

国内3厂家环孢素软胶囊的体外溶出评价研究^Δ

孙婷^{1*}, 姜建国^{1#}, 张菁², 张西如³, 徐艳梅⁴, 王柳¹(1.河北省药品检验研究院非标研究室, 石家庄 050011; 2.河北省药品检验研究院质保室, 石家庄 050011; 3.河北省药品检验研究院化妆品室, 石家庄 050011; 4.河北省药品检验研究院化学室, 石家庄 050011)

中图分类号 R927.1;979.5 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2019)17-2332-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2019.17.06

摘要 目的:考察国内环孢素软胶囊仿制药与参比制剂(原研药)在6种溶出介质中体外溶出曲线的相似性。方法:采用桨法进行溶出度试验,以含2%十二烷基硫酸钠(SDS)的pH 1.2盐酸溶液、含2%SDS的水溶液、含2%SDS的pH 4.5醋酸盐缓冲溶液、含2%SDS的pH 5.5醋酸盐缓冲溶液、含2%SDS的pH 6.8磷酸盐缓冲溶液和含2%SDS的模拟胃液为溶出介质,转速为50 r/min;采用高效液相色谱法测定环孢素的含量,色谱柱为Agilent Eclipse XDB-C₁₈,流动相为乙腈-水-磷酸溶液(73:27:0.25, V/V/V),流速为1.0 mL/min,检测波长为226 nm,柱温为60 ℃,进样量为20 μL;通过绘制6种介质下的溶出曲线,并采用相似因子(f_2)法考察国内3厂家样品(共5批)与1批原研药的相似性。结果:环孢素检测质量浓度线性范围为5~250 μg/mL($r=0.999\ 6\sim0.999\ 9$);方法学考察中精密性(12 h)、重复性试验的RSD均<2.0%($n=6$ 或7),回收率为98.4%~99.7%(RSD均小于2.0%, $n=9$);在含2%SDS的pH 1.2盐酸溶液以及含2%SDS的模拟胃液这2种介质中,6批样品15 min的累积溶出量均达到85%;5批仿制药与原研药溶出曲线的 f_2 在含2%SDS的水溶液中分别为75、45、57、42、83,在含2%SDS的pH 4.5醋酸盐缓冲溶液中分别为44、76、38、32、76,在含2%SDS的pH 5.5醋酸盐缓冲溶液中分别为76、47、49、40、79,在含2%SDS的pH 6.8磷酸盐缓冲溶液中分别为52、49、55、48、80。结论:3个国内厂家5批环孢素软胶囊仿制制剂与原研药在体外溶出曲线相似性方面比较显示有差异。

关键词 环孢素软胶囊;相似性;体外溶出;仿制药;原研药

Study on Dissolution *in vitro* of Cyclosporine Soft Capsules from 3 Domestic Manufacturers

SUN Ting¹, JIANG Jianguo¹, ZHANG Jing², ZHANG Xiru³, XU Yanmei⁴, WANG Liu¹ (1.Dept. of Quality Consistency Evaluation, Hebei Institute for Drug Control, Shijiazhuang 050011, China; 2.Dept. of Director of Quality Management, Hebei Institute for Drug Control, Shijiazhuang 050011, China; 3.Dept. of Cosmetics, Hebei Institute for Drug Control, Shijiazhuang 050011, China; 4.Dept. of Chemical, Hebei Institute for Drug Control, Shijiazhuang 050011, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To investigate the similarity of *in vitro* dissolution curve between the generic drugs and the reference preparation (original drugs) of the domestic Cyclosporine soft capsules in 6 dissolution mediums. METHODS: The dissolution test was performed with paddle method. 2% SDS water solution, 2% SDS pH 1.2 hydrochloric acid solution, 2% SDS water solution, 2% SDS pH 4.5 acetate buffer solution, 2% SDS pH 5.5 acetate buffer solution, 2% SDS pH 6.8 phosphate buffer solution and 2% SDS simulated gastric fluid were used as the dissolution medium, and the rotation speed was 50 r/min. HPLC method was used. The determination was performed on Agilent Eclipse XDB-C₁₈ column with mobile phase consisted of acetonitrile phosphate solution (73:27:0.25, V/V/V), the flow rate was 1.0 mL/min. The detection wavelength was set at 226 nm, the column temperature was 60 ℃, and sample size was 20 μL. The dissolution curves in 6 medium were drawn and the similarity factor (f_2) was used to investigate the similarity between the samples from 3 domestic manufacturers (5 batches) and a batch of original drugs. RESULTS: The linear range of cyclosporine was 5-250 μg/mL ($r=0.999\ 6\sim0.999\ 9$); RSDs of precision, stability (12 h) and reproducibility tests were lower than 2.0% ($n=6$ or 7); the recoveries were 98.4%-99.7% (RSD<2.0%, $n=9$). The cumulative dissolution of 6 batches of samples within 15 min reached 85% in 2% SDS pH 1.2 hydrochloric acid solution and 2% SDS simulated gastric juice. f_2 of the dissolution curve of 5 batches of generic and original drugs of Cyclosporine soft capsules were 75, 45, 57, 42, 83 in 2% SDS water solution and 44, 76, 38, 32, 76 in 2% SDS pH 4.5 acetate buffer solution 76, 47, 49, 40, 79 in 2% SDS pH 5.5 acetate buffer solution and 52, 49, 55, 48, 80 in 2% SDS pH 6.8 phosphate buffer solution, respectively. CONCLUSIONS:

^Δ 基金项目:国家科技重大专项-重大新药创制(No.2017zx0910-1001)

* 高级工程师。研究方向:药物分析。电话:0311-85212009-80378。E-mail:122547652@qq.com

通信作者:主任药师。研究方向:化学药物的质量标准。电话:0311-85212009-8037。E-mail:1343777894@qq.com

There have differences in the similarity of the dissolution curve between the domestic generic and the original drugs of 5 batches of Cyclosporin soft capsule from 3 domestic manufacturers.

KEYWORDS Cyclosporine soft capsules; Similarity; Dissolution *in vitro*; Generic drugs; Original drugs

环孢素(Cyclosporine)也称为环孢菌素或环孢素A,为第三代高效免疫抑制剂,用于预防和治疗同种异体器官移植后的排斥反应等疾病^[1],临床常用剂型为软胶囊。环孢素软胶囊的主要成分为环孢素A,其是1971年由瑞士Sandoz公司从真菌分离提取出来的一种天然的亲脂性环形11肽。环孢素软胶囊的现行质量标准是国家药品标准WS1-(X-144)-2004Z。在该标准中未设置溶出度检查项。环孢素属于生物药剂学处置分类系统(BDDCS)分类中的II类药物,即低溶解度-高通透性药物^[1]。环孢素软胶囊也是微乳化制剂,对这类制剂,其内容和囊皮均可能影响药物的溶出行为。在多种pH溶出介质中测定溶出曲线是药物审评机构评价口服固体制剂内在质量的一种重要手段^[2-3],因此,考察该品种不同厂家的样品在不同溶出介质中的溶出曲线很有必要。目前,国内仿制药质量与疗效一致性评价工作正在进行中,而环孢素软胶囊属于国家公布的国家基本药物目录(2012年版)中(2007年10月1日前批准上市的)化学药品仿制药口服固体制剂进行一致性评价的品种,并且在公布的第一批参比制剂目录里显示环孢素软胶囊的参比制剂为诺华公司的原研产品。因此,本研究不但要考察不同溶出介质中不同厂家的仿制制剂与参比制剂溶出曲线的相似性,还将筛选出最能体现不同厂家产品质量的溶出介质,为该品种仿制药的质量与疗效一致性评价工作提供相关的技术支持,为该品种质量标准的提高提供技术参考。

1 材料

1.1 仪器

Waters液相色谱仪(美国Waters公司);Agilent1260高效液相色谱仪(美国Agilent公司);戴安U-3000液相色谱仪(美国热电公司);卢根UDT-812智能溶出度试验仪(美国卢根公司);EDT-14Lx智能试验溶出仪(上海仪真分析仪器有限公司);PB-10酸度计、XS205电子分析天平(瑞士梅特勒-托利多公司);FAVD-25真空脱气仪(上海富科思分析仪器有限公司)。

1.2 药品与试剂

环孢素对照品(中国食品药品检定研究院,批号:130495-201303,纯度:98.4%);环孢素软胶囊样品(A厂家为参比制剂厂家,批号:AP19,规格:50 mg;B、C、D厂家均为仿制制剂厂家,B厂家样品批号:B0501、B0502、B0503,C、D厂家批号分别为:C0601、D0603,规格均为:50 mg);十二烷基硫酸钠(SDS,美国Fisher Scientific公司,批号:P03897);盐酸、磷酸二氢钠、磷酸二氢钾、氢氧化钠、氯化钠(批号分别为:20180102、20150112、20170822、20170323、20160720,均为分析纯)、胃蛋白酶(批号:20180308,酶活力: $\geq 1\ 200$ U/g)均来源于国药集团化学试剂有限公司,水为纯化水。

2 方法与结果

2.1 溶液的制备

2.1.1 溶出介质的选择 查询相关文献[4],得知环孢素

在甲醇、乙醇或乙腈中极易溶解,在乙酸乙酯中易溶,在丙酮或乙醚中溶解,在水中几乎不溶,结合本品在不同pH值介质中溶解度的变化特性及参考《普通口服固体制剂溶出度试验技术指导原则》^[3],选择含2% SDS的pH 1.2盐酸溶液、含2% SDS的水溶液、含2% SDS的pH 4.5醋酸盐缓冲溶液、含2% SDS的pH 5.5醋酸盐缓冲溶液、含2% SDS的pH 6.8磷酸盐缓冲溶液和含2% SDS的模拟胃液作为溶出介质。

2.1.2 6种溶出介质的制备 (1)含2% SDS的pH 1.2盐酸溶液:量取盐酸7.65 mL,至1 000 mL水中,用盐酸调pH至1.2,加入SDS 20 g,混匀即得;(2)含2% SDS的水溶液:量取水1 000 mL,加入SDS 20 g,混匀即得;(3)含2% SDS的pH 4.5醋酸盐缓冲溶液:称取醋酸钠2.99 g,至1 000 mL水中溶解,加2 mol/L醋酸溶液14.0 mL,用醋酸或氢氧化钠调整pH为 4.5 ± 0.05 ,再加入SDS 20 g,混匀即得;(4)含2% SDS的pH 5.5醋酸盐缓冲溶液:称取醋酸钠5.98 g,至1 000 mL水中溶解,加2 mol/L醋酸溶液3.0 mL,用醋酸或氢氧化钠调整pH为 5.5 ± 0.05 ,再加入SDS 20 g,混匀即得;(5)含2% SDS的pH 6.8磷酸盐缓冲溶液:取0.2 mol/L磷酸二氢钾溶液250 mL与0.2 mol/L氢氧化钠溶液112.0 mL混合,加水稀释至1 000 mL,再加入SDS 20 g,混匀即得;(6)含2% SDS的模拟胃液:取胃蛋白酶3.2 g、氯化钠2.0 g、浓盐酸7.0 mL、SDS 20 g,加水稀释至1 000 mL,混匀即得。上述6种溶出介质均采用脱气装置经40 °C脱气40 min后立即使用。

2.1.3 供试品溶液的制备 取本品,分别以上述6种介质900 mL为溶出介质,转速为50 r/min,依桨法操作。经10、15、20、30、45、60、90 min时,取溶出液10 mL(每次取液均补充相同温度的溶出介质10 mL),用0.45 μm微孔滤膜过滤后,即得。

2.1.4 对照品溶液的制备 精密称定环孢素对照品50 mg,置于10 mL量瓶中,加无水乙醇溶解并稀释至刻度,摇匀,即得质量浓度为5 mg/mL的对照品贮备液。精密量取上述贮备液1 mL,置于100 mL量瓶中,分别加入6种不同的溶出介质溶解并稀释至刻度,摇匀,即得到相应的对照品溶液。

2.2 色谱条件

采用高效液相色谱法测定环孢素的含量^[4]。色谱柱为Agilent Eclipse XDB-C₁₈(250 mm×4.6 mm,5 μm);流动相为乙腈-水-磷酸溶液(73:27:0.25,V/V/V);检测波长为226 nm;柱温为60 °C;流速为1.0 mL/min;进样量为20 μL。在该色谱条件下,供试品(A厂家,2% SDS的模拟胃液,15 min取样)及对照品色谱图见图1。

2.3 方法学考察

2.3.1 线性关系考察 精密量取“2.1.3”项下对照品贮备液0.1、0.25、0.5、1.0、2.0、3.0、4.0、5.0 mL稀释至100 mL,按“2.2”项下色谱条件进样测定,记录峰面积。以环孢素质量浓度(μg/mL)为横坐标(x)、峰面积为纵坐标

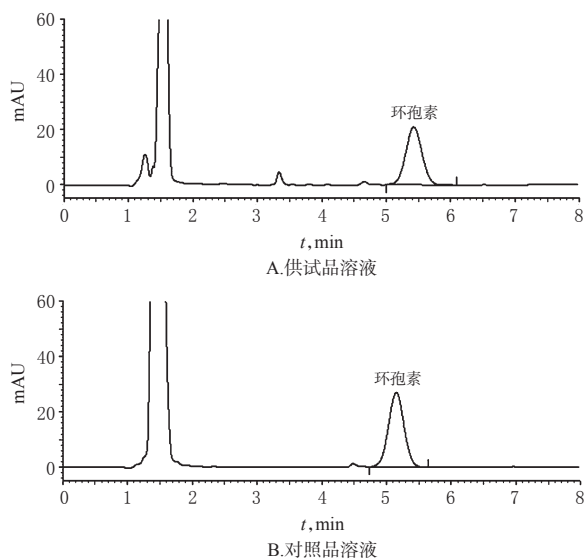


图1 高效液相色谱图

Fig 1 HPLC chromatograms

(y)进行线性回归,得环孢素在6种介质(含2%SDS的pH 1.2盐酸溶液、含2%SDS的水溶液、含2%SDS的pH 4.5醋酸盐缓冲溶液、含2%SDS的pH 5.5醋酸盐缓冲溶液、含2%SDS的pH 6.8磷酸盐缓冲溶液、含2%SDS的模拟胃液)中的回归方程分别为 $y=1.4057 \times 10^5x+3.0326 \times 10^4$ ($r=0.9999$)、 $y=1.6122 \times 10^5x+2.1247 \times 10^4$ ($r=0.9998$)、 $y=1.5381 \times 10^5x-1.1926 \times 10^4$ ($r=0.9997$)、 $y=1.7239 \times 10^5x+2.8145 \times 10^4$ ($r=0.9996$)、 $y=1.6678 \times 10^5x+3.2217 \times 10^4$ ($r=0.9998$)、 $y=1.5869 \times 10^5x+3.3418 \times 10^4$ ($r=0.9999$)。结果表明,环孢素检测质量浓度线性范围为5~250 $\mu\text{g/mL}$ 。

2.3.2 稳定性试验 精密量取“2.1.3”项下供试品溶液适量,分别于室温下放置0、1、2、4、6、8、12 h时按“2.2”项下色谱条件进样测定,记录峰面积。结果,在6种介质(含2%SDS的pH 1.2盐酸溶液、含2%SDS的水溶液、含2%SDS的pH 4.5醋酸盐缓冲溶液、含2%SDS的pH 5.5醋酸盐缓冲溶液、含2%SDS的pH 6.8磷酸盐缓冲溶液、含2%SDS的模拟胃液)中环孢素峰面积的RSD分别为0.89%、0.93%、0.84%、0.75%、0.91%、0.57% ($n=7$),表明供试品溶液在室温下放置12 h内稳定性良好。

2.3.3 精密度试验 取“2.1.4”项下对照品溶液按“2.2”项下色谱条件连续进样测定6次,记录峰面积。结果,6种介质(2%SDS的pH 1.2盐酸溶液、2%SDS的水溶液、2%SDS的pH 4.5醋酸盐缓冲溶液、2%SDS的pH 5.5醋酸盐缓冲溶液、2%SDS的pH 6.8磷酸盐缓冲溶液、2%SDS的模拟胃液)中环孢素峰面积的RSD分别为0.26%、0.88%、0.55%、0.70%、0.79%、0.69% ($n=6$),表明仪器精密度良好。

2.3.4 重复性试验 取样品(批号:B0501),按“2.1.3”项下方法,以6种介质(2%SDS的pH 1.2盐酸溶液、2%SDS的水溶液、2%SDS的pH 4.5醋酸盐缓冲溶液、2%

SDS的pH 5.5醋酸盐缓冲溶液、2%SDS的pH 6.8磷酸盐缓冲溶液、2%SDS的模拟胃液)为溶剂各配制6份样品,按“2.2”项下色谱条件测定各样品中环孢素的溶出量,结果,6种介质下环孢素峰面积的RSD分别为1.23%、1.62%、1.31%、1.26%、1.43%、1.57% ($n=6$),表明本文建立的测定方法重复性良好。

2.3.5 回收率试验 精密称取环孢素对照品适量(按样品中环孢素平均溶出量的80%、100%、120%取量),共9份,每个浓度3份。按50 mg的处方比例加入相应的混合辅料,置于10 mL量瓶中,用无水乙醇溶解并稀释至刻度,滤过,取续滤液1 mL,置于100 mL量瓶中,分别加6种介质(2%SDS的pH 1.2盐酸溶液、2%SDS的水溶液、2%SDS的pH 4.5醋酸盐缓冲溶液、2%SDS的pH 5.5醋酸盐缓冲溶液、2%SDS的pH 6.8磷酸盐缓冲溶液、2%SDS的模拟胃液)稀释至刻度。结果,各介质下的平均回收率分别为99.1%、98.9%、98.5%、98.4%、98.9%、99.7% (RSD均小于2.0%, $n=9$)。

2.4 溶出曲线的考察

2.4.1 转速的选择 在相关的溶出度指导原则^[3]中指出:应用转篮法时,常用的搅拌条件(或搅拌速度)为50~100 r/min;应用桨法时,转速为50~75 r/min。由于该品种为胶囊剂,内容为油状液体,转篮法不利于其溶出。又因使用该药物的人群为中老年人,转速设为50 r/min时与用药人群体内胃肠蠕动强度相当。因此,本文选择桨法,转速为50 r/min。

2.4.2 溶出体积的选择 依据文献^[3]中所述,溶出装置一般采用大杯法,介质体积为900~1000 mL,不建议采用小杯法。因此,本文溶出装置选择大杯,溶出介质体积选择900 mL。

2.4.3 溶出曲线的测定 取样品12粒,照“2.1.3”“2.1.4”项下方法分别制备供试品溶液和对照品溶液,照“2.2”项下色谱条件测定,按外标法计算每粒胶囊各时间点的溶出量,并采用各时间点下12粒样品溶出量的平均值为纵坐标,溶出时间为横坐标,绘制溶出曲线。5批样品在6种溶出介质中的溶出曲线见图2。

2.4.4 不同介质中的溶出曲线评价 美国FDA和国家药品审评中心的指导原则均推荐采用相似因子(f_2)法评价试验药品与对照药品体外溶出曲线的差异,当 f_2 数值在50~100内,认为2条溶出曲线相似^[3,5]。在含2%SDS的pH 1.2盐酸溶液、含2%SDS的模拟胃液的2种介质中,环孢素15 min的累积溶出量均达到85%,由于这个结果在评审原则中可以判定其是相似的,所以在这2种介质下不需要再用 f_2 法判断其相似性,而其他4种介质下15 min时未达到85%,故需要采用 f_2 法判断。

在4种溶出介质中,选取3至4个时间点^[3](15、30、45、60 min),计算 f_2 。结果显示,D厂家样品与参比制剂相似度最高,其余2家样品分别与参比制剂在不同溶出介质中存在一定的差异,与溶出曲线结果一致。5批样品在4种溶出介质中的 f_2 值详见表1。

表1 5批样品在4种溶出介质中的 f_2 值

Tab 1 f_2 value of 5 batches of samples in 4 kinds of dissolution mediums

溶出介质	f_2 值				
	B0501	B0502	B0503	C0601	D0603
含2%SDS的水溶液	75	45	57	42	83
含2%SDS的pH 4.5 醋酸盐缓冲溶液	44	76	38	32	76
含2%SDS的pH 5.5 醋酸盐缓冲溶液	76	47	49	40	79
含2%SDS的pH 6.8 磷酸盐缓冲溶液	52	49	55	48	80

2.4.5 区分力较好的溶出介质的筛选 参考相关文献[5-14]及结合表1结果,可看出在含2%SDS的pH 4.5醋酸盐缓冲溶液介质中,不同厂家不同批次的仿制制剂与参比制剂的差异较其他介质更为明显,由此可知,对于环孢素软胶囊,含2%SDS的pH 4.5醋酸盐缓冲溶液为区分力较好的溶出介质。

3 讨论

环孢素软胶囊常被用于预防和治疗同种异体器官移植后的排斥反应等疾病的中老年患者,因此,其质量特别是溶出量差异可能对药品临床不良反应发生有一定影响,采用灵敏度高、准确度强的高效液相色谱法对其进行检测,也能够一定程度上保证检测结果的准确度。

对本研究收集到的环孢素软胶囊参比制剂和3厂家的5批仿制制剂,从其溶出曲线和 f_2 的结果可看出,部分厂家生产的仿制样品不仅与参比制剂在体外溶出方面还存在一定的差异,而且同一厂家不同批次样品质量也参差不齐。

本研究考察了环孢素软胶囊在6种介质中环孢素的溶出情况,经过以上研究发现,环孢素在含2%SDS的pH 4.5醋酸盐缓冲溶液溶出介质中区分力效果最好。相关文献[11]表明,采用具有区分力的介质绘制的溶出曲线,才能在仿制制剂处方工艺开发、仿制药品质量评价、质量标准的制订等诸多方面更具指导性。借鉴相关文献[1]中考察4种介质下的最终溶出量(接近及高于85%)的标准,因此,本文在考察不同介质中参比制剂与仿制制剂体外溶出曲线相似性的同时,也同时筛选其中具有区分力的溶出介质,可为质量标准的提升提供一定的参考依据。

与参比制剂溶出曲线不一致的生产厂家,可以考虑采用生物等效性试验评价其与参比制剂是否一致,并进行更进一步的研究。笔者建议相关厂家后续应完善质量标准以确保产品的质量。本研究还可为加强药品流通领域的监管提供有力的技术支持。

参考文献

- [1] 郭晓梅,赵青威,马葵芬,等.环孢素软胶囊原研药与仿制药体外一致性评价[J].中国现代应用药学,2016,33(6):759-762.
- [2] 朱培曦,魏炜,陆静娴,等.去痛片溶出度测定方法的研究[J].中国现代应用药学,2017,34(2):272-275.
- [3] 国家食品药品监督管理总局.普通口服固体制剂溶出曲

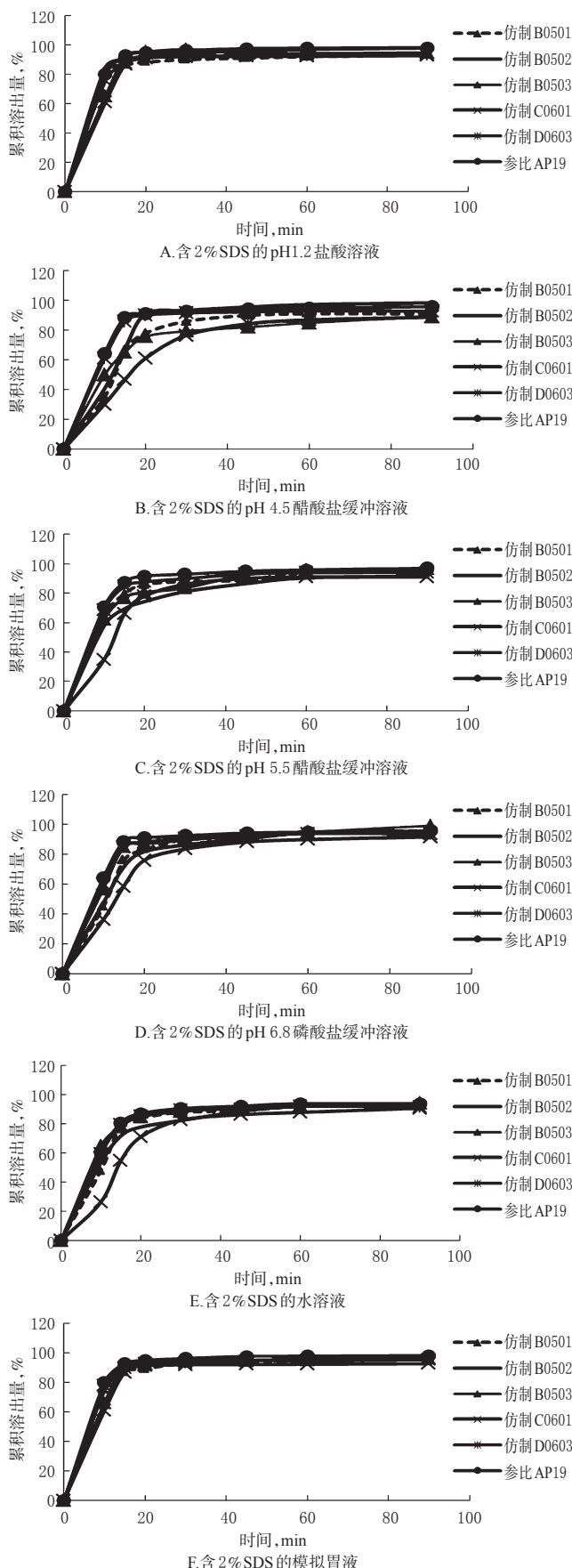


图2 5批样品在6种溶出介质中的溶出曲线

Fig 2 Dissolution curves of 5 batches of samples in 6 dissolution mediums

UPLC-Q-TOF/MS 技术结合 UNIFI 数据库快速分析止痛化癥胶囊的化学成分^Δ

吴福林*,王翠竹,董庆海,王 涵,谭 静,林红强,刘金平,李平亚*(吉林大学药学院,长春 130021)

中图分类号 R284 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2019)17-2336-07

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2019.17.07

摘要 目的:对止痛化癥胶囊(简称“ZTHZC”)中的化学成分进行快速鉴定,为进一步阐明其药效物质基础和全面质量控制提供参考。方法:采用超高效液相色谱与飞行时间质谱联用(UPLC-Q-TOF/MS)技术对 ZTHZC 中化学成分进行分离。通过查阅 ZTHZC 化学成分及其单味中草药的化学成分相关的文献报道,将化学成分的化学结构保存成.mol格式的文件,补充完善 UNIFI 数据库。通过 UNIFI 数据库筛查,对 ZTHZC 中化学成分进行定性分析,依据其精确分子质量、特征离子、中性丢失、二级质谱裂解规律、色谱保留行为以及结合对照品信息和文献报道等对其进行验证。结果:共鉴定出了 70 个化学成分,包括 38 个有机酸及有机酸酯类、8 个生物碱类、9 个黄酮类、5 个三萜皂苷类、5 个醛类、2 个酮类、1 个醌类、1 个聚炔类和 1 个单萜类化合物。结论:建立的方法能快速检测、鉴定 ZTHZC 的化学成分,本研究结果为其质量控制、药效物质基础的阐明提供了科学依据。

关键词 止痛化癥胶囊;化学成分;UNIFI 数据库;超高效液相色谱与飞行时间质谱联用技术

Rapid Analysis of Chemical Components of Zhitong Huazheng Capsules Based on UPLC-Q-TOF/MS Technology Combined with UNIFI Database

WU Fulin, WANG Cuizhu, DONG Qinghai, WANG Han, TAN Jing, LIN Hongqiang, LIU Jinping, LI Pingya (School of Pharmacy, Jilin University, Changchun 130021, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To rapidly identify chemical components of Zhitong huazheng capsules (shorted for “ZTHZC”), and to provide reference for further elucidating the pharmacodynamic material basis and overall quality control. METHODS: UPLC-Q-TOF/MS method was adopted to separate the chemical components of ZTHZC. By reviewing literatures that related to chemical components of ZTHZC and its single Chinese traditional medicinal crops, the chemical structure of the chemical components was saved into a .mol format file, and supplemented the UNIFI database. The chemical constituents of ZTHZC were qualitatively analyzed by UNIFI database screening, and validated according to their precise molecular mass, characteristic ions, neutral loss, secondary mass spectrometry cleavage, chromatographic retention behavior, combined reference information and literature reports. RESULTS: A total of 70 chemical components were identified in this experiment, including 38 organic acids and

- 线测定与比较指导原则[S]. 2015-02-05.
- [4] 国家药典委员会.中华人民共和国药典:二部[S]. 2015年版.北京:中国医药科技出版社,2015:583-584.
- [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):946-955.
- [6] 孙婷,姜建国,郭永辉,等.不同厂家比沙可啶肠溶片仿制剂与参比制剂溶出曲线的相似性评价[J].中国药房,2017,28(9):1268-1271.
- [7] 孙婷,姜建国,刘云,等.双溶出-HPLC系统在盐酸特拉唑嗪片一致性评价中的应用[J].沈阳药科大学学报,2017,34(11):987-993.
- [8] 郑淑凤,郭伟斌,王玉,等.氯雷他定片溶出度测定方法的改进[J].中国现代应用药学,2015,32(2):178-181.
- [9] 秦斌,谭志欣,殷果,等.富马酸酮替芬片溶出度的测定[J].中国现代应用药学,2015,32(1):72-75.
- [10] 姜择慧,吴勇.市售保泰松片溶出度方法的考察[J].中国药师,2014,17(6):962-964.
- [11] 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.
- [12] 张锦琳,袁耀佐,张娅,等.评价国产利福平胶囊与参比制剂体外溶出一致性研究[J].中国药科大学学报,2018,49(5):603-609.
- [13] 董宁,刘慧颖,孙立新.盐酸小檗胺片溶出度测定方法的建立及其体外溶出性能评价[J].中国药房,2018,29(17):2356-2359.
- [14] 张银龙,袁利兵,李巧霞,等.帕博西尼胶囊溶出度检测方法的建立及多介质溶出曲线测定[J].中国新药杂志,2018,27(5):574-579.

Δ 基金项目:吉林省科技发展计划项目(No.20160301003YY)

* 硕士研究生。研究方向:天然药物化学成分及其生物活性。

E-mail:wuf117@mails.jlu.edu.cn

通信作者:教授,博士生导师。研究方向:天然药物化学成分及其生物活性。E-mail:lipy@jlu.edu.cn

(收稿日期:2019-02-10 修回日期:2019-04-06)

(编辑:刘 萍)