药物粉体技术在医药领域起着十分重要的作用，它是粉体技术的一个重要分支与组成部分。本书以粉体技术理论尤其是新近发展起来的超细粉体和微纳米技术理论为指导，结合药物粉体的特点以及在制备与应用中的诸多技术问题，分别介绍了药物粉体的制备技术，如结晶与粉碎过程，分离与分级过程以及干燥与分散过程；药物粉体的后处理，如混合、造粒、包覆、微胶囊化、制片及包装等；药物粉体的应用技术，如制剂形式、给药途径、生物利用度与疗效等；并对新近发展起来的药物粉体粒子设计及复合技术做了适当介绍。

本书可供从事制药工程、制剂和药物粉体技术研究与生产的工程技术人员阅读参考，也可作为高等院校相关专业研究生的教学参考书。

图书在版编目（CIP）数据

药物粉体技术/李凤生等编著. —北京：化学工业出版社，2007.1
（实用制药新技术丛书）
ISBN 978-7-5025-9942-3

Ⅰ.药… Ⅱ.李… Ⅲ.药物-粉末技术 Ⅳ.TQ460.6

中国版本图书馆 CIP 数据核字（2007）第 010651 号

责任编辑：陈燕杰　余晓捷　　文字编辑：李　瑾
责任校对：宋　玮　　装帧设计：关　飞

出版发行：化学工业出版社（北京市东城区青年湖南街 13 号　邮政编码 100011）
印　　刷：大厂聚鑫印刷有限责任公司
装　　订：三河市前程装订厂
720mm×1000mm　1/16　印张 24½　字数 450 千字　2007 年 5 月北京第 1 版第 1 次印刷

购书咨询：010-64518888（传真：010-64519686）　售后服务：010-64518899
网　　址：http://www.cip.com.cn
凡购买本书，如有缺损质量问题，本社销售中心负责调换。

定　价：49.00 元

版权所有　违者必究

需要全本请访问 www.ertongbook.com

前　言

药物粉体技术在医药领域起着十分重要的作用，在药物制剂中固体制剂占70%～80%，其基础单元几乎都是粉体；液体制剂中，如混悬剂，其基础单元也是粉体。这些制剂所涉及到的加工与处理过程都与药物粉体技术密切相关。固体和液体制剂加工成型的工艺性及产品的质量，在很大程度上受到药物粉体技术的影响和制约。

药物粉体技术在医药领域是一门古老而又崭新的技术，所谓古老是指自药物的诞生，药物粉体技术就伴随而生，一直延续至今；所谓崭新，是指随着近年来微纳米超细技术的出现，使药物粉体从传统宏观粗颗粒型向微观微纳米型发展，产品的性能获得奇特变化，给药途径变得更加多样化，同时，新的加工与处理技术伴随而生，对医药产品的现代化起着十分重要的促进作用。但也随之出现了许多亟待解决的技术难题，这也是编著此书的重要目的之一。

药物粉体技术涉及的内容包括药物粉体的制备，如结晶与粉碎过程；药物粉体的后处理，如混合、造粒、粒子设计及包装；药物粉体应用等。目前我国尚未见专门介绍药物粉体技术的专著出版，作者编著此书的目的在于较全面系统地介绍药物粉体技术，既介绍宏观的普通药物粉体技术又介绍当前新发展的微观微纳米药物粉体技术，以期对我国药物粉体技术的发展起到一定的促进作用。

全书共分5章，第1章由李凤生教授编著，第2章由杨毅副研究员编著，第3章由姜炜博士编著，第4章由付廷明博士编著，杨毅参

与了部分编著，第 5 章由付廷明博士和姜炜博士编著，全书由李凤生教授统稿。

本书的编著得到了国家特种超细粉体工程技术研究中心及南京中医药大学诸多工程技术人员和博士后、研究生的帮助，以及国内外本领域许多同仁的支持与帮助，在此一并表示衷心的感谢！

由于药物粉体技术涉及面广，是一种多学科交叉技术，笔者希望借此书达到抛砖引玉的目的。由于时间仓促，加之作者水平有限，书中不足之处在所难免，恳请读者批评指正。

编著者

2007 年 1 月于南京

目　　录

第 1 章　绪论 …… 1
1.1　粉体的概念 …… 1
1.2　粉体的特性概述 …… 3
1.2.1　粉体的一般性质概述 …… 3
1.2.2　超细粉体的一些特殊性质概述 …… 4
1.3　粉体技术在医药领域的作用和地位 …… 6
1.3.1　粉体技术与药物制剂的制备工艺及产品质量的关系 …… 6
1.3.2　粉体技术对药物的生物利用度及治疗效果的影响 …… 8
1.3.3　粉体技术对药物给药途径的影响 …… 11
1.4　微纳米药物的安全性 …… 12
参考文献 …… 13
第 2 章　粉体学基础知识 …… 15
2.1　粉体尺寸与形态 …… 15
2.1.1　颗粒尺寸与形态在药物粉体中的作用和地位 …… 15
2.1.2　粉体尺寸与形态的概念 …… 16
2.1.3　粉体的粒径及其分布 …… 19
2.1.4　粉体粒度测试方法 …… 23
2.1.5　粉体颗粒的形状 …… 37
2.1.6　颗粒形状的表征 …… 43
2.2　粉体的表面 …… 52
2.2.1　粉体的比表面积及其表征 …… 52
2.2.2　粉体表面成分及其表征 …… 58
2.2.3　粉体的表面电性及其表征 …… 64
2.2.4　粉体的表面能及其表征 …… 68
2.3　粉体的密度和孔隙率 …… 73
2.3.1　粉体颗粒的真密度 …… 73

2.3.2 粉体的有效密度 …… 74
2.3.3 粉体的表观密度 …… 75
2.3.4 粉体的散装密度 …… 77
2.3.5 粉体的振实密度 …… 81
2.3.6 粉体的孔隙率 …… 82
2.4 粉体的流动 …… 86
2.4.1 粉体的流动性 …… 86
2.4.2 粉体的重力流动 …… 98
2.4.3 粉体颗粒流动时的偏析 …… 99
2.4.4 流动性对固体制剂的影响及其改善方法 …… 101
2.5 粉体的润湿 …… 103
2.5.1 粉体润湿性的定义 …… 103
2.5.2 颗粒的漂浮与悬浮 …… 105
2.5.3 粉体润湿性表征 …… 108
2.6 超细药物粉体的分散 …… 111
2.6.1 基本概念 …… 111
2.6.2 粉体团聚的原因 …… 112
参考文献 …… 117
第 3 章 药物粉体的制备技术 …… 119
3.1 药物粉体制备技术概述 …… 119
3.2 粉碎法制备药物粉体 …… 120
3.2.1 药物粉碎的目的和意义 …… 120
3.2.2 药物粉碎的基本原理 …… 121
3.2.3 粉碎方法的选择依据 …… 124
3.2.4 药物粗粉碎设备 …… 126
3.2.5 药物超细粉碎设备 …… 130
3.3 其他方式制备药物粉体 …… 158
3.3.1 化学法制备药物粉体 …… 158
3.3.2 结晶法制备药物粉体 …… 164
3.3.3 超临界技术制备药物粉体 …… 171
3.3.4 微胶囊法制备药物粉体 …… 175
3.3.5 雾化技术制备药物粉体 …… 181
3.4 中药材超细粉碎技术 …… 187
3.4.1 中药材的特殊性及超细化的意义 …… 187
需要全本请访问 www.ertongbook.com

3.4.2 中药材超细粉碎的工艺与设备 …… 193
3.4.3 中药材超细化各论 …… 195
3.4.4 中药材超细化存在的问题 …… 207
3.5 药物粉体的分级 …… 210
3.5.1 药物粉体分级的概念 …… 210
3.5.2 药物粉体分级技术及设备 …… 211
3.6 药物粉体的分离与干燥 …… 225
3.6.1 超临界流体萃取技术 …… 225
3.6.2 膜分离技术 …… 230
3.6.3 液固分离技术 …… 232
3.6.4 药物粉体的干燥 …… 235
参考文献 …… 239
第 4 章 药物粉体的后处理技术 …… 245
4.1 药物粉体的混合 …… 245
4.1.1 混合概述 …… 245
4.1.2 混合的机理 …… 245
4.1.3 混合度的表示方法 …… 246
4.1.4 混合方法与设备 …… 248
4.1.5 混合的影响因素 …… 255
4.1.6 捏合 …… 259
4.1.7 匀化 …… 261
4.2 制粒和团块 …… 262
4.2.1 制粒概述 …… 262
4.2.2 黏结机理 …… 262
4.2.3 制粒的方法与选用 …… 263
4.2.4 药物粉体制粒工艺与设备 …… 264
4.3 药物粒子设计 …… 272
4.3.1 药物粒子设计的目的意义及基本概念 …… 272
4.3.2 药物粉体的表面改性 …… 273
4.3.3 药物粉体的分散 …… 280
4.3.4 药物粉体的复合 …… 302
4.4 药物粉体的包装与储存 …… 316
4.4.1 药物粉末的包装与储存 …… 316
4.4.2 药物颗粒的包装与储存 …… 317

4.4.3 粉针剂的包装与储存 …… 320
4.4.4 片剂的包装与储存 …… 321
参考文献 …… 323
第 5 章 粉体技术在医药领域中的应用 …… 324
5.1 粉体技术在药物固体制剂中的应用 …… 324
5.1.1 散剂 …… 324
5.1.2 颗粒剂 …… 326
5.1.3 固体分散体 …… 328
5.2 粉体技术在药物半固体制剂中的应用 …… 330
5.2.1 软膏剂 …… 330
5.2.2 凝胶剂 …… 330
5.3 粉体技术在药物液体制剂中的应用 …… 331
5.3.1 混悬剂 …… 331
5.3.2 纳米混悬剂 …… 333
5.4 粉体技术在药物新剂型与制药新技术中的应用 …… 336
5.4.1 缓释制剂 …… 339
5.4.2 控释制剂 …… 342
5.4.3 靶向制剂（脂质体、磁性制剂、纳米囊） …… 343
5.4.4 经皮给药系统 …… 351
5.4.5 纳米制剂 …… 353
5.4.6 干粉吸入剂 …… 364
5.5 粉体技术在医学中的应用 …… 367
5.5.1 医学造影剂 …… 367
5.5.2 粉体技术在抗癌领域中的应用 …… 372
参考文献 …… 375

第1章 绪 论

1.1 粉体的概念

粉体是无数个细小颗粒的集合，它是固体物质的一种特殊形式，长期广泛存在于自然界中，颗粒是组成粉体的最小单元。粉体根据其组成颗粒的物质属性分为无机粉体，如水泥、黄沙及各种矿物粉等；有机粉体，如面粉、奶粉及中、西药粉体等。

传统概念粉体根据其组成颗粒的大小，俗称为细粉及粗粉，当组成粗粉的颗粒直径为毫米级时，通常又称为砂粒；颗粒直径较小时称为细砂粒，颗粒直径较大时称为粗砂粒。这些称谓都是基于物质的宏观概念而产生。

随着现代科学技术的发展，人们对物质的认识越来越深入仔细。逐渐从宏观向微观转化，对粉体的认识也越来越深刻，分类越来越细致。通常将组成粉体的颗粒尺寸大于 $1\mu m$ 的粉体称之为微米级粉体，将颗粒尺寸（三维尺寸中至少有一维）小于 $1\mu m$ 大于 $0.1\mu m$ 的粉体称之为亚微米级粉体，将颗粒尺寸（三维尺寸中至少有一维）小于 $0.1\mu m$（100nm）大于 1nm 的粉体称之为纳米级粉体。

近年来国内外出现了超细（微）粉体的概念（ultrafine or superfine or veryfine），中英文的用词也各不相同，对其概念的定义也不完全一致。有人将粒径小于 $3\mu m$ 的粉体称为超细粉体，有人将粒径小于 $30\mu m$ 或 $10\mu m$ 的粉体称为超细粉体，也有人将粒径小于 $100\mu m$ 的粉体称为超细粉体。由于粉体粒径分布范围很宽，粒径的表示方法也各不相同，根据目前我国超细粉体技术领域的现状及国情，本书定义粒径 100% 小于 $30\mu m$ 的粉体为超细粉体。

最近，纳米粉体的概念在国内外十分流行，其实纳米材料一直广泛存在于自然界，如冶金领域、生物领域和植物领域等，只不过以前人们对其性能的重要性认识不够而未给予充分的重视。关于纳米粉体的定义，严格来说是指颗粒粒径处

于 0.001～0.1μm（即 1～100nm）的粉体，广义的纳米粉体（材料）是指其颗粒三维尺寸中至少有一维处于纳米尺寸。然而各领域对纳米粉体的定义也不完全严格一致，如医药领域，对纳米药物的粒径定义范围较宽，多在 100～1000nm，称之为纳米囊或微囊等。

本书将主要研究纳米、亚微米及微米级药物粉体。根据医药领域的具体情况，通常将由≤100μm 的颗粒组成的粉体称之为“粉”，也称作微米级粉体，当颗粒的尺寸＞100μm 时，称之为“粒”。

粉体根据其形成的方式不同分为天然粉体，如自然界中存在的灰土、泥砂等，是由于岩石长期受风化及冲刷而形成；机械粉碎（破碎法）制备出的粉体是由于采用外力对固体块状物破碎形成，如矿粉、煤粉及水泥粉体等；以及由化学合成法制备出的粉体，如药物、颜料等。

药物粉体的来源大多也是来自于以上三种形式，即天然粉体，如来源于天然生长出的花粉、孢子及植物（中药）粉体；机械粉碎制备出的粉体，如矿物药和中药粉体；以及采用化学合成方法制备出的西药粉体等。

本书研究的粉体包括中药粉体和西药粉体，粉体是药物中最重要、最基本的组成，粉体学是药物学中最重要的组成部分与基础。

粉体技术的主要研究内容通常包括粉体的制备、后处理、应用及特性等。这些研究内容同样也贯穿于药物粉体技术中，见图 1-1 所示。

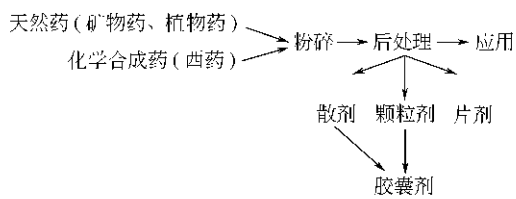


图 1-1　药物粉体技术涉及的内容

由图 1-1 可见，药物粉体技术将直接影响和制约着药物的性质及应用效果，研究和掌握药物粉体技术对制备出高性能的药物具有十分重要的意义。例如，传统观念认为，药物的特性与疗效只与药物的种类有关，现代医药学研究证明，药物的疗效不仅取决于药物的种类而且在很大程度上还取决于组成药剂的粉体尺寸与形状。通常药物的粉体颗粒越小，疗效越快、效果越好，有时甚至出现超常效果。由此可见，粉体技术在药物学及医药领域起着十分重要的作用，必须对其进行深入系统的研究，这也是编著此书的重要目的之一。本书将在后续章节中对上述内容逐一进行介绍。

1.2 粉体的特性概述

前文已述，粉体概念很宽，它既涉及到传统概念的普通粉体，又涉及到现代高新技术概念的超细（微）粉体，如纳米粉体、亚微米粉体和微米粉体。组成粉体的颗粒尺寸不同，粉体的性质完全不同。颗粒尺寸处于纳米级的粉体，其某些性质完全不同于传统概念的普通粉体。

目前，我国药物粉体的粒度范围很宽，既有颗粒尺寸处于 $100\sim1000\mu m$ 的普通粗粒，也有粒度处于 $30\sim100\mu m$ 的普通细粉体，以及粒度处于 $0.1\sim30\mu m$ 的超细粉体和粒度处于 $1\sim100nm$ 的纳米级粉体。根据医药领域关于“粉”的概念，本书也将只研究和介绍颗粒尺寸$\leqslant100\mu m$ 的粉体性质。

由于粉体的某些性质与颗粒的尺寸密切相关，亚微米及纳米级粉体具有许多普通粉体所不具有的性质，因此，本节将主要概述粉体所具备的一般共有性质以及某些特殊性质。

1.2.1 粉体的一般性质概述

粉体的一般性质包括：分散性及稳定性与流动性、填充性、吸湿性、压缩成型性、表面电性、比表面积与表面特性、孔隙率与密度、颗粒形状、颗粒尺寸及颗粒分布等。

流动性是粉体的一项重要特性，粉体属于固体，传统观念认为物质三态中只有当物质处于气态与液态时才具有流动性，而认为物质处于固态时不具有流动性；然而，实际上将固态物质粉碎成一定细度的单元颗粒时，由这些单元颗粒组成的粉体在适当的外力作用下也具有像气体或液体一样的流动性，并具有与气体相似的可压缩性及具有与固体相似的抗变形能力。因此人们又将这种具有一定细度并具有流动性的粉体称之为“物质的第四种状态”。粉体正是由于具有这种奇特的性质，使得这种固态物质便于连续混合、输送、包装及加工成型。

分散性及稳定性是粉体的又一重要特性，通常是指粉体以干态存在时的分散与稳定情况，或在液体介质中的分散与稳定情况。粉体尤其是超细粉体，由于组成粉体的单元颗粒（又称一次粒子，primary particles）表面静电荷多，表面能高，表面活性大，因此粉体中的这些单元颗粒极易相互吸引靠拢而发生团聚，形成颗粒的团聚体（又称二次粒子，second particles）。颗粒的团聚严重地影响了粉体的分散性与稳定性，为粉体后续加工及应用带来很大困难，同时使粉体的诸多优异性能下降或完全丧失。对于医药领域，将会导致制药工艺性差，药物的生

物利用度降低，疗效降低。因此必须防止粉体中颗粒的团聚，尽可能提高其分散性与稳定性。

粉体最重要的性质是其流动性与分散性，流动性在很大程度上取决于粉体的分散性、颗粒的表面状态与形态、颗粒的表面静电性与表面能、颗粒的吸湿性等。通常粉体的分散性越好，其流动性也越好；颗粒表面越光滑、形状越规则、球形度越高，其流动性也越好；颗粒表面的静电荷越低、表面能越低，颗粒的分散性越好，因而粉体的流动性也越好；颗粒的吸湿性强，粉体的分散性差，其流动性也差。

1.2.2 超细粉体的一些特殊性质概述

粉体除了具有上述性质外，当组成粉体的单元颗粒尺寸处于亚微米或纳米级时，这种粉体将具有许多与块体材料（或普通粉体）完全不同的特殊性质，如表面与界面效应、小尺寸与体积效应、量子尺寸效应与光学效应及电磁效应、化学效应及力学效应等。

1.2.2.1 表面与界面效应

超细粉体颗粒尺寸小，比表面积大，位于表面的原子占相当大的比例。随着粒径减小，比表面积急剧变大，引起表面原子数迅速增加。当粒径小到 1nm 时，表面原子数增大到 99%，这大大增强了粒子的活性。例如，粒径小于 5μm 的赤磷在空气中会自燃，某些纳米级金属在空气中也会燃烧，纳米级的纯铝会与水直接反应，夺取水中的氧原子生成 Al_2O_3 并置换出氢气。无机材料的纳米粒子暴露在大气中会吸附气体，并与气体进行反应。粒子表面活性高的原因在于它缺少近邻配位的表面原子，极不稳定，很容易与其他原子结合。这种表面原子的活性不但引起纳米粒子表面原子结构的变化，同时也引起表面电子自旋构象和电子能谱的变化。随着颗粒粒径的减小，其表面积、表面能及表面结合能将迅速增大，这时颗粒将表现出一些奇特的表面与界面效应。

1.2.2.2 小尺寸与体积效应

当超细粒子的尺寸与光波波长、德布罗意波长以及超导态的相干长度或透射深度等物理特征尺寸相当或更小时，周期性的边界条件将被破坏，声、光、电磁、热力学等特性均会呈现新的尺寸效应，呈现出许多奇特的物理性质与化学性质，如奇特的光学性质和电磁性质。例如，光吸收显著增加并产生吸收峰的等离子共振频移；磁有序态向磁无序态，超导相向正常相的转变，电的良导体转变成绝缘体，铁顺磁材料转变成超顺磁状态。人们曾用装配有电视录像的高速电子显微镜对超细金颗粒（$D=2$nm）结构的非稳定性进行观察，实时地记录颗粒形态在观察中的变化，发现颗粒形态可以在单晶与多晶、孪晶之间进行连续的转变

需要全本请访问 www.ertongbook.com

(这与通常的熔化相变不同)，并提出了准熔化相的概念。纳米微粒的这些小尺寸效应为实用技术开拓了新领域。例如，纳米尺度的强磁性颗粒（Fe-Co 合金、氧化铁等)，当颗粒尺寸为单磁畴临界尺寸时，具有甚高的矫顽力，可制成磁性信用卡、磁性钥匙、磁性车票等。超顺磁性的纳米微粒还可以制成磁性液体，广泛地用于电声器件、阻尼器件、旋转密封、润滑、选矿等领域。纳米微粒的熔点可以远低于块状金属，例如 2nm 的金颗粒熔点为 600K，而块状金为 1337K，此特性为粉末冶金工业提供了新工艺。利用等离子共振频率随颗粒尺寸变化的性质，可以通过改变颗粒尺寸来控制吸收边的位移，制造具有一定频宽的微波吸收纳米材料，用于电磁波屏蔽、隐身隐形等。

1.2.2.3 量子尺寸效应与光学效应

宏观物体包含无数个原子，即大粒子或宏观物体的能级间距几乎为零；而纳米微粒包含的原子数有限，导致能级间距发生分裂。块状金属的电子内能谱为准连续能带，而当能级间距大于热能、磁能、静磁能、静电能、光子能量或超导的凝聚态能时，必须考虑量子效应，这就导致纳米微粒的磁、光、声、热、电以及超导电性与宏观特性的显著不同，称为量子尺寸效应。例如，颗粒的磁化率、比热容与所含电子的奇偶性有关，会产生光谱线的频移、介电常数的变化等。例如，金属颗粒的粒径减小到纳米量级时，其颜色大都变成棕色或黑色，而且粒径越小，颜色越深。

量子尺寸效应在微电子学和光电子学中一直占有显赫的地位，根据这一效应已经设计出了许多具有优越特性的器件。这一效应最核心的问题是，材料中电子的能级或能带与组成材料的颗粒尺寸有密切的关系。对一个宏观大块金属通常用连续的能级描述金属的电子态。半导体的能带结构在半导体器件设计中十分重要。最近研究表明，随着半导体颗粒尺寸的减小，价导和导带之间的能隙有增大的趋势，这就使即使是同一种材料它的光吸收或者发光带的特征波长也不同。1993 年美国贝尔实验室在硒化镉中发现，随着颗粒尺寸的减小，发光的颜色从红色变成绿色进而变成蓝色，这就是说发光带的波长由 690nm 移向了 480nm。文献上把这种发光带或者吸收带由长波长移向短波长的现象称为“蓝移”(blue shift)。随着颗粒尺寸减小，能隙加宽发生“蓝移”现象称之为量子尺寸效应。1994 年，美国加利福尼亚伯克利实验室利用量子尺寸效应制备出了硒化镉可调谐的发光管。这种发光二极管就是通过控制纳米硒化镉的颗粒尺寸达到红、绿、蓝光之间的变化，这一成就使纳米颗粒在微电子学和光电子学中的地位变得十分显赫。对超细粒子的量子尺寸效应早在 1963 年就从理论上进行了研究，日本科学家久保给量子尺寸效应下了如下定义：当物质颗粒尺寸下降到最低值时，费米能级附近的电子能级由准连续变为离散能级现象。

上述三大效应是纳米微粒与纳米固体材料最典型的三大特殊性质，它使纳米颗粒和纳米材料呈现出许多奇异的物理、化学现象，称之为“反常现象”，使用时获得许多超常效果。

超细粉体这三大特殊性质，在医药领域显示出了极大的应用前景与效果，普通药物经超细化（微纳米化）后，药物颗粒的高表面活性、高表面结合能、高比表面积、小尺寸体积效应、量子尺寸效应，以及纳米或亚微米颗粒之间产生的协同效应等，将会大大提高药物的生物利用度及疗效，改变给药形式及减小给药量等，必将产生突出效果。

1.3 粉体技术在医药领域的作用和地位

据统计，在医药产品中固体药物制剂占70%～80%，另外还有大量的与粉体技术相关的液体制剂，它们的主要剂型有散剂、颗粒剂、片剂、粉剂、混悬剂及胶囊剂等，这些剂型的最基础单元几乎全部都是粉体，它们是通过对药物粉体的后处理与加工而成，如粉碎、分级、改性、混合、干燥、造粒、成片或灌装等，这些操作全部都与粉体技术紧密相关。

另外，传统观念认为，药物的疗效仅与药物的种类属性及化学结构有关，因此医药工作者投入了大量的精力集中于新药的研究与合成。现代研究表明，固体药物的疗效不仅与药物的种类属性有关，在很大程度上还取决于组成制剂的粉体颗粒的尺寸大小、形状与表面状态。例如，药物颗粒的尺寸越小、比表面越大、表面活性越大，药物的生物利用度将大大提高，因而其疗效也大大提高。研究表明，在某些情况下，通过改变药物粉体的尺寸及表面形状与表面特性取得的医疗效果，较研发合成出一种新的药物更经济、更有效、更安全，并可改变给药方式及减小剂量，降低医药成本，减少药物对人体的毒副性。

由此可见，药物粉体技术与粉体技术紧密相联、密切相关，它是粉体技术的一个重要分支与组成。粉体技术在医药领域有着重要影响。

1.3.1 粉体技术与药物制剂的制备工艺及产品质量的关系

粉体技术与药物制剂的制备工艺及产品质量密切相关，对优化与改进药物制剂制备工艺及提高产品质量具有重要的作用及意义。例如粉体的制备技术，分级与分离技术、分散技术、干燥技术、混合技术、造粒技术、输送技术、灌装与包装技术以及性能的表征与测量技术等，贯穿于固体药物制剂制备与生产过程的始终，几乎每一步操作都是粉体技术的一个典型具体体现与应用实例。普通固体药

物制剂的生产工艺流程见图 1-2 所示。

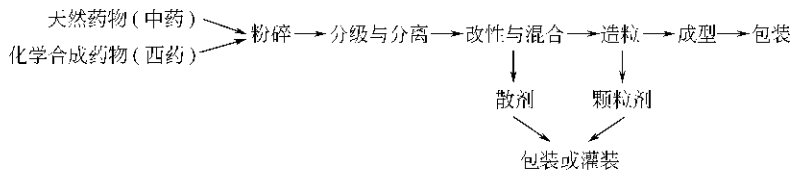


图 1-2　固体药物制剂制备的工艺流程

从图 1-2 可以看出，粉体技术在固体药物制剂的制备工艺中都得到了非常具体的体现与应用，粉体技术的发展与进步，必将推动与促进固体药物制剂的制备工艺改革与创新。同时，粉体的性质对固体药物制剂的制备工艺单元操作及产品的质量具有十分重要的影响。

1.3.1.1　粉碎技术对固体药物制剂的制备工艺及产品质量的影响

研究与生产实践证明，粉碎技术对固体药物制剂的生产工艺性能及产品质量有重要影响。采用不同的粉碎技术对天然药物或化学合成药物进行粉碎所获得的药物粉体，对后续制剂制备的工艺性能及产品质量影响很大。例如，采用普通机械冲击式粉碎技术生产出的药物粉体颗粒较粗、形状不规则、球形度差、粒度分布宽，这种粉体流动性差，在后续制剂生产过程中较难混合均匀，但一旦混合均匀后就不易产生离析，因而产品质量较稳定均匀。又如，采用超音速气流粉碎技术生产出的药物粉体颗粒很细，粒度分布较窄，比表面积大，这种超细粉体易产生团聚，流动性差，在后续制剂生产过程中通常需对这种粉体进行表面改性处理或造粒处理，才有可能生产出质量均匀的产品。再如，采用球形化技术生产出的粉体，其流动性好，填充性好，有利于后续制剂制备过程中的混合、输送及灌装，但混匀后存放过程中易产生离析现象。

1.3.1.2　分离与分级技术对固体制剂的制备工艺及产品质量的影响

粉体的分离与分级技术对固体制剂工艺及产品质量的影响最早体现在中药固体制剂方面，中药材经粉碎后需将有效成分与杂质分离，将粗粒与细粒分级，以获取所需品质及细度的药物粉体，供后续制剂生产使用，以制备出高质量的制剂产品。传统的药物粉体分离与分级技术是采用筛分技术，筛分技术只能适用于大于 325 目，即 50μm 的粗粉体分级与分离。现代西药及中药粉体已进入超细状态，达亚微米或纳米级，这时的分离与分级概念与传统的分离与分级概念完全不同，筛分技术已无能为力。这时的分离与分级已从宏观逐渐进入微观，往往是要对微纳米药物粉体中某些无用成分进行分离，对微米、亚微米或纳米级的颗粒进行分级，获取所需粉体，以制备出性能更加优异的药物制剂产品。这时的分离与分级往往需要采用超级离心分离或膜分离或超临界分离或色谱分离等先进分离与

分级技术。采用这些先进的分离与分级技术后，可以使药物粉体的质量更纯，颗粒度更细更均匀，因而使后续制备出的药物制剂的产品质量更高。

1.3.1.3 粉体的表面改性技术对固体制剂的制备工艺及产品质量的影响

粉体尤其是超细粉体的表面特性对固体药物制剂的制备工艺及产品质量影响很大，如表面电性、表面能、表面状态、表面形状及表面吸湿性等直接影响着药物粉体的流动性、填充率及产品的成型性与密实性等。因此，必须对药物粉体的表面进行改性又称（修饰）处理。例如，为了提高药物粉体颗粒的表面光滑性及球形度，通常需对药物粉体颗粒的表面进行打磨抛光处理；为了消除粉体表面电性，降低其表面能，需对粉体颗粒的表面进行消除静电、降低表面能处理；为了防止粉体颗粒的表面吸湿形成湿桥引起粉体颗粒团聚，必须对粉体颗粒外表进行防湿处理。因为团聚的粉体不仅流动性差而且在制剂的制备过程中引起装量不准确，填充率低，既影响制剂制备的操作过程，又影响产品的质量稳定。通过特定表面改性处理后，使粉体尤其是微纳米药物超细粉体具有良好的流动性、填充率、压缩性及造粒性，使制剂制备工艺易于实现，产品易成型、易灌装，产品质量均匀稳定。

1.3.2 粉体技术对药物的生物利用度及治疗效果的影响

医学研究及药理与药效研究都证明，固体药物制剂中，粉体颗粒的大小影响药物从剂型中的溶出及释放速率，进而影响药物的吸收与生物利用度和疗效。减小制剂中固体颗粒的粒径，有利于药物的溶出，也有利于难溶药物被人体吸收，进而可提高药物的生物利用度与疗效。南京理工大学国家特种超细粉体工程技术研究中心与南京中医药大学合作，以二妙丸丸剂为研究对象，研究了丸剂中组分粒径大小对溶出度及家兔口服后血药浓度的影响。研究结果表面，将二妙丸中组分从 300μm 超细化至 5μm 时，在 120min 时的溶出率从 53.5%提高到 67.8%，提高了 1.3 倍；家兔口服后 0.25h 时血药浓度从 65.1μg/ml 提高到 108.4μg/ml，提高了 1.7 倍。灰黄霉素是一种难溶性药物，有人研究表明，经超细化的灰黄霉素制剂与一般细度的制剂相比，血药浓度高，且用药剂量可减少 50%左右。有人对地高辛胶囊的生物利用度研究表明，药物的平均粒径为 20μm 的药时曲线下面积（AUC）是粒径为 80μm 的 6 倍。南京理工大学与北京第三制药厂、上海海普药业公司的研究表明，计划生育药物“米非司酮”及“18-甲”和治疗胃病的药物“硫糖铝”等超细化至 3μm 以下后，疗效大幅度提高，给药量可大幅度减少。研究还表明，水溶性低或难溶药物制成亚微米或纳米级颗粒后可以大大提高这些药物的生物利用度及其治疗效果。

众所周知，药物粉体颗粒的粒径大小取决于粉碎技术，超细粉碎技术的诞

生，为药物超细化提供了有效的途径。

1.3.2.1 粉碎技术对药物生物利用度及疗效的影响

粉碎技术对固体药物制剂中粉体颗粒的粒度、形状及表面状态、表面电荷及表面能与比表面积都有很大影响。现代医药研究表明，固体药物制剂中粉体颗粒的大小、形状、表面状态、表面电荷、表面能及比表面积等对药物的生物利用度及疗效有很大影响。

以普通的冲击式机械粉碎技术制备出的药物粉体，往往颗粒较粗，一般在325目以上（大于50μm），而且比表面积小，颗粒较密实，颗粒中微孔隙少，形状也不规则。这种药物颗粒的溶解度或溶出度与溶解速率往往较小，使得药物在人体（或动物）中的吸收率降低，生物利用度与疗效降低。另外，药物粉体颗粒的形状不规则，流动性差，使胶囊的灌装剂量准确性差，导致给药的稳定性差，疗效稳定性差。

以超音速气流粉碎技术制备出的药物超细粉体，颗粒粒径很小，有的可达亚微米级，比表面积大。这种药物颗粒的溶解度或溶出度与溶解速率大，进而使得药物在人体（或动物）中的吸收率提高，生物利用度与疗效提高。但是，采用气流超细粉碎技术生产出的药物超细粉体，由于这些药物大多是有机物质，在高速气流的冲刷作用下，往往颗粒表面静电荷很高，表面能很高。这种药物粉体超细颗粒极易发生团聚，因而粉体的流动性差，填充率低且不稳定，导致给药精度差。另外，药物粉体团聚后的人体吸收率降低，生物利用度下降，疗效受影响。

以化学法制备的药物粉体，在结晶过程中受到搅拌速率、方式、温度及环境条件的影响，获得的药物粉体可为类球形、球形或多面立方体。如前所述，球形药物粉体流动性好，对后续工序的灌装、输送有利。非球形多面体药物粉体，混匀后不易离拆，制成的片剂致密，很少出现崩裂现象。以化学法制备的药物粉体，在结晶和干燥过程中通过适当处理，可使粉体颗粒内部产生许多微孔隙，用这种药物粉体制成的制剂，内服时可大大提高吸收率及生物利用度和疗效。尤其是这种药物粉体经适当膨化处理后，内服吸收率及生物利用度可成倍提高。然而，药物粉体内部具有大量微孔隙时，尤其是经膨化处理后，其流动性较差，成片性能较差。

1.3.2.2 分离与分级技术对药物的生物利用度及疗效的影响

粉体的分离与分级技术在药物粉体的生产过程中被广泛采用，它不仅对药物粉体的后续加工制造工艺及产品质量有十分重要的影响，而且对药物的生物利用度及疗效也有很大影响。

（1）分离技术对药物的生物利用度及疗效的影响

在药物粉体的制备过程中，尤其是药材的粉碎与提取过程中，以及化学法制

备药物粉体的过程中，分离技术对药物的生物利用度及疗效有很大影响。例如，中药的浸泡与提取过程就是一种典型的分离过程，通过采用适当溶剂浸泡中药饮片或粗粉，使中药中的所需有效成分从中药材原料中分离出来（液体与固体药渣分离），然后再供人体内服或外用，这可大大提高这种药物的生物利用度及疗效。再如，中药材通过粉碎处理后，有许多杂质（非药物成分）混杂于其中，通过分离处理后，使非药物成分分离排除，仅保留药物中的有效成分，这可大大提高这种药物的生物利用度及疗效。又如，采用化学合成方法制备出的药物粉体，由于化学反应过程中有副反应产物生成及其他杂质的生成或未反应物的剩余，严重地影响了药物粉体的纯度，必须通过分离的方法除去这些杂质，经分离处理后的药物粉体纯度大大提高，因而其生物利用度及疗效也大大提高。

（2）分级技术对药物的生物利用度及疗效的影响

粉体的分级技术在药物粉体的制备过程被广泛采用，因为无论是采用机械粉碎法，还是采用化学合成方法制备的药物粉体，其颗粒粒径往往大小不均，分布很宽。前文已述药物粉体的颗粒粒径小，内服或外用时肠胃或皮肤的吸收率高，生物利用度高，治疗效果好。然而混杂在药物粉体中的一些大颗粒则使得其生物利用度降低，治疗效果差。为此必须对颗粒大小分布不均的药物粉体进行分级处理，剔除其中的大颗粒，以提高药物粉体生物利用度的均匀性和疗效的均匀性。例如，国外通常要求将维生素 C 的粒度控制在 $D_{50}<5\mu m$，灰黄霉素 $D_{90}<5\mu m$，氯霉素和红霉素要求 $D_{50}<3\mu m$，就是为了提高这些药物的生物利用度及疗效的均匀性。

粉体分级技术在药物粉体制备过程中广泛采用的另一个原因在于，可以控制药物粉体的粒度分布范围，进而可以实现对药物粉体在人体肠胃或皮肤的吸收率进行有效控制，从而可以控制其生物利用度和疗效。例如，国外对某些特定药物粉体，往往要求其粒度控制在 $2\sim5\mu m$ 范围，这就必须采用特定的多次分级技术才可实现。

1.3.2.3　粉体的表面处理技术对药物的生物利用度及疗效的影响

研究表明，生物系统在接受药物之后，因药物存在的表面状态不同而可产生不完全一致的效应，药物粉体的表面状态对药物的生物利用度及疗效有显著影响。利用粉体表面处理（改性）技术可以实现对药物粉体的表面状态修饰，使其具有合适的生物利用度及疗效。例如，首先采用粉体表面抛光技术使粉体颗粒球形化，再采用表面包覆技术使粉体颗粒表面局部或全部包覆或微胶囊化，经这些表面处理过的药物在内服或外用时可以改变或控制药物的释放速率，进而可以改变或控制药物的生物利用度和疗效。再如，药物粉体的表面经过粗糙化处理或亲水处理后，能有效地提高其生物利用度和疗效。另外，药物粉体的表面经过适当

需要全本请访问 www.ertongbook.com