物理药剂学

苏德森　王思玲　主编

化学工业出版社
现代生物技术与医药科技出版中心
·北京·

需要全本请访问 www.ertongbook.com

（京）新登字 039 号

图书在版编目（CIP）数据

物理药剂学/苏德森，王思玲主编. —北京：化学工业出版社，2004.5
ISBN 7-5025-5544-7

Ⅰ.物… Ⅱ.①苏…②王… Ⅲ.药物-制剂-研究 Ⅳ.TQ460.1

中国版本图书馆 CIP 数据核字（2004）第 043872 号

物理药剂学

苏德森 王思玲 主编
责任编辑：余晓捷 孙小芳
文字编辑：孔 明
责任校对：郑 捷
封面设计：关 飞

*

化学工业出版社
现代生物技术与医药科技出版中心 出版发行
（北京市朝阳区惠新里 3 号 邮政编码 100029）
发行电话：（010）64982530
http://www.cip.com.cn

*

新华书店北京发行所经销
北京永鑫印刷有限责任公司印刷
三河市东柳装订厂装订
开本 787mm×1092mm 1/16 印张 25½ 字数 632 千字
2004 年 7 月第 1 版 2004 年 7 月北京第 1 次印刷
ISBN 7-5025-5544-7/R·222
定 价：49.00 元

版权所有 违者必究
该书如有缺页、倒页、脱页者，本社发行部负责退换

前　言

物理药剂学是在应用物理化学理论和实验方法研究药物制剂过程中发展起来的一门边缘性学科，是药物剂型设计与制备工艺的理论基础。

物理药剂学成为一门独立的学科已有近半个世纪，近20年来发展尤为迅速，国内外均有相关的专著在不同的时期、从不同的角度及不同的层次，对物理药剂学的理论、实验技术等方面进行论述。本书是在参阅大量文献的基础上，归纳并总结了物理药剂学的基本理论在剂型设计和制剂制备过程中的应用，并结合有关药物新剂型在科学研究和生产实践中的实际情况，加强了针对性和实用性，首先在沈阳药科大学药物制剂专业研究生开设的物理药剂学课程中作为内部教材试用。在经过了十几年的不断完善并吸收了国内外相关专著与文献的精髓之后，有幸将本书奉献给广大读者，以满足药物制剂专业本科生、研究生以及从事此方面教学、科研、生产等不同层次读者的需求。

本书对药物制剂研究和生产过程中所涉及的热力学理论、结构理论、动力学理论、表面化学与胶体理论和实验研究方法进行详细介绍；力图将物理化学理论与药物制剂结合，加强针对性，避免与基础化学及一般药剂学内容的重复，侧重于与药物制剂有关的基础理论与研究方法，力求使读者能够系统并较深入地领会物理药剂学的内涵。对相关理论所涉及的公式，重点在于阐明其建立的实验基础、意义与实际应用；对有些重要的公式做了必要的推导，目的在于启发与加深读者对该理论的应用条件和适用范围的理解，为发现与建立新理论提供借鉴与参考。对药物制剂处方前研究工作所涉及的新理论、新材料、新方法已在每章节的实际应用部分作了重点介绍，同时对有前景的正在探索研究的内容也作了简要的介绍，以便于读者了解学科发展的前沿。对药物制剂处方前研究工作所涉及的基本理论与实验方法给予了重点介绍，理论与方法并重，为设计和研究新剂型奠定了一定的理论基础。本书共八章，固体性质部分只对药物多晶型作了详细介绍；流变性列入高分子聚合物章阐述；配位化合物等列入药物与辅料相互作用中讨论；药物溶液的离子平衡等则在相关章节分别介绍而未单列一章。

本书第一、第二、第三、第六、第七章由苏德森编写；第四、第五、第八章由王思玲编写；在编写过程中得到化学工业出版社的大力支持，并承本室研究生王立强、潘邻霖、郑金琪、陈闯、姜爱萍、刘颖、朱华桥等协助与提出意见，在此一并表示感谢。本书对编写内容的取舍，压缩与合并，是否恰当，有待于实践中验证，恳请广大读者批评指正。

编　者

2004年4月于沈阳

目　录

第一章　绪论 …… 1
第一节　物理药剂学的产生与发展 …… 2
第二节　物理药剂学研究的基本内容和基本任务 …… 3
一、物理药剂学研究的基本内容 …… 3
二、物理药剂学研究的基本任务 …… 5
第三节　物理药剂学在中国的发展 …… 5
参考文献 …… 6
第二章　药物多晶型 …… 9
第一节　药物晶体特性与点阵结构 …… 10
一、药物晶体特性 …… 10
二、晶体的点阵结构 …… 10
三、点阵结构理论 …… 12
第二节　药物晶体的基本规律 …… 12
一、晶面、晶棱定律与晶面交角守恒定律 …… 12
二、晶面符号与有理指数定律 …… 12
第三节　晶体的7个晶系和14种空间点阵形式 …… 13
一、晶体的7个晶系 …… 13
二、晶体的14种空间点阵形式 …… 14
第四节　多晶型的产生与类型 …… 15
一、多晶型的产生 …… 15
二、多晶型的类型 …… 15
第五节　药物多晶型的制备 …… 17
一、重结晶法 …… 17
二、熔融法 …… 17
三、升华法 …… 18
四、粉碎研磨法 …… 18
第六节　药物多晶型的确定方法 …… 18
一、热台显微镜法、偏光显微镜法、扫描隧道显微镜法 …… 18
二、热分析法 …… 20
三、红外吸收光谱法 …… 27
四、X射线衍射法测定药物晶型 …… 29
五、核磁法测定药物多晶型 …… 31
六、药物多晶型确定的其他方法 …… 32
第七节　药物的多晶型转变与无定型 …… 33

一、药物晶型的转变类型 …… 33
二、药物的晶型转变条件 …… 33
三、晶型转变的研究方法 …… 37
第八节 药物多晶型与药品质量、药效关系 …… 42
一、药物多晶型和药物的理化性质 …… 43
二、药物多晶型与固体制剂 …… 45
三、药物制剂和晶癖的关系 …… 48
参考文献 …… 49
第三章 药物溶解与分配 …… 51
第一节 药物溶解度与测定 …… 52
一、药物的溶解度 …… 52
二、药物的溶解度测定 …… 52
第二节 药物溶解与溶解度参数 …… 53
一、溶解度参数 …… 53
二、偏溶解度参数 …… 55
三、从原子、基团的偏溶解度参数计算化合物的溶解度参数 …… 57
四、药物的溶解度参数与药物在生物膜中的吸收 …… 58
第三节 固体在液体中的溶解热力学 …… 58
一、固体溶于液体形成理想溶液 …… 58
二、固体溶于液体形成非理想溶液 …… 59
第四节 药物溶解性与分子结构 …… 64
一、药物分子与溶剂分子间相互作用 …… 64
二、分子间相互作用能与距离的关系 …… 72
三、药物分子结构与溶解度 …… 74
四、药物分子溶剂化作用与水合作用 …… 77
第五节 影响药物溶解度的因素 …… 78
一、药用溶剂的种类与混合溶剂 …… 78
二、溶剂与药物的极性和药物的溶解性 …… 80
三、弱酸性和弱碱性药物成盐与 pH 值的影响 …… 83
四、药物的多晶型与粒子大小 …… 87
五、添加物的影响 …… 88
六、制成包合物与固体分散体增加药物溶解度 …… 91
七、温度的影响 …… 91
第六节 增加药物溶解度的方法 …… 92
一、混合溶剂法 …… 92
二、助溶剂助溶法 …… 92
三、增溶剂增溶法 …… 92
四、制成可溶性盐法 …… 93
五、制成固体分散物或包合物法 …… 93
第七节 固体在液体中的溶出速度 …… 94
一、溶出速度 Noyes-Whitney 方程 …… 94

需要全本请访问 www.ertongbook.com

二、溶出速度的测定方法 …… 96
第八节 药物在油/水两相中的分配 …… 97
一、药物在油/水两相的平衡热力学——分配定律 …… 97
二、药物在油/水相的表观分配系数 …… 98
第九节 药物在油/水相分配系数的测定与计算 …… 102
一、药物在油/水相分配系数的测定方法 …… 102
二、计算法求药物的分配系数 …… 104
第十节 药物分配系数的应用 …… 112
一、药物分配系数与药物的生物活性 …… 112
二、分配系数法预测药物在水中的溶解度 …… 115
三、分配系数法预测药物在混合溶剂中的溶解度 …… 116
参考文献 …… 117
第四章 药物与药物制剂的稳定性 …… 119
第一节 药物与药物制剂稳定性研究的动力学基础 …… 120
一、药物与药物制剂稳定性研究的内容与要求 …… 120
二、药物与药物制剂稳定性研究的动力学基础 …… 120
第二节 影响固体、液体药物及药物制剂稳定性的因素 …… 130
一、液体制剂 …… 130
二、固体制剂 …… 140
三、包装材料 …… 144
四、结构与速率常数 …… 145
第三节 药物制剂稳定性的测定方法 …… 148
一、长期试验 …… 148
二、加速试验 …… 148
三、加速试验的主要研究方法 …… 149
四、Weibull 分布拟合法 …… 152
五、变温动力学方法 …… 159
第四节 固体制剂化学降解动力学 …… 171
一、固体药物、制剂稳定性特点 …… 171
二、固体药物、制剂动力学理论 …… 172
三、固体药物与制剂稳定性测定方法 …… 174
参考文献 …… 186
第五章 表面活性剂 …… 187
第一节 表面活性剂分类 …… 188
一、表面活性物质与表面活性剂 …… 188
二、表面活性剂的类型 …… 188
三、表面活性药物 …… 194
第二节 表面活性剂溶液的表面性质 …… 194
一、表面活性剂对表面和表面张力的影响 …… 194
二、吉布斯吸附方程 …… 195

三、吉布斯吸附等温式在表面活性剂溶液中的应用 …… 196
第三节 表面活性剂在溶液中形成胶束理论 …… 198
一、临界胶束浓度与胶束种类 …… 198
二、胶束的结构 …… 200
三、临界胶束浓度与表面活性剂结构的关系 …… 202
四、外界条件对临界胶束浓度的影响 …… 204
五、临界胶束浓度的测定 …… 205
六、胶束形成理论 …… 206
第四节 表面活性剂的亲水亲油平衡值 …… 207
一、表面活性剂的 HLB 值 …… 207
二、HLB 值测定方法 …… 209
第五节 不溶性单分子膜 …… 210
一、不溶性膜的形成与表面压 …… 210
二、单分子膜的聚集状态 …… 211
三、表面膜研究在药剂学中的应用 …… 213
第六节 表面活性剂在药物制剂中的应用 …… 214
一、表面活性剂的生物学特性与应用 …… 214
二、表面活性剂的乳化作用 …… 215
三、表面活性剂的润湿作用 …… 216
四、表面活性剂的增溶作用 …… 216
五、表面活性剂的起泡和消泡作用 …… 221
六、表面活性剂的去污作用 …… 221
七、表面活性剂的消毒和杀菌作用 …… 221
第七节 表面活性剂在固/液界面上的吸附 …… 221
一、表面活性剂在固/液界面吸附的机理 …… 221
二、表面活性剂溶液的吸附等温线 …… 222
三、影响表面活性剂在固/液界面吸附的因素 …… 225
第八节 表面活性剂分子有序组合体与药物制剂 …… 226
一、表面活性剂分子有序组合体的各种形式 …… 226
二、表面活性剂分子间相互作用——分子有序组合体的形成 …… 228
三、内聚能理论 …… 229
四、分子有序组合体的其他应用 …… 230
参考文献 …… 231
第六章 药用高分子化合物 …… 233
第一节 药用高分子化合物 …… 234
一、药用高分子化合物 …… 234
二、高分子化合物药物 …… 243
三、高分子化合物的特性 …… 245
第二节 高分子平均相对分子质量 …… 246
第三节 高分子溶液热力学 …… 247
一、高分子溶液的组成 …… 247

二、溶剂的选择 …… 248
三、高分子化合物的溶解度参数 …… 249
四、高分子溶液热力学 …… 251
第四节 高分子溶液的性质 …… 254
一、高分子溶液动力性质 …… 254
二、高分子电解质溶液的电学性质 …… 261
三、高分子溶液的光散射性质 …… 262
第五节 高分子溶液的流变性 …… 265
一、牛顿流体 …… 266
二、非牛顿流体 …… 266
三、高分子溶液黏度的测定 …… 269
四、黏度法测定高分子化合物溶剂化值 …… 272
五、黏度法测定高分子相对分子质量 …… 273
六、高分子溶液的流变曲线测定 …… 274
第六节 高分子化合物在固/液界面上的吸附 …… 275
一、高分子溶液吸附的特征 …… 275
二、高分子聚合物在固体表面上的吸附构型 …… 276
三、高分子聚合物在固/液界面上的吸附等温方程式 …… 276
四、影响高分子聚合物吸附的因素 …… 277
第七节 高分子化合物凝胶 …… 279
一、凝胶的特性与分类 …… 279
二、凝胶形成的方法 …… 280
三、凝胶的性质 …… 281
四、凝胶中的扩散和化学反应 …… 285
五、凝胶的应用 …… 286
第八节 高分子聚合物在药物制剂中的应用 …… 289
一、药物制剂中常用的高分子聚合物 …… 289
二、缓控释制剂中常用的高分子聚合物 …… 289
三、生物黏附制剂常用的高分子聚合物 …… 291
四、定向给药系统的聚合物 …… 291
五、高分子抗肿瘤药物 …… 291
参考文献 …… 292
第七章 药物与介质、辅料的相互作用 …… 295
第一节 药物受 pH 值变化的影响 …… 296
一、配伍时 pH 值变化对药物性质的影响 …… 296
二、体内 pH 值对药物吸收的影响 …… 296
第二节 阴、阳离子药物间的相互作用 …… 298
第三节 药物的螯合作用 …… 299
一、药物金属螯合物结构特征 …… 299
二、药物金属螯合物的稳定常数 …… 301
三、影响螯合物稳定的因素 …… 303

四、药物金属螯合物的应用 …… 304
第四节 药物的络合作用 …… 306
一、药物传荷络合物的形成与类型 …… 306
二、药物氢键络合物 …… 308
三、络合物在制剂中的应用 …… 309
第五节 药物与环糊精类衍生物包合作用 …… 312
一、药物与β-环糊精的包合作用 …… 312
二、药物与β-环糊精衍生物的作用 …… 318
第六节 药物与蛋白质的结合作用 …… 325
一、药物与蛋白质的结合 …… 325
二、药物与蛋白质结合过程 …… 325
三、药物与蛋白质结合对药物作用的影响 …… 327
第七节 药物与天然辅料相互作用 …… 329
一、药物与磷脂相互作用 …… 330
二、药物与明胶相互作用 …… 332
三、药物与甲壳质相互作用 …… 333
参考文献 …… 334
第八章 微粒分散药物制剂 …… 337
第一节 微粒分散药物制剂的种类与形成 …… 338
一、溶胶与溶胶的形成 …… 338
二、缔合胶体 …… 338
三、囊泡与脂质体 …… 340
四、亚微乳与微乳 …… 342
五、纳米微粒分散药物制剂 …… 347
第二节 微粒分散药物制剂的粒径 …… 361
一、微粒分散药物制剂的粒径大小与体内分布 …… 361
二、微粒粒径大小与粒度分布测定方法及应用 …… 363
三、影响微粒粒径大小的主要因素 …… 369
第三节 微粒分散制剂药物的包裹率、产率、渗漏与释放 …… 373
一、微粒分散制剂的包裹率、产率 …… 373
二、微粒分散制剂中药物的渗漏与释放 …… 375
第四节 微粒分散药物制剂的稳定性理论 …… 378
一、微粒分散药物制剂的物理稳定性 …… 378
二、DLVO 理论 …… 379
三、空间稳定理论 …… 382
四、空缺稳定理论 …… 386
五、微粒分散系的凝结动力学 …… 387
第五节 微粒分散药物制剂物理稳定性研究方法与评价 …… 388
一、与粒径大小及粒径分布相关的评价 …… 388
二、与动电电位相关的评价 …… 390
参考文献 …… 393

第一章 绪 论

内容提要

物理药剂学是药剂学科的一个分支，是剂型和制剂设计的理论基础，它是以物理化学原理与实验方法为主导在药物制剂研究过程中形成的一门新的边缘学科。

本章主要介绍物理药剂学的产生、发展、研究的基本内容、任务及在我国研究的进展，旨在使读者对物理药剂学内容有比较全面了解。

第一节　物理药剂学的产生与发展

药剂学是研究药物制剂的基本理论、处方设计、制备工艺、质量控制和合理应用的综合性应用技术科学。它是以多门学科的理论为基础的综合性技术科学，在其不断发展过程中，各学科互相交叉、渗透，形成了药剂学的许多分支学科。物理药剂学就是其中的一个分支。

物理药剂学（physical pharmaceutics）是运用物理化学原理、实验方法和技术研究药物制剂的处方设计、制备工艺、剂型特点和质量控制等内在规律和机理的过程中形成的药剂学边缘学科，是剂型和制剂设计、制备的理论基础。

物理药剂学以前亦称“物理药学”（physical pharmacy）或“药学物理化学原理”（physicochemical principle of pharmacy）。物理药剂学作为药学科学中一门新的学科是在1949年提出[1]，7年后在第11版的《Remington's Practice of Pharmacy》一书中有了它的雏形。1960年，A. N. Martin正式编写出版了物理药剂学的第一本专著——《物理药学》，作为教科书在美国一些药学院校中使用。该书首次深入浅出地将物理化学和胶体化学理论与药学内容相结合，并收集了大量的药剂学理论资料编入书中；该书在编写时是以物理化学与胶体化学的内容与层次为体系，紧密联系药学、药剂学的实际应用阐述基本理论；该书共分为22章，基本涵盖了药学科学中所涉及的物理化学与胶体化学理论。在编写层次上，该书是从量纲、单位和若干数学原理开始，然后沿着原子和分子结构、物态、溶液和胶体分散系的顺序进行讨论。在编写内容上，对药物制剂的物理化学性质和制备、药物与制剂的稳定性等均作了重点阐述；对测定物理和化学性质所用的仪器和方法等均作了说明；对当时的科学新进展，如统计学的应用、价键的新理论、新的酸碱理论、活度概念、药物的溶解度与增溶作用、金属离子和分子络合作用、pH的定义与缓冲作用的应用、稳定性的加速试验方法、药物吸收和排泄速度的研究、粉末的微粒学、固体剂型的物理性质以及混悬剂和半固体的流变学性质等均进行了详细的介绍，使读者能够了解药学科学的新进展，并熟悉研究所用的方法。密切联系药学实践是该书最大的特点。该书从出版至今已修订三次，目前出版的为第4版[2]。

在此之后出版的相关专著，基本内容均未超过此书，只是在该书内容的基础上进行减少、压缩与合并。如20世纪70年代，J. T. Carstensen编写的《药物制剂系统理论》（Theory of Pharmaceutical Systems）第1卷、第2卷，第1卷为数理统计学在药物制剂中的应用、制剂过程能量、均相体系溶液性质、动力学、药代动力学等一般原理；第2卷为多相分散系，包括有分散系、固态基本性质、粉体、固态制剂、固体的稳定性等基本理论[3]。在此时期，日本也有物理药剂学专著出版，如中垣正幸等编写的《药品物理化学》。该书主要论述了药品的物理化学性质、制造过程、制剂物理化学等三方面，其中药品的物理化学性质包括分子结构、物质的光电热性质等；药品的制造过程包括反应速度、化学平衡、相平衡、胶体和表面等内容；药物制剂的物理化学包括药物溶解、乳化、分散、流变性等内容[4]。另外，在同时期的《医药品开发基础讲座》丛书中的《制剂设计法》分册中设立了《物理药剂学》专辑，该专辑着重论述了以下两个方面内容：①制剂的物理化学性质包括溶液性质、粉体性质、分散系性质等；②制剂的稳定性包括反应速度理论，反应级数，药物水解、氧化、光解等化学变化的影响因素；药物的物理变化与影响因素；药物的配伍变化；制剂的微生物污染与防止等[5]。

需要全本请访问 www.ertongbook.com

进入20世纪80年代后，有关物理药剂学的专著更加丰富，1981年A. T. Florence等编写了《药学物理化学原理》（Physicochemical Principles of Pharmacy），该书进一步密切结合了药学实际应用，共分为11章，内容有气体性质、液体性质、固体性质、溶液、药物在液体中溶解、表面化学、胶体和粗分散系、聚合物、药物的吸收和给药途径、药物配伍与相互作用、药物的化学稳定性等，并结合药学实践阐述基本原理，现已出版第3版（1998），每版都有改动，以反映新的科学进展[6]。

20世纪90年代日本再次出版了新的物理药剂学专著[7,8]。在国内，1993年殷恭宽教授主编的《物理药学》出版，这是国内的第一本物理药剂学专著[9]，其内容共计12章，较系统地介绍了离子平衡，缓冲与等张溶液，溶解度，固体分散系，配位化合物，分子络合物与包合物，扩散、溶出与释放，药物的稳定性，流变学，粉末，表面活性剂等内容，并在第一章结合药剂学有关问题讲述了数理统计基础知识，与A. N. Martin编著的物理药学内容相似，结合药剂学实例较多，理论联系实际，是药学工作者有益的参考书。

物理药剂学是在结合药剂学科学发展与应用过程中形成的新学科，将物理化学与胶体化学和药剂学密切结合，理论联系实际，为药物制剂的剂型设计、制备和研究奠定理论基础。为适应培养药学人才的需要，国内外药学院校均已设置此课程。随着药剂科学研究的不断深入，已提出向分子药剂学发展，物理药剂学的内容将更加丰富，并沿着理论联系实际的方向，进一步推动药剂学科学理论的发展。

第二节　物理药剂学研究的基本内容和基本任务

一、物理药剂学研究的基本内容

综上所述，物理药剂学的研究内容包括以下几个方面。

（一）药物与制剂的物理化学性质

药物的物理化学性质是药物制剂的处方设计与筛选的重要依据，亦是处方前的基础研究与调研内容。根据药物的基本特性与是否能在有机体内充分发挥疗效，来选择适当的剂型，这对于确定给药系统与确定制备工艺都是很重要的研究内容。

1. 固体药物性质[2~9]

固体药物存在晶体与无定形体，其中晶体药物存在多晶型。多晶型与无定型直接影响固体制剂质量与疗效、固体粉末的基本性质、固体分散系[9]等。

2. 气体与气态制剂[2,6]

气体与气态制剂的研究是结合麻醉剂、气溶胶、气雾剂制备过程中所涉及的气体分子运动规律与液体蒸气压理论、气体药物在液体和血液中的溶解等进行分析讨论[6]。

3. 药物溶解与分配

药物的溶解与分配是药物制剂的重要参数，它包括药物在水中与其他溶剂中溶解度、药物在油/水两相分配系数及其影响因素、溶解度与分配系数理论计算以及实验测定方法等[2~9]。

4. 药物溶液的性质

药物有电解质与非电解质之分，电解质有强弱电解质之分，在水中溶解形成溶液，具有依数性——凝固点降低、沸点升高、饱和蒸气压下降、渗透压改变，其中药物溶液渗透压与等张溶液计算与应用是研究的主要内容；电解质药物在水中溶解的电离平衡与pH影响；弱

电解质的解离平衡常数与测定以及影响解离平衡的因素等也是药物溶液需要研究的重要性质[2,6~9]。

（二）药物与制剂的稳定性[2~9]

药物与制剂的稳定性过去只讨论主药的化学稳定性，而作为药物制剂的稳定性，包括以下五个方面：化学稳定性、物理稳定性、微生物稳定性、疗效稳定性、毒性稳定性。从药品本质来说，疗效与毒性稳定性是最重要的，但目前作定量评价较困难，有待研究。目前多是以药物、制剂的化学特性变化来评价其有效性，这方面理论比较成熟，研究也比较多，现就其主要研究内容介绍如下。

1. 化学稳定性

药物的化学稳定性是以化学动力学理论为基础，评价药物的有效性，确定其贮存、使用的有效期。

2. 物理稳定性

在不同剂型中发生的物理变化不同，因而药典中对不同剂型的物理稳定性评价的规定各不相同，如注射剂的澄明度；片剂的崩解时限、溶出速率、溶出度；软膏剂的稠度；混悬剂的再混性；糖浆剂的黏度；栓剂的软化；乳剂的分层、乳析、破乳等不均性。物理变化的动力学规律和机理比化学变化复杂，难以进行预测，多是留样观测，进行评价。

3. 微生物稳定性

微生物稳定性一般只限检测染菌程度。对于具有生物活性的药物，则需检测生物活性在贮藏、使用过程中随时间的变化。

（三）表面活性剂[2~9]

表面活性剂作为药物制剂的辅料已广泛应用，在物理药剂学研究中侧重它在溶液中的形态和基本物理化学性质。研究内容包括表面活性剂结构特征、胶束形成理论、亲水亲油平衡值的测定、表面活性剂在表面的吸附和表面膜的形成以及在制剂中的应用；表面活性剂的CMC值、HLB值等测定方法。

（四）高分子聚合物[2,6,8]

高分子聚合物在药物制剂中可用作助悬剂、絮凝剂、乳化剂、黏合剂等。药用高分子聚合物分天然与合成两大类。在物理药剂学中对高分子聚合物的研究内容是应用物理化学与胶体化学理论进行分析讨论下列问题：高分子聚合物的性质与理论、高分子聚合物的结构特征、高分子聚合物的相对分子质量与分布、高分子聚合物的溶解热力学、高分子溶液的渗透压与流变性、高分子聚合物溶液的光散射、高分子溶液的稳定性等。此外，高分子聚合物作为药物的骨架载体或包衣膜能够降低药物的溶解、扩散速度和减小分配系数，使药物吸收变慢，作用延长，毒性降低，稳定性增加，许多控释制剂、缓释制剂就是利用此特性来制备的[6,7]。

（五）微粒分散系——胶体给药系统[2~8]

微粒分散药物制剂有：悬浊液、溶胶、纳米微粒、乳剂、多层乳剂、亚微乳剂、微乳剂、脂质体、微囊、纳米囊、微球剂等。根据国际纯粹化学和应用化学联合会（IUPAC）的规定，凡微粒直径在1～1000nm范围内均可称为胶体分散系，作为微粒分散药物制剂均可称为胶体给药系统（collid disperse system，CDS）。它的特点是具有一定的缓释性、被动靶向性，因此引起国内外学者的重视。物理药剂学研究主要针对微粒分散制剂基本性质中的三个问题进行了深入讨论：微粒粒径大小与分布、微粒中药物的包裹率与产率以及物理

稳定性。

（六）药物、辅料间的相互作用与配伍[2,6]

剂型及制剂设计和制备技术是药物制剂研究的核心，而剂型离不开辅料，因此选择适当的辅料是药物制剂制备的关键。尤其是利用药物与辅料相互作用制备新制剂是药剂工作者常常应用的技术手段。物理药剂学是应用物理化学观点研究药物与辅料相互作用与配伍，其中主要作用有：①药物与金属离子螯合作用；②药物与辅料的络合作用；③药物与环糊精类的包合作用等，这是讨论的重点。其次是药物制剂配伍时 pH 值变化对药物性质的影响；口服给药时消化道 pH 值变化对药物吸收的影响；药物的阴阳离子相互作用对药物性质影响等。最后是药物与蛋白质结合作用对药物在体内吸收的影响。

（七）药物吸收与给药途径[6]

药物吸收与给药途径是设计药物的基础，是研究药物剂型的重要内容，因为相关内容在生物药剂学中均有详细介绍，所以在大部分物理药剂学专著中均没有列入，只有 A. T. Florence 和 D. Attwood 所编著的《药学物理化学原理》中单列一章介绍。

从以上内容可以了解到物理药剂学研究的基本内容包括以下几个方面：药物与制剂的物理化学性质；药物制剂各种剂型的形成条件和机理；药物制剂的辅料选择依据与基础；药物制剂质量评价与控制等基础性研究。

二、物理药剂学研究的基本任务

物理药剂学主要任务是将物理化学理论与近代物理化学实验技术应用于药物制剂的形成理论、基本物理化学性质、工艺条件、生产实践等量化关系的研究，促进新的给药系统、新制剂、新工艺、新设备的制剂工业发展。其具体任务包括：应用结构化学理论揭示与研究药物的结构与性质、相互作用机理和药物结构与制剂的关系，从分子水平探讨各种药物制剂的特点、制备原理和研究方法；应用热力学理论揭示与研究药物的溶解性、药物的解离平衡、络合平衡、溶液热力学性质及热力学研究方法用于研究制剂；应用动力学理论揭示与研究药物、制剂的物理化学稳定性及控释制剂、缓释制剂的设计；应用胶体与表面化学理论探讨多相分散制剂等形成条件、基本性质以及微粒分散制剂的稳定性等。药物制剂理论研究，远远落后于实践，许多理论有待进一步总结和提高，这是我们药剂工作者共同的任务。

第三节　物理药剂学在中国的发展

物理药剂学研究在我国起步不晚，20 世纪 60 年代国外 A. N. Martin 编著《物理药学》第 1 版出版后，国内就翻译成中文出版[10]，随即引起国内药学工作者的注意，并开始了物理药剂学研究。20 世纪 80 年代以后，随着制药工业与制剂工业的发展，物理药剂学的研究有快速的发展。首先在药物的化学稳定性研究方面，应用动力学理论与方法预测药物的有效期有了新的发现[11~13]，并提出一些新的预测方法，如台阶变温加速试验法[14]、自由变温加速法[15]等。我国对药物稳定性研究已出版专著《药物稳定性预测法》[16]、《固体药剂的稳定性》[17]。

其次对药物制剂的物理化学性质与处方前研究普遍引起了重视，并进行了多方面与之相关的研究工作。如固体药物的多晶型，由于晶型不同，影响药物的性质与药效，因而药物的有效晶型必须研究清楚，各国药典对一些药物的有效晶型也已有规定。固体药物多数具有多晶型，我国在这方面研究报道也较多，包括多晶型制备与鉴定、溶解性、稳定性、生物活性

等[18,19]。对于药物的溶解性、解离平衡、分配平衡的性质研究，从理论、方法、参数测定均有报道[20~26]。

在药物制剂中常用的表面活性剂与高分子聚合物方面进行了许多基础与应用研究工作，并出版了专著[27~29]；此外在药物与辅料相互作用方面，尤其是药物与环糊精类形成包合物[30~32]、药物与磷脂和药物与明胶形成复合物等方面均有研究[33,34]。

在药物的微粒分散制剂脂质体研究方面，我国首先将其应用于临床[35]。对于脂质体制剂的形成条件、基本性质、应用以及长循环脂质体[36]、热敏脂质体、前体脂质体[37]、磁性脂质体等均进行了研究，已出版了专著[38]；其他乳剂、微囊、微球、纳米粒等均有研究报道[39~43]。

我国的物理药剂学也是随着物理、化学理论和方法应用在药剂学研究上逐渐发展起来的，并促进药物制剂研究、生产迈向科学化和理论化，不再是经验式的研究与生产，对药剂科学的发展起到重要作用。但我国物理药剂学研究与国外存在一定差距，研究内容偏重实际应用，对形成机理、基本规律缺少深入研究。研究内容分散不够系统，基础与创新研究很少，制剂研究实验技术落后，没有建立起一些细胞水平、分子水平的实验研究系统与中心实验基地。因此我国在药学科学发展战略报告中提出改变药剂学落后状况“首先应加强物理药剂学和生物药剂学的研究，以便为制剂的设计研究提供物化和生物药剂学的参数和规律，以提高制剂的质量”[44]。这些有待于药学工作者的共同努力。总之，药剂学是以多门学科理论为基础的综合性技术科学，因此要想赶上发达国家水平，需多学科协同作战，才能改变目前的落后局面。

参 考 文 献

1 Webster G L. *Am J Pharm Educ*. 1960, **24**: 398

2 Martin A, Bustamante P, Chun A H C. Physical Pharmacy , 4th ed. Philadephia, London: Lea & Fediger, 1993

3 Carstensen J T. Theory of Pharmaceutical Systems. New York and London Acadeic Press, 1972

4 中垣正幸，古贺直文. 藥品物理化学. 東京：南江堂，1975

5 津田恭介，野上寿. 医藥品开发基础讲座. 東京：地人書館，1974

6 Florence A T, Attwood D. Physicochemical Principles of Pharmacy, 3th ed. New York: Palgrave, 1998

7 後藤茂，青山敏信. 物理藥劑学. 第3版. 東京：廣川書店，1997

8 辻彰编集. 物理藥劑学. 第2版. 東京：廣川書店，1997

9 殷恭宽. 物理药学. 北京：北京医科大学中国协和医科大学出版社，1993

10 赵士寿等译. 物理药学. 上海：上海科学技术出版社，1965

11 马宛龙. 药学学报，1985，**20** (7)：548

12 王思玲. 沈阳药科大学学报，1991，**8** (2)：92

13 李桂玲. 沈阳药科大学学报，1999，**16** (4)：242

14 庞贻慧. 药学学报，1981，**16** (1)：1

15 詹先成. 药学学报，1995，**30** (3)：220

16 庞贻慧，鲁纯素. 药物稳定性预测法. 北京：人民卫生出版社，1984

17 刘崇悌，周士琨. 固体药剂的稳定性. 北京：人民卫生出版社，1984

18 徐莉英. 中国药物化学杂志，1995，**5** (3)：79

19 杜 青. 中国药科大学学报，2000，**31** (2)：102

20 王福安. 化工学报，1996，**47** (5)：615

21 胡富强. 中国医学科学院学报，1997，**19** (2)：127
22 韩金玉. 化工学报，2001，**52** (1)：64
23 马宛龙. 药学学报，1988，**23** (3)：196
24 王凤梅. 化学学报，1989，**47**：484
25 陈 强. 沈阳药科大学学报，1992，**9** (1)：58
26 陶 鹏. 物理化学学报，1999，**15** (5)：449
27 钟静芬. 表面活性剂在药学中的应用. 北京：人民卫生出版社，1993
28 赵国玺. 表面活性剂物理化学. 北京：北京大学出版社，1984
29 平其能，郑梁元. 药用聚合物的理论与实践. 北京：中国医药科技出版社，1994
30 缪振春. 药学学报，1988，**23** (9)：682
31 王思玲. 药学学报，1990，**25** (6)：477
32 涂家生. 中国医药工业杂志，1996，**27** (12)：539
33 刘 方. 沈阳药科大学学报，2000，**17** (6)：313
34 李俊领. 沈阳药科大学学报，2001，**18** (3)：173
35 顾学裘. 中国多相脂质体研究. 北京：中国医药科技出版社，1991
36 侯新朴. 药学学报，1996，**31** (6)：451
37 全东琴. 沈阳药科大学学报，1999，**16** (3)：160
38 陆 彬. 药物新剂型与新技术. 北京：人民卫生出版社，1998
39 韩继洪. 沈阳药科大学学报，1991，**8** (1)：14
40 晏四平. 沈阳药科大学学报，1999，**16** (4)：258
41 陆 彬. 中国医药工业杂志，1997，**28** (4)：159
42 邓 嵘. 药学学报，2000，**35** (7)：539
43 杨时成. 药学学报，1999，**34** (2)：146
44 国家自然科学基金委员会. 药学科学. 北京：科学出版社，1995. 66

第二章　药物多晶型

内容提要

对于固体制剂、半固体制剂、混悬剂等制剂，应注意药物是否存在多晶型。因为同一固体药物可因结晶条件、制备工艺不同而得到不同晶型的晶体。由于药物晶型的不同，其物理化学性质也不同，直接影响药物的质量与药效，因此在新药申报生产过程中，需要进行实验研究。

为此，本章在介绍晶体基本概念与基本规律的基础上，重点阐述药物多晶型的产生与分类、多晶型的制备与鉴定方法、多晶型转变条件与控制、多晶型的理化性质变化、多晶型与药物制剂工艺、生物利用度的关系，为研究药物多晶型奠定理论与实验基础。

需要全本请访问 www.ertongbook.com