

中、美、英、日四国药典溶出度研究方法比较*

★ 丁丽¹ 王金钱² 张爱玲² 刘晓谦¹ 孙艳荣¹ 王跃生^{2**} (1. 江西中医学院 南昌 330000; 2. 江西本草天工科技有限公司 南昌 330000)

摘要:文章对中国、美国、英国和日本药典中溶出度的研究方法进行了比较和讨论,为药物溶出度检查合理的选择测定条件,更好地发挥溶出度在药品质量控制中的作用提供参考。

关键词:溶出度;药典;中国;美国;英国;日本

中图分类号:R 921 **文献标识码:**A

溶出度也称溶出速率,系指药物从片剂、胶囊剂或颗粒剂等固体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的崩解和溶出的体外试验方法,它作为控制药物制剂质量与评价药物体内生物利用度的重要手段,已越来越为世界各国药物研究者所重视。《美国药典》所收载的溶出度标准在世界范围内有很大影响,在化学药方面已发展得较为完善,对我国的溶出度检测有很大的学习和借鉴意义。本文对中、美、英、日四个国家最新版的药典标准(《中国药典》2005 版,《美国药典》30 版,《英国药典》2005 版,《日本药典》15 版)中口服固体制剂的溶出度检测方法进行比较。

1 溶出方法

1.1 《美国药典》收载的溶出方法共有 4 种,分别为篮法(Basket Apparatus)、桨法(Paddle Apparatus)、往复筒法(Reciprocating Cylinder)、流室法(Flow-Through Cell)。四个国家以美国收载的溶出方法种类最多,规定最为详尽。四种方法均可应用于速释制剂(Immediate-Release)、延迟释放制剂(Extended-Release)和长效缓释制剂(Delayed-Release)的溶出度测定。往复筒法主要针对球形制剂,流室法主要用于难溶性药物缓释制剂。

1.2 《英国药典》收载了篮法、桨法和流室法,66% 的药物品种使用桨法测定。三种方法要求的装置规格与《美国药典》相似。两种经典方法中,桨法更被广泛应用于各种制剂,流室法多应用于含难溶成分制剂。

1.3 《日本药典》收载了篮法、桨法和流室法,

90% 的药物品种溶出度实验使用了桨法。虽然药典收载了流室法,但没有具体药物品种应用该法测定溶出度。装置规格要求同《美国药典》,不同的是流室法只应用于速释和延迟释放制剂,而不应用缓释制剂。

1.4 《中国药典》收载了经典的转篮法、桨法和小杯法。小杯法由于减少了溶出介质的体积,增加了溶出样品的浓度,更符合中药制剂有效成分含量低的特点。装置规格与其他国家药典要求相类似。篮法和桨法还可用于缓释、控释和肠溶制剂。

在溶出方法方面,各国越来越趋于统一,流室法已与篮法、桨法一样,为日本和一些欧洲国家所接受。《美国药典》在此方面较为领先和创新,不但大胆采用新技术和新方法,并且将它们广泛的应用于各种制剂;英国与日本药典相对严格,三种方法各有其适应性;《中国药典》虽于 1985 年引入了类似于流室法的装置,但 1990 年撤销了该法。目前应该加大对流室法装置的研究,以建立一套适合我国国情的合理的溶出度检测方法,尽快赶上世界先进水平。四个国家药典溶出方法的使用情况见表 1。

表 1 中、美、英、日四国药典溶出方法使用情况

	篮法	桨法	流室法	小杯法
美国药典	230	397	3	—
英国药典	41	85	2	—
日本药典	5	46	0	—
中国药典	161	146	—	33

2 溶出介质

2.1 《美国药典》对于溶出介质的要求较为详细,典型的溶出介质包括:稀盐酸、缓冲溶液、人工胃液或肠液、水。纯水虽然经常作为溶出介质来使用,却

* 基金项目:国家十一五支撑项目(2006BAI09B08)。

** 通讯作者:王跃生,男,研究员,博士生导师,长期从事中药研发工作。

并不是最理想的选择,因为水质会随水的来源不同而不同,并且水的 pH 值无法控制,在试验过程中易发生改变。不建议使用有机溶媒,除非进行详尽的论证。溶出介质的体积一般为 500~1 000 ml(篮法和桨法),常用 900 ml,最大可至 2~4 L,如反应停胶囊(thalidomide capsules)溶出介质十二烷基聚氧乙烯溶液就达 4 000 ml。

2.2 《英国药典》对溶出介质的使用要求同《美国药典》标准相似,常用水溶液、0.1 mol/L 盐酸,或 pH 6.8~7.6 的磷酸盐缓冲液,溶出介质的体积最适为 900 ml(篮法和桨法)。对于一些水溶性差的药物,则加入适量的表面活性剂,如十二烷基硫酸钠等。

2.3 《日本药典》对常用的两种溶出介质的配制方法做了明确的规定,即 pH 1.2 的稀盐酸(1st fluid)与 pH 6.8 磷酸盐缓冲液(2nd fluid)。日本国家药品审评部门成立专家小组编制的《参比目录》中则指出,药品需在四种溶出介质(即 pH 1.2 的溶液, pH 4 醋酸盐缓冲液, pH 6.8 磷酸盐缓冲液和水)中测定溶出度^[2],要求在这 4 种溶出介质中药品均有一定的溶出,以保证该药用于人体时,可在各种体内环境中均有一定的溶出或释放,即对于任何体质的患者均有一定的疗效。

2.4 《中国药典》未对溶出介质种类作特别要求,溶出度的研究中对介质的选择多参考外国药典。药典规定:篮法和桨法除另有规定外,一般介质的体积为 900 ml。小杯法尚未有介质体积的规定,一般选择 100~250 ml。虽然国际上并不建议使用有机溶媒,中国药典上仍有个别药物,如吲达帕胺片以稀乙醇溶液为溶出介质,维 A 酸片、非咯地平片和达那唑胶囊则加入了 25%~40% 不等的异丙醇。

四个国家中《日本药典》的溶出度实验最为严格,没有使用有机溶剂做为溶出介质的药物品种,且所有药物品种的溶出介质体积均不大于 900 ml。而国内的溶出度试验,有些则使用了高浓度的乙醇或异丙醇,王淑梅等^[3~6]对国内药物制剂溶出度试验的跟踪报道也表明,1999~2003 年有十多个品种使用了有机溶媒,这些有机溶媒的使用不能客观反映药品的体内生物利用度,而且以乙醇为溶出介质会对含淀粉的片剂崩解不利,可能使制剂溶出度反而降低^[7]。

3 转速

3.1 《美国药典》速释制剂如用篮法,转速多用 100 r/min,如用桨法则多为 50 r/min 或 75 r/min,延长释放制剂如用桨法可达 100 r/min,过快或过慢

的转速(小于 25 r/min 或大于 150 r/min)则需要进行全面的方法学验证或体内释放试验。

3.2 《英国药典》规定篮法的转速最适为 100 r/min,桨法的转速最适为 50 r/min,这与美国和日本药典相同。桨法的转速最大不超过 100 r/min,篮法的转速最大不超过 150 r/min。

3.3 《日本药典》未有转速的相关规定,《参比目录》提出溶出度试验应尽量选取弱条件(如桨法、转速 50 r/min)进行制剂处方筛选或两制剂之间的对比试验,而不应选取强参数(如桨法、转速 100 r/min)^[2]。

3.4 《中国药典》未有特别说明,多小于或等于 100 r/min。药典和文献报道中有少数几个品种药物转速过快,达到了 150 r/min,如咪喃妥因肠溶片,使用桨法测定,转速高达 150 r/min,一些儿童口服制剂和成人口服制剂采用了相同的转速,并未考虑到儿童特殊的生理条件。

四个国家药典中,唯有我国药典桨法中存在转速过高的问题,有 4 个药品转速大于 100 r/min,国内文献中一些药品的溶出度试验也存在同样的问题,尤其是儿童和老年人服用的制剂,应考虑到其特殊的生理状况,采用低转速。建议不应为了符合药典标准而选用不适宜的转速,最好从制剂的制备工艺入手来提高溶出度。四个国家药典转速选择情况见表 2。

表 2 中、美、英、日四国药典转速选择情况

	转速 / r·min ⁻¹	篮法	桨法	小杯法
《美国药典》	<100	23	370	
	100	202	27	—
	>100	5	0	
《英国药典》	<100	2	76	
	100	35	9	—
	>100	4	0	
《日本药典》	<100	0	40	
	100	5	6	—
	>100	0	0	
《中国药典》	<100	17	103	21
	100	135	39	12
	>100	9	4	0

5 检测方法

溶出度检测方法一般常用的是 UV 法,其次是高效液相法。高效液相色谱法由于其专属性好、分辨率高且手段更为先进,越来越多地被应用于溶出度的测定,如《美国药典》中约有 40% 药物品种的溶出度实验使用该法检测。日本、英国和中国药典仍然多用 UV 法,约占 70%。

据文献报道,目前国内有不少制剂使用自身对

照法测定溶出度,尤其是中药制剂,由于缺少明确的标示量,可采用此法测定。自身对照法原应用于部分抗生素类药物,方法是取多个样品(通常10个)混匀,称取适量来替代对照品。与对照品比较法与吸收系数法不同,该法测定的溶出量是相对量,与制剂本身含量无关,更符合溶出的定义。其优点是无需对照品,可消除样品与对照品组分不同而产生的误差,可减少辅料和杂质的干扰。目前,对于将该法应用于溶出度测定,仍然存在很多的异议,俞永进^[8]指出,自身对照法不考虑样品的实际含量,容易将含量不高而溶出好的药物误认为合格。徐新军^[9]认为离开了含量测定的溶出度检查降低了实际意义,应避免或慎用自身对照法测定溶出度。但是,用自身对照法计算的溶出度乘以含量测定值加以校正,作为最终的溶出度结果,可以解决这个问题。吴志强^[10]等人用含量校正的自身对照法与对照品法比较,也证明两者没有显著性差异。

6 评判方法

美国与日本药典对普通片剂的溶出度评判方法相同,最多可以采用3次:取供试品6片(个),每片(个)溶出量按标示量计算,均应不低于规定限度 $Q+5\%$ 。若不符合,另取6片(个)测试,初复试的12片(个)中应无溶出量低于 $Q-15\%$ 者,且其平均溶出量应不低于规定限度,若不符合,则再另取12片(个)测试,初复试的24片(个)中应无溶出量低于 $Q-25\%$ 者,且低于 $Q-15\%$ 者不多于2片(个),其平均溶出量应不低于规定限度 Q 。

《中国药典》对普通片剂的溶出度评判方法与美国、日本的结果判定有较大区别,最多可采用2次:取供试品6片(个),每片(个)的溶出量按标示含量计算,均应不低于规定限度 Q ,如6片(个)中仅有1片(个)低于规定限度,但不低于 $Q-10\%$,且其平均溶出度不低于规定限度时,仍可判为符合规定。如6片(个)中有1片(个)低于 $Q-10\%$,应另取6片(个)复试,初复试的12片(个)中仅有2片(个)低于 $Q-10\%$,且其平均溶出度不低于规定限度时,亦可判为符合规定。供试品的取用量如为2片(个)或2片(个)以上时,计算每片(个)的平均溶出量,均不得低于规定限度(Q),不再复试。中美药典溶出度评判方法见表3。

7 小结

(1)通过对四国药典的研究发现,《美国药典》的溶出度检测规定最为详尽细致,包括溶出方法、取样时间、检测方法等都有详细的说明,我国药典应该对这些内容进行补充和完善,以指导实验人员选择合

适的溶出条件准确地进行溶出度试验。

表3 中美药典溶出度评判方法对照

《中国药典》			《美国药典》		
试验次数	试验片(个)数	判断标准	试验片(个)数	判断标准	
1	6	每片(个) $\geq Q$; 6片(个)平均值 $\geq Q$, 不小于 $Q-10\%$, 片(个)数 ≤ 2	6	每片(个) $\geq Q+5\%$	
2	6	12片(个)平均值 $\geq Q$, 小于 $Q-10\%$, 片(个)数 < 2	6	12片(个)平均值 $\geq Q$, 每片(个) $\geq Q-15\%$	
3	-	-	12	24片(个)平均值 $\geq Q$, 小于 $Q-15\%$ 片(个)数 ≤ 2 , 每片(个) $\geq Q-25\%$	

(2)从四个国家药典中溶出度检测项目的对比中发现,我国含溶出度检测项目的品种仍然不多,与美国还有很大的差距;同一个品种的药品,中国和其他国家使用的溶出方法有很大出入,如吡达帕胺片(Indapamide tablets),英国药典使用的是浆法,介质为500 ml的0.1 mol/L HCl,转速为100 r/min,紫外分光光度法检测,要求60分钟时溶出不少于75%,而中国药典采用浆法,介质为乙醇-水(5:895)900 ml,转速75 r/min,同样用紫外分光光度法检测,要求60分钟时溶出不少于65%,不仅在介质中加入了乙醇,而且溶出限度也降低10%。

(3)我国是中药制剂大国,但药典至今没有制定相应的溶出度检查标准,今后应加大对中药制剂溶出度的研究力度,更好地对中药制剂进行质量控制,进一步推动中药现代化的发展。

参考文献

- [1]国家药典委员会.中国药典[S].北京:化学工业出版社,2005:附录XC.
- [2]谢沐风.改善溶出度评价方法,提高固体药物水平[J].中国医药工业杂志,2005,36(7):447-451.
- [3]樊德厚,苏春平,赵合兴,等.国内药物制剂溶出度试液品种介绍(续一)[J].中国医院药学杂志,1996,16(5):225.
- [4]王淑梅,樊德厚,李素民,等.国内药物制剂溶出度试液品种介绍(续二)[J].中国医院药学杂志,1998,18(12):558.
- [5]王淑梅,田彩锁,樊德厚,等.国内药物制剂溶出度试液品种介绍(续三)[J].中国医院药学杂志,2001,21(4):236.
- [6]王淑梅,殷立新,樊德厚,等.国内药物制剂溶出度试液品种介绍(续四)[J].中国医院药学杂志,2005,25(6):560.
- [7]平其能.现代药剂学[M].北京:中国医药科技出版社,1998,281.
- [8]俞永进.浅谈溶出度自身对照法的优劣[J].中国药事,2000,14(1):46-47.
- [9]徐新军.浅谈自身对照法计算溶出度[J].华西药理学杂志,2001,16(3):221-223.
- [10]吴志强,李怡辉.关于药物溶出度自身对照法应用的探讨[J].海峡药学,2004,16(5):63-66.

(收稿日期:2008-01-01)