

药剂学实验讲义

上海工程技术大学

化学化工学院制药工程系

实验一 混悬型液体制剂的制备

一、实验目的与要求

1. 掌握混悬型液体制剂的一般制备方法。
2. 掌握混悬型液体制剂质量评定方法。
3. 熟悉按药物性质选用适宜的稳定剂。

二、实验原理

混悬型液体制剂（简称混悬剂）系指难溶性固体药物以细小的微粒(0.5 μm)分散于液体分散介质中形成的非均相分散体系。混悬剂中药物的粒度一般在 0.5~10 μm 之间，小的可为 0.1 μm ，大者可达 50 μm 或者更大。混悬剂属于热力学不稳定体系，微粒在放置过程中会发生沉降。

混悬剂除一般液体制剂的要求外，应有一定的质量要求。主要包括：微粒大小根据用途不同而不同；微粒沉降较慢，下沉的微粒经振摇能迅速再均匀分散，不应结块；液体的黏度应符合要求，易于倾倒且分剂量准确；外用混悬型液体制剂应易于涂展在皮肤患处，且不易被擦掉或流失。

根据 Stokes 定律：

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

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

混悬型液体制剂一般制备方法有分散法与凝聚法。

分散法是将固体药物粉碎成符合要求的微粒，再根据主药的性质混悬与分散介质中并加入适宜的稳定剂。亲水性药物粉碎到一定程度，加适量液体，研磨至适宜的分散度后，最后加剩余液体至全量。疏水性药物不易被水润湿，须先加入一定量的润湿剂与药物研匀。对于质量、硬度大的，可采用“水飞法”制备。

凝聚法是将离子或者分子状态的药物借物理或化学方法在分散介质中凝聚成新相。物理凝聚法：物理快速结晶，制成符合要求的微粒，再将微粒分散于适宜介质中制成混悬剂。化学凝聚法：采用化学反应新生成药物微粒的方法。化学反应应在稀溶液中进行，生成药物时需要快速搅拌，也可改变溶剂或浓度制成混悬型制剂，溶剂改变时的速度越剧烈，析出的沉淀越细，所以配置合剂时，常将酞剂、酯剂缓缓加到水中并快速搅拌，使制成的混悬剂微粒沉降缓慢。

混悬剂的质量评定包括微粒大小的测定、沉降容积比、絮凝度、重新分散试验和流变学测定等。微粒大小直接关系到混悬剂的质量、稳定性、药效、生物利用度，是评定

其质量的重要指标，沉降容积比、流变学测定和絮凝度可评价混悬剂稳定性，助悬剂、絮凝剂、处方设计的优劣、重新分散试验可保证均匀性和剂量准确。

三、实验仪器

天平、研钵、药筛。

四、实验方法和步骤

（一）炉甘石洗剂的制备

比较不同稳定剂对本制剂的稳定作用。

1.处方

表 1 炉甘石洗剂处方

处方号	1	2	3	4	5	6
炉甘石/g	3	3	3	3	3	3
氧化锌/g	2	2	2	2	2	2
液化酚/g	1	1	1	1	1	1
甘油/g	2	2	2	2	2	2
阿拉伯胶浆/mL	20					
羧甲基纤维素钠胶浆/mL		20				
聚山梨酯 80 溶液/mL			6			
三氯化铝溶液/mL				10		
枸缘酸钠溶液/mL					10	
蒸馏水/mL	加至总量	加至总量	加至总量	加至总量	加至总量	加至总量
总量/mL	50	50	50	50	50	50

2.操作

- （1）称取阿拉伯胶 1g，加乙醇数滴润湿均匀，加蒸馏水 25mL 于研钵中，研成胶浆。
- （2）称取羧甲基纤维素钠（CMC-Na）1.5g，加 25mL 蒸馏水，加热溶解而成胶浆。
- （3）称取聚山梨酯 80（Tween80）1g 加入 9mL 水，水浴使溶解，配成 10%的水溶液备用。
- （4）三氯化铝配成 0.36%水溶液，备用。枸缘酸钠 0.3g，加 20mL 蒸馏水溶解，备用。

- (5) 称取过 80-100 目筛的炉甘石、氧化锌于研钵中，按各号处方加入蒸馏水或稳定剂溶液研成糊状，再加液化酚、甘油研匀，最后加水至足量，研磨均匀即得 1~6 号处方的洗剂，6 号为对照管。
- (6) 将以上 6 个处方的洗剂，分别倒入 6 个有刻度的量筒或试管中，塞住管口同时振摇相同次数，分别放置 10~120min，记录各个时间的沉降体积 (H_0 为初始高度， H 为放置后的沉降高度) 计算各个放置时间的沉降体积比， $F=H/H_0$ 。
- 实验最后将试管放置翻转，记录试管底沉降物分散完全的翻转次数。

3. 操作注意

- (1) 各处方应同法操作，与第一次加液量及研磨力尽可能一致。
- (2) 阿拉伯胶和羧甲基纤维素钠的胶浆配制时需要充分溶胀方可溶解，也可以先加入溶剂，然后将物料边撒边搅拌加速其溶胀过程。
- (3) 选用刻度试管或量筒，尽可能大小粗细一致，记录高度用“mL”，或者用格尺直接量取高度计算。

五、实验结果与讨论

(一) 炉甘石洗剂

1. 制备炉甘石洗剂，比较不同稳定剂的作用，记录实验结果。

表 2 不同时间六个处方的沉降高度结果及沉降物在分散需翻转的次数

沉降时间/min	1	2	3	4	5	6
0						
15						
30						
45						
60						
90						
翻转的次数						

2. 根据结果，以 H/H_0 计算沉降体积比 F 为纵坐标，时间为横坐标，绘出炉甘石洗剂各处方的沉降曲线，得出结论。

表 3 不同时间六个处方的沉降体积比

沉降时间/min	1	2	3	4	5	6
0						
5						
30						
45						
60						

90						
----	--	--	--	--	--	--

六、思考题

1.分析处方中各个组成的作用。

参考文献

[1]卓超，沈永嘉。制药工程专业实验。北京：高等教育出版社，2007

实验二 乳剂的制备

一、实验目的与要求

1. 掌握乳剂的一般制备方法及其常用乳剂类型的鉴别方法。
2. 熟悉用乳化法测定豆油被乳化所需的 HLB 值。

二、实验原理

乳剂是两种互不混溶的液体组成的非均相分散体系。制备时加入乳化剂，通过外力使其中一种液体以小液滴形式分散在另一种液体中形成的液体制剂。乳剂的类型有水包油（O/W）型和油包水（W/O）型等。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。乳剂的分散相液滴直径一般在 0.1~100 μm 范围，由于表面积大，表面自由能大，因而具有热力学不稳定性。乳剂类型的鉴别，一般用稀释法或染色镜检法进行。

乳化剂通常为表面活性剂，其分子中的亲水基团和亲油基团所起作用的相对强弱可以用 HLB 值来表示。HLB 值高者，亲水基团的作用较强，即亲水性较强，反之则亲油性较强。另外各种油被乳化生成某种类型乳剂所要求的 HLB 值并不相同，只有当乳化剂的 HLB 值适应被乳化油的要求，生成的乳剂才稳定。然而单一乳化剂的 HLB 值不一定恰好与被乳化油的要求相适应，所以常常将两种不同的 HLB 值的乳化剂混合使用，以获得最适宜的 HLB 值。混合乳化剂的 HLB 值为各个乳化剂的 HLB 值的加权平均值，其计算公式如下：

$$\text{HLB}_m = \frac{\text{HLB}_a \times m_a + \text{HLB}_b \times m_b}{m_a + m_b}$$

式中， HLB_m 为混合乳化剂的 HLB 值； HLB_a 和 HLB_b 分别为乳化剂 A 和 B 的 HLB 值； m_a 和 m_b 分别为乳化剂的质量。

本实验采用乳化法测定豆油被乳化所需的 HLB 值。该法是将两种已知 HLB 值的乳化剂，按上述公式以不同质量比例配合，制成具一系列 HLB 值的混合乳化剂，然后分别与油相制成一系列乳剂，在室温或加速实验（如离心法等）条件下，观察分散液滴的分散度、均匀度或乳析速度。将稳定性最佳乳剂所用乳化剂的 HLB 值定为油相所需 HLB 值。

乳剂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成或分层速度不同，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浊度的改变，可计算乳剂的稳定性参数（ K_E ），用以快速比较与评定乳剂的稳定性。乳剂的稳定性参数（ K_E ）计算如下：

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

式中， K_E 为稳定性参数； A_0 为离心前乳剂稀释液中的浊度； A_t 为离心 t 时间后乳剂稀释液的浊度。当 $A_0 - A_t > 0$ （或 $A_0 - A_t < 0$ ）时，分散相油滴上浮（或下沉），乳剂不稳定；当 $A_0 - A_t = 0$ ，即 $A_0 = A_t$ 时，分散相基本不变化，乳剂稳定。即 K_E 值越小，说明分散油滴在离心作用下上浮或下沉的越少，此乳剂越稳定。由此可见，以 K_E 值得大小，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、实验仪器

天平、研钵、显微镜、浊度计。

四、试验方法与步骤

（一）鱼肝油乳剂

1. 处方

鱼肝油	12.5mL
阿拉伯胶	3.1g
尼泊金乙酯	0.1g
蒸馏水加至	50mL

2. 操作

（1）尼泊金乙酯醇溶液的配制：将尼泊金乙酯 0.1g 溶于 1mL 乙醇中即得。

（2）阿拉伯胶置于干燥研钵中，研细，加入全量鱼肝油稍加研磨使均匀。按油：水：胶为 4:2:1 的比例，一次加入蒸馏水 6.3mL，迅速研磨，直至产生特别的“劈裂”乳化声，即得初乳。然后用少量蒸馏水将初乳分次转移至量杯中，搅拌下滴加尼泊金乙酯醇溶液，最后加蒸馏水至全量，搅均即得。

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。

4. 操作注意

（1）制备初乳时所用乳钵必须是干燥的，研磨时需用力均匀，向同一个方向不停地研磨，直至初乳形成不停歇。

（2）镜检时要分清乳滴跟气泡。

（二）乳化豆油所需 HLB 值得测定

1. 处方

豆油	25mL
混合乳剂（吐温-80 与司盘-80）	5 g
蒸馏水加至	50mL

2. 操作

用司盘-80 (HLB 值为 4.3) 及吐温-80 (HLB 值为 15.0) 配成 6 种混合乳化剂各 5g, 其 HLB 值分别为 6、7.5、8.5、9.5、10.5 及 12.0. 计算各单个乳化剂的用量 (单位: g), 填入下表。

表 1 混合乳化剂合成表

乳化剂	混合乳化剂 HLB 值					
	6	7.5	8.5	9.5	10.5	12.0
司盘-80/g						
吐温 80/g						

取 6 个烧杯, 各加入豆油 25mL, 再分别加入上述不同 HLB 值的混合乳化剂各 5g, 然后加蒸馏水至 50mL, 双手反复振摇均匀, 经放置 5, 10, 30, 60, 90min 后, 分别观察乳剂分层后上 (各) 层的毫升数。

五、实验结果与讨论

1. 观察自制鱼肝油乳剂的外观、性状。
2. 记录下表中的数据, 讨论乳化豆油所需 HLB 值范围。

表 2 不同乳化剂制备所得乳剂的稳定性

放置时间 (min)	混合乳化剂 HLB 值					
	6	7.5	8.5	9.5	10.5	12.0
5						
10						
30						
60						
90						

分层现象观察: 乳剂放置一段时间后粒度变大, 进而产生分层现象。这一过程的快慢是衡量乳剂稳定性的重要指标。

参考文献

[1]卓超, 沈永嘉, 制药工程专业实验。北京: 高等教育出版社, 2007

实验三 片剂的制备和质量检查

一、实验目的

1. 掌握湿法制粒压片法的制备工艺
2. 掌握片剂的质量检查方法（硬度、崩解度、脆碎度、重量差异等）
3. 熟悉片剂的常用辅料与用量
4. 熟悉单冲压片机的结构及使用方法

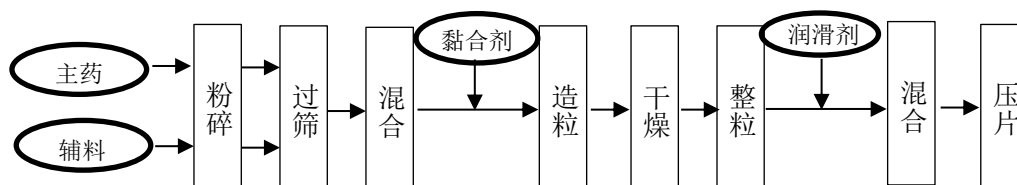
二、实验原理

（一）湿法制粒压片的工艺流程

片剂（tablets）是指药物与辅料均匀混合后压制而成的片状制剂。片剂具有剂量准确、化学稳定性好、携带方便、制备的机械化程度高等特点，因此在现代药物制剂中应用最为广泛。

片剂的分类方法有很多，其中根据给药途径分为口服用片剂、口腔用片剂、非口服片剂、外用片剂等。口服用片剂有：普通片、包衣片（糖衣片、薄膜衣片、肠溶衣片）、泡腾片、咀嚼片、分散片、缓释片、控释片、多层片、口腔速崩片等；口腔用片剂有：舌下片、含片、口腔贴片等；外用片剂：溶液片（用于漱口、消毒、洗涤伤口等）、阴道片。

其制备工艺流程分别见如下图：



半干式颗粒压片法的工艺流程图

制备片剂时首先将药物和辅料进行粉碎和过筛等处理，以保证固体物料的混合均匀性和药物的溶出度。一般要求粉末细度在 80-100 目以上。在片剂的制备过程中，所施加的压力片不同，所用的润滑剂、崩解剂等的种类不同，都会对片剂的质量（硬度或崩解时限等）产生影响。在片剂的处方设计及影响因素的考察中需要注意的问题是：流动性（减少重量差异），压缩成形性（防止裂片，提高硬度），润滑性（防止粘冲）。

压片前必须对干颗粒及粉末的混合物进行含量测定，然后根据颗粒所含主药的量计算片重。

$$\text{片重} = \frac{\text{每片应含主药量（标示量）}}{\text{干颗粒中主药百分含量测得值}}$$

（二）片剂的质量检查

1. 外观形状检查 片剂表面应色泽均匀、光洁，无杂斑，无异物，并在规定有效期内保持不变，良好的外观可增强病人对药的信任，故应严格控制。

2. 重量差异检查 片重的差异直接影响片剂的剂量准确性。取药片 20 片，精确称取总重量，求得平均片重后，再分别精确称定各片片重。每片片重与平均片重相比较（凡无含量测定的片剂，每片片重应与标示片重比较），超出片重差异限度的药片不得多于 2 片，并不得有 1 片超出限度 1 倍。

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

（三）硬度检查

1. 手工检查法 取一药片制中指与食指间，用拇指以适当压力挤压片子，不应立即分裂，否则表示此片硬度不足。检查结果与药片大小、厚度、放置位置及实验压力大小等因素有关。

2. 采用片剂硬度测定仪进行测定。将药片平放在托盘上中心位置，主动刀头前进，当药片破碎时显示屏上反映的数字即为药片硬度值（N 牛顿），并保持数秒。

3. 采用片剂四用测定仪进行测定。随机取出药片，将其径向固定在两横杆之间，其中的活动杆借助弹簧沿水平方向对片剂径向加压，当片剂破碎时，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。

（四）脆碎度检查

将药片置于片剂四用测定仪脆碎度检查槽内检查：片重为 0.65g 或以下者若干片，使其总重约为 6.5g；片重大于 0.65g 者取 10 片。用吹风机吹去脱落的粉末，精确称量，置圆筒中，转动 100 次。取出，同法除去粉末，精确称重，减失重量不得超过 1%，且不得检出断裂、龟裂及粉碎的片，一般仅作 1 次。若减失重量超过 1%，可复检 2 次，3 次的平均减失重量不得超过 1%，且不得检出断裂、龟裂及粉碎的片。

$$\text{减失重量}\% = \frac{\text{片剂旋轻前总重量} - \text{旋轻后总重量}}{\text{旋轻前总重量}} \times 100\%$$

（五）崩解时限检查

采用吊篮法。取药片 6 片，分别置于吊篮的 6 支玻璃管中，每管放一片，启动崩解仪使吊篮浸入规定的液体介质中，按一定的频率（每分钟 30-32 次）和幅度（55mm±2mm）往复运动崩解液体介质调恒温至 37°C（37°C±1°C）。从片剂置于玻璃管时开始计时，到片剂完全崩解或崩解成碎片并全部通过玻璃管底部的筛网（直径 2mm）为止，该时间即为片剂的崩解时间（一般压制片为 15min）。如有 1 片崩解不完全，应另取 6 片，按上述方法复试，均应符合规定。

三、实验内容

1. 处方（40 片用量）

阿司匹林（乙酰水杨酸粒状结晶，空白淀粉替代）	20g
淀粉	2g
枸橼酸	适量 0.2g
10%淀粉浆	适量
滑石粉	适量（0.8-1g）

2. 操作

（1）粘合剂（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（80~85℃），制成 10%淀粉浆 20ml。

（2）湿颗粒的制备：取处方量乙酰水杨酸与淀粉混合均匀，加适量 10%淀粉浆制备软材，过 16 目筛制粒，将湿颗粒干燥，过 16 目筛整粒，称干颗粒重量，加入颗粒重量的 3%滑石粉混匀。

（3）压片：将上述颗粒分别在高、低两个不同压力下压片。

3. 片剂的质量检查

- ①片剂的外观
- ②片重差异的测定结果
- ③片重脆碎度测定：3 批
- ④片重硬度测定：3 次
- ⑤片剂崩解性能测定：6 片

四、注意事项

1. 阿司匹林的湿颗粒遇铁器常使颗粒微带淡黄色，故加入枸橼酸或酒石酸以防止原料与铁器接触后变色。为了使枸橼酸或酒石酸分布均匀，故其溶入淀粉浆中加入比较适宜。

2. 在实验室中配制淀粉浆，若用直火时需不停的搅拌，防止焦化而使压片时片面产生黑点。浆的糊化程度以呈乳白色为宜，制粒干燥后，颗粒不易松散。加浆的温度，以温浆为宜，温度太高不利于药物的稳定，并易使崩解剂淀粉糊化而降低崩解作用；太低不易分散均匀。

五、实验结果与讨论

1. 观察所制片剂外观是否合格。

2. 片重差异的测定结果

20 片的平均片重：_____

编号	01	02	03	04	05	06	07	08	09	10
片重										
片重差异										
编号	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
片重										
片重差异										

3. 片重脆碎度测定

	脆碎前	脆碎后	减失重量%
20 片片重			

4. 片重硬度测定

编号	1	2	3	平均硬度
硬度/N				

5. 片剂崩解性能测定

编号	1	2	3	4	5	6
崩解时间/min						

六、思考题

1. 试分析处方中各辅料成分的作用，并说明如何正确使用。
2. 制备阿司匹林片剂过程中，怎样避免乙酰水杨酸分解。

实验四 对乙酰氨基酚片溶出度测定

一、实验目的

1. 掌握片剂溶出度的测定方法
2. 能正确使用溶出度测定仪

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，然后才能通过生物膜吸收，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影响。溶出速度除了与其晶型、颗粒大小有关之外，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，体外溶出测定法不失为一种简便的质量控制方法。

溶出度系指药物从片剂或胶囊剂等固体制剂在规定溶剂中溶出的速度和程度。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%。

对于口服固体制剂，特别是对那些体内吸收不良的难溶性的固体制剂，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。

三、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。取样点位置应在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 $37^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ 。调节转篮转速为每分钟 100 转，并使其稳定。

2、取供试品（对乙酰氨基酚片，规格：0.5g/片）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 $C_8H_9NO_2$ 的吸收分数（ $E_{cm}^{1\%}$ ）为715，计算出每片的溶出量。限度为标示量的80%，应符合规定。

（三）结果判断

6片中每一片的溶出量，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-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片中仅有1片低于Q-10%，应另取6片复试；初、复试的12片中仅有2片低于Q-10%，且其平均溶出量不低于规定限度时，亦可判断为符合规定。

【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 μ m的微孔滤膜滤过，自取样至滤过应在30秒钟内完成。

$$\text{溶出量}\% = \frac{\text{溶出质量}}{\text{标示量}} \times 100\%$$

$$\text{溶出质量} = \frac{A}{E_{cm}^{1\%}} \times 500$$

四、实验结果及分析

实验数据记录下表：

杯号	吸光度(A)	溶出质量	溶出度%
1			
2			
3			
4			
5			
6			

五、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，实验过程应该注意哪些问题？

实验五 软膏剂的制备

一、实验目的与要求

1. 掌握不同类型基质的软膏剂的制备方法。
2. 掌握软膏中药物释放的测定方法，比较不同基质对于药物释放的影响。
3. 熟悉软膏剂质量的评定方法。

二、实验原理

软膏剂系指药物与适宜基质制成的具有适当稠度的膏状外用制剂。药物可在应用部位发挥疗效或起保护和润滑皮肤的作用，也可吸收进入体循环产生全身治疗作用。基质为软膏剂的赋形剂，它使软膏剂具有一定的剂型特性，影响软膏剂的质量及药物疗效的发挥，基质本身又有保护与润滑皮肤的作用。软膏基质根据其组成可分为三类：油脂性、乳剂型和水溶性基质。用乳剂型基质制备的软膏剂亦称乳膏剂，O/W 型乳膏剂又称霜剂。

根据药物与基质的性质，制备软膏剂的方法包括研合法、熔合法和乳化法。固体药物可用基质中的适当组分溶解，或先粉碎成细粉与少量基质或液体组分研成糊状，在与其他基质研匀。所制得的软膏应均匀、细腻、具有适当的粘稠性，易涂于皮肤或粘膜上且无刺激性。软膏剂在存放过程中应无酸败、异臭、变色、变硬、油水分离等变质现象。

软膏剂中药物的释放性能影响药物的疗效，它可以通过测定软膏中药物穿过无屏障性能的半透膜达到接受介质的速度来测定。软膏剂中药物的释放一般遵循 Higuchi 公式，即药物的累计释放量 M 与时间 t 的平方根成正比，即 $M = k\sqrt{t}$ ，药物的理化性质与基质组成会影响 k 值的大小。

软膏剂的稠度会影响使用时的涂展性及药物扩散到皮肤的速度，它主要受流变性的影响。常用针入度计测定，即以在一定温度下金属针体自由下落插入样品的深度来衡量。

水杨酸具有软化角质和抗真菌等作用，通常配成软膏使用，用于治疗各种浅部霉菌、牛皮癣、鱼鳞病、破裂性湿疹、老年性瘙痒症和角质增生等病症，具有软化角质、抑制霉菌、止痒、抗菌等作用。

三、实验仪器

研钵、粘度计。

四、实验方法与步骤

（一）油脂性基质的水杨酸软膏制备

1. 处方

水杨酸	1g
液体石蜡	8mL
凡士林加至	20g

2. 操作

取水杨酸置于研钵中研细，加入液体石蜡研成糊状，分次加入凡士林混合研匀即得。

3. 操作注意

- （1）处方中凡士林基质的用量可根据气温、以液体石蜡调节稠度。
- （2）水杨酸需先粉碎成细粉，配置过程中避免接触金属器皿。

（二）O/W 型基质的水杨酸软膏制备

1. 处方

水杨酸	1g
白凡士林	1g
十八醇	3g
单硬脂酸甘油酯	0.4g
十二烷基硫酸钠	0.3g
丙三醇	1.4g
尼泊金乙酯	0.1g
蒸馏水加至	20g

2. 操作（量小的液体试剂数滴计入即可）

取凡士林、十八醇和单硬脂酸甘油酯置于蒸发皿中，水浴加热至 70℃~80℃使其融化，将十二烷基硫酸钠，尼泊金乙酯和蒸馏水置烧杯中加热至 70℃~80℃使其溶解，在同温下将水液缓慢加到油液中，边加边搅拌至完全乳化，取出蒸发皿，搅拌至 45℃，得 O/W 乳剂型基质。取水杨酸溶解于丙三醇中，缓慢加入基质中研匀，制成 20g。

（三）W/O 型乳剂型基质的水杨酸软膏制备

1. 处方

水杨酸	1g
单硬脂酸甘油酯	2g
白凡士林	1g
液体石蜡	10g
司盘-40	0.2g

乳化剂 OP 0.1g

尼泊金乙酯 0.1g

蒸馏水加至 20g

2. 操作（量小的液体试剂数滴计入即可）

取石蜡、单硬脂酸甘油酯、白凡士林、液体石蜡、司盘-40、乳化剂 OP 和尼泊金乙酯置于蒸发皿中，水浴上加热熔化并保持 80℃，在同温下将油液缓慢加入同温水液中，边加边搅拌至完全乳化，从水浴上取出蒸发皿，搅拌至 45℃，得 W/O 乳剂型基质。将水杨酸置研钵中研细，分次加入基质，研匀，得软膏 20g。

（四）水溶性基质的水杨酸软膏制备

1. 处方

水杨酸 1g

羧甲基纤维素钠 1.2g

丙三醇 2g

苯甲酸钠 0.1g

蒸馏水 16 mL

2. 操作（量小的液体试剂数滴计入即可）

取羧甲基纤维素钠置于研钵中，加丙三醇研匀，然后边研边加入溶有苯甲酸钠的水溶液，待溶胀后研匀，即得水溶性基质。将水杨酸置于研钵中研细，分次加入已制备的水溶性基质，研匀，得水杨酸软膏 20g。

五、实验结果与讨论

将制备的四种水杨酸软膏涂布在自己的皮肤上，评价是否均匀细腻，记录皮肤的感觉，比较四种软膏的粘稠性和涂布性。讨论四种软膏中各成分的作用。

六、思考题

1. 制备乳剂型软膏基质时应注意什么？为什么要加温至 70~80℃？
2. 软膏剂制备过程中药物加入方法有哪些？
2. 用于治疗大面积烧伤的软膏剂在制备时应注意什么？
4. 影响药物从软膏基质中释放的因素有哪些？

参考文献

- 【1】卓超，沈永嘉. 制药工程专业实验. 北京：高等教育出版社, 2007.

实验六 栓剂的制备

一、实验目的

1. 掌握熔融法制备。
2. 掌握置换价的测定方法和应用。
3. 熟悉栓剂机制的分类和应用。
4. 了解融变时限检查仪的装置及原理。
5. 掌握栓剂融变时限检查的操作步骤、结果计算和判断标准。

二、实验原理

1. 栓剂的定义：栓剂系指药物和适宜基质制成供腔道给药的固体制剂。栓剂因施用腔道的不同，分为直肠栓、阴道栓和尿道栓。

2. 栓剂的一般质量要求：栓剂中的药物与基质应混合均匀，无刺激性，外形完整光滑，塞入腔道后，应能融化，软化或溶解，并与分泌液混合，逐渐释放药物，发挥局部或全身作用；有适宜的硬度，以便于使用、包装、贮藏。

3. 栓剂的基质种类：栓剂的基质分为油脂性基质和水溶性基质。常见的油脂性基质，如可可豆脂、半合成或全合成脂肪酸甘油酯；水溶性基质有甘油明胶、聚乙二醇、聚氧乙烯(40)、单硬脂酸酯、泊洛沙姆 188。在栓剂的处方中，根据不同目的可加入相应的附加剂，如乳化剂、吸收促进剂、抗氧化剂、抑菌剂等。

4. 栓剂的制备工艺：栓剂的制法有搓捏法、冷压法、热熔法三种。其中热熔法最为常用，其制备工艺流程为：

基质→融化→混合（药物）→注模→冷却→削去溢出部分→脱模→质检→包装

为了使栓剂冷却成形后易从栓模中推出，模子内侧应涂润滑剂，对水溶性基质涂油性润滑剂，如液体石蜡；对油性基质涂水溶性润滑剂，如软肥皂、甘油各 1 份及 90%乙醇 5 份的混合液。

5. 置换价：为了确定基质用量以保证栓剂剂量的准确，需预测药物的置换价（ f ）。置换价是主药的重量与同体积基质的质量比值。即 $f = \text{药物密度} / \text{基质密度}$ 。当基质和药物密度未知时，可用下式计算：

$$f = \frac{W}{G - (M - F)}$$

式中， w -每粒栓剂中主药的重量； G -每粒纯基质栓剂的重量； M -每粒含药栓的重量。根据求得置换价，计算出每粒栓剂中应加的基质的重量（ E ）为：

$$E = G - \frac{\bar{W}}{f}$$

6. 栓剂的质量评定：栓剂的质量评定包括如下内容：主药含量、外形、重量差异、融变时限和体外释放度等，其中缓释栓剂应进行释放度检查，不再进行融变时限检查。

融变时限是检查栓剂在规定条件下的融化、软化或溶散情况。栓剂融变时限仪由透明的套筒与金属架组成，透明套筒为玻璃或适宜的塑料材料制成，高为 60mm,内径为 52mm，及适当的壁厚。金属架由两片不锈钢的金属圆板及 3 个金属挂钩焊接而成。每个圆板直径为 50mm，具 39 个孔径为 4mm 的圆孔；两板相距 30mm，通过 3 个等距的挂钩焊接在一起。栓剂有脂肪性基质和水溶性基质，在测定过程中除另有规定外，脂肪性基质的栓剂 3 粒均应在 30 分钟内全部融化、软化或触压时无硬心；水溶性基质的栓剂 3 粒均应在 60 分钟内全部溶解。如有 1 粒不合格，应另取 3 粒复试，均应符合规定。

三、实验材料与设备

1、 仪器：

蒸发皿、水浴锅、栓剂模子、栓剂融变实验仪。

2、 材料：

乙酰水杨酸粉末、醋酸氯己定（100 目）、黄体酮微粉、聚维酮碘、冰片、半合成脂肪酸酯、硬脂酸钠、甘油、聚山梨酯-80、乙醇、明胶、聚乙二醇 400、聚乙二醇 6000、s-40、枸橼酸（干燥）、碳酸氢钠（干燥）。

甲硝唑栓（规格 0.5g）

四、实验内容

（一）甘油栓的制备（含水性基质栓剂）

1. 处方

甘油	10.7g
干燥碳酸钠	0.3g
硬脂酸	0.8g
蒸馏水	1.5ml

2. 实验操作

取干燥碳酸钠与蒸馏水置烧杯（或蒸发皿）中，搅拌溶解。加甘油混合后置水浴（95℃以上）加热，同时慢慢加入硬脂酸细粉（先粉碎好），边加边搅拌。待溶液澄明后，倾入已涂有润滑剂（液体石蜡）的栓剂中冷却，削去模口溢出部分，脱模。

注意：处方中硬脂酸与碳酸钠生成钠肥皂，甘油与之反应生成的钠肥皂混合，凝结成硬度适宜的块状二者具有轻泻作用。皂化反应生成二氧化碳，制备时应除尽二氧化碳气泡，再注模，否则栓剂内含有的气泡会影响剂量和美观。成分水含量不宜过多，因肥皂在水中是胶体，水分过多会使成品发生浑浊。

制备甘油栓时候，水浴要保持沸腾，硬脂酸应少量分次加入，与碳酸钠充分反应，直至
 泡沸停止，溶液澄明，皂化反应完全，才能停止加热。注模前应将栓模加热至 80℃以上。注
 模后反应缓慢冷却，如冷却过快，成品硬度、弹性、透明度均受影响。

（二）醋酸氯己定/洗必泰栓剂的制备（水溶性基质）

1. 处方

醋酸氯己定	0.25g
吐温-80	0.1g
冰片酊	3.1ml
甘油	32g
明胶	9g
蒸馏水	加至 50ml

2. 操作

①冰片酊的制备：0.5g 冰片用 95%的乙醇稀释至 25ml 既得。

②甘油明胶溶液的制备：称取处方量的明胶，置称重的蒸发皿中（连同使用的玻璃棒一
 起称重）加入相当量 1.5-2 倍的蒸馏水浸泡 0.5-1 小时，使溶胀变软，加入处方量甘油后置
 水浴加热，使明胶溶解，继续加热并轻轻搅拌至 49-51g（明胶溶液净重）。

③取洗必泰、吐温-80 及冰片酊混匀后加入已制好的甘油明胶溶液中，搅拌均匀后，趁
 热灌入已涂好润滑剂的栓模中，冷却，削去模口上溢出的部分，脱模既得。

（三）甲硝唑栓融变时限测定

1. 操作

- 1) 取甲硝唑栓 3 粒，在室温放置 1 小时。
- 2) 分别放在 3 个金属架的下层圆板上，装入各自的套筒内，并用挂钩固定。
- 3) 除另有规定外，将上述装置分别垂直浸入盛有不少于 4L 的 $37.0^{\circ}\text{C}\pm 0.5^{\circ}\text{C}$ 水的烧杯
 中，其上端位置应在水面下 90mm 处。
- 4) 容器中装一转动器，每隔 10 分钟在溶液中翻转该装置一次。
- 5) 3 粒供试品均应在 60 分钟内全部溶解，如有 1 粒不合格，应另取 3 粒复试，重复上
 述操作。

2. 注意事项

- 1) 在测试过程中，烧杯内的水温应保持 $37.0\pm 0.5^{\circ}\text{C}$ 。
- 2) 测试栓剂时，在放入供试品后，金属架上的挂钩必须紧密固定在透明套筒的上端，
 应注意防止挂钩松动和脱落。

五、实验结果与讨论

1. 实验（一）（二）结果记录于下表中，并评价其质量。

评价指标	外观 (外表、内部)	重量 (g)	重量差异限度 (是否合格)
甘油栓			
醋酸洗必泰栓			

2. 甲硝唑栓融变时限检查结果：

药品	现象
1	
2	
3	

根据实验结果，与中国药典规定比较，得出药物是否合格的结论。

六、思考题

1. 哪些药物需进行融变时限的检查？
2. 融变时限测定时应注意哪些问题？

实验 7 大山楂丸的制备

一、实验目的

1. 了解丸剂的制备方法及其特点
2. 掌握塑制法制备大蜜丸

二、实验原理

丸剂是一种或多种药物细粉与适宜的赋形剂混合制成的球形或椭圆形的团体制剂。丸剂的特点包括：胃肠道中缓慢崩解，逐渐释放药物；吸收显效迟缓，作用持久；对毒、剧刺激性药物可延缓吸收，减少毒性和不良反应。

根据制法不同，丸剂可分为塑制丸、泛制丸和滴制丸。其中，塑制法制备丸剂的方法有：原辅料的准备；制丸块；制丸条；可选用螺旋式出条机或挤压式出条机进行；分割及搓圆；干燥。

三、实验材料与设备

1. 仪器：搪瓷盘、烧杯（1000mL）、尼龙筛网（60 目）、比重计、水浴、电炉、天平
2. 材料：山楂（药用细粉）、六曲（焦）、麦芽（炒）、蔗糖、蒸馏水、炼蜜

四、实验内容

1. 处方

山楂	50g	六曲（焦）	8g
麦芽（炒）	8g	蔗糖	30g
蒸馏水	10-15mL	炼蜜	30g

2. 操作

取山楂 50g，六曲（焦）8g 和麦芽（炒）8g 三味药材粉碎成细粉，过筛，混匀。另取蔗糖 30g，加蒸馏水 10-15mL 后，与炼蜜 30g 混合至相对密度约 1.38（70℃热测）时，滤过，与以上粉末混匀，成滋润团块，分割，搓条，制成大蜜丸，干燥，即得。每丸重？g。

3. 丸重差异检查

取丸药 10 粒，分别精密称定重量后，每丸重量与标示丸重量相比，应符合下表规定。超出差异限度的药丸不得多于 2 丸，并不得有 1 丸超出重量差异限度一倍。

表 1 大蜜丸重量差异限度

丸剂的重量	重量差异限度%
3g 或 3g 以下	± 7
3g 以上至 6g	± 5
6g 以上至 9g	± 4
9g 以上	± 3

五、实验结果与讨论

将 10 粒丸药重量记录在下表，计算平均丸重。

编号		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	平均重量
重量 记录												