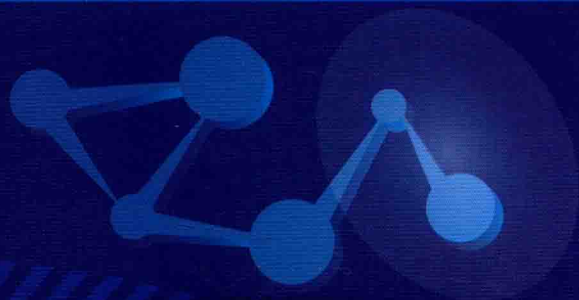


普通高等教育规划教材

药物制剂技术

药物分析检测训练教程

韩永萍 李可意 主编



YAOWU ZHIJI JISHU
YU
YAOWU FENXI JIANCE XUNLIAN JIAOCHENG



化学工业出版社

普通高等教育规划教材

药物制剂技术 与 药物分析检测训练教程

韩永萍 李可意 主编



化学工业出版社

· 北京 ·

本书由药物制剂、药物质量检测及中药提取和化学原料药制备技能训练三部分组成。其中，药物制剂技术训练由药物制剂基本技能训练、药物制剂车间操作基本技能训练和药物制剂车间生产综合训练组成；药物质量检验技能训练包括药物质量检验基本操作技能训练、药物质量检验专项操作技能训练和药物质量检验综合技能训练；中药有效成分提取分离操作技能训练和药物合成操作技能训练为中药和化学原料药的生产技能提供训练。

本书既可作为高等院校药物制剂专业和制药工程专业师生实训用书，也可作为从事药物制剂生产和研究、设计专业人员的参考用书。

图书在版编目 (CIP) 数据

药物制剂技术与药物分析检测训练教程/韩永萍, 李可意主编. —北京: 化学工业出版社, 2017. 8
普通高等教育规划教材
ISBN 978-7-122-29902-4

I. ①药… II. ①韩…②李… III. ①药物-制剂-技术-高等学校-教材②药物分析-高等学校-教材③药品检定-高等学校-教材 IV. ①TQ460.6②R917③R927.1

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2017) 第 133235 号

责任编辑: 张双进

文字编辑: 陈雨

责任校对: 宋玮

装帧设计: 王晓宇

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 装: 中煤 (北京) 印务有限公司

787mm×1092mm 1/16 印张 20 $\frac{1}{4}$ 字数 499 千字 2017 年 9 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

前言

《药物制剂技术与药物分析检测训练教程》以药剂学、药物分析、药物分离技术、药物化学、药品生产质量管理规范（GMP）等相关理论和工程技术为基础，综合药物制剂生产和药物质量检测技能，力求满足药物生产全程训练需要的实验、实训指导使用。

随着“培养应用型人才”逐步成为高等教育的主要目标，“以学生为主体”的教育理念成为教学主流，学生自主学习能力和意愿不断加强，实验、实训的教学模式也在不断推陈出新，开放型实验、设计性实验及综合性实训在教学中被广泛尝试，为了满足新形势下的教学需求，实践教材也急需更新。在内容上不仅要有扎实的基本功训练，比较系统的、接近实际生产的实用技能训练，还要考虑学生个人的创造能力培养。为此，在征求多家制药企业和行业专家意见的基础上，聘请企业技术人员参编，综合现有的药物制剂和药物分析检测实验、实训教材，整理编写了这本《药物制剂技术与药物分析检测训练教程》。

本书由药物制剂、药物质量检验及中药提取和化学原料药制备技能训练三部分组成。其中，药物制剂技术训练由药物制剂基本技能训练、药物制剂车间操作基本技能训练和药物制剂车间生产综合训练组成；药物质量检验技能训练包括药物质量检验基本操作技能训练、药物质量检验专项操作技能训练和药物质量检验综合技能训练；中药和化学原料药的生产技能训练包括中药有效成分提取分离操作技能训练和药物合成操作技能训练。

全书以常见药物为例，基于《中华人民共和国药典》2015版，就同一种药物从原料生产、实验室处方研究和制备、GMP车间生产、再到药物质量分析检测进行全程训练。并针对具体设备操作规程和操作要求及常见技术问题以补充知识点的形式给出。在训练难度上，遵循从基本实验操作技能到专项技能训练，再到综合生产实践，逐步提高受训者的操作能力。在内容上，不仅包括各种常见剂型的生产和质量检测，还增加了当前的一些新剂型和新技术。使制药工程专业知识体系更加系统化、实用化，内容更加贴近实际生产。此外，还增加了部分设计性训练内容，以满足学生不同层次学习能力的锻炼。

本教材编写分工如下：第一章由霍清、张元编写，第二、三章由韩永萍、权奇哲编写，第四～六章由韩永萍、李可意编写，第七章由韩永萍、刘红梅编写，第八章由谷春秀编写。全书由韩永萍、李可意统稿。另外，特别感谢同仁堂股份有限公司杨燕英和北京市丰台区药品检验所于燕，北京联合大学制药工程专业的贾冠群、黄嘉晔、贺志福、周文平、党潇潇、潘福娣、刘晓燕、熊威康、张从姗、郑逢佳等同学，在本书形成过程中付出的努力。由于编写仓促和作者水平有限，对于书中的不妥之处恳请读者予以指正。

本书的编审和出版由北京联合大学“十二五”普通本科“产学合作”特色规划教材建设项目支持。

编者

2017年3月

目录

第一章 药物制剂基本技能训练

第一节 液体剂型的基本制备技能	001
项目一 溶液型液体制剂的制备	001
补充知识 常用液体制剂溶剂和助溶	005
项目二 混悬液制剂的制备	006
项目三 乳浊型液体制剂的制备	010
第二节 小容量注射剂和粉针剂的制备	014
项目一 小容量注射液处方设计及制备	014
项目二 冻干粉针剂的制备	017
第三节 口服固体制剂的制备	019
项目一 片剂的处方设计及制备	019
项目二 硬胶囊剂的制备	022
项目三 丸剂的制备	024
第四节 栓剂和膜剂的制备	028
项目一 栓剂的制备	028
项目二 膜剂的制备	031
第五节 新型药物制剂的制备	033
项目一 微囊的制备	033
项目二 脂质体的制备	036
项目三 静脉用脂肪乳的制备	039
第六节 药物制剂设计性研究	040

第二章 药物制剂车间操作基本技能训练

第一节 洁净服清洗与整理	044
第二节 人员进出一般生产车间和洁净生产车间	046
项目一 人员进出一般生产区	046
项目二 人员进出 D 级洁净区	047
项目三 人员进出 C 级或 A/B 级洁净区	048
第三节 物料进出一般生产车间和洁净生产车间	049
项目一 物料进出一般生产区	049
项目二 物料进出洁净生产区	050
补充知识 物料进入洁净区的消毒操作规程	051

第四节 制剂车间清场训练	052
补充知识 洁净区的消毒与灭菌	054
第五节 计量器具管理与校验训练	054
补充知识 生产区温湿度、压差控制	056
第六节 生产状态标识和生产记录填写	057
第七节 制药用水生产操作训练	059
项目一 纯化水生产	061
补充知识 1 纯化水处理装置的清洗再生操作	062
补充知识 2 纯化水贮罐、管道清洗消毒操作	063
项目二 注射用水生产	064
补充知识 LD200-3 多效蒸馏水系统操作规程	064

第三章 药物制剂车间生产综合训练

第一节 阿司匹林肠溶片生产训练	067
项目一 阿司匹林肠溶片处方筛选	068
项目二 原辅料的粉碎和筛分操作	071
任务一 原辅料的粉碎	071
补充知识 WF-20B 型万能粉碎机操作规程	072
任务二 原辅料的筛分	073
补充知识 TXS 振旋筛操作规程	074
项目三 制粒操作	075
补充知识 1 HLSG-10 高速混合制粒机操作规程	077
补充知识 2 FL-120 一步制粒机操作规程	078
知识补充 3 水平气流厢式干燥器操作规程	079
知识补充 4 YK-160 摇摆式颗粒机制粒操作规程	080
项目四 混合操作	081
补充知识 1 槽形混合机操作规程	083
补充知识 2 V 形混合机操作规程	084
补充知识 3 HAD-100 型多向运动混合机操作规程	084
项目五 压片操作	085
补充知识 1 ZP35B 旋转式压片机操作规程	087
补充知识 2 压片生产时常见问题及处理方法	089
项目六 包衣操作	090
补充知识 1 BGB-150B 高效包衣机操作规程	092
补充知识 2 包糖衣的生产工艺规程	093
项目七 铝塑包装操作	094
补充知识 DPP-100 型行程可调式平板铝塑泡罩包装机操作规程	095
第二节 氨咖黄敏硬胶囊生产训练	096
项目一 氨咖黄敏硬胶囊处方筛选	098

项目二 硬胶囊填充操作	100
补充知识 NJP-1000A 型全自动胶囊填充机操作规程	101
第三节 维生素 E 软胶囊生产训练	102
项目一 维生素 E 软胶囊剂生产处方筛选	103
项目二 化胶操作	106
补充知识 1 HJG-700A 水浴式化胶罐操作规程	107
补充知识 2 VMP-60 真空搅拌罐操作规程	108
项目三 内容物配制操作	109
补充知识 KRHA-150 可倾斜式均质真空乳化机清洁规程	110
项目四 软胶囊压制操作	111
补充知识 RGY6X15F 软胶囊机操作规程	112
项目五 软胶囊干燥和清洗操作	114
项目六 装瓶操作	115
补充知识 RB2000I 型变频塞纸机操作规程	117
第四节 维生素 C 注射剂生产训练	118
项目一 维生素 C 注射液处方筛选	119
项目二 药液配制操作	121
补充知识 1 配液系统操作规程	123
补充知识 2 微孔滤膜过滤器起泡点检查操作规程	124
项目三 安瓿处理操作	125
补充知识 1 QXC12/1-20 安瓿超声波清洗机操作规程	127
补充知识 2 SGZ420/20 型安瓿隧道式灭菌干燥机操作规程	128
项目四 灌封操作	129
补充知识 AGF12 型安瓿拉丝灌封机的操作规程	131
项目五 灭菌操作	133
补充知识 XG1.0 型安瓿灭菌检漏器操作规程	135
项目六 灯检操作	136

第四章 药物质量检验基本操作技能训练

第一节 药品质量检验的基本知识	139
第二节 药品质量检查基本技能训练	147
项目一 天平使用及物料恒重	147
项目二 常用玻璃仪器使用方法及校正	149
项目三 标准溶液的配制、标定及容量法测定药物含量	154
补充知识 溶液配制操作	156
项目四 薄层色谱板制备及使用	156
补充知识 硅胶薄层色谱板的制备和操作技巧	158
第三节 紫外-可见分光光度法及应用	160
项目一 吸收系数法测定贝诺酯含量	161

补充知识 岛津 UVmini-1240 紫外分光光度计操作规程	162
项目二 标准曲线法测定对乙酰氨基酚片含量	163
第四节 高效液相色谱法及应用	165
项目一 外标定量法测定诺氟沙星胶囊含量	168
补充知识 岛津 LC-2010AHT 高效液相操作规程	170
项目二 HPLC 方法学研究及双黄连口服液中药苓苷含量测定	171
第五节 气相色谱法及应用	173
项目一 内标法测定维生素 E 软胶囊的含量	174
补充知识 岛津 GC-14A 气相色谱仪操作规程	176
项目二 气相色谱法对美洛昔康残留溶剂的检查	177
第六节 原子吸收分光光度计及应用	179
项目 氢氧化铝中汞杂质含量测定	180
补充知识 WFX-110 型火焰原子吸收光谱法的操作规程	181

第五章 药物质量检验专项操作技能训练

第一节 药物的鉴别训练	183
项目一 中药的鉴别	183
项目二 西药的鉴别	186
补充知识 1 旋光仪操作规程	188
补充知识 2 红外光谱仪操作规程	189
第二节 药物的杂质检查训练	190
项目一 葡萄糖中一般杂质检查	190
项目二 阿司匹林和盐酸普鲁卡因中特殊杂质的检查	194
第三节 药物制剂的常规检查训练	198
项目一 药物的重量/装量差异和崩解时限检查	198
项目二 药物的含量均匀度检查	200
项目三 药物的溶出度和释放度检查	202
补充知识 药物释放度测定操作方法	206
第四节 药物制剂的生物检查训练	206
项目一 微生物限度检查流程	206
项目二 葡萄糖酸钙口服液微生物限度检查	209
项目三 葡萄糖酸钙注射液无菌检查	214
项目四 葡萄糖注射液热原检查	217
项目五 葡萄糖注射液内毒素含量检查	220

第六章 药物质量检验综合技能训练

项目一 马来酸氯苯那敏的质量检验	222
项目二 甲硝唑片的质量检验	225

项目三 布洛芬及布洛芬缓释胶囊的质量检验	227
项目四 阿司匹林肠溶片的质量检验	231
项目五 复方丹参片的质量检测	235
项目六 氯化钾注射液的质量检验	238
补充知识 荧光分光光度计操作规程	242
项目七 维生素 C 注射液的质量检验	243

第七章 中药有效成分提取分离操作技能训练

第一节 中药的提取纯化基本技能训练	248
项目一 粉碎、筛分与混合操作	248
项目二 中药的煎煮提取与浓缩操作	248
项目三 药液的滤过操作	249
项目四 药液的重结晶操作	250
项目五 药液的减压蒸馏浓缩操作	251
项目六 萃取操作	252
项目七 色谱柱装柱操作	253
第二节 植物有效成分的提取、鉴别专项技能训练	254
项目一 生物碱类——防己生物碱的提取、分离与鉴定	254
项目二 蒽醌类——大黄中蒽醌成分的提取、分离与鉴定	257
项目三 黄酮类——芦丁的提取、分离与鉴定	260
项目四 皂苷类——秦皮中七叶苷、七叶苷内酯的提取、分离与鉴定	262
项目五 挥发油类——薄荷挥发油的提取、分离与鉴定	265
补充知识 天然药物成分鉴别法	266
第三节 中药的提取纯化操作综合技能训练	271
项目一 复方中药小承气片有效成分的提取	271
项目二 植物多糖的微波萃取和膜法分级纯化	273
项目三 苦豆子总生物碱的超声波提取和冷冻干燥	277
项目四 银杏萜内酯的超临界萃取与大孔树脂纯化	280
项目五 甘草酸的双水相萃取	283

第八章 药物合成操作技能训练

第一节 化学药物合成基本技能训练	287
项目一 氯代环己烷的制备	287
补充知识 化学合成反应有害气体吸收装置	288
项目二 烯丙基丙二酸的制备	288
项目三 扑热息痛的制备	290
项目四 1-苯基-3-甲基-5-吡唑酮的制备	292
项目五 盐酸苯海索的制备	294

第一章

药物制剂基本技能训练

药物制剂就是将药物通过特定的工艺制成规定的剂型，从而得到临床所需的药品。按形态可分为：液体剂型（如溶液剂、注射剂等）、固体剂型（如片剂、胶囊剂、丸剂等）、半固体剂型（如软膏剂、凝胶剂等）和气体剂型（如气雾剂、喷雾剂等）；按分散系统可分为溶液型、胶体溶液型、乳状液型、混悬液型、气体分散型和固体分散型。随着制剂技术的发展，从利于药物吸收、靶向释放等角度开发了微囊、脂质体、脂肪乳等新型制剂技术。其中片剂、硬胶囊剂、软胶囊剂、丸剂以及小容量注射剂和粉针剂比较常用，且制备工艺比较有代表性，本章重点对以上传统药物制剂及微囊、脂质体等新型制剂的基本制备技术进行训练。

第一节 液体剂型的基本制备技能

项目一 溶液型液体制剂的制备

溶液型液体制剂是指药物以 1nm 的分子或离子分散或溶解在液体介质中，供内服或外用的均相液体制剂。从溶液类型上可分为真溶液型和胶体型两种，如水剂、芳香水剂、甘油剂、酞剂、酞剂等。

液体制剂的制备原则如下：

- ① 溶解度大的药物直接溶解；
- ② 小量药物（如剧毒药）或添加剂（如防腐剂、增溶剂、抗氧化剂等）应先溶解；
- ③ 溶解度小的药物宜采用微粉化、剧烈搅拌、加热助溶等手段溶解；
- ④ 不易溶解的药物可采用增溶、助溶等方法溶解；
- ⑤ 无防腐能力的药剂应加防腐剂；
- ⑥ 不稳定的药物可添加抗氧化剂、金属配合剂等稳定剂以及调节 pH 值等；
- ⑦ 浓配易发生配伍变化的药剂，可分别稀配后再混合。

胶体溶液以水为分散剂可分为亲水胶体溶液和疏水胶体溶液，常用的多为亲水胶体溶液。

1. 溶胶剂（疏水胶体）的制备

(1) 分散法

① 研磨法 即用机械粉碎的方法,适用于脆而易碎的药物,对于柔韧性的药物必须使其硬化后才能研磨,生产上多用胶体磨研磨,若研磨一次分散度不够时,可反复研磨。

② 胶淀法 在细小沉淀物溶液中加入电解质,利用沉淀粒子吸附电荷逐渐分散的方法。

(2) 凝集法 药物在真溶液中由于物理条件或化学反应条件的改变而形成沉淀,沉淀液有一个适宜的过饱和浓度,恰好符合溶胶剂的分散相要求。

2. 亲水胶体的制备

由于高分子化合物分子量大,溶解过程比较缓慢,制备时须加大药物与溶剂的接触面,常直接将胶粉撒布于液面上,使其自然吸水溶胀,逐渐溶解,略加搅拌后即得均匀胶体溶液。为增加接触面,还可采用提高胶粒度、加入分散剂等方法。

一、训练目的

- ① 掌握真溶液型液体制剂的制备方法。
- ② 掌握胶体溶液型液体制剂的分类、特点及制备方法。
- ③ 熟悉影响液体制剂质量的因素以及评定质量方法。

二、训练内容

(一) 溶液型液体制剂

1. 碘酊

【处方】

碘	1g
碘化钾	2g
加蒸馏水至	20mL

【制法】 取碘化钾,加蒸馏水约 1mL 溶解后,配成浓溶液,再加碘搅拌使溶解,再加蒸馏水适量使成 20mL,搅匀,即得。

注意:

① 碘在水中的溶解度为 1:2950。加入碘化钾后,可与碘生成易溶于水的配合物 KI_3 ,同时使碘稳定不易挥发,并减小其刺激性。

② 为使碘能迅速溶解,宜先将碘化钾加适量蒸馏水配制浓溶液,然后加入碘溶解。

③ 碘有腐蚀性,慎勿接触皮肤与黏膜。

【用途】 调节甲状腺功能,用于甲状腺功能亢进症的辅助治疗;外用做黏膜消毒剂。

2. 复方硼酸钠溶液(朵贝尔溶液)

【处方】

硼酸钠	1.5g
碳酸氢钠	1.5g
液化酚	0.3mL
甘油	3.5mL
加蒸馏水至	100mL

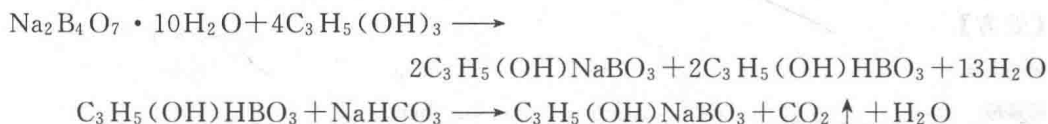
【制法】 取硼酸钠加热水约 50mL 溶解后,放冷,加入碳酸氢钠溶解。另取液化酚加入甘油中搅匀,将该混合液缓缓加入硼酸钠和碳酸氢钠的混合液中,随加随搅拌,静置片刻至

气泡不再发生为止，过滤，添加蒸馏水使成 100mL，即得。

注意：

① 硼砂易溶于热蒸馏水，但碳酸氢钠在 40℃ 以上易分解，故先用热蒸馏水溶解硼砂，放冷后再加入碳酸氢钠。

② 本品中的甘油、硼酸钠和液化酚均具有杀菌作用，甘油硼酸钠由硼砂、甘油及碳酸氢钠经化学反应生成，其化学反应式如下：



③ 本品常用伊红着色，以示外用不可内服。

【用途】 口腔含漱剂、适用于口腔炎、咽喉炎与扁桃体炎。

3. 薄荷水溶液

【处方】

	I	II	III
薄荷油	0.2mL	0.2mL	2mL
滑石粉	1.5g		
聚山梨酯-80		2g	
90%乙醇			60mL
加蒸馏水至	100mL	100mL	100mL

【制法】

① 处方 I 用分散溶解法 取薄荷油，加滑石粉，在研钵中研匀，移至细口瓶中，加入蒸馏水，加盖振摇 10min 后，反复过滤至滤液澄明，再由滤器上加适量蒸馏水至 100mL，即得。另用轻质碳酸镁、活性炭各 1.5g，分别按上述方法制备薄荷水。记录不同分散剂制备薄荷水所观察到的结果。

② 处方 II 用增溶法 取薄荷油，加聚山梨酯-80 搅拌均匀，加入蒸馏水充分搅拌溶解，过滤至滤液澄明，再加适量蒸馏水至 100mL，即得。

③ 处方 III 用增溶-复溶剂法 取薄荷油，加聚山梨酯-80 搅拌均匀，在搅拌下缓慢加入 90%乙醇溶液及蒸馏水适量，溶解，过滤至滤液澄明，再加适量蒸馏水至 100mL，即得。

注意：

① 薄荷油等挥发油在水中的溶解度小，约为 0.05%。而处方用量为溶解度的 4 倍，配制时不能完全溶解。故溶解时需要用力振摇 10min，有利分散，加速溶解。

② 滑石粉等分散剂，应与薄荷油充分研匀，以利发挥其作用，加速溶解过程。

③ 聚山梨酯-80 为增溶剂，应先与薄荷油充分搅匀，再加水溶解，以利发挥增溶作用，加速溶解过程。

4. 1%甲紫溶液（又名紫药水、龙胆紫溶液）的配制

【处方】

甲紫	0.5g
乙醇	1mL
加蒸馏水至	50mL

【制法】 取甲紫加适量乙醇湿润，加水至足量，搅拌均匀即得。

注意：甲紫在乙醇中溶解度比在水中大 3~4 倍。故制备时，先用乙醇湿润或溶解，可

避免结块与药粉飞扬。

【用途】 消毒防腐，抑制革兰阳性菌，外用于防治皮肤、黏膜的化脓性感染及口腔、阴道等霉菌感染。

(二) 胶体型液体制剂

1. 胃蛋白酶合剂

【处方】

胃蛋白酶	1.0g
稀盐酸	1mL
加蒸馏水至	50mL

【制法】 取稀盐酸加水约 30mL，混匀，将胃蛋白酶撒在液面上，自然膨胀，轻加搅拌使溶解，再加水至 50mL，搅拌均匀，即得。

注意：胃蛋白酶极易吸潮，故称取时应迅速。胃蛋白酶在 pH 1.5~2.0 时活性最强，故盐酸的量若超过 0.5% 时会破坏其活性，亦不可直接加入未经稀释的稀盐酸。操作中的强力搅拌以及用棉花、滤纸过滤等，都会影响本品的活性和稳定性。

【用途】 助消化药。

2. 甲酚皂溶液（来苏儿）

【处方】

	I	II
甲酚	25mL	25mL
大豆油	8.65g	
氢氧化钠	1.35g	
软皂		25g
加蒸馏水至	50mL	50mL

【制法】

① 处方 I 取氢氧化钠加蒸馏水 5mL 溶解后，加植物油（大豆油），置水浴上加热。搅拌，取溶液 1 滴，加蒸馏水 9 滴，无油滴析出，即为已完全皂化。加甲酚，搅匀，放冷，再添加适量的蒸馏水至 50mL，混合均匀，即得。

② 处方 II 将甲酚、软皂加入一起搅拌混溶，添加适量蒸馏水直至足量，搅拌均匀，即得。

分别取处方 I 与 II 制得成品 1mL，各加蒸馏水稀释至 100mL，观察并比较其外观。

注意：

① 甲酚与苯酚性质相似，较苯酚的杀菌力强。较高浓度时，甲酚对皮肤有刺激性，操作宜慎。

② 甲酚在水中的溶解度小（1:50），利用肥皂增溶作用，可制成 50% 甲酚皂溶液。

③ I 法皂化程度完全与否和成品质量有密切关系，皂化速度可因加少量（约制品全量的 5.5%）乙醇而加速反应，待反应完全后再加热除醇。

④ 甲酚、肥皂、水三组分形成的溶液是一种复杂的体系，具有胶体溶液的特性。上述三组分配比适当的制成品为澄清溶液，且用水稀释时亦不呈现浑浊状态。

【用途】 能杀灭多种细菌，包括绿脓杆菌及结核杆菌，但对芽孢杆菌作用较弱。用于消

毒家具及地面，一般用2%~5%溶液。器械消毒用2%~3%溶液浸泡15~30min。副作用是对皮肤、黏膜有腐蚀性。

补充知识

常用液体制剂溶剂和助溶

1. 常用液体制剂溶剂

(1) 极性溶剂

① 水 最常用的极性溶剂，本身无任何药理及毒性作用，价廉易得。但水性液体制剂不稳定、易长霉，不宜久贮。

② 乙醇 最常用的有机溶剂，溶解范围很广。但成本高，本身有药理作用，易挥发，易燃。

③ 甘油 为黏稠性液体，味甜、毒性小，能与水、乙醇、丙二醇等任意混合，无水甘油有吸水性，对皮肤黏膜有刺激性，但含水10%的甘油无刺激性，且有缓和作用。具有防止干燥、滋润皮肤、延长药物局部疗效等作用。

④ 丙二醇 可作为内服、肌注用药的溶剂，毒性及刺激性小。

⑤ 聚乙二醇(PEG)类 本品对易水解的药物具有一定的稳定作用，外用能增加皮肤的柔韧性，并具保湿作用。

⑥ 二甲基亚砜(DMSO) 极性较大，无色、微臭的液体，强吸湿性，冰点低，有良好的防冻作用。本品溶解范围很广，有“万能溶剂”之称。对皮肤、黏膜的穿透力很强，且有一定的消炎、止痒、治风湿病的作用。

(2) 非极性溶剂

① 脂肪油 常用的一类非极性溶剂，能溶解油性药物，但易酸败，也易与碱性药物起皂化反应而变质。

② 液状石蜡 化学性质稳定，能溶解生物碱、挥发油等非极性物质，与水不能混溶。

③ 油酸乙酯 脂肪油的代用品。

④ 肉豆蔻酸异丙酯 化学性质稳定，不会酸败，不易氧化和水解。本品刺激性低，无过敏性。

2. 增加溶解度的方法

① 制成盐类 一些难溶性弱酸、弱碱类药物制成盐使之成为离子型极性化合物，可增加其溶解度。

② 更换溶剂或选用混合溶剂 药物在单一溶剂中溶解能力差，在混合剂中比单一溶剂中更易溶解的现象称为潜溶，这种混合溶剂称为潜溶剂。这是两种溶剂分子对药物分子不同部位作用的结果。

③ 加入助溶剂 一些难溶性药物，当加入第三种物质能使其在水中的溶解度增加，而又不降低活性的现象称为助溶，第三种物质是低分子化合物时称助溶剂。

④ 使用增溶剂 是将药物分散于表面活性剂形成的胶团中，来增加药物溶解度的方法。

⑤ 分子结构修饰 一些难溶性药物的分子中引入亲水基团以增加其在水中的溶解度。

思考题

1. 制备薄荷水时加入滑石粉、轻质碳酸镁、活性炭的作用是什么？还可以选用哪些具有类似作用的物质？欲制得澄明液体的关键操作是什么？
2. 复方碘溶液中碘有刺激性，口服时宜做何处理？
3. 试写出甲酚皂溶液制备过程发生的皂化反应式。有哪些植物油可以替代豆油，它们对成品的杀菌效力有无影响？

项目二 混悬液制剂的制备

混悬剂系指难溶性固体药物以微粒状态分散于分散介质中形成的非均匀的液体制剂。混悬剂中药物微粒一般在 $0.5 \sim 10 \mu\text{m}$ ，多在 $10 \mu\text{m}$ 以下。混悬剂属于热力学不稳定的粗分散体系，所用分散介质大多数为水，也可用植物油。优良的混悬型液体药剂应颗粒细微、分散均匀、沉降缓慢。颗粒沉降后经振摇应能重新均匀分散。

1. 混悬剂的稳定性

在制剂学中，不溶性药物需制成液体剂型，或药物的用量超过了溶解度而不能制成溶液，或两种药物混合时溶解度降低而产生难溶性化合物，或为了产生长效作用，或提高水溶液的稳定性等，均制成混悬剂。但毒药及剂量小的药物不宜制成该剂型。

混悬剂为不稳定分散体系，其稳定性受下列因素的影响。

- ① 悬微粒的沉降速度 u 符合斯托克斯 (Stokes) 定律。

$$u = \frac{2r^2(\rho_1 - \rho_2)g}{9\eta}$$

制备沉降缓慢的悬液，应考虑减小微粒半径 (r)、减小微粒与液体介质密度差 ($\rho_1 - \rho_2$) 或增加介质黏度 (η)。因此制备混悬型液体制剂，应先将药物研细，并加入助悬剂如天然胶类、合成的天然纤维素类、糖浆等以增加黏度、降低沉降速度。

- ② 混悬微粒带电荷和水化，可防止颗粒间聚集。
- ③ 絮凝作用。
- ④ 微粒的增长与晶型的转变。
- ⑤ 分散相的浓度和温度。
- ⑥ 流变性。

为了增加其稳定性，可加入稳定剂，如润湿剂、助悬剂、絮凝剂与反絮凝剂等。

2. 制备方法

混悬型液体制剂一般制备方法有分散法、凝聚法及微粒结晶法。

(1) 分散法 将固体药物粉碎符合混悬微粒分散度要求后，再混悬于分散介质中并加入适宜的稳定剂。

亲水性药物粉碎到一定粒度，加适量液体，研磨至适宜的分散度后，最后加剩余液体至全量。疏水性药物不易被水润湿，须先加入一定量的润湿剂与药物研匀。对于质重、硬度大的药物，可采用“水飞法”制备。

(2) 凝聚法 分子或离子状态的药物借助物理和化学方法，在分散介质中聚集成新相的方法，又分为物理凝聚法和化学凝聚法。

① 物理凝聚法 物料经物理快速结晶，制成符合要求的微粒，再将微粒分散于适宜介质中制成混悬剂。

② 化学凝聚法 由两种或两种以上化合物经化学反应生成不溶性的药物悬浮于液体中制成混悬剂。

化学反应应在稀溶液中进行，生成药物时需快速搅拌，也可改变溶剂或浓度制成混悬剂。溶剂搅拌越剧烈，析出的沉淀越细。在配制合剂时，常将酞剂、酯剂缓缓加到水中并快速搅拌，制成的混悬剂微粒沉降缓慢。

(3) 微粒结晶法 将药物制成热饱和溶液，在急速搅拌下加到另一个不同性质的冷溶剂中，通过溶剂的转换作用使之快速结晶，再将微粒混悬于分散介质中。

3. 混悬剂的质量评价

混悬剂的质量评价主要是考察其物理稳定性，目前有以下几种方法：

① 沉降体积比的测定；

② 重新分散试验；

③ 混悬微粒大小的测定；

④ 絮凝度的测定。

一、训练目的

① 学习不同类型药物混悬液的配制操作。

② 了解助悬剂、表面活性剂、电解质在混悬剂中的作用。

③ 学习混悬液制剂的质量评定方法。

二、训练内容

1. 炉甘石洗剂

【处方】

	I	II	III	IV	V	VI
炉甘石	3g	3g	3g	3g	3g	3g
氧化锌	1.5g	1.5g	1.5g	1.5g	1.5g	1.5g
液化酚	0.15g	0.15g	0.15g	0.15g	0.15g	0.15g
甘油	1.5g	1.5g	1.5g	1.5g	1.5g	1.5g
阿拉伯胶浆	20mL					
羧甲基纤维素钠胶浆		20mL				
聚山梨酯-80 水溶液			6mL			
氧化铝溶液				10mL		
枸橼酸钠溶液					10mL	
加蒸馏水至	36.15mL	36.15mL	36.15mL	36.15mL	36.15mL	36.15mL

【制法】

① 称取阿拉伯胶 1g，加乙醇数滴润湿均匀，加蒸馏水 25mL 于研钵中，研成胶浆。

② 称取羧甲基纤维素钠 0.15g，加热溶解成胶浆。

③ 称取 1g 聚山梨酯-80 加入 9mL 水，水浴溶解，配成 10% 的水溶液。

④ 氧化铝溶液配成 0.36% 的水溶液备用；称取 0.3g 枸橼酸钠，加 20mL 蒸馏水溶解，备用。

⑤ 取炉甘石、氧化锌混合过 120 目筛，置于乳钵中，按处方加入蒸馏水或稳定剂溶液