

# 兽医药剂学实验教程

刘艳艳 主编

东北农业大学出版

# 第一部分 药剂学基本实验

## 实验一 学习查阅中国兽药典的方法

### 一、实验目的

1. 熟悉实验室的要求。
2. 熟悉和管理好基本实验仪器。
3. 通过查阅《中国兽药典》中有关项目和内容的练习，熟悉药典的使用方法。

### 二、实验内容

1. 听讲实验室要求后，认真阅读。
2. 清点、洗刷基本仪器，熟悉排放秩序。

[附注]

每次实验前必须阅读实验要求，直到每条均已习惯为止。

3. 按照下列各项要求，查阅药典，记录查阅结果并写出所在页数。

顺序	查阅项目	药典页数	查阅结果
1	甘油栓贮存法	部 页	
2	甘油的相对密度	部 页	
3	注射用水质量检查项目	部 页	
4	滴眼剂质量检查项目	部 页	
5	葡萄糖注射液规格	部 页	
6	微生物限度检查法	部 页	
7	青霉素V钾片溶出度检查方法	部 页	
8	盐酸吗啡类别	部 页	
9	热原检查法	部 页	
10	密闭、密封、冷处、阴凉处的含义	部 页	
11	甘草性状	部 页	
12	甘遂鉴别	部 页	
13	甘草浸膏制备方法	部 页	
14	丸剂重量差异检查方法	部 页	
15	流浸膏剂制备方法	部 页	
16	益母草流浸膏乙醇量	部 页	
17	细粉	部 页	
18	易溶、略溶的含义	部 页	

### 三、思考题

1. 学习实验室要求，有什么意见？
2. 《中国兽药典》二部中溶液百分比浓度表示方法有哪几种？
3. 《中国兽药典》各部共收载了几种剂型？
4. 我国药品质量标准有那些？

## 实验二 称量操作的练习

### 一、实验目的

1. 熟悉架盘天平、电子天平的结构、性能，掌握两种天平的使用方法及称重操作中的注意事项。

2. 掌握各种量器的使用方法及 1ml 以下液体的量取方法。

### 二、实验指导

1. 使用量筒和量杯时，要保持垂直，眼睛与所需刻度成水平，读数以液体凹面为准。小量器一般操作姿势为用左手拇指与食指垂直平稳持量器下半部并以中指垫底部。右手持瓶倒液，瓶签必须向上或向两侧，瓶盖可夹于小指与无名指间，倒出后立即盖好，放回原处。

2. 药液注入量器，应将瓶口紧靠量器边缘，沿其内壁徐徐注入，以防止药液溅溢器外。量取黏稠性液体如甘油、糖浆等，不论在注入或倾出时，均须以充分时间使其按刻度流尽，以保证容量的准确。

3. 量过的量器，需洗净沥干后再量其他的液体，必要时还需烘干再用。

4. 量取某些用量 1ml 以下的溶液或酞剂，需以滴作单位。如无标准滴管时，可用普通滴管，即先以该滴管测定所量液体 1ml 的滴数，再凭此折算所需滴数。

5. 称取药物时要求瓶盖不离手，以左手拇指与食指拿瓶盖，中指与无名指夹瓶颈，右手拿牛角匙。

6. 根据称重药物的性质，选择称量纸或适当容器。根据所称药物的重量，选择天平。一般称取 1 克以下，0.1g 以上重量的药物，可选用扭力天平。

### 三、实验内容

1. 称重操作 称取下列药物：

药物	所称重量 (g)	药物性质	选用天平
碳酸氢钠	0.3		
碘化钾	1.4		
凡士林	5		
液状石蜡	10		
碘	0.7		

2. 量取操作 量取下列药物：

药品名称	量取容积 (ml)	药物性质	选用量器
纯化水	25 0.5		
乙醇	8 0.3		
甘油	2 0.4		
液状石蜡	5 0.8		

同组两人互相检查所选天平，量器是否正确，操作方法是否正确。

### 四、思考题

1. 什么是天平的相对误差？要称取 0.1g 的药物，按照规定，其误差范围不得超过 ±10%。应该使用分度值（感量）为若干的天平来称取？

2. 要称取甘油 30g，如以量取法代替，应量取几毫升？（甘油的相对密度为 1.25），在量取时应注意哪些问题？

## 第二部分 兽医药剂学实验

### 实验一 药物的增溶与助溶

#### 一、实验目的

1. 掌握增溶与助溶的基本原理与基本操作
2. 了解影响药物增溶与助溶的因素
3. 熟悉常见的增溶剂与助溶剂

#### 二、实验指导

##### (一) 药物溶解度

药物的溶解度系指在一定温度(气体在一定压力)下,在一定量的溶剂中溶解药物的最大量(饱和时的浓度)。一般以一份溶质(1g 或 1mL)溶于若干毫升溶剂中表示。溶解度是反映药物溶解性的重要指标。《中国兽药典》二 0 0 五年版规定兽药的近似溶解度的名词表示为:

极易溶解:系指溶质 1g (mL) 能在溶剂不到 1mL 中溶解;易溶:系指溶质 1g (mL) 能在溶剂 1~不到 10mL 中溶解;溶解:系指溶质 1g (mL) 能在溶剂 10~不到 30mL 中溶解;略溶:系指溶质 1g (mL) 能在溶剂 30~不到 100mL 中溶解;极微溶解:系指溶质 1g (mL) 能在溶剂 1000~不到 10000mL 中溶解;几乎不溶或不溶:系指溶质 1g (mL) 在溶剂 10000mL 中不能完全溶解。药物的溶解度直接影响其制剂的选择以及生物利用度。

##### (二) 影响药物溶解度的因素:

1. 药物与溶剂的极性 根据相似相溶原理,药物的极性与溶剂的极性相似者相溶。溶剂的极性对药物的溶解度影响极大。极性溶剂能切断盐类药物的离子结合,使药物离子溶剂化而溶解。在极性溶剂中氢键对药物的溶解度影响较大,如果药物分子与溶剂分子之间可形成氢键,则溶解度增大;如果药物分子内形成氢键,则其在极性溶剂中的溶解度减小,而在非极性溶剂中的溶解度增大。非极性药物溶于非极性溶剂中,通过药物分子与溶剂分子之间形成诱导偶极-诱导偶极结合而溶解。

2. 溶剂化作用与水合作用 药物离子的水合作用与离子性质有关,一般阳离子的水合作用强。药物的溶剂化会影响药物在溶剂中的溶解度。

3. 温度 温度对溶解度影响很大,当溶解过程为吸热过程时,溶解度随温度升高而增加;当溶解过程为放热过程时,溶解度随温度升高而降低。HPLC 是放热的过程,因此配置这个溶液时需要冷却。也可加热出去。

4. 药物的晶型 药物有结晶型和无定型。同一结构的药物形成结晶有多种晶型。多晶型药物因晶格排列不同,晶格能不同,使其多晶型间的溶解度有很大差别,其中稳定型溶解度小,亚稳定型溶解度大。无定型为无结晶结构的药物,无晶格束缚,自由能大,溶解度和溶解速度较结晶型大。

5. 粒子大小 粒子大小对可溶性药物溶解度影响不大;而对难溶性药物,一般情况下溶解度与药物粒子大小无关,但当药物粒径处于微粉状态时,根据 Ostwald—Freundlich 方程式,药物溶解度随粒径减小而增加。

6. 溶剂 pH 值与同离子效应 多数药物为有机弱酸、弱碱及其盐,这些药物在水中的溶解度受溶剂 pH 值及相关离子的影响很大。对于电解质药物,当水溶液中含有其解离产物相同的离子时,溶解度会降低。

##### (三) 增加药物溶解度的方法:

1. 制成溶性盐 难溶性的弱酸·弱碱性药物,在不改变其生物利用度的情况下可制成盐而增加其溶解度。但应注意选用的物质除了改变药物的溶解度以外,也会影响制成盐后

药物的稳定性、刺激性、毒性、疗效等。

2. 结构改造 难溶性药物分子中引入亲水基团可增加其在水中的溶解度。

3. 加入助溶剂 助溶是在药物溶解(配制)时, 加入第二种物质, 使其形成络合物、复盐以及分子缔合物以增加其在溶媒中的溶解度的过程。在上述过程中加入的第三种物质就称为助溶剂。助溶机理复杂, 助溶剂的选择没有规律性。常用的助溶剂可分为三大类: 第一类是: 有机酸及其钠盐, 如苯甲酸钠、水杨酸钠、对氨基苯甲酸等; 第二类是酰胺类化合物, 如乌拉坦、尿素、烟酰胺、乙酰胺等。第三类为低分子无机化合物, 如碘化钾等。助溶剂的用量应通过实验来确定。

4. 使用混合溶剂 即潜溶剂 在混合溶剂中各溶剂在某一比例时, 药物的溶解度比在各单纯溶剂中溶解度增大, 出现最大值, 这种现象称为潜溶(cosolvency), 这种混合溶剂称为潜溶剂。

5. 加入增溶剂 增溶是指某些难溶性药物在表面活性剂的作用下, 溶解度增大, 形成澄清溶液。每 1g 增溶剂能增溶药物的克数称为增溶量。

#### (四) 增溶

增溶与助溶是药剂学中增加水中难溶性药物溶解度的常用方法。

增溶是指某些难溶性药物在表面活性剂的作用下, 在溶剂中的溶解度增大并形成澄清溶液的过程(因形成胶团而增溶)。具有增溶能力的表面活性剂称增溶剂, 被增溶的物质称为增溶质。对于以水为溶剂的药物, 增溶剂的最适 HLB 值为 15~18. 常用的增溶剂为聚山梨酯类和聚氧乙烯脂肪酸酯类。药物的增溶受诸多因素影响, 如: 增溶剂的性质、增溶质的性质、增溶温度、增溶质的加入顺序等。

##### 1. 增溶原理

###### (1) 增溶概念

由于表面活性剂胶束的存在, 一些水溶性或微溶性物质在胶束溶液中的溶解度可显著增加, 形成透明胶体溶液, 这种作用称为增溶(solubilization)。在增溶过程中非极性物质如苯和甲苯可完全进入胶束内核非极性环境而被增溶, 而水杨酸这种带极性基团的分子, 则以其非极性基插入胶束内核, 极性基则伸入胶束的栅状层和亲水层; 一些极性较强的分子, 如对羟基苯甲酸, 由于分子两端都有极性基团, 可完全被胶束的亲水基团所增溶。例如甲酚在水中的溶解度仅 2% 左右, 但在肥皂溶液中却能增加到 50%。在药剂中, 一些难溶性的药物可加入表面活性剂提高其溶解度。

###### (2) 最大增溶浓度

胶束增溶体系是热力学稳定和平衡体系。增溶作用的基础是胶束的形成, 在 CMC 以上, 表面活性剂浓度越大, 形成的胶束越多, 增溶量也相应增加。当表面活性剂用量为 1g 时增溶药物达到饱和时的浓度即为其最大增溶浓度(maximum additive concentration, MAC)。表面活性剂 CMC 及缔合数不同, MAC 不同。CMC 越低、缔合数越大, MAC 就越高。如 1g 十二烷基硫酸钠可增溶 0.262g 黄体酮, 1g 吐温 80 或吐温 20 可增溶 0.19g 和 0.25g 丁香油。

##### 2. 温度对增溶的影响

温度对增溶存在三个方面的影响: 影响胶束的形成、影响增溶质的溶解、影响表面活性剂的溶解度。多数情况下, 温度升高, 增溶作用加大。对于离子型表面活性剂, 温度升高主要是增加增溶质在胶束中的溶解度以及增加表面活性剂的溶解度; 对于含有聚氧乙烯基的非离子表面活性剂, 温度升高主要是破坏了聚氧乙烯与水分子之间的氢键, 使其水化作用减弱, 胶束容易生成, 聚集数增加。

温度影响表面活性剂的溶解度, 使其溶解行为发生改变。表面活性剂的溶解行为不同于一般的有机化合物, 有两种特殊的现象。

###### (1) Krafft 点

离子型和部分非离子型表面活性剂在水中的溶解度随温度上升至某一温度时，其溶解度急剧升高，溶液由浑浊变澄清，该温度称为 Krafft 点，相对应的溶解度即为该表面活性剂的临界胶束浓度。在 Krafft 点时，表面活性剂单分子溶液和胶束平衡共存。Krafft 点越低，说明该表面活性剂的低温水溶液越好；Krafft 点越高，其溶解度越低。

表面活性剂在低于 Krafft 点温度下使用时不可能形成胶束，因而也不可能存在由胶束派生出的一系列胶体性质和应用性能，因此，Krafft 点是表面活性剂应用温度的下限，只有在温度高于 Krafft 点时表面活性剂才能更大程度地发挥作用。例如十二烷基硫酸钠和十二烷基磺酸钠的 Krafft 点分别约为 8℃ 和 70℃，显然，后者在室温的表面活性不够理想。

## (2) 昙点

某些含聚氧乙烯基的非离子表面活性剂的溶解度随着温度升高达某一温度时，其溶解度急剧下降，使溶液变混浊，甚至产生分层，但降低温度后又可恢复澄明。非离子表面活性剂这种由澄明变混浊的现象称为起昙，此时的温度称为浊点或昙点 (cloud point)。产生这一现象的原因主要是当温度升高时，聚氧乙烯型非离子表面活性剂的聚氧乙烯链与水分子之间形成的氢键断裂，溶解度减小所致。因此，昙点是离子型表面活性剂应用温度的上限。

聚氧乙烯聚合度低的表面活性剂与水的亲和力小，浊点低；反之，则浊点升高。所以不同的表面活性剂有不同的浊点。如吐温 20、吐温 60、吐温 80 的浊点分别为 90℃、76℃、93℃。大多数此类表面活性剂的浊点在 70~100℃ 之间。一般加入盐类、碱性物质能降低浊点。

含有能发生起浊现象表面活性剂的制剂，在温度达到其浊点时析出表面活性剂，其增溶性能与乳化性能发生变化。如作为增溶剂时被增溶的物质可能析出；作为乳化剂时则乳剂的物理稳定性被破坏。有些在温度下降后能恢复原状，有些则难以恢复。因此，含有能发生起浊现象表面活性剂的制剂的灭菌问题成为这类制剂物理稳定性的重要问题之一。

## (五) 助溶

助溶是难溶性药物与加入的第三种物质在溶剂中形成可溶性络合物、复盐或缔合物，以增加药物在溶剂中的溶解度的过程。这第三种物质称为助溶剂。助溶剂可溶于水，多为低分子化合物，形成的络合物多为大分子。因助溶机理较复杂，许多机理至今尚不清楚，因此，关于助溶剂的选择尚无明确的规律可循，一般只能根据药物的性质选用与其能形成水溶性的分子间络合物、复盐或缔和物的物质。

## 三 实验用药品、设备及器皿

试剂及药品：煤酚 软皂 聚山梨酯-80 聚山梨酯-40 聚山梨酯-20 恩诺沙星 氟苯尼考 二甲基甲酰胺 核黄素 枸橼酸

设备及器皿：研钵 4 只试管 (10ml)、2 只试管 (20ml) 玻璃棒 移液管 (1ml、5ml) 小量筒 (5ml) 小烧杯

## 四、实验内容与操作

### (一) 煤酚皂溶液 (来苏儿) 的制备

#### 1 处方：

煤酚 10ml  
软皂 10g  
蒸馏水 加至 20ml

2 操作：将煤酚、软皂一起搅拌 (必要时加热) 使其混匀，定容，既得。

3 说明：为红褐色透明油质液体。杀菌力强，3%~5% 的煤酚皂液可用于畜禽舍、栖架、用具及畜禽排泄物的消毒，喷洒、洗涤均可。1%~3% 的煤酚皂液可用于饲养人员的手臂和家畜创面的冲洗消毒，可以涂擦家畜疥癣患部。如稍加温，可使消毒作用增强。

此药刺激性小，应用广泛。

## **(二) 增溶剂对难溶性药物的增溶作用**

### **1 聚山梨酯-80 及其加入顺序对恩诺沙星增溶的影响**

#### **1.1 操作**

- (1) 取蒸馏水 5ml 于 10ml 试管中，加恩诺沙星 100mg，反复搅拌，放置约 30min，观察并记录布洛芬的溶解情况，
- (2) 取蒸馏水 5ml 于 10ml 试管中，加聚山梨酯-80 0.5ml，搅拌均匀后，加恩诺沙星 100mg，反复搅拌，放置约 30min，观察并记录布洛芬的溶解情况，
- (3) 取蒸馏水 5ml 于 10ml 试管中，加恩诺沙星 100mg，搅拌均匀后，加聚山梨酯-80 0.5ml，反复搅拌，放置约 30min，观察并记录布洛芬的溶解情况，
- (4) 加恩诺沙星 100mg 于 10ml 试管中，加聚山梨酯-80 0.5ml，混匀，加蒸馏水 5ml，反复搅拌，放置 30min。观察并记录布洛芬的溶解情况。

#### **1.2 注意事项**

- (1) 操作中各项条件应尽可能保持一致，如：加药量、搅拌时间等。
- (2) 增溶操作时，样品搅拌后应放置一段时间，以利于药物充分进入胶团。

### **2 聚山梨酯的种类及温度对恩诺沙星增溶的影响**

#### **2.1 操作**

(1)取蒸馏水 10ml 两份分别置于 100 烧杯中，分别加聚山梨酯-20 和聚山梨酯-40 3~4ml，搅拌均匀后，加恩诺沙星 500mg，反复搅拌，放置约 30min，0.45um 微孔滤膜，取滤液 0.5ml，以蒸馏水稀释并定容至 100ml，于波长 271nm 下测吸收度（对照液为同量聚山梨酯，加水 50ml，取 0.5ml 稀释并定容至 100ml），并分别计算药物溶解度。

(2)取蒸馏水 10ml 两份分别置于 100 烧杯中，分别加聚山梨酯-80 3~4ml，搅拌均匀后，各加恩诺沙星 500mg，分别置于室温、40~50℃恒温搅拌约 30 min，微孔滤膜过滤，取滤液 0.5ml，以蒸馏水稀释并定容至 100ml，同上法分别测吸收度，计算药物溶解度并与（1）结果相比较。

#### **2.2 注意事项（同前）**

## **(三) 助溶剂对难溶性药物的助溶作用**

### **1. 氟苯尼考的助溶**

操作：称取氟苯尼考两份（每份约 0.15g）

- (1) 取氟苯尼考一份放入小烧杯中，然后加水 20ml，搅拌，观察现象。
- (2) 取氟苯尼考一份放入烧杯中，加水 20 ml，搅拌，然后适量添加二甲基甲酰胺（约 5ml），观察现象。

### **2 核黄素的助溶**

操作：称取核黄素（维生素 B<sub>2</sub>）两份（每份约 0.1g）

- (1) 取核黄素一份放入小烧杯中，然后加水 50ml，搅拌，观察现象。
- (2) 取核黄素一份放入烧杯中，加水 50 ml，搅拌，然后适量添加枸橼酸，观察现象。

## **五、实验结果和讨论**

### **1. 药物加入顺序对增溶的影响**

### **2. 聚山梨酯对恩诺沙星的增溶结果填入表 1-1**

表 1-1 聚山梨酯对恩诺沙星的增溶

药物	表面活性剂	体系的外观状态	溶解度 (药物 g/100ml)
恩诺沙星	无		
	聚山梨酯-20		
	聚山梨酯-40		
	聚山梨酯-80		

3 温度对增溶的影响结果填入表 1-2

表 1-2 不同温度下聚山梨酯-80 对恩诺沙星的增溶

药物	表面活性剂	溶解度 (g/100ml)
		室温 40~50℃
恩诺沙星	聚山梨酯-80	

4 助溶剂对氟苯尼考的助溶结果填入表 1-3

表 1-3 不同助溶剂对氟苯尼考、核黄素的助溶

药物	助溶剂	现象
氟苯尼考	无	
	二甲基甲酰胺	
核黄素	无	
	枸橼酸	

## 六、思考题

1. 由实验结果分析与讨论影响水中难溶性药物增溶的主要因素。
2. 由实验结果分析与讨论各实验助溶的可能机理。

## 实验二 粉体流动性的测定

### 一、实验目的

- 1 熟悉测定粉体流动性的测定方法及影响流动性的因素
- 2 寻找改善流动性的方法

### 二、实验指导

#### 1 粉体学

粉体是由无数个固体粒子组成的集合体。粉体学（micromeritics）是研究粉体的基本性质及其应用的科学。在制药行业中常用的粉体的粒子大小范围为 $1\mu\text{m}\sim 10\text{mm}$ 。由于组成粉体的每个粒子的形状与大小、颗粒之间的摩擦力和粘聚力不同等复杂原因，表现出的粉体性质也大不相同。粉体的第一性质：组成粉体的单一粒子的性质，如粒子的形状、大小、粒度分布、粒密度等；粉体的第二性质：粉体集合体的性质，如粉体的流动性、填充性、堆密度、压缩成形性等。

#### 2 流动性

粉体的流动性是固体制剂制备过程中必须考虑的重要性质，它不仅影响正常的生产过程，而且影响制剂的质量，如对颗粒剂、胶囊剂、片剂等制剂的重量差异影响较大，是保证产品质量的重要环节。本实验重点考察粉体的流动性及影响流动性的因素。<sup>u</sup>

由于粉体的流动性与粒子的形状、大小、表面状态、密度、孔空隙率等有关，加上颗粒之间的内摩擦力和粘附力等的复杂关系，粉体的流动性无法用单一的物性值来表达。因而本实验通过对粉体休止角、流出速度及压缩度这三种物性值的测定，使同学们能够对不同物料的流动性有个清晰的认识。

（1）休止角是粉体堆积层的自由斜面与水平面所形成的最大角，是粒子在粉体堆积层的自由斜面上滑动时所受重力和粒子间摩擦力达到平衡而处于静止状态下测得，是检验粉体流动性好坏的最简便的方法。常用的测定方法有注入法，排出法，倾斜角法等。流出速度是将物料加入于漏斗中，测定全部物料流出所需的时间来描述，压缩度反映了粉体的凝聚性、松软状态，是粉体流动性的重要指标。

这三种物性值的测定方法有很多，但本实验均采用目前最为普遍且可行性强的方法，对最为常用的几种物料进行了测定，如：固定圆锥法测定休止角；漏斗计时法测定流出速度；自制轻敲测定仪测定压缩度。

休止角测定时可将粉体置漏斗中，使流下并堆成堆，如果形成的堆的高为 $H$ ，底部的半径为 $r$ ，则休止角 $\alpha = H/r$ 。具体测定方法有如下多种：

① 固定漏斗法：将漏斗固定于水平放置的坐标纸上的适宜高度，使漏斗下口距坐标纸的距离为 $H$ ，小心将粉体倒入漏斗中，直到漏斗下形成的圆锥体的尖端接触漏斗的出口为止，圆锥的半径可由坐标纸测出（图 2-1 之 I）。

② 固定圆锥底法：将圆锥体底部的直径固定，例如可由适宜大小的圆盘接受由漏斗流下的粉体，直到得到最高的圆锥体为止（图 2-1 之 II）。

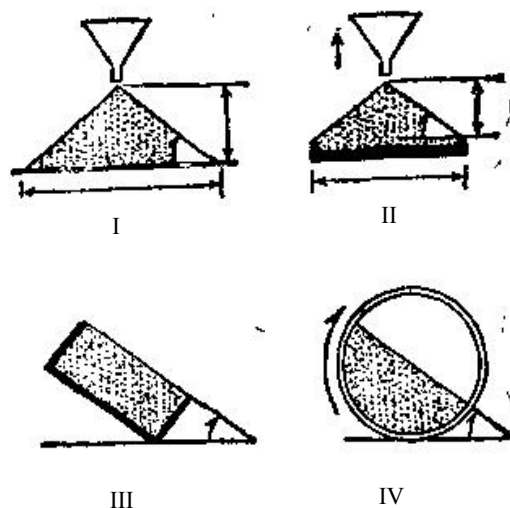


图 2-1 测定粉体休止角的方法

使用以上两种方法测定时,为使粉体从漏斗中流出的速度稳定,使测定结果重现性好,可将三个漏斗串联起来,并应注意勿使上一个漏斗的出口对准下一个漏斗的出口。漏斗的出口呈平面的较斜形的好。

③ 倾斜箱法:将粉体小心地装入矩形的盒中并铺平,但不得加压,将盒的一端抬起使之倾斜,直到粉体开始流动为止,盒的底与水平的夹角即为休止角(图 2-1 之Ⅲ)。用此法测定的角又称为滑角或摩擦角(Angle of friction)。用本法测定时还应注意粉体的厚度,厚度大,测定位置偏高。

④ 转动圆柱体法:在一圆柱体中装入粉体使半满,将圆柱体在水平方向缓缓转动,粉体表面与水平的夹角,即为休止角(图 2-1 之 IV)。为便于观察,圆柱的两端采用透明材料制成。

上述方法如操作正确,测定结果的重现性良好,但不同方法间有差异。同一方法也可能因制备漏斗及矩形箱的材料、漏斗出口的孔径等不同而使测定的结果有差异。采用文献的实验数据时应注明其测定方法及测定条件。一般认为当粉体的休止角小于  $30^\circ$  时,其流动性良好,休止角大于  $40^\circ$  的流动性不好。

#### (2) 流出速度(flow velocity)

将微粉装入圆筒中,下部中央开孔,测定其单位时间内流出的微粉量。一般来说微粉的流速快,则其流动均匀性好,流动性好。

#### (3) 压缩度(compressibility)

将一定量的粉体轻轻装入量筒后测量其最松状态下体积,计算其最松密度  $\rho_0$ ,然后采用轻敲法使粉体处于最紧状态测量其最紧状态下的体积,计算其最紧密度  $\rho_f$ ,压缩度用最松密度  $\rho_0$  与最紧密度  $\rho_f$  表示为:

$$\text{即压缩度 } C = [(\rho_f - \rho_0) / \rho_f] \times 100\%$$

压缩度可以反映粉体的凝聚性、松软状态,是粉体流动性的重要指标。压缩度小于 20% 时其流动性好,大于 40% 时流动性下降到不易从容器中自动流出。

熟悉粉体流动性的测定方法后,为了使学生能够牢记影响流动性的因素,本实验还考察了物料的形状与大小,不同润滑剂及同种润滑剂的不同量对物料流动性的影响。进而帮助学生将课堂理论与实践操作相结合,加深对理论的理解,从而能够深刻认知不同粉体流动性的差异,进一步指导以后的科研与实践。

### 三 实验用药品、设备及器皿

试剂及药品: 葡萄糖,氯化钠,滑石粉,微粉硅胶,硬脂酸镁,淀粉

设备及器皿: 直尺、称量纸 量筒 玻璃棒 天平 玻璃漏斗

### 四 实验内容与操作

#### (一) 休止角的测定

##### 1 物料

葡萄糖,氯化钠,滑石粉,微粉硅胶,硬脂酸镁。

##### 2 测定内容 采用固定圆锥底法

(1) 分别称取葡萄糖和氯化钠 30~50g,测定休止角,比较不同形状与大小对休止角的影响;

(2) 称取葡萄糖 30~50g 共 3 份,分别向其中加入 1% 的滑石粉、微粉硅胶、硬脂酸镁,均匀混合后测定休止角,比较不同润滑剂的助流作用;

(3) 称取葡萄糖 30~50g,依次向其中加入 0.2%, 1%, 2%, 5%, 10% 的滑石粉,均匀混合后测定休止角,比较助流剂的量对流动性的影响。以休止角为纵坐标,以加入量为横坐标,绘出曲线。

##### 3 操作

将预测物料轻轻地、均匀地落入圆盘的中心部,使粉体形成圆锥体,当物料从粉体斜边沿圆盘边缘中自由落下时停止加料,用量角器测定休止角(或测定圆盘的半径和粉体的高

度，计算休止角， $\text{tg}=\text{高}/\text{半径}$ ）

## （二）流出速度的测定

### 1 物料

葡萄糖，氯化钠，淀粉。

### 2 测定内容

（1）分别称 30g 葡萄糖、氯化钠和淀粉，测定流出速度，比较不同形状与大小或不同物料的流出速度。

（2）在葡萄糖与淀粉中加入 100  $\mu\text{m}$  的玻璃球助流，比较加入的玻璃球的量。

### 3 操作

将预测物料轻轻装入三角漏斗中，打开下部流出口，测定全部物料流出所需时间。

## （三）压缩度的测定

### 1 物料

葡萄糖，氯化钠，淀粉。

### 2 测定内容

测定葡萄糖、氯化钠和淀粉的压缩度，比较不同形状与大小或不同物料的震动流动性。

### 3 测定方法

将预测定物料分别精密称定，轻轻加入量筒中，测量体积，记录最松密度；安装于轻敲测定仪中进行多次轻敲，直到体积不变为止，测定体积，记录最紧密度。

根据公式计算压缩度。

## 五、实验结果与讨论

- 1 用显微镜法观察粉体粒子的大小与形状，分析其对流动性的影响。
- 2 分析助流剂种类及用量对流动性的影响。
- 3 分析不同物料流动性的差异。
- 4 不同物料的流动性有差异的主要原因是什么？

## 六、思考题

- 1 为什么粉体颗粒的大小和形状影响粉体的流动性？
- 2 助流剂量过多会影响流动性的原因是什么？
- 3 你认为哪种助流剂较好，为什么？

## 实验三 混悬剂及溶液剂的制备

### 一、实验目的

1. 掌握混悬剂的一般制备方法
2. 掌握沉降容积比的概念并熟悉测定方法
3. 熟悉根据药物的性质选用适宜的稳定剂，用以制备稳定混悬剂的方法。

### 二、实验指导

液体制剂系指药物分散在适宜的分散介质中制成的可供动物口服、外用以及环境使用的液体形态制剂。液体制剂不仅可以直接使用于兽医临床，而且也是制备注射剂、软膏剂、气雾剂等剂型的基础，在药物制剂学中具有极其重要的意义。

#### 1 混悬剂

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  $0.5\sim 10\mu\text{m}$  之间，小者可为  $0.1\mu\text{m}$ ，大者可达  $50\mu\text{m}$  或更大。

混悬剂中的微粒受重力作用产生沉降时，其沉降速度服从 Stoke's 定律：

微粒沉降速度与微粒半径平方、微粒与分散介质的密度差成正比，与分散介质的粘度成反比。混悬剂微粒沉降速度愈大，动力稳定性就愈小。通常以减小微粒半径，并加入混悬剂如天然高分子化合物、半合成纤维素衍生物等，以增加介质粘度来降低微粒的沉降速度。

混悬剂中微粒分散度高，具有较大的表面自由能，故体系属于热力学不稳定系统。微粒有聚集的趋势，可加入表面活性剂等用以降低固液之间界面张力，使体系稳定。表面活性剂又可作润滑剂，改善疏水性药物的润湿性。从而克服疏水微粒（质轻）因吸附空气而造成上浮现象。

向混悬液中加入絮凝剂，使微粒的  $\zeta$  电位降低至一定值，微粒间发生絮凝，形成网状疏松的聚集体。其特点是沉降速度快，沉降物体积大，沉降物易再分散，其物理稳定好，此种混悬剂称絮凝混悬剂。向混悬剂中加入反絮凝剂，使其  $\zeta$  电位增大，减少微粒间的聚集，沉降速度慢，沉降物体积小，沉降物结块，不宜再分散，其物理稳定差，此种混悬剂称反絮凝混悬剂。但这种混悬剂由于微粒小，混悬液流动性好，易于倾倒，是适于在短时间内应用的混悬剂。

混悬剂的配制方法有分散法与凝聚法。

（1）分散法：是将粗颗粒的固体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备混悬剂的方法。采用分散法制备混悬剂时：①亲水性药物，如氧化锌、炉甘石等，一般应先将药物粉碎到一定细度，再加处方中的液体适量（通常一份固体药物，加入  $0.4\sim 0.6$  份液体为宜），研磨到适宜的分散度，最后加入处方中的剩余液体至全量；②疏水性药物不易被水润湿，必须先加一定量的润湿剂或高分子溶液研磨，是药物颗粒润湿，最后加分散介质稀释至总量。

（2）凝聚法：将离子或分子状态的药物借助物理或化学方法凝聚成微粒，再混悬于分散介质中形成混悬剂。

混悬剂成品的标签上应注明“用时摇匀”。为安全起见，剧、毒药不应制成混悬剂。

混悬剂的质量要求：药物本身的化学性质应稳定，含量应符合要求；微粒大小根据用途不同而有不同要求；粒子的沉降速度应很慢（具有动力学不稳定性），沉降后不应有结块现象，轻摇后应迅速均匀分散（利于分剂量）；混悬剂应有一定的粘度要求；外用混悬剂应容易涂布。

#### 2 溶液剂

溶液剂是指小分子分散在溶剂中制成的均匀分散的液体制剂，可以口服、外用。是澄

清的液体制剂

溶液剂的制法

(1) 溶解法:

工艺流程: 附加剂、药物称量→溶解(置于 1/2-3/4 的总溶剂中)→滤过→添加溶剂至全量→质量检查→包装

溶解过程中可采用粉碎、加热、搅拌等来加快药物的溶解速度。

①药物的称量: 固体药物以克为单位, 通常用天平称量。液体药物常以毫升为单位, 可选用量筒、量杯。有时为了减少误差, 液体药物也采用“滴”量取。药物称量通常按处方顺序进行, 有时需变更, 特别是麻醉药最后称取, 并有人核对和登记用量。

量取液体药物后, 应用少量蒸馏水荡洗量具, 洗液合并于容器中。

②溶解: 取处方量左右的溶媒, 加入药物搅拌溶解。一般以复溶媒、助溶剂、稳定剂等附加剂应先加入。固体药物中难溶性的应先加入溶解, 易溶药物、液体药物及挥发性药物后加入。酊剂特别是含树脂性药物加到水溶液中时, 速度宜慢, 并随加随搅。为加速溶解, 可将药物研细, 以处方溶媒的 1/2~3/4 量来溶解, 必要时可搅拌或加热, 但受热不稳定的药物以及过热反而难溶解的药物则不应加热。

③过滤: 可用玻璃漏斗、布氏滤器、垂熔玻璃漏斗、砂芯等。滤材有脱脂棉、滤纸、纱布、绢布等, 过滤后补加溶媒至规定量。

④分装: 配制的溶液应按规定量分装于适当容器内, 常用容器有玻璃瓶、塑料瓶等投药瓶, 其容量为 30, 60, 100, 500ml 等。内服分剂量溶液应分装于带刻度的投药瓶中。投药瓶应按规定洗净, 必要时灭菌 (100℃ 30 秒)

⑤贴标签: 内服溶液剂用兰色标签, 外用溶液剂用红色标签, 并标明用法用量。

⑥质量检查: 对外观、含量进行质量检查。

(2) 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。注意浓度换算, 挥发性药物应注意挥发损失, 以免影响浓度的准确性。

### 三 实验用药品、设备及器皿

试剂及药品: 氧化锌, 甘油, 甲基纤维素, 西黄耆胶, 磺胺嘧啶, 尼泊金乙酯, 羧甲基纤维素钠, 糖精钠, 香精, 碱式硝酸铋, 枸橼酸钠, 硫磺, 乙醇, 甘油, 软皂, 聚山梨酯-80

设备及器皿: 试管 量筒 玻璃棒 天平 烧杯

### 四、实验内容与操作

#### (一) 亲水性药物混悬剂的制备及沉降容积比的测定

##### 1. 处方

表 3-1 各组处方

处方号	1	2	3	4
氧化锌	0.5	0.5	0.5	0.5
甘油 (ml)	-----	3.0	-----	-----
甲基纤维素 (g)	-----	-----	0.1	-----
西黄耆胶	-----	-----	-----	0.1
蒸馏水加至 (ml)	10	10	10	10

##### 2. 操作

(1) 处方 1、2 的配制: 称取氧化锌细粉 (过 120 目筛), 置乳钵中, 分别加 0.3ml 蒸馏水或甘油研成糊状, 再加少量蒸馏水或余下甘油研磨均匀, 最后加蒸馏水稀释并转移至 10ml 刻度试管中, 加蒸馏水至刻度。

(2) 处方 3 的配制: 称取甲基纤维素 0.1g, 加入蒸馏水研成溶液后, 加入氧化锌细粉, 研成糊状, 再加蒸馏水研匀, 稀释并转移至 10ml 刻度试管中, 加蒸馏水至刻度。

(3) 处方 4 配制：称取西黄耆胶 0.1g，置乳钵中，加乙醇几滴润湿均匀，加少量蒸馏水研成胶浆，加入氧化锌细粉，以操作同处方 3 配制。

(4) 沉降容积比测定：将上述 4 个装混悬液的试管，塞住管口，同时振摇相同次数（或时间）后放置，分别记录 0、5、10、30、60、90、120min 沉降物的高度（ml），计算沉降容积比，结果填入表 3。根据表 3 数据，绘制各处方的沉降曲线。

### 3. 操作注意

(1) 各处方配制时，加液量、研磨时间及研磨用力应尽可能一致。

(2) 用于测定沉降容积比的试管，直径应一致。

### (二) 磺胺嘧啶混悬剂的制备

#### 1 处方

磺胺嘧啶（SD）	2.0g
尼泊金乙酯	0.01g
1%糖精钠	适量
羧甲基纤维素钠	1—1.2 g
香精	适量
蒸馏水	加至 25.0 ml

2 制备操作 取羧甲基纤维素钠加入 2 / 3 量水，待溶解后，与 SD 在乳钵中充分研磨，然后加入其余成分，并加水至全量。

### (三) 絮凝剂对混悬剂再分散性影响

#### 1 处方

(1)	碱式硝酸铋	1.0g
	蒸馏水	定容至 10ml
(2)	碱式硝酸铋	1.0g
	1%枸橼酸钠溶液	1.0ml
	蒸馏水	定容至 10ml

#### 2 操作

(1) 处方 (1)：取碱式硝酸铋置乳钵中，加 0.5ml 蒸馏水研磨；处方 (2)：取碱式硝酸铋置乳钵中，加 0.5ml 蒸馏水研磨；处方 (2)：取碱式硝酸铋置乳钵中，加 1%枸橼酸钠溶液 0.5ml，研磨，然后各分次用余下的 1%枸橼酸钠溶液及蒸馏水转移至试管中，加蒸馏水至 10ml，振摇后放置 1.5h。

(2) 首先观察试管中沉淀物状态，然后再将试管上下翻转，观察沉降物再分散状况，记录翻转次数与现象。

### 3 注意

用上下翻转试管的方式振摇沉降物，两管用力要一致，用力不要过大，切勿横向用力振摇。

### (四) 疏水性药物混悬剂的制备，比较几种润湿剂的作用

1. 处方 硫磺洗剂的处方组成见表 3-2

表 3-2 硫磺洗剂的处方组成

处方号	1	2	3	4
精制硫磺 (g)	0.2	0.2	0.2	0.2
乙醇 (ml)	-----	2.0	-----	-----
甘油 (ml)	-----	1.0	-----	-----
软皂液 (ml)	-----	-----	1	-----
聚山梨酯-80 (g)	-----	-----	-----	0.03
蒸馏水加至 (ml)	10	10	10	10

## 2. 操作

称取精制硫磺置乳钵中，各处方分别按加液研磨，依次加入少量蒸馏水、乙醇、甘油、软皂液或聚山梨酯-80（加少量蒸馏水）研磨，再向各处方中缓慢加入蒸馏水至全量。振摇，观察硫磺微粒的混悬状态，记录。

### （五）凝聚法制备硫磺洗剂

取 4%盐酸 (W/V) 与 20%硫代硫酸钠 (W/V) 溶液各 5ml，置 10ml 具塞试管中，振摇，观察硫磺存在的状态，记录。

### （六）水杨酸合剂的制备（溶液剂）

1 处方 水杨酸钠 10.0g 碳酸氢钠 5.0 g 焦亚硫酸钠 0.1 g 乙二胺四醋酸二钠 0.02 g 橙皮酊 4.0ml 水加至 100.0 ml

2 制备操作 取碳酸氢钠、焦亚硫酸钠、乙二胺四醋酸二钠溶于适量蒸馏水中，加水杨酸钠溶解，边搅拌边加入橙皮酊，过滤、加蒸馏水至足量，搅匀既得。

3 注意 水杨酸钠的水溶液易氧化，尤其在碱性情况下更不稳定。

4 用途 抗风湿作用较强，用于治疗急性风湿病，眼科用于治疗玻璃体混浊。

### （七）复方碘溶液（溶液剂）

1 处方	组分	用量	作用
	碘	1.25g	主药
	碘化钾	2.5g	助溶剂
	蒸馏水	适量	溶剂
	共制成	25mL	

2 操作 取碘化钾，加蒸馏水 2mL 溶解后，加碘搅拌使溶，再加适量蒸馏水量成 25mL 即得。

3 作用与用途 用于治疗黏膜的各种炎症，或向关节腔、瘰管内注入。

## 五、实验结果和讨论

1. 将沉降容积比测定结果填入表 3-3

表 3-3 沉降容积与时间的关系

时间 (min)	处方号							
	1		2		3		4	
	$H_u$	$H_u / H_o$	$H_u$	$H_u / H_o$	$H_u$	$H_u / H_o$	$H_u$	$H_u / H_o$
5								
10								
30								
60								
90								
120								

注：  $H_o$  为混悬液的高度；  $H_u$  为沉降物的高度

2. 根据表 3-3 数据，以  $H_u / H_o$ （沉降容积比）为纵坐标，时间为横坐标，绘制各处方沉降曲线，比较几种助悬剂的助悬能力。
3. 记录碱式硝酸铋混悬剂 2h 沉降物状态及再分散翻转次数，沉降物的状态。
4. 记录硫磺洗剂各处方的混悬情况，讨论不同润湿剂的稳定作用。
5. 记录分散法与凝聚法制备硫磺洗剂的混悬情况，讨论不同制备方法对制剂稳定性及分散状况的影响。

## 六、思考题

1. 解释氧化锌混悬剂与硫磺洗剂在处方及工艺上的差异？
2. 分散法与凝聚法制备的混悬剂在质量上和稳定性上有何差异？

## 实验四 乳剂的制备与评价

### 一、实验目的

1. 掌握乳剂的一般制备方法。
2. 掌握乳剂类型的鉴别方法, 比较不同方法制备乳剂的液滴粒度大小、均匀度及其稳定性。
3. 熟悉离心分光光度法在评价乳剂物理稳定性研究中的应用。
4. 熟悉乳剂类型的鉴别方法及了解乳剂转型的条件。

### 二、实验指导

乳浊液型液体药剂也称乳剂, 系指两种互不相溶的液体混合, 其中一种液体以液滴状态分散于另一种液体中形成的非均相分散体系。形成液滴的一相称为内相、不连续相或分散相; 而包在液滴外面的一相则称为外相、连续相或分散介质。

乳剂因内、外相不同, 分为 O/W 型和 W/O 型等类型, 可用稀释法和染色镜检等方法进行鉴别。乳剂属热力学不稳定体系, 须加入乳化剂使其稳定。乳剂的类型主要取决于乳化剂的种类、性质及两相体积比。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机、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。

#### 1 乳剂的类型

可以从乳滴的大小及制备方法可分为: 普通乳、亚微乳、纳米乳。

(1) 普通乳: 普通乳液滴大小一般在  $1\sim 100\mu\text{m}$  之间, 成乳白色不透明的液体(如牛奶)。白色不透明的液体, 在热力学(是由于分散程度大)和动力学(分散质点大, 分散相与分散介质密度差别大而造成的沉降)上均不属于不稳定的体系。

(2) 亚微乳: 粒径大小一般在  $0.1\sim 0.5\mu\text{m}$  之间, 亚微乳常作为胃肠外给药的载体(如静脉注射乳剂应为亚微乳, 否则易造成栓塞, 以前学非均相可知粒径越小, 热力学不稳定性增加, 所以采用方法增加稳定性, 如用乳化剂), 粒径可控制在  $0.25\sim 0.4\mu\text{m}$  范围内。

(3) 纳米乳(Nanoemulsion): 当乳滴粒子小于  $0.1\mu\text{m}$  时, 乳剂粒子小于可见光波长的  $1/4$ , 即小于  $120\text{nm}$  时, 乳剂处于胶体分散范围, 这时光线通过乳剂时不产生折射而是透过乳剂, 肉眼可见乳剂为透明液体, 这种乳剂称为纳米乳或微乳(microemulsion)或胶团乳

(micellar emulsion), 纳米乳粒径在  $0.01\sim 0.10\mu\text{m}$  范围。

乳剂应用广泛, 被应用于口服、外用、肌肉、静脉注射。

#### 2 乳剂的特点

- (1) 分散度很大, 有利于药物吸收和药效的发挥, 生物利用度高;
- (2) 油性药物制成乳剂能保证剂量准确, 而且使用方便;
- (3) 水包油型乳剂可掩盖药物的不良臭味, 并可加入矫味剂;
- (4) 外用乳剂能改善对皮肤、黏膜的渗透性、减少刺激性;
- (5) 静脉注射乳剂注射后分布较快、药效高、有靶向性(如内皮网状系统);
- (6) 静脉营养乳剂, 是高能营养大容量注射液的重要组成部分。

#### 3 制备工艺

(1) 湿胶法: 将油相加至含有乳化剂的水中, 分散成初乳, 最后加水至全量即得。这个方法也有初乳, 比例同干胶法。

(2) 干胶法: 将乳化剂先与油相混合研磨均匀, 再加一定量的水, 继续研磨使其分散成初乳, 再逐渐加水至全量。

这个方法先制备初乳, 再逐渐稀释至全量。

初乳中油、水、胶有一定的比例:

植物油类的比例是 4:2:1;

挥发油的比例是 2:2:1;

液体石蜡的比例是 3: 2: 1。

本法适合于用阿拉伯胶或阿拉伯胶与西黄蓍胶的混合胶，用其它胶做乳化剂。

(3) 交替加液法 此法是将油和水分次少量地交替加入乳化剂中。此法由于两相液体的少量交替混合，黏度较大而有利于乳化，如用琼脂、海藻酸钠和卵磷脂等乳化剂制备乳剂时常用此法。

(4) 转相乳化法 先将乳化剂在油相中溶解或熔化，然后在缓慢搅拌下将预热的水相加入热的油相中，开始形成 W/O 型乳剂，随着水相体积的增加，黏度突然下降，转相变型为 O/W 型乳剂。若制备 W/O 型乳剂，则先将油相加入水相中，由 O/W 型乳剂转型为 W/O 型乳剂，这种方法制得的乳剂粒径较细。

(5) 新生皂法 对于油水两相含有可以发生相互反应的成分，生成皂类乳化剂，随即乳化。植物油中一般含有少量的游离脂肪酸，故可以和碱如氢氧化钙、氢氧化钠等通过加热发生皂化反应。一般来说，和氢氧化钠、氢氧化钾或三乙醇胺等生成的一价皂是 O/W 型乳化剂；和氢氧化钙等生成的二价皂是 W/O 型乳化剂。

(6) 直接匀化法 此法主要适合于含表面活性剂的乳剂制备。由于表面活性剂乳化能力强，直接将预热好（70-80℃）的水相和油相及处方成分加入乳化设备中（如高效匀乳器）乳化即得。（不分顺序）

#### 4 乳剂中药物加入的方法

若药物能溶于内相，可先加于内相液体中，然后制成乳剂；若药物溶于外相，则将药物先溶于外相液体中再制成乳剂；若药物不溶于内相也不溶于外相，可与亲和性大的液体研磨，再制成乳剂；也可以在制成的乳剂中研磨药物，使药物均匀混悬。

分散相的直径一般在 0.1~100 μm 之间。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在一定波长下对光吸收大小的改变，可计算乳剂的  $K_0$ 。

测定方法：取乳剂适量于离心管中，以一定速度离心一定时间，从离心管底部取出少量乳剂，稀释一定倍数，以蒸馏水为对照，用比色法在可见光某波长下测定吸光度 A，同法测定原乳剂稀释液吸收度  $A_0$ ，代入公式计算  $K_0$ 。离心速度和波长的选择可通过试验加以确定。 $K_0$  值愈小乳剂愈稳定。本法是研究乳剂稳定性的定量方法。当  $A_0-A>0$  时，分散相油滴上浮（或下沉），乳剂不稳定；当  $A_0-A=0$  时，分散相基本不变化，乳剂稳定。即  $K_0$  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，以  $K_0$  值的大小，可用于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 实验用药品、设备及器皿

试剂及药品：豆油、阿拉伯胶、聚山梨酯-80、豆磷脂、油酸、苏丹三、亚甲基蓝、CaCl

设备及器皿：研钵、烧杯、显微镜、载玻片、盖玻片、玻璃棒、高速分散器、离心机、离心管

### 四、实验内容与操作

#### （一）手工法制备乳剂

##### 1. 用阿拉伯胶为乳化剂

##### 1.1 处方

豆油	13ml
阿拉伯胶（细粉）	3.1g
蒸馏水	适量
共制成 50ml	

## 1.2 操作

(1) 取豆油置于干燥研钵中，加阿拉胶粉研磨均匀。按油：水：胶（4：2：1）的比例。首次加入蒸馏水 6.5ml，迅速向一个方向研磨，直至产生“劈裂”的乳化声，即成初乳（初乳稠厚、色浅）。

(2) 用蒸馏水将初乳分次转移至带刻度的烧杯或量杯中，加水至 50ml，搅匀即得。

## 1.3 显微镜法测定乳滴的直径

取乳剂少许置载玻片上，加盖玻片后在显微镜下测定乳滴大小，记录最大和最多乳滴的直径。

## 1.4 操作注意

制备初乳时所用乳钵必须是干燥的，研磨时需用力均匀，向一个方向不停地研磨，直至初乳形成。

### 2. 用聚山梨酯-80 为乳化剂

#### 2.1 处方

豆油	6ml
聚山梨酯-80	3ml
蒸馏水	适量
共制成 50ml	

#### 2.2 操作

(1) 取聚山梨酯-80 与豆油乳钵中，研磨均匀，加入蒸馏水 4ml 研磨，形成初乳。

(2) 用蒸馏水将初乳分次转移至带刻度的烧杯中，加水至 50ml，搅匀即得。

(3) 镜检、记录最大和最多乳滴的直径。

## (二) 机械分散法制备乳剂

### 1 用豆磷脂为乳化剂

#### 1.1 处方

豆油	11ml
豆磷脂溶液	25ml
蒸馏水	适量
共制成 100ml	

#### 1.2 操作

(1) 豆磷脂溶液的制备：取豆磷脂 1.1g，加甘油 1.8ml 研匀，再加少量蒸馏水研磨，用蒸馏水稀释至 25ml。

(2) 取豆油、豆磷脂溶液和蒸馏水共置组织捣碎机中，以 8000~12000r/min 速度匀化 2min（匀化 1min，停机 1min，再匀化 1min），即得。

(3) 镜检：记录最大和最多乳滴的直径。

(4) 将制得的乳剂置于乳匀机中，在 136~181Mpa (3000~4000Ib/cm<sup>2</sup>) 压力下，匀化 3 次，收集乳剂。

### 2 聚山梨酯-80 为乳化剂

#### 2.1 处方

豆油	11ml
聚山梨酯-80	5ml
蒸馏水	适量
共制成 100ml	

#### 2.2 操作

(1) 取聚山梨酯-80，加适量蒸馏水搅匀，加至组织捣碎机中，再加入豆油及余下的蒸馏水以 8000~12000r/min 速度搅拌 2min，即得。

(2) 镜检：记录最大和最多乳滴的直径。

(3) 将制得的乳剂置乳匀机中，在 136~181Mpa (3000~4000Ib/cm<sup>2</sup>) 压力下，乳化 3 次，即得。

(4) 镜检：记录最大和最多乳滴的直径。

### (三) 乳剂稳定性参数的测定

分别取前述用组织捣碎机制备的乳剂样品 I 与样品 II，盛于 4~6 支 1ml 特制的离心管（以 1ml 注射器改造），将其调平后，放入离心机。调节离心机转速为 2000rpm，离心 15 分钟后，取出离心管，由低端将样品滴入小烧杯适量（约 20 滴），以微量取样器吸取 50.0 μl 与 25ml 容量瓶中加水稀释至刻度，混匀。以水为空白在 550nm 波长下，测定其吸收度值 (A<sub>t</sub>)。同法取 50.0 μl 原乳剂样品，稀释、定容，在同一波长下测定吸收值 (A<sub>0</sub>)，计算乳剂的稳定性参数 K<sub>s</sub>。

### (四) 乳剂类型鉴别及转型实验

#### 1 类型鉴别

1.1 稀释法：取乳剂少许，加水稀释，如能用水稀释的为 O/W 型，否则为 W/O 型。

1.2 染色法：将乳剂样品涂在载玻片上，用油性染料苏丹-III 以及水溶性染料亚甲蓝各染色一次，在显微镜下观察，苏丹-III 均匀分散的乳剂则为 W/O 型，亚甲兰均匀分散的为 O/W 型。

#### 2 转型实验

取含有 20% 油酸的植物油 3ml 置小烧杯中，滴加 0.1mol/L NaOH 溶液约 10ml，边加边振摇，制成 O/W 型乳剂。取该乳剂半量，边振摇边滴加 0.05mol/L

CaCl<sub>2</sub> 溶液（约加入 5ml 时）即形成 W/O 型乳剂。

## 五、实验结果和讨论

1. 绘制显微镜下乳剂的形态图。

2. 将用不同制备方法和不同乳化剂制得的乳剂，显微镜法测定的乳滴直径填于表 4-1，并对结果加以分析讨论。

表 4-1 乳滴直径数据

制备方法	手工法	组织捣碎机	高压乳匀机
乳化剂	阿拉伯胶 聚山梨酯-80	豆磷脂 聚山梨酯-80	豆磷脂 聚山梨酯-80
最大粒径 (μm)			
最多粒径 (μm)			

将以相同制备方法和不同乳化剂制得乳化剂的 K<sub>s</sub> 值填于表 4-2，并评价该乳剂的物理稳定性。

表 4-2 两种乳剂的物理稳定性

样品	乳剂 I	乳剂 II
吸收度 (550nm)	离心前 (A <sub>0</sub> )	
	离心后 (A <sub>t</sub> )	
稳定性参数 (K <sub>s</sub> )		

## 六、思考题

1. 乳化剂有哪几类？制备乳剂时应如何选择乳化剂？
2. 影响乳剂物理稳定性因素有哪些？如何制备与评价稳定的乳剂？

## 实验五 注射液的制备

### 一、实验目的

1. 掌握注射剂的生产工艺过程和操作重点。
2. 掌握注射剂成品质量检查的标准和方法。

### 二、实验指导

注射剂是指药物制成的无菌液、混悬液或临用前配成液的无菌粉末供注入机体的制剂。注射剂是直接注入动物体内而迅速发挥药效的一类制剂，必须确保安全有效，所以产品的生产和成品质量控制都极其严格，以保证用药的安全性和有效性。

#### 1 分类

- (1) 溶液型 包括水溶液和油溶液。如安乃近注射液、恩诺沙星注射液等。
- (2) 混悬型 水难溶性或要求长效的药物，可制成水或油的混悬液。如普鲁卡因青霉素注射液（油混悬剂）。
- (3) 乳剂型 水不溶性药物，根据需要可制成乳剂型注射液。维丁胶性钙注射液等。
- (4) 注射用无菌粉末 亦称粉剂，是指采用无菌操作法或冻干技术制成的注射用无菌粉末或块状制剂。如青霉素、链霉素类粉针剂等。

#### 2 注射剂的特点

- (1) 药效迅速、作用可靠 注射剂无论以液体针剂还是以粉针剂贮存，在临床应用时均以液体状态直接注入动物组织、血管或器官内，所以吸收快，作用迅速。特别是静脉注射，药液可直接进入血液循环，更适用于抢救危重病症，并且注射剂不经胃肠道，故不受消化系统及食物的影响，剂量准确，作用可靠。
- (2) 适用于不宜内服的药物 如青霉素 G。
- (3) 适用于缺乏食欲、饮欲的动物 在临床上许多动物发病后，特别是一些发烧性疾病，动物常常没有食欲，患消化系统障碍的动物均不能内服给药，采用注射剂是有效的给药途径。
- (4) 可以产生局部定位作用，如局部麻醉剂
- (5) 使用不便 由于注射剂是一类直接入血制剂，所以质量要求比其他剂型更严格，使用不当更易发生危险，并且需要专业的兽医人员才能用药。
- (6) 其他 制造过程复杂，生产费用较大，价格较高。

#### 3 注射剂的给药途径

- (1) 皮下注射 是将药物注射于皮下组织内，经毛细血管、淋巴管吸收，一般经 5~10min 呈现效果。凡是易溶解无强烈刺激性的药品及疫苗、菌苗等均可皮下注射。如氯化氨甲酰甲胆碱注射液、猪瘟疫苗。
- (2) 皮内注射 注射于表皮与真皮之间，一次剂量小于 0.5mL，如牛结核菌素的变态反应试验、绵羊痘预防接种。
- (3) 肌肉注射 注射入肌肉组织中，一次剂量为 1~10mL，大动物甚至达到 50mL。注射油溶液、混悬液及乳浊液具有一定的延效作用。
- (4) 静脉注射 分为静脉推注和静脉滴注，药效快。用于急救、补充体液和供给营养。油溶液、混悬型注射液、导致红细胞溶解或使蛋白质沉淀的药物不能作静脉注射。
- (5) 腹腔注射 当动物心力衰竭，静脉注射出现困难时，可通过腹腔进行补液。腹膜吸收能力很强，多用于中、小动物，大家畜有时也可采用。
- (6) 气管内注射 直接将药物注入动物气管内，注射的药液应该是可溶性并容易吸收的，剂量不宜过多。
- (7) 乳室内注射 利用乳导管插入乳头，然后将药物注入到动物乳室内，多用于乳房炎的治疗。

## 5 注射剂的质量要求

根据《中国兽药典》2005 年版附录有关注射剂的制剂通则，注射剂在生产与储藏期间应符合下列有关规定：

- (1) 澄明度 溶液型注射液应该澄明，不得有肉眼可见的混悬物或异物；
- (2) 无菌 不应含有任何活的微生物，必须符合兽药典无菌检查的要求。
- (3) 无热原 无热原是注射剂的重要质量指标，特别是供静脉注射的制剂。
- (4) 安全性 注射剂不会对组织产生刺激或毒性反应，特别是一些非水溶剂及一些附加剂，必须要经过必要的动物实验，以确保安全。
- (5) pH 值 要求与血液相等或接近（血液 pH 值约 7.4），一般应控制在 4~9 的范围内。
- (6) 稳定性 因注射剂多系水溶液，所以稳定性问题比较突出，故要求注射剂具有必要的物理稳定性和化学稳定性，以确保产品在贮存期内安全有效。
- (7) 渗透压 其渗透压要求与血浆的渗透压相同或相近，静脉大容量注射液应尽可能与血液等渗。

要达到上述要求，在制备过程中应尽量做到在避菌、避尘条件下操作，所用容器、用具、管道必须彻底清洗，原辅料及溶媒必须符合规定，灭菌操作要确实掌握温度、时间，以保证有效灭菌又使主要分解的要求。

## 6 制备

注射剂一般生产过程包括：原辅料和容器的前处理、称量、配制、过滤、灌装、灭菌、质量检查、包装等步骤。

### (1) 安瓿处理

① 割颈与圆口 空安瓿需先经切割，使安瓿颈有一定的长度，便于灌药与包装。所割安瓿，瓶口整齐、无缺口、裂口、双线、长短符合要求。安瓿割口后，颈口截面粗糙，留有细小玻璃屑，在相互碰撞及洗涤时容易落入安瓿内，需要圆口。圆口系利用强烈火焰喷烘颈口截面，使熔融光滑。

### ② 安瓿的洗涤

使用离子交换水或 0.1% 的醋酸水溶液，灌满后，以 100℃ 30min 热处理。趁热甩水，再用过滤的新鲜去离子水或蒸馏水关系数次，灌洗次数。大量生产时 1-2ml 小安瓿多采用电水机甩净，洗净安瓿放入安瓿盘中。

### ③ 安瓿的干燥和灭菌

安瓿洗涤后将口向下或平放于铝盒内，加盖，按不同需要置烘箱内，用 120~140℃ 温度干燥，或 200℃ 以上干热灭菌 45min，除去水分或破坏安瓿中可能污染的细菌或热原。

此法烘的时间长，效率较低。盛装无菌操作或低温灭菌的安瓿则须用 160~170℃ 干热灭菌。

(2) 其他用具的洗涤：垂熔玻璃漏斗、灌注器等用具，用重铬酸钾洗液浸洗 15min 以上，用常水反复冲洗至不显酸性，再用蒸馏水冲洗 2-3 次。乳胶管先用常水冲洗后再用 0.5-1% 氢氧化钠溶液煮 30min，常水洗去碱液，蒸馏水洗。再用 0.5-1% 盐酸液煮 30min 后，用常水洗，蒸馏水洗至中性，备用。

将上述处理的过滤用具，按要求安装后，然后用蒸馏水抽洗数次，至排出澄明度合格，最后用注射用水抽洗一次，既可供过滤药用。

(3) 药液的配制：配液用的一切容器、用具均需保持清洁，避免热原污染，原辅料必须符合规定，一般配液采用稀配法和浓配法两种。药业配好后，要进行注射剂半成品的测定，一般包括 PH、含量等项，合格后方能滤过、灌装。

(4) 注射液的滤过：滤过方法有加压过滤、减压过滤和自然滴滤等，滤器种类也较多，以供初滤和粗滤用。精滤用滤器如 4 号垂熔玻璃漏斗（或滤球）和微孔滤膜等。

(5) 惰性气体的使用：主要易氧化变质的注射液，除另加入抗氧化剂外，最有效的方法是在配液和灌注时通入惰性气体，常用高纯度的  $N_2$  和  $CO_2$ ，通入前，惰性气体应先通过洗气装置除去微量杂质。如  $N_2$  可先通过碱式焦性没食子酸溶液（取 NaOH60g 溶于蒸馏水 300ml

中，加入焦性没食子酸 10g 溶解即得）及 10%高锰酸钾溶液，以除去氧和有机物质。CO<sub>2</sub> 可通过硫酸铜溶液以除去硫化物，再通过 1%高锰酸钾溶液以除去有机物，最后通过注射用水除去可溶物及二氧化硫，当惰性气体纯度高时，生产上有时只通过甘油溶液处理再经过注射用水洗涤即可。

（6）注射液的灌封：灌注药液时应确保药液不碰到安部颈口，以减少封口时炭化和白点，装置要准确，灌封后随即封口。手工熔封火焰应调节至细呈蓝色，待玻璃烧红后用镊子夹去顶部并在火焰上断丝。

（7）灭菌和检漏：熔封后按规定及时灭菌，取出放入 1%亚甲蓝溶液中检漏，应用灭菌检漏两用灭菌器更好。

（8）成品质量检查：包括装置检查、澄明度、PH 值、色泽检查、含量测定及热原、无菌检查等，各项检查均应按药典进行。

### 三 实验用药品、设备及器皿

试剂及药品：针用活性炭、Vc、碳酸氢钠、EDTA、焦亚硫酸钠、蒲公英全草、野菊花、金银花、安乃近、亚硫酸氢钠、葡萄糖、1%盐酸

设备及器皿：5ml 安瓿瓶、小型安瓿熔封机、水浴锅、100、25、50ml 容量瓶、小烧杯、竹夹若干、0.22μm 直径 50cm 微孔滤膜、小型溶液分装器、氮气瓶

### 四、实验内容与操作

#### （一）维生素 C 注射液的制备

1. 处方	维生素 C	5.0g
	碳酸氢钠	约 2.4g（调 pH5.0-7）
	EDTA	0.005g
	焦亚硫酸钠	0.2g
	注射用水	加至 100ml

#### 2. 操作

取配置量 80%的新鲜注射用水，通入 CO<sub>2</sub> 使饱和，加入 Vc 使溶解，分次少量加入碳酸氢钠随加随搅拌，使完全溶解，加入亚硫酸氢钠及 EDTA，添加以 CO<sub>2</sub> 饱和的注射用水至全量，测定药液 PH 值为 5.5-6.0，用垂熔玻璃漏斗过滤，滤液中通 CO<sub>2</sub> 并在 CO<sub>2</sub> 气流下灌封，最后用 100℃流通蒸汽灭菌 15min，取出趁热放入色素液中检漏，再擦瓶、灯检。

用途：用于坏血病、Vc 缺乏症，各种出血症、各种传染病的辅助治疗等。

注：

1 NaHCO<sub>3</sub> 加入 Vc 溶液中时宜慢，以防溶液溢出，同时搅拌以免局部过碱、氧化、变质，使含量下降，颜色变黄，尤其当金属离子存在时变化更快，故在处方中加入亚硫酸氢钠及 EDTA 作稳定剂，并在药液内和灌封时均通 CO<sub>2</sub> 气体以减少变化。

2 避免与铁、铜等金属接触。

#### （二）复方蒲公英注射液

1 处方	蒲公英全草	30.0 g
	野菊花	10.0 g
	金银花	10.0 g

#### 2 操作

用清水将上药反复冲洗干净，加 200 ml 蒸馏水煎煮 1 小时，用双层纱布和脱脂棉过滤，滤渣加 100ml 蒸馏水在煮 30min，过滤，两次滤液合并放入水浴锅中浓缩至 20ml，加入 40ml95%乙醇搅拌，静置冷处 36h，过滤，回收乙醇，再加 50ml 冷蒸馏水，静置 36h，去沉淀，浓缩至 20 ml，加入活性炭 0.4g，用布氏漏斗吸滤 2-3 次，滤液加 1 ml 吐温-80，苯甲醇液 1.5 ml，精滤，装瓶，密封，煮沸灭菌 30min。即得。

3 用途：猪、牛急性乳腺炎和上呼吸道感染等症。

#### （三）安乃近注射液

- 1 处方
- |        |       |
|--------|-------|
| 安乃近    | 1.5g  |
| 亚硫酸氢钠  | 0.1g  |
| 依地酸二钠  | 0.01g |
| 注射用水加至 | 50 ml |

2 操作

将依地酸二钠和亚硫酸氢钠投入适量（约 30 ml）注射用水中，溶解后加入安乃近，搅拌后加注射用水至全量，后加入活性炭搅匀并放置 30min，过滤，经检验合格后灌封，灭菌（100℃，30 min）

3 作用 解热镇痛药，用于疝痛、肌肉痛、风湿症和发热性疾患。

#### （四）葡萄糖注射液

1. 处方

【处方与用量】		浓度 25%	50%
葡萄糖（含 1 分子结晶水）	250g	500g	
1% 盐酸	适量	适量	
注射用水	加至 1,000mL	1,000 mL	

2. 操作

（1）. 取注射用水适量（约总需水量的 80%）的水，加热煮沸，加葡萄糖搅拌溶解，用盐酸调节 pH 值至 3.8~4.0，加活性炭处理后，先用多孔滤器衬滤纸绢布滤过，除去活性炭。再添加注射用水至总量，用垂熔玻璃滤器等精滤，灌封，用热压蒸汽 115℃ 灭菌 30min，即得。

（2）. 取注射用水适量，加热煮沸，将葡萄糖加入，不断搅拌，配成约 50%~60% 的浓溶液，加 1% 盐酸调节 pH 值至 3.8~4.0，加活性炭，搅拌煮沸 15~30min，趁热滤过脱炭。滤液加注射用水稀释至所需浓度，测定 pH（3.5~5.5）及含量合格后，滤至澄明，即可灌封，其他同上。

3 作用

具有补充热能、全静脉营养疗法、低血糖症、饥饿性酮症、失水、高钾血症、组织脱水的作用。

#### 五、实验结果与讨论

1. 澄明度检查结果见表 5-1

表 5-1 澄明度检查结果

检查总数	废品数（支）					合格数（支）	合格率（%）
	玻璃屑	纤维	白点	焦头	其它	总数	

2. 质量检查各项结果进行分析讨论

#### 六、思考题

1. 制备易氧化药物的注射液应注意哪些问题？
2. 制备维生素 C 注射液为什么要通入 CO<sub>2</sub>，不通入可以吗？
3. 制备注射剂的操作要点是什么？
4. 为什么可以采用分光光度法检测颜色，目的是什么？

## 实验六 维生素 C 注射液的处方考察与制备

### 一、实验目的

1. 通过维生素 C 注射液处方稳定性考察，熟悉拟定注射剂处方的一般思路。
2. 掌握延缓药物氧化分解的基本方法。

### 二、实验指导

注射剂的处方设计应根据剂型特点，主药的理化性质及临床使用要求，从制剂的稳定性（物理，化学及生物学稳定性），安全性（毒副作用）和有效性（速效，长效等）三个主要方面综合考虑，统筹兼顾，分清主，次原因，用科学的方法进行原、辅料（品种、用量）的选择，还要考虑生产条件和成本等问题。药物的不稳定性主要表现为放置过程中发生降解反应。药物由于化学结构不同，其降解反应也不相同。水解和氧化是药物降解的两个主要途径。

本实验通过对维生素 C 注射液处方组成的稳定性影响因素的考察，设计并确定处方，再按拟订的处方进行制备。

维生素 C（抗坏血酸）的干燥固体较稳定，但在潮湿状态或溶液中，则很快变色，含量下降。这是由于维生素 C 的分子结构中，在羰基毗邻的位置上有二个烯醇基，很容易被氧化生成黄色的双酮化合物，在迅速水解、氧化，生成一系列有色的无效物资。

因此，维生素 C 注射液的处方设计应重点考虑如何延缓药物的氧化分解，以提高制剂的稳定性。维生素 C 的氧化过程常受到溶液的 PH 值、空气中氧、重金属离子和加热时间（如加热溶解与灭菌时间）等因素的影响。通常延缓药物氧化分解可采用下列措施。

（1）除氧 溶液中的氧和安瓿空间的残余氧对药物稳定性影响很大，应设法排除。在维生素 C 注射液生产过程中，应尽量减少药物与空气接触，可在配液和灌封时通入惰性气体。配液前，注射用水应通入二氧化碳（或氮气）去除溶剂中溶解的氧。二氧化碳在水中的溶解度大于氮气，采用二氧化碳驱除维生素 C 溶液中的氧，其效果优于氮气。但应注意二氧化碳可使溶液的 PH 下降，呈酸性，也可能与某些药物发生反应，影响其稳定性。由于氮气的化学性质稳定，故驱除安瓿空间的氧，用氮气较好。

（2）加抗氧剂 常用于偏酸性水溶液的抗氧剂有焦亚硫酸钠（ $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ ）、亚硫酸氢钠（ $\text{NaHSO}_3$ ）、亚硫酸钠（ $\text{Na}_2\text{SO}_3$ ）等，用量一般为 1.0~2.0g/L。盐酸半胱氨酸有时也可用作抗氧剂，用量约 5.0g/L。

（3）调节 pH pH 影响药物的稳定性，一般调节溶液的 pH，除增加药物的稳定性外，还要兼顾到药物的溶解度及刺激性。一般认为，将维生素 C 注射液的 pH 用碳酸氢钠调节至 5.5~6.0 时较稳定，也有文献报道 pH 为 6.5 时分解速度常数最小。《中国药典》规定其 pH 应为 5.0~7.0。

（4）加金属离子螯合剂 微量的重金属离子如  $\text{Fe}^{2+}$ 、 $\text{Cu}^{2+}$  等对维生素 C 在水中的氧化分解有显著的催化作用，故维生素 C 注射液中可加入依地酸二钠或依地酸钙钠螯合溶液中的金属离子，以增加稳定性。

根据上述原则，对于维生素 C 注射液处方组成的稳定性影响因素主要考察下列几方面：

1. 加热时间的影响；2. 溶液 pH 对维生素 C 氧化的影响，并求出最稳定 pH；3. 含氧量的影响，以及在通入  $\text{CO}_2$  和加抗氧化剂的抗氧化效果；4. 重金属离子的影响以及加入螯合剂的效果。

### 三 实验用药品、设备及器皿

试剂及药品：针用活性炭、Vc、碳酸氢钠、EDTA、焦亚硫酸钠、可溶性淀粉、碘化钾、碘、丙酮

设备及器皿：5ml 安瓿瓶、小型安瓿熔封机、水浴锅、小烧杯、竹夹若干、0.22 $\mu\text{m}$  直径 50cm

微孔滤膜、小型溶液分装器、紫外分光光度计、滴定管、注射器、称量纸、玻璃棒、移液管、PH 剂、试纸、氮气瓶

#### 四、实验内容与操作

##### (一). PH 值对维生素 C 注射液的影响

取维生素 C 15g, 配成 5% 溶液 300ml, 取样作含量测定后, 将溶液分成四份, 分别为 30、30、210、30ml, 并分别用  $\text{NaHCO}_3$  调节 PH 值 4.0、5.0、6.0、7.0 (先用 pH 试纸、后用 pH 剂测定)。用注射器将溶液分别灌入 2ml 安瓿中, 每个 pH 值灌装 8 只, 封口, 作标记后于沸水中煮沸 1h, 观察不同时间颜色变化, 测定吸收度记录于表 1:

##### (二). 空气中的氧对维生素 C 注射液质量的影响

称取上述 PH 值 6.0 溶液 100ml, 分成三份: (1) 于 2ml 安瓿灌封 2ml 后熔封; (2) 于 2ml 安瓿灌封 1ml 后熔封; (3) 于 2ml 安瓿灌封 2ml 后熔封; 通入  $\text{CO}_2$  约 5 秒后, 立即封口。每种样品熔封 8 只。将上述三种样品分别作记号后, 同时放入 100℃ 水浴中加热 1h, 观察不同时间溶液的颜色变化, 测定药物含量, 按表 2 进行记录, 同时测定注射液的吸收度。

##### (三) 抗氧剂对维生素 C 注射液稳定性的影响

取维生素 C 7.5g 加蒸馏水溶解使成 80ml, 用  $\text{NaHCO}_3$  调 pH 值至 5.8-6.2, 含量测定后, 分三份, 第一份加 0.1g  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$  第二份作对照。将上述两份溶液分别灌服于 2ml 安瓿中, 每份 8 只, 做记号后同时放入 100℃ 水浴中加热 1h, 观察颜色变化, 并测定吸收度。填于表 3。

##### (四). 维生素 C 含量测定方法

精密吸取 5% 维生素 C 注射液 2ml (约相当于 0.1g 维生素 C), 加蒸馏水 15ml 及丙酮 2ml, 振摇, 放置 5min, 加稀醋酸 4ml, 淀粉指示液 1ml, 用 1/10mol/L 碘液滴定, 至溶液呈持续的蓝色 30 秒不褪即得, 记下消耗碘液的毫升数 (每 ml 碘液相当于 8.806mg 的维生素 C。)

##### (五). 操作注意

(1) 加速实验过程中要注意安全, 防止水浴锅烧干及安瓿爆破伤人。样品较多, 编号不要弄错。

(2) 加速后实验后测定样品含量时, 应将 8 只安瓿中注射液均匀 (所有容器要干燥) 后, 取样测定。

(3) 碘量法测定维生素 C 含量多在酸性溶液中进行, 因在酸性介质中维生素 C 受空气中氧化作用减弱, 较为稳定。但供试品溶于稀酸后仍需立即滴定。制剂中常有还原性物质的存在对此测定方法有干扰, 如注射剂中常含有作为抗氧剂的亚硫酸钠, 应在滴定之前加入丙酮, 使之与亚硫酸反应生成加成物掩蔽起来, 以消除滴定的干扰。

#### 五、实验结果与讨论

1. 将上述实验结果列于下表 6-1、6-2、6-3

表 6-1 pH 值对维生素 C 注射液的影响

样品号	pH 值	煮沸时间（分）与颜色变化	含量（耗 I <sub>2</sub> 液 ml）	吸收度
		5    10    15    30    60	0'        60'	（I <sub>2</sub> 液 ml 数）
1				
2				
3				
4				
结论				

表 6-2 空气中氧对维生素 C 注射液稳定性质量的影响

样品号	条件	颜色变化					含量（耗 I <sub>2</sub> 液 ml）		
		10	20	30	45	60	0h	1h	下降%
结论									

表 6-3 对维生素注射液稳定性质量的影响

样品号	抗 氧 剂	颜色变化					含量（耗 I <sub>2</sub> 液 ml）	
		10	20	30	45	60	0h	1h
结论								

2. 讨论所得结果，是否与理论相符，并对结果进行分析。

## 六 思考题

1. 维生素 C 注射液的稳定性主要受哪些因素的影响？

## 实验七 粉剂的制备

### 一、实验目的

1. 掌握粉剂制备工艺过程：粉碎、过筛、混合、分剂量、包装。
2. 掌握含特殊成分粉剂、共熔成分粉剂的制备方法。
3. 掌握粉剂的质量检查方法。
4. 掌握粉碎、过筛、混合的基本操作。

### 二、实验指导

常用的固体剂型有粉剂、颗粒剂、片剂、胶囊剂、滴丸剂、膜剂等，在药物制剂中约占70%。粉体的一些物理与化学特性直接关系到固体药物的粉碎、过筛、混合、沉降、流动、过滤及干燥等生产过程及各种剂型的成型与工艺。粉体的粒子大小、比表面积、密度等特性都可影响到调剂或疗效，所以研究与了解粉体的特性及其在调剂或药剂生产中的应用具有重要意义。古人曰“散者散也，去急病用之”，指出了散剂容易分散和奏效快的特点。粉剂是古老而传统的固体剂型，广泛应用于临床。在中药制剂中的应用比西药更为广泛。

1 粉剂特点：①粉剂比表面积大，溶出速度快，因而易分散、奏效快，②剂量易控制，制作简易，携带、运输、保存和使用方便，特别是能添加入畜禽饲料中喂服的饲料药物预混剂更易推广使用。但也要注意由于分散度大而引起的吸湿性、化学活性、气味、刺激性等方面的影响。

粉剂又是制备其他许多剂型的基础，如为了掩盖某些粉剂的不适臭味或刺激性时，除应用色、香、味进行矫正外，可制成胶囊剂、颗粒剂、丸剂或片剂。

#### 2 临床给药途径

在临床上可供内服或局部用。内服散剂一般溶于或分散于水或其他液体中服用，亦可直接用水送服。局部用散剂可供皮肤、口腔、咽喉、腔道等处应用；专供治疗、预防和润滑皮肤为目的的粉剂亦可称撒布剂或撒粉。

#### 3 制备过程

粉剂的制备过程包括：药材的前处理（净选、洗涤、干燥、炮制），投入净料、粉碎、过筛、混合，分剂量，质量检查及包装过程。

操作要点：

- （1）称取：正确选择天平，掌握各种结聚状态的药品的称重方法。
- （2）粉碎：是制备散剂和有关剂型的基本操作。要求学生根据药物的理化性质，使用要求，合理地选用粉碎工具及方法。
- （3）过筛：掌握基本方法，明确过筛操作应注意的问题。
- （4）混合：混合均匀度是散剂质量的重要指标，特别是含少量医疗用毒性药品及贵重药品的散剂，为保证混合均匀，应采用等量递加法（配研法）。对含有少量挥发油及共熔成分的散剂，可用处方中其他成分吸收，再与其他成分混合。
- （5）包装：学会分剂量散剂包五角包、四角包、长方包等包装方法。
- （6）质量检查：根据药典规定进行。

#### 4 重点操作

##### 4.1 粉碎

粉碎主要是借助加入的机械力将大块固体物质碎成适当程度的操作过程。制备散剂的原料药物都需要进行适当粉碎，目的①是增加药物有效面积来提高生物利用度；②调节药物粉末的流动性；③改善不同药物粉末混合物的均匀性。

药物粉碎度的大小应根据药物的性质、剂型和使用要求来定，过度的粉碎不一定都有利，如具有刺激性、不良气味、易分解的药物，不宜过细，以免增加吸湿、分解和异味；

同时，过细的粉末易于成糊状，不利于有效成分的浸出。

4.1.1 意义 粉碎操作对制剂过程有一系列的意义：①有利于提高难溶性药物的溶出速度以及生物利用度；②有利于各成分的混合均匀；③有利于提高固体药物在液体、半固体、气体中的分散度；④有助于从天然药物中提取有效成分等。显然，粉碎对药品质量的影响很大，但必须注意粉碎过程可能带来的不良作用，如晶型转变、热分解、粘附与团聚（agglomeration）性的增大、堆密度的减小、在粉末表面吸附的空气对润湿性的影响、粉尘飞扬、爆炸等。

4.1.2 粉碎的原理 粉碎时借助加入的机械力来克服物体的内聚力，使药物的块粒减少，表面积增加，即为机械能转变成表面能的过程。

#### 4.1.3 粉碎方法

（1）干法粉碎：一般药物采用干法粉碎。干法粉碎是指药料经干燥处理，使含水量降至一定限度后（一般小于5%），再进行粉碎的方法。干燥温度不宜超过80℃，某些有挥发性和遇热易变化的药物可不用干燥。

单独粉碎和混合粉碎：

（2）湿法干燥：在药料中添加较易除去的适量溶媒（如水或醇）共同研磨，又称“加液研磨法”，此法粉碎度高，又可避免粉尘飞扬，研磨后再去液燥。药物要求特别细度，或有刺激性，毒性较大者则宜用湿法粉碎。

（3）低温粉碎：在粉碎前或粉碎过程中将药物进行冷却的粉碎方法。

适用于具有热塑性、强韧性、热敏性、挥发性及熔点低的药材。其特点是：①在常温下粉碎困难的物料，如软化点、熔点低的及热塑性物料（如树脂、树胶、干浸膏）等可以较好地粉碎。②含水、含油较少的物料也可进行粉碎。③可获得更细的粉末，且可保存物料中的香气及挥发性有效成分。

热塑性：加热可软化，冷却时可以固化。

（4）根据所含药物性质的不同，中草药成方粉剂的粉碎操作有以下几种：

① 共研法：将处方中药材先混合，再研成粉末。一般无特殊胶质、粘性或挥发性的药物可采用此法。

② 分研法：将处方中含有香气浓郁的药味如冰片，细料药味如朱砂及含有剧毒药味如巴豆霜、马钱子、甘遂等均应先单独粉碎，再按配研法混合。

③ 掺和法：现将处方中含有油脂较重的药味如柏子仁、火麻仁或细小种子类药味如车前子、葶苈子等取出，将其他药物先研成细粉，然后取一部分细粉与取出的药味掺和研细，再按混合法混合。

④ 配研法：将量小的药物如毒剧或量少药味另行研细后，在乳钵中加入等容积的其他配药细粉研磨均匀后，再加入与此等容积的其他配药细粉研匀，如此倍量增加，至全部混合均匀、色泽一致为度。

⑤ 研制法：凡处方中有粘性较强的药味如熟地黄等，可将处方中其他药物预先粉碎，取一部分粉末与其他共研使成为碎块或颗粒，在60℃下充分干燥，然后再共研成粉，最后与其他粉末混匀。

⑥ 水飞法：某些矿物类药如朱砂、炉甘石等可用将药与水共研法操作。

#### 4.1.4. 常用粉碎机械

粉碎机的粉碎作用力有剪切、撞击、研磨、挤压、劈裂、锉屑等。大多数粉碎机的粉碎效果常是这些作用力的综合结果。常用粉碎机械有研钵、截切机、万能磨粉机、球磨机、流能磨等。

（1）研钵：有瓷制、玻璃制、金属制、玛瑙制、铁或铜制研钵。瓷制品最常用；玻璃制品不易吸附药物，易清洗，宜用于粉碎毒、剧药物；铁制或铜制的应注意与药物可能发生作用。

（2）截切机：主要用于草、叶或韧性根的截切。

(3) 万能磨粉机：由伴有撞击、裂撕、研磨等作用进行，可粉碎各种干燥的非组织性物料，也可粉碎中草药的根、茎、叶、皮部分。但因其具有高速研磨作用，粉碎过程中会发热，不宜用于含有大量挥发性成分的药料及粘性或遇热变质发粘药料的粉碎（图 2-3）。

(4) 球磨机：是由不锈钢、生铁或瓷制的圆筒，内装一定数量和大小不等的圆形钢球或瓷球构成，由电动机带动，使其中圆球与药料产生撞击和研磨作用。球磨机结构简单，密闭操作，粉尘少，常用于毒、剧或贵重药物以及吸湿性或刺激性强的药物。对于结晶性药物、硬而脆的药物进行细粉碎的效果更好。易氧化药物可在惰性气体条件下密闭粉碎。利用球磨机亦可较为方便地创造无菌条件，粉碎或混合药物以制备无菌产品。

(5) 流能磨(Fluid energy mills)：利用高速弹性流体(空气、蒸气或惰性气体)使药物的颗粒之间以及颗粒与室壁之间碰撞而产生强烈的粉碎作用(如图 2-4 所示)。用流能磨粉碎过程中，由于气流在粉碎室中膨胀时的冷却效应，故被粉碎物料的温度不升高，因此本法适用于抗生素、酶、低熔点或其他对热敏感的药物粉碎。而且在粉碎的同时就进行了分级，所以可得  $5\mu\text{m}$  以下均匀的微粉。操作时应注意加料速度一致，以免堵塞喷嘴。

4.2 过筛 任何方法粉碎的粉末，粒度都是不均匀的，经过筛分，可将粗粉、细粉分开，目的是：获得粒径均匀一致的粉末，可除去杂质，对药品质量以及制剂生产有重要意义。为适应药物制剂和临床治疗的不同要求，经粉碎后的药物或辅料的粉末需分成不同等级的细度。在散剂的制备中细度分级多采用过筛法和空气离析法（风筛法）。

4.2.1. 药筛的规格及粉末等级 药筛一种是以筛孔的大小来表示；另一种是以单位长度或面积内所含筛孔的数来表示。目前在药剂生产中有用目数来表示筛号，多以每 2.54cm（每英寸）长度有多少筛孔来表示，如 2.54cm 上有 100 个孔的筛号叫 100 目筛。

(1) 药粉的等级是按通过相应规格的药筛而定。为控制粉末粗细的标准，《中国兽药典》规定药筛用国家标准的 R40/3 系列，药筛的规格及粉末的等级见表 2-2。

(2) 为控制粉末的均匀度，《中国兽药典》规定了 6 种粉末的分等规格，见表 2-3。

4.2.2 不同制剂的粉末等级要求 在兽药制备过程中，一般 10~24 目用于筛选中草药粉剂粉末及片剂制造中湿颗粒过筛；50 目用于除去粗末、结块；65 目用于混合过筛及少量湿润性药物的过筛；80 目或 100 目用于筛选外用粉剂的粉末；100 目或 120 目用于筛选制丸、片剂的粉末和细料药物的过筛；120 目以上用于筛选眼用及外用粉剂的粉末。

《中国兽药典》要求兽用粉剂中的药物一般应通过 24 目。预混剂的药粉应全部通过 50 目筛，外科用者应通过 80 目筛，眼用粉剂应通过 200 目筛。

对药粉或辅料的粗细要求，还需根据药物的性质、作用、给药途径和动物对象来确定。如难溶性且溶出速度慢的药物如萨罗、樟脑、磺胺等，应粉碎得细些以增加溶出速度，提高疗效。如氯霉素， $50\mu\text{m}$  的粉末给药 1h 后出现血药浓度高峰， $800\mu\text{m}$  的在 3h 才能达到血药浓度的高峰。“吹散”也必须很细才能达到治疗要求。眼用散剂应通过九号筛（200 目），外科用散剂应通过七号筛（120 目），以减轻对组织或粘膜的机械性刺激。具有苦味、刺激性的药物，不宜粉碎过细，如奎宁类，否则苦味可加剧；呋喃坦淀粉末细时对胃的刺激性也加强，易引起恶心呕吐，因此应采用较大的结晶。对水溶性药物如水杨酸钠，不必粉碎太细。总之对药物的粗细，需考虑药物的性质、作用以及给药途径等合理选择。

#### 4.2.3 药粉的筛选与过筛方法

(1) 筛的正确应用可提高过筛效率，筛过粉末与可筛过粉末的数量越接近的，则筛选过程越完善。

影响过筛效率的因素：

① 药物的运动方式和运动速度 药粉在筛上作滑动和跳动式运动，使摩擦力及表面能的平衡受到破坏，小于筛孔的粉末可通过筛孔而筛出。

② 粉尘厚度 筛上留有足够的余地使药粉能较远地分开，以减少其摩擦与表面相互饱和的趋势，药粉不宜太多，须也会影响过筛。

③ 粉末的干燥程度

④药物的性质、形状和带电性 分离表面结构粗糙，相互间的摩擦力大都会降低过筛效率。一般晶体药物较中草药的粉末易于通过筛孔，富含纤维或多毛的中草药，如与较硬的药物共同粉碎则利于过筛。某些药物因摩擦而产生电荷，能使药物吸附在金属筛网上堵塞筛孔，可安装接地线予以克服。

(2) 当需要最细粉，用最细筛也达不到要求时可用空气离析法。此法是利用空气流，使已粉碎的、大小不等的混合粉进行分离或精选的一种方法，又称风筛法。

#### 4.2.4 过筛器械

(1) 手摇筛：用不锈钢丝、铁丝、绢、麻、尼龙等材料编制的筛网，固定在竹木或金属圈上制成。适用于小量、毒、剧、刺激性或质轻药粉的筛析。成套手摇筛见图 2-5。

(2) 电动筛：常用摇动筛粉机，为安装于密闭的木箱内，对剧毒品、刺激性药及易风化或潮解药物的过筛最为适宜，也可适用于无粘性的植物或化学药品的过筛。

(3) 磨粉与过筛混合机械：现兽药厂多用此种机械使磨粉与过筛一并完成。

#### 4.3 混合

把两种以上组分的物料相互掺和而达到均匀状态的操作。

混合的目的在于获得药物成分均匀的混合物，以保证剂量准确和用药安全有效。

1. 混合的机理 固体药物混合时伴有一种或多种机理，如对流、切变以及扩散的运动，相邻粒子间交换位置的局部混合等。

2. 混合方法与器械 目前常用的混合方法有：搅拌混合，研磨混合与过筛混合。不论采用上述任一方法，均可包含有一种或多种混合机理。

散剂混合均匀与否，不仅影响产品的外观形态（一般指散剂的细度，颜色等是否一致），而且直接影响产品的疗效。常用的混合策略：

#### 4.4 影响混合程度的因素及遇到的问题及其相应措施

(1) 组分的比例量 ①两种物理状态和粉末粗细均相似的药物，经过一定时间的混合，就可混匀②若组成比例量相差悬殊时，应采用递加混合法。即将量大的药物先研细，然后取出大部分，与剩余的最小药物约等量混合研匀，如此倍量增加量大的药物直至全部混匀。

递加混合法常用于含有毒、剧药的散剂。毒、剧药的剂量小，应添加一定比例量的稀释剂制成稀释散（或称倍散），以利临时配方。稀释倍数可按药物的剂量而定，如剂量在 0.01~0.1g 者可配制 1:10 倍散（药物 1 份加入稀释剂 9 份混匀），如剂量在 0.01g 以下，则应配成 1:100 或 1:1000 的倍散。

稀释剂应为惰性物质，常用的有乳糖、淀粉、糊精、蔗糖、葡萄糖以及一些无机物如（沉降碳酸钙、沉降磷酸钙、碳酸镁或白陶土等）。其中以乳糖为最佳，其密度与常用生物碱近似，可使成品不易分层。

(2) 组分的密度 一般将密度小者先放于研钵内，再加大者适当研匀。这样可避免密度小的组分浮于上部或飞扬，而大的组分沉于底部则不易混匀。如轻质碳酸镁、轻质氧化镁与其他药物混合时，应先将前者放入容器中。

(3) 含液体或结晶水的药物 ①处方中若含有少量的液体成分，如挥发油、酏剂、流浸膏等，可利用处方中其他成分吸收；如含量较多时，可另加适宜的吸收剂吸收至不显潮湿为度。常用的吸收剂有：磷酸钙、白陶土、蔗糖或葡萄糖等。②若处方中含结晶水药物，如硫酸钠与硫酸镁的晶体，研磨后可放出水，则可用等克分子的无水物代替。③若系吸湿性强的药物（如氯化铵、胃蛋白酶、乳酶生等），应在干燥环境下迅速操作，并且密闭包装防潮。④有的药物互相混合后易于吸湿（安替比林与水杨酸钠单独存在于空气中并不能吸湿，两者的混合物易吸湿），应分别包装。

(4) 混合器械的吸附性 将量小的药物先置研钵内时，可被研钵吸附造成较大的损耗，故应先取少部分量大的药物或辅料如淀粉等于研钵内先行研磨。饱和

(5) 粉末的带电性 一般药物粉末的表面是不带电的，但是在混合磨擦时往往产生表

面电荷而阻碍粉末的混匀。通常可加入少量表面活性剂，或在较高湿度(>40%)下混合。有人应用润滑剂作抗静电剂，例如阿司匹林粉末中加硬脂酸镁 0.25%~0.5% (W/W)，可表现有效的抗静电活性。

(6) 低共熔 当两种或更多药物经混合后熔点降低至与室温相近，因而易出现润湿或液化的现象。对于可形成低共熔物的散剂，应根据形成低共熔物后对药理作用的影响而采取不同措施：无影响时，可直接采用；增强时应通过试验确定减少剂量；减弱时则应分别用其他成分稀释，避免出现低共熔。

#### 4.5 分剂量

混合均匀的粉剂，按需要的剂量分成等重的份数的过程叫分剂量。常用的方法有：目测法(即估分法)、重量法、容量法、自动定量分包机分量法。

生产上有粉剂自动分量机、散剂定量分包机，均系利用容量法分剂量的原理。但药物的物理性质(如吸湿性、堆密度、流动性)以及分剂量的速度等均能影响其准确性。

#### 4.6 包装与贮藏

(1) 粉剂的吸湿 粉剂的分散度大，故其吸湿性(与风化性)较显著，有些药物单独在空气中并不能吸湿，但在复方粉剂中其吸湿性大大增加。在生产散剂时，分装室的相对湿度应控制在药物混和物的 CRH 值以下，以免吸湿降低药粉的流动性，影响分剂量与产品质量。

(2). 包装 防湿是保证粉剂质量的重要措施。选用适宜的包装材料与贮藏条件可延缓散剂的吸湿。

(3). 贮藏 粉剂在贮藏过程中，除防湿外，温度、微生物以及紫外光照射等对散剂质量均有一定影响，应予以重视。

#### 4.7 粉剂的质量检查

目前主要是检查其含量、均匀度与水分，分剂量散剂还应检查其重量差异限度。

(1). 均匀度检查 取粉剂适量置光滑纸上，平铺约 5cm<sup>2</sup>，以适宜用具将其表面压平，在光亮处观察，应呈现均匀的色泽，无花纹、色斑。

(2). 干燥失重 除另有规定外，取供试品 1g，置与供试品相同条件下干燥至恒重的扁形称量瓶中，精密称定，除另有规定外，在 105℃干燥至恒重。由减失的质量和取样量计算供试品的干燥失重。减失质量不得超过 2%。

(3) 装量差异 单剂量、一日剂量包装的散剂，装量差异限度应符合下表规定：

装量差异限度	标示装量
不少于标示装量的 93%	20g 以下
不少于标示装量的 95%	20-50g
不少于标示装量的 97%	50-500g
不少于标示装量的 98%	500g 以上

#### 4 含量均匀度

5 溶解性 可溶性粉剂，除另有规定外，取供试品适量，置纳氏比色管中，加水 50ml，在 25℃左右上下翻转 10 次，供试品应全部溶解，静置 30 分钟，不得有浑浊或沉淀生成。

### 三、实验用药品、设备及器皿

试剂及药品：滑石、甘草、朱砂、冰片、硼砂、朱砂、明粉、氯化钠、氯化钾、枸橼酸钠、葡萄糖、樟 脑、薄荷脑、水杨酸、硼 酸、氧化锌、溴化钠、淀粉等

设备及器皿：研钵、玻璃棒、称量纸、

### 四、实验内容与操作

### （一）益元散的制备

1 处方	滑石	30 g
	甘草	5 g
	朱砂	1.5 g

#### 2 操作

（1）粉碎，朱砂水飞成极细粉，滑石、甘草粉碎成细粉。

（2）分别称取处方中各药，先取小量滑石粉置乳钵中研磨，以饱和乳钵的表面能，再加入朱砂混匀后，按“配研法”将甘草加入，使混和至色泽匀一，在将余量滑石粉加入，混合至色泽匀一即可。

#### 3 方解

以滑石粉祛暑，渗湿为主药，辅以朱砂清热解毒，加甘草调和诸药，共奏清暑利湿，除烦之功。

#### 4 质量检查

性状：本品为浅红色的粉末，具有甘草的甜味，手捻有润滑感。

5 注意：朱砂、甘草、滑石粉三药的混合次序非常重要，首先用少量滑石粉饱和乳钵表面，以朱砂极细粉“打底”，再与滑石粉套研，均匀后，最终用甘草与以上两味药混合均匀的极细粉套研均匀。

6 功能：清暑利湿，除烦。

#### 7 用法与用量

调服或煎汤服，一次6克，1-2次/日。

### （二）冰硼散的制备

1 处方	冰片	0.5 g
	硼砂	10 g
	朱砂	1.2 g
	明粉（芒硝）	10 g（100目）

#### 2 操作

（1）粉碎

（2）将朱砂与玄明粉套研均匀，再加入硼砂研和，过筛，然后加入冰片研匀，过筛，分剂量分装，即可。

#### 3 方解

方中以冰片解热止痛为主药，辅以清热解毒之硼砂和朱砂，佐以泻火软坚消炎之玄明粉，共奏解毒，消炎，止痛之功。

4 功能：解毒，消炎，止痛。用于咽喉、牙龈肿痛，口舌生疮。吹服。

#### 5 用法与用量

每用少许，吹服患处。

### （三）复方枸橼酸钠散的制备

1 处方	氯化钠	3.5g
	氯化钾	1.5g
	枸橼酸钠	2.9g
	葡萄糖	22g

2 制法 取以上四种药物，分别研细，混合均匀，制成一包即得。

3 作用与用途 用于补充体内电解质和水分。

4 用法与用量 取1包加1000ml温开水，溶解后口服。

#### [附注]

本品可用于腹泻呕吐等引起的轻度或中度脱水。本品中氯化钠、氯化钾可补充体液内电解质；枸橼酸钠可调节体内酸碱平衡。

#### (四) 脚气粉的制备

##### 1 处方

樟 脑	2.0g
薄荷脑	1.0g
水杨酸	5.0g
硼 酸	10.0g
氧化锌	10.0g
滑石粉	加至 100.0g

##### 2 制法

先将樟脑与薄荷脑研磨液化后，加少量滑石粉研匀，再分次将已粉碎过筛的水杨酸，硼酸及氧化锌加入研合均匀，最后逐次加入滑石粉至 100g，过筛混匀即得。

#### (五) 不同的制备方法，对引湿性散剂的影响

##### 1 处方

溴化钠	0.1g
淀 粉	0.3g

##### 2 操作

一组直接研磨混合，一组分别研细后，在纸上轻轻混合，作对比观察。

#### (六) 散剂的质量检查

1. 外观均匀度 取供试品适量，置光滑纸上，平铺约 5 cm<sup>2</sup>，将其表面压平，在亮处观察，应呈现均匀的色泽，无花纹与色斑。

2. 装量差异 单剂量、一日剂量包装的散剂，装量差异限度应符合表 7-1 规定：

装量差异限度		标示装量
±15%	0.10g 或 0.10g 以下	
±10%	0.10g 以上至 0.30g	
±7.5%	0.30g 以上至 1.50g	
±5%	1.50g 以上至 6.0g	
±5%	6.0g 以上	

#### 五、实验结果与讨论

- 1 散剂的剂型特点有哪些？
- 2 根据不同类型的散剂，讨论其具体制备方法。

#### 六、思考题

- 1 益元散的制备操作过程中，为什么不把甘草与朱砂先行研和后，再加入滑石粉？
- 2 班上同学都是同样做的，为什么有的合格，有的又不合格，这对我们来说意味着什么？

## 实验八 颗粒剂的制备

## 一、实验目的

掌握颗粒剂的制备方法

## 二、实验指导

1 概念 将药物与适宜的辅料混合制成干燥颗粒状的内服制剂。可混于饲料中使用，又可溶解或混悬在水中服用。

2 分类 根据在水中的溶解情况，颗粒剂分为可溶性颗粒剂、混悬性颗粒剂、泡腾性颗粒剂。颗粒剂还可经包衣，并以包衣材料的性质，使颗粒具有肠溶性、缓释性，因而有肠溶颗粒剂、缓释颗粒剂、控释颗粒剂。

3 特点 与粉剂相比，具有以下特点

①飞散性、附着性、聚结性、吸湿性等均较小；

②流动性好，有利于分计量，服用方便

③根据需要可加入适宜的芳香剂、矫味剂、着色剂等，制成色、香、味俱全的药物颗粒制剂。

④多颗粒的混合物，若粒子大小或密度差异较大，易产生离析分层，导致剂量不准确。

4 质量要求

① 药物与辅料应均匀混合，凡属挥发性药物或遇热不稳定的药物在制备过程应注意控制适宜的温度条件，凡遇光不稳定的药物应遮光操作；

② 颗粒剂应干燥，色泽一致，无吸潮、结块、潮解等现象；

③ 根据需要可加入适宜的矫味剂、芳香剂、着色剂、分散剂和防腐剂等。

④ 颗粒剂的溶出度、释放度、含量均匀度等应符合要求，必要时，包衣颗粒应检查残留溶剂。

⑤ 除另有规定外，颗粒剂应密封，置干燥处贮存，防止受潮，并应进行微生物限制的控制。

⑥ 单剂量包装的颗粒剂在标签上要标明每个袋（瓶）中活性成分的名称及含量，多剂量包装的颗粒剂除应有确切的分剂量方法外，在标签上要标明颗粒中活性成分的名称和质量。

5 制备

硬颗粒剂的制备工序包括：药物粉碎或提取、制粒、干燥、质检和包装等步骤。

药物的粉碎、过筛、混合操作完全与散剂的制备过程相同。

①. 制软材 将药物与适当的稀释剂（如淀粉、蔗糖或乳糖等）、崩解剂（如淀粉、纤维素衍生物等）充分混匀，加入适量的水或其他粘合剂制软材。制软材是传统湿法制粒的关键技术，粘合剂的加入量可根据经验“手握成团，轻压即散”为准。由于淀粉和纤维素衍生物兼具粘合和崩解两种作用，所以常用做颗粒剂的粘合剂。

②. 制湿颗粒 颗粒的制备常采用挤出制粒法。将软材用机械挤压通过筛网，即可制得湿颗粒。除了这种传统的过筛制粒方法以外，近年来开发许多新的制粒方法和设备应用于生产实践，其中最典型的就流化（沸腾）制粒，流化制粒可在一台机器内完成混合、制粒、干燥，因此称为“一步制粒法”。

③. 颗粒的干燥 除了流化（或喷雾制粒法）制得的颗粒已被干燥以外，其他方法制得的颗粒必须再用适宜的方法加以干燥，以除去水分、防止结块或受压变形。常用的方法有箱式干燥法、流化床干燥法等。

④. 整粒与分级 在干燥过程中，某些颗粒可能发生粘连，甚至结块。因此，要对干燥后的颗粒给予适当的整理，以使结块、粘连的颗粒散开，获得具有一定粒度的均匀颗粒，这就是整粒的过程。一般采用过筛的办法整粒和分级。

⑤. 质量检查与分剂量 将制得的颗粒进行含量检查与粒度测定等，按剂量装入适宜袋中。颗粒剂的贮存基本与散剂相同，但应注意均匀性，防止多组分颗粒的分层，防止吸潮。

### 三、实验用药品、设备及器皿

试剂及药品：大青叶、板蓝根、连翘、拳参、糖粉、糊精、布洛芬、微晶纤维素、交联羧甲基纤维素钠、苹果酸、蔗糖、糖精钠、聚维酮、异丙醇、碳酸氢钠、无水碳酸钠、十二烷基硫酸钠、橘型香料

设备及器皿：研钵、玻璃棒、称量纸、药筛、搪瓷盘、干燥箱

### 四、实验内容与操作

#### (一) 感冒退热颗粒剂的制备

##### 1 处方

大青叶	20 g
板蓝根	20 g
连翘	10g
拳参	10g
糖粉	适量
糊精	适量

制成冲剂 50 g

##### 2 制备操作

以上四味药，分别加水 400、300ml 煎煮二次，（每次 1.5 小时，合并滤液，滤过，滤液浓缩至相对密度 1.08—1.10（90—95℃）待冷至室温，加等量的乙醇使沉淀 2 小时，取上清液浓缩至相对密度 1.18—1.20（60—65℃），加水 1 倍量，搅拌，静置 8 小时，取上清液浓缩至相对密度 1.38—1.40（60—65℃）得清膏。）因实验时间所限，每次 20、15 分钟，合并滤液，滤过，滤液浓缩至约 15g，取浓缩液 5g，加蔗糖 15g，糊精 6.25g 及乙醇适量，制成软材，软材的标准为握之成团，松之即散。过 2 号筛制粒，于 80℃ 以下干燥，整粒，用塑料密封包装，18 g / 包，即得。

##### 3 质量检查

外观应干燥、颗粒均匀、色泽一致，无结块受潮现象。

4 注意 制备过程需要醇沉，以除去树脂、粘液质及蛋白质等杂质，还可降低冲剂的引湿性，防止吸潮，避免颗粒在放置过程中结块。

操作过程中需注意，应将药液冷却至室温，再慢慢加入乙醇，同时需快速搅拌，使药液与乙醇充分混匀，以除去大量杂质。

5 清热解暑，用于上呼吸道感染、急性扁桃体炎，咽喉炎等。

[附注]

制备的糖粉需 60℃ 干燥，除去结晶水

#### (二) 布洛芬泡腾颗粒剂的制备

##### 1 处方

布洛芬	60g
交联羧甲基纤维素钠	3g
聚维酮	1g
糖精钠	2.5g
微晶纤维素	15g
蔗糖细粉	350g
苹果酸	165g
碳酸氢钠	50g

无水碳酸钠	15g
橘型香料	14g
十二烷基硫酸钠	0.3g

## 2. 操作

将布洛芬、微晶纤维素、交联羧甲基纤维素钠、苹果酸和蔗糖粉过 16 目筛后，置混合器内与糖精钠混合。混合物用聚维酮异丙醇液制粒，干燥，过 30 目筛整粒后与剩余处方成分混匀。混合前，碳酸氢钠过 30 目筛，无水碳酸钠、十二烷基硫酸钠和橘型香料过 60 目筛。制成的混合物装于不透水的袋中，每袋含布洛芬 600mg。

3. 作用 有消炎、解热、镇痛作用，用于类风湿性和风湿性关节炎。

4. 用法 开水冲服，每次一袋，必要时服用。

[附注] 处方中微晶纤维素和交联羧甲基纤维素钠为不溶性亲水聚合物，可改善布洛芬的混悬性；十二烷基硫酸钠可加快药物的溶出。

## 五、实验结果与讨论

1 制颗粒剂时，软材的标准是什么？

2 醇沉时，药液中醇浓度可达到多少？能除去哪些杂质？

## 六、思考题

1 糖粉和糊精在处方中起何作用？

2 制备颗粒剂的要点是什么？

# 实验九 乙酰水杨酸片的制备及影响片剂质量因素的考察

## 一、实验目的

1. 掌握湿法制粒压片法的制备工艺。
2. 掌握片剂的质量检测方法(含量、崩解、脆碎度等)。
3. 了解片剂的处方设计中需要考虑的几个问题(稳定性、崩解等)。
4. 熟悉片剂的常用辅料与用量。
5. 熟悉压片机的结构及其使用方法。

## 二、实验指导

1 片剂 (tablets)：是指一种或多种药物与适宜的辅料均匀混合后经过加工（制粒或不制粒）压制而成的片状或异形片状固体制剂，可供内服或外用。片剂以内服片和普通片为主，也有泡腾片、缓释片、控释片及肠溶片等。

### 2 片剂的优点

- (1) 片剂剂量准确，药物含量差异较小；
- (2) 体积小，服用、运输方便；
- (3) 利用包衣技术可避免（不良臭味、对胃肠道有刺激的）或保护（与外界环境接触不稳定的）药物；
- (4) 机械化生产，产量大，成本低；
- (5) 可制成不同临床需要的片剂，如溶液片、控释片等。

### 3、片剂的缺点

- (1) 病畜不易吞服；
- (2) 压片时加入的辅料会影响药物的溶出；
- (3) 含挥发性成分的片剂贮存较久时含量下降；
- (4) 片剂中药物的溶出速率较散剂及胶囊剂为慢，其生物利用度相对差。

### 4 片剂的分类按给药途径，制备与作用分类如下：

#### 4.1 内服片

内服片是应用最广泛的一种，在胃肠道内崩解吸收而发挥疗效。

##### (1) 普通压制片 (Compressed tablets)

普通压制片是药物与辅料混合压制而成的、未包衣的普通片剂。与下述的包衣片相对而言，亦称其为素片或片芯，其重量一般为 0.1g~0.5g。

如磺胺嘧啶片、复方乙酰水杨酸片、土霉素片、恩诺沙星片等，服用时以水送下，经胃肠道吸收而发挥其治疗作用。

##### (2) 包衣片 (Coated tablets)

包衣片是在上述普通压制片的外表面包上一层包衣膜的片剂，根据包衣材料不同又可分为：

- ①糖衣片 (Sugar coated tablets)：包衣材料主要为蔗糖，现渐为薄膜片代替。
- ②薄膜衣片 (Film coated tablets)：包衣材料主要为高分子成膜材料，如羟丙甲纤维素等。
- ③肠溶衣片 (Enteric coated tablets)：包衣材料主要为能够在肠道内溶解的高分子材料，如醋酸纤维素酞酸酯 (CAP) 等。

常见的包衣片如牛黄解毒片、银黄片、盐酸黄连素片、呋喃妥因片等。

##### (3) 长效片 (Sustained release tablets)

又称缓释片，是指含有延缓崩解物料，能使药物缓释而延长作用的片剂。如长效氨茶碱片等。

##### (4) 控释片 (controlled release tablets)

系指药物从制剂中能恒速地释放到体内而发挥治疗作用的一类片剂。这类片剂具有血药浓度稳定，服药次数少，疗效持久等优点。如氯化钾控释片。

#### (5) 咀嚼片 (Chewable tablets)

咀嚼片是在口中嚼碎后再咽下去的片剂，生产一般用湿法制粒，不需加崩解剂，加入一部分矫味剂、着色剂。如治疗胃部疾患的氢氧化铝凝胶片、酵母片等。

#### (6) 分散片 (Dispersible tablets)

分散片是遇水迅速崩解并均匀分散的片剂。其在  $21^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$  的水中 3 分钟即可崩解分散并通过  $180\ \mu\text{m}$  孔径的筛网，吸收快，生物利用度高，不易引湿，不需特殊材料，遇水迅速分解为粘性混悬液。分散片药物主要为难溶性的药物，也可为难溶性的药物，片剂中不加入泡腾剂。如雷尼替丁分散片、阿司匹林分散片。

#### (7) 多层片 (Multilayer tablets)

多层片指片剂各层含有不同赋形剂组成的颗粒或不同的药物，可以避免复方药物的配伍变化，使药片在体内呈现不同的疗效或兼有速效与长效的作用，另外可改善药物的外观。如用速效、长效两种颗粒压成的双层复方氨茶碱片。

### 4.2 口腔用片

此类片剂在人医上应用广范，主要有以下两种：

#### (1) 口含片 (Buccal tablets)

口含片，又称“含片”，系指含于口腔内缓缓溶解的压制片。该类片剂能够对口腔及咽喉等局部产生较久的药效，用于局部的消炎、消毒等。如喉炎片、麝香酮含片等。口含片比一般内服片大而硬，味道适口。

#### (2) 舌下片 (Sublingual tablets)

舌下片系指置于舌下使用的压制片，能在舌下唾液中溶解后被粘膜吸收，起速效作用。如硝酸甘油片、喘息定片等。此外，还有一种唇颊片，将药片放在上唇与门齿牙龈一侧之间的高处，通过颊粘膜吸收，具有速效、长效作用。如硝酸甘油唇颊片。

(3) 口腔贴片：系指贴于口腔粘膜或口腔内患处，有足够粘着力，长时间固定在粘膜释药的片剂。这类片剂含有如聚羧乙烯 (cyp)、羧丙基甲基纤维素、羧甲基纤维素、羟丙基纤维素等较强粘着力的赋形剂，既对粘膜有较强的粘着力、无刺激，又能控制药物的溶出。其贴于口腔粘膜吸收快，可迅速达到治疗浓度，避开肝脏的首过作用；用作局部治疗时剂量小，副作用少，维持药效时间长，又便于中止给药。如硝酸甘油贴片、冰硼贴片等。

### 4.3 皮下给药片

#### (1) 植入片 (implant tablets)

植入片系将无菌药片植入皮下后缓缓释药，维持疗效几周、数月直至几年的片剂。适用于需长期且频繁使用的药物，如避孕植入片。一般长度不大于 8mm 的圆柱体，灭菌后单片无菌包装。

#### (2) 皮下注射用片 (hypodermic tablets)

皮下注射用片系指经无菌操作制备的片剂，使用时将其溶解于无菌注射用水中，供皮下或肌肉注射的片剂，现使用较少。

### 4.4 外用片

#### (1) 阴道片 (vaginal tablets)

阴道片直接用于阴道，使其产生局部作用。如消炎、杀菌、杀虫、避孕等。如鱼腥草素外用片治疗慢性宫颈炎。

#### (2) 溶液片 (solution tablets)

将片剂加一定量的缓冲溶液或水溶解后，使成一定浓度的溶液，专供配制外用溶液用的压制片。如供滴眼用的白内停片、供漱口用的复方硼砂漱口片等。外用溶液片的组成成分必须均为可溶物。

#### 4.5 其他片(特殊片)

##### (1)微囊片(microcapsule tablets)

微囊片系指固体或液体药物利用微囊化工艺制成干燥的粉粒,经压制而成的片剂。如牡荆油微囊片等。

##### (2)泡腾片(effervescent tablets)

泡腾片指含有泡腾崩解剂的片剂,可供口服或外用。泡腾片加入水后可释放出二氧化碳使片剂迅速崩解为澄清溶液。泡腾片与分散片不同。如止泻片等。

#### 5 片剂的制备方法按制备工艺分类为两大类或四小类:

- |       |           |
|-------|-----------|
| 制粒压片法 | 1 湿法制粒压片法 |
|       | 2 干法制粒压片法 |

- |       |               |
|-------|---------------|
| 直接压片法 | 1 直接粉末(结晶)压片法 |
|       | 2 干式颗粒压片法     |

#### 6 制备

片剂的生产有多种工艺,常用的制备工艺有包括湿法制粒压片法和干法制粒压片法在内的制粒压片法和包括直接粉末结晶压片法、半干式颗粒压片法在内的直接压片法。其中湿法制粒压片法在生产中最常用。在压片过程中有三个基本要素:即流动性、压缩成形性和润滑性。①流动性好:使流动、充填等粉体操作顺利进行,减少片重差异;②压缩成形性好:不出现裂片、松片等不良现象;③润滑性好:片剂不粘冲,可得到完整、光洁的片剂。

##### 6.1、湿法制粒压片工艺

湿法制粒压片工艺,适用于对湿热稳定的药物,是生产中应用最多的一种工艺。

##### 6.1.1 处方的拟定

老产品如因个别条件的改变,应需少量试制,取得经验后,再大批生产。开发的新产品,在尚无处方时,应根据主药的性质、分剂量的要求,选择适宜的赋形剂,拟出试行处方,通过少量试验,调整赋形剂的比例量,或调换某一赋形剂,改进生产工艺条件等,直至生产出各方面均符合要求的片剂,再确定处方,大批生产。

##### 6.1.2 原辅料的准备与预处理

片剂所用的原辅材料均应符合质量规定。投料前,原辅料必须经过鉴定、物理性状、含量测定、干燥或中药提取以及粉碎、过筛、等预处理。原辅材料原本就是极细粉末,里边没有杂质,不需粉碎。但里边有杂质的就需要过筛,如淀粉就应过 100 目振动筛后再用。如是大的结晶颗粒、不是结晶但颗粒在 80 目以下,均应进行粉碎,如药物结晶是鳞片状或单斜晶则更应粉碎。一般粉碎细度化药为 80~100 目;中药为 80~120 目。毒剧、贵重及有色原、辅料为 100~140 目。

另外,车间领取的原辅材料,要在指定地方拆包,擦洁净后,放入配料室并检查各种设施及设备运转是否正常,发现问题应及时维修,使设备处于完好状态。

##### 6.1.3 称量与混合

根据处方称取原辅材料,放入混合搅拌机中,有液体成分时,应先用辅料吸收并混匀。各种原辅材料称完放入混合机按照生产工艺要求进行混合,注意混合机中死角部位残存药物,以利混合完全均匀。

##### 6.1.4 制备软材

在混匀的原、辅料中,加入适当的润湿剂或粘合剂,利用槽型混合机混合均匀,制成适宜的软材。软材的湿度多凭经验掌握,即达到“轻握成团,轻压即散”即可。

##### 6.1.5 制颗粒

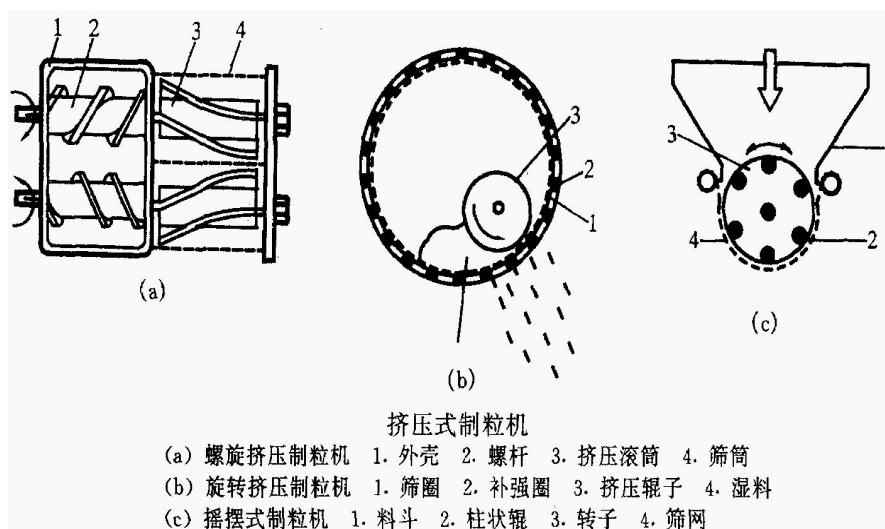
除少数颗粒型结晶药物直接压片外,一般均必须制成颗粒后,才能压片制粒。目的主要是为了增加物料的流动性和可压性。

(1)制粒主要有以下目的:

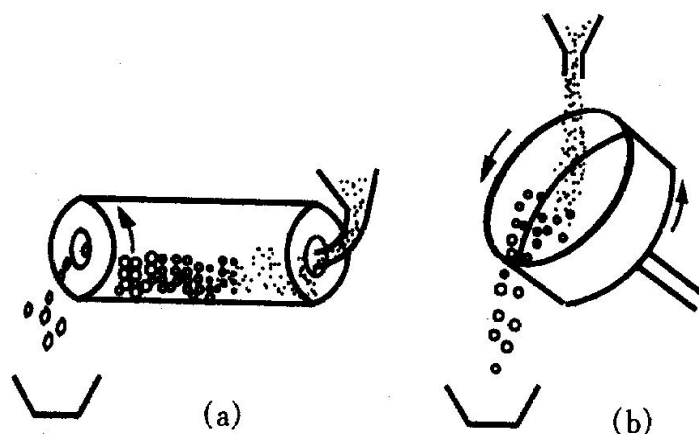
- ①增加物料流动性：细粉流动性差，且易结块聚集，不易均匀地顺利流入模圈中，时多时少，影响片重差异。
- ②避免细粉分层：制剂处方中有多种原辅料粉末，尽管混合均匀，但因密度不一，易受压片机震动而导致轻、重质成分分层。轻者上浮，重者下沉，使片剂药物含量不准。
- ③避免粉末飞扬：在压片过程中，形成的气流易使粉末飞扬，且具有黏性的粉末易粘于冲头表面，造成粘冲现象。
- ④减少细粉吸附和容存的空气：粉末之间具有一定的空隙，因而含有一定量的空气。在冲头施加压力时，空气不能及时逸出而进入片剂内部；在压力解除时，片剂内部空气很快膨胀，易使片剂出现松、裂等质量问题。
- ⑤粉末压片时所需压力比颗粒大。颗粒表面不平整，当施加压力时，其表面有互相嵌合的作用，使颗粒间接触紧密，从而能克服松片、裂片等质量问题。

#### (2) 制湿颗粒的方法与设备：

- ① 挤压制粒方法与设备：将适宜的软材强迫通过适当的筛网，就能得到所需要的湿颗粒，这种方法称为挤压制粒。挤压制粒方法是先将药物粉末与处方中的辅料混匀后加入粘合剂制成软材，然后挤压制粒机制粒。常用的挤压制粒机有螺旋式、旋转式、摇摆式等。生产中，常采用摇摆式颗粒机制粒，0.3g 以上的片剂常选用 10~14 目筛网，0.3g 以下的片剂常选用 16~20 目筛网。

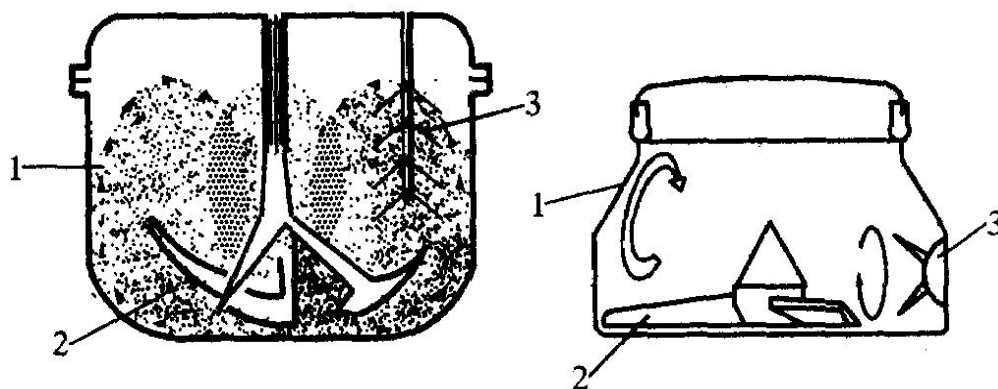


- ②转动制粒方法与设备：转动制粒方法是在药物粉末中加入一定的量的粘合剂，在转动、摇动、搅拌等作用下使粉末结聚成具有一定强度的球形粒子的方法。转动制粒过程分为母核形成阶段、母核成长阶段、压实阶段。转动制粒的特点是粒度分布较宽，在使用中受到一定限制，多用于制备 2~3mm 以上药丸制备。下图为经典的容器转动制粒机即圆筒旋转制粒机和倾斜转动锅等。



③高速搅拌制粒方法与设备 高速搅拌制粒方法是先将药物粉末和辅料加入到高速搅拌制粒机内，搅拌混合后加入粘合剂制粒的方法。

高速搅拌制粒的机理是在搅拌浆的作用下使物料进行混合、结块、打碎、压实、切割、挤压等过程而成为需要的颗粒。高速搅拌制粒的主要影响因素有：粘合剂的种类、加入量、加入方式；原料粉末的粒度；搅拌速度；搅拌器的形状与角度、切割刀的位置等。高速搅拌制粒的特点主要是：颗粒的粒度由外部破坏力与颗粒内部团聚力所平均的结果决定；可制备致密、高强度的适于胶囊剂的颗粒，也可制成松软适合压片的颗粒；制粒过程工序少、操作简单、快速。下图为高速搅拌机示意图。



高速搅拌制粒机

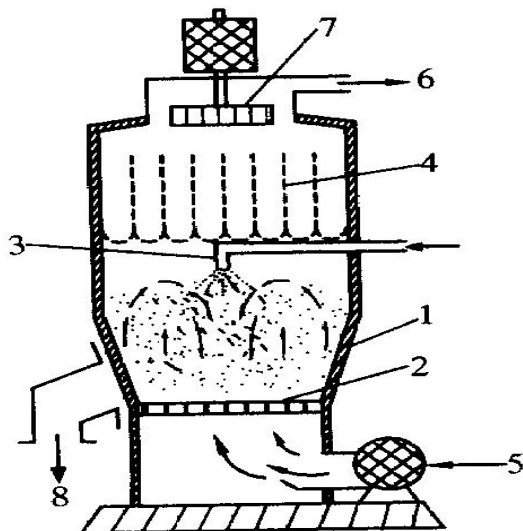
1. 容器 2. 搅拌器 3. 切割刀

④流化床制粒方法与设备 流化床制粒方法是当物料粉末在容器内自下而上的气流作用下保持悬浮的流化状态时，液体粘合剂喷入流化层使粉末聚结成颗粒的方法。流化床制粒是在一台机器内完成混合、制粒、干燥过程，所以又称“一步制粒法”。

流化床制粒影响因素较多，主要有粘合剂的种类、加入量；原料粉末的粒度；操作的条件，如空气的空塔速度、温度；粘合剂的喷雾量、喷雾速度、喷雾高度等。

流化床制粒的特点是：制得的颗粒为多孔性柔软颗粒，密度小、强度小，且颗粒的粒度均匀、流动性、压缩成形性好；工艺简化，省时省力。下图为流化床流粒装置示意图。

⑤复合型制粒方法与设备 复合型制粒机是搅拌制粒、转动制粒、流化床制粒等各种制



流化床制粒装置

1. 容器 2. 筛板 3. 喷嘴 4. 袋  
滤器 5. 空气进口 6. 空气排出  
口 7. 排风机 8. 产品出口

粒技能结合在一起，使混合、制粒、干燥、包衣等多个单元操作在一个机器内进行的新型方法设备。是多以流化床为母体进行的多种组合。

⑥喷雾制粒方法与设备 喷雾制粒是将药物溶液喷雾于干燥室内，在热气流的作用下使雾滴中的水分迅速蒸发以直接获得干燥颗粒的方法。它的特点主要有：由液体直接得到粉状固体颗粒；物料受热时间短，干燥速度快，适用于热敏物料颗粒制备；中空粒子多，颗粒具有较好的溶解性、分散性和流动性。粘性较大料液易粘壁，使用受到限制；适用于抗生素粉针的生产、微囊的制备、固体分散体的制备以及中药提取液的干燥等；设备大，耗能多，费用高；

#### 6.1.6 干燥

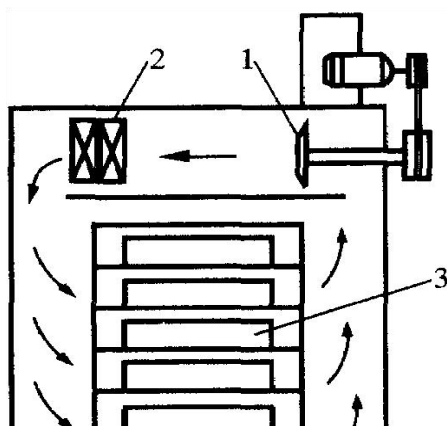
干燥是利用热能使物料中的液体成分(水分或其它溶剂)汽化，并利用气流或真空带走汽化的液体成分，从而获得干燥产品的操作，使液体汽化的加热方式有：热传导加热、对流加热、热辐射加热、介电加热等。制备好的湿颗粒应立即干燥，以免结块受压变形。

颗粒干燥时干燥温度由原料性质而定，一般为  $40\sim 60^{\circ}\text{C}$ 。对湿热较稳定者，干燥温度可适当提高至  $80\sim 100^{\circ}\text{C}$ 。干燥时温度应逐渐升高，否则颗粒表面干燥后结成一层硬膜影响内部水分的蒸发，造成“外干内湿”的现象。颗粒的干燥程度，根据具体的药物进行确定，可通过测定含水量控制。干燥过程中每  $30\sim 60\text{min}$ ，翻动一遍。颗粒的含水量也有凭经验来掌握，即用手紧握颗粒，松手后颗粒不应粘结成团，手掌也不应有细粉粘附。放湿颗粒盘的原则是先上后下，即从最上面的第1层摆放开始，接着第2层、第3层…。翻动湿颗粒并倒盘时，先下后上，即先从最底层将干燥盘抽出，翻动湿颗粒，再抽倒数第2盘、倒数第3盘…。

干颗粒需具备一定的质量要求：①具有流动性、可压性。②主药含量均匀，且符合要求。③含水量要适宜 颗粒的含水量，一般化学药品在  $1\%\sim 3\%$  之间，但个别药物除外，如四环素在  $10\%\sim 14\%$  之间；阿司匹林在  $0.3\%\sim 0.6\%$  之间；中药在  $3\%\sim 5\%$  之间，有些浸膏片在  $4\%\sim 6\%$  之间。④细粉含量 通过二号筛的细粉一般在  $20\%\sim 40\%$  之间，细粉过多，易引起松片、裂片、粘冲等现象，也会造成片重差异和含量差异不符合要求等。一般情况下，片重在  $0.3\text{g}$  以上时，细粉含量要求控制在  $20\%$  左右；片重在  $0.1\sim 0.3\text{g}$  时，细粉含量要求控制在  $30\%$  左右；片重在  $0.1\text{g}$  以下时，细粉含量要求控制在  $40\%$  左右。⑤硬度及大小：干颗粒硬度要适中，如果过硬，压成片剂表面会有麻点；如果过软，则会产生顶裂现象。一般以手指轻捻能碎开并且有粗糙感为宜。大小一般能通过二号筛。一般大片用大颗粒，小片用小颗粒。⑥疏散度要适宜。一定容积的干颗粒在致密时重量与疏散时的重量差值，称为疏散度。如果疏散度较大，则表明干颗粒较松散，振摇后部分干颗粒变成细粉，压片时易出现松片、裂片、片重差异增大等现象。

影响干燥效果的因素较多，主要有：①湿颗粒层的厚度。烘盘一般应先铺一层纸或布，然后再放湿颗粒。厚度不宜超过  $2.5\text{cm}$ ，对于受热易变质的颗粒应更薄一些。②调温的速度。在一定范围内，温度越高，干燥效果就越好。但调温时，应逐渐升高，以免湿颗粒中的淀粉或糖类等物质因受骤然而产生糊化或熔化，最后形成“外干内湿”现象。③翻动的时间。为了使湿颗粒受热均匀，缩短烘干时间，所以需要定时翻动湿颗粒。

干燥的设备主要有：①厢式干燥器：设备简单，适应性强，适用于小批量生产。②流化床干燥器：适用于热敏性物料的干燥，应用广泛。但不适宜于含水量高，易粘结成团的物料，要求粒度适宜。③喷雾干燥器：同喷雾制粒。④红外干燥器：受热均匀、干燥快、质量好，但电能消耗大。⑤微波干燥器：加热迅速、均匀、干燥快、热效率高，对含水物料的干燥特别有利；操作控制灵活、方便，但成本高，对有些物料的稳定性有影响。在生产中使用较多的为厢式干燥器，如下图所示。



#### 6.1.7 整粒

湿颗粒在干燥过程中因受挤压和粘结等因素的影响，使部分湿颗粒粘连成块。因而，在压片前，干颗粒必须经过处理才能达到压片要求。

整粒即过筛，整粒用筛一般比制粒用筛的孔径小一号，因为湿颗粒干燥后体积缩小。一般选用二号筛，但根据颗粒的松紧情况而定。如疏松颗粒选孔径大的筛，粗硬颗粒选孔径小的筛。

如果处方中含有挥发油或主药的含量很小或对湿热敏感的药物可将其溶解于乙醇中喷洒在干燥颗粒中密封 30min 至数小时，使其进入颗粒内后室温干燥。

整粒后可加入干颗粒重量 0.5%~1%硬脂酸镁或其他润滑剂、助流剂、外加崩解剂、挥发性物质，经均匀混合后进行含量测定、片重计算，最后上压片机压片。

#### 6.1.8 压片

在开始压片前，首先检查生产设施和生产设备如计量器具、混合搅拌机、颗粒摇摆机、沸腾床或干燥室、压片机等运转是否正常。凡直接与药品接触的机械部件，均应擦拭洁净，最后用 75%乙醇液再擦拭一遍，以达洁净度的要求。

1. 片重计算 颗粒的制备，需要经过一系列的操作过程，所用原辅料往往有一定的损失。为此，压片前必须对干颗粒进行含量测定，测定后再进行片重计算。

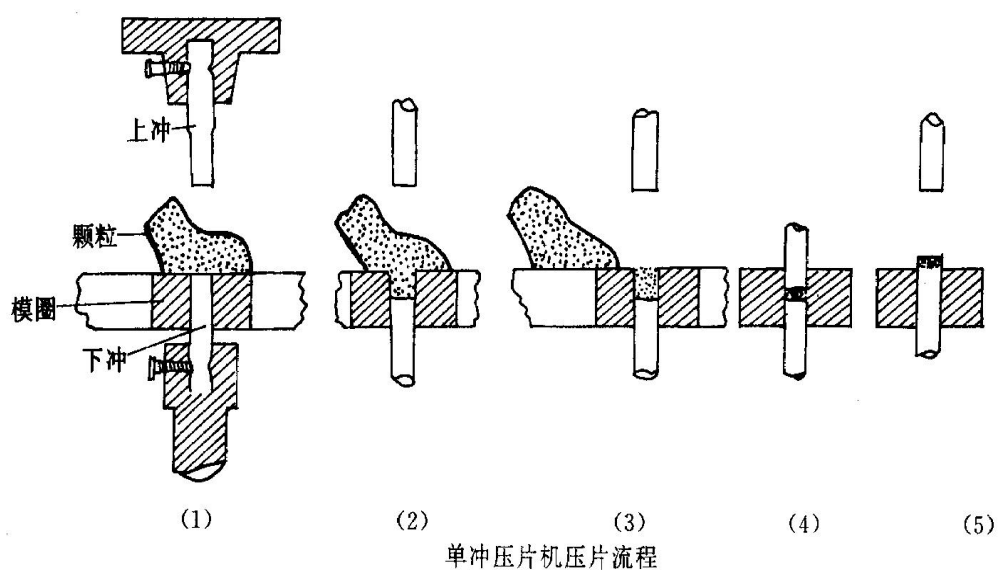
##### 2. 压片机

(1)、压片机分类 常用压片机按其结构分为单冲压片机和旋转压片机；按压制片形分为圆形片压片机和异形片压片机；按压缩次数分一次压制压片机和二压制压片机；按片层分为双层压片机和有芯压片机等。其中在兽药中应用较多的是单冲压片机和旋转压片机。

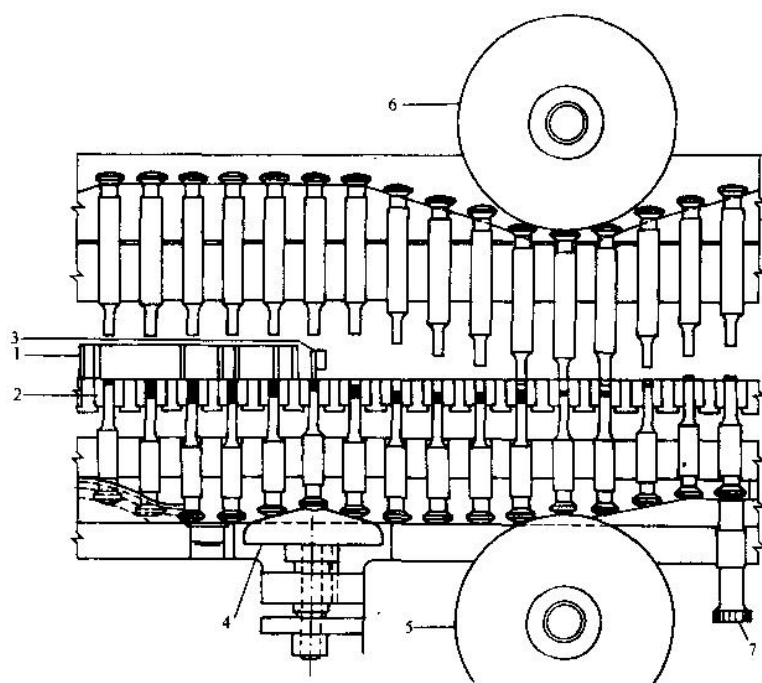
(2) 压片机结构：常用有单冲撞击式和多冲旋转式压片机两种类型。主要部件包括：

①加料器如加料斗、饲料器；②压缩部件如上、下冲和模圈；③各种调节器如压力调节器、片重调节器、推片调节器等。

单冲压片机的产量一般约 80~100 片/分，最大压片直径 12mm，最大填充深度 11mm，最大压片厚度 6mm，最大压力 15kN。多用于新产品试制。单冲压片机的结构与压片流程如下图所示。



冲压片机主要工作部分有：机台、压轮、片重调节器、压力调节器、加料斗、饲料器、吸尘器、保护装置等。机台分三层，上层装有若干上冲，在中层对应的位置上装着模圈，在下层对应的位置上装着下冲。压片过程为填充→压片→推片。旋转压片机按冲数分为 16 冲、19 冲、27 冲、33 冲、55 冲、75 冲压片机等。



### 旋转压片机压片过程示意图

1. 充填架 2. 模圈 3. 刮粉器具 4. 片重调节器 5. 下压轮子 6. 下压轮 7. 片重调节器
3. 压片

压片机安装的顺序是：先上冲模，再上下冲，最后上上冲；拆解顺序是：先拆上冲，再拆下冲最后拆解冲模。安装完毕，冲头用 75% 乙醇擦拭。

压片时根据生产计划安排选择适宜的冲模，检查上、下冲长短是否一致；冲头有无卷边豁口等破损，有无锈迹；冲模内壁是否光滑；冲头与冲模之间的间隙是否太大等。

将检验合格的干颗粒加入到加料斗中，用手盘转试若干片，反复调节片重调节器、压力调节器，直至符合要求。然后启动压片机再调整片重、压力，合格后正式压片。在压片过程中，必须经常检查片剂的质量，并随时注意观察压片机的运转情况。

#### 6.2. 干颗粒法压片工艺

干颗粒法压片是一种不用润湿剂和液体粘合剂制成颗粒后再进行压片的方法。本法适用于热敏性及遇水易分解的药物，采用干法制粒时应注意高压引起的晶型转变及活性降低等问题。

6.2.1 结晶性药物直接压片法 具有一定流动性和可压性的结晶性药物，粉碎后通过 12~20 目筛网，选出颗粒大小一致的晶体，必要时干燥一下，然后加入一定量的辅料混合均匀可直接压片。

适合于具有适宜流动性和可压性的某些结晶性或颗粒性药物，如阿司匹林、溴化钾、硫酸亚铁和部分中药干浸膏等片剂的制备。

6.2.2 滚压法(Pressure roll process) 将药物和辅料混合后，通过滚压机加压滚轧 1~3 次后而制成薄片，薄片再通过摇摆式颗粒机粉碎成大小适宜的颗粒，最后加入润滑剂混匀后压片而成的方法。本法的特点是粉体内空气易排出，产量较高但压制的颗粒有时不够均匀。

6.2.3 重压法(double compression) 又称“大片剂法”，指药物和辅料混合后，用强力压片机直接压制成直径为 19mm 以上的片剂，然后再通过摇摆式颗粒机粉碎、过筛，最后加入一定的润滑剂后经普通压片机压制而成的方法。本法的特点是设备操作简单，但生产效率低。

#### 6.3. 全粉末直接压片工艺

全粉末直接压片是指将制剂处方中的药物和辅料分别过筛后，均匀混合，不经制粒直接压片的方法，适用于对湿热不稳定的药物。

全粉末直接压片的特点是：生产工序少，设备简单，便于自动化连续生产，生产效率相应提高。符合 GMP 简化工艺的要求。但粉末的可压性和流动性以及辅料的要求相应提高，压片过程中粉末也易飞扬，容易出现松、裂片和片重差异超限。

适用于粉末直接压片的优良辅料有：微晶纤维素、无水乳糖、喷雾干燥乳糖、可压性淀粉、甘露醇、山梨醇、磷酸氢钙二水合物、微粉硅胶等。对于非结晶型药物粉末，遇湿、热易分解失效时，可直接加入具有良好流动性和压缩成形性的赋形剂进行压片。如维生素 C 片，便是维生素 C 粉末与羧甲基纤维素钠和少量润滑剂混合后，直接压成的片。随着 GMP 规范化管理的实施，简化工艺也成为制剂生产关注的热点之一。

目前，各国直接压片品种不断增多，有的国家高达 40% 以上。粉末直接压片时，不仅要考虑加入适宜的辅料，而且还要考虑在压片机的加料斗上安装电磁振荡器，以使药粉定量地填入模孔。乱粉器与模圈台面要紧密接合，以防漏粉现象。因粉尘飞扬，还需安装吸粉器回收药粉。

#### 6.4. 半干式颗粒压片法

半干式颗粒压片法是将药物粉末和预先制好的辅料颗粒即不含药物的空白颗粒混合后

进行压片的方法。该方法适用于对湿热敏感及药物含量较小的药物片剂的制备。

#### 6.5. 中药片剂的制备工艺

中药片剂是指药材提取物、药材提取物加药材细粉或药材细粉与适宜的辅料均匀混合压制而成的圆片状或异形状的剂型，可分为提纯片如穿心莲内酯片、浸膏片如甘草片、半浸膏片如牛黄解毒片和全粉片如参茸片。

中药片剂的研究和生产始于是 20 世纪 50 年代，它是汤剂、丸剂等传统剂型的改革和发展，多属复方片剂，即常含有多种性质的药材，多数药材中常含有较多的植物纤维素，一般不宜采用普通湿法制粒压片的方法，生产中中药片剂时一般与化学药物的片剂有所不同。

##### 6.5.1 中药原料的处理

中药材在制备片剂以前应按处方选用合格的药材，并进行洁净、炮制和干燥等处理。

(1) . 利用原药材生产时，应先粉碎、过 100 目筛，并经灭菌处理；

(2) . 一般植物药含有较多的无效成分，如纤维素等，体积较大，通常都用水为溶媒煎出全部可溶性成分，浓缩成稠膏，经过浸提、分离、精制处理等除去无效成分，以缩小体积，提高其生物利用度。含醇溶性成分如生物碱、甙等的药材，可利用适宜浓度的醇为溶媒提取并制成稠膏即流浸膏剂后使用；含挥发性成分的药材，应先将其挥发性成分提取，制成流浸膏剂使用。

(3) . 贵重药材及某些矿物药可粉碎成细粉，过五至六号筛后使用。

(4) . 含淀粉较多的药材，如其用量不大，可将其粉碎成粉末后加入到其他成分中混合、制粒、压片；如果其用量较多，可将其成分提取后再加入。

##### 6.5.2 湿颗粒制备。

(1) . 药材细粉制粒：将药材粉碎成 100 目以上的细粉末，而后加入适宜的润湿剂、黏合剂制备软材而后制备湿颗粒的方法。润湿剂、黏合剂需根据药材的性质而选择。如果药材中含有较多的粘性成分，可用水、醇等作为润湿剂和黏合力弱的黏合剂如 5%~10%淀粉浆等；如果药材中含有较多的矿物质、纤维性及疏水性成分，则应选用黏合力强的黏合剂，如糖浆，或糖浆、糊精、淀粉的混合物等。本法具有简便、快速而经济的特点，兽药生产中应用广泛。

(2) . 药材稠浸膏与药材细粉末混合制粒：将处方中部分药材制成流浸膏，另一部分药材粉碎成 100~120 粉末，两者混合制备软材后制备湿颗粒。其中细粉的加入量一般为 10%~30%，使其与流浸膏混合后正好能制备成软材为宜。若两者混合后黏性不足，则需另加入黏合剂或润湿剂；若混合后黏性太大，则可将混合物干燥后加入润湿剂再制粒。本法具有不加或少加黏合剂和崩解剂的特点，其中药物的流浸膏起黏合作用，药物细粉起崩解剂作用。

(3) . 干浸膏制粒：将制剂处方中的药材（含挥发性药材除外）提取并制成干浸膏，再将干浸膏粉碎成 40 目左右的颗粒，或将干浸膏磨成细粉后加入适宜的润湿剂后制备软材后制粒。有时为了改善片剂的崩解度，可在稠浸膏或干浸膏中加入淀粉或其他崩解剂。

(4) . 液体与挥发成分制粒 中药处方中某些液体或挥发药物可采用处方中的其他固体粉末或吸收剂将其吸收干燥后粉碎成颗粒。

6.5.3 干燥 湿颗粒的干燥温度一般控制在 60~80℃ 之间，以免颗粒中的淀粉受到湿热而糊化，从而失去崩解作用或使含浸膏的颗粒软化结块；含芳香性挥发油及甙类成分的颗粒应 60℃ 在以下干燥。干颗粒中的含水量控制在 3%~5% 之间，便于压片。

6.5.4 整粒。多用 16~22 目筛整粒，全浸膏片中的颗粒较硬，可用 40 目筛整粒。干颗粒中细粉含量不宜过多，以免引起裂片等现象。

6.5.5 压片。中药片剂在压片时若处方规定了每批药料应制的片数及片重时，制备好的干颗粒重量应等于片数与片重之积，若小于时则加入淀粉等填充剂；若药料的片数与片重未定时，可根据干颗粒中的药材量与服用剂量来确定片重。中药片剂的压制方法与一般片剂相同，但压力要求增大，以免产生松片现象。对于全浸膏片，因含有大量吸湿性物质，

在贮存、使用过程中，易引湿受潮、变软、粘结和霉变，可采用乙醇沉淀法除去引湿性杂质，或在制粒时加入防潮性辅料，如适量的磷酸氢钙、氢氧化铝凝胶、硫酸钙等吸收剂，或包不透湿的薄膜衣层和改进包装材料等来预防吸湿。

### 7、片剂的包衣

为了保证压制片质量和便于服用，有些压制片还需要在其上面包一层物质，使片剂中的药物与外界隔离。这一层物质称为“衣”、“衣料”，被包的压制片称为片芯。包成的片剂称为包衣片，包衣工序始于我国早期的丸剂。

#### 7.1 包衣的目的：

- (1). 增加药物的稳定性，因药片包衣后可防潮、避光、隔绝空气等。
- (2). 掩盖药物的不良气味，如苦味、腥味等。
- (3). 控制药物的释放部位，根据药物的性质和临床用药需求可作成胃溶片或肠溶片。如对胃有刺激作用的药物、能被胃酸或酶破坏的药物或必需在肠道中溶解吸收的药物均可包上肠溶衣制成肠溶片。
- (4). 控制药物的释放速度。用不同的包衣材料可使片剂达到缓、控释的目的。
- (5). 防止药物有配伍禁忌，把需肠内起作用的成分制成片心，在胃内起作用的成分作为包衣层包于片外，制成多层片。
- (6). 采用不同颜色包衣，提高识别能力，提高外表美观。

#### 7.2 包衣的种类：

##### (1). 糖衣

①常用材料 包糖衣常用的材料有 10%明胶液(或桃胶液)、70%~80%单糖浆、食用色素(苋菜红、柠檬黄、胭脂红、靛兰)、滑石粉、虫蜡粉等。

②方法与工艺 主要工艺为片芯→包隔离层→包粉衣层→包糖衣层→包有色糖衣层→打光

##### (2). 薄膜衣

常用材料薄膜衣的材料主要分为胃溶型、肠溶型和水不溶型三大类。

①胃溶型 即在胃中溶解的一些高分子材料，适用于一般的片剂薄膜包衣，主要用于防潮和防止粉尘污染。如：羟丙基甲基纤维素(HPMC)、羟丙基纤维素(HPC)、丙烯酸树脂 VI 号、聚乙烯吡咯烷酮(PVP)等。

②肠溶型 即在肠中能溶解的一些高分子材料，如邻苯二甲酸醋酸纤维素(CAP)、邻苯二甲酸羟丙基甲基纤维素(HPMCP)、邻苯二甲酸聚乙醇酯(PVAP)、丙烯酸树脂(甲基丙烯酸与甲基丙烯酸甲酯的共聚物 Eudragit L)等。

③水不溶型(缓释型) 常用的有甲基丙烯酸酯共聚物和乙基纤维素(EC)。

④增塑剂 增塑剂改变高分子薄膜的物理机械性质，使其更具柔顺性。

⑤释放速度调节剂 如蔗糖、NaCl、表面活性剂、PEG 等，使薄膜材料溶水后形成一个多孔膜作为扩散屏障。

⑥固体物料和色料 在包衣过程中，加入固体粉末可防止颗粒或片剂的粘连。如聚丙烯酸酯中加入滑石粉、硬脂酸镁；EC 中加入胶态二氧化硅等；色料的应用主要是为了便于鉴别、防止假冒、并满足产品美观要求，也有遮光作用。

方法与工艺 为便于薄膜衣材料在片剂表面均匀分布，应用喷雾法加入。常用方法为滚转包衣法、悬浮包衣法。

#### 7.3 包衣设备：主要为倾斜包衣锅和埋管包衣锅等

### 8 片剂的质量检查：

根据《中国兽药典》二 0 0 五年版附录中片剂的制剂通则，片剂应符合以下要求：

(1) 原料药与辅料应混合均匀。含药量小或含毒、剧药物的片剂，应采用适宜的方法使药物分散均匀。

(2) 凡属挥发性或对光、热不稳定的药物，在制片过程中应避光、避热，以避免成分

损失或失效。

(4) 压片前的物料或颗粒应控制水分，以适应制片工艺的需要，防止片剂在贮存期间发霉、变质。

(5) 泡腾片等可根据需要加入矫味剂、芳香剂或着色剂。

(6) 为增加稳定性、掩盖药物的不良气味、改善片剂外观等，可对片剂进行包衣

(7) 片剂外观应完整光洁，色泽均匀，具有适宜的硬度和耐磨性。除另有规定外，对于非包衣片，应符合片剂脆碎度检查法的要求，防止包装、运输过程中发生磨损或破碎。

(8) 片剂的溶出度、释放度、含量均匀度等应符合要求。

(9) 片剂应进行微生物限度的控制

(10) 除另有规定外，片剂应密封贮存。

### 三、实验用药品、设备及器皿

试剂及药品：

乙酰水杨酸、淀粉、枸橼酸、10%淀粉浆、碳酸氢钠、薄荷油、淀粉、乙醇（95%）、硬脂酸镁

设备及器皿：

压片机、片剂四用测定仪

### 四、实验内容

#### (一) 乙酰水杨酸片剂的制备

##### 1. 压片力对片剂硬度和崩解性能的影响

###### (1) 处方

乙酰水杨酸	20g
淀粉	2g
枸橼酸	适量
10%淀粉浆	适量
滑石粉	1g

###### (2) 操作

10%淀粉浆的制备：将 0.2g 枸橼酸（或酒石酸）溶于约 20ml 蒸馏水中，再加入淀粉约 2g 分散均匀，加热糊化，制成 10%淀粉浆。

制颗粒：取处方量乙酰水杨酸与淀粉混合均匀，加适量 10%淀粉浆制软材，过 16 目筛制粒，将湿颗粒于 40~60℃干燥，16 目筛整粒并与滑石粉混匀。

在不同压力下压片：将上述乙酰水杨酸颗粒分别在高、低两个不同压力下压片，测定各压力下片剂的硬度和崩解时限，结果记录入表 2。

###### (3) 操作注意

乙酰水杨酸在润湿状态下遇铁器易变为淡红色。因此，宜尽量避免铁器，如过筛时宜用尼龙筛网，并迅速干燥。在干燥时温度不宜过高，以避免药物加速水解。

在实验室中配制淀粉浆：可用直火加热，也可以水浴加热。若用直火时，需不停搅拌，防止焦化而使片面产生黑点。

加浆的温度，以温浆为宜，温度太高不利药物稳定，太低不宜分散均匀。

##### 2 崩解剂、表面活性剂对片剂崩解性能的影响

###### (1) 操作

聚山梨酯淀粉的制备：称取 0.5g 聚山梨酯-80，溶于 15ml 乙醇中，加 15g 淀粉，搅拌均匀，于 70℃干燥，过 100 目筛，备用。

15%淀粉浆的制备：称取淀粉 6g 于 40ml 蒸馏水中均匀分散，加热糊化，即可。

对乙酰氨基酚颗粒的制备：取对乙酰氨基酚细粉 20g，加入 15%淀粉浆适量，制成软材，过 16 目筛制粒，湿粒在 60℃干燥，干颗粒过 16 目筛整粒。

加入不同的崩解剂或表面活性剂：将③中干颗粒平均分成三份，颗粒称重，第一份中加

入 6%干淀粉，第二份中加入 6%羧甲基淀粉钠，第三份中加入 6%聚山梨酯淀粉，再分别加入 1%硬脂酸镁，混匀，三份颗粒在相同压力下压片，测定三种片剂的崩解时间。

#### (2) 操作注意

干淀粉应在 105℃干燥约 2 小时，使含水量在 8~10%之间。

10%淀粉浆的制备：称取淀粉 2g，加入到 20ml 蒸馏水中均匀分散，加热糊化，即可。

碳酸氢钠颗粒的制备：称取碳酸氢钠细粉 20g 与淀粉 2g，混匀，加 10%淀粉浆适量，制软材，过 16 目筛制粒。湿颗粒在 50℃干燥，干颗粒过 16 目筛整粒。

加入不同比例疏水性润滑剂：将②中碳酸氢钠干颗粒平均分为两份，称重，其中一份中加入 0.6%硬脂酸镁，另一份加入 3%硬脂酸镁，混匀，在相同压力下压片，测定两种片剂的崩解时间。

#### (二) 复方碳酸氢钠片（苏打明片）

每片含碳酸氢钠 0.3g 与薄荷油 0.002ml

处方：

碳酸氢钠	30.0g
薄荷油	0.2g
淀粉	1.5g
淀粉浆	适量
乙醇（95%）	0.2g
硬脂酸镁	0.15g

制法：

取碳酸氢钠置研钵中，分次加入 10%淀粉浆适量，用手均匀混合制成适宜的软材（记录淀粉浆用量）、将软材挤过 16 目筛网制成颗粒，60℃以下干燥，用 20 目筛整粒。另取 95%乙醇与薄荷油混溶，均匀喷在制成的干颗粒上（或取出适量颗粒将薄荷油吸收，再与其余颗粒拌合均匀），加入干淀粉和硬脂酸镁，置密闭容器中放置后供压片。

#### 质量检查与评定

本实验检查硬度、脆碎度、崩解时限和重量差异。将各项检查结果列于表 3。

##### 1. 硬度检查法：

采用破碎强度法，采用片剂四用测定仪进行测定。方法如下：将药片径向固定在两横杆之间，其中的活动柱杆的弹簧停止加压，仪器刻度盘所指示的压力即为片的硬度。测定 3~6 片，取平均值。结果列于表 2。

##### 2. 碎度检查法：

取药片，按药典检查法，置片剂四用测定仪脆碎度检查槽内检查，记录检查结果。

检查方法及规定如下：片重为 0.65g 或以下者取若干片，使其总重量约为 6.5；片重大于 0.65g 者取 10 片。用吹风机吹去脱落的粉末，精密称重，置滚筒中，转动 100 次，取出，同样除去粉末，精密称重，减失重量不得过 1%，且不得检出断裂、龟裂及粉碎的片。

##### 3. 崩解时间检查法：

应用片剂四用测定仪进行测定。采用吊篮法，方法如下：取药片 6 片，分别置于吊篮的玻璃管中，每管各加一片，开动仪器使吊篮浸入  $37 \pm 1.0^\circ\text{C}$  的水中，按一定的频率（30~32 次/min）和幅度（ $55 \pm 2\text{mm}$ ）往复运动。从片剂置于玻璃管开始计时，至片剂破碎并全部固体粒子都通过玻璃管底部的筛网为止，该时间即为该片剂的崩解时间，应符合规定崩解时限（一般压制片为 15min）。如有 1 片不符合要求，应另取 6 片复试，均应符合规定。结果列于表 2

##### 4 重量差异检查法

取药片 20 片，精密称定总重量，求得平均片重后，再分别精密称定各片的重量。每片重量与平均片重相比较（凡无含量测定的片剂，每片重量应与标示片重比较）超出重量差异限度（见表 9-1）的药片不得多于 2 片，并不得有 1 片超出限度 1 倍。

表 9-1 重量差异限度

平均片重	重量差异限度
0.30g 以下	±7.5%
0.30 或 0.30g 以上	±5%

## 五 实验结果与讨论

1. 将上述实验结果列于表 9-2

表 9-2 压片力对片剂硬度和崩解性能的影响

编号	压力	硬度 (kg)							崩解时间 (min)						
		1	2	3	4	5	6	平均	1	2	3	4	5	6	平均
1	高														
2	低														
结论															

表 9-3 崩解剂、表面活性剂对片剂崩解性能的影响

编号	硬度 (kg)							崩解时间 (min)						
	1	2	3	4	5	6	平均	1	2	3	4	5	6	平均
				3			6%淀粉浆							
				4			6%羧甲基淀粉钠							
				5			6%聚山梨酯淀粉							
				6			复方碳酸氢钠片							

2. 分析并讨论实验结果，总结出影响片剂崩解的因素及原理

## 六 思考题

- 1 制备乙酰水杨酸片时，如何避免乙酰水杨酸分解？应选择何种润滑剂？
- 2 总结影响片剂崩解的因素及原理。

## 实验十 对乙酰氨基酚片溶出度测定

### 一、实验目的

1. 掌握片剂溶出度和溶出速度测定的基本操作和数据处理方法。
2. 熟悉溶出试验仪的调试与使用。

### 二、实验原理

片剂等固体制剂服用后，在胃肠道中要先经过崩解和溶出两个过程，然后才能透过生物膜吸收。对于许多药物来说，其吸收量通常与该药物从剂型中溶出的量成正比。对难溶性药物而言，溶出是其主要过程，故崩解时限往往不能作为判断难溶性药物制剂吸收程度的指标。溶解度小于 0.1~1.0(g/L) 的药物，体内吸收常受其溶出速度的影响。溶出速度除与药物的晶型、颗粒大小有关外，还与制剂的生产工艺、辅料、贮存条件等有关。为了有效地控制固体制剂质量，除采用血药浓度法或尿药浓度法等体内测定法推测吸收速度外，体外溶出度测定法不失为一种较简便的质量控制方法。

溶出度系指在规定溶剂中药物从片剂等固体制剂溶出的速度和程度。但在实际应用中溶出度仅指一定时间内药物溶出的程度，一般用标示量的百分率表示，如药典规定 30min 内对乙酰氨基酚的溶出限度为标示量的 80%。溶出速度则指在各个时间点测得的溶出量的数据，经过计算而得出的各个时间点与单位时间内的溶出量，它们之间存在一定的规律，可根据不同处理方法求出相应的参数。

因此，对于口服固体制剂，特别是对那些在体内吸收不良的难溶性药物的固体制剂，以及治疗剂量与中毒剂量接近的药物的固体制剂，均应作溶出度检查并作为质量标准。中国药典和许多其他国家药典对口服固体制剂的溶出度及其测定法都有明确规定。中国药典规定有转篮法、浆法和小杯法。

溶出介质的使用一般根据药物的性质及片剂情况而定，类型有人工胃液（0.1mol/L 盐酸溶液）、人工肠液（pH6.8 磷酸盐缓冲液）、蒸馏水等。

### 三、实验用药品、设备及器皿

试剂及药品：对乙酰氨基酚片、稀盐酸、经脱气处理的水

设备及器皿：片剂四用测定仪、片剂溶出测定仪

### 四、实验内容

#### （一）转篮法仪器装置

1. 转篮分篮体与篮轴两部分，均为不锈钢金属材料制成。不锈钢丝网内径为  $22.2\text{mm} \pm 1.0\text{mm}$ ，转篮转动时幅度不得超过  $\pm 1.0\text{mm}$ 。
2. 操作容器为 1000ml 的圆底烧杯，外套水浴；水浴的温度应能使容器内溶剂的温度保持在  $37^\circ\text{C} \pm 0.5^\circ\text{C}$ 。转篮底部离烧杯底部距离为  $25\text{mm} \pm 2\text{mm}$ 。
3. 电动机与篮轴相连，转速可任意调节在每分钟 50~200 转，稳速误差不超过  $\pm 4\%$ 。
4. 仪器应装有 6 套操作装置，可以一次测定 6 份供试品。取样点位置应转篮上端距液面中间，离烧杯壁 10mm 处。

#### （二）对乙酰氨基酚片溶出度测定

1. 以稀盐酸 24ml 加经脱气处理的水至 1000ml 为溶剂，量取 1000ml 溶剂注入每个操作容器内，加温使溶剂温度保持在  $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$ 。调节转篮转速为每分钟 100 转，并使其稳定。
  2. 取供试品 6 片，分别投入 6 个转篮内，将转篮降入容器内，立即开始计时。经 30 分钟时，取溶液 5ml，滤过，精密量取续滤液 1ml，加 0.04% 氢氧化钠溶液稀释至 50ml，摇匀，照分光光度法，在 257nm 波长处测定吸收度，按  $\text{C}_8\text{H}_9\text{NO}_2$  的吸收分数（ $E_{1\%}^{1\text{cm}}$ ）为 715 计算出每片的溶出量。限度为标示量的 80%，应符合规定。
- 6 片中每片的溶出量，按标示含量计算，均应不低于规定限度（Q）；除另有规定外，限度（Q）为标示含量的 70%。如 6 片中仅有 1 片低于规定限度，但不低于  $Q \sim 10\%$ ，且平均溶出量不低于规定限度时，仍可判为符合规定。如 6 片中有 1 片低于  $Q \sim 10\%$ ，应另取 6 片复试；初、复试的 12 片中仅有 2 片低于  $Q \sim 10\%$ ，且其平均溶出量不低于规定限度时，亦可判为符合规定。

[附注]

1. 溶出仪水浴箱中应加入纯化水至水线，开机后水应循环。
2. 溶液滤过用不大于  $0.8\mu\text{m}$  的微孔滤膜滤过，自取样至滤过应在 30 秒钟内完成。

### 五、实验结果与讨论

1. 记录样品溶出度，并判断其是否符合规定。

### 六、思考题

1. 为何有些药物的片剂或胶囊剂需测定溶出度？
2. 欲使溶出度测定结果准确，实验过程应注意哪些问题？

## 实验十一 膜剂的制备

### 一、实验目的

- 1 掌握膜剂的实验室制法
- 2 熟悉常用膜材料的性质及基本配方
- 3 了解膜剂的特点及应用

### 二、实验指导

膜剂是指将药物溶解或均匀分散于成膜材料中制成的薄膜状剂型。通常厚度为 0.1~0.2mm，不超过 1mm。面积依临床应用部位而有差别，可供内服(如口服、口含、舌下)，外用(如皮肤，粘膜)，腔道用(如阴道、子宫腔)，植入或眼用等。膜剂按结构分类有单层膜，多层膜，夹心膜等。由于生产工艺简单，易于掌握工厂用涂膜机大批生产，也适用于医院制剂室小量生产。

膜剂的特点为药物含量准确，稳定性好，通常重量轻，体积小，应用方便，可以适应多种给药途径应用。采用不同的成膜材料可制成不同释药速度的膜剂；多层复方膜剂亦便于解决药物间的配伍禁忌和分析上的干扰问题；膜剂成膜材料用量少，可以节约辅料及包装材料；一般膜剂的制备工艺较简便，没有粉尘飞扬，容易解决车间的劳动保护。其主要缺点是不适用于剂量较大的一般药物，所以在品种的选择上受到限制。

膜剂的组成成分：主药，着色剂，成膜材料，增塑剂，表面活性剂，填充剂，脱脂剂等。

膜剂的成形主要取决于成膜材料。常用的天然高分子材料有：明胶、阿拉伯胶、琼脂、海藻酸及其盐，纤维素衍生物等。常用的合成高分子材料有：丙烯类、乙烯类高分子聚合物，如聚乙烯醇(PVA)及聚乙烯醇缩乙醛、聚乙烯吡咯烷酮(PVP)、乙烯—醋酸乙烯共聚物(EVA)及丙烯酸树脂类等。成膜材料可分为水溶性和水不溶性两大类，其中常用的水溶性成膜材料是PVA。膜剂处方中除主药和成膜材料外，一般还需加入增塑剂、表面活性剂、填充剂、着色剂等附加剂。制备时需根据成膜材料性质加入适宜的脱膜剂，如以水溶性成膜材料PVA为膜材时，脱膜剂可采用液状石蜡。

制备膜剂时，药物如为水溶性，可溶于成膜材料的溶液中；若为难溶性或不溶性，则应粉碎成极细粉，并与成膜材料等混匀。膜剂的制备方法有很多种，有涂膜法（匀浆制膜法）、热塑制膜法与复合制膜法。大量生产时常用流延法制备；少量制备多采用涂膜法，即选用洁净玻璃板（或不锈钢板），撒上少许滑石粉，用干净的纱布擦净，然后将浆液倒上，用一定间距的刮刀或推杆刮平，涂成一定厚度、均匀的薄层，于80~100℃干燥即得。根据主药配制量计算单剂量的面积（或取样分析主药含量后计算出单剂量的面积），剪切成单剂量的格。

此外，也可涂少许液体石蜡作为脱模剂，以利脱膜，还可用聚乙烯薄膜为垫材，更易脱模，即将玻璃板以75%的乙醇涂擦，趁湿铺上一张宽于玻璃板的薄膜，展开并驱除气泡，使薄膜吸附于玻璃板上，再按上方法制膜。

### 三、实验用药品、设备及器皿

试剂及药品：替硝唑、氧氟沙星、聚乙烯醇、羧甲基纤维素钠、甘油、糖精钠、硫酸新霉素、克霉唑、盐酸达克罗宁、冰片、醋酸氢化可的松、山梨醇、羧甲基纤维素钠、硝酸甘油乙醇液、PVA17-88、聚山梨酯-80、甘油、二氧化钛、蒸馏水、硝酸（或盐酸）毛果芸香碱、甘草、聚乙烯醇、甘油土温-80、TiO<sub>2</sub>、95%乙醇

设备及器皿：玻璃板、研钵

### 四、实验内容与操作

#### （一）复方替硝唑口腔膜剂

##### 1. 处方

替硝唑	0.2g
氧氟沙星	0.5g
聚乙烯醇	3.0g
羧甲基纤维素钠	1.5g
甘油	2.5g
糖精钠	0.05g
蒸馏水	加至 100g

##### 2. 操作

先取聚乙烯醇、羧甲基纤维素钠分别浸泡过夜，溶解。将替硝唑溶于15ml热蒸馏水中，氧氟沙星加适量稀醋酸溶解后加入，加糖精钠、蒸馏水补足量。放置，待气泡除尽后，涂膜，干燥分格，每格含替硝唑0.5mg，氧氟沙星1mg。

##### 3. 用途

本品用于复发性口疮等各类口腔溃疡。

#### （二）口腔溃疡药膜的制备

##### 1. 处方

硫酸新霉素	2.5g
克霉唑	2.5g
盐酸达克罗宁	1.25g

冰片	25.0g
醋酸氢化可的松	312.5mg
山梨醇	7.5g
羧甲基纤维素钠	15.0g
蒸馏水	适量

## 2. 操作

取山梨醇与羧甲基纤维素钠溶于 180~185ml 蒸馏水中，其余药物研细过筛后加胶液中充分研磨混匀，倾于涂有少量液体石蜡的玻璃板上称为 20cm×40cm 的薄膜，于 80℃ 烘干，切成 2cm×2cm 的膜剂，密封于塑料袋中备用。

## 3. 用途

本品用于复发性口疮等各类口腔溃疡。

### （三）硝酸甘油膜剂的制备

#### 1. 处方

硝酸甘油乙醇液（10%）	25.0ml
PVA17-88	19.5g
聚山梨酯-80	1.25g
甘油	1.25g
二氧化钛	0.75g
纯化水	100ml

#### 2. 制法

取 PVA17-88、吐温-80、甘油和纯化水 100ml 于水烧杯内浸泡，溶胀（过夜）后于水浴上加热溶解，再加入二氧化钛研磨，过 80 目筛，放冷。在搅拌下逐渐加入硝酸甘油乙醇溶液，静置以消除气泡。倾于涂有少量液体石蜡的玻璃板上，使成薄膜自然干燥即得。

#### 3. 用途

本品以舌下给药，用于心绞痛等症状。药物释药速度比片剂快 3~4 倍，奏效快。

### （三）毛果芸香碱眼用膜剂的制备

#### 1. 处方

硝酸（或盐酸）毛果芸香碱	15g
PVA05-88	28g
甘油	2.0g
纯化水	30.0ml

#### 2. 制法

称取 PVA，加纯化水、甘油，搅拌溶胀后于 90℃ 水浴上加热溶解，趁热将溶液用 80 目筛网滤过，滤液放冷后加入硝酸（或盐酸）毛果芸香碱，搅拌使溶解，倾入涂有少量液体石蜡的玻璃板上，使成薄膜自然干燥，经含量测定后划痕分格，每格内含硝酸（或盐酸）毛果芸香碱 2.5mg，最后用紫外灯消毒 30min，即得。

#### 3. 用途

眼用制剂，可用于治疗青光眼。

### （五）甘草药膜的制备

#### 1. 处方

甘草	2 g	
聚乙烯醇	3.9g	
甘油	0.25g	
吐温-80	0.25g	
TiO <sub>2</sub>		0.25g,
95%乙醇	5ml	

## 2. 操作

- (1) 溶浆：PVA 加 30ml 蒸馏水，沸水浴溶胀。（慢搅拌，防止进入气泡）
- (2) 加药：将溶胀好的 PVA 加入甘油，室温-80，药粉，撒入 TiO<sub>2</sub> 研磨。
- (3) 脱泡：加入乙醇，用二层纱布过滤。
- (4) 浇膜：玻璃器洗净擦干，用 70%乙醇消毒，并以液体石蜡涂擦，涂膜。
- (5) 干燥：自然干燥
- (6) 质检：性状：为土黄色的，薄膜，柔软不易折断  
均匀度：肉眼观察，药物颗粒、纤维应呈均匀分散状态

## (六) 膜剂的质量检查

### 1. 外观检查

膜剂外观应完整光洁，厚度一致，色泽均匀，无明显气泡。

### 2. 重量差异检查

除另有规定外，取膜片 10 片，精密称定总重量，计算平均膜重后，再分别精密称定每片膜的重量。每片膜的重量与平均膜重相比较，超出重量差异限度的膜片不得多于 1 片，并不得有 1 片超出限度的 1 倍。

### 3. 溶解时间检查

取宽 2.5cm，长 5cm 的薄膜一条，用一夹口宽于 2.5cm 的夹子夹住，连夹一起浸入水中到溶解脱离时间应不大于 50s。

## (七) 注意事项

1. 成膜材料可先浸泡过夜使其充分膨胀，次日 90~100℃于水浴上加热溶解。
2. 玻璃板可用铬酸清洁液处理，洗净后自然晾干有利于药膜的脱模。
3. 干燥后用刀片划痕分格，封装于塑料袋中。

## 五、实验结果与讨论

将以上实验结果填入表 11-1

表 11-1 膜剂质量检查结果

制剂	外观	平均膜重/g	重量差异限度	溶解时间/s
复方替硝唑口腔膜片				
口腔溃疡药膜				
硝酸甘油膜剂				
毛果芸香碱眼用膜剂				
甘草膜剂				

## 六 思考题

1. 膜剂的主要成膜材料有哪些？PVA 作为常用的成膜材料有哪些优点？
2. 膜剂在应用上有哪些特点？
3. 膜剂制备时，如何防止气泡的产生？

## 实验十二 软膏基质及软膏剂的制备

### 一、实验目的

- 1 掌握不同类型软膏基质的制备方法；
- 2 了解药物加入不同基质中的制备方法；
- 3 了解不同类型基质对药物释放的影响
- 4 了解几种软膏质量评定方法

### 二、实验指导

软膏剂（Ungenta）是将药物、药材或药材提取物加入适宜基质中制成的一种容易涂布于皮肤、粘膜或创面的半固体外用制剂。软膏剂主要起保护、润滑和局部治疗作用。某些药物透皮吸收后也能产生全身治疗作用。根据基质的不同，可分为：油脂性基质软膏，乳剂型基质软膏及水溶性基质软膏。基质是软膏剂形成和发挥药效的重要组成部分。软膏基质的性质对软膏剂的质量影响很大，如直接影响药效、流变性质、外观等。

#### 2.1 软膏剂常用基质

软膏剂由药物和基质两部分组成，基质（bases）是软膏剂形成和发挥药效的重要组成部分。基质应具备的质量要求：

- 1 具有适当稠度，润滑、无刺激性
- 2 性质稳定，能与多种药物配伍，不发生配伍禁忌

3 不妨碍皮肤的正常功能，有利于药物的释放吸收

4 有吸水性，能吸收伤口分泌物。

软膏剂常用的基质有油脂性基质和水溶性基质两类。

#### （一）油脂性基质

油脂性基质包括烃类、类脂及动、植物油脂等，其共同特点是滑润，无刺激性、对皮肤有保护、软化作用，能与较多的药物配合，不易长菌，但油腻性及疏水性大，不易与水性液体混合，也不易用水洗除。

1. 烃类基质 烃类基质是从石油中得到的高级烃的混合物，其中大部分属饱和烃。

（1）凡士林(Vaseline)：又称软石蜡，是液体烃类与固体烃类的半固体混合物，有黄、白两种，后者系漂白而得。本品无嗅味，熔点在 38℃~60℃，性质稳定，不会酸败，无刺激性，能与多种药物配伍，特别适用于遇水不稳定的药物如抗生素等的基质。

凡士林有适宜的粘稠性和涂展性，可单独用作软膏基质。由于凡士林油感性大而吸水性差，涂在皮肤上能形成封闭性油膜，可以保护皮肤和裂损伤面，并能减少皮肤水分的蒸发，促进皮肤水合作用，使皮肤柔润，防止干裂或软化痂皮。但这种封闭性油膜也妨碍水性分泌物的排出和热的发散，故不适用于急性而且有多量渗出液的患处。凡士林仅能吸收约 5% 的水分，不能与大量的水性溶液混合均匀，若在其中加入适量的羊毛脂或鲸蜡醇等可增加其吸水性能，例如在凡士林中加入 15% 羊毛脂可吸收水分达 50%。

（2）固体石蜡(Paraffin)：为各种固体烃的混合物。石蜡的熔点为 50℃~65℃，用于调节软膏的稠度。石蜡与其他基质溶合后不会单独析出，故较优于蜂蜡。

（3）液状石蜡(Liquid paraffin)：为各种液体烃的混合物，能与多数脂肪油或挥发油混合，主要用于调节软膏的稠度或用以研磨药物粉末以利于与基质混匀。

（4）硅酮(Silicones)：是有机硅氧化物的聚合物，主要含直链二甲基硅氧烷。外观似油性半固体，俗称硅油，疏水性强，故包括在油脂性基质中。药剂中常用二甲聚硅与甲苯聚硅。本品中加入薄膜形成剂，如聚乙烯吡咯烷酮(PVP)、聚乙烯醇(PVA)及纤维素衍生物等，可增强其防护性。本品对皮肤无毒性和刺激性，滑润而易于涂布，不妨碍皮肤的正常功能，是较理想的疏水性基质。常与油脂性基质合用制成防护性软膏，用于防止水性物质及酸、碱液等的刺激或腐蚀，也可制成乳膏剂的基质应用。硅油对药物的释放与穿透皮肤性能较豚脂、羊毛脂及凡士林快，但成本较高。本品对眼有刺激性，不宜做眼膏剂基质。

2. 油脂类基质 油脂类基质多用以动、植物来源而得的高级脂肪酸甘油酯及其混合物。在贮存过程中易受温度、光线、氧气等影响而引起分解、氧化和酸败，可酌加抗氧剂改善。

植物油常与熔点较高的蜡类熔合而得到适宜稠度的基质，如以花生油或棉子油 670g 与蜂蜡 330g 加热熔合而成“单软膏”。植物油长期贮存也可酸败，须注意预防。氢化植物油是植物油在催化作用下加氢而成的饱和或部分饱和的脂肪酸甘油酯，较植物油稳定，不易酸败，亦可作为软膏基质。完全氢化的植物油呈蜡状固体，熔点约 34℃~41℃。豚脂等动物油脂已很少应用。

3. 类脂 类脂多为高级脂肪酸与高级醇化合而成的酯，其物理性质与脂肪有相似之处。

（1）羊毛脂(wool fat)：淡棕黄色粘稠半固体，熔点 36℃~42℃，主要成分是胆固醇类的棕榈酸酯及游离的胆固醇类，吸水性强，可吸收约 2 倍其重量的水并形成 W/O 型乳剂。羊毛脂性质接近皮脂，利于药物透入皮肤，但过于粘稠，不宜单独用作基质，常与凡士林合用，并可改善凡士林的吸水性。含有 30% 水分的羊毛脂称含水羊毛脂，其粘性低，便于应用。

羊毛脂经皂化后分离而得的胆固醇与其他固醇的混合物称羊毛醇，如经进一步分离可得纯净的 W/O 型乳化剂胆固醇。凡士林中加入胆固醇或羊毛醇时可吸收更多的水。

(2) 蜂蜡(Beeswax)与鲸蜡(Spermaceti): 蜂蜡有黄、白之分, 后者由前者精制而得。蜂蜡熔点 62℃~67℃, 其主要成分为棕榈酸蜂蜡醇脂, 并含少量的游离醇及游离酸。鲸蜡主要成分为棕榈酸鲸蜡醇脂及少量游离醇类; 鲸蜡熔点 42℃~50℃。蜂蜡与鲸蜡一般用于增加基质的稠度, 且有较弱的吸水性, 吸水后可形成粗的 W/O 型乳剂。

#### 4. 硅酮

是有机硅氧化物的聚合物, 主要含直链二甲基硅氧烷。俗称硅油, 疏水性强, 故包括在油脂性基质中。本品对皮肤无毒性和刺激性, 润滑而易于涂布。不妨碍皮肤的正常功能, 是较理想的疏水性基质。常与油脂性基质合用制成防护性软膏, 用于防治水性物质及酸、碱液等的刺激或腐蚀, 也可制成软膏剂的基质应用。硅油对药物的释放和穿透皮肤性能较豚脂、羊毛脂及凡士林快, 但成本较高。本品对眼有刺激性, 不宜作为眼膏剂的基质。

#### (二) 水溶性基质

水溶性基质是由天然或合成的高分子水溶性物质所组成, 如甘油明胶、淀粉甘油、纤维素衍生物及聚乙二醇等, 其中除聚乙二醇为水溶性基质外, 其余多呈凝胶。本类基质能与水溶液混合并能吸收组织渗出液, 一般释放药物较快、无油腻性, 易涂展, 对皮肤及粘膜无刺激性, 多用于湿润、溃烂的创面, 有利于分泌物的排除; 也常用作腔道粘膜或防油保护性软膏的基质。缺点是滑润作用较差, 有些基质中的水分容易蒸发而使稠度改变, 须加保湿剂及防腐剂。

1. 甘油明胶 由明胶、甘油及水加热制成。一般明胶用量 1%~3%, 甘油 10%~30%。本品温热后易涂布, 涂后能形成一层保护膜。

淀粉甘油一般含淀粉 10%, 甘油 70% 及水加热制成, 应酌加防腐剂。

2. 淀粉甘油 一般由淀粉 10%、甘油 70% 及水加热制成, 应酌加防腐剂。

3. 纤维素衍生物 为天然胶的合成代用品, 常用的有甲基纤维素及羧甲基纤维素钠两种。前者溶于冷水, 后者冷、热水中均溶, 浓度较高时呈凝胶。羧甲基纤维素钠是阴离子型化合物, 遇酸及汞、铁、锌等重金属离子可生成不溶性物。

4. 聚乙二醇类 (polyethylene glycols, PEG) 为高分子聚合物, 药剂中常用平均分子量在 300~6000 者, 通常在名称后附有分子量数值, 以表明品种。此类聚合物随分子量的增大而由液体逐渐过渡到蜡状固体。实践中多用不同分子量的聚乙二醇以适当比例配合制成稠度适宜的基质。此类基质易溶于水, 能与渗出液混合并易于洗除, 化学性质较稳定也不易霉败。但对皮肤的滑润、保护作用较差, 长期应用可引起皮肤干燥。应注意本品可与一些药物如苯甲酸、水杨酸、鞣酸、苯酚等络合, 能导致基质过度软化, 并能减低酚类防腐剂的活性。

### 2.2. 软膏剂的附加剂

软膏剂常用的附加剂主要有保湿剂、增稠剂、抗氧剂、防腐剂及透皮促进剂等。

1. 抗氧剂 在软膏剂的贮藏过程中, 微量的氧就会使某些活性成分氧化而变质。因此, 常加入一些抗氧剂来保护软膏剂的化学稳定性。

常用的抗氧剂分为三种:

①油溶性抗氧剂 如维生素 E、没食子酸烷酯、丁羟基茴香醚(BHA)和丁羟基甲苯(BHT)等。②水溶性抗氧剂, 其还原势能小于活性成分, 更易被氧化从而能保护该物质。它们通常和自由基反应, 如抗坏血酸、异抗坏血酸和亚硫酸盐等。

③抗氧剂的辅助剂, 通常为螯合剂, 本身抗氧效果较小, 但可通过优先与金属离子反应(因重金属在氧化中起催化作用), 从而加强抗氧剂的作用。这类辅助抗氧剂有枸橼酸、酒石酸、EDTA 和巯基二丙酸等。

2. 防腐剂 软膏剂的基质中通常有水性、油性物质, 甚至蛋白质, 这些基质易受细菌和真菌的侵袭, 微生物的滋生不仅可以污染制剂, 而且有潜在毒性。所以应保证在制剂及应用器械中不含有致病菌, 例如假单孢菌、沙门氏菌、大肠杆菌、金黄色葡萄球菌。对于破损及炎症皮肤, 局部外用制剂不含微生物尤为重要。加入的杀菌剂的浓度一定要使微

生物致死而不是简单地起抑制作用。对抑菌剂的要求是：①与处方中组成物无配伍禁忌；②抑菌剂要有热稳定性；③在较长的贮藏时间及使用环境中稳定；④对皮肤组织无刺激性、无毒性、无过敏性。常用的抑菌剂见表 11-1。

### 2.3. 软膏剂的制备

软膏剂一般采用研和法与熔和法制备。制备方法的选择需根据药物与基质的性质、用量及设备条件而定。

1. 基质的处理 油脂性基质中若混有机械性异物需加热熔融，用细布或 120 目钢丝筛网趁热过滤，加热至 160℃ 约 1h 灭菌并除去水分，忌用直火加热以防起火；用蒸汽加热，夹层中蒸汽压力应达到约 5kg/cm<sup>2</sup> (150℃ 左右)。

2. 药物加入的一般方法 为了减少软膏在病患部位的刺激性，制剂必须均匀细腻，且药物粒子细，还有利于发挥药效。因此，制备时常按下法处理：

(1) 可溶于基质中的药物宜溶解在基质的组分中制成溶液型软膏。

(2) 不溶性药物应预先用适宜方法制成细粉，并通过 9 号筛。取药粉先与少量基质或液体成分如液状石蜡、植物油、甘油等研匀成糊状，再与其余基质研匀。

(3) 少量的水溶性药物如生物碱盐、汞溴红、蛋白银、碘化钾、硫酸铜等，应先加少量水溶解，再用羊毛脂或其他吸水性基质混匀，然后与其余基质混合。但遇水不稳定的药物则不宜用水溶解。

(4) 半固体粘稠性药物，如鱼石脂中某些极性成分不易与凡士林混匀，可先加等量蓖麻油或羊毛脂混匀，再加入基质中。煤焦油可加少量吐温促使其与基质混匀。中草药煎剂，流浸膏等可先浓缩至糖浆状，再与基质混合。固体浸膏可加少量溶剂如水、稀醇等使之软化或研成糊状，再与基质混匀。

(5) 樟脑、薄荷脑、麝香草酚等挥发性共熔成分共存时，可先研磨至共熔后再与基质混匀；单独使用时可用少量适宜溶媒溶解，再加入基质中研匀；或溶于约 40℃ 的熔融油脂性基质中，基质温度不可过高，以免药物挥发损失。

#### 3. 制备方法及设备

(1) 研和法：先取药物与部分基质或适宜液体研磨成细腻糊状，再递加其余基质研匀至取少许涂布于手背上无颗粒感觉为止。小量生产可用软膏板、软膏刀调制法和研钵、杵棒研磨法（适用于液体与基质的混合）制备。大量生产时可用电动研钵进行，但生产效率较低，不如熔和法方便与节省动力。

(2) 熔和法：利用蒸发皿或软膏锅进行，特别适用于蜡、固体醇类等需经熔融而成流动性成分的混合。在熔融过程中一般先加入熔点高的物质熔化，再加熔点较低的药物，最后加入液体成分，并不断搅拌，使成品均匀光滑。大量制备可用电动搅拌混合机混合，并可通过齿轮泵循环数次即可混匀。

含不溶性药物粉末的软膏可通过研磨机进一步研磨使其更细腻均匀。常用的有三滚筒软膏研磨机等。

(3) 中药软膏的制法有三种情况：① 有些药物可直接用植物油加热浸取，滤取油浸液再与基质混合；② 药材干燥，粉碎成细粉后与基质混合；③ 制成浸出制剂再与基质混合。

### 2.4. 软膏剂的质量检查

1 粒度检查 除另有规定外，混悬型软膏剂取适量的供试品，涂成薄层，薄层面积相当于盖玻片面积，共涂三片，照《中国兽药典》粒度和粒度分布测定法检查，均不得检出大于 180 μm 的粒子。

2. 装量检查 照《中国兽药典》最低装量检查法检查，应符合规定。

3. 无菌检查 用于烧伤或严重创伤的软膏剂，应符合无菌要求

4 微生物检查 照《中国兽药典》微生物限度检查法检查，应符合规定。

## 三、实验用药品、设备及器皿

试剂及药品：蜂蜡、植物油、甘油、苯甲酸钠、卡波沫 940、三乙醇胺、羧甲基纤维素钠、甘油、水杨酸

设备及器皿：烧杯、研钵、水浴锅、透析膜、紫外分光光度计、竹夹、直尺

#### 四、实验内容与操作

##### (一) 软膏基质的制备

###### 1 单软膏

1.1 处方：

蜂蜡	6.6g
植物油	15ml (6.7g)

###### 1.2 操作：

取处方量蜂蜡于蒸发皿中，置水浴上加热，熔化后，缓缓加入植物油，搅拌均匀，自水浴上取下，不断搅拌至冷凝，即得。

###### 1.3 操作注意：

加入植物油后应不断搅拌混匀，再从水浴下搅拌至冷凝，否则容易分层。

###### 2 o/w 乳剂型基质软膏的制备

2.1 处方 十八醇 3.6 g 白凡士林 4.0 g 液体石蜡 2.4 g 月桂醇硫酸钠 0.4 g 尼泊金乙酯 0.04 g 甘油 0.2 g 蒸馏水 加至 40.0ml。

###### 2.2 操作

(1) 取油相成分（十八醇、白凡士林、液体石蜡）置蒸发皿中，与水浴上加热至约 70—80℃。

(2) 取水相成分（月桂醇硫酸钠、尼泊金乙酯、甘油、蒸馏水）于小烧杯中，水浴上加热至约 70—80℃，在等温下将水相成分以细流状加入油相成分中，在水浴上继续加热搅拌几分钟，然后在室温下继续搅拌至冷凝，既得。

###### 3 水溶性软膏基质的制备

###### 3.1 处方 1：

###### 3.1.1 处方

甘油	24.4g
水	24.7g
1%苯甲酸钠水溶液	1ml
卡波沫 940	0.25g
三乙醇胺	0.25g

###### 3.1.2 操作：

(1) 在搅拌下，将卡波沫 940 缓慢加入水中，搅拌至卡波沫 940 全部分散。

(2) 加甘油，搅拌均匀后，加三乙醇胺，加热至胶体沸腾，以驱尽空气泡，煮沸 10 分钟，冷却至室温，加入苯甲酸钠水溶液，搅拌均匀，即得。

###### 3.1.3 操作注意

(1) 卡波沫在搅拌时容易产生气泡，所以胶体加热时间一般应以除尽气泡为度。

(2) 1%苯甲酸钠溶液的配制：称取苯甲酸钠 1g，用蒸馏水定容至 100ml，即得。

###### 3.2 处方 2：

3.2.1 处方	羧甲基纤维素钠	1.0g
	甘油	2.5g
	蒸馏水	15ml

###### 3.2.2 制备操作

将羧甲基纤维素钠与甘油在研钵中研匀，甘油可使 CMC 分散，易于溶解；将水溶液缓慢加入研钵内，研匀即得。

##### (二) 5%水杨酸软膏的制备

1. 取水杨酸约 3g，置研钵中研细
2. 称取研好的水杨酸 0.5g 于研钵中，分次加入凡士林 9.5g，研匀，即得凡士林软膏。
3. 按 2 操作，再分次制备单软膏，乳剂型基质及水溶性基质的 5%水杨酸软膏。

### (三) 药物释放试验

1. 取上面制得的水杨酸软膏，分别置于内径约 2cm 的短玻璃管内（管高约为 2cm），装填量约为 1.5cm 高，管口用玻璃纸包扎，使管口的玻璃纸无褶皱且与软膏紧贴无气泡。
- 2 将上述短玻璃管按封贴玻璃纸面向下置于装有 100ml，37℃蒸馏水的大试管中（大试管置于 37℃的恒温水浴中），软膏的下面浸于水面下约 1mm（定面积释放）分别于 15、30、45、60、90、120min 取样，每次取出 5ml（每次取前应搅拌均匀），并同时补加 5ml 蒸馏水，按（3）中含量测定方法测定释放液中水杨酸含量。

### 3 水杨酸的含量测定

（1）原理：水杨酸含量与其在 530nm 波长下的吸收值成正比，故本实验不采用常规的标准曲线法，以求得水杨酸实际的释放量，而是以其在 530nm 波长下的吸收度表示其累积释放量的多少。

（2）样品光密度值的测定：将各时间的样品液 5ml 加入显色剂 1ml，另取蒸馏水 5ml，加显色剂 1ml 作为空白，在 530 波长下测其光密度，以光密度对时间作图即得不同基质的水杨酸软膏的释放曲线。

### 五、实验结果与讨论

1. 制得的四种水杨酸软膏涂布在自己的皮肤上，评价是否细腻，比较四种软膏的粘稠性与涂布性，讨论四种软膏中各组组分的作用。
2. 记录不同时间药物的光密度，列于表 12-1 中，根据不同基质的释放曲线，讨论四种基质中药物释放速度的差异。

表 12-1. 不同软膏基质水杨酸的光密度

基质 时间 (min)	凡士林	单软膏	乳剂型基质	水溶性基质
15				
30				
45				
60				
90				
120				

### 六、思考题

- 1 o/w 型乳剂型基质常用哪几种乳化剂？
- 2 影响水杨酸从基质中释放的因素有哪些？

## 实验十三 经皮渗透试验

### 一、实验目的

1. 掌握体外药物经皮渗透实验的方法。
2. 熟悉药物经皮渗透实验中数据的处理方法。
3. 了解经皮渗透实验中所用皮肤的处理方法。

### 二、实验指导

药物通过皮肤（或人工膜）渗透的体外实验是经皮给药系统开发的重要研究步骤，它可以预测药物经皮吸收的速度，研究介质、处方组成和经皮吸收促进剂等对药物经皮速度的影响，是药物经皮制剂有效性和安全性的前提保障。药物经皮渗透试验是将剥离的皮肤（或人工膜）夹在扩散池中，角质层面向给药池；将药物置于给药池中。于给定的时间间隔测定皮肤另一侧接受池内的介质中药物浓度，分析药物经皮肤渗透的动力学。

皮肤由角质层、表皮、真皮、皮下组织等组成。药物置于皮肤表面后向皮肤内渗透，通过表皮达到真皮，由于真皮内有丰富的毛细血管，药物能很快能吸收进入体循环，因此药物在皮肤内表面的浓度很低，即符合所谓“漏槽”条件，药物的浓度接近于零。在体外实验条件下，如果置于皮肤表面的药物浓度保持不变，而接受介质中的药物满足漏槽条件，即接受池中的药物浓度远远小于给药池中药物浓度。如果以  $t$  时刻药物通过皮肤的累积量  $M$  对时间作图，则在达到稳态后可以得到一条直线，直线的斜率为药物的稳态流量（稳态经皮吸收速度）。为了处理问题的简单化，可以将皮肤看作简单的膜，用 Fick 扩散定律分析药物在皮肤内的渗透行为，药物的稳态流量  $J$  与皮肤中的药物浓度梯度呈正比，可以用

$$J = \frac{dQ}{dt} = A \cdot C_s \cdot P_{sc} = A \cdot C_s \frac{KD}{h}$$

下式表示：

(1)

式中， $C_s$ —基质中药物的浓度； $P_{sc}$ —角质层中药物的透过系数； $A$ —透过有效面积； $K$ —角质层与基质间的分配系数； $D$ —角质层中药物的扩散系数； $h$ —角质层厚度。

对于特定的皮肤和介质来说， $D$ 、 $K$ 、 $h$  均为常数，所以可以将  $DK/h=p$ ，称渗透系数。

式 (1) 可写作：

$$J=APC$$

渗透系数是扩散阻力的倒数，单位为  $\text{cm/s}$  或  $\text{cm/h}$ ，其大小由皮肤与药物的性质决定，即由  $D$ 、 $K$  和  $h$  所决定，而与药物浓度无关， $p$  值大，表示药物容易透过皮肤。根据求得的稳态流量、给药池中药物的浓度和有效扩散面积，可以求出药物经皮渗透系数

$M-t$  曲线中的直线部分反向延长线与时间轴的交点处的时间称为滞后时间

$$T_L = \frac{H^2}{6D}$$

经皮渗透实验所用的皮肤除人的皮肤外，常用一些动物，如猴、乳猪、无毛小鼠、豚鼠和大鼠等动物皮肤。实验装置可以是单室、双室或流通扩散池。常用的接受介质是  $\text{pH}7.4$  的磷酸缓冲液和生理盐水，有时为增加药物溶解度，可采用一定浓度不影响皮肤渗透性的非水溶剂。

### 三、实验用药品、设备及器皿

试剂及药品：水杨酸、硫酸铁铵、6 只雌性大鼠、

设备及器皿：烧杯、水浴锅、紫外分光光度计、竹夹、镊子、氯化钠

### 四、实验内容与操作

#### (一) 水杨酸溶解度的测定

##### 1. 饱和溶液的制备：

取 100ml 的锥形瓶，放置在  $32^\circ\text{C}$  恒温水浴中，加入 1g 研细的水杨酸与 100ml 煮沸放冷至室温的蒸馏水，用磁力搅拌器不断搅拌，分别与 0.5、1.0、1.5、2.0、2.5、3h 取样，过滤，弃去初滤液，取续滤液测定水杨酸浓度。如最后二次测得的浓度相同，即可计算该室温条件下水杨酸的溶解度；反之，还需继续搅拌，直至溶液浓度不再增大为止。

##### 2. 硫酸铁铵显色剂配制：

称取 8g 硫酸铁铵溶于 100ml 蒸馏水中，取 2ml 加  $1\text{mol/LHCl}$  1ml，加蒸馏水至 100ml 即得（本品需要新鲜配制）。

##### 3. 标准曲线绘制

精密称取水杨酸适量，配制成浓度为 10、20、40、50、80、100 $\mu\text{g/ml}$  的标准溶液，分别精密量取 5ml，加硫酸铁铵显色剂 1ml，以蒸馏水 5ml 加硫酸铁铵显色剂 1ml 为空白，于 530nm 的波长出测定吸收度，将吸收度对水杨酸浓度回归的标准曲线方程。

##### 4. 水杨酸浓度的测定：

取过滤后的水杨酸饱和溶液用蒸馏水稀释 100 倍，取稀释液 5ml 加硫酸铵显色剂 1ml 于 530nm 的波长处测定吸收度，用标准曲线计算水杨酸浓度，乘以稀释倍数即得水杨酸在室温下的溶解度。

#### (二) 水杨酸的经皮渗透

##### 1 皮肤处理

取体重为 150~200g 的雌性大鼠，处死后立即电动剪毛刀剪去腹部皮肤毛，剥离取毛部位皮肤，去除皮下组织后用生理盐水冲洗干净，置于生理盐水中浸泡约 30min，取出，用滤纸吸干，备用。

## 2. 皮肤渗透试验

将处理好的鼠皮置于水平扩散池的两个半池之间，用夹子固定好。角质层面向的半池为给药池，真皮面向的半池为接受池。接受池中加入生理盐水 10ml，给药池中加入水杨酸的饱和水溶液或 30%乙醇中的饱和溶液 10ml，并分别在两个半池中加入小搅拌子。夹层通 32℃ 的水，在持续搅拌下，于 0.5、1.0、1.5、2.0、3.0、4.0、5.0、6.0h 于接受池中取样，取样体积为 8ml，并立即加入新的生理盐水。取出接受液用微孔滤膜过滤，弃取初滤液，用于测定水杨酸浓度。

## 3. 水杨酸浓度测定：

按照实验一中水杨酸浓度测定项的方法配制硫酸铁铵显色剂及制备标准曲线，取接受介质 5ml 加硫酸铁显色剂 1ml，于 530nm 的波长处测定吸收度 A，用标准曲线回归方程计算水杨酸浓度。

## 4. 操作注意

- (1) 动物处死后，应立即去毛和剥离皮肤，剥离皮肤的皮下组织时应注意不要剪破皮肤。
- (2) 每次抽取接受介质后应立即加入新的接受介质，并排尽与皮肤接触界面的气泡。
- (3) 应用水杨酸在 30%乙醇中的饱和溶液作为样品室的药物溶液能在 4h 的实验时间内得到较好的渗透曲线，而作为对照的水杨酸饱和水溶液渗透速度小，如要得到理想的渗透曲线需延长取样的时间间隔和实验持续时间，如每隔 1h 取样，持续 6h 以上。
- (4) 测定接受介质中水杨酸浓度时，如溶液混浊需过滤。

## 五、实验结果与讨论

1. 累计渗透量的计算 应注意水杨酸浓度的校正，校正公式为：

$$C_n' = C_n + \frac{V_{n-1}}{V_0} \sum C_i$$

式中  $C_n'$  ——为校正浓度； $C_n$  ——为 n 时间点的测定浓度；V——为取样体积； $V_0$  ——接受池中的接受液的总体积。

则，

$$M = C_n' \times V$$

2. 经皮渗透曲线的绘制 以单位面积累积渗透量为纵坐标，时间为横坐标，绘制水杨酸经皮曲线。曲线尾部的直线部分外推与横坐标相交，求得时滞。

3. 渗透速度与渗透系数的计算 将渗透曲线尾部直线部分的 M—t 数据进行线性回归，求得直线斜率即为渗透速度 J (ug/cm<sup>2</sup>/h). 将渗透速度除以给药池的药物浓度得渗透速度系数 P (cm/h).

4. 讨论水杨酸饱和水溶液和 30%乙醇饱和溶液的渗透系数的差异。

## 六、思考题

1 影响药物透皮渗透速度和渗透系数的因素有哪些？

## 实验十四 栓剂的制备

### 一、实验目的

1. 通过实验要求掌握栓剂常用基质的类型、特点、适用情况。
2. 初步学会模制成型法（热熔法）制备栓剂的方法。
3. 掌握置换价测定方法及应用。

### 二、实验指导

栓剂（Suppository）系指药物与基质混合后制成专供塞入不同腔道的固体制剂。栓剂应具有一定的形状与适宜的硬度，无刺激性，塞入腔道后能迅速熔化、软化或溶胀且易与腔道分泌液混合，药物逐渐被溶出产生局部或全身作用。

栓剂在腔道内可起到润滑、抗菌、消炎、杀虫、收敛、止痛、止痒等局部治疗作用，在兽医临床上，可将广谱高效抗菌药物或其复方制成栓剂，用于奶牛乳房炎或子宫内膜炎的治疗。如在奶牛泌乳期或干奶期，将抗菌性药栓从乳头直接注入乳腺，迅速熔化、软化，药物逐渐被溶出，可持久地、有针对性地抑制或杀灭引起乳头炎和乳房炎的主要致病菌，同时药栓基质能保护乳头皮肤，防治皲裂，避免病原微生物随伤口入侵。尤其在极热或极冷天气、泥泞湿地等条件下使用，能更有效地防治乳房炎的发生和发展。临床治疗子宫及阴道或子宫腔内，栓剂在母畜特别是奶牛阴道疾病治疗中有重要价值。治疗奶牛子宫内膜炎使用栓剂时，奶牛子宫颈口在产后 1 周内较松弛时可将药栓直接投入子宫腔内，但产后 1 周以后子宫颈口闭合很紧，如果强行插入容易造成子宫的损伤，所以选用阴道给药不易造成子宫的损伤。

近年来，栓剂的全身治疗作用越来越受到重视。

### （一） 栓剂的种类

1. 按给药途径分类 可分成肛门栓、阴道栓、子宫栓、乳房栓等，每个栓剂的重量一般按不同动物而定。

2. 按制备工艺与释药特点分类 为适应临床治疗疾病的需要或不同性质药物释放速度的要求，按特殊制备工艺制成双层栓、中空栓或其他控释、缓释栓。

（1）双层栓：双层栓有两种。一种是内外层含不同药物的栓剂；另一种是上下两层分别使用水溶性基质或脂溶性基质，将不同药物分隔在不同层内，控制各层的溶化，使药物具有不同的释放速度；或上半部为空白基质，可阻止药物向上扩散，减少药物经直肠上静脉的吸收，提高药物的生物利用度。

（2）中空栓：中空栓可达到快速释药的目的，中空部分填充各种不同的固体或液体药物，溶出速度比普通栓剂快。

（3）其他控释、缓释栓：如微囊栓、骨架控释栓、渗透泵栓、凝胶缓释栓等。

### （二） 栓剂中药物的吸收途径

全身治疗作用的栓剂通常经直肠给药，药物经直肠吸收的途径主要有：

①通过门肝系统，即药物被直肠粘膜吸收，经过上直肠静脉经门静脉进入肝脏，代谢后运行至全身。

②不通过门肝系统，药物通过中、下直肠静脉和肛管静脉，绕过肝脏，从下腔大静脉直接进入血液大循环起全身作用。

③药物还可以直肠分泌液为媒介，经直肠粘膜进入淋巴系统而被吸收，因直肠淋巴系统对药物吸收几乎与血液处于相同的地位，所以药物可进入淋巴系统而起全身作用。

### （三） 影响栓剂中药物吸收的因素

1. 生理因素 直肠、阴道粘膜的 pH 值对药物的吸收速度起重要作用，但一般直肠液的 pH 约 7.4，且没有缓冲能力，故药物进入直肠后的 pH 值是由被溶解的药物所决定的。

栓剂中药物吸收与其塞入直肠的深度有关，应距肛门口约 2cm 处为妥，这样吸收的药物有一半以上可避免肝脏首过作用(first pass effect)，即由于肝微粒体酶而引起的降效或失效。

直肠有粪便存在可影响药物的扩散及与吸收表面的接触，一般充有粪便的直肠比空直肠吸收得少。栓剂在直肠保留的时间与吸收也有关，保留时间越长，吸收越趋于完全。如阿司匹林栓剂应用后 2h 排便，吸收仅为 40%，若 10h 才排便，则药物吸收可以趋于完全。

2. 基质对药物吸收的影响 栓剂塞入腔道后，首先要使药物从熔化的基质中释放出来并溶解于分泌液，才能被粘膜吸收而产生疗效；或者药物从基质中很快释放直接到达粘膜而吸收。栓剂中药物吸收的限速阶段是基质中的药物释放到分泌液这一步。所以药物从基质中释放得快，可产生较快而强烈的作用，反之则作用缓慢而持久。对于起全身治疗作用的栓剂，要求在腔道里药物能从基质中迅速释放、分散、吸收。

3. 药物的性质 栓剂用于起局部作用时，药物可以是水溶性也可以是油溶性。但对于直肠吸收起全身作用的栓剂，则药物应在直肠吸收比口服吸收较多时或可减小口服的副作用时才有临床意义。例如盐酸四环素、青霉素 G 钠制成的栓剂在直肠的吸收量分别只有禁食口服溶液吸收量的 9% 和 13.5%，不宜制成栓剂。

药物的理化性质对直肠吸收的影响因素主要有

①溶解度：药物水溶性较大时，易溶解于分泌液，增加吸收；溶解度小的药物吸收少。

②粒径：以混悬、分散状态存在于栓剂中的药物，其粒度越小，越易溶解吸收

③脂溶性与解离度：当药物从栓剂基质中释放出来到达肠壁时，非解离型的药物比解离型的药物容易吸收。

### （四） 栓剂的质量要求

栓剂应具有一定重量和含有一定的药物，药物与基质混合均匀，外形完整光滑；贮藏

时稳定,也需要有一定的硬度与韧性,使用时须坚实以便塞入腔道,引入腔道后应在一定时间内能融化、软化或溶化,且无刺激性,能按需要起局部作用或全身性的治疗作用。

#### (五) 栓剂的基质

栓剂基质不仅可使药物成形,且可影响药物的局部或全身的效果。理想的基质应该符合下列要求:①在室温时应有适宜的酸度,塞入腔道时不致变形或碎裂;在体温时易软化、熔化或溶解。②与药物混合后不起反应,亦不妨碍主药的作用与含量测定。③对黏膜无刺激性、无毒性、无过敏性,其释药进度须符合治疗要求,欲产生局部作用的栓剂,基质释药应缓慢而持久;欲起全身作用者则要求引入腔道后能迅速释药。④本身稳定,贮藏应不影响生物利用度,不发生理化性质的变化,不易生霉变质等。⑤具有润湿或乳化的能力,能混入较多的水。⑥适用于热熔法及冷压法制备栓剂。⑦若油脂性基质还应要求酸价在 0.2 以下,皂比价为 200~245,碘价低于 7,熔点与凝固点之差要小。

但实际使用的基质不可能具有上述所有的条件,且加入药物后也可改变基质特性。但上述要求有助于设计理想处方和选用最好的基质。

##### 1. 油脂性基质

(1)可可豆脂(Cocoa butter):常温下为黄白色固体,无刺激性,可塑性好,密度  $0.990 \sim 0.998 \text{g/cm}^3$ ,熔点为  $30^\circ\text{C} \sim 35^\circ\text{C}$ ,加热至  $25^\circ\text{C}$  时即开始软化,在体内能迅速熔化,在  $10^\circ\text{C} \sim 20^\circ\text{C}$  时性脆且粉碎成粉末。可以冷压成型,也可搓捏成型。本品可与多数药物配合使用,但挥发油、樟脑、薄荷油、木馏油、酚及水合氯醛等药物可使其熔点显著降低甚至液化。

本品是天然产物,产量少,其化学组成主要是各种脂肪酸(如硬脂酸、棕榈酸、油酸等)的三酸甘油酯,由于所含酸的比例不同,熔点及释放药物速度等均不一致。可可豆脂具有同质多晶的性质(可能为  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\beta'$ ,  $\gamma$  等四种晶型),当加热至约  $36^\circ\text{C}$ ,即熔点以上,再迅速冷至  $0^\circ\text{C}$ ,这样得的可可豆脂的熔点为  $24^\circ\text{C}$ ,比原来的可可豆脂低  $12^\circ\text{C}$ ,原因是高温引起异构化而使熔点降低,以致难于成型和包装。通常应缓缓升温加热待熔化  $2/3$  时,停止加热,让余热使其全部溶化,以避免形成不稳定晶型,或在熔化的可可豆脂中加入少量稳定晶型以促使不稳定晶型转变成稳定晶型,也可在熔化凝固时,将温度控制在  $28^\circ\text{C} \sim 32^\circ\text{C}$  几小时或几天,使不稳定的晶型转变成稳定型。

100g 可可豆脂约可吸收 20~30g 水,若加入 5%~10%吐温-61,可增加吸水量,且还有助于药物混悬在基质中。加入乳化剂可制成 W/O 或 O/W 型乳剂基质,药物在乳剂基质中释放较快。加入 10%以下的羊毛脂可增加其可塑性。加入单硬脂酸铝、硅胶等可使熔化的可可豆脂具有触变性而使混悬栓剂稳定。但含有这些附加剂的栓剂,在贮藏时易变硬,应长时间观察其稳定性。

与可可豆脂类似的有香果脂和乌柏脂,亦可作为栓剂基质。

(2)半合成脂肪酸酯:系由脂肪酸与甘油酯化而成的一类基质,采用的油脂要求大部分为十二碳脂肪酸,经酯化后的熔点比较适宜作基质,由于所含的不饱和碳链较少,不易酸败,因此已逐渐代替天然的油脂性基质。目前国内品种有:

①混合脂肪酸甘油酯(亦称固体脂肪 Solid Fat)。系月桂酸、硬脂酸与甘油酯化而成的脂肪酸甘油酯混合物,为白色或类白色的蜡状固体,具有油脂臭,在水或乙醇中几乎不溶,亦可用山苍子核仁油加硬脂酸与甘油酯化而成。根据熔点等不同有四种型号:34 型(熔点为  $33^\circ\text{C} \sim 35^\circ\text{C}$ )、36 型( $35^\circ\text{C} \sim 37^\circ\text{C}$ )、38 型( $37^\circ\text{C} \sim 39^\circ\text{C}$ )与 40 型( $39^\circ\text{C} \sim 41^\circ\text{C}$ )。

本品的酸价不大于 1.5;碘价不大于 2;羟值不大于 60;34 型的皂化价为 225~235,36 型为 220~230,38 型和 40 型为 215~230。目前常用 38 型。

②椰油酯。系由椰子油加硬脂酸与甘油经酯化而成。为乳白色块状物,具有油脂 400 为 30%所组成的基质。

③棕榈酸酯。系由棕榈仁油加硬脂酸与甘油酯化而成,对直肠和阴道黏膜均无不良影响,抗热性能强,酸价和碘价低,为较好的半合成脂肪酸甘油酯。

④硬脂酸丙二醇酯。系由硬脂酸与丙二醇酯化而成,是硬脂酸丙二醇单酯与双酯的

混合物，为乳白或微黄色蜡状固体，略有类似脂肪之臭。水中不溶，遇热水可膨胀，无明显刺激性，安全无毒。

## 2. 水溶性基质

(1) 甘油明胶：系由明胶、甘油与水制成，有弹性、不易折断，且在体温时不熔化，但塞入腔道后可缓慢溶于分泌液中，延长药物的疗效。其溶出速度可随水、明胶、甘油三者的比例改变而改变，甘油与水的含量越高越易溶解，且甘油能防止栓剂干燥，通常以水：明胶：甘油=10：20：70 的配比为宜。

凡与蛋白质能产生配伍禁忌的药物如鞣酸、重金属等均不能使用。以此为基质的栓剂在贮存时应注意在干燥环境中的失水性；本品也易滋长霉菌等微生物，需加入抑菌剂如对羟基苯甲酸酯类。

(2) 聚乙二醇类 (polyethylene glycols, PEG)：PEG 不能与银盐、鞣酸、氨替比林、奎宁、鱼石脂、阿司匹林、苯佐卡因、氯碘喹啉、磺胺类配伍。如高浓度的水杨酸能使 PEG 软化成软膏样，阿司匹林能与 PEG 生成复合物，巴比妥钠等许多药物可从 PEG 中析出晶体。PEG 类无生理作用，不易水解或变质。但对直肠粘膜有刺激作用，故有人建议制成的栓剂塞入腔道前先用水润湿或表面涂一层鲸蜡醇或硬脂醇以减小刺激性。本类基质适用于热熔法或冷压法制栓剂，栓模不需润滑剂涂擦。本品受潮后易变形，应注意包装。

(3) 吐温-61：系聚氧乙烯脱水山梨醇单硬脂酸酯，为淡琥珀色可塑性固体，熔距 35℃~39℃，具有油滑性。本品是非离子型的表面活性剂，与水性溶液可形成稳定的水包油乳剂基质。本品可与多数药物配伍，且无毒性及刺激性，在水中能自行乳化，贮藏时亦不易变质。本品亦可以与其他栓剂基质组合，获得更适宜的熔点与稳定性，在体温时熔化，且很快分散于分泌液中。

其他如聚氧乙烯硬脂酸酯类的 Myri 51，聚乙烯聚丙烯共聚物如布朗力克 (Pluronic) 亦可作为水溶性基质使用。

### (六) 栓剂的附加剂

除基质外，附加剂对栓剂的成型和药物释放也具有重要影响，应在确定基质的种类和用量的同时，选择适宜的附加剂，以外观色泽、光洁度、硬度和稳定性或体外释放试验等为指标，筛选出适宜的基质配方。常用附加剂如下：

#### 1. 吸收促进剂

(1) 非离子型表面活性剂：如聚山梨酯-80 等非离子型表面活性剂，能促进药物细粉与基质的混合，改善药物的吸收。

(2) 发泡剂：如用碳酸氢钠和己二酸制备成泡腾栓，可增加栓剂的释药速度。

(3) 氮酮类：一种高效无毒的透皮吸收促进剂。

(4) 其他：如胆酸类，也具有促进吸收的作用。

2. 吸收阻滞剂 如海藻酸、羟丙基甲基纤维素 (HPMC)、硬脂酸和蜂蜡、磷脂等，可用于缓释栓剂的制备。

3. 增塑剂 如加入少量聚山梨酯-80、脂肪酸甘油酯、蓖麻油、甘油或丙二醇，可使脂肪性基质具有弹性，降低脆性。

4. 抗氧化剂 如没食子酸、鞣酸、抗坏血酸等药物具有抗氧化作用，可提高栓剂的稳定性。

基质和附加剂对药物的释放起重要作用。通常水溶性基在腔道内液化时间较长，释药缓慢。欲发挥局部作用的栓剂液化时间不宜过长，否则使药物不能全部释放。

### (七) 一般性栓剂的制备

#### 1. 热熔法工艺流程

熔融基质→加入药物（混匀）→注模→冷却→刮削→取出→成品栓剂

热熔法的制备过程：将计算量的基质挫末加热熔化，加入药物混合均匀后，倾入冷却并涂有润滑剂的栓模中（稍微溢出模口为度）。放冷，待完全凝固后，削去溢出部分，开

模取出，即得栓剂。小量加工用手工灌模的方法，工业生产已实现机械自动化操作。

## 2. 置换价

置换价（displacement value, DV）是指药物的重量与同体积基质的重量之比值。用同一模型所制得的栓剂容积相同，但基质则随基质与药物密度的不同而不同，根据置换价可对药物置换基质的重量进行计算。置换价在栓剂生产中对保证投料的准确性很重要。

药物的重量与同体积基质重量的比值称为该药的置换价。可以用下述方法和公式求得某药物对某基质的置换价：

$$DV=W/[G-(M-W)]$$

式中，G：纯基质栓平均栓重；M：含药栓的平均栓重量；W：每个含药栓剂的平均含药重量。  
测定方法：取基质作空白栓，称得平均重量为 G，另取基质与药物混合制成含药栓，称得含药栓平均重量为 M，每粒栓剂的平均含药重量为 W，将这些数据代入上式，即可求得某药物对某一基质的置换价。

用测定的置换价可方便地计算出制备的含药栓需基质的重量 X：

$$X=(G-y/DV) \times n$$

式中，y：处方中每枚栓剂含药重；n：拟制备的栓剂的枚数。

## 3. 药物的处理与混合

（1）油溶性药物：如樟脑、中药醇提物等可直接混入已溶化的油脂性基质中，使之溶解。如加入的药物量大降低基质的熔点或使栓剂过软时，可加适量石蜡或蜂蜡调节硬度。

（2）水溶性药物：如水溶性稠浸膏、生物碱盐等，可以直接加入已熔化的水溶性基质中，或用少量水制成浓溶液，用适量羊毛脂吸收后与油脂性基质混合。

（3）难溶性药物：如中药细粉、某些浸膏粉、矿物药等应制成最细粉，通过六号筛，再与基质混合，混合时可采用等量递增法。

（4）含挥发油的中药 量大时可考虑加入适宜的乳化剂，制成乳剂型基质直接加入。

## 4. 润滑剂

（1）用于油脂性基质的润滑剂 软肥皂、甘油各 1 份与 90%乙醇 5 份混合制成的醇溶液。

（2）用于水溶性基质的润滑剂 液状石蜡或植物油等油类物质。

### （八）栓剂的质量要求

药物与基质应混合均匀，外形应完整光滑，应无刺激性；应有适宜的硬度，塞入腔道后，应能融化、软化或溶化，并与分泌液混合，逐渐释放出药物，产生局部或全身作用。

油脂性基质栓应在 30min 内全部融化、软化，或触压无硬心；水溶性基质栓应在 60min 内全部溶解。

## 三、实验用药品、设备及器皿

试剂及药品：阿司匹林、半合成脂肪酸酯、甘油、氢氧化钠、醋酸氯己定、聚山梨酯-80、冰片酊、甘油、明胶

设备及器皿：烧杯、研钵、水浴锅、栓剂模具

## 四、实验内容与操作

### （一）置换价的测定

以水杨酸为模型药物，用半合成脂肪酸酯为基质进行置换价的测定。

#### 1 操作

##### （1）纯基质栓的制备

称取半合成脂肪酸酯 10g 置蒸发皿中，于水浴上加热，待 2/3 基质熔化时停止加热，搅拌使全熔，待基质呈粘稠状态时，灌入已涂有润滑剂的栓剂模型内，冷却凝固后削去模

口上溢出部分，脱模，得到完整的纯基质栓数枚，称重，每枚纯基质的平均重量为  $G(g)$ 。  
 润滑剂的配比为软皂：甘油：90%乙醇=1：1：5

### (2) 含药栓的制备

称取半合成脂肪酸酯 6g 置蒸发皿中，于水浴上加热，待 2/3 基质熔化时停止加热，搅拌使全熔；称取研细的水杨酸粉末（过 100 目筛）3g，分次加入熔化的基质中，不断搅拌使药物均匀分散，待此混合物呈粘稠状态时，灌入已涂有润滑剂的模型内，冷却凝固后削去模口上溢出部分，脱模，得到完整的含药数枚，称重，每枚含药栓的平均重量为  $M(g)$ ，含药量  $W=M \cdot X\%$ ，其中， $X\%$  为含药百分量。

### (3) 置换价的计算

将上述得到的  $G$ 、 $M$ 、 $W$  代入式（1），可求得阿司匹林的半合成脂肪酸酯的置换价。

## 2 操作注意

（1）半合成脂肪酸酯为油性基质，随着温度变化，其体积升高，灌模时应注意混合物的温度，温度太高，冷却后栓剂易发生中空和顶端凹陷。另外，若药物混杂在基质中，灌模温度太高则药物易于沉降，影响含量均匀度。故最好在混合物粘稠度较大时灌模，灌至模口稍有溢出为度，且要一次完成。灌好的模型应置适宜的温度下冷却一定时间，冷却的温度不足或时间短，常发生粘模，相反，冷却温度过低或时间过长，则可产生栓剂破碎。

（2）为了保证所测得置换价的准确性，制备纯基质栓和含药栓时应采用同一模具。

## 3 根据置换价计算下一处方所需基质的用量

阿司匹林	3.0g
半合成脂肪酸酯	适量
制成圆锥形肛门栓	5 枚

## (二) 甘油栓的制备

### 1. 处方

甘油	10g
氢氧化钠	0.12g
硬脂酸	0.8g
蒸馏水	1.4ml
制成圆锥形肛门栓	5 枚

### 2 操作

取甘油置水浴上加热 100℃，加入研细的硬脂酸、氢氧化钠及水，不断搅拌，使之溶解，继续在 85~95℃ 保温至澄清，趁热灌入涂有润滑剂的模型内，冷却凝固后削去溢出部分，脱模，得甘油栓。润滑剂为液体石蜡。

[附注]

1. 制备甘油栓时，水浴要保持沸腾，且蒸发皿底部应接触水面
2. 硬脂酸细粉应少量分次加入，与氢氧化钠充分反应，直至溶液澄明、皂化反应完全时，才能停止加热。
3. 水分含量不宜过多，否则成品浑浊，也有主张不加水的。
4. 栓模予热至 80° 左右，冷却较慢，成品硬度更适宜。

## (三) 醋酸氯己定栓剂制备

### 1 处方

醋酸氯己定（过 100 目）	0.25g
聚山梨酯-80	1.0g
冰片酊	2.5ml
甘油	32.0g
明胶	9.0g
蒸馏水	至 50.0ml

## 制成阴道栓

10 枚

### 2 操作

(1) 冰片醋的配置：取冰片 0.5g, 用 95%乙醇稀释至 25ml 即得。

(2) 甘油明胶溶液的配置

取处方量的明胶，置于称重的蒸发皿中（连同使用的玻璃棒一起称重），加入相当明胶量 1.5~2 倍的蒸馏水浸泡，使明胶溶胀变软，倒掉多余的水，于水浴上加热，使之膨胀变软，制得明胶溶液。再加处方量的甘油（称重），搅拌至均匀，继续加热使水分蒸发至处方量为止（净重约 46.25g）。

(3) 取醋酸氯己定、聚山梨酯-80、冰片醋混合均匀，然后在在搅拌下将其加入甘油明胶中，搅拌均匀趁热灌入已涂好润滑剂的阴道栓模中，冷却削平，取出包装即得。

作用与用途：通过子宫腔投入，治疗猪、牛的慢性子宫内膜炎、子宫颈炎、阴道炎等。

注释：

(1) 醋酸必泰与聚山梨酯-80 混匀，否则影响成品含量。

(2) 成品应为淡黄色透明阴道栓剂。

(3) 每枚含醋酸氯己定 20mg，又称醋酸洗必泰，在水中略溶（1.9：100），吐温-80 为表面活性剂，可使醋酸洗必泰均匀分散于甘油明胶基质中。但应注意洗必泰与阳离子型表面活性剂有对抗作用，且不宜与甲酸、碘、高锰酸钾等药物同用。另外，用乙醇溶解冰片有利于与其他药物混合均匀。

(4) 处方中聚山梨酯-80 为表面活性剂，可以使醋酸洗必泰均匀散于甘油明胶基质中。

(5) 甘油明胶由甘油、明胶、水按一定比例组成，其比例不同，可得到不同软硬度的透明基质，具有弹性，在体温时不熔融，而是缓缓溶于体液中释放药物，故作用缓和持久。溶解速度与甘油、明胶、水比例有关，且甘油同时起保湿作用。水分含量应控制适当，水分过多则栓剂太软，反之太硬。

明胶在制备时应经过溶胀过程，为缩短试验时间，片状明胶应先剪成小块，再用水浸泡，使之膨胀变软，最后加热溶解。加热时应不断轻轻搅拌，切勿剧烈搅拌，以免胶液中产生气泡，影响成品外观。

### 五、实验结果与讨论

1 记录水杨酸对半合成脂肪酸酯的置换价。讨论在什么情况下制备栓剂时需测定药物对基质的置换价。

2 栓剂的各项质量检查结果记录于表 14-1

表 14-1. 三种栓剂质量检查结果

名称	外观色泽	重量 (g)
水杨酸栓		
甘油栓剂		
醋酸氯己定		

### 六、思考题

1. 阿斯匹林栓起局部还是全身作用？欲起全身作用的栓剂，应考虑怎样的用药方法？何故？
2. 甘油栓的制备原理是什么？操作时有哪些注意点？
3. 临床上使用甘油栓剂的作用和机理是什么？
4. 制备甘油明胶基质就注意什么？
5. 哪些药物可以选用甘油明胶为基质？哪些药不能用此基质？

## 实验十五 浸出制剂的制备

### 一、实验目的

掌握酊剂、浸膏与煎膏剂的制备

### 二、实验指导

#### (一) 中兽药制剂的浸出技术

中兽药制剂是以中药材为原料制备的各类动物用制剂的统称

中兽药剂型种类繁多，除丸剂、散剂、浸膏剂、煎膏剂、汤剂、酒剂、酊剂、锭剂、糊剂等传统剂型外，还有颗粒剂、片剂等。

浸出技术是动物药品制剂生产中的一项重要技术，浸出制剂和中药制剂亦是兽医临床的常用制剂。本章简要介绍了浸出技术和中药药剂的概念、浸出制剂的基本操作方法、生产中常用的浸出制剂类型、浸出制剂的质量控制方法以及临床中常用的中药制剂和新型中药制剂。通过本章的学习要求学生掌握浸出制剂的类型及其制备方法，熟悉中药制剂的类型。

#### (二)、浸出过程

浸出过程是指溶剂进入细胞组织溶解其有效成分后变成浸出液的全部过程。一般药材浸出过程包括下列几个阶段：

(1) 润湿、渗透阶段 当药材粉粒与浸出溶剂混合时，浸出溶剂首先附着于粉粒表面使之润湿，然后进入细胞组织中。不能附着于粉粒表面的溶剂无法浸出其有效成分。溶剂能否使药材表面润湿，与溶剂表面张力、药材中含有物性质及表面积和其所吸附的气膜有关，其中溶剂表面张力和药材性质起着主导的作用。溶剂与药材间的界面张力越小，药材越易被润湿，反之亦然。一般药材的组成物质大部分带有极性基团，如蛋白质、淀粉、纤维素等，故极性溶剂易于通过细胞壁进入药材内部，药材易于润湿。而非极性溶剂，如石油醚、

乙醚、氯仿等则较难润湿药材。当用非极性溶剂浸出时，药材应先行干燥，因为潮湿的药材不易被非极性溶剂所润湿。用醇、水等浸出油脂多的药材时应先脱脂，因为油脂不易被极性溶剂润湿。药材附着较厚气膜，则可通过密闭容器内减压排出空气，以利于溶剂的润湿和向细胞组织内渗透。

(2) 解吸、溶解阶段 溶剂进入细胞后，即可逐渐溶解可溶性成份，根据溶剂种类不同，溶解的成分也不同。水能溶解晶质，胶体物质因溶胶作用亦溶于水中，故其浸出液多含胶体物质而呈胶体液，但乙醇浸出液中含有较少的胶质，非极性浸出溶剂的浸出液则不含胶质。

药材中有效成分往往被组织吸附，具有一定亲和力，因而浸出时溶剂需对其有更强的吸附力，以使有效成分得以脱吸附转入溶剂中而使之溶解。为此，可选用复合溶剂或加入适当的浸出辅助剂，如碱、甘油或表面活性剂以助脱吸附。

随着成分的溶解和胶溶，浸出液的浓度逐渐增大，促使细胞内渗透压升高，进而使更多的浸出溶剂渗入其中，而溶解更多的有效成分。但这一变化需要一定时间，其速度取决于药材与溶剂的特性。一般疏松的药材进行得比较快，但溶剂为水的速度则较慢。

(3) 扩散阶段 当溶剂在细胞中溶解大量可溶性成分后，细胞内溶液浓度显著增高，从而使细胞内外出现较高的浓度差和渗透压差，这是扩散阶段浸出的推动力。而药材的细胞壁是透性膜，由于浓度差的关系，细胞内高浓度的溶液不断地向低浓度方向扩散，而溶剂为稀溶液，由于渗透压的作用又不断地进入细胞内以平衡渗透压，渗透压平衡时，扩散终止。

(4) 置换阶段 在浸出过程中，用新鲜溶剂或浸出液随时置换药材周围的浸出液以降低浸出液的浓度是保持最大浓度梯度、提高浸出效果与浸出速度的有效措施。

浸出的关键在于保持最大浓度梯度。因此，用新鲜溶剂或低浓度浸出液随时置换药材粉粒周围的浓浸出液，以提高浸出推动力是控制浸出速率的关键。

浸出过程是由润湿、渗透、解吸、溶解、扩散及置换等几个相互联系的作用综合组成的，但上述几个阶段并非截然分开，往往是交互进行的。

### (三)、影响浸出效果的因素

#### (1) 药材的粉碎粒度

药材经粉碎后，粒度愈小，扩散面积愈大，浸出效果愈好。但是，粉碎必须有适当的限度，过度粉碎会使大量细胞破坏，使浸出过程变为“洗涤浸取”为主，胞内大量不溶性高分子物质被洗出，增加成品的杂质含量，增大浸出液的粘度而影响扩散速度，并造成过滤困难。当用渗漉法时，粉粒过细溶剂流通阻力增大，流通不畅甚至会引起堵塞，降低浸出效率。药材粉碎粒度的选择，应综合考虑药材的性质、浸出溶剂的性质及浸出方法等因素。兽药典规定浸出制剂项下的粉末分等要求具有重要意义。

#### (2) 浸出温度

温度升高，可溶性成分的溶解增加，扩散系数变大，有利于浸出过程。而且温度适当升高，可使细胞蛋白质凝固、酶破坏，有利于浸出制剂的稳定性。但浸·77 出温度高能使某些不耐热成分破坏失效，易挥发性成分挥发损失，还可使无效成分浸出量增加，产生沉淀影响质量。一般药材的浸出温度控制在溶剂沸点温度下或接近于沸点温度进行比较有利，但必须控制在有效成分不被破坏的范围内。

#### (3) 浓度梯度

浓度差是指药材块粒组织内的浓溶液与外面周围溶液的浓度差。浓度差越大药物的扩散推动力越大，浸出效率越高。在选择浸出工艺与浸出设备时应以能创造最大的浓度差为基础。一般连续逆流浸取的平均浓度差比一次浸取大些，浸出效率也较高。在浸提过程中不断搅拌或经常更换新鲜溶剂、采取流动浸取溶剂的渗漉法等措施，均为增大扩散层中有效成分的浓度差，提高浸提效率的有效方法。

#### (4) 浸提压力

当药材组织坚实，浸出溶剂较难浸润时，增加操作压力有利于浸润过程，更快地使溶剂充满药材组织内部并形成浓溶液，并较早发生溶质的扩散过程。压力的增大对扩散速度没有什么影响。

药材组织坚实，浸出溶剂较难浸润，提高浸出压力有利于浸润过程，在加压条件下可使药材组织内更快地充满溶剂而形成浓溶液，使较早发生溶质的扩散过程，提高浸出效率。加压浸出是中药提取的新工艺。但提高浸出压力对组织松软、容易润湿药材的扩散过程影响不显著。当药材组织内充满溶剂之后，加大压力对扩散速度则没有什么影响。

#### (5) 药材与溶剂相对运动速度

在流动的介质中进行浸出时药材与溶剂的相对运动速度加快，能使扩散边界层变薄或边界层更新加快，而有利于浸出过程，如煎煮浸渍时的搅拌、渗漉时的流速控制等。需指出的是，增加溶剂流速只有在扩散还未达到平衡时才有加快扩散浸提速度的作用。但相对运动速度应适当，过快时较易增加溶剂的耗用量。

#### (四) 酊剂

酊剂(英: Tincture; 拉: Tincturae)系指用不同浓度的乙醇浸制药材或溶解化学药物而成的澄清液体剂型，亦可用流浸膏稀释制备。

酊剂的浓度一般随药材的性质而异。毒剧药的酊剂一般每 100ml 相当于药材 10g，并应通过含量测定或效价测定以标定其标准。其他药物的酊剂一般每 100ml 相当于 20g 药材，但也有依习惯或医疗需要按成方配制者，如碘酊等。

由于乙醇对药材中各成分的溶解能力有一定的选择性，故用适宜浓度的醇浸出之药液内杂质较少，成分较为纯净，有效成分含量较高，故剂量缩小，服用方便，且不易生霉。但醇本身有一定药理作用，应用受到一定限制；酊剂用水稀释时，由于溶剂改变，常有沉淀产生。

#### (五) 制备方法:

1. 溶解法或稀释法 将药物的粉末或流浸膏，直接加入规定浓度乙醇中溶解或稀释，静置，必要时过滤。适用于化学药物及中药有效部位或提纯品酊剂的制备。

2. 浸渍法 一般采用冷浸渍法。

3. 渗漉法 制备酊剂常用的方法，一般按单渗漉法进行操作时，当漉出液达到了规定量便停止渗漉，压榨残渣，收集压出液与漉出液合并，添加乙醇至规定的浓度和容量后，静置，过滤，即得。若原料为毒剧药品，应测定渗漉液中有效成分的浓度，再加溶剂调节使符合规定的标准。

浸膏剂是药材浸出液浓缩后的粉状或膏状的固体或半固体剂型。浸膏按其干燥程度分为稠浸膏剂和干浸膏两种。稠浸膏剂为半固体，具粘性，含水量约为 15%~20%。干浸膏为干燥粉状制品，含水量约 5%。浸膏剂除少数直接用于临床外，一般用于配制其他制剂如散剂、丸剂、片剂、冲剂、软膏、硬膏、栓剂等。

煎膏剂系指中药材用水煎煮，去渣浓缩后，加糖或炼蜜制成的稠厚半流体状制剂，也称膏滋。中药煎膏剂，具有较强的滋补调理作用，常用于治疗慢性病。因在制备中需煎煮浓缩，不适用于受热易变质或易挥发的药物。

### 三、实验用药品、设备及器皿

试剂及药品：橙皮、70%乙醇、甘草、益母草、红糖

设备及器皿：烧杯、研钵、水浴锅、广口瓶

### 四、实验内容

#### (一) 橙皮酊的制备

1. 处方 橙皮(二号粉) 10g 70%乙醇 50ml

2 操作

(1) 取干燥橙皮粗粉 10 g，放入广口瓶中，加 70%乙醇 50ml，置 30℃处，时加振摇，浸渍 3 天。

(2) 3 天后, 倾取上层液, 用纱布过滤, 残渣用力压榨, 使残液完全压出, 与滤液合并, 静置 24 小时滤过, 即得。

(3) 含醇量 48—54%

3 功能: 芳香, 苦味健胃药, 内服用。

## (二) 甘草浸膏

1. 处方 甘草 1000g, 蒸馏水适量。

2. 操作 取甘草, 用 60℃ 以下的温水泡至易切为度, 切成 0.5cm 以下的薄片, 加 8 倍量水, 逆流循环煮沸提取 8 次后, 将浸出液置沉降槽中, 自然沉降 3 小时, 取上清液浓缩至稠膏状, 取出适量进行测定并调节使符合规定标准, 即得。

3. 功能 本品为缓和药, 常与化痰止咳药配伍应用, 能减轻咽部黏膜的刺激, 并有缓解胃肠平滑肌痉挛及有去氧皮质酮样的作用, 可用于消化性溃疡病及慢性肾上腺皮质功能减退症的辅助治疗。

[附注]

甘草的甜味成分是甘草酸钾盐及钙盐, 它常因发酵水解而转变成水溶性较小的游离甘草酸。依据经验, 甘草质量好的, 灰分低时, 浸出时可酌加原甘草量 0.1~0.7% 的纯碱 ( $\text{Na}_2\text{CO}_3$ ) 以提高浸出效率, 但甘草质次的, 灰分高时则不加碱。

## (三) 益母草煎膏剂的制备

1 处方

益母草 10g 红糖 适量

2 操作

药材煎煮→药液浓缩 加入炼糖 (或炼蜜) 收膏→分装

(1) 煎煮 取处方量益母草加水浸泡 10 分钟, 煎煮 2 次 (30、30 分钟), 第一次加水 200ml, 第二次加水 100ml 煎煮, 过滤, 合并滤液。

(2) 浓缩 将滤液浓缩至清膏状, 测清膏状: 滴至滤纸上看有无水迹, 扩散较慢, 在滤纸上成珠状; 或测密度法 (1.21-1.25 比重, 80-85℃)

(3) 炼糖、收膏 称取红糖 5 克, 加糖量 1/2 的水, 直火加热熬炼, 不断搅拌, 至黄色时, 加入 5 克清膏, 加热混匀, 浓缩。

(4) 分装

3 质量检查

(1) 性状检查: 棕黑色稠厚半流体, 气微味甜, 质细腻均匀, 无酸败异味

(2) 异物检查: 取 5 克煎膏, 加水至 100ml, 看有无焦块, 药渣等异物。

(3) 菌检 (4) 相对密度 (5) 鉴别: 鉴别益母草碱。

4 功能 活血调经。用于经闭, 痛经及产后淤血腹痛等症。

5 制备要点 收膏时加入的糖或蜂蜜须经过炼制, 糖或蜂蜜加入过多, 蔗糖转化率不适当均可导致煎膏出现返砂现象, 加用量一般不超过清膏量的 3 倍。收膏时随着稠度的增加, 加热温度可相应降低, 并不断搅拌。收膏稠度视品种而定, 除经验指标外, 相对密度一般在 1.10~1.12 左右。

## 五、实验结果与讨论

1. 记录各剂型的性状。

2. 益母草为什么可以制成膏滋这一剂型?

## 六、思考题

1. 酏剂在贮存过程中产生沉淀的原因是什么? 如何防治?

2. 流浸膏与浸膏有哪些区别?

3. 一般对浸出制剂的质量控制方法有哪些?

## 实验十六 微型胶囊的制备

### 一、实验目的

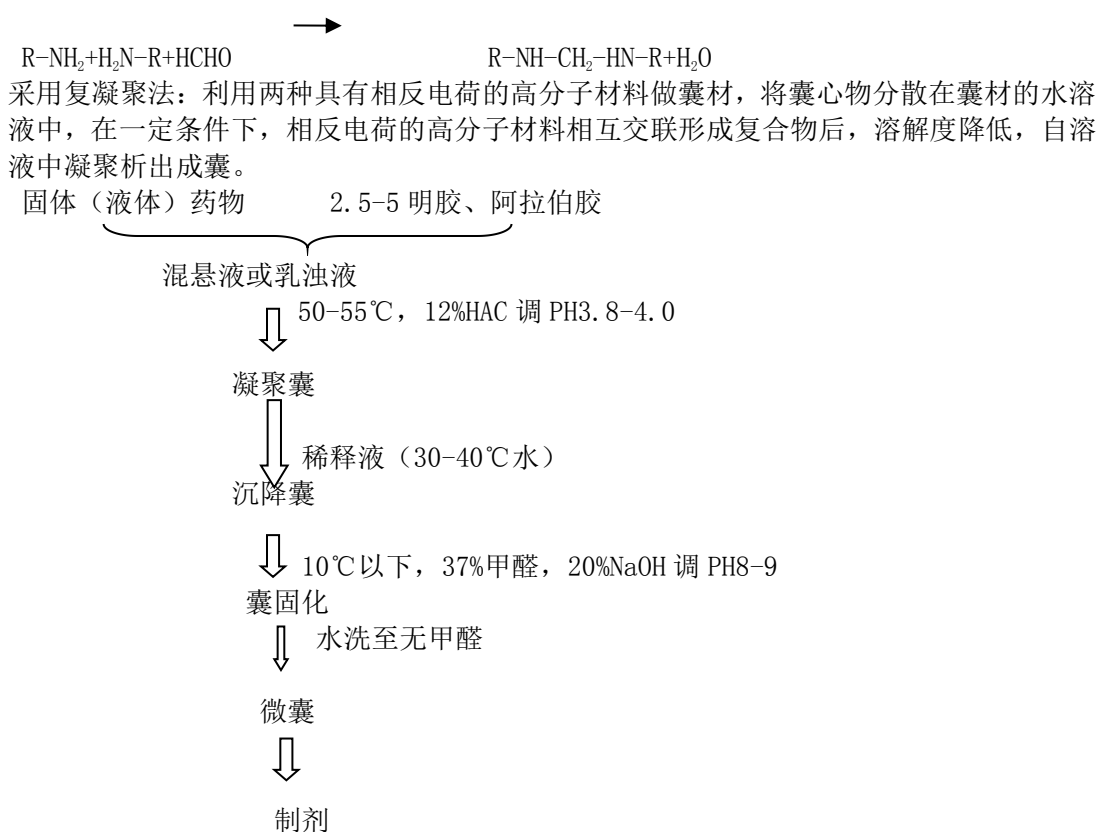
1. 掌握复凝聚法制备微型胶囊的工艺及影响微囊形成的因素。
2. 掌握光学显微镜目测法测定微囊粒径的方法。
3. 通过实验进一步理解复凝聚法制备微型胶囊的原理。

### 二、实验指导

微型胶囊（简称微囊）系利用天然、半合成高分子材料（通称囊材）将固体或液体药物（通称囊心物）包裹而成的微小胶囊，它的直径一般为 5-400 微米。

微囊的制备方法很多，可分为物理化学法，化学法以及物理机械法。可按囊心物、囊材的性质、设备和微囊的大小等选用适宜的制备方法。在实验室中制备微囊常选用物理化学法中的凝聚法。凝聚法又分为单凝聚法和复凝聚法。后者常用明胶、阿拉伯胶为囊材。制备微囊的机理如下：明胶为蛋白质，在水溶液中，分子链上有 $\text{-NH}_2$ 和 $\text{-COOH}$ 及相应解离集团 $\text{-NH}_3^+$ 和 $\text{-COO}^-$ ，但含有 $\text{-NH}_3^+$ 离子多少，受介质 PH 值的影响，当 PH 值低于明胶的等电点时， $\text{-NH}_3^+$ 数目多于和 $\text{-COO}^-$ ，溶液正电荷，当溶液 PH 高于明胶等电点， $\text{-COO}^-$ 数目多于 $\text{-NH}_3^+$ ，溶液荷负电。明胶溶液在 PH4.0 左右时，其正电荷最多。阿拉伯胶为多聚糖，在水溶液中，分子链上含有 $\text{-COOH}$ 和 $\text{-COO}^-$ ，具有负电荷。因此在明胶与阿拉伯胶混合的水溶液中，调解 PH 约为 4.0 时，明胶和阿拉伯胶因荷电相反而中和形成复合物，其溶解度降低，自体系中凝聚成囊析出。再加入固化剂甲醛，甲醛与明胶产生胺醛缩和反应，明胶分子交联成网状结构，保持微囊的形状，成为不可逆的微囊；加 20%NaOH 调解介质 PH8-9，有利于胺醛缩合反应进行完全，其反应表示如下：

PH8-9



### 三、实验用药品、设备及器皿

试剂及药品：液体石蜡、明胶、阿拉伯胶、12%醋酸、37%甲醛、10%氢氧化钠

设备及器皿：烧杯、研钵、水浴锅、显微镜

### 四、实验内容

#### 1. 液体石蜡复凝聚囊的制备

处方

液体石蜡	6ml
明胶	5g
阿拉伯胶	5g
12%醋酸	适量
37%甲醛	2.5ml
10%氢氧化钠	适量
蒸馏水	适量

#### 2 操作

(1) 明胶溶液的制备：称取明胶，用蒸馏水适量浸泡待膨胀，加蒸馏水至 100ml，搅拌溶解（微热助溶）即得，50℃保温备用

(2) 液体石蜡乳的制备：称取阿拉伯胶粉末，溶于 100ml 蒸馏水中（加热 80℃左右溶解），加液体石蜡 6ml，置乳钵中乳化 10 秒钟即得乳剂。

(3) 乳剂镜检：取液体石蜡乳剂一滴，置载玻片上镜检，绘制乳剂形态图。

(4) 混合：取液体石蜡乳转入 1000ml 烧杯中，置 50~55℃水浴上加 5%入明胶溶液 100ml，轻轻搅拌使混合均匀。

- (5) 微囊的制备：在不断搅拌下，滴加 10%醋酸溶液于混合液中，调节 PH 至 3.8~4.0。
- (6) 微囊的固化：在不断搅拌下，将约 30℃ 蒸馏水 400ml 稀释，取出，不停搅拌，自然加 37%甲醛溶液 2.5ml（用蒸馏水稀释一倍），搅拌 15 分钟，用 20%NaOH 调 PH8-9，继续搅拌 20min，观察至析出为止，静置待微囊沉降。
- (7) 镜检：显微镜下观察微囊的形态并绘制微囊形态图，记录微囊的大小（最大和最多粒径）。
- (8) 过滤（或甩干）：待微囊沉降完全，倾去上清液，过滤（或甩干），微囊用蒸馏水洗至无甲醛味，抽干，即得。

### 3. 操作注意

- (1) 复凝聚法制备微囊，用 10%醋酸溶液调节 PH 是操作关键。因此，调节 PH 时一定要把溶液搅拌均匀，使整个溶液的 PH 为 3.8~4.0。
- (2) 制备微囊的过程中，始终伴随搅拌，但搅拌速度以产生泡沫最少为度，必要时加入几滴戊醇或辛醇消泡，可提高收率。
- (3) 固化前勿停止搅拌，以免微囊粘连团。

## 五、实验结果和讨论

1. 绘制乳剂和微囊的显微镜下形态图，并说明两者之间差别。
2. 记录微囊的直径（最大粒径和最多粒径）。

## 六、思考题

1. 影响复凝聚法制备微囊的关键因素是什么？
2. 在操作时应如何控制以使微囊形状好，收率高？

# 实验十七 脂质体的制备及包封率的测定

## 一、实验目的

1. 掌握薄膜分散法制备脂质体的工艺。
2. 掌握用阳离子交换树脂法测定脂质体包封率的方法。
3. 熟悉脂质体形成原理，作用特点。
4. 了解“主药载药”与“被动载药”的概念。

## 二、实验指导

脂质体是由磷脂与（或不）与附加剂为骨架膜材制成的具有双分子层结构的封闭囊状体。常见的磷脂分子结构中有两条较长的疏水烃链和一个亲水基团，将适量的磷脂加至水或缓冲溶液中，磷脂分子定向排列，其亲水基团面向两侧的水相，疏水的烃链彼此相对缔和为双分子层，构成脂质体。用于制备脂质体的磷脂有天然磷脂，如豆磷脂、卵磷脂等；合成磷脂，如二棕榈酰磷脂酰胆碱，二硬脂酰磷脂酰胆碱等。常用的附加剂为胆固醇。胆固醇也是两亲性物质，与磷脂混合使用，可制得稳定的脂质体，其作用是调节双分子层的流动性，减低脂质体膜的通透性。其他附加剂有十八胺、磷脂酸等，这两种附加剂能改变脂质体表面的电荷性质，从而改变脂质体的包封率、体内外其他参数。

脂质体可分为三类：小单室（层）脂质体，粒径为 20~50nm，经超声波处理的脂质体，绝大部分为小单室脂质体；多室（层）脂质体，粒径约为 400~3500nm，显微镜下观察到犹如洋葱断面或人手指纹的多层结构；大单室脂质体，粒径约为 200~1000nm，用乙醚注入法制备的脂质体多为这一类。

脂质体的制法有多种，根据药物的性质或需要进行选择。

- (1) 薄膜分散法：这是一种经典的制备方法，它可形成多室脂质体，经超声处理后

得到小单室脂质体。此法优点是操作简便，脂质体结构典型，但包封率较低。

(2) 注入法：有乙醚注入法和乙醇注入法等。“乙醚注入法”是将磷脂等膜材料溶于乙醚中，在搅拌下慢慢滴于 55~65℃ 含药或不含药的水性介质中，蒸去乙醚，继续搅拌 1~2h，即可形成脂质体。

(3) 逆相蒸发法：系将磷脂等膜材溶于有机溶剂，如氯仿、乙醚等，加入待包封的药物水溶液（水溶液：有机溶剂=1：3~1：6）进行短时超声，直到形成稳定 W/O 型乳状液。然后减压蒸发除去有机溶剂，达到胶态后，滴加缓冲液，旋转帮助器壁上的凝胶脱落，在减压下继续蒸发，制得水性混悬液，通过凝胶色谱法或超速离心法，除去未包入的药物，即得大单层脂质体。该法适合于水溶性药物、大分子活性物质，如胰岛素等的脂质体制备，可提高包封率。

(4) 冷冻干燥法：系将磷脂分散于缓冲盐溶液中，经超声波处理与冷冻干燥，再将干燥物分散到含药物的水性介质中，即得。适于在水中不稳定药物脂质体的制备。

(5) 熔融法：采用此法制备的多相脂质体，其无热稳定性好，可加热灭菌。

在制备含药脂质体时，根据药物装载的机理不同，可分为“主动载药”与“被动载药”两大类。所谓“主动载药”，即通过内外水相的不同离子或化合物梯度进行载药，主要有  $K^+-Na^+$  梯度和  $H^+$  梯度（即 PH 梯度）等。传统上，人们采用最多的方法是“被动载药”法。所谓“被动载药”，即首先将药物溶于水相或有机相（脂溶性药物）中，然后按所选择的脂质体制备方法制备含药脂质体，其共同特点是：在装载过程中脂质体的内外水相或双分子层膜上的药物浓度基本一致，决定其包封率的因素为药物与脂质体的作用力、膜材的组成、脂质体的内外水相体积、脂质体数目及药脂比（药物与磷脂）等。对于脂溶性的、与磷脂膜亲和力高的药物，“被动载药”法较为适用。而对于两亲性药物，其油水分配系数受介质的 PH 值和离子强度的影响较大，包封条件的较小变化，就有可能使包封率有较大的变化。

评价脂质体质量的指标有粒径、粒径分布和包封率等。其中脂质体的包封率是衡量脂质体内在质量的一个重要指标。常见的包封率测定方法有分子筛法、超速离心法、超滤法等。本文采用阳离子交换树脂法测定包封率。“阳离子交换树脂法”是利用离子交换作用，将荷正电的未包进脂质体中的药物（即游离药物），如本实验中的游离的小檗碱，被阳离子交换树脂吸附除去。而包封于脂质体中药物（如小檗碱），由于脂质体荷负电荷，不能被阳离子交换树脂吸附，从而达到分离目的，用以测定包封率。

### 三、实验用药品、设备及器皿

试剂及药品：豆磷脂、胆固醇、无水乙醇、磷酸盐缓冲液、胆固醇、盐酸小檗碱、柠檬酸缓冲液、 $NaHCO_3$  溶液

设备及器皿：烧杯、研钵、水浴锅、显微镜、紫外分光光度计

### 四、实验内容与操作

#### (一) 空白脂质体的制备

##### 1. 处方

注射用豆磷脂	0.9g
胆固醇	0.3g
无水乙醇	1~2ml
<u>磷酸盐缓冲液</u>	<u>适量</u>

制成 30ml 脂质体

##### 2. 操作

(1) 磷酸盐缓冲液（PBS）的配制：称取磷酸氢二钠（ $Na_2HPO_4 \cdot 12H_2O$ ）0.37g 与磷酸二氢钠（ $NaH_2PO_4 \cdot 2H_2O$ ）2.0g，加蒸馏水适量，溶解并稀释至 1000ml（PH 约为 5.7）。

(2) 称取处方量磷脂、胆固醇于 50ml 小烧杯中，加无水乙醇 1~2ml，置于 65~70℃ 水

浴中，搅拌使溶解，旋转该小烧杯使磷脂的乙醇液在杯壁上成膜，用吸耳球轻吹风，将乙醇挥去。

(3) 另取磷酸盐缓冲液 30ml 于小烧杯中，同置于 65~70℃ 水浴中，保温，待用。

(4) 取预热的磷酸盐缓冲液 30ml，加至含有磷脂和胆固醇脂质膜的小烧杯中，65~70℃ 水浴中搅拌水化 10min。随后将小烧杯置于磁力搅拌器上，室温，搅拌 30~60min，如果溶液体积减少，可补加水至 30ml，混匀，即得。

(5) 取样，在油镜下观察脂质体的形态，画出所见脂质体结构，记录最多和最大的脂质体的粒径；随后将所得脂质体溶液通过 0.8 μm 微孔滤膜两遍，进行整粒，在油镜下观察脂质体的形态，画出所见脂质体结构，记录最多和最大的脂质体的粒径。

### 3. 操作注意

(1) 在整个实验过程中禁止用火。

(2) 磷脂和胆固醇的乙醇溶液应澄清，不能在水浴中放置过长时间。

(3) 磷脂、胆固醇形成的薄膜应尽量薄。

(4) 60~65℃ 水浴中搅拌水化 10min 时，一定要充分保证所有脂质水化，不得存在脂质块。

### (二) 被动载药法制备盐酸小檗碱脂质体

#### 1. 处方

注射用豆磷脂	0.6g
胆固醇	0.2g
无水乙醇	1~2ml
盐酸小檗碱 (1mg/ml)	30ml
制成 30ml 脂质体	

#### 2. 操作

(1) 盐酸小檗碱溶液的配制：称取适量的盐酸小檗碱溶液，用磷酸盐缓冲液配成 1mg/ml 和 3mg/ml 的两种浓度的溶液。

(2) 盐酸小檗碱脂质体的制备

按处方量称取豆磷脂、胆固醇置 50ml 的小烧杯中，加无水乙醇 1~2ml，余下操作除将磷酸盐缓冲液换成盐酸小檗碱溶液外，同“空白脂质体制备”，即为“被动载药”法制备的小檗碱脂质体。

3. 操作注意：同前。

### (三) 主动载药法制备盐酸小檗碱脂质体

#### 1. 柠檬酸缓冲液：

称取柠檬酸 10.5g 和柠檬酸钠 7g 置于 1000ml 量瓶中，加水溶解并稀释至 1000ml，混匀，即得。

#### 2. NaHCO<sub>3</sub> 溶液：

称取 NaHCO<sub>3</sub> 50g，置于 1000ml 量瓶中，加水溶解并稀释至 1000ml，混匀，即得。

#### 3. 空白脂质体的制备：

称取磷脂 0.9g 和胆固醇 0.3g，置于 50ml 或 100ml 烧杯中，加 2ml 无水乙醇，于 65~70℃ 水浴中溶解并挥散乙醇，于烧杯上成膜后，加入同温的柠檬酸缓冲液 30ml，65~70℃ 水浴中搅拌水化 10min，随后将烧杯取出，置于电磁搅拌器上，在室温下搅拌 30~60min，充分水化，补加蒸馏水至 30ml，所得脂质体溶液通过 0.8 μm 微孔滤膜两遍，进行整粒。

#### 4. 主动载药：

准确量取空白脂质体 2ml、药液 (3mg/ml) 1ml、NaHCO<sub>3</sub> 溶液 0.5ml，在振摇下依次加于 10ml 西林瓶中，混匀，70℃ 水浴中保温 20min，随即用冷水降温，即得。

#### 5. 操作注意：

(1) “主动载药”过程中，加药顺序一定不能颠倒，加三种液体时，随加随摇，确保

混合均匀，保证体系中各部位的梯度一致。

(2) 水浴保温时，也应注意，随时轻摇，只需保证体系均匀即可，无需剧烈摇。

(3) 用冷水冷却过程中，也应轻摇。

#### (四) 盐酸小檗碱脂质体包封率的测定

##### 1. 阳离子交换树脂分离柱的制备：

称取已处理好的阳离子交换树脂适量，装于底部已垫有少量玻璃棉的 5ml 注射器筒中，加入 PBS 水化阳离子交换树脂，自然滴尽 PBS，即得。

##### 2. 柱分离度的考察：

(1) 盐酸小檗碱与空白脂质体混合液的制备：精密量取 3mg/ml 盐酸小檗碱溶液 0.1ml，置小试管中，加入 0.2ml 空白脂质体，混匀，即得。

##### (2) 对照品溶液的制备：

取(1)中制得的混合液 0.1ml 置 10ml 量瓶中，加入 95%乙醇 6ml，振摇使之溶解，再加 PBS 至刻度，摇匀，过滤，弃去初滤液，取续滤液 4ml 于 10ml 量瓶中，加 PBS 至刻度，摇匀，得对照品溶液。

(3) 样品溶液的制备：取(1)中制得混合液 0.1ml 至分离柱顶部，待柱顶部的液体消失后，放置 5min，仔细加入 PBS(注意不能将柱顶部离子交换树脂冲散)，进行洗脱(约需 2~3ml PBS)，同时收集洗脱液于 10ml 量瓶中，加入 95%乙醇 6ml，振摇使之溶解，再加 PBS 至刻度，摇匀，过滤，弃去初滤液，取续滤液为样品溶液。

(4) 空白溶媒的配制：取乙醇(95%) 30ml，置 50ml 量瓶中，加 PBS 至刻度，摇匀，即得。

(5) 吸收度的测定：以空白溶媒为对照，在 345nm 波长处分别测定样品溶液与对照品溶液的吸收度，计算柱分离度。分离度要求大于 0.95

$$\text{柱分离度} = 1 - A_{\text{样}} / (A_{\text{对}} \times 2.5)$$

式中 A<sub>样</sub>-样品溶液的吸收度，A<sub>对</sub>-对照品溶液的吸收度，2.5-对照品溶液的稀释倍数。

##### 3. 包封率的测定

精密量取盐酸小檗碱脂质体 0.1ml 两份，一份置于 10ml 量瓶中，按柱分离度考察项下

(2) 进行操作，另一份置于分离柱顶部，按“柱分离度考察”项下(3)进行操作，所得溶液于 345nm 波长处测定吸收度，按下式计算包封率。

$$\text{包封率}(\%) = A_L \times 100\% / A_T$$

式中 A<sub>L</sub>-通过分离柱后收集脂质体中盐酸小檗碱的吸收度，A<sub>T</sub>-盐酸小檗碱脂质体中总的药物吸收度。

#### 五、实验结果与讨论

1. 绘制显微镜下脂质体的形态图，从形态上看，“脂质体”、“乳剂”及“微囊”有何差别。

2. 记录显微镜下可测定的脂质体的粒径。

最大粒径 (μm)

最多粒径 (μm)

3. 计算柱分离度与包封率。

4. 以包封率为指标，对“主动载药”与“被动载药”法制备的盐酸小檗碱脂质体评价方法的优劣。

#### 六、思考题

1. 以脂质体作为药物载体的机理和特点，讨论影响脂质体形成的因素。

2. 如何提高脂质体对药物的包封率？

3. 包封率测定方法如何选择？

4. 设计一个有关脂质体的实验方案如何？本实验方案还有哪些方面有待改进？

## 实验十八 固体分散体制备及验证

### 一、实验目的

1. 掌握固体分散体共沉淀物的制备工艺。
2. 了解验证固体分散体形成的方法。

### 二、实验指导

固体分散体又称固体分散物，是药物以分子、无定型或微晶等状态均匀分散在某一固态载体物质中所形成的固体分散体系。固体分散体的主要特点是利用不同性质的载体使药物高度分散以达到不同要求的用药目的：提高难溶性药物的溶解度和溶出速率，从而提高药物的生物利用度；或控制药物在小肠释放等。固体分散体作为中间产物，可以根据需要进一步制成胶囊剂、片剂、软膏剂、栓剂以及注射剂等。

难溶性药物制成固体分散体，可以显著提高药物的溶出与吸收，从而提高药物的生物利用度。固体分散体还可起到长效作用，如用乙基纤维素、聚丙烯酸树脂等一些缓释材料为载体，可制备缓释固体分散物。

固体分散体常用的载体材料可分为水溶性载体材料、难溶性载体材料、肠溶性载体材料三大类。载体材料在使用时可根据制备目的选择单一载体或混合载体。若以增加难溶性药物的溶解度和溶出速率为目的时，一般可选择水溶性载体材料，如聚乙二醇类，聚维酮类等。固体分散体所用载体材料可分为水溶性载体材料、难溶性载体材料、肠溶性载体材料三大类。常用的制备方法有。

(1) 熔融法 是将药物与载体混匀后，加热熔融，并在剧烈搅拌下迅速冷却固化。本方法适用于熔点较低的药物。

(2) 溶剂法 又称共沉淀法，将药物与载体共溶于同一溶剂系统中，蒸去溶剂即得

共沉淀固体分散体。本方法适合于高熔点的药物。

(3) 溶剂-熔融法 将药物溶于有机溶剂中制成溶液，加入熔融的载体中，搅拌后冷却固化即得。适用于高熔点、不耐热的药物。

(4) 研磨法 将药物和载体混匀后。长时间强力研磨，使药物与载体以氢键结合形成固体分散体。所用载体比例较高，适用于小剂量药物。

(5) 喷雾干燥（或冷冻干燥）法 将药物和载体溶解于同一溶剂中，喷雾干燥或冷冻干燥除去溶剂即得。适用于遇热不稳定的药物。

根据药物的分散状态及制备方法，可把固体分散体分为低共熔混合物、共沉淀物和固态溶液三种类型，它们中药物的分散状态分别为微晶、无定形及分子三种形式。三种类型均可提高药物的溶出速度，其中以固态溶液的效果最好。

### 三、实验用药品、设备及器皿

试剂及药品：布洛芬、PVP、磷酸盐缓冲液、

设备及器皿：差热分析仪、X-射线粉末衍射仪

### 四、实验内容与操作

布洛芬-PVP 共沉淀物的制备

- |       |                    |      |
|-------|--------------------|------|
| 1. 处方 | 布洛芬                | 0.5g |
|       | PVPK <sub>30</sub> | 2.5g |

#### 2. 操作

(1) 布洛芬-PVP 共沉淀物的制备：取 PVPK<sub>30</sub> 2.5g，置蒸发皿内，加入无水乙醇—二氯甲烷（1：1）混合溶剂 10ml，在 50~60℃ 水浴上加热溶解，加入布洛芬 0.5g，搅拌，使溶解，在搅拌下蒸去溶剂，取下蒸发皿，置氯化钙干燥器内干燥、粉碎，过 80 目筛，即得。

(2) 布洛芬-PVP 物理混合物的制备，取 PVPK<sub>30</sub> 2.5g，布洛芬 0.5g，置蒸发皿内混匀，即得。

#### 3. 操作注意

(1) 布洛芬-PVP 共沉淀物的制备时，溶剂蒸发速度是影响共沉淀物均匀性及防止药物结晶析出的重要因素，常在搅拌下迅速蒸发，均匀性好，结晶不易析出，否则共沉淀物均匀性差，如有药物结晶析出，将影响所制备固体分散物的溶出度。

(2) 沉淀物蒸去溶剂后，倾入不锈钢板上（下面放冰块）迅速冷凝固化，有利于提高共沉淀物的溶出速度。

#### 4. 共沉淀物物相鉴别

试验样品：布洛芬 200mg，相当于布洛芬 200mg 的布洛芬-PVP 共沉淀物（1：5）及物理混合物。除溶出速度测定外，(2)、(3)、(4) 项另增加 PVP 样品。

##### (1) 溶出速度测定

- ① 溶出介质（PH7.2 磷酸盐缓冲液）的配制：取 0.2mol/L 磷酸二氢钾溶液 250ml，0.2mol/L NaOH 溶液 175ml，加新煮沸过的冷蒸馏水定容至 1000ml，摇匀，即得。
- ② 标准曲线的制作：精密称取干燥至恒重的布洛芬约 20mg，置 100ml 量瓶中，加无水乙醇溶解、定容，摇匀；吸取溶液 1、2、3、4、5、6、7ml 分别置 100ml 量瓶中，加溶出介质为空白，在 222nm 的波长处测定吸收度，以吸光度对浓度回归，得标准曲线方程。
- ③ 测定：按中国药典 2000 年版附录 XC 溶出度测定方法第二法。转速 75r/min，溶出介质为 PH7.2 磷酸盐缓冲液 900ml，温度 37±0.5℃。  
当介质温度恒定为 37±0.5℃，加入精密称取的样品，分别在 1、3、5、10、15、20、30min 取样，每次取样 4ml（同时补入溶出介质 4ml），过滤，弃去初滤液，取续滤液 1ml，置 25ml 量瓶中，加上述缓冲液定容，摇匀，在 222nm 的波长处测定吸收度，按标准曲线方程计算不同时间内药物溶出的累积百分量。

- (2) 差热分析 (DTA) :工作条件, 气氛为氮气或空气, 升温速度  $10^{\circ}\text{C}/\text{min}$ , 扫描范围  $30\sim 300^{\circ}\text{C}$ .
- (3) X-射线粉末衍射: 工作条件, CuK $\alpha$  石墨单色器衍射单色化, 高压 30Kv, 管流 50mA, 扫描速度  $20^{\circ}\text{C}/\text{min}$ .
- (4) 熔点测定: 按中国药典 2000 年版附录 VIC 第一法测定。

## 五、实验结果与讨论

- 1. 根据溶出速度结果绘制溶出曲线, 并比较原料、物理混合物、固体分散体的溶出度差异。
- 2. 根据差热分析, X-射线粉末衍射、熔点测定结果分析药物的分散状态。

## 六、思考题

- 1. 固体分散体的制备工艺有哪些? 各种方法在什么情况下适合选用。
- 2. 固体分散体的类型有哪些?

# 实验十九 微丸的制备

## 一、实验目的

- 1. 掌握微丸的几种制备方法
- 2. 掌握几种微丸制备方法的原理
- 3. 通过测堆密度、目测外观圆整度评价三种制备微丸方法的效果

## 二、实验指导

微丸是指药物和辅料组成的直径小于 2.5mm 的圆球状实体, 可根据不同需要制成快速、慢速或控制释放药物的微丸, 一般填充于硬胶囊中, 或袋装或压制成片剂后服用。

微丸通常分为丸芯和外包裹的薄膜衣组成, 用于丸芯的辅料主要有稀释剂和粘合剂, 用于薄膜衣的辅料有用成膜材料、增塑剂, 有时根据需要加入一定量的制孔剂、润滑剂和表面活性剂等。

先制备微丸, 然后装胶囊或分装包装, 这对于缓控制剂的研制很有意义。它可以通过包衣层厚度或分组包衣来达到缓控制剂的要求, 尤其是它以每个小丸为一个释放单元, 个别单元不规则的释药对一个剂量的释药行为影响不大。通过调整膜衣厚度和膜衣处方或分组膜衣处方, 可很好控制单个剂量的释药行为, 降低产生突释的可能性。

制备微丸所用丸芯的粒径很小, 一般为  $80\sim 200\mu\text{m}$ , 外观很圆, 微丸一般为  $500\sim 1000\mu\text{m}$ , 离心层积法、球晶造粒法、乳化法、糖衣锅法需用丸芯, 其他方法不用丸芯。

微丸的制备方法很多, 可分为包衣锅法、沸腾床制粒包衣、离心造粒法、振荡滴制法、挤出滚圆法等。

## 三、实验用药品、设备及器皿

试剂及药品：黄连素、微晶纤维素、乳糖、25%乙醇、

设备及器皿：BJZ-360M 型离心包衣造粒机

#### 四 实验内容 with 操作

##### (一) 挤出滚圆法制备黄连素微丸

###### 1. 原理

挤出滚圆法是指将药物，辅料粉末加粘合剂混合均匀，通过挤出机将上挤成条柱状，再于滚圆机中将圆柱形物料切割滚制成大小均匀规整的球形。用此法所的颗粒大小均匀、粒度分布窄、药物含量均匀。所需装置主要有挤出机和滚圆机。

2. 处方：	黄连素	3.0g
	微晶纤维素	15.0g
	乳糖	12.0g
	25%乙醇	适量

###### 3. 操作

- (1) 按处方量称取黄连素 3.0g、微晶纤维素 15g 和乳糖 13g，混合均匀后，加入 5% 乙醇适量，混匀。
- (2) 仪器调节：从控制面板上设置挤出速度和滚圆速度。
- (3) 将混合物料投入于加样漏斗，启动挤出机制成圆柱形物料。
- (4) 将所制得的圆柱形物料加入于滚筒中，启动滚圆机，制得球形微丸，放料。
- (5) 关闭机器

###### 4. 操作注意

- (1) 25%乙醇作为粘合剂，用量多少直接关系微丸质量的好坏，若加入太多，则滚圆时易粘和形成大球，影响粒径均一度，若加入太少，则所得微丸成哑铃形，影响所制微丸的圆整度。
- (2) 每次实验操作完毕之后记住要清理好仪器。
- (3) 在滚圆时可用 50%乙醇作为润湿剂。

###### 5. 实验结果与讨论

- (1) 比较不同挤出速度和滚圆速度对微丸形状的影响。
- (2) 测试所得微丸的粉体学性质。

##### (二) 粉末层积法制备微丸

###### 1. 原理

粉末式层积法：将丸核加于旋转容器中旋转，并把粘合剂溶液喷在丸核上，随后加入药物或赋形剂粉末，潮湿的丸核在液体毛细管作用下，将粉末粒子粘附在表面，形成细粉层，随着粘合液的不 断喷入，更多的粉末粘附在丸核上，直至制得适宜大小的微丸。

对粉末层积造粒法来说，供粉及供浆之比例以及速度关系到最终产品微丸的质量，故重点对供粉与供浆速度进行筛选。

理论上，粉末层积时料室中的含湿量可用下式计算：

$$W = EP_a / (EP_a + (1-E)P_s)$$

式中，E-为空间所占分数； $P_s$ 、 $P_a$ ---分别为粉料和浆液的密度。本品所用粉料粒径大于 30 $\mu$ m。上式可简化为：

$$W = 1 / (1 + 2.17(P_s/P_a))$$

根据上式则层积时供粉应大于喷浆。

采用粉末层积法制备微丸时，可先将一定粒径的丸核置主机料室内，喷入粘合剂，使表面润湿，再撒粉使粉末粘附在粒子表面，此过程逐渐进行，累积至粒径合适为止。在离心粉末层积法的制丸过程中，微丸经鼓风上抛，离心外翻，滚动与产生麻花样等特殊的轨迹，微丸具有较好的圆整度。粉末层积法制备的微丸具有以下特点：

- (1) 有丸核额存在使粒径分布范围窄；

- (2) 由于药物粘附于外层，表面积较大，生物利用度高；
- (3) 微丸具有适宜的机械强度，制备膜控缓释制剂时无骨架效应；
- (4) 由于药物扩散时距离较短，可达到膜控零级释放。

## 2. 仪器与药品

BJZ-360M 型离心包衣造粒机：

微晶纤维素丸核（26-32）目，微晶纤维素细粉。

## 3. 操作

将离心包衣造粒机的空气压缩机及其他电源接通，调整压力至 0.8Mpa 以上，调整主机转速 150~200rpm，喷气压力 0.5Mpa，喷气流量 10L/min，鼓风流量 20×20 L/min，鼓风温度为室温，喷浆泵转速 15~25 rpm，供粉速度 15~25 rpm，调整各参数后，关闭各控制开关，调整搅拌刀至合适位置，取蒸馏水置浆液输入缸内，微晶纤维素细粉 500g，置加料斗内，称取 26~32 目空白丸核（微晶纤维素丸核）置主机料室内，开动开关开始层积制丸，待微晶纤维素细粉加完后，停止喷浆和供粉，主机继续转动 1min，打开出料口，取出成品微丸，烘干，筛分。

## 4. 操作注意

(1) 因为离心包衣造粒机采用 380V 电压供电，所以在使用仪器时务必注意用电安全。

(2) 在每次正式开始操作之前，一定要认真检查各个阀门、开关和各部件，在确保机器正常运转后方可开始实验。

### (三) 包衣锅法制备微丸的过程：

#### 1. 原理

将药（100 目）按处方量混合均匀，加入一定量的粘合剂混匀，根据微丸粒径的要求，制备颗粒，一般可选用 20~40 目筛制湿颗粒，将湿颗粒随即转移至糖衣锅中转动，再根据湿颗粒表面湿润程度适当喷撒粘合剂或混合药粉，转动一定时间即可出锅，干燥后筛分出不同粒径微丸备用。

#### 要点：

(1) 选用粘合剂种类和使用量的原则是让湿颗粒具有一定的可塑性，这是成丸的基础，选择不当则会粘成大团块或分散成粉状。

(2) 根据药物的不同性质筛选粘合剂及用量。

(3) 加入适用加入滑石粉能起到断开条粒的作用，又能增加湿颗粒的可塑性。可压性淀粉不仅可起到核芯作用，而且可聚结成丸。

(4) 粘合剂中，聚乙烯吡咯酮具有很好的增塑性，用适当的乙醇（浓度 50%~95%）配成一定浓度的溶液制粒，对微丸的制备有较好的效果。

(5) 制粒筛目的大小决定微丸粒径大小，可根据需要选用。处理得当，成丸的收率高，一般为 60%~90% 的成丸率。

#### 2. 空白微丸的制备

(1) 处方	淀粉	300g
	滑石粉	30g
	Pvp5%无水乙醇溶液	100g

#### (2) 操作

按处方量称取淀粉、滑石粉初混后，过 80 目筛两次混匀，加入粘合剂，18 目筛制粒二次，置糖衣锅中滚动，视情况撒粉成丸后即可出锅干燥、筛分，即得。

#### 3. 硝苯地平（NF）微丸制备

(1) 处方	硝苯地平	30g
	可压性淀粉	360g
	10%PVP 无水乙醇液	100g

#### (2) 操作

NF100 目粉与可压性淀粉混合，过 60 目筛再混合，取出 60g 混合粉备用。加入粘合剂混匀，20 目制粒二次后上锅滚动，视湿粒情况撒粉成丸后即可出锅干燥、筛分，即得。

#### 4. 操作注意

硝苯地平需避光，否则易分解。

### 五、实验结果与讨论

#### 1. 各种制备微丸方法的粒径分布情况

<80 目	空白	NF
80~60 目	%	%
60~40 目	%	%
40~20 目	%	%
>20 目	%	

#### 2. 影响成丸的主要因素有什么？

### 六、思考题

1. 在操作过程中如何控制微丸的形状？
2. 用各种制丸方法制得的微丸各有何特点？
3. 微丸在应用上有何特点？有哪些制备方法？

## 实验二十 $\beta$ -环糊精包合物的制备

### 一、实验目的

1. 掌握饱和水溶液法制备包合物的工艺
2. 掌握包合物形成的验证方法。

### 二、实验指导

包合技术系指一种分子被包藏于另一种分子的空穴结构内，形成包合物的技术。这种包合物是由主分子（host molecules）和客分子（guest molecules）两种组分组成，主分子即是包合材料，具有较大的空穴结构，足以将客分子（药物）容纳在内，形成分子囊。

常用的包合材料有环糊精、胆酸、淀粉、纤维素、蛋白质、核酸等。目前在制剂中常用的环糊精及其衍生物。环糊精（CYD）系指淀粉用嗜碱性芽胞杆菌经培养得到的环糊精葡萄糖转位酶作用后形成的产物，是由 6~12 个 D-葡萄糖分子以 1,4-糖苷键连接的环状低聚糖化合物，为水溶性的非还原性白色结晶性粉末，结构为中空圆筒形。

药物作为客分子经包合后，溶解度增大，稳定性提高，液体药物可粉末化，可防止挥发性成分挥发，掩盖药物的不良气味或味道，调节释放速率，提高药物的生物利用度，降低药物的刺激性与毒副作用等。

包合物根据主分子的构成可分为多分子包合物、单分子包合物和大分子包合物；根据主分子形成空穴的几何形状又分为管形包合物、笼形包合物和层状包合物。

本实验的客分子为莪术挥发油，具有较强的挥发性，临床证明具有抗肿瘤作用。莪术醇是莪术油中抗癌有效成分。现有莪术油静脉注射液及乳剂等剂型，但稳定性较差，对光敏感，强光下易分解。将莪术油制成包合物后，可减少莪术油的挥发，使液态莪术油状态改变成固体粉末，便于配方，还可具有缓释作用。

### 三、实验用药品、设备及器皿

试剂及药品：莪术挥发油、 $\beta$ -环糊精、无水硫酸钠、乙醇

设备及器皿：磁力搅拌器、薄层色谱、紫外分光光度计

#### 四 实验内容与操作

##### (一) 莪术挥发油- $\beta$ -环糊精包合物的制备

###### 1. 莪术挥发油的制备

将莪术粉碎成中等粉末，取 200g，加入 10 倍量的蒸馏水，经挥发油提取器提取 3.0 小时，得棕褐色油状液体，用无水硫酸钠脱水后，即得莪术挥发油，备用。

###### 2. 莪术挥发油乙醇溶液的制备 精密称取莪术挥发油 1ml，加无水乙醇 5ml，溶解，即得，备用。

###### 3. $\beta$ -环糊精饱和水溶液的制备

称取  $\beta$ -环糊精 8g，置烧杯中，加蒸馏水 100ml，在  $60 \pm 1^\circ\text{C}$  条件下制成饱和水溶液，保温，备用。

###### 4. 莪术挥发油- $\beta$ -环糊精包合物的制备

将  $\beta$ -环糊精饱和水溶液 100ml 置烧杯中，于磁力搅拌器， $60^\circ\text{C}$  恒温，另精密吸取莪术油乙醇液 5ml，缓慢滴入到  $\beta$ -环糊精饱和水溶液中，不断搅拌，并用 5ml 无水乙醇洗涤移液管，同时将洗涤液滴入到  $\beta$ -环糊精饱和水溶液中。待出现浑浊逐渐有白色沉淀析出，继续搅拌 1 小时，停止加热，继续搅拌至室温，最后置冰箱中放置 12h，待沉淀析出完全后，抽滤，用无水乙醇 5ml 洗涤三次，抽滤至干， $50^\circ\text{C}$  以下干燥，称重，计算收得率。

##### (二) 包合物形成的验证方法

###### 1. 薄层色谱法 (TLC)

###### (1) 硅胶 G 板的制作

将 1 份固定相(硅胶 G)和 3 份含有 0.5%CMC-Na 的水溶液在研钵中向一方向研磨混合，去除表面的气泡后，倒入涂布器中，在玻板上平稳地移动斜面器进行涂布(厚度为 0.2~0.3mm)，取下涂好薄层的玻板，置水平台上于室温下晾干，然后在  $110^\circ\text{C}$  活化 30 分钟，取出后立即置有干燥剂的干燥箱中备用。使用前检查其均匀度(可通过透射光和反射光检视)

###### (2) 样品液的制备

###### ① 莪术挥发油样品液的制备 (A)

精密吸取莪术挥发油 0.5ml，加无水乙醇 9.5ml，溶解，即得，备用。(0.05  $\mu\text{l}$  油/ $\mu\text{l}$  乙醇)。

###### ② 莪术挥发油- $\beta$ -环糊精包合物样品液的制备 (B)

精密称包合物适量(相当于含有 0.5ml 莪术挥发油的量)，加无水乙醇 9.5ml，振荡，取上清液，备用。

###### ③TCL 条件

用微量进样器精密分别吸取样品液 A、B 各 10  $\mu\text{l}$ ，点于同一硅胶 G 板上，以石油醚：乙酸乙酯(9:1)为展开剂，展开前将板置展开槽中饱和 10 分钟，上行展开，展距 15cm，1%香草醛浓硫酸液为显色剂，喷雾烘干显色。

###### 2. 差热分析 (DTA)

(1) 样品的制备：莪术挥发油为样品 a， $\beta$ -环糊精为样品 b，包合物为样品 c，按包合物中的比例量称取莪术挥发油与  $\beta$ -环糊精，制成莪术挥发油与  $\beta$ -环糊精的混合为样品 d。

(2) DTA 条件：测定气  $\text{N}_2$  为 40ml/min，量程为  $\pm 100\mu\text{V}$ ，升温速度为  $10^\circ\text{C}/\text{min}$ ，走纸速度 600mm/h，样品与参比物的称量大致相等。

##### (三) 莪术油- $\beta$ -环糊精包合物中含油量的测定

1. 精密量取莪术油 1ml，置圆底烧瓶中，加蒸馏水 100ml，用挥发油测定提取莪术油，并计算。

2. 称取相当于 1ml 莪术挥发油的包合物置圆底烧瓶中，加水 100ml，按上述方法提取莪术挥发油并计量。

根据所测数值，利用下述公式计算包合物的含油率、利用率及收得率。

含油率=包合物中实际含油量 (g) ×100%/包合物量 (g)

利用率=包合物中实际含油量 (ml) ×100%/投油量 (ml)

包合物收率=包合物实际量 (g) ×100%/(β-环糊精 (g) +投油量 (g))

#### (四) 含量测定 (紫外分光光度法)

##### 1. 对照品溶液的制备

精密称取莪术醇 250mg，置 25ml 量瓶中，加无水乙醇溶解并定容至刻度，摇匀，精密吸取其 1ml，置 50ml 容量瓶中，加 10%聚山梨酯-80 1ml，用无水乙醇定容至刻度 (0.2mg/ml)

##### 2. 样品溶液的制备

###### (1) 莪术挥发油样品液的制备

精密量取莪术挥发油 0.1ml，置 25ml 容量瓶中，加 10%聚山梨酯-80 0.5ml，加无水乙醇稀释并定容至刻度，即得。

###### (2) 莪术挥发油-β环糊精包合物样品溶液的制备

精密量取相当于含有 0.1ml 莪术挥发油量的包合物，加 20ml 无水乙醇，振摇 10min，静置 1h，过滤，滤液置 25ml 容量瓶中，加 10%聚山梨酯-80 0.5ml，加无水乙醇稀释并定容至刻度，即得。

###### (3) 空白溶液的制备

精密量取 10%聚山梨酯-80 0.5ml 置 25ml 容量瓶中，加无水乙醇稀释并定容至刻度，即得。

##### 3. 测定方法

精密量取上述对照品溶液和供试品液各 0.5ml，置 100ml 容量瓶中，用 0.2%香草醛浓硫酸液定容至刻度，摇匀，静置 30min，于 510nm 处测定吸收度，按下式计算莪术醇的含量。

$$C_x = (A_x/A_r) C_r$$

式中  $C_x$ —供试品溶液的浓度， $A_x$ —供试溶液的吸光度， $C_r$  为对照品溶液的浓度， $A_r$ —对照品溶液的吸光度。

#### 五、实验结果与讨论

##### 1. 包合物的含油率、利用率及吸收率见表 20-1

表 20-1 包合物的含油率、利用率及吸收率

样品	含油率%	利用率%	收得率%
包合物			

##### 2. 包合物形成的验证

(1) 绘制 TLC 图，说明包合前后的特征斑点与  $R_f$  值的情况，说明包合物的形成。(2) 绘制 DTA 图，说明包合前后与混合物等的峰形与峰温，说明包合物的形成。

##### 3. 含量测定结果过见表 20-2

表 20-2 包合物的含量测定结果

样品	$A_x$	$A_r$	$C_x$	$C_r$
挥发油				
包合物				

#### 六、思考题

1. 制备包合物的关键是什么？应如何进行控制？
2. 制备包合物时，主分子对客分子有何要求？
3. 验证包合物的方法有哪些？

## 实验二十一 药物制剂的配伍变化与相互作用

### 一、实验目的

1. 掌握几种药物配合时的物理外观和 pH 值变化的观察方法。
2. 了解发生配伍变化的原因及处理的方法。

### 二、实验指导

注射剂的配伍变化发生速度快，现象明显。另外，各种注射剂中因加入不同的附加剂，使配伍变化更为复杂。注射剂的配伍变化一般分为可见性和不可见性配伍变化两类。可见性配伍变化有结晶析出、沉淀产生、溶液浑浊和色泽变化等现象；不可见性配伍变化则使效价降低、毒性增加等。

大多数注射剂为有机弱酸盐或有机弱碱盐，其水溶液在某一 pH 值较稳定，当两种不同 pH 值的注射剂混合后，因 pH 值的改变而可能析出结晶、沉淀或氧化变色，出现物理性或化学性配伍变化。其次，有的注射剂是以有机溶剂作溶媒的，遇水溶液时析出沉淀。另外，盐离子效应也可破坏胶体溶液的稳定性。

### 三、实验用药品、设备及器皿

试剂及药品：碳酸氢钠注射液、青霉素 G 钾注射液、强力霉素注射液、硫酸庆大霉素注射液、磺胺嘧啶钠注射液、磺胺间甲氧嘧啶钠注射液、维生素 C 注射液、葡萄糖注射液、注射用水、0.1mol/L 盐酸溶液、0.1mol/L 氢氧化钠溶液等。

设备及器皿：酸度计、澄明度测定仪、滴定管（酸式和碱式，25ml）

### 四、实验内容

1. 物理性配伍禁忌变化实验 表 21-1 中的粉针剂用注射用水溶解，除碳酸氢钠注射液用原药液浓度外，其他各种药物用 5%葡萄糖注射液稀释，使浓度达到表 21-2 中所示浓度。当与其他注射液配伍时，取稀释液 50ml，其余各药取原液适量，使配伍后浓度仍如表

21-2 所示，配制方法如表 21-1。配伍后，取未配伍的单一药液 50ml 做对照，立即在检查灯下仔细对比观察有无沉淀、浑浊、变色、乳光、气体等现象产生，3h 后再如法检查。若两次检查均无上述变化产生，则认为基本上无可见的配伍变化，并将结果以“+”、“-”符号填入表 21-2 中。

表 21-1. 药液的配制方法

药物	规格	浓溶液配制方法	稀溶液配制方法	实验时取浓溶液的量
碳酸氢钠	5%/10ml	原液	原液	
青霉素 G 钾	80 万 u/支	加注射用水 5ml 溶解	浓溶液 11.5ml 加 5%葡萄糖至 370ml	1.65ml
强力霉素	0.1g/支	加注射用水 5ml 溶解	浓溶液 7ml 加 5%葡萄糖至 350ml	1.0ml
硫酸庆大霉素	0.2g/5ml	原液	原液 2.5ml 加 5%葡萄糖至 250ml	0.4ml
磺胺嘧啶钠	1g/5ml	原液	原液 4ml 加 5%葡萄糖至 200ml	1.0ml
磺胺间甲氧嘧啶钠	1g/10ml	原液	原液 5ml 加 5%葡萄糖至 250ml	1.0ml
维生素 C	0.5g/5ml	原液	原液	1.0ml

表 21-2 各种药物配伍结果

碳酸氢钠 (5%, w/v)

						青霉素 G 钾 (5000U/ml)
						强力霉素 (0.4g/ml)
						硫酸庆大霉素 (0.4g/ml)
						磺胺嘧啶钠 (1mg/ml)
						磺胺间甲氧嘧啶钠 (2mg/ml)
						维生素 C (0.1g/ml)

2. 测定变化点的 pH 值 许多注射液的配伍变化往往是因为 pH 值变化引起的，所以药液变化点的 pH 值可作为预测药物配伍的参考。

取上述 6 种注射剂的单一稀释液 20ml，先用酸度计测定其 pH 值，然后用 0.1mol/L 盐酸滴定有机酸的盐，用 0.1mol/L 氢氧化钠滴定有机碱的盐，滴定至溶液发生外观变化（如沉淀、浑浊、变色、乳光等），记录所用酸和碱的量，并测其 pH 值，此即为

该药液的变化点 pH 值。若酸或碱使 pH 值低于 2 或高于 11 后药液仍无变化，则认为该药液对酸或碱较稳定，将所测数据和观察到的现象填入表 21-3。

表 21-3. pH 值变化对药物配伍的影响

	酸碱浓度用量	药液 pH 值	变化点 pH 值	变化情况
碳酸氢钠 青霉素 G 钾 强力霉素 硫酸庆大霉素 磺胺嘧啶钠 磺胺间甲氧嘧啶钠 维生素 C				

3. 测定配伍后药液的 pH 值 将上述配伍后的药液 20ml 测定 pH 值，将结果记入表 21-3 中，并与单一药液的 pH 值及变化点 pH 值比较，说明测定该 pH 值的实际意义。pH 值变化关系可用图 21-1 表示。

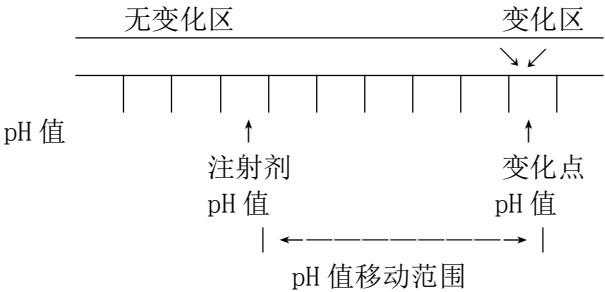


图 21-1 pH 值变化点图

注释：

各种药液的 pH 值范围：碳酸氢钠注射液 pH 值为 7.5~8.5；青霉素 G 钾为有机酸盐，溶解后 pH 值为 5.0~7.5；强力霉素粉针为盐酸盐，其 10% 水溶液的 pH 值为 2.0~3.0；硫酸庆大霉素注射液为水性溶液，pH 值为 3.5~6.0；磺胺嘧啶钠注射液以水作为溶媒，pH 值为 9.5~11.0。因其在水中不溶（1：13000），制备注射液时用其钠盐。若长时间暴露于空气中会吸收二氧化碳并游离出不溶性的磺胺嘧啶；磺胺间甲氧嘧啶钠注射液，溶媒为水，pH 值为 9.5~11.0；维生素 C 呈强酸性。

五 思考题

- 1. 试举例说明注射液配伍中因附加剂之间或附加剂与药物之间发生的配伍变化。
- 2. 为什么非离子型药物的注射液的配伍变化较少，而离子型药物注射剂的配伍变化

较多？

## 实验二十二 制剂制备的综合设计实验

### 一、实验目的与要求

掌握制剂工艺设计的原则及步骤

熟悉正交设计在制剂工艺研究中的应用及工艺优选的常用实验设计方法。

### 二、实验提要

正交设计又称为多因素正交优选法，是一种应用数学原理进行多因素试验的设计方法。它根据试验因素随机组合的各种形式加以合理安排，以用最少的实验次数能均衡地代表全部组合这一要求出发，设计出规范化的表格，即所谓正交设计表。其中的任何两列中，各种位级字码搭配的出现次数都一样多，所以叫正交性。

正交试验，首先明确试验目的，确立考核指标，挑选影响考核指标的试验及水平数。重要因素的水平数可多些，次要因素的水平数可少些，即制定因素水平表。所谓因素是指完成一次研究，或一个产品的条件；水平即是指因素所处的不同状态，即试验点。因素的选择常根据现有的知识、经验或作必要的预试验后确定。其次是确定因素是否存在交互作用及观察的交互作用项。所谓交互作用是指因素间的联合作用。第三是挑选因素水平选择合适的正交表。一般根据两条原则选择正交表。一是由水平数找同水平数的正交表。如“3水平”有L<sub>9</sub>(3<sup>4</sup>)，L<sub>27</sub>(3<sup>13</sup>)，L<sub>18</sub>(2<sup>1</sup>×3<sup>7</sup>)；二是由因素找出合适的正交表。如“4因素”就选L<sub>9</sub>(3<sup>4</sup>)最合适。实际上正交表的选择与决定因素的水平数有关，在保证实验结果的基础上减少因素的水平数即可相应地减少试验次数。第四步为表头设计，即是指将因素交互作用放在合适的表上。表选得合适，表头设计得好，可节省人力和时间。第五步是列出试验方案，按方案进行实验，记录实验结果并对其进行分析。

分析结果常采用“直观分析法”和“方差分析法”。“直观分析法”首先确定因素各水平的优劣，计算每一因素同一水平下试验指标的和值(K)及平均值，某列因素的和值的大小用来衡量该因素各水平的优劣，K大的相应的水平为优。其次是分析因素的主次。一

个因素对试验结果影响大，通常称之为主要因素。反之为次要因素。最后确定最佳工艺条件。在交互作用可忽略不计时，把主要因素的最优水平组合起来，次要因素可视生产条件来取一水平，就是较佳工艺条件并进行验证试验。“方差分析法”能够把因素水平（或交互作用）的变化所引起的试验结果的差异和由于试验误差的波动所引起的试验结果的差异区分开来。

衡量试验效果的指标只有一个，即单指标试验。在实际生产中，用来衡量试验效果的指标常不止一个，叫多指标试验。在多指标试验中，有时一项指标好了，另一项指标却差了。通常采用综合评分法和综合平衡法进行分析。综合评分法是多指标试验中，根据具体情况和要求，对每项试验评出各项指标的得分，然后计算综合得分，将每个试验号的综合分数作为单一试验指标进行分析；综合平衡法分别把各项指标按单一指标进行分析，然后再把对各项指标计算分析的结果进行综合平衡，从而确定各个因素的最优或较优的组合。

### 三、实验用药品、设备及器皿

试剂及药品：1,8—二羟基蒽醌标准品、甲醇、氢氧化钠、氢氧化铵、冰醋酸、乙醚、氢氧化钠。

设备及器皿：烧杯、电炉子（电热板）、容量瓶（10、50ml）、恒温水浴锅、751 分光光度计、圆底烧瓶、分液漏斗等

### 四、实验内容

处方：

大黄 150g 制成汤剂 50ml

大黄汤提取条件的优选

采用正交试验法，以大黄汤中有效成分总蒽醌类化合物的煎出量为指标。

（1）选表

首先确定考察因素和水平，在本实验中影响大黄汤有效成分浸出的主要因素是提取时间、加水量，每个因素选择三个水平（见表 22-1），选择用 L9(3<sup>4</sup>) 正交试验表。

表 22-1 因素水平表

水 平	因 素	
	A	B
	提取时间 (h)	加水量 (ml)
1	0.5	200
2	1.0	400
3	1.5	600

（2）表头设计

在 L<sub>9</sub>(3<sup>4</sup>) 中，将 A、B、A×B 三个因素依次放在表中的前三列，如第 1、2、3 列上，见表 22-2。

表 22-2 正交试验设计表

试验号	1	2	3	4	结果
	(A)	(B)	(A×B)	空白	总蒽醌的含量 (mg/ml)
1	1	1	1	1	y <sup>1</sup>
2	1	2	2	2	y <sup>2</sup>
3	1	3	3	3	y <sup>3</sup>
4	2	1	2	3	y <sup>4</sup>
5	2	2	3	1	y <sup>5</sup>
6	2	3	1	2	y <sup>6</sup>

7	3	1	3	2	$y^7$
8	3	2	1	3	$y^8$
9	3	3	2	1	$y^9$
$I_j$					
$II_j$					
$III_j$					
$I_j^2$					
$II_j^2$				$G=\Sigma \times j$	
$III_j^2$				$CD=G^2/9$	
R					
Q					
S					

注：R=  $I_j^2 + II_j^2 + III_j^2$  ; S=Q-CD

## 2. 大黄汤的制备

取大黄 50g，按正交表 L9(34) 要求的条件用烧杯提取，滤取药液，使得含生药量每 1g/ml，备用。

## 3. 含量测定

(1) 标准溶液的配制：精密称取在 105℃干燥 2h 的 1,8-二羟基蒽醌 20mg，置 50ml 容量瓶中，加甲醇于水浴上加热使溶解，用甲醇调至刻度，精密吸取甲醇溶液 5.0ml，置 25ml 容量瓶中，加甲醇至刻度 (80mg/ml)。

(2) 标准曲线的制备：精密吸取标准溶液 0.5、1.0、2.0、3.0 和 4.0ml，分别置于 10ml 量瓶中，在水浴上蒸去甲醇，加 5%氢氧化钠-2%氢氧化铵混合液至刻度，摇匀后放置 30min，在 535nm 处测定光密度，以光密度为纵坐标，浓度为横坐标，绘制标准曲线，并求出回归方程。

含量测定：精密吸取汤剂上清液 2.0ml，置圆底烧瓶中，加冰醋酸 8.0ml，在沸水浴上回流 30min，以棉花过滤至分液漏斗中，并以 20ml 乙醚分 2 次洗涤，与滤液合并，在冷却情况下向分液漏斗中加 6mol/L 氢氧化钠 25ml 和 5%氢氧化钠-2%氢氧化铵混合液 5ml，振摇提取，以冷水冷却放置分层，分出红色的碱水层，乙醚液再用混合碱液 (每次 20ml)，提取 2 次，将提取的碱水液置 100ml 容量瓶中在沸水浴中加热 30min，冷至室温后加混合碱液至刻度，混匀，精密吸取上述液体 5.0ml 置 25ml 容量瓶中加混合碱液至刻度，混匀，在 535nm 处测定光密度，由标准曲线查出相应浓度并按下式计算出汤剂中总蒽醌的含量 (A)：

$$A(\text{mg/ml}) = \frac{M \times 5 \times 50}{1000}$$

M 为由标准曲线求得相应浓度。

将各次试验的大黄游离蒽醌收率填入表 2 中。

## 4. 结果分析

(1) 计算综合平均值和极差 以因素 A 为例，将包括 A 的 1 水平的 3 次试验结果归为第一组，同法将 A 的 2 水平和 A 的 3 水平的 3 次试验结果归为第二组和第三组，分别计算各组试验结果 (蒽醌含量) 的总和及其综合平均值，求出极差 K，填于表 2。

(2) 因素对蒽醌含量影响程序 极差大的因素是影响大黄游离蒽醌收率的主要因素，故收率主次关系如下：

主→次 \_\_\_\_\_。

(3) 最优水平的组合 某列因素的某一组水平的大小用来衡量该因素各水平的优势，即  $K_i$  大的相应水平为优，确定各因素的优水平为：A 与 B 的交互作用选区列出二元表，

见表 22-3。

表 22-3. 最优水平的组合二元表

因素 A	因 素 B		
	B <sub>1</sub>	B <sub>2</sub>	B <sub>3</sub>
A <sub>1</sub>			
A <sub>2</sub>			
A <sub>3</sub>			

(4) 最优组合的验证 按最优水平组合进行实验，考察结果。

(5) 实验结果进行方差分析 方差分析结果填于表 22-4。

表 22-4. 方差分析结果

变异来源	离均差平方和 (I)	自由度 (n)	均方 (MS)	F	P
(1)	(2)	(3)	(4) = (2) ÷ (3)	(5)	(6)
A 因素		2			
B 因素		2			
A×B 因素		2			
误差 (e)		2			
总 计					

[F<sub>0.05</sub>(2, 2)=19.00]

由方差结果看出，对实验结果有显著影响的因素是 \_\_\_\_\_。

注释：

① 大黄是临床常用中药，主要功效是泻下、清热解毒。其有效成分主要是蒽醌类化合物，为不稳定物质，久煎后易破坏，使疗效降低。故大黄汤中以蒽醌类化合物的提取量为指标，探讨大黄的提取条件很有意义。

② 大黄在提取前浸泡与不浸泡意义不大，因为二者提取的总蒽醌含量相差不大，故提取前不必浸泡。

### 五、思考题

正交实验设计的意义是什么？正交实验设计与全面试验法相比有什么优点？

什么是试验因素、水平、指标？什么是因素间的交互作用？

## 第二部分 制剂学实验部分(供动物医学药学模块使用)

### 实验一 液体制剂的制备

#### 一、实验目的

1. 掌握混悬剂的一般制备方法
2. 掌握乳剂的一般制备方法。
- 3 掌握溶液剂的一般制备方法。
- 4 掌握乳剂类型的鉴别方法，比较不同方法制备乳剂的液滴粒度大小、均匀度及其稳定性。

#### 二、实验指导

液体制剂系指药物分散在适宜的分散介质中制成的可供动物口服、外用以及环境使用的液体形态制剂。液体制剂不仅可以直接用于兽医临床，而且也是制备注射剂、软膏剂、气雾剂等剂型的基础，在药物制剂学中具有极其重要的意义。

##### 1 溶液剂

溶液剂是指小分子分散在溶剂中制成的均匀分散的液体制剂，可以口服、外用。是澄清的液体制剂

##### 溶液剂的制法

##### (1) 溶解法：

工艺流程：附加剂、药物称量→溶解（置于 1/2-3/4 的总溶剂中）→滤过→添加溶剂至全量→质量检查→包装

溶解过程中可采用粉碎、加热、搅拌等来加快药物的溶解速度。

①药物的称量：固体药物以克为单位，通常用天平称量。液体药物常以毫升为单位，可选用量筒、量杯。有时为了减少误差，液体药物也采用“滴”量取。药物称量通常按处

方顺序进行，有时需变更，特别是麻醉药最后称取，并有人核对和登记用量。

量取液体药物后，应用少量蒸馏水荡洗量具，洗液合并于容器中。

②溶解：取处方量左右的溶媒，加入药物搅拌溶解。一般以复溶媒、助溶剂、稳定剂等附加剂应先加入。固体药物中难溶性的应先加入溶解，易溶药物、液体药物及挥发性药物后加入。酞剂特别是含树脂性药物加到水溶液中时，速度宜慢，并随加随搅。为加速溶解，可将药物研细，以处方溶媒的1/2~3/4量来溶解，必要时可搅拌或加热，但受热不稳定的药物以及过热反而难溶解的药物则不应加热。

③过滤：可用玻璃漏斗、布氏滤器、垂熔玻璃漏斗、砂芯等。滤材有脱脂棉、滤纸、纱布、绢布等，过滤后补加溶媒至规定量。

④分装：配制的溶液应按规定量分装于适当容器内，常用容器有玻璃瓶、塑料瓶等投药瓶，其容量为30, 60, 100, 500ml等。内服分剂量溶液应分装于带刻度的投药瓶中。投药瓶应按规定洗净，必要时灭菌（100℃ 30秒）

⑤贴标签：内服溶液剂用兰色标签，外用溶液剂用红色标签，并标明用法用量。

⑥质量检查：对外观、含量进行质量检查。

（2）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。注意浓度换算，挥发性药物应注意挥发损失，以免影响浓度的准确性。

## 2 混悬剂

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0.5~10 μm之间，小者可为0.1 μm, 大者可达50 μm 或更大。

混悬剂中的微粒受重力作用产生沉降时，其沉降速度服从Stoke`s定律：

微粒沉降速度与微粒半径平方、微粒与分散介质的密度差成正比，与分散介质的粘度成反比。混悬剂微粒沉降速度愈大，动力稳定性就愈小。通常以减小微粒半径，并加入混悬剂如天然高分子化合物、半合成纤维素衍生物等，以增加介质粘度来降低微粒的沉降速度。

混悬剂中微粒分散度高，具有较大的表面自由能，故体系属于热力学不稳定系统。微粒有聚集的趋势，可加入表面活性剂等用以降低固液之间介面张力，使体系稳定。表面活性剂又可作润滑剂，改善疏水性药物的润湿性。从而克服疏水微粒（质轻）因吸附空气而造成上浮现象。

向混悬液中加入絮凝剂，使微粒的ζ电位降低至一定值，微粒间发生絮凝，形成网状疏松的聚集体。其特点是沉降速度快，沉降物体积大，沉降物易再分散，其物理稳定好，此种混悬剂称絮凝混悬剂。向混悬剂中加入反絮凝剂，使其ζ电位增大，减少微粒间的聚集，沉降速度慢，沉降物体积小，沉降物结块，不宜在分散，其物理稳定差，此种混悬剂称反絮凝混悬剂。但这种混悬剂由于微粒小，混悬液流动性好，易于倾倒，是适于在短时间内应用的混悬剂。

混悬剂的配制方法有分散法与凝聚法。

（1）分散法：是将粗颗粒的固体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备混悬剂的方法。采用分散法制备混悬剂时：①亲水性药物，如氧化锌、炉甘石等，一般应先将药物粉碎到一定细度，再加处方中的液体适量（通常一份固体药物，加入0.4~0.6份液体为宜），研磨到适宜的分散度，最后加入处方中的剩余液体至全量；②疏水性药物不易被水润湿，必须先加一定量的润湿剂或高分子溶液研磨，是药物颗粒润湿，最后加分散介质稀释至总量。

（2）凝聚法：将离子或分子状态的药物借助物理或化学方法凝聚成微粒，再混悬于分散介质中形成混悬剂。

混悬剂成品的标签上应注明“用时摇匀”。为安全起见，剧、毒药不应制成混悬剂。

混悬剂的质量要求：药物本身的化学性质应稳定，含量应符合要求；微粒大小根据用途不同而有不同要求；粒子的沉降速度应很慢（具有动力学不稳定性），沉降后不应有结

块现象，轻摇后应迅速均匀分散（利于分剂量）；混悬剂应有一定的粘度要求；外用混悬剂应容易涂布。

### 3 乳剂

乳浊液型液体药剂也称乳剂，系指两种互不相溶的液体混合，其中一种液体以液滴状态分散于另一种液体中形成的非均相分散体系。形成液滴的一相称为内相、不连续相或分散相；而包在液滴外面的一相则称为外相、连续相或分散介质。

乳剂因内、外相不同，分为 O/W 型和 W/O 型等类型，可用稀释法和染色镜检等方法进行鉴别。乳剂属热力学不稳定体系，须加入乳化剂使其稳定。乳剂的类型主要取决于乳化剂的种类、性质及两相体积比。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。

#### (1) 乳剂的类型

可以从乳滴的大小及制备方法可分为：普通乳、亚微乳、纳米乳。

A 普通乳：普通乳液滴大小一般在  $1\sim 100\mu\text{m}$  之间，成乳白色不透明的液体（如牛奶）。白色不透明的液体，在热力学（是由于分散程度大）和动力学（分散质点大，分散相与分散介质密度差别大而形成的沉降）上均不属于不稳定的体系。

B 亚微乳：粒径大小一般在  $0.1\sim 0.5\mu\text{m}$  之间，亚微乳常作为胃肠外给药的载体（如静脉注射乳剂应为亚微乳，否则易造成栓塞，以前学非均相可知粒径越小，热力学不稳定性增加，所以采用方法增加稳定性，如用乳化剂），粒径可控制在  $0.25\sim 0.4\mu\text{m}$  范围内。

C 纳米乳 (Nanoemulsion)：当乳液滴粒子小于  $0.1\mu\text{m}$  时，乳剂粒子小于可见光波长的  $1/4$ ，即小于  $120\text{nm}$  时，乳剂处于胶体分散范围，这时光线通过乳剂时不产生折射而是透过乳剂，肉眼可见乳剂为透明液体，这种乳剂称为纳米乳或微乳 (microemulsion) 或胶团乳

(micellar emulsion)，纳米乳粒径在  $0.01\sim 0.10\mu\text{m}$  范围。

乳剂应用广泛，被应用于口服、外用、肌肉、静脉注射。

#### (2) 乳剂的特点

A 分散度很大，有利于药物吸收和药效的发挥，生物利用度高；

B 油性药物制成乳剂能保证剂量准确，而且使用方便；

C 水包油型乳剂可掩盖药物的不良臭味，并可加入矫味剂；

D 外用乳剂能改善对皮肤、黏膜的渗透性、减少刺激性；

E 静脉注射乳剂注射后分布较快、药效高、有靶向性（如内皮网状系统）；

F 静脉营养乳剂，是高能营养大容量注射液的重要组成部分。

#### (3) 制备工艺

A 湿胶法：将油相加至含有乳化剂的水中，分散成初乳，最后加水至全量即得。这个方法也有初乳，比例同干胶法。

B 干胶法：将乳化剂先与油相混合研磨均匀，再加一定量的水，继续研磨使其分散成初乳，再逐渐加水至全量。

这个方法先制备初乳，再逐渐稀释至全量。

初乳中油、水、胶有一定的比例：

植物油类的比例是 4:2:1；

挥发油的比例是 2:2:1；

液体石蜡的比例是 3:2:1。

本法适合于用阿拉伯胶或阿拉伯胶与西黄蓍胶的混合胶，用其它胶做乳化剂。

C 交替加液法 此法是将油和水分次少量地交替加入乳化剂中。此法由于两相液体的少量交替混合，黏度较大而有利于乳化，如用琼脂、海藻酸钠和卵磷脂等乳化剂制备乳剂时常采用此法。

D 转相乳化法 先将乳化剂在油相中溶解或熔化，然后在缓慢搅拌下将预热的水相加

入热的油相中，开始形成 W/O 型乳剂，随着水相体积的增加，黏度突然下降，转相变型为 O/W 型乳剂。若制备 W/O 型乳剂，则先将油相加入水相中，由 O/W 型乳剂转型为 W/O 型乳剂，这种方法制得的乳剂粒径较细。

E 新生皂法 对于油水两相含有可以发生相互反应的成分，生成皂类乳化剂，随即乳化。植物油中一般含有少量的游离脂肪酸，故可以和碱如氢氧化钙、氢氧化钠等通过加热发生皂化反应。一般来说，和氢氧化钠、氢氧化钾或三乙醇胺等生成的一价皂是 O/W 型乳化剂；和氢氧化钙等生成的二价皂是 W/O 型乳化剂。

F 直接匀化法 此法主要适合于含表面活性剂的乳剂制备。由于表面活性剂乳化能力强，直接将预热好（70-80℃）的水相和油相及处方成分加入乳化设备中（如高效匀乳器）乳化即得。（不分顺序）

#### (4) 乳剂中药物加入的方法

若药物能溶于内相，可先加于内相液体中，然后制成乳剂；若药物溶于外相，则将药物先溶于外相液体中再制成乳剂；若药物不溶于内相也不溶于外相，可与亲和性大的液体研磨，再制成乳剂；也可以在制成的乳剂中研磨药物，使药物均匀混悬。

分散相的直径一般在 0.1~100 μm 之间。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在一定波长下对光吸收大小的改变，可计算乳剂的  $K_0$ 。

测定方法：取乳剂适量于离心管中，以一定速度离心一定时间，从离心管底部取出少量乳剂，稀释一定倍数，以蒸馏水为对照，用比色法在可见光某波长下测定吸光度 A，同法测定原乳剂稀释液吸收度  $A_0$ ，代入公式计算  $K_0$ 。离心速度和波长的选择可通过试验加以确定。 $K_0$  值愈小乳剂愈稳定。本法是研究乳剂稳定性的定量方法。当  $A_0 - A > 0$  时，分散相油滴上浮（或下沉），乳剂不稳定；当  $A_0 - A = 0$  时，分散相基本不变化，乳剂稳定。即  $K_0$  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，以  $K_0$  值的大小，可用于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、实验内容与操作

#### (一) 混悬剂的制备

##### 1 处方

磺胺嘧啶 (SD)	2.0g
尼泊金乙酯	0.01g
1%糖精钠	QS
羧甲基纤维素钠	1—1.2 g
香精	QS
蒸馏水	加至 25.0 ml

2 制备操作 取羧甲基纤维素钠加入 2 / 3 量水，待溶解后，与 SD 在乳钵中充分研磨，然后加入其余成分，并添加水至全量。

#### (二) 疏水性药物混悬剂的制备，比较几种润湿剂的作用

##### 1. 处方 硫磺洗剂的处方组成见表 2

表 2 硫磺洗剂的处方组成

处方号	1	2	3	4
-----	---	---	---	---

精制硫磺 (g)	0.2	0.2	0.2	0.2
乙醇 (ml)	-----	2.0	-----	-----
甘油 (ml)	-----	1.0	-----	-----
软皂液 (ml)	-----	-----	1	-----
聚山梨酯-80 (g)	-----	-----	-----	0.03
蒸馏水加至 (ml)	10	10	10	10

## 2. 操作

称取精制硫磺置乳钵中，各处方分别按加液研磨，依次加入少量蒸馏水、乙醇、甘油、软皂液或聚山梨酯-80（加少量蒸馏水）研磨，再向各处方中缓慢加入蒸馏水至全量。振摇，观察硫磺微粒的混悬状态，记录。

### （三）凝聚法制备硫磺洗剂

取 4%盐酸 (W/V) 与 20%硫代硫酸钠 (W/V) 溶液各 5ml，置 10ml 具塞试管中，振摇，观察硫磺存在的状态，记录。

## 2 溶液剂-

### （一）水杨酸合剂的制备

(1) 处方 水杨酸钠 10.0g 碳酸氢钠 5.0g 焦亚硫酸钠 0.1g 乙二胺四醋酸二钠 0.02g 橙皮酊 4.0ml 水加至 100.0 ml

(2) 制备操作 取碳酸氢钠、焦亚硫酸钠、乙二胺四醋酸二钠溶于适量蒸馏水中，加水杨酸钠溶解，边搅拌边加入橙皮酊，过滤、加蒸馏水至足量，搅匀既得。

(3) 注意 水杨酸钠的水溶液易氧化，尤其在碱性情况下更不稳定。

(4) 用途 抗风湿作用较强，用于治疗急性风湿病，眼科用于治疗玻璃体混浊。

(二) 复方碘溶液，又称鲁格氏液 (Compoundiod solution)

【处方】	组分	用量	作用
	碘	50g	主药
	碘化钾	100g	助溶剂
	蒸馏水	适量	溶剂
	共制成	1000mL	

【制法】取碘化钾，加蒸馏水 100mL 溶解后，加碘搅拌使溶，再加适量蒸馏水量成 1000mL 即得。

【作用与用途】用于治疗黏膜的各种炎症，或向关节腔、痿管内注入。

## 3 乳剂

### （一）手工法制备乳剂

1. 用阿拉伯胶为乳化剂

1.1 处方

豆油	13ml
阿拉伯胶（细粉）	3.1g
蒸馏水	适量
共制成	50ml

1.2 操作

(1) 取豆油置于干燥研钵中，加阿拉胶粉研磨均匀。按油：水：胶（4：2：1）的比例。首次加入蒸馏水 6.5ml，迅速向一个方向研磨，直至产生“劈裂”的乳化声，即成初乳（初乳稠厚、色浅）。

(2) 用蒸馏水将初乳分次转移至带刻度的烧杯或量杯中，加水至 50ml，搅匀即得。

### 1.3 显微镜法测定乳滴的直径

取乳剂少许置载玻片上，加盖玻片后在显微镜下测定乳滴大小，记录最大和最多乳滴的直径。

### 1.4 操作注意

制备初乳时所用乳钵必须是干燥的，研磨时需用力均匀，向一个方向不停地研磨，直至初乳形成。

#### 2. 用聚山梨酯-80 为乳化剂

##### 2.1 处方

豆油	6ml
聚山梨酯-80	3ml
蒸馏水	适量

共制成 50ml

##### 2.2 操作

(1) 取聚山梨酯-80 与豆油乳钵中，研磨均匀，加入蒸馏水 4ml 研磨，形成初乳。

(2) 用蒸馏水将初乳分次转移至带刻度的烧杯中，加水至 50ml，搅匀即得。

(3) 镜检、记录最大和最多乳滴的直径。

## (二) 机械分散法制备乳剂

### 1 用豆磷脂为乳化剂

#### 1.1 处方

豆油	11ml
豆磷脂溶液	25ml
蒸馏水	适量

共制成 100ml

#### 1.2 操作

(1) 豆磷脂溶液的制备：取豆磷脂 1.1g，加甘油 1.8ml 研匀，再加少量蒸馏水研磨，用蒸馏水稀释至 25ml。

(2) 取豆油、豆磷脂溶液和蒸馏水共置组织捣碎机中，以 8000~12000r/min 速度匀化 2min (匀化 1min, 停机 1min, 再匀化 1min)，即得。

(3) 镜检：记录最大和最多乳滴的直径。

(4) 将制得的乳剂置于乳匀机中，在 136~181Mpa (3000~4000Ib/cm<sup>2</sup>) 压力下，匀化 3 次，收集乳剂。

### 2 聚山梨酯-80 为乳化剂

#### 2.1 处方

豆油	11ml
聚山梨酯-80	5ml
蒸馏水	适量

共制成 100ml

#### 2.2 操作

(1) 取聚山梨酯-80，加适量蒸馏水搅匀，加至组织捣碎机中，再加入豆油及余下的蒸馏水以 8000~12000r/min 速度搅拌 2min，即得。

(2) 镜检：记录最大和最多乳滴的直径。

(3) 将制得的乳剂置乳匀机中，在 136~181Mpa (3000~4000Ib/cm<sup>2</sup>) 压力下，乳化 3 次，即得。

(4) 镜检：记录最大和最多乳滴的直径。

## (三) 乳剂稳定性参数的测定

分别取前述用组织捣碎机制备的乳剂样品 I 与样品 II，盛于 4~6 支 1ml 特制的离心管（以 1ml 注射器改造），将其调平后，放入离心机。调节离心机转速为 2000rpm，离心 15 分钟后，取出离心管，由低端将样品滴入小烧杯适量（约 20 滴），以微量取样器吸取 50.0  $\mu$ l 与 25ml 容量瓶中加水稀释至刻度，混匀。以水为空白在 550nm 波长下，测定其吸收度值 ( $A_t$ )。同法取 50.0  $\mu$ l 原乳剂样品，稀释、定容，在同一波长下测定吸收值 ( $A_o$ )，计算乳剂的稳定性参数  $K_s$ 。

#### （四）乳剂类型鉴别及转型实验

##### 1 类型鉴别

1.1 稀释法：取乳剂少许，加水稀释，如能用水稀释的为 O/W 型，否则为 W/O 型。

1.2 染色法：将乳剂样品涂在载玻片上，用油性染料苏丹-III 以及水溶性染料亚甲蓝各染色一次，在显微镜下观察，苏丹-III 均匀分散的乳剂则为 W/O 型，亚甲蓝均匀分散的为 O/W 型。

##### 2 转型实验

取含有 20% 油酸的植物油 3ml 置小烧杯中，滴加 0.1mol/L NaOH 溶液约 10ml，边加边振摇，制成 O/W 型乳剂。取该乳剂半量，边振摇边滴加 0.05mol/L

CaCl<sub>2</sub> 溶液（约加入 5ml 时）即形成 W/O 型乳剂。

#### 四、实验结果和讨论

1. 记录硫磺洗剂各处方的混悬情况，讨论不同润湿剂的稳定作用。
2. 记录分散法与凝聚法制备硫磺洗剂的混悬情况，讨论不同制备方法对制剂稳定性及分散状况的影响。
3. 绘制显微镜下乳剂的形态图。

#### 五、思考题

1. 解释氧化锌混悬剂与硫磺洗剂在处方及工艺上的差异？
2. 分散法与凝聚法制备的混悬剂在质量上和稳定性上有何差异？
1. 乳化剂有哪几类？制备乳剂时应如何选择乳化剂？
2. 影响乳剂物理稳定性因素有哪些？如何制备与评价稳定的乳剂？

## 实验二 注射液的制备

### 一、实验目的

1. 掌握注射剂的生产工艺过程和操作重点。
2. 掌握注射剂成品质量检查的标准和方法。

### 二、实验指导

注射剂是指药物制成的无菌液、混悬液或临用前配成液的无菌粉末供注入机体的制剂。注射剂是直接注入动物体内而迅速发挥药效的一类制剂，必须确保安全有效，所以产品的生产和成品质量控制都极其严格，以保证用药的安全性和有效性。

#### 1 分类

- (1) 溶液型 包括水溶液和油溶液。如安乃近注射液、恩诺沙星注射液等。
- (2) 混悬型 水难溶性或要求长效的药物，可制成水或油的混悬液。如普鲁卡因青霉素注射液（油混悬剂）。
- (3) 乳剂型 水不溶性药物，根据需要可制成乳剂型注射液。维丁胶性钙注射液等。
- (4) 注射用无菌粉末 亦称粉剂，是指采用无菌操作法或冻干技术制成的注射用无菌粉末或块状制剂。如青霉素、链霉素类粉针剂等。

#### 2 注射剂的特点

- (1) 药效迅速、作用可靠 注射剂无论以液体针剂还是以粉针剂贮存，在临床应用时均以液体状态直接注入动物组织、血管或器官内，所以吸收快，作用迅速。特别是静脉注射，药液可直接进入血液循环，更适用于抢救危重病症，并且注射剂不经胃肠道，故不受消化

系统及食物的影响，剂量准确，作用可靠。

(2) 适用于不宜内服的药物 如青霉素 G。

(3) 适用于缺乏食欲、饮欲的动物 在临床上许多动物发病后，特别是一些发烧性疾病，动物常常没有食欲，患消化系统障碍的动物均不能内服给药，采用注射剂是有效的给药途径。

(4) 可以产生局部定位作用，如局部麻醉剂

(5) 使用不便 由于注射剂是一类直接入血制剂，所以质量要求比其他剂型更严格，使用不当更易发生危险，并且需要专业的兽医人员才能用药。

(6) 其他 制造过程复杂，生产费用较大，价格较高。

### 3 注射剂的给药途径

(1) 皮下注射 是将药物注射于皮下组织内，经毛细血管、淋巴管吸收，一般经 5~10min 呈现效果。凡是易溶解无强烈刺激性的药品及疫苗、菌苗等均可皮下注射。如氯化氨甲酰甲胆碱注射液、猪瘟疫苗。

(2) 皮内注射 注射于表皮与真皮之间，一次剂量小于 0.5mL，如牛结核菌素的变态反应试验、绵羊痘预防接种。

(3) 肌肉注射 注射入肌肉组织中，一次剂量为 1~10mL，大动物甚至达到 50mL。注射油溶液、混悬液及乳浊液具有一定的延效作用。

(4) 静脉注射 分为静脉推注和静脉滴注，药效快。用于急救、补充体液和供给营养。油溶液、混悬型注射液、导致红细胞溶解或使蛋白质沉淀的药物不能作静脉注射。

(5) 腹腔注射 当动物心力衰竭，静脉注射出现困难时，可通过腹腔进行补液。腹膜吸收能力很强，多用于中、小动物，大家畜有时也可采用。

(6) 气管内注射 直接将药物注入动物气管内，注射的药液应该是可溶性并容易吸收的，剂量不宜过多。

(7) 乳室内注射 利用乳导管插入乳头，然后将药物注入到动物乳室内，多用于乳房炎的治疗。

### 6 注射剂的质量要求

根据《中国兽药典》2005 年版附录有关注射剂的制剂通则，注射剂在生产与储藏期间应符合下列有关规定：

(1) 澄明度 溶液型注射液应该澄明，不得有肉眼可见的混悬物或异物；

(2) 无菌 不应含有任何活的微生物，必须符合兽药典无菌检查的要求。

(3) 无热原 无热原是注射剂的重要质量指标，特别是供静脉注射的制剂。

(4) 安全性 注射剂不会对组织产生刺激或毒性反应，特别是一些非水溶剂及一些附加剂，必须要经过必要的动物实验，以确保安全。

(5) pH 值 要求与血液相等或接近（血液 pH 值约 7.4），一般应控制在 4~9 的范围内。

(6) 稳定性 因注射剂多系水溶液，所以稳定性问题比较突出，故要求注射剂具有必要的物理稳定性和化学稳定性，以确保产品在贮存期内安全有效。

(7) 渗透压 其渗透压要求与血浆的渗透压相同或相近，静脉大容量注射液应尽可能与血液等渗。

要达到上述要求，在制备过程中应尽量做到在避菌、避尘条件下操作，所用容器、用具、管道必须彻底清洗，原辅料及溶媒必须符合规定，灭菌操作要确实掌握温度、时间，以保证有效灭菌又使主要分解的要求。

### 6 制备

注射剂一般生产过程包括：原辅料和容器的前处理、称量、配制、过滤、灌封、灭菌、质量检查、包装等步骤。

#### (1) 安瓿处理

① 割颈与圆口 空安瓿需先经切割，使安瓿颈有一定的长度，便于灌药与包装。所

割安瓿，瓶口整齐、无缺口、裂口、双线、长短符合要求。安瓿割口后，颈口截面粗糙，留有细小玻璃屑，在相互碰撞及洗涤时容易落入安瓿内，需要圆口。圆口系利用强烈火焰喷烘颈口截面，使熔融光滑。

### ②安瓿的洗涤

使用离子交换水或 0.1% 的醋酸水溶液，灌满后，以 100℃ 30min 热处理。趁热甩水，再用过滤的新鲜去离子水或蒸馏水关系数次，灌洗次数。大量生产时 1-2ml 小安瓿多采用电水机甩净，洗净安瓿放入安瓿盘中。

### ③安瓿的干燥和灭菌

安瓿洗涤后将口向下或平放于铝盒内，加盖，按不同需要置烘箱内，用 120~140℃ 温度干燥，或 200℃ 以上干热灭菌 45min，除去水分或破坏安瓿中可能污染的细菌或热原。

此法烘的时间长，效率较低。盛装无菌操作或低温灭菌的安瓿则须用 160~170℃ 干热灭菌。

(2) 其他用具的洗涤：垂熔玻璃漏斗、灌注器等用具，用重铬酸钾洗液浸洗 15min 以上，用常水反复冲洗至不显酸性，再用蒸馏水冲洗 2-3 次。乳胶管先用常水冲洗后再用 0.5-1% 氢氧化钠溶液煮 30min，常水洗去碱液，蒸馏水洗。再用 0.5-1% 盐酸液煮 30min 后，用常水洗，蒸馏水洗至中性，备用。

将上述处理的过滤用具，按要求安装后，然后用蒸馏水抽洗数次，至排出澄明度合格，最后用注射用水抽洗一次，既可供过滤药用。

(3) 药液的配制：配液用的一切容器、用具均需保持清洁，避免热原污染，原辅料必须符合规定，一般配液采用稀配法和浓配法两种。药业配好后，要进行注射剂半成品的测定，一般包括 PH、含量等项，合格后方能滤过、灌封。

(4) 注射液的滤过：滤过方法有加压过滤、减压过滤和自然滴滤等，滤器种类也较多，以供初滤和粗滤用。精滤用滤器如 4 号垂熔玻璃漏斗（或滤球）和微孔滤膜等。

(5) 惰性气体的使用：主要易氧化变质的注射液，除另加入抗氧化剂外，最有效的方法是在配液和灌注时通入惰性气体，常用高纯度的  $N_2$  和  $CO_2$ ，通入前，惰性气体应先通过洗气装置除去微量杂质。如  $N_2$  可先通过碱性焦性没食子酸溶液（取 NaOH60g 溶于蒸馏水 300ml 中，加入焦性没食子酸 10g 溶解即得）及 10% 高锰酸钾溶液，以除去氧和有机物质。 $CO_2$  可通过硫酸铜溶液以除去硫化物，再通过 1% 高锰酸钾溶液以除去有机物，最后通过注射用水除去可溶物及二氧化硫，当惰性气体纯度高时，生产上有时只通过甘油溶液处理再经过注射用水洗涤即可。

(6) 注射液的灌封：灌注药液时应确保药液不碰到安瓿颈口，以减少封口时炭化和白点，装置要准确，灌封后随即封口。手工熔封火焰应调节至细呈蓝色，待玻璃烧红后用镊子夹去顶部并在火焰上断丝。

(7) 灭菌和检漏：熔封后按规定及时灭菌，取出放入 1% 亚甲蓝溶液中检漏，应用灭菌检漏两用灭菌器更好。

(8) 成品质量检查：包括装置检查、澄明度、PH 值、色泽检查、含量测定及热原、无菌检查等，各项检查均应按药典进行。

## 三、实验内容 with 操作

### (一) 处方 1 维生素 C 注射液的制备

1. 处方	维生素 C	5.0g
	碳酸氢钠	约 2.4g (调 pH5.0-7)
	EDTA	0.005g
	焦亚硫酸钠	0.2g
	注射用水	加至 100ml

### 2. 操作

取配置量 80% 的新鲜注射用水，通入  $CO_2$  使饱和，加入 Vc 使溶解，分次少量加入碳酸氢钠随加随搅拌，使完全溶解，加入亚硫酸氢钠及 EDTA，添加以  $CO_2$  饱和的注射用水至全量，

测定药液 PH 值为 5.5-6.0，用垂熔玻璃漏斗过滤，滤液中通 CO<sub>2</sub>，并在 CO<sub>2</sub> 气流下灌封，最后用 100 °C 流通蒸汽灭菌 15min，取出趁热放入色素液中检漏，再擦瓶、灯检。

用途：用于坏血病、Vc 缺乏症，各种出血症、各种传染病的辅助治疗等。

注：

(1) NaHCO<sub>3</sub> 加入 Vc 溶液中时宜慢，以防溶液溢出，同时搅拌以免局部过碱。

(1) 氧化、变质，使含量下降，颜色变黄，尤其当金属离子存在时变化更快，故在处方中加入亚硫酸氢钠及 EDTA 作稳定剂，并在药液内和灌封时均通 CO<sub>2</sub> 气体以减少变化。

(2) 避免与铁、铜等金属接触。

## (二) 处方二复方蒲公英注射液

1 处方	蒲公英全草	30.0 g
	野菊花	10.0 g
	金银花	10.0 g

### 2 操作

用清水将上药反复冲洗干净，加 200 ml 蒸馏水煎煮 1 小时，用双层纱布和脱脂棉过滤，滤渣加 100ml 蒸馏水在煮 30min，过滤，两次滤液合并放入水浴锅中浓缩至 20ml，加入 40ml95% 乙醇搅拌，静置冷处 36h，过滤，回收乙醇，再加 50ml 冷蒸馏水，静置 36h，去沉淀，浓缩至 20 ml，加入活性炭 0.4g，用布氏漏斗吸滤 2-3 次，滤液加 1 ml 吐温-80，苯甲醇液 1.5 ml，精滤，装瓶，密封，煮沸灭菌 30min。即得。

3 用途：猪、牛急性乳腺炎和上呼吸道感染等症。

## (三) 安乃近注射液

1 处方	安乃近	1.5g
	亚硫酸氢钠	0.1g
	依地酸二钠	0.01g
	注射用水加至	50 ml

### 2 操作

将依地酸二钠和亚硫酸氢钠投入适量（约 30 ml）注射用水中，溶解后加入安乃近，搅拌后加注射用水至全量，后加入活性炭搅匀并放置 30min，过滤，经检验合格后灌封，灭菌（100°C，30 min）

3 作用 解热镇痛药，用于疝痛、肌肉痛、风湿症和发热性疾患。

## 四、实验结果与讨论

1. 澄明度检查结果见表 2.

表 2 澄明度检查结果

检查总数	废品数（支）					合格数（支）	合格率（%）
	玻璃屑	纤维	白点	焦头	其它	总数	

2. 质量检查各项结果进行分析讨论

## 五、思考题

1. 制备易氧化药物的注射液应注意哪些问题？
2. 制备维生素 C 注射液为什么要通入 CO<sub>2</sub>，不通入可以吗？
3. 制备注射剂的操作要点是什么？
4. 为什么可以采用分光光度法检测颜色，目的是什么？

### 实验三 粉剂、颗粒剂的制备

#### 一、实验目的

1. 掌握粉剂制备工艺过程：粉碎、过筛、混合、分剂量、包装。
2. 掌握含特殊成分粉剂、共熔成分粉剂的制备方法。
3. 掌握粉剂的质量检查方法。
4. 掌握粉碎、过筛、混合的基本操作。
5. 掌握颗粒剂的制备方法

#### 二、实验指导

##### （一）粉剂

常用的固体剂型有粉剂、颗粒剂、片剂、胶囊剂、滴丸剂、膜剂等，在药物制剂中约占 70 %。粉体的一些物理与化学特性直接关系到固体药物的粉碎、过筛、混合、沉降、流动、过滤及干燥等生产过程及各种剂型的成型与工艺。粉体的粒子大小、比表面积、密度等特性都可影响到调剂或疗效，所以研究与了解粉体的特性及其在调剂或药剂生产中的应用具有重要意义。古人曰“散者散也，去急病用之”，指出了散剂容易分散和奏效快的特点。粉剂是古老而传统的固体剂型，广泛应用于临床。在中药制剂中的应用比西药更为广泛。

1 粉剂特点：①粉剂比表面积大，溶出速度快，因而易分散、奏效快，②剂量易控制，制作简易，携带、运输、保存和使用方便，特别是能添加入畜禽饲料中喂服的饲料药物预混剂更易推广使用。但也要注意由于分散度大而引起的吸湿性、化学活性、气味、刺激性等方面的影响。

粉剂又是制备其他许多剂型的基础，如为了掩盖某些粉剂的不适臭味或刺激性时，除应用色、香、味进行矫正外，可制成胶囊剂、颗粒剂、丸剂或片剂。

## 2 临床给药途径

在临床上可供内服或局部用。内服散剂一般溶于或分散于水或其他液体中服用，亦可直接用水送服。局部用散剂可供皮肤、口腔、咽喉、腔道等处应用；专供治疗、预防和润滑皮肤为目的的粉剂亦可称撒布剂或撒粉。

## 3 制备过程

粉剂的制备过程包括：药材的前处理（净选、洗涤、干燥、炮制），投入净料、粉碎、过筛、混合，分剂量，质量检查及包装过程。

操作要点：

（1）称取：正确选择天平，掌握各种结聚状态的药品的称重方法。

（2）粉碎：是制备散剂和有关剂型的基本操作。要求学生根据药物的理化性质，使用要求，合理地选用粉碎工具及方法。

（3）过筛：掌握基本方法，明确过筛操作应注意的问题。

（4）混合：混合均匀度是散剂质量的重要指标，特别是含少量医疗用毒性药品及贵重药品的散剂，为保证混合均匀，应采用等量递加法（配研法）。对含有少量挥发油及共熔成分的散剂，可用处方中其他成分吸收，再与其他成分混合。

（5）包装：学会分剂量散剂包五角包、四角包、长方包等包装方法。

（6）质量检查：根据药典规定进行。

## 4 重点操作

### 4.1 粉碎

粉碎主要是借助加入的机械力将大块固体物质碎成适当程度的操作过程。制备散剂的原料药物都需要进行适当粉碎，目的①是增加药物有效面积来提高生物利用度；②调节药物粉末的流动性；③改善不同药物粉末混合物的均匀性。

药物粉碎度的大小应根据药物的性质、剂型和使用要求来定，过度的粉碎不一定都有利，如具有刺激性、不良气味、易分解的药物，不宜过细，以免增加吸湿、分解和异味；同时，过细的粉末易于成糊状，不利于有效成分的浸出。

4.1.1 意义 粉碎操作对制剂过程有一系列的意义：①有利于提高难溶性药物的溶出速度以及生物利用度；②有利于各成分的混合均匀；③有利于提高固体药物在液体、半固体、气体中的分散度；④有助于从天然药物中提取有效成分等。显然，粉碎对药品质量的影响很大，但必须注意粉碎过程可能带来的不良作用，如晶型转变、热分解、粘附与团聚（agglomeration）性的增大、堆密度的减小、在粉末表面吸附的空气对润湿性的影响、粉尘飞扬、爆炸等。

4.1.2 粉碎的原理 粉碎时借助加入的机械力来克服物体的内聚力，使药物的块粒减少，表面积增加，即为机械能转变成表面能的过程。

### 4.1.3 粉碎方法

（1）干法粉碎：一般药物采用干法粉碎。干法粉碎是指药料经干燥处理，使含水量降至一定限度后（一般小于5%），再进行粉碎的方法。干燥温度不宜超过80℃，某些有挥发性和遇热易变化的药物可不用干燥。

单独粉碎和混合粉碎：

（2）湿法干燥：在药料中添加较易除去的适量溶媒（如水或醇）共同研磨，又称“加液研磨法”，此法粉碎度高，又可避免粉尘飞扬，研磨后再去液干燥。药物要求特别细度，或有刺激性，毒性较大者则宜用湿法粉碎。

（3）低温粉碎：在粉碎前或粉碎过程中将药物进行冷却的粉碎方法。

适用于具有热塑性、强韧性、热敏性、挥发性及熔点低的药材。其特点是：①在常温下粉碎困难的物料，如软化点、熔点低的及热塑性物料（如树脂、树胶、干浸膏）等可以

较好地粉碎。②含水、含油较少的物料也可进行粉碎。③可获得更细的粉末，且可保存物料中的香气及挥发性有效成分。

热塑性：加热可软化，冷却时可以固化。

(4) 根据所含药物性质的不同，中草药成方粉剂的粉碎操作有以下几种：

① 共研法：将处方中药材先混合，再研成粉末。一般无特殊胶质、粘性或挥发性的药物可采用此法。

② 分研法：将处方中含有香气浓郁的药味如冰片，细料药味如朱砂及含有剧毒药味如巴豆霜、马钱子、甘遂等均应先单独粉碎，再按配研法混合。

③ 掺和法：现将处方中含有油脂较重的药味如柏子仁、火麻仁或细小种子类药味如车前子、葶苈子等取出，将其他药物先研成细粉，然后取一部分细粉与取出的药味掺和研细，再按混合法混合。

④ 配研法：将量小的药物如毒剧或量少药味另行研细后，在乳钵中加入等容积的其他配药细粉研磨均匀后，再加入与此等容积的其他配药细粉研匀，如此倍量增加，至全部混合均匀、色泽一致为度。

⑤ 研制法：凡处方中有粘性较强的药味如熟地黄等，可将处方中其他药物预先粉碎，取一部分粉末与其他共研使成为碎块或颗粒，在 60℃ 下充分干燥，然后再共研成粉，最后与其他粉末混匀。

⑥ 水飞法：某些矿物类药如朱砂、炉甘石等可用将药与水共研法操作。

#### 4.1.4. 常用粉碎机械

粉碎机的粉碎作用力有剪切、撞击、研磨、挤压、劈裂、锉屑等。大多数粉碎机的粉碎效果常是这些作用力的综合结果。常用粉碎机械有研钵、截切机、万能磨粉机、球磨机、流能磨等。

(1) 研钵：有瓷制、玻璃制、金属制、玛瑙制、铁或铜制研钵。瓷制品最常用；玻璃制品不易吸附药物，易清洗，宜用于粉碎毒、剧药物；铁制或铜制的应注意与药物可能发生作用。

(2) 截切机：主要用于草、叶或韧性根的截切。

(3) 万能磨粉机：由伴有撞击、裂撕、研磨等作用进行，可粉碎各种干燥的非组织性物料，也可粉碎中草药的根、茎、叶、皮部分。但因其具有高速研磨作用，粉碎过程中会发热，不宜用于含有大量挥发性成分的药料及粘性或遇热变质发粘药料的粉碎（图 2-3）。

(4) 球磨机：是由不锈钢、生铁或瓷制的圆筒，内装一定数量和大小不等的圆形钢球或瓷球构成，由电动机带动，使其中圆球与药料产生撞击和研磨作用。球磨机结构简单，密闭操作，粉尘少，常用于毒、剧或贵重药物以及吸湿性或刺激性强的药物。对于结晶性药物、硬而脆的药物进行细粉碎的效果更好。易氧化药物可在惰性气体条件下密闭粉碎。利用球磨机亦可较为方便地创造无菌条件，粉碎或混合药物以制备无菌产品。

(5) 流能磨(Fluid energy mills)：利用高速弹性流体(空气、蒸气或惰性气体)使药物的颗粒之间以及颗粒与室壁之间碰撞而产生强烈的粉碎作用(如图 2-4 所示)。用流能磨粉碎过程中，由于气流在粉碎室中膨胀时的冷却效应，故被粉碎物料的温度不升高，因此本法适用于抗生素、酶、低熔点或其他对热敏感的药物粉碎。而且在粉碎的同时就进行了分级，所以可得 5μm 以下均匀的微粉。操作时应注意加料速度一致，以免堵塞喷嘴。

4.2 过筛 任何方法粉碎的粉末，粒度都是不均匀的，经过筛分，可将粗粉、细粉分开，目的是：获得粒径均匀一致的粉末，可除去杂质，对药品质量以及制剂生产有重要意义。为适应药物制剂和临床治疗的不同要求，经粉碎后的药物或辅料的粉末需分成不同等级的细度。在散剂的制备中细度分级多采用过筛法和空气离析法（风筛法）。

4.2.1. 药筛的规格及粉末等级 药筛一种是以筛孔的大小来表示；另一种是以单位长度或面积内所含筛孔的数来表示。目前在药剂生产中有用目数来表示筛号，多以每 2.54cm（每英寸）长度有多少筛孔来表示，如 2.54cm 上有 100 个孔的筛号叫 100 目筛。

(1) 药粉的等级是按通过相应规格的药筛而定。为控制粉末粗细的标准,《中国兽药典》规定药筛用国家标准的 R40/3 系列,药筛的规格及粉末的等级见表 2-2。

(2) 为控制粉末的均匀度,《中国兽药典》规定了 6 种粉末的分等规格,见表 2-3。

4.2.2 不同制剂的粉末等级要求 在兽药制备过程中,一般 10~24 目用于筛选中草药粉剂粉末及片剂制造中湿颗粒过筛;50 目用于除去粗末、结块;65 目用于混合过筛及少量湿润性药物的过筛;80 目或 100 目用于筛选外用粉剂的粉末;100 目或 120 目用于筛选制丸、片剂的粉末和细料药物的过筛;120 目以上用于筛选眼用及外用粉剂的粉末。

《中国兽药典》要求兽用粉剂中的药物一般应通过 24 目。预混剂的药粉应全部通过 50 目筛,外科用者应通过 80 目筛,眼用粉剂应通过 200 目筛。

对药粉或辅料的粗细要求,还需根据药物的性质、作用、给药途径和动物对象来确定。如难溶性且溶出速度慢的药物如萨罗、樟脑、磺胺等,应粉碎得细些以增加溶出速度,提高疗效。如氯霉素,50 $\mu\text{m}$  的粉末给药 1h 后出现血药浓度高峰,800 $\mu\text{m}$  的在 3h 才能达到血药浓度的高峰。“吹散”也必须很细才能达到治疗要求。眼用散剂应通过九号筛(200 目),外科用散剂应通过七号筛(120 目),以减轻对组织或粘膜的机械性刺激。具有苦味、刺激性的药物,不宜粉碎过细,如奎宁类,否则苦味可加剧;呋喃坦淀粉末细时对胃的刺激性也加强,易引起恶心呕吐,因此应采用较大的结晶。对水溶性药物如水杨酸钠,不必粉碎太细。总之对药物的粗细,需考虑药物的性质、作用以及给药途径等合理选择。

#### 4.2.3 药粉的筛选与过筛方法

(1) 筛的正确应用可提高过筛效率,筛过粉末与可筛过粉末的数量越接近的,则筛选过程越完善。

影响过筛效率的因素:

① 药物的运动方式和运动速度 药粉在筛上作滑动和跳动式运动,使摩擦力及表面能的平衡受到破坏,小于筛孔的粉末可通过筛孔而筛出。

② 粉尘厚度 筛上留有足够的余地使药粉能较远地分开,以减少其摩擦与表面相互饱和的趋势,药粉不宜太多,须也会影响过筛。

③ 粉末的干燥程度

④ 药物的性质、形状和带电性 分离表面结构粗糙,相互间的摩擦力大都会降低过筛效率。一般晶体药物较中草药的粉末易于通过筛孔,富含纤维或多毛的中草药,如与较硬的药物共同粉碎则利于过筛。某些药物因摩擦而产生电荷,能使药物吸附在金属筛网上堵塞筛孔,可安装接地线予以克服。

(2) 当需要最细粉,用最细筛也达不到要求时可用空气离析法。此法是利用空气流,使已粉碎的、大小不等的混合粉进行分离或精选的一种方法,又称风筛法。

#### 4.2.4 过筛器械

(1) 手摇筛:用不锈钢丝、铁丝、绢、麻、尼龙等材料编制的筛网,固定在竹木或金属圈上制成。适用于小量、毒、剧、刺激性或质轻药粉的筛析。成套手摇筛见图 2-5。

(2) 电动筛:常用摇动筛粉机,为安装于密闭的木箱内,对剧毒品、刺激性药及易风化或潮解药物的过筛最为适宜,也可适用于无粘性的植物或化学药品的过筛。

(3) 磨粉与过筛混合机械:现兽药厂多用此种机械使磨粉与过筛一并完成。

#### 4.3 混合

把两种以上组分的物料相互掺和而达到均匀状态的操作。

混合的目的在于获得药物成分均匀的混合物,以保证剂量准确和用药安全有效。

1. 混合的机理 固体药物混合时伴有一种或多种机理,如对流、切变以及扩散的运动,相邻粒子间交换位置的局部混合)等。

2. 混合方法与器械 目前常用的混合方法有:搅拌混合,研磨混合与过筛混合。不论采用上述任一方法,均可包含有一种或多种混合机理。

散剂混合均匀与否,不仅影响产品的外观形态(一般指散剂的细度,颜色等是否一致),

而且直接影响产品的疗效。常用的混合策略：

#### 4.4 影响混合程度的因素及遇到的问题及其相应措施

(1) 组分比例量 ①两种物理状态和粉末粗细均相似的药物，经过一定时间的混合，就可混匀②若组成比例量相差悬殊时，应采用递加混合法。即将量大的药物先研细，然后取出大部分，与剩余的最小药物约等量混合研匀，如此倍量增加量大的药物直至全部混匀。

递加混合法常用于含有毒、剧药的散剂。毒、剧药的剂量小，应添加一定比例量的稀释剂制成稀释散(或称倍散)，以利临时配方。稀释倍数可按药物的剂量而定，如剂量在0.01~0.1g者可配制1:10倍散(药物1份加入稀释剂9份混匀)，如剂量在0.01g以下，则应配成1:100或1:1000的倍散。

稀释剂应为惰性物质，常用的有乳糖、淀粉、糊精、蔗糖、葡萄糖以及一些无机物如(沉降碳酸钙、沉降磷酸钙、碳酸镁或白陶土等)。其中以乳糖为最佳，其密度与常用生物碱近似，可使成品不易分层。

(2) 组分的密度 一般将密度小者先放于研钵内，再加大者适当研匀。这样可避免密度小的组分浮于上部或飞扬，而大的组分沉于底部则不易混匀。如轻质碳酸镁、轻质氧化镁与其他药物混合时，应先将前者放入容器中。

(3) 含液体或结晶水的药物 ①处方中若含有少量的液体成分，如挥发油、酊剂、流浸膏等，可利用处方中其他成分吸收；如含量较多时，可另加适宜的吸收剂吸收至不显潮湿为度。常用的吸收剂有：磷酸钙、白陶土、蔗糖或葡萄糖等。②若处方中含结晶水药物，如硫酸钠与硫酸镁的晶体，研磨后可放出水，则可用等克分子的无水物代替。③若系吸湿性强的药物(如氯化铵、胃蛋白酶、乳酶生等)，应在干燥环境下迅速操作，并且密闭包装防潮。④有的药物互相混合后易于吸湿(安替比林与水杨酸钠单独存在于空气中并不能吸湿，两者的混合物易吸湿)，应分别包装。

(4) 混合器械的吸附性 将量小的药物先置研钵内时，可被研钵吸附造成较大的损耗，故应先取少部分量大的药物或辅料如淀粉等于研钵内先行研磨。饱和

(5) 粉末的带电性 一般药物粉末的表面是不带电的，但是在混合磨擦时往往产生表面电荷而阻碍粉末的混匀。通常可加入少量表面活性剂，或在较高湿度(>40%)下混合。有人应用润滑剂作抗静电剂，例如阿司匹林粉末中加硬脂酸镁0.25%~0.5%(W/W)，可表现有效的抗静电活性。

(6) 低共熔 当两种或更多药物经混合后熔点降低至与室温相近，因而易出现润湿或液化的现象。对于可形成低共熔物的散剂，应根据形成低共熔物后对药理作用的影响而采取不同措施：无影响时，可直接采用；增强时应通过试验确定减少剂量；减弱时则应分别用其他成分稀释，避免出现低共熔。

#### 4.5 分剂量

混合均匀的粉剂，按需要的剂量分成等重的份数的过程叫分剂量。常用的方法有：目测法(即估分法)、重量法、容量法、自动定量分包机分量法。

生产上有粉剂自动分量机、散剂定量分包机，均系利用容量法分剂量的原理。但药物的物理性质(如吸湿性、堆密度、流动性)以及分剂量的速度等均能影响其准确性。

#### 4.6 包装与贮藏

(1) 粉剂的吸湿 粉剂的分散度大，故其吸湿性(与风化性)较显著，有些药物单独在空气中并不能吸湿，但在复方粉剂中其吸湿性大大增加。在生产散剂时，分装室的相对湿度应控制在药物混和物的CRH值以下，以免吸湿降低药粉的流动性，影响分剂量与产品质量。

(2). 包装 防湿是保证粉剂质量的重要措施。选用适宜的包装材料与贮藏条件可延缓散剂的吸湿。

(3). 贮藏 粉剂在贮藏过程中，除防湿外，温度、微生物以及紫外光照射等对散剂

质量均有一定影响，应予以重视。

#### 4.7 粉剂的质量检查

目前主要是检查其含量、均匀度与水分，分剂量散剂还应检查其重量差异限度。

1. 均匀度检查 取粉剂适量置光滑纸上，平铺约 5cm<sup>2</sup>，以适宜用具将其表面压平，在光亮处观察，应呈现均匀的色泽，无花纹、色斑。

2. 干燥失重 除另有规定外，取供试品 1g，置与供试品相同条件下干燥至恒重的扁形称量瓶中，精密称定，除另有规定外，在 105℃干燥至恒重。由减失的质量和取样量计算供试品的干燥失重。减失质量不得超过 2%。

3 装量差异 单剂量、一日剂量包装的散剂，装量差异限度应符合下表规定：

装量差异限度	标示装量
不少于标示装量的 93%	20g 以下
不少于标示装量的 95%	20-50g
不少于标示装量的 97%	50-500g
不少于标示装量的 98%	500g 以上

#### 4 含量均匀度

5 溶解性 可溶性粉剂，除另有规定外，取供试品适量，置纳氏比色管中，加水 50ml，在 25℃左右上下翻转 10 次，供试品应全部溶解，静置 30 分钟，不得有浑浊或沉淀生成。

#### (二) 颗粒剂

1 概念 将药物与适宜的辅料混合制成干燥颗粒状的内服制剂。可混于饲料中使用，又可溶解或混悬在水中服用。

2 分类 根据在水中的溶解情况，颗粒剂分为可溶性颗粒剂、混悬性颗粒剂、泡腾性颗粒剂。颗粒剂还可经包衣，并以包衣材料的性质，使颗粒具有肠溶性、缓释性，因而有肠溶颗粒剂、缓释颗粒剂、控释颗粒剂。

3 特点 与粉剂相比，具有以下特点

①飞散性、附着性、聚结性，吸湿性等均较小；

②流动性好，有利于分计量，服用方便

③根据需要可加入适宜的芳香剂、矫味剂、着色剂等，制成色、香、味俱全的药物颗粒剂。

④多颗粒的混合物，若粒子大小或密度差异较大，易产生离析分层，导致剂量不准确。

#### 4 质量要求

① 药物与辅料应均匀混合，凡属挥发性药物或遇热不稳定的药物在制备过程应注意控制适宜的温度条件，凡遇光不稳定的药物应遮光操作；

② 颗粒剂应干燥，色泽一致，无吸潮、结块、潮解等现象；

③ 根据需要可加入适宜的矫味剂、芳香剂、着色剂、分散剂和防腐剂等。

④ 颗粒剂的溶出度、释放度、含量均匀度等应符合要求，必要时，包衣颗粒应检查残留溶剂。

⑤ 除另有规定外，颗粒剂应密封，置干燥处贮存，防止受潮，并应进行微生物限制的控制。

⑥ 单剂量包装的颗粒剂在标签上要标明每个袋（瓶）中活性成分的名称及含量，多剂量包装的颗粒剂除应有确切的分剂量方法外，在标签上要标明颗粒中活性成分的名称和质量。

#### 5 制备

硬颗粒剂的制备工序包括：药物粉碎或提取、制粒、干燥、质检和包装等步骤。

药物的粉碎、过筛、混合操作完全与散剂的制备过程相同。

1. 制软材 将药物与适当的稀释剂（如淀粉、蔗糖或乳糖等）、崩解剂（如淀粉、纤维素衍生物等）充分混匀，加入适量的水或其他粘合剂制软材。制软材是传统湿法制粒的关键技术，粘合剂的加入量可根据经验“手握成团，轻压即散”为准。由于淀粉和纤维素衍生物兼具粘合和崩解两种作用，所以常用做颗粒剂的粘合剂。

2. 制湿颗粒 颗粒的制备常采用挤出制粒法。将软材用机械挤压通过筛网，即可制得湿颗粒。除了这种传统的过筛制粒方法以外，近年来开发许多新的制粒方法和设备应用于生产实践，其中最典型的就流化（沸腾）制粒，流化制粒可在一台机器内完成混合、制粒、干燥，因此称为“一步制粒法”。

3. 颗粒的干燥 除了流化（或喷雾制粒法）制得的颗粒已被干燥以外，其他方法制得的颗粒必须再用适宜的方法加以干燥，以除去水分、防止结块或受压变形。常用的方法有箱式干燥法、流化床干燥法等。

4. 整粒与分级 在干燥过程中，某些颗粒可能发生粘连，甚至结块。因此，要对干燥后的颗粒给予适当的整理，以使结块、粘连的颗粒散开，获得具有一定粒度的均匀颗粒，这就是整粒的过程。一般采用过筛的办法整粒和分级。

5. 质量检查与分剂量 将制得的颗粒进行含量检查与粒度测定等，按剂量装入适宜袋中。颗粒剂的贮存基本与散剂相同，但应注意均匀性，防止多组分颗粒的分层，防止吸潮。

### 三、实验内容与操作

#### （一）益元散的制备

1 处方	滑石	30 g
	甘草	5 g
	朱砂	1.5 g

#### 2 操作

（1）粉碎，朱砂水飞成极细粉，滑石、甘草粉碎成细粉。

（2）分别称取处方中各药，先取少量滑石粉置乳钵中研磨，以饱和乳钵的表面能，再加入朱砂混匀后，按“配研法”将甘草加入，使混和至色泽匀一，再将余量滑石粉加入，混合至色泽匀一即可。

#### 3 方解

以滑石粉祛暑，渗湿为主药，辅以朱砂清热解毒，加甘草调和诸药，共奏清暑利湿，除烦之功。

#### 4 质量检查

性状： 本品为浅红色的粉末，具有甘草的甜味，手捻有润滑感。

5 注意：朱砂、甘草、滑石粉三药的混合次序非常重要，首先用少量滑石粉饱和乳钵表面，以朱砂极细粉“打底”，再与滑石粉套研，均匀后，最终用甘草与以上两味药混合均匀的极细粉套研均匀。

6 功能： 清暑利湿，除烦。

#### 7 用法与用量

调服或煎汤服，一次 6 克，1-2 次/日。

#### （二）冰硼散的制备

1 处方	冰片	0.5 g
	硼砂	10 g
	朱砂	1.2 g

明粉（芒硝） 10 g（100 目）

## 2 操作

### （1）粉碎

（2）将朱砂与玄明粉套研均匀，再加入硼砂研和，过筛，然后加入冰片研匀，过筛，分剂量分装，即可。

## 3 方解

方中以冰片解热止痛为主药，辅以清热解毒之硼砂和朱砂，佐以泻火软坚消炎之玄明粉，共奏解毒，消炎，止痛之功。

4 功能：解毒，消炎，止痛。用于咽喉、牙龈肿痛，口舌生疮。吹服。

## 5 用法与用量

每用少许，吹服患处。

### （三）复方枸橼酸钠散的制备

#### 1 处方

氯化钠	3.5g
氯化钾	1.5g
枸橼酸钠	2.9g
葡萄糖	22g

2 制法 取以上四种药物，分别研细，混合均匀，制成一包即得。

3 作用与用途 用于补充体内电解质和水分。

4 用法与用量 取 1 包加 1000ml 温开水，溶解后口服。

[附注]

本品可用于腹泻呕吐等引起的轻度或中度脱水。本品中氯化钠、氯化钾可补充体内电解质；枸橼酸钠可调节体内酸碱平衡。

### （四）感冒退热颗粒剂的制备

#### 1 处方

大青叶	20 g
板蓝根	20 g
连翘	10g
拳参	10g
糖粉	适量
糊精	适量
制成冲剂 50 g	

## 2 制备操作

以上四味药，分别加水 400、300ml 煎煮二次，（每次 1.5 小时，合并滤液，滤过，滤液浓缩至相对密度 1.08—1.10（90—95℃）待冷至室温，加等量的乙醇使沉淀 2 小时，取上清液浓缩至相对密度 1.18—1.20（60—65℃），加水 1 倍量，搅拌，静置 8 小时，取上清液浓缩至相对密度 1.38—1.40（60—65℃）得清膏。）因实验时间所限，每次 20、15 分钟，合并滤液，滤过，滤液浓缩至约 15g，取浓缩液 5g，加蔗糖 15g，糊精 6.25g 及乙醇适量，制成软材，软材的标准为握之成团，松之即散。过 2 号筛制粒，于 80℃ 以下干燥，整粒，用塑料密封包装，18 g / 包，即得。

## 3 质量检查

外观应干燥、颗粒均匀、色泽一致，无结块受潮现象。

4 注意 制备过程需要醇沉，以除去树脂、粘液质及蛋白质等杂质，还可降低冲剂的引湿性，防止吸潮，避免颗粒在放置过程中结块。

操作过程中需注意，应将药液冷却至室温，再慢慢加入乙醇，同时需快速搅拌，使药液与乙醇充分混匀，以除去大量杂质。

5 清热解毒，用于上呼吸道感染、急性扁桃体炎，咽喉炎等。

[附注]

制备的糖粉需 60°C 干燥，除去结晶水

#### 四、实验结果与讨论

- 3 散剂的剂型特点有哪些？根据不同类型的散剂，讨论其具体制备方法。
- 4 制颗粒剂时，软材的标准是什么？
- 3 醇沉时，药液中醇浓度可达到多少？能除去哪些杂质？

#### 五、思考题

- 1 益元散的制备操作过程中，为什么不把甘草与朱砂先行研和后，再加入滑石粉？
- 2 班上同学都是同样做的，为什么有的合格，有的又不合格，这对我们来说意味着什么？
- 3 糖粉和糊精在处方中起何作用？
- 4 制备颗粒剂的要点是什么？

### 主要参考书目

1. 李继昌. 动物制剂学. 哈尔滨; 东北农业大学, 2005
2. 范碧亭. 中药药剂学. 上海; 上海科学技术出版社, 1997
3. 胡功政. 兽医药剂学. 北京; 中国农业出版社, 2008
4. 崔福德. 药剂学. 沈阳; 人民卫生出版社, 2003
5. 谢麟. 兽用制剂技术手册. 南宁; 广西科学技术出版社, 1998
6. 高健. 药剂学实验与指导. 北京; 化学工业出版社, 2007
7. 江苏省畜牧兽医学校. 兽药制剂学. 北京; 中国农业出版社, 1999
8. 崔福德. 药剂学实验. 沈阳; 沈阳药科大学教材建设委员会, 2002
9. 李永吉. 中药药剂学实验教程. 哈尔滨. 黑龙江中医药大学, 1997
10. 李继昌. 动物药剂学实验指导. 哈尔滨; 东北农业大学, 1999