

富马酸喹硫平片人体生物等效性研究

戴婕¹, 李芳芳², 陈庆强², 谭焕君², 胡晋卿², 张明², 温预关^{2*} (1.中山大学孙逸仙纪念医院国家药物临床试验机构, 广州 510120; 2.广州市脑科医院国家药物临床试验机构, 广州 510370)

摘要: 目的 研究国产富马酸喹硫平片的生物等效性。方法 20 名健康男性志愿者按标准二阶段交叉试验方案设计, 分别口服受试制剂和参比制剂各 200 mg, 并采集 36 h 内动态血标本, 用 HPLC-MS/MS 测定血浆中喹硫平浓度, 计算药动学参数, 并判定 2 种制剂的生物等效性。结果 受试制剂和参比制剂的主要药动学参数 $C_{\max}$ 分别为 $(984.9 \pm 323.0) \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ 和 $(989.6 \pm 332.4) \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$, $t_{\max}$ 分别为 $(0.6 \pm 0.3) \text{h}$ 和 $(0.7 \pm 0.3) \text{h}$, $t_{1/2}$ 分别为 $(4.9 \pm 0.7) \text{h}$ 和 $(5.2 \pm 1.2) \text{h}$, AUC_{0-36} 分别为 $(2\,998.7 \pm 541.7) \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1} \cdot \text{h}$ 和 $(3\,054.1 \pm 632.7) \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1} \cdot \text{h}$, $AUC_{0-\infty}$ 分别为 $(3\,013.0 \pm 542.3) \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1} \cdot \text{h}$ 和 $(3\,071.7 \pm 630.4) \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1} \cdot \text{h}$, 2 种制剂的主要药动学参数经对数转换后进行方差分析及双单侧 t 检验, 并计算 90% 置信区间, 表明 2 种制剂生物等效。受试制剂的相对生物利用度为 $(99.1 \pm 8.9)\%$ 。结论 2 种制剂生物等效。

关键词: 富马酸喹硫平; 生物等效性; 液相色谱-串联质谱法

中图分类号: R284.1; R917.101

文献标志码: A

文章编号: 1007-7693(2013)06-0614-06

Study on Bioequivalence of Quetiapine Fumarate Tablets in Healthy Volunteers

DAI Jie¹, LI Fangfang², CHEN Qingqiang², TAN Huanjun², HU Jinqing², ZHANG Ming², WEN Yuguan^{2*} (1. Clinical Drug Trial Institution, Sun Yat-sen Memorial Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510120, China; 2. Clinical Drug Trial Institution, Guangzhou Brain Hospital, Guangzhou 510370, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To study the bioequivalence of quetiapine fumarate in Chinese healthy volunteers. **METHODS** 200 mg test preparation and reference preparation were given to 20 male healthy volunteers in randomized two-way crossover design for the pharmacokinetic and relative bioavailability study. Plasma concentrations of quetiapine were determined by HPLC-MS/MS. **RESULTS** The primary pharmacokinetic parameters of two preparations were: $C_{\max}$ $(984.9 \pm 323.0) \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ and $(989.6 \pm 332.4) \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$, $t_{\max}$ $(0.6 \pm 0.3) \text{h}$ and $(0.7 \pm 0.3) \text{h}$, $t_{1/2}$ $(4.9 \pm 0.7) \text{h}$ and $(5.2 \pm 1.2) \text{h}$, AUC_{0-36} $(2\,998.7 \pm 541.7) \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1} \cdot \text{h}$ and $(3\,054.1 \pm 632.7) \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1} \cdot \text{h}$, $AUC_{0-\infty}$ $(3\,013.0 \pm 542.3) \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1} \cdot \text{h}$ and $(3\,071.7 \pm 630.4) \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1} \cdot \text{h}$ respectively. The results of statistical analysis demonstrated the bioequivalence of two preparations, and the relative mean bioavailability of test preparation were $(99.1 \pm 8.9)\%$. **CONCLUSION** The two preparations are bioequivalent.

KEY WORDS: quetiapine fumarate; bioequivalence; LC-MS/MS

富马酸喹硫平(quetiapine fumarate)是新型的非典型抗精神病药物, 为多种神经递质受体拮抗剂, 对于 5-HT₂、D₁、D₂、H₁ 与 α_1 受体均具有高亲和力, 对于精神分裂症的阳性与阴性症状均有较佳疗效, 不良反应相对较少, 目前喹硫平已成为精神分裂症与双向情感障碍治疗的一线用药^[1-2]。富马酸喹硫平片(商品名: 思瑞康)由阿斯利康制药有限公司研发生产, 1997 年美国 FDA 批准其用于精神分裂症的治疗。国内文献迄今尚未有富马酸喹硫平片在中国人群中人体生物等效性研究的报道。为考察受试的国产富马酸喹硫平片的药动学以及其与参比制剂的人体生物等效性情况, 笔者选择

20 例健康志愿者进行人体生物等效性研究, 其结果将用于该药的临床申报。

1 仪器与试剂

Agilent 1200 高效液相色谱仪(美国 Agilent 公司), 包括 G1379B 自动脱气机, G1310A 自动调配四元泵, G1329A 自动进样器, G1316A 可调柱温箱; Agilent 6410 triple quad LC/MS, 图谱分析软件 MassHunter Workstation Software(版本号 B.01.03); XW-80A 型旋涡混合器(原上海医科大学仪器厂); BP110S 型电子分析天平(德国 Sartorius); MIKRO12-24 型高速离心机(德国 Hettich); 111 型真空干燥箱(德国 MMM-GROUP)。

基金项目: 国家自然科学基金(10926191); 广东省重大科技计划(2011A080300003); 广东省科技计划社会发展领域项目(00498500130062027); 广东省药学会(2012A02)

作者简介: 戴婕, 女, 硕士, 主管药师 Tel: (020)81332371 E-mail: 2401408454@qq.com *通信作者: 温预关, 男, 硕士, 主任药师 Tel: 13711603273 E-mail: wenyuguande@163.com

受试制剂：富马酸喹硫平片(山东京卫制药有限公司，规格：200 mg·片⁻¹，批号：20120206)；参比制剂：富马酸喹硫平片(阿斯利康制药公司，规格：200 mg·片⁻¹，批号：JD486)；富马酸喹硫平对照品(中国生物制品检验所，批号：100815-200501，供含量测定用)；内标物为盐酸奥氮平(中国生物制品检定所，批号：100948-200801，供含量测定用)。甲醇，色谱纯，默克公司生产；甲酸、甲酸铵，质谱纯，美国 Sigma 公司生产；碳酸氢钠和醋酸乙酯均为分析纯，均为广州化学试剂厂提供；水为重蒸去离子水。

2 方法

2.1 对照品和内标溶液

称取富马酸喹硫平、盐酸奥氮平对照品各若干(分别含喹硫平、奥氮平各 10 mg)，分别置于 10 mL 量瓶中，用流动相溶解定容至刻度，即配制成浓度为 1 g·L⁻¹ 的贮备液，贮存于 4 °C 冰箱避光保存备用。试验前按试验所需稀释成相应浓度的标准工作液。另稀释配置浓度为 2 000 µg·L⁻¹ 的内标奥氮平流动相溶液。

2.2 受试者选择

试验前，试验方案和知情同意书经本院伦理委员会审批同意后，受试者签署知情同意书，并均进行常规体检和实验室检查(尿常规、血常规、肝功能、肾功能、心电图和胸透等)，合格者入选为受试者。

2.2.1 入选标准 ①年龄：18~40 岁，均为男性，同一批受试者年龄不宜相差 10 岁以上；②体重指数=体重×身高⁻²(kg·m⁻²)，体重指数在 19~24 范围内；③健康状况：无心、肝、肾、消化道、神经系统、精神异常及代谢异常等病史，体格检查显示血压、心率、心电图、呼吸状况、肝、肾功能和血象无异常；④试验前 2 周内均未服任何药物；⑤非过敏体质，无已知的药物过敏史；⑥以往无重要脏器疾病史者；⑦无影响药物代谢的其它因素，无吸烟、饮酒或吸毒史；⑧试验前签署知情同意书，并对试验内容、过程及可能出现的不良反应充分了解。

不符合上述条件之一者，不得作为受试者入选。

2.2.2 排除标准 ①近 1 月内进行过有损机体的行为；②依从性不好，不能配合试验者；③最近 1 个月献血者及参加其它临床试验者；④研究者认为受试者有任何原因可能不会完成本研究者；⑤

临床医师认为不宜受试的其它受试者；⑥有证据表明其为药物滥用者。⑦使用了影响药动力学结果的药物；⑧入选后服药前饮用含乙醇类饮料者。

2.2.3 受试者资料 入选的 20 名男性受试者经体检显示胸透、心电图、血压、血、尿常规及肝肾功能等各项指标均正常。年龄为 20~28 岁，平均(23±2)岁；身高 1.63~1.78 m，平均(1.70±0.04) m；体重 52~70 kg，平均(60±4) kg。受试者于试验前两周及试验期间未服用其他任何药物。试验期间统一饮食。

2.3 给药方案

试验采用标准二阶段交叉设计(Two-period Crossover Design)自身对照试验方法，按自身交叉对照试验方案将 20 例受试者随机分为 A、B 两组。第一周期 A 组口服受试制剂 1 片，B 组口服参比制剂 1 片，剂量均为单次口服 200 mg；经 1 周清洗期后两组交换口服品种进行第二周期试验。用 250 mL 温开水送服。给药后定时监测受试者的生命体征，及时处理和记录受试者主诉的不良事件。试验期间禁止剧烈活动，禁止吸烟、饮酒或含药物、酒精的饮料等。

2.4 血样采集

受试者给药前一天晚餐后禁食过夜(10 h)，期间正常饮水，次日早上开始口服给药。受试者分别于 0(给药前)，10，20，30，45 min，1，1.5，2，3，4，6，8，12，24 和 36 h 于上臂静脉各取血一次，每次 4 mL。采集的血液样品立即离心(3 500 r·min⁻¹，10 min)，分离血浆，于-20 °C 避光保存待测。

2.5 样品测定

2.5.1 色谱条件 色谱柱：美国 Agilent Eclipse plus C₁₈(4.6 mm×150 mm，3.5 µm)；流动相：甲醇-水(含 0.005 mol·L⁻¹ 甲酸铵)(95：5)；流速：0.5 mL·min⁻¹；柱温：40 °C。质谱条件：电喷雾电离源(ESI)，正离子化，毛细管电压 4 000 V，喷雾气压力 45 PSI，干燥气体流速 10 L·min⁻¹，干燥气体温度 350 °C。扫描方式为选择性离子监测，喹硫平 *m/z* 384.2→253.2，碰撞能量 20 单位，裂解电压 175 V，四级杆捕捉时间 0.2 s，电子倍增器 0 V；奥氮平 *m/z* 313.0→256.0，碰撞能量 28 单位，裂解电压 140 V，四级杆捕捉时间 0.2 s，电子倍增器 0 V。进样量为 1 µL。0~2 min 为 to waste，2~4.5 min 为 to ms。

2.5.2 样品处理 取含药血浆 200 μL 置 2 mL 的塑料离心管中, 加入 2 000 $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ 的奥氮平流动相溶液 20 μL , 快速振荡 3 s, 加 0.1 $\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 水溶液 50 μL , 快速振荡 5 s, 再加醋酸乙酯: 二氯甲烷=4:1 混合提取剂 1 mL 密塞, 旋涡振荡 1 min, 14 000 $\text{r}\cdot\text{min}^{-1}$, 离心 5 min, 吸取有机层置 1.5 mL 的带塞磨口锥形玻璃离心管内, 42 $^{\circ}\text{C}$ 真空干燥至干。进样前加入流动相混合溶液 200 μL , 快速振荡 5 s 使残渣溶解, 14 000 $\text{r}\cdot\text{min}^{-1}$, 离心 5 min, 吸取上清液 1 μL 进样。

2.5.3 方法专属性 分别取 6 名受试者的空白血浆 200 μL 置 2 mL 的塑料离心管中, 除不加内标外, 按“2.5.2”项下方法操作, 进样 1 μL , 获得空白血浆样品的色谱图, 见图 1A; 将一定浓度的标准溶液和内标溶液加入空白血浆中, 依同法操作获得相应的色谱图, 见图 1B, 喹硫平、奥氮平的出峰时间均约为 3.7, 3.4 min; 取健康受试者给药后收集的血浆样品, 依同法操作, 见色谱图 1C。结果表明, 空白血浆中内源性物质不干扰喹硫平及内标奥氮平的测定。

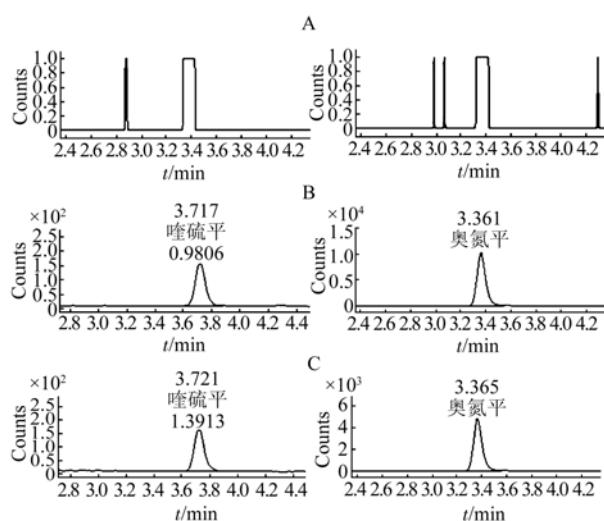


图 1 HPLC-MS/MS 法测定血浆中喹硫平的典型色谱图
A-空白血浆; B-空白血浆+喹硫平(1 $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)+奥氮平(200 $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$); C-受试者给药后采集的血浆样品

Fig 1 HPLC-MS/MS chromatograms of quetiapine in plasma

A-blank plasma; B-blank plasma spiked with quetiapine(1 $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$) and olanzapine (200 $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$); C-plasma of a volunteer after oral dose of quetiapine fumarate tablets

2.5.4 标准曲线的制备和定量下限的确证 取 2 mL 空白塑料离心管, 分别加入浓度为 0, 10, 20, 100, 1 000, 10 000, 15 000 和 20 000 $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ 的喹硫平对照品溶液 20 μL , 40 $^{\circ}\text{C}$ 真空干燥中干燥至

干后加入空白血浆各 0.2 mL, 振荡 5 s, 使血浆药物浓度分别相当于 0, 1, 2, 10, 100, 1 000, 1 500 和 2 000 $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$, 其余按“2.5.2”项下方法处理。经 LC-MS/MS 分析, 以喹硫平峰面积与内标峰面积之比(Y)为纵坐标, 以血浆喹硫平浓度与内标奥氮平浓度之比(X)为横坐标, 权重系数为 $1/x^2$, 血浆中喹硫平浓度在 1~2 000 $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ 范围内呈良好的线性关系, 典型代表方程为: $Y=3.744\ 4X+0.004\ 2$, $r=0.997\ 1(n=7)$ 。血浆样品喹硫平定量下限浓度为 1 $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ ($S/N>20$), 平行对 5 个浓度为 0.5 $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ 的含药血浆样品处理后进行色谱分析, 其方法回收率平均为 88.77%, RSD 为 7.93%。

2.5.5 介质效应考察 取 9 管空白血浆各 0.2 mL 平分为 3 组, 每组 3 管, 除不加标准系列溶液和内标外, 按“2.5.2”项下方法处理后, 于残渣中分别加入低(2 $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)、中(100 和 1 000 $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)、高浓度(1 500 $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)的喹硫平和内标奥氮平(200 $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)各 20 μL 。以此种处理方法测得的喹硫平和内标峰面积与空白试管中加入 0.16 mL 流动相后, 再加入相应浓度的喹硫平和内标各 20 μL 混匀后测得的峰面积的比值计算百分比。低(2 $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)、中(100 和 1 000 $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)和高浓度(1 500 $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)的喹硫平和内标奥氮平(200 $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)的介质影响百分比分别为 100.49%, 101.43%, 96.60%, 98.71% 和 93.78%。结果表明, 喹硫平和内标介质效应对质量测定影响程度基本一致。

2.5.6 回收率及精密度试验 按“2.5.4”项下方法分别配制低(2 $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)、中(100 和 1 000 $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)和高浓度(1 500 $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)的喹硫平血浆溶液各 15 份, 分为 3 批, 每批 5 份, 并与每批的标准曲线同时进行, 按“2.5.2”项下方法处理后取 1 μL 进样, 计算质控样品的测得浓度, 与配制浓度对照, 求得本法的精密度。根据分析物提取回收率的含义: 从生物样本基质中回收得到分析物质的响应值除以纯标准品产生的响应值, 以从血浆中提取回收得到喹硫平和奥氮平峰面积除以相应浓度的标准溶液峰面积计算提取回收率。结果喹硫平低(2 $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)、中(100 和 1 000 $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)和高浓度(1 500 $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)和内标的提取回收率分别为 89.39%、89.88%、91.24%、90.69% 和 63.80%, 可见低、中、高 3 种浓度药物的提取回收率对测定的结果影响程度基本一致。精密度和提取回收率结果见表 1。

表 1 回收率与批内、批间精密度($\bar{x} \pm s$, $n=5$)

Tab 1 Recovery rate, intra-batch and inter-batch precision ($\bar{x} \pm s$, $n=5$)

加入质量浓度/ $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$	批内精密度		批间精密度		提取回收率	
	实测质量浓度/ $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$	RSD/%	实测质量浓度/ $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$	RSD/%	/%	RSD/%
2	2.1 $\pm$ 0.2	9.3	2.0 $\pm$ 0.2	4.8	89.4 $\pm$ 5.1	5.7
100	103.1 $\pm$ 2.4	6.5	100.4 $\pm$ 6.0	10.3	89.9 $\pm$ 2.3	2.5
1 000	949.0 $\pm$ 26.8	2.7	952.9 $\pm$ 23.7	1.2	91.2 $\pm$ 3.2	3.5
1 500	1 394.6 $\pm$ 48.7	3.7	1 401.0 $\pm$ 47.6	1.0	90.7 $\pm$ 3.2	3.5

2.5.7 稳定性试验 按“2.5.4”项下方法分别配制(2 $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)、中(100 $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)和高浓度(1 500 $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)的质控血浆样品, 每个浓度 27 份样品分析, 分为 9 组, 每组每个浓度 3 个样品。考察了样品分别经室温避光放置 2 h 和 26 h, 冻融 1 次、3 次, $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$

冻存 1, 7, 27 d 的稳定性, 以及样品处理后进样前流动相复溶后分别经室温避光放置 2 h 和 26 h 的稳定性。中、高 2 个浓度样品检测结果的 RSD 全部条件下均 $<15\%$, 低浓度样品检测结果的 RSD 全部条件下均 $<20\%$ 。结果见表 2。

表 2 血浆样品稳定性($\bar{x} \pm s$, $n=3$)

Tab 2 Stabilities of blood samples ($\bar{x} \pm s$, $n=3$)

加入质量浓度/ $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$	处理后进样前室温放置 2 h		处理后进样前室温放置 26 h		血浆样品室温放置 2 h	
	实测质量浓度/ $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$	RSD/%	实测质量浓度/ $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$	RSD/%	实测质量浓度/ $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$	RSD/%
2	1.89 $\pm$ 0.03	1.70	1.94 $\pm$ 0.04	1.92	1.94 $\pm$ 0.03	1.70
100	95.35 $\pm$ 5.33	5.59	98.54 $\pm$ 5.73	5.81	97.10 $\pm$ 5.18	5.34
1 500	1 382.62 $\pm$ 43.62	3.16	1 417.73 $\pm$ 22.10	1.56	1 368.18 $\pm$ 45.38	3.32

表 3 血浆样品稳定性($\bar{x} \pm s$, $n=3$)

Tab 3 Stabilities of blood samples ($\bar{x} \pm s$, $n=3$)

加入质量浓度/ $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$	血浆样品室温放置 26 h		冻融 1 次		冻融 3 次	
	实测质量浓度/ $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$	RSD/%	实测质量浓度/ $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$	RSD/%	实测质量浓度/ $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$	RSD/%
2	1.91 $\pm$ 0.03	1.56	1.88 $\pm$ 0.09	4.66	1.91 $\pm$ 0.06	3.11
100	98.60 $\pm$ 7.04	7.14	97.86 $\pm$ 6.08	6.22	103.11 $\pm$ 5.09	4.94
1 500	1 385.43 $\pm$ 40.83	2.95	1 420.20 $\pm$ 21.73	1.53	1 399.07 $\pm$ 46.31	3.31

表 4 血浆样品稳定性($\bar{x} \pm s$, $n=3$)

Tab 4 Stabilities of blood samples ($\bar{x} \pm s$, $n=3$)

加入质量浓度/ $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$	冻存 1 d		冻存 7 d		冻存 27 d	
	实测质量浓度/ $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$	RSD/%	实测质量浓度/ $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$	RSD/%	实测质量浓度/ $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$	RSD/%
2	1.90 $\pm$ 0.02	0.80	1.92 $\pm$ 0.07	3.65	1.95 $\pm$ 0.05	2.47
100	95.40 $\pm$ 6.99	7.33	96.74 $\pm$ 5.18	5.35	95.22 $\pm$ 4.06	4.26
1 500	1 436.66 $\pm$ 19.46	1.35	1 407.92 $\pm$ 42.67	3.03	1 365.39 $\pm$ 71.89	5.26

分别取低(2 $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)、中(100 $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)和高浓度(1 500 $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)的喹硫平流动相溶液各 20 μL , 分别加入 2 000 $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ 奥氮平流动相溶液 20 μL 和流动相溶液 160 μL 混匀, 每个浓度 9 份样品分析, 分为 3 组, 每组每个浓度 3 个样品。考察了样品分别经冰箱 $2\text{ }^{\circ}\text{C}$ 放置 1, 2, 3 d 的稳定性和室温放置 1, 4 h 的稳定性。中、高 2 个浓度样品检测结果的 RSD 均 $<15\%$, 低浓度样品检测结果的 RSD 均 $<20\%$ 。

2.5.8 质量控制 质控样品为含喹硫平浓度分别

为 2, 100, 1 500 $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ 的标准含药血浆, 每批血浆样品的浓度数据用随行标准曲线求得。根据质控样品的测定结果(准确度)评判该批样品的测定数据可被接受或拒绝。结果质控样品检测结果其 RSD 均在 15% (低浓度在 20%)以内。

2.5.9 数据处理 将受试者单剂量给药 200 mg 受试制剂和参比制剂后的血药浓度列表并计算均值和标准差, 绘制药-时曲线; 用 DAS 2.1.1 软件对药-时数据进行拟合, 以实测值计 $C_{\max}$, $t_{\max}$; 以末端相血药浓度的对数值对时间进行回归, 求得斜

率 K ，再求算 $t_{1/2}$ ；运用梯形法求算曲线下面积 AUC_{0-36} ； $AUC_{0-\infty} = AUC_{0-36} + C_{36}/K$ 。两种制剂的主要药动学参数 C_{max} ，经对数转换后进行方差分析，在 $\alpha=0.05$ 水平进行双单侧 t 检验，按受试制剂 AUC_{0-24} 在参比制剂 80%~125%， C_{max} 在 75%~133% 内判定标准，考察两种制剂是否生物等效。受试者交叉口服两种制剂后，对受试制剂和参比制剂的药动学参数 C_{max} 、 AUC_{0-36} 、 $AUC_{0-\infty}$ 经对数转换后进行方差分析，并进一步采用双向单侧 t 检验和 $[1-2\alpha]\%$ 置信区间法进行生物等效性评价，其中 T_{max} 采用非参数法(Wilcoxon 符号秩检验)检验法。

3 结果

3.1 药动学参数

20 名健康志愿者单剂量口服 200 mg 富马酸喹硫平片受试制剂和参比制剂后的平均药-时曲线见图 2，主要药代动力学参数见表 5。

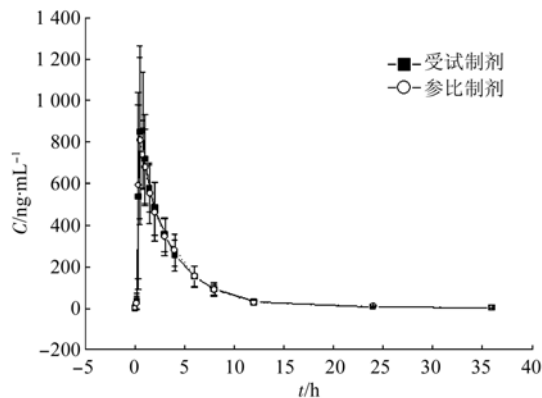


图 2 20 名健康受试者口服 200 mg 喹硫平受试制剂或参比制剂后的平均药-时曲线

Fig 2 Mean plasma concentration-time curve of test preparation and reference preparation after a single oral dose of 200 mg quetiapine fumarate in 20 male healthy volunteers

表 5 志愿者口服富马酸喹硫平片后的药动学主要参数 ($\bar{x} \pm s$, $n=20$)

Tab 5 Primary pharmacokinetic parameters of healthy volunteers after oral administration of quetiapine fumarate tablets ($\bar{x} \pm s$, $n=20$)

药动学参数	参比制剂	受试制剂
$t_{1/2}/h$	5.2±1.2	4.9±0.7
t_{max}/h	0.7±0.3	0.6±0.3
$C_{max}/\mu g \cdot L^{-1}$	989.6±332.4	984.9±323.0
$AUC_{0-36}/\mu g \cdot L^{-1} \cdot h$	3 054.1±632.7	2 998.7±541.7
$AUC_{0-\infty}/\mu g \cdot L^{-1} \cdot h$	3 071.7±630.4	3 013.0±542.3
F_1 (以 AUC_{0-36} 计)/%		99.1±8.9
F_2 (以 $AUC_{0-\infty}$ 计)/%		99.0±8.8

3.2 生物等效性

结果表明： C_{max} 、 AUC_{0-36} 、 $AUC_{0-\infty}$ 均拒绝生物不等效假设。受试制剂中 C_{max} 、 AUC_{0-36} 、 $AUC_{0-\infty}$ 的 90% 置信区间分别为 95.1%~105.3%、95.3%~102.3%、95.2%~102.1%；两制剂的 T_{max} 经非参数法检验差异无统计学意义($P>0.05$)，根据以上结果可判定 2 制剂生物等效。

3.3 临床观察

20 名受试者服药 1 h 后均出现嗜睡现象，1~1.5 h 后有 4 名受试者出现头晕，2 名受试者出现轻度恶心，受试者主诉没有其他不适。研究医师判断为药物引起的不良反应。在整个试验过程中未见其它明显异常反应。试验采血结束后复查身体，4 号受试者白细胞为 $12.52 \times 10^9 L^{-1}$ ，1 天后复查为 $5.31 \times 10^9 L^{-1}$ 恢复正常，其他受试者均正常。分析完成试验的 20 例受试者出现的不良反应，研究医师认为此药口服 200 mg 是相对安全的。由于研究例数有限，本研究尚不能得出临床患者安全性结论。

4 讨论

在本研究中，笔者建立了测定人血浆中富马酸喹硫平浓度的 LC-MS/MS，并将其应用于人体生物等效性试验中。目前，测定人血浆中富马酸喹硫平浓度常用 HPLC 或 LC-MS/MS，文献中已有多篇报道^[3-8]。与现有方法相比，本研究采用的 LC-MS/MS 采用一步液-液萃取法，操作简便，便于大批量血浆样本的处理，避免了一些文献中采用固相萃取法的繁琐操作；此外，本方法的线性范围为 $1 \sim 2\,000 \mu g \cdot L^{-1}$ ，比现有方法涵盖范围更广，能满足大部分喹硫平药动学研究的要求。

受试制剂和参比制剂的主要药动学参数 C_{max} 、 AUC 在周期间、制剂间经方差分析差异无统计学意义，但个体间差异具有统计学意义($P<0.05$)。这一现象可能与喹硫平的主要经肝脏代谢有关^[9-10]，其代谢酶为 P450 的同工酶 CYP3A4，而 CYP3A4 在人体内存在明显的个体差异。本研究结果的主要药动学参数与文献^[11-12]比较，除 t_{max} 略低外，其余均略高，可能与本研究对象的体重低于文献有关，同时还可能与研究的个体差异、例数少有关。

本试验研究的富马酸喹硫平片受试制剂的主要药动学参数与原研厂家的参比制剂基本一致，经统计分析认为 2 种制剂生物等效。

REFERENCES

- [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 Drug Investig*, 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] PRAKASH D, BHAT K, SHETTY R, et al. Quantification of quetiapine in human plasma by reverse phase high performance liquid chromatography [J]. *Arzneimittelforschung*, 2010, 60(11): 654-659.
- [4] DAVIS P C, BRAVO O, GEHRKE M, et al. Development and validation of an LC-MS/MS method for the determination of quetiapine and four related metabolites in human plasma [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2010, 51(5): 1113-1119.
- [5] NIROGI R, BHYRAPUNENI G, KANDIKERE V, et al. Sensitive liquid chromatography tandem mass spectrometry method for the quantification of quetiapine plasma [J]. *Biomed Chromatogr*, 2008, 22(10): 1043-1055.
- [6] BARRETT B, HOLCAPEK M, HUCLOVA J, et al. Validated HPLC-MS/MS method for determination of quetiapine in human plasma [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2007, 44(2): 414-420.
- [7] LI K Y, CHENG Z N, LI X, et al. Simultaneous determination of quetiapine and three metabolites in human plasma by high performance liquid chromatography-electrospray ionization mass spectrometry [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2004, 25(1): 110-114.
- [8] MANDRIOLI R, FANALI S, FERRANTI A, et al. HPLC analysis of the novel antipsychotic drug quetiapine in human plasma [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2002, 30(4): 969-977.
- [9] BAKKEN G V, RUDBERG I, CHRISTENSEN H, et al. Metabolism of quetiapine by CYP3A4 and CYP3A5 in presence and absence of cytochrome B5 [J]. *Drug Metab Dispos*, 2009, 37(2): 254-258.
- [10] ULRICHUK L, PRIOR T I, DURSUN S, et al. Metabolism of atypical antipsychotics: involvement of cytochrome P450 enzymes and relevance for drug-drug interactions [J]. *Curr Drug Metab*, 2008, 9(5): 410-418.
- [11] MAHATTHANATRAKUL W, PRADABSANG C. Bioequivalence of a generic quetiapine (Ketipinor®) in healthy male volunteers [J]. *Bioequivalence & Bioavailability*, 2011, 3(6): 108-113.
- [12] MAHATTHANATRAKUL W, RATTANA K, SRIWIRIJAN S, et al. Bioequivalence study of a generic quetiapine in healthy male volunteers [J]. *Int J Clin Pharmacol Ther*, 2008, 46(9): 489-496.

收稿日期: 2012-06-05

混合膜材及添加剂对包衣膜性质的影响

潘昕¹, 黄莹¹, 朱春娥¹, 何嘉懿³, 覃玲珍¹, 张恒¹, 吴传斌^{1,2*} (1.中山大学药学院, 广州 510006; 2.中山大学制药工程研发中心, 广州 510006; 3.南京大学生命科学学院, 南京 210046)

摘要: 目的 制备肠溶性包衣膜, 考察混合膜材以及添加剂对膜材性质的影响。方法 采用平面铸膜法制备 Eudragit NE 30D/L 30D-55 及 Eudragit FS 30D/L 30D-55 游离膜, 并以膜的透湿性、机械性能为指标, 考察膜材比例及添加剂[增塑剂柠檬酸三乙酯(TEC)、抗黏剂单硬脂酸甘油酯(GMS)、乳化剂吐温 80 (Tween-80)]对游离膜的影响。结果 Eudragit NE 30D 及 Eudragit FS 30D 的加入能够增加 Eudragit L 30D-55 膜材的延展性、弹性和耐撞击负载的能力, 同时也会减小膜材的强度、增加其透湿性。Eudragit L 30D-55 与 Eudragit NE 30D 的混合膜材透湿性较大, 对于湿度敏感性药物, 应尽量避免选择透湿性大的包衣膜材。TEC 和 Tween-80 的加入可改善膜材的柔韧性和弹性, 降低膜材的强度, 同时, TEC 的加入可以增加膜材的透湿性, 而 GMS 对膜材各项机械性质和透湿性影响不大。结论 通过简单的调节混合膜材的种类、比例、添加剂的用量可以制得符合要求的肠溶游离膜。

关键词: Eudragit NE 30 D; Eudragit FS 30D; Eudragit L 30D-55; 透湿性; 机械性质; 丙烯酸树脂

中图分类号: R944.5

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2013)06-0619-05

Effect of Coating Materials and Additives on Properties of Combination

PAN Xin¹, HUANG Ying¹, ZHU Chun'e¹, HE Jiayi³, QIN Linzhen¹, ZHANG Xuan¹, WU Chuanbin^{1,2*} (1.School of Pharmaceutical Sciences, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510006, China; 2.Research and Development Center of Pharmaceutical Engineering, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510006, China; 3.College of Life Science, Nanjing University, Nanjing 210046, China)

基金项目: 国家自然科学基金青年科学基金(81202476)

作者简介: 潘昕, 女, 博士, 讲师 Tel: (020)39943427 E-mail: pxin_1385@163.com *通信作者: 吴传斌, 男, 博士, 教授, 博导 Tel: (020)39943120 E-mail: chuanbin_wu@126.com