

# 溶離試驗儀的回顧與未來展望

溶離試驗儀是製藥工業用以模擬人體消化系統環境、進而測試藥物溶離度的儀器，多數體外溶離試驗被用來確保生產品質均一性，或比較不同批次產品的體外表現。近年來台灣藥廠全面實施 cGMP 認證，為提昇製藥工業的技術、品質以達國際水準，溶離試驗的重要性有逐年增高的跡象。本文將從溶離試驗儀的發展過程，深入探討藥典規範與儀器設計間的關連，並剖析當前與未來溶離試驗儀的發展趨勢，提供國內製藥與生物科技產業參考。

周泳杉、李德仁

## 一、前言

溶離試驗儀 (dissolution tester) 是製藥工業中不可或缺的特殊儀器，它是一種設計用來模擬人體消化系統的生理環境、進而測定固體劑型 (solid dosage forms) 溶離率 (dissolution rate) 的設備 (如圖 1 所示)。所謂的體外 (in vitro) 溶離試驗是用來模擬體內 (in vivo) 吸收環境的作業機能，以相當經濟方便的模式評估各種影響藥物成分釋放的物理、化學因素，讓藥品研發人員、品管單位或是藥物審查機構可以進一步掌握藥物本身的各種特性。我們都知道各種藥物劑型在上市前，都必須經歷一連串嚴

格的檢驗，其中包的括安定性、有效性、安全性等，而固體劑型體外溶離試驗，即是評估藥品有效性必需的前置作業。

近年來由於台灣藥廠全面實施 cGMP 認證，為了提昇整個製藥工業的技術與品質以達到國際水準，溶離試驗在藥物分析的地位與需求均有逐年升高的現象。為因應市場激增的需求並且滿足法規嚴格的規範，溶離試驗儀在本體的設計與自動化系統的發展上進步相當神速。本文將從藥典規範的角度出發，對溶離試驗儀及其自動化系統的過去、現在與未來發展趨勢做重點式介紹，提供國內製藥工業與生物技術相關產業最新的儀器參考訊息。

---

周泳杉先生為國立陽明大學生化所碩士，現任美商亞洲瓦里安科技股份有限公司行銷應用工程師。

李德仁先生為英國威爾斯大學化學博士，現任美商亞洲瓦里安科技股份有限公司大中華區域行銷總監。

## 二、體外溶離試驗的意義與重要性

舉凡固體劑型在進入消化系統的環境時，必須先溶解於胃腸道的體液後才能被吸收，更進而產生



圖 1. 溶離試驗儀。

臨床效果，所以藥物的臨床效果並非只是由其藥理效用來決定，更必須考慮到藥物本身的溶離因素。當前多數的體外溶離試驗被用來確保生產品質的均一性，以及比較不同批次間產品的體外表現，因此體外溶離度測定指標可以說是生產的關鍵變量之一。雖然體外溶離率並不一定可以完全代表體內的狀況，但是每個試驗應儘可能使用與體內相關的條件設計。在建立一個劑型的溶離試驗時，應考慮使用適當的溶離試驗設備、溶媒、轉速甚至溫度等參數，而藥物的溶離型態也會因為上述參數的不同而產生變化。一個精確且具再現性的體外溶離試驗應可用來區分同一藥品的不同配方，或區分同一配方因環境因素、老化、些微配方改變，以及生產過程改變所造成藥物釋放的差異。因此，透過一個優良的溶離試驗資料，不但可能建立體內、體外溶離之線性相關性，並可以發現影響藥物釋放的處方決定因素。

溶離率可視為口服製劑的體外綜合表現，可用它來評估藥劑因配方賦形劑、配方設計、製造參數的改變而導致主成分釋出狀態之變化，因此溶離可以說是劑型設計相當重要的指標之一。由上述說明可以知道，自血管外投與全身性作用的藥品，其溶離的快慢可能影響其吸收進入全身循環之速率和量，亦即影響生體可利用率 (bioequivalence, BE)，因此如何控制溶離速率，乃為藥劑學上相當重要之課題<sup>(1)</sup>。我國現行之國內外新藥申請登記，必須執行生體相等性 (bioavailability, BA) 或生體可利用率

者，除了有特殊規定外，均需檢附體外溶離試驗之數據；而有些藥物、配方甚至可以用具生體意義之體外溶離試驗，來取代 BA/BE 之臨床檢驗。因此，也大大說明了溶離試驗本身在整個藥物分析領域的重要地位。

### 三、溶離試驗的歷史背景

瞭解溶離試驗的意義與重要性後，才能夠認知溶離試驗儀在設計上必須兼顧穩定性與再現性等關鍵因素。在討論溶離試驗儀及其周邊系統的設計問題之前，我們必須先從溶離試驗的歷史發展來認識此項技術的演變過程。

討論溶離試驗的發展歷史必須回溯到 1897 年，當時 Noyes 和 Whitney 發表了一篇文章名為「固體物質的溶解速率」，文中他們認為溶離率是由包覆在固體粒子外的飽和溶劑層所控制。數年後，在 1900 年 Brunner 和 Tolloczko 證實了溶離率取決於固體劑型的化學性質、物理結構、暴露在溶媒中的表面積、擾動速度、溶媒溫度，以及溶離設備的設計等。隨即在 1904 年，Nernst 和 Brunner 從 Noyes-Whitney 方程式中推導出溶離率與擴散係數的關係。至此而後有關藥物溶離率的研究沈寂了一段時間，一直到 1930 年代，藥物體外、體內交互關係 (in vivo-in vitro correlation) 的研究才漸漸又開始萌芽。

1931 年 Hixon 和 Crowell 發展出擴散的 cube-root 法則，而在 1934 年瑞士藥典首度成為收載藥物崩散度計 (disintegration test) 檢查規定的法規。崩散度計是檢查藥物在特定時間內崩解的簡單設備，它只是以肉眼粗略地判定藥物的崩解特性。往後一直遲至 1950 年，美國才將藥物崩散度試驗收載在第十四版美國藥典 (United States Pharmacopeia, USP) 當中。從 1950 年代起，藥物溶離研究的關注重點轉移到藥品物化特性所影響的溶離行為，與生物可利用性之間的關係建立。

在 1958 年一個新的檢驗方法 - 旋轉瓶法 (rotating bottle method) 被發展出來研究延長釋放劑型 (extended release formulations)，該方法利用在恆溫水域槽中的旋轉裝置，穩定旋轉裝盛藥物與溶媒

的密閉瓶子 (如圖 2 所示) 以研究長效型藥物的特性。1960 年代, 藥物崩解已清楚被認知是一個相當關鍵的步驟, 而藥物的去聚集 (deaggregation) 亦是生物利用率所必需; 即便如此 USP 還是認為建立一套標準的溶離設備方法是相當必要的, 並且開始著手對一些溶離攪拌裝置作一連串的測試。在當時 Levy 和 Hayes 利用類似現在的溶離攪拌裝置, 在轉動速率為 30 到 60 rpm 下對不同廠牌的阿斯匹靈 (aspirin) 作研究, 他們發現這些錠劑在體外的溶離率有顯著差異, 而進一步將這些差異與體內的反應作連結時, 發現那些導致腸胃發炎疼痛的阿斯匹靈品牌, 其溶離率是較為緩慢的。

1970 年 USP 18 首度將溶離試驗的轉籃 (rotating basket) 納入官方測試固體劑型的標準方法, 這也是後來我們所認知的 USP 溶離試驗七個裝置中的裝置一 (apparatus 1), 圖 3 中顯示各種不同規格材質, 用來盛裝分析藥物的轉籃。1970 年代科學家漸漸發現不同的溶離裝置將導致溶離結果有極大的差異, 因此 USP 和 FDA 開始推展所謂標準化的溶離試驗, 1975 年 USP 開始開發溶離校正標準錠, 也就是現在眾所周知的波泥松 (prednisone) 與水楊酸 (salicylic acid) 溶離校正標準錠, 用以進行溶離試驗儀的設備可信度驗證 (suitability test)。1978 年 FDA 更出版了溶離指導規範 (guidelines for dissolution testing), 讓溶離試驗有更明確的規範可循。至此基本的溶離試驗規範可以說已經大致抵定。

#### 四、溶離試驗的種類

從 1990 到 1995 短短幾年間, USP 增加了裝置



圖 2. 旋轉瓶法。

三到裝置七總共五種標準的溶離試驗方法, 但除了裝置一「籃法」與裝置二「槳法 (paddle)」<sup>(2,3)</sup> 較為常見外, 其他五種方法比較不普遍。值得一提的是, 裝置五「盤上槳法 (paddle over disk)」以及裝置六「旋轉柱法 (rotating cylinder)」其本體的試驗主機與裝置一、二完全一樣, 只是將配件換成能支持經皮吸收貼劑 (transdermal patches) 樣品的裝置 (如圖 4 所示), 裝置五是在槳法下方加入一組夾住貼劑的盤子, 而裝置六則是將轉軸更換成可以支附貼劑的圓柱, 當然這兩項裝置就是為了測試經皮吸收貼劑所設計。

至於裝置三「唧筒法 (reciprocating cylinder)」與裝置七「唧筒支架法 (reciprocating holder)」的主機結構及外觀均很類似 (如圖 5 所示), 但與裝置一、二卻迥然不同。標準的裝置三與裝置七其樣品組態是每一排可放置七個樣品、總共有六排, 在

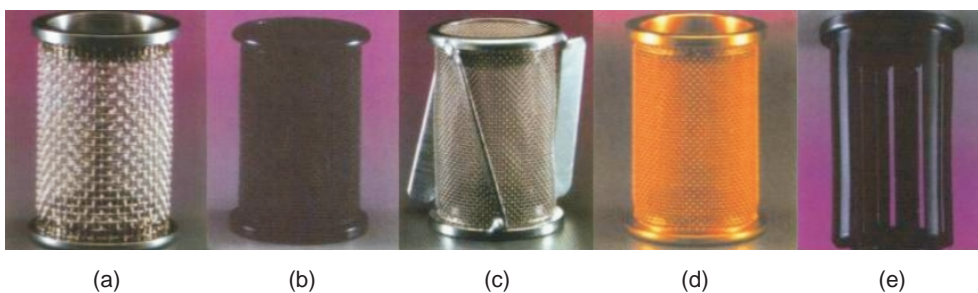


圖 3. 各種轉籃: (a) USP 40-mesh 標準籃, 316 不鏽鋼籃、(b) 鐵氟龍包覆籃、(c) 三鏟式轉籃、(d) 黃金包覆籃、(e) 栓劑專用籃。

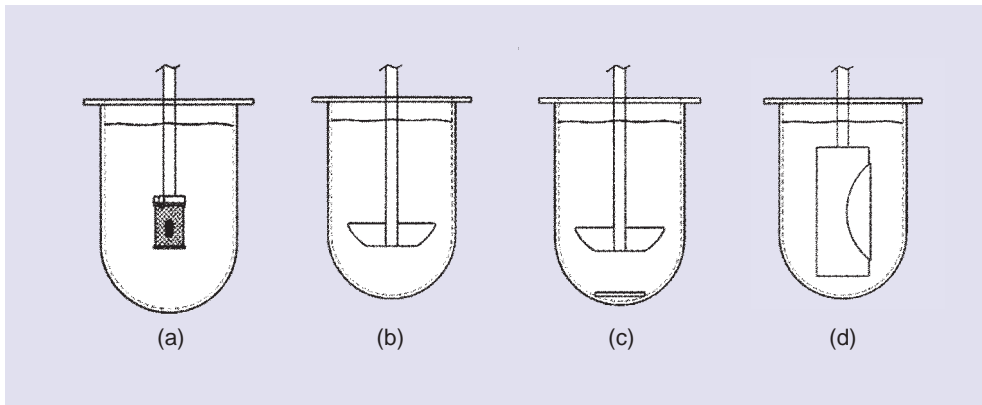


圖 4.  
(a) 裝置一轉籃法、(b) 裝置二槳法、(c) 裝置五盤上槳法、(d) 裝置六旋轉柱法。

300 mL 的樣品管中可設計一系列不同 pH 值的溶媒，模擬延長釋放劑型在不同 pH 環境下的變化表現；在裝置七中 USP 建議了五種不同選配的藥物支架，可應用在經皮吸收貼劑與非崩散劑型的測試。這兩種裝置在市面上的商品，尚提供許多不同樣品個數與測試管體積的組態，以供各種研發需求應用。

USP 裝置四稱為「流室法 (flow through cell)」，此法以幫浦汲取大量溶媒，令之流經小型樣品槽 (cell) 中，用以測試延長釋放劑型與難溶劑型。由於此法必須製備相當大量的溶媒，而且試驗的難度也相當高，因此使用不甚普遍。目前市場上的使用主流仍是以裝置一、二為主，而本文也將就最普遍的裝置一、二主機來作介紹。

## 五、溶離試驗儀組態

初步認識溶離的意義、重要性及其發展歷史後，我們不禁要問：一部提供定速攪拌的恆溫試驗儀，其設計難道真有這麼複雜嗎？一部符合法規要求的儀器應該具備哪些條件？其實，溶離試驗是一個相當複雜的過程，影響溶離的因素也相當多，其所牽涉的層次也並不是只有溶離試驗儀本身。根據藥典的規定，進行一次溶離試驗的樣品檢測數為六個，加上空白試驗、標準品檢測，因此現今商品化的溶離試驗儀一般都是以八槽設計為主，如何確保不同試驗位置狀態的一致性，並且具體有效地加以證實，以符合藥品優良製造規範 (GMP) 的要求，實在不是一件容易的事。以經濟和效率來考量，體

外溶離試驗的測定除了必須兼顧精確、可靠並具有預測性外，還要滿足快速、自動化的需求，有時候自動化的目的不一定只是為了增加產能、提高效率，其更重要的意義可能是為了消除或降低人為操作的誤差。

有一句話用來描述溶離試驗是相當恰如其份的：「溶離試驗儀並未測試什麼 (dissolution tester tests nothing)」。很顯然的溶離試驗儀只是一部樣品製備機，它不能獨立產生數據。由溶離試驗儀在某些條件參數 (如：裝置、轉速、溫度及時間) 下持續、穩定製備出的樣品，必須透過中間傳輸的步驟轉移到實際的偵測儀器才能產出數據，這個任務通常是由光學儀器來完成。單一成分的檢測可以利用紫外線可見光分光光譜儀 (UV/VIS)、螢光光譜



圖 5. 裝置三唧筒法試驗主機。

儀，甚至原子吸收光譜儀 (AA) 來分析，而多種成分、或者有相互干擾物質存在時，則必須仰賴高效液相層析儀 (HPLC) 搭配各種檢測器來測試。因此，論述溶離試驗儀的組配時，至少牽涉三個部份是需要討論的，分別是：溶離試驗儀本體、樣品轉送方式，以及後續分析儀器等議題。以下先介紹溶離試驗儀本體。

標準的溶離試驗儀採用的溶離瓶 (vessel) 體積為 1 公升，對於藥典中經常被建議使用的 900 mL 或 500 mL 溶媒體積來說是很恰當的。不過為確保實驗過程中溶解可以持續，溶媒的體積通常應為飽和溶液的 5 到 10 倍，對低劑量的藥物來說體積更小的溶離瓶會比較合適，中華人民共和國藥典在 1995 年時加入的溶離「裝置三」，其體積規定為 250 mL<sup>(4)</sup>。反之，對於某些動物用藥就需要更大體積，如 2 公升甚至 4 公升的溶離裝置 (如圖 6 所示)，來作測試。然而有些規範並未在藥典中列出，因而對於特殊藥品溶離度的測定方法必須作些修正。

## 六、藥典中溶離試驗儀之物理性規範

商品化的溶離試驗儀在設計上能有的變化其實相當有限，因為藥典法規已經對溶離試驗儀的配備尺寸、運作規格以及容許誤差作了相當具體、明確的規範。表 1 以槳法、籃法為例，指出美國藥典 (USP)、歐洲藥典 (EP) 與日本藥局方 (JP) 對尺寸的相關規定比較<sup>(5)</sup>，以及國際醫藥法規協和會 (International Conference on Harmonization, ICH) 綜合三種法規的建議值。

除了以上尺寸規格的訂定外，藥典對於儀器的

操作環境、配備本身以及運轉規格也有明文規定。例如 USP 711 規定<sup>(2,3)</sup>，當循環水浴槽加滿水時，整個儀器的平台必須維持水平。此外，儀器的任何配件，包括放置配件的環境當中都不能存在有顯著的運動、搖動或是震動，致使儀器轉動的元件無法平順地運轉。再者，溶離瓶的位置必須編號固定，檢查內壁是否平順、是否清潔。並定期以可追溯校正源的標準度量衡器具，確認儀器下列的物理性參數：轉速 (RPM 檢查)，實際值必須在設定值的 4% 以內；轉軸之晃動度 (wobble)，如表 1 所示，籃法應測定籃網底部以  $\leq 1$  mm、槳法則以  $\leq 0.5$  mm 為基準；轉動軸與溶離瓶中心點之距離偏差應  $\leq 2$  mm，欲滿足這項要求很顯然的轉軸必須垂直插入溶離瓶中；最後確認所有溶離瓶中的溶媒溫度應該在  $37 \pm 0.5$  °C 以內。

## 七、裝置尺寸規格認證

溶離試驗是一種比對的試驗，它之所以複雜的理由是因為，在試驗過程中必須控制的變因實在太多。以八槽溶離試驗儀為例，要確認這麼多裝置尺寸的均一化，還要確認包括：裝置水平、震動幅度、轉軸轉速、晃動度、中心點、垂直度，以及溶媒溫度等物理性參數表現，的確是一件不小的工程。如果儀器本身的機械穩定度不足，或是各項裝置的尺寸有所偏差，很容易就影響試驗的準確度與再現性，造成比對上的謬誤。所以定期校正溶離試驗各項物理性參數，不但是精確的實驗所必須，而且更是 GMP 中強制規定、具有法律效力的要求。

如何確認溶離試驗儀籃法、槳法等裝置以及溶

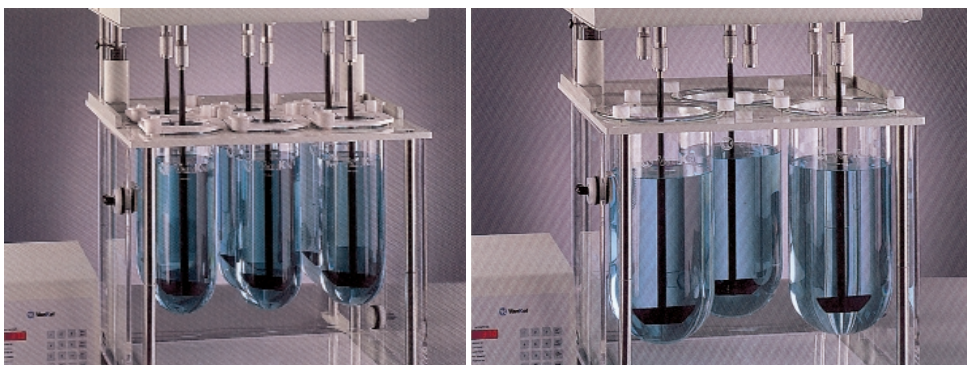


圖 6.  
2L、4L 溶離試驗儀。

表 1. 溶離試驗槳法、籃法中，溶離瓶、槳、籃尺寸規格 (mm)。

項目	EP III	USP 23	JP XIII	建議值
<b>溶離瓶</b>				
高度	168 ± 8	160 - 175	160 - 175	160 - 210
內部直徑	102 ± 2	98 - 106	98 - 106	102 ± 4
<b>槳法</b>				
轉軸直徑	9.75 ± 0.35	9.4 - 10.1 在鍍包衣前	9.4 - 10.1	9.4 - 10.1
<b>攪拌葉</b>				
上緣長度	74.0 ± 0.5	74.0 - 75.0	74.0 - 75.0	74.0 ± 0.5
下緣長度	42.0 ± 1.0	42.0 ± 1.0	42.0	42.0 ± 1.0
高度	19.0 ± 1.0	19.0 ± 0.5	19.0 ± 0.5	19.0 ± 0.5
葉片半徑	41.5	41.5 ± 1.0	41.5 ± 1.0	41.5 ± 1.0
半徑上角	1.2	1.2	1.2	1.2
厚度	4.0 ± 1.0	4.0 ± 1.0	4.0 ± 1.0	4.0 ± 1.0
轉動裝置位置距底部之高度	25 ± 2	25 ± 2	25 ± 2	25 ± 2
轉動軸與溶離瓶中心點之距離容許偏差	≤ 2	≤ 2	≤ 2	≤ 2
轉動特性	順暢、無顯著晃動	順暢、無顯著晃動	未加註	順暢、無顯著晃動 (≤ 0.5)
<b>籃法</b>				
轉軸直徑	(9.75 ± 0.35) 6.4 ± 0.1	6.3 - 6.5 或 9.4 - 10.0	9.75 ± 0.35 或 6.4 ± 0.1	9.4 - 10.0
<b>網籃</b>				
金屬絲粗細	0.245	0.245 或 0.406	N* 36 篩網	0.25*
孔目	0.381	0.381 或 0.864	0.425	0.400*
網高	27.0 ± 1	27.0 ± 1.0	27.0 ± 1	27.0 ± 1.0
籃網總高	36.8 ± 3	36.8 ± 3.0	36.8 ± 3	37.0 ± 3.0
網內徑	20.2 ± 1	20.2 ± 1.0	20.2 ± 1	20.0 ± 1.0
網外徑	22.2 ± 1	22.2 ± 1.0	22.2 ± 1	22.0 ± 1.0
框外徑	25.4 ± 3	25.4 ± 3	25.4 ± 3	25.0 ± 3.0
出氣孔	2	2	2	2.0 ± 0.5
夾盤高度	5.1 ± 0.5	5.1 ± 0.5	5.1 ± 0.5	5.1 ± 0.5
轉動裝置位置距底部之高度	25 ± 2	25 ± 2	25 ± 2	25 ± 2
轉動軸與溶離瓶中心點之距離容許偏差	≤ 2	≤ 2	≤ 2	≤ 2
轉動特性	順暢、無顯著晃動	順暢、無顯著晃動 (不超過 ≤ 1)	未加註	順暢、無顯著晃動 (測籃網底部 ≤ 1)

\* 測試篩網 (40 mesh) 遵照 DIN ISO-NORM 3310 (Part 1)。

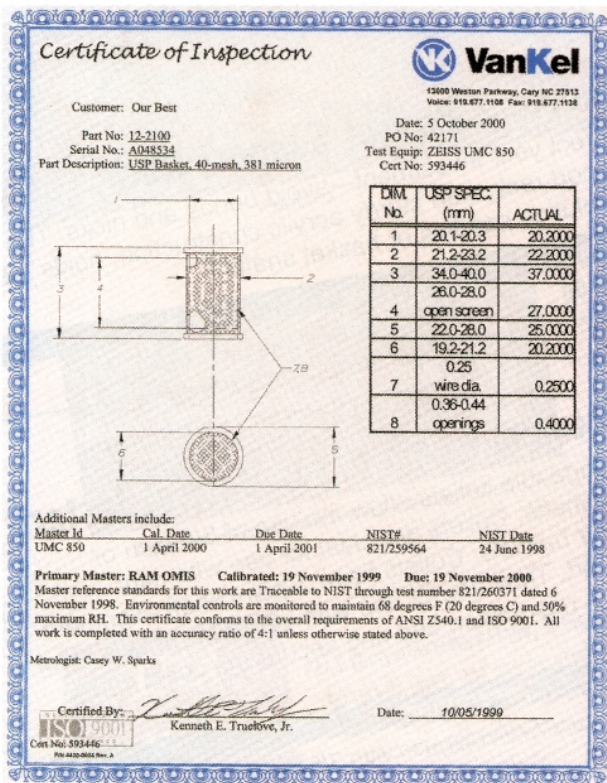


圖 7. 產品個別檢查證書。

離瓶等尺寸呢？對於使用者來說這的確是一件困難的差事，譬如確認籃法中網目到底是 40 mesh 或是 30 mesh，一般使用單位實在無從下手查證，因此許多裝置供應商被要求在製造過程中必須全面符合 ISO 9001 國際品保認證，並且可以提供任何牽涉尺寸規格查驗（如籃法、槳法及溶離瓶）產品的「個別檢查證書 (individual inspection certificate)」(如圖 7 所示)，在這張證明當中，明確記著量測儀器的各種資料、NIST 追溯源以及各種量測條件等。而所謂的「個別檢查」是指每支攪拌槳、籃和每個溶離瓶都被賦予個別的序號，所以這項證明文件是有專一性的，並且可以追溯至可靠的國際認證機構，足以作為尺寸規格認證的憑據。

## 八、物理性參數驗證

相同地藥典中對溶離試驗儀所規範的各項物理性參數，也必須透過足以回溯至國際認證機構的量測工具來驗證。一般溶離試驗儀供應商會被要求提

供物理性參數驗證工具，以利客戶對系統作規律性的校正動作，而完整的驗證工具除包含，轉速計 (tachometer sensor)、晃動度計 (wobble gauge)、溫度探針 (temperature probe)、電子水平計 (level sensor) (可兼測量轉軸之垂直度) 甚至震動度計 (vibration sensor) 外，最好還必須配備電子式記錄器，以符合 GMP 的要求。如圖 8 所示的校正工具組就有配備攜帶型電子記錄器<sup>(6)</sup>，不但可以儲存驗證結果、立即列印，更重要的是所有驗證結果會透過傳輸線傳送到記錄器內，依據每支攪拌裝置的序號，記錄對應於該位置的各項參數，並加以評定結果是否合格，這樣可以避免肉眼判讀的錯誤，或是人為刻意的作假；而每支槳、籃的序號都代表著固定位置的表現，也提供結果比對足以追溯的憑據。

值得一提的是，USP 711 當中雖未明文規定震動度的規格，但是卻有一段文字提到「儀器的任何配件，包括放置配件的環境當中都不能存在有顯著的運動、搖動或是震動，致使儀器轉動的元件無法平順地運轉」，到底震動對溶離的影響有多大？Beyer 和 Smith 在 1971 年就曾對此議提做過報導<sup>(7)</sup>，他們以籃法研究 tolbutamide 錠劑發現，當震動在 Z 軸向量的位移從 0.05 mil (千分之一英吋) 增加到 0.8 mil 時，溶離的速率竟然增加了六倍，但在這篇報導中頻率並未指出。後來 Hanson 繼以槳法研究水楊酸校正錠並報導類似議題<sup>(8)</sup>，他建議

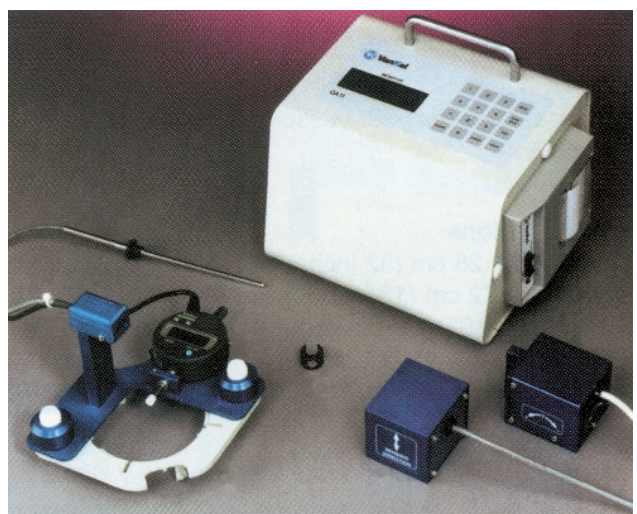


圖 8. QAI II 校正工具組。

最佳的位移不要超過 0.1 mil，頻率則是保持在 50 到 60 Hz 範圍之內。最近，PhRMA 溶離機械校正小組委員會也提出建議，認為最佳的位移標準是小於等於 0.2 mil；越來越多研究認為溶離環境中的震動是必須被監控的。由於震動是一個相當複雜的概念，它將對系統引入外來的能量，而這些能量會對溶離結果的評估造成不利的影響，為了使相關誤差因素降到最低，必須儘量除去所有外界的干擾。平常除了應注意溶離試驗儀所放置的環境，應避開一切可能提供震動的來源外，溶離試驗儀本身的機械性震動也是必須關注的重點，這也是為什麼機械穩定性必須相當講究的原因。

另外還有一個議題值得一談，表 1 指出無論是槳法與籃法在攪拌時與溶離瓶底部的距離應該在  $25 \pm 2$  mm 以內，而軸承與溶離瓶中心點的誤差應該 2 mm，如何準確客觀地獲得這幾項數據也是物理參數校正的重要課題。如圖 9 所示的電子測量系統，就是用來收集這些參數。以槳法為例，先調好槳的高度將驅動馬達平台升起，利用該系統量測模組中央的一道垂直凹溝，將量測模組架在槳的葉片上，並往溶離瓶內投入一顆平滑鋼珠、降下驅動平台，以側面的感應器測量中心點數值 (圖 9(a))、再以底部的感應器讀取槳的高度 (圖 9(b))，相同的這些數據將被傳輸到記錄器中儲存、列印，而所有的數據都可以追溯到 NIST。在市面上常用的中心點工具、校正球、校正棒或是高度間隔 (spacer) 等，都是為了方便確認中心點、調整裝置的高度所設計出來的工具，這些工具並未能產出數值提供記錄，甚至於不易察覺轉軸的些微彎曲以及時補救，這都不能符合驗證的要求，必須相當注意。

## 九、系統可信度驗證

除了物理性驗證之外，USP 還建議了化學性驗證，USP 711 中闡述系統必須通過水楊酸 (USP salicylic acid tablets) 和波泥松 (USP prednisone tablets) 校準錠之系統可信度驗證<sup>(2)</sup>，這兩種 USP 標準錠除驗證系統外，也考核了操作人員對溶離使用的熟悉度。在進行標準錠驗證之前，溶離試驗儀的各項物理性參數除必須符合上述 USP 溶離測定

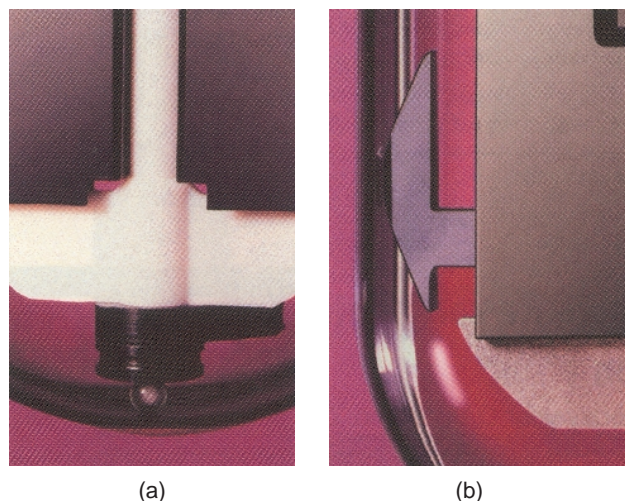


圖 9. VK5010 CLH 電子測量系統。

711 的標準外，還要注意 USP 711 對實驗細節的要求。例如：裝置容器為玻璃或不引起化學作用之透明材質製成、必須有蓋以防止蒸發、網籃係 316 不鏽鋼或可採鍍金材質、金屬轉動軸及槳可加適當被覆，以及可以加小而鬆動抗蝕材質線圈，以免檢體浮起等等。然而這些要求並不是只有針對校正錠，在本段我們將藉由系統可信度驗證來討論有關溶媒製備與樣品取樣的相關問題。

溶媒製備是溶離試驗的準備工作，由於溶解在溶媒中的氣體是造成溶離試驗發生錯誤的潛在因素，因此除氣 (deaeration) 是溶媒製備的重要步驟。根據 USP 的建議，溶媒必須先加熱至  $45^{\circ}\text{C}$ ，在充分攪拌的狀況下，再以抽真空方式讓溶媒通過  $0.45\ \mu\text{m}$  的過濾裝置，最後持續抽真空 5 分鐘。Steffen 和 Jennifer 曾經比較四種除氣方式<sup>(9)</sup>，利用氧氣檢測器測量溶在溶媒中的氧發現：以 USP 建議方法除氣後氧氣減少了  $85 \pm 11\%$ ；然而加熱至  $100^{\circ}\text{C}$  氧氣減少的百分比為  $50 \pm 3\%$ ；過濾讓氧氣溶解率降低  $65 \pm 4\%$ ；最後以該實驗室自行開發的方法，以超音波震動後再抽真空，其去除氧氣的比例可達  $98 \pm 2\%$ 。值得注意的是，製備後的溶媒必須立即使用，否則氣體還會不斷再溶入溶媒中。

此外溶媒的 pH 值必須準確地加以調整，注意 pH 計的校正。在水溶劑中溶解度低於 0.01% 的低溶解度藥品，可以考慮加入界面活性劑來增強溶解度。加入界面活性劑時其溶離度應在適宜的範圍



內，剛好能使之降低表面張力，而又不會使溶解度的增加過大導致測定的偏差。溶媒製備完畢必須小心地倒入溶離瓶內，如果是裝置二的實驗，必須先將藥片準備好，投入溶離瓶中，待藥片確實沈入瓶底才可以開始轉動攪拌槳。這是 USP 中明確的規定，也由於有這樣的投藥規定，加上儀器機械的設計問題與溶離取樣問題等，引發了以下自動取樣、手動取樣，以及同步投藥與序列投藥的討論。

## 十、溶離取樣的問題

溶離試驗儀的機械設計的確有相當複雜學問，在我們討論取樣問題前，先說明一下目前商品化溶離試驗儀驅動馬達的設計理念。以八槽溶離試驗儀為例，八支轉動軸在運轉時要維持一定的轉速，因此以馬達牽動一條連結八個轉軸的皮帶就成為當前設計的主流，再者這樣的設計成本最低，且可以達到同時運轉、同速運轉的目的，畢竟這比使用八個馬達來驅動可靠、便宜。但是其潛在的問題是，投藥的方式必須配合同時運轉的模式進行同步投藥，當然欲避免投藥的時差，商品化的溶離試驗儀也加裝了同步投藥器 (drug delivery module) 輔助投藥。但這些動作的前提是，在取樣時也必須配合自動化同步取樣，根據 USP 規定取樣時間的容許偏差為  $\pm 2\%$ ，以三十分鐘的時程為例，容許誤差為 36 秒，在這麼短的時間內要完成八槽取樣、過濾，是相當不切實際的事。

但這是不是意味著手動取樣是不可行的。其實不然，在市場已經有商品化的溶離試驗儀，在每個轉軸上都設計加裝了個別的離合器 (clutches)，可以讓轉軸同步 (simultaneous) 或序列 (sequential) 運轉，而且其自動投藥器亦可選擇同步投藥或是序列投藥，以配合實際取樣時間的延遲。在 USP 711 中對於取樣的高度、位置也有明確規定，取樣高度應從溶媒液面下到槳或籃上緣這段距離的一半，位置則是距離溶離瓶壁一公分以內。因為流體力學的關係，不同高度所取出的樣品其溶離率會有顯著的差異，所以手動取樣最好是以固定長度的取樣針來取樣 (如圖 10 所示)，而取樣針前端可以加裝過濾頭，在樣品取出的同時可以達到過濾的目的。所

以，用不同體積溶媒作實驗時取樣針的長度也應不同，如：500 mL 取樣管長度為 7.75 英吋，而 900 mL 取樣管長度則為 4.75 英吋。

溶離試驗是一個相當耗時且勞力密集的工作，尤其是新藥研發、生體可利用率、生體相等性比對或是在建立延長釋放劑型溶離曲線 (dissolution profile)，都需要較長時間、多點取樣的數據，若是再加上取樣時間點的間隔太短 (例如 5 分鐘取一點)，對於手動取樣來說不但是毫無效率的負擔，無形中更增加了實驗誤差的來源；因此，溶離自動化取樣、偵測的系統就在這樣的需求下因應而生。接下來本文將就自動化系統中，樣品的轉送方式及後續分析儀器連線等議題加以討論。

## 十一、溶離試驗自動化系統引言

任何自動化連線系統所欲達到的目標是提高效率、增加實驗可信度，其背後所代表的最終意義則是成本的下降，因此自動化系統不僅要「多做事」而且要「做對事」；這樣的要求挑戰了系統控制的協調性與穩定性。若以連結的對象來討論，當前商

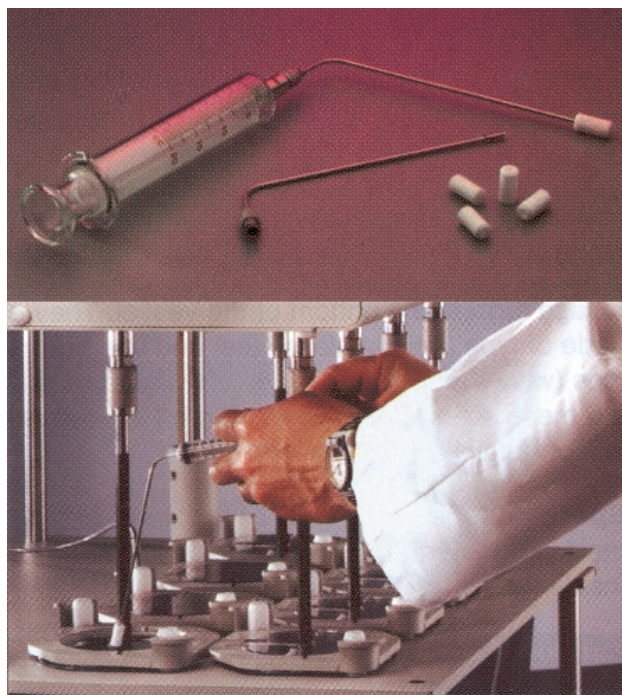


圖 10. 手動取樣針。

品化的溶離試驗連線系統約可分成三類，分別是 UV/VIS、樣品收集裝置 (fraction collector) 以及 HPLC 等。而 UV/VIS 連線系統又分成汲樣測定與原位測定 (in situ measurement) 兩種，其中除原位測定機型外，所有的系統都必須仰賴幫浦來提供取樣的動力，並搭配自動升降取樣裝置 (sampling manifold) 來模擬人工取樣動作。樣品會經由管線的傳輸完成線上過濾、線上偵測，而管線系統又有封閉式與開放式兩類。封閉式系統沒有樣品損耗所以不需補液，在計算溶離率時也不需要輔以修正值；而開放式系統在樣品取出後已經造成樣品濃度

的改變，所以無論有無補液，在計算第二次取樣的溶離率時都要求加入修正值，其修正值公式如下：

補液：假設最初溶媒 900 mL，每次取 20 mL、回補 20 mL；

$$20 \times (1st \text{ 溶離率} / 900 + 2nd \text{ 溶離率} / 900 + 3rd \text{ 溶離率} / 900 \quad )$$

不補液：假設最初溶媒 900 mL，每次取 10 mL；

$$10 \times (1st \text{ 溶離率} / 900 + 2nd \text{ 溶離率} / 890 + 3rd \text{ 溶離率} / 880 \quad )$$

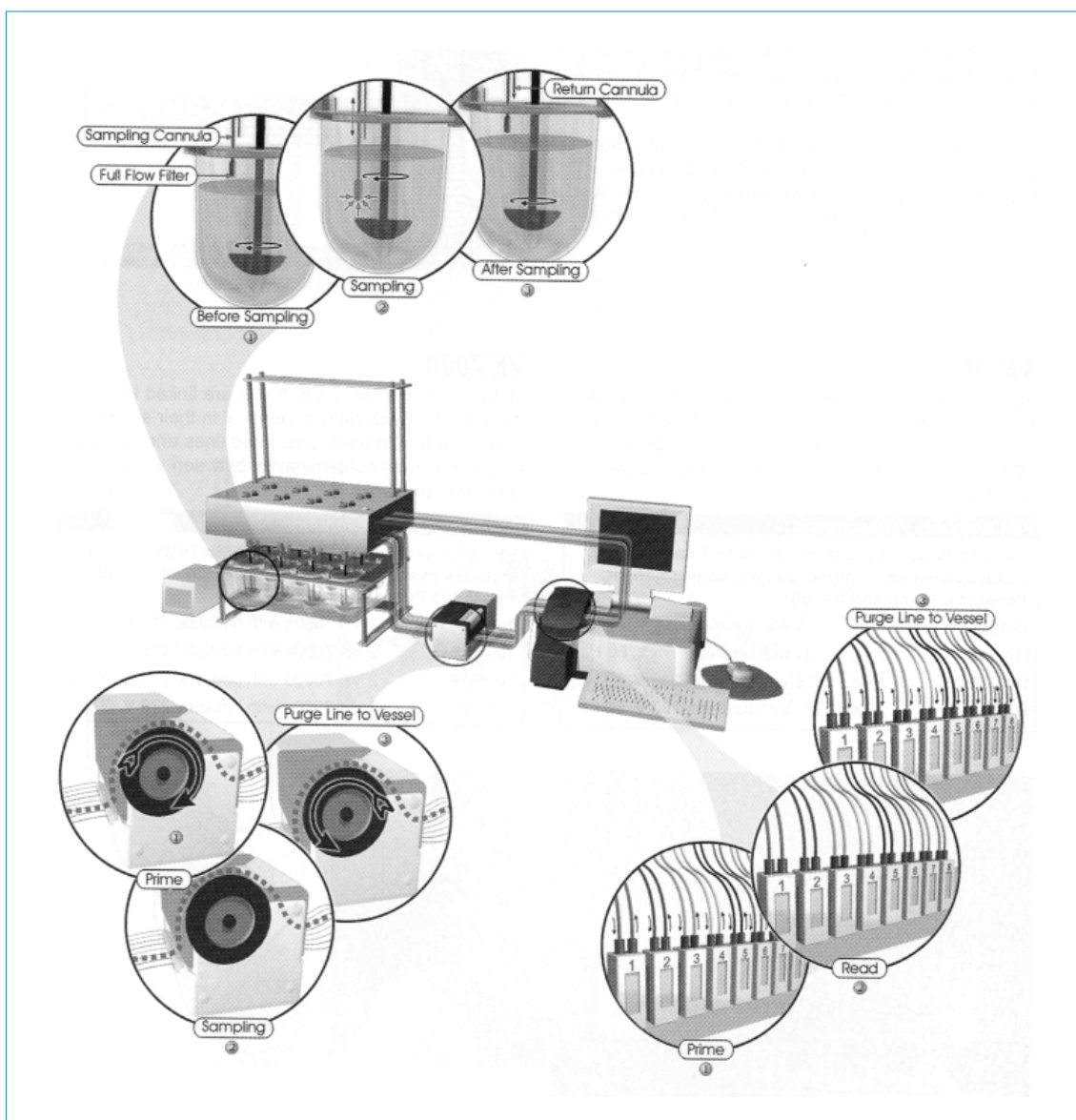


圖 11. 溶離 UV 連線系統示意圖。

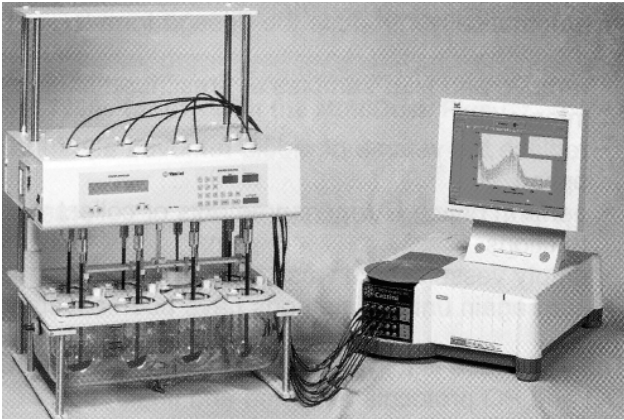


圖 12. 光纖原位測定系統。

## 十二、溶離試驗 UV/VIS 自動化系統

溶離試驗 UV 連線系統 (如圖 11 所示) 是目前使用最普遍的系統類型。所謂全自動化的完整動作應從系統起始時的預約加熱開始，一般有預約加熱的系統必然配備八同步自動升降溫度探針，以監控並確認八槽溶媒溫度均已達 37 °C 時，才驅動同步投藥裝置自動投藥，隨即再啟動攪拌槳定速攪拌。取樣時八同步取樣裝置會自動下降，模擬人工取樣方式將取樣管伸入溶離瓶並透過蠕動幫浦汲樣，在樣品通過濾頭時完成線上過濾，此後樣品將進入 UV 流動吸光槽 (flow cell) 中。這個時候可選擇讓蠕動幫浦停止數秒，充分令吸光槽內的氣泡消除，UV 再行偵測並自動計算、儲存結果，最後取樣裝置上升，蠕動幫浦逆轉將樣品排回溶離瓶內，等待下一個偵測週期。

系統中搭配的 UV 必須兼顧穩定與效率，傳統的雙光束 (double beam) 設計在樣品槽中有參考光束 (reference beam) 與樣品光束 (sample beam) 通過，大大限制了樣品槽的空間利用率。為彌補這樣缺憾瓦里安公司設計了一款光學系統採二維光束 (dual beam) 設計的 Cary 50 UV，將傳統參考光束檢測器移到光學系統內，其功能與雙光束設計一樣，但樣品槽座內只剩下一道樣品光束通過，讓原本擁擠的吸光槽座可容納更多樣品。目前 Cary 50 的吸光槽座具有 18 個位置，可以選擇同時連線兩台溶離試驗儀，一次偵測高達 16 個樣品。在吸光

槽座下方並可連接恆溫水域裝置以保持 37 °C 的偵測條件，於是剩下來的 2 個樣品槽可以插入溫度探針，以確認吸光槽座的溫度。另外，在 18 吸光槽座上還可以選擇串聯兩組不同規格 (例如：串聯 8 個 10 mm、8 個 1 mm) 的流動吸光槽，分別應用在不同濃度樣品的偵測。Cary 50 是由直流電驅動，比傳統交流電穩定；燈源採長壽型閃爍式氙燈 (Xe lamp) 其強度是室內燈的一萬倍，每秒鐘可收集 80 個資料；其光束狹小集中，有 80% 的光可以通過 40  $\mu$ L 的流動吸光槽，這表示 UV 系統可以相當穩定地執行每個樣品的偵測。

## 十三、溶離試驗 UV/VIS 原位光纖試驗系統

任何測試只要牽涉到汲樣，其檢測條件就不能說是與原來的實驗一致，基於這樣的理由，溶離試驗光纖 (fiber optic) 原位偵測系統被開發出來<sup>(10)</sup> (如圖 12 所示)。過去樣品必須以任何形式被取出來遷就儀器，現在光纖系統可以深入樣品製備的現場直擊變化的發生，這層意義是分析上相當重大的突破。其次，不管傳統系統有多穩定，其中所增加的任何管線、幫浦都可能增加誤差產生的潛在機率，而原位測定也可以有效消除這些可能的錯誤。本系統必須配合序列式投藥，在測定時，架在自動升降裝置上的光纖會伸到藥典規定的取樣位置收集數據；目前該系統的控制軟體可以選擇讀取單波長、多波長、交互運算，甚至可以全波長掃描。為了避免干擾實驗水流，測試完畢後升降裝置會自動上升，將光纖探頭移到距離液面下約一公分的位置浸潤，避免探頭反射鏡乾燥。因為目前所有的光纖製造商並非專業的溶離生產商，所以在系統及軟體的整合上必須特別注意，軟體必須協調地統合兩個儀器與光纖的連結，而不是各自為政，讓自動化的效率及偵測的準確度大打折扣。

光纖探頭具有多種規格的光徑可以更換，以適合各種樣品濃度的實驗所需；目前這種裝置已經廣泛地在歐美各國使用。很顯然地，從整個使用效率上來評估，由於光纖系統的操作簡單，其清潔、保

養的步驟容易，因此系統的停機率 (down time) 也相對較低；由於原位測定的關係所以廢棄溶劑的產生也比較少，可信度也較高。不過此系統仍有一些限制，它仍侷限在單方成分的分析應用，再者由於樣品未經過濾，必須考慮賦型劑的干擾問題。儘管如此，我們都樂觀地認為，光纖系統的測定理念將會領導往後分析儀器設計的主流價值。

#### 十四、溶離試驗收集系統

收集連線系統是一種開放式的溶離半自動化設備，幫浦透過動力汲樣，在設定的時程中取出溶離試驗儀的樣品加以收集，而收集到的樣品即可以作為後續分析使用。所以說收集是相當原始而簡單的概念，但是它所需要的技術層次其實不低。商品化的收集裝置從汲樣的動力來區分約可分成三種，分別是：蠕動幫浦、真空幫浦與注射針幫浦 (syringe pump)。從取樣的準確度和再現性來看，蠕動幫浦與真空幫浦的確是受到相當大的質疑，不少以這兩種動力來汲樣的連線系統都面臨取樣體積不準的困境，而面對巨大的取樣偏差，讓這樣的系統無法遂行多點取樣、溶媒回填或是其他的線上稀釋、衍生的動作，大大限制了收集裝置可以展現的性能。

近年來市面上已經有收集裝置 (如圖 13 所示) 以設計上的巧思，順利的克服蠕動幫浦取樣不準的困境。其主要的設計是靠當中內建的八組三通閥，配合一專利設計的取樣體積「自動校正模塊 (auto-calibration block)」，內置液體體積感應器，在校正

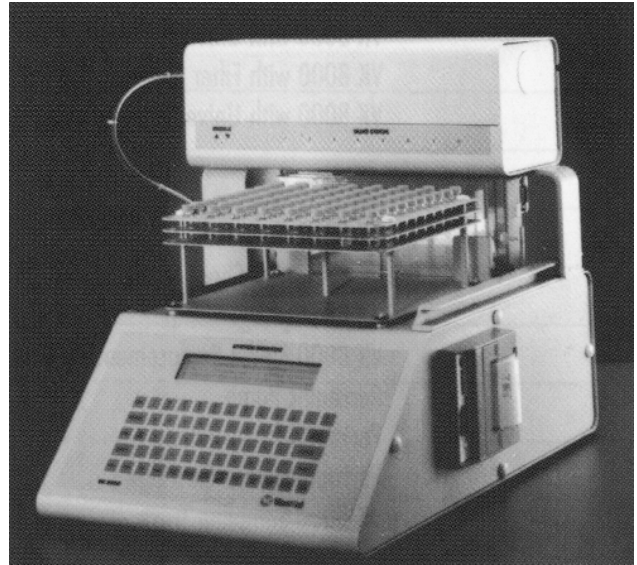


圖 13. VK8000 收集裝置。

時校正模塊內的感應器會準確感應並記憶液體到達某特定體積的時間，同時回饋一個信號給三通閥切換方向，藉以控制樣品回流到溶離瓶內，而不是到收集試管中。由於蠕動幫浦八條耐壓管的壓力、彈性並不一致，所以在體積校正後，校正模塊所記憶的八組三通閥切換時間也都不同，但這些收集時間都能準確地讓八個位置所收到的樣品體積一致，這樣的突破讓準確地補液變為可能。此外有些收集裝置可以程式化地驅動溶離試驗儀所有的動作，包括取樣裝置的升降及蠕動幫浦的轉動，並且可以將所有實驗狀況加以列印記錄，儼然是一台微型的電腦系統。

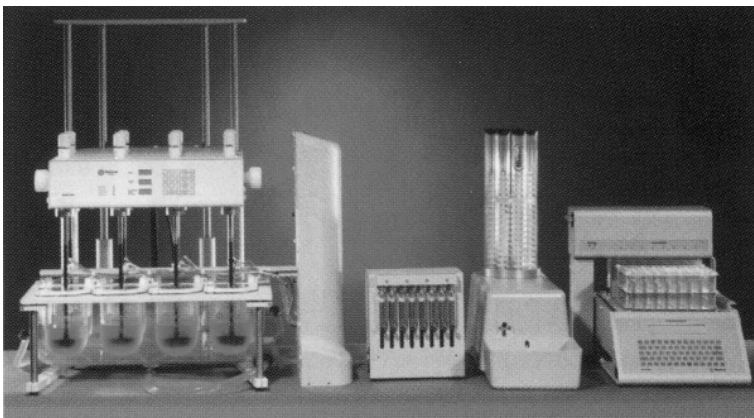


圖 14. 全系統 VK808 線上濾膜更換裝置。

## 十五、溶離試驗 HPLC 連線系統

有些收集裝置雖然以設計上的方案來解決蠕動幫浦取樣體積不準的問題，但的確仍有一些應用是蠕動幫浦先天上的限制。不可否認的，雖然蠕動幫浦的取樣速率較高，但是它所能提供的驅動力較小。在 HPLC 的應用上，所有樣品必須先以 0.45  $\mu\text{m}$  的濾膜過濾，由於孔徑的狹小，樣品欲在線上通過 0.45  $\mu\text{m}$  的濾膜時，需要比蠕動幫浦更大的扭力來驅動，因此注射針幫浦的高扭力價值於斯展現。在此我們討論取樣的問題，似乎只是談到溶離 HPLC 自動連線系統的初步，但卻也是關鍵的限制步驟；在市面上有關 HPLC 連線系統因樣品傳輸失敗，而造成實驗被迫終止的現象屢見不鮮，究其原因多數是線上濾膜的阻塞進而導致無效的取樣；由於 0.45  $\mu\text{m}$  濾膜孔徑實在是太小了，很容易就在多次使用下發生阻塞，因此這個問題無法解決，HPLC 的連線方案就勢必受到影響。

顯然已經有廠商留意到這樣的困境，最近在市面上出現了一種可以在實驗過程中線上更換濾膜的裝置 (filter changer) (如圖 14 所示)，該裝置在搭配注射針幫浦取樣時，可以實現線上更換濾膜的目的，有效避免過去小孔徑濾膜在實驗過程中阻塞的窘境。克服了樣品阻塞的難題後，樣品可以順利地在過濾後由收集裝置收集，此時收集裝置儼然成為一套 HPLC 自動進樣裝置 (autosampler)，配合 HPLC 的進樣時程由收集裝置上的 Z 軸汲樣針抽樣，再打入 HPLC 系統分析，這是近年來溶離試驗 HPLC 自動化系統的發展概況。隨著藥典中 HPLC 分析方法規範的逐年增加，也預告了溶離試驗 HPLC 系統在未來更普及、創新的趨勢。

## 十六、結語

溶離試驗的重要性正在攀升，相對於其他分析儀器的發展歷史，溶離試驗儀在短短三十幾年的發展上，的確顯得年輕而朝氣蓬勃。我們不能說這是一項新技術，但它卻隨時有新的發展；我們想從簡單的機械動作看待這個儀器，但它卻不時透露著蘊含複雜的運作邏輯；我們甚至不能說它分析了什麼，但幾乎所有的分析都與它相關、受它支配。限於本文的版面我們只能從儀器本身的角度來粗略介紹溶離試驗儀，希望這些訊息能帶給國內製藥工業及生物科技相關產業，對溶離試驗儀有更進一步的認識。

### 參考文獻

1. Guidance for Industry, Immediate Release Solid Oral Dosage Forms-Scale Up and Post-Approval changes, Chemistry, Manufacturing and Controls. In Vitro Dissolution Testing, and In Vivo Bioequivalence Documentation, Rockville, FDA; November 1995.
2. USP 23/NF 18, United States Pharmacopeial Convention, Inc., Rockville, MD, Dissolution, 1791 (1995).
3. USP 24/NF 19, United States Pharmacopeial Convention, Inc., Rockville MD, Dissolution, 1941 (1999).
4. 中國藥典, 第二部, 附錄 C, 75 (2000).
5. M. Siewert, *Pharm Ind.*, **57**, 362 (1995).
6. VanKel Technology Group, Cary, NC, Practical Solutions., **3** (1), 2 (1997).
7. W. Beyer, and D. Smith, *J. Pharm. Sci.*, **60**, 496 (1971).
8. W. A. Hanson, Handbook of Dissolution Testing (Second Edition, Revised), Aster Publishing Corporation, Eugene, Oregon, 74 (1991).
9. VanKel Technology Group, Cary, NC, Practical Solutions., **3** (1), 3 (1997).
10. I. Nir, B. D. Johnson, J. Johnson, and C. Schatz. *Pharmaceutical Technology.*, May, 33 (2001).