



第 16 卷
第 3 期

第 1 页

特性溶出度分析 —
旋转盘方法

第 4 页

脱气的溶媒：
关于热空气的一切

第 6 页

DissoGUARD 为光敏样品提
供了理想的解决方案

第 7 页

溶出测试技术论坛 (DDG)
在线会议

第 8 页

用户提问

BRYAN CRIST, 科学事务经理, 安捷伦科技有限公司

特性溶出度分析 — 旋转盘方法

在整个药物开发流程中, 无论是创新药物还是仿制药物设计, 特性溶出度分析均可提供有关活性药物成分 (API) 在恒定溶媒 pH、温度和表面积条件下溶出速率的关键信息。尽管生物药剂学分类系统 (BCS)¹ 提供了有关药物的溶解度和渗透特性的重要信息, 但是特性溶出速率可帮助我们进一步表征药物单位表面积的溶解性能。溶出速率通常表示为单位时间内进入溶媒中的溶质质量。它也可用溶出流量来描述, 因为溶出速率针对纯药物的表面积进行了归一化处理, 最终得出溶出速率常数 (以 $\text{mg}/\text{min}/\text{cm}^2$ 表示)。

这一关于 API 的信息有助于产品开发流程, 找到优化溶出过程的方式, 例如通过各种方式改变表面积以使剂型达到最佳生理有效性。通常, 特性速率小于 $0.1 \text{ mg}/\text{min}/\text{cm}^2$ 的药物溶出速率可能受限, 而特性速率大于 $1 \text{ mg}/\text{min}/\text{cm}^2$ 的药物则很可能不存在溶出速率问题。



通常使用特殊构造的冲模系统在高压下通过压缩纯 API 获得非崩解圆盘来测定特性溶出速率。这一操作无需添加任何赋形剂（如粘合剂或润滑剂），以避免对特性溶出曲线产生外部干扰。然后将圆盘/模具组件转移到特殊的轴杆上，该轴杆将包含药物的模具固定在溶出杯中。然后将圆盘置于与体内胃肠道条件一致的溶媒中进行高速旋转，以溶解药品。在测试过程中定期取样以证明药物由于表面积恒定而发生线性释放，且线性释放函数的斜率为实际溶出速率常数，单位为 $\text{mg}/\text{min}/\text{cm}^2$ 。

特性速率常数还提供了有关 API 生产中除结晶度、多态性、水合作用和溶剂化作用等物理状态，以及它们对预期剂型的影响外的一致性物理特性信息。

下列信息提供了美国药典 <1087> “表观特性溶出度”² 章节所述的特性溶出度测试的实用方法，并说明了采用旋转盘方法（之前称作 Woods 装置）进行特性溶出度测试的实践操作内容。

前处理

要执行特性溶出测试，应考虑采用如图 1 所示的溶出度仪组件。应对表面盘抛光以避免压坯表面产生凹痕，从而获得最佳结果。冲压装置/表面盘由淬火钢代替不锈钢制成，通常涂抹油膜保存以防生锈。测试前必须除去油膜。模具的开孔用于在测试后帮助取下可能难以取下的冲压装置。

除溶出度仪以外，分析人员还将需要配备精确压力计的台式冲床、护目镜、分析天平和称量附件。



图 1. 特性溶出度旋转盘组件

在制备压坯（模腔内压缩的 API 团块）之前最好将模具、冲压装置和轴杆预热至 $37.0\text{ }^{\circ}\text{C}$ ，以避免将其置于溶媒后使溶媒降温，从而获得最佳结果。然后，用三个不锈钢螺钉将模具固定到表面盘上，并称量 API 的量。测试过程中无需使所有药物溶解；事实上，我们仅关注首先溶解的 10% 的药物，以在整个测试中保持线性。由于溶媒在压坯中的毛细作用以及药物的最终耗尽，超出这一范围的释放速率呈非线性。因此，如果要考察 20 mg 药物的线性释放，就应将向模腔中加入 200 mg API。

称重后，将冲压装置插入模腔，并将包含模腔、API 和冲压装置的表面盘置于配备压力计的适当实验室冲床中。在初步测试后，USP 建议施加 15 MPa（兆帕）压力，相当于 2175 PSI (150 Bar)。在这一压力下保持约 1 分钟以设定压坯密度。请注意，压力过大可能导致结晶状态的改变，操作时应避免这种情况。每种 API 都具有不同的物理特性，需要评估替代压力以确保获得一致的结果。压缩完成后，从冲床上取下组件，从表面盘上拧松模腔并组装到支架（轴）中，使冲头处于合适位置。该特性装置的组件如图 2 所示。

在准备测试过程中，我们必须在设置溶出度仪时取下 USP 篮或桨轴。需要利用特性溶出高度设定尺将高度预设为距离溶出杯底部 3.8 cm (1.5 英寸)。必须对溶媒彻底脱气并在 $37.0\text{ }^{\circ}\text{C}$ 下预热。

将带有特性溶出模具的轴支架放置到位并从溶出杯中提起时，加入规定量的溶媒，通常为 500-1000 mL。溶媒在 37.0 °C 下一经稳定后，将特性溶出装置降至溶媒中，启动计时器并立即开始旋转，转速通常为 250 rpm。检查压坯表面是否有气泡形成，如果有气泡，通过轻敲轴杆将其除去。

继续测试并相应地吸取样品，整个测试过程中应至少吸取 5 个样品。进行初次试验时，必须采集大量时间点的数据直至最终确定特性溶出速率，但后续运行时仅需要使前 10% 的药物溶解。

应根据 USP <711> 采样指南对样品进行吸取与过滤。得到样品后，可采用 UV 或 HPLC 方法对其进行测量，该方法与药品分析测定方法一致。计算分析物结果，并对先前样品造成的体积损失进行校正。由样品浓度相对于时间和表面积作图，单位为 mg/min/cm²。曲线斜率为特性溶出速率常数。

测试后，从溶媒中取出溶出装置并立即用清水清洗。从模具中取下冲压装置，必要时用杆穿过孔协助取下，并彻底冲洗。立即吹干并用轻质机械油涂覆冲压装置和表面盘，以防生锈。将所有组件存放于洁净、干燥的防护区域中。

特性溶出度仪

描述	部件号
特性溶出度仪，0.5 cm ² 暴露表面积，含冲压装置、轴和支架，适用于 7000E/7010、708-DS 和 705-DS*	12-4101
特性溶出度仪，0.125 cm ² 暴露表面积*	12-4110
特性溶出模具，0.5 cm ² 暴露表面积	12-4120
冲压装置	12-4140
只有轴和模具支架，适用于特性溶出测试	12-4150
表面盘，用于特性溶出测试	12-4130

*表面盘单独购买，测试只需要一张盘。

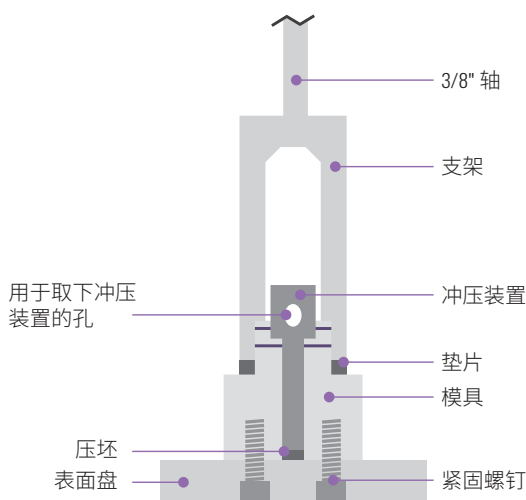


图 2. 特性溶出装置的组件

安捷伦还提供了特性溶出度分析方法的视频，请访问以下地址观看：<https://www.agilent.com/en-us/products/dissolution/accessories/intrinsic-dissolution-accessory/intrinsic-dissolution-video>

参考文献

1. Amidon, G.L.; Lennernas, H.; Shah, V.P.; Crison, J.R., A Theoretical Basis for a Biopharmaceutical Drug Classification: The Correlation of In Vitro Drug Product Dissolution and In Vivo Bioavailability, *Pharmaceutical Research* 1995, Vol. 12, No. 3
2. USP <1087> Apparent Intrinsic Dissolution – Dissolution Procedures for Rotating Disk and Stationary Disk, *US Pharmacopeia* 38, Rockville, MD, 2015

BRYAN CRIST, 科学事务经理, 安捷伦科技有限公司

脱气的溶媒：关于热空气的一切

脱气是从溶媒中除去过量溶解态气体（主要是空气）的受控过程。气体定律表明，空气在 37.0 °C 水溶液中的溶解度小于其在室温下的溶解度，因此在加热溶媒时常见的现象是，随着空气在加热时从溶液中逸出，溶出环境中的液体表面上产生了气泡。如果在溶出测试之前从溶媒中除去空气，测试过程中就不会观察到气泡现象，溶出环境可得到保护，溶出过程也不会受到气泡的影响。

溶媒中形成的气泡可能会对产品产生极大影响，也可能无丝毫影响。我们如何得知哪种产品对溶解态气体敏感？在溶出方法开发过程中必须对此进行评估，并对每种产品逐个进行验证。某些浆法可能因增强的涡流表现出较快的溶出速率；相反，篮法有时也可能因流经转篮的液流堵塞而表现出较低的溶出速率。这些问题通常是由于气泡在溶出环境中造成的物理影响，只有通过研究才可了解这些影响。

多数各论中并未特别要求对溶媒脱气，即使对于受溶解态气体影响的产品也是如此。为什么？与这些各论未列出过滤器品牌、HPLC 色谱柱和浪费的溶媒体积等参数的理由相同，即，由于这些因素是方法开发和验证过程中的一部分，并且在最终用户环境下仍需要对 USP 方法进行验证以确定该方法适用于预期用途。

USP <711> “溶出” 章节中描述了评估此影响的责任，其中关于溶媒的一条注释指出：“溶解态气体可能导致气泡的形成，这可能会改变测试结果。如果溶解态气体影响了溶出结果，则应在测试之前将其除去。”¹

直接的溶出环境包括三个要素：溶出杯、溶媒和搅拌元件。玻璃溶出杯的内表面均一而光滑。在常规溶出测试中，将崩解制剂置于浆法装置中，未溶解药品通常围绕溶出杯做离心运动，沿玻璃表面滑动，有时会在旋转中心沉降到溶出杯底部并形成锥体。在溶出测试初期，通过向下看溶出杯并查看溶出杯内表面附近的颗粒即可轻松观察到这一现象。如果溶出杯的内表面覆有气泡，玻璃与液体的界面处就会存在大量涡流，在其穿过气泡的虚拟障碍区时将更快地侵蚀活性药物颗粒的表面。另一方面，覆有气泡的浆可能获得更显著的搅拌效果，因为其比表面积有所增加。这两种物理力足以提高溶出杯中的总体搅拌效果并显著提高溶出速率。这一效应的结果在速释剂型的溶出测试中可能很容易理解，该测试中 30 分钟内溶解的单侧限值 $\geq 85\%$ ：如果生产的不合格产品在覆有气泡的溶出杯中进行测试，它可能会通过测试并放行进入销售环节。

我们作为化学工作者的任务是采用经验证和批准的方法和规程进行测试，最终避免不符合规格的产品被放行。简而言之，我们的工作不是让产品通过，而是确保产品质量，只有我们的方法得到准确执行时才可实现这一目标。

简单的脱气程序

借助 Millipore Sterivac™ GP20 真空过滤装置²，可以在数分钟内采用 USP 建议的技术完成溶媒脱气。这一过滤装置需要使用加热搅拌盘、配有水分捕集阱的真空离子源、两个可耐受低压真空的制备瓶以及 Sterivac™ 过滤器。脱气方法应在拉下实验室通风橱窗框的安全环境下执行。

真空过滤器装置的真空水分捕集阱应处于 Sterivac™ 过滤器上游并十分接近真空源，过滤器应有连接至溶媒源的入口和连接至水分捕集阱的出口。过滤器底部的垫片应与耐真空接收瓶的顶部相匹配。如果接收瓶的开口过大，可以通过橡胶塞连接小漏斗。

首先，根据测试方法的要求配制溶媒并根据需要调节 pH。根据 USP 的规定，将溶媒加热至 41.0 °C，然后通过过滤器对溶媒进行真空过滤。过滤器装置最多可容纳 8 个单独的过滤器，大大增加了过滤表面积。当溶媒通过过滤器后，继续保持真空 5 分钟。取下过滤器并重新检查溶媒的 pH，并根据需要调节体积。现在溶媒已经过彻底脱气，并可随时使用。

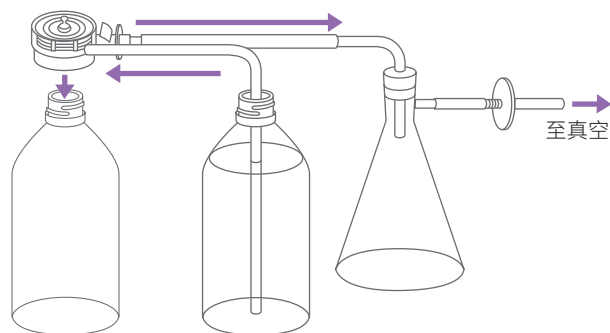


图 3. 真空管线设置。可以使用在线过滤器（Millex®-FG₅₀ 装置）和真空捕集阱以防防水浸入。将真空管的末端连接至蓝色管线适配器。开启真空。真空必须保持开启，直到完成所有液体处理



图 4. 根据 USP 搭建的典型实验室脱气装置

参考文献

1. US Pharmacopeia Physical Test <711> Dissolution, USP 38, 2015
2. Millipore Technical Publication P35904, Rev. D, 5/2003; Sterivac™ 是 Millipore 公司的注册商标

DAN SPISAK, 溶出产品经理, 安捷伦科技有限公司

DISSOGUARD 为光敏样品提供了理想的解决方案

“目视观察通常有助于我们了解变异性的来源，以及溶出测试本身是否是产生变异性的原因之一。” — 摘自 USP <1092>



图 5. 将 dissoGUARD 方便地安装在 708-DS 下，可以看到每个溶出杯中的情形

尽管上述摘自 USP 通则 <1092> 的规定非常有意义，但谁会有时间坐在溶出度仪前观察整个测试呢？即使对于速释药品，这也有点不切实际，对于缓释方法就更是完全不可能。对多数产品而言，可以预测的时间点通常易于观察，例如投药或取样。

然而，其他时间点总是难以预见，并可能发生在运行过程中的不同时刻。其中包括异常的释放模式或崩解、胶囊外壳破裂等。需要额外保护或特殊光照条件的光敏产品（暴露在光照条件下会发生降解的产品）进一步阻碍了对溶出杯的适当观察。

BRYAN CRIST, 科学事务经理, 安捷伦科技有限公司

溶出测试技术论坛 (DDG) 在线会议

dissoGUARD 溶出监测系统的的功能有助于用户在这些情形下收集重要的证据。不仅单独的摄像头会捕捉视频并监控关键参数,而且动态 LED 也会照亮各个溶出杯。使用白光或红光时,可对这一自适应控制进行编程。易于安装的可选水浴罩为光敏应用提供了完美的解决方案。现在您可以在完全遮盖溶出度仪的情况下记录每个溶出杯中每一秒的视频。



图 6. dissoGUARD 水浴罩

如需了解有关 dissoGUARD 的更多信息及其全部功能,请参阅安捷伦溶出分析数字工作手册。如需获取该系统的个性化演示,请联系溶出分析热线:dissolution.hotline@agilent.com。立即将 dissoGUARD 引入您的实验室,让您体验曾经错失的便捷!

DDG 在线会议自 2011 年起每季度召开一次,至今已举办了 22 次会议。这些会议作为广受欢迎的 DDG 站点的扩展,始终是世界各地溶出分析人员的公告栏。DDG 为分析人员提供了一个免费论坛,使他们能够讨论制药行业面临的日常棘手实际问题,包括开发、验证和执行溶出测试及相关的化学分析。

DDG 在线主题通常跟随全年药物释放和溶出测试的流行趋势。一些常见的主题包括:溶媒脱气:关于热空气的一切;溶出 SOP:说到做到,言行一致;以及最新的 USP <1092> 及其对溶出自动化的影响。

所有 22 场会议均有录像,由安捷伦主持人 Bryan Crist 和受邀主讲人共同参与。如需注册参加即将举办的会议并直接获取会议录像,可登录 DDG 网站:www.dissolution.com;也可通过安捷伦 Dissolution Exchange 访问 DDG:<http://dissolution.chem.agilent.com/>。DDG 由安捷伦科技公司赞助,我们期待您的参加!

用户提问

用户会经常向我们提问有关应用或仪器的问题。您可能会对以下节选内容感兴趣。

问题：我知道 USP 标准崩解篮也可以与不锈钢盖子配合使用。盖子的用途是什么？能否将盖子盖到篮上进行样品测试？

回答：USP <701> “崩解” 章节的硬质明胶胶囊的崩解方法中提到了不锈钢丝盖。圆盘不常用于胶囊，因此盖子能够防止胶囊在篮顶部浸入溶媒的情况下浮出。

问题：我想知道溶出设备的长期储存要求是什么，因为我们正在搬迁实验室。有没有特定的程序？

回答：除放空水浴以外，应用干净的湿布擦拭溶出度仪表面及任何相关取样设备并将其吹干。此操作应确保无缓冲试剂或酸残留，这种残留可能在长期储存过程中造成腐蚀。

应使用纯水冲洗所有取样管，并擦去冲洗液。应从取样插管上取下全流过滤器。连接溶出度仪与样品收集器的管线应在冲洗后断开，将其吹干并确保无水分残留，否则可能促进藻类或霉菌的生长。将所有管线和组件放在一起以便重新组装。

同时应冲洗水浴并将其排空，断开循环器管线连接并使其干燥。确保所有溶出杯、浆和篮洁净而干燥。仪器应储存在受控的温度和湿度下，并应包裹隔离层以阻挡水分和灰尘。

16.2 文章《利用安捷伦学习资源应对溶出度分析法规认证》更正

在该章节下：FDA 行业指南草案：BCS 1 类和 3 类药物的溶出度测试和指标设置

原文：

我们还会考虑对一些 85 分钟以内释放量超过 85% 的产品使用崩解测试的可能性。

更正：

我们还会考虑对一些 15 分钟以内释放量超过 85% 的产品使用崩解测试的可能性。

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

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，2016
2016 年 7 月 25 日，中国出版
5991-7169CHCN

