

本期内容:

增强的机械认证	1
溶出度仪认证时间表/认证计划	3
机械认证调查	4
机械认证指南摘要	5
一对一溶出度培训	6
Enhancer Cell	7
药典更新	7

机械认证
特刊

过渡到增强的机械认证：模板

将 USP 性能验证测试 (PVT) 过渡到 ASTM 和 FDA 认可的增强型机械认证 (MQ) 程序可不是仅仅增加一些具有更严格容差的机械参数测试这么简单。安捷伦创建了以下模板作为一个指南，确保您能够了解所有要求的详细信息。这不像强的松片校准测试那样简单，在向增强型机械认证过渡的过程中必须建立包含下述各项推荐操作的标准程序以确保溶出度仪的完整性。

1. 溶出组件的验证

- 到货后测量/验证溶出杯、转篮和搅拌桨的尺寸。按照合格证对组件进行测量和/或验证可“确保组件是适用的”。
- 确保您的分析证书或合格证书 (COA/COC) 中包含采用有适当记录的测量工具、针对 USP <711> 中规定的关键参数对每个有序列号的组件进行测量的结果。没有各组件的测量值或者具体序列号的制造合格证书声明无法满足 FDA 或 ASTM 机械认证指南的要求。

2. 重要的溶出度仪标准操作规程 (SOP)

- 操作清单——针对组件的完整性建立一个持续的评估程序，用于在每次使用溶出度仪或使用之前执行。其中包括如下详细信息：
 - 检查溶出杯、搅拌桨、篮轴杆和桨叶²，确保其清洁度和正常的工作状态
 - 检查溶出杯的温度，并监测环境中的振动影响
 - 对溶出度分析人员进行程序和机械认证指南培训，以满足相应的合规性要求

[第 2 页继续](#)



- b. 预防性维护计划 — 根据溶出度仪制造商的建议，开发、实施和记录维护程序，根据使用情况确定维护频率。
1. 以 6 或 12 个月为周期，或者根据转轴运行时间执行维护
 2. 确定是否整台仪器都已评估，检查所有部件是否处于正常工作状态
 3. 更换完整性欠佳的部件或组件，避免将来出现性能问题

3. 增强的物理参数测量和容差

- a. 参考 ASTM 实施指南² 和安捷伦机械认证实施白皮书³ 中有关执行以下测量的说明，根据容差准则验证以下测量值。



1. 转篮/搅拌桨深度： 25 ± 2 mm
 2. 转速：设定转速的 $\pm 2\%$ 范围内或设定转速 ± 2 RPM（取其较大者）
 3. 轴摆动幅度：总幅度 ≤ 1.0 mm
 4. 轴杆垂直度：偏离垂线 $\leq 0.5^\circ$
 5. 篮体摆动幅度：总幅度 ≤ 1.0 mm
 6. 溶出杯-轴中心对齐：偏离中心线 ≤ 1.0 mm
 7. 溶出杯垂直度：各点处偏离垂线 $\leq 1.0^\circ$
- b. 确保测量位置符合增强型机械认证程序的要求：
1. 轴摆动幅度：除篮体摆动幅度外，还需验证浆杆和篮轴的摆动幅度测量值
 2. 溶出杯垂直度：在溶出杯壁上相隔 90° 的两个位置进行测量
 3. 轴杆垂直度：确定每个轴在相隔 90° 的两个位置上均垂直

4. 在两个位置处进行溶出杯-轴中心对齐 — 一个接近溶出杯顶端，但低于杯沿，另一个在恰好高于溶出杯底的位置

4. 重要误差来源的控制

a. 溶出杯质量

1. 选择并安装高品质溶出杯，可以避免由于溶出杯不合格导致的溶出度结果差异
2. 推荐在所有运行的溶出杯位置使用同一供应商的溶出杯
3. 检查 COA/COC，选择符合 USP 容差要求的最小变异的溶出杯。如可能，应考虑使用一体成型溶出杯，最大程度减少变异
4. 连续监测和记录溶出杯出现划痕、裂痕和残留物积聚的状况

b. 振动

1. 将溶出度仪放置在无振动源的环境中。虽然 USP/FDA/ICH/FIP 没有针对振动提供容差标准，但它可能会对溶出度试验结果造成显著影响
2. 获取基线振动测量值并定期检查以监测其随时间发生的变化，确保环境振动水平保持在适当水平

c. 溶解气体

1. 确定、验证和控制溶出介质的脱气过程，以消除测定差异。对于可干扰试验的任何溶解气体，应将此步骤添加到测试 SOP 中
2. 缓缓将脱气介质倒入溶出杯并尽快开始测试，以避免气体再次溶入介质

参考文献

1. E 2503-07 Standard Practice for Qualification of Basket and Paddle Dissolution Apparatus; ASTM International; April 2007.
2. Implementation Guidance for American Society for Testing and Materials (ASTM) E 2503-07 "Standard Practice for Qualification of Basket and Paddle Dissolution Apparatus." *The Open Drug Delivery Journal*, 2010, Volume 4.
3. 安捷伦白皮书: *Proper Implementation of Enhanced Mechanical Calibration of Dissolution Apparatus 1 and 2*, Boda and Crist (《正确实施 1 型和 2 型溶出度仪的增强型机械校正》), Boda 和 Crist, 安捷伦科技公司, 2012 年 5 月。

溶出度仪认证时间表/认证计划

在进行溶出度试验之前，以及执行性能认证测试中的定期溶出度试验之前，必须进行溶出度仪的物理参数验证。增强型机械认证 (MQ) 的一个优势是能够节省时间。从用户的角度看，这些机械认证测试可以在明显更少的时间内完成，使用户可以更经常地执行此类认证。一旦该程序充分融入您的实验室日常工作，将大大减少停机时间和日程安排问题。相比过去的强的松片校准测试和分析，时间可以节省数小时，甚至数天。

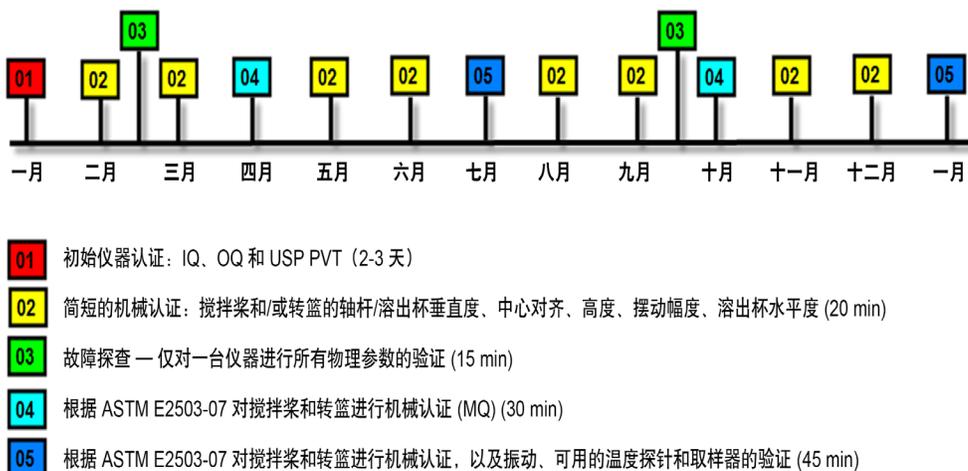
下面我们来探讨一下更高的分析效率和更少的仪器停机时间是如何实现的。我们将考查如何将一些间歇性的程序和监测插入日常的溶出设备维护和保养中，以防止可预见的问题并帮助进行以后的故障探查。

下面展示的时间轴提供了如何在传统的认证之间添加周期性评估的一个实例（每天、每周、每月，或每季度），以减少您的溶出度仪出现问题的可能性。Agilent **280-DS 机械认证系统 (MQS)** 具有减少测试时间的能力及软件趋势预测特征，因此被用于证明此观点。通过日常测试和趋势预测，实验室可以在某个参数超标之前发现问题。例如，逐月稳定增加的搅拌桨摆动幅度测量值使我们可以出现在出现超标 (OOS) 结果之前校正仪器。

例举的时间轴包含最初认证期间执行的 IQ/OQ/PQ（其中 PQ = USP PVT）。虽然如果全面执行了机械认证，就不再需要执行 PVT，但在仪器初装期间，某些溶出实验室仍将它作为混合方法的一部分，连同机械认证一起使用。在接下来的 12 个月中，我们使用一些更短的程序来持续监测仪器性能并确保其完整性：

- **初始**：IQ/OQ/PQ
- **每天**（或者使用时）：根据 ASTM E2503-07 指南进行配件检查。在短短几分钟内即可完成任何物理参数的验证检查
- **每月**：简短的物理测量；采用 280-DS 对搅拌桨、篮轴和篮体的摆动幅度，以及溶出杯水平度进行测量，搅拌桨和转篮两者的评估仅需要大约 20 min
- **每季度**：根据 ASTM E2503-07 使用机械认证程序完成全部物理参数的验证；每台 USP 标准仪器 (USP Apparatus) 使用 280-DS MQS 进行评估大约需要 15-20 min
- **每半年**：根据 ASTM E2503-07 使用机械认证程序完成全部物理参数的验证；还包括振动测量和温度探针的重新验证；如果适用，还需对自动采样装置进行检查和再验证（如，体积准确度）；每台 USP 标准仪器执行该过程大约需要 15-20 min，温度和振动评估还需 20 min
- **每年**：由制造商执行半年一次的程序和预防性维护 (PM) 程序
- **间歇性检查**：在出现无法解释的问题时，为探查已安装仪器的故障，应对关键物理参数进行再验证；使用 280-DS 进行仪器数据趋势检查，整个测量周期大概需要 15 min。另外，每当有新仪器放上实验台，环境状况都要重新进行评估，以确保水平度和振动参数没有改变

机械认证程序可用于建立稳定且时间非常易于管理的评估计划。当联合使用 280-DS MQS 和软件的数据趋势预测功能时，我们可以主动处理可能存在的问题，故障探查也将得到明显改进。这仅是如何规划溶出度仪认证的一个实例——我们还建议您与[溶出度讨论组 \(DDG\)](#) 的同行们进行交流，或者在安捷伦[溶出度交流平台 \(Dissolution Exchange\)](#) 上咨询本公司的内部专家。



机械认证调查结果

安捷伦对近期参加机械认证研讨会的参与者进行了调查，请他们就溶出度仪认证的重要因素提供自己的看法。以下是他们的回答：

考虑改变溶出度仪认证计划时，什么将是或者已经是您需要克服的最大障碍？*

风险评估：新的程序能有效识别问题吗？	53%
对法规/合规性的理解	53%
财务分析/理由	47%
变更控制程序	47%
执行	24%

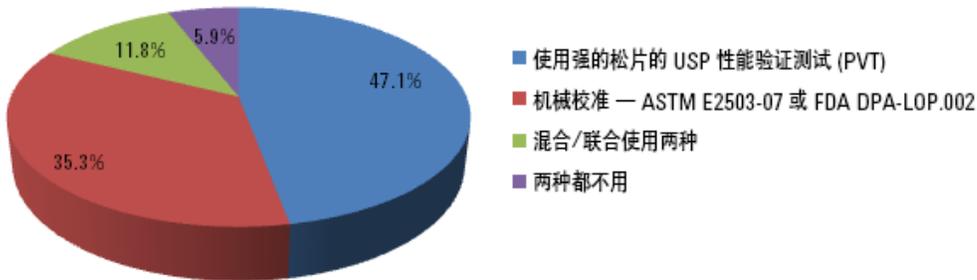
* 参与者被要求在适用的情况下选择多个答案。

促使您改变溶出度仪认证计划的关键因素是什么？*

法规适应性	77%
节省时间/效率	71%
预算/节约成本	41%
持续改进	41%
程序的技术规范/容差	35%

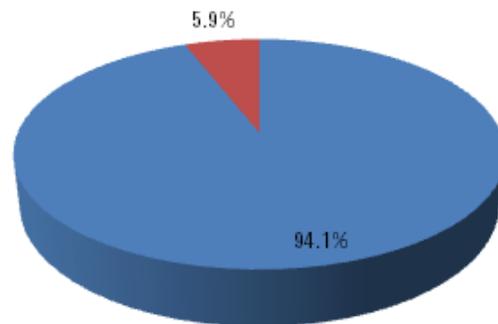
* 参与者被要求在适用的情况下选择多个答案。

您的实验室正在使用什么程序执行定期溶出度仪认证？

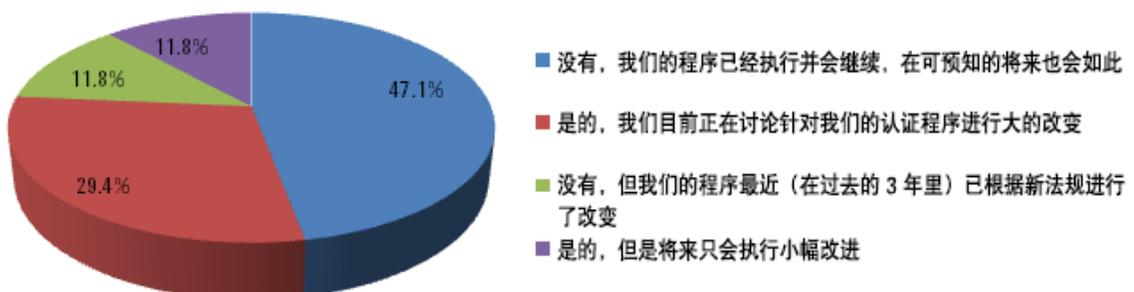


您多长时间进行一次定期认证？

- 每 6 个月一次
- 每 12 个月一次
- 每 3 个月一次
- 其它



您有计划改变您的定期认证安排吗？



机械认证指南概述

许多溶出实验室不愿更改其认证程序的原因之一是没有领会全球各种法规监管机构的文件精神。下表简要总结了近期的指南意见和有用的链接：

机构	表述（摘录）
国际协调会议 (ICH)	<p>“一种适当严格的机械校准方法，正确执行时，应遵循美国联邦法规第 21 条 211.160(b)(4) 款的规定，满足用于溶出度仪校准的现行良好生产规范 (CGMP) 的要求。”</p> <p>参考文献： International Conference on Harmonisation ICH Guideline Q4B Annex 7 (R2) For Evaluation and Recommendation of Pharmacopeial Texts for Use in the ICH Regions on Dissolution Test – General Chapter; European Medicines Agency, September 2010:</p>
国际药学联合会 (FIP)	<p>“...FIP 溶出/药物释放 SIG 推荐，一台溶出度测试仪器认证的执行应遵循 FDA（草案）指南中规定的校准要求。假如需要其它的系统性能信息，可以采用美国药典参比标准片剂或者已建立的内部参比产品进行相关性验证试验。这时不推荐对特定性能校验测试片剂的使用再有任何严格的要求。”</p> <p>参考文献： FIP Position Paper on Qualification of Paddle and Basket Dissolution Apparatus</p>
美国食品药品监督管理局 (FDA)	<p>“本指南建议，可将增强型 MC 程序（例如本指南推荐的这个程序）作为当前 ‘USP 通则 <711> 溶出度章节’ 中所述 ‘1 型和 2 型溶出度仪’ 的 ‘仪器适用性’ 程序的替代选择。不管是使用增强型 MC 程序，还是使用 ‘仪器适用性’ 程序，指南还建议采用适当的测量来控制以下溶出度试验中的重要变异源：溶解性气体、振动和溶出杯的尺寸。”</p> <p>参考文献： FDA Guidance for Industry: The Use of Mechanical Calibration of Dissolution Apparatus 1 and 2 – Current Good Manufacturing Practice (CGMP); FDA Guidance for Industry: The Use of Mechanical Calibration of Dissolution Apparatus 1 and 2 – Current Good Manufacturing Practice (CGMP)</p>
美国药典 (USP)	<p>“分析仪器认证 (AIQ) 被广泛认可，它包括安装认证 (IQ)、操作认证 (OQ) 和性能认证 (PQ)。对于溶出度仪，本指南中的机械校准步骤应满足 OQ 和部分 IQ 的规定。性能验证测试 (PVT) 可以满足 PQ，这要有 USP 官方提供的 USP 强的松参比标准片剂的支持。”</p> <p>参考文献： USP Dissolution Toolkit Procedures for Mechanical Calibration and Performance Verification Test Apparatus 1 and Apparatus 2 Version 2.0 March 22, 2010</p>
世界卫生组织 (WHO)	<p>“使用适当的机械程序或参比片剂定期验证仪器设备的性能³。”</p> <p>³ 例如，使用国际标准程序 ASTM 2503-07 中描述的机械过程，或者采用例如来自美国药典委员会的参比片剂，每 6-12 个月对各系统执行一次校准测试。”</p> <p>参考文献： 5.5 Dissolution Test for Solid Oral Dosage Forms, Revised Draft Proposal; World Health Organization, July 2012</p>

一对一溶出度培训：自定进程的深度培训

药物化学师和实验人员的培训和教育是保证合规性的一个重要环节，能够帮助确保药物的安全性。尽管有很多讲授高效液相色谱 (HPLC) 和紫外 (UV) 分析技术的课程，但对于溶出度测定技术而言，基本上还是通过实验人员的言传身教来传授。这种培训方法也反映出我们需要有标准化的溶出度测定培训，确保所有实验人员能够在严格的实验室环境下进行准确、可靠的溶出度测定。

为使实验人员便于获得最新培训，安捷伦近期在[溶出度交流平台上](#)发布了新版[一对一溶出度培训 \(Dissolution 1-on-1\)](#)，它是业内领先、用于自学的溶出度培训课程。这一全面的在线课程免费提供，可作为新实验人员的培训资源，也为有经验的溶出度化学师、技术员、审查员和计量员提供知识更新。

该深度培训课程共有 6 章内容，外加参考资料部分和全面的术语表。其中囊括了大量的更新内容，包括与溶出度仪认证相关的最新行业变化以及溶出度测定介绍。具体包括：

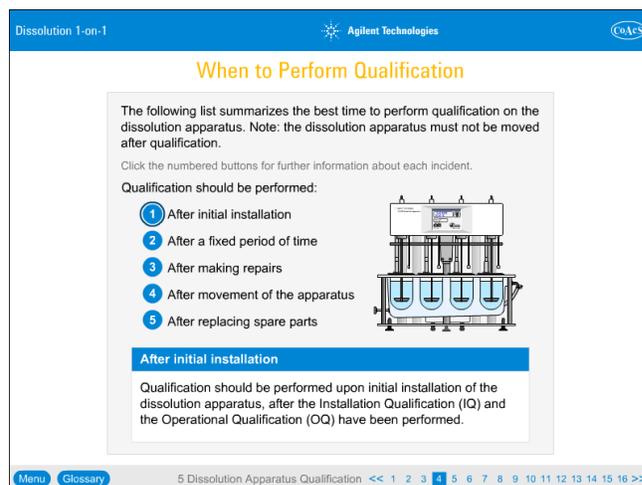
前言

1. 溶出度试验介绍
 2. 溶出度仪 - 剖析
 3. 重要的物理参数
 4. 溶出度测定的操作
 5. 溶出度仪认证
 6. 溶出度和自动化
 7. 参考资料
- 评估和证书信息

该课程资源面向全球开放，高度互动且易于学习。仅需一次简单注册即可获得大量信息，满足您今后对溶出度测定培训的长期需求。

安捷伦还与 CoAcS 有限公司合作制作了一个综合评估工具包，您可以购买并测试分析人员对课程材料的学习情况。该测试包使您能够根据职位或部门标识管理者，反过来您也可以标识需要培训和评估的人员。该培训包最多提供有三次成功完成的机会，用户及其管理者届时会接到圆满完成的证明。为便于操作，培训包可在线管理和追踪。

要了解更多信息，请务必[访问](#)课程以了解详情。或立即联系安捷伦客户服务中心获取培训资源的详细信息。



Enhancer Cell 和新的 USP 章节 <1724> 半固体药品 - 性能测试

Enhancer Cell 在制药行业中使用已近 20 年，用于软膏剂、霜剂、凝胶剂的评估，甚至可用于透皮制剂成分的选择。它现在包含在 USP 36-NF 31 第一增补本（2013 年 8 月 1 日正式生效）中半固体制剂的一项性能测试中，归类为“浸没池仪器，A 型”。

此最新 USP 章节提供了多种类型扩散池性能测试的详细理论，但依据 Agilent **Enhancer Cell** 和基于 200 mL 平底溶出杯和小桨的小体积适配工具包，突出了浸没池仪器的技术规格和容差。

该 Agilent Enhancer Cell 和适配工具包可在 Agilent **708-DS** 以及早先由瓦里安公司和 VanKel 公司生产的仪器上实现无缝整合。请参阅下文列举的 708-DS Enhancer Cell 转换工具包详细信息。

如需获得早期型号溶出仪（如 7000 或 7025 V 系列溶出仪）的安捷伦适配工具包信息，[请拨打溶出度服务热线](#)。我们还提供有一段[视频](#)用于说明 Agilent Enhancer Cell 的安装和操作技术。



部件号	说明	数量
12-6368	TruAlign 溶出杯转换工具包，100/200 mL	6 或 8
12-5170	TruAlign 溶出杯，平底，200 mL	6 或 8
13-3608	小桨、下部可更换、电解抛光不锈钢	6 或 8
12-4000	Enhancer Cell，4 cm ² 表面积膜	6 或 8
12-4020	校准工具，适用于 4 cm ² Enhancer Cell	1
12-4015	调节工具，适用于各种规格的 Enhancer Cell（另有可替换规格）	1

药典更新

提供者：

Margareth R. C. Marques 和

William Brown – 美国药典



为了让您了解 USP 的最新变更，特邀 USP 的 Margareth Marques 和 Will Brown 提供更新。

注：这些都是作者的意见和说明，而不一定代表 USP 官方观点

与溶出、崩解和药物释放相关的 USP 更新

为征求公众的意见，任何 USP 各论或通则章节的所有修订和更新都会在药典论坛 (PF) 上公示 90 天。药典论坛[可免费使用](#)。修订内容每隔两个月会下载到该站点。该站点允许通过关键词，以及各论和通则章节的标题进行检索。药典论坛可在线提供从第 28 卷（2002 年 1 月 - 2 月）至今的内容。

半固体药品性能测试

新的 USP 通则章节 <1724> “半固体药品 — 性能测试”将在 2013 年 8 月 1 日出版的 USP 36 第一增补本中正式生效。该章节涵盖设备（纵向扩散池、浸没池和用于 USP 4 型仪器的溶出池）和程序，可用于评估霜剂、软膏剂、凝胶剂和洗剂等半固体药品的药物释放。目前，该项测试还未用于日常的批次释放检验，仅是药物开发和批准后更改考察的重要工具（参见 FDA 行业指南 - 非无菌半固体制剂 - 放大和批准后更改：化学、制造和控制；体外释放试验和体内生物等效性文件）。

溶出度测试的开发和验证

USP 通则章节 <1092> “溶出度程序：开发和验证”正在审查中，最终版本正在定稿，将发布至药典论坛。修订的章节将扩大目前所提供的方法开发和验证信息，并且将增加自动化、分析完成和包括结果解释在内的验收标准等内容。该修订版本暂定将发布在 PF 39(5) 中 [2013 年 9 - 10 月]。

[第 8 页继续](#)

药物释放 <724>

当 USP 通则章节 <711> 溶出度与欧洲药典 (EP) 和日本药典 (JP) 一致时，USP 通则章节 <724> 药物释放中的部分内容就会转移到 <711> 溶出度中，但是章节 <724> 并不与 EP 和 JP 一致。

该章节正在以更加适合用户的方式进行全面改写。该章节中描述的一些仪器设备的绘图正在更新，以便更好地反映当前市售产品的情况。此外，新的附件也正在添加到正文中。该章节的新版本将在 PF 39(4) 上发布，以征求公众的意见。

胶囊剂的溶出度测试

新的 USP 通则章节 <1094> “充液胶囊 – 溶出度测试及其质量特性” 发布在 PF 38(1) 中。发布后收集到的意见表明，该章节的大多数内容适用于所有类型的胶囊剂。根据这些意见，该章节进行了全面修订，包括了所有类型的胶囊剂（硬胶囊或软胶囊，明胶或淀粉或纤维素衍生物材料），以及所有类型的胶囊填充物（液体、半固体或固体）。该章节讨论了胶囊壳组成、胶囊填充物配方和贮藏条件等对胶囊剂溶出行为的影响。此外，它还包含了胶囊剂所用溶出度测试条件的信息，尤其强调了具有交联特性的明胶胶囊测试中酶的使用。该章节新修订的版本将在 PF 39(3) 上发布。

溶出度 <711>

USP 通则章节 <711> 溶出度中包含一段内容，允许在明胶胶囊和明胶包衣片剂不符合溶出度规范时使用酶。该章节推荐溶出介质的 pH 小于 6.8 时使用胃蛋白酶，而在介质 pH 为 6.8 或更高时使用胰酶。该章节正文存在一些质疑：

1. 溶出失败并不一定与明胶中存在的交联相关。用户可能假设任何类型的溶出失败均可以使用酶，即使是那些与明胶交联无关的溶出失败；

2. 胃蛋白酶仅在 pH 4 左右具有适当的活性，而胰酶需要介质的 pH 在 6.8 以上才行。在该 pH 范围的间隔区段无推荐使用的酶。此外，该章节对于包含表面活性剂的溶出介质没有给出任何指南。胃蛋白酶和胰酶与某些类型的表面活性剂并不兼容。

为解决所有这些问题，USP 组建了一个专家组，评估交联化明胶胶囊的双重溶出度试验中可能的替代选择和修改。USP 通则章节 <711> 溶出度的修订版，连同修订的理由，将发布在之后的某期 PF 上。请联系 [Margareth Marques](#) 了解更多信息。

通则章节 <711> 溶出度中对溶出仪的描述不同于增强的机械校准规范，以及 USP 溶出度 [工具包](#) 和 FDA 指南给出的信息——[1 型和 2 型溶出仪机械校准的使用 — 现行良好生产质量管理规范 \(cGMP\)](#)。通则章节剂型专家委员会正在探讨将部分增强机械校准规范的内容吸收入通则章节的时机。委员会认识到他们有责任避免该统一通则章节的单方面修订。因此，除了药典论坛提供的公众评论环节，任何修订都需通过药典讨论组（EP、JP 和 USP）讨论。

胶囊剂溶出度测试研讨会

讨论所有类型胶囊剂（包括膳食补充剂）溶出度试验各方面内容的一次研讨会，将于 2014 年 3 月 24 – 25 日在 USP 总部（美国马里兰州罗克维尔市）召开。注册的程序和说明 [很快](#) 会公布。

与溶出、崩解和药物释放相关的 USP 更新

为征求公众的意见，任何 USP 各论或通则章节的所有修订和更新都会在药典论坛 (PF) 上公示 90 天。药典论坛 [可免费在线使用](#)。修订内容每隔两个月会下载到该站点。该站点允许通过关键词，以及各论和通则章节的标题进行检索。药典论坛可在线提供从第 28 卷（2002 年 1 月 – 2 月）至今的内容。

眼科产品

现行版 USP 中针对眼科产品只有一章内容 — <771> **眼用软膏剂**。该章节内容已过时，并且只涉及到眼用软膏剂。此章节内容正在修订，以讨论适用于眼睛的所有剂型。修订章节内容将加入适用于眼科产品的质量检验，并将命名为 <771> **眼科产品 – 质量检验**。通则章节 <751> **眼用软膏剂中的金属颗粒**的正文内容已转移到 <771> **颗粒和异物**项下，并且其内容已更新。因此，章节 <751> 将被删除。由于这一更改，眼用软膏剂的所有各论均在修订，删除了对章节 <751> 和包括新版 <771> 在内的其它章节的引用。为替代删除的引用内容，各论中将会增加一个新的引用内容 — **其他要求 – 满足 <771> 眼用制剂 – 质量检验项下的要求**。

已制定出新的通则章节，<1771> **眼用制剂 – 性能检验**，讨论眼科产品的溶出和药物释放。该章节讨论了可能用到的一些仪器和条件。

这两章内容，以及一篇含有更多有关眼用制剂信息的推介文章，将在 PF 39(5) 上发布。向 [Margareth Marques](#) 发送意见的截止期为 2013 年 11 月 30 日。

眼科产品研讨会

讨论有关眼科产品的新 USP 通则章节和其它主题的研讨会，包括溶出和药物释放，将于 2013 年 10 月 21 - 22 日在 USP 总部（美国马里兰州罗克维尔市）举行。注册的程序和说明 [可在线获取](#)。请 [联系 Margareth Marques](#) 了解更多信息。

胶囊剂溶出度测试研讨会

讨论所有类型胶囊剂（包括膳食补充剂）溶出度试验各方面内容的一次研讨会，将于 2014 年 3 月 24 – 25 日在 USP 总部（美国马里兰州罗克维尔市）召开。注册的程序和说明很快会 [在线公布](#)。请 [联系 Margareth Marques](#) 了解更多信息。

片剂分劈

新的通则章节 “<705> 标记为 ‘具有功能性刻痕’ 的片剂质量特性” 已制定。此新的通则章节针对具有 FDA 根据行业指南批准的标签的片剂给出了规范，片剂刻痕：命名、标签和评估数据。立即释放和缓释产品中分劈片剂的溶出度试验内容也包括在新的通则章节中。

新的章节和一篇解释提议要求的推介文章将发布于 PF 39(4)，2013 年 7 月可在线访问。向 [Will Brown](#) 发送意见的截止期为 2013 年 9 月 30 日。

更多信息，请访问：

www.agilent.com/lifesciences/dissolution

本文信息如有更改恕不另行通知。

© 安捷伦科技（中国）有限公司，2013

中国印制，2013 年 8 月 2 日

5991-2822CHCN