

體外溶離試驗概論

曾嶽元^{1,2}

¹國泰綜合醫院病理暨檢驗醫學部，台北，台灣

²輔仁大學醫學系，台北，台灣

摘要

溶離試驗 (dissolution test) 有以下兩種用途：(1) 產品品質測試：對於生物利用度 (bioavailability; BA) 和生體相等性 (bioequivalency; BE) 試驗以及樞紐性臨床研究 (pivotal clinical study) 所使用之產品批次，可經由溶離試驗而得知受試和對照藥品之品管的規格。對於產品製造的一致性，溶離試驗可作為品管工具。(2) 生體相等性之替代：生體相等性試驗之受試藥品應有配方、製造及品管資料。在某些案例，溶離試驗可顯示受試藥品和對照藥品之相似性。對於受試和對照藥品，溶離試驗可用來研究藥品批次間的一致性。執行溶離曲線比對試驗時需依此選擇適當之對照藥品來和受試藥品比對。在某種情況下，體外溶離試驗也可扮演取代的角色，而讓特定的藥品免於接受生體相等性試驗。(生醫2015;8(1):34-36)

關鍵字：溶離試驗 (dissolution test)、生物利用度 (bioavailability; BA)、生體相等性 (bioequivalency; BE) 試驗、溶離相似性、生物藥學分類系統 (Biopharmaceutics Classification System; BCS)

前言

在藥品研發階段，體外溶離試驗 (in vitro dissolution test) 是用來偵測製劑因子 (formulation factors) 對生物利用度 (bioavailability; BA) 的影響。一旦組成及製程確定後，溶離試驗即應用於量產的品管以確保產品在

不同批號間具有一致性。此外，也可以確保產品的溶離曲線與臨床試驗用之產品的溶離曲線一致。

溶離曲線比對試驗

執行溶離曲線比對試驗時有一定的規範⁽¹⁾。在執行溶離曲線比對試驗前，研究者應確保所用之設備

通訊作者：曾嶽元 教授

電話：886-2-2690-7965 ext 2518

傳真：886-2-2691-9800

地址：106 台北市仁愛路四段280號 病理暨檢驗醫學部

電子郵件：jeffbucknell@gmail.com

及分析方法。申請者應向中央衛生主管機關檢具所用溶離裝置之系統適用性 (system suitability) 及定量分析方法確認 (analytical methods validation) 之資料。就技術而言，基本上應於相同試驗條件下進行，並應具備適當之試驗條件。譬如，可使用網籃裝置 (basket method) 進行每分鐘50至100轉速，或使用攪拌槳裝置 (paddle method) 進行每分鐘50至75轉速。除非有特殊原因必須於其它試驗條件下進行，否則一律應於攝氏37度中進行試驗。受試和對照藥品應在至少三個足以模擬胃腸道 (pH值之範圍應於1.2至6.8之間) 之緩衝液中進行，研究者常採用的三個pH值為1.2、4.5和6.8。若須於其它試驗條件下進行者，應由中央衛生主管機關審定其檢附的科學資料。關於收集檢驗數據方面，採樣時間點應足夠密集以反映有意義的溶解曲線，通常每15分鐘採樣一次。對於半小時內就可完全溶解的速溶藥品，可能需要每5至10分鐘採樣一次。

如果主成份具高度溶解性，而且劑量系統是快速的溶於生理酸鹼的範圍，同時賦形劑又不會影響生物利用度，那麼可以合理地預期，此藥品不會有生物利用度的問題。相反地，如果主成份的溶解度不高的話，那麼劑型的溶離度會是藥品吸收速率的瓶頸步驟。當賦形劑決定主成份的釋放和溶離的時候，相同的問題也會出現。在這些情況下，我們建議使用不同的測試條件和足夠的採樣數目。

溶離曲線之相似性評估

溶離曲線是否相似有一定的判斷依據。基本上，以溶離曲線比對試驗替代生體相等性

(bioequivalency; BE) 試驗時，所比對之受試藥品與對照藥品應各有至少12個劑型單位 (dosage units)。一旦知道受試藥品和對照藥品的溶解百分比後，溶離相似性即可用 f_2 統計來決定。 f_2 的計算方式如下：

$$f_2 = 50 \cdot \log \left[\frac{100}{\sqrt{1 + \frac{\sum_{t=1}^n [R(t) - T(t)]^2}{n}}} \right]$$

在這個方程式裡， f_2 是相似性因子 (similarity factor)； n 是時間點的數目； $R(t)$ 是對照藥品在時間點 t 時之溶解百分比的平均值； $T(t)$ 是受試藥品在時間點 t 時之溶解百分比的平均值。若 f_2 值介於50到100的話，則兩溶離曲線是相似的。

更仔細的說，溶離曲線相似性測試必須有足夠數目的採樣時間點，我們才可以接受此測試以及測試結果導出的結論。對於速放型的製劑，必須在15分鐘的時候作比較，我們才能得知藥品是否在胃排空之前已經完全溶離。如果85%的藥品在15分鐘之內溶解，那麼我們可認為溶離曲線是相似的，而無需作進一步的數學評估，亦即免計算溶離相似性 (f_2 統計值)。如果超過85%的藥品不在15分鐘內溶解但是可在30分鐘之內溶解，那麼我們還需要至少3個評估的時間點：一個時間點是在15分鐘之前、第二個時間點是在15分鐘的時候、第三個時間點是在藥品釋放接近85%的時候。總之，相似性因子的評估必須在下列條件條件下進行：(1) 除了起始點之外還需要三個時間點；(2) 兩種製劑需要相同的採樣時間點；(3) 每一製劑在每一個時間點都需要有12個單獨的數據；(4) 每一種製劑都不會有一個溶解值之平均值超過

85%；（5）在第一個時間點，每一產品的標準差和變異系數都必須小於20%，而在其它的時間點之標準差和變異系數都要小於10%。

如果 f_2 統計是不可行的，那麼相似性的比較就必須利用統計學的多變數比較方法。相似性的允收條件必須事先在計畫書裡定義並說明清楚，而且數據的差異不能超過10%。此外，受試藥品和對照藥品的溶離變異性應該相似。不過，如果受試藥品有比較低的變異性，這是可以接受的。

結語

以生物藥學分類系統（Biopharmaceutics Classification System; BCS）為基礎來免除研究的執行，其目的是要減少人體的生體相等性試驗。如果體外的研究數據足以支持體內相等性的假設，那麼的確是可以免除人體的生體相等性研究。這種以BCS為基礎的免除，應限制使用於高溶解度的藥品並且已知其人體吸收率，而且治療指數並不狹窄。這個觀念適用於口服之速釋的固態藥品，但並不適用於舌下、口含或改變釋放的製劑。而對於口溶錠（orodispersible formulations），如果口腔的吸收能夠被排除的話，那麼BCS為基礎的免除也可適用。

參考文獻

1. 藥品生物利用度及生體相等性試驗準則 民國102年1月31日修正