市售盐酸氨溴索缓释胶囊体内外释药特性的研究

董 俊，张 悦，丁弋菲，柴旭煜*，王 健
（中国医药工业研究总院医药先进制造国家工程研究中心，上海 201203）

摘要：处方工艺差别会导致缓释制剂具有截然不同的体内外释药性质。本研究以进口药品注册标准、《中华人民共和国药典》及相关指导原则为依据，对 4 种国内、外不同厂家生产的盐酸氨溴索缓释胶囊的体外释放曲线以及乙醇诱发的剂量倾泻行为进行了系统评价。在 pH 1.2 盐酸中，蜡质骨架型缓释胶囊 Mucosolvan® Retard 24 h 累积释放率仅为 25.6%，而另外 3 种膜控包衣型缓释市售制剂 4 ～ 6 h 累积释放率均已超过 85.0%。释药机制对药物释放的影响还体现在其他 pH 溶出介质及乙醇剂量倾泻的对比研究结果中。因此，该研究选择 Mucosolvan® Retard 和一种市售膜控缓释胶囊，对其生理相关释放介质中的释放曲线及犬口服药动学做了进一步研究。结果显示，在空腹状态模拟胃液（FaSSGF）中，Mucosolvan® Retard 和所选膜控缓释胶囊 2 h 分别释放 16.0%和 67.2%，体现了释药机制差异对缓释胶囊生理环境溶出的影响。药动学结果表明，所选膜控缓释胶囊的 c_{max} 是 Mucosolvan® Retard 的 1.41 倍，推测与其在消化道上端酸性介质中释放更快有关。最后，综合 BCS 分类、本研究结果及已报道的人体药动学研究结果，对本品种的仿制药一致性开发要点进行了讨论。

关键词：盐酸氨溴索；缓释胶囊；一致性评价；体外释放；药动学
中图分类号：R927.1；R974^{+}.1 **文献标志码**：A **文章编号**：1001-8255(2024)07-0987-07
引用：董 俊，张 悦，丁弋菲，等．市售盐酸氨溴索缓释胶囊体内外释药特性的研究［J］．中国医药工业杂志，2024, 55(7): 987-993. DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2024.07.012

Release Characteristics of Commercially Available Ambroxol Hydrochloride Sustained-release Capsules: an *in vitro* and *in vivo* Study

DONG Jun, ZHANG Yue, DING Yifei, CHAI Xuyu*, WANG Jian
(*National Advanced Medical Engineering Research Center, China State Institute of Pharmaceutical Industry, Shanghai 201203*)

ABSTRACT: The differences in formulations and manufacturing processes will lead to the distinct *in vitro* and *in vivo* release properties of sustained-release preparations. According to the standards of imported registered drugs, Chinese Pharmacopoeia and relevant guidelines, the *in vitro* release curves and ethanol-induced dose-dumping behaviors of ambroxol hydrochloride sustained-release capsules from four different domestic and foreign manufacturers were systematically evaluated. Because of the different drug release mechanisms, the 24 h cumulative release amount of the drug from wax-matrix sustained-release capsules (Mucosolvan® Retard) was only 25.6%, while the 4 – 6 h cumulative release amounts of the other three film-controlled sustained-release capsules were more than 85%. The differences of drug release were also found in other pH media and ethanol-induced dose-dumping studies. Therefore, Mucosolvan® Retard and one commercially available film-controlled sustained-release capsule were selected for further release studies in simulated gastrointestinal fluids and pharmacokinetics studies in beagle dogs. In the fasted state simulated gastric fluid (FaSSGF) medium, the release of Mucosolvan® Retard and the film-controlled sustained-release capsules at 2 h were 16.0% and 67.2%, respectively. The pharmacokinetic results showed that the c_{max} of film-controlled sustained-release capsules was 1.41 times higher than that of Mucosolvan® Retard. The reason for the different *in vivo* release results was speculated to be related to faster release of film-controlled sustained-release capsules in the acidic medium of upper digestive tract. Finally, based on the BCS classification of ambroxol hydrochloride, the results of this study and the reported human pharmacokinetics results, the key factors for the consistent development of this generic products were discussed.

Key Words: ambroxol hydrochloride; sustained-release capsule; consistency evaluation; *in vitro* release; pharmacokinetics

盐酸氨溴索（ambroxol hydrochloride，**1**）为溴己新的活性代谢物，是一种黏痰溶解药，可以通过降低痰液黏稠度和促进痰液排出，改善伴有痰液分泌异常及排痰功能不良的急性、慢性呼吸系统疾病症状[1—2]。该药由德国勃林格殷翰公司研制，于1978年以Mucosolvan®（沐舒坦®）为商品名首次在德国上市。经过几十年的产品开发和改良，目前国内、外有多个给药途径的10余种**1**制剂获批上市，如口服液、颗粒剂、口崩片、分散片、普通片、普通胶囊、缓释胶囊、注射液、吸入用溶液、喷雾剂和滴剂等。

缓释胶囊具有减少服用频次和降低血药浓度波动的临床优势。2017年3月，原国家食品药品监督管理总局发布的仿制药参比制剂目录（第二批）核定了德国勃林格殷翰公司开发的**1**缓释胶囊沐舒坦®（Mucosolvan® Retard）的参比制剂地位。然而，截至2024年4月，未有企业完成该品种的一致性评价并上市，亦未查询到相关企业进行生物等效性（BE）的备案登记。

张樱子等[3]按进口药品注册标准（JX20000231）和ChP 2010年版**1**缓释胶囊标准测定不同市售胶囊剂的体外释放曲线，发现其体外释药存在显著差异。本研究在其基础上先进行多种pH条件下释放曲线和乙醇剂量倾泻的考察，再选择沐舒坦®缓释胶囊和1种**1**国产膜控缓释胶囊进行生理相关释放介质中体外释放曲线的对比研究、Beagle犬口服药动学评价和体内外相关性分析，最后结合药物BCS分类、已报道的人体药动学数据，讨论**1**缓释胶囊通过一致性评价的开发要点，以期为相关缓释制剂的等效性研究提供参考。

1　仪器与试药

708-DS型自动溶出度仪（美国Agilent公司）；LC-20AD型高效液相色谱仪和LC/MS/MS-8030型液质联用仪（日本Shimadzu公司）；PR4202ZH型电子天平（美国OHAUS公司）；FE-28型pH计（瑞士Mettler Toledo公司）。

市售**1**缓释胶囊［缓释胶囊A，批号A210102H1；缓释胶囊B，批号21069071；缓释胶囊C，批号53200901；缓释胶囊D（Mucosolvan® Retard），批号005479。规格均为75 mg，4种**1**缓释胶囊均为甲类非处方药，用法、用量均为每日1次，每次1粒。按照药品说明书等公开信息，对缓释辅料、制备工艺、小丸粒径和有效期等信息进行汇总，如表1所示］；**1**标准品（中国食品药品检定研究院，批号100599-201905）；盐酸苯海拉明（内标，国药集团化学试剂有限公司，批号20210421）；空腹状态模拟肠液（fasted state simulated intestinal fluid，FaSSIF）/进食状态模拟肠液（fed state simulated intestinal fluid，FeSSIF）/空腹状态模拟胃液（fasted state simulated gastric fluid，FaSSGF）三合一粉末（英国Biorelevant公司，批号FFF-0522-A）；释放介质配制所用的无机盐和无机酸均为分析纯，水为纯化水。

Beagle犬6只，雌雄各半，体质量8～12 kg，上海甲干生物科技有限公司，动物许可证号SCXK（沪）2019-0027。动物试验在本院药理评价研究中心动物房完成，并得到了其实验动物福利伦理委员会的批准（批准号A-20210506）。

2　方法与结果

2.1　体外释放试验

照ChP 2020年版四部通则0931第二法（桨法）条件，将缓释胶囊置沉降篮中，投入脱气并预热后的（37.0±0.5）℃释放介质，照设定时间点取样，滤过，取续滤液作为供试品溶液。另精密称取**1**对照品约16.7 mg，置20 mL量瓶中，用0.01 mol/L的pH 7.0磷酸氢二铵溶液和乙腈（体积比1∶1）混合溶剂超声溶解，定容，摇匀。精密量取上述溶液1 mL置10 mL量瓶中，用释放介质稀释定容，摇匀，滤过，取续滤液作为对照品溶液。用以十八烷基硅烷键合硅胶为填充剂的Inertsil®ODS-3色谱柱（4.6 mm×150 mm，5 μm），以0.01 mol/L、pH 7.0的磷酸氢二铵溶液和乙腈（体积比42∶58）为流动相，在检测波长248 nm、流速1.0 mL/min和柱温30 ℃的条件下进样10 μL检测。按外标法以峰面积计算样品浓度，计算累积释放率并绘制溶出曲线。

不同条件的释放介质及配制方法如下。

收稿日期：2023-11-02

作者简介：董　俊（1998—），女，硕士研究生，专业方向：消化道定位递送技术。

通信作者：柴旭煜（1982—），男，研究员，从事制剂新技术及产业化的研究。

E-mail：chaixuyu@sinopharm.com

表 1 4 种市售 1 缓释胶囊信息

Tab.1 Information on Four Commercially Available **1** Sustained-release Capsules

市售缓释胶囊	缓释辅料	制备工艺	小丸粒径 /μm	有效期 / 年
A	乙基纤维素水分散体	丸芯上药后包衣	600 ～ 1 250	2
B	乙基纤维素、聚乙二醇	丸芯上药后包衣	600 ～ 1 000	2
C	聚丙烯酸树脂 L100、邻苯二甲酸二乙酯	丸芯上药后包衣	600 ～ 1 000	3
D	巴西棕榈蜡、十八醇、交联聚维酮	喷雾冻凝	300 ～ 800	5

2.1.1 不同标准的释放条件

ChP 2020 年版：以 pH 1.2 的氯化钠盐酸 1 000 mL 为释放介质，转速为 50 r/min，1 h 后更换 pH 6.8 的磷酸盐缓冲液 1 000 mL 为释放介质，并连续计时。测定结果显示，在 pH 1.2 的氯化钠盐酸溶液中 1 h、在 pH 6.8 的缓冲溶液中，缓释胶囊 A、B 和 C 的 2 和 4 h 的释放结果均符合该标准限度要求，而缓释胶囊 D 在 1、2、4 h 时分别释放 9.8％、42.6％和 68.2％，不符合该标准限度要求（如表 2 所示）。

进口药品注册标准 [4]：以 pH 7.5 的磷酸盐缓冲液（含 0.015％ Cremophor RH40 的 0.05 mol/L 盐酸溶液 800 mL 和 0.3 mol/L 的磷酸钠溶液 100 mL 混合并调至 pH 7.5）900 mL 为释放介质，转速为 100 r/min。测定结果显示，缓释胶囊 A、B 和 C 在 1、3、7 h 时的释放均不符合该标准限度要求，缓释胶囊 D 在 1、3、7 h 累积释放 20.8％、39.6％和 60.3％，符合该标准限度要求（如表 2 所示）。

不同市售缓释胶囊由于处方和工艺的不同，在相同标准中的释药行为差异较大。不同标准适合不同类型的制剂，但不通用。建议如硝苯地平缓释制剂等的做法，在不同释药机制的 **1** 缓释胶囊产品名称后标注（Ⅰ）（Ⅱ），以示区别。

2.1.2 不同 pH 释放介质 [4]

分别以 pH 1.2 的盐酸、pH 4.0 的乙酸盐缓冲液、pH 6.8 的磷酸盐缓冲液和 pH 7.5 的磷酸盐缓冲液 900 mL 为释放介质，转速为 50 r/min。

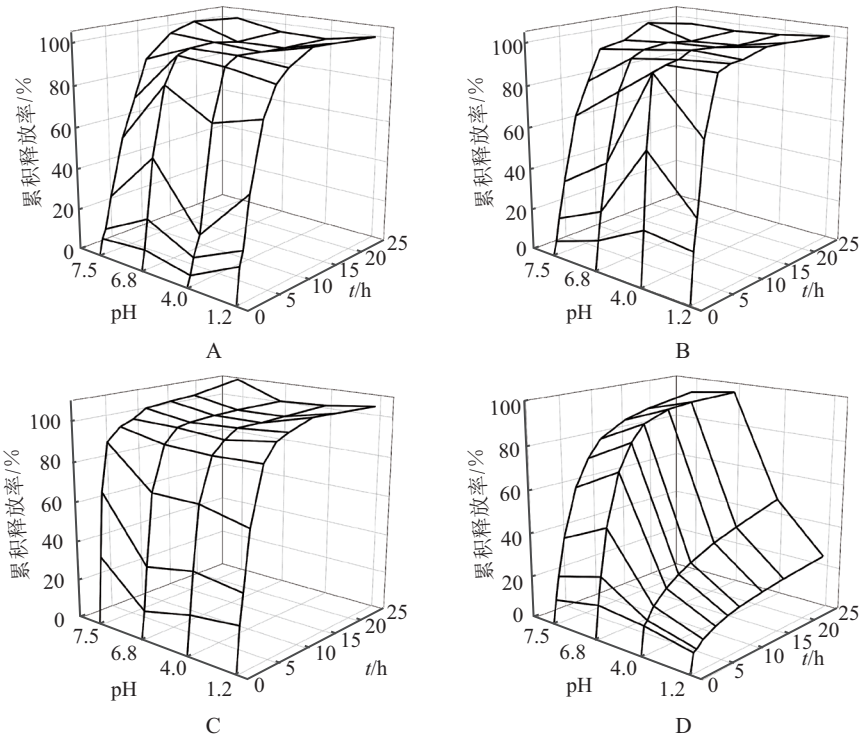
对试验结果作 pH-时间 - 累积释放率三维曲线（图 1）。结果显示，缓释胶囊 A 在 pH 1.2、4.0 和 6.8 的介质中释药速率均较快，6 h 分别累积释放 90.7％、94.2％和 95.6％，但在 pH 7.5 的介质条件下释放速率有所下降，6 h 溶出 71.7％，需要 8 h 释放才能超过 85％；缓释胶囊 B 在 pH 1.2 和 pH 4.0 的酸性释放介质中释放速率较快，在 2 和 4 h 时分别释放 96.3％和 96.8％，而在 pH 6.8 和 pH 7.5 的介质中释放速率降低，在 6 和 8 h 时分别释放 94.3％和 93.9％；缓释胶囊 C 在所有介质中释放速率均较快，在 4 h 时释放均已大于 85％，在 pH 7.5 的介质中释放最快，2 h 时即达 90.7％；缓释胶囊 D 在酸性条件下释放缓慢，如 pH 1.2 和 pH 4.0 释放介质中，24 h 时仅分别释放 25.6％和 48.2％，在 pH 6.8 和 pH 7.5 介质中释放稍快，分别在 8 和 12 h 超过 85.0％，呈明显的 pH 依赖性。

缓释胶囊 A、B、C 内的填充物均为丸芯上药后包衣制备的膜控型缓释小丸，由于材料类型、处方组成、包衣厚度及工艺参数的差异，释药行为也存在较大差异。缓释胶囊 A 和 B 的 小丸包衣材料均为乙基纤维素，材料本身没有 pH 依赖性，故释放曲线未见酸碱依赖性，缓释胶囊 B 释药速率更快，推测与衣膜中聚乙二醇的致孔作用有关。缓释胶囊 C 的总体释放均较快，在 pH 7.5 的介质中的释药较快，在 2 h 时即释放 90.7％，推测与丙烯酸树脂 L100 在弱碱性介

表 2 2 种标准下 4 种 1 缓释胶囊的体外释放试验结果 /％（*n*=6）

Tab.2 *In vitro* Release Test Results of Four Kinds of **1** Sustained-release Capsules According to Two Criteria/％（*n*=6）

缓释胶囊	累积释放率（均值）					
	ChP 2020 年版			进口药品注册标准		
	1 h（限度要求：10％～ 45％）	2 h（限度要求：45％～ 80％）	4 h（限度要求：≥ 80％）	1 h（限度要求：10％～ 30％）	3 h（限度要求：25％～ 45％）	7 h（限度要求：40％～ 65％）
A	18.9	48.0	81.1	14.8	52.8	92.1
B	29.4	58.1	85.2	18.5	50.6	88.1
C	28.6	54.7	93.8	89.5	102.6	102.6
D	9.8	42.6	68.2	20.8	39.6	60.3



A—缓释胶囊 A；B—缓释胶囊 B；C—缓释胶囊 C；D—缓释胶囊 D。

图 1　市售缓释胶囊的 pH- 时间 - 释放度的三维曲线图（*n*=6）

Fig.1　The pH-time-Cumulative Release Rate Three-dimensional Profiles of Commercially Available Sustained-release Capsules（*n*=6）

质中快速溶解有关。缓释胶囊 D 的溶出呈明显的 pH 依赖且更缓慢的特点，推测与其蜡质骨架结构、酸性条件不利于盐酸盐类药物快速溶解等因素有关。

2.1.3　乙醇剂量倾泻试验 [5]

以含乙醇浓度分别为 0、5%、20%、40%，pH 1.2 的盐酸 900 mL 为释放介质，转速为 50 r/min。

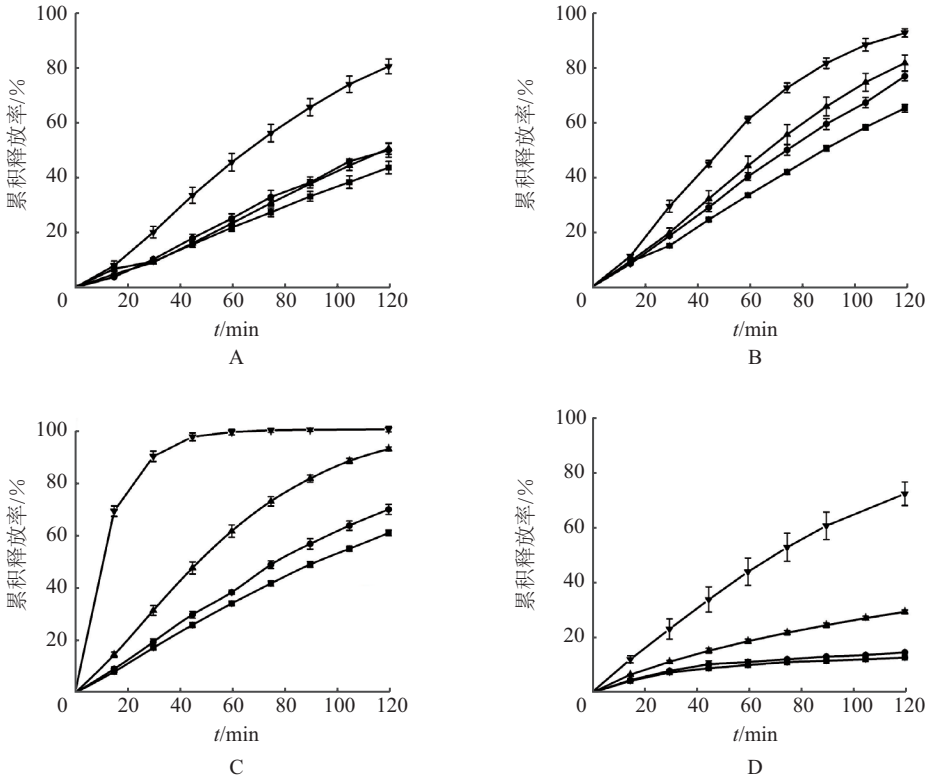
对试验结果作时间 - 累积释放率曲线（图 2）。结果显示，当乙醇浓度为 5%时，对释药影响相对较小，相较于乙醇浓度为 0 的介质，4 种缓释胶囊的 2 h 时累积释放率分别增加 6.4%、15.0%、9.1%和 1.9%。当乙醇浓度为 20%时，缓释胶囊 A 2 h 时释放增加 7.0%，而缓释胶囊 B、C 和 D 则分别增加 16.5%、32.3%和 16.8%，缓释胶囊 A 和 D 在 2 h 内累积释放为 50.8%和 29.7%，而缓释胶囊 B 和 C 均已超过 80%。当乙醇浓度为 40%时，缓释胶囊 C 不到 1 h 已释放完全，呈明显的剂量倾泻现象。

3 种国产市售制剂为膜控型缓释制剂，缓释包衣材料丙烯酸树脂和乙基纤维素均可溶于乙醇，增塑剂邻苯二甲酸二乙酯易溶于乙醇，缓释胶囊 C 在 40%乙醇介质中发生明显的剂量倾泻，推测与其缓释衣膜成分的溶解增快有关。缓释胶囊 D 是蜡质骨架型缓释制剂，对乙醇比较耐受，但是 **1** 微溶于乙醇，在 40%乙醇介质中亦观察到释放加速的现象。

2.1.4　生理相关溶出介质

选择 2 种不同释药机制的缓释胶囊（缓释胶囊 B 和 D）进行生理模拟介质中的溶出曲线考察。按产品说明书，称取规定量的氯化钠、无水磷酸二氢钠和氢氧化钠，加水溶解，用盐酸、氢氧化钠或乙酸溶液分别调至 pH 1.6（FaSSGF 缓冲液）、pH 6.5（FaSSIF 缓冲液）和 pH 5.0（FeSSIF 缓冲液），定容后加入三合一粉末，搅拌溶解。取配制的 FaSSGF、FaSSIF、FeSSIF 缓冲液 900 mL 为释放介质，转速为 50 r/min。

结果如图 3 所示，相较于蜡质骨架型缓释胶囊 D（2 h 时释放 16.0%，24 h 时释放 49.2%），膜控缓释胶囊 B 仍然在强酸性 FaSSGF 介质中释药偏快，



A—缓释胶囊 A；B—缓释胶囊 B；C—缓释胶囊 C；D—缓释胶囊 D。

■—0；●—5%；▲—20%；▼—40%。

图 2 市售缓释胶囊的乙醇剂量倾泻溶出曲线（*n*=6）

Fig.2 Ethanol Dose-pouring Dissolution Profiles of Commercially Available Sustained-release Capsules (*n*=6)

2 h 时释放 67.2%，3 h 时释放即达到 88.3%。在接近中性的 FaSSIF 和 FeSSIF 介质条件下，缓释胶囊 D 和 B 的释放速率相似。

生理相关溶出介质中含有生理表面活性剂（即胆盐和卵磷脂），能更真实地模拟不同饮食状态下的胃肠液情况。在 FaSSIF、FeSSIF 和 FaSSGF 介质中，上述 2 种缓释胶囊是释药行为和不同 pH 介质中的结果类似，说明影响体外释药行为的主导因素依然是 pH 值。

2.2 犬药动学评价

2.2.1 给药方案

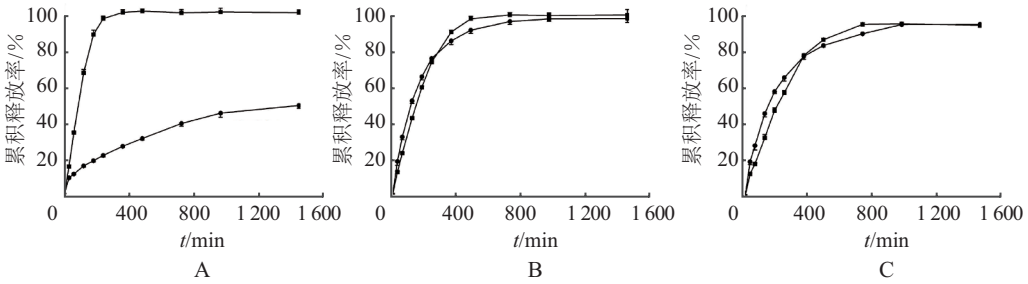
将 6 只 Beagle 犬随机分为 2 组，每组 3 只，按单剂量、双周期、自身交叉对照的设计，分别给予缓释胶囊 D（Mucosolvan® Retard）和缓释胶囊 B，各周期间隔 7 d 作为清洗期。

2.2.2 血样采集

Beagle 犬在试验前 12 h 禁食，允许自由饮水，试验开始给药 4 h 后给食。给药前采集空白血样，取缓释胶囊 1 粒放置于 Beagle 犬会厌部送服并检查吞咽情况。给药后 1、2、3、4、5、6、8、10、12、14、24 h 时于前肢内侧皮下头静脉取血约 2 mL，分别置肝素化离心管中，离心（4 260×*g*）10 min，分离血浆，于 －20 ℃冷冻保存。

2.2.3 血样测定

以盐酸苯海拉明为内标（internal standard，IS），蛋白质沉淀法处理血浆样品。色谱条件：色谱柱 ACE Super-C_{18} 色谱柱（4.6 mm×100 mm，2.5 μm）；流动相 甲醇和 0.1% 甲酸水溶液（体积比 80 ∶ 20）；流速 0.6 mL/min；柱温 30 ℃；进样量 10 μL。质谱条件：离子源 大气压化学电离（APCI）源，正离子模式，多反应监测（MRM）；电喷雾电压 4.5 kV；脱溶剂（DL）管温度 200 ℃；加热模块温度 200 ℃；雾化气（氮气）流量 3 L/min；干燥气（空气）流量 5 L/min；检测离子反应：*m*/*z* 378.7→*m*/*z* 263.75（氨溴索），*m*/*z* 256.2→*m*/*z* 167.05（IS）；



A—FaSSGF 介质；B—FeSSIF 介质；C—FaSSIF 介质。

■—缓释胶囊 B；●—缓释胶囊 D。

图 3　模拟胃肠液中的溶出曲线（*n*=6）

Fig.3　Dissolution Profiles in Simulated Gastrointestinal Fluids（*n*=6）

驻留时间 300 ms。通过内标法计算得到犬血浆中氨溴索浓度，使用 Pharsight 公司的 Phoenix WinNonlin 6.0 计算药动学参数。

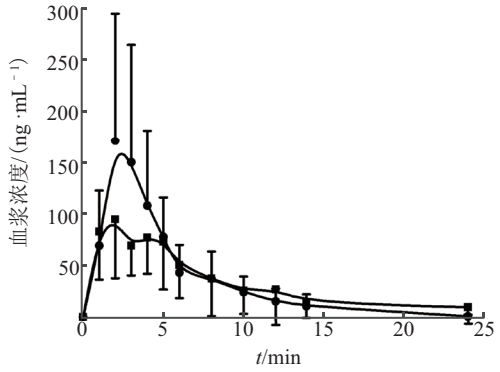
2.2.4　药动学试验结果

Beagle 犬的血药浓度曲线如图 4 所示，体内药动学研究结果如表 3 所示，缓释胶囊 B 和 D(Mucosolvan® Retard) 的 c_{max} 分别为 175.11、124.19 ng/mL，药时曲线下面积 $AUC_{0\to\infty}$ 分别为 828.98 和 662.73 h·ng·mL^{-1}，平均滞留时间 $MRT_{0\to t}$ 分别为 4.58 和 4.91 h。

体外释放结果表明，在 2 个酸性介质（pH 1.2 和 4.0）中，缓释胶囊 B 比缓释胶囊 D 总释放量更多且速率更快。药动学结果显示，缓释胶囊 B 的 c_{max} 是缓释胶囊 D 的 1.41 倍，推测消化道上端释药速率较快是导致缓释胶囊 B 的 c_{max} 和 AUC 均偏高的原因。

2.3　体内外相关性

1 属于 BCS Ⅰ类药物，人体口服吸收迅速且绝对生物利用度约为 70%，消化道中的药物释放速率是限制其吸收进入体循环的主要因素。ChP 2020 年版收载的该品种质量标准的双相释放介质，不仅符合体内生理 pH 条件的转变，也能反映本研究所揭示的释放介质 pH 的影响。通过 Phoenix WinNonlin 6.0 软件将其反卷积得到缓释胶囊 B 和缓释胶囊 D (Mucosolvan® Retard) 的体内释放结果，以体外累积释放率 (x) 为自变量，体内累积释放率 (y) 为因变量进行线性回归，求得线性方程和相关系数，根据相关系数值判断二者相关性。缓释胶囊 B 线性方程为 y=(1.007 0±0.020 3)x－(0.526 1±1.521 3)，



■—缓释胶囊 D；●—缓释胶囊 B。

图 4　缓释胶囊 B 和 D 在 Beagle 犬体内的血药 - 时曲线（*n*=6）

Fig.4　Plasma Drug Concentration-time Profiles of Sustained-release Capsules B and D in Beagle Dogs（*n*=6）

表 3　缓释胶囊 B 和 D 的比格犬药动学结果（$\bar{x}\pm s$，*n*=6）

Tab.3　Pharmacokinetic Results of Sustained-release Capsules B and D in Beagle Dogs（$\bar{x}\pm s$, *n*=6）

参数	缓释胶囊 B	缓释胶囊 D
t_{max}/h	2.50±1.22	2.67±1.51
c_{max}/(ng·mL^{-1})	175.11±119.77	124.19±46.20
$T_{1/2}$/h	2.56±1.40	2.91±2.52
$AUC_{0\to t}$/(h·ng·mL^{-1})	797.31±466.86	632.78±220.40
$AUC_{0\to\infty}$/(h·ng·mL^{-1})	828.98±446.38	662.73±206.11
$MRT_{0\to t}$/h	4.58±1.23	4.91±1.31

R^2=0.995 5；缓释胶囊 D 线性方程为 y=(0.947 9±0.030 1)x+(6.145 2±2.051 9)，R^2=0.989 1。根据 FDA 发布的体内外相关性指南，将 IVIVC 模型分为 4 个等级，其中 A 级表示体外与体内释放之间存在点点

对应关系[6]。相关线性方程所示，缓释胶囊 B 和缓释胶囊 D 的体内外释药曲线均呈良好的线性关系，说明在该释放条件下，不同释药机制的 2 种缓释胶囊均具有良好的体内外相关性。

3 讨论与展望

参比制剂的选择是仿制药立项开发首要考虑因素，通常选择境内外首个获批上市，且具有完整和充分的安全性、有效性数据作为上市依据的药品。此外，参比制剂的遴选还需得到国家药政部门的评估确认[7]。2017 年发布的仿制药参比制剂目录（第二批）中核定了德国勃林格殷翰公司开发的 Mucosolvan® Retard 缓释胶囊的参比制剂地位。国内膜控型缓释胶囊开发路径差异与参比制剂的选择有关，如文献[8—9]报道的 **1** 缓释胶囊是采用丙烯酸树脂 RS/RL 为膜控缓释材料包衣制备的，参比制剂选用的是法国爱的发（Ethypharm）公司生产的膜控型缓释胶囊 Lanbroxol®。

1 具有良好的溶解性和渗透性，消化道中的药物释放速度是其进入体循环的限速步骤，同时又由于该药物体内消除迅速，会使得释放行为差异对体内结果的影响进一步放大。文献[10]报道了 Mucosolvan® Retard 胶囊（规格 75 mg，1 日 1 次）与速释片剂（规格 30 mg，1 日 2 次）的人体生物等效性的研究（NCT02036775）结果，证明缓释胶囊日服 1 次可以实现与速释制剂日服 2 次相似的药动学结果。这也说明，只有特定释药曲线结合剂量调整才能实现本品种体内结果的相当，而仅保持剂量一致，释药曲线的差异容易造成体内结果的不等效。

本研究结果表明，不同类型的 **1** 缓释胶囊在酸性介质中具有截然不同的释药特性，这个差异会导致消化道上端药物溶出的不同，进而造成体内结果的差异。在本品种仿制药一致性开发时，应尽量采取与参比制剂处方工艺一致的策略，以确保实现体内外结果的一致性。

相较于聚合物膜控技术，蜡质骨架缓释技术往往存在着脂质多晶型在贮存过程中会发生逐渐转变、在体内与消化酶相互作用等影响药物释放与吸收的开发挑战。限于篇幅和水平，本文只从宏观层面的释放曲线和制剂结构类型做了讨论。未来还应积极借鉴结构药剂学和先进模拟技术，在微观层面进一步阐明环境、溶剂和消化酶对本品种药物、辅料及其相互作用的影响，揭示背后作用机制，从而为相关缓释制剂的开发提供理论指导。

参考文献：

[1] MALERBA M, RAGNOLI B. Ambroxol in the 21st century: pharmacological and clinical update [J]. *Expert Opin Drug MetabToxicol*, 2008, **4**: 1119-1129.

[2] 窦国朝. 氨溴索的药理作用及临床应用研究新进展 [J]. 中国处方药 , 2017, **15**(5): 22-23.

[3] 张樱子 , 陈 鹰 , 樊荣丹 , 等. 市售盐酸氨溴索缓释胶囊的体外释放度比较 [J]. 中国药师 , 2014, **17**(3): 424-427.

[4] 国家药品监督管理局. 普通口服固体制剂溶出度试验技术指导原则 [OB/EL]. [2023-06-13]. https://www. nmpa. gov. cn/zhuanti/lshzht/fzhypj/fzhyywzhd/20150205120001439. html.

[5] 国家药品监督管理局药品审评中心. 化学仿制药口服调释制剂乙醇剂量倾泻试验药学研究技术指导原则 [OB/EL]. [2023-06-13]. https://www. cde. org. cn/main/news/viewInfoCommon/cd0b414826862271694b629472e3964c.

[6] FDA. Extended release oral dosage forms: development, evaluation, and application of in vitro/in vivo correlations [OB/EL]. [2023-06-13]. https://www. fda. gov/media/70939/download.

[7] 国家药品监督管理局. 化学仿制药参比制剂遴选与确定程序 [OB/EL]. [2023-06-13]. https://www. nmpa. gov. cn/directory/web/nmpa/xxgk/ggtg/ypggtg/ypqtggtg/20190328162401710. html.

[8] 张立超 , 胡晋红 , 李 珍 , 等. 盐酸氨溴索缓释胶囊的三维释放特性及其体内外相关性的研究 [J]. 第二军医大学学报 , 2000, (4): 372-374.

[9] 胡晋红 , 张立超 , 李 珍 , 等. 盐酸氨溴索缓释胶囊的研制 [J]. 中国医药工业杂志 , 2001, **32**(11): 372-374.

[10] OLLIER C, SENT U, MESQUITA M, *et al*. Pharmacokinetics of ambroxolsustained release (Mucosolvan® Retard) compared with other formulations in healthy volunteers [J]. *Pulm Ther*, 2020, **6**(1): 119-130.