

口服缓释制剂体内相关性评价方法研究进展

王 维¹, 王 博², 连潇嫣², 李洪起², 任晓文^{2*}

1. 天津中医药大学, 天津 300193

2. 天津药物研究院 释药技术与药代动力学国家重点实验室, 天津 300193

摘 要: 对近年国内外文献中有关口服缓释制剂体外溶出度测定的试验方法和条件、体内评价的相关方法、体内相关性研究进行了综述。根据药物的不同性质选择尽可能接近体内环境的试验方法, 建立较好的体内相关性, 对口服缓释制剂的研究具有重要意义。

关键词: 口服缓释制剂; 溶出度; 体内评价; 体内相关性

中图分类号: R944.9 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2011)05-0380-04

In vivo-in vitro correlation of sustained-release oral dosage forms

WANG Wei¹, WANG Bo², LIAN Xiao-yan², LI Hong-qi², REN Xiao-wen²

1. Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China

2. State Key Laboratory of Drug Delivery Technology and Pharmacokinetics, Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300193, China

Abstract: To summarize all current literatures about the methods and test factors of dissolution and the evaluation of *in vivo-in vitro* correlation of sustained release oral dosage forms. According to the different nature of drugs, selecting the method could create a better *in vivo* condition and establish a better *in vivo-in vitro* correlation, which is important for the research on sustained release.

Key words: sustained-release oral dosage forms; dissolution; *in vitro* evaluation; *in vitro-in vivo* correlation

口服缓释制剂能够降低血浆药物浓度波动, 减少给药次数, 提高药物疗效, 降低不良反应, 而且使用方便, 因而越来越引起人们的兴趣。近年来对缓释制剂药物的研究趋于成熟, 尤其是在体内相关性方面取得较大的进步。

体内相关性 (*in vitro-in vivo* correlation, IVIVC) 是建立数学模型用以描述药物体外释放特性 (药物溶出的速度或程度) 与体内药动学过程 (血药浓度或药物吸收量) 的关系^[1-2]。

缓释制剂要求进行体内相关性的实验, 其主要目的在于通过药物体外释放特征预测药物在体内的作用特征, 从而指导和优化处方设计, 合理调整 and 选择制剂和工艺。

1 体外评价

体外评价主要为药物释放度测定, 是指在模拟人体消化道的条件下, 对制剂中药物释放的程度和速度进行测定。通常在不同温度、转速、介质等条

件下进行拟合。通常采用经典的溶出度测定法, 还有其他的方法如流通池法、往复运动筒等方法。

1.1 溶出方法的选择

《中国药典》2010年版规定了3种测定溶出度的方法, 包括转篮法、桨法和小杯法^[3], 溶出度测定最常用桨法和转篮法。在缓释制剂溶出度的测定中, 选择哪种装置, 关键是看哪种方法能更好地建立体内相关性, 从而真正发挥用溶出度测定的结果预测体内效果的作用。

流通池法 (flow through cell), 相对于传统的溶出方法更接近于体内环境, 并且更适合难溶性制剂的测定。其显著特点有, 在测试中可以随时改变溶出介质的 pH 值条件, 接近人体生理条件; 溶剂体积可根据实验条件改变而改变; 克服传统溶出方法中样品因缺乏下沉条件而引起的偏差^[4]。

往复运动筒 (reciprocating cylinder) 于1991年被载入美国药典, 其装置原理为外管被浸入到水浴

收稿日期: 2011-07-13

基金项目: 国家重点基础研究发展计划项目 (2010CB735602)

作者简介: 王维 (1988-), 男, 天津市人, 在读2010级硕士研究生, 研究方向为药物新剂型及药物分析。E-mail: mojiewei@yeah.net

*通讯作者 任晓文 (1966-), 女, 研究员, 主要从事药物新剂型及药物分析研究。Tel: (022)23006953

中以维持在运动中 250 mL 溶出介质的温度在 37℃, 仪器操作涉及到内管的上下搅动速度。在上升过程, 内管底部的筛网向上运动接触到测试物, 在下降过程, 样品脱离筛网并在内管中自由漂浮。该装置允许在流动介质中测定样品^[5]。

1.2 溶出条件

溶出介质首选水, 其次可选用模拟胃肠溶液的介质, 对于难溶性药物的介质可加入表面活性剂, 并且介质体积符合漏槽条件; 理想的溶出介质 pH 值应与消化道内生理条件相近, 即 pH 值为 1~7.8; 溶出试验温度一般控制在 (37±0.5)℃ 以模拟体温; 搅拌速度对药物的溶出有影响, 各国药典收载的溶出转速多为 50~100 r/min; 一般取样次数为 3~5 次, 选择能较好体现溶出特性的时间点且每次取样后应及时补充同量的空白介质, 以减少溶剂损失^[6]。

1.3 溶出模型拟合

由于影响药物溶出的因素较多, 并且不同的制剂难以使用同一模型, 故利用一定的模型对释药过程进行拟合是释药机制研究的常用方法。黄平等^[7]使用零级、一级、Weibull、Higuchi、Ritger-Peppas 和 Hixson-Crowell 模型对体外释放数据进行拟合。结果显示 Weibull 模型拟合效果较好。在结果比较中, 其拟合方程的 r 值最大 (0.973), AIC 值最小 (60.67), 最大相对偏差最小 (27.5%)。

2 体内评价

通过对缓释制剂的体内试验可以考察评价其缓释释放性能的优劣, 判断其临床应用的安全有效性, 考察处方设计的合理性, 比较与普通制剂的优势, 并对体内动力学参数与体外相关参数进行相关性考察, 因此药物的体内评价具有重要意义, 常用的评价指标为生物利用度与生物等效性^[8]。

2.1 生物利用度评价

生物利用度是指药物经吸收进入人体循环的速度与程度, 描述了口服药物由胃肠道吸收并经过肝脏最终到达体循环血液中的药量与口服剂量的比值。

谭群友等^[9]研究溴吡斯的明缓释片与普通片在新西兰兔体内的药动学与生物利用度, 测得血药浓度经软件拟合比较, 最终确定其药动学行为符合二室模型。结果普通片剂的 $AUC_{0-\infty}$ 、 t_{max} 、 C_{max} 分别为 (201.956±4.623) mg/(h·L)、2 h、(17.944±0.991) mg/L; 缓释片的 $AUC_{0-\infty}$ 、 t_{max} 、 C_{max} 分别为 (200.557±3.357) mg/(h·L)、4 h、(15.442±0.215) mg/L。与普通片相比, 缓释片的相对生物利用度为

102.89%, 表明溴吡斯的明在兔体内峰浓度显著下降, 半衰期延长, 受试制剂在体内缓慢平稳释药, 具有明显缓释特征。

2.2 生物等效性评价

生物等效性 (bioequivalence, BE) 是指药学等效制剂或可替换药物, 在相同试验条件下, 服用相同剂量, 其活性成分吸收程度和速度的差异无统计学意义。

宋祥珍等^[10]对 20 名健康志愿者进行单剂量和多剂量口服头孢克洛缓释胶囊受试制剂与参比制剂的药动学与生物等效性研究, 以 BAPP 软件求算药动学参数, 以方差分析法和双单侧 t 检验对主要药动学参数 C_{max} 、 $AUC_{0-\infty}$ 进行判定, 结果显示受试制剂与参比制剂为生物等效制剂。

3 体内外相关性

根据《中国药典》2010 年版二部中“缓控释制剂指导原则”叙述, 只有当体内外具有相关性时, 才能通过体外释放曲线预测体内作用特征的情况。

体内外相关性可以归纳为 3 种 (三级水平): 体外释放与体内吸收两条曲线上对应的各个时间点应分别相关 (点对点相关), 表明两条曲线可以重合; 应用统计矩原理建立体外释放的平均时间与体内平均滞留时间之间的相关性; 某个释放点 (如 $t_{50\%}$ 、 $t_{90\%}$ 等) 与某个药动学参数 (如 AUC、 C_{max} 或 t_{max}) 之间单点相关。

3.1 评价方法^[11]

从可调控的观点, 体内外相关性评价计算以体内和体外的相关数据为依据。对于体内外相关性可接受的体外数据即溶出速率是 12 个测定的平均数, 并且变异系数在各自的取样点低于 10%。同样, 可提供较准确体内外相关性评价的平均血浆浓度数据来自同种的考察组, 样本数不少于 6。然而研究组别的规格应依赖于生物学数据的变化。

3.1.1 模型依赖法 模型依赖方法是根据药动学模型来进行计算的。对于在体内吸收符合单室模型的药物, 是按照 Wanger-Nelson 公式计算各时间点的药物吸收率, 而对于双室模型药物, 则使用 Loo-Rigelman 公式进行计算。在实际应用时, 选择几个时间段将不同时间的体内参数 (如吸收分数) 与对应时间的体外释放参数 (如累积释放率) 进行拟合, 建立相关性。使用模型依赖法得到的体内外相关性水平比较高, 而且能够确定体外释放与体内吸收之间的直接关系^[12]。

赵红等^[13]对丹皮酚缓释微球进行了药动学和生物利用度研究,体外溶出试验采用转篮法,按 Wanger-Nelson 公式求得体内吸收分数,以 0.5~8 h 做线性拟合,回归方程为 $Y=88.36X-6.0236$, $r=0.9775$,表明丹皮酚缓释微球具有较好的体内外相关性。

3.1.2 统计矩分析法 统计矩分析法的特点为不受模型的限制,把药时曲线看作某种概率统计曲线,无需假设药物在系统中的转运动力学,从而运用了所有的体内外数据进行计算,体内参数可采用药物平均吸收时间 (MAT)、平均体内滞留时间 (MRT) 或平均体内释药时间 (MDT),体外参数采用体外平均释放时间 (MDT *in vitro*),通过比较体内外参数,建立起较高水平的相关性。

刘纯等^[14]以统计矩方法计算双氯芬酸钠 (DS)、双氯芬酸钠-壳聚糖微球 (DS-CS-MS) 与双氯芬酸钠丝素蛋白/壳聚糖缓释微球 (DS-SF/CS-MS) 的 MRT 分别为 (4.11 ± 0.03) 、 (6.92 ± 0.39) 、 (24.35 ± 0.27) h。DS-SF/CS-MS 的 MRT 与 $t_{1/2}$ 明显延长,其相对生物利用度为溶液剂的 140.0%。结果表明,DS-SF/CS-MS 体内外数据采用统计矩方法建立起较高水平的相关性。

3.1.3 体外溶出度与体内生物利用度参数回归法 本方法在一室模型时最为常用,用体内各个时间的吸收分数 f 与体外累积溶出率进行比较,以 t 时间内吸收分数为因变量,以相对应时间的体外累计溶出率为自变量,以最小二乘法线性回归得体内相关性方程,来判断其相关性是否显著。

杨阳等^[15]应用此法对盐酸噻吩诺啡缓释微球的体外释药率与体内吸收分数采用最小二乘法进行回归计算,结果证实所采用的释药方法具有较好的体内外相关性。

3.1.4 人工神经网络 人工神经网络 (artificial neural network, ANN) 是模拟人脑生物神经网络,由许多简单处理单元按一定方式相互连接而成的动态信息处理数学模型。目前实际应用的 ANN,多是采用基于误差反向传播算法的 BP 网络,其对非线性模式具有较好的识别能力。以体外释药度相关数据为输入因素,血药浓度数据为输出因素,经过 ANN 的训练,确定网络参数,根据血药浓度的实际测定值与 ANN 所得预测值的比较,得出体内外相关性结果^[16]。

Parojcic 等^[17]使用 ANN 对乙酰氨基酚骨架片进

行体内外相关性研究,发现 ANN 对非线性模式具有较好的处理能力,其预测结果与体内真实测定值较为相近。

4 结语

目前,针对 IVIVC 模型预测能力评价方法的方法学研究是一个热门课题。理论上,任何一种口服缓控释制剂都有可能建立 IVIVC,但综合技术难度、研发时间、经费等因素考虑,目前没有一种体外方法能够完全模拟动态复杂的体内过程。为了有效控制和减少研发口服缓控释制剂的风险,建议在药物临床研究阶段选择 2 种或 3 种不同释药速度的处方同时进行体内试验,比较其体内血药浓度-时间曲线,有利于选出具有适宜体内释放速度的处方,这同时也为开展 IVIVC 研究提供了便利条件。

在我国目前的法规体系下,开展 IVIVC 研究有助于降低研发口服缓控释制剂的风险,但是在决定创建 IVIVC 之前首先要认识到,每一个 IVIVC 都是个案化的,全面系统的获知药物分子的理化性质、生物药剂学性质和制剂的处方设计及其与胃肠道的交互作用,对于评估创建 IVIVC 的可行性、分析体内数据用于指导创建工作、设计具有预测性的体外释药度试验、解释预期和未预期的实验结果都具有非常重要的作用。目前以数学模型为基础的体内外相关性评价方法较多,对于寻找适合绝大部分药物的试验方法、试验条件等方面的缓控释制剂体内外相关性研究有待于进一步深入。

参考文献

- [1] 陈健,朱盛山,蔡延渠,等.口服缓控释制剂数学模型研究概述[J].中草药,2011,42(8):1625-1632.
- [2] 高杨,黄钦,马玉楠.化学药物口服缓控释制剂体内外相关性研究[J].中国新药杂志,2010,19(10):827-831.
- [3] 中国药典[S].二部.2010.
- [4] 孙悦.流通池法控制制剂释放的应用前景及体内外相关性的探讨[J].天津药学,2010,22(5):53-57.
- [5] Chevalier E, Viana M, Artaud A, et al. Comparison of three dissolution apparatuses for testing calcium phosphate pellets used as ibuprofen delivery systems [J]. AAPS PharmSciTech, 2009, 10(2): 597-605.
- [6] 许真玉,马玉楠.化学药物口服缓释制剂释药度研究[J].中药新药杂志,2010,19(8):654-656.
- [7] 黄平,何春柏,赵子明,等.山楂叶总黄酮缓释片的制备及 Beagle 犬体内外相关性研究[J].中国医药工业杂志,2009,40(8):588-591.
- [8] 张玉琥.缓释制剂体内研究有关问题的思考[J].中国

- 新药杂志, 2010, 19(15): 1305-1308.
- [9] 谭群友, 熊华蓉, 王 睿, 等. 溴吡斯的明缓释片的药代动力学和相对生物利用度研究 [J]. 第三军医大学学报, 2011, 33(5): 511-514.
- [10] 宋祥珍, 李 芹, 曹 斌, 等. 头孢克洛缓释胶囊的药动学及生物等效性研究 [J]. 中国药房, 2009, 20(35): 2744-2747.
- [11] Rettig H, Mysicka J. IVIVC: Methods and applications in modified release product development [J]. *Dissolution Technol*, 2008, 15(1): 6-8.
- [12] 陈丽华, 徐德生, 冯 怡. 中药口服缓控释剂体内相关性研究进展 [J]. 中国中药杂志, 2008, 33(3): 333-338.
- [13] 赵 红, 魏 巍, 张茂润, 等. 丹皮酚缓释微球的制备及体内相关性研究 [J]. 安徽理工大学学报: 自然科学版, 2010, 30(2): 42-46.
- [14] 刘 纯, 金梦瑶, 张学农. 双氯芬酸钠丝素蛋白-壳聚糖缓释微球的制备及体内评价 [J]. 中国药学杂志, 2009, 44(21): 1642-1647.
- [15] 杨 阳, 高永良. 盐酸噻吩诺啡缓释微球的体外释放度及其体内相关性研究 [J]. 药学实践杂志, 2010, 28(5): 369-371.
- [16] 刘朝晖, 李明亚, 黄榕波. 人工神经网络在药动学中的应用 [J]. 中国医院药学杂志, 2008, 28(18): 1600-1602.
- [17] Parojcic J, Ibric S, Djuric Z, *et al*. An investigation into the usefulness of generalized regression neural network analysis in the development of level A *in vitro-in vivo* correlation [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2007, 30(3/4): 264-272.

《药物流行病学杂志》征稿启事

《药物流行病学杂志》为科技部中国科技论文统计源期刊、中国科技核心期刊, 湖北优秀期刊, 中国药学会主办, 1992 年创刊, 是此新兴边缘学科在我国乃至亚洲第一本公开发行的专业期刊, 为国内各大数据库和《国际药学文摘》等收录, 2009 年被遴选进入 WHO 西太平洋地区医学索引。设有述评、论著、临床用药与药效评价、药物警戒与安全用药、药物利用与药物经济学、讲座·药物警戒、综述·论坛和病例报道·病案分析等栏目; 大 16 开本, 56 页, 每月 15 日出版, 每期定价 9 元, 全年 108 元。国内统一刊号: CN42-1333/R, 邮发代号 38-187。漏订者可向编辑部补订。编辑部地址: 湖北省武汉市兰陵路 2 号, 邮编: 430014; 电话: 027-82778580, 82835077。在线投稿及查询网址: <http://tg.cnjpe.org>; 杂志网址: <http://www.cnjpe.org>; 投稿备份电邮: cnjpetg@163.com。

该刊早在 2003 年就开设杂志独立网站, 改造工作流程, 自行设计开发了远程稿件处理系统, 大大加快了稿件审理流转速度, 方便了与作者的信息交互, 打破专家地域局限, 增加了一批国际编委, 权威的审稿专家网络和便捷的信息传递系统, 保证了杂志对重要基金项目论文等优质稿件的快速审理和优先及时发表; 同行评价水平高, 审结周期短, 编辑部承诺: 在作者密切配合下, 90 天内可获知稿件处理结果; 省、部级基金或重要成果的首发论文 60 天左右刊登; 国家级基金首发论文 30 天左右刊登。