盐酸索他洛尔刻痕片分割后的质量一致性评价

王文苹[1,2,3]，曹泉诚[2,3,4]*，尹少宏[2,3,4]，周文彬[1,2,3]

（1. 鲁南贝特制药有限公司，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. 鲁南制药集团股份有限公司，山东临沂 276006）

摘要：以盐酸索他洛尔刻痕片（80 mg）为研究对象，综合评价其分割后的体外药学特性及体内药动学特征。采用手掰法和切片器法沿刻痕分割片剂，系统考察分割后片剂的质量损失、片重差异、脆碎度及稳定性；对比自制制剂与参比制剂的整片 / 半片在 4 种溶出介质中的溶出曲线相似性；建立比格犬药动学模型，比较整片与半片的关键药动学参数。结果显示，2 种分割方法均能实现片剂的均匀分割，质量损失 <3.0%，片重差异为 85%～ 115%，脆碎度 <1.0%；分割后片剂在室温放置 90 d，其性状、含量、杂质及溶出度与刚分割时相比无明显变化。体外溶出试验结果显示，半片与整片的溶出曲线相似。犬体内药动学数据显示，半片与整片的 t_{max} 和 $t_{1/2}$ 无统计学显著差异（P>0.05），半片的 AUC 约为整片的 50%。该研究表明，受试片剂可被均匀分割，分割后质量稳定，半片与整片具有体外溶出等效性及体内药动学比例关系，可为临床个体化给药提供相关依据。

关键词：盐酸索他洛尔；刻痕片；抗心律失常药；分割性；稳定性；体外溶出；药动学

中图分类号：R944.4；R927　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1001-8255(2026)02-0191-08

引用：王文苹，曹泉诚，尹少宏，等．盐酸索他洛尔刻痕片分割后的质量一致性评价［J］．中国医药工业杂志，2026, **57**(2)：191-198．DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2026.02.008

Quality Consistency Evaluation of Sotalol Hydrochloride Scored Tablets after Splitting

WANG Wenping[1,2,3], CAO Quancheng[2,3,4]*, YIN Shaohong[2,3,4], ZHOU Wenbin[1,2,3]

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

ABSTRACT: This study comprehensively evaluated the *in vitro* pharmaceutical properties and *in vivo* pharmacokinetic characteristics of sotalol hydrochloride scored tablets (80 mg). The tablets were split along the score line using manual splitting and a mechanical tablet splitter. The mass loss, weight variation, friability, and stability of the split tablets were systematically investigated. The similarity of dissolution profiles between the self-prepared preparations and the reference preparations (the whole and half tablets) was compared in four different dissolution media. A Beagle dog pharmacokinetic model was established to compare key pharmacokinetic parameters between the whole and half tablets. The results showed that both splitting methods achieved uniform tablet division, with mass loss less than 3.0%, weight variation within 85 % − 115 %, and friability less than 1.0 %. After storage at room temperature for 90 d, the split tablets showed no significant changes in appearance, content, impurities, and dissolution compared to the freshly split tablets. The dissolution profiles of the half tablets were similar to those of the whole tablets. Pharmacokinetic data indicated that there was no statistically significant difference in t_{max} and $t_{1/2}$ between the half and whole tablets (P>0.05). The AUC for half tablets was approximately 50% of that for whole tablets. This study demonstrated that the test tablets could be split uniformly. The split tablets maintained stable quality, and the half tablets exhibited *in vitro* dissolution equivalence and a proportional pharmacokinetic relationship with the whole tablets *in vivo*, supporting the basis for clinical personalized dosing.

Key Words: sotalol hydrochloride; scored tablet; antiarrhythmic drug; tablet-splitting; stability; dissolution *in vitro*; pharmacokinetics

盐酸索他洛尔（sotalol hydrochloride，**1**）是一种兼具Ⅱ类（β 受体阻滞）和Ⅲ类（钾通道阻滞）作用的抗心律失常药，用于治疗室性心律失常、心房颤动等[1-3]。随着精准医疗的发展，个体化用药需求日益凸显。患者年龄、体质量及肝肾功能等差异会影响药动学参数，引起血药浓度波动，从而影响疗效和安全性[4]。因此，通过剂量调整实现治疗窗的精准控制尤为重要。但若片剂分割不准确，可能导致剂量偏差，进而引发安全性风险并影响疗效[5-6]。功能性刻痕片便于分割，能提高患者用药依从性和治疗效果[7]，但分割质量受到片剂的形状、大小、厚度、曲率，以及刻痕线的形状、深度等因素影响。近期研究[8-9]表明，刻痕设计是保障分割后含量均匀性、释放行为及分割性能的关键因素。因此，系统评价刻痕片的分割质量、稳定性及分割前后的体内外行为，具有重要意义。FDA[10]与 NMPA[11-12]均要求仿制片剂的功能性刻痕应与参比制剂一致。

本研究以仿制的 **1** 刻痕片（80 mg）为研究对象，分别采用手掰法和切片器法分割，并评估分割后的质量损失、片重差异、脆碎度及稳定性；比较自制制剂及参比制剂的整片及半片在 4 种不同 pH 值溶出介质中的溶出行为；通过比格犬体内药动学试验，分析整片与半片的药动学参数差异，以期为仿制刻痕片的临床合理使用及质量控制提供依据。

1　仪器与试药

e2695-2489 型高效液相色谱仪（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 型电子分析天平（瑞士 Mettler 公司）；切片器（美国 Walgreens 公司）；YPD-200C 型片剂硬度测定仪（上海黄海药检仪器有限公司）；0.45 μm 聚偏二氟乙烯（polyvinylidene fluoride，PVDF）膜（天津市津腾实验设备有限公司）；EVOLUTION 300 型紫外 - 可见分光光度计、ACQUITY UPLC/TSQ Endura MS 型超高效液相色谱质谱联用仪（包括超高效液相色谱仪、电喷雾电离源和三重四极杆质量分析器）均购于美国 Thermo Fisher 公司；SIGMA 3K15 型高速台式离心机（美国 Sigma-Aldrich 公司）。

1 刻痕片（仿制制剂购于鲁南制药集团有限公司，规格 80 mg，批号 001211001；参比制剂购于美国 Bristol-Myers Squibb 公司，规格 80 mg，批号 1086）；**1** 对照品（含量 100.0%，批号 100737-202102）、阿替洛尔（内标，**5**）对照品（含量 99.7%，批号 100117-201606）均购自中国食品药品检定研究院；杂质 A（**2**）对照品（含量 96.3%，批号 R001R0）、杂质 C（**4**）对照品（含量 92.0%，批号 G0L564）均为 USP 标准品；杂质 B（**3**）对照品（含量 100.0%，批号 2.0）为 EP 标准品；乙腈为色谱纯，辛烷磺酸钠、磷酸、甲酸为分析纯，水为纯化水。

16 只健康比格犬，雌雄各半，普通级，体质量为（7.6±0.8）kg，购自北京玛斯生物技术有限公司，动物生产许可证编号 SCXK（京）2019-0006。本次动物实验已通过鲁南制药集团股份有限公司 IACUC 审核并批准，IACUC 批准编号为 AN-IACUC-2021-072。

2　方法与结果

2.1　检测方法

2.1.1　有关物质

采用 HPLC 法检测有关物质。

色谱条件：色谱柱 Agilent SB-C_{18} 柱（4.6 mm×250 mm，5 μm）；流动相 0.2% 辛烷磺酸钠溶液（用磷酸调至 pH 3.0）和乙腈（体积比 79 ∶ 21），等度洗脱；流速 1.0 mL/min；柱温 25 ℃；检测波长 228 nm；进样量 20 μL。

供试品溶液①配制：取本品细粉适量（约相当于含 **1** 50 mg），置 25 mL 量瓶中，加水溶解并定容，摇匀，经 0.45 μm PVDF 膜过滤，取续滤液，即得。按主成分自身对照法计算杂质含量。

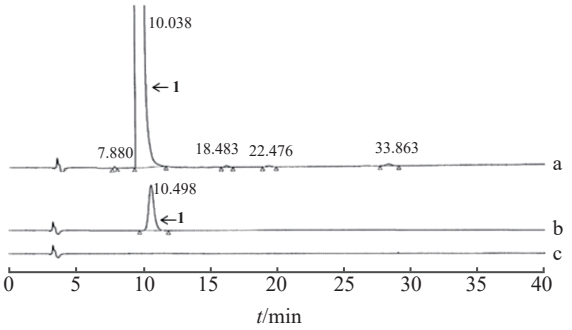
对照溶液配制：精密量取供试品溶液适量，用水定量稀释成 **1** 质量浓度为 10 μg/mL 的溶液。

空白辅料溶液配制：取空白辅料适量（约相当于 **1** 50 mg），置 25 mL 量瓶中，加水溶解并定容，摇匀，经 0.45 μm PVDF 膜过滤，取续滤液，即得。

本研究选取 3 个典型杂质进行方法学验证。如典型色谱图（图 1）所示，空白辅料无干扰，方法专属性良好。**2**、**3**、**4** 质量浓度（*c*）为 0.12 ～

收稿日期：2025-02-26
作者简介：王文苹，硕士，工程师，从事药物制剂研发与注册。
通信作者：曹泉诚，硕士，工程师，从事药物研发与临床试验。

12.00 μg/mL 与峰面积（*A*）线性关系良好，回归方程分别为 A=34 962.69c_2 - 1 307.04（r=0.999 9），A=14 166.58c_3 - 448.39（r=0.999 9），A=25 696.06c_4 - 1 076.83（r=1.000 0）。方法学验证结果表明，该法中 **2**、**3**、**4** 的回收率均在 90%～108%；检测限分别为 0.5、1.0、0.4 ng；定量限分别为 2.1、3.4、2.0 ng；精密度 RSD<2.0%；对照溶液和供试品溶液①在室温下 24 h 内均稳定性良好。



a—供试品溶液；b—对照溶液；c—空白辅料溶液。1—**1**。

图 1 有关物质的典型色谱图

Fig.1 Typical Chromatograms of the Related Substances

2.1.2 含量

采用 HPLC 法检测 **1** 含量，色谱条件同“**2.1.1**”项。

供试品溶液②配制：随机取经手掰法或切片器法分割所得的 10 个半片，分别置 50 mL 量瓶中，加水适量，25 ℃超声（80 W）10 min 使溶解，冷却，用水定容，摇匀，经 0.45 μm PVDF 膜过滤，取续滤液，即得。

对照品溶液①配制：取 **1** 对照品适量，精密称定，用水定量稀释成 **1** 质量浓度为 100 μg/mL 的溶液。

以 10 个半片测得含量的平均值为指标。方法学验证结果表明，空白辅料对 **1** 的含量测定结果无干扰，方法专属性良好；**1** 质量浓度（c）在 10.05～150.26 μg/mL 与峰面积（A）线性关系良好，回归方程为 A=31 977.48c_1 - 3 796.54（r=0.999 9）；方法回收率为 101.45%，RSD 为 0.35%；精密度试验的 RSD 为 0.18%；对照品溶液①和供试品溶液②在室温下 24 h 内稳定性良好。

2.1.3 溶出度

参考 ChP 2025 年版收载的 **1** 片溶出度测定方法，以水 900 mL 为溶出介质，设置转速为 50 r/min，于 30 min 时取样。溶出液经 0.45 μm PVDF 膜过滤，取续滤液，采用 UV 法在 228 nm 波长处测定吸光度，计算每片的溶出度。

供试品溶液③配制：取上述溶出液的续滤液适量，用水定量稀释成 **1** 质量浓度为 10 μg/mL 的溶液。

对照品溶液②配制：取“**2.1.2**”项下对照品溶液①，定量稀释成 **1** 质量浓度为 10 μg/mL 的溶液。

方法学验证结果表明，空白辅料对 **1** 的含量测定结果无干扰，方法专属性良好；滤膜对 **1** 无吸附作用；**1** 质量浓度在 2.00～20.00 μg/mL 与峰面积（A）线性关系良好，回归方程为 A=0.04c_1+0.002 5（r=0.999 9）；方法回收率为 100.46%，RSD 为 0.69%；精密度试验的 RSD 为 0.31%；对照品溶液②和供试品溶液③在室温下 10 h 内稳定性良好。

2.2 外观与分割

取仿制制剂及参比制剂，在自然光下肉眼观察并比较外观。可见，2 种制剂均为带中刻痕的白色圆形薄膜衣片，在外观形状及尺寸上无明显差异。分别采用手掰法和切片器法沿刻痕分割片剂。结果（图 2）显示，2 种分割方法所得的半片在形态完整性和边缘齐整度方面均无明显差异。

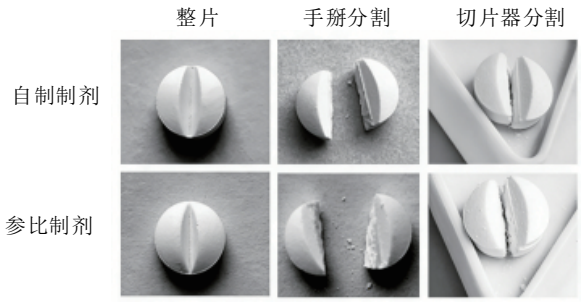


图 2 仿制制剂与参比制剂分割前后的外观对比

Fig.2 Appearance of the Genetic and Reference Preparations before and after Splitting

2.3 质量损失

随机取仿制制剂硬度上限（100 N）和下限（60 N）的样品，及参比制剂各 15 片，采用硬度测定仪测定片剂硬度。精密称定每片总质量（m_n），分别采用手掰法和切片器法分割，用吹风机去除碎屑，精密称定 2 个

半片的质量（m_{n-1}，m_{n-2}），按下式计算质量损失（m_L）。

$$m_L=[m_n-(m_{n-1}+m_{n-2})]/m_n\times100\%$$

结果（表 1）显示，仿制制剂和参比制剂的质量损失均小于 3.0%，符合要求。

2.4 片重差异

随机取仿制制剂和参比制剂各 30 片，沿刻痕采用手掰法分割。精密称定每片中 1 个半片的质量（另一半弃用），计算平均质量。根据《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）》[12]的要求，分割后半片的质量超出平均质量 85%～115%的样品数不得超过 1 个，且不得超出平均质量的 75%～125%。采用切片器法重复上述试验，计算片重差异。

结果（表 2）显示，2 种方法所得半片的质量均在平均半片质量的 85%～115%，符合要求。

表 2　片重差异测定结果（n=30）

Tab.2　Results of Weight Variation（n=30）

分割方式	样品	平均半片重 /mg	最大半片重 /mg	最小半片重 /mg	平均片重的 85%～115% /mg
手掰	仿制制剂	100.12	112.08	90.66	85.10 ～ 115.14
	参比制剂	99.97	110.76	89.20	84.97 ～ 114.97
切片器	仿制制剂	99.95	112.37	88.65	84.96 ～ 114.94
	参比制剂	100.04	111.05	91.22	85.03 ～ 115.05

2.5　脆碎度

采用脆碎度仪测定片剂脆碎度。随机取仿制制剂硬度上限（100 N）和下限（60 N）的半片，以及参比制剂的半片，各约 6.5 g，用吹风机去除脱落的粉末，精密称定，将样品置圆筒中，转动 100 转（25 r/min，4 min）后取出，再次去除粉末并精密称定。

结果（表 3）显示，所有样品的减失质量均小于 1%，且未出现断裂、龟裂及粉碎现象，符合 ChP 2025 年版四部通则 0923 对片剂脆碎度的要求。

表 3　脆碎度测定结果

Tab.3　Results of Friability

分割方式	样品	初始时质量 /g	结束时质量 /g	脆碎度 /%
手掰	仿制制剂 - 硬度下限	6.606	6.595	0.17
	仿制制剂 - 硬度上限	6.501	6.493	0.12
	参比制剂	6.550	6.537	0.20
切片器	仿制制剂 - 硬度上限	6.500	6.486	0.22
	仿制制剂 - 硬度下限	6.577	6.567	0.15
	参比制剂	6.501	6.487	0.22

2.6　稳定性

取参比制剂和仿制制剂，分别采用手掰法和切片器法分割后，将分割后的半片于（30±2）℃、相对湿度（RH）（65±5）%的环境中放置 90 d，分别检测其性状、有关物质含量、溶出度及 **1** 含量。

结果（表 4）显示，分割后的仿制制剂及参比制剂在性状、有关物质、溶出度及 **1** 含量均无明显变化。

2.7　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》[13]，考察整片及分割后的半片在 4 种溶出介质（pH 6.2 的水、pH 1.2 的盐酸、pH 4.5 的乙酸盐缓冲液、pH 6.8 的 PBS）中的溶出曲线。按“**2.1.3**”项下方法测定溶出度，于 5、10、15、20、30 min 时取样并测定溶出度，绘制溶出曲线。

结果（图 3 ～ 5）表明，自制制剂及参比制剂的整片和半片在 15 min 时的溶出度均大于 85%，说明分割操作未显著改变溶出行为。自制制剂在 pH 6.2 的水、pH 4.5 及 pH 6.8 的介质中 5 min 内的溶出度高于参比制剂，而在 pH 1.2 的介质中两者溶出度相当。该差异主要源于崩解剂不同，自制制剂采用的预胶化淀粉崩解性能优于参比制剂的玉米淀粉，尤

表 1　质量损失的测定结果（$\bar{x}\pm s$，n=15）

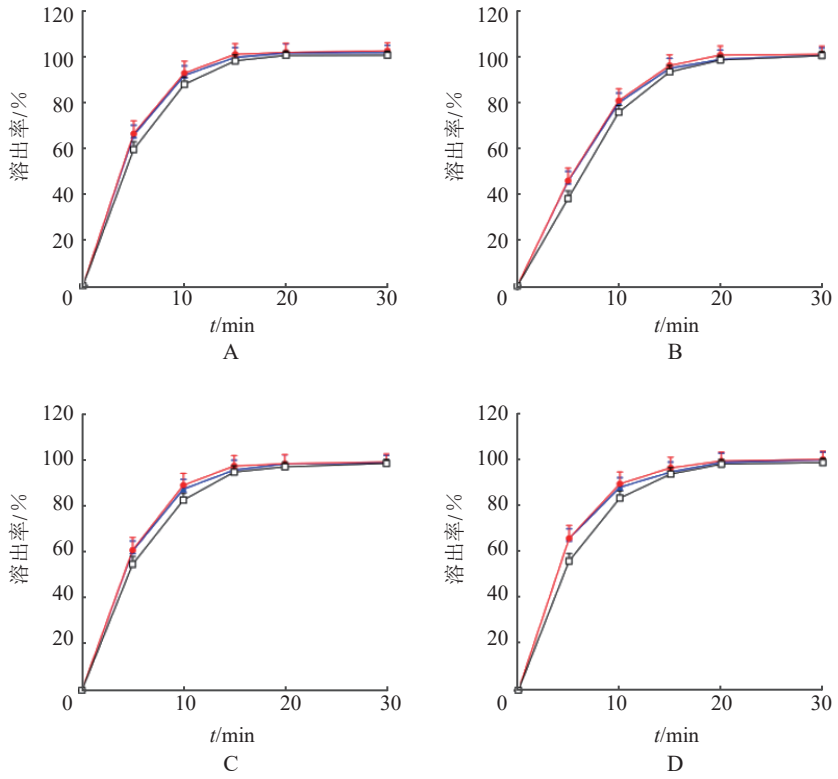
Tab.1　Results of Mass Weight（$\bar{x}\pm s$, n=15）

分割方式	样品	m_n/mg	m_{n-1}/mg	m_{n-2}/mg	m_L/%
手掰	仿制制剂 - 硬度下限	200.0±1.8	102.00±5.2	97.70±4.9	0.15±0.08
	仿制制剂 - 硬度上限	198.7±1.5	96.00±4.8	102.26±4.8	0.22±0.08
	参比制剂	200.9±1.8	97.02±4.7	103.58±3.9	0.15±0.09
切片器	仿制制剂 - 硬度上限	201.4±1.4	102.11±4.9	98.36±5.0	0.46±0.06
	仿制制剂 - 硬度下限	200.7±2.1	101.75±5.1	98.13±4.7	0.41±0.07
	参比制剂	198.4±1.2	96.57±5.2	101.12±4.0	0.36±0.05

表 4 稳定性测定结果

Tab.4 Results of Stability Test

考察项目	限度要求	仿制制剂			参比制剂		
		0 d	手掰法样品 -90 d	切片器法样品 -90 d	0 d	手掰法样品 -90 d	切片器法样品 -90 d
性状	白色或类白色片	符合要求	符合要求	符合要求	符合要求	符合要求	符合要求
最大单杂含量 /%	≤ 0.3	0.022	0.023	0.023	0.025	0.027	0.026
杂质总量 /%	≤ 0.5	0.051	0.053	0.052	0.061	0.061	0.063
溶出度 /%	≥ 80	100.11	100.10	100.06	100.47	100.23	100.01
1 含量 /%	90.0 ～ 105.0	100.42	99.95	100.19	100.50	100.15	99.97



A—pH 6.2 的水；B—pH 1.2 的盐酸；C—pH 4.5 的乙酸盐缓冲液；D—pH 6.8 的 PBS。

□—整片；●—手掰法 - 半片；▲—切药器法 - 半片。

图 3 仿制制剂整片与半片的溶出曲线（n=12）

Fig.3 Dissolution Curves of the Whole and Half Tablets of the Genetic Preparations (n=12)

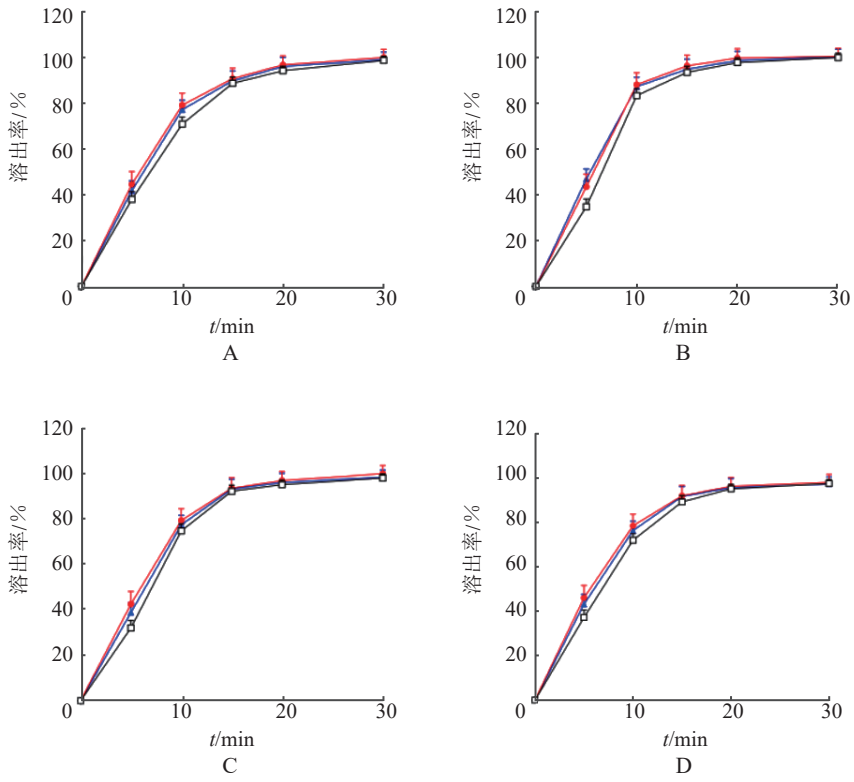
其在非强酸性介质中更明显。在 pH 1.2 的介质中，淀粉崩解受抑制，且硬脂酸镁疏水效应增强，减弱了崩解剂差异，使溶出行为趋于一致。

2.8 比格犬体内的药动学研究

2.8.1 试验方案与血样制备

采用双周期交叉试验设计，将 16 只比格犬随机分为 4 组，每组 4 只（雌雄各 2 只），试验前禁食 12 h。第 1 周期口服给药：A 组 - 仿制制剂整片，B 组 - 参比制剂整片，C 组 - 仿制制剂半片，D 组 - 参比制剂半片。第 2 周期交叉口服给药：A 组 - 参比制剂半片，B 组 - 仿制制剂半片，C 组 - 参比制剂整片，D 组 - 仿制制剂整片。给药 2 h 后恢复进食，血样采集完成后，经 1 周洗脱期进入下个周期。

于给药前（0 h）及给药后 0.25、0.5、0.75、1、1.25、1.5、2、2.5、3、4、5、6、8、10、12、16、20、24、30、36 h 时经前肢静脉取血 2 mL，置 1% 肝素钠离心管中，离心（4 025×g）10 min，分离血浆并于 - 70 ℃保存。



A—pH 6.2 的水；B—pH 1.2 的盐酸；C—pH 4.5 的乙酸盐缓冲液；D—pH 6.8 的 PBS。
□—整片；●—手掰法 - 半片；▲—切药器法 - 半片。

图 4　参比制剂整片与半片的溶出曲线（n=12）

Fig.4　Dissolution Curves of the Whole and Half Tablets of the Reference Preparations (n=12)

精密移取血浆 100 μL，加入 **5** 溶液（1 μg/mL，用甲醇配制）20 μL 及甲醇 20 μL，涡旋混匀 1 min，加入乙腈 1 mL 沉淀蛋白，涡流振荡 5 min，于 4 ℃离心（9 100×g）10 min。取上清液 1 mL，氮气吹干，残留物用 50% 甲醇 100 μL 复溶，涡旋振荡 5 min，于 4 ℃离心（9 100×g）10 min，取上清液 5 μL 分析。

2.8.2　测定方法及方法学验证

采用 LC-MS/MS 法检测 **1** 血浆浓度[14]。

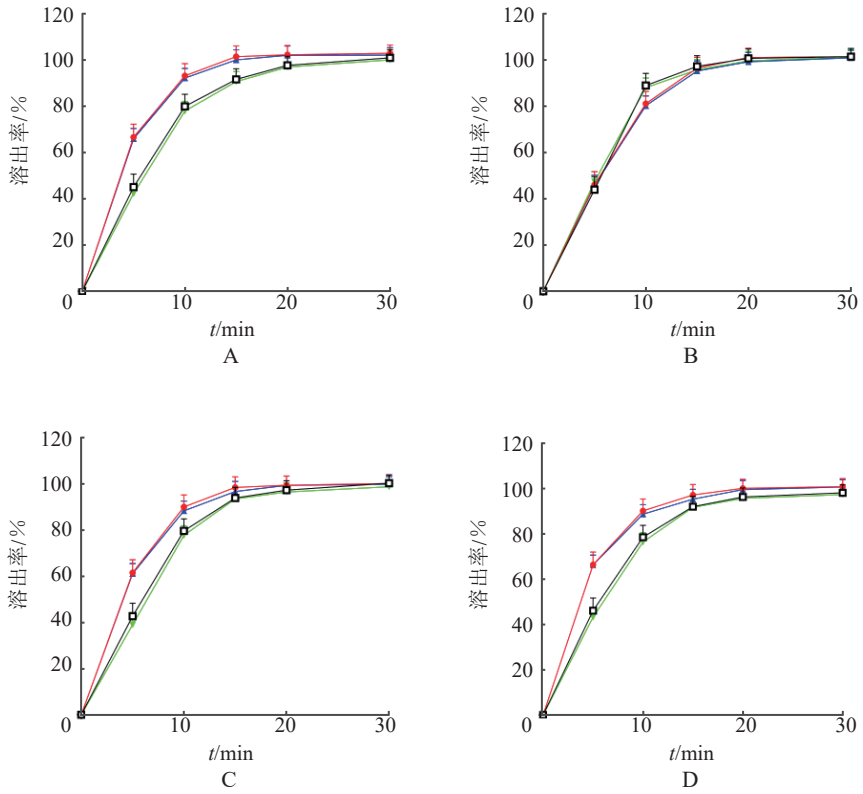
色谱条件：色谱柱 XBridge^{TM} C_{18} 柱（2.1 mm×100 mm，3.5 μm）；流动相 A 为体积分数 0.1% 的甲酸水溶液，B 为乙腈，梯度洗脱（0—5 min，A 94%—90%；5—7 min，A 90%）；流速 0.3 mL/min；柱温 30 ℃；进样量 5 μL。

质谱条件：离子源 电喷雾电离源，正离子模式；监测模式 多反应监测；毛细管电压 4 000 V；离子源温度 330 ℃；雾化流速 9 L/min；压力 207 kPa；碰撞电压 索他洛尔（m/z 273.1→m/z 133.1，25 V），**5**（m/z 267.2→m/z 145.1，25 V）。

此方法中，**1** 血浆浓度在 5 ～ 5 000 ng/mL 与峰面积线性关系良好，R^2=0.998 6；定量下限为 1 ng/mL。低、中、高质量浓度（10、2 500、5 000 ng/mL）质控样品的日内 RSD 为 3.10% ～ 3.81%，日间 RSD 为 3.09% ～ 4.11%；准确度为 97.61% ～ 100.22%。**1** 的基质效应为 95.55% ～ 103.20%，RSD 为 5.71% ～ 9.44%；内标的基质效应为 89.40%，RSD 为 4.95%。低、中、高质量浓度质控样品室温放置 12 h 后，回收率为 99.21% ～ 100.97%，RSD 为 3.50% ～ 4.95%；经 3 次冻融循环后，回收率为 98.55% ～ 99.09%，RSD 为 3.78% ～ 3.03%。由此可见，本法可用于比格犬血浆中 **1** 的测定。

2.8.3　结果

1 的平均血浆浓度 - 时间曲线如图 6 所示。

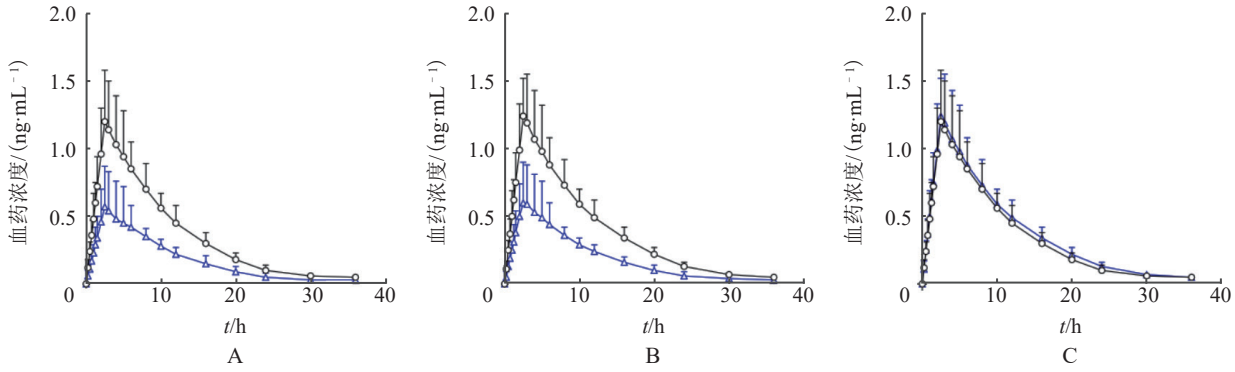


A—pH 6.2 的水；B—pH 1.2 的盐酸；C—pH 4.5 的乙酸盐缓冲液；D—pH 6.8 的 PBS。

●—仿制制剂 - 手掰法 - 半片；▲—仿制制剂 - 切药器法 - 半片；□—参比制剂 - 手掰法 - 半片；▼—参比制剂 - 切药器法 - 半片。

图 5　仿制制剂和参比制剂半片的溶出曲线（*n*=12）

Fig.5　Dissolution Curves of the Half Tablets of the Genetic and Reference Preparations (*n*=12)



A—仿制制剂的整片（○）与半片（△）；B—参比制剂的整片（○）与半片（△）；C—仿制制剂（○）与参比制剂（△）的整片。

图 6　仿制制剂和参比制剂口服给药后的血药浓度 - 时间曲线（*n*=16）

Fig.6　**1** Plasma Concentration-time Curves of the Genetic and Reference Preparations after Oral Administration (*n*=16)

采用 DAS 2.0 药代动力学软件，按非房室模型对不同时间点的血药浓度数据进行分析，计算主要药动学参数，结果如表 5 所示。配对 *t* 检验分析显示，整片与半片的 t_{max} 和 $t_{1/2}$ 无统计学显著差异（P>0.05），表明仿制制剂与参比制剂的半片和整片在体内释药及代谢无明显差异。此外，半片的 AUC 约为整片的

表 5　仿制制剂和参比制剂口服给药后整片和半片的药动学参数（$\bar{x}\pm s$，n=16）

Tab.5　Pharmacokinetic Parameters of the Whole and Half Tablets after Oral Administration of the Genetic and Reference Preparations ($\bar{x}\pm s$, n=16)

参数	仿制制剂		参比制剂	
	整片	半片	整片	半片
$AUC_{0\to t}$/(μg·h·mL^{-1})	12.70±1.88	6.22±0.77	13.69±1.35	6.73±0.60
$AUC_{0\to\infty}$/(μg·h·mL^{-1})	13.18±1.11	6.52±0.59	14.19±1.46	7.05±0.49
t_{max}/h	2.50±0.08	2.44±0.06	2.51±0.05	2.42±0.05
c_{max}/(μg·mL^{-1})	1.20±0.54	0.57±0.21	1.24±0.44	0.60±0.30
$t_{1/2}$/h	7.02±0.05	6.98±0.05	7.02±0.06	6.97±0.08

50%，与剂量减半的理论预期一致。

3　总结与讨论

本研究系统评估了 **1** 刻痕片的分割质量，构建了涵盖分割后的质量损失、片重差异、脆碎度、稳定性、溶出曲线及比格犬体内药动学特征的综合评价体系。结果显示，仿制制剂与参比制剂经手掰法或切片器法分割后，片剂的质量损失、片重差异及脆碎度等指标均符合要求。分割片在 (30±2) ℃ / RH (65±5) % 条件下放置 90 d 后，性状、有关物质含量、溶出度和 **1** 含量均无明显变化，稳定性良好。体外溶出试验表明，仿制制剂与参比制剂的整片和半片在 4 种溶出介质中 15 min 溶出率均大于 85%，体外溶出行为相似。犬体内药动学试验表明，半片给药组的 AUC 约为整片的一半，符合剂量比例关系；半片与整片的 t_{max} 和 $t_{1/2}$ 无统计学显著差异，表明在二者体内释药及消除行为一致。

综上所述，仿制 **1** 刻痕片可精准分割，分割后的质量符合要求且稳定性良好。刻痕片尤其适用于老年、儿童及肝肾功能不全等特殊人群，同时可减少药物浪费、降低治疗成本、优化医疗资源。未来研究可推进多中心、分年龄层的临床试验，重点考察刻痕片在不同人群中的疗效与安全性，同时建立基于生理药动学模型的剂量预测系统，以完善个体化给药方案的科学依据。

参考文献：

[1] BLOKHINA S V, SHARAPOVA A V, OL'KHOVICH M V. Solid-liquid equilibrium and distribution in pharmaceutically relevant media of cardiovascular sotalol hydrochloride [J]. *J Chem Thermodyn*, 2025, **200**: 107362.

[2] 段玉慧, 卫世强, 刘会君, 等. 盐酸索他洛尔对阵发性房颤患者心房易颤期的影响及疗效观察[J]. 心脏杂志, 2020, **32**(4): 365-369.

[3] KAMATANI N, TAUCHI K, KAMEOKA T, *et al*. Bioequivalence study of sotalol hydrochloride tablets 40 mg "TE" and sotalol hydrochloride tablets 80 mg "TE" [J]. *Med Treat New Drugs*, 2021, **58**(8): 585-595.

[4] PATHAN S M K, IMRAN S B. Integrated machine learning and deep learning models for cardiovascular disease risk prediction: a comprehensive comparative study [J]. *JILSA*, 2024, **16**(1): 12-22.

[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] 翟丹丹, 刘建军, 王凤玲, 等. 某三甲医院住院病人口服片剂分劈统计与分劈准确度分析[J]. 安徽医药, 2023, **27**(8): 1688-1692.

[7] 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.

[8] 郑华樟, 谢　金, 曾莉娟, 等. 盐酸曲唑酮缓释片功能性刻痕的研究及改进[J]. 中国医药工业杂志, 2025, **56**(5): 629-634.

[9] 李自丹, 闫佑明, 鲁悦晗, 等. 刻痕片设计及其分割后的药学研究[J]. 中国医药工业杂志, 2025, **56**(6): 769-774.

[10] FDA. Tablet scoring: nomenclature, labeling, and data for evaluation [EB/OL]. (2013-03-13) [2025-02-15]. https://www.fda.gov/media/81626/download.

[11] 国家药品监督管理局. 仿制口服片剂功能性刻痕设计和研究的一般要求 [EB/OL]. (2019-07-04) [2025-02-15]. https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/b67debdcf316cfebb39237c77cd26a2d.

[12] 国家药品监督管理局. 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）[EB/OL]. (2020-10-22) [2025-02-15]. https://www.nmpa.gov.cn/directory/web/nmpa/images/1603438213166064812.pdf.

[13] 国家食品药品监督管理总局. 普通口服固体制剂溶出曲线测定与比较指导原则 [EB/OL]. (2016-03-08) [2025-02-17]. https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfopage?zdyzIdCODE=d1f836895e2cf93933e5c4c7d586d6e0.

[14] 刘华明, 张丹丹, 欧阳慧子, 等. 液 - 质联用法测定大鼠血浆中索他洛尔的浓度及其药动学研究 [J]. 中国医院药学杂志, 2018, **38**(8): 838-841.