

基于多指标成分测定昆仙胶囊的体外溶出度

许春芳¹, 傅志勤², 杨宏¹, 张倪³, 李泽璇¹, 邹洛颖¹, 陶霞^{1*} (1.海军军医大学附属长征医院, 上海 200003; 2.上海维洱生物医药科技有限公司, 上海 201707; 3.徐州医科大学药学院, 江苏 徐州 221000)

摘要: 目的 建立昆仙胶囊多指标成分的溶出度测定方法, 以有效控制其内在质量。方法 采用 Agilent Zorbax SB-C₁₈ 色谱柱(250 mm×4.6 mm, 5 μm), 以乙腈-0.1%磷酸水溶液为流动相进行梯度洗脱, 流速为 0.8 mL·min⁻¹, 柱温 33 °C, 检测波长 270 nm。采用篮法, 以 900 mL pH 6.8 的磷酸盐缓冲液为溶出介质, 转速 100 r·min⁻¹, 测定昆仙胶囊中朝藿定 A、朝藿定 B、朝藿定 C 及淫羊藿苷的溶出度, 并通过相似因子(*f*₂)法对不同批次样品的溶出曲线进行相似性比较。结果 朝藿定 A、朝藿定 B、朝藿定 C 及淫羊藿苷在各自范围内线性关系良好(*r*=0.999 9), 平均回收率分别为 100.9%(RSD=1.29%), 102.1%(RSD=1.18%), 100.8%(RSD=1.30%)及 99.9%(RSD=0.92%), 不同批次昆仙胶囊中 4 种成分的溶出曲线相似度较高, 相似因子 *f*₂ 均>67。结论 该法简便、准确、可行, 专属性良好, 可为昆仙胶囊的质量评价提供实验依据。

关键词: 昆仙胶囊; 多成分; 溶出度; 相似因子

中图分类号: R941 文献标志码: B 文章编号: 1007-7693(2022)09-1149-06

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2022.09.003

引用本文: 许春芳, 傅志勤, 杨宏, 等. 基于多指标成分测定昆仙胶囊的体外溶出度[J]. 中国现代应用药学, 2022, 39(9): 1149-1154.

Determination of *in Vitro* Dissolution of Kunxian Capsules Based on Multi-index Components

XU Chunfang¹, FU Zhiqin², YANG Hong¹, ZHANG Ni³, LI Zexuan¹, ZOU Luoying¹, TAO Xia^{1*} (1.Changzheng Hospital Affiliated to Naval Medical University, Shanghai 200003, China; 2.Shanghai Wei Er Biopharmaceutical Technology Co., Ltd., Shanghai 201707, China; 3.School of Pharmacy, Xuzhou Medical University, Xuzhou 221000, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To effectively control the internal quality of Kunxian capsules by dissolution determination of Kunxian capsules based on multi-index components. **METHODS** The analysis was performed on Agilent Zorbax SB-C₁₈ column(250 mm×4.6 mm, 5 μm), using acetonitrile and 0.1% phosphoric acid solution as the mobile phase at a flow rate of 0.8 mL·min⁻¹ for gradient elution. The column temperature was 33 °C, and the detection wavelength was 270 nm. The dissolution test was carried out with basket method, and using 900 mL pH 6.8 phosphate buffer as the dissolution medium, and the rotation speed was 100 r·min⁻¹. The dissolution test of epimedin A, epimedin B, epimedin C and icariin in preparations were performed on HPLC, calculate and map the accumulative dissolution curve, and then compared the dissolution of products from different batches through the similarity factor(*f*₂). **RESULTS** Good linearity relationships separated with epimedin A, epimedin B, epimedin C and icariin(*r*=0.999 9), and the average recovery were 100.9%(RSD=1.29%), 102.1%(RSD=1.18%), 100.8%(RSD=1.30%) and 99.9%(RSD=0.92%), respectively. The dissolution curve of 4 components in Kunxian capsules from different batches had high similarity, the similarity factor(*f*₂) were all > 67. **CONCLUSION** The method is convenient, accurate, practicable, it has good specificity, and can help to perfect the equality evaluation system of Kunxian capsule.

KEYWORDS: Kunxian capsules; multi-component; dissolution; similarity factor

昆仙胶囊由昆明山海棠、淫羊藿、枸杞子、菟丝子 4 味中药组成, 是国家“九五攻关”项目成果转化的中药 6 类新药, 主治类风湿关节炎属风湿痹阻兼肾虚证^[1]。现代药理学及临床研究发现, 昆仙胶囊具有免疫抑制、抗炎镇痛、抗肿瘤等作用, 具有不良反应小, 疗效显著等优势, 尤其在风湿性关节炎、系统性红斑狼疮、慢性肾病和强直性脊柱炎等疾病的治疗中发挥了重要作用^[2-7]。药物溶出度试验是评价制剂质量和工艺水平的重

要指标, 也是评价制剂活性成分生物利用度和制剂均匀度的一种有效方法。随着中国药典的不断完善及相关规范的制定, 中药固体制剂溶出度的定义、规定以及测定方法也在不断完善, 但其中大多是针对单一活性成分检测, 与中药多组分协同作用的特点不相适应, 故有必要针对多成分进行检测^[8-12]。目前, 昆仙胶囊现行质量标准中, 仅对个别药材及少数成分进行了薄层鉴别和含量测定, 尚无溶出度测定研究。因此, 为了进一步

基金项目: 国家重点研发计划项目(2018YFC1707300)

作者简介: 许春芳, 女, 硕士, 药师 E-mail: 215190465@qq.com

*通信作者: 陶霞, 女, 博士, 教授 E-mail: taoxia2003@126.com

完善昆仙胶囊的整体性质量标准, 保证其临床疗效, 需建立昆仙胶囊的多成分溶出度测定方法。本研究在课题组前期的实验基础上^[13], 以朝藿定 A、朝藿定 B、朝藿定 C 及淫羊藿苷 4 种成分为指标, 建立基于多指标成分同时检测的昆仙胶囊溶出度测定方法, 以期为该制剂的质量评价提供实验依据。

1 仪器与试剂

DS-812SAT 溶出度仪(深圳市华溶分析仪器有限公司); Agilent 1260 系列高效液相色谱仪(美国 Agilent 公司); BP211D 十万分之一天平(德国 Sartorius 公司)。

对照品朝藿定 C(批号: 111780-201905)及淫羊藿苷(批号: 111737-201516)购自中国食品药品检定研究院; 对照品朝藿定 A(批号: A0608AS)及朝藿定 B(批号: A0608AS)购自成都德思特生物技术有限公司, 以上所有对照品的质量分数均>94%; 昆仙胶囊样品(广州白云山陈李济药厂有限公司, 批号分别为 L31005, L31006, L31007)。乙腈及甲醇(色谱纯, 美国 Fisher Scientific 公司); 纯净水(杭州娃哈哈集团有限公司); 其余试剂均为分析纯。

2 方法与结果

2.1 HPLC 测定朝藿定 A、朝藿定 B、朝藿定 C 及淫羊藿苷的含量^[13]

2.1.1 色谱条件 色谱柱为 Agilent Zorbax SB-C₁₈ 柱(250 mm×4.6 mm, 5 μm), 流动相为乙腈(A)-0.1%磷酸水溶液(B), 梯度洗脱: 0~18 min, 15%→17%A; 18~30 min, 17%→23%A; 30~45 min, 23%→26%A; 45~62 min, 26%→37%A; 62~72 min, 37%→55%A; 72~80 min, 55%→95%A; 柱温 33 ℃; 体积流量 0.8 mL·min⁻¹; 进样量 10 μL; 检测波长 270 nm。

2.1.2 对照品溶液的配制 精密称取朝藿定 A、朝藿定 B、朝藿定 C、淫羊藿苷对照品于 4 个量瓶中, 分别加入甲醇制备质量浓度分别为 1.020, 1.075, 2.064, 1.626 mg·mL⁻¹ 的对照品储备液。分别取上述对照品储备液适量, 加至同一 10 mL 量瓶中, 并由溶出介质(pH 6.8 磷酸盐缓冲液)稀释制得朝藿定 A、朝藿定 B、朝藿定 C、淫羊藿苷浓度分别为 99.960, 101.050, 608.880, 398.370 μg·mL⁻¹ 的混合对照品溶液。

2.1.3 供试品溶液的配制 采用中国药典 2020 年版(四部)通则“溶出度与释放度测定法”项下的“篮

法”^[14], 以 6 粒胶囊为单位, 投入经脱气处理后的 900 mL 磷酸盐缓冲液(pH 6.8)中, 转速设为 100 r·min⁻¹, 温度为(37±0.5)℃, 并于 10, 20, 30, 45, 60, 90, 120 min 分别取样 10 mL, 立即用 0.45 μm 微孔滤膜过滤, 作为供试品溶液。

2.1.4 专属性试验 分别取空胶囊壳 6 粒, 空白辅料 100 mg, 分别加入溶出介质(pH 6.8 磷酸盐缓冲液) 900 mL, 超声溶解后取样, 经 0.45 μm 微孔滤膜滤过, 分别制成空胶囊壳、辅料以及溶出介质的供试品溶液, 按“2.1.1”项下条件进样分析, 结果表明以上各因素对各成分的溶出无影响, 见图 1。

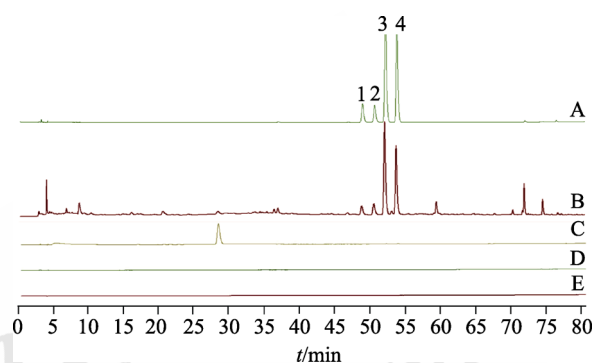


图 1 高效液相色谱图

A-混合对照品溶液; B-昆仙胶囊供试品; C-空胶囊壳供试品; D-辅料; E-溶出介质; 1-朝藿定 A; 2-朝藿定 B; 3-朝藿定 C; 4-淫羊藿苷。

Fig. 1 HPLC chromatograms

A-mixed reference substances solution; B-Kunxian capsules sample; C-capsule shells sample; D-excipients; E-dissolution medium; 1-epimedin A; 2-epimedin B; 3-epimedin C; 4-icariin.

2.1.5 线性关系考察 按“2.1.2”项下方法制备各对照品储备液, 分别用溶出介质稀释, 配制系列梯度浓度的对照品混合溶液。按“2.1.1”项下色谱条件测定峰面积, 记录色谱图。以对照品峰面积为纵坐标(Y), 质量浓度为横坐标(X), 绘制标准曲线, 得出各组分的线性回归方程和范围分别为朝藿定 A: $Y=19.219X-3.7865$, $r=0.9999$, 线性范围 0.195~99.960 μg·mL⁻¹; 朝藿定 B: $Y=20.155X-3.1295$, $r=0.9999$, 线性范围 0.197~101.050 μg·mL⁻¹; 朝藿定 C: $Y=20.999X-11.276$, $r=0.9999$, 线性范围 1.189~608.880 μg·mL⁻¹; 淫羊藿苷: $Y=24.991X-10.312$, $r=0.9999$, 线性范围 0.778~398.370 μg·mL⁻¹。

2.1.6 精密度试验 分别精密吸取同一份混合对照品溶液 10 μL, 按“2.1.1”项下色谱条件连续进样 6 次, 记录 4 种分析物的峰面积并计算 RSD, 考察日内精密度。连续分析 3 d, 记录 4 种成分峰

面积并计算 RSD 值,考察日间精密度。结果显示朝藿定 A、朝藿定 B、朝藿定 C 及淫羊藿苷的日内精密度的 RSD 分别为 0.59%, 0.33%, 0.58%及 0.55%, 日间精密度 RSD 分别为 0.99%, 0.97%, 0.57%及 0.47%, 表明精密度良好。

2.1.7 稳定性试验 取同一份 90 min 的溶出试验供试品溶液(批号: L31006), 分别于 0, 2, 4, 6, 8, 12, 24 h 进样测定, 结果显示朝藿定 A、朝藿定 B、朝藿定 C 及淫羊藿苷的含量分别为 14.521, 17.773, 122.598, 74.175 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$, RSD 分别为 0.40%, 0.31%, 0.40%及 0.59%, 表明供试品溶液室温放置 24 h 的稳定性良好。

2.1.8 重复性试验 取同一批次 90 min 的 6 份溶出试验供试品溶液(批号: L31007), 分别进样测定, 结果显示朝藿定 A、朝藿定 B、朝藿定 C 及淫羊藿苷的含量分别为 15.234, 18.592, 128.388, 77.596 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$, RSD 分别为 1.94%, 1.05%, 1.12% 及 1.47%, 表明该方法的重复性良好。

2.1.9 加样回收率试验 采用加样回收法, 精密吸取已知含量的 9 份供试品溶液(批号: L31007)于 10 mL 量瓶中, 分别加入相当于含有量的 80%, 100%, 120%的低、中、高质量浓度的混合对照品溶液, 用溶出介质定容后分别进样测定, 计算加样回收率。结果显示, 朝藿定 A、朝藿定 B、朝藿定 C 及淫羊藿苷的平均加样回收率分别为 100.9%, 102.1%, 100.8%及 99.9%, RSD 分别为 1.29%, 1.18%, 1.30%及 0.92%, 表明该方法回收率良好, 结果见表 1。

2.2 溶出条件的考察

2.2.1 溶出介质的选择 参照中国药典 2020 年版(四部)通则“溶出度与释放度测定法”项下的溶出度测定方法^[14], 分别以 900 mL 经脱气处理后的纯化水、pH 1.2 盐酸溶液、pH 4.0 醋酸盐缓冲液及 pH 6.8 磷酸盐缓冲液为溶出介质, 转速为 100 $\text{r}\cdot\text{min}^{-1}$, 温度为 $(37\pm0.5)^{\circ}\text{C}$ 。以昆仙胶囊 6 粒为一单位, 精密称定, 待温度升高至 37 $^{\circ}\text{C}$, 分别投入含不同介质的溶出杯内, 并于 10, 20, 30, 45, 60, 90, 120 min 各取样 10 mL, 立即用 0.45 μm 微孔滤膜滤过, 取续滤液作为供试品溶液。按“2.1.1”项色谱条件分别测定朝藿定 A、朝藿定 B、朝藿定 C 及淫羊藿苷 4 种主要成分的含量, 计算各成分累积溶出率, 绘制累积溶出曲线, 结果见图 2。结果表明以 pH 6.8 磷酸盐缓冲液为溶

出介质, 溶出速度较快, 4 种成分的总体累积溶出度也最大, 因此确定以 pH 6.8 磷酸盐缓冲液为最终的溶出介质。

表 1 4 种成分加样回收率

Tab. 1 Rate of recovery of 4 components

成分	含有量/ μg	加入量/ μg	测得量/ μg	回收率/%	平均回收率/%	RSD/%
朝藿定 A	7.427	6.100	13.632	101.72	100.9	1.29
	7.568	6.100	13.772	101.72		
	7.742	6.100	13.985	102.36		
	7.784	7.630	15.453	100.52		
	7.700	7.630	15.312	99.77		
	7.482	7.630	15.047	99.15		
	7.659	9.139	16.821	100.25		
	7.534	9.139	16.639	99.63		
	7.752	9.139	17.149	102.82		
朝藿定 B	9.256	7.439	16.796	101.36	102.1	1.18
	9.229	7.439	16.762	101.26		
	9.405	7.439	17.133	103.89		
	9.433	9.288	19.014	103.16		
	9.249	9.288	18.806	102.89		
	9.204	9.288	18.632	101.50		
	9.314	11.159	20.671	101.79		
	9.180	11.159	20.344	100.05		
	9.383	11.159	20.875	102.99		
朝藿定 C	63.502	51.394	115.676	101.52	100.8	1.30
	63.814	51.394	115.690	100.94		
	65.079	51.394	115.781	98.65		
	63.919	64.232	129.143	101.54		
	63.722	64.232	128.153	100.31		
	65.129	64.232	130.853	102.32		
	64.057	76.616	140.082	99.23		
	64.093	76.616	140.806	100.13		
	64.812	76.616	143.287	102.43		
淫羊藿苷	37.776	31.090	68.861	99.99	99.9	0.92
	38.728	31.090	69.381	98.60		
	39.312	31.090	70.038	98.83		
	38.838	39.024	78.273	101.05		
	38.798	39.024	78.381	101.43		
	39.334	39.024	78.181	99.54		
	38.734	46.634	85.223	99.69		
	38.976	46.634	85.599	99.98		
	39.120	46.634	85.763	100.02		

2.2.2 转速的选择 以 900 mL pH 6.8 磷酸盐缓冲液为溶出介质, 分别考察转速为 50, 75, 100 $\text{r}\cdot\text{min}^{-1}$ 对 4 种成分的溶出影响, 其余条件同“2.2.1”项。按“2.1.1”项色谱条件分别测定 4 种成分的含量, 计算各成分累积溶出率, 绘制累积溶出曲线, 结果见图 3。结果显示只有转速为 100 $\text{r}\cdot\text{min}^{-1}$ 时, 于 45 min 时各成分的溶出度均 $>70\%$, 符合中国药典中关于普通制剂 45 min 内溶出量达到标示量 70% 的要求。

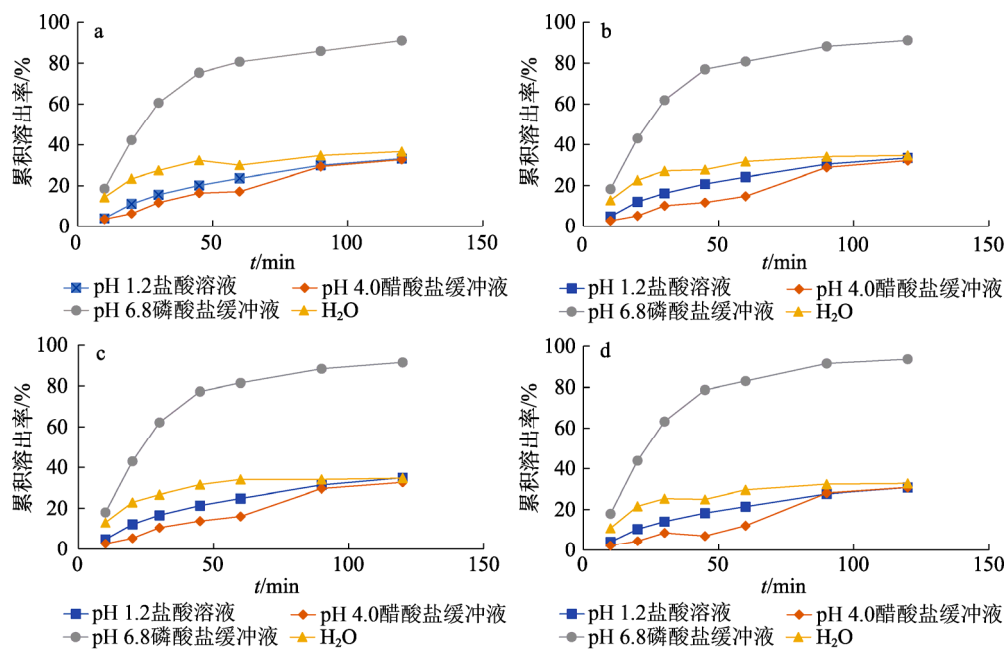


图2 不同溶出介质中4种成分的累积溶出曲线
a-朝藿定A; b-朝藿定B; c-朝藿定C; d-淫羊藿苷。

Fig. 2 Accumulation dissolution curves of 4 components in different dissolution medium
a-epimedin A; b-epimedin B; c-epimedin C; d-icariin.

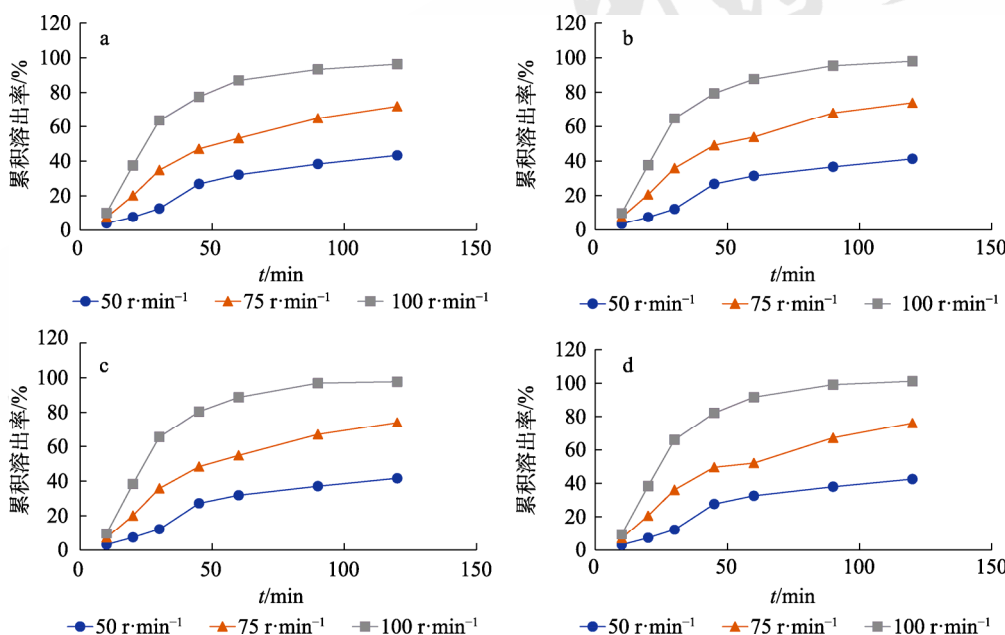


图3 不同溶出转速下4种成分的累积溶出曲线
a-朝藿定A; b-朝藿定B; c-朝藿定C; d-淫羊藿苷。

Fig. 3 Accumulation dissolution curves of 4 components by different rotation speed
a-epimedin A; b-epimedin B; c-epimedin C; d-icariin.

综合分析, 确定最优的溶出试验条件为溶出介质为经脱气处理的 900 mL pH 6.8 磷酸盐缓冲液, 溶出方式为转篮法, 温度为 $(37 \pm 0.5)^\circ\text{C}$, 转速为 $100 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ 。

2.3 溶出度测定

取3批昆仙胶囊, 按照“2.2”项下确定的溶

出条件分别制备供试品溶液, 按“2.1.1”项下的色谱方法分别测定朝藿定A、朝藿定B、朝藿定C及淫羊藿苷4种成分的含量, 计算各成分累积溶出率, 并绘制累积溶出曲线, 结果见图4。3批胶囊4种成分在45 min内的平均溶出度结果见表2。

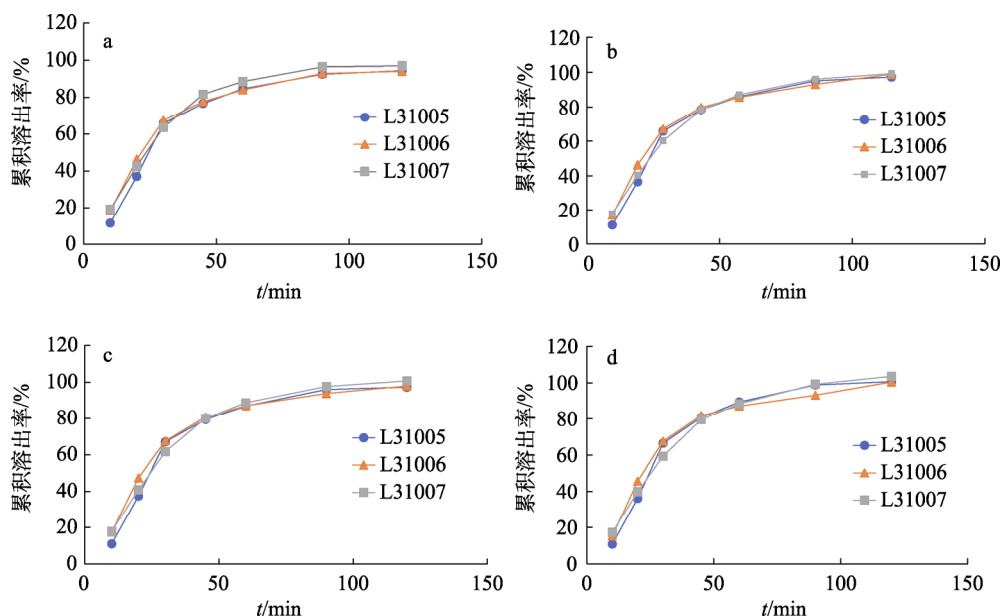


图4 不同批号昆仙胶囊4种成分的累积溶出曲线

a-朝藿定 A; b-朝藿定 B; c-朝藿定 C; d-淫羊藿苷。

Fig. 4 Accumulation dissolution curves of 4 components of different batches

a-epimedin A; b-epimedin B; c-epimedin C; d-icariin.

表2 3批昆仙胶囊4种成分在45 min内的平均溶出度

Tab. 2 Average dissolution of 4 components in 3 batches of Kunxian capsules within 45 min

产品批号	平均溶出度/%			
	朝藿定 A	朝藿定 B	朝藿定 C	淫羊藿苷
L31005	76.798	78.473	79.411	80.768
L31006	77.822	79.733	80.783	81.863
L31007	81.776	78.316	80.067	79.508

在溶出曲线相似性研究方法中,溶出相似因子(f_2)是目前口服固体制剂体内相关性最常用的评价方法^[15]。一般情况下,当 $f_2 \geq 50$ 时,可认为2条曲线具有相似性。本实验采用两两比较法,分析了3批昆仙胶囊中朝藿定 A、朝藿定 B、朝藿定 C 及淫羊藿苷溶出的差异,结果显示,对于朝藿定 A、朝藿定 B、朝藿定 C 及淫羊藿苷的溶出,3批胶囊之间的 f_2 值均 >67 。可见,不同批号昆仙胶囊中4种成分的溶出度无显著性差异,表明该厂家生产的不同批次产品质量比较稳定。

3 讨论

体外溶出度试验在一定程度上可以预测药物的体内溶出状况,是证明药物体内释放特性的一种简单、廉价而不失严谨的实验室检测方法^[14]。而中药制剂化学成分组成复杂,故对其进行多成分溶出度研究尤为重要。按照课题前期研究结果^[13],原拟对含量高,活性强的6种成分(金丝桃苷、朝藿定 A、朝藿定 B、朝藿定 C、淫羊藿苷及宝藿苷

I)进行溶出度检测,但由于溶出结果中金丝桃苷及宝藿苷I的重复性较差,故最终仅同时检测了昆仙胶囊中朝藿定 A、朝藿定 B、朝藿定 C 及淫羊藿苷4种成分的溶出度。

固体制剂经口服后,其所含活性成分必须释放并在胃肠道中溶出后能被胃肠道吸收,从而发挥其药效,但由于人体内环境差异较大,一定程度上影响活性成分的溶出,故绘制不同 pH 介质中的溶出曲线可更客观、全面地反映固体制剂的溶出度^[11,16-18]。本实验参照中国药典中的溶出度研究模式,分别考察了4种成分在不同介质中的溶出度,结果显示各成分的溶出呈现出一定的 pH 偏向性,即在水, pH 1.2 盐酸盐缓冲液及 pH 4.0 醋酸盐缓冲液中各成分的溶出效果较差,而在 pH 6.8 磷酸盐缓冲液中溶出效果最好,提示此4种黄酮苷类化合物在偏碱性环境下更易溶出,表明该类化合物可能在胃部酸性条件下释放较少,吸收相对较少;而在肠液 pH 条件下更易释放,更利于吸收。另外,本研究中昆仙胶囊的溶出速率并不是很快,45 min 内溶出度只有80%左右,可能是由于胶囊壳中含有大量明胶,长期放置易黏连老化,溶出试验时易堵塞篮孔,进而阻碍药物的溶出。

其次,昆仙胶囊中除了富含黄酮类成分外,还含有雷公藤吉碱、雷公藤甲素、雷公藤红素等生物碱及萜类成分^[7],但由于这些成分的紫外吸收

较弱, 含量较低, 难以通过紫外检测方法对其进行分析, 故下一步研究中, 还将进一步利用液质联用技术对昆仙胶囊中的生物碱及萜类等化学成分的溶出度进行检测, 以提高昆仙胶囊的整体性质量控制。

REFERENCES

- [1] FIRESTEIN G S, BUDD R C, GABRIEL S E, et al. Kelley & Firestein's textbook of rheumatology(凯利风湿病学)[M]. 栗占国主译. 10 版. 北京: 北京大学医学出版社, 2020.
- [2] QUAN Y, WANG J. Clinical study on Kunxian Capsules combined with hydroxychloroquine sulfate in treatment of rheumatoid srthritis[J]. *Drugs Clin(现代药物与临床)*, 2018, 33(10): 2638-2641.
- [3] ZHANG N, YI W Y. Clinical application of Kunxian capsule[J]. *Clin J Chin Med(中医临床研究)*, 2014, 6(7): 147-148.
- [4] LIU Y M, LEI Y M, ZHANG B, et al. Comparison of Kunxian with leflunomide in the treatment of rheumatoid arthritis[J]. *Prog Anat Sci(解剖科学进展)*, 2019, 25(1): 17-20.
- [5] LI Q, LI L, BI L, et al. Kunxian capsules in the treatment of patients with ankylosing spondylitis: A randomized placebo-controlled clinical trial[J]. *Trials*, 2016, 17(1): 337.
- [6] LI Q, LI L, HE D. Efficacy and safety of Kunxian capsule for treatment of spondyloarthopathy (SPA) and ankylosing spondylitis(AS): Results of a multi-center randomized placebo-controlled trial[J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2014, 32(5): 765-838.
- [7] JING Z W, MA Z Z, ZHANG D D, et al. Exploration of 'component-target-pathway' of Kunxian capsules in treatment of proteinuria[J]. *Chin J Hosp Pharm(中国医院药学杂志)*, 2020, 40(23): 2396-2405.
- [8] 李文栋, 朱卫丰, 李哲, 等. 中药固体制剂多成分溶出研究方法进展[J]. *中成药*, 2020, 42(7): 1842-1847.
- [9] ZHANG Q, LI P, SUN Y E, et al. Research progress on dissolution behavior of solid preparations of traditional Chinese medicine[J]. *Chin J New Drugs(中国新药杂志)*, 2019, 28(20): 2498-2501.
- [10] HE Y M, LIN X, WANG X, et al. Determination of dissolution of eight active ingredients in Guizhi Fuling capsules by UPLC[J]. *Chin J Exp Tradit Med Form(中国实验方剂学杂志)*, 2018, 24(1): 14-19.
- [11] ZHANG Q LI Z, QU H B, et al. Comparative study on dissolution behavior of Fufang Danshen pian[J]. *China J Chin Mater Med(中国中药杂志)*, 2020, 45(8): 1918-1923.
- [12] LUO Y, HAO W W, ZHANG J, et al. Determination of dissolution of Liuwei Dihuang concentrated pills based on multi-index components[J]. *China J Chin Mater Med(中国中药杂志)*, 2014, 39(2): 240-246.
- [13] XU C F, CUI L L, YANG H X, et al. HPLC characteristic chromatograms and quantitative analysis of Kunxian capsules[J]. *Chin Tradit Herb Drugs(中草药)*, 2020, 51(24): 6213- 6220.
- [14] 中国药典. 四部[S]. 2020: 132.
- [15] LIU W, TU L X, YANG S L, et al. Research progress of *in vitro* and *in vivo* correlation evaluation method for generic oral solid preparations[J]. *Drug Eval Res(药物评价研究)*, 2020, 43(12): 2565-2570.
- [16] XIE M F. How to develop and validate the dissolution test on the quality criteria[J]. *Chin J Pharm(中国医药工业杂志)*, 2012, 43(3): 243-252.
- [17] WANG L M, FENG R H, GAO J H, et al. Generic sustained release tablets of trimetazidine hydrochloride: Preparation and *in vitro*-*in vivo* correlation studies[J]. *Asian J Pharm Sci*, 2016, 11(3): 417-426.
- [18] 赵悦清, 柳文洁, 程泽能. 口服固体制剂的体外溶出试验及体内外相关性研究进展[J]. *中国药房*, 2018, 29(12): 1718-1723.

收稿日期: 2021-07-13
(本文责编: 曹粤锋)