

DOI: 10.11830/ISSN.1000-5013.201911022



盐酸维拉佐酮片的制备及体外 溶出度的一致性考察

杨阳¹, 林琪¹, 张雨凝¹, 吴振², 王立强¹

(1. 华侨大学 生物医学学院, 福建 泉州 362021;

2. 厦门大学 药学院, 福建 厦门 361102)

摘要: 以原研制剂为参考, 采用直接压片法制备盐酸维拉佐酮片; 运用高效液相色谱法, 建立合适的体外溶出度测定方法, 对两者的体外溶出行为进行一致性评价. 通过单因素试验对辅料的用量进行筛选并确定最佳处方, 制备出盐酸维拉佐酮片. 然后, 以原研药为参比制剂, 考察自制品在醋酸溶液 (pH=3.1)、水、磷酸盐缓冲液 (pH=6.8)、盐酸溶液 (pH=1.0) 中的溶出情况, 并计算相似因子 (f_2), 评价自制品与参比制剂溶出行为的相似性. 结果表明: 自制品与原研制剂在 4 种溶出介质中的溶出行为相似, f_2 均大于 50. 所建立的溶出度曲线测定方法准确、可靠, 可为盐酸维拉佐酮片仿制药的一致性评价提供参考.

关键词: 盐酸维拉佐酮片; 体外溶出度; 一致性评价; 相似因子

中图分类号: R 971.43

文献标志码: A

文章编号: 1000-5013(2020)04-0510-08

Preparation of Verazosone Hydrochloride Tablets and Consistency Investigation of Their Dissolubility *In Vitro*

YANG Yang¹, LIN Qi¹, ZHANG Yuning¹,
WU Zhen², WANG Liqiang¹

(1. School of Biomedical Sciences, Huaqiao University, Quanzhou 362021, China;

2. School of Pharmaceutical Sciences, Xiamen University, Xiamen 361102, China)

Abstract: Reference to the original preparation, verazodone hydrochloride tablets were prepared by direct compression method. A high performance liquid chromatography method for the determination of dissolution *in vitro* was established to evaluate the consistency of the dissolution behavior *in vitro*. Single factor test was used to screen the dosage of excipients and determine the best prescription to prepare verazodone hydrochloride tablets. Then, the dissolution of the self-made product in acetic acid solution (pH=3.1), water, phosphate buffer solution (pH=6.8), and hydrochloric acid solution (pH=1.0) was investigated respectively, and the similarity factors were calculated to evaluate the dissolution behavior of the self-made product and the reference product. The results shows that the dissolution behavior of the self-made product was similar to that of the original preparation in four dissolution media, and the f_2 was greater than 50. Therefore, the established dissolution curve is accurate and reliable, which can provide reference for the consistency evaluation of verazodone hydrochloride tablets.

收稿日期: 2019-11-06

通信作者: 王立强(1970-), 男, 教授, 博士, 主要从事药剂学和创新药物研发的研究. E-mail: wlq1599@163.com.

基金项目: 国家重点研发计划项目(2016YFE0101700); 福建省高校产学研合作项目(2019Y4007); 华侨大学研究生科研创新能力培育计划资助项目(18013071025)

Keywords: verrazolone hydrochloride tablets; dissolution *in vitro*; consistency evaluation; similarity factors

抑郁症(depression)是一类精神障碍性疾病,主要影响人的情绪,患病者表面与常人并无区别.临床特点主要表现为心境低落、思维迟缓和意志力脆弱等^[1],严重者甚至会产生自杀行为,且知晓率低、治疗率低^[2-3].目前,临床上常见的治疗抑郁症的药物主要有三环类抗抑郁药(丙咪嗪)、单胺氧化酶(MAO)抑制剂(异卡波肼、苯乙肼等)和新型药物选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂(氟西汀、帕罗西汀等)^[4-7].然而,以上药物在治疗抑郁症的同时,也具有很大的副作用.盐酸维拉佐酮是首个吡啶烷基胺类新型抗抑郁症药,具有选择性的 5-HT 再摄取抑制剂和 5-HT_{1A}受体部分激动剂双重活性^[8-9],能够有效抑制 5-HT 再摄取位点.临床数据表明,盐酸维拉佐酮具有起效快、耐受性好和不良反应小等特点^[10].仿制药占当今社会的主流地位,大多数化学药品都是仿制药.由于过去的药品评审对仿制药和原研制剂没有严格的质量一致性要求,很大程度上影响了患者的用药疗效.因此,开展仿制药的一致性评价是确保仿制药临床疗效的首要前提^[11-12],而体外溶出度是考察固体制剂最核心的评价指标^[13].本文以原研制剂为参考,探索盐酸维拉佐酮片的处方及制备工艺,对其体外溶出行为进行考察和对比研究.

1 实验部分

1.1 试剂与仪器

1.1.1 试剂 盐酸维拉佐酮对照品(美国 Trovis Pharmaceuticals LLC 公司,生产批号为 S170707);自制盐酸维拉佐酮片(本单位研发,生产批号:一批 20181101、二批 20181102、三批 20181103);乳糖(江苏徐州丰瑞生物科技有限公司);微晶纤维素(台湾明台化工股份有限公司);二氧化硅(安徽山河药用辅料股份有限公司);硬脂酸镁(河南铭之鑫化工产品有限公司);交联羧甲基纤维素钠(上海昌为医药辅料技术有限公司);欧巴代包衣预混粉(胃溶型,上海卡乐康包衣技术有限公司);甲醇(广东汕头西陇化工股份有限公司,色谱级);磷酸、磷酸二氢钾(西安悦来医药科技有限公司).

1.1.2 仪器 高效液相色谱仪(DAD 检测器,美国安捷伦公司);pH 计(赛多利斯科学仪器北京有限公司);电子天平(奥豪斯仪器常州有限公司);YQ100 型气流粉碎机(上海塞山粉体机械有限公司);DP60A 型单冲压片机(上海天阖机械设备有限公司);BG75B 型高效包衣机(中航工业北京航空制造工程研究所);QS-15 型混合机(浙江温州市佳禾电气有限公司);RC806 型溶出试验仪(天津市天大天发科技有限公司).

1.2 盐酸维拉佐酮片的制备

1.2.1 辅料用量的选择 参考原研制剂的质量情况后,发现原料对高湿环境比较敏感,且本试验采用直接压片法.因此,试验选择了粒径较大、含水量≤1.5%的 Avicel PH-112 规格的微晶纤维素和休止角较小的 Tablettose 80 乳糖作为填充剂,选用交联羧甲基纤维素钠为崩解剂,以溶出度为主要评价指标,对辅料(填充剂和崩解剂)的用量(*m*)进行考察,结果如表 1 所示.

表 1 辅料用量的筛选
Tab.1 Selection of excipient dosage g

处方	<i>m</i> (主药)	<i>m</i> (乳糖)	<i>m</i> (微晶纤维素)	<i>m</i> (交联羧甲基纤维素钠)	<i>m</i> (二氧化硅)	<i>m</i> (硬脂酸镁)
1	10.00	0	86.00	1.00	2.00	1.00
2	10.00	20.00	66.00	1.00	2.00	1.00
3	10.00	40.00	46.00	1.00	2.00	1.00
4	10.00	60.00	26.00	1.00	2.00	1.00
5	10.00	80.00	6.00	1.00	2.00	1.00
6	10.00	60.00	26.75	0.25	2.00	1.00
7	10.00	60.00	26.50	0.50	2.00	1.00
8	10.00	60.00	26.00	1.00	2.00	1.00

1.2.2 原辅料相容性的考察 参考原研产品处方组成,根据原辅料相容性试验指导原则对产品处方设计,如表 2 所示.按表 2 比例称取原辅料于自封袋中混合均匀,在温度 60 ℃,光照度(4 500±500) lx,湿

度为 92.5%的条件下放置 10 d.然后,于第 5 天和第 10 天取样检测,考察各样品原料药的含量、有关物质和晶型等项目各时间节点变化.

1.2.3 盐酸维拉佐酮的压片 将盐酸维拉佐酮的原料微粉化后,过 100 目筛,按处方量称取盐酸维拉佐酮、乳糖、微晶纤维素、二氧化硅、硬脂酸镁和交联羧甲基纤维素钠,加入到混合料斗中充分混合.采用直接压片法进行压片,据所得片芯质量对素片进行包衣.

1.2.4 盐酸维拉佐酮片的包衣 选用沪 Q/WS-1-2273-99 型欧巴代包衣粉为

盐酸维拉佐酮的包衣材料,用纯化水将其配置成 8%的溶液,搅拌,过 100 目筛,备用.按照最佳的处方制备素片,称量后置于包衣锅内;然后,调节主机转速为 $6\sim 9\text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$,送风温度为 $60\sim 65\text{ }^{\circ}\text{C}$,蠕动泵转速为 $6\sim 15\text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$,雾化压力为 $0.3\sim 0.6\text{ MPa}$,开枪压力为 $0.2\sim 0.6\text{ MPa}$,出风温度为 $37\sim 45\text{ }^{\circ}\text{C}$ 进行包衣.当片剂质量增加约 4%时,停止包衣,干燥后即得薄膜衣片.

1.3 色谱条件

色谱柱为 Hypersil ODS2($250\text{ mm}\times 4.6\text{ mm}, 5\text{ }\mu\text{m}$),流动相为体积比 1:1 的甲醇-磷酸缓冲液,检测波长为 240 nm,流速为 $1.0\text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$,进样体积为 $20\text{ }\mu\text{L}$,柱温为 $25\text{ }^{\circ}\text{C}$.

1.4 溶出转速的选择

根据各国药典及美国 FDA 溶出数据库中的方法可知, $50,60,75\text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$ 的溶出转速均有被使用.本实验选择参比制剂和批号为 20181101 的自制品为样品,在醋酸溶液($\text{pH}=3.1$)中对 3 种转速的溶出度进行考察,结果如表 3 所示.表 3 中: t 为时间; D 为溶出度.

从表 3 可知:溶出转速为 $60\text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$ 较 $50\text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$ 的溶出量和溶出速率明显增多变快,而 $75\text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$ 较 $60\text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$ 的溶出量和溶出速率略有增多.由于美国 FDA 中规定盐酸维拉佐酮的溶出转速为 $60\text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$,因此,选择转速为 $60\text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$.

1.5 实验方法

1.5.1 体外溶出度测定 取自制的盐酸维拉佐酮片,参照溶出度测定法^[13],以醋酸溶液($\text{pH}=3.1$)、盐酸溶液($\text{pH}=1.0$)、磷酸盐缓冲液($\text{pH}=6.8$)和水为溶出介质,介质体积为 $1\text{ }000\text{ mL}$,转速为 $60\text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$.然后,以醋酸溶液($\text{pH}=3.1$)为介质,取样时间分别为 $0,5,10,20,30,45\text{ min}$;以水、磷酸盐缓冲液($\text{pH}=6.8$)和盐酸溶液($\text{pH}=1.0$)为溶出介质,取样时间分别为 $0,5,10,20,30,45,60,90\text{ min}$.上述样点取样后,过滤得供试品溶液.另精密称取原研药 10.0 mg ,加稀释剂定容到 500 mL 容量瓶中,配置成 $2\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 的盐酸维拉佐酮对照品溶液;精密量取各溶液 $100\text{ }\mu\text{L}$,注入液相色谱仪,按外标法以峰面积计算各点的累积溶出度.

1.5.2 专属性实验 取 10 mg 空白辅料、自制盐酸维拉佐酮片和参比制剂,按溶出度测定方法操作,过滤;精密量取上述续滤液和溶出介质($\text{pH}=3.1$ 醋酸溶液)各 $20\text{ }\mu\text{L}$,注入液相色谱仪,记录图谱.

1.5.3 线性实验 精密称取质量分数为 99.89%的盐酸维拉佐酮对照品 15.0 mg ,置于 50 mL 烧杯中,用甲醇溶解后,转移至 100 mL 容量瓶中定容,摇匀;精密移取上述溶液 $0.2,0.5,0.8,1.1,1.4\text{ mL}$,置于 50 mL 容量瓶中,加入稀释剂(甲醇:水的体积比为 $80:20$)定容,摇匀,作为供试品溶液.按照色谱条件进样分析,进样量 $100\text{ }\mu\text{L}$,进行盐酸维拉佐酮线性回归并计算相关系数.

1.5.4 回收率实验 精密称取盐酸维拉佐酮 $10.0,15.0$ 和 20.0 mg 各 3 份,按处方比例加入适量的空白辅料后,用少许甲醇溶解并转移至 100 mL 容量瓶定容,摇匀;然后,精密移取各溶液 1 mL 置于 100

表 2 原辅料相容性试验处方设计

Tab.2 Prescription design of compatibility test

序号	主药/辅料	质量比
1	盐酸维拉佐酮	—
2	盐酸维拉佐酮/乳糖	1:10
3	盐酸维拉佐酮/微晶纤维素	1:5
4	盐酸维拉佐酮/交联羧甲基纤维素钠	1:1
5	盐酸维拉佐酮/二氧化硅	1:1
6	盐酸维拉佐酮/硬脂酸镁	1:1
7	盐酸维拉佐酮/薄膜包衣预混剂	1:1
8	盐酸维拉佐酮/全部辅料	1:19

表 3 溶出转速的考察结果

Tab.3 Examination results of dissolution speed

t/min	$D/\%$		
	$50\text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$	$60\text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$	$75\text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$
5	42.6	58.7	59.3
10	78.0	95.4	96.3
20	84.5	98.5	97.2
30	88.6	99.9	100.1
45	91.8	100.1	100.3

mL 容量瓶中,用稀释剂定容,过滤,取续滤液作为 50%,80%,100% 的供试品溶液.精密称取原研对照药品 10.0 mg,加入稀释剂 500 mL,配置成 $2\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 的盐酸维拉佐酮溶液,过滤后作为对照品溶液;然后,按照色谱条件进样,进样量 100 μL ,用外标法的峰面积计算溶出量,溶出量与标示量之间的比值为回收率.

1.5.5 稳定性实验 取自制样品,按照建立的溶出度测定方法,分别在 2,4,6,8 h 时取适量溶出液,用 0.45 μm 的微孔滤膜过滤;然后,取续滤液加入稀释剂稀释成浓度为 $2\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 的溶液作为供试品,进样量 100 μL ,注入液相色谱仪,记录峰面积.

1.5.6 滤膜吸附性实验 以醋酸溶液($\text{pH}=3.1$)为溶出介质,取溶出液 100 mL,分为 5 份.其中,第一份溶液经 $4\,000\text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$ 离心 5 min 后取上清液 100 μL ,其余四份分别弃去 3,5,7,10 mL 初滤液,取续滤液 100 μL 进样,注入液相色谱仪,记录峰面积.

1.6 体外溶出度的比较

为了更好地体现自制样品与参比制剂的一致性,本试验用相似因子法比较释药曲线间的异同^[14-15].相似因子(f_2)的计算公式为

$$f_2 = 50 \times \lg \left\{ \left[1 + \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (R_i - T_i)^2 \right] - 0.5 \times 100 \right\}.$$

上式中: n 为取样点的总数; R_i 和 T_i 分别代表两种制剂在时间 t 的平均累积释放度. f_2 的大小表示两条释药曲线的吻合程度,其取值范围为 0~100,且 f_2 越大,两条曲线的相似性越高,一般认为 f_2 在 50~100 之间,两条释药曲线相似.

2 试验结果与分析

2.1 处方的筛选

对辅料(填充剂和崩解剂)用量的考察结果,如表 4 所示.表 4 中: F 为脆碎度.由表 4 可知:处方 1 和处方 2 在压片过程中出现粘冲现象,处方 5 溶出度略高于处方 4,但是脆碎度明显增大.综合考虑,处方 4 为最优处方.在此基础上,进一步对崩解剂进行筛选.由表 4 可知:随着崩解剂用量的提高,溶出度由 90.78% 提高到 99.05%.因此,将处方 8 暂定为最佳片芯处方.

2.2 原料药与辅料的相容性

原辅料相容性考察结果,如图 1 所示.从图 1 可知:根据原料药与辅料的相容性,在有关物质测定中除原料本身的杂质外,无其他杂质出现,含量、晶型和参比制剂无明显差别,说明拟选用的辅料与原料相容性良好,可以进行后续的处方筛选.

表 4 辅料用量的考察结果

Tab. 4 Results of investigation of excipient dosage

处方	外观	$F/\%$	$D/\%$
1	麻面、粘冲	0.24	86.54
2	麻面、粘冲	0.45	87.90
3	光滑	0.22	90.73
4	光滑	0.13	92.68
5	光滑	0.87	93.17
6	光滑	0.13	90.78
7	光滑	0.13	94.29
8	光滑	0.15	99.05

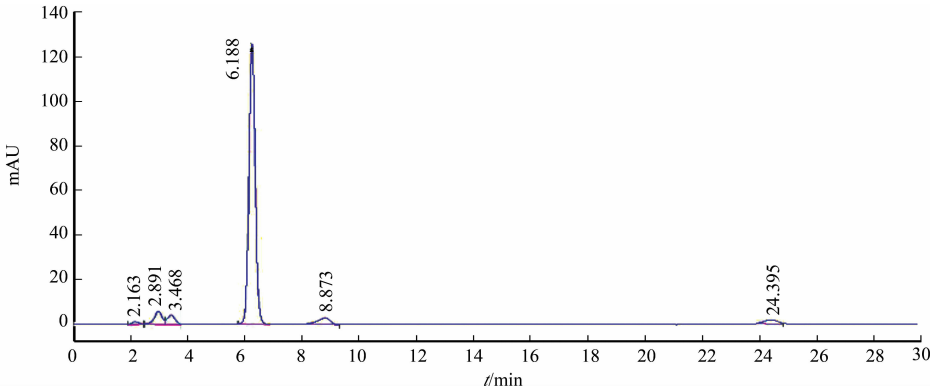


图 1 盐酸维拉佐酮杂质图

Fig. 1 Impurity map of vilazodone hydrochloride

2.3 包衣材料对自制品溶出度的影响

自制素片和包衣片剂、参比制剂在不同溶出介质中的溶出曲线,如图 2 所示.从图 2 可知:4 种溶出曲线基本一致,可见沪 Q/WS-1-2273-99 型欧巴代系列胃溶型包衣粉可用于盐酸维拉佐酮片的包衣.

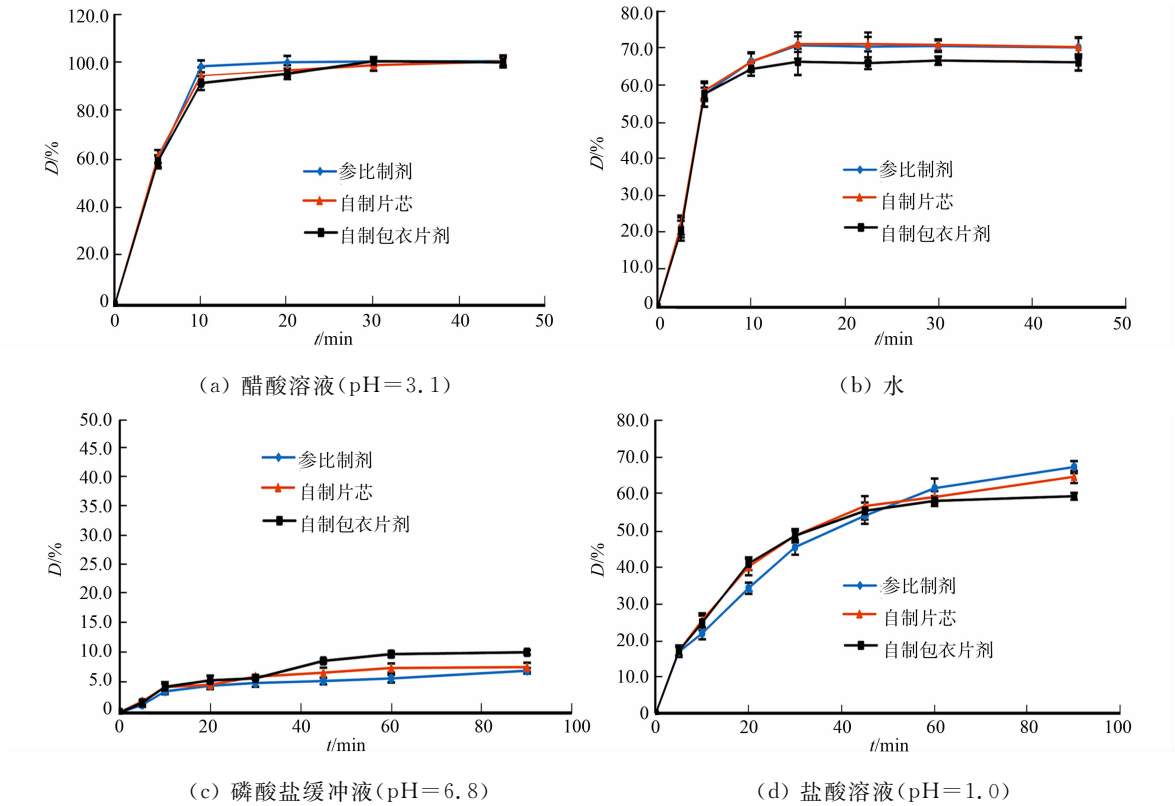
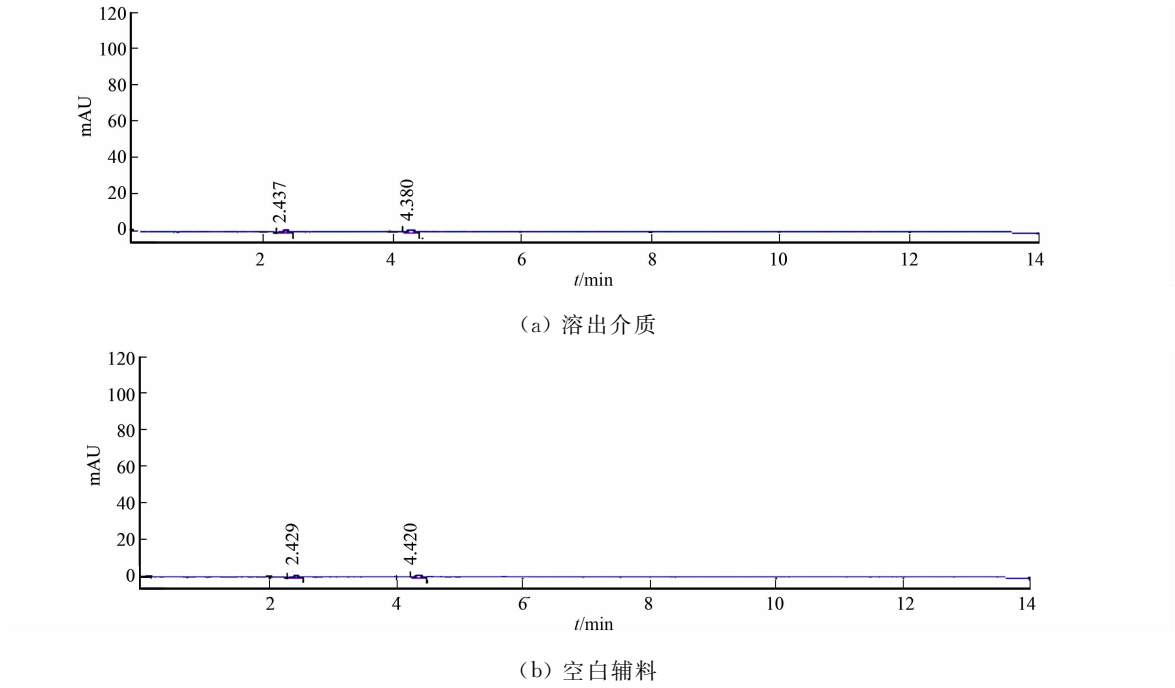


图 2 不同溶出介质中自制片芯和薄膜衣片与参比制剂的溶出曲线

Fig.2 Dissolution profiles of homemade tablet cores, film-coated tablets and reference formulations in different dissolution media

2.4 专属性结果

对溶出介质、空白辅料、自制品和参比试剂进行专属性测试,结果如图 3 所示.从图 3 可知:溶出介质和空白辅料对主成分的测定均无干扰,本品专属性良好.



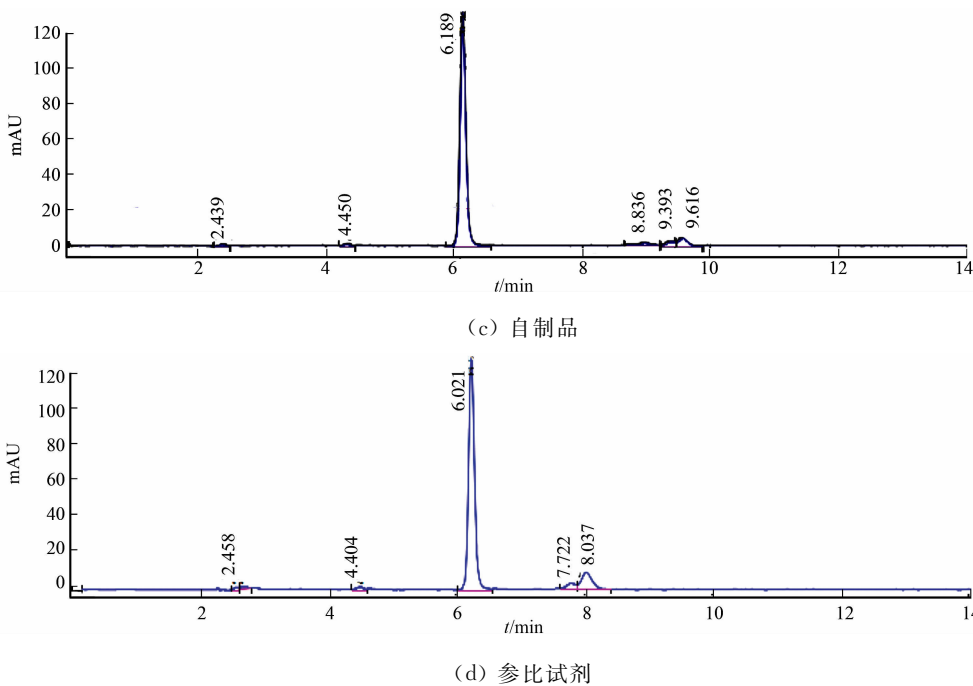


图 3 不同溶出介质专属性考察结果

Fig. 3 Results of investigations on specificity of different dissolution media

2.5 标准曲线的绘制

以盐酸维拉佐酮的浓度(X)和峰面积(Y)绘制标准曲线,得回归曲线方程: $Y=186.75x+4.9297$, $R^2=0.9997$. 表明盐酸维拉佐酮在 $1.00\sim12.08\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 浓度范围内与峰面积的线性关系良好.

2.6 回收率

实验结果表明:盐酸维拉佐酮的回收率范围是 $98.50\%\sim101.87\%$,平均回收率为 99.54% ,相对标准偏差(RSD)为 1.07% . 表明上述方法准确度良好,适合用于盐酸维拉佐酮的溶出度测定.

2.7 供试品溶液稳定性

由试验结果表明:供试品溶液在 2,4,6,8 h 时的峰面积 RSD 值分别为 0.15% , 0.19% , 2.34% , 3.16% . 说明供试品溶液在 4 h 内稳定,故检测应在 4 h 内完成.

2.8 滤膜吸附性实验结果

滤膜吸附性的实验结果,如表 5 所示. 从表 5 可知:在醋酸溶液($\text{pH}=3.1$)中,盐酸维拉佐酮片经滤膜和离心处理后,其峰面积几乎无差异, $\text{RSD}<2\%$. 说明滤膜对盐酸维拉佐酮无吸附性.

2.9 原研制剂的体外溶出行为考察

以醋酸溶液($\text{pH}=3.1$)、水、盐酸溶液($\text{pH}=1.0$)和磷酸盐缓冲液($\text{pH}=6.8$)各 $1\text{ }000\text{ mL}$ 为溶出介质,转速为 $60\text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$,按中国药典 2015 年版四部通则 0931 第二法测定原研制剂的体外溶出行为^[16].

分别于 0,5,10,20,30,45,60,90 min 时取适量溶出液(醋酸溶液 $n=5$),用 $0.45\text{ }\mu\text{m}$ 的微孔滤膜过滤;然后,取续滤液加入溶出介质,稀释成浓度为 $2\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 的溶液作为供试品,用高效液相色谱进行测定. 参比制剂在 4 种溶出介质中的溶出曲线,如图 4 所示.

表 5 滤膜吸附性的实验结果

Tab. 5 Experimental results of membrane adsorption

处理方式	峰面积	RSD/%
弃去初滤液 体积/mL	3 383.468 3	1.14
	5 388.429 7	1.14
	7 391.743 9	1.14
	10 393.573 7	1.14
离心	396.356 6	1.14

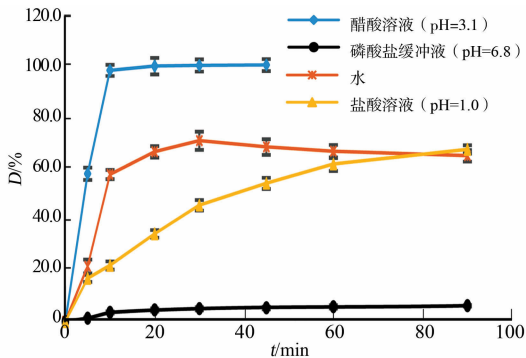


图 4 参比制剂在 4 种溶出介质中的溶出曲线
Fig. 4 Dissolution curves of reference products in four kinds of media

2.10 与原研制剂体外溶出度的比较

采用相似因子法对三批自制品与参比制剂的溶出度进行评价. 在 4 种溶出介质中, 三批自制品与参比制剂的溶出曲线图, 如图 5 所示. 从图 5 可知: 在醋酸溶液 ($\text{pH}=3.1$) 中, 三批自制品在 15 min 内溶出度均为 85% 以上, 与参比制剂一致; 水中 f_2 为 79, 磷酸缓冲液中 f_2 为 66, 盐酸溶液中 f_2 为 64.

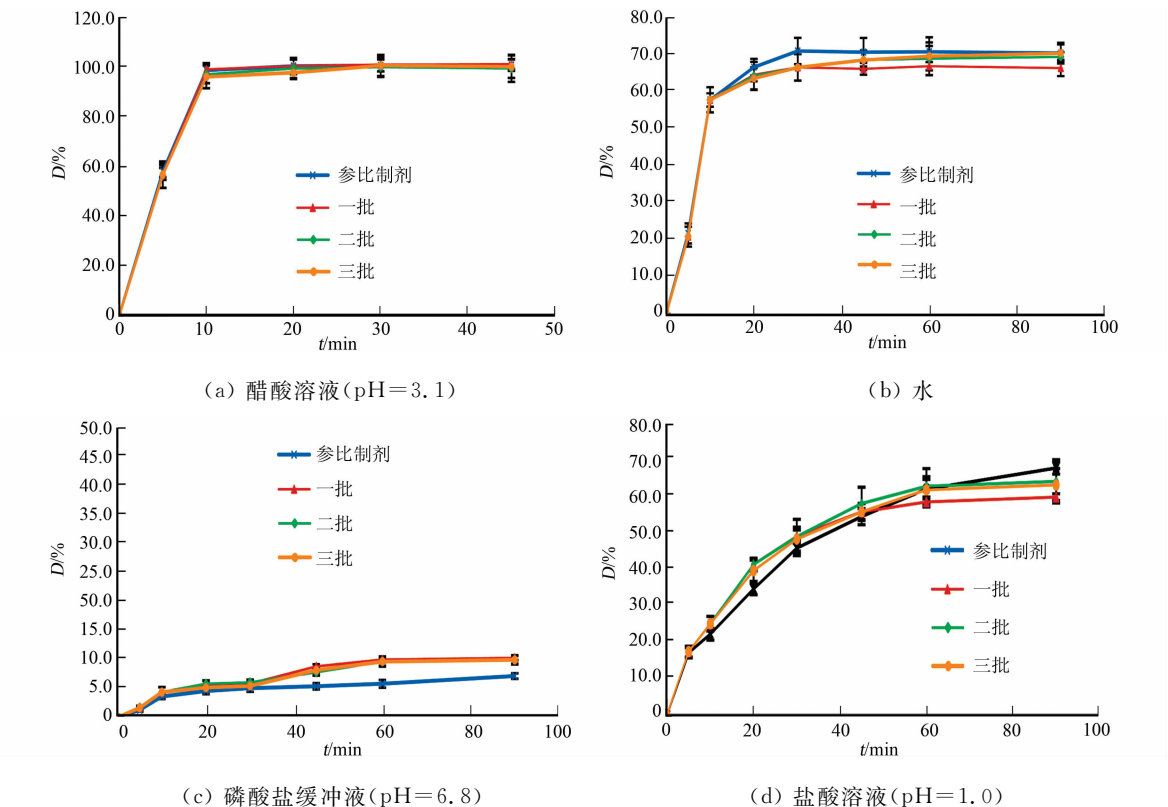


图 5 不同溶出介质中三批自制品与原研制剂的溶出曲线

Fig. 5 Dissolution curves of three batches of self-produced products and original preparation in different dissolution media

3 讨论

首先, 参照原研制剂, 对盐酸维拉佐酮片的辅料进行筛选, 通过原辅料相容性试验, 初步拟定辅料种类. 通过单因素试验对辅料的用量进行考察, 确定主药 10 g、乳糖 60 g、微晶纤维素 26 g、交联羧甲基纤维素钠 1 g、二氧化硅 2 g、硬脂酸镁 1 g 为最优处方. 然后, 将原辅料进行微粉化后, 过 100 目筛, 加入到混合料斗中充分混合. 采用直接压片法制备盐酸维拉佐酮片. 以高效液相色谱法建立盐酸维拉佐酮片的溶出度检测方法, 该方法准确度高、操作简单, 可作为体外一致性评价的重要检测方法.

根据国家食品药品监督管理总局 (CFDA) 发布的《普通口服固体制剂溶出曲线测定与比较指导原则》, 通过比较多条溶出曲线的相似性, 评价自研制剂与原研制剂的质量一致性. 相似因子 f_2 法是目前较常见的评价溶出度的方法之一, 故本试验通过比较自制品和原研制剂在 4 种不同的溶出介质中的溶出行为, 确定其质量一致性. 结果表明, 自制品在醋酸溶液 ($\text{pH}=3.1$) 中 45 min 内的累积释放度大于 80%, 符合药典要求, 在水中的累积释放度大于 60%, 在盐酸溶液 ($\text{pH}=1.0$) 中的累积溶出度大于 50%, 而在磷酸缓冲液 ($\text{pH}=6.8$) 中的累积释放度很小. 由于相似因子 f_2 均大于 50, 说明自制品与原研制剂的体外溶出行为具有较高的一致性. 但这并不能说明盐酸维拉佐酮片仿制成功, 后期应进行生物等效性试验的考察.

参考文献:

[1] AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. Diagnostic and statistical manual of mental disorders[M]. 5th ed.

- Washington D C; American Psychiatric Association Publishing, 2013.
- [2] MURRAY C J, BARBER R M, FOREMAN K J, *et al.* Global, regional, and national disability-adjusted life years (DALYs) for 306 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE) for 188 countries, 1990–2013: Quantifying the epidemiological transition[J]. *Lancet*, 2015, 386(10009): 2145–2191. DOI: 10. 1016/S0140-6736(15) 61340-X.
- [3] BOSCHLOO L, BEKHUIS E, WEITZ E S, *et al.* The symptom-specific efficacy of antidepressant medication vs. cognitive behavioral therapy in the treatment of depression: Results from an individual patient data meta-analysis[J]. *World Psychiatry: Official Journal of the World Psychiatric Association (WPA)*, 2019, 18(2): 183–191. DOI: 10. 1002/wps. 20630.
- [4] BALDESSARINI R J, LAU W K, SIM J, *et al.* Duration of initial antidepressant treatment and subsequent relapse of major depression[J]. *J Clin Psychopharmacol*, 2015, 35(1): 75–76. DOI: 10. 1097/JCP. 0000000000000263.
- [5] GARTLEHNER G, HANSEN R A, MORGAN L C, *et al.* Second-generation antidepressants in the pharmacologic treatment of adult depression: An update of the 2007 comparative effectiveness review[M]. Rockville: AHRQ Publication, 2011. DOI: 10. 1016/S0924-9338(11)72971-6.
- [6] 赵冰聰. 针刺加载 SSRIs 类药物治疗抑郁症的临床研究及优势探讨[D]. 北京: 北京中医药大学, 2019.
- [7] NOURY J L, NARDO J M, HEALY D, *et al.* Restoring study 329: Efficacy and harms of paroxetine and imipramine in treatment of major depression in adolescence[J]. *British Medical Journal*, 2019, 351: 4320. DOI: 10. 1136/bmj. h4320.
- [8] AUCLAIR A L, MARTEL J C, ASSIÉ M B, *et al.* Levomilnacipran (F2695), a norepinephrine-preferring SNRI: Profile *in vitro* and in models of depression and anxiety[J]. *Neuropharmacology*, 2013, 70: 338–347. DOI: 10. 1016/j. neuropharm. 2013. 02. 024.
- [9] DURGAM S, GOMMOLL C, MIGLIORE R, *et al.* Relapse prevention in adults with major depressive disorder treated with vilazodone: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Int Clin Psychopharmacol*, 2018, 33(6): 304–311. DOI: 10. 1097/YIC. 0000000000000236.
- [10] CHEN Xiaofei, JIN Zengliang, GONG Ying, *et al.* 5-HT₆ receptor agonist and memory-enhancing properties of hypidone hydrochloride (YL-0919), a novel 5-HT_{1A} receptor partial agonist and SSRI[J]. *Neuropharmacology*, 2018, 138: 1–9. DOI: 10. 1016/j. neuropharm. 2018. 05. 027.
- [11] 周茜. 甲磺酸伊马替尼片仿制制剂与原研制剂在多介质中的溶出曲线一致性评价[D]. 重庆: 重庆医科大学, 2018.
- [12] 缪慧. 头孢克洛缓释片质量一致性评价[D]. 杭州: 浙江工业大学, 2018.
- [13] 谢沐风. 解读“口服固体制剂仿制药一致性评价技术手段: 多条溶出曲线”[J]. *中国医药工业杂志*, 2013, 44(4): 411–414.
- [14] 马惠钟. 坎地沙坦酯片溶出度一致性评价及模拟生物等效性研究[D]. 沈阳: 中国医科大学, 2018.
- [15] LI Nini, FAN Ling, WU Biao, *et al.* Preparation and *in vitro/in vivo* evaluation of azilsartan osmotic pump tablets based on the preformulation investigation[J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2019, 45(7): 1079–1088. DOI: 10. 1080/03639045. 2019. 1593441.
- [16] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典: 四部[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2015.

(责任编辑: 黄仲一 英文审校: 刘源岗)