

溶出度测定在药物制剂研发与质量评价中的应用进展

郝利华,郭桂芳,于晓辉,杨星,杨秀玉*

(中国兽医药品监察所,北京 100081)

[收稿日期] 2012-10-23 [文献标识码] A [文章编号] 1002-1280 (2013) 06-0067-03 [中图分类号] S851.66

[摘要] 介绍了药物溶出度及溶出度试验的概念,并着重阐述了溶出度在新药研发的处方筛选、工艺设计、剂型选择和生物利用度预测以及在药物质量控制和再评价方面的应用。

[关键词] 溶出度;溶出曲线;质量控制;再评价

Application Progress of the Dissolution in Pharmaceutical Preparation Research and Quality Evaluation

HAO Li-hua, GUO Gui-fang, YU Xiao-hui, YANG Xing, YANG Xiu-yu*

(China Institute of Veterinary Drug Control, Beijing 100081, China)

Abstract: This paper introduced drug dissolution and dissolution test, and emphatically elaborated the application

作者简介:郝利华,硕士,从事化学药品检验。

通讯作者:杨秀玉。E-mail: yangxiuyu@ivdc.gov.cn

- [4] Rehbein S, Barth D, Visser M, *et al.* Efficacy of an Ivermectin Controlled-Release Capsule against Some Rarer Nematode Parasites of Sheep[J]. *Veterinary Parasitology*, 2000, 88(3): 293-298.
- [5] 石来风,纪银福.阿维菌素复方缓释制剂在绵羊寄生虫病防治中的应用[J]. *新疆畜牧业*, 2007, 6: 23-26.
- [6] 鲁应军,朱涛.经皮给药系统应用的研究进展[J]. *医学综述*, 2012, 18(8): 1219-1221.
- [7] Malavasi L M, Nyman G, Augustsson H, *et al.* Effects of Epidural Morphine and Transdermal Fentanyl Analgesia on Physiology and Behavior after Abdominal Surgery in Pigs[J]. *Lab Anim*, 2006, 40: 16-27.
- [8] 黄一帆,俞道进,尤锦生,等.恩诺沙星透皮吸收搽剂防治仔猪大肠杆菌性腹泻[J]. *福建农业大学学报(自然科学版)*, 2000, 29(4): 498-501.
- [9] 陈兰生,吴晓宏,王存华,等.阿维菌素注射剂与透皮剂治疗山羊疥螨病的试验[J]. *养殖与饲料*, 2007, (1): 8-9.
- [10] 尹焯华,梁文涛,余永鹏,等.恩诺沙星微囊体外溶出度的研究[J]. *中国兽药杂志*, 2011, 45(2): 20-22.
- [11] 李军,邓艳芸,黄庭龙,等.恩诺沙星肺靶向明胶微球的制备及质量评价[J]. *中国兽药杂志*, 2008, 42(12): 43-46.
- [12] 远立国,鲍杰,李成明,等.替米考星肺靶向微球的研制[J]. *中国兽医科学*, 2008, 38(12): 1093-1097.
- [13] Cui H F, Ye J S, Ottova A L, *et al.* Lipid microvesicles: on the four decades of liposome research, in *Advances in Planar Lipid Bilayers and Liposomes*[M]. Amsterdam: Elsevier, 2006: 4.
- [14] Malam Y, Loizidou M, Seifalian A M. Liposomes and nanoparticles: nanosized vehicles for drug delivery in cancer[J]. *Trends Pharmacological Sci*, 2009, 30(11): 592-599.
- [15] 高焕,王德云,郭利伟,等.淫羊藿多糖脂质体对鸡淋巴细胞增殖及 IL-2、IL-4 和 IFN- γ mRNA 表达的影响[J]. *畜牧兽医学报*, 2013, 44(1): 115-121.
- [16] Ribeiro Raul R, Eliane P. Reduced Tissue Parasitic Load and Infectivity to Sand Flies in Dogs Naturally Infected by Leishmania Chagasi following Treatment with a Liposome Formulation of Meglumine Antimoniate [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2008, 52: 2564-2572.
- [17] 刘伟,徐霞.伊维菌素脂质体对猪疥螨病的疗效研究[J]. *中国兽医寄生虫病*, 2008, 16(3): 11-14.
- [18] 吴小宁.氟苯尼考脂质体的制备及药效评价[D].杨凌:西北农林科技大学, 2005.
- [19] 符华林,戴玉娇.磷酸泰乐菌素脂质体的制备及体外释放动力学研究[J]. *中国兽药杂志*, 2010, 44(10): 24-28.
- [20] 王艳玲,刘晨光,郝智慧.兽药缓控释制剂的研究进展[J]. *中国兽药杂志*, 2008, 42(11): 42-46.

(责任编辑:侯向辉)

of dissolution in new drug research, such as the prescription screening, process design, formulation selection, bioavailability prediction, and drug quality control and reassessment.

Key words: dissolution; dissolution profile; quality control; reassessment

药物溶出度是指活性药物从片剂、胶囊剂或颗粒剂等制剂在规定条件下溶出的速率和程度^[1],溶出度试验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。溶出曲线是指不同时间点测得的溶出度按次序依次连接成为一条连续的曲线,是溶出度的表达形式之一,可直观反映溶出过程的规律。

一般认为必须测定溶出度的药物包括:一是水中难溶的药物;二是水中易溶但处方与工艺造成阻溶的制剂;三是治疗量与中毒量接近的药物;四是缓控释制剂、肠溶制剂、透皮贴剂等;五是用于治疗严重疾病的药物^[2]。随着生物利用度工作的开展,溶出度应用范围日趋广泛,包括药品研发阶段的处方筛选、工艺设计,常规质量控制,药品生产后和有效期内的质量评价,药品上市批准的生物等效性评价以及上市后药品组分改变和生产方法改变后的质量评价等。药物溶出度应用已成为推动剂型研究和生产发展的重要手段。

1 新制剂的研发

1.1 处方筛选和工艺设计 体现在以下几个方面:利用溶出度试验测定制剂中有效成分的溶出速率;分析原料药与辅料的相容性,从而选择辅料的品种和用量;调整辅料用量以改善制剂质量;改变赋形剂以研究制剂的生产工艺,如改用或增加能促进崩解或有助溶解、增溶的辅料。以利血平片(reserpin tab)为例^[3],由于利血平为疏水性药物,原处方药物溶出度达不到药典规定70%的释放,在新处方研究中加入低取代羟丙基纤维素和8%聚维酮的水溶液作黏合剂,使疏水性药物颗粒表面变为亲水性,有利于片剂的崩解和药物的溶出,并用乳糖取代老处方中的糖粉,使溶出度显著提高到93.0%。

溶出度试验可评价药物形态改变如微晶化、微粉化后活性成分的溶解性,以寻找更加合理的生产工艺^[4]。相反通过产品溶出曲线的变化,可直观评价制剂生产工艺是否稳定,如比较批间/批内产品的溶出曲线,来评价其工艺的稳定性。

1.2 剂型设计

1.2.1 老药新用 由于新药研发周期长、资金投入量大,开发新产品的难度已越来越大,目前各研

发企业已逐渐将目标统一集中在老药新用上,而溶出度试验已成为固体制剂体外研发的主要手段。即利用药物体外溶出曲线,将传统的固体制剂重新设计处方以改变药物在体内的释放。如加快药物在体内的释放;延长药物作用时间;选择择时释药等,以达到增加药效、降低药物毒副作用。如将阿昔洛韦片剂改为分散片^[5]。阿昔洛韦是一种难溶性药物,原片剂在体内溶出时间长,起效缓慢。通过体外溶出度研究,改变处方中的辅料成分,将普通片改为分散片,药物溶出速率明显加快,在体内10 min 药物溶出度达90%,大大缩短了药物的起效时间。溶出度试验将这类传统的药物通过改变剂型显著提高了药效,成为目前老药新用研发的一大热点。

1.2.2 新剂型研发 近年来缓控释制剂,定时/择时给药系统和渗透泵技术发展迅速^[6-8]。这些新剂型的设计和开发均以体外溶出曲线为研究手段,利用某些疾病的发生发展与昼夜节律间的变化关系,模拟药物在生理条件下适时释放来设计新的剂型。如哮喘、心绞痛、胃酸分泌和风湿病等都有昼夜波动的现象。如果按照时辰药理学的原理在最佳时间释放药物,会达到最佳的疗效。体外溶出曲线为这些剂型和工艺的设计起到关键的作用,通过药物溶出曲线模拟药物在人体内的释放过程来调节和控制药物在体内的释放时间点,使药物择时在发病几率高的时段释放,从而起到预防和治疗作用。国外已上市的这类新制剂有硝苯地平控释片、奥昔布宁控释片等。

1.3 生物等效性试验的前期预测 体外溶出速率与体内生物利用度是药物制剂的主要质量指标,虽然生物利用度的高低最终是以临床效果来衡量的,但很大程度上可依赖体外溶出度试验来评价。另一方面从药物生产来看,不可能将每一批产品都进行体内试验,所以必须有一种体外简易的试验方法来检验和控制产品的质量。溶出度试验就是测定固体制剂中有效成分溶出速率的一种体外理化方法。

由溶出度试验获得的数据,经处理得出一些参数,与由血药浓度数据求出的体内药物吸收特性参数建立两者间的定量关系,即体外溶出特性与体内

药物吸收特性的关系,溶出速度结果一旦与体内的血药浓度存在相关,那么,体外溶出度试验可有效地控制药物制剂的生物利用度^[9-10]。

2 仿制药的质量评价

市场上经常可见不同厂家生产的同一制剂、甚至同一厂家不同批号的产品,疗效不同,仿制药疗效与原研药的差别较大,往往原研药对患有该疾病的任何人群都会有一定的疗效和作用,而低品质的仿制药,可能只会对患有该疾病的某一部分人群有效(如体内环境正常者),而对另一部分病人疗效甚微,即有效性低。溶出度试验可清楚地破解两者之间的差距。即通过比较各种 pH 值条件下两者溶出曲线的差别,直观反映出疗效不同的原因。

溶出度试验评价药物体内释放过程须考虑最为关键的两个参数,即 pH 值和消化道蠕动(随年龄增长减弱),故设计溶出度试验时,主要控制两个参数:溶出介质的 pH 值和转速。人体消化道 pH 值范围为,胃:1.2 ~ 7.6,十二指肠:3.1 ~ 6.7,小肠:5.2 ~ 6.0。故目前国际上通常采用以下 4 种溶出介质来模拟人体环境^[11]:(1) pH 1.2 的溶液,即人体胃酸最酸的条件;(2) pH 4.5 乙酸盐缓冲液;(3) pH 6.8 磷酸盐缓冲液;(4) 水。对 pH 值不依赖的药物可以用水作为溶出介质。转速通常篮法推荐使用 50 ~ 100 r/min,桨法 50 ~ 75 r/min。

这就提示在进行仿制药研发时,首先应测定原研药的 4 条溶出曲线,然后设计自制药每一步骤样品的多条曲线,使其结果均应与原研品一致。从实验室小试、到中试直至放大生产到一定规模、连续三批,各溶出曲线一致,即宣告“仿制成功”。就目前的科技手段而言,这是口服固体制剂仿制药研发的必由之路,生产厂家只有不断调整自制品的多条溶出曲线,使其尽可能与原研品一致。只有这种微观上的一致性才能证明内在品质的一致性。

我国新药审评中心 2010 年 9 月发布了“关于仿制药通用技术文件(简称:CTD)申报资料提交要求征求意见的通知”,其中明确规定“需进行多溶出介质中的比对研究”。

3 药物质量的一致性评价

可用于处方、工艺、原辅料、设备、设施变更后的质量一致性考察。评价不同来源同一制剂内在品质差距,从而为彼此间临床疗效差距提供佐证,国家评价性抽验就采用了该理念。我国人药于

2008 年开展国家评价性抽验工作,就是通过测定上市药物在不同 pH 值条件下的多条溶出曲线来评价口服固体制剂的内在品质,从而对已上市药物进行再评价。

4 问题与展望

《中国兽药典》通则中规定了溶出度检查项和测定溶出度的剂型,各相关品种在质量标准中列出了溶出度检查项。在检验中曾发现某企业将某品种的溶出介质规定为 0.1 mol/L 的氢氧化钠溶液,远超出了正常生理状态,完全不能反应药物在体内实际溶出过程。各品种项下规定的溶出度测定条件一般为疾病生理条件下也能使药物溶出的条件。

溶出度的应用指导了新药的研究,客观评价了固体制剂,提高了制剂的质量。兽药行业在溶出度试验的应用方面还相对局限,与国际同行业差距较大。缩小与国际间的差距,扩大溶出度适用剂型,探索发展模式是兽药固体口服制剂发展的必由之路。

参考文献:

- [1] 中国兽药典委员会. 中华人民共和国兽药典二〇一〇年版一部[M]. 北京:中国农业出版社,2011.
- [2] 阳长明,侯世祥. 药物溶出度研究进展[J]. 中成药,2000,22(7):511-516.
- [3] 中国药典委员会. 中华人民共和国药典二〇一〇年版[M]. 北京:中国医药科技出版社,2011.
- [4] 陈桂良,李君婵,彭兴盛,等. 药物晶型及其质量控制[J]. 药物分析杂志,2012,32(8):1503-1509.
- [5] 王晓辉. 药物溶出度的测定方法及其进展[J]. 天津药学,2006,18(2):68-71.
- [6] 吴君华,柳晨,裴元英. 布地奈德剂型的研究进展及其临床应用[J]. 中国临床药学杂志,2007,116(1):59-62.
- [7] 何群,邓桂明,杨广名,等. 哮喘穴位贴片与贴散体外透皮特性比较研究[J]. 中国中药杂志,2007,32(18):1877-1881.
- [8] 张毕奎,苏芬丽,向大雄,等. 格列齐特生物缓释片的研制及其体内评价[J]. 中国药学杂志,2007,42(12):910-913.
- [9] 吴君华,柳晨,朱赛生,等. 布地奈德肠溶缓释微丸的体外释药特性及其在大鼠各肠段的药物残余量[J]. 中国临床药学杂志,2007,16(3):156-161.
- [10] 陈镇生. 左甲状腺钠片的体内药动学、生物利用度研究和体外溶出实验指导原则[J]. 中国药学杂志,2001,36(6):425-426.
- [11] 谢沐风. 改善溶出度评价方法,提高固体药物制剂水平[J]. 中国医药工业杂志,2005,36(7):447-451.