

安捷伦科技 实用解决方案通讯

The Measure of Confidence

第 15 卷

第 4 期

第 1 页

凝胶、外用霜剂及软膏
的溶出度测试

第 4 页

消除误解：6 杯位与
12 杯位溶出度仪的比较

第 6 页

全通过滤器

DAN SPISAK, 溶出产品经理

凝胶、外用霜剂及软膏的溶出度测试

溶出度测试仪器必须能够获得准确而重现的数据并能简单易用。低成本的安捷伦 Enhancer Cell (USP 中也称为浸没池) 是能够满足以上要求的经济选择。



Agilent Technologies

半固体药品的强制性性能测试已在 2013 年 8 月出版的 USP 36 第一增补本中的 USP 通则章节 <1724> 中正式生效。与片剂等传统药品相似，半固体药品的产品质量和性能测试必须确保其“特性、规格、质量、纯度、相似性和性能”。[1] 该 USP 通则章节中讨论了三种设备：

- 纵向扩散池（有时也称为 Franz cell）
- 浸没池（也称为 Enhancer Cell）
- USP 4 法溶出池

您可以使用这类设备评估霜剂、软膏、凝胶和洗剂等半固体药品的药物释放特性。通常在药物研发和质量控制过程中进行这类测试，也可用于批准后更改。

获得重现性更高的数据

这三类溶出池中，每种都可作为半固体剂型质量和性能测试的可行解决方案。但与其他两种相比，浸没池（或 Enhancer Cell）具有明显优势，并已被证实能够提供更一致、更可靠的数据 [2, 3, 4]。安捷伦 Enhancer Cell 组件（图 1）包含体积可调的聚四氟乙烯 (PTFE) 池以及用于固定“皮肤”（即人工膜）的螺口盖。用户必须控制参与试验的表面积大小，因为这对于获得重现结果非常重要。可通过具有 4.0、2.0 或 0.5 cm² 固定开口的垫圈对表面积进行控制。

池体采用可调节设计，方便用户控制池体内的储液体积。可变的深度有助于测试半固体、溶液、悬浮剂或乳剂类产品。

溶媒和样品分别位于膜的两侧。所采用的膜应最大限度减少对药物运输的阻碍，因此应具有多孔并尽可能薄，此外膜不应与活性药物成分 (API) 发生结合。在为您的产品选择膜时，应根据这些特性作出正确选择。

简便易用的仪器助您节省时间和成本

安捷伦 Enhancer Cell 不仅注重数据完整性，其最大的优势还在于易用性。该组件可用于任何 USP 2 法（浆法）溶出度仪；这种仪器在多数实验室中通用，因此可为用户节省购买专用仪器的费用 [5]。这款用户熟悉的设备大大缩短了学习过程，从而使用户更快获得数据 [6]。此外，用户还可以在多种体积（从 200 mL 至传统 1 L）的溶出杯中使用 Enhancer Cell。无论采用哪种体积，都可利用 Agilent 850-DS 溶出取样工作站等轻松易得的系统轻松完成自动化取样与分析设置。



图 1 安捷伦 Enhancer Cell 组件有三种尺寸，适用于不同暴露表面积的应用

安捷伦 Enhancer Cell 由惰性材料 PTFE 制成，因此不会与池内的制剂发生相互作用，而且也避免了玻璃扩散池极其容易产生的损坏问题。与 Franz cell 不同，含有待测制剂的 Enhancer Cell 供体池可通过溶出杯实现温度控制。

总之，安捷伦 Enhancer Cell 解决方案为实验室提供了一项成熟稳定的技术，可用于实验室人员已经非常熟悉的溶出度仪中。将 Enhancer Cell 浸入温度可控环境中可为供体室提供必要的温度稳定性。这样还可避免传统纵向扩散池配置中可能发生的软膏或霜剂与空气接触而导致的药品性状改变。最后，还需要使用可调节的表面盘控制药品厚度的均匀性。

集坚固耐用、温度控制和空气控制等特性于一身的 Enhancer Cell 非常适用于软膏、霜剂和凝胶的性能测试。

参考文献

1. U.S. Pharmacopoeia 36 / NF 31, 1st Supplement, <1724> Semisolid Drug Products, **2012**.
2. P.P. Sanghvi, C.C. Collins, Drug Development Ind. Pharm. **19 (1993)** 1573–1585.
3. J.L. Zatz, H. Fares, Pharmaceutical Technology. **19 (1) (1995)** 52–55.
4. M. J. Lucero, Carbohydrate Polymers. **2013** January 30; **92(1)**: 149–56.
5. P.R. Rege et al. J. Pharmaceutical and Biomedical Analysis. **17 (1998)** 1225–1233.
6. M. Rapedius, J. Blanchard. Pharmaceutical Research, vol. 18 (10), October **2001**.

订购信息

数量	描述	部件号
6	Enhancer Cell, 4 cm ² 表面积膜 (每个位置一张)	12-4000
1	高度定位工具 (1 cm)/校准工具, 用于 4 cm ² Enhancer Cell (仅需一个)	12-4020
1	调节工具, 适用于各种规格的 Enhancer Cell (仅需一个)	12-4015
6	微型浆, 下部可更换, 电解抛光不锈钢	13-3608
6	TruAlign 溶出杯, 平底, 200 mL (每个位置一个)	12-5170
6	TruAlign 溶出杯 100/200 mL 转换工具包 (包括溶出杯适配器 and 防蒸发盖)	12-6368

表 1 Enhancer Cell 订购示例: 708-DS 转换, 6 位, 4 cm² Enhancer Cell

BRYAN CRIST, 科学事务经理

消除误解：6 杯位与 12 杯位溶出度仪的比较

溶出度测试通常基于 6 个样品的分析结果，因此溶出度仪通常最少配置 6 个杯位以容纳足够的溶出杯进行一次完整测试。USP 通则章节 <711> 溶出度测试 — 验收标准表中规定了每种剂型的测试单位数量。这一数量和配置在 20 世纪 50 和 60 年代出现于科学文献中，并于 1970 年正式收录于美国药典论坛。验收标准或对比数据通常要求进行几组 6 次平行分析以获得 12 或 18 个数据，过去这都是在 6 杯位溶出度仪上完成。有趣的是，ICH 通行药典（EP、USP 和 JP）的所有通行溶出度测试章节中将待测片剂数量均描述为单数形式。

对于溶出度测试的法规要求，FDA 指南建议上市药品需要经过 12 单位制剂的测试以用于标签规格。该数量与 FDA 针对药品生物利用度以及体外/体内相关性测定所要求的人体受试者的数量 ($n \geq 12$) 相对应。标签规格 (Q) 基于 12 个单位的测试并表述为标签含量的百分比范围，以表明其对应的治疗效果，但这并不意味着或暗示该测试需要在同一时间进行或在同一台溶出度仪 (12 杯位) 上进行。

也就是说，12 仅仅是一个用于正确设定标签规格并确保仿制药与原研药之间的生物等效性而设置的最小测试数量参考点；并不是要求您的溶出度仪必须具有 12 个杯位。在统计对比方法（如 f_2 ）中需要测试更多单位（18 或 24 个）以确保更高的准确度和精密度。考虑到便利性和一致性，基于 6 杯位的溶出度仪在全球得到了广泛的开发和使用。12 单位的测试常规通过采用 6 杯位仪器执行两次方法来实现。

溶出度仪杯位数量选择的注意因素

法规因素

虽然在进行 f_2 对比时要求最少测试 12 个单位的样品，但法规并未要求在一台 12 杯位系统上执行所有测试。也不要求同时进行所有这些测试。

药典要求 1

必须在自投药起指定时间 2% 的范围内吸取样品。吸取的样品必须立即过滤，否则溶出过程将继续进行。这意味着您不仅要在 ± 36 s 内完成 30 min 时间点处 6 个样品的吸取与过滤，而且还必须保证准确的取样位置。如果使用 12 杯位溶出度仪，您就需要在 ± 36 s 内收集并过滤 12 个样品，相当于每个杯位仅有 3 s 时间。

药典要求 2

由于上一条要求的限制，您或许可以在连续的时间间隔下（如每隔 30 s）依次投入待测产品，以留出足够的取样时间，即交错投入药片。但您必须将药片投入未开始搅动的溶媒中。如果在投入第一片药片时就启动溶出度仪，那么所有的杯位都将开始搅拌。这就要求 12 杯位溶出度仪具有独立控制各溶出杯搅拌开启的功能。

灵活性

两台 6 杯位系统使您可以在不同时间启动并停止两个独立测试。如果使用一台 12 杯位溶出度仪，则 12 个位置都必须运行速率与测试时长相同的方法。而对于 6 杯位系统而言，您可以分别对每台仪器进行相互独立的启动与停止操作。

不合格原因分析

在出现不合格结果时，两台 6 杯位溶出度仪所需的调查与重新测试工作量更少。如果 12 片药片中有 1 片由于机械问题而不合格，我们是否需要对所有样品进行重新测试？使用两台独立的仪器时，由于一次测试对应于一台仪器，因此不合格原因的分析将具有更高准确性。

遵从更严格的增强型机械认证指南

溶出度仪已越来越难以达到 ASTM 和 FDA 规定的日益严格的机械认证指标。我们建议您要求制造商提供 12 或 14 杯位系统能够满足全新机械认证物理参数的保证。如今的溶出杯/轴同心度要求仅为 1.0 mm。如果某个位置的溶出杯上下部分偏离超过了 1.0 mm，则整个系统在得到维修、重新调节并重新认证前将无法使用。

更少的停机时间

如果一台 12 或 14 杯位系统由于机械或维修问题无法正常运行，您将损失等同于两台小型系统的工作效率。如果两台 6 杯位系统中的一台出现问题，您还可以使用另一台系统。

自动化灵活性

无论是进行自动化取样、溶媒更换还是进行在线紫外-可见光或液相色谱测定，您都可以从多种适用于 6 或 8 杯位系统的自动化解决方案中随意选择。如果您的测试需求发生了变化，独立性更强的方法才能适应自动化升级路径。8 杯位溶出度仪可轻松实现在线集成，因为空闲的溶出杯在测试中可用于空白和标准溶液。



图 2 708-DS 溶出度仪的设计提供了高重现性以及更为简便的认证，是标准化溶出度测试的理想平台

ALLAN LITTLE, 溶出度系统市场部总监

全通过滤器

过滤是溶出度过程中的重要步骤。由于在样品过滤前溶出仍在继续，因此必须及时过滤。与手动或自动取样插管连接的全通过滤器可实现实时过滤，从而确保溶出度样品的完整性。

通常采用紫外-可见光分光光度法或高效液相色谱法对过滤后的样品进行分析。简而言之，过滤是将溶出相与分析相分离的时间点，并对溶出度测试中这两相均可产生特定作用。

无论采用手动还是自动溶出方法，都必需考察过滤器的三项主要性能，即效率、吸附和流失性。如果待验证的过滤器为等效过滤器，则在过滤器孔径未发生变化时可不进行过滤效率考察。如果出现活性药物过度吸附、赋形剂干扰过高或者过滤器堵塞等情形，就需要更换过滤器。

全通过滤器具有更大的表面积，可在溶出度测试中优化过滤性能。与安捷伦自动化取样装置 (VK 8000 或 850-DS) 配合使用时，全通过滤器可在取样后进行反冲以最大程度减少堵塞。全通过滤器由超高分子量的聚乙烯 (UHMWPE) 或具有更高耐化学腐蚀性的聚偏氟乙烯 (PVDF) 制成。

安捷伦全通过滤器采用不同颜色标记，方便您直观区分不同孔径以及 UHMWPE 和 PVDF 型产品。这两种类型都可用于 1/8 英寸直径的插管，并具有多种孔径和包装配置可供选择。

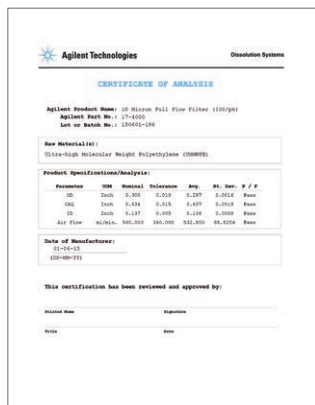


图 3 用户可根据需要索取分析证书。
请联系安捷伦溶出热线
dissolution.hotline@agilent.com 获取分析证书副本



图 4 全通过滤器

订购信息

安捷伦部件号	描述	颜色代码	包装规格
17-4003	全通过滤器, UHMWPE, 1 µm	无	100/包
17-4004	全通过滤器, UHMWPE, 4 µm	无	100/包
17-4000	全通过滤器, UHMWPE, 10 µm	蓝色	100/包
17-4001	全通过滤器, UHMWPE, 10 µm	蓝色	50/包
17-4005	全通过滤器, UHMWPE, 10µm	蓝色	1000/包
17-4010	全通过滤器, UHMWPE, 35 µm	白色	100/包
17-4011	全通过滤器, UHMWPE, 35 µm	白色	50/包
17-4015	全通过滤器, UHMWPE, 35 µm	白色	1000/包
17-4020	全通过滤器, UHMWPE, 70 µm	红色	100/包
17-4021	全通过滤器, UHMWPE, 70 µm	红色	50/包
17-4025	全通过滤器, UHMWPE, 70 µm	红色	1000/包
17-4040	全通过滤器, PVDF, 10 µm	绿色	100/包
17-4045	全通过滤器, PVDF, 10 µm	绿色	1000/包
17-4050	全通过滤器, PVDF, 35 µm	黄色	100/包
17-4055	全通过滤器, PVDF, 35 µm	黄色	1000/包

表 2 安捷伦全通过滤器具有多种孔径和包装配置可供选择

了解更多有关安捷伦溶出度解决方案的信息

www.agilent.com/chem/dissolution

联系我们

dissolution.hotline@agilent.com

订阅实用解决方案通讯

www.agilent.com/chem/practical_solutions

查找当地的安捷伦客户中心：

www.agilent.com/chem/contactus-cn

免费专线：

800-820-3278, 400-820-3278 (手机用户)

在线询价：

www.agilent.com/chem/erfq-cn

安捷伦科技大学：

<http://www.lasca-china.com.cn/agilent>

浏览和订阅 Access Agilent 电子期刊：

www.agilent.com/chem/accessagilent-cn

本文中的信息、说明和指标如有变更，恕不另行通知。

© 安捷伦科技（中国）有限公司，2015

2015年11月1日，中国出版

5991-6300CHCN



Agilent Technologies