

第 18 卷，第 1 期

第 1 页

使用光纤技术的在线紫外溶出方法的方法开发和验证

第 4 页

药典更新

第 5 页

美国加利福尼亚州圣地亚哥
AAPS 年会上的 DDG 午餐会

第 7 页

用户提问

使用光纤技术的在线紫外溶出方法的方法开发和验证

在线光纤和多池紫外溶出系统在制药行业中的应用日益广泛。光纤与传统的手动取样和自动取样选项相比，具有许多优势。光纤紫外系统的主要优点之一是快速时间点采集。密集的时间点能够对传统方法无法分析的速释剂型进行分析，并使改良释放剂型得到更好的表征。



配备光纤多路转换器的 Cary 60 紫外-可见分光光度计

光纤的另一优势在于能够实时分析样品。这对于稳定性差的样品非常有利, 因为这些样品可能在分析之前发生降解。实时分析还能更好地呈现和解析溶出过程, 因为可以在分析的同时进行观察。这将提供更详细的数据和更快速的周转时间, 有助于制剂开发活动。

光纤与其他自动化系统类似, 还能够改善溶出过程的精密度。所有溶出杯中的取样区域一致, 取样分析的时间点相同。另外, 软件可在 21 CFR Part 11 环境下执行计算并自动创建记录完整溶出分析和统计结果的报告, 因此可大大减少分析人员付出的时间。

使用光纤需要进行适当的验证, 以确保不会与 USP <1092> 《溶出方法开发和验证》中规定的手动方法产生偏差。验证应包括但不限于清洁验证、流体动力学干扰以及校正颗粒的能力证明。确定成功验证的参数需要:

- 调查溶出过程
- 确定手动方法和自动方法之间的不同步骤
- 确保每个步骤均保持准确和精密

光纤方法面临的挑战

对光纤系统的适当验证必须考虑到与手动方法的所有差异, 并确保这些差异不会造成偏差。USP <1092> 推荐了若干个验证方面, 其中涵盖溶出过程和分析方法。¹



可互换的光纤头

USP <1092> 规定

应当考虑取样探头对溶出杯流体力学的扰动并进行充分验证, 以确保探头不会使溶出速率发生显著改变。¹

典型的合格标准是: 在强度相同的任何两种条件下, 溶出结果之间的平均值之差在溶解小于 85% 的时间点处不超过 10% (绝对值), 并且在溶解大于 85% 的时间点处不超过 5%。合格标准可能因产品不同而适用不同的统计测试和限值。¹

关于溶出环境, 首先要对驻留探头的影响进行验证。在执行手动取样时, 取样探头仅在溶出杯中停留较短的时间, 对溶出杯的流体力学影响极小。光纤系统可使用驻留探头(始终浸于溶媒中的探头)或非驻留探头。这是最重要的验证方面。已经表明, 流体动力干扰会引起溶解速率加快, 且溶解速率的增加与探头尺寸和探头在溶媒中停留的时长成正比。²

USP <1092> 规定, 如果认为自动方法和手动方法可互换, 则应当以满足适中精度要求的方式完成验证。此外, 可使用 f1 和 f2 计算结果显示由自动方法和手动方法生成曲线的相似性。关于验证的分析部分, 必须对若干其他方面进行验证。其中包括分析范围、线性、精密度、准确度和稳定性。

另外, 光纤系统验证需要确保未溶解的药物和赋形剂颗粒不使数据产生偏差, 得到的结果与样品过滤后的结果相当, 因为光纤系统无法进行过滤。通常以基线校正的方式对未溶解物质进行校正, 该方法在多数情况下有效。³

还需要对光纤系统进行清洁验证, 以确保在两次溶出运行之间完成适当的清洁并消除交叉污染。事实证明, 这个步骤体现出该系统的一个关键优势, 因为从分光光度计中移开光比从溶出杯中取出样品“干净”得多。像任何自动化系统一样, 还应验证光纤读数时间间隔的准确性, 并保证对正确的 USP 取样位置进行读数。

结论

光纤经适当验证后是实验室中一种极其有用的工具, 而验证是任何自动化溶出方法的必需步骤。光纤为制剂和方法开发以及常规分析提供了更丰富的信息。光纤系统还通过执行计算和管理报告功能大大减少了分析人员付出的时间。实时数据在同时比较观察结果和分析结果方面优势明显, 有助于更好地理解剂型的行为。

需要对这类系统进行验证, 以确保分析方法的测量结果准确而精密。应采用每种剂型对自动化系统进行适当验证, 因为各剂型对相同扰动具有不同的表现。在具备适当验证的前提下, 光纤可提供比传统方法质量更高的数据。

除上述科学和省时优势之外, 光纤系统还有许多其他优势。由于光纤不涉及液体转移或过滤, 因而有助于节省长期成本。这样一来, 就无需购买与泵系统相关的常规消耗品(如过滤器、管线、注射器、插管等)。光纤系统还减少了清洁时间和污染问题。紫外光纤溶出系统中需要日常清洁的部件只有光纤头和溶出度仪本身。

如需了解有关使用光纤技术的溶出方法验证的更多信息, 请阅读以下技术概述, 其中详细描述了各个验证步骤:
https://www.agilent.com/cs/library/technicaloverviews/public/5991-8787EN_Dissolution_TechnicalOverview.pdf。

参考文献

1. *US Pharmacopeia 36, NF 31, <1092> The Dissolution Procedure: Development and Validation, US Pharmacopeia, Rockville, MD, USA*
2. Wells, Clyde. *Effect of Sampling Probe Size on Dissolution of Tableted Drug Samples. Journal of Pharmaceutical Sciences, 1981, 70, 232*
3. Xujin Lu, Ruben Lozano, Pankaj Shah. *In Situ Dissolution Testing Using Different UV Fiber-optic Probes and Instruments. Dissolution Technologies, [Online], 2003, 10, 3-15*

药典更新

Bryan Crist, 溶出系统科学事务经理

通则内容介绍: <1711> 口服固体制剂 — 溶出度测试

USP 已就该新章节发表了一般公告。本章信息旨在指导各种人用和兽用固体制剂的溶出方法开发。这是一次扩展，其中提供了更多信息，包括样品前处理、样品引入以及崩解测试可用作溶出度测试的替代选择时的情况区分。

该提议的章节主要涉及各种片剂的溶出分析，包括泡腾片、咀嚼片、舌下片、口含片、渗透泵、口腔崩解片、控释片和缓释片以及口服混悬片剂。涵盖的其他剂型包括胶囊、颗粒、丸剂、口腔膜、混悬剂、粉末和颗粒剂、锭剂、口服糊剂和凝胶、咀嚼凝胶和含药动物饲料。

预计出现在制药论坛上的日期是 PF 44(4) [2018 年 7 月至 8 月]。

通则内容介绍: 片剂破断力 <1217>

除溶出和药物释放之外，其他章节与固体口服剂量性能的相关性均不及片剂破断力章节。这一完整章节正在进行修订，以融入大量的编辑性修改，且重点在于片剂破断力与厚度、重量和脆碎度之间的相互关系。在提倡连续制造模型和通过设计源于质量 (QbD) 原则和配制剂型的大环境下，物理测试对于在线监测片剂生产非常重要。需要进行此类测试来确保片剂始终满足性能特性要求。本章的修订重点在于为获得最精确测量结果所需的片剂放置方法和朝向以及尺寸和位置。

本章还引用新的一般信息章节 <1062> 《片剂压缩表征》作为另一重要的信息来源。

<1217> 的修订进度目前提供在 USP 药典论坛 43(6) [2017 年 11 月至 12 月] 中，其评论截止日期为 2018 年 1 月 31 日。

美国加利福尼亚州圣地牙哥 AAPS 年会上的 DDG 午餐会

Bryan Crist, 溶出系统科学事务经理

在溶出度测试技术论坛的年度午餐会上, 来自全球各地的演讲者就一系列议题提供了最新信息, 其中包括制药行业的药典和监管趋势。

本次午餐会有将近 100 人出席, 采用独特的临时讲台风格, 每位演讲者进行了时长五分钟的 2017 年相关活动回顾。

安捷伦的 Bryan Crist 担任主持人, 他在会议开始时介绍了 DDG、公告栏活动和季度 DDG 在线会议。随后, 下列演讲者在午餐会上讨论了令人印象深刻的话题:

- “**USP 剂型专家委员会的最新消息**”, 演讲者 **Vivian Gray, V.A. Gray Consulting 和 Dissolution Technologies**。演讲中提及了有关正在接受审查的 USP 章节的信息; <1092>、<701>、<1087>、关于硬明胶和羟丙甲纤维素胶囊壳的各论提案以及正在制定的新章节 <1711> 《口服固体剂型的溶出步骤》
- “**溶出技术最新进展**”, 演讲者 **Vivian Gray**。提供了有关 2017 年兽药和体内外相关性 (IVIVC) 特刊的信息以及 2018 年将要发表的综述文章
- “**从生物相关性到质量控制的溶出方法 — 建立桥梁**”, 演讲者陆徐进, 百时美施贵宝。对发表于 AAPS 期刊上的体外释放溶出度测试 (IVRDT) 焦点小组的文章进行了综述, 概述了生物相关性溶出方法和质量控制溶出实践之间的关系
- “**AAPS 体外释放和溶出度测试焦点小组的最新消息**”, 演讲者 **Nikoletta Fotaki, 英国巴斯大学**。回顾了 2017 年的成果, 包括预测性溶出建模研讨会和 AAPS 体外溶出和制剂表征光谱成像研讨会
- “**USP 章节 <1236> 《溶解度》概述**”, 演讲者 **Margareth Marques, 美国马里兰州罗克维尔市 USP 工作人员**。回顾了新章节的亮点, 包括热力学平衡和溶解度, 用于测定和估算水溶性方法以及影响溶解度的因素及其测量
- “**USP 药物释放建模研讨会**” (于 2017 年 10 月 23 日至 25 日举行), 由 **Margareth Marques** 进行回顾。此次研讨会重点关注用于溶出预评估的在体研究工具, 包括不确定性、溶解度、过饱和度/沉淀、生理药代动力学 (PBPK)、IVIVC、固有溶解度和溶出度仪中的流体力学
- “**崩解还是溶出: 如何决定?**” 演讲者 **Raimar Loebenberg, 加拿大阿尔伯塔大学**。讨论了 USP 701 和 2040 中的崩解仪与各种制剂的破裂和溶出度测试之间的关系
- “**国际药学联合会活动的最新消息**”, 演讲者 **Johannes Kraemer, 德国洪堡 PHAST CEO**。对“纳米医学 — 技术和监管视角”的 FIP/USP/AAPS 研讨会 (于 2017 年 3 月 20 日至 22 日举行) 进行了回顾

- **“USP 溶出振动合作研究最新进展”**，演讲者 **Erika Stippler**，美国马里兰州罗克维尔市 USP 工作人员。最新进展包括正在进行的用于确定环境振动对溶出度仪影响的 USP 合作研究的进展和参与情况的信息
- **“AAPS 体外预测性溶出研讨会”**，由安捷伦的 **Bryan Crist** 进行回顾。该研讨会提供了溶出建模和替代测试的概念，这些概念可用于实现溶出度的实时释放测试 (RTRT),以基于过程数据评估工艺和/或最终产品的性能质量

AAPS 年会将于 2018 年 11 月 4 日至 7 日在华盛顿特区作为全新的 AAPS PharmSci 360 会议重新推出，届时请继续关注明年的 DDG 午餐会。

在线 DDG 会议将于美国东部时间 2 月 8 日、5 月 10 日、8 月 9 日和 11 月 8 日上午 10:30 至 11:30 举行。会议主题将在每次会议上宣布，可通过以下网站查询：

www.dissolution.com。



用户提问

Q. 我有一种特定产品会附着在溶出杯上, 造成崩解延迟。对于避免这个问题且不造成溶出度分析的较大差异, 能否提供任何建议?

A. 建议对于片剂使用沉降篮, 沉降篮将使片剂滑到溶出杯的中心, 并使测试结果的变异性较小, 因为沉降篮可使溶媒包围片剂, 从而使片剂得到均匀润湿和崩解。



胶囊线圈、配重和沉降篮

Q. 在我的理解中, 无法对含表面活性剂的溶媒进行脱气, 因为脱气过程中会产生非常多的泡沫。有没有办法对这样的溶媒进行脱气?

A. 对包含表面活性剂的溶媒进行脱气时, 大多数方法将导致大量泡沫的产生。对包含表面活性剂的溶媒进行成功脱气的秘诀是, 对尚未加入表面活性剂的溶媒进行脱气, 这样做并不会付出比传统脱气更多的时间:

- 1) 配制含表面活性剂外所有成分的溶媒
- 2) 必要时加入缓冲液, 使溶媒接近目标体积, 调节 pH
- 3) 此时对溶媒进行脱气
- 4) 移取约 150 mL 经过脱气的溶媒备用
- 5) 量取所需的表面活性剂并将其放到称量舟中
- 6) 如果表面活性剂为固体 (SLS), 则加入一定量的溶媒形成匀浆液

了解更多信息：

www.agilent.com/lifesciences/dissolution

联系安捷伦溶出度化学分析专家：

dissolution.hotline@agilent.com

安捷伦客户服务中心：

免费专线：800-820-3278

400-820-3278（手机用户）

联系我们：

LSCA-China_800@agilent.com

在线询价：

www.agilent.com/chem/erfq-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，2018
2018年1月18日，中国出版
5991-8815ZHCN

