

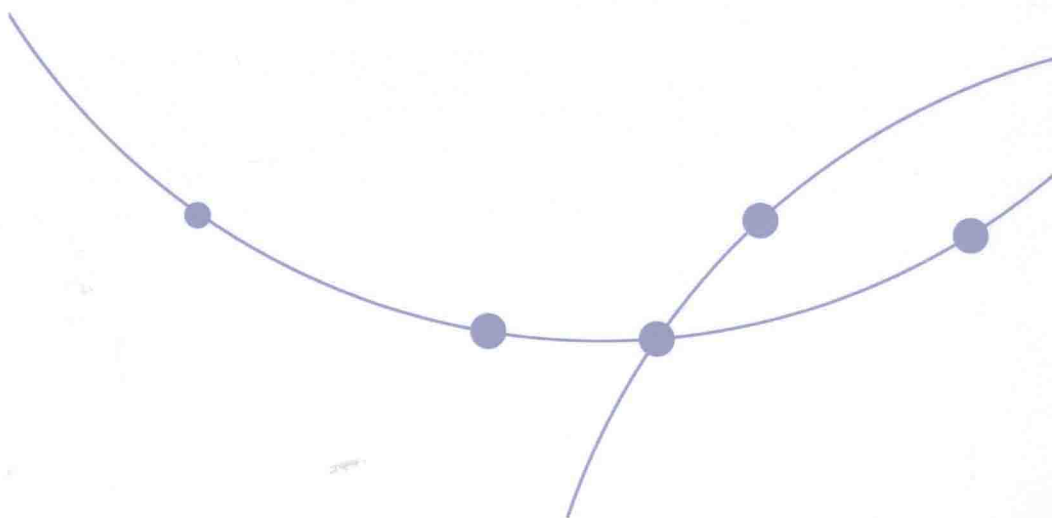


(供中药类、药学类专业参考用)

物理药剂学及应用

WULI YAOJIXUE JI YINGYONG

高建德 刘雄/主编



兰州大学出版社



(供中药类、药学类专业参考用)

物理药剂学及应用

WULI YAOJIXUE JI YINGYONG

主 编 高建德 刘 雄

编 委 刘 雄 吴 蓉 高建德

黄钰芳 张彩霞



兰州大学出版社

图书在版编目 (C I P) 数据

物理药剂学及应用 / 高建德, 刘雄主编. -- 兰州 :
兰州大学出版社, 2014.5
ISBN 978-7-311-04457-2

I. ①物… II. ①高… ②刘… III. ①物理学—药剂
学 IV. ①R94

中国版本图书馆CIP数据核字(2014)第095321号

策划编辑 陈红升
责任编辑 陈红升 魏晓燕
封面设计 刘 杰

书 名 物理药剂学及应用
作 者 高建德 刘 雄 主编
出版发行 兰州大学出版社 (地址:兰州市天水南路222号 730000)
电 话 0931-8912613(总编办公室) 0931-8617156(营销中心)
0931-8914298(读者服务部)
网 址 <http://www.onbook.com.cn>
电子信箱 press@lzu.edu.cn
印 刷 甘肃志高印捷数码彩印有限公司
开 本 787 mm×1092 mm 1/16
印 张 12.25
字 数 276千
版 次 2014年5月第1版
印 次 2014年5月第1次印刷
书 号 ISBN 978-7-311-04457-2
定 价 28.00元

(图书若有破损、缺页、掉页可随时与本社联系)

前 言

物理药剂学是药剂学的重要分支学科之一,它是以物理化学原理与实验方法为主导,揭示药物及其制剂的物理化学性质变化规律与机理,研究药物制剂形成的理论与作用特点,药物制剂的设计、制备工艺、质量控制、稳定性研究的学科。

作为新兴的交叉学科,物理药剂学的形成和发展分为以下几个阶段:

第一阶段(20 世纪五六十年代):将化学动力学原理应用于药物及其制剂稳定性的研究,初步揭示药物与制剂的理化性质及其变化规律。50 年代,Higuchi 将物理化学中的化学动力学原理应用于药物与制剂化学稳定性方面的研究,开始引起了药学界的重视。60 年代初期,国外开设了“Physical Pharmacy”课程。

第二阶段(20 世纪七八十年代):在研究药物与制剂的物理化学性质和变化规律的同时,注重阐明药物剂型的制备工艺和质量评价(包括稳定性研究)的基本原理。A. N. Martin 出版了《Physical Pharmacy》专著。70 年代,T. J. Carstensen 编写了药物制剂系统的理论专著——《Theory of Pharmaceutical Systems》。

第三阶段(20 世纪 80 年代末至 21 世纪初):除了研讨药物及其制剂的物理化学原理与变化规律外,在研究药物的理化性质、表面活性剂和高分子化合物性

质、药剂的化学稳定性、药物相互作用等方面有了新的进展。

目前,国内各高校根据自己的实际情况选用教材。中国药科大学采用平其能教授的自编教材;沈阳药科大学采用苏德森和王思玲主编的《物理药剂学》;北京大学药学院采用殷恭宽编写的《物理药学》;复旦大学采用殷恭宽编写的《物理药学》;山东中医药大学采用王玉蓉和田景振主编的《物理药剂学》。其中,各高校均将 A. N. Martin 的《Physical Pharmacy》作为主要参考资料。其中赵士寿和殷恭宽主编的《物理药学》内容更侧重于物理化学;苏德森主编的《物理药剂学》更多地涉及经典的物理药剂学;王玉蓉主编的《物理药剂学》更多地侧重于药物的新制剂和新技术。

本书是在参阅大量文献的基础上,归纳并总结了物理药剂学的基本理论在剂型设计和制剂制备过程中的应用,在经过吸收国内相关专著与文献的精髓之后,有幸将本书奉献给广大读者,以满足从事此方面教学、科研、生产等不同层次读者的需求。

本书对药物制剂研究和生产过程中所涉及的药物的溶解与分配、表面活性剂、药用高分子化合物、粉体学基础、药物与药物制剂的稳定性、制剂前处理过程、制剂成型原理与技术进行了介绍;力图将物理化学理论与药物制剂结合,加强针对性,避免与基础化学及一般药剂学内容的重复,侧重于与药物制剂有关的基础理论与研究方法,力求使读者能够系统并较深入地领会物理药剂学的内涵。对相关理论所涉及的公式,重点在于阐明其建立的实验基础、意义与实际应用;对有些重要的公式做了必要的推导,目的在于启发与加深读者对该理论的应用条件和适用范围的理解,为发现与建立新理论提高借鉴与参考。

本书对编写内容的取舍,压缩与合并,是否恰当,有待于实践中验证,恳请广大读者批评指正。

目 录

第一章 绪论	(1)
第二章 药物的溶解与分配	(3)
第一节 药物溶解度与测定	(3)
第二节 药物溶解与溶解度参数	(5)
第三节 影响药物溶解度的因素	(10)
第四节 改变药物溶解度的方法	(18)
第三章 表面活性剂	(21)
第一节 表面现象与影响表面张力的因素	(21)
第二节 表面活性剂组成与分类	(23)
第三节 表面活性剂在溶液中形成胶束理论	(27)
第四节 表面活性剂的亲水亲油平衡值	(32)
第五节 表面活性剂的主要作用	(35)
第四章 药用高分子化合物	(46)
第一节 药用高分子化合物	(46)
第二节 高分子平均相对分子质量	(60)
第三节 高分子溶液热力学	(62)
第四节 高分子溶液的流变性	(66)
第五节 高分子聚合物在药物制剂中的应用	(74)

第五章 粉体学基础知识	(79)
第一节 粉体的表面	(79)
第二节 粉体的密度和孔隙率	(96)
第三节 粉体的流动与润湿	(106)
第六章 药物与药物制剂的稳定性	(117)
第一节 影响固体、液体药物及药物制剂稳定性的因素与措施	(117)
第二节 药物制剂稳定性的测定方法	(133)
第三节 固体制剂化学降解动力学	(138)
第七章 制剂前处理过程	(142)
第一节 提取技术	(142)
第二节 分离	(154)
第三节 浓缩	(164)
第八章 制剂成型原理与技术	(169)
第一节 包和技术	(169)
第二节 固体分散技术	(175)
第三节 包衣技术	(181)
第四节 缓释制剂与控释制剂	(186)
参考文献	(192)

第一章 绪 论

一、物理药剂学的含义与性质

(一)含义

物理药剂学(physical pharmaceutics)是在应用物理化学的基本原理、实验方法和技术研究药物制剂的处方设计、制备工艺、剂型特点和质量控制等内在规律和机理的过程中所形成的药剂学分支学科,是剂型和制剂设计、制备的理论基础。

(二)物理药剂学的性质

物理药剂学是药剂学的重要分支学科之一,它是以物理化学原理与实验方法为主导,揭示药物及其制剂的物理化学性质变化规律与机理,研究药物制剂形成的理论与作用特点、药物制剂的设计、制备工艺、质量控制、稳定性研究的学科。物理药剂学是一门新兴的边缘交叉学科,其研究内容广泛,涉及化学动力学、界面化学、胶体化学、流变学、结晶化学、粉体学、材料学等学科。物理药剂学为制剂的剂型设计、制备、质量控制等提供科学化和理论化依据。

二、研究范畴

在 20 世纪 50 年代物理药剂学已基本形成相对独立的科学体系,国内外均有相关专著在不同的时期、从不同角度以及不同层次,对物理药剂学的理论、实验技术等方面进行论述。物理药剂学主要通过对物质的化学、物理变化规律与机理的认识,指导药物制剂、剂型的实践。如:应用胶体化学及流变学的基本原理,指导混悬剂、乳剂、软膏剂等药物制剂的处方、工艺的设计和优化;应用粉体学原理指导药物固体制剂的处方、工艺设计和优化;应用化学动力学原理评价、提高药物制剂稳定性;应用表面化学和络合原理阐述药物的增溶、助溶机理等。物理药剂学设计的研究范围很广泛,主要包括对药物制剂研究和生产过程中所涉及的热量学理论、结构理论、动力学理论、表面化学与胶体理论和实验研究方法等,并随着新科学、新技术的发展而不断扩展,如生理物理学、分子药理学、基因工程学、酶化学等现代科学的建立和发展。现代物理药剂学的研究范畴大致包括以下几方面内容:

(一)基础理论研究

涉及药物及其制剂,包括药物的溶解、热力学与动力学性质、表面现象、剂型的分类体系及特征等方面的基础理论。

(二)现代药物制剂的制备技术原理与方法

包括成型前单元操作,如提取、分离、浓缩和干燥等技术原理与方法;探讨成型技术,包

括包和技术、固体分散技术、制粒技术等。

(三) 新型给药系统研究

随着药用高分子材料的广泛应用及新型给药系统研究的深入,与传统剂型相比,新型给药系统具有功效强、选择性强和安全性好等特点。例如:

1. 缓释制剂(sustained-release system)亦称长效制剂或延效制剂,是指通过适宜的方法延缓药物在体内的释放、吸收、代谢以及排泄的过程,从而延长药物的作用时间或者减轻其毒副作用的给药系统,动力学为一级释放。

2. 控释制剂(controlled-release system)能够控制药物释放速率使其符合药物动力学需要,保持较长时间体内药物治疗浓度的恒定,免除峰谷现象,药物以受控形式恒速(以零级或接近零级速率)释放或者被控制在作用器官等特定吸收部位释放,动力学为零级或接近零级释药。

(四) 质量确保(quality assurance)研究

包括对药物剂型进行溶出度或释放度(dissolution and release rates)和稳定性等测定,以及质量评价中的分析技术研究。

三、物理药剂学的基本任务

1. 阐明药物制剂的物理化学性质及其制备原理,包括药物的溶解、表面现象、剂型的物态分类体系及特征,以及药物的热力学、动力学和生物物理性质等。

2. 深入探讨药物制剂前处理过程的技术原理和方法,以及中药提取过程的物理化学特性;在成型技术方面提供和归纳出共性的原理和技术方法。

3. 引进和推广应用新型释药技术方法(包括浓度差控制、温度控制、pH-敏感性、膜控释式、渗透泵式、胃驻留式等),探讨和阐明各种药物新释药系统的特点、制备原理和研究方法。

4. 研究药物制剂质量评价中的分析方法(包括色谱分离分析、光谱分析、热分析、电泳法、X-射线衍射法等),为药物制剂的稳定性和体外溶出度等质量评价方面的研究提供思路、方法和技术。

四、开设物理药剂学的意义

物理药剂学是应用物理化学的理论和研究方法研究药物制剂中有关现象和过程的科学,是药物制剂剂型设计与制剂制备工艺建立的基础。对药专业学生开设物理药剂学,其目的和要求在于使学生懂得以物理化学的基本原理和实验方法为指导,为现代药物制剂的剂型设计、成型技术、制备工艺、质量控制和评价等服务,并使学生科学、系统地应用物理药剂学原理与方法解决药剂学实践中的有关问题。例如,通过对物质的化学、物理变化规律与机理的认识,指导药物制剂、剂型的实践。如:应用胶体化学及流变学的基本原理,指导混悬剂、乳剂、软膏剂等药物制剂的处方、工艺的设计和优化;应用粉体学原理指导药物固体制剂的处方、工艺设计和优化;应用化学动力学原理评价、提高药物制剂稳定性;应用表面化学和络合原理阐述药物的增溶、助溶机理等。

第二章 药物的溶解与分配

第一节 药物溶解度与测定

药物的溶解性以溶解度表示,药物在液体中的溶解度数据是制备制剂的最基本参数。

一、药物溶解度

溶解度是药物的基本物理性质之一,通常是指在规定温度和压力下溶质在一定体积溶剂中溶解的量,或者以 1 g 药物溶解时所需溶剂的体积值(mL)表示,是在一定温度下药物溶解在溶剂中达到饱和时的浓度。中国药典 2010 年版规定的药品的近似溶解度分别以下列名词表示:

极易溶解:系指溶质 1 g(mL)能在 <1 mL 溶剂中溶解;

易溶:系指溶质 1 g(mL)能在 1~10 mL 溶剂中溶解;

溶解:系指溶质 1 g(mL)能在 10~30 mL 溶剂中溶解;

略溶:系指溶质 1 g(mL)能在 30~100 mL 溶剂中溶解;

微溶:系指溶质 1 g(mL)能在 100~1 000 mL 溶剂中溶解;

极微溶解:系指溶质 1 g(mL)能在 1 000~10 000 mL 溶剂中溶解;

几乎不溶或不溶:系指溶质 1 g(mL)在溶剂 10 000 mL 中不能完全溶解。

对于难溶性药物的剂型和制剂的研发常需要考虑其溶解以及与之密切相关的吸收问题。溶解是药物吸收的前提条件,在 pH 1~7 和 37 °C 条件下,如果药物在水中的溶解度 $<1\%$ ($10 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$),即溶解度在微溶、极微溶解及几乎不溶或不溶范围,这些药物均有可能出现吸收问题。所以在片剂、胶囊剂等口服固体制剂设计的过程中,则需要考虑难溶性药物是否能顺利地在胃肠体液中溶解,以避免发生吸收不完全或生物利用度差等问题。如环孢素 A、尼莫地平 and 硝苯地平等药物均有此类问题发生。在注射液的处方设计时则需要考虑在规定体积的水性注射用溶剂中能够溶解至少一个剂量的药物,而且一般应保证在实际贮藏温度范围内不析出。抗肿瘤药物紫杉醇在水中的溶解度极低 ($<0.1 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$),常用剂量以每次注射 30 mg 计算,即使在 1 000 mL 注射用水中也难以满足治疗浓度。为了保证难溶性药物的溶解,在处方设计过程中往往涉及剂型选择、溶液 pH 的调整、增溶剂的选择以及增溶技术的应用等。

二、药物溶解度的测定

测定溶解度的方法有摇瓶法、归一化 HPLC 法和高通量法等。

1. 摇瓶法

摇瓶法是一种传统溶解度的测定方法,操作简单但比较耗时,从几小时至数天不等。将过量药物加到缓冲液(常用 pH 6.5 或 7.4 的 50 mmol · L⁻¹ 磷酸盐)中,在恒定温度下震荡至液固两相达到平衡。离心或微孔过滤后,采用适宜方法测定上清液中药物浓度。如张双庆采用此法测定了替加色罗在不同温度、不同 pH 下的溶解度。

2. 归一化 HPLC 法

0.5~1.0 mg 固体或 30 pI,液体加入到 250 μL 缓冲液中,25 °C 下震荡 24 h。如果仍然有沉淀或混悬液,则进行离心,过滤(通常使用聚四氟乙烯膜)。1~10 μL 滤液注入 HPLC 系统中,该 HPLC 系统使用乙腈和水的梯度洗脱,使用合适的检测方法如紫外—可见分光光度法、二极管阵列法、质谱法和蒸发光散射法等检测。称量化合物作为标准物,将其溶于适宜的有机溶剂中,将等体积的不同浓度标准物溶液注入到 HPLC 中,用标准物的标准曲线定量药物浓度,而后计算药物的溶解度。该法 1 d 可以测定大约 20 个化合物的溶解度。同时,该法可以检测杂质和副产物。高通量法则用标准物一点浓度计算药物溶解度,计算公式:

$$C_{\text{sol}} = \frac{A_{\text{sol}}}{A_{\text{st}}} \times C_{\text{st}} \quad (2-1)$$

式中, C_{sol} 为药物溶解度, C_{st} 为标准物浓度, A_{sol} 为药物色谱峰面积, A_{st} 为标准物色谱峰面积。

创新药物研发早期,合成化合物的批间差异导致了药物溶解度差异,很多批间差异产生不同的杂质、副产物和晶形。溶解度差的化合物的色谱峰面积在标准曲线线性范围内;而对溶解度很好的化合物要进行稀释,使之在标准曲线线性范围内。

3. 高通量法

溶解度差的候选药物可能有较差的生物利用度。在药物研发早期,需要用各种简单、快速方法得到化合物的溶解度,以确定其溶解度类别,而不需要得到其准确溶解度。方法之一就是检测饱和溶液中的混浊,Lipinski 等首先使用该方法,在 1 d 之内测定几百种化合物的溶解度。将化合物溶于 DMSO 中,浓度为 10 μg · mL⁻¹。将 1 μL 该溶液加到 2.5 mL、pH 7.0 磷酸盐缓冲液中,在 22~25 °C 下震荡 5 min。而后,再加入 1 μL 化合物溶液震荡 5 min,重复此步骤直至缓冲液中出现混浊。出现沉淀后,再连续加入化合物溶液 2 次而后停止加入,使用紫外—可见分光光度法检测。加入化合物 DMSO 溶液重复可达 14 次,从而化合物浓度范围为 <5 μg · mL⁻¹ 或 >65 μg · mL⁻¹。DMSO 的体积百分比不超过 0.67%。DMSO 含量影响水溶液的溶解性质,通常认为 DMSO 含量不超过 5% 是适宜的。

随后,很多研究者改进了该方法。Bevan 等在 96 孔板上将化合物溶于 5% DMSO 磷酸盐缓冲液中,使用 632.8 nm 激光散射浊度计测定混浊。从而给出化合物溶解度的分类,即溶解度好(>100 mg · mL⁻¹)、中(10~100 mg · mL⁻¹)和差(<10 mg · mL⁻¹)。

第二节 药物溶解与溶解度参数

一、溶解度参数

溶解度参数是从形成溶液时溶质与溶剂分子间的作用力变化来研究溶解性而提出的,溶解度参数是与溶剂或溶质分子间内聚能有关的常数,其定义为:

$$\delta_i = \left(\frac{\Delta U_i}{V_i} \right)^{\frac{1}{2}} \quad (2-2)$$

式中, ΔU_i 为分子间的内聚能; $\Delta U_i/V_i$ 为内聚能密度; δ_i 是物质极性的一种量度, 极性越大, δ_i 值越大。 δ_i 值亦可从物质的汽化热 ΔH_v 求得, 因为一定温度下 $\Delta U_i = \Delta H_v - RT$, 代入式(2-1), 即:

$$\delta_i = \left(\frac{\Delta H_v - RT}{V_i} \right)^{\frac{1}{2}} \quad (2-3)$$

式中, V_i 为先求得固体在熔点以上成为液态时的摩尔体积, 再外推到温度 T 时的摩尔体积; ΔH_v 为摩尔汽化热; R 为摩尔气体常数; T 为热力学温度。

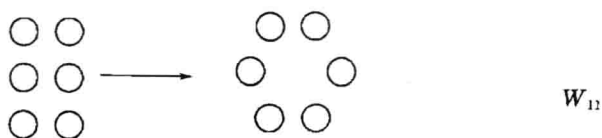
(一) 溶解度参数与活度系数

溶液形成过程可形象地用以下三步来表示。

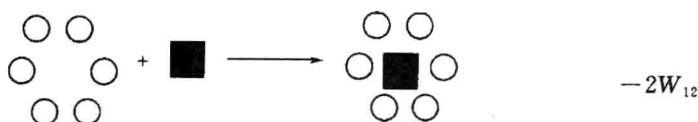
(1) 恒温下从溶质中分离出一个分子, 需做功破坏邻近分子间引力, 破坏两个邻近分子间引力所做的功是 $2W_{22}$ 。溶质分子逸出造成空穴重新闭合, 这样可重新获得一半的能量, 因此所做的净功是 W_{22} 。



(2) 溶质分子在溶剂中溶解时, 溶剂中要创建一个与溶质分子大小相近的孔洞, 克服溶剂分子间相互作用需做的功为 W_{11} 。



(3) 溶质分子移入溶剂的孔洞中, 则势能降低 $-W_{12}$, 而后孔洞闭合, 能量进一步降低 $-W_{12}$, 这样溶质分子与溶剂分子相互作用的能量为 $-2W_{12}$ 。



溶质分子在溶剂中溶解过程的总功为：

$$W = W_{22} + W_{11} - 2W_{12} \quad (2-4)$$

活度系数 γ_i 与溶质和溶剂的性质有关,表现在与彼此间的作用力有关,与溶质为过冷液体时的摩尔体积 V_2 、溶剂的体积分数 φ_1 有关,也与溶液的温度 T 有关。也就是说活度系数与溶质分子在溶剂中溶解过程的总功有关。由此得：

$$\ln \gamma_i = (W_{11} + W_{22} - 2W_{12}) \frac{V_2}{R} \times \frac{\varphi_1^2}{T} \quad (2-5)$$

式中, φ_1 为溶质、溶剂分子间相互作用吸引势能; W_{12} 为溶质与溶剂分子间的作用,它可以近似等于溶质、溶剂的 W_{22} 、 W_{11} 的几何平均数。

$$W_{12} = (W_{22} W_{11})^{\frac{1}{2}} \quad (2-6)$$

式中, φ_1 为溶剂的体积分数, $\varphi_1 = (x_1 V_1) / (x_1 V_1 + x_2 V_2)$, x_1 、 x_2 分别为溶剂、溶质的摩尔分数; V_1 、 V_2 分别为溶剂、溶质的摩尔体积。将式(2-6)代入(2-5)得：

$$\begin{aligned} \ln \gamma_i &= \left[W_{11} + W_{22} - 2(W_{11} W_{22})^{\frac{1}{2}} \right] \frac{V_2}{R} \times \frac{\varphi_1^2}{T} \\ &= \left[(W_{11})^{\frac{1}{2}} - (W_{22})^{\frac{1}{2}} \right]^2 \frac{V_2}{R} \times \frac{\varphi_1^2}{T} \end{aligned} \quad (2-7)$$

式中, $W_i^{\frac{1}{2}}$ 为溶解度参数 δ_i (solubility parameter), 其物理意义为溶质或溶剂分子溶解过程中必须克服本身分子间的引力所做的功。

$$\begin{aligned} \delta_i &= W_i^{\frac{1}{2}} \\ \ln \gamma_i &= (\delta_1 - \delta_2)^2 \frac{V_2}{R} \times \frac{\varphi_1^2}{T} \end{aligned} \quad (2-8)$$

式中, γ_i 为溶质的活度系数; δ_1 、 δ_2 分别为溶剂、溶质的溶解度参数; V_2 为溶质的摩尔体积; φ_1 为溶剂的体积分数; R 为摩尔气体常数; T 为热力学温度。在稀溶液中, 溶剂的体积分数 $\varphi_1 = 1$, 则：

$$\ln \gamma_i = (\delta_1 - \delta_2)^2 \frac{V_2}{RT} \quad (2-9)$$

(二) 溶解度参数的测定

溶解度参数可由液体的摩尔汽化热与液体的摩尔体积求得。

$$\delta_i = \left(\frac{\Delta U}{V_i} \right)^{\frac{1}{2}} = \left(\frac{\Delta H_v - RT}{V_i} \right)^{\frac{1}{2}} \quad (2-10)$$

由于溶解度参数表示同种分子间的内聚力, 所以两种组分的 δ 值越接近, 它们越能互溶。若二组分间不形成氢键, 也无其他复杂的相互作用, 则二者的溶解度参数相等时, 可形成理想溶液。有关溶解度参数的数据可参考: Barton A F M. CRC Handbook of solubility parameters and other cohesion parameters. Boca Raton Florida: CRC Press Inc, 1983。一些液体及药物的摩尔体积与溶解度参数见表 2-1 和表 2-2。

表 2-1 一些液体的摩尔体积与溶解度参数

液体	$V/\text{cm}^3 \cdot \text{mol}^{-1}$	$\delta/\text{J}^{1/2} \cdot \text{cm}^{-3/2}$	液体	$V/\text{cm}^3 \cdot \text{mol}^{-1}$	$\delta/\text{J}^{1/2} \cdot \text{cm}^{-3/2}$
正己烷	131.6	14.93	正丁醇	91.5	23.11
乙醚	104.8	15.75	正辛醇	157.7	21.07
环己烷	108.7	16.77	醋酸	57.6	26.59
四氧化碳	97.1	17.80	乙醇	58.5	26.59
甲苯	106.8	18.20	甲醇	40.7	29.66
乙酸乙酯	98.5	18.20	二甲基亚砜	71.3	26.59
苯	89.4	18.61	1,2 丙二醇	73.6	30.27
氯仿	80.7	19.02	甘油	73.3	36.20
丙酮	74.0	20.04	水	18.0	47.86
二硫化碳	60.0	20.46			

表 2-2 一些药物的摩尔体积与溶解度参数

晶体	$V/\text{cm}^3 \cdot \text{mol}^{-1}$	$\delta/\text{J}^{1/2} \cdot \text{cm}^{-3/2}$	晶体	$V/\text{cm}^3 \cdot \text{mol}^{-1}$	$\delta/\text{J}^{1/2} \cdot \text{cm}^{-3/2}$
苯甲酸	104	21.89	苯巴比妥	137	25.77
咖啡因	144	28.84	磺胺嘧啶	182	25.57
对羟基苯甲酸甲酯	145	24.14	甲苯磺丁脲	229	22.30
萘	123	19.64			

二、偏溶解度参数

Hansen 将溶剂或溶质分子间的相互作用称为内聚能,它分为以下 3 种,非极性分子的散内聚能 ΔU_D 、极性分子的永久偶极内聚能 ΔU_P 、氢键作用引起的内聚能 ΔU_H 。将其各除以摩尔体积,则为内聚能密度。3 种内聚能密度之和为总内聚能密度 $\frac{\Delta U_T}{V}$,或称溶解度参数的平方 δ_T^2 。

$$\delta_T^2 = \frac{\Delta U_T}{V} = \frac{\Delta U_D}{V} + \frac{\Delta U_P}{V} + \frac{\Delta U_H}{V}$$

$$\text{或 } \delta_T^2 = \delta_D^2 + \delta_P^2 + \delta_H^2 \quad (2-11)$$

式中, δ_D 、 δ_P 、 δ_H 分别为对应的各种内聚能的溶解度参数,它们都称为偏溶解度参数 (partial solubility parameter, multiple solubility parameter)。

(一) 偏溶解度参数的求法

1. 非极性和极性小的物质的偏溶解度参数 δ_D

根据分子极化与交变电场频率的关系,得出摩尔极化率 P_e 与折射率的关系符合 Lorentz-Lovenz 方程,以摩尔折射度 R_m 代替摩尔极化率 P_e ,得:

$$R_m = P_e = \frac{n^2 - 1}{n^2 + 2} \times \frac{M}{\rho} \quad (2-12)$$

设, $x = \frac{n^2 - 1}{n^2 + 2}$ 是摩尔折射度 R_m 的函数, n 为液体折射率, M 为物质的摩尔质量, ρ 为液体密度,则:

$$R_m = \frac{xM}{\rho}$$

所以：
$$x = \frac{R_m \rho}{M} \tag{2-13}$$

当 $x \leq 0.28$ 时,色散内聚能的偏溶解度参数可由下式求出:

$$\delta_D = 62.8x \tag{2-14}$$

当 $x > 0.28$ 时,则应由下式求得:

$$\delta_D = -4.58 + 108x - 119x^2 + 45x^3 \tag{2-15}$$

x 值可由式(2-13) 或直接由测得的液体折射率求得:

2. 极性物质的偏溶解度参数 δ_P

$$\delta_P^2 = \frac{12\,108}{V^2} \times \frac{\epsilon - 1}{2\epsilon + n_D^2} (n_D^2 + 2) \mu^2 \tag{2-16}$$

式中, V 为液体的摩尔体积; ϵ 为液体的介电常数; n_D 为液体的折射率; μ 为液体分子的偶极矩。

3. 具有氢键物质(含 -OH 基) 的偏溶解度参数 δ_H

$$\delta_H = \left(\frac{\Delta H}{V}\right)^{\frac{1}{2}} \tag{2-17}$$

式中, ΔH 为每一羟基形成氢键时的平均热函变化,约为 $19.5\text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$ 。溶解度参数:

$$\delta_T = (\delta_D^2 + \delta_P^2 + \delta_H^2)^{\frac{1}{2}} \tag{2-18}$$

(二) 一些液体与药物的偏溶解度参数

一些液体与药物的摩尔体积和偏溶解度参数如表 2-3 和表 2-4 所示。

表 2-3 一些液体的摩尔体积和偏溶解度参数

液 体	$V/\text{cm}^3 \cdot \text{mol}^{-1}$	$\delta/(\text{J} \cdot \text{cm}^{-3})^{1/2}$				
		δ_D	δ_P	δ_H	δ_T	δ_C^*
正丁烷	131.06	14.93	0	0	14.93	14.93
环己烷	108.7	16.77	0	0.20	16.77	16.77
四氯化碳	97.1	17.80	0	0.61	17.80	17.81
苯	89.4	18.41	0	2.05	18.61	18.52
乙醚	104.8	14.52	2.86	5.11	15.75	15.66
乙酸乙酯	98.5	15.75	5.32	7.16	18.20	18.10
氯仿	80.7	17.80	3.07	5.73	19.02	18.98
丙酮	74.0	15.54	10.43	6.95	20.04	19.96
二硫化碳	60.0	20.46	0	0.61	20.46	20.47
正辛醇	157.7	16.98	3.27	11.86	21.07	20.97
正丁醇	91.5	15.95	5.73	15.75	23.11	23.14
乙醇	58.5	15.75	8.80	19.43	26.59	26.51
甲醇	40.7	15.14	12.27	22.30	29.66	29.62
1,2-丙二醇	73.6	16.77	9.41	23.32	30.27	30.23
甘油	73.3	17.39	12.07	29.25	36.20	36.11
水	18.0	15.54	15.95	42.34	47.86	47.82

注: $\delta_C = (\delta_D^2 + \delta_P^2 + \delta_H^2)^{1/2}$ 。表 2-4 同。

表 2-4 一些药物的摩尔体积和偏溶解度参数

药 物	$V/\text{cm}^3\cdot\text{mol}^{-1}$	$\delta/(\text{J}\cdot\text{cm}^{-3})^{1/2}$				
		δ_D	δ_P	δ_H	δ_T	δ_c^0
苯	123	19.23	2.05	3.89	19.64	19.73
苯甲酸	104	18.20	23.64	9.82	21.89	31.41
咖啡因	144	20.66	7.16	18.61	28.84	28.71
苯巴比妥	137	21.07	9.82	10.84	25.77	25.65
磺胺嘧啶	182	19.43	9.82	13.50	25.77	25.62
甲苯磺丁脲	229	19.84	5.93	8.39	22.30	22.34
对羟基苯甲酸甲酯	145	19.02	9.00	12.27	24.14	24.36

三、从原子、基团的偏溶解度参数计算化合物的溶解度参数

Fedors 提出由原子或基团的偏溶解度参数计算化合物的溶解度参数 δ_T 。

$$\delta_T^2 = \frac{\sum \Delta U}{\sum \Delta V} \tag{2-19}$$

式中, $\sum \Delta U$ 和 $\sum \Delta V$ 为原子或基团分别对 ΔU 和 ΔV 的贡献之和。Hansen 和 Beer-bower 也提出用原子或基团的偏溶解度参数计算化合物的溶解度参数的方法。表 2-5 列出一些原子或基团对偏溶解度参数的贡献值。

表 2-5 原子或基团对偏溶解度参数的贡献值和摩尔体积

原子、基因	ΔV	$\Delta V\delta^2/\text{J}\cdot\text{mol}^{-1}$		
		$\Delta V\delta_D^2$	$\Delta V\delta_P^2$	$\Delta V\delta_H^2$
—O—	3.8	2 176±1 464	586±67	5 753±2 720
—Cl	24.0	5 858±418	5 230±418	418±84
—I	35.5	16 736±1 046	2 092±418	209±209
—CH ₃	33.5	4 707	0	0
—CH ₂ —	16.1	4 937	0	0
—OH	10.0	7 406±1 883	2 929±837	19 456±1 674
—NH ₂	19.2	4 393±1 255	2 510±1 464	5 648±837
—COOH	28.5	14 016±1 255	2 092±628	11 506±1 046
—COO ⁻	18.0	7 657±1 883	941±109	16 730±4 853

四、药物的溶解度参数与药物在生物膜中的吸收

药物的溶解度参数直接影响其在生物膜中的溶解,从而影响药物的吸收。生物膜不同于简单的溶剂,其内层具有 2.5~3.5 nm 的烃链分子的双层结构,因此简单的溶液理论不适用。Bennett 和 Miller 应用正规溶液理论,只考虑溶解过程中热函变化(ΔH),忽略熵函数变化,求得生物膜的溶解度参数 δ 值。应用气体溶于红细胞的溶解度实验数据计算出膜的脂

层的溶解度参数 δ 值, 平均为 $(17.80 \pm 2.11)(\text{J} \cdot \text{cm}^{-3})^{\frac{1}{2}}$, 此值与正己烷的 $\delta = 14.93(\text{J} \cdot \text{cm}^{-3})^{\frac{1}{2}}$ 和十六烷的 $\delta = 16.36(\text{J} \cdot \text{cm}^{-3})^{\frac{1}{2}}$ 较接近。整个生物膜的溶解度参数 $\delta = (21.07 \pm 0.82)(\text{J} \cdot \text{cm}^{-3})^{\frac{1}{2}}$, 很接近于正辛醇的溶解度参数 $\delta = 21.07(\text{J} \cdot \text{cm}^{-3})^{\frac{1}{2}}$ 。所以正辛醇常用于测定药物分配系数时模拟生物脂相的一种溶剂。在模拟体系中药物溶解度参数与膜吸收速率有关, 根据溶解度参数与吸收速率的关系, 可以预测吸收速率。药物溶解度参数与生物膜的溶解度参数越接近, 越易吸收, 速率也越快; 药物溶解度参数与生物膜的溶解度参数相差大时, 难吸收, 速率也慢。

第三节 影响药物溶解度的因素

一、药用溶剂的种类与混合溶剂

(一) 药物溶剂的种类

1. 水

水不具有任何药理与毒理作用, 其理化性质稳定, 且廉价易得, 是最常用和最为人体所耐受的极性溶剂。水溶性药物多制备成水溶液。

饮用水: 天然水经净化处理得到的水。

纯化水(普通制剂): 饮用水经蒸馏法、离子交换等法除去大部分阴、阳离子, 不含任何附加剂。

注射用水(注射剂): 纯化水经蒸馏所得的水。

灭菌注射用水(灭菌粉末的溶媒): 注射用水经灭菌所得。

以上统称制药用水。

2. 非水溶剂

药物在水中难溶, 选择适量的非水溶剂或使用混合溶剂, 可以增大药物的溶解度, 制备成溶液。如醇类、植物油类、亚砷类、酯类等。

(1) 醇类。如乙醇、丙二醇、甘油、1,3-丁二醇、异丙醇、聚乙二醇(PEG)-200、-300、-400、-600、苯甲醇等。这类溶剂多数能与水混合。

(2) 醚类。如四氢糠醛聚乙二醇醚、二乙二醇二甲基醚, 能与水混合, 并溶于乙醇、甘油。

(3) 酰胺类。如二甲基甲酰胺、二甲基乙酰胺、正-(羟乙基)乳酰胺、N,N-二乙基乳酰胺、N,N-二乙基吡啶酰胺等, 能与水混合, 易溶于乙醇中。

(4) 酯类。如三醋酸甘油酯、乳酸乙酯、油酸乙酯、乙酰丙酸丁酯、苯甲酸苄酯、肉豆蔻酸异丙酯等。

(5) 二氧戊环类。如甲醛缩苷、4-羟甲基-1,3-二氧戊环、5-羟甲基-1,3-二氧戊环等, 能与水、乙醇、酯类混溶。

(6) 植物油类。如豆油、玉米油、芝麻油、花生油等, 作为油性溶剂或乳剂的油相。

(7) 亚砷类。如二甲基亚砷, 能与水、乙醇混溶。