

Practical Technology of Pharmaceutical Adjuvants



药剂辅料 实用技术

陈洪轩等 主编

河南大学出版社

药剂辅料实用技术

顾 问	杨爱菊	张大禄					
主 审	张保国						
主 编	陈洪轩	华海婴	张玉山	程德清			
副主编	谢 平	张振祥	李兰梓	于志英	张建华	王 荔	
	陈勇敢	凌春生	张 瑜	白 颖	李 恒	马淑萍	
	陈玉堂	孙东臣	阿有梅	魏跃威			

江苏工业学院图书馆
藏书章

河南大学出版社

图书在版编目(CIP)数据

药剂辅料实用技术/陈洪轩等主编. —开封:河南大学出版社,
2001. 8
ISBN 7-81041-818-1

I. 药… II. 陈… III. 药剂—辅助材料 IV. R94

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2001)第 041565 号

责任编辑:王 慧

责任校对:文 佳

装帧设计:刘广祥

出版发行:河南大学出版社

河南省开封市明伦街 85 号 (475001)

0378-2865100

排版:河南大学出版社电脑照排室

印刷:河南省第二新华印刷厂

开本:787×1092 1/16

版次:2001 年 8 月第 1 版

字数:543 千字

印数:1—2200

印次:2001 年 8 月第 1 次印刷

印张:23.5

定价:28.00 元

前 言

近 20 年来,药物制剂向着“三效”(高效、速效、长效)和“三小”(毒性小、副作用小、剂量小)的方向飞速发展,缓释制剂、控释制剂和靶向制剂等现代制剂的新产品相继研制成功并应用于临床,普通制剂的内在质量随着对剂型研究的深入也在不断提高。

辅料,作为药物制剂的必需材料,对药效发挥的重要性越来越引起药学工作者的极大重视。一种新辅料的出现和应用,往往可开发出新的一大类剂型,只有恰当地选用辅料,才能制造出符合临床治疗要求的优良制剂。

我国药物制剂和药剂辅料与发达国家相比,存在着不小的差距,药物制剂在医药工业中尤为落后,这除了与国内药剂辅料的生产品种少、质量差的现状有关外,对药剂辅料在制剂生产中的正确选用和对新辅料的特性和应用技术不甚了解也是重要原因。为此,我们在参阅了大量国内外文献和资料的基础上,编写了《药剂辅料实用技术》一书,为开发、应用新辅料,研究药物新剂型、新制剂、新产品,提高药物制剂的内在质量服务。

本书按药剂剂型共分十四章,分别介绍辅料在不同剂型中的应用。为了保持药物剂型的系统性,每章简要介绍了各种剂型的剂型特点、质量要求、制备原理和方法。详细介绍了每种辅料的理化性质、使用时注意事项、应用实例、注释、毒性和生产厂家等八项内容。本书为了突出实用性和技术性,重点介绍了辅料的理化性质、注意事项、应用实例、质量标准及生产厂家。通过参阅书中的应用实例、注意事项和注释等项内容,可达到正确掌握辅料的选用原则,获得有关制剂的新知识、新技术、新工艺,并运用实例模拟设计新处方,指导开发新剂型、新制剂、新产品。

书中第一章由陈洪轩编写;第二章由王荔、白颖、陈勇敢编写;第三章由马淑萍、孙东臣编写;第四章由于志英、张建华、张玉山、魏跃威编写;第五章由张瑜、马淑萍编写;第六章由谢平、程德清、张振祥、阿有梅编写;第七章由谢平编写;第八章由李兰梓、李恒编写;第九章由张玉山、魏跃威、张建华、于志英编写;第十章由陈洪轩、张瑜编写;第十一章由华海婴、程德清、张瑜编写;第十二章由陈玉堂、华海婴编写;第十三章由凌春生、陈洪轩编写;第十四章由张瑜、华海婴编写。

尽管我们竭力编好此书,以期达到上述目的,但由于时间紧迫,查阅的文献资料有限,加之编者的学识水平有限,书中错误在所难免,恳请药学界的前辈、专家和同仁批评指正。

本书可供药厂、医院制剂、医药院校、医药科研单位等广大从事医药生产、科研、教学人员和医药院校学生参考,也适用于食品工业、日化工业及其相关的轻工业院校、研究院(所)等从事食品和日化产品生产、科研和教学的广大科技人员参考。

RAN49 / 09

目 录

第一章 绪论	(1)
第一节 概述	(1)
一、药剂辅料的含义	(1)
二、药剂辅料的分类	(1)
第二节 药剂辅料在药物制剂中的作用	(1)
一、辅料是制剂形态的物质基础	(1)
二、辅料对药物制剂稳定性的影响	(1)
三、辅料对药物体内过程的影响	(2)
四、辅料可改变药物的给药途径和作用	(2)
五、新辅料的开发和应用是不断改进和提高药物制剂质量的关键	(2)
第三节 国内外药剂辅料的进展	(3)
一、我国药剂辅料的现状与进展	(3)
二、国外药剂辅料的现状与发展趋势	(3)
第二章 液体制剂	(4)
第一节 概述	(4)
一、液体制剂的特点	(4)
二、液体制剂的分类	(4)
三、液体制剂的制备	(5)
四、质量要求	(7)
第二节 液体制剂的溶剂	(7)
一、液体制剂的溶剂应该具备的条件	(7)
二、常用溶剂	(7)
第三节 液体制剂的增溶剂	(16)
一、增溶原理	(17)
二、影响增溶作用的因素	(17)
三、增溶剂的毒性	(17)
四、增溶剂的稳定性	(18)
五、常用的增溶剂	(18)
第四节 混悬剂	(37)
一、混悬剂的定义和特点	(37)
二、混悬剂的稳定剂	(38)
第五节 乳剂	(54)
一、乳剂的定义和特点	(54)

二、乳化剂	(54)
第三章 浸出制剂	(62)
第一节 概述	(62)
一、浸出制剂的分类	(62)
二、浸出制剂的特点	(62)
三、浸出制剂的制备	(63)
第二节 浸出溶剂	(63)
一、常用浸出溶剂	(63)
二、浸出辅助剂	(71)
第四章 注射剂与滴眼剂	(79)
第一节 概述	(79)
一、注射剂的定义与特点	(79)
二、注射剂的类型	(79)
第二节 注射剂的溶剂	(79)
一、注射剂溶剂的作用与选用原则	(79)
二、注射剂溶剂与辅助溶剂的品种	(80)
第三节 注射剂的附加剂	(86)
一、附加剂的选用原则	(86)
二、附加剂的分类和品种	(87)
第四节 滴眼剂	(125)
一、滴眼剂的定义和特点	(125)
二、滴眼剂的附加剂	(125)
第五章 胶囊剂	(134)
第一节 概述	(134)
一、胶囊剂的特点	(134)
二、胶囊剂的分类	(134)
三、胶囊剂的制备	(135)
四、胶囊剂的质量要求	(136)
第二节 胶囊剂的辅料	(136)
一、基质与增塑剂	(136)
二、其他辅料	(149)
第六章 片剂	(152)
第一节 概述	(152)
一、片剂的特点	(152)
二、片剂的分类	(152)
三、片剂的制备	(154)
四、片剂的质量要求	(155)
第二节 片剂的辅料	(156)

一、填充剂和吸收剂	(156)
二、润湿剂与黏合剂	(172)
三、崩解剂	(182)
四、润滑剂、助流剂、抗黏剂	(187)
五、包衣材料	(199)
第七章 丸剂与滴丸剂	(214)
第一节 概述	(214)
一、丸剂的特点	(214)
二、丸剂的分类	(214)
三、丸剂的制备	(215)
四、丸剂的质量要求	(215)
第二节 中药丸剂的辅料	(215)
一、润湿剂与黏合剂	(215)
二、吸收剂与崩解剂	(218)
三、滴丸剂的基质	(219)
第八章 软膏剂	(221)
第一节 概述	(221)
一、软膏剂的分类	(221)
二、软膏剂的特点	(221)
三、软膏剂的制备	(222)
四、软膏剂的药物加入方法	(222)
五、软膏剂的质量要求	(222)
第二节 常用基质	(222)
一、油脂性基质	(223)
二、乳剂性基质	(236)
三、水溶性基质	(249)
第九章 栓剂	(256)
第一节 概述	(256)
一、栓剂的种类	(256)
二、栓剂的特点	(256)
三、栓剂的制备	(256)
四、栓剂的质量要求	(257)
第二节 常用基质	(257)
一、油脂性基质	(258)
二、水溶性基质	(263)
第十章 膜剂	(267)
第一节 概述	(267)
一、膜剂的特点	(267)

二、膜剂的分类	(267)
三、膜剂的制备	(267)
第二节 成膜材料	(267)
一、成膜材料的作用	(267)
二、成膜材料的要求	(268)
三、常用的成膜材料	(268)
第十一章 气雾剂	(271)
第一节 概述	(271)
一、气雾剂的特点	(271)
二、气雾剂的分类	(272)
第二节 气雾剂的抛射剂	(273)
一、抛射剂的含义	(273)
二、抛射剂的选用	(276)
第三节 气雾剂的附加剂	(277)
第十二章 缓释与控释给药系统	(281)
第一节 概述	(281)
第二节 缓释和控释给药系统的类型	(283)
一、骨架型给药系统	(283)
二、包衣型缓释给药系统	(286)
三、微丸	(288)
四、胃内滞留型(或胃内漂浮型)给药系统	(290)
五、渗透压控释给药系统	(292)
六、植入控释给药系统	(294)
七、药物透皮给药系统	(297)
八、生物黏附给药系统	(299)
第三节 缓释与控释制剂的常用辅料	(303)
第十三章 新型药物载体制剂	(312)
第一节 概述	(312)
第二节 脂质体	(312)
一、概述	(312)
二、脂质体载体材料的选用原则	(317)
三、脂质体载体材料的常用品种	(318)
第三节 β -环糊精包合物	(324)
一、概述	(324)
二、制备	(325)
三、环糊精包合物主体材料的品种	(325)
第四节 微球剂	(332)
一、概述	(332)

二、微球的载体材料	(335)
第五节 磁性药物制剂	(342)
一、概述	(342)
二、磁性微球的制备	(343)
三、磁性载体材料	(344)
第十四章 矫味剂、矫臭剂与着色剂	(346)
第一节 矫味剂、矫臭剂	(346)
一、矫味剂、矫臭剂的定义与作用	(346)
二、矫味剂、矫臭剂的选用原则	(346)
三、矫味剂、矫臭剂的分类与品种	(346)
第二节 着色剂	(355)
一、着色剂的定义和作用	(355)
二、着色剂的选用原则	(355)
三、着色剂的分类和品种	(355)
参考文献	(360)
索引	(362)

第一章 绪 论

第一节 概 述

一、药剂辅料的含义

药剂辅料系指制备或调配药物制剂所必需的除主药以外的物质。这些物质绝大部分没有医疗防治作用,仅极少数具有很小的生理活性,但并不影响制剂中药物的疗效、含量测定及稳定性。使用辅料的目的是把原料药物制成不同类型的制剂,以满足临床治疗各种疾病的要求。

药剂辅料在不同的剂型中有不同名称。如在软膏剂和栓剂中称为基质,在固体制剂、缓释和控释制剂中称为辅料,在液体制剂中称为附加剂,在透皮吸收制剂中称为材料等等。

二、药剂辅料的分类

药剂辅料可按三种方法进行分类。

1. 按药物剂型可分为注射剂、片剂、胶囊剂、软膏剂、缓释和控释制剂、透皮吸收制剂、靶向制剂等剂型的辅料。

2. 按药剂辅料在制剂中的不同用途可分为溶剂、增溶剂、助溶剂、乳化剂、润湿剂、助悬剂、pH 值调节剂、渗透压调节剂、止痛剂、防腐剂、崩解剂、黏合剂、润滑剂、助流剂、包衣材料、着色剂、阻滞剂、透皮吸收促进剂、遮光剂等。

3. 按辅料形态可分为液体辅料(甘油、丙二醇、PEG300、PEG400、乙醇、水等),固体辅料(硬脂酸镁、滑石粉、低取代羟丙纤维素、羧甲淀粉钠、聚乙烯吡咯烷酮、乙基纤维素等),半固体辅料(凡士林、羊毛脂等),气体辅料(氟里昂、氮气、二氧化碳等)。

第二节 药剂辅料在药物制剂中的作用

药剂辅料在药物制剂中起到以下五种作用。

一、辅料是制剂形态的物质基础

辅料是制剂形态的物质基础,首先是因为,对一些剂量很小的药物,只有选用适宜的辅料,才能便于分剂量,便于生产、运输、贮存、携带和使用。再者,只是有了液体、固体、气体和半固体的辅料,才可能将原料药物制成液体制剂、固体制剂、半固体制剂等剂型,以不同的给药形式应用于临床,以满足预防、治疗、诊断疾病的需要。可以说,没有药用辅料就没有药物制剂。

二、辅料对药物制剂稳定性的影响

选用适宜的辅料能增加药物制剂的稳定性。如以水为溶剂的液体制剂易被微生物污

染而发霉变质,加入适当的防腐剂,就可达到有效的防腐目的。某些药物受 H^+ 或 OH^- 的催化水解,调节溶液的 pH 值即能极大地增加制剂的稳定性,延长有效期,使得某些注射液有商品生产的价值。又如,微囊中的固化剂、混悬剂中的絮凝与反絮凝剂、乳剂中的乳化剂、糖浆剂中的防腐剂、硬胶囊剂中的遮光剂、片剂的包衣等,均能有效地增加制剂的稳定性。再者防止药物氧化的抗氧剂、金属离子络合剂、“惰性”气体等均能显著地延缓药物的氧化。

另外,当前迅速发展的制剂新技术如 β -环糊精包合物、微囊、固体分散体等,也能增加某些药物的稳定性。当然,辅料选用不当,则会影响药物制剂的稳定性,会加快药物的降解速度。

三、辅料对药物体内过程的影响

1. 辅料可改变药物的理化性质。如灰黄霉素在水中溶解度很小,口服给药吸收差,血药浓度低,疗效不好。当用 PEG6000 制成固体分散体后,增加了灰黄霉素的溶解性能,在体内吸收迅速,疗效显著。

2. 选择适宜辅料,用现代制剂新技术把某些药物制成脂质体、乳剂、微球、纳米囊和纳米球等,通过适当的给药途径引入体内,能够改变药物在体内的吸收、分布和消除过程,使其具有靶向性,从而减小剂量,提高疗效,降低或消除药物的毒副作用。

四、辅料可改变药物的给药途径和作用

使用不同辅料,可将同一药物制成不同的剂型,从而改变药物的给药途径和作用。如硫酸镁注射液有抗惊厥作用,制成口服溶液剂则有致泻作用。利多卡因注射液主要用于局部麻醉,制成气雾吸入剂则用于治疗顽固性咳嗽。利凡诺 0.1%~0.2%(g/ml)溶液局部涂敷有杀菌作用,但 1% 的注射液则用于中期引产。

有些药物的口服制剂对胃刺激性大;或易被胃内的酸性介质、酶类破坏;或者口服后经肝的首过效应,绝大部分被代谢,达不到有效的血药浓度。这可选用适宜辅料,将药物制成栓剂、滴鼻剂或透皮吸收制剂,改变给药途径,消除上述用药弊端。

五、新辅料的开发和应用是不断改进和提高药物制剂质量的关键

有人将现代药物制剂的发展分为四个时代。普通制剂为第一代制剂;20 世纪 40 年代中期开始的缓释制剂(原称长效制剂)为第二代制剂;20 世纪 70 年代开始迅速发展的控释制剂、经皮吸收制剂、其他给药系统制剂称第三代制剂;靶向制剂称第四代制剂。这基本反映了制剂发展的阶段性和层次的特点。药物制剂的不断发展,除了制剂新设备的问世和制剂新技术的出现外,更重要的是药用辅料近几十年得到了飞速的发展。新辅料的不断涌现、规格型号的日趋齐全加速了药物制剂的更新换代和发展。如片剂中,由于有了新的高效崩解剂羧甲淀粉钠和低取代羟丙纤维素,加速了片剂的崩解,提高了难溶性药物片剂的内在质量(即生物利用度)。

一种新辅料的研制成功,有时会开辟一种新的给药途径,出现一系列的新制剂。从这个意义上讲,开发成功一种新辅料的價值绝不低于开发出一种新药。

第三节 国内外药剂辅料的进展

一、我国药剂辅料的现状与进展

近 20 余年来,我国医药工业迅速发展,药物制剂辅料也相应地获得了较大的发展。目前,我国已经能够批量生产微晶纤维素,低取代羟丙纤维素,羧甲淀粉钠,羧甲基纤维素钠,丙烯酸树脂 I 号、II 号、III 号、IV 号,聚乙二醇类, β -环糊精,卡波姆,聚乙烯吡咯烷酮,半合成脂肪酸酯等新辅料,由此促进了药物剂型的发展,提高了制剂的内在质量。但是,我国药物制剂与发达国家相比,差距仍然很大。制约我国制剂发展的关键是药剂新辅料品种少,规格型号不全,多数辅料品种在药厂仅作为附属产品生产,多种辅料品种仍在化工、食品等行业中生产。难以开展应用研究和应用的推荐工作,影响了开发生产新辅料的积极性。这些问题已经引起了国家各有关部门的高度重视。随着我国改革开放的继续深入,医药工业经过产业化调整,一定会为新辅料的开发和应用,为创制新剂型和新制剂,为提高制剂的质量创造良好的环境,一定会在未来研究中开发出更多更好的药剂新辅料,为药物新剂型、新制剂的研究和开发提供丰富的物质基础,加快赶上和超过世界新辅料、新剂型、新制剂发展的水平。

二、国外药剂辅料的现状与发展趋势

国外药物制剂向着三效(高效、速效、长效),三小(毒性小、副作用小、剂量小)方向的发展,推动着药剂辅料的研究、开发和应用。目前发达国家药剂辅料的现状是:①新辅料不断增加,品种多,规格全,有人统计国外被认可上市的辅料已达 1000 种以上;②辅料由专业厂家生产,重视开发辅料的新品种、新规格,重视辅料的质量,特别重视新辅料的应用研究,服务于制剂的开发和生产实践;③生产专业化,实施 GMP 管理。国外新辅料发展的趋势是重点开发以下几方面的新辅料:①缓、控释材料;②肠溶材料;③无毒高效的透皮促进剂,高效的崩解剂;④流动性和润滑性均好的润滑剂;⑤崩解性、黏合性、可压性均好的填充剂和黏合剂;⑥适合多种药物制剂需要的复合辅料。

第二章 液体制剂

第一节 概述

液体制剂是指药物分散在适宜的液体分散介质中所制成的内服或外用制剂。它通常是将药物(包括固体、液体和气体)以不同的分散方法(包括溶解、胶溶、乳化、混悬)和不同的分散程度(包括离子、分子、胶粒、液滴和微粒状态)分散在适宜的分散介质中制成的液体分散体系。液体制剂是最常用的剂型之一,包括有很多剂型和制剂,是一个非常复杂的系统,同时液体制剂又是其他剂型的基础剂型。如注射剂、软膏剂、栓剂以及气雾剂等均以溶液型、混悬型或乳剂型等剂型作基础,因此,它们的性质、理论和制备工艺在药剂中占有重要地位。

一、液体制剂的特点

1. 与固体制剂(如散剂、片剂等)相比,药物的分散度大、接触面大,通常吸收快,作用迅速。
2. 减少刺激性。有些固体制剂如溴化物、碘化物、水合氯醛等口服后,局部浓度高,对胃肠道有刺激性,制成液体制剂后易控制浓度以减少刺激性。
3. 便于分剂量,易于服用,尤其对小儿与老年患者,如油或油性药物制成乳剂后,易服用,吸收好。
4. 给药途径广泛,可用于内服,也可用于皮肤、黏膜和腔道给药。

但液体制剂也存在一些缺点,如化学性质不稳定的药物制成液体制剂更易分解失效;贮存、携带不方便;非均相液体制剂具有较大的相界面和界面能,存在一定程度的不稳定性,有的可口性差;水性制剂易霉败,非水溶剂多有不良药理作用,易产生配伍变化等。

二、液体制剂的分类

液体制剂目前尚没有理想的分类方法,目前常用的分类方法有两种,即按分散系统分类和按给药途径及应用方法分类。

液体制剂按其分散情况可分为均相液体制剂和非均相液体制剂。若制剂中的固体或液体药物均以分子、离子形式分散于液体分散介质中,则属于均相分散体系。其中分散相分子量小的称为低分子溶液,常称为溶液(真溶液)型液体制剂。分散相分子量大的称为高分子溶液,它们都是稳定体系。当制剂中固体或液体药物以分子聚集体的形式分散在液体分散介质中时,则属于非均相分散体系。由于其分散相与液体分散介质之间具有相界面,因此在一定程度上都是不稳定体系。按分散相粒子的大小,非均相分散体系又分为溶胶分散体系和粗分散体系。粗分散体系中包括乳浊型液体制剂(乳剂)和混悬型液体制剂(混悬剂)。而溶胶分散体系和高分子溶液习惯上称为胶体制剂,尽管分属非均相与均相分散体系,但它们分散相的粒子大小属于同一范围(1~100nm),且在性质上有许多相同之处。按

分散体系分类,分散微粒大小决定了分散体系的特征,见表 2-1。

表 2-1 分散体系中微粒大小与特征

液体制剂的类型	微粒大小 (nm)	特 征
溶液剂	<1	分子或离子分散为澄清溶液,无界面,均相,体系稳定
溶胶剂	1~100	胶态分散形成多相体系,有界面,热力学不稳定体系
高分子溶液	1~100	分子分散形成真溶液,无界面,均相,热力学稳定体系
混悬剂	>500	固体微粒分散形成多相体系,有界面,热力学不稳定体系
乳剂	>100	液体微粒分散形成多相体系,有界面,热力学不稳定体系

按给药途径、应用方法的不同液体制剂又可分为:

1. 内服液体制剂。如合剂、糖浆剂、乳剂、混悬液等。
2. 外用液体制剂。①皮肤用液体制剂:如洗剂、搽剂等。②五官科用液体制剂:如洗耳剂与滴耳剂、洗鼻剂、含漱剂、滴牙剂、涂剂等。③直肠、阴道、尿道用液体制剂:如灌肠剂、灌洗剂等。

三、液体制剂的制备

(一) 溶液剂的制备

溶液剂的制法有溶解法、稀释法和化学反应法,以溶解法应用最多。

1. 溶解法

其操作步骤为:药物的称量和量取→溶解→过滤→质量检查→包装及贴标签。

在实际操作过程中应注意:

① 药物的称量和量取。固体药物,根据药物量的大小,选用不同的架盘天平称量。液体药物选用不同的量杯或量筒进行量取。用量少的液体药物,也可采用标准滴管(20℃ 1ml* 纯化水应为 20 滴,其重量误差在±0.10g 之间)计滴数量取。处方中如有糖浆、甘油等液体时,量取后应用少量纯化水洗涤器具,洗液合并于容器中,以减少药物的损失。如使用非水溶剂,容器应干燥。

② 溶解及加入药物。取处方溶剂的 1/2~3/4 量,加入药物搅拌溶解,必要时加热。难溶性药物应先加入溶解,也可加入适量助溶剂或采用复合溶剂,帮助溶解。易溶解药物、液体药物及挥发性药物最后加入。酊剂加至水溶液中时,速度要慢,且应边加边搅拌。有些易溶性药物,溶解缓慢,药物在溶解过程中应采用粉碎、搅拌、加热等措施。易氧化的药物溶解时,易将溶剂放冷后再溶解药物,同时应加适量抗氧化剂,以减少药物氧化损失。

③ 过滤。固体药物溶解后一般要过滤,可选用玻璃漏斗、布氏漏斗、垂熔玻璃漏斗等,滤材有脱脂棉、滤纸、纱布、绢布等。

2. 稀释法

稀释法系先将药物制成高浓度溶液或易溶性药物制成贮备液,再用溶剂稀释至需要浓度即得。用稀释法制备溶液剂时应注意浓度换算,挥发性药物浓溶液稀释过程中应注意

* 本书为与药典保持一致,仍沿用 ml。

挥发损失,以免影响浓度的准确性。

(二) 高分子溶液的制备

高分子溶液制法较为简单,将高分子物质分散在溶剂中胶溶即得。高分子物质的胶溶与低分子物质的溶解不同,一般须经两个过程:首先是高分子物质吸收溶剂(水)溶胀,这一过程称有限溶胀;然后溶剂分子不断进入高分子的链段之间,经较长时间彼此扩散,最终使高分子链在溶剂中分散形成高分子溶液,此过程称无限溶胀。无限溶胀过程很慢,常需加热或搅拌才能完成。

实际制备中各种高分子化合物在水中溶胀过程和速度不尽相同,制法也不完全一样。如阿拉伯胶、胃蛋白酶胶溶过程较快,制备时将其撒在水面上,待溶胀后轻轻搅拌即得到高分子溶液;明胶、琼脂等溶胀速度慢,需切成小块,在水中溶胀 3~4h,再加热(60℃)搅拌溶解;羧甲基纤维素钠在冷水或热水中均可溶解,通常加热使成溶液;甲基纤维素在冷水中较在热水中溶解度大(因加热破坏甲基纤维素与水分子间形成的氢键),制备溶液时先将甲基纤维素分散在热水中,不断搅拌冷却即得到澄清的溶液。

(三) 混悬型液体制剂的制备

1. 分散法。是将粗颗粒的药物粉碎成符合混悬剂微粒要求的分散程度,再分散于分散介质中制成。①亲水性药物,如氧化锌、炉甘石、碱式硝酸铋、碱式碳酸铋、碳酸钙、碳酸镁、磺胺类等,一般应先将药物粉碎到一定细度,再加处方中的液体适量,研磨到适宜的分散度,最后加入处方中的剩余液体使成全量。小量制备可用乳钵,一般采用加液研磨法,通常 1 份药物可加 0.4~0.6 份液体,能产生最大的分散效果。加液研磨可使用处方中的液体,如水、芳香水、糖浆、甘油。大量生产可用乳匀机、胶体磨等机械。②疏水性药物,如硫磺等,制备时先将疏水性药物加润湿剂研磨,最后加水性液体稀释得均匀的混悬剂。

2. 凝聚法。是将离子或分子状态的药物借物理方法和化学方法在分散后聚集成新相。①物理凝聚法。主要是指微粒结晶法。选用适当的溶剂,将药物制成热饱和溶液,在急速搅拌下加入另一种冷溶剂中,这样通过溶剂的转换作用,使之析晶而得到 10μm 以下占 80%~90%的微粒的沉降物,再将微粒混悬于分散介质中即制得混悬剂。此法制备的关键在于药物析晶时如何得到一个合适的过饱和度。这种过饱和度受药物量、溶剂量、温度、搅拌速度、加入速度等条件的影响。②化学凝聚法。两种或两种以上的化合物发生化学反应生成不溶性的药物而制成混悬剂。此法关键操作是应在稀溶液中进行,并应同时急速搅拌,才能得到较细的微粒。

(四) 乳剂的制备

1. 油中乳化法。又称干胶法。本法的特点是先制备初乳,在初乳中油、水、胶的比例是:植物油 4:2:1,挥发油 2:2:1,液体石蜡 3:2:1。本法适用于阿拉伯胶或阿拉伯胶与西黄蓍胶的混合胶。方法是:先将阿拉伯胶分散于油中,研匀,按比例加水,用力研磨制成初乳,再加水将初乳稀释至全量。

2. 水中乳化法。又称湿胶法。本法也需制备初乳,初乳中油、水、胶的比例与上法相同。方法是:先将乳化剂分散于水中,再将油加入,用力搅拌使成初乳,加水将初乳稀释至全量。

3. 新生皂法。油水两相混合时,两相界面生成新生态皂类乳化剂,再搅拌制成乳剂。

如植物油含有硬脂酸、油酸等有机酸,加入氢氧化钠、氢氧化钙、三乙醇胺等可生成新生皂为乳化剂,经搅拌即形成乳剂。

4. 两相交替加入法。方法为:向乳化剂中每次少量交替加入水或油,边加边搅拌,即可形成乳剂。此法适用于天然胶类、固体微粒乳化剂等,乳化剂用量较多时是一种好方法。操作时应注意每次须少量加入油相和水相。

5. 机械法。将油相、水相、乳化剂混合后用乳化机械制成乳剂。机械法制备乳剂可不考虑混合顺序,借助于机械提供的强大能量,很容易制成乳剂。乳化机械有:①低速搅拌乳化装置;②高速搅拌乳化装置(如组织捣碎机);③乳匀机;④胶体磨;⑤超声波乳化装置。

四、质量要求

1. 溶液型液体制剂外观应澄明、均匀,乳浊液或混悬型制剂应使其分散相粒子小而均匀,混悬液振摇时可均匀再分散。

2. 分散介质最好用水,其次是乙醇、甘油和植物油等。

3. 剂量准确,无刺激性,口服应适口。

4. 制剂应具有一定的防腐能力,稳定、久贮不变。

5. 包装容器应大小适宜,便于服用和携带。

第二节 液体制剂的溶剂

液体制剂的最主要的辅料是溶剂。液体制剂的溶剂,对溶液剂来说可称为溶剂,对溶液剂、混悬剂、乳剂来说不是溶解而是分散,这时可称为分散剂或分散介质。溶剂对药物的溶解和分散起重要作用,对液体制剂的性质和质量影响很大,此外液体制剂制备方法的确定、理化性质和稳定性及所产生的用药效果等,都与溶剂有密切关系,所以制备液体制剂时应选择优良溶剂。

一、液体制剂的溶剂应该具备的条件

1. 应具有良好的物理、化学稳定性,化学活性小,不妨碍主药作用,不影响制剂的含量测定。

2. 符合安全性要求,无毒,副作用小,无不良臭味。

3. 价廉易得并兼有防腐性。

同时符合这些条件的溶剂很少。由于药物性质和医疗要求不同,所以在制备液体制剂时,应选用不同的溶剂,但溶剂选择是否得当与药物的质量和疗效有直接关系,所以需要在掌握常用溶剂性质的基础上适当选用。

二、常用溶剂

水

[英文名] Water

[分子式与分子量] H_2O 18.02

[理化性质] 水本身无任何药理及毒理作用,价廉易得,能与乙醇、甘油、丙二醇等极性、半极性溶剂任意混合。水能溶解大多数无机盐与许多极性有机物,能溶解糖、树胶、生

物碱盐、甙类、鞣质、蛋白质及某些色素等,为最常用和最为人体所耐受的极性溶剂。但它的化学活性比有机溶剂强,能水解很多药物,也易增殖微生物。一般水性制剂不宜久贮,与其他药物配伍时,也容易产生配伍禁忌。

〔应用〕水是药物生产中用量最大、使用最广的一种原料,用于生产过程及药物制剂的制备。

《中国药典》2000年版,将蒸馏水修订为纯化水(Purified Water),同时收录了制药用水。

本版药典中收录的制药用水,因其使用的范围不同而分为纯化水、注射用水及灭菌注射用水。制药用水的原水通常为自来水公司供应的自来水或深井水,其质量必须符合中华人民共和国国家标准 GB5749—85 生活饮用水卫生标准。不能直接用作制剂的制备或试验用水。

① 纯化水为原水经蒸馏法、离子交换法、反渗透法或其他适宜的方法制得的供药用的水,不含任何附加剂,可作为配制普通药物制剂用的溶剂或试验用水,不得用于注射剂的配制。故一般作普通药物制剂用的溶剂、分散媒,也可作润湿剂,用于片剂、颗粒剂、丸剂等固体制剂,能使某些药物本身及辅料润湿而产生黏性,便于制成适宜软材。应用有机溶剂的高分子成膜材料,包衣时由于有机溶剂使用量大,有一定的毒性和易燃等缺点,近年来国内外积极进行研究开发以水为溶剂的包衣配方、工艺和设备,水不溶性的成膜材料可制成乳浊液。② 注射用水为纯化水经蒸馏所得的水,应符合细菌内毒素试验要求。注射用水必须在防止内毒素产生的设计条件下生产、贮藏及分装,可作为配制注射剂用的溶剂。③ 灭菌注射用水为注射用水照注射剂生产工艺制备所得,主要用于注射用灭菌粉末的溶剂或注射液的稀释剂。

〔质量标准〕《中国药典》2000版

1. 纯化水(Purified Water)

性状	本品为无色澄明液体,无臭,无味
酸碱度	应符合要求
硝酸盐%	<0.000006
亚硝酸盐%	<0.000002
氨%	<0.00003
二氧化碳	应符合要求
易氧化物	应符合要求
不挥发物	应符合要求
重金属%	<0.00005

2. 注射用水(Water for injection)

性状	本品为无色澄明液体,无臭,无味
pH 值	5.0~7.0
氨%	≤0.00002
内毒素 Eu(每 1ml 中)	<0.25

氯化物、硫酸盐与钙盐、硝酸盐与亚硝酸盐、二氧化碳、易氧化物、不挥发物、重金属,