《溶出度试验仪校准方法》

团体标准编制说明

**团体标准起草组**

**2023.08.01**

《溶出度试验仪校准方法》

团体标准编制说明

一、工作简况

（一）任务来源

该标准由中国计量协会立项，并在《中国计量协会2023年第一批团体标准拟立项项目计划》的通知附件中列明，具体为附件第5条“T/CMA YX 129 溶出度试验仪校准方法”。

（二）主要起草单位

济宁市质量计量检验检测研究院、山东省计量科学研究院、济南市计量检定测试院、山东中测校准质控技术有限公司、泰安市计量科学研究所、国家石油天然气管网集团有限公司山东省分公司德州作业区6家单位。

（三）主要工作过程

1、成立标准编制工作组

《溶出度试验仪校准方法》团体标准制修订任务下达后，参加该团体标准起草的单位有6家，成立了标准编制工作组，开始查找有关的现行法律法规，通过知网检索了近5年的技术文献和相关的国家标准等技术文件，形成标准的框架后，对其内容进行了细致全面的编写，向全国的近二十家单位和机构发出了征求意见稿，并对各方反馈的意见进行处理，组织了必要的实例操作和验证。

2、规范形成阶段

2023年5月始，编制小组开展规范前期调研，了解全国溶出度试验仪生产与使用情况，搜集相关法律、技术法规，确定标准内容及方法，进行草案编写。

2023年7月，经过广泛的调研，查阅有关文献、标准、规程等技术资料，形成讨论稿（一稿）。

2023 年9 月，编制小组对形成的讨论稿进行集中讨论后，3 次修改，形成征求意见稿。

（四）标准制定目的和意义

溶出度是指活性药物成分从片剂、胶囊剂或颗粒剂等制剂在规定条件下的溶出速率和程度。它是一种模拟口服固体制剂在胃肠道中崩解和溶出的体外简易试验方法，是评价药物口服固体制剂质量的一个重要指标。药物溶出度仪为溶出度测定法提供了一种由微机控制的机电一体化试验设备，主要由电动机、恒温装置、篮体、搅拌桨，溶出杯及杯盖等组成。随着对口服制剂生物利用度及溶出度的重视程度的提高,缓释、控释技术的兴起,溶出度实验的应用日趋广泛。2016年开始，国家推进仿制药一致性评价工作，扩大仿制药市场规模，保障药品安全性和有效性，促进医药产业升级和结构调整，增强国际竞争能力，溶出度仪是仿制药一致性评价的关键设备。为规范仿制药质量和疗效一致性评价工作，国家食品药品监督管理总局组织制定了《药物溶出度仪机械验证指导原则》，提出了溶出度仪需验证的九个参数：溶出度仪水平度、篮（桨）轴垂直度、溶出杯垂直度、溶出杯与篮（桨）轴同轴度，篮（桨）轴摆动，篮摆动，篮（桨）深度，篮（桨）轴转速，溶出杯内温度。

国外针对溶出度仪的性能检测研究起步较早，在20世纪70年代，美国和加拿大为确定外部变动因素对药物溶出度仪性能的影响进行了大量工作，并在此基础上引入了校正片的方法来对药物溶出度仪的性能进行检测。但是欧洲的科学家们对校正片的使用并不认可，由于校正片本身存在不均匀性和不稳定性，提出了严格的仪器的几何尺寸、机械参数、动力学参数、温度参数等检测是保障溶出度测定的标准化的唯一途径的观点。美国药品研究与制造协会（Pharmaceutical Research and Manufacturers of Amercia,简称PhRMA）的溶出度委员会也在2000年开始进行了用机械验证替代校正片的可行性研究。2009年Brown C K和Gray V均对溶出度仪的机械校准进行了研究和探讨，认为未来机械参数校准将更能衡量溶出度仪的性能。2010年，FDA药品评价和研究中心发布行业指南，建立了溶出度仪1（转篮）和2（搅拌桨）的安装、机械校准与运行条件的检查流程，以确保溶出度仪的机械关键参数满足要求。美国药典（USP）也对溶出度仪机械参数提出了要求。机械验证成为国外确定药物溶出度仪性能的重要手段。

但在国内针对溶出度仪检测的研究起步较晚，近十年来，国内主要采用的仍是校正片的方式来进行溶出度仪的性能检测，并且国产校正片仅研制了非崩解型的水杨酸片，崩解型校正片则采用进口。随着国外逐步废除用校正片方法来进行溶出度仪性能验证，国内也逐步开始对溶出度仪的检测进行了一定的研究和探讨。为保证体外溶出试验数据的准确地和重现性，CFDA组织制定了《药物溶出度仪机械验证指导原则》(国家食品药品监督管理总局2016年第78号) ，对溶出度仪机械参数的测量方法和要求进行了规定，要求在仿制药一致性评价工作中，所使用的溶出度仪满足中国药典要求的同时，还需要满足该指导原则规定的各项技术参数，并提供机械验证报告，各项技术参数要求与FDA和美国药典USP Toolkit对溶出度仪机械参数的技术要求趋近一致。

但目前我国药物溶出度仪计量检测仍存在这较大问题，首先在校准规范这块仍处于空白，没有相应的国家规范。计量机构为溶出度仪提供的检测主要包括温度、转速和计时误差三项参数，药物溶出度仪的其他参数检测也同样处于空白状态。国家食品药品监督管理总局发布《药物溶出度仪机械验证指导原则》后，药品一致性评价所使用的溶出度仪必须要进行机械验证，使得市场校准需求激增。溶出度仪应用广泛，市场存量巨大，且随着药品一致性评价工作的推进，每年药物溶出度仪的市场销量仍在快速增加，因此存在着庞大的计量需求。由于药物溶出度仪生产厂家众多，其计量性能技术指标也不相同，且国家尚无适合药物溶出度仪的校准规范，这使得在实际工作中对此类仪器的校准没有统一的校准方法，无法保证量值的准确性和溯源性。因此制定相应标准规范是非常必要和迫切的。

二、标准编制原则与确定标准主要内容的依据

（一）标准编制原则

《溶出度试验仪校准方法》标准的编制在充分调研的基础上，严格遵循了国家法律法规、国家标准、行业标准的规定，按照GB/T 1.1—2020《标准化工作导则第1 部分：标准化文件的结构和起草规则》的规则起草。主要遵循了“统一性、可操作性、可行性”的原则。

（二）本标准制定参考的主要依据

《溶出度试验仪校准方法》标准制定的依据主要包括《计量标准考核规范》等国家相关规章与政策文件及已颁布的多项国家、行业标准：

JJF 1001－2011 通用计量术语及定义

JJF 1033－2023 计量标准考核规范

JJF 1069－2012 法定计量机构考核规范

JB/T 20076-2005 药物溶出试验仪

YY/T 0188.10-1995药品检验操作规程 第10部分：制剂溶出度

JJF (浙) 1096-2014 药物溶出度分析仪校准规范

JJG(粤) 048-2017 溶出度测定仪

《药物溶出度仪机械验证指导原则》(国家食品药品监督管理总局2016年第78号)

三、标准主要内容

（一）适用范围

固体制剂溶出度试验仪的校准

（二）主要内容

1 水浴温度示值误差

37.0℃时，示值误差不超过±0.3℃。

2 溶出杯温度稳定度

稳定工作后，各个溶出杯中的溶出介质温度（以下简称“溶出杯温度”）应稳定在（37.0±0.5）℃。

3 溶出杯温度示值误差

37.0℃点，各个溶出杯温度示值误差均不超过±0.2℃。

注：适用于有溶出杯温度显示的溶出度仪，即精密温控型溶出度仪。

4 转速误差

篮（桨）轴（以下简称“转轴”）转速可调，可设置的范围至少覆盖25r/min～200r/min，且在25r/min～200r/min范围内各个转轴转速误差不超过设定转速的±4%。

5 转轴垂直度

各转轴垂直度均不大于0.5°。

6 溶出杯的垂直度

各溶出杯的垂直度均不大于1.0°。

7 溶出杯与转轴的同轴度

在规定的测量点上测量每个溶出杯轴心与转轴轴心的偏差均不得超过1mm。

8 摆动幅度

转轴以50r/min旋转时，各转轴摆动幅度不得超过1mm。

9 篮（桨）深度

溶出杯底部与篮（桨）下缘的距离，应在（25±2）mm范围内。

10 计时误差

定时范围：至少可覆盖2min～10h；计时误差：不超过10s。

四、本标准采用国际和国外先进标准的，说明采标程度，以及与国内外同类标准水平的对比情况。

《溶出度试验仪校准方法》标准未采用国际和国外标准，不涉及国际国外标准采标情况。

五、与有关的现行法律、法规和强制性国家标准的关系

《溶出度试验仪校准方法》标准内容符合国家现行法律、法规要求，并与参照采用的相关标准、管理办法有一定的对应关系。

六、重大分歧意见的处理经过和依据

本标准的制定过程中未出现重大的分歧意见。

七、贯彻标准的要求措施建议

建议标准发布后，中国计量协会可组织起草单位编写标准宣贯出版物、开展专题标准培训等活动，更好地推动本标准的具体实施工作。

八、废止现行有关标准的建议

无。

九、其他应予说明的情况

无。

十、预期达到的社会效益、对产业发展的作用等情况

溶出度试验仪在医药研制、生产企业实验室中得到广泛使用，量大面广，该项目完成后，不仅将对溶出度试验仪的量值溯源工作提供科学、合理的技术依据，而且为客户提供准确的测量数据，保障仪器的规范使用，能够更好的服务于生产研发实际，还将进一步规范溶出度试验仪生产企业的生产，保证产品质量，使产品更具有市场竞争力。项目完成后，不仅能为社会做好技术服务，带来较高的经济效益，还能产生良好的社会效益。

十一、明确标准中涉及专利的情况

本标准不涉及专利问题。