

“...是任何一个从事溶出度研究的实验室必备的参考书”

—Lee Timothy Grady 博士
美国药典会(USP)副总裁兼名誉主任

溶出度试验技术

[美] ROYAL HANSON
VIVIAN GRAY

主译 宁保明 张启明



第3版

中国医药科技出版社

溶出度试验技术

[美] Royal Hanson Vivian Gray

主译 宁保明 张启明

中国医药科技出版社

图字：01-2007-3142号

本书为 Dissolution Technologies, Inc 公司出版的第三版〈Handbook of Dissolution Testing〉一书的中文版, Dissolution Technologies, Inc 公司授权中国药品生物制品检定所负责该书的中文版翻译出版事宜。

图书在版编目(CIP)数据

溶出度试验技术/(美)汉森(Hanson, R.), (美)格雷(Gray, V.)著; 宁保明, 张启明译. —北京: 中国医药科技出版社, 2007.11

书名原文: Handbook of Dissolution Testing

ISBN 978-7-5067-3736-4

I. 溶… II. ①汉…②格…③宁…④张… III. 固体—药剂—溶解—试验 IV. R944.2-33

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2007)第 179435 号

美术编辑 陈君杞

责任校对 张学军

出版 中国医药科技出版社

地址 北京市海淀区文慧园北路甲 22 号

邮编 100082

电话 责编: 010-62266372 发行: 010-62244206

规格 889×1194mm $\frac{1}{32}$

印张 7

字数 190 千字

印数 1—2000

版次 2007 年 11 月第 1 版

印次 2007 年 11 月第 1 次印刷

印刷 北京市昌平区百善印刷厂

经销 全国各地新华书店

书号 ISBN 978-7-5067-3736-4

定价 56.00 元

本社图书如存在印装质量问题请与本社联系调换

主	译	张启明	宁保明	
审	校	金少鸿		
译	者	宁保明	张启明	施亚琴
		郭鹏程	庾莉菊	

序

2003年,国际药联(FIP)、世界卫生组织(WHO)和中国药学会(CPA)原计划联合在中国北京和上海举办溶出度技术及生物等效性国际研讨会,由于非典型性肺炎疫情的原因,此次会议被推迟到了2004年的4月。作为此次国际会议的双主席之一,我很荣幸地见证了这一次成功的溶出度技术学术研讨会。

来自WHO的Sabine Kopp博士、现任FIP主席Kamal Midha博士以及本书的作者之一Vivian Gray女士等多位国际知名溶出度及生物等效性研究方面的专家作了精采的演讲。本书的另一位作者Royal Hanson先生也在现场为与会者进行了溶出试验技术的演示。

由于此次研讨会的举办,使国内同行及同事们对国外溶出度及生物等效性研究动态有了进一步的了解,通过交流推动了国内溶出度技术的研究。同时我和与会人士的共同感受是国内的相关技术人员需要一本溶出度方面的参考书。

《Handbook of Dissolution Testing》一书第三版的出版使我的这一愿望得以实现,2005年,我的同事在美国药典会进行学术交流时,发现该书在美国也是技术人员的重要参考资料。因此,在我的同事张启明教授等人的努力下,完成了本书的翻译工作。我希望本书能为从事溶出度技术的人员提供有益的借鉴和参考作用。

金少鸿

2007年7月

题献

谨以此书献给 Hanson Research Corporation 公司的创始人 William A. Hanson 博士，Hanson 博士是公认的溶出度技术领域的先驱并长期处于领导地位。

直到 1994 年底 Hanson 博士去世前，他一直致力于溶出仪和测定方法的改进工作。由于他在此领域内的杰出研究工作，凭借药物溶出度方面的论文获得了博士学位。

Hanson 博士在 1982 年撰写的溶出度试验技术一书丰富了他的技术工作，1991 年出版了该书的第二版。由于溶出度技术领域的持续发展，我们很荣幸地追随 Hanson 博士的天才足迹，出版他重要的著作溶出度试验技术一书的第三版。



原序

溶出度试验已经成为世界范围内药品质量的关键检验项目。今天，我们很难想象在没有溶出度试验的情况下，研发、生产一个固体口服制剂或者对其质量进行控制。药品注册的需要以及药品生产的全球化进程都促进了溶出度技术的普及。

包括我在内的许多人士已经关注到对一个合理的溶出度标准的需要。20多年前，人们已经意识到由于处方因素间的因果关系，不良的处方会导致不可接受的溶出度结果。此外，溶出度与生物利用度间的关系已经成为一个重大的研究领域。对于普通口服固体制剂，只要是存在生物不等效的产品，产品间就不会不表现出溶出度方面的显著性差异。对普通制剂和修饰释放制剂建立强制法定溶出度标准的初衷是为了解决有关药品质量的纠纷，这一目的已经成为现实。

从1975年美国药典首次对12个片剂进行溶出度检查以来，已经过去30年了。因此，现在正是对这一过程的主要参与者进行回顾的适当时间。当时密切参与上述过程的科学家中，只有少数人还在世，因此，我们可能错过对他们的贡献进行认可的机会。正是他们的工作推动了公共药品标准的显著进步，并建立了富有特色的公共服务。在此，谨向他们致敬。

在此要特别提到 William A. Hanson 博士。他为开展原研药品和仿制药品的评价，成立了关于生物利用度 (Physiologic Availability) 的 USP - NF 联合委员会并于 1968 年 10 月完成了这一工作。由曾任职于史克药厂 (Smith Kline and French Laboratories, SKF) 的 Rudolph Blythe 博士担任该委员会的主席，史克药厂以缓释胶囊制剂 (Spansule®) 闻名。该项研究采用的 Bill Hanson 先生制造的转瓶法溶出仪 (Rotating Bottle Appara-

tus), 该方法由史克药厂建立并成为 NF 法定方法。因此, Blythe 博士请 Bill Hanson 先生负责溶出仪的试验模型供联合委员会研究之用途。

在药典委员会方面, 我的药物分析技术方面的导师, William J. Mader 博士是药品标准物质实验室的主任, 该实验室由美国医学会 (the American Medical Association)、美国药学会 (the American Pharmaceutical Association) 和美国药典委员会 (the United States Pharmacopeia) 三方共同组建。Mader 博士和 Bill Hanson 博士建立的非常密切的工作关系。Bill Mader 曾对我说这是因为 Bill Hanson 是一个非常容易合作的人。随后, 我也发现 Hanson 博士的确是易于相处的人。转篮法 (Rotating Basket Apparatus) 最早由加拿大的 Pamarowski 教授建议, 经联合委员会推荐, USP 和 NF 于 1975 年通过了由 Mader 和 Hanson 起草的转篮法, 因为该方法在质量控制实验室中可行、易于制造而且价格合理。

在早期的溶出度研究过程中, Bill Hanson 是仪器和测定方法革新的坚定支持者。他的试验工作非常突出, 并为此获得工学博士学位。他综合了自己的技术工作, 发表了非常有价值的《Handbook of Dissolution Testing》一书, 并随后出版了该书的第二版。20 世纪 70 年代初, 当他在洛杉矶机场发生严重车祸时, 他对整个溶出度研究进程的作用得到了完全的承认。由于 Hanson 博士的缺席, 药典收载溶出度标准的整个进程遇到了危机, 好在, 他很快就重新回到了工作岗位。当时反对建立公开溶出度标准的势力强大, 因为溶出度标准的收载, 触及了原研和仿制药品之间摩擦的核心问题。

幸运的是, 为了在这个重要的领域继续进行合作, 他的儿子 Royal Hanson 先生继承了他的传统, 现在 Royal Hanson 先生及时地出版了内容全面的第三版溶出度试验技术。该书的合作者 Vivian Gray 女士是最佳人选, 因为她在 USP 总部工作了 20 年, 最早 Gray 女士在 Drug Research and Testing Laboratory (DRTL) 从事实验技术工作, 后来成为 USP 溶出度分委会 (USP Dissolution Subcommittees)、FDA 和 USP 的 DRTL 之间的学

术联络人。作为学术联络人，Barbara Hubert 是她的前任，William E. Brown 是 Gray 女士的继任者。这些都是使 USP 政策保持创造性活力和保持前进方向的科学家。

我们应当认识到第三版溶出度试验技术在药物分析实验室的重要地位。所有复杂的分析方法有赖于方法建立过程中可以积累经验的传统实验方法，复杂分析方法的建立还有赖于该方法在各种应用条件下的探索和积累，比如技术、质量控制、测定序列、试验操作、解决问题、推导数据等过程中的经验积累。本书集成了溶出度技术领域研究人员在工程领域的努力和发现，建立了固体制剂活性组分溶出度测定的规则，是所有溶出度实验室的基本参考书。主要的经验来自 DRTL 以及位于圣路易斯的 FDA 国家药物分析中心（FDA National Center for Drug Analysis）。

本书显然适于新实验人员培训和大学的教学资料。同时，我也推荐用于精细考核有经验的工作人员。因为多年的经验告诉我们有两种倾向——漂移和偏离，有长期工作经验的分析人员有轻微偏离操作规程的倾向。这是一个逐步演变的过程。还有一些操作上的细节和控制环节的偏离，由于这些偏离是重复出现的，因此在试验中被忽略。结果就是，一个有经验的分析人员在经过数年的工作后，他的操作可能有些偏离或者对试验仪器的某些参数已经失去控制，为了能将这些发生的变化反映出来，于是研制了溶出度校正片，本书提供的技术指导能够解决上述的问题。在新分析人员的培训过程中出现的挑战是，如果一个有经验的实验室分析人员没有建立试验所需的良好规范和习惯，那么认真学习本书就是必须的。

我非常赞赏两位作者，是他们的辛勤工作，使得这本很有参考价值的书得以出版。

美国药典委员会荣誉副总裁和董事

LEE TIMOTHY GRADY 博士

2004 年 3 月于弗吉尼亚州麦克林

作者寄语

Royal Hanson

中国药品生物制品检定所（英文简称为 NICBPB）的金少鸿教授最近在他位于北京天坛的办公室告诉我说“中国药品质量监管方面的主要挑战是假药和劣药”。金教授所领导的团队正在执行一项提高溶出度试验水平的国家行动计划，将溶出度技术作为一种有效、低成本的药品质量管理工具。曾经是美国和欧洲少数专家和研究人员“特权游戏”的溶出度试验，目前已经成为药品质量保障的国际标准。

我的父亲 William (Bill) Hanson 博士是溶出度试验技术的先驱和倡导者之一，我曾跟随我父亲 20 年从事溶出度技术研究。Bill Hanson 博士与 Tim Grady 博士以及 USP 和 FDA 的其他科学家一道密切合作研制溶出度试验仪及其设备，解决了与溶出度相关的具体而复杂的难题。我的合作人 Vivian Gray 女士当时就在 Grady 博士的实验室工作，因此，我认为我们都有资格为实验室工作提供指导。

Vivian 和我很乐意更新 Bill Hanson 博士所著的溶出度试验技术一书，作为 21 世纪溶出度试验人员的工具和手册，同时我们也很荣幸地请 Grady 博士为本书第三版作序。

Vivian Gray

当 Roy 向我提出协助再版他父亲的书“Handbook of Dissolution Testing”的请求时，我说我非常愿意从事这项工作。因为我知道上版溶出度试验技术一书已经成为全美甚至全球溶出度实验室的重要参考书，所以我相信本书的第三版将是对分析人员非常有价值的工具书。

虽然本书的某些内容没有变，但是溶出度技术已经进步并且发生了深刻的变化。我对本书第三版的贡献就是告诉分析人员上述变化并将溶出度技术领域的新动向等内容进行阐述。

我已经扩展了溶出度方法的建立和验证的相关内容。尽管不能对上述内容进行详细讨论，本书仍然给出了相当的篇幅进行论述，因此，本书提供了很多的参考文献，便于读者进行进一步研究和资料收集工作。

本书由 Bill Hanson、Roy Hanson 和我三个人完成。Bill 的工作和论述在本书中依然保留，因为，他的大部分信息在今天还是正确的。另外，对于从事溶出度技术的人员而言，有关溶出度技术历史的内容是非常有趣的，这些内容可能有助于分析人员更好地了解溶出度技术的发展历程。Bill 关于溶出度误差来源的论述依然中肯，在此基础上，我把自己多年来的体会也进行了论述。

Roy 对溶出仪的内容进行了修订和更新，因为他每天都直接参与仪器的研发和技术更新。在工程学方面、仪器变动性和仪器改进方面，Roy 有独到见解。他在本书附录中增加了有关仪器的安装评定（IQ）、运行评定（OQ）和性能评定（PQ）的内容，这些内容有助于读者的实验室认证工作。

我增加并更新了手册中有关法规和法定检测方法的相关内容，因为，溶出度试验已经成为药品研发和生产过程中 GMP 规范中的一项重要检测项目。

我们希望本书能成为实验室人员日常工作中的有用工具，帮助研究人员改进溶出度试验方法并获得准确、精密的溶出度结果。

目录

序

题献

原序

作者寄语

第一章 概论	(1)
为什么要进行溶出度试验?	(2)
崩解时限	(2)
溶出度试验的早期发展	(5)
溶出度标准片的研制	(8)
校正片	(9)
溶出度试验方法	(10)
溶出度技术的分类	(12)
搅动方式	(13)
规定一种溶出仪	(13)
溶出度数据的应用	(14)
美国药典及美国药典会在溶出度技术中的地位	(14)
FDA 在溶出度技术中的地位	(14)
第二章 溶出度理论	(18)
溶出速率的定义	(18)
表面积	(20)
影响溶出度结果的因素	(25)
生物等效性和溶出特性	(27)
理论概念的小结	(29)
未来的溶出度	(30)
第三章 固体制剂的溶出度试验	(34)
当前溶出度方法的介绍	(35)

篮法 (USP 第 1 法)	(36)
篮法的仪器规格	(36)
桨法 (USP 第 2 法)	(41)
桨法的仪器规格	(41)
药典对第 1 法和第 2 法装置的共同规定	(44)
往复筒法 (USP 第 3 法)	(47)
往复筒法的仪器规格	(47)
流池法 (USP 第 4 法)	(49)
流池法的仪器规格	(49)
小结	(51)
第四章 特殊制剂的溶出度试验	(55)
速率限制过程	(56)
透皮试验中存在的特殊问题	(57)
经皮吸收试验的变动因素	(57)
口服制剂与特殊制剂的溶出度试验	(58)
第 4 法 流池法	(59)
第 5 法 桨碟法	(60)
第 6 法 转筒法	(61)
第 7 法 往复架法	(62)
立式扩散池	(62)
软膏池	(64)
栓剂篮	(64)
对特殊制剂的建议	(66)
口服混悬剂 (具有全身作用的药物)	(66)
口崩片	(66)
咀嚼片	(66)
透皮贴剂	(67)
半固体外用制剂	(67)
栓剂	(67)
软胶囊	(68)
咀嚼胶	(68)
粉末、颗粒、固体溶液和固体分散剂	(68)

非肠道用药：埋植剂和微球制剂·····	(68)
关于溶出度试验的思考·····	(68)
特殊制剂释放度测定用仪器的小结·····	(69)
第五章 变动因素的控制 ·····	(73)
第 1 法和第 2 法 - 搅拌装置的晃动·····	(74)
转轴的直线度·····	(76)
转轴的导入及固定·····	(76)
其他搅拌装置的变动因素·····	(78)
振动·····	(78)
振动的来源·····	(80)
扭转振动·····	(81)
溶出仪的几何尺寸·····	(81)
搅拌装置的准直度·····	(82)
溶出杯中转轴的中心度·····	(83)
搅拌速度·····	(84)
第 1 法（篮法）的变动·····	(86)
溶出介质的变动因素——溶解的气体·····	(87)
脱气的溶出介质·····	(89)
溶解气体逸出的影响·····	(90)
溶出介质的变动因素 - pH ·····	(91)
介质的变动因素 - 体积·····	(92)
溶剂的变动因素 - 温度·····	(93)
溶出介质的变动因素 - 漏槽条件·····	(94)
流体性质和溶出杯流体动力学·····	(95)
吸附·····	(96)
变动因素一览表及 GMP 要求 ·····	(97)
第六章 溶出度试验的规范程序 ·····	(107)
溶出度方案检查表·····	(107)
桨和转轴的检查·····	(113)
检查桨或篮的晃动度·····	(116)
检查速度控制情况·····	(117)
检查振动·····	(117)

搅拌桨(转轴)处于溶出杯的中心	(118)
样品分析方法和过滤	(118)
搅拌桨或篮与溶出杯底部间的距离	(120)
仪器的校正	(122)
符合校正的限度要求	(125)
非药典溶出仪的校正	(126)
第七章 溶出方法的建立和验证	(129)
仪器装置的校正	(129)
固有溶出速率	(130)
固有溶出速率测定方法的变化	(132)
建立方法时的检查清单	(133)
新分子实体药物的筛选方法	(134)
难溶性药物——不能满足漏槽条件	(135)
溶液浓度低——分析有难度	(136)
剂型方面的问题	(137)
试验过程中 pH 的变化	(139)
绘制理想的溶出曲线	(139)
在溶出介质中加入酶	(140)
溶出方法的区分力	(141)
体内外相关性	(141)
方法学验证	(141)
不同溶出仪之间的比较	(145)
新技术	(148)
国际协调	(148)
第八章 自动溶出试验	(156)
自动溶出试验的优点	(157)
溶出试验的操作单元	(159)
试验准备过程的自动化	(160)
溶出过程的自动化	(163)
自动取样	(165)
自动取样系统的分类	(166)
自动取样装置的潜在问题	(171)

自动分析步骤.....	(172)
自动溶出仪的数据处理.....	(173)
其他自动溶出方法.....	(175)
自动化分析系统小结.....	(176)
附件 溶出度试验仪的合格评定 (IQ/OQ/PQ)	(180)
第一节 性能验证指导原则.....	(180)
第二节 安装评定 (IQ)	(186)
第三节 运行评定 (OQ)	(188)
第四节 性能评定 (PQ)	(191)
致谢.....	(198)
作者简介.....	(200)

第一章 概 论

在过去的几十年中，溶出度试验已经从早期的模型成长为今日药品质量保障体系的标准检测项目。与企业在药品研发(R&D)、处方筛选、临床研究的巨额投入相比，溶出度试验已经被证明能为药品的释放特性提供一种简单、廉价而不失严谨的实验室检测方法，可用于药品的质量控制。仅上述这个理由，就值得发展中国家和全球的药品研发和生产企业关注溶出度试验。

本书的第二版于1991年出版，基于技术方面的考虑，美国药典(USP)第1法(篮法)和第2法(桨法)成为法定方法，当时已经建立了法定的溶出方法、溶出技术以及对溶出度结果的判定规则。目前，这两种方法仍然是速释制剂溶出度测定的主要手段。现在，USP增加了第3法(Reciprocating Cylinder，往复筒法)、第4法(Flow-Through Cell，流池法或流通池法)、第5法(Paddle Over Disk，桨碟法)，第6法(Cylinder，转筒法)和第7法(Reciprocating Holder，往复架法)^[1]；欧洲药典(EP)增加了流池法、往复筒法和用于透皮制剂的桨碟法^[2]。本书的第三章和第四章将详细论述上述溶出仪器和方法。

在本书第三版出版过程中，由USP、EP和日本药局方(以下简称JP)三方组成的药典协调组织关于药典附录溶出度(USP 711)和释放度(USP 724)的统一工作即将完成。上述协调工作由人用药品注册技术要求国际协调会(简称ICH)发起，包括药典附录中的许多检测方法的统一。比如溶出仪的规