

## 附件：溶解度测量指导原则（第一次）

1

### 溶解度测量指导原则

2 溶解是两种或两种以上物质混合成为一个均匀相的过程，通常是指溶质与溶  
3 剂混合成为溶液的过程。溶解度是溶质均匀地溶解在溶剂中的程度，是药物的一  
4 种物理性质，也反映溶剂溶解溶质的能力。溶解度可以用不同的浓度单位表示，  
5 如摩尔浓度、摩尔分数、摩尔比、质量/体积、质量/质量等。溶解度有以下三种  
6 表示方法。

7 平衡溶解度：也称为热力学溶解度，是指在热力学平衡状态下，当存在过量  
8 固体时，溶质可以均匀溶解到溶剂中的极限浓度。在一定时间范围内，浓度数值  
9 不再发生显著变化，体系达到平衡状态。

10 表观溶解度：在溶剂体系未达到平衡或无法验证平衡时，根据经验确定的溶  
11 解度。当瞬时过饱和或由于无足够时间达到平衡而导致的溶解不完全时，表观溶  
12 解度可能高于或低于平衡溶解度。

13 特性溶解度：也称为固有溶解度，即不带电荷分子的溶解度，是指药物在溶  
14 剂中不发生解离或缔合，不与溶剂中的其他物质发生相互作用时所形成的饱和溶  
15 液的浓度。特性溶解度只能在不带电荷分子为主的 pH 值范围内测量。有些化合  
16 物无法直接测量特性溶解度，须通过将溶解度数据作为 pH 的函数进行拟合或者  
17 相溶原理图来确定。

18 溶解度可以从绝对值和相对值两方面描述。凡例中描述的近似溶解度是一种  
19 以绝对值表示的溶解度，按溶解程度的不同可以分为极易溶解、易溶、溶解、略  
20 溶、微溶、极微溶解、几乎不溶或不溶。生物药剂学分类系统（BCS）将药物分  
21 为高溶解性和低溶解性，是一种相对溶解度，对于药物的剂型选择等有重要作用。

22 准确测量药物的溶解度对于了解药物制剂的质量控制和药物递送很重要。药  
23 物的溶解度受药物的理化性质（如表面积、颗粒大小、晶体形态）、溶解介质的  
24 性质（如 pH 值、极性、表面张力、添加的表面活性剂、潜溶剂、盐）以及溶解  
25 度测量参数设置（如温度、时间、搅拌方法）的影响。此外，表观溶解度可以包  
26 括不带电荷部分的特性溶解度、电离化合物的溶解度以及增溶剂和多种晶型或盐  
27 型的作用。在溶解度测量过程中控制这些实验因素是获得准确、可靠的溶解度数

28 值的关键。

### 29 一、热力学平衡和溶解度

30 晶体溶质的溶解可以描述为两步过程：先将晶体熔化成纯液态溶质，然后将  
31 液态溶质混合到溶剂中。混合吉布斯自由能（ $\Delta G_{\text{mix}}$ ）决定两种化合物混合形成  
32 溶液的可能性和程度。

$$33 \quad \Delta G_{\text{mix}} = \Delta H_{\text{mix}} - T\Delta S_{\text{mix}}$$

34  $\Delta G_{\text{mix}}$  为混合吉布斯自由能

35  $\Delta H_{\text{mix}}$  为混合焓；表示混合是吸热或放热过程

36  $T$  为开尔文温度

37  $\Delta S_{\text{mix}}$  为混合熵；是系统无序程度的度量

38 如果吉布斯自由能的变化（ $\Delta G$ ）是负的，混合将是自发的。当达到平衡时 $\Delta G$   
39 等于0。混合焓（ $\Delta H_{\text{mix}}$ ）是由于打破内聚力（溶质-溶质，溶剂-溶剂相互作用）  
40 和产生附着力（溶质-溶剂相互作用），等于去除并交换一体积纯溶剂和一体积纯  
41 溶质所做的功。

42 对于理想体系， $\Delta H_{\text{mix}}$  为零，因为理想溶质和理想溶剂之间的相互作用是相  
43 同的。理想溶液的混合熵通常随着混合而增加。对于实际的溶液，溶质还可以通  
44 过溶剂诱导结构来影响（减少）溶剂中的无序。

### 45 二、水中的溶解度估算方法

46 水中的溶解度是指溶质在以水为主要溶解介质中的溶解度，可能包含潜溶剂、  
47 表面活性剂、络合剂、pH 值或其它共溶质的增溶作用，该溶解度受溶解介质的  
48 组成影响很大。

49 一般溶解度方程可用于估算化合物在水中的特性溶解度，即：

$$50 \quad \log S_0 = 0.5 - 0.01(MP - 25) - \log K_{ow}$$

51  $S_0$  为特性溶解度（非离子化分子）

52  $MP$  为结晶固体的熔点（单位：摄氏度）

53  $K_{ow}$  为正辛醇-水分配系数；水温为 25°C

54 一般溶解度方程表明，熔点和亲油性较高的化合物，水中的溶解度将降低。  
55 正辛醇-水分配系数的对数说明了理想溶液和水溶液混合焓的差异。如果已知 pKa,  
56 一般溶解度方程也可与亨德森-哈塞尔巴尔赫方程相结合预测离子化合物的溶解

57 度（见 pH 值的影响）。

58 使用一般溶解度方程需要测定熔点和分配系数（以及离子化合物的 pKa）。  
59 有几种计算机软件可基于结构估算化合物的分配系数和 pKa 值，但不适用熔点。  
60 开发预测水中的溶解度计算方法依赖于分子的训练集，以寻找与更容易从结构预  
61 测的性质的相关性（例如分子量、溶剂可及表面积、可旋转键的数量等）。这些  
62 计算方法的成功通常仅限于与训练集相似的分子，可帮助预筛选合成候选物，但  
63 不够精确，无法替代实验溶解度。

### 64 三、影响溶解度和溶解度测量的因素

#### 65 1. pH 值的影响

66 带电物质比中性物质对水有更高的亲和力，所以可电离酸和碱的溶解度具有  
67 pH 依赖性。可电离酸或碱的总溶解度是特性溶解度和在该 pH 值下存在的电离  
68 溶质的量之和。亨德森-哈塞尔巴尔赫方程将溶解度的增加与溶液的 pH 值 [相对  
69 于可电离酸或碱的 pKa（酸）或 pKa（碱）] 联系起来。

$$70 \quad pH = pK_a + \log \frac{[A^-]}{[HA]}; S_{tot} = S_0 [1 + 10^{(pH-pK_a)}]$$

71 pKa 为  $-\log(K_a)$

72 Ka 为酸解离常数

73 [A<sup>-</sup>]为酸的共轭碱的摩尔浓度

74 [HA]为未解离弱酸的摩尔浓度

75 S<sub>tot</sub> 为弱酸的总溶解度

76 S<sub>0</sub> 为不带电部分的特性溶解度

$$77 \quad pH = pK_a + \log \frac{[B]}{[BH^+]}; S_{tot} = S_0 [1 + 10^{(pK_a-pH)}]$$

78 pKa 为  $-\log(K_a)$

79 Ka 为碱解离常数

80 [B]为碱的共轭碱的摩尔浓度

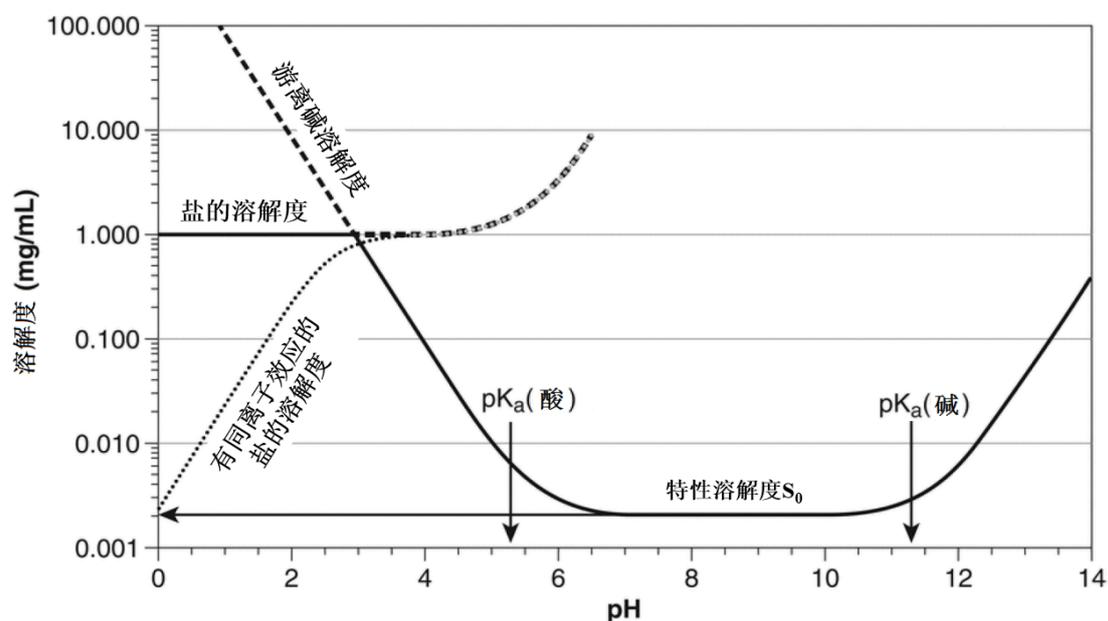
81 [BH<sup>+</sup>]为解离碱的摩尔浓度

82 S<sub>tot</sub> 为弱碱的总溶解度

83 S<sub>0</sub> 为不带电部分的特性溶解度

84 亨德森-哈塞尔巴尔赫方程有助于解释第一个 pKa 时溶解度的增加，但不适  
85 用于在包含额外 pKa 值的 pH 范围内模拟多元酸的行为。由于可电离分子在可电

86 离基团的数量和类型上可能不同，因此探索在一定 pH 值范围内的溶解度是很重  
 87 要的。图 1 说明了具有 5.6 和 11.7 两个电离常数的分子的溶解度的 pH 依赖性。  
 88 该分子在 pH 值低于 5.6 和高于 11.7 时带电，在这两个 pH 值之间呈中性。当分  
 89 子呈中性时，此时的溶解度等于特性溶解度。对于可电离分子，溶解度随着 pH  
 90 值的变化呈对数增长。盐的形成可能在低 pH 值或高 pH 值限制和抑制溶解（见  
 91 图 1）。如果调节 pH 值的酸为盐提供了反离子，则随着反离子浓度的增加，同离  
 92 子效应将进一步抑制溶解度（见图 1 中 pH 值 < 2 时）。如果盐在较高 pH 值下溶  
 93 解，可能最初溶液会过饱和，但由于任何固体形式在该 pH 值下的溶解度都更低，  
 94 所以最终会沉淀。

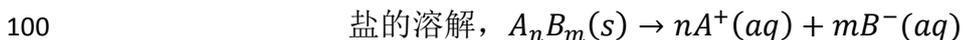


95

96 图 1 pH 值对可电离化合物溶解度的影响

97 **2. 盐和反离子的影响**

98 可电离化合物也可与带相反电荷的反离子形成盐。在有带电荷反离子存在的  
 99 溶液中，溶度积描述这种平衡反应如下：



101 溶度积， $K_{sp} = [A^+]^n [B^-]^m$

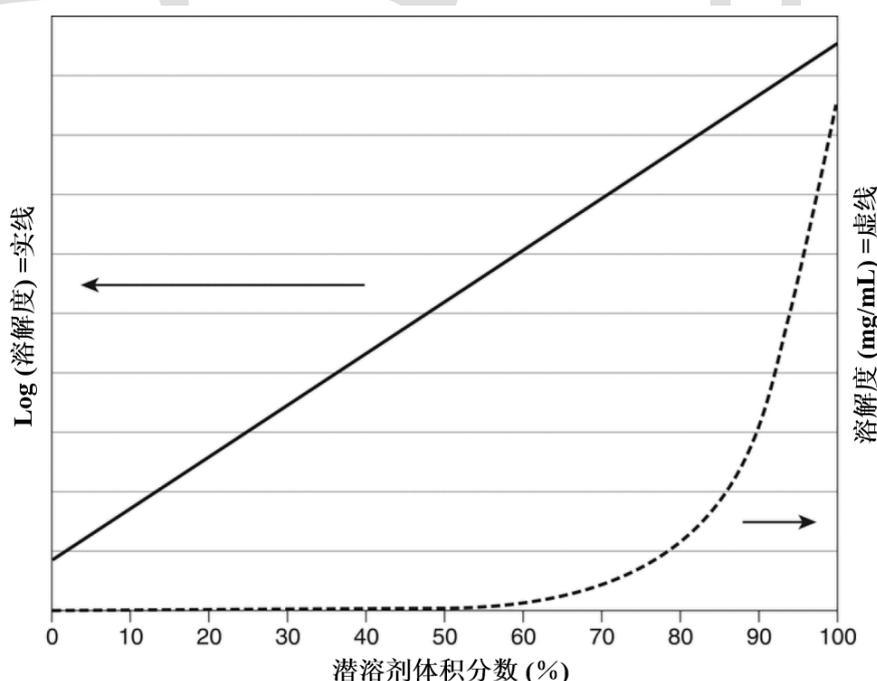
102 盐在溶液中的最大溶解度也如图 1 所示。由于盐的形成，带电分子的实际溶  
 103 解度趋于稳定（本例中 pH 值低于药物的 pKa），而不是像亨德森-哈塞尔巴尔赫  
 104 方程预测的那样持续增加。因为溶度积  $K_{sp}$  是一个常数，如果用来调节 pH 值的

105 酸增加了带相反电荷的反离子的浓度, 则可电离部分的溶解度可能会进一步下降。  
106 随着反离子浓度的增加, 带电分子的溶解度降低被称为同离子效应。这种情况在  
107 使用盐酸降低 pH 值时常见, 由于氯离子浓度的增加, 氯盐的溶解度会降低 (比  
108 如  $\text{pH} < 2$  时)。虽然图 1 未说明, 盐也可能限制图中碱性一侧的溶解度 (例如酸  
109 的钠盐), 当用于调节 pH 值的化合物具有同离子 (例如氢氧化钠) 时, 同离子效  
110 应也可能影响高 pH 值下的溶解度。

### 111 3. 潜溶剂的影响

112 为了提高难溶性药物的溶解度, 常常使用两种或多种混合溶剂。在混合溶剂  
113 中各溶剂达到一定比例时, 药物的溶解度出现最大值, 这种现象称潜溶, 这种溶  
114 剂称为潜溶剂。可与水形成潜溶剂的有乙醇、丙二醇、聚乙二醇等。根据对数线  
115 性模型, 溶质的溶解度的对数一般可以在两种可混溶的潜溶剂之间进行线性插值  
116 (见图 2)。当这个溶解度图切换到线性范围时, 即使在潜溶剂混合物中仅含有  
117 低浓度的不良溶剂 (通常是水), 也会显著降低溶质的溶解度。因此, 由于溶解  
118 度的显著变化, 含有潜溶剂的溶液在稀释时特别容易析出。

119 [注—如图 2 所示, 这个简单的模型假设良溶剂达到 100% 时溶解度最大, 但并非  
120 所有潜溶剂体系都是如此。]



121

122

图 2 对数线性模型示意图

#### 4. 表面活性剂的影响

表面活性剂是一种两亲性物质，具有极性和非极性基团的特点。当置于水中时，表面活性剂倾向于驻留在空气-水界面，使其极性基团在水中，非极性基团在极性较小的界面（空气）。当空气-水界面被吸附的表面活性剂饱和时，额外的表面活性剂分子聚集成球形胶束，胶束内部是由亲油基团排列而成的非极性疏水空间，外部是由亲水基团形成的极性区。胶束形成时的浓度称为临界胶束浓度（CMC），在 CMC 以上，溶液中的胶束数量随着表面活性剂浓度的增加而线性增加。如果药物能够分解成胶束，那么它的溶解度将随着胶束数量的增加而线性增加（见图 3）。表面活性剂的 CMC 取决于温度、离子强度和 pH 值等因素。例如，在 25° 纯水中，十二烷基硫酸钠的 CMC 为 6mM，聚山梨酯 80 的 CMC 为 0.012mM。表面活性剂对分子的增溶作用可以根据两个参数进行评估：摩尔增溶能力和胶束-水分配系数。胶束-水分配系数是特定表面活性剂浓度下胶束中药物浓度与水中药物浓度之比。

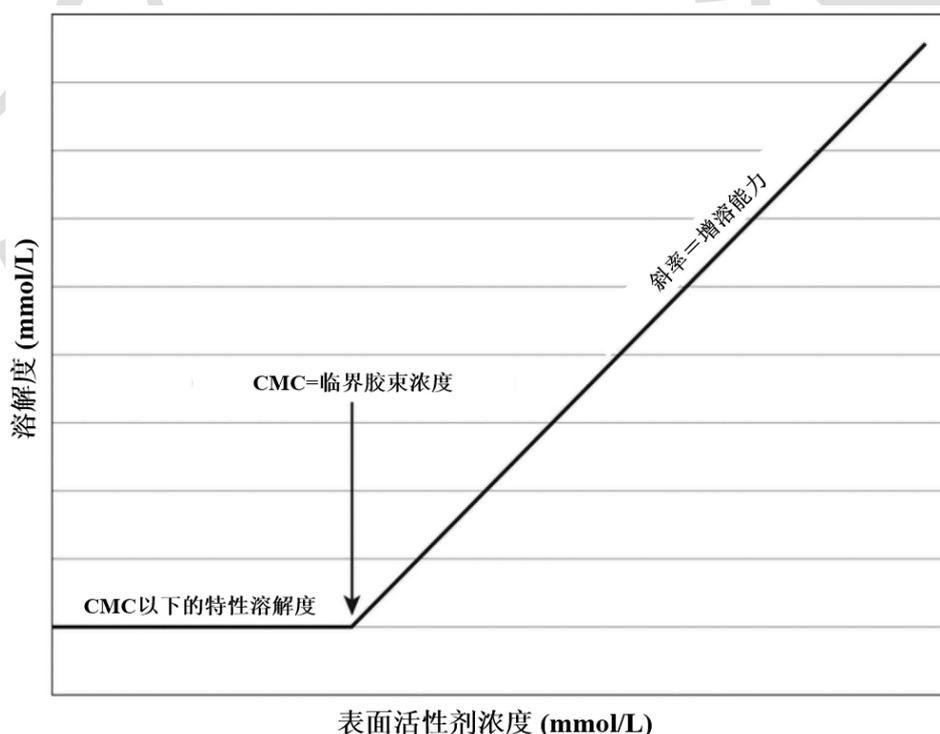


图 3 通过表面活性剂增加溶解度的示意图

如图 3 所示，表面活性剂形成胶束达到增溶的作用。在 CMC 以下，加入表面活性剂后其单体溶解在溶剂中，溶解度没有增加。在 CMC 以上，溶解度呈线性增加。这种线性增长的斜率表示胶束的增溶能力。存在表面活性剂时的溶解度

141 是在水相中溶解的量和加上胶束溶解的量之和。胶束比溶质大，扩散速度比溶质  
142 慢。胶束存在下的药物递送是由于溶液中游离药物的吸收以及胶束介导的药物递  
143 送。因此，表面活性剂的增溶作用可能不会使药物递送与水溶解度增加成正比增  
144 强。

## 145 5. 络合剂的影响

146 络合剂可与难溶物质形成分子间络合物提高难溶性药物在水中的溶解度。在  
147 络合剂存在下，非极性分子和络合剂的非极性基团被水分子所隔离，非极性分子  
148 的水溶性得到改善，这时水溶液可以容纳更多的非极性分子。无论络合物中配体  
149 与溶质的比例如何（例如 1:1，2:1，3:1 等），溶解度会随络合剂浓度的增加而增  
150 加，这与表面活性剂的增溶很相似，只是不需要最小的络合剂浓度。具有高稳定  
151 常数的络合物可以与溶质紧密结合以提高水稳定性。环糊精常用于与原料药形成  
152 络合物来提高溶解度。

## 153 6. 表面积的影响（溶解速度）

154 固体药物的溶解速度主要受扩散控制，可用 Noyes-Whitney 方程表示。扩散  
155 层的厚度越大，溶解速度越慢。扩散层的厚度与搅拌程度有关，搅拌速度快，扩  
156 散层薄，溶解速度快。对于混合良好溶液中的小颗粒，扩散层厚度还与颗粒半径  
157 的平方根成正比，粒径越小，表面积越大，溶解速度越快。为了尽快达到平衡溶  
158 解度，表面积要尽量大（颗粒尽量小），扩散层厚度要尽量小（搅拌混合）。药物  
159 的溶解速度不会影响平衡溶解度，但会影响达到平衡的速度。

## 160 7. 表面能的影响

161 颗粒的表面能可能影响溶解度。根据开尔文方程，由于表面能对体系总吉布  
162 斯自由能的影响，小颗粒比大颗粒的溶解度更高。通常，这种对溶解度的影响只  
163 对小于 1 微米的颗粒有意义。

164 小颗粒和大颗粒之间的溶解度差异导致分散悬浮液中的奥斯瓦尔德熟化。小  
165 颗粒溶解，形成相对于大颗粒的溶解度的过饱和溶液。这导致大颗粒表面的再结  
166 晶。大颗粒尺寸增大，小颗粒溶解，导致悬浮液的平均颗粒尺寸增加。

## 167 四、溶解度测量方法

### 168 1. 平衡溶解度测定方法——摇瓶法

169 摇瓶法是基于 40 年前发展起来的相溶解度技术，至今仍被大多数人认为是  
170 最可靠和最广泛使用的溶解度测量方法，是用于测定平衡溶解度的可靠方法。

171 根据研究目的选择用于溶解度测定的溶解介质，确定表面活性剂的类型和浓  
172 度、缓冲液的离子强度以及缓冲液中存在的反离子的类型。当用于预测吸收或生  
173 物利用度时，建议使用生物相关介质。当用于溶出度试验时，建议使用溶出度介  
174 质。基于研究目的，当评估化合物的 pH 依赖性时，建议使用能够在较宽 pH 范  
175 围内控制离子强度和反离子类型的缓冲液。当用于 BCS 分类时，应使用药典推  
176 荐的缓冲液。

177 **样品制备：**将过量固体原料药加入装有溶解介质的容器中，溶解介质的量无  
178 需准确测量。对于难溶药物，根据预估的溶解度数值，建议每 1mL 溶解介质中  
179 多加入 1~2mg 原料药即可。可以通过在添加介质之前研磨样品或添加介质之后  
180 超声处理来增加原料药的表面积。[注意：可能改变溶质的固体形式，谨慎使用。]  
181 建议样品制备一式三份，每个条件至少测量 3 个溶解度结果。

182 **平衡溶液：**悬浮液应持续混合、搅拌或振荡使固体溶解，一般样品 24h 可达  
183 到平衡，有的品种需要更长时间，须对平衡时间进行确认。溶解过程需保持悬浮  
184 液恒温（ $\pm 0.5^\circ$ ），取出溶液后立即过滤、离心或沉淀分离未溶解的固体样品，  
185 上清液的取样应避免混入任何未溶解的固体，否则将影响溶解度结果。如有需要  
186 应立即稀释以避免溶质析出。移液管使用前用样品溶液润洗以避免表面吸附。过  
187 滤分离须选择适当的滤膜种类。极性、离子化的物质建议使用疏水型过滤器（尼  
188 龙）；非离子化的物质建议使用亲水性过滤器[例如聚偏二氟乙烯（PVDF）或聚  
189 醚砜（PES）]。搅拌后不能直接过滤，应在沉淀后进行，并弃去初滤液。沉淀和  
190 离心过程中，仍需保持控制悬浮液恒温（ $\pm 0.5^\circ$ ）。

191 在不同时间点取样测定溶液的浓度，当每次测定的结果之间不再有显著变化  
192 （例如 24h 内变化小于 5%，或 1h 小于 0.2%），说明达到饱和（平衡）。为了确  
193 认表观溶解度是平衡溶解度，建议通过相同的程序重新平衡相同的悬浮液（比如  
194 再混合 24 小时）。

195 **溶液分析：**用于量化溶质浓度的分析方法应能符合测量溶解度数据的预期目  
196 的，通常，分析方法需验证的性能特征包括专属性和范围等。上清液或滤液在分

197 析前可能需要稀释，使其浓度在分析方法的线性范围内，并避免析出。可使用紫  
198 外可见光谱法或者高效液相色谱法测定浓度，推荐使用高效液相色谱法，以便于  
199 监测稳定性。

200 建议在溶解度测量结束时分析悬浮液中的过量固体，以确认固体形态没有改  
201 变。在固体形态发生变化的情况下，新固体形态的溶解度很可能比初始固体形态  
202 低，观察到的溶解度是由于新的低溶解度形态，但这需根据具体情况进行评估。  
203 评估固体形态的方法包括粉末 X 射线衍射法、拉曼光谱法、近红外光谱法或差  
204 示扫描量热法等。平衡过程中不稳定（化学上或物理上）的溶质不适合用摇瓶法  
205 测量平衡溶解度，例如将转化为低溶解度盐或多晶型的无定形药物应使用表观溶  
206 解度方法之一进行分析。

207 **溶解度结果报告：**如果在溶解度测定中使用了介质的非标准成分，应报告该  
208 成分的细节。用于溶解度测定的介质的离子强度应与溶解度结果一起计算和报告。  
209 取样分析时应记录上清液的 pH 值（在溶解度测量的温度下）。当使用定义明确  
210 的标准介质时，建议不要调整介质的 pH 值以补偿溶质对 pH 值的改变；相反，  
211 应在平衡步骤结束时观察到的 pH 值和温度下报告溶解度。

212 如果介质的 pH 值受溶质影响很大，且在特定 pH 值下的溶解度是理想的，  
213 则建议在缓冲能力较高的介质中额外测定溶解度。报告平衡过程中的平均温度和  
214 温度控制的精度。

215 报告的平衡溶解度的精密度应该反映测量之间的一致程度，而不是溶解度分  
216 析的精密度。应包括溶解度的标准偏差（基于 3 个或更多独立样品的平均值）。

## 217 2. 表观溶解度测定方法

### 218 2.1 固有溶出测定法（转碟法）

219 固有溶出测定法可用于测定溶解度，溶解实验须继续进行到溶解速度不显著  
220 为止（例如 24h 小于 5%，或 1h 小于 0.2%）。在溶液分析和溶解度结果报告中讨  
221 论的摇瓶法的所有要求也适用于使用固有溶出装置测量。

### 222 2.2 电位滴定法

223 用于溶解度测量的酸碱电位滴定法是基于由沉淀引起的滴定曲线中间的特  
224 征位移。滴定时，将准确体积的标准酸或碱加入到含有可电离物质和盐的溶液中，

225 例如 0.15M 氯化钾，以提高测量的准确性。通过氩气喷射（一种将化学惰性气体  
226 如氮气、氩气或氦气通入液体的技术）可以防止大气中的二氧化碳影响 pH 值。  
227 用玻璃电极连续监测 pH 值。通过绘制 pH 值与酸/碱消耗量的关系得到电位滴定  
228 曲线。

### 229 2.3 比浊法 (Turbidimetry)

230 比浊法是将化合物溶解在有机溶剂中，比如二甲基亚砷 (DMSO)，将得到的  
231 溶液以适当的间隔加入缓冲溶液中，以表征浊度的变化。在第一次通过光散射检  
232 测浊度后，加入更多等分的溶液，随后可以将加入的体积对浊度作图，然后通过  
233 反向外推至开始沉淀的点来估计溶解度。这种方法每天可测量多达 50~300 个样  
234 品，缺点是使用 DMSO 等溶剂会使药物的溶解度在短时间内增加，导致动力学  
235 而不是热力学溶解度，形成过饱和溶液，以及沉淀固体的晶体形态未知，除非将  
236 其从悬浮液中分离并表征。

### 237 2.4 物理评估法

238 对于溶解度极高的化合物，以及缺乏发色团或在溶液中不易定量的生物制剂  
239 和其他分子，可使用物理评估法来评估表观溶解度。测量原理是固体物质向溶液  
240 相的损失。平衡可以通过重量损失的稳定性以及所得溶液物理性质（例如折射率、  
241 密度、渗透压等）变化的稳定性来评估。由于溶解度的物理评估不涉及专属的和  
242 稳定性指示特性的测定，因此建议尝试确认溶质的稳定性和纯度。此外，在用这  
243 种方法进行溶解度测量时，应仔细监测和控制溶剂的蒸发。

## 244 3. 生物相关介质中的溶解度测量

245 使用简单的水相缓冲液来评估药物的水溶解度作为 pH 值的函数可能低估生  
246 物利用度。生物相关介质可用于评估在模拟人、犬和牛（反刍动物）液体中的溶  
247 解度，以改进对生物利用度的估计。

248 在生物相关的溶解度测量时，溶解介质应恒温控制在  $\pm 0.5^\circ$ ，遵循摇瓶法，  
249 包括在多个时间点的溶解度测量，以确认达到平衡。添加到溶解介质中的药物的  
250 盐形式可显著影响介质的组成（离子强度、pH 值等）。因此，同一药物的盐和游  
251 离碱的溶解度不应被假定为相等，除非通过独立测量来证明。

起草单位：中国食品药品检定研究院

参与单位：山东省食品药品检验研究院、陕西省食品药品检验研究院、无锡市药品安全检验检测中心、宁波市药品检验所

联系电话：010-53851576

# 公示稿

## 溶解度测量指导原则增订说明

溶解度是药物的一种物理性质，反映溶剂溶解溶质的能力。准确测量药物的溶解度对于了解药物制剂的质量控制和药物递送十分重要。

本指导原则主要内容包括以下部分：① 明确“溶解”和“溶解度”的定义，溶解度的不同表示方法和单位，准确测量溶解度的意义；② 阐述热力学平衡和溶解度；③ 水中的溶解度估算方法；④ 阐述影响溶解度和溶解度测量的因素；⑤ 溶解度测量方法。该指导原则的起草有助于与国际接轨，为药检工作者和企业质控人员提供科学、合理、可靠的测量溶解度的指导。

公示稿