

第 19 卷，第 1 期

第 1 页

溶出度仪增强型机械验证与中国药典

第 3 页

混悬剂溶出度测试注意事项

第 6 页

请勿错过！掌握溶出产品最新动态

第 7 页

用户提问

溶出度仪增强型机械验证与中国药典

Bryan Crist, 溶出系统科学事务经理

机械验证概述

自世界各地的药典作为药品溶出度和药物释放速率的官方测试方法问世以来，其中就包含对维护标准溶出度仪至关重要的机械参数的规格和容差。虽然这些参数及其容差多年来保持相对不变，但美国食品药品监督管理局 (US FDA) 仍于 2010 年 1 月推出了一种替代的增强型机械验证 (eMQ) 方法。相比之下，过去的 USP 性能验证测试 (PVT) 采用泼尼松校准片对溶出度仪进行验证。

eMQ 规格和容差对某些参数（速度、转篮摆动幅度、溶出杯-轴同心度）的规格进行了改进，并提供了其他关键参数（轴摆动幅度、轴杆垂直度、溶出杯垂直度）的新规格要求。eMQ 方法还要求使用经校准工具验证的专用组件尺寸，要符合 USP 中包含的 ICH 协调尺寸。该替代方法还要求以适当的时间间隔进行定期预防性维护，最后，在每次测试之

前还要求由分析人员进行外观检查。外观检查对于检查和记录所有组件的清洁度和缺陷至关重要。如果发现存在缺陷的组件，则必须使其停止使用并替换为经认证的组件，然后重新验证相关的物理参数后溶出度仪方可继续使用。

该过程支持更频繁地评估溶出度仪，使溶出度仪保持经校准的状态，而无需依赖使用校准片每六个月测试一次，以确定溶出度仪是否处于经校准的状态。

US FDA 行业指南也建议，无论使用哪种程序（USP PVT 还是 eMQ 程序），必须在溶出杯质量、振动和溶解气体方面控制溶出度仪的三个重要差异来源。

机械验证与中国药典

中国药典 (CP) 包含针对 1 (篮) 法和 2 (桨) 法溶出度仪的溶出度章节 0931，过去具有与 USP 类似的规格。自 2015 年以来，CP 修订了物理参数列表以及若干更严格的物理参数，与 US FDA eMQ 程序类似。CP 还包括协调 USP <711> 溶出度章节或 eMQ 程序中不存在的几个附加参数。USP 或 FDA 提出的规格和容差方面的三个改进领域包括：溶出杯板水平度（偏离水平方向 ≤ 0.5 mm）、振动容差（位移 ≤ 0.1 mil）以及使用水杨酸片进行的性能验证测试。附表显示了 CP 溶出度测试物理参数与 ICH 协调溶解度章节以及 FDA 和 ASTM 程序中规定的 eMQ 要求的比较摘要。



Agilent 708-DS 溶出度仪

Agilent 708-DS 溶出度仪专为兼容增强型机械验证而制造。它提供的平台完全符合中国药典在物理参数规格和容差方面的法规认证要求。

参数	ICH 协调 (USP、JP、EP)	FDA DPA-L0P.002 和 ASTM E2503-13	中国药典 CFDA	USP 工具包 2.0 版
转篮和桨的深度	25 ± 2 mm	25 ± 2 mm 或 < 8% (ASTM)	25 ± 2 mm	23–27 mm
转速	指定速率 ± 4%	目标值 ± 2 rpm 或目标值 ± 2% (ASTM)	50 rpm ± 4 rpm	目标值 ± 1 rpm
轴摆动幅度	无显著摆动	总幅度 ≤ 1.0 mm	在 50 rpm 下, 总幅度 ≤ 1.0 mm	总摆动幅度 ≤ 1.0 mm
轴杆垂直度	未测量	偏离垂直方向 ≤ 0.5° 或处于气泡内 (ASTM)	偏离垂直方向 ≤ 0.5°	未测量
转篮摆动幅度	± 1.0 mm	总幅度 ≤ 1.0 mm	在 50 rpm 下, 总幅度 ≤ 1.0 mm	总摆动幅度 ≤ 1.0 mm
溶出杯/轴同心度	偏离中心轴不超过 2 mm	偏离中心线 ≤ 1.0 mm (上限和下限)	偏离中心线 ≤ 1.0 mm (上限和下限)	偏差不超过 2.0 mm (四个 90° 位置)
溶出杯垂直度	未测量	偏离垂直方向 ≤ 1.0° (两个 90° 位置)	偏离垂直方向 ≤ 1.0° (两个 90° 位置)	偏离垂直方向不超过 0.5°
溶出杯板的水平度	未测量	未测量	偏离水平方向 ≤ 0.5 mm	偏离水平方向不超过 0.5°
性能验证试验 (PVT)	USP 泼尼松片 RS	未测量	用水杨酸片进行 CP 仪器性能测试	USP 泼尼松片 RS
温度	37 ± 0.5 °C	目标温度 ± 0.5 °C	37 ± 0.5 °C	
振动	无可察觉的振动 (无规格要求)	振动必须受到控制 (无规格要求)	位移 ≤ 0.1 mil	

混悬剂溶出度测试注意事项

Bryan Crist, 溶出系统科学事务经理

有趣的是, 根据 USP <1151> “药物剂型” 中列出的产品, 在每种给药途径中都提到了混悬剂。其中包括注射剂和埋植剂、口服制剂、局部制剂、粘膜制剂以及吸入和鼻用制剂。尽管用于口服的剂型将成为本次主题的焦点, 许多注射、粘膜、吸入和鼻用的混悬剂需要极少的量进行溶出度和药物释放测试, 可能会作为未来实用解决方案的主题。

混悬剂通常由两种组分组成: 液体载体和固体颗粒, 其中固体颗粒包括均匀分散的 API。一些混悬剂可以配制成功即用型, 而其他混悬剂在给药前可能需要药剂师用水将粉末或颗粒混合物复溶。后者的产品名称通常为 “口服混悬



(由左至右) 电解抛光不锈钢桨、PTFE 涂层桨、PEEK 桨、电解抛光微型桨和 PTFE 涂层微型桨

剂”, 其中通常处于脱水状态的预配混悬剂具有良好的物理和化学稳定性, 从而确保药品具有合适的保质期。

典型的口服混悬剂非常适合采用 USP 2 (浆) 法分析，其中大多数方法使用传统的 1000 mL 溶出杯和 500–900 mL 的溶媒体积。对于大多数产品，在方法开发过程中必须合理地确定和验证的速度范围在 25 rpm 和 50 rpm 之间，从而适当地区分溶出方法。由于混悬剂主要以固体颗粒分散在液体中的液体制剂形式给药，因此其溶出度分析带来了溶出方法中必须考虑的若干挑战。这些注意事项和讨论要点包括：

- 样品前处理 (复溶和混合)
- 密度测定 (确保剂量准确度)
- 样品测量 (责任)
- 样品引入 (技术)

样品前处理

如果测试标记为“口服混悬剂”的产品，则必须根据标签说明用纯水复溶产品。然后必须将产品充分混合，并且分析人员必须遵循所需的振荡方式 (手动或机械) 并持续所需的时间，使预制剂分散成均匀的混悬剂。机械振荡器优于手动方式，因为分析人员通过“手动振荡”混悬剂可以引入变异性。但是，即使机械振荡器也应具有固定的旋转弧，因为与混合器轴的距离也会增强或减弱振荡器的混合能力。最重要的是，以固定的时间振荡混悬剂，并且振荡时间必须在方法中说明，并由分析人员记录下来。

振荡后，通常应等待五分钟。在混合过程中，气泡将被引入混悬剂中，并且这些气泡需要足够的时间才能浮到表面。其次但同样重要的是，等待时间确保混悬剂真正处于“混悬”状态。混悬剂的性能测试必须能够验证助悬剂是否能够使产品保持均匀状态并达到适当的剂量。换句话说，如果由于助悬剂失效或未加入助悬剂，导致振荡后活性药物立即浮到样品瓶顶部，则看似无害的布洛芬混悬剂可能会产生严重的剂量后果。后果可能导致婴儿给药过量，导致血清中的浓度达到毒性水平，从而可能引发危及生命的情况。静置后，应从容器中部抽取药剂。

密度测定

下一节将提供样品引入建议，将讨论验证是否已将适量的样品输送至溶出杯中的溶媒。测定密度的典型方法是使用比重瓶，但是悬浮颗粒可能会堵塞溢流管。更简单的方法是利用配衡的 50 mL 容量瓶来盛放混悬剂，混悬剂事先按照上述方法振荡以确保均匀性。将该容量瓶静置，以使气泡逸出并在表面上轻敲以帮助去除气泡。清洁玻璃容量瓶的暴露表面并重新称重，以测定容量瓶中所含口服混悬剂的密度，其单位为 g/mL。该过程应重复几次，以确保密度测定的准确性。

样品测量

测试过程中最依赖技术的部分是测量样品等分, 并准确、精密地将等分试样引入溶媒中。大多数固体口服制剂只需被放入转篮或放入桨法溶出度仪的不旋转溶媒中, 而混悬剂需要采用更多的技术, 这些技术应得到详细描述, 以便使经过培训的分析人员能够可重复且一致地引入准确的剂量。

首选测量方法是使用配有插管或大孔径针头的配衡 5 mL 注射器。振荡后, 使其静置:

- 从容器中间位置慢慢抽取样品。在方法开发的验证阶段, 应从顶部、中间和底部抽取样品。将过量样品吸入注射器中
- 取下注射器和插管, 将多余的样品排到废液中, 直至推杆读数为 5 mL, 然后擦拭吸头并放到一旁备用。准备好所有六个样品, 然后实施下一步样品引入

样品引入

必须根据方法中说明的样品输送位置 (溶媒表面或溶媒表面以下), 将样品引入溶出杯中。测量后:

- 将样品引入不旋转溶媒中。如果在开发过程中, 由于粘性样品汇集到溶出杯底部而导致变异性, 则可能需要将样品引入旋转溶媒中。方法中需要说明溶媒是否需要旋转
- 在引入样品后, 将带有插管的空注射器放到天平上以测定引入样品的重量, 校正皮重, 以确保样品重量处于基于密度测定的可接受标准内

- 在 USP 规定的时间要求 $\pm 2\%$ 内的适当时间处, 从溶出杯中间点吸取溶出样品

总结

转桨法通常用于混悬剂的溶出度测试。应将基于振荡、静置、样品测量和引入的标准化准备方法写入方法中, 并就混悬剂的溶出度测试对分析人员进行培训。已采用了其他样品引入方法 (例如重新移液), 但是建议用注射器正向置换混悬剂, 以最大程度减小变异性。由于混悬剂具有粘性, 空气可能困在混悬剂中, 因此优选重量分析引入方法。尽管 USP 中包含许多混悬剂方法, 其中提到了溶出度仪类型、溶媒和体积、采样时间和可接受标准, 但是应对分析方法进行验证, 以确保将上述技术写入实验室使用的方法中, 从而确保日常、实验室之间以及分析人员之间的测试准确度和精密性。

参考文献:

- US Pharmacopeia, USP 41, NF 36 Information Chapter <1151> Dosage Forms, 2018; USP Rockville, MD, USA
- FIP/AAPS Guidelines for Dissolution In Vitro Release Testing of Novel/Special Dosage Forms, Dissolution Technologies, February 2003
- 溶出测试技术论坛 www.dissolution.com

请勿错过！掌握溶出产品最新动态

Dan Spisak，溶出系统产品经理

当今的世界瞬息万变，每隔几周就会出现新的 iOS、Android 或 Windows 更新。尽管 708-DS 和类似的安捷伦溶出度仪尚无法管理网络上的固件更新，但是我们有其他方法能够让您随时了解最新情况。这在受监管的环境下难以实施，例如制药行业执行的是传统的溶出度测试。目前，当更新的固件或软件可用时，可以通过各种渠道进行流通；其中一个渠道是您正在阅读的实用解决方案电子期刊。

安捷伦在不断改进产品和软件。及时了解这些更新，能够让您的实验室掌握最新功能，并为每个系统提供兼容性。以下是一些能够确保您充分发掘安捷伦溶出度产品投资价值的方法：

- **访问安捷伦社区** (<https://community.agilent.com/>)。这一在线资源包含大量产品支持信息，包括安捷伦固件和软件产品的修订历史记录

- **发送电子邮件至溶出热线**。您可以通过联系溶出热线 dissolution.hotline@agilent.com，随时获取最新信息。在您的溶出系统接受定期服务（如 PM）或验证（如 PQ/MQ）之前检查可用的更新，将对您大有帮助
- **查看下表**。您可以在下面找到大多数安捷伦溶出产品的当前（或即将发布的）固件或软件版本

溶出产品/软件	固件 (FW)/软件 (SW) 的当前版本
708-DS 溶出度仪	2.07 (主) /2.02 (LCD)
850-DS 取样工作站	3.07 (主) /3.0 (LCD)
3 法溶出度仪 (BIO-DIS)/7 法溶出度仪	5.08 (FW)
400-DS 7 法溶出度仪	1.10 (FW)/A.01.05 (SW)
280-DS 机械验证系统	A.01.05 (SW)
溶出工作站软件	A.01.05 (SW)
Cary WinUV 溶出分析软件	5.2.1 (SW)

请牢记，这些信息始终在变化，因此请务必与安捷伦客服代表或溶出热线保持联系，以便获取最新信息。

用户提问

Q. 关于 USP 章节 <1724> “半固体药品 — 性能测试”，其中规定的浸没池（尤其是 A 型，池表面积 4.0、2.0 和 0.5 cm²）的各种表面积的选择标准是什么？

A. A 型浸没池基于 Agilent Enhancer Cell，用于软膏、霜剂和凝胶的药物释放测试。关于表面积，使用浸没池进行测试与典型的溶出度测试略有不同，因为它提供的是相对于皮肤表面积的药物释放速率。换句话说，溶出度测试提供的是从剂型中主动释放的释放速率 (mg/min)，而扩散池提供的是与比表面积相关的释放速率 (mg/min/cm²)。因此，选择不同的 Enhancer Cell (A 型浸没池) 表面积，即可控制所需 250 mL 溶出杯内的释放速率。

软膏、霜剂或凝胶的溶出度测试的第二个问题在于没有剂量要求。这意味着可接受标准表示为相对于比表面积的药物释放速率 (mg/min/cm²)。传统口服剂型的溶出度测试可接受标准是基于与其“标示量”相比的药物释放百分比，因此如果药物每片包含 200 mg，则将结果表示为标示量的百分比。因此，如果在上一个样品中发现结果为 190 mg，则它是标示量的 95%。

软膏或凝胶的溶出度测试是在 Enhancer Cell 的溶出杯体积为 250 mL 的情况下，相对于膜的表面积得出的。因此，选择不同的 Enhancer Cell 表面积时可通过更小的表面积来限制速率，因为体积被限制为 250 mL。这对于包含大量活性药物的产品很有帮助，这些活性药物可能在溶出杯的有限体积内快速扩散。通常，对于大多数化合物，优选较大的 4 cm² 表面积，但是根据制剂的释放标准不同，可根据需要选用更小的尺寸。



基于 Agilent Enhancer Cell 的 A 型浸没池

了解更多信息：

www.agilent.com/lifesciences/dissolution

安捷伦社区：

<https://community.agilent.com/>

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12月13日，中国出版
5994-0380ZHCN

