药物溶出试验中桨法的改进及效果初步评价

李　琰[1]，吴恒乾[2]，王正平[1,3]，李素叶[4]，韩　军[1,3]*

（1. 聊城大学生物制药研究院，山东聊城　252059；2. 济南大学化学化工学院，山东济南　250022；3. 聊城高新生物技术有限公司，山东聊城　252059；4. 山东中医药大学药物研究院，山东济南　250355）

摘要：桨法装置通常用于药品研发和质量控制，但由于产品落入溶出杯中的沉降位置可能会改变容器底部药物崩解的扩散范围，故经常受到可重复性和准确性问题的影响，可能无法准确反映药物的释放特性。为了得到更高的重复性，采用在传统桨法装置的半球形玻璃容器底部添加辅助珠的方式来改良桨法装置。另外，辅助珠的大小可根据不同药物的溶出行为进行选择。以恩他卡朋（**1**）片、达格列净（**2**）片和克拉霉素（**3**）片作为模型药物对改良桨法装置、传统溶出杯和尖峰溶出杯进行考察。结果表明，改良桨法装置除了可以根据药物灵活地选择相应的辅助珠外，其获得的药物释放曲线的重复性也更好，有利于批次间或实验室间溶出曲线的比较。

关键词：溶出装置；桨法；恩他卡朋；达格列净；克拉霉素；溶出曲线；可重复性；辅助珠

中图分类号：R944.4；R917　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1001-8255(2024)10-1390-09

引用：李　琰，吴恒乾，王正平，等．药物溶出试验中桨法的改进及效果初步评价［J］．中国医药工业杂志，2024, 55(10)：1390-1398．DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2024.10.011

Improvement and Preliminary Evaluation of Paddle Method in Drug Dissolution Test

LI Yan[1], WU Hengqian[2], WANG Zhengping[1,3], LI Suye[4], HAN Jun[1,3]*

(*1. Institute of BioPharmaceutical Research, Liaocheng University, Liaocheng 252059; 2. School of Chemistry and Chemical Engineering, Jinan University, Jinan 250022; 3. Advanced Technology of Biotechnology Co., Ltd., Liaocheng 252059; 4. Institute of Pharmacy, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250355*)

ABSTRACT: The paddle apparatus is commonly used in both research and development(R&D) and quality control. However, because the settling position of the product after falling into the dissolution vessel may change the diffusion range of drug disintegration at the bottom of the vessel, it is often affected by the problems of reproducibility and accuracy, which may not reflect the drug release characteristics precisely. To achieve better reproducibility, the new modified paddle apparatus was improved by adding auxiliary beads at the bottom of the glass vessel of the paddle apparatus. In addition, the size of the auxiliary beads can be selected according to the dissolution behaviors of different drugs. In this study, entacapone(**1**) tablets, dapagliflozin(**2**) tablets and clarithromycin(**3**) tablets were used as model drugs to Investigate the effects of the improved paddle apparatus, traditional vessel and apex vessel. The results indicated that the improved paddle dissolution vessel could not only select the corresponding auxiliary beads more flexibly according to the drugs, but also obtain better reproducibility of the drug release curves, which was beneficial to the comparison of dissolution results between batches or laboratories.

Key Words: dissolution apparatus; paddle method; entacapone; dapagliflozin; clarithromycin; dissolution curve; reproducibility; auxiliary bead

体外溶出曲线是药品处方开发和质量控制的重要指标，可间接反映药物在体内的溶出速率与程度。合理设计的溶出结果应具有可重复性，且不应有明显的稳定性问题。根据《普通口服固体制剂溶出曲线测定与比较指导原则》[1] 的要求，第 1 个时间点溶出结果的 RSD 不得大于 20%，在以后的时间点不得大于 10%，否则，可认为溶出结果差异很大。造成结果差异大的原因有多种：介质、仪器类型、搅拌速度、除气或沉降片类型等。且不同类型的仪器对不同的药物会有不同的流体动力学特性。因此，实际检测时需要对已批准的仪器进行修改 [2]。

ChP 2020 年版中标准化的溶出设备有桨法、篮法、小杯法、桨碟法、流池法、转筒法和往复筒法。口服固体制剂评价中较常用的桨法溶出装置包括圆底溶出杯和搅拌桨。采用该装置检测时，搅拌桨的运动会使整个溶出杯内产生强切向流体，但在杯体底部和桨之间却会形成小的低速停滞区域，导致药物在此位置堆积，形成致密锥体，从而影响溶出速率，即“锥体效应”[3]。锥体效应的存在降低了溶出速率，使溶出曲线发生很大变化。因此，桨法的测定结果一直受到可重复性和准确性问题的困扰，导致在调查、纠正和重新验证溶出系统方面浪费时间和人力资源 [4]。尖峰溶出杯（apex apparatus）是一种在杯底有凸起形状的容器，底部的凸起可以引导片剂避开底部中心，沉入凸起和侧壁之间的区域，降低剪切的不均匀性，从而改善可重复性问题，并在桨速相当的情况下加快溶出速度。但因尖峰溶出杯价格较贵且不普及，限制了其在药物研发中的应用 [5]，所以急需一种可在现有溶出杯基础上改善并达到尖峰溶出杯效果的方法。

本研究采用改良桨法溶出装置，包括传统的圆底溶出杯、搅拌桨，以及溶出辅助珠。这种改进无需对溶出装置进行机械改造，仅通过添加辅助珠的方式，改变流体的运动状态和药物的溶出行为 [6]。本研究用其测定恩他卡朋（entacapone，**1**）片、达格列净（dapagliflozin，**2**）片和克拉霉素（clarithromycin，**3**）片的溶出曲线，并与使用传统溶出杯和尖峰溶出杯获得的溶出结果进行比较，探讨 3 种溶出杯对药物溶出行为的影响，进而评价改良溶出杯在药物溶出曲线测定中的特点和优势，以期为药品的质量问题发现或质量一致性评价提供参考。

1 仪器与试药

FADT-1202QY 型溶出仪（上海富科思分析仪器有限公司）；U3000 型高效液相色谱仪（美国 Thermo Fisher Scientific 公司）。

1 片（芬兰 Orion 公司，规格 200 mg，批号 2020825）；**2** 片（阿斯利康制药公司，规格 10 mg，批号 NB2288）；**3** 片（美国雅培制药有限公司，规格 250 mg，批号 0865350）；乙腈、甲醇、THF、磷酸均为色谱纯，盐酸、氢氧化钠、SDS、磷酸二氢钠、磷酸二氢钾均为分析纯，水为纯化水。

2 方法与结果

2.1 改进的溶出设备

桨法装置由溶出杯和搅拌系统组成。试验常用的溶出杯分为传统溶出杯和尖峰溶出杯，而改良溶出杯是在传统溶出杯的半球形底部添加一个耐腐蚀、惰性的辅助珠。辅助珠的直径可根据不同药物的溶解曲线进行选择，且表面应无划痕、裂纹、凹坑、污染和残留物 [7]，本试验使用辅助珠的直径分别为 12、14、16、18 mm。不同溶出杯示意图如图 1 所示。

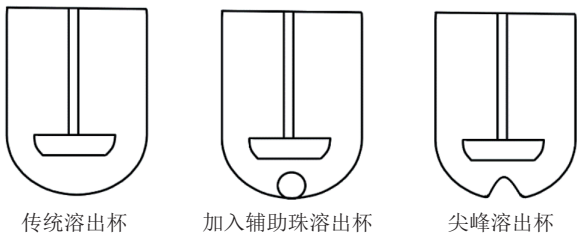


图 1 不同溶出杯示意图

Fig.1 Schematic Diagrams of Different Dissolution Vessels

收稿日期：2023-12-25

基金项目：国家“重大新药创制”科技重大专项（2017ZX09201003-013）、山东省泰山学者研究基金资助项目（319190201）、山东省抗体药物创新创业共同体重大科技项目（GTT2111-CYDW-033）

作者简介：李 琰（1997—），女，硕士研究生，专业方向：生物化学与分子生物学。

通信作者：韩 军（1966—），男，教授，硕士生导师，从事药物新剂型的研究。

E-mail：junhanmail@163.com

2.2　1 片

2.2.1　溶出方法

使用不同溶出杯，开展 **1** 片溶出试验。溶出条件如下：温度 37 ℃；溶出介质 2% SDS(pH 1.2) 900 mL；转速 50 r/min；取样时间 5、10、15、20、30、45、60、90、120 min；取出样品用高效液相色谱法分析，计算溶出率。

2.2.2　色谱条件

色谱柱 苯基柱 (4.6 mm×250 mm，5 μm)；流动相 甲醇、THF 和 2.1 g/L 的磷酸二氢钠溶液（用磷酸调至 pH 2.1）以体积比 72 ∶ 1 ∶ 27 混合，等度洗脱；检测波长 300 nm；流速 1.0 mL/min；柱温 25 ℃；进样量 10 μL。

2.2.3　溶出现象

使用“**2.2.1**”项下溶出方法观察 **1** 片在不同溶出杯中的溶出现象，药物在 5 min 时的溶出现象如图 2 所示。可见，传统溶出杯中的药物分布在溶出杯底部中心位置，出现药物堆积现象。改良溶出杯和尖峰溶出杯中的药物未集中在溶出杯底部正中心，分布面积更广。

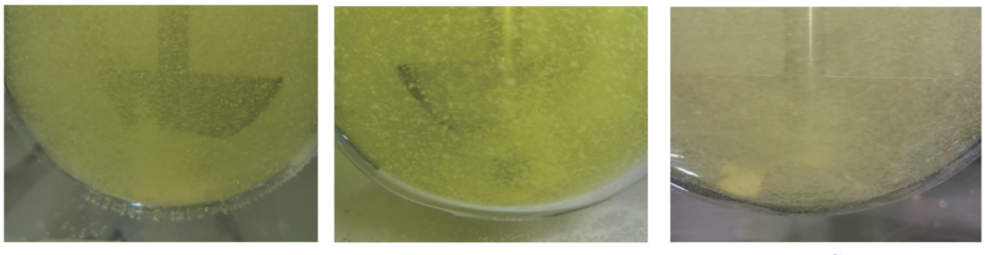
2.2.4　溶出曲线及其可重复性分析考察

图 3A 分别为 **1** 片在传统溶出杯、添加 18 mm 辅助珠的改良溶出杯以及尖峰溶出杯的溶出曲线。可见，不同溶出杯中 **1** 片的溶出速率基本一致，但改良溶出杯和尖峰杯中的溶出平台明显比传统溶出杯的高。另外，相对于传统溶出杯，药物在改良溶出杯和尖峰杯中的前 20 min 溶出率 RSD 有所减小（图 3B），说明改良溶出杯和尖峰溶出杯的溶出释放程度更高，且溶出曲线的可重复性更高。30 min 以后药物逐渐达到平台期，溶液中的药物浓度较高（药物已溶出至 80%以上），此时溶液的均匀性对测量结果的影响尤为显著。在加入辅助珠的情况下，介质中的辅料沉淀较少，可能导致不同样品间测量结果的变异性增加。但是 30 min 以后各时间点溶出率的 RSD 均小于 5%，满足《普通口服固体制剂溶出曲线测定与比较指导原则》[1] 的要求，因此这种变异性并未影响溶出性能。

比较不同尺寸辅助珠下所得的溶出曲线，结果显示添加不同尺寸辅助珠的改良溶出杯中药物的溶出速率相似（图 4A）。但使用添加 18 mm 辅助珠的溶出杯，药物在溶解初期的溶出率 RSD 更小，可显著提高 **1** 片溶出结果的可重复性，并降低此阶段溶出率的 RSD 使之低于 20%，从而增加满足评估溶出曲线 f_2 值要求的可能性（图 4B）。

2.2.5　高转速下的溶出曲线及可重复性分析考察

当转速为 50 r/min 时，**1** 片在 45 ～ 120 min 的溶出率达到 85%（图 3A），溶出曲线具有较好的区分力[8]。将转速提高至 75 r/min，溶出曲线如图 5A 所示。**1** 片分别在传统溶出杯、添加 18 mm 辅助珠的改良溶出杯以及尖峰溶出杯中较为快速地释放（20 min 时的溶出率已达到 85%），可以看出提高转速会降低 **1** 片在不同溶出杯中的区分力，因此采用低转速的试验条件更适合评估药物的溶出特性。此外，与传统溶出杯和尖峰溶出杯

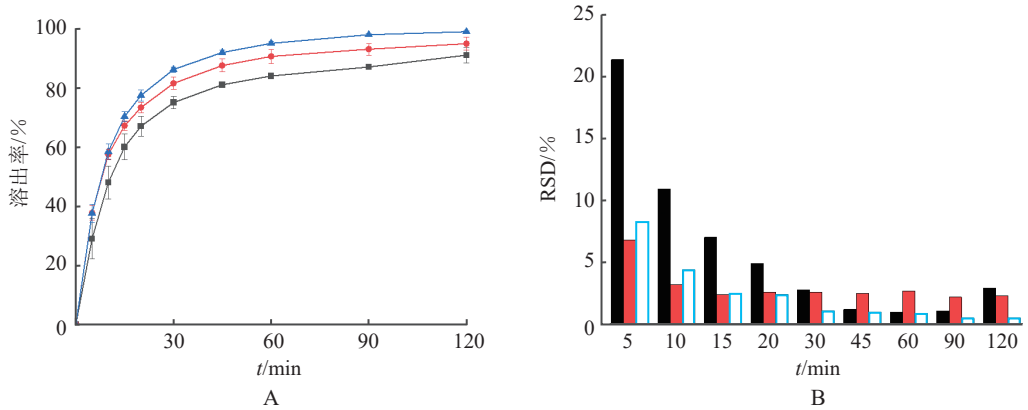


A　　B　　C

A—传统溶出杯；B—加入辅助珠的改良溶出杯；C—尖峰溶出杯。

图 2　1 片在不同溶出杯中的溶出现象

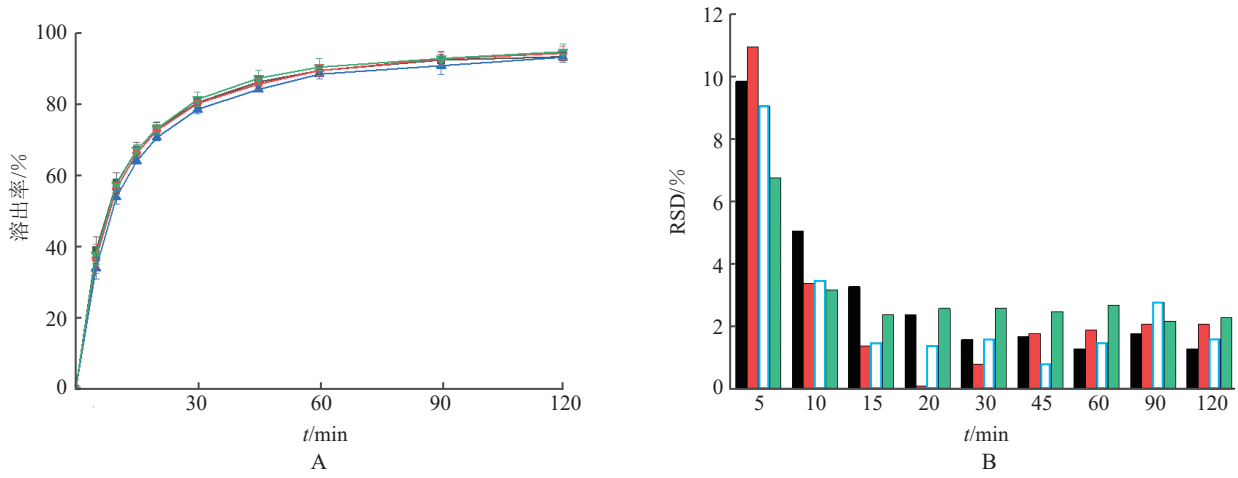
Fig.2　Dissolution Phenomena of **1** Tablets in Different Dissolution Vessels



A—**1** 片在 2% SDS 介质（pH 1.2）中的溶出曲线（■—传统溶出杯；●—加入辅助珠的改良溶出杯；▲—尖峰溶出杯）；B—**1** 片在各取样点的 RSD（■—传统溶出杯；■—加入辅助珠的改良溶出杯；□—尖峰溶出杯）。

图 3　1 片在不同溶出杯中的溶出结果（*n*=3）

Fig.3　Dissolution Results of **1** Tablets in Different Dissolution Vessels (*n*=3)



A—**1** 片在 2% SDS 介质（pH 1.2）中的溶出曲线（■—12 mm；●—14 mm；▲—16 mm；▼—18 mm）；B—**1** 片在各取样点溶出率的 RSD（■—12 mm；■—14 mm；□—16 mm；■—18 mm）。

图 4　1 片在添加不同尺寸辅助珠的改良溶出杯中的溶出结果（*n*=3）

Fig.4　Dissolution Results of **1** Tablets in the Improved Paddle Apparatus with Different Sizes of Auxiliary Beads (*n*=3)

相比，使用改良溶出杯测得的药物溶出率 RSD 更小（图 5B），说明改良溶出杯中溶出曲线的可重复性更好。

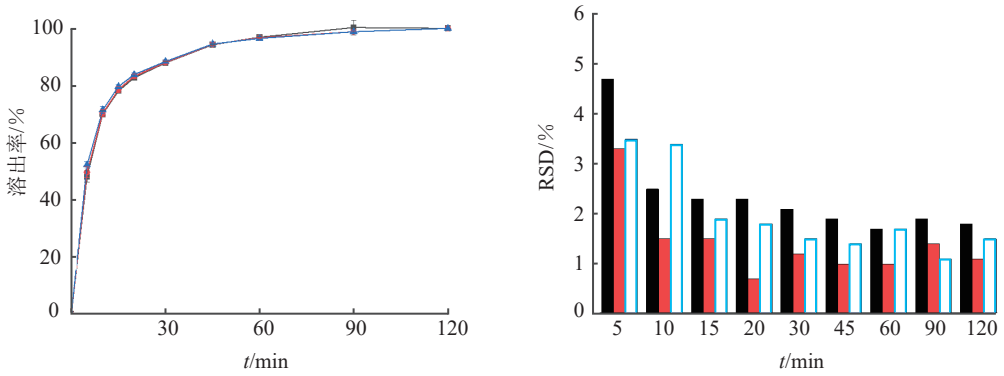
2.3　2 片

2.3.1　溶出方法

参照《含高溶解性药物的速释口服固体制剂溶出度测试和可接受标准行业指南》[9]，采用 pH 1.0 的盐酸为溶出介质，考察 **2** 片在不同溶出杯中的溶出试验。使用 USP 42 溶出装置第二法桨法，量取溶出介质 900 mL，搅拌速度为 50 r/min，温度设置为 37 ℃，分别在 5、10、15、20、30 min 由仪器自动取样，计算溶出率。

2.3.2　色谱条件

色谱柱 Agilent C_{18} 柱（4.6 mm×150 mm，5 μm）；流动相 0.02%磷酸水溶液和乙腈（体积比 60 ∶ 40），等度洗脱；检测波长 220 nm；流速 1.0 mL/min；



A　　B

A—**1** 片在 2% SDS 介质（pH 1.2）中的溶出曲线（■—传统溶出杯；●—加入辅助珠的改良溶出杯；▲—尖峰溶出杯）；B—**1** 片在各取样点溶出率的 RSD（■—传统溶出杯；■—加入辅助珠的改良溶出杯；□—尖峰溶出杯）。

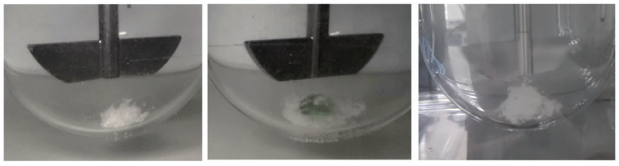
图 5　不同溶出杯中 1 片在 75 r/min 转速下的溶出结果（*n*=3）

Fig.5　Dissolution Results of **1** Tablets in Different Dissolution Vessels at Rotation Speed of 75 r/min（*n*=3）

柱温 35 ℃；进样量 10 μL。

2.3.3　溶出现象

使用“**2.3.1**”项下溶出方法观察 **2** 片在不同溶出杯中的溶出现象，药物在 5 min 时的溶出现象如图 6 所示。崩解后的药物在传统溶出杯底部紧密堆积，而在改良溶出杯和尖峰溶出杯底部分散程度明显提高。



A　　B　　C

A—传统溶出杯；B—加入辅助珠的改良溶出杯；C—尖峰溶出杯。

图 6　2 片在不同溶出杯中的溶出现象

Fig.6　Dissolution Phenomena of **2** Tablets in Different Dissolution Vessels

2.3.4　溶出曲线及其可重复性分析考察

2 片在传统溶出杯、添加 12 mm 辅助珠的改良溶出杯以及尖峰溶出杯的溶出曲线如图 7A 所示。与传统溶出杯相比，**2** 片在改良溶出杯和尖峰溶出杯中的溶出率在各时间点均有提高，且可重复性更好（图 7B）。

如图 8A 所示，添加不同尺寸辅助珠的改良溶出杯溶出速率相似。但是添加 12 mm 辅助珠的溶出杯中 **2** 片的 RSD 更小（图 8B），说明可以通过使用合适尺寸的辅助珠降低溶出结果的变异性。

2.4　**3** 片

2.4.1　溶出方法

3 片在酸性条件下会迅速降解[10]。因此，在进行一致性评价过程中，研究 **3** 片参比制剂和仿制药在酸性介质中的稳定性有利于预测其体内生物利用度的一致性。

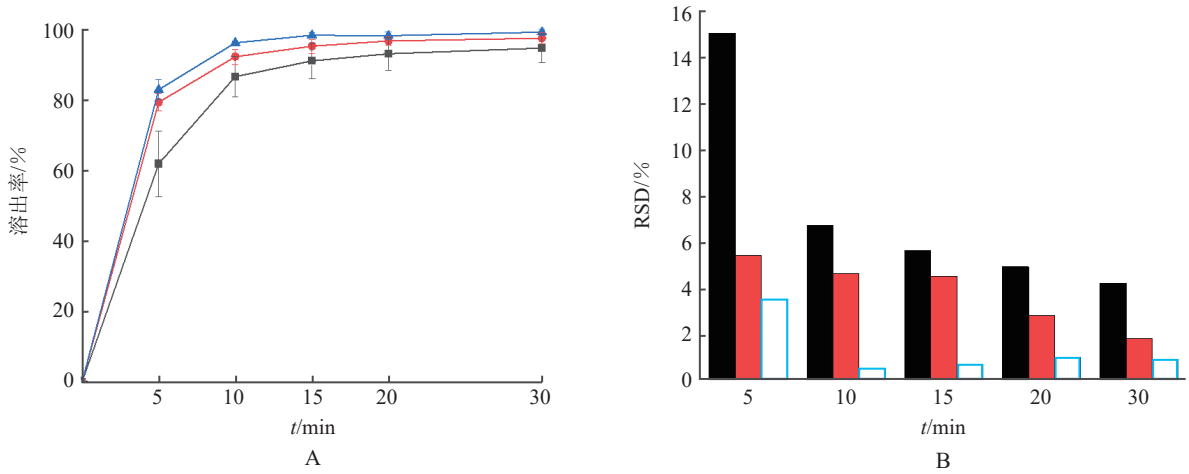
3 片体外溶出方法如下：温度 37 ℃；溶出介质 pH 1.2 盐酸 900 mL；转速 50 r/min；取样时间 5、10、15、20、30、45、60、90 min；取样量 2 mL；样品加至预先注入 pH 7.0 缓冲液 6 mL 的取样管中，然后立即补充等温溶出介质 2 mL。观察 **3** 片在不同溶出杯中溶解现象，均未发现有明显的堆积。将样品用高效液相色谱法分析，计算溶出率。

2.4.2　色谱条件

色谱柱 Ultimate XB-C_{18} 柱（4.6 mm×250 mm，5 μm）；流动相 0.067 mol/L 磷酸二氢钾溶液和甲醇（体积比 40 ∶ 60），用磷酸调至 pH 4.0，等度洗脱；检测波长 210 nm；流速 1.5 mL/min；柱温 50 ℃；进样量 20 μL。

2.4.3　溶出曲线及其可重复性分析考察

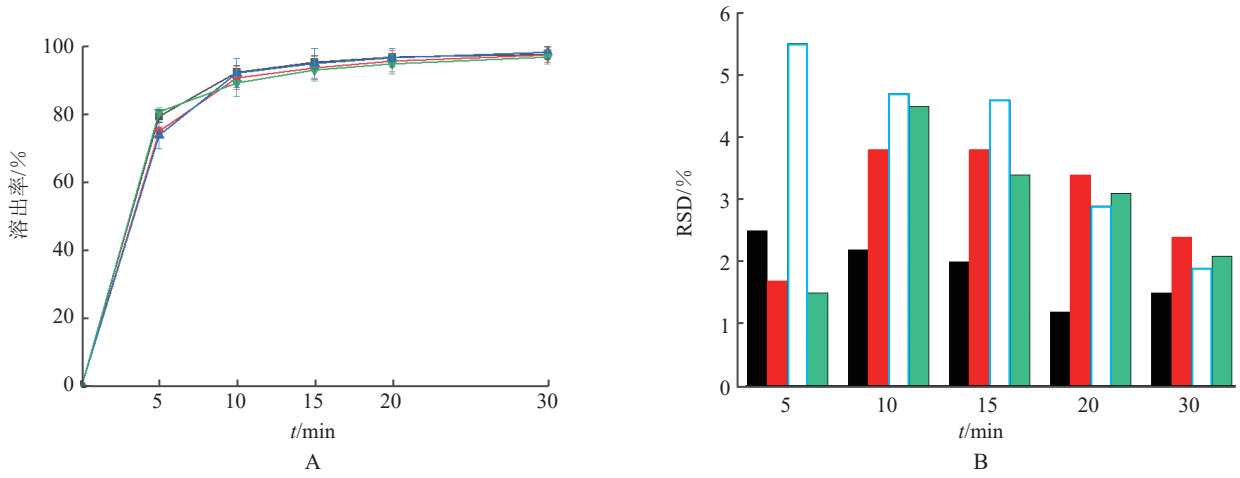
由图 9A 可知，**3** 片在 pH 1.2 介质中的溶出曲



A—**2** 片在 pH 1.0 介质中的溶出曲线（■—传统溶出杯；●—加入辅助珠的改良溶出杯；▲—尖峰溶出杯）；B—**2** 片在各取样点溶出率的 RSD（■—传统溶出杯；■—加入辅助珠的改良溶出杯；□—尖峰溶出杯）。

图 7　2 片在不同溶出杯中的溶出结果（*n*=3）

Fig.7　Dissolution Results of **2** Tablets in Different Dissolution Vessels（*n*=3）



A—**2** 片在 pH 1.0 介质中的溶出曲线（■—12 mm；●—14 mm；▲—16 mm；▼—18 mm）；B—**2** 片在各取样点溶出率的 RSD（■—12 mm；■—14 mm；□—16 mm；■—18 mm）。

图 8　2 片在添加不同尺寸辅助珠改良溶出杯中的溶出结果（*n*=3）

Fig.8　Dissolution Results of **2** Tablets in the Improved Paddle Apparatus with Different Sizes of Auxiliary Beads（*n*=3）

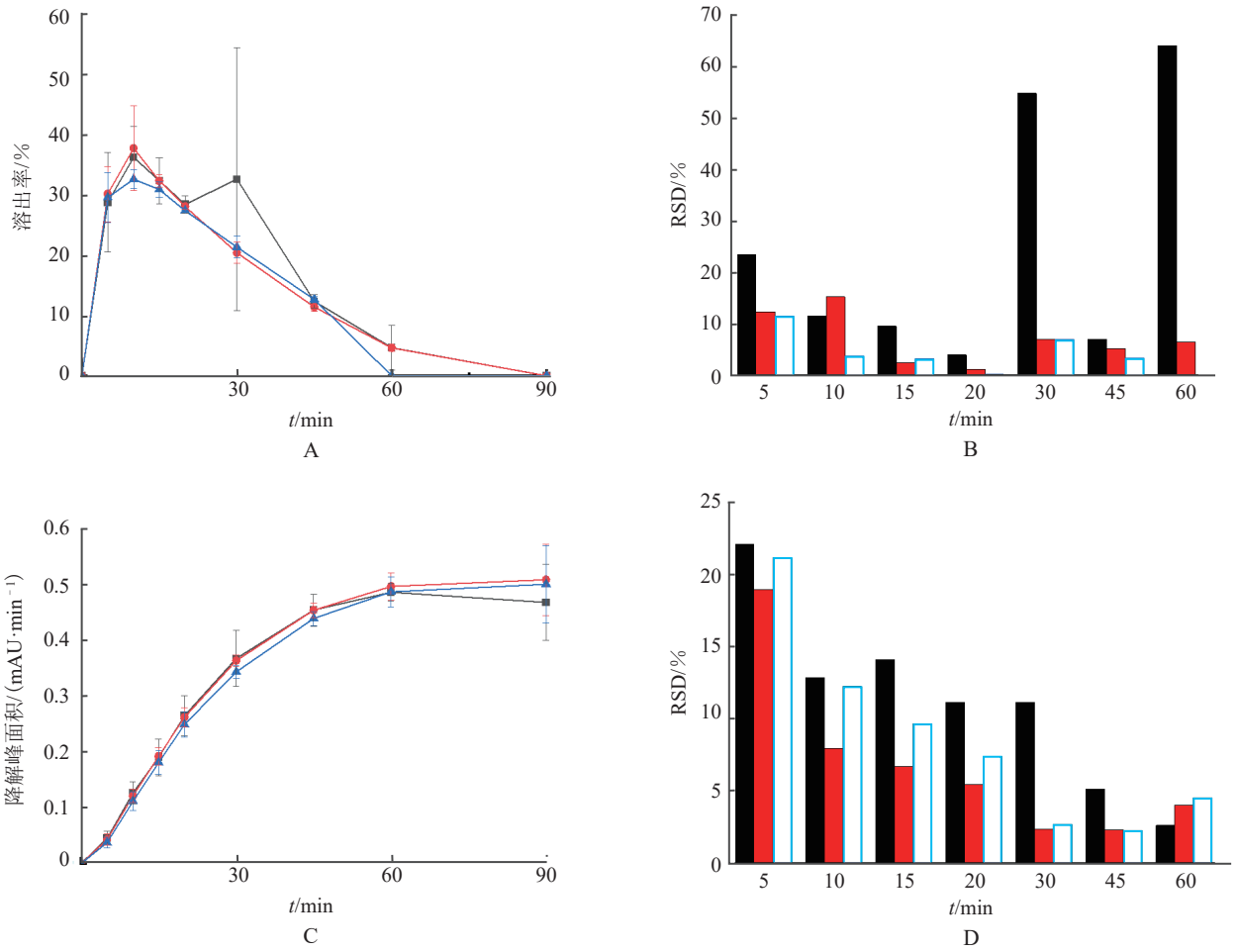
线呈现先上升后下降的趋势。下降趋势可能是由于主成分在酸性介质中的降解。由图 9B 可知，使用不同溶出杯对 **3** 片剂进行溶出分析，溶出趋势和溶出率 RSD 的分析结果变化很大。使用传统溶出杯对药物 5 min 内的溶出率 RSD 大于 20%，之后时间点的 RSD 大于 10%，不符合指导原则的要求。但是药物在添加 16 mm 辅助珠的溶出杯和尖峰溶出杯中的溶出率 RSD 显著减小，溶出结果的可重复性更高。此外，图 9C 中绘制了 **3** 片降解峰面积随溶出时间的变化情况，结果显示不同溶出杯中的降解情况基本一致。**3** 片在不同溶出杯中降解峰面积 RSD 的对比（图 9D）显示，**3** 片在添加 16 mm 辅助珠的溶出杯中降解峰的 RSD 更小，降解结果的可重复性更高。

不同大小的辅助珠对 **3** 片溶解的情况如图 10A 所示，添加不同尺寸辅助珠的改良溶出杯所得药物的溶解速率不同。使用 12 和 14 mm 辅助珠时 **3** 的

溶解速率相似，而使用 16 mm 辅助珠时 **3** 的溶解速率较快，使用 18 mm 辅助珠时 **3** 的溶解速率较慢。参考溶出率 RSD 的分析结果，溶出杯中添加 16 mm 辅助珠时 **3** 的溶出曲线可重复性更好（图 10B）。另外，加入不同尺寸的辅助珠，在增加 **3** 溶出速率的同时，也加快了其降解（图 10C）。该结果提示可以通过使用合适尺寸的辅助珠来准确表征降解药物的体外溶出行为。此外，30 min 之后的溶出结果受降解因素的影响较大，因此溶解初期的溶出结果更能反映药物的溶出行为。图 10D 绘制了 **3** 片在添加不同尺寸辅助珠溶出杯的降解 RSD 对比。可见，30 min 内，**3** 片在添加 12 和 16 mm 辅助珠的溶出杯中的溶出曲线 RSD 更小，同时降解结果的可重复性更高。

2.5　改进溶出设备优势分析

尖峰溶出杯不易获得，且有的溶出设备不配备尖峰溶出杯。采用在溶出杯中添加辅助珠的方式可以在不改变原桨法设备的基础上，改善传统溶出杯中可能存在的流场不均匀问题。改进后的溶出设备既保留了桨法装置简单、耐用、标准化的优势，又能模拟尖峰溶出杯的效果，达到减小溶出结果变异性的目的。此外，基于实用基础考虑，改进溶出设备所用的辅助珠不易与药品发生反应，容易标准化



A—**3** 片在 pH 1.2 介质中的溶出曲线（■—传统溶出杯；●—加入辅助珠的改良溶出杯；▲—尖峰溶出杯）；B—**3** 片在各取样点溶出率的 RSD（■—传统溶出杯；■—加入辅助珠的改良溶出杯；□—尖峰溶出杯）；C—**3** 片的降解峰面积（■—传统溶出杯；●—加入辅助珠的改良溶出杯；▲—尖峰溶出杯）；D—各取样点降解峰面积的 RSD（■—传统溶出杯；■—加入辅助珠的改良溶出杯；□—尖峰溶出杯）。

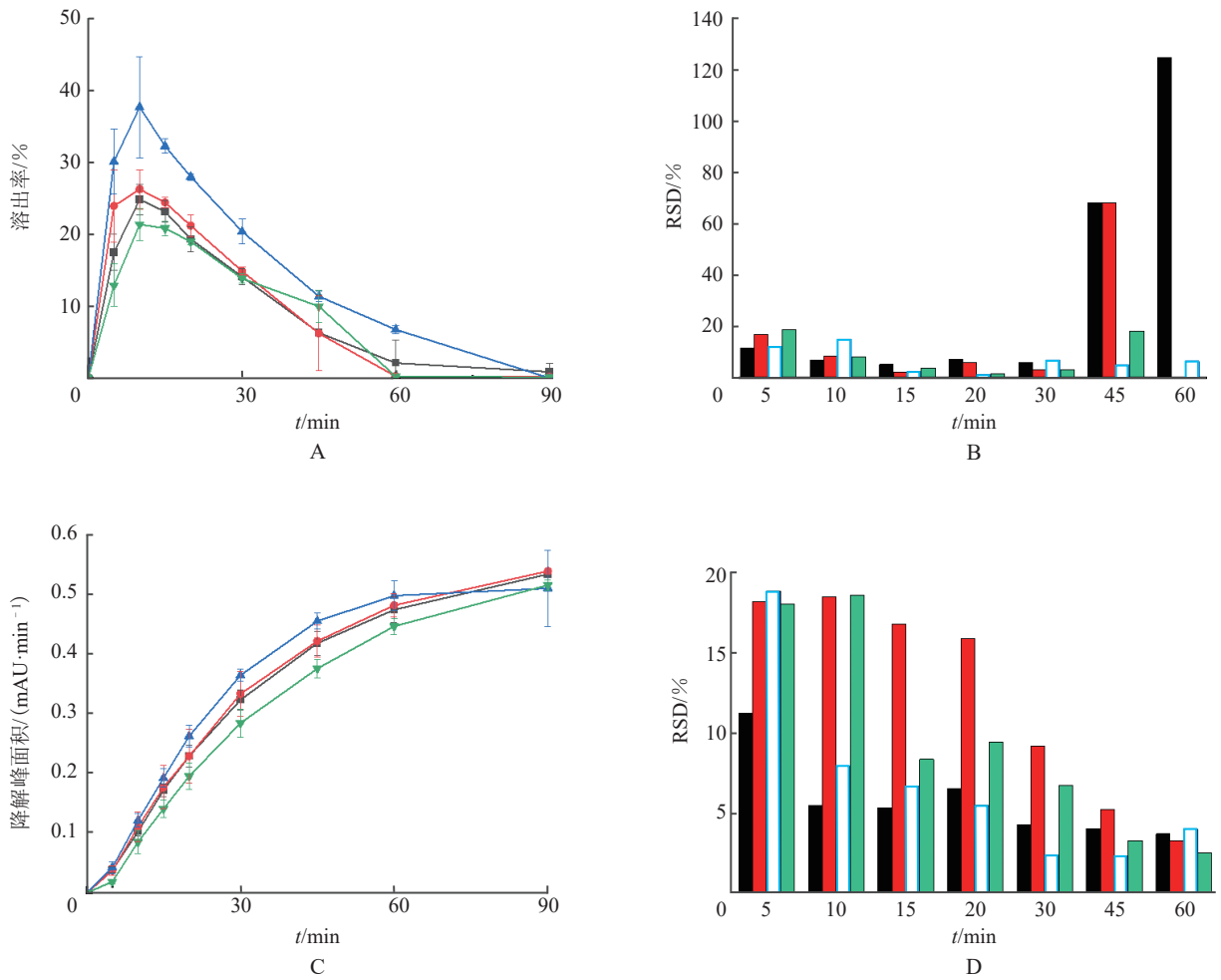
图 9　3 片在不同溶出杯中的溶出结果（n=3）

Fig.9　Dissolution Results of **3** Tablets in Different Dissolution Vessels (n=3)

和量产，且所用的辅助珠大小和数量可根据不同药物的溶出行为进行选择，因此更加灵活多变。

3 讨论

溶出测试可以模拟药物在胃肠道的溶出程度，但胃肠道并不是一个带桨的半球形溶出杯，并且药物在体内也不会只停留在一个位置，因此，尽量减少溶出杯中 **1** 片和 **2** 片的堆积现象以获取更有意义的溶出数据是十分重要的。本研究采用添加辅助珠的方式模拟尖峰溶出杯的尖峰，改善了药物在溶出杯底部堆积导致的溶出不完全、溶出曲线变异系数较高等问题。结果表明，与传统溶出杯相比，药物在添加辅助珠的溶出杯和尖峰溶出杯中不仅分布面积扩大，而且偏离了溶出杯底部中心的低流速区域，使得药物的溶出释放程度提高且溶出曲线呈现低变异的特性。此外，本研究以 **3** 片这种在胃中非常不稳定的药物为例，开发和评估了体外溶出方法，有利于预测参比制剂和仿制药在体内生物利用度的一致性。结果表明，与传统溶出杯相比，药物在添加



A—**3** 片在 pH 1.2 介质中的溶出曲线（■—12 mm；●—14 mm；▲—16 mm；▼—18 mm）；B—**3** 片在各取样点溶出率的 RSD（■—12 mm；■—14 mm；□—16 mm；■—18 mm）；C—**3** 片的降解峰面积（■—12 mm；●—14 mm；▲—16 mm；▼—18 mm）；D—降解峰面积在各取样点的 RSD（■—12 mm；■—14 mm；□—16 mm；■—18 mm）。

图 10 3 片在添加不同尺寸辅助珠的改良型溶出杯中的溶出结果（n=3）

Fig.10 Dissolution Results of **3** Tablets in the Improved Paddle Apparatus with Different Sizes of Auxiliary Beads (n=3)

辅助珠的溶出杯和尖峰溶出杯中更能稳定地溶出，且溶出曲线的变异系数均有所降低。

在传统溶出杯中，叶轮下方区域的径向和轴向速度非常小[11]，溶出杯中不同位置存在不同流速[12]。这使得药物在溶出杯底部的位置发生微小变化就可能会导致不同的溶出度结果。此外，不同大小、崩解特性的药物可能会有不同的溶出行为。为了提供可重复数据，选择合适尺寸的辅助珠改变药物在溶出杯中的分布和流体动力学，以期药物能在有限的时间内稳定溶出，并且不表现出高变异性。如果溶出结果呈高变异，可能无法使用相似因子法评估溶出曲线的相似性[13]，会使样品间无法比较。通过提高搅拌速率可能有助于改善药物的分布问题，但搅拌速率较高时可能会降低对波动性和重复性的判别能力[14—15]。随着溶出技术不断的完善和发展，溶出测试的体内外相关性将不断提高，如果体外药物释放曲线的溶出度结果波动较小，就能作为药物研发中预测体内行为的重要手段，从而大幅提高生物等效性试验的成功率[16]，推动制药企业对处方工艺更详尽的研究。

参考文献：

[1] 国家药品监督管理局. 普通口服固体制剂溶出曲线测定与比较指导原则[EB/OL]. (2016-03-18)[2024-07-30]. https://www. nmpa. gov. cn/zhuanti/ypqxgg/ggzhcfg/20160318210001633. html.

[2] VAGHELA B, KAYASTHA R, BHATT N, *et al*. Development and validation of dissolution procedures[J]. *J Appl Pharm Sci*, 2011, **1**(3): 50-56.

[3] XAVIER P, MATÉO G, SUSANNA A. Mechanistic models for USP2 dissolution apparatus, including fluid hydrodynamics and sedimentation[J]. *J Pharm Sci*, 2022, **111**(1): 185-196.

[4] BECKETT A H, QUACH T T, KURS G S. Improved hydrodynamics for USP apparatus 2[J]. *Dissolut Technol*, 1996, **3**(2): 7-18.

[5] MANN J, COHEN M J, ABEND A, *et al*. Stimuli to the revision process: the case for apex vessels stimuli articles do not necessarily reflect the policies of the USPC or the USP council of experts[J]. *Dissolut Technol*, 2021, **28**(4): 6-24.

[6] 李素叶, 王正平, 吴恒乾, 等. 韩氏溶出 - 改善利托那韦片的流体力学和溶出行为[J]. 聊城大学学报(自然科学版), 2021, **34**(1): 83-87.

[7] 韩　军, 王正平. 桨法溶出试验用装置: 中国, 210604597U[P]. 2020-05-22.

[8] 谢沐风. 具有区分力的溶出曲线[J]. 中国医药工业杂志, 2014, **45**(7): 687-689.

[9] FDA. Dissolution testing and acceptance criteria for immediate release solid oral dosage form drug products containing high solubility drug substances guidance for Industry[EB/OL]. (2018-08-09)[2024-07-30]. https://www. fda. gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents.

[10] NAKAGAWA Y, ITAI S, YOSHIDA T, *et al*. Physicochemical properties and stability in the acidic solution of a new macrolide antibiotic, clarithromycin, in comparison with erythromycin[J]. *Chem Pharm Bull*, 1992, **40**(3): 725-728.

[11] BAI G, ARMENANTE P M, PLANK R V, *et al*. Hydrodynamic investigation of USP dissolution test apparatus Ⅱ[J]. *J Pharm Sci*, 2007, **96**(9): 2327-2349.

[12] HEALY A M, MCCARTHY L G, GALLAGHER K M, *et al*. Sensitivity of dissolution rate to location in the paddle dissolution apparatus[J]. *J Pharm Pharmacol*, 2002, **54**(3): 441-444.

[13] 马　莉, 祝传勇, 何小琳, 等. 溶出曲线的常见评价方法及优劣性探讨[J]. 中国新药杂志, 2021, **30**(22): 2091-2097.

[14] KUKURA J, ARRATIA P E, SZALAI E S, *et al*. Engineering tools for understanding the hydrodynamics of dissolution tests[J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2003, **29**(2): 231-239.

[15] MIRZA T, JOSHI Y, LIU Y, *et al*. Evaluation of dissolution hydrodynamics in the USP, peak and flat-bottom vessels using different solubility drugs[J]. *Dissolut Technol*, 2005, **12**(1): 12-52.

[16] 程晓昆, 仇俊新, 王娅莉, 等. 关于体外溶出实验在仿制药一致性评价中的应用与思考[J]. 中国医药工业杂志, 2019, **50**(9): 1065-1071.