



黑龙江省地方计量检定规程

JJG (黑) 56-2005

溶出仪

Dissolution Tester

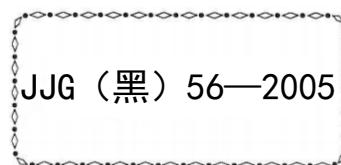
2005-09-28 发布

2005-10-20 实施

黑龙江省质量技术监督局 发布

溶出仪检定规程

Verification Regulation of
Dissolution Tester



归口单位：黑龙江省质量技术监督局

起草单位：黑龙江省计量检定测试院

本规程委托黑龙江省计量检定测试院负责解释

本规范主要起草人：

丁海铭（黑龙江省计量检定测试院）

刘淑文（黑龙江省计量检定测试院）

张 涛（黑龙江省计量检定测试院）

迟彧靓（黑龙江省计量检定测试院）

张雪梅（黑龙江省计量检定测试院）

参加起草人：

滕为群（黑龙江省计量检定测试院）

王 洋（黑龙江省计量检定测试院）

目 录

1 范围.....	(1)
2 引用文献.....	(1)
3 概述.....	(1)
4 计量性能要求.....	(1)
5 通用技术要求.....	(2)
6 计量器具控制.....	(2)
6.1 检定条件.....	(2)
6.2 检定项目.....	(3)
6.3 检定方法.....	(3)
6.4 检定结果的处理.....	(5)
6.5 检定周期.....	(5)
附录 A 溶出介质的制备、对照品溶液的制备、供试品溶液的制备	(6)
附录 B 溶出仪检定不确定度分析	(8)
附录 C 检定证书和检定结果通知书 (内页) 格式	(12)
附录 D 检定记录格式	(13)

溶出仪检定规程

1 范围

本规程适用于溶出仪的首次检定、后续检定和使用中的检验。

2 引用文献

本规程引用下列文献：

JJF1002-1998 国家计量检定规程编写规则

JJF1001-1998 通用计量术语及定义

JJF1059-1999 测量不确定度评定与表示

中华人民共和国药典(2005 版)

使用本规程时应注意使用上述引用文献的现行有效版本。

3 概述

溶出度是指片剂、颗粒剂或胶囊剂等固体口服制剂，在规定介质中，在一定条件下的溶出速率和溶出程度。测定原理可用 Noyes-Whitney 方程来表示：

$$dw/dt=KS(C_{sat}-C_{sol})$$

式中 dw/dt ——溶出速率；

K ——溶出速率常数；

S ——固体溶质表面积；

C_{sat} ——饱和溶液浓度；

C_{sol} ——任一时间溶液浓度。

溶出仪采用了立柱升降转动结构，除模拟人体进行片剂、颗粒剂及胶囊等药品的溶出度测定外，还可应用于食品及化妆品行业，进行必要的溶出度测试，主要由温度控制系统及机械运动系统构成，通过控制一定温度及操作条件，检查在规定时间内固体制剂的溶出的速率及程度情况，进一步对药品性能进行评价。

4 计量性能要求

4.1 仪器转速设定值 (25~200) r/min 误差：±4%

4.2 仪器温度设定值 37℃，误差：±0.5℃

4.3 30min 溶出量(水杨酸校正片)符合下表 1 要求：

表 1

试验方法	篮法	桨法	小杯法
溶出量 (%)	21~26	20~27	17~25
相对标准偏差 RSD (%)	5	7	8

4.4 溶出量的线性：相关系数 $r > 0.99$

5 通用技术要求

5.1 外观

5.1.1 仪器应有完整的标志（名称、型号、编号、制造厂与出厂日期等）。

5.1.2 仪器转动部分应灵活，无卡滞和松动现象。

5.1.3 数字显示应清晰完整。

5.2 溶出仪的绝缘电阻应不小于 $2M\Omega$

5.3 转动系统

5.3.1 转篮旋转时摆幅度 $\pm 1.0\text{mm}$

5.3.2 桨叶旋转外端上下左右摆幅 $\pm 0.5\text{mm}$

5.3.3 转轴与溶液杯同轴度 $\pm 2.0\text{mm}$

6 计量器具控制

6.1 检定条件

6.1.1 检定环境条件

6.1.1.1 温度 $(15\sim 30)^\circ\text{C}$ ，相对湿度 $\leq 85\%$ 。

6.1.1.2 电源电压 $(220\pm 22)\text{AC V}$ ，频率 $(50\pm 1)\text{Hz}$ 。

6.1.1.3 工作台应稳定，不得有明显的冲击和振动，并不得有强烈电磁场的干扰。

6.1.2 检定用设备和试剂的要求

表 2

序号	名称	规格
1	温度计	测量范围 $(15\sim 45)^\circ\text{C}$ MPE: $\pm 0.2^\circ\text{C}$
2	转速表	MPE: $\pm 0.05\%$
3	钢直尺	测量范围 $(0\sim 150)\text{mm}$ ，MPE: $\pm 0.5\text{mm}$
4	兆欧表	测量范围 1000V ，准确度 10 级
5	非崩解型水杨酸 溶出度校正片	符合有关规定要求的标准品
6	天平	分度值不大于 0.1mg ，不用单独配备
7	紫外可见分光光度计	不用单独配备
8	磷酸二氢钾	分析纯
9	氢氧化钠	分析纯

6.2 检定项目

表 3

类别 检定项目	首次检定	后续检定	使用中检验
外观及转动系统检查	+	+	+
绝缘电阻	+	—	—
温度设定值误差	+	+	+
转速设定值误差	+	+	+
30min 溶出量	+	—	—
溶出量的线性	+	—	—
注:1. “+”为需要检定项目; “—”为不需要检定项目 2. 经安装及维修后对仪器计量性能有较大影响的, 其后续检定按首次检定要求进行。			

6.3 检定方法

6.3.1 外观及转动系统检查

6.3.1.1 按照 5.1 条款要求进行检查。

6.3.1.2 按照 5.3 条款要求进行检查。对于转动系统的摆动幅度应该以无明显晃动为准(眼睛看出有明显晃动为 2.0mm)。

6.3.1.3 转轴与溶液杯同轴度: 仪器的每个溶出杯孔旁, 有三个偏心轮, 用来固定溶出杯, 现将仪器所带的测同心圆的盖子放在第一个溶出杯上, 将转杆反过来从仪器的上端插入, 直到通过同心圆盖上的孔, 如果位置不对, 应调整三个偏心轮的位置, 使溶出杯固定于中心位置上, 再用同样方法调整第六个杯的位置, 然后再调整其他四个杯的位置。此后, 如不移动设备, 不需要每次都调整杯的位置。然后用直角三角板, 检查转动轴与溶出杯平面的垂直度, 应保证垂直。

6.3.2 绝缘电阻测定

仪器不连接供电电源, 但接通仪器电源开关。将绝缘电阻表的一个接线端接到电源插头的相线、中线上, 另一接线端接到仪器的接地端上, 施加 1000V 直流电压持续 5s, 从绝缘电阻表读取仪器的绝缘电阻值。

6.3.3 仪器转速设定值误差的检定

在仪器正常使用转速范围内, 取 2~3 个常用转速点(一般为 25 r/min、50 r/min、100 r/min), 把仪器调到正常工作状态后, 转速调到 X_1 , 转速稳定后, 用转速表测定转速 X_{2i} , 重复测量三次, 取算术平均值 X_2 。6 个溶出杯的转速差应小于 2%, 取 $(X_2 - X_1)$ 的最大值为转速设定误差。

6.3.4 仪器温度设定值误差的检定

在仪器正常工作状态下, 温度设定为 T_1 (一般设定为 37°C)。当温度稳定后, 用数字温度计测定水槽中的温度 T_{2i} , 重复测量三次, 算术平均值为 T_2 , 6 个溶出杯之间的温度差应小于 0.5°C , 取 (T_2-T_1) 的最大值即为仪器温度设定值误差。

6.3.5 溶出量的测试

采用符合有关规定要求的标准品 (非崩解型溶出度校正片), 测定前按照 6.3.1、6.3.3、6.3.4 调试所用仪器。

6.3.5.1 按照附录 A 制备溶出介质、对照品溶液、供试品溶液。

6.3.5.2 测定法: 取供试品溶液及对照品溶液, 用分光光度法, 采用 0.3cm 吸收池, 在 296nm 的波长处测定吸光度 (也可以采用 0.5cm 或 1.0cm 的吸收池测定, 但必要时应该将对照品溶液和供试品溶液适当稀释, 如果在测定范围内线性满足测定要求 $r \geq 0.999$, 也可以不经过稀释直接测定), 按照下面给定的计算公式计算每片的溶出量, 并计算 6 片溶出量 R_i 之间的相对标准偏差 (RSD)。

$$\text{篮法: 每片的溶出量 } R = \frac{A_{\text{供}} \times 900 \times f}{\bar{F} \times 300} \times 100\% \quad (1)$$

$$\text{桨法: 每片的溶出量 } R = \frac{A_{\text{供}} \times 900 \times f}{\bar{F} \times 300} \times 100\% \quad (2)$$

$$\text{小杯法: 每片的溶出量 } R = \frac{A_{\text{供}} \times 250 \times f}{\bar{F} \times 300} \times 100\% \quad (3)$$

上式中: $A_{\text{供}}$ ——30min 供试品溶液的吸光度

\bar{F} ——两份对照品的平均响应因子, $\bar{F} = \frac{F_1 + F_2}{2}$

F_1 ——第一份对照品溶液的响应因子 $F_1 = \frac{A_1}{C_1}$

F_2 ——第二份对照品溶液的响应因子 $F_2 = \frac{A_2}{C_2}$

A_1 ——第一份对照品溶液的吸光度

A_2 ——第二份对照品溶液的吸光度

C_1 ——第一份对照品溶液的浓度(mg/mL)

C_2 ——第二份对照品溶液的浓度(mg/mL)

f ——供试品溶液的稀释倍数

$$\text{溶出量 } R_i \text{ 之间的相对标准偏差 RSD (\%)} = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (R_i - \bar{R})^2}{n-1}} / \bar{R} \times 100\% \quad (4)$$

式中: R_i ——溶出量在规定时间点的测量值;

\bar{R} ——溶出量在规定时间点的测量值的平均值;

n ——在规定时间点的测量次数, 此处 n 等于 6.

6.3.6 溶出量的线性

自药片接触溶出介质开始计时, 按照供试品溶液的制备方法, 分别在 10min、15min、20min、25min、30min 取样, 然后在紫外分光光度计上进行测量, 以时间为 x 坐标, 溶出量平均值 \bar{R}_i 为 y 坐标, 求出相关系数 r 。

6.4 检定结果的处理

按本规程要求检定合格的仪器, 发给检定证书; 检定不合格的仪器, 发给检定结果通知书, 并注明不合格项目。

6.5 检定周期

仪器的检定周期一般不超过一年。

仪器被更换主要元件后, 应随时检定。

附录 A

溶出介质的制备、对照品溶液的制备、供试品溶液的制备

本附录 A 等效采用中国药品生物制品检定所制备的非崩解型水杨酸溶出度校正片标准品的使用规范 (2005 年), 此规范如有变化, 以最新版本为准。

1. 溶出介质的制备: 取磷酸二氢钾 6.80g, 加氢氧化钠 1.58g, 用水稀释至 1000mL, 即得磷酸盐缓冲液 ($\text{pH}=7.4\pm0.05$)。将配置好的磷酸盐缓冲液加热至约 41°C , 趁热减压过滤 ($0.45\mu\text{m}$)。减压条件下电磁搅拌 5min 或超声脱气 5min (最大体积 4000mL), 使溶出介质中的溶解氧不超过 2.8mg/L。

2. 对照品溶液的制备: 取水杨酸对照品 20mg, 精密称定, 置于 200mL 量瓶中, 加溶出介质适量, 使水杨酸溶解并稀释至刻度, 摇匀。作为对照品溶液。试验中应该平行称取 2 份对照品, 用每份测得的吸光度 A 与其浓度 C (mg/mL) 的比值 F 作为其响应因子, 则 F_1 与 F_2 的比值应在 0.99~1.01 之间, 否则检查误差来源, 直到符合要求为止。

为了加快水杨酸的溶解速度, 也可先用少量乙醇溶解后再用溶出介质稀释至刻度。但是乙醇的用量应不超过总体积的 1%。

3. 供试品溶液的制备

3.1 篮法和桨法

3.1.1 取溶出介质各 900mL, 分别注入每个溶出杯中, 注意不要将空气带入溶出介质中, 不要搅拌, 温度平衡后, 保持在 $(37\pm0.5)^{\circ}\text{C}$, 调整转速为 100 转/分钟。用吹风机 (冷风)、洗耳球或软刷小心除去校正片表面的粉尘, 选取水杨酸溶出度校正片 6 片。将 6 片校正片分别置于干燥的转篮中, 或同时投入六个杯中 (桨法)。自校正片接触溶出介质时开始计时, 经 30min 时取样 (误差不超过 20s), 用不大于 $0.8\mu\text{m}$ 孔径的滤膜过滤, 取续滤液为供试品溶液。

3.1.2 也可以采用不同于附录 A3.1.1 的方法, 每片间隔 30s, 逐片置于溶出杯中。桨法自第一片校正片接触溶出介质开始启动搅拌桨并计时, 从第二片开始, 注意在校正片的投放过程中要避免与桨杆或桨叶发生碰撞, 校正片在溶出杯中的位置应处于溶出杯底部的中心位置, 如有差异, 校正片距溶出杯底部中心的距离应不超过 1cm。取样时间也相应间隔 30s, 其余操作同附录 A3.1.1。

3.2 小杯法

3.2.1 取溶出介质各 250mL, 分别注入每个溶出杯中, 注意不要将空气带入溶出介质中,

不要搅拌，温度平衡后，保持在 $(37 \pm 0.5)^\circ\text{C}$ ，调整转速为 100 转/分钟。用吹风机（冷风）、洗耳球或软刷小心除去校正片表面的粉尘，选取水杨酸溶出度校正片 6 片。将 6 片校正片分别置于六个溶出杯中。自校正片接触溶出介质时开始计时，经 30min 时取样（误差不超过 20s），用不大于 $0.8\mu\text{m}$ 孔径的滤膜过滤，取续滤液 5mL，用溶出介质稀释至 25mL 作为供试品溶液。

3.2.2 也可以采用不同于附录 A 3.2.1 的方法，每片间隔 30s，逐片置于溶出杯中。自第一片校正片接触溶出介质开始启动搅拌桨并计时，从第二片开始，注意在校正片的投放过程中要避免与桨杆或桨叶发生碰撞，校正片在溶出杯中的位置应处于溶出杯底部的中心位置，取样时间每片相应间隔 30s，其余操作同附录 A3.2.1。

附录 B

溶出仪检定不确定度分析

(一) 控温示值误差测量不确定度分析

1 概述

按照《溶出仪》检定规程要求,把溶出仪调到正常工作状态,温度调至 37.5℃(设定值),用温度计来测量该溶出仪容器内部的实际温度,取 3 次测量值的平均值作为测量结果,与设定值之差即为控温示值误差。

2 数学模型

$$T = T_{\text{测}} - T_{\text{设}}$$

式中: T ——溶出仪控温示值误差, °C

$T_{\text{测}}$ ——数字温度计显示值, °C

$T_{\text{设}}$ ——仪器温度设定值, °C

3 输入量的标准不确定度评定

3.1 输入量 $T_{\text{测}}$ 的标准不确定度 $u(T_i)$ 评定

输入量 $T_{\text{测}}$ 的不确定度来源主要是溶出仪检测的测量不重复性,可以通过连续测量得到测量列,用 A 类方法评定。

当溶出仪的指示器指示到 37.5℃ 时,稳定半小时后,从温度计上重复测得 10 个显示值 T_i (°C): 37.53, 37.59, 37.63, 37.55, 37.65, 37.53, 37.58, 37.61, 37.62, 37.59, T_i 的算术平均值

$$\bar{T} = \frac{\sum_{i=1}^n T_i}{n} = 37.59 \text{ °C}$$

用贝塞尔公式可求得测得值对其最佳估计值的分散程度 $s(T_i)$

$$s(T_i) = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (T_i - \bar{T})^2}{n-1}} = 0.0413 \text{ °C}$$

这里的 $s(T_i)$ 表示单次测量的实验标准差,实际检定中是在重复条件下连续测量 3 次,以该三次测量的平均值为测量结果,则该结果的标准不确定度为

$$u(\bar{T}) = \frac{s(T_i)}{\sqrt{n}} = \frac{0.0413}{\sqrt{3}} = 0.0239 \text{ °C}$$

$$\gamma_1 = n - 1 = 9$$

3.2 由检定设备温度计自身精度给 $T_{\text{测}}$ 带来的标准不确定度 $u(T_2)$ 的评定

输入量 $T_{\text{测}}$ 的不确定度主要来源于温度计的标定不确定度, 采用 B 类方法评定。

由温度计的说明书及检定证书可知, 其示值误差限为 0.2°C , 可按均匀分布处理, 则 B 类标准不确定度分量 $u(T_2)$ 为

$$u(T_2) = 0.2^\circ\text{C} / \sqrt{3} = 0.116^\circ\text{C}$$

估计 $\sigma[u(T_2)]/u(T_2) = 20\%$, 则自由度为 $\gamma_2 = 1/2 \{ \sigma[u(T_2)]/u(T_2) \}^{-2} \approx 12$

4 合成标准不确定度的评定

4.1 灵敏系数

数学模型

$$T = T_{\text{测}} - T_{\text{设}}$$

灵敏系数

$$C_{\text{测}} = \partial \Delta T / \partial T_{\text{测}} = 1$$

$$C_{\text{设}} = \partial \Delta T / \partial T_{\text{设}} = -1$$

4.2 标准不确定度汇总表

表 1 标准不确定度汇总表

标准不确定度分量 u	不确定度来源	标准不确定度值 u $^\circ\text{C}$	灵敏系数	$ c \cdot u$	自由度
$u(T_1)$	测量不重复性	0.0239	1	0.0239	9
$u(T_2)$	温度计标定	0.116	1	0.116	12

4.3 合成标准不确定度的计算

$$u_c(T) = \sqrt{c_{\text{测}}^2 u^2(T_1) + c_{\text{测}}^2 u^2(T_2)} = 0.119^\circ\text{C}$$

4.4 合成标准不确定度有效自由度的计算

$$\gamma \approx \gamma_{\text{eff}} = \frac{u_c^4(T)}{\frac{c_{\text{测}}^4 u^4(T_1)}{\gamma_1} + \frac{c_{\text{测}}^4 u^4(T_2)}{\gamma_2}} \approx 13$$

5 扩展不确定度的评定

取 $p=0.95$, 查 t 分布表得 $t_p(\gamma)=2.16$

扩展不确定度为

$$U_{95} = k_p u_c(T) = t_p(\gamma) \times u_c(T) = 0.26^\circ\text{C}$$

6 测量不确定度的表示

溶出仪的控温示值误差测量结果的扩展不确定度为 $U_{95}=0.26^{\circ}\text{C}$, $\gamma=13$ 。

(二) 溶出仪转速测量结果不确定度的评定

1 概述

按照《溶出仪》检定规程,把溶出仪的指示器调到 100 r/min,用转速表测定溶出仪的转速,取 3 次测量值的平均值作为测量结果。

2 数学模型

$$X=X_{\text{测}}$$

式中: X ——溶出仪的转速测量结果, r/min

$X_{\text{测}}$ ——转速表测定值, r/min

3 输入量的标准不确定度评定

3.1 测量不重复性给输入量 $X_{\text{测}}$ 带来的标准不确定度 $u(x_1)$ 评定

可以通过连续测量得到测量列,用 A 类方法评定。把溶出仪的指示器调到 100 r/min 时,用转速表重复测得 10 次转速值 x_i (r/min): 100.4, 100.4, 100.2, 100.5, 100.5, 100.2, 100.3, 100.2, 100.2, 100.4。

$$\bar{x} = \frac{\sum_{i=1}^n x_i}{n} = 100.33 \text{ r/min}$$

$$s(x_i) = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2}{n-1}} = 0.13 \text{ r/min}$$

这里的 $S(x_i)$ 表示单次测量的实验标准差,实际检定中是在重复条件下连续测量 3 次,以该三次测量的平均值为测量结果,则该结果的标准不确定度为

$$S(\bar{x}) = \frac{S(x_i)}{\sqrt{3}} = 0.075 \text{ r/min}$$

$$u(x_1) = S(\bar{x}) = 0.075 \text{ r/min} \quad \gamma_1 = n-1 = 9$$

3.2 转速表自身精度带给输入量 $R_{\text{测}}$ 的标准不确定度分量 $u(x_2)$ 的评定

这主要是由转速表分辨力引起的,按均匀分布。

$$u(x_2) = \delta_x / 2\sqrt{3} = 0.29\delta_x = 0.29 \times 0.1 = 0.029 \text{ r/min}$$

$$\gamma_2 = 0.5 \times (20\%)^{-2} \approx 12$$

4 合成标准不确定度

4.1 灵敏系数

数学模型

$$X = X_{\text{测}}$$

灵敏系数

$$c = \partial \Delta X / \partial X_{\text{测}} = 1$$

4.2 标准不确定度汇总表

表 2 标准不确定度汇总表

标准不确定度分量 u	不确定度来源	标准不确定度值 r/min	灵敏系数	$ c \cdot u$	自由度
$u(x_1)$	测量不重复性	0.075	1	0.075	9
$u(x_2)$	转速表分度值	0.029	1	0.029	12

4.3 合成标准不确定度的计算

$$u_c(x) = \sqrt{c^2 u^2(x_1) + c^2 u^2(x_2)} = 0.0804 \text{ r/min}$$

4.4 合成标准不确定度的有效自由度的计算

$$\gamma = \gamma_{\text{eff}} = \frac{u_c^4(x)}{\frac{c^4 u^4(x_1)}{\gamma_1} + \frac{c^4 u^4(x_2)}{\gamma_2}} \approx 11$$

5 扩展不确定度的评定

取置信概率 $p=95\%$ ，查 t 分布表得 $t_p(\gamma)=2.20$ ， $U_{95}=t_p(\gamma)u_c(x)=0.18\text{r/min}$

6 测量不确定度的表示

溶出仪转速测量结果的扩展不确定度为 $U_{95}=0.18\text{r/min}$ ， $\gamma=11$

附录 C

检定证书和检定结果通知书(内页)格式

检定结果

1. 外观及转动系统检查:

外观:

摆幅:

同轴度:

2. 转速设定值误差:

设 定 值 (r/min)

平均测量值 (r/min)

设定值误差 (r/min)

3. 温度设定值误差 (°C):

设 定 值 (°C)

平均测量值 (°C)

设定值误差 (°C)

4. 30min 溶出量:

5. 溶出量的线性:

6. 绝缘电阻 (MΩ):

附录 D

检定记录格式

送检单位			
送检单位地址			
联系人		联系电话	
仪器型号		制造厂	
出厂编号		设备编号	
检定室温 (°C)		相对湿度 (%RH)	
检定员		核验员	
检定日期		证书编号	

1. 外观及转动系统检查:

外观:

摆幅:

同轴度:

2. 转速设定值误差的检定:

测定值 (r/min)	平均值 (r/min)	设定值 (r/min)	误差 (r/min)

3. 温度设定值误差的检定:

测定值 (°C)	平均值 (°C)	设定值 (°C)	误差 (°C)

4. 水杨酸校正片溶出量的检定:

实验条件:

溶出介质	磷酸盐缓冲液 (PH7.40)	紫外分光光度计	
溶出温度	°C	转速	r/min
吸收池规格		天平	
水杨酸校正片批号			

对照溶液的配制:

对照品称样量 (mg)		对照品溶液 浓度(mg/mL)		对照品溶液 吸光度(A)		对照品响应因子		平均响应因子		
第一份										
第一份										
小杯法、篮法、桨法	编号		1	2	3	4	5	6	平均	RSD%
	取样时间	片重 (mg)								
	10 分钟	吸光度 (A)							/	/
		溶出量 (%)								
	15 分钟	吸光度 (A)							/	/
		溶出量 (%)								
	20 分钟	吸光度 (A)							/	/
		溶出量 (%)								
	25 分钟	吸光度 (A)							/	/
		溶出量 (%)								
	30 分钟	吸光度 (A)							/	/
		溶出量 (%)								
	相关系数(r)									

5. 绝缘电阻(MΩ):
