

# 萘普生片溶出曲线相似性评价及体内外相关性研究

唐婉<sup>1,2</sup>, 尹菁<sup>2</sup>, 张圆<sup>2</sup>, 石蓓佳<sup>2</sup>, 李攀<sup>2,3</sup>, 陆益红<sup>1,2</sup>, 樊夏雷<sup>1,2</sup>

(1. 徐州医科大学药物分析教研室, 徐州 221004; 2. 江苏省食品药品监督检验研究院, 南京 210009; 3. 中国药科大学, 南京 210009)

**摘要** 目的 比较进口参比制剂萘普生片与国产仿制萘普生片的溶出曲线与生物等效性, 评价两者质量一致性。为国产萘普生片处方、工艺的优化提出合理建议。方法 以日本田边三菱公司生产的萘普生片为参比制剂, 测定 8 种国产仿制药与参比制剂在 pH 值 1.2 盐酸溶液、pH 值 5.5 醋酸盐缓冲液、pH 值 6.0 磷酸盐缓冲液、pH 值 6.8 磷酸盐缓冲液以及水等 5 种溶出介质中的溶出曲线, 通过计算  $f_2$  相似因子评价溶出曲线相似性。应用 GastroPlus™ 软件结合体外溶出数据, 建立萘普生片体内外相关性模型, 评价进口萘普生片与仿制萘普生片的生物等效性。结果 体外溶出测定实验中, 8 种国产仿制萘普生片在多种溶出介质中的溶出曲线与参比制剂溶出曲线均不相似 ( $f_2$  因子均  $< 50$ ); 体内预测结果, 除参比制剂外, 各仿制制剂与实测数值差异均较大。结论 GastroPlus™ 软件建立的体内外相关性模型可很好反映体内溶出情况, 国内 8 种仿制萘普生片与进口参比制剂质量差异较大, 制剂处方、工艺有待优化。

**关键词** 萘普生片; 仿制药; 体内外溶出; 一致性评价; GastroPlus™ 软件

中图分类号 R971; R927.1

文献标识码 A

文章编号 1004-0781(2019)07-0899-07



DOI 10.3870/j.issn.1004-0781.2019.07.014

开放科学(资源服务)标识码(OSID)

## Evaluation the Dissolution Curve Similarity of Naproxen Tablets and Study on the *in Vitro-in Vivo* Correlation Model

TANG Wan<sup>1,2</sup>, YIN Jing<sup>2</sup>, ZHANG Yuan<sup>2</sup>, SHI Beijia<sup>2</sup>, LI Pan<sup>2,3</sup>, LU Yihong<sup>1,2</sup>, FAN Xialei<sup>1,2</sup> (1. Department of Pharmaceutical Analysis, Xuzhou Medical University, Xuzhou 221004, China; 2. Jiangsu Institute for Food and Drug Control, Nanjing 210009, China; 3. China Pharmaceutical University, Nanjing 210009, China)

**ABSTRACT Objective** Comparing the dissolution curves and bioequivalences of the imported reference naproxen tablets and generic drugs, to evaluate their consistency and give some reasonable suggestions for their formulations and manufacturing.

**Methods** The dissolution curves of the reference listed drug (RLD) produced by Japanese Tanabe Mitsubishi Corporation and the generic drugs produced by 8 pharmaceutical enterprises were determined in five dissolution mediums: hydrochloric acid solution (pH 1.2), acetate buffer (pH 5.5), phosphoric acid salt buffer (pH 6.0), phosphoric acid salt buffer (pH 6.8) and water. The dissolution curves of consistency were evaluated by the  $f_2$  similarity factor method. In the meantime, the *in vitro-in vivo* correlation models were established using GastroPlus™ combined with *in vitro* dissolution data to evaluate the bioequivalence of the RLD and the generic drugs.

**Results** The dissolution curves between generics and RLD were dissimilar ( $f_2 < 50$ ). There was significant difference between the simulated parameters of generic drugs and the previous reported *in vivo* values. **Conclusion** The dissolution behaviors of generic drugs and RLD are dissimilar, which indicates that the formulations and manufacturing technology of generic drugs should be optimized. And GastroPlus™ software can be used to predict the bioequivalence of the generic drugs and RLD.

**KEY WORDS** Naproxen tablets; Generics; *In vitro-in vivo* dissolution; Consistency evaluation; GastroPlus™ software

仿制药质量差异直接影响药物安全性和有效性。

2017 年 2 月, 国务院正式发布《“十三五”国家药品安

收稿日期 2018-10-02 修回日期 2018-11-25

**作者简介** 唐婉(1993-), 女, 江苏沂沂人, 在读硕士, 研究方向: 药物质量分析。ORCID: 0000-0001-7041-7715, E-mail: tangwan0610@163.com。

**通信作者** 陆益红(1966-), 女, 江苏南京人, 主任药师, 博士, 研究方向: 药品质量分析及安全性评价。电话: 025-86251220, E-mail: yihonglu@163.com。

**通信作者** 樊夏雷(1965-), 男, 江苏南京人, 主任药师, 博士, 研究方向: 药物质量分析。电话: 025-86251001, E-mail: fanxialei@sohu.com。

全规划》, 将一致性评价列入产品质量升级工程, 其重要性已经上升到国家战略层面<sup>[1]</sup>。临床推广使用仿制药的前提, 是仿制药必须与指定的参比制剂药学等效 (pharmaceutical equivalence, PE) 和生物等效 (bioequivalence, BE), 以避免仿制过程中的质量误差。仿制药和原研药在多种不同 pH 值溶出介质中溶出行为相似性是评价固体口服制剂 PE 的重要组成部分, 也是对口服固体制剂内在质量评价的最主要方法<sup>[2-3]</sup>。体外溶出曲线的拟合可帮助仿制药企业对处方工艺进行筛选与优化<sup>[4]</sup>。GastroPlus™ 软件<sup>[5]</sup> 是一种基于机制性生理模型的药动学、药效学 (physiologically based

pharmacokinetics/pharmacodynamics, PBPK/PD) 模拟软件, 目前已在美国食品药品监督管理局(FDA)、国家药品监督管理局(National Medical Products Administration)、欧洲药品管理局(European Medicines Agency, EMA)以及全球顶尖制药公司中得到广泛应用, 被誉为同类软件中的“黄金标准”。萘普生(naproxen)为苯丙酸类非甾体解热镇痛药, 临床主要用于治疗风湿性疾病、痛风及术后疼痛等<sup>[6]</sup>, 属于生物药剂学分类系统(biopharmaceutics classification system, BCS) II类(低溶解性、高渗透性)药物。《中华人民共和国药典》2015年版<sup>[7]</sup>、《英国药典》(British Pharmacopoeia, BP2017)<sup>[8]</sup>、《美国药典》(United States Pharmacopoeia, USP40)<sup>[9]</sup>及日本橙皮书<sup>[10]</sup>均有收载。其中2015年版《中华人民共和国药典》溶出度项下溶出介质 pH 值、溶出装置、取样时间、检测波长及限值与日本橙皮书收载方法均有较大差异。笔者对这两种方法进行比较, 以便进一步完善现有检测标准。采用 GastroPlus™ 软件构建萘普生片体内外 PK 模型, 结合体外溶出结果, 对各仿制药进行评价研究, 为开展仿制药质量和疗效一致性评价提供可以借鉴的思路。

### 1 仪器与试药

**1.1 仪器** 自动溶出仪(采用针式取样方式, 瑞士 SOTAX 公司), UV-2550 型紫外检测器(日本岛津公司), 真空脱气机(天大天发科技有限公司)。

**1.2 试药** 磷酸二氢钾(批号: 20171209)、磷酸氢二钠(批号: 20170306)、冰醋酸(批号: 20180118)、氢氧化钠(批号: 20160720)以及盐酸(批号: 20171214)均为分析纯, 均购自国药集团化学试剂有限公司; 萘普生对照品(中国食品药品检定研究院, 批号: 100198-201205, 纯度: 99.9%)。参比制剂萘普生片[日本田边三菱(Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation)公司, 批号: B041A, 规格: 0.1 g]; 仿制制剂分别为 A 企业样品(批号: 160908), B 企业样品(批号: 170301), C 企业样品(批号: 160501), D 企业样品(批号: 160802), E 企业样品(批号: 150108), F 企业样品(批号: 160703), G 企业样品(批号: 170204), H 企业样品(批号: 009150502)。8 家国产制剂规格均为 0.1 g。

### 2 方法与结果

#### 2.1 溶出度测定方法的选择

**2.1.1** 2015 年版《中华人民共和国药典》与日本橙皮书收载溶出度方法比较 将参比制剂分别按照日本橙皮书(浆法, 转速: 50 r · min<sup>-1</sup>, pH 值 6.8 磷酸盐缓冲液为溶出介质, 体积 900 mL, 检测波长 272 nm)和 2015 年版《中华人民共和国药典》(篮法, 转速:

100 r · min<sup>-1</sup>, pH 值 7.4 磷酸盐缓冲液作为溶出介质, 体积 900 mL, 检测波长 331 nm)中的溶出度检查方法, 测定 0, 5, 10, 15, 30, 45 和 60 min 累积溶出量, 以确定更适宜的溶出方法用于本研究, 结果见表 1。由表 1 可知, 2015 年版《中华人民共和国药典》溶出条件较剧烈, 在 5 min 时累积溶出量已达 90.81%。日本橙皮书中收载方法更符合药物在体内释放过程<sup>[11]</sup>。将同一溶出样品分别于 272 和 331 nm 波长处测定吸光度值, 计算溶出量, 采用 SPSS16 版统计软件对结果进行 *t* 检验分析。结果表明, 两波长下检测结果差异无统计学意义( $P=0.992, >0.05$ )。272 nm 波长处检测时, 需对样品进行第二步稀释, 该操作可能造成一定误差, 为减少操作误差、减轻工作负担, 本研究推荐 331 nm 为检测波长。

表 1 两种溶出方法累积溶出量测定结果

Tab. 1 Results of cumulative dissolution with two dissolution methods %

方法来源	0 min	5 min	10 min	15 min	30 min	45 min	60 min
日本橙皮书	0.00	74.07	97.19	99.33	99.63	99.97	100.19
《中华人民共和国药典》2015 年版	0.00	90.81	98.70	98.80	98.69	98.64	98.61

**2.1.2 pH 值-溶解度曲线的测定** 取过量萘普生原料药, 加入 37 °C 溶出介质中振荡过夜, 取适量适宜倍数稀释, 采用 HPLC 法<sup>[7]</sup>测定峰面积, 按外标法计算振荡过夜后溶液中萘普生含量, 推算萘普生在不同 pH 值溶出介质中的溶解度(表 2)。一般释放介质的体积为药物饱和和溶液所需介质体积的至少 3 倍量时认为满足漏槽条件<sup>[2]</sup>, 表 2 中以 3 倍计, 根据饱和和所需介质体积是否小于释放介质体积 900/3=300 mL 来判断是否满足漏槽条件。

表 2 结果显示, pH 值 5.5 处于漏槽条件的边缘, 随着 pH 值增高, 萘普生溶解度上升显著。pH 值 6.8、pH 值 7.4 溶出介质满足漏槽条件, 萘普生在相同 pH 值缓冲液中, 依磷酸盐、枸橼酸盐、醋酸盐顺序溶解度逐渐增大。

**2.1.3 溶出曲线测定方法的确定** 根据“2.1.1”项溶出度方法比较结果, 以及 pH 值-溶解度曲线测定结果, 确定溶出曲线测定方法为浆法, 转速 50 r · min<sup>-1</sup>, 体积 900 mL, 检测波长 331 nm。同时依据 pH 值-溶解度曲线测定结果, 以及萘普生在体内主要吸收部位, 选择以下溶出介质<sup>[12]</sup>: ①pH 值 6.8 磷酸盐缓冲液(取磷酸二氢钾 1.70 g 和磷酸氢二钠 1.775 g, 用水溶解并稀释

至 1000 mL);②pH 值 6.0 磷酸盐缓冲液(0.2 mol · L<sup>-1</sup> 氢氧化钠溶液 28 mL,加磷酸二氢钾 6.80 g,水溶解并稀释至 1000 mL);③ pH 值 5.5 醋酸盐缓冲液 (2 mol · L<sup>-1</sup>醋酸溶液 3.0 mL,加醋酸钠 5.98 g,水溶解并稀释至 1000 mL);④ pH 值 1.2 盐酸溶液(盐酸 7.65 mL,加水稀释至 1000 mL);⑤水。

表 2 萘普生原料药在不同溶出介质中的溶解度

Tab.2 Solubility of naproxen in different dissolution media

介质	溶解度/ (mg · mL <sup>-1</sup> )	饱和所需 体积/mL	是否符合 漏槽条件
pH 值 1.2 盐酸溶液	0.0285	3514	否
pH 值 4.0 醋酸盐缓冲液	0.0452	2214	否
水	0.0466	2146	否
pH 值 4.5 磷酸盐缓冲液	0.0485	2062	否
pH 值 4.5 枸橼酸缓冲盐	0.0615	1626	否
pH 值 4.5 醋酸盐缓冲液	0.1040	962	否
pH 值 5.0 枸橼酸缓冲盐	0.1270	787	否
pH 值 5.5 磷酸盐缓冲液	0.2890	346	否
pH 值 5.5 枸橼酸缓冲盐	0.3150	318	否
pH 值 5.5 醋酸盐缓冲液	0.4000	250	是
pH 值 6.8 磷酸盐缓冲液	2.7200	37	是
pH 值 7.4 磷酸盐缓冲液	5.1200	20	是

## 2.2 溶出度测定方法的验证

**2.2.1 稳定性考察** 取萘普生原料药,置溶出杯中,在上述溶出度测定条件下,分别加入上述 5 种溶出介质(37 ℃),于 30,45,60,90,120,240 min 取样测定 331 nm 波长处吸光度,结果表明萘普生在 240 min 内稳定。

**2.2.2 线性关系考察** 取萘普生原料药 105.66 mg,精密称定,置 100 mL 量瓶,用 pH 值 6.8 溶出介质溶解并定容,精密吸取适量,用溶出介质稀释,得 21.13,42.26,63.40,84.53,105.66,126.79,149.50 μg · mL<sup>-1</sup> 系列溶液,测定波长 331 nm 处各浓度溶液的吸光度值,分别为 0.1468,0.2904,0.4352,0.5821,0.7165,0.8625,1.0218。线性方程为:Y=0.0068X+0.0037,r<sup>2</sup>=0.9999。

**2.2.3 回收率实验** 取相当于萘普生片 1 片的辅料,按比例精密称定,置 100 mL 量瓶,分别加入适量萘普生对照品,用 pH 值 6.8 溶出介质溶解并定容,精密吸取适量,用溶出介质稀释,制成相当于浓度水平为 80%,100%,120%的溶液,测定波长 331 nm 处吸光度,计算回收率。回收率(%)=测得量/称样量×100%。结果见表 3,平均回收率 99.46%,RSD=0.41%。

**2.3 溶出曲线的绘制** 对 8 种仿制制剂和参比制剂

各取 1 批,按“2.1.3”项确定的溶出介质和方法进行溶出曲线的绘制。pH 值 5.5、pH 值 6.0、pH 值 6.8 介质在 5,10,15,30,45,60 min 时取样,pH 值 1.2 介质与水中取样点分别延长至 120 和 240 min,每个时间点取样 10 mL,及时补液 10 mL,计算不同时间点累积溶出量,结果见图 1。

表 3 pH 值 6.8 溶出介质中萘普生片回收率测定结果

Tab.3 Results of recovery tests on naproxen tablets in dissolution media at pH6.8

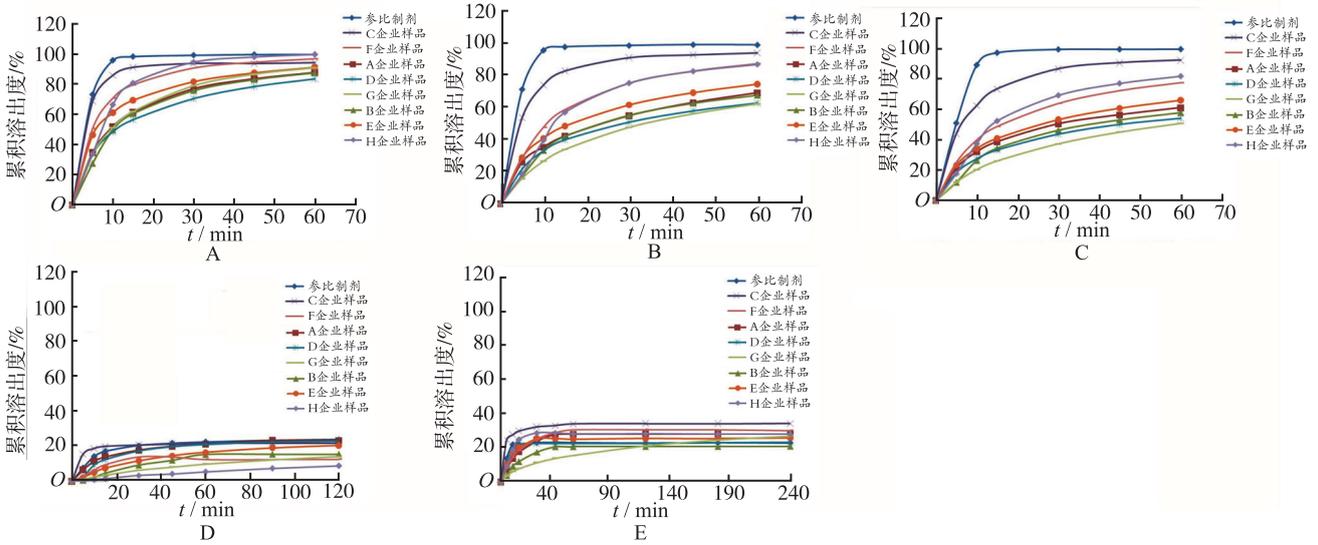
n=9		
称样量	测得量	回收率/
mg		%
79.86	78.85	98.74
79.19	78.62	99.28
80.66	80.04	99.23
100.30	99.49	99.19
100.28	99.48	99.20
101.35	100.27	98.93
120.25	120.06	99.84
121.23	121.12	99.91
121.68	121.38	99.75

结果表明,参比制剂和仿制制剂在 pH 值 1.2 溶出介质和水中尽管均溶出不完全,但溶出速率、累积溶出量仍存在较大差异。参比制剂在 pH 值 5.5、pH 值 6.0、pH 值 6.8 溶出介质中,10 min 时平均溶出率均>85%;8 种仿制制剂在 pH 值 5.5、pH 值 6.0 溶出介质中,10 min 时平均累积溶出量均<85%;在 pH 值 6.8 溶出介质中,仅 C 厂家制剂在 10 min 时平均累积溶出量>85%。综合以上结果,8 种仿制萘普生片在 5 种溶出介质中与参比制剂的累积溶出量均存在较大差异。

**2.4 溶出曲线相似性评价** 采用 FDA 推荐的相似因子( $f_2$ )法,分别对 pH 值 6.8、pH 值 6.0、pH 值 5.5 溶出介质中仿制制剂与参比制剂的溶出曲线进行相似性评价。 $f_2$ 计算公式如下<sup>[13]</sup>: $f_2 = 50 * \lg \{ [1 + 1/n * \sum (R_t - T_t)^2]^{-1/2} * 100 \}$

其中, $n$  为溶出度试验取样点个数; $R_t$  与  $T_t$  分别为参比制剂与仿制制剂  $t$  时间平均累积溶出量(%)。当两条曲线  $f_2$  值>50 时,可认为溶出曲线相似,且值越大相似度越高。结果见表 4。

结果显示,在 pH 值 5.5、pH 值 6.0 溶出介质中 8 种仿制萘普生片与参比制剂溶出曲线相似因子  $f_2$  值均<50;在 pH 值 6.8 溶出介质中仅有 C 厂家生产的萘普生片  $f_2$  值>50。即国内 8 种萘普生片体外溶出曲线与参比制剂基本不一致。



A.pH 值 6.8 缓冲液;B.pH 值 6.0 缓冲液;C.pH 值 5.5 缓冲液;D.pH 值 1.2 溶液;E.水

图 1 8 种仿制制剂与参比制剂在 5 种溶出介质中的溶出曲线 (n=6)

A.pH6.8 solution;B.pH6.0 solution;C.pH5.5 solution;D.pH1.2 solution;E.water

Fig.1 Dissolution curves of generic drugs from eight companies and reference listed drug in five media (n=6)

表 4 不同溶出介质中萘普生片溶出曲线相似性分析结果 (f<sub>2</sub> 值)

Tab.4 Similarity analysis of dissolution of naproxen tablets in different media(f<sub>2</sub>)

厂家	pH 值 6.8	pH 值 6.0	pH 值 5.5
A	25.6	16.8	16.3
B	30.6	18.6	14.3
C	58.7	43.1	39.2
D	23.2	15.1	13.9
E	31.6	19.4	17.7
F	39.3	24.1	21.9
G	26.0	13.4	11.7
H	33.6	21.2	25.4

**2.5 GastroPlus™ 软件建立萘普生片体内外相关性模拟的研究** 收集文献报道的不同给药途径、给药剂量的药动学曲线,以及 GastroPlus™ 软件基于萘普生化学结构预测的理化参数。主要参数有:logP<sup>[14]</sup> 为 3.18, pKa<sup>[14]</sup> 为 4.15,溶解度(pH 值 3.96)为 0.0649 mg · mL<sup>-1</sup>,扩散系数为 0.87×10<sup>5</sup> cm<sup>2</sup> · s<sup>-1</sup>,粒子密度为 1.2 g · mL<sup>-1</sup>,渗透性为 1.461×10<sup>4</sup> cm · s<sup>-1</sup>,半衰期为 12.8 h,血浆清除率为 1.249 16 L · h<sup>-1</sup>,表观分布容积为 0.048 94 L · kg<sup>-1</sup>。

**2.5.1 萘普生验证性 PK 模型的构建** 在软件吸收和处置模型中加载相应理化参数和静脉注射药-时曲线数据<sup>[15]</sup>,模拟药物体内消除过程,对比预测值与文献收载实测值差异,评估模型预测准确性,通常模型预测

的 C<sub>max</sub> 和 AUC 值与实际值误差 ≤2 倍、拟合度 >0.7 即可证明建立的模型较准确<sup>[16]</sup>,拟合度 (R<sup>2</sup>) 越高,模型预测越准确。结果见图 2。

图 2 显示,预测曲线与实测数据点基本重合,PK 模型 R<sup>2</sup> 达 0.976;表明初步建立的 PK 模型能够较好地反映萘普生给药后在人体内的清除和分布特征。

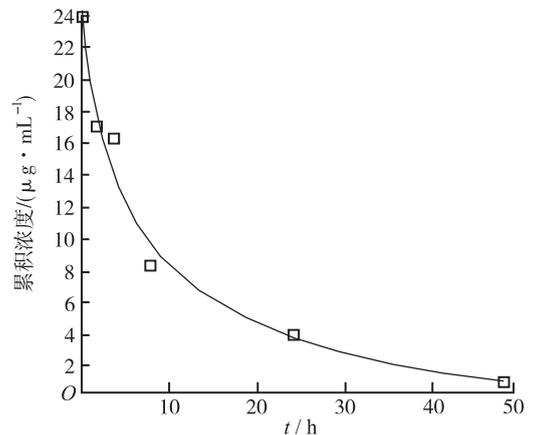


图 2 静脉给药 PK 曲线模拟(曲线)与实测结果(方格)

Fig.2 Simulative PK model (line) and clinical data (squares) of intravenous administration

**2.5.2 口服萘普生 500 mg 的 PK 模型验证** 由于口服药物在人体胃肠道存在溶出和吸收过程,且处置过程较静脉给药复杂,故用文献收载的萘普生片实测数

据<sup>[17]</sup>对 GastroPlus 软件预测理化参数和药动学参数进行验证,评估 GastroPlus 软件模型对口服萘普生给药后预测的准确性(图 3)。模型预测参数与实测参数基本吻合, $R^2$ 达 0.980,表明模型溶解、溶出过程的公式以及所应用的相关参数较合理地描述了萘普生相应特征,建立的 PK 模型可行。

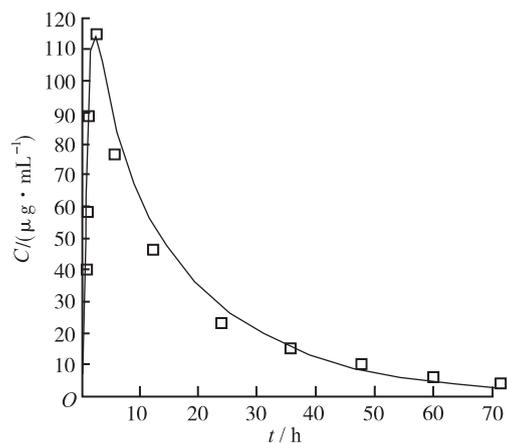


图 3 口服萘普生片 500 mg PK 曲线模拟(曲线)与实测结果(方格)

Fig. 3 Simulative PK model (line) and clinical data (squares) of oral administration of naproxen at 500 mg

**2.5.2** 以 pH 值 6.8 为溶出条件预测体内 PK 曲线在已验证的模型基础上,将参比制剂及 8 家萘普生片仿制制剂在 pH 值 6.8 溶出介质下的体外溶出数据加载到 GastroPlus<sup>TM</sup> 软件,将 Dissolution Model 设置为 Z-factor,软件通过体外溶出曲线计算萘普生 Z-factor 值,并将溶出曲线转换成体内 PK 曲线,同实测的体内药时曲线进行对比,结果见图 4。

结果表明,除参比制剂外,8 家萘普生片仿制制剂的 PK 模拟曲线同实测数据均存在较大差异,说明 8 种萘普生片仿制制剂与参比制剂体内过程基本不一致。

**2.5.3** 模拟 PK 参数比较 结合溶出曲线等信息,利用所建立的 PK 模型,对不同企业样品以及参比制剂的体内药动学参数进行预测,计算与文献实测曲线的拟合度。

结果表明,除参比制剂所得参数同文献参数基本一致, $R^2$ 为 0.979。8 家仿制制剂  $C_{max}$ 、 $t_{max}$  同文献记载参数均存在较大差异, $R^2$ 均低于 0.7。故 8 家仿制萘普生片与参比制剂 PE 和 BE 基本不一致。

### 3 讨论

萘普生片的原研制剂为 FDA 认可的 0.5 g 规格的

“Naprosyn”(ATHNAHS PHARMA US LTD),但目前已停产。日本橙皮书公布的萘普生参比制剂为 MITSUBISHI Tanabe Pharmaceutical Co.Ltd.(田边三菱公司)“NAIXIN”0.1 g 规格,且与国内多数仿制制剂规格相同,故本研究采用其为参比制剂。目前,已发表的文献中,考察萘普生在多种溶出介质中的溶出行为的研究笔者较少见到,且尚未见探究萘普生片体内外相关性的报道,故本研究可为我国仿制药质量的提升及质量和疗效一致性评价提供可以借鉴的思路。

本研究中,由于参比制剂与 8 家仿制制剂在 pH 值 1.2 和水两种溶出介质中溶出率较低,因此仅对 pH 值 6.8、pH 值 6.0、pH 值 5.5 三种溶出介质中萘普生片的溶出度数据进行  $f_2$  计算。由体外溶出曲线可看出,与参比制剂相比,8 种仿制制剂溶出速率均较慢,溶出过程中崩散也较慢,故推测其不一致可能由辅料差异和压片工艺造成。

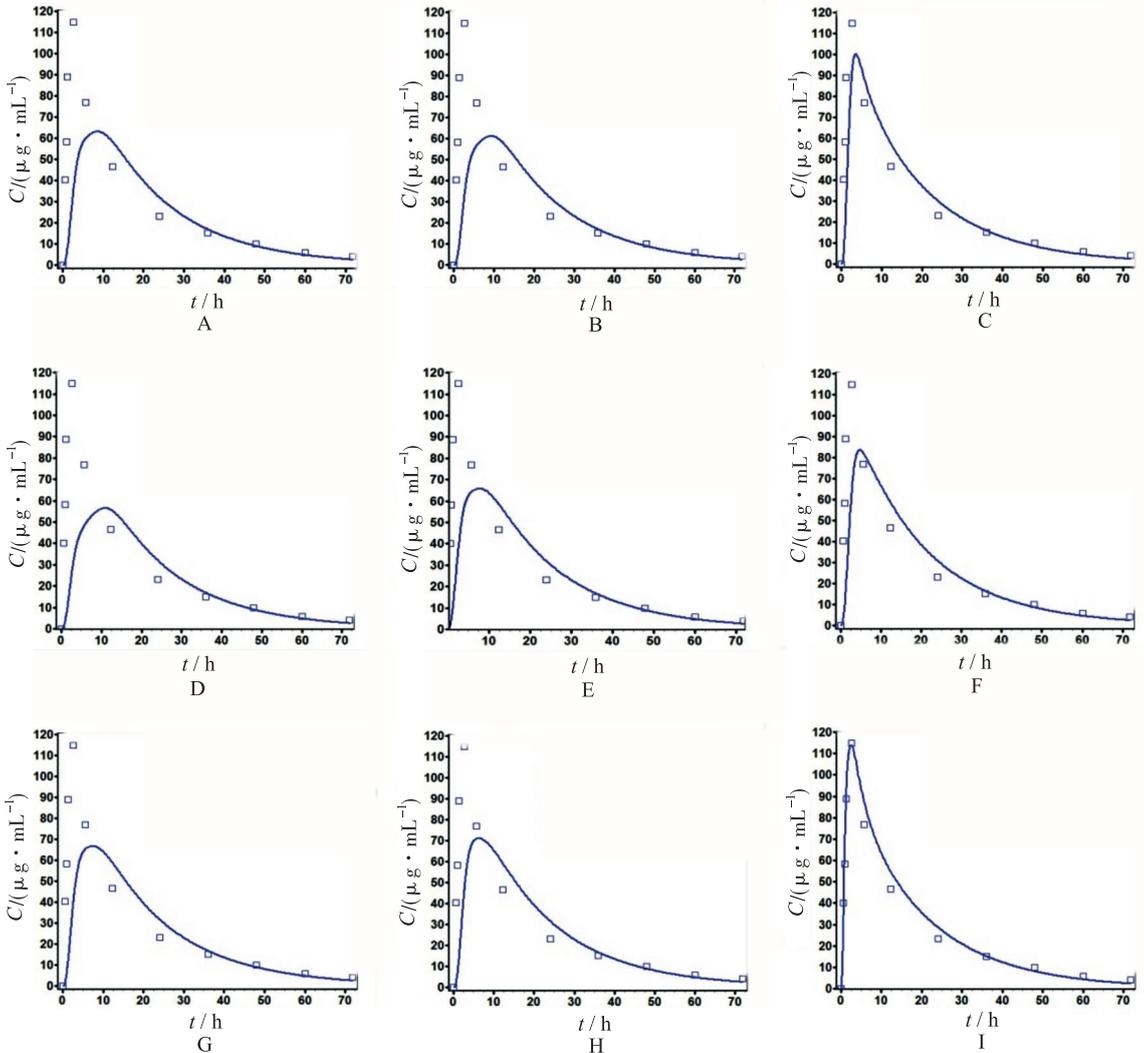
因无法获得参比制剂的体内实测数值,故将参比制剂和 8 家仿制制剂体外溶出数据在已验证模型基础上预测的体内参数同文献实测参数<sup>[16]</sup>进行比较。结果发现参比制剂所得参数同文献报道参数基本一致,而 8 家仿制制剂所得参数与文献报道的存在一定差异,主要表现为  $C_{max}$  较低,而  $T_{max}$  较大,考虑是由于辅料的差异导致药物延迟时间存在差异,故影响体内药物的吸收速度和程度。

剖析各家制剂处方工艺,由于萘普生为难溶性药物,参比制剂选用了聚维酮改进活性药物成分(active pharmaceutical ingredient, API)的溶出度,而仿制制剂处方中大多未见增溶辅料。结合一致性评价结果,仿制制剂处方工艺有必要进一步优化,以达到质量和疗效与参比制剂一致。

通过 GastroPlus<sup>TM</sup> 软件建立萘普生片的吸收和处置模型,建立仿制药和原研药体外溶出曲线与体内药动学曲线之间的相关性模型是一致性评价工作一种有益的尝试。若药物的体外溶出与体内吸收之间能建立良好的相关性,则可通过体外溶出数据预测药物的体内吸收过程,从而减少 BE 试验带来的经济负担,并且缩短药物的研发周期,降低制剂生物不等效风险。

### 参考文献

- [1] 国家药品安全“十三五”规划[国发(2017)12号][S].国务院,2017.
- [2] 谢沐风.如何科学、客观地制订溶出度试验质量标准[J].中国医药工业杂志,2012,43(3):243-252.
- [3] 杨劲博.体外溶出在质量控制中的作用[N].中国医药报,2017-01-10(06).



A.A 企业样品;B.B 企业样品;C.C 企业样品;D.D 企业样品;E.E 企业样品;F.F 企业样品;G.G 企业样品;H.H 企业样品;I.参比制剂

图 4 参比制剂与 8 种国产萘普生片 PK 曲线模拟(曲线)与实测结果

A.sample A;B.sample B;C.sample C;D.sample D;E.sample E;F.sample F;G.sample G;H.sample H;I.reference

Fig.4 Simulative PK model (line) and clinical dete (squares) of reference listed drug and domestic naproxen tablets from eight companies

表 5 参比制剂与 8 种仿制制剂体内 PK 参数模拟及拟合度比较

Tab.5 Comparison of *in vivo* parameter simulation and R-squared among generic drugs from eight pharmaceutical companies and reference listed drug

样品	$C_{max}/$ ( $ng \cdot mL^{-1}$ )	$t_{max}/$ h	$AUC_{0-t}$		预测与实测曲线 拟合度 ( $R^2$ )
			$(\mu g \cdot h \cdot mL^{-1})$		
文献 <sup>[16]</sup>	115.00	2.620	1960.6	1834.2	
参比制剂	114.00	2.493	1974.4	1931.4	0.979
A	63.12	8.637	1716.1	1668.5	0.371
B	61.21	9.295	1692.2	1644.6	0.363
C	100.30	3.590	1923.2	1878.1	0.617
D	56.46	10.830	1621.3	1573.6	0.346
E	65.77	7.680	1744.5	1697.1	0.383

续表 5 参比制剂与 8 家仿制制剂体内 PK 参数模拟及拟合度比较

Tab.5 Comparison of *in vivo* parameter simulation and R-squared among generic drugs from eight pharmaceutical companies and reference listed drug

样品	$C_{\max}$ /	$t_{\max}$ /	AUC <sub>0-inf</sub>	AUC <sub>0-t</sub>	预测与实测曲线 拟合度 ( $R^2$ )
	(ng · mL <sup>-1</sup> )	h			
F	83.71	4.708	1856.8	1810.5	0.473
G	66.70	7.380	1753.2	1705.8	0.387
H	71.13	6.144	1787.7	1740.6	0.407

- [4] 程莹莹,陈振阳,曾环想,等.硫酸氢氯吡格雷片体外溶出曲线相似性评价[J].中国新药杂志,2018,27(4):471-476.
- [5] 潘瑞雪.溶出度实验结合计算机模拟技术评价国产β-内酰胺类抗生素的生物等效性[D].北京:中国食品药品检定研究院,2013:24-37.
- [6] 韩丽妹,梅妮.萘普生钠缓释片人体药理学及生物等效性[J].中国临床药理学杂志,2009,18(4):208-213.
- [7] 国家药典委员会.中华人民共和国药典(二部)[M].北京:中国医药科技出版社,2015:1209.
- [8] British Pharmacopoeia Commission.British Pharmacopoeia (Volume III)[M].British:TSO,2017:930-931.
- [9] The United States Pharmacopoeial Convention. United States Pharmacopoeia (USP 40)[M].U.S.:United Book Press, Inc., Baltimore, MD,2017:5283-5285.
- [10] 日本橙皮书数据库-药智数据[DB/OL].(2017-10-13).[http://www2.jp-orangebook.gr.jp/data/04/04\\_05/04\\_05\\_Naproxen.pdf](http://www2.jp-orangebook.gr.jp/data/04/04_05/04_05_Naproxen.pdf)
- [11] 国家食品药品监督管理总局.总局关于发布普通口服固体制剂参比制剂选择和确定等3个技术指导原则的公告(2016年第61号)[EB/OL].[2016-03-18].<http://www.sda.gov.cn/WS01/CL0087/147583.html>.
- [12] 谢沐风.采用多条溶出曲线评价口服固体制剂的内在质量[J].中国医药工业杂志,2009,40(12):946-952.
- [13] 谢沐风.溶出曲线相似性的评价方法[J].中国医药工业杂志,2009,40(4):308-310.
- [14] ALVAREZ-FIGUEROA M J, CONTRERAS- GARRIDO B C, SOTO-ARRIAZA M A. Use of DMPC and DSPC lipids for verapamil and naproxen permeability studies by PAMPA [J]. Drug Dev Ind Pharm, 2015, 41(4):658-662.
- [15] RUNKEL R, CHAPLIN M, BOOST G, et al. Absorption, distribution, metabolism, and excretion of naproxen in various laboratory animals and human subjects [J]. J Pharm Sci, 1972, 61(5):703-708.
- [16] PAN R X, GAO Y, CHEN W L, et al. Dissolution testing combined with computer simulation technology to evaluate the bioequivalence of domestic amoxicillin capsule [J]. Acta Pharm Sin, 2014, 49(8):1155-1161.
- [17] 黄萍,何海霞,王宁.两种萘普生片在健康人体的药代动力学和相对生物利用度比较[J].重庆医科大学学报,2002,27(1):65-68.