

磷酸瑞格列汀片在肾功能不全受试者的药代动力学研究

胡超¹, 郑静¹, 苗佳^{1△}, 刘芳², 胡婷婷³, 顾景凯⁴, 舒世清¹, 王颖¹, 朱晓红¹, 梁茂植¹

1. 四川大学华西医院 I 期临床研究室(成都 610041); 2. 四川大学华西医院 肾内科(成都 610041);

3. 成都军区总医院 临床药学科(成都 610083); 4. 吉林大学 药物代谢研究中心(长春 130000)

【摘要】 目的 通过比较磷酸瑞格列汀片在不同程度肾功能不全患者与肾功能正常受试者的药代动力学差异,为制定肾功能不全患者的临床应用方案提供依据。**方法** 32 例受试者按肌酐清除率(CL_{cr})分入轻($60 \sim 89 \text{ mL/min}$)、中($30 \sim 59 \text{ mL/min}$)、重度肾功能不全($15 \sim 29 \text{ mL/min}$)组、终末期肾病($<15 \text{ mL/min}$)组及正常肾功能组,均单次口服磷酸瑞格列汀片 50 mg ,采用液相色谱-质谱联用(LC-MS/MS)方法测定血浆及尿液中瑞格列汀(SP2086)及其代谢物瑞格列汀酸(SP2086 酸)的浓度,采用 WinNolin 6.1 软件计算血浆药代动力学参数。**结果** 轻、中、重度肾功能不全组、终末期肾病组以及正常肾功能组受试者服用瑞格列汀片后,SP2086 分别在(1.07 ± 0.35)、(1.50 ± 0.89)、(1.67 ± 2.16)、(2.42 ± 2.15)和(1.75 ± 1.21) h 达到达峰浓度(C_{max}),SP2086 吸收入血后,迅速转化为主要活性代谢产物 SP2086 酸。轻度、中度、重度和终末期肾病组与正常肾功能组相比,SP2086 和 SP2086 酸的 C_{max} 和曲线下面积(AUC)逐渐增加;轻度、中度、重度和终末期肾病组 SP2086 和 SP2086 酸 T_{max} 逐渐增加。轻、中、重度肾功能不全组、终末期肾病组以及正常肾功能组 SP2086 酸清除率(CL/F)分别为(23.50 ± 6.01)、(12.90 ± 4.34)、(6.71 ± 1.55)、(3.06 ± 0.48)和(30.50 ± 10.70) L/h,SP2086 酸 $0 \sim 96 \text{ h}$ $Ae\%$ 分别为(71.7 ± 14.3)%、(59.5 ± 22.7)%、(63.3 ± 13.9)%、(34.1 ± 20.0)%和(74.2 ± 14.6)%, CL_R 分别为(220.0 ± 51.2)、(105.0 ± 64.5)、(54.5 ± 7.6)、(13.5 ± 7.8)和(289.0 ± 73.7) mL/min 。各组 SP2086 $0 \sim 96 \text{ h}$ 尿液累积排泄百分率($Ae\%$)平均为 $0.441\% \sim 4.530\%$ 。随着肾功能损害程度加重,SP2086 和 SP2086 酸的 CL/F 明显递减,与正常肾功能组比,中度肾功能不全组的 $AUC_{0-\infty}$ 为其 1.44 倍和 2.32 倍,重度肾功能不全组的 $AUC_{0-\infty}$ 为其 2.20 倍和 4.39 倍,终末期肾病组的 $AUC_{0-\infty}$ 为其 2.83 倍和 9.28 倍。**结论** 正常肾功能患者磷酸瑞格列汀片的临床推荐剂量为 100 mg/d ,本研究结果推荐轻度肾功能不全患者无需调整剂量;中度肾功能不全患者减至 50 mg/d ;重度肾功能不全患者减至 25 mg/d ;而终末期肾病患者不推荐使用磷酸瑞格列汀。

【关键词】 磷酸瑞格列汀 肾功能不全 药代动力学 剂量调整

Pharmacokinetics of Phosphate Retagliptin Tablet in Patients with Renal Dysfunction HU Chao¹, ZHENG Jing¹, MIAO Jia^{1△}, LIU Fang², HU Ting-ting³, GU Jing-kai⁴, SHU Shi-qing¹, WANG Ying¹, ZHU Xiao-hong¹, LIANG mao-zhi¹. 1. Phase I Clinical Research Unit, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China; 2. Department of Nephrology, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China; 3. Department of Clinical Pharmacology, Chengdu Military Region Central Hospital, Chengdu 610083, China; 4. The Research Center of Drug Metabolism, Jilin University, Changchun 130000, China

△ Corresponding author, E-mail: miaosiyi1971@163.com

【Abstract】 Objective To compared the differences in pharmacokinetics of phosphate retagliptin tablets in patients with varying degrees of renal dysfunction. **Methods** A total of 32 patients were categorized into five groups according to their renal function: normal, mild dysfunction, moderate dysfunction, severe dysfunction, and end stage renal dysfunction (ESRD). All of the patients took a single dose of 50 mg phosphate retagliptin tablet. Their plasma and urinary concentrations of phosphate retagliptin (SP2086) and phosphate retagliptin acid (SP2086 acid) were determined using LC-MS/MS methods. The plasma pharmacokinetic parameters were calculated using WinNolin 6.1 software. **Results** Peak concentrations (C_{max}) of SP2086 reached at (1.07 ± 0.35) h in the patients with mild renal dysfunction, (1.50 ± 0.89) h in the patients with moderate renal dysfunction, (1.67 ± 2.16) h in the patients with severe renal dysfunction, (2.42 ± 2.15) h in the patients with ESRD, and (1.75 ± 1.21) h in the normal participants, with a clearance (CL/F) of (23.50 ± 6.01), (12.90 ± 4.34), (6.70 ± 1.55), (3.10 ± 0.48), and (30.50 ± 10.70) L/h, respectively. With the increasing damages in renal function presented an increase in C_{max} , time to reach C_{max} (T_{max}), and area under curve (AUC), a decrease in CL/F , of SP2086 and SP2086 acid. The $0 \sim 96 \text{ h}$

urine cumulative excretion percentage ($A_e\%$) of SP2086 ranged from 0.441% to 4.530%. The $A_e\%$ of SP2086 acid reached $(71.7 \pm 14.3)\%$ in the patients with mild renal dysfunction, $(59.5 \pm 22.7)\%$ in the patients with moderate renal dysfunction, $(63.3 \pm 13.9)\%$ in the patients with severe renal dysfunction, $(34.1 \pm 20.0)\%$ in the patient with ESRD, and $(74.2 \pm 14.6)\%$ in the normal participants, with a renal clearance (CL_R) of (220.0 ± 51.2) , (105.0 ± 64.5) , (54.5 ± 7.6) , (13.5 ± 7.8) , and (289.0 ± 73.7) mL/min, respectively. Compared with the participants with normal renal function, the AUCs of SP2086 and SP2086 acid were 1.44 times and 2.32 times higher in the patients with moderate renal dysfunction, 2.20 times and 4.39 times higher in the patients with severe renal dysfunction, and 2.83 times and 9.28 times higher in the patients with ESRD. **Conclusion** The dosage of phosphate retagliptin tablet is recommended at 100 mg/d for patients with normal renal function and those with mild renal dysfunction, at 50 mg/d for patients with moderate renal dysfunction, and at 25 mg/d for patients with severe renal dysfunction. No phosphate retagliptin tablet is recommended for patients with ESRD.

[Key words] Phosphate retagliptin Renal dysfunction Pharmacokinetics Dose adjustment

磷酸瑞格列汀片(Retagliptin)是由江苏恒瑞医药股份有限公司自主研发的 1.1 类化学新药,其结构与西格列汀相似,为 DPP-IV 抑制剂类降糖药。DPP-IV 抑制剂通过抑制 DPP-IV 酶的活性来维持人体内源性的胰升糖素样多肽 1 (GLP-1)水平,延长 GLP-1 在人体内的作用时间,刺激胰岛素分泌,减少肝葡萄糖输出,延缓胃排空,增加外周组织对胰岛素的敏感性,从而达到降低血糖,治疗糖尿病的目的^[1-3]。由于 DPP-IV 抑制剂具有血糖依赖性的胰岛素分泌刺激作用,故可有效避免低血糖反应,并具有保护 β 细胞且不增加患者体重的优势^[4]。

瑞格列汀(SP2086)吸收入血后,在体内主要代谢为瑞格列汀酸(SP2086 酸),然后经肾脏排泄,其 DPP-IV 抑制活性约为瑞格列汀的 1/3。由于慢性肾功能不全是糖尿病的常见并发症,当磷酸瑞格列汀片应用于 2 型糖尿病合并肾功能不全患者时,可能受肾功能不全的病理生理影响,改变其体内吸收、分布、代谢、排泄的过程,因此可能面临用药方案调整。本研究目的是通过比较瑞格列汀及其代谢产物在不同程度肾功能不全患者与肾功能正常受试者的药代动力学差异,了解其在肾功能不全患者的药代动力学特征,为制定不同程度肾功能不全患者磷酸瑞格列汀片的临床合理用药方案提供依据。

1 对象与方法

1.1 受试对象

本研究经四川大学华西医院临床试验伦理分委会批准。所有受试者均签署了知情同意书。受试者接受一般体格检查、实验室检查、12 导联心电图和 X 线胸片检查,将符合入选标准的受试者根据血清肌酐清除率(Ccr)分配至轻度(Ccr 为 60~89 mL/min)、中度(Ccr 为 30~59 mL/min)、重度(Ccr 为 15~

29 mL/min)肾功能不全组、终末期肾病组($Ccr < 15$ mL/min)及肾功能正常组($Ccr \geq 90$ mL/min),分别为 A、B、C、D、E 组,各组分别有 7、6、6、6 和 7 例受试者。5 组受试者在性别、年龄、体质量上差异均无统计学意义,具有可比性($P > 0.05$)。

1.2 试验设计及血样采集

受试者于试验前一日进入病房,晚上统一清淡饮食,然后禁食 10 h,不禁水过夜,次日晨于一侧前臂静脉安置留置针,抽取空白血浆 3 mL 后,空腹单剂口服磷酸瑞格列汀片 50 mg,并于给药后 0.5 h、1 h、1.5 h、2 h、3 h、4 h、6 h、8 h、10 h、12 h、24 h、48 h、72 h、96 h 各采集静脉血 3 mL,置肝素锂抗凝管中,分离血浆后置 -80°C 冰箱保存备测。收集给药前及给药后 0~12 h、12~24 h、24~48 h、48~72 h、72~96 h 时间段的全部尿样,并记录体积分后留取尿样 3 mL,置 -80°C 冰箱保存备测。

1.3 试验药物、对照品与试验试剂

磷酸瑞格列汀片,规格 50 mg/片,批号: P070413101251;磷酸瑞格列汀标准对照品,批号: RS0704121221,纯度:99.9%;盐酸瑞格列汀酸标准对照品,批号: SR0704A140721,纯度:98.7%;内标磷酸西他列汀(MK0431),批号: 20140602,纯度: 99.61%,均由江苏恒瑞医药股份有限公司提供。色谱纯由山东禹王实业有限公司化工分公司生产,批号: 20130604033。分析纯由天津市华东试剂厂,批号: 20131112。

1.4 仪器及色谱质谱条件

采用美国 AB SCIEX 公司 QTRAP 5500 型质谱仪,配有电喷雾离子化源、MPXTM-2 高通量系统以及 Analyst 1.5 数据处理软件。色谱柱为 Agilent Eclipse Plus C₁₈ (2.1 mm $\times$ 50 mm I. D., 3.5 μm 粒径)。流动相 A(水相)为 0.1% 甲酸-水,

流动相 B(有机相)为甲醇,流速为 0.3500 mL/min,进样 20 (L,自动进样器温度为室温。质谱扫描方式为多反应监测(MRM),离子源为 ESI(+))。

1.5 药物质量浓度测定

1.5.1 血浆药物质量浓度测定

1.5.1.1 血浆样品处理 取含药血浆于 2 mL 管中,加入内标、甲醇,涡旋振荡,于 4 ℃ 14 000 r/min

离心 5 min,取上清液进样检测。

1.5.1.2 方法特异性 采用 LC-MS/MS 法测定 SP2086/SP2086 酸、内标对照液、空白血浆 + SP2086/SP2086 酸、空白血浆 + 内标对照液的色谱分析图。结果表明 SP2086/SP2086 酸基质特异性良好。见图 1~图 2。

1.5.1.3 标准曲线与最低定量下限 分别取空白

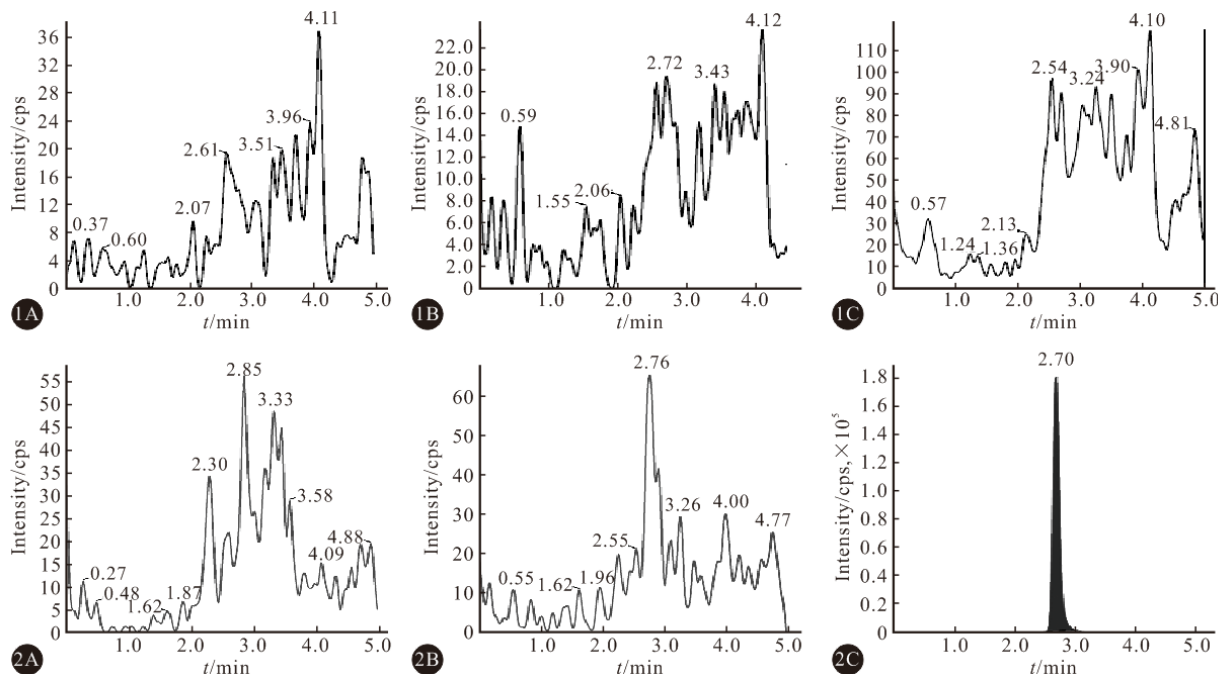


图 1 样品色谱图 图 2 空白血浆加样品色谱图

Fig 1 Chromatograms of samples Fig 2 Chromatograms of blank plasma + samples

1A: SP2086; 1B: SP2086 acid; 1C: Internal standard; 2A: Blank plasma + SP2086; 2B: Blank plasma + SP2086 acid; 2C: Blank plasma + internal standard

血浆 80 μ L,加入浓度为(0.5/1.5) ng/mL、(1.5/4.5) ng/mL、(5.0/20) ng/mL、(25/100) ng/mL、(100/500) ng/mL、(450/2 250) ng/mL、(500/2 500) ng/mL的 SP2086/SP2086 酸血浆标准曲线工作液 20 μ L,配制成血浆浓度分别为(0.100/0.300) ng/mL、(0.300/0.900) ng/mL、(1.00/4.00) ng/mL、(5.00/20.0) ng/mL、(20.0/100) ng/mL、(90.0/450) ng/mL、(100.0/500) ng/mL的 SP2086、SP2086 酸的血浆标准曲线样品。按“1.5.1.1 血浆样品处理”得到 SP2086/SP2086 酸的代表性标准曲线回归方程分别为 $y=0.0149x+0.000362(r^2=0.9989)$ 和 $y=0.0113x+0.00121(r^2=0.9994)$ 。结果显示 SP2086 和 SP2086 酸分别在 0.100~100 ng/mL 和 0.300~500 ng/mL 范围内线性关系良好。

1.5.1.4 方法精密度与回收率测定 分别取低

(QCL, 0.270、0.810 ng/mL)、中(QCM, 4.00、16.0 ng/mL)、高(QCH, 80.0、400 ng/mL)3个浓度 SP2086/SP2086 酸血浆质控样品,按“1.5.1.1 血浆样品处理”与同日随行的标准曲线样品一同进样,于同日内连续测定 6 次和于两周内不同日重复测定 3 批,每批每个质量浓度 6 份样品。结果表明 SP2086/SP2086 酸的批内和批间精密度的相对标准偏差(RSD)在 1.06%~10.00%范围内,方法学回收率在 105%~112%范围内,符合生物样品分析方法要求。

1.5.1.5 基质效应 取 6 个不同来源的空白血浆,加入 QCL、QCH 和内标溶液,分别得到基质存在下的峰面积与基质不存在下的峰面积。SP2086/SP2086 酸的血浆 QCL 和 QCH 经内标归一化的 MF 的变异系数均小于 5%,符合基质效应考察的要求。

1.5.1.6 血浆样品稳定性 分别取 SP2086/SP2086 酸低(L)、高(H)两个质量浓度的血浆质控样品各 200 μL ，每一质量浓度各 3 份，分别考察在室温(23 $^{\circ}\text{C}$)下放置 5 h、-80 $^{\circ}\text{C}$ 反复冻融 3 次、样品预处理后室温放置 4 h 和 24 h、-80 $^{\circ}\text{C}$ 储存 161 d 的稳定性，与 0 时刻值相比，血浆样品所有考察指标的 RSD 在 0.46%~10.37%，偏差在 -8.02%~10.4%，表明 SP2086/SP2086 酸血浆样品在测定过程中稳定。

1.5.2 尿液样品浓度测定

1.5.2.1 尿液样品处理 取含药尿液于 2 mL 管中，加入内标、甲醇，涡旋振荡，于 4 $^{\circ}\text{C}$ 14 000 r/min 离心 5 min，取上清液进样检测。

1.5.2.2 方法特异性 采用 LC-MS/MS 法测定 SP2086/SP2086 酸、内标对照液、空白尿样 + SP2086/SP2086 酸、空白尿样 + 内标对照液的色谱分析图。结果表明 SP2086/SP2086 酸基质特异性良好。见图 3~图 4。

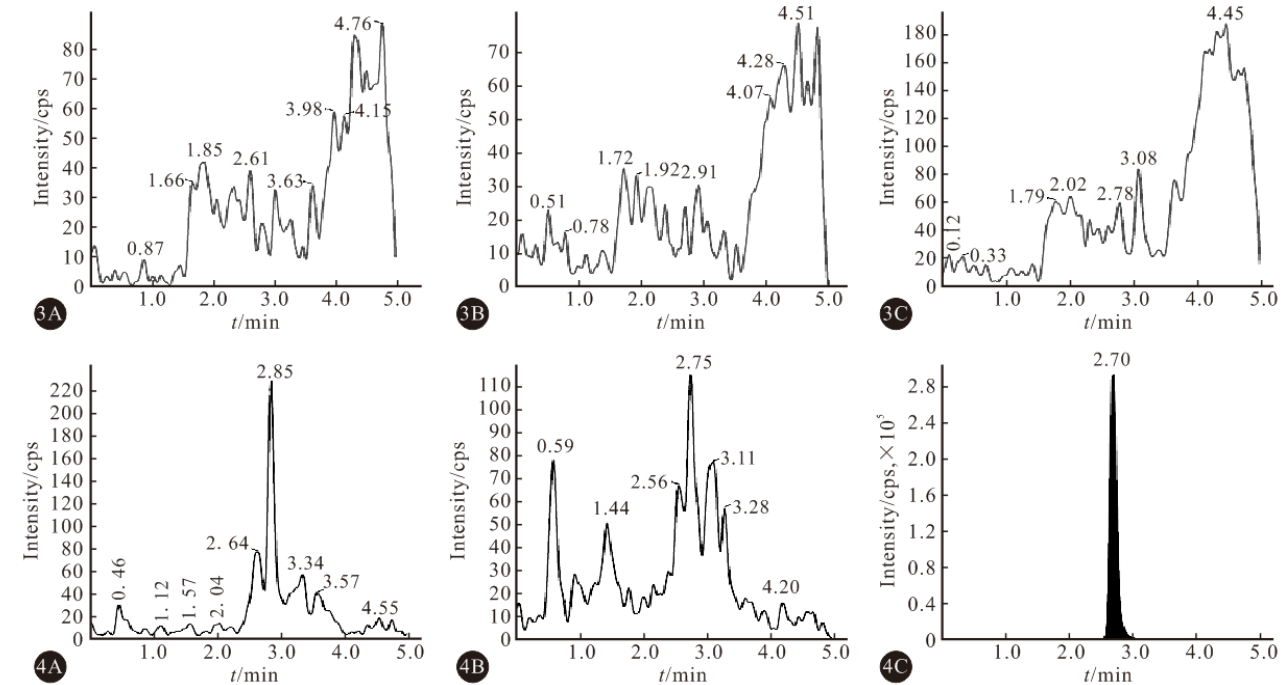


图 3 尿样色谱图 图 4 空白尿样加样品色谱图

Fig 3 Chromatograms of samples (urine)

Fig 4 Chromatograms of blank urine+samples

3A: SP2086; 3B: SP2086 acid; 3C: Internal standard; 4A: Blank urine+SP2086; 4B: Blank urine+SP2086 acid; 4C: Blank urine+internal standard

1.5.2.3 标准曲线与最低定量下限 分别取空白尿液 80 μL ，加入浓度为(25.0/50.0) ng/mL、(50/100) ng/mL、(250/500) ng/mL、(1 250/2 500) ng/mL、(5 000/12 500) ng/mL、(22 500/42 500) ng/mL、(25 000/50 000) ng/mL 的 SP2086/SP2086 酸标准曲线工作液 20 μL ，配制成血浆浓度分别为(5.00/10.0) ng/mL、(10.0/20.0) ng/mL、(50.0/100) ng/mL、(250/500) ng/mL、(1 000/2 500) ng/mL、(4 500/8 500) ng/mL、(5 000/10 000) ng/mL 的 SP2086/SP2086 酸的尿液标准曲线样品。按“1.5.2.1 尿液样品处理”得到 SP2086 和 SP2086 酸的血浆标准曲线回归方程分别为 $y=0.000\ 813x+0.000\ 739$ ($r^2=0.997\ 9$) 和 $y=0.000\ 713x+0.001\ 85$ ($r^2=0.998\ 5$)，SP2086

和 SP2086 酸的尿液标准曲线分别在 5.00~5 000 ng/mL 和 10.0~10 000 ng/mL 范围内线性关系良好。

1.5.2.4 方法精密度与回收率测定 取 QCL (15.0、30.0 ng/mL)、QCM (200、400 ng/mL)、QCH (4 000、8 000 ng/mL) 3 个浓度 SP2086/SP2086 酸尿液质控样品，按“1.5.2.1 尿液样品处理”与同日随行的标准曲线样品一同进样，于同日内连续测定 6 次和于两周内不同日重复测定 3 批，每批每个质量浓度 6 份样品，求得批内和批间精密度在 0.63~6.35 范围内、方法学回收率在 90.1%~97.5% 范围内，符合生物样品分析方法要求。

1.5.2.5 基质效应 取 6 个不同来源的空白尿液，加入 QCL、QCH 和内标液，分别得到基质存在下的

峰面积与基质不存在下的峰面积。SP2086/SP2086 酸的尿液 QCL 和 QCH 经内标归一化的 MF 的变异系数均小于 5%,符合基质效应考察的要求。

1.5.2.6 尿液样品稳定性 分别取 SP2086/SP2086 酸低(L)、高(H)两个质量浓度的尿液质控样品各 200 μ L,每一质量浓度各 3 份,分别考察在室温(23 $^{\circ}$ C)下放置 5 h、-80 $^{\circ}$ C 反复冻融 3 次、样品预处理后室温放置 4 h 和 24 h、-80 $^{\circ}$ C 储存 161 d 的稳定性,与 0 时刻值相比变化率均小于 10%,表明 SP2086/SP2086 酸尿液样品在测定过程中稳定。

1.6 统计学方法

通过 WinNolin 6.1 软件采用非房室模型进行血浆药代动力学参数计算,尿液药动力学参数采用 Excel 计算累积排泄百分率(Ae%)和肾清除率(CL_R)。采用 SAS 软件 9.4 对不同组别受试者血浆瑞格列汀和瑞格列汀酸的主要药代动力学参数分别进行组间单因素方差分析(ANOVA)和成组资料 t 检验, $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 试验完成情况

32 例受试者均完成本试验,但在进行血液和尿液药物质量浓度分析时发现,正常肾功能组有 1 例受试者服药后,大多数采血时间点和尿液采集时间段未能检测到药物质量浓度,仅在少数采血时间点和尿液采集时间段检测到很微量的药物质量浓度,无法进行药代动力学参数估算,故仅 31 例受试者纳入药代动力学数据分析集,32 例受试者全部纳入安全性评价。

2.2 药代动力学参数

2.2.1 血药浓度-时间曲线 不同组受试者口服单

剂量 50 mg 磷酸瑞格列汀片后 SP2086/SP2086 酸平均血药浓度-时间曲线见图 5。结果表明,轻度、中度、重度和终末期肾病组与正常肾功能组相比,SP2086 和 SP2086 酸的达峰浓度(C_{max})和曲线下面积(AUC)逐渐增加;轻度、中度、重度和终末期肾病组 SP2086 和 SP2086 酸达峰时间(T_{max})逐渐增加。

2.2.2 血浆样品药动力学参数及其比较 各组受试者口服单剂量 50 mg 磷酸瑞格列汀片后血浆中瑞格列汀与瑞格列汀酸的非房室模型主要药代动力学参数如表 1 与表 2 所示,组间单因素方差分析结果提示除 T_{max} 外,瑞格列汀的其它主要药代动力学参数($t_{1/2}$ 、 C_{max} 、 AUC_{0-t} 、 $AUC_{0-\infty}$ 、 Vd/F 和 CL/F)各组间比较差异均有统计学意义;瑞格列汀酸的主要药代动力学参数(T_{max} 、 $t_{1/2}$ 、 C_{max} 、 AUC_{0-t} 、 $AUC_{0-\infty}$ 、 Vd/F 和 CL/F)各组间比较差异亦均有统计学意义。

采用 SAS 软件,对肾功能不全各组受试者(A 组、B 组、C 组和 D 组)与肾功能正常组受试者(E 组)血浆瑞格列汀和瑞格列汀酸主要药代动力学参数的比值进行统计分析,见表 3,结果表明随肾功能损伤程度加重,SP2086 和 SP2086 酸的体内总清除率呈现明显递减,中度、重度和终末期肾病组与正常肾功能组比, C_{max} 与 AUC 明显增加。本研究发现轻度、中度、重度肾功能不全和终末期肾病组与正常肾功能组相比,SP2086/SP2086 酸 C_{max} 依次增高至 1.43/1.41 倍、1.26/1.65 倍、2.08/2.65 倍和 1.86/3.26 倍, $AUC_{0-\infty}$ 依次增高至 1.01/1.24 倍、1.44/2.32 倍、2.20/4.39 倍和 2.83/9.28 倍。

2.2.3 尿液药动力学参数 各组受试者口服单剂量 50 mg 磷酸瑞格列汀片后,尿液中瑞格列汀与 SP2086 酸的主要药代动力学参数如表 4 与表 5 所示。

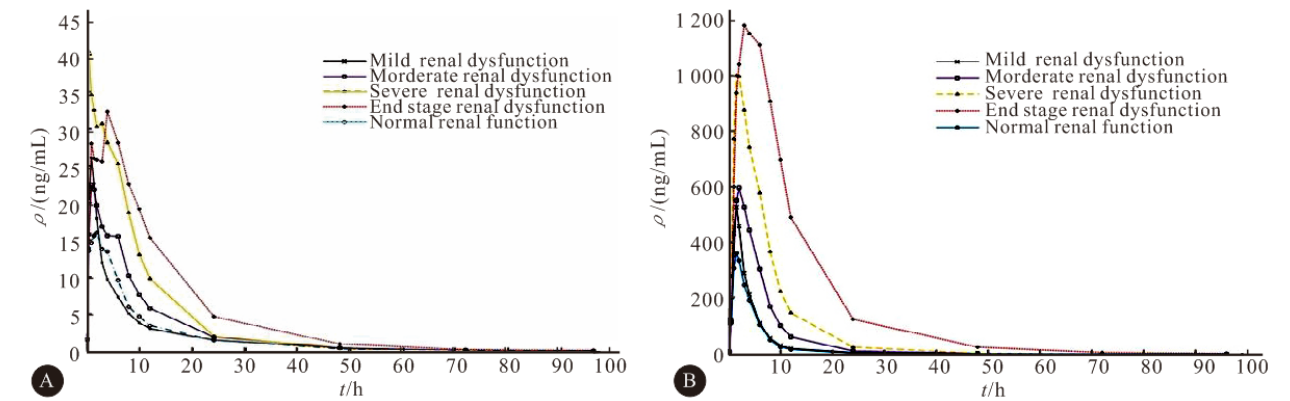


图 5 各组 SP2086(A)和 SP2086 酸(B)平均血药浓度-时间曲线图

Fig 5 Average plasma concentration-time curves of SP2086 (A) and SP2086 acid (B)

表 1 SP2086 药代动力学参数

Table 1 Main pharmacokinetic parameters of SP2086 in plasma with a single dose

Parameter	Renal dysfunction				Normal renal function group (n=6)	P
	Mild group (n=7)	Moderate group (n=6)	Severe group (n=6)	End stage group (n=6)		
T _{max} /h	1.07±0.35	1.50±0.89	1.67±2.16	2.42±2.15	1.75±1.21	0.617 0
t _{1/2} /h	15.50±2.83	21.90±3.98 *	15.00±8.76	12.30±2.20	14.00±2.27	0.016 9
MRT/h	12.70±2.59	13.20±1.01	10.00±2.29	13.90±4.20	12.20±2.39	—
C _{max} /(ng/mL)	29.30±8.72	25.80±6.01	42.70±15.60 *	38.20±13.20 *	20.50±7.14	0.008 4
AUC _{0-t} /(h·ng/mL)	175.0±48.0	250.0±79.0 *	386.0±70.5 *	497.0±132.0 *	174.0±26.4	<0.000 1
AUC _{0-∞} /(h·ng/mL)	178.0±49.3	254.0±79.4 *	390.0±71.5 *	501.0±134.0 *	177.0±26.5	<0.000 1
(Vd/F)/L	6 580.0±1 740	6 530.0±1 590	2 750.0±1 530 *	1 860.0±459 *	5 820.0±1 390	<0.000 1
(CL/F)/(L/h)	299.0±82.8	213.0±66.4 *	132.0±23.0 *	105.0±26.1 *	287.0±38.4	<0.000 1

* P<0.05, vs. normal renal function group; T_{max}: Time to reach C_{max}; t_{1/2}: Half-time; MRT: Mean residence time; C_{max}: Peak concentration; AUC_{0-t}: Area under time-concentration curve from 0 to last draw time; AUC_{0-∞}: Area under time-concentration curve from 0 to infinity time; Vd/F: Apparent volume of distribution; CL/F: Clearance

表 2 SP2086 酸药代动力学参数

Table 2 Main pharmacokinetic parameters of SP2086 acid in plasma with a single dose

Parameter	Renal dysfunction				Normal renal function group (n=6)	P
	Mild group (n=7)	Moderate group (n=6)	Severe group (n=6)	End stage group (n=6)		
T _{max} /h	1.50±0.29	2.00±0.55	1.90±0.59	3.40±1.50	2.00±1.05	0.009 4
t _{1/2} /h	15.50±4.75	21.80±2.28 *	20.10±8.00	13.80±4.78	13.00±3.64	0.018 9
MRT/h	6.20±1.25	7.80±1.13	8.00±1.39	12.50±4.87	5.80±0.60	—
C _{max} /(ng/mL)	548±177	642±132 *	1030±312 *	1270±347 *	389±102	<0.000 1
AUC _{0-t} /(h·ng/mL)	2 230±512	4 150±1 140 *	7 850±2 320 *	16 600±2 870 *	1 790±565	<0.000 1
AUC _{0-∞} /(h·ng/mL)	2 240±513	4 180±1 150 *	7 900±2 330 *	16 700±2 840 *	1 800±567	<0.000 1
(Vd/F)/L	514±182	403±137	188±80 *	62±25 *	576±290	<0.000 1
(CL/F)/(L/h)	23.50±6.01	12.90±4.34 *	6.71±1.55 *	3.06±0.48 *	30.50±10.70	<0.000 1

* P<0.05, vs. normal renal function group; Pharmacokinetic parameters denote as table 1

表 3 不同程度肾功能不全组受试者血浆 SP2086/SP2086 酸药代动力学参数与肾功能正常组的比较

Table 3 Comparison of main pharmacokinetic parameters of SP2086 and SP2086 acid between the patients with mild (A), moderate (B), severe (C), end stage (D) renal dysfunction groups and the normal renal function group (E)

Parameter	SP2086				SP2086 acid			
	A/E	B/E	C/E	D/E	A/E	B/E	C/E	D/E
T _{max}	0.61	0.86	0.95	1.38	0.75	1.00	0.96	1.71
t _{1/2}	1.11	1.56	1.07	0.88	1.19	1.68	1.55	1.06
C _{max}	1.43	1.26	2.08	1.86	1.41	1.65	2.65	3.26
AUC _{0-t}	1.01	1.44	2.22	2.86	1.25	2.32	4.39	9.27
AUC _{0-∞}	1.01	1.44	2.20	2.83	1.24	2.32	4.39	9.28
Vd/F	1.13	1.12	0.47	0.32	0.89	0.70	0.33	0.11
CL/F	1.04	0.74	0.46	0.37	0.77	0.42	0.22	0.10

Pharmacokinetic parameters denote as table 1

表 4 SP2086 尿液药动力学结果

Table 4 Main pharmacokinetic parameters of SP2086 in urine with a single dose

Parameter	Renal dysfunction				Normal renal function group (n=6)
	Mild group (n=7)	Moderate group (n=6)	Severe group (n=6)	End stage group (n=6)	
Ae/mg	1.81±0.56	1.23±0.73	0.63±0.19	0.18±0.15	1.86±0.52
Ae%	4.42±1.37	2.99±1.78	1.52±0.46	0.44±0.37	4.53±1.27
CL _R /(mL/min)	175.0±37.0	81.9±37.2	27.8±10.0	5.7±3.9	180.0±52.1

Ae%: Accumulative excretion percentage; CL_R: Renal clearance

表 5 SP2086 酸尿液药动力学结果

Table 5 Main pharmacokinetic parameters of SP2086 acid in urine with a single dose

Parameter	Renal dysfunction				Normal renal function group (n=6)
	Mild group (n=7)	Moderate group (n=6)	Severe group (n=6)	End stage group (n=6)	
Ae/mg	28.50±5.67	23.60±9.04	25.20±5.54	13.60±7.95	29.50±5.81
Ae%	71.70±14.3	59.50±22.7	63.30±13.9	34.10±20.0	74.20±14.6
CL _R /(mL/min)	220.0±51.2	105.0±64.5	54.5±7.6	13.5±7.8	289.0±73.7

Ae% and CL_R denote as table 4

2.3 安全性评价

本研究不良事件表现主要有:尿路感染、腹痛、腹胀等。肾功能正常组、轻度肾功能不全组和终末期肾病组的不良事件发生率分别是 71.4%(5 例/7 例)、42.9%(3 例/7 例)和 66.7%(4 例/6 例)。

本研究中有 1 例终末期肾病受试者发生重度血红蛋白降低,该受试者伴有中度的红细胞计数降低和红细胞压积降低,并在研究结束时持续。经研究者判断,该不良事件与研究药物可能无关。

其余发生在肾功能正常组和肾功能不全组的不良事件多为轻度和中度,未采取针对不良事件的措施,均自行恢复正常。未发生与药物有关的不良反应和严重不良事件。

3 讨论

磷酸瑞格列汀片为国内自主研发的 DPP-IV 抑制剂类的 1.1 类化学新药,其在体内主要代谢成瑞格列汀酸,再通过肾脏排泄,因而当磷酸瑞格列汀片应用于 2 型糖尿病合并肾功能不全患者时,可能面临剂量调整。同类药物西格列汀基于 BERGAMAN 等^[5]研究的结果,即轻、中、重度肾功能不全以及终末期肾病组较肾功能正常组西格列汀的 $C_{\max}$ 依次增高至 1.35、1.43 和 1.75 倍, $AUC_{0-\infty}$ 依次增高至 1.6、2.3、3.8 和 4.5 倍,其说明书推荐轻度肾功能不全患者服用时无需调整用药剂量,给予 100 mg q. d,中度肾功能不全的患者需减量为 50 mg q. d,重度肾功能不全患者与终末期肾病患者西格列汀则需减为 25 mg q. d。NAIK 等^[6]发现阿格列汀的 AUC_{0-t} 在轻度、中度、重度肾功能不全组较正常肾功能组依次增高至 1.55、1.89 和 4.39 倍。

本研究结果显示,各组 SP2086 和 SP2086 酸的 $T_{\max}$ 无明显差异,提示不同肾功能损害程度对磷酸瑞格列汀片的吸收速率无影响。除中度肾功能不全组外,其余 3 组 SP2086 和 SP2086 酸的 $t_{1/2}$ 均与肾功能正常组无明显差异,故无需调整给药间隔时间。

随肾功能损伤程度加重,SP2086 和 SP2086 酸的体内总清除率呈现明显递减,中度、重度和终末期肾病组与正常肾功能组比, $C_{\max}$ 与 AUC 明显增加。本研究发现轻度、中度、重度肾功能不全和终末期肾

病组与正常肾功能组相比,SP2086/SP2086 酸 $C_{\max}$ 依次增高至 1.43/1.41 倍、1.26/1.65 倍、2.08/2.65 倍和 1.86/3.26 倍, $AUC_{0-\infty}$ 依次增高至 1.01/1.24 倍、1.44/2.32 倍、2.20/4.39 倍和 2.83/9.28 倍,与同类药物在不同肾功能不全患者的药代动力学研究结果相似。

本研究证实随着肾功能损害程度加重,磷酸瑞格列汀和磷酸瑞格列汀酸的总清除率呈现明显递减趋势, $C_{\max}$ 与 AUC 则明显递增,建议轻度肾功能不全者无需调整剂量,与正常肾功能者的临床推荐剂量均是 100 mg/d,中度与重度肾功能不全患者需要分别减量至 50 mg/d 与 25 mg/d,而终末期肾病患者不推荐使用磷酸瑞格列汀片。

参 考 文 献

- [1] GRIGOROPOULOU P, ELEFThERiADOU I, ZOUPAS C, *et al.* Incretin-based therapies for type 2 diabetes mellitus: effects on insulin resistance. *Curr Diabetes Rev*, 2013, 9(5): 412-417.
- [2] MATSUYAMA T, KOMATSU R, NAMBA M, *et al.* Glucagon-like peptide-1 (7-36 amide): a potent glucagonostatic and insulinotropic hormone. *Diabetes Res Clin Pract*, 1988, 5(4): 281-284.
- [3] TOUREL C, BAILBE D, MEILE MJ, *et al.* Glucagon-like peptide-1 and exendin-4 stimulate beta-cell neogenesis in streptozotocin-treated newborn rats resulting in persistently improved glucose homeostasis at adult age. *Diabetes*, 2001, 50(7): 1562-1570.
- [4] HOLZ GG, IV, KUHTREIBER WM, HABENER JF. Pancreatic beta-cells are rendered glucose-competent by the insulinotropic hormone glucagon-like peptide-1 (7-37). *Nature*, 1993, 361(6410): 362-365.
- [5] BERGAMAN AJ, COTE J, YI B, *et al.* Effect of renal insufficiency on the pharmacokinetics of sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor. *Diabetes Care*, 2007, 30(7): 1862-1864.
- [6] NAIK H, CZERNIAK R, VAKILYNEJAD M. Application of pharmacometric approaches to evaluate effect of weight and renal function on pharmacokinetics of alogliptin. *Br J Clin Pharmacol*, 2016, 81(4): 700-712.

(2017-04-12 收稿, 2017-08-30 修回)

编辑 汤洁