

# 格列吡嗪制剂溶出曲线考察

钱伟光, 田仲铭, 张晓玲, 徐杰, 杜兴

(甘肃省药品检验所, 兰州 730000)

**摘要** 目的:通过对全国 40 家格列吡嗪制剂的生产企业各选取 1 批样品进行 4 种不同 pH 值条件下溶出曲线考察。方法:采用迪马 C<sub>18</sub>柱(4.6mm×250mm 5μm) 0.1mol·L<sup>-1</sup>磷酸二氢钠溶液(用 2.0 mol·L<sup>-1</sup>氢氧化钠溶液调 pH 至 6.00±0.05) - 甲醇(55:45) 为流动相 检测波长为 225nm; 结果:大部分企业的产品与原研制剂相比尚存在一定差距。结论:本法选用的 4 种溶出方法效果好,可用于格列吡嗪制剂生物等效性的考察。

**关键词:** 格列吡嗪; 制剂; 溶出曲线; 高效液相色谱法

中图分类号:R917 文献标识码:A 文章编号:0254-1793(2011)07-1364-04

## Inspection of dissolution curve of glipizide preparation

QIAN Wei - guang ,TIAN Zhong - ming ,ZHANG Xiao - lin ,XU Jie ,DU Xing

( Gansu Institute for Drug Control ,Lanzhou 730000 ,China)

**Abstract Objective:** through 40 nationwide production enterprises which involves to this sampling select 1 batch of samples to carry on under respectively the different pH value condition for the dissolution curve inspection. **Methods:** Dima C<sub>18</sub>(4.6mm×250mm 5μm) was adopted with 0.1mol·L<sup>-1</sup> sodium dihydrogen phosphate(adjusted to pH 6.00±0.05 with 2.0 mol·L<sup>-1</sup> sodium hydroxide) - methanol as mobile phase and the detecting wavelength was 225nm. **Results:** the majority of enterprise's product and the original preparation still has certain disparity. **Conclusion:** The four methods chosen dissolution method effective ,available in glipizide preparation bioequivalence inspection.

**Key words:** glipizide; preparation; dissolution curve; HPLC

格列吡嗪是第二代磺酰脲类口服降糖药<sup>[1]</sup>。适用于经饮食控制及体育锻炼疗效不满意的轻、重度 2 型糖尿病患者。我国于 1988 年批准进口,国内现有 7 家企业获原料生产注册批件,有 77 家企业获得片剂(胶囊剂)生产注册批件<sup>[2]</sup>。

不良反应较常见的为胃肠道症状(如恶心,上腹胀满)、头痛等,减少剂量即可缓解;个别患者可出现皮肤过敏、肝内淤胆、乳腺增生等。

为了考察该制剂与原研制剂内在品质上的差距,参照美国药典 31 版溶出曲线测定方法及有关文献<sup>[3-5]</sup>,我们对 40 家生产企业各选取 1 批样品进行不同 pH 值条件下溶出曲线考察。采用《中国药典》2005 年版格列吡嗪片含量测定法(HPLC 法)<sup>[6]</sup>。现报道如下:

### 1 仪器与试剂

Waters 1525-2487 高效液相色谱仪,包括 Wa-

ters 2487 双通道紫外检测器,Waters717plus 自动进样器色谱柱;ZRC-8B 溶出度仪(天津市天大天发科技有限公司)。

格列吡嗪对照品(中国药品生物制品检定所提供,批号:100281-200602,含量为 99.4%),原研厂生产的格列吡嗪样品 1 批,另外的 1~39 批格列吡嗪样品来自 39 家国内药品生产企业各一批。

### 2 方法与结果

**2.1 色谱条件** 迪马 C<sub>18</sub>柱(4.6 mm×250 mm,5 μm) 流动相:0.1 mol·L<sup>-1</sup>磷酸二氢钠溶液(用 2.0 mol·L<sup>-1</sup>氢氧化钠溶液调 pH 至 6.00±0.05) - 甲醇(55:45) 为流动相 流速:1.0 mL·min<sup>-1</sup>;检测波长为 225 nm,进样量 20 μL,理论板数按格列吡嗪峰计算不低于 2 000。

### 2.2 实验条件的选择

**2.2.1 转速:** 50r·min<sup>-1</sup>; 浆法; 介质用量: 900mL

第一作者 Tel:(0931)4968914; E-mail: gsybc213@yahoo.com.cn

(4种介质: pH1.0; pH4.5; pH6.8; 水)、取样时间 (min)、测定结果见表1。

表1 50r·min<sup>-1</sup> HPLC法测定的结果

Tab 1 50r·min<sup>-1</sup> HPLC method results

取样时间(time) /min	pH1.0	pH4.5	pH6.8	水(water)
0	0	0	0	0
5	1.5	2.0	20.3	4.4
10	3.7	4.3	32.7	5.4
15	6.2	7.3	44.8	9.0
20	8.7	10.1	51.9	12.5
30	12.2	13.7	59.8	16.9
45	50.3	17.7	66.8	21.5
60	16.3	20.8	71.1	25.1
90	22.4	24.2	76.8	28.8
120	24.7	26.9	82.1	31.5

在50r·min<sup>-1</sup>、120min时仅有pH6.8介质中的格列吡嗪片释放量为80%;其余介质(pH1.0; pH4.5; 水)中的释放量不到40%。

2.2.2 转速:75r·min<sup>-1</sup>,介质用量:900mL(4种介质)、取样时间(min)、测定结果见表2。

表2 HPLC法测定的结果(75r·min<sup>-1</sup>)

Tab 2 HPLC method results

取样时间(time) /min	pH1.0	pH4.5	pH6.8	水(water)
0	0	0	0	0
5	4.2	0.9	61	5.3
10	8	4.6	81.5	22
15	9.8	8.7	89.7	30
20	12.6	11	95.2	38
30	15.4	15.2	95.3	43.5
45	18.1	17.6	99.3	51.3
60	20.7	20	96.9	55
90	23.4	22.9	98.6	65.3
120	25	25.1	96.5	67

在120min时pH6.8介质中的格列吡嗪片释放较完全;水介质中的格列吡嗪片释放量为67%。比转速为50r·min<sup>-1</sup>时的溶出量略高。

2.2.3 转速:75r·min<sup>-1</sup>,选用三羟甲基氨基甲烷作为表面活性剂

2.2.3.1 在pH1.0介质中分别添加三羟甲基氨基甲烷0.01%、0.02%、0.05%、0.1%、0.3%、0.4%;结果见图1。

从图1可以看出,在pH1.0介质中三羟甲基氨基甲烷的添加量从0.01%到0.4%虽然增加40倍,但溶出量增加的趋势不明显,所以选择添加三羟甲基氨基甲烷0.05%作为最终的添加量。

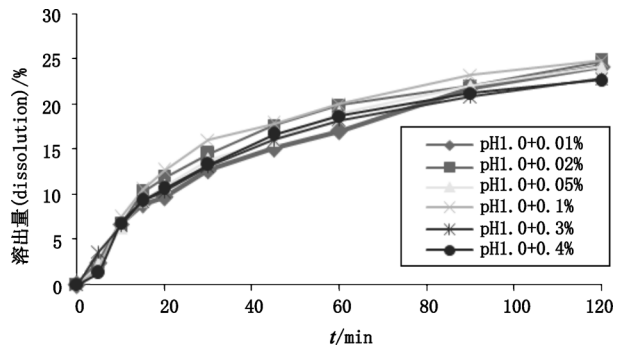


图1 pH1.0介质中分别添加0.01%、0.02%、0.05%、0.1%、0.3%、0.4%三羟甲基氨基甲烷的溶出曲线

Fig 1 Dissolution curve of pH1.0 medium were added trihydroxymethyl aminomethane 0.01%、0.02%、0.05%、0.1%、0.3%、0.4%

2.2.3.2 在pH4.5介质中分别添加三羟甲基氨基甲烷0.2%、0.3%、0.4%;结果见图2。

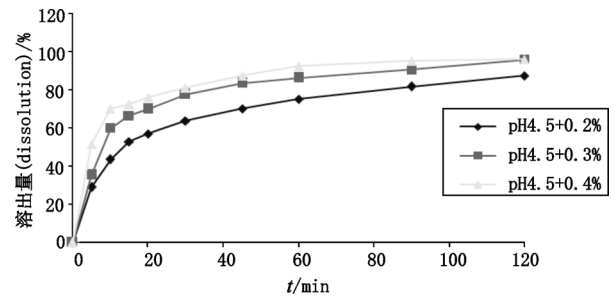


图2 pH4.5介质中分别添加三羟甲基氨基甲烷0.2%、0.3%、0.4%的溶出曲线

Fig 2 Dissolution curve of pH4.5 medium were added trihydroxymethyl aminomethane 0.2%、0.3%、0.4%

从图2可以看出,在pH4.5介质中三羟甲基氨基甲烷的添加量从0.2%到0.4%溶出量增加明显,在0.4%三羟甲基氨基甲烷的介质中溶出较好,所以选择0.4%作为最终的添加量。

2.2.3.3 在水介质中分别添加三羟甲基氨基甲烷0.01%、0.02%、0.05%;结果见图3。

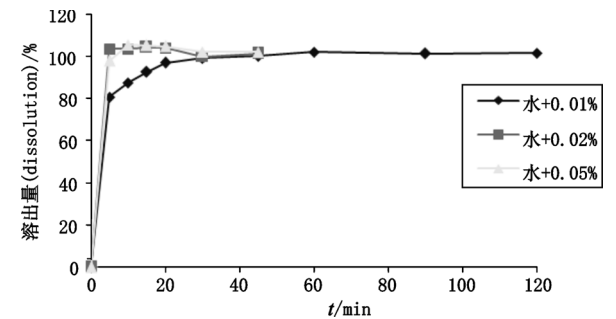


图3 水介质中分别添加三羟甲基氨基甲烷0.01%、0.02%、0.05%的溶出曲线

Fig 3 Dissolution curve of water medium were added trihydroxymethyl aminomethane 0.01%、0.02%、0.05%

从图3可以看出,在水介质中三羟甲基氨基甲烷的浓度对释放量非常敏感,故选择了最低浓度

0.01% 作为最终的添加量。

经过上述实验筛选,确定最终的溶出试验条件,溶出方式统一选择浆法  $75 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ ,介质用量:900mL,表面活性剂三羟甲基氨基甲烷的添加量分别为: pH1.0 为 0.05%、pH4.5 为 0.4%、水为 0.01%、pH6.8 不添加。

### 2.3 考察结果

根据确定的溶出条件,对 40 批样品进行不同 pH 值条件下溶出曲线的测定,结果表明随着 pH 值的增高,样品的溶出量明显增加。

以原研厂(溶出曲线见图4)生产的产品为参比

制剂进行相似因子比较,从相似因子比较的结果看,各生产企业产品的内在质量有一定的差别,与原研厂产品有较大差异,相似度比较统计表见 3。

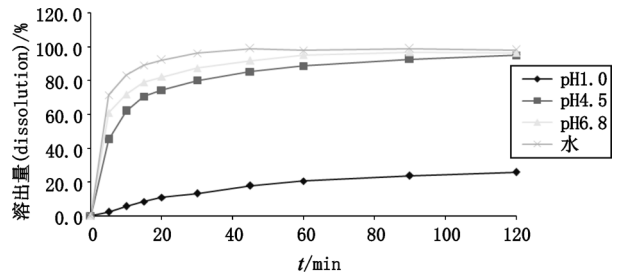


图4 原研厂制剂的溶出曲线

Fig 4 Dissolution curve of original preparation

表3 相似度比较统计表

Tab 3 Similarity comparison tables

生产企业 (manufacturer)	$f_2$				$f_2 \geq 50$ 曲线数 (curve number)	生产企业 (manufacturer)	$f_2$				$f_2 \geq 50$ 曲线数 (curve number)
	pH1.0	pH4.5	pH6.8	Water			pH1.0	pH4.5	pH6.8	Water	
A03	73.2	51.9	53.6	52.8	4	A08	69.1	68.1	56.5	86	4
A09	62.8	50.3	56.2	74	4	A10	52.2	51.2	54.2	56.1	4
A11	65.8	36.3	50.1	60.1	3	A04	56.5	69.6	44.8	75.8	3
A12	72.5	45.5	52.3	69	3	A13	54.5	46.1	77.1	70.5	3
A14	72.1	55.6	35.9	54	3	A15	72.8	61.2	37.2	90	3
A16	56.2	48.4	63.6	58.5	3	A17	68.2	41.6	57	57.1	3
A18	63.1	56.1	48.2	66.7	3	A19	57.9	55.4	45.4	70.5	3
A20	69.9	41.6	75.6	74.1	3	A21	67.6	57.9	68	26.1	3
A22	60.2	36.4	63	53.3	3	A05	50.2	36.3	33.8	64	2
A23	48	52	60.7	43.1	2	A06	37.8	61.9	48.1	39.1	1
A24	66.5	38.9	28.8	37.6	1	A25	54	42.4	38.3	29.1	1
A26	66.4	46.8	40.7	10.5	1	A27	88.7	49.2	43.1	45.7	1
A28	78.3	36.3	31.5	26	1	A29	56.6	47.9	38.8	40.4	1
A30	79	40.8	25.7	36.4	1	A31	52.6	39.7	49.2	37.9	1
A32	71.1	29.2	18.5	26.4	1	A33	57.8	28.6	42.9	12.6	1
A34	45.2	74.1	31.5	26.2	1	A35	56.9	38.9	24.2	25	1
A36	75.7	30.5	23.6	28.9	1	A37	75.7	32.2	32.9	25.6	1
A07	44.5	39.5	41.4	44.8	0	A38	35.2	46.7	35.9	45.3	0
A39	46.9	26.1	16.6	26.5	0	A40	49	30.4	44.4	46.6	0
A41	47.7	42.6	43.6	34.7	0						

4 条溶出曲线  $f_2$  值都超过 50 的仅有 4 批,占 39 批的百分率为 10.3%。例如 A03 厂制剂的溶出曲线见图 5。

4 条溶出曲线  $f_2$  值有三条超过 50 的 13 批,占 39 批的百分率为 33.3%。例如 A04 厂制剂的溶出曲线见图 6。

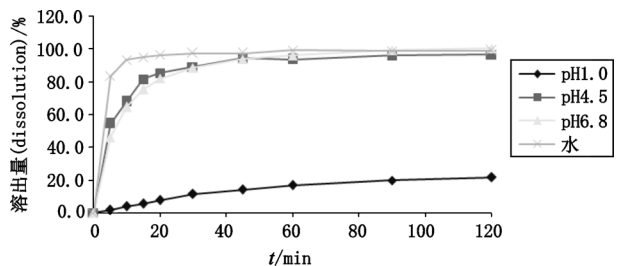


图5 A03 厂制剂的溶出曲线

Fig 5 Dissolution curve of A03 factory preparation

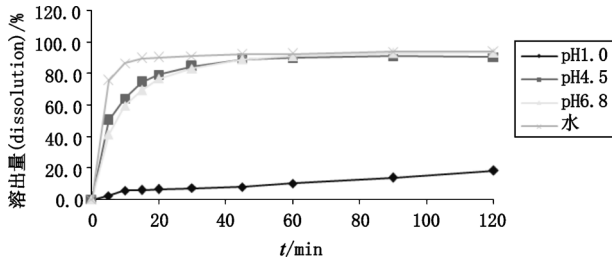


图6 A04厂制剂的溶出曲线

Fig 6 Dissolution curve of A04 factory preparation

4条溶出曲线  $f_2$  值有二条超过50的2批,占39批的百分率为5.1%。例如A05厂制剂的溶出曲线见图7。

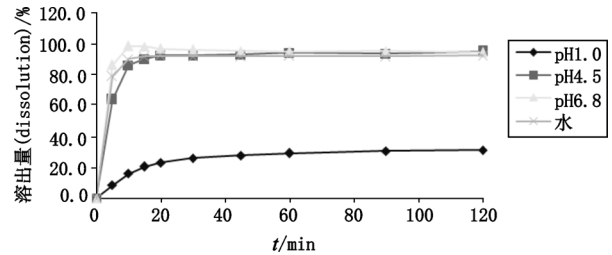


图7 A05厂制剂的溶出曲线

Fig 7 Dissolution curve of A05 factory preparation

4条溶出曲线  $f_2$  值有一条超过50的15批,占39批的百分率为38.5%。例如A06厂制剂的溶出曲线图见图8。

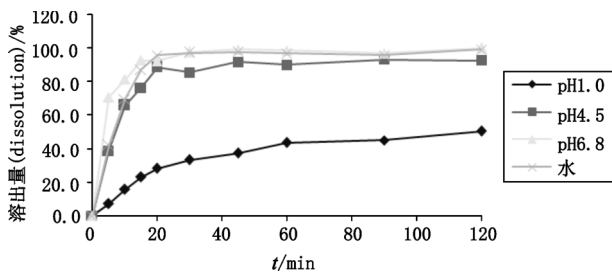


图8 A06厂制剂的溶出曲线

Fig 8 Dissolution curve of A06 factory preparation

4条溶出曲线  $f_2$  值没有一条超过50的有5批,占39批的百分率为12.8%。例如A07厂制剂的溶出曲线见图9。

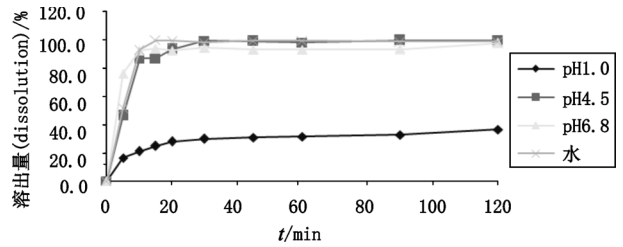


图9 A07厂制剂的溶出曲线

Fig 9 Dissolution curve of A07 factory preparation

溶出试验相似度比较结果显示,仅有10%的与原研制剂接近。

### 3 讨论

溶出试验相似度比较结果提示,各企业产品的内在品质与原研制剂尚存在一定差距,建议生产企业在药品再注册过程中应充分进行处方筛选和生产工艺控制,以便进一步提高产品的安全性、有效性和生物等效性。

### 参考文献

- 1 Clinical guide to the Chinese pharmacopoeia(中国药典临床用药须知). 2000. Vol II(二部):545
- 2 SFDA(国家食品药品监督管理局). Official Website(官方网站). Data Query(数据查询): Chinese medicine(国产药品)
- 3 XIE Mu-feng(谢沐风). Evaluation methods of comparability of dissolution Curve(溶出曲线相似性的评价方法). *Chin J Pharm* (中国医药工业杂志), 2009, 40(4): 308
- 4 YE Chun-mei(叶春梅), MENG Ting(孟霆), WU Ling-jing(吴灵静) et al. HPLC determination of dissolution of glipizide of glipizide-metformin tablets(反相高效液相色谱法测定吡嗪双胍片中格列吡嗪溶出度). *Chin J Pharm Anal*(药物分析杂志), 2007, 27(3): 441
- 5 刘福艳. HPLC-质谱联用法检测中药降糖制剂中非法掺入的二甲双胍、苯乙双胍、格列吡嗪、格列本脲. *Chin J Pharm Anal*(药物分析杂志) 2009; 29(3): 440
- 6 ChP(中国药典). 2005. Vol II(二部): 597

(本文于2010年2月25日收到)