

- [7] XIONG J, ZOU Z Y, ZHU B, et al. Susceptibility analysis of *Enterococcus faecium* and *Enterococcus faecalis* strains [J]. Labeled Immunoassay Clin Med(标记免疫分析与临床), 2013, 20(5): 319-321.
- [8] KNOLL B M, HELLMANN M, KOTTON C N. Vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* meningitis in adults: Case series and review of the literature [J]. Scand J Infect Dis, 2013, 45(2): 131-139.
- [9] GAN Y Q, ZHU B, LIU T, et al. Study of identification method of the strain of lactasin [J]. West China J Pharm Sci(华西药理学杂志), 2013, 28(5): 529-531.
- [10] GUARNER F, KHAN A G, GARISCH J, et al. World gastroenterology organisation global guidelines: probiotics and prebiotics October 2011 [J]. J Clin Gastroenterol, 2012, 46(6): 468-481.
- [11] GUIDELINES FOR THE EVALUATION OF PROBIOTICS IN FOOD. Report of a Joint FAO/WHO Working Group on Drafting Guidelines for the Evaluation of Probiotics in Food [M]. Canada: FAO/WHO, 2002.

收稿日期: 2015-01-07

缬沙坦刻痕片的药学研究

王娟^{1,2}, 方玉玲^{1,2}, 胡功允², 曾苏^{1*} (1.浙江大学药学院, 杭州 310058; 2.浙江华海药业股份有限公司, 浙江 临海 317024)

摘要: 目的 以单面中刻痕的缬沙坦片为例对刻痕片进行药学研究。方法 对缬沙坦刻痕片分割的方法及损失量进行考察, 并研究分割后的释放行为和脆碎度。结果 单面中刻痕的缬沙坦片利于分割, 且分割后损失量<0.16%, 单半片释放行为与整片相似, 脆碎度考察后能符合药典要求。结论 单面中刻痕的缬沙坦片可以被均匀的分割, 能正常释放, 有利于临床的剂量调整。

关键词: 缬沙坦片; 分割性试验; 刻痕研究

中图分类号: R944.4

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2015)08-0955-03

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2015.08.013

Scoring Study for Valsartan Tablets

WANG Juan^{1,2}, FANG Yuling^{1,2}, HU Gongyun², ZENG Su^{1*} (1.College of Pharmaceutical Sciences, Zhejiang University, Hangzhou 310058, China; 2.Zhejiang Huahai Pharmaceuticals Co., Ltd., Linhai 317024, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE Pharmaceutical investigate for the scoring study based on valsartan tablets which were scored on one side. **METHODS** Tablets splitting method of inspecting and loss of mass test, dissolution curve and friability test for segmentation were researched. **RESULTS** Valsartan tablets scored on one side could be splitted easily, the loss of mass was less than 0.16%. Dissolution curve of segmentation was similar with the whole tablet. Result of friability could be met the criterion of Ch.P. **CONCLUSION** Tablet segments of valsartan tablets which scored on one side can be splitted uniformly and released normally. The score benefits the clinical dose adjustments.

KEY WORDS: valsartan tablets; splitting test; scoring study

固体口服片剂已成为最普遍的一种药用剂型, 临床上为了用药方便经常会选择人为将药片分割(药剂科称为药片分劈), 并在国内住院药房中使用率达到 25.8%^[1], 国外一些国家达到 24.1%^[2], 已经成为临床上调节剂量普遍使用的一种方法。由参考文献[3-4]可知, 分劈片剂涉及范围广, 包括刻痕片和无刻痕片, 并且分割方式多种多样, 包括手掰法、剪刀、刀片和切药器分割, 有刻痕的片剂较无刻痕片剂, 深刻痕片剂较浅刻痕片剂

分割后剂量更容易保持一致。另据报道, 在规模性的刻痕片的分割实践中有 36%的患者给予了负面评价, 其中 32%的患者认为分割时有损失, 15%的患者认为分割难度大^[5]。可见在药学研究阶段片剂刻痕的研究对临床应用非常重要。而目前国内已有的关于考察片剂可分割性的文献大多是临床工作者参考欧洲药典对片剂分剂量准确性的考察^[3-4,6], 本研究以单面有中刻痕制剂缬沙坦片为例, 更进一步探讨刻痕片的药学研究。

作者简介: 王娟, 女, 硕士生, 工程师 Tel: (0576)85015628
教授 Tel: (0571)88208407 E-mail: zengsu@zju.edu.cn

E-mail: wangjuan@huahaipharma.com *通信作者: 曾苏, 男, 博士,

1 仪器与试剂

游标卡尺(上海量具刃具厂); XS105DU 电子天平(梅特勒-托勒多); UV2550 紫外分光光度计(岛津公司); VK7025/8000 溶出试验仪(美国 Agilent 公司); FT-2000A 脆碎度仪(天大天发); 切药刀(Walgreen 公司)。

缬沙坦片(浙江华海药业股份有限公司, 规格: 每片 160 mg; 批号: 907607002), 药片单面有中刻痕; Diovan(Novartis pharma, 规格: 每片 160 mg; 批号: B5134), 药片单面有中刻痕; 缬沙坦对照品(浙江华海药业股份有限公司, 纯度: 99.7%, 批号: 201307-30)。

2 方法与结果

2.1 缬沙坦片分割的可行性

首先对缬沙坦片外观检查以及与原研 Diovan 的外观进行对比发现: 原研 Diovan 为黄色椭圆形片, 单面中刻痕, 宽约 5.62 mm, 片厚约 4.90 mm, 刻痕处片厚约 4.14 mm。即刻痕约厚 0.76 mm, 长 5.62 mm。缬沙坦片为黄色椭圆形片, 单面中刻痕, 宽约 5.60 mm, 片厚约 5.14 mm, 刻痕处片厚约 4.40 mm。即刻痕约厚 0.74 mm, 长 5.60 mm。缬沙坦片与原研 Diovan 的外观相似, 刻痕尺寸相近, 刻痕厚度占片厚的 15%左右, 刻痕较深。

为进一步考察有刻痕的缬沙坦片分割的可行性, 研究者参考 FDA 刻痕指导原则(Guidance for Industry Tablet Scoring: Nomenclature, Labeling, and Data for Evaluation)^[7], 随机选取 15 片缬沙坦片进行考察。分别记录单片重量 W_n , 沿中刻痕以手掰成两半后记录每个半片的重量 W_{n-1} , W_{n-2} 共 30 组数据。按照 $Loss_n = [W_n - (W_{n-1} + W_{n-2})] / W_n \times 100\%$ 计算损失量。另沿中刻痕以切药刀重复上述实验, 计算损失量。具体结果见表 1。结果显示手掰和刀切 2 种方式对损失量差异并无统计学意义, 均在 0.00%~0.16%内, 相比已报道的无刻痕片剂(损失量为 0.68%~4.6%^[8])损失量大大减小, 说明本刻痕片刻痕尺寸适当, 沿刻痕分割后损失量较小。

表 1 缬沙坦片分割损失量($n=15$, $\bar{x} \pm s$)

Tab. 1 Loss of mass for splitting valsartan tablets($n=15$, $\bar{x} \pm s$)

分割方法	W_n/mg	W_{n-1}/mg	W_{n-2}/mg	Loss/%
手掰	340.1±2.5	170.3±4.7	169.8±5.0	0.05±0.04(0.00~0.16)
切药刀	340.2±1.6	172.1±5.7	168.1±5.2	0.02±0.02(0.00~0.05)

2.2 溶出度

本品分割后检查溶出量可以评判药物释放行为是否有变化。USP 缬沙坦片个论^[9]收载的溶出介质为 pH 6.8 磷酸盐介质。但是缬沙坦在 pH 6.8 磷酸盐介质中有较大的溶解度, 约为 $5.69 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$, 缬沙坦片在这个介质中 10 min 即可全部溶出。而随着酸性增强其溶解度会逐渐减小, 溶出速率也减慢, 而且缬沙坦片可以与食物同服^[10], 故认为酸性介质更适合考察释放情况。当 pH 在 4.5 附近时, 缬沙坦的溶解度会有一个大波动: pH 为 4.4, 4.5 和 4.6 时, 溶解度分别约为 0.68, 0.90 和 $1.35 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$, pH 变化 0.2 个单位, 其溶解度波动达 50%。所以 pH 4.5 介质是最能反映缬沙坦释放行为的介质, 因而使用该介质考察刻痕片分割前后的溶出行为。

在 pH 4.5 醋酸盐介质中, 使用桨法以 $75 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ 的转速, 经 30 min 取样过滤, 稀释后通过紫外分光光度计检测并计算溶出量。同批缬沙坦片延刻痕分割后溶出略有加快, 但与缬沙坦片及原研的释放行为均相似, 5 min 时间点缬沙坦单半片与缬沙坦片溶出量差异为 7.6 个百分点, 其后差异逐渐缩小。说明缬沙坦片沿中刻痕分割后体外释放行为一致, 利于剂量调整。结果见表 2。

表 2 溶出曲线($n=6$, $\bar{x} \pm s$)

Tab. 2 Dissolution curves($n=6$, $\bar{x} \pm s$)

时间/min	缬沙坦单半片 溶出量/%	缬沙坦片 溶出量/%	原研 溶出量/%
5	50.3±4.3	42.7±1.9	39.1±4.2
10	64.8±2.5	59.8±1.0	60.6±3.3
15	74.3±4.0	71.7±2.4	74.3±2.6
20	80.7±5.3	79.3±1.4	82.6±2.3
30	88.0±4.0	87.7±2.3	92.8±2.8
45	95.0±3.8	93.5±5.1	97.6±2.7

2.3 脆碎度

缬沙坦片沿中刻痕分割后, 分割面并不十分平整, 在临床使用时有可能由于震动、碰撞等情况产生磨损、破裂等影响产品疗效。为此研究者对分割后的单半片进行了脆碎度检查。随机称取约 6.5 g 的半片, 吹去粉末后置于脆碎度仪中转动 100 次, 吹去粉末, 精密称定, 计算损失量为 0.3%, 无龟裂等现象, 符合药典对脆碎度的要求。说明缬沙坦片沿中刻痕分割后利于携带和使用。

3 讨论

片剂分割经常在药房、临床使用,针对这一现象,各国纷纷要求对刻痕进行药学研究,国家食品药品监督管理局发布的《化学药物制剂研究基本技术指导原则》^[11]和美国食品和药物管理局发布的刻痕指导原则^[7]给广大药学工作者提供了更详细的考察范围和监管依据。目前已报道的研究方式比较单一,本研究对含中刻痕的片剂进行了更进一步的药学研究,研究结果表明,含中刻痕的缬沙坦片沿中刻痕进行手掰或切药刀切都可以很好的控制损失量,而且片剂分割后能正常释放,脆碎度也符合既定要求,说明含有中刻痕的仿制制剂缬沙坦片有利于临床的剂量调整。但是临床上进行药片分劈时还可能存在着交叉污染、患者自行分割时不明确分割方法或用刀片等尖锐物品存在的安全隐患等情况,如何从临床角度出发考虑成药规格,如何从研制角度入手提高分割合理性以及加强药品刻痕监管需要各界共同努力。

REFERENCES

- [1] 朱琰,王燕婷.住院药房片剂分劈情况分析[J].中国药师,2009,12(4):536-538.
- [2] QUINZLER R, GASSE C, SCHNEIDER A, et al. The frequency of inappropriate tablet splitting in primary care [J]. Eur J Clin Pharmacol, 2006, 62(12): 1065-1073.
- [3] 刘元江, 缪经纬, 杨亚勇, 等. 不同厂家刻痕片及非刻痕片分剂量评价[J]. 中国药房, 2012, 23(29): 2713-2715.
- [4] LIN Y, HUANG Y, CAI Z B, et al. Accuracy study of tablet-splitting [J]. Chin Pharm(中国药学杂志), 2013, 48(18): 1598-1601.
- [5] RODENHUIS N, DE SMET P A, BARENDSEN D M. Patient experiences with the performance of tablet score lines needed for dosing [J]. Pharm World Sci, 2003, 25(4): 173-176.
- [6] Tablets [DB/OL]. SciMore EP8.5, 2015.
- [7] US FDA. Guidance for Industry Tablet Scoring: Nomenclature, Labeling, and Data for Evaluation [S]. 2013.
- [8] 杨绮华, 刘小波, 陈曙洁. 住院患者服用分劈药片的利弊[J]. 中国药房, 2004, 15(8): 509-510.
- [9] Valsartan tablets [DB/OL]. SciMore USP38-NF33, 2014.
- [10] USFDA, Label for Diovan [EB/OL]. 2012.
- [11] 国家食品药品监督管理局. 【H】GPH4-1 化学药物制剂研究基本技术指导原则[S]. 2005 年.

收稿日期: 2015-02-27

舒必利片溶出度变化与原料的关联性研究

蒋林波(广东彼迪药业有限公司, 广东 开平 529331)

摘要: **目的** 通过舒必利片溶出度变化与原料的关联性研究,找出导致舒必利片溶出度下降的原因。**方法** 以 50%乙醇对研究中的 3 批舒必利原料重结晶,对比样品重结晶前后熔距的变化,确认原料批与批之间是否存在差异。**结果** 重结晶后,3 批原料含量基本不变,但与溶出度变化相关批次的原料,其熔距由 2.3 °C 缩短为 0.5 °C,说明原料之间存在差异。**结论** 实验结果和文献分析得出的结论认为,舒必利可能存在多晶型现象。导致舒必利片溶出度下降的原因,可能与舒必利的混晶原料发生转晶作用有关。

关键词: 舒必利片; 溶出度; 原料; 关联性; 熔距; 多晶型

中图分类号: R943 文献标志码: B 文章编号: 1007-7693(2015)08-0957-04

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2015.08.014

Research on the Correlation Between the Dissolution Change of Sulpiride Tablet and Its Material

JIANG Linbo(Guangdong P.D. Pharmaceutical Co., Ltd., Kaiping 529331, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE Through the research on the correlation between the dissolution change of sulpiride tablet and its material, to pinpoint the causes of the dissolution decrease in the sulpiride tablets. **METHODS** The 3 batches of sulpiride that had been used to the research were recrystallized by 50% alcohol, to compare the melting range before and after crystallization, and to confirm whether there are differences between each batch of materials. **RESULTS** After recrystallization, for all batches, the contents of sulpiride were remain basically unchanged, but the batch pertaining to the dissolution change, melting range had shortened from 2.3 °C to 0.5 °C. The results showed that the 3 batches of sulpiride were different. **CONCLUSION** Based on the test results and related literatures analysis, researchers came to the conclusion that polymorphism might exist in sulpiride.

作者简介: 蒋林波, 男, 工程师 Tel: (0750)2788666 E-mail: jlb1957@sina.com.cn