

贴剂溶出度的研究进展

阙慧卿¹, 陈梦玲², 钱丽萍¹, 林 绥^{1*}, 彭华毅¹, 郭舜民¹

1. 福建省医学科学研究院, 福建 福州 350001

2. 福建中医药大学, 福建 福州 350108

摘 要: 贴剂的溶出度测定可用于指导贴剂的研究, 提高贴剂的研制水平。贴剂的溶出度与其他固体制剂溶出度测定没有多大差别, 一般的溶出度测定方法均可用于贴剂的溶出度测定。通过比较固体制剂溶出度的研究方法, 阐述贴剂溶出度测定的方法、溶出溶剂的选择、溶出度的检测方法、溶出数据的处理等, 介绍新型制剂透皮贴剂的溶出度研究情况, 为贴剂的进一步研究提供参考。

关键词: 贴剂; 溶出度; 透皮贴剂

中图分类号: R944.2 R927.11 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2011)05-0388-04

Research advance on dissolution rate of emplastrum

QUE Hui-qing¹, CHEN Meng-ling², QIAN Li-ping¹, LIN Sui¹, PENG Hua-yi¹, GUO Shun-min¹

1. Fujian Academy of Medical Sciences, Fuzhou 350001, China

2. Fujian University of Traditional Chinese Medicine, Fuzhou 350108, China

Abstract: The determination of dissolution rate could be used to guide emplastrum research and elevates the research levels. There is little difference of dissolution rate between emplastrum and other solid preparations, so the ordinary method for dissolution rate determination could be used for emplastrum. Research methods for dissolution rate of solid preparation and emplastrum are compared and determination method, solvent selection, test methods, and data processing of dissolution rate are explained. The dissolution rate of new type transdermal emplastrum is introduced so as to provide the reference for the further research on transdermal emplastrum.

Key word: emplastrum; dissolution rate, transdermal emplastrum

《中国药典》规定溶出度(dissolution rate)也称溶出速率, 是指在规定的溶剂和条件下, 活性药物成分从片剂、胶囊剂或颗粒剂中溶出的速率和程度, 是模拟制剂崩解、溶出的一种体外建议试验法, 用于评价药品的药效。溶出度试验现已成为药品质量的重要控制项目之一, 成为评价制剂处方和生产工艺的一种有效手段, 以及评定药物制剂生物利用度和制剂均匀度的一种方法, 凡检查溶出度的制剂, 可以不再进行崩解时限的检查。

贴剂就是经皮剂, 《中国药典》规定系指药材提取物或化学药物与适宜的高分子材料制成的一种薄膜状贴膏剂。经皮给药系统(transdermal delivery system, TDS)或透皮给药系统(transdermal therapeutic system, TTS), 是指药物以一定速率通过皮肤经毛细血管吸收进入体循环产生药效的一类制剂。它能

避免肠胃环境对药效的干扰和肝脏“首过效应”, 维持稳定、持久的血药浓度, 提供可预定的和较长的作用时间, 降低药物毒性和不良反应, 提高疗效, 减少给药次数, 给药方便, 提高患者的顺应性。

近年随着新剂型透皮贴剂的开发与发展, 其溶出度检测方法和品种逐年增加, 方法也不断改进。本文就贴剂溶出度测定的基本方法、溶出溶剂的选择、溶出度的检测方法、溶出数据的处理和溶出度的应用等方面的研究进行阐述。

1 测定方法

《中国药典》2010年版二部根据仪器装置的类型, 将溶出度测定方法分为篮法、桨法及小杯法3类。第一类是篮法, 转篮分篮体与篮轴两部分, 均为不锈钢或其他惰性材料制成, 溶出杯由硬质玻璃或其他惰性材料制成。篮法主要用于片剂、胶囊剂

收稿日期: 2011-07-15

基金项目: 福建省科技重大专项(2009YZ0001-1-3); 福建省医学创新项目(2009-CX-16)

*通讯作者 林 绥 Tel: 13605948318 E-mail: linsui_syy@sina.com.cn

和颗粒剂等固体制剂的溶出度试验,主要缺点是篮网易堵塞,篮网上易黏附气泡。周琳^[1]用篮法对3个厂家的替硝唑片的溶出度进行考察,比较其溶出参数。金燕等^[2]也采用篮法考察盐酸雷尼替丁体外溶出度,建议盐酸雷尼替丁生产厂家要严格按照《中国药典》规定对产品进行溶出度检查,并与国内外同类产品进行溶出度比较。宋学立等^[3]考察国产血竭胶囊的溶出度也采用篮法,并发现3批血竭胶囊体外溶出均有明显的时滞现象,其标准中应增加溶出度测定。第二类是桨法,桨法的装置与篮法相似,只是将转篮换成搅拌桨,桨法适用于贴剂、片剂、胶囊剂等溶出度测定,桨法的明显缺点是样品可能上浮,非崩解型药物和悬浮的制剂不可选用此类方法。因此,考察贴剂的溶出度时常使用网碟,将贴剂固定于溶出杯底部,而片剂或胶囊剂常使用沉降篮或其他沉降装置,防止制剂漂浮在溶出介质表面。第三类是小杯法,小杯法实际为缩小容积的桨法,常用体积为100~250 mL,应用于溶出介质 ≥ 500 mL时,浓度过低,较灵敏的方法仍难以进行定量测定的药物^[4]。许鸣镝等^[5]通过比较中、美、英最新版药典溶出度、释放度检查方法,发现《中国药典》2010年版对溶出度和释放度检查分开描述,对释放度的测定分为缓释制剂、肠溶制剂和透皮贴剂3种。各种测定方法均有其优缺点,选择哪种方法必须根据药品的性质决定。

透皮贴剂根据其主药或辅料为一定胶性物质的特点,《美国药典》增加了桨碟法、筒法和往复碟法3种装置,《英国药典》增加了桨碟法、转筒法(与《美国药典》相似)和池法3种装置^[5]。在我国一般采用药典规定的溶出度测定法第二法即桨碟法装置进行体外释放度测定。无论采用何种方法进行溶出度测定,溶出介质都必须经过严格的脱气处理。刘继勇等^[6]将痹痛宁贴剂固定于两层碟片的中央,释放面向上,再将网碟置于烧杯下部,并使贴剂与桨底旋转面平行进行痹痛宁贴剂体外释放度测定。陈华等^[7]也采用上述桨碟法装置进行骨架型芬太尼透皮贴剂释放度测定,结果还发现《中国药典》2010年版释放度测定法第3法的仪器装置完全可以替代《美国药典》27版第7法仪器装置,证明其方法可行,结果可靠,适用于国内药检实验室使用。张梅等^[8]发现用桨法和扩散池法测得丁螺环酮贴剂的体外释放规律基本相同,释药模式符合 Higuchi 方程。

2 溶出介质

溶出度是一种能直接作为制剂质量控制的常规检查方法,溶出是药物在溶剂里溶解的过程,这种溶解过程的长短首先取决于选择何种溶剂。通常情况下,将溶出介质大致分为五类,一为水,水的pH值在实验过程中易发生改变,无法控制,适合非pH依赖的药物释药;二为人工胃液(0.01~0.1 mol/L 盐酸溶液),必要时可以加入适量的胃蛋白酶;三为人工肠液,必要时可以加入胰蛋白酶;四为其他缓冲液,pH值一般不超过7.6;五为其他低浓度表面活性剂醇溶液,种类和浓度需通过多个试验来验证,体积分数一般小于5%。各种有机溶剂如氯仿、醚、醇、酸、酯等也可作为溶出介质,但有机溶剂的应用将导致与体内的溶出环境不同,使体外溶出度难以反映其体内的吸收情况,因此应尽量避免。FDA溶出度指导原则,对于难溶性药物不提倡使用有机溶剂,推荐十二烷基磺酸钠(SDS),但必须证明表面活性剂的选择和用量的合理性,即应考察表面活性剂对药物的增溶量,以确定最少且最佳的使用浓度^[4]。同种药品在不同溶出介质中的溶出度有时也有很大的差异,选用何种溶剂,应考察其是否与药品体内生物利用度有很好的相关性,而不应按其溶剂中溶出量的多少来选择。在溶出试验中,溶出介质因溶气率不同,会引起其pH值不同,对样品的崩解、扩散、溶解产生影响,使测定的结果重现性不好,溶出结果失真。《中国药典》2010年版建议将溶出介质煮沸或超声脱气、抽滤或溶出介质先预热至41℃,在真空条件下不断搅拌5 min以上等方法对溶出溶剂进行预处理。

透皮贴剂对溶出介质除少数用人工汗液外,没有特别的要求,与其他剂型一样,选择哪种溶出介质主要与贴剂所含的药物有关。根据pH值大致分为中性介质、酸性介质和缓冲盐3类。中性溶出介质如蒸馏水、生理盐水、30%乙醇溶液等。邓伟杰等^[9]研究氢溴酸加兰他敏贴剂体外释药性和经皮渗透性能研究,采用蒸馏水为接受液。杨芳芳等^[10]以生理盐水500 mL为释放介质研究盐酸川芎嗪透皮贴剂体外透皮速率测定和体外释放研究,并发现该制剂为皮肤控释型透皮给药系统。张梅等^[8]则采用30%乙醇-蒸馏水溶液桨法与扩散池法测定丁螺环酮贴剂释放度,发现桨法和扩散池法对丁螺环酮贴剂释放度的影响相似。酸性介质有0.1 mol/L 盐酸。有些成分在水中溶解度很小,而在酸性介质中溶解

度较大,如雪上一枝蒿甲素等生物碱。罗华菲等^[11]用 0.1 mol/L 盐酸溶液 250 mL 为释放介质进行复方雪上一枝蒿贴剂的研制及体外评价。缓冲盐溶液作为溶出介质,因为它一般为混合溶液,所以可以根据药物进行适宜的配置,以便更好地满足药物溶出。蒋宇轩等^[12]使用 60%的 pH 7.4 磷酸盐缓冲液与 40%的 PEG400 的混合液作为接受液,而陈华等^[7]则采用 2.5 mol/L 磷酸-2.5 mol/L 磷酸二氢钠等体积混合溶液 900 mL 作为释放介质研究骨架型芬太尼透皮贴剂释放度。

3 检测方法

溶出度检测方法较多,目前在用的检测方法主要有高效液相色谱法、气相色谱法、滴定法、分光光度法、比色法等,只是有些方法陈旧,操作较繁琐,现在不常用。高效液相色谱法有较好的专属性、较高的灵敏度,不易受其他杂质的干扰,适用于药品多组分测定,是目前使用较多的测定方法,在溶出度测定中占有越来越重要的地位。谢沐风^[13]认为尽可能采用 HPLC 法测定溶出度,可以排除对紫外测定产生干扰的情况,并且样品均可直接进样测定,大大提高工作效率。采用短色谱柱、提高流动相中有机相比例、升高柱温至 40~50 °C、提高柱压、灵活调节进样量及缩短小规格制剂保留时间等色谱条件可以起到“一举多得、事半功倍”的效果。气相色谱法同液相色谱法一样,也具有专属性较强,灵敏度高,不易受其他成分的干扰等优点,是测定可挥发性药物的较好方法,但与高效液相色谱法一样,成本较高^[3]。滴定法成本低廉,但是操作较繁琐,费时费力,故大样本及小剂量药物的测定均无法使用,现已很少采用。分光光度法灵敏度较高,而且快速、简便,成为药品溶出度测定的首选方法。但分光光度法易受辅料和代谢产物以及复方制剂中的其他药物干扰,专属性较低,限制了其在测定中的应用。谢沐风等^[14]在溶出度测定中的若干问题中指出辅料的干扰应在 2%以内,否则紫外分光光度法不适用。比色法具有灵敏度高、操作简便、快速等优点,但是其专属性较差,并且与紫外分光光度法一样,测定时易受其他成分干扰,故此法也很少应用。

新型透皮给药系统的开发近年来才取得明显成果,它的体外溶出度测定沿用其他剂型采用的方法,根据药物的性质,对溶出取样的样品进行相应处理, HPLC 测定溶出曲线,也有一些采用紫外分

光光度法测定。

4 数据的处理

溶出度是评价固体制剂生物利用度的体外方法,溶出度试验虽然较生物利用度简单易行,但实验数据量大,计算繁琐,容易出错,因此溶出数据的处理显得至关重要。奚念朱^[15]将体外溶出的数据处理方法分为两种类型:一是数学模拟法,另一种方法是在制剂溶出速度的动力学分析基础上建立溶出速度函数式,使实验数据尽可能多地位于所选择的函数曲线上。吴涓等^[16]则利用 Excel 软件处理溶出度试验数据。朱芳海等^[17]在优选最佳数学模型用于固体制剂体外溶出实验数据处理程序的设计中,采用 5 个常用数学函数为数学模型参与拟合,即零级速率模型、一级速率模型、Higuchi 模型、Higuchi-Crowell 模型、Weibull 分布模型,最后得出结论,即使是最佳的数学模型,对开始和结束部分的拟合仍不很理想。吴忠^[18]认为,药物溶出过程是一个复杂的过程,具有一定的模糊性,可将其视为一个灰色系统。并用灰色系统理论建立了药物溶出度与时间关系的数学模型,结果表明用灰色模型拟合药物溶出度数据具有令人满意的结果。

5 注意事项

贴剂因为剂型特性,往往比较轻,常常采用桨法测定其溶出度,因此应注意选择桨板的厚度,谢沐风^[19]认为从流体力学的角度来讲,桨板的厚度决定了所产生的漩涡力大小,即药品所受物理力的大小,所以必须选择厚度为(4.0±1.0) mm 的桨板进行测定。另外转速、水浴高度、溶出介质的脱气、挥发等都会不同程度地影响贴剂的溶出度测定,应严格控制在最接近药物在体内的过程。在使用药品溶出度仪测定溶出度时,应定期使用校正片对溶出度进行校正。

6 小结

药物制剂溶出度是药品内在质量的灵魂,张梅君等^[20]认为溶出度可评价固体制剂的质量和生物利用度。近年来经皮给药制剂发展迅速,贴剂的研究也取得了较大的突破,贴剂由于自身的独特优势,近年来受到广大医药行业的重视。做好贴剂溶出度测定的研究,可评价和筛选贴剂的处方、制备工艺,借助溶出度数据对每个新处方、剂型和工艺进行筛选,避免研制工作的盲目性,通过相似因子法进行两种或两种以上制剂的溶出度评价,以确定它们与对照药品是否相似以筛选合理的处方和处方工艺,

保证研制产品的质量。也可以对上市后的贴剂进行再评价工作,有利于贴剂的开发和应用。溶出度测定将为医药工作者和病患带来更多合理的数据,为病患带来最大利益。

参考文献

- [1] 周琳. 三种替硝唑片剂的溶出度比较 [J]. 抗感染药学, 2004, 1(1): 31-32.
- [2] 金燕, 唐志华, 丁洁卫, 等. 盐酸雷尼替丁体外溶出度考察 [J]. 中国药业, 2006, 15(8): 20-21.
- [3] 宋学立, 张曰礼. 国产血竭胶囊的溶出度考察 [J]. 时珍国医国药, 2008, 19(11): 2759-2760.
- [4] 周明昊. 化学药品溶出度研究方法探讨 [R]. 浙江省药检所培训资料, 2009.
- [5] 许鸣镛, 胡琴. 中、美、英三国新版药典溶出度、释放度检查方法比较 [J]. 中国药学杂志, 2000, 35(7): 491-494.
- [6] 刘继勇, 顾清, 胡晋红, 等. 痹痛宁贴剂的制备及体外释放透皮吸收研究 [J]. 中成药, 2004, 26(6): 437-439.
- [7] 陈华, 南楠, 赵慧芳. 骨架型芬太尼透皮贴剂释放度测定 [J]. 药物分析杂志, 2006, 26(8): 1068-1070.
- [8] 张梅, 赵维娟, 徐琳, 等. 桨法与扩散池法测定丁螺环酮贴剂释放度 [J]. 中国药师, 2006, 9(3): 217-218.
- [9] 邓伟杰, 张春风, 赵树进, 等. 氢溴酸加兰他敏贴剂体外释药性和经皮渗透性能研究 [J]. 广东药学院学报, 2009, 25(3): 237-240.
- [10] 杨芳芳, 张永萍. 盐酸川芎嗪透皮贴剂体外透皮速率测定和体外释放研究 [J]. 淮海医药, 2009, 27(2): 155-156.
- [11] 罗华菲, 王浩, 黄晓东, 等. 复方雪上一枝蒿贴剂的研制及体外评价 [J]. 中国医药工业杂志, 2008, 39(9): 662-666.
- [12] 蒋宇轩, 马蕊, 牛喜草, 等. 苯磺酸氨氯地平压敏胶分散型贴剂的制备及体外经皮渗透性考察 [J]. 沈阳药科大学学报, 2008, 25(6): 444-447.
- [13] 谢沐风. 药物溶出度检测新技术新方法应用研讨会资料——论溶出度 [R]. 上海市食品药品检验所, 2011.
- [14] 谢沐风, 操洪欣. 溶出度测定中的若干问题 [J]. 中国医药工业杂志, 2006, 37(12): 859-862.
- [15] 奚念朱. 药物动力学 [M]. 上海: 上海医科大学出版社 1990.
- [16] 吴涓, 黄蓓琳, 王洪全. EXCEL 在溶出度实验数据处理中的应用 [J]. 药学服务与研究, 2002, 2(增刊): 311-313.
- [17] 朱芳海, 奚念朱. 优选最佳数学模型用于固体制剂体外溶出实验数据处理程序的设计 [J]. 药学报, 1994, 29(6): 459-463.
- [18] 吴忠. 药物溶出度与时间关系的灰色系统模拟 [J]. 现代应用药学, 1995, 12(1): 325.
- [19] 谢沐风, 操洪欣. 溶出度测定中的若干问题 [J]. 中国医药工业杂志, 2006, 37(12): 859-862.
- [20] 张梅君, 王志强, 黄学荪. 固体制剂溶出度的研究进展 [J]. 中国药业, 2009, 18(8): 58-59.

《现代药物与临床》杂志征稿、征订启事

《现代药物与临床》杂志(CN12-1407/R, ISSN 1674-5515)是国家级医药科技期刊, 2009年1月由《国外医药·植物药分册》更名为《现代药物与临床》, 并被波兰《哥白尼索引》(Index of Copernicus, IC)、美国《乌利希期刊指南》(Ulrich's Periodicals Directory, Ulrich PD)和美国《化学文摘(网络版)》(Chemical Abstracts, CA)、CNKI中国期刊全文数据库、中国核心期刊(遴选)数据库等刊载。为了进一步提高期刊质量, 2010年出版的《现代药物与临床》全新改版, 更加突出创新性与实用性, 紧跟国内外药学发展趋势, 适时追踪热点, 从栏目内容、文章质量, 到封面版式、装帧印刷都得到了全面的提升与改进。

办刊宗旨: 报道国内外药物研究的新进展与新技术, 以及药物在临床应用方面的最新动态, 为新药研发、生产人员以及临床医生与药剂师合理用药提供有益的参考。

内容与栏目: 涵盖药物的基础研究与临床研究各学科, 设置“专论与综述”、“实验研究”、“临床研究”、“未来药物”、“药事管理”、“知识产权”、“药物经济学”和“市场信息”等栏目。“专论与综述”栏目除报道植物药研究的最新进展外, 诚征有关药物与临床研究前沿的前瞻性文章。

读者对象: 药物研发、生产、监管人员, 以及临床医生与药剂师。

《现代药物与临床》双月刊, 国内外公开发售, 封面铜板彩色覆膜。为扩大信息量、缩短出版周期, 本刊由64页扩版为80页; 为惠顾广大读者, 改版不提价, 每期定价仍为15元, 全年90元。本刊自办发行, 请直接与编辑部联系订阅。

本刊网上在线投稿、审稿、查询系统正式开通, 欢迎投稿、欢迎订阅!!!

地址: 天津市南开区鞍山西道308号(300193)

开户银行: 兴业银行天津南开支行

户名: 天津中草药杂志社

账号: 44114010010081504

电话: (022) 23006823

邮箱: dc@tiprpress.com

网址: www.中草药杂志社.中国

www.tiprpress.com (在线投稿)