

格列齐特片的制备工艺和溶出一致性评价

雷 炜^{1,2,3}, 彭 龙¹, 陶 敏¹, 李志平², 梅兴国^{1,2*}, 肖若蕾^{1*}

1. 湖北科技学院 药学院, 湖北 咸宁 437000;
2. 军事医学科学院毒物药物研究所, 北京 100850
3. 河南辅仁医药科技开发有限公司, 河南 郑州 450000

摘要: 目的 制备格列齐特片, 进行体外溶出一致性评价。方法 通过单因素实验考察黏合剂的浓度、外加崩解剂的量、外加润滑剂和助流剂的量、颗粒的大小和片剂的硬度几个因素对溶出的影响, 进行处方工艺的筛选。放大制备 3 批格列齐特片, 考察在 4 种不同溶出介质中自制片和参比制剂的溶出一致性。结果 3 批自制片在磷酸盐缓冲液 (pH7.4) 中 15 min 内溶出大于 85%, 在水、pH1.2 盐酸溶液、pH6.0 磷酸盐溶液中的 f_2 均大于 50。结论 在 4 种不同的溶出介质中, 自制片与参比制剂体外溶出一致。

关键词: 格列齐特片; 处方工艺; 溶出曲线; 一致性评价

中图分类号: R73-051 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376 (2018) 05-0821-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2018.05.018

Preparation of gliclazide tablets and consistency study of their dissolubility

LEI Wei^{1,2}, PENG Long^{1,2}, TAO Min^{1,2}, LI Zhiping^{2,3}, MEI Xingguo^{1,2}, XIAO Ruolei¹

1. Pharmaceutical College of Hubei University of Science and Technology, Xianning 437000, China
2. Institute of Pharmacology and Toxicology, Academy of Military Medical Sciences, Beijing 100850, China
3. Henan Fu Jen Catholic Medical Technology Development Co., Ltd., Henan, Zhengzhou 450000, China

Abstract: Objective To prepare gliclazide tablets and to evaluate its consistency of dissolution tests. **Methods** The single factor experiments were applied to investigating several factors on the dissolution, such as the amount of the adhesive, the amount of lubricant, the particle size and tablet hardness. 708-DS Dissolution Tester was used to conduct the dissolution tests which were carried on four different dissolution media. Then the similar factor (f_2) was adopted to evaluate the similarity of dissolution between the original drug and generic drug. **Results** Three batches of homemade-tablets were eluted more than 85% within 15 min in phosphate buffered saline (pH7.4), and the f_2 values were greater than 50 in water, pH 1.2 hydrochloric acid solution and pH 6.0 phosphate solution. **Conclusion** In four different dissolution media, self-made tablets and reference formulations *in vitro* dissolution consistent.

Key words: gliclazide tablets; prescription technique; dissolution curve; consistency assessment

格列齐特 (化学名: 1-(3-氮杂双环[3, 3, 0]辛基)-3-对甲苯磺酰脲), 属于第二代磺酰脲类降血糖药物。除降血糖作用外还具有改善血管微循环、降低胆固醇及三酰甘油的功效, 适宜心脑血管病变的糖尿病患者^[1]。格列齐特片是由法国 Servier 公司研制开发, 于 1972 年最先在法国上市, 商品名为 Diamicon, 但已停售规格为 80 mg 的格列齐特片,

国内生产的格列齐特片规格均为 80 mg。因此, 国家食品药品监督管理局 (CFDA) 公布将英国 Servier 公司生产的格列齐特片 (80 mg) 和日本 Dainippon Sumitomo Pharma Co 公司生产的格列齐特片 (40 mg) 作为参比制剂^[2]。本实验以英国 Servier 公司生产的格列齐特片 (80 mg) 为对照, 对 80 mg 规格的格列齐特片进行处方工艺研究, 采用相似

收稿日期: 2018-01-05

基金项目: 国家“重大新药创制”科技重大专项资助项目(2012ZX09301003-001-009)

第一作者: 雷 炜, 硕士研究生, 主要研究方向为药物制剂及质量研究。E-mail: leiweili@163.com

*通信作者: 肖若蕾, 女, 副教授, 硕导。Tel: 0715-8272135 E-mail: yxyxrl@163.com

梅兴国, 男, 教授, 博导。Tel: (010)66932644 E-mail: newdds@126.com

因子 (f_2) 法为考察标准^[3], 对体外溶出进行一致性评价。

1 仪器与试剂

1.1 仪器

ZP-5 旋转式压片机 (上海天和制药机械有限公司); YK-60 摇摆颗粒机 (常州佳发制粒干燥设备有限公司); 708-DS 型智能药物溶出仪 (安捷伦科技有限公司); UV-1800 型紫外分光光度计 (日本岛津); 78X-Z 型片剂四用测定仪 (上海黄海药检仪器有限公司); BT25S 电子天平 (德国赛多利斯天平公司)。

1.2 试剂

格列齐特 (质量分数为 99.8% 以上, 山东方明药业股份有限公司); 一水乳糖 (美国 Kerry 公司); 预胶化淀粉 (上海卡乐康包衣技术有限公司); 玉米淀粉 (安徽山河药用辅料股份有限公司); 滑石粉 (广西龙胜华美滑石开发有限公司); 硬脂酸镁 (安徽山河药用辅料股份有限公司)。格列齐特片 80 mg (参比制剂, 英国 Servier 公司)

2 方法

2.1 格列齐特片的制备工艺

称取格列齐特 80 mg 和处方量辅料 (乳糖、预胶化淀粉和玉米淀粉), 分别过 60 目筛混匀, 加入 4% 淀粉浆制软材, 过筛制粒, 外加滑石粉和硬脂酸镁, 混匀后压片, 连续制备 3 批。

2.2 处方工艺筛选

2.2.1 黏合剂的浓度 设计淀粉浆浓度为 2%、4%、6%, 处方中其他部分一致。对应调整处方中乳糖的量, 其他成分保持不变。按 2.2.2 项下压制成片, 分别测定加入不同浓度的黏合剂时, 自制片在 pH1.2 和 6.0 两种介质中的溶出度。

2.2.2 外加崩解剂的量 设计外加玉米淀粉的量为高中低 3 个比例, 分别为 10%、12.5%、15%。对应调整处方中乳糖的量, 其他成分保持不变。按 2.2.2 项下压制成片, 分别测定加入不同外加崩解剂的量时, 自制片在 pH1.2 和 6.0 两种介质中的溶出度。

2.2.3 润滑剂和助流剂的量 设计硬脂酸镁在 0.4%、0.6%、1%, 滑石粉均为 3%。对应调整处方中乳糖的量, 其他成分保持不变。按 2.2.2 项下压制成片, 分别测定加入不同润滑剂和助流剂的量时, 自制片的在水、pH1.2 和 6.0 两种介质中的溶出度。

2.2.4 颗粒的大小 同一处方下分别用 18、20、24 目筛制粒, 然后按 2.2.2 项下压制成片, 分别测定自

制片在 pH1.2 和 6.0 两种介质中的溶出度。

2.2.5 片剂的硬度 设计不同压力, 压出硬度为 40~50、50~60、60~70 N 的片剂。按 2.2.2 项下压制成片, 分别测定不同硬度的自制片在水、pH1.2 和 6.0 两种介质中的溶出度。

2.3 体外溶出一致性

取 3 批自制片, 照溶出度与释放度测定法 (通则 0931 第一法), 以水、pH1.2 盐酸溶液、pH6.0 磷酸盐缓冲液、pH7.4 磷酸盐缓冲液 900 mL 为溶出介质, 转速为每分钟 100 转, 依法操作, 水和 pH1.2 盐酸溶液两种介质在 5、15、45、90 min 时, pH1.2 盐酸溶液介质在 5、15、30、90 min 时, pH7.4 磷酸盐缓冲液介质在 5、10、15、30 min 时, 取溶液 10 mL, 滤过, 并即时补充与溶出杯中相应的溶出介质 10 mL, 取续滤液作为供试品溶液; 精密量取供试品溶液与 10 $\mu\text{g/mL}$ 对照品溶液各 2 mL, 分别置 10 mL 量瓶中, 用溶出介质稀释至刻度, 摇匀, 照紫外-可见分光光度法。在 226、290 nm 双波长处测定吸收度 (A), 用 $A_{226\text{ nm}}$ 减去 $A_{290\text{ nm}}$ 作为最终 A 值, 采用外标法计算每片的溶出量^[4]。

格列齐特片在水中溶解度只有 44 $\mu\text{g/mL}$, 当溶出介质为 900 mL 时, 最多只能溶解 39.6 mg, 而自制片的规格为 80 mg, 因此在水溶出介质中 2 h 也只能溶出 49.5% 的药物。属于溶出过慢的曲线, 在筛选处方时基本没有区力; 在 pH7.4 磷酸盐缓冲液介质中, 15 min 内, 溶出大于 85%, 无须比较相似因子, 因此处方筛选时只考察在 pH1.2 盐酸溶液、pH6.0 磷酸缓冲液两种介质中的溶出度。

3 结果

3.1 制剂研究结果

3.1.1 黏合剂的浓度 以参比制剂的溶出度为对照, 对样品进行 f_2 计算, 样品结果见表 1 (相似因子) 和图 1 (溶出曲线), 实验结果说明淀粉浆浓度在 2%~6% 对溶出度有影响显著。当淀粉浆浓度为 4% 时, f_2 分别为 63、79, 为最优处方且满足质量要求。

表 1 不同黏合剂浓度下的相似因子

Table 1 Similar factors at different binder concentrations

黏合剂/%	f_2	
	pH1.2	pH6.0
2	48	58
4	63	79
6	51	54

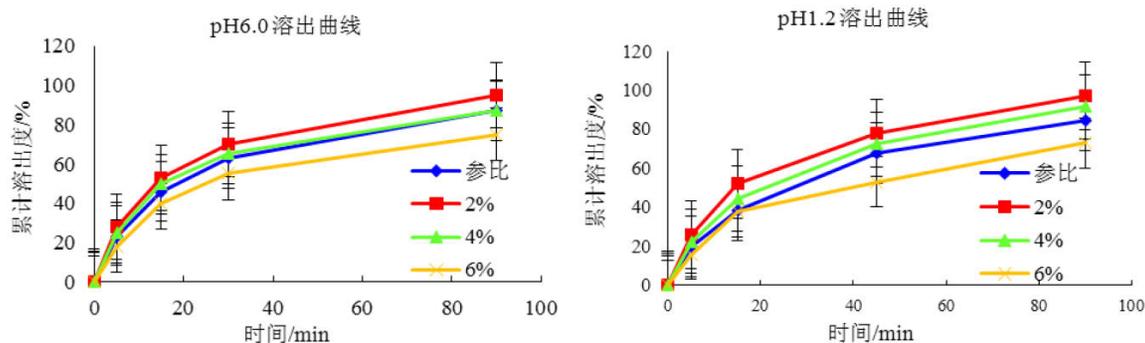


图 1 不同黏合剂浓度的自制片在 pH1.2 和 pH6.4 介质中的溶出曲线

Fig.1 Dissolution profiles of self-made tablets with different binder concentrations in media pH 1.2 and pH 6.4

3.1.2 外加崩解剂的量 以参比制剂的溶出度为参比, 对样品进行 f_2 计算, 样品结果见表 2 (相似因子) 和图 2 (溶出曲线)。实验结果说明外加玉米淀粉在 10%~15% 范围内, 对溶出度基本不影响。考虑到外加玉米淀粉偏高, 可能对大规模生产造成影响。因此我们选择外加崩解剂量为 10%, 满足质量要求。

表 2 不同崩解剂用量下的相似因子

Table 2 Similar factors at different amount of disintegrant

崩解剂用量/%	f_2	
	pH1.2	pH6.0
10.0	61.98	88.58
12.5	66.64	92.58
15.0	86.12	64.58

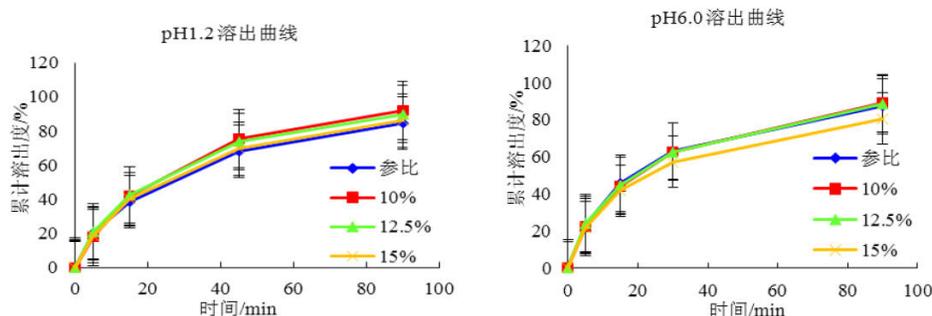


图 2 不同外加崩解剂量的自制片在 pH1.2 和 pH6.4 介质中的溶出曲线

Fig.2 Dissolution curves of self-made tablets with different amounts of disintegrant in pH1.2 and pH6.4 media

3.1.3 润滑剂和助流剂的量 以参比制剂的溶出度为参比, 对样品进行 f_2 计算, 样品结果见表 3 (相似因子) 和图 3 (溶出曲线)。从溶出度实验结果来看, 0.4%~1% 范围内的硬脂酸镁对溶出度有较大影响。但压片时发现, 当硬脂酸镁量为 0.4% 时, 压出的片片面不光滑易黏冲; 当硬脂酸镁量为 1% 时, 压出的片硬度较小, 脆碎度不合格。因此我们选择硬脂酸镁量 0.6%、滑石粉为 3%, 相似因子分别为 68、83, 满足质量要求。

颗粒压出的片对溶出度有一定影响。24 目筛压出的片相似因子分别为 73、69, 与参比制剂最为接近且满足质量要求。

表 3 不同润滑剂用量下的相似因子

Table 3 Similar factors at different lubricant dosage

硬脂酸镁用量/%	f_2	
	pH1.2	pH6.0
0.40	60	68
0.60	68	83
1.00	82	84

3.1.4 颗粒的大小 以参比制剂的溶出度为参比, 对样品进行 f_2 计算, 样品结果见表 4 (相似因子) 和图 4 (溶出曲线)。从实验结果来看, 不同大小的

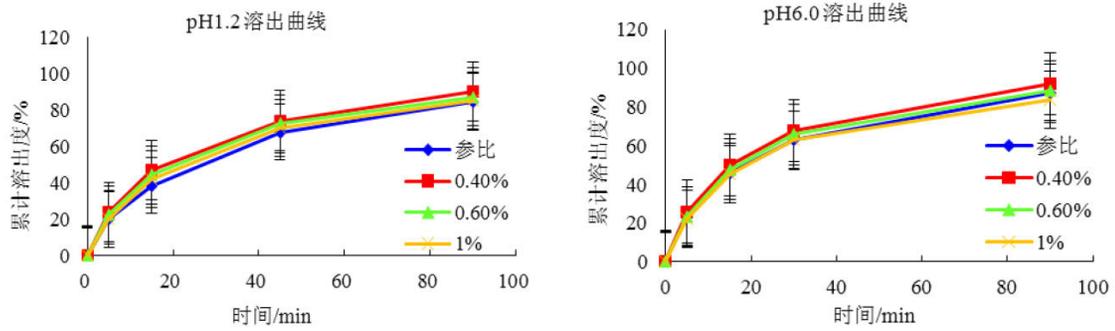


图 3 不同润滑剂和助流剂量的自制片在 pH1.2 和 pH6.4 介质中的溶出曲线

Fig.3 Dissolution curves of self-made tablets with different lubricants and glidants in pH1.2 and pH6.4 media

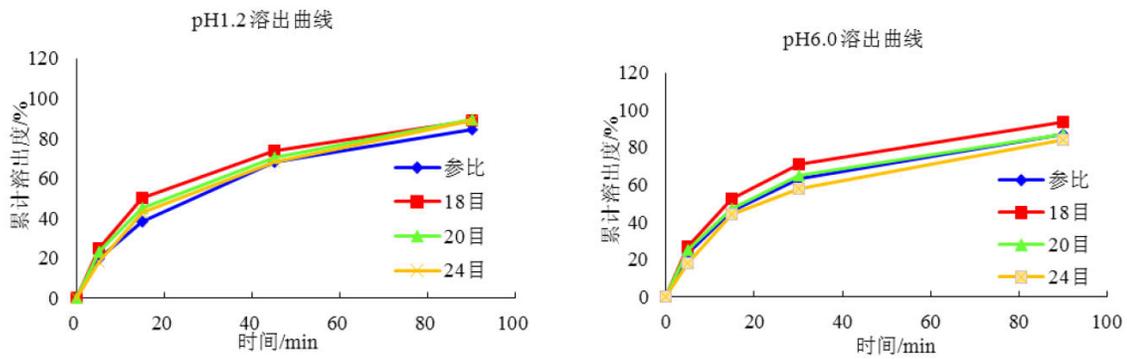


图 4 不同颗粒大小的自制片在 pH1.2 和 pH6.4 介质中的溶出曲线

Fig.4 Dissolution curves of self-made tablets with different particle sizes in pH1.2 and pH6.4 media

表 4 不同颗粒大小下的相似因子

颗粒大小/目	f_2	
	pH1.2	pH6.0
18	56	60
20	66	87
24	73	69

3.1.5 片剂的硬度 以参比制剂的溶出度为参比, 对样品进行 f_2 计算, 样品结果见表 5 (相似因子) 和图 5 (溶出曲线)。实验结果说明, 自制片在 40~60 N 硬度范围内对溶出度影响不大。无法压出硬度在 60~70 N 硬度范围的片。因此控制片的硬度在 40~60 N 范围内, 满足质量要求。

表 5 不同硬度下的相似因子

硬度/N	f_2	
	pH1.2	pH6.0
40~50	66.75	70.71
50~60	63.92	65.48
60~70	压片困难有裂片	压片困难有裂片

3.2 体外溶出一致性评价

《普通口服固体制剂溶出曲线测定与比较指导原则》指出, 溶出曲线相似性的比较, 多采用非模型依赖法中的 f_2 法。该法溶出曲线相似性的比较是将受试样品的平均溶出量与参比样品的平均溶出量进行比较。平均溶出量应为 12 片 (粒) 的均值^[5]。

计算公式:

$$f_2 = 50 \cdot \lg\{[1 + (1/n) \sum_{t=1}^n (R_t - T_t)^2]^{-0.5} \cdot 100\}$$

R_t 为 t 时间参比样品平均溶出量; T_t 为 t 时间受试样品平均溶出量; n 为取样时间点的个数。

将自制片和原研片的溶出曲线进行比较, 水、pH1.2 盐酸溶液和 pH6.0 磷酸缓冲液 3 种介质均按 2.1 项下所取的 4 个时间点的溶出度进行 f_2 计算。实验结果表明, 在水、pH1.2 盐酸溶液和 pH6.0 磷酸缓冲液 3 种溶出介质, f_2 均大于 50; 在 pH7.4 磷酸缓冲液介质中 15 min 内平均累计溶出度大于 85%, 无需 f_2 检验。自制制剂与参比制剂的体外溶出行为具有相似性。见表 6~9 (各介质中溶出数据) 和图 6 (溶出曲线)。

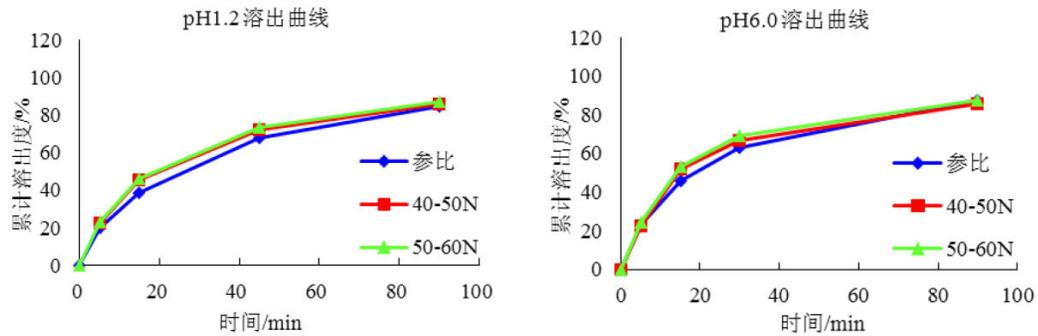


图5 不同硬度的自制片在 pH1.2 和 pH6.4 介质中的溶出曲线

Fig.5 Dissolution curves of self-made tablets with different hardness at pH1.2 and pH6.4

表6 3批自制片与参比制剂在水中的溶出度

Table 6 Dissolution data of 3 batches of homemade tablets and reference preparations in aqueous media

溶出介质	批号	溶出度/%					f_2
		0 min	5 min	15 min	45 min	90 min	
水	参比	0	11.73	19.47	34.69	44.02	/
	20170822	0	12.81	23.35	36.54	43.17	80.40
	20170823	0	12.41	20.79	34.59	42.89	93.19
	20170824	0	12.34	20.58	35.29	43.96	95.65

表7 3批自制片与参比制剂在 pH1.2 介质中的溶出数

Table 7 Dissolution number of 3 batches of homemade tablets and reference preparations in pH1.2 medium

溶出介质	批号	溶出量/%					f_2
		0 min	5 min	15 min	45 min	90 min	
pH1.2 缓冲溶液	参比	0	20.01	38.44	67.89	84.39	/
	20170822	0	25.65	43.46	69.93	85.61	69.45
	20170823	0	23.01	45.35	70.29	89.56	65.81
	20170824	0	22.52	44.49	72.54	91.44	63.23

表8 3批自制片与参比制剂在 pH6.0 介质中的溶出数

Table 8 Dissolution number of 3 batches of homemade tablets and reference preparations in pH6.0 medium

溶出介质	批号	溶出量/%					f_2
		0 min	5 min	15 min	30 min	90 min	
pH6.0 缓冲溶液	参比	0	23.42	45.81	62.96	87.25	/
	20170822	0	26.52	48.80	63.94	85.45	79.39
	20170823	0	25.04	49.79	65.27	87.22	78.96
	20170824	0	24.66	47.84	65.69	88.41	83.40

表9 3批自制片与参比制剂在 pH7.4 介质中的溶出数

Table 9 Dissolution number of 3 batches of homemade tablets and reference preparations in pH7.4 medium

溶出介质	批号	溶出量/%				f_2
		0 min	5 min	10 min	15 min	
pH7.4 缓冲溶液	参比	0	81.01	96.02	100.94	/
	20170822	0	90.13	97.71	102.86	/
	20170823	0	88.71	97.05	103.1	/
	20170824	0	87.43	95.79	100.91	/

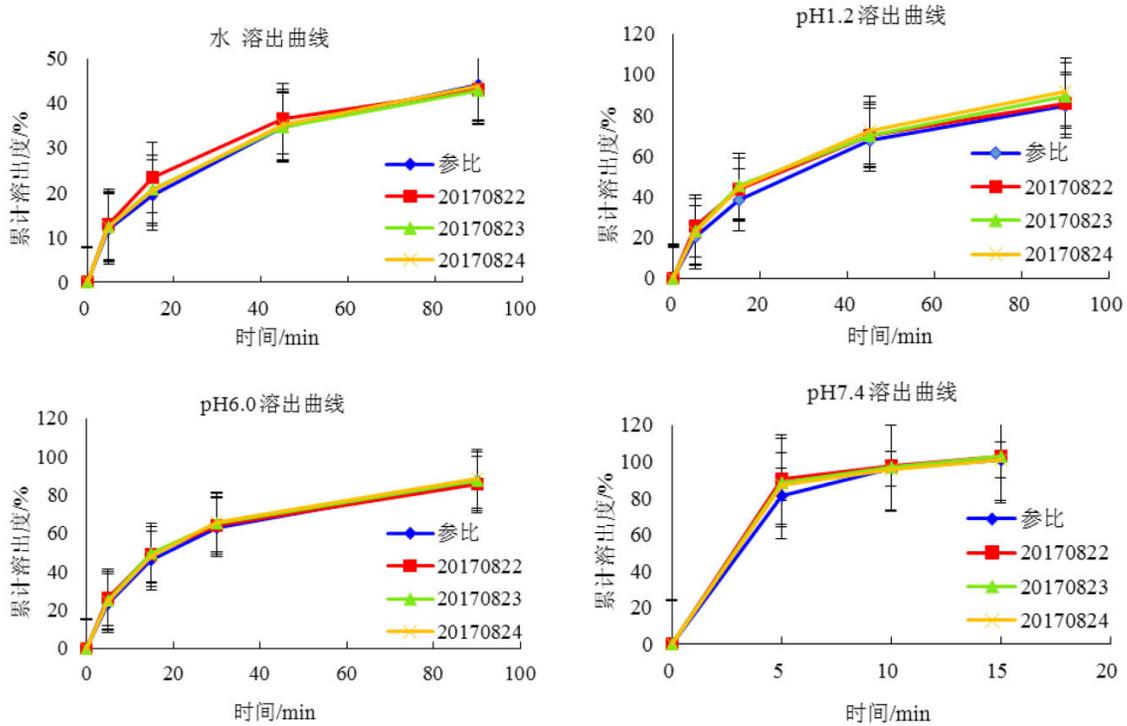


图 6 自制片和参比制剂在水、pH1.2 盐酸溶液、pH6.0 磷酸缓冲液、pH7.4 磷酸盐缓冲液中溶出曲线
 Fig. 6 Dissolution profiles of self-made tablets and reference formulation in water, pH 1.2 hydrochloric acid solution, pH 6.0 phosphate buffer solution, pH 7.4 phosphate buffer solution

4 讨论

基于生物药剂学分类系统 (Biopharmaceutical Classification System, BCS) 理论的溶出试验是最能替代药物生物等效性研究的体外试验方法^[6]。格列齐特属于 BCS II 药物 (低溶解—高渗透), 有着溶出即吸收的体内外相关性, 体外溶出行为直接影响体内生物利用度。同时 BCS II 类药物出现生物不等效的风险比 I、III 类药物高 4 倍^[7]。因此测定其在多种介质中的溶出曲线具有重要意义。

关于处方工艺筛选 单因素筛选主要考察黏合剂的浓度、外加崩解剂的量、外加润滑剂和助流剂的量、颗粒大小及片剂的硬度 5 个因素, 实验结果表明黏合剂浓度在 4% 时, 为最优处方, 因此选择淀粉浆浓度为 4%; 硬脂酸镁的量偏高或偏低, 对片剂生产影响较大, 如加入的量偏高或总混时间过长易造成压出的片硬度偏低, 加入的量偏低时压出的片片面不光滑且易黏冲, 因此选择 0.6% 硬脂酸镁和 3% 滑石粉为最优处方; 颗粒大小选用 24 目筛制粒为最优处方; 此片硬度可控在 40~60 N 对溶出基本不影响, 硬度在 40~50 N 时为最优处方。

关于溶出介质的选择 由于格列齐特片目前尚

未被中国和美国药典收录, 原研片由英国 Servier 公司生产, 同时日本生产的此片也被定为参比制剂, 因此在溶出方法确定时主要参考英国药典和日本橙皮书。英国选用 pH7.4 磷酸盐缓冲液为溶出介质, 日本橙皮书选用水、pH1.2 盐酸溶液、pH6.0 磷酸盐缓冲液、pH6.8 磷酸盐缓冲液 4 种溶出介质, 考虑两者, 本实验选用水、pH1.2 盐酸溶液、pH6.0 磷酸盐缓冲液、pH7.4 磷酸盐缓冲液 4 种溶出介质。

本实验评价了 3 批自制片与参比制剂在 4 种介质中溶出曲线的相似性。实验结果表明, 在 pH7.4 溶出介质中 15 min 溶出标示量的 85% 以上, 在其他 3 种溶出介质中 f_2 均大于 50, 说明自制片与参比制剂具有体外溶出一致, 为今后生物等效性实验打下良好的基础。格列齐特片制备的关键因素在于加入黏合剂的量和制得颗粒的密度, 而湿法制粒的主要设备参数是搅拌浆的转速、切刀的转速以及制软材的时间, 这些参数均是影响制得的颗粒状态的重要因素, 因此, 在今后放大生产中需要严格把控。

参考文献

[1] 张志毅. 格列齐特片 [J]. 天津药学, 1992, 4(1): 1.
 [2] Najib N, Idkaidek N, Beshtawi M, et al. Bioequivalence

- evaluation of two brands of gliclazide 80 mg tablets (Glyzide&Diamicron)-in healthy human volunteers [J]. *Biopharm Drug Dispos*, 2002, 23(5): 197-202.
- [3] 谢沐风. 对参比制剂的确立和品质的客观解读 [J]. *中国医药工业杂志*, 2014, 45(5): 495-497.
- [4] *British Pharmacopoeia Volume III Formulated Preparations: Specific Monographs Gliclazide Tablets* [S]. 2010.
- [5] 普通口服固体制剂溶出曲线测定与比较指导原则 [S]. 2015.
- [6] Amidon G L, Lennernäs H, Shah V P, et al. A theoretical basis for biopharmaceutic drug classification: the correlation of in vitro drug product dissolution and *in vivo* bioavailability [J]. *Pharmaceut Res*, 1995, 12(3): 413-420.
- [7] Cristofolletti R, Chiann C, Dressman J B, et al. A comparative analysis of biopharmaceutics classification system and biopharmaceutics drug disposition classification system: a cross-sectional survey with 500 bioequivalence studies [J]. *J Pharmaceut Sci*, 2013, 102(9): 3136-3144.