

国产和进口格列吡嗪控释片的质量评价

安富荣, 沈金芳 (上海交通大学医学院附属仁济医院药剂科, 上海 200127)

摘要:目的 考察国产和进口格列吡嗪控释片的质量。方法 采用紫外分光光度法测定含量、含量均匀度和释放度,并计算累积释放率和平均释放速率;采用薄层色谱法测定有关物质。结果 2种格列吡嗪控释片的各项质量指标均符合国家质量标准。结论 国产与进口格列吡嗪控释片的各项质量指标均无明显差异。

关键词: 格列吡嗪控释片;含量;有关物质;释放度;质量评价

中图分类号: R917.101; R917.4; R943.3

文献标识码: B

文章编号: 1007-7693(2008)07-0635-03

Quality Evaluation of the Domestic and Imported Glipizide Extended Release Tablets

AN Fu-rong, SHEN Jin-fang (Pharmacy Dept. of Renji Hospital, Medical school, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200127, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To investigate the quality of both the domestic and imported glipizide extended release tablets. **METHODS** The content and the content uniformity and the drug release were determined by UV Spectrophotometry, and the accumulative release percentage based on the labelled amount and the average release rates were calculated. The related substances were determined by TL Chromatography. **RESULTS** The quality indexes of two kinds of extended release tablets were up to the national quality standard of glipizide extended release tablets. **CONCLUSION** There are no significant differences in quality indexes between the domestic glipizide extended release tablets and the imported one.

KEY WORDS: glipizide extended release tablets; content; related substances; drug release test; quality evaluation

格列吡嗪 (glipizide) 是磺酰脲类口服降糖药,它通过刺激胰腺分泌胰岛素而达到快速降血糖作用,此外还具有增加胰岛素敏感性和降低肝糖生成等胰腺外效应。格列吡嗪控释片 (glipizide extended release tablets) 临床用于治疗 2 型糖尿病,连续每日 1 次口服格列吡嗪控释片,在 24 h 的剂量间隔中可维持有效的血药浓度,峰谷波动明显低于每日 2 次的速释片。目前国内使用的进口制剂是美国辉瑞制药公司生产的,商品名为瑞易宁。国产制剂由常州四药制药有限公司和山东万杰高科技股份有限公司制药厂生产。为了比较国产制剂和进口制剂的质量,笔者考察了常州四药制药有限公司生产的格列吡嗪控释片和瑞易宁 各 3 批的重量差异、含量、含量均匀度、有关物质、释放度、平均释放速率等质量指标,全面评价了 2 种制剂的质量,为临床用药选择提供参考依据。

1 仪器与试药

1.1 仪器

SOTAX AT 7 smart 离线收集药物溶出仪 (瑞士 SOTAX); TU-1800 紫外可见分光光度计 (北京普析通用仪器有限责任公司); BS224S 型电子分析天平 (北京赛多利斯仪器系统有限公司)。

1.2 试药

格列吡嗪对照品 (常州四药制药有限公司,批号: A084-04-2-1,含量 98.8%); 4-[2-(5-甲基吡嗪-2-甲酰氨基)乙基]苯磺酰胺对照品 (常州四药制药有限公司); 格列吡嗪控释片 (5 mg/片,常州四药制药有限公司,批号 05122615, 05122610, 0512268); 瑞易宁 (5 mg/片,美国辉瑞制药公司生产,大连辉瑞制药有限公司分装,批号 55807011, 65807002, 65807001)。其他试剂均为分析纯。

2 方法与结果

2.1 含量测定

取本品 10 片,除去防潮层薄膜后,切碎,置 250 mL 量瓶中,加甲醇适量,室温下溶胀 2 h,超声 20 min 使格列吡嗪溶

作者简介: 安富荣,女,硕士,主任药师

Tel: (021) 68383277

E-mail: furongan@yahoo.com.cn

解,放冷,加甲醇稀释至刻度,摇匀,用双层滤纸滤过,精密量取续滤液适量,加甲醇定量稀释成每 1 mL 中约含 20 μg 的供试品溶液;另精密称取格列吡嗪对照品适量,加甲醇超声使溶解,放冷,加甲醇定量稀释成每 1 mL 中约含 20 μg 的对照

表 1 质量指标检验结果

Tab 1 Test results of quality index

批号	平均片重 /g	重量差异 /%	标示量的百分含量 /%	含量均匀度 /A+1.80S	有关物质
55807011	0.211 6	1.4	108.5	6.1 <15	符合规定
65807002	0.209 0	1.1	109.9	7.2 <15	符合规定
65807001	0.211 2	0.9	109.4	7.2 <15	符合规定
05122615	0.247 4	2.6	108.8	7.4 <15	符合规定
05122610	0.248 0	1.8	111.6	5.2 <15	符合规定
0512268	0.252 3	1.9	107.2	6.6 <15	符合规定

2.2 含量均匀度

取本品 10 片,照含量测定项下的方法,分别测定每片以标示量为 100 的相对含量 X ,求其均值 $\bar{X}$ 、标准差 S 以及标示量与均值之差的绝对值 A ($A = |100 - \bar{X}|$),计算 $A + 1.80S$,应符合规定(中国药典 2005 年版二部附录 X E)。结果见表 1。

2.3 有关物质

取本品含药层细粉适量(约相当于格列吡嗪 100 mg),用丙酮振摇提取 4 次,每次 50 mL,滤过,合并滤液,置 30 ℃ 水浴上真空蒸干。精密加甲醇-氯仿(1:1)5 mL,使残渣溶解,作为供试品溶液;精密量取该溶液适量,加甲醇-氯仿(1:1)稀释成每 1 mL 中含 0.1 mg 和 0.04 mg 的溶液,作为对照溶液(1)和(2);另取 4-[2-(5-甲基吡嗪-2-甲酰氨基)乙基]苯磺酰胺对照品适量,加甲醇-氯仿(1:1)制成每 1 mL 中含 0.1 mg 的溶液,作为对照溶液(3)。照薄层色谱法,吸取上述 4 种新配制的溶液各 25 μL,分别点于同一硅胶 GF₂₅₄ 薄层板上,以二氯甲烷-四氯化碳-醋酸乙酯-无水甲酸(40:40:20:20)为展开剂,展开后快速吹干,置紫外光灯(254 nm)下检视。供试品溶液如显杂质斑点,与对照溶液(3)相应的杂质斑点比较,不得更深;如显其他杂质斑点(原点和前沿除外),不得多于 3 个,其中 1 个斑点与对照溶液(1)的主斑点比较,

表 2 磷酸盐缓冲液 (pH 7.4) 中释放度检查结果

Tab 2 Results of drug release tests in phosphate buffer solution (pH 7.4)

批 号	平均释放度 /%			
	4 h	8 h	12 h	16 h
55807011 (A)	17.3 ±3.8	53.9 ±6.2	89.7 ±6.5	110.6 ±5.0
65807002 (B)	20.1 ±3.0	59.2 ±7.1	93.9 ±6.6	112.8 ±3.1
65807001 (C)	17.0 ±3.8	53.3 ±6.3	88.8 ±6.8	109.6 ±5.1
05122615 (D)	21.7 ±1.7	58.9 ±3.3	90.4 ±4.3	100.4 ±2.6
05122610 (E)	23.1 ±2.1	61.7 ±3.7	93.6 ±5.8	105.3 ±4.5
0512268 (F)	16.4 ±3.9	49.6 ±3.5	79.3 ±2.7	98.9 ±3.1

2.4.2 磷酸盐缓冲液 (pH 6.8) 为释放介质 照“2.4.1”项下方法,以磷酸盐缓冲液 (pH 6.8) 为释放介质,并增加 2 h

品溶液。取上述两种溶液,照分光光度法(中国药典 2005 年版二部附录 IV A),在 275 nm 的波长处分别测定吸光度,计算每批供试品相当于标示量的百分含量。本品含格列吡嗪应为标示量的 105.0% ~115.0%。结果见表 1。

不得更深;其余斑点与对照溶液(2)的主斑点比较,不得更深。试验结果显示,进口和国产制剂各 3 批的供试品溶液均未显杂质斑点。

2.4 释放度和平均释放速率

2.4.1 磷酸盐缓冲液 (pH 7.4) 为释放介质 取本品 6 片,照释放度测定法(中国药典 2005 年版二部附录 X D 第一法),采用溶出度测定法(第三法)的装置,以磷酸盐缓冲液 (pH 7.4)150 mL 为释放介质,转速为 100 r·min⁻¹,依法操作。分别在 4、8、12 和 16 h 时取样 5 mL(同时立即补充释放介质 5 mL),滤过,待测;另精密称取格列吡嗪对照品约 12 mg,加甲醇 10 mL,超声使溶解,放冷,加磷酸盐缓冲液 (pH 7.4) 定量稀释成每 1 mL 中约含 10 μg 的对照溶液。以磷酸盐缓冲液 (pH 7.4) 为空白,在 275 nm 波长处测定吸光度,分别计算出每片在不同时间的释放量和平均释放量,并计算 4~8 h、8~12 h 和 12~16 h 的释放速率和平均释放速率。国产格列吡嗪控释片的质量标准(YBH39232005)规定,本品每片在 4、8 和 16 h 时的释放量应分别相应为不大于标示量的 30%、35%~65% 和 85% 以上;本品每片在 4~8 h 和 8~12 h 内,每小时平均释放速率相当于标示量的 7%~12%,均应符合规定。进口和国产制剂各 3 批的平均释放度见表 2,每小时平均释放速率见表 3。

取样点,分别测定进口和国产制剂各 1 批的释放量和平均释放速率,结果见表 4 和表 5。

表 3 磷酸盐缓冲液 (pH 7. 4)中平均释放速率

Tab 3 Average release rates in phosphate buffer solution (pH 7. 4)

批号	每小时平均释放速率 /%		
	4 ~ 8 h	8 ~ 12 h	12 ~ 16 h
55807011	9. 1 ± 0. 7	9. 0 ± 0. 3	5. 2 ± 0. 8
65807002	9. 8 ± 1. 1	8. 7 ± 0. 5	4. 7 ± 1. 0
65807001	9. 1 ± 0. 7	8. 9 ± 0. 4	5. 2 ± 0. 8
05122615	9. 3 ± 0. 6	7. 8 ± 0. 4	2. 5 ± 0. 5
05122610	9. 7 ± 0. 5	8. 0 ± 0. 6	2. 9 ± 0. 4
0512268	8. 3 ± 0. 5	7. 4 ± 0. 4	4. 9 ± 0. 1

表 4 磷酸盐缓冲液 (pH 6. 8)中释放度检查结果

Tab 4 Results of drug release tests in phosphate buffer solution (pH 6. 8)

批 号	平均释放度 /%				
	2 h	4 h	8 h	12 h	16 h
65807002	2. 2 ± 0. 9	18. 2 ± 3. 6	52. 8 ± 6. 9	86. 1 ± 7. 3	106. 2 ± 5. 2
05122615	1. 4 ± 0. 2	15. 6 ± 2. 2	51. 2 ± 3. 8	83. 7 ± 4. 0	104. 9 ± 1. 4

表 5 磷酸盐缓冲液 (pH 6. 8)中平均释放速率

Tab 5 Average release rates in phosphate buffer solution (pH 6. 8)

批号	每小时平均释放速率 /%		
	4 ~ 8 h	8 ~ 12 h	12 ~ 16 h
65807002	8. 6 ± 0. 8	8. 3 ± 0. 4	5. 0 ± 0. 7
05122615	8. 9 ± 0. 7	8. 1 ± 0. 3	5. 3 ± 0. 8

表 6 相似因子 F₂ 统计分析结果

Tab 6 The statistical analysis results of similar factor F₂

制剂	Q	F ₂	制剂	Q	F ₂	制剂	Q	F ₂
A-D	150. 5	60. 3	B-D	170. 7	59. 0	C-D	140. 3	61. 1
A-E	139. 6	61. 1	B-E	72. 4	68. 0	C-E	149. 3	60. 4
A-F	263. 0	54. 4	B-F	511. 3	47. 3	C-F	217. 2	56. 4

3 讨论

我们参考国家食品药品监督管理局批准的国产格列吡嗪控释片的质量标准 (YBH39232005), 测定了国产和进口格列吡嗪控释片各 3 批的平均片重、片重差异、含量、含量均匀度、有关物质、释放度和平均释放速率等质量指标, 测定结果表明: 国产和进口制剂各 3 批的各项质量指标均符合国家质

2. 4. 3 释放度评价 溶出度实验数据的统计分析方法有多种, 本文采用美国 FDA 推荐使用的相似因子法^[1, 2]。该法的基本假设是试验制剂与对照制剂的累积溶出度差的平方和最小, 计算公式: 对照制剂与试验制剂的平均溶出度方差和 $Q = \sum (YR_t - YT_t)^2$, YR_t 为对照制剂的平均溶出度; YT_t 为试验制剂的平均溶出度。

相似因子 $F_2 = 50 \times \lg[(1 + Q/n)^{-0.5} \times 100]$, 如果 $50 \leq F_2 \leq 100$, 则表示两种制剂的溶出度相似。分别以 3 批进口制剂 (A-C) 为对照制剂, 以 3 批国产制剂 (D-F) 为试验制剂, 用 excel 进行计算, 统计分析结果见表 6。

量标准。2 种制剂的含量均高于标示量, 这是因为渗透泵控释片的剂型特点要求的。为了考察进口和国产 2 种格列吡嗪控释片在不同释放介质中的释放情况, 我们测定了 2 种制剂分别在 pH 7. 4 和 pH 6. 8 的磷酸盐缓冲液中的释放度, 结果表明: 2 种制剂在 2 种释放介质中的释放度和释放速率均符合质量标准 (YBH39232005) 规定。2 种制剂在 pH 6. 8 的磷酸盐缓冲液中的释放度和释放速率均略低于 pH 7. 4 磷酸盐缓冲液中结果。3 批国产制剂 (A-C) 和 3 批进口制剂 (D-F) 的相似因子 F_2 统计分析结果表明, 除 B-F 组的相似因子 $F_2 < 50$ 外, 其他各组的 F_2 均 > 50 , 即两种制剂的溶出度相似。总之, 国产格列吡嗪控释片的各项指标均与进口产品瑞易宁相似, 质量无明显差异。

参考文献

[1] XIA J H, LIU C X. The statistical analysis for the dissolution *in vitro* of solid drug preparation[J]. Chin Pharm J(中国药杂志), 2000, 35(2): 130-131.
[2] JIANG H, JIN S H, HU C Q. Dissolution profile comparison of solid drug preparation[J]. Chin Pharm Affairs(中国药事), 2000, 14(5): 326-328.