

# 药物微粒分散体系的 基础理论

# 第一节 概述

- **分散体系**(disperse system)是一种或几种物质高度分散在某一种介质中形成的体系。
- 被分散的物质称为**分散相**(disperse phase)，连续的介质称为**分散介质**(disperse medium)。
- 分散体系按分散相粒子大小分为：P49 表4-1
  - **小分子真溶液** ( $<10^{-9}\text{m}; <1\text{nm}$ )
  - **胶体分散体系** ( $10^{-7}\sim 10^{-9}\text{m}; 1\sim 100\text{nm}$ )
  - **粗分散体系** ( $>10^{-7}\text{m}; >100\text{nm}$ )
- **微粒**：直径在 $10^{-9}\sim 10^{-4}\text{m}$ 的微粒，其构成的分散体系统称为**微粒分散体系**。如微米与纳米级大小的多种给药载体/系统。

# 微粒分散体系的特殊性能：

## ①多相体系：

- 分散相与分散介质之间存在着相界面，因而会出现大量的表面现象；


## ②热力学/动力学 不稳定体系：（聚结不稳定性）

- 随分散相微粒的减小，微粒比表面积明显增大，使微粒具有较高的表面自由能。所以，微粒分散系具有易絮凝、聚结、沉降的趋势。

## ③胶体分散体系：

- ✓ 还具有明显的布朗运动、丁铎尔现象、电泳 等性质。

# 微粒分散系在药剂学的主要作用

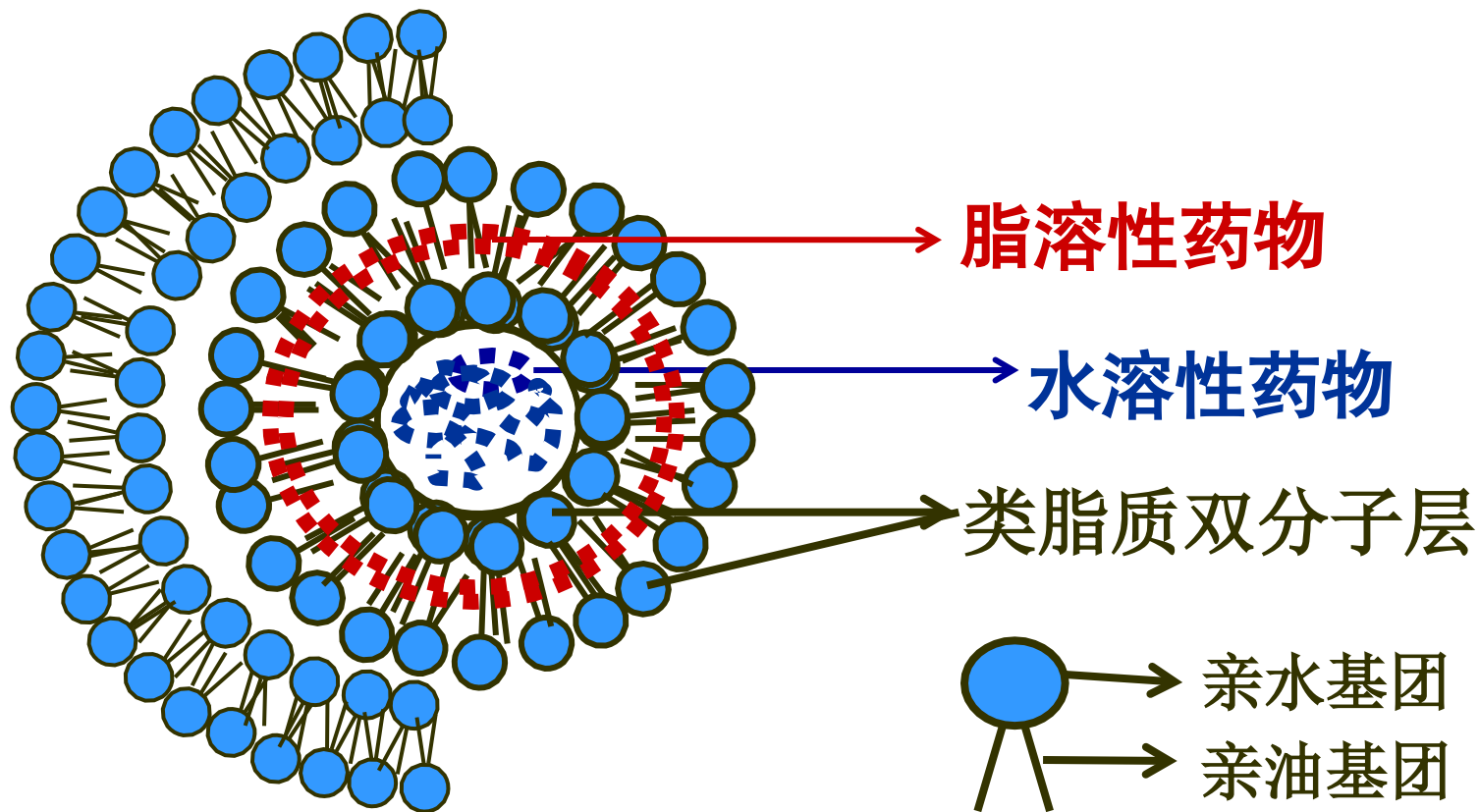
- ①**生物利用度**：难溶性药物减小粒径，有利于提升药物的溶解速度及溶解度，有利于提升生物利用度；
- ②**靶向性**：大小不同的微粒在体内分布上具有一定的选择性； 
- ③**缓释性**：微囊、微球等微粒具有明显的缓释作用，可延长药物体内的作用时间，降低剂量，降低毒副作用；
- ④**稳定性**：有利于提升药物微粒在分散介质中的分散性与稳定性；还能够改善药物在体内外的稳定性。



# 微粒大小与体内分布

- $<50\text{nm}$ 的微粒能够穿透肝脏内皮，经过毛细血管末梢或淋巴传递进入骨髓组织。
- 静脉注射、腹腔注射 $0.1\sim 3.0\mu\text{m}$ 的微粒能不久被单核吞噬细胞系统吞噬，浓集于巨噬细胞丰富的肝脏和脾脏等部位。
- 人肺毛细血管直径为 $2\mu\text{m}$ ， $>2\mu\text{m}$ 的粒子被肺毛细血管滞留下来， $<2\mu\text{m}$ 的微粒则经过肺而到达肝、脾等部位。
- 
- 注射 $>50\mu\text{m}$ 的微粒，可使微粒分别被截留在肠、肾等相

应部位



## 脂质体靶向给药系统



# 微粒大小与测定措施

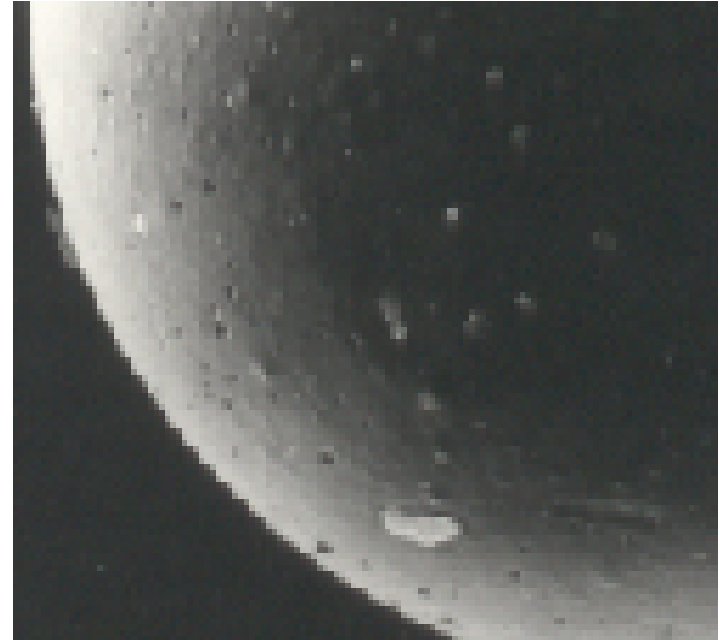
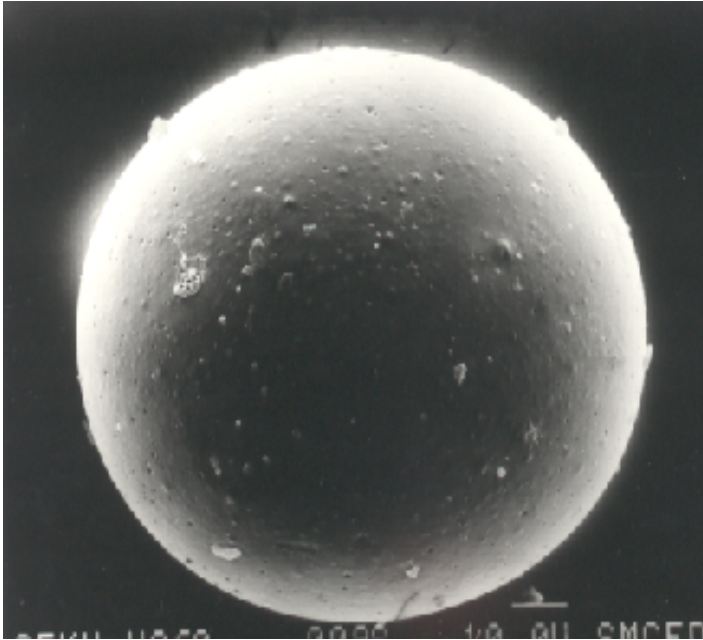
- **单分散体系**：微粒大小完全均一的体系；
- **多分散体系**：微粒大小不均一的体系。
- 绝大多数微粒分散体系为多分散体系。
- 常用**平均粒径**来描述粒子大小。常用的粒径表达措施：**几何学粒径、比表面粒径、有效粒径**等。
- 微粒大小的测定措施：**光学显微镜法、电子显微镜法 (SEM;TEM)、激光散射法、库尔特计数法、Stokes 沉降法、吸附法**等。

# 1. 电子显微镜法

- 测定原理：电子束射到样品上，假如能量足够大就能穿过样品而无相互作用，形成透射电子，用于透射电镜（TEM）的成像和衍射；
- 当入射电子穿透到离核很近的地方被反射，而没有能量损失，则在任何方向都有散射，即形成背景散射；
- 假如入射电子撞击样品表面原子外层电子，把它激发出来，就形成低能量的二次电子，在电场作用下可呈曲线运动，翻越障碍进入检测器，使表面凸凹的各个部分都能清楚成像。
- 二次电子和背景散射电子共同用于扫描电镜（SEM）的成像。



# 微球表面形态



Scanning electron micrograph of ADM-GMS (阿霉素明胶微球)

- ❖ 微球橙红色，形态圆整、均匀，微球表面可见孔隙，部分微球表面有药物或载体材料结晶。

## 2. 激光散射法——动态光散射法

- 对于溶液，散射光强度、散射角大小与溶液的性质、溶质分子量、分子尺寸及分子形态、入射光的波长等有关，对于直径很小的微粒，雷利（瑞利）散射公式：

$$I = I_0 \frac{24 \pi^3 \nu V^2}{\lambda^4} \left( \frac{n^2 - n_0^2}{n^2 + 2n_0^2} \right)^2$$

- $I$ -散射光强度； $I_0$ -入射光的强度； $n$ -分散相折射率； $n_0$ -分散介质折射率； $\lambda$ -入射光波长； $V$ -单个粒子体积； $\nu$ -单位体积溶液中粒子数目。
- 由上式，散射光强度与粒子体积 $V$ 的平方成正比，利用这一特征可测定粒子大小及分布。

# 第二节 微粒分散系的物化性质

(热力学、动力学、电学、光学)

## 一、微粒分散体系的热力学性质

微粒分散体系是经典的多相分散体系。伴随微粒粒径的变小，表面积A不断增长，表面自由能的增长 $\Delta G$ 为：

$$\Delta G = \sigma \cdot \Delta A$$

$\sigma$ —表面张力； $\Delta A$ —表面积的增长。对于常见的不溶性微粒的水分散体系， $\sigma$ 为正值，而且数值也比较大。

★微粒越小聚结趋势越强烈。

## 二、微粒分散系的动力学性质

- 微粒分散体系的动力学稳定性主要体现在两个方面：
- 当微粒较小时，主要是分子热运动产生的布朗运动；提升微粒分散体系的物理稳定性。
- 当微粒较大时，主要是重力作用产生的沉降。降低微粒分散体系的物理稳定性。

# (一) Brown运动

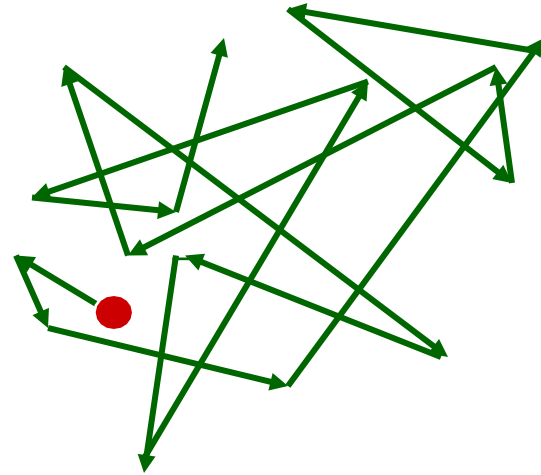
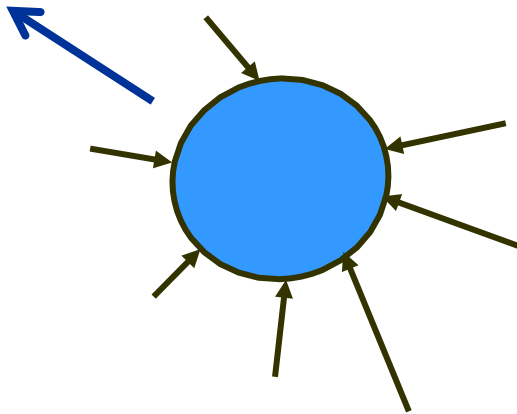
- 布朗运动是液体分子热运动撞击微粒的成果。
- 布朗运动是微粒扩散的微观基础，而扩散现象又是布朗运动的宏观体现。
- 布朗运动使很小的微粒具有了动力学稳定性。
- 微粒运动的平均位移  $\Delta$  可用布朗运动方程表达：

$$\Delta = \sqrt{\frac{RTt}{3\pi\eta rN_A}} \quad (4-1)$$

$t$ -时间； $T$ -热力学温度； $\eta$ -介质粘度； $r$ -微粒半径； $N_A$ -介质微粒数目

★  $r$ 愈小，介质粘度愈小，温度愈高，粒子的平均位移愈大，布朗运动愈明显。

ê 布朗运动：粒子永不断息的无规则的直线运动



ê 布朗运动是粒子在每一瞬间受介质分子碰撞的合力方向不断变化的成果。因为胶粒不断运动，从其周围分子不断取得动能，从而可抗衡重力作用而不发生聚沉。

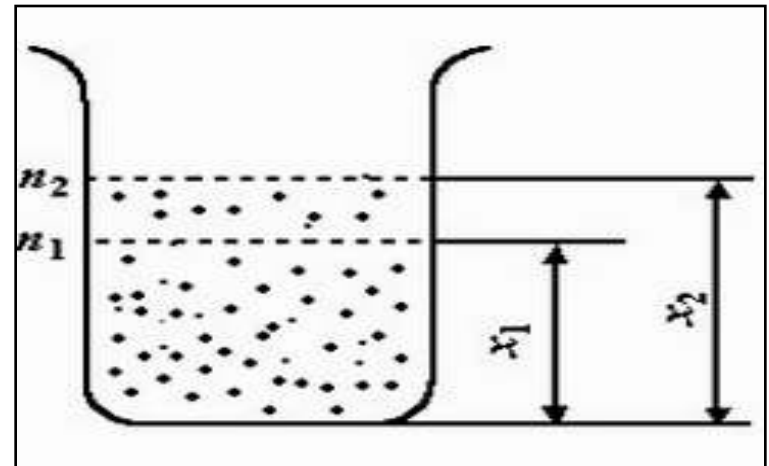
## (二) 沉降——Stokes'定律

- **粒径较大的微粒受重力作用，静置时会自然沉降，其沉降速度服从Stokes'定律：**  
(4-11)

$$V = \frac{2r^2(\rho_1 - \rho_2)g}{9\eta}$$

$V$ -微粒沉降速度； $r$ -微粒半径；  
 $\rho_1$ 、 $\rho_2$ -分别为微粒和分散介质密度； $\eta$ -分散介质粘度；  
 $g$ -重力加速度常数。

$r$ 愈大，微粒和分散介质的密度差愈大，分散介质的粘度愈小，粒子的沉降速度愈大。



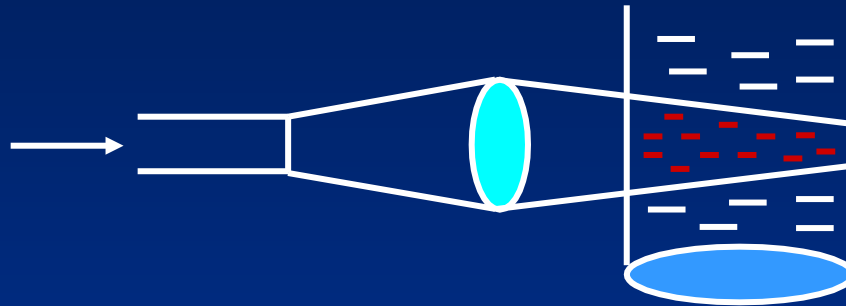
### 三、微粒分散系的光学性质

- “ 当一束光照射到微粒分散系时，能够出现光的吸收、反射和散射等。
- “ **光的吸收**主要由微粒的化学构成与构造所决定；而光的**反射与散射**主要取决于微粒的大小。
- “ 当一束光线在暗室经过胶粒分散系，在其侧面可看到明显的乳光，即**Tyndall现象**。**丁铎尔现象**是（胶体）微粒**散射光**的宏观体现。
- “ **低分子溶液—透射光；粗分散体系—反射光；**
- “ **胶体分散系—散射光。**



# 丁达尔现象

- 丁达尔现象 (Tyndall phenomena)



- 在暗室中，将一束光经过溶胶时，在侧面可看到一种发亮的光柱，称为**乳光**，即丁达尔 (Tyndall) 现象。

# 电学性质

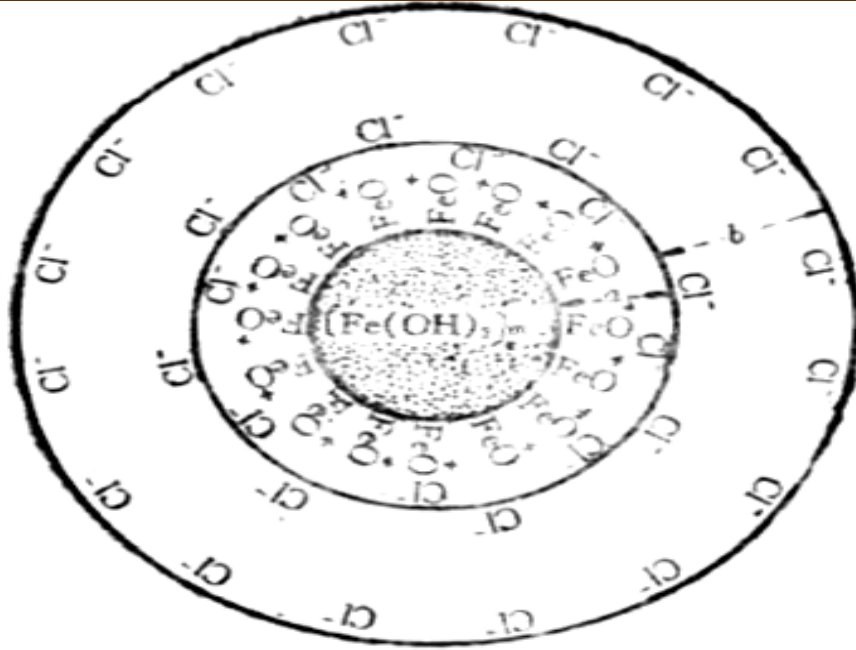
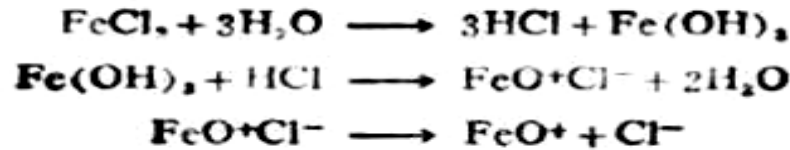


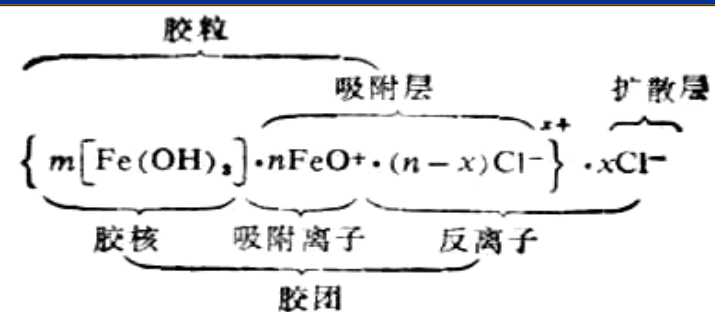
图9-7 氢氧化铁溶胶电泳向负极 图9-8 氢氧化铁胶团结构示意图  
图α-吸附层，b-扩散层



Cl-则留在介质中。

【**吸附层**】；同步因为扩散作用，反离子在微粒周围呈现渐远渐稀的梯度分布【**扩散层**】

• 【**吸附层+扩散层**】 = **双电层构造**



## 注：溶胶粒子表面电荷的起源

- ◆ **电离作用**：胶粒的基团解离；硅胶粒子表面的 $\text{SiO}_2$ 分子与水生成 $\text{H}_2\text{SiO}_3$ ，若解离生成 $\text{SiO}_3^{2-}$ ，使硅溶胶带负电，介质具有 $\text{H}^+$ 离子而带正电。
- ◆ **吸附作用**：胶粒优先吸附与本身有相同成份的离子。如 $\text{AgNO}_3$ 与 $\text{KI} \rightarrow \text{AgI}$ ，可吸附 $\text{Ag}^+$ 或 $\text{I}^-$ 带电。
- ◆ **摩擦带电**：非导体构成的体系中，介电常数较大的一相易带正电，另一相带负电。如玻璃(15)在水中(81)带负电，苯中(2)带正电。

# 微粒的双电层构造-Stern扩散双电模型

吸附层：[微粒表面→切动面]

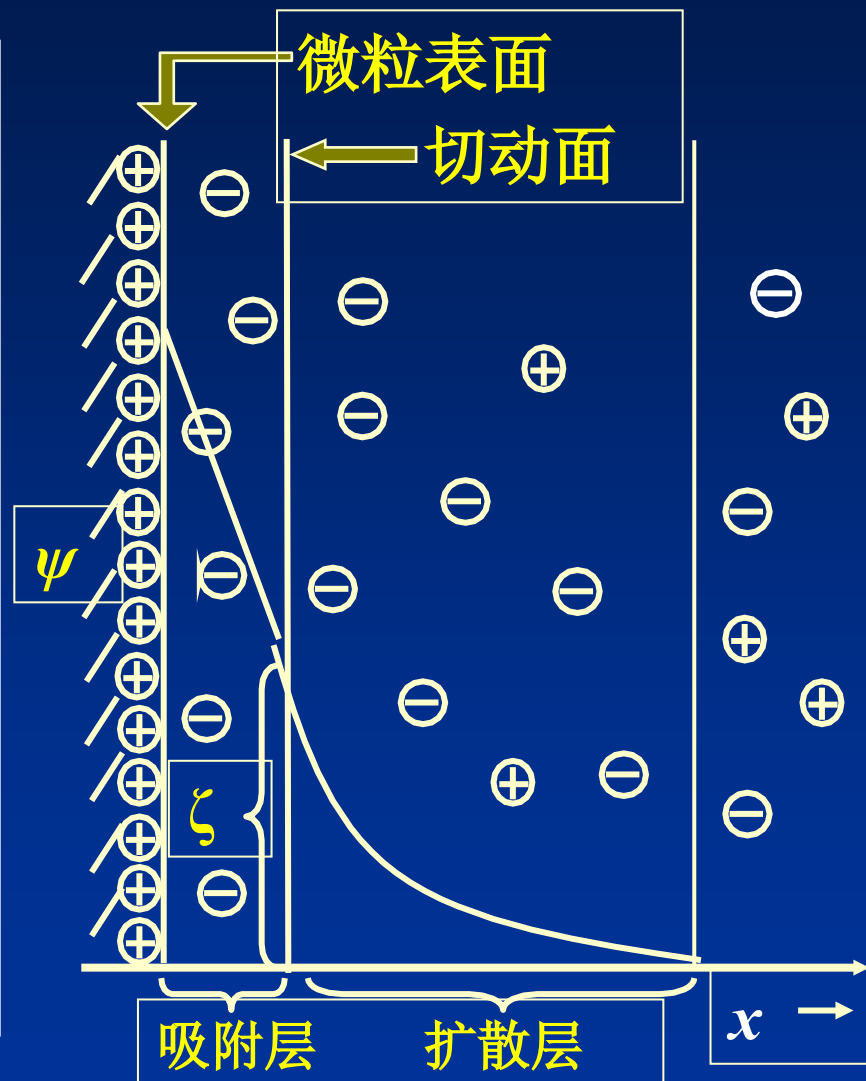
由定位离子+反离子+溶剂分子构成。

扩散层：[切动面→电势为零]

由反离子构成。

$\zeta$  电位：[切动面→电势为零处的电位差]，也叫动电位。

•  $\zeta$  电位是衡量胶粒带电荷多少的指标；与介质中电解质浓度、反离子水化程度、微粒的大小都有关



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/085302120312011323>