

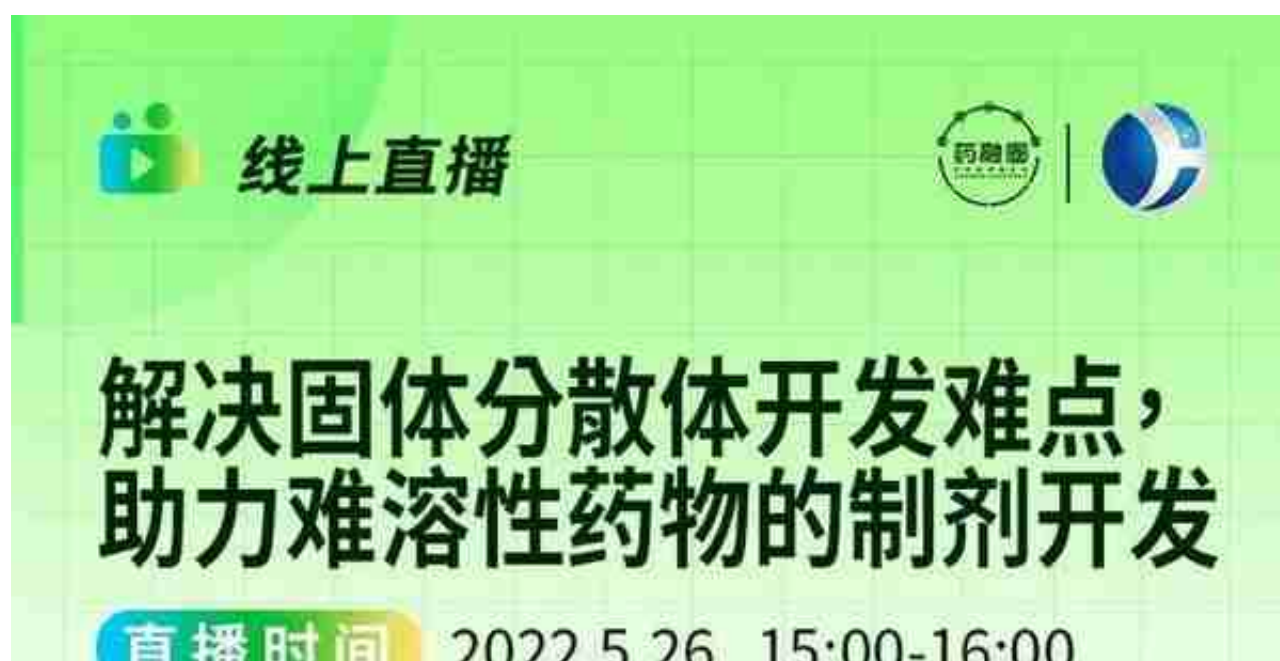
关键词

#流池法 #固体分散体 #难溶性药物 #溶出度 #生物利用度 #华溶仪器

01

固体分散体

固体分散体是改善难溶性药物溶出度和口服生物利用度的一种有效途径。一般情况下，药物以无定形、微晶或分子形式等高能态存在。



02

流池法在固体分散体中如何应用？

流池法作为中国药典 2020 版新增溶出测定方法，由于其方法的灵活性及有别于其它法定方法的特殊流体动力学，可适应药物剂型的变化发展，配合不断升级转变的研发方向，从原料 API 入手，层层剖析制剂工艺过程溶出的变化情况，锁定关键影响因素。

针对固体分散体，流池法可应用不同的载样方式，对于制剂中间体的粉末样品，可以将粉末埋在玻璃珠中间，把粉末样品与玻璃珠进行混合装入流池或者将粉末样品分层埋在玻璃珠中，在一定程度上改善粉末堆积、润湿性差的问题，对于最终片剂，可将片剂固定在片剂夹上，保证初始投样位置一致。流通池法可通过不同装样模

式优化固体分散体溶出度测试方案。

图三：XRD

如图三所示，a为 γ 型吲哚美辛粉末XRD谱图，b为制备的固体分散体粉末XRD谱图，在溶剂蒸发法制杯的固体分散体中，已没有了晶型特征峰，表明制备的固体分散体为无定型结构。

图五：辅料HPMC溶出流速考察

> 流速考察

吲哚美辛的溶出：如图四所示（4ml/min-红色、12ml/min-绿色、16ml/min-蓝

色、24ml/min-橙色),随着流速的增大,固体分散体释放速率变快,但当流速大于16ml/min后释放速率不再随着流速的增加而增加,16ml/min与24ml/min的释放曲线基本一致,表明当流速大于16ml/min时,吲哚美辛的溶出已达饱和,增大流速无法继续增大溶出。有10%的药物在前30min被释放。

> HPMC溶出

如图五所示(4ml/min-红色、12ml/min-绿色、16ml/min-蓝色、24ml/min-橙色),释放规律同吲哚美辛,流速越大,HPMC的释放速度越快,HPMC在24ml/min时的释放曲线与16ml/min时相似。不管那种流速下,在前30min,HPMC基本都释放完全。

吲哚美辛固体分散体在前30min的快速释放,HPMC具有重要作用,随着HPMC的释放完全,吲哚美辛的释放速率也开始变慢。

> 流体动力学考察

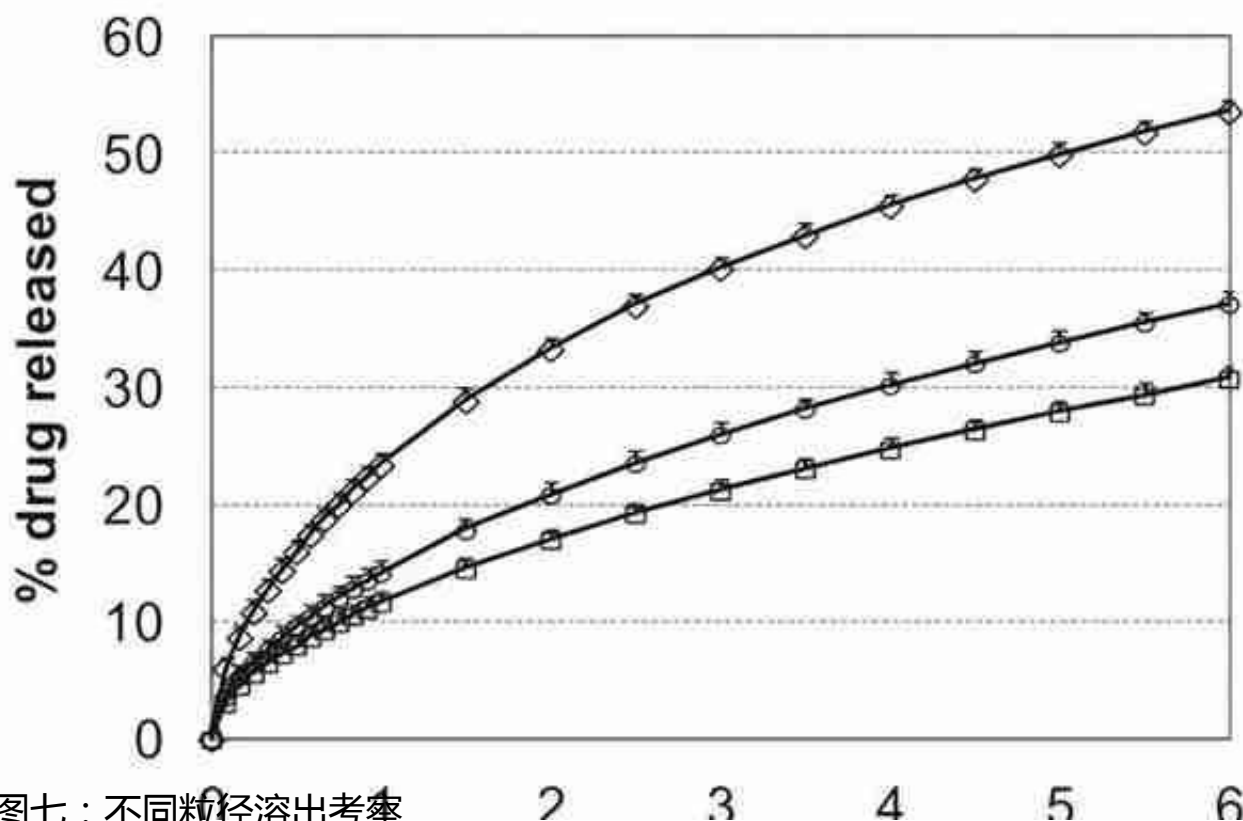
标准大池的直径约为标准小池的2倍,相同的流速下,通过标准小池的介质线速度是标准大池的4倍左右,即标准小池4ml/min与标准大池16ml/min在单位面积上的具有相同的

流体动力学作用。如图

六所示(实线为大池,虚线为小池,

○为4ml/min,◇为16ml/min

),标准大池与标准小池在4ml/min的流速下释放曲线相似,标准大池16ml/min的释放显著快于标准小池在4ml/min。表明吲哚美辛固体分散体的释放主要取决于溶出介质的体积,而不是溶出介质的线速度,流体动力学不会对吲哚美辛固体分散体的释放产生显著影响。



图七：不同粒径溶出考察

> 粒径考察

如图七所示 (75-150µm (◇)、 150 – 250µm (○)、 250 – 355µm (□))

，释放的前30min，不同粒径的固体分散体溶出速率基本一致，前30min的吲哚美辛与HPMC一起溶出，HPMC促进了吲哚美辛的溶出，溶出机制为HPMC增溶和扩散机制。30min后HPMC基本全部溶解完并脱离流通池体系，30min后的溶出为吲哚美辛扩散溶出机制，表现为粒径越小，溶出越快。

使用流池法开环溶出系统，

可给与流池系统输送足够的介质，既可保证完美的漏槽条件，也以防止水溶性差的药物超过其饱和溶解度。开环系统中溶出的药物会脱离流池体系，一定程度上模拟了药物在胃肠道溶出后被及时吸收的效果（大多采用无定型固体分散体工艺的药物都是BCS II类药物，具有高渗透性），溶出的药物脱离了流通池体系，避免了无定型药物形成过饱和溶液，过饱和溶液中的API易发生成核与结晶，进而影响无定型药物的继续溶出。基于流池法溶出系统的特殊设计，流池法尤其适合固体分散体药物的体外溶出测试。

03

流池法的优势&劣势

为了使各种剂型达到更完美的溶出效果，流池法作为一种新型溶出度检查方法，弥补了传统溶出度方法的不足，为药研人员带来可靠的操作方案。

优势

- 易于观测溶出现象
- 易于在实验过程中转换溶出介质/pH值，对于pH依赖性药物，可通过流池法有效模拟药物在胃肠道中的溶出过程
- “温和”的流体动力学
- 溶出介质的体积不受限制，保持良好的漏槽条件
- 灵活的方法，应对多种剂型发展

劣势

- 操作相对繁琐
- 需要接受专业培训

虽然流池法在 2020 年才正式纳入为中国药典的新增的溶出方法，但它早已在欧美等世界市场已广受接纳。作为溶出仪国产之光，华溶仪器一直坚持“产品优越、服务精细”，多年来为客户提供流池法测试技术及专业顾问服务，深受用户欢迎。