

0931 溶出度与释放度测定法

溶出度系指活性药物从片剂、胶囊剂或颗粒剂等普通制剂在规定条件下溶出的速率和程度，在缓释制剂、控释制剂、肠溶制剂及透皮贴剂等制剂中也称释放度。

仪器装置

第一法(篮法)

(1)转篮 分篮体与篮轴两部分，均为不锈钢或其他惰性材料制成，其形状尺寸如图 1 所示。篮体 A 由方孔筛网(丝径为 $0.28\text{mm} \pm 0.03\text{mm}$ ，网孔为 $0.40\text{mm} \pm 0.04\text{mm}$)制成，呈圆柱形，转篮内径为 $20.2\text{mm} \pm 1.0\text{mm}$ ，上下两端都有封边。篮轴 B 的直径为 $9.75\text{mm} \pm 0.35\text{mm}$ ，轴的末端连一圆盘，作为转篮的盖；盖上一通气孔(孔径为 $2.0\text{mm} \pm 0.5\text{mm}$)；盖边系两层，上层直径与转篮外径相同，下层直径与转篮内径相同；盖上的 3 个弹簧片与中心呈 120° 角。

(2)溶出杯 一般由硬质玻璃或其他惰性材料制成的底部为半球形的 1000ml 杯状容器，内径为 $102\text{mm} \pm 4\text{mm}$ (圆柱部分内径最大值和内径最小值之差不得大于 0.5mm)，高为 $185\text{mm} \pm 25\text{mm}$ ；溶出杯配有适宜的盖子，盖上有适当的孔，中心孔为篮轴的位置，其他孔供取样或测量温度用。溶出杯置恒温水浴或其他适当的加热装置中。

(3)篮轴与电动机相连，由速度调节装置控制电动机的转速，使篮轴的转速在各品种项下规定转速的 $\pm 4\%$ 范围之内。运转时整套装置应保持平稳，均不能产生明显的晃动或振动(包括装置所处的环境)。转篮旋转时，篮轴与溶出杯的垂直轴在任一点的偏离均不得大于 2mm ，转篮下缘的摆动幅度不得偏离轴心 1.0mm 。

(4)仪器一般配有 6 套以上测定装置。

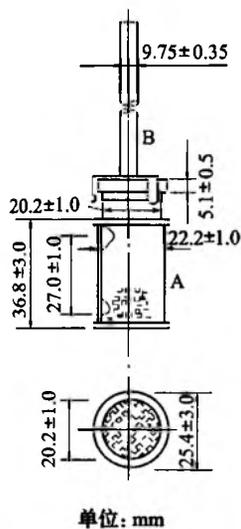


图 1 转篮装置

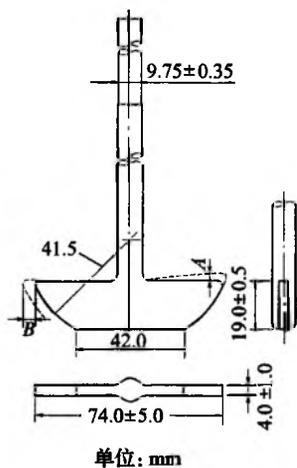


图 2 搅拌桨装置

第二法(桨法)

除将转篮换成搅拌桨外，其他装置和要求与第一法相

同。搅拌桨的下端及桨叶部分可涂适当的惰性材料(如聚四氟乙烯)，其形状尺寸如图 2 所示。桨杆对称度(即桨轴左侧距桨叶左边缘距离与桨轴右侧距桨叶右边缘距离之差)不得超过 0.5mm ，桨轴和桨叶垂直度 $90^\circ \pm 0.2^\circ$ ；桨杆旋转时，桨轴与溶出杯的垂直轴在任一点的偏差均不得大于 2mm ；搅拌桨旋转时 A、B 两点的摆动幅度不得超过 0.5mm 。

第三法(小杯法)

(1)搅拌桨 形状尺寸如图 3 所示。桨杆上部直径为 $9.75\text{mm} \pm 0.35\text{mm}$ ，桨杆下部直径为 $6.0\text{mm} \pm 0.2\text{mm}$ ；桨杆对称度(即桨轴左侧距桨叶左边缘距离与桨轴右侧距桨叶右边缘距离之差)不得超过 0.5mm ，桨轴和桨叶垂直度 $90^\circ \pm 0.2^\circ$ ；桨杆旋转时，桨轴与溶出杯的垂直轴在任一点的偏差均不得大于 2mm ；搅拌桨旋转时，A、B 两点的摆动幅度不得超过 0.5mm 。

(2)溶出杯 一般由硬质玻璃或其他惰性材料制成的底部为半球形的 250ml 杯状容器，其形状尺寸如图 4 所示。内径为 $62\text{mm} \pm 3\text{mm}$ (圆柱部分内径最大值和内径最小值之差不得大于 0.5mm)，高为 $126\text{mm} \pm 6\text{mm}$ ，其他要求同第一法(2)。

(3)桨杆与电动机相连，转速应在各品种项下规定转速的 $\pm 4\%$ 范围之内。其他要求同第二法。

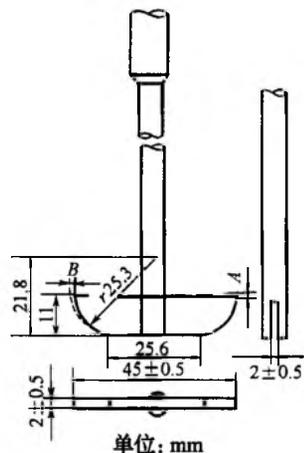


图 3 小杯法搅拌桨装置

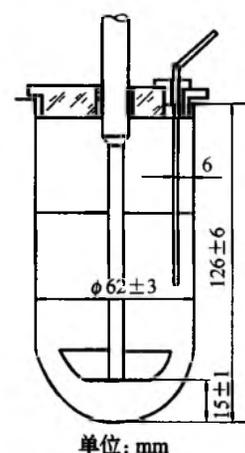


图 4 小杯法溶出杯装置

第四法(桨碟法)

方法 1 搅拌桨、溶出杯按第二法，溶出杯中放入用于放置贴片的不锈钢网碟(图 5)。网碟装置见图 6。

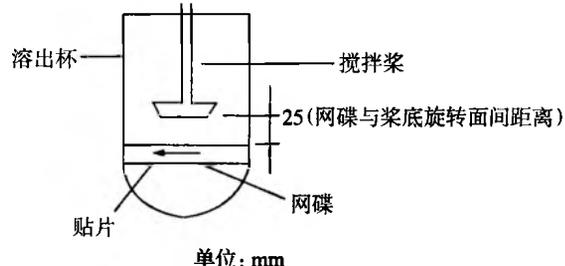


图 5 桨碟法方法 1 装置

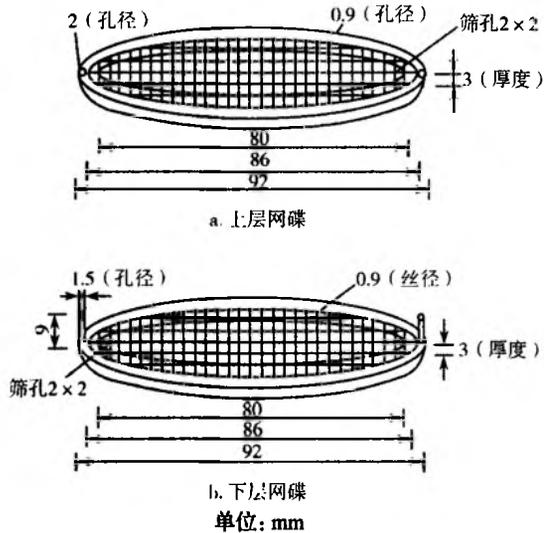


图 6 浆碟法方法 1 网碟装置

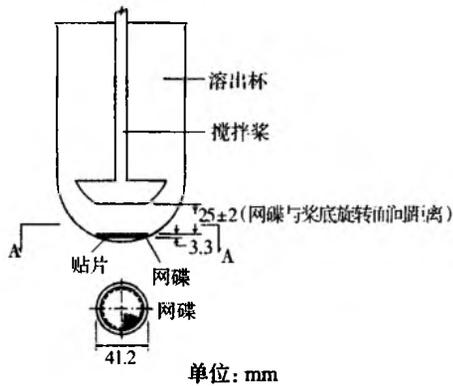


图 7 浆碟法方法 2 装置

方法 2 除将方法 1 的网碟换成图 7 所示的网碟外，其他装置和要求与方法 1 相同。

第五法(转筒法)

溶出杯按第二法，但搅拌桨另用不锈钢转筒装置替代。组成搅拌装置的杆和转筒均由不锈钢制成，其规格尺寸见图 8。

测定法

第一法和第二法

普通制剂 测定前，应对仪器装置进行必要的调试，使转篮或桨叶底部距溶出杯的内底部 $25\text{mm} \pm 2\text{mm}$ 。分别量取溶出介质置各溶出杯内，实际量取的体积与规定体积的偏差应在 $\pm 1\%$ 范围之内，待溶出介质温度恒定在 $37^\circ\text{C} \pm 0.5^\circ\text{C}$ 后，取供试品 6 片(粒、袋)，如为第一法，分别投入 6 个干燥的转篮内，将转篮降入溶出杯中；如为第二法，分别投入 6 个溶出杯内(当品种项下规定需要使用沉降篮时，可将胶囊剂先装入规定的沉降篮内；品种项下未规定使用沉降篮时，如胶囊剂浮于液面，可用一小段耐腐蚀的细金属丝轻绕于胶囊外壳。沉降篮的形状尺寸如图 9 所示)。注意避免供

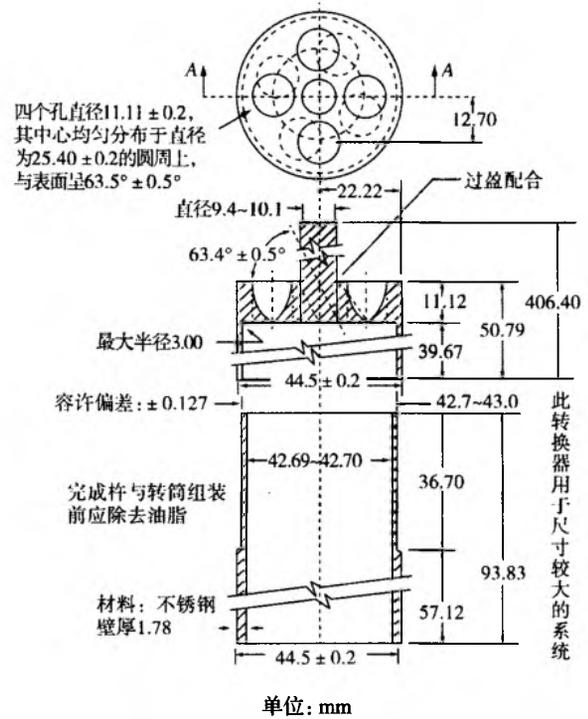


图 8 转筒法搅拌装置

试品表面产生气泡，立即按各品种项下规定的转速启动仪器，计时；至规定的取样时间(实际取样时间与规定时间的差异不得过 $\pm 2\%$)，吸取溶出液适量(取样位置应在转篮或桨叶顶端至液面的中点，距溶出杯内壁 10mm 处；需多次取样时，所量取溶出介质的体积之和应在溶出介质的 1% 之内，如超过总体积的 1% 时，应及时补充相同体积的温度为 $37^\circ\text{C} \pm 0.5^\circ\text{C}$ 的溶出介质，或在计算时加以校正)，立即用适当的微孔滤膜滤过，自取样至滤过应在 30 秒内完成。取澄清滤液，照该品种项下规定的方法测定，计算每片(粒、袋)的溶出量。

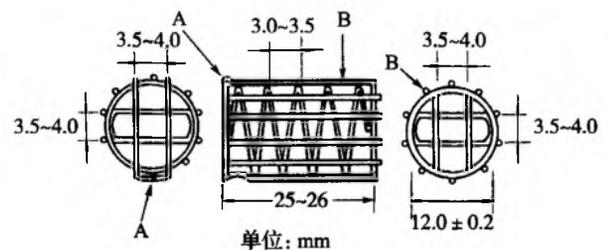


图 9 沉降篮装置
A. 耐酸金属卡
B. 耐酸金属支架

缓释制剂或控释制剂 照普通制剂方法操作，但至少采用三个取样时间点，在规定取样时间点，吸取溶液适量，及时补充相同体积的温度为 $37^\circ\text{C} \pm 0.5^\circ\text{C}$ 的溶出介质，滤过，自取样至滤过应在 30 秒内完成。照各品种项下规定的方法测定，计算每片(粒)的溶出量。

肠溶制剂 按方法 1 或方法 2 操作。

方法 1 酸中溶出量 除另有规定外，分别量取 0.1mol/L 盐酸溶液 750ml 置各溶出杯内，实际量取的体积

与规定体积的偏差应在±1%范围之内,待溶出介质温度恒定在 $37^{\circ}\text{C}\pm 0.5^{\circ}\text{C}$,取供试品6片(粒)分别投入转篮或溶出杯中(当品种项下规定需要使用沉降篮时,可将胶囊剂先装入规定的沉降篮内;品种项下未规定使用沉降篮时,如胶囊剂浮于液面,可用一小段耐腐蚀的细金属丝轻绕于胶囊外壳),注意避免供试品表面产生气泡,立即按各品种项下规定的转速启动仪器,2小时后在规定取样点吸取溶出液适量,滤过,自取样至滤过应在30秒钟内完成。按各品种项下规定的方法测定,计算每片(粒)的酸中溶出量。

其他操作同第一法和第二法项下普通制剂。

缓冲液中溶出量 上述酸液中加入温度为 $37^{\circ}\text{C}\pm 0.5^{\circ}\text{C}$ 的0.2mol/L磷酸钠溶液250ml(必要时用2mol/L盐酸溶液或2mol/L氢氧化钠溶液调节pH值至6.8),继续运转45分钟,或按各品种项下规定的时间,在规定取样点吸取溶出液适量,滤过,自取样至滤过应在30秒钟内完成。按各品种项下规定的方法测定,计算每片(粒)的缓冲液中溶出量。

方法2 酸中溶出量 除另有规定外,量取0.1mol/L盐酸溶液900ml,注入每个溶出杯中,照方法1酸中溶出量项下进行测定。

缓冲液中溶出量 弃去上述各溶出杯中酸液,立即加入温度为 $37^{\circ}\text{C}\pm 0.5^{\circ}\text{C}$ 的磷酸盐缓冲液(pH6.8)(取0.1mol/L盐酸溶液和0.2mol/L磷酸钠溶液,按3:1混合均匀,必要时用2mol/L盐酸溶液或2mol/L氢氧化钠溶液调节pH值至6.8)900ml,或将每片(粒)转移入另一盛有温度为 $37^{\circ}\text{C}\pm 0.5^{\circ}\text{C}$ 的磷酸盐缓冲液(pH6.8)900ml的溶出杯中,照方法1缓冲液中溶出量项下进行测定。

第三法

普通制剂 测定前,应对仪器装置进行必要的调试,使桨叶底部距溶出杯的内底部 $15\text{mm}\pm 2\text{mm}$ 。分别量取溶出介质各溶出杯内,介质的体积150~250ml,实际量取的体积与规定体积的偏差应在±1%范围之内(当品种项下规定需要使用沉降装置时,可将胶囊剂先装入规定的沉降装置内;品种项下未规定使用沉降装置时,如胶囊剂浮于液面,可用一小段耐腐蚀的细金属丝轻绕于胶囊外壳)。以下操作同第二法。取样位置应在桨叶顶端至液面的中点,距溶出杯内壁6mm处。

缓释制剂或控释制剂 照第三法普通制剂方法操作,其余要求同第一法和第二法项下缓释制剂或控释制剂。

第四法

透皮贴剂 分别量取溶出介质各溶出杯内,实际量取的体积与规定体积的偏差应在±1%范围之内,待溶出介质

预温至 $32^{\circ}\text{C}\pm 0.5^{\circ}\text{C}$;将透皮贴剂固定于两层碟片之间(方法1)或网碟上(方法2),溶出面朝上,尽可能使其保持平整。再将网碟水平放置于溶出杯下部,并使网碟与桨底旋转面平行,两者相距 $25\text{mm}\pm 2\text{mm}$,按品种正文规定的转速启动装置。在规定取样时间点,吸取溶出液适量,及时补充相同体积的温度为 $32^{\circ}\text{C}\pm 0.5^{\circ}\text{C}$ 的溶出介质。

其他操作同第一法和第二法项下缓释制剂或控释制剂。

第五法

透皮贴剂 分别量取溶出介质各溶出杯内,实际量取的体积与规定体积的偏差应在±1%范围之内,待溶出介质预温至 $32^{\circ}\text{C}\pm 0.5^{\circ}\text{C}$;除另有规定外,按下述进行准备,除去贴剂的保护套,将有黏性的一面置于一铜箔^①上,铜箔的边比贴剂的边至少大1cm。将贴剂的铜箔覆盖面朝下放置于干净的表面,涂布适宜的胶黏剂于多余的铜箔边。如需要,可将胶黏剂涂布于贴剂背面。干燥1分钟,仔细将贴剂涂胶黏剂的面安装于转筒外部,使贴剂的长轴通过转筒的圆心。挤压铜箔面除去引入的气泡。将转筒安装在仪器中,试验过程中保持转筒底部距溶出杯内底部 $25\text{mm}\pm 2\text{mm}$,立即按品种正文规定的转速启动仪器。在规定取样时间点,吸取溶出液适量,及时补充相同体积的温度为 $32^{\circ}\text{C}\pm 0.5^{\circ}\text{C}$ 的溶出介质。同法测定其他透皮贴剂。

其他操作同第一法和第二法项下缓释制剂或控释制剂。

以上五种测定法中,当采用原位光纤实时测定时,辅料的干扰应可以忽略,或可以通过设定参比波长等方法消除;原位光纤实时测定主要适用于溶出曲线和缓释制剂溶出度的测定。

结果判定

普通制剂 符合下述条件之一者,可判为符合规定:

(1)6片(粒、袋)中,每片(粒、袋)的溶出量按标示量计算,均不低于规定限度(Q);

(2)6片(粒、袋)中,如有1~2片(粒、袋)低于Q,但不低于 $Q-10\%$,且其平均溶出量不低于Q;

(3)6片(粒、袋)中,有1~2片(粒、袋)低于Q,其中仅有1片(粒、袋)低于 $Q-10\%$,但不低于 $Q-20\%$,且其平均溶出量不低于Q时,应另取6片(粒、袋)复试;初、复试的12片(粒、袋)中有1~3片(粒、袋)低于Q,其中仅有1片(粒、袋)低于 $Q-10\%$,但不低于 $Q-20\%$,且其平均溶出量不低于Q。

以上结果判断中所示的10%、20%是指相对于标示量的百分率(%)。

缓释制剂或控释制剂 除另有规定外,符合下述条件之一者,可判为符合规定:

(1)6片(粒)中,每片(粒)在每个时间点测得的溶出量按标示量计算,均未超出规定范围;

① $11\mu\text{m}\pm 0.5\mu\text{m}$ 厚惰性多孔纤维素膜

(2) 6 片(粒)中, 在每个时间点测得的溶出量, 如有 1~2 片(粒)超出规定范围, 但未超出规定范围的 10%, 且在每个时间点测得的平均溶出量未超出规定范围;

(3) 6 片(粒)中, 在每个时间点测得的溶出量, 如有 1~2 片(粒)超出规定范围, 其中仅有 1 片(粒)超出规定范围的 10%, 但未超出规定范围的 20%, 且其平均溶出量未超出规定范围, 应另取 6 片(粒)复试; 初、复试的 12 片(粒)中, 在每个时间点测得的溶出量, 如有 1~3 片(粒)超出规定范围, 其中仅有 1 片(粒)超出规定范围的 10%, 但未超出规定范围的 20%, 且其平均溶出量未超出规定范围。

以上结果判断中所示超出规定范围的 10%、20%是指相对于标示量的百分率(%), 其中超出规定范围 10%是指: 每个时间点测得的溶出量不低于低限的-10%, 或不超过高限的+10%; 每个时间点测得的溶出量应包括最终时间测得的溶出量。

肠溶制剂 除另有规定外, 符合下述条件之一者, 可判为符合规定:

酸中溶出量 (1) 6 片(粒)中, 每片(粒)的溶出量均不大于标示量的 10%;

(2) 6 片(粒)中, 有 1~2 片(粒)大于 10%, 但其平均溶出量不大于 10%。

缓冲液中溶出量 (1) 6 片(粒)中, 每片(粒)的溶出量按标示量计算均不低于规定限度(Q); 除另有规定外, Q 应为标示量的 70%;

(2) 6 片(粒)中仅有 1~2 片(粒)低于 Q, 但不低于 Q-10%, 且其平均溶出量不低于 Q;

(3) 6 片(粒)中如有 1~2 片(粒)低于 Q, 其中仅有 1 片(粒)低于 Q-10%, 但不低于 Q-20%, 且其平均溶出量不低于 Q 时, 应另取 6 片(粒)复试; 初、复试的 12 片(粒)中有 1~3 片(粒)低于 Q, 其中仅有 1 片(粒)低于 Q-10%, 但不低于 Q-20%, 且其平均溶出量不低于 Q。

以上结果判断中所示的 10%、20%是指相对于标示量的百分率(%).

透皮贴剂 除另有规定外, 同缓释制剂或控释制剂。

【溶出条件和注意事项】

(1) 溶出度仪的适用性及性能确认试验 除仪器的各项机械性能应符合上述规定外, 还应用溶出度标准片对仪器进行性能确认试验, 按照标准片的说明书操作, 试验结果应符合标准片的规定。

(2) 溶出介质 应使用各品种项下规定的溶出介质, 除另有规定外, 室温下体积为 900ml, 并应新鲜配制和经脱气处理; 如果溶出介质为缓冲液, 当需要调节 pH 值时, 一般调节 pH 值至规定 pH 值±0.05 之内。

(3) 取样时间 应按照品种各论中规定的取样时间取样, 自 6 杯中完成取样的时间应在 1 分钟内。

(4) 除另有规定外, 颗粒剂或干混悬剂的投样应在溶出介质表面分散投样, 避免集中投样。

(5) 如胶囊壳对分析有干扰, 应取不少于 6 粒胶囊, 除尽内容物后, 置一个溶出杯内, 按该品种项下规定的分析方法测定空胶囊的平均值, 作必要的校正。如校正值大于标示量的 25%, 试验无效。如校正值不大于标示量的 2%, 可忽略不计。

0941 含量均匀度检查法

本法用于检查单剂量的固体、半固体和非均相液体制剂含量符合标示量的程度。

除另有规定外, 片剂、硬胶囊剂、颗粒剂或散剂等, 每一个单剂标示量小于 25mg 或主药含量小于每一个单剂重量 25% 者; 药物间或药物与辅料间采用混粉工艺制成的注射用无菌粉末; 内充非均相溶液的软胶囊; 单剂量包装的口服混悬液、透皮贴剂和栓剂等品种项下规定含量均匀度应符合要求的制剂, 均应检查含量均匀度。复方制剂仅检查符合上述条件的组分, 多种维生素或微量元素一般不检查含量均匀度。

凡检查含量均匀度的制剂, 一般不再检查重(装)量差异; 当全部主成分均进行含量均匀度检查时, 复方制剂一般亦不再检查重(装)量差异。

除另有规定外, 取供试品 10 个, 照各品种项下规定的方法, 分别测定每一个单剂以标示量为 100 的相对含量 x_i ,

求其均值 \bar{X} 和标准差 $S = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{X})^2}{n-1}}$ 以及标示量与

均值之差的绝对值 $A (A = |100 - \bar{X}|)$ 。

若 $A + 2.2S \leq L$, 则供试品的含量均匀度符合规定;

若 $A + S > L$, 则不符合规定;

若 $A + 2.2S > L$, 且 $A + S \leq L$, 则应另取供试品 20 个复试。

根据初、复试结果, 计算 30 个单剂的均值 \bar{X} 、标准差 S 和标示量与均值之差的绝对值 A 。再按下述公式计算并判定。

当 $A \leq 0.25L$ 时, 若 $A^2 + S^2 \leq 0.25L^2$, 则供试品的含量均匀度符合规定; 若 $A^2 + S^2 > 0.25L^2$ 则不符合规定。

当 $A > 0.25L$ 时, 若 $A + 1.7S \leq L$, 则供试品的含量均匀度符合规定; 若 $A + 1.7S > L$, 则不符合规定。

上述公式中 L 为规定值。除另有规定外, $L = 15.0$; 单剂量包装的口服混悬液、内充非均相溶液的软胶囊、胶囊型或泡囊型粉雾剂、单剂量包装的眼用、耳用、鼻用混悬剂、固体或半固体制剂 $L = 20.0$; 透皮贴剂、栓剂 $L = 25.0$ 。

如该品种项下规定含量均匀度的限度为±20%或其他数值时, $L = 20.0$ 或其他相应的数值。

当各品种正文项下含量限度规定的上下限的平均值 (T) 大于 100.0(%) 时, 若 $\bar{X} < 100.0$, 则 $A = 100 - \bar{X}$; 若 $100.0 \leq \bar{X} \leq T$, 则 $A = 0$; 若 $\bar{X} > T$, 则 $A = \bar{X} - T$ 。同上法计算, 判定结果, 即得。当 $T < 100.0(%)$ 时, 应在各品