

中图分类号: R927.11 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2023)20-0113-04
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2023.20.025



格列齐特片(II)溶出曲线考察与有关物质测定*

刘延娟, 杨国宁, 蔡伟, 赵蕊蕊, 李鹏战

(山东省菏泽市食品药品检验检测研究院, 山东 菏泽 274000)

摘要:目的 评价山东省内流通的格列齐特片(II)的质量。方法 抽取国内8家企业生产并在山东省内流通的格列齐特片(II)样品58批,按药物溶出曲线测定和相似性比较技术指导原则方法进行溶出曲线考察,并采用相似因子(f_2)法比较。按2020年版《中国药典(二部)》格列齐特片(II)有关物质测定方法测定制剂中杂质B含量,并建立杂质谱。结果 各企业样品溶出曲线与参比制剂比较, f_2 范围在58.7~80.2之间,相似性良好。各企业样品均有杂质B检出,杂质B含量在0.000 06%~0.001 76%之间,其中G企业样品检出批数及含量高于其他企业;建立的杂质谱主要存在6种杂质,指出其中4种分别为对甲苯磺酰脲、对甲苯磺酰胺、杂质B、杂质I。结论 不同企业间样品质量存在一定差异,主要表现在溶出度和杂质含量方面。山东省内流通的格列齐特片(II)药品整体质量良好,为了进一步提高产品的安全性和有效性,建议对其有关物质进行控制。

关键词:格列齐特片(II);溶出曲线;有关物质;杂质分析

Study on the Dissolution Profile of Gliclazide Tablets (II) and Determination of Related Substances

LIU Yanjuan, YANG Guoning, CAI Wei, ZHAO Ruirui, LI Pengzhan
(Heze Institute for Food and Drug Control, Heze, Shandong, China 274000)

Abstract: Objective To evaluate the quality of Gliclazide Tablets (II) circulated in the Shandong province. **Methods** A total of 58 batches of Gliclazide Tablets (II) produced by eight domestic manufacturing enterprises and circulated in the Shandong province were selected. The dissolution profile was investigated based on the technical guidelines of drug dissolution profile determination and similarity comparison, and the similarity factor (f_2) method was used for comparison. The content of impurity B in the preparation was determined according to the determination method of related substances of Gliclazide Tablets (II) in the *Chinese Pharmacopoeia* (2020 Edition, Volume II), and the impurity chromatogram was established. **Results** The f_2 of dissolution profile of samples from various enterprises relative to the reference was in the range of 58.7 to 80.20, indicating the similarity was good. Impurity B was detected in all samples from various enterprises, with a content of 0.000 06% - 0.001 76%, the enterprise G had the largest number of batches containing impurity B and the highest content of impurity B in the samples. Six impurities were obtained in the established impurity chromatogram, of which four were identified, namely p-toluenesulfonylurea, p-toluenesulfonamide, impurity B and impurity I. **Conclusion** There are certain differences in the quality of samples among different enterprises, mainly dissolution and impurity content. The overall quality of Gliclazide Tablets (II) circulated in Shandong province is good, and it is suggested we should control the related substances of this product to further improve the safety and effectiveness.

Key words: Gliclazide Tablets (II); dissolution profile; related substance; impurity analysis

格列齐特属磺酰脲类降糖药,可选择性地作用于胰岛 β 细胞,促进胰岛素分泌,并提高进食葡萄糖后的胰岛素释放,适用于单用饮食控制疗效欠佳的轻、中度2型糖尿病的治疗。有研究发现,格列齐特可通过抑制哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)信号通路对高糖诱导的足细胞损伤起防护作用^[1],辅助治疗高脂血症并2型糖尿病疗效较好^[2-4],较其他口服降糖药有更好的控糖作用,临床应用广泛。本研究中收集了国内8家企业生产并在山东省内流通的58批格列齐特片(II),考察其性状、鉴别、检查及含量测定项目,并对样品进行了溶出曲线分析和杂质分析,为生产企业进一步提升药品

内在质量和药品监管提供参考^[5-6]。现报道如下。

1 仪器与试剂

1.1 仪器

Agilent1260型高效液相色谱仪(美国Agilent公司);XS105型电子分析天平(瑞士Mettler Toledo公司,精度为0.01 mg);RC12AD型自动溶出试验仪(天津市天大天发科技有限公司);SYSTEM 860DL型自动溶出仪(美国Logan公司)。

1.2 试剂

格列齐特对照品(批号为100269-202107,含量 $\geq 99.7\%$),格列齐特杂质I对照品(批号为101191

*基金项目:山东省药品质量风险监测项目[局函[2022]174号]。

第一作者:刘延娟,女,硕士研究生,主管药师,研究方向为药品检验检测及其质量评价,(电子信箱)liuyanjuan08@126.com。

- 201602, 含量 99.8%), 对甲苯磺酰胺对照品(批号为 100131 - 202205, 含量 99.8%), 杂质 B 对照品(批号为 101447 - 201901), 均购自中国食品药品检定研究院; 对甲苯磺酰脲对照品(山东润森化工有限公司, 批号为 BH2111005, 含量 99.5%); 格列齐特片(II)样品 58 批次, 规格均为每片 80 mg, 样品信息见表 1。分别抽取自生产企业(12 批、20.69%)、经营企业(38 批、65.52%)和医疗机构(8 批、13.79%)。

表 1 样品信息 (n = 58)

Tab. 1 Information of samples (n = 58)

省/直辖市	生产企业	批数	占比(%)	省/直辖市	生产企业	批数	占比(%)
山东	B	11	18.97	江苏	D	1	1.72
	C	18	31.03		E	1	1.72
河北	F	3	5.17	山西	G	9	15.52
河南	A	5	8.62	天津	H	10	17.24

2 方法与结果

2.1 溶出曲线考察

方法: 根据药物溶出曲线测定和相似性比较技术指导原则方法, 考察格列齐特的溶出情况, 在适宜的时间点取样, 按紫外-可见分光光度法, 在 226 nm 波长处测定吸光度。绘制溶出曲线; 通过相似因子 (f_2) 法^[7]进行溶出曲线比较。

溶液制备: 采用溶出试验仪, 以 pH 8.6 磷酸盐缓冲液作溶出介质, 在 15, 30, 45, 60, 90, 120, 150, 180, 210, 240 min 时自动取样, 每次取 10 mL, 滤过, 取续滤液, 作为供试品溶液。取格列齐特对照品 20 mg, 精密称定, 置 250 mL 容量瓶中, 加溶出介质适量, 置温水浴中使溶解, 放冷, 加溶出介质定容, 摇匀, 即得对照品溶液。

结果分析: 以 H 企业(为原研药技术转移企业)样品为参比制剂, 比较各企业样品溶出情况, 结果见表 2 和图 1。结果 C 企业样品和参比制剂最相似, 其次是 E 企业, 其余各企业样品和参比制剂比较, f_2 均大于 50。

表 2 不同企业样品溶出曲线相似因子 (f_2) 比较

Tab. 2 Comparison of similarity factor (f_2) of dissolution profiles of samples from different manufacturing enterprises

项目	企业						
	A	B	C	D	E	F	G
抽样批数	5	11	18	1	1	3	9
相似因子 (f_2)	72.0	58.7	80.2	61.2	73.0	67.9	64.4

2.2 有关物质考察

2.2.1 格列齐特杂质 B 含量测定

色谱条件: 色谱柱为 Agilent Eclipse XDB - C₈ 柱 (250 mm × 4.6 mm, 5 μm); 流动相为乙腈 - 水 - 三乙胺 - 三氟醋酸 (40:60:0.1:0.1, V/V/V/V); 流速为 1.0 mL/min; 检测波长为 235 nm; 柱温为 30 °C; 进样量为 20 μL。

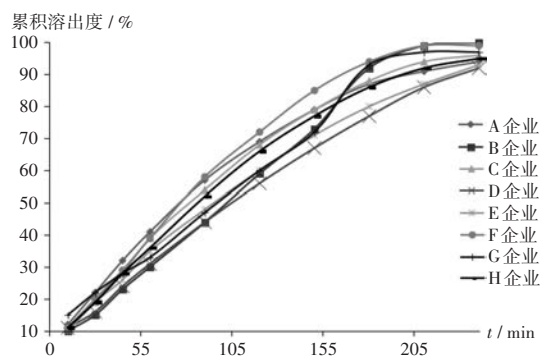


图 1 不同企业样品溶出曲线比较

Fig. 1 Comparison of dissolution profiles of samples from various manufacturing enterprises

溶液制备: 取格列齐特杂质 B 对照品适量, 精密称定, 用 25% 二甲基亚砜乙腈溶液溶解并制成每 1 mL 含 16 μg 的溶液; 精密量取 1 mL, 置 50 mL 容量瓶中, 加 25% 二甲基亚砜乙腈溶液定容, 摇匀, 作为对照品溶液。取样品细粉(约相当于格列齐特 0.4 g) 适量, 精密称定, 置 10 mL 容量瓶中, 加 25% 二甲基亚砜乙腈溶液溶解并定容, 摇匀, 5 000 r/min 离心 10 min, 取上清液, 滤过, 取续滤液, 即得供试品溶液。

方法学考察: 按相关要求方法进行方法学考察, 供试品溶液色谱中, 在与对照品溶液相同保留时间处有相应色谱峰, 详见图 2; 精密度、稳定性、重复性试验的 RSD

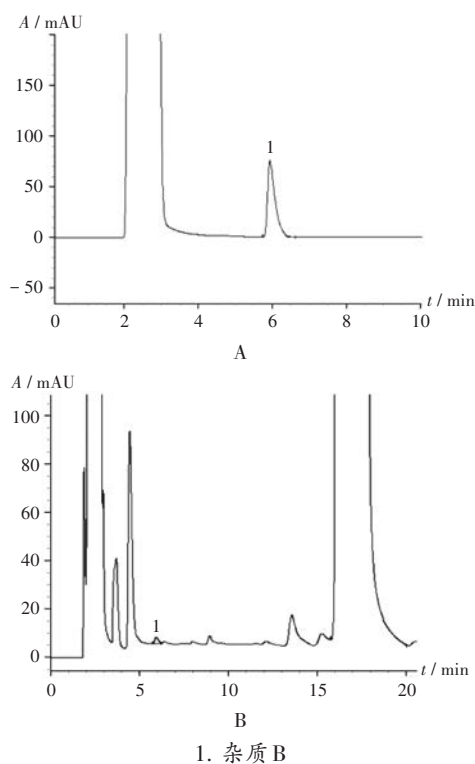


图 2 杂质 B 的高效液相色谱图

Fig. 2 HPLC chromatograms of impurity B

均小于2.0%,表明仪器精密度良好,供试品溶液在室温放置12 h内基本稳定,方法重复性良好。

样品含量测定:取样品适量,按拟订方法制备供试品溶液,按拟订色谱条件进样测定,记录峰面积并计算含量。结果表明,各生产企业样品均有杂质B检出,其中G企业样品杂质B的含量较其他企业高。部分样品含量测定结果见表3。

表3 不同企业部分样品杂质B含量测定结果(% , n = 3)

Tab. 3 Results of content determination of impurity B in partial samples from different manufacturing enterprises (% , n = 3)

企业	样品编号	含量	企业	样品编号	含量	
A	1	0.000 39	F	1	0.000 38	
	2	0.000 22		G	1	0.001 76
	3	0.000 15			2	0.001 75
B	1	0.000 21	3	0.001 61		
	2	0.000 18	4	0.001 15		
	3	0.000 66	5	0.001 18		
C	1	0.000 46	H	6	0.001 50	
	2	0.000 06		1	0.000 23	
	3	0.000 09		2	0.000 11	
D	1	0.000 25	3	0.000 11		
E	1	0.000 38				

2.2.2 杂质谱档案建立

通过分析合成工艺与可能的降解途径,采用高效液相色谱(HPLC)法,取各批样品及经过破坏性试验(酸、碱、高温和光照降解)的样品适量,按2.2.1项下方法制备供试品溶液,再按2.2.1项下色谱条件进样测定,记录峰面积。杂质来源分析见表4(其中,+表示含有杂质,++表示杂质增加显著;盐酸、氢氧化钠浓度均为1 mol/L),格列齐特片(II)杂质谱见图3。格列齐特片(II)主要存在6种杂质。通过HPLC法对照品定位,确认其中4种成分。结果见表5。

样品杂质检测:54批样品检出对甲苯磺酰脲,58批样品检出对甲苯磺酰胺,42批样品在相对保留时间0.39处有杂质检出,55批样品检出杂质I,50批样品在

表4 杂质来源分析

Tab. 4 Analysis of impurity sources

因素	相对保留时间					
	0.22	0.27	0.36	0.39	0.93	1.26
合成引入	+	+	+	+	+	
酸降解(盐酸)		++			+	
碱降解(氢氧化钠)		++			+	
高温降解(75 °C, 4 h)		++		++	+	++
光照降解(4 500 lx, 24 h)		++			+	

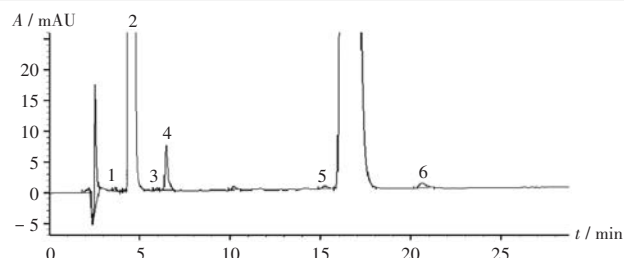


图3 格列齐特片(II)杂质的高效液相色谱图

Fig. 3 HPLC chromatograms of impurities in Gliclazide Tablets (II)

相对保留时间1.26处有杂质检出,检出率分别为93.10%,100%,72.41%,94.83%,86.21%。

3 讨论

58批样品的单个杂质检出含量在0.010%~0.086%之间,杂质总量在0.032%~0.22%之间,样品含量在97.6%~103.4%之间,均符合2020年版《中国药典(二部)》规定。

本研究结果显示,山东省内生产流通的格列齐特片(II)体外溶出情况与参比制剂比较相似性良好,部分企业样品在特定时间点溶出有所差异,主要是因为处方工艺差异造成的,建议相关企业改善生产工艺,进一步提高药品有效性。通过对各企业样品的杂质分析,发现部分企业样品杂质含量与第十版欧洲药典中对格列齐特原料药中杂质B的限定要求比较,接近或超出原料药限度(0.000 2%)。

山东省内市场上流通的格列齐特片(II)质量好。现行检验标准基本能全面反映本药品质量。从探索

表5 格列齐特片(II)杂质信息

Tab. 5 Information of impurities in Gliclazide Tablets (II)

项目	相对保留时间			
	0.22	0.27	0.36	0.93
结构式				
分子式	C ₈ H ₁₀ N ₂ O ₂ S	C ₇ H ₉ NO ₂ S	C ₇ H ₁₂ N ₂ O	C ₁₅ H ₂₁ N ₃ O ₃ S
名称/代号	对甲苯磺酰脲	对甲苯磺酰胺	杂质B	杂质I
来源	起始物料	起始物料、起始物料所含杂质、水解产物	起始物料所含杂质	合成过程副产物
检出率(%)	93.1	100	100	94.8