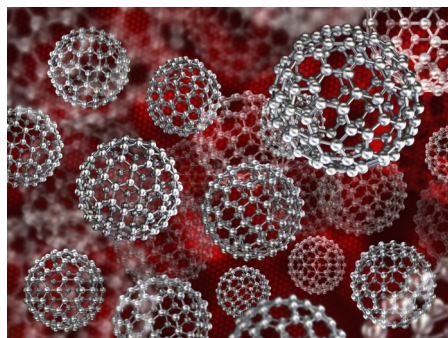


原料药粒径大小和溶出度的关系

溶出度的由来：

溶出度：是指药物从片剂等固体制剂在规定溶剂中溶出的速度和程度。溶出度是片剂质量控制的一个重要指标，对难溶性的药物一般都应作溶出度的检查。由于药物的溶出直接影响药物在体内的吸收和利用，溶出度试验已成为评价制剂质量及生产工艺的指标之一。



早在几十年前就有人指出，药物在体内吸收速度常常由溶解的快慢而决定，固体制剂中的药物在被吸收前，必须经过崩解和溶解然后转为溶液的过程，如果药物不易从制剂中释放出来或药物的溶解速度极为缓慢，则该制剂中药物的吸收速度或程度就有可能存在问题，另一方面，某些药理作用剧烈，安全指数小，吸收迅速的药物如果溶出速度太快，可能产生明显的不良反应，维持药效的时间也将缩短，在这种情况下，制剂中药物的溶出速率应予以控制。

过去认为只有难溶性药物才有溶出度的问题，但近年来研究证明，易溶性药物也会因制剂的配方和工艺不同而致药物溶出度有很大差异，从而影响药物生物利用度和疗效，在USP中规定测定溶出度的制剂有相当数量是易溶性药物。

大多数口服固体制剂在给药后必须经吸收进入血液循环，达到一定血药浓度后方能奏效，从而药物从制剂内释放出并溶解于体液是被吸收的前提，这一过程在生物药剂学中称作溶出，而溶出的速度和程度称溶出度，从药品检验的角度上讲，溶出度系指药物从片剂或胶囊等固体制剂在规定的溶剂中溶出的速度和程度。

影响溶出度的因素：

第一：配方-辅料的选择

辅料应为“惰性物质”，性质稳定，不与主药发生反应，不影响主药含量测定，对药物的溶出和吸收无不良影响。实际上，辅料的理化性质是影响片剂质量的重要因素，对片剂的性质甚至药效可产生很大的影响，因此应十分重视辅料的选择。辅料的选择主要包括选用优良的填充剂，采用合适的粘合剂，运用适宜的助流剂，添加表面活性剂和选用优质的崩解剂等方面。

第二：工艺的影响

一般工艺制成的普通片剂普遍存在溶出性能差、生物利用度低的问题，直接影响临床疗效，而通过微粉或细粉等过程其达到一定的粒度，这样混合后主药含量更为均匀，制得的片剂更为细腻均匀。同时药物的颗粒度对于药物的质量有着直接的影响，颗粒度对药物的溶出性能也起着决定作用。并且在颗粒压片的过程中，调整压力，片重和硬度等方面，也会对溶出度有一定的改善。

第三：测定方法的选择

药物的溶出是其吸收的限制过程。很多药物的片剂体外溶出与吸收有相关性，因此溶出度测定可作为反映或模拟体内吸收情况的试验方法，选择合适的溶出条件和溶出方法可对片剂进行控制或评定其质量。

原料药粒径大小和溶出度的关系

粒径大小和溶出度的关系：

溶出度通常可以用Noyes-Whitney公式进行表示：

m: mass of dissolved material 材料的质量

t: time 时间

$$\frac{dm}{dt} = A \frac{D}{d} (C_s - C_b)$$

D: Diffusion coefficient 扩散系数

A: surface area of the interface between the dissolving substance and the solvent 比表面积

d: thickness of the boundary layer of the solvent at the surface of the dissolving substance
溶质表面溶剂的边界层厚度

C_s: mass concentration of the substance on the surface 在表面溶质的质量浓度

C_b: mass concentration of the substance in the bulk of the solvent 在溶剂中溶质的质量浓度

粒径的大小一般跟参数A和d有关：

一般情况下，随着粒径的减小，其粒度细微均匀，参数A比表面积增大，孔隙率增加，吸附性增强，溶解性增强，亲和力变大，化学反应速率增加，改善了药物的溶出度，能使有效成分较好地分散、溶解在胃液里，且与胃黏膜的接触面积变大，更易被胃肠道吸收，从而提高了治疗效果。

对于粒径较大的粒子，参数d的影响比较小；对于粒径较小的粒子，跟参数d的关系比较大。

调整粒径的方法：

目前对于原料药调整其粒径大小方面的工艺主要是通过微粉或者细粉处理等，使其达到一定的粒度，混合后主药含量更为均匀，制得的片剂更为细腻均匀。其中有效成分的溶出速率也大为加快，同等重量的药物，粒度越小，表面积越大，溶解越快，细粉比粗粉的绝对生物利用度能提高约20%左右。一般情况下，颗粒的粒度愈小，而均匀度、流动性好的颗粒，才能保证重量差异小，药物含量分布均匀，颗粒的第二次崩解好，从而改善药物的溶出性能。

目前存在的问题：

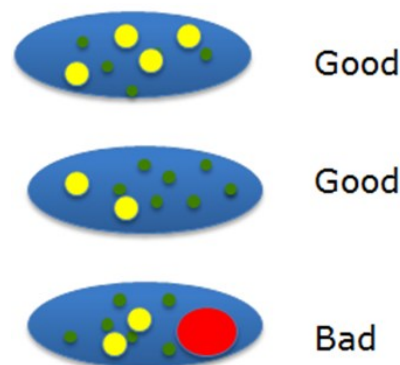
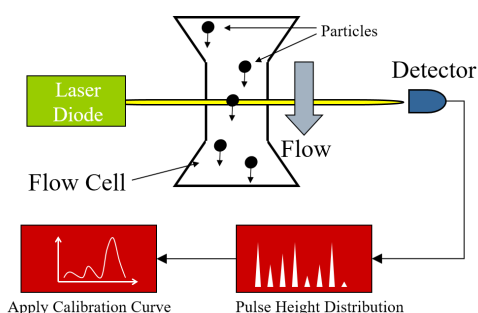
通过微粉或细粉处理会使得原料药的平均粒径变小，从而使得其表面积增大，溶解度增加，能一定程度的改善药物的溶出度。但是当减小一定程度后，颗粒表面越来越光滑，原药材特征越来越不明显，且微粉化技术的应用并未改变原药材的主要官能团结构，相反如果粒径太小，反而影响超微粉体的溶出效果。

解决方案：

通过微粉或细粉处理，会使得平均粒径变小，当粒径小到一定程度后对溶出度反而会有一个负面的影响。但是当粒子的平均粒径减小之后，并不是所有的粒子大小都变成了期望的数值，其中残留的大粒子或许就是这些负面因素的主要来源。残留的少量大粒子会对粒径大小的数值给出错误的评估，影响了其进一步的优化。

基于光阻法单颗粒光学传感技术SPOS的仪器完美的解决了大粒子残留的问题，通过计数的概念将大粒子残留的影响降到最低，为进一步改善药物的溶出度提供了可能。

光阻法单颗粒光学传感技术原理示意图：



Particle Sizing Systems

Building solutions one particle at a time.

PSS