

JJF (皖)

安徽省地方计量技术规范

JJF (皖) 24—2020

药物溶出试验仪校准规范

Calibration Specification for Dissolution Tester

2020-11-30 发布

2021-01-01 实施

安徽省市场监督管理局 发布

药物溶出试验仪校准规范

Calibration Specification for

Dissolution Tester

JJF (皖) 24-2020

代替 JJG (皖) 24-2008

归口单位：安徽省市场监督管理局

主要起草单位：安徽省计量科学研究院

本规程委托安徽省计量科学研究院负责解释

本规程主要起草人：

黄利君（安徽省计量科学研究院）

张守明（安徽省计量科学研究院）

参加起草人：

尹 亮（安徽省计量科学研究院）

徐 俊（安徽省计量科学研究院）

程学会（安徽省计量科学研究院）

目 录

引 言.....	(II)
1 范围.....	(1)
2 引用文件.....	(1)
3 术语.....	(1)
3.1 溶出介质.....	(1)
3.2 溶出度.....	(1)
3.3 温度波动度.....	(1)
3.4 温度均匀性.....	(1)
3.5 温度偏差.....	(1)
4 概述.....	(1)
5 计量特性.....	(2)
6 校准条件.....	(2)
6.1 环境条件.....	(2)
6.2 测量标准及其他设备.....	(2)
6.3 其他条件要求.....	(2)
7 校准项目和校准方法	(3)
7.1 转速误差.....	(3)
7.2 温度偏差.....	(3)
7.3 温度均匀度.....	(3)
7.4 温度波动度.....	(3)
7.5 定时误差.....	(4)
8 校准结果表达.....	(4)
9 复校时间间隔.....	(4)
附录 A 药物溶出试验仪温度偏差的不确定度评定.....	(5)
附录 B 药物溶出试验仪校准原始记录格式 (参考)	(7)
附录 C 校准证书 (内页) 格式 (参考)	(8)

引 言

本规程以 JJF 1002《国家计量检定规程编写规则》、JJF 1001《通用计量术语及定义》为基础性系列规范进行制定。

本规程是以 JB/T20187-2017《溶出度测定装置》、JB/T 20076—2013《药物溶出试验仪》、中华人民共和国药典(2015 版)四部通则《0931 溶出度与释放度测定法》和国家食品药品监督管理总局《关于发布药物溶出试验仪机械验证指导原则的通告》(2016 年第 78 号)为基础,对 JJG (皖) 24—2008 版进行修订。与 JJG (皖) 24—2008《溶出度仪》相比,除编辑性修改外主要技术变动如下:

- 将溶出度仪检定规程改为药物溶出试验仪校准规范;
- 转速误差改为 $\pm 4\%$ (见 5.1);
- 增加了温度均匀度(见 5.3、7.3);
- 增加了温度波动度(见 5.4、7.4);
- 修改外观检查中必要的检查性要求为了其他条件要求,增加了摆动幅度等检查的要求(见 6.3);
- 增加不确定度评定(见附录 A)
- 修改了原始记录、证书的格式和内容(见附录 B、附录 C)。

本规范历次版本发布情况:

- JJG (皖) 24—2008。

药物溶出试验仪检定规程

1 范围

本规范适用于药物溶出试验仪的校准。

2 引用文件

本规范引用了下列文件：

JB/T 20076-2013 《药物溶出试验仪》

JB/T 20187-2017 《溶出度测定装置》

国家食品药品监督管理总局《关于发布药物溶出试验仪机械验证指导原则的公告》（2016年第78号）中华人民共和国药典（2015版）四部通则《0931 溶出度与释放度测定法》。

凡是注日期的引用文件，仅注日期的版本适用于本规程；凡是不注日期的引用文件，其最新版本（包括所有的修改单）适用于本规程。

3 术语

3.1 溶出介质 dissolution medium [JB/T 20187-2017, 3.1]

使药物中活性成分溶出的溶液。

3.2 溶出度 dissolution [JB/T 20187-2017, 3.2]

固体制剂中的活性药物在规定溶出介质中溶出的速率和程度,在缓释制剂、控释制剂、肠溶制剂及透皮贴剂等制剂中也称释放度。

3.3 温度波动度 temperature volatility

溶出杯内溶出介质在一定的时间间隔内，温度变化的范围。

3.4 温度均匀性 temperature uniformity

在较短的时间内，测得所有溶出杯内溶出介质的最高温度与最低温度的差。

3.5 温度偏差 temperature deviation

溶出杯内溶出介质的实际温度与预期设定温度的差。

4 概述

药物溶出试验仪主要用于药品溶出特性检验的仪器，广泛应用于制药行业和医学实验室。溶出度测定法是将某种固体制剂的一定量分别置于溶出试验仪的转篮（或烧杯）中，在 $37.0^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ 的恒定温度下，在规定的溶剂、转速及规定的时间内依据药典的操作方法，测定药物的溶出程度。药物溶出试验仪一般由主机、

水浴箱、搅拌桨（或不锈钢转筒）、转篮、溶出杯及沉降篮所组成。

5 计量特性

5.1 转速误差

在可调速范围内，转速误差应满足设定转速的 $\pm 4\%$ 。

5.2 温度偏差

设定温度在 37°C 处，实测温度偏差应满足 $\pm 0.5^{\circ}\text{C}$ 。

5.3 温度均匀度

在 37°C 处，温度均匀度不大于 0.5°C 。

5.4 温度波动度

在 37°C 处，温度波动度应不大于 $0.5^{\circ}\text{C}/30\text{min}$ 。

5.5 定时误差

仪器的定时误差，在 30min 内不超过 $\pm 10\text{s}$ 。

注：以上指标不是用于合格性判别，仅供参考。

6 校准条件

6.1 环境条件

环境温度： $5^{\circ}\text{C}\sim 35^{\circ}\text{C}$ ；

相对湿度： $\leq 85\%$ 。

6.2 测量标准及其他设备

6.2.1 转速表：测量范围（ $0\sim 300$ ） r/min ，1.0级。

6.2.2 温度计：测量范围（ $0\sim 50$ ） $^{\circ}\text{C}$ ，分度值不大于 0.1°C ，MPE： $\pm 0.15^{\circ}\text{C}$ 。

6.2.3 秒表：测量范围：（ $0\sim 2000$ ） s ，分辨率 $\leq 0.1\text{s}$ 。

注：满足上述技术要求的测量标准均可使用，测量范围不是必要的限制条件。

6.3 其他条件要求

药物溶出试验仪在满足下列要求下进行校准：

6.3.1 应放置于防震的水平工作台上，周围无强电磁干扰，无振动干扰，无强光直接照射，避免安装在空气调节器风口位置。

6.3.2 外表面应整洁、标识完整、清晰，不应有影响正常使用的机械损伤，各紧固件不应松动，结构完整。

6.3.3 杯体光滑,无凹陷或凸起,无划痕、裂痕、残渣等缺陷；篮体无锈蚀,无网眼堵塞或网线伸出,无网眼或篮体变形等现象。篮(桨)轴无锈蚀,桨面涂层(Teflon或其他涂层)光滑、无脱落。

6.3.4 设置旋钮或调节按键应能正常使用，操作按键应轻便灵活，操作正常。

6.3.5 处于各溶出杯中规定试验位置的搅拌桨或转篮，应同步运转。

6.3.6 转篮篮体上下端的封边与筛网应连接牢固。

6.3.7 用目测、手感检查转篮旋转时或搅拌桨旋转时应无明显的摆动或偏心。

注：上述要求对于本规范的校准项目的校准不一定产生影响，但可能影响药物溶出度的测定，因此当不能满足时，应进行记录，并在校准证书中指出。

7 校准项目和校准方法

7.1 转速误差

将转速分别调至25r/min、50r/min、100r/min、200r/min，用转速表测量各搅拌桨或转篮的转速，每设定点运转时间不少于1min，对于联动驱动的药物溶出试验仪，只需任选一个搅拌桨或转篮，按式（1）计算转速误差，取绝对值最大的值作为该转速下的转速误差的最终测量结果。

$$\delta = \frac{V_n - V_d}{V_d} \times 100\% \quad (1)$$

δ —转速误差，%；

V_d —转速表测得值，r/min；

V_n —药物溶出试验仪转速设定值，r/min。

7.2 温度偏差

向各溶出杯注水900mL纯化水（或溶出介质），将药物溶出试验仪的温度设定为37℃，待温度稳定后，用温度计分别测量每个溶出杯内的水温，各杯水温测得平均值与设定温度之差即为温度偏差，温度偏差按式（2）计算：

$$\Delta t = \bar{t} - t_0 \quad (2)$$

Δt —设定温度偏差，℃；

t_0 —设定温度，℃；

\bar{t} —各杯水温平均值，℃。

7.3 温度均匀度

按照7.3.3试验方法，取各个溶出杯中最高温度与最低温度之差即为温度均匀度，温度均匀度按式（3）计算：

$$\Delta t_u = t_{\max} - t_{\min} \quad (3)$$

Δt_u —温度均匀度，℃；

t_{\max} —各杯实测水温中最高温度，℃；

t_{\min} —各杯实测水温中最低温度，℃。

7.4 温度波动度

在上述条件下，选择靠近循环水出口的一个溶出杯，每隔5min测一次温度，连续测6次，记录每次的温度，实测最高温度与最低温度之差为温度波动度，温度波动度按式（4）计算：

$$\Delta t_f = t_{i\max} - t_{i\min} \quad (4)$$

Δt_f —温度波动度, °C

$t_{i\max}$ —连续6次测量中实测水温中最高温度, °C

$t_{i\min}$ —连续6次测量中实测水温中最低温度, °C

7.5 定时误差

有定时功能的仪器, 设定定时时间30min, 启动定时器的同时启动秒表, 当定时时间到达时, 迅速停止秒表, 记录时间。秒表测量时间减去定时设定时间即为定时误差。

8 校准结果表达

校准结果应在校准证书上反映, 校准证书应至少包括以下信息:

- (1) 标题: 如“校准证书”;
- (2) 实验室名称和地址;
- (3) 进行校准的地点(如果与实验室的地址不同);
- (4) 证书的唯一性标识(如编号), 每页及总页数的标识;
- (5) 客户的名称和地址;
- (6) 被校对象的描述和明确标识;
- (7) 进行校准的日期, 如果与校准结果的有效性和应用有关时, 应说明被校对象的接受日期;
- (8) 如果与校准结果的有效性应用有关时, 应对被校样品的抽样程序进行说明;
- (9) 校准所依据的技术规范的标识, 包括名称及代号;
- (10) 本次校准所用测量标准的溯源性及有效性说明;
- (11) 校准环境的描述;
- (12) 校准结果及其测量不确定度的说明;
- (13) 对校准规范的偏离的说明;
- (14) 校准证书或校准报告签发人的签名、职务或等效标识;
- (15) 校准结果仅对被校对象有效的声明;
- (16) 未经实验室书面批准, 不得部分复制证书的声明。

9 复校时间间隔

复校时间间隔建议1年。由于复校时间的长短是由仪器的使用情况、使用者、仪器本身质量等诸多因素所决定的, 因此, 送校单位可根据实际使用情况自主决定复校时间间隔。如果对仪器的检测数据有怀疑或仪器更换主要部件及修理后应对仪器重新校准。

附录 A

药物溶出试验仪温度偏差的不确定度评定

药物溶出试验仪主要的技术参数为温度，转速和计时参数为辅助参数，其中转速参数通过转速仪测量，一般是计数方式（计数/时间）完成，所以不确定度由时间所确定，由于时钟精度相对于测量转速而言要高出很多，所以可以不必进行不确定度的评定。而计时时间的不确定度一般较小，不会对溶出度测量产生影响，因此本规范只需进行温度参数的不确定度的评定。

1 测量方法

按本规范的方法，用温度计进行单点（37℃）测量，然后得出相关结果，再根据测量结果计算温度设定偏差的测量结果的不确定度。

2 测量模型

$$\Delta t = \bar{t} - t_0$$

式中： \bar{t} ——短时间内单次测量各水杯内水温的平均值，

t_0 ——设定温度值，

Δt ——设定温度偏差。

3 方差

以上分量独立互不相关。则 $u^2(\Delta t) = u^2(\bar{t}) + u^2(t_0)$

4 标准不确定度评定

测量各水杯内水温的平均值时，含有温度计的不确定度 $u(t_s)$ 、温度均匀度引入的不确定度 $u(\Delta t_u)$ 、温度波动度引入的不确定度 $u(\Delta t_f)$ 分量，而 t_0 为设定值，不附加不确定度。

4.1 标准温度计引入的不确定度 $u(t_s)$

$u(t_s)$ 可由标准器的证书等相关信息获得。

4.2 温度均匀度引入的不确定度 $u(\Delta t_u)$

均匀度以极差给出，因此 $u(\Delta t_u) = \frac{\Delta t_u}{C}$

式中 Δt_u 为温度均匀度。

极差系数由下表得到

测量数 n	4	5	6	7	8	9
极差系数 C	2.06	2.33	2.53	2.70	2.85	2.93

4.3 温度波动度引入的不确定度 $u(\Delta t_f)$

温度波动度以极差给出, 因此 $u(\Delta t_f) = \frac{\Delta t_f}{C}$

4.4 设定温度值引入的不确定度

设定温度值为标称值, 由于设定温度的最小分度为 0.1°C 以下, 对不确定度的贡献可以忽略。

5 合成标准不确定度

$$\begin{aligned} u(\Delta t) &= \sqrt{u^2(\bar{t}) + u^2(t_0)} \\ &= \sqrt{u^2(t_s) + u^2(\Delta t_u) + u^2(\Delta t_f)} \\ &= \sqrt{u^2(t_s) + \left(\frac{\Delta t_u}{C}\right)^2 + \frac{\Delta t_f}{C}} \end{aligned}$$

6 扩展不确定度

取包含因子 $k = 2$, 则

$$U = k \cdot \sqrt{u^2(t_s) + \left(\frac{\Delta t_u}{C}\right)^2 + \frac{\Delta t_f}{C}}$$

7 计算实例

如测得某一仪器的均匀度为 0.3°C (6 只水杯), 温度波动度 (6 次测量) 为 0.2°C , 标准器的不确定度为 $u(t_s) = 0.09^\circ\text{C}$, 则

$$\begin{aligned} U &= k \cdot \sqrt{u^2(t_s) + \left(\frac{\Delta t_u}{C}\right)^2 + \frac{\Delta t_f}{C}} \\ &= 2 \times \sqrt{0.09^2 + \left(\frac{0.3}{2.53}\right)^2 + \left(\frac{0.2}{2.53}\right)^2} \\ &= 2 \times \sqrt{0.02841} \\ &= 0.34 \end{aligned}$$

即设定温度误差的扩展不确定度:

$$U = 0.34^\circ\text{C} \quad k=2$$

附录 B

药物溶出试验仪校准原始记录格式 (参考)

证书编号: _____

共 1 页 第 1 页

委托方: _____ 委托方地址: _____

器具名称: _____ 制造单位: _____

型号/规格: _____ 器具编号: _____ 准确度: _____

被校仪器状态(完好“√”): 校准前: _____ 校准后: _____

校准依据: JJF(皖)24—202X《药物溶出试验仪》 环境温度: _____ °C 相对湿度: _____ %

标准器名称	型号/规格	准确度等级/不确定度/最大允许误差	编号	有效期至	标准器状态
					<input type="checkbox"/> 正常 <input type="checkbox"/> 异常
					<input type="checkbox"/> 正常 <input type="checkbox"/> 异常
					<input type="checkbox"/> 正常 <input type="checkbox"/> 异常

1 转速误差

设定值 v_n (r/min)	实测值 v_d (r/min)						δ , % 最大值
	轴 A	轴 B	轴 C	轴 D	轴 E	轴 F	
25							
50							
100							
200							

2 温度偏差与温度均匀度

设定温度: 37°C

杯号	杯 A	杯 B	杯 C	杯 D	杯 E	杯 F	Δt	Δt_u
温度 (°C)								

3 温度波动度

时间 (min)	5	10	15	20	25	30	T'
温度 (°C)							

4 定时误差

实测时间 _____ s — 设定时间 1800s = _____ s

5 影响药物溶出度测定的不利因素:

温度偏差测量结果的不确定度: _____ 校准地点: _____

检定员: _____ 核验员: _____ 检定日期: _____ 年 _____ 月 _____ 日

附录 C

校准证书 (内页) 格式 (参考)

C. 1 校准证书第 2 页式样

证书编号: ××××-××××				
校准机构授权说明:				
校准所依据的技术文件 (代号、名称)				
校准环境条件及地点:				
温度: ℃ 湿度 %RH 地点:				
其他:				
校准使用的主要标准器				
标准器名称	型号/规格	准确度等级/不确定度/ 最大允许误差	编号	有效期至

C. 2 校准证书第 3 页式样

证书编号: ××××-××××

校准结果

1、校准参数及结果

序号	校准项目	校准结果
1	转速误差 (%)	
2	温度偏差 (°C)	
3	温度均匀度 (°C)	
4	温度波动度 (°C)	
5	定时误差 (s)	

2、校准结果的不确定度

温度偏差校准结果的不确定度为: $U = \underline{\hspace{2cm}}$ °C, $k = 2$ 。

3、影响药物溶出度测定的不利因素:

以下空白

