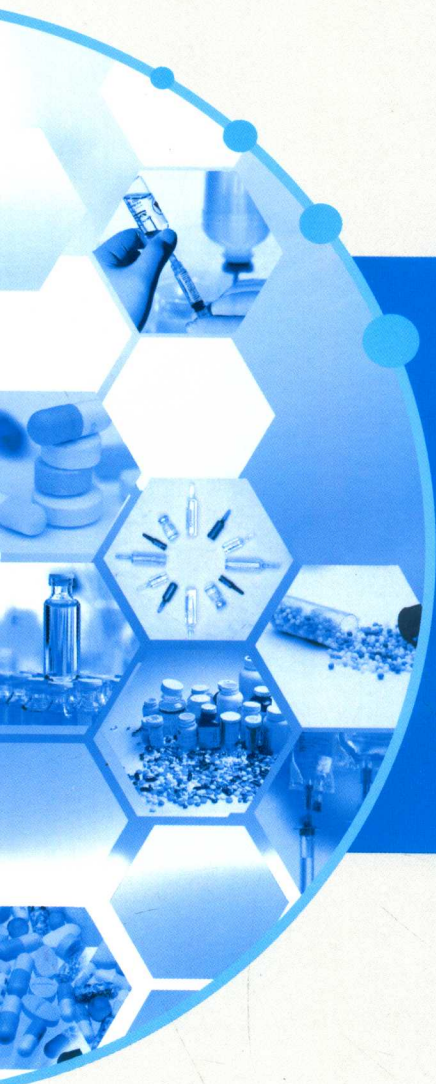




药剂学实验

高峰 任福正 主编
翁伟宇 陈彦佐 景秋芳 编写



华东理工大学出版社
EAST CHINA UNIVERSITY OF SCIENCE AND TECHNOLOGY PRESS

药 剂 学 实 验

高 峰 任福正 主编
翁伟宇 陈彦佐 景秋芳 编写



华东理工大学出版社
EAST CHINA UNIVERSITY OF SCIENCE AND TECHNOLOGY PRESS

· 上海 ·

图书在版编目(CIP)数据

药剂学实验 / 高峰,任福正主编. —上海:华东理工大学出版社,2015.3

ISBN 978-7-5628-4167-8

I. ①药… II. ①高… ②任… III. ①药剂学—实验—医学院校—教材
IV. ①R94-33

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2015)第 033569 号

药剂学实验

主 编 / 高 峰 任福正

责任编辑 / 徐知今

责任校对 / 成 俊

封面设计 / 裘幼华

出版发行 / 华东理工大学出版社有限公司

地 址:上海市梅陇路 130 号,200237

电 话:(021)64250306(营销部)

(021)6425 (编辑室)

传 真:(021)64252707

网 址:press.ecust.edu.cn

印 刷 / 江苏句容市排印厂

开 本 / 787 mm×1092 mm 1/16

印 张 / 8

字 数 / 195 千字

版 次 / 2015 年 3 月第 1 版

印 次 / 2015 年 3 月第 1 次

书 号 / ISBN 978-7-5628-4167-8

定 价 / 25.00 元

联系我们:电子邮箱 press@ecust.edu.cn

官方微博 e.weibo.com/ecustpress

淘宝官网 <http://shop61951206.taobao.com>



前 言

药剂学是一门具有药品生产和安全有效应用的多分支综合性学科,主要研究如何将原料制成适用于医药领域的剂型。药剂学包括药物制剂的理论、工艺、设备、新剂型和新辅料的开发以及药物的体内外评价等。任何药物必须制备成具有一定形状和性质的剂型,才能达到充分发挥药效、减少毒副作用、便于使用与保存的目的。

药剂学实验是药学各相关专业的最为重要的专业实验课程之一,其教学目的是使学生掌握药物剂型的设计及药物制剂制备的理论知识和技能,掌握药物制剂质量控制的方法并能对药物制剂进行质量评价。药剂学实验课程对药学各专业的学生掌握相关领域知识和技术方面起着至关重要的作用。药学及其相关专业以“全面推进素质教育,培养适应二十一世纪现代化建设需要的社会主义新人”为办学思想,致力于培养德、智、体全面发展,适应新世纪我国现代化建设需要,适应国际人才市场需求,深化药学、药剂学和药物制剂工程等方面的基本理论知识的理解,掌握药剂学基本实验技能的人才;并能在药物制剂和制剂技术等相关领域从事工艺设计、生产技术改进和质量控制等研究工作的人才;同时培养出具备高度社会责任感和良好的道德修养,具有创新精神、经济观念、环保意识、求实作风的高级技术人才。

本书是在华东理工大学药学院制药工程系药物制剂专业多位老师的共同努力下,以多年来的实验教学经验为基础,并参阅了相关资料后编撰而成的。本书实用性强,可供药物制剂、药学、制药工程等专业的学生使用,也可供药学类相关专业学生参考使用。本书突出药剂学实验理论知识的应用和学生实际动手能力的培养,强调基础知识和实验原理的理解,主要内容涵盖了在药剂学方面具有代表性的三十个实验。每个实验包括实验目的与要求,基础知识与实验原理,仪器与器材,实验内容,实验结果与讨论和思考题。

本书的编写得到了华东理工大学优秀教材出版基金的资助以及药学院领导的关心,在此向他们表示感谢。

本书主要由华东理工大学药学院药物制剂教研组的高峰、陈彦佐、任福正、翁伟宇老师编写,研究生金玉、谢木青、王云、叶亚婧、陆益奔、刘文超、黄宇坤、谭文娟、贺牧野、黄雷等也参加了部分工作。由于药剂学实验的专业性和实用性强,所涉及的基础知识和技术领域非常广泛,本书未必能做到面面俱到,有一定的局限性,书中难免有不足之处,敬请读者批评指正。

编 者

2015 年 1 月

Contents

第一章 概述	1
第一节 实验室安全知识	1
第二节 实验前指南及实验报告	3
第二章 药剂学实验	5
实验一 混悬剂的制备	5
实验二 乳剂的制备	10
实验三 注射剂的制备	14
实验四 冻干粉针剂的制备	19
实验五 滴眼剂的制备	22
实验六 散剂与颗粒剂的制备	26
实验七 胶囊剂的制备	30
实验八 片剂的制备	33
实验九 片剂的包衣技术	38
实验十 软膏剂的制备	43
实验十一 膜剂的制备	47
实验十二 凝胶剂的制备	50
实验十三 栓剂的制备	53
实验十四 微丸的制备	57
实验十五 固体分散体的制备	60
实验十六 包合物的制备	65
实验十七 微型胶囊的制备	68
实验十八 脂微球的制备	70
实验十九 脂质体的制备	74
实验二十 药物溶解度与分配系数的测定	76
实验二十一 增溶三元相图绘制的实验	80
实验二十二 粉末流动性的测定	83
实验二十三 药物晶型的制备	85
实验二十四 药品稳定性加速试验	87
实验二十五 缓释制剂(综合设计实验)	90





实验二十六 药物与血浆蛋白的结合实验	91
实验二十七 透皮吸收实验	94
实验二十八 药物的体外肝代谢实验	97
实验二十九 兔体内药物动力学试验	102
实验三十 药物大鼠肠吸收动力学实验	106
附录:药剂学中常用实验设计方法	110
I 析因设计	110
II 正交设计	110
III 均匀设计	113
IV 星点设计——效应面优化法	116
V 正交设计和均匀设计与星点设计——效应面优化法的特点及适用范围	117
VI 星点设计——效应面优化法与正交设计和均匀设计的优缺点比较	118
参考文献	120

第一章 概 述

无论是化学制药、生物制药还是药物制剂,药物制备工艺类实验一般都需在化学实验室里进行。药物制备实验过程中,常使用大量易燃、易爆的试剂原料、各种玻璃仪器以及一些精密仪器设备。为了保证实验室的安全和实验顺利进行,实验操作者必须了解和熟悉实验室的基本情况、实验室的规章制度和实验的注意事项。

进入实验室前,实验人员要做到三个必须:必须先接受实验室安全管理教育;必须熟知实验室安全的具体要求和实施措施;必须了解一些精密仪器设备的使用方法。每次实验前,必须先做好实验预习、完成实验预习报告,方能在实验指导教师和实验室技术人员的指导下,进入实验室进行实验操作。在实验过程中,不得随意更改实验方法与操作步骤,必须认真仔细观察实验现象,如实记录实验结果。做到安全规范地取用原料试剂,正确规范地使用各类仪器设备,合理规范地处理三废,整体规范地保持实验室干净、整洁和通畅的环境。

通过实验课程的学习,树立学生的实验安全的观念,培养良好的实验习惯和规范的实验技能,正确掌握分析和解决各种实验问题的方法。

第一节 实验室安全知识

一、实验事故的处理方法

1. 烧伤、烫伤、灼伤

在实验过程中,有时会发生烧伤或不同程度的烫伤。一般轻度烧伤、烫伤,立即用冷水或冰水等浸润处理 20 min,涂抹药膏。严重的烧伤、烫伤则应立即送往医院救治。此外,化学试剂的灼伤在化学实验过程中也是常见的事故,如刺激性气体对皮肤和呼吸道的灼伤、酸或碱造成的皮肤灼伤等。一般的酸碱皮肤灼伤,应立即用大量的水冲洗,包上消毒纱布后就医。

2. 眼部安全防护

实验中发生的意外安全事故,可能会伤害到眼睛,眼内一旦溅入化学药品,应立即用大量水缓慢彻底冲洗。实验室内应有专用洗眼水龙头。洗眼时要保持眼皮张开,可由他人帮助翻开眼睑,持续冲洗 15 min。对因碱金属、溴、磷、浓酸、浓碱或其他刺激性物质溅入眼睛而灼伤者,急救后必须迅速送往医院检查治疗;玻璃屑进入眼睛时绝不可用手揉擦,也不要试图让别人取出碎屑,尽量不要转动眼球,可任其流泪,有时碎屑会随泪水流出。用纱布轻轻包住眼睛后,立即将伤者送往医院处理。



二、实验室突发事件应急处理预案

1. 实验室火灾应急处理预案

实验室发生火灾虽然比较少,一旦发生就会对实验室仪器设备和人身安全造成损失。为了减少火灾带来的损失,必须充分认识到火灾的危险性,掌握常规的灭火方法和逃生技巧,并能熟练使用灭火器材,将火灾损失控制在最低限度。

发现火情,现场工作人员应立即采取应对措施,防止火势蔓延并迅速报告;确定火灾发生的位置,判断火灾发生的原因,如压缩气体、液化气体、易燃液体、易燃物品、自燃物品等,判断出是否有重大危险源分布以及是否会导致次生灾难的发生,并采取相应措施,按照应急处置程序采用适当的消防器材进行扑救。木材、布料、纸张、橡胶以及塑料等的固体可燃材料的火灾,可采用水冷却法,但对珍贵图书、档案应使用二氧化碳、卤代烷、干粉灭火剂灭火。易燃液体、易燃气体和油脂类等化学药品火灾,使用大剂量泡沫灭火剂、干粉灭火剂将液体火灾扑灭。遇带电电气设备火灾,应切断电源后再灭火;若因现场情况及其他原因,不能断电,需要带电灭火时,应使用沙子或干粉灭火器,不能使用泡沫灭火器或水进行灭火。对由可燃金属(如镁、钠、钾及其他合金等)造成的火灾,应采用特殊的灭火剂,如干沙或干粉灭火器等来进行灭火。视火情情况拨打“119”报警求救,并到明显位置引导消防车。

2. 实验室爆炸应急处理预案

实验室爆炸发生时,实验室负责人或安全员在其认为安全的情况下必须及时切断电源和管道阀门;所有人员应听从临时召集人的安排,有组织地通过安全出口或用其他方法迅速撤离爆炸现场;应急预案领导小组负责安排抢救工作和人员安置工作。

3. 实验室触电应急处理预案

首先要使触电者迅速脱离电源,越快越好,触电者在未脱离电源前,救护人员不允许用手直接接触及伤员。使触电伤者脱离电源方法有:(1)切断电源开关。(2)若电源开关较远,可用干燥的木棒、竹竿等挑开触电者身上的电线或带电设备。(3)可用几层干燥的衣服将手包住,或者站在干燥的木板上,拉触电者的衣服,使其脱离电源;触电者脱离电源后,应视其神志是否清醒,神志清醒者,应使其就地躺平,严密观察,暂时不要站立或走动;如神志不清,应就地仰面躺平,且确保气道通畅,并于5 s时间间隔呼叫伤员或轻拍其肩膀,以判定伤员是否意识丧失。禁止摇动伤员头部呼叫伤员;抢救的伤员应立即就地坚持用人工肺复苏法正确抢救,并设法联系校医务室接替救治。

三、化学试剂药品的安全储存及使用

1. 化学试剂药品的储存

实验室一般不能存放过多的化学试剂和药品,尤其是沸点低、易挥发,对光、湿、热敏感不稳定,毒性大的化学试剂。大量的危险品应储存在危险品仓库内,只有少量实验用的化学品可以暂存于实验室内。实验室使用化学试剂应遵循需要多少领取多少、安全管理和规范使用的原则。

储存化学品容器的标签必须清晰标明有化学品的名称、危险类别、特别预防措施及紧急应变资料,易燃溶剂应存放在化学品安全储存柜或通风位置,远离燃烧器、加热板及电源,应将其置于“防爆炸”或标明可储存易燃品的冰箱或冷藏柜。致癌及剧毒物质须存放于装有双重防漏装置的容器内,要有专人负责并严格按照规定保管储存,不兼容的化学品切勿存放在一起,应使

用遮挡物料隔离。液体应存放于细口玻璃瓶内,固体存放于广口玻璃瓶或广口塑料瓶内;光敏感的试剂存放于棕色玻璃瓶内,并避光储存;对湿、热敏感试剂则要密封储存于玻璃器皿内;易产生挥发性气体的试剂应存放于通风橱内。

2. 化学试剂药品的使用

要了解和掌握所使用化学试剂药品的理化性质,做到安全使用。使用易燃、易爆的试剂时,要避免明火,保持实验室良好的通风。使用化学试剂时,应尽量在通风橱内进行,减少化学试剂的吸入。对于毒性大的化学试剂,要在教师的指导下使用,同时须做好防护工作,戴橡皮手套和防毒面具,预备好解救的方法和措施。

四、实验室仪器设备的使用

药物制剂实验中,要使用许多的仪器设备,如天平、液相色谱仪、紫外光谱仪、溶出仪等。使用精密仪器时,必须严格按照要求操作,这不仅是为了获得正确的实验数据,更是为了维护好和管理好仪器设备。因此,在每次使用仪器之前,必须认真阅读和理解使用说明,在教师的指导下正确操作,使用结束时,还要做好仪器设备的使用记录和状况说明。

第二节 实验前指南及实验报告

一、实验前指南

本书的实验内容选编了具有代表性的常用剂型的制备及质量评定、质量检查方法。实验内容可根据实际情况加以适当调整增删。

实验时学生应做到以下各项:

- (1) 实验前充分做好预习,明确本次实验的目的和操作要点。
- (2) 进入实验室必须穿好实验服,准备好实验仪器药品,并保持实验室的整洁安静。
- (3) 严格遵守操作规程,特别是称取或量取药品方面,在拿取、称量、放回时应进行三次认真核对,以免发生差错。称量任何药品,在操作完毕后应立即盖好瓶塞,放回原处,凡已取出的药品不能任意倒回原瓶。
- (4) 要以严肃认真的科学态度进行操作,如实验失败时,应先要找出失败的原因,考虑如何改正,再征询指导老师意见,是否重做。
- (5) 实验中要认真观察,联系所学理论,对实验中出现的問題进行分析讨论,如实记录实验结果,写好实验报告。
- (6) 严格遵守实验室的规章制度,包括:报损制度、赔偿制度、清洁卫生制度、安全操作规程以及课堂纪律等。
- (7) 要重视成品的质量,实验成品须按规定检查合格后,再由指导老师验收。
- (8) 注意节约,爱护公物。实验室的药品、器材、用具以及实验成品,不可擅自带出实验室。
- (9) 实验结束后,须将所用器材清洗干净后妥善安放保存。值日生要负责实验室的清洁、卫生、安全检查工作,将水、电、煤气、门、窗关好,经指导老师允许后,方可离开实验室。



二、实验报告

做好实验报告是每一位科研人员必备的基本素质。完成一项科学研究,要通过大量的实验工作。要重复获得一个实验结果,详细规范的实验记录是十分重要的。

实验记录必须规范、真实、即时、具体、有现象、有分析。实验记录有统一的要求和格式,必须采用专用的实验记录本,记录的实验内容应包括:实验时间、温度和湿度、具体的实验方案、原始的实验数据、实验操作步骤、后处理方法、实验现象、实验结果与讨论等,必须做到即时记录、真实记录、完整记录。

常用的实验记录格式如下:

实验名称:

实验人:

实验日期:

一、目的与要求

二、基础知识与实验原理

三、仪器与材料

四、实验内容

五、结果与讨论

六、思考题

第二章 药剂学实验

实验一 混悬剂的制备

一、目的与要求

- (1) 掌握混悬剂一般的制备方法。
- (2) 掌握混悬剂质量评价方法。

二、基础知识与实验原理

混悬剂系指难溶性固体药物以微粒状态分散于液体分散介质中所形成的非均相分散体系。混悬剂中药物的粒度一般在 $0.5 \sim 10 \mu\text{m}$ 之间,小的可达 $0.1 \mu\text{m}$,大的可达 $50 \mu\text{m}$ 或更大。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,微粒在放置过程中会发生沉降。

混悬剂属于液体型制剂,但除了应满足一般液体制剂的要求外,还应有一些其他的质量要求。这些要求有:微粒大小应根据用途不同而不同;微粒沉降较慢,下沉的微粒经振摇能迅速再均匀分散,不应结块;液体的黏度应符合要求,易于倾倒且分配剂量准确;外用混悬型液体制剂应易于涂展在皮肤患处,且不易被擦掉或流失。

混悬剂由于存在动力学的不稳定性,在放置过程中会发生明显的沉降。其沉降速度可用 Stokes 定律描述:

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

式中 V ——沉降速度, cm/s ;

r ——微粒半径, cm ;

ρ_1, ρ_2 ——微粒和介质密度, g/mL ;

η ——分散介质的黏度, $\text{g}/(\text{cm} \cdot \text{s})$ 。

根据 Stokes 定律,要制备沉降缓慢的混悬液,降低 V 值的大小,应减小分散微粒的半径;减小微粒与液体介质密度差;增加介质黏度。所以欲制备稳定的混悬剂,应先将药物粉碎或研细,并加入助悬剂以增加黏度,降低沉降速度,这些助悬剂的加入也有利于减小微粒与液体介质之间的密度差。

混悬剂一般制备方法有分散法与凝聚法。

分散法是最为常用的方法。它是将固体药物粉碎或采用其他合适的手段形成符合要求的微粒,再根据主药的性质混悬于分散介质中,必要时加入适宜的稳定剂。对于亲水性药物粉碎



到一定粒度,可直接加适量液体,研磨至适宜的分散度后,最后加剩余液体至全量。对于疏水性药物由于不易被水润湿,可以先加入一定量的润湿剂与药物研匀。对于质量、硬度大的药物微粒,还可以采用“水飞法”制备。

凝聚法是将药物借助物理或化学方法在分散介质中聚集成新相的方法。其中物理凝聚法是采用物理溶解-析晶的方式快速析出结晶,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。化学凝聚法则是采用化学反应生成新药物微粒的方法。

混悬剂的质量评定包括微粒大小的测定、沉降容积比、絮凝度、重新分散试验和流变学测定等。微粒大小直接关系到混悬剂的质量、稳定性、药效、生物利用度,是评定其质量的重要指标;沉降容积比、流变学测定和絮凝度可评价混悬剂稳定性;助悬剂、絮凝剂、处方设计的优劣、重新分散试验可保证其均匀性和剂量准确。

三、仪器与材料

(1) 仪器:天平,研钵,药筛,具塞量筒,激光粒度分析仪。

(2) 材料:炉甘石,氧化锌,苯酚,甘油,羧甲基纤维素钠,升华硫,硫酸锌,樟脑酯,聚山梨酯 80 溶液,磺胺嘧啶,单糖浆,尼泊金乙酯溶液(5%),氢氧化钠,枸橼酸钠溶液,蒸馏水。

四、实验内容

1. 炉甘石洗剂的制备

洗剂是指专供涂抹、敷于皮肤的外用液体制剂。

(1) 处方

炉甘石	15 g
氧化锌	5 g
苯酚	1 g
甘油	5 mL
羧甲基纤维素钠	0.25 g
蒸馏水	加至 100 mL

(2) 实验方法

取炉甘石、氧化锌粉碎,过 120 目筛,备用。

称取羧甲基纤维素钠,置烧杯中,加水约 60 mL,待充分溶胀后,搅拌,使溶解成胶浆。

称取炉甘石、氧化锌,置研钵中,加水适量研成糊状,再加液化酚、甘油研匀,分次加入羧甲基纤维素钠胶浆,边加边研。

将上述液体转移至 100 mL 量杯中,用少量水分次洗涤研钵,合并加入量杯中,加水至刻度,搅匀,即得。

(3) 质量检查与评定

① 沉降体积比的测定

将制得的混悬剂充分摇匀,用具塞量筒量取供试品 50 mL,密塞,用力振摇 1 min,记下混悬物的开始高度 H_0 ,静置 3 h,记下混悬物的最终高度 H ,沉降体积比(F)按下式计算: $F = H/H_0$ 。

② 重新分散实验

取上述静置 3 h 的供试品,按约 20 r/min 转速做 180° 翻转,记录量筒底部沉降物全部均

匀分散所需的翻转次数。

③ 微粒大小测定

用激光粒度仪测定微粒大小及分布情况。

2. 复方硫黄洗剂的制备

本品有杀菌、收敛作用,可治疗疥疮等症。

(1) 处方

升华硫	3 g
硫酸锌	3 g
樟脑酯	10 mL
甘油	10 mL
羧甲基纤维素钠	0.5 g
聚山梨酯 80	0.2 g
蒸馏水	加至 100 mL

(2) 实验方法

① 取樟脑 1 g 溶解于 10 mL 乙醇(95%)中备用。

② 称取 0.5 g 羧甲基纤维素钠,加水约 40 mL,待充分溶胀后,搅拌,使溶解成胶浆,备用。

③ 称取硫酸锌 3.0 g,加蒸馏水 30 mL,搅拌溶解,备用。

④ 取升华硫粉碎,过 120 目筛。称取处方量升华硫,置研钵中,加甘油和聚山梨酯 80 研磨,充分润湿,备用。

⑤ 将羧甲基纤维素钠胶浆分次加入④制备的混合物中,边加入边研磨;缓慢加入硫酸锌溶液,混匀;再缓慢加入樟脑酯,并急速搅拌。

⑥ 将上述液体转移至 100 mL 量杯中,用少量水分次洗涤研钵,合并加入量杯中,加水至刻度,搅匀,即得。

操作注意:樟脑酯为樟脑的乙醇溶液,应以细流缓缓加入,并急速搅拌,使樟脑不致析出大颗粒。

(3) 质量检查与评定

按前述方法测定复方硫黄洗剂的沉降体积比、再分散性和微粒大小。

3. 磺胺嘧啶混悬剂的制备

(1) 处方

处方 A:物理分散法

磺胺嘧啶	5 g
单糖浆	20 mL
尼泊金乙酯溶液(5%)	1 mL
蒸馏水	加至 100 mL

处方 B:化学凝聚法

磺胺嘧啶	5 g
氢氧化钠	0.8 g
枸橼酸钠	3.25 g
枸橼酸	1.4 g
单糖浆	20 mL



尼泊金乙酯溶液(5%)

1 mL

蒸馏水

加至 100 mL

(2) 实验方法

① 单糖浆的制备:取蒸馏水 25 mL,煮沸,加蔗糖 42.5 g,搅拌溶解,继续加热至 100℃,趁热用脱脂棉滤过,用适量热蒸馏水洗涤滤器和脱脂棉,合并滤液和洗液,冷却至室温,用蒸馏水稀释至 50 mL,搅匀,即得。

② 处方 A:参照炉甘石洗剂的制备方法,用研磨分散法制备混悬剂。

③ 处方 B:按化学凝聚法制备。将磺胺嘧啶混悬于 20 mL 蒸馏水中,缓慢加入氢氧化钠(1 mol/L)的水溶液,边加入边搅拌,使磺胺嘧啶溶解。另将枸橼酸钠与枸橼酸加适量蒸馏水溶解,慢慢加入上述磺胺嘧啶钠溶液中,急速搅拌,析出细微磺胺嘧啶沉淀,再加入单糖浆和尼泊金乙酯的醇溶液,搅匀,加蒸馏水至 100 mL,搅匀,即得。

(3) 操作注意

① 用化学凝聚法制备混悬液,为了得到较细颗粒,其化学反应需在稀溶液中进行,并应同时急速搅拌。

② 尼泊金乙酯醇溶液(5%)的制备

取尼泊金乙酯 5 g,溶于适量乙醇中,加甘油 50 g 混匀,再加入乙醇使成 100 mL,搅匀,即得。本品中甘油为稳定剂,能增大尼泊金乙酯转溶于水中的稳定性,防止析出颗粒。若不加甘油则可配成 2.5%溶液,但用量应加大一倍。

(4) 质量检查与评定

按前述方法测定磺胺嘧啶混悬剂的沉降体积比、再分散性。用激光粒度仪测定微粒大小及分布情况。

五、结果与讨论

- (1) 记录炉甘石洗剂的质量检查结果。
- (2) 记录硫黄洗剂的质量检查结果。
- (3) 比较用两种不同方法制得的磺胺嘧啶混悬剂的质量情况。

六、思考题

- (1) 分析处方中各个组分的作用。
- (2) 结合实验分析如何根据药物的性质选择混悬剂的制备方法。
- (3) 两种配制磺胺嘧啶合剂的方法有何不同?
- (4) 混悬剂中常加入的稳定剂有哪些?

七、补充材料

激光粒度分析仪的使用方法

激光照射在颗粒上时将产生光散射,光散射的角度与颗粒的直径成反比,而散射光的强度随散射角的增加呈对数衰减。散射光强度的计算应用瑞利散射公式:

$$I = \frac{24\pi^3 NV^2 (n_1^2 - n_2^2)}{\lambda^4 (n_1^2 + n_2^2)} I_0$$

式中, N 为单位体积粒子数; V 为单个粒子体积; λ 为波长; n_1 和 n_2 分别为分散相(固体颗粒)和分散介质的折射率; I_0 为入射光强度。

根据瑞利散射定律 $I \propto \frac{D^6}{\lambda^4}$, 测定了散射光的强度 I , 即可求得颗粒的直径 D 。

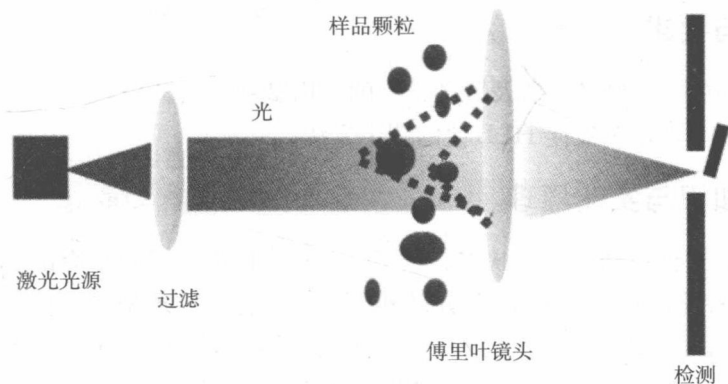


图 2-1 激光粒度分析仪的原理示意图

操作规程:

- (1) 打开仪器的主电源开关, 预热 15~20 min 后, 开启计算机中的设备程序。
- (2) 打开泵机和超声波振动仪开关, 检查仪器设备是否运行正常。
- (3) 根据样品的不同性质, 设置不同的泵机速度。
- (4) 根据样品的需要, 确定是否开启超声波仪。如需开启, 确定超声波振动仪的强度。
- (5) 设定测试样品的光学参数, 样品编号, 然后采用二次水测定样品背景。
- (6) 背景测定后, 加入分散好的样品, 控制其浓度在测试范围内, 在分散体系的浓度稳定后开始测定。
- (7) 收集数据并对数据进行必要的处理。
- (8) 测试结束后, 将管道和样品槽中的溶液全部排除, 同时用二次水对样品槽、管道进行清洗, 以便下次测量。
- (9) 测试结束后, 关闭电源, 并将搅拌器用二次水浸泡。



实验二 乳剂的制备

一、目的与要求

- (1) 掌握乳剂的一般制备方法及乳剂类型的常用鉴别方法。
- (2) 熟悉乳剂中乳化剂最佳 HLB 值的测定方法。

二、基础知识与实验原理

乳剂是指一相液体以微小液滴状态分散于另一相液体中形成的非均相液体分散体系。由油和水混合组成的乳液根据连续相和分散相不同,分成油包水型(W/O)乳剂和水包油型(O/W)乳剂。前者连续相为油相,分散相为水相;后者连续相为水相,分散相为油相。油相、水相和乳化剂是乳剂的主要组成部分,药物根据自身的物理性质分散在水相或者油相。乳化剂分子中亲水和亲油基团对油或水的综合亲和力称为亲水亲油平衡值(hydrophile-lipophile balance, HLB)。制备时加入乳化剂,通过外力使其中一种液体以小液滴形式分散在另一种液体中形成的液体制剂。乳化剂应能在液滴周围形成界面膜;能在液滴表面形成屏障;能增加介质黏度;并且还要具有无刺激性和对酸、碱、盐良好的稳定性。表面活性剂是一类常用的乳化剂:亲水性表面活性剂具有较高的 HLB 值,适合制备 O/W 型乳剂;亲油性表面活性剂具有较低的 HLB 值,适合制备 W/O 型乳剂。天然乳化剂多为亲水性胶,可以提高连续相黏度,增加乳剂稳定性,适合配制 O/W 型乳剂、固体微粒乳化剂以及辅助乳化剂。

制备乳剂时应根据制备量和乳滴大小的要求选择设备。小量制备多在乳钵中进行,大量制备可选用搅拌器、乳匀机、胶体磨等器械。制备方法有干胶法、湿胶法或直接混合法。乳剂的分散相液滴直径一般在 $0.1\sim 100\ \mu\text{m}$ 范围,由于表面积大,表面自由能大,因而具有热力学不稳定性。乳剂类型的鉴别,一般用稀释法或染色镜检法进行。

各种油被乳化成某种类型乳剂所要求的 HLB 值并不相同,只有当乳化剂的 HLB 值适应被乳化油的要求,生成的乳剂才稳定。然而单一乳化剂的 HLB 值不一定恰好与被乳化油的要求相适应,所以常常将两种不同 HLB 值的乳化剂混合使用,以获得最适宜 HLB 值。混合乳化剂的 HLB 值为各个乳化剂 HLB 值的加权平均值,其计算公式如下:

$$f(\text{HLB})_m = \frac{f(\text{HLB})_a \times W_a + f(\text{HLB})_b \times W_b}{W_a + W_b}$$

式中, $f(\text{HLB})_m$ 为混合乳化剂的 HLB 值, $f(\text{HLB})_a$ 和 $f(\text{HLB})_b$ 分别为乳化剂 A 和 B 的 HLB 值; W_a 和 W_b 分别为乳化剂的质量。

本实验采用乳化法测定豆油被乳化所需的 HLB 值。该法是将两种已知 HLB 值的乳化剂,按上述计算公式以不同质量比例配合,制成一系列 HLB 值的混合乳化剂,然后分别与油相制成乳剂,在加速实验(如离心法等)条件下,观察分散液滴的分散度、均匀度或乳析速度。将稳定性最佳乳剂所用乳化剂的 HLB 值定为油相所需 HLB 值。

乳剂属于热力学不稳定体系,经常发生如下变化:分层、絮凝、转相、破乳、酸败等。对乳剂的质量通常用以下指标评定:乳滴的大小、分层现象、乳滴合并速度、稳定常数。乳剂的物理不

稳定性表现为分散液滴可自动由小变大或分层等,其每种形式都是乳剂稳定性发生改变的表征。本实验采用离心法加速乳剂的分层,由于不同处方组成的乳剂在相同的离心条件下乳滴合并或分层速度不同,因而表现出乳剂的浊度或对光的吸收程度不同,因此,通过测定样品被离心前后吸光度的改变,可计算乳剂的稳定性参数(K_E),用以快速比较与评价乳剂的稳定性。乳剂的稳定性参数(K_E)的计算方法如下:

$$K_E = \left| \frac{A_0 - A_t}{A_0} \right| \times 100\%$$

式中 K_E ——稳定性参数;

A_0 ——离心前乳剂稀释液中的吸光度;

A_t ——离心 t 时间后乳剂稀释液的吸光度。

当 $A_0 - A_t > 0$ (或 $A_0 - A_t < 0$) 时,分散相油滴上浮(或下沉),乳剂不稳定;当 $A_0 - A_t = 0$, 即 $A_0 = A_t$ 时,分散相基本不变化,乳剂稳定。即 K_E 值越小,说明分散油滴在离心力作用下上浮或下沉的越少,此乳剂越稳定。由此可见,根据 K_E 值的大小,可比较乳剂的物理稳定性,为筛选处方及选择最佳工艺条件提供科学依据。

三、仪器与材料

(1) 仪器:天平,研钵,显微镜,乳匀机,紫外分光光度计,离心机。

(2) 材料:鱼肝油,阿拉伯胶,尼泊金乙酯,乙醇,麻油,石灰水,豆油,吐温 80,司盘 80,蒸馏水。

四、实验内容

1. 鱼肝油乳剂

(1) 处方

鱼肝油	12.5 mL
阿拉伯胶	3.1 g
尼泊金乙酯	0.05 g
乙醇	1 mL
蒸馏水	加至 50 mL

(2) 实验方法

尼泊金乙酯醇溶液的配制:将尼泊金乙酯 0.05 g 溶于 1 mL 乙醇中即得。

① 手工法

将阿拉伯胶置于干燥研钵中,加入全量鱼肝油稍加研磨使均匀。按 $m(\text{油}):m(\text{水}):m(\text{胶})$ 为 4:2:1 的比例,加入蒸馏水 6.3 mL,迅速研磨,直至产生特别的“劈裂”乳化声,即成初乳。将初乳转移至 50 mL 量杯中,用少量水分次洗涤研钵,合并加入量杯中,在搅拌下滴加尼泊金乙酯的醇溶液,最后加蒸馏水至全量,搅匀即得。

② 机械法

取全量鱼肝油,按 $m(\text{油}):m(\text{水}):m(\text{胶})$ 为 4:2:1 的比例,加入蒸馏水 6.3 mL,尼泊金乙酯醇溶液及余下的蒸馏水以 10 000 r/min 速度匀质 2 min,即得。

(3) 显微镜法测定乳滴的直径