

## 醫藥品之微粉化與吸收

林山陽

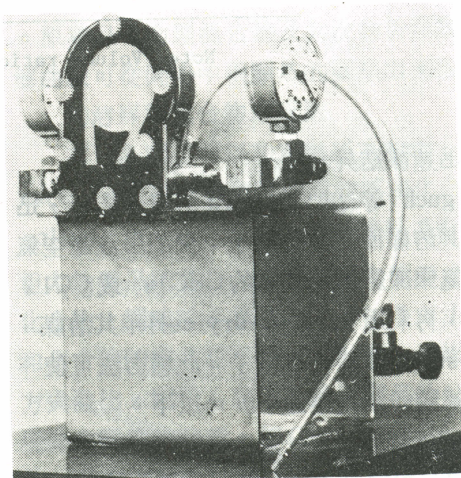
粉體科學 (Micromeritics) 自從被導入製劑學的領域後，在醫藥品之製劑中佔著非常重要的地位。例如，散劑，顆粒劑，錠劑，膠囊劑，懸濁劑等都是由粉體粒子所構成。由於這些粉體粒子具有各種之物性如粒子之大小及分佈，溶解性，吸濕性，流動性，結晶性等，故在製劑成品投與到人體後，就發生了參差不齊的有效利用率 (Active bioavailability)。亦即製品之優劣，除了從原藥物本身的藥理效果來評價外，還包括製造過程時添加物之種類及所給與物理的或物理化學的性質來決定。在上述的固形及懸濁型的製劑中，對於溶解速度，吸收速率，生理的利用率 (Physiological availability) 及刺激之有無等而言，藥物的粒子大小及分佈扮著尤其重要的角色。因此在製劑化的過程，粒度 (粉體粒子大小) 的調節，特別是微粉體 (Micronized powder) 的調製為製劑工程中相當重要的一個步驟。本文就以微粉化的方法，粒子大小與溶解速度，及粒子大小對於藥劑效率之影響三大部分來介紹。

### § 微粉化的方法

#### 1 機械化粉碎法

微粉碎 ( $\phi$  數拾  $\mu\text{m}$ ) 或是超微粉碎 ( $\phi$  數  $\mu\text{m}$ ) 所需要的粉碎機之種類非常多，主要有圓球研碎機 (Ball mill)，衝擊粉碎機 (Impact mill)，噴射式粉碎機 (Jet mill) 等，這三種皆是利用能量來使粉體微粉化。前面2種粉碎機在很久以前就被利用，在這裏特別介紹新被利用的噴射式粉碎機，這種粉碎機的效率能夠使粒子達到  $10\ \mu\text{m}$  以下，即是利用壓縮機 (Compressor) 把高壓的噴射氣流送入狹窄的粉碎室中，此時粉碎室內有相當於每秒數百公尺的高速氣流在回轉，因而加速原料粒子之間及粒子與室壁之衝擊力，而達到微粉化之目的。粉碎後之微粒子因氣流而運出，大的或未完全粉碎的粒子會留在室內。氣流因加壓而膨脹吸熱，此種吸熱正好可以克服粉碎

時所產生之熱，故對於熱不安定的物質也可以適用。若是遇易氧化的原料時，可以不活性氣體如  $\text{N}_2$  gas 等來代替空氣。比較小型的噴射式粉碎機如圖(一)所示(1)。



Trost Gem-T Research Model Jet Mill

日本岐阜藥科大學製劑教室

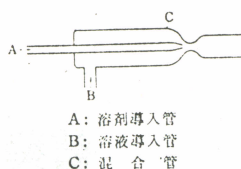
民國 68 年 7 月 4 日受理

2 物理化學法的微粉化 (相學的方法)

除了噴射式的粉碎法以外，大部分的機械化粉碎法，很難得到數  $\mu m$  的粒子。特別是在有關 GMP ( Good Manufacturing Practice ) 之規定，必須在無菌狀態且避免異物的混入下操作，這種特殊的規定，機械化粉碎法幾乎很難合乎標準，而代以化學的方法使粒子微粉化。

(1) 溶液-溶媒混合法

藥品溶液內加入對此藥品不溶的另一種溶媒，由於溶解度降低，微細的結晶會析出來，這種凝集法所析出的超微粉末，經口服用後吸收率顯著的增加。例如，Griseofulvin 經此種方法處理後，除了得到微粉末外，Griseofulvin 再結晶的精製 ( Purification ) 也同時被進行。這種專利的簡單製置如圖(二)，其裝



置原理為從 A 管送出不溶性溶媒，而 Griseofulvin 溶劑則從 B 管被吸入，在混合管 C 之頸部，兩液迅速混合，全體的溶解度頓時降低，於是微結晶析出。此種溶液用之溶媒和不溶性溶媒的選擇有很多的組合，例如 Acetone-water, Dimethyl acetamide-water, acetone-petroleum ether。第(一)表是 Griseofulvin-acetone 和水的混合所產生的微粉化的成績(2)。同樣的原理，chloramphenicol 的微細懸濁液也能夠被調製。

The mixing results of griseofulvin-acetone solution and water by using the apparatus of Figure 2

Particle size	No. of Particles %
0-5 $\mu$	39.6
5-15 $\mu$	53.1
15-30 $\mu$	7.1
30-50 $\mu$	0.2

Note: Volume ratio 1:3

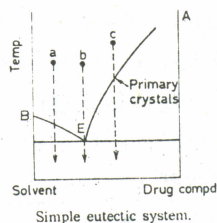
(2) 迅速凍結昇華法

Higuchi 等(3)把 steroid 溶液凍結後，迅速昇華其溶媒而得到微粒子。例如用液體空氣或液體氮來凍結 steroid 的  $CHCl_3$  或  $CCl_4$  溶液後，再利用 acetone-dryice 昇華其溶媒，而得到 steroid 的微細粒子。此種方法可使 steroid 粒子平均徑達  $1 \mu m$  以下。

(3) 共融混合物形成法

如圖(三)所示，利用二成分系對於相平衡 ( Phase equilibrium ) 的原理而得到共融混合物 ( Eutectic mixture )。最簡單的組成是

A 為固體藥品，B 為溶媒，利用凍結乾燥法 ( Freeze drying ) 把共融組成以下的濃度昇華而除去其溶解，而獲得微粉化的藥品 A。



Griseofulvin 或 cholesterol 利用本法而得到微粉末，其表面積的大小利用 B E T 法測定

而列於第(二)表中(4)。溶液的濃度在共融組成以上時，其表面積變小(粒子徑增大)。

Specific surface area of drug compounds by freeze-drying of their solutions of various solvents

System	Eutectic temp. and composition	Concn. of solution	Specific surface area(m <sup>2</sup> /gm)
Griseofulvin	11.66°C	2.02%	12.0
—dioxane	2.0%	5.56%	0.89
Griseofulvin	25.1°C	0.061%	2.63
—tert-butanol	0.12%	0.295%	1.47
Griseofulvin	4.5°C	0.4%	21.60
—benzene	1.28%		
Cholesterol	-	1.0%	10.2
—dioxane	-		
KCl·H <sub>2</sub> O	-10.7°C	5.0%	2.5-2.8
	24.6%		

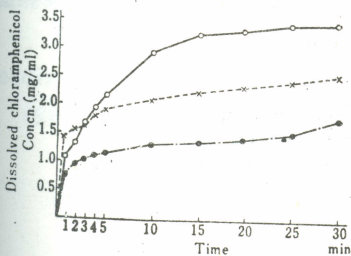
#### (4)共沈物形成法

水中難溶性藥品和另一種水溶性高分子(如PVP, PEG……等)共同溶於有機溶媒後，利用減壓加熱蒸發法除去有機溶媒，而獲得到所謂共沈物(Coprecipitates)的混合物。在此種混合物中藥品已失去原有的結晶格子而變成無定形之非晶質(Amorphous)，因而溶

解度增加，但最重要的是一起混合的高分子會阻止藥品之結晶化(Crystallization)，於最後溶媒蒸發同時，除了非晶質產生之外，微細的粒子也同時分布於此混合物中(固溶體)。原藥品，物理混合物及共沈物於蒸餾水之溶解曲線可從圖四中很顯然的觀察出來(5)。

#### (5)溶媒和化合物形成法

有很多藥品可以和水形成水和物(hydrate)，或和有機溶媒形成溶媒和化合物(solvate)。有二種方法可以使結晶微細化。粗大的藥品結晶放入溶媒蒸氣中而變成溶媒和化合物，同時結晶微細化。另一種方法是溶媒和化合物的結晶粒子因加熱減壓，溶媒以氣體方式溢出，回收(剩下)的原藥品的結晶則呈現非常微細的狀態。如Griseofulvin的結晶比一般有機物的結晶還硬，且機械化粉碎時易附着於壁上故粉碎不易，但是假如加入CHCl<sub>3</sub>，Griseofulvin馬上膨脹破碎而形成微粉(6)，如表(三)所示其平均粒子徑為2.5 μm。這種



Dissolution Profiles of Powdered Chloramphenicol-PVP Coprecipitate Evaluated by Beaker Method at 25°

○—○, coprecipitate } chloramphenicol:PVP  
 ×—×, physical mixture } (K-16)=1:1(w/w).  
 ●—●, chloramphenicol.

微細化之 mechanism 是因溶媒的結合，脫離而使結晶形產生變換，也就是結晶的成長被抑制。

Specific surface of FP-Griseofulvin determined by microscopic method

Size range (μ)	Median d (μ)	No. of particle n
1-2	1.5	3968
2-3	2.5	668
3-5	4.0	251
5-7	6.0	21
7-10	8.5	1

§ 粒子大小與溶解速度之關係

任何一種製劑，最後階段總是以粒子狀態分布於消化管內液，再溶解於消化液中而被吸收。吸收量的多寡（藥劑效率的大小）則決定於粒子的溶解速度，故溶解速度為吸收之律速決定階段（Rate determining step）。粒子的溶解速度可依 Noyes-Whitney 式來解析：

$$-\frac{dM}{dC} = K \cdot S (C_s - C) \dots\dots (式一)$$

M: 粒子狀態的物質質量

$-\frac{dM}{dC}$ : 溶解速度

K: 定數

S: 粒子之表面積

C<sub>s</sub>: 物質（藥物）之溶解度

C: t 時間時，物質溶解的濃度

由（式一）可以很明顯的知道，若粒子的表面積 S 增大，則溶解速度亦增加。同樣溶解度 C<sub>s</sub> 增大時，快的溶解速度可以得到。即對於一定量的粒子其比表面積（單位重量的表面積）和溶解速度成正比例。又

$$S = \frac{M \times 6}{\beta \times d} \dots\dots\dots (式二)$$

S: 粒子之表面積

M: 粒子狀態的物質質量

β: 密度

d: 粒子徑

若 M 為 1gm 時，S 則為此表面積。由（式二）可以知道，粒子徑與此表面積成反比。同樣的，溶解速度亦與粒子徑成反比例。由第四表

The relationship between particle size and specific surface area

Particle size μ	Specific surface area cm <sup>2</sup> /gm
1000	6x10 <sup>1</sup>
100	6x10 <sup>2</sup>
10	6x10 <sup>3</sup>
1	6x10 <sup>4</sup>

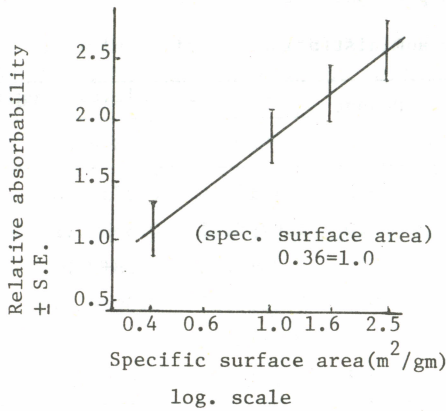
(7) 可知粒子徑和比表面積的關係。

在微粉化時，常常會產生結晶多形 ( Polymorphism ) 之變形及非晶質 ( Amorphous ) 之形成。例如磺胺劑 ( Sulfa drug ) 在微細化時，亦會使多形轉形而增大其溶解度。強心劑 Digoxin 等在微粉化過程常常起非晶化，而使溶解度增加 2 倍以上也被報告 (8)。

§ 粒子大小與藥劑效率

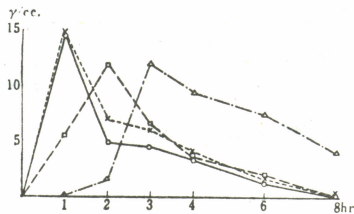
藥物經口服用後，主要在胃，小腸內被吸收，然後被輸送到各部位，盲腸以下的吸收就比較少，因此內服的製劑在完全通過小腸前，

必須溶解完畢，否則在小腸以後就是溶解也不太被吸收 ( 小腸以後的吸收大部份為水份或電解質等 )，可以說等於浪費，這種製劑其藥效率就很低，因此為了 Bioavailability 之向上，難溶解或溶解緩慢的藥物，利用各種微粉化之方法使表面積增加，就可以得到吸收率相當高之製劑。如圖(9)所示 (9)，Griseofulvin 之表面積和相對吸收率的關係，兩者成正比例的直線關係。臨床上粒子徑對於血中濃度之影響的具體實例很多，茲簡單的舉出下列二例作為參考。



Regression of relative absorbability of griseofulvin on log specific surface area

Blood level of Chloramphenicol following oral administration of various particle size



Key: Particle size(mean) ——— 50μ  
 ..... 200μ  
 - - - - - 400μ  
 . . . . . 800μ

(1)Chloramphenicol 的粒子徑與吸收如圖(六)所列，各種粒子徑的Chloramphenicol 粉末經口投與到家兔的體內，其血中濃度曲線因粒子徑而異(10)。粒子微細時投與後最早達到最高血中濃度。50 $\mu$ m 和 200 $\mu$ m 的血中濃度曲線相近似，但 400 $\mu$ m 及 800 $\mu$ m 等大粒子其血中濃度 peak 很遲才出現，也就是吸收相當慢。因為對於 50 $\mu$ m 及 200 $\mu$ m 之吸收相差不大，而 400 $\mu$ m 之吸收則相當遲，可見 200 $\mu$ m 之溶解速度還不是律速決定的階段，反而 400 $\mu$ m 之溶解緩慢也就是吸

收的律速決定階段。

(2)Griseofulvin 的粒子徑與血中濃度各種粒子徑的Griseofulvin 投入人體後，其各種不同的血中濃度，可由第(五)表中發現(11)。當平均粒子徑由 0.8 $\mu$ m 增加到 10.1 $\mu$ m，而血中濃度則由 2.10 $\mu$ g/ml 減至 0.70 $\mu$ g/ml，可見像Griseofulvin 這種低溶解度的藥物，粒子徑減小時，反而溶解速度增加，不只是吸收速度增大，藥劑效率也提高血中濃度而導至副作用發生的藥物，則適當粒子徑的選擇與製造將被期待。

The relationship of particle size and blood level by following oral administration of griseofulvin to man

Group No.	Member	Size $\mu$	Dosage Gm	Blood level ( $\mu$ g/ml $\pm$ S.E.)		
				4 hours	8 hours	26 hours
1	6	10.1	0.5	0.70 $\pm$ 0.16	0.37 $\pm$ 0.08	0.43 $\pm$ 0.02
2	6	10.1	1.0	1.07 $\pm$ 0.11	0.83 $\pm$ 0.12	0.75 $\pm$ 0.04
3	6	2.6	0.25	0.83 $\pm$ 0.24	0.38 $\pm$ 0.18	0.53 $\pm$ 0.12
4	6	2.6	0.5	1.60 $\pm$ 0.20	0.82 $\pm$ 0.14	0.68 $\pm$ 0.09
5	5	0.8	0.25	0.98 $\pm$ 0.20	0.54 $\pm$ 0.08	0.07 $\pm$ 0.07
6	6	0.8	0.5	2.10 $\pm$ 0.23	1.43 $\pm$ 0.15	0.87 $\pm$ 0.07

〔參考資料〕

(1) Trost Equipment Co.  
 (2) 日本特許：昭 37 - 7497  
 (3) A. P. Lemberger et al: J. Am. Pharm Assoc; 43, 338(1954)  
 (4) 關口慶二等：日本藥學會第 92 會，昭和 47 年 4 月發表。  
 (5) 森山圭雄，花野學等：藥學雜誌，98，1012 (1978)  
 (6) 上野桂平，關口慶二等：藥劑學，23，284 (1962)

(7) 梅村甲子郎：藥局，18,52 (1967)  
 (8) A. T. Florence and E. G. Salole: J. Pharm. Pharmacol., 28, 637 (1976)  
 (9) R. M. Atkinson et al: Nature, 193, 588 (1962)  
 (10) 掛見喜一郎，有田隆一等：藥學雜誌，82, 1468 (1962)  
 (11) R. M. Atkinson et al: Antibiotic Chemotherapy, 12, 232 (1962)

## Particle size Reduction and Absorption of Drug Substances

Shan-yang Lin\*

*Size and distribution of drug particles are important parameters in pharmaceuticals. In order to increase the available surface areas of particle, size reduction of drug substances is achieved by many methods. Many principles and mechanisms have been developed from these micronization methods. Noyes-Whitney equation is utilized to illustrate the dissolution rate. Rate determining step was decided on available surface area. The more surface areas increase with reducing the particle size, the more rapid dissolution rate is obtained. An upward tendency of bioavailability of drug substance is achieved by reducing the particle size.*

---

\*Gifu College of Pharmacy, Japan

Received for Publication: July, 4, 1979.