

硝苯地平控释片体内外相关性溶出方法研究

赵国湖, 骆雪君, 彭俊清, 赵周明*, 郭晓迪, 邵建华, 章正赞(浙江华海药业股份有限公司, 浙江 临海 317000)

摘要: 目的 开发相应的能区分和反映参比制剂与自研制剂之间释放差异的溶出方法, 使自研制剂与参比制剂体外释放达到最大程度的匹配, 从而为生物等效性试验提供体内外更具相关性的研究。方法 采用美国药典(USP)溶出 2 法(桨法)作为质量控制方法; 另采用流池法作为溶出区分性方法, 评估不同实验参数下的溶出结果。结果 优化并确立方法为开环系统, 流速 $3.0 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$, 加 1/2 勺玻璃珠。该方法可以有效区分处方和生产工艺变化对产品溶出的影响。以此法为基础所得到的体外溶出速率和溶出度与体内药动学研究结果一致。结论 本研究所开发的流池法适合作为硝苯地平控释片的溶出区分性方法, 并具备一定的体内体外相关性。

关键词: 流池法; 难溶性药物; 溶出; 区分性; 体内外相关

中图分类号: R944 文献标志码: B 文章编号: 1007-7693(2022)22-2945-07

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2022.22.007

引用本文: 赵国湖, 骆雪君, 彭俊清, 等. 硝苯地平控释片体内外相关性溶出方法研究[J]. 中国现代应用药学, 2022, 39(22): 2945-2951.

Study on Correlation Dissolution Method of Nifedipine Controlled-release Tablets *In Vitro* and *In Vivo*

ZHAO Guohu, LUO Xuejun, PEGN Junqing, ZHAO Zhouming*, GUO Xiaodi, SHAO Jianhua, ZHANG Zhengzan(Zhejiang Huahai Pharmaceutical Co., Ltd., Linhai 317000, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To develop corresponding dissolution methods that can distinguish and reflect the release difference between the reference preparation and the self-developed preparation, so as to maximize the matching of the *in vitro* release of the self-developed preparation and the reference preparation, thus to provide more relevant research *in vivo* and *in vitro* for bioequivalence test **METHODS** USP(United States Pharmacopocia) dissolution method 2(paddle method) was used as the quality control method; In addition, the flow cell method was used as the dissolution differentiation method to evaluate the dissolution results under different experimental parameters. **RESULTS** the method was determined as an open-loop system with a flow rate of $3.0 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$ and 1/2 spoon of glass beads. This method could effectively distinguish the influence of prescription and production process changes on product dissolution. The dissolution rate and dissolution rate obtained based on this method were consistent with the results of pharmacokinetics study *in vivo*. **CONCLUSION** The established flow-through cell method is suitable for discriminatory testing of the nifedipine controlled-release tablets.

KEYWORDS: flow through cell; poorly soluble drug; dissolution; discriminatory; *in vitro* and *in vivo* correlation

硝苯地平是第一代二氢吡啶类钙离子拮抗剂, 目前在临床上用于治疗高血压、心绞痛等心血管疾病。普通的硝苯地平口服制剂半衰期短, 不仅需要患者多次服用, 且在降低血压的同时会引起心率变化, 不适用于心功能不全的患者^[1-2]。原研制剂德国拜耳医药研发的硝苯地平控释片(拜新同®, Adalat®)采用膜调控式的推拉渗透泵原理^[3], 其优点在于使药物在 16~18 h 内近乎恒速释放, 血药浓度平稳维持 >24 h, 并且可降低由血药浓度过高引起的不良反应。为保证自研制剂与原研药物的生物等效性, 需建立能反映自研制剂与参比制剂溶出差异, 且溶出结果应与药动学研究结果一

致的溶出方法。参考目前美国药典(USP)对硝苯地平缓释片收载的 13 种溶出方法^[4], 包含转篮法(Apparatus 1)、桨法(Apparatus 2)、往复筒法(Apparatus 3)和往复支架法(Apparatus 7), 笔者根据 USP 中的桨法, 前期对自研制剂进行研究评估, 结果显示溶出曲线与参比制剂相比溶出相似因子(f_2)均 >80, 自研制剂与参比制剂无明显差异($f_2 > 50$)^[5], 该方法测定结果与药动学研究结果不符, 与体内无相关性, 不能区分自研制剂与参比差异。

在对硝苯地平控释片前期研究中发现桨法中硝苯地平的溶出不受 pH 值的影响。通过查阅文

基金项目: 浙江省领军型创新创业团队建设(2019R01009)

作者简介: 赵国湖, 女, 工程师 E-mail: 1421729281@qq.com

*通信作者: 赵周明, 男, 博士 E-mail: zhaozhouming@huahai pharm.com

献[6-7], 得知胃肠道 pH 值和胃肠蠕动对硝苯地平控释片的溶出均无影响。何清等^[8]对硝苯地平控释片的研究表明, 硝苯地平具有高渗透性, 肠道通透性对硝苯地平血药浓度的影响不大, 而溶出速率和小肠迁移时间是影响硝苯地平体内吸收的关键。因此本实验选择与小肠环境相近的 pH 6.8 枸橼酸-磷酸盐缓冲液作为考察介质, 在方法研究方面分两部分进行, 其一是基于质控方法, 对浆法溶出方法进行优化, 增强方法区分性; 其二是根据制剂药物性质和实验室条件等方面综合考虑, 选择适合于缓控释制剂溶出检测的流池法进行方法开发。

1 仪器与试剂

CE7 Smart 溶出仪(SOTAX); 708-DS/ 850-DS 溶出仪(美国 Agilent 科技公司); e2695/2489 UV 高效液相色谱仪(Waters)。

原料药: 硝苯地平(Dipharma, 批号: 1809205); 参比制剂: 硝苯地平控释片(Adalat[®], 德国拜耳, 批号: BJ42466; 规格: 30 mg); 自研制剂均为浙江华海药业股份有限公司自行开发制剂; 甲醇(色谱纯, Sigma-Aldrich); 乙腈(色谱纯, Sigma-Aldrich); 十二烷基硫酸钠(SDS, 色谱纯, Acros); 磷酸氢二钠(分析纯, 西陇科学股份有限公司); 磷酸(色谱纯, Acros); 水为超纯水。

2 方法和结果

2.1 色谱条件

采用高效液相色谱仪, 色谱柱为 Agilent ZORBAX C₁₈ 键合硅胶柱(150 mm×4.6 mm, 5 μm); 保护柱为 Phenomenon C₁₈(4 mm×3.0 mm); 流动相为 60%乙腈; 流速 1.5 mL·min⁻¹; 柱温 40 °C; UV 检测器; 检测波长 236 nm。

2.2 浆法溶出方法优化

质控方法使用 pH 6.8 枸橼酸-磷酸盐缓冲液加 1.0%SDS 作溶出介质, 介质体积 900 mL, 转速 100 r·min⁻¹, 用质控方法检测参比制剂与自研制剂的溶出曲线 f_2 值为 81。溶出结果与药动学结果不符, 方法不能区分自研制剂与参比制剂的差异, 需对方法进行优化。

2.2.1 不同比例 SDS 在浆法中受溶出杯体积影响介质加入量有限, 药物的溶出与溶解度有关, 硝苯地平在 pH 6.8 介质中的溶解度为 7.6 μg·mL⁻¹, 当向 pH 6.8 介质中加入 0.2%, 0.5%, 1.0%的 SDS 后, 溶解度分别为 55.5, 150.2, 295.6 μg·mL⁻¹。从

上述结果可知, 在加入 0.2% SDS 的 900 mL 介质中可使单片 30 mg 规格的硝苯地平控释片完全溶出。为验证 SDS 加入量与溶出的关系, 故对含 0.1%SDS、0.2%SDS 和 1.0%SDS 的溶出介质进行考察, 考察结果显示 0.2%SDS 溶出曲线与 1.0%SDS 溶出曲线一致, 而 0.1%SDS 介质在 16 h 时硝苯地平溶出度不再增加, 故将介质中 SDS 加入量由 1.0%降为 0.2%。

2.2.2 转速 硝苯地平控释片原有方法转速为 100 r·min⁻¹^[4], 为增强方法区分性, 需找到能使药物缓慢溶出的方法, 故在 0.2%SDS 枸橼酸-磷酸盐介质中对浆法转速 50, 30 r·min⁻¹进行考察, 结果显示 50 r·min⁻¹的溶出曲线与 100 r·min⁻¹的溶出曲线无明显差异, 30 r·min⁻¹时硝苯地平的溶出明显减慢, 故选择 30 r·min⁻¹转速进行研究。

2.2.3 介质体积 分别考察 500, 900 mL 体积含 0.2%SDS 的 pH 6.8 枸橼酸-磷酸盐的介质, 30 r·min⁻¹条件下原研、自研制剂的溶出曲线, 结果显示在 900 mL 体积条件下, 参比制剂与自研制剂的相似因子 $f_2=71$; 在 500 mL 体积条件下, 参比制剂与自研制剂的相似因子 $f_2=55$, 根据上述结果 500 mL 介质体积的区分性明显更好。

2.3 流池法方法研究

流池法收载于 USP 中(Apparatus 4), 是一种适用于多种剂型的溶出检测方法, 流池法分为闭环式和开环式 2 种。闭环流池法的介质从介质存放瓶中经恒流泵泵入流通池经过滤后又回到介质存放瓶, 这种溶出方式所需介质体积少, 受溶解度影响大, 对难溶性药物的研究较浆法无明显优势。开放流池法的介质经流通池后不再返回介质存放瓶, 保证被检测样品时刻暴露于新鲜介质中, 相较于浆法, 不受溶解度限制, 还可通过改变流通池中介质的流动模式模拟药物在胃肠中的转运过程^[9]。硝苯地平属于生物药剂学分类系统(BCS)II 类, 是一类难溶性的药物, 为了更接近模拟药物在体内的溶出情况, 故选择开放式系统进行考察。研究中, 选择通用规格的片剂流通池(φ22.6 mm, 14 mL), 并在 pH 6.8 枸橼酸-磷酸盐缓冲液加入 0.2%的 SDS 增加药物溶解。

2.3.1 流速 SOTAX CE7 Smart 流池法溶出仪泵流速可设置范围为 1.5~35 mL·min⁻¹, 硝苯地平控释片的溶出可持续至 24 h, 考虑到开环系统中溶出介质在 7 个通道的使用量较多, 选择考察 1.5,

3 mL·min⁻¹ 流速。结果显示流速影响药物的溶解, 3 mL·min⁻¹ 流速溶出较 1.5 mL·min⁻¹ 流速快, 但由于硝苯地平释药时间长达 24 h, 开放式系统溶出介质体积消耗大, 因此在对硝苯地平控释片的研究当中, 未继续增大流速考察, 选择 3 mL·min⁻¹ 的流速进行研究。

2.3.2 制剂放置方式 硝苯地平控释片是一种双层的渗透泵式制剂, 渗透膜只允许水分子通过, 药物进入人体后, 助推层中的氯化钠吸水溶解, 使助推层中聚氧乙烯膨胀, 将含药层药物通过释药孔推出。药物释放与释药孔相关, 故药片的放置方式和释药孔的方向也会影响到药物的溶出。也有文献表明, 样品的不同放置方式也会影响药物溶出^[10]。本研究考察了 3 种不同药片放置情况: ①在流通池锥形底部铺满玻璃珠, 将硝苯地平控释片的释药孔朝上直接放在玻璃珠上; ②在流通池锥形底部铺满玻璃珠, 将药片夹固定于流通池中间, 将片剂放置于药片夹上; ③流通池内不加玻璃珠, 将药片夹固定于流通池中间, 将片剂固定在药片夹上。研究结果显示, 药物的溶出由慢到快依次为①②③。原因在于①和②放置方式, 介质的流动模式为层流模式, 但①方式由于片剂的放置阻碍部分介质的流动使释药孔上方流速最慢, 使含药层堆积于释药孔上, 影响含药层挤出与硝苯地平的溶解, 溶出最慢; ③放置方式介质流动模式属于湍流模式, 湍流有利于药物的溶解, 使溶出速率大大提高, 药物溶出变快。在湍流模式下, 参比制剂与自研制剂的含药层自释药孔挤出后便很快溶解, 使方法区分性降低, 不利于区分性方法的研究。综上所述, 相较于其他放置方式, ②放置方式既不影响释药孔药物释放, 又能使药物缓慢溶出, 是较优的放置条件。

2.3.3 过滤膜 考察中使用的玻璃微纤维滤膜有 2 种, 产自英国 Waterman, GF/F 型滤膜可滤过 >0.7 μm 颗粒; GF/D 型滤膜可滤过 >2.7 μm 颗粒。考察结果表明, 2.7 μm 滤膜溶出度高于 0.7 μm 滤膜, 自制硝苯地平控释片原料药粒径较小, 使用 2.7 μm 的滤膜小粒径的原料药随管路进入试管, 导致溶出结果偏高; 而 0.7 μm 滤膜能有效过滤小粒径的原料药, 故选择用 0.7 μm 滤膜。

2.3.4 不同比例 SDS 在浆法中, 当 SDS 的加入量 <0.2% 时, 硝苯地平控释片的溶出度随着 SDS 用量的增加而增加; 当 SDS 在 0.2%~1.0% 时硝苯

地平控释片溶出度不变, 溶出度的变化与 SDS 的加入量无关。而在流池法研究中发现含 0.2% SDS 介质的最终溶出度只有 50%~60%, 常规的流通池体积为 14 mL, 硝苯地平控释片的释放趋近与 0 级释放, 按 24 h 可溶出 100% 计算, 理论上硝苯地平每小时溶出量约 4% 左右, 本研究中流通池每小时流经 180 mL 体积介质, 根据溶解度结果, 可推算 180 mL 介质能溶解约 33% 的硝苯地平, 而实际每小时溶出仅 1.5%~2.5%, 说明流池法的溶出不仅受溶解度影响。基于上述原因, 研究在 pH 6.8 介质中分别加入 0.2% SDS, 0.3% SDS 和 0.5% SDS 的溶出情况, 结果表明在流池法中增加 SDS 的用量后溶出度无明显变化。硝苯地平控释片的含药层中含高比例聚氧乙烯, 聚氧乙烯与水接触形成凝胶, 延缓硝苯地平的溶解, SDS 虽然可以通过改变介质的表面张力来增加硝苯地平的溶解度, 但无法促进硝苯地平从凝胶中释放, 因此增加 SDS 量并不能改善硝苯地平的溶出, 根据上述考察结果故不改变介质中 SDS 加入量。

2.3.5 玻璃珠加入量的考察 文献表明流池法可以通过加入不同的玻璃珠而改变流通池内介质的流动方式来模拟胃肠蠕动^[9]。当玻璃珠平铺充满流通池的锥形底部时介质属于层流模式, 可以模拟胃肠道被食物填充后的状态; 当流通池没有玻璃珠时, 介质属于湍流模式, 可以模拟空腹条件下的消化道摩擦。流通池在加入玻璃珠前需在池底部加入一颗 5 mm 的玻璃珠或红宝石, 防止加入的玻璃珠堵塞流通池底部介质的流经通道。实验室加入玻璃珠的量勺有 2 种, 一种直径为 22.6 mm, 另一种直径为 12 mm。以直径为 22.6 mm 量勺加入量为单位计算, 用自研制剂分别考察玻璃珠的加入量: ①1 勺和红宝石; ②1/2 勺和红宝石; ③1/3 勺和红宝石; ④不加玻璃珠和不加红宝石; ⑤不加玻璃珠只加红宝石。结果显示, 在加入 1 勺玻璃珠时, 可观察到含药层在流通池内有明显堆积。不加玻璃珠时, 药物溶出明显增加, 与质控方法结果一致无区分性。当玻璃珠的用量在 1/2 勺和 1/3 勺时, 较 1 勺玻璃珠药物的溶出明显提高, 且可以改善药物在流通池内的堆积, 1/2 勺和 1/3 勺的溶出曲线结果基本一致, 同时也证明本方法可耐受 1/3~1/2 勺内玻璃珠用量的变化, 本研究选择加入 1/2 勺玻璃珠, 见图 1。



图1 加入1/2勺玻璃珠的流通池示意图
Fig. 1 Schematic diagram of the flow-through cell with 1/2 spoon glass beads

2.4 区分性方法选择

在桨法的研究中,选择含0.2% SDS, pH 6.8 枸橼酸-磷酸盐缓冲液 500 mL, 转速 30 r·min⁻¹ 作为最终方法进行考察,结果见图2。从图谱分析,4~16 h 自研制剂的溶出明显快于参比制剂,自研制剂与参比制剂的溶出速率有明显差异;而在16~24 h 阶段,药物的溶出速率降低,药物溶出变慢。溶出结果总体表现为自研制剂快于参比制剂, $f_2=55$,方法区分性较质控方法($f_2>80$)有明显增加。

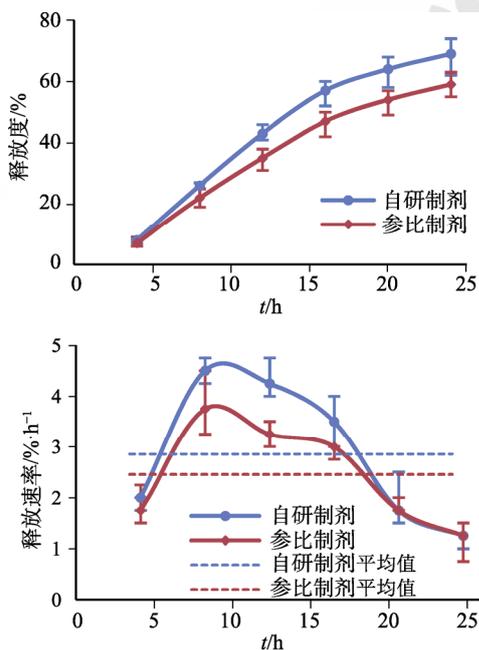


图2 自研制剂和参比制剂的溶出曲线和溶出速率的对比(桨法 500 mL, 30 r·min⁻¹)
Fig. 2 Comparison of dissolution profiles and dissolution rates of the testing sample and reference listing drug (paddle apparatus 500 mL, 30 r·min⁻¹)

在流池法研究中,选择开放式流池法,以0.2% SDS, pH 6.8 枸橼酸-磷酸盐缓冲液作溶出介质,

加入1/2勺(直径为22.6)玻璃珠,0.7 μm 玻璃微纤维滤膜对原研、自研制剂进行考察, $f_2=50$ 。相较于桨法和质控方法,流池法溶出曲线的 f_2 最小,区分性最好。对比桨法和流池法的溶出曲线,流池法更符合硝苯地平0级释放的特点。溶出速率-时间图可以看出参比制剂平均溶出速率为2.3%·h⁻¹,各时间段溶出速率基本在(2.5±0.5)%·h⁻¹波动,自研制剂平均溶出速率为2.8%·h⁻¹,溶出速率波动范围在(3.0±1.0)%·h⁻¹,自研制剂溶出速率和波动速率均大于参比制剂。结果见图3。

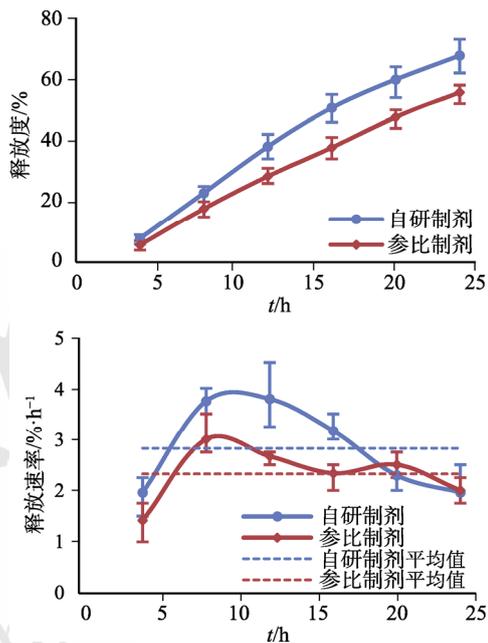


图3 自研制剂和参比制剂的溶出曲线和溶出速率的对比(流池法)
Fig. 3 Comparison of dissolution profiles and dissolution rates of the testing sample and reference listing drug (flow-through cell)

在药动学研究中自研制剂硝苯地平控释片在空腹条件下AUC较参比制剂快,而流池法和桨法均显示出自研制剂的溶出结果快于参比制剂,与药动学研究结果一致,与体内具有相关性。但从方法区分性和溶出条件综合考虑,流池法的区分性更佳,受溶解度影响更小,更接近药物在体内的释放环境,能直观体现溶出速率差异,故选择流池法作为制剂重新开发的区分方法。

2.5 处方及工艺研究

作为对方法区分力的考察,用开发的溶出方法对不同处方及工艺样品进行检测,为制剂改进提供指导。

2.5.1 调整羟丙甲纤维素(hypromellose, HPMC)的比例 HPMC 为处方中的增稠剂, 不同比例的 HPMC 会直接影响含药层中药物的释放, 本研究对处方中含有 5%和 10%HPMC 的制剂分别进行了溶出考察。流池法检测溶出曲线结果显示 $f_2=65$, 溶出曲线相差最大在 8%, HPMC 比例增多, 样品溶出变快, 溶出速率变快。原因为硝苯地平控释片的含药层中含有辅料 HPMC E5 和聚氧乙烯 N80, 二者均为增稠剂, HPMC 的黏度较聚氧乙烯低, 当处方中 HPMC 的比例由 5%调至 10%后, 对应聚氧乙烯的比例下降 5%, 含药层黏度下降, 药物更易释放, 因此增加含药层中 HPMC 比例会使溶出变快。结果见图 4。

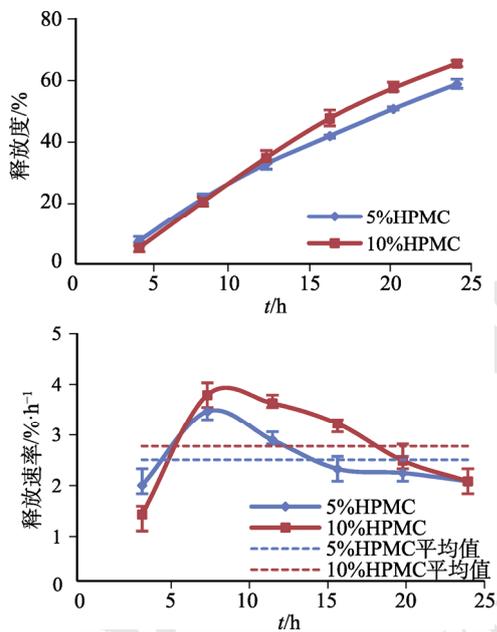


图 4 不同含量 HPMC 处方自研制剂的溶出曲线和溶出速率的对比
Fig. 4 Comparison of dissolution profiles and dissolution rates of the testing samples containing different amount of HPMC prescription

2.5.2 调整渗透膜包衣增重 渗透膜包衣厚度会直接影响助推层膨胀, 进而影响含药层释放, 本研究考察了不同渗透膜包衣增重对药物溶出的影响, 具体有 10.7%, 13.8%, 14.8%, 17.1%。其中增重 10.7%和增重 17.1%溶出曲线的相似因子最小 $f_2=42$, 溶出度最大相差 15%, 方法有明显的区分性。方法区分力随渗透膜包衣增重的接近逐渐减弱, 增重 13.8%和 14.8%溶出曲线相似因子 $f_2=81$, 由此可见当渗透膜包衣增重相差 1.0%时, 制剂溶出几乎无差异, 说明本方法对渗透膜包衣增重相

差 1.0%内的样品已不再具有区分性。渗透包衣膜增重影响溶出速率主要是由于包衣增重越大, 包衣膜厚度越厚, 水分子的渗透速率受膜厚影响变慢, 助推层膨胀变慢, 使含药层释放变慢, 溶出变慢。结果见图 5。

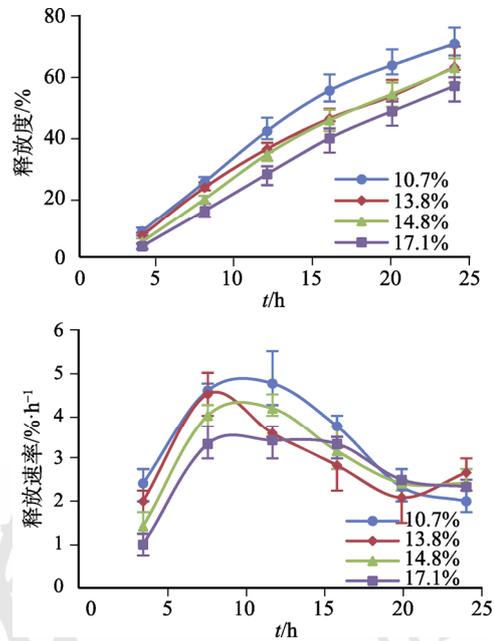


图 5 不同渗透膜包衣增重自研制剂的溶出曲线和溶出速率的对比
Fig. 5 Comparison of dissolution profiles and dissolution rates of the testing samples coated with different permeation membranes

2.5.3 工艺研究 在含药层制备工艺中增加过筛混合, 考察过筛前后样品的溶出差异。根据流池法的研究结果可知, 参比制剂的溶出速率波动较自研制剂小, 硝苯地平控释片的释放符合零级释药原理, 理论上各阶段溶出速率应一致, 而自研制剂溶出速率波动较大的原因可能在于含药层中硝苯地平分布不均造成。为验证上述猜测, 使用拉曼光谱对参比制剂、未过筛混合工艺自研制剂和过筛混合工艺自研制剂的含药层进行扫描, 扫描结果见图 6, 在放大 100 倍时可看出参比制剂中硝苯地平分布最均匀, 未过筛制剂中的硝苯地平有明显聚团现象, 过筛后硝苯地平分布情况有明显改善。过筛前后溶出曲线和溶出速率结果见图 7, $f_2=57$, 溶出曲线相差最大值为 10%, 过筛后溶出速率明显降低, 过筛混合可使含药层物料混合更均匀, 溶出变慢。

2.6 优化后制剂与参比制剂对比

基于流池法对不同处方及工艺参数的溶出结

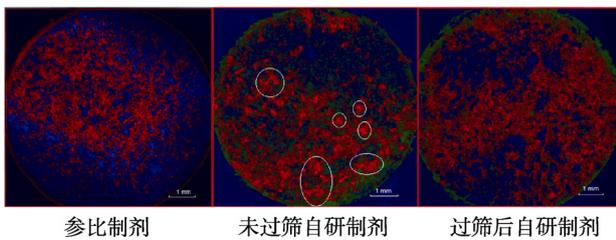


图6 硝苯地平拉曼光谱图(100×)

红色为硝苯地平原料药。

Fig. 6 Raman imaging of Nifedipine samples(100×)

Red area was active pharmaceutical ingredients of nifedipine.

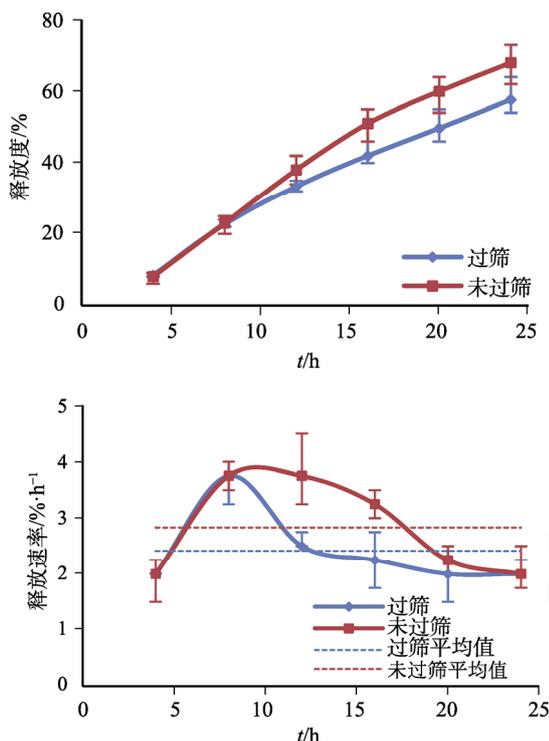


图7 不同工艺自研制剂的溶出曲线和溶出速率的对比

Fig. 7 Comparison of dissolution profiles and dissolution rates of testing samples from different process

果,对硝苯地平控释片的处方及工艺进行优化。优化后的自研制剂溶出速率降低,24 h 内平均溶出速率为 $2.4\% \cdot h^{-1}$,溶出曲线与参比制剂匹配良好, $f_2=71$,自研制剂释放略快于参比制剂,溶出曲线最大差值为 5%,各阶段溶出速率基本与参比制剂一致。结果见图 8。且在后期的生物等效性试验中,优化后的自研制剂在空腹和饱腹条件下 90% 置信区间计算结果: C_{max} 分别为 106.0%~123.1%和 102.2%~114.1%, AUC_{0-72} 分别为 100.7%~121.8%和 88.2%~109.5%, $AUC_{0-\infty}$ 分别为 97.4%~119.7%和 88.2%~109.6%,参比制剂与自研制剂达到等效。流池法可有效指导制剂的处方及工艺优化,且其溶出结果与体内药物释放结果趋势一致,具有良好的体内外溶出相关性。

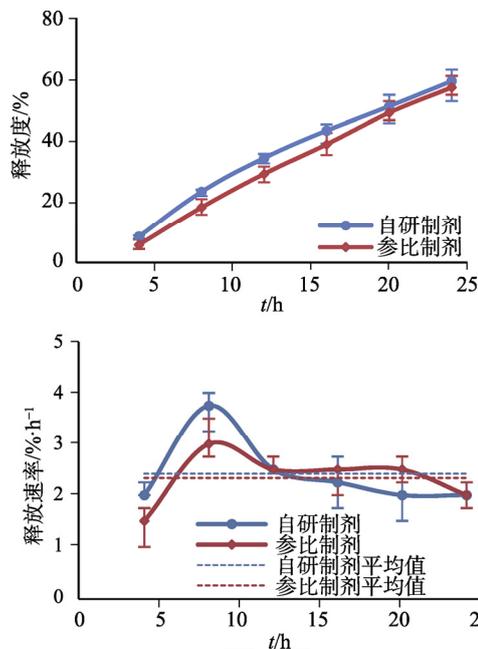


图8 最终处方自研制剂和参比制剂溶出曲线和溶出速率的对比

Fig. 8 Comparison of dissolution profiles and dissolution rates of the final formulation with testing samples and reference listing drug

3 讨论

对比研究中使用的 2 种溶出方法,浆法具有普遍性强,应用广泛的特点,为溶出检测的常用方法之一,溶出结果的直观表现为药物溶出度,使用介质体积极少,但对难溶性药物来说,药物溶出受溶解度影响大,且在检测难溶性药物溶出度时一般需要加入 SDS 来增大溶解度,而 SDS 的加入量越多,体内相关性越差;流池法现已收载于中国药典 2020 年版,是一种适用于多种剂型的溶出方法,流通池内有药片夹,较浆法来说流池法投样可控,介质更换和清洗方便,开放式系统对于难溶性药物的溶出相较于其他方法来说,不受溶解度影响,可使体外溶出条件更接近于体内,有良好生物相关性,其次开放式流池法可直接测定不同时间段药物的溶出速率,对渗透泵类剂型来说,药物溶解速率也是评价药物质量的标准之一,开放式流池法可更快速、直接地评价药物质量,但仪器使用前需进行流速校验,溶出时易受管路中气泡影响,使用时需要多加注意。

综合考虑,在对硝苯地平控释片区分性溶出方法研究中,选择流池法作为区分性方法,其一考虑到硝苯地平是难溶性药物,开放式流池法受溶解度影响小,可以达到与人体环境相接近的溶出条件;其二流池法较浆法更具区分性;其三流

池法可直接测定不同时间段药物溶出速率,有利于对药物的质量评估。流池法的方法开发对硝苯地平控释片的处方及工艺改进具有指导意义。通过流池法检测新自研制剂的溶出曲线与参比制剂溶出曲线相似度良好,且在后期生物等效性试验中自研制剂与参比制剂生物等效,结果表明出本方法与体内具有相关性。本研究可为其他制剂的溶出方法开发提供参考。

REFERENCES

- [1] 杨宝学, 张兰. 实用临床药理学[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2018: 298-299.
- [2] 唐树德, 龚兰生. 硝苯地平控释片的药效学和药理学[J]. 上海医药, 1997(18): 22-23.
- [3] 硝苯地平控释片说明书. 拜耳[EB/OL]. [2021-05-15] https://www.yaopinnet.com/sms_pdf/J20040031u.pdf.
- [4] USP43-NF38[S] 3163.
- [5] 普通口服固体制剂溶出曲线测定与比较指导原则[EB/OL]. 国家药品监督管理局药品审评中心, [2016-03-08] <https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfopage?zdyzIdCODE=d1f836895e2cf93933e5c4c7d586d6e0>.
- [6] ANDREAS C J, TOMASZEWSKA I, MUENSTER U, et al. Can dosage form-dependent food effects be predicted using biorelevant dissolution tests? Case example extended release nifedipine[J]. Eur J Pharm Biopharm, 2016(105): 193-202.
- [7] GAO Z M, NGO C, YE W, et al. Effects of dissolution medium pH and simulated gastrointestinal contraction on drug release from nifedipine extended-release tablets[J]. J Pharm Sci, 2019, 108(3): 1189-1194.
- [8] HE Q, YANG J. Development of digital gastrointestinal model and its application in absorption prediction of nifedipine sustained-release tablets[J]. J China Pharm Univ(中国药科大学学报), 2012, 43(1): 85-91.
- [9] ZHAO J, YI H, LIU X Q, et al. Progress in application of flow-through cell method for determination of drug dissolution[J]. Chin Pharm J(中国药理学杂志), 2014, 49(17): 1486-1490.
- [10] BHATTACHAR S N, WESLEY J A, FIORITTO A, et al. Dissolution testing of a poorly soluble compound using the flow-through cell dissolution apparatus[J]. Int J Pharm, 2002, 236(1/2): 135-143.

收稿日期: 2021-07-15
(本文责编: 蔡珊珊)