


现代药物制剂技术丛书

胶体分散药物制剂

主 编 王思玲 苏德森

 人民卫生出版社

现代药物制剂技术丛书

胶体分散药物制剂

主 编 王思玲 苏德森

编 者 (按姓氏笔画排列)

王 晶 王绍宁 王思玲 王淑君 邓意辉 任 威
孙长山 苏德森 姜同英 赵秀丽 袁 悦



人民卫生出版社

图书在版编目(CIP)数据

胶体分散药物制剂/王思玲等主编. —北京:

人民卫生出版社, 2006. 12

(现代药物制剂技术丛书)

ISBN 7-117-08183-X

I. 胶... II. 王... III. 药物—制剂—技术
IV. TQ460.6

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2006)第 137779 号

现代药物制剂技术丛书

胶体分散药物制剂

主 编: 王思玲 苏德森

出版发行: 人民卫生出版社(中继线 010-67616688)

地 址: 北京市丰台区方庄芳群园 3 区 3 号楼

邮 编: 100078

网 址: <http://www.pmph.com>

E - mail: pmph@pmph.com

购书热线: 010-67605754 010-65264830

印 刷: 北京新丰印刷厂

经 销: 新华书店

开 本: 787×1092 1/16 **印张:** 28.5

字 数: 667 千字

版 次: 2006 年 12 月第 1 版 2006 年 12 月第 1 版第 1 次印刷

标准书号: ISBN 7-117-08183-X/R·8184

定 价: 60.00 元

版权所有, 侵权必究, 打击盗版举报电话: 010-87613394

(凡属印装质量问题请与本社销售部联系退换)

《现代药物制剂技术丛书》

编写委员会

主任委员 毕开顺

副主任委员 陈庆华 潘卫三 罗向红 何仲贵

委 员 (以姓氏笔画为序)

王思玲 邓英杰 孙 进 毕开顺

何仲贵 陈庆华 罗向红 郑俊民

唐 星 崔福德 潘卫三

《现代药物制剂技术丛书》

出版说明

近年来，国内外药剂学术及其应用发展迅速，在有关基础研究和实践应用方面取得了可喜进展，对我国新药研究及医药企业的发展发挥了促进作用。为了总结和推广应用国内外有关科研和生产成果，以促进我国药剂学术水平的进一步提升。2年前，我社分别在北京、上海、沈阳、南京等地作了调查研究，听取有关专家的意见，并进行充分论证后，决定组织专家编撰本套《丛书》。沈阳药科大学药剂学科是国家重点学科，不但学术水平一流、成果丰硕，而且学校领导和专家们给予大力支持和积极配合，牵头组织编写，保证了工作的顺利开展；上海医药工业研究院等单位的专家对我社的这项工作也给予积极支持，并承担部分分册的组织编撰工作。本套《丛书》是作者在总结自己的科研实践经验的基础上，广泛汲取国内外的最新成果，编撰而成。因此，其内容新颖和实践应用价值高。通过专家们2年多的共同努力，该套《丛书》即将陆续与广大读者见面。希望《丛书》能为我国药剂学教学、科研和药品生产等工作提供参考，成为深受广大读者欢迎的学术著作。

《丛书》共分九册，分册名如下：

- | | | |
|------------|---------------|---------------|
| 《口服缓控释制剂》 | 《经皮给药新剂型》 | 《脂质体技术》 |
| 《胶体分散药物制剂》 | 《环糊精包合物技术》 | 《口服药物吸收与转运》 |
| 《药物制剂注解》 | 《药物微囊化新技术及应用》 | 《药物制剂造粒技术及设备》 |

人民卫生出版社

2006年12月

内 容 简 介

本书为《现代药物制剂技术丛书》之一。

本书主要结合物理化学和药剂学的基础，系统阐述胶体分散药物制剂的基本概念、基本原理及相关的研究与应用。全书共十章，分上、下两篇。上篇为胶体分散药物制剂的应用。主要从胶体分散系的几个典型剂型入手，系统介绍胶体分散药物制剂的研究和应用，并侧重于胶体分散药物制剂相关的研究方法和应用实例分析。上篇的第一章为溶胶剂、高分子溶液剂与混悬剂；第二章为胶束与囊泡制剂；第三章为脂质体；第四章为乳剂、多重乳剂与微乳剂；第五章为纳米微粒制剂。下篇为胶体分散药物制剂的形成理论与性质。着重阐述胶体分散药物制剂形成的热力学基础与形成条件、结构理论以及胶体分散药物制剂的基本性质，包括：表面性质、动力学性质、光学性质、电学性质及稳定性性质。

本书可以作为从事药学、医学的科研工作者、教师、企业研发人员及高等院校的本科生、研究生等的参考用书。

前 言

伴随着药剂学新理论、新技术的日新月异，胶体分散药物制剂的研究以其独特的优越性，即该类制剂于体内分布具有一定的选择性与靶向性，可降低给药剂量或给药次数，减少药物的毒、副作用，可使药物达到缓、控释并延长药效，可增加药物在体内吸收，提高药物的生物利用度等，展示其广泛的应用前景，已成为国内外药剂学研究与新药研发的热点。

本书是在作者多年讲授研究生课程《分散系物理化学》的基础上，并结合近年来的国内外相关研究资料编写而成。全书共十章，分上、下两篇。上篇为胶体分散药物制剂的应用，包括：溶胶剂、高分子溶液剂与混悬剂、胶束与囊泡制剂、脂质体、乳剂（包括多重乳剂与微乳剂）及纳米微粒制剂。主要从胶体分散系的典型剂型入手，系统介绍胶体分散药物制剂中各类剂型的研究和应用，并侧重于与胶体分散药物制剂研究相关的实验方法和实例分析，使读者在熟悉胶体分散药物制剂剂型特点的同时，掌握胶体分散药物制剂的制备技术。下篇为胶体分散药物制剂的形成理论与性质，包括：表面性质、动力学性质、光学性质、电学性质及稳定性等。着重阐述胶体分散药物制剂的共性问题，即胶体分散药物制剂的热力学基础与形成条件、结构理论以及基本性质。

为了便于读者更好地阅读本书，特做以下几点说明：

1. 本书在结构的编排上，力图激发读者的兴趣，避免初学人员直接面对枯燥、抽象、难懂的相关理论，即读者可以在了解胶体分散药物制剂各类剂型特点的基础上，对各类剂型有一个宏观的认识之后，对胶体分散药物制剂的共性问题有一个系统而深入的理解。做到实践有章可循，使理论真正用于指导实践。
2. 本书在内容上详细介绍了胶体分散药物制剂的研究和生产过程中所涉及的理论、实验方法、制备技术等。力求做到使相关内容的基础性、系统性与实用性相结合，同时兼顾前瞻性。
3. 本书对胶体分散药物制剂中的溶胶、胶束、囊泡、脂质体及微乳等分子有序组

合体的新进展,进行了较全面的阐述。读者不仅能获得相关制剂形成理论等的科学基础知识以及制备方法的技能,同时了解当代药物制剂研究的前沿,激发读者创造性地研究新药物,新辅料,开发出新剂型。

4. 本书结合纳米理论与技术在药物制剂研究方面的应用,编入适当的实例,有利于读者深刻理解与应用参考。

5. 本书可以作为从事药学、医学研究的科研工作者、教师、企业研发人员及高等院校的本科生、研究生等的参考用书。

本书的第一章由苏德森教授与王思玲教授编写;第二章由苏德森教授与姜同英博士编写;第三章由邓意辉教授,王绍宁博士与孙长山博士编写;第四章由赵秀丽博士编写;第五章由王思玲教授与姜同英博士编写;第六章由苏德森教授与王淑君博士编写;第七章由王晶副教授编写;第八章由王晶副教授与王思玲教授编写;第九章由袁悦副教授及孙长山博士编写;第十章由苏德森教授与任威编写。本书在编写过程中得到人民卫生出版社的大力支持,并承本实验室尚德为、刘丹、关佩沛、罗瑞昌、段鹏杰、沈雪、董岩、郑威威、郭朕及刘佳等研究生协助整理书稿的编排打字、插图和索引等,对此谨致以最衷心的感谢。

本书稿虽经多次修改,但限于作者的水平,在某些基础知识的阐述、资料的取舍、内容的排版与文字的表述等方面出现的疏漏与不妥在所难免,尚望读者指正。

编者于沈阳药科大学

2006年12月

目 录

上篇 胶体分散药物制剂的应用

第一章 溶胶剂、高分子溶液剂与混悬剂	3
第一节 溶胶剂	3
一、溶胶剂的特征.....	3
二、溶胶剂的制备.....	3
(一) 分散法.....	3
(二) 凝聚法.....	5
三、溶胶剂的稳定化.....	8
(一) 渗析.....	8
(二) 电渗析.....	8
(三) 超过滤.....	9
四、溶胶形成的热力学理论基础.....	9
(一) 药物的物态变化与新相形成条件.....	9
(二) 药物溶液形成新相的条件.....	12
(三) 药物新相生成的相平衡.....	12
五、溶胶形成的动力学理论基础.....	13
(一) 晶核的生成速度.....	14
(二) 晶核的成长速度.....	14
六、溶胶剂的应用.....	15
第二节 高分子溶液剂	15
一、高分子溶液剂的特性.....	15
(一) 高分子溶液中分子的大小.....	15

(二) 高分子溶液的高渗透压	15
(三) 高分子溶液的高黏度	15
(四) 高分子溶液的扩散速率	15
(五) 高分子溶液的热力学稳定性	16
二、高分子溶液剂的制备	16
(一) 高分子溶液的形成	16
(二) 溶剂的选择	16
(三) 高分子溶液的制备	16
三、高分子溶液的热力学	17
(一) 过量函数定义	17
(二) 高分子溶液的过量热力学函数	18
四、高分子化合物在药物制剂中的应用	20
(一) 具有药理活性的高分子药物	20
(二) 抗肿瘤药物载体的高分子聚合物	21
(三) 生物黏附制剂常用的高分子聚合物	22
(四) 缓控释制剂中常用的高分子聚合物	22
(五) 定向给药系统的高分子聚合物	24
第三节 混悬剂	24
一、混悬液的制备原则与形成条件	25
(一) 制备原则	25
(二) 形成条件	25
二、混悬液的形成理论	26
(一) 生成晶核的速度	27
(二) 晶核长大的速度	27
三、混悬剂的制备方法与应用	28
(一) 分散法	28
(二) 凝聚法	29
四、混悬剂的质量评价	30
(一) 沉降容积(或高度)比	30
(二) 混悬剂的絮凝度	30
(三) 沉降物再分散性试验	31
(四) 混悬剂微粒大小的测定	31
(五) 混悬剂的流变性测定	33
第二章 胶束与囊泡药物制剂	34
第一节 分子有序组合体	34
一、分子有序组合体的概念	34
二、分子有序组合体的形成理论	35
(一) 分子间相互作用理论	35
(二) 内聚能理论	41

(三) 临界堆积参数理论·····	44
三、分子有序组合体的种类与形成条件·····	45
(一) 胶束·····	46
(二) 反胶束·····	46
(三) 囊泡与脂质体·····	47
(四) 微乳·····	47
(五) 溶致液晶·····	48
(六) 单分子层和多层聚集体·····	49
(七) 类脂黑膜·····	49
第二节 药物胶束制剂·····	52
一、胶束形成的热力学理论·····	52
(一) 质量作用定律模型·····	53
(二) 相分离模型·····	54
二、胶束形状与结构·····	55
(一) 胶束的形状·····	55
(二) 胶束的大小与影响因素·····	56
(三) 胶束的结构·····	58
三、胶束在药物制剂中的应用·····	59
(一) 药物制成胶束制剂的特点·····	60
(二) 影响胶束载药的主要因素·····	61
(三) 胶束载药系统的质量控制·····	61
(四) 胶束药物制剂的分类与实例·····	62
第三节 药物囊泡制剂·····	69
一、囊泡的种类与囊泡形成条件·····	70
(一) 囊泡的种类·····	70
(二) 囊泡的形成条件·····	70
二、非离子型表面活性剂囊泡制剂·····	70
(一) 非离子表面活性剂囊泡的制备·····	71
(二) 非离子表面活性剂囊泡的结构与主要性能·····	72
(三) 囊泡在药剂学上的应用·····	73
(四) 非离子表面活性剂囊泡的改进·····	74
三、双子型表面活性剂囊泡微粒分散制剂·····	74
(一) 双子表面活性剂分子结构的特点·····	74
(二) 双子表面活性剂囊泡的制备·····	76
(三) 双子表面活性剂和相应的普通表面活性剂性质比较·····	76
(四) 双子表面活性剂形成胶束的热力学·····	77
(五) 双子表面活性剂的胶束(或囊泡)聚集数与形状·····	78
(六) 双子表面活性剂在药物制剂中的应用·····	80
第三章 脂质体·····	85

第一节 概述	85
第二节 脂质体组成	87
一、脂质体形成的主成分	87
(一) 磷脂	87
(二) 鞘磷脂(神经鞘磷脂)	88
(三) 甾醇	88
(四) 辅助脂质	89
(五) 其他	89
二、脂质体的附加剂	89
(一) 抗氧化剂	89
(二) 特殊性能物质	89
三、影响脂质体形成的因素	90
(一) 磷脂种类与组成	90
(二) 磷脂分子形状	90
(三) 磷脂的相变温度	90
(四) 负电荷磷脂的影响	90
(五) 附加剂的影响	91
第三节 脂质体的制备	92
一、脂质体的制备方法	92
(一) 薄膜法	92
(二) 逆向蒸发法	94
(三) 溶剂注入法	95
(四) 表面活性剂处理法	95
(五) 高压均质分散法	96
(六) 钙融合法	96
(七) 冻融法	97
(八) 冷冻干燥法	97
(九) 二次乳化法	97
(十) 复乳法	98
(十一) 熔融法	98
(十二) 离心法	98
(十三) 丙酸中和法	98
(十四) 前体脂质体法	98
(十五) 主动载药法	99
二、脂质体的纯化与灭菌	103
(一) 脂质体的纯化	103
(二) 脂质体的灭菌	104
第四节 脂质体的理化性质与质量检测	104
一、脂质体的粒径与分布	104

(一) 光学显微镜法	105
(二) 电子显微镜法	105
(三) 激光散射法	105
(四) 浊度/光散射测定	105
二、脂质体中药物包封率	105
(一) 药物包封率的计算	105
(二) 药物包封率的测定方法	106
(三) 影响包封率的因素	107
(四) 提高包封率的方法	108
三、脂质体药物在体外的释放	108
(一) 标记物的选择	108
(二) 释放率的计算	110
四、脂质体的荷电性质与 ζ 电位的测定	110
(一) 脂质体的荷电性质	110
(二) 脂质体的 ζ 电位	110
五、脂质体的相变温度	111
六、脂质成分的测定	111
(一) 分光光度法	111
(二) 薄层色谱法	111
(三) HPLC 分析	111
(四) 脂肪酸的 GC 分析	112
七、有机溶剂的限度检查	112
八、制剂稳定性	112
第五节 脂质体的稳定性	112
一、脂质体的物理稳定性	112
(一) 脂质体粒度变化	112
(二) 包封率变化	113
(三) 脂质体中药物的泄漏与膜的通透性	114
(四) 提高脂质体稳定性的方法	114
二、脂质体的化学稳定性	115
(一) 氧化	115
(二) 水解	116
三、脂质体在血液和血浆中的稳定性	116
四、脂质体在胃肠道内的稳定性	117
第六节 脂质体的作用机理和影响脂质体作用的因素	117
一、脂质体的作用机理	117
(一) 吸附	117
(二) 脂质交换	118
(三) 内吞/吞噬	118

(四) 融合	119
二、影响脂质体作用的因素	119
(一) 脂质体大小	119
(二) 脂质体表面电荷	119
(三) 脂质体组成	120
(四) 药物的包封/存在方式	120
(五) 给药途径	120
第七节 脂质体药物制剂的应用	120
一、特殊性能脂质体	120
(一) 长循环脂质体	120
(二) 免疫脂质体	121
(三) 热敏感脂质体	122
(四) pH 敏感脂质体	123
(五) 多糖(糖脂)被覆的脂质体	124
(六) 光敏感脂质体	124
(七) 聚合膜脂质体	124
(八) 受体介导脂质体	125
二、各类药物脂质体研究	125
(一) 抗肿瘤药物	125
(二) 抗菌和抗感染性药物	125
(三) 抗寄生虫药物	126
(四) 抗结核药物	126
(五) 激素类药物	126
(六) 多肽及酶类药物	127
(七) 解毒剂	127
(八) 心血管药物	127
(九) 疫苗佐剂	127
(十) 其他用途	128
三、特殊组成脂质体	129
(一) 多囊泡脂质体	129
(二) 乙醇脂质体	130
(三) 软性脂质体	133
(四) 环糊精药物脂质体	134
四、脂质体的给药途径	137
第四章 乳剂、多重乳与微乳剂	143
第一节 普通乳剂与注射亚微乳剂	143
一、概述	143
二、乳剂的制备方法	143
(一) 机械搅拌法	144

(二) 胶体磨法	144
(三) 超声波法	144
(四) 乳匀机法	145
三、乳剂的形成条件与影响因素	145
(一) 油相的选择	145
(二) 油相与水相体积比	145
(三) 乳化剂的选择	146
(四) 转相温度影响	146
四、乳化剂的作用与理论	147
(一) 界面能量因素学说	147
(二) 界面吸附膜学说	147
(三) 楔型理论	149
(四) 相体积理论	149
五、乳剂的稳定性	149
(一) 乳剂稳定性理论	149
(二) 乳剂的不稳定性	150
六、乳剂的物理性质	151
(一) 乳剂的液滴大小与外观	151
(二) 乳剂的光学性质	151
(三) 乳剂的黏度	151
(四) 乳剂的导电性	152
七、普通乳剂在药学中的应用	152
(一) 口服乳剂举例	152
(二) 静脉注射乳剂	153
(三) 干乳制剂	154
第二节 多重乳剂	155
一、多重乳剂的种类与制备	155
(一) 多重乳剂的种类	155
(二) 多重乳剂的制备	155
二、多重乳剂的形成条件	156
(一) 乳化剂的 HLB 值	156
(二) 乳化剂的用量	156
(三) 相体积分数	156
(四) 搅拌速率和搅拌时间	156
(五) 油相的性质与油膜的厚度	157
三、多重乳剂稳定性评价方法	157
(一) 多重乳剂产率的测定	157
(二) 黏度法测定内水相体积分数	158
(三) 显微镜测定多重乳的乳滴	158

四、提高多重乳剂稳定性的方法·····	158
(一) 加入高分子聚合物作为稳定剂·····	159
(二) 形成聚合凝胶·····	159
(三) 聚合膜稳定法·····	159
(四) 增加油相的粘滞性·····	159
五、多重乳剂在药物制剂中的应用·····	159
第三节 微乳剂·····	160
一、微乳剂的特征·····	160
(一) 微乳剂的定义·····	160
(二) 微乳剂的特征·····	160
(三) 微乳剂的三种类型·····	160
二、微乳剂的制备·····	161
(一) 微乳剂形成的基本条件·····	161
(二) 油相的选择·····	161
(三) 乳化剂的选择·····	161
(四) 助乳化剂的选择·····	161
(五) 微乳剂组成范围的确定——绘制相图法·····	161
(六) 微乳剂制备·····	162
(七) 微乳制备的研究方法·····	162
三、微乳剂的形成理论·····	163
(一) 增溶理论·····	163
(二) 混合膜理论·····	163
(三) 穿流理论·····	164
四、微乳剂的性质·····	165
(一) 微乳剂的光学性质·····	165
(二) 微乳剂的粒径大小与均匀性·····	165
(三) 微乳剂的导电性·····	165
(四) 微乳剂的稳定性·····	165
(五) 微乳剂具有超低界面张力·····	165
(六) 微乳剂、普通乳剂和胶束溶液的性质比较·····	165
五、微乳在药学中的应用·····	166
(一) 微乳作为药物载体具有的优点·····	166
(二) 口服微乳剂·····	166
(三) 注射用微乳制剂·····	167
(四) 局部给药微乳制剂·····	170
(五) 靶向微乳·····	176
六、自乳化给药系统制剂·····	176
(一) 自乳化制剂的制备·····	176
(二) 自乳化制剂的自乳化能力评价与测定·····	177

(三) 自乳化释药系统的应用	177
第五章 纳米微粒制剂	185
第一节 纳米微粒的结构与特性	186
一、纳米粒子的结构	186
二、纳米粒子的体积效应	186
(一) 力学效应	186
(二) 热学效应	186
(三) 磁性效应	187
(四) 光学效应	187
三、纳米粒子的表面效应	187
四、纳米粒子的量子尺寸效应	188
五、纳米粒子的宏观量子隧道效应	188
第二节 纳米微粒制剂的主要特征与常用辅料	188
一、纳米微粒制剂的主要特征	189
(一) 增加药物的吸收, 提高药物的生物利用度	189
(二) 控制药物的释放	189
(三) 改变药物的体内分布, 提高药物的靶向性	189
(四) 改变药物在生物膜的转运机制	189
(五) 增加栓塞性	189
(六) 作为生化药物载体	189
二、制备纳米微粒制剂常用的辅料	190
(一) 纳米微粒制剂对辅料性质的要求	190
(二) 制备纳米微粒制剂常用的主要辅料	190
第三节 纳米微粒的制备方法	199
一、蒸发冷凝法	199
二、物理粉碎法	200
三、乳化聚合法	201
四、乳化-溶剂挥发法	203
五、乳化/溶剂扩散法	205
六、复乳法	205
七、溶剂-非溶剂法	207
八、熔融分散法	208
九、界面聚合法	210
十、离子凝胶化法	211
十一、盐析法	211
十二、沉淀法	212
十三、胶束化法	213
十四、氧化还原法	215
十五、超临界流体法	215