

呋塞米片原研药与仿制药溶出曲线的研究

任璐彤¹, 周刚², 高佳丽^{3*} (1.内蒙古自治区人民医院, 呼和浩特 010000; 2.内蒙古自治区药品检验研究院, 呼和浩特 010000; 3.内蒙古医科大学附属医院, 呼和浩特 010000)

摘要: 目的 建立呋塞米体外溶出度曲线试验方法, 进行原研药与仿制药的相似性评价, 提高药品一致性。方法 绘制溶出度曲线研究原研药在不同溶出介质中的溶出情况, 采用 f_2 因子法评价仿制药与原研药的相似性。结果 11 种国产呋塞米片仿制药与参比制剂无法达到 5 条溶出曲线 f_2 因子均 >50 的要求。结论 呋塞米片仿制药与原研药 5 条溶出曲线相差甚多, 不符合评价要求, 提示国产仿制药在处方或工艺上亟需改进。

关键词: 呋塞米片; 仿制药; 原研药; 溶出曲线; f_2 因子

中图分类号: R927.1 文献标志码: B 文章编号: 1007-7693(2020)14-1681-06

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2020.14.003

引用本文: 任璐彤, 周刚, 高佳丽. 呋塞米片原研药与仿制药溶出曲线的研究[J]. 中国现代应用药学, 2020, 37(14): 1681-1686.

Research on Dissolution Curves of Generic and Original Furosemide Tablets

REN Lutong¹, ZHOU Gang², GAO Jiali^{3*} (1.Inner Mongolia People's Hospital, Hohhot 010000, China; 2.Inner Mongolia Institute of Pharmaceutical Inspection, Hohhot 010000, China; 3.The Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010000, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To establish a method for the dissolution curves *in vitro*, evaluate the similarity between original and generic drugs, improve the consistency and the level of medical service. **METHODS** Draw the dissolution curve of the original drug research different dissolution conditions of medium. Used f_2 factor method to evaluate generic and original drugs similarity. **RESULTS** Eleven domestic furosemide tablets and reference preparations could not meet the requirements of f_2 factors in 5 dissolution curves, all of which were >50 . **CONCLUSION** There is a big difference between the dissolution curves of generic and the original furosemide tablets, which does not conform to evaluation requirements, suggesting that the formulation and production process of generic furosemide need to be improved.

KEYWORDS: furosemide tablets; generics; original; dissolution curve; f_2 factor

2012 年, 国务院发布的《国家药品安全“十二五”规划》, 是对仿制药的高标准高要求^[1]。随着国家有关部门对此项工作的深入, 药品的体外溶出度对比试验受到广泛重视。药物在体外的释放行为, 可以用来判断其生产工艺的优劣, 进而更好地提示药品在体内的吸收、分布、代谢和排泄过程, 是临床前鉴别药品质量优劣的有效方法^[2]。

呋塞米, 为呋喃苯胺酸类化合物, 化学名为 2-[(2-呋喃甲基)氨基]-5-(氨磺酰基)-4-氯苯甲酸。强效髓袢利尿药, 临床用于治疗心力衰竭、严重水肿、肾衰、高血压等, 是国家基本药物目录中的甲类非处方药^[3]。原国家食品药品监督管理局网站的数据显示, 国内生产呋塞米片的生产厂家共有 46 家, 规格均为 20 mg。本次研究从中抽取 11 家仿制药厂家。通过美国橙皮书和 FDA 网站查询

得到, 在 1966 年由 SANOFI AVENTIS 公司在美国 FDA 批准上市了不同规格的呋塞米片, 为本次研究的参比制剂厂家。

本研究以原研药为参比制剂, 建立溶出曲线试验方法及溶出曲线的 HPLC 含量测定方法, 并采用 f_2 因子法比较国内 11 家仿制药与原研药的溶出曲线。

1 仪器与试剂

LOGAN 850K-12S 全自动溶出取样分析仪(美国禄根公司); 全自动取样针配套 UHMW PE 滤头 (Dissolution Accessories); 戴安 U3000 高效液相色谱仪、HPG-3400SD 二元高压泵、WPS-3000TSL ANALYTICAL 自动进样器、TCC-3000SD 柱温箱、DAD-3000RS 二极管阵列检测器均来自美国赛默飞世尔公司; KQ-500DE 型数

基金项目: 国家食品药品监督管理总局仿制药一致性评价研究项目(食药监办药化管[2013]38 号)

作者简介: 任璐彤, 女, 硕士, 主管中药师 Tel: 18686010064 E-mail: renlutong3@163.com *通信作者: 高佳丽, 女, 硕士, 主管药师 Tel: 15904894539 E-mail: mgaojl@163.com

控超声波清洗器(昆明超声仪器有限公司); ZTK-7 型真空脱气仪(天津市天大天发科技有限公司); CPA-225D 型电子天平、PB-10 型 pH 计均来自德国 Sartorius 有限公司; LHH-150GSD 型综合药品稳定性试验箱(上海一恒科学仪器有限公司)。

呋塞米对照品(中国食品药品检定研究院, 批号: 100544-201102; 纯度: 99.3%); 呋塞米片参比制剂 20 mg(赛诺菲-安万特集团, 批号: 8061492); 四氢呋喃(批号: K41815)、甲醇(批号: J51E21)均为色谱纯, 均购自 J.T.Baker, 所用其他试剂均为分析纯。11 家国产仿制药厂家信息见表 1, 其规格均为 20 mg。

表 1 11 家国产呋塞米片详细信息

Tab. 1 Detailed information of 11 domestic furosemide tablets

编号	厂家信息	批号
1	天津力生制药股份有限公司	1309066
2	江苏亚邦爱普森药业有限公司	1306097
3	东北制药集团沈阳第一制药有限公司	130502
4	广东三才石岐制药有限公司	20130803
5	上海朝晖药业有限公司	1310F05
6	成都第一制药有限公司	110802
7	扬州市星斗药业有限公司	12041301
8	广东九连山药业有限公司	20110908
9	山西云鹏制药有限公司	A120301
10	北京太洋药业有限公司	110703
11	大同市利群药业有限责任公司	100403

2 方法与结果

2.1 色谱条件

资生堂 CAPCELL PAK C₁₈ MG 色谱柱 (4.6 mm×150 mm, 5 μm); Phenomenex C₁₈ 保护柱 (4 mm×30 mm); 流动相为水-四氢呋喃-冰醋酸(57:43:1); 检测波长 272 nm; 柱温 35 ℃; 调整流速使呋塞米峰保留时间约为 5 min; 进样量为 20 μL。

2.2 溶出介质的选择

参照日本橙皮书, 采用浆法, 分别以溶剂 900 mL 为溶出介质, 转速为 50 r·min⁻¹, 依法操作, 在 5, 10, 15, 20, 30, 45, 60, 90, 120 min 不同的时间点取样。发现参比制剂在水与 pH 4.0 2 种缓冲介质中的溶出曲线相似, 因此, 为了更好地区分呋塞米片在不同缓冲介质中的溶解情况, 筛选出 pH 4.0~5.0 中的一点作为缓冲介质, 此点需满

足在 30 min 时累积溶解度>85%^[4]。

2.2.1 对照品溶液的制备 精密称取呋塞米对照品约 25.0 mg, 用流动相溶解定量稀释配制每 1 mL 约含 20 μg 呋塞米的溶液作为对照品溶液。

2.2.2 供试品溶液的制备 取呋塞米片参比制剂分别于 pH 4.1, 4.3, 4.5, 4.7, 4.9, 5.0 缓冲介质中进行溶出度的试验, 溶出介质 900 mL, 转速为 50 r·min⁻¹, 在不同的时间点, 取溶液适量, 并及时补充相同温度相同体积的水, 直接取液作为供试品溶液。按“2.1”项下色谱条件, 进样量为 20 μL, 结果见表 2、图 1。

表 2 呋塞米片参比制剂在不同溶出介质中的累积溶出度
Tab. 2 Cumulative dissolution of the original furosemide tablets in different dissolution media %

t/min	pH 4.1	pH 4.3	pH 4.5	pH 4.7	pH 4.9	pH 5.0
5	32.46	34.91	37.47	46.90	56.46	55.8
10	51.41	55.51	58.67	69.02	79.35	77.54
15	62.53	68.06	70.95	80.47	88.44	85.64
20	69.66	81.36	81.69	87.05	92.69	89.06
30	78.48	86.81	87.09	92.96	96.22	93.5
45	85.94	90.68	91.23	96.02	98.04	95.97
60	89.89	93.69	92.86	97.35	98.83	97.03
90	93.39	96.24	94.24	98.30	99.70	97.66

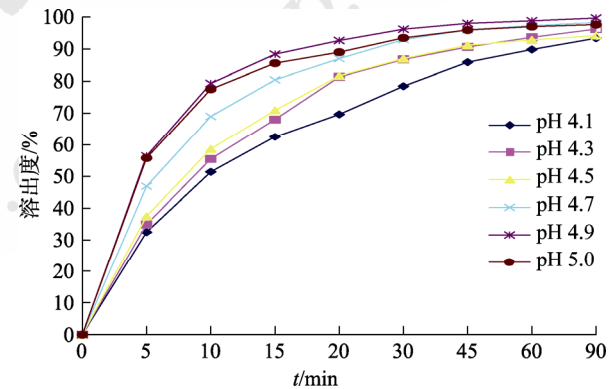


图 1 pH 4.1~5.0 溶出介质中呋塞米片参比制剂的溶出曲线
Fig. 1 Dissolution curves of original furosemide tablets in pH 4.1~5.0 dissolution media

2.2.3 溶出介质的筛选结果 由表 2 和图 1 可知 pH 4.5 满足在 30 min 时累积溶解度>85%, 且溶出曲线介于 pH 4.3~4.7, 有一定的区分效果, 所以最后将本次溶出介质选定为 pH 1.2, 4.0, 4.5, 6.8, 水。

2.3 参比制剂在 5 种溶出介质中溶出曲线的测定方法

2.3.1 5 种溶出介质配制方法 ①pH 1.2 盐酸溶

液：取盐酸 7.65 mL，用水稀释至 1 000 mL，摇匀，即得。②pH 4.0 醋酸盐缓冲液：取醋酸钠 1.22 g，2 mol·L⁻¹ 醋酸溶液[取冰醋酸 120.0 g(114 mL)，用水稀释至 1 000 mL]20.5 mL，加水溶解并稀释至 1 000 mL，摇匀，即得。③pH 4.5 磷酸盐缓冲液：取 0.2 mol·L⁻¹ 磷酸二氢钾溶液(取磷酸二氢钾 27.22 g，加水溶解并稀释至 1 000 mL)250 mL，用水稀释至 1 000 mL，摇匀，即得。④pH 6.8 磷酸盐缓冲液：取 0.2 mol·L⁻¹ 磷酸二氢钾溶液(取磷酸二氢钾 27.22 g，加水溶解并稀释至 1 000 mL)250 mL，0.2 mol·L⁻¹ 氢氧化钠溶液(取氢氧化钠 8.00 g，加水溶解并稀释至 1 000 mL)112.0 mL，混合后，用水稀释至 1 000 mL，摇匀，即得。⑤水：脱气后的蒸馏水。

2.3.2 原研药 5 种溶出介质中的溶出曲线 取本品，浆法，分别以规定的 5 种溶剂 900 mL 为溶出介质，转速为 50 r·min⁻¹，按“2.2”项下方法操作，在不同时间点，取溶液适量，并及时补充相同温度相同体积的溶出介质，直接取液作为供试品溶液。精密量取供试品溶液和“2.2.1”项下对照品，按“2.1”项下色谱条件，以 12 片药物的平均溶出量为纵坐标，时间为横坐标，绘制溶出曲线，见图 2。

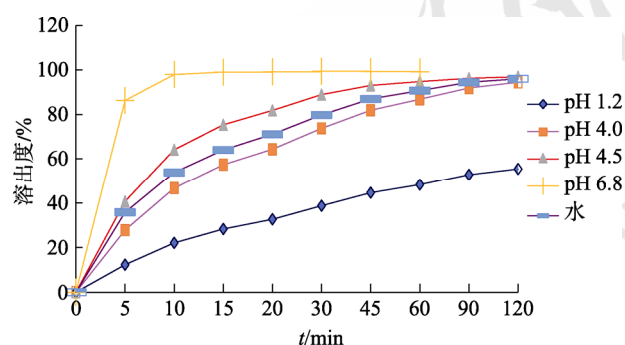


图 2 呋塞米片参比制剂在 5 种溶出介质的溶出曲线
Fig. 2 Dissolution curves of original furosemide tablets in 5 dissolution media

2.4 溶出方法学试验

2.4.1 线性与范围的考察 取“2.2.1”项下对照品溶液，精密量取适量，分别用“2.3.1”项下介质稀释制成相应浓度溶液，按“2.1”项下色谱条件测定。以峰面积(y)对浓度(x, μg·mL⁻¹)进行线性回归，结果显示，呋塞米在 9.67~193.50 μg·mL⁻¹ 内，与峰面积呈良好的线性关系，见表 3。

2.4.2 不同 pH 缓冲液溶解度的比较 取 8 支具塞试管，加入过量原料药，分别精密加入 pH 1.2，2.0，3.0，4.0，5.0，5.8，6.8，7.5 溶出介质各 5 mL，

摇匀，密塞后放入水浴锅中(37 ℃、90 Hz)震荡 24 h，直至形成过饱和溶液放置室温，取上清液离心(25 ℃，12 000 r·min⁻¹)5 min。放置室温，按“2.1”项下色谱条件测定，结果见表 4。以溶解度(mg·mL⁻¹)为纵坐标，绘制呋塞米 pH 值-溶解度曲线，见图 3。结果表明呋塞米的溶解度随着溶液 pH 值的升高变大，这也说明呋塞米属于 pH 依赖型的显酸性药物。

表 3 呋塞米标准曲线方程与线性范围

Tab. 3 Standard curve equations of furosemide and linearity ranges

溶出介质	标准曲线方程	r	线性范围/μg·mL ⁻¹
pH 1.2	y=1.155 6x+0.883 4	0.999 9	
pH 4.0	y=1.163 6x+0.731 9	0.999 9	
pH 4.5	y=1.153 6x+0.981 8	1.000 1	9.67~193.50
pH 6.8	y=1.147 82x+0.876 9	0.999 9	
水	y=1.152 56x-0.911 6	0.999 9	

表 4 不同 pH 缓冲液呋塞米的溶解度

Tab. 4 Solubility of furosemide in different pH buffer media

不同 pH 缓冲介质	溶解度/mg·mL ⁻¹
1.2	0.016 9
2.0	0.014 6
3.0	0.023 7
4.0	0.036 7
5.0	0.235 6
5.8	0.612 1
6.8	4.546 9
7.5	9.026 4

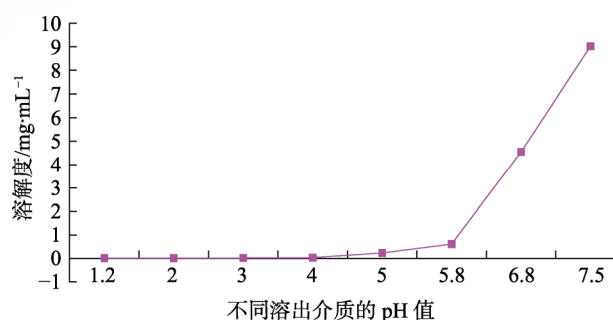


图 3 呋塞米的 pH 值-溶解度曲线

Fig. 3 Solubility curves of furosemide in different pH buffer media

2.4.3 光破坏性试验 精密称取呋塞米对照品约 10 mg，分别加入水溶解定量稀释至 1 000 mL，摇匀后放入水浴锅中(37 ℃、90 Hz)震荡 30 min，放置室温(避光操作)。将溶液放入综合药品稳定性试验箱，4 500 lx 光强度放置 0，60，120，180，240，

300, 360 min, 按“2.1”项下色谱条件测定, 测得峰面积 RSD 值为 1.86%, 表明该溶液在 6 h 内基本稳定。

2.4.4 5 种溶出介质的稳定性试验 精密称取呋塞米对照品约 10 mg, 分别用“2.3.1”项下介质溶解定量稀释至 1 000 mL, 摇匀后放入水浴锅中 (37 °C、90 Hz) 震荡 30 min, 放置室温, 分别放置相应时间, 按“2.1”项下色谱条件测定, 结果表明, 在 6 h 内 5 种溶出介质的峰面积 RSD 均<1.5%, 降解率均<2.1%, 说明呋塞米在 5 种溶出介质中 6 h 内基本稳定。结果见表 5。

表 5 5 种溶出介质的稳定性试验结果

Tab. 5 Results of stability test in 5 dissolution media

溶出 介质	峰面积								RSD/降解 率/%	
	0	60 min	120 min	180 min	240 min	300 min	360 min			
pH 1.2	7.96	7.99	7.99	7.88	7.83	7.81	7.80	1.08	0.04	
pH 4.0	8.46	8.45	8.47	8.36	8.35	8.35	8.37	0.64	1.08	
pH 4.5	10.39	10.41	10.43	10.35	10.35	8.35	10.31	7.60	0.73	
pH 6.8	24.30	24.36	24.34	24.25	24.27	24.23	24.22	0.23	0.33	
水	6.23	6.20	6.22	6.19	6.21	6.23	6.22	0.23	0.19	

2.4.5 对滤膜耐用性的考察 ①溶出介质中滤膜的通过性考察: 取“2.2.1”项下对照品溶液, 并重新精密称取呋塞米对照品分别用 9 种溶出介质 (按“2.4.2”项下方法操作) 溶解定量稀释配制每 1 mL 约含 20 µg 浓度的溶液。分别采用 4 种滤膜过滤, 整个过程中阻力变化见表 6。结果发现, 1 号和 3 号滤膜阻力很小, 通过性很好。②溶出介质中滤膜的吸附考察: 分别吸取上述 9 种溶出介质的供试品溶液, 分别配制过滤供试品溶液与不过滤供试品溶液。按“2.1”项下色谱条件测定。以过滤供试品溶液的峰面积值作为测定值, 以相对应的不过滤供试品溶液的峰面积值作为标准值, 将上述 2 种溶液做相对偏差, 结果见表 7。按照相对偏差≤2%来计算结果没有完全能够满足要求。

通过上述研究发现, 在 9 种溶出介质中 4 种滤膜没有能够同时具有低吸附率和低阻力的要求。因此实验仅使用全自动溶出仪所配套滤头进行过滤, 且在色谱柱前加保护柱。

2.4.6 回收率试验 按处方比例, 分别精密量取相当于样品标示量 60%, 80%, 100% 的呋塞米对照品, 称取相应量的空白辅料, 分别按“2.3.1”项下介质进行溶出试验, 取样, 并按“2.1”项下色谱条件测定, 结果显示 RSD 均<2%, 方法回收率良好, 结果见表 8。

表 6 不同滤膜的通过性考察

Tab. 6 Passage capacity test of different filter membrane

编号	滤膜名称	种类	厂家	阻力
1	聚偏二氟乙烯(PVDF)	水系	书培	小
2	尼龙 66 聚己二酸己二胺(PA66)	水系	腾津	大
3	聚醚砜(PES)	有机系	腾津	小
4	聚偏二氟乙烯(PVDF)	有机系	书培	大

表 7 过滤供试品溶液与不过滤供试品溶液的相对偏差数据

Tab. 7 Relative deviation of filtering medium and no filtering medium

溶出介质	1 号	2 号	3 号	4 号
pH 1.2	-6.96	76.05	-1.22	73.94
pH 2.0	-8.75	70.61	0.37	64.61
pH 3.0	-6.30	81.45	-2.23	73.95
pH 4.0	-5.31	50.53	0.22	53.80
pH 5.0	-7.90	-5.61	-6.82	-3.71
pH 5.8	-0.37	0.63	0.10	1.30
pH 6.8	6.44	6.83	6.18	6.47
pH 7.5	-0.88	0.38	-2.02	-1.63
水	-1.20	48.61	1.74	43.78

表 8 回收率试验结果

Tab. 8 Results of recovery tests

溶出介质	平均回收率/%	RSD/%
pH 1.2	102.29	1.58
pH 4.0	100.62	1.47
pH 4.5	102.55	1.92
pH 6.8	97.76	0.99
水	100.58	1.62

2.5 国产呋塞米片与参比制剂的溶出曲线的比较

将 11 家厂家的仿制药品各取 12 片, 进行 5 条溶出介质的溶出度实验, 操作方法同“2.3.2”。分别测定并计算各时间点平均累积溶出度, 绘制溶出曲线, 结果见图 4。计算参比制剂与 11 家国产药在 5 种溶出介质不同时间点的 f_2 因子, 结果见表 9。参比制剂与 11 种国产仿制药无法达到 5 种溶出介质中 f_2 因子均>50 的要求, 可知参比制剂与 11 种国产仿制药均不相似^[5]。

表 9 11 家国产仿制药与参比制剂的 f_2 因子比较

Tab. 9 Comparison of f_2 factor between 11 domestic generic drugs and reference preparations

溶出介质	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
pH 1.2	36	57	52	25	77	44	72	36	34	71	47
pH 4.0	26	51	35	26	51	45	44	29	34	63	29
pH 4.5	28	72	31	29	58	43	45	24	32	51	27
pH 6.8	58	50	36	45	40	55	49	28	28	38	32
水	29	40	29	34	45	55	43	30	40	59	28

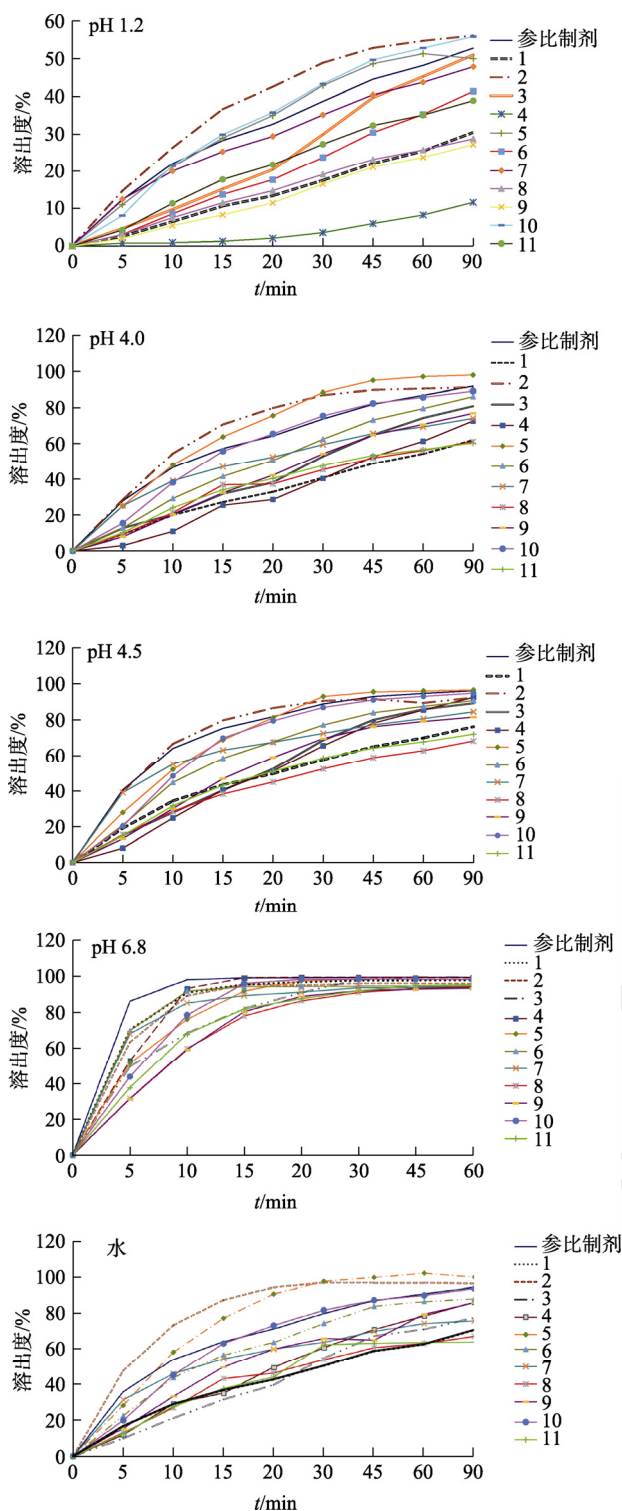


图4 参比制剂与11家国产仿制药在5种溶出介质中的溶出曲线图

Fig. 4 Dissolution curves of the reference preparations and 11 domestic generic drugs in 5 dissolution media

3 讨论

3.1 呋塞米在不同溶出介质中的溶解性

呋塞米的溶解度随着 pH 值的升高变大,这也说明呋塞米属于 pH 依赖型的显酸性药物。参比制

剂于 pH 6.8 的缓冲体系中 5 min 其累积溶出度可>85%, 根据其溶解性可知其在偏碱性的缓冲体系中可以更好地崩解、溶出。

3.2 微孔滤膜通过性与吸附性的考察分析

本实验考察了国产常用的几种滤膜的通过性能与吸附性能,从试验数据中可知通过性较理想的为水系的聚二氟乙烯与有机系的聚醚砜,但通过吸附性的考察可知水系聚醚砜在酸性缓冲体系中药品的吸附性强于碱性环境,这可能与呋塞米在酸性环境中溶解性差,通过滤膜时吸附在滤膜上,导致其相对偏差较大。

3.3 呋塞米溶出度测量方法的选择

呋塞米片在中国药典(ChP2015)、美国药典(USP34)、日本药典(JPXV)、英国药典(BP2010)均有收载^[6-9],由于欧洲药典没有此项检查,且日本药典与日本橙皮书关于呋塞米片溶出度测定方法相同均为 UV 法。但 UV 测定不能很好地排除辅料的干扰,且其干扰有时会使溶出度平均值明显高于含量(甚至达 10%~30%),且 UV 法测定吸光度需要稀释样品。参考 USP34,将本次试验测定方法定为 HPLC,其各国药典汇总见表 10。

表 10 各国标准中呋塞米片溶出度方法的比较

Tab. 10 Comparison of furosemide dissolution method in different countries

标准项目	中国药典 ChP2015	美国药典 USP34	日本药典 JPXV	英国药典 BP2010
含量限	标示量的 90.0%~110.0%		标示量的 95.0%~105.0%	
(含呋塞米)				
性状	白色片		/	
规格	20 mg	/	20 mg 40 mg	/
溶出度	浆法; pH 5.8 的磷酸盐缓冲液 1 000 mL; 50 r·min ⁻¹ ; 30 min; 限度是标示量的 65%	方法 1: 浆法; pH 5.8 磷酸盐缓冲液 900 mL; 50 r·min ⁻¹ ; 60 min; 不得少于标示量的 80%	40 mg 规格: 浆法; 溶出介质为 pH 6.8 磷酸盐缓冲液 900 mL; 50 r·min ⁻¹ ; 30 min; 不得少于标示量 80%	规格少于 100 mg: 浆法; pH 5.8 磷酸盐缓冲液 900 mL; 50 r·min ⁻¹ ; 45 min; 不得少于标示量 70%
含量测定	UV 中的吸收系数法测定含量, 检测波长 271 nm	高效液相法中的外标法测定, 检测波长 254 nm	UV 中的对照品比较法测定, 检测波长 271 nm	UV 中的吸收系数法测定, 检测波长 271 nm

3.4 溶出曲线相似性评价方法的确定

相似因子法为数学比较法或非模型依赖法, f_2 方程提供相对简单的计算方法。其数学表达式为

$$f_2 = 50 \times 1g \left[\frac{100}{\sqrt{1 + \frac{\sum_{i=1}^n (T-R)^2}{n}}} \right]。FDA 认为，当 f_2 在$$

50~100 之间时，表明两制剂的溶出度相似或等同。若满足溶出度曲线相似(即 $f_2 \geq 50$)，各时间点累积溶出量差异应 $<10\%$ 。本次研究中参比制剂各时间点的 12 片累积溶出量差异 $<1\%$ ，国产仿制药也可达到差异 $<10\%$ ，且相似因子 f_2 的主要优点是便于计算。用于正交设计、均匀设计、释药数据统计分析，无需拟合各种释药速率^[10]，故选用该方法为本次试验相似性评价方法。

3.5 国产溶出曲线不达标原因分析

首先，11 家厂家间的质量差异比较大，如 2 号和 10 号厂家仅有 1 条溶出曲线不相似，且 2 号厂家在 4 种溶出介质(除 pH 1.2)中均能快速溶出，15 min 内溶出量 $>70\%$ 。而 4, 8, 9, 11 号厂家 5 条溶出曲线无一条相似，4 号厂家在 pH 1.2 介质中 15 min 内溶出量仅为 1%。而在不同的 pH 介质中也表现出不同的溶出结果，如 pH 6.8 介质中，有 9 家厂家 15 min 内溶出量 $>85\%$ ，而在水中只有 1 家厂家 15 min 内溶出量 $>85\%$ 。其次，国内企业产品在 5 种溶出介质中的溶出速率与原研制剂不一致，且原研制剂各时间点的 12 片累积溶出量差异均 $<1\%$ ，而国产仿制药 12 片累积溶出量差异在 $8\% \sim 10\%$ ，可见批内溶出曲线差异较大，片间溶出均一性较差，提示国内企业呋塞米的生产工艺不稳定。再次，原研制剂从片剂外层逐渐溶解成细小粉末溶散于介质中，未见黏壁、堆积、漂浮等现象^[11]，而 11 家国内制剂在不同介质中的崩解时间差异较大，溶出试验长时间仍有片芯未完

全崩解，有黏壁、堆积、漂浮等现象频繁出现，提示国产仿制药在处方或工艺上亟须改进。

本研究所收集的仿制药厂家批号较早，且多数国产制剂产品可能已经进行工艺改进，本研究只对所收集的仿制药批号进行实验研究。

REFERENCES

- [1] XIE M F. Dissolution *in vitro* and bioavailability *in vivo* [J]. Chin J Pharm(中国医药工业杂志), 2005, 36(7): 447-451.
- [2] XIE M F, ZHANG Q M, CHEN J, et al. Introduction on foreign drug administration evaluating the internal quality of oral solid formulations by drug dissolution curve [J]. Chin Pharm Aff(中国药事), 2008, 22(3): 257-261.
- [3] 苏伊新. 托拉塞米与呋塞米的药理和临床作用对比研究[J]. 中国药房, 2010, 21(24): 2300-2302.
- [4] MIAO H, RUAN H, CHEN Y, et al. Research advances of bio-relevance dissolution method [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2018, 35(1): 138-142.
- [5] XIE M F. Evaluation methods of comparability of dissolution curve [J]. Chin J Pharm(中国医药工业杂志), 2009, 40(4): 308-311.
- [6] XIE M F. The introduce about the project of drug quality's Re-evaluation in Japan (series one of the dissolution study) [J]. Drug Stancoars China(中国药品标准), 2005, 6(6): 42-46.
- [7] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2015.
- [8] European Pharmacopoeia 7.0. Ilgrastim concentrated so-lution [S]. 2010.
- [9] The United States Pharmacopeial Convention. Filgrastim monograph in-process revision [S]. PharmacopeialForum. 2010.
- [10] 王昕, 唐素芳, 高立勤. 溶出曲线相似性的两种评价方法[J]. 天津药学, 2011, 23(1): 53-56.
- [11] MEI M, ZHANG M, LI Y, et al. Similarity evaluation of dissolution curves of simvastatin tablets and study on dissolution method with discriminatory power [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2018, 35(6): 816-819.

收稿日期: 2019-06-26

(本文责编: 沈倩)