

盐酸鲁拉西酮片的溶出度研究^Δ

樊俊红*, 郭文敏, 刘峰, 张琪, 陈素锐[石药集团中奇制药技术(石家庄)有限公司, 石家庄 050035]

中图分类号 R927.2 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)09-0837-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.09.24

摘要 目的:考察并比较自制盐酸鲁拉西酮片与原研片的溶出度。方法:溶出度测定采用桨法,以pH 3.8 McIlvaine缓冲溶液900 ml为溶出介质,转速为50 r/min,温度为(37±0.5)℃;采用反相高效液相色谱法测定盐酸鲁拉西酮的含量,色谱柱为C_s,流动相为0.05 mol/L磷酸盐缓冲液(pH 3.0)-乙腈(60:40),检测波长为230 nm,流速为1.2 ml/min,柱温为40℃。对5批自制片与1批原研片的溶出行为采用相似因子法和威布尔法进行评价。结果:盐酸鲁拉西酮检测质量浓度线性范围为10~100 μg/ml($r=0.9999$),平均回收率为99.88%(RSD=0.55%, $n=3$)。5批自制片与原研片的相似因子均大于85,威布尔法中各溶出参数比较差异无统计学意义($P>0.05$)。结论:建立的溶出度测定方法简便、快速、准确、可靠;自制片与原研片体外溶出度一致。

关键词 盐酸鲁拉西酮片;溶出度;高效液相色谱法;自制片;原研片

Study on the Dissolution of Lurasidone Hydrochloride Tablets

FAN Jun-hong, GUO Wen-min, LIU Feng, ZHANG Qi, CHEN Su-rui[CSPC Zhongqi Pharmaceutical Technology (Shijiazhuang) Co., Ltd., Shijiazhuang 050035, China]

ABSTRACT OBJECTIVE: To investigate the dissolution of Lurasidone hydrochloride self-made tablet and originator tablet. METHODS: The dissolution of the tablets was determined by paddle method, using pH 3.8 McIlvaine buffer solution 900 ml as medium with rotating speed of 50 r/min and temperature of (37±0.5)℃. The content of Lurasidone hydrochloride tablets was determined by RP-HPLC with C_s column consisting of 0.05 mol/L phosphate buffer solution (pH 3.0)-acetonitrile (60:40) as mobile phase, at detection wavelength of 230 nm and flow rate of 1.2 ml/min. The column temperature was 40℃. The dissolution of 5 batches of self-made tablet and a batch of originator tablet were evaluated using similarity factor method and Weibull method. RESULTS: The linear range of lurasidone hydrochloride were 10-100 μg/ml ($r=0.9999$) with an average recovery of 99.88% (RSD=0.55%, $n=3$). Similarity factor of 5 batches of self-made tablet and a batch of originator tablet was more than 85. There was no statistical significance in dissolution parameters of Weibull method ($P>0.05$). CONCLUSIONS: The method is simple, rapid, accurate and reliable. The dissolution *in vitro* of self-made tablet is same to that of originator tablet.

KEYWORDS Lurasidone hydrochloride tablets; Dissolution degree; HPLC; Self-made tablet; Originator tablet

盐酸鲁拉西酮片是一种治疗精神分裂症的有效制剂,于2010年10月由美国FDA批准上市,生产厂商为日本住友制药株式会社,但目前尚未在中国上市。盐酸鲁拉西酮具有疗效佳、安全性高、耐受性好的特点,是一个非常有价值的精神分裂症治疗药物^[1]。开发盐酸鲁拉西酮片将会增加国内该类药物的品种,使临床有更多治疗选择。故本公司研究开发了盐酸鲁拉西酮片,自制产品生产工艺稳定、质量可控。参考美国FDA网站公布的鲁拉西酮溶出度检查方法^[2],对自制的盐酸鲁拉西酮片进行了体外溶出研究,并建立了测定溶出度的反相高效液相色谱(RP-HPLC)法。结果表明,自制片与原研片体外溶出度一致。

1 材料

1.1 仪器

UV-1601 紫外-可见分光光度计(日本 Shimadzu 公司); e2695 HPLC 仪(美国 Waters 公司);十万分之一电子天平[瑞士

Δ 基金项目:国家科技重大专项课题——重大新药创制(No. 2011ZX09401-306)

* 工程师, 硕士。研究方向:新药及制剂研发。电话:0311-67808930。E-mail: fanjunhong@csptc.com

梅特勒-托利多仪器(上海)有限公司]; ZRS-6 型智能溶出仪(天津大学无线电厂)。

1.2 药品与试剂

盐酸鲁拉西酮对照品(批号:JZ-120301,纯度:99.30%)、盐酸鲁拉西酮片(自制片,批号:20120501、20120502、20120503、20120504、20120505,规格:每片40 mg)均由石药集团中奇制药技术(石家庄)有限公司提供;盐酸鲁拉西酮(原研片,日本 Sunovion Pharmaceuticals Inc,批号:G0833030,规格:每片40 mg);乙腈为色谱纯;水为重蒸馏水;其余试剂均为分析纯。

2 方法与结果

2.1 测定方法

2.1.1 溶出方法。采用2010年版《中国药典》(二部)附录XC 第二法^[3],避光操作。以pH 3.8 McIlvaine缓冲溶液900 ml为溶出介质,转速为50 r/min,温度为(37±0.5)℃,取样时间为20 min。

2.1.2 含量测定方法。采用HPLC法测定盐酸鲁拉西酮的含量,色谱柱为Waters C_s(250 mm×4.6 mm, 3.5 μm),流动相为0.05 mol/L磷酸盐缓冲液(pH 3.0)-乙腈(60:40),检测波长为

230 nm,流速为1.2 ml/min,柱温为40 ℃,进样体积为20 μl。

(1)线性关系试验。精密称取盐酸鲁拉西酮对照品50 mg,置于100 ml量瓶中,加入适量70%乙醇使溶解,然后用溶出介质稀释至刻度,摇匀。精密量取适量,稀释制成质量浓度(*c*)分别为10、20、50、75、100 μg/ml的溶液,进样测定,得峰面积(*A*)。将*A*与*c*作线性回归,得回归方程为 $A=16\ 099c+8\ 516$ ($r=0.999\ 9$)。结果表明,盐酸鲁拉西酮检测质量浓度线性范围为10~100 μg/ml。

(2)辅料干扰试验。按照自制片处方配制模拟空白辅料,加溶出介质稀释溶解、滤过,取续滤液进样测定。同时,另取盐酸鲁拉西酮对照品和供试品(批号:20120501)溶液进样分析。结果表明,辅料在检测波长230 nm处对盐酸鲁拉西酮的含量测定未见干扰。3种溶液的色谱图见图1。

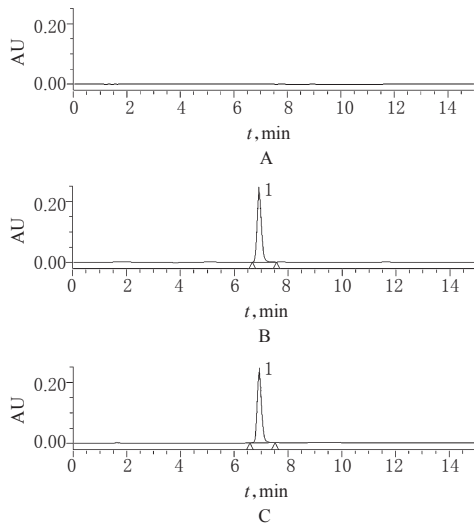


图1 高效液相色谱图

A.空白辅料;B.对照品;C.供试品;1.盐酸鲁拉西酮

Fig 1 HPLC chromatograms

A. blank excipients; B. control; C. test sample; 1. lurasidone hydrochloride

(3)溶液稳定性试验。取供试品(批号:20120501)溶液,分别于0、2、4、6、8 h取样分析,记录盐酸鲁拉西酮峰面积,结果其峰面积平均值为669 365, RSD=0.36% ($n=5$)。结果表明,供试品溶液经8 h放置稳定性良好。

(4)回收率试验。按照工艺处方分别配制含盐酸鲁拉西酮高(120%)、中(100%)、低(80%)3种浓度共9份模拟片粉颗粒,测定含量,计算回收率,结果平均值为99.88% (RSD=0.55%, $n=3$),详见表1。

表1 回收率试验结果

Tab 1 Results of recovery test

加入量,mg	测得量,mg	回收率,%	平均回收率,%	RSD,%
8.88	8.75	98.54		
8.90	8.91	100.11		
8.84	8.85	100.11		
11.11	11.15	100.36		
11.23	11.20	99.73	99.88	0.55
11.15	11.17	100.18		
13.35	13.34	99.93		
13.33	13.29	99.70		
13.42	13.45	100.22		

2.1.3 溶出介质选择。分别以水、pH 1.2的盐酸溶液、pH 4.5的磷酸盐缓冲溶液和pH 6.8的磷酸盐缓冲溶液及pH 3.8 McIlvaine缓冲溶液^[2](将0.05 mol/L磷酸氢二钠溶液和0.025 mol/L柠檬酸溶液以2:3比例混合,即得)各900 ml为溶出介质,取自制片(批号:20120501)与原研片为供试品,转速为50 r/min,分别于5、10、15、20、30 min,取液5 ml,同时补加同温度溶出介质5 ml,进行溶出度测定,计算各时间点的药物累积溶出度,结果见表2。

表2 自制片与原研片在5种溶出介质中的累积溶出度(%)

Tab 2 Accumulative dissolutions of self-made tablet and originator tablet in 5 different mediums(%)

时间, min	pH 1.2		pH 3.8		pH 4.5		pH 6.8		水	
	自制片	原研片	自制片	原研片	自制片	原研片	自制片	原研片	自制片	原研片
5	56.02	55.85	38.37	38.21	20.54	21.01	0	0	8.25	8.90
10	66.13	65.27	74.56	74.90	43.03	44.86	0.52	0	25.89	27.40
15	75.89	76.29	84.25	83.60	44.96	43.79	0.89	0.13	40.41	42.26
20	80.60	78.00	97.52	92.00	44.69	43.42	1.03	0.44	45.69	44.77
30	86.58	84.53	101.01	99.90	43.73	42.31	1.37	1.27	47.15	46.26

本试验结果表明,以pH 3.8 McIlvaine缓冲溶液为溶出介质,自制片与原研片溶出行为基本一致,且溶出更快,均可达到快速崩解和溶出,故将盐酸鲁拉西酮片的溶出介质定为pH 3.8 McIlvaine缓冲溶液。

2.1.4 转速的选择。取自制片(批号:20120501),以pH 3.8 McIlvaine缓冲溶液900 ml为溶出介质,分别采用50、75 r/min的转速对药物溶出行为进行考察,于20 min取样5 ml,进样测定,计算溶出度。结果在50、75 r/min的转速条件下,本品于20 min的溶出度均在90%以上,故将转速定为50 r/min。

2.2 溶出曲线的绘制

取5批自制片与原研片进行溶出度试验,分别于5、10、15、20、30 min定点取样5 ml(同时补充37 ℃溶出介质5 ml),立即经微孔滤膜(0.45 μm)滤过,取续滤液依法测定,用外标法按标示量计算溶出度,结果见表3、图2。

表3 6批样品累积溶出度测定结果

Tab 3 Accumulative dissolutions of 6 batches of samples

批号	累积溶出度,%				
	5 min	10 min	15 min	20 min	30 min
20120501	38.3	74.1	82.7	92.8	99.6
20120502	37.2	73.7	83.1	93.9	99.7
20120503	36.7	76.7	81.5	91.9	98.4
20120504	40.6	73.9	82.1	92.6	99.6
20120505	39.6	74.5	81.9	93.7	98.6
G0833030	38.2	74.9	83.6	92.0	99.9

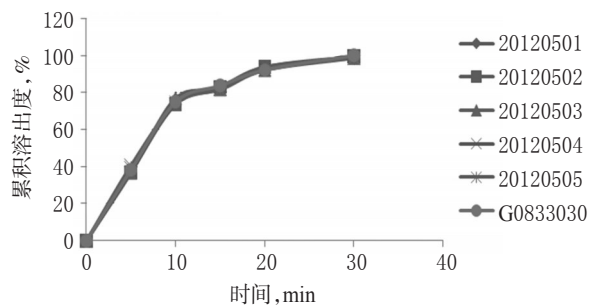


图2 6批样品的溶出曲线

Fig 2 Release profiles of 6 batches of samples

2.3 溶出度的评价

2.3.1 相似因子法^[4-5]。相似因子法计算的基本假设是受试制剂与对照制剂的累积溶出度差的平方和最小。 Q 为试验制剂与对照制剂的平均溶出度的方差和, n 为取样时间点个数,相似因子 $f_2=50\times\lg[(1+Q/n)^{-0.5}\times 100]$,如果 $50\leq f_2\leq 100$,则表示两制剂的溶出度相似。5批自制片与原研片的 Q 分别为2.10、6.30、9.91、9.37、7.90, f_2 分别为95、90、85、87、86,均大于85,表明自制片与原研片溶出度相似。

2.3.2 威布尔(Weibull)法^[6-9]。威布尔法属于模型依赖法,是拟合溶出曲线的数学模型,在固体剂型溶出度试验中应用广泛。对上述样品不同时间对应的溶出度进行威布尔概率回归, t 为时间, y_t 为 t 时间的累积溶出度, m 为形状参数, β 为尺度参数,公式为 $\ln\ln[1/(1-y_t)]=mlnt-\ln\beta$ 。将溶出度数据在Excel中求出威布尔分布函数,提取溶出参数 β 、 T_d (特征数,药物溶出63.2%所需的时间)、 m 和 r (相关指数),并对 T_d 进行 t 检验。结果表明,5批自制片与原研片在溶出度上比较差异均无统计学意义($P>0.05$),详见表4。

表4 6批样品体外溶出参数比较

Tab 4 Comparison of dissolution parameters of 6 batches of samples *in vitro*

批号	β	T_d	m	r
20120501	13.30	8.78	1.19	0.990 2
20120502	15.46	8.84	1.26	0.991 8
20120503	13.41	8.89	1.19	0.975 7
20120504	11.23	8.59	1.12	0.991 2
20120505	12.64	8.61	1.18	0.988 6
G0833030	12.84	8.74	1.18	0.987 9

3 讨论

3.1 色谱柱、流动相的选择与优化

前期试验以主峰理论板数、主峰与相邻杂质峰的分离度为评价指标,分别选用以辛烷基硅烷键合硅胶、十八烷基硅烷键合硅胶、氰基硅烷键合硅胶等不同填料的色谱柱,不同缓冲盐pH,不同流动相比比例,不同流速与不同柱温进行方法优化,最终确定了本文的分离分析条件。

3.2 溶出介质的确定

盐酸鲁拉西酮为低溶解性、高渗透性的药物,属于BCS(Biopharmaceutical classification system)2类,可建立体内体外相关性,采用溶出度试验来预测药物制剂体内行为,通过体外溶出度测定就可区分合格和不合格产品。溶出度合格的产品应是体内生物等效的产品,而不合格产品则不具有生物等效性。盐酸鲁拉西酮片原研厂家为日本住友制药株式会社,且McIlvaine缓冲溶液为日本溶出度试验常用的溶出介质,同时

说明书^[10]中的用法提示应在餐时服用,此时人体胃液的pH为3~5。为了更好地达到体内相关性,同时参考在美国FDA网站上公布的相关文献^[9],故将盐酸鲁拉西酮片的溶出介质确定为pH 3.8 McIlvaine缓冲溶液。

3.3 取样时间的确定

由于美国FDA批准的上市制剂的取样时间为20 min,故本文确定此时间为取样时间。试验也表明,此取样时间内6批样品溶出度均在90%以上,基本达到平台期。一般溶出曲线试验的最终时间点根据溶出度是否达到平台期确定,本产品于30 min时,不同介质中的溶出度已达到平台期,故确定最后一个取样时间点为30 min。

综上所述,本文建立的溶出度测定方法简便、快速、准确、可靠;自制片与原研片体外溶出度结果一致。

参考文献

- [1] 杨臻峥,孙大柠.抗精神病药Lurasidone Hydrochloride[J].药学进展,2009,33(2):91.
- [2] U.S. Food and Drug Administration. *Dissolution methods* [EB/OL]. (2013-01-31) [2013-04-22].http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/dissolution/dsp_SearchResults_Dissolutions.cfm.
- [3] 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85-87.
- [4] 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.
- [5] 谢沐风,张启明,陈洁,等.国外药政部门采用溶出曲线评价口服固体制剂内在品质情况简介[J].中国药事,2008,22(3):257.
- [6] 李全忠.用威布尔函数求溶出参数[J].中国医院药学杂志,1991,11(1):30.
- [7] 陈幼亭.威布尔分布函数处理溶出数据应注意的问题[J].中国医院药学杂志,1998,18(9):419.
- [8] 刘瑞新,李学林,王青晓.威布尔溶出曲线的4种非线性拟合方法比较[J].中国医院药学杂志,2009,29(15):419.
- [9] 尹巽葵,殷玉娟,吴磊,等.不同厂家辛伐他汀片的药剂学评价[J].药学服务与研究,2007,7(3):213.
- [10] U.S. Food and Drug Administration. *The label information of Latuda*®[EB/OL]. (2013-01-22) [2013-04-22].http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/200603s009s013lbl.pdf.

(收稿日期:2013-06-06 修回日期:2013-08-08)

《中国药房》杂志——《化学文摘》(CA)收录期刊,欢迎投稿、订阅