

➤ Dispersion system name (liquid/solid/gas in liquid/solid/gas)

分散系统名称 (液体/固体/gas in 液体/固体/气体)

Liquid

Solid

Gas in liquid

Solid

Gas

➤ Definition of surface tension

表面张力的定义

1. 分子层面的定义

表面张力是液体界面处分子间不平衡内聚力的表现：

体相分子：受到周围分子的均匀吸引力，合力为零。

界面分子：仅受体相分子的内向拉力，导致界面自发收缩，形成最小表面积（如液滴呈球形）。

界面分子因此具有超额势能（表面自由能），需做功才能将其移至表面。

2. 力的角度定义

表面张力是作用于液体表面的单位长度上的收缩力

3. 能量的角度定义

表面张力等同于单位面积的表面自由能：

➤ Definition of positive adsorption
正吸附的定义

正吸附是指某些分子或离子自发富集于界面（如液体表面或固-液界面），导致界面浓度高于体相浓度的现象。

驱动力：两亲性分子（如表面活性剂）的极性端与非极性端分别与不同相作用，自发迁移至界面以最小化系统能量。

动态平衡：吸附速率与解吸速率最终达到平衡，形成稳定的吸附单层

特性	正吸附	负吸附
界面浓度	高于体相	低于体相（如高浓度NaCl溶液） 11PDF

➤ Adsorption isotherm equilibrium (Gibbs and Langmuir equation)
吸附等温平衡（Gibbs 和 Langmuir 方程）

1. 吉布斯吸附等温线 (Gibbs Adsorption Isotherm)

适用体系

- 描述可溶性单分子层（如表面活性剂在液-气或液-液界面）的吸附平衡 (1|PDF)。
- 适用于非解离化合物在稀溶液中的界面行为。

方程形式

$$\Gamma = -\frac{c}{RT} \left(\frac{d\gamma}{dc} \right)$$

- 参数解释：
 - Γ : 表面过剩浓度（界面与体相的浓度差）。
 - c : 体相溶质浓度。
 - $\frac{d\gamma}{dc}$: 表面张力随浓度变化的斜率（负值表示正吸附） (1|PDF)。

核心意义

- 量化吸附量与表面张力变化的关系：
 - 若溶质降低表面张力（如表面活性剂）， $\frac{d\gamma}{dc} < 0$ ，则 $\Gamma > 0$ （正吸附）。
 - 若溶质升高表面张力（如无机盐）， $\frac{d\gamma}{dc} > 0$ ，则 $\Gamma < 0$ （负吸附） (1|PDF)。

2. 朗缪尔吸附等温线 (Langmuir Adsorption Isotherm)

适用体系

- 描述单分子层吸附在均匀固体表面的平衡（如药物分子在活性炭上的吸附） (2|PDF)。

方程形式

$$\frac{x}{m} = \frac{abC}{1+bC}$$

- 参数解释：
 - x/m : 单位吸附剂吸附的溶质量。
 - C : 平衡浓度。
 - a : 最大吸附容量（与表面积相关）。
 - b : 吸附焓相关的常数 (2|PDF)。

假设条件

- 吸附位点均一且有限。
- 无分子间相互作用，吸附为动态平衡 (2|PDF)。

3. 两种模型的对比

特性	吉布斯模型	朗缪尔模型
界面类型	液-气/液-液界面（可溶性单层） 1 PDF	固-液界面（单层吸附） 2 PDF
驱动因素	表面张力变化	吸附位点饱和
应用示例	表面活性剂CMC测定 1 PDF	药物缓释载体设计 2 PDF

4. 实际应用

- 药物制剂：
 - 吉布斯方程优化表面活性剂用量（如降低注射液的表面张力）。
 - 朗缪尔模型预测活性炭对毒素的吸附效率 [2|PDF](#)。
- 工业催化：朗缪尔等温线指导催化剂表面活性位点设计 [2|PDF](#)。

➤ Common lubricants in tablet formulations
片剂配方中的常见润滑剂

1. 润滑剂的功能

润滑剂用于减少压片过程中的摩擦，确保：

- 顺利压缩：降低颗粒与模具间的粘附力。
- 顺利脱模：防止片剂粘附在冲模上。

2. 常见润滑剂类型与示例

(1) 边界润滑剂（Boundary Lubricants）

- 硬脂酸镁（Magnesium Stearate）
 - 最常用，浓度通常<1%（重量比）。
 - 可能干扰片剂崩解或药物溶出（因疏水性）。
- 硬脂酸（Stearic Acid）

- 适用于对金属敏感的药物。
- **聚乙二醇 (PEG)**
 - 兼具润滑与亲水性，适合需快速崩解的片剂。

(2) 流体润滑剂 (Fluid Lubricants)

- **液体石蜡 (Liquid Paraffin)**
 - 用于泡腾片等特殊剂型，但可能影响片剂硬度。

(3) 水溶性润滑剂

- **十二烷基硫酸钠 (Sodium Lauryl Sulphate, SLS)**
 - 改善疏水性药物的润湿性，同时提供润滑作用。

➤ Definition of simple emulsion

简单乳液的定义

Emulsion is a coarse dispersion of liquid droplets dispersed with a second liquid continuous phase (dimensions $> 1\ \mu\text{m}$)

乳液是一种由液滴组成的粗分散体，分散在第二液体连续相中（尺寸 $>1\mu\text{m}$ ）

1. 基本定义

乳液是由两种互不相溶的液体（通常为油和水）通过乳化剂（表面活性剂）形成的热力学不稳定体系，其中一相以微小液滴形式分散在另一相中。

- **分散相**：被分散的液滴（如油滴或水滴）。
- **连续相**：包裹液滴的介质（如水或油）。

2. 类型与结构

根据分散相和连续相的性质，乳液可分为：

- **水包油型 (O/W)**：油滴分散在水中（如牛奶、疫苗佐剂乳液）。
- **油包水型 (W/O)**：水滴分散在油中（如黄油、某些外用软膏）。
- **多重乳液**：更复杂的结构（如 W/O/W 型，用于缓释药物）。

3. 关键成分与稳定机制

- **乳化剂**：
 - 降低油水界面张力（如卵磷脂、吐温类表面活性剂），防止液滴聚结。
 - 形成界面膜（如胆固醇与磷脂组合），增强机械屏障。

➤ Definition of leaching

浸出的定义

Leaching is loss of materials from the packaging into the drug solution.

1. 基本定义

浸出是指物质从包装材料中迁移至药物溶液或其他介质中的过程，属于药物制剂中常见的物理化学现象。

2. 关键机制

- **材料迁移：** 包装材料中的添加剂（如塑化剂、稳定剂）在接触液体时逐渐溶解或释放。
- **影响因素：**
 - 溶液性质（含表面活性剂、有机溶剂的液体更易引发浸出）。
 - 材料成分（如 PVC 中的塑化剂 DEHP 易被脂溶性溶剂浸出）。

3. 药学中的典型示例

- **DEHP 浸出：**

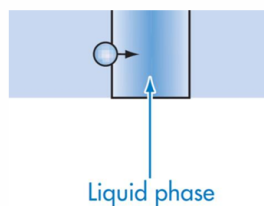
- 聚氯乙烯（PVC）输液袋中的塑化剂**邻苯二甲酸二乙基己酯（DEHP）**可被脂肪乳剂或含表面活性剂的溶液浸出，存在安全性风险，需改用非 PVC 材料（如玻璃或聚乙烯）。

4. 与吸附/吸收的区别

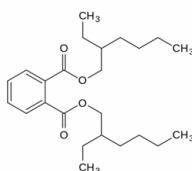
- **浸出**：物质从包装向药物**迁移**（包装→药物）。
- **吸附**：药物分子附着在包装**表面**（如胰岛素吸附于塑料）。
- **吸收**：药物进入包装材料**内部**（如硝酸甘油渗入塑料管壁）。

LEACHING

- **Leaching:** Is loss of materials from the packaging into the drug solution



- **Diethylhexylphthalate (DEHP):** Is a lipid soluble plasticiser (substances that increase plasticity and fluidity of materials) used in PVC bags



- Solutions containing surfactants, cosolvents and oily vehicles leach DEHP out of the packaging and into solution
 - Requirement to use non-DEHP giving sets
 - Use of glass or polyethylene storage vessels



INTERNATIONAL COLLEGE
OF PHARMACEUTICAL
INNOVATION
国际创新药学院

➤ Definition of Raoult's law

拉乌尔定律的定义

The vapour pressure of a solution is proportional to the mole fraction of solvent.

理想物质服从拉乌尔定律（即溶液的蒸汽压与溶剂的摩尔分数成正比）。

蒸汽压是指在密闭系统中，液体（或固体）与其蒸气达到动态平衡时，蒸气所产生的压力。

➤ Antioxidant types and function

抗氧化剂类型和功能

2. 抗氧化剂分类与示例

(1) 真性抗氧化剂 (True Antioxidants)

- 功能：直接捕获自由基，终止氧化反应。
- 示例：
 - D-α-生育酚 (维生素E) (0.05–0.5%)：用于脂溶性制剂 [3 | PDF](#)。
 - 没食子酸丙酯 (Propyl Gallate) (0.001–0.15%)：酚类化合物，高效但可能致敏 [3 | PDF](#)。

(2) 还原性抗氧化剂 (Reducing Antioxidants)

- 功能：自身易被氧化，保护药物免受氧化。
- 示例：
 - 亚硫酸氢钠 (Sodium Bisulphite) (0.05–1%)：用于注射剂，易与醛类反应 [3 | PDF](#)。
 - 抗坏血酸 (维生素C) (0.02–0.1%)：水溶性，适用于酸性环境 [3 | PDF](#)。

(3) 螯合剂/协同剂 (Chelators/Synergists)

- 功能：结合金属离子，抑制氧化催化。
- 示例：
 - EDTA (0.02–0.1%)：广谱金属螯合剂，常与真性抗氧化剂联用 [3 | PDF](#)。
 - 柠檬酸 (0.005–0.01%)：弱螯合作用，调节pH协同抗氧化 [4 | PDF](#)。

1. 抗氧化剂的核心功能

抗氧化剂通过以下机制保护药物或辅料免受氧化降解：

- 清除自由基：阻断氧化反应链式传播。
- 降低氧化电位：优先被氧化，保护活性成分。
- 螯合金属离子：抑制催化氧化的金属（如 Fe^{3+} 、 Cu^{2+} ） [3 | PDF](#) [4 | PDF](#)。

➤ Excipient types and function

辅料的种类和功能

1. 辅料的核心作用

辅料是药物制剂中除活性成分（API）外的所有成分，主要功能包括：

- **工艺辅助**：改善制造流程（如润滑剂减少压片摩擦） [2 | PDF](#)。
- **稳定性保障**：防止药物降解（如抗氧化剂、防腐剂） [3 | PDF](#)。
- **递送优化**：调节释放速率或增强吸收（如渗透促进剂） [1 | PDF](#)。

2. 常见辅料类型与功能

(1) 溶剂 (Solvents)

- **功能**：溶解或分散药物，形成均相体系。
- **示例**：
 - **纯化水**：用于非无菌制剂（如口服液） [1 | PDF](#)。
 - **注射用水**：需无热原，用于无菌制剂 [1 | PDF](#)。

(2) 增溶剂与表面活性剂 (Solubilizers & Surfactants)

- **功能**：提高难溶性药物溶解度（如吐温类形成胶束） [4 | PDF](#)。
- **示例**：
 - **聚山梨酯80 (Polysorbate 80)**：用于注射剂增溶 [4 | PDF](#)。

(3) 固体制剂辅料

- **填充剂 (Fillers)**：增加片剂体积（如乳糖、微晶纤维素） [2 | PDF](#)。
- **粘合剂 (Binders)**：增强颗粒结合力（如羟丙甲纤维素HPMC） [2 | PDF](#)。
- **润滑剂 (Lubricants)**：减少压片摩擦（如硬脂酸镁，浓度<1%） [2 | PDF](#)。
- **崩解剂 (Disintegrants)**：促进片剂快速分解（如交联聚维酮） [2 | PDF](#)。

(4) 稳定剂 (Stabilizers)

- **抗氧化剂**：如维生素E（脂溶性）、亚硫酸氢钠（水溶性） [3 | PDF](#)。
- **螯合剂**：如EDTA，结合金属离子抑制氧化 [3 | PDF](#)。

(5) 矫味剂与着色剂 (Flavors & Colorants)

- **功能**：改善口感或外观（如甘露醇的清凉感） [2 | PDF](#)。

➤ Syrup and 酊剂

糖浆和.... Tincture

1. 糖浆 (Syrup)

定义与组成

- 成分: 高浓度蔗糖 (如BP标准含66.6%) 或其他糖类 (如果葡萄糖浆) 的水溶液 (1|PDF)。
- 特性:
 - 抑菌性: 高糖浓度 (>65%) 可抑制微生物生长。
 - 问题: 易吸湿导致表面稀释, 可能引发微生物滋生或龋齿 (1|PDF)。

添加剂与功能

- 多元醇 (如山梨醇、甘油): 防止糖结晶导致的“Cap-locking” (瓶盖结晶) (1|PDF)。
- 适用性: 不适用于糖尿病患者 (需无糖替代品) (1|PDF)。

典型应用

- 止咳糖浆、儿童口服药 (需注意酒精替代溶剂的选用) (1|PDF)。

2. 酊剂 (Tincture)

定义与组成

- 成分: 药物或植物提取物的酒精或酒精-水溶液 (酒精浓度通常≥60%) (1|PDF)。
- 特性:
 - 自防腐性: 高酒精浓度 (>15%) 抑制微生物。
 - 澄清问题: 可能含不溶颗粒, 需添加澄清剂 (如交联聚维酮) (2|PDF)。

典型应用

- 草药提取物 (如颠茄酊)、外用消毒剂 (如碘酊) (1|PDF)。

3. 关键区别

特性	糖浆	酊剂
溶剂	水为主, 高糖浓度 (1 PDF)	酒精或酒精-水混合 (1 PDF)
稳定性	易吸湿, 需防结晶 (1 PDF)	自防腐, 但需澄清 (2 PDF)
适用人群	避免糖尿病患者 (1 PDF)	避免儿童 (高酒精风险) (1 PDF)

➤ antimicrobial preservative function

抗菌防腐功能

1. 核心功能

抗菌防腐剂通过以下机制延长药品保质期：

- 抑制微生物增殖：在多次使用的制剂（如多剂量注射剂、口服液）中防止细菌、霉菌和真菌污染 [1|PDF](#)。
- 广谱作用：需覆盖常见病原体（如铜绿假单胞菌、白色念珠菌等） [1|PDF](#)。

2. 作用机制

- 破坏细胞膜：如苯扎氯铵（阳离子表面活性剂）通过增加细菌膜通透性导致内容物泄漏 [3|PDF](#)。
- 干扰代谢：如对羟基苯甲酸酯（Parabens）抑制微生物的酶系统和DNA复制 [1|PDF](#)。

3. 典型防腐剂与特性

防腐剂	适用剂型	特点
苯扎氯铵	眼用制剂、外用溶液	阳离子型，对革兰氏阳性/阴性菌有效，但可能被塑料容器吸附 3 PDF 。
山梨酸	口服液（pH<6）	抗真菌为主，与二醇类协同增效，易被氧化 1 PDF 。
苯甲醇	注射剂	兼具防腐与局部麻醉作用，但高浓度可能溶血 2 PDF 。

4. 选择标准

- 安全性：需低毒、无刺激（如眼用制剂要求严格） [1|PDF](#)。
- 相容性：避免与API或包装材料相互作用（如EDTA与金属药物络合） [1|PDF](#)。

5. 局限性

- 自防腐制剂：如高糖浆（>65%蔗糖）或高酒精酊剂（>15%乙醇）可能无需额外添加 [1|PDF](#)。
- 耐药风险：长期使用单一防腐剂可能筛选耐药菌株 [3|PDF](#)。

➤ 溶液的依数性概念，溶液的沸点和凝固点是如何随着溶质浓度变化而变化的？

Colligative property: The alteration of the properties of pure solvent (e.g. water) due to the number of solute species within the solution. These properties mainly relate

to the absolute number of species as opposed to the nature of the solute.

依数性：由于溶液中溶质的数量而引起的纯溶剂（如水）性质的改变。这些性质主要与溶质的绝对数量有关，而与溶质的性质相反。

依数性（Colligative Properties）指溶液的性质变化**仅取决于溶质粒子的数量浓度**，而与溶质种类无关。这些性质通过相同的热力学原理相互关联

若已知溶质对某一依数性的影响，可通过以下步骤预测其他性质的变化：

示例：从蒸汽压下降预测沸点升高

1. **蒸汽压下降** (ΔP): 非挥发性溶质降低溶剂蒸汽压，符合拉乌尔定律 $\Delta P = X_{\text{溶质}} \cdot P^*$
 $\Delta P = X_{\text{溶质}} \cdot P^*$ ($X_{\text{溶质}}$ 为溶质摩尔分数)。
2. **沸点升高** (ΔT_b): 蒸汽压下降导致溶液需更高温度才能达到外界压力，通过公式 $\Delta T_b = K_b \cdot m$ 计算，其中 m 与 $X_{\text{溶质}}$ 直接相关。

沸点，凝固点和浓度的关系：

浓度↑，蒸汽压↓，沸点↑

沸点升高 (Boiling Point Elevation) 非挥发性溶质会降低溶剂的蒸汽压（见[蒸汽压下降](#)），导致溶液需更高温度才能使蒸汽压等于外界压力（即达到沸点）

凝固点↓

凝固点降低 (Freezing Point Depression) 溶质干扰溶剂分子的规则排列（结晶），需更低温度才能形成固相平衡。

➤ Definition and function of humectant. Specific examples?
湿润剂的定义和功能。具体的例子

1. 定义

保湿剂是一类**通过降低溶液蒸气压（依数性）来减少水分蒸发的物质**，用于防止液体制剂干燥或结晶。其核心作用为：

- **维持水分平衡**：通过溶剂（如水）的相互作用，减缓蒸发速率。
 - **物理稳定性**：避免因水分流失导致的浓度变化或剂型破坏（如糖浆表面结壳）。
-

2. 功能

- **防蒸发：**降低蒸气压，延长多剂量制剂（如口服液、眼用溶液）的使用周期。
- **防结晶：**抑制高糖制剂（如糖浆）的结晶现象，避免“瓶盖锁定”（Cap-locking）。
- **改善口感：**在口服制剂中提供湿润或清凉感（如山梨醇）。

3. 具体示例

保湿剂	特性与应用
甘油 (Glycerol)	高吸湿性，适用于糖浆、乳膏，兼具润滑作用 (1 PDF) 。
丙二醇 (Propylene Glycol)	低毒性，用于注射剂和局部制剂，与防腐剂协同增效 (1 PDF) 。
山梨醇 (Sorbitol)	清凉甜味，用于口服液和咀嚼片，需注意糖尿病患者慎用 (1 PDF) 。
PEG 300	水溶性好，适用于需快速分散的液体制剂 (1 PDF) 。

➤ Preformulation
处方前工作

1. 定义与核心目标

处方前研究是对**药物分子基本理化性质**的全面评估，旨在为剂型设计与工艺开发提供科学依据 [\(1|PDF\)](#)。
其核心目标包括：

- 确定药物分子的物理化学特性（如溶解度、晶型、稳定性）。
- 预测药物与辅料的相容性，避免后续开发中的配方问题 [\(1|PDF\)](#)。

2. 关键研究内容

(1) 物理性质分析

- 固态特性**：晶型（多晶型）、吸湿性、粉末流动性（对固体制剂至关重要） [\(1|PDF\)](#)。
- 溶解性**：pH依赖性溶解度、分配系数（log P） [\(1|PDF\)](#)。

(2) 化学稳定性评估

- 降解途径：氧化、水解、光解等（如加速稳定性试验）。
- 相容性测试：与潜在辅料（如润滑剂、填充剂）的相互作用 [\(1|PDF\)](#)。

(3) 生物药剂学特性

- 渗透性：Caco-2细胞模型预测吸收。

- 生物利用度相关参数（如溶出速率） [\(1|PDF\)](#)。

➤ Polymorphism (paracetamol)

多晶型现象(扑热息痛)

1. 对乙酰氨基酚多晶型的定义与特性

对乙酰氨基酚存在**两种主要晶型**（Form I 和 Form II），其晶体结构差异导致物理性质显著不同：

- Form I**：
 - 室温稳定性**：更稳定，商业常用晶型。
 - 压片性能**：需添加粘合剂（如HPMC）才能直接压片，否则易裂片 [\(1|PDF\)](#)。
- Form II**：
 - 亚稳态**：室温下稳定性较低，但具有**优异的压缩性**，可直接压片无需粘合剂 [\(1|PDF\)](#)。

2. 多晶型对制剂工艺的影响

- Form II的工艺优势**：
 - 压片时所需应力更低，简化生产流程（如Nichols等1998年研究所示） [\(1|PDF\)](#)。
- Form I的商业限制**：
 - 需额外辅料（粘合剂）和工艺步骤，增加成本 [\(1|PDF\)](#)。

3. 多晶型筛选的意义

- 溶出速率差异**：不同晶型可能影响药物生物利用度（如磺胺嘧啶案例所示） [\(1|PDF\)](#)。
- 专利与法规**：晶型专利可能延长药品市场独占期 [\(1|PDF\)](#)。

➤ Advantage of oral solid dosage form

口服固体剂型的优势

1. 使用便捷性

- **易于自我给药**：片剂、胶囊等便于携带和服用，无需特殊操作 5PDF。
- **剂量准确**：通过标准化生产确保每单位剂量的一致性 5PDF。

2. 稳定性与保存

- **物理化学稳定性**：固体制剂对温度、湿度敏感性较低，保质期较长（相比液体制剂） 5PDF。
- **微生物风险低**：无需防腐剂，减少微生物污染风险（如口服液需控制细菌/真菌数量） 7PDF。

3. 掩味与患者适应性

- **掩盖不良口感**：通过包衣或添加矫味剂（如甜味剂）改善适口性，尤其适合儿童和老年人 9PDF。

- **剂型多样性**：提供多种选择（如咀嚼片、口崩片），适应不同患者需求 5PDF。

4. 生产与经济性

- **低成本高产**：大规模压片或灌装胶囊的工业化生产效率高 5PDF。
- **工艺成熟**：辅料（如填充剂、粘合剂）和工艺（如直接压片）标准化程度高 8PDF。

5. 递送系统灵活性

- **控释设计**：可通过缓释片或肠溶胶囊实现定时/定位释放（如阿托伐他汀缓释片）5PDF。

➤ Compaction, Tabletability, Compressibility
压缩性、可压片性、压实性

(1) 压缩性（Compressibility）

- **定义**：粉末在压力作用下体积减少的能力，反映孔隙率与压力的关系。
- **表征方法**：

- **赫克尔方程 (Heckel Plot)**: 通过孔隙率对数与压力的线性关系, 斜率倒数 ($1/k$) 反映屈服压力 (P_y), P_y 越低表明材料越易塑性变形。
- **应用**: 评估原料药或辅料的变形机制 (如塑性变形或脆性断裂)。

(2) 可压片性 (Tabletability)

- **定义**: 粉末在特定压力下形成片剂的强度 (如拉伸强度) 的能力。
- **关键参数**: 拉伸强度与压缩压力的关系曲线, 斜率越高表明压力对片剂强度的提升越有效。
- **局限性**: 某些材料在高压下可能因过度压缩导致强度下降 (如“过压效应”)。

(3) 压实性 (Compactibility)

- **定义**: 粉末在特定固体分数 (solid fraction) 下形成片剂的强度, 反映片剂强度与密度的关系。
- **优势**: 独立于工艺设备, 适用于不同压片机的配方对比

参数	关系	应用意义
压缩性	压力 vs. 孔隙率	优化压片压力范围，避免过度压缩导致孔隙率过低（影响溶出） 1 PDF 。
可压片性	压力 vs. 拉伸强度	指导生产中的压力设定，确保片剂机械强度达标 1 PDF 。
压实性	固体分数 vs. 拉伸强度	评估配方的固有成键能力，预测片剂性能（如抗碎裂性） 。 1 PDF

3. 实际应用案例

- 对乙酰氨基酚多晶型：Form II因更低的屈服压力（Py）和更高的可压片性，适合直接压片 [3 | PDF](#)。
- 辅料选择：微晶纤维素（MCC）通过高塑性变形能力提升压实性，常用于改善片剂强度 [1 | PDF](#)。

➤ Stress-strain curve
应力-应变曲线

1. 定义与核心概念

应力-应变曲线是描述材料在外部力作用下**变形行为**的图形化表示，横轴为应变（变形量），纵轴为应力（单位面积受力）。其核心阶段包括：

- 弹性变形区**：应力与应变成正比（符合胡克定律），卸载后材料恢复原状 [1 | PDF](#)。
- 塑性变形区**：超过屈服点（Yield Point, Py）后，材料发生永久变形，分子间滑移或晶格缺陷导致不可逆形变 [1 | PDF](#) [2 | PDF](#)。
- 断裂点**：应力达到极限后材料断裂（脆性材料迅速断裂，韧性材料先发生颈缩） [2 | PDF](#)。

2. 关键参数与意义

参数	物理意义	药学应用
弹性模量 (E)	弹性区斜率，反映材料刚性（如高E值表示难变形） 1 PDF	评估辅料（如乳糖）的弹性对压片工艺的影响 1 PDF 。
屈服应力 (Py)	塑性变形起始点，越低表明材料越易塑性变形（如对乙酰氨基酚Form II的Py较低） 1 PDF	指导直接压片配方选择 1 PDF 。
断裂应力	材料抗拉强度，决定片剂机械稳定性 2 PDF	预测片剂在运输中的抗碎裂性 2 PDF 。

3. 材料类型与曲线特征

- 脆性材料：曲线无显著塑性区，断裂突然（如多数片剂） [2 | PDF](#)。
- 塑性材料：塑性区较长，断裂前明显变形（如微晶纤维素MCC） [1 | PDF](#)。
- 粘弹性材料：曲线受加载速率影响，体现时间依赖性（如HPMC） [1 | PDF](#)。

4. 药学应用实例

- 压片工艺优化：通过Py和E值筛选辅料，平衡片剂强度与生产可行性 [1 | PDF](#)。
- 多晶型研究：不同晶型的应力-应变行为差异影响压片性能（如对乙酰氨基酚Form I vs. Form II）
[1 | PDF](#)。

➤ Yield point
屈服点

屈服点是材料在应力-应变曲线中从弹性变形过渡到塑性变形的临界点

- 应力阈值：当施加的应力超过屈服点（Py）时，材料发生永久性形变（不可逆） [1 | PDF](#)。
- 塑性变形起始：分子或晶格结构开始滑移或重组，导致材料内部能量耗散 [1 | PDF](#)。

2. 药学中的意义

- 压片工艺：
 - 屈服点低的材料（如微晶纤维素MCC）更易塑性变形，适合直接压片 [1|PDF](#)。
 - 对乙酰氨基酚Form II因Py较低，比Form I更易压缩成型 [1|PDF](#)。
- 片剂质量：Py过高可能导致弹性恢复（弹性变形为主），引发片剂分层或裂片 [1|PDF](#)。

3. 测定方法

- 赫克尔方程（Heckel Plot）：通过压缩试验计算Py，斜率倒数（1/k）反映材料的屈服压。
- 应力-应变曲线：直接观察曲线中弹性区与塑性区的转折点 [1|PDF](#)。

4. 影响因素

因素	影响规律
材料类型	塑性材料（如MCC）Py低，脆性材料（如乳糖）Py高 1 PDF 。
温度	升温通常降低Py（如热塑性辅料在高温下更易变形） 1 PDF 。
加载速率	高速加载可能提高表观Py（粘弹性材料表现更显著） 1 PDF 。

➤ Particle shape size
颗粒形状尺寸

1. 颗粒形状 (Particle Shape)

颗粒形状直接影响其流动性、压缩性和相互作用力，主要分类包括：

- 规则形状**：球形、立方体等，流动性较好（如球形颗粒在压片时填充均匀）。
- 不规则形状**：针状、片状等，易形成机械互锁，但可能导致流动性差和偏析。

影响

- 流动性**：球形颗粒的休止角较小，流动性更优。
- 压缩性**：不规则颗粒可能通过机械互锁增强片剂强度，但需更高压力。

2. 颗粒尺寸 (Particle Size)

颗粒尺寸通常通过**等效直径**（如面积等效直径、体积等效直径）描述，其分布可通过以下方法分析：

(1) 筛分法 (Sieve Analysis)

- 范围**：5-125,000 μm ，适用于粗颗粒分级（如原料药预处理）。
- 局限性**：对细粉（ $<20\text{ }\mu\text{m}$ ）分辨率低。

(2) 显微镜法 (Microscopy)

- 光学/电子显微镜**：直接观察形貌，结合图像分析软件计算尺寸分布。

(3) 光散射法 (Light Scattering)

- 优势**：快速、自动化，适用于亚微米至毫米级颗粒。

3. 形状与尺寸的协同影响

参数	对工艺的影响
小尺寸+不规则	易团聚，流动性差（需添加助流剂如胶态二氧化硅）。
大尺寸+球形	流动性佳，但可能影响压片均匀性（需控制粒径分布）。

➤ Particle technology analysis method 颗粒技术分析方法

1. 颗粒尺寸表征 (Particle Size Characterisation)

- 等效直径 (Equivalent Diameter)**：
 - 通过假设颗粒为近似球体，计算其直径以实现标准化比较（如面积等效直径、周长等效直径）。
- 单分散性 (Monosized)**：
 - 罕见，实际颗粒群需通过频率分布图描述。

2. 颗粒尺寸分析方法

(1) 筛分法 (Sieve Analysis)

- **原理**: 颗粒通过标准筛网 (孔径5-125,000 μm) , 根据通过率计算分布 (1|PDF) 。
- **应用**: 粗颗粒分级 (如原料药预处理) (1|PDF) 。

(2) 显微镜法 (Microscopic Methods)

- **类型**:
 - **光学显微镜**: 结合校准标尺测量面积或周长等效直径 (1|PDF) 。
 - **电子显微镜 (SEM/TEM)** : 高分辨率分析颗粒形貌与表面特性 (如SEM观察断面结构) (1|PDF) 。

(3) 光散射法 (Light Scattering)

- **优势**: 快速、自动化, 适用于亚微米至毫米级颗粒 (1|PDF) 。

(4) 库尔特计数器 (Coulter Counter)

- **原理**: 通过电阻变化测量颗粒体积, 适用于悬浮液 (1|PDF) 。

3. 颗粒机械性能评价

(1) 赫克尔方程 (Heckel Plot)

- **用途**: 分析粉末压缩性, 描述孔隙率与压力的关系, 斜率倒数反映塑性变形屈服压力 (P_y) (2|PDF) 。

(2) 压片指数 (Tabletting Indices)

- **结合指数 (BI)** : 评估颗粒成键能力 ($BI = \text{硬度}/\text{拉伸强度}$) (2|PDF) 。
- **脆性断裂指数 (BFI)** : 预测片剂抗碎裂性 ($BFI = 0.5 \times (T - T_0)/T_0$) (2|PDF) 。

4. 应用场景

- **处方筛选**: 通过BI/BFI优化辅料组合 (如微晶纤维素提升BI) (2|PDF) 。
- **工艺控制**: 筛分法监控原料粒径均一性 (1|PDF) 。

➤ Milling method 粉碎方法

1. 切割法 (Cutting)

- **设备**: 切碎机 (Cutter Mill)

- **机制：**通过固定刀片与旋转刀片的剪切作用粉碎物料。
 - **特点：**
 - 适用于干法制粒，粒径范围 $100\mu\text{m}$ - 100mm 。
 - 高剪切速率，但产热较多，需注意温控。
-

2. 冲击法 (Impact)

- **设备：**锤式粉碎机 (Hammer Mill)
 - **机制：**物料受高速旋转锤头撞击而破碎。
 - **特点：**
 - 粒径范围 10 - $10,000\mu\text{m}$ ，分布较宽。
 - 效率低且产热高，需冷却装置，不适用于热敏性药物。
-

3. 压缩法 (Compression)

- **设备：**碾轮式粉碎机 (Edge-Runner Mill)、研钵与杵 (Mortar and Pestle)
 - **机制：**通过挤压或碾压使物料破碎。
 - **应用：**小批量制备或实验室规模。
-

4. 研磨法 (Attrition)

- **设备：球磨机（Ball Mill）**
 - **机制：**利用研磨球与物料的摩擦和冲击作用粉碎。
 - **特点：**
 - 兼具冲击与研磨效果，适用于纳米级粉碎。
 - 可湿法或干法操作，但耗时较长。
-

5. 气流粉碎法（Fluid Energy Mill）

- **机制：**高压气流使颗粒相互碰撞粉碎。
- **优势：**无机械发热，适合热敏性物料。

➤ Liquid addition in wet granulation will distribute between particles in four stages

湿法制粒中液体分布的四个阶段

1. 液体分布的四个阶段

湿法制粒中，液体粘合剂在粉末颗粒间的分布可分为以下动态过程：

1. 悬垂态 (Pendular State)

- **特征**：液体以孤立的小液桥形式连接相邻颗粒，形成透镜状液环。
- **作用力**：主要依赖液体表面张力与颗粒间毛细作用 (1|PDF)。

2. 索状态 (Funicular State)

- **特征**：液体含量增加，液桥合并形成连续网络，颗粒间液膜覆盖率提升。
- **关键变化**：颗粒间结合力增强，但仍有部分气隙存在 (1|PDF)。

3. 毛细态 (Capillary State)

- **特征**：液体充满颗粒间空隙，形成连续液相，气隙基本消失。
- **强度提升**：毛细作用使颗粒结合强度显著提高（约3倍于悬垂态） (1|PDF)。

4. 泥浆态 (Slurry State)

- **特征**：液体过量，颗粒悬浮于液相中，失去结构强度。
- **风险**：过度润湿导致颗粒变形或结块，需避免 (1|PDF)。

2. 工艺影响与优化

- **液体添加速率**：过快易跳过渡至泥浆态，需分次加入以控制阶段过渡 (1|PDF)。
- **混合强度**：机械搅拌（如高速剪切制粒机）可加速液体均匀分布 (1|PDF)。

➤ Bonding Mechanisms in Granulation 造粒过程中的结合机制

1. 液体桥键 (Liquid Bridges)

(1) 静态液体膜的作用

- **机制**：颗粒间通过薄层液体膜产生粘附力与内聚力，缩短颗粒间距，增强范德华力 (2|PDF)。
- **阶段划分**：
 - **悬垂态 (Pendular)**：颗粒由透镜状液环连接。
 - **索状态 (Funicular)**：液体含量增加，形成连续液网。
 - **毛细态 (Capillary)**：液体充满颗粒间隙，毛细作用显著增强颗粒强度（提升约3倍） (2|PDF)。

(2) 动态液体分布

- 湿法制粒中，液体通过搅拌从悬垂态过渡至毛细态，优化颗粒强度 (2|PDF)。

2. 固体桥键 (Solid Bridges)

- 形成方式：
 - 粘合剂（如HPMC）在干燥过程中硬化或结晶，形成固相连接 (2|PDF)。
 - 颗粒表面部分溶解后重结晶，形成桥键（干燥速率影响晶体尺寸：慢速干燥生成更大晶体） (2|PDF)。
- 应用：微晶纤维素（MCC）通过结晶区域增强颗粒机械强度 (1|PDF)。

3. 干法制粒中的结合机制

- 范德华力与静电作用：颗粒在高压（如辊压）下紧密接触，通过分子间作用力结合 (2|PDF)。
- 机械互锁：不规则形状颗粒（如针状物）通过物理缠绕形成结构稳定性 (3|PDF)。

4. 粘合剂桥键 (Binder Bridges)

- 功能：粘合剂（如聚维酮）在压缩时形成颗粒间额外连接，提升片剂整体强度 (3|PDF)。
- 案例：Ludipress®（含聚维酮和交联聚维酮）通过双重粘合机制优化压片性能 (1|PDF)。

5. 机制对比与工艺影响

机制类型	主导工艺	关键影响因素
液体桥键	湿法制粒	液体粘度、添加速率 (2 PDF)
固体桥键	干燥阶段	粘合剂类型、干燥速率 (2 PDF)
干法结合	辊压/压片	压力、颗粒变形能力 (3 PDF)

➤ Spheronisers: Extrusion and Spheronisation
球化机：挤出滚圆技术

挤出滚圆是一种通过挤出成型与滚圆抛光制备球形微丸（pellets）的工艺，主要用于控释制剂的生产

其核心步骤包括：

- 湿法制粒：将粉末混合物与粘合剂液体（如HPMC溶液）湿法制成可塑性湿料 (1|PDF)。
- 挤出成型：通过挤出机将湿料强制通过模具，形成均匀直径的圆柱形颗粒（直径通常0.5-2 mm） (1|PDF)。
- 滚圆抛光：在滚圆机中利用摩擦力和离心力将圆柱颗粒修整为球形 (1|PDF)。

2. 关键设备与机制

(1) 挤出机 (Extruder)

- **类型**: 根据进料机制分为螺杆式 (连续生产) 和柱塞式 (小批量) 。
- **要求**: 湿料需具备塑性变形能力, 否则易断裂 。

(2) 滚圆机 (Spheroniser)

- **工作原理**:
 - 旋转摩擦盘产生离心力, 使颗粒相互碰撞、滚动。
 - 颗粒表面逐渐光滑, 最终形成球形 。
- **参数控制**: 转速 (通常500-1500 rpm) 和时间 (5-20分钟) 影响微丸的圆整度 。

3. 应用优势与局限

优势	局限
可生产高密度、均一的球形微丸 。	劳动密集型, 工艺参数敏感 。
适用于多种控释剂型 (如缓释胶囊) 。	湿料塑性要求高, 配方开发复杂 。

➤ Mixer type mechanism 混合器类型与机制

1. 翻滚混合器 (Tumbling Mixers)

机制

- **剪切与扩散混合**: 通过钢桶旋转使粉末层间相对滑动 (剪切) 及颗粒随机运动 (扩散) 实现混合 。
- **适用性**:
 - **优势**: 适合自由流动粉末 (如乳糖) 。
 - **局限**: 对粘性粉末效果差, 可能因振动导致分层 。

应用

- 片剂制备前的润滑剂 (如硬脂酸镁) 与颗粒混合 。

2. 搅拌混合器 (Agitator Mixers)

类型与机制

- **螺旋带式搅拌器**: 通过螺旋叶片产生对流混合, 强制粉末群移动, 适合流动性差的物料 。
- **行星式搅拌器**: 旋转臂与自转叶片结合, 兼具对流与扩散混合, 适用于高均匀性需求 。

特点

- 比翻滚混合器更高效, 可减少颗粒偏析 。

3. 高速混合制粒机 (High-speed Mixer-Granulators)

机制

- 整合混合与制粒：
 - 粉末由搅拌桨预混合。
 - 粘合剂液体加入后形成湿团块。
 - 切碎刀将团块破碎为颗粒 [\(2|PDF\)](#)。

优缺点

- 优势：快速（分钟级）、大容量（可达1250升）。
- 风险：过度制粒可能导致颗粒过硬 [\(2|PDF\)](#)。

4. 流化床混合器 (Fluidised-bed Mixers)

机制

- 气流混合：空气流化粉末床，结合喷雾粘合剂实现混合、制粒与干燥一体化 [\(2|PDF\)](#)。

参数影响

- 空气流速、粘合剂浓度及喷嘴高度显著影响颗粒质量 [\(2|PDF\)](#)。

5. 混合机制总结

机制	描述	主导设备
对流混合	大颗粒群整体位移	行星式搅拌器、螺旋带式 (1 PDF)
剪切混合	粉末层间滑动	翻滚混合器 (1 PDF)
扩散混合	单个颗粒随机运动	流化床 (2 PDF)

➤ Freezing drying
冻干

冷冻干燥是一种通过**冷冻和升华**去除物料中水分的工艺，适用于热敏性物质（如蛋白质、疫苗）的干燥

- 冷冻：将物料冷却至冰点以下（如-50℃），使水分凝固为冰晶。
- 初级干燥（升华）：在真空环境下（压力低于水的三相点），冰晶直接升华为水蒸气移除。
- 次级干燥（解吸附）：升温至室温附近，去除残余结合水 [\(1|PDF\)](#)。

2. 关键设备与工艺参数

- **设备组成**：冻干机（含真空系统、冷凝器、加热架）。
- **参数控制**：
 - **温度**：需低于物料的共晶点（避免熔化）。
 - **压力**：通常维持0.1-0.3 mbar以促进升华 [1|PDF](#)。

3. 药学应用与优势

- **热敏性药物**：如单克隆抗体、活病毒疫苗（避免高温降解） [1|PDF](#)。
- **产品特性**：
 - 多孔疏松结构（易复溶）。
 - 延长保质期（低水分抑制化学降解） [1|PDF](#)。

4. 辅料选择

- **冻干保护剂**：如甘露醇、海藻糖，防止冰晶损伤蛋白质 [1|PDF](#)。
- **膨胀剂**：甘氨酸等增加体积，优化冻干饼外观 [1|PDF](#)。

➤ HLB

亲水亲油平衡值（Hydrophilic-Lipophilic Balance）

HLB 是用于量化表面活性剂分子中亲水基与疏水基相对强度的数值体系

- **分类表面活性剂**：数值范围通常为1-20，数值越高表示亲水性越强 [1|PDF](#)。
- **指导应用选择**：不同HLB值对应不同功能（如乳化、增溶、消泡等） [1|PDF](#)。

2. HLB值与表面活性剂功能的关系

HLB范围	适用性	典型应用
1-3	消泡剂	抑制泡沫（如硅油类） 1 PDF
4-6	油包水型（W/O）乳化剂	黄油、外用软膏 1 PDF
7-9	润湿剂	片剂制粒中的润湿 1 PDF
10-18	水包油型（O/W）乳化剂	乳剂、注射液增溶（如聚山梨酯80） 1 PDF
15-20	增溶剂	难溶性药物的胶束增溶 1 PDF

3. 计算方法

- 格里芬公式（适用于非离子型表面活性剂）：

$$HLB = 20 \times \left(\frac{M_{\text{亲水基}}}{M_{\text{总分子量}}} \right)$$

例如：聚山梨酯80（Tween 80）的HLB为15，因其亲水部分占比高[1|PDF](#)。

4. 实际应用意义

- 乳化剂选择：配制O/W乳液需HLB 8-18的表面活性剂（如卵磷脂HLB≈8）[1|PDF](#)。
- 药物递送：HLB影响胶束稳定性（如HLB>15的聚山梨酯类更适合作增溶剂）[1|PDF](#)。

➤ CMC

临界胶束浓度

CMC 是指表面活性剂在溶液中开始形成胶束的最低浓度。当浓度达到 CMC 时：

表面张力不再下降：溶液表面已被表面活性剂分子饱和，新增分子不再影响表面张力（曲线变为水平）。

胶束自发形成：疏水基团向内聚集形成胶束，亲水基团向外接触溶剂。

2. 测定方法

- 表面张力法：通过表面张力-浓度曲线的转折点确定CMC（如A-B-C曲线中C点对应CMC）[1|PDF](#)。
- 其他技术：电导率法（离子型表面活性剂）、荧光探针法等。

➤ Micelles

胶束

1. 基本定义

胶束是由表面活性剂分子在溶液中自组装形成的纳米级聚集体，其核心特征为：

- **两亲性结构**：疏水尾向内（形成内核），亲水头向外（接触溶剂）。
 - **临界胶束浓度（CMC）**：表面活性剂达到一定浓度后自发形成胶束。
-

2. 胶束类型

(1) 常规胶束（水溶液中）

- **形态**：球形（低浓度时）或棒状/层状（高浓度时）。
- **示例**：聚山梨酯 80（Tween 80）在水溶液中形成的胶束，用于增溶疏水性药物。

(2) 反胶束（Reverse Micelles）

- **形成条件**：表面活性剂存在于非极性溶剂（如油相）中，亲水头向内包裹水分子。

- **特点：**尺寸小于常规胶束，适用于脂溶性体系。
-

3. 影响因素

- **表面活性剂类型：**
 - **离子型**（如十二烷基硫酸钠，SLS）：
胶束较小，受反离子浓度影响显著。
 - **非离子型**（如聚山梨酯类）：胶束较大，形态更易变化。
 - **环境条件：**温度、pH 和盐浓度可改变 CMC 和胶束形态。
-

4. 药学应用

- **增溶技术：**胶束包载难溶性药物（如紫杉醇胶束注射液）。
- **靶向递送：**功能化胶束（如 PEG 修饰）延长循环时间。