

如何科学、客观地制订溶出度试验质量标准

谢沐风

(上海市食品药品检验所, 上海 201203)

摘要: 科学合理的溶出度试验质量标准能体现出口服固体制剂的内在品质。本文详尽阐述了如何科学、客观地拟定质量标准中溶出度试验各参数, 如溶出介质、取样时间点、装置、转速、限度及试验方法等。

关键词: 溶出度试验法; 质量标准; 参数

中图分类号: TQ460.7² 文献标志码: C 文章编号: 1001-8255(2012)03-A23-10

How to Develop and Validate the Dissolution Test on the Quality Criteria

XIE Mufeng

(Shanghai Institute for Food and Drug Control, Shanghai 201203)

ABSTRACT: Scientific and reasonable quality criteria of dissolution test can reflect the inner quality of the oral solid preparation. How to scientifically and objectively develop and validate the parameters of dissolution test, such as medium, agitation rate, sampling time and determining method are reviewed in this paper.

Key Words: dissolution test; quality criteria; parameter

溶出度试验在评价口服固体制剂内在品质方面发挥重要作用。随着研究的不断深入, 对其认识与理解亦在不断发展与变化^[1-3]。现今, 该试验不仅

具有为建立体内相关性而设立的宗旨, 且已成为证明药物体内释放特性的一种简单、廉价而不失严谨的实验室检测方法。特别是“多种 pH 溶出介质中溶出曲线的测定和比对”项目, 已成为体现口服固体制剂内在品质的一种外在表现; 成为仿制药研发进程以及为提高生物等效性 (BE) 试验成功率所必须进行的试验; 成为质量源于设计 (QbD) 理念

收稿日期: 2011-10-08

作者简介: 谢沐风(1972-), 男, 副主任药师, 从事质量标准的制订与溶出度试验和有关物质研究。

Tel: 13764153662; Fax: 021-50798189

E-mail: xiemufeng@sina.com

- ~~~~~
- [2] EMA.VOLUME 9A of The Rules Governing Medicinal Products in the European Union, Guidelines on Pharmacovigilance for Medicinal Products for Human Use (Sept. 2008) [EB/OL]. [2011-09-16]. http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-9/pdf/vol9a_09-2008_en.pdf
 - [3] FDA. Guidance for Industry Addendum to E2C Clinical Safety Data Management: Periodic Safety Update Reports for Marketed Drugs (Feb. 2004) [EB/OL]. [2011-09-16]. <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM073105.pdf>
 - [4] Mann RD, Andrews EB. Pharmacovigilance [M]. 2nd ed, England: John Wiley & Sons, Ltd, 2007: 63.
 - [5] 信明慧, 陈永法, 邵蓉. 浅谈 PSUR 制度对我国药品不良反应报告制度的启示 [J]. 中国药物警戒, 2010, 7(6): 354.
 - [6] 卫生部. 药品不良反应报告和监测管理办法 (2011-05-04) [EB/OL]. [2011-09-16]. <http://www.sda.gov.cn/WS01/CL0053/62621.html>
 - [7] 国家药品不良反应监测中心. 定期安全性更新报告 (PSUR) 撰写规范 (征求意见稿) [J]. 中国药物警戒, 2009, 6(1): 1-4.
 - [8] Klepper MJ. The periodic safety update report as a pharmacovigilance tool [J]. *Drug Safety*, 2004, 27(8): 569-578.
 - [9] 苏敏实. 外资制药企业如何完成定期安全性更新报告 [J]. 中国药物警戒, 2009, 6(7): 447-448.
 - [10] Edwards BD, Furlan G. How to apply the human factor to periodic safety update reports [J]. *Drug Safety*, 2010, 33(10): 815.

实施时对终产品质量评估的重要手段；甚至成为该品种在其工艺与处方完全成熟、持续进行多批大规模生产后所具有的“固定特征指纹图谱”。

无论是研发仿制药或创新药，还是省级药检所在审核质量标准、起草药典、标准提高或转正、评价性抽验，以及进行不同来源药品间的品质评价等各项工作，均涉及到在进行了大量溶出度试验研究后，最终应如何科学、客观地制订溶出度试验质量标准，即通过该法测得的结果能否充分反映出该产品所应具有的内含优良品质、良好体内生物利用度及品质均一性，能否通过溶出度试验法的制订促使企业进行深入的制剂工艺或处方研究，保证产品品质的长期稳定等。笔者已发表多篇文章阐述有关溶出度试验如何在药物研发、质控、内在质量评价等方面发挥作用^[4-6]，本篇将详尽阐述如何制订溶出度试验质量标准。

1 针对仿制药

《药品注册管理办法》中的三类新药（已在国内外上市销售但尚未在国内上市销售的药品）和六类新药（已有国家药品标准的原料药或者制剂）的区别是有无“可参照的质量标准”。在对这两类新药进行研发、制订质量标准时均可按以下思路进行。

1.1 既有质量标准的可参照性

制订六类仿制药的溶出度质量标准时可参考相关文献，如各国药典、国家药监局质量标准、进口药品质量标准、《日本橙皮书》、美国FDA公布的溶出曲线数据库、日本仿制药技术申报资料概要等。但由于这些标准（包括国外药典和进口药品质量标准）本身的局限性，因此建议实验者在经过对原药品的研究验证基础上制订仿制药的质量标准。这也是对国家药品审评中心自2008年起就反复强调的“仿产品不是仿标准”宗旨的具体实践。

1.2 购买原研品

对于六类仿制药，均可购买到进口品或原研厂在国内合资企业产品。对于三类新药，也可通过多种途径获得原研品。购买原研品时皆应尽可能获取不同时间段的多个批号样品（如出厂不久和临近有效期）。不应以未购得原研品为借口，盲目进行处

方开发与制剂工艺研究。

建议将原研品的购入时间作为0月，冷藏；并与仿制品同时进行6个月的加速试验与长期稳定性试验。每一时间点样品取出后均应冷藏。首先测定末次采样点的多条溶出曲线（包括有关物质），观测与0月相比的变化情形，再酌情考虑是否需测定其他时间点样品。根据原研品溶出曲线的波动情况对仿制品研发和品质做出正确判断与准确评估。

1.3 测定原研品的多条溶出曲线

参考美国药典（USP）33-国家处方集（NF）28<1092>章节“溶出度检查方法的建立和验证”（The Dissolution Procedure: Development and Validation）和文献^[7]，在溶出曲线测定前，须先进行以下几项工作。

1.3.1 “pH-溶解度”曲线的测定

取过量原药（可预先经微粉化处理），置8支具塞试管中，分别加pH 1.0～8.0溶出介质适量，置37℃水浴振荡过夜，使之形成过饱和溶液。过滤，取续滤液经HPLC法测得准确浓度，计算溶解度并绘制pH-溶解度曲线。对于难溶性药物，对照品溶液可酌情采用纯甲醇或纯乙腈配制。

该曲线可提供众多信息：如曲线与X轴平行，说明药物在不同pH介质中的溶解度几近一致，由此可预测多条溶出曲线应重合；如曲线有陡峭变化、甚至是有数量级差异，则可预测多条溶出曲线必会有所差异，溶出最低的情况一般是在溶解度最低的pH介质，这也为制剂研发方向提供了针对性的佐证素材。

当出现主成分在某pH介质中极不稳定、溶解后即迅速分解，无法测定的情况，则该介质溶解度可不测定，其溶出曲线亦可免做。

1.3.2 药物pKa的查询与测定

药物的pKa也十分重要，可通过查询或测定获得。测定法可参照文献^[8-10]。若该值未涵盖于四条标准溶出曲线pH范围，则研发时第5、6条溶出曲线就应测定该pKa所对应的pH介质或pH-溶解度曲线上急剧变化的pH，这些pH溶出曲线的测定对于仿制制剂研发和曲线比对均具有十分重要的意

义。

1.3.3 主成分在各溶出介质中的稳定性

为获得准确试验数据, 该验证必不可少。建议取原药粉末配制的溶液, 无需取样品溶出液。

1.3.4 测定原研品的多条溶出曲线 (详见文献^[11])

1.4 质量标准中各参数的制订

参数的制订可参考 USP33-NF28 <1092> 章节和日本药局方 (JP) (青柳伸男: 如何制订溶出度试验质量标准)。在测定了原研品和仿制品的多条溶出曲线后, 才能科学客观、合理全面地制订质量标准。具体如下。

1.4.1 溶出介质的选择

对于速释制剂, 首先应满足药品在该介质中最终溶出量达 85% 以上, 然后可按下列情况分别选取^[12]: ①根据该药物在体内吸收的主要消化道部位的生理 pH (适用于一般情况)。②能在一定程度上反映体内外相关性的 pH (适用于创新药)。③最能体现不同来源制剂间彼此差异的 pH (适用于标准转正/药典起草、尤适合于我国大量仿制药存在情形)。④最能反映生产工艺变化、偏差的 pH (适用于企业内控标准, 用于批间样品品质均一性的评价)。⑤溶出最低的 pH (适用于企业内控标准, 用于应对国家市场检查与监督)。⑥溶出数据精密度更佳的 pH (某些样品在首选介质中精密度不佳时, 更换为精密度更理想的介质)。

当多条溶出曲线重合时 (各时间点溶出量相差不超过 10.0%), 《日本橙皮书》倾向于首选水。其出发点为: 虽然水的 pH 和表面张力会因来源不同而改变, 且在试验过程中也可能会因药物影响或溶解入二氧化碳使溶出行为发生变化, 但考虑到发生上述可能性的概率较小, 且可通过事先验证予以探明, 故秉承环保、提高试验效率等出发点, 质量标准中首选水。而 USP 鉴于以上问题的存在, 倾向于采用缓冲液。笔者更倾向日本作法, 因水的 pH 范围为 5.0 ~ 7.0, 已涵盖多条溶出曲线的 pH。当多条溶出曲线不重合时, 则可根据上述情形予以针对性拟定 (详见“1.4.2”)。

对于肠溶制剂, 应规定酸中介质 (pH 1.0 ~ 1.2)

和碱中介质 (pH 6.8 ~ 7.2) 释放量的测定。

酸中释放量的测定现今愈发倾向通过测得准确数据予以表达, 而非肉眼观察外观形状进行控制 (日本橙皮书皆采用此法), 通常规定 2 h 累积释放率不得超过 10%。为防止药物在年轻人体内发生过量释放, 甚至在该阶段可采用高转速 (如 100 r/min), 以进一步探明药物的内在优良品质。如主成分溶出后在酸性介质中不稳定, 会迅速降解, 即便立即测定也无法准确定量时, 建议测定溶出杯中剩余固体颗粒中所含的主成分量, 随后用测得百分含量减去剩余百分含量, 再除以测得百分含量, 即为酸中释放百分量。

碱中释放量的测定同速释制剂。但肠溶衣对紫外测定常有干扰, 故建议采用紫外-两点相减法或 HPLC 法测定, 否则易出现溶出量均值高于含量 3.0% 以上的情况, 造成对结果的误判。

对于缓控释制剂, 首先应满足在药物在该介质中最终释放量达 80% 以上。当体外多条释放曲线重合时 (酸中测定 2 h 即可), 建议首选水 (pH 5.0 ~ 7.0) 作为介质, 不宜采用酸性介质, 因人体内十二指肠至小肠消化道器官不存在该值; 也不建议参照人体内消化器官的标准值 (pH 1.0 ~ 1.2、4.0 ~ 4.5、6.8), 采用不同时段、不同溶出介质 (不断调试) 的费时费力方式, 且此方式试验误差较大。当体外多条释放曲线不重合时, 建议选择最终释放量达 80% 以上、溶出最慢的介质。

一般情况下, 不建议向溶出介质中添加胃蛋白酶和胰蛋白酶。但若某些药物须饭后服用、且生物等效性试验需在“进食”状态下进行时, 则在研发仿制药时也必须进行“溶出介质中分别添加胃蛋白酶和胰蛋白酶的比对研究”, 在制订的质量标准中亦应加入。

另外, 当硬胶囊使用的囊壳为明胶胶囊时, 为避免产生交联现象影响溶出时可加入胃蛋白酶或胰蛋白酶, 但需进行对比验证研究。

1.4.2 取样时间点与限度的制订

普通制剂: 以第一次出现溶出量均在 85% 以上两时间点, 且该两点溶出量差在 5% 以内时 (即“平

台期”),取前一时间点作为质量标准中取样时间点,并将该点溶出量减去15%作为溶出限度。这就将通常认为的“溶出度取样时间点常选择溶出曲线拐点处后推10~20 min”原则^[13]予以明确化和具体化,即“拐点处后的10~20 min”即为溶出饱和“平台期”。由此推断:溶出限度一般仅有70%、75%、80%、85%四个数值。如第一时间点为20 min,由于其不为刻钟的整数倍,一般提高至15 min,但限度仅减去10%。

当在低转速条件下(如50 r/min)、各溶出曲线差异极为显著时,建议选择位于“中间位置”的介质,这样取样时间点可能会延长至90~120 min。此时,一者倾向于适当放宽参数(如加大转速或加入少许表面活性剂),使“平台期”在60 min前出现,以利于产品日常检验。另一种倾向于保持原状,此时虽制订的取样时间点较为“滞后”,但该介质、该时间点更具区分力、更能体现产品内在品质,《日本橙皮书》中取样点为90和120 min的品种就不在少数。笔者也倾向后一种作法。

缓控释制剂:应至少设定3个时间点(服用方式一天2次)或4个时间点(服用方式一天1次):第一点为避免“突释”,应设定为试验1~2 h后或释放量相当于标示量10%~30%的时间点;第二点是为考察药品溶出特性,应设定在释放量约50%的时间点;最后一点是为确保药物释放量超过80%的时间点。如共拟定4点,第2、3、4个时间点的释放量应分别约为40%、60%和80%。

任何一点的拟定范围均不应超过标示量的20%,且各点释放限度交叉范围建议不要超过5%,除非体内特征可显示出相应的可接受性和波动性。对于零级释放产品,因其释放曲线为“一条直线”,故还应增加每小时释放量的规定(即斜率),如硝苯地平控释片进口质量标准中就有(6%~8%)/h的严格规定。

治疗窗狭窄药物:为防止突释,较倾向于采用两点法测定。一方面可采用“5或10 min的第一测定时间点溶出量不得大于某一限度(以控制突释),第二测定时间点溶出量规定不得小于某一限度以确

保溶出完全”的作法,如《日本橙皮书》中规定卡马西平片5 min时溶出度不得超过60%和30 min时不得少于70%。另一方面可采用效仿缓控释制剂拟定法:第一点规定5或10 min时的溶出量为一定范围而非一上限,以保证其溶出曲线呈现缓慢上升,如USP中规定卡马西平片10 min时溶出度应为30%~50%,45 min时不得少于75%,该规定还可有效防止处方中加入大量表面活性剂或增溶剂的投机取巧作法,值得借鉴。

各国制订的技术指导原则中收载的此类药物有:氨茶碱、茶碱、胆茶碱、双羟丙茶碱、苯妥因钠、丙戊酸、炔雌醇/孕酮制剂、地高辛、洋地黄毒苷、华法令钠、甲磺酸异他林吸入气雾剂、卡马西平、可乐定透皮贴剂、磷酸丙吡胺、硫酸胍乙啶、硫酸奎尼丁、硫酸哌唑嗪、硫酸异丙肾上腺素、米诺地尔、扑米酮、碳酸锂、盐酸克林霉素、盐酸可乐定、盐酸普鲁卡因胺、左甲状腺素钠、环孢霉素A、他克莫司、西罗莫司、丙戊酸/丙戊酸钠等。

1.4.3 装置的选择

建议首选通用性强、耐用性好、广泛普及的篮法与桨法。胶囊剂首选篮法、片剂首选桨法^[14]。对于不宜采用篮法(如会发生堵塞转篮孔隙、样品塌陷于篮底、或黏附于篮顶等情况)及易漂浮于液面的制剂,可考虑采用桨法、加沉降篮;对于采用了黏附性较强辅料的缓释制剂,易发生试验过程中因始终黏附于溶出杯的不同部位而导致溶出数据均一性较差的情况,故推荐采用沉降篮。不推荐采用自制沉降装置,因其制作的不规范性会导致测定结果难以重现。也不推荐使用非法定或非标准试验装置。如却有必要采用,应提供详尽验证资料和充足理由,并充分验证其必要性与质量可控性(即实验室间的可操作性、耐受性和易重现性)。可参照采用USP第三~七法时,不能因仪器昂贵而自行设计组装,且由于现阶段该仪器尚难以推广普及,故建议不要采用。折中的方式是可对篮法与桨法的装置进行改装,可参考文献^[15,16]针对栓剂或阴道制剂的体外溶出度研究。

1.4.4 转速的拟定

1.4.4.1 模拟人体内状态与既有观念的错误

由于 50 r/min 的搅拌速度被看作与中老年人体胃肠道蠕动强度相当, 且由于患者大多为中老年人, 故首选该转速。现今国内仍存在一种普遍看法, 认为浆法的 50 r/min $\approx$ 篮法的 100 r/min [药典注释 (中国药典 1990 年版二部) 1131 页], 其实这是错误的。文献^[17]报道搅拌强度为——①最弱级: 浆法 50 r/min $\approx$ 篮法 50 r/min (样品在篮内) $\approx$ 篮法 100 r/min (样品在篮外, 即沉于杯底)。②中级: 浆法 75 r/min $\approx$ 篮法 75 r/min (样品在篮内) $\approx$ 浆法 50 r/min (样品置沉降篮内)。③最强级: 浆法 100 r/min $\approx$ 篮法 100 r/min (样品在篮内) $\approx$ 浆法 75 r/min (样品置沉降篮内)。当样品置沉降篮内, 在试验过程中将始终处于杯底, 由此受到的外来涡旋力将大于样品随意漂浮或停滞于杯中某处, 故其级别比未置于沉降篮内高出一级。

1.4.4.2 需放宽试验参数时

不能随意采用高于 50 r/min 的转速, 因为这将极大地弱化对不同制剂或处方溶出行为的区分力。对于有必要放宽溶出度试验参数的情况, 应分别考察增大转速至 75 ~ 100 r/min 和加入表面活性剂两种方式, 以更好地建立起体内相关性并能区分不同来源制剂内在品质优劣。

目前倾向于采用“不提高转速、加入表面活性剂”方式, 因对于中老年患者, 虽胃肠道蠕动较弱, 但体内存在胆碱类物质, 可用表面活性剂表达。但当样品在杯底出现锥度堆积、呈“小山状”时, 则倾向于加大转速, 而非加入表面活性剂的方式。

添加的表面活性剂浓度应从 0.01% 起始, 通常照 1、2、5 序列增加 (即逐步试验浓度 0.01%、0.02%、0.05%、0.1%、0.2%、0.5%、1.0%、2.0%, 最高至 3.0%)。另外, 配制溶出介质、溶解表面活性剂及无机盐时, 一定要采用加热煮沸方式, 切忌采用振摇或超声。当两级别间溶出曲线差异较显著时, 则应适当增加中间浓度以进一步研究。不宜未经以上逐步增大浓度的研究, 根据漏槽条件推断出某浓度后直接采用的作法 (详见“3.5”项下内容)。

研究时应注意不同来源的表面活性剂可能会对

试验结果带来显著性差异的情况。现倾向于在研究时采用主流品牌 (分析级), 并在质量标准中注明, 以便于其后的试验易于重现。如采用多个品牌、并且未在质量标准中注明, 将导致试验结果无法预料。

综上所述, 若质量标准中采用 50 r/min 以上转速或溶出介质中添加了表面活性剂, 就应在研发资料和起草说明中予以详尽验证和阐述。

1.4.4.3 最极端试验条件

质量标准中拟定的最极端条件建议为: 浆法, 100 r/min, 溶出介质中加入 3.0% 表面活性剂。因目前上市的所有原研制剂, 在此条件下的溶出量皆能达到 85% (或 80%) 以上; 并且, 如在该条件下不能达到上述溶出量, 亦可推断出该制剂在人体内的生物利用度不甚理想, 这一点对于创新药的制剂研发也具有较强的指导意义。

溶出介质中禁止添加有机溶剂。因为这将极大地降低体内相关性, 严重背离溶出度试验的应用理念。如添加有机溶剂则是典型的“为了溶出合格而设定”的质量标准。

1.4.4.4 特例

溶出介质 (pH 值) 特例: 鉴于 3.0% 表面活性剂的加入, 对于配制和试验操作皆会带来困难, 此时若在 pH 大于 8.0 的介质中 (即溶解度显著提高的 pH) 可找到一个较为温和的试验条件, 此条件下的最终溶出量可达 85% 以上, 则推荐采用该 pH, 即便该值已背离人体正常生理值。如 USP 中“阿维 A 酸胶囊 (acitretin capsule)”的溶出度试验要求为: 采用篮法, 100 r/min, 以加 3.0% 十二烷基磺酸钠的缓冲液 (pH 9.6 ~ 10.0) 作溶出介质, 900 ml, 30 min 时要达到 85% 的限度。

转速特例: 除非是针对特定剂型或特定工艺, 否则不宜采用低于 50 r/min 的转速。如中国药典中“布洛芬缓释胶囊”的释放度转速为 30 r/min。此时则应格外注意仪器的适用性, 曾发现不同仪器间测定结果存在显著差异情况 (即低转速下显示出仪器间性能差异)。又如悬浮剂一般采用 25 ~ 50 r/min 的转速, 但对于出现锥度堆积的情况, 可通过适当增加转速予以改善。

1.4.5 溶出介质用量的选择

建议采用 900 或 1 000 ml。900 ml 与人体消化道内体液总体积较为接近, 1 000 ml 则是为便于计算。建议不要采用其他用量。

至于中国药典收载的第三法——小杯法, 是特定历史时期的产物(当时液相色谱仪不普及, 对于小规格制剂, 即便采用 5 cm 吸收池, 仍无法满足紫外吸收度应达 0.2 的最低要求, 于是在第二法的基础上衍生改良而来)。由于该法不满足当初设计溶出仪时所追求的漏槽条件, 更不符合大杯法所应具有的流程力学特征, 故截至目前其他各国药典均未采用。现今, 随着液相色谱仪在国内已完全普及, 即便再小规格, 亦可通过各种措施解决准确测定的问题, 故该法已无必要。因此, 即便既有国内质量标准拟定该法, 因原研制剂在研发和质量控制时从未采用过该法, 用该法测得的原研品多条溶出曲线也是错误的, 故建议予以更改。

1.5 投样量

曾为满足样品最低定量限的需要, 采用一杯内投入 2 片作法。现 HPLC 法已可解决准确测定的问题^[18], 故投样原则必须遵循单片样品方式。

对于多计量的颗粒剂、混悬液、干混悬剂等剂型, 可投入一次单位服用量。投入方式可采用: 样品混匀后取 5 ~ 10 ml 立即倾入已标化、带有刻度的试管中, 立即用滴管滴加样品至刻度, 迅速倾入溶出杯中, 并用溶出介质清洗试管。

1.6 测定法^[19]

无论采用何法检测, 均应坚持“研发阶段测定法与质量标准测定法应区别对待”的科学理性观念。

1.6.1 研发时测定法

研发时, 溶出测定工作量十分巨大, 具不完全统计: 速释制剂仿制药研发需测定约 500 条溶出曲线、缓控释制剂需测定约 1 000 条。如采用紫外法测定, 就会有因不断筛选处方而采用各种不同来源辅料对紫外测定干扰的担忧、吸光度需达 0.2 ~ 0.8 以满足紫外检测的要求、以及采取繁琐稀释步骤等操作的顾虑, 故建议采用 HPLC 法进行测定。关于如何高效准确、快速便捷地测定大批量溶出度样品

可参考文献^[18]。

目前市售的国产“光纤全自动测定溶出仪”, 将光纤探头插入溶出杯中可直接测得一条完整曲线(可每隔 20 s 测定), 虽是采用紫外法测定, 但由于其数据处理程序中已设定了各种校正法以确保排除各种情形的辅料干扰, 故值得肯定与推荐。

1.6.2 质量标准测定法

质量标准检测仪是一个介质、一个时间点、一个限度, 工作量很小, 故为考虑测定的方便性, 在排除辅料干扰的前提下, 可考虑采用紫外法; 但如含量测定为液相, 则建议溶出度也采用液相, 尤其是对于胶囊剂、薄膜衣片、肠溶制剂和缓控释制剂(因囊壳、薄膜衣、肠溶衣、缓控释制剂辅料较易干扰紫外测定)^[20]。

溶出度均值如超出含量 2.0% 以上, 则说明测定有干扰, 此时就会造成不合格样品误判为合格的情况, 必须予以查明和更改测定法。目前, 国内出现此种情况的品种愈发增多, 推测是采用廉价劣质的辅料所致, 值得关注和警示。

1.7 复方制剂

对于复方制剂, 应在遵循以上原则的基础上灵活选择。可根据各组分情况, 针对性地拟定不同的参数^[21]。测定法首选液相法。

1.8 如何正确看待验证结果与既有质量标准

在根据“1.2 ~ 1.7”项下内容进行溶出度试验质量标准的研究后, 如所得的验证结果与既有质量标准相符, 则可参照采纳; 如不一致, 则应制订更科学、合理的溶出度试验参数与测定法。

1.9 质量标准的渐进性与完善性

任何一个质量标准都不是一成不变、不可更改的。研究者可根据产品在不同阶段出现的特性和随着对该产品研究的不断深入, 对质量标准中溶出度试验条件予以科学、客观地更改与完善。甚至在使用溶出度试验进行产品质量控制时, 亦可根据不同情形和需要采用不同方法。例如, 申报生产时, 随着制剂工艺放大和处方优化, 更改申报临床时的溶出度试验参数; 省级药检所拟定药典或标准转正时, 可针对不同来源样品、拟定最具区分力的溶出介

质; 为保证批间样品均一性, 企业在完成既有质量标准规定检测的溶出介质后, 可建立内控标准, 增加其他更能反映批间样品波动性的溶出介质等。

1.10 溶出度试验质量标准拟定理念

由于溶出度试验是评价口服固体制剂质量的核心, 故拟定其标准至关重要。根本出发点为: 制订高标准、严要求的溶出度试验质量标准来推动制剂工艺的深入研究, 尤其是工业药剂学的研究与实践。我国药典或国家标准中部分品种出现的“加入有机溶剂”、“150 r/min 的转速”、“加入高浓度表面活性剂”等条件, 皆是与以上理念相悖的, 究其原因还是这些品种的制剂工艺低劣。这样的品种即使是合格品, 其人体内的生物利用度也值得商榷。

2 针对创新药

创新药质量标准中拟定溶出度试验的主要目的是为避免发生由于处方工艺不合理导致药品生物利用度不佳的情况。如主成分在各 pH 溶出介质中溶解度几近一致, 则体外溶出行为的追求目标一定是各条溶出曲线重合。如主成分在各 pH 溶出介质中溶解度相差较大, 则体外溶出行为的追求目标应是尽可能地“抬高”低溶解度的溶出曲线。

首先筛选出生产工艺和处方辅料中影响生物特性的若干个关键性因素(如 4 个因素), 通过经验对各参数进行组合后设计得到十数个处方, 小试制得各处方样品, 分别测定体外溶出曲线, 并由此推断出 4 个关键性因素的筛选方向。重复上述操作, 进行 30 ~ 50 个处方研究后, 应可寻找到: 能区分出这些处方体外溶出性能优劣, 即能辨别出“好、中、差”处方的某一溶出介质。然后通过动物试验(从小鼠过渡到大鼠, 再过渡到 Beagle 犬)验证这三类处方体内生物利用度的差异, 并与体外溶出曲线的差异性建立起相关性(两者可不断趋同)。规模化生产时选择最优良处方进行新药临床研究验证, 再按照以上思路制订该产品溶出度试验质量标准。

3 讨论

3.1 溶解度与体外多条溶出曲线的关系

研究表明, 随年龄增长, 人体内胃酸分泌量逐渐减少, 胃内、十二指肠和小肠的 pH 范围分别为

1.2 ~ 7.6、3.1 ~ 6.7 和 5.2 ~ 6.0^[22]。制剂的体外溶出行为与主成分在各 pH 溶出介质中的溶解度有较强相关性, 仿制品只要与原研品在各介质中皆保持一致即可。

但对于缓控释制剂, 由于在体内停留时间长、在消化道内经历各种 pH 环境, 故即使主成分在不同 pH 溶出介质中的溶解度差异较大, 也应尽可能具备体外多条释放曲线重合的特性。绝大部分的缓控释制剂原研品均具有该特性, 但我国现今已上市的缓控释制剂仿制药与原研品有相当差距。

3.2 科学理性地看待既有质量标准

3.2.1 国内既有质量标准

由于众多历史原因和制订/审核人员当时认知的局限性, 部分品种的质量标准是根据“溶出度跟着制剂走”(即为了让国内该品种的大多数生产企业产品均合格, 为了找到一个能体现产品缓控释特性的释放度条件)的错误理念而制订的。从已发表的众多溶出度研究论文和自 2008 年 SFDA 开始实施的“全国评价性抽验所进行的探索性研究结果”中已充分体现, 此处不再赘述。

3.2.2 英国 (BP)/ 欧洲药典 (EP)

无论是原药还是制剂的有关物质检测, BP 和 EP 均将各杂质、色谱条件、系统适用性等关键性参数罗列得清清楚楚、一目了然; 但收载的制剂却很少、口服固体制剂更少, 甚至有些难溶性口服固体制剂、缓控释制剂竟未制订溶出度检测项。原因是溶出度试验作为评价口服固体制剂内在品质优良与否的核心指标不便公开, 故索性不予登载。

3.2.3 日本药局方 (JP)

JP 的表现形式完全与 BP 和 EP 相同, 即便收载了溶出度试验项, 也往往标注为“略”或“详见局外规”。原因是日本药品审评部门和国立医药品食品卫生研究所(国家药检所)在意识到溶出度试验重要性后, 伴随 1998 年开始实施的“药品品质再评价工程”, 将溶出度试验质量标准单独汇编成《日本橙皮书》(亦称《局外规》)单独出版。

3.2.4 美国药典 (USP)

USP 收载的溶出度试验是各国药典中最具参考

价值的, 但亦应了解其产生过程与背景。USP 一般在该药品行政保护到期前向原研企业和各仿制企业 (FDA 已批准, 但尚未上市销售) 发出邀请函告知将收载该品种, 希望各单位提供质量标准。当各单位提供的溶出度试验参数不同时, USP 不予统一、全部登载, 因为这些标准均经 FDA 审核通过, 产品皆生物等效, 这就是有时会看到个别品种会登载数个溶出度试验条件的原因。一般情况下, TSET1 为原研品。如仅登载一个条件, 一般也是由原研企业提供的。

然而, 即便如此, 制订者也不宜直接照搬 USP 的溶出度试验条件。原研品自上市到专利保护期结束期间, 会历经大量、各人群的临床研究验证, 原研企业可能仍在不断优化和完善处方与工艺, 且样品生产规模也早已远大于最初临床申报时 (但质量标准是临床申报时制订的)。因此有些品种的质量标准已不能准确、客观地反映现今上市产品所具有的内在优良品质, 故希望制订者参照前述试验思路, 购买现阶段的上市品进行研判。如“尼莫地平片”, BP 和 USP 皆拟定溶出介质中添加 0.3% 表面活性剂, 中国药典完全相同。可经试验表明, 原研品在含 0 ~ 0.3% 表面活性剂的溶出介质中, 溶出曲线几无变化 (即完全可不添加表面活性剂); 而国内众多仿制品却迥然不同, 采用不含表面活性剂的溶出介质时, 释放量很少。这充分启示对原研品的质量评估不能照搬既有质量标准。

3.2.5 日本橙皮书

日本自 1998 年开始实施“药品品质再评价工程”以来, 在《仿制药生物等效性试验指导原则》、《规格不同的口服固体制剂生物等效性试验指导原则》、《口服固体制剂处方变更后生物等效性试验指导原则》和《固体制剂改变剂型后生物等效性试验指导原则》等一系列指导原则出台的背景基础上, 开始陆续出版《日本医藥用医薬品品質情報集》(即日本橙皮书与参比制剂目录, <http://www.jp-orangebook.gr.jp/>)。截至 2010 年底, 共进行了 670 个品种的编撰工作, 其中详细罗列了每一品种的解离常数、在 4 种 pH 溶出介质中的溶解度、在各 pH

溶出介质中的溶液稳定性、4 条标准溶出曲线、溶出度试验质量标准, 一些品种还有主成分对照品质量标准、杂质对照品质量标准等信息。2011 年 1 月, 国家药品审评中心组织翻译了这些品种, 并在其官方网站 (www.cde.org.cn) 主页右侧建立了《日本溶出曲线数据库专栏查询系统 (中文翻译版)》。

3.2.6 美国 FDA 公布的溶出曲线数据库

美国 FDA-CDER (药品审评中心) 属下仿制药办公室的生物等效部, 为提高仿制药内在品质、强化各项审评规范, 从 2004 年初开始效仿日本, 从多种溶出介质中遴选出最能反映药品内在品质的一个溶出介质, 并汇编成集, 登载于该部官方网站: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/dissolution/index.cfm>, 每季度更新一次。截至 2011 年 1 季度, 已进行了约 900 个品种的披露。同时, 该部欢迎来电来函, 对收载的参数提出异议和修改意见。关于该数据库的说明与答疑内容可在其官网查询 (<http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/DevelopmentResources/ucm073197.htm>)。

3.2.7 进口质量标准

由于溶出度试验的重要性, 不排除会有一些企业故意放宽溶出度试验参数, 从而确保进口的各批产品均符合规定。这就对审评人员和试验复核人员提出了更高要求, 故在审核资料时应着重关注溶出度试验法的建立验证过程。

3.3 质量标准中可不拟定溶出度试验的品种和仿制药研发时可申请豁免生物等效性试验的品种

口服固体制剂质量标准中并非一定要拟定溶出度检查项, 当主成分属于宽治疗指数药物和生物药剂学分类系统 (BCS) 中的第 I 类药物 (即高溶解性、高渗透性), 且采用桨法、50 r/min 条件下, 制剂在至少 4 种溶出介质中 30 min 时均达 85% 以上溶出量, 同时辅料量与主药量相比未超过 30%, 辅料中也未加入表面活性剂、甘露醇和山梨醇^[23] (因为这些辅料可造成溶出度试验对生物等效预测的误判) 时, 质量标准中就可不拟定溶出度检查, 仅采用崩解时限予以控制^[24]。因为此类制剂在胃内 (任何 pH) 的崩解、吸收已不受胃排空时间的影

响。如拉米夫定片(规格 0.1 g)质量标准即如此^[25]。

当原研品属于此类制剂时,仿制药研发亦应具有以上特性,且对于此类药物,在某种情况下可申请豁免生物等效性试验(不过应进行更多条溶出曲线测定比较)^[19]。世界卫生组织于 2010 年 11 月公布了 31 个此类药物(对乙酰氨基酚、乙酰唑胺、阿昔洛韦、盐酸阿米替林、阿替洛尔、磷酸氯喹、硫酸氯喹、盐酸氯喹、西咪替丁、盐酸环丙沙星、双氯芬酸钾、双氯芬酸钠、盐酸强力霉素、二盐酸乙胺丁醇、呋塞米、布洛芬、异烟肼、拉米夫定、左氧氟沙星、盐酸甲氟喹、甲硝唑、盐酸甲氧氯普胺、强的松龙、强的松、盐酸普萘洛尔、吡嗪酰胺、硫酸奎纳定、盐酸雷尼替丁、利福平、盐酸维拉帕米、甲硝唑),并对符合以上情形的药物予以详解^[26]。

药物渗透性可通过某些网站查询,如美国口服药物传递研究公司(Therapeutic Systems Research Laboratories Inc, TSRL 公司)官网提供该项服务,查询网址为: <http://www.tsrlinc.com/resources/services/>。

3.4 溶出仪的校正与校正片使用

现今,各仪器厂商皆已具备对仪器进行机械校正的能力。在此基础上,几乎皆可通过校正片(美国/中国药典委员会出品)测试。如无法通过,则是溶出杯问题。原因是在手工烧制杯子底部时,无法均一性地制得内部完整半球形(烧制厚度不一所致)。此时,更换溶出杯再行测试便可通过。故建议使用时,安装位置、桨杆、溶出杯三者皆应统一固定^[27]。

3.5 对“漏槽条件”的再认知

漏槽条件的定义为:溶出介质体积应为溶解主成分(为制剂最大规格量)所需体积的 3 倍以上,以保证药物溶出不受其溶解性的显著影响。该理念是美国学者在设计溶出仪设备、斟酌溶出杯体积时,根据当时已上市的大部分药物折中的设计体积。现今,由于溶出杯体积已固定(900 ~ 1 000 ml)。因此若以此为出发点,根据某药物在某溶出介质中的溶解度来推算采用何种溶出介质或添加多少浓度的表面活性剂,将极大地忽视药物制剂作用,即是对

“制剂的作用是改善药物水难溶性程度”这一概念的摒弃。故该理念在现今溶出度试验应用中已无用武之地。归根结底,还是要取原研制剂,采用多条溶出曲线对其予以分析和辨明。

3.6 需拟定溶出度检查的剂型

除通常的口服片剂与胶囊剂外,难溶性药物的颗粒剂或散剂亦需拟定溶出度检查项,因为此剂型同样存在主成分在体内释放、吸收的过程^[28]。对于咀嚼片,服用时虽要求咀嚼后吞下,但考虑到可能有部分患者误当作普通片,故为保证该情况下药物仍能在体内快速崩散、溶出,发挥疗效,USP 中几乎所有咀嚼片皆拟定了溶出度检查项^[29],而我国目前尚未制订,值得借鉴。

3.7 对“质量标准中溶出度试验所发挥作用”的再认识

质量标准中的溶出度试验,由于仅是一个介质、一个时间点、一个限度的拟定。故即便已经过以上严谨、周密、科学、全面的验证,在全面评价药物内在品质上仍会捉襟见肘、以偏概全,尤在考证不同来源同一制剂品质的差异性方面,更显不足。此时,推荐进行溶出曲线、乃至多条溶出曲线的测定比对工作。现今,国际卫生组织针对不同来源的同一制剂的质量监测与评价已全面引入此法^[30]。日本对上市仿制药的质量评价也将溶出度试验单列(其他项目仍是由地方药检所负责),由国家药检所药品部主持指导“如何采用多条溶出曲线评价口服固体制剂内在品质”工作,并与药品品质再评价工程的实施相辅相成^[31]。

我国药监部门每年均要进行大量的市场抽查监测检验,仅按质量标准检验往往不能更深层次地反映问题,建议引入该套评价体系。自 2008 年,SFDA 开展“国家药品评价性抽验工作”以来,已将该理念与作法贯彻并实施,取得显著效果。

3.8 期待与展望

制药行业作为高科技行业的核心体现就是制剂,具体至固体制剂的工业药剂学,而这又是与体外溶出度试验密不可分、相辅相成的。只有把握这一要点,才能切实提高固体制剂内在品质、提升药

物的有效性与安全性。

参考文献:

- [1] 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.
- [2] 谢沐风. 简介日本 " 药品品质再评价 " 工程 (溶出度研究系列一) [J]. 中国药品标准, 2005, 6 (6): 42-46.
- [3] 谢沐风. 改进溶出度评价方法, 提高固体药物制剂水平——论如何提高我国口服固体制剂的内在品质 (溶出度研究系列二) [J]. 中国药品标准, 2006, 7 (1): 48-51.
- [4] 谢沐风. 溶出曲线相似性的评价方法 [J]. 中国医药工业杂志, 2009, 40 (4): 308-311.
- [5] 谢沐风, 张启明, 陈洁, 等. 国外药政部门采用溶出曲线评价口服固体制剂内在品质的情况简介 [J]. 中国药事, 2008, 22 (3): 257-261.
- [6] 谢沐风. 提高质量标准, 促进品质提升, 带动行业发展——议如何促进国产药品的质量 [J]. 中国医药工业杂志, 2007, 38 (11): A152-A154.
- [7] 王亚敏. 浅谈溶出度检查方法的建立 [EB/OL]. [2007-11-30]. <http://www.cde.org.cn/dzkw.do?method=largePage&id=2377>
- [8] 李广领, 张育平, 邓沛栖, 等. 水杨酸 pK_a 的紫外 - 可见分光光度法测定 [J]. 河南科技学院学报 (自然科学版) 2005, 33 (1): 75-77.
- [9] 樊志顺, 李勤朗. 用 pH 分配原理 pK_a 值对临床用药问题的讨论分析 [J]. 实用医技杂志, 1996, 3 (2): 6-8.
- [10] 晁若冰, 伍朝箕, 贺晓英. 弱酸弱碱性药物 pK_a 值的分光光度测定法 [J]. 华西药理学杂志, 1990, 5 (2): 104-106.
- [11] 张启明, 谢沐风, 宁保明, 等. 采用多条溶出曲线评价口服固体制剂的内在质量 [J]. 中国医药工业杂志, 2009, 40 (12): 946-950.
- [12] 用于艾滋病、疟疾和结核治疗的多来源 (仿制) 制剂 (FPPs) 预认证文件提交指导原则 (补充 1) [EB/OL]. <http://apps.who.int/prequal/Chinese/generics/Supplement1.pdf>
- [13] 郑国钢. 化学药品普通口服固体制剂溶出度方法验证易忽视的几个问题 [EB/OL]. [2007-11-06]. <http://www.cde.org.cn/dzkw.do?method=largePage&id=2272>
- [14] 唐素芳. 化学药品溶出度方法研究 [EB/OL]. [2004-04-20]. <http://www.cde.org.cn/dzkw.do?method=largePage&id=1393>
- [15] 刘树春, 刘言, 范积芬. 栓剂溶出度检查方法的研究 [J]. 天津药学, 2003, 15 (2): 13-16.
- [16] 丽红, 陈启蒙. 卡铂栓剂溶出度实验方法研究 [J]. 天津药学, 2003, 15 (5): 4-6.
- [17] Morihara M, Aoyagi N, Kaniwa N, et al. Hydrodynamic flows around tablets in different pharmacopeial dissolution tests [J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2002, 28 (6): 655-662.
- [18] 谢沐风. 高效、准确、快捷地测定大批量溶出度样品 [J]. 中国医药工业杂志, 2010, 41 (7): 548-549.
- [19] Aoyagi N. Fluctuation factors and competence guarantee of dissolution test [J]. *J Jpn Soc Hosp Pharm*, 1999, 35 (12): 1589-1592.
- [20] 谢沐风, 操洪欣. 溶出度测定中应注意的若干问题 [J]. 中国医药工业杂志, 2006, 37 (12): 859-862.
- [21] 固定剂量复方制剂注册指导原则 [EB/OL]. http://apps.who.int/prequal/Chinese/FDCs/CHINESE_info_for_applicants_guidelines_fdc.htm
- [22] 沃特贝恩德. 药物生物利用度 [M]. 1 版, 何仲贵, 译. 北京: 化学工业出版社, 2007.
- [23] 金少鸿, 宁保明. 世界卫生组织药品标准专家委员会第 40 次技术报告 / 世界卫生组织技术报告丛书 [M]. 1 版, 北京: 中国医药科技出版社, 2009: 附录 7.
- [24] 新医薬品の規格及び試験方法の設定 [EB/OL]. <http://www.pmda.go.jp/ich/quality.htm>
- [25] 国家食品药品监督管理局标准. WS-802 (X-588) -2002, 拉米夫定片 (葛兰素史克制药 - 苏州有限公司) [S].
- [26] 可豁免生物等效性试验药物清单 [EB/OL]. http://www.fda.org/bcs_monographs
- [27] 汉森, 格雷. 溶出度试验技术 (第 3 版) [M]. 1 版, 宁保明, 张启明, 译. 北京: 中国医药科技出版社, 2007: 24-45.
- [28] 谢沐风. 关于拟定水难溶性药物颗粒剂 (口服干混悬剂) 溶出度检查的建议 [J]. 中国药品标准, 2006, 7 (6): 13-15.
- [29] 国家食品药品监督管理局药品审评中心. 药品技术评价文集 (第二辑) [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2008: 64 项.
- [30] 药品的监测 [EB/OL]. <http://apps.who.int/prequal/Chinese/Press%20and%20media/OngoingMonitoring.pdf>
- [31] 丁丽霞党委副书记等三人随国家食品药品监督管理局稽查局团组赴日交流 [EB/OL]. [2009-10-30]. <http://www.nicpbp.org.cn/CL0011/1981.htm>