

- 13 李欢欣,郝贵彤,赵春杰,等.气相色谱法测定熟地中有机氯类农药残留量.沈阳药科大学学报,2002,19(6):422
 14 张俊清,刘明生,邢福桑,等.近年来中药材农药残留的研究概况.中国药学杂志,2003,38(1):8
 15 程惠珍,丁万隆,陈君.生物防治技术在绿色中药材生产中的应用.中国中药杂志,2003,28(8):694

药物溶出度的测定方法及其进展*

王晓辉

(天津市宁河县药品检验所,天津 301500)

摘要 药物的溶出直接影响药物在体内的吸收和利用,药物溶出度试验已成为评价制剂质量及生产工艺的指标之一。溶出度测定方法的研究内容:检测方法认证、溶出介质的选择、转篮法及浆法的对比试验、转速的选择、溶出曲线的绘制、溶出度均一性试验;溶出度测定方法的影响因素:仪器性能及操作水平情况、本身的因素、制剂方面的因素;溶出度试验数据处理方面:固体制剂溶出度比较方法可以分为数据分析法、数学方法和统计及模式法。应用方面:作为衡量口服固体制剂质量的重要研究和检验项目,对于药品质量控制来说,体外溶出试验主要有两个作用,一是作为药品质量控制手段,二是有利于制定药品标准,用于评价和筛选制剂的处方和工艺。在口服固体制剂的研制中,不可能都用费时、费钱、费精力的测生物利用度的方法对每个新处方和工艺进行筛选评定,这就需要借助溶出度数据作为指导研制工作的重要依据,可避免在研制工作中的盲目性。

中图分类号:R927.1

文献标识码:A

文章编号:1006-5687(2006)02-0068-04

药物溶出度(dissolution rate)是指药物从片剂、胶囊剂或颗粒剂等固体制剂在规定的介质中溶出的速率和程度。由于药物的溶出直接影响药物在体内的吸收和利用,溶出度试验已成为评价制剂质量及生产工艺的指标之一^[1]。

一般认为必须测定溶出度的药物有^[2] 难溶或难吸收的药物; 治疗量与中毒量接近的药物; 要求缓释、控释或长效的药物; 用于治疗严重疾病的药物; 急救、抢救用药物。

随着生物利用度工作的开展,溶出度应用范围日趋广泛,除在片剂应用外,其他剂型也广泛应用,甚至超出制剂的范围,在原料药、新药的开发及药物剂型改变也开始使用。过去认为只有难溶性药物才有溶出度问题,但近年研究证明,易溶性药物也会因制剂配方和工艺不同而导致药物的溶出度的差异,从而影响药物生物利用度和疗效。

溶出度测定法的应用,推动了剂型的研究和生产的发展。近年来,不但在控制固体制剂的质量上,而且在处方设计、推算给药剂量和治疗疗程以及探索新剂型或研究高效、速效、控释和缓释剂型等方面也广泛使用了溶出度的测定方法,成为推动上述工作发展的重要手段^[3]。

1 溶出度测定方法

《中国药典》二部(2005年版)中主要采用紫外分光光度法及HPLC法测定药物溶出度。

1.1 溶出度测定方法的研究内容^[3]

1.1.1 检测方法的认证 包括线性关系试验、回收率试验等。

1.1.2 溶出介质的选择 介质的pH、黏度和加入的表面活性剂等影响药物的溶出度。对于不同的药物要根据其性质、检测方法和结果选择合适的介质,一般选择缓冲液或稀盐酸液,也可加入表面活性剂或有机溶媒;不同介质溶出度研究可提高药物测定时的稳定性,优选溶出度测定方法,利于制订较好的质控标准^[1]。

1.1.3 转篮法及浆状搅拌器法的对比试验^[4] 转篮法的主要缺点是网篮或过滤装置发生堵塞,浆状搅拌器法的明显缺点是样品可能上浮。国外一些药典还收录了流通池法、浆碟法、转筒法和中池法。其中,流通池法能使样品一直暴露在均匀无旋涡的新鲜介质中,适用于难溶性药物的溶出检查;在测试中还可以改变pH条件,使测试参数符合生理条件,比转篮法和浆状搅拌器法更能模拟药物在体内的转运过程。近几年来,国外采用流通池法进行固体制剂的研究越来越广泛,其优点是可以完善现行的药典溶出度方法,该方法已收载于美、英、日、欧等现行药典中。

1.1.4 转速的选择 为了防止涡流,保持层流,搅拌速度宜偏小,以得可靠的结果。搅拌速度 v 与溶出速率 k 之间的关系可以经验式 $k = av^b$ 表示^[1]。

1.1.5 溶出曲线的绘制 一般来说,统计分析包括对

* 收稿日期:2005-10-12

数据进行回归分析以得到药物溶出百分率 - 时间的关系曲线,然后进一步分析得出相应的结论^[5]。

1.2 溶出度测定方法的影响因素^[3]

1.2.1 仪器的性能及操作水平

如介质除气程度、液体温度、仪器震动情况、搅拌速度、取样点位置、过滤的快慢、药物在杯中或篮中的位置等。

1.2.2 药物本身的因素

如溶解度、药物的表面积、药物的结构与晶型。不同的药物晶型,溶解度和溶出速率存在差异,从而影响生物利用度,导致临床药效的差异。多晶型固体药物表面自由能大小是影响其溶出度的因素之一。亚稳态的非极性表面自由能与稳态晶型基本相同,但极性表面自由能大于稳态,因而总的单位表面自由能较大,更易被水湿润。在固体制剂崩解后形成的混悬液中,由于亚稳态粒子表面易水化,较厚的水化膜的反絮凝作用优于稳态晶型物,因此亚稳态的晶体更易分散,从而提高了溶出度。例如难溶于水的皮质类激素,如醋酸泼尼松(prednisone acet, PNA)及泼尼松龙(prednisolone, PL)均存在多晶型现象;分别进行溶解度及片剂溶出度试验,发现PNA与PL的稳态与亚稳态晶型的片剂,其溶出度存在显著差异^[7]。

1.2.3 制剂方面的因素

如剂型、处方、辅料、工艺、药物相互作用、表面活性剂、制剂崩解或主药释放后微粒细度及总面积大小等。

1.2.3.1 剂型^[8]

如在阿昔洛韦片、胶囊和分散片的溶出度测定中,阿昔洛韦作为一种难溶性药物,其分散片的药物释放度在10 min内就达到了90%,与普通片剂和胶囊剂相比,溶出速率明显较快。阿昔洛韦胶囊在胶囊壳破裂前,药物的溶出百分率低于片剂,但当胶囊壳完全破裂后,药物溶出速率明显加快,从总体上看,要快于片剂,但比分散片慢。

另外溶出度的测定方法也可以应用于其他剂型^[9],在对泡腾颗粒剂的溶出度试验中,显示了不同的辅料对所含的成分溶出的影响,帮助了处方的筛选。干粉吸入缓释微球是一种靠患者呼吸使药物粉末同步进入呼吸道的剂型,可利用溶出度试验对该剂型进行释药试验研究制备工艺。通过对新研制的环丙沙星缓释微球进行释放度的测定,证实该药的体外释药规律符合Higuchi方程。

溶出度试验还应用于凝胶剂中,将凝胶剂置于一定规格的透析袋中,两头用线扎紧后,置于溶出仪的转篮中,依法进行试验,也能检测凝胶的溶出度,并了解制成凝胶剂的不同材料对释药的速度影响,以筛选处方。

烧伤膜的制备比较复杂,其制备的药物释放如何,也可应用溶出试验来检验。溶出度在烧伤膜的应用,

也有利于该剂型处方的筛选。

溶出度还应用于眼用药膜的研究。眼睛是人体最敏感的器官之一,因此,眼用药膜材料的选用非常重要,可通过溶出度试验对眼用药膜进行考查,从中选出符合眼用药膜要求的材料。

1.2.3.2 处方^[10]

以利血平片(reserpin tab)为例,在老处方的基础上,新处方1加入低取代羟丙基纤维素;新处方2不仅增加了低取代羟丙基纤维素,还增加了8%聚维酮水溶液,并且去掉了40%乙醇;新处方3去掉了糖粉和40%乙醇,增加了乳糖和8%聚维酮水溶液。经考察,乳糖、聚维酮对分析方法无干扰。

新处方1与老处方相比,溶出度有所提高,但仍未达到《中国药典》规定的限度(70%)。由于利血平为疏水性药物,用聚维酮的水溶液作黏合剂,不但易于均匀润湿,并且能使疏水性药物颗粒表面变为亲水性,从而有利于片剂的崩解和药物的溶出。因此新处方2改用8%聚维酮水溶液为黏合剂,溶出度有较大幅度提高,达到79.55%。新处方3用乳糖取代老处方中的糖粉,以8%聚维酮水溶液为黏合剂,制成的片剂溶出度有显著的提高,达到93.03%。新处方3的制备工艺易于掌握,片剂成型后光洁美观,同时乳糖在贮藏过程中并不像糖粉,延缓了片剂的崩解时间,更有利于产品质量的稳定。因此,选定新处方3为改良处方。

2.3.3 相同剂型、不同厂家生产的药品溶出度也存在着一定的差别^[11]

文献对国内外6个厂家的氧氟沙星片不同时间的累积溶出率(%)和威布尔分布参数进行比较。6个厂家的氧氟沙星片的溶出度均符合《中国药典》的要求,且45 min内溶出完全,其中厂家1和4溶出速率最快。经方差分析,将这两家的产品与其他厂家溶出度进行比较,差异有显著性($P < 0.01$)。

2 溶出试验数据处理

固体制剂溶出度比较方法可分为 数据分析法; 数学方法; 统计和模式法。

2.1 Excel 处理溶出度数据^[6]

Office 软件中 Excel 功能强大,其中绝对引用、公式复制和图表绘制等功能可简化繁杂数据处理工作。通过实际应用,该数据处理表格简便,可像高级语言程序一样输入参数和测定值,即获得与之相对应的溶出度、累积溶出度及溶出曲线,为处方筛选、质量控制试验提供数据。一旦将该文件备份,即可完成多组数据处理。应用 Excel 进行药物溶出度处理方便快捷,具有可行性。公式为:

溶出度 $n = \text{测得值 } n \times \text{对照品重} \times \text{稀释倍数} / (\text{对照液测得值} \times \text{标示量}) \times 100\%$

累积溶出度 $n = \text{溶出度 } n + \sum_{i=1}^{n-1} \text{溶出度 } i (\%) \times \text{每}$

次取样体积/总体积

2.2 设计溶出模型^[13] 根据 $x - y$ 散点图,选取几种可能的基本模型、通过非线性转换后,进行线性回归,即:

$$\text{直线模型 } Y = 23.506 + 28.204 X$$

$$\text{指数函数模型 } Y = 29.512 \times 1.642^X$$

$$\text{幂函数模型 } Y = 55.788 X^{0.4047}$$

$$\text{对数函数模型 } Y = 89.56 \log x + 55.53$$

威布尔分布模型

$$Y = 100[1 - \exp(-1.8036t^{1.0859})]$$

GM(1,1)模型

$$Y = -70.43 \exp[-0.396834(t-1)] + 102.40$$

2.3 对模型进行拟合考查^[13] 设原始数据的方差为 S_1^2 ,残差方差为 S_2^2 。 S_2/S_1 记为 C ,即: $C = S_2/S_1$,而小误差频率 P 为: $P = P[|e(R) - e| \leq 0.6745 S_1]$ 拟合模型的精度指标,见表1。

表1 拟合模型的精度指标

精度等级	P 值	C 值
好	>0.95	<0.35
合格	>0.80	<0.50
勉强	>0.70	<0.45
不合格	0.70	0.65

C 值起优选作用, P 值给出模型精度,两者结合可获得良好的拟合模型。

3 应用^[14]

3.1 作为衡量口服固体制剂质量的重要研究和检验项目 对于药品质量控制来说,体外溶出试验主要有两个作用,一是作为药品质量控制手段;二是有利于制定药品标准。口服固体制剂的质量存在着相当严重的问题。崩解度合格的同一制剂不同产品,药物溶出度与临床疗效存在千差万别。药品的质量与原料、辅料、处方组成、包衣用料、药物晶型、工艺条件和设备优劣等因素有关,同时溶出度也受上述因素的影响,因此溶出度数据能反映出制剂的质量情况。另一方面,溶出度也能反映出药品在体内的吸收和药效情况,而崩解时限检查不能全部反映以上情况,因此溶出度试验被列为质量控制的重要内容。各国药典都相继对多种口服固体制剂规定了溶出度检查项目。《中国药典》1985年版中仅有7个品种规定了溶出度检查,1995年版中增加到129个品种,2000年版又增加到192个品种^[3]。今后将会有更多的品种增加溶出度检查,并逐步取代崩解时限检查。这将会促进口服固体制剂质量水平明显提高,确保制剂的临床疗效。

3.2 用于评价和筛选制剂的处方和工艺 在口服固体制剂的研制中,不可能都用费时、费钱又费精力的测生物利用度的方法对每个新处方和工艺进行筛选和评定,这就需要借助溶出度数据作为指导研制工作的重要依据,可避免在研制工作中的盲目性。

考查新、旧剂型的溶出度数据,可比较出新剂型的优劣;考查研究辅料、载体和稀释剂对药物溶出度的影响及其原理,能科学地筛选出辅料的品种、用量及最佳处方;考查不同的技术和工艺对药物溶出度的影响,对设计新工艺有着非常重要的意义。

3.3 用于评价口服固体制剂的体内生物利用度

用于估算下列药动学参数^[15] 从0时到最后测定时间点的血浆(血清)药浓-时间曲线下面积(AUC_{0-t}); 峰浓度(C_{max}); 达峰浓度的时间(t_{max})。口服溶液应作为参比制剂。 AUC_{0-t} 及 C_{max} 的比值(供试/参比)的几何平均值和90%可信限应作为标准。

当药物的溶出速率等于或低于药物在体内的吸收速率时,溶出速率成为限时因素,此时两者可能出现一定的相关性。如果这个相关性好,就是体外试验的结果对预测药物在体内的行为有意义^[16]。

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,这种关系可用直线方程来描述。以布洛芬缓释胶囊为例,先通过体外溶出度试验计算出累积溶出度和各个时间的吸收百分率($F\%$);再取空白血浆0.2 ml,分别精密加入不同浓度的布洛芬标准液,使血浆浓度分别为0.5、1、5、10、20和40 $\mu\text{g/ml}$,血浆样品经过处理,进行色谱分离测定,最后以峰面积(A)对浓度(C)作线性回归得标准方程: $C = 4.6610 A - 0.66$, $r = 0.9997$ 。结果表明,本法在0.5~40 $\mu\text{g/ml}$ 内线性良好;此时,取得受试者不同时间的血浆样品,处理后进样,将测得的血浆药物峰面积值分别代入血浆标准曲线方程,求算血药浓度;最后,以 t 时间吸收分数为应变量 F ,以对应时间体外累计溶出百分率为自变量 X ,用最小二乘法回归得体内相关性数据,求得相关方程: $F = 6.2205 X + 1.090$, $r = 0.9755$ 。二者有显著的相关性。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^[17]。除此之外还可用反卷积积分法求出体内溶出特性或用统计矩分析原理求出体内平均停留时间和体内平均溶出时间。然后再建立体内参数间的相关性关系,其结果可表明该制剂的相关性是否显著。如果体内有显著性相关,可用溶出度试验有效地评价药物的体内生物利用度。就可从这一较新的质控方法

入手,选择适宜的处方、工艺条件等。

4 展望^[7]

综上所述,溶出度测定已经得到了越来越广泛的应用,但其检测仪器还欠缺精确性,检测手段也有待改进。随着科学的发展,检测仪器和检测手段在不断更新,溶出度测定的品种也在不断扩大。以前很少使用溶出度试验的剂型品种在使用溶出度测定后,减少了盲目性,加强了该剂型的质量控制。对同一品种不同厂家生产的药物进行溶出度考查,可比较不同厂家生产的产品质量的优劣,找出疗效不一的原因。对同一药物不同剂型进行了溶出度比较,显示不同剂型的体外释放速率,为临床用药提供理论依据。

溶出度试验是区分药物固体制剂体外溶出速率的一种手段,它的应用指导了新药的研究,增加了控制药物质量的检查项目,客观评价了固体制剂,提高了制剂的质量。溶出度的研究和应用不断促进了药物研制水平,强化了药品质量控制手段,在药物的研制、生产和指导临床用药方面具有重要的意义。

参考文献

- 1 阳长明,侯世祥. 药物溶出度研究进展. 中成药,2000,22(7):511
- 2 李明,郑健,陈焕文,等. 药物溶出度检测方法与仪器的新进展. 分析仪器,2003(1):8
- 3 王丽琴. 药物溶出度及其测定方法的进展. 天津药学,2002,14(5):32
- 4 许雪. 药品溶出度检查方法. 化学分析计量,2003,12(3):40
- 5 朱立勤,陈金都,朱立荣. 利用计算机进行药物溶出度的多模型最佳回归分析. 数理医药学杂志,1998,11(4):345
- 6 丁逸梅. Excel 在溶出度数据处理中的应用. 药学进展,2001,25(6):360
- 7 庞怡诺,殷恭宽. 药物多晶型. 华西药学杂志,2000,15(3):197
- 8 鲍燕燕. 阿昔洛韦口服剂型的溶出度考察. 中国药学杂志,2002,37(6):454
- 9 翁水旺,郑丽清. 药物溶出度实验的应用和进展. 中国医院药学杂志,2003,23(4):240
- 10 朱泽龙,沈秀文. 改进处方提高利血平片的溶出度. 中国临床药学杂志,2001,10(2):116
- 11 赵郁,陈洁,程成. 六个厂家的氧氟沙星片体外溶出度比较. 医药导报,2003,22(5):335
- 12 姜红,金少鸿. 固体药物制剂的溶出度比较. 中国药事,2000,14(5):326
- 13 苏银法,孙建枢,白学敏. 后验差法在药物体外溶出模型拟合优度检验中的应用. 数理医药学杂志,2000,13(2):119
- 14 文霞. 溶出度试验及其应用. 中国新药杂志,1999,8(3):168
- 15 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. 中国药学杂志,2001,36(6):425
- 16 Tacey X Viegas, Roxanne U Curatella, Lise L Van Winkle, et al. Measurement of intrinsic drug dissolution rates using two types of apparatus. Pharmaceutical Technology, 2001, 25(6):44
- 17 吴琳华,刘红梅,孙考祥,等. 布洛芬缓释胶囊的体内血药浓度及体外溶出度的相关性研究. 中国药学杂志,2001,36(6):397

“创新药物及新品种研究、开发学术研讨会”征文通知

中国药学会抗生素专业委员会与烟台大学药学院、中国新药杂志、中国处方药杂志共同商定,拟于2006年8月下旬在山东烟台举行“创新药物及新品种研究、开发学术研讨会”。会议主要交流近年国内外新药筛选及研究开发进展,包括微生物药物、植物药等天然药物以及合成与半合成药物。会议将邀请国内资深专家报告,并评审出优秀论文在会上报告、交流。本次学术活动已正式列入中国药学会2006年学术活动计划项目,并将授予参会者国家级继续教育学分。

征文内容包括:

1. 新药筛选模型及新作用靶点的研究与应用
2. 新药及先导化合物结构修饰、构效关系
3. 新药药效学、药理、毒理、药代等相关研究
4. 建立新药质量控制标准研究
5. 新药作用机制及相关基础研究
6. 新药发酵工程、基因工程、细胞工程、酶工程研究
7. 药物新制剂研究

论文要求:论文是未公开发表的,综述文章一般不超过5000字,另附1000字摘要;研究论文不超过3000字,另附1000字摘要,以WORD格式打印在A4纸上,随软盘一起寄至下列地址或电邮,无论文者亦欢迎参会,征文截止日期:2006年6月30日。

邮寄地址:北京天坛西里一号(100050)中国医学科学院医药生物技术研究所内中国药学会抗生素专业委员会

联系人:鲁杰 电话:010-63017302 传真:010-63017302

E-mail: lujie0306@sina.com ;jielu0306@163.com

中国药学会抗生素专业委员会 烟台大学药学院
中国新药杂志 中国处方药杂志