

# $f_2$ 法与AV值法评价国内不同厂家格列齐特缓释片与原研制剂的体外释放曲线的相似性<sup>Δ</sup>

陈艳君<sup>1,2\*</sup>, 胡容峰<sup>1,2,3#</sup>, 朱双双<sup>1,2</sup>, 周红<sup>1,2</sup>(1.安徽中医药大学药学院, 合肥 230038; 2.省部共建新安医学教育部重点实验室, 合肥 230038; 3.安徽省中药研究与开发重点实验室, 合肥 230038)

中图分类号 R917 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)09-1230-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.09.25

**摘要** 目的:考察国内不同厂家格列齐特缓释片与原研制剂的体外释放曲线的相似性,评价药品内在质量。方法:采用桨法转速为50 r/min,以水、pH 6.0磷酸氢二钠-枸橼酸缓冲溶液、pH 6.8磷酸盐缓冲溶液为释放介质进行体外释放试验,对受试制剂与参比制剂的释放曲线的相似性采用相似因子( $f_2$ )法与两条溶出曲线相似性参数(AV值)法进行比较。结果:通过 $f_2$ 法与AV值法比较,发现在3种释放介质中A、C、D厂家受试制剂与参比制剂释放曲线均相似,而B厂家受试制剂与参比制剂释放曲线仅在pH 6.8磷酸盐缓冲溶液中相似。结论:同 $f_2$ 法一样,AV值法也可用于口服固体制剂体外释放曲线的相似度评价。国内不同厂家格列齐特缓释片释放度行为不尽相同,其产品质量具有一定差异性。

**关键词** 格列齐特缓释片;释放曲线;相似因子法;两条溶出曲线相似性参数法

## Evaluation of the Similarity of Dissolution Curves in vitro between Gliclazide Sustained-release Tablet and Original Preparations from Different Domestic Manufacturers by $f_2$ and AV Value

CHEN Yanjun<sup>1,2</sup>, HU Rongfeng<sup>1,2,3</sup>, ZHU Shuangshuang<sup>1,2</sup>, ZHOU Hong<sup>1,2</sup>(1.College of Pharmacy, Anhui University of Chinese Medicine, Hefei 230038, China; 2.Key Laboratory of Xin'an Medicine, Ministry of Education, Hefei 230038, China; 3.Key Laboratory of Anhui Provincial TCM Research and Development, Hefei 230038, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To explore the similarity of dissolution curves in vitro between Gliclazide sustained-release tablet and original preparations from different domestic manufacturers, and evaluate the internal quality. METHODS: Paddle method was used at rate of 50 r/min, in vitro release test was conducted with release media of pH 6.0 Disodium hydrogen phosphate-citrate buffer solution and pH 6.8 Phosphate buffer solution to compared the similarity of dissolution curves in vitro between Gliclazide sustained-release tablet and original preparations by similarity factor  $f_2$  and method of AV value. RESULTS: Similarity factor  $f_2$  and method of AV value showed the dissolution curves of test preparations in manufacturer A, C and D and reference preparations were similar in 3 media, while only the dissolution curves of test preparations in manufacturer B and standard preparations were similar in pH 6.8 Phosphate buffer solution. CONCLUSIONS: As well as factor  $f_2$ , method of AV value can also be used to evaluate the similarity of oral solid preparations in vitro dissolution curve profiles. The results show that there are differences between the Gliclazide sustained-release tablet and original preparations from different domestic manufacturers, and there is significant difference in quality.

**KEYWORDS** Gliclazide sustained-release tablet; Dissolution curve;  $f_2$  similarity factor; Method of AV value

格列齐特(Gliclazide)别名甲磺吡啶,2000年11月法国施维雅公司推出格列齐特缓释片,2003年批准进入我国。该药是一种用于治疗非胰岛素依赖性糖尿病的长效口服降血糖药,其主要是通过加强内源性胰岛素分泌的同时提高部分周围组织对胰岛素的敏感性来降低血糖。该药亦可与其他降血糖药配伍使用,具有高效、长效、安全性高、剂量低、毒性相对较低、不良反应少等优点,在临床上已被广泛使用。

体外释放试验是评价口服固体制剂内在质量的一种重要

<sup>Δ</sup> 基金项目:国家科技支撑计划项目(No.2012BAI26B03);国家自然科学基金资助项目(No.81274100);安徽省学术和技术带头人及后备人选学术科研活动经费资助项目(No.皖人社秘2011-381号-26)

\* 硕士研究生。研究方向:药物新剂型。E-mail:564053306@qq.com

# 通信作者:教授,博士生导师,博士。研究方向:药物新剂型。E-mail:hurongfeng@163.com

方法和手段,可揭示各制剂工艺的差别和内在质量的差异,亦可初步为制剂体内生物利用度和等效性的研究提供一定参考。相似因子( $f_2$ )法是美国食品与药品管理局(FDA)和日本厚生省推荐用于评价口服固体制剂体外释放曲线的相似性的方法。两条溶出曲线相似性参数(AV值)法作为一种新兴的释放曲线相似性评价方法,目前已应用于我国国家药品评价性抽验的工作中<sup>[1-2]</sup>。本研究参考一致性评价及相关指导原则<sup>[3]</sup>,以法国施维雅公司的原研制剂为参比制剂,随机选取4种我国目前上市的不同厂家格列齐特缓释片为受试制剂,比较其与参比制剂在3种释放介质——水、pH 6.0磷酸氢二钠-枸橼酸缓冲溶液、pH 6.8磷酸盐缓冲溶液<sup>[4-5]</sup>中的释放情况。通过 $f_2$ 法与AV值法评价其释放曲线的相似性,由此考察AV值法的适用性以及国内不同厂家格列齐特缓释片的内在质量,旨在为临床安全用药提供参考依据。

## 1 材料

### 1.1 仪器

ML204/02 电子天平[梅特勒-普利多仪器(上海)有限公司];UV-757 紫外分光光度计(上海美谱达仪器有限公司);ZRS-8G 智能溶出试验仪(天津大学无线电厂)。

### 1.2 药品与试剂

格列齐特对照品(中国食品药品检定研究院,批号:100269-201505,纯度:99.90%);格列齐特缓释片(施维雅制药有限公司,批号:2006048;国内A厂家,批号:141007;国内B厂家,批号:140532;国内C厂家,批号:314406035;国内D厂家,批号:P3914017);所用试剂均为分析纯,水为纯化水。

## 2 方法与结果

### 2.1 溶液的制备

对照品溶液:精密称定格列齐特对照品 7.5 mg,置于 250 ml 量瓶中,加少量乙腈溶解,用适量 pH 6.8 磷酸盐缓冲溶液稀释并定容,摇匀,作为对照品溶液。

供试品溶液:取 C 厂家格列齐特缓释片(批号:314406035),按照 2010 年版《中国药典》(二部)附录 X C 第二法(浆法),以 pH 6.8 磷酸盐缓冲溶液为释放介质,释放介质体积 900 ml,转速 50 r/min,温度(37.0 ± 0.5)℃,依法操作,经时 6 h,取出溶液适量,滤过,作为供试品溶液。

阴性对照溶液:精密称取格列齐特缓释片各辅料适量,按照 2010 年版《中国药典》(二部)附录 X C 第二法(浆法),以 pH 6.8 磷酸盐缓冲溶液为释放介质,释放介质体积 900 ml,转速 50 r/min,温度(37.0 ± 0.5)℃,依法操作,经时 6 h,取出溶液适量,滤过,即得阴性对照溶液。

释放介质的制备——水:纯化水。pH 6.0 磷酸氢二钠-枸橼酸缓冲溶液:取 0.05 mol/L 磷酸氢二钠溶液 1 000 ml,加入 pH 调节溶液 0.025 mol/L 枸橼酸一水合物,调节 pH 至 6.0。pH 6.8 磷酸盐缓冲溶液:称取无水磷酸氢二钠 1.775 g 和磷酸二氢钾 1.7 g,加适量水溶解并稀释至 1 000 ml,即得。

### 2.2 波长的选择

在 200~800 nm 波长范围内对“2.1”项下对照品溶液、供试品溶液、阴性对照溶液进行紫外扫描,发现其在 227 nm 波长处均有最大紫外吸收,而辅料在此波长下无干扰,因此确定格列齐特测定波长为 227 nm。紫外扫描光谱见图 1。

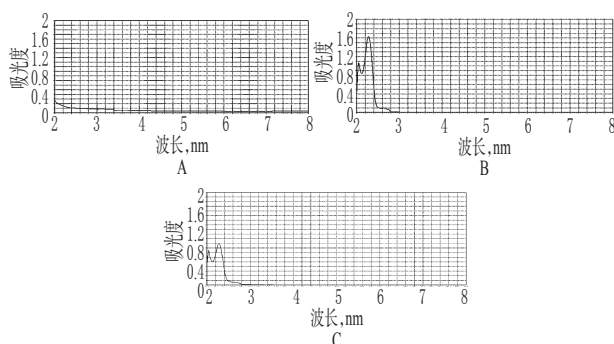


图1 紫外扫描光谱图

A. 阴性对照; B. 对照品; C. 供试品

Fig 1 UV spectrum scanning

A. negative control; B. substance reference; C. test sample

### 2.3 线性关系考察

分别精密移取“2.1”项下对照品溶液 2、3、4、6、8 ml,置于 10 ml 量瓶中,加入适量 pH 6.8 磷酸盐缓冲溶液稀释并定容,于 227 nm 波长处测定吸光度。以格列齐特质量浓度( $x$ ,  $\mu\text{g/ml}$ )为横坐标、吸光度( $y$ )为纵坐标进行线性回归,得回归方程为

$y=0.039 4x+0.010$  ( $r=0.999 2$ )。结果表明,格列齐特检测质量浓度线性范围为 5~25  $\mu\text{g/ml}$ 。

### 2.4 精密度试验

分别制备低、中、高(5、15、25  $\mu\text{g/ml}$ )3 个质量浓度的格列齐特对照品溶液,于 227 nm 波长处测定吸光度,连续测定 6 次。结果,RSD 分别为 0.70%、1.32%、0.51% ( $n=6$ ),表明仪器精密度良好。

### 2.5 稳定性试验

取“2.1”项下供试品溶液(批号:314406035)适量,分别配制成低、中、高(5.1、15.3、25.5  $\mu\text{g/ml}$ )3 个质量浓度的供试品溶液,于 37 °C 下分别于放置 0、4、8、12、24 h 时测定吸光度。结果,RSD 分别为 1.04%、0.86%、0.99% ( $n=5$ ),表明供试品溶液在 24 h 内稳定性良好。

### 2.6 重复性试验

取样品(批号:314406035)适量,按“2.1”项下方法制备供试品溶液,平行制备 6 份,分别于 227 nm 波长处测定吸光度并计算累积释放度。结果,6 h 时格列齐特的累积释放度为 48.56%,RSD 为 0.98% ( $n=6$ ),表明本方法重复性良好。

### 2.7 回收率试验

根据 C 厂家样品(批号:314406035)处方,按处方量 50%、80%、100% 精密称取格列齐特对照品,辅料按处方量 100% 称取,每个水平各 3 份,按照 2010 年版《中国药典》(二部)附录 X C 第二法(浆法),以 pH 6.8 磷酸盐缓冲溶液为释放介质,释放介质体积 900 ml,转速 50 r/min,温度(37.0 ± 0.5)℃,依法操作,经时 6 h,取出溶液适量,于 227 nm 波长处测定吸光度并计算回收率,结果见表 1。

表 1 回收率试验结果( $n=9$ )

Tab 1 Results of recovery tests( $n=9$ )

相当于处方量	加入量,mg	测得量,mg	回收率,%	平均回收率,%	RSD,%
50%	14.98	14.92	99.59	99.29	0.93
	14.85	14.91	100.41		
	15.06	14.92	99.07		
80%	23.82	23.73	99.62		
	23.97	23.78	99.21		
	24.11	23.85	98.92		
100%	30.04	29.38	97.82		
	29.67	29.88	100.71		
	29.86	29.35	98.29		

### 2.8 体外释放试验

按释放度测定法[2010 年版《中国药典》(二部)附录 X C],采用第二法(浆法),分别以 900 ml 水、pH 6.0 磷酸氢二钠-枸橼酸缓冲溶液、pH 6.8 磷酸盐缓冲溶液 3 种释放介质为溶剂,转速 50 r/min,温度(37.0 ± 0.5)℃,依法操作,分别于 1、2、4、6、8、10、12 h 时,取溶液 5 ml,即时在溶出杯中补加 5 ml 释放介质,将所取溶液经 0.45  $\mu\text{m}$  微孔滤膜滤过,取续滤液,于 227 nm 波长处测定吸光度并计算格列齐特含量,从而计算累积释放度,绘制释放曲线。受试制剂与参比制剂在 3 种释放介质水、pH 6.0 磷酸氢二钠-枸橼酸缓冲溶液、pH 6.8 磷酸盐缓冲溶液中的释放曲线见图 2。由图 2 可知,在 3 种释放介质中 A、C、D 厂家受试制剂与参比制剂释放曲线较为相似,而 B 厂家受试制剂与参比制剂释放曲线仅在 pH 6.8 磷酸盐缓冲溶液中相似。

### 2.9 释放曲线相似性评价

2.9.1  $f_2$ 法 美国 FDA 推荐的  $f_2$ 法可用于评价口服固体制剂体外释放曲线是否具有相似性。 $f_2$ 计算公式如下<sup>[6]</sup>:

$$f_2 = 50 \log \left\{ \left[ 1 + \frac{1}{n} \times \sum_{i=1}^n (R_i - T_i)^2 \right]^{-\frac{1}{2}} \times 100 \right\}$$

式中, $n$ 为取样时间点数; $R_i$ 和  $T_i$ 分别为参比制剂和受试制



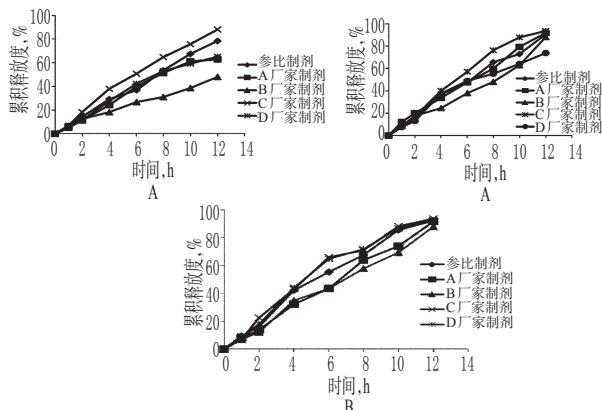


图2 受试制剂与参比制剂在各释放介质中的释放曲线

A. 以水为释放介质; B. 以 pH 6.0 磷酸氢二钠-枸橼酸缓冲溶液为释放介质; C. 以 pH 6.8 磷酸盐缓冲溶液为释放介质

Fig 2 The dissolution curves of test tablets and reference tablets in different media

A. water as release medium; B. pH 6.0 Disodium hydrogen phosphate-citrate buffer solution as release medium; C. pH 6.8 Phosphate buffer solution as release medium

剂第  $t$  时间点的平均累积释放度。若  $f_2 \geq 50$ , 则两制剂的释放曲线相似, 故可认为参比制剂与受试制剂质量相似; 若  $f_2 < 50$ , 则两制剂的释放曲线不相似<sup>[7]</sup>, 故可认为参比制剂与受试制剂质量有一定差异。经计算, 在 3 种释放介质中 A、C、D 厂家受试制剂  $f_2 > 50$ , 与参比制剂释放曲线相似, 故可认为其均与参比制剂相比质量相似; 而 B 厂家受试制剂与参比制剂释放曲线仅在 pH 6.8 磷酸盐缓冲溶液中  $f_2 > 50$ , 与参比制剂释放曲线相似, 故可认为其与参比制剂质量相比有一定差异, 详见表 2。

表3 受试制剂相比参比制剂在各释放介质中的 AV 值及相似性

Tab 3 The AV value and similarity between test tablets and reference tablets in different media

生产厂家	水			pH 6.0 磷酸氢二钠-枸橼酸缓冲溶液			pH 6.8 磷酸盐缓冲溶液		
	平均 AV 值	AV 值范围	相似性	平均 AV 值	AV 值范围	相似性	平均 AV 值	AV 值范围	相似性
A 厂家	12.31	5.64~23.38	基本相似	12.48	9.65~16.51	基本相似	12.58	8.14~18.22	基本相似
B 厂家	22.58	9.71~34.29	不相似	19.31	14.15~26.87	不相似	13.74	8.17~22.28	基本相似
C 厂家	14.97	5.73~18.81	基本相似	14.42	3.56~23.07	基本相似	10.84	7.47~17.99	基本相似
D 厂家	11.48	4.94~18.90	基本相似	13.81	3.69~25.29	基本相似	11.23	7.48~12.53	整体相似

$f_2$  法对释放曲线中较大差异值的时间点有较高的灵敏性, 但通常不考虑释放数据的变异性。AV 值法作为一种新的释放曲线相似性评价方法, 其借鉴了相似等效限法中的逐点比较的做法, 充分考虑了释放度差值的与释放的离散度<sup>[10]</sup>, 在计算中发现即使受试制剂与参比制剂在某时间点的释放值相同, 但数据离散度较高时, 其 AV 值亦  $> 15$ 。AV 值法以参比制剂为参考排除了释放值  $< 10\%$  的时间点并且只取释放达到 90% 后的第一个时间点, 其后点忽略。鉴于释放曲线的性质, 在溶出值  $< 10\%$  时, 测定误差较大, 易造成误判; 释放接近完毕时通常释放值相近, 其 AV 值会偏小。若在释放接近完毕时的取样点过多, 可能会导致假相似结果。在判断结果时引入了基本相似、整体相似和不相似的概念, 具有计算简便, 逐点比较, 将释放度差值与释放离散度纳入计算等优点。本试验采用  $f_2$  法和 AV 值法对其释放曲线进行评价, 并比较两种方法评价结果是否相同, 所得结果显示二者评价结果一致, 当  $f_2 \geq 50$  即两制剂的释放曲线相似时, 通过 AV 值法判断结果为整体相似或基本相似; 当  $f_2 < 50$  即两制剂的释放曲线不相似时, 通过 AV 值法判断结果为不相似。

鉴于国家食品药品监督管理总局药品审评中心药品体外

表2 受试制剂相比参比制剂在各释放介质中的释放曲线的  $f_2$

Tab 2 The  $f_2$  similarity factor between test tablets and reference tablets in different media

释放介质	生产厂家			
	A 厂家	B 厂家	C 厂家	D 厂家
水	58	36	52	59
pH 6.0 磷酸氢二钠-枸橼酸缓冲溶液	67	49	53	52
pH 6.8 磷酸盐缓冲溶液	59	52	63	67

2.9.2 AV 值法 AV 值法是一种新的溶出曲线相似性评价方法, 在结果判断中引入基本相似和整体相似的概念, 目前已应用于国家药品评价性抽验的工作中<sup>[9]</sup>。AV 值计算公式如下<sup>[1]</sup>:

$$AV = \left| \bar{D}_R - \bar{D}_T \right| + \frac{4.85}{e^{\left| \bar{D}_R - \bar{D}_T \right| \times 0.75} + 1} + k\sqrt{S_R^2 + S_T^2}$$

式中,  $\bar{D}_R$  为参比制剂某时间点的累积释放度平均值;  $\bar{D}_T$  为受试制剂某时间点的累积释放度平均值;  $S_R^2$  为参比制剂标准偏差的平方;  $S_T^2$  为受试制剂标准偏差的平方;  $k$  为常数<sup>[9]</sup>, 根据不同样本量  $n$  相应的  $k$  值取不同值的原則<sup>[1]</sup>, 当  $n=6$  时相应  $k$  值取 1.86。评价标准: 若所有有效时间点的 AV 值均  $\leq 15$ , 则认为两制剂释放曲线整体相似; 若只有部分有效时间点的 AV 值  $\leq 15$ , 但所有有效时间点 AV 值的平均值  $\leq 15$ , 则认为两制剂释放曲线基本相似; 若 AV 值的平均值  $> 15$ , 则认为两制剂的释放曲线不相似。经计算, 在 3 种释放介质中 A、C、D 厂家受试制剂 AV 值的平均值均  $< 15$ , 认为 A、C、D 厂家受试制剂均与参比制剂释放曲线基本相似, 其与参比制剂质量相似; B 厂家受试制剂仅在 pH 6.8 磷酸盐缓冲溶液中 AV 值的平均值  $< 15$ , 认为 B 厂家受试制剂与参比制剂释放曲线不相似, B 厂家受试制剂与参比制剂质量相比有一定差异, 详见表 3。

### 3 讨论

溶出试验信息库中指出格列齐特缓释片在 pH 1.2 盐酸溶液中, 37 °C 时 1 h 降解 33%, 2 h 降解 58%, 因此没有选择 pH 1.2 盐酸溶液作为释放介质对其释放度进行考察。药物释放度和溶解度有密切的相关性, 格列齐特作为一种难溶性药物, 体外释放试验结果显示其在水中释放没有在其他 2 种介质中释放完全。同时, 由本试验结果可知, B 厂家格列齐特缓释片生产工艺尚不成熟, 这可能与该厂家所采用的原辅料种类质量、制备过程中的处方工艺等因素密切相关。建议 B 厂家对其制剂工艺进行改进, 以提高药品内在质量, 达到与原研制剂相似的目的。通过释放曲线可以直观反映药物体外释放速度和程度, 借助适宜释放曲线相似性评价方法, 可提高体内生物等效性试验的成功率。但体外释放曲线相似并不完全与体内生物利用度等效, 国产格列齐特缓释片与原研制剂的体内生物利用度是否等效还有待进一步考察。

### 参考文献

- [1] 姜雄平, 魏立平. 一种新的溶出曲线比较方案[J]. 药物分析杂志, 2010, 30(6): 1 026.
- [2] 杨林, 侯小梅, 龚士学, 等. 采用多条溶出曲线评价国产盐酸普罗帕酮片的内在质量[J]. 药物分析杂志, 2014, 34

# 续骨疗伤膏的质量标准研究<sup>Δ</sup>

唐广应<sup>1\*</sup>, 文方杰<sup>1</sup>, 任一<sup>1</sup>, 李溥<sup>2</sup>, 杨再波<sup>2</sup>, 李姍<sup>1</sup>, 游绍雪<sup>1</sup>, 胡建山<sup>1#</sup> (1. 贵州省黔南布依族苗族自治州中医院, 贵州都匀 558000; 2. 黔南民族师范学院贵州省高校民族药用植物资源开发工程研究中心, 贵州都匀 558000)

中图分类号 R917 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)09-1233-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.09.26

**摘要** 目的: 建立续骨疗伤膏的质量标准。方法: 采用薄层色谱(TLC)法对制剂中肉桂、虎杖进行鉴别。采用高效液相色谱法测定制剂中川续断皂苷VI的含量: 色谱柱为Wondasil C<sub>18</sub>, 流动相为乙腈-水(30:70, V/V), 流速为1.0 ml/min, 检测波长为212 nm, 柱温为30 ℃。结果: 肉桂、虎杖的TLC图斑点清晰, 分离度好。川续断皂苷VI的检测进样量线性范围为0.204 3~1.225 6 μg ( $r=0.999 5$ ); 精密度、稳定性、重复性试验的RSD<2%; 加样回收率为95.94%~99.80% (RSD=1.43%,  $n=6$ )。结论: 该研究所建标准可用于续骨疗伤膏的质量控制。

**关键词** 续骨疗伤膏; 质量标准; 薄层色谱法; 高效液相色谱法; 川续断皂苷VI

## Study on Quality Standard of Xugu Liaoshang Cream

TANG Guangying<sup>1</sup>, WEN Fangjie<sup>1</sup>, REN Yi<sup>1</sup>, LI Pu<sup>2</sup>, YANG Zaibo<sup>2</sup>, LI Shan<sup>1</sup>, YOU Shaoxue<sup>1</sup>, HU Jianshan<sup>1</sup> (1. Gui-Zhou Qiannan Chinese Medicine Hospital, Guizhou Duyun 558000, China; 2. Guizhou Provincial College Engineering Research Center for National Medicinal Plant Resource, Qiannan Normal University for Nationalities, Guizhou Duyun 558000, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To establish the quality standard for Xugu liaoshang cream. METHODS: TLC was used to identify *Cinnamomum cassia* and *Reynoutria japonica*; HPLC was used to determine the content of asperosaponin VI. The column was Wondasil C<sub>18</sub> with mobile phase of acetonitrile-water (30:70, V/V) at a flow rate of 1.0 ml/min, the detection wavelength was 212 nm, and the column temperature was 30 ℃. RESULTS: The TLC graph of C.cassia and R.japonica showed clear pots and good separation. The linear range of asperosaponin was 0.204 3-1.225 6 μg ( $r=0.999 5$ ); RSDs of precision, stability and reproducibility tests were lower than 2%; recovery was 95.94%-99.80% (RSD=1.43%,  $n=6$ ). CONCLUSIONS: The established standard can be used for the quality control of Xugu liaoshang cream.

**KEYWORDS** Xugu liaoshang cream; Quality standard; TLC; HPLC; Asperosaponin VI

慢性软组织损伤是临床上常见多发病, 临床表现为疼痛、肿胀、功能障碍<sup>[1]</sup>, 其特点为受损部位长期慢性疼痛<sup>[2]</sup>。由于发病广泛, 治愈困难, 世界卫生组织将慢性软组织损伤列为目前世界疑难病症之一<sup>[3]</sup>。续骨疗伤膏系贵州省黔南布依族苗族

自治州中医院胡建山教授挖掘整理苗族民间经验方开发的骨伤科民族药院内制剂, 由续断、水冬瓜皮、虎杖、肉桂组合而成, 批准文号为黔药制字Z20130008, 临床多用于慢性软组织损伤的治疗, 疗效较好。为了有效控制续骨疗伤膏的质量, 本

(2):372.

- [3] 林兰, 牛剑钊, 许明哲, 等. 国外仿制药一致性评价比较分析[J]. 中国新药杂志, 2013, 22(24):2 470.
- [4] 国家食品药品监督管理局药品审评中心. 药品体外溶出试验信息库: 格列齐特[EB/OL]. (2010-01-27)[2015-03-11]. <http://www.cde.org.cn/recommend.do?method=view&id=363>.
- [5] 张启明, 谢沐风, 宁保明, 等. 采用多条溶出曲线评价口服固体制剂的内在质量[J]. 中国医药工业杂志, 2009, 40

(12):946.

- [6] 陆步实, 孙磊, 周立新, 等. 多条溶出曲线评价缙沙坦氢氯地平片的质量[J]. 中国医院药学杂志, 2012, 32(9):704.
- [7] 孙婷, 姜建国, 宋更申, 等. 国内外不同厂家马来酸依那普利片在4种溶出介质中溶出曲线的比较[J]. 中国药房, 2014, 25(32):3 053.
- [8] 马晓金, 熊婧, 李锐. AV值法考察舒必利片的溶出曲线[J]. 中国药事, 2014, 28(8):888.
- [9] 姜雄平, 魏立平. 受试制剂多个剂量溶出曲线与单条参考曲线的比较[J]. 中国药学杂志, 2012, 47(17):1 422.
- [10] 吴凡, 刘屹, 李志远, 等. 复方磺胺甲磺胺甲噁唑片溶出曲线研究[J]. 药物分析杂志, 2012, 32(2):356.

Δ 基金项目: 国家中医药管理局中医医院中药制剂能力建设基金项目; 贵州省中医药、民族医药临床重点学科建设项目

\* 副主任医师。研究方向: 中药民族药制剂。电话: 0854-8223183。E-mail: dytangguangying@163.com

# 通信作者: 教授, 硕士生导师。研究方向: 中药民族药制剂。电话: 0854-8260561。E-mail: 1158468194@qq.com

(收稿日期: 2015-05-21 修回日期: 2016-02-02)

(编辑: 周 箫)