

# 难溶性药物的溶出度测试系列一：表面活性剂 (上)

前言：溶出是药物吸收和暴露的限速步骤，因此，难溶性药物的体外测试尤其具有挑战性和重要性，需要明确此方法必须能够利用这一特征，通过提供有意义的释放速率的解释，或在某些情况下，解释实际的释放机制，从而提供重要的临床相关信息。

难溶性药物在制剂处方和制造工艺中需要特别注意，如减小颗粒大小的方法以及更复杂的制剂操作和工程技术领域，以提高药物的有效性、增加体内浓度和吸收。有一些新兴课题正在进行深入的探索和理解，特别是诸如溶出方法中的漏槽与非漏槽方面的条件、固态性质的贡献、表面活性剂的化学性质、计算机模拟、剂量倾泻和胶囊属性。

目前，正在开发的口服剂型在水性介质中具有不同水平的溶解度，为了促进具有较低水溶性的药物的溶出测试，管理机构允许使用低浓度的表面活性剂，以提高溶解度。<sup>1</sup>添加主要目的是提高药物在测试介质中的溶解度以实现漏槽条件，由于正在开发的药物中有很多是难溶性的（统称 BCS II 类和 IV 类），尤其要注意在溶出介质中加入表面活性剂，并不是方法开发中增加溶解度的唯一选择。



LOGAN12 位溶出自动取样系统

## 1. 表面活性剂

“表面活性剂”是“表面活性物质”的一组化学物质的通用术语。表面活性剂分子中存在疏水基团（尾部）和亲水基团（头部），决定了表面活性剂是具有两亲属性（亲水性和疏水性环境的亲和性）的有机化合物。因此，表面活性剂分子同时含有水不溶性（油性）和水溶性成分。表面活性剂分子将迁移到水表面，其中不溶性疏水基团可以延伸出大部分水相，或者如果水与油混合，则进入油相，而水溶性头部组保持在水相中。表面活性剂分子的这种排列和聚集起着改变水/空气或水/油界面处水的表面性质的作用（图 1）。



图1表面活性剂单体

## 2. 在溶出方法开发中的表面活性剂类型

在溶出方法的开发中，表面活性剂可以通过其离子电荷分为四大类用于筛选目的：

- 阴离子：例如十二烷基硫酸钠/月桂基硫酸钠（SLS / SDS）
- 阳离子：例如十六烷基三甲基溴化铵（CTAB）
- 非离子型：如聚山梨酯 20 和 80，泊洛沙姆
- 两性/两性离子：例如卵磷脂，椰油酰胺丙基甜菜碱

此外，为了体外评估 GIT 的性能，可以考虑更复杂的“生物相关的”表面活性剂介质体系。这些制剂模拟人 GIT 中的禁食（FaSSIF）和进食状态（FeSSIF）环境。<sup>2</sup>FaSSIF 和 FeSSIF 介质配方可商购。

## 3. 溶出介质中的表面活性剂浓度

如上所述，基于表面活性剂的介质的溶解度增加是浓度依赖性的，而较高浓度的表面活性剂会溶解更多的药物，<sup>3</sup>必须优化表面活性剂浓度以平衡溶解度和漏槽条件与检测制造或稳定性变化方法的区分能力。通常，设定表面活性剂浓度的目标是在溶出介质中使用尽可能少的表面活性剂，以实现所需的漏槽条件和方法的稳健性，同时实现并保持对药品关键质量属性的区分。

在早期的开发过程中可以评估溶解性和漏槽条件，但是在开发的后期阶段，例如在验证方法可靠性以检测配方/工艺中的有意变化的过程中，该方法的区分特征往往被揭示出来。

另外，对于基于表面活性剂的溶出介质，应该考虑两个因素：

东南科仪 400-113-3003 [www.sinoinstrument.com](http://www.sinoinstrument.com) [dongnan@sinoinstrument.com](mailto:dongnan@sinoinstrument.com)

(i) 应提供表面活性剂介质系统以确保方法可转移性。表面活性剂的各种来源有时在制备时导致可变的 pH。SDS 介质尤其如此，因为这种表面活性剂典型地来自乙氧基化中和过程。

(ii) 在表面活性剂介质中使用的填充剂的 pH 值需要在添加表面活性剂之前进行调整。当表面活性剂改变电极的表面环境时，所得到的溶液应被认为是表观 pH 值。

#### 4. 表面活性剂在溶出介质开发中的应用

当表面活性剂被添加到溶出介质时，亲水端将与水性介质结合，疏水尾部遇到排斥力，有效地寻找与之相联系的替代相。相之间的“推拉”降低了水相内的分子间作用力，由此降低了表面和界面张力。事实上，界面张力的降低是表面活性剂增溶的关键驱动力。

想象一下一种药物由于高疏水性而不溶于水或溶出介质的情况。添加表面活性剂并将其溶解在介质中，它作为延伸/线性单体或自缔合球形存在，分布在介质中。表面活性剂浓度的进一步增加将最终产生胶束，多个表面活性剂分子的自缔合产生表面活性剂尾部的疏水核心的新胶体相。发生这种相变的浓度称为临界胶束浓度（CMC）。

在纯水相存在下，溶剂与任何疏水表面的相互作用不是在能量上有利的，导致润湿差和低溶解度。疏水性固体（不溶性药物）与溶解的表面活性剂的疏水性尾部之间的相互作用，降低了润湿和溶解固体所需的能量，从而增加了药物的溶解度。通过随后将溶解的物质分配到表面活性剂胶束的疏水核心中可以进一步提高溶解度。在方法开发中选择最佳的表面活性剂浓度必须考虑胶束的存在与否对体外释放的基本机制的影响。

#### 5. 表面活性剂对溶解气体的影响

如前所述，溶出介质中表面活性剂的存在改变了介质的表面和界面张力。这导致溶解氧在介质中的溶解度的变化。Fliszar 等人<sup>4</sup>评估了含有表面活性剂的溶出介质中溶解氧的作用。使用含有 0.5% SLS，2.0% SLS 和 0.5% 吐温 80 的含水（不含表面活性剂）介质和溶出介质，研究了几种标准制剂对氧溶解的作用。

在这项研究中，含有表面活性剂的介质的氧含量由于表面张力的降低而被发现为 7.5–8.5mg/mL。然而，不含表面活性剂的水性介质更低，为 5.5mg/mL。不管所用的脱气方法（在真空中搅拌，加热，超声处理，氦气喷射和膜过滤），一旦脱气完成，所有介质准备重新获得或重新生成。初始氧含量和通气达到平衡的持续时间取决于用于脱气的方法（图 2-4）。评估氧含量的增加对其溶解的影响。研究证实，含有表面活性剂的介质在初始时间点没有发现任何结果值（误差范围内）（图 5 和 6）。

此外，已知对溶解氧敏感的化合物（泼尼松）在通气和脱气（换句话说，含氧量）反应中的溶出曲线显示出显著的变化，如图 7 所示。从这项工作可以得出结论，含表面活性剂的介质迅速恢复其平衡氧含量，并且变化具有最小误差。该研究证实，在实验开始之前，介质中的溶解气体达到平衡是很重要的。

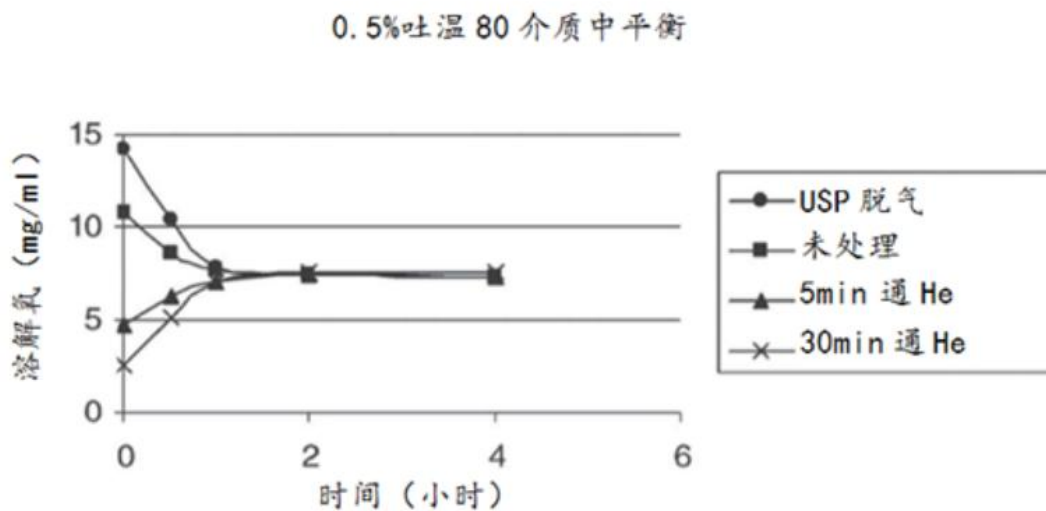


图2 0.5%吐温介质中的溶解氧平衡<sup>4</sup>

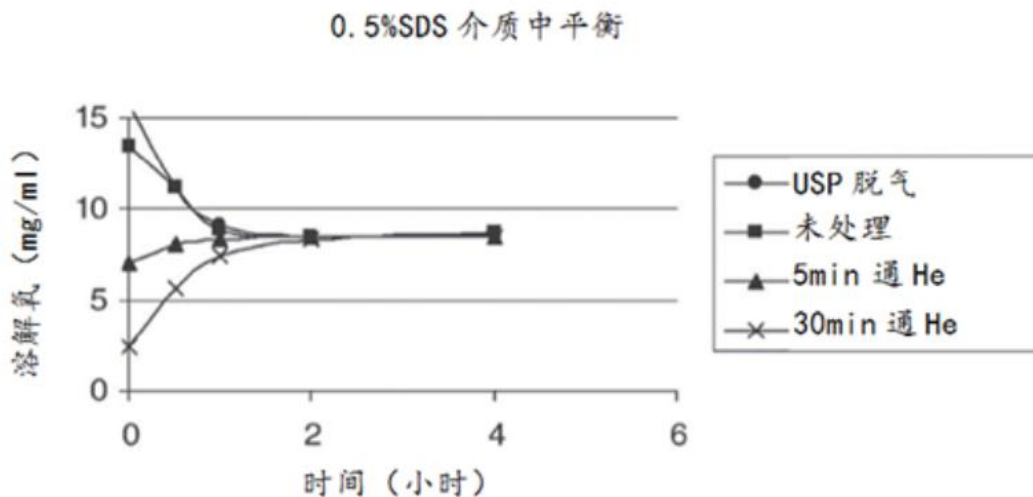


图3 在0.5%SDS介质中的溶解氧平衡<sup>4</sup>

2.0%SDS 介质中平衡

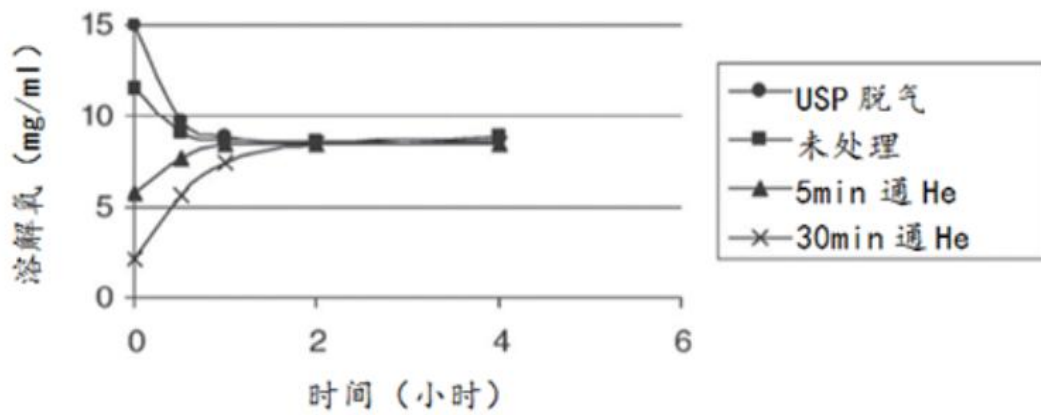


图4 在2.0%SDS介质中的溶解氧平衡<sup>4</sup>

化合物 A

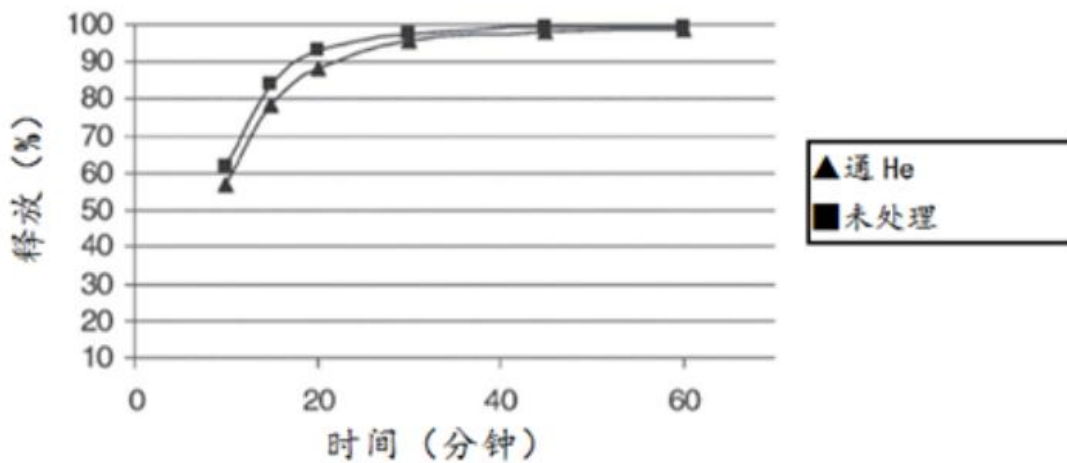


图5 在氦气鼓泡和未处理的1.0%SDS介质中化合物A的溶出曲线<sup>4</sup>

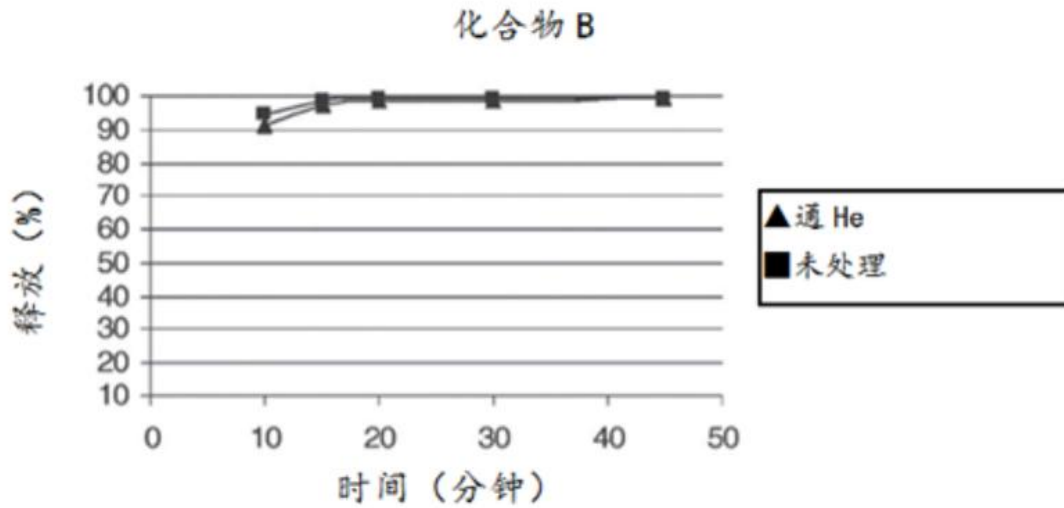


图6 在氮气鼓泡和未处理的0.5%SDS介质中化合物B的溶出曲线<sup>4</sup>

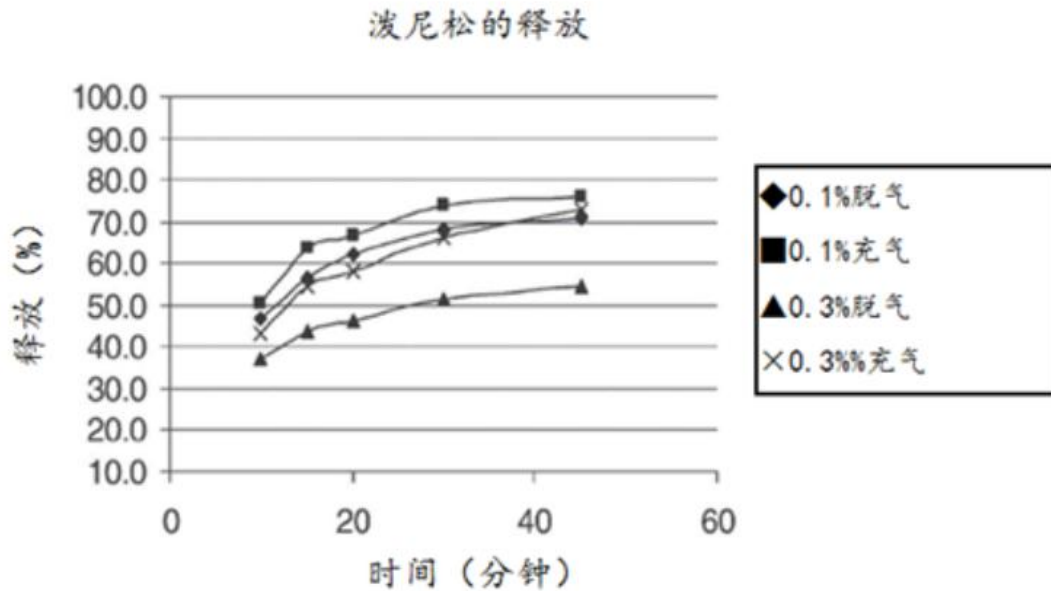


图7 泼尼松在0.3%和0.1%SDS中的释放曲线<sup>4</sup>

LOGAN 将持续分享难溶性药物的溶出度测试系列的相关文献!

参考文献:

- Noory, C., Tran, N., Ouder Kirk, L., Shah, V. Steps for development of a dissolution test for sparingly water-soluble drug products. Dissolut. Technol., 2000, 7(1), 16-18.
- Bhagat, N. B., Yadav, A. B., Mail, S. S., Khutale, R. A., Hajare, A. A., Salunkhe, S. S., Nadaf, S. J. A review on development of biorelevant dissolution medium. J. Drug Deliv. Ther., 2014, 4(2), 140-148.
- Shah, V. P., Konecny, J. J., Everett, R. L., Mc Cullough, B., Noorizadeh, A. C., Skelly, J. P. In vitro dissolution profile of water-insoluble drug dosage forms in the presence of surfactant. Pharm. Res., 1989, 6(7), 612-618.
- Fliszar, K. A., Forsyth, R. J., Zhong, L., Martin, G. P. Effects of dissolved gases in surfactant dissolution media. Dissolut. Technol., 2005, 12(3), 6-10.