

外用半固体制剂质量研究与体外评价技术进展

潘磊

(正大天晴药业集团股份有限公司 江苏 连云港 222000)

[摘要]外用半固体制剂用途广泛,但处方、制剂特性复杂,工艺参数控制难度高,微小的处方工艺变化都可能导致产品质量的显著差异,其与吸入制剂、透皮贴剂等都属于研发难度大,在审评过程中需要根据具体品种个性化考虑的复杂制剂。能区分不同处方和工艺,且具有体内外相关性的体外评价研究,可以更好地满足外用半固体制剂的质量研究和审评技术要求。本文以复杂制剂的研究为重点,着重对如何建立科学的外用半固体制剂的体外评价体系进行了探讨。

[关键词]复杂制剂;外用半固体制剂;体内外相关性

[DOI] 10.12252/j.issn.2096-6261.2020.02.1395

制剂的形态主要分为以下几种类型:液体制剂、固体制剂、半固体制剂以及气体制剂,这几种形态的制剂又分为很多种类型。现如今,半固体制剂在我国是最为常用的一种药剂。本文就对现在的固体制剂工艺技术做出了详细的分析与探讨。

1 常见几种制剂制药工艺现状

引言:现如今,随着我国制药行业与制药工艺的快速发展,国内很多制药工程专业都建立了制药技术课程,用来培养专业的制药工艺技术型人才。制药工艺不仅是一种工艺,它还是一种程序操作。在进行制作的过程中非常复杂,步骤较多,对制剂制药技术人员的技术掌握能力要求非常高,在进行制剂制药的时候稍有不慎就会导致药剂的质量不合格,使服用药物的患者没有健康用药的保障。就目前来看,随着我国在制药领域的快速发展,国内在半固态药剂工艺制作方面已经取得了显著的成绩,不过在进行制剂制药的时候,药剂的质量仍然会容易受到药品包装以及药品成分的影响,因此,我国在制药制剂工艺上还需要进一步的改进,从而使制作出的药剂能够帮助患者快速康复。

2 外用半固体制剂研究现状

2.1 制剂产品现状

1988年,第1个软膏制剂硝酸甘油软膏经FDA批准上市。目前国内上市的国产药品中,软膏类产品有200多种,主要用于治疗湿疹、细菌和真菌感染、烧伤、烫伤等;乳膏类产品约有130多种,主要用于治疗过敏性皮肤病。2019年11月,药物临床试验登记与信息公示平台检索结果显示,国内登记并公示的药物临床试验共计11 896条,其中涉及半固体制剂的共计90条,占总比约0.76%。包括乳膏30条、软膏16条及凝胶44条,主要适应症涉及特异性皮炎、带状疱疹、银屑病及局部麻醉等。

2.2 法规标准与指导原则

国内外相关机构发布了一系列关于外用半固体制剂和透皮贴剂审评审批的政策法规及体内外评价技术指南(见表2~4),在具体要求上各有侧重。其中,1997年FDA发布的SUPAC-SS是第1个关于体外释放试验(in vitro release test, IVRT)的技术指南,提出了通过IVRT可判断产品变更前一致性思路。

2.3 生物等效性评价

合格的仿制制剂必须与参比制剂药学等效(pharmaceutical equivalence, PE)且生物等效(bioequivalency, BE)。PE是指仿制制剂与参比制剂具有相同的活性成分、剂量和剂型;BE是指相同试验条件下仿制制剂和参比制剂在药物的吸收程度和速度上无统计学差异。BE的确定需参考药物性质、研究目的和可选择分析方法的范围。为了得到可靠的BE结果,往往需要大量患者参与临床试验。临床试验存在效率低,周期长且价格高昂的特点。对于仿制制剂,可以采用体内、体外或体内外联合研究的方式建立生物等效性。为了简化仿制制剂审评审批程序,实现高效、精准的监管,体外评价方法得到更广泛的应用和认可。

3 外用半固体制剂方法的开发

3.1 聚合物膜

体外释放研究采用聚合物膜为制剂提供物理支持,膜被夹在供应室和接受室中间,起分隔制剂和接受介质的作用,药物扩散通过膜进入接受介质。选择的聚合物膜应该是商业化的、惰性的,与制剂不应有任何物理或化学相互作用。聚合物膜具有高渗透性,应为活性化合物的扩散提供可能的最小阻力。此外,还要确保膜批与批之间的均匀性。常用的聚合物膜有聚砜膜、醋酸纤维素膜、硝酸纤维素膜、醋酸纤维素/硝酸纤维素混合酯膜、聚醚砜膜、尼龙膜、聚四氟乙烯膜和聚碳酸酯膜等。聚合物膜有不同孔径、孔隙率、厚度和物理性质。常用膜孔隙率>60%,膜厚度为70 μm,膜孔径为0.45 μm。对于脂溶性药物与油脂性基质,膜孔的大小对释放速率有较大影响,油脂性软膏可选用膜孔大的膜,如1.2 μm。各种膜均需在接受介质中浸泡>30 min或过夜,可用超声波处理,有助于除去膜孔中的空气。

4 外用半固体制剂研究进展

4.1 IVIVC的建立

IVIVC是一种预测数学模型,用于描述药物产品的体外特性和相关的体内反应之间的关系。IVIVC的建立可以追溯到20世纪50年代,研究者试图通过数学建模的方法将口服制剂的体外药物溶出度与各自的体内药代动力学特征联系起来。一般来说,体外特性是指药物的溶出或释放的速度或程度,体内反应是指血浆中药物的浓度或吸收量。到目前为止,尚无针对外用半固体制剂的IVIVC指南。外用半固体制剂起效时间、持续时间和治疗效果主要取决于3个连续发生的过程:活性药物的释放、药物以渗透/扩散方式通过角质层/其他层以及在活性部位发挥理想的药效作用。阻碍了制药行业仿制药的开发,增大了监管部门对外用半固体制剂质量控制的难度。

结束语

在体外释放研究方面,目前尚未探索出膜特性影响IVRT结果的规律,但能明确的是不同类型的膜对特定制剂的扩散阻力有不同程度的差别。理想的合成膜在试验过程中作为惰性支撑而不是屏障,对药物扩散的阻碍作用越小越好,研制适当的合成膜将是未来的研究重点。在体外渗透研究方面,实现动物皮肤的标准化和一致性是目前的研究难点和重点,国内相关机构在动物皮肤的标准化方面已经取得了一定突破,这将为改良型新药的研发和外用仿制制剂的研发、审评和监管提供科学的研究工具。另外,如何将具有稳定物理参数的体外渗透膜数据与皮肤渗透试验建立关联性,也是未来值得期待的研究方向。

参考文献:

- [1] 杨基森,林亚平,张光强,等. 仿湿止痛橡皮膏中乌头碱体外释放的研究[J]. 中成药, 1989, 11(11): 2
- [2] 李志鸿,孙鸿安,王浩,等. 透皮给药研究中体外扩散池的改进[J]. 中国医药工业杂志, 1995, 26(7): 3