溶出条件对富马酸贝达喹啉片溶出行为的影响

苏晓静[1,2]，颜建华[3]，潘　旻[1,2]，刘妍悦[1,2,4]，刘　育[1,2]*

（1. 中国医药工业研究总院有限公司上海医药工业研究院，化学制药新技术中心，上海 201203；2. 上海药物合成工艺过程工程技术研究中心，上海 201203；3. 国药集团国瑞药业有限公司，安徽淮南 232000；4. 中国药科大学工学院，江苏南京 211198）

摘要：建立了具有良好区分力的富马酸贝达喹啉（**1**）片体外溶出方法。通过考察 **1** 在不同 pH 介质中的平衡溶解度，证实了 **1** 的溶解度在生理 pH 范围内呈现 pH 依赖性。在此基础上，以溶出曲线差异因子（f_1）为评价指标，片剂的崩解性能为辅助指标，通过测定采用不同粒径 **1** 原料药制备的自研制剂在各溶出介质中的溶出曲线，筛选出最具区分力的溶出方法，即采用篮法，以 pH 1.0 盐酸为溶出介质，转速为 100 r/min，介质体积为 900 mL。建立并优化的溶出方法可有效区分不同质量属性的自研制剂，为该类仿制药的开发提供了有效参考。

关键词：富马酸贝达喹啉；片剂；区分力；溶出方法

中图分类号：R917　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1001-8255(2023)01-0124-07

DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2023.01.015

Effects of Dissolution Conditions on Dissolution Behavior of Bedaquiline Fumarate Tablets

SU Xiaojing[1,2], YAN Jianhua[3], PAN Min[1,2], LIU Yanyue[1,2,4], LIU Yu[1,2]*

(*1. Novel Technology Center of Pharmaceutical Chemistry, Shanghai Institute of Pharmaceutical Industry, China State Institute of Pharmaceutical Industry, Shanghai 201203; 2. Shanghai Engineering Research Center of Pharmaceutical Process, Shanghai 201203; 3. China National Medicines Guorui Pharmaceutical Co., Ltd., Huainan 232000; 4. College of Engineering, China Pharmaceutical University, Nanjing 211198*)

ABSTRACT: The dissolution method of bedaquiline fumarate (**1**) tablets with good discrimination was established. By investigating the equilibrium solubility of **1** in various pH media, it was confirmed that **1** possesses a pH-dependent solubility in the physiological pH range. On this basis, with difference factor (f_1) as the evaluation index, and the tablet disintegration property as the auxiliary index, the most discriminating dissolution method was selected by determining the dissolution curves of the self-developed preparations prepared with different particle sizes of **1** in each dissolution medium, that is, the basket method was adopted with pH 1.0 hydrochloric acid as the dissolution medium, the rotation speed was 100 r/min, and the medium volume was 900 mL. The established and optimized dissolution method can effectively distinguish the self-developed preparations with different quality attributes, which provides an effective reference for the development of this variety of generic drugs.

Key Words: bedaquiline fumarate; tablet; discrimination; dissolution method

结核病是一种慢性传染病，其致病菌为结核分枝杆菌。世界卫生组织于 2022 年发布的《全球结核病报告》显示，2021 年有 1 060 万人新患结核病，其中约 45 万人患耐多药结核病（multidrug-resistant tuberculosis，MDR-TB）[1]。富马酸贝达喹啉（bedaquiline fumarate，**1**）为结核分枝杆菌三磷酸腺苷（ATP）合成酶的抑制剂[2]，是治疗成人 MDR-TB 的有效药物，由美国 Janssen 公司于 2012 年 12 月以片剂的形式首次在美国上市，商品名为 Sirturo，为临床急需药物，目前国内尚无仿制药上市。

收稿日期：2022-08-16

作者简介：苏晓静（1994—），女，硕士研究生，专业方向：口服固体制剂。

通信作者：刘　育（1981—），男，研究员，从事创新药物及药物合成工艺研究。

E-mail：liuyu_tianjin@126.com

1 属于生物药剂学分类系统（BCS）Ⅱ类药物[3]，溶解度较差，在其口服吸收过程中药物的体内溶出是限速步骤。片剂的溶出试验是预测药物体内行为和考察自研制剂与参比制剂内在性质差异的简单、易行方法。在溶出试验中，区分力是溶出介质选择的关键指标[4—6]。

本研究在测定 **1** 在不同 pH 值、不同浓度十二烷基硫酸钠（SDS）介质中平衡溶解度的基础上，测定由不同粒径原料药制备的自研制剂 1 和自研制剂 2 在各介质中的溶出曲线，考察各溶出介质中 2 批自研制剂的溶出曲线差异和同批次片剂组内的 RSD 值以筛选出具有区分力的溶出介质，作为 **1** 片剂处方筛选时溶出度的评价条件。本研究可为获得质量安全、稳定可控、体外溶出与体内药动学行为均与参比制剂一致的 **1** 片剂研制提供参考。

1 仪器与试药

708+850DS 型溶出试验仪和 1260 型高效液相色谱仪（美国安捷伦科技有限公司）；PB-10 型 pH 计和 CPA225D 型分析天平（德国赛多利斯科学仪器有限公司）；ZYP10PLC 型旋转压片机（上海天凡药机制造厂）；YD-200A 型片剂硬度测试仪（上海铭翔药检仪器有限公司）；Winner 2000ZD 型激光粒度仪（济南微纳米颗粒技术有限公司）；FW100 型万能粉碎机（天津泰斯特仪器有限公司）；SPH-2008 型空气摇床（上海世平试验设备有限公司）；PSH-20 型三维混合机（北京锟捷玉诚机械设备有限公司）；HLSH2-6A 型湿法混合制粒机（中航工业北京航空制造工程研究所）。

1 原料药（含量 99.9 %，批号 190310）、**1** 对照品（含量 99.9 %，批号 CH200417）和 **1** 片（批号 20200610、20200611）均为中国医药工业研究总院有限公司上海医药工业研究院化学制药新技术中心自制；一水乳糖（批号 1038D7S）和交联羧甲纤维素钠（批号 101VBRV）（德国 DFE 公司）；玉米淀粉（山东聊城阿华制药股份有限公司，批号 20200415）；102 型微晶纤维素（上海昌为医药辅料技术公司，批号 5610256240）；E15 型羟丙甲纤维素（上海卡乐康包衣技术有限公司，批号 PDR504180）；硬脂酸镁（批号 190920）和二氧化硅（批号 190307）（安徽山河药用辅料股份有限公司）；SDS（分析纯，批号 20200610）和 Tween-20（化学纯，批号 20200426）（国药集团化学试剂有限公司）；乙腈和甲醇均为色谱纯，水为纯化水。

2 方法与结果

2.1 自研片剂的制备

选用与参比制剂（瑞典 Recipharm 公司，商品名 Sirturo）相同的辅料种类[7]，采用湿法制粒压片工艺制备 **1** 片剂，步骤如下。(1) 预处理：称量处方量辅料，分别过 250 μm（60 目）筛备用；原料药进行机械粉碎处理后称量备用。(2) 混合：将原料药与颗粒内加物料置混合机内混合均匀。(3) 湿法制粒：将混合均匀的原辅料加入湿法制粒机内，以相应浓度的 Tween-20 溶液作为制粒液进行制粒，过 830 μm（20 目）筛网进行湿整粒。(4) 干燥整粒：置 60 ℃烘箱中干燥 2 h，过 380 μm（40 目）筛网整粒。(5) 总混、压片：加入处方量的颗粒外加辅料总混，混合均匀后压片。所得片剂硬度为 120 ～ 130 N。

2.2 平衡溶解度的测定

2.2.1 色谱条件

色谱柱 Waters C_{18} 柱（4.6 mm×250 mm，5 μm）；流动相 乙腈和 0.1 %三氟乙酸溶液（体积比 60 ∶ 40）的混合液，等度洗脱；流速 1.0 mL/min，柱温 35 ℃，检测波长 225 nm，进样量 5 μL。

2.2.2 溶液配制

pH 1.0 ～ 7.8 缓冲液：参照《中华人民共和国药典》2020 年版（ChP 2020）四部通则 8004，配制 pH 1.0 ～ 7.8 的各缓冲液，即 pH 1.0、2.0 盐酸，pH 3.0、4.0、4.5 乙酸盐缓冲液和 pH 5.0、6.0、6.8、7.8 的磷酸盐缓冲液。

供试品溶液：取 **1** 原料药粉末适量，分别置上述 pH 1.0 ～ 7.8 缓冲液 10 mL 中，于 37 ℃避光振摇 24 h，经 0.45 μm 滤膜过滤，取续滤液作为供试品溶液。

标准品溶液：另取 **1** 对照品 12.1 mg，精密称定，置 10 mL 量瓶中，加入 50%乙腈超声溶解并定容，作为标准母液；取标准母液 1 mL 置 10 mL 量瓶中，用 50%乙腈定容，作为标准溶液。

2.2.3 平衡溶解度的测定及测定结果

取“**2.2.2**”项下供试品溶液和标准溶液，分别

按“**2.2.1**”项下色谱条件进样测定，按外标法以峰面积计算。结果显示，在本色谱条件下，**1** 质量浓度在 12.1 ～ 1 210 μg/mL 内与峰面积（*A*）线性关系良好。经方法学验证，精密度及回收率等试验结果均能满足测定要求。按式①计算平衡溶解度，结果如图 1 所示。可见，**1** 在不同 pH 缓冲液中的平衡溶解度数值差异较大，在 pH 2.0 和 3.0 缓冲液中的平衡溶解度较高，在其余 pH 缓冲液中平衡溶解度较低，即 **1** 的平衡溶解度在生理 pH 值范围内呈现 pH 依赖性。

$$\text{平衡溶解度}=\frac{m_r\times c_r}{A_r\times N}\times A_s\times 1\,000 \quad \text{式①}$$

式中，c_r 为对照品含量 /%；m_r 为对照品质量 /mg；A_r 为对照品峰面积；N 为对照品溶液稀释倍数；A_s 为供试品主峰峰面积。

前期试验结果显示，SDS 对 **1** 的增溶效果优于其他增溶剂，因此本研究选取 SDS 作为本品的增溶剂。此外，由以上结果可知，SDS 对 **1** 的增溶作用需要针对 pH 值不同的情况分别进行讨论，由于口服固体制剂应重点研究药物在胃、小肠中的溶出情况，因此本研究选取 pH 1.0、4.5、6.8 介质模拟胃、小肠中的生理 pH 值环境，重点研究 **1** 在含不同质量分数 SDS 的 pH 1.0、4.5、6.8 介质中的平衡溶解度。结果如图 2 所示，SDS 在不同 pH 介质中均能提高 **1** 的平衡溶解度；并且，在 0.1%～1.0%内，SDS 质量分数越高，**1** 的平衡溶解度越大。

2.3　溶出介质的筛选

根据预试验结果可知，**1** 原料药的粒径对片剂的溶出有显著影响，故用不同粒径的 **1** 原料药制备 2 批自研片剂（每批批量为 3 000 片）用以筛选区分力较高的介质。自研制剂 1 所用原料药粒径 $d(0.1)$ = 3.95 μm、$d(0.5)$=30.19 μm、$d(0.9)$=58.24 μm；自研制剂 2 所用原料药粒径 $d(0.1)$ =1.26 μm、$d(0.5)$ = 2.92 μm、$d(0.9)$=10.27 μm。除原料药以外，其他处方和工艺参数相同，照“**2.1**”项下方法制备。美国 FDA 公布的 **1** 溶出条件为：篮法，溶出介质为 pH 2.0 介质，转速为 150 r/min，介质体积为 900 mL[3]。

根据“**2.2**”项下的平衡溶解度结果，**1** 在 pH 2.0

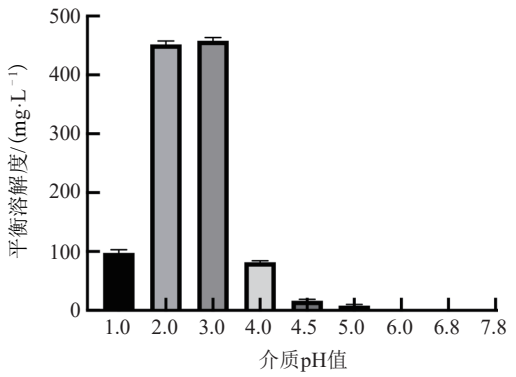


图 1　37 ℃下不同 pH 缓冲液中 1 的平衡溶解度（*n*=3）

Fig.1　Equilibrium Solubility of **1** in Various pH Buffer Solutions at 37 ℃（*n*=3）

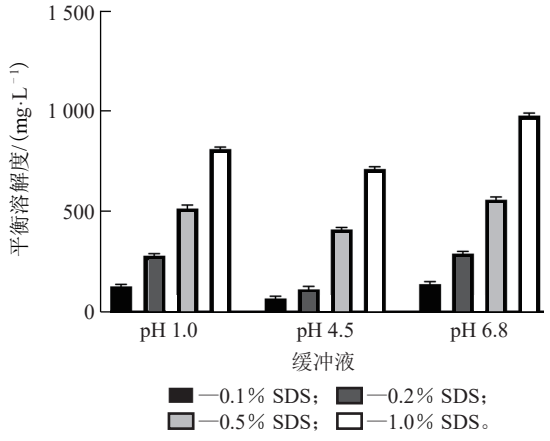


图 2　37 ℃下含不同质量分数 SDS 的不同 pH 缓冲液中 1 的平衡溶解度（*n*=3）

Fig.2　Equilibrium Solubility of **1** in Various pH Buffer Solutions Containing Different Mass Fractions of SDS at 37 ℃（*n*=3）

介质中的平衡溶解度较高，取上述 2 批自研制剂，按上述溶出条件进行试验。结果显示，2 批自研制剂在 pH 2.0 介质中的溶出均较快，5 min 均可达到 85%以上，无法根据溶出曲线区分出粒径差异对片剂溶出行为的影响，故判定此介质区分力弱，难以满足测定需求。此外，由于水的缓冲能力差，pH 值易发生变化且难以控制[8]，而 **1** 对 pH 值的变化较为敏感，选择水作为溶出介质不利于溶出介质筛选和溶出方法转移，故不选择水作为溶出介质。

基于此，本试验考察自研制剂 1 与自研制剂 2

在其余 pH 介质中的溶出曲线差异，以筛选出具有区分力的溶出介质。本品为速释片[4]，崩解在胃中完成，达峰时间（t_{max}）为 5 h，吸收部位在小肠，标准饮食可增加 2 倍生物利用度[3]。因此，对 pH 1.0、4.5、6.8 介质进行考察。

2.3.1 pH 1.0 介质

在下述溶出试验中，溶出方法选择篮法、转速为 100 r/min，原因为采用桨法试验时，本品易黏壁，导致溶出度结果的批内差异较大，即使转速提高至 100 r/min 也无明显改善；故改用篮法。然而，在低转速条件下，片剂仍会黏附在转篮小孔上，从而导致溶出率降低、各杯测定结果差异增大；当提高转速至 100 r/min 时，可消除黏附现象并获得较小的批内差异，满足测定需求。综上所述，除溶出介质外，其他参数为：采用篮法，转速为 100 r/min，介质体积为 900 mL，温度 37 ℃，取样点为 5、10、15、20、30、45、60、90、120 min。

取自研制剂 1 和自研制剂 2 各 12 片，依照 ChP 2020 四部 0931 第一法篮法，分别以 pH 1.0、SDS 质量分数分别为 0.1%、0.2%、0.5%、1.0% 的盐酸为溶出介质，其他条件如上，各取样点取样 10 mL，经 0.45 μm 滤膜过滤，作为供试品溶液。精密称取 **1** 对照品 13.4 mg，置 10 mL 量瓶中，用 50% 乙腈定容，作为标准母液；取标准母液 1 mL，置 10 mL 量瓶中，用相应溶出介质定容，作为对照品溶液，按“**2.2**”项下 HPLC 法测定，计算溶出率，结果如图 3 所示。另外，照差异因子（f_1）法计算 2 条溶出曲线在每一时间点的差异，以衡量 2 条曲线的相对偏差。选用 15、30、45、60、120 min 时的溶出率数据（照 f_1 计算公式的要求，只需选取 5 个点进行计算）计算 f_1 值，f_1 值越大说明此介质的区分力越强，越小说明区分力越弱；此外，还要求 5 min 取样点时溶出率结果的 RSD 小于 20%，后续取样点须小于 10%[9]。结果显示，2 条溶出曲线在 pH 1.0、pH 1.0（含 0.1% SDS）、pH 1.0（含 0.2% SDS）、pH 1.0（含 0.5% SDS）、pH 1.0（含 1.0% SDS）溶出介质中的 f_1 值分别为 48、24、45、15、7。

由以上结果可知，以不加 SDS 的 pH 1.0 盐酸为溶出介质时，区分力最高，且溶出率结果的 RSD 符合要求；pH 1.0 盐酸（含 0.2% SDS）虽然也有较高的区分力，但溶出率结果的批间 RSD 过大。对比溶出曲线和平衡溶解度结果可知，添加 SDS 的效果远小于预期，pH 1.0（含 0.5% SDS）介质以及 pH 1.0（含 1.0% SDS）介质虽满足漏槽条件，但自研制剂的终点溶出率不足 60%。试验中观察到，在加入 SDS 的溶出介质中，120 min 时仍可见大小不一的药片残渣滞留于转篮中；而在不加 SDS 的 pH 1.0 介质中，转篮中未见残留片剂。故在桨法、篮法，不同转速，不同质量分数 SDS 条件下分别考察含药片（自研制剂 1）和空白片（采用相同工艺制备的不含 **1** 原料药的片剂）在经历 120 min 溶出后杯内、篮内的残留情况。结果如表 1 所示。

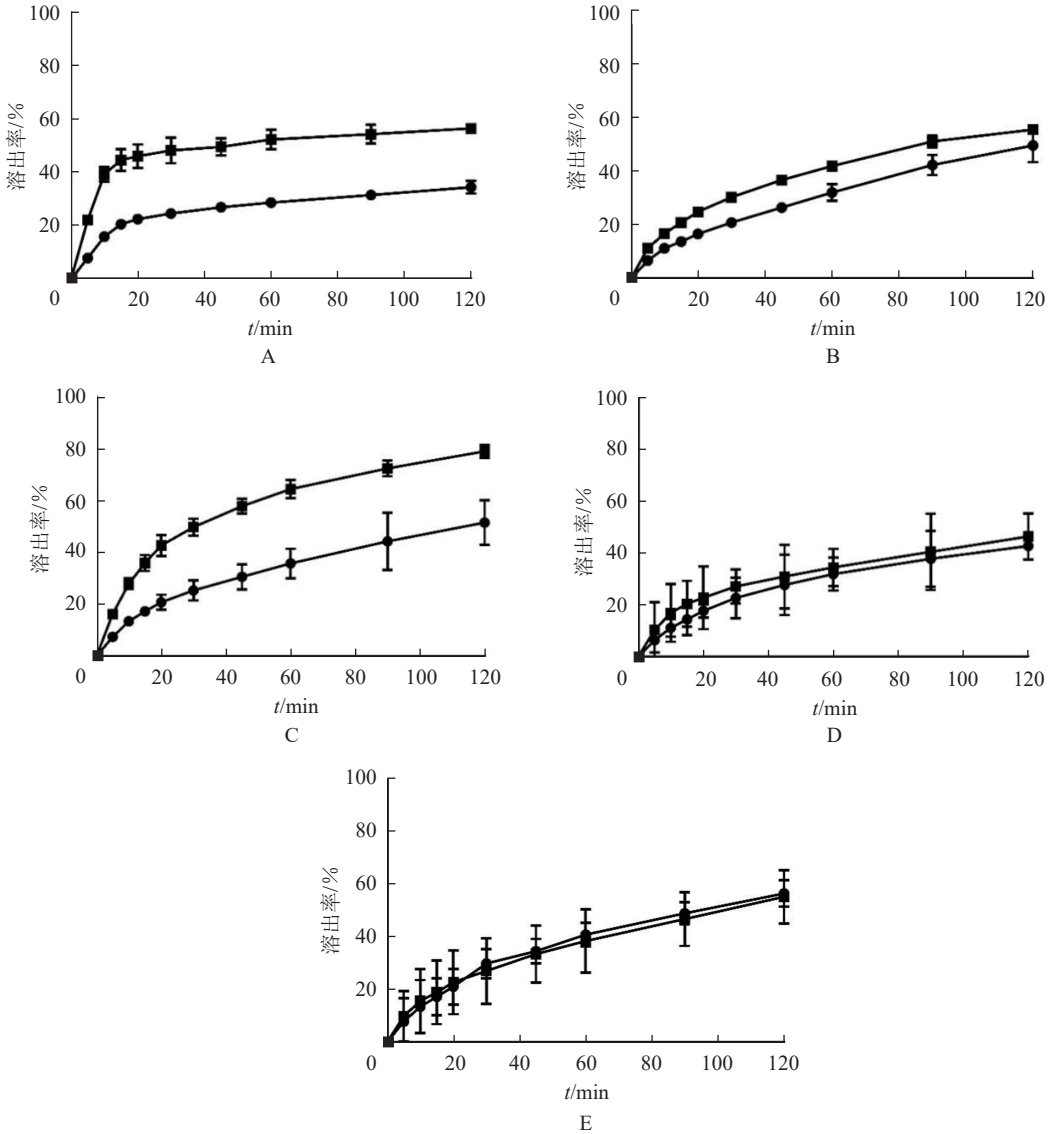
可见，在含 SDS 的情况下，溶出方法为篮法时可见药片残渣；将溶出方法更换为桨法，发现片剂在溶出杯中吸水膨胀后裂为两半，并不再崩解。提示 SDS 的存在可能影响了片剂的崩解。在相同情况下观察空白片的崩解情况，结果发现 5 min 内各杯底或转篮内均已无残留，片剂全部崩解为细小颗粒，故 SDS 阻碍崩解的作用在不同转速的桨法、篮法溶出试验中均存在，且只作用于含药片。推测原因可能是原料药与相应辅料经过制粒工序后变成了流动性较强的颗粒，颗粒在压缩成型的过程中发生形变，产生了较强的结合力，而 SDS 与这些颗粒之间可形成复合物，从而影响片剂的崩解。

综上所述，SDS 在本品的溶出过程中，一方面可提高原料药的溶解度，且此效果在 SDS 质量分数 0.1%～1.0% 内随质量分数的增加而增加；另一方面，SDS 会影响片剂崩解，阻碍原料药的释放。在这两种相反机制的影响下，SDS 不能显著增加片剂中药物的溶出，反而会使各点溶出率结果的 RSD 升高，故选择不加增溶剂的 pH 1.0 介质作为有区分力的介质。由于此条件下片剂 120 min 时未完全溶出，故将转速由 100 r/min 提高至 150 r/min，结果如图 4 所示，自研制剂 1 在 120 min 时溶出率由 35% 变为 36%，自研制剂 2 由 56% 变为 59%，f_1 值由 48 变为 40，可见提高转速不能显著提高溶出

度，因此转速仍选择 100 r/min。

2.3.2　pH 4.5 介质

按“**2.3.1**”项下方法进行以含 SDS 质量分数分别为 0.1%、0.2%、0.5%和 1.0%的 pH 4.5 乙酸盐缓冲液为溶出介质的溶出试验，结果如图 5 所示。在 pH 4.5 条件下，添加 SDS 也没有达到预期的增溶效果，且由于 **1** 原料药在此 pH 值条件下的溶解度较低，自研制剂在不加 SDS 的 pH 4.5 介质中的溶出率极低。同时，所有条件下溶出率结果的 RSD 均不符合要求（5 min 时间点 RSD<20%，后续时间点 RSD<10%）。图 5C ～ 5E 显示，原料药粒径较小的自研制剂 2 溶出率更低，原因是在 pH 4.5（含 0.2% SDS）、pH 4.5（含 0.5% SDS）、pH 4.5（含 1.0% SDS）介质中自研制剂 2 溶出 120 min 后转篮内的残留物多于自研制剂 1，所以虽然自研制剂 2 所含的原料药粒径更小，但由于片剂崩解受阻的情况较严重，表现出更低的溶出率。此时计算 f_1 值已没有意义，故 pH 4.5 的各介质不是有区分力的介质。



A—不含 SDS；B—0.1% SDS；C—0.2% SDS；D—0.5% SDS；E—1.0% SDS。

●—自研制剂 1；■—自研制剂 2。

图 3　不同粒径原料药制备的 1 片在 pH 1.0 介质中的溶出曲线（n=12）

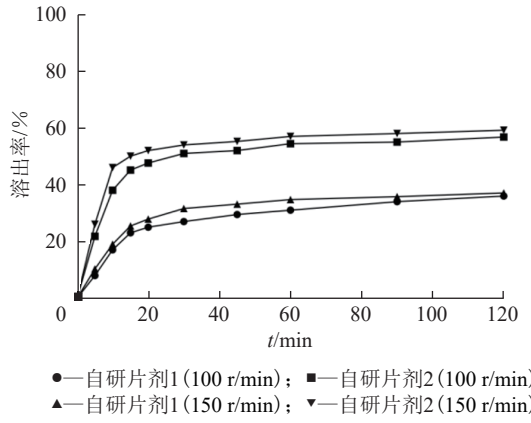
Fig.3　Dissolution Curves of **1** Tablets Prepared with Different Particle Sizes of **1** in pH 1.0 Media（n=12）

表 1 桨法和篮法试验 120 min 时含药片和空白片在含不同质量分数 SDS 的 pH 1.0 介质中的残留情况（*n*=12）

Tab.1 The Residual Situations of the Drug-loaded and Blank Tablets in pH 1.0 Media Containing Different Mass Fractions of SDS at 120 min under Paddle and Basket Methods (*n*=12)

片剂	方法	转速/(r·min^{-1})	残留情况[1)]			
			不含 SDS	0.1% SDS	0.5% SDS	1.0% SDS
含药片	篮法	100	−	+	++	++
	篮法	150	−	+	++	++
	桨法	50	−	+	++	++
	桨法	100	−	+	++	++
空白片	篮法	100	−	−	−	−
	桨法	50	−	−	−	−

注：[1)]“−”表示无残留；“+”表示有残留；“++”表示有较多残留。



●—自研片剂1(100 r/min)；■—自研片剂2(100 r/min)；
▲—自研片剂1(150 r/min)；▼—自研片剂2(150 r/min)。

图 4 不同粒径原料药制备的 1 片在 pH 1.0 介质中于不同转速下的溶出曲线（*n*=12）

Fig.4 Dissolution Curves of **1** Tablets Prepared with Different Particle Sizes of **1** in pH 1.0 Media at Different Rotation Speeds (*n*=12)

2.3.3 pH 6.8 介质

按“**2.3.1**”项下方法进行以含 SDS 质量分数分别为 0.1%、0.2%、0.5%和 1.0%的 pH 6.8 磷酸盐缓冲液作为溶出介质的溶出试验。结果显示，2 批自研制剂在 pH 6.8 介质中均几乎无溶出；在加入 SDS 的 pH 6.8 介质中，片剂的溶出率虽有所提高，但低于预期，这同样是由于 **1** 片有大量残渣滞留于转篮中，且溶出率批间 RSD 增大，也表明 pH 6.8 的各介质不满足区分力要求，故 pH 6.8 的各介质不是有区分力的介质。

3 讨论

对于低溶解、高渗透的 BCS Ⅱ类药物而言，片剂崩解、药物溶出是药物吸收的限速步骤。用体外溶出试验模拟体内环境是研究自研制剂与参比制剂内在差异的重要手段。本研究从含不同质量分数 SDS 的不同 pH 介质中 **1** 的平衡溶解度入手，发现 **1** 溶解度具有 pH 依赖性。其次，根据药物性质、药动学参数选择 pH 1.0、pH 4.5、pH 6.8 介质及含不同质量分数 SDS 的相应介质分别进行片剂溶出度研究，在不加增溶剂时，溶出曲线终点均无法达到 85%以上的溶出率；而加入增溶剂时，意外地发现，增溶剂一方面增加了药物溶解度，另一方面又阻碍了片剂的崩解，大量残渣滞留于转篮中，从而表现为增溶剂的加入不能显著提高各取样点的溶出率，反而会使溶出率的 RSD 升高。在不加增溶剂的 pH 1.0 介质中，自研制剂 1 和自研制剂 2 的 f_1 值为 48，区分力度最强，同时此介质中片剂溶出率的 RSD 满足要求。值得注意的是，不加增溶剂的 pH 1.0 介质不满足漏槽条件，导致终点时溶出不完全，但由于加入 SDS 不能显著提高溶出率，各检测条件下终点时溶出率均较低，最终选择不加增溶剂的 pH 1.0 介质作为 **1** 片的有区分力溶出介质，能反映处方中关键质量属性的变化，体现出自研制剂间以及自研与参比制剂间的内在质量差异。本研究结果为探求处方组成、确定关键参数及进一步的处方筛选提供了有益的参考。

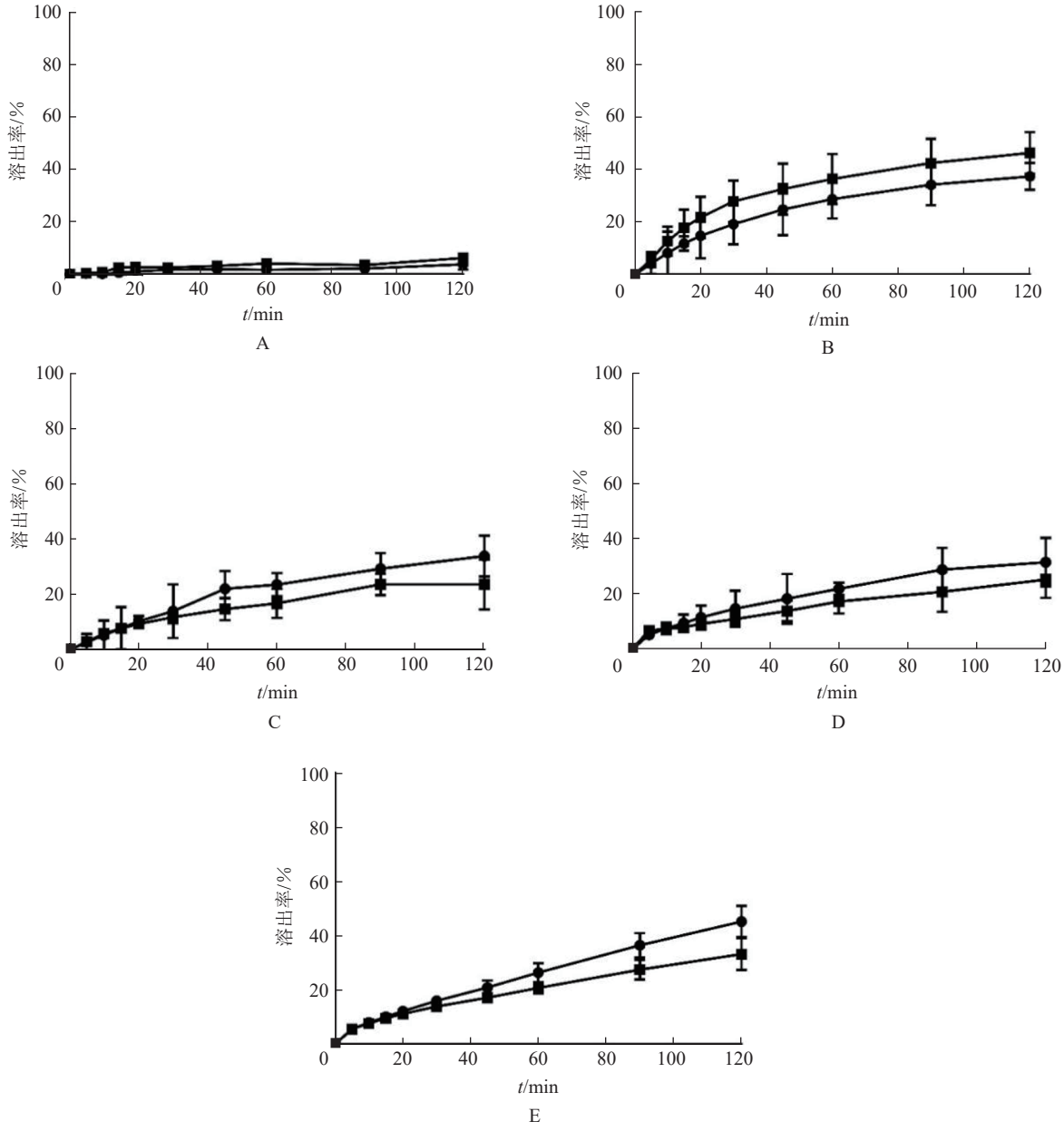
致谢：中国医药工业研究总院药物制剂国家工程研究中心栾翰森博士给予指导和帮助。

参考文献：

[1] WHO. Global tuberculosis report 2022 [EB/OL]. [2022-10-27]. https://www. who. int/publications/i/item/9789240061729.

[2] SEGALA E, SOUGAKOFF W, NEVEJANS-CHAUFFOUR A, *et al*. New mutations in the mycobacterial ATP synthase: new insights into the binding of the diarylquinoline TMC207 to the ATP synthase c-ring structure [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2012, **56**(5): 2326.

[3] FDA. Clinical pharmacology biopharmaceutics review [EB/



A—不含 SDS；B—0.1% SDS；C—0.2% SDS；D—0.5% SDS；E—1.0% SDS。

●—自研制剂 1；■—自研制剂 2。

图 5　不同粒径原料药制备的 1 片在 pH 4.5 介质中的溶出曲线（*n*=12）

Fig.5　Dissolution Curves of **1** Tablets Prepared with Different Particle Sizes of **1** in pH 4.5 Media (*n*=12)

OL]. [2022-10-27]. https://www. accessdata. fda. gov/drugsatfda_docs/nda/2011/022234Orig1s000ClinPharmR. pdf.

[4] 黄　洁, 徐　飞, 单　敏, 等. 利伐沙班片溶出区分介质的筛选[J]. 中南药学, 2018, **16**(11): 1511-1516.

[5] 马敏超, 李　雯, 王　珏, 等. 基于区分性溶出介质的艾地苯醌片的研究[J]. 中国药剂学杂志, 2020, **18**(2): 112-119.

[6] 关玉晶, 姜建华. 具有区分力的罗红霉素片体外溶出度方法研究[J]. 药物评价研究, 2017, **40**(12): 1727-1730.

[7] 古普塔M K, 马拉特S W, 塔姆维卡K R, 等. 可分散组合物: 中国, 107205945A [P]. 2017-09-26.

[8] 王启帅, 李二永, 孙　艳, 等. 口服固体制剂溶出方法的开发与展望[J]. 抗感染药学, 2019, **16**(12): 2025-2029.

[9] 谢沐风. 溶出曲线相似性的评价方法[J]. 中国医药工业杂志, 2009, **40**(4): 308-311.