

阿戈美拉汀片在4种溶出介质中的体外溶出研究

苗燕飞^{1*}, 戈文兰², 陈国广^{1,2#}, 徐晨¹, 张根元²(1.南京工业大学, 南京 211816; 2.江苏省药物研究所, 南京 211816)

中图分类号 R927.11 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)29-2760-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.29.26

摘要 目的:考察自研制剂与原研制剂(均为每片25 mg)在4种不同pH值的溶出介质中体外溶出行为的相似性。方法:以国外上市的阿戈美拉汀片作为参比制剂,采用桨法进行溶出试验。溶出介质分别为pH 1.0 盐酸溶液、pH 4.5 醋酸-醋酸钠缓冲液、pH 6.8 磷酸盐缓冲液和水,紫外分光光度法检测含量,相似因子(f_2)法对溶出曲线的相似性进行评价。结果:在4种不同pH值的溶出介质中,自研制剂与参比制剂比较 f_2 均大于50。结论:自研制剂和参比制剂在4种不同溶出介质中的体外溶出行为相似。

关键词 阿戈美拉汀片;溶出曲线;相似因子;比较

Dissolution Study of Agomelatine Tablets in 4 Kinds of Different Mediums *in vitro*

MIAO Yan-fei¹, GE Wen-lan², CHEN Guo-guang^{1,2}, XU Chen¹, ZHANG Gen-yuan²(1.Nanjing University of Technology, Nanjing 211816, China; 2.Jiangsu Provincial Institute of Material Medica, Nanjing 211816, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To investigate the similarity of the dissolution of self-made preparations and original preparations (25 mg per tablet) in 4 kinds of mediums with different pH *in vitro*. METHODS: Paddle method was used to determine dissolution of the sample in pH 1.0 hydrochloric acid, pH 4.5 acetic acid and sodium acetate buffer solution, pH 6.8 phosphate buffer solution and water, using oversea listed Agomelatine tablets as reference preparation. UV spectrophotometry was used to determine the content of the tablets. Similarity factor (f_2) was used to evaluate the similarity of dissolution curves. RESULTS: In 4 different dissolution mediums, f_2 of agomelatine from self-prepared preparation and reference preparation were all more than 50. CONCLUSIONS: The dissolution behavior of self-prepared preparation and reference preparation are similar in 4 dissolution mediums.

KEY WORDS Agomelatine tablet; Dissolution curve; Similarity factor; Comparison

抑郁症是一种常见而易被忽略的精神疾患,其临床表现为情绪低落、悲观、睡眠障碍、交往恐惧等,严重者常产生自杀冲动。随着现代生活节奏的加快,社会压力的增加,抑郁症的

患病率正呈现出逐渐上升的趋势^[1-2]。阿戈美拉汀是一种新型的抗抑郁药物,为首个褪黑素受体激动药,也是5-羟色胺2C受体拮抗药^[3]。该药由法国施维雅药厂开发研制,商品名为Val-

使脂质体与游离药物分离。通过对空白脂质体透过能力的考察,结果表明该方法可完全截留脂质体,且不会破坏脂质体,保证了测定结果的可靠性。游离药物的回收率试验结果表明,该方法不会对游离药物造成吸附,可准确测定游离药物的含量。

综上所述,本文建立的方法可方便、准确地测定复方氟尿嘧啶注射液的包封率。

参考文献

- [1] 崔福德.药剂学[M].1版.北京:中国医药科技出版社,2002:495-496.
- [2] 吴骏,朱家璧.阿昔洛韦脂质体包封率的测定[J].药物分析杂志,2003,23(3):213.

* 硕士研究生。研究方向:药物制剂新技术。E-mail: mike_jane@126.com

通信作者:教授,博士。研究方向:药物制剂新技术。E-mail: guo Guangchen@163.com

- [3] 高晓黎,季兴梅.葡聚糖凝胶色谱柱法测定脂质体包封率的条件筛选[J].中国药学杂志,2003,38(7):515.
- [4] 徐斌,赵晶.川穹嗪聚乳酸纳米粒的包封率测定[J].南京中医药大学学报,2011,27(1):77.
- [5] 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,2010:540-541、附录VD.
- [6] 张迪,杨错,孙宽,等.HPLC-ELSD法测定复方氟尿嘧啶注射液中磷脂酰胆碱的含量[J].中国药事,2012,26(9):974.
- [7] 张迪,郭宏伟,孙宽,等.HPLC法测定复方氟尿嘧啶注射液含量及有关物质[J].中国药师,2012,15(3):356.
- [8] 国家药典委员会.国家药品标准:化学药品地方标准上升国家标准:第七册[S].北京:人民卫生出版社,2002:138-139.

(收稿日期:2012-10-24 修回日期:2013-03-20)

doxan,为普通薄膜包衣片剂,于2009年2月在欧洲首次上市。

药物的溶出直接影响药物在体内的吸收和利用。溶出度试验技术已不仅作为评价固体制剂内在质量的一种重要手段^[4],也是一种评价药物在体内释放和吸收的有效手段^[5]。本文以国外上市的原研制剂为参比制剂,考察江苏省药物研究所自研阿戈美拉汀片(与参比制剂规格剂型一致)在不同pH值的溶出介质中的溶出情况,并采用相似因子 f_2 法评价本品的内在质量。

1 材料

ZRS-8G智能溶出实验仪(天津大学无线电厂);BS21S电子天平(德国Sartorius集团);UV-2450紫外-可见分光光度计(日本岛津公司)。

阿戈美拉汀片(参比制剂,法国施维雅药厂,批号:70622;自研制剂,江苏省药物研究所药物制剂与质量研究室,批号:20111019。规格:均为每片25 mg);阿戈美拉汀对照品(江苏省药物研究所有限公司药物化学研究室,批号:20100219,纯度:99.5%);其余试剂均为分析纯。

2 方法与结果

2.1 溶液的制备

2.1.1 对照品贮备液的制备。精密称取阿戈美拉汀对照品10.00 mg置于100 ml量瓶中,加2 ml甲醇溶解后用相应溶出介质定容,摇匀,即得。

2.1.2 对照品溶液的制备。取对照品贮备液2 ml置于100 ml量瓶中,用相应溶出介质定容,摇匀,即得。

2.1.3 供试品溶液的制备。取不同时间点溶出液10 ml(同时补充同温新鲜介质10 ml),经0.8 μm微孔滤膜滤过,作为供试品贮备液;再精密吸取贮备液2 ml置于25 ml量瓶中,加相应溶出介质稀释至刻度,摇匀,即得。

2.2 溶出度方法学考察

2.2.1 溶出介质及溶出度测定方法。参照2010年版《中国药典》(二部)附录XC第二法,即浆法^[6],分别采用pH 1.0盐酸溶液、pH 4.5醋酸-醋酸钠缓冲液、pH 6.8磷酸盐缓冲液和水为溶出介质,体积为900 ml,转速为50 r/min,以紫外-可见分光光度法^[6]为本品溶出度的检测方法。

2.2.2 检测波长的确定。取对照品贮备液2 ml,置于100 ml量瓶中,用pH 1.0盐酸溶液定容,作为供试品溶液;同法制成相同浓度的不同溶出介质的供试品溶液。按照紫外-可见分光光度法在200~400 nm的波长范围内扫描,可见均在229 nm的波长处有最大吸收,结果见图1(图1C为以pH 1.0盐酸溶液定容的供试品溶液)。

2.2.3 空白辅料干扰。取处方量的空白辅料适量,制备空白片,取6片照“2.3.1”项下方法在4种溶出介质中于30 min取样、扫描并在229 nm波长处测定吸光度。结果空白辅料在4种溶出介质中229 nm波长处吸光值均小于0.002,表明空白辅料对溶出度测定基本无影响。

2.2.4 线性关系考察。取对照品贮备液10 ml置于50 ml量瓶中,用pH 1.0盐酸溶液定容,摇匀;然后分别吸取1、3、5、7、10 ml至50 ml量瓶中,用pH 1.0盐酸溶液定容,作为试验溶液;用紫外分光光度计在229 nm波长处分别测定试验溶液的吸光度(A)。同法考察其他3种溶出介质中阿戈美拉汀的线性关系。

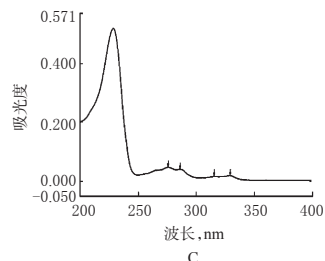
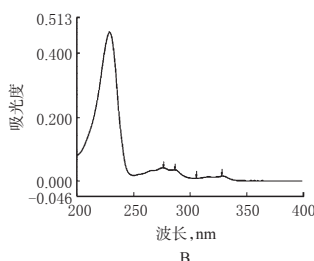
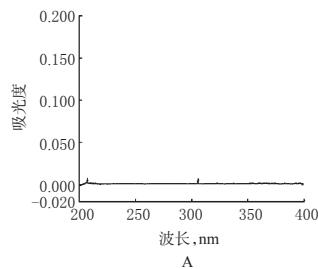


图1 紫外吸收光谱图

A.空白溶液;B.对照品溶液;C.供试品溶液(pH 1.0盐酸溶液)

Fig 1 UV absorption spectrums

A. blank solution; B. solution control; C. test sample(pH 1.0 HCl)

结果表明阿戈美拉汀在4种溶出介质中线性关系均良好,A与质量浓度(c)的回归方程分别为:在pH 1.0盐酸溶液中 $c=0.2575A-0.0022$ ($r=0.9999$);在水中 $c=0.2567A-0.0017$ ($r=0.9999$);在pH 4.5醋酸-醋酸钠缓冲液中 $c=0.2534A-0.0018$ ($r=0.9999$);在pH 6.8磷酸盐缓冲液中 $c=0.2545A-0.0003$ ($r=0.9999$)。阿戈美拉汀检测质量浓度线性范围均为0.4~4 μg/ml。

2.2.5 溶液稳定性试验。取阿戈美拉汀对照品溶液适量(约2 μg/ml),在室温分别于制备后0、1、2、4、6、8、12 h测定吸光度,结果表明4种溶出介质中吸光度RSD值均小于0.2%,表明对照品溶液在12 h内稳定性良好。

2.2.6 回收率试验。分别精密称取阿戈美拉汀对照品17.00、21.25、25.50 mg,与一定量空白辅料一起混匀,备用;然后分别精密称取上述混合物适量各3份,置于100 ml量瓶中,各加4种溶出介质溶解、定容、摇匀、滤过。取上述溶液2 ml,置于20 ml量瓶中,用相应溶出介质定容,在229 nm波长下测其吸光度,计算回收率。结果,4种溶出介质中的平均回收率均在98%~99%,RSD在0.5%~0.7%($n=9$)。表明在所选择的溶出条件及测定条件下,方法的准确度较好,辅料不影响测定,详见表1。

表1 阿戈美拉汀在4种溶出介质中的回收率试验结果($n=9$)

Tab 1 Results of recovery rate test of agomelatine in 4 dissolution mediums($n=9$)

介质	质量浓度, μg/ml	回收率, %	RSD, %	介质	质量浓度, μg/ml	回收率, %	RSD, %
pH 1.0盐酸溶液	1.7	99.89	0.68	pH 6.8磷酸盐缓冲液	1.7	99.34	0.54
	2.2	98.54			2.2	98.77	
	2.6	99.37			2.6	98.85	
pH 4.5醋酸-醋酸钠缓冲液	1.7	99.54	0.59	水	1.7	98.62	0.53
	2.2	99.04			2.2	98.99	
	2.6	98.37			2.6	99.65	

2.3 溶出曲线测定

2.3.1 参比制剂和自研制剂在不同溶出介质中的溶出曲线。根据文献^[7],按桨法^[6],于5、10、15、30、45、60、90、120、240、360 min (当连续两点溶出率均达90%、且差值小于5%时,试验则可提前结束)分别取样,按“2.1.3”项下方法制备供试品溶液;另取对照品溶液测定,记录吸光度值。按外标法以吸光度值分别计算出每片中阿戈美拉汀在不同时间点的溶出度并计算累积溶出量。结果,2种制剂中阿戈美拉汀在不同溶出介质中的溶出曲线(5~90 min)见图2。

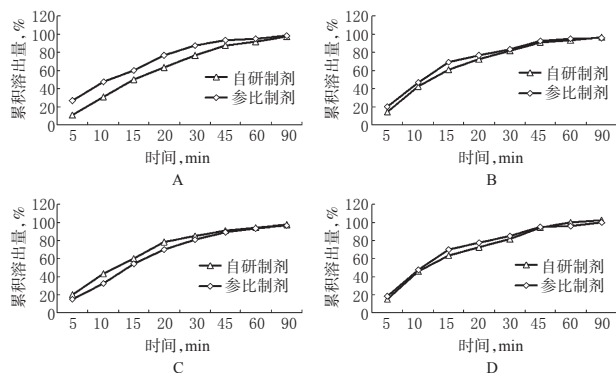


图2 2种制剂在不同溶出介质中的溶出曲线

A. pH 1.0 盐酸溶液; B. pH 4.5 醋酸-醋酸钠缓冲液; C. pH 6.8 磷酸盐缓冲液; D. 水

Fig 2 Dissolution curves of reference preparation and self-prepared preparation in different dissolution mediums

A. pH 1.0 hydrochloric acid; B. pH 4.5 acetic acid and sodium acetate buffer solution; C. pH 6.8 phosphate buffer solution; D. water

2.3.2 参比制剂与自研制剂溶出曲线的评价。本文采用美国FDA有关口服固体药物生物利用度和生物等效性研究指南中推荐使用的相似因子(f_2)法^[8-9],评价参比制剂与自研制剂的溶出度差异,计算公式如下:

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

其中, R_t 为 t 时间参比制剂平均累积溶出量; T_t 为 t 时间自研制剂平均累积溶出量; n 为取样点个数($n=3\sim 5$,且 $R_t > 85\%$ 的点不超过1个)。若 $50 \leq f_2 < 100$,则表示自研制剂与参比制剂溶出行为相似。结果,阿戈美拉汀在pH 1.0 盐酸溶液、pH 4.5 醋酸-醋酸钠缓冲液、pH 6.8 磷酸盐缓冲液和水中 f_2 分别为68、66、66和60($n=4$),表明自研制剂和参比制剂的体外溶出行为具有相似性。

3 讨论

(1)根据2010年版《中国药典》(二部)附录IV A 紫外-可见分光光度法测定法的规定^[6],一般供试品溶液的吸光度读数应在0.3~0.7为宜。由于阿戈美拉汀在229 nm波长处吸光度值

较大,因此采用将溶出液先进行稀释然后再测定的方法来满足吸光度值在0.3~0.7的要求。经过对其溶出度方法学考察研究表明,本方法能够快速有效地测定阿戈美拉汀片剂的溶出度。

(2)自研制剂和参比制剂在不同pH值的溶出介质中溶出曲线的 f_2 均大于50,表明自研制剂和参比制剂的体外溶出行为具有相似性,但二者的体内生物利用度和生物等效性是否一致还有待进一步考察。

(3)测定溶出量的常用方法有紫外分光光度法、高效液相色谱法等。本文建立的紫外分光光度法与高效液相色谱法相比,在确保准确度的前提下具有检测方便、快速、有机溶剂使用少、更加环保等特点。

(4)阿戈美拉汀有多种晶型(I、II、III、IV),各种晶型的溶解度亦不相同,其中4种晶型的溶解度在37℃下为IV > III > I > II;随着温度的升高,各晶型的溶解度均变大。本文中为了规避相关晶型专利,因此采用了混晶作为制备片剂的原料药。

参考文献

- [1] 邹万芹.新型抗抑郁药的临床应用及研究进展[J].中国药房,2008,19(14):1105.
- [2] 刘文,李焕德.新型抗抑郁药物的临床应用及其作用机制研究进展[J].中国药房,2007,18(1):66.
- [3] Simonin G, Bru L. Determination of melatonin in biological fluids in the presence of the melatonin agonist S20098: comparison of immunological techniques and GC-MS methods[J]. *J Pharma Biomed Anal*, 1999, 21(3): 591.
- [4] 谢沐风.改善溶出度评价方法,提高固体药物制剂水平[J].中国医药工业杂志,2005,36(7):447.
- [5] Qureshi SA, McGilveray IJ. Typical variability in drug dissolution testing: study with USP and FDA calibrator tablets and a marketed drug (glibenclamide) product[J]. *European Journal of Pharmaceutical Science*, 1999, 7(3): 249.
- [6] 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、附录IVA.
- [7] 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.
- [8] 薛强.溶出度的测定和评价方法[J].中外医疗,2008(35):73.
- [9] 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.

(收稿日期:2012-10-16 修回日期:2012-12-12)

《中国药房》杂志——《哥白尼索引》(IC)收录期刊,欢迎投稿、订阅