

## 附件 1: 固有溶出测定指导原则草案公示稿 (第二次)

### 固有溶出测定法指导原则

本法用于测定固体纯固体物质压片的固有溶出速率。

固有溶出速率系指纯固体物质的压片在恒定表面积条件下的溶出速率，用单位时间单位面积溶出物质的量来表示，常用单位为毫克每分钟每平方米 ( $\text{mg}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{cm}^{-2}$ )。

所有固态的特性都会影响纯物质的固有溶出速率，这些特性如结晶性、多晶型、粒径和比表面积等。此外，它还会受到一些外部因素（实验条件）的影响，如溶出介质的流体力学、温度、黏度、pH、缓冲能力和离子强度。

固体物质的固有溶出速率的测定还涉及到压片。在试验前应确定合适的粉末压片参数。

固有溶出速率是通过将具有恒定面积的压片置于合适的溶出介质中，同时维持恒定的转速、温度、离子强度和 pH 来测定的。

#### 仪器装置

##### 第一法（转盘法）

除将篮轴-转篮组件换成模具-转轴组件外，其他装置和要求与溶出度与释放度测定法（通则 0931 第一法）相同。转盘法压片装置由硬质钢制成的冲头和模具组成。模具底部有 3 个螺纹孔，用于连接抛光钢材制成的托底平板，使得压制片形成镜面状光滑表面。模具内含空腔（直径约为 0.2~1.0cm），用于盛装已称重的待测样品。装样后，将冲头插入模具空腔内，压片。冲头上端有圆孔，方便在试验后插入圆棒从模具中取出冲头。最终可于模具底部制得一定表面积的单面压制片。模具顶部有螺纹，用于与转轴连接。转盘法压片装置及模具-转轴组件在溶出杯中的示意图见图 1。

##### 第二法（定盘法）

溶出装置除溶出杯和定盘法测定装置外，其他装置和要求与溶出度与释放度测定法（通则 0931 第二法）相同。定盘法压片装置由硬质钢制成的冲头和模具组成。模具底部有 3 个螺纹孔，可与硬质钢制成的托底平板连接。将

待测样品置于模具空腔内（直径约为0.2~1.0cm），插入冲头，压片。定盘法压片装置及定盘装置在溶出杯中的示意图见图2。

## 测定法

### 第一法

将托底平板连接至转盘法模具下部，并用3个螺钉固定。取供试品适量，精密称定，置模具空腔中。插入冲头，置台式液压机或其他适宜的压片装置中，用液压机在适当的压力下压制适宜的时间，以保证形成最小孔隙的稳定的压片，且表面应保持光滑平整。取下托底平板，将模具及冲头一起连接到转轴上，旋紧。用压缩空气或氮气吹去模具表面的粉末。

将模具-转轴组件插入溶出仪卡口中，固定。调节桨杆高度，使模具底部的压片表面距杯底至合适的距离，装置应避免晃动。溶出介质通常为水溶液。必要时，应在整个实验过程保持漏槽条件。但是，受限于压片的表面积，为了获得可检测的浓度有必要采用体积相对小的溶出介质。溶出介质宜预先脱气处理。待温度升至37℃时，将模具-转轴组件浸入溶出介质中，并降至预设的高度（不小于1cm），立即按设定的转速启动仪器，计时。转速的选择应能保证至少覆盖5个取样点，但过快的转速可能会在压片表面形成不同的剪切形式，产生非正常的结果。实验过程中，应避免压片及附近产生气泡，或压片发生崩解，从而导致溶出速率的改变。

在固定的时间间隔，采用适宜、准确的方法或原位检测的方法测定溶出量。

### 第二法

将托底平板连接至定盘法模具下部，并用3个螺钉固定。取供试品适量，精密称定，置模具空腔中，插入冲头，置台式液压机或其他适宜的压片装置中，用液压机在适当的压力下压制适宜的时间，以保证形成最小孔隙的稳定的压片。应尽可能的避免引起崩解。取下托底平板，在模具螺纹杆上加一垫片和聚丙烯盖帽，旋紧，组成定盘装置。用压缩空气或氮气吹去模具表面的粉末。溶出介质通常为水溶液。必要时，应在整个实验过程保持漏槽条件，但是，受限于压片的表面积，为了获得可检测的浓度有必要采用体积相对小的溶出介质。溶出介质宜预先脱气处理。待温度升至37℃时，将定盘装置放置

在特制的平底溶出杯底部，调节搅拌装置（如桨），使其底部距压片的表面至合适的距离（如 2.54cm）。立即按设定的转速启动仪器，计时。转速的选择应能保证至少覆盖 5 个取样点。实验过程中，应避免压片及附近产生气泡，或压片发生崩解，从而导致溶出速率的改变。

在固定的时间间隔，采用适宜、准确的方法或原位检测的方法测定溶出量。

### 数据分析与结果评估

如从溶出杯中取样测定，应对每个时间点的累积溶出量的数据进行校正，以补偿取样损失。取压片崩解前的合适的时间间隔，以压片累积溶出量对时间作图，并进行线性回归，直线的斜率即为溶出速率。溶出速率除以压片与溶出介质的接触面积之商，即为待测物的固有溶出速率，用毫克每分钟每平方厘米 ( $\text{mg}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{cm}^{-2}$ ) 表示。在报告固有溶出速率时，应一并报告精确的压片条件（压力、压片时长）和实验方法（溶出介质、介质的体积、搅拌速率、温度等）。

如累积溶出量对时间作图得到的曲线发生弯曲，则只有最初的线性部分可用于计算固有溶出速率。曲线向上弯曲（二阶导数为正值）通常是系统的问题，如压片有裂缝、分层或崩解。曲线向下弯曲（二阶导数为负值）通常可能是在压片表面发生了固体形态的转变，也可能是溶出介质饱和。

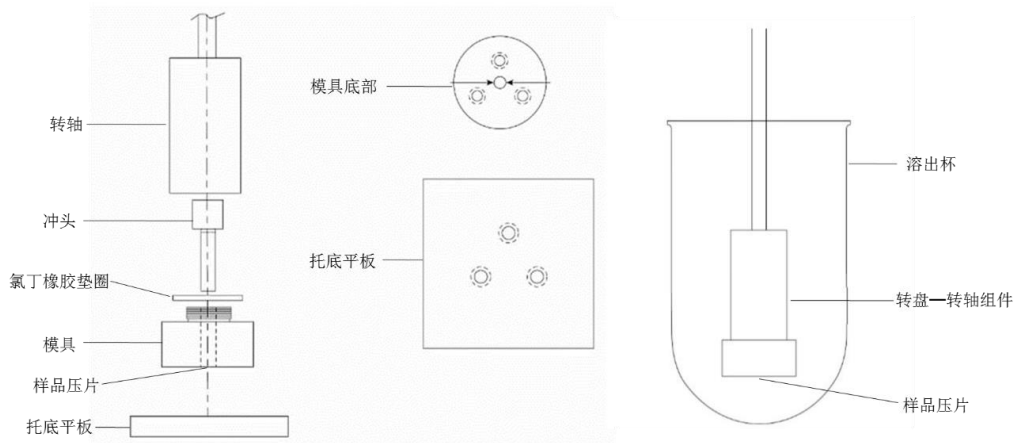


图 1 转盘法压片装置及模具-转轴组件在溶出杯中的示意图

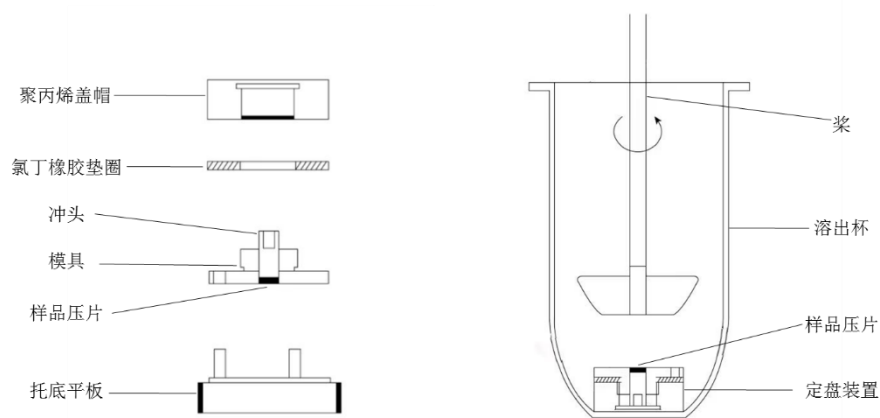


图2 定盘法压片装置及定盘装置在溶出杯中的示意图

公示稿

起草单位：上海市食品药品检验研究院

联系电话：021-50798189

复核单位：中国食品药品检定研究院、安徽省食品药品检验研究院

参与单位：陕西省食品药品监督检验研究院