

关于剂型因素影响



案例一：

硝苯地平（心痛定）是钙拮抗剂中的一种，其扩张冠状动脉和周围动脉作用最强，抑制血管痉挛效果最佳，是治疗变异心绞痛和高血压的首选药物，宜于长期服用。目前已研制出**胶囊剂、普通片剂、膜剂、气雾剂、缓释片、透皮制剂、栓剂、控释片**等。规格：片剂10g/片，胶囊5mg/胶囊；喷雾剂100mg/瓶。用法及用量：口服：一次5~10mg，每日3次，急用时舌下含服，对慢性心力衰竭，每6小时20mg；咽部喷药，每次1.5~2mg

问题：

1. 试分析硝苯地平各种剂型的特点？
2. 如何根据临床需要，选择适宜的硝苯地平剂型？

一 剂型对药物吸收的影响



(一) 液体制剂

液体药剂的概念

是指药物以不同的分散方法和分散程度，分散在适宜分散介质中制成的液态剂型，可供内服和外用。

药物：固体、液体、气体（不同形式）

分散方法：溶解、胶溶、乳化、混悬

分散程度：离子、分子、胶粒、液滴、微粒

(二) 液体制剂的分类

1. 按分散体系分类:

(1) 均相分散体系: 药物以分子、离子状态分散于液体介质中, 无相界面, 真溶液。

① 低分子溶液剂: 由低分子 ($<1\text{nm}$) 药物分散在分散介质中形成的液体制剂, 也称溶液剂。

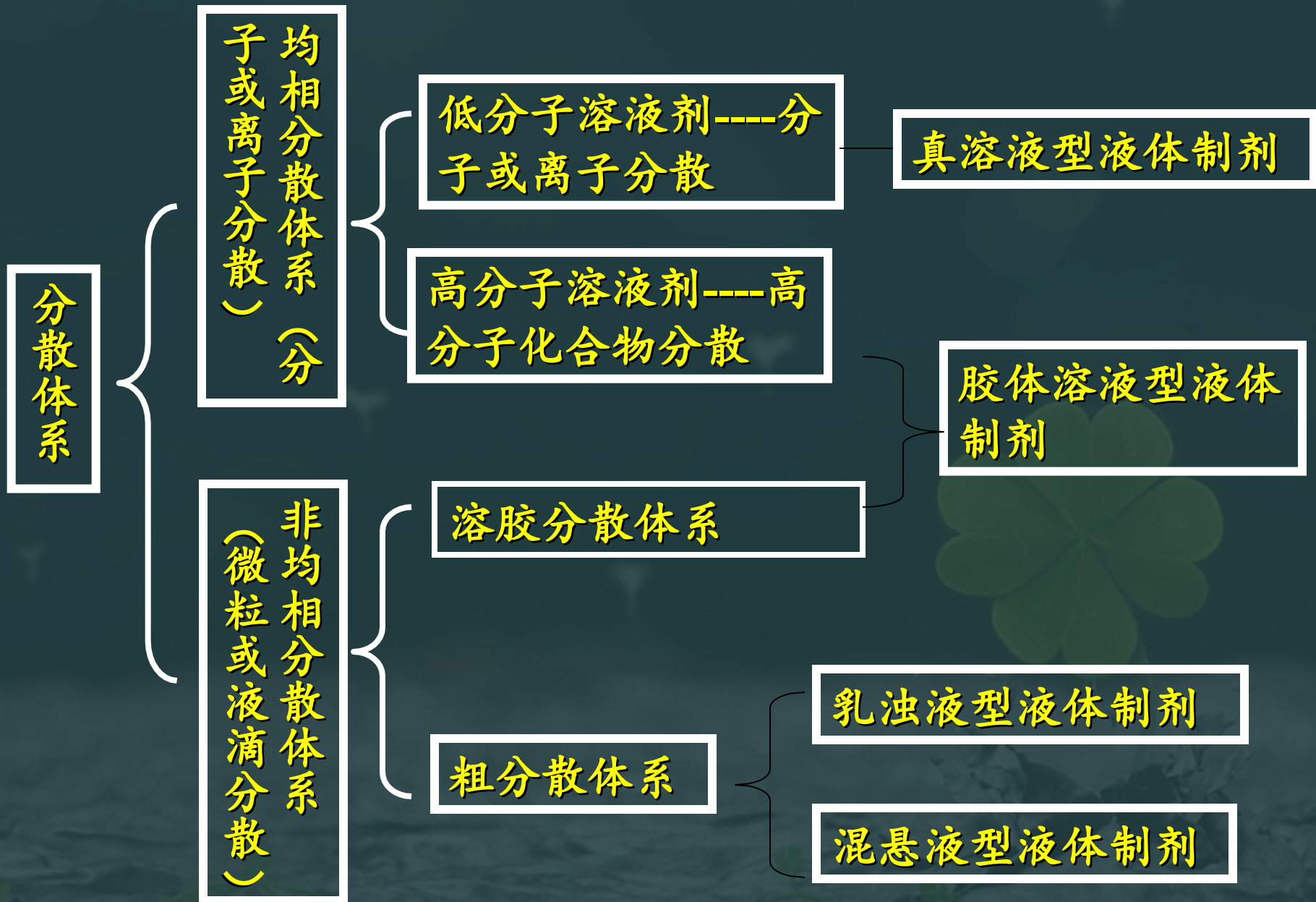
② 高分子溶液剂: 由高分子化合物 ($1-100\text{nm}$) 分散在分散介质中形成的液体制剂。

(2) 非均相分散体系：药物以微粒（或微滴）形式分散于液体分散介质中，有相界面

①**胶体溶液型液体制剂：**又称为疏水胶体溶液。由胶粒形态（分子聚集体，1~100nm）分散在分散介质中所形成的分散体系，

②**乳浊液型液体制剂：**由不溶性液体药物以乳滴（>100nm）状态分散在分散介质中所形成的不均匀分散体系。

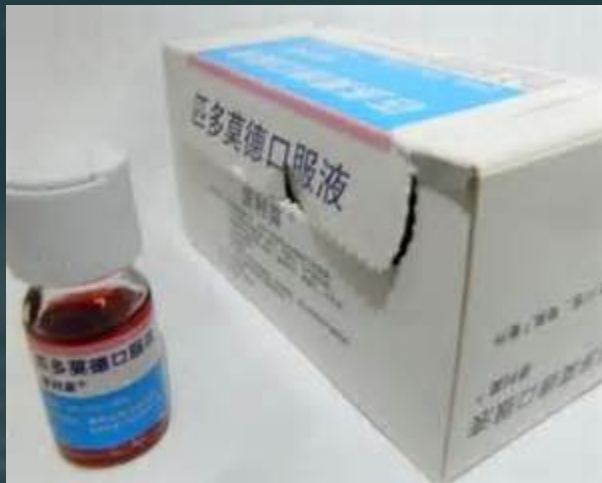
③**混悬液型液体制剂：**由不溶性固体药物以微粒（>500nm）状态分散在分散介质中形成的不均匀分散体系



1、溶液剂

药物以分子或离子状态分散，在口服制剂中吸收最快，且较完全。

影响因素：溶液粘度、渗透压；增溶作用；络合物的形成以及药物的稳定性等。



2、乳剂

生物利用度高，原因
胆汁分泌；乳化剂可改变
中药物的**分散程度大**，这



3、混悬剂

水性混悬剂是一种高效剂型。

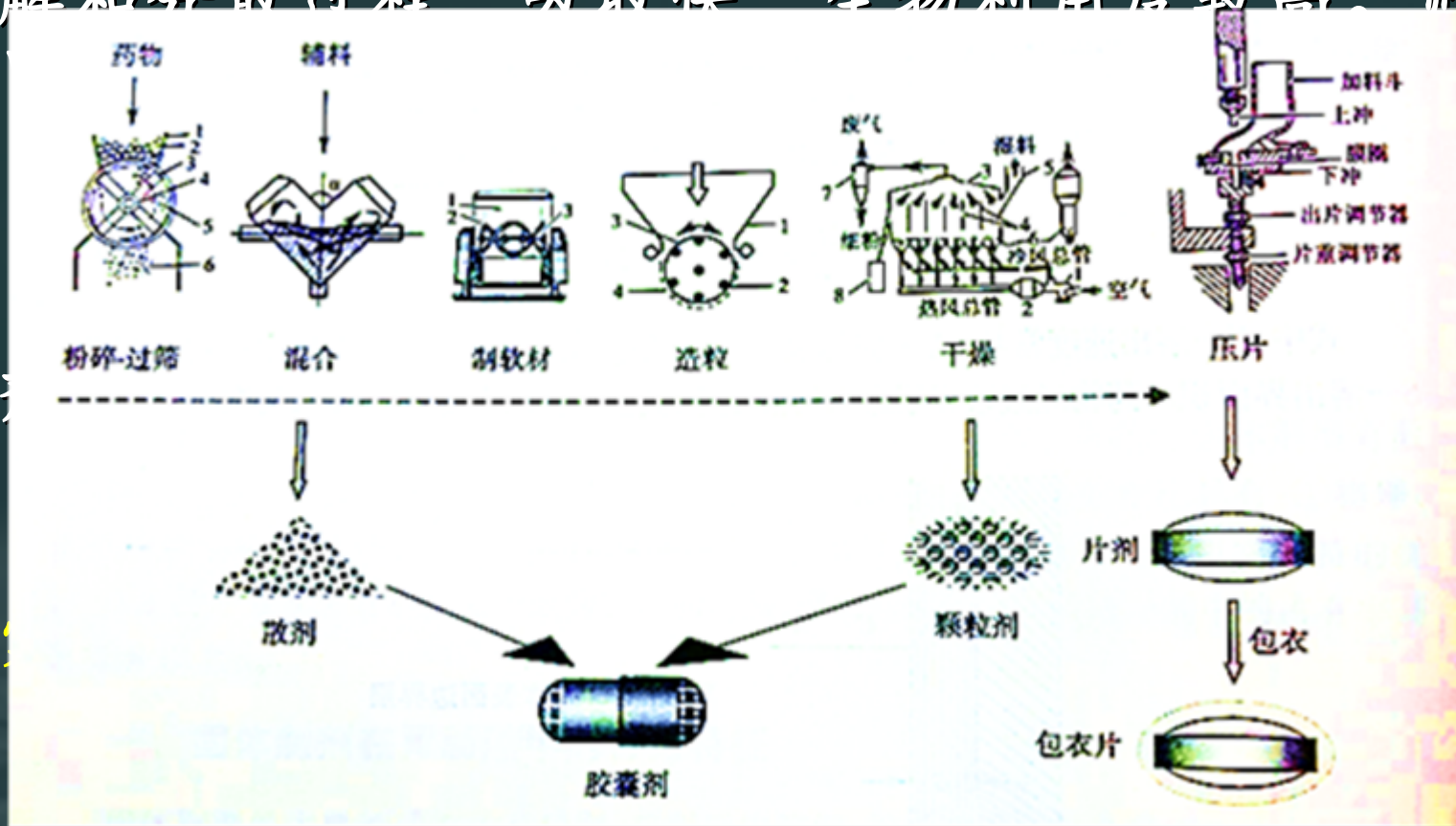
影响吸收的因素有· **粒子大小**、**晶型**、**附**
加剂、**分散溶媒种类**和
作用。



(二) 固体制剂

1、散剂

散剂比表面积大，易分散，服用后不经过崩解和分散过程，吸收快，生物利用度较高，贮存



3、片剂

由于制备过程中加入了较多辅料以及压片时减少了药物的有效比表面积，片剂中药物释放-溶解到胃肠液中的速度较慢，生物利用度变异较大。

影响因素有：片剂的崩解、溶出、药物颗粒大小、晶型、pKa及脂溶性等。

三、制剂处方对药物吸收的影响

(一) 辅料的影响

辅料不仅会改变药物的理化性质，且直接影响到制剂中药物的吸收速度和程度。

1. 黏合剂

注意黏合剂的用量和种类选择

阿拉伯胶浆可延缓崩解溶出，而低粘度HPMC、PVP则有利于片剂的崩解溶出。

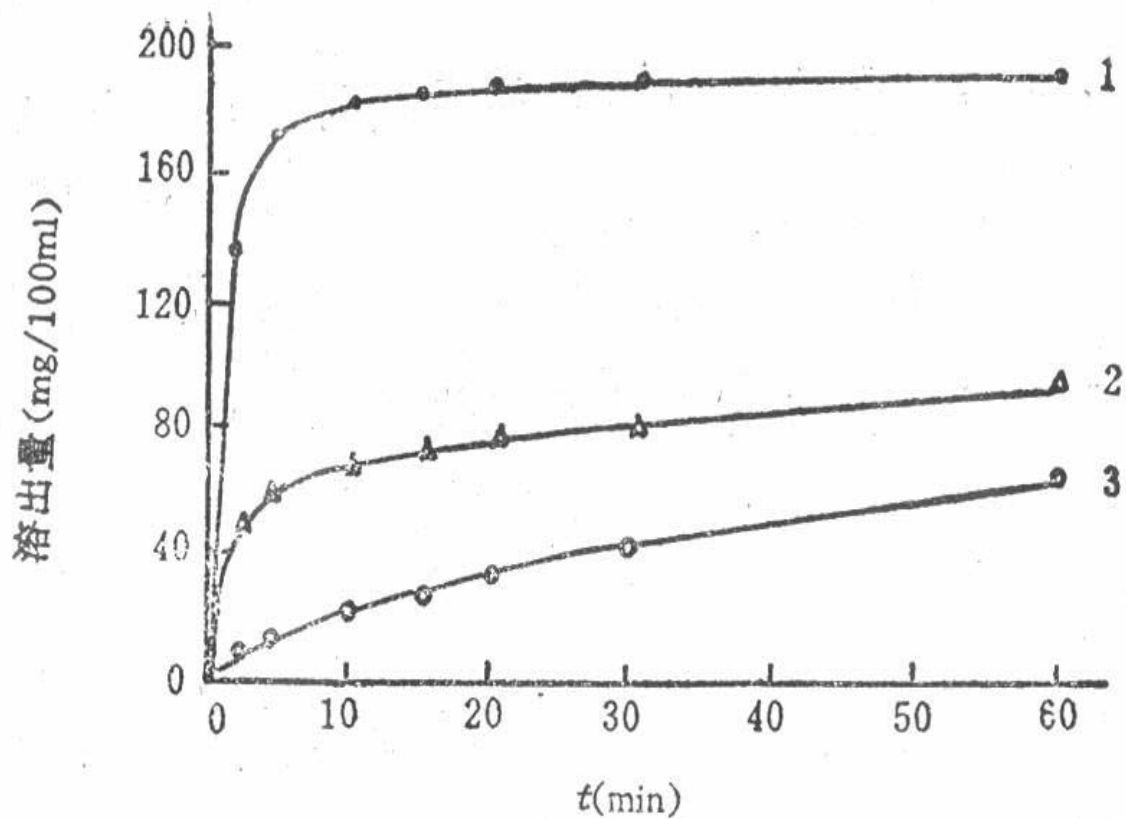


图8-44 含不同粘合剂的苯巴比妥片剂在稀人工胃液中的溶出速率

1.明胶; 2.CMC; 3.PEG

2、稀释剂(对主要药物的吸附和分散作用)

对于难溶性、小剂量药物

❁ 如为亲水性辅料，将有助于改善疏水性药物的润湿性，促进药物的溶解吸收；

❁ 稀释剂如对药物产生**吸附作用**，则可能延缓药物释放与吸收而使疗效降低。

分散作用利用不溶性吸附剂使药物分散，增加药物的表面积，从而增加溶解速度。

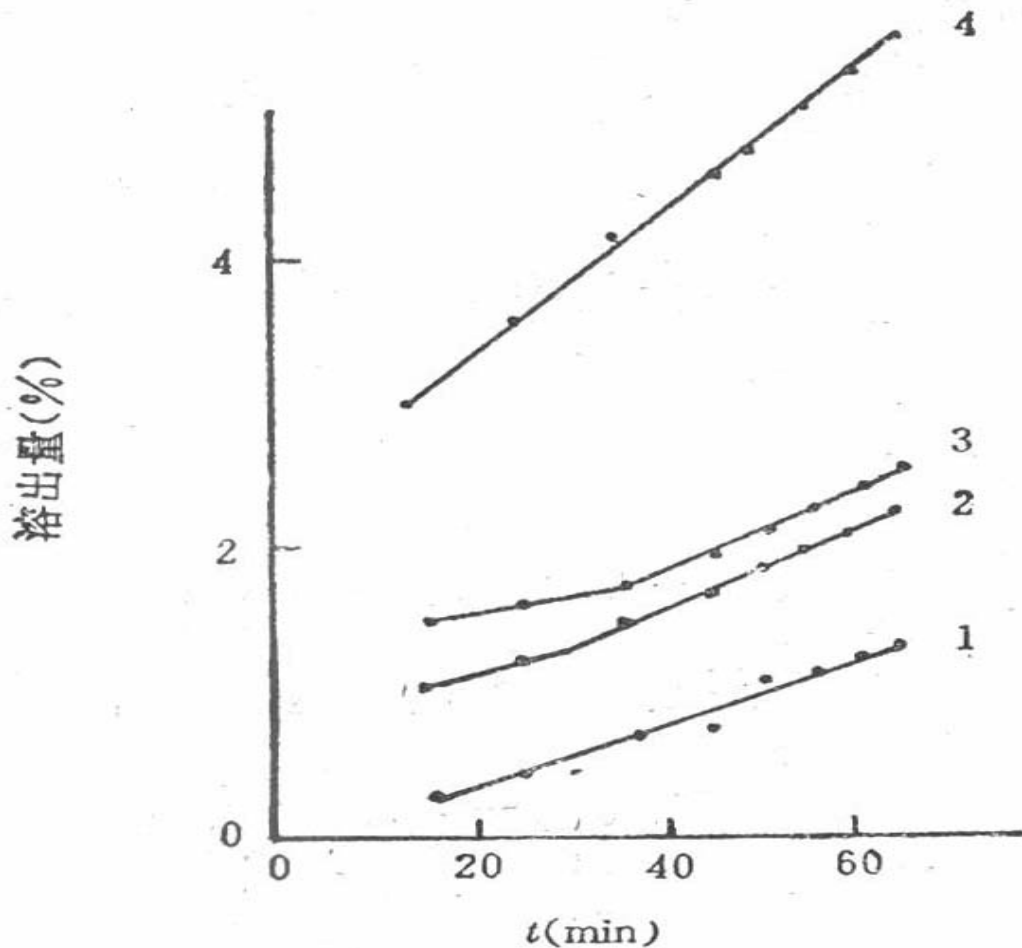


图8-43 氯霉素从含乳糖的胶囊中溶出的速率

1. 纯氯霉素;
2. 氯霉素: 乳糖 = 1:1 (w/w)
3. 氯霉素: 乳糖 = 3:7 (w/w)
4. 氯霉素: 乳糖 = 1:9 (w/w)

3、崩解剂

崩解剂主要目的**消除因粘合剂**或由于**加压而形成结合力**而使片剂崩解

崩解剂的品种、用量、加入方法对药物的溶出均有影响。一般崩解剂在颗粒内外同时加，崩解溶出效果最好。

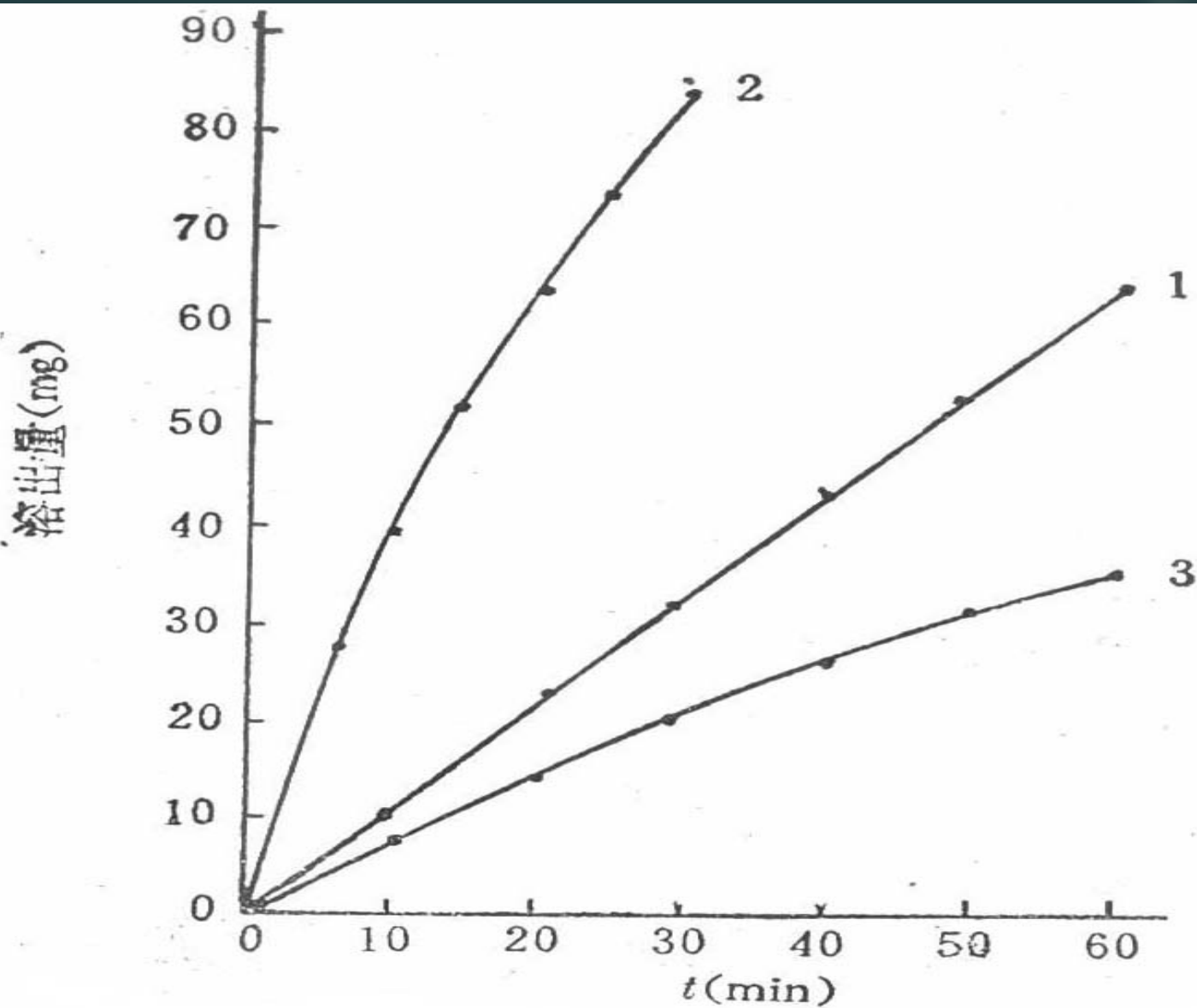
	崩解剂	崩解时间
氢氧化铝片	5%淀粉	29 min
	5% CMS-Na	<1 min

4、润滑剂

润滑剂多为**疏水性的物质**，能阻止药物与胃肠液的接触，妨碍药物的润湿，延缓药物的崩解、释放和吸收。注意制剂中加入的量。

- (1) 增加颗粒的流动性
- (2) 减轻物料对冲模的粘附性
- (3) 降低颗粒间及其与冲头、模孔壁的摩擦

度米芬咽喉
硬脂酸镁 1:3860
滑石粉1:100 000



1. 无润滑剂； 2. 3%十二烷基硫酸钠；
3. 3%硬脂酸镁

5、增稠剂

溶液剂和混悬剂中常加入一些增稠剂来改善制剂的性质，当溶液黏度增加时，溶出、扩散减慢，药物的吸收降低。

例：大鼠体内吸收

水杨酸钠溶液 > 含2% MC 的水杨酸钠溶液

6、表面活性剂

表面活性剂对药物吸收的影响较复杂，可促进或延缓药物吸收。

促进吸收：

- ❁ 降低表面张力， \uparrow 疏水药物粒子表面的润湿性
- ❁ 溶解消化道上皮细胞膜脂质， \uparrow 上皮细胞通透性

延缓吸收：

- ❁ 形成胶束，药物难以释出， \downarrow 药物通过生物膜

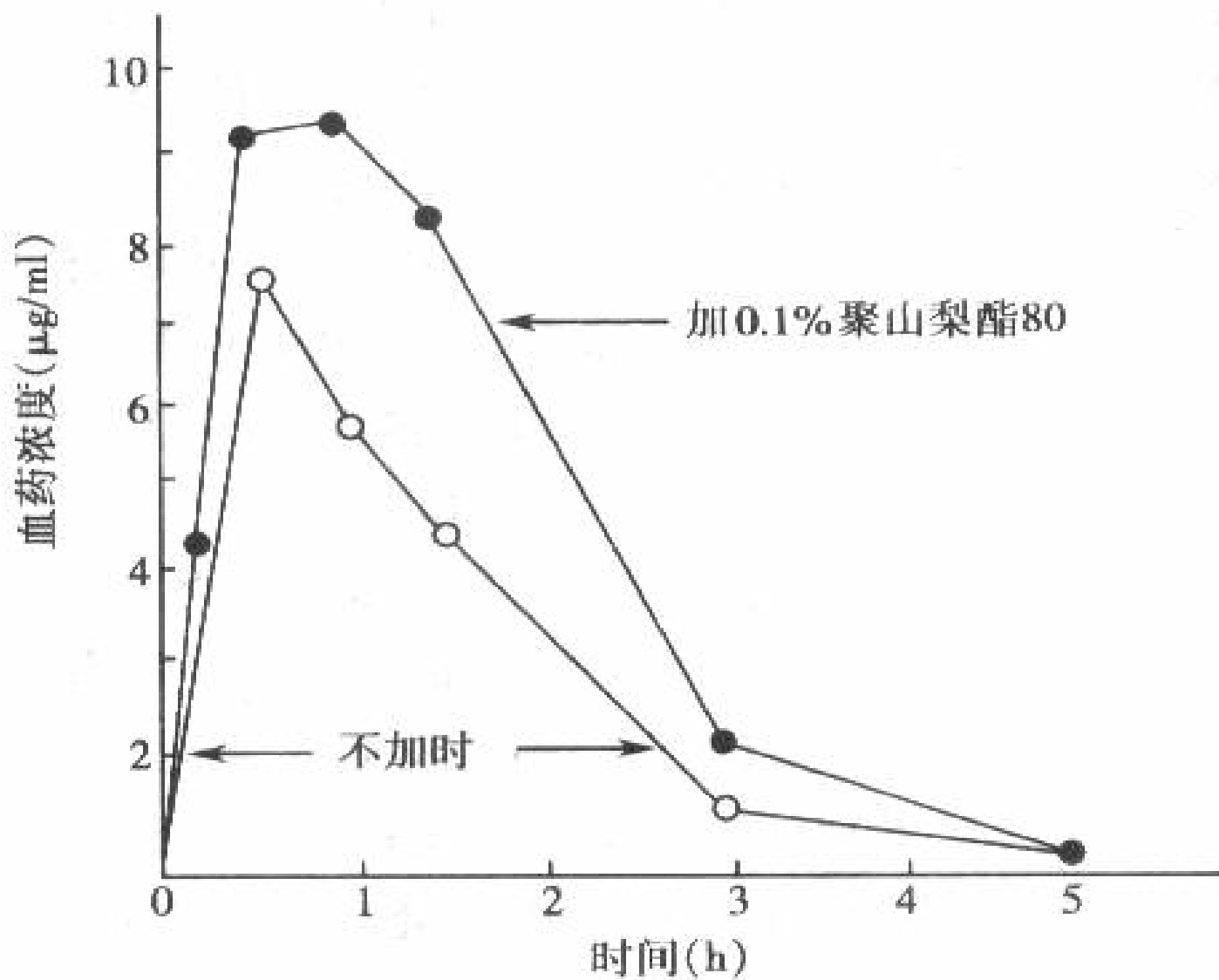


图 2-22 聚山梨酯 80 对非那西丁吸收的影响

(二) 药物间及药物与辅料间的相互作用

1、胃酸调节

如同时服用其他药物引起胃肠道pH改变，
将影响弱酸、弱碱性药物的吸收。

2、络合作用

药物 + 络合剂 \rightleftharpoons 药物络合物

通常只有游离药物才能透过生物膜，如
药物与辅料形成的络合物牢靠，则减少其吸收。

例：Ca²⁺与四环素 \rightarrow 难溶性络合物

3、吸附作用

物理吸附 (溶液中药物 \rightleftharpoons 吸附药物 (可逆吸附))

化学吸附 (不可逆, 对药物吸收影响大)

例: 活性炭、白陶土



4、固体分散作用

- ❁ 亲水性材料作载体，↑药物溶出和吸收
- ❁ 不溶性或肠溶性材料作载体，延缓药物释放

5、包合作用

包合物是一种分子被包藏在另一分子的空穴结构内的复合物，这种结合属于物理过程（如疏水键、氢键、范德华力等作用）。

表 环糊精及其衍生物包合药物后的溶解度(30⁰C)

药物	水中的溶解度 ($\mu\text{g/ml}$)	在 0.05mol/L 环糊精溶液中的溶解度 ($\mu\text{g/ml}$)			
		α -CD	G- α -CD	β -CD	G- β -CD
洋地黄毒甙元	10	260	330	730	4400
洋地黄毒甙	17	100	100	1300	5800
雌三醇	29	32	30	710	2600
灰黄霉素	15	16	16	21	19
硝基安定	43	61	60	120	130
苯巴比妥	1400	1900	1900	4500	4500

四、制备工艺对药物吸收的影响

(一) 混合与制粒

1、混合

混合方法不同，会对药物分散表面积产生不同影响，从而影响其溶出速率，尤其是难溶性药物。

例：地高辛-乳糖，研磨粉碎法 > 溶剂分散法

2、制粒

不同制粒方法所得颗粒的**形状、硬度**等均不同，致使药物的崩解存在较大差异。

(二) 压片与包衣

1、压片

压力大小影响片剂的**孔隙率**，从而影响片剂的崩解和溶出，这种关系与原辅料性质有关。

- ❁ 有些药物的溶出速率不受压力影响，如水杨酸、阿司匹林等；
- ❁ 有些药物的溶出速率**随压力增大而减小**，如苯巴比妥片剂；
- ❁ 有些药物的溶出速率**随压力增大而增大直至最大**，然后又减小。

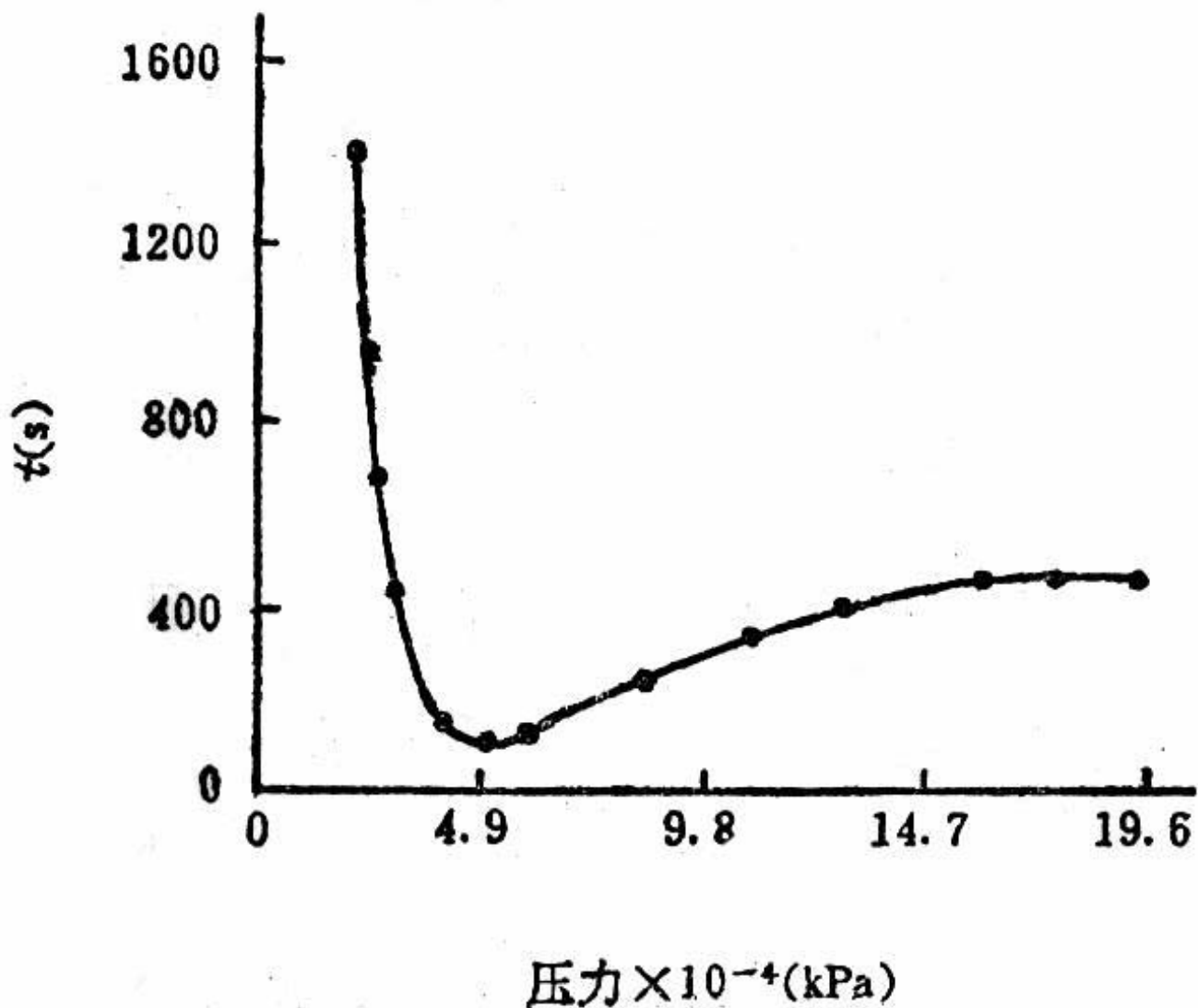


图8-38 压力与乳糖溶出90%的时间的关系

2、包衣

药物吸收快慢与包衣层的厚度、包衣材料的种类以及药物的溶解性有密切关系。

包衣材料：受肠道pH的影响很大，影响药物的滞留时间。

衣层厚度：影响药物的崩解度



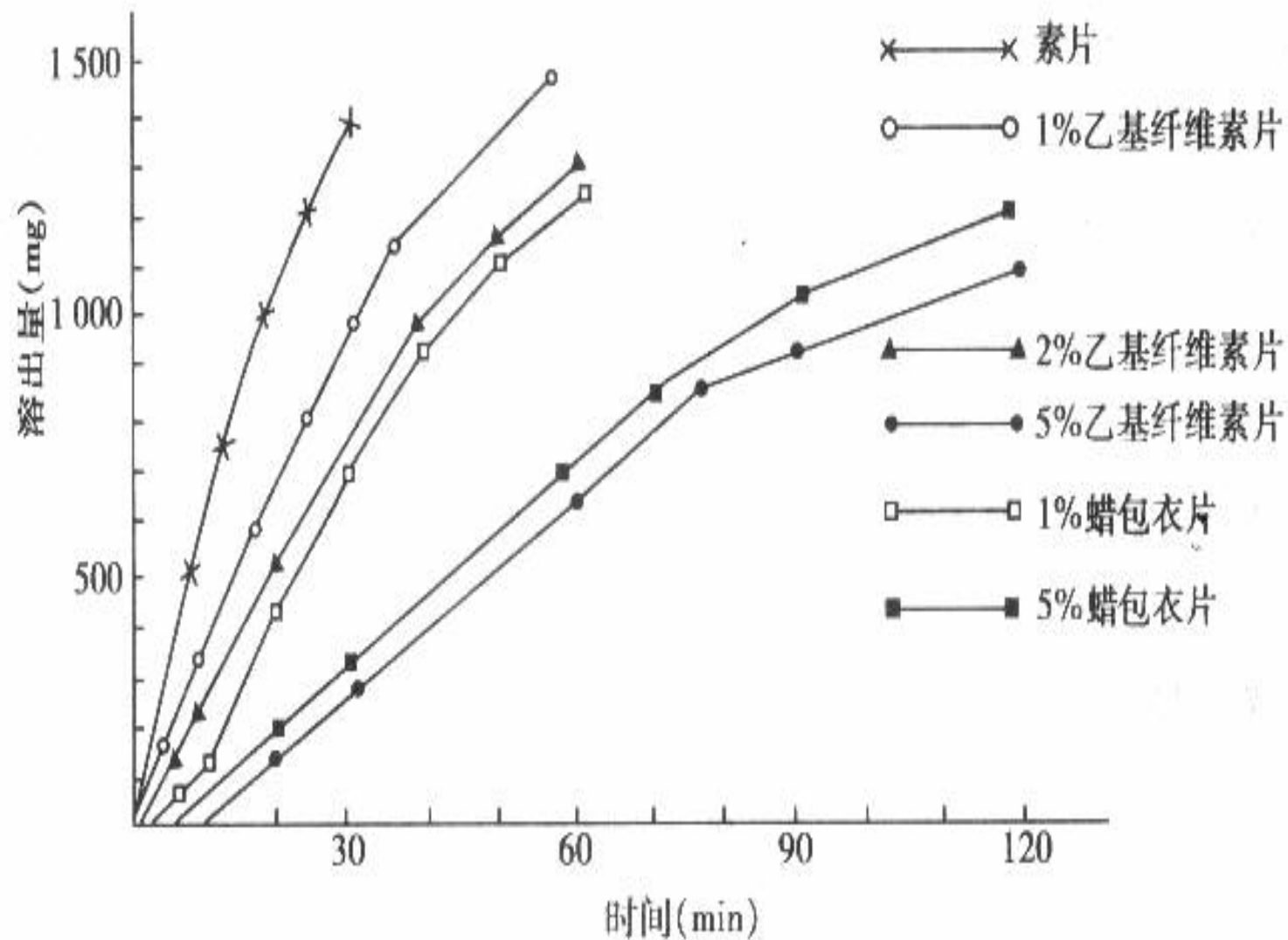
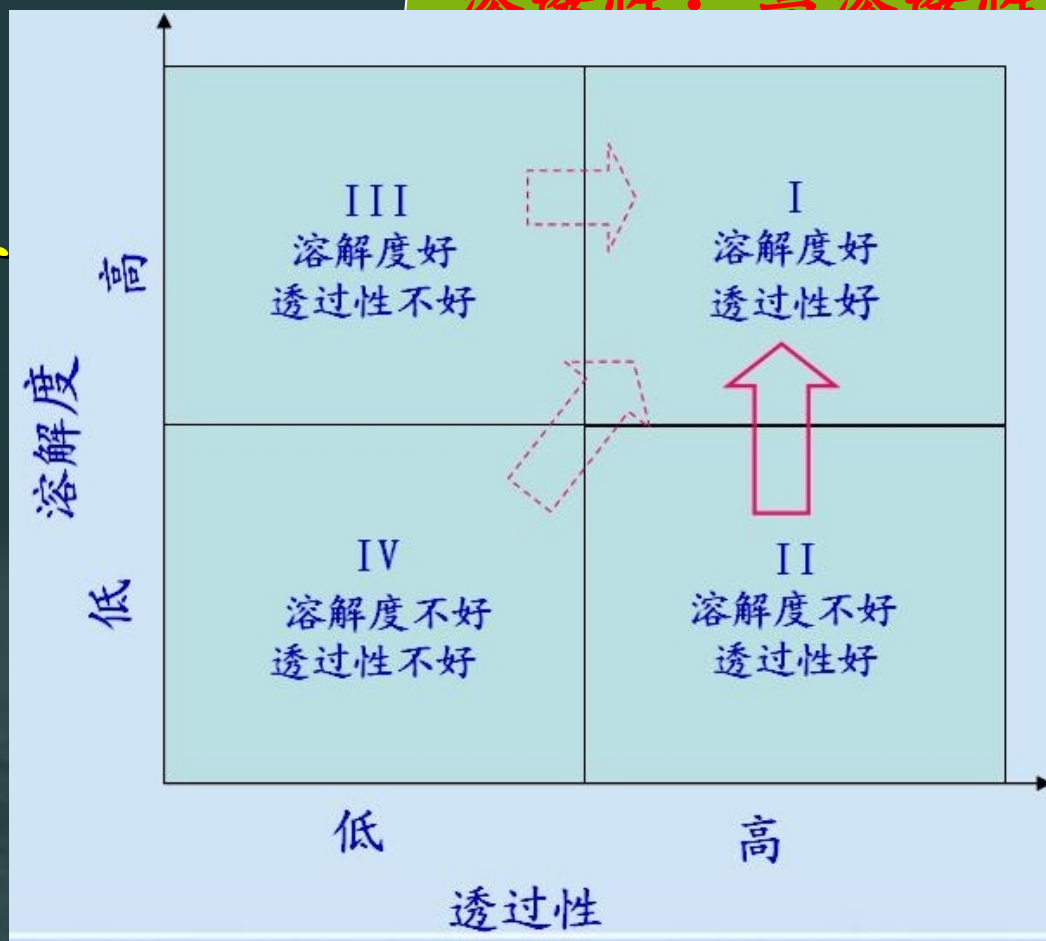


图 2-23 包衣对阿司匹林片溶出速率的影响

第五节 口服药物吸收与制剂设计

一、三



渗透性，高渗透性药物是指
在胃肠，有90%以

最大给

如果药物单
溶于不多
则认为该
物

数

1、吸收指数 (absorption number, A_n)

预测口服药物吸收的基本变量

$$A_n = \frac{P_{eff}}{R} \times T_{si} = T_{si} / T_{abs}$$

P_{eff} : 有效渗透系数; R : 肠道半径; T_{si} : 药物在肠道中的滞留时间; T_{abs} : 肠道内药物的吸收时间

对某一个体, P_{eff} 和 T_{si} 决定了 A_n 的大小。

✿ $P_{eff} < 2$, 药物吸收不完全;

✿ $P_{eff} > 2$, 药物能完全吸收

对于口服溶液剂（药物的溶出不限制药物的口服吸收）

$$F = 1 - e^{-2A_n}$$

F: 吸收分数

当 $A_n=1.15$ ，约90%药物吸收

$A_n>1.15$ 时，吸收较完全

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/866223211044010125>