

仿制药一致性评价

——体外溶出度应用文集



前 言

随着我国医药产业的快速发展，药品的质量和标准也不断提高，在很大程度上满足了市场需求，保障了百姓健康。然而过去我国批准上市的仿制药没有与原研药一致性评价的强制性要求，导致部分仿制药在质量和疗效上与原研药存在较大差距，影响公众用药的安全性和有效性。另一方面也导致药品审评审批中注册申请材料质量不高，仿制药重复申请，审评过程中需要多次补充完善，严重影响审评审批效率。为解决注册申请积压，提高仿制药的质量和疗效，2015年8月，国务院启动药品医疗器械审评审批制度改革，其中推进仿制药质量和疗效一致性评价是改革的重点任务之一。今年3月5日，国务院办公厅印发的《关于开展仿制药质量和疗效一致性评价的意见》（国办发[2016]8号）正式对外公布，标志着我国已上市仿制药质量和疗效一致性评价工作全面展开。开展仿制药一致性评价，可使仿制药在质量和疗效上与原研药一致，在临床上可替代原研药，这不仅可以节约医疗费用，同时也可提升我国的仿制药质量和制药行业的整体发展水平，促进医药产业健康发展。

为推进仿制药质量和疗效一致性评价工作，食品药品监管总局要求国家基本药物目录中2007年10月1日前批准上市的化学药品仿制药口服固体制剂，应在2018年底前完成一致性评价，需开展临床有效性试验和存在特殊情形的品种，应在2021年底前完成一致性评价。在开展一致性评价的过程中，总局要求药品生产企业须以参比制剂为对照，深入研究参比制剂的处方、质量标准、晶型、粒度和杂质等主要药学指标，以及固体制剂溶出曲线的比较研究，以提高体内生物等效性试验的成功率。随着人们对体外溶出试验的不断研究与深入，溶出试验不仅能促使企业对制剂中涉及的生产工艺、辅料、包材等综合研究，全面提高制剂水平，还为开展体内生物等效性试验提供有力依据。因此，对已上市仿制制剂进行一致性评价，将持续提高我国的药用辅料、包材以及仿制药质量，临床上实现与原研药相互替代，有利于降低医药总费用支出，提高仿制药的竞争力。

岛津公司作为全球著名的分析仪器综合生产厂商，自1875年创业以来，始终秉承创业宗旨“以科学技术向社会做贡献”，不断钻研领先时代、满足社会需求的科学技术。进入中国30多年来，岛津公司始终关注各行业的发展以及相关法规的颁布和实施，积极应对，及时提供有效的解决方案。目前，我国仿制药一致性评价工作正逐渐开展，为应对相关药品生产企业的需求，岛津公司分析中心推出了溶出度研究应用文集，使用岛津SNTR系列溶出度仪考察口服固体制剂的体外溶出特征，供相关从业人员参考。

岛津企业管理（中国）有限公司

目 录

SNTR 系列溶出度仪介绍	1
第一章 普通制剂.....	4
1.1 盐酸氨溴索片在 4 种溶出介质中的体外溶出研究	5
1.2 盐酸特拉唑嗪片在 4 种溶出介质中的体外溶出研究	9
1.3 拉米夫定片在 4 种溶出介质中的体外溶出研究	14
1.4 酒石酸美托洛尔片在 4 种溶出介质中的体外溶出研究	19
1.5 头孢氨苄胶囊的溶出度测定	25
1.6 仿制药质量一致性评价方法研究	28
第二章 缓释、控释制剂.....	33
2.1 克拉霉素缓释制剂释放曲线对比研究与一致性评价	34
2.2 茶碱缓释制剂释放度研究	41
2.3 硝苯地平控释片在 4 种溶出介质中的体外溶出研究	47
第三章 肠溶制剂.....	52
3.1 阿司匹林肠溶片在不同溶出介质中的体外溶出研究	53

SNTR 系列溶出度仪介绍



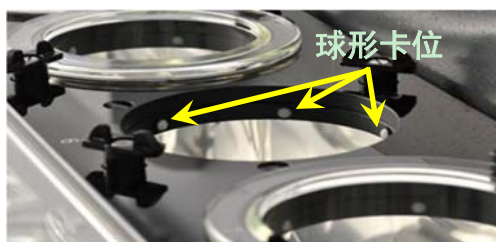
岛津 SNTR 系列溶出度仪包括溶出度仪主机和相关配件，现在国内销售的主机有三种型号，分别为 SNTR-6400A、SNTR-8400A 和 SNTR-8400AT，通过灵活丰富的配置方案，可实现与分析仪器的联用，便于样品收集和数据分析，完美应对国内外法规要求。

SNTR 系列溶出度仪特点包括：

1. 主机采用单排式设计，样品、介质和搅拌状况易于观察；采用升降式和翻盖式的机头，易于操作且方便维护。
2. 采用一体化恒温水浴设计，通过转子搅拌使受热均匀，无需外置循环加热泵，有效避免溶出度仪运转时的振动；溶出杯台一键式拆卸，可对水槽进行全方位的清洗，通过磁石固定即可完成杯台安装。



3. 溶出杯制造过程采用高精度机械加工技术，出厂前均经过 3D 扫描认证，确保每个溶出杯的卓越品质，防止实验中引起乱流现象，从而获得准确稳定的溶出度试验结果。
4. 利用球形卡位，使得溶出杯与转轴在同心位置上，球形卡位使得受力均匀，中心度达 0.5 mm 以下，确保溶出杯安装脱卸的稳定性及耐用性。



5. SNTR-8400AT 采用内藏式温度传感器，可随时测量水浴槽以及各溶出杯内的温度，且内藏式传感器不会对溶液的流动造成影响。



6. 通过配置自动取样器 SSAS-6000，兼容 2 mL、4 mL 样品瓶和 20 mL 试管，可自动取样、补液和自动稀释，试验后可自动清洗管路，方便操作；进一步配置自动过滤器工作站 FST-6000 可实现样品的在线过滤及滤头自动更换。



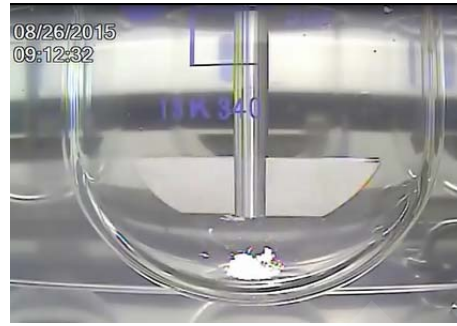
SSAS-6000



FST-6000

7. SNTR 系列溶出度仪与岛津紫外分光光度计实现在线联用，配备 LabSolutions 系列软件，实现从实验到报告输出的一体化，产品符合药品及制药工业中所需的数据安全性、可溯源性及符合 GxP 和 FDA 21CFR Part11 的合规性要求。

8. 连接视频记录系统，实时监控和记录每个溶出杯中的样品状态及释放过程，便于追溯和查找异常数据产生原因。



实时监控图像

日本是最早开展“仿制药质量与疗效一致性评价”的国家。自 1998 年起，就启动了《药品品质再评价工程》以提升已上市药物的有效性和质量均一性。由于仅采用体外溶出评价法，故对溶出仪性能和使用的要求更高。

岛津公司作为全日本最大的药物分析仪器制造商，积极参与其中，制造出性能优良、品质卓越的溶出仪满足药企要求，SNTR 系列溶出度仪近 20 年来在日本获得用户好评！



SHIMADZU
Excellence in Science

第一章 普通制剂

《国家药品安全“十二五”规划》明确提出把全面提高仿制药质量作为一项重要任务，对已经批准上市的仿制药进行一致性评价，进一步提高我国药品安全水平，维护人民群众健康权益。近年来，国家食品药品监管总局连续颁布了多项一致性评价细则，包括普通口服固体制剂溶出度实验技术指导原则、参比制剂选择和确定、溶出曲线测定与比较、仿制药质量和疗效一致性评价工作程序等，推动仿制药一致性评价工作顺利开展，这将对医药产业健康发展产生深远影响。我国是仿制药大国，目前，我国仿制药生产企业有 6000 多家，国家基本药物目录中有 570 种化学药物，其中固体口服制剂有 306 种，为推进仿制药质量和疗效一致性评价工作，食品药品监管总局统计了 2018 年底前须完成 289 种仿制药一致性评价品种的批准文号。在通过人体生物等效性试验完成一致性评价之前，最常用的口服固体制剂（如片剂、胶囊剂等）可采用体外溶出比较释放曲线的方法进行前期研究，这种方法相对简便、快速、廉价。根据《人体生物等效性试验豁免指导原则》（食品药品监管总局 2016 年第 87 号），当口服固体常释制剂在体内的溶出相对于胃排空时间快或非常快，并且具有很高的溶解度时，药物的吸收速率和吸收程度就不会依赖于药物的溶出时间或在胃肠道的通过时间。因此，对于生物药剂学分类系统（BCS）分类中属于高溶解性、高渗透性和高溶解性、低渗透性的药物，只要处方中的其他辅料成分不显著影响活性药物成分（API）的吸收，则不必证明该药物在体内生物利用度和生物等效的可能性，即生物等效性豁免。因此，针对此类药物的一致性评价，通过体外溶出实验可显著提高一致性评价的效率。

本章列举了盐酸氨溴索片、盐酸特拉唑嗪片、头孢氨苄胶囊、拉米夫定片等口服固体常释制剂的体外溶出结果，期望给相关从业人员提供参考。

1.1 盐酸氨溴索片在 4 种溶出介质中的体外溶出研究

摘要：本文建立了一种使用岛津溶出度仪 SNTR-8400 配合液相色谱方法测定盐酸氨溴索片溶出率的方法。盐酸氨溴索片经溶出实验，用超高效液相色谱 LC-30A 系统进行含量测定。在四种介质中分别对两组 33 $\mu\text{g/mL}$ 浓度的盐酸氨溴索对照品连续测定 3 次作为对照，结果显示使用岛津 SNTR-8400 溶出度仪以及岛津 LC-30A 超高效液相色谱系统在测定盐酸氨溴索片体外溶出曲线时具有良好适应性和重复性，能够满足国家规定药物体外溶出曲线测定的相关要求。

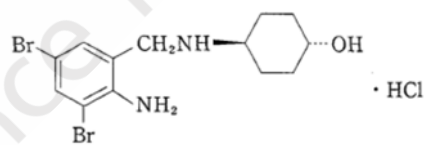
关键词：盐酸氨溴索片 溶出度仪 仿制药质量一致性评价 高效液相色谱

盐酸氨溴索（Ambroxol Hydrochloride）于 20 世纪 80 年代在德国上市，后在法国、日本等国家陆续上市，是目前临床作用较强的祛痰药。其作用机理为增加呼吸道黏膜浆液腺的分泌，减少粘液腺分泌，促进肺表面活性物质分泌，增加支气管纤毛运动，使痰液易于咳出。

盐酸氨溴索片为固体制剂，其体外溶出度的考察不仅是评价产品质量的一个重要指标，还是我国食品药品监督管理局规定的仿制药一致性评价中需要与原研药对比的一个重要指标。

本研究根据国食药监注[2013]34 号文

《国家食品药品监督管理局关于开展仿制药质量一致性评价工作的通知》要求制定的仿制药质量一致性评价—盐酸氨溴索片一致性评价参比制剂/溶出曲线测定（草案）制定实验方案。使用岛津 SNTR-8400 溶出度仪和 LC-30A 超高效液相色谱系统开展盐酸氨溴索片体外溶出的研究。



盐酸氨溴索的结构式

1. 实验部分

1.1 药品与试剂

盐酸氨溴索片（上海勃林格殷格翰药业有限公司）；乙腈（Merck 公司，HPLC 级）；纯水由 Milli-Q 超纯水系统制得，其他化学试剂均为分析纯。

1.2 仪器

本实验使用岛津 SNTR-8400AT 溶出度仪，具体配置包括 FST-6000 自动过滤器工作站，SSAS-6000 自动取样器。超高效液相色谱仪 LC-30A 系统，具体配置为 LC-30AD \times 2 输液泵，DGU-20A_{5R} 在线脱气机，SIL-30AC 自动进样器，CTO-30A 柱温箱，SPD-M20A 二极管阵列检测器，CBM-20A 系统控制器，LabSolutions Ver.5.60 色谱工作站。



1.3 分析条件

液相条件

色谱柱: Shim-pack XR-ODS II 2.0 mm I.D.× 75 mm L., 2.2 μm

流动相 A: 0.01 mol/L 磷酸二氢铵水溶液

流动相 B: 乙腈

洗脱方式: 等度洗脱, A / B = 1:1 (v/v)

流速: 0.4 mL/min

柱温: 40°C

检测波长: 244 nm

进样量: 5 μL

溶出度测定条件

根据国家药品监督管理局制定的盐酸氨溴索片仿制药一致性评价草案, 称取本品量 30 mg。以 0.1 mol/L HCl, pH 4.5, pH 6.8 和水四种溶液作为溶出介质, 桨板法, 溶出介质体积 900 mL, 转速为 50 r/min, 温度 (37±0.2) °C, 依法操作。分别于 5、10、15、20 和 30 min 五个时间点定点取样 10 mL, 其中馏分量 3 mL, 废液量 7 mL, 自动补液, 在线过滤。液相检测波长设置为 244 nm, 与其他条件均参照《中国药典》2010 版盐酸氨溴索片含量测定方法。

1.4 四种溶出介质的配制以及对照品的配制

1.4.1 0.1mol/L HCl 溶出介质的配制

取 9 mL 盐酸, 加水稀释至 1000 mL, 摇匀即得, 参考表 1。

表 1 盐酸溶液的配制

pH 值	1.0	1.2	1.3	1.4	1.5	1.6	1.7	1.8	1.9	2.0	2.1	2.2
盐酸 (mL)	9.00	7.65	6.05	4.79	3.73	2.92	2.34	1.84	1.46	1.17	0.92	0.70

1.4.2 pH 4.5 溶出介质的配制

取醋酸钠 2.99 g, 2 mol/L 醋酸溶液 (取 120.0 g 冰醋酸用水稀释至 1000 mL, 即得) 14.0 mL, 加水稀释至 1000 mL, 摇匀即得, 参考表 2。

表 2 醋酸盐缓冲溶液

pH 值	3.8	4.0	4.5	5.5	5.8
醋酸钠取样量 (g)	0.67	1.22	2.99	5.98	6.23
2 mol/L 醋酸溶液取样量 (mL)	22.6	20.5	14.0	3.0	2.1

1.4.3 pH 6.8 溶出介质的配制

取 0.2 mol/L 磷酸二氢钾溶液 250 mL, 0.2 mol/L 氢氧化钠溶液 112 mL, 加水稀释至 1000 mL, 摇匀即得, 参考表 3。

表 3 磷酸盐缓冲液

pH 值	4.5	5.5	5.8	6.0	6.2	6.4	6.6
0.2 mol/L NaOH 溶液 (mL)	0	9.0	18.0	28.0	40.5	58.0	82.0
pH 值	6.8	7.0	7.2	7.4	7.6	7.8	8.0
0.2 mol/L NaOH 溶液 (mL)	112.0	145.5	173.5	195.5	212.0	222.5	230.5

1.4.4 水介质

使用桶装蒸馏水。

1.4.5 对照品溶液的配制

四种介质的对照品溶液需分别配制, 具体方法:

- (1) 精密称取 33.3 mg 盐酸氨溴索标准品溶解于一定量实验介质中;
- (2) 将(1)中完全溶解的标准品定容至 100 mL;
- (3) 取 100 μ L (2)中溶液稀释至 1 mL 过滤后进样;
- (4) 重复上述操作一次, 共配制 2 个对照品, 各进样 3 次共 6 次取平均值作为对照品测定值。

2. 结果与讨论

2.1 盐酸氨溴索液相色谱图

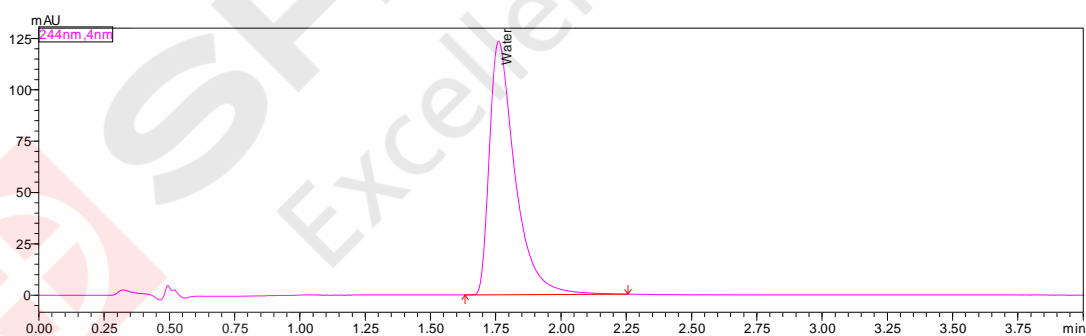


图 1 盐酸氨溴索对照品的液相色谱图

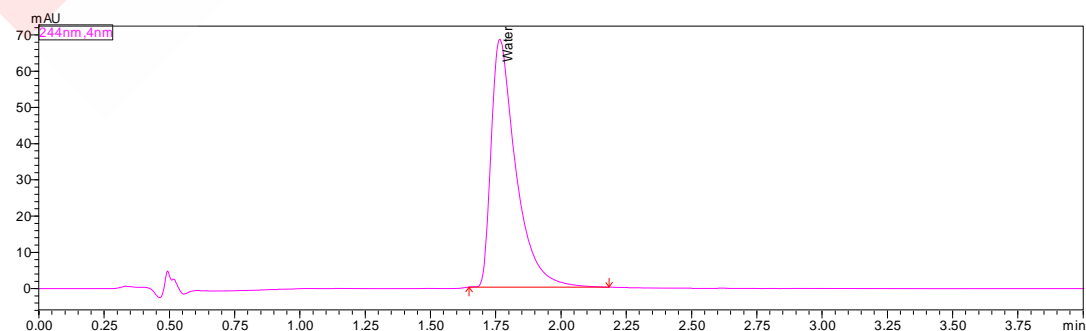


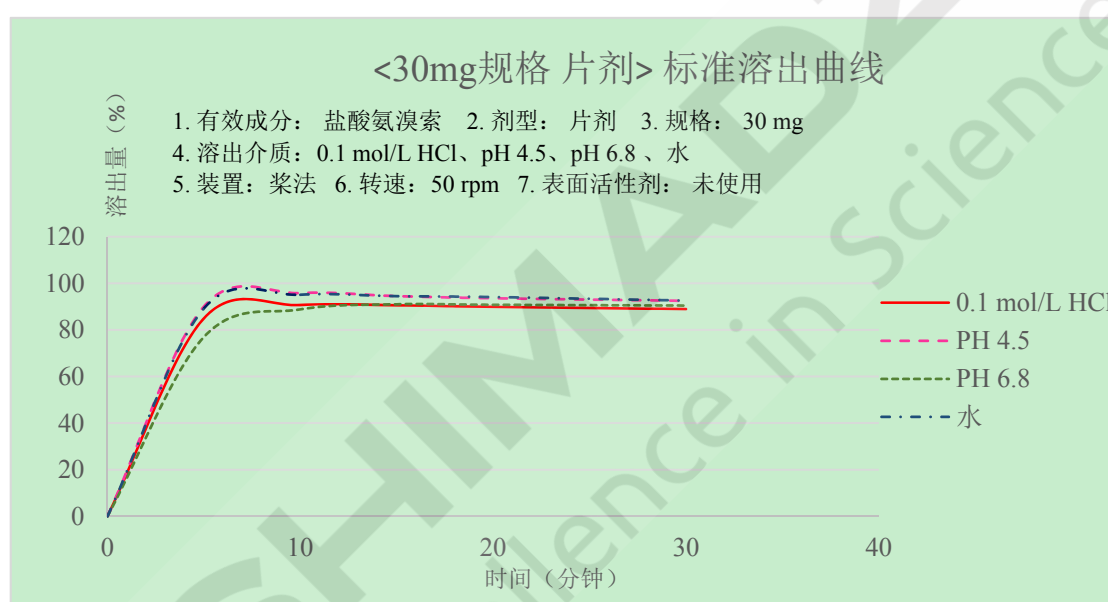
图 2 盐酸氨溴索溶出样品的液相色谱图

2.2 盐酸氨溴索片溶出度测定结果

表 4 盐酸氨溴索片溶出度测定结果 (n=12, $\bar{x}\pm s$)

时间 (min)	累计溶出量			
	0.1 mol/L HCl	pH 4.5	pH 6.8	水
5	84.93±2.69	90.08±5.69	76.98±3.77	89.24±7.08
10	90.68±1.04	95.85±1.27	88.81±1.36	95.13±1.56
15	90.57±1.05	94.54±0.79	91.02±1.03	94.55±1.21
20	89.89±0.86	93.63±0.91	90.80±1.11	94.16±4.00
30	88.94±1.08	92.51±0.75	90.47±0.99	92.64±1.52

2.3 四种介质中盐酸氨溴索溶出度曲线



3 结论

本研究建立了使用岛津 SNTR-8400AT 和 LC-30A 超高效液相色谱测定盐酸氨溴索片体外溶出曲线的实验方法。实验结果显示四种溶出曲线与国家药品质量监督局仿制药一致性评价草案中规定的盐酸氨溴索溶出曲线相似,在 15 min 时,盐酸氨溴索片的平均溶出量不低于 85%。

1.2 盐酸特拉唑嗪片在 4 种溶出介质中的体外溶出研究

摘要: 建立了一种使用岛津溶出度仪 SNTR-8400AT 结合超高效液相色谱 LC-30A 测定盐酸特拉唑嗪片体外溶出度的方法。以 0.1 mol/L HCl、pH 4.0、pH 6.8 和水 4 种溶液作为溶出介质, 分别对盐酸特拉唑嗪参比制剂和仿制制剂进行实验, 经 LC-30A 进行溶出量测定。结果表明, 岛津 SNTR-8400AT 溶出度仪和 LC-30A 超高效液相色谱在测定盐酸特拉唑嗪片体外溶出度时具有良好稳定性和重现性, 能够满足仿制药质量一致性评价中体外溶出度的测定要求。

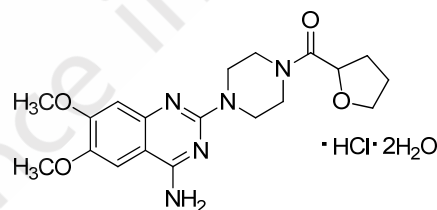
关键词: 盐酸特拉唑嗪片 溶出度仪 仿制药质量一致性评价 高效液相色谱

盐酸特拉唑嗪 (Terazosin Hydrochloride) 是一种长效选择性 α 受体阻滞剂, 对轻、中度高血压及良性前列腺增生均有较好疗效。其具有口服吸收完全、迅速, 不受食物影响, 生物利用度达 90% 左右, 半衰期长等优点。

目前, 国内已有多家企业生产盐酸特拉唑嗪制剂, 主要为片剂和胶囊剂, 由于各企业生产工艺不同, 可能造成产品内在质量也不同。盐酸特拉唑嗪属国家基本药物目录中高溶解、高渗透性的口服固体制剂, 因此, 可通过体外溶出度实验研究其生物等效性。

本实验根据《国家食品药品监督管理总局办公厅关于 2013 年度仿制药质量一致性

评价方法研究任务的通知》(食药监办药化管[2013]38 号) 要求, 参考中国食品药品检定研究院制定的《盐酸特拉唑嗪片溶出曲线一致性评价参比制剂/溶出曲线测定》(草案), 制定本实验方案。使用岛津 SNTR-8400AT 溶出度仪和 LC-30A 超高效液相色谱开展盐酸特拉唑嗪片体外溶出度的研究。



盐酸特拉唑嗪结构式

1. 实验部分

1.1 药品与试剂

参比制剂: 盐酸特拉唑嗪片 (规格: 2 mg, 上海雅培制药有限公司); 仿制制剂: (规格: 2 mg, 国内制药公司); 乙腈 (Merck 公司, HPLC 级); 纯水由 Milli-Q 超纯水系统制得, 其他化学试剂均为分析纯。

1.2 仪器

本实验使用岛津 SNTR-8400AT 溶出度仪, 具体配置包括 FST-6000 自动过滤器, SSAS-6000 自动取样器。超高效液相色谱仪 LC-30A 系统, 具体配置为 LC-30AD×2 输液泵, DGU-20A_{5R} 在线脱气机, SIL-30AC_{MP} 自动进样器, CTO-20AC 柱温箱, SPD-M20A 二极管阵列检测器, CBM-20A 系统控制器, LabSolutions Ver.5.54 SP3 色谱工作站。



1.3 分析条件

液相条件

色 谱 柱: Shim-pack XR-ODS III 2.0 mm I.D.× 75 mm L., 1.6 μm

流 动 相: A-0.05 mol/L 磷酸二氢钾溶液; B-乙腈

流 速: 0.4 mL/min

进样体积: 20 μL

柱 温: 40℃

检测波长: 250 nm

洗脱方式: 等度洗脱, A:B = 5:1 (v/v)

溶出度测定条件

参考中检院化学药品检定所制定的《盐酸特拉唑嗪片溶出曲线一致性评价参比制剂/溶出曲线测定》(草案), 以 0.1 mol/L HCl、pH 4.0、pH 6.8 和水 4 种溶液作为溶出介质, 桨板法, 溶出介质体积为 900 mL, 转速为 50 r/min, 依法操作。分别于 5、10、15、30、45、60 min 时取样 7 mL, 其中馏分量 2 mL, 废液量 5 mL, 自动补充相同体积相同温度的介质, 样品经自动过滤器过滤后待测。

1.4.4 种溶出介质的配制及对照品的配制

1.4.1 0.1 mol/L HCl 溶出介质的配制

取 9 mL 盐酸, 加水稀释至 1000 mL, 摇匀即得。

1.4.2 pH 4.0 溶出介质的配制

取 0.05 mol/L 的醋酸溶液 820 mL 与 0.05 mol/L 的醋酸钠溶液 180 mL 混合, 摇匀即得。

1.4.3 pH 6.8 溶出介质的配制

取磷酸缓冲液 (pH 6.8) (取磷酸二氢钾 3.4 g 和无水磷酸氢二钠 3.55 g 用水溶解并稀释至 1000 mL) 适量, 用水稀释 1 倍即得。

1.4.4 水

使用桶装纯净水。

1.4.5 对照品溶液的配制

精密称取 7 片原研盐酸特拉唑嗪片, 研细, 精密称取适量粉末 (约相当于特拉唑嗪 10 mg), 转移至 50 mL 容量瓶中, 加入乙腈: 水: 盐酸 (200: 800: 0.9, v/v/v) 适量, 超声溶

解，用上述溶液稀释至刻度，摇匀，过滤，取续滤液作为供试品溶液，量取 10 μL，分别用 4 种不同的溶出介质稀释成浓度为 2 mg/L 的对照品溶液，每份对照品溶液平行进样 6 次作为对照品测定值。

2. 结果与讨论

2.1 盐酸特拉唑嗪液相色谱图

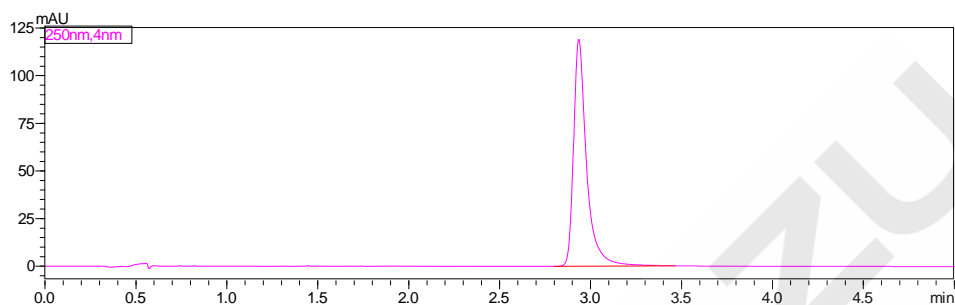


图1 浓度为2 mg/L盐酸特拉唑嗪对照品的液相色谱图

2.2 盐酸特拉唑嗪片溶出度测定结果

表 1 和表 2 分别为盐酸特拉唑嗪参比制剂和仿制制剂在 4 种溶出介质中不同时间点的累积溶出量，可见在 15 min 时，盐酸特拉唑嗪片的累积溶出量均高于 85%。

表 1 盐酸特拉唑嗪参比制剂累积溶出量结果 (n = 6, $\bar{x} \pm s$)

时间 (min)	累积溶出量 (%)			
	0.1 mol/L HCl	pH 4.0	pH 6.8	水
5	84.00 ± 6.64	81.91 ± 5.62	82.15 ± 3.73	80.66 ± 8.60
10	98.84 ± 1.73	100.93 ± 2.34	100.13 ± 2.00	96.84 ± 3.63
15	100.86 ± 1.38	104.40 ± 1.38	101.99 ± 1.43	96.28 ± 3.32
30	101.25 ± 1.40	105.51 ± 1.57	101.95 ± 3.25	98.10 ± 2.45
45	101.71 ± 0.94	105.19 ± 1.67	103.94 ± 2.16	100.05 ± 1.04
60	101.46 ± 1.11	105.20 ± 1.30	104.24 ± 2.42	100.66 ± 0.88

表 2 盐酸特拉唑嗪仿制制剂累积溶出量结果 (n = 6, $\bar{x} \pm s$)

时间 (min)	累积溶出量 (%)			
	0.1 mol/L HCl	pH 4.0	pH 6.8	水
5	90.15 ± 0.99	96.58 ± 3.97	103.20 ± 1.37	85.01 ± 7.62
10	92.19 ± 0.79	97.59 ± 1.80	105.77 ± 1.94	91.04 ± 5.87
15	93.64 ± 0.89	98.62 ± 1.95	107.48 ± 1.60	92.25 ± 6.37
30	93.77 ± 1.05	97.56 ± 1.16	109.31 ± 1.65	93.59 ± 4.42
45	95.87 ± 0.73	98.36 ± 1.31	110.55 ± 1.72	92.45 ± 8.52
60	96.21 ± 0.70	99.36 ± 2.45	106.71 ± 4.75	93.19 ± 3.38

2.3.4 种介质中盐酸特拉唑嗪的溶出曲线

图2为中检院化学药品检定所制定的《盐酸特拉唑嗪片溶出曲线一致性评价参比制剂/溶出曲线测定》(草案)中提供的溶出曲线,图3和图4分别是使用岛津SNTR-8400AT溶出度仪实验后制得的盐酸特拉唑嗪参比制剂和仿制制剂的溶出曲线,根据《普通口服固体制剂溶出曲线测定与比较指导原则》(食品药品监管总局[2016]61号)中溶出曲线相似性判定标准,当受试样品和参比样品在15 min的平均溶出量均不低于85%时,可认为溶出曲线相似。因此,与图2相比,参比制剂和仿制制剂的溶出曲线均具有相似性。

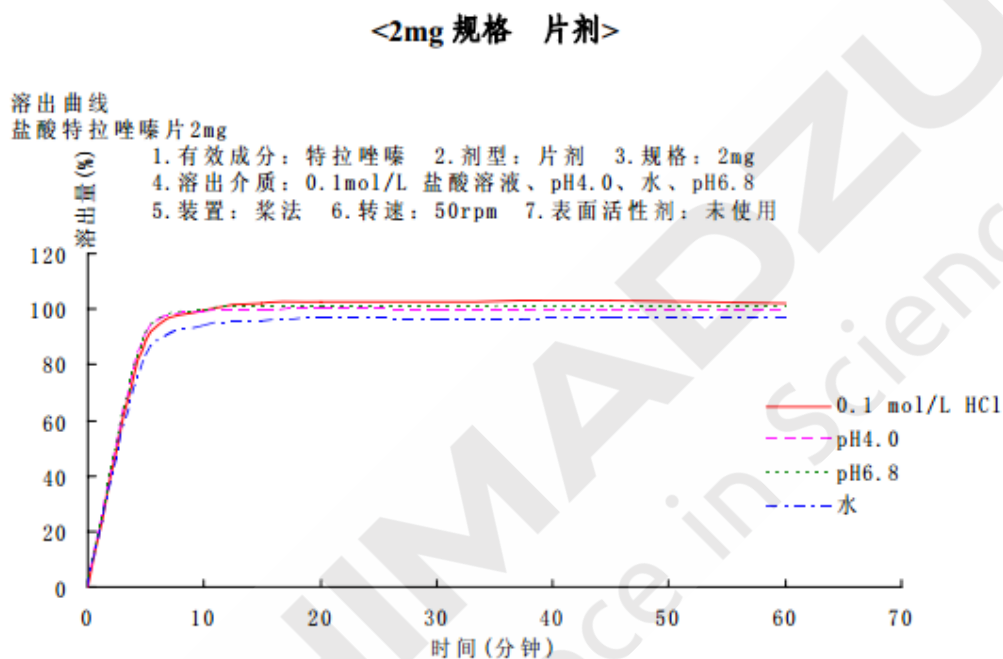


图2 中检院化学药品检定所提供的盐酸特拉唑嗪溶出曲线图

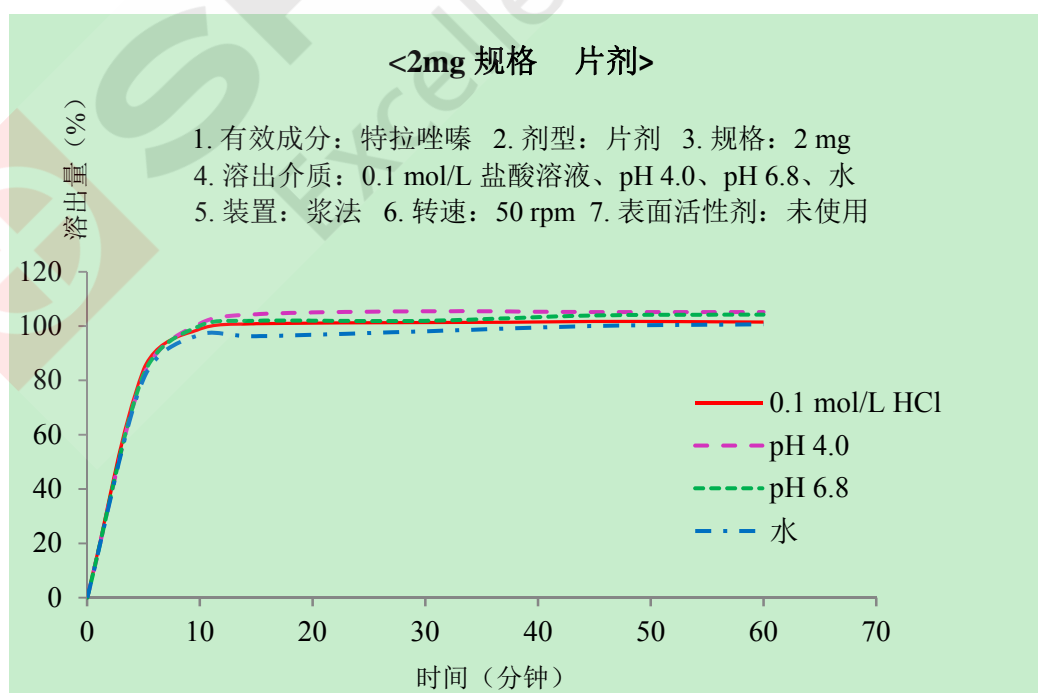


图3 盐酸特拉唑嗪参比制剂溶出曲线图

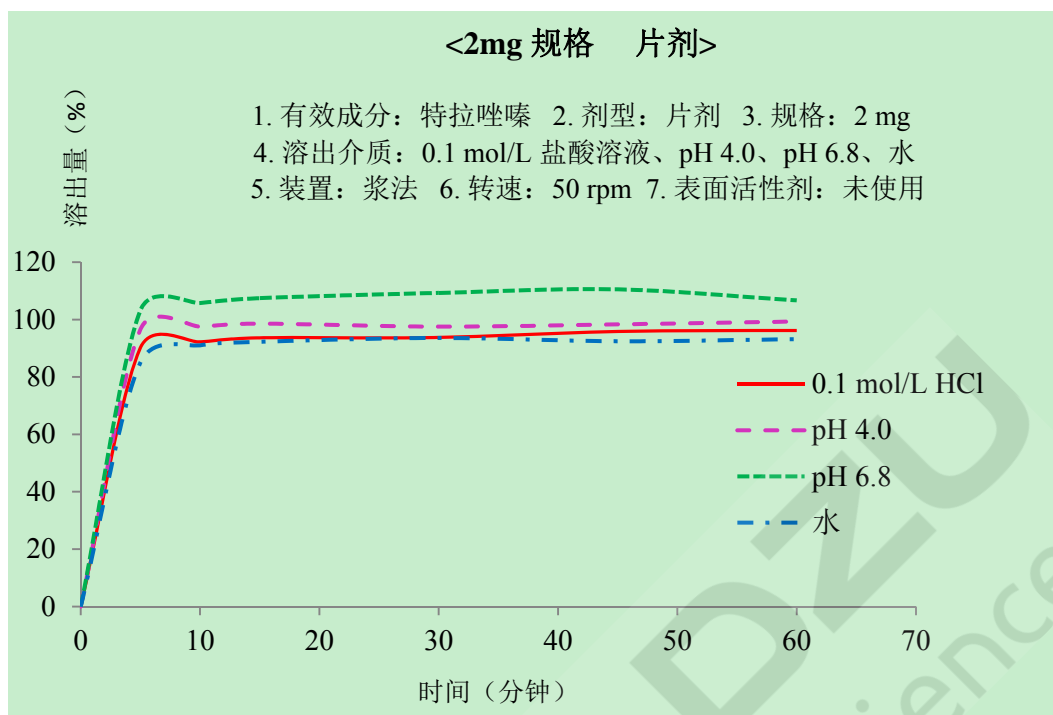


图4 盐酸特拉唑嗪仿制制剂溶出曲线图

3 结论

本实验建立了使用岛津 SNTR-8400AT 和 LC-30A 超高效液相色谱测定盐酸特拉唑嗪片体外溶出度的方法。结果显示，在 4 种溶出介质中，溶出 15 min 时，盐酸特拉唑嗪参比制剂和仿制制剂的平均溶出量均高于 85%，制得的溶出曲线与中检院化学药品检定所提供的的盐酸特拉唑嗪溶出曲线相似，表明岛津 SNTR-8400AT 溶出度仪用于仿制药质量一致性评价具有良好的稳定性和重现性，确保评价结果准确、可靠。

1.3 拉米夫定片在 4 种溶出介质中的体外溶出研究

摘要: 建立了一种使用岛津溶出度仪 SNTR-6400A 结合高效液相色谱 LC-20A 测定拉米夫定片体外溶出度的方法。以 0.1 mol/L HCl、pH 4.5、pH 6.8 和水 4 种溶液作为溶出介质，分别对拉米夫定片参比制剂和仿制制剂进行实验，经岛津 LC-20A 高效液相色谱仪进行溶出量测定。结果表明，岛津 SNTR-6400A 溶出度仪和 LC-20A 高效液相色谱仪在测定拉米夫定片体外溶出度时具有良好稳定性和重现性，能够满足仿制药质量一致性评价中体外溶出度的测定要求。

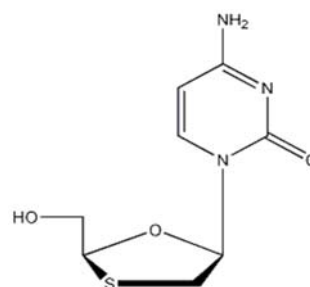
关键词: 拉米夫定片 溶出度仪 高效液相色谱 仿制药质量一致性评价

拉米夫定 (Lamivudine) 是一种新型的核苷类抗病毒药，属合成的核苷类似物，本身没有活性，在人体被细胞激酶转化为活性代谢物三磷酸拉米夫定，其作为 HIV 逆转录时的链终止物而选择性抑制 HIV-1 和 HIV-2 的复制，最终发挥抗病毒作用。该品于 1999 年 4 月 10 日获得国家药品监督管理局授权的行政保护，2006 年 12 月 20 日终止保护。拉米夫定片 (Lamivudine Tablets) 由葛兰素威康公司于 1998 年开发，并获准在美国上市，1999 年进入中国市场，开始在中国大陆境内销售。本品在国内临床上有着大量的应用，100 mg 片剂主要用于乙型肝炎的治疗，150 mg 片剂和口服溶液主要用于 HIV 的治疗。

目前，国内已有多家企业生产拉米夫定片，由于各企业生产工艺不同，可能造成产品内在质量也不同。其属国家基本药物目录中高溶解、高渗透性的口服固体制剂，因此，

可通过体外溶出度实验研究其生物等效性。

本实验根据《国家食品药品监督管理局办公厅关于 2013 年度仿制药质量一致性评价方法研究任务的通知》(食药监办药化管[2013]38 号) 要求，照溶出度与释放度测定法(中国药典 2015 版通则 0931 第二法)、高效液相色谱含量测定法(中国药典 2015 版通则 0101)，制定本实验方案。使用岛津 SNTR-6400A 溶出度仪和 LC-20A 高效液相色谱开展拉米夫定片体外溶出度的研究。



拉米夫定结构式

1. 实验部分

1.1 药品与试剂

参比制剂：拉米夫定片 (规格：100 mg，葛兰素威康公司)；仿制制剂：拉米夫定片 (规格：100 mg，国内制药公司)；拉米夫定标准品 (纯度：98%，规格 100 mg，百灵威科技有限公司)；甲醇 (Merck 公司，HPLC 级)；纯水由 Milli-Q 超纯水系统制得；其他化学试剂均为色谱纯。

1.2 仪器

本实验使用岛津 SNTR-6400A 溶出度仪，具体配置包括手动在线过滤器，SSAS-6000 自动取样器。高效液相色谱仪 LC-20A 系统，具体配置为 LC-20AD×2 输液泵，DGU-20A_{5R} 在线脱气机，SIL-20AC 自动进样器，CTO-20AC 柱温箱，SPD-20A 紫外检测器，CBM-20A 系统控制器，LabSolutions Ver.5.54 SP3 色谱工作站。



1.3 分析条件

液相条件

色谱柱：Inertsil ODS-SP 4.6 mm I.D.×150 mm L., 5 μm

流动相：A-0.025 mol/L 醋酸铵溶液；B-甲醇

流速：1.0 mL/min

进样体积：5 μL

柱温：35℃

检测波长：277 nm

洗脱方式：等度洗脱，A:B = 95:5 (v/v)

溶出度测定条件

取本品 12 片，照溶出度与释放度测定法（中国药典 2015 年版通则 0931 第二法），取预先经脱气处理的溶出介质（0.1 mol/L 盐酸溶液、pH 4.5 醋酸盐缓冲液、pH 6.8 磷酸盐缓冲液、水）900 mL，转速为每分钟 50 转，依法操作，经 5、10、15、20、30 和 45 min 时，自动取样器取溶液 5 mL 滤过，废液量 3 mL，馏分量 2 mL，不进行补液，过滤后的溶液直接进样分析。不补液方法的累积释放度计算公式如下：

$$\text{各时间点校正后的累积溶出量(\%)} = \frac{C_n \times [V_2 - (n-1)V_1] + (C_{n-1} + \dots + C_2 + C_1) \times V_1}{L} \times 100\%$$

其中 C_n 为各时间点取出后的样品浓度（即稀释前的）； L 为制剂标示量（单位需与 C_n 一致）

V_1 为各时间点固定取样体积；

V_2 为溶出介质体积；

1.4.4 种溶出介质的配制及对照品的配制

1.4.1 0.1 mol/L HCl 溶出介质的配制

取 9 mL 盐酸，加水稀释至 1000 mL，摇匀即得。

1.4.2 pH 4.5 溶出介质的配制

将 2.99 g 的醋酸钠用水溶解，加 2 mol/L 的醋酸溶液 14 mL 混合，加稀释至 1000 mL，摇匀即得。

1.4.3 pH 6.8 溶出介质的配制

取磷酸缓冲液（pH 6.8）（取磷酸二氢钾 3.4 g 和无水磷酸氢二钠 3.55 g 用水溶解并稀释至 1000 mL）适量，用水稀释 1 倍即得。

1.4.4 水

使用屈臣氏桶装纯净水。

1.4.5 对照品溶液的配制

精密称取拉米夫定标准品 10 mg，转移至 10 mL 容量瓶中，加入流动相适量，超声溶解，用上述流动相稀释至刻度，摇匀，作为对照品储备溶液，量取 1 mL，置 10 mL 容量瓶中，分别用 4 种不同的溶出介质稀释成浓度为 0.1 mg/mL 的对照品溶液，每份对照品溶液平行进样 6 次作为对照品测定值。

2. 结果与讨论

2.1 拉米夫定液相色谱图

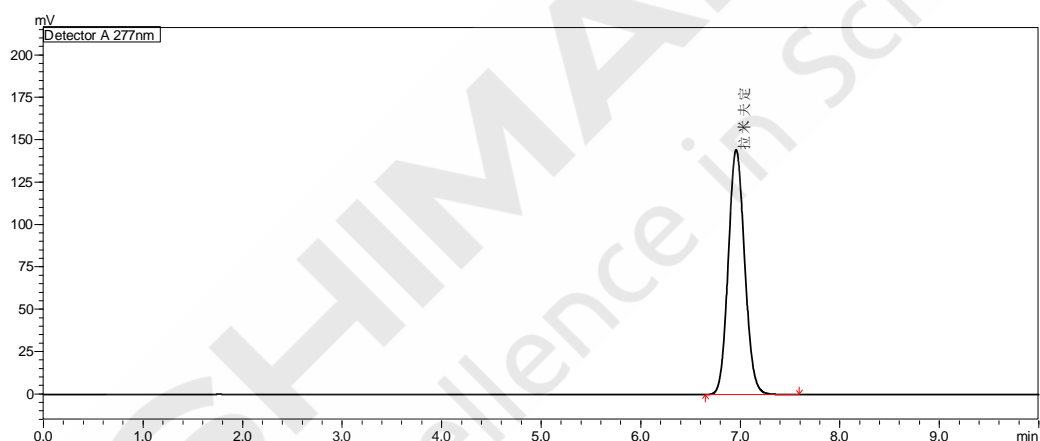


图1 浓度为0.1 mg/mL拉米夫定对照品的液相色谱图

2.2 拉米夫定片溶出度测定结果

表 1 和表 2 分别为拉米夫定片参比制剂和仿制制剂在 4 种溶出介质中不同时间点的累积溶出量，可见在 15 min 时，拉米夫定片的累积溶出量均高于 85%。

表 1 拉米夫定片参比制剂累积溶出量结果 (n = 6, $\bar{x} \pm s$)

时间 (min)	累积溶出量 (%)			
	0.1 mol/L HCl	pH 4.5	pH 6.8	水
5	84.98 ± 2.01	92.32 ± 4.27	88.05 ± 1.49	91.65 ± 4.30
10	92.48 ± 1.80	95.39 ± 0.86	93.83 ± 1.16	97.23 ± 1.27
15	92.63 ± 1.99	95.99 ± 1.03	95.18 ± 0.94	97.18 ± 2.36
20	93.07 ± 2.16	95.08 ± 1.13	95.26 ± 1.24	97.42 ± 1.94
30	93.25 ± 2.17	95.01 ± 1.06	95.92 ± 0.58	97.56 ± 2.47
45	93.56 ± 2.38	94.27 ± 1.43	95.77 ± 0.80	96.57 ± 2.60

表2 拉米夫定片仿制制剂累积溶出量结果 (n=6, $\bar{x} \pm s$)

时间 (min)	累积溶出量 (%)			
	0.1 mol/L HCl	pH 4.5	pH 6.8	水
5	81.08 ± 8.87	62.69 ± 12.30	75.94 ± 6.41	87.28 ± 8.29
10	95.35 ± 1.69	94.57 ± 1.83	96.32 ± 1.33	96.16 ± 2.55
15	95.48 ± 1.75	95.30 ± 2.28	97.38 ± 1.79	94.93 ± 1.14
20	95.58 ± 1.77	94.73 ± 2.24	96.55 ± 1.26	94.49 ± 0.97
30	95.55 ± 1.77	94.28 ± 2.23	96.28 ± 1.41	94.47 ± 0.81
45	95.50 ± 1.81	93.93 ± 2.12	96.29 ± 1.68	93.98 ± 0.61

2.3 4种介质中拉米夫定片的溶出曲线

图2和图3分别是使用岛津SNTR-6400A溶出度仪实验后制得的拉米夫定片参比制剂和仿制制剂的溶出曲线, 根据《普通口服固体制剂溶出曲线测定与比较指导原则》(食品药品监管总局[2016]61号)中溶出曲线相似性判定标准, 当受试样品和参比样品在15分钟的平均溶出量均不低于85%时, 可认为溶出曲线相似。图3与图2的溶出曲线相比, 两者15分钟的平均溶出量均不低于85%, 可判定仿制制剂与参比制剂的溶出曲线具有相似性。

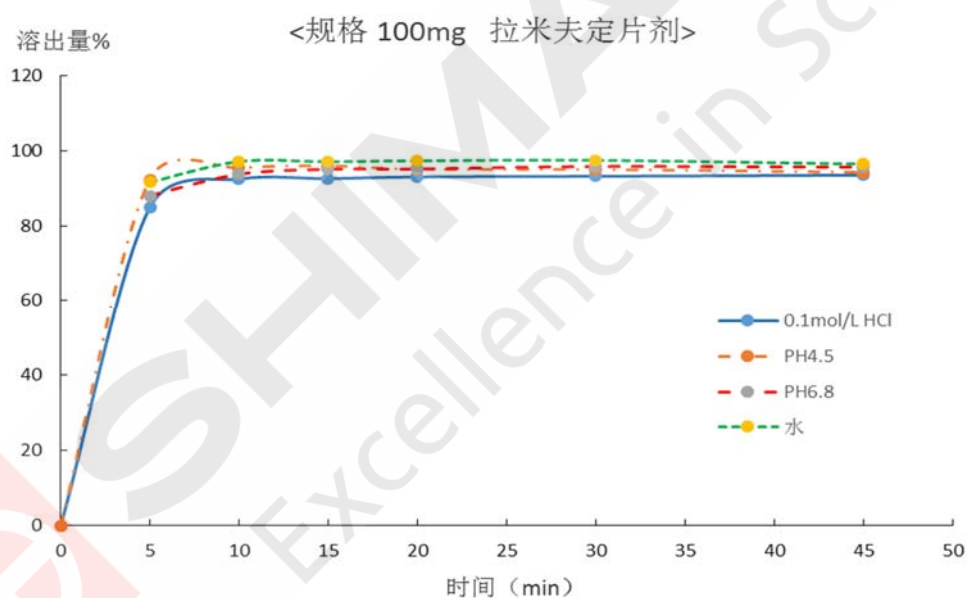


图2 拉米夫定片参比制剂在4种介质中的溶出曲线图

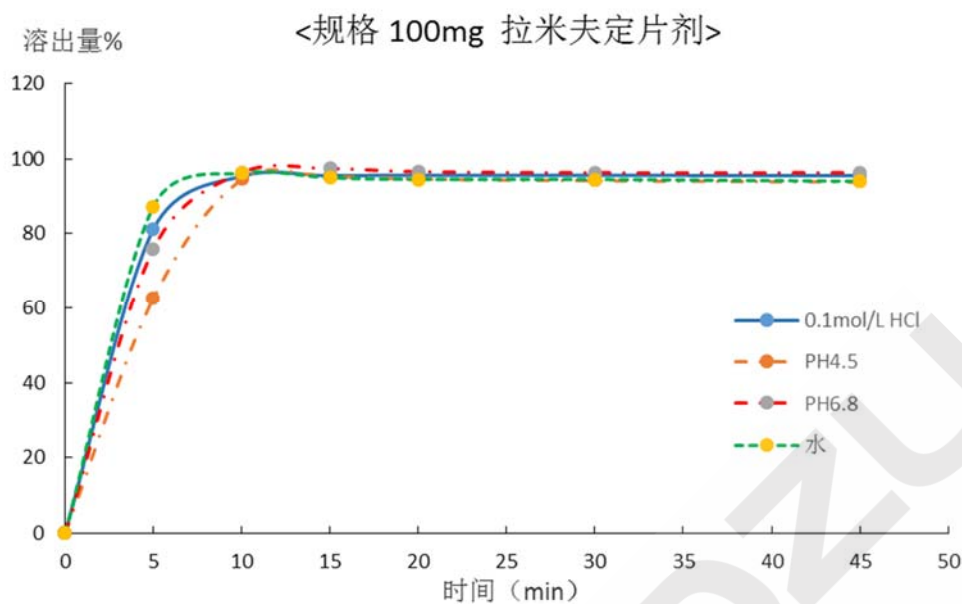


图3 拉米夫定片国内仿制制剂溶出曲线图

3 结论

本实验建立了使用岛津SNTR-6400A和LC-20A高效液相色谱测定拉米夫定片体外溶出度的方法。结果显示，在4种溶出介质中，溶出15 min时，拉米夫定片参比制剂和仿制制剂的平均溶出量均高于85%，制得的溶出曲线两者具有相似性；从两者的溶出曲线中还可看出，参比制剂的四条溶出曲线的相似度比仿制制剂更优。表明岛津SNTR-6400A溶出度仪用于仿制药质量一致性评价具有良好的区分度、稳定性和重现性，能够确保评价结果准确、可靠。

1.4 酒石酸美托洛尔片在 4 种溶出介质中的体外溶出研究

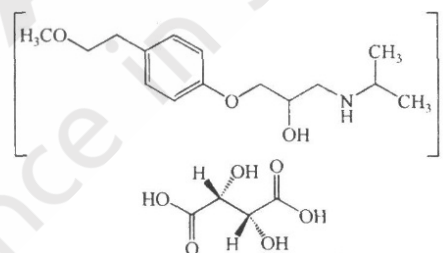
摘要: 建立了一种使用岛津溶出度仪 SNTR-6400A 结合超高效液相色谱 LC-20A 测定酒石酸美托洛尔片体外溶出度的方法。以 pH 1.2、pH 4.0、pH 6.8 和水 4 种溶液作为溶出介质, 分别对酒石酸美托洛尔参比制剂和仿制制剂进行实验, 经 LC-20A 进行溶出量测定。结果表明, 岛津 SNTR-6400A 溶出度仪和 LC-20A 超高效液相色谱在测定酒石酸美托洛尔片体外溶出度时具有良好稳定性和重现性, 能够满足仿制药质量一致性评价中体外溶出度的测定要求。

关键词: 酒石酸美托洛尔片 溶出度仪 仿制药质量一致性评价 高效液相色谱

酒石酸美托洛尔 (Metoprolol tartrate) 是一种选择性 β_1 -肾上腺受体抑制剂, 广泛应用于临床上治疗高血压、心绞痛、心肌梗死、心律失常、心脏神经官能症等。1975 年阿斯利康公司研发酒石酸美托洛尔片, 商品名为倍他乐克, 历经 20 余年, 至今仍畅销不衰。国内已有多家企业生产酒石酸美托洛尔片, 但由于各企业制剂工艺、生产质量控制不同, 其产品的内在质量存在较大差异。酒石酸美托洛尔属国家基本药物目录中高溶解、高渗透性的口服固体制剂, 因此, 可通过体外溶出度实验指导其生物等效性研究。

本实验根据《国务院办公厅关于开展仿

制药质量和疗效一致性评价的意见》(国办发[2016]8 号) 要求, 参考中国食品药品检定研究院制定的《酒石酸美托洛尔片溶出曲线一致性评价参比制剂/溶出曲线测定》(草案), 制定本实验方案。使用岛津 SNTR-6400A 溶出度仪和 LC-20A 超高效液相色谱开展酒石酸美托洛尔片体外溶出度的研究。



酒石酸美托洛尔结构式

1. 实验部分

1.1 药品与试剂

参比制剂: 酒石酸美托洛尔片 (规格: 50 mg, 阿斯利康制药有限公司); 仿制制剂: (规格: 50 mg, 国内某制药公司); 乙腈 (Merck 公司, HPLC 级); 纯水由 Milli-Q 超纯水系统制得, 其他化学试剂均为分析纯。

1.2 仪器

本实验使用岛津 SNTR-6400A 溶出度仪, 包括 SSAS-6000 自动取样器。高效液相色谱仪 LC-20A 系统, 具体配置为 LC-20AT \times 2 输液泵, DGU-20A_{3R} 在线脱气机, SIL-20AC 自动进样器, CTO-20AC 柱温箱, SPD-20A 紫外检测器, CBM-20A 系统控制器, LabSolutions Ver.5.65 色谱工作站。



1.3 分析条件

液相条件

色 谱 柱: Shim-pack VP-ODS (4.6 mm I.D.× 150 mm L., 5.0 μm)

流 动 相: A-醋酸盐缓冲溶液 (取醋酸铵3.9 g, 加水810 mL溶解, 加三乙胺2.0 mL, 冰醋酸 10 mL, 磷酸3.0 mL, 摇匀); B-乙腈

流 速: 2.0 mL/min

进样体积: 50 μL

柱 温: 30℃

检测波长: 275 nm

洗脱方式: 等度洗脱, A/B = 84/16 (v/v)

溶出度测定条件

参考中检院化学药品检定所制定的《酒石酸美托洛尔片溶出曲线一致性评价参比制剂/溶出曲线测定》(草案), 以 pH 1.2、pH 4.0、pH 6.8 和水 4 种溶液作为溶出介质, 桨法 (参照 2015 版中国药典通则 0931 溶出度与释放度测定法第二法), 溶出介质体积为 900 mL, 转速为 50 r/min, 依法操作。分别于 5、10、15、30、45、60 min 时取样 8 mL, 其中馏分量 3 mL, 废液量 5 mL, 自动补充相同体积相同温度的介质, 样品经过滤器过滤后待测。另取酒石酸美托洛尔对照品适量, 精密称定, 加相应的溶出介质溶解并定量稀释制成每 1 mL 中约含 50 μg 的溶液, 作为对照品溶液。精密量取供试品溶液和对照品溶液各 50 μL, 分别注入液相色谱仪, 记录色谱图, 按外标法以峰面积计算每片在不同时间点的溶出量。以 12 片的平均溶出量为纵坐标, 时间为横坐标, 绘制溶出曲线。

1.4 四种溶出介质的配制

1.4.1 pH 1.2 溶出介质的配制

取氯化钠 2.0 g 和盐酸 7.0 mL, 加水溶解并稀释至 1000 mL, 摇匀即得。

1.4.2 pH 4.0 溶出介质的配制

取 0.05 mol/L 的醋酸溶液 820 mL 与 0.05 mol/L 的醋酸钠溶液 180 mL 混合, 摇匀即得。

1.4.3 pH 6.8 溶出介质的配制

取磷酸缓冲液 (pH 6.8) (取磷酸二氢钾 3.4 g 和无水磷酸氢二钠 3.55 g 用水溶解并稀释至 1000 mL) 适量, 用水稀释 1 倍即得。

1.4.4 水

使用桶装纯净水。

2. 结果与讨论

2.1 酒石酸美托洛尔液相色谱图

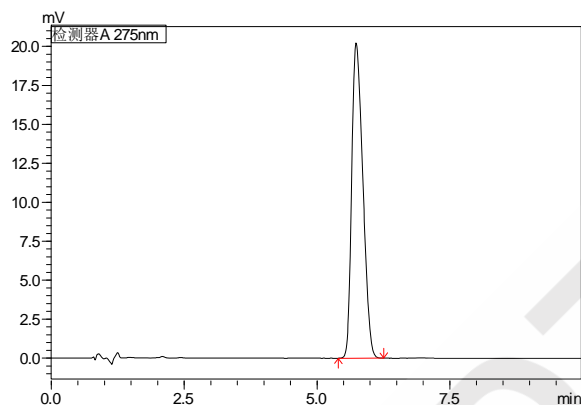


图1 浓度为50 µg/mL酒石酸美托洛尔对照品的液相色谱图

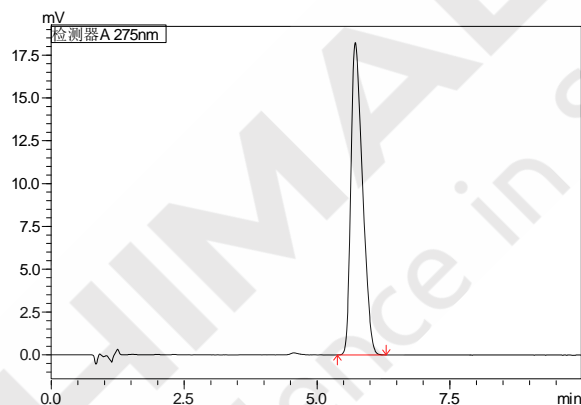


图2 酒石酸美托洛尔片pH 6.8介质溶出样品的液相色谱图

2.2 酒石酸美托洛尔片溶出度测定结果

表 1 和表 2 分别为酒石酸美托洛尔参比制剂和仿制制剂在 4 种溶出介质中不同时间点的累积溶出量。

表 1 酒石酸美托洛尔参比制剂累积溶出量结果 (n=12, $\bar{x} \pm s$)

时间 (min)	累积溶出量 (%)			
	pH 1.2	pH 4.0	pH 6.8	水
5	20.4 ± 1.8	26.2 ± 1.2	27.3 ± 0.9	24.4 ± 0.4
10	44.1 ± 4.7	58.6 ± 0.9	58.6 ± 0.3	53.9 ± 0.6
15	70.2 ± 4.0	81.2 ± 1.3	81.9 ± 0.6	75.2 ± 0.5
30	101.5 ± 1.5	102.8 ± 0.4	102.2 ± 0.9	94.4 ± 0.7
45	101.6 ± 0.9	102.7 ± 0.4	102.1 ± 1.1	94.4 ± 0.9
60	101.1 ± 1.2	102.8 ± 0.5	101.7 ± 0.8	94.0 ± 0.8

表 2 酒石酸美托洛尔仿制制剂累积溶出量结果 (n = 12, $\bar{x} \pm s$)

时间 (min)	累积溶出量 (%)			
	pH 1.2	pH 4.0	pH 6.8	水
5	9.7 ± 0.3	19.0 ± 2.2	16.8 ± 1.8	15.3 ± 0.6
10	16.6 ± 1.7	49.1 ± 0.9	32.6 ± 3.3	27.5 ± 0.7
15	28.7 ± 2.0	70.7 ± 3.2	46.7 ± 3.8	38.0 ± 1.5
30	78.2 ± 5.2	99.1 ± 1.4	84.4 ± 5.3	64.9 ± 1.6
45	95.8 ± 2.6	100.3 ± 1.4	99.7 ± 2.3	85.4 ± 3.7
60	98.2 ± 3.4	100.3 ± 1.5	101.5 ± 1.8	94.5 ± 3.6

2.3 四种溶出介质中酒石酸美托洛尔片的溶出曲线

图3为中检院化学药品检定所制定的《酒石酸美托洛尔片溶出曲线一致性评价参比制剂/溶出曲线测定》(草案)中提供的溶出曲线,图4和图5分别是使用岛津SNTR-6400A溶出度仪实验后制得的酒石酸美托洛尔参比制剂和仿制制剂的溶出曲线,根据《普通口服固体制剂溶出曲线测定与比较指导原则》(食品药品监管总局[2016]61号)中溶出曲线相似性判定标准,采用相似因子(f_2)法比较溶出曲线相似性,一般情况下,当两条溶出曲线相似因子(f_2)数值不小于50时,可认为溶出曲线具有相似性。本研究选择比较的时间点为10、15和30分钟,两条溶出曲线相似因子(f_2)数值不小于50,可认为溶出曲线具有相似性。结果见表3,可见该自研制剂只在pH 4.0条件下与参比制剂具有溶出相似性,其他条件均不相似。对于酒石酸美托洛尔片的体外溶出一致性的研究,该溶出条件配合四种溶出介质的考察方法具有较好的筛分能力。

<50mg 规格 片剂>

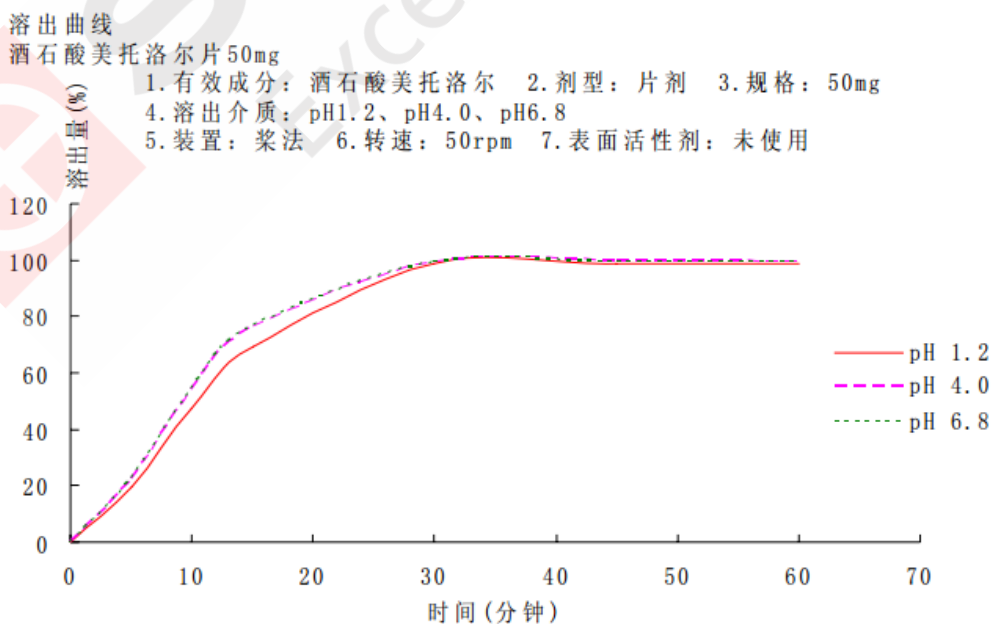


图 3 中检院化学药品检定所提供的酒石酸美托洛尔片溶出曲线图

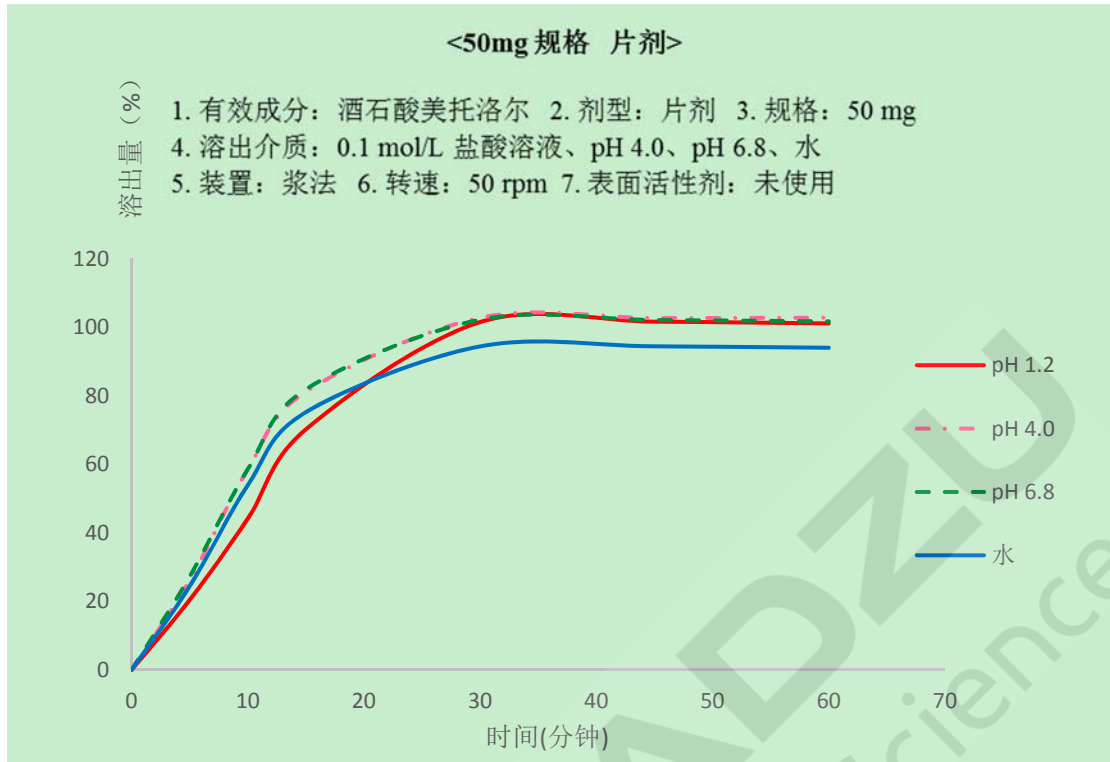


图4 酒石酸美托洛尔片参比制剂溶出曲线图

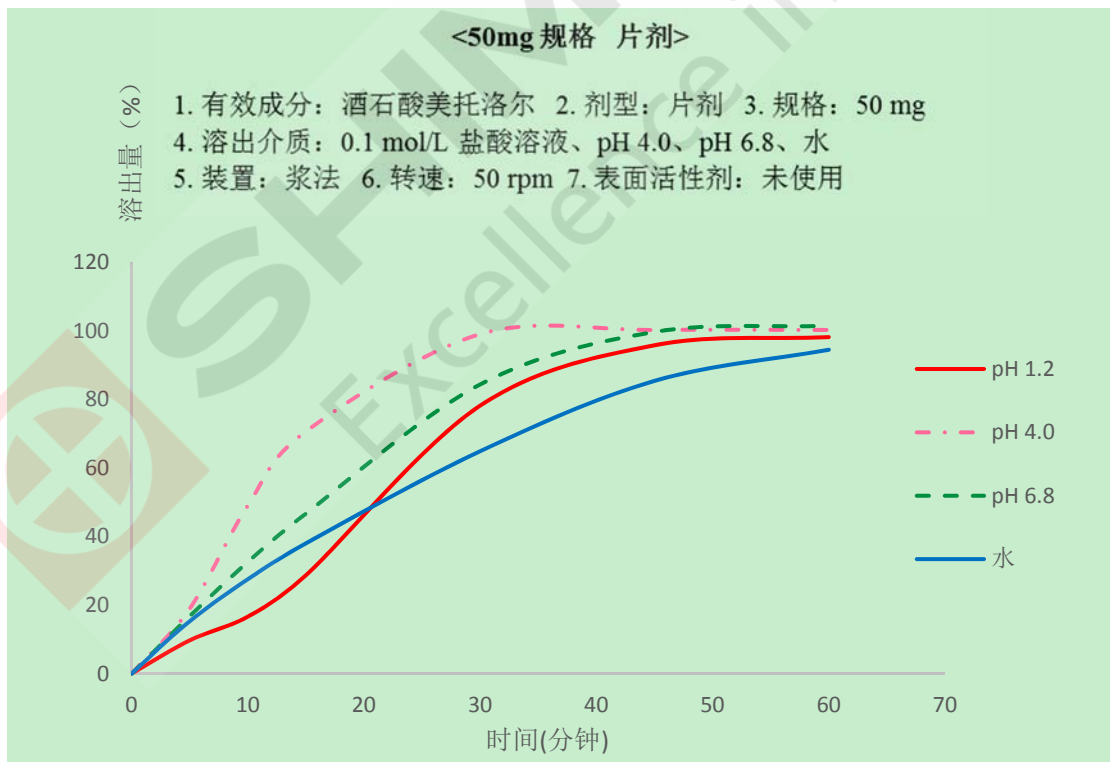


图5 酒石酸美托洛尔片仿制制剂溶出曲线图

表 3 相似因子 (f_2) 计算结果

溶出介质	pH1.2	pH4.0	pH6.8	水
f_2	25	54	28	25

3. 结论

本实验建立了使用岛津 SNTR-6400A 和 LC-20A 超高效液相色谱测定酒石酸美托洛尔片体外溶出度的方法。结果显示, 在 4 种溶出介质中, 自研制剂的溶出曲线只在 pH4.0 条件下与参比制剂具有溶出相似性。对于酒石酸美托洛尔片的体外溶出一致性的研究, 该溶出条件配合四种溶出介质的考察方法具有较好的筛分能力。制得的参比制剂溶出曲线与中检院化学药品检定所提供的的酒石酸美托洛尔溶出曲线相似, 表明岛津 SNTR-6400A 溶出度仪用于仿制药质量一致性评价具有良好的稳定性和重现性, 确保评价结果准确、可靠。

1.5 头孢氨苄胶囊的溶出度测定

摘要：本文建立了一种使用岛津溶出度仪 SNTR-8400AT 与紫外分光光度计 UV-1800 联用测定头孢氨苄胶囊溶出率的方法。该测定方法操作方便，自动化程度高，仪器能满足国家规定药物体外溶出曲线测定的相关要求。

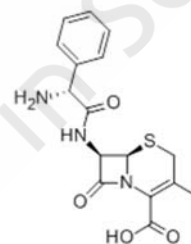
关键词：头孢氨苄胶囊 溶出度仪 紫外分光光度计 联用

头孢氨苄 (Cefalexin)，属于 β -内酰胺类抗生素。它能抑制细胞壁的合成，使细胞内容物膨胀至破裂溶解，杀死细菌。

对于头孢氨苄制剂原研厂家，要追溯于头孢氨苄片。头孢氨苄片是美国 Lilly 公司于 1967 年研制成功的半合成广谱口服抗生素。继而在英、法、瑞、西德等国陆续大量上市，1973 年英国 Glaxo 公司销售头孢氨苄占世界销售头孢菌素总额的 30%，1978 年日本生产头孢氨苄量属世界首位。之后为了增强使用效果并且减少副作用，制成了头孢氨苄胶囊。制成胶囊剂能有效掩盖药物的不良气味，并能提高药物的生物利用度，所有有需要的患者使用头孢氨

苄胶囊的效果一般能达到比较理想状态。

头孢氨苄胶囊的体外溶出度的考察是评价产品质量的一个重要指标。本应用报告参考《2015 版中国药典》中头孢氨苄胶囊溶出度检查要求制定实验方案，使用岛津 SNTR-8400AT 溶出度仪和紫外分光光度计 UV1800 联用开展头孢氨苄胶囊的溶出度检测。



头孢氨苄的结构式

1. 实验部分

1.1 药品与试剂

头孢氨苄胶囊（制药公司提供），纯水由 Milli-Q 超纯水系统制得，其他化学试剂均为分析纯。

1.2 仪器

本实验使用岛津 SNTR-8400AT 溶出度仪，紫外分光光度计 UV-1800（CPS-100 电恒温六联池装置，2 mm 光程比色皿），UV System 3 工作站。

1.3 分析条件

溶出度测定条件

参照《中国药典》2015 版头孢氨苄胶囊溶出度测定方法。取头孢氨苄胶囊，照溶出度于释放度测定法（通则 0832 第一法，即篮法），以水 900 mL 为溶出介质，转速为每分钟 100 转，依法操作，经 45 min 时，取溶液适量进行测定。

紫外分光光度计条件

检测波长：262 nm。

1.4 水介质

使用桶装蒸馏水经 Milli-Q 超纯水系统制得，脱气，加热至 40℃，保温 2 h 后使用。

2. 结果与讨论

2.1 对照品溶液测定

称取头孢氨苄对照片适量，用水稀释制成每 1 mL 中约含 25 μg 的对照品溶液。

通过 UV System 软件设置采集方法，1 点检测对照品溶液（可选择全部容器检测），检测次数一次（可选 3 次检测，取平均值），使用溶出度仪 1 号杯取样管，将对照品倒入紫外分光光度计检测，测得吸光度 0.116。

2.2 头孢氨苄胶囊溶出度测定结果

表 1 头孢氨苄胶囊溶出度测定结果

		1	2	3	4	5	6	平均值
15 min	溶出时间 池偏移 1 (A)	0.000	-0.002	-0.002	-0.003	-0.004	-0.001	-0.002
	实测吸光度 (A)	0.547	0.580	0.560	0.597	0.578	0.570	0.572
	校正吸光度 (A)	0.547	0.582	0.562	0.600	0.582	0.571	0.574
	溶出量 (mg)	106.608	113.430	109.532	116.938	113.430	111.286	111.871
	溶出度 (%)	85.287	90.744	87.625	93.550	90.744	89.029	89.496
30 min	实测吸光度 (A)	0.573	0.602	0.589	0.618	0.601	0.596	0.597
	校正吸光度 (A)	0.573	0.604	0.591	0.621	0.605	0.597	0.599
	溶出量 (mg)	111.676	117.718	115.184	121.031	117.912	116.353	116.646
	溶出度 (%)	89.341	94.174	92.147	96.825	94.330	93.083	93.316
45 min	实测吸光度 (A)	0.582	0.608	0.596	0.625	0.607	0.602	0.603
	校正吸光度 (A)	0.582	0.610	0.598	0.628	0.611	0.603	0.605
	溶出量 (mg)	113.430	118.887	116.548	122.395	119.082	117.523	117.977
	溶出度 (%)	90.744	95.110	93.239	97.916	95.265	94.018	94.382

溶出量 = 供试品溶液吸光度 × 对照品含量 × 溶出介质液量 / (对照品溶液吸光度 × 对照品溶液量)

$$= A_{\text{供试品}} \times 25.12 \text{ mg} \times 900 \text{ mL} / (0.116 \times 1000 \text{ mL})$$

溶出率 = 溶出量 × 100% / 供试品标示量

$$= \text{溶出量} \times 100\% / 125 \text{ mg}$$

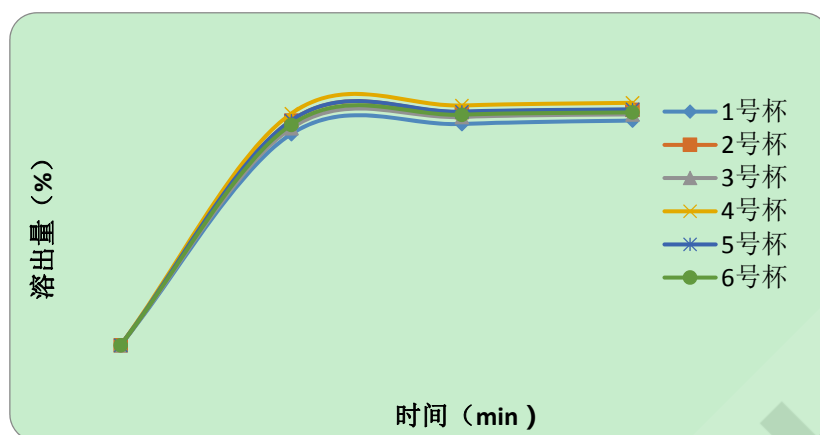


图1 头孢氨苄胶囊溶出度曲线图

3 结论

本研究建立了使用岛津SNTR-8400AT和UV-1800联用测定头孢氨苄胶囊溶出度的实验方法。该联用系统实验操作自动化程度高，只需在软件中设定关键参数，按照软件提示进行实验，在样品投放后就无需任何操作，实验结果均由软件自动计算。按《中国药典》规定头孢氨苄胶囊的溶出度限度为标示量的80%，实验结果显示，溶出实验45分钟时头孢氨苄胶囊的溶出量均高于80%，产品的溶出量符合规定要求。

1.6 仿制药质量一致性评价方法研究

摘要：本文建立了一种使用岛津溶出度仪 SNTR-8400AT 及 LC-20A 高效液相色谱仪进行仿制药质量一致性评价方法。参考日本橙皮书和 FDA 溶出度数据库所刊载的方法建立了药品 L 的溶出曲线测定条件，并对所建立的溶出量测定方法进行了方法学验证。所建立的溶出度测定条件和溶出量测定方法可用于对药品 L 进行仿制药一致性评价。

关键词： 溶出度仪 仿制药质量一致性评价 高效液相色谱仪

药品 L 按生物药剂学分类属于 BCS III 类，即高溶解度低渗透性药物。由英国葛兰素公司首先研制成功并上市。药品 L 制剂在我国尚无进口，原研企业产品较难获得，而国内企业由于种种原因不能提供处方工艺、临床数据及体内药动学数据等信息，因此，参比制剂的遴选比较困难。

药品 L 在 FDA 溶出度数据库中推荐的检查方法为浆法、转速 50 转/分、溶出介质为水；在日本橙皮书中推荐的检查方法为浆法、转速 50 转/分、溶出介质为四种溶出介质（水、pH 1.2、pH 4.0 和 pH 6.8）。本文参照 FDA 及日本橙皮书的方法建立了药品 L 制剂体外一致性评价方法，首先进行了参比制剂的遴选，再进行了制剂体外评价方法研究，最终确立溶出曲线评价方法。

1. 实验部分

1.1 药品与试剂

药品 L（参比制剂选择暂不公开）；乙腈（Merck 公司，HPLC 级）；纯水由 Milli-Q 超纯水系统制得，其他化学试剂均为分析纯。

1.2 仪器

本实验使用岛津 SNTR-8400AT 溶出度仪，具体配置包括 FST-6000 自动过滤器工作站，SSAS-6000 自动取样器。高效液相色谱仪 LC-20A 系统，具体配置为 LC-20AD×2 输液泵，DGU-20A₃ 在线脱气机，SIL-20AC 自动进样器，CTO-20A 柱温箱，SPD-M20A 二极管阵列检测器，CBM-20A 系统控制器，LabSolutions Ver.5.60 色谱工作站。



1.3 分析条件

药品 L 分析液相方法:

色谱柱: Inertsil ODS-3 C18 (150×4.6 mm, 5 μm)

流动相 A: 磷酸盐缓冲液 pH 7.1

流动相 B: 乙腈

洗脱方式: 等度洗脱, A :B = 85:15 (v/v)

流 速: 1 mL/min

柱 温: 40°C

检测波长: 230 nm

药品 L 溶出度测定法

参照溶出度测定法(中国药典 2010 年版二部附录 XC 第二法), 分别以规定的四种溶剂 900 mL 为溶出介质, 转速为每分钟 50 转, 依法操作, 经 5、10、15、30、45、60 min 时, 取溶出液 (5~10 mL), 并及时回补溶出介质。取续滤液, 用溶剂稀释制成 1 mL 中约含 0.05 mg 的溶液作为供试品溶液; 另精密称取药品 L 对照品适量, 加相应的溶出介质溶解并稀释制成每 1 mL 中约含 0.05 mg 的溶液, 作为对照品溶液。精密量取上述两种溶液各 10 μL, 分别注入液相色谱仪, 记录色谱图; 按外标法以峰面积计算每片在不同时间点的溶出量。以 12 片的平均溶出量为纵坐标, 时间为横坐标, 绘制溶出曲线。

1.4 四种溶出介质

(1) 水: 实验用水。

(2) pH 1.2 溶出介质: 取盐酸 7.65 mL, 加水稀释至 1000 mL, 摇匀, 即得。

(3) pH 4.0 醋酸盐缓冲液溶出介质: 取醋酸钠 1.22 g, 加 2 mol/L 醋酸溶液 20.5 mL, 加水溶解并稀释至 1000 mL, 摇匀, 即得。

(4) pH 6.8 磷酸盐缓冲液: 取 0.2 mol/L 磷酸二氢钾溶液(取 27.22 g 磷酸二氢钾, 用水溶解并稀释至 1000 mL) 250 mL, 与 0.2 mol/L 氢氧化钠溶液(取 8.00 g 氢氧化钠, 用水溶解并稀释至 1000 mL) 112 mL 混合后, 加水稀释至 1000 mL, 即得

2. 结果与讨论

2.1 参比制剂的选择

由于药品L国内没有进口, 从正规途径暂时无法获得原研制剂。因此本研究结合处方工艺、临床应用等因素选用国内企业产品作为候选参比制剂。对候选参比制剂进行质量考察, 采用中国药典2015年版方法对收集到的候选参比制剂样品有关物质进行了测定, 候选参比制剂结果均符合规定, 单个杂质在0.12%~0.14%之间, 总杂质在0.19%~0.22%之间。

2.2 候选参比制剂溶出曲线的考察

按1.3中方法进行溶出曲线考察, 药品L的液相分析色谱图见图1。根据参比制剂三批样品各时间点的平均溶出量, 绘制四种介质中的溶出曲线, 见图2~5。由溶出数据可知, 三批样品批间基本一致, 批内均一性相对较好。以三批候选参比制剂在四种介质中的溶出曲

线来评价，最终确立14041402批为中间状态批号。

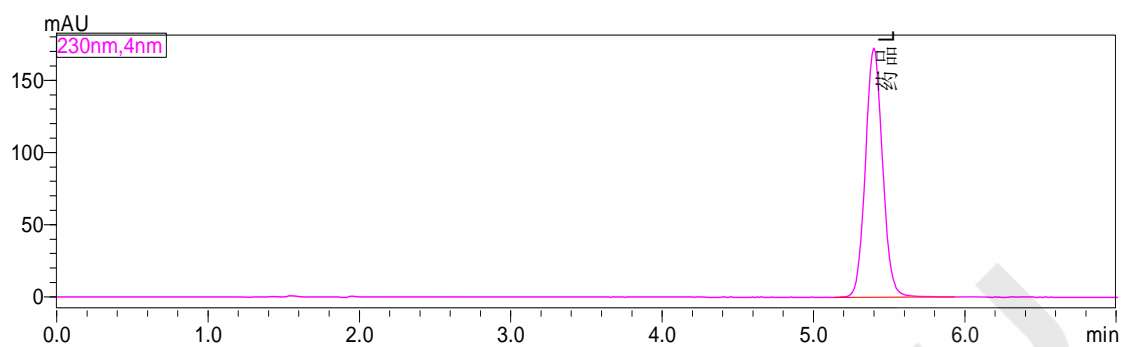


图1 药品L230 nm下色谱图

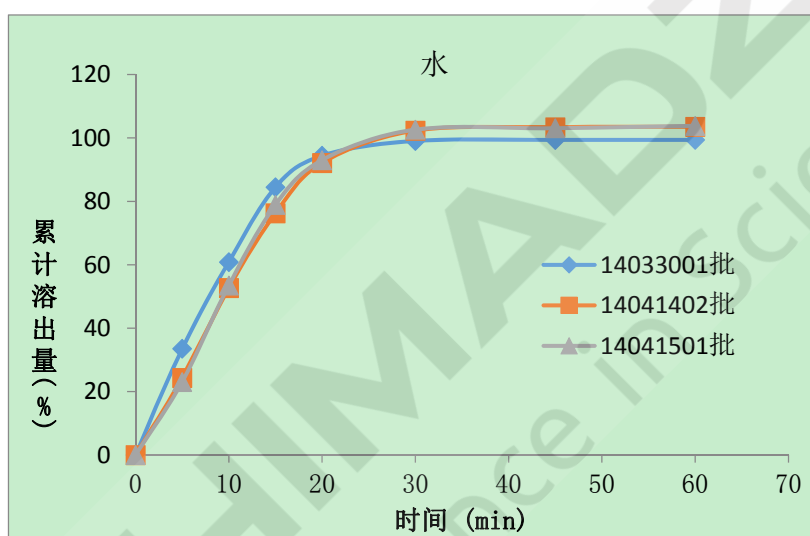


图2 水中三批样品批间均一性考察

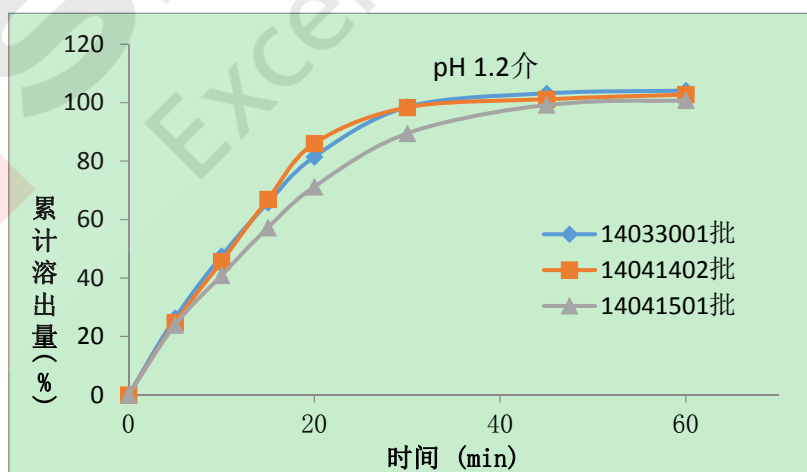


图3 pH 1.2介质中三批样品批间均一性考察

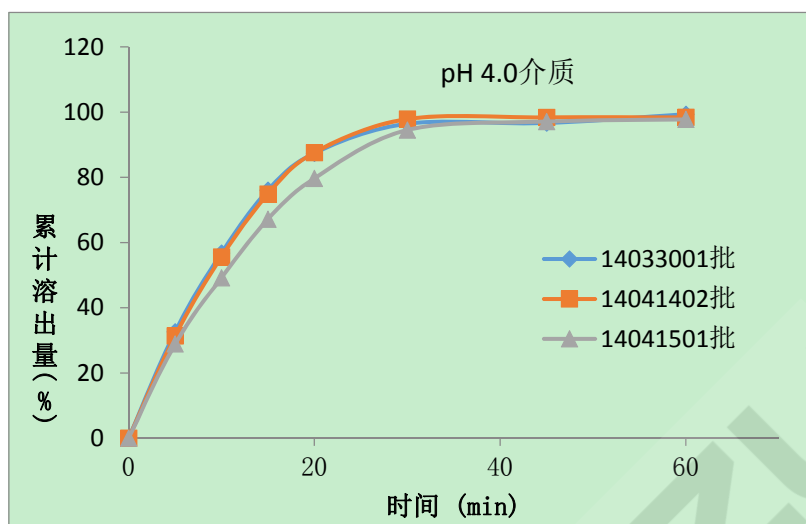


图4 pH 4.0介质中三批样品批间均一性考察

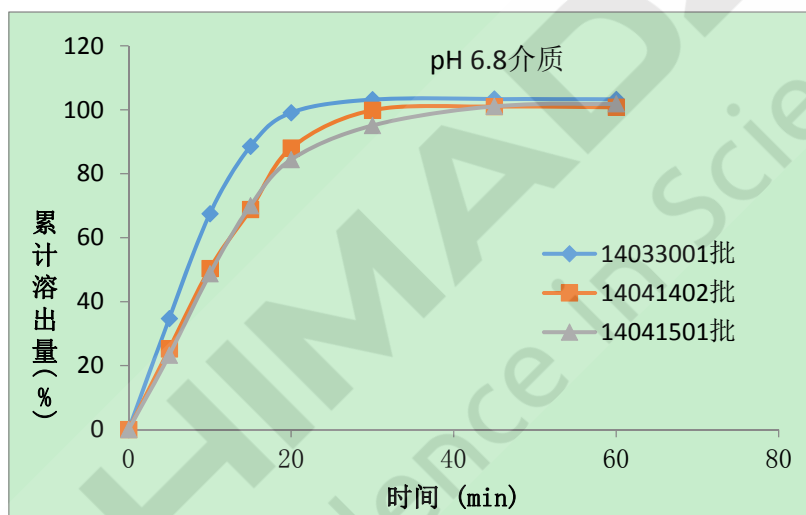


图5 pH 6.8介质中三批样品批间均一性考察

2.3 体外溶出试验方法的建立

首先对溶出仪的性能进行确认，使用水杨酸校正片进行仪器机械性能校验，结果均符合要求。溶出试验预试方案的参考日本橙皮书及FDA溶出度数据库中试验条件。然后进行溶出量测定方法（1.3中测定条件）的建立与确认，考察不同介质下药品L对照品的线性范围、重复性、稳定性、加样回收率、滤膜吸附试液、管路吸附性，考察结果均符合要求。

2.4 溶出曲线的相似性比较与判定方法

溶出曲线相似性的比较是将仿制制剂的平均溶出量与参比制剂的平均溶出量进行比较。平均溶出量应为12片的均值。下图为使用批号14041402作为参比制剂在四种不同溶出介质下得到的溶出曲线。

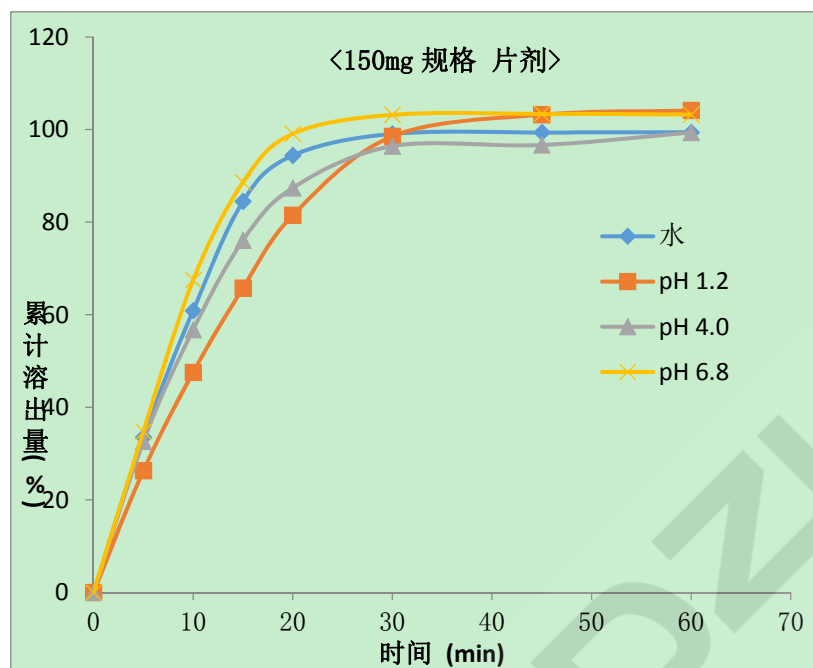


图6 药品L参比制剂在四种溶出介质下的溶出曲线

在四种溶出介质中，均采用相似因子 (f_2) 法比较溶出曲线相似性，比较的时间点为 10、15 和 30 分钟，两条溶出曲线相似因子 (f_2) 数值不低于 50，可认为溶出曲线具有相似性。或在四种溶出介质中，当参比制剂在 15 分钟时，平均溶出量不低于 85%，仿制制剂在 15 分钟时，平均溶出量不低于 85%；或与参比制剂平均溶出量的差值均不大于 10%，可认为溶出曲线相似。

3 结论

本文参考日本橙皮书和 FDA 溶出度数据库所收载的方法，使用岛津溶出度仪 SNTR-8400AT 和 LC-20A 高效液相色谱仪建立了药品 L 溶出曲线测定条件，并对所建立了溶出量测定方法进行了方法学验证。所建立的溶出度测定条件和溶出量测定方法可用来对药品 L 进行仿制药一致性评价。此外，本文还提供了在无法得到原研制剂的情况下，参比制剂的选择及溶出试验设计思路。

第二章 缓释、控释制剂

缓释、控释制剂是指药物进入体内后可缓慢地释放，避免超过治疗血药浓度范围的毒副作用，又能保持在有效浓度范围内以维持疗效。与普通制剂相比，缓释、控释制剂治疗作用持久、用药次数减少、毒副作用低，能显著增加患者依从性。而缓释与控释制剂的主要区别在于缓释制剂是按时间变化先多后少地非恒速释放，而控释制剂是按零级速率规律释放，其释药是不受时间影响的恒速释放，可以得到更平稳的血药浓度。临床上制成缓释和控释的药物一般是治疗糖尿病、心血管疾病、呼吸系统疾病和关节炎的药物，如茶碱缓释片、盐酸二甲双胍控释片、硝苯地平控释片等。因为这些药物的治疗窗较窄，需要药物在短时间内就达到治疗浓度，且血药浓度能稳定维持。此外，心血管疾病和糖尿病的治疗都需要长期服药，缓控释制剂一方面能长期维持稳定的血药浓度，另一方面能减少服药的次数，增加患者的依从性。通常缓释、控释制剂中所含的药物量比相应单剂量的普通制剂多，工艺也更复杂，为了达到理想的治疗效果又不引起药物突释带来的毒副作用，可在体外条件下，采用溶出度实验反映药物的释放速率，监测药品生产以及对药品进行质量控制，从而建立药物的体内外相关性，并通过体外释放曲线预测制剂的体内释药过程。与普通制剂相比，缓释、控释制剂进行溶出试验时取样时间点相应延长，一般以每天服用次数设定取样时间点，如1次/d应测定至24h。

本章列举了使用岛津 SNTR-8400AT 溶出度仪测定克拉霉素缓释片、克拉霉素缓释胶囊、茶碱缓释片、茶碱缓释胶囊以及硝苯地平控释片的体外溶出结果，供相关人员参考。

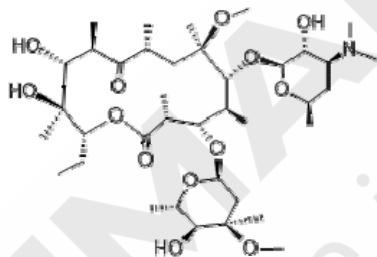
2.1 克拉霉素缓释制剂释放曲线对比研究与一致性评价

摘要：本文使用岛津溶出度仪 SNTR-8400AT 结合液相色谱方法对克拉霉素缓释制剂进行释放度研究。克拉霉素缓释制剂经溶出实验，用高效液相色谱系统进行含量测定，计算溶出量。本实验分别评价了五个不同生产企业两种不同剂型在五种溶出介质中的溶出情况。

关键词：克拉霉素 缓释制剂 溶出度仪 一致性评价 高效液相色谱

克拉霉素 (Clarithromycin) 是红霉素的衍生物，20 世纪 90 年代初由日本大正公司开发成功，并以商品名 Clarith 注册。而后，大正公司首先将其技术转让给美国雅培公司生产；1990 年在爱尔兰、意大利上市，1991 年 10 月获 FDA 批准定为 IB 类新药上市，商品名 Biaxin，1993 年以 Klacid 在中国香港上市，在欧洲和亚洲的商品名为克拉仙，已在全球 50 多个国家上市，市场用量稳步增长，并在临床中发挥了重要作用。

本研究使用岛津 SNTR-8400AT 溶出度仪和高效液相色谱系统进行了五个生产企业两种克拉霉素缓释制剂的释放度评价工作。



1. 实验部分

1.1 药品与试剂

克拉霉素缓释片 (生产企业 A、B、C、D)；克拉霉素缓释胶囊 (生产企业 E)；乙腈 (Merck 公司，HPLC 级别)；纯水由 Milli-Q 超纯水系统制得，其他化学试剂均为分析纯。

1.2 仪器

本实验使用岛津 SNTR-8400AT 溶出度仪，具体配置包括 FST-6000 自动过滤器工作站，SSAS-6000 自动取样器。高效液相色谱仪 LC-20A 系统，具体配置为 LC-20AD×2 输液泵，DGU-20A_{5R} 在线脱气机，SIL-20AC 自动进样器，CTO-20A 柱温箱，SPD-M20A 二极管阵列检测器，CBM-20A 系统控制器，LabSolutions Ver.5.60 色谱工作站。



1.3 分析条件

液相条件

色谱柱: Inertsil ODS-SP (4.6 mm I.D.×150 mm L., 5 μm)

流动相 A: 乙腈-磷酸盐缓冲液 (pH 5.5) (40:60, v/v)

洗脱方式: 等度洗脱

检测波长: 210 nm

流速: 1 mL/min

进样量: 20 μL

柱温: 45℃

溶出度测定条件

参考中国药典 2010 年版二部, 浆法, 50 转/min; 分别在五种溶出介质中释放, 溶出介质体积为 900 mL。0.1 mol/L 盐酸溶液: 选择于 30、60 和 120 分钟分别取样 2 mL, 滤过, 精密量取滤液 1 mL, 精密加入 0.1 mol/L 氢氧化钠溶液 1 mL。pH 4.0 磷酸盐缓冲液和水: 选择于 2、4、6、8、12、20 和 28 h 分别取样 1.5 mL, 滤过。pH 5.5 醋酸钠缓冲液和含 0.5%SDS 的 pH 6.8 磷酸盐缓冲液: 选择于 1、2、4、6、8、12、20 和 24 h 分别取样 1.5 mL, 滤过。

1.4 五种溶出介质的配制

0.1 mol/L 盐酸溶液: 取 9 mL 盐酸, 加水稀释至 1000 mL, 摇匀即得。

pH 4.0 磷酸盐缓冲液: 取磷酸二氢钾 6.8 g 与氯化钠 9.35 g, 加水 900 mL, 使溶解, 充分混匀, 用 0.1 mol/L 磷酸溶液调节 pH 值至 4.0, 加水使成 1000 mL。(同雅培原研克拉霉素缓释片标准 JX20060203 释放度测定介质)。

pH 5.5 醋酸盐缓冲液: 取醋酸钠 5.98 g, 2 mol/L 醋酸溶液 3 mL, 加水稀释至 1000 mL, 摇匀即得。

pH 6.8 磷酸盐缓冲液 (含 0.5%SDS): 取 0.2 mol/L 磷酸二氢钾溶液 250 mL, 0.2 mol/L 氢氧化钠溶液 112 mL, 加水稀释至 1000 mL, 摇匀, 再加入 5 g SDS, 溶解。

水: Milli-Q 超纯水系统制得。

2. 结果与讨论

2.1 五家生产企业克拉霉素缓释制剂溶出结果

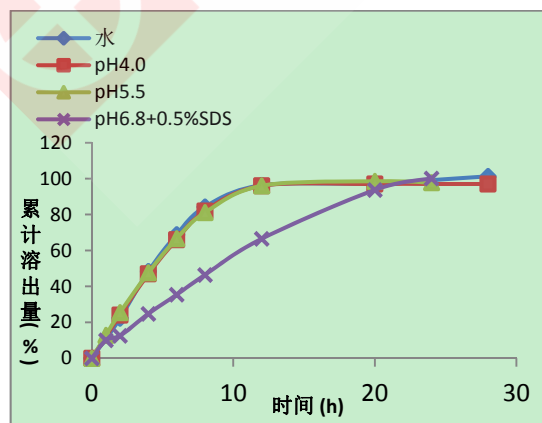


图 1 生产企业 A 四种介质释放曲线

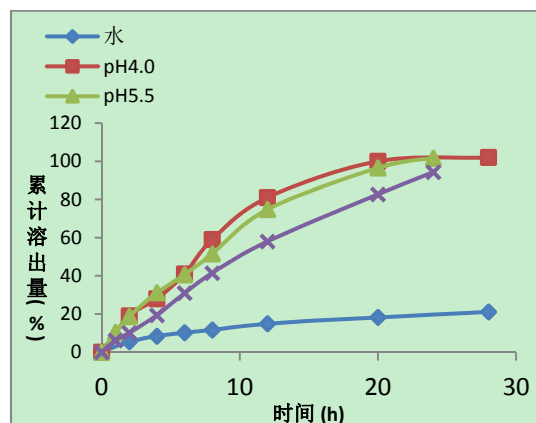


图 2 生产企业 B 四种介质释放曲线

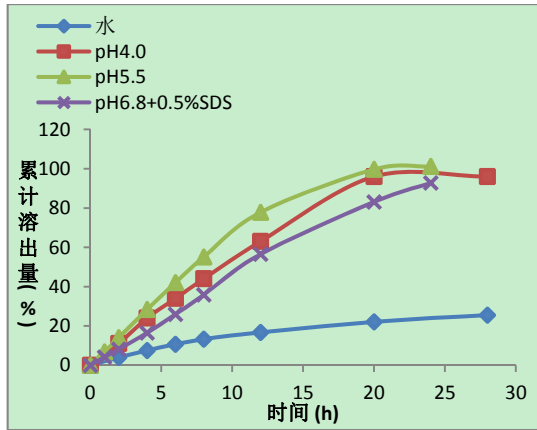


图3 生产企业 C 四种介质释放曲线

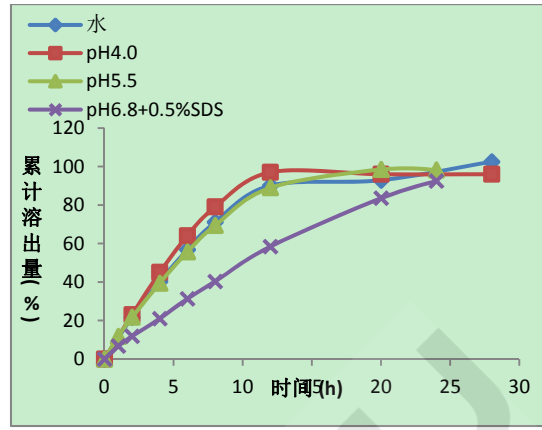


图4 生产企业 D 四种介质释放曲线

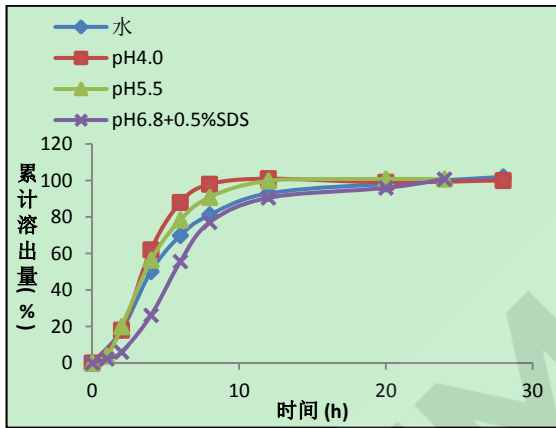


图5 生产企业 E 四种介质释放曲线

2.2 不同溶出介质中溶出对比结果

表 1 0.1mol/L 盐酸溶液中克拉霉素缓释制剂溶出量

取样时间 (min)	生产企业 A 缓释片	生产企业 B 缓释片	生产企业 C 缓释片	生产企业 D 缓释片	生产企业 E 缓释胶囊
0	0	0	0	0	0
30	10	6	6	6	4
60	21	12	11	13	26
120	37	24	21	26	58

0.1mol/L HCl 中不同生产企业溶出曲线对比图

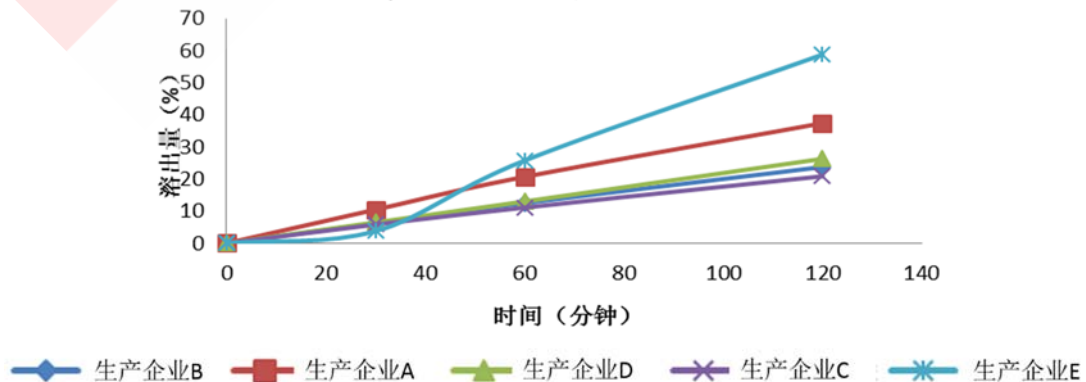


表 2 pH 4.0 磷酸盐缓冲液中克拉霉素缓释制剂溶出量

取样时间 (h)	雅培自检缓释片	生产企业 A 缓释片	生产企业 B 缓释片	生产企业 C 缓释片	生产企业 D 缓释片	生产企业 E 缓释胶囊
0	/	0	0	0	0	0
2	9	24	19	11	23	18
4	/	47	28	24	45	62
6	/	66	41	34	64	88
8	50	82	59	44	79	98
12	/	96	81	63	97	101
20	80	97	100	96	96	99
28	/	97	102	96	96	100

pH4.0介质中不同生产企业溶出曲线对比图

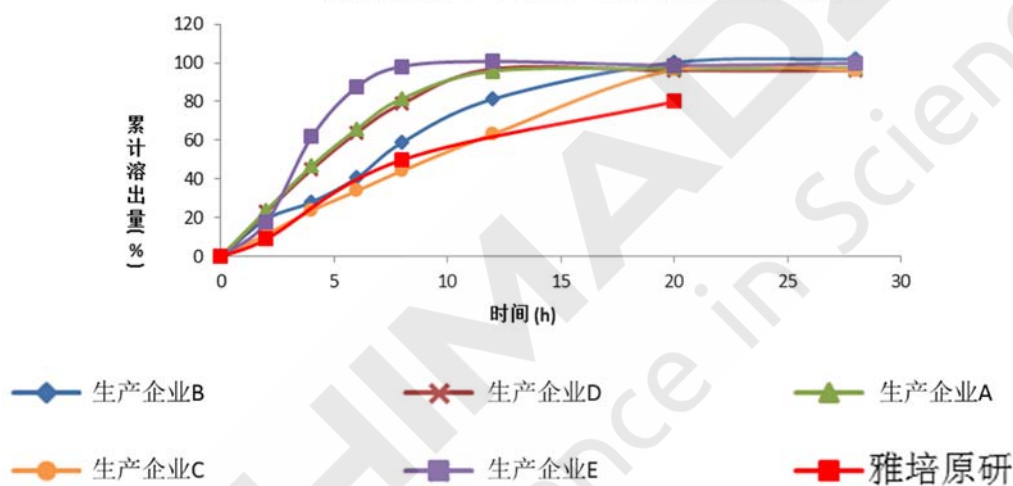
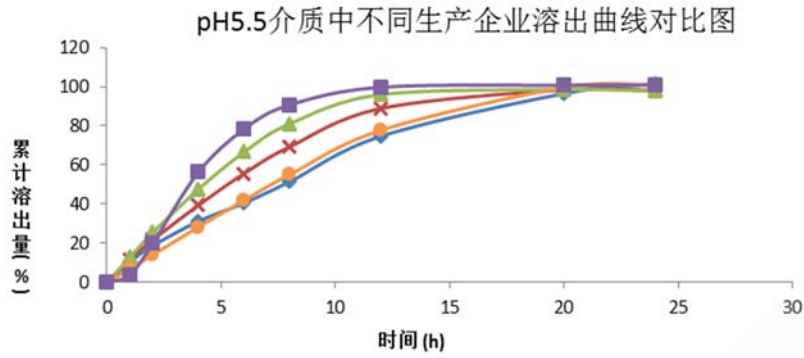


表 3 pH 5.5 醋酸盐缓冲液中克拉霉素缓释制剂溶出量

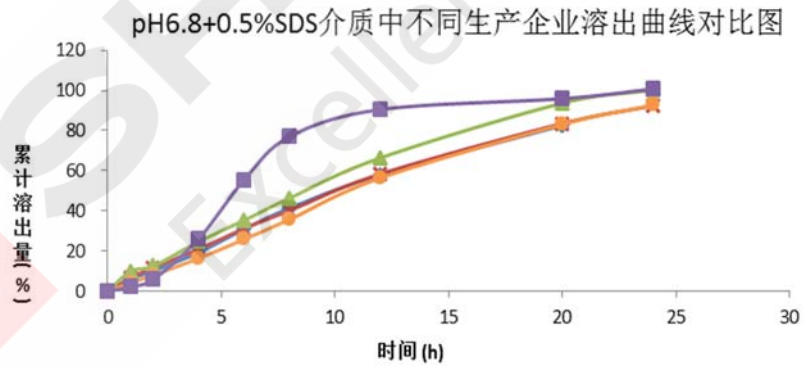
取样时间 (h)	生产企业 A 缓释片	生产企业 B 缓释片	生产企业 C 缓释片	生产企业 D 缓释片	生产企业 E 缓释胶囊
0	0	0	0	0	0
1	13	10	7	12	4
2	25	19	14	22	20
4	48	31	28	39	56
6	67	41	42	56	78
8	81	52	55	69	91
12	96	75	78	89	100
20	99	97	100	98	101
24	98	102	101	98	101



◆ 生产企业B × 生产企业D ▲ 生产企业A ● 生产企业C ■ 生产企业E

表 4 0.5%SDS-pH 6.8 磷酸盐缓冲液中克拉霉素缓释制剂溶出量

取样时间 (h)	生产企业 A 缓释片	生产企业 B 缓释片	生产企业 C 缓释片	生产企业 D 缓释片	生产企业 E 缓释胶囊
0	0	0	0	0	0
1	10	6	4	7	2
2	13	10	8	12	6
4	25	19	16	21	26
6	35	31	26	31	56
8	46	41	36	40	77
12	67	58	57	58	91
20	94	83	83	84	96
24	100	94	93	92	101

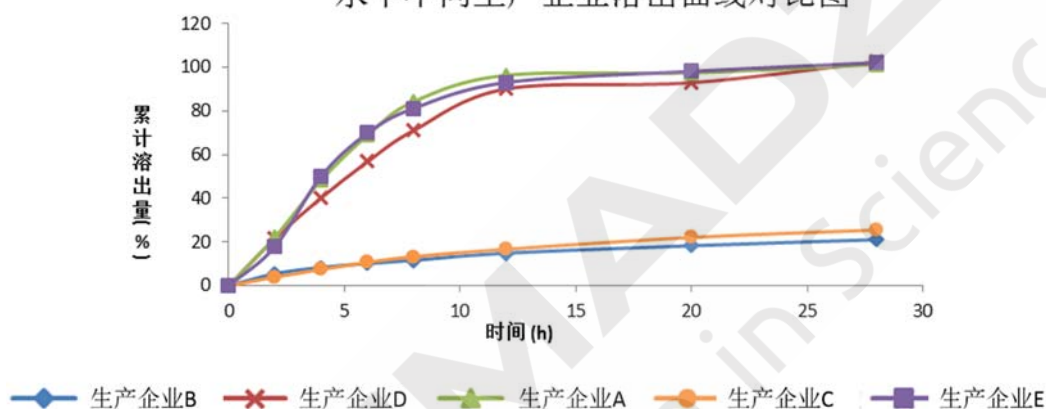


◆ 生产企业B × 生产企业D ▲ 生产企业A ● 生产企业C ■ 生产企业E

表 5 水中克拉霉素缓释制剂溶出量

取样时间 (h)	生产企业 A 缓释片	生产企业 B 缓释片	生产企业 C 缓释片	生产企业 D 缓释片	生产企业 E 缓释胶囊
0	0	0	0	0	0
2	22	6	4	22	18
4	48	8	8	40	50
6	69	10	11	57	70
8	84	12	13	71	81
12	96	15	17	90	93
20	97	18	22	93	98
28	101	21	26	103	102

水中不同生产企业溶出曲线对比图



克拉霉素胶囊在溶出介质 pH 4.0 磷酸盐缓冲液中溶出较为理想，所考察 5 个企业样品 20 h 后溶出量均达到 80% 以上，考虑原研样品就试验介质为 pH 4.0 磷酸盐缓冲液且其区分力较好。在水中部分企业样品 24 h 后溶出量不到 30%，溶出不理想。含 0.5% SDS 的 pH 6.8 磷酸盐缓冲液介质中各企业克拉霉素缓释制剂溶出情况较一致，区分力不够。在溶出介质 0.1 mol/L 盐酸溶液中极不稳定，溶出同时降解。

总体考察结果显示，生产企业 B 与 C 溶出较慢，其余 A、D 和 E（缓释胶囊）溶出较快，其中生产企业 E（缓释胶囊）溶出最快。此 2 类产品在水中区别特别明显，在含 0.5% SDS 的 pH 6.8 磷酸盐缓冲液中区别最小。

2.3 与原研制剂的一致性评价

我国现行药典所采用的溶出度检查法，采用单个时间点测定，有很大的局限性，这些都无法准确客观地反应药物溶出情况。我们对五个企业各一个批次样品进行了溶出曲线相似性（ f_2 因子）评价研究。

参比制剂的选择：

克拉霉素缓释片原研药为雅培公司生产的克拉霉素缓释片。因未拿到原研样品，仅有雅培公司提供的在溶出介质（pH 4.0 磷酸盐缓冲液）中自检报告的 3 个时间点的释放量数据，因此按雅培进口注册标准 JX20060203 对其他厂家的克拉霉素缓释制剂在溶出介质（pH

4.0 磷酸盐缓冲液) 中溶出度试验数据进行溶出曲线相似度分析, 以原研雅培生产克拉霉素缓释片的自检报告值为比较基准 ($f_2=100$), $f_2 \geq 50$, 相似; $f_2 < 50$, 不相似。结果见下表。可见, 生产企业 C 的克拉霉素缓释片与原研相似。故后续相似度分析以生产企业 C 的样品为参比制剂。

表 6 克拉霉素缓释制剂溶出度相似性分析结果

生产厂家	f_2 因子	相似性分析结论
A	32	结果不相似
B	42	结果不相似
C	50	结果相似
D	34	结果不相似
E (缓释胶囊)	26	结果不相似

测定结果:

因 pH 1.2 盐酸溶液介质中无一个厂家最终释放达到 80% 以上或是平台期, 故无法计算在此介质中的相似 f_2 因子。克拉霉素缓释片及缓释胶囊在其余 4 种不同溶出介质中溶出度试验数据进行溶出曲线相似度分析, 以生产企业 C 生产的克拉霉素缓释片为比较基准 ($f_2=100$), $f_2 \geq 50$, 相似; $f_2 < 50$, 不相似。结果见下表。

表 7 4 种介质中克拉霉素缓释制剂溶出度相似性 f_2 因子分析结果

生产厂家	f_2 因子				相似性分析
	水	pH 4.0	pH 5.5	pH 6.8+0.5%SDS	
A	12	30	38	54	结果不相似
B	83	61	74	75	结果相似
D	15	32	49	72	结果不相似
E*	12	24	31	32	结果不相似

注: 其中生产企业 E 的产品为缓释胶囊

由相似性分析结果可见, 各仿制制剂之间相似情况总体较差。由于原研雅培的样品无法得到, 但从其提供的自检报告可见其溶出速率较慢, 因此相似性较好的企业均为溶出较慢但最终达到较大释放量的企业。与生产企业 C 产品相比, 4 种介质中 f_2 因子均大于 50 的仅有生产企业 B 一家; 生产企业 A 和 D 两家企业仅一种介质中的 f_2 因子大于 50; 生产企业 E 的缓释胶囊, 溶出行为与生产企业 C 的产品完全不相似。

4 种不同介质中, 水中相似性最差, 除生产企业 B 产品外其余都快速释放; 而含 0.5%SDS 的 pH 6.8 介质中相似性最好, 但此条曲线区分力不够。

3 结论

本研究建立了使用岛津 SNTR-8400AT 和高效液相色谱法进行了克拉霉素缓释制剂释放度研究的方法。根据各厂家药品在不同介质中的释放曲线情况, 可以比较仿制制剂和原研制剂的差异, 从而可以判断各药品制剂工艺等, 帮助提高仿制制剂质量。

2.2 茶碱缓释制剂释放度研究

摘要: 本文建立了一种使用岛津溶出度仪 SNTR-8400AT 结合液相色谱方法进行茶碱缓释制剂释放度研究的方法。茶碱缓释制剂经溶出实验,用高效液相色谱系统进行含量测定,计算溶出量。本实验分别评价了五个不同生产厂家三种不同茶碱缓释制剂在四种介质中的溶出情况。

关键词: 茶碱 缓释制剂 溶出度仪 一致性评价 高效液相色谱

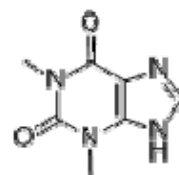
释放度系指一定剂型的药物在规定溶剂中释放的速度和程度。体外释放度是缓释制剂处方工艺筛选重要指标。同时释放度检查也是有效控制产品质量,验证批内与批间产品质量是否一致,确定产品是否可以放行以及产品在效期内质量是否符合要求的重要指标。需要注意的是,制剂的体外释放行为与采用的释放度测定条件(方法、介质、转速等)具有密切关系,在不同的释放度测定条件下可能呈现不同的体外释放行为。因此,缓释制剂的处方工艺筛选、释放度测定方法研究及释放度目标确定之间是相互依托的关系。

茶碱(Theophylline)由于治疗窗窄(10~20 mg/L),严格控制释放度显得十分重要,药品的释放情况对治疗效果和

不良反应的大小会产生不可忽视的影响。据文献报道,茶碱缓释制剂 6 h 的释放度最好不低于 60%,否则会明显影响药物在体内完全吸收,若释药速率大,体内吸收完全,但血药波动系数也大。

为便于评价各生产企业样品的释放特性,选取各企业有代表性的样品,绘制释放曲线。

本研究使用岛津 SNTR-8400AT 溶出度仪和高效液相色谱系统进行了茶碱缓释制剂的释放度评价工作。



茶碱的结构式

1. 实验部分

1.1 药品与试剂

茶碱缓释片(生产厂家 A、B、C);茶碱缓释胶囊(生产厂家 D、E);茶碱缓释胶囊(II)(生产厂家 F);乙腈(Merck 公司, HPLC 级);纯水由 Milli-Q 超纯水系统制得,其他化学试剂均为分析纯。

1.2 仪器

本实验使用岛津 SNTR-8400AT 溶出度仪,具体配置包括 FST-6000 自动过滤器工作站,SSAS-6000 自动取样器。高效液相色谱仪 LC-20A 系统,具体配置为 LC-20AD×2 输液泵,DGU-20A_{5R} 在线脱气机,SIL-20AC 自动进样器,CTO-20A 柱温箱,SPD-M20A 二极管阵列检测器,CBM-20A 系统控制器,LabSolutions Ver.5.60 色谱工作站。



1.3 分析条件

液相条件

色谱柱: Inertsil ODS-SP (4.6 mm I.D.× 150 mm L., 5 μm)

流动相 A: 乙腈-醋酸钠缓冲液 (7:93, v/v)

洗脱方式: 等度洗脱

流速: 1 mL/min

柱温: 40°C

检测波长: 272 nm

进样量: 20 μL

溶出度测定条件

参考中国药典 2010 年版二部及增补本, 片剂和缓释胶囊选择桨法, 50 r/min; 缓释胶囊 (II): 选择篮法, 100 r/min; 分别在四种释放介质 (pH 1.2 的盐酸缓冲液, pH 4.5 醋酸钠缓冲液, 水和 pH 6.8 磷酸盐缓冲液) 中释放测定其释放曲线, 释放介质体积为 900 mL。时间点: 片剂选择于 0.5、1、2、4、6、12、15 h 分别取样, 缓释胶囊选择于 1, 2, 2.5、3、3.5, 4, 5, 6 h 分别取样, 缓释胶囊 (II) 选择 1、2、4、6、8、10、12 h 分别取样滤过, 并及时在操作容器中补充上述溶剂 5 mL。

1.4 四种溶出介质的配制

pH 1.2 的盐酸缓冲液: 取盐酸 7.65 mL, 加水稀释至 1000 mL, 摇匀即得。

pH 4.5 醋酸钠缓冲液: 取醋酸钠 2.99 g, 2 mol/L 醋酸溶液 14 mL, 加水稀释至 1000 mL, 摇匀即得。

水: Milli-Q 超纯水系统制得

pH 6.8 磷酸盐缓冲液: 取 0.2 mol/L 磷酸二氢钾溶液 250 mL, 0.2 mol/L 氢氧化钠溶液 112 mL, 加水稀释至 1000 mL, 摇匀即得。

2. 结果与讨论

2.1 茶碱缓释片

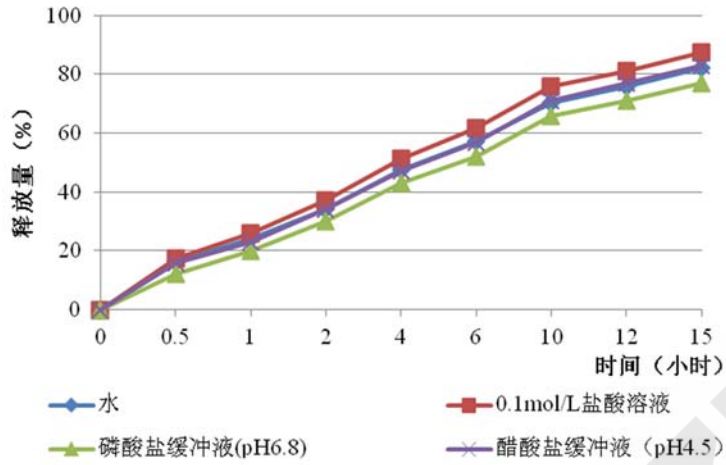


图 1 生产厂家 A 四种介质释放曲线

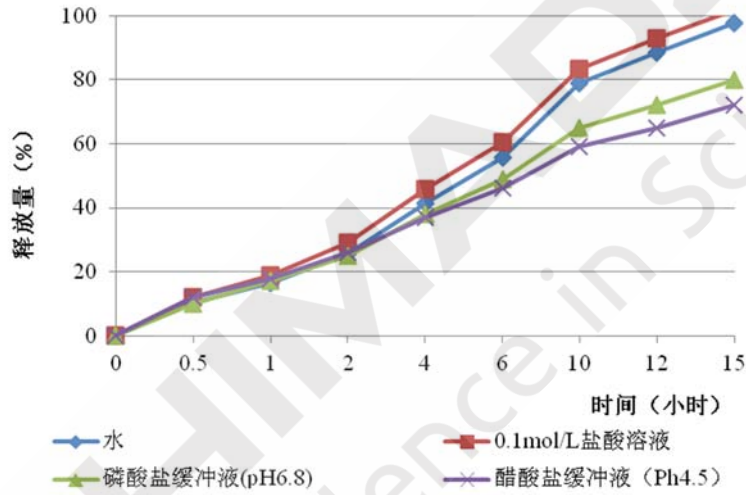


图 2 生产厂家 B 四种介质释放曲线

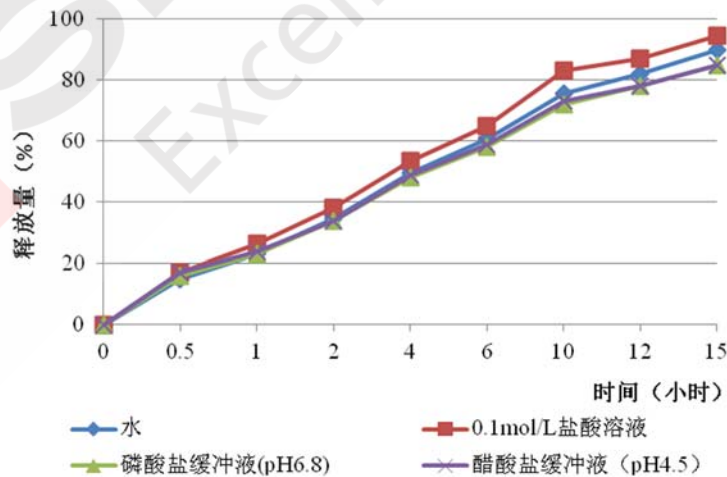


图 3 生产厂家 C 四种介质释放曲线

溶出曲线测定例
 テオフィリン徐放錠100mg

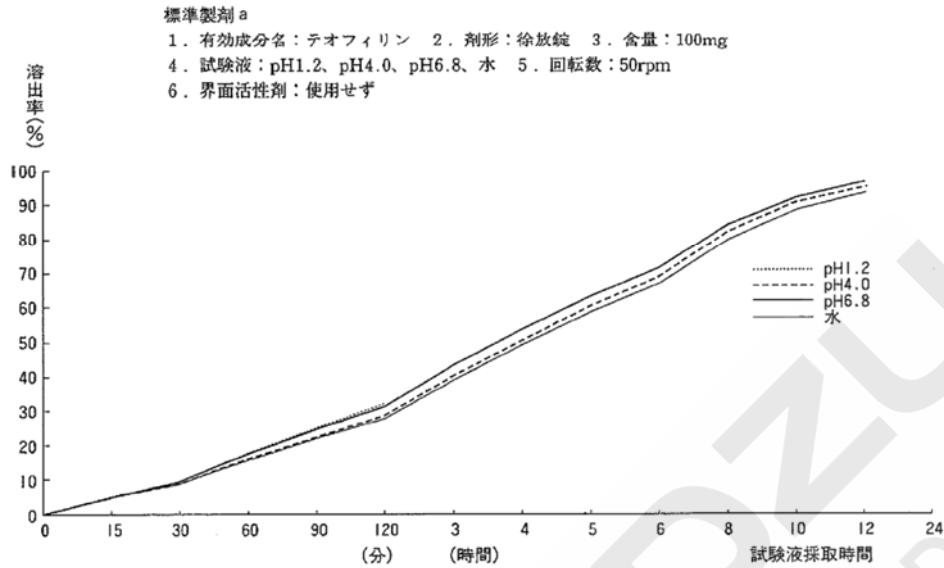


图 4 日本橙皮书收载四种介质的释放曲线

图 1-4 显示茶碱缓释片不同企业样品在不同 pH 介质中的释放行为，有以下几点现象和结论：

(1) 所选取的三家生产企业的样品在四种不同的释放介质中释放结果基本一致。其释放曲线与日本橙皮书收载的缓释制剂的释放曲线基本一致。

(2) 生产厂家 B 的样品在水与 pH 1.2 的盐酸缓冲液中的释放行为与其在 pH 4.5 醋酸钠缓冲液和 pH 6.8 磷酸盐缓冲液中的释放行为略有差异，前者 15 h 的累计释放量约为 100%，而后者仅约为 80%。说明溶出介质 pH 对生产厂家 B 的释放度有一定影响。

(3) 三家生产企业的样品在 15 h 内均未达到释放平台。药物释放持续时间超过 15 h。

2.2 茶碱缓释胶囊

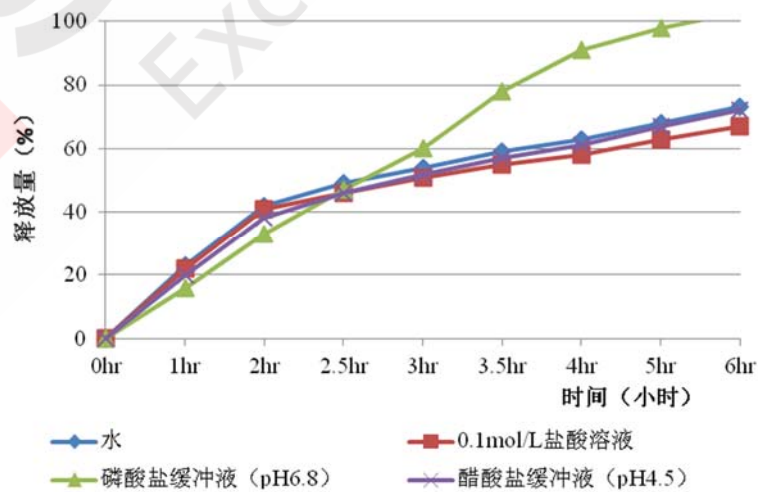


图 5 生产厂家 D 四种介质释放曲线

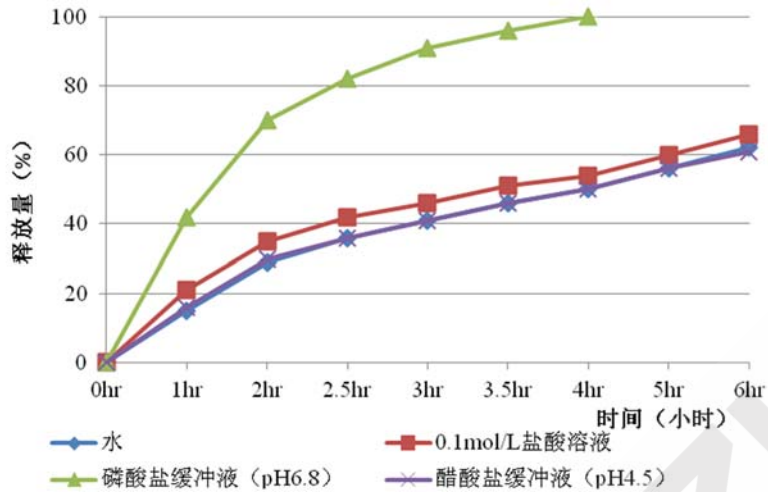


图 6 生产厂家 E 四种介质释放曲线

溶出曲线测定例
テオフィリン徐放カプセル 100mg

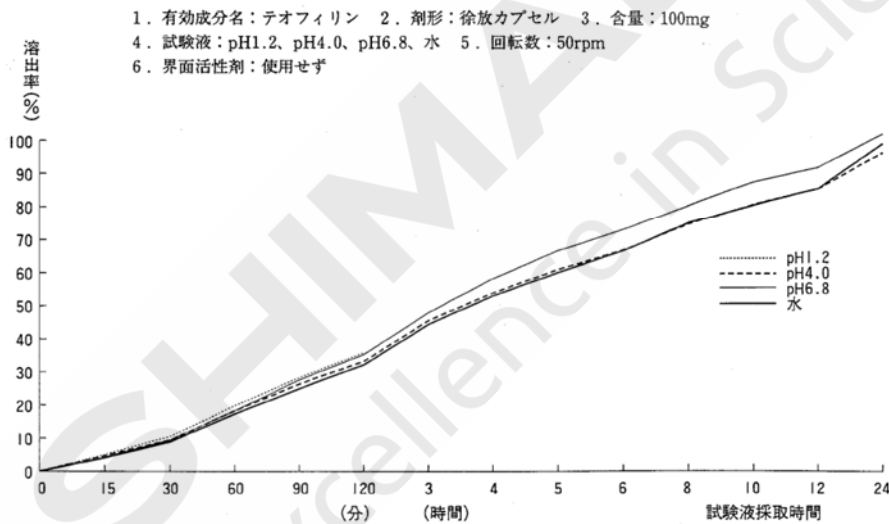


图 7 日本橙皮书收载茶碱缓释胶囊四种介质的释放曲线

茶碱缓释胶囊不同企业样品在不同 pH 介质中的释放行为，有以下几点现象和结论：

(1) 两家生产企业的样品在 6 h 内均未达到释放平台。

(2) 涉及到的两家企业的样品在 pH 6.8 磷酸盐缓冲液中的释放行为与其它三种介质中的释放行为有明显差异。在该介质中，两家企业的样品在 5 h 时的释放量均接近 100%，而在其它三种介质中，该时间点的释放量仅为 70% 左右。结合本品非 pH 依赖的释放特性，认为该现象可能是该 pH 条件下囊壳及辅料较易崩解所导致的。

(3) pH 1.2 的盐酸缓冲液，pH 4.5 醋酸钠缓冲液及水三种介质中，两家企业样品的释放趋势基本一致，而 pH 6.8 磷酸盐缓冲液中的释放行为存在较大的差异，说明该介质对不同厂家的茶碱缓释胶囊释放行为更具有区分能力。

2.3 茶碱缓释胶囊 (II)

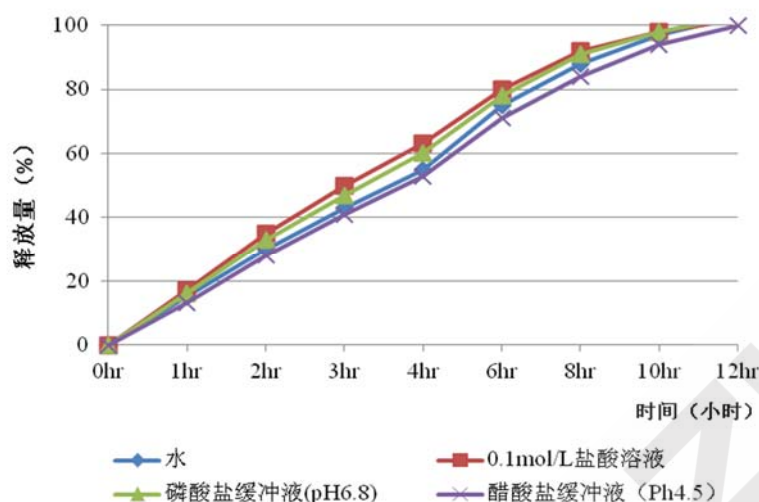


图 8 生产厂家 F 四种介质释放曲线

茶碱缓释胶囊 (II) 仅征集到生产厂家 F 一家生产企业的样品, 样品在上述四种介质中的释放行为基本一致。

3 结论

本研究建立了使用岛津SNTR-8400AT和高效液相色谱法进行了茶碱缓释制剂释放度研究。根据各厂家药品在不同介质中的释放曲线情况, 可以判断各药品的处方、制剂工艺及用法用量的合理性。

茶碱缓释片三个厂家在不同介质中的释放曲线基本类似, 无平台期, 显示茶碱缓释片中茶碱呈线性释放, 与产品说明书中一日两次, 早、晚服用相应, 剂型设计合理。

茶碱缓释胶囊两个厂家在 pH 6.8 的介质中释放明显较快, 而药物服用后在胃酸中逗留 2 h 后即进入肠道中 (pH 约 6.8), 故推断其在体内的释放速率可能较快, 这与药品说明书要求的一日一次的用法用量相矛盾。对比茶碱缓释片, 茶碱缓释胶囊的处方、制剂工艺有待提高, 用法用量亦可优化。

茶碱缓释胶囊 (II) 的释放曲线显示, 该制剂在不同介质中的释放行为基本一致, 呈线性释放, 在 12 h 可完全释放, 与茶碱缓释片类似。且其用法为 12 h 一次, 故认为该剂型设计合理。

2.3 硝苯地平控释片在 4 种溶出介质中的体外溶出研究

摘要: 建立了一种使用岛津溶出度仪 SNTR-8400AT 结合超高效液相色谱 LC-30A 测定硝苯地平控释片体外溶出度的方法。分别以 pH 1.2、pH 4.5、pH 6.8 和水（均含 1% 十二烷基硫酸钠）4 种溶液作为溶出介质，对硝苯地平控释片参比制剂和仿制制剂进行实验，经 LC-30A 测定并计算溶出量，采用相似因子 (f_2) 法比较溶出曲线相似性。结果表明，4 种溶出介质中， f_2 相似因子均大于 50，表明硝苯地平控释片仿制制剂和参比制剂溶出曲线相似。

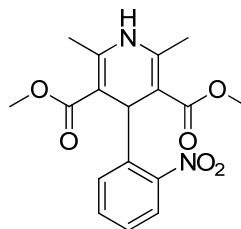
关键词: 硝苯地平控释片 溶出度仪 仿制药质量一致性评价 超高效液相色谱

硝苯地平 (Nifedipine) 是第一代二氢吡啶类钙离子拮抗剂，能松弛血管平滑肌，扩张冠脉，降低外周阻力，常用于治疗心绞痛、高血压等心血管疾病。硝苯地平普通口服制剂在胃肠道内吸收迅速，具有生物利用度高、降压效果显著等特点，但易引起血压下降过快、过低，导致心、脑灌注血流过低，诱发心绞痛和急性心肌梗死。而硝苯地平控释片是采用双层渗透泵技术制成的控释制剂，通过半透膜调控的推拉渗透泵原理，使药物以零级速率释放，从而可平稳控制患者血压，降低不良反应，因而在临床上广泛应用。

为推进我国仿制药质量和疗效一致性评价工作，国家食品药品监管总局制定了《2018 年底前须完成仿制药一致性评价品种目录》(食品药品监管总局公告 2016 年第 106 号)，而硝苯地平片也包含在该目录中。因此，加快开展仿制药一致性评价工作，有

利于提升我国的仿制药质量，从而保证公众用药安全有效。

本实验根据国家食品药品监管总局 2015 年 2 月颁布的《普通口服固体制剂溶出度试验技术指导原则》(食品药品监管总局通告 2015 年第 3 号) 要求，分别以 pH 1.2、pH 4.5、pH 6.8 和水为溶出介质，使用岛津 SNTR-8400AT 溶出度仪和 LC-30A 超高效液相色谱开展硝苯地平控释片体外溶出度的研究。由于硝苯地平见光易分解，因此，本实验在避光条件下进行。



硝苯地平结构式

1. 实验部分

1.1 药品与试剂

参比制剂：硝苯地平控释片（规格：30 mg，拜耳医药保健有限公司）；仿制制剂：（规格：30 mg，国内制药公司）；甲醇（Honeywell 公司，HPLC 级）；十二烷基硫酸钠（SDS，百灵威公司）；纯水由 Milli-Q 超纯水系统制得，其他化学试剂均为分析纯。

1.2 仪器

本实验使用岛津 SNTR-8400AT 溶出度仪，具体配置包括 FST-6000 自动过滤器，SSAS-6000 自动取样器。超高效液相色谱仪 LC-30A 系统，具体配置为 LC-30AD×2 输液泵，DGU-

20A_{5R} 在线脱气机, SIL-30AC_{MP} 自动进样器, CTO-20AC 柱温箱, SPD-M30A 二极管阵列检测器, CBM-20A 系统控制器, LabSolutions Ver.5.54 SP3 色谱工作站。



1.3 分析条件

液相条件

色 谱 柱: Shim-pack XR-ODS III 2.0 mm I.D.× 75 mm L., 1.6 μm

流 动 相: A-水; B-甲醇

流 速: 0.4 mL/min

进样体积: 5 μL

柱 温: 40℃

检测波长: 236 nm

洗脱方式: 梯度洗脱, B 相初始浓度为 20%, 洗脱程序见表 1

表 1 梯度洗脱程序

Time (min)	Module	Command	Value
0.50	Pumps	Pump B Conc.	20
2.50	Pumps	Pump B Conc.	80
5.00	Pumps	Pump B Conc.	80
5.10	Pumps	Pump B Conc.	20
9.00	Controller	Stop	

溶出度测定条件

参考国家食品药品监管总局 2015 年 2 月颁布的《普通口服固体制剂溶出度试验技术指导原则》(食品药品监管总局通告 2015 年第 3 号)和《硝苯地平控释片进口标准》, 以 pH 1.2、pH 4.5、pH 6.8 和水(均含 1% SDS) 4 种溶液作为溶出介质, 桨板法, 溶出介质体积为 900 mL, 转速为 75 r/min, 依法操作。分别于 4、6、8、10、12 和 24 h 时取样 7 mL, 其中馏分量 2 mL, 废液量 5 mL, 自动补充相同体积相同温度的介质, 样品经自动过滤器过滤后待测。

1.4 4 种溶出介质的配制及对照品的配制

1.4.1 pH 1.2 (含 1% SDS) 溶出介质的配制

取 7.65 mL 盐酸, 加水稀释至 1000 mL, 加入 10 g SDS, 超声溶解, 即得。

1.4.2 pH 4.5 (含 1% SDS) 溶出介质的配制

取 2 mol/L 的醋酸溶液 14 mL, 加入 2.99 g 醋酸钠, 加水溶解并稀释至 1000 mL, 加入 10 g SDS, 超声溶解, 即得。

1.4.3 pH 6.8 (含 1% SDS) 溶出介质的配制

取 0.2 mol/L 的磷酸二氢钾溶液与 0.2 mol/L 的氢氧化钠溶液混合后, 加水稀释至 1000 mL, 加入 10 g SDS, 超声溶解, 即得。

1.4.4 水 (含 1% SDS)

称取 10 g SDS, 加水至 1000 mL, 超声溶解, 即得。

1.4.5 对照品溶液的配制

精密称取 10 mg 硝苯地平对照品转移至 10 mL 容量瓶中, 用甲醇溶解并定容至刻度, 制得浓度为 1 mg/mL 的对照品储备液, 分别用 4 种不同的溶出介质稀释成浓度为 0.1、0.25、0.5、1、5、10 和 50 mg/L 的对照品溶液, 外标法制作标准曲线。

2. 结果与讨论

2.1 硝苯地平的液相色谱图

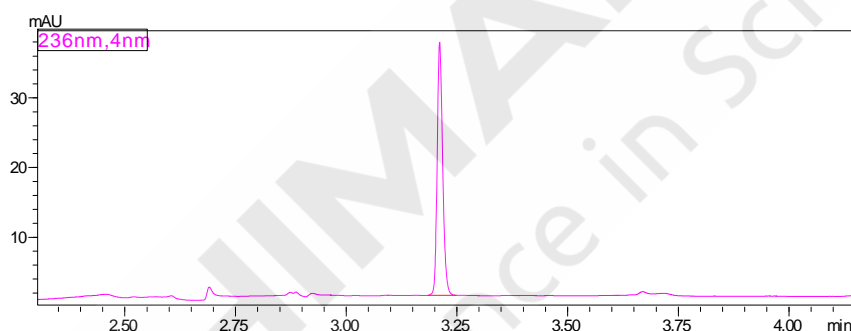


图1 浓度为 1 mg/L 硝苯地平对照品的液相色谱图

2.2 硝苯地平控释片溶出度测定结果

表 2 和表 3 分别为硝苯地平控释片参比制剂和仿制制剂在 4 种溶出介质中不同时间点的累积溶出量, 结果表明溶出时间为 24 h 时, 硝苯地平控释片的平均溶出量均能达到 100% 左右。

表 2 硝苯地平控释片参比制剂累积溶出量结果 (n = 6, $\bar{x} \pm s$)

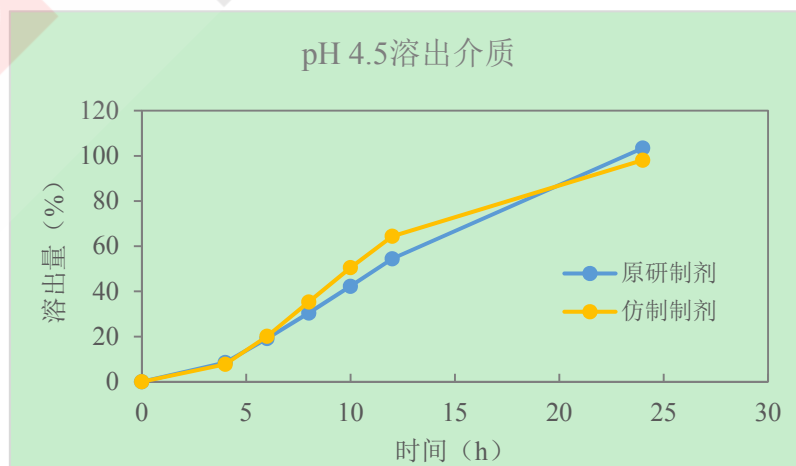
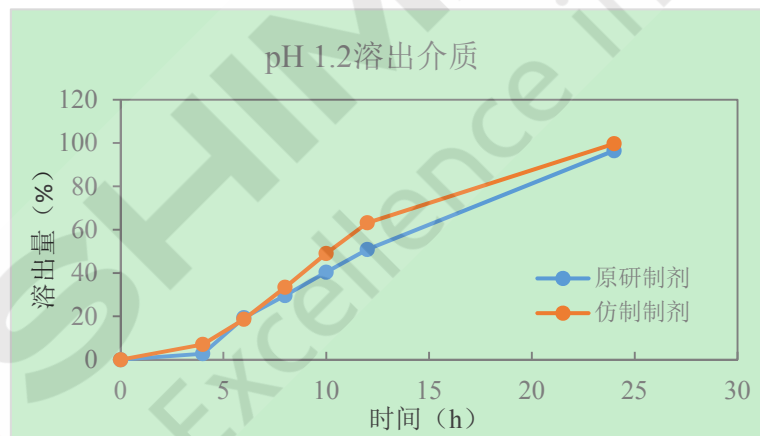
时间 (h)	累积溶出量 (%)			
	pH 1.2	pH 4.5	pH 6.8	水
4	2.76 ± 0.77	8.53 ± 1.64	8.11 ± 2.39	11.49 ± 3.73
6	19.37 ± 3.44	19.16 ± 1.64	18.91 ± 3.22	23.08 ± 4.15
8	29.62 ± 4.70	30.44 ± 2.29	32.04 ± 5.39	35.58 ± 5.37
10	40.40 ± 5.75	42.26 ± 3.15	43.34 ± 5.67	46.98 ± 5.73
12	50.89 ± 6.81	54.47 ± 4.07	55.26 ± 6.48	59.09 ± 6.22
24	96.46 ± 6.29	103.48 ± 5.37	104.29 ± 5.15	104.32 ± 4.85

表3 硝苯地平控释片仿制制剂累积溶出量结果 (n = 6, $\bar{x} \pm s$)

时间 (h)	累积溶出量 (%)			
	pH 1.2	pH 4.5	pH 6.8	水
4	7.07 ± 1.55	7.74 ± 2.38	7.06 ± 2.49	10.32 ± 2.50
6	18.67 ± 1.96	20.12 ± 3.30	19.29 ± 3.95	23.50 ± 3.89
8	33.42 ± 3.26	35.32 ± 4.81	35.34 ± 4.83	40.88 ± 4.83
10	49.03 ± 3.22	50.54 ± 5.20	50.87 ± 5.81	56.78 ± 4.25
12	63.19 ± 3.82	64.42 ± 6.54	65.44 ± 6.46	70.98 ± 3.30
24	99.69 ± 2.53	98.12 ± 1.07	105.53 ± 2.46	101.94 ± 1.62

2.3 4种介质中硝苯地平控释片的溶出曲线

图2是使用岛津SNTR-8400AT溶出度仪实验后制得的硝苯地平控释片参比制剂和仿制制剂的溶出曲线, 根据《普通口服固体剂型溶出曲线测定与比较指导原则》(食品药品监管总局通告2016年第61号)中溶出曲线相似性判定标准, 采用相似因子 (f_2) 法比较溶出曲线相似性, 当两条溶出曲线 f_2 值不小于50时, 可认为溶出曲线相似。经计算, 4种溶出介质中 f_2 相似因子分别为52 (pH 1.2)、53 (pH 4.5)、54 (pH 6.8)和52 (水), 表明硝苯地平控释片仿制制剂和参比制剂溶出曲线相似。



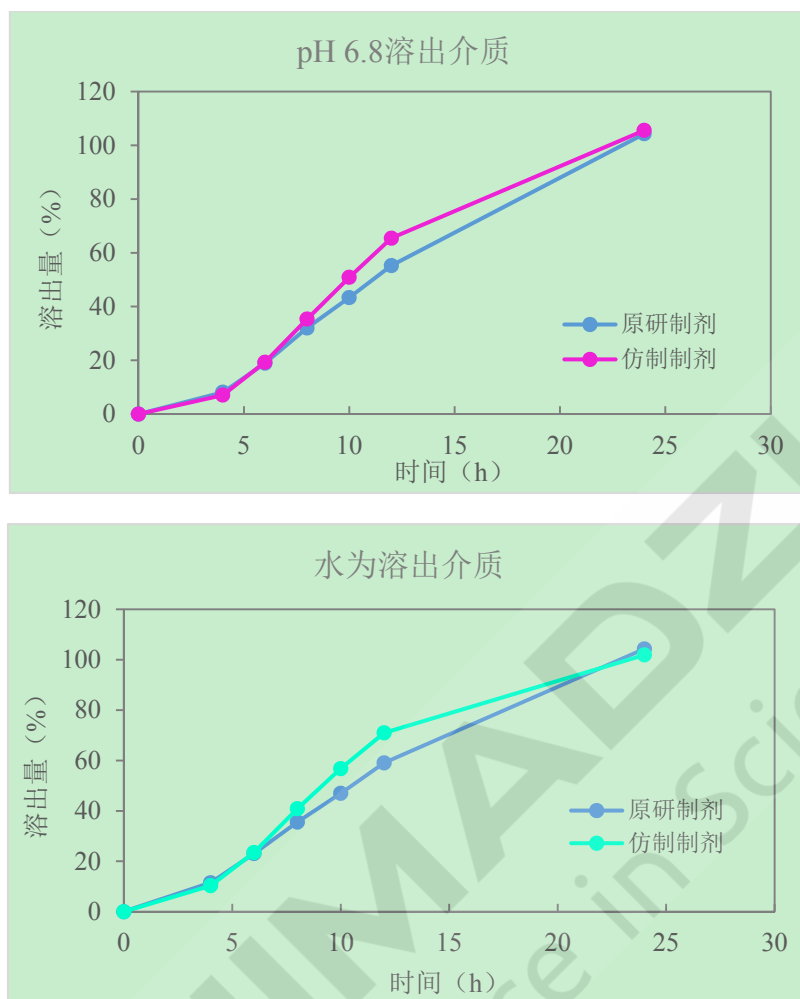


图2 硝苯地平控释片原研制剂和仿制制剂溶出曲线图

3 结论

本实验建立了使用岛津SNTR-8400AT和LC-30A超高效液相色谱测定硝苯地平控释片体外溶出度的方法。结果表明，在4种溶出介质中，溶出时间为24 h时，硝苯地平控释片参比制剂和仿制制剂的平均溶出量均能达到100%左右；采用 f_2 相似因子判断仿制制剂和参比制剂溶出曲线相似性，结果表明，4种溶出介质中 f_2 相似因子均大于50，表明硝苯地平控释片仿制制剂和参比制剂溶出曲线相似。因此，使用岛津SNTR-8400AT溶出度仪可满足仿制药质量一致性评价中体外溶出度的测定要求。

第三章 肠溶制剂

肠溶制剂是指在规定的酸性介质中不释放或几乎不释放药物，而在要求的时间内，于 pH 6.8 磷酸盐缓冲液中大部分或全部释放药物的制剂。其在不同的 pH 介质中溶解度不同，在低 pH 时保持完整而在较高 pH 时溶出并释放药物，从而使药物口服后延迟到肠内释放，可防止药物在胃内分解失效，避免对胃产生刺激（如阿司匹林肠溶片）。另一方面，可将药物传递至肠道内定位释放（如结肠），使药物在适当的部位较长时间停留并释放药物，提高其生物利用度，从而发挥疗效。此类制剂不仅可用于治疗肠道疾病，还可防止蛋白或多肽类药物受胃酸或肠内酶的破坏。因此，在进行肠溶制剂体外溶出度实验时，先在模拟胃液 pH 的溶出介质中观察其释放量是否低于相应的标示量，然后更换溶出介质，考察其是否达到相应的溶出量的要求，从而预测行肠溶制剂在体内的释放过程。



SHIMADZU
Excellence in Science

3.1 阿司匹林肠溶片在不同溶出介质中的体外溶出研究

摘要：本文建立了一种使用岛津溶出度仪 SNTR-8400AT 结合液相色谱方法测定阿司匹林肠溶片溶出率的方法。阿司匹林肠溶片经溶出实验，用高效液相色谱 LC-20A 系统进行含量测定。本实验评价了阿司匹林肠溶片原研药和一种仿制药在四种介质中的溶出情况。

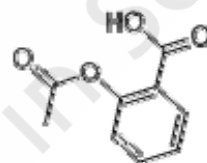
关键词：阿司匹林肠溶片 溶出度仪 仿制药质量一致性评价 高效液相色谱

阿司匹林（Asprin）是一种历史悠久的解热镇痛药，诞生于 1899 年 3 月 6 日。最早用于解热镇痛，渐渐发现它还具有抗血小板凝聚的作用，于是重新引起了人们极大的兴趣，现在临床上多用于预防心脑血管疾病的发作。然而，阿司匹林有一定的副作用，最常见的是胃肠道不良反应，长期口服阿司匹林会直接刺激胃黏膜引起上腹不适及恶心呕吐；严重的可致胃黏膜损伤，引起胃溃疡及胃出血。

针对胃肠道的不良反应，德国拜耳医药保健有限公司研发了阿司匹林肠溶片。阿司匹林肠溶片为固体制剂，其体外溶出度的考

察不仅是评价产品质量的一个重要指标，还是我国食品药品监督管理局规定的仿制药一致性评价中需要与原研药对比的一个重要指标。

本研究使用岛津 SNTR-8400AT 溶出度仪和 LC-20A 高效液相色谱系统开展了阿司匹林肠溶片原研药和仿制药的体外溶出的研究。



阿司匹林的结构式

1. 实验部分

1.1 药品与试剂

阿司匹林肠溶片原研药（100 mg 规格，德国拜耳医药保健有限公司），阿司匹林肠溶片仿制药（100 mg 规格，国内某生产厂家）；乙腈（Merck 公司，HPLC 级别）；纯水由 Milli-Q 超纯水系统制得，其他化学试剂均为分析纯。

1.2 仪器

本实验使用岛津 SNTR-8400AT 溶出度仪，具体配置包括 FST-6000 自动过滤器工作站，SSAS-6000 自动取样器。高效液相色谱仪 LC-20A 系统，具体配置为 LC-20AD×2 输液泵，DGU-20A_{5R} 在线脱气机，SIL-20AC 自动进样器，CTO-20A 柱温箱，SPD-20A 紫外检测器，CBM-20A 系统控制器，LabSolutions Ver.5.60 色谱工作站。



1.3 分析条件

液相条件

色 谱 柱: Shim-pack XR-ODS III 2.0 mm I.D.× 50 mm L., 1.6 μm

流 动 相: 乙腈-四氢呋喃-冰醋酸-水 (20:5:5:70, v/v/v/v)

洗脱方式: 等度洗脱

检测波长: 276 nm

流 速: 0.4 mL/min

进 样 量: 5 μL

柱 温: 40°C

溶出度测定条件

取阿司匹林肠溶片, 以 0.1 mol/L 盐酸溶液作为溶出介质测定酸中释放量, 参考《中国药典》释放度测定法 (附录 XD 第二法方法 1), 篮法, 溶出介质体积 750 mL (100 mg 规格), 转速为 100 r/min, 温度 (37±0.2) °C, 依法操作, 经 2 小时, 取溶液 10 mL, 测定。

另以 pH 5.5、pH 6.0, pH 6.8 和 pH 7.2 四种溶液作为溶出介质, 转篮法, 溶出介质体积 900 mL, 转速为 100 r/min, 温度 (37±0.2) °C, 依法操作, 分别于 5, 10, 20, 30, 45, 60, 90, 120 min 八个时间点取样 10 mL, 其中馏分量 5 mL, 废液量 5 mL, 自动在线过滤。

1.4 五种溶出介质的配制以及对照品的配制

1.4.1 0.1 mol/L HCl 溶出介质的配制

取 9 mL 盐酸, 加水稀释至 1000 mL, 摇匀即得, 参考表 1。

表 1 盐酸溶液的配制

pH 值	1.0	1.2	1.3	1.4	1.5	1.6	1.7	1.8	1.9	2.0	2.1	2.2
盐酸 (mL)	9.00	7.65	6.05	4.79	3.73	2.92	2.34	1.84	1.46	1.17	0.92	0.70

1.4.2 pH 5.5、pH 6.0、pH 6.8、pH 7.2 溶出介质的配制

pH 5.5 溶出介质配制: 取 0.2 mol/L 磷酸二氢钾溶液 250 mL, 0.2 mol/L 氢氧化钠溶液 9 mL, 加水稀释至 1000 mL, 摇匀即得, 参考表 2。

pH 6.0 溶出介质配制: 取 0.2 mol/L 磷酸二氢钾溶液 250 mL, 0.2 mol/L 氢氧化钠溶液 28 mL, 加水稀释至 1000 mL, 摇匀即得, 参考表 2。

pH 6.8 溶出介质配制: 取 0.2 mol/L 磷酸二氢钾溶液 250 mL, 0.2 mol/L 氢氧化钠溶液 112 mL, 加水稀释至 1000 mL, 摇匀即得, 参考表 2。

pH 7.2 溶出介质配制：取 0.2 mol/L 磷酸二氢钾溶液 250 mL，0.2 mol/L 氢氧化钠溶液 173.5 mL，加水稀释至 1000 mL，摇匀即得，参考表 2。

表 2 磷酸盐缓冲液

pH 值	4.5	5.5	5.8	6.0	6.2	6.4	6.6
0.2 mol/L NaOH 溶液 (mL)	0	9.0	18.0	28.0	40.5	58.0	82.0
pH 值	6.8	7.0	7.2	7.4	7.6	7.8	8.0
0.2 mol/L NaOH 溶液 (mL)	112.0	145.5	173.5	195.5	212.0	222.5	230.5

1.4.3 对照品溶液的配制

取阿司匹林和水杨酸作为对照品，配制 0.5、1、2、5、10、20、50、100、200 mg/L 标准溶液。制作外标曲线。

2. 结果与讨论

2.1 阿司匹林液相色谱图

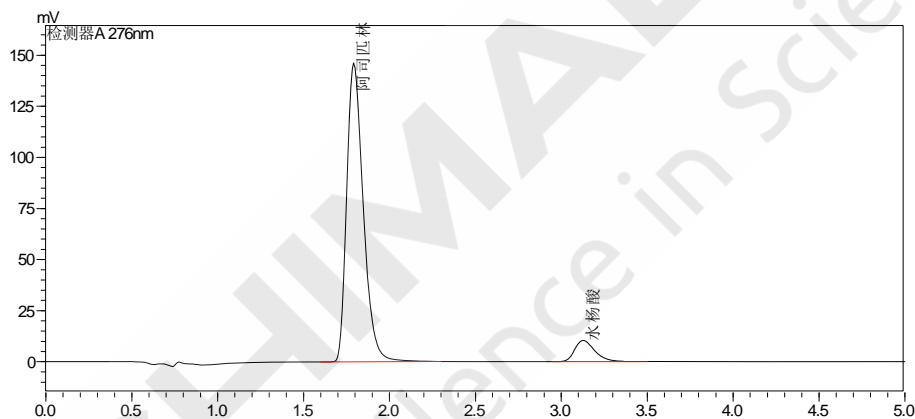


图1 阿司匹林肠溶片溶出度测定的液相色谱图 (pH 6.8, 120 min)

2.2 阿司匹林肠溶片溶出度测定结果

表 3 阿司匹林肠溶片原研药溶出度测定结果 (n=6)

时间 (min)	累积溶出量 (%)			
	pH 5.5	pH 6.0	pH 6.8	pH 7.2
5	-	-	-	-
10	-	-	-	0.48
20	-	-	4.61	39.76
30	-	-	33.85	85.44
45	-	-	74.12	99.59
60	-	0.18	93.31	100.59
90	-	0.84	100.79	101.24
120	-	2.45	100.78	100.85

表 4 阿司匹林肠溶片仿制药溶出度测定结果 (n=6)

时间 (min)	累积溶出量 (%)			
	pH 5.5	pH 6.0	pH 6.8	pH 7.2
5	-	-	0.17	0.27
10	-	-	1.53	15.45
20	-	0.10	41.60	87.02
30	-	0.12	86.16	98.02
45	-	0.20	99.16	98.73
60	-	0.25	99.74	100.56
90	-	0.32	99.91	100.24
120	0.24	0.44	100.01	100.88

酸中释放量:

阿司匹林肠溶片原研药与仿制药在 0.1 mol/L HCl 溶出介质中未见溶出, 释放量满足中国药典规定的小于阿司匹林标示量的 10%。并且在 pH 5.5 和 pH 6.0 磷酸盐缓冲液溶出介质中的溶出量也远小于 10%, 几乎不溶出。

缓冲液中释放量:

阿司匹林肠溶片原研药与仿制药在 pH 6.8 磷酸盐缓冲液溶出介质中溶出量分别为 74.12%和 99.16%, 释放量满足中国药典规定的大于阿司匹林标示量的 70%。

2.3 阿司匹林肠溶片溶出度曲线

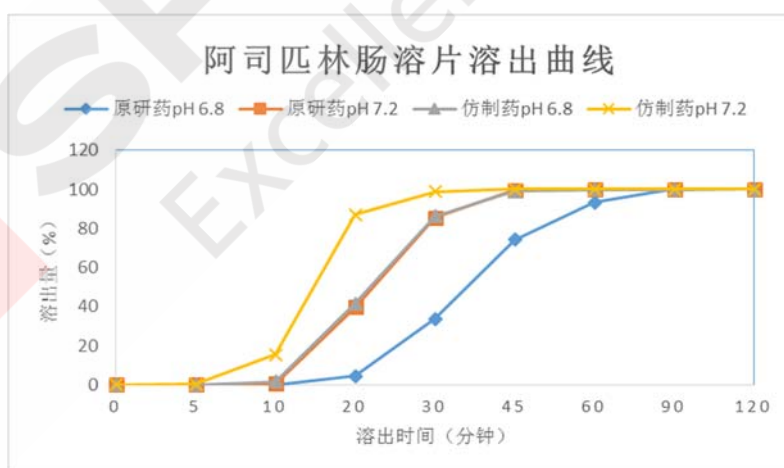


图2 阿司匹林肠溶片溶出度曲线图

溶出曲线的相似性 f_2 因子法评价:

pH 6.8 溶出曲线的 f_2 因子为 31, pH 7.2 溶出曲线的 f_2 因子为 38。

两条溶出曲线的相似性评价结果均为不相似 ($f_2 \geq 50$ 即为相似, $f_2 < 50$ 即为不相似)。

3 结论

本研究建立了使用岛津SNTR-8400AT和LC-20A高效液相色谱仪测定阿司匹林肠溶片体外溶出情况的实验方法。实验结果显示原研药与仿制药都能满足中国药典中对酸中释放量（小于标示量的10%）和缓冲液中释放量（大于标示量的70%）的限度要求，但是两条溶出曲线通过 f_2 相似因子评价，结果均为不相似，说明该国产仿制制剂和原研制剂相比仍旧存在一定差异。





本公司三条工厂获得 ISO 认证

JQA-0376

⊕ 岛津企业管理 (中国) 有限公司 / 岛津 (香港) 有限公司

<http://www.shimadzu.com.cn>

北京

北京市朝阳区朝外大街 16 号中国人寿大厦 14F
 邮政编码: 100020
 电话: (010) 8525-2310/2312
 传真: (010) 8525-2326/2329

上海

上海市淮海西路 570 号红坊 E 楼
 邮政编码: 200052
 电话: (021) 2201-3888
 传真: (021) 2201-3555

沈阳

辽宁省沈阳市青年大街167号北方国际传媒中心11层
 邮政编码: 110001
 电话: (024) 2383-6735
 传真: (024) 2383-6378

四川

成都市锦江区创意产业商务区三色路38号博瑞创意成都B座12层
 邮政编码: 610015
 电话: (028) 8619-8421/8422
 传真: (028) 8619-8420

武汉

武汉市汉口建设大道568号新世界国贸大厦1座41层4116室
 邮政编码: 430022
 电话: (027) 8555-7910
 传真: (027) 8555-7920

广州

广州市流花路109号之9达宝广场7楼
 邮政编码: 510010
 电话: (020) 8710-8603
 传真: (020) 8710-8698

西安

西安市南二环西段88号老三届世纪星大厦24层G座
 邮政编码: 710065
 电话: (029) 8838-6016
 传真: (029) 8838-6497

乌鲁木齐

乌鲁木齐市中山路339号中泉广场14层H座
 邮政编码: 830000
 电话: (0991) 230-6271/6272
 传真: (0991) 230-6273

昆明

昆明市青年路 432 号天恒大酒店 908 室
 邮政编码: 650021
 电话: (0871) 315-2987
 传真: (0871) 315-2991

南京

南京市中山南路 49 号商茂世纪广场 23 层 A1 座
 邮政编码: 210005
 电话: (025) 8689-0278
 传真: (025) 8689-0237

重庆

重庆市渝中区青年路 38 号重庆国贸中心 1702 室
 邮政编码: 400010
 电话: (023) 6380-6057/6058
 传真: (023) 6380-6551

深圳

深圳市福田区福华一路98号卓越大厦15楼1号
 邮政编码: 518040
 电话: (0755) 8340-2852
 传真: (0755) 8389-3100

河南

郑州市郑东新区金水东路21号永和广场A区14层1405、1406室
 邮政编码: 450046
 电话: (0371) 8663-2981/2983
 传真: (0371) 8663-2982

香港

Suite 1028, Ocean Centre, Harbour City.
 Tsim Sha tsui, Kowloon, Hong-Kong
 电话: (00852) 2375-4979
 传真: (00852) 2199-7438

用户服务热线电话: 800-8100439
 400-6500439

本产品样本所宣传的内容, 以本版本为准
 样本中的试验数据除注明外为本公司的试验数据

日本总公司工厂已通过ISO质量·环境管理体系的认证

注: 此样本所有信息仅供参考, 如有变动恕不另行通知