

半固体制剂体外释放研究需注意细节 PDF转换可能丢失图片或格式，建议阅读原文

https://www.100test.com/kao_ti2020/470/2021_2022__E5_8D_8A_E5_9B_BA_E4_BD_93_E5_c67_470213.htm 半固体制剂包括油膏剂、眼膏剂、凝胶剂，常常是经皮用药，其体外释放在处方筛选中非常有用，可用于预测基质的释放行为，比较药物的释放速率。但至今为止，在各国药典中对于半固体制剂的体外释放均没有做具体规定。垂直扩散池法是半固体制剂的体外释放最常用的方法，目前美国食品药品监督管理局（FDA）的SUPAC-SS指导原则中规定的半固体制剂释放方法也是垂直扩散池法。此方法操作简便，结果重现性好，有人认为，垂直扩散池法有望成为半固体制剂质量控制的法定标准之一。在应用垂直扩散池法研究药物的释放行为时，人工合膜的选择、接受介质、释放曲线等是值得关注的细节。合理选择人工合成膜 人工合成膜主要作为一惰性支持物而存在，膜置于制剂与接收介质之间作为支撑以保持制剂的形态完整性。膜应是多孔的，膜的孔隙间充满接受介质，药物从半固体制剂中转移到膜中分配进入膜间的接受介质，最终药物分子扩散通过膜的孔隙进入接受介质本体。膜的选择常需符合以下几个要求：保证膜性质的重复均一性；不与药物发生结合；不与释放介质发生作用；不存在扩散滞留现象。目前，FDA实验室常用惰性、低扩散滞留的聚砜膜。但聚丙烯膜、纤维素膜、聚酰胺膜、聚丙烯酸酯膜、聚乙烯膜等也有人在使用，些膜在测定药物的释放时均得到了满意的结果。国外学者研究了萘普生通过不同人工合成膜的释放行为，所用样品包括萘普生饱和溶液和市售制剂（Reuxen.凝胶和Naprosyn.凝胶

)，通过比较样品的释放行为来选择合适的人工合成膜，以便研究出可靠的、重复性好的体外释放方法用于研究萘普生的体外释放动力学。实验者用改良垂直扩散池，所用的膜包括 $0.2\ \mu\text{m}$ 醋酸纤维素膜、 $0.45\ \mu\text{m}$ 聚醚砜膜、聚硅酮和EVA。结果表明用多孔型人工合成膜醋酸纤维素膜和聚醚砜膜进行释放研究时，测得的萘普生饱和溶液和市售制剂的释放量对时间的平方根作图均呈良好的线性关系，这表明释放的控速步骤是药物在饱和溶液或凝胶中的扩散，说明在控制产品的质量方面膜醋酸纤维素膜和聚醚砜膜能用来评价产品的特性。而用固态膜聚硅酮进行药物的释放研究时，用测得的释放量对时间的平方根作图均未呈现良好的线性关系，而是释放量与时间成线性关系，表明制剂与固态膜聚硅酮和EVA发生相互作用，药物在膜中的分配和扩散是限速步骤。因此这两种膜在控制产品质量上不能用来评价产品的释放特性。

选择接受介质是关键 选择合适的接受介质是半固体制剂体外释放实验的关键。对于水溶性药物，常选择生理盐水或磷酸盐缓冲液作为接受介质，对于水难溶性药物，根据药物的溶解度不同，接受介质可能需要加入乙醇和/或表面活性剂以增加药物在接受介质中的溶解度，保持体外释放的漏槽条件。接受介质在使用前必须脱气，以避免在形成气泡，影响膜与接受介质的充分接触。研究人员在用扩散池法测定萘普生凝胶的释放行为时，采用pH值为7.4的磷酸盐缓冲液为接收介质。萘普生是弱酸性物质，药物的溶解度受pH影响较大，测定了萘普生在不同pH条件下的溶解度，结果药物在pH值为7.4时溶解度最大，药物呈离子状态，故作者用pH值为7.4的磷酸盐缓冲液作为接收介质测定药物的释放行为。另一位科研人员

用扩散池法研究两种具有不同疗效市售二丙酸倍他米松乳膏的体外释放行为时，考察了不同接受介质对药物的释放行为的影响，起初在接收介质中加入表面活性剂以保证药物释放的漏槽条件，但在实验中易引入气泡，影响了接受介质与膜的充分接触，因此改用可与水混溶的不同比例的醇/水混合体系作为接受介质，结果表明采用30%乙醇/水体系作为接受介质时可得到较好的释放结果，两种市售乳膏药物的释放速率与临床疗效得到了相同的强弱排列次序。在筛选酮洛芬凝胶处方时，研究人员分别考察了以pH值为7.4磷酸盐缓冲液、肉豆蔻酸异丙酯和将隔离膜用肉豆蔻酸异丙酯浸泡后用pH值为7.4磷酸盐缓冲液作为接受介质时的药物释放行为，结果表明所选择的接受介质能明显影响制剂处方筛选时药物的释放行为，当隔离膜用肉豆蔻酸异丙酯浸泡后的接受介质具有与人皮肤相近的模拟条件，所得到的实验结果的药物的体外释放行为更适于产品开发初期的处方筛选。研究人员在研究乙氧苯柳胺软膏的释放方法时，考察了人工合成膜及接受介质对药物释放的影响，结果表明用0.45 μm 尼龙膜作为释放隔离膜时药物与膜无相互作用也无滞留作用，可以作为该药体外释放方法合适的隔离膜。用30%丙二醇/pH7.4磷酸盐缓冲液作为接受介质时得到理想的释放速率曲线，可以比较出不同处方工艺的乙氧苯柳胺软膏间的差异，为评价制剂的质量控制提供了依据。

绘制多点释放曲线 固体制剂如粉末、颗粒、咀嚼片的释放常用单点释放来表示，但对于半固体制剂，需绘制多点的释放曲线，以便充分表现出药物的释放特性。因半固体制剂许多剂型的组成和释放机制较复杂，只有多点的释放曲线才能从总体上反应药物的释放特性以及药物在贮藏

过程中发生的释放行为的变化。同样，为了检测产品批与批间的均一性，这种多点的释放测试也是很必要的。100Test 下载频道开通，各类考试题目直接下载。详细请访问 www.100test.com