

## 中药固体制剂溶出度研究与展望\*

□袁海龙\*\* (解放军第 302 医院解放军中药研究所 北京 100039)

黄 雪 (成都中医药大学 成都 610075)

肖小河 (解放军第 302 医院解放军中药研究所 北京 100039)

**摘 要:**溶出度试验是固体药物制剂的“灵魂”,在制药发达国家已得到高度重视,而中药制剂“重提取、重纯化、重分离、轻成型”。本文阐述中药固体制剂溶出度意义,抓住了这一点,就可“撬动”整个固体制剂行业和相关产业的发展;通过分析现行中药固体制剂溶出度评价的局限性,提出其质量控制评价的新模式。从化学和生物双重角度共同把关中药固体制剂溶出度,建立标准溶出谱,体现中医药的整体观,弥补现行“惟成分论”的中药质量控制和评价方法的不足。

**关键词:**中药固体制剂 质量控制 溶出度 生物效价检测

doi: 10.3969/j.issn.1674-3849.2010.06.013

中药固体制剂质量控制一直是中药研究与生产中的难点和热点问题,由于中药本身的复杂性、研究思路和方法在内的多种因素的局限,致使现行中药固体制剂质控水平未能走出“难关药效,量而不准,难控难评”的窘境<sup>①</sup>。

为了寻求中药固体制剂质量控制的新突破,本文借鉴国外的制药理念,重视体外溶出度评价的同时,结合中药固体制剂的实情,建立一套既能反映中医药整体性、整体效应,又与化学活性成分相关,以化学和生物效价相结合的中药固体制剂溶出度评价的中药质量管理新模式。

### 一、中药固体制剂溶出度测定的现状与意义

#### 1. 固体制剂溶出度研究现状

收稿日期: 2010-01-25

修回日期: 2010-11-18

\* 国家“重大新药创制”科技重大专项课题(2009ZX09502-022):符合中药特点的质量评价方法和体系研究,负责人:肖小河;国家自然科学基金资助项目(81073069):中药日服次数合理性的评价模式和方法的研究,负责人:袁海龙。

\*\* 通讯作者:袁海龙,副研究员,博士,硕士研究生导师,制剂研究室主任,主要研究方向:中药制剂质量评价研究,Tel:010-66933324,E-mail:yhlpharm@126.com。

溶出度是指药物在规定溶剂中与一定条件下,从片剂或胶囊剂等固体制剂中溶出的速度和程度,是一种控制药物制剂质量的体外检测方法,是以实验为基础,以溶解为理论,并用数学分析手段处理溶出度试验数据,是研究固体制剂所含主药的处方组成、辅料的性质、生产工艺、粒度等对制剂质量统一性影响的方法<sup>②</sup>。

据记载,1910年德国药典第V版开始收载片剂的崩解时限试验,但仅试图依靠崩解时限作为所有固体制剂在体内吸收的评定标准,这显然很不完善。崩解只是溶出的前提,尤其对难溶性药物来讲,崩解度好不能直观表明药物能良好地溶解,从而被机体吸收。1967年美国国家处方集12版(NF XII)第二补充版首次介绍缓释片和胶囊的溶出度检测以来,对固体制剂的溶出度研究不断进展。1970年美国药典

18版(USP XVIII) 记载了12个固体制剂品种需要做溶出度试验, 现在溶出度试验已广泛作为片剂和胶囊剂的质量评价指标<sup>[3]</sup>。

我国从20世纪70年代末已开始研究中药口服固体制剂的溶出度, 中国药典1985年版记载了7个品种, 1990年版记载了43个品种, 1995年版扩大为134个品种, 2000年版记载了182种, 2005年版记载了275种<sup>[4]</sup>。现在溶出度检测已成为制药工业必设的一个质量控制项目, 是评价制剂处方、生产工艺、制剂生物利用度的重要指标。

## 2. 中药固体制剂溶出度测定的意义

体外溶出度的测定可以为制剂的处方及工艺筛选提供重要依据, 避免在研制工作中的盲目性, 从理论上讲, 药物的体内过程才是评价药物的最重要、最可靠的依据。然而, 生物利用度如果通过体内试验和临床研究去评价, 费时、费钱、费精力。溶出度虽非必然与体内生物利用度相关, 但多数情况下是相关的, 溶出速率是限速因素, 溶出试验被看作是介于生物等效性和药品质量控制二者之间一项较为有力的措施, 它是以外体实验法代替动物实验的一种方法, 溶出度与生物利用度显示密切相关, 而溶出度的体外实验较生物利用度简单易行(见图1)。作为一个质量控制的指标, 仍不失为一个经济有效的手段, 这也是各药典记载这一检验项目的意图之一<sup>[5]</sup>。

通过研究载体、辅料、剂型等对药物溶出度的影响, 能科学地筛选出辅料的品种、最佳处方和最佳剂型。而考察不同的生产工艺对溶出度的影响, 对开发新产品、设计新工艺是非常必要的。

## 二、中药固体制剂质量控制的现状

目前中药内在质量控制模式基本上是“惟成分论”的, 即通过对个别指标性成分进行定性或定量分析来实现质量控制和评价。但是, 个别或其他指标成分一致性和稳定性 $\neq$ 制剂质量一致性和稳定性 $\neq$ 临床上安全性和有效性。也就是说, 这种“以管窥豹”或“曲径通幽”的质控模式和策略, 难以客观保证制剂的内在质量<sup>[6]</sup>。

据近10年来数据统计, 我国口服固体制剂的质量参差不齐, 同一制剂不同产品、不同药厂的同一制剂、甚至同一药厂生产同种制剂的不同批号的临床疗效都存在显著的差异。其源头在于我们的制

剂人士只重视崩解度的合格, 或者宽松溶出度的溶出条件, 溶出度仅是“跟着制剂走”, 为溶出而溶出导致。

现行中药固体制剂的溶出度评价鲜有报道, 对其体外溶出度测定, 主要参照化学合成药质量控制的模式建立的, 集中于单个或少数指标性成分定性检测与含量测定而制定。对于化学合成药而言, 其分子结构清楚, 构效关系明确, 鉴别、检查、含量测定可以直接作为疗效评价的指标, 可以依据指标性成分定性检测, 直接关联药效, 反映化学药的内在质量。但对于中医理论指导下的中药, 尤其是复方制剂, 由于大多数“指标性”成分不一定是其专属性成分, 也不一定是有效成分; 即使是专属性也是有效性成分, 其谱效关系、量效关系、毒效关系目前尚不清楚, 检测任何一种活性成分均难以反映中药复方的整体性特色, 其客观药效受到质疑, 这就是中药与化学药品质量标准的根本区别。

因此, 有必要从研究角度、思路、方法和指标体系等方面加以调整和创新, 建立一套既能反映中医药整体性、整体效应, 又具有高通量性、普适性和标准化等特点的中药固体制剂溶出度评价模式。

## 三、中药、化学合成药和生物制剂 质量控制模式的比较分析<sup>[1]</sup>

中药与化学合成药、生物制剂的生产质量控制管理模式的差异性和合理性的比较分析提示, 生物效价检测对于中药质量评价与控制具有独到的优势。从化学组分多样性和生产工作对物质内涵的影响看, 中药与生物制剂相近, 与化学合成药差异较远。从药物质控模式的适用性来看, 生物效价检测

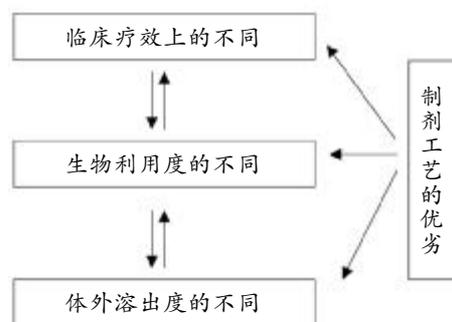


图1 制剂工艺、溶出度试验、生物利用度和临床疗效, 四者之间的关系

由于与安全性有效性关联密切,往往比理化检定更具有实际价值和优势,对于结构复杂或理化方法不能表征其含量、理化测定不能反映生物活性和临床疗效的中药产品尤为适合。结果提示:中药质控模式应“接轨”生物制剂模式而非化学合成药模式;生物效价检测可反映与安全有效直接相关的信息(见表1)。

在化学评价的基础上增加生物评价方法和标准,逐步建立以生物效价检测为核心手段和指标之一的中药质量标准体系,以补充和完善目前主要基于化学合成药质控模式的不足,将是中药固体制剂质量控制的新的重要发展方向。

#### 四、生物效价检测

生物效价检测也叫生物活性鉴定法,它是在严格控制的试验条件下,通过比较标准品和供试品对生物体或离体器官与组织的特定生物效应,从而控制和评价供试品的质量或活性。适用于结构复杂或理化方法不能测定其含量、或者理化测定不能反映其临床生物活性的药物。将生物效价检测方法引入中药固体制剂质量控制和评价体系,不仅可以评价不同溶出时间的药效,而且可以观察毒性作用,甚至对整合后的中药多成分的共同作用无法认知判断时,进行生物检测溶出度控制其质量,更能凸显其优越性<sup>[7]</sup>。

目前生物效价检测的常用方法有酶活力、凝集素活性、抗病毒测试、抗菌活性、抗炎活性等。这些方法的专属性较强,而通用性较差,有限的实验条件难以同时满足几百甚至几千种不同中药及中药制剂的质量控制和评价。

近年来研究发现,主要用于研究生命体系新陈代谢过程中能量转移和热变化的生物热动力学方法

可作为一种有用的生物效价检测手段,这是因为:①生物体的生长代谢都伴有能量的转移和热变化,并在一定的阈值内呈现规律性波动;②中药的生物活性实质上就是中药药效物质对生物体生长代谢的干预作用,这种干预作用不可避免地将影响生物体的能量转移和产热变化;③通过测定能量和产热的变化,可以间接地了解生物体的生长代谢变化,从而判断药物的生物活性情况;④生物热活性检测是以体系的状态参数为研究对象,能实时、在线、快速地刻画机体的表现状态及其变化情况。

基于生物热力学表达的中药质量评价原理<sup>[8-12]</sup>:仿生物制剂的中药质量管理模式是基于生物热力学——微量热分析技术构建的。微量热法(Microcalorimetry)主要用来研究生命体系的热力学过程以及化学反应的微量热量变化的手段。作为一种快速、定量、灵敏和客观的生物热活性评价方法,具有实时、在线、准确的特点,而且由该方法得到的生命体生长代谢热曲线特征谱图及主要热力学参数值,特别是热量输出变化即焓变呈现明显而有规律的变化,并存在一定的量效关系,因此可用这些热力学参数进行有效地评价。

中药的生物热活性检测技术具有实时在线、灵敏、准确、高效、经济、普适性好的特点,符合中药药效评价的客观现实和发展方向,有利于解决中医药现代化进程中中药固体制剂体外溶出度和药效评价等复杂性难题和制约瓶颈,在理论上比现行的中药指标性成分定性、定量分析具有较明显的优越性。所谓“普适性好”是指对不同的研究对象(如微生物、组织、细胞、分子、基因),均只需用一个方法(生物热活性测定方法)、一台仪器(生物热活性检测仪)、一套指标(生物热谱图和热动力学参数)即可完成检测和评价,而不像一般的药理活性筛选,研究对象不同,则检测方法

不同,检测仪器不同,检测指标也不同;所谓“实时在线”是指生物热活性检测仪有如多导生理检测仪,可以在第一时间及时地、直观地反映生命体系的宏观状态变化;所谓“灵敏、准确”是指生物热活性检测所需的药物

表1 中药与生物药、化学药生产质量控制模式的差异和合理性

药物类型	药物组分	工艺对组分的影响	内在质量控制模式和效果	《中国药典》生产质量管理模式
化学药	单一成分	不影响	▲含量测定 ▲可保证安全性有效性	▲原料、半成品和成品非一体化管理 ▲只载标准,不收艺
生物药	一类化合物	影响大	▲生物效价+化学含测 ▲可保证安全性有效性	▲原料、半成品和成品非一体化管理 ▲质量标准与制备工艺链合
中药	一类至多类化合物	影响大	▲定性鉴别+含量测定 ▲难以保证安全性有效性	▲原料、半成品和成品非一体化管理 ▲质量标准与制备工艺不链合

样品量少,一般是毫克级,同时由于研究对象和环境的可控性好、操作步骤简单、自动化程度高,所以方法的精密度、重现性和稳定性较好;所谓“高效”是指一台生物热活性检测仪可拥有 8-16 个检测通道,甚至更多,可同时多个研究对象或目标进行检测和分析,“经济”也因此显现出来了,为研究中药固体制剂溶出度提供了新的方法和思路。

### 五、建立基于化学分析和生物效价检测的中药固体制剂体外评价的管理模式

#### 1. 生物效价与化学分析关联并用

区别于传统上仅以个别或少数成分为指标的溶出度评价方式,运用化学分析和生物效价综合检测,定性且定量地刻画中药的内在质量,在药典常规溶出度检测基础上,增加与中药固体制剂安全有效的生物效价检测,从化学和生物双重角度共同把关中药固体制剂溶出度,补充和完善单纯化学方法的不足,更好地体现中医药的整体观,弥补现行“惟成分论”的中药质量控制和评价方法与标准。

#### 2. 建立标准生物热效应谱

基于化学分析与生物效价检测关联并用,在制订相应化学的溶出试验参数和标准溶出曲线基础上,同时依据生物热效应参数 1%,绘制生物溶出曲线,建立反映安全有效性的标准生物热效应谱,相辅相成地从“量-效”关系两方面评价中药固体制剂质量控制。

#### 3. 制定标准溶出谱

国家药品审评部门应针对每一固体药物制剂,公布有效成分、制剂类型、制剂规格、参比制剂的生产厂家、溶出试验参数、标准“化学-生物”溶出谱、该制剂的溶出度试验质量标准、该原料药的物理化学性质,供全国药品生产企业参照执行。

明确溶出谱的意义在于:只有“一定弧度的”曲线,在人体内才有科学、合理的生物利用度,才能保证具有良好的内在品质。因此,仿制品与对照品的比较,参照 FDA 在 1999 年的口服固体药品生物利用度和生物等效性研究指南中推荐使用相似因子法评价其溶出度,以确定仿制品与对照药品的溶出度差异,并认定试验药品的相似因子  $f_2 > 50$  为等效<sup>[3]</sup>。此外,同一厂家不同批号样品间的比较,可考虑采用威布尔(Weibull)分布模型,计算出  $T_{50}$ 、 $T_d$ 、 $T_{90}$ 、 $m$  等溶出参数进行方差分析<sup>[4]</sup>。通过  $f_2$  相似因子法和威布尔

(Weibull) 分布模型进行两制剂或两种以上制剂的溶出度评价,筛选出合理的处方和处方工艺,保证研制产品的质量,这也是公布“标准批号”的意义所在。

### 六、结 语

从制药理念上发生本质的转变,“制剂跟着溶出度走”,重视溶出度,建立起科学、合理的技术“门槛”,可提高了药品内在品质,极大地促进我国制药行业对制剂工艺的全面深入研究,避免“低水平重复”现象的发生,提高了后期生物等效性试验的成功率,助成制剂专业人才学以致用,同时也拉动药用辅料、制药机械设备等行业的发展;通过国家药品审评部门加大对深溶出度试验的审评力度,严格遵守药物标准谱,与国际接轨,消除药业内人士原有的“仿制药不如原创药”的思想,很大程度上地认同了仿制品质,在鼓励仿制、降低药价的同时,又不降低品质,为广大患者带来福音。

尤其是在中药固体制剂中,我们更要严格以稳定性、安全性、有效性作为考察标准,以溶出度作为衡量手段,颠覆“重提取、重纯化、重分离、轻成型”的思想,真正创造出质量保证、疗效显著的国药,从而为我国制药企业进军国际市场起到了促进、推动作用。

总之,溶出度试验是固体药物制剂的“灵魂”,抓住了这一点,就可“撬动”整个固体制剂行业和相关产业的发展。

### 参考文献

- 1 肖小河,鄢丹,王伽伯,等.关于中药质量生物检定的几点商榷.世界科学技术-中医药现代化,2009,11(4):504-508.
- 2 吴光辰,岳志伟.药物固体制剂的溶出度.北京:人民卫生出版社,1994.
- 3 江志强主译.药物剂型和给药体系.中国医药科技出版社,2003:5.
- 4 郭巨亮,陈坚.溶出度研究进展.西北药学杂志,1997,6(12):278.
- 5 薛强.溶出度的测定和评价方法.中外医疗,2008,35:73.
- 6 富同义,顾琳娜.浅谈现行中药质量标准的局限性与构建要素.现代中药研究与实践,2006,20(2):5.
- 7 肖小河,金城,赵中振,等.论中药质量控制与评价模式的创新与发展.中国中药杂志,2007,32(14):1377-1381.
- 8 Wan H W, Zhan Z K. Physical Chemistry(物理化学). Beijing: Higher Education Press, 2002.
- 9 Shen X F, Hu G, Jiang L. Structure Theory of the Dissipation(耗散结构论). Shanghai: Shanghai People's Publishing House, 1987.
- 10 Zhou C P, Chen W S, Liu Y. Calorimetric Analysis of the Biology(生物热分析). Beijing: China's Scientific Fund, 2000.
- 11 Wadso I. Microcalorimetric technique for characterization of living cel-

- ular systems will there be any important practical application. *Thermochim Acta*, 1995, 33 (269-270):337.
- 12 Anmin T, Bo X, Suqiu H, et al. Thermochemical study on the growth metabolism of human promyelocytic leukemia HL-60 cells inhibited by water-soluble metalloporphyrins. *Thermochim Acta*, 1999, 37 (333):99-101.
- 13 Center for Drug Evaluation and Research, FDA. Guidance for industry bioavailability and bioequivalences studies for orally administered drug products:General considerations, 1999:10-14.
- 14 祝德秋, 崔岚. 国产与进口二甲双胍片溶出度的比较. *医药导报*, 2005, 6(24):520-521.

### Innovation and Development of Dissolution Testing for Chinese Medicine Solid Preparations

Yuan Hailong<sup>1</sup>, Huang Xue<sup>2</sup>, Xiao Xiaohe<sup>1</sup>

- (1. China Military Institute of Chinese Materia Medica, 302 Military Hospital of China, Beijing 100039, China;  
2. Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610075, China)

**Abstract:** The dissolution testing is considered the soul of solid drug evaluation and used as an important tool for drug quality control in the developed countries. Chinese medicine solid preparations (CMSP) think highly of extraction, depuration and separation, but usually neglect the forming process. This study emphasizes the significance of the dissolution testing for CMSP, which serves as the foundation for the development of the pharmaceutical industry. Due to the complexity of the dissolution testing of CMSP, we develop a new evaluation method for controlling the quality of CMSP. That is to establish standard dissolution curves using the bioassay method combined with chemical analysis in vitro. This may provide a new approach for the holistic quality control of multiple constituents.

**Keywords:** Chinese medicine solid preparations (CMSP), Quality control, Dissolution rate, Bioassay

(责任编辑:张志华 李沙沙, 责任译审:张立崴)