

关于口服固体概论

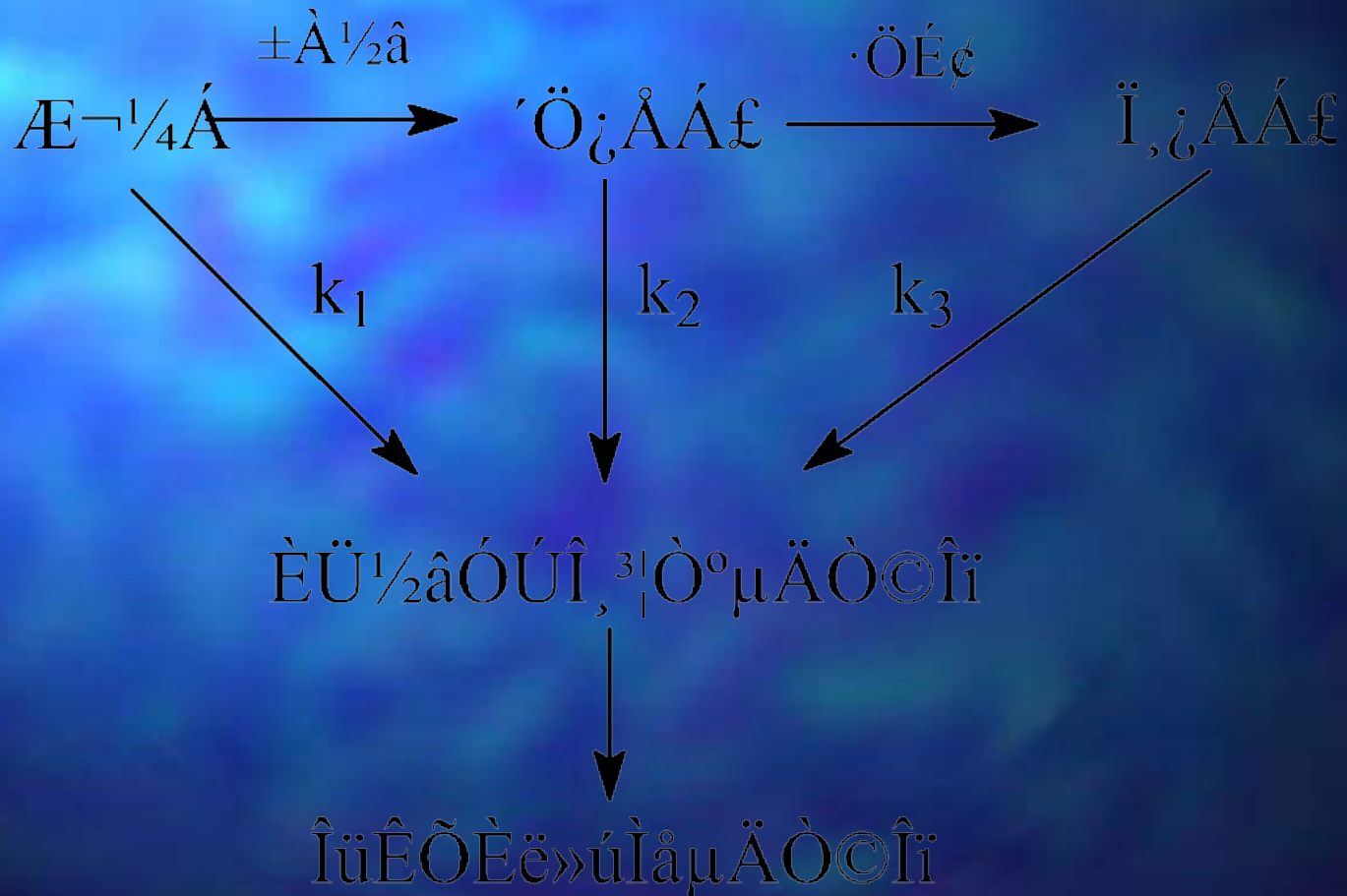
- 一.药物的跨膜转运机制
- (一) 被动转运 passive transport
 - 1.膜孔途径
 - 2.类酯途径

- (二) 载体媒介转运 carrier mediated transport
- 主动转运 active transport
- 促进扩散 facilitated diffusion
- (三) 细胞摄取转运
- 液体: 胞饮 pinocytosis
- 固体: 吞噬 potocytosis

二、药物的胃肠道吸收

- （一）胃肠道吸收与影响因素
- 1.胃
- 2.小肠 药物的主要吸收部位
- 3.大肠

- (二) 固体制剂胃肠道的吸收特征
- $k_3 \geq k_2 \geq k_1$



第二节 粉体学

- 掌握粉体粒径、堆密度、流动性、吸湿性测定及表示方法，熟悉粉体学在药剂学中的应用。

- 一、概述
- 单个固体粒子 集合体
- 二、粉体学在药剂学中的应用
- （一）对制剂工艺的影响
- 1. 对混合均匀性有影响
- 2. 分剂量准确性
- 3. 对可压性的影响

- (二) 对制剂有效性影响
- (三) 对制剂稳定性的影响
- (四) 对制剂安全性的影响

- 三、粒子大小
- (一) 粒径
- 1. 几何学径
- (1) 长径和短径
- (2) 定向径
- (3) 等价径
- (4) 外切圆等价径

- 2. 比表面积径
- 3. 有效径
- 4. 平均粒径

$$d_m = \left(\frac{\sum nd^{(p+f)}}{\sum nd^f} \right)^{1/p}$$

- (1) 个数平均径

$$d_{in} = \frac{n_1 d_1 + n_2 d_2 + L + n_n d_n}{n_1 + n_2 + L + n_n} = \frac{\sum (nd)}{\sum n}$$

- (2) 长度平均径

$$d_{sl} = \sum (nd^2) / \sum (nd)$$

- (3) 面积平均径

$$d_{vs} = \sum (nd^3) / \sum (nd^2)$$

- (4) 平均面积径

$$d_{sn} = \left[\sum (nd^2) / \sum n \right]^{1/2}$$

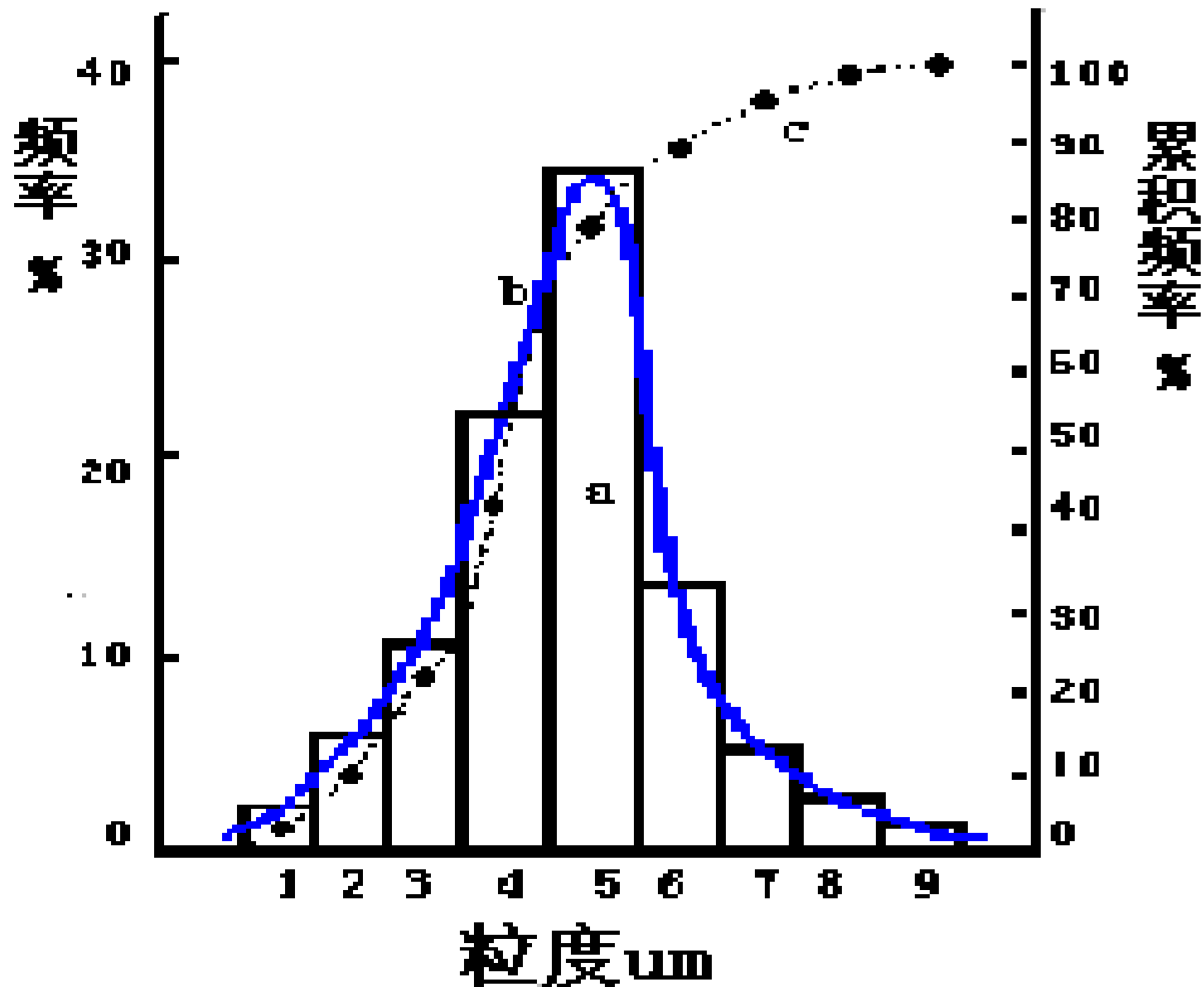
- (5) 平均体积径

$$d_{vn} = \left[\sum (nd^3) / \sum n \right]^{1/3}$$

- (二) 粒径的测定方法
- 1. 显微镜法
- 2. 筛分法 (sieving)
- 3. 库尔特计数法

- 4. 沉降法
- 5. 比表面积法
- 6. 激光衍射粒度分析法

- (三) 粒度分布
- ① 粒度分布直方图。
- ② 粒度分布曲线图。
- ③ 粒子累计分布曲线图。



■ 粒度分布图

■ 三.比表面积

■ (一) 定义及意义

$$S_w = \frac{6}{\rho d_{vs}} \quad \rho \text{为粒子的真密度}$$

$$S_v = \frac{6}{d_{vs}} \quad d_{vs} \text{为面积平均径}$$

- (二) 比表面积的测定

- 1. 吸附法

- 2. 透过法

- (三) 密度与孔隙率

- 1. 密度 单位体积物质的质量

■ 真密度(true density)是指粉粒质量与排除所有孔隙（包括粒子之间和粒子内空隙）的粒子体积之比的密度,常用氦置换法测得

■ $\rho = W/V_{\infty}$

- **粒密度 (granule density)** 是指仅排除粒子之间空隙测定的体积而求出的密度,也就是粒子本身的密度,多用汞置换法测定;

- $\rho_g = W / (V_{\infty} + V_1)$

- **堆密度 (bulk density)**, 也称松密度或表观密度, 指单位体积粉体的质量, 其体积包括了粒子本身及粒子之间的全部孔隙在内的总体积, 堆密度常用量筒法测定。

- $\rho_0 = W / (V_{\infty} + V_1 + V_2) = W / V$

■ 2. 孔隙率

■ 孔隙率（porosity）是指粉体中粒子之间及粒子本身孔隙总体积占粉粒总体积的比值，用百分率表示

■ 粒子内孔隙率 $\varepsilon_1 = V_1 / (V_\infty + V_1) = 1 - \rho_g / \rho$

■ 粒子间孔隙率 $\varepsilon_2 = V_2 / (V_\infty + V_1 + V_2) = V_2 / V$

■ 总孔隙率 $\varepsilon = (V_1 + V_2) / (V_\infty + V_1 + V_2) = (V_1 + V_2) / V$

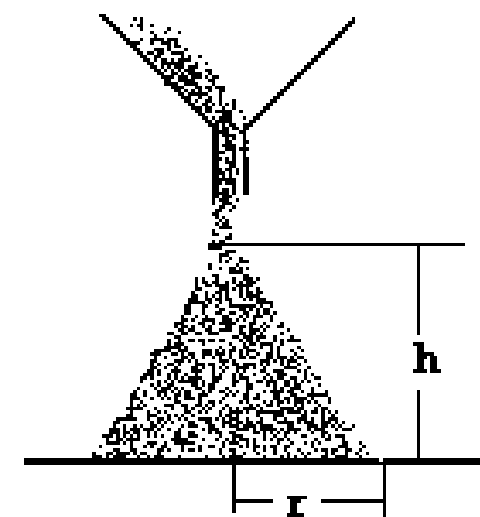
■四. 粉体的流动性

■（一）流动性特征系数

■1. 休止角 angle of repose

■粉体在堆集状态下，堆集斜面与水平面之间的夹角，用 θ 表示（见图4-5）

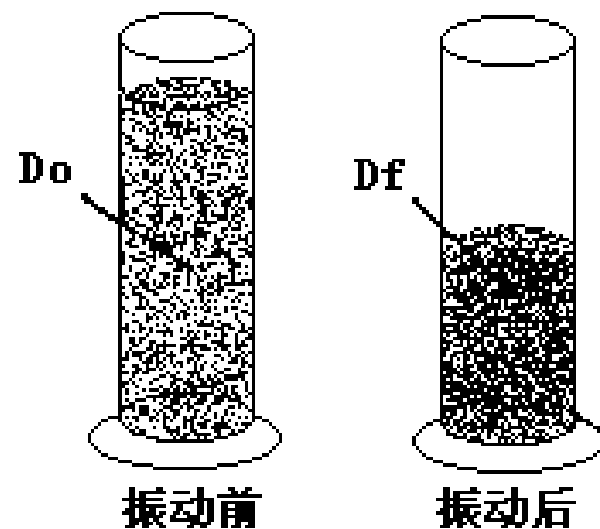
$$\tan \theta = H/r$$



a



b



c

图4-5 粉体流动性测定原理图

a: 休止角测定 b: 流出速度测定 c: 压缩指数测定

- 休止角 $< 30^\circ$ ，流动性较好。
- 休止角 $> 40^\circ$ 时，流动性较差。
- ① 固定漏斗法：固定漏斗高度，直到圆锥体尖端接触到漏斗口为止。
- ② 固定圆锥底法：固定直径，直到得到最高的圆锥体。为使粉体流速稳定，将三个漏斗串联，出口呈平面的倾斜形。

- ③ 倾斜箱法：装入矩形箱中铺平，抬盒至粉粒开始流动盒的底与水平夹角。粉体厚度勿大。
- ④ 转动圆柱体法：在一圆柱体中装入粉粒至半满，水平缓缓移动，水平与粉粒表面的夹角。

■ 2. 流出速率 flow rate

- 单位时间粉体从其底部有一定孔径的小孔的容器中流出的量
- 流出速度越大，粉体的流动性也越好。
- 小孔的直径应是粒子径的5~10倍为宜。

■ 3. 压缩指数 Carr指数

- 将一定量粉体在无振动的条件下装入量筒中，从粉体的重量和体积中求出其初始堆密度 D_0 。
- 振动量筒至粉体达恒定（振动条件：振动频率为50~60 Hz，振动幅度为0.05~0.06 mm，振动时间为1 min。）计算振动压缩后的堆密度 D_f

■ 压缩指数 = $\frac{D_f - D_0}{D_f} \times 100\%$

压缩指数为5~12时称为极易流动；在12~16时为易流动；18~21时为可流动；23~28时流动性较差；28~35时流动性差；35~38时流动性很差；压缩指数大于40，流动性极差。

■（二）改善流动性的方法

■1.适当增加粒径

■大于200 μm ，好

■小于100 μm 时，粒子发生聚集，附着力大于重力而导致休止角大幅度增大，流动性差。

■粒子内聚力大于自身重力所需的粒径称为临界粒径。

■2.控制粉粒湿度

- 通常为5%左右

■3.加入润滑剂

- 滑石粉、氧化镁、硬脂酸镁等，

- 降低固体粉粒表面的吸附力，
改善其流动性。

- 各种润滑剂的常用量为：氧化镁1%、滑石粉1%~2%、硬脂酸镁0.3%~1%、氢氧化铝1%~3%、微粉硅胶1%~3%左右。

■五、吸湿性

第三节 包合物

- 掌握包合物的概念及包合技术，熟悉环糊精的结构类型及衍生物，包合物的验证

一、概述

- **包合物** (inclusion compounds) 是指药物分子被包嵌于另一种物质分子的空穴结构内形成的包合体。
 - **主分子** (host molecules)
 - **客分子** (guest molecules)
- } 形成分子囊

1.优点

- (1)掩盖不良臭味，降低刺激性
- (2)增加药物溶出度与生物利用度
- (3)提高药物稳定性
- (4)液体药物粉末化

2.包合物的形成

(1) 主、客分子的结构

主分子	足够大的空穴和合适的形状
稳定性	主客分子间范德华引力
包合过程	物理过程
包合最大量	客分子大小 主分子空穴数

(2) 客分子的极性

- 环糊精 (cyclodextrin, CYD) 空穴为碳-氢键和醚键构成的疏水区
- 非极性的脂溶性药物 含疏水键 (但其包合物的溶解度较小)
- 极性药物分子与CYD的羟基形成氢键, 嵌合在CYD的洞口处的亲水区 (包合物水溶性较大)

(3) 分类

■ ①按结构和性质

a. 多分子包合物 尿素、去氧胆酸、硫脲

b. 单分子包合物 环糊精类

c. 大分子包合物 葡聚糖凝胶、纤维素

■ ②按几何形状

管状包合物、笼状包合物和层状包合物

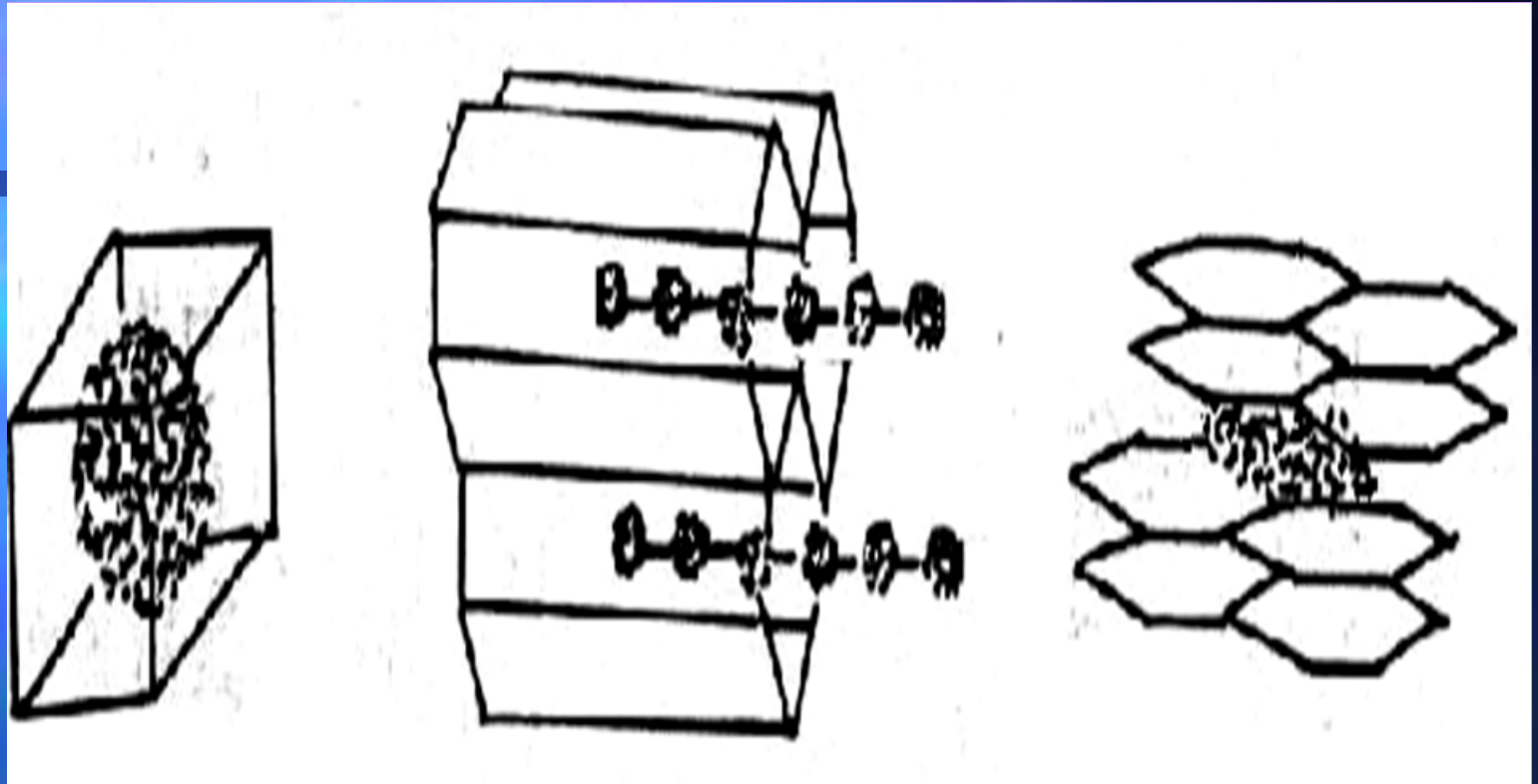


图4-9 包合物类型图

a: 笼状包合物 b: 管状包合物 c: 层状

包合物

二、包合材料

■ (一) 环糊精

嗜碱性芽胞杆菌所产生的环糊精葡萄糖转位酶与淀粉作用生成的环状低聚糖化合物，为水溶性、非还原性的结晶性粉末。

1. 分子结构

- 6~12个D-葡萄糖分子以1, 4-糖苷键连接的环状化合物, 构成中空圆筒形。
- 上窄下宽两端开口
- 外部和开口处呈亲水性 (2, 3位上的羟基 6位上的羟基)
- 内部而呈疏水性 (6位上的-CH₂基与葡萄糖苷结合的氧原子)

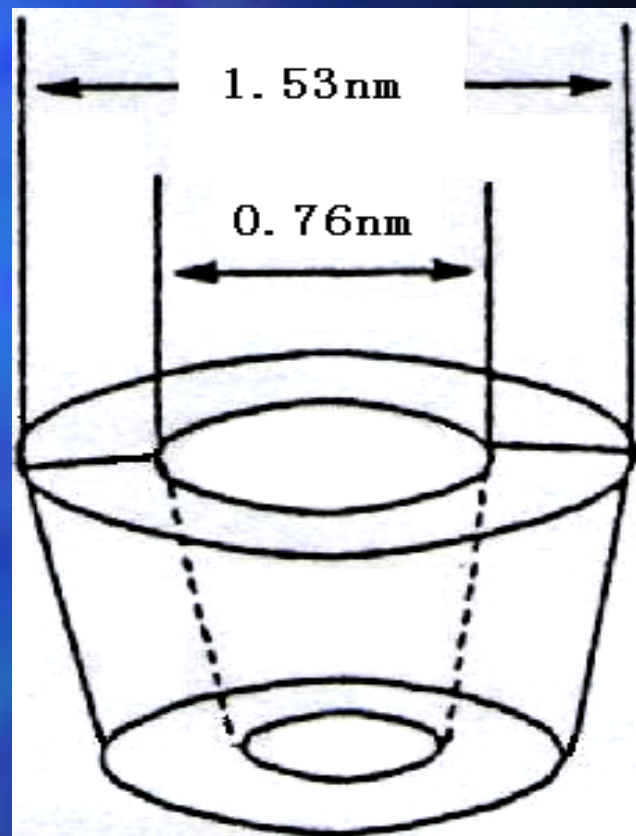
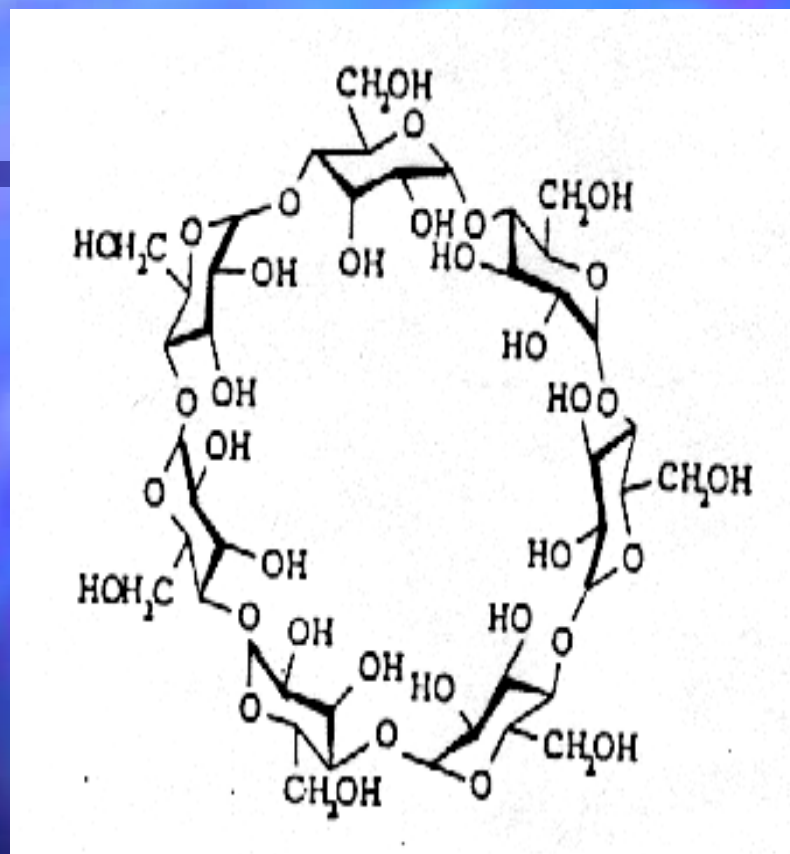


图4-10-a β -环糊精
环状结构图

4-10-b β -环糊精几何
尺寸图

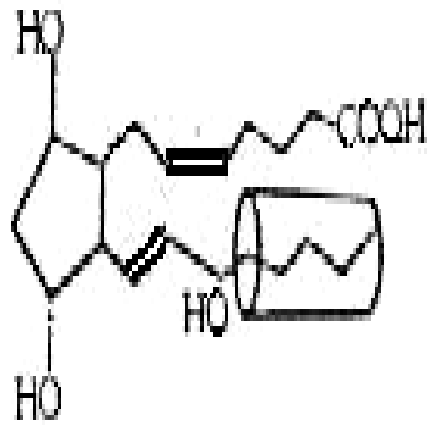
2.性质

- 包合某些小分子物，特别是一些小分子脂溶性药物
- β 环糊精对酸不稳定
- 对碱、热和机械作用很稳定

α 、 β 、 γ 三种CYD有关性质差别如 表4-3

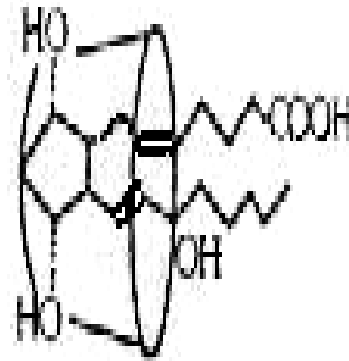
项目	α CYD	β CYD	γ CYD
葡萄糖单体数	6	7	8
分子量	973	1135	1297
分子空穴/nm(内径)	45~0.6	0.7~0.8	0.85~1.0
(外径)	14.6±0.4	15.4±0.4	17.5±0.4
空穴深度/nm	0.7~0.8	0.7~0.8	0.7~0.8
$[\alpha]$ (H ₂ O)	+150.5°±0.5°	+162.5°±0.5°	+177.4°±0.5°
溶解度	145	18.5	232
(20°C)(g/L)	针状	棱柱状	棱柱状
结晶形状(水中得到)			

前列腺素用三种CYD包合后形成的状态示意图



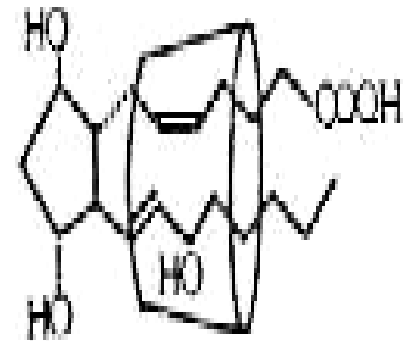
a

a: α -CYD



b

b: β -CYD



c

c: γ -CYD

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/497001136061006103>