

## 口服片剂在 I 期临床试验中溶出行为与血药浓度相关性分析

陶灵芝 卢建\* 黄娟

杭州邦顺制药有限公司, 浙江 杭州 311100

**[摘要]** 口服片剂的溶出行为与血药浓度之间的关系是临床试验中的重要研究内容。通过对 I 期临床试验数据的分析, 探讨了口服片剂在体内的溶出速率、溶出程度与血药浓度的动态变化及相关性。结果表明, 溶出速率与血药浓度呈显著相关, 且溶出特性对药物吸收的影响不可忽视。进一步分析表明, 优化溶出行为可有效提高药物的生物利用度, 从而提升治疗效果。研究结果为口服片剂的药物研发提供了科学依据。

**[关键词]** 口服片剂; 溶出行为; 血药浓度; I 期临床试验; 药物吸收

DOI: 10.33142/cmn.v3i1.16533

中图分类号: R94

文献标识码: A

### Correlation Analysis between Dissolution Behavior and Blood Drug Concentration of Oral Tablets in Phase I Clinical Trials

TAO Lingzhi, LU Jian\*, HUANG Juan

Hangzhou Bangshun Pharmaceutical Co., Ltd., Hangzhou, Zhejiang, 311100, China

**Abstract:** The relationship between the dissolution behavior of oral tablets and blood drug concentration is an important research topic in clinical trials. Through the analysis of phase I clinical trial data, the dynamic changes and correlation between the dissolution rate, dissolution degree, and blood drug concentration of oral tablets in vivo were explored. The results indicate that the dissolution rate is significantly correlated with blood drug concentration, and the influence of dissolution characteristics on drug absorption cannot be ignored. Further analysis shows that optimizing dissolution behavior can effectively improve the bioavailability of drugs, thereby enhancing therapeutic efficacy. The research results provide a scientific basis for the development of oral tablet drugs.

**Keywords:** oral tablets; dissolution behavior; blood drug concentration; phase I clinical trial; absorption

#### 引言

口服片剂作为最常见的药物剂型之一, 其溶出行为直接影响药物的吸收效率和治疗效果。在 I 期临床试验中, 探索溶出行为与血药浓度之间的关系, 对于提高药物生物利用度至关重要。尽管已有大量研究关注溶出特性, 但不同药物在不同体内环境中的表现差异仍然是一个挑战。通过对临床试验数据的深入分析, 可以为口服片剂的优化设计提供宝贵的科学依据, 从而为临床用药提供更加精准的指导。

#### 1 口服片剂溶出行为的基础理论与临床意义

口服片剂的溶出行为是药物临床应用中的一个关键环节, 它决定了药物的生物利用度和最终的治疗效果。在 I 期临床试验中, 深入探讨溶出行为与血药浓度之间的关系, 不仅有助于理解药物的吸收过程, 还为口服制剂的优化设计提供了理论依据。

##### 1.1 溶出行为的基本概念

口服片剂溶出行为指的是药物从片剂中释放并进入溶液中的过程, 这一过程受到溶剂、片剂成分、粒度分布等多个因素的影响。溶出速率直接决定了药物在胃肠道内的吸收速度。药物溶出较快, 吸收也相对迅速, 从而迅速达到治疗浓度。反之, 溶出缓慢可能导致血药浓度的滞后,

影响疗效。因此, 研究溶出行为是药物开发和临床应用中的重要环节。

##### 1.2 溶出行为与血药浓度的关系

药物的血药浓度是评价治疗效果的重要指标, 而其变化与药物的溶出速率密切相关。在 I 期临床试验中, 药物的溶出行为与其血药浓度的动态变化之间存在显著的相关性。溶出速率较快的药物通常能更快速地达到高峰血药浓度, 进而实现更有效的治疗。然而, 溶出速率的过快或过慢都可能对治疗效果产生不利影响, 因此需要通过合理设计药物的溶出特性, 以确保其在体内的吸收与利用能够最优化。

##### 1.3 临床意义与应用前景

深入研究口服片剂的溶出行为和血药浓度之间的关系, 为药物开发提供了新的视角。通过分析临床试验数据, 可以识别出影响药物吸收的关键因素, 如溶出速率、片剂的物理化学性质等。这为新药的研发提供了理论支持, 也为现有药物的优化提供了重要依据。特别是在个体化治疗和精准医学日益发展的今天, 针对溶出行为的研究有助于提高药物治疗效果、减少副作用, 为患者提供更安全、有效的用药方案。

#### 2 I 期临床试验设计与数据收集方法

I 期临床试验是药物研发中的初步阶段, 主要目的是

评估药物的安全性、耐受性和初步药代动力学特性。在这一阶段,准确的数据收集方法和严谨的试验设计至关重要,尤其是药物的溶出行为与血药浓度之间的关系研究。

### 2.1 I 期临床试验设计的基本原则

I 期临床试验是药物从实验室研究进入人体研究的重要一步。试验设计需确保安全性和可靠性,通常采用单剂量递增、随机、对照的设计方式,以观察不同剂量对受试者的影响。在设计过程中,需要明确试验的目标、受试者的选择标准、给药途径及剂量递增方案。此外,试验组和对照组的设置以及受试者的监测方式也需要严格规范,以确保能够有效评估药物的初步效果和安全性。

### 2.2 溶出行为和血药浓度的数据收集方法

在 I 期临床试验中,溶出行为和血药浓度的动态变化是关键数据。通常采用定时采血的方法,通过液相色谱质谱联用技术(LC-MS)测定血液中的药物浓度。同时,为了评估药物在体内的溶出速率,常用的溶出测试方法包括 USP 溶出仪测试,这可以模拟药物在胃肠道中的释放过程。数据采集时,需要注意样本采集的时间点、样本的处理方式及分析方法的准确性。此外,通过药代动力学模型分析血药浓度与溶出行为之间的关系,能够为药物的吸收特性提供更加精准的数据支持。

### 2.3 数据分析与溶出行为优化

I 期临床试验中的数据分析主要集中在溶出行为与血药浓度之间的相关性分析上。通过对采集到的血药浓度数据和溶出速率数据进行统计学分析,能够揭示溶出速率对药物吸收的影响程度,进一步指导药物的配方优化。常用的分析方法包括回归分析、方差分析等。这些分析可以帮助确定药物的最佳溶出特性,以确保在临床治疗中达到最佳疗效。此外,结合药代动力学模型,能够模拟不同溶出行为对血药浓度的影响,为后续的临床研究提供理论依据。在数据分析过程中,需保持数据的严谨性,确保得出的结论具有高度的可靠性和实际应用价值。

通过科学的 I 期临床试验设计和精准的数据收集方法,不仅可以为药物的临床应用提供可靠依据,还能对后续的药物优化提供重要指导,最终实现更高效、更安全的药物治疗方案。

## 3 溶出速率与血药浓度之间的关系分析

溶出速率与血药浓度之间的关系是影响口服药物吸收和疗效的关键因素。在 I 期临床试验中,研究二者的动态变化有助于优化药物的治疗效果和生物利用度。

### 3.1 溶出速率对药物吸收的影响

药物从口服制剂中释放后的溶出速率是其吸收过程中的决定性因素之一。溶出速率较快的药物能够更快速进入血液循环,从而更快地达到峰值血药浓度,提升药效。相反,溶出速率过慢可能导致药物吸收滞后,延缓血药浓度的上升,从而影响治疗效果。在 I 期临床试验中,通过

对不同溶出速率下血药浓度的变化进行监测,可以发现溶出速率与血药浓度之间的密切关系,进而为药物的剂型和配方优化提供数据支持。药物的溶出速率通常受片剂成分、粒度、辅料以及给药途径的影响,这些因素的合理调节能够有效提升药物的吸收效率。

### 3.2 溶出速率与血药浓度的动态变化

药物在体内的溶出速率和血药浓度通常呈现出动态变化关系。在 I 期临床试验中,通常通过血药浓度时间曲线(Concentration-Time Curve, C-T 曲线)来反映这一关系。血药浓度通常随溶出速率的变化而改变,溶出速率较快的药物在体内能迅速释放并吸收入血,导致血药浓度在短时间内迅速升高。相反,溶出速率较慢的药物,血药浓度升高较慢,达到最大浓度的时间也较长。研究发现,溶出速率与血药浓度的相关性不仅影响药物的起效时间,还可能影响药物的疗效持续时间。因此,在临床试验中,精准监测药物的血药浓度变化,对于优化药物的治疗方案、制定合适的给药方案具有重要意义。

### 3.3 溶出速率优化对血药浓度的调控

优化口服片剂的溶出速率是提高药物治疗效果的关键。通过科学的配方设计和技术手段,可以有效调节溶出速率,确保药物在体内的合适释放和吸收。在 I 期临床试验中,通过调整片剂的成分、选择合适的溶出介质以及控制粒度等,可以实现溶出速率的优化。这不仅能帮助药物在短时间内迅速达到有效血药浓度,还能避免药物释放过快或过慢带来的副作用。研究表明,药物的溶出行为优化有助于提高药物的生物利用度,减少药物在体内的不必要波动,确保药物在临床使用中更具稳定性和疗效。通过对溶出速率与血药浓度关系的深入研究,能够为新药的研发和现有药物的改善提供理论依据,为临床治疗提供更加精准的药物管理方案。

溶出速率与血药浓度之间的关系分析,不仅为药物设计提供了指导,还为药物在临床中的实际应用提供了重要依据,最终促进了药物疗效的优化和患者治疗效果的提升。

## 4 影响溶出行为的关键因素及其在药物吸收中的作用

溶出行为直接影响口服药物的吸收和生物利用度。了解影响溶出行为的关键因素及其作用,有助于优化药物的吸收过程,提升治疗效果,并为药物研发提供指导。

### 4.1 片剂成分与溶出行为的关系

口服片剂的成分是影响溶出行为的主要因素之一。药物的化学性质、粒度、溶解度和片剂辅料都会直接影响溶出速率。药物的溶解度决定了其在溶液中的浓度,溶解度较高的药物溶出速率通常较快。片剂的粒度越小,药物的表面积越大,溶出速率也越快。此外,辅料的选择对溶出行为也有重要影响。某些辅料(如乳化剂、助溶剂)能加速药物的溶出,而某些黏合剂或包衣材料则可能延缓药物

的释放。因此,在药物的制剂设计过程中,精确调控成分的比例和选择,能够有效调节溶出速率,确保药物在体内的适当吸收。

#### 4.2 给药途径与溶出行为的影响

给药途径对溶出行为有重要影响。口服给药是最常见的途径,但不同的胃肠环境(如 pH 值、胃肠道的运动状态)会影响药物的溶出速率。胃液的 pH 值影响药物的溶解度和释放速度,酸性环境下溶解度较高的药物溶出较快;而在碱性环境下,某些药物的溶解度较低,溶出速度较慢。此外,胃肠道的蠕动会影响药物与胃肠液的接触时间,进而影响其溶出行为。在临床试验中,通常通过改变胃肠道的条件(如饮食、胃排空时间等)来评估给药途径对药物溶出速率的影响。了解这些因素的作用机制,有助于在药物的开发过程中预测其在不同环境下的溶出特性。

#### 4.3 温度与溶出行为的关系

温度也是影响药物溶出行为的重要因素之一。在体内,温度通常保持在 37℃ 左右,但在实验中,可以通过调节溶出介质的温度来研究其对溶出速率的影响。一般来说,温度升高会加速药物的溶解过程,导致溶出速率提高。这是因为温度升高能增强药物分子与溶剂分子之间的运动,使药物更易于溶解。然而,在药物的临床应用中,温度的变化可能会导致药物释放的不稳定,因此需要确保药物在体内的温度条件下释放一致,避免温度波动对药效产生不利影响。

了解这些影响溶出行为的关键因素,有助于优化药物的配方设计和给药策略,提高药物的吸收效率和生物利用度,从而确保药物在临床治疗中的最佳疗效。

### 5 口服片剂溶出行为优化对临床治疗效果的影响

优化口服片剂的溶出行为对提升临床治疗效果至关重要。通过调整药物溶出速率,可以提高药物的生物利用度,确保更快的起效和更稳定的治疗效果。

#### 5.1 溶出行为优化对药物吸收的影响

溶出行为直接决定了药物在体内的吸收速度。药物的溶出速率越快,通常能够更迅速地进入血液循环,从而尽早达到治疗浓度,提高临床治疗的效果。通过优化片剂的溶出行为,可以避免药物因溶出过慢而延迟起效或因过快释放而引起药物浓度波动,导致疗效不稳定。通过调节片剂的成分、选择适当的辅料、优化粒度及包衣等手段,可以有效控制药物的溶出速率,使药物能够在适当的时间内达到并维持有效血药浓度。

#### 5.2 溶出速率优化对药物生物利用度的提高

药物的生物利用度是衡量药物吸收和疗效的关键指标。溶出速率的优化可以显著提高药物的生物利用度。溶出速率较快的药物通常能更有效地被肠道吸收,减少药物

的失效。通过精准控制药物溶出行为,能够减少药物在胃肠道中的排除,提升药物的系统性吸收。特别是在难溶药物的开发中,通过溶出行为的优化可以显著提高其水溶性和吸收效率,使药物在临床治疗中发挥最大疗效。因此,在药物研发过程中,优化溶出行为是提高生物利用度的有效途径。

#### 5.3 溶出行为优化对个体化治疗的促进作用

随着个体化医学的推进,药物治疗越来越注重患者的个体差异。药物溶出行为的优化为个体化治疗提供了更大的灵活性。通过溶出速率的调节,可以根据患者的具体情况(如胃肠功能、年龄、疾病状态等)定制最合适的给药方案。溶出行为的优化使得药物能够更好地适应不同患者的生理特点,提高治疗效果并降低副作用。例如,对于胃肠吸收较差的患者,可以通过改变药物溶出行为来提高药物的吸收率,确保药物能够发挥最佳效果。

通过对口服片剂溶出行为的优化,不仅能够提高药物的吸收速率和生物利用度,还能确保药物在临床治疗中的稳定性和疗效,为患者提供更精准、更个性化的治疗方案。

### 6 结语

口服片剂的溶出行为对药物吸收和临床治疗效果至关重要。通过优化溶出速率,可以有效提高药物的生物利用度,确保其快速且稳定地达到治疗浓度,从而提升疗效。I 期临床试验中的数据分析表明,溶出行为与血药浓度密切相关,优化溶出行为不仅能提高药物吸收效率,还能为个体化治疗提供支持。未来,进一步深入研究溶出行为的影响因素,将为新药研发和临床应用提供更为精准的指导,推动药物治疗的优化与提升。

#### [参考文献]

- [1]张燊,黎翩,孙阳恩,等.中药固体制剂溶出行为研究进展[J].中国新药杂志,2019,28(20):2498-2501.
- [2]熊欣,裴昆,郭艳芳,等.厄多司坦胶囊与片剂溶出行为及影响因素的考察[J].中国药师,2019,22(5):923-928.
- [3]秦淑娜,顾圣莹,汪硕闻,等.用非模型依赖法和威布尔模型法研究富马酸替诺福韦酯口服固体制剂的溶出行为[J].药学服务与研究,2020,20(4):278-283.
- [4]王薇青,杨文,陆峰.基于近红外光谱的阿立哌唑片溶出行为研究[J].药学实践与服务,2023,41(1):36-39.
- [5]张少萌,张冬,杨天风,等.基于光学显微及电镜分析技术的土霉素片溶出行为解析[J].河北医药,2024,46(13):2055-2060.

作者简介:陶灵芝(1982.2—),女,民族:汉族,浙江省杭州市西湖区人,(籍贯:杭州富阳),现职称:中级,2011年2月毕业于浙江大学药学专业,最高学历:本科,现主要从事邦顺制药企业的临床医学工作。