapy for type 2 diabetes: dapagliflozin plus metformin [J]. Expert Opin Pharmacother, 2016, 17(1): 117-126.
[14] 邓宁, 胡庆芬, 梁彩虹, 等. 达格列净片联合盐酸二甲双胍对 2 型糖尿病患者的临床研究 [J]. 中国临床药理学杂志, 2019, 35(18): 2016-2018,2039.

Equivalence study of dapagliflozin metformin extended-release tablets in healthy subjects in China

YE Xi[1], LIU Yiqiao[2], WU Xuanyu[2], WANG Yiqi[2], LI Fan[1], LI Hongyu[1], MENG Xiangyun[1], WANG Fengling[1]

[1] Phase I Clinical Trial Center, The Second People's Hospital of Hefei, Hefei 230000, Anhui, China; [2] Nanjing Hanxin Pharmaceutical Technology Co., Ltd., Nanjing 210000, Jiangsu, China

ABSTRACT **AIM**: To compare the bioavailability and bioequivalence of dapagliflozin and metformin extended-release tablets in healthy Chinese subjects. **METHODS**: Plasma concentrations of dapagliflozin and metformin were determined using HPLC-MS/MS. Bioequivalence was analyzed using WinNonlin software (version 8.2) and SAS 9.4. **RESULTS**: Fasting conditions: After a single oral dose of the test or reference formulation (10 mg/1 000 mg dapagliflozin/metformin ER), the geometric mean ratios (90% confidence intervals) for dapagliflozin were C_{max}: 109.18% (101.89%-116.99%); AUC_{0-t}: 102.17% (99.37%-105.04%); $AUC_{0-\infty}$: 101.92% (98.94%-104.99%). For metformin the values were C_{max}: 101.85% (96.67%-107.30%); AUC_{0-t}: 100.51% (95.36%-105.95%); $AUC_{0-\infty}$: 100.03% (94.94%-105.39%). Fed conditions: After a single oral dose of the test or reference formulation, the geometric mean ratios (90% confidence intervals) for dapagliflozin were C_{max}: 98.27% (88.80%-108.74%), AUC_{0-t}: 103.09% (99.17%-107.16%); $AUC_{0-\infty}$: 103.27% (99.25%-107.45%). For metformin, the values were C_{max}: 101.81% (98.36%-105.38%), AUC_{0-t}: 98.99% (94.45%-103.75%), $AUC_{0-\infty}$: 98.94%(94.48%-103.61%). **CONCLUSION**: The two formulations are bioequivalent under both fasting and fed conditions.

KEYWORDS dapagliflozin-metformin extended-release tablets; pharmacokinetics; bioequivalence; clinical trial