格列齐特缓释片的剂量倾泻研究

刘梦婷[1,2]，孙国祥[1*]

（1. 沈阳药科大学药学院，辽宁沈阳 110016；2. 华夏生生药业（北京）有限公司，北京 102600）

摘要：通过在 0.1 mol/L 盐酸中添加不同浓度乙醇和提高转速 2 种方法，评估格列齐特（**1**）缓释片自制制剂和参比制剂发生剂量倾泻的风险。采用 HPLC 法进行检测，并对检测方法进行了方法学验证。研究结果显示，参比制剂与自制制剂在加入不同浓度乙醇的盐酸及提高转速后的释放行为基本一致，相似因子（f_2）均大于 50，且均无剂量倾泻现象。此外，**1** 在含乙醇的盐酸中降解非常迅速，1 h 降解约 40%，产生杂质 A 和杂质 C，且杂质含量已远超质量标准规定的可接受限度，应引起重视。在服用 **1** 缓释片时应禁止饮酒，避免因杂质超标而增加未知的安全风险。

关键词：剂量倾泻；降解；格列齐特缓释片；体外释放

中图分类号：R917；R977.1^{+}5　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1001-8255(2024)04-0565-06

DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2024.04.018

Dose Dumping Study of Gliclazide Sustained-release Tablets

LIU Mengting[1,2], SUN Guoxiang[1*]

(*1. School of Pharmacy, Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016;*
2. Huaxia Shengsheng Pharmaceutical (Beijing) Co., Ltd., Beijing 102600)

ABSTRACT: By adding different volume fractions of ethanol into 0.1 mol/L hydrochloric acid and increasing the rotational speed, the risk of dose dumping of gliclazide (**1**) sustained-release tablets (self-made and reference preparations) was evaluated by HPLC, and the detection method was validated . The results showed that the release behavior of the reference preparation and the self-made tablets was basically the same after adding different volume fractions of ethanol in hydrochloric acid and increasing the rotational speed. The similarity factor (f_2) values were all greater than 50, and there was no dose dumping phenomenon. This study also found that **1** degraded very rapidly in the hydrochloric acid containing ethanol, with the degradation rate of about 40% in one hour, resulting in impurity A and impurity C. The impurity contents had far exceeded the acceptable limits specified by the quality standard. It was suggested that when taking the **1** sustained-release tablets, alcohol consumption should be prohibited in order to avoid increasing unknown safety risks due to excessive impurities.

Key Words: dose dumping; degradation; gliclazide sustained-release tablet; *in vitro* release

剂量倾泻（dose dumping）是指缓控释制剂中的药物在短时间内全部或绝大部分快速释放，是一种药物突释现象[1]。原国家食品药品监督管理总局在 2016 年发布的《以药动学参数为终点评价指标的化学药物仿制药人体生物等效性研究技术指导原则》[2] 中指出，饮用含乙醇的饮料可能会影响药物自调释制剂中释放的行为，改变药物释放特性，导致药物过快释放，并改变药物体内暴露量，进而影响药物的安全性和有效性。与普通制剂相比，缓释制剂的剂量通常较高，剂量倾泻可导致血药浓度突然升高，尤其是对于治疗窗窄、毒性大的药物，可能会造成重大伤害或死亡等安全性问题。因此，剂量倾泻是缓释制剂评价体系中与安全性相关的重要

收稿日期：2023-08-30

作者简介：刘梦婷（1995—），女，硕士，从事药物分析研究。

通信作者：孙国祥（1962—），男，教授，博士生导师，从事中药指纹图谱和药物质量控制研究与开发。

E-mail：gxswmwys@163.com

指标[3]。各国药品监督管理机构均要求缓释制剂应进行乙醇剂量倾泻研究，即采用体外试验来研究乙醇在体内导致药物剂量倾泻的可能性，来进一步评估药物安全性及仿制药与参比制剂的质量一致性。对剂量倾泻试验条件的要求，日本厚生劳动省采用的是在最具区分力的介质中增加转速；而 EMA、美国 FDA 则都要求在 0.1 mol/L 盐酸中增加一定浓度乙醇进行试验[4]；我国 NMPA 于 2022 年发布的《化学仿制药口服调释制剂乙醇剂量倾泻试验药学研究技术指导原则》[5] 中推荐采用 0.1 mol/L 或 pH 1.2 的盐酸作为释放介质，添加乙醇浓度为 0、5%、20%和 40%，时间通常为每 15 min 取样 1 次，共计 2 h。

随着我国进入老龄化社会和人们生活方式的改变，糖尿病的发病率快速上升，已经成为继心血管疾病和肿瘤之后的第 3 大非传染性疾病[6]。格列齐特（gliclazide，**1**）缓释片为第 2 代磺酰脲类长效降糖药，可促进胰岛素分泌，主要用于单纯饮食控制和锻炼未能控制血糖的 2 型糖尿病患者[7]。

本研究采用 HPLC 法，通过体外试验考察了 **1** 缓释片自制制剂与参比制剂在添加乙醇［0.1 mol/L 的盐酸中添加不同浓度乙醇（0、5%、20%、40%）］、增加机械力（转速为 100 和 200 r/min）下发生剂量倾泻的风险，进而评估患者在饮酒后服用本品是否可能导致本品释放行为改变，并评价自制制剂的安全性及与参比制剂体外释放的质量一致性。

1　仪器与试药

UltiMate 3000 型高效液相色谱仪（美国赛默飞世尔科技公司）；RC12AD 型溶出仪（天津市天大天发科技有限公司）；MS105DU 型电子天平（瑞士 Mettler Toledo 公司）；BT125D 型电子天平（北京赛多利斯科技有限公司）。

1 缓释片（参比制剂，天津施维雅制药有限公司，规格 30 mg，批号 2013965）；**1** 缓释片（自制制剂，规格 30 mg，批号 31901101）和空白辅料（磷酸氢钙、麦芽糊精、纯化水、HPMC K4MCR、HPMC K100LV、胶态二氧化硅、硬脂酸镁等按处方比例混匀，批号 20181113）均照专利[8]自制；**1** 对照品（中国食品药品检定研究院，含量 99.9%，批号 100269-201505）；对甲苯磺酰胺（杂质 A，中国食品药品检定研究院，含量 100%，批号 100131-201603）；*N*-(4-甲基苯基）磺酰氨基甲酸乙酯（杂质 C，照文献[9]方法自制，含量 95.5%，批号 18102901）；乙腈、三氟乙酸为色谱纯，盐酸、三乙胺、无水乙醇、磷酸二氢钾和氢氧化钠均为分析纯，水为娃哈哈纯净水。**1**、杂质 A、杂质 C 的化学结构如图 1 所示。

2　方法与结果

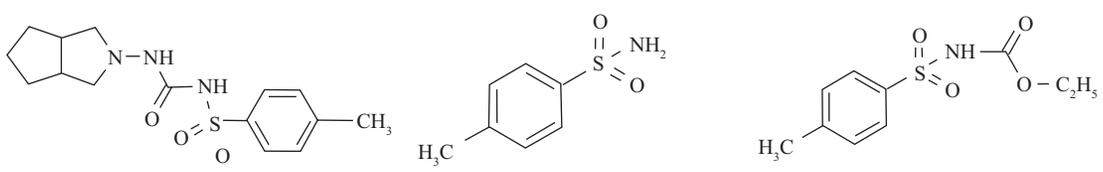
2.1　剂量倾泻试验的测定方法

2.1.1　释放条件

装置篮法；转速 100 r/min（标准转速）、200 r/min（提高转速）；释放介质 pH 7.4 的 PBS（不同转速的对比介质），不含乙醇的 0.1 mol/L 盐酸，含 5%、20%、40%乙醇的 0.1 mol/L 盐酸；介质体积 900 mL；介质温度（37.0±0.5）℃；取样时间 15、30、45、60、75、90、105、120 min；取样量 10 mL（即时补充同温等量的释放介质）。

2.1.2　色谱条件

色谱柱 Thermo Hypersil GOLD C_{18} 柱（4.6 mm×250 mm，5 μm）；流动相 乙腈、水、三乙胺和三氟



1　　杂质A　　杂质C

图 1　1、杂质 A 和杂质 C 的化学结构

Fig.1　Chemical Structures of **1**, Impurity A and Impurity C

乙酸（60 ∶ 40 ∶ 0.1 ∶ 0.1），等度洗脱；检测波长 235 nm；流速 1.2 mL/min；柱温 30 ℃；进样量 10 μL。

2.1.3 溶液配制

空白溶剂：乙腈和水（体积比 6 ∶ 4）。

空白辅料溶液：取按处方比例配制并混匀的辅料约 130 mg，精密称定，置 1 000 mL 溶出杯中，加入释放介质 900 mL，按拟定的篮法进行试验，于 2 h 时取样 10 mL，过滤，取续滤液作为空白辅料溶液。

杂质 A、C 的定位溶液：分别取杂质 A、C 适量，精密称定，加入乙腈适量使溶解，并用空白溶剂稀释，分别制成每 1 mL 中约含杂质 A、C 各为 33.2 μg 的溶液。

供试品溶液：取 **1** 缓释片 1 片，置 1 000 mL 溶出杯中，加入释放介质 900 mL，按拟定的篮法进行试验，于 2 h 时取样 10 mL，过滤，取续滤液作为供试品溶液。

对照品溶液：取 **1** 对照品约 16.6 mg，精密称定，置 50 mL 量瓶中，加乙腈 5 mL 振摇使溶解后，加入释放介质定容，摇匀；精密量取上述溶液 1 mL，置 10 mL 量瓶中，加入释放介质定容，摇匀，作为对照品溶液。

2.2 方法学验证试验

2.2.1 专属性试验

分别取上述配制的释放介质（含 40％乙醇的 0.1 mol/L 盐酸）、空白溶剂、空白辅料溶液、对照品溶液（释放介质为含 40％乙醇的 0.1 mol/L 盐酸）、杂质 A 和 C 的定位溶液、供试品溶液（自制制剂和参比制剂），按拟定的篮法进行试验，按“**2.1.2**”项下色谱条件进样测定，并记录色谱图。结果如图 2 所示，空白溶剂和空白辅料均不干扰 **1** 的测定，主峰与杂质 A、杂质 C 的分离度良好，并且供试品溶液主峰位置与对照品溶液中的主峰位置一致，说明方法专属性良好。

2.2.2 系统适用性及仪器精密度试验

按“**2.1.3**”项下方法配制对照品溶液（释放介质为含 40％乙醇的 0.1 mol/L 盐酸），按“**2.1.2**”项下色谱条件重复进样 6 次，记录色谱图。结果显示，**1** 峰的理论塔板数达到 20 000 以上，折算后 **1** 峰面积的 RSD（n=6）为 0.03％，说明本法的系统适用性及仪器精密度良好。

2.2.3 **1**、杂质 A、杂质 C 的线性试验

以峰面积（A）为纵坐标、质量浓度（c）为横坐标，采用最小二乘法进行线性回归，得 **1**、杂质 A、杂质 C 的标准曲线方程分别为：A=0.263 5c－0.007 2，r=0.999 9；A=0.231 4c+0.107 3，r=0.999 9；A=0.321 0c+0.045 2，r=0.999 9。结果表明，**1**、杂质 A、杂质 C 浓度分别为 0.166 ～ 39.944、5.127 ～ 34.180、0.159 ～ 38.276 μg/mL 时与峰面积线性关系良好。

2.2.4 相对校正因子

照下式计算 2 种杂质的相对校正因子，结果得杂质 A 和杂质 C 的相对校正因子分别为 2.21 和 1.13。

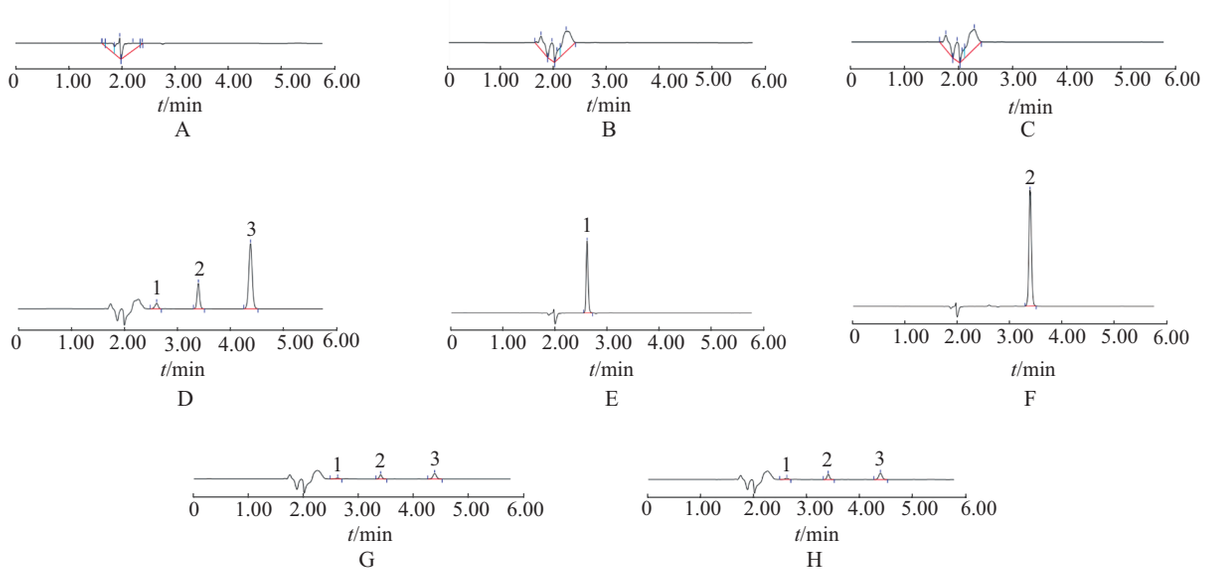
相对校正因子 =（主成分斜率 / 杂质斜率）×（主成分相对分子质量 / 杂质相对分子质量）

2.2.5 稳定性试验

取“**2.1.3**”项下的对照品溶液（用含 40％乙醇的 0.1 mol/L 盐酸配制）、供试品溶液（自制制剂和参比制剂），考察于室温条件下放置不同时间的溶液稳定性。结果如图 3 所示。对照品溶液配制后立即进样，杂质 A 与杂质 C 已经有明显增加，1 h 的降解已接近 40％，放置 25 h 后 **1** 几乎全部降解为杂质 A 和杂质 C；自制制剂和参比制剂供试品溶液的降解趋势与对照品溶液基本一致。可见，本品在含 40％乙醇的 0.1 mol/L 盐酸中非常不稳定。为了评价主成分降解后是否影响释放度计算的准确性，按“**2.2.4**”项下相对校正因子的计算方法，将杂质 A 和杂质 C 峰面积折算后与 **1** 峰面积加和所得的总峰面积代入计算，考察不同降解程度溶液的总峰面积的 RSD。计算结果表明，各时间点（0、1、5、9、13、17、21、25 h）的对照品溶液总峰面积的 RSD（n=8）及各时间点（0、4、8、12、16、20、24 h）的 2 个供试品溶液总峰面积的 RSD（n=7）分别为 0.65％、0.66％、0.70％。

2.2.6 准确度试验

1 缓释片在各个含不同浓度乙醇的盐酸中



A—空白溶剂；B—空白辅料溶液；C—释放介质；D—对照品溶液；E—杂质 A 定位溶液；F—杂质 C 定位溶液；G—供试品溶液（自制制剂）；H—供试品溶液（参比制剂）。

1—杂质 A；2—杂质 C；3—**1**。

图 2　典型色谱图

Fig.2　Typical Chromatograms

15 min 时的释放量约为 1%，120 min 的释放量约为 30%，故考察标示量的 1%、15%、30%这 3 个水平的回收率。**1** 缓释片在 pH 7.4 PBS 中，第 1 个时间点的释放量约 20%，末点释放约 100%，故考察标示量的 15%、50%、100%这 3 个水平的回收率。按“**2.1.3**”项下方法配制对照品溶液，在不同浓度供试品溶液中分别加入处方量的空白辅料，每个浓度配制 3 份，按“**2.1.2**”项下色谱条件测定。

结果显示，**1** 在 1%、15%、30%这 3 个水平下回收率均值（n=3）分别为 98.5%、99.3%、99.7%；RSD 分别为 1.47%、0.41%、0.44%。**1** 在 15%、50%、100%这 3 个水平下回收率均值（n=3）分别为 100.3%、100.3%、100.2%；RSD 分别为 0.58%、0.25%、0.93%，表明本法准确度好。

2.3　剂量倾泻释放曲线的考察

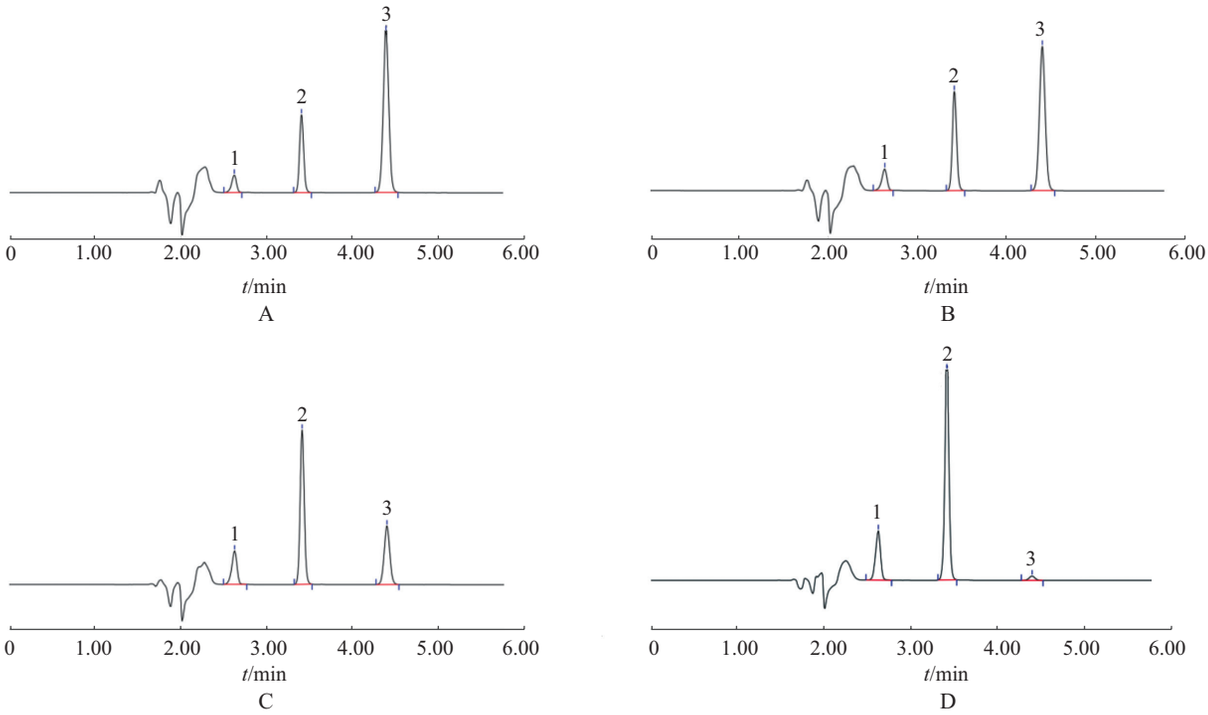
分别取自制制剂和参比制剂，按“**2.1.1**”项下方法测定。多采用非模型依赖法中的相似因子（f_2）法评估释放曲线之间的相似性 [10]。

剂量倾泻释放曲线试验结果如图 4 所示。可见，自制制剂和参比制剂在各释放介质中的释放行为基本一致，批内 RSD（n=12）均小于 5%，f_2 值均大于 50，在不同浓度的乙醇诱导下，均无剂量倾泻现象，且随着乙醇浓度的增加，释放量呈现逐渐下降的趋势；不同转速下，自制制剂与参比制剂的释放行为基本一致，批内 RSD（n=12）均小于 5%，f_2 值均大于 50，无剂量倾泻现象发生，表明自制制剂与参比制剂质量一致，均无剂量倾泻风险。

3　讨论

开展仿制药一致性评价可以提高药品的质量和疗效，保障患者用药安全，降低医疗费用，促进我国药企的优胜劣汰。仿制制剂与参比制剂的质量一致性主要指体外的药学等效和体内的生物等效 2 个方面 [11]。体外释放度不仅是评价药物质量的体外指标，也是评价药物在体内释放的有效手段 [12]。

研究结果表明，自制制剂与参比制剂在不同浓度乙醇诱导下的释放行为均基本一致，释放量均未超过 35%，且随着乙醇浓度的增加，样品的释放度呈下降趋势。采用机械诱导法，将转速增



A—放置 0 h；B—放置 1 h；C—放置 5 h；D—放置 25 h。

1—杂质 A；2—杂质 C；3—**1**。

图 3 对照品溶液于室温放置不同时间的色谱图对比

Fig.3 Comparison of Chromatograms of the Control Solution Stored at Room Temperature at Different Time Points

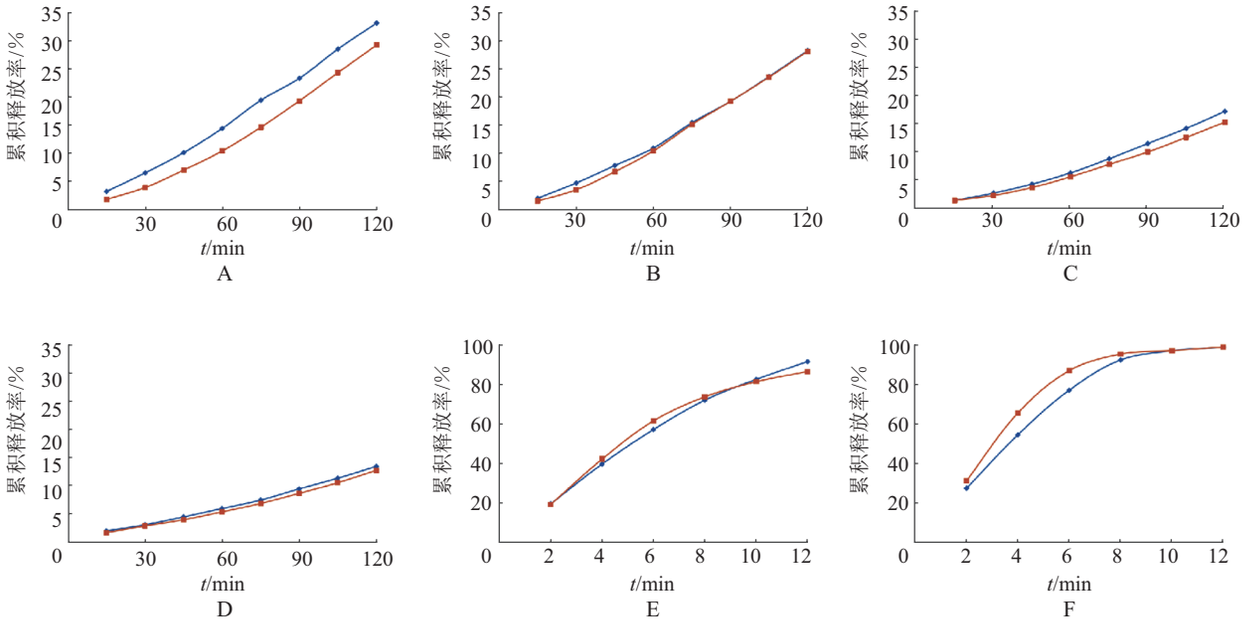
加至 200 r/min，自制制剂与参比制剂 12 h 的释放行为基本一致，与原转速相比，释放行为未发生明显改变。

良好的药物释放技术（渗透泵、骨架、包衣控释系统等）可以降低乙醇诱发的剂量突释[13]。**1** 缓释片为骨架型缓释片，缓释材料为亲水性的 HPMC，在与水性介质相遇后会发生膨胀 - 溶蚀 - 扩散的过程，其中的膨胀过程中会形成一层稠厚的凝胶层，作为控制释放速度的屏障。乙醇并未诱发本品发生剂量倾泻的原因推测如下：含乙醇的盐酸对 HPMC 凝胶层形成的影响较小； **1** 在乙醇中微溶，仅略高于水中溶解度； HPMC 凝胶屏障并不能起到明显的助溶作用，甚至对 **1** 缓释片的溶蚀、扩散还有一定的抑制作用，表现为介质中乙醇浓度与释放度呈反比。上述数据充分表明自制制剂和参比制剂质量一致，在饮酒后或剧烈运动时发生剂量倾泻的风险可控。

1 缓释片的国家进口药品注册标准（JX20100126）[14] 中将杂质 A 作为特定杂质，控制限度为 0.75%，其他杂质控制限度为 0.2%。本试验表明，**1** 在乙醇溶液中会快速发生降解，杂质 A 和杂质 C 均已远超出该品种国家标准中有关物质的可接受限度。因此，服用 **1** 缓释片时应禁止饮酒，避免因杂质超标而增加未知的安全性风险。

参考文献：

[1] JEDINGER N, KHINAST J, ROBLEGG E. The design of controlled-release formulations resistant to alcohol-induced dose dumping: a review [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2014, **87**(2): 217-226.



A—0.1 mol/L 盐酸溶液（不含乙醇）；B—0.1 mol/L 盐酸溶液（含 5%乙醇）；C—0.1 mol/L 盐酸溶液（含 20%乙醇）；D—0.1 mol/L 盐酸溶液（含 40%乙醇）；E—pH 7.4 的 PBS（100 r/min）；F—pH 7.4 的 PBS（200 r/min）。

图 4　自制制剂（◆）与参比制剂（■）在不同释放介质中的释放曲线（*n*=12）

Fig.4　Release Profiles of Self-made（◆）and Reference Preparations（■）in Different Release Media（*n*=12）

[2]　原国家食品药品监督管理总局．以药动学参数为终点评价指标的化学药物仿制药人体生物等效性研究技术指导原（2016 年 第 61 号）[EB/OL]．[2023-06-15]．http://samr．cfda．gov．cn/WS01/CL1751/147583．htmL．

[3]　张小娇，张海龙，向尤琴，等．盐酸左米那普仑缓释胶囊的剂量倾泄研究 [J]．中国药科大学学报，2022, **53**(1)：60-66．

[4]　JOSHI A, KADAM S S, PAWAR A P．The effect of alcoholic beverages on sustained release [J]．*Pharm Technol*, 2010, **12**(1)：47-49．

[5]　国家药品监督管理局．化学仿制药口服调释制剂乙醇剂量倾泻试验药学研究技术指导原则（2022 年第 38 号）[EB/OL]．[2023-06-15]．https://www．cde．org．cn/main/news/viewInfoCommon/cd0b414826862271694b629472e3964c．

[6]　潘　幸，周昭远．格列齐特缓释片的临床应用 [J]．新医学，2013, **44**(8)：522-526．

[7]　陈文娜．格列齐特缓释片治疗 2 型糖尿病的疗效及安全性研究 [J]．药品评价，2019, **16**(24)：81-82．

[8]　阿迪尔公司．在口服途径给药之后延长释放甲磺吡脲的骨架片：中国，1342068A [J]．2002-03-27．

[9]　XI P X, XU Z H, LIU X H, *et al*．Synthesis, characterization and DNA-binding studies of 1-cyclohexyl-3-tosylurea and its Ni（Ⅱ）, and Cd（Ⅱ）complexes [J]．*Spectrochim Acta Part A*, 2008, **71**: 523-528．

[10]　宫晓菲，张　丹，王一然，等．乙醇对盐酸二甲双胍缓释片体内外释药特性的影响 [J]．中国药学杂志，2019, **54**(1)：47-52．

[11]　张　娜，刘茜英，许俊博，等．硝苯地平缓释片溶出曲线对比研究 [J]．中国药师，2021, **24**(1)：176-180．

[12]　张启明，谢沐风，宁保明，等．采用多条溶出曲线评价口服固体制剂的内在质量 [J]．中国医药工业杂志，2009, **40**(12)：946-950．

[13]　陈　洁，刘　倩，南　楠，等．乙醇对口服调释制剂中药物突释的影响及监管情况简介 [J]．药物评价研究，2018, **41**(8)：1408-1414．

[14]　原国家食品药品监督管理总局．格列齐特缓释片进口药品注册标准：JX20100126 [S]．北京，2010．