

· 实验研究 ·

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2019.23.003

硝苯地平缓释片 I 体外溶出曲线方法研究及质量一致性评价*

李正凯¹, 刘 静^{1△}, 潘永祥², 张 静³, 颜起航¹, 靳如娜¹

(1. 德州学院医药与护理学院, 山东 德州 253023; 2. 德州德药制药有限公司, 山东 德州 253015;
3. 山东省德州市食品药品检验检测中心, 山东 德州 253048)

摘要:目的 建立硝苯地平缓释片 I 体外溶出曲线测定方法,并考察原研药与国产仿制药硝苯地平缓释片 I 体外释放行为的一致性。方法 分别以 4 种不同 pH 溶液为溶出介质,采用高效液相色谱法考察 0.25,0.5,1,1.5,2,3,4,6,8,12 h 时的释放度,建立原研药和 11 个厂家国产仿制药的体外溶出曲线,并采用 f_2 相似因子法进行比较。结果 硝苯地平缓释片 I 体外溶出曲线测定法的精密性、稳定性、重复性及加样回收试验的 RSD 均小于 2%;国产仿制药与原研药在 4 种溶出介质中的溶出曲线均有一定差异,11 个厂家的仿制药前 4 h 释放过快;除 5 个厂家在部分溶出介质中 f_2 值大于 50 外,其他厂家在 4 种溶出介质中 f_2 值均小于 50。结论 建立的硝苯地平缓释片 I 体外溶出曲线测定方法简单、快速、准确,国产仿制药与原研药体外释放行为不一致,为我国硝苯地平缓释片 I 仿制药质量一致性评价工作提供了参考。

关键词:硝苯地平缓释片 I;仿制药;溶出曲线;质量一致性评价;相似因子法

中图分类号:R965;R972+.4

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2019)23-0009-05

Study on Dissolution Curve of Nifedipine Sustained-Release Tablets(I) *in Vitro* and Quality Consistency Evaluation

LI Zhengkai¹, LIU Jing¹, PAN Yongxiang², ZHANG Jing³, YAN Qihang¹, JIN Runa¹

(1. College of Medicine and Nursing, Dezhou University, Dezhou, Shandong, China 253023; 2. Dezhou Deyao Pharmaceutical Limited Company, Dezhou, Shandong, China 253015; 3. Dezhou Food and Drug Inspection and Testing Center, Dezhou, Shandong, China 253048)

Abstract: Objective To establish a method for the determination of the dissolution curve *in vitro* for Nifedipine Sustained-Release Tablets(I) and to investigate the consistency of release behavior *in vitro* of original and generic Nifedipine Sustained-Release Tablets(I). **Methods** Four solutions with different pH were used as dissolution media, and the release of drugs at 0.25,0.5,1,1.5,2,3,4,6,8,12 h was investigated by HPLC. The dissolution curves of the original and generic Nifedipine Sustained-Release Tablets(I) from 11 manufacturers were established and compared by the method of f_2 similarity factor. **Results** RSDs of precision, stability, repeatability and recovery in this method were all less than 2%. The dissolution curves of domestic generic drugs were different from those of original drugs in 4 kinds of dissolution media, and the release rate of the drugs from 11 manufacturers was too fast in the first 4 h. In addition to the f_2 value of the drugs from five manufacturers in a few dissolution media was higher than 50, the f_2 value of the drugs from the other manufacturers in 4 dissolution media was lower than 50. **Conclusion** The established method for the determination of the dissolution curve *in vitro* of Nifedipine Sustained-Release Tablets(I) is simple, rapid and accurate. *In vitro* release behavior of original and generic drugs is not consistent, which can provide reference for the quality consistency evaluation of generic Nifedipine Sustained-Release Tablets(I) in China.

Key words: Nifedipine Sustained-Release Tablets(I); generic drugs; dissolution curves; quality consistency evaluation; similarity factor method

*基金项目:大学生创新创业训练计划项目[201710448164]。

第一作者:李正凯,男,大学本科,研究方向为药物分析,(电子信箱)1773267849@qq.com。

△通信作者:刘静,女,博士研究生,讲师,研究方向为药物分析,(电子信箱)ljkkitty@126.com。

~~~~~

1318-1320.

1089-1093.

[8] 李 茜,张 琛,张建春. 乳消平丸高效液相指纹图谱的建立及主要成分的测定[J]. 中国医院用药评价与分析,2018,18(4):519-521.

[11] 管志美,彭艳梅,龚年春,等. 小儿扶脾颗粒指纹图谱研究[J]. 湖南中医杂志,2018,34(11):148-151.

[9] 张继红,毛坤军,周兴卓,等. 消炎利胆胶囊的 HPLC 指纹图谱研究[J]. 中国合理用药探索,2018,15(10):63-67.

[12] 黄赵刚,程 钢,汤 浩,等. 血必净注射液指纹图谱研究[J]. 中国医院药学杂志,2018,38(22):2323-2327.

[10] 郑如文,江志强,程国华,等. 小柴胡颗粒的高效液相指纹图谱研究[J]. 中国医院用药评价与分析,2017,17(8):

[13] 李雅静,王丰青,谢彩侠,等. HPLC 指纹图谱法评价知柏地黄丸(浓缩丸)的质量[J]. 中国药房,2018,29(20):2747-2751.

(收稿日期:2019-04-15)

硝苯地平为 Bayer 公司研制的二氢吡啶类钙离子通道阻滞剂,临床用于预防和治疗各种类型冠状动脉粥样硬化性心脏病和心绞痛,以及各种类型的高血压<sup>[1]</sup>,但半衰期较短,清除率高,作用持续时间短,患者血压波动大。硝苯地平缓释片能克服普通片给药次数多的缺点,可减少由血药浓度波动大而出现的头痛、心悸、头昏等不良反应,保证了药物治疗的长效性和平稳性<sup>[2]</sup>。目前,国产硝苯地平缓释片 I 均为仿制药,常忽视对比性研究,导致原研药与仿制药有较大的质量差距。2012 年,国务院印发《国家药品安全“十二五”规划》,提出全面提高仿制药质量,对 2007 年修订的《药品注册管理办法》施行前批准的仿制药,分期分批进行质量一致性评价<sup>[3]</sup>;《“十三五”国家药品安全规划》更是提出要加快推进仿制药质量和疗效一致性评价<sup>[4]</sup>。国内外很多药检机构及专家学者认为多种介质下的溶出曲线能较好地反映药物体内疗效,可用于口服固体制剂质量一致性评价<sup>[5-6]</sup>,原国家食品药品监督管理总局于 2016 年制订了《普通口服固体制剂溶出曲线测定与比较指导原则》,以规范仿制药质量一致性评价工作<sup>[7]</sup>。本研究中采用高效液相色谱(HPLC)法,以 4 种不同 pH 的溶出介质模拟胃肠道环境,分别测定不同时间点主成分释放度,建立我国硝苯地平缓释片 I 体外溶出曲线测定方法,并采用该方法对国内 11 个厂家的硝苯地平缓释片与原研药的体外释放行为进行一致性评价,拟为我国仿制药硝苯地平缓释片 I 质量一致性评价工作提供参考。现报道如下。

## 1 仪器与试剂

### 1.1 仪器

安捷伦 1260 型高效液相色谱仪(美国安捷伦公司);RC806D 型溶出度测定仪(天津天大天发科技公司);XS105DU 型电子天平(十万分之一,瑞士 Mettler 公司);KQ-200VDE 型双频数控超声波清洗仪(昆山市超声仪器有限公司);Smart2pure 型纯水仪(美国 Thermo 公司)。

### 1.2 试剂

硝苯地平对照品(中国食品药品检定研究院,批号为 100338-201103,纯度为 99.9%);Adalat-L10(原研制剂,日本拜耳药品株式会社,规格为每片 10 mg);硝苯地平缓释片 I(仿制制剂,企业编号为 A~K,规格为每片 10 mg);吐温-80(分析纯,天津市大茂化学试剂厂);无水乙醇(天津市恒兴化学试剂制造有限公司);盐酸(分析纯,莱阳市康德化工有限公司,含量为 36%~38%);结晶乙酸钠(分析纯,天津市恒兴化学试剂制造有限公司,含量为 99.0%);无水磷酸氢二钠(分析纯,天津市恒兴化学试剂制造有限公司);磷酸二氢钾(分析纯,国药集团化学有限公司,含量为 99.5%);冰乙酸(分析纯,天津市化学试剂制造有限公司,含量为

99.5%);磷酸(分析纯,莱阳市康德化工有限公司,含量为 85%)。

## 2 方法与结果

### 2.1 色谱条件与系统适用性试验

色谱柱:Compass C<sub>18</sub> 柱(250 mm×4.6 mm,5 μm);流动相:甲醇-水(60:40, V/V);流速:1.0 mL/min;检测波长:230 nm;柱温:40℃;进样量:50 μL。在此色谱条件下,理论板数按硝苯地平峰计算应不低于 4 000,拖尾因子应不大于 1.5。在 4 种不同溶出介质中硝苯地平色谱峰的理论板数均大于 4 000,分离度均大于 2,拖尾因子均小于 1.5。

### 2.2 释放度测定法

取硝苯地平缓释片 I 6 片,避光操作。参照日本橙皮书的释放条件及 2010 年版《中国药品检验标准操作规范》<sup>[8]</sup>,于 4 种溶出介质中测定释放度。照 2015 年版《中国药典(二部)》溶出度测定法(桨板法)<sup>[9]</sup>(即转速为 75 r/min,温度(37±0.5)℃,溶出介质体积为 900 mL),依法操作,分别在进样后 0.25,0.5,1,1.5,2,3,4,6,8,12 h 时取样 10 mL,经 0.45 μm 微孔滤膜过滤,并及时补充 10 mL 相同温度的溶出介质,取续滤液作为供试品溶液。采用 HPLC 法测定,绘制释放曲线。量取吐温-80 3 mL,加水定容至 1 000 mL,摇匀,即得水溶液溶出介质。取 2.0 g 氯化钠和 7 mL 盐酸(稀盐酸 9 mL),吐温-80 3.0 mL,加水稀释,并定容至 1 000 mL,摇匀,即得 pH 1.2 盐酸溶液。取 2 mol/L 醋酸溶液 20.5 mL,吐温-80 3.0 mL,1.22 g 醋酸钠,加入适量水混匀,加水稀释,并定容至 1 000 mL,摇匀,即得 pH 4.0 醋酸盐溶液。取磷酸二氢钾 1.70 g 和无水磷酸氢二钠 1.78 g,加适量水溶解,再加吐温-80 3.0 mL,加水定容至 1 000 mL,摇匀,即得 pH 6.8 磷酸盐溶液。

### 2.3 标准曲线建立及线性关系考察

避光操作,精密称取硝苯地平对照品 9.81 mg,置 50 mL 棕色容量瓶中,加无水乙醇溶解并稀释至刻度,摇匀,作为贮备液。分别精密量取贮备液 0.5,1,2,3,4,5 mL 置 50 mL 棕色容量瓶中,加 0.3% 吐温-80 稀释至刻度,摇匀,配制成每 1 mL 含硝苯地平 1.96,3.92,7.84,11.76,15.68,19.60 μg 的系列溶液,精密量取各 50 μL,注入高效液相色谱仪,按拟订色谱条件分别进样测定,记录色谱图。以硝苯地平质量浓度( $C$ , μg/mL)为横坐标、峰面积( $A$ )为纵坐标进行线性回归,得回归方程  $A = 168.66C + 16.239$ ,  $r^2 = 0.9993$  ( $n = 6$ )。结果硝苯地平对照品溶液质量浓度在 1.96~19.60 μg/mL 范围内与峰面积线性关系良好。

### 2.4 方法学考察

专属性考察:取 C 厂家硝苯地平缓释片 I 4 片,分

别置4种不同溶出介质中,按2.2项下方法操作,在0.25~12 h不同时间点取样,经0.45 μm微孔滤膜过滤,取续滤液,按拟订色谱条件,进样50 μL分析;同时分别取4种不同溶出介质经0.45 μm微孔滤膜过滤,记录色谱图,观察在硝苯地平色谱峰附近有无杂质峰干扰,结果供试品溶液色谱图中均未出现对主成分干扰的杂质峰,表明该法专属性较强,可用于硝苯地平缓释片I中主成分的溶出度测定。

滤膜吸附试验:取上述7.84 μg/mL对照品溶液,分成2份,1份直接按拟订色谱条件注入高效液相色谱仪,测定峰面积( $A_1$ );另1份分别弃去3,5,7 mL,取续滤液,按相同方法测定峰面积( $A_2$ ),计算回收率( $A_1/A_2 \times 100\%$ ),结果回收率为98%~102%,滤膜吸附作用可忽略不计。结果见表1,样品直接测定与滤膜过滤后测定峰面积回收率为98.4%~98.0%,表明滤膜对样品基本无吸附作用,即对试验结果测定无干扰。

表1 滤膜吸附试验结果

| 样品    | 峰面积     | 回收率(%) |
|-------|---------|--------|
| 未过滤   | 1 316.8 |        |
| 弃3 mL | 1 301.7 | 98.9   |
| 弃5 mL | 1 298.9 | 98.6   |
| 弃7 mL | 1 296.8 | 98.5   |

精密度试验:精密吸取上述7.84 μg/mL对照品溶液50 μL,注入高效液相色谱仪,按拟订色谱条件重复进样6次,测定峰面积,记录保留时间,结果的RSD为0.03% ( $n=6$ ),表明仪器精密度良好。

重复性试验:取C厂家硝苯地平缓释片I 6片,在4种不同溶出介质(水溶液、pH 1.2 盐酸溶液、pH 4.0 醋酸盐溶液、pH 6.8 磷酸盐溶液)中,按2.2项下方法操作,在12 h时取样,滤过,精密吸取各续滤液50 μL,注入高效液相色谱仪,测定峰面积,结果的RSD分别为1.85%,1.79%,1.59%,1.22% ( $n=6$ ),表明方法重复性良好。

稳定性试验:分别取4种溶出介质(水溶液、pH 1.2 盐酸溶液、pH 4.0 醋酸盐溶液、pH 6.8 磷酸盐溶液)下,C厂家硝苯地平缓释片I在2 h时的供试品溶液,于0,2,4,6,8,12 h时进样50 μL,测定峰面积,结果的RSD分别为1.88%,1.59%,0.39%,1.35% ( $n=6$ ),表明供试品溶液在12 h内稳定性良好。

加样回收试验:取4种溶出介质下C厂家硝苯地平缓释片I 12 h时的供试品溶液,各精密量取3 mL,共9份,置10 mL容量瓶中,分别按样品中硝苯地平含量50%,70%,100%的比例,加入上述硝苯地平对照品溶液(水溶液中分别加对照品溶液15.68 μg/mL 1 mL,19.60 μg/mL 1 mL,19.60 μg/mL 1.5 mL;pH 1.2中分别

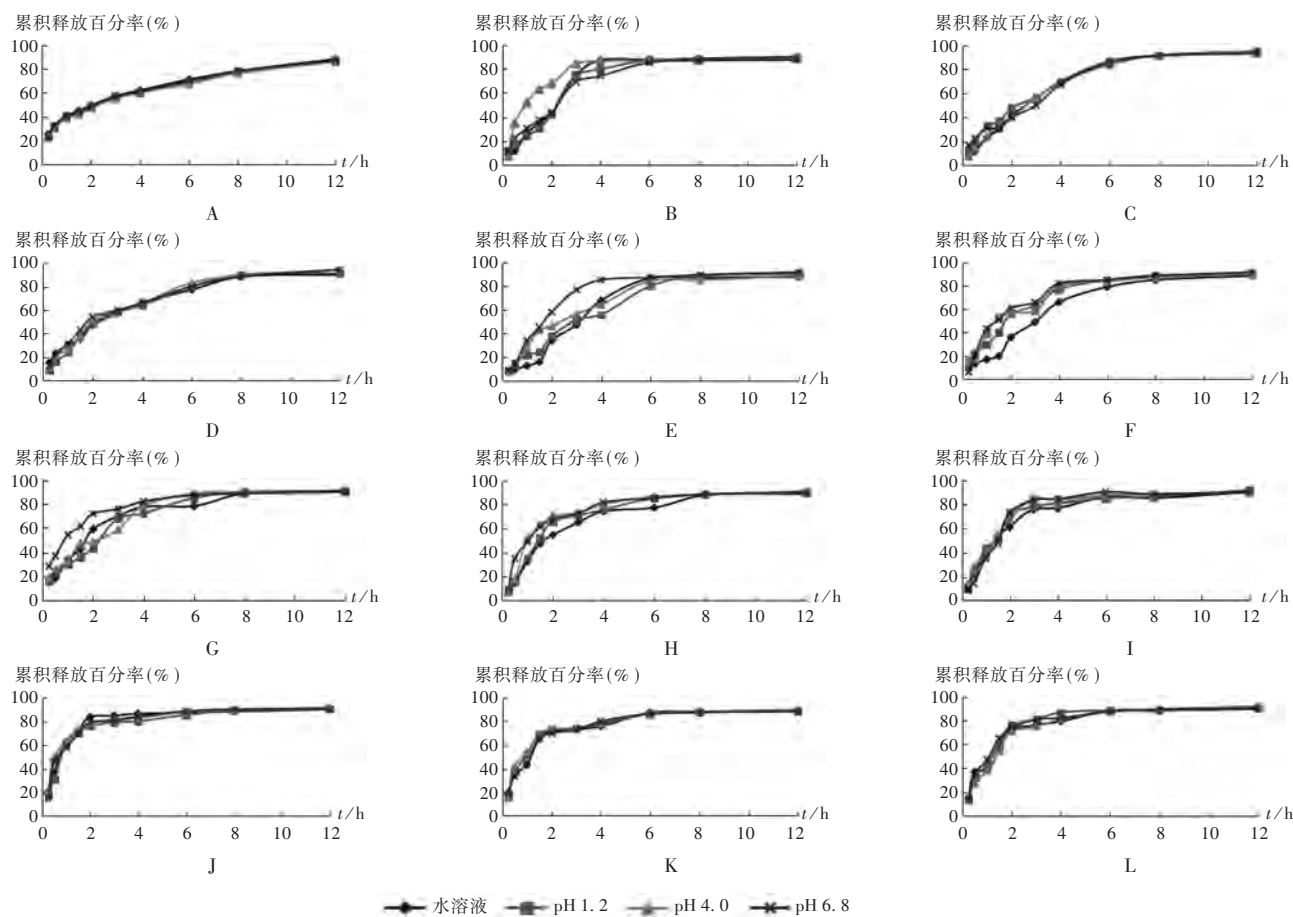
加入15.68 μg/mL 1 mL,19.60 μg/mL 1 mL,19.60 μg/mL 1.5 mL;pH 4.0中分别加入15.68 μg/mL 1 mL,19.60 μg/mL 1 mL,19.60 μg/mL 1.5 mL;pH 6.8中分别加入15.68 μg/mL 1 mL,19.60 μg/mL 1 mL,19.60 μg/mL 1.5 mL),用0.3%吐温-80稀释,摇匀定容,滤过,按拟订色谱条件进样50 μL测定,记录峰面积,计算回收率。结果见表2。

表2 加样回收试验结果 ( $n=9$ )

| 溶出介质   | 加入量(μg) | 测得量(μg) | 回收率(%) | $\bar{X}(\%)$ | RSD(%) |
|--------|---------|---------|--------|---------------|--------|
| 水溶液    | 15.68   | 15.51   | 98.92  | 99.92         | 1.92   |
|        | 15.68   | 15.74   | 100.38 |               |        |
|        | 15.68   | 15.68   | 100.00 |               |        |
|        | 19.60   | 20.14   | 102.76 |               |        |
|        | 19.60   | 19.85   | 101.28 |               |        |
|        | 19.60   | 20.04   | 102.24 |               |        |
|        | 29.40   | 28.92   | 98.37  |               |        |
|        | 29.40   | 28.62   | 97.35  |               |        |
|        | 29.40   | 28.80   | 97.96  |               |        |
| pH 1.2 | 15.68   | 15.38   | 98.09  | 99.51         | 1.71   |
|        | 15.68   | 15.73   | 100.32 |               |        |
|        | 15.68   | 15.55   | 99.17  |               |        |
|        | 19.60   | 20.30   | 103.57 |               |        |
|        | 19.60   | 19.52   | 99.59  |               |        |
|        | 19.60   | 19.41   | 99.03  |               |        |
|        | 29.40   | 28.89   | 98.27  |               |        |
|        | 29.40   | 28.83   | 98.06  |               |        |
|        | 29.40   | 29.25   | 99.49  |               |        |
| pH 4.0 | 15.68   | 15.29   | 97.51  | 99.83         | 1.73   |
|        | 15.68   | 15.58   | 99.36  |               |        |
|        | 15.68   | 15.62   | 99.62  |               |        |
|        | 19.60   | 20.14   | 102.76 |               |        |
|        | 19.60   | 20.02   | 102.14 |               |        |
|        | 19.60   | 19.72   | 100.61 |               |        |
|        | 29.40   | 28.91   | 98.33  |               |        |
|        | 29.40   | 29.04   | 98.78  |               |        |
|        | 29.40   | 29.21   | 99.35  |               |        |
| pH 6.8 | 15.68   | 15.53   | 99.04  | 100.02        | 1.69   |
|        | 15.68   | 15.24   | 97.19  |               |        |
|        | 15.68   | 15.40   | 98.21  |               |        |
|        | 19.60   | 19.91   | 101.58 |               |        |
|        | 19.60   | 19.61   | 100.05 |               |        |
|        | 19.60   | 19.74   | 100.71 |               |        |
|        | 29.40   | 29.67   | 100.92 |               |        |
|        | 29.40   | 29.35   | 99.83  |               |        |
|        | 29.40   | 30.17   | 102.62 |               |        |

## 2.5 溶出曲线测定

硝苯地平缓释片I原研药及国内11个厂家的仿制药溶出曲线结果见图1。结果,原研制剂在4种不同介



A. 硝苯地平缓释片 I 原研制剂 B. A 厂 C. B 厂 D. C 厂 E. D 厂 F. E 厂 G. F 厂 H. G 厂 I. H 厂 J. I 厂 K. J 厂 L. K 厂

图 1 原研药及 A-K 厂家仿制药在 4 种不同溶出介质中的释放曲线

质中释放速率基本一致,且缓释效果明显;国内 11 个厂家的硝苯地平缓释片 I 体外溶出曲线与原研制剂释放曲线均存在一定差异,普遍出现前 4 h 释放过快的问题,原研制剂在 2 h 时的释放量在 50% 左右,4 h 的释放量在 60% 左右,而国内仿制制剂多数在 2 h 时的释放量在 60% 以上,在 4 h 时的释放量在 80% 左右,缓释效果较差。

国内不同厂家释放曲线存在一定差异,且同一厂家的硝苯地平缓释片在 4 种不同溶出介质中释放曲线之间亦存在差异,国内除 B, C, J, K, I 厂家的仿制药在 4 种溶出介质中的释放曲线接近一致外,其他厂家的仿制药在 4 种溶出介质中的释放曲线差异较大,其中 A, D, E, F 厂家尤为明显, A 厂家在 pH 4.0 溶出介质中释放最快, D, E, F 厂家在 pH 6.8 溶出介质中释放最快。

## 2.6 释放曲线相似性比较

采用美国食品药品监督管理局(FDA)推荐的  $f_2$  相似因子比较法,  $50 \leq f_2 \leq 100$  可判定样品和参比制剂释放曲线相似,  $f_2$  越接近 100, 相似性越高;  $f_2 < 50$  时, 说明样品和参比制剂释放曲线不相似, 结果见表 3。可见, 无 1 家的国产硝苯地平缓释片 I 在 4 种溶出介质中释放曲线的  $f_2 > 50$ 。仅 C 厂家的在水溶液及 pH 6.8 溶出介质中释放曲线达到相似, 在 pH 1.2 和 pH 4.0 溶出介质

中释放曲线接近相似; A, B, D, F 厂家的在部分溶出介质中释放曲线达到相似, 其他厂家的在 4 种溶出介质中均不相似。结果表明, 国内厂家的硝苯地平缓释片 I 仿制药与原研药释放行为不一致, 存在一定差异。

表 3 原研药与 A-K 厂家仿制药释放曲线的  $f_2$  相似因子考察结果

| 生产<br>厂家 | $f_2$ 因子 |        |        |        | 结果                    | 结论  |
|----------|----------|--------|--------|--------|-----------------------|-----|
|          | 水溶液      | pH 1.2 | pH 4.0 | pH 6.8 |                       |     |
| A        | 41       | 43     | 37     | 50     | pH 6.8 相似, 其他均不相似     | 不相似 |
| B        | 44       | 50     | 45     | 49     | pH 1.2 相似, 其他均不相似     | 不相似 |
| C        | 56       | 49     | 49     | 54     | 水溶液、pH 6.8 相似, 其他均不相似 | 不相似 |
| D        | 38       | 45     | 50     | 42     | pH 4.0 相似, 其他均不相似     | 不相似 |
| E        | 41       | 49     | 47     | 45     | 4 种溶出介质中均不相似          | 不相似 |
| F        | 50       | 50     | 49     | 41     | 水溶液、pH 1.2 相似, 其他均不相似 | 不相似 |
| G        | 49       | 44     | 38     | 43     | 4 种溶出介质中均不相似          | 不相似 |
| H        | 47       | 19     | 39     | 38     | 4 种溶出介质中均不相似          | 不相似 |
| I        | 34       | 37     | 33     | 36     | 4 种溶出介质中均不相似          | 不相似 |
| J        | 44       | 40     | 38     | 43     | 4 种溶出介质中均不相似          | 不相似 |
| K        | 43       | 38     | 41     | 39     | 4 种溶出介质中均不相似          | 不相似 |

## 3 讨论

### 3.1 测定方法选择

目前, 国内没有硝苯地平缓释片 I 体外溶出曲线的标准测定方法, 依据《普通口服固体制剂溶出曲线测定

与比较指导原则》,并参照日本橙皮书,选用高效液相色谱法,考察硝苯地平缓释片 I 在水溶液、pH 1.2 盐酸溶液、pH 4.0 醋酸盐溶液、pH 6.8 磷酸盐溶液 4 种溶出介质的体外释放情况。不同的是,日本橙皮书中采用甲醇-0.01 mol/L 磷酸氢二钠溶液(11:9, V/V,用磷酸调 pH 至 6.1)为流动相,而本法采用甲醇-水体系(60:40, V/V),该流动相配制简单,且避免了盐水体系对色谱系统的堵塞。本试验中选用了吐温-80 作为溶出介质的表面活性剂,未选用《中国药典》中普遍采用的十二烷基硫酸钠,主要原因考虑到十二烷基硫酸钠对一些药物主成分检测有干扰,且采用吐温-80 作为表面活性剂,各厂家在截止时间点 12 h 的释放度均在 85% 以上,符合溶出曲线测定的要求。

依据《普通口服固体制剂溶出曲线测定与比较指导原则》,在 2 h 之前采样时间点较密集,2 h 后间隔时间 1,2,4 h 时采样,截止时间点为 12 h,最后 2 个时间点溶出量大多在 85% 以上,且差值在 5% 以内,符合溶出曲线测定要求。

本研究中选取了与原研药相似因子较接近的 C 厂家的仿制药为研究对象,对 4 种不同溶出介质中同一时间点的供试品溶液,进行了稳定性、重复性及回收率等方法学考察。结果显示,硝苯地平缓释片 I 溶出曲线测定方法准确、稳定、且仪器精密度高,该方法可为硝苯地平缓释片 I 原研药与仿制药体外溶出曲线的比较提供参考。

### 3.2 释放行为与制备工艺相关性分析

溶出曲线测定结果显示,国内大部分企业硝苯地平缓释片 I 仿制药与原研药体外释放行为不一致,普遍释放速度过快、缓释效果不好,与原研药存在一定差异。探究其原因,药物制剂的体外释放度与药物制备工艺和制剂生产过程中原料药及添加的辅料密切相关,各个厂家生产的硝苯地平缓释片 I 的制备工艺不同,添加的原辅料、处方也有差异,因此其释放行为存在较大差异,其缓释效果差异显著。

原研制剂 Adalat-L 处方中包含硝苯地平、微晶纤维素、玉米淀粉、硬脂酸镁等,其辅料均采用非缓释用辅料,缓释作用机制是利用了硝苯地平难溶性的特点,对硝苯地平原料进行微粉化处理,使其粒径呈微细分布,在溶出介质中缓慢、逐步溶解,从而达到缓释的效果,因此原研制剂在 4 种溶出介质中均匀速释放。我国企业较多采用以亲水凝胶材料如羟丙甲纤维素及羟丙纤维素等为基础制备骨架型缓释片,以生产硝苯地平缓释片<sup>[10]</sup>。在体外溶出试验时,缓释骨架可能溶散过快或崩塌,导致缓释作用降低,药物释放加快,出现突释现象。另外,

此种基质缓释系统释药速度与外部环境变量有较大关系,易受如 pH、溶出介质及搅拌速率的影响<sup>[11]</sup>,故这种制备方法所得仿制药很难做到与原研药释放行为完全一致。

国产硝苯地平缓释片 I 存在降压效果不稳,有一定不良反应<sup>[12-13]</sup>,针对此情况,想要真正实现仿制药与原研药的质量一致性,保证用药的安全性和有效性,仿制药在原辅料药的优选、处方的研制、生产工艺的改进等方面仍需更深入地研究和提升。

### 参考文献:

- [1] 刘天龙. 硝苯地平缓释片的制备及体外释放研究[J]. 临床合理用药杂志,2014,7(29):22-23.
- [2] 国家卫生计生委合理用药专家委员会,中国医师协会高血压专业委员会. 高血压合理用药指南(第2版)[J]. 中国医学前沿杂志(电子版),2017,9(7):28-126.
- [3] 国务院. 国务院关于印发国家药品安全“十二五”规划的通知[EB/OL]. (2012-01-20)[2018-12-01]. [http://www.gov.cn/jxgk/pub/govpublic/mrlm/201202/t20120213\\_64820.html](http://www.gov.cn/jxgk/pub/govpublic/mrlm/201202/t20120213_64820.html).
- [4] 国务院. 国务院关于印发“十三五”国家食品安全规划和“十三五”国家药品安全规划的通知[EB/OL]. (2017-02-14)[2018-12-01]. [http://www.gov.cn/zhengce/content/2017-02/21/content\\_5169755.html](http://www.gov.cn/zhengce/content/2017-02/21/content_5169755.html).
- [5] 谢沐风. 解读“口服固体制剂仿制药一致性评价技术手段——多条溶出曲线”[J]. 中国医药工业杂志,2013,44(4):411-414.
- [6] 林 兰,牛剑钊,许明哲,等. 国外仿制药一致性评价比较分析[J]. 中国新药杂志,2013,22(21):2470-2473.
- [7] 国家食品药品监督管理总局. 总局关于发布普通口服固体制剂参比制剂选择和确定等3个技术指导原则的通告[EB/OL]. (2016-3-18)[2018-12-01]. <http://samr.cfda.gov.cn/WS01/CL1751/147583.html>.
- [8] 中国药品生物制品检定所,中国药品检验总所. 中国药品检验标准操作规范[M]. 北京:中国医药科技出版社,2010:274-276.
- [9] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典(二部)[M]. 北京:中国医药科技出版社,2015:1287-1288.
- [10] 南京百思福医药科技有限公司. 一种硝苯地平缓释片及其制备方法:中国,10816593 A [P]. 20180622.
- [11] GAO ZM, NGO C, YE W, et al. Effects of dissolution medium pH and simulated gastrointestinal contraction on drug release from nifedipine extended-release tablets[J]. Journal of Pharmaceutical Sciences, 2018, 108(3):1189-1194.
- [12] 刘静哲. 硝苯地平缓释片与硝苯地平控释片治疗原发性高血压的效果研究[J]. 中国医药指南,2018,16(27):160-161.
- [13] 杨仲贤. 高血压患者经硝苯地平缓释片、硝苯地平控释片治疗的临床疗效评价[J]. 中外女性健康研究,2018(3):53-54.

(收稿日期:2019-03-29)