

附件 2

普通口服固体制剂溶出曲线测定与比较 指导原则

本指导原则适用于仿制药质量一致性评价中普通口服固体制剂溶出曲线测定方法的建立和溶出曲线相似性的比较。

一、背景

固体制剂口服给药后，药物的吸收取决于药物从制剂中的溶出或释放、药物在生理条件下的溶解以及在胃肠道的渗透等，因此，药物的体内溶出和溶解对吸收具有重要影响。

体外溶出试验常用于指导药物制剂的研发、评价制剂批内批间质量的一致性、评价药品处方工艺变更前后质量和疗效的一致性。

普通口服固体制剂，可采用比较仿制制剂与参比制剂体外多条溶出曲线相似性的方法，评价仿制制剂的质量。溶出曲线的相似并不意味着两者一定具有生物等效，但该法可降低两者出现临床疗效差异的风险。

二、溶出试验方法的建立

溶出试验方法应能客观反映制剂特点、具有适当的灵敏度和区分力。可参考有关文献，了解药物的溶解性、渗透性、pKa 常

数等理化性质，考察溶出装置、介质、搅拌速率和取样间隔期等试验条件，确定适宜的试验方法。

（一）溶出仪

溶出仪需满足相关的技术要求，应能够通过机械验证及性能验证试验。必要时，可对溶出仪进行适当改装，但需充分评价其必要性和可行性。

溶出试验推荐使用桨法、篮法，一般桨法选择 50—75 转/分钟，篮法选择 50—100 转/分钟。在溶出试验方法建立的过程中，转速的选择推荐由低到高。若转速超出上述规定应提供充分说明。

（二）溶出介质

溶出介质的研究应根据药物的性质，充分考虑药物在体内的环境，选择多种溶出介质进行，必要时可考虑加入适量表面活性剂、酶等添加物。

1. 介质的选择

应考察药物在不同 pH 值溶出介质中的溶解度，推荐绘制药物的 pH-溶解度曲线。

在确定药物主成分稳定性满足测定方法要求的前提下，推荐选择不少于 3 种 pH 值的溶出介质进行溶出曲线考察，如选择 pH 值 1.2、4.5 和 6.8 的溶出介质。对于溶解度受 pH 值影响大的药

物，可能需在更多种 pH 值的溶出介质中进行考察。推荐使用的各种 pH 值溶出介质的制备方法见附件。

当采用 pH7.5 以上溶出介质进行试验时，应提供充分的依据。水可作为溶出介质，但使用时应考察其 pH 值和表面张力等因素对药物及辅料的影响。

2. 介质体积

推荐选择 500ml、900ml 或 1000ml。

(三) 溶出曲线的测定

1. 溶出曲线测定时间点的选择

取样时间点可为 5 和/或 10、15 和/或 20、30、45、60、90、120 分钟，此后每隔 1 小时进行测定。

2. 溶出曲线考察截止时间点的选择

以下任何一个条件均可作为考察截止时间点选择的依据。

(1) 连续两点溶出量均达 85%以上，且差值在 5%以内。

一般在酸性溶出介质 (pH1.0—3.0) 中考察时间不超过 2 小时。

(2) 在其他各 pH 值溶出介质中考察时间不超过 6 小时。

(四) 溶出条件的优化

在截止时间内，药物在所有溶出介质中平均溶出量均达不到 85%时，可优化溶出条件，直至出现一种溶出介质达到 85%以上。优化顺序为提高转速，加入适量的表面活性剂、酶等添加物。

表面活性剂浓度推荐在 0.01%—1.0%(W/V) 范围内依次递增, 特殊品种可适度增加浓度。某些特殊药品的溶出介质可使用人工胃液和人工肠液。

(五) 溶出方法的验证

方法建立后应进行必要的验证, 如: 准确度、精密度、专属性、线性、范围和耐用性等。

三、溶出曲线相似性的比较

溶出曲线相似性的比较, 多采用非模型依赖法中的相似因子 (f_2) 法。该法溶出曲线相似性的比较是将受试样品的平均溶出量与参比样品的平均溶出量进行比较。平均溶出量应为 12 片 (粒) 的均值。

计算公式:

$$f_2 = 50 \cdot \lg\{[1 + (1/n)\sum_{t=1}^n (R_t - T_t)^2]^{-0.5} \cdot 100\}$$

R_t 为 t 时间参比样品平均溶出量;

T_t 为 t 时间受试样品平均溶出量;

n 为取样时间点的个数。

(一) 采用相似因子 (f_2) 法比较溶出曲线相似性的要求

相似因子 (f_2) 法最适合采用 3—4 个或更多取样点且应满足下列条件:

1. 应在完全相同的条件下对受试样品和参比样品的溶出曲线进行测定。

2. 两条溶出曲线的取样点应相同。时间点的选取应尽可能以溶出量等分为原则，并兼顾整数时间点，且溶出量超过 85%的时间点不超过 1 个。

3. 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%。

(二) 溶出曲线相似性判定标准

1. 采用相似因子 (f_2) 法比较溶出曲线相似性时，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，可认为溶出曲线相似。

2. 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。

四、其他

(一) 溶出曲线相似性的比较应采用同剂型、同规格的制剂。

(二) 当溶出曲线不能采用相似因子 (f_2) 法比较时，可采用其他适宜的比较法，但在使用时应给予充分论证。

附：溶出介质制备方法

附

溶出介质制备方法

一、盐酸溶液

取表 1 中规定量的盐酸，用水稀释至 1000ml，摇匀，即得。

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

二、醋酸盐缓冲液

取表 2 中规定物质的取样量，用水溶解并稀释至 1000ml，摇匀，即得。

表 2 醋酸盐缓冲溶液的配制

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
2mol/L 醋酸溶液取样量(ml)	22.6	20.5	14.0	3.0	2.1

2mol/L 醋酸溶液：取冰醋酸 120.0g（114ml）用水稀释至 1000ml，摇匀，即得。

三、磷酸盐缓冲液

取 0.2mol/L 磷酸二氢钾溶液 250ml 与表 3 中规定量的 0.2mol/L 氢氧化钠溶液混合，用水稀释至 1000ml，摇匀，即得。

表 3 磷酸盐缓冲液

pH 值	4.5	5.5	5.8	6.0	6.2	6.4	6.6
0.2mol/L 氢氧化钠溶液 (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
0.2mol/L 氢氧化钠溶液 (ml)	112.0	145.5	173.5	195.5	212.0	222.5	230.5

0.2mol/L 磷酸二氢钾溶液：取磷酸二氢钾 27.22g，加水溶解并稀释至 1000ml。

0.2mol/L 氢氧化钠溶液：取氢氧化钠 8.00g，加水溶解并稀释至 1000ml。

以上为推荐采用的溶出介质配制方法，如有必要，研究者也可根据具体情况采用其他的溶出介质以及相应的配制方法。