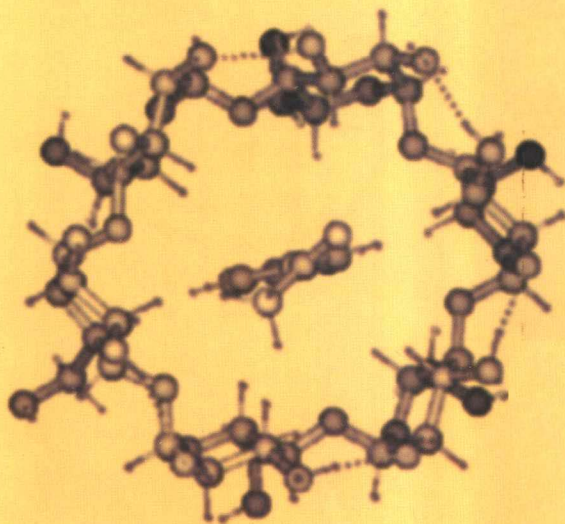


中国科学院教材建设专家委员会规划教材

全国高等中医药院校教材·供中药学和药学类专业用

# 物理药剂学

王玉蓉 田景振 主编



科学出版社

[www.sciencep.com](http://www.sciencep.com)

R94  
9

中国科学院教材建设专家委员会规划教材

全国高等中医药院校教材·供中药学和药学类专业用

# 物理药剂学

主 编 王玉蓉 田景振

科学出版社

北京

## 内 容 简 介

物理药剂学是以物理化学原理与实验方法为主导,研究和阐述药物剂型设计、制备工艺和质量评价基本理论的一门药剂学边缘学科。本书共分13章。第一章至第七章主要阐述药物制剂的物理化学性质及其原理,包括绪论、剂型的物态分类体系及特征、药物的热力学与化学动力学性质、药物的表面现象、药物制剂的电磁学性质、生物物理学简介以及药物的溶解等内容。第八章至第十章主要介绍药物制剂前处理原理与方法(包括粉碎、提取、分离、乳化、包合、固体分散等)、制剂成型原理与技术(包括相分离、制粒、微丸成型、压片、纳米粒制备等)以及新型释药技术与原理。第十一章至第十三章介绍了药物制剂工艺的设计要点、药物制剂的稳定性和体外溶出度评价方法。

本书是全国高等中医药院校中药学和药学类专业本科生、研究生教材,也可供科研院所、医疗机构、制药企业等从事相关专业的研究人员参考。

### 图书在版编目(CIP)数据

物理药剂学 / 王玉蓉,田景振主编. —北京:科学出版社,2005.2

(中国科学院教材建设专家委员会规划教材)

ISBN 7-03-014971-8

I. 物… II. ①王… ②田… III. 物理学:药剂学-医药院校-教材  
IV. R94

中国版本图书馆CIP数据核字(2005)第009111号

责任编辑:方 霞 / 责任校对:钟 洋

责任印制:刘士平 / 封面设计:卢秋红

版权所有,违者必究。未经本社许可,数字图书馆不得使用

科 学 出 版 社 出 版

北京东黄城根北街16号

邮政编码:100717

<http://www.sciencep.com>

双 青 印 刷 厂 印 刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

\*

2005年2月第 一 版 开本:850×1168 1/16

2005年2月第一次印刷 印张:20 1/2

印数:1—4 000 字数:496 000

定 价 :29.00 元

(如有印装质量问题,我社负责调换〈路通〉)

## 《物理药剂学》编写人员

主 审 罗杰英  
主 编 王玉蓉 田景振  
副主编 奉建芳 狄留庆 冯年平  
周毅生 黄绳武 汪国华

编·委 (按姓氏笔画排列)

王玉蓉(北京中医药大学)	狄留庆(南京中医药大学)
王 地(首都医科大学中药学院)	汪国华(江西中医学院)
王振华(广州中医药大学)	沈 群(南方医科大学)
王晓玲(北京市儿童医院)	奉建芳(上海医药工业研究院)
韦文俊(广西中医学院)	林 晓(上海中医药大学)
田景振(山东中医药大学)	周亚球(安徽中医学院)
冯年平(上海中医药大学)	周毅生(河南中医学院)
朱晓薇(天津中医学院)	赵雪梅(山东省省立医院)
刘华钢(广西医科大学)	贺福元(湖南中医学院)
阳长明(国家食品药品监督管理局)	郭慧玲(江西中医学院)
李凤前(第二军医大学)	黄绳武(浙江中医学院)
李向日(北京市中药科学研究所)	程 岚(辽宁中医学院)
李维峰(北京中医药大学)	傅超美(成都中医药大学)
吴 清(北京中医药大学)	谢 辉(南京中医药大学)
邱智东(长春中医学院)	熊素彬(浙江工业大学药学院)

# 前 言

物理药剂学是以物理化学原理与实验方法为主导,研究和阐述现代药物制剂设计、成型和质量评价基本理论和技术的一门药剂学分支学科。本教材本着密切结合教学、科研实践,系统反映现代物理药剂学理论知识的宗旨,由长期从事药剂学教学、科研一线工作的专家教授共同编写而成,期望能为全国中医药院校、科研院所、医疗机构和制药企业的相关人员提供一本理论完整和可读性强的教材。

本书共分十三章,以物理化学为基础,重点探讨了药物制剂前处理和成型过程的技术原理,介绍了新型释药技术原理与方法、工艺优化设计和质量评价要点,将药剂学散在而带有共性的技术理论集中起来,真正反映出物理药剂学的理论内容,具有理论的完整性和在实践中的可操作性。在描述新型释药技术、工艺优化设计以及制剂体外质量分析技术等方面注意反映当代药剂学的研究水平。另外,本书在编写中还注意体现内容的层次性,基础理论部分章节附有例题,每章后附有主要参考文献,便于学生阅读、理解。本书可供全国高等医药院校中药学和药学专业本科生、硕士研究生学习,也可供科研院所、医疗机构、制药企业从事相关专业的人员参考。

全书稿件虽经过多次讨论、修改及审阅,但由于编者水平有限,难免有错误和不当之处,欢迎广大教师、学生在使用过程中提出修改建议。

编 者

2005年1月

# 目 录

前言	
第一章 绪论	(1)
第一节 物理药剂学的研究范畴	(2)
第二节 物理药剂学的基本任务	(3)
第二章 剂型的物态分类体系及特征	(5)
第一节 概述	(5)
一、分散体系	(5)
二、表征体系的物理量	(6)
三、流变学概论	(7)
四、微粉学概论	(14)
第二节 气体制剂的物态特征	(24)
一、理想气体与真实气体方程式	(24)
二、气体的凝聚	(26)
第三节 液体制剂的物态特征	(28)
一、均相溶液	(29)
二、非均相液体	(31)
第四节 半固体制剂的物态特征	(35)
一、半固体凝胶	(35)
二、半固体制剂	(38)
第五节 固体材料的物态特征	(41)
一、固体材料	(41)
二、纳米粒	(42)
第三章 药物的热力学与化学动力学性质	(45)
第一节 热力学基础理论	(45)
一、热效应、焓变与自由能	(45)
二、非平衡态热力学	(53)
三、药物的热力学性质	(54)
第二节 化学动力学简介	(58)
一、反应速率与反应级数	(58)
二、复杂反应	(60)
三、温度对反应速率的影响	(61)
四、光化反应	(63)
第四章 药物的表面现象	(65)
第一节 概述	(65)
一、比表面与表面吉布斯能	(65)
二、表面张力与表面自由能	(66)
第二节 表面吸附	(68)
一、溶液表面的吸附	(68)
二、固体表面的吸附	(71)
第三节 表面活性剂及其应用	(78)
一、表面活性剂的基本性质	(78)
二、表面活性剂在药学中的几种重要应用	(82)
三、新型表面活性剂	(87)
第五章 药物制剂的电磁学性质	(90)
第一节 导电	(90)
一、溶液的导电机理	(90)
二、电导率	(93)
第二节 电动势	(94)
一、电动势与电位差	(94)
二、电化体系中的平衡	(95)
三、溶胶的双电层结构	(96)
四、电动势的测定	(98)
第三节 磁性	(99)
一、磁场导向	(99)
二、磁动力化学	(99)
三、磁性流体	(100)
第六章 生物物理学简介	(101)
第一节 生物物理学的发展	(101)
第二节 生物物理学研究内容	(102)

第三节 生物物理学在药学领域的应用 .....	(106)	二、相分离原理与方法 .....	(166)
<b>第七章 药物的溶解</b> .....	(112)	第二节 制粒技术 .....	(168)
第一节 概述 .....	(112)	第三节 微丸成型技术 .....	(171)
一、分子间作用力 .....	(112)	一、微丸形成机理 .....	(172)
二、溶解度与活度 .....	(115)	二、微丸的成型 .....	(175)
三、药物的分配与分配系数 .....	(117)	第四节 压片技术 .....	(178)
第二节 影响药物溶解的因素 .....	(119)	一、片剂结合的机制 .....	(178)
第三节 增加药物溶解度的方法 .....	(123)	二、压片过程的规律 .....	(181)
<b>第八章 制剂成型前操作技术原理</b> .....	(128)	三、影响片剂强度的因素 .....	(183)
第一节 粉碎 .....	(128)	四、片剂的制备技术 .....	(186)
一、粉碎原理 .....	(128)	五、片剂的包衣 .....	(188)
二、影响粉碎效果的因素 .....	(129)	第五节 纳米粒制备技术 .....	(190)
三、超微粉碎技术的应用 .....	(130)	<b>第十章 新型释药技术与原理</b> .....	(194)
第二节 提取 .....	(131)	第一节 延缓与控制释药 .....	(194)
一、超临界流体萃取 .....	(131)	一、概述 .....	(194)
二、微波萃取 .....	(133)	二、释药机制 .....	(198)
三、超声提取 .....	(134)	第二节 透皮吸收释药 .....	(202)
第三节 分离 .....	(136)	一、概述 .....	(202)
一、膜分离 .....	(136)	二、释药机制 .....	(202)
二、吸附技术 .....	(142)	三、经皮给药系统的基础剂型和透皮 促进剂 .....	(207)
第四节 乳化 .....	(147)	四、经皮给药系统的制备要素 .....	(208)
一、概述 .....	(147)	第三节 透黏膜释药 .....	(209)
二、乳化技术 .....	(152)	一、概述 .....	(209)
第五节 包合 .....	(153)	二、生物黏附机制 .....	(214)
一、概述 .....	(153)	第四节 定位与靶向释药 .....	(214)
二、包合原理 .....	(153)	第五节 脉冲(外调)式释药 .....	(223)
三、包合技术 .....	(155)	第六节 自调式释药 .....	(227)
四、包合物的鉴定 .....	(156)	第七节 自乳化释药 .....	(231)
第六节 固体分散法 .....	(157)	<b>第十一章 工艺优化设计原理与方法</b> .....	(239)
一、概述 .....	(157)	第一节 试验设计的基本理论 .....	(239)
二、药物释放的机理 .....	(159)	第二节 因子设计 .....	(245)
三、载体材料 .....	(160)	一、全因子设计 .....	(245)
四、制备技术方法 .....	(161)	二、部分因子设计 .....	(254)
五、固体分散体的质量评价 .....	(162)	三、Plackett-Burman 设计 .....	(258)
<b>第九章 制剂成型原理与技术</b> .....	(165)	第三节 正交设计 .....	(262)
第一节 相分离技术 .....	(165)	一、正交设计表的特点 .....	(264)
一、相分离制备微囊的基本特征 .....	(165)	二、正交设计的应用实例 .....	(267)

第四节 中心组合设计	一、概述	(270)	(288)
(270)	二、稳定性加速试验	(274)	(289)
一、中心组合设计表的构建和特点	第四节 固体药物制剂的稳定性	(270)	(300)
二、中心组合设计的应用实例	一、固体药物制剂稳定性的特点	(274)	(300)
第五节 均匀设计	二、固体剂型化学降解原理	(277)	(301)
一、均匀设计表的特点	三、固体药物制剂稳定性实验	(278)	(304)
二、均匀设计的要点	第五节 包装材料对药物制剂稳定性的	(279)	影响
三、均匀设计的应用实例	(307)	(279)	(307)
第十二章 药物制剂的稳定性	第十三章 药物制剂的体外溶出度评价	(283)	(311)
第一节 药物制剂的化学降解途径	第一节 概述	(283)	(311)
第二节 影响药物制剂降解的因素及	第二节 溶出度测定原理	稳定化方法	(311)
(285)	第三节 影响药物溶出的因素	(285)	(313)
一、处方因素	第四节 溶出度测定方法	(285)	(317)
二、非处方因素		(287)	
第三节 药物制剂的稳定性研究		(288)	



# 第一章 绪 论

物理药剂学(physical pharmaceutics)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化性质变化规律和机理,研究药物制剂形成的理论与作用特点、药物制剂的设计、制备工艺和质量控制(包括稳定性研究)的一门药剂学分支学科。

作为新兴交叉学科,物理药剂学的形成和发展分为以下几个阶段:

第一阶段,将物理药剂学的化学动力学原理应用于药物及其制剂的稳定性,初步揭示药物与制剂的物理化学性质的变化规律。20世纪50年代,由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,开始引起药学界的重视。60年代初期,国外开设了《药物制剂系统理论》Physical Pharmacy课程。

第二阶段,在研究药物与制剂的物理化学性质和变化规律的同时,阐明药物剂型的制备工艺、质量评价(包括稳定性研究)的基本原理。A. N. Martin出版了专著*Physical Pharmacy*,按物理化学体系,结合药物的物理化学性质与药剂实践,阐述了药物与制剂制备工艺、质量评价等基本原理与本质。20世纪70年代T. J. Carstensen编写了专著*Theory of Pharmaceutical Systems*《药物制剂系统理论》,但编写体例基本按《物理化学》所设。80年代中期开始,国内上海医科大学、沈阳药科大学、华西医科大学、北京医科大学等医药院校陆续开设了物理药剂学课程,为研究生、进修生编写了教材。

第三阶段,除了研讨药物及其制剂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。20世纪80年代,A. T. Florence和D. Attwood编写了*Physicochemical Principle of Pharmacy*(《药学物理化学原理》),全书打破了原物理化学体系,主要讨论药物及其制剂的物理化学性质、原理与变化规律,指导药物制剂的制备和应用;国内由殷恭宽主编的《物理药学》于1993年正式出版;1993年,Martin主编的*Physical Pharmacy*(《物理药剂学》)第四版出版,该书结合了现代药剂学的发展,内容更为丰富详尽。

20世纪90年代末,尤其进入21世纪,随着新型给药系统进入给药系统(novel drug delivery system, NDDS)和新型控释技术(novel controlled-release technologies)的纵深研究,如缓/控释、靶向、定时、定速等智能化给药传递技术方法,要求从分子水平与理论上阐明各类药物剂型的特点、制备原理与形成机制,指导新剂型的创制,使物理药剂学与生物药剂学(biopharmaceutics)、药物动力学(pharmacokinetics)等分支学科一样,达到高度发展阶段。应用物理化学理论来设计、生产和评价剂型,结合体内外科学指标评定质量,在揭示药物及其制剂的物化性质变化规律和机理,研究药物制剂形成的理论与作用特点,指导药物制剂的设计、制备工艺和质量控制、稳定性研究等方面起到了举足轻重的作用。

## 第一节 物理药剂学的研究范畴

物理药剂学的学科特点决定了它的时代性、时效性和实用性。在反映当代物理药剂学的理论内涵和研究内容,不断完善其体系的同时,体现了物理药剂学在药剂学研究中的地位和价值。因此,物理药剂学紧密结合了当代药剂学的研究方向,及时收集现代药物制剂的设计和制备原理、新型释药关键技术等内容。现代物理药剂学的研究内涵大致包括以下几方面内容。

### (一) 药物制剂的基础理论研究

现代药物制剂的基础理论研究应涉及药物及其制剂理化性质的阐明,为制剂处方和剂型设计、工艺优化与质量评价提供理论依据,包括剂型的物态分类特征、药物的热力学与化学动力学性质、药物的电磁学等性质,对影响药物溶解的因素(如温度、粒径、晶型、pH等)方面进行研究,确定增加药物溶解度的方法以及应用生物物理学理论、技术方法等。

### (二) 制剂成型前操作技术原理与方法

制剂成型前操作包括粉碎、提取、分离,以及乳化、包合和固体分散等技术原理与方法。例如:

**1. 超微粉碎技术** 超微粉碎技术是近20年来世界上迅速发展的具有良好经济效益的高新技术,利用了风洞技术优势。中药复方药物引用超微粉碎技术可实现低温粉碎、高纯操作等要求,既保证疗效,又降低生产成本,减少提取过程造成的损失。适于某些贵重药、补益药或动物药的处理。

**2. 超临界二氧化碳萃取技术** 超临界流体萃取技术(supercritical fluids extraction, SFE)以低温提取和惰性气体保护为特点,防止“热敏性”物质的氧化和逸散,使提取物达到100%的“纯天然”,有效地提高生产效率和节约能耗。适于中药复方中含挥发油、脂溶性成分的分离。

**3. 新吸附技术** 新吸附技术采用特殊吸附剂吸附,不仅大大节约能源,而且操作简便、生产周期短、成本低,与溶媒法提取方法相比选择性更强,缩小了剂量,并解决了中药浸膏吸潮性强的弊病。但是能否以中医药理论为指导,分离产物能否保留原粗制剂的安全有效性,需要药理实验和临床验证。

**4. 膜分离技术** 膜分离技术是利用具有选择透过性能的薄膜,在外力推动下对混合物进行分离、提纯、浓缩的一种新分离技术方法。膜可以是固相、液相或气相。目前使用的分离膜绝大多数是固相膜,例如离子交换膜、渗透膜、反渗透膜、电渗析膜、微孔膜等,可分为反渗透(reverse osmosis, RO)、超滤(ultrafiltration, UF)、微滤(microfiltration, MF)等方法,具有高效分离、耗能低、室温操作、操作简单、可调性强等优点。尤适于热敏性物质。

**5. 包合技术** 包合技术是指将大分子(主分子)通过一定手段包含小分子(客分子)形成包合物(inclusion compounds)的技术。适于包合的有挥发油或挥发性成分、难溶性药物或具苦味或不良气味的药物。包合物的特点是提高药物的稳定性;改变药物的物理状态,便于制剂;掩盖药物的不良气味和降低刺激性;增加药物的溶解度和溶出度,以及促进药物经皮吸收作用,改善临床症状。

**6. 固体分散技术** 固体分散体指药物以微粒、微晶或分子状态等均匀分散在某一固态载体中的体系。将水溶性或亲水性很强的物质作为固体分散物载体,可以增加难溶性药物的溶解度和溶

解速率,增加药物的生物利用度,如复方丹参滴丸、苏冰滴丸等;而应用水不溶性载体或难溶性材料做载体,可以阻止药物释放,达到缓释或控释的目的,如以肠溶材料丙烯酸树脂Ⅱ号为载体制成的蒿甲醚固体分散体缓释制剂。

### (三) 制剂成型操作技术原理与方法

制剂成型操作技术原理与方法包括固体剂型(solid dosage forms)、半固体剂型(semisolid preparation)、液体剂型(liquid dosage forms)、气体剂型(gas dosage forms)。随着药用高分子材料的广泛应用,充分利用现代科学技术方法和手段,如:相分离技术、制粒技术、制丸(包括微丸)技术、压片技术等有助于提高制剂质量。

### (四) 新型释药技术原理与方法

对于新型给药系统(novel drug delivery system, NDDS)释药技术原理和方法进行阐述和研究,例如:①延缓与控释给药系统(sustained and controlled-release drug delivery system);②经皮给药系统(transdermal drug delivery system; transdermal therapeutic system, 简称 TDD 或 TTS);③靶向给药系统(targeted delivery drug system TDDS);④脉冲式给药系统(pulsatile controlled release system)等。

### (五) 制剂质量评价技术原理与方法

制剂质量评价技术包括制剂稳定性实验研究和溶出度测定等内容,对保证制剂的质量至关重要,本书将对其原理与技术方法作一介绍。

## 第二节 物理药剂学的基本任务

### (一) 阐明药物制剂的物理化学性质及其原理

药物制剂的物理化学性质包括药物的溶解、表面现象、药物的热力学、动力学与电磁学性质等。例如应用热力学理论与揭示药物的溶解性能、溶液的热力学性质;应用胶体与表面化学理论探讨多相分散体系等形成条件、基本性质及其稳定性等;强化物理药剂学的基础理论,为指导药物制剂的设计、研制、质量控制及其评价提供依据和指导。

### (二) 探讨药物制剂成型前和成型技术原理和方法

药物制剂成型前和成型技术方法包括物理化学法、乳化技术、相分离技术、制粒技术、制丸技术、压片技术、微丸成型技术、纳米粒制备技术等,有必要深入探讨和归纳其共性的原理和技术方法。

### (三) 引进和推广应用新型释药技术方法

释药技术方法包括浓度差控制、温度控制、pH-敏感型、电化学控制、磁性和超声控制、膜控释式、渗透泵式、胃滞留式和其他自调式控制等。探讨和阐明各种药物新剂型的特点、制备原理和研究方法,有利于推广应用。

#### (四) 制定药物制剂质量评价方法

制定药物制剂质量评价方法,将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。

进入 21 世纪,药物新剂型新制剂的发展是对物理药剂学的挑战,要求药物设计应更合理,目的性更明确,成功率更高。在药物传输系统设计理论和技术方面将涉及方法学,处方及工艺设计将涉及人工智能系统程序化,辅料的标准化和制药设备的计算机化。此外生物技术的发展也是对药剂学的挑战,尝试应用安全的、无损伤性的给药途径和工艺剂型,利用基因转移技术将外源重组基因或核酸导入人体靶细胞内,以纠正基因缺陷或其表达异常,利用生物芯片(biological chip),实现生物传感、信息控制和反馈、药物传输的一体化,将涉及生物物理技术原理和方法。

近年来,对疾病由重治疗渐渐转向重预防,提倡“天人合一”、“回归自然”,给中药和天然药物的发展提供了良好的机遇。中药的优势在于复方,中药复方是临床发挥疗效的精髓,真正体现了中医用药的特色。为了促进中药的现代化和国际化,需要在中医药理论指导下,将传统中医药的优势和特色与现代科学技术结合起来,设计和创制中药复方新制剂,将具有中医药特色和优势的新制剂推向国际市场。随着科学技术的发展,新工艺技术已经渗入生命科学领域。应用新工艺、新技术、新辅料、新设备,无疑能给中药新剂型的研究开发注入活力。

新型药物制剂以高技术、新方法、新材料为支撑,药物将以精确的速率、预定的时间,根据特定的部位和疾病的需要在体内发挥作用,具有高效、长效、速效、剂量和毒副作用小、使用方便等特点。新剂型将会是生物、医学、化学、物理和电子的最新技术结合的系统工程产品。而这些,均离不开物理药剂学的理论与实践。

## 第二章 剂型的物态分类体系及特征

### 第一节 概述

药物的剂型是指将药物制成适合于患者需要的给药形式,简称为剂型(dosage form)。药物剂型的种类繁多,分类方法亦有多种。讨论剂型的物态分类体系及特征(characteristic and classified system on substance states of dosage forms),掌握各类剂型的基本特征性质,关系药剂的处方设计和剂型选择,对于制剂的成型、质量和疗效尤显重要。

本章按物态分类,可将剂型分为气体剂型、液体剂型、半固体剂型和固体剂型四类。气体剂型如气雾剂、烟剂等;液体剂型如汤剂、合剂、糖浆剂、酏剂、灌肠剂、涂膜剂、酊剂等;半固体制剂如软膏剂、乳膏、凝胶剂等;固体剂型如散剂、颗粒剂、胶囊剂、丸剂、片剂、胶剂、硬膏剂、栓剂等。以非胃肠(parenteral)给药的灭菌(sterile)制剂如注射剂、滴眼剂等,按物态也可以分为液体、半固体、固体等剂型,如呈液态的滴眼液和呈半固态的眼用软膏。新型给药/释放系统(new drug delivery/release systems)如缓/控释制剂、靶向释放系统、纳米制剂、植入剂等,也可呈各种物态。

#### 一、分散体系

分散体系或分散系(dispersed system),是指一种或几种物质分散在均匀介质中所形成的体系。在体系内部,凡物理化学性质完全相同、均匀一致的部分称为一个相。只有一个相的体系称为单相(均相)体系;含有两个或两个以上的相的体系称为多相(非均相)。多相体系的相与相之间有明显的物理界面,被分散物质称为分散相(dispersed phase)或不连续相,均匀介质称为分散介质(dispersed medium)或连续相,例如液体分散系、固体分散系等。药剂学常见的有二元体系和三元体系。

##### (一) 二元体系

二元体系可分为固-液、液-液、气-液等分散体系。

(1) 固-液二元体系:系指固体溶解在液体而形成的体系,药剂中最常见。药物的溶解与药物的理化性质、溶剂性质和温度等密切相关,而与压力关系不大。药物的溶解一般会出现以下几种情况:①当药物为电解质时,以温度为横坐标,溶解度为纵坐标作图,该电解质的溶解度随温度升高而升高。②当药物为弱电解质时,溶解度主要受药物在水中解离度、分子量及其结构、取代基极性强弱和溶剂、pH等因素的影响。弱酸性药物(如有机酸类)随pH升高而溶解度增大,弱碱性药物(如生物碱类)随pH降低而溶解度增大。③当药物具有酸性和碱性基团,为两性化合物(例如氨基酸类)时,溶解度受等电点的影响。

(2) 液-液二元体系:系指一种液体溶解于另一种液体而形成的体系。分为以下几种情况:

①完全互溶:如乙醇和水、甘油和水。②部分互溶:如苯酚和水、乙醚和水。③完全不溶:如植物油与水。其中部分互溶的二元体系中药物的溶解度受温度的影响较大。温度对其影响有以下四种情况:①具有临界溶解温度(上临界溶解温度)的体系,随温度升高而彼此接近。②具有下临界溶解温度的体系,溶解度随温度降低而增大。③具有上下临界溶解温度的体系。④无临界溶解温度的体系,在任何温度,体系都部分互溶。

(3) 气-液二元体系:系指气体溶解于液体而形成的体系。几乎所有气体在液体中都有一定的溶解度。如  $\text{CO}_2$ 、 $\text{H}_2\text{S}$  和空气都能部分溶解于水中。溶于液体的气体量符合亨利定律:在一定温度和平衡状态下,气体在液体里的溶解度和该气体的平衡分压成正比。如果压力提高一倍,气体的溶解度相应提高一倍。气体的溶解度可表示为:一定温度下,一体积液体吸收的气体体积数,称为溶解度系数。溶解度有时用吸收系数表示,指标准状态溶于一体积液体的气体体积。气体在液体中的溶解度是溶解了的气体与液面上的该气体达平衡时,液体中气体的浓度,通常用单位体积溶剂中所溶解的气体体积来表示,也可以用溶解的重量来表示。气体在一定温度和标准大气压下的溶解度( $C_s$ )可用下式计算:

$$C_s = \frac{P\alpha}{V_s} \quad (2.1)$$

式中:  $V_s$  表示溶液的体积;  $P$  表示该气体的分压;  $\alpha$  表示 Bunsen 吸收系数,系指在标准状态(0℃和压力为 101.325kPa)下,1L 溶剂中溶解的气体的升数。

气体在溶剂中的溶解度受多种因素的影响。根据亨利定律,气体的溶解度  $C$  与该气体在液面上的分压  $P$  成正比。而温度上升,气体的溶解度降低。

## (二) 三元体系

三元体系系指二元体系中加入第三种液体而形成的体系。分为固-液-液、气-液-液、气-固-液等三元体系。例如在部分互溶的挥发油-水二元体系中加入丙二醇后,形成三元体系,各组成比例可用三元相图来表示。在该三元相图中,曲线内任一混合体系的各组成比例均不能得到均匀溶液,而在曲线外某处时才能形成溶液;气雾剂中抛射剂为气相,与药物颗粒及其溶液形成气-固-液混悬型溶液。当三元体系属于多相体系时,相之间存在着明显的界面,越过界面时,物理性质和化学性质会发生突变,因此,三元体系往往属于热力学和动力学不稳定体系。

## 二、表征体系的物理量

表征体系的物理量如体积、压力、温度、黏度、表面张力等称为体系的性质,也称为热力学变量,其中质量、体积、内能等,其数值跟体系中物质的量成正比关系,称为广度性质(extensive properties)。温度、压力、密度等量的数值与体系所含物质的量无关,只取决于体系的特性,称为强度性质(intensive properties)。由于温度、压力、密度、黏度等强度性质能够表征体系的特性,而与量无关,因此,往往将其作为药剂学研究或评价剂型特征和成型因素的指标。例如:

当气体作为抛射剂或喷雾剂中的压缩气体时,在室温常压下抛射剂或喷雾剂呈气态,药物呈雾滴等形式抛射出来。温度、压力、密度和黏度等强度性质往往成为影响该剂型成型的因素或制备工艺的量化指标。

当液体中药物以分子、原子或离子形式(一般质点小于 1nm)均匀分散于溶媒时形成均相溶液

或溶液型液体药剂;或液体中药物不能以分子或离子形式均匀分散、或几种含药物的液体不相混溶时则形成非均相液体药剂,例如溶胶、乳浊液型液体药剂、混悬液型液体药剂。药剂的流变性如黏度性质与其成型和质量的关系十分密切,还涉及光学、热力学、动力学和电学等性质。

半固体药剂包括软膏剂、凝胶剂、眼用软膏等,药剂的流变性(尤其是黏弹性)、熔点、凝固点和黏度等直接关系其成型和质量。

固体剂型包括散剂、颗粒剂、胶囊剂、丸剂、片剂、胶剂、硬膏剂、栓剂等。固体药剂的弹性和变形性能,也是表征该类剂型的强度性质。此外按形成的粉体、固体分散体、晶体等均可表现出不同的性质。

### 三、流变学概论

流变性(rheologic properties)系指在适当的外力作用下物质所具有的流动和变形的性能。流变学(rheology)是研究物体流动和变形的科学,属于力学研究范畴,与化学特别是胶体化学、高分子化学密切相关。具体地说,流变学系研究材料在应力、应变、温度、湿度、辐射等条件下与时间因素有关的变形和流动规律的学科。

流变学的研究对象是液体的流动性质、半固体的黏弹性(viscoelasticity)和固体的弹性(flexibility)等性质。流体按其流动性质可分为牛顿流体和非牛顿流体。液体剂型中的均相溶液(例如水、乙醇、甘油和糖浆剂等真溶液)一般具有牛顿流体的特征,为熟知的牛顿流体;而非均相液体(例如高分子溶液、乳剂、混悬剂、糊剂、软膏剂等具有非牛顿流体的特征,为非牛顿流体。絮凝的混悬剂常表现塑性或假塑性流动性质,流体乳剂通常呈假塑性,半固体乳膏的性质呈塑性并有明显的屈服值,甚至还具有黏弹性等。

药剂的流变性对药剂的成型和质量有直接影响。

#### (一) 牛顿流体和非牛顿流体

1. 牛顿流体(newtonian fluid) 由牛顿最先提出黏性流体的流动模型。Newton认为流体的流动是许多极薄的流体层之间的相对滑动,如图2-1所示。将面积为 $A\text{cm}^2$ 的两块平板平行地相对,其中梯形状板条表示黏性流体,在力 $F$ 的作用下,由于黏性流体的内摩擦力将运动依次传递到各层流体;而流体的黏滞性使滑动的各层之间产生切应力(即流体的内摩擦力),使流体按一定规律变化的流速分布,以速度 $v$ 运动。这就是牛顿提出的切应力 $S$ 对切变速率 $D$ 成正比的假设,称为牛顿黏性定律。

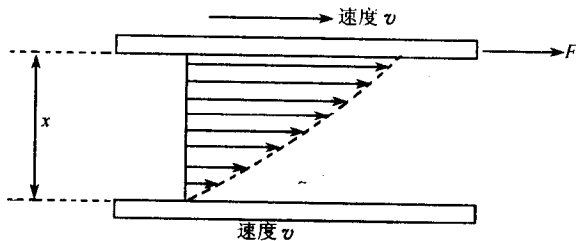


图2-1 牛顿流体流动模型

切应力(shearing stress) $S$ ,即单位面积上的摩擦力, $S = \frac{F}{A}$

切变速率(shearing rate) $D$ ,切应力随时间的变化率, $D = \frac{dv}{dx}$ ,单位为时间的倒数。牛顿黏性定律可写成:

$$S = \eta D \quad (2.2)$$

式中： $\eta$  为比例常数，是切应力与切变速率之比，定义为流体的黏度或动力黏度。单位  $N \cdot s/m^2$ ，也可写作  $Pa \cdot s$ 。

流体的黏度  $\eta$  可以从直线的斜率求出。 $\eta$  表明在切应力作用下，产生一定的切变速率，其大小随切应力增大而成比例增大，由黏度测定仪测得。例如空气的黏度为  $0.02MPa \cdot s$ ，水的黏度为  $1.002MPa \cdot s$ ，乙醇的黏度为  $1.20MPa \cdot s$ ，橄榄油的黏度为  $84.0MPa \cdot s$ ，甘油的黏度则为  $1490 MPa \cdot s$ 。 $\eta$  的倒数为流度(fluidity)，以  $\Phi$  表示。

牛顿流体的黏度与温度有关。随温度升高，液体的黏度减小，黏度  $\eta$  与温度  $T$  的关系可用 Andrade 公式表示，见 2.3 式：

$$\eta = A e^{\frac{E}{RT}} \text{ 或 } \ln \eta = \ln A + \frac{E}{RT} \quad (2.3)$$

式中： $E$  表示流动活化能，系指使液体开始流动所需的能量； $A$  表示液体相对分子质量，与摩尔体积有关； $R$  表示气体常数。

对于牛顿流体，其流量  $Q$  符合 Poiseuille 定律，即流量与压力梯度成正比，与半径  $R$  的 4 次方成正比。公式如下：

$$Q = \frac{\pi R^4 \Delta p}{8 \eta L} \quad (2.4)$$

式中： $\Delta p/L$  表示压力梯度； $R$  表示半径； $\eta$  表示黏度。

凡是符合牛顿黏性定律的流体称为牛顿流体，例如纯液态物质(水)、植物油，低分子溶液等。

**2. 非牛顿流体(non-newtonian fluid)** 对于牛顿流体，切应力(也称切变应力)与切变速率呈线性关系，如图 2-2 中的 A，非牛顿流体流变曲线分为塑性、假塑性、触变性、胀性等类型，图示中 B、C、D、E、F 分别表示塑性流体、塑性流体兼触变性、假塑性流体、假塑性流体兼触变性、胀性流体的流动曲线。塑性流动、假塑性流动和胀性流动的结构变化如图 2-3 所示。

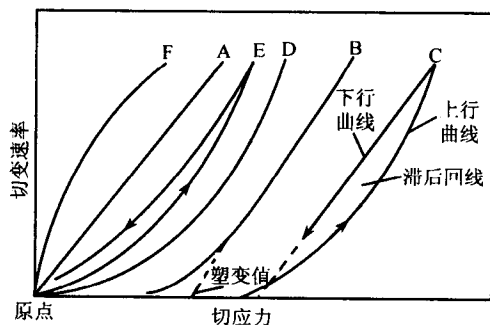


图 2-2 各种流体的流动曲线

- A. 牛顿流体 B. 塑性流体 C. 塑性流体兼触变性  
D. 假塑性流体 E. 假塑性流体兼触变性 F. 胀性流体

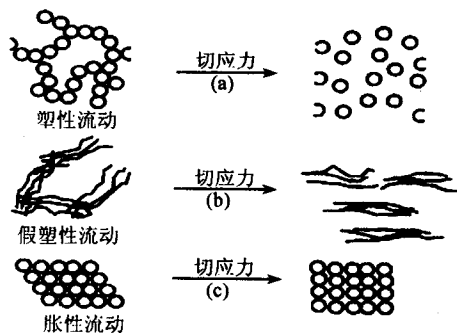


图 2-3 非牛顿流体的结构变化

(1) 塑性流动(plastic flow)：如图 2-2(B)，2-3(a)所示。塑性流体因絮凝很强形成网络结构，具有类似弹性固体性质，切应力较小时不发生流动，只有切应力达到屈服值(yield value，体系由不流



动至开始流动时的临界切变应力值称为屈服值)时,质点层和毗邻层才作相对运动,网状结构被破坏,流动开始。流体的这种性质称作塑性(plasticity)。塑性流体随切应力的增大,结构不断被破坏,黏度不断下降。而当切应力消除后,又重新絮凝,故物质的内部结构并不发生永久性改变。

一般说来,浓度较大的混悬液尤其是连续相黏度较高,粒子絮凝时往往表现为塑性流动性质,例如药用 BaSO<sub>4</sub>混悬液、糊状黏土、油漆、油墨和泥浆等均属于塑性流体。塑性流体的流动性性质符合 Bingham 公式:

$$S - S_0 = \eta D \quad (2.5)$$

式中:  $\eta$  表示表观黏度或塑性黏度,为斜率的倒数;  $S_0$  表示屈服值。

(2) 假塑性流动(pseudoplastic flow):如图 2-2(D)、图 2-3(b)所示。假塑性流体流变曲线从原点开始,且宏观黏度随切变速率增加而下降。即流动越快、显得越稀。这种现象称为切变稀化。大多数天然和合成的树胶,如阿拉伯胶、西黄芪胶、明胶、海藻酸钠、聚乙烯吡咯烷酮、甲基纤维素和羧甲基纤维素钠等分散后形成的高分子溶液、某些乳状液等均显示假塑性流体性质。特点是沒有屈服值。当施加切应力时,长链高分子沿流动方向排成直线,溶剂分子也逐渐脱离高分子,使流动阻力减弱,这就是假塑性流动的宏观黏度随切变速率增加而下降的原因。假塑性流体和胀性流体通常可用指数关系式近似地描述其非线性特性,即:

$$S^n = \eta D \quad (2.6)$$

式中:  $n$  表示常数,对于牛顿流体  $n=1$ ,  $n$  与 1 相差越大,则假塑性流动特征越显著。

将公式 2.6 取对数,得直线方程,见 2.7 式:

$$\lg D = n \lg S - \lg \eta \quad (2.7)$$

以  $\lg D$  对  $\lg S$  作图,可由直线斜率求  $n$ ,由截距可以求出表观黏度  $\eta$ 。

(3) 胀性流动(dilatant flow):如图 2-2(F)、2-3(C)所示。胀性流动与假塑性流体相反,胀性流体的黏度随着切变速率的增加而增加。即,这类体系搅得越快显得越稠。这种现象通常称为切变稠化。

具有胀性流动的液体静置时一般质点排列紧密,空隙内仅有少量分散介质,流动时质点一起滑动,体系的黏度较小,但随着切应力的增大,质点开始运动且互相缠结在一起,分散介质难以填满质点间的空隙,质点不易被充分润湿,难以滑动,因而使流动阻力加大,即黏度加大。这就是胀性流体的黏度随着切应变率的增加而增加的原因。

含有大量固体混悬体的液体如涂料、栓剂、糊剂和分散度大、浓度高的混悬液等一般显示胀性流动性质。胀性流动的流变公式,见 2.7 式。

(4) 触变性流动(thixotropic flow):见图 2-2(C、E)、图 2-4 所示。触变性流体的黏度随切变速率改变而改变,上行线与下行线不重合而包围成一定面积,称为滞后面积(area of hysteresis),这种现象称为滞后现象,这种性质称为触变性(thixotropy)。触变性也可定义为溶胶-凝胶之等温可逆变换。溶胶和凝胶为典型的触变性体系。溶胶有流动性,而凝胶为半固体,无流动性,但当凝胶受振动时,则成为能流动的溶胶,停止振动后,溶胶逐渐变稠,最后又可恢复为凝胶。

流体产生触变的原因为:絮凝网络被剪切破坏后,重新形成网络需一定时间。

滞后面积是衡量触变性大小的定量指标,其大小由切变时间和切变速度来决定,因此可用时间触变性系数  $B$  来表示,见图 2-5 上升曲线 a,由公式 2.8 计算而得。

$$B = \frac{U_1 - U_2}{\ln t_2 - \ln t_1} \quad (2.8)$$