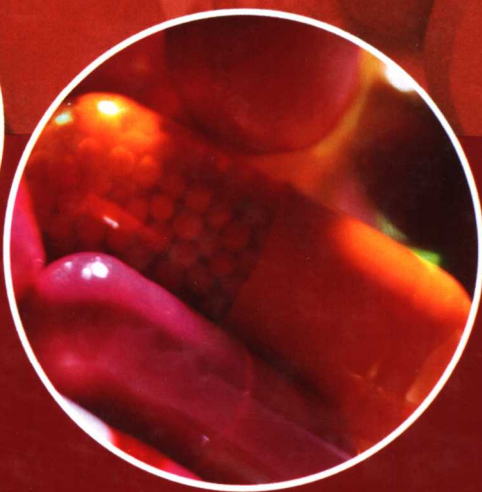
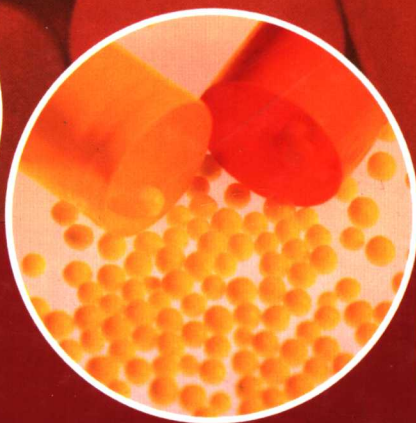


罗杰英 王玉蓉 张自然 等编著

现代物理 药剂学 理论与实践

Xiandai Wuli
Yaojixue
Lilun Yu Shijian



上海科技文献出版社

现代物理药剂学理论与实践

罗杰英 王玉蓉 张自然 等编著

上海科学技术文献出版社

图书在版编目(CIP)数据

现代物理药剂学理论与实践/罗杰英等编著. —上海: 上海科学技术文献出版社, 2005. 4
ISBN 7-5439-2522-2

I. 现... II. 罗... III. 物理学-药剂学
IV. R94

中国版本图书馆CIP数据核字(2005)第013162号

责任编辑: 陈云珍

封面设计: 一步设计工作室

现代物理药剂学理论与实践

罗杰英 王玉蓉 张自然 等编著

*

上海科学技术文献出版社出版发行
(上海市武康路2号 邮政编码200031)

全国新华书店经销

江苏常熟人民印刷厂印刷

*

开本787×1092 1/16 印张36.5 字数933 000

2005年4月第1版 2005年4月第1次印刷

印数: 1-3 000

ISBN 7-5439-2522-2 / 0 · 159

定价: 98.00元

<http://www.sstlp.com>

前 言

随着现代科学技术的迅速发展,药剂学已经进入了以现代科学技术和理论为指导,对它的理论、工艺技术及应用进行系统研究的阶段;其中物理药剂学(Physical Pharmaceutics)作为药剂学的分支学科,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,在指导药物制剂的设计、制备工艺、质量控制和稳定性研究等方面起到了举足轻重的作用。

作为新兴的交叉学科,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。20 世纪 60 年代初期,国外开设了《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《Physical Pharmacy》专著,按物理化学体系,结合药物的物理化学性质与制剂实践,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 编写了药物制剂系统的理论《Theory of Pharmaceutical Systems》专著,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 编写了药学的物理化学原理《Physico-chemical Principle of Pharmacy》,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 主编的物理药剂学《Physical Pharmacy》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,并不断丰富了该学科的内涵,在研讨和阐明药物制剂的物理化学性质及其变化规律,研究药物制剂的配方设计、剂型成型理论与质量控制、稳定性等方面有了新的突破和进展。

一、现代物理药剂学的涵义和研究范畴

物理药剂学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。

现代物理药剂学除了包含物理药剂学的内涵外,主要突出时代性,着重研究药物新制剂、新剂型形成的理论与作用特点、药物新型给药系统的设计、制备工艺和质量控制、稳定性等研究,反映当代物理药剂学的理论内涵和研究内容。所谓“现代物理药剂学的理论与实践”,应该能切实反映现代物理药剂学的理论内容与实践应用,即具有现代物理药剂学的理论完整性,同时具有可操作性。例如涉及药物制剂前处理过程的单元操作和成型制备技术原理与方法,既要注意与基础理论的衔接,又要体现出物理药剂学的研究应用价值;对于现代药物给药系统的设计与评价方法,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也应能体现时代性和实用性。现代物理药剂学的研究范畴大致包括以下几方面内容:

1. 基础理论研究

涉及药物及其制剂包括药物的溶解、热力学与化学动力学性质、表面现象、剂型的分类体系及特征、电学性质,以及生物物理学等有关方面基础理论。

2. 研讨现代药物制剂的制备技术原理与方法

包括成型前单元操作,如粉碎、提取、分离、混合、浓缩和干燥等技术原理与方法;探讨相分离技术、包合技术、固体分散技术和制粒技术、制丸技术和压片成型技术等原理与方法。

随着药用高分子材料的广泛应用及新型给药系统研究的深入,新型给药系统与传统剂型相比,具有功效强、选择性强和安全性好等特点。例如:

(1) 延缓与控制给药系统(Sustained and controlled-release drug delivery system):能延缓药物释放或吸收速度,使在较长时间内维持体内药物有效浓度,其中控释给药系统能使体内药物达到恒速释放,减少了频繁给药。

(2) 经皮给药系统(Transdermal drug delivery system, TDDS)或经皮治疗系统(Transdermal therapeutic system, TTS):以皮肤敷贴方式给药,药物经皮肤吸收入血而发挥全身治疗作用,能较长时间维持恒定速率给药及有效血药浓度,在治疗冠心病、晕动症等方面发挥了较好作用。

(3) 透黏膜给药系统:包括胃肠道、口腔、鼻腔、眼、阴道(子宫)和结肠(直肠)等黏膜黏附(mucoadhesion),剂型可以是片剂、膜剂、棒剂、粉剂、软膏等。由于黏膜不存在皮肤角质层屏障,毛细血管丰富,具有血药浓度平稳、作用时间长(或短)、生物利用度高、剂量小、应用方便等特点。

(4) 定位与靶向释药(Targeted drug delivery system, TDDS):可通过被动靶向(passive targeting)、主动靶向(active targeting)、转移靶向(diversional targeting)和物理靶向(physical targeting)等多种方式达到使药物向靶部位传输,浓集于肝、肺、结肠、脑、骨髓或淋巴靶器官、靶组织甚至靶细胞,在提高疗效的同时降低了毒副作用。

(5) 脉冲给药系统(Pulsed drug delivery system):又称外界控制给药系统(externally regulated drug delivery system, ERDDS)或开环式给药系统(open-loops drug delivery

system, OLDDS), 为新型控释给药系统, 它不依赖体内信息变化自动调整药物的输入以补偿生理过程中相关指标的变化, 而是应用外界启动装置, 如: 热能、电场、磁场或超声波等引起的反应物, 按照生理节律和时辰药理学的原理调整释药速率, 实现脉冲给药, 增加机体对药物的耐受性, 减少毒、副反应, 提高药物的治疗指数。

(6) 自调式给药系统(self-regulated drug delivery system, SRDDS): 根据生理或病理的变化而自动调节药物释放的给药系统, 系利用体内的信息反馈控制药物的释放, 可更好地治疗和控制疾病, 不需外界的干预, 其优点是可减少给药次数, 提高患者的依从性。例如针对糖尿病、心绞痛、胃溃疡、避孕药和癌症的治疗需要, 设计成自调式给药系统, 则可避免机体因长时间处于高浓度药物中而产生的毒性作用和耐药性。

近几年尤其注重应用可降解的聚合物材料(biodegradable polymers materials), 将药物在体内释放后顺利降解, 排出体外。

(7) 自乳化给药系统(self-emulsifying drug delivery system, SEDDS): 由药物、油相、助表面活性剂(助乳化剂)及非离子表面活性剂(乳化剂)组成的“浓缩”混合体系。给药后, 在适当温度、含酶或表面活性剂介质的环境中(如: 胃肠道), 在轻微机械力(通常为胃肠道蠕动)作用下, 自发乳化形成粒径在 100~500 nm 的乳剂, 当粒径<100 nm 时, 形成自微乳化释药系统(self-microemulsifying drug delivery systems, SMEDDS)。口服给药后可减少药物与胃肠壁局部的长时间接触所引起的刺激性; 对因溶解度小而影响吸收的药物, 可提高药物吸收的速度和程度, 提高药物的生物利用度。

3. 试验设计(design of experiments, DOE)和工艺优化(optimization of drug and dosage form performance)

提出剂型设计应考虑的因素和设计要点, 运用因子设计、正交设计、中心组合设计和均匀设计等进行最佳工艺设计的思路和方法。

4. 质量确保(quality assurance)

包括对药物剂型进行溶出度或释放度(Dissolution and release rates)和稳定性等测定方法, 以及质量评价中分析技术的应用研究。

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, 需要将传统中医药的优势和特色与现代科学技术结合起来, 在中医药理论指导下, 设计和创制中药复方的新制剂, 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。为此, 现代物理药剂学的理论与实践还包括研究和应用各种新技术。例如: ① 超微粉碎技术; ② 超临界二氧化碳萃取技术; ③ 新吸附技术; ④ 膜分离技术, 包括反渗透(reverse osmosis, RO)、超滤(ultrafiltration, UF)、微滤(microfiltration, MF)等; ⑤ 新分散技术; ⑥ 新型成型技术, 如制粒、微丸、包衣、纳米粒(囊、球)等新型制备技术, 逐步实现制剂工艺的现代化。

二、物理药剂学的基本任务

(1) 阐明药物制剂的物理化学性质及其原理, 包括药物的溶解、表面现象、剂型的物态分类体系及特征, 以及药物的热力学、动力学与生物物理性质等。例如应用热力学理论揭

示与研究药物的溶解性能、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部分,为指导药物制剂的设计、研制、质量控制及其评价提供理论依据。

(2) 深入探讨药物制剂前处理过程的技术原理和方法,以及中药提取过程的物理化学特性;在成型技术方面提供和归纳出共性的原理和技术方法。

(3) 引进和推广应用新型释药技术方法(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、胃驻留式和其他自调式控制等),探讨和阐明各种药物新释药系统的特点、制备原理和研究方法。

(4) 研究和引用药物制剂质量评价中的分析方法(包括色谱分离分析、光谱分析、热分析、核磁共振法、电泳法、X衍射法等),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,药物新剂型与新制剂的发展对物理药剂学提出了新的挑战,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自动化。此外生物技术的发展也是对药剂学的挑战,尝试安全的、无损伤性的给药途径和工艺剂型的研究,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,等等。

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、特定的部位和疾病的需要在体内发挥作用,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。

目 录

前 言	1
-----------	---

第 一 单 元

第一章 药物的溶解	3
第一节 溶解与溶解度	3
一、介电常数的概念和溶剂的选择	3
(一) 极性溶剂	4
(二) 非极性溶剂	4
(三) 半极性溶剂	4
(四) 复合溶剂	4
二、溶液的形成	5
(一) 气-液溶液	5
(二) 液-液溶液	5
(三) 固-液溶液	6
三、溶液的种类	6
(一) 理想溶液	6
(二) 真实溶液	6
(三) 理想溶液与真实溶液的区别	7
四、溶解度与活度	7
(一) 溶解度	7
(二) 活度与活度系数	8
(三) 溶解度参数	9
五、药物分配	10
(一) 分配系数	10
(二) 分配系数的测定	10
第二节 影响药物溶解度的因素	12
一、温度	12
(一) 温度与溶解度的关系	12
(二) 温度对部分互溶体系溶解度的影响	12
二、粒径大小	14
三、晶型	15

(一) 稳定型、亚稳定型和无定形	15
(二) 溶剂化物	15
四、pH	15
(一) 弱酸类药物 pH 与溶解度的关系式	15
(二) 弱碱类药物 pH 与溶解度的关系式	16
五、溶质的影响	16
(一) 强电解质	16
(二) 弱电解质	16
(三) 难溶性电解质	17
第三节 增加药物溶解度的方法	17
一、制成盐类	17
(一) 弱酸性药物	17
(二) 弱碱性药物	17
二、加入第三种物质	17
(一) 增溶	18
(二) 助溶	19
(三) 潜溶	20
(四) 其他途径	21
三、改变部分化学结构	21
四、举例	22
第二章 药物的表面现象	25
第一节 表面能与能量转换	26
一、表面张力与表面自由能	26
二、表面张力的特点	27
第二节 表面吸附	28
一、溶液表面的吸附	28
(一) 溶液表面的吸附现象	28
(二) 吉布斯吸附等温式	29
(三) 表面活性物质在吸附层的定向排列	31
二、固体表面的吸附作用	32
(一) 气体在固体表面上的吸附	32
(二) 固体在溶液中的吸附	38
第三节 表面活性剂简介	38
一、表面活性与表面活性剂	38
二、表面活性剂的分类和特点	39
(一) 按亲水基分类	39
(二) 按疏水基分类	43
(三) 其他分类方法	43

三、表面活性剂的基本性质	43
(一) 表面活性剂胶束	43
(二) 表面活性剂的亲水亲油平衡值	45
四、表面活性剂在药学中的几种重要应用	47
五、新型表面活性剂	54
(一) 孪连表面活性剂	54
(二) Bola 型表面活性剂	54
(三) 可解离型表面活性剂	55
(四) 高分子表面活性剂	55
(五) 生物表面活性剂	55
 第三章 药物的热力学与化学动力学性质	57
第一节 热力学基础理论	57
一、热效应、焓变与自由能	57
(一) 热力学第一定律	57
(二) 焓	58
(三) 热化学	59
(四) 热力学第二定律	61
(五) 吉布斯自由能	62
(六) 化学势	65
二、非平衡态热力学	68
三、热力学混沌状态	69
四、药物的热力学性质	70
(一) 熔融过程的熵变	70
(二) 熵驱动过程	70
(三) 温度对表面张力的影响	71
(四) 气/液/固体溶解过程的热力学变化	71
(五) 高分子溶液的热力学性质	72
(六) 胶束形成热力学	73
(七) 增溶过程的热力学	74
(八) Donnan 平衡	74
(九) Gibbs 吸附等温式	75
第二节 化学动力学简介	76
一、反应速率与反应级数	76
(一) 反应速率	76
(二) 反应级数	77
二、复杂反应	78
(一) 对峙反应	78
(二) 平行反应	79

(三) 连续反应	79
三、温度对反应速率的影响	80
(一) Vant Hoff 经验规则	80
(二) Arrhenius 经验公式	80
(三) 活化能与反应热	81
四、光化反应	81
五、动力学参数的确定	82
第四章 剂型的物态分类体系及特征	83
第一节 剂型分类	83
一、体系与相	83
(一) 二元体系	84
(二) 三元体系	85
二、研究物态特征的必要性	85
第二节 气体及其制剂的物态特征	86
一、理想气体与真实气体	86
(一) 理想气体定律	86
(二) 真实气体方程	87
二、气体的凝聚	89
(一) 气体的凝聚	89
(二) 超临界流体	89
三、气体的密度和黏度	90
四、气体制剂	91
(一) 粒径与作用部位	91
(二) 溶剂与附加剂	91
第三节 液体制剂的物态特征	92
一、均相溶液	92
(一) 均相溶液的特征	92
(二) 高分子溶液的特征	92
二、非均相液体	94
(一) 研究范围	95
(二) 胶粒(微粒)的光学、动力学和电学性质	95
(三) 流变学性质	100
(四) 混合分散体系	106
第四节 半固体及其制剂的物态特征	108
一、半固体	109
(一) 黏弹性	109
(二) 热胀性	112
(三) pH 敏感性和电解质敏感性	113

(四) 磁敏性	114
(五) 触变性和离浆作用	114
(六) 生物黏附性	114
二、半固体制剂	115
(一) 制剂鉴别	115
(二) 黏度与测定	116
(三) 湍流现象	119
第五节 固体材料的物态特征	120
一、固体材料	120
(一) 弹性	120
(二) 其他性质	121
二、粉体	121
(一) 粉体的表征	122
(二) 粉体的物态特征	127
(三) 纳米粒的物化特性	132
三、纳米药物	134
第五章 药物制剂的电磁学性质	138
第一节 导电	138
一、溶液的导电机理	138
(一) 正负离子的定向迁移	138
(二) Faraday's 定律	138
(三) 离子的迁移	139
二、电导率	141
(一) 电导率(比电导)	141
(二) 摩尔电导(率) Λ_m	141
(三) 测定原理	142
第二节 电动势	142
一、电动势与电位差	142
(一) 原电池	143
(二) 化学反应与电池	143
二、电化体系中的平衡	143
(一) 能斯特方程	143
(二) 可逆电池电动势的温度系数	144
三、溶胶的双电层结构	145
(一) 双电层模型	145
(二) 吸附扩散双电层模型	145
四、电动势的测定	146
(一) 电泳法	146

(二) 微电泳法	147
(三) 界面移动法	147
第三节 磁性	147
一、磁场导向	147
二、磁动力化学	147
三、磁性流体	148
第六章 生物物理学简介	150
第一节 生物物理学的发展	150
第二节 生物物理学研究内容	151
一、分子生物物理	151
二、膜与细胞生物物理	152
三、感官与神经生物物理	152
四、生物控制论与生物信息论	152
五、理论生物物理	153
六、光生物物理	153
七、自由基与环境辐射生物物理	153
八、生物力学和生物流变学	154
九、生物物理技术	154
(一) 新的显微镜技术	154
(二) 脑功能成像技术	155
(三) 分子操作和纳米工程技术	155
第三节 生物物理学在药学领域的应用	155
一、药物设计	155
二、药物筛选	156
三、生物技术药物	157
四、药物新剂型和新型给药系统	158
五、药物基因组学	159
第七章 制剂前处理过程的单元操作	162
第一节 粉碎	162
一、粉碎原理	162
(一) 粉碎作用力与能量转换理论	162
(二) 物体的变形理论	163
(三) 摩擦化学反应	163
二、影响粉碎效果的因素	164
(一) 温度	164
(二) 水分	165
(三) 材料的性质	165

(四) 粉碎方式	165
第二节 提取技术	169
一、超临界流体萃取	169
(一) 定义和特点	169
(二) 基本原理和应用	169
(三) 超临界流体萃取的影响因素	170
二、微波萃取技术	170
(一) 定义和特点	170
(二) 基本原理和应用	171
三、超声提取	172
(一) 定义和特点	172
(二) 基本原理和应用	172
(三) 超声提取的影响因素	174
四、酶法提取	175
五、加压逆流提取	175
六、旋流提取	176
第三节 分离	176
一、渗透	176
(一) 电渗析	177
(二) 反渗透	178
(三) 透析	179
二、滤过	180
(一) 微滤	181
(二) 超滤	182
(三) 陶瓷膜	185
(四) 渗透蒸发	186
三、吸附分离	187
(一) 吸附原理	187
(二) 影响吸附的因素	189
(三) 应用	191
四、沉降分离(凝聚)技术	192
(一) 作用原理	193
(二) 影响絮凝作用的因素	195
(三) 应用	196
五、离心分离法	196
(一) 操作原理	197
(二) 离心操作性质	197
(三) 应用	198
第四节 混合	198

一、混合机理	198
(一) 流动特性	198
(二) 混合运动方式	198
二、混合的影响因素	199
(一) 物料或粉体性质	199
(二) 设备	200
(三) 操作条件	201
第五节 干燥	202
一、传热原理	202
(一) 热能传递的三种方式	202
(二) 传热的基本原理	203
(三) 干燥过程的热质传递	205
二、影响干燥的因素	207
(一) 温度	207
(二) 物料	207
(三) 干燥方法	207
第八章 制剂成型原理与技术	218
第一节 分散技术	218
一、乳化法	218
(一) 转相乳化法	218
(二) PIT 乳化法	219
(三) 交替加液乳化法	219
(四) 连续式乳化法	219
(五) 低能乳化法	219
二、混悬法	219
第二节 相分离技术	220
一、单凝聚法	221
二、复凝聚法	222
三、液体球形结聚技术	223
第三节 包合技术	224
一、概述	224
(一) 包合物的结构与类型	224
(二) 包合物的特点与应用	225
二、包合原理	227
三、包合方法	227
(一) 饱和溶液法	227
(二) 研磨法	229
四、包合物的鉴定	229

(一) 显微镜法和电镜扫描法	229
(二) 溶解度法	229
(三) 薄层色谱法	229
(四) 紫外可见分光光度法	229
(五) 红外光谱法	229
(六) 热分析法	229
(七) X 射线衍射法	230
(八) 核磁共振法	231
第四节 固体分散技术	231
一、概述	231
(一) 速释型固体分散体	231
(二) 缓(控)释型固体分散体	231
(三) 肠溶固体分散体	232
二、制备原理	232
(一) 水溶性载体材料	232
(二) 水不溶性载体	232
(三) 肠溶性载体	232
三、制备方法	233
(一) 熔融法	233
(二) 溶剂法	233
(三) 溶剂-熔融法	235
(四) 研磨法	235
(五) 喷雾干燥法或冷冻干燥法	235
(六) 表面分散法	235
四、固体分散体的速释与缓释原理	236
(一) 速释原理	236
(二) 缓释原理	236
五、固体分散体的鉴定	237
(一) 溶解度及溶出速率	237
(二) 热分析法	237
(三) X 射线衍射法	237
(四) 红外光谱法	238
(五) 核磁共振谱法	238
第五节 制粒技术	238
一、颗粒形成原理	238
二、制粒方法	239
(一) 挤压法	239
(二) 滚转制粒法	239
(三) 流化喷雾制粒	239

(四) 喷雾干燥制粒法	240
(五) 喷雾冻凝法	240
(六) 快速搅拌制粒	240
(七) 干法制粒技术	240
(八) 液相中晶析制粒法	240
(九) 挤出滚圆法	242
第六节 压片技术	243
一、片剂结合的机制	243
(一) 药物结晶和粉末的结构	243
(二) 药物粉末的性质	244
(三) 片剂内颗粒结合的机理	244
二、压片过程的规律	246
(一) 压片过程压力的传递	246
(二) 压实速度对压实压力的影响	247
(三) 药片内部压力和密度的分布	247
三、影响片剂强度的因素	248
(一) 原辅料的性质	248
(二) 压片条件	249
(三) 粒度	249
(四) 润滑剂的影响	249
(五) 黏合剂的影响	250
(六) 含水量的影响	251
四、片剂制备技术	251
(一) 多层片制造技术	251
(二) 骨架片制造技术	251
(三) 渗透泵片制造技术	253
五、片剂的包衣	254
第七节 微丸成型技术	257
一、微丸形成机理	258
(一) 微丸的结合力	258
(二) 微丸的成核和生长	260
(三) 微丸成型	261
二、微丸成型的方法	261
(一) 旋转式制丸	261
(二) 层积式制丸	262
(三) 压缩式制丸	263
(四) 液相球形结聚技术	264
(五) 熔融法制丸	265
第八节 纳米粒制备技术	265