

## 不同厂家富马酸喹硫平片在 5 种溶出介质中溶出曲线的比较

汪路楠<sup>1,2</sup>, 马凌云<sup>1</sup>, 翟晨斐<sup>1</sup>, 刘倩<sup>1</sup>, 黄寅<sup>2</sup>, 冯玉飞<sup>1</sup>, 许鸣镛<sup>1</sup>

(1 中国食品药品检定研究院, 北京 100050; 2 中国药科大学, 南京 210009)

**[摘要]** **目的:** 通过比较不同来源的富马酸喹硫平片的体外溶出曲线, 为其质量一致性评价提供参考。**方法:** 以  $0.01 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$  盐酸、 $0.1 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$  盐酸、pH 4.5 醋酸盐缓冲液、pH 6.8 磷酸盐缓冲液和水分别作为溶出介质, 体积为 900 mL, 采用桨法, 转速为  $50 \text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$ , 进行富马酸喹硫平片的溶出考察, 采用 HPLC 法测定富马酸喹硫平的含量, 并计算累积溶出量, 绘制溶出曲线, 采用相似因子 ( $f_2$ ) 法评价溶出曲线的相似性。**结果:** 不同来源参比制剂在 5 种溶出介质中, 15 min 累积溶出量均  $\geq 85\%$  或  $f_2$  均  $> 50$ , 溶出曲线相似, 溶出行为一致。不同来源国产仿制制剂在 5 种溶出介质中, 厂家 B 在  $0.1 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$  盐酸介质中、厂家 A 生产的 100 和 200 mg 规格在 pH 6.8 磷酸盐缓冲液介质中, 与原研进口参比制剂相比,  $f_2 < 50$ , 溶出曲线存在不相似的情况。其余批次溶出曲线相似, 溶出行为一致。**结论:** 不同来源的参比制剂溶出曲线相似, 溶出行为均一致; 少数国产仿制制剂与原研进口参比制剂在非药典溶出度检查项目规定的溶出介质中存在溶出行为不完全一致的情况, 仍需结合具体的生物等效性试验以及其他药学指标进行一致性的全面评估。

**[关键词]** 富马酸喹硫平片; 溶出度; 溶出曲线; 高效液相色谱法; 相似因子**[中图分类号]** R917 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1003-3734(2023)13-1315-10

## Comparison of the dissolution profiles of quetiapine fumarate tablets from different manufacturers in five dissolution medias

WANG Lu-nan<sup>1,2</sup>, MA Ling-yun<sup>1</sup>, ZHAI Chen-fei<sup>1</sup>, LIU Qian<sup>1</sup>, HUANG Yin<sup>2</sup>, FENG Yu-fei<sup>1</sup>, XU Ming-di<sup>1</sup>

(1 National Institute for Food and Drug Control, Beijing 100050, China; 2 China Pharmaceutical University, Nanjing 210009, China)

**[Abstract]** **Objective:** To compare the *in vitro* dissolution profiles of quetiapine fumarate tablets from different sources, in order to provide reference for the evaluation of quality consistency. **Methods:** The solvents used in this study were  $0.01 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$  hydrochloric acid,  $0.1 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$  hydrochloric acid, pH 4.5 acetate buffer, pH 6.8 phosphate buffer and water, respectively, with the volume of 900 mL. The paddle method was applied at the rotation speed of  $50 \text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$ . The content of quetiapine fumarate was determined by HPLC. The cumulative dissolution was calculated and the dissolution curves were obtained. Similarity factor ( $f_2$ ) method was used to evaluate the similarity of dissolution profiles. **Results:** Among the reference preparations from 5 different sources, the cumulative dissolutions in 15 min were all above 85% or the similarity factors ( $f_2$ ) greater than 50. The dissolution curves were similar and the dissolution behaviors were consistent. Among the domestic generic preparations from 5 different sources, product from manufacturer B in  $0.1 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$  hydrochloric acid, products of 100 mg and 200 mg from manufacturer A in pH 6.8 phosphate buffer, the  $f_2$  were less than 50, which are not similar to the reference. The

**[基金项目]** 国家“重大新药创制”科技重大专项资助项目(2017ZX09101001)**[作者简介]** 汪路楠, 女, 硕士研究生, 主要从事药物质量与过程控制方向的研究。E-mail: wanglunan@163.com。共同第一作者: 马凌云, 女, 副研究员, 主要从事药品质量研究。联系电话: (010)67095875, E-mail: mlyun@nifdc.org.cn。**[通讯作者]** 冯玉飞, 女, 助理研究员, 主要从事化学药品质量研究。联系电话: (010)67095510, E-mail: fengyf@nifdc.org.cn。

other batches have similar dissolution profiles to the reference preparations, thus their dissolution behavior are consistent. **Conclusion:** The dissolution profiles of reference preparations from different sources are similar, and the dissolution behaviors are consistent. However, in a dissolution medium not specified in the pharmacopoeia of quetiapine fumarate tablets, a few domestic generic preparations from different sources have dissimilar dissolution profiles and inconsistent dissolution behaviors. In order to make a comprehensive assessment of the consistency of quetiapine fumarate tablets, the specific bioequivalence experiments and other indicators of pharmacy still needs to be integrated for the reference and domestic generic preparations from different sources.

**[Key words]** quetiapine fumarate tablet; dissolution; dissolution profile; high performance liquid chromatography; similarity factor ( $f_2$ )

富马酸喹硫平是一种二苯并硫氮杂萘类的富马酸盐,可以阻断多种 5-羟色胺受体及多巴胺受体,主要用于治疗精神分裂症以及双相情感障碍躁狂症的发作。该药有效剂量宽,可达到 300 ~ 750  $\text{mg}\cdot\text{d}^{-1}$ <sup>[1]</sup>,是一种安全性高、依从性好的二代抗精神病药物,目前也是用于治疗精神分裂症与双相情感障碍的一线用药<sup>[2]</sup>。

通过查询美国 FDA、国家药品监督管理局 (NMPA) 药品审评中心 (CDE)、NMPA 相关数据库,富马酸喹硫平由英国 AstraZeneca 公司研发,并于 1997 年 9 月经美国 FDA 批准上市,规格为 25, 100, 200 mg, 商品名为 Seroquel (思瑞康),剂型为薄膜衣包片<sup>[3]</sup>。2000 年首次以原研进口药进入中国并且获批上市<sup>[4]</sup>,2018 年原研地产化品种在中国批准上市。原研进口、原研地产化以及未进口原研 (欧盟上市) 不同规格的富马酸喹硫平片分别在 2017, 2019 和 2020 年被列入《仿制药参比制剂目录》<sup>[5-8]</sup>。

富马酸喹硫平按照生物药剂学分类系统 (BCS, Amidon 1995) 属于 BCS II 类,即低溶解-高渗透<sup>[9]</sup>。根据原国家食品药品监督管理总局发布的 2015 年第 3 号通告附件 1《普通口服固体制剂溶出度试验技术指导原则》指出,对于此类药物,可以通过溶出度检查建立较好的体内外相关性,建议在多种溶出介质中测定溶出曲线<sup>[10]</sup>。查阅 DrugBank 数据库,富马酸喹硫平解离常数 ( $\text{pKa}$ ) 为 7.6,属于碱性药物<sup>[11]</sup>。一般选择以 0.1  $\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$  盐酸、pH 4.5 醋酸盐缓冲液、pH 6.8 磷酸盐缓冲液和水 4 种溶出介质进行溶出行为的研究<sup>[12]</sup>。《英国药典》(BP 2021) 中以 0.01  $\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$  盐酸为溶出介质对富马酸喹硫平进行溶出度实验<sup>[13]</sup>。因此本文选择上述 5 种溶出介质对富马酸喹硫平片进行溶出曲线的比较。

## 材料与方法

### 1 仪器

Mettler XPR60 电子天平 (瑞士 Mettler Toledo 公司);深圳锐拓 RT612 溶出仪 (深圳锐拓仪器设备有限公司);赛默飞 U3000 高效液相色谱仪 (配有四元泵、自动进样器、UV 检测器和 Chromeleon 工作站,美国赛默飞世尔科技公司)。

### 2 试药和试剂

富马酸喹硫平对照品 (中国食品药品检定研究院,批号:100815-201904,规格:100 mg,纯度:99.6%);乙腈 (北京迪科马科技有限公司,色谱纯);磷酸二氢钾、盐酸 (中国医药集团有限公司,优级纯);三乙胺、氢氧化钠、三水合乙酸钠、冰醋酸 (中国医药集团有限公司,分析纯);纯化水 (中国食品药品检定研究院自制)。参比制剂:原研进口富马酸喹硫平片 (AstraZeneca UK Limited,规格:100, 200, 300 mg);原研地产化富马酸喹硫平片 (阿斯利康制药有限公司,规格:25, 200 mg);未进口原研富马酸喹硫平片 (Astrazeneca Pharmaceuticals LP,规格:25, 50, 100, 200, 300 mg)。仿制制剂:富马酸喹硫平片仿制 1 (厂家 A,规格:100 mg);富马酸喹硫平片仿制 2 (厂家 B,规格:100 mg);富马酸喹硫平片仿制 3 (厂家 C,规格:100 mg);富马酸喹硫平片仿制 4 (厂家 A,规格:200 mg)。

### 3 溶液的制备

**3.1 对照品溶液的制备** 参照《美国药典》富马酸喹硫平片溶出度测定方法,精密称取富马酸喹硫平对照品 10 mg,置于 10 mL 量瓶中,加入 1 mL 甲醇超声使其溶解,并分别以 0.01  $\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$  盐酸、0.1  $\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$  盐酸、pH 4.5 醋酸盐缓冲液、pH 6.8 磷酸盐缓冲液和水 5 种溶出介质稀释至刻度,摇匀,作为对照品贮备液。精密移取对照品贮备液 3 mL,置于 100 mL

量瓶中,分别以  $0.01 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$  盐酸、 $0.1 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$  盐酸、pH 4.5 醋酸盐缓冲液、pH 6.8 磷酸盐缓冲液和水 5 种溶出介质稀释至刻度,摇匀,制得每 1 mL 含有富马酸喹硫平  $30 \mu\text{g}$  的溶液为对照品溶液<sup>[14]</sup>。

**3.2 供试品溶液的制备** 取各批次随机样品,分别用以  $0.01 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$  盐酸、 $0.1 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$  盐酸、pH 4.5 醋酸盐缓冲液、pH 6.8 磷酸盐缓冲液和水作为溶出介质,经 5, 10, 15, 20, 30, 45 和 60 min 取样 10 mL,  $0.45 \mu\text{m}$  滤膜过滤,取续滤液作为供试溶液。

**3.3 溶出介质的制备** ①  $0.01 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$  盐酸:取盐酸 0.9 mL,加水溶解并稀释至 1 000 mL,即得。②  $0.1 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$  盐酸:取盐酸 9.0 mL,加水溶解并稀释至 1 000 mL,即得。③ pH 4.5 醋酸盐缓冲液:取三水合乙酸钠 4.92 g,再加  $2 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$  醋酸溶液 14 mL,用水溶解并稀释至 1 000 mL,即得。④ pH 6.8 磷酸盐缓冲液:取  $0.2 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$  磷酸二氢钾溶液 250 mL 与  $0.2 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$  氢氧化钠 112 mL 混合,用水稀释至 1 000 mL,摇匀,即得。⑤ 水:纯化水采用脱气装置经  $40 \text{ }^\circ\text{C}$  脱气 20 min。

#### 4 方法

**4.1 溶出方法** 按《中华人民共和国药典》2020 年版四部通则 0931 第二法(浆法)<sup>[15]</sup>。分别以  $0.01 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$  盐酸、 $0.1 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$  盐酸、pH 4.5 醋酸盐缓冲液、pH 6.8 磷酸盐缓冲液和水各 900 mL 为溶出介质,转速为  $50 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ ,依法操作,经 5, 10, 15, 20, 30, 45, 60 min 取样 10 mL,并进行溶媒回补,补液体积为 10 mL。

**4.2 检测方法** 参照《美国药典》富马酸喹硫平片溶出度测定方法,使用 Luna 5  $\mu\text{m}$   $\text{C}_{18}$  (150 mm  $\times$  6 mm, 5  $\mu\text{m}$ ) 色谱柱;以磷酸二氢钾缓冲液-乙腈(6.5:3.5)为流动相(磷酸二氢钾缓冲液:取 1.4 g

磷酸二氢钾置于 1 000 mL 水中,加入 1 mL 三乙胺并用磷酸调节 pH 为 6.0),检测波长为 225 nm,柱温为  $30 \text{ }^\circ\text{C}$ ,进样量为  $20 \mu\text{L}$ ,流速为  $2.0 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$ ,运行时间为喹硫平最大保留时间的 1.5 倍。

#### 5 溶出曲线的评价

《普通口服固体制剂溶出度试验技术指导原则》指出,当受试制剂和参比制剂在 15 min 内的溶出量  $\geq 85\%$  时,可以认为两者溶出行为一致,无需进行相似因子( $f_2$ )的比较。若未达到 85% 则应当进行  $f_2$  的计算,公式如下:

$$f_2 = 50 \times \log \left\{ \left[ 1 + \left( \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (R_i - T_i)^2 \right)^{(-0.5)} \right] \times 100 \right\}$$

其中, $n$  为取样时间点的个数, $R_i$  为参比制剂在  $t$  时刻的累积溶出结果, $T_i$  为受试制剂在  $t$  时刻的累积溶出结果。 $f_2$  值越接近 100,则认为 2 条溶出曲线越相似,一般情况下, $f_2$  的值  $> 50$  则认为 2 条富马酸喹硫平片的溶出曲线相似。

### 结 果

根据《化学仿制药参比制剂遴选与确定程序》,参比制剂遴选时,原研药品选择顺序依次为:国内上市的原研药品、经审核确定的国外原研企业在中国境内生产或经技术转移生产的药品、未进口原研药品<sup>[16]</sup>。因此,本研究优先选择富马酸喹硫平片原研进口制剂作为参比制剂,其次是富马酸喹硫平片的原研地产化制剂。

#### 1 不同来源参比制剂的溶出度测定结果

不同来源参比制剂在 5 种溶出介质中各时间点的平均溶出结果及  $f_2$  比较,见表 1 ~ 表 5。不同来源参比制剂在 5 种溶出介质中的溶出曲线见图 1 ~ 图 5。

表 1 不同来源参比制剂在  $0.01 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$  盐酸中的测定结果

$n = 6, \%$

介质	规格/mg	来源	5 min	10 min	15 min	20 min	30 min	45 min	60 min	$f_2$
$0.01 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 盐酸	25	原研地产化 <sup>a</sup>	40.71	83.34	89.31	90.07	90.75	91.09	91.38	—
		未进口原研	38.47	85.18	98.45	98.83	99.32	99.49	98.98	相似
	50	未进口原研	51.39	94.91	100.50	100.69	100.87	100.99	100.85	—
		原研进口 <sup>a</sup>	47.92	90.57	96.22	97.17	97.98	98.93	99.20	—
	100	未进口原研	68.41	95.70	97.37	97.93	98.60	99.14	99.41	相似
		原研进口 <sup>a</sup>	53.02	87.19	90.26	90.61	91.55	90.98	92.33	—
	200	未进口原研	53.71	97.20	100.53	100.51	101.38	101.48	101.21	相似
		原研地产化	44.87	87.84	93.15	93.94	94.58	95.01	94.65	相似
	300	原研进口 <sup>a</sup>	34.07	78.73	93.20	95.16	96.83	95.61	96.28	—
		未进口原研	41.27	84.90	91.44	91.96	92.17	92.38	92.58	相似

a:选定的参比制剂;—:参比制剂无需进行相似性比较

表2 不同来源参比制剂在 0.1 mol·L<sup>-1</sup> 盐酸中的测定结果

n = 6, %

介质	规格/mg	来源	5 min	10 min	15 min	20 min	30 min	45 min	60 min	f <sub>2</sub>
0.1 mol·L <sup>-1</sup> 盐酸	25	原研地产化 <sup>a</sup>	23.32	65.96	95.79	102.19	102.30	102.37	102.43	—
		未进口原研	21.18	57.90	85.54	99.41	100.72	101.21	101.79	相似
	50	未进口原研	34.52	88.42	100.92	100.94	100.97	100.87	100.74	—
		原研进口 <sup>a</sup>	29.31	82.15	100.83	101.35	101.33	101.47	101.12	—
	100	未进口原研	57.90	96.48	97.82	97.98	98.13	98.23	98.37	相似
		原研进口 <sup>a</sup>	21.96	73.17	97.15	98.50	98.85	99.05	99.51	—
	200	未进口原研	35.42	95.91	103.02	103.35	103.41	103.88	104.07	相似
		原研地产化	28.32	78.00	94.55	97.33	98.16	98.78	99.23	相似
	300	原研进口 <sup>a</sup>	12.03	51.45	81.59	92.26	95.70	97.08	97.73	—
		未进口原研	18.72	65.69	94.30	97.49	98.38	97.91	99.71	54.67

a: 选定的参比制剂;—:参比制剂无需进行相似性比较

表3 不同来源参比制剂在 pH 4.5 醋酸盐缓冲液中的测定结果

n = 6, %

介质	规格/mg	来源	5 min	10 min	15 min	20 min	30 min	45 min	60 min	f <sub>2</sub>
pH 4.5 醋酸盐缓冲液	25	原研地产化 <sup>a</sup>	37.03	84.82	97.37	98.68	99.38	99.55	99.69	—
		未进口原研	33.45	77.25	97.95	100.99	101.21	101.24	101.36	相似
	50	未进口原研	55.73	97.57	100.72	100.61	100.68	100.57	100.51	—
		原研进口 <sup>a</sup>	43.77	90.05	97.67	98.60	98.59	99.03	99.09	—
	100	未进口原研	57.75	98.14	101.01	101.42	101.62	101.39	101.66	相似
		原研进口 <sup>a</sup>	50.74	92.46	95.82	96.60	96.73	97.42	97.84	—
	200	未进口原研	45.05	92.50	98.97	99.53	99.65	99.68	99.75	相似
		原研地产化	48.45	91.21	96.82	97.68	97.79	97.89	97.95	相似
	300	原研进口 <sup>a</sup>	26.58	66.05	88.03	93.40	94.60	94.94	95.24	—
		未进口原研	30.58	74.74	90.70	94.06	94.88	95.36	95.68	相似

a: 选定的参比制剂;—:参比制剂无需进行相似性比较

表4 不同来源参比制剂在 pH 6.8 磷酸盐缓冲液中的测定结果

n = 12, %

介质	规格/mg	来源	5 min	10 min	15 min	20 min	30 min	45 min	60 min	f <sub>2</sub>
pH 6.8 磷酸盐缓冲液	25	原研地产化 <sup>a</sup>	21.96	56.95	72.04	77.69	83.52	86.37	88.45	—
		未进口原研	23.41	56.37	76.99	84.61	89.50	91.74	92.82	65.65
	50	未进口原研	25.90	61.06	74.06	79.58	85.16	88.80	90.79	—
		原研进口 <sup>a</sup>	20.10	49.81	64.44	71.60	79.14	85.08	88.59	—
	100	未进口原研	31.13	61.10	73.17	80.06	84.92	89.67	91.22	54.43
		原研进口 <sup>a</sup>	21.81	47.70	58.04	64.04	71.35	77.65	82.06	—
	200	未进口原研	20.73	48.18	62.73	69.66	76.56	81.02	83.20	70.96
		原研地产化	17.50	46.35	57.14	63.35	69.61	74.55	77.65	76.53
	300	原研进口 <sup>a</sup>	13.30	39.15	59.04	69.34	78.97	84.97	87.80	—
		未进口原研	21.74	53.05	68.89	76.40	82.80	86.84	86.86	55.11

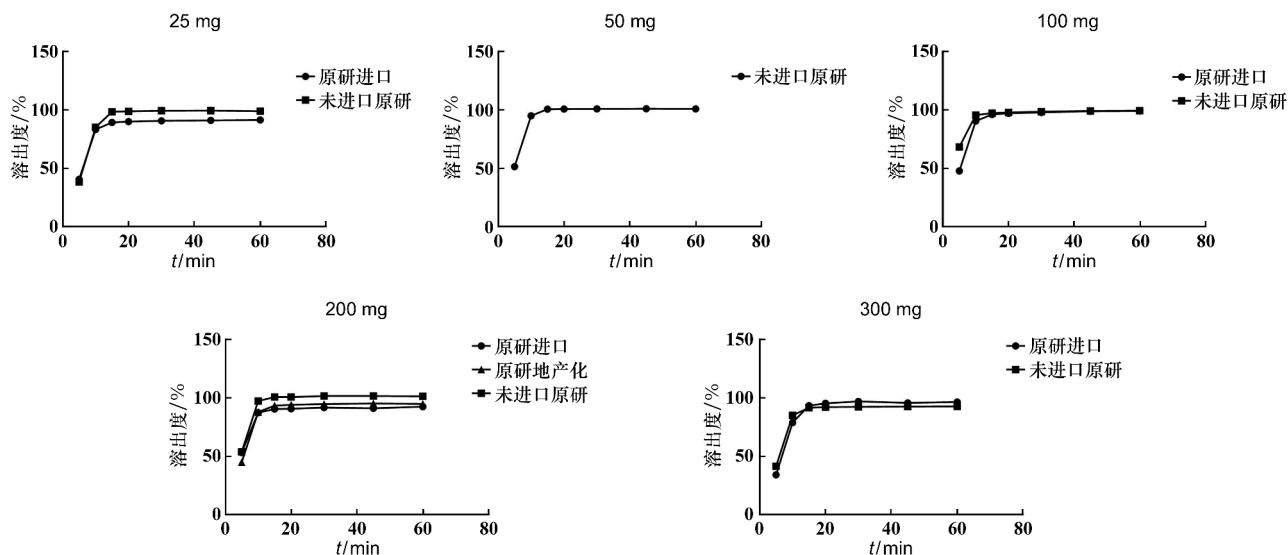
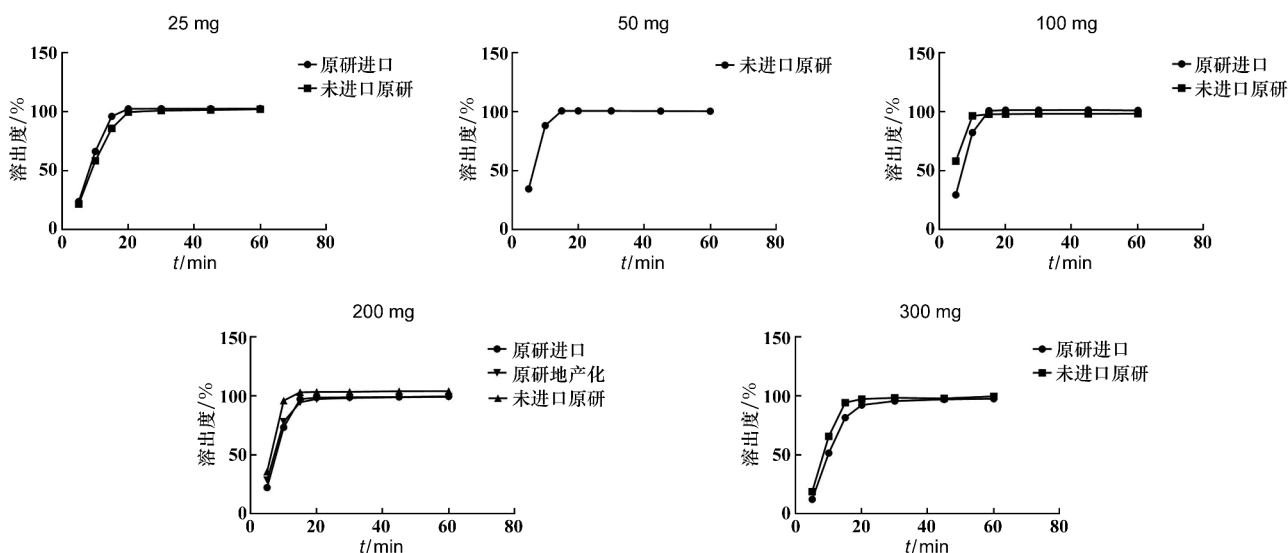
a: 选定的参比制剂;—:参比制剂无需进行相似性比较

表5 不同来源参比制剂在水中的测定结果

n = 6, %

介质	规格/mg	来源	5 min	10 min	15 min	20 min	30 min	45 min	60 min	$f_2$
水	25	原研地产化 <sup>a</sup>	40.05	76.35	88.25	94.84	101.02	103.28	103.85	—
		未进口原研	31.20	73.41	89.84	95.21	96.88	97.59	97.97	相似
	50	未进口原研	47.92	89.26	93.40	94.23	94.29	94.39	94.35	—
		原研进口 <sup>a</sup>	44.23	84.76	92.60	93.93	94.81	95.16	95.58	—
	100	未进口原研	63.80	92.75	95.07	96.08	96.70	97.34	97.48	相似
		原研进口 <sup>a</sup>	49.10	86.57	91.62	92.73	93.30	94.27	94.51	—
	200	未进口原研	43.47	84.40	91.48	92.85	93.87	94.08	94.38	相似
		原研地产化	38.88	81.10	87.23	88.86	89.78	90.23	90.44	相似
	300	原研进口 <sup>a</sup>	31.95	73.29	90.03	93.95	94.73	95.04	95.48	—
		未进口原研	34.02	80.86	98.07	101.38	102.95	103.32	103.56	相似

a: 选定的参比制剂; —: 参比制剂无需进行相似性比较

图1 不同来源参比制剂在  $0.01 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$  盐酸中的溶出曲线图2 不同来源参比制剂在  $0.1 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$  盐酸中的溶出曲线

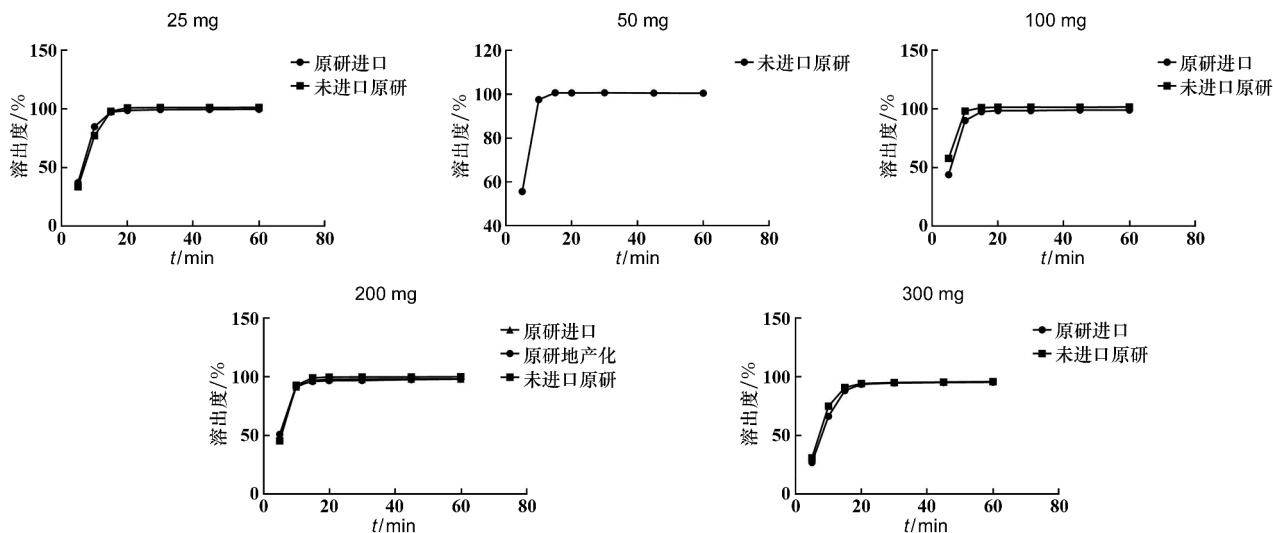


图3 不同来源参比制剂在 pH 4.5 醋酸盐缓冲液中的溶出曲线

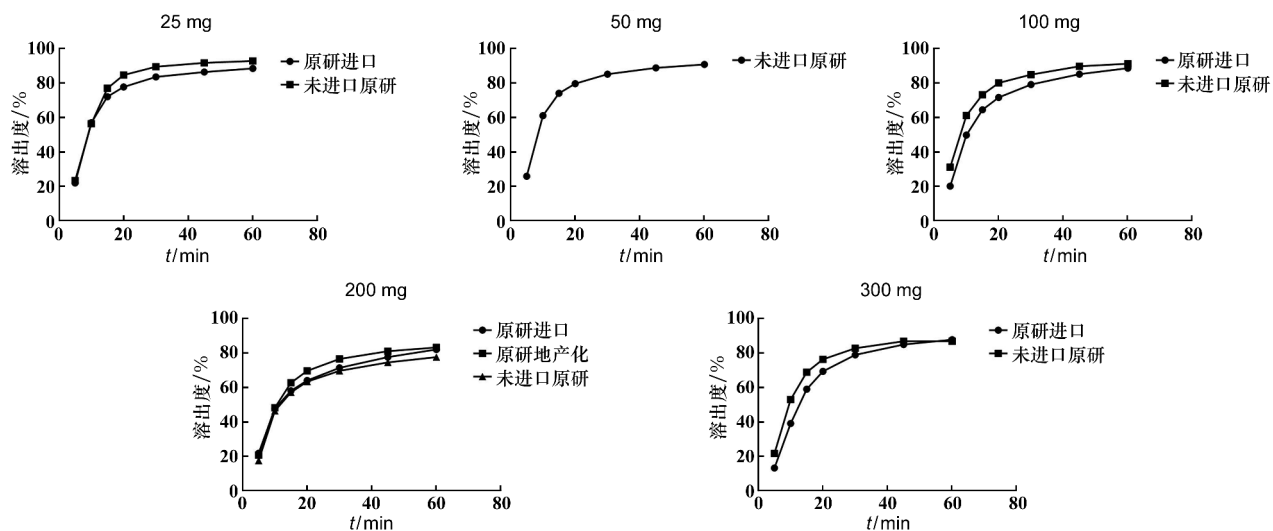


图4 不同来源参比制剂在 pH 6.8 磷酸盐缓冲液中的溶出曲线

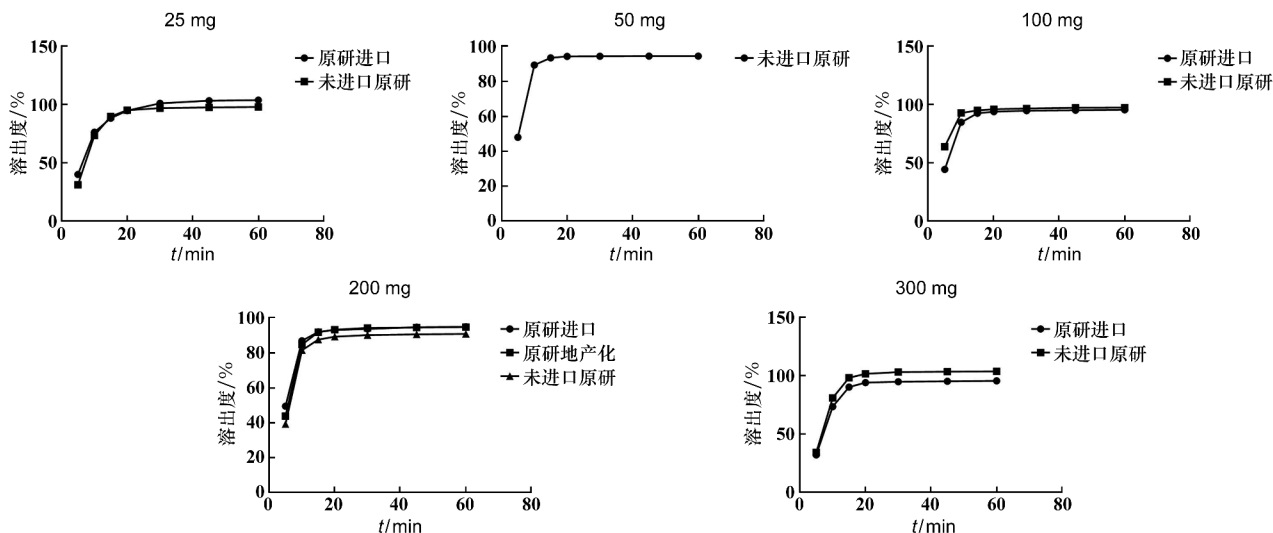


图5 不同来源参比制剂在水中的溶出曲线

以原研进口或原研地产化制剂为参比制剂,不同规格在  $0.01 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$  盐酸、pH 4.5 醋酸盐缓冲液和水中,15 min 累积溶出量均  $\geq 85\%$ ,与参比制剂溶出行为一致;在  $0.1 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$  盐酸和 pH 6.8 磷酸盐缓冲液中,15 min 累积溶出量未达 85% 时,分别计算其  $f_2$  均  $> 50$ ,溶出曲线相似,与参比制剂溶出行为一致。因此,不同来源参比制剂间,溶出曲线均相

似,溶出行为均一致。

## 2 不同来源国产仿制制剂的溶出度测定结果

以原研进口为参比制剂,不同来源国产仿制制剂在 5 种溶出介质中各时间点的平均溶出结果及  $f_2$  比较,见表 6 ~ 表 10。不同来源国产仿制制剂在 5 种溶出介质中的溶出曲线见图 6 ~ 图 10。

表 6 不同来源国产仿制制剂在  $0.01 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$  盐酸中的溶出介质中结果  $n = 6, \%$

介质	规格/mg	来源	5 min	10 min	15 min	20 min	30 min	45 min	60 min	$f_2$
$0.01 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 盐酸	100	原研进口	47.92	90.57	96.22	97.17	97.98	98.93	99.20	—
		A	45.51	88.94	100.29	101.49	101.56	101.47	101.77	相似
		B	39.39	77.22	95.41	98.83	99.61	99.91	99.66	相似
		C	59.48	96.26	98.75	99.01	99.32	99.00	98.04	相似
	200	原研进口	53.02	87.19	90.26	90.61	91.55	90.98	92.33	—
		A	48.79	88.64	97.64	97.91	97.95	98.01	97.91	相似

表 7 不同来源国产仿制制剂在  $0.1 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$  盐酸中的溶出介质中结果  $n = 6, \%$

介质	规格/mg	来源	5 min	10 min	15 min	20 min	30 min	45 min	60 min	$f_2$
$0.1 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 盐酸	100	原研进口	29.31	82.15	100.83	101.35	101.33	101.47	101.12	—
		A	32.95	75.57	102.32	105.66	105.79	105.80	105.80	相似
		B	22.88	53.88	78.61	90.49	96.89	97.23	97.24	41.64
		C	31.25	84.91	103.83	104.47	104.64	103.47	104.73	相似
	200	原研进口	21.96	73.17	97.15	98.50	98.85	99.05	99.51	—
		A	32.30	75.15	101.38	105.46	105.63	105.59	105.67	相似

表 8 不同来源国产仿制制剂在 pH 4.5 醋酸盐缓冲液中溶出介质中结果  $n = 12, \%$

介质	规格/mg	来源	5 min	10 min	15 min	20 min	30 min	45 min	60 min	$f_2$
pH 4.5 醋酸盐缓冲液	100	原研进口	43.77	90.05	97.67	98.60	98.59	99.03	99.09	—
		A	37.27	79.55	99.85	104.52	105.42	106.00	106.15	相似
		B	32.55	68.14	92.01	98.90	100.89	102.32	103.33	相似
		C	52.52	96.07	99.60	99.92	99.62	100.46	101.34	相似
	200	原研进口	50.74	92.46	95.82	96.60	96.73	97.42	97.84	—
		A	42.91	83.02	98.52	101.03	101.37	101.50	101.50	相似

表 9 不同来源国产仿制制剂在 pH 6.8 磷酸盐缓冲液中溶出介质中结果  $n = 12, \%$

介质	规格/mg	来源	5 min	10 min	15 min	20 min	30 min	45 min	60 min	$f_2$
pH 6.8 磷酸盐缓冲液	100	原研进口	20.10	49.81	64.44	71.60	79.14	85.08	88.59	—
		A	31.01	71.85	93.27	99.83	103.68	104.83	105.53	32.47
		B	19.51	43.65	61.33	69.36	75.40	79.73	82.89	67.85
		C	30.82	67.51	77.36	79.97	82.47	84.24	85.94	50.14
	200	原研进口	21.81	47.70	58.04	64.04	71.35	77.65	82.06	—
		A	35.36	74.78	93.27	98.57	101.12	102.14	102.67	28.09

表 10 不同来源国产仿制制剂在水中溶出介质中结果

 $n = 6, \%$ 

介质	规格/mg	来源	5 min	10 min	15 min	20 min	30 min	45 min	60 min	$f_2$
水	100	原研进口	44.23	84.76	92.60	93.93	94.81	95.16	95.58	—
		A	39.92	81.36	95.22	98.51	100.20	100.53	100.79	相似
		B	34.25	68.24	88.45	94.69	97.31	98.71	99.26	相似
		C	57.37	92.10	96.22	97.75	98.15	98.60	98.54	相似
	200	原研进口	49.10	86.57	91.62	92.73	93.30	94.27	94.51	—
		A	46.30	85.59	97.26	99.07	99.18	98.98	98.89	相似

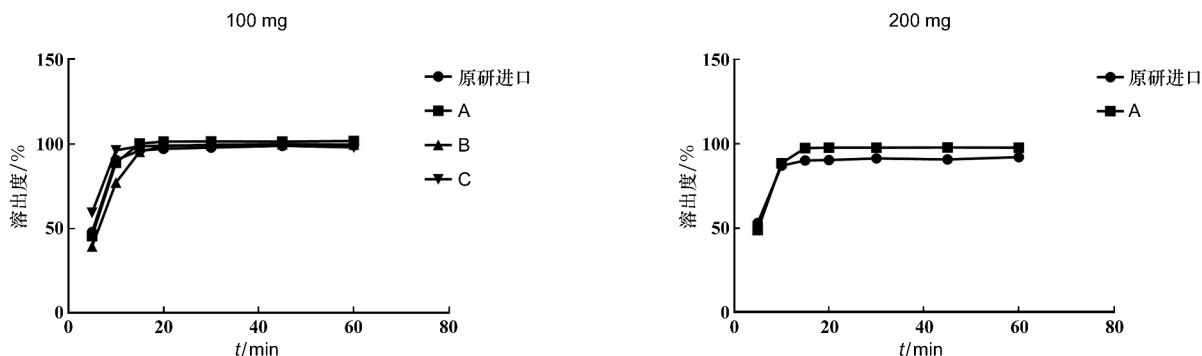
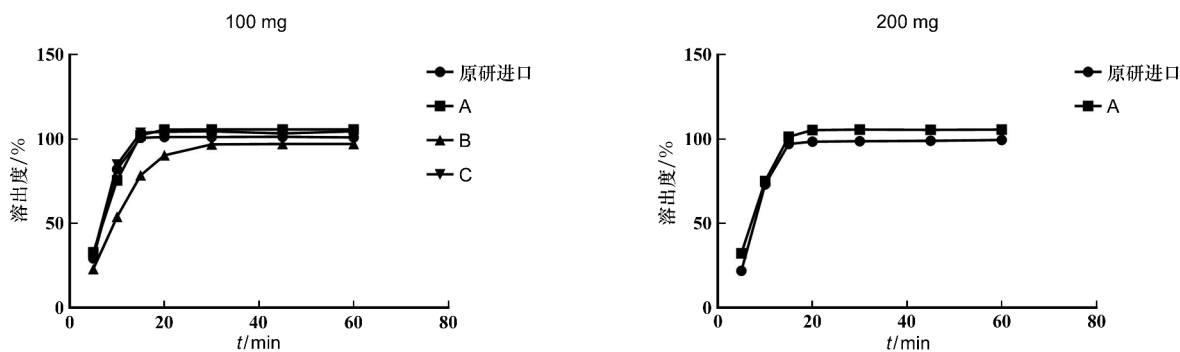
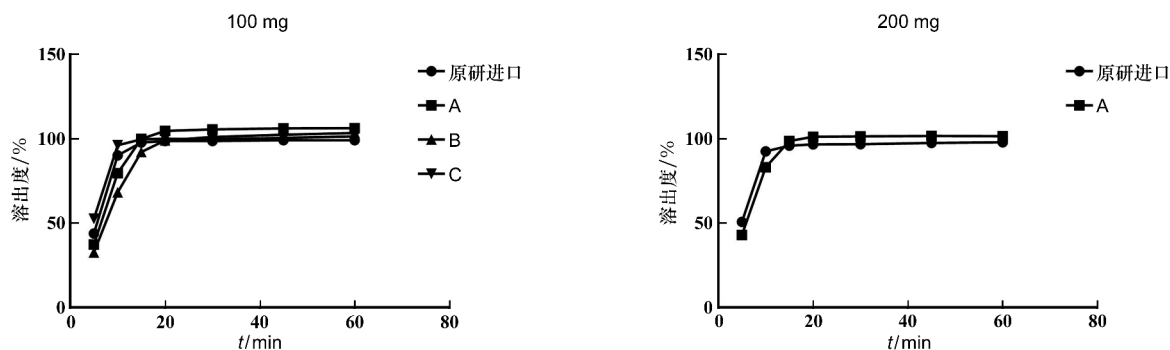
图 6 不同来源国产仿制制剂在  $0.01 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$  盐酸中的溶出曲线图 7 不同来源国产仿制制剂在  $0.1 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$  盐酸中的溶出曲线

图 8 不同来源国产仿制制剂在 pH 4.5 醋酸盐缓冲液中的溶出曲线

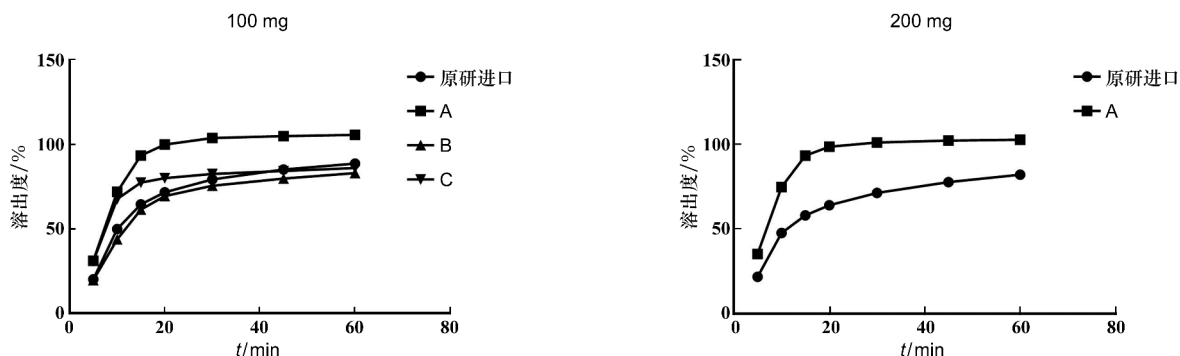


图9 不同来源国产仿制制剂在 pH 6.8 磷酸盐缓冲液中的溶出曲线

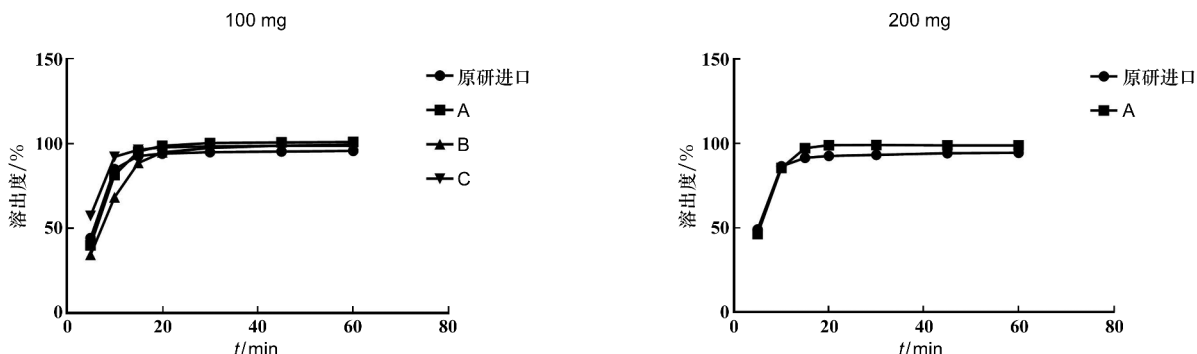


图10 不同来源国产仿制制剂在水中的溶出曲线

以原研进口制剂为参比制剂:①  $0.1 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$  盐酸介质中, B 与参比制剂(100 mg)的  $f_2$  为 41.64, 溶出曲线不相似。② pH 6.8 磷酸盐缓冲液介质中, A 与参比制剂(100 mg)的  $f_2$  为 32.47, 判定为不相似。③ pH 6.8 磷酸盐缓冲液介质中, A(200 mg) 与参比制剂(200 mg)的  $f_2$  为 28.09, 溶出曲线不相似。④ 其余不同规格在  $0.01 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$  盐酸、pH 4.5 醋酸缓冲液和水中, 15 min 累积溶出量  $\geq 85\%$  时, 与参比制剂溶出行为一致; 在  $0.1 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$  盐酸、pH 6.8 磷酸盐缓冲液和水中, 15 min 累积溶出量未达到  $\geq 85\%$  时, 计算  $f_2$  均  $> 50$ , 溶出曲线相似, 与参比制剂溶出行为一致。

## 讨 论

本研究通过开展富马酸喹硫平片不同来源参比制剂、不同来源国产仿制制剂的溶出度实验, 通过计算 15 min 的累积溶出量及  $f_2$  比较溶出曲线的相似性, 判断其溶出行为是否一致。根据本次溶出度实验数据分析, 不同来源参比制剂的溶出曲线均相似, 可以初步判断不同来源参比制剂具有质量一致性。不同来源国产仿制制剂在 5 种溶出介质中, 厂家 B

在  $0.1 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$  盐酸介质中、厂家 A 生产的 100 和 200 mg 规格在 pH 6.8 磷酸盐缓冲液介质中, 分别与原研进口参比制剂相比, 溶出行为存在不一致<sup>[17]</sup>, 可能是产品制备处方、工艺、辅料种类或富马酸喹硫平药物自身的碱性属性所致。后续仍需进一步结合生物等效性试验以及其他药学指标, 重点关注溶出曲线不相似的批次<sup>[18-19]</sup>, 以对富马酸喹硫平片不同来源参比制剂、不同来源国产仿制制剂的一致性作出综合且全面的评估。

## [ 参 考 文 献 ]

- [1] 李广智. 精神分裂症常用药物与用药原则[J]. 江苏卫生保健, 2020, 22(3): 33.
- [2] 耿铭昊, 高家荣, 刘猛. 非典型抗精神病药的研究性进展[J]. 世界最新医学信息文摘, 2015, 15(51): 18-20.
- [3] FDA. Orange Book: approved drug products with therapeutic equivalence evaluations[EB/OL]. (2022-07-04) [2022-07-04]. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ob/index.cfm>.
- [4] 国家药品监督管理局药品审评中心. 化学药品目录集[EB/OL]. (2022-07-04) [2022-07-04]. <https://www.cde.org.cn/hymlj/index>.
- [5] 原国家食品药品监督管理局. 总局关于发布仿制药参比制剂目录(第一批)的通告(2017年第45号)[EB/OL]. (2017-03-17) [2022-07-04]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/qtggtg/20170317174801983.htm>.
- [6] 原国家食品药品监督管理局. 总局关于发布仿制药参比制剂目录(第二批)的通告(2017年第46号)[EB/OL]. (2017-

- 03-20) [2022-07-04]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/qtggtg/20170320142801205.htm>.
- [7] 原国家食品药品监督管理局. 总局关于发布仿制药参比制剂目录(第二十批)的通告(2019年第3号) [EB/OL]. (2019-01-30) [2022-07-04]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/qtggtg/20190130121801353.htm>.
- [8] 原国家食品药品监督管理局. 总局关于发布仿制药参比制剂目录(第二十七批)的通告(2020年第30号) [EB/OL]. (2020-04-30) [2022-07-04]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/qtggtg/20200430153901926.htm>.
- [9] NICHD, FDA. Inter-Agency Agreement Between the Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development (NICHD) and the U. S. Food and Drug Administration (FDA) Final Report [EB/OL]. (2014) [2022-07-04]. [https://www.nichd.nih.gov/sites/default/files/inline-files/Formulations\\_Platform\\_Report2.pdf](https://www.nichd.nih.gov/sites/default/files/inline-files/Formulations_Platform_Report2.pdf).
- [10] 原国家食品药品监督管理局. 普通口服固体制剂溶出度试验技术指导原则 [EB/OL]. (2015-02-05) [2018-01-29]. <http://www.cde.org.cn/news.do?method=viewInfoCommon&id=314176>.
- [11] Drugbank. Quetiapine Fumarate [EB/OL]. (2022-06-02) [2022-07-04]. <https://go.drugbank.com/drugs/DB01224>.
- [12] 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): 946-950, 955.
- [13] British Pharmacopoeia Commission Office. British Pharmacopoeia [Z]. London: The Stationery Office, 2021.
- [14] United States Pharmacopoeial Convention. USP43-NF38 [Z]. America: The Pharmaceutical Association-019.
- [15] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典 [S]. 2020年版. 四部. 北京: 中国医药科技出版社, 2020: 121-124.
- [16] 原国家食品药品监督管理局. 化学仿制药参比制剂遴选与确定程序 [EB/OL]. (2019-03-25) [2022-07-04]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/qtggtg/20190328162401710.html>.
- [17] 许鸣镛, 牛剑钊, 马玲云, 等. 仿制药质量和疗效一致性评价的研究策略探讨 [J]. 中国新药杂志, 2018, 27(20): 2389-2392.
- [18] 王俏瑾, 陈珏. 仿制药一致性评价工作的进展与展望 [J]. 中国现代应用药学, 2019, 36(4): 499-502.
- [19] 游正坤, 孙春萌, 刘意林, 等. 中美化学仿制药参比制剂选择与管理的对比及启示 [J]. 中国新药杂志, 2022, 31(24): 2458-2464.

编辑: 刘卓越/接受日期: 2022-12-22