尼群地平片的溶出曲线考察

刘　茜，陈　阳，张　彬，杨永健，金　薇*

（上海市食品药品检验研究院，国家药品监督管理局化学药品制剂质量分析重点实验室，上海 201023）

摘要：考察了7家不同企业生产的尼群地平（**1**）片与参比制剂（商品名Bayotensin® mite）的体外溶出行为。参照《日本药局方》（JP）18版的溶出度试验条件，建立了超高效液相色谱（UPLC）法测定**1**片的溶出度。溶出方法为桨法，100 r/min，以1.5 g/L聚山梨酯80溶液900 mL为溶出介质。并采用相似因子（f_2）法和溶出曲线相似性参数（AV值）法，比较了7家企业的**1**片与参比制剂溶出行为的差异。结果显示，6家企业生产**1**片的溶出曲线与参比制剂存在显著差异，仅E企业样品与参比制剂的溶出曲线相似（f_2=57.5，AV=13.4）。此外，采用GastroPlus™软件建立了**1**片的生理药代动力学（PBPK）模型，用其预测JP18溶出度方法具有较好的体内外相关性，代入体外溶出曲线进行虚拟生物等效性模拟，所得生物等效性预测结果与溶出曲线相似性结果基本一致，为**1**片的处方开发与筛选提供了参考。

关键词：尼群地平片；超高效液相色谱法；溶出曲线；相似性评价；体内外相关性；质量控制；一致性评价

中图分类号：R917；R972+.4　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1001-8255(2025)07-0908-07

引用：刘　茜，陈　阳，张　彬，等. 尼群地平片的溶出曲线考察[J]. 中国医药工业杂志，2025, **56**(7): 908-914.

DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2025.07.010

Investigation on Dissolution Profiles of Nitrendipine Tablets

LIU Qian, CHEN Yang, ZHANG Bin, YANG Yongjian, JIN Wei*

(*NMPA Key Lab. for Quality Analysis of Chemical Drug Preparations, Shanghai Institute for Food and Drug Control, Shanghai 201203*)

ABSTRACT: The *in vitro* dissolution behavior of nitrendipine (**1**) tablets produced by seven different companies and the reference formulation (Bayotensin® mite) was investigated. According to the dissolution test conditions of the Japanese Pharmacopoeia (JP18), an ultra-high performance liquid chromatography (UPLC) method was established to determine the dissolution of **1** tablets. The paddle method was used, with a speed of 100 r/min, and 900 mL of 1.5 g/L polysorbate 80 solution as the dissolution medium. The similarity factor (f_2) method and the dissolution curve similarity parameter (AV value) method were used to compared the differences in dissolution behavior between **1** tablets from seven companies and the reference formulation. The results showed that there were significant differences in the dissolution curves of **1** tablets from six companies and the reference formulation, whereas the sample from E company exhibited similarity (f_2=57.5, AV=13.4). In addition, a physiologically based pharmacokinetic (PBPK) model for **1** tablets was established using GastroPlus™ software, and the method for predicting the dissolution rate of JP18 showed good *in vitro* and *in vivo* correlation. Substituting the *in vitro* dissolution curve for virtual bioequivalence simulation, the bioequivalence prediction results were basically consistent with the similarity results of the dissolution curve, which provided a reference for the development and screening of the prescription for **1** tablets.

Key Words: nitrendipine tablet; UPLC; dissolution profile; similarity evaluation; *in vitro* and *in vivo* correlation; quality control; consistency evaluation

1970年，德国拜耳公司从一系列1,4-二氢吡啶衍生物中，成功开发出具有持久性作用的钙通道阻滞剂尼群地平（nitrendipine，**1**），并于1985年首次在德国上市，用于治疗高血压。我国从1988年开

收稿日期：2024-02-05

作者简介：刘　茜，女，副主任药师，从事药品质量控制研究。

通信作者：金　薇，女，主任药师，从事药品质量控制。

E-mail：kingweifh@163.com

始批准生产仿制药。经查询国家药品监督管理局的数据库，国内共有 **1** 片生产企业 145 家，批准文号 149 个。

1 属于 BCS Ⅱ类药物，即低溶解性－高渗透性药物，其制剂在体内的溶出过程是吸收的限速步骤。因此，**1** 片的溶出特性值得关注。目前，ChP 2020 年版收录的溶出试验方法采用 30％乙醇作溶出介质，与体内生理环境差异大；采用该溶出度方法检测 **1** 片的仿制制剂与参比制剂，均可达 90％以上溶出（ChP 2020 年版限度为 60 min 时不低于 75％），不具有区分性。

为考察 **1** 片仿制制剂与参比制剂的溶出行为是否存在差异，本研究参考《日本药局方》（Japanese Pharmacopoeia，JP）18 版收载的 **1** 片溶出条件，建立了 UPLC 法测定 **1** 的溶出度，对市售的 **1** 片仿制制剂与参比制剂（商品名 Bayotensin®mite）进行了体外溶出行为比较，以期为 **1** 片仿制药的质量控制及处方工艺改进提供参考，助力 **1** 片仿制药企业和研发机构开展仿制药质量和疗效一致性评价。

1 仪器与试药

Acquity 型超高效液相色谱仪（美国 Waters 公司）；TU-1950 型紫外 - 可见分光光度仪（北京普析通用仪器设备有限责任公司）；708-DS 型自动取样溶出仪（美国 Agilent 公司）；Ezfill 4500 型溶媒制备仪（美国 Distek 公司）；Gastro Plus™ 软件（Version 9.8，美国 Simulations Plus 公司）。

1 对照品（含量 99.4％，批号 100585-201705）和 **1** 杂质Ⅰ对照品（含量 100％，批号 101020-201402）均购于中国食品药品检定研究院；**1** 原料药（陕西西岳制药有限公司，含量 99.8％，批号 1912003）；聚山梨酯 80（美国 Sigma 公司，批号 WXBD2914V）；3 批参比制剂（商品名 Bayotensin® mite）与 7 家企业的 13 批仿制制剂信息如表 1 所示（规格均为 10 mg）；其他试剂均为分析纯，水为超纯水。

表 1 试验用 1 片的信息

Tab.1 Information of **1** Tables

样品编号	生产企业	批号	样品编号	生产企业	批号
参比 1	德国拜耳公司	ITA35FK	B3	B 企业	2004181
参比 2	德国拜耳公司	ITA2PTB	C1	C 企业	20050101
参比 3	德国拜耳公司	ITA3Z19	C2	C 企业	18120102
A1	A 企业	200404	D1	D 企业	200501
A2	A 企业	200705	D2	D 企业	190306
A3	A 企业	200603	E	E 企业	20191001
B1	B 企业	1912231	F	F 企业	20200302
B2	B 企业	2004172	G	G 企业	1903503

2 方法与结果

2.1 溶出曲线测定方法

参照 JP 18 版的溶出试验条件，对测定部分进行了方法改进。针对多批次、中样本量的溶出曲线检测需求，将测定法改进为超高效液相色谱法，以缩短分析时间。

照 ChP 2020 四部通则 0931 溶出度与释放度测定法第二法方法 1 测定。避光操作。

色谱条件：色谱柱 Waters Acquity UPLC BEH 柱（2.1 mm×50 mm，1.7 μm），以十八烷基硅烷键合硅胶为填充剂；*流动相* 水、四氢呋喃和乙腈（体积比 14 ∶ 6 ∶ 5）；*流速* 0.2 mL/min；检测波长 356 nm；*柱温* 25 ℃；*进样量* 4 μL。

溶出条件和供试品溶液：取本品 12 片，分别以 1.5 g/L 聚山梨酯 80 溶液 900 mL 为溶出介质，设置转速为 100 r/min，依法操作，经 5、10、15、20、30、45、60、90、120 min 时分别取样 5 mL（即时补充同温、等量的溶出介质），过滤，即得供试品溶液。

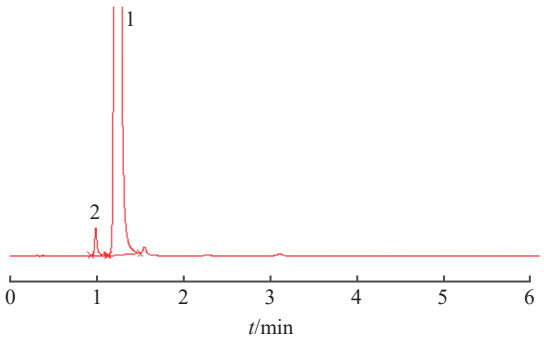
对照品溶液：取 **1** 对照品约 28 mg，精密称定，置 100 mL 量瓶中，加甲醇溶解并定容，摇匀，精密量取 10 mL，置 250 mL 量瓶中，用溶出介质定容，摇匀，作为对照品溶液。

2.2 分析方法的建立及方法学验证

2.2.1 专属性试验

系统适用性试验：取 **1** 与杂质Ⅰ对照品各适量，加甲醇适量使溶解，用溶出介质稀释制成每 1 mL 中 **1** 与杂质Ⅰ对照品各约含 1 mg 与 10 μg 的混合溶液，注入 UPLC 仪，典型色谱图如图 1 所示。结果表明，**1** 峰和杂质Ⅰ峰的分离度为 3.6，分离情况良好。

辅料干扰：取 6 家企业的空白辅料（未获得参比和 E 企业的空白辅料）约 1.1 片的质量，分别置 1 000 mL 量瓶中，加溶出介质适量，超声 30 min，放冷，用溶出介质定容，摇匀，过滤。分别注入



1—**1**；2—杂质 I。

图 1　系统适用性溶液色谱图

Fig.1　Chromatogram of System Suitability Solution

UPLC 仪进行分析。结果显示，空白辅料在 **1** 峰处无信号，不干扰测定。

2.2.2　线性试验

取 **1** 对照品约 12 mg，精密称定，置 50 mL 量瓶中，加甲醇溶解并定容，摇匀，作为对照浓溶液；精密量取适量，用溶出介质稀释制成每 1 mL 中含 **1** 0.465 2 ～ 23.26 μg 的系列溶液，分别进样测得。以峰面积（A）对质量浓度（c）进行线性回归。结果显示，峰面积与质量浓度呈良好线性关系，相关系数为 0.999 9，线性方程为 A=18 224c − 2 634.8。

2.2.3　定量限

取“**2.2.2**”项下 0.465 2 μg/mL 的溶液适量，用溶出介质进行稀释，当溶液质量浓度为 0.1163 μg/mL 时，峰高信噪比为 10，即方法定量限为 0.12 μg/mL（相当于 1.0%溶出浓度水平）。

2.2.4　回收率试验

取 **1** 原料药及 6 家企业的空白辅料适量，用溶出介质制成相当于溶出水平分别为 20%、50% 和 100%的溶液，每个水平分别制备 3 份，计算回收率。结果显示，6 家企业产品的平均回收率（n=9）均在 98.0%～ 102.0%，9 份样品回收率的 RSD%均小于 5%，结果表明方法准确可靠。

2.2.5　精密度试验

进样精密度：取对照品溶液重复进样 6 次，结果显示，峰面积的 RSD（n=6）为 0.4%，表明方法精密度良好。

中间精密度：取 A1 批次的 **1** 片 12 片，在不同时间、由不同分析人员使用同一台溶出仪进行溶出度测定。2 次溶出结果的 RSD 值（n=24）为 3.6%，表明方法的中间精密度良好。

2.2.6　稳定性试验

取供试品溶液，分别间隔一定时间进样，以峰面积变化考察供试品溶液的稳定性。结果表明，48 h 内峰面积的 RSD 值（n=6）为 0.9%，提示供试品溶液较稳定。

2.3　溶出结果的评价方法

2.3.1　相似因子（f_2）法

本研究采用 f_2 法 [1] 评价仿制制剂与参比制剂的溶出曲线相似性。当 2 条溶出曲线 f_2 数值≥ 50 时，可认为溶出曲线相似。

2.3.2　两条溶出曲线相似性参数（AV 值）法

另采用 AV 值比较法 [2] 进行相似性比较。该法基于参比制剂与仿制制剂的溶出值之差在 15.0% 以内的假设，如果所有的有效时间点的 AV 值都≤ 15.0，就可以认为 2 个产品的溶出曲线整体相似；如果部分有效时间点的 AV 值≤ 15.0，所有有效时间点的 AV 值的平均值≤ 15.0，可认为 2 个产品的溶出曲线基本相似；若 AV 的平均值 >15.0，则认为 2 条曲线不相似。

2.3.3　溶出曲线测定结果

取 8 家企业的 16 批 **1** 片，每批 12 片，照“**2.1**”项下方法测定溶出率，再采用 f_2 法和 AV 值法比较参比制剂与仿制制剂的溶出行为相似性。所得溶出数据结果如表 2 所示，溶出曲线图见图 2。以参比 1 样品的溶出结果为基准，各批次仿制制剂与其溶出曲线的 f_2 值和 AV 值的比较结果如表 3 所示。

2.4　PBPK 模型搭建与体内外相关性

将 **1** 的理化参数与文献 [3—5] 中不同给药方式的药代动力学（pharmacokinetics，PK）数据输入 Gastro plus™ 软件。采用 PK Plus™ 模块计算 **1** 片的体内处置模型参数，通过 Weibull 方程将体外溶出曲线拟合为体内溶出曲线，并进行药物浓度 - 时间（C-T）曲线的预测。将采用参比 1 样品的溶出数据预测得到的 PK 参数与文献 [5] 报道值进行对比，结果如表 4

表 2 不同来源 1 片的溶出数据 /%

Tab.2 Dissolution Data for **1** Tablets from Different Sources/%

样品编号	项目	采样点 /min								
		5	10	15	20	30	45	60	90	120
参比 1	溶出率	48.1	72.9	80.3	84.6	90.4	94.8	97.3	99.5	100.9
	RSD	6.9	2.4	1.4	1.2	0.8	0.8	0.8	0.7	0.8
参比 2	溶出率	46.6	70.7	77.5	81.6	87.1	91.0	93.6	95.8	96.9
	RSD	9.3	3.0	2.1	1.8	1.3	1.3	1.0	1.1	1.0
参比 3	溶出率	45.2	71.4	78.9	83.3	88.6	93.1	95.2	97.6	98.4
	RSD	6.2	2.4	1.6	1.7	1.6	1.9	1.8	1.6	1.7
A1	溶出率	7.8	11.7	14.7	17.2	21.2	25.9	29.7	35.7	40.3
	RSD	8.7	5.6	4.2	3.6	3.0	2.5	2.3	1.9	1.8
A2	溶出率	7.4	11.7	15.1	18.1	23.0	28.9	33.4	40.9	46.3
	RSD	18.1	12.1	9.4	7.8	5.4	3.3	2.9	3.2	3.1
A3	溶出率	9.2	13.9	17.5	20.7	25.4	31.0	35.1	41.8	46.7
	RSD	8.0	4.6	4.2	3.9	3.0	2.7	2.5	2.2	2.0
B1	溶出率	3.6	8.0	12.4	15.7	20.0	25.4	29.1	35.5	40.1
	RSD	18.5	17.3	12.7	9.3	8.0	7.8	6.4	5.7	6.8
B2	溶出率	7.2	14.4	20.6	25.0	31.4	39.7	43.4	51.2	56.6
	RSD	20.3	11.7	6.2	4.3	3.6	4.2	3.0	2.2	2.6
B3	溶出率	6.4	13.5	19.6	24.7	31.2	38.3	43.3	51.1	57.0
	RSD	11.0	9.2	7.8	4.7	3.7	3.3	3.0	2.9	3.0
C1	溶出率	28.8	40.1	46.9	52.1	59.2	66.3	70.9	77.2	81.1
	RSD	2.6	2.0	1.9	2.1	2.0	2.2	2.0	2.3	2.2
C2	溶出率	27.2	38.8	46.2	51.9	59.9	68.1	73.4	80.5	84.8
	RSD	3.9	4.9	5.0	5.4	5.2	5.0	4.3	4.2	3.6
D1	溶出率	6.0	15.2	24.1	31.2	39.4	46.5	51.1	57.6	61.9
	RSD	13.5	11.1	8.7	5.0	2.0	1.7	1.7	2.0	1.9
D2	溶出率	10.6	16.2	19.6	22.2	26.0	30.3	33.5	38.6	42.4
	RSD	10.0	3.4	2.9	2.2	1.9	1.5	1.7	1.3	1.5
E	溶出率	28.2	59.9	76.0	81.8	87.6	91.1	92.9	93.8	94.6
	RSD	12.3	10.0	5.6	4.7	3.8	3.9	3.5	3.7	3.6
F	溶出率	36.6	59.5	66.4	71.1	77.3	80.0	82.8	89.4	90.3
	RSD	6.3	3.0	2.5	3.9	3.6	2.0	1.9	0.8	2.3
G	溶出率	27.7	47.9	56.2	61.2	67.0	72.5	75.6	80.2	82.8
	RSD	15.0	5.7	3.4	2.7	2.4	2.1	2.2	2.1	2.0

和图 3 所示，预测的 C-T 曲线和文献 [5] 结果的拟合相关系数 R^2 为 0.941，表明按照 JP 18 版收录的溶出条件检测获得溶出数据与体内 PK 数据具有较好的相关性。

2.5 虚拟生物等效性（bioequivalence，BE）预测

虚拟 BE 预测的群体参数采用 Gastroplus™ 软件的默认设置，取消给药剂量变异，中央室容积的变异系数由 20%调整为 5%，清除率的变异系数由 40%调整为 20%，其他变异系数保持默认设置。采用搭建的 PBPK 模型进行群体模拟（n=25），得到平均与个体 C-T 曲线，进一步与文献 [5] 报道值进行对比，比较结果如图 4 所示。群体模拟的平均 C-T 曲线 90%置信区间（confidence interval，CI）、个体 C-T 曲线 95% CI 均基本涵盖了文献 [5] 中 C-T 数据的平均值，表明群体参数与变异系数设定值较为合理。

同样，由仿制制剂溶出曲线预测得到体内的 C-T 曲线，并与参比 1 进行虚拟 BE 预测，虚拟 25 例受试者（人群变异保持与参比 1 一致）开展双交叉试验，分别统计分析仿制制剂与参比制剂的 PK 参数，c_{max} 和 AUC（90% CI）均在 80.00%～125.00%时，判定为生物等效。BE 预测结果如表 5 与图 5 所示，参比 2 与仿制 E 的预测结果为生物等效，其他仿制制剂的预测结果均为生物不等效，与溶出曲线相似性结果吻合。

表 3　溶出曲线相似性比较结果

Tab.3　Results of Similarity Comparison of Dissolution Curves

样品编号	f_2 相似因子法		AV 值比较方法		
	f_2 值	结论	AV 均值	AV 最大值	结论
参比 1	/	/	/	/	/
参比 2	75.8	相似	6.5	7.4	整体相似
参比 3	86.8	相似	5.7	6.6	整体相似
A1	9.0	不相似	68.0	70.8	不相似
A2	9.3	不相似	68.0	69.7	不相似
A3	10.1	不相似	65.0	66.7	不相似
B1	8.4	不相似	71.2	73.3	不相似
B2	11.2	不相似	62.5	62.6	不相似
B3	11.4	不相似	62.0	63.8	不相似
C1	24.4	不相似	35.1	36.0	不相似
C2	24.1	不相似	37.5	38.4	不相似
D1	13.1	不相似	57.8	61.7	不相似
D2	10.7	不相似	63.1	65.8	不相似
E	57.5	相似	13.4	23.3	基本相似
F	43.5	不相似	17.7	18.3	不相似
G	31.0	不相似	27.8	30.3	不相似

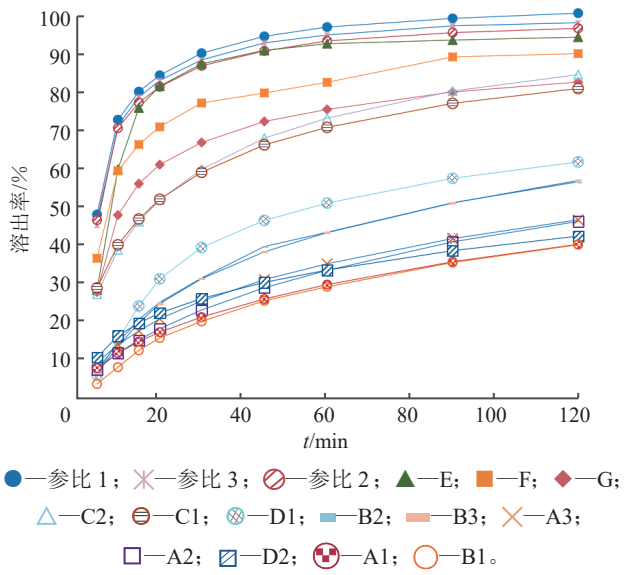


图 2　1 片的溶出曲线图（n=12）

Fig.2　Dissolution Curves of **1** Tablets (n=12)

表 4　PBPK 模型预测结果与实测结果比较

Tab.4　Comparison between PBPK Model Predictions and Experimental Observations

来源	c_{max}/(ng·mL^{-1})	$AUC_{0\to\infty}$/(ng·h·mL^{-1})	$AUC_{0\to30h}$/(ng·h·mL^{-1})	R^2
实测值 [5]	6.86	42.64	37.81	0.941
预测值	6.95	36.39	32.35	

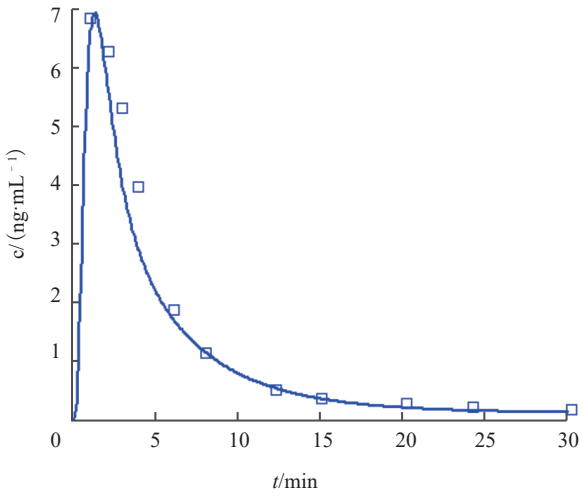
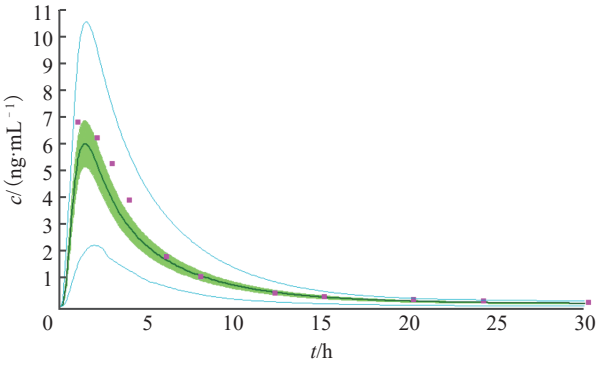


图 3　PBPK 模型预测结果（曲线）与实测结果（方格）的比较

Fig.3　Comparison between PBPK Model Predictions (Lines) and Experimental Observations (Squares)



浅蓝色曲线——群体模拟中的个体药 - 时曲线的 95% CI 范围；

绿色条带——群体模拟中的平均药 - 时曲线的 90% CI 范围。

图 4　参比 1 样品的群体模拟（黑色线）与实测结果（粉色方块）比较

Fig.4　Comparison of Population Simulations (Black Line) versus Observed Data (Pink Squares) for RLD-1 Samples

3　讨论

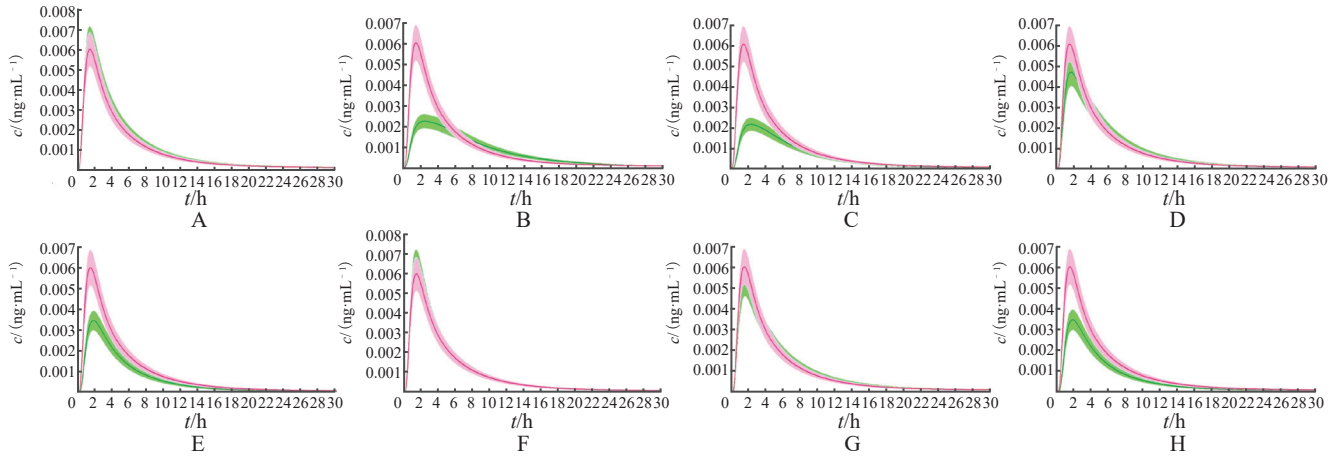
3.1　溶出条件的讨论

1 的溶解度低，且不依赖 pH 值 [6]，因此溶出介质中增溶剂的选择是较关键的参数。在 ChP 2020 年版收录方法中，溶出介质添加了 30% 乙醇，有机溶剂用量高，方法不尽合理。JP 18 版收录的溶出度方法中采用难溶性药物溶出度试验中常用的增溶剂聚山梨酯 80，避免了高浓度有机溶剂的使用。本研

表 5 虚拟 BE 结果

Tab.5 Prediction Results of Virtual BE

样品编号	c_{max}/(ng·mL^{-1}) (90% CI)	$AUC_{0\to\infty}$/(ng·h·mL^{-1}) (90% CI)	$AUC_{0\to30\,h}$/(ng·h·mL^{-1}) (90% CI)	BE 等效	溶出曲线 f_2
参比 1	6.302	34.98	30.96	/	/
参比 2	6.636 (91.40 ～ 119.19)	36.95 (91.02 ～ 120.27)	32.75 (91.98 ～ 119.59)	是	75.8
A1	2.373 (27.76 ～ 47.55)	26.29 (62.30 ～ 87.99)	24.08 (65.32 ～ 90.26)	否	9.0
B1	2.243 (25.72 ～ 45.47)	20.57 (46.96 ～ 70.65)	18.61 (48.78 ～ 71.45)	否	8.4
C1	4.818 (64.76 ～ 88.16)	33.73 (81.82 ～ 111.01)	30.18 (83.47 ～ 111.52)	否	24.4
D1	3.619 (46.67 ～ 68.19)	23.18 (54.17 ～ 78.36)	20.59 (55.04 ～ 78.00)	否	13.1
E	6.449 (88.96 ～ 115.69)	36.56 (89.78 ～ 119.24)	32.32 (90.47 ～ 118.30)	是	57.5
F	5.558 (76.36 ～ 100.03)	34.73 (85.51 ～ 113.09)	31.07 (87.27 ～ 113.41)	否	43.5
G	3.706 (48.21 ～ 69.40)	24.61 (57.58 ～ 83.14)	21.82 (58.36 ～ 82.61)	否	31.0



A—参比 2 样品与参比 1 样品的比较；B—A1 样品与参比 1 样品的比较；C—B1 样品与参比 1 样品的比较；D—C1 样品与参比 1 样品的比较；E—D1 样品与参比 1 样品的比较；F—E 样品与参比 1 样品的比较；G—F 样品与参比 1 样品的比较；H—G 样品与参比 1 样品的比较。

图 5 参比制剂（粉色）与仿制制剂（绿色）的群体模拟与虚拟 BE 模拟结果（90% CI）比较

Fig.5 Comparison of Population Simulations and Virtual BE Simulations (90% CI) between the Reference Product (pink) and the Test Products (green)

究通过 GastroPlus™ 软件建立了 **1** 片的 PBPK 模型，证明了 JP 18 版收录的溶出度方法具有较好的体内外相关性，可用于 **1** 片再评价的处方筛选或调整。本次收集了 7 家仿制企业生产的 **1** 片，样本数量较多，有一定的代表性，可为 **1** 片溶出度项目的标准提高提供参考。

3.2 溶出曲线相似性的评价方法

用于溶出曲线相似性的比较方法有多种[2,7—9]，其中 f_2 法最常见且被广泛推荐。本研究选择了 f_2 法和 AV 值法 2 种评价方法，二者评价结果基本一致。与参比 1 样品溶出行为较接近的是另 2 批原研制剂（参比 2 和参比 3 样品），2 种方法评价结果分别为相似和整体相似；与参比 1 样品与 6 家企业的仿制制剂差异较大（除 E 企业外），2 种方法评价结果均为不相似。由 2 种方法对 E 企业样品溶出相似度的评价结果可见，AV 值法对差异的辨别更细微，AV 均值为 13.1，AV 最大值为 23.3，结论为基本相似；而 f_2 法所得结果为 57.5，结论为相似。2 种评价方法都适用于 **1** 片的相似性评价，当有更细微的差异辨别需要时，建议使用 AV 值法。

3.3 1 片的总体质量评价

仿制制剂中仅 E 企业产品与参比制剂的溶出曲线相似（f_2=57.5，AV=13.4），虚拟 BE 结果为生物等效；另 6 家企业仿制制剂与参比制剂的溶出曲线存在较大差异，f_2 均小于 50，虚拟 BE 结果为生物不等效。

JP 18 版对 **1** 片的溶出度限度为 45 min 时溶出率

应不低于 70%。如参照 JP 18 版的限度值判定，仅 E、F、G 这 3 家企业产品符合规定，合格率较低。经查阅日本厚生省体外溶出数据库，日本有 16 家企业通过了品质再评价，提示 **1** 片仿制制剂溶出行为与参比制剂存在差异。

文献[10—12]检索和调研结果显示，影响 **1** 片溶出行为的可能因素为原料药粒径和处方。文献[12]报道，参比制剂原料药的粒径为 1 ～ 6 μm。在处方相同的情况下，随着 **1** 原料药粒径的减小，**1** 片的溶出度随之增加。对于难溶性药物，对原料药进行微粉化处理，是提高溶出度较为常见的工艺。E 企业在生产中采用了微粉化工艺，这可能是其产品溶出结果较高的原因之一。文献[12]还报道，处方中淀粉和微晶纤维素的比例和用量对 **1** 片的溶出行为影响较大。

采用本研究建立的溶出度试验方法，可反映 **1** 仿制制剂的溶出行为与参比制剂存在差异。此差异是否会影响产品疗效，还需生物等效试验或临床数据进一步佐证。建议药品生产企业加快产品处方工艺的改进研究，提升产品质量。

参考文献：

[1] 国家食品药品监督管理总局. 2016 年第 61 号通告附件《普通口服固体制剂溶出曲线测定与比较指导原则》[EB/OL]. [2023-09-01]. https://www. doc88. com/p-99490104895028. html.

[2] 姜雄平, 魏立平. 一种新的溶出曲线比较方案 [J]. 药物分析杂志, 2010, **30**(6): 1026-1029.

[3] MIKUS G, FISCHER C, HEUER B, *et al*. Application of stable isotope methodology to study the pharmacokinetics, bioavailability and metabolism of nitrendipine after i. v. and p. o. administration [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 1987, **24**(5): 561-569.

[4] HEIKKINEN A T, FOWLER S, GRAY L, *et al*. *In vitro* to *in vivo* extrapolation and physiologically based modeling of cytochrome P450 mediated metabolism in beagle dog gut wall and liver [J]. *Mol Pharmaceutics*, 2013, **10**(4): 1388-1399.

[5] 尼群地平片说明书. 日本：田边三菱制药株式会社, [2021-01-29]. PMDA: https://www. pmda. go. jp/PmdaSearch/iyakuDetail/ResultDataSetPDF/400315_2171020F1020_2_08.

[6] 原国家食品药品监督管理总局药品审评中心. 日本厚生省药品体外溶出试验信息库的声明 [EB/OL]. [2023-09-01]. https://www. cde. org. cn/recommend. do?method=getList.

[7] 夏锦辉, 刘昌孝. 固体药物制剂的体外溶出度的统计学评价分析 [J]. 中国药学杂志, 2000, **35**(2): 130-131.

[8] 王　昕, 唐素芳, 高立勤. 溶出曲线相似性的两种评价方法 [J]. 天津药学, 2011, **23**(1): 53-56.

[9] 马　莉, 祝传勇, 何小琳, 等. 溶出曲线的常见评价方法及优劣性探讨 [J]. 中国新药杂志, 2021, **30**(22): 2091-2097.

[10] 张玉龙, 林文辉, 王　亮, 等. 提高难溶性药物尼群地平溶出率和口服生物利用度的研究 [J]. 沈阳药科大学学报, 2007, **24**(1): 1-8.

[11] 龙海燕, 刘雁鸣, 粟　贵, 等. 硬脂酸镁功能性参数对尼群地平片溶出行为影响的研究 [J]. 中南药学, 2016, **14**(12): 1298-1302.

[12] 郝　汉. 尼群地平片的研制及生物等效性的研究 [D]. 石家庄: 河北医科大学硕士学位论文, 2020.