

富马酸喹硫平片在4种溶出介质中溶出曲线的比较研究

杨永¹, 刘劲松¹, 邢海燕²

1. 安徽中医药大学, 安徽 合肥 230012

2. 合肥市第二人民医院, 安徽 合肥 230001

摘要: **目的** 比较自研富马酸喹硫平片与国外原研药在4种不同pH的溶出介质中的体外溶出行为, 为评价自研富马酸喹硫平片的质量及为制剂生产工艺提供参考。**方法** 采用《中国药典》2015年版(四部)通则0931第二法(桨法), 转速为50 r/min, 分别以水、pH 1.0盐酸溶液、pH 4.5醋酸盐缓冲液和pH 6.8磷酸盐缓冲液为溶出介质, 溶出介质体积为900 mL; 以紫外-分光光度法测定富马酸喹硫平含量, 并计算累积溶出度, 绘制溶出曲线; 采用相似因子(f_2)法评价溶出曲线的相似度。**结果** 在4种不同pH的溶出介质中, 自研和原研富马酸喹硫平片溶出行为基本一致, 30 min时溶出度均达到85%以上, f_2 均大于50。**结论** 自研富马酸喹硫平片在4种溶出介质中均可以完全释放, 与原研制剂体外溶出行为均相似, 能确保二者药品质量的一致性。

关键词: 富马酸喹硫平片; 紫外-分光光度法; 溶出曲线; 相似因子

中图分类号: R917 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2018)12-2252-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2018.12.022

Comparative study on dissolution profiles of Quetiapine Fumarate Tablets in 4 kinds of dissolution medias

YANG Yong¹, LIU Jinsong¹, XING Haiyan²

1. Anhui University of Chinese Medicine, Hefei 230012, China

2. The Second People's Hospital of Hefei, Hefei 230011, China

Abstract: **Objective** To compare the dissolution profiles of self-prepared and original quetiapine fumarate tablets in 4 kinds of mediums, and that as a reference for evaluating production process and product quality of generic drug. **Methods** According to the second dissolution method (paddle method) stated in general rule 0931 of Chinese Pharmacopeia (2015 edition Part 4), the rotation speed was 50 r/min with dissolution medium volume of 900 mL. UV was adopted to determine the content of Quetiapine Fumarate in water, pH 1.0 hydrochloride acid, pH 4.5 phosphoric acid and pH 6.8 phosphate buffer solution, calculate the cumulative dissolution and draw dissolution profiles, then similarity factor (f_2) was used to evaluate the similarity of dissolution profiles. **Results** In four different pH solvents, Domestic Quetiapine Fumarate Tablets' dissolve behavior was similar to original drug. In 30 minutes, the dissolution was more than 85% and the f_2 was higher than 50 for both domestic and original. **Conclusion** Domestic Quetiapine Fumarate Tablets could release completely in four solvents and the dissolve behavior was similar to original. That could guarantee the consistency for both qualities.

Key words: Quetiapine Fumarate Tablets; UV; Dissolution profiles; Similarity factors

富马酸喹硫平是一种新型二苯氧氮杂卓类的多种神经递质受体拮抗剂, 对于5-HT₂、D₁、D₂、H₁与 α_1 受体均具有较高亲和力, 主要用于精神分裂症、情感障碍和抑郁症的治疗, 临床不良反应发生率较少, 目前富马酸喹硫平已成为精神分裂症与双向情感障碍及抑郁症治疗的一线用药^[1-3], 中国精神分裂

症防治指南(2007版)将其作为临床一线药物进行推荐。

富马酸喹硫平首先由英国阿斯利康制药公司研制并于1997年在美国上市, 2000年进入中国市场, 商品名为思瑞康(Seroquel)。富马酸喹硫平在水极微溶解, 按照生物药剂学分类系

收稿日期: 2018-02-28

第一作者: 杨永(1970—), 男, 实验师, 研究方向药物分析、制剂工艺研究及药品注册。E-mail: changyu99@126.com

统(BCS)(Amidon1995)为2类即低溶解性-高渗透性药物,溶出可能是限速药物吸收的步骤,会直接影响到药物在体内的吸收与利用。因此溶出度试验是评价口服固体制剂内在质量的重要手段,同时也是评价药物在体内释放及吸收的有效方法之一^[4-6]。本文通过与国外原研制剂在4种不同介质中溶出曲线的比较,以期对质量一致性评价工作以及该制剂生产工艺提供参考,同时对自研富马酸喹硫平的临床安全用药有效提供重要依据。

1 材料

RCZ-8型智能溶出实验仪(上海黄海药检仪器有限公司);752N紫外-可见分光光度计(上海精密科学仪器有限公司);XS105DU型电子天平(瑞士梅特勒-托利多公司)。

原研富马酸喹硫平片(参比制剂,英国阿斯利康有限公司,批号KR569,规格为每片25 mg);自研富马酸喹硫平片(湖南某药业公司提供,批号:151022-01、151022-02、151022-03。规格均为每片25 mg);富马酸喹硫平对照品(中国食品药品检定研究院,批号100815-200501);试剂均为分析纯。

2 方法与结果

2.1 溶液的制备

2.1.1 对照品溶液 精密称取富马酸喹硫平对照品约3 mg,置于100 mL量瓶中,加溶出介质溶解并稀释至刻度,摇匀,制成中约含30 μg/mL的对照品溶液。

2.1.2 供试品溶液 将富马酸喹硫平片置于相应溶出介质中后,照溶出度测定方法操作,分别于0、5、10、15、20、30 min时取10 mL溶出液(同时补充相应同温新鲜介质10 mL),滤过,作为供试品溶液。

2.2 溶出介质及溶出度测定方法

溶出度测定按照2015年版《中国药典》二部收载的富马酸喹硫平片标准和(四部)通则093第二法^[7-8]进行。根据《普通口服固体制剂溶出度试验技术指导原则》^[9],分别以水(为去离子纯净水,简称A)、pH 1.0盐酸溶液(取盐酸9.0 mL,加水稀释至1 000 mL,摇匀,即得,简称B)、pH 4.5醋酸盐缓冲液(取2 mol/L醋酸溶液14.0 mL,与醋酸钠2.99 g,加水溶解并稀释至1 000 mL,摇匀,即得,简称C)和pH 6.8磷酸盐缓冲液(取0.2 mol/L磷酸二氢钾溶液250 mL和与0.2 mol/L氢氧化钠溶液112.0 mL混合后,加水稀释至1 000 mL,摇匀,即得,简称D)为溶出介质,体积为900 mL,温度为(37±0.5)℃,转速为50 r/min。照紫外-可见分光光度法(通则0401),在

289 nm的波长处分别测定吸光度,计算每片的溶出量,结果乘以0.868 6。

2.3 专属性考察

按自研处方比例称取空白辅料(约相当于富马酸喹硫平30 mg)和对照品,分别配制1倍和2倍浓度辅料的样品溶液,将1倍浓度辅料样品溶液、2倍浓度辅料样品溶液和对照品溶液进行紫外扫描。扫描范围为190~400 nm。三条扫描图谱基本重合,样品图谱没有明显高于对照品溶液图谱,表明空白辅料对富马酸喹硫平吸光度的检测没有干扰。

2.4 滤膜吸附考察

精密量取以水为溶出介质的对照品溶液和供试品溶液,用0.45 μm的过滤膜过滤,弃去不同体积的初滤液,取续滤液测定溶液含量随初滤体积的变化,并与未过滤的工作对照品溶液或离心的样品溶液相比较,计算回收率。结果见表1。

表1 初滤不同体积后自研富马酸喹硫平的回收率
Table 1 The recovery rate of self-prepared quetiapine fumarate tablets initial filtration of different volume

名称	初滤不同体积后的回收率/%				
	未滤(离心)	1.5 mL	3.0 mL	4.5 mL	6.0 mL
样品溶液	100	99.6	100.4	100.2	100.7
对照品溶液	100	99.0	99.4	99.0	100.0

上述结果表明,滤膜对富马酸喹硫平的吸附作用基本无影响,对照品溶液过滤前后的回收率在99.0%~100.0%,过滤样品溶液与离心样品溶液的回收率在99.6%~100.7%,样品溶液和对照品溶液在过滤时均无需弃去初滤液。

2.5 线性关系考察

精密称取富马酸喹硫平对照品适量(约30 mg)加水溶解稀释制成0.6 mg/mL的线性储备溶液。分别精密量取2、3、4、5、6 mL置于100 mL量瓶中,加4种不同pH溶出介质稀释至刻度,摇匀,按浓度从小到大分别测定吸光度。以富马酸喹硫平的质量浓度为横坐标,吸光度(A)为纵坐标,进行线性回归,回归方程分别为 $A=57.09x+0.430$ ($r=0.999\ 9$)、 $A=56.67x+0.655$ ($r=0.999\ 9$)、 $A=57.89x+0.174$ ($r=0.999\ 7$)、 $A=56.51x+0.668$ ($r=0.999\ 5$)。结果表明,富马酸喹硫平检测质量浓度在12.4~37.3 μg/mL,在4种溶出介质中线性关系均良好。

2.6 稳定性试验

按照“2.2”项下方法,取自研富马酸喹硫平片,分别以900 mL A、B、C、D为溶出介质,于30 min时取适量溶出液,制备4种溶出介质的供试品溶液,于室温下放置6、12、24、36、48 h后,分别取上述溶液,在289 nm的波长处分别测定吸光度,计算溶液的含量;取用A、B、C、D 4种溶出介质制备的对照品溶液,同法操作。结果在4种溶出介质中样品溶液和对照品溶液含量的RSD分别为1.08%、1.26%、0.93%、1.22% ($n=5$),和0.84%、1.22%、1.05%、0.76% ($n=5$),表明在室温条件下供试品溶液和对照品溶液在6~48 h内稳定。每次测定时按要求重新配制对照品溶液并建立系统适应性。

2.7 回收率试验

根据自研处方比例,按处方量80%、100%、120%精密称取富马酸喹硫平20、25、30 mg对照品及辅料各4份,置于量瓶中,分别用“2.2”项下4种不同溶出介质900 mL稀释成供试品溶液,按“2.2”项下条件测定含量并计算回收率,结果表明,4种溶出介质配制的低、中、高3种浓度供试品溶液的平均回收率在99.8%~101.7%(RSD为0.23%~0.42%, $n=3$),表明在所选择的溶出条件及测定条件下,方法准确度良好。

2.8 溶出曲线的绘制

取3批自研富马酸喹硫平片和1批原研富马酸喹硫平片(各12片),按《中国药典》2015年版(四部)通则0931第二法(桨法)用4种溶出介质进行溶出

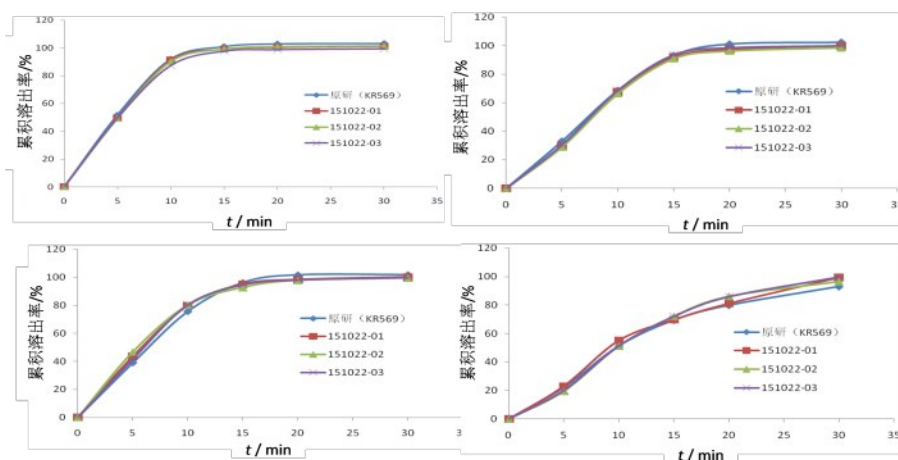
试验,并于5、10、15、20、30 min时取溶出液10 mL(并即时补充相同温度相同体积的溶出介质),取续滤液作为供试品溶液,继续试验;另精密称定富马酸喹硫平对照品适量,分别加相应的“2.2”项下4种不同pH溶出介质稀释制成约30 $\mu\text{g/mL}$ 的对照品溶液。照紫外-可见分光光度法(通则0401),在289 nm的波长处分别测定吸光度,计算不同时间点每片的累积溶出率,绘制溶出曲线,见图1。

2.9 溶出曲线的评价

采用美国食品与药品管理局(FDA)有关口服固体药物利用度和生物等效性研究指南中推荐使用的 f_2 相似因子法^[9-10]来评价自研药(受试药品)与原研药(对照药品)体外溶出曲线的相似性,以考察其内在质量的差异。 f_2 计算公式如下:

$$f_2 = 50 \lg \left\{ 1 + \frac{1}{n} \sum_{t=1}^n (R_t - T_t)^2 \right\}^{1/2} \times 100 \}$$

其中, R_t 为 t 时间点原研富马酸喹硫平片的平均累积溶出度; T_t 为 t 时间内自研富马酸喹硫平片的平均累积溶出度; n 为取样点数(n 为3~5,且 $R > 85\%$ 的点不超过1个)。对于普通口服固体制剂,若15 min内溶出率均超过85%,则可直接判定为相似;若15 min时溶出率未到85%,需选取间隔相近的3~5个时间点的溶出率(溶出率超过85%以上的时间点仅能选取1个)计算 f_2 , f_2 值越大,表明两条溶出曲线差异越小,若 $50 \leq f_2 < 100$,则表示自研富马酸喹硫平片与原研片体外溶出行为相似。



1-溶出介质 A;2-溶出介质 B;3-溶出介质 C;4-溶出介质 D

1-dissolution medium A;2-dissolution medium B;3-dissolution medium C;4-dissolution medium D

图1 自研和原研富马酸喹硫平片在4种溶出介质中的溶出曲线($n=12$)

Fig. 1 Dissolution profiles of self-prepared and original quetiapine fumarate tablets in 4 kinds of dissolution mediums($n=12$)

3 讨论

根据2015年版《中国药典》二部收载的富马酸喹硫平片标准,同时参照USP38、《日本药局方》2017版本品溶出度测定的方法,确定溶出度检查时溶出介质体积900 mL,转速为50 r/min,可以满足试验要求。通过在4种溶出介质的溶出曲线测定,3批自研制剂与原研参比制剂在A、B、C 3种溶出介质中15 min时溶出率均大于85%,可直接判定为相似。3批自研品与原研制剂在D中溶出曲线的 f_2 分别为72、71、68,表明3批自研富马酸喹硫平片和原研富马酸喹硫平片在4中溶出介质中的体外溶出曲线相似,产品的处方工艺能够满足与原研产品达到相似溶出行为的要求。但二者的体内生物等效性是否一致,还有待进一步考察。

参考文献

- [1] Altamura A C, Moliterno D, Paletta S, et al. Effect of quetiapine and norquetiapine on anxiety and depression in major psychoses using a pharmacokinetic approach: a prospective observational study [J]. Clin DrugInvestig, 2012, 32(3): 213-219.
- [2] Nikisch G, Baumann P, Liu T, et al. Quetiapine affects neuropeptide Y and corticotrophin-releasing hormone in cerebrospinal fluid from schizophrenia patients: relationship to depression and anxiety symptoms and to treatment response [J]. Int J Neuropsychopharmacol, 2012, 15(8): 1051-1061.
- [3] 赵琦,叶伟兵.抗精神病药物的现代研究进展[J].亚太传统医药,2010,6(9): 152-153.
- [4] 谢沐风.改善溶出度评价方法,提高固体制剂水平[J].中医药工业杂志,2005,36(7): 447.
- [5] 孙婷,姜建国,宋更申,等.国内外不同厂家马来酸依那普利片在4种溶出介质中溶出曲线的比较[J].中国药房,2014,25(32): 3053-3056.
- [6] 张启明,谢沐风,宁保明,等.采用多条溶出曲线评价口固体制剂的内在质量[J].中国医药工业杂志,2009,40(12): 46.
- [7] 中国药典[S].二部.2015.
- [8] 中国药典[S].四部.2015.
- [9] 普通口服固体制剂溶出度试验技术指导原则[S].2015.
- [10] 谢沐风.溶出曲线相似性的评价方法[J].中国医药工业杂志,2009,40(4): 308.