

浅谈提高药物溶出度的方法

概念

- 什么是溶出度？

- 溶出度系指药物从片剂、胶囊剂或颗粒剂等固体制剂在规定条件下溶出的速率和程度。（摘自中国药典2005年版附录ⅩC）

- 国内自20 世纪80 年代以来在固体制剂的溶出度和生物利用度方面做了大量工作，固体制剂药物的有效成分必须通过崩解及溶出的过程释放，其释放性能对所含有效成分在体内的吸收有较大的影响。《中国药典》关于溶出度测定从85年版开始，为7个品种，90 年版为44 个（ 4 个胶囊）， 95 年版127个，至2000年版药典采用溶出度进行制剂质量控制的品种为183个，上升幅度之快，也进一步说明了对制剂进行溶出度测定对稳定制剂内在质量，提高生物利用度的积极意义。

影响固体制剂溶出的因素

1　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制剂质量的重要因素，对制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。

1．1　选用优良的辅料

- 辅料的选择主要是指在处方中选用适宜的亲水性辅料，增加药物的溶出。
- 疏水性药物表面与水性介质间的接触角大（＞90°），毛细管作用力反向，不易使水性介质渗入药物内部，从而使药物难以发生崩解溶出。若在疏水性药物中适当加入亲水性辅料，则有利于改善整个药物的亲水性，从而使水性介质易渗入药物内部后发生崩解溶出。
- 近年来，在市场上也出现了不同类型的如具有毛细管作用要求的辅料
- 下面就简单介绍一下能增加溶出的药用辅料

1.1.1亲水性辅料

- 预胶化淀粉：它是淀粉经水解的产物，保持了淀粉的形状，改善了其可压性、流动性，不改变其崩解性，制成的片剂硬度、崩解性都较好，释药速度快，有利于提高生物利用度。

- 微晶纤维素：具有高度可变性，对主药有较大的容纳性，同时有强烈的吸水膨胀作用，能使水分快速进入片剂内部、使片剂内部和外部都迅速崩解，是较为优良的稀释剂、干燥黏合剂和崩解剂

- 低取代羟丙基纤维素：有较强的亲水性、膨胀性，吸湿性，同时具有较大的表面积和孔隙率，可压性强，易成形，压制片外观整洁美观，硬度大而又崩解迅速，溶出速率高，是优良的崩解剂和黏合剂。

- 乳糖：可压性、流动性都很好，制得的片剂光洁美观，释药速度快，对药物含量测定影响很小，对溶出度有好处。国外90%以上片剂都采用乳糖作填充剂。
- 例：又如Allen 等人用一种高度脂溶性的药物(代号RO - 03 - 4661）作实验，本药物在水中的溶解度很小，将其60 目细粉以及微晶化者分别装入胶囊作溶出试验，证明其微晶化者的溶出性并不比普通粉末者快多少，但加入乳糖却可显著地促进该药物的溶出。其原理是亲水性辅料乳糖的加入，驱散了该药物粒子表面的电荷，改善了药物的润湿性，增加了药物的溶出。

- 硫酸钙：可压性、光洁性好，与其他辅料间结合紧密，尤其是处方中有中药提取物时，采用硫酸钙作填充剂时，不仅使颗粒成型性改观，也利于中药片的崩解 。

- 处方中应避免使用糊精，糊精在水中的水解不均匀，不稳定，影响溶出，对某些药物有吸附作用，尤其对于某些小剂量药物，糊精的吸附作用会严重干扰主药的含量测定。从溶出度角度，处方中凡用糊精，工艺用摇摆式颗粒机的，其溶出度不同程度受到影响。

1.1.2采用亲水性粘合剂

- 在疏水性药物粒子的表面用亲水性辅料包上一层亲水性的“膜”，改变疏水性药物的表面性质，就可达到改善药物的溶出性。

- 采用聚乙烯吡咯烷酮（ PVP）作粘合剂制成的颗粒，表面具亲水性，压片后水分易湿润而渗入片剂内部，崩解快，有利于药物的溶出。
- 例：利用PVP制成槲皮素固体分散体，使槲皮素在水中的溶解度增加7 – 110倍

- 羟丙基甲基纤维素(HPMC)作为粘合剂可降低药物的接触角,使药物易于润湿,故能有效地改变片剂的二次崩解,从而显著提高溶出度。一些采用淀粉浆作粘合剂进行湿法制粒的,则溶出度明显不理想。
- 例：国内生产的复方磺胺甲噁唑片(Co. SMZ)原用淀粉浆制粒,改用HPMC后,溶出速率从20分的40% - 50%上升至80% ,而国外某些厂家的同类产品也仅为67%左右。

- 甲基纤维素颗可在粒之外包上了一层亲水性的甲基纤维素的“膜”使药物与水性介质的接触角有利于药物的溶出 。
- 例：如己巴比妥有较强的疏水性，其接触角为88°，在水中溶解度小。将50g 的己巴比妥结晶与3 %的甲基纤维素溶液3ml 混合均匀，在50 °C以下干燥，过筛而制得颗粒，装入胶囊后，其溶出速率大大加快。经测定，此时在己巴比妥颗粒之外包上了一层亲水性的甲基纤维素的“膜”，使得己巴比妥与水性介质的接触角由原来的88° 降低到55° 或52°，有利于己巴比妥的溶出 。

- 当原料本身无粘性或粘性不足时，加入粘合剂才能制成软材并制成硬度适宜的颗粒。如果粘度过大，制成的药片过硬，不利于药物从固体制剂中溶出。通过调整粘合剂的种类和数量，可提高固体制剂中药物的溶出度。
- 例：在维生素B2 片的制备工艺研究中，通过改进处方，以低浓度淀粉浆代替白糊精作为粘合剂制粒，结果，片剂的溶出度比原来提高了18 个百分点。有人将粘合剂16% 的淀粉浆改为10% 的淀粉浆，使头孢氨苄片的溶出度由原来的53. 16% 提高到93. 198%。

1.1.3运用适宜的助流剂

- 微粉硅胶：即无定形SiO2 ，早期作为吸附剂，吸水、吸油性能好。是带负电荷的触变胶，很轻，每1 g其表面积为300 - 350m2 ，体积大。对带正电荷的药物，在药物表面形成负电膜，流动性佳，是亲水性很强的难溶性物质，通过毛细管作用来辅助崩解。

- 硬脂酸镁：为白色细腻轻松粉末，比重大，有良好的附着性，与颗粒混合后均匀而不易分离，为最常用的润滑剂。本品润滑性强，抗粘附性强，助流行差，常与其他润滑剂配合使用。其为疏水物用量过多能影响片剂的崩解时间或产生裂片，应用这种疏水性润滑剂时可加入适量表面活性剂如十二烷基硫酸钠克服之。

- 滑石粉：为白色或灰白色结晶性粉末，比重大，抗粘性和助流性良好但附着性急润滑性较差。一般用量为3%-6%。有人实验证明滑石粉对硬脂酸镁的润滑作用有干扰，所以最好不要同使用。滑石粉为亲水物质，不妨碍片剂的崩解。

1.1.4添加表面活性剂

- 采用表面活性剂能降低药物界面张力的作用增加片剂的润湿性，使水分借毛细管作用迅速渗透到片芯起崩解作用，大大提高片剂的溶出性。还能使固体药物与胃肠道体液间的接触角变小，加速药物的吸收。

聚山梨酯80

- 例：如0. 1 %聚山梨酯80 的加入可促进非那西丁的溶出, 浓度在0～0. 1 %的范围以内, 聚山梨酯80 的浓度愈高, 溶出愈快。

十二烷基硫酸钠

- 又名月桂醇硫酸钠（SDS，SLS ）
- 醋酸泼尼松是一种肾上腺激素类药物，系疏水性药物。一般采取提高片重的办法，解决含量偏低的问题，但这种方法会导致生产收率偏低，选用十二烷基硫酸钠作为表面活性剂主料按100%投料 ，成品收率达到99±2%

以上内容仅为本文档的试下载部分，为可阅读页数的一半内容。如要下载或阅读全文，请访问：https://d.book118.com/705304330212011040