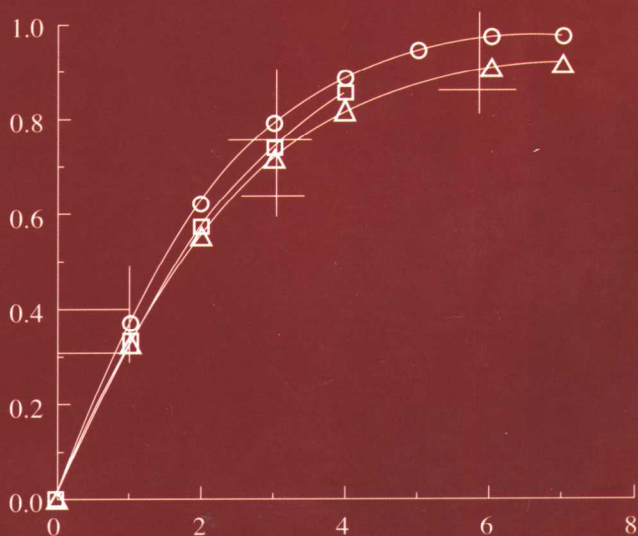


现代药用粉体微粒学

Advanced Pharmaceutical Solids

编著 · Jens T. Carstensen

主译 · 钟玉绪



中国医药科技出版社

现代药用粉体微粒学

〔美〕 Jens T. Carstensen 著

钟玉绪 主译

中国医药科技出版社

登记证号:(京)075 号

图字:01-2003-3136 号

图书在版编目(CIP)数据

现代药用粉体微粒学/(美)卡斯坦森(Carstensen, J. T.)著;钟玉绪译.
-北京:中国医药科技出版社,2004.5
书名原文:Advanced Pharmaceutical Solids
ISBN 7-5067-2937-7

I. 现… II. ①卡… ②钟… III. 粉体-药理学:物理学 IV. R912

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2004)第 026921 号

《Advanced Pharmaceutical Solids》一书经 MARCEL
DEKKER 授权中国医药科技出版社出版中文版,中
文版版权归中国医药科技出版社所有

现代药用粉体微粒学

[美] Jens T. Carstensen 著

钟玉绪 主译

出版 中国医药科技出版社

地址 北京市海淀区文慧园北路甲 22 号

邮编 100088

电话 010-62244206

网址 www.mpsky.com.cn

规格 787×1092mm¹/₁₆

印张 24³/₄

字数 517 千字

版次 2004 年 10 月第 1 版

印次 2004 年 10 月第 1 次印刷

印刷 北京兴华印刷厂

经销 全国各地新华书店

书号 ISBN7-5067-2937-7/R·2457

定价 90.00 元

本社图书如存在印装质量问题请与本社联系调换

译 者 的 话

粉体学是研究细微固体微粒及其集合体所表现出的各种理化性质的科学,在制药工业和药剂学实践中经常出现。较好的药用微粒,不仅能使生产顺利,保证药品质量,延长贮存期,而且能在给药后对体内药物溶出、吸收、分布、排泄等过程具有一定的影响,从而最大程度地发挥药物的疗效,因此粉体学研究是制药学中非常基础、重要的关键性环节。

国外有关粉体学方面的研究资料甚多,惜乎内容分散,支离破碎,难成完整体系,而《现代药用粉体微粒学》由美国知名大学威斯康星大学麦迪逊分校的 Jens T. Carstensen 教授编撰而成,著者根据数十年的教学经验、科研工作,并系统收集大量丰富翔实资料,参阅目前该领域最新研究成果,就粉体微粒基本特性、粉体微粒在制药学领域的研究应用、粉体微粒对制剂工艺和药物疗效的影响等做了重点突出而又全面系统地论述,理论与实践相结合,科学性强,通篇结构合理,内容紧凑,每章均附有参考文献,书后附专业术语的中英文关键词索引,是制药学研究中不可多得的一部专著,对于推动我国药物研究与国际接轨,提高我国制药业教学、科研、生产水平必将产生积极的影响。

本书可作为从事药学、药物化学等专业及相关专业的科技人员、高等医药院校教师、研究生、本科生的参考用书。

感谢中国医药科技出版社为该译著付梓作出的精力努力,译者应翔宇、李延生、朱玛华、王永安、田静、唐龙骞、林京玉、在翻译过程中科学、严谨、一丝不苟,付出了辛勤劳动,在此谨致谢意。

由于定稿仓促,时间有限,限于译者水平,难免存在疏漏之处,欢迎专家和读者不吝指正。

主译 钟玉绪

2004 年 9 月

于北京军事医学科学院

主译 钟玉绪

译者 (以姓氏笔画为序)

王永安 田 静 朱玛华 李延生

应翔宇 林京玉 钟玉绪 唐龙骞

前言

该书是我在 Wisconsin 大学任教几十年来教学经验的总结，重点阐述了制药科学中的一些基本原理，文中除了必要的具有说服力的例子外，对一些细节和特殊的例子未作重点阐述。

最近几十年来，对制药学中固体微粒领域的研究比以前更为全面系统，这主要归因于各种精密仪器分析以及计算机科学的发展。但是，这些进步可能会导致人们一定程度的智力惰性，并且现今所写的多数文献不顾甚至有时漠视仪器或程序所依赖的基本原理，所以，就会发生许多错误的解释，该书的部分内容提出并强调了这点。因此，参考文献并不都是新的，而更相信那些真正作为创新者的以往的科学家。该书也提供了一些关于制药学固体微粒研究方面的最新内容，是以前未曾出版过的。该书专为那些对微观的真实活动感兴趣的人员所写作，对一些模型系统作了重点阐明，以使它们更具有广泛的用途。该书可以作为制药业中的科学家，也可以作为熟练药学从业者的读物，也可以作为政府机构的专业人员的参考书，因为该书涉及了诸如新药申请等领域问题。也可以作为专利代理人或专利审查员的读物，因为本书阐述了问题的给定类型的解决方案是否真正获得专利，另外，也适用于那些希望在药物固体科学研究领域有所作为的研究生或本科生。

Jens T. Carstensen

目 录

第一章	单组分系统	1
第二章	固体的性质	9
第三章	溶解性	19
第四章	粒子大小和粒径	36
第五章	微晶	43
第六章	结晶	64
第七章	无定形	77
第八章	多晶性	85
第九章	晶体的湿度等温线	96
第十章	药物组分	116
第十一章	熔点图与低共熔混合物	124
第十二章	微粒和表面的溶出	141
第十三章	多分散团簇的溶出	155
第十四章	固态稳定性	166
第十五章	潮湿对固态稳定性的影响	201
第十六章	表观体积与密度	212
第十七章	黏附	225
第十八章	粉末流动性	232
第十九章	粉碎	243
第二十章	混合	252
第二十一章	湿法制粒	266
第二十二章	硬胶囊	282
第二十三章	片剂的物理学	291
第二十四章	片剂的物理规律	306
第二十五章	崩解和溶出	321
第二十六章	聚合物	330
第二十七章	片剂的包衣	343
第二十八章	单位缓释剂型	354
第二十九章	微囊缓释	373

第一章 单组分系统

1.1 物质的状态	1
1.2 热力学功能	2
1.3 Gibbs's 相规则	2
1.4 X-射线晶体衍射	3
1.5 方法	4
1.6 无级格：半径比规则	4
1.7 多形性介绍	5
1.8 离子化合物的格能	5
符号	7
参考文献	8

制药学研究的目的是探索引起剂型性质变化的原因，本书中，即是对固体剂型的探索。剂型的性质，并且多数性质与药物本身有关。剂型的特点决定于药物本身特点及药物的性质，因此能够很好预测剂型的衍生性质的由来。大家熟知，这种来源的探索永无止境。例如，某一剂型的溶解速率与药物成分的溶解速率相关还是更易受赋形剂的影响？诸如此类的问题目前还不能回答。但是在尽力回答该问题之前，必须首先知道药物本身的溶解速率，因此必须探索药物本身的这种性质。现在的一些技术手段得以精确的确定颗粒的结构，方法包括显微术、红外光谱、差示热量扫描、热重量分析、卡尔费氏滴定、粉末X-射线衍射分析、单晶的X-射线衍射以及溶解热测定（Ledwige, 1996）等。这些方法的参考文献见后。

上市的固体制剂产品都含有有效成分及赋形剂（“药物”一词，有时也指药物产品，本书中二者的差别只是不同的术语），药物的很多研究是针对药物成败的影响因素进行。

药物研制失败的原因有工艺、赋形剂及药物成分的原因，因此讨论纯药的性质及检验方法来评价剂型的性质非常重要。

1.1 物质的状态

物质有固、液、气三种状态。它们的定义是直觉的，但如果用一句话定义它们：气体用三维的密闭的容器盛装，而液体需要简单的开口的三维容器装，而固体只需简单的二维

的平面即可存放。

就固体颗粒而言, 上述描述尚不特异。在后面的章节将会讲到固体颗粒有晶体、无定形两种状态, 无定形颗粒超过它们的“玻璃”态温度时, 可能是“橡胶”态, 而低于这一温度时则为“玻璃”态。在“橡胶”态, 它们类似(或确实是)过度冷却后融化状态或是液态, 而“玻璃”态物质拥有晶体的某些性质, 因此可以认为是“固体”。由于液态有一定的黏度, 该书中所述的固体为传统定义的固体, 即使是无定形态, 如果它的黏度高于在“玻璃”态转变温度的黏度, 也认为是固体。“玻璃”态温度 T_g 下的黏度为 10^{12} Pas, 并且该数值也是固态与其他状态的分界点。

1.2 热动力学

本书中, 用到的热能有以下 4 种: E 是自由能, F 是 Helmholtz 自由能, G 是 Gibbs' 自由能, H 是焓, 它们的关系式如下, 其中 T 是温度, S 是熵, V 是体积, P 是压力。

$$dE = TdS - PdV \quad (1.1)$$

$$dF = -SdT - PdV \quad (1.2)$$

$$dG = -SdT + VdP \quad (1.3)$$

$$dH = TdS + VdP \quad (1.4)$$

化学能在上面没提到, 但式 (1.3) 与此最为相关。

$$dG = -SdT + VdP + \sum \mu_i dn_i \quad (1.5)$$

μ 是化学势, n 是体系中含有的物质的种类数, 在恒温恒压过程的平衡条件是 $dG = 0$ 。自发过程则 $dG < 0$ 。 G 是状态函数, 恒温恒压下, dP 和 dT 等于零。

$$(dG)_{T,P} = \sum \mu_i dn_i \quad (1.6)$$

同样, dH 是恒压下的焓变,

$$\Delta G = \Delta H - T\Delta S \quad (1.7)$$

通常, 在化学状态下, 在恒温下可以测定 ΔG 和 ΔH , 并可以用下式计算 ΔS

$$\Delta S = \{\Delta H - \Delta G\} / T \quad (1.8)$$

另一经常应用的公式是

$$d\{\Delta G/T\} / dT = -\Delta H/T^2 \quad (1.9)$$

例如, 当化学平衡常数为 K 时

$$\Delta G = -RT \ln [K] \quad (1.10)$$

式 (1.9) 代入式 (1.10), 则

$$d\{\Delta G/T\} / dt = -R \ln [K] / dT = -\Delta H/T^2 \quad (1.11)$$

如果在不同温度下的 $\ln [K]$ 已知, ΔH 可以得出, 而 ΔS 可以从式 (1.8) 得出。

通常化学体系为恒压, 对固体而言, 考虑到恒积, 化学平衡标准是 $\Delta F = 0$, 而非 ΔG 为零。

最后应该提到的是熵 S , 用以衡量体系的混乱状态。Boltzmann's 定律规定:

$$S = k \ln [W] \quad (1.12)$$

W 代表一个体系可以形成的状态数。

1.3 Gibbs' 相规则

在一定能量条件下, 估计存在的相数是有趣的事。假设平衡体系中有 n 个物质, p

个相。因为相 1 与相 2 之间、相 2 与相 3 之间存在平衡，如此进行，可以得出

$$\mu_1 = \mu_2 = \mu_3 = \cdots \mu_i = \cdots \mu_p \quad (1.13)$$

值得注意的是式 (1.13) 由 $p-1$ 个等式组成。对 n 种组分的每种物质都有 $p-1$ 个等式，故等式的总数为 $n(p-1)$ 。压力和温度是可变的，每相具有 $(n-1)$ 个独立浓度，因此变量的个数为 $p(n-1)+2$ ，自由度的个数为变量个数与平衡数之差，即

$$df = p(n-1) + 2 - n(p-1) = n - p + 2 \quad (1.14)$$

上式说明体系在不发生相转变条件下具有 df 个可变因素。

例如一杯水具有一种组分，有液态和气态两相，因此， $n=1$ ， $p=2$ ，根据式 (1.14)，自由度为 1（只有一个变量，或为温度或为压力）。如果温度稍微增加，不会发生相数目的减少，但是不可能任意改变温度及压力，因为特定温度具有相应的压力。

冰点时情况则不同，某一体系有三相，分别是冰（固态）、水（液态）以及气态，因此， $df=0$ ，在不发生相转变条件下，温度和压力都不会发生变化。升高温度固相消失，固液气三相平衡时的温度为三相点。

式 (1.14) 的运用常常较为困难，需要强调的是该式仅仅用于平衡条件。当存在疑问时，根据式 (1.14) 计算的某一特定体系的自由度并得出 $df-2$ 作为平衡数和未知数目之间的差异。该书中自由度与它的统计学意义正好相反（点数与平衡数之差）。

1.4 X-射线晶体衍射

晶格是一周期性的阵列。理想中的晶格含有分子或离子，它们以不同的方式排列（图 1.1）。

表 1.1 列出了不同的几种晶体形式。

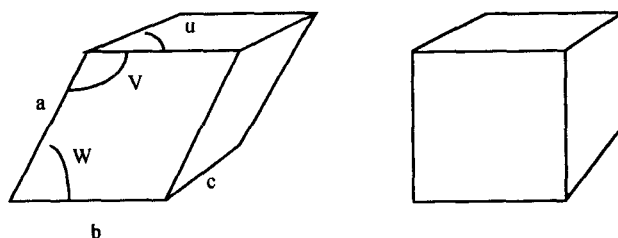


图 1.1 晶体类型举例，角度 u 、 v 、 w ，边长 a 、 b 、 c

表 1 晶体体系

轴间角	边长	晶系	别称	举例
$u=v=w=90^\circ$	$a=b=c$	规则	立方体	NaCl
$u=v=w=90^\circ$	$a=b \neq c$	四方	锥体	Rutil
$u=v=w=90^\circ$	$a \neq b \neq c$	正交	菱形	AgNO ₃
$u=v=90^\circ \neq w$	$a \neq b \neq c$	单斜		<i>p</i> -Aminobenzoic acid
$u \neq v \neq w \neq 90^\circ$	$a \neq b \neq c$	三斜		K ₂ CrO ₇
$u=v=w \neq 90^\circ$	$a=b=c$	三角	斜方六面体	NaNO ₃
$u=w=90^\circ$	$a=b=c \neq d$	六角		Graphite
$w=120^\circ$				

原子、分子或离子在晶格中的位置可被视作一系列的层。根据晶格的方向，在不同的方向有不同的层数。这些层之间的距离用 d 表示，测量 d 的方法如下。

首先，假定某固体化合物分子量是 180，密度是 1.5，该化合物的摩尔体积则是 $180/1.5 = 120 \text{ cm}^3/\text{mol}$ ，由于一摩尔物质含有 6×10^{23} 个分子，所以一摩尔化合物占据体积为 $120/(6 \times 10^{23}) = 200 \times 10^{-24} \text{ cm}^3$ 。假设该化合物晶形是立方体，包含分子的立方体边长是

$$d^3 = 200 \times 10^{-24} \text{ cm}^3 \quad (1.15)$$

或

$$d = 5.85 \times 10^{-8} \text{ cm}^3 = 5.85 \text{ \AA} \quad (1.16)$$

在此 $1 \text{ \AA}$ 定义为 10^{-8} cm^3 ，X-射线的波长具有与此相似的数量级，所以可以采用 X-射线晶体衍射测定原子、分子及离子晶格之间的距离。

这依赖于 Bragg's 规则，该规则依据以下事实：当两束 X-射线作用时，他们将会产生干涉作用而增强，其原理见图 1.2。

两束 X-射线 1、2 以一定角度照射至某平面时，射线 2 经过的距离 ABC 长于射线 1 所经过的距离，因此这个距离是射线波长的整数倍，距离 ABC 可通过简单的三角函数来计算，等于 $2d \sin(U)$ ，为收集器 Q 检测到的衰减，这个距离一定为 $n\lambda$ ；即为

$$2d \sin(U) = n\lambda \quad (1.17)$$

Ledwidge 等报道了用波长是 $1.5418 \text{ \AA}$ 的 Cu K-X 射线对二氯苯二磺酰 N-(2-羟乙基)吡啶进行衍射，最小 2θ 值是 7.6 度。与此相应的晶格之间距离 d 为

$$d = 1.54 / (2 \sin 3.8^\circ) = 11.6 \text{ \AA} \quad (1.18)$$

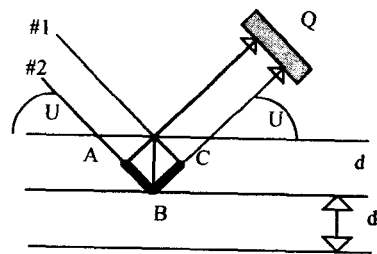


图 1.2 Bragg's 规则示意图，入射角 U 等于反射角 U ，通常用 θ 表示

1.5 方法

最普遍应用的方法是粉末 X-射线衍射，该法中粉末堆积于一池，检测方法如图 1.2 所示。位面足以使它们以足够的丰度来测定的晶体的晶格常数，而不需要测定晶格中的原子、分子和离子的位置和取向。

单晶 X-射线衍射方法学可以测定晶格中原子、分子和离子的位置和取向，例如 Turel 等测定了环丙沙星六水合晶体的晶体结构，发现该化合物在固态下以两性离子形式存在，羧基质子由哌嗪 N-末端提供。

另外，他们采用 IR、拉曼光谱和差热分析等方法发现六水晶体的水分子存在于氢键形成的复杂网络中。

1.6 无机格：半径比规则

无机离子化合物由球形离子组成，它们的排列方式与化合物中两种离子的相对半径有关。

图 1.3 所示，化合物由大小两种离子组成，小离子半径为 r ，大离子半径为 R 。由图

明显看出, 直角三角形 ABC 中, 直角边 $AB=BC=2R$, 斜边 $CA=2R+2r$, 因此

$$(2R)^2 + (2R)^2 = (2R+2r)^2 \quad (1.19)$$

或

$$r^2 + 2Rr - R^2 = 0 \quad (1.20)$$

取正根:

$$r = 0.141R \quad (1.21)$$

其它排列的晶系可以得到类似的等式, 如表 1.2 所示。

1.7 多形性介绍

无机化合物通常具有某种特定的晶形, 而有机化合物具有形成不同晶形的能力, 这种现象成为多形性。

由于存在 7 种晶形, 一种化合物则最多有 7 种晶形, 当然, 晶形数目并不局限于此。

分子可能有不同的晶形, 因为在两种不同类型的晶形中它们的取向不同, 晶格常数 a 、 b 、 c 可能有所不同。

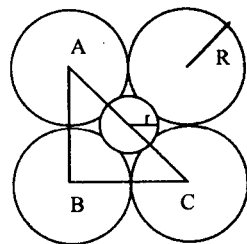


图 1.3 半径比规则示意图

表 1.2 半径比规则应用示例

r/R 比值	配位数	晶形	实例
0~0.155	2		二氧化碳
0.155~0.225	3	六角形	硝酸硼
0.225~0.414	4	四面体	硫化锌
0.414~0.733	6	八面体	氯化钠
0.733~1	8	正立方体	氯化铯
1	12	斜立方体或六角形	

多形性将在第八章详细阐述, 此处只重点介绍以下内容。两种晶形中的一种 (晶形 I) 比另一种 (晶形 II) 更为稳定, 原因如下:

1. 对 I 和 II 等晶形的命名无规律性可言, 仅代表它们制备的时间顺序。
2. 在一定温度下不稳定晶形, 具有较高的蒸气压。
3. 在一定温度下不稳定晶形, 具有较高的表观溶解度。溶液中的药物浓度具有可重复性, 但该溶液热动力学不稳定, 最后会产生更加稳定的形式, 并且浓度将偏离热力学平衡时的溶解度。

4. 实际上, 谈论最稳定的多形性并不可能, 因为日后可能会有更加稳定的晶形被发现。

从虚构的观点来看, 这是 Kurt Vonnegut 所著的 *Cats Cradle* 中的主题。作者在该书中设想, 一种水的更加稳定的高熔点形式最终导致世界上的海水结冰。

5. 稳定和不安定多形性溶液中的分子相同。

1.8 离子化合物的格能

下面的章节阐述无机离子, 同时也扩展到对有机晶体的阐述。后面的章节, “粒子”一词经常指离子, 某些地方也指分子。

当两个分子之间产生键的相互作用时,两者之间的位能曲线将会存在最小距离,该距离称做格常数 R_0 (图 1.4)。

位能曲线是原子或分子之间距离的函数, Maron 及 Prutton 证实:原子与分子之间存在两种相反的作用力,分别为引力和斥力。

理论上引力与原子或分子间的第七种作用力成反比。斥力决定于一些分离层作用力的距离。邻近离子间相互作用的位能 u' , 可以用下式表示

$$\mu' = (A/r^7) - (B/r^n) \quad (1.22)$$

n 一般在 10~13 之间。

两粒子之间的相互作用距离 (r_{ij}) 是数量 (p_{ij}) 与分离 (R) 的乘积。如图 1.5 所示。第 i 与第 j 分子之间被 2 “单位” 分开, 其 r_{ij} 为 $2R$ 。通常用下式表示

$$r_{ij} = p_{ij}R \quad (1.23)$$

式 (1.22) 包含所有相互作用的可能性, 可以给出某一粒子的能量 ϕ 。

$$\phi = (A/R^7) \sum (1/p_{ij}^7) - (B/R^n) \sum (1/p_{ij}^n) \quad (1.24)$$

当 $i \neq j$ 时, 为计算方便,

$$a = \sum (1/p_{ij}^7) \quad (1.25)$$

$$b = \sum (1/p_{ij}^n) \quad (1.26)$$

对某一晶格, a 、 b 是常数, 故式 (1.24) 变为

$$\phi = (Aa/R^7) - (Bb/R^n) \quad (1.27)$$

作用力达到平衡时的距离 R_0 , 通过一级求导, 根据导数为 0 计算得到 (同时二级导数是正数), 因此

$$\partial\phi/\partial R = (-7Aa/R^8) + (nBb/R^{n+1}) \quad (1.28)$$

平衡时, 导数为 0, 则

$$(-7Aa/R_0^8) + (nBb/R_0^{n+1}) = 0 \quad (1.29)$$

或

$$7Aa/R_0^8 = nBb/R_0^{n+1} \quad (1.30)$$

或

$$(7/n) (Aa) / R_0^7 = Bb/R_0^n \quad (1.31)$$

(1.31) 带入式 (1.27), 得

$$\phi_0 = [Aa/R_0^7] - [(7/n) (Aa/R_0^7)] = [Aa/R_0^7] \{1 - (7/n)\} \quad (1.32)$$

每摩尔的晶体能 U 可通过 ϕ_0 与阿弗加德罗常数 N 乘积求得,

$$U = N [Aa/R_0^7] \{1 - (7/n)\} \quad (1.33)$$

通常, 因为固体的体积恒定, U 等于升华焓, a 通过几何学测量得到, 对离子而言, 这些术语是变化的 (每两个离子带相反的电荷, 产生吸引)。对分子而言 (多数为有机分子), 作用力均为正值。式 (1.27) 中的第二个指数, 较大的负值 n , 经常用于简单求和。

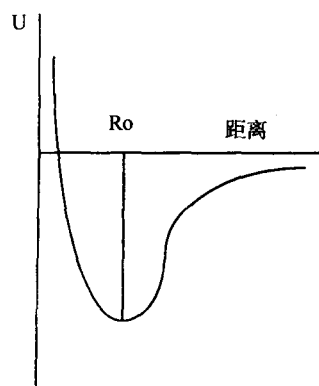


图 1.4 位能曲线

R_0 可以通过 X-射线分析得到, 式 (1.33) 中只有 n 和 A 未知。 n 可以通过低温压缩性分析得到。压缩性 k 的定义为

$$k = - (1/V) dV/dP \quad (1.34)$$

低温时,

$$dU = -p dV \quad (1.35)$$

所以

$$1/k = V d^2 U / dV^2 \quad (1.36)$$

摩尔体积在此为

$$V = NR^3 \quad (1.37)$$

故

$$dU/dV = (dU/dR) (dR/dV) \quad (1.38)$$

二级求导, 为

$$d^2 U / dV^2 = (dU/dR) (d^2 R / dV^2) + (d^2 U / dR^2) (dR/dV)^2 \quad (1.39)$$

平衡时, $dU/dR = 0$, 所以第一相为 0, 式 (1.39) 简化为

$$d^2 U / dV^2 = (d^2 U / dR^2) (dR/dV)^2 \quad (1.40)$$

从式 (1.36) 得出

$$(dR/dV)^2 = (3NR^2)^2 = 9N^4 R^4 \quad (1.41)$$

则式 (1.40) 变为

$$d^2 U / dV^2 = (d^2 U / dR^2) (9N^4 R^4) \quad (1.42)$$

与式 (1.36) 共同得出

$$1/k = (1/NR_0^3) (9N^4 R_0^4) (d^2 U / dR^2) = 9N^3 R_0^3 (d^2 U / dR^2) \quad (1.43)$$

式 (1.43) 两次微分后, 得

$$d^2 U / dR^2 = 56 (NAa) [1 - (7/n)] (R_0^{-9}) \quad (1.44)$$

代入式 (1.43) 得

$$1/k = 504N^4 (Aa) [1 - (7/n)] (R_0^{12}) \quad (1.45)$$

由此可计算出 n 值。

符号

A : 能量对距离等式中的常数

a : 马德隆常数 = $\sum (1/p_{ij}^7)$

b : 马德隆常数 = $\sum (1/p_{ij}^n)$

B : 能量对距离等式中的常数

d : 分子层间的距离

E : 能量

F : 赫姆霍兹能

G : 吉布斯能

H : 焓

k : 玻尔兹曼常数; 压缩度

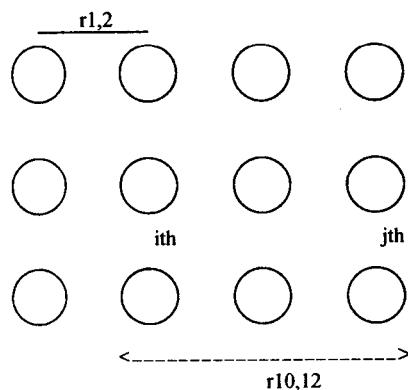


图 1.5 原子或分子相互作用示意图

K : 平衡常数

N : 阿弗加德罗常数

n : 离子粒子分子数; 布拉格规则中整数; 位能对距离等式中指数

P : 压力

p_{ij} : 用 R 表示的 i 、 j 离子之间距离

r_{ij} : i 、 j 离子之间距离

R : 离子粒子分子之间距离, 大离子半径

r : 小离子半径

R_0 : 离子、粒子、分子之间平衡距离

S : 熵

T : 绝对温度

U : 晶体能

u' : 两离子之间位能

V : 体积

W : 体系构成方式数

μ : 化学势

θ : 射线入射角

λ : 波长

参 考 文 献

- Benettinetti G, Giordano F, Fronza G, Italia A, Pellegata R, Villa M, Ventura P (1990). J Pharm Sci 79:470
- Carstensen JT (1981). Solid Pharmaceutics, Mechanical Processes and Rate Phenomena. Academic Press, New York, pp 6~7.
- Kittel (1962). Introduction to Solid State Physics, pp 70~79.
- Ledwidge MT, Draper SM, Wilcock DJ, Corrigan OI (1996). J Pharm Sci. 85:16.
- Lu Q, Zografi G (1997). J Pharm Sci 86:1374.
- Maron SM, Prutton CF (1965). Principles of Physical Chemistry, 4th ed. Macmillan, London, pp 728~729.
- Turel I, Bukovec P, Quirós M (1997). Int J Pharm 152:59.

第二章 固体的性质

2.1 晶格缺陷	9
2.2 密度	11
2.3 经典热容量	13
2.4 爱因斯坦公式	13
2.5 蒸气压	15
2.6 熔点	17
2.7 多晶型	17
参考文献	18

如前所述，本章首先讲述固体的主要性质，后面章节再就固体的具体性质进一步阐述（如粒度等）。

2.1 晶格缺陷

晶体并非完美无缺。它们生长时，在表面上一位面生长可能超出其它的位面（图 2.1），留下空隙。它们也可能以螺旋式方式生长，在此情况下，有一种穿过晶体的空隙作为螺旋的轴心，图 2.2 和图 2.3 是几种类型晶体生长缺陷的例子。

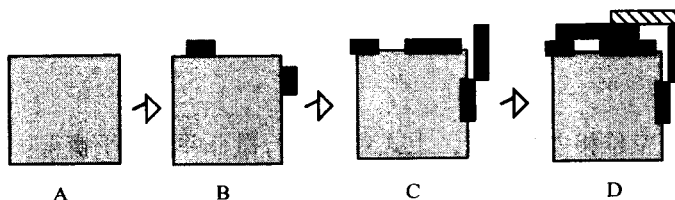


图 2.1 核或晶体在表面的生长，在两个位点生长 (A) 进一步的生长；第二层另有一位点生成 (C)；较高的位点附着于较低的位点之上，形成孔洞 (D)

从统计学角度来讲，晶格缺陷是可以预测的，该观点是基于 Schottky 缺陷，Schottky 缺陷也适用于其它类型的晶格空位。假设某晶体含有 9 个分子，它们的排列方式不止一种，如果其中一个内部分子迁移至表面，将会有 $\{10_1\} = 10$ 种方式，当有 2 个分子迁至

表面时, 则有 $\{11_2\} = 11 \times 10/2 = 55$ 种排列方式。

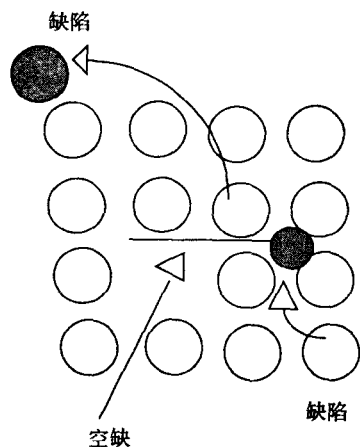


图 2.2 Frenkel, Schottky 和 Screw 缺陷

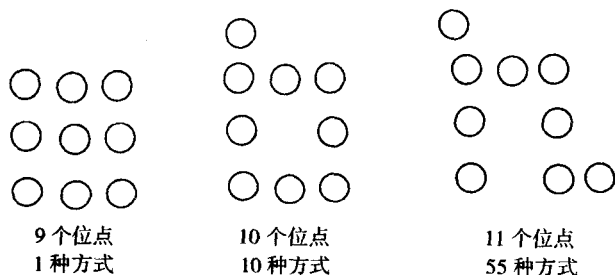


图 2.3 一个及两个 Schottky 缺陷在 9 晶格晶体上生产的情况

玻尔兹曼定律指出某体系的熵 S 与组成该体系微观状态方式的数目成正比, 即:

$$S = k \ln \Omega \quad (2.1)$$

Ω 代表组成该体系微观状态方式的数目, k 是玻尔兹曼常数。对于含有 $N + n$ 个位置而含有 n 个空位的体系而言, 熵值是

$$S = k \ln [(N + n)! / \{N! n!\}] \quad (2.2)$$

根据 Sterling's 等式:

$$\ln N! = N \ln N - N \quad (2.3)$$

将该式应用于该体系得:

$$\ln [(N + n)! / \{N! n!\}] = N \ln N - (N - n) \ln (N - n) - n \ln (n) \quad (2.4)$$

因此

$$S = k \{N \ln N - (N - n) \ln (N - n) - n \ln (n)\} \quad (2.5)$$

固态体系通常视为体积恒定体系, 从平衡角度考虑, 应用玻尔兹曼自由能比吉布斯自由能更为合适。

$$F = nE_s - TS \quad (2.6)$$

E_s 表示与一个空位相关的能量, 上式对 n 进行微分并达到平衡得:

$$dF/dn = E_s - kT \ln ([N - n] / n) \quad (2.7)$$

变换得:

$$E_s = -kT \ln (n / [N - n]) \quad (2.8)$$

或

$$n = Ne^{-E_s/kT} \quad (2.9)$$

产生空位的正常范围概率的数量级为 0.001%。

无关分子进入晶格常常导致缺陷, 例如对于 KCl 晶体, 由于钾离子和钙离子大小近似, 钾离子可能被钙离子取代。如果 KCl 晶体中含有 N 个 KCl 粒子, 每次有一个钙离子