

影响溶出度测定的因素

浙江省药检所 於国兰

一、概 述

溶出度测定是近几年中迅速发展起来的一种控制固体药物制剂质量的体外检测方法,是研究固体制剂及半固体制剂所含主药的晶型,粒度,处方组成,辅料品种和性质,生产工艺等对制剂质量的影响的方法。

由于溶出试验方法的发展和应用,证实了它在控制制剂质量方面所占的重要地位,所以各国药典都相当重视,美国药典从第20版收载58个品种到21版时已收载有370个品种,^[1]美国认为对所有口服固体制剂都需要做溶出度测定。我国药典1985年版收载有7个品种,而1990年版准备收载几十个品种。而且对溶出度测定的原则也有新的概念:

1. 对治疗严重疾病及预防用的药物;
2. 对于安全范围窄的,治疗量与中毒量比较接近的药物;
3. 对难溶性的药物;
4. 属于急救性药物;
5. 属于缓释药物。

在研究新药固体制剂方面更有必要,可通过溶出度测定筛选处方,选择工艺条件,以制备符合临床应用要求的制剂。

二、影响溶出度测定的因素

由于药物在体内的吸收是非常复杂的过程,固体制剂中药物的吸收速度和吸收程度与药物在胃肠液中的浓度有关,而胃肠液中的药物浓度又与制剂在胃肠液中的溶解度,溶出速度有关。为了使体外测定的数值尽量符合体内情况。必须在一定的条件下进行测定。

体外方法确定后必须要有一个标准化操作,在国外对溶出度测定影响因素进行了专著讨论^[2],根据我们在实际工作中的体会,由于操作方法不当,会使溶出度测定结果发生偏差,而造成不良后果。影响溶出度测定的主要因素有仪器条件与测定条件两个方面。

1. 仪器条件

(1) 溶出度测定仪安放时必须保持水平,仪器操作台要求调节使水平。否则仪器倾斜,使转轴与转篮也倾斜,不能成垂直的转动。

(2) 安放仪器的实验室要防震,若室内安放真空抽气泵,排风扇,通风柜,及空调与离心机等都会引起震动,而使容器内介质液面发生震动,加速了溶出速率。

(3) 转轴不能弯曲,要使转轴固定牢,转轴转动时不能有晃动现象。转轴应调节在容器的正中心,与容器的平面必须垂直。

(4) 六个转轴同步进行,一次测定为六片。中国药典1985年版一次测一片,因当时国内仪器只有生产单篮,重复六次,由于每次条件不一致,会带来片与片之间的误差,所以目前当检品有争论时,应以一次测定六片为准。

(5) 转篮的篮子规格要求与国际标准靠拢,参考美国药典21版^[1],规定孔径为0.425 mm(40目)丝的直径为0.254 mm。孔径大小直接影响溶出的快慢。

(6) 杯子形状世界各国采用的也不统一,英国药典1980版规定用1000 ml平底烧

杯^[2], 美国药典31版采用的是1000 ml 园底烧杯^[1], 中国药典采用的亦与美国一致, 由于不同杯子形状, 介质流动的状况也不同。

(7) 取样器的直径最好为2 mm, 过滤器与滤膜孔径都有统一规定, 不能用任一种仪器代用。

(8) 使用校正片校正仪器, 国际也采用校正片, 校正片分为崩解型与非崩解型, 由中国检定所提供, 使用的溶出度测定仪除了符合以上这些要求外, 最后应该用校正片校正, 测得数据能符合校正片规定的要求, 而使用校正片校正仪器有以下几种情况:

① 当一台仪器刚购进时, 一切安置完毕, 最后必须用校正片进行校正。

② 仪器长期不使用时, 使用前应该先经过校正片校正。

③ 仪器经过修理及搬动时应该重新校正。

④ 遇出口检品, 及争议检品时仪器必须先用校正片校正。

⑤ 每年仪器应该规定期限进行校正。

2. 测定条件

(1) 样品溶出溶液的取量不能过大, 一般在10 ml 以下较妥, 取样量大, 取样时间延长, 使溶出的部分颗粒下沉, 取出的溶液造成不均匀性。

(2) 介质的总体积要考虑样品稀释浓度及容器容量大小来定, 一般选择在500~900 ml 为好。介质溶液不论在任何给定的压力与温度下, 总有一部分气体溶解于液体中, 所以溶出介质在测定前必须先进行排气。由于气泡在转篮的筛网上集聚, 改变筛网孔径, 而且气泡会集聚样品的颗粒, 影响溶出速

度。

(3) 转速应该调整, 每台仪器都有规定指标, 中国药典1985年版规定转速的误差为 $100 \pm 5 \text{ rpm}$ ^[4], 目前国产仪器基本上能达到该要求。

(4) 水浴温度应该达到恒温要求, 允许在 $37^\circ \pm 0.5^\circ \text{C}$, 而恒温水浴与容器中介质温度要保持一致, 恒温水浴液面与容器中介质液面保持水平, 使介质温度保持均匀。

(5) 取样位置应该固定, 取样点的位置不同, 溶出的浓度差异较大, 要求有统一规定, 转篮法取样点位置在转篮距操作容器壁之间的中间与转篮高度的中间为最佳取样点。

浆板法取样点为桨杆距操作容器内壁的中点与桨叶上端距溶剂液面的中间。

(6) 取样时间也需作统一规定, 要求停机后立即取样, 取出溶出液至过滤完毕要求30秒钟内完成。

(7) 溶出液的含量测定方法要求灵敏度高, 操作简便, 目前国内采用紫外分光法较多, 在u、s、P21版中用uv, 荧光法及高效液相等方法。

为了使溶出度测定方法规范化, 影响溶出度测定的因素必须要严格控制, 减少实验中误差。

参 考 文 献

[1] u. s. P XX, XXI版

[2] B. P, 1980版

[3] Handbook of Dissolution Testing by
willian A. Hanson

[4] 中国药典1985年版