

片剂的制造工艺和原理

张汝华

郑俊民

编著

片剂的制造工艺和原理

R944.4/ZRH
C.1

片剂的制造工艺和原理

张汝华 郑俊民 编写

顾学裘 审阅

人民卫生出版社

片剂的制造工艺和原理

张汝华 郑俊民 编写

人民卫生出版社出版

(北京市崇文区天坛西里10号)

北京市卫顺印刷厂印刷

新华书店北京发行所发行

787×1092 毫米 16 开本 12 $\frac{1}{4}$ 印张 279 千字

1991年9月第1版 1991年9月第1版第1次印刷

印数: 00,001—1,530

ISBN 7-117-01559-4/R·1560 定价: 10.70元

【科技新书目 246—190】

序 言

片剂是医疗实践中最常用的剂型之一。在工业发达国家中的药物制剂销售额中，片剂约占40~45%以上，在我国的药物制剂生产中，片剂也占很大的比重。近年在国外，片剂的研究已取得很大进展，在我国，也正在逐步向现代化迈进。

本书综合笔者多年来从事教学、科研、生产中学习国外有关片剂的研究成果以及科研和生产的亲身体验编写而成，结合实际需要对片剂成型理论、压片机及压片工艺、包衣、片剂的质量评价及其影响因素、片剂的生物利用度以及近代研究方法等等作了比较全面的论述。本书大部分内容在国内书刊中涉及不多，为了节约篇幅，对片剂生产的一般内容（如处方组成、工艺过程等）不作重复介绍，这方面材料可参阅一般药剂学参考书。作者希望本书的出版能对广大药物制剂人员的理论提高和改善片剂质量有所裨益。

本书第一章、第三章主要由张汝华执笔，第二章主要由郑俊民执笔，第四章由张汝华、郑俊民共同执笔。邵佐唐绘制了部分插图。由于片剂的理论和工艺正处于蓬勃发展的阶段，限于编者的水平，本书中错误和不足之处一定不少，希广大读者批评、指正。

在本书编写过程中得到顾学裘教授热情鼓励和指导并对全稿内容进行了审阅，特此致谢。

沈阳药学院 张汝华 郑俊民

目 录

第一章 绪言	1
一、片剂发展简史	1
二、片剂的分类	2
(一) 内服片 1. 普通压制片 2. 多层片 3. 糖衣片 4. 巧克力衣片 5. 薄膜衣片 6. 肠溶衣片 7. 咀嚼片 8. 泡腾片 9. 长效片	2
(二) 口腔用片	4
(三) 其它给药途径用片	4
三、片剂在医疗中的作用特点及地位	4
第二章 片剂的制造工艺和原理	6
第一节 片剂结合的机制	6
一、药物结晶和粉末的结构	6
二、药物粉末的性质	8
(一) 润湿性	8
(二) 真密度	9
(三) 摩擦系数	9
(四) 电性质	9
(五) 分散度	9
三、制粒过程粉末结合的机理	10
四、片剂内颗粒结合的机理	10
第二节 片剂制造工艺	12
一、被压颗粒的工艺性能	12
二、药物颗粒的制备方法	14
(一) 湿法制粒	14
(二) 干法制粒	15
(三) 流化床一步制粒	15
(四) 其它制粒法	15
三、片剂压制工艺	21
(一) 粉末直接压片	21
(二) 颗粒压片	21
四、Ничипоренко的片剂压实成型理论	21
五、辅料	24
(一) 填充剂(稀释剂) 1. 淀粉 2. 预胶化淀粉 3. 糊精 4. 乳糖 5. 微晶纤维素 6. 无机盐类填充剂	24
(二) 粘合剂 1. 甲基纤维素 2. 乙基纤维素 3. 羧甲基纤维素钠 4. 羟丙基纤维素 5. 羟丙基甲基纤维素 6. 聚乙烯吡咯烷酮 7. 明胶	27
(三) 崩解剂 1. 广义毛细管作用的崩解剂 2. 呈膨化作用的崩解剂 3. 产生气体的	

崩解剂 4. 酶类崩解剂	31
(四) 润滑剂 1. 助流剂 2. 润滑剂	33
第三节 旋转式压片机	40
一、旋转式压片机及其结构	40
(一) 旋转式压片机的结构和工作原理	40
(二) 压片机的工艺周期	42
(三) 旋转式压片机的生产率	42
(四) 压片机的力能学	44
(五) 压片机的选择	44
(六) 旋转式压片机的工艺特性	45
(七) ZP33旋转式压片机	48
(八) 冲模及制造冲模的材料	48
二、压片机中颗粒的填充和分剂量	51
(一) 颗粒的填充过程	51
(二) 分剂量的准确性	52
第四节 压片过程的规律	55
一、压片过程压力的传递	57
二、压实速度对压实压力的影响	60
三、压片压力对药片密度的影响	61
四、药片内部压力和密度的分布	62
五、压片压力周期的类型	63
六、压片压力与片剂相对体积的关系	65
七、压制功	66
八、下冲推片出模力(推片力)	66
第五节 片剂的包衣	68
一、糖衣片	68
二、影响片剂包衣质量的各种因素	70
(一) 片心	70
(二) 糖衣锅	70
(三) 包衣材料溶液加入的方式	72
(四) 干燥	72
三、薄膜衣片	72
(一) 影响薄膜衣形成的因素 1. 聚合物的结构 2. 溶剂效应 3. 增塑剂 4. 分散 性固体填料 5. 胶凝作用	73
(二) 薄膜的机械性质	75
(三) 薄膜的透过性	76
(四) 薄膜衣的生产工艺	76
四、包衣常用辅料	79
(一) 撒粉	79
(二) 增塑剂	80
(三) 色素	80

(四) 助粘剂	81
(五) 遮光剂	82
(六) 常用肠溶性包衣材料	82
第三章 片剂质量的评价	86
第一节 片剂的强度以及影响片剂强度的因素	86
一、片剂强度的测定方法	86
(一) 硬度	86
(二) 抗磨损试验	86
(三) 径向加压测定强度	87
二、影响片剂强度的因素	88
(一) 原、辅料性质的影响 1. 原、辅料的物性 2. 原、辅料的结晶形态 3. 原料的熔点 4. 原料的其它性质	89
(二) 加压条件的影响 1. 压片力大小的影响 2. 加压时间的影响	90
(三) 粒度的影响 1. 原料粒度的影响 2. 粒子聚集体的影响	91
(四) 润滑剂的影响 1. 润滑剂降低结合力 2. 润滑剂用量及混合条件的影响 3. 助流剂和润滑剂的相互作用	92
(五) 粘合剂的影响 1. 粘合剂的品种 2. 粘合剂用量的影响	94
(六) 含水量的影响	95
第二节 片剂的崩解以及影响片剂崩解的因素	98
一、崩解的机理	99
(一) 崩解剂吸水膨胀而使片剂崩解 1. 淀粉等崩解剂的吸水膨胀性质 2. 淀粉受压变形的性质 3. 压片力与片剂崩解的关系	99
(二) 崩解剂增强片剂的吸水性	101
(三) 润湿热	102
(四) 其它	102
二、影响片剂崩解的因素	103
(一) 片剂孔隙状态的影响 1. 原、辅料的性质 2. 压片力及颗粒性质	103
(二) 片剂的润湿性对崩解的影响 1. 疏水性润滑剂的影响 2. 表面活性剂的影响	107
(三) 崩解剂的影响 1. 崩解剂的品种和用量的影响 2. 崩解剂加入方法的影响	109
(四) 粘合剂的影响	111
(五) 贮存的影响	111
(六) 其它影响因素	112
三、崩解时间测定方法的探讨	112
1. 筛网孔径对测定结果的影响 2. 搅拌强度的影响 3. 崩解后产生粒子粒度的测定	
4. 崩解介质的粘度 5. 体内崩解时间测定	112
第三节 片剂中药物的溶出以及影响溶出的因素	114
一、溶出试验	115
二、溶出过程	116
三、药物理化性质对溶出的影响	116
(一) 药物的表面积	117
(二) 药物的晶型	118

(三) 形成复合物·····	118
四、辅料对药物溶出的影响·····	119
(一) 亲水性辅料能促进药物溶出 1. 疏水性药物粒子外包亲水性的“膜”可促进其溶出 2. 疏水性药物与亲水性辅料混合可促进其溶出 3. 亲水性辅料促进溶出的作用与其品种有关 4. 亲水性辅料促进溶出的作用与其用量有关 5. 亲水性辅料对水溶性药物溶出的影响 6. 表面活性剂对溶出的影响·····	119
(二) 疏水性辅料可阻碍药物溶出 1. 疏水性润滑剂对药物溶出的影响 2. 润滑剂的品种不同对溶出的影响不同·····	125
(三) 崩解剂等对溶出的影响·····	126
(四) 粘合剂对溶出的影响·····	127
五、制片工艺对溶出的影响·····	129
(一) 药物与辅料混合方法的影响 1. 难溶性药物用溶剂分散法与辅料混合可促进其溶出 2. 药物被辅料吸附对溶出的影响 3. 药物与辅料共同研磨可促进溶出 4. 制软材时的湿混合时间对溶出有影响·····	129
(二) 压片力对溶出的影响·····	133
(三) 难溶性药物制成固体分散物可促进其溶出 1. 固体分散物的制备 2. 固体分散物促进溶出的机理及影响因素·····	134
(四) 其它因素的影响·····	136
六、改善片剂溶出度及其它质量示例·····	136
第四节 片剂的重量差异及均匀度·····	142
一、片剂的重量差异·····	142
(一) 颗粒的性质对片重差异的影响 1. 颗粒的流动性 2. 颗粒的粒度及粒度分布·····	142
(二) 压片机的结构对片重差异的影响·····	146
二、片剂的均匀度及其影响因素·····	146
(一) 对混合的均匀性的影响因素 1. 量比对混合均匀性的影响 2. 主药以及辅料粒度的影响 3. 粒子形态对混合均匀性的影响 4. 空白颗粒的孔隙率对混合均匀性的影响·····	146
(二) 可溶性成分迁移对均匀度的影响 1. 可溶性成分迁移的机理 2. 影响可溶性成分迁移的因素·····	148
第四章 片剂的生物利用度和处方设计·····	152
第一节 片剂的生物利用度·····	152
一、制剂的生物等效性·····	153
二、考察生物利用度的方法·····	155
三、片剂生物利用度的测定·····	157
(一) 片剂生物利用度吸收速度的测定·····	157
(二) 片剂生物利用度吸收程度的测定·····	162
四、评价生物利用度时应用所测定的数据上常见的错误·····	166
第二节 处方确定前的研究工作·····	168
一、新药片剂处方确定前的研究工作·····	168
二、片剂研究中常用的试验方法·····	173

(一) 偏光显微镜·····	173
(二) 热分析·····	174
(三) 颜色测量在片剂研究上的应用 1. 三刺激值测定 2. 反射率测定 3. 测色仪器··	176
(四) 压片力及其测定 1. 压片力测定的意义 2. 压片力测定的方法·····	180
(五) 孔隙测定 1. 由原料的真密度计算孔隙率 2. 压汞法测定孔隙率及孔隙分布····	182
(六) 润湿性测定·····	184
(七) 粒度测定·····	185

第一章 绪 言

一、片剂发展简史

片剂已有悠久的历史。早在 10 世纪后叶 al-Zahrawi 所著的阿拉伯手抄本 (Arabi-an manuscripts) 中就有模印片剂, 以及关于控制片重和润滑剂的记载。约在 1872 年由 John Wyeth 等人设计制造了压片用的机械, 并提出了压制片这一名称, 到 1894 年, 治疗各种疾病的片剂就已经在欧洲及美洲的市场上广为销售。但早期制片设备简陋, 产量很低, 质量也很差, 有的药片过于疏松, 极易破碎; 有的过于坚实, 甚至不易崩解。

十九世纪以来, 随着机械工业的发展, 制片设备不断改善, 压片机的设计日趋合理, 自动化程度日愈提高。现在已有高度自动化, 有良好除尘设备, 可自动剔除不合格药片的高速压片机。此外, 还研制了高度自动化的一步制粒设备和自动控制的包衣机和先进的包装设备等。片剂车间的设计、布置更加科学, 因而大幅度地改善了片剂的生产条件和质量。

片剂在发明之初, 片剂的质量很差, 随着科学技术的发展, 对片剂的研究日趋深入, 逐步确立了片重差异、主药含量、崩解时限及硬度等质量标准, 对保证片剂的质量起了很大作用。近 20 年来, 药学的一个新领域——生物药剂学兴起, 人们发现同一药物的不同片剂, 虽然主药含量以及崩解度都符合药典规定, 但其疗效却有很大差异, 为了保证疗效, 不少国家的药典已规定检查某些片剂中药物的溶出 (释放) 性能, 进而推动人们研究影响药物溶出和吸收的因素, 并已取得了很大进展。近年又发现小剂量的固体制剂常发生均匀度不合格的问题, 因此又增加了均匀度检查, 并对均匀度的影响因素进行了大量的研究。为保证质量还增加了卫生标准等。

50 年代初, Higuchi 等人开创了“片剂的物理学”的研究, 引起了人们的重视, 文献中关于片剂研究论文多于其它任何剂型。据美国药学科学杂志中“Pharmaceutical science 1973-1975, —Literature review of pharmaceutics”统计, 在三年中片剂和胶囊剂共有论文 322 篇, 而注射剂及灭菌制剂为 303 篇*。在近年的研究中运用了粉体学、力学、材料力学以及生物药剂学等的理论, 运用了现代化的实验方法, 已使片剂的研究从纯经验的阶段发展到定量地研究的阶段。对片剂成型与固体物理特性的关系, 压片的力学以及片剂结合的机理, 润滑作用, 崩解和溶出过程以及影响因素等的研究都有较大进展; 对制片的辅料, 包衣理论和材料也作了大量研究; 研制了控制释放的片剂等等。对某些问题的研究, 虽尚待深入, 但已经取得的结果对片剂配方设计, 对制粒和压片的工艺合理化, 对提高片剂质量已能起到指导作用。此外, 大量新型填充剂 (微晶纤维素、预胶化淀粉、乳糖)、粘合剂 (羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素)、崩解剂 (羧甲基淀粉、低取代羟丙基纤维素) 以及包衣材料的应用, 大大地提高了片剂的质量水平。

* Shan, A. C. et al, J. Pharm. Sci., 62, 1033, 1973; 63, 995, 1974; 64, 1085, 1975; 65, 935 1976.

二、片剂的分类

根据制法不同,可将片剂区分为压制片(Compressed Tablets, C. T.)和模印片(Molded Tablets, M. T.)。压制片是用压片机将药物的粉末或颗粒加压而制成。其中往往含有各种辅料,例如填充剂,粘合剂,崩解剂及润滑剂等。有时尚需加着色剂及香料等,有的压制片还包上各种“衣”。多数压制片供内服,但也有的用于舌下、口含或阴道等。根据用途不同,选用的辅料可有很大区别。模印片是将药物与辅料混合并加入适宜的润湿粘合剂后塑制而成,除某些特殊品种外,模印片已很少应用,压制片应用极广。

根据给药途径不同,可将片剂区分为:内服片(普通压制片,多层片,糖衣片,巧克力衣片,薄膜衣片,肠溶衣片,泡腾片,长效片,咀嚼片等),口腔用片(舌下片,口含片),其它给药途径用片(植入片,阴道用片),溶液片(皮下注射用片及调剂用片)等等。

(一) 内服片 一般内服片服用时,均用水冲服,并将药片完整地吞下。

1. 普通压制片 指未包衣的普通压制片,一般希望快速崩解和释放药物。

2. 多层片 一般经过两次以上压缩而成。多层片有两种,一种是将组分不同的颗粒上下两层压成一个药片;另一种是用“干压包衣法”,先将一种颗粒压成片心以后,再将另一种颗粒用干压法包在片心之外,形成片内有片的结构。制法系将第一种颗粒置冲模孔中初步压缩,再加入第二种颗粒并压成二层片,或如法压制成多层片;或在压成的片心周围放上第二种颗粒并再一次压缩使成型。

制成多层片的目的主要有两个:一个是将可发生相互作用的成分分别制粒并压在不同的层中,将之分开。但制成双层片仍难将两种成分完全分隔开,如将两种能发生相互作用的成分压成三层片的第一层和第三层,则效果较好。制成多层片的另一目的是制成长效片剂,例如复效片等(见图 1-1)。如各层着不同的色,则可改善其外观。

3. 糖衣片 压制片可包糖衣,一般均着色。片剂包糖衣后可使药物免受空气及湿气的影 响,掩盖不良气味,外观好,易于吞服等。糖衣的主要包衣材料可溶于水,服用后衣层可迅速溶解。但片剂包糖衣后,其体积及重量增大很多,并消耗较多的材料和时间,使成本增高;往往使片剂的崩解时间延长。

4. 巧克力衣片 现已不用巧克力包衣,改用适宜的着色剂代替,例如氧化铁等。

5. 薄膜衣片 在压制片外包一层高分子材料的薄膜而制成,薄膜多着色。与糖衣片比较,薄膜衣片的体积小,更牢固,包制工艺简单省时,衣层增重较小(只 2~5%),而一般糖衣片要增重 50% 以上易于自动化生产并且衣层有较好的防水性,如使用非水溶媒包衣,可以避免水分侵入片心。薄膜衣片在胃肠道中可快速崩解,选择适宜的包衣材料,可以在胃肠道的不同部位崩解。

6. 肠溶衣片 片剂包肠衣后,在酸性的胃液中不崩解,但在肠液中可快速崩解。因此可使片剂通过胃而在肠中崩解、吸收。当药物在酸性中不稳定或对胃有刺激性时,可制成肠溶衣片。

7. 咀嚼片 这种片剂通过咀嚼而在口中快速崩解或在口中溶解并形成有芳香味的糊状物。过去多用于制备制酸药的片剂,不少制酸药具有很好的可压性,片剂的孔隙率小,崩解较慢,通过咀嚼可加速其崩解。有的患者,例如小儿不习惯将药片完整地吞下,

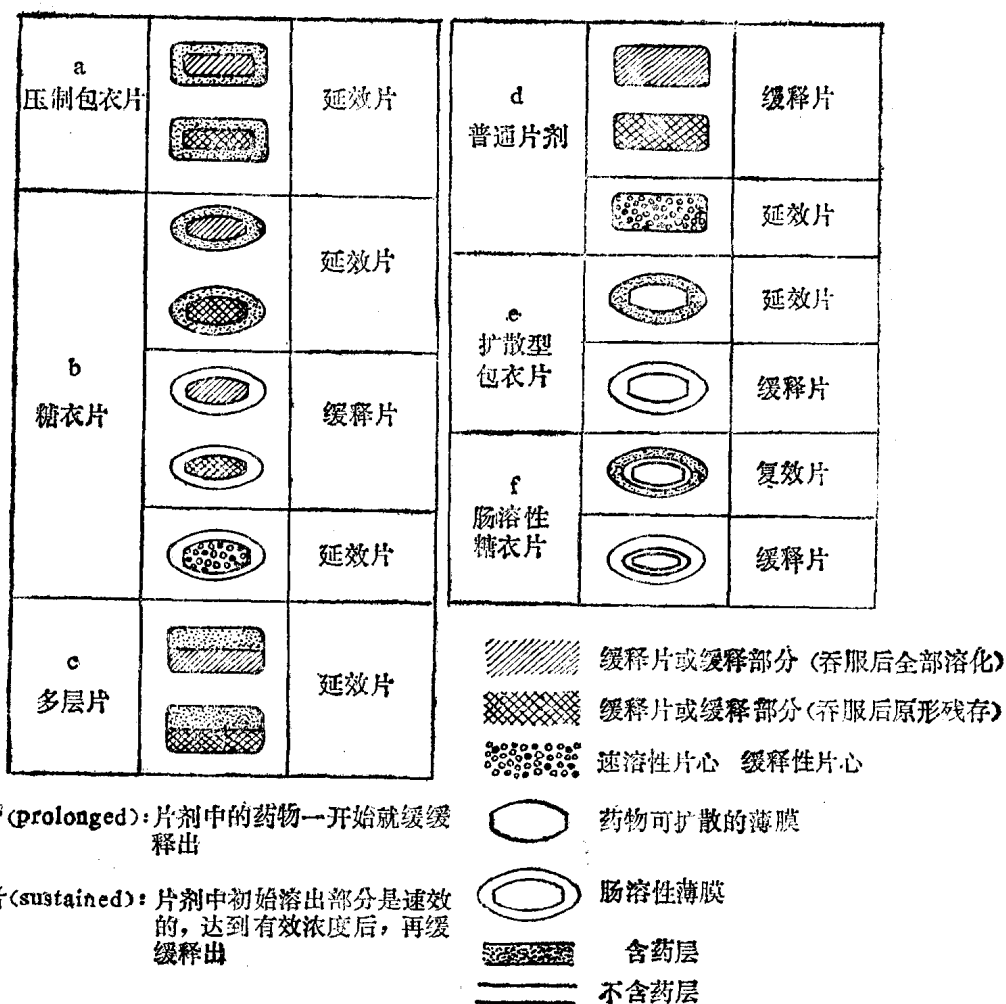


图 1-1 长效片剂剖面图 (据津田药剂製造法 (上) 118-119页)

使用本片较方便。咀嚼片常用甘露醇为主要辅料。甘露醇为白色结晶性粉末, 制成之片崩解后在口中无砂砾感, 且有凉爽感, 因此较受欢迎, 尤适于小儿用药。甘露醇的价格较贵。也可用葡萄糖、乳糖以及山梨醇等代替。此种片剂多用压制法制备, 其它辅料如粘合剂、润滑剂等也应仔细选择, 以免影响其味觉。

8. 泡腾片 遇水可产生气体而能快速崩解的片剂。其中常含有碳酸钠或碳酸氢钠以及酒石酸或枸橼酸, 遇水产生二氧化碳。此种片剂应密封包装。

9. 长效片 通过多种途径, 可将药物制成长效片, 例如多层片等, 可参看图 1-1。

根据释放药物的方案不同, 长效片又可分为: 延效片 (Sustained-Action Tablets), 缓释片 (Prolonged-Action Tablets) 等。

延效片 片剂中部分药物可快速释放、吸收并在体内达到治疗所需的浓度, 另一部分药物则徐徐释放和吸收, 使体内药物浓度维持在治疗浓度并持续达 8~12 小时。此种制剂的优点是不需多次重复用药, 并可使血药浓度较平稳。

缓释片 与上一种片剂的区别是片剂中不含速释部分, 用适宜方法使药物缓缓释放。另有一种片剂称为延迟释放片 (Delayed-Action Tablets), 其中的药物要待片剂到达肠中才能释放出来, 例如肠溶衣片。

复效片 (Repeat Action Tablets) 一个药片中有两个剂量的药物, 一个剂量的药物制成片心, 片心外一层有屏障作用的衣, 另一个剂量的药物包在外壳中。服用本片后, 外壳中的药物可快速释放; 由于有屏障作用的衣的影响, 使片心中的另一个剂量的药物在服用 4~6 小时后释放出来。

(二) 口腔用片 含于口中而不吞下的片剂, 例如口含片及舌下片等, 其药物在唾液中溶解并通过粘膜而吸收。此类片剂的体积一般较小, 多呈椭圆形的片状。由于药物由口粘膜直接吸收, 因而可避免被胃液的酸性及胃酶所破坏, 也可避免肝脏对药物的破坏作用。常用的口腔片有硝酸甘油片及甲基睾丸素片等。粘膜吸收的速度快, 口服片剂的作用速度由于受崩解、释放、胃排空、吸收等的影响往往较慢, 舌下片在 5~10 分钟, 甚至更短的时间内即可发挥疗效。口腔用片不应崩解, 但应在 15~30 分钟内徐徐溶解。必要时片中可加辅料, 但所有辅料均应为可溶性者。此种片剂中不应含能刺激唾液分泌的成分, 否则药物将溶于分泌的大量唾液中, 并被咽下。

(三) 其它给药途径用片

1. 植入片 (Implant Tablets or Pellets) 为灭菌的, 供植入体内的小药片, 多呈圆柱状, 其长度一般均小于 8mm, 其药物在体内徐徐溶解、吸收, 可使疗效维持 3~6 个月之久。供制成此种片剂的药物多为剂量小、作用强烈者, 例如雌二醇等。这种片的优点是避免多次重复用药, 并可在较长时间内维持有效平稳血药浓度, 如制造得法, 可使药物稳定在治疗所需浓度, 减少副作用。缺点是植入时需动手术; 此外植入片因溶解而使其表面积逐步缩小, 使溶出逐步变慢; 体内植入“异物”, 也会引起组织病变。

植入片一般由纯净药物的结晶压制而成, 制备过程需在无菌条件下进行, 或对制成之片灭菌。如需加入辅料, 应选用可溶性或可生物降解并无不良作用者。

2. 阴道用片 此种片剂多制成卵圆形或梨形, 可在阴道中溶解。常用的有含有机碘的治疗阴道滴虫的阴道用片, 杀菌及收敛作用的阴道用片等。避孕用药也可制成阴道用片, 为加快崩解, 常制成泡腾片。

3. 溶液片 为临用前取一片溶于适量水制成溶液而使用的片剂。可分为皮下注射用片及调剂用片等。注射用片是溶于灭菌注射用水后供注射用的片剂, 本身应无菌, 不得含不溶物, 现在已极少应用, 因不易保证制成的溶液无菌。调剂用片多用于防腐、消毒用药, 将其溶于定量水中制成溶液后使用, 如季铵化化合物的调剂用片等, 此类片剂多制成特殊形状或着色等, 以便于识别。

三、片剂在医疗中的作用特点及地位

片剂的种类虽然很多, 但应用最广泛的是内服片。在预期发挥全身作用的剂型中, 口服剂型应用最多。在多数情况下, 注射剂需在医师或护士的协助下用药, 而口服制剂应用方便。口服液体剂型不便于精确地分剂量, 而固体制剂多为单剂量, 所以剂量准确, 便于应用; 就单一剂量来说, 固体制剂的体积和重量最小, 因而能节约材料, 降低成本; 同一药物在固体状态时较稳定, 并不易发生药物之间或药物与辅料间的相互作用; 固体制剂便于在每一个剂量上作标记, 利于识别。由于以上原因, 固体制剂应用最广。据统计, 在由患者自己应用的制剂中, 固体口服制剂占 90% 以上。

最常用的固体制剂为片剂和胶囊剂。与胶囊剂比较, 片剂生产的自动化程度较高,

最先进的胶囊自动分装机的生产力也远较一般的压片机低，而且胶囊的成本较高。一般认为胶囊剂崩解较快，溶出性能较好，但只要片剂的配方和工艺适宜，也可使其溶出性良好。

据报道*，片剂在苏联成药生产中约占 40%，在美、法及日本药房中出售的制剂中超过 50%。在《中国药典》二部 1990 年版中，片剂也占全部制剂的 40% 以上，较注射剂多。由上可见，片剂在医疗药品中占有重要的地位。

* Белоусов В. А. И ДР., Основы Дозирования И Таблетирования Лекарственных Порошков, Медицина 1980.

第二章 片剂的制造工艺和原理

第一节 片剂结合的机制

一、药物结晶和粉末的结构

片剂的原料应具有足够的流动性和可压性,因此一般原材料在压片之前都要加以预处理,制成粒状,并使保持一定的机械性质。粉状物料中,粒径在 $0.1\sim 3\text{mm}$ 之间者一般可以称之为颗粒*,小于 0.1mm 者称为粉末,大于 3mm 者则称为碎粒,粒径大小不同,其工艺性能及机械性能也不同。

化学药物原料大多数具有结晶结构,少数为无定形结构。晶体共同的基本性质是:在一定压力下有一定的熔点,有自己的特殊几何形状,其物理性质具有各向异性。有机药物晶体属于分子晶体,尽管分子内原子之间主要是以共价键结合的,但分子与分子间则以分子间力(即范德华力)结合,其晶体结合力要比一般化学键弱得多,故晶体的熔点较低,硬度也较低。晶体可分6种结晶体系:正方晶系、六方晶系、四方晶系、斜方晶系、单斜晶系和三斜晶系。药物产品中大多数是单斜晶系,约占40%,立方晶系约占10%,六方晶系约占7%,四方晶系约占5%,斜方晶系约占28%,三斜晶系约占10%。具有良好流动性的立方晶系药物可以直接用于压片。其它晶系的药物(约占90%),在压片之前都要预处理,或增加辅料以改善其流动性和可压性**。

药物结晶粉末并非全是理想晶体,完全符合点阵结构的晶体是不容易制备的,实际上,由于晶体生长条件不同,其内部结构上会有缺陷,外形上会有某些歪曲,这些情况能影响晶体的物理和机械性质,加工过程和片剂的成型。最常见的缺陷为螺旋位错和晶格空位,前者系晶体的上下两部分原子排列发生了错动,上部分相对于下部分错动了一个原子间距,结果使上下层之间造成原子不正常的过渡地带(见图2-1);后者是在应有的质点位置上空着,没有质点去占据。药物晶体的形变实际上是在非理想晶体中进行的过程,是非理想晶体中缺陷的运动和发展的结果。药物晶体在压实时发生的塑性形变或晶体断裂都可以用位错、空位等缺陷运动来解释。

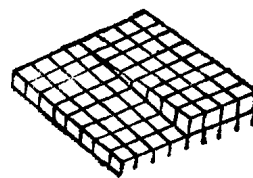


图2-1 晶体的螺旋位错(据Carstensen)

大多数药物或某些辅料的晶体被压实时有断裂的倾向。氯化钠、氯化钾、阿司匹林及脂类等物料显示塑料变形,而淀粉、纤维素受较低压力作用时呈弹性变形,在较高压力作用下则呈塑性变形。淀粉和纤维素受压力行为与这些物质存在的无定形区和晶形区有关;压片时,这些区域可能重新取向。压片时,晶体有择优取向的倾向,如阿司匹林、维生素C及滑石粉等。

* Бодоусов, В. А. и др., Основы Дозирования, и Таблетирования Лекарственных Порошков 1980 Медицина, с. 11.

** Кольман-Иванова Э. Э., Таблеточные Машины в Медицинской Промышленности, 1975, 《Медицина》, С. 7~9.

药物和辅料晶体的硬度对片剂成型的影响也很大，凡晶体表面硬度较小，则压片时径向传递力较大，也即径向力传递到冲模壁越充分，形成的片剂强度较佳。一般来说，结晶生成较快，其内缺陷较多者，晶体硬度较小。

药物的结晶或结晶的集合体，一般都是形式不一的等径或异径粒子，可分为三种基本类型：

1. 长形粒子——它的长度大大超过厚度（杆状或针状）；
2. 片形粒子——它的长度和宽度大大超过厚度（板状、鳞片状等）；
3. 等径粒子——具有相近的直径（如球形、多边形等）。

晶体形态（又称“晶癖”Crystal habit）指的是晶体的外部形态，同一晶型物质应用不同的处理方法可形成不同的结晶形态。晶体生长的环境使分子不能均匀到达不同的结晶面，从而形成不同的外形（如上述等径或异径粒子），但并不改变晶体的晶格结构。不同结晶习性的同一物质，其粉末的流动性和可压性可能不同，因此在片剂生产工艺上有其特殊意义。

同质多晶（多晶型）是很多有机药物的普遍现象。结晶型可能影响药物制剂的物理化学稳定性，影响压成片剂的生物利用度。同质多晶涉及的是晶体晶格结构的不同，不同的多晶型具有不同的能量，在给定的物理条件下，自由能最低者最稳定，其它的多晶型叫做亚稳态，亚稳态晶体熔点较低，溶解度较大。亚稳态晶体倾向于转变为稳定态。不同的多晶型在某些物理化学性质上可能有很大的差异。如晶态、密度、熔点、硬度、溶解度和溶出速度等。一般来说，两种多晶型的自由能差值不大时，生物利用度的差别也不明显。制剂研究人员的任务就在于寻找一种适宜的多晶型以排除在加工性能及生物利用度方面可能产生的问题。

不同的多晶型可能因加工特性不同给片剂生产带来困难，如甲磺丁脲的A和B二种多晶型，生物利用度或体内吸收性没有明显差异，但流动性和可压性不同。旋转式压片机上的试验表明：板状的晶型 β 能在饲料斗内形成拱桥，压成的片剂易发生裂片；如用晶型A，因不呈板状，这种困难就不复存在。

药物的溶媒化物能形成不同的多晶型，这种情况，称之为伪多晶型，溶媒为水时，可形成水合物，水合物是分子复合物，其中含有的水分子是以化学计量比例结合的。在片剂加工过程中，特别是湿法制粒时有些药物可能形成水合物，如果药物原料本身就是溶媒化物，由于干燥又可能形成脱溶媒化物。Haleblian*曾指出，药物形成溶媒化物对加工过程、溶出过程、稳定性及生物利用度都是很有利的。如红霉素的无水物、一水物和三水物三者之间，无水物的溶出性最差，二水物次之，三水物最好。氨苄青霉素三水物和无水物体内吸收速率也不同。常用的润滑剂硬脂酸镁也常常呈不同的伪多晶型，不同厂家、不同批号的产品差别很大。

在片剂生产过程中，药物结晶粉未经受研磨、压实或其它物理手段处理，晶型可能会改变，因而影响到溶出速度、干燥速度和药物的其它一些性能，因此，为了增加药物的溶出速度常采用一些措施，或使晶型转变，或使晶格有序性降低，或妨碍其形成晶体，如制成固溶体（固体溶液）、毫微米粒子或包合物等。

* Haleblian, J., J. Pharm. S. 64, 1269~1288 1975.

二、药物粉末的性质

(一) **润湿性** 润湿性是药物粉末最重要的物理化学性质之一。药物粉末表面往往含有各种亲水基团：—OH基、—COH基、—COOH基等，或作为结晶晶格的结构单元的氧原子，因此，药物粉末表面的润湿性具有选择性，其对粘合剂的选择作用，取决于其间相互作用力的大小。润湿剂在颗粒表面形成单分子层的同时，产生了放热现象，即所谓润湿热。润湿热一般可用绝热量热计来测定。根据润湿热的大小可以判断物质亲水性程度并计算出与水相互作用的有效比表面。对于被压实药物来说，润湿热可达到 96J/g，每一种药物的润湿热的具体数值，要看颗粒的粒度分布，表面特性和化学结构而定。

被压实药物的润湿性可用润湿性系数来表示，即：

$$\text{润湿性系数} = \frac{\text{极性液体(水)的比润湿热}}{\text{非极性液体(己烷)的比润湿热}}$$

大多数药物的润湿性系数大于 1，只有少数小于 1。

药物的润湿性也可用液体对粉末接触角的大小来评定，接触角小，表示比较容易润湿表面。在制剂工业中，通常应用一些简便的方法来测定接触角，如直接观测法、Kossen 及 Heertjes 法或液体透入法等（见第四章）。

药物的化学结构上的疏水基影响晶体的润湿性，药物结晶的处理工艺也影响其润湿性，其间都可以接触角来粗略地反映药物原料性质的差异。

另外，还有一种表征药物粉末润湿性的参数——“极性指数”^{*}，其定义为：

$$P_0 = \gamma^p / \gamma_s \quad (2-1)$$

式 (2-1) 中的 γ_s 为固体的自由表面能， γ_s 包括了极性自由表面能 γ^p 和非极性自由表面能 γ^d 。York (1980) 曾应用此法测定巴比妥、乳糖、玉米淀粉和其中二组分混合粉末的接触角，计算其极性指数，测定其溶出药物 50% 的时间（结果见表 2-1）。

表 2-1 一些药物和辅料的极性指数和溶出 50% 时间

原辅料名称	极性指数	$t_{50\%}$ 分 ^a
巴比妥	0.36	25.1
乳糖	0.93	—
玉米淀粉	0.99	—
50%巴比妥，50%乳糖	0.89	4.8
50%巴比妥，50%玉米淀粉 ^b	0.98	18.1

a. 粉末包装于 1 号硬胶囊，孔隙率为 50%

b. 粉末混合物水分分为 7.1% w/w

由上表可见，疏水性药物中添加等量的亲水性稀释剂，可改变巴比妥粉末的疏水性质，从而使药物由胶囊中溶出速度增加。

固体浸入水性环境，也是片剂和固体粉末的最后命运，并且片剂生产过程中碰到的很多问题都与固—液相互作用有关，因此药物粉末的吸水性，对片剂的生物利用度、加

* Zografii, G. et al; J. Pharm. Sci. 65 1145~1149 1976.