

格列喹酮片的分剂量评价

刘欢¹, 赵丽霞², 白雷¹

1. 天津药物研究院药业有限责任公司 技术研发中心, 天津 300301

2. 天津药物研究院药业有限责任公司 质量控制中心, 天津 300301

摘要: 目的 评价单面带刻痕的格列喹酮片的分剂量药理学特性。方法 分别采用切药器和手工对自研品和参比制剂进行分割, 以分割前后质量损失为评价指标, 考察自研品和参比制剂的可分割性; 取在硬度上限(8 kg)和下限(4 kg)处的自研格列喹酮片分别用切药器分割后, 考察分割质量损失; 按照《中国药典》2020年版片剂脆碎度检查法研究分割后的片剂脆碎度; 参考《欧洲药典》, 随机取30片, 分割后检测单一半片占半片平均片质量百分比; 高效液相色谱法测定格列喹酮整片、半片在pH 8.5磷酸盐缓冲液中的溶出曲线; 参照《中国药典》含量均匀度检查法(通则0941), 对切药器分割后的30片自研品进行含量均匀度测定。结果 质量损失结果表明手工分割和切药器分割无显著性差异; 硬度上限与下限时片剂分割后的脆碎度和质量损失均符合要求; 分割后片剂质量差异、脆碎度和含量均匀度均符合药典要求; 自研品与参比制剂的半片溶出行为一致; 与整片溶出量相比, 分割后的自研品60 min溶出量为51.46%, 参比制剂为49.12%。结论 自研品和参比制剂分割后的药理学特性相同。

关键词: 格列喹酮; 刻痕片; 分割性试验; 参比制剂

中图分类号: R927.11

文献标志码: A

文章编号: 1674-6376(2021)06-1266-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2021.06.019

Evaluation of divided dose of scored gliquidone tablets

LIU Huan¹, ZHAO Lixia², BAI Lei¹

1. Technology R&D Center, TPIR Pharmaceutical Responsible Co., Ltd, Tianjin 300301, China

2. Quality control center, TPIR Pharmaceutical Responsible Co., Ltd, Tianjin 300301, China

Abstract: Objective To evaluate the pharmaceutical properties of scored gliquidone tablets. **Methods** The self-developed product and reference preparation were segmented by cutting device and by hand, respectively. The quality loss before and after segmentation was taken as the evaluation index to investigate the separability of the self-developed product and reference preparation. Gliquidone tablets at the upper limit of hardness (8 kg) and lower limit of hardness (4 kg) were divided with drug cutters respectively, and the loss of segmentation quality was investigated. The fragility of tablets after segmentation was studied according to the test method of fragility of tablets of Chinese Pharmacopoeia 2020 edition. Referring to the European Pharmacopoeia, 30 tablets were randomly selected. After segmentation, the weight percentage of single half tablet to average half tablet was detected. The dissolution curves of the whole tablet and half tablet of gliquidone in phosphate buffer solution with pH 8.5 were detected by HPLC. According to the content uniformity test method of Chinese Pharmacopoeia (general rule 0941), the content uniformity of 30 self-developed tablets after drug cutter segmentation was detected. **Results** The results of loss of mass and uniformity of dosage units showed that there was no significant difference between splitting by hand and by the tablet splitter. The content uniformity and friability of the split tablet were in line with the requirements of Chinese Pharmacopoeia. The friability and loss of mass of the split tablet at the upper and lower limits of hardness were in line with the requirements. The generic drug product and the reference listed drug had the same half-tablet dissolution behavior. Compared with the whole-tablet dissolution, the dissolution of the split generic drug product was 51.46% in 60 minutes, and the split reference listed drug was 49.12%. **Conclusion** The pharmaceutical properties of the split generic drug product were the same as the split reference listed drug.

Key words: gliquidone; scored table; splitting test; reference listed drug

收稿日期: 2020-11-03

基金项目: 天津市科技计划项目(19ZXYSY00120)

第一作者: 刘欢(1976—),女,研究员,研究方向为药物新剂型与新技术。Tel: 13920512242 E-mail: liuh@tjpr.com

临床上为了用药方便通常用手工、剪刀、刀片或切药器将药片进行分割,以满足个体化临床用药需求。在国内住院药房中药片分割(药剂科称为药片分劈)使用率为25.8%^[1],国外的使用率为24.1%^[2],已经成为临床上调节剂量的一种普遍方法。可分割片包括刻痕片和无刻痕片。据报道,在规模性的刻痕片分割试验中有36%的患者给出了负面评价,其中32%的患者认为分割时有质量损失,15%的患者认为分割难度较大^[3]。因此,制剂的分剂量评价对临床应用有着重要的意义。目前《中国药典》2020年版中没有相关规定,2020年10月发布的《化学仿制药口服片剂功能性刻痕设计和研究技术指导原则》(试行)^[4]中对口服片剂功能性刻痕设计、刻痕片的体外研究进行了论述。国外,《欧洲药典》和FDA指导原则对片剂分剂量准确性也有相应的论述^[5-6]。本试验以单面带刻痕格列喹酮片为研究对象,综合考虑中国、美国和欧洲对于带刻痕可分割片剂的规定,进行格列喹酮分剂量评价,主要对比不同的分割方法,在确定分割方法进行剂量单位的均匀度、分割后片剂的药物溶出行为、含量均匀度等方面的考察。

格列喹酮为第二代口服磺脲类降糖药,以其确切的疗效和独特的代谢特点,自问世以来一直沿用至今。1次口服30 mg格列喹酮后2~3 h血药浓度达到最高水平,血浆半衰期为1.5 h,作用可持续2~3 h,代谢完全。不论给药量如何,仅平均5%的药量在尿中以代谢产物存在。多次重复给药后,肾脏排泄仍然极少。大部分代谢产物,经胆道系统从粪便中排泄。市售格列喹酮片规格为30 mg,药品说明书上的起始剂量为15 mg,原研参比制剂为刻痕片。

1 材料

1.1 主要仪器

外径千分尺(青海量具刃具厂); Waters e2695-e2489 高效液相色谱仪(沃特世公司); AL104 电子天平(梅特勒-托利多仪器有限公司); EVOLUTION 220 紫外分光光度计(Thermo SCIENTIFIC)。

1.2 药物与主要试剂

格列喹酮片(天津药物研究院制剂中心,规格30 mg/片,批号181201); 参比制剂 Glurenorm R(Astellas Pharma GmbH,希腊产,规格30 mg/片,批号476013A); 格列喹酮对照品(中国食品药品检定研究院,批号100280-201403,质量分数99.8%); 盐酸、氢氧化钠、磷酸、磷酸二氢铵、乙酸钠、磷酸二

氢钾、无水柠檬酸、无水磷酸氢二钠购自天津市光复科技发展有限公司,分析纯;冰醋酸(分析纯)、乙腈(色谱纯),天津市康科德科技有限公司。

2 方法与结果

2.1 格列喹酮片分割能力

2.1.1 分割可行性 对自研格列喹酮片和原研 Glurenorm[®]外观进行比较:原研 Glurenorm[®]为白色圆形片,单面中刻痕,刻痕长9.15 mm,刻痕厚约0.40 mm,片厚3.05 mm,片直径9.15 mm。自研格列喹酮片为白色圆形片,单面中刻痕,刻痕长9.16 mm,刻痕厚约0.40 mm,片厚3.07 mm,片直径9.16 mm。自研格列喹酮片和原研 Glurenorm[®]外观相似,刻痕尺寸基本相同,刻痕厚度为片厚的13.0%。

2.1.2 质量损失 在规定硬度范围内分别采用手工分割和切药器分割,取15片掰开,和掰开前比较,质量损失应小于3%;分别记录单片质量(W_n),沿中刻痕分割成两半后记录每个半片的质量(W_{n-1} 、 W_{n-2}),共30组数据。计算质量损失= $[W_n - (W_{n-1} + W_{n-2})]/W_n$ 。比较手工分割和切药器分割的差异,结果见表1、2。结果表明,手工和切药器2种方式对质量损失差异无统计学意义。自研品和参比制剂质量损失在1%以内。因此,确定采用切药器方式进行分割,分割后部分进行后续试验。

表1 自研格列喹酮片分割质量损失($\bar{x} \pm s, n=15$)

Table 1 Loss of mass for splitting gliquidone tablets($\bar{x} \pm s, n=15$)

分割方式	W_n/mg	W_{n-1}/mg	W_{n-2}/mg	质量损失/%
手工	240.2±2.53	121.3±4.63	118.9±5.12	0.34(0.04~0.71)
切药器	240.6±0.92	122.0±3.46	118.6±3.75	0.17(0.04~0.33)

表2 参比格列喹酮片分割质量损失($\bar{x} \pm s, n=15$)

Table 2 Loss of mass for splitting gliquidone tablets($\bar{x} \pm s, n=15$)

分割方式	W_n/mg	W_{n-1}/mg	W_{n-2}/mg	质量损失/%
手工	241.3±2.48	121.9±3.70	119.4±4.06	0.36(0.04~1.53)
切药器	241.9±0.51	122.2±2.49	119.7±3.81	0.27(0.04~0.79)

取在自研格列喹酮片硬度上限(8 kg)和下限(4 kg)处的片剂分别用切药器分割后,考察分割质量损失,结果见表3。结果表明,在硬度上、下限处片剂质量损失均小于3%,符合要求。

2.1.3 脆碎度 格列喹酮片沿中刻痕分割后,分割面不完全平整,临床使用时,可能由于震动、碰撞等

表3 自研品不同硬度格列喹酮片质量损失($\bar{x}\pm s, n=15$)Table 3 Loss of mass for splitting gliquidone tablets with different hardness($\bar{x}\pm s, n=15$)

硬度	W_n/mg	W_{n-1}/mg	W_{n-2}/mg	质量损失/%
8 kg	241.4±4.28	121.1±5.37	119.9±4.40	0.17(0.02~0.58)
4 kg	240.7±2.05	120.2±2.63	119.5±1.89	0.41(0.01~2.78)

情况产生磨损或破裂,从而影响产品疗效。按照《中国药典》2020年版片剂脆碎度检查法(通则0923)的要求,分别将未分割片和切药器分割后的片剂进行脆碎度测定,结果见表4。分割前后自研品和参比制剂质量损失均小于1%,符合药典对脆碎度的要求。取在格列喹酮片硬度上限(8 kg)和下限(4 kg)处的片剂分别用切药器分割后进行脆碎度测定,在硬度上、下限处片剂质量损失分别为0.56%、0.80%,均小于1%,符合药典对脆碎度的要求。

表4 格列喹酮片脆碎度

Table 4 Fragile of gliquidone tablets

组别	脆碎度/%	
	未分割	分割后
自研	0.07	0.74
参比	0.18	0.89

2.2 质量差异

参考《欧洲药典》,随机取30片,分割开,取单个片子中1个分割部分进行测试,其他部分不用。逐个称取30个分割部分,逐一记录,计算平均片质量。片剂必须满足,不超过1个分割部分质量在平均质量的85%~115%之外。如果有超过一个分割部分超过上述标准,或者有1个分割部分超过75%~125%的限度,则不满足要求。结果见表5,自研品与参比制剂2种分割方式单一半片占半片平均片质量百分比均符合规定。

表5 格列喹酮片含量的均匀性($\bar{x}\pm s, n=30$)Table 5 Content homogeneity of gliquidone tablets($\bar{x}\pm s, n=30$)

分割方式	半片平均片质量/mg		单一半片占半片平均片质量百分比/%	
	自研品	参比制剂	自研品	参比制剂
手工	122.3±3.97	121.6±3.49	89.63~108.2	91.38~107.8
切药器	121.7±3.12	122.1±2.84	93.55~104.7	96.78~104.5

2.3 溶出曲线

对自研品和参比制剂采用切药器分割后测定半片溶出曲线,并对比完整片剂的溶出曲线,以评判药物溶出行为是否有变化。《中国药典》中格列喹酮片溶出为紫外分光光度法,整片全溶出测定质量浓度为33.3 $\mu\text{g/mL}$ 时对应的紫外吸光度为0.2,该方法不适用格列喹酮半片溶出曲线的测定,为提高检测方法的灵敏度和准确性,格列喹酮半片溶出曲线采用高效液相色谱法测定^[7]。

参照《中国药典》收录的格列喹酮片溶出条件:溶出介质(pH 8.5磷酸盐缓冲液),桨法,75 r/min转速,取自研品12片,依法操作,分别在5、10、15、30、45、60 min取续滤液2 mL作为供试品溶液,采用高效液相色谱法测定格列喹酮整片、半片溶出曲线,参比制剂同法测定^[7]。结果见图1~3,与整片溶出相比,分割后半片5和10 min溶出略有加快,自研品60 min溶出度为51.46%,参比制剂60 min溶出度为49.12%。分割后自研品与参比制剂半片全溶出曲线进行拟合,相似因子 f_2 为74,表明分割后的自研品与参比制剂的溶出行为一致。

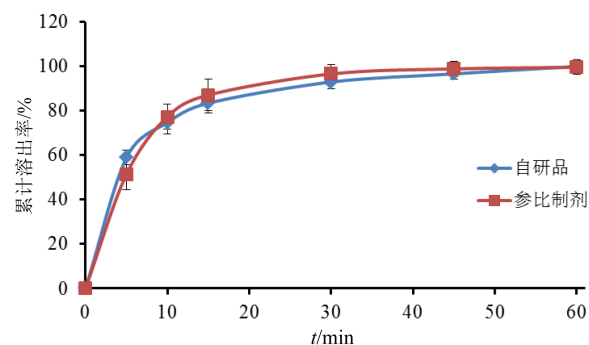


图1 格列喹酮自研品和参比制剂在pH 8.5磷酸盐缓冲液中溶出曲线

Fig. 1 Dissolution curves of self-prepared formulation and reference preparation in pH 8.5 phosphate buffer media

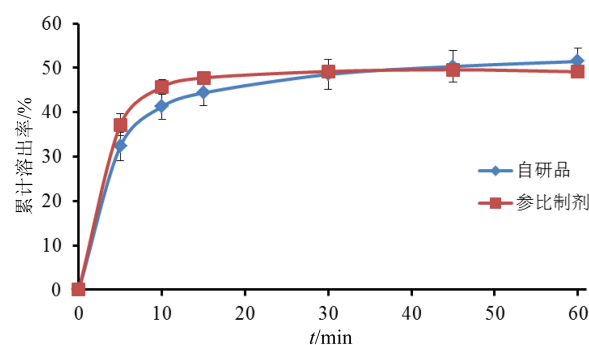


图2 半片格列喹酮自研品和参比制剂在pH 8.5磷酸盐缓冲液中溶出曲线

Fig. 2 Dissolution curves of half self-prepared formulation and reference preparation in pH 8.5 phosphate buffer media

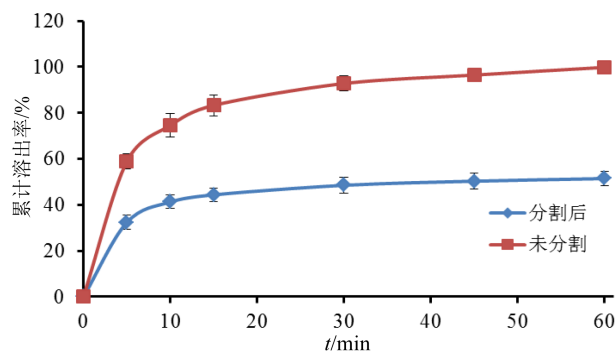


图3 自研格列喹酮整片和半片在pH 8.5磷酸盐缓冲液中溶出曲线

Fig. 3 Dissolution curves of complete self-prepared formulation and half tablet in pH 8.5 phosphate buffer media

2.4 含量均匀度

通过“2.1”项分割能力测定可知,分割后的格列喹酮片质量损失小于1%。为进一步探讨分割后含量的均匀性,参照《中国药典》含量均匀度检查法(通则0941),对切药器分割后的30片自研品进行含量均匀度测定,平均含量为52.40%, $A+2.2S$ 为8.9(<15.0),符合规定。

3 讨论

片剂分剂量为个性化用药,老年人、儿童等特殊人群调整给药剂量提供了方便,但如何能够保证分剂量的准确性是制剂工艺和药学研究的重点内容。对于胶囊型刻痕片,其直径、直径/宽度比、刻痕深度、片剂硬度决定分掰难易程度。而圆形刻痕片影响因素依次是硬度、直径、刻痕深度(单面或双面)、片剂性状(平面或弧形片)。

本研究以格列喹酮刻痕片对比了自研品和参比制剂可分割性,以质量损失、脆碎度、质量差异、含量均匀度和半片溶出度为指标,建立了质量评价标准。研究表明,带中刻痕的格列喹酮片沿刻痕进行手掰或切药器分割都能够很好地控制质量损失,而且分割后的片剂脆碎度、含量均匀度均符合《中国药典》的要求。终点溶出时,分割后片剂的溶出量为整片量的一半。此外,本研究参照《化学

仿制药口服片剂功能性刻痕设计和研究技术指导原则》(试行)对分割后部分在 $(25\pm 2)^{\circ}\text{C}$,相对湿度 $(60\pm 5)\%$ 条件下考察0、30、60、90 d的稳定性。考察指标为外观、含量、有关物质、溶出度和水分,稳定性符合药典规定。本研究结果表明,中刻痕制剂有利于分剂量操作,但临床用药应注意药片分劈时交叉污染。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 朱 琰, 王燕婷. 住院药房片剂分劈情况分析 [J]. 中国药师, 2009, 12(4): 536-538.
Zhu Y, Wang Y T. Analysis of tablet splitting in inpatient pharmacy [J]. China Pharm, 2009, 12(4): 536-538.
- [2] Quinzler R, Gasse C, Schneider A, et al. The frequency of inappropriate tablet splitting in primary care [J]. Eur J Clin Pharmacol, 2006, 62(12):1065-1073.
- [3] 刘元江, 缪经纬, 杨亚勇, 等. 不同厂家刻痕片及非刻痕片分剂量评价 [J]. 中国药房, 2012, 23(29): 2713-2715.
Liu Y J, Miu J W, Yang Y Y. Evaluation of divided doses of scored tablets and non-scored tablets produced by different manufacturers [J]. J China Pharm, 2009, 12(4): 536-538.
- [4] 国家药品监督管理局. 化学仿制药口服片剂功能性刻痕设计和研究技术指导原则(试行) [S]. 2020.
State Drug Administration. Technical guidelines for functional scoring design and research of oral tablets of chemical generics (Trial) [S]. 2020.
- [5] US FDA. Guidance for Industry Tablet Scoring: Nomenclature, Labeling, and Data for Evaluation [S]. 2013.
- [6] European Pharmacopoeia [S]. 2019
- [7] 刘 欢, 池慧波, 张 宁, 等. 格列喹酮片体外溶出度测定方法的建立与溶出曲线评价 [J]. 药物评价研究, 2018, 41(7): 1251-1255.
Liu H, Chi H B, Zhang N, et al. Establishment of dissolution test method of gliquidone tablets and evaluation of dissolution profiles [J]. Drug Eval Res, 2018, 41(7): 1251-1255.

[责任编辑 兰新新]