

原料药粒径对固体制剂质量的影响机制与控制策略

程自文

四川科伦药业股份有限公司安岳分公司

摘要：原料药的粒径分布是固体制剂研发与生产中的关键物理属性。本文系统论述了原料药粒径如何通过影响比表面积，对固体制剂的溶出度、生物利用度、含量均匀性、可压性、流动性及稳定性产生决定性影响。文章结合 Noyes-Whitney 方程与生物药剂学分类系统，深入分析了粒径对不同性质药物生物利用度的作用机制，并探讨了其在混合、压片等单元操作中的工艺意义。最后，本文提出了通过微粉化技术、粒度分布管理与颗粒设计等策略进行科学控制的方案，并以尼群地平案例进行验证，旨在为固体制剂的处方开发、工艺优化与质量控制提供理论依据和实践指导。

关键词：原料药粒径；固体制剂；溶出度；生物利用度；工艺性能；质量控制

1 引言

固体制剂（如片剂与胶囊）是现代药物治疗中最常见的剂型。在传统的制剂研发中，人们更多地将注意力集中在药物的化学稳定性与处方组成上，而原料药的物理性质，尤其是其粒径分布，常被视为次要因素。然而，随着药学科学的深入发展，业界逐渐认识到原料药的粒径并非一个孤立的物理参数，而是对药物体内疗效、生产可行性以及产品质量稳定性有着深远影响的关键变量。

原料药的粒径控制，对于解决难溶性药物的吸收瓶颈、确保低剂量药物的含量均匀性以及保证大规模生产的工艺稳健性，具有不可替代的作用。本文旨在系统梳理原料药粒径对固体制剂质量的多维度影响，并探讨相应的控制策略，为构建科学、基于风险的粒径控制策略提供全面视角。

2 粒径对溶出度与生物利用度的核心影响

口服药物在体内的吸收，通常以

它在胃肠道体液中的溶解为前提。对于众多药物而言，溶解速率是其吸收的限速步骤。

2.1 理论依据：Noyes-Whitney 方程
溶出过程可用经典的 Noyes-Whitney 方程来描述：

$$dC/dt = (A \times D \times (C_s - C)) / (h \times V)$$

其中， dC/dt 为溶出速率， A 为药物的表面积， D 为扩散系数， C_s 为药物的饱和溶解度， C 为 t 时间药物在溶液中的浓度， h 为扩散层厚度， V 为溶出介质体积。

该方程明确指出，溶出速率与药物的有效表面积 A 成正比。减小原料药粒径，可大幅增加其比表面积，从而显著提高溶出速率。

2.2 BCS 分类视角下的粒径效应

根据生物药剂学分类系统，药物可分为四类，其中粒径对以下两类药物的影响最为显著：

BCS II 类（低溶解性 - 高渗透性）：如呋塞米、格列本脲、尼群地平等。这类药物的吸收瓶颈完全在于其溶解速

率。微粉化是提高此类药物生物利用度的核心技术手段。将粒径从微米级降至亚微米级，可能使生物利用度成倍提升，这是保证其临床疗效的关键。

BCS IV 类（低溶解性 - 低渗透性）：如盐酸莫西沙星。此类药物的开发难度最大，提高溶出度是确保其有效性的必要非充分条件，粒径控制同样至关重要。

对于 BCS I 类和 III 类药物，虽然其吸收并非完全受溶出限制，但在高载药量处方中，粒径仍可能通过影响其他工艺属性而间接影响产品质量。

3 粒径对制剂生产工艺与质量属性的连锁效应

3.1 混合均匀性与含量均匀度

含量均匀度是固体制剂，尤其是低剂量制剂的关键质量属性。若原料药与辅料之间存在显著粒径或密度差异，在混合与后续传输过程中易发生分离。一个狭窄且与辅料相匹配的原料药粒径分布，是获得均匀混合物、确保片间含量一致性的基础。

3.2 可压性与片剂机械强度

粒径会影响颗粒间的结合力与结合点数：

- **细颗粒**：能产生更强的范德华力，并形成更多的接触点，有利于形成坚固的片剂，提高片剂硬度，降低脆碎度。
- **粗颗粒**：可能更易发生塑性变形，但如果粒径过大，在同等压力下接触点不足，可能导致片剂松散易裂。

3.3 粉末流动性

流动性是保证高速压片与胶囊填充顺利进行的关键。当原料药粒径过小（通常 $< 10 \sim 20 \mu\text{m}$ ）时，颗粒间的粘附力（如静电力、范德华力）将超过其重力，导致流动性显著变差。这会引发料斗“架桥”、填充不均，最终导致片重差异或胶囊装量差异超标。

3.4 产品稳定性

以下从化学稳定性和物理稳定性两个方面进行阐述：

- **化学稳定性**：粒径减小意味着更大的比表面积，更多的药物分子暴露于氧气、水分等环境因素中，可能加速化学降解，导致有关物质增加。这要求对方剂和包装提供更高级别的保护。
- **物理稳定性**：不均匀的粒径分布在储存和运输过程中，可能因振动而发生二次分离，影响含量均匀度。

3.5 外观与口感

对于口崩片、咀嚼片等剂型，过大的原料粒径会产生明显的砂砾感，严重影响患者依从性。通过微粉化获得细腻的口感是此类制剂成功的必要条件。

4 粒径的控制策略

4.1 微粉化技术

采用气流粉碎、球磨等机械手段，将原料药粉碎至微米级别，是解决溶出度问题的直接方法。

4.2 粒度分布管理

科学的粒径控制不仅要关注平均粒径（D50），更要控制其分布宽度（Span值），设定合理的D10与D90限度。一

个狭窄且可控的粒度分布是工艺稳健性的基石。

4.3 颗粒设计

为平衡微粉化带来的流动性差、易聚集等负面效果，常会通过喷雾干燥、干法/湿法制粒等工艺，将细小的API与辅料构建成更大的、具有理想流动性、可压性及溶出性能的中间颗粒。这是一种“扬长避短”的高级策略。然而，微粉化与后续处理在提升产品性能的同时，也提高了工艺复杂度、生产成本以及对生产环境控制的要求。

5 案例研究：尼群地平片的粒径效应

背景：尼群地平为典型的BCS II类药物，水溶性极差。某企业初期采用普通粒径（ $D_{90} > 50 \mu\text{m}$ ）的API生产的片剂，在溶出度检查中15 min溶出度仅为60% ~ 70%，无法达标。

调查与解决：经深入研究，确定溶出为吸收限速步骤。通过对原料药进行气流粉碎微粉化处理，将D90严格控制在 $10 \mu\text{m}$ 以下。

结果：使用微粉化API后，片剂在15 min的溶出度显著提升至85%以上，且溶出曲线与参比制剂呈现相似性（ $t_2 > 50$ ），为生物等效性的达成奠定了坚实基础。

6 结论

原料药粒径是固体制剂质量链条中一个具有杠杆效应的关键物理参数。它从分子水平的溶出，到宏观水平的工艺生产，全方位地影响着产品的有效性、安全性与质量可控性。在仿制药开发中，它是实现与原研药体内等效的核心桥梁；在新药研发中，它是保证疗效可重现的基石。因此，对原料药粒径进行前瞻性的研究，建立基于科学和风险控制的粒径质量控制策略，并贯穿于产品整个生命周期，是现代固体制剂工艺开发与质量控制的精髓所在。



无论您面临何种工况，
我们承诺为您提供完善的阀门应用及解决方案！

英国FLYGER弗莱戈阀门一直致力于先进流体控制阀门的设计、制造和服务，始终秉承“阀门应用专家，有价值的服务”的价值服务理念；关注并深刻理解客户需求，针对性定制生物制药行业阀门应用及解决方案；为用户提供卓越品质阀门产品和专业的流体控制解决方案。并不断以卓越的产品和价值服务，成就FLYGER和客户的共同价值生态。

球阀 蝶阀 调节阀 隔膜阀 止回阀 截止阀 闸阀
刀闸阀 陶瓷阀 衬氟阀 釜底放料阀 执行机构
特殊定制阀门



销售总部

地址：上海市七莘路1839号
财富108广场北楼20层
电话：+86-21-60712361
传真：+86-21-60712363

成都工厂

地址：四川省成都市经济技术开发区
（龙泉驿）南二路309号
电话：+86-28-85156020
传真：+86-28-85151711

资阳工厂

地址：四川省资阳市高新区兴城大道10号
电话：+86-28-88428198
传真：+86-28-26838136
邮箱：flygersh@flyger.cn
咨询热线：18802108887



官方网站



微信公众号

阀门应用专家 有价值的服务