

引用:李琰, 吴恒乾, 王正平, 等. 口服固体制剂体外溶出度测试方法的应用探讨[J]. 聊城大学学报(自然科学版), 2026, 39(3):438-446.

Citation: LI Yan, WU Hengqian, WANG Zhengping, YAN Qiulin, HAN Jun. Discussion on the application of *in vitro* dissolution test for oral solid dosage forms[J]. Journal of Liaocheng University (National Science Edition), 2026, 39(3):438-446.

文章编号 1672-6634(2026)03-0438-09

DOI 10.19728/j.issn1672-6634.2025040019

# 口服固体制剂体外溶出度测试方法的应用探讨

李琰<sup>1</sup>, 吴恒乾<sup>1</sup>, 王正平<sup>1,2</sup>, 闫秋霖<sup>1</sup>, 韩军<sup>1,2</sup>

(1. 聊城大学 生物制药研究院, 山东 聊城 252059; 2. 聊城高新生物技术有限公司, 山东 聊城 252059)

**摘要** 口服固体制剂的溶出度测试是药物研发和质量控制的关键环节,选择合适的溶出度测试方法准确表征其溶出行为,对保证药品的质量和临床疗效一致性具有重要的研究价值。近年来,溶出度测试方法持续优化,其选择趋向生物相关性,从而更好地模拟体内环境。为深入探究不同溶出度检测方法的特性,本文将从溶出度测试设备的工作原理及流体动力学特性方面剖析口服固体制剂溶出度测试方法的特征。在此基础上,聚焦于影响溶出结果的因素及溶出曲线相似性评价,进一步论述了溶出度测试方法的应用及体外-体内相关性的关联规律。

**关键词** 溶出度测试方法;口服固体制剂;溶出曲线;相似性评价;流体动力学

中图分类号 R943

文献标志码 A

开放科学(资源服务)标识码(OSID)



## Discussion on the application of *in vitro* dissolution test method for oral solid dosage forms

LI Yan<sup>1</sup>, WU Hengqian<sup>1</sup>, WANG Zhengping<sup>1,2</sup>,  
YAN Qiulin<sup>1</sup>, HAN Jun<sup>1,2</sup>

(1. Institute of BioPharmaceutical Research, Liaocheng University, Liaocheng 252059, China;

2. Advanced Technology of Biotechnology Co. Ltd., Liaocheng 252059, China)

**Abstract** Dissolution testing of oral solid dosage forms represents a critical component in pharmaceutical development and quality control. The selection of an appropriate dissolution method to accurately characterize drug release behavior is essential for ensuring the consistency of drug product quality and clinical efficacy. In recent years, dissolution methodologies have undergone continuous refinement, with selection criteria increasingly prioritizing biological relevance to better simulate the *in vivo* environment. To comprehensively investigate the characteristics of diverse dissolution testing approaches, this paper analyzes the features of methods for oral solid dosage forms based on the working principles and hydrodynamic characteristics of dissolution apparatuses. Building upon this foundation, the study focuses on factors influencing dissolution outcomes and the assessment of dissolution curve similarity. Furthermore, it system-

收稿日期:2025-04-30

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)资助

通信作者:韩军,男,汉族,博士,教授,泰山学者特聘教授,研究方向:药物新剂型研究,E-mail:junhanmail@163.com。

atically examines the application of dissolution testing methods and elucidates the principles underlying *in vitro-in vivo* correlation (IVIVC).

**Keywords** dissolution testing; oral solid dosage forms; dissolution curve; similarity evaluation; hydrodynamic characteristics

## 0 引言

体外溶出试验通过建立体内-体外相关性,已成为评估体内释放行为、优化处方工艺及确保质量控制的重要手段。在药物研发阶段,建立具有区分力的溶出度测试方法,可以系统考察关键参数对于溶出的影响,实现处方工艺的筛选;另一方面,通过溶出结果分析,可以有效评估不同生产批次间的质量一致性,为工艺验证提供数据支持。当进入药品规模化生产阶段,溶出度的检测可以成为生产过程监管和产品质量控制的重要手段,可确保生产工艺的稳健性和产品质量的批间均一性。因此,保证溶出结果准确和可重复,并对变异性来源的进行系统分析,对于保障产品的安全性和有效性至关重要。

口服固体制剂溶出度试验作为常规检测项目,因不合格导致的产品召回的情况屡见报道<sup>[1-2]</sup>,然而,部分溶出度结果波动性大的原因并非必然反映产品的质量问題,也可能在于测试方法本身存在缺陷。复杂的流体动力行为可能影响溶出结果的准确性和可重复性,这种技术带来的不确定性大大增加了研究人员在试验设计与数据解释中的时间和资源投入。因此,为了尽可能避免溶出测试方法带来的偏差,在构建具有体内-体外相关的溶出方法时,需选择合适的溶出装置,以最大程度的减少方法差异,确保溶出结果客观反映产品自身问题,有效降低外在因素导致的溶出结果批次间差异。

选择合适的溶出测试方法的关键在于了解溶出过程中的流体动力学特性,通过改善流体运动模式以更准确地模拟体内胃肠道环境。美国食品药品监督管理局提出的“质量源于设计”理念特别强调,建立具有良好体内预测能力的溶出方法对于生物等效性产品的开发至关重要<sup>[3]</sup>。在体外溶出研究中,需特别关注不同制剂类型与原料理化性质对机械应力敏感度响应存在的差异。理想的体外溶出系统应提供与体内环境相似的流体动力学条件,包括合适的剪切力分布、流体动力强度以及颗粒浓度分布等<sup>[4]</sup>。通过改进溶出装置的流体动力学参数,可建立更具生理相关性的体外溶出测试方法,从而为制剂工艺开发和质量控制提供科学依据,实现体外溶出数据与体内的药代动力学特征有效关联。

不同溶出测试方法所获得的结果易受到诸多因素的影响,可分为设备机械性能、药物理化特性及制剂工艺技术三类。在测试条件方面,溶出设备的机械性能及安装环境需符合药典的要求,溶出介质与测试参数的选择需与药物特性匹配。就药物本身而言,原料药的理化性质与制剂的剂型设计、辅料配伍以及生产工艺技术都会影响药物的溶出行为。因此,建立科学合理的溶出方法需要综合考虑上述因素,确保体外溶出行为能够准确反映产品质量属性。

随着仿制药一致性评价工作的推进,体外溶出曲线的比较与评价对于药片质量研究工作越来越重要。当特定药物满足体外-体内相关性的标准要求时,其体外溶出度一致性评价可能成为代替生物等效性研究的重要手段。不同批次或不同实验室间溶出曲线常用于溶出度的评价方式是  $f_2$  相似因子法和  $f_1$  差异因子法,这两种评价方式主要应用在参比制剂与仿制制剂之间的比较与分析。在  $f_2$  相似因子法基础上,使用 bootstrap 统计  $f_2$  置信区间的方法可以提高评价方式的科学性和可信性。此外,以 Weibull 模型为代表的模型依赖性方法也为溶出曲线的比较提供了新的研究思路<sup>[5]</sup>。

本文围绕口服固体制剂体外溶出度测试方法展开深入探讨,详细阐述了影响体外溶出结果的因素以及溶出曲线相似性评价的科学策略,旨在为药品质量研究方法的选择与实施提供理论依据。

## 1 溶出度测试方法的概述

溶出度测试方法主要分为两类,一类是各国药典收载的溶出度测试方法(表1),另一类是为更加真实地模拟药物在体内的溶出行为而开发或改良的新型溶出度测试方法。口服固体制剂常用的溶出测试方法包括桨法、篮法、流池法、往复筒法、往复架法和小杯法。其中,往复架法根据不同的剂型开发了多种专用样品架,

这种多样化的样品架设计使其在一定程度上可以实现往复筒法的功能。小杯法的工作原理与桨法相似,其等比例缩小的溶出杯及搅拌装置特别适用于有效含量较低或低溶出度的固体制剂进行测定。鉴于往复架法与往复筒法、小杯法与桨法在原理和应用上存在相似性,相关讨论不再赘述。本文将重点探讨桨法、篮法、往复筒法和流池法的流体动力学特性,以及生物相关性模型的动态仿生机制。

表 1 各国最新版药典收载的溶出度测试方法

Tab. 1 Dissolution test methods included in the latest edition of pharmacopoeia of various countries

| 溶出度测试方法                             | 2025 版中国药典 | 第 47 版美国药典 | 第 18 版日本药典 | 2025 版英国药典 |
|-------------------------------------|------------|------------|------------|------------|
| 桨法(paddle apparatus)                | +          | +          | +          | +          |
| 篮法(basket apparatus)                | +          | +          | +          | +          |
| 小杯法(small vessel)                   | +          |            |            |            |
| 桨碟法(paddle over disk)               | +          | +          |            | +          |
| 转筒法(paddle over disk)               | +          | +          |            | +          |
| 流池法(flow-through cell)              | +          | +          | +          | +          |
| 往复筒法(reciprocating cylinder)        | +          | +          |            | +          |
| 往复架法(reciprocating holder)          | +          | +          |            |            |
| 扩散池法(diffusion cell)                | +          |            |            |            |
| 糖胶片溶出仪(chewing apparatus)           |            |            |            | +          |
| 桨式提取池法(paddle over extraction cell) |            |            |            | +          |

1.1 桨法和篮法

桨法和篮法是口服固体制剂最常用的溶出度测试方法,在各国药典中均有收载,适用于片剂、胶囊等固体制剂<sup>[6]</sup>。这两种方法的设备结构和工作原理相似,包括圆底玻璃杯和搅拌装置。其核心原理是通过搅拌装置的旋转,使药物在溶出介质中充分释放,从而模拟药物在人体胃肠道中的溶出过程。桨法和篮法的主要差异在于其搅拌装置结构不同所产生不同的流体动力学环境,而流体动力学特性是影响溶出行为的关键参数<sup>[7]</sup>。桨法是将药片暴露于溶出介质中,通过桨叶搅拌产生的流体动力促进药片的崩解和释放。而篮法是将药片固定在转篮中,通过转篮网孔释放至溶出介质,因此篮法中的流体动力学环境相对温和。计算流体动力学(Computational Fluid Dynamics,CFD)能够模拟桨法和篮法装置中的流体动力,包括流速、压力分布和湍流特征等。CFD 的模拟结果表明,篮法内部不同区域的速度分布存在差异,转篮侧壁流速较高,而转篮中心附近则流速较低<sup>[8]</sup>。此外,最大流体流速随转速线性增加<sup>[9]</sup>,这种差异可能导致靠近转篮外围的片剂溶出速率更快。最新研究表明,溶出杯内流速分布与转篮的网孔大小有关,网孔开口较大的转篮会在其内部产生更强烈的流体运动<sup>[10]</sup>,这一发现为篮法的改进提供了重要依据。相较而言,桨法由于药片掉落的位置不固定,导致药物溶出结果变异的可能性更大。通过激光多普勒测速法结合 CFD 的模拟,能够对桨法溶出杯中的速度分布进行计算和预测。结果表明,桨叶正下方区域的径向和轴向速度非常小<sup>[11]</sup>,药物颗粒易在此处堆积而无法完全溶解,这种现象同时可能存在于篮法的溶出杯中。

为了改善药物在溶出杯底部的堆积问题,提高转速可能有助于改善溶出杯内的流体动力。然而,快速溶出可能会降低溶出方法的区分力<sup>[12]</sup>。如图 1 所示,可以通过改进溶出杯的几何结构,以此改善药物颗粒的分布特性。本课题组采用在溶出杯底部添加不同尺寸的惰性玻璃珠的方式考察药物的溶出行为<sup>[13]</sup>。结果表明,辅助珠占据溶出杯底部的低流速区域,改变了流体的运动状态和药物的溶出行为,从而提高了溶出结果的重现性<sup>[14-15]</sup>。尖峰溶出杯是一种在溶出杯底部增加锥形凸起的容器,底部的凸起能够使药片避开杯底的低流速区域,从而改善药物颗粒的堆积现象。Hiroyuki Yoshida 等人<sup>[16]</sup>的研究证明,尖峰溶出杯的锥体尺寸如何变化,都能有效分散颗粒物质,

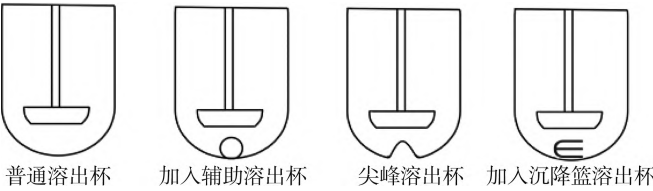


图 1 不同溶出杯示意图

Fig. 1 Schematic diagram of different dissolution cups

Hiroyuki Yoshida 等人<sup>[16]</sup>的研究证明,尖峰溶出杯的锥体尺寸如何变化,都能有效分散颗粒物质,

从而扩大药物颗粒在溶出介质中的分布范围。也有研究尝试在溶出杯底部放置不同类型的沉降篮以固定药片落下的位置,但沉降篮的形状可能影响周围介质的流体动力,反而导致溶出速率更慢且波动更大<sup>[17]</sup>。

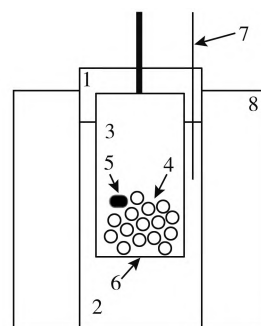
## 1.2 往复筒法

往复筒法溶出仪作为一种模拟生理条件的溶出测试装置,因其能够更好地模拟药物在胃肠道中的动态过程,已被广泛应用于复杂制剂,例如缓控释制剂、肠溶片、胶囊等体外溶出研究。通过粒子图像测速法获得的时间平均速度场能够有效表征往复筒溶出装置在不同往复速率下的流体动力特性。研究表明,往复筒溶出装置在流体动力学方面具有显著规律性,无论往复筒垂直方向的往复频率如何调整,均可观察到流体的流动呈现明显的循环特性<sup>[18]</sup>。这种循环流动特性确保了溶出杯中几乎不存在低流速区域,同时药片在不同区域受到的剪切力具有差异性。CFD 模拟结果证明,在往复运动过程中,片剂的顶部和底部边缘在往复循环过程中会受到较高的剪切应力,但大多数中心区域受到的剪切应力相对较低<sup>[19]</sup>。由于这种动态流体特性,药物制剂能够始终保持在有效溶出区域,避免了传统浆法中常见的药物堆积现象,从而更真实地反映药物的体内溶出行为特征。这种独特的流体动力学优势使得往复筒法展现出更高的体外体内相关性。

根据 FIP/AAPS 指南,往复筒溶出装置适用于咀嚼片等制剂的溶出度和药物释放测试。尽管咀嚼片多为含有高度可溶的原料药,但在传统浆法和篮法溶出中,由于缺乏足够的机械剪切力,药物难以充分溶解和释放。因此,需要在往复筒装置中添加玻璃珠以增强搅拌强度,从而促进咀嚼片的释放过程<sup>[20]</sup>。Uroš Klančar 等开发了一种往复筒中添加辅助珠的溶出测试方法(图 2)<sup>[21]</sup>。通过在往复筒中加入密度为  $1.1 \text{ g/cm}^3$  的塑料珠,模拟亲水凝胶基质片在胃肠道中的机械应力。辅助珠机械碰撞产生的摩擦力可加速基质片剂凝胶层的侵蚀,从而加快药物释放速率并更清晰地区分易侵蚀的基质片。此外,有研究对比了浆法、篮法、往复筒法以及在往复筒中添加辅助珠的方法中溶出介质压力值<sup>[22]</sup>。结果显示,浆法、篮法的溶出过程无法有效模拟与压力相关的生理条件。往复筒法溶出过程虽能提供可检测的压力,但无论浸渍速率如何,其压力值均较低。相比之下,在往复筒中添加辅助珠的方法能够引入足够的机械应力,并且随着浸渍速度的增加,应力也随之增大,这表明该方法在模拟生理条件方面更具优势。

## 1.3 流池法

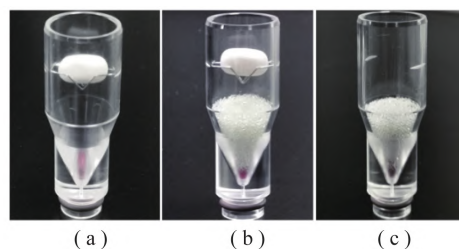
流池法作为一种先进的药物溶出度检测方法,其应用范围已从传统的口服固体片剂扩展至胶囊、混悬剂、乳膏剂、贴剂等多种剂型。该方法能够模拟药片在进食和禁食条件下体内胃肠道的动态环境<sup>[23]</sup>。研究发现,药物溶出度与介质流速呈正相关,流速增加可加快药物的释放速率。样品池按容积分为大、小两种,小样品池因流体动力学效应更显著,通常表现出更快的药物溶出速率。此外,片剂在小样品池中的放置位置也会影响药物溶出(图 3),将片剂水平放置比垂直放置的溶出更快<sup>[24]</sup>。样品池的锥形空间通常充填 1 mm 和 5 mm 的玻璃珠,以避免样品池中的溶液回流至管路。有研究在样品池中分别填充直径为 0.5~1.5 mm 的玻璃珠,利用 CFD 评估玻璃珠尺寸对溶出介质中剪切力的影响。结果表明,玻璃珠的尺寸直接影响药物的溶出结果。较小直径珠子之间狭窄间隙的流体流动会产生强大的局部流动,导致片剂受到的剪切应力更大,从而影响药物溶出速率。因此,在建立稳



注:(1)溶出杯;(2)溶出介质;(3)往复筒;(4)直径为 8 mm 的塑料珠;(5)片剂;(6)孔径为  $840 \mu\text{m}$  的聚丙烯筛网;(7)取样针;(8)  $37^\circ\text{C}$  恒温水浴。

图 2 加入辅助珠的往复筒溶出装置示意图

Fig. 2 Schematic diagram of the reciprocating cylinder dissolution device with auxiliary beads



注:(a)不填充玻璃珠,药片水平放置于支架上;(b)填充玻璃珠,药片水平放置于支架上;(c)填充玻璃珠,药片垂直放置于玻璃珠中。

图 3 片剂在样品池中不同加样方式

Fig. 3 Different sampling methods of tablets in the sample tank

态溶出,样品池的锥形空间通常充填 1 mm 和 5 mm 的玻璃珠,以避免样品池中的溶液回流至管路。有研究在样品池中分别填充直径为 0.5~1.5 mm 的玻璃珠,利用 CFD 评估玻璃珠尺寸对溶出介质中剪切力的影响。结果表明,玻璃珠的尺寸直接影响药物的溶出结果。较小直径珠子之间狭窄间隙的流体流动会产生强大的局部流动,导致片剂受到的剪切应力更大,从而影响药物溶出速率。因此,在建立稳

健的溶出检测方法时,需将玻璃珠尺寸作为重要参数进行考察<sup>[25]</sup>。

#### 1.4 生物相关性溶出模型

生物相关性溶出模型作为药品质量评价领域的创新工具,通过计算机的程序调控,能够实现对胃肠道结构与生理机能的连续动态模拟,包括 pH 梯度变化、消化液分泌、胃肠道蠕动等,从而更精准地反映药物在体内的行为表现。Marcela Staniszevska 等人提出的 PhysioCell 新型溶出系统,可对溶出介质的流量、温度、pH 梯度和预设定的机械搅拌频率进行组合调控<sup>[26]</sup>。通过流体流速、玻璃珠的尺寸及数量等参数,该系统能够有效模拟体内流体动力学环境,进而评估流体动力特性对扑热息痛片溶出过程的影响。Jhinuk Rahman-Yildir 等人<sup>[27]</sup>新开发的仿生膀胱溶出模型,成功复现了膀胱储尿-排尿过程中的复杂流体动力学特征,从而能够有效评估局部给药时药物的释放行为,为相关药物研究提供了有力支持。Szabina Kádár 等人<sup>[28]</sup>将小体积的桨法设备与双室溶出渗透方法相结合,构建了一种新型溶出模型。利用该模型深入考察了无定形固体分散体在溶出测试中的过饱和度和沉淀行为,为难溶性药物的制剂开发提供了更具有体内外相关性的评价方法。

## 2 影响溶出结果的因素

影响溶出度测试结果的因素众多,主要可归纳为三类:设备机械性能、药物理化特性以及制剂工艺技术。设备方面,应确保溶出仪的机械性能与安装环境符合药典要求,测试介质与参数设置应与药物特性相匹配。药物本身的理化性质、制剂类型、辅料组成及其生产工艺均会影响其体外溶出行为。因此,建立科学合理的溶出方法,需综合考虑以上多个因素,以确保溶出结果真实反映药品的质量特性。

### 2.1 设备机械性能

在 2025 版《中国药典》及《药物溶出度仪机械验证指导原则》中<sup>[29]</sup>,明确规定了溶出度仪的安装环境和机械校准标准。其中桨篮法需重点验证设备各组件的位置、转轴的运转速度以及水浴温度等关键参数。研究表明,当前市面占有率较高的主流品牌溶出仪经机械验证,其结果均符合药典及指导原则的质量标准要求<sup>[30]</sup>。然而,现行规范对测量工具的标准鲜有阐述,因此多篇文献对测量工具进行规范与改进<sup>[31-32]</sup>,以提高校验结果的准确性和操作的便利性。此外,自动取样系统作为溶出仪的重要组成部分,其计量校准仍缺乏统一的标准。该系统的取样精度对缓控释制剂的溶出结果准确性具有重要影响,还需对自动取样、稀释功能溶出仪的相关计量检定进行规程或校准规范,为溶出仪的性能参数的量化及溯源提供技术依据<sup>[33]</sup>。在实际应用中,除机械校准外,通常结合标准片溶出度测试进行仪器整体的性能验证,通过溶出检测的方式实现设备性能系统的确认<sup>[34]</sup>。

### 2.2 药物理化特性

根据生物药剂学分类,II 类和 IV 类原料药通常表现出较差的水溶性,导致其溶出度和生物利用度低。从药物化学设计角度出发,可通过多种策略优化分子结构以提高药物溶解度,包括引入极性基团、盐的形成、简化分子结构、破坏分子的平面结构和对称性、溶剂暴露区域的优化以及前药设计等,这些方法能够有效改善药物的溶出速率,从而提升其生物利用度<sup>[35]</sup>。此外,药物的多晶型现象对其溶解度和生物利用度也有显著影响<sup>[36]</sup>。相比于稳定性结晶的药物,无定形态或亚稳定性结晶的药物通常具有更高的表面自由能和溶解度,因此溶出速度较快,这使得它们成为制剂开发的首选晶型,而当药物出现多晶型现象时,不同晶型的药物在溶出速率和生物利用度上可能表现出显著差异,这种晶型转变可能会延缓制剂的溶出,影响药物的疗效<sup>[37]</sup>。药物晶型的稳定性受到多种因素的影响,体内外环境的温湿度、水分、pH 值差异均可能诱导药物晶型发生转变,从而改变药物溶出动力学特征<sup>[38-44]</sup>。因此,在药物研发和制剂过程中需综合考虑这些因素,以确保药物的稳定性和疗效。

### 2.3 制剂工艺技术

制剂工艺的每个环节都有可能通过改变药物的物理性质、制剂结构以及成分分布来影响其溶出行为。通过优化工艺系统评估各参数的影响,可以有效改善难溶性药物的溶解性差问题。在制剂工艺方面,药物颗粒与溶出介质接触的比表面积与其溶出动力学密切相关,微粉化和纳米化是提高制剂溶出速率的重要手段,

通过研磨(如气流粉碎、球磨)或高压均质等物理方法减小颗粒粒径,增大比表面积,从而提升药物的溶出速率。然而,微粉化与纳米化技术提高溶解度的原理有所不同。微粉化是通过减小颗粒粒径,增加比表面积,从而改善其溶出动力学,但对药物在介质中的平衡溶解度影响较小。而纳米化技术不仅能够增大药物颗粒的比表面积,还能够提升药物的表观浓度<sup>[42-43]</sup>。此外,将难溶性药物制成固体分散体,同样能够改善难溶性药物的溶解度低的问题。将高能状态下的药物与辅料或特定载体混合,可有效提高水溶性差药物的释放速率及其生物利用度<sup>[44]</sup>。常用于制备无定形固体分散体的载体辅料包括糖类、醇类、有机酸、聚乙二醇、聚维酮和卡波姆等<sup>[45]</sup>。例如,Katarina Sokač 等人<sup>[46]</sup>通过使用聚乙烯吡咯烷酮作为载体聚合物制备的固体分散体,显著提高了达沙替尼的水溶性。此外,通过溶出曲线对比不同压片压力或制粒方法,筛选填充剂及崩解剂的种类、用量等处方工艺的样品<sup>[47]</sup>,可明确关键工艺参数,进而指导生产工艺的调整,形成能够改善溶出行为和生物利用度的剂型。

### 3 溶出曲线评价方法

合理选择溶出曲线评价方法,有助于科学分析不同制剂或不同生产批次间溶出特性的差异,指导处方优化及工艺调整。当前常用的溶出曲线评价方法主要包括: $f_2$  相似因子法、 $f_1$  差异因子法、基于 bootstrap 重采样的  $f_2$  方法,以及基于数学模型拟合的模型依赖性方法。不同评价方法各具优缺点,适用于不同类型的数据和比较目的。以下将分别对各方法的原理、应用范围及局限性进行分析。

#### 3.1 $f_2$ 相似因子法和 $f_1$ 差异因子法

$f_2$  相似因子法是最常用于评价两条溶出曲线的整体相似性的方法,广泛应用于口服固体制剂(如缓控释片、咀嚼片、颗粒、胶囊等)的溶出曲线相似性评价。该方法通过比较参比制剂和仿制制剂在不同溶出条件下的溶出曲线相似性,从而判断药品的质量一致性,其计算公式为<sup>[48]</sup>

$$f_2 = 50 \times \log \left\{ \left[ 1 + (1/n) \sum_{i=1}^n ((R_i - T_i))^2 \right]^{0.5} \times 100 \right\}, \quad (1)$$

式中  $n$  为溶出过程中取样点的个数,  $R_i$  和  $T_i$  分别为参比制剂和仿制制剂在第  $i$  个时间点的平均累积溶出度。溶出曲线相似性评价中,两条溶出曲线越相似,  $f_2$  相似因子值越高。当两条曲线累积溶出度差值不大于 10%,且  $f_2$  相似因子处于 50 至 100 的区间时,即判定两制剂具有溶出等效性。根据《普通口服固体制剂溶出曲线与比较指导原则》的要求<sup>[49]</sup>,第一个时间点溶出结果的相对标准偏差(RSD)不得大于 20%,在以后的时间点不得大于 10%。否则,可认为溶出结果变化很大。尽管  $f_2$  相似因子法已成为最常用的溶出度评价方式,但此方法仍存在较多局限性,可能会影响溶出结果相似性的判定,从而无法有效反映体内生物等效性。其一,此溶出方法采用的是溶出曲线的平均累积溶出度,无法体现批次间的溶出结果差异。当溶出结果变异性较大时,可能会降低两条曲线相似性,导致无法使用  $f_2$  相似因子法准确比较溶出曲线相似性<sup>[50]</sup>;其二,取样点的选择对溶出结果的影响很大。如果取样时间未包含溶出过程中的关键时刻(如溶出曲线的转折点、平台期等),或者选择达到溶出平台期的时间点的个数不当,都会影响  $f_2$  值的计算,导致评判方法失去客观性<sup>[51]</sup>;其三,以溶出度 RSD 值为 10%作为溶出曲线有差异的界定标准缺乏理论支撑。在药物溶出试验中,应该综合考虑不同药物特性和溶出条件,以提高生物等效性试验成功的概率。

$f_1$  差异因子法是通过计算两条曲线之间的差异来评估其相似性,其计算公式如<sup>[48]</sup>

$$f_1 = \left\{ \left[ \sum_{i=1}^n |R_i - T_i| \right] / \left[ \sum_{i=1}^n R_i \right] \right\} \times 100, \quad (2)$$

式中采用的数值与  $f_2$  相似因子法相同,均基于两条溶出曲线累积溶出度差值进行相似性判定的。因此  $f_2$  相似因子法所存在的局限性在  $f_1$  公式中同样存在。当  $f_1$  值处于 0 至 15 的区间时,表明两制剂具有溶出等效性,且  $f_1$  值越小,代表两条溶出曲线越相似。但由于  $f_1$  值对曲线数据顺序敏感(互换参比与仿制顺序时  $f_1$  值会变化),且与  $f_2$  值存在较强相关性,因此  $f_1$  法实际应用较少,多作为  $f_2$  法的补充参考。

#### 3.2 bootstrap- $f_2$ 法

bootstrap- $f_2$  法的原理是通过采用放回重抽样的策略,对溶出曲线数据进行多轮抽样,进而获得  $f_2$  值的 90%置信区间范围。通过置信区间值的变化,可以更科学地证明溶出结果之间的差异<sup>[52]</sup>。在该方法中,当置信区间值高于 50 时,表明两条溶出曲线具有相似性。作为传统  $f_2$  相似因子法的延伸方法,bootstrap-

$f_2$  法在计算过程中引入了统计学推断,因此更具有统计学意义。与传统的  $f_2$  相似因子法相比,该方法更适用于溶出数据波动较大(如 RSD 略高)的情形<sup>[53]</sup>。然而 bootstrap- $f_2$  法的评价体系本质上仍延续了溶出度差异值小于 10% 这一判定准则。因此,尽管该方法在统计学上有所改进,但其仍存在一定的局限性。

### 3.3 模型依赖性方法

当前研究中,结合药物的物理化学特性及其物理属性,可选择多种参数变量拟合成特定的数学模型来表征药物溶出曲线。常用于描述溶出速率与时间关系的数学模型包括 Weibull 分布方程、零级动力学模型、一级动力学模型、logistic 模型、线性回归方程等<sup>[54]</sup>。通过比较数学模型参数之间的差异,可采用  $t$  检验法、多变量置信区间法、多变量方差分析法等方法来定量评估溶出曲线的相似性。Fatma Kir 课题组通过计算  $f_2$  相似因子和  $f_1$  差异因子,发现粉碎后的琥珀酸美托洛尔片与完整片剂的溶出曲线之间存在差异。为进一步探究这种差异,他们采用 Higuchi、Weibull、Hopfenberg、Korsmeyer-Peppas、logistic、一级动力学模型等多种药物释放模型,对两组制剂的体外溶出行为进行非线性拟合。基于方差分析法对模型参数一致性进行统计学评估后,证实了粉碎工艺显著改变了药物的释放动力学,从而揭示了制剂工艺对缓释制剂药物释放机制的本质影响<sup>[55]</sup>。

## 4 溶出方法优化的实践案例

### 4.1 仿制药一致性评价中的案例分析

在仿制药一致性评价中,传统的溶出度测试方法可能因区分力不足,难以准确预判制剂产品的生物等效性情况。通过优化溶出方法,可提前发现溶出曲线的细微变化,从而更精准地评估药物质量。例如,某石碳酸吡唑坦片的仿制制剂在桨法 50 r/min 中的溶出行为与原研制剂相似,但在生物等效性试验中药物在体内的达峰浓度( $C_{\max}$ )却存在显著性差异。进一步分析发现,这种差异源于仿制制剂与原研制剂的处方组成不同。将桨法转速降低至 30 r/min 时,仿制药与原研药的溶出行为出现了明显差异。通过对仿制药的处方进行优化,最终使其溶出行为与原研制剂保持一致。这一案例充分说明,在仿制药开发过程中,优化溶出测试条件对于准确评估药物质量、确保仿制药与原研药疗效一致具有至关重要的作用。

### 4.2 人工智能在制剂开发与溶出测试中的应用

人工智能(AI)作为新兴技术,通过机器学习、分子动力学模拟以及生理药代动力学(PBPK)模型等工具能够提高制剂开发与溶出测试流程的效率及准确性。例如,在某难溶性药物固体分散体的开发过程中,通过机器学习将药物处方组成、制备工艺和溶出方法参数等信息整合,能够建立具备良好预测能力的溶出预测模型。进一步采用分子动力学模拟在分子水平上研究由两种聚合物(羟丙基甲基纤维素醋酸琥珀酸酯 HPM-CAS 和聚丙烯酸树脂 Eudragit)制成的两种固体分散体的溶出行为。结果表明,以 HPMCAS 为基础的处方比 Eudragit 处方的溶出速率更快,与报道的实验结果一致。最后,体外溶出曲线可作为 PBPK 建模输入,预测固体分散体的人体药代动力学曲线,建立其体内外相关性。这一案例说明,集成的计算工具正在被用于药物制剂处方组成、体外释放以及体内吸收行为的预测,促进药物制剂的开发与溶出方法的优化。

## 5 结论

本文围绕口服固体制剂的体外溶出度测试方法展开,探讨了影响溶出结果的因素及溶出曲线相似性评价的关键要点。桨法和篮法因其设备结构导致流体动力分布不均匀,可能掩盖制剂的真实溶出特性。而往复筒法与流池法提升了溶出环境均一性,为复杂制剂的溶出度评价提供了更为可靠的手段。随着生物药剂学与计算机技术的融合,更具生物相关性的新型溶出模型快速发展,能够精细地模拟胃肠道复杂环境以及生理参数的动态变化。溶出结果准确性受设备机械性能、物理化学特性、制剂工艺技术等多种因素的协同影响,需结合产品特性进行系统化验证。在体外溶出曲线评价体系中, $f_2$  相似因子和  $f_1$  差异因子法已成为经典评价方式,但适应性有限。bootstrap- $f_2$  方法通过引入 bootstrap 多次采样技术,赋予评价结果统计学意义。近年来,针对不同剂型和释放机理构建非线性数学模型,结合多种统计分析方法,提高了评价灵活性和严谨性。未来,生物药剂学与计算机技术等多学科的深度交叉融合,有望推动溶出度测试技术实现重大突

破。通过传感器的实时监测、AI深度学习算法,以及流体动力学模拟等技术,开发出更具生物相关性与精准性的溶出度测试方法及评价模型,进而优化溶出测试流程(如求解流体动力学方程、识别流体关键特征、对溶出介质 pH 与流速的动态反馈控制、预测流体力学模型等),提高仿制药与原研药质量一致性评价的科学性与准确性。同时,深入开展新型溶出方法及评价体系的标准化研究,将有力促进这些先进方法在药物研发与质量控制领域的广泛应用,为保障公众用药安全、推动医药产业高质量发展提供坚实有力的支持。

## 参 考 文 献

- [1] NEUPANE A, BASTAKOTI M, TAMANG S, et al. Review of drug recalls and quality of pharmaceutical products in Nepal[J]. *BMJ Open*, 2022, 12(7): e053479.
- [2] KHULUZA F, KIGERA S, HEIDE L. Low prevalence of substandard and falsified antimalarial and antibiotic medicines in public and faith-based health facilities of southern Malawi[J]. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 2017, 96(5): 1124-1135.
- [3] DICKINSON P A, LEE W W, STOTT P W, et al. Clinical relevance of dissolution testing in quality by design[J]. *The AAPS Journal*, 2008, 10(2): 380-390.
- [4] 张晓雨, 龙梅, 孔德旭, 等. 桨叶类型对搅拌槽固液流动特性影响的数值模拟研究[J]. *化学工程师*, 2020, 34(6): 18-21, 33.
- [5] 周晓力, 曾月林, 尹利辉, 等. 复方甘草片溶出度方法的建立和溶出曲线相似性评价[J]. *药物分析杂志*, 2023, 43(2): 280-288.
- [6] 陈鸿玉, 韩海燕, 袁婧, 等. HPLC 法测定盐酸雷尼替丁胶囊溶出度[J]. *中国药品标准*, 2023, 24(5): 503-507.
- [7] LU Z, FASSIHI R. Mechanistic approach to understanding the influence of USP apparatus I and II on dissolution kinetics of tablets with different operating release mechanisms[J]. *AAPS PharmSciTech*, 2017, 18(2): 462-472.
- [8] D'ARCY D M, CORRIGAN O I, HEALY A M. Evaluation of hydrodynamics in the basket dissolution apparatus using computational fluid dynamics—Dissolution rate implications[J]. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2006, 27(2/3): 259-267.
- [9] MARTINEZ A F, SINHA K, NERE N, et al. Characterization of the hydrodynamics in the USP basket apparatus using computational fluid dynamics[J]. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2020, 109(3): 1231-1241.
- [10] SIRASITTHICHOK C, PATEL S, REUTER K G, et al. Computational determination of hydrodynamics in the USP dissolution testing apparatus 1 (rotating basket)[J]. *Chemical Engineering Science*, 2023, 280(2): 118946.
- [11] BAI G, ARMENANTE P M, PLANK R V, et al. Hydrodynamic investigation of USP dissolution test apparatus II[J]. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2007, 96(9): 2327-2349.
- [12] MIRZA T, JOSHI Y, LIU Q J, et al. Evaluation of dissolution hydrodynamics in the USP, peak<sup>TM</sup> and flat-bottom vessels using different solubility drugs[J]. *Dissolution Technologies*, 2005, 1(1): 11-16.
- [13] 韩军, 王正平. 桨法溶出试验用装置: CN210604597U[P]. 2020-05-22.
- [14] 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.
- [15] 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.
- [16] YOSHIDA H, MORITA T, ABE Y, et al. Effects of apex size on dissolution profiles in the USP II paddle apparatus[J]. *AAPS PharmSciTech*, 2023, 25(1): 9.
- [17] TERASHIMA H, OZEKI T. The impact of sinkers on coning issues exhibited by tablets in USP2 dissolution apparatus[J]. *International Journal of Pharmaceutics*, 2024, 659: 124236.
- [18] PERIVILLI S, PREVOST R, STIPLER E. Velocity field visualization in USP dissolution apparatus 3 using particle image velocimetry [J]. *Pharmaceutical Research*, 2017, 34(6): 1330-1337.
- [19] PERIVILLI S, KAKHI M, STIPLER E. Computational fluid dynamics simulation of hydrodynamics in USP apparatus 3—the influence of dip rate[J]. *Pharmaceutical Research*, 2015, 32(4): 1304-1315.
- [20] SIEWERT M, DRESSMAN J, BROWN C K, et al. FIP/AAPS guidelines to dissolution/in vitro release testing of novel/special dosage forms[J]. *AAPS PharmSciTech*, 2003, 4(1): E7.
- [21] KLANČAR U, MARKUN B, BAUMGARTNER S, et al. A novel beads-based dissolution method for the in vitro evaluation of extended release HPMC matrix tablets and the correlation with the in vivo data[J]. *AAPS PharmSciTech*, 2013, 15(1): 267-277.
- [22] HRIBAR M, JAKASANOVSKI O, TRONTELJ J, et al. Determining the pressure-generating capacity of the classical and alternative in vitro dissolution methods using a wireless motility capsule[J]. *Journal of Pharmaceutical Innovation*, 2018, 13(3): 226-236.
- [23] TAHA N F, EMARA L H. Discriminative power of the flow through cell dissolution tester in predicting the *in vivo* performance of pentoxifylline SR product under fed and fasting conditions[J]. *AAPS PharmSciTech*, 2024, 25(7): 243.
- [24] WU Y, GHALY E S. Effect of hydrodynamic environment on tablet dissolution using flow-through dissolution apparatus[J]. *Puerto Rico Health Sciences Journal*, 2006, 25(1): 75-83.
- [25] YOSHIDA H, TERUYA K, ABE Y, et al. Effects of glass bead size on dissolution profiles in flow-through dissolution systems (USP 4)

- [J]. AAPS PharmSciTech, 2024, 25(8): 251.
- [26] STANISZEWSKA M, ROMAŃSKI M, DOBOSZ J, et al. PhysioCell—a novel, bio-relevant dissolution apparatus: hydrodynamic conditions and factors influencing the dissolution dynamics[J]. AAPS PharmSciTech, 2023, 24(2): 65.
- [27] RAHMAN-YILDIR J, WIEDEY R, BREITKREUTZ J. Comparative dissolution studies of 3D-printed inserts in a novel biopharmaceutical bladder model[J]. International Journal of Pharmaceutics, 2022, 624: 121984.
- [28] HUZJAK T, JAKASANOVSKI O, BERGINC K, et al. Overcoming drug impurity challenges in amorphous solid dispersion with rational development of biorelevant dissolution-permeation method[J]. European Journal of Pharmaceutical Sciences, 2024, 192: 106655.
- [29] 国家药品监督管理局.《药物溶出度仪机械验证指导原则》[EB/OL]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/ypggtg/ypqgtgtg/20160429160201240.html>, 2016-04-29/[2025-03-10].
- [30] 苏峰, 刘为中, 鲁胜男, 等. 国内外药物溶出度仪机械参数验证的考察研究[J]. 计量与测试技术, 2024, 51(7): 125-129.
- [31] 曹善林, 祝天宇, 苏亚静, 等. 药物溶出度仪机械性能校准装置的研究[J]. 计量与测试技术, 2021, 48(1): 8-9.
- [32] 朱泾, 童乐焱, 石曙光, 等. 药物溶出度仪同轴度测量方法的对比研究[J]. 计量与测试技术, 2023, 50(8): 91-94.
- [33] 黄晓冬. 自动取样溶出仪校准方法研究及不确定度分析[J]. 中国计量, 2024(02): 124-128.
- [34] 周露妮, 黄海伟, 庾莉菊. 水杨酸片溶出度测定测量审核结果分析与常见问题探讨[J]. 化学教育(中英文), 2022, 43(8): 91-94.
- [35] HE Z X, YANG W G, YANG F F, et al. Innovative medicinal chemistry strategies for enhancing drug solubility[J]. European Journal of Medicinal Chemistry, 2024, 279: 116842.
- [36] 周洪亮, 高紫薇, 田明鑫, 等. 丹皮酚多晶型的制备、表征及其体外溶出行为研究[J]. 现代中药研究与实践, 2023, 37(2): 68-71.
- [37] 吴静萍. 盐酸左氧氟沙星片的溶出行为评价[J]. 中国药物评价, 2024, 41(2): 115-119.
- [38] 张树栋, 吴斌, 于海珍, 等. 不同来源卡马西平原料药的溶解度渗透性分析及固有溶出速率比较[J]. 医药导报, 2022, 41(4): 498-505.
- [39] ZHAO Y Y, BAO Y, WANG J K, et al. In situ focused beam reflectance measurement (FBRM), attenuated total reflectance Fourier transform infrared (ATR-FTIR) and Raman characterization of the polymorphic transformation of carbamazepine[J]. Pharmaceutics, 2012, 4(1): 164-178.
- [40] WARDHANA Y W, AISYAH E N, SOPYAN I, et al. In vitro solubility and release profile correlation with pKa value of efavirenz polymorphs[J]. Dissolution Technologies, 2021, 28(3): 14-22.
- [41] 李素叶. 盐酸非索非那定多晶型行为及制剂过程相变控制研究[D]. 济南: 山东师范大学, 2021.
- [42] 杨子毅, 盛利娟, 朱霖, 等. 纳米药物体外溶出测定方法研究进展[J]. 医药导报, 2022, 41(11): 1615-1621.
- [43] CSICSÁK D, SZOLLÁTH R, KÁDÁR S, et al. The effect of the particle size reduction on the biorelevant solubility and dissolution of poorly soluble drugs with different acid-base character[J]. Pharmaceutics, 2023, 15(1): 278.
- [44] 罗怡婧, 黄桂婷, 郑琴, 等. 药物固体分散体技术回顾与展望[J]. 中国药学杂志, 2020, 55(17): 1401-1408.
- [45] KHAN K U, MINHAS M U, BADSHAH S F, et al. Overview of nanoparticulate strategies for solubility enhancement of poorly soluble drugs[J]. Life Sciences, 2022, 291: 120301.
- [46] SOKAČ K, PRISELEC P, BARAČ J, et al. Investigating the effect of polyvinylpyrrolidone matrix on surface characteristics and dissolution rate of anticancer drug dasatinib[J]. Journal of Applied Polymer Science, 2024, 141(27): e55610.
- [47] 陈梦娇, 戴安印, 尚龙宇, 等. 填充剂及崩解剂对尼莫地平固体分散体片剂溶出行为的影响[J]. 中国医药工业杂志, 2025, 56(1): 66-72.
- [48] SHAH V P, TSONG Y, SATHE P, et al. In vitro dissolution profile comparison—statistics and analysis of the similarity factor,  $f_2$ [J]. Pharmaceutical Research, 1998, 15(6): 889-896.
- [49] 国家药品监督管理局.《普通口服固体制剂溶出曲线与比较指导原则》[EB/OL]. <https://www.nmpa.gov.cn/zhuanli/ypqxgg/ggzhefzg/20160318210001633.html>, 2016-03-18/[2025-03-10].
- [50] TOBYN M, FERREIRA A P, LIGHTFOOT J, et al. Multivariate analysis as a method to understand variability in a complex excipient, and its contribution to formulation performance[J]. Pharmaceutical Development and Technology, 2018, 23(10): 1146-1155.
- [51] RILEY T, CHRISTOPHER D, ARP J, et al. Challenges with developing in vitro dissolution tests for orally inhaled products (OIPs)[J]. AAPS PharmSciTech, 2012, 13(3): 978-989.
- [52] FELSENSTEIN J. Confidence limits on phylogenies: an approach using the bootstrap[J]. Evolution, 1985, 39(4): 783-791.
- [53] NOCE L, GWAZA L, MANGAS-SANJUAN V, et al. Comparison of free software platforms for the calculation of the 90% confidence interval of  $f_2$  similarity factor by bootstrap analysis[J]. European Journal of Pharmaceutical Sciences, 2020, 146: 105259.
- [54] COSTA P, SOUSA LOBO J M. Modeling and comparison of dissolution profiles[J]. European Journal of Pharmaceutical Sciences, 2001, 13(2): 123-133.
- [55] KIR F, AL-SULAITI F K, SAHIN S. Evaluation of in vitro dissolution profiles of modified-release metoprolol succinate tablets crushed using mortar and pestle technique[J]. European Journal of Pharmaceutical Sciences, 2024, 194: 106694.

(责任编辑:刘庆松)