

富马酸喹硫平缓释片在不同释放介质中的体外释放研究

杨大龙^{1*}, 杨意波^{1,2}, 卢定强^{1,2}, 谢浩¹, 严相平^{1#} (1. 南京工业大学江苏省药物研究所, 南京 210009; 2. 南京工业大学药学院, 南京 210009)

中图分类号 R927.2 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)09-0835-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.09.24

摘要 目的: 考察自制富马酸喹硫平缓释片的体外释放情况及其释放机制。方法: 以国外上市制剂为参比, 采用篮法进行2种制剂分别在3种释放介质(水、0.1 mol/L 盐酸溶液、pH 6.8 磷酸盐缓冲液)中体外释放行为的相似性比较; 采用紫外分光光度法测定释放度, 以相似因子(f_2)进行相似度评价; 并对自制制剂进行释放行为模型的拟合。结果: 在3种释放介质中, 2种制剂比较, f_2 值均大于50; 自制制剂在水和pH 6.8 磷酸盐缓冲液中体外释放拟合模型更接近 Higuchi 方程和 Peppas 方程, 在0.1 mol/L 盐酸溶液中更接近一级方程和 Peppas 方程。结论: 自制制剂与参比制剂在不同释放介质中的体外释放行为一致, 释放机制以扩散为主。

关键词 富马酸喹硫平缓释片; 释放曲线; 相似因子; 篮法; 紫外分光光度法

Drug Release of Quetiapine Fumarate Sustained-release Tablets in Different Release Mediums *in vitro*

YANG Da-long¹, YANG Yi-bo^{1,2}, LU Ding-qiang^{1,2}, XIE Hao¹, YAN Xiang-ping¹ (1. Jiangsu Provincial Institute of Material Medica, Nanjing University of Technology, Nanjing 210009, China; 2. School of Pharmacy, Nanjing University of Technology, Nanjing 210009, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To investigate release behavior of Quetiapine fumarate sustained-release tablets *in vitro* and its mechanism. METHODS: Taking foreign preparations in the market as control, the similarity of release behavior of 2 preparations in 3 medium (water, 0.1 mol/L hydrochloric acid, pH 6.8 phosphate buffer solution) were analyzed with basket method. The release rates of them were determined by UV spectrophotometry, and similarity factor f_2 was used to evaluate the similarity of release curves. Release behavior model was fitted for self-made preparation. RESULTS: In 3 kinds of mediums, similarity factor f_2 of 2 preparations was more than 50; *in vitro* drug release of self-made preparation was consistent with Higuchi equation and Peppas equation in water and pH 6.8 phosphate buffer, and more consistent with first-order equation and Peppas equation in 0.1 mol/L hydrochloric acid. CONCLUSIONS: The release behavior of self-made preparation and reference preparation are similar in different release mediums, and the release mechanism is mainly diffusion mode.

KEY WORDS Quetiapine fumarate sustained-release tablets; Release curve; Similarity factor; Basket method; UV spectrophotometry

富马酸喹硫平(Quetiapine fumarate, 简称QF)是一种非典型抗精神病药物, 主要用于精神分裂症的治疗, 与多种神经递质受体有相互作用^[1]。2007年美国FDA批准了阿斯利康公司每日1次的QF缓释片(商品名: Seroquel XR)上市, 用于成人精神分裂症的长期治疗。目前国内市场上有QF普通片剂上市, 需每日给药2次, 而QF缓释片每天只需给药1次, 给药后血药浓度平稳、波动小、毒副作用低, 并且可用于双相情感障碍相关的抑郁或躁狂发作的治疗^[2-3]。

本文以国外上市的原研制剂为参比制剂, 参照国外处方, 以羟丙基甲基纤维素为主要缓释材料, 通过其不同型号及配比, 并以乳糖、微晶纤维素调节释药速率, 湿法制粒压制缓释片, 从而使制剂达到理想的缓释效果。本文主要考察自制

制剂在不同释放介质中的体外释放情况, 并对其释放机制进行考察。

1 材料

ZRS-8G 智能溶出试验仪(天津天大天发科技有限公司); UV-2450 紫外-可见分光光度计(日本岛津公司)。

QF 缓释片(参比制剂, 美国 AstraZenec 公司, 批号: PB0134, 规格: 每片 200 mg); QF 缓释片(自制制剂, 江苏省药物研究所有限公司, 批号: 0905334, 规格: 每片 200 mg); QF 原料药及对照品(上海易利生物科技有限公司, 批号: 100815, 纯度: >99%); 羟丙基甲基纤维素(型号: K100MCR, 批号: PD190922; 型号: K4MCR, 批号: PD256095)均为美国 Colorcon 公司产品; 乳糖、微晶纤维素、枸橼酸钠、硬脂酸镁均为药用辅料; 水为自制超纯水。

2 方法与结果

2.1 缓释片的制备

QF 缓释片处方为每片含乳糖 155 mg, 微晶纤维素 185

* 副研究员, 硕士。研究方向: 药物制剂。电话: 025-83285222。

E-mail: ydlnj@sina.com

通信作者: 副研究员, 硕士。研究方向: 药物分析。电话: 025-58139401。E-mail: yanxpsci001@sina.com

mg, 枸橼酸钠 25 mg, 羟丙基甲基纤维素 73 mg, 聚乙烯吡咯烷酮 50 mg, 硬脂酸镁为片质量的 1%。将 QF 原料药与枸橼酸钠粉碎, 分别过 80 目筛, 其他辅料也过 80 目筛备用。称取聚乙烯吡咯烷酮 K30 适量, 用 75% 乙醇制备成 20% 的溶液 (W/W) 作黏合剂备用。将处方量乳糖、微晶纤维素、枸橼酸钠、羟丙基甲基纤维素和 QF 原料药共置于湿法制粒机中混匀 10 min, 加入黏合剂制软材, 24 目筛网摇摆制粒, 50 °C 烘干, 加入颗粒总质量 1% 的硬脂酸镁混合均匀, 测定含量, 计算片质量并压片。

2.2 测定波长的选择

取本品 1 片, 研细, 精密称取细粉适量 (约相当于 QF 10 mg), 置于 100 ml 量瓶中, 加水适量超声 3 min, 加水稀释至刻度, 摇匀, 滤过, 弃去初滤液。精密量取续滤液适量, 加水稀释制成每 1 ml 约含 QF 10 μg 的溶液, 作为供试品溶液, 进行紫外扫描, 结果在波长 289 nm 处有明显吸收。另取 QF 对照品以水制成每 1 ml 约含 QF 10 μg 的溶液及按处方比例制备不含主药的空白辅料溶液, 依法扫描, 结果在 289 nm 波长处空白辅料无干扰、对照品溶液有明显吸收。故选择 289 nm 为测定波长。光谱详见图 1。

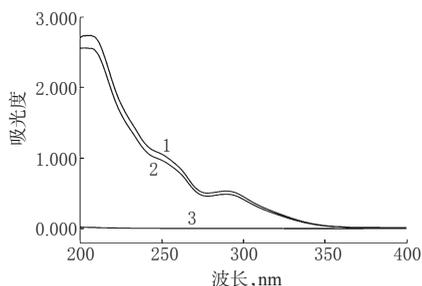


图 1 紫外吸收光谱图

1. 供试品; 2. 对照品; 3. 空白辅料

Fig 1 UV absorption spectrum

1. test samples; 2. substance control; 3. blank excipients

2.3 标准曲线的制备

精密称取 QF 对照品约 30 mg, 置于 100 ml 量瓶中, 加水溶解并稀释至刻度, 摇匀。分别精密量取 0.5、1、2、3、4、5、6、7、8 ml, 置于 50 ml 量瓶中, 加水稀释至刻度, 测定吸光度。以浓度 (c) 为横坐标, 吸光度 (y) 为纵坐标进行回归, 得线性回归方程: $y = 1.174 \times 10^{-3} + 1.767 \times 10^{-2}c$ ($r = 0.9999$, $n = 9$), 由此得 QF 检测质量浓度线性范围为 3.013~48.208 μg/ml。

2.4 回收率试验

精密称取约 1/2 片量的空白辅料, 置于 500 ml 量瓶中, 共 9 份, 加水约 300 ml, 加热超声处理使辅料溶解后 (完全溶胀无结块), 分别精密加入约为处方比例 20%、50%、100% 的 QF 对照品各 3 份, 40 °C 水浴超声 15 min, 加水稀释至刻度, 摇匀, 滤过, 测定吸光度, 计算回收率。结果, 平均回收率为 99.49%, $RSD = 1.31\%$, 详见表 1。

2.5 溶液稳定性试验

取本品细粉适量, 加水超声处理使 QF 溶解制成每 1 ml 约含 QF 25 μg 的溶液, 分别在 0、2、4、6、8、12 h 测定吸光度。结果, $RSD = 0.068\%$, 表明 QF 溶液在 12 h 内稳定。

2.6 体外释放研究

表 1 回收率试验结果 (n=9)

Tab 1 Results of recovery tests (n=9)

加入量, mg	测得量, mg	回收率, %	平均回收率, %	RSD, %
17.32	17.01	98.24		
17.45	17.18	98.48		
17.21	17.21	100.00		
43.36	43.17	99.57		
43.45	43.03	99.03	99.49	1.31
44.15	44.02	99.70		
86.57	85.07	98.27		
87.13	86.77	99.58		
84.39	86.48	102.5		

2.6.1 体外释放度测定方法。照释放度测定法中的篮法^[4]有关规定进行释放度试验。取供试品, 量取经超声脱气处理的 3 种释放介质 (水、0.1 mol/L 盐酸溶液、pH 6.8 磷酸盐缓冲液) 进行释放度测定。分别以上述 3 种释放介质 900 ml 为溶剂, 转速为 100 r/min, 温度为 (37 ± 0.5) °C, 依法操作, 分别于 0.5、1、2、3、4、5、6、8、10、12、18 h 时 (在酸中最终取样时间为 12 h) 取溶液 10 ml, 微孔滤膜滤过, 并及时在溶出杯中补充相应新鲜释放介质 10 ml。另精密称取 QF 对照品, 加水适量, 在 40 °C 的水浴超声 15 min 使溶解, 并制成每 1 ml 中约含 QF 30 μg 的溶液, 测定吸光度。计算含量, 并将结果与 0.868 6 相乘 (QF 折算成唑硫平), 即得释放度。

2.6.2 体外释放曲线的绘制。以取样时间为横坐标, 释放度为纵坐标, 绘制体外释放曲线。参比制剂与自制制剂在不同释放介质中的释放曲线见图 2。

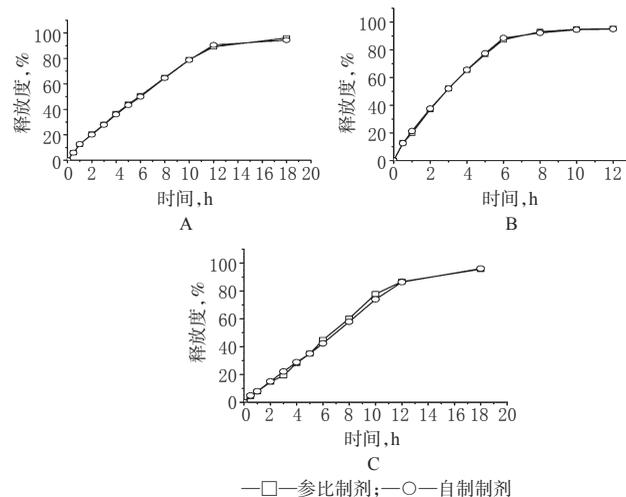


图 2 2 种制剂在不同释放介质中的释放曲线

A. 水; B. 0.1 mol/L 盐酸溶液; C. pH 6.8 磷酸盐缓冲液

Fig 2 Release curves of 2 preparations in different release mediums

A. water; B. 0.1 mol/L hydrochloric acid; C. pH 6.8 phosphate buffer solution

2.6.3 相似因子 (f_2) 拟合法评价释放曲线。采用拟合因子法可对 2 种制剂的体外释放曲线进行评价, 计算公式如下:

$$f_2 = 50 \lg \left\{ \left[1 + \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (R_i - T_i)^2 \right]^{-1/2} \times 100 \right\}$$

式中, T_i 和 R_i 分别为各取样时间点自制制剂与参比制剂的平均释放度, n 为取样时间点个数^[5]。如果 $50 \leq f_2 \leq 100$, 表示两

者相似,在此范围内, f_2 越大表示越相似。按2010年版《中国药典》二部附录X缓释、控释和迟释制剂指导原则^[9],结合本品的释放曲线,定取样点为2、6、12 h。计算得参比制剂和自制制剂在水、0.1 mol/L 盐酸溶液、pH 6.8 磷酸盐缓冲液3种释放介质中释药曲线 f_2 分别为94.5、95.3、84.5。

2.6.4 释药方程拟合。根据释放量(Q)和时间(t)数据,选用不同的方程对自制制剂释放行为进行拟合,结果见表2。

表2 自制制剂在不同释放介质中的释放方程的拟合

Tab 2 Fitting results for drug release equation of self-prepared preparation in different release mediums

释放介质	拟合方程	r
水	零级方程 $Q=0.092 9t+12.99$	0.909 1
	一级方程 $Q=27.10\ln t-101.3$	0.892 5
	Higuchi方程 $Q=3.672t^{1/2}-17.045$	0.966 6
	Peppas方程 $\ln Q=0.785 9\ln t-0.727 6$	0.989 2
0.1 mol/L 盐酸溶液	零级方程 $Q=0.126 5t+24.65$	0.822 8
	一级方程 $Q=30.87\ln t-102.01$	0.957 7
	Higuchi方程 $Q=4.430t^{1/2}-8.305 1$	0.932 3
	Peppas方程 $\ln Q=0.709 8\ln t+0.154 5$	0.962 2
pH 6.8 磷酸盐缓冲液	零级方程 $Q=0.095 5t+7.045 4$	0.929 2
	一级方程 $Q=26.97\ln t-105.52$	0.854 9
	Higuchi方程 $Q=3.720t^{1/2}-22.87$	0.960 0
	Peppas方程 $\ln Q=0.889 8 \ln t-1.485 3$	0.989 8

由表2可见,在3种释放介质中,QF缓释片的释放动力学特征在水、pH 6.8 磷酸盐缓冲液介质中以Higuchi方程和Peppas方程拟合均较好,在0.1 mol/L 盐酸溶液介质中以一级方程和Peppas方程拟合较好。Peppas方程($\ln Q=n\ln t+k$)常用来表征缓释片的释放机制,方程中的 n 为释放参数,其大小表征释放机制。对于圆柱形制剂(如片剂),当 $0.45 < n < 0.89$ 时,药物释放为混合型,即药物扩散和骨架溶蚀协同作用^[6]。

为进一步能定量说明在整个QF缓释片释药过程中分别通过扩散和溶蚀所释放药物量的比例,采用Peppas修正式定量分析: $F=k_1t^n+k_2t^{2n}$ 。式中, F 为释放量, t 为各释放点时间, n 为Fick扩散指数, k_1t^n 、 k_2t^{2n} (k_1 、 k_2 为常数)分别为扩散、溶蚀项。 n 与片剂中片径与片厚的比值有关,QF缓释片中的片径与片厚的比值为1.35,因此可由Peppas的 n 与片径/片厚关系图得到本研究中QF缓释片的 $n=0.439$ ^[7],则有: $F=k_1t^{0.439}+k_2t^{0.878}$ 。以批号为0905334的QF缓释片为例,将 F 对 t 进行拟合,得到 $F=31.61t^{0.439}+0.963 5t^{0.878}$ ($r=0.963 5$)。其中,扩散机制释药占整个释放量的比例(%)为 $1/(1+k_2t^{0.439}/k_1)$,溶蚀机制释药占整个释放量的比例(%)为 $1/(1+k_1t^{0.439}/k_2)$ 。各时间段分别通过扩散和溶蚀所释放药物量的比例见图3。

图3结果表明,QF缓释片释放以扩散机制为主。

3 讨论

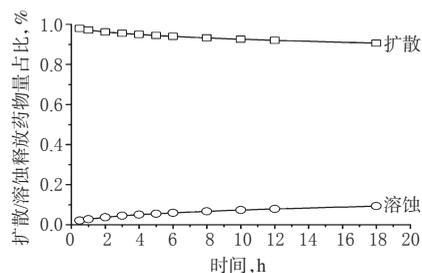


图3 扩散与溶蚀在释放量中的比例

Fig 3 The percentages of drug release by diffusion and erosion

本品若采用浆法测定释放量,会发生药物黏附于溶出杯底部或漂浮现象,故采用篮法进行释放度的测定。

QF缓释片在0.1 mol/L 盐酸溶液释放介质中8、10、12 h释放量均达85%以上,且连续两点差值在5%以内,表明试验可提前结束。

QF缓释片自制制剂与参比制剂在3种释放介质中的释放曲线 f_2 均大于50,表明二者的体外释放行为具有相似性。

自制QF缓释片的体外释放机制为扩散和溶蚀协同作用,进一步用Peppas修正式定量分析了扩散和溶蚀机制在QF缓释片释放过程中的比例,结果表明,以扩散机制释药为主。处方中羟丙基甲基纤维素K100MCR用作QF亲水凝胶缓释片的阻滞剂,低黏度型号的K4MCR用作致孔剂,使得片剂迅速获得治疗作用的首剂量,然后再缓释以维持血中有效浓度。

参考文献

- [1] 马武翔,黄立萍.反相高效液相色谱法测定人血浆中富马酸唑硫平浓度[J].中国药物与临床,2006,6(3):233.
- [2] 梁文石.富马酸唑硫平临床治疗躁狂及双相障碍躁狂发作的进展[J].右江医学,2011,39(5):644.
- [3] 马培奇.欧盟批准富马酸唑硫平缓释片 Seroquel XR用作严重抑郁症附加治疗药物[J].上海医药,2010,32(2):72.
- [4] 国家药典委员会.中华人民共和国药典:二部[S].2010年版.北京:中国医药科技出版社,2010:附录XC、XIX.
- [5] 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.
- [6] 李玉珍,陈日来,李衡梅,等.法莫替丁生物黏附缓释片的体外释放研究[J].中国药房,2008,19(10):738.
- [7] Peppas NA, Sahlin JJ. A simple equation for description of solute release. III. Coupling of diffusing and relaxation [J]. Int J Pharm, 1989, 57(2): 169.

(收稿日期:2012-06-05 修回日期:2012-07-11)