

# 兽用普通内服固体制剂溶出度试验 技术指导原则

## 一、概述

固体制剂内服给药后，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。由于药物的溶出和溶解对吸收具有重要影响，因此，体外溶出度试验有可能预测其体内行为。基于上述考虑，建立普通内服固体制剂（如片剂和胶囊等）体外溶出度试验方法，有下列作用：

- 1.指导新兽用制剂的研发。
- 2.评价兽药批间质量的一致性。
- 3.在兽药发生某些变更后（如处方、生产工艺、生产场所变更和生产工艺放大），确认兽药质量和疗效的一致性。

在兽药研发中制定溶出度标准时，应考虑到药物的溶解性、渗透性、溶出行为及药代动力学特性等因素，以保证兽药批间质量的一致性、变更以及工艺放大前后兽药质量的一致性。

对于新兽药申请，应提供关键临床试验和/或生物利用度试验用样品以及其他靶动物试验用样品的体外溶出度数据。对于仿制药申请，应在溶出曲线研究的基础上制定溶出度标准。无论是新兽药还是仿制药申请，均应根据可接受的临床试验用样品、生物利用度和/或生物等效性试验用样品的溶出度结果，制定溶出度标准。

本指导原则适用于兽用普通内服固体制剂，包括以下内容：1.溶出度试验的一般要求。2.根据生物药剂学特性建立溶出度标准的方法。3.溶出曲线比较的统计学方法。4.体内生物等效性试验豁免（即采用体外溶出度试验代替体内生物等效性试验）的一般考虑。本指导原则附件 1 和 2 分别对溶出度和溶解度试验条件进行了概述。

## 二、生物药剂学分类系统

根据药物的溶解性和渗透性，推荐以下生物药剂学分类系统（BCS）：

I 类：高溶解性-高渗透性药物

II 类：低溶解性-高渗透性药物

III类：高溶解性-低渗透性药物

IV类：低溶解性-低渗透性药物

上述分类原则可作为制定体外溶出度质量标准的依据，也可用于预测能否建立良好的体内-体外相关性（IVIVC）。兽药注册需要考虑不同靶动物各种胃肠道pH值、各种胃/肠液体积和转运时间，因此本指导原则BCS分类具有种属特异性。对种属内各亚种间存在较大差异的动物（如反刍牛和反刍前的牛），需要考虑涵盖该靶动物的所有分类/亚种。

靶动物最大预期体重对应的2倍最高给药剂量溶于特定体积的溶出介质中，可认为是高溶解性药物。“特定体积”应参照靶动物种属/亚种的生理特点和胃液体积来证明其合理性。溶解性应在该靶动物种属/亚种的体温和生理pH值范围内进行测定。除pKa外（如果其在生理pH值范围内），一般应至少进行3种不同pH值缓冲液的测定。建议在每个pH值条件下进行重复测定（如摇瓶法或其他合理的方法）。

一般情况下，在胃肠道内稳定且吸收程度高于85%或有证据表明其良好渗透性的药物，可认为是高渗透性药物。

对于高溶解性-高渗透性（I类）及某些情况下的高溶解性-低渗透性（III类）药物制剂，如以0.1mol/L HCl为介质，在适当的溶出度试验条件下，15分钟（如果提供相关数据证明所选的时间点短于靶动物种属/亚种在饲喂/禁食状态下胃排空的时间，则可选择另一个时间点）的溶出度大于85%时，可认为药物制剂的生物利用度不受溶出行为的限制，即制剂的行为与溶液相似。在这种情况下，胃排空速度是药物吸收的限速步骤。如果药物制剂溶出比胃排空时间慢，建议在多种介质中测定溶出曲线。

对于低溶解性-高渗透性药物（II类），溶出是药物吸收的限速步骤，有可能建立较好的体内外相关性。对于此类制剂，建议在多种介质中测定溶出曲线。

对于高溶解性-低渗透性药物（III类），渗透是药物吸收的限速步骤，可能不具有好的体内外相关性，吸收程度取决于溶出速率与肠转运速率之比。

对于低溶解性-低渗透性药物（IV类），制备内服制剂比较困难。

### 三、溶出度标准的建立

建立体外溶出度标准的目的是保证兽药批间质量的一致性，并提示可能的体内生物利用度问题。对于新兽药申请，应根据可接受的临床试验样品、关键生物

利用度试验和/或生物等效性试验用样品的溶出数据以及兽药研发过程中的经验，确定溶出度标准。如果稳定性研究批次、关键临床试验批次及拟上市的样品生物等效，也可根据稳定性研究用样品的数据制定溶出度标准。

对于仿制药申请，应根据可接受的生物等效性试验用样品的溶出数据，确定溶出度标准。一般仿制药的溶出度标准应与原研制剂一致。如果仿制药的溶出度与原研制剂存在本质差异，但证明体内生物等效后，该仿制药也可建立不同于原研制剂的溶出度标准。建立了兽药的溶出度标准后，兽药在有效期内均应符合该标准。

普通内服固体制剂可采用下列三种溶出度控制方法：

#### 1. 单点检测

可作为常规的质量控制方法，适用于快速溶出的高溶解性药物制剂。

#### 2. 两点检测

(1) 可反映制剂的溶出特征。

(2) 作为某些类型药物制剂的常规质量控制检验（如水溶性差且缓慢溶解的药物制剂）。

#### 3. 溶出曲线比较

(1) 某些变更后（如处方、生产工艺、生产场所变更和生产批量放大）可反映制剂的一致性。

(2) 多规格制剂的生物等效性豁免。

(3) 其他情况的生物等效性豁免。

采用两点检测或溶出曲线比较法，能更好地反映制剂的特点，有助于质量控制。

#### (一) 新化合物制剂溶出度标准的建立

考察药物制剂的溶出度特征应考虑药物的 pH-溶解度曲线及 pKa，同时，测定药物的渗透性可能有助于溶出方法的选择和建立。应采用关键临床试验和/或生物利用度试验用样品的溶出度数据作为制定溶出度标准的依据。如果拟上市样品与关键临床试验中所用样品处方存在显著差异，应比较两种处方的溶出曲线并进行生物等效性试验。

应在适当、温和的试验条件下进行溶出度试验，比如篮法 50~100 转/分钟或桨法 50~75 转/分钟，取样间隔 15 分钟，获得兽药的溶出曲线，并在此基

基础上制定溶出度标准。对于快速溶出的药物制剂，可能需要以 10 分钟或更短的时间间隔期取样，以绘制获得完整的溶出曲线。对于高溶解性（BCS I 类和 III 类）和快速溶出的药物制剂，大多数情况下，标准中采用单点控制即可，取样时间点一般为 30~60 分钟，溶出限度通常应为不少于 70%~85%。对于溶出较慢或水溶性差的药物（BCS II 类），根据疗效和/或副作用的特点，可采用两点检测法进行兽药的溶出控制，第一点在 15 分钟，规定一个溶出度范围，第二个取样点（30、45 或 60 分钟）时的溶出量应不低于 85%。兽药在整个有效期内均应符合制定的溶出度标准。如果制剂的溶出特性在储存或运输过程中发生改变，应根据该样品与关键临床试验（或生物等效试验）用样品的生物等效性结果，决定是否变更溶出度标准。为了保证放大生产产品以及上市后发生变更的产品持续的批间生物等效性，其溶出曲线应与获得审批的生物等效批次或关键临床试验批次的溶出曲线一致。

## （二）仿制药溶出度标准的建立

根据原研制剂是否有公开的溶出度试验方法，可考虑以下两种仿制药溶出度标准建立方法：

### 1. 可获得参考方法的品种

建议采用国内外药典或原研制剂的溶出度测定方法，应取受试和原研制剂各 12 片（粒），按照 15 分钟或更短时间间隔取样，进行溶出曲线的比较。必要时，应进行不同溶出介质或试验条件下的溶出度试验，并根据试验数据确定最终的溶出度标准。

### 2. 不可获得参考方法的品种

建议在不同溶出度试验条件下，进行受试制剂和原研制剂溶出曲线的比较研究。试验条件可包括不同的溶出介质（pH 值 1.0~7.5）、加入或不加表面活性剂、不同的溶出装置和不同的转速。应根据生物等效性结果和其他数据制定溶出度标准。

## （三）特例-两点溶出试验

对于水溶性较差的药物，为保证药品的体内行为，建议采用两个时间点的溶出度试验或溶出曲线法进行质量控制。

## （四）绘图或效应面法

绘图法是确定关键生产变量（CMV）与体外溶出曲线及体内生物利用度数据效应面之间相关性关系的过程。关键生产变量包括可显著影响制剂体外溶出度的处方组成、工艺、设备、原材料和方法的改变。该方法的目的是制定科学、合理的溶出度标准，保证符合标准的兽药具有生物等效性。已有几种试验设计可用于研究 CMV 对兽药性能的影响。其中一种方法如下：

1.采用不同的关键生产参数制备两个或更多的样品制剂，并研究其体外溶出特征。

2.采用一定受试靶动物（比如  $n \geq 12$ ），对具有最快和最慢溶出度特征的样品与原研样品或拟上市样品进行体内对比试验；

3.测定这些受试样品的生物利用度及体内外关系。具有极端溶出度特征的样品亦称为边缘产品。如果发现具有极端溶出度特征的样品与原研样品或拟上市样品具有生物等效性，则将来生产的溶出特征符合规定的产品可保持生物等效。通过此项研究，可以为溶出度限度的合理设定提供依据。

采用绘图方法确定的兽药溶出度标准可更好地确保稳定的兽药质量和性能。根据研究的样品数，绘图研究可提供体内外相关性信息和/或体内数据与体外数据间的关系。

### （五）体内-体外相关性

对于高溶解性（BCS I 类和 III 类）药物，采用常规辅料和生产技术制备的普通内服固体制剂，建立体内外相关性较为困难。对于水溶性差（如 BCS II 类）的药物，有可能建立体内外相关性。

对于一种药物制剂，如果能够建立其体内体外相关性，则采用溶出度试验来预测药物制剂体内行为的质控意义就会显著提高，通过体外溶出度测定就可区分合格和不合格的产品。溶出度合格的产品应是体内生物等效的产品，而不合格的产品则不具有生物等效性。为建立兽药的体内体外相关性，应该至少得到三批具有不同体内或体外溶出行为的样品数据。如果这些样品的体内行为不同，可以通过调整体外溶出度试验的条件，使体外的数据能够反映体内行为的变化，从而建立体外-体内相关性。如果这些批次的体内行为没有差异，但体外溶出特性有差别，则可能需要通过调整溶出度试验条件使其体外测定结果相同。大多情况下，体外溶出度试验比体内试验具有更高的灵敏性和更强的区分能力。因此，从质量

保证的角度，建议采用较灵敏的体外溶出度试验方法，这样可以在兽药的体内行为受到影响之前及时发现兽药质量的变动。

#### （六）溶出度标准的验证和确认

一种体外检验方法的验证，可能需要通过体内研究来确认。在此情况下，应选用处方相同但关键工艺参数不同的样品开展研究。制备两批体外溶出行为不同的样品（绘图法），进行体内测试。如果两批样品显示了不同的体内行为，则可认为该体外溶出度试验方法得到了验证。但如果两批样品的体内行为没有差异，则可认为在绘图法中得到的溶出度数据作为溶出限度的合理性得到确认。总之，需要对溶出度标准进行验证或者确认。

### 四、溶出曲线的比较

兽药上市后发生较小变更时，采用单点溶出度试验可能就足以确认其是否未改变兽药的质量和性能。发生较大变更时，则推荐对变更前后产品在相同的溶出条件下进行溶出曲线比较。在整体溶出曲线相似以及每一采样时间点溶出度相似时，可认为两者溶出行为相似。可采用非模型依赖法或模型依赖方法进行溶出曲线的比较。

#### （一）非模型依赖法

##### 1. 非模型依赖的相似因子法

采用差异因子（ $f_1$ ）或相似因子（ $f_2$ ）来比较溶出曲线是一种简单的非模型依赖方法。差异因子（ $f_1$ ）法是计算两条溶出曲线在每一时间点的差异（%），是衡量两条曲线相对偏差的参数，计算公式如下：

$$f_1 = \{ [\sum_{t=1}^n |R_t - T_t|] / [\sum_{t=1}^n R_t] \} \cdot 100$$

其中  $n$  为取样时间点个数， $R_t$  为原研样品（或变更前样品）在  $t$  时刻的溶出度值， $T_t$  为试验批次（变更后样品）在  $t$  时刻的溶出度值。

相似因子（ $f_2$ ）是衡量两条溶出曲线相似度的参数，计算公式如下：

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

其中  $n$  为取样时间点个数， $R_t$  为原研样品（或变更前样品）在  $t$  时刻的溶出度值， $T_t$  为试验批次（变更后样品）在  $t$  时刻的溶出度值。

差异因子和相似因子的具体测定步骤如下：

(1) 分别取受试(变更后)和原研样品(变更前)各 12 片(粒),测定其溶出曲线。

(2) 取两条曲线上各时间点的平均溶出度值,根据上述公式计算差异因子( $f_1$ )或相似因子( $f_2$ )。

(3)  $f_1$  值越接近 0,  $f_2$  值越接近 100, 则认为两条曲线相似。一般情况下,  $f_1$  值小于 15 或  $f_2$  值高于 50, 可认为两条曲线具有相似性, 受试(变更后)与原研样品(变更前)具有等效性。

这种非模型依赖方法最适合于三至四个或更多取样点的溶出曲线比较, 采用本方法时应满足下列条件:

- 应在完全相同的条件下对受试和原研样品的溶出曲线进行测定。两条曲线的取样点应相同(如 15、30、45、60 分钟)。应采用变更前生产的最近一批产品作为参比样品。

- 药物溶出量超过 85% 的取样点不超过一个。

- 第一个取样时间点(如 15 分钟)的溶出量相对标准偏差不得超过 20%, 其余取样时间点的溶出量相对标准偏差不得超过 10%。

- 当受试样品和原研样品在 15 分钟内的溶出量  $\geq 85\%$  时, 可以认为两者溶出行为相似, 无需进行  $f_2$  的比较。

## 2. 非模型依赖多变量置信区间法

对于批内溶出量相对标准偏差大于 15% 的兽药, 可能更适于采用非模型依赖多变量置信区间方法进行溶出曲线比较。建议按照下列步骤进行:

(1) 测定原研样品溶出量的批间差异, 然后以此为依据确定多变量统计矩(Multivariate statistical distance, MSD)的相似性限度。

(2) 确定受试和原研样品平均溶出量的多变量统计矩。

(3) 确定受试和原研样品实测溶出量多变量统计矩的 90% 置信区间。

(4) 如果受试样品的置信区间上限小于或等于原研样品的相似性限度, 可认为两个批次的样品具有相似性。

## (二) 模型依赖法

已有一些拟合溶出度曲线的数学模型报道。采用这些模型比较溶出度曲线, 建议采取以下步骤:

1.选择最适当的模型比较拟合标准批次、改变前批次和已批准受试批次的溶出曲线。建议采用不多于三个参数的模型（如线性模型、二次模型、对数模型、概率模型和威布尔模型）。

2.根据各样品的溶出数据绘制溶出曲线并采用最合适的模型拟合。

3.根据原研样品拟合模型的参数变异性，设定相似区间。

4.计算受试和原研样品拟合模型参数的 MSD。

5.确定受试与原研样品间溶出差异的 90%置信区间。

6.比较置信区间与相似性限度。如果置信区间落在相似性限度内，可认为受试与原研样品具有相似的溶出曲线。

### 五、多规格制剂体内生物等效性试验的豁免

对于多规格普通内服固体制剂，可对一种规格进行生物等效性研究，而提供其他规格的体外等效性数据。但前提需满足以下所有条件：

（一）兽药通过相同的生产工艺生产。

（二）不同规格的兽药中所含成分相同。

（三）不同规格的兽药中各成分含量成比例，即所有规格中各辅料与活性成分的含量比相同，但包衣液、胶囊壳、着色剂和矫味剂除外。

如果各辅料与活性成分含量在比例上有一定差异，但生物等效性研究中所用规格和生物等效性豁免研究中所用规格满足以下条件 1 和 2 或 1 和 3，则认为仍满足（三）：

1.活性成分的含量低于片芯重量的 5%，或低于胶囊内容物重量的 5%（如产品为胶囊剂）。

2.涉及的规格中，不同片芯的辅料或胶囊内容物的含量相同，仅活性成分含量有变化。

3.仅填充剂的含量有变化以补偿活性成分含量的变化，但其他片芯辅料或胶囊内容物的含量在所涉及的规格中均相同。

（四）提供适当的体外溶出数据，使豁免体内生物等效性试验有充分的依据。

对于固定组成的复方制剂中的所有活性成分，应满足各活性成分成比例的条件。在考虑此类复方制剂中每种活性成分的含量时，其他活性成分可视为辅料。对于双层片剂，每层可分别考虑。



不是所有规格均能达到漏槽条件的 pH 值条件下，不同规格制剂的体外溶出曲线可能不同。但是，通过与相应规格的原研制剂的比较，可确认其结果与活性成分而非制剂有关。此外，也可证明在相同的剂量下具有相似的溶出曲线（如可比较 2 片 5mg 和 1 片 10mg 的片剂）。

新增规格兽药生物等效豁免与否，取决于新增规格与进行了关键生物等效性试验/临床试验原规格兽药的溶出曲线比较结果及处方组成的相似性。溶出曲线的比较应采用本指导原则第五部分项下所述的方法进行测定和评价。

## 溶出度试验条件

### 一、仪器

篮法和桨法是目前最常用的溶出度测定方法，具有装置简单、耐用及标准化的特点，适用于大部分内服固体制剂。中国兽药典收载的小杯法可视为桨法，适用于低剂量规格固体制剂的溶出试验。

通常应选用中国兽药典收载的方法，如篮法和桨法，必要时可采用往复筒法或流通池法进行体外溶出度试验。

对于某些兽药或剂型，必须采用专门的溶出装置时，应进行详细的论证，充分评价其必要性和可行性。首先应考虑对法定方法进行适当的改装，确定是否能满足质量控制的要求。随着对生命科学及药剂学的深入研究，可能需要对溶出度方法及试验条件进行改进，以保证获得更好的体内外相关性。

### 二、溶出介质

#### (一) 溶出介质的选择

溶出度试验应尽可能在生理条件下进行，这样可以从兽药体内行为的角度，更好地理解体外溶出数据。但常规的溶出度试验条件不需要与胃肠环境严格一致，应根据药物的理化性质和内服给药后可能的暴露条件确定适当的介质。

溶出介质的体积一般为 500、900 或 1000 ml，溶出介质的体积最好能满足漏槽条件，一般应采用 pH 值 1.2~7.5 的水性介质。可采用不含酶的 pH1.2、7.5 的溶出介质作为模拟胃液和模拟肠液。特殊情况下，可采用高 pH 值的溶出介质，但一般不应超过 pH 8.0。

有研究表明，胶囊制剂在贮存过程中，由于明胶的交联作用可能会形成膜壳，因此可能需要在介质中加入胃蛋白酶或胰酶，以促使药物的溶出。但应根据具体情况考虑是否在模拟胃液或模拟肠液中加入酶，并充分证明其合理性。

另外，尽量不采用水作为溶出介质，因为其 pH 值和表面张力可能随水的来源不同而不同，且在试验过程中也可能由于药物、辅料的影响而有所改变。对于不溶于水或难溶于水的药物，可考虑在溶出介质中加入十二烷基硫酸钠或其他适当的表面活性剂，但需充分论证加入的必要性和加入量的合理性。另外，由于表

面活性剂的质量可能存在明显差异, 应注意不同质量的表面活性剂对试验结果带来的显著影响。使用标准化的或高纯度的表面活性剂可避免上述影响。

不建议在溶出介质中使用有机溶剂。

某些药物制剂和成分对溶出介质中溶解的空气较为敏感, 因此需要进行脱气处理。

## (二) 溶出介质的配制

表 1 溶出介质

| pH 值    | 溶出介质       |
|---------|------------|
| 1.0~2.2 | 盐酸溶液       |
| 3.8、4.0 | 醋酸盐缓冲液     |
| 4.5~5.8 | 醋酸盐或磷酸盐缓冲液 |
| 6.8~8.0 | 磷酸盐缓冲液     |

上述各溶出介质的组成和配制详述如下:

### 1. 盐酸溶液

取下表中规定量的盐酸, 加水稀释至 1000ml, 摇匀, 即得。

表 2 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 |

### 2. 醋酸盐缓冲液

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

取下表中规定物质的取样量, 加水溶解并稀释至 1000ml, 摇匀, 即得。

表 3 醋酸盐缓冲液的配制

| 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  |

### 3. 磷酸盐缓冲液

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

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

取 0.2mol/L 磷酸二氢钾溶液 250ml 与下表中规定量的 0.2mol/L 氢氧化钠溶液混合后，再加水稀释至 1000ml，摇匀，即得。

表 4 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 |

以上为推荐采用的溶出介质配制方法，如有特殊情况，研究者也可根据研究结果采用其他的溶出介质以及相应的配制方法。

### 三、温度、转速及其他

所有普通内服制剂的溶出试验均应在  $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$  的条件下进行。

溶出度试验过程中应采用较缓和的转速，使溶出方法具有更好的区分能力。一般情况下篮法的转速为 50~100 转/分钟；桨法的转速为 50~75 转/分钟。

对于容易产生漂浮的片剂或胶囊，在建立溶出度测定方法时建议采用篮法。当必须采用桨法时，可使用沉降篮或其他适当的沉降装置。

## 附录 2

### 溶解度试验条件

#### 一、摇瓶法

(一) 待测容器的温度应置健康靶动物的生理参数范围内(见表)。整个操作过程中温度应维持在确定温度的 $\pm 0.5^{\circ}\text{C}$ 范围内,以确保溶解度不受温度变化的影响。

(二) 振摇后(基于靶动物的胃滞留时间)取样,容器底部应有明显过量的药物存在。

(三) 滤过,以除去肉眼不易观察到的不溶物。

(四) 测定。样品可稀释后进行测定以便在分析方法的线性范围内。

#### 二、溶出介质组成和 pH 值

(一) 单胃动物: pH 值 1.2、4.6(醋酸盐缓冲液)和 7.5(磷酸盐缓冲液)。

(二) 反刍动物: 为满足生物等效性豁免要求时,溶出介质应为 pH 值 4.5(醋酸盐缓冲液)和 7.5(乳酸盐缓冲液)。

(三) 禽: 提供测定条件选择的依据。如无则按单胃动物进行测定。

(四) 药物加入缓冲液后应进行溶液 pH 值的确认,如果 pH 值变化明显,说明选择的缓冲液不具有所需的缓冲能力。

(五) 整个操作过程中溶液的 pH 值应确保一致。测定前应确认样品的最小 pH 值。

(六) 如果缓冲液可改变药物固有溶解性(如同离子效应),那么需对缓冲液进行调整。但是不认可含有机溶剂的缓冲体系。

#### 三、其他

(一) 建议每个 pH 值至少重复测定 3 次。根据方法的变异性,必要时可增加重复测定次数以便提供准确的溶解度数据。

(二) 溶解度检测方法应可区分药物和降解产物,且为经验证的定量方法。不认可仅凭目测的溶解度检测方法。

表 不同靶动物的参考生理参数

| 动物种类 | 胃液体积 (L)     | 胃滞留时间 (小时) | 温度 (°C)   |
|------|--------------|------------|-----------|
| 牛    | 47 (瘤胃)      | 8          | 36.7~39.3 |
| 猪    | 0.5          | 1          | 38.7~39.8 |
| 马    | 1.5          | 0.25       | 37.2~38.2 |
| 鸡    | 0.01 (肌胃和腺胃) | 2          | 40.6~43.0 |
| 火鸡   | 0.04 (肌胃和腺胃) | 2          | 40.6~41.5 |

### 参考文献

1. 国家食品药品监督管理局, 普通口服固体制剂溶出度试验技术指导原则, 2015.  
<https://www.cde.org.cn/zdzyz/domesticinfopage?zdzyzIdCODE=d83644566caac36d48e1a151008e3e9d>
2. FDA, Center for Drug Evaluation and Research, Guidance for Industry: Dissolution Testing of Immediate Release Solid Oral Dosage Forms, 1997.  
<https://www.fda.gov/media/70936/download>
3. EMA, Guideline on the conduct of bioequivalence studies for veterinary medicinal products, 2021.  
[https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-conduct-bioequivalence-studies-veterinary-medicinal-products-revision-4\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-conduct-bioequivalence-studies-veterinary-medicinal-products-revision-4_en.pdf)
4. FDA, Center for Veterinary Medicine, Guidance for Industry: Demonstrating Bioequivalence for Soluble Powder Oral Dosage Form Products and Type A Medicated Articles Containing Active Pharmaceutical Ingredients Considered to Be Soluble in Aqueous Media, 2021.  
<https://www.fda.gov/media/131173/download>
5. 中国兽药典 2020 版一部附录, 溶出度测定法.