

第 18 卷，第 3 期

第 1 页

溶出工作站软件更新 —
为满足客户需求不断改进

第 3 页

400-DS 性能更胜一筹

第 4 页

透皮系统的溶出测试技巧

第 7 页

用户提问

溶出工作站软件更新 — 为满足 客户需求不断改进

随着实验室对真正合规解决方案的需求不断增长，考虑新想法并对数据收集环境进行总体性检查十分重要。溶出度测试通常在无分析仪器的孤立环境中进行，谈到数据完整性时，溶出度测试经常被忽视，从而造成严重错误。确保溶出环境以及来源于此环境的数据受到保护，这一点至关重要。

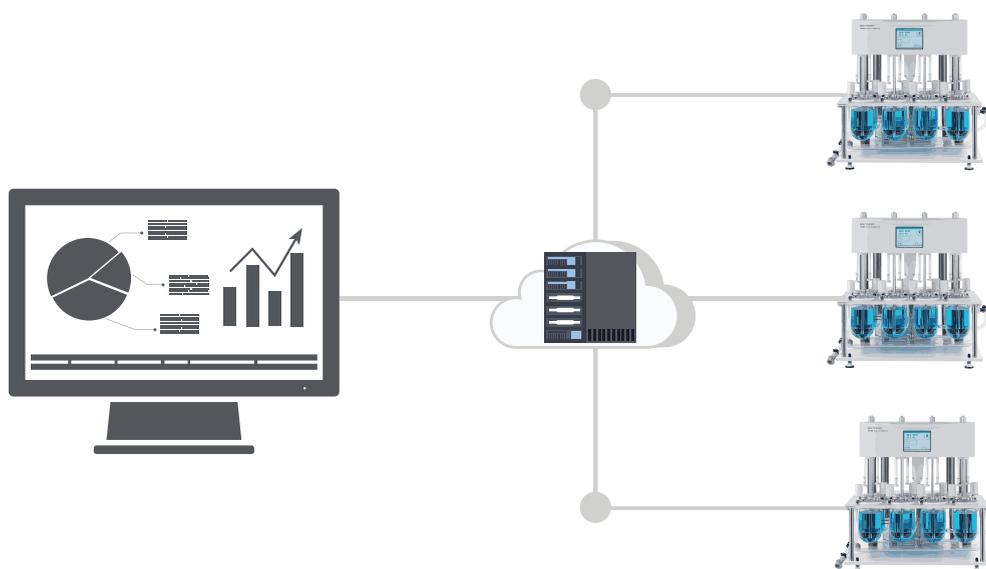
进行溶出度测试的任何分析人员都了解，溶出环境可能有一点不够整洁。装满和清空溶出杯、取样及过滤样品、更换溶媒、冲洗附件等可能扰乱分析环境。仪器本身经专门设计，能够承受每天大量的上述活动，但现在，另一个组件越来越多地出现在通常放置实验室备件的这一空间中，这个组件就是 PC。

与 21 CFR Part 11 有关的法规认证重点关注的是电子记录的安全性、工作归因和电子签名。虽然每套“系统”（无论是硬件、软件还是固件）都有自己的工具使环境符合法规要求，但软件解决方案是公认最容易达到要求的工具。

因此, 安捷伦溶出工作站软件已经使 PC 可以摆脱杂乱的溶出分析环境。新版本引入了一种方法, 可以方便地在实验室外维护所有溶出系统和方法信息。您甚至可以从任意联网 PC 加载方法, 启动测试。

操作步骤如下:

1. 使用溶出工作站软件从任意 PC 中选择系统和溶出方法
2. 输入相关参数并单击 START (启动)。(命令即从 PC 发送到 708-DS。START (启动) 按钮显示在 708-DS 上。)
3. 检查溶出环境, 确认溶出仪已准备好进行测试 (溶媒、剂型等)
4. 要开始测试时, 请在 708-DS 上单击 START (启动)



通过创建无 PC 溶出环境, 不仅可以避免潜在故障, 还可以增强合规性、组织性和整体数据完整性。这款最新软件更新包含以下改进:

- Windows 10 兼容性
- 每个附件附带单独的合格证书
- 扩展了报告过滤标准
- 远程启动功能
- 样品时序完整性检查
- 手动 708-DS 系统改进

如需了解关于溶出工作站软件的更多信息, 请联系安捷伦客户服务中心。如需获取软件和任何其他硬件解决方案的个性化演示, 请发送消息给安捷伦溶出专家, 邮件地址为 dissolution.hotline@agilent.com。

400-DS 性能更胜一筹

Karen Krauel-Göllner, 溶出系统产品经理

400-DS 是小体积改进型法定 7 法溶出度仪, 该仪器最初开发用于在加速条件下对药物洗脱支架进行测试, 而如今, 400-DS 用于测试需要 5–10 mL 超低体积范围的许多产品, 可绝对控制蒸发损失并确保分析样品的完整性。

400-DS 的独特设计结合了 13 位溶出度仪与内置自动进样器。在该仪器上测试的许多产品都有很长的测试周期 (数天、数周, 甚至数月)。因此, 该溶出度仪的密封系统设计可最大限度减少蒸发损失, 甚至可以减少溶剂的使用。利用多通阀可在一次测试中使用多达 5 种不同的溶媒。在指定的时间间隔内, 可进行全部或部分溶媒更换, 从而可使所使用的溶媒总体积大于池体积。根据每个时间间隔的累积释放量可作出释放曲线。此外, 该溶出度仪能够在最高 55 °C 的高温下运行测试。

由于安捷伦十分重视安全液体处理, 而 400-DS 通常与溶剂一起使用, 因此我们新增了一些硬件和软件功能, 可使所选溶剂全部作为溶媒使用。增加的功能具有以下优点: 改进泄漏检测和泄漏处理, 改善仪器通风。

我们建议当前所有 400-DS 客户都对设备进行升级。此次升级对所有 400-DS 用户免费提供。如需了解更多详情, 请联系安捷伦客户服务中心。

如需了解有关 400-DS 的更多信息, 请访问 www.agilent.com/chem/400-DS



Agilent 400-DS

透皮系统的溶出测试技巧

Bryan Crist, 溶出系统科学事务经理

在以非侵入性方式透过皮肤进行全身给药方面, 透皮系统 (TDS) 展现了许多优点, 例如:

- 可有效控制血液中的药物浓度, 避免口服药物中常见的血药浓度波动较大的问题
- 避免出现口服给药在到达全身循环之前先通过肝脏的药物首过代谢
- 如果患者出现毒性反应或副作用, 则可以立即从皮肤上取下这一给药系统

溶出度仪已经过多年改进, 可提供用于 TDS 体外药物释放测试的方法, 该方法包含在 USP 通则章节 <724> “药物释放” 中。三种配置如下: USP 5 法溶出度仪 (桨碟)

碟)、USP 6 法溶出度仪 (转筒) 和 USP 7 法溶出度仪 (往复架, 用于小型系统)。[见图 1、图 2 和图 3。]

在每种溶出度仪中, 将透皮系统粘附并降入典型 1 升溶出杯, 然后运行仪器测定药物释放速率。然而, TDS 的成功测试取决于技术。我们希望以下技巧有助于您得到有意义的测试程序、降低变异性, 并简化精确的药物释放测试。

首先, 介绍一些以上三种 USP 溶出度仪适用的基本要点。TDS 的药物释放测试是在 32 °C 的皮肤温度下进行而不是 37 °C, 因此溶媒必须保持在 32 ± 0.5 °C。溶媒也必须充分脱气。否则, 贴剂有效面积表面会形成气泡, 阻止药物透过控释表面, 从而导致释放速率降低且异变。TDS



图 1: USP 5 法溶出度仪 (桨碟)



图 2: USP 6 法溶出度仪 (转筒)



图 3: USP 7 法溶出度仪 (往复架)

必须尽可能固定在平坦面, 无褶皱, 以确保释药的一致性。<724> 章节中提出, 使用膜 (如铜仿膜) 可将系统牢固固定在溶出装置上, 同时不会限制释放速率。在大多数情况下, 可使用医用粘合剂、双面胶带或具体 USP 专论列出的其他方法将 TDS 粘附在溶出装置上。无论使用哪种粘合剂, 都需要验证该粘合剂不会干扰活性成分分析。在任何情况下, 将粘合剂贴在贴剂的背衬上, 使其牢固粘附在溶出装置上, 使贴剂的释药面面向溶媒。最后, 贴剂的释药区域必须处于其粘附支架或装置的有效区域以内。在某些情况下, 粘合剂背衬将延伸超出贴剂的释药区域, 可小心将这部分撕下, 使释药区域适合支架或装置。

在过去七年中, <724> 章节不断改进, 遗憾的是如何将系统固定在溶出装置上的某些详细信息已被删除。我们提供的这些技巧可帮助您进行一致而有意义的 TDS 药物释放测试。您使用的流程应经过详尽说明和严格验证。

如果正在开发新产品, 您选择的溶出装置通常取决于 TDS 释药区域的大小。对于小型系统, 可根据药物效价使用 5 法或 7 法溶出度仪。高效系统中的活性药物含量可能极低, 因此难以在 5 法溶出度仪的 1 升溶出杯中测出活性药物。往复架 7 法溶出度仪的溶出杯具有 50-300 mL 的小体积范围, 将适合这种情况, 且往复架通常可容纳直径约 25 mm 或面积约 5 cm² 的贴剂尺寸。[见图 4。] 5 法溶出度仪中使用的碟组合了不锈钢支撑环、筛网和固定环。5 法溶出度仪碟的直径为 41 mm, 必须将 TDS 牢固固定, 将 TDS 背衬粘附在筛网上, 使释药面朝向转桨。这种溶出度仪对许多给药系统都非常实用, 因为它是基于 2 法浆法溶出度系统, 设置的唯一区别在于转桨必须设置在离碟表面 25 mm 的高度处, 而不是溶出杯底部。

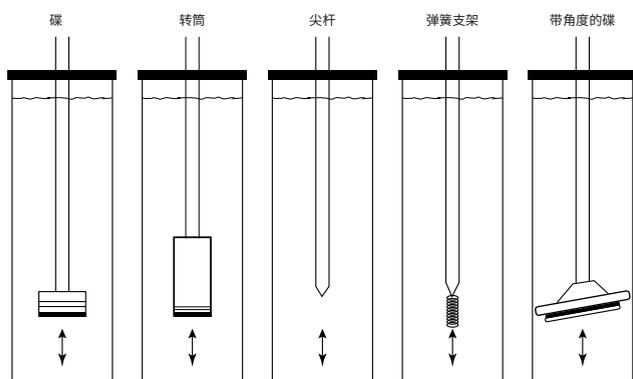


图 4: 往复架 (碟、带角度的碟和转筒)



图 5: 将 TDS 固定到转筒上

对于更大的给药系统，6 法转筒法溶出度仪可提供相当大的表面积。粘附延长部分后，高达 10 × 14 cm 的 TDS 可粘附在转筒的外表面上。关于将大型给药系统粘附到转筒的技术，USP 以前章节中的内容为系统布置提供了额外信息，但这些信息未包含在当前 USP 版本中。您需要了解的内容如下：

- 将贴剂直接贴在透析材料铜仿膜上时，请在铜仿膜上留出 1 cm 边界，以便贴剂牢固粘附，并在测试过程中避免贴剂从转筒上脱落

- 粘合剂应粘在贴剂的背衬上。将释药面朝下放置，在贴剂背面滚动转筒，确保挤出气泡。在鼠标垫上滚动可以完成这一操作 [见图 5]，以免在固定过程中损坏 TDS
- 贴剂固定在转筒上的朝向应使贴剂系统的长轴处于转筒中心部分的圆周上

希望上述技巧能够简化 TDS 药物释放测试的方法开发，并为分析人员提供精确指导，使测试能够一致而准确地进行。

参考文献：

USP General Chapter <724> Drug Release, USP 41, 2018, United States Pharmacopeial Convention, 12601 Twinbrook Parkway, Rockville, MD

用户提问

问 我有一种新的溶出方法，我们一直在使用 0.45 微米过滤器取样，能否用 10 微米或 35 微米插管滤头替代？

答 主要的问题是之前所用过滤器的孔径为 0.45 微米，而提议的插管滤头具有 1-70 微米的宽范围孔径。主要难题在于评估提议的插管滤头是能够保留未溶出的 API 并停止溶出测试，还是会允许未溶出的 API 通过过滤器并在测试前继续溶出。后一种结果可能使药物持续溶出、后过滤产生高偏差。

需要验证您所需孔径过滤器的效率，以确定该孔径滤头能否真正停止溶出过程。在这种情况下，测试插管滤头效率的最佳方法是用单剂量在溶出杯中设置一次试运行。然后，当产品溶出约 25% 时抽取三个 10 mL 样品，溶出约 75% 时再抽取三个 10 mL 样品（共六个样品）。以上样品均应使用单独的注射器和装有全通过滤器的插管抽取。之后将插管取下，立即将注射器内容物排入单独的试管中。为进行测试，过滤后立即在 UV 下读取一个样品，然后对后两个试管超声处理约 5 分钟。读取第二个试管并对最后一个试管再次超声处理 5 分钟，然后读取第三个试管。当产品溶出约 75% 时，对样品重复同样的过程。如果三个读数分别相同，那么说明过滤成功！表明未溶出的产品未通过

过滤器。但如果样品读数不断上升，则表明未溶出的药物通过了过滤器，发生了过滤后溶出。如果发生这种情况，就必须使用孔径更小的微米过滤器。

鉴于过滤器材料可能与之前所用过滤器不同，因此还应进行吸附性研究。此项研究请参阅[过滤器验证方案](#)。

问 在我开发的一种方法中，测试开始时产品会粘在玻璃溶出杯上，从而导致测试结果变异。丙烯酸溶出杯效果是否会更好，是否有可能降低观察到的变异性？

答 通常，可粘在玻璃溶出杯上的产品也很可以粘在丙烯酸溶出杯上。您所观察到的变异性通常是因为片剂粘在远离溶出杯中心底部区域的大角度旋转区域，这将导致片剂更快地崩解并溶出。

您需要考虑以下两个问题：

(1) 确保按照 USP <711> 溶出度章节中的规定使药剂落入非旋转溶媒中

(2) 变异性也许为使用沉降篮提供了理由，沉降篮可使片剂在轴旋转之前滑落到溶出杯的底部中心。沉降篮常用于片剂容易粘住的情形

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6月12日，中国出版
5991-9175ZHCN

