

山西药科职业学院

教师授课方案

课 题	液体制剂含义、特点及其典型制剂生产				
班 级	360, 361	课时	4h	课型	综合课
教学目标	<ol style="list-style-type: none"> 1. 掌握液体药剂的含义与特点 2. 掌握表面活性剂的性质及其在药剂学中的应用，表面活性剂混合体系 HLB 值的计算，熟悉常用表面活性剂的类型和特点 3. 掌握增溶、助溶原理及其他增加药物溶解度的方法 掌握溶液型液体药剂、胶体溶液型液体药剂、混悬型液体药剂和乳浊液型液体药剂的含义及特点 				
德育渗透	要有民族自豪感。				
教学方法	讲授法、讨论法				
新知识 新技术或 参阅资料	口服液质量监控点				
双语教学	药典 (pharmacopoeia) 药品生产管理规范 (good manufacturing practice, 简称 GMP)				
指定参考 书目	药典				



学生活动	授课内容	时间	教师活动										
学生讨论	[导入新课]你了解中药浸出制剂的发展沿革与现状吗?	2分	投影展示教学目标										
学生复述所学内容	<p>[教学内容]</p> <p style="text-align: center;">第一节 概述</p> <p>液体制剂是指药物分散在液体介质中所制成的供内服或外用的制剂。</p> <p style="padding-left: 40px;">浸出法制备的液体制剂（浸出制剂中学习）</p> <p>根据制备方法的不同 灭菌法制备的液体制剂（注射剂中学习）</p> <p style="padding-left: 40px;">分散法制备的液体制剂（本章的主要内容）</p> <p>一、液体制剂的特点和质量要求</p> <p>（一）特点</p> <ol style="list-style-type: none"> 1、 分散度大、吸收快、起效快 2、 给药途径广 3、 便于分剂量、服用方便 <p>（二）质量要求</p> <ol style="list-style-type: none"> 1、 溶液型液体制剂外观应澄明，乳浊液型或混悬液型制剂应保证其分散相粒子小而均匀，振摇时可均匀分散。 2、 浓度准确，稳定，久贮不变 3、 外观良好，口感适宜 4、 制剂应具有一定的防腐能力 5、 包装应便于患者携带使用 <p>二、液体制剂的分类</p> <p>目前尚无较理想的分类方法，目前常用的有两种：按分散系统分类和按给药途径及应用分类。</p> <p>（一）按分散系统分类</p> <p style="text-align: center;">表 2-1 分散体系的分类</p> <table border="1" data-bbox="341 1659 1174 1912"> <thead> <tr> <th>类型</th> <th>分散相粒子的大小</th> <th>制剂</th> <th>特征</th> <th>举例</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>分子分散系</td> <td><1nm</td> <td>真溶液型液体制剂</td> <td>无相界面，均相，热力学稳定体系，扩散快，能透过滤纸和某些半透膜，形成真溶液</td> <td>氯化钠，葡萄糖等水溶液</td> </tr> </tbody> </table>	类型	分散相粒子的大小	制剂	特征	举例	分子分散系	<1nm	真溶液型液体制剂	无相界面，均相，热力学稳定体系，扩散快，能透过滤纸和某些半透膜，形成真溶液	氯化钠，葡萄糖等水溶液	90分	引导学生分析问题
类型	分散相粒子的大小	制剂	特征	举例									
分子分散系	<1nm	真溶液型液体制剂	无相界面，均相，热力学稳定体系，扩散快，能透过滤纸和某些半透膜，形成真溶液	氯化钠，葡萄糖等水溶液									

胶体分散系	高分子溶液	1-100nm	胶体溶液型液体制剂	无相界面，均相，热力学稳定体系，形成真溶液，扩散慢，能透过滤纸，不能透过半透膜，	明胶、蛋白质等的水溶液
	溶胶			有相界面，非均相，热力学不稳定体系，扩散慢，能透过滤纸，不能透过半透膜，	胶体硫、氢氧化铁等溶液
粗分散系		> 100nm	乳浊液型或混悬液型液体制剂	有相界面，非均相，热力学不稳定体系，形成混悬剂或乳剂，扩散很慢或不扩散，显微镜下可见。	无味氯霉素混悬剂、鱼肝油乳剂等

(二) 按给药途径与应用方法分类

- 1、 内 服 液 体 制 剂
如合剂、芳香水剂、糖浆剂、部分溶液剂、滴剂等。
 - 2、 外 用 液 体 制 剂
(1) 皮肤液体制剂 如洗剂、搽剂等。
(2) 五官科用液体制剂 如洗耳剂、滴鼻剂、含漱剂等。
- (3) 腔道用液体制剂 如灌肠剂、灌洗剂等

三、液体制剂常用溶剂

优良的溶剂应该化学性质稳定、不影响主药的作用和含量测定、毒性小、成本低、无臭味且具有防腐性等。

(一) 极性溶剂

1. 水(water)

水是最常用的极性溶剂，本身无任何药理及毒理作用，价廉易得。能与乙醇、甘油、丙二醇等极性溶剂任意混合。但水性液体制剂不稳定，易长霉，不宜久贮。配制水性液体制剂宜用蒸馏水或去离子水，因饮用水杂质较多，故不宜用作溶剂。

2. 乙醇(alcohol)

乙醇是除水以外最常用的有机极性溶剂。可与水、甘油、丙二醇等任意混合。乙醇的溶解范围也很广，能溶解大部分有机物质和植物中成分，如生物碱及其盐类、甙类、挥发油、树脂、鞣质及某些有机酸和色素等。其毒性比其它有机溶剂小，20%以上的乙醇即具有防腐作用。但与水相比有成本高，本身有药理作用，易挥发及易燃烧等缺点，其制剂应密闭贮存。

3. 甘油(glycerin)

甘油为粘稠性液体，味甜(为蔗糖甜度的60%)、毒性小，能与水、乙醇、丙二醇等任意混合。可内服，也可外用。甘油多作为粘膜用药的溶剂，如酚甘油、硼酸甘油、碘甘油等。在外用液体制剂中，甘油还有防止干燥(作保湿剂)、滋润皮肤、延长药物局部疗效等作用。此外，甘油有防腐性，但成本高。

4. 丙二醇(propyleneglycol)

药品是1, 2-丙二醇，性质与甘油相似，但粘度较甘油小，可作为内服及肌肉注射用药的溶剂，毒性及刺激性小。

5. 二甲基亚砷(dimethylsulfoxide, DMSO)

本品具有较大的极性，其结构为(CH₃)₂SO，能与水、乙醇、甘油、丙二醇等相混合，一般用其40%—60%的水溶液为溶剂。本品

溶解范围很广，许多难溶于水、甘油、乙醇、丙二醇的药物，在本品中往往可以溶解，故有“万能溶剂”之称。但本品高浓度可引起皮肤灼烧感、瘙痒及发红。

6. 脂肪油(fatyoils)

脂肪油为常用的一类非极性溶剂，能溶解油溶性药物如激素、挥发油、游离生物碱及许多芳香族化合物等。常用的有麻油、豆油和花生油等植物油，多用于外用制剂，如洗剂、搽剂、滴鼻剂等。本品不能与水、乙醇、甘油等混合。

7. 液状石蜡(liquidparaffin)

本品为无色透明液体，是从石油矿中所得的液状烃的混合物。

德育渗透：中药新药制剂如能运用新技术取得一点突破也是很不容易的，因为中药制剂大都是复方制剂，我们研究三类新药的工作实践也证实，复方决不是药物的简单堆积，而是在中医理论指导下达到某一疗效的最合理的药物配伍形式为了加速我国中药现代化进程，我们所要做的工作还有很多，任重而道远。我们相信，中药一定会实现现代化，走向世界，造福于人类。

第二节 表面现象与表面活性剂

一、概念及构造

1. 概念

表面活性剂 (surfactent, surface active agent) 是指具有很强的表面活性并能使液体的表面张力显著下降的物质。

2. 结构 两亲性物质

一般由非极性烃链 (亲油基) 和一个以上的极性基团 (亲水基) 组成，烃链长度一般在 8 个碳原子上，极性基团可以是羧酸磺酸、氨基或胺基及他们的盐，也可以是羟基、酰胺基、醚键等。如肥皂是羧酸类 (R-COO-) 表面活性剂。

二、表面活性剂的分类

根据极性基团的解离性质可表面活性剂分为如下几类：

(一) 阴离子型表面活性剂 起表面活性作用的是阴离子

1、肥皂类 他们均具有良好的乳化性能和分散油的能力，一般供外用系高级脂肪酸的盐，通式 (RCOO⁻)_n M^{nt+}。

	碱金属皂	如硬脂酸钠、硬脂酸钾等
根据 M 的不同	碱土金属皂	如硬脂酸钙等
	有机胺皂	如三乙醇胺皂等

2、硫酸化物 乳化性强，主要作软膏的乳化剂

主要是指硫酸化油和高级脂肪醇硫酸酯类，通式为 R-O-SO₃ M⁺

硫酸化物	硫酸化脂肪油	硫酸化蓖麻油，俗称土耳其油
	高级脂肪醇硫酸酯类	十二烷基硫酸钠

3、磺酸化物 如十二烷基苯磺酸钠 (广泛应用的洗涤剂)

(二) 阳离子型表面活性剂 起表面活性作用的是阳离子

1、又称阳性皂，系季铵化物

2、特点是水溶性大，在酸碱液中较稳定

3、具有良好的杀菌作用

4、常用品种有苯扎氯铵 (洁尔灭) 和苯扎溴铵 (新洁尔灭) 等。

(三) 两性离子型表面活性剂

分子结构中同时具有正负电荷基团，在不同的 pH 值介质中可表现阴阳离子表面活性剂的性质。

	<p>1、 卵磷脂 豆磷脂或蛋磷脂（O/W） 是制备注射用乳剂及脂质体的主要辅料</p> <p>2、氨基酸型和甜菜碱型 阴离子部分是羧酸盐，阳离子部分为季铵盐或胺盐 （四）非离子型表面活性剂 在水中不解离， 亲水基团是甘油、聚乙二醇和山梨醇等多元醇 亲油基团是长链脂肪酸或长链脂肪醇以及烷基或芳基等</p> <p>1、 脱水山梨醇脂肪酸酯类（商品名为司盘 Spans） a) 可分为司盘 20、40、60、65、80、85 b) 其亲油性强，故一般用作 W/O 型乳剂的乳化剂或 O/W 型乳剂的辅助乳化剂，多用于搽剂和软膏中，亦可用作注射用乳剂的辅助乳化剂</p> <p>2、 聚氧乙烯脱水山梨醇脂肪酸酯类（商品名为土温 Tweens） a) 可分为土温 20、40、60、80、85， 土温 80（药典名为聚山梨酯 80） b) 亲水性强，常用作增溶剂和 O/W 型乳化剂</p> <p>3、 聚氧乙烯脂肪酸酯类 系由聚氧乙烯二醇与长链脂肪酸缩合而成的酯类产品。 卖泽类（Myrij）表面活性剂就是其中的一类，他们都是水溶性的，有较强的乳化能力，主要用作增溶剂和 O/W 型乳化剂</p> <p>4、 聚氧乙烯脂肪醇醚类 商品名为苜泽（Brjj）</p> <p>5、 聚氧乙烯聚氧丙烯共聚物，又名波洛沙姆（Poloxamer），商品名为普朗尼克（Pluronic） a) 聚氧乙烯增加亲水性增加，聚氧丙烯增加亲油性增加 b) 本品具有乳化、润湿、分散、起泡和消泡等多种优良性能，但其增溶能力较弱 c) Poloxamer188（PluronicF68）作为一种 O/W 型乳化剂，是目前可用于静脉乳剂的极少乳化剂之一，用本品制备的乳剂能耐受热压灭菌和低温冰冻。</p> <p>6、 脂肪酸甘油酯 主要有单甘酯和二甘酯，主用作 W/O 型乳化剂</p> <p>三、表面活性剂的特性 表面活性剂有许多独特的性质 （一）形成胶团（大小在胶体粒子范围） 1、临界胶团浓度（CMC） 表面活性剂分子缔合形成胶团的最低浓度 2、胶团的结构 胶团可形成球形、棒状、束状、板状、层状等多种结构 （二）亲水亲油平衡值（HLB 值） 1、HLB 值的概念 表面活性剂分子中亲水和亲油基团对油或水的综合亲和力称为亲水亲油平衡值 完全没有亲水性的石蜡的 HLB 值定为 0，而把亲水性很强的聚乙二醇的 HLB 值定为 20，其他表面活性剂的值在其间。但后来的月桂醇硫酸钠的 HLB 值为 40。</p>		
--	---	--	--

	<p>HLB 在 3~6 适合作 W/O 型乳化剂 HLB 在 8~18 适合作 O/W 型乳化剂 作为增溶剂 HLB 在 13~18 作为润湿剂 HLB 在 7~9</p> <p>2、HLB 值的计算 表面活性剂的 HLB 值是通过实验测得的 对于非离子型表面活性剂的 HLB 值，可通过一些经验公式计算： （不能用于混合离子型表面活性剂） HLB 值的理论算法（不讲） $HLB = \Sigma (\text{亲水基团 HLB 数}) - \Sigma (\text{亲油基团 HLB 数}) + 7$</p> <p>（三）Krafft 点 离子型表面活性剂的特征值 1、离子型表面活性剂在溶液中随温度升高溶解度增加，超过某一温度时溶解度急剧增大，这一温度称为 Krafft 点 2、Krafft 点越高的表面活性剂，其临界胶团浓度越小 3、Krafft 点是表面活性剂应用温度的下限。</p> <p>（四）昙点（cloud point） 1、表面活性剂的溶解度通常随着温度的升高而增大 2、但某些含聚氧乙烯基的非离子型的表面活性剂的溶解度，开始随温度的升高而增大，但到达某一定温度后，其溶解度急剧下降，使溶液变为混浊，甚至产生分层，但冷后又可恢复澄明，这种由澄明变为混浊的现象称为“起昙”又叫“起浊” 3、原因： （1）由于含聚氧乙烯基的表面活性剂（如土温类）在水中其亲水基团（聚氧乙烯基）与水发生氢键结合而成溶解状态，但这种氢键结合很不稳定，当温度升高到某一点时，氢键断裂，使表面活性剂的溶解度突然降低，因而产生混浊、分层或沉淀现象。土温 80 昙点为 93℃ （2）有时出现双昙点的现象是由于该表面活性剂不纯，含有低聚物所致。 4、聚氧乙烯聚氧丙烯的共聚物 pluronic F-68 因极易极易溶于水，与水形成的氢键很牢，甚至沸点也不产生混浊，所以没有起昙现象。</p> <p>（五）表面活性剂的毒性 1、一般是：阳离子型》阴离子型》非离子型，但同系列的表面活性剂的毒性不能类推，而应通过动物实验来确定。 2、阳离子型和阴离子型表面活性剂，不但毒性大而且还有较强的溶血作用。土温类的溶血作用通常比其它含聚氧乙烯基的表面活性剂小其溶血作用的顺序是土温 20》土温 60》土温 40》土温 80 3、刺激性对皮肤和粘膜的刺激性以非离子型表面活性剂最小</p> <p>（六）表面活性剂的配伍 1、阴阳离子表面活性剂与阴阳离子相互之间配伍产生反应而形成沉淀 2、离子表面活性剂与蛋白质之间能发生反应</p> <p>四、表面活性剂在制剂中的应用 阳离子表面活性剂直接用作杀菌、消毒和防腐，其他表面活性剂在药剂中还广泛用作增溶剂、乳化剂、助悬剂、分散剂、稳定剂、吸收促进及改善药物的制备工艺等。</p> <p>（一）增溶剂 最适 HLB 值 15~19</p>		
--	---	--	--

	<p>在表面活性剂胶体粒子存在下，增大难溶性药物的溶解度并形成澄清溶液的过程称为增溶（solubilization），用于增溶的表面活性剂称为增溶剂（solubilizer）。如甲酚皂中的肥皂</p> <p>（二）润湿剂 最适HLB值7~11 液体在固体表面上的黏附现象称为润湿（wetting），具有润湿作用的表面活性剂称为润湿剂（wetter）。</p> <p>（三）乳化剂 最适HLB值3~8是W/O；8~18是O/W 表面活性剂能使乳化剂易于形成并使之稳定，故可作为乳化剂（emulsifier）应用</p> <p>（四）起泡剂与消泡剂 pH在1~3 泡沫属于气体分散在液体中的分散系统。 降低表面张力，增加液体粘度</p> <p>（五）去污剂（洗涤剂） pH在13~18 去污是润湿、渗透、分散、乳化、发泡或增溶等综合作用的结果。</p> <p>常用的去污剂有、钠皂、钾皂、十二烷基硫酸钠或其他烷基磺酸钠等。</p> <p>去污能力以非离子型表面活性剂最强，其次是阴离子型表面活性剂。</p>		
--	---	--	--