

基于渗透速率及溶出曲线初步预测国产氯唑沙宗片的生物等效性

张青青¹, 张广超², 康丽洁³, 石蓓佳¹, 陆益红^{1*} (1. 江苏省食品药品监督检验研究院, 南京 210019; 2. 中国食品药品检定研究院, 北京 102629; 3. 阜阳市第五人民医院, 阜阳 236063)

摘要 目的: 从氯唑沙宗原料药的生物药剂学分类系统(BCS)分类出发, 结合氯唑沙宗片的渗透速率及溶出曲线, 对国产氯唑沙宗片仿制药与参比制剂的生物等效性进行初步预测。方法: 采用人工仿生膜测定氯唑沙宗原料药渗透性, 结合其不同介质中的溶解度, 对氯唑沙宗进行BCS分类判断。选择水、pH 1.2盐酸溶液、pH 4.0磷酸盐缓冲液、pH 6.8磷酸盐缓冲液作为溶出介质, 分别采用相似因子(f^2)法、AV值法及非模型依赖多变量置信区间法, 对参比制剂与4家企业的国产氯唑沙宗片在不同介质中的溶出曲线进行相似性评价。计算仿制制剂与参比制剂在空腹肠及饱腹肠模拟液溶出介质中的渗透速率及总渗透量的90%置信区间, 进行生物等效性预测。结果: 氯唑沙宗为BCS II类, 低溶解度高渗透性药物。体外溶出试验显示国产氯唑沙宗片与参比制剂的相似性较低。渗透速率试验显示, 在空腹肠模拟液溶出介质中, 与参比制剂渗透速率的90%置信区间分别为101.05%~107.12%、116.57%~120.13%、99.36%~105.72%、130.17%~139.62%之间, 其中3家在80%~125%的生物等效接受标准范围内, 1家不在范围内。在饱腹肠模拟液溶出介质中, 与参比制剂渗透速率的90%置信区间分别为103.62%~115.49%、116.99%~134.85%、131.70%~141.93%、122.37%~127.23%, 其中1家在80%~125%的生物等效接受标准范围内, 3家不在范围内。结论: 基于溶出曲线结合渗透速率可在一定程度上较好地模拟药物在人体内的吸收转运过程, 该联合应用方法可用于国产氯唑沙宗片与参比制剂生物等效性的初步预测。

关键词: 氯唑沙宗片; BCS生物药剂学分类系统分类; 体外溶出曲线; 渗透速率; 生物等效性

中图分类号: R917 文献标识码: A 文章编号: 1002-7777(2023)06-0687-09

doi:10.16153/j.1002-7777.2023.06.008

Preliminary Prediction of Bioequivalence of Domestic Chlorzoxazone Tablets Based on Permeation Rate and In Vitro Dissolution Curve

Zhang Qingqing¹, Zhang Guangchao², Kang Lijie³, Shi Beijia¹, Lu Yihong^{1*} (1. Jiangsu Institute for Food and Drug Control, Nanjing 210019, China; 2. National Institutes for Food and Drug Control, Beijing 102629, China; 3. Fuyang Fifth People's Hospital, Fuyang 236063, China)

Abstract Objective: To preliminarily predict the bioequivalence of domestic generic drugs of chlorzoxazone tablets and reference listed drugs (RLD) based on the BCS (biopharmaceutical classification system) classification

基金项目: 重大新药创制科技重大专项《药物一致性评价关键技术与标准研究》(编号 2017zx09101001)

作者简介: 张青青 Tel: (025) 86251073; E-mail: celia536@163.com

通信作者: 陆益红 Tel: (025) 86251220; E-mail: yihonglu@163.com

of chlorzoxazone APIs, combined with the permeation rate and the dissolution curve of chlorzoxazone tablets. **Methods:** Determine BCS classification of chlorzoxazone by measuring the permeability of chlorzoxazone APIs with artificial biomimetic membrane and its solubility in different media. Similarity factor (f^2), AV value and model-independent multivariate confidence interval method were used to evaluate the similarity of dissolution curves between RLD and four domestic chlorzoxazone tablets in different media including water, pH 1.2 hydrochloric acid solution, pH 4.0 phosphate buffer and pH 6.8 phosphate buffer. The 90% confidence interval of permeation rate and total permeation volume in fasting and fed intestine simulated solution dissolution medium were calculated to assess the bioequivalence of domestic generic drugs and the RLD. **Results:** Chlorzoxazone was classified as BCS II drug with low solubility and high permeability. The in vitro dissolution tests showed that the similarity between domestic chlorzoxazone tablets and the RLD was low. The permeation rate tests showed that in fasting intestinal simulated solution dissolution medium, the 90% confidence intervals of the permeation rates of domestic chlorzoxazone tablets and the RLD from four manufacturers were 101.05%~107.12%, 116.57%~120.13%, 99.36%~105.72% and 130.17%~139.62%. Three of them were within the range of 80%~125% of the acceptance criteria for bioequivalence while the other one was not. Respectively, while in fed simulated solution dissolution medium, the 90% confidence interval of the permeation rates of domestic chlorzoxazone tablets and the RLD from four manufacturer were 103.62%~115.49%, 116.99%~134.85%, 131.70%~141.93% and 122.37%~127.23%. One of them was within the range of 80%~125% of the acceptance criteria for bioequivalence while the other three were not. **Conclusion:** Based on the combination of dissolution curve and permeation rate could be better simulated the absorption and transport process in vivo to some extent, the combined application method could be used for the preliminary prediction of the bioequivalence between domestic chlorzoxazone tablets and reference preparations.

Keywords: chlorzoxazone tablets; BCS classification; dissolution curve; permeation rate; bioequivalence

氯唑沙宗片最早由 Ortho-McNeil Pharmaceutical, Inc. 公司研发, 于1982年1月1日上市, 商品名“Paraflex”。该药为中枢性肌肉松弛剂, 临床用于治疗各种急、慢性软组织扭伤、挫伤等症^[1-3]。在FDA (Food and Drug Administration) 橙皮书中可查询到原研公司已停产该药。

登录国家药品监督管理局药品审评中心仿制药质量与疗效一致性评价专栏, 尚未检索到氯唑沙宗片通过仿制药质量和疗效一致性评价的信息。本品为口服固体制剂, 与原研药 (参比制剂) 生物等效性评价是一致性评价的关键^[4], 但由于氯唑沙宗研发时间较早, 文献对其药代动力学参数和生物利用度的报道较少, 日本橙皮书显示, Fuso Pharmaceutical Industries, Ltd. 公司的 Fulamenco Tab. (200 mg) 在日本属于氯唑沙宗片的参比制剂, 并公示了4条典型的溶出曲线^[5], 且该药在日本已停产。目前仅有日本卫材株式会社授权中国台湾保瑞药业股份有限公司生产的氯唑沙宗片, 商品名为舒

肉筋新片 (Solaxin), 规格200 mg, 在日本和中国台湾地区有售。

本品为口服制剂, 口服给药后的药物吸收, 主要取决于药物溶解度和肠道通透性速率, 即溶解与渗透^[6]。近些年, 为了降低仿制制剂进行生物等效性试验的成本, 建立快速有效的仿制药一致性评价筛选机制, 一种新型的利用平行人工膜模型研究药物在人体内的生物等效性研究技术因具有高通量、重现性好等优点被广泛应用^[7-11]。该项技术可以较好地将药物的体外溶出行为与体内吸收进行关联, 相较于传统的体外溶出曲线方法, 通过测定药物的渗透速率能够更加准确、直接地反映药物在人体内的渗透、转运过程。

为了指导国产氯唑沙宗片生物等效性的评价, 本文拟通过渗透速率及体外溶出曲线相结合, 预测国产氯唑沙宗片与参比制剂的生物等效性, 为该产品仿制药质量与疗效一致性提供依据。首先, 依据口服固体制剂在人体肠道内的吸收与溶

出行为与药物的渗透性相关^[7], 采用人工仿生膜进行氯唑沙宗原料药的渗透性试验, 结合其在不同介质中的溶解度, 对氯唑沙宗的生物药剂分类 (Biopharmaceutics Classification System, BCS) 分类进行判断。再通过测定参比制剂及4家企业生产的氯唑沙宗片的体外溶出曲线, 在使用多种方法对其进行相似性比较的基础上, 进一步测定仿制制剂与参比制剂的渗透速率, 并对国产氯唑沙宗片的生物等效性进行预测。

1 仪器与试剂

1.1 仪器

SOTAX AT 7smart自动溶出仪; Agilent 708-DS溶出仪; 梅特勒XSE205电子天平; 岛津UV2550紫外分光光度计; 真空脱气机 (天津天大天发科技有限公司); μ FluxTM型药物溶解性与渗透性测试评价系统 (Pion Inc.); Macro FluxTM型光纤药物溶出度与渗透速率测定系统 (Pion Inc.); 梅特勒pH计。

1.2 试剂与试剂

氯唑沙宗原料药共2批, 分别为厂家A (批号170316) 及厂家C (批号190210)。氯唑沙宗片共4批, 分别为厂家A (批号180423)、厂家B (批号190501)、厂家C (批号181105)、厂家D (批号20190202)。氯唑沙宗对照品 (中国食品药品检定研究院, 批号100364-201302, 纯度99.9%)。本次试验购买了由日本卫材株式会社授权中国台湾保瑞药业股份有限公司生产的氯唑沙宗片, 商品名为舒肉筋新片 (Solaxin), 规格200 mg, 批号91A22T, 并将其作为参比制剂。药物溶出模拟液固体粉末 (北京牛牛基因技术有限公司, 批号FFF-1018-B), 胃肠道模拟脂质体 (Pion Inc., 批号520552), ASB缓冲液 (Pion Inc., 批号520549, 规格250 mL)。其他试剂均为试剂纯。纯化水 (自制)。

2 方法

2.1 参比制剂的选择

考虑到美国FDA网站及日本橙皮书中查询到的原研制剂均已停产, 因此本次试验购买了由日本卫材株式会社授权中国台湾保瑞药业股份有限公司生产的Solaxin。根据国家药品监督管理局发布的《普通口服固体制剂溶出度试验技术指导原则》及日本橙皮书, 绘制Solaxin在水、pH 1.2、pH 4.0、pH 6.8

这4种介质中的溶出曲线, 并与日本橙皮书中记载的溶出曲线进行 f^2 因子法比较。

2.2 氯唑沙宗的BCS分类

BCS分类系统依据不同的渗透性与溶解度, 将药物主要分为4种类型^[12]。因此, 为了判断氯唑沙宗原料药的BCS分类, 下面将从渗透性及溶解度两方面同时进行测定。

2.2.1 氯唑沙宗平行人工膜渗透性试验

平行人工膜渗透性试验即采用供体室、受体室及代表胃肠道细胞膜的平行人工膜来模拟药物在人体胃肠道中的渗透过程^[10-11]。取厂家A氯唑沙宗原料药适量, 精密称定, 加二甲亚砜溶解并稀释制成每1 mL中约含氯唑沙宗20 mg的溶液, 作为对照溶液。取pH 5.0缓冲液、pH 6.2缓冲液、pH 7.4缓冲液各200 mL, 精密量取对照溶液400 μ L依次加入, 作为供体室; 取100 mL ASB缓冲液, 精密量取对照溶液20 μ L依次加入, 作为受体室, 转速400 $r \cdot \min^{-1}$, 计算波长292~302 nm, 以曲线下面积对对照溶液浓度进行线性回归。氯唑沙宗吸光度与浓度呈良好的线性关系。

分别取pH 5.0缓冲液、pH 6.2缓冲液、pH 7.4缓冲液各20 mL加入供体室, 取ASB缓冲液20 mL加入受体室, 以1.54 cm^2 的平行人工膜隔离。取厂家A及厂家C的氯唑沙宗原料药各约50 mg, 加入1 mL二甲亚砜溶解, 作为供试品溶液。精密量取80 μ L供试品溶液至3种pH缓冲液, 转速为250 $r \cdot \min^{-1}$, 采集60 min, 采样间隔60 s, 在292~302 nm波长范围内测定供体室和受体室中的吸光度, 计算氯唑沙宗原料药在缓冲液中的渗透性。

2.2.2 氯唑沙宗pH-溶解度曲线的测定

为考察氯唑沙宗在不同pH中的溶解度, 以及在不同介质中是否满足漏槽条件, 取厂家A的氯唑沙宗原料在不同pH介质中测定37 $^{\circ}\text{C}$ 时的溶解度, 介质的配制参考日本橙皮书中记载的pH 1.2盐酸溶液、pH 4.0枸橼酸缓冲盐、pH 4.0醋酸盐缓冲液、pH 6.8磷酸盐缓冲液及液USP42中记载的pH 6.8磷酸盐缓冲液。

2.3 体外溶出曲线测定

根据“2.1”项中溶出曲线查阅情况, 结合pH-溶解度曲线的测定情况, 确定采用日本橙皮书公布的4种介质: pH 1.2盐酸溶液、pH 4.0磷酸盐缓冲液、pH 6.8磷酸盐缓冲液、水对四个生产厂家的

氯唑沙宗片进行溶出曲线考察,日本橙皮书中具体方法如下。

采用桨法,溶出体积900 mL,转速75 r·min⁻¹,取样时间点:5、10、20、30、45、60、90、120 min;取样体积:5 mL,取样后立即补液5 mL。采用紫外分光光度法测定溶液的吸光度,检测波长280 nm。

2.3.1 溶液配制

对照品溶液:精密称取约10 mg氯唑沙宗对照品,置50 mL量瓶中,加乙醇使溶解,再加溶出介质稀释至刻度;精密量取上述溶液5 mL,置50 mL量瓶中,加溶出介质稀释至刻度。

样品溶液:取溶液,经水相针式滤器(上海安谱实验科技股份有限公司,直径25 mm,孔径0.45 μm)滤过,取续滤液直接测定。

2.3.2 相似性比较方法

根据国家药品监督管理局发布的《普通口服固体制剂溶出度试验技术指导原则》以及FDA发布的《Dissolution Testing of Immediate Release Solid Oral Dosage Forms》^[13]一文,并结合相关文献,本文将采取3种方式对溶出曲线结果进行相似性比较,分别为相似因子(f^2)法、AV值法及非模型依赖多变量置信区间法^[14-15]。

2.4 氯唑沙宗片平行人工膜渗透速率试验

采用作者前期测定制剂渗透速率的方法,配制pH 6.5空腹肠模拟液、pH 5.0饱腹肠模拟液、胃模拟液及pH 10.2~10.6磷酸盐缓冲液,使用前将pH 6.5空腹肠模拟液和pH 10.2~10.6磷酸盐缓冲液等量混合成混合液^[11]。取厂家A生产的氯唑沙宗原料药适量,精密称定,加二甲亚砜溶解并稀释制成每1 mL中含氯唑沙宗20 mg的溶液,即为对照溶液。取100 mL ASB缓冲液至受体室中,精密量取对照溶液20 μL依次加入,转速为400 r·min⁻¹,采集对照溶液浓度,计算波长276~286 nm,以曲线下

面积对浓度进行线性回归。氯唑沙宗吸光度与浓度呈良好的线性关系。

参照溶出度与释放度测定法(《中华人民共和国药典》2020年版四部,通则0931第二法),溶出介质为胃模拟液920 mL,转速为75 r·min⁻¹;精密量取ASB缓冲液12 mL置受体室中,转速为450 r·min⁻¹;以3.88 cm²的平行人工膜隔离,运行0.5 h后,向溶出杯中加入混合液230 mL(以饱腹肠模拟液为溶出介质时直接加入960 mL饱腹肠模拟液,不需要加入混合液),总采集时间180 min,采样间隔60 s。照紫外-可见分光光度法(《中华人民共和国药典》2020年版四部,通则0401),在200~700 nm波长范围内测定受体室中的药物浓度,计算氯唑沙宗片在空腹肠模拟介质和饱腹肠模拟介质中的渗透速率。

通过计算仿制制剂与参比制剂之间的渗透速率与药物总量的算数均值比值及其90%置信区间,预测仿制制剂的生物等效性。采用双侧T检验的方法计算渗透速率与药物总量的90%置信区间。

3 结果

3.1 参比制剂的确定

Solaxin在4种介质中的溶出曲线与日本橙皮书中收录的溶出曲线进行 f^2 因子法比较,结果均相似,详见表1及图1。因此,选择Solaxin做为本次实验的参比制剂。

表1 f^2 因子值

n	4	5	6
pH 1.2	58	60	61
pH 4.0	59	60	61
pH 6.8	58	58	59
水	79	75	71

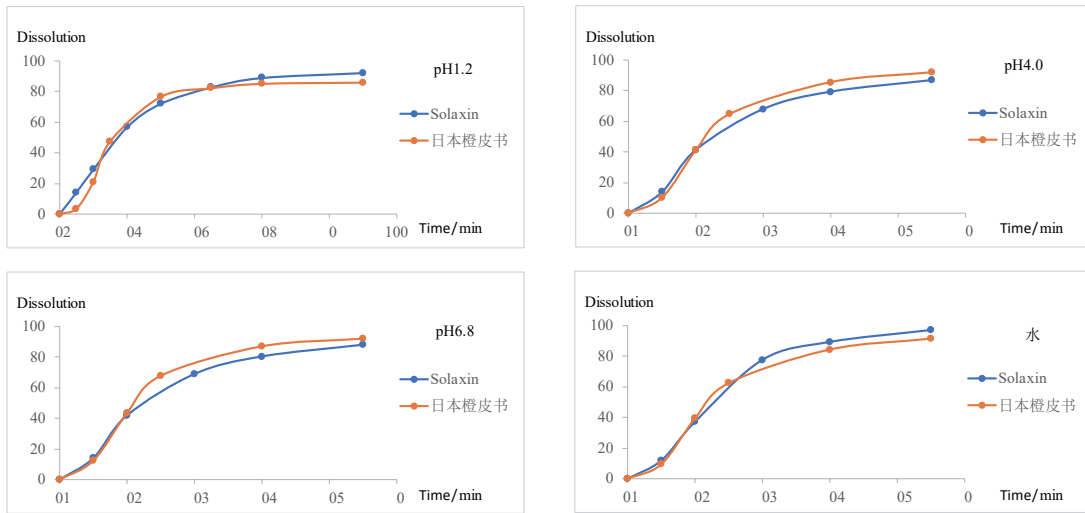


图1 Solaxin 与日本橙皮书溶出曲线比较

3.2 氯唑沙宗原料的渗透性实验

为了测定原料药的渗透性，在pH 5.0 醋酸盐缓冲液，pH 6.2磷酸盐缓冲液，pH 7.4磷酸盐缓冲液的溶出介质中对厂家A及厂家C的原料药进行了渗透性研究试验，结果如表2所示。

根据FDA指导原则，渗透性的高低一般通过与参比药物如美托洛尔进行比较而得到，高于美托洛

尔即为高渗透性药物^[16]。

据文献报道，美托洛尔空腹肠的有效渗透性为 $1.34 \times 10^{-4} (\text{cm} \cdot \text{s}^{-1})$ ^[16-18]。将测得的氯唑沙宗渗透性结果与通过查找文献得到的美托洛尔渗透性相比较，可知氯唑沙宗在pH 5.0、pH 6.2和pH 7.4的介质中渗透性均高于美托洛尔，因此为高渗透性药物。

表2 氯唑沙宗原料药渗透性实验结果 (n=3)

厂家	介质	渗透速率 ($\mu\text{g}/\text{min}/\text{cm}^2$)	有效渗透性 ($\times 10^{-4} \text{cm} \cdot \text{s}^{-1}$)
A	pH 5.0	1.6749	1.53
	pH 6.2	1.6550	1.51
	pH 7.4	1.4351	1.39
C	pH 5.0	1.6948	1.53
	pH 6.2	1.6346	1.48
	pH 7.4	1.5355	1.40

3.3 氯唑沙宗pH-溶解度曲线试验

从表3结果中可以发现，在水中以及各pH值下，氯唑沙宗溶解度均很小，在 $0.3986 \sim 0.4400 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ 之间。虽不符合漏槽条件，但溶出介质体积约为饱和所需体积的两倍，仍然可以进行溶出度试验。

此外，根据氯唑沙宗片的规格为200 mg计算，通过规格与溶解度的比值，可判断药物溶解度的高

低。若比值小于等于250 mL，则为高溶解度药物；反之则为低溶解度药物^[17-18]。由计算可知，氯唑沙宗的规格与溶解度的比值最小为454.57 mL，大于250 mL，为低溶解度药物。

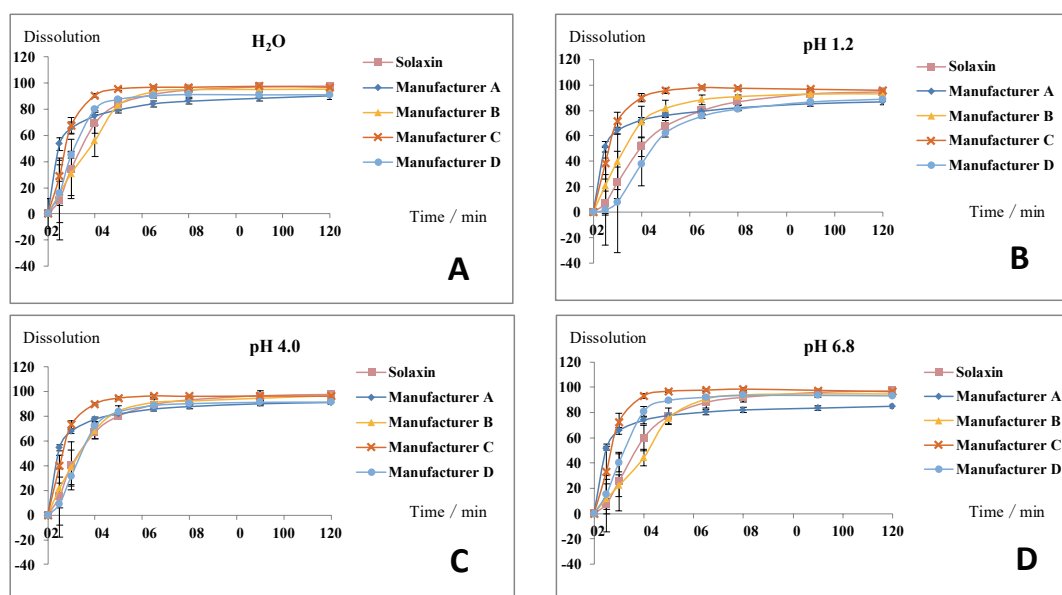
结合渗透性结果，可以推断氯唑沙宗为BCS II类药物。

3.4 溶出曲线

各厂家与Solaxin的多介质溶出曲线结果见图2。

表3 氯唑沙宗在不同溶出介质中的溶解度

介质	pH	溶解度 / (mg · mL ⁻¹)	规格与溶解度比值 /mL	漏槽条件 (体积 < 300 mL)
JP HCl 溶液	1.2	0.4111	486.50	否
JP 磷酸盐缓冲液	4.0	0.4202	475.93	否
醋酸盐缓冲液	4.0	0.4348	459.98	否
JP 磷酸盐缓冲液	6.8	0.4400	454.57	否
USP 磷酸盐缓冲液	6.8	0.4384	456.20	否
水	7.0	0.3986	501.74	否



A: 在水中 B: 在 pH 1.2 盐酸溶液中 C: 在 pH 4.0 磷酸盐缓冲液中 D: 在 pH 6.8 磷酸盐缓冲液中。

图2 氯唑沙宗片在不同介质中的溶出曲线及各取样点的相对标准偏差值 ($n=6$)

3.5 体外溶出相似性比较

在溶出曲线相似性的比较中,通常首先采用《普通口服固体制剂溶出度试验技术指导原则》中的非模型依赖法中的相似因子 (f^2) 法,其中需满足第1个时间点溶出结果的相对标准偏差不得过20%,自第2个时间点至最后时间点溶出结果

的相对标准偏差不得过10%这个条件。

Solaxin及部分厂家的溶出曲线结果不满足相似因子法的适用前提,采用指导原则中的第二种方法——AV值法,进行溶出曲线相似性的比较。结果详见表4。

表4 AV 值法溶出曲线相似性比较表

厂家	水	pH 1.2	pH 4.0	pH 6.8
A	30.5	30.5	24.6	26.5
B	18.3	18.3	14.1	17.1
C	30.9	30.9	28.4	38.5
D	16.8	16.8	12.8	16.7

从表4中可以看出, 厂家B及厂家D在pH 4.0条件下与参比制剂基本相似, 其余条件下及其余厂家在各条件下, 均与参比制剂不相似。溶出曲线的整体相似性较低。

除了以上2种常用的溶出曲线相似性比较方法, 对于批内溶出量相对标准偏差大于15%的药品, 可能更适于采用非模型依赖多变量置信区间方法进行溶出曲线比较^[19-21]。因此, 采用中国药

科大学张勇所设计的DDsolver软件^[22], 利用马哈拉诺比斯距离 (Mahalanobis Distance, MSD) 多变量分析法进行溶出数据的处理。

从表5中的数据可以看出, 仅有厂家D在水中的MSD值表明与参比制剂一致, 其余条件及其余厂家在各条件下均与参比制剂没有相似性, 这与AV值法的计算结果基本保持了一致。

表5 非模型依赖多变量置信区间法比较溶出曲线相似性

MSD	水	pH 1.2	pH 4.0	pH 6.8
Upper_90_CR MSD	18.4	10.8	3.8	4.5
厂家 A	58.8	59.4	54.6	126.5
厂家 B	21.1	25.5	14.0	49.1
厂家 C	26.6	27.5	27.2	29.8
厂家 D	17.7	51.3	70.3	27.3

3.6 基于渗透速率测定结果的生物等效性预测试验

Yasuhiro Tsume^[23]在文章中提到, 对BCS II类药物而言, 溶解将是影响其在体内吸收的最大限速步骤。同时由于氯唑沙宗这类药物的溶解度不受pH影响, 因此溶解渗透这一过程将在胃肠道中持续进行, 其在人体内真实的吸收情况往往同固定体积的体外溶出试验结果并不一致。即体外溶出试验结果并不能准确代表其体内的生物等效性。

为进一步研究氯唑沙宗仿制制剂与参比制剂是否具有生物等效性, 采用了新型平行人工膜渗透速率测定技术, 通过测定药物被动转运的渗透速率来模拟体内的吸收过程, 实现药物溶出和吸收的同时监测^[7-11]。

分别计算4个厂家的仿制制剂与参比制剂在40~70 min时间段内的渗透速率以表征 C_{max} , 180 min时受体室中氯唑沙宗总量以表征AUC (Area Under the Curve), 进而计算出仿制制剂相比于参比制剂的90%置信区间, 以便进一步将体外渗透速率结果

用于体内生物等效性预测。空腹肠模拟液溶出介质所得结果见表6, 饱腹肠模拟液溶出介质所得结果见表7。

原国家食品药品监督管理总局发布的2016年第61号通告附件中《以药动学参数为终点评价指标的化学药物仿制药人体生物等效性研究技术指导原则》指出, 生物等效的接受标准为 C_{max} 的90%置信区间数值应不低于80.00%, 且不超过125.00%。由表6和表7结果可知, 在空腹肠模拟液溶出介质中, 厂家A、B、D生产的氯唑沙宗片剂在生物等效接受标准范围内; 在饱腹肠模拟液溶出介质中, 仅厂家A生产的氯唑沙宗片剂在生物等效接受标准范围内。对比体外渗透速率测试结果, 可初步预测在空腹肠模拟液溶出介质中, 厂家A、B、D生产的氯唑沙宗片剂与参比制剂生物等效, 在饱腹肠模拟液溶出介质中, 厂家A生产的氯唑沙宗片剂与参比制剂生物等效。

表6 氯唑沙宗片空腹肠模拟液中基于渗透速率测定结果的90%置信区间

厂家(n=3)	渗透速率 / ($\mu\text{g} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{cm}^{-2}$)		180 min 受体室中总药含量 / μg	
	90% 置信区间下限 /%	90% 置信区间上限 /%	90% 置信区间下限 /%	90% 置信区间上限 /%
A	101.05	107.12	80.65	117.96
B	116.57	120.13	104.66	115.36
C	130.17	139.62	109.49	124.84
D	99.36	105.72	98.01	105.12

表7 氯唑沙宗片饱腹肠模拟液中基于渗透速率测定结果的90%置信区间

厂家(n=3)	渗透速率 / ($\mu\text{g} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{cm}^{-2}$)		180 min 受体室中总药含量 / μg	
	90% 置信区间下限 /%	90% 置信区间上限 /%	90% 置信区间下限 /%	90% 置信区间上限 /%
A	103.62	115.49	100.25	112.57
B	116.99	134.85	113.53	115.86
C	131.70	141.93	117.30	129.26
D	122.37	127.23	113.42	114.55

4 讨论

对于较为传统的体外溶出度相似性判断法 ($f^2 \geq 50$), 已有相关文献表明其标准可能略微保守, 应适当扩大到较低的临界值^[24]。另有文献显示, BCS II类药物的体内数据与溶出试验相关性不足^[25]。而在本文中, 3种相似性比较方法所得到的结果, 确实与新型的渗透速率测定法结果有较大差异。体外溶出试验结果均表明, 国产氯唑沙宗片与参比制剂的相似性较低, 但在渗透速率试验中大多数厂家在空腹肠条件下与参比制剂生物等效。在饱腹肠条件下也有一家与参比制剂生物等效。结合前文中提到的, 体外溶出试验受限于固定的介质体积, 而药物在体内的渗透又是一个持续性过程, 因此对于低溶解度、高渗透性的BCS II类药物氯唑沙宗片而言, 仅采用体外溶出曲线的相似性比较结果, 并不能很好地预测其与参比制剂间的疗效一致性。可考虑采用能够模拟氯唑沙宗片在人体内持续被动转运过程、且低成本高效率的渗透速率测定方法, 在一定程度上更好地进行仿制制剂与参比制剂间的生物等效性的预测, 从而为企业进一步提升其

一致性评价结果提供参考。

此外, 在仿制药生物等效性评价中, 参比制剂的选择一直是一个重点与难点。本次试验中, FDA与日本橙皮书中收录的氯唑沙宗片原研药品均已停产, 针对有类似情况, 需进行仿制药生物等效性评价的品种, 本文提供了一种新的评价思路: 根据《国家药监局关于的发布化学仿制药参比制剂遴选与确定程序的公告》, 即可通过选择在美国、日本或欧盟等管理规范的国家获准上市的同种药品, 结合文献报道中的参比制剂溶出曲线或其他可靠信息, 选择市售可得的与参比制剂一致性较高的同种药品作为参比制剂, 进行仿制药生物等效性评价。通过这种间接方式, 获取与参比制剂进行比较的可能性。

参考文献:

- [1] 崔建军. 氯唑沙宗片[J]. 中国新药杂志, 1997, 6(1): 38.
- [2] 余细勇, 陈绮云, 林曙光, 等. 氯唑沙宗片的人体药代动力学与相对生物利用度[J]. 中国新药杂志, 1996, 5

- (6): 453-455.
- [3] 安华民. HPLC测定氯唑沙宗片的含量和有关物质[J]. 西药学杂志, 2007, 22(3): 341-342.
- [4] 曾俊芬, 宋金春. 仿制药质量和疗效一致性评价思考[J]. 医药导报, 2019, 38(7): 884-887.
- [5] Orange book. Information of Chlorzoxazone[DB/OL]. [2021-08-24]. http://www.jp-orangebook.gr.jp/cgi-bin/search_h/search_e.cgi?action=detail_frame&effect=122&find=Chlorzoxazone.
- [6] Kyle A. Fliszer, Brian T Hill, Natalie Foster. Predicting Human Drug Pharmacokinetics from in Vitro Permeability Using an Absorption-disposition Model[J]. Journal of Pharmaceutical Sciences, 2007, 96(8): 2161-2170.
- [7] 王琳, 吴斌, 王铁松, 等. 基于孟鲁司特钠咀嚼片渗透速率分析初步预测制剂的生物等效性[J]. 中国药学杂志, 2019, 54(18): 1511-1514.
- [8] 付晖, 朱莉娜, 洪承杰, 等. 格列美脲片的体外溶出行为研究[J]. 中国药学杂志, 2019, 54(8): 646-653.
- [9] 孙毅, 范保瑞, 付晖, 等. 基于溶解性、渗透性与计算机模拟的华法林钠片溶出行为研究[J]. 药物分析杂志, 2021, 41(8): 1454-1460.
- [10] 郭志渊, 谢华, 雍子宣, 等. 计算机模拟技术与平行人工膜渗透模型在富马酸比索洛尔片生物等效性豁免研究中的应用[J]. 中国新药杂志, 2021, 30(6): 507-513.
- [11] 牛剑钊, 张广超, 刘倩, 等. 采用平行人工膜测定螺内酯片体外渗透速率的研究[J]. 中国药事, 2021, 35(4): 415-421.
- [12] Amidon GL, Shah VA. Theoretical Basis for a Biopharmaceutical Drug Classification: the Correlation of in Vitro Drug Product Dissolution and in Vivo Bioavailability[J]. Pharm Res, 1995, 12(3): 413-420.
- [13] FDA. Dissolution Testing of Immediate Release Solid Oral Dosage Forms[EB/OL]. [1997-08] (2022-05-21). <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/dissolution-testing-immediate-release-solid-oral-dosage-forms>.
- [14] 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.
- [15] 陈艳君, 胡容峰, 朱双双, 等. f^2 法与AV值法评价国内不同厂家格列齐特缓释片与原研制剂的体外释放曲线的相似性[J]. 中国药房, 2016, 27(9): 1230-1233.
- [16] 王琳, 吴斌, 王铁松, 等. 基于溶解性、渗透性分析技术的左炔诺孕酮生物药剂学分类及制剂的渗透速率研究[J]. 药物分析杂志, 2020, 40(1): 104-110.
- [17] Lennernas H. Intestinal Permeability and its Relevance for Absorption and Elimination[J]. Xenobiotica, 2007, 37(10-11): 1015-1051.
- [18] 刘曼, 张文萍, 张丽娜, 等. 基于生物药剂学分类系统的口服固体速释制剂生物豁免[J]. 中国新药杂志, 2016, 25(5): 532-542, 588.
- [19] 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.
- [20] 刘畅, 周学海, 缪子敬, 等. 非模型依赖多变量置信区间法用于药品体外溶出评价的探讨[J]. 药物评价研究, 2018, 41(5): 816-820.
- [21] 张海龙, 严全鸿, 朱海健, 等. 多变量置信区间法和模型依赖法在溶出曲线相似性比较中的应用[J]. 药学进展, 2016, 40(12): 916-923.
- [22] Zhang Y, Huo MR, Zhou JP, et al. DDSolver: An Add-in Program for Modeling and Comparison of Drug Dissolution Profiles[J]. AAPS J, 2010, 12(3): 263-271.
- [23] Tsume Y, Igawa N, Drelich AJ, et al. The in Vivo Predictive Dissolution for Immediate Release Dosage of Donepezil and Danazol, BCS Class IIc Drugs, with the GIS and the USP II with Biphasic Dissolution Apparatus[J]. Journal of Drug Delivery Science and Technology, 2020, 4(56): 1-9.
- [24] Xie Feifan, Ji Shan, Cheng Zengeng. In Vitro Dissolution Similarity Factor (f_2) and in Vivo Bioequivalence Criteria, How and When do They Match? Using a BCS Class II Drug as a Simulation Example[J]. European Journal of Pharmaceutical Sciences, 2015, 23(66): 163-172.
- [25] Kristin F, Ren é H, Boontida M, et al. Dissolution and Dissolution/Permeation Experiments for Predicting Systemic Exposure Following Oral Administration of the BCS Class II Drug Clarithromycin[J]. European Journal of Pharmaceutical Sciences, 2017, 1(101): 211-219.

(收稿日期 2022年6月23日 编辑 肖妍)