

中图分类号: R917; R971⁺.3 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2026)09-0050-06
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2026.09.011



中刻痕酒石酸唑吡坦片分割后质量及生物等效性研究*

曹泉诚^{1,2,3}, 王文苹^{2,3,4△}

(1. 鲁南制药集团股份有限公司, 山东 临沂 276006; 2. 国家手性制药工程技术研究中心, 山东 临沂 276006; 3. 药物新制剂研发山东省工程研究中心, 山东 临沂 276006; 4. 鲁南贝特制药有限公司, 山东 临沂 276006)

摘要:目的 评估中刻痕酒石酸唑吡坦片分割后的质量及生物等效性。方法 采用手掰、切片器2种分割方式分割中刻痕酒石酸唑吡坦片,测定半片重量损失、重量差异、脆碎度、含量均匀度、加速稳定性及溶出度,并建立比格犬模型分析其体内药代动力学。结果 2种分割方式分割后,参比制剂与自制制剂的重量损失均小于3.0%;重量差异均符合《化学仿制药口服片剂功能性刻痕设计和研究技术指导原则(试行)》;脆碎度均小于1.0%,符合2025年版《中国药典(四部)》通则0923片剂脆碎度检查法要求;在温度(30±2)℃、相对湿度(65±5)%条件下,分割半片在90d内的稳定性良好;体内药代动力学试验中,半片与整片的达峰时间、半衰期均无显著差异,自制制剂、参比制剂半片0~t时的血药浓度-时间曲线下面积分别为对应整片的50.66%,49.63%。结论 建立的方法可用于中刻痕酒石酸唑吡坦片分割后的质量评价,分割后的质量稳定,且体外-体内相关性均良好,可为临床分剂量给药及仿制药一致性评价提供参考。

关键词:中刻痕酒石酸唑吡坦;分剂量;体外溶出行为;体内药代动力学;生物等效性

Quality and Bioequivalence of Midline Scored Zolpidem Tartrate Tablets After Splitting

CAO Quancheng^{1,2,3}, WANG Wenping^{2,3,4△}

(1. Lunan Pharmaceutical Group Co., Ltd., Linyi, Shandong 276006, China; 2. National Engineering and Technology Research Center of Chirality Pharmaceutical, Linyi, Shandong 276006, China; 3. Shandong Engineering Research Center for New Drug Pharmaceuticals R&D, Linyi, Shandong 276006, China; 4. Lunan Better Pharmaceutical Co., Ltd., Linyi, Shandong 276006, China)

Abstract: Objective To evaluate the quality and bioequivalence of midline scored Zolpidem Tartrate Tablets after splitting. **Methods** Midline scored Zolpidem Tartrate Tablets were divided by the manual breaking or cutter, and the weight loss, weight variation, friability, content uniformity, accelerated stability, and dissolution of half-tablet were determined. A Beagle model was established to analyze the *in vivo* pharmacokinetics. **Results** After splitting by two methods, the weight loss of both the reference preparation and self-made preparation was lower than 3.0%; the weight variation complied with the *Technical Guidelines for the Design and Research of Functional Scoring in Oral Tablets of Generic Chemical Drugs (Trial Version)*; the friability was lower than 1.0%, which met the requirement of the tablet fragility test in the General Rules 0923 of the *Chinese Pharmacopoeia* (Edition 2025, Volume IV); the stability of the scored half-tablet was good within 90 d under the condition of temperature (30 ± 2) °C and relative humidity (65 ± 5) %; there were no significant differences in peak time or half-life between the half-tablet and the

*基金项目:中共山东省委人才工作领导小组泰山产业领军人才[tscx202306086]。

第一作者:曹泉诚,男,硕士研究生,工程师,研究方向为药物研发与临床监查,(电子信箱)2014quancheng@sina.com。

△通信作者:王文苹,女,硕士研究生,工程师,研究方向为药物制剂研发与注册,(电子信箱)dongfangzhengyu@163.com。

参考文献

- [1] 李晓斌,汪楠,喻明,等.恩格列净片在中国健康受试者体内的药代动力学及生物等效性研究[J].中国临床药理学杂志,2022,38(22):2741-2745.
- [2] 刘雪婧,李文龙,关皓月,等.仿制药体外渗透性研究的应用进展[J].中国新药杂志,2022,31(11):1066-1071.
- [3] 刘湾,涂亮星,杨世林,等.口服固体制剂仿制药一致性评价体内相关性研究进展[J].药物评价研究,2020,43(12):2565-2570.
- [4] 沈青青,江振洲,张陆勇,等.药物肠道渗透性预测模型研究进展[J].药学学报,2018,53(5):727-734.
- [5] FLISZER KA, HILL BT, FOSTER N. Predicting Human Drug Pharmacokinetics from *in Vitro* Permeability Using an Absorption-disposition Model[J]. J Pharm Sci, 2007, 96(8):2161-2170.
- [6] AVDEEF A, BENDELS S, DI L, et al. PAMPA - critical factors for better predictions of absorption [J]. J Pharm Sci, 2007, 96(11):2893-2909.
- [7] AVDEEF A. The rise of PAMPA [J]. Expert Opin Drug Metab Toxicol, 2005, 1(2):325-342.
- [8] 张丹丹,王松,李玉杰,等.基于平行人工膜渗透性分析法初步预测盐酸吡格列酮制剂生物等效性[J].食品与药品, 2022, 24(3):227-233.
- [9] 王琳,吴斌,王铁松,等.基于溶解性、渗透性分析技术的左炔诺孕酮生物药剂学分类及制剂的渗透速率研究[J].药物分析杂志, 2020, 40(1):104-110.
- [10] LENNERNAS H. Intestinal Permeability and its Relevance for Absorption and Elimination [J]. Xenobiotica, 2007, 37(10/11): 1015-1051.

(收稿日期:2025-05-23;修回日期:2026-01-02)

whole tablet in the *in vivo* pharmacokinetic test; the area under the plasma concentration - time curve (AUC) from 0 to *t* for the half - tablet of the self - made and the reference preparations were 50.66% and 49.63% of the corresponding whole tablet, respectively. **Conclusion** The established method can be used for the quality evaluation of midline scored Zolpidem Tartrate Tablets after splitting. The quality of the splitting tablet is stable, and both *in vitro* - *in vivo* correlation and bioequivalence are good, which can provide a reference for clinical split - dose administration and the bioequivalence evaluation of generic drugs.

Key words: midline scored Zolpidem Tartrate Tablets; *in vitro* dissolution behaviour; *in vivo* pharmacokinetics; bioequivalence

可分割刻痕片是指带有一道或多道刻痕的片剂制剂。作为个体化给药的重要载体,其形状、大小、厚薄、曲率及刻痕线的形状、深度均可影响分割剂量的准确性^[1]。在实际应用中,刻痕片面临诸多挑战,分割操作的难易程度直接影响患者的用药依从性^[2];分割过程中产生的粉末或碎片可能导致药量损失,影响剂量的准确性^[3];分割后剂量不均匀可能影响治疗效果,并增加药品不良反应(ADR)的发生风险^[4],从而对患者的用药安全性和便利性产生负面影响^[5]。功能性刻痕的设计与评价已受到国际药品监管机构的广泛关注,美国食品和药物管理局(FDA)、欧洲药品管理局(EMA)及世界卫生组织(WHO)均已发布相关技术指南,为刻痕片的质量研究提供了规范性指导^[6]。我国国家药品监督管理局(NMPA)药品审评中心于2019年7月4日发布《仿制口服片剂功能性刻痕设计和研究的一般要求》^[7],并于2020年10月22日进一步发布《化学仿制口服片剂功能性刻痕设计和研究技术指导原则(试行)》^[8](以下简称《指导原则(试行)》),明确规定仿制制剂的功能性刻痕应与参比制剂一致,并要求对分割后的质量稳定性进行系统验证。酒石酸唑吡坦片是一种临床常用的非苯二氮䓬类镇静催眠药,通过选择性作用于 γ -氨基丁酸受体A上的 α_1 亚基,发挥强效催眠、镇静作用^[9-11],显著改善睡眠质量和生活质量^[12]。该药因其半衰期短、后遗效应小、疗效确切、ADR发生率较低、无明显停药及戒断反应等优势,广泛应用于临床。作为短效镇静催眠药,酒石酸唑吡坦的疗效呈剂量依赖性,需根据患者的肝、肾功能调整剂量。但现行生物等效性研究仅针对整片给药,缺乏对分割后半片的系统研究。故本研究中以比格犬为动物模型,采用手掰与切片器2种分割方式^[13-14],系统评价了酒石酸唑吡坦自制刻痕片与参比制剂的分割质量属性,建立了涵盖分割后的重量损失、重量差异、脆碎度、含量均匀度、有关物质、使用中的稳定性、溶出行为及体内药代动力学(PK)特征的全维度评价体系,为刻痕片的质量控制提供科学依据。现报道如下。

1 仪器、试药与动物

1.1 仪器

Waters e2695 - 2489型高效液相色谱(HPLC)系统(配有2489型紫外检测器),Waters e2695 - 2475型

HPLC系统(配有2475型荧光检测器),均购自美国Waters公司;FADT - 1200RC型溶出度仪(上海富科思分析仪器有限公司);CS - 2A型脆碎度仪(美国Logan公司);XS105DU型电子天平(瑞士Mettler Toledo公司,精度为0.01 mg);159316型切片器(美国Walgreens公司);CJ - 100S型超声波清洗机(深圳市超洁科技实业有限公司,功率为1 000 W,频率为40 kHz);Vortex dancer IIS型旋涡振荡器(莱普特科学仪器有限公司)。

1.2 试药

酒石酸唑吡坦片(自制制剂,鲁南制药集团有限公司,批号为002210401,规格为每片10 mg);酒石酸唑吡坦片参比制剂(法国Sanofi - Aventis公司,批号为CT093,规格为每片10 mg);酒石酸唑吡坦对照品(中国食品药品检定研究院,批号为171258 - 201602,含量为97.2%);唑吡坦酸对照品(批号为55815,含量为99.9%),唑吡坦 - 3 - 甲醛对照品(批号为25670,含量为99.9%),均购自英国LGC公司。

1.3 动物

基于交叉设计生物等效性研究,设定显著性水平(α)为0.05,检验效能($1 - \beta$)为0.8。根据预试验,观测指标的受试者内变异系数(Intra - CV)为25%,目标生物等效性区间设定为80% ~ 125%。采用交叉设计样本量估算公式,估算所需最小理论样本量为12只比格犬。考虑可能的试验脱落,最终纳入16只比格犬。16只健康比格犬的平均体质量为(7.6 ± 0.8) kg,雌雄各半,由北京玛斯生物技术有限公司提供,实验动物生产许可证编号为SCXK(京)2019 - 0006。所有动物饲养于温度(25 ± 2)°C、相对湿度45% ~ 65%、12 h / 12 h明暗交替的条件下,自由进食、饮水,适应性饲养1周。

2 方法与结果

2.1 质量评价

2.1.1 外观

考察自制制剂与参比制剂外观性状,两者均为白色薄膜衣片,均有中刻痕,外观形态、尺寸均相近。

2.1.2 重量差异与损失

重量差异:分别随机抽取自制制剂与参比制剂各30片,分别采用手掰、切片器2种分割方式沿中刻痕进行分割,每片取分割后的其中1个半片,精密称定质量(另1个半片弃用),并计算每种分割方式下1个半片的

平均质量。根据《指导原则(试行)》要求,分割后半片质量相当于该半片所属制剂组及分割方式下平均质量的偏差比例超出85%~115%的半片数量不得超过1片,且所有半片均不得超出75%~125%。结果显示,2种分割方式下,自制制剂与参比制剂的半片质量均在规定范围内,符合要求。详见表1。

表1 重量差异测定结果(mg, n = 30)

制剂类型	手掰			切片器		
	最大半片质量	最小半片质量	\bar{X}	最大半片质量	最小半片质量	\bar{X}
自制制剂	66.75	58.40	62.02	65.18	57.80	61.95
参比制剂	65.67	57.15	61.71	65.51	55.29	61.44

表2 重量损失测定结果($\bar{X} \pm s$, n = 15)

制剂类型	手掰				切片器			
	W(mg)	W ₁ (mg)	W ₂ (mg)	重量损失(%)	W(mg)	W ₁ (mg)	W ₂ (mg)	重量损失(%)
自制制剂(50 N)	124.1 ± 1.7	61.0 ± 5.2	62.1 ± 5.3	0.81 ± 0.41	122.7 ± 1.7	60.3 ± 4.5	61.6 ± 4.9	0.65 ± 0.36
自制制剂(80 N)	125.0 ± 1.8	61.3 ± 4.9	62.6 ± 4.8	0.88 ± 0.32	124.1 ± 2.0	61.2 ± 5.1	62.0 ± 4.4	0.73 ± 0.55
参比制剂	123.2 ± 1.5	60.3 ± 4.7	61.7 ± 4.5	0.97 ± 0.10	125.5 ± 1.3	61.9 ± 4.0	62.3 ± 3.9	1.04 ± 0.26

密称定质量,将其置脆碎度仪中以25 r/min的转速转动4 min,取出,再清除粉末并称定质量,计算减失的质量。结果显示,2种分割方式下,参比制剂与自制制剂的脆碎度均小于1.0%,符合2025年版《中国药典(四部)》通则0923 片剂脆碎度检查法^[16]¹³¹要求,均小于1%。详见表3。

表3 脆碎度测定结果

制剂类型	手掰			切片器		
	初始质量(g)	结束时质量(g)	脆碎度(%)	初始质量(g)	结束时质量(g)	脆碎度(%)
自制制剂(50 N)	6.550	6.510	0.61	6.600	6.572	0.42
自制制剂(80 N)	6.661	6.619	0.63	6.777	6.745	0.47
参比制剂	6.650	6.617	0.50	6.501	6.475	0.40

2.1.4 酒石酸唑吡坦含量与含量均匀度

1) 色谱条件^[15]。色谱柱: Waters Nova - Pak C₁₈柱(150 mm × 3.9 mm, 4 μm); 流动相: 0.05 mol/L磷酸溶液(用三乙胺调pH至5.5) - 乙腈 - 甲醇(59:18:23, V/V/V); 流速: 1.0 mL/min; 柱温: 25 °C; 检测波长: 254 nm; 进样量: 20 μL。

2) 溶液制备。取10个半片,分别置100 mL容量瓶

重量损失: 随机抽取参比制剂15片(不区分硬度),另抽取在拟订硬度范围上限(80 N)与下限(50 N)的自制制剂各15片,分别精密称定整片质量(W),采用手掰、切片器2种分割方式沿刻痕进行分割,弃碎屑,称定分割后2个半片的质量(W₁, W₂),计算质量损失。质量损失 = [W - (W₁ + W₂)] / W × 100%。要求质量损失不超过3.0%。结果显示,2种分割方式下,参比制剂与自制制剂的重量损失均小于3.0%。详见表2。

2.1.3 脆碎度

随机称取参比制剂(不区分硬度)及自制制剂在拟订硬度范围上限(80 N)及下限(50 N)处分割后的半片,每份约6.5 g,用吹风机清除片剂表面脱落的粉末后,精

中,加0.1 mol/L盐酸溶液适量,超声处理(功率为600 W,频率为40 kHz)10 min,冷却,用0.1 mol/L盐酸溶液定容并摇匀,用0.45 μm聚偏二氟乙烯(PVDF)膜过滤,取续滤液,即得供试品溶液。取酒石酸唑吡坦对照品适量,精密称定,用0.1 mol/L盐酸溶液制成每1 mL含酒石酸唑吡坦10 μg的对照品溶液。

3) 样品含量与含量均匀度测定。以10个半片的平均含量作为样品含量测定结果。取自制制剂适量,分别采用手掰、切片器2种分割方式沿刻痕进行分割,分别随机取10个半片,按拟订试验条件进样测定,按外标法计算含量,并计算含量均匀度。结果显示,手掰组的平均含量为99.46%,切片器组的平均含量为99.88%。2种分割方式所得半片的含量均匀度(A + 2.2 S)均小于15.0,符合2025年版《中国药典(四部)》通则0941 含量均匀度检查法^[16]¹³⁷项下要求,表明本品可被准确、均匀地分割。详见表4。

2.1.5 有关物质检测

1) 色谱条件。色谱柱: Waters Nova - Pak C₁₈柱(150 mm × 3.9 mm, 4 μm); 流动相: 0.05 mol/L磷酸溶液(A,用三乙胺调pH至6.0) - 乙腈(B) - 甲醇(C),梯

表4 含量与含量均匀度测定结果

切割方式	含量(%)										\bar{X} (%)	A	S	A + 2.2 S
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10				
手掰	98.31	97.86	98.11	103.43	97.28	102.77	101.64	98.16	99.72	97.35	99.46	0.54	2.31	5.62
切片器	100.58	98.61	101.49	101.79	100.05	101.26	98.36	94.23	102.24	100.20	99.88	0.12	2.36	5.31

度洗脱(0~35 min时 76%A → 48%A, 14%B → 16%B; 35~37 min时 48%A, 16%B; 37~38 min时 48%A → 76%A, 16%B → 14%B; 38~42 min时 76%A, 14%B); 流速:1.0 mL/min;柱温:25℃;检测波长:254 nm;进样量:20 μL。

2)溶液制备:取样品适量,研细,精密称定,加溶剂[0.05 mol/L磷酸溶液(用三乙胺调pH至6.0)-乙腈-甲醇(75:15:10, V/V/V)]适量,超声处理(功率为600 W,频率为40 kHz)10 min,冷却,用溶剂稀释成每1 mL含酒石酸唑吡坦0.5 mg的溶液,离心(转速为3 500 r/min)10 min,取上清液,即得供试品溶液。精密吸取供试品溶液适量,用溶剂定量稀释成每1 mL约含酒石酸唑吡坦1 μg的自身对照溶液。

有关物质:取供试品溶液和自身对照溶液各适量,按拟订试验条件进样测定,计算唑吡坦酸、唑吡坦-3-甲醛、最大单杂的含量及杂质总量。结果见表5。

表5 有关物质测定结果(%)

Tab. 5 Determination results of the relevant substances (%)

项目	限度要求	自制制剂	参比制剂
唑吡坦酸	≤ 0.1	0.010	0.012
唑吡坦-3-甲醛	≤ 0.1	0.012	0.015
最大单杂	≤ 0.2	0.034	0.030
杂质总量	≤ 0.5	0.048	0.050

2.1.6 溶出度与溶出曲线

溶出度:参照2025年版《中国药典(四部)》通则0931 溶出度与释放度测定法^[16]规定,采用浆法进行溶出度测定,溶出条件设置如下。转速为50 r/min,溶出介质为1 000 mL 0.1 mol/L盐酸溶液,取样时间为30 min。样品经0.45 μm PVDF滤膜过滤,取续滤液,采用紫外-可见分光光度法于294 nm波长处测定吸光度,计算溶出度。结果自制制剂整片组、手掰组、切片器组的溶出度分别为100.51%, 100.48%, 100.45%,参比制剂整片组、手掰组、切片器组的溶出度分别为100.07%, 100.04%, 100.03%,表明分割操作未对制剂的溶出度产生显著影响。

溶出曲线:参照《普通口服固体制剂溶出曲线测定与比较指导原则》,分别考察整片与半片在4种溶出介质(pH 1.2盐酸溶液、pH 4.5醋酸盐缓冲液、pH 6.8磷酸盐缓冲液、水)中的溶出曲线。按溶出度测定方法,分别于5, 10, 15, 20, 30 min时取样,测定各个时间点的溶出度,绘制溶出曲线。结果自制制剂与参比制剂的整片和半片在15 min内的溶出度均超过85%,表明分割操作未对制剂的溶出行为产生显著影响。详见图1。

2.1.7 稳定性考察

取参比制剂与自制制剂各半片,于温度(30 ± 2)℃、相对湿度(65 ± 5)%条件下放置90 d,分别于0, 90 d时考察其性状、有关物质、溶出度与含量。结果放置90 d内,经手掰、切片器分割后的自制制剂与参比制剂各项

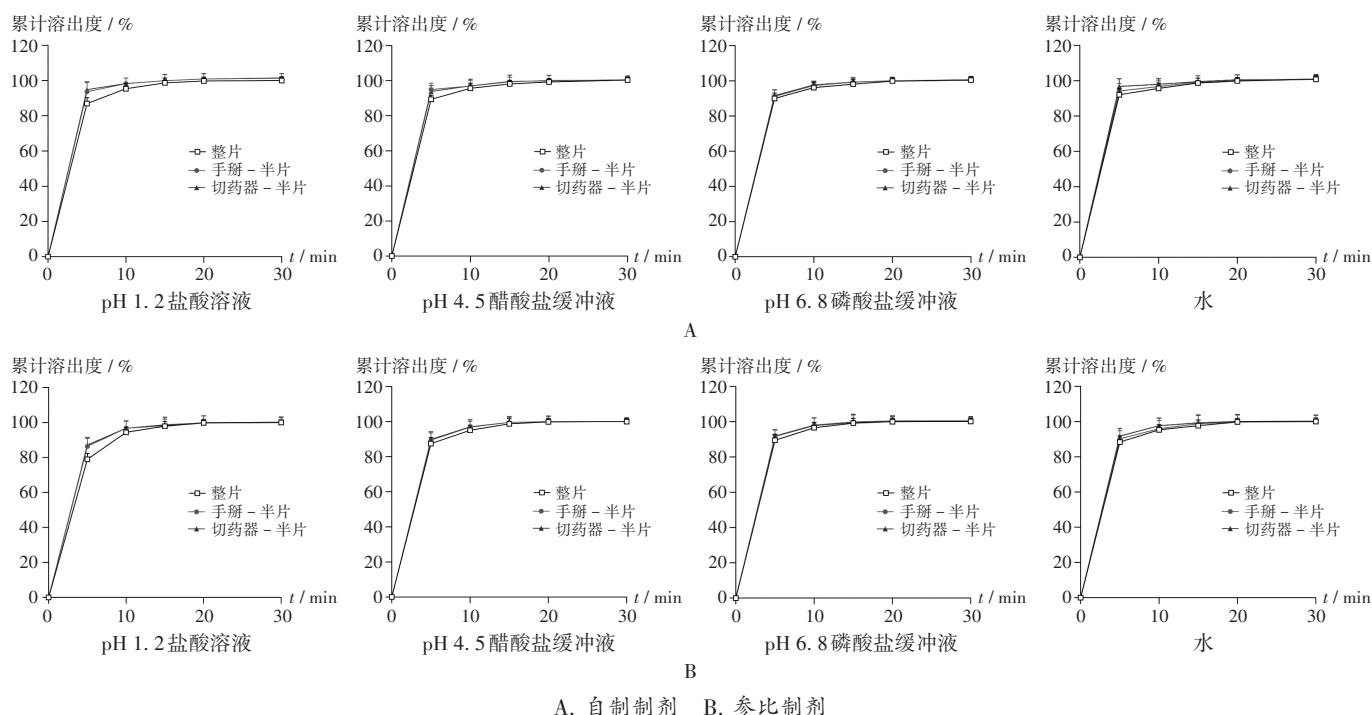


图1 自制制剂与参比制剂整片与半片在4种溶出介质中的溶出曲线(n = 12)

A. self-made preparation B. Reference preparation

Fig. 1 Dissolution profiles of the whole tablet and half tablet of the self-made and reference preparations in four dissolution media (n = 12)

表6 加速稳定性考察结果

Tab. 6 Results of the accelerated stability test

项目	限度要求	自制制剂			参比制剂		
		0 d	手掰 - 90 d	切片器 - 90 d	0 d	手掰 - 90 d	切片器 - 90 d
性状	薄膜衣片, 除去包衣后显白色或类白色	符合要求	符合要求	符合要求	符合要求	符合要求	符合要求
有关物质							
唑吡坦酸(%)	≤ 0.1	0.010	0.011	0.011	0.012	0.014	0.014
唑吡坦-3-甲醛(%)	≤ 0.1	0.012	0.014	0.013	0.015	0.019	0.019
最大单杂(%)	≤ 0.2	0.034	0.038	0.037	0.030	0.039	0.034
杂质总量(%)	≤ 0.5	0.048	0.055	0.053	0.050	0.060	0.056
溶出度(%)	≥ 80	100.51	99.82	99.68	100.07	99.54	99.22
含量(%)	90.0~110.0	100.98	100.33	100.51	100.70	100.15	100.37

指标均符合要求,表明分割后半片放置 90 d 内的质量稳定。详见表6。

2.2 体内 PK 研究

分组与给药:采用单剂量、四周期交叉给药方案。将 16 只健康比格犬随机分为 A 组、B 组、C 组、D 组,每组 4 只,实验前禁食 12 h、不禁饮,给药后 4 h 恢复进食,相邻周期设置 1 周洗脱期。给药方案见表 7。

表7 4组比格犬给药方案

Tab. 7 Dosing regimens for Beagles in four groups

组别	周期1	周期2	周期3	周期4
A 组	自制制剂整片	参比制剂整片	自制制剂半片	参比制剂半片
B 组	参比制剂整片	自制制剂半片	参比制剂半片	自制制剂整片
C 组	自制制剂半片	参比制剂半片	自制制剂整片	参比制剂整片
D 组	参比制剂半片	自制制剂整片	参比制剂整片	自制制剂半片

血样采集与前处理:分别取给药前与给药后 0.25, 0.50, 0.75, 1.00, 1.25, 1.50, 1.75, 2.00, 2.50, 3.00, 4.00, 6.00, 8.00, 12.00 h 时比格犬前肢静脉全血各 2 mL,置预冷肝素钠抗凝管中,离心(温度为 4 °C,转速为 3 500 r/min) 10 min,取血浆, - 60 °C 保存。取血浆 0.2 mL,加甲醇 0.75 mL 进行蛋白沉淀涡旋振荡(转速为 2 500 r/min) 1 min,离心(温度为 4 °C,转速为 15 000 r/min) 10 min,取上清液,0.45 μm PVDF 膜过滤,即得。

色谱条件^[15]:色谱柱为 Waters Symmetry C₁₈ 柱(150 mm × 4.6 mm, 5 μm);流动相为 30 mmol/L 磷酸二氢钾溶液(pH 为 6.0) - 甲醇(35:65, V/V);流速为

1.0 mL/min;柱温为 30 °C;激发波长为 254 nm;发射波长为 390 nm;进样量为 20 μL。

PK 参数:自制制剂与参比制剂整片及半片的平均血药浓度 - 时间曲线见图 2。采用 DAS 2.0 药代动力学软件中的非房室模型对不同时间点的血药浓度数据进行分析,主要 PK 参数见表 8。采用 SPSS 19.0 统计学软件对自制制剂与参比制剂的整片及半片口服给药后的 PK 参数分别进行配对 *t* 检验。结果显示,与整片比较,自制制剂与参比制剂的达峰时间(t_{max})和半衰期($t_{1/2}$)均无统计学差异($t = 1.10, P = 0.28; t = 1.01, P = 0.32$);与半片比较,自制制剂和参比制剂的 t_{max} 和 $t_{1/2}$ 均无统计学差异($t = 1.18, P = 0.25; t = 0.98, P = 0.33$),表明 2 种制剂在体内的释药速率及消除特征均无明显差异。此外,自制制剂、参比制剂半片 0 ~ *t* 时的血药浓度 - 时间曲线下面积($AUC_{0 \rightarrow t}$)分别为对应整片的 50.66%, 49.63%,提示半片给药的暴露量与整片剂量呈比例关系。详见表 8。

3 讨论

刻痕片作为一种特殊设计的口服固体制剂,其核心价值在于其剂量灵活性,尤其适用于需个体化给药的临床应用场景。酒石酸唑吡坦片作为短效镇静催眠药物,其剂量需根据患者的年龄、肝功能、肾功能等进行精确调整。本研究结果显示,沿酒石酸唑吡坦片刻痕手掰或切片器分割后,其重量损失、重量差异、含量均匀度、脆碎度等关键质量属性均符合要求。同时,其分割后部分在温度

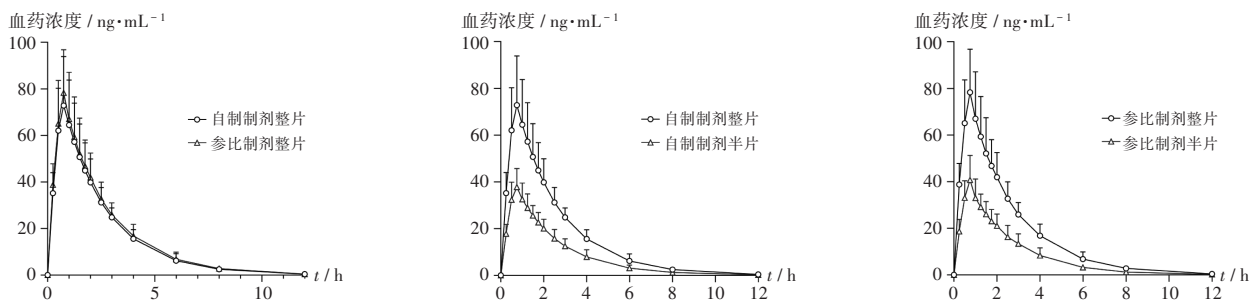


图2 自制制剂与参比制剂口服给药后的平均血药浓度 - 时间曲线($n = 16$)

Fig. 2 Average drug plasma concentration - time curve after oral administration of the self - made and reference preparations ($n = 16$)

表8 自制制剂和参比制剂整片及半片给药后的药代动力学参数($\bar{X} \pm s, n = 16$)

Tab. 8 Pharmacokinetic parameters of the whole and half - tablet of the self - made and the reference preparations ($\bar{X} \pm s, n = 16$)

参数	$AUC_{0 \rightarrow t_1}$ [(ng/mL)·h]	$AUC_{0 \rightarrow \infty}$ [(ng/mL)·h]	t_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	$t_{1/2}$ (h)
自制制剂 整片	190.44±48.86	190.96±27.11	0.75±0.09	72.87±4.64	1.50±0.06
半片	96.48±26.77	96.88±25.59	0.74±0.05	37.80±4.51	1.49±0.06
参比制剂 整片	201.35±47.25	202.22±46.66	0.75±0.07	78.32±3.99	1.50±0.04
半片	99.94±27.17	100.37±25.94	0.74±0.05	40.75±4.30	1.48±0.09

注: AUC 为血药浓度 - 时间曲线下面积, t_{max} 为达峰时间, C_{max} 为达峰浓度, $t_{1/2}$ 为半衰期。

Note: AUC refers to the area under the plasma concentration - time curve; t_{max} refers to the peak time; C_{max} refers to the peak concentration; $t_{1/2}$ refers to the half - life.

(30 ± 2)°C、相对湿度(65 ± 5)%条件下稳定性良好。

自制制剂与参比制剂在关键质量属性上高度一致,且在以下方面具有优势。1)分割性能更优。自制制剂(0.65%~0.88%)在手掰和切片器分割中的重量损失明显低于参比制剂(0.97%~1.04%),自制制剂(52.62~71.30 mg)重量差异范围与参比制剂(52.19~70.96 mg)基本相当。2)稳定性更好。在90 d加速稳定性试验中,自制制剂唑吡坦酸、唑吡坦-3-甲醛、最大单杂、杂质总量增幅均低于参比制剂,表明自制制剂更稳定,长期贮存质量更有保障。3)体外溶出行为批内差异更小。自制制剂整片、手掰和切片器分割后的半片批内溶出差异均小于参比制剂,表明其生产工艺的均一性更佳,能提供更稳定的药物释放特性。

在体外溶出试验中,整片与半片在不同溶剂(pH 1.2 盐酸溶液、pH 4.5 醋酸盐缓冲液、pH 6.8 磷酸盐缓冲液、水)中15 min时的溶出度均大于85%,表明分割操作未改变药物释放特性。进一步通过比格犬体内PK研究发现,半片的 AUC 约为整片的50%,表明分割后半片的药物暴露量与整片呈良好的比例关系,与文献[17]的研究结论一致。

综上所述,本研究中建立了“体外分割性能 - 加速稳定性 - 体内剂量比例性”的酒石酸唑吡坦刻痕片的综合评价体系,可用于刻痕片的质量控制,并通过PK研究证实,酒石酸唑吡坦片分割后的药物暴露量与制剂呈良好的比例关系,为临床剂量调整提供了可靠的药学依据。本研究仍存在局限性,如未考察极端湿度条件对分割片引湿性及稳定性的影响。后续研究将结合人用药品注册技术要求国际协调会(ICH)稳定性指南,开展高湿条件下的稳定性测试,并通过临床试验验证刻痕片的有效性、安全性,重点监测分割操作对血药浓度波动及ADR发生率的影响。

参考文献

- [1] JACQUES ER, ALEXANDRIDIS P. Tablet scoring: current practice, fundamentals, and knowledge gaps [J]. Appl Sci, 2019,9(15):3066.
- [2] 付清爽,姚旭,周玲玲,等. 对乙酰氨基酚片使用期间稳定性及刻痕分割能力质量评价[J]. 药学研究,2025,44(2):141-144.
- [3] ZHAI DD, LIU JJ, WANG FL, et al. Statistics and accuracy analysis of oral tablet splitting in hospitalized patients in a 3A grade hospital[J]. Anhui Med Pharm J,2023,27(8):1688-1692.
- [4] 于璐,王国华,王晓玲,等. 探索建立药品分剂量调剂服务相关补偿机制研究:以儿童用药为例[J]. 价格理论与实践,2024(12):102-108.
- [5] 保敏敏,吕蓓蓓,魏文芝,等. 奥卡西平半片制剂的往复筒溶出方法研究及分剂量评价[J]. 中国现代应用药学,2023,40(15):2117-2123.
- [6] 丁盛,王兵,茅为,等. 盐酸特拉唑嗪刻痕片分剂量药理学评价[J]. 广东化工,2023,50(3):193-195.
- [7] 国家药品监督管理局药品审评中心. 关于公开征求《仿制口服片剂功能性刻痕设计和研究的一般要求》意见的通知[EB/OL]. [2019-07-04](2026-01-27). <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/b67dedcf316febb39237c77cd26a2d>.
- [8] 国家药品监督管理局药品审评中心. 化学仿制药口服片剂功能性刻痕设计和研究技术指导原则(试行)[A/OL]. [2020-10-22](2026-01-27). <https://www.cde.org.cn/zdlyz/domesticinfo?page?zdyzIdCODE=a0c145f8cb4b57aecc2aa26c914a161b>.
- [9] FANG HY, CHEN LX. Rationality analysis of clinical medication of zolpidem tartrate in elderly patients [J]. Pract Pharm Clin Rem,2022,25(8):733-739.
- [10] YOON S, JEONG S, JUNG E, et al. Effect of CYP3A4 metabolism on sex differences in the pharmacokinetics and pharmacodynamics of zolpidem [J]. Sci Rep,2021,11(1):19150.
- [11] 董孟龙,林志烽,范孟孟,等. 非苯二氮革类药物治疗失眠共病睡眠呼吸暂停的临床效果评价研究新进展[J]. 中国全科医学,2024,27(35):4388-4396.
- [12] 梁欢欢,许琳,俞纲,等. 唑吡坦对低压低氧致失眠模型小鼠的镇静催眠作用[J]. 中国药理学与毒理学杂志,2024,38(2):81-88.
- [13] 尹山,姜孟寅,阮舒恬,等. 坎地沙坦酯片沿刻痕分割后的药学质量评价[J]. 中国医药工业杂志,2021,52(3):359-363.
- [14] 肖艳,高永坚,梁标志,等. 对乙酰氨基酚片沿刻痕分割后的药学质量评价[J]. 海峡药学,2023,35(1):47-50.
- [15] 苗彩云,陈江飞,朱素燕,等. HPLC-荧光法测定大鼠微量血浆中酒石酸唑吡坦的含量[J]. 中国药房,2016,27(4):468-470.
- [16] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典(四部)[M]. 北京:中国医药科技出版社,2025.
- [17] 寻明金,郭辉,冯中,等. 单硝酸异山梨酯缓释片分割后的体内外评价[J]. 中南药学,2022,20(11):2501-2505.

(收稿日期:2025-03-31;修回日期:2026-02-17)