

口服固体体制剂的体外溶出试验及体内外相关性研究进展[△]

赵悦清*, 柳文洁, 程泽能[#](中南大学湘雅药学院, 长沙 410013)

中图分类号 R943 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2018)12-1718-06

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2018.12.31

摘要 目的:为口服固体体制剂的体外溶出试验和体内外相关性(IVIVC)研究的进一步开展提供参考。方法:以“体外溶出试验”“体内外相关性”“滞后时间”“时间校正因子”“Dissolution test”“IVIVC”“Lag time”“Time scaling”等为关键词,组合检索中国知网、PubMed、Elsevier、Springer等数据库中收录的1990年1月—2017年12月期间发表的相关研究文献,结合笔者自身的研究经验和认识,进行归纳和总结,重点探讨了不同分级IVIVC尤其是A级IVIVC的建立方法。结果与结论:共获得有效文献39篇。影响口服固体体制剂在体内吸收的主要限制因素为药物活性成分的溶出和跨膜吸收性质,当前的IVIVC主要建立在药物体内吸收符合胃排空或溶出限速特征的基本前提下。与口服固体体制剂的体内药动学研究相比,其体外溶出研究尚未实现严格的标准化,为使体外溶出试验与体内溶出/吸收过程具有更好的相关性,生物相关介质和仿生溶出系统等将是今后的发展方向。常见的各级IVIVC中,A级IVIVC可以提供最多的信息,优先推荐建立和使用A级IVIVC,此时药物的体外溶出行为往往可以准确反映其体内吸收过程;其次是多重C级以及B级、C级和D级IVIVC。而随着仿生溶出系统和计算机数据拟合技术等的发展,将来的IVIVC研究并不会局限于缓控释制剂或生物药剂学分类属Ⅱ类药物的速释制剂,可能会有更多关于生物药剂学分类属Ⅲ、Ⅳ类药物的IVIVC研究。

关键词 体外溶出试验;体内外相关性;滞后时间;时间校正因子

体外溶出试验和溶出行为研究不仅在口服固体体制剂的研发和终产品的质量控制在发挥着不可替代的作用,而且是建立体内外相关性(*in vitro-in vivo correlations*, IVIVC)的基础。IVIVC是用以描述药物体外溶出特征(通常是药物的体外溶出速率或程度)与体内反应(如血浆药物浓度或吸收的药物总量)间相关关系的一种预测性数学模型。对于一种口服固体体制剂,如果能够建立IVIVC,则体外溶出试验作为预测该制剂体内行为的质控工具的价值就会明显提高^[1-2],而建立IVIVC对于难溶性药物显得尤为重要^[3]。通过建立IVIVC,可以使体外溶出试验更好地揭示药物在体内的实际溶出情况,实现体外溶出行为与体内过程一致^[4]。

为建立口服固体体制剂的IVIVC,应采用生物相关的溶出装置和溶出介质,通过调整体外溶出条件,使药物的溶出数据能够更好地反映其体内溶出和吸收行为^[5-6]。建立IVIVC通常包括体外溶出研究、体内药动学过程研究、体外溶出行为与体内药动学过程的联立和数学建模三方面的工作。本研究中,笔者以“体外溶出试验”“体内外相关性”“滞后时间”“时间校正因子”“Dissolution test”“IVIVC”“Lag time”“Time scaling”等为关键词,组合检索中国知网、PubMed、Elsevier、Springer等数据库中收录的1990年1月—2017年12月期间发表的关于口服固体体制剂体外溶出试验和IVIVC研究的相关文献(共获

得有效文献39篇),结合笔者自身的研究经验和认识,进行归纳和总结,重点探讨了不同分级IVIVC尤其是A级IVIVC的建立方法及意义,以期口服固体体制剂的体外溶出试验和IVIVC研究的进一步开展提供参考。

1 药物溶出行为的影响因素与IVIVC

药物制剂的溶出行为受药物活性成分的理化性质[如生物药剂学分类(Biopharmaceutical classification system, BCS)、粒径分布、解离常数(pKa)、多晶型等]和剂型特征(如pH敏感性、制剂处方和工艺等)的影响。药物活性成分是所有药物制剂的关键,因此活性成分的主要理化性质和在胃肠道中的稳定性是需要首先考虑的因素。另外,对于口服固体体制剂而言,通常有两种类型:第一种是速释制剂,其给药后在体内快速崩解分散,药物的溶出比较迅速;第二种是缓控释制剂,其释药机制不尽相同,能在消化道中长时间持续释药。

影响口服固体体制剂在体内吸收的主要限制因素为药物活性成分的溶出和跨膜吸收性质。BCS分类系统依据溶解度和跨膜渗透性将药物分为I~Ⅳ类^[7]:BCS I类药物的溶出和跨膜吸收过程均很快,体内吸收的限速因素一般为胃排空过程^[8],药物往往可以被快速吸收;BCS II类药物的溶出慢于跨膜吸收,体内吸收受限于药物的溶出过程,是溶出限速类药物;BCS III类药物的溶出快于跨膜吸收,属于跨膜吸收限速类药物;BCS IV类药物的溶出和跨膜吸收过程均较慢。由于种种条件的限制,当前的IVIVC主要建立在药物体内吸收符合胃排空或溶出限速特征的基本前提下。当药物符合胃排空或溶出限速特征时,可以认为体内溶出的药物到达吸收部位后

[△] 基金项目:国家自然科学基金资助项目(No.81503023)

* 硕士研究生。研究方向:药物新剂型及质量一致性评价。E-mail:2581529383@qq.com

[#] 通信作者:教授,博士。研究方向:新药临床前药动学研究及早期临床试验。E-mail:chengzn@csu.edu.cn

被立即吸收,即可以认为吸收过程等价于体内溶出过程,则能够建立 IVIVC(见表 1)^[8]。

表 1 BCS I~IV 类药物的口服固体制剂建立 IVIVC 的可能性

BCS 分类	溶解度	跨膜渗透性	体内吸收限速因素	建立 IVIVC 的可能性
I 类	高	高	胃排空过程	如果溶出速率慢于胃排空速率,则有可能建立 IVIVC,否则很难或不可能建立 IVIVC
II 类	低	高	溶出过程	溶出速率较慢,如果体外溶出速率与体内溶出速率相当,则有可能建立 IVIVC(除药物规格比较大的情况外)
III 类	高	低	跨膜吸收过程	吸收速率较慢(低渗透性),很难建立 IVIVC
IV 类	低	低	影响因素多,视具体情况而定	很难或不可能建立 IVIVC

2 药物的体外溶出研究

2.1 传统溶出系统

与口服固体制剂的体内药动学研究相比,其体外溶出研究尚未实现严格的标准化。传统溶出系统涉及多种不同的溶出装置、不同的溶出介质(包括不同的介质体积、缓冲体系、pH 等)和不同的操作条件(包括不同的温度、搅拌速度、介质流速等)。

2.1.1 溶出装置 目前,有多种溶出装置可用于口服固体制剂的体外溶出研究,除了药物自身性质外,溶出装置对于药物的体外溶出行为具有重要影响。溶出装置的选择应基于对药物理化性质和剂型特征的认识。《美国药典》(USP) 记载的第一法(篮法)和第二法(桨法)可以提供较大的机械搅拌力,适用于大部分药物制剂;第三法(往复筒法)特别适用于缓释微球型的缓控释制剂;第四法(流通池法)则适用于药物活性成分溶解度较差的缓控释制剂等^[9]。建立 IVIVC 最好的方法是使体外溶出试验尽可能模拟药物的体内溶出行为,而传统溶出装置在这方面仍然存在着很多不足。鉴于此,有研究者对于传统溶出装置进行了适当改进,并用于 IVIVC 研究,获得了较为理想的结果。Garbacz G 等^[10]改进了传统的桨法溶出装置,开发出了一套名为 pHysio-grad[®] 的新型装置。其通过微电脑控制 CO₂ 气体的通入量实现对溶出介质 pH 的实时调控,可以在 5.5~8.4 范围内连续改变溶出介质的 pH,相比于传统的桨法溶出装置,其与体内情况具有更大的相关性。

2.1.2 溶出介质 溶出介质是影响药物体外溶出行为的关键因素。常用的溶出介质分为普通介质、双相介质和生物相关介质。普通介质是体外溶出试验中最常用的介质,是指水、各种 pH 的缓冲盐溶液(特殊情况下会加入表面活性剂),大部分已被药典收录。事实上,体内的实际环境,如消化道内液体的缓冲体系、表面张力、内源分泌物等,对药物的溶出及吸收均有很大的影响,而普通介质缺乏对上述消化道液体环境的有效模拟。双相介质是利用两种具有不同相态的物质(含有机层)所

组成的介质来模拟药物的体内溶出和跨膜吸收过程的。Locher K 等^[11]分别采用水相和有机相溶剂(辛醇)作为溶出介质,开发了具有双相介质特征的 miBIdi-pH- II 溶出系统,更好地模拟了药物在胃肠道内的溶出和跨膜吸收(药物由水相转入有机相)过程,其与体内环境的相关性明显好于普通介质。

生物相关介质是指模拟消化道内液体的溶出介质。消化道液体主要分为胃液和肠液,胃液成分主要包括氢离子(H⁺)、少量胆盐和胃蛋白酶;肠液的主要成分是胆盐和磷脂,同时含有胰酶。消化道液体的 pH、缓冲容量、渗透压、表面张力及黏度等都会影响口服固体制剂中药物的溶出。生物相关介质通常含有上述部分或全部成分^[12-13]。Hamed R 等^[14]采用模拟胃液和肠液生物相关介质对卡维地洛(属 BCS II 类药物)进行了一系列溶解度和体外溶出研究,考察了该介质 pH、离子强度、不同缓冲体系和缓冲容量对卡维地洛溶解度和体外溶出行为的影响,发现:①卡维地洛的溶解度表现出明显的 pH 依赖性;②用于模拟胃液和肠液生物相关介质的离子强度对于药物的溶出行为具有明显不同的影响。目前,两种非药典收录的分别模拟体内饮食状态下的人工肠液(FeSSIF)和空腹状态下的人工肠液(FaSSIF)的生物相关介质已被广泛使用^[15]。在 IVIVC 研究中,应用模拟胃/肠液生物相关介质能够获得较理想的结果。Jantratid E 等^[16]分别采用模拟空腹和进食两种状态下的人工胃液(SSGF)、人工肠液(SSIF)和人工结肠液(SCoF),基于往复筒法溶出装置,建立了一种新的溶出方法,与使用普通介质的药典方法相比,该溶出方法不仅具有更好的体内相关性,而且能够区分空腹和进食状态对于药物体内过程的影响。

2.1.3 操作条件 溶出试验的操作条件(温度、搅拌速度和介质流速等)对于药物溶出结果同样有重要影响。通常的溶出试验中,以(37±0.5)℃的水浴温度模拟人体生理温度;篮法或桨法等机械搅拌作用可以模拟胃肠道的生理蠕动和生理混匀作用;流通池法中溶出介质的单向流动则模拟了人体胃/肠液的流体动力学特征等。

2.2 仿生溶出系统

进行药物溶出试验和 IVIVC 研究时,应尽可能使体外溶出条件模拟体内胃肠道生理条件,而传统溶出系统在这方面尚存在很多缺陷,不能有效地模拟体内胃肠道的生理蠕动、序贯性生理量的消化酶、消化道各段不同的 pH、药物在胃肠道内的动态溶出/吸收过程等全部生理条件。通过在体外构建一种更为贴近体内实际情况的仿生溶出系统,用以模拟药物在体内的实际溶出/吸收过程^[17],实现药物溶出/跨膜吸收的同步评价,理论上可以获得更加理想的结果。

Schnorr SL 等^[18]应用一种名为 TIM(TNO intestinal

model, TIM)的仿生溶出系统,基本模拟了人体胃肠道的各种生理条件。它是一个由计算机控制的连续动态模拟胃肠道生理结构和生理功能的系统,包括胃、十二指肠、空肠和回肠4个模室,其可从各室的pH值、生理蠕动、消化酶及酶活性、离子强度、胆盐、胃排空及药物跨膜吸收等多方面综合模拟体内生理条件和药物的溶出/吸收情况。尽管此类仿生溶出系统在药物研发和评价中有成功应用的实例,但因其系统太过复杂和试验重现性较差等问题,使其并不利于推广应用,尚待进一步深入研究以提高其适用性。

3 药物的体内过程研究

口服固体制剂的体内药动学过程研究通常在健康受试者空腹状态下进行,相关操作和评价方法均已实现标准化^[19]。体内过程研究可获得药物的血药浓度和尿药排泄数据。通过药动学数据处理,可以得到血药浓度峰浓度值(c_{max})、达峰时间(t_{max})和药-时曲线下面积(AUC)等参数。药物的体内吸收百分率[Cumulative absorption(%), $F_{abs}(\%)$]可由多种方法解析得到^[9,20]。对于体内过程符合一级动力学/一室模型的药物,可以选用模型依赖的去卷积积分Wagner-Nelson法解析 $F_{abs}(\%)$ (见公式1);而对于体内过程符合一级动力学/二室模型的药物,则可以选用模型依赖的去卷积积分Loo-Riegelman法(见公式2);当药物的体内过程符合非线性动力学时,可通过模型非依赖的数值去卷积积分(Mathematical deconvolution)解析 $F_{abs}(\%)$ (公式略)。经计算得到的体内输入曲线[即体内吸收曲线, $F_{abs}(\%)-t$ curve]代表了药物吸收入血的总体过程,包括药物的溶出过程和跨膜吸收过程,由此曲线可以得到药物吸收不同量所需的时间($t_{10\% \text{ absorbed}}$ 、 $t_{50\% \text{ absorbed}}$ 、 $t_{90\% \text{ absorbed}}$)和吸收速率常数(ka)等参数。

$$F_{abs}(\%) = \frac{C_t + k \int_0^t C_d t}{k \int_0^\infty C_d t} \times 100\% \dots\dots\dots \text{公式1}$$

公式1中: $F_{abs}(\%)$ 为 t 时间点药物的体内吸收分数, C_t 为 t 时间点的血药浓度, k 为消除速率常数。

$$F_{abs}(\%) = \frac{C_t + k_{10} \int_0^t C_d t + \frac{(X_p)_t}{V_c}}{k_{10} \int_0^\infty C_d t} \times 100\% \dots\dots\dots \text{公式2}$$

公式2中: $F_{abs}(\%)$ 为 t 时间点药物的体内吸收分数, C_t 为 t 时间点的血药浓度, k_{10} 为中央室的消除速率常数, $(X_p)_t$ 为 t 时间点周边室的药量, V_c 为中央室的表观分布容积。

同一药物不同给药方式的体内药动学过程各不相同(见表2)。通过不同给药方式的研究可相应地获得不同药动学过程的体内数据^[21]。相比于固体制剂口服,溶液剂口服和静脉注射属于具有快速生物利用度特征的

给药方式。应用去卷积积分法计算口服固体制剂的 $F_{abs}(\%)$ 时,需要通过口服溶液剂或静脉注射剂的体内药动学数据作为对照或权函数,如采用去卷积积分Loo-Riegelman法进行计算时,需要静脉注射剂的体内药动学数据作为对照;采用模型非依赖的数值去卷积积分法进行计算时,则同时需要口服溶液剂和静脉注射剂的体内药动学数据作为权函数^[9,20]。可以通过对比不同给药方式的体内药动学过程,运用数学上的统计矩等方法解析得到口服固体制剂进入体内后的溶出、吸收甚至处置等过程的数据,相应地得到药物的平均体内滞留时间(MRT)、平均体内吸收时间(MAT)等统计矩参数,而上述所有参数是建立IVIVC的基础。

表2 不同给药方式的体内药动学过程

给药方式	溶出过程	吸收过程	处置过程
静脉注射			分布、消除
口服(溶液剂)		吸收	分布、消除
口服(固体制剂)	崩解、溶出	吸收	分布、消除

4 IVIVC的分类和建立方法

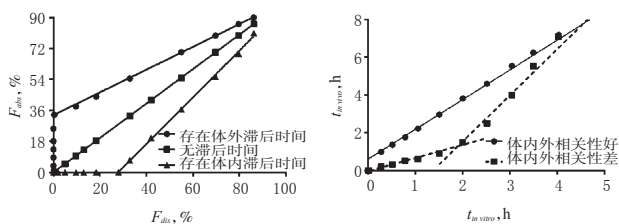
4.1 A级IVIVC

A级IVIVC是一种应用非常普遍的相关性模型。它代表药物制剂体外溶出与体内吸收过程之间的一种点对点的相关性。在A级IVIVC的模型中,体外溶出曲线与体内吸收曲线往往可以重合或通过校正因子处理后实现重合,并且用以描述两条曲线的方程以及相应的方程参数必须是相似的。当能建立一种A级IVIVC时,药物的体外溶出行为往往可以准确反映其体内吸收过程^[20,22]。不同级别的IVIVC所能提供的信息不一样,适用性也不一样,而A级IVIVC可以提供最多的信息,因此应尽可能建立和使用A级IVIVC。

建立IVIVC的根本目标在于明确药物体内外过程的相关性,但是因为种种原因的限制,当前并不能够非常准确地解析出药物的体内溶出过程,因此IVIVC只能在基于药物体内吸收符合胃排空或溶出限速特征的基本前提下,建立在体外溶出百分率[Cumulative dissolution(%), $F_{dis}(\%)$]与 $F_{abs}(\%)$ 的关系之上。为建立一种A级IVIVC,可以通过去卷积积分法解析药物的 $F_{abs}(\%)$,再将其 $F_{dis}(\%)$ -时间曲线与 $F_{abs}(\%)$ -时间曲线进行比较研究——即对两曲线进行重合性研究或对两者进行曲线方程拟合并比较方程的参数。最简单的方法为,对不同时间点的 $F_{dis}(\%)$ 与相应时间的 $F_{abs}(\%)$ 进行线性回归分析。通常此类相关性呈线性特征,即 $F_{dis}(\%)$ 与 $F_{abs}(\%)$ 呈线性相关;非线性相关的情况并不常见,但同样是可以接受的。另外,也可采用其他替代方法建立A级IVIVC,比如以卷积积分法通过一步法创建 $F_{dis}(\%)$ 与体内血药浓度之间的相关性模型。该方法可直接比较通过相关性模型拟合得到的血药浓度预测值与体内血药浓

度实测值,从而直观地判断该相关性模型的预测效能。Tang M 等^[23]使用浆法溶出装置,通过去卷积积分 Wagner-Nelson 法解析 $F_{abs}(\%)$ 从而建立了阿普斯特缓释制剂的 A 级 IVIVC,获得了理想的结果。

建立 IVIVC 尤其是 A 级 IVIVC 时,如果药物的体外溶出行为与体内吸收行为存在速率差异或者时间差异,则需要考虑使用时间校正因子(Time scaling)和滞后时间(Lag time)来校正数据^[24]。与体外溶出情况不同,口服固体制剂从给药开始到其进入胃内,接触到胃液发生崩解/溶出直至因胃排空作用被转运至小肠发生显著吸收,需要一个时间过程,即滞后时间。通过对药物不同时间的 $F_{dis}(\%)$ 与相应时间的 $F_{abs}(\%)$ 进行线性回归,可以判断滞后时间的类型(如图 1A 所示)。通常滞后时间的解析结果存在 3 种情况,即存在体外溶出滞后时间、无滞后时间、存在体内吸收滞后时间。在建立 IVIVC 的研究中,无滞后时间或存在体内吸收滞后时间是可以接受的;但若存在体外溶出滞后时间,则说明体外溶出方法的体内相关性较差,需要重新研究和建立 IVIVC^[24]。与滞后时间相似,时间校正因子也是一种关于体外溶出数据与体内吸收数据的校正因子,通过绘制 Levy plot 图可以估算时间校正因子值,同时亦可得到滞后时间值(如图 1B 所示)^[24-27]。具体方法为:以药物达到特定量的 $F_{dis}(\%)$ 所需的时间($t_{in vitro}$)为自变量,以达到相同量的 $F_{abs}(\%)$ 所需的时间($t_{in vivo}$)为因变量,进行回归分析。若体外过程与体内过程相关性良好,则 Levy plot 图将是一条直线,其斜率为时间校正因子值、截距为滞后时间值,所拟合的直线的相关系数(R^2)越接近 1,说明相关性越好;若相关性不好,Levy plot 图将会是具有几个不同斜率的折线,转折处即为体外溶出过程与体内吸收过程之间开始发生偏离的时间。当要使用时间校正因子进行校正时,其值在 IVIVC 的建立和验证过程中应该保持相同。以上两种线性回归分析方法除了用于判断及解析滞后时间和时间校正因子外,还经常被用于 IVIVC 的检验。



A. 对药物制剂不同时间的 $F_{dis}(\%)$ 与相应时间的 $F_{abs}(\%)$ 的线性回归分析(可判断滞后时间的类型)
B. 对药物制剂达到特定量的 $F_{dis}(\%)$ 所需的时间与达到相同量的 $F_{abs}(\%)$ 所需的时间的线性回归分析(可解析滞后时间和时间校正因子)

注:图中的数据仅用于滞后时间和时间校正因子的模拟,无实际意义

图 1 判断及解析滞后时间和时间校正因子的方法

建立 A 级 IVIVC 后,需要对其预测效能进行验证。一种可行的方法为选用同一药物的具有较快溶出速率和较慢溶出速率的两种制剂来验证其 IVIVC,要求所建立的 IVIVC 对于这两种制剂都应该成立,并且 IVIVC 模型的关键参数应该相同。考虑到所建立的 IVIVC 或将用于生物等效性豁免或者溶出度标准的制定,尤其是对于某些治疗指数较小、毒性较大的药物,因此需要对其进行预测误差(%PE)的评估和检测(见公式 3)。具体方法为:通过进行体外溶出研究,由药物的体外溶出数据拟合其体内血药浓度的预测值(Predicted),与体内血药浓度实测值(Observed)进行比较,从而计算出 c_{max} 和 AUC 两个主要药动学参数的 %PE,以评估 IVIVC 模型的预测效能^[28]。%PE 的检测包括内部验证和外部验证,不同之处在于内部验证用的是与建立 IVIVC 同批次的药物制剂,而外部验证用的是非同批次的药物制剂。关于 %PE 的可接受范围,美国 FDA 发布的指导原则作出了详细的规定^[28]。

$$\%PE = \frac{| \text{Predicted} - \text{Observed} |}{\text{Observed}} \times 100\% \quad \dots \text{公式 3}$$

4.2 B 级 IVIVC

B 级 IVIVC 的建立依据了统计矩原理,即对药物制剂的体外溶出时间平均值与体内滞留时间平均值或体内溶出时间平均值进行比较研究^[28]。B 级 IVIVC 的建立与 A 级 IVIVC 一样,采用了全部体外过程和体内过程数据,但 B 级 IVIVC 不属于点对点的相关性。仅依靠 B 级 IVIVC,不能预测出实际的体内血药浓度-时间曲线,因为不同的血药浓度-时间曲线可能有相同的体内滞留时间平均值。来源于 B 级 IVIVC 的体外溶出数据并不能用于设置或验证药物的质量控制标准。

4.3 C 级 IVIVC

C 级 IVIVC 是单个体外溶出参数[如药物溶出 50% 的时间($t_{50\% \text{ dissolved}}$)、溶出 90% 的时间($t_{90\% \text{ dissolved}}$)等]与单体内药动学参数[如 AUC、 c_{max} 、 t_{max}]之间的单点相关性^[28-29],其不能反映出对判断药物制剂性能非常重要的完整血药浓度-时间曲线。口服药物制剂研发早期的处方筛选阶段常以 C 级 IVIVC 作为处方筛选依据。

4.4 多重 C 级 IVIVC

多重 C 级 IVIVC 建立了一个或数个体内药动学参数与体外溶出试验中不同时间点的药物溶出量之间的多点相关性^[28]。多重 C 级 IVIVC 与 A 级 IVIVC 具有相似价值。然而,当可以建立多重 C 级 IVIVC 时,则同样可以建立 A 级 IVIVC,此时应优先建立和使用 A 级 IVIVC。

4.5 D 级 IVIVC

D 级 IVIVC 是体外溶出数据与体内药动学数据之间的一种非参数秩序相关关系。该方法通常是基于秩

(而非计量)数据的一种定性分析方法^[30],因此D级IVIVC被认为是预测效能最弱的一种相关性。

5 IVIVC的意义

作为一种药剂学研究方法,建立和验证一种IVIVC对于口服固体制剂的研发和剂型优化非常重要。IVIVC的现实意义在于可为制定或修改药物的溶出度标准以及为某些药物体内生物等效性研究的豁免提供依据^[31]。A级IVIVC在药物制剂研发和质量控制中,应用最为广泛。一种被验证了的A级IVIVC有着很大的应用价值^[32-33]:(1)用于药物制剂批准后生产地址、生产方法、生产规模等生产因素发生变更(Scale up and post approval changes, SUPAC)时的质量一致性评价,豁免不必要的体内研究,便于开展某些药政检查;(2)它是一种可以预测药物体内行为的体外质量控制手段,可用在生产过程中控制产品质量;(3)用于设置或调整药物体外质量控制标准,以提供工艺和质量保证等。例如,Hasan HA等^[34]即建立和验证了坎地沙坦酯片的A级IVIVC,并将其用于药物体外溶出度标准的制定。

6 结论与展望

回顾IVIVC研究的历史,相比于速释制剂,其在缓控释制剂的研发和质量评价方面得到了更为成功、更为广泛的应用。主要因为:基于传统溶出装置的IVIVC研究,并不能同时模拟药物的体内溶出和吸收过程,IVIVC的数据处理和解释方法的先决条件为药物的体内吸收必须受胃排空或溶出限速,但是,绝大部分药物(尤其是BCSⅢ、Ⅳ类药物)的速释制剂并不满足上述条件。然而,随着仿生溶出系统和计算机数据拟合技术以及建立IVIVC相关新方法的发展和进步,当前也已经有了很多关于速释制剂IVIVC的研究报道,并且,将来的IVIVC研究并不会局限于缓控释制剂或BCSⅡ类药物的速释制剂,可能会有更多关于BCSⅢ、Ⅳ类药物的IVIVC研究^[35-36]。

今后,药物体外溶出试验和IVIVC研究在以下方面可能会有明显的发展:(1)对现有的IVIVC相关模型和研究方法的完善,未来可能会有更多关于非口服药物制剂的IVIVC研究^[37-38];(2)对仿生溶出系统的深入研究(包括仿生溶出装置和仿生介质),将使药物的体外溶出试验具有更好的体内相关性^[39];(3)高速发展的计算机数据拟合技术可能会被更多地应用到IVIVC研究和数学建模中,使得药物的体外溶出数据能更好地反映其体内实际溶出/吸收过程。

参考文献

[1] EMAMI J. In vitro-in vivo correlation: from theory to applications[J]. *J Pharm Pharm Sci*, 2006, 9(2): 169-189.
[2] CARDOT JM, BEYSSAC E, ALRIC M. In vitro-in vivo correlation: importance of dissolution in IVIVC[J]. *Dis-*

sol Technol, 2007, 14(1): 15-19.

- [3] BROWN CK, CHOKSHI HP, NICKERSON B, et al. Dissolution testing of poorly soluble compounds[J]. *Pharm Tech*, 2004, 28(12): 56-65.
[4] SIRISUTH N, EDDINGTON ND. In vitro-in vivo correlation, definitions and regulatory guidance[J]. *Inter J Gener Drugs*, 2002, 2: 1-11.
[5] ALMUKAINZI M, BOU-CHACRA NA, WALKER RB, et al. *Biorelevant dissolution testing*[M]. Hoboken: John Wiley & Sons, Inc., 2014: 335-365.
[6] MARROUM P. Role of In vitro-in vivo correlations in drug development[J]. *Dissol Technol*, 2015, 22(2): 50-56.
[7] TSUME Y, MUDIE DM, LANGGUTH P, et al. The Biopharmaceutics classification system: subclasses for in vivo predictive dissolution (IPD) methodology and IVIVC [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2014, 57(1): 152-163.
[8] HARDIKAR S, BHOSALE AV, BUDHAWANT RN. Establishment of in vivo-in vitro correlation: a cogent strategy in product development process[J]. *Indian J Pharm Educ*, 2014, 48(4): 66-73.
[9] United States Pharmacopeial Convention. *USP40-NF35*[S]. 2016: 588-598, 1277-1288.
[10] GARBACZ G, KOŁODZIEJ B, KOZIOLEK M, et al. A dynamic system for the simulation of fasting luminal pH-gradients using hydrogen carbonate buffers for dissolution testing of ionisable compounds[J]. *Eur J Pharm Sci*, 2014, 51(1): 224-231.
[11] LOCHER K, BORGHARDT JM, FRANK KJ, et al. Evolution of a mini-scale biphasic dissolution model: impact of model parameters on partitioning of dissolved API and modelling of in vivo-relevant kinetics[J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2016, 105: 166-175.
[12] REPPAS C, VERTZONI M. Biorelevant in-vitro performance testing of orally administered dosage forms[J]. *J Pharm Pharmacol*, 2012, 64(7): 919-930.
[13] SJÖGREN E, ABRAHAMSSON B, AUGUSTIJNS P, et al. In vivo methods for drug absorption-comparative physiologies, model selection, correlations with in vitro methods (IVIVC), and applications for formulation/API/excipient characterization including food effects[J]. *Eur J Pharm Sci*, 2014, 57(1): 99-151.
[14] HAMED R, AWADALLAH A, SUNOQROT S, et al. pH-dependent solubility and dissolution behavior of carvedilol-case example of a weakly basic BCS class II drug[J]. *AAPS PharmSciTech*, 2016, 17(2): 418-426.
[15] CASCONI S, LAMBERTI G, MARRA F, et al. Gastrointestinal behavior and ADME phenomena: I. In vitro simulation[J]. *J Drug Deliv Sci Tec*, 2016, (35): 272-283.
[16] JANTRATID E, DE MAIO V, RONDA E, et al. Applica-

- tion of biorelevant dissolution tests to the prediction of in vivo performance of diclofenac sodium from an oral modified-release pellet dosage form[J]. *Eur J Pharm Sci*, 2009, 37(3): 434-441.
- [17] 李自强, 何新, 刘昌孝. 基于胃肠道生理驱动的药物溶出/透过特征同步评价技术研究进展[J]. *药学报*, 2016, 51(10): 1540-1550.
- [18] SCHNORR SL, CRITTENDEN AN, VENEMA K, et al. Assessing digestibility of Hadza tubers using a dynamic in-vitro model[J]. *Am J Phys Anthropol*, 2015, 158(3): 371-385.
- [19] VAN DONGEN AJ. Good clinical practice, a transparent way of life: a review[J]. *Comput Med Imag Grap*, 2001, 25(2): 213-216.
- [20] SUAREZ-SHARP S, LI M, DUAN J, et al. Regulatory experience with in vivo in vitro correlations (IVIVC) in new drug applications[J]. *AAPS J*, 2016, 18(6): 1379-1390.
- [21] CARDOT JM, BEYSSAC E. In vitro/in vivo correlations: scientific implications and standardisation[J]. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*, 1993, 18(1): 113-120.
- [22] NGUYEN MA, FLANAGAN T, BREWSTER M, et al. A survey on IVIVC/IVIVR development in the pharmaceutical industry-past experience and current perspectives [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2017, 102: 1-13.
- [23] TANG M, HU P, HUANG S, et al. Development of an extended-release formulation for apremilast and a level A in vitro-in vivo correlation study in beagle dogs[J]. *Chem Pharm Bull*, 2016, 64(11): 1607-1615.
- [24] CARDOT JM, DAVIT BM. In vitro-in vivo correlations: tricks and traps[J]. *AAPS J*, 2012, 14(3): 491-499.
- [25] SCHLIECKER G, SCHMIDT C, FUCHS S, et al. In vitro and in vivo correlation of busirelin release from biodegradable implants using statistical moment analysis[J]. *J Control Release*, 2004, 94(1): 25-37.
- [26] LAXMAN TS, DURGAPRASAD Y, TIRGAR HK, et al. Development and validation of an in vitro and in vivo correlation model in rabbit for topiramate extended release capsules[J]. *Indian J Pharm Sci*, 2017, 78(6): 732-740.
- [27] JAIN R, S IYER S, RADHAKRISHNAN P, et al. Development and validation of level a in vitro-in vivo correlation for extended release tablets of lamotrigine[J]. *Curr Bioact Compd*, 2016, 12(4): 289-296.
- [28] FDA. *Guidance for industry: extended release oral dosage forms: development, evaluation, and application of in vitro/in vivo correlations*[EB/OL]. [2017-11-13]. <https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm0702.pdf>.
- [29] HERMANS A, ABEND AM, KESISOGLOU F, et al. Approaches for establishing clinically relevant dissolution specifications for immediate release solid oral dosage forms[J]. *AAPS J*, 2017, 19(6): 1537-1549.
- [30] SHEN J, BURGESS DJ. In vitro-in vivo correlation for complex non-oral drug products: where do we stand?[J]. *J Control Release*, 2015, 219: 644-651.
- [31] KAUR P, JIANG X, DUAN J, et al. Applications of in vitro-in vivo correlations in generic drug development: case studies[J]. *AAPS J*, 2015, 17(4): 1035-1039.
- [32] KUMAR V, KHURANA LK, AHMAD S, et al. Application of assumed IVIVC in product life cycle management: a case study of trimetazidine dihydrochloride extended release tablet[J]. *J Bioequiv Availab*, 2013, 5(1): 6-15.
- [33] VAN BUSKIRK GA, SHAH V, YACOBI A, et al. PQRI workshop report: application of IVIVC in formulation development[J]. *Dissol Technol*, 2014, 21(2): 51-59.
- [34] HASSAN HA, CHAROO NA, ALI AA, et al. Establishment of a bioequivalence-indicating dissolution specification for candesartan cilexetil tablets using a convolution model[J]. *Dissol Technol*, 2015, 22(1): 36-43.
- [35] KOSTEWICZ ES, AARONS L, BERGSTRAND M, et al. PBPK models for the prediction of in vivo performance of oral dosage forms[J]. *Eur J Pharm Sci*, 2014, 57(1): 300-321.
- [36] OTSUKA K, SHONO Y, DRESSMAN J. Coupling bio-relevant dissolution methods with physiologically based pharmacokinetic modelling to forecast in-vivo performance of solid oral dosage forms[J]. *J Pharm Pharmacol*, 2013, 65(7): 937-952.
- [37] CARDOT JM, TOMIC I. In vitro in vivo correlation basis and application to slow release injectable formulation, a review[J]. *FARMACIA*, 2015, 63(6): 781-791.
- [38] PATEL H, JOSHI A, JOSHI A, et al. Transdermal delivery of etoposide phosphate II : in vitro in vivo correlations (IVIVC)[J]. *J Pharm Sci*, 2016, 105(7): 2139-2145.
- [39] YU A, JACKSON T, TSUME Y, et al. Mechanistic fluid transport model to estimate gastrointestinal fluid volume and its dynamic change over time[J]. *AAPS J*, 2017, 19(6): 1682-1690.

(收稿日期:2017-12-07 修回日期:2018-05-17)

(编辑:周 箐)