

使用往复筒法进行肠溶片的体外溶出研究

前言：肠溶片是指在胃液中不崩解，而在肠液中能够崩解和吸收的一种片剂，通常是在普通片剂外面包裹一层肠溶包衣。相比通用溶出，使用往复筒法进行肠溶片的体外溶出测试，可以通过更换不同 pH 的溶媒从而更好的模拟药片在体内的情况，并且对肠溶片的制剂生产及质量控制提供较好的帮助。

在结肠相关疾病以及口服蛋白或多肽药物治疗中，肠溶药物被认为是一种非常优异的方式。一般来说，肠溶特异性药物释放系统的设计都是基于以下机制之一：前体药物、pH 敏感包衣、时控性溶出以及微生物激活药物释放，这四种机制都取得了不同程度的成功。但是结肠特异性给药系统开发正面临着一个挑战：需要在体外建立一个合适的溶解测试方法。

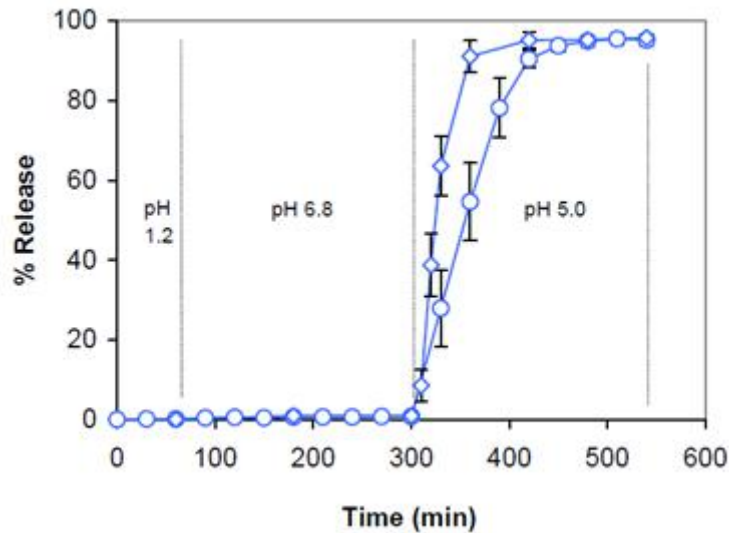
目前，较多人都使用浆法进行 pH 依赖型药物以及时控型药物的体外溶出测试，而 USP-III 法（即往复筒法）与之比较，可以通过连续使用不同 pH 的介质，在体外更好的模拟药物在体内的溶出行为，从而更好的帮助肠溶药物的溶出研究。有利于溶出方法的开发，并可评估控释制剂或缓释制剂的产品性能。这对于确定未来开发溶出度方法的起点可能会有所帮助，可用于评估受控或缓释药物产品的性能。



LOGAN 往复筒&往复架法

1. 往复筒法与浆法的对比

分别使用浆法和往复筒法进行对乙酰氨基酚肠溶片的体外溶出测试，测试结果如图 2 所示，包衣片在 pH1.2 的盐酸溶液缓冲液中保持完整，未观察到药物的释放。当缓冲液的 pH 调至 6.8 时，外肠包衣和屏障包衣溶解，但内部的阳离子包衣仍能抵抗该 pH 条件，5h 时药物的释放量不足 1%。然而，随着缓冲液的 pH 值改为 5.0，药物很快就完成了释放。当使用往复筒法时，可以看到类似的释放行为，并且由于是自动更换 pH，从而释放更快。



浆法 100rpm (○)，往复筒法，15dpm (◇)

图 2. 对乙酰氨基酚肠溶片的两种溶出方法的溶出曲线

2. 筛网孔径对药物释放的影响

使用往复筒法研究了不同筛网目数下对乙酰氨基酚肠溶片释放度的影响，其中每个玻璃内管被 2 个聚四氟乙烯盖子包围，底部盖子上放置聚丙烯筛网。分别在相同的条件下测试了三种不同筛网尺寸 (20、40 和 78 目) 下对乙酰氨基酚肠溶片的释放。释放结果如图 3 所示。从图中可以看出，当筛网尺寸在 20~40 目和 78 目 (分别相当于 840、405 和 177 微米) 之间变化时，在第一个小时内，释放率明显降低。

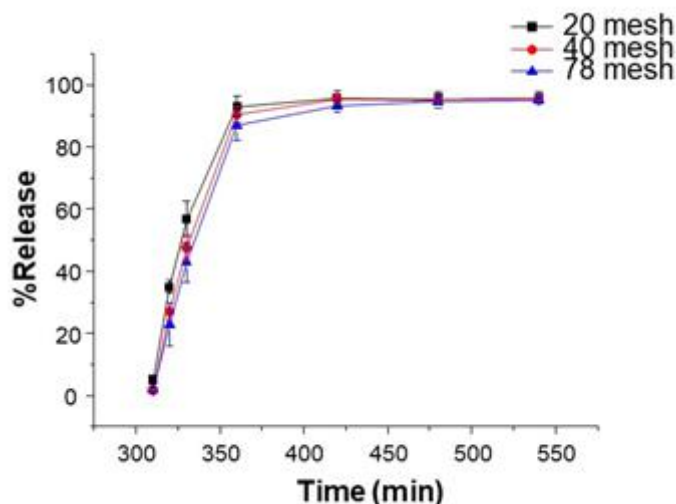
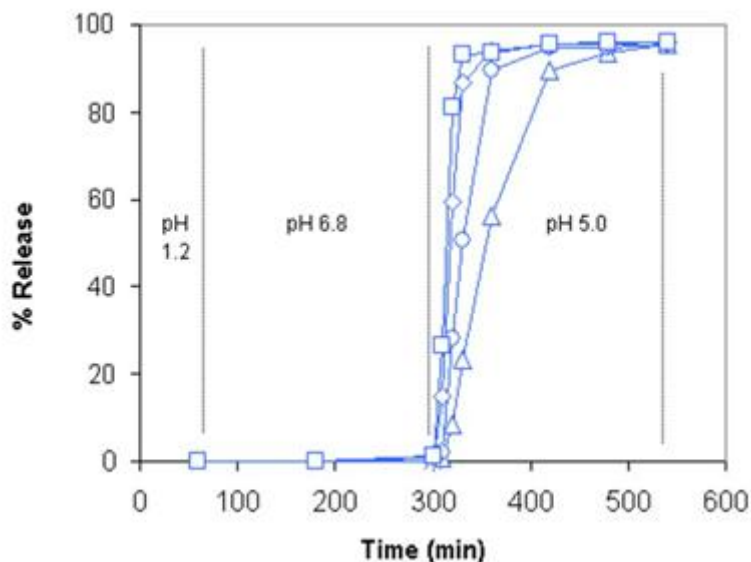


图 3. 不同目数筛网下对乙酰氨基酚肠溶片的溶出曲线

3. 往复频率对药物释放的影响

同时，使用了不同的往复频率进行了对乙酰氨基酚肠溶片的溶出测试。测试结果如图 4 所示，显然，往复频率作用在影响药物释放方面发挥了主导作用。尽管在 pH1.2 和 6.8 缓冲液中，药物的释放在前 5 小时内几乎没有释放，仍保持在接近零的水平，但在 pH5.0 缓冲液中的释放速率受到往复速度的强烈影响，并随着往复频率速度从 5dpm 增加到 10dpm、20 dpm 和 30dpm 时，释放速率显著增加。



往复频率分别为 5dpm (△), 10 dpm (○), 20 dpm (◇), 30 dpm (□)

图 4. 不同往复频率下对乙酰氨基酚肠溶片的溶出曲线

4. 结语

使用往复筒法进行肠溶片的体外溶出研究，由于自动连续的使用不同 pH 的介质，从而减少了系统误差以及降低实验人员手动更换介质的时间。同时，使用不同的筛网孔径、往复频率都可能会影响药物的释放。与通用溶出方法相比较，往复筒法能更好的进行肠溶片的开发与质量控制等工作，有助于评估缓控释药物产品的性能。

同时，随着往复筒法从收载到加入《中国药典》，制药企业也开始愈发重视。LOGAN 全自动往复筒法设备还可选配大杯法（溶媒体积 1000mL），可进行如碳酸镧咀嚼片的体外溶出测试等。

参考文献：

JinheLi, Libo Yang, Sheila M. Ferguson, Tom J. Hudson, Shunsuke Watanabe, Masataka Katsuma, Joseph A. Fix. In vitro evaluation of dissolution behavior for a colon-specific drug delivery system (CODES™) in multi-pH media using United States Pharmacopeia apparatus II and III.