

UHPLC-MS/MS 测定人血浆中依匹哌唑浓度及其生物等效性研究

李莎, 宋佩颖, 李鑫鑫, 吴强, 魏伯平, 袁军, 曾实* (四川省药品检验研究院生物样本检测中心, 药物制剂体内外相关性技术研究国家药监局重点实验室, 成都 611731)

摘要: **目的** 建立简便灵敏的超高效液相色谱-串联质谱法(ultra performance liquid chromatography tandem mass spectrometry, UHPLC-MS/MS)测定人血浆中依匹哌唑浓度, 并应用于 2 种片剂的生物等效性研究。**方法** 采用 Waters Acquity UPLC BEH C₁₈ 色谱柱(2.1 mm×50 mm, 1.7 μm), 以 0.1% 甲酸水溶液(A)-乙腈-甲醇(50 : 50, 含 0.1% 甲酸)(B)梯度洗脱, 流速 0.4 mL·min⁻¹, 进样量为 2 μL, 柱温 40 °C, 以正离子 MRM 模式测定依匹哌唑(*m/z* 434.2→273.2)的浓度, 依匹哌唑-d₈(*m/z* 442.4→281.3)作为内标, 离子源为 ESI 源。血浆样本加入内标, 加入甲醇后进行蛋白沉淀, 取上清液稀释后进样检测。**结果** 依匹哌唑在 0.2~50 ng·mL⁻¹ 呈线性关系, 定量下限为 0.2 ng·mL⁻¹, 质控样品批内、批间精密度 CV≤5.0%, 准确度相对偏差在标示值-1.7%~5.5%内, 提取回收率、专属性、基质效应、稳定性等各项指标均符合国家药品监督管理局的技术指导原则。本法被成功应用于健康受试者单剂口服 2 mg 依匹哌唑口崩片的生物等效性研究, 参比制剂空腹及餐后给药状态下平均 C_{max} 分别为 19.62 和 20.83 ng·mL⁻¹, 受试制剂空腹及餐后给药状态下平均 C_{max} 分别为 21.68 和 19.74 ng·mL⁻¹。**结论** 该方法具有前处理过程简单, 灵敏度高, 色谱峰形好的优点。受试制剂依匹哌唑口崩片与其参比制剂相比, 具有生物等效性。

关键词: 依匹哌唑; 抗精神病药; 血浆浓度; 生物等效性; 超高效液相色谱-串联质谱法

中图分类号: R917 **文献标志码:** B **文章编号:** 1007-7693(2023)04-0494-06

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2023.04.010

引用本文: 李莎, 宋佩颖, 李鑫鑫, 等. UHPLC-MS/MS 测定人血浆中依匹哌唑浓度及其生物等效性研究[J]. 中国现代应用药学, 2023, 40(4): 494-499.

Determination of Brexpiprazole Concentration in Human Plasma by UHPLC-MS/MS and Its Bioequivalence Study

LI Sha, SONG Peiying, LI Xinxin, WU Qiang, WEI Boping, YUAN Jun, ZENG Shi* (Bioanalytical Service Center of Sichuan Institute for Drug Control, NMPA Key Laboratory for Technical Research on Drug Products in Vitro and in Vivo Correlation, Chengdu 611731, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To establish a fast and sensitive UHPLC-MS/MS method for determination of brexpiprazole in human plasma and to investigate the bioequivalence between 2 formulations of tablets. **METHODS** Waters Acquity UPLC BEH C₁₈ (2.1 mm×50 mm, 1.7 μm) column was used with the mobile phase consisting of 0.1% formic acid water(A) and acetonitrile-methanol(50 : 50, containing 0.1% formic acid)(B) in gradient elution. The flow rate was controlled at 0.4 mL·min⁻¹ with the injection volume of 2 μL and the column temperature was set at 40 °C. A mass spectrometer equipped with electrospray ionization source was used and brexpiprazole(*m/z* 434.2→273.2) was monitored in positive ion MRM mode, with brexpiprazole-d₈(*m/z* 442.4→281.3) as internal standard, ion source was ESI source. After addition of internal standard, plasma protein was precipitated by methanol, and supernatants were detected after dilution. **RESULTS** Brexpiprazole was linear in the range of 0.2~50 ng·mL⁻¹ and the lower limit of quantification was 0.2 ng·mL⁻¹. The intra-day and inter-day precision CV of quality-control samples was ≤5.0%, and the accuracy was in the range of -1.7%~5.5% in terms of relative error. Recovery rate, specificity, matrix effect and stability met the guiding principles and criteria of NMPA. The method was successfully applied to a bioequivalence study of brexpiprazole orally disintegrating tablets containing 2 mg in healthy volunteers. The average C_{max} under fasting and fed condition of the reference tablet were 19.62 and 20.83 ng·mL⁻¹. The average C_{max} under fasting and fed condition of the test tablet were 21.68 and 19.74 ng·mL⁻¹. **CONCLUSION** The method is sensitive and simple in process, and can produce well chromatographic performance. The test brexpiprazole orally disintegrating tablet is bioequivalent to the reference tablets.

KEYWORDS: brexpiprazole; antipsychotics; plasma concentration; bioequivalence; UHPLC-MS/MS

依匹哌唑一种非典型的抗精神病药, 于 2015 年 7 月获 FDA 批准上市, 用于精神分裂症以及重

度抑郁症的辅助治疗^[1]。该药治疗精神分裂症或抑郁症确切的机制尚不十分清楚, 可能是通过 5-

作者简介: 李莎, 女, 硕士, 主管药师 E-mail: sha.li@scsjs.org

*通信作者: 曾实, 男, 博士, 工程师 E-mail: shi.zeng@scsjs.org

HT1A 受体和多巴胺 D2 受体的部分激动作用, 以及对 5-HT2A 受体和去甲肾上腺素 α_{1B} 和 α_{2C} 受体的拮抗作用共同发挥治疗效应^[2-3]。与典型抗精神病药相比, 依匹哌啉疗效显著, 具有良好的安全性和耐受性, 且长期服用对代谢参数、心血管系统及泌乳素影响较小^[4]。因此, 依匹哌啉具有广泛的临床应用前景。

关于依匹哌啉的生物分析方法报道较少, 已有的文献中血浆样品前处理取样量较大, 达到 0.1~0.3 mL, 采用操作繁琐的液液萃取法或固相萃取法提取分析物, 且最低定量下限较高, 不能很好地满足体内分析要求^[3,5-6]。本研究拟建立并验证一种新的血浆取用量更少、操作更简便、方法灵敏度更高的 UHPLC-MS/MS 方法测定依匹哌啉的血浆浓度, 并用于依匹哌啉口崩片受试制剂和参比制剂的生物等效性研究。

1 材料与方法

1.1 药品与试剂

依匹哌啉对照品(批号: 1827-059A1; 含量: 99.4%) 和依匹哌啉- d_8 (批号: 2056-061A5; HPLC 纯度: 92.6%; 同位素纯度: 98.7%) 均购自 TLC Pharmaceutical Standards 公司。受试制剂依匹哌啉口崩片(成都康弘药业集团股份有限公司, 批号: 20002; 规格: 每片 2 mg); 参比制剂 Rexulti[®](日本大冢制药公司, 批号: BMS01519A; 规格: 每片 2 mg)。

实验用甲醇、乙腈均为 HPLC 级, 甲酸为质谱级, 纯水为 Milli-Q 型超纯水仪制备的超纯水。

1.2 仪器

LC-30A 系列超高效液相色谱仪(日本岛津公司); TQ6500+三重四极杆串联质谱仪、Analyst 采集工作站 1.63(美国应用生物系统公司); Sorvall ST 8R 低温离心机(美国 Thermo 公司); XR6TUD5 百万分之一电子分析天平(Mettler Toledo 公司)。

1.3 试验设计、给药及血样采集

本研究为单中心、随机、开放、单次给药、两制剂、两周期、两交叉设计, 考察受试制剂依匹哌啉口崩片和参比制剂依匹哌啉片在健康人体空腹/餐后状态下生物等效性试验, 其中空腹和餐后给药试验各 24 例。试验获长沙市第一医院临床试验伦理委员会批准实施(伦理批准号: 20200723 CSSY00304)。受试者签署知情同意后参加筛选体检, 合格的健康受试者进入试验, 随机分为 2

组, 交叉给予受试制剂 1 次或参比制剂 1 次, 清洗期为 28 d。在每周第 1 天, 受试者至少禁食 10 h, 空腹试验组按照随机表空腹服用相应受试制剂 1 片或参比制剂 1 片; 餐后试验组需在 30 min 内将高脂餐(800~1 000 kcal)全部吃完, 再按照随机表餐后服用相应受试制剂 1 片或参比制剂 1 片。分别在每个周期的给药 0 h(给药前 1 h 内)和给药后 0.5, 1.0, 1.5, 2.0, 3.0, 4.0, 5.0, 6.0, 7.0, 8.0, 10.0, 12.0, 24.0, 36.0, 48.0, 60.0, 72.0 h 共 18 个时间点采集静脉血。每个时间点采血 4 mL, 置于预冷的含 EDTA-K₂ 抗凝剂的真空采血管中, 随即 2~8 °C 离心(1 750 \times g, 10 min)分离血浆, 离心后的血浆于 -60~-90 °C 冰箱存放待分析。

1.4 血浆样品分析测定

1.4.1 色谱条件 采用 Waters Acquity UPLC BEH C₁₈ 色谱柱(2.1 mm \times 50 mm, 1.7 μ m), 柱温 40 °C, 以 0.1% 甲酸水溶液(A)-乙腈-甲醇(50:50, 含 0.1% 甲酸)(B)为流动相, 梯度洗脱程序见表 1, 流速 0.4 mL \cdot min⁻¹, 并设置阀切换程序将洗脱液于 1.5~2.9 min 切入废液流路; 自动进样室温度 10 °C; 进样量: 2 μ L。

表 1 液相色谱的梯度洗脱程序

Tab. 1 Gradient elution of liquid chromatography

时间/min	流动相 A/%	流动相 B/%
0	57	43
1.10	45	55
1.40	20	80
2.20	20	80
2.25	57	43
3.00	57	43

1.4.2 质谱条件 采用正离子多反应监测(MRM)模式测定待测物依匹哌啉(m/z 434.2 \rightarrow 273.2)、内标依匹哌啉- d_8 (m/z 442.4 \rightarrow 281.3), 离子源为 ESI 源, 电压 5 500 V, 温度 500 °C, 气帘气 275.8 kPa, 辅助气 1 和辅助气 2 均为 344.7 kPa。依匹哌啉与依匹哌啉- d_8 的离子去簇电压分别为 130, 80 V, 碰撞电压分别为 33, 40 V, 入口电压均为 10 V, 碰撞室出口电压分别为 20, 14 V。由 Analyst 软件进行数据采集和积分, 数据传输至 Watson LIMS 管理系统进行线性回归、浓度计算等分析处理。

1.4.3 血浆样品预处理 取待测血浆样品 50 μ L 置于 96 孔深孔板中, 加入 20 μ L 内标工作液(依匹哌啉- d_8 浓度为 12.5 ng \cdot mL⁻¹, 溶剂为 70% 甲醇)混合, 加入 250 μ L 甲醇振摇 5 min 进行蛋白沉淀,

2~8 °C离心(2 120 ×g, 10 min)后, 取 100 μL 上清液至新的 96 孔深孔板与 200 μL 30%乙腈溶液混匀, 封膜后置于自动进样器内, 待检测时进样采集质谱信号。

1.4.4 数据处理 使用 Phoenix WinNonlin 软件 (Ver 8.0)对临床样本中依匹哌唑的血药浓度数据进行药动力学参数计算, 经对数转换后, 采用非房室模型进行方差分析、双单侧 *t* 检验和 90%置信区间分析, 评价 2 种制剂的生物等效性。

2 结果

2.1 血浆样品分析方法学验证

2.1.1 选择性 依匹哌唑及依匹哌唑-*d*₈ 保留时间约为 1.08 min, 取 6 个不同受试者的空白血浆 50 μL, 按“1.4.3”项下方法进行样品预处理(每个受试者 3 个重复)后进样检测, 考察空白基质对待测物和内标响应信号的影响, 结果均未发现存在干扰, 见图 1。配制定量上限(upper limit of quantitation, ULOQ)浓度(50.00 ng·mL⁻¹)的依匹哌

唑血浆样品(不添加内标, 3 个重复)以及空白血浆样品(只添加内标, 3 个重复)经样品预处理后进样检测, 考察同位素内标与待测物之间是否存在交叉干扰, 结果表明依匹哌唑-*d*₈ 在方法规定的使用浓度下对依匹哌唑的干扰小于依匹哌唑定量下限(lower limit of quantification, LLOQ)样品峰面积的 15.3%, 依匹哌唑在 ULOQ 浓度下对依匹哌唑-*d*₈ 的干扰为内标平均峰面积的 0.0%, 符合规定^[7]。

2.1.2 标准曲线与 LLOQ 用甲醇配制依匹哌唑的储备液(0.10 mg·mL⁻¹), 并用 70%甲醇稀释成标准曲线系列工作液(4.00~1 000.00 ng·mL⁻¹), 临用前以 1 : 19 比例将工作液与空白血浆混匀即得标准曲线血浆样品(0.20~50.00 ng·mL⁻¹)。依匹哌唑的 LLOQ 为 0.20 ng·mL⁻¹, 血浆标准曲线范围为 0.20~50.00 ng·mL⁻¹。用加权线性回归方法计算回归方程(权重系数为 1/*X*²), 代表性回归方程: $Y=0.211\ 637X+0.000\ 770$, $r^2=0.999\ 5$ 。所有分析批的随行标准曲线样品均符合法规标准^[7]。

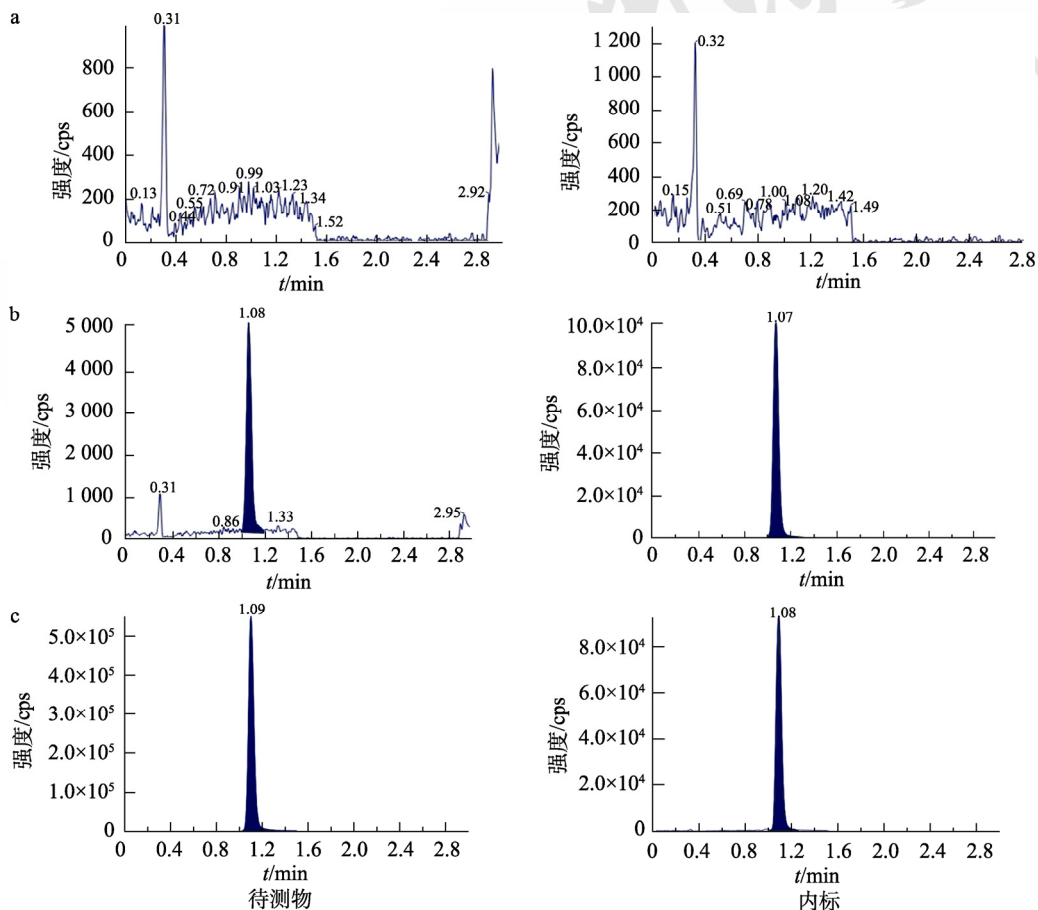


图 1 依匹哌唑的 UHPLC-MS/MS 代表性图谱

a-空白血浆样品; b-最低定量限血浆样品; c-受试者口服给药 4 h 后的血浆样品。

Fig. 1 Representative UHPLC-MS/MS chromatograms of brexpiprazole
a-blank plasma sample; b-LLOQ plasma sample; c-plasma sample at 4 h after oral administration.

2.1.3 准确度和精密度试验 取依匹哌唑储备液, 用 70% 甲醇稀释成系列质控工作液(4.00~750.00 ng·mL⁻¹), 临用前以 1 : 19 比例将工作液与空白血浆混匀得质量浓度分别为 0.20, 0.60, 4.00, 25.00, 37.50 ng·mL⁻¹(各制备 6 份)的质控溶液。经预处理后进样检测 3 个不同分析批次的准确度(以相对偏差表示)和精密度(以变异系数 CV 表示), 结果良好, 见表 2。

表 2 精密度和准确度试验结果

Tab. 2 Precision and accuracy results

浓度水平/ ng·mL ⁻¹	精密度 CV/%		准确度/%	
	批内(n=6)	批间(n=3)	批内(n=6)	批间(n=3)
0.20	5.0	4.8	0.0~5.0	5.0
0.60	3.3	1.6	0.0~3.3	1.7
4.00	2.2	2.7	0.8~5.5	2.5
25.00	3.3	3.4	-0.7~5.0	2.6
37.50	4.1	3.6	-1.7~3.4	0.9

2.1.4 基质效应 分别取 6 名受试者空白血浆, 经蛋白沉淀处理后, 向空白基质上清液中加入依匹哌唑和内标工作液配制成依匹哌唑质量浓度水平分别为 0.60, 25.00, 37.50 ng·mL⁻¹, 内标质量浓度为 0.26 ng·mL⁻¹的基质效应考察样品, 另以溶液配制与上述浓度相同的参比样品, 每种样品每个浓度平行测定 3 份, 进行 UHPLC-MS/MS 分析获得依匹哌唑和内标峰面积, 计算依匹哌唑经内标校正后的基质效应因子(matrix factor, MF)。对于 6 个不同来源的生物基质, 依匹哌唑内标归一化后 MF 均值分别为 1.00(0.60 ng·mL⁻¹), 0.99(25.00 ng·mL⁻¹), 1.02(37.50 ng·mL⁻¹); 上述浓度下 MF 的变异系数分别为 1.7%, 1.7%, 2.5%, 均满足变异系数不得>15%的要求^[7], 表明使用本方法可忽略基质效应的影响。

2.1.5 提取回收率 取高、中、低(37.50, 25.00, 60 ng·mL⁻¹)3 个质控浓度水平的血浆样品 50 μL(每个浓度 6 个重复), 按“1.4.3”项下方法进行样品预处理, 进样检测。另将空白血浆经蛋白沉淀处理后, 向该空白基质上清液中添加待测物和内标工作液使样品浓度与上述高、中、低 3 个浓度相同(每个浓度 6 个重复)。比较 2 组样品峰面积考察回收率。结果高、中、低 3 个质控浓度水平的平均回收率分别为 107.7%, 100.2%, 104.5%, RSD%分别为 3.6%, 5.3%, 6.9%; 内标

回收率为 102.6%, RSD%为 5.0%。

2.1.6 稳定性考察 按实际血浆样品测定过程涉及的稳定性要求, 考察了依匹哌唑储备液和工作液室温保存 26 h、-20 °C 保存 35 d 的稳定性, 储备液和工作液稳定性结果符合要求。另外, 分别考察了全血样本室温或冰浴保存 2 h 的稳定性; 血浆样品室温保存 27 h 稳定性; 血浆样品在-20 °C 和-70 °C 冰箱保存 84 d 稳定性; 血浆样品反复冻融 5 次稳定性; 处理后的样本在进样室(10 °C)保存 33 h 的稳定性等。各项稳定性验证中分别制备低、高质控浓度的稳定性样品(各验证条件下各浓度均 6 个重复), 在相应条件下处置后进样检测, 使用新鲜制备的标准曲线样品对其进行浓度定量, 其结果均符合测定浓度与理论浓度准确度相对偏差≤±15%要求, 见表 3。

表 3 稳定性试验准确度相对偏差结果(n=6)

Tab. 3 Relative deviation results of stability test(n=6) %

理论浓度/ ng·mL ⁻¹	短期放 置室温 27 h	反复冻融		长期放置		进样室 放置 10 °C 33 h	全血状态	
		-20 °C 5 次	-70 °C 5 次	-20 °C 84 d	-70 °C 84 d		冰浴 2 h	室温 2 h
0.60	-1.4	2.2	0.6	1.1	0.3	-0.6	3.8	1.7
37.50	-3.6	-3.0	-2.6	0.5	-3.5	-1.1	3.3	2.0

2.1.7 其他 按国家药监局药品审评中心对于临床试验数据的规范性要求, 进行了以下项目的验证。使用 Waters Acquity UPLC BEH C₁₈(2.1 mm×50 mm, 1.7 μm)不同批次色谱柱, 以及 2 台相同型号的液质仪(Sciex TQ6500+)设备进行了方法耐用性考察, 待测物和内标的色谱峰形、保留时间无明显变化, 质控样品准确度、精密度仍符合要求; 将质量浓度为 70 ng·mL⁻¹的血浆样品用空白血浆按 1 : 1 体积比进行稀释后处理进样, 测定浓度与理论浓度的相对偏差≤±15%, 表明高浓度样品稀释 2 倍后测定结果可靠; 在最大容量分析批测试中(共 246 次进样), 质控样品准确度、精密度仍符合要求; 使用溶血基质(2%溶血血浆)和高脂基质(2%高脂血浆)配制低、高浓度质控样品考察特殊基质效应, 测定浓度与理论浓度的相对偏差≤±15%, 表明溶血或高脂血浆不影响样品的准确定量; 分析批中高浓度样品带来的进样残留可控, 不对后续样品的定量造成干扰。所有方法验证结果均符合国家药品监督管理局的生物样品定量分析指导原则^[7]及数据核查要求。

2.2 药动学参数与生物等效性评价

健康受试者空腹及餐后口服 2 mg 依匹哌唑口崩片受试制剂与参比制剂后,按“1.3”项下条件采集血浆样品,按“1.4.3”项下条件进行样品预处理后进行 UHPLC-MS/MS 分析,随行标准曲线及质控样品,根据回归方程计算样品浓度。使用 Phoenix WinNonlin 软件(Ver8.0)对临床样本中依匹哌唑的血药浓度数据进行药动学参数计算,经对数转换后,采用非房室模型进行方差分析、双单侧 t 检验和 90%置信区间分析,评价 2 种制剂的生物等效性。各组受试者依匹哌唑的平均血药浓度-时间曲线见图 2 和图 3。

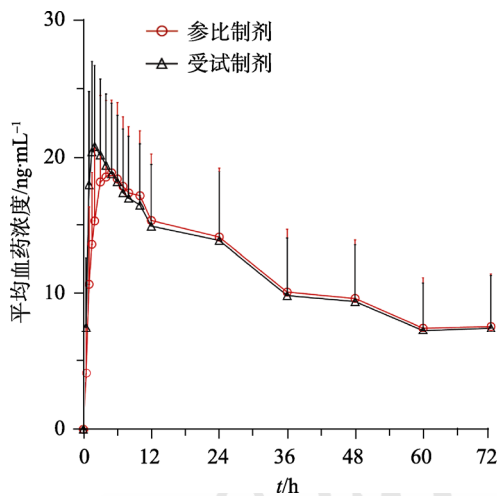


图 2 空腹试验依匹哌唑的平均血药浓度-时间曲线($n=23$)
本研究 T-R 给药顺序中,有 1 个受试者第 2 周期未用药,相应周期不纳入数据集;R-T 给药顺序中,另一个受试者第 2 周期未用药,相应周期不纳入数据集,因此 $n=23$ 。

Fig. 2 Mean concentration-time curves of brexpiprazole under fasting condition($n=23$)

In the sequence of T-R administration in this study, one subject was not administered in the second period, and the corresponding period was not included in the data set; in the R-T administration sequence, another subject was not administered in the second period, and the corresponding period was not included in the data set, so $n=23$.

表 4 空腹试验中依匹哌唑受试与参比制剂的生物利用度参数

Tab. 4 Bioavailability parameters of brexpiprazole of test tablet with reference tablet under fasting condition

药动学参数	几何均值		几何均值比/%	受试者 体内变异/%	几何均值比 90% 置信区间/%	试验 把握度/%
	受试制剂	参比制剂				
$C_{max}/ng \cdot mL^{-1}$	21.68	19.62	110.50	17.66	100.96~120.94	73.56
$AUC_{0-72h}/h \cdot ng \cdot mL^{-1}$	800.81	779.72	102.70	15.44	94.86~111.20	99.31

表 5 餐后试验中依匹哌唑受试与参比制剂的生物利用度参数

Tab. 5 Bioavailability parameters of brexpiprazole of test tablet with reference tablet under fed condition

药动学参数	几何均值		几何均值比/%	受试者 体内变异/%	几何均值比 90% 置信区间/%	试验 把握度/%
	受试制剂	参比制剂				
$C_{max}/ng \cdot mL^{-1}$	19.74	20.83	94.77	9.10	90.60~99.13	100.00
$AUC_{0-72h}/h \cdot ng \cdot mL^{-1}$	839.89	855.20	98.21	7.77	94.50~102.06	100.00

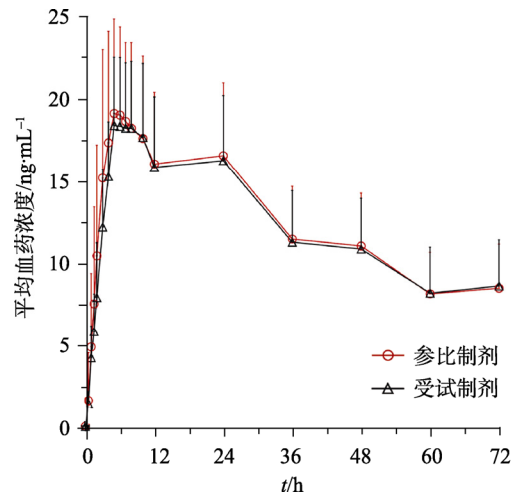


图 3 餐后试验依匹哌唑的平均血药浓度-时间曲线($n=24$)
Fig. 3 Mean concentration-time curves of brexpiprazole under fed condition($n=24$)

本次空腹试验和餐后试验均有 24 例受试者纳入生物等效性数据集。空腹试验中,受试制剂与参比制剂的 AUC_{0-72h} 几何均值比为 102.70%,90%置信区间为 94.86%~111.20%,受试制剂与参比制剂的 C_{max} 几何均值比为 110.50%,90%置信区间为 100.96%~120.94%,见表 4。餐后试验中,受试制剂与参比制剂的 AUC_{0-72h} 几何均值比为 98.21%,90%置信区间为 94.50%~102.06%,受试制剂与参比制剂的 C_{max} 几何均值比为 94.77%,90%置信区间为 90.60%~99.13%,见表 5。2 种制剂 AUC_{0-72h} 和 C_{max} 几何均值比的 90%置信区间均落在 80.00%~125.00%,主要药动学参数 AUC_{0-72h} 和 C_{max} 均符合生物等效的判定标准,表明 2 种制剂生物等效。

3 讨论

大量的国内外相关文献报道了依匹哌唑合成研究、药理机制、药物相互作用、临床应用、安

全性及耐受性相关方面的内容^[8-11],但很少有文献对其人体内生物分析方法进行研究。Amol 等^[12]建立并验证反相高效液相色谱法测定制剂中依匹哌唑含量;Zou 等^[5]采用液液萃取法提取血浆中依匹哌唑,并用 UPLC-MS/MS 测定 Beagle 犬血浆中依匹哌唑药物浓度;Sasabe 等^[3]使用 LC-MS/MS 测定人血浆中的依匹哌唑,样本前处理方法为固相萃取,处理过程繁琐,检测成本较高,且 LLOQ 为 $1\text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$,并不能很好地满足当前生物等效性研究中对于依匹哌唑血浆浓度定量下限的要求。

本研究运用灵敏度指标较高的 Sciex TQ6500+ 型液质联用仪测定人体内依匹哌唑的血药浓度,血浆样品取样量低至 $50\ \mu\text{L}$,减小了临床受试者的采血量,采用简便快捷的蛋白沉淀法进行样品前处理,同时实现了方法的高灵敏度(LLOQ $0.2\text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$)、低检测成本及操作简便。方法开发阶段发现依匹哌唑及依匹哌唑- d_8 稳定同位素内标在抗凝剂为 EDTA- K_2 血浆中的响应是其在抗凝剂为肝素钠血浆中,或其在不含基质成分的溶剂中响应的 2 倍左右,产生的原因可能与 EDTA 增加了依匹哌唑在电喷雾离子源中的离子化效率有关。本方法使用了依匹哌唑- d_8 稳定同位素内标进行校正,消除样品前处理过程差异的同时,抵消了质谱离子化时的基质效应(内标归一化后依匹哌唑在本法定量范围下 MF 均值为 $0.99\sim 1.02$, $\text{CV}\leq 2.5\%$),从而保证定量准确度。与结构类似物内标相比,同位素内标可以最大程度抵消提取过程中变异和离子化条件变化的影响,降低基质效应^[13-14]。最终的方法学验证表明,各项结果均满足临床试验要求。

本研究结果显示,餐后给药与空腹给药相比, T_{max} 延迟,受试制剂由 1.99 h 变成 5.50 h ,表明食物影响依匹哌唑的吸收。生物等效性评价分析表明,在健康受试者中,依匹哌唑片剂在空腹和餐后状态下具有生物等效性。本研究为该品种仿制药的一致性评价提供了一定的理论基础和依据。

REFERENCES

- [1] 房舒舒,曹国颖. 新型多靶点抗精神病药依匹哌唑的研究进展[J]. 中国药房, 2017, 28(29): 4174-4176.
- [2] WANG L H, WANG J B, ZHANG R L. A novel atypical antipsychotic drug: Brexpiprazole[J]. Chin J New Drugs Clin Rem(中国新药与临床杂志), 2016, 35(9): 635-639.
- [3] SASABE H, KOGA T, FURUKAWA M, et al. Pharmacokinetics and metabolism of brexpiprazole, a novel serotonin-dopamine activity modulator and its main metabolite in rat, monkey and human[J]. Xenobiotica, 2021, 51(5): 590-604.
- [4] JIANG W F, ZHAI J G, ZHAO J P, et al. Research status of brexpiprazole[J]. Chin J Clin Pharmacol(中国临床药理学杂志), 2019, 35(13): 1402-1405.
- [5] ZOU Q G, YAN R, LIU W, et al. A validated quantification method for brexpiprazole in dog plasma[J]. J Chromatogr Sci, 2018, 56(8): 702-708.
- [6] WU W Y, ZHANG P, HUANG Y, et al. Pharmacokinetics of brexpiprazole-loaded *in situ* gel for subcutaneous injection in rats[J]. Chin J Pharm(中国医药工业杂志), 2021, 52(5): 677-681.
- [7] 中国药典. 四部[S]. 2020: 466<通则 9012>.
- [8] WU Y B, HOU H C, LING F, et al. Research progress on synthesis of brexpiprazole[J]. Chin J Synth Chem(合成化学), 2018, 26(6): 462-468.
- [9] EDINOFF A N, WU N W, MAXEY B S, et al. Brexpiprazole for the treatment of schizophrenia and major depressive disorder: A comprehensive review of pharmacological considerations in clinical practice[J]. Psychopharmacol Bull, 2021, 51(2): 69-95.
- [10] MEADE N, SHI L, MEEHAN S R, et al. Efficacy and safety of brexpiprazole in patients with schizophrenia presenting with severe symptoms: Post-hoc analysis of short- and long-term studies[J]. J Psychopharmacol Oxf Engl, 2020, 34(8): 829-838.
- [11] 朱静. 新型抗精神病药治疗精神分裂症的研究进展[J]. 国际精神病学杂志, 2020, 47(6): 1096-1098.
- [12] AMOL S J, NILESH S P, RUPALI V N, et al. Development and validation of RP-HPLC method for estimation of brexpiprazole in its bulk and tablet dosage form using Quality by Design approach[J]. Future J Pharm Sci, 2021, 7: 142.
- [13] ZHANG J, WO S K, LUK A O, et al. Determination of paracetamol in human plasma using LC-MS/MS: Application to a pharmacokinetic and bioequivalence study in healthy human subjects[J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2020, 37(21): 2625-2632.
- [14] WANG Y Y, JIANG X J, BAO X, et al. Study on plasma concentration and pharmacokinetics of decursin in rat plasma by UPLC-MS/MS[J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2021, 38(1): 71-74.

收稿日期: 2022-01-28

(本文责编: 曹粤锋)