

药物制剂技术

液体制剂

液体制剂概述

第一节 概述

◆ 液体制剂：药物分散在适宜的分散介质中制成的液体形态的药剂。

可供内服或外用。

◆ 液体制剂的组成：

分散相：多为药物（固、液或气体）

分散介质：水、乙醇等

附加剂

液体制剂概述

◆ 液体制剂的特点：

① 分散度大，吸收快

② 给药途径广泛

③ 易于分剂量，服用方便

④ 减少某些药物的刺激性

缺点：稳定性差，水性液体制剂易霉败

；

携带、运输、贮存不方便。

液体制剂概述

◆ 液体制剂的质量要求

- ① 均相（溶液型）液体制剂应**澄明**
- ② 非均相液体制剂（混悬剂、乳剂）分散相
应**细小均匀**
- ③ 口服液体制剂口感适宜
- ④ 外用液体制剂无刺激性
- ⑤ 液体制剂应有一定的**防腐能力**

液体制剂概述

◆ 液体药剂分类

① 按分散相颗粒大小及分散形式分

类型
体系

颗粒大小

分散形式

低分子溶液
均相

$< 1\text{nm}$

分子或离子

高分子溶液
均相

$1 \sim 100\text{nm}$

高分子

溶胶

$1 \sim 100\text{nm}$

颗粒

非均相

液体制剂概述

② 按给药途径分

内服、外用

③ 按分散系统分

均相（低、高分子溶液）

非均相（溶胶、混悬液、乳浊液）

液体制剂的溶剂

第二节 液体制剂的溶剂

一、极性溶剂

◆ 水：无药理作用，最常用的溶剂，生产中首选；

易水解药物，易霉变。

可与与乙醇、甘油、丙二醇等以任意比例混溶而成复溶剂。

液体制剂的溶剂

- ◆ 甘油：有较强的**吸水性**，外用制剂加入一定比例甘油有**保湿**作用；
含 30 % 以上有**防腐**作用；
对苯酚、鞣酸、硼酸的溶解比水大。
- ◆ 二甲基亚砜：溶解范围广，称 “**万能溶剂**”
能**促进药物在粘膜、皮肤渗透**。

液体制剂的溶剂

二、半极性溶剂

◆ 乙醇：含 20 % 以上具有防腐作用
有一定药理作用，易挥发、
易燃烧。

◆ 丙二醇：能延缓某些药物水解。

◆ 聚乙二醇（PEG）：常用分子量 300 ~ 600

三、非极性溶剂

脂肪油、液状石蜡、醋酸乙酯等。

液体制剂的附加剂

第三节 液体制剂常用的附加剂

一、防腐剂

◆ 羟苯酯（尼泊金）类：

即对羟基苯甲酸酯类（甲酯、乙酯、丙酯、

丁酯）， 本类防腐剂配伍有协同作用；

一般不与 **tween** 类等表面活性剂配伍。

液体制剂的附加剂

◆ 苯甲酸与苯甲酸钠：

在酸性溶液中抑菌效果好，PH 为 4 最佳

◆ 山梨酸及其盐：

◆ 其他：

苯扎溴铵（新洁尔灭）、甘油、乙醇

、
醋酸氯己定、邻苯基苯酚、
桉叶油、桂皮油、薄荷油等

液体制剂的附加剂

二、矫味剂

◆ 甜味剂：蔗糖、蜂蜜、甜菊苷、糖精钠、

蛋白糖

◆ 芳香剂：天然香料（植物挥发油等）

合成香精

◆ 胶浆剂：阿拉伯胶、羧甲基纤维素钠等

◆ 泡腾剂：碳酸氢钠与有机酸（枸橼酸）

液体制剂的附加剂

三、着色剂

- ◆ 天然色素：

 - 植物性色素、矿物性色素

- ◆ 合成色素

第四节 溶液型液体药剂

一、概述

◆ 溶液型液体药剂即低分子溶液剂

药物以分子或离子状态分散于液体分散介质。

均相体系，供内服或外用。

◆ 吸收迅速而完全

疗效比混悬剂、乳剂及固体制剂快

溶液型液体药剂

二、溶液型液体药剂常见的类型

1. 溶液剂

非挥发性药物制成的澄明溶液
供内服或外用

溶剂大多为水，也可用乙醇或油
制法有溶解法、稀释法、化学反应法

溶液型液体药剂

2. 糖浆剂

◆ 概念：含有药物或芳香物质的浓蔗糖水溶液，供口服。

药物可为化学药物或药材提取物。

◆ 种类：

① 单糖浆：蔗糖近饱和水溶液，
含糖量：85%（g/ml）或
65%（g/g）

用途：矫味剂、助悬剂、粘合剂等。

② 药用糖浆

溶液型液体药剂

◆ 特点:

- ① 能掩盖药物的不良味道，容易服用。
- ② 加热易水解为转化糖（还原糖），可延缓药物氧化。
- ③ 含蔗糖浓度高时，渗透压大，可抑制微生物生长繁殖。
- ④ 低浓度糖浆易被微生物污染，应加防腐剂。

溶液型液体药剂

◆ 质量要求:

- ① 含糖量应不低于 **45%** (g/ml) 。
- ② 应澄清贮存期间不得有酸败、异臭、产气或其他变质现象。
- ③ 含药材提取物的糖浆允许含少量轻摇即散的沉淀。
- ④ 必要时可添加适量的 **乙醇、甘油** 和其他 **多元醇** 作稳定剂。
- ⑤ 如加防腐剂，尼泊金不超过 0.05%，苯甲酸不超过 0.3%，必要时可加入色素。

溶液型液体药剂

◆ 制备:

制法主要有：①溶解法（热溶法、冷溶法）

② 混合法

注意事项:

① 水中溶解度小的药物，可加少量其他溶剂溶解。

② 含乙醇的液体药物制备糖浆剂易发生浑浊，可加入适量甘油助溶。

③ 生产过程应避菌，选择药用白砂糖。

④ 30℃ 以下密闭贮存。

溶液型液体药剂

3. 甘油剂

药物的甘油溶液。专供外用。

4. 芳香水剂

芳香挥发性药物的饱和或近饱和水溶液。

5. 醑剂

挥发性药物的浓乙醇液。

第五节 高分子溶液剂

一、概述

高分子溶液：高分子化合物溶于溶剂中制成的均相液体制剂。

也称为亲水胶体

以水为溶剂称亲水性高分子溶液剂
又称胶浆剂

高分子溶液剂

二、性质

- ◆ 荷电性

- ◆ 渗透压高，可做血浆代用液

- ◆ 粘稠液，可做助悬剂、粘合剂、矫味剂等

- ◆ 胶凝性

放冷可形成凝胶，加热为溶液

二、性质

◆ 稳定性

为稳定体系，原因：

- ① 水化作用（主要原因）
- ② 荷电

二、性质

◆ 稳定性

影响稳定性的因素

- ① 大量电解质（盐析）
- ② 脱水剂（乙醇、丙酮等）
- ③ 带相反电荷的高分子溶液
- ④ 其他（陈化等）

二、制备

制备过程为溶胀过程，也称为胶溶，
分为：有限溶胀

无限溶胀（可适当加热或搅拌）

胶溶快慢取决于高分子的性质及工艺条件，

例： **MC** 在冷水中易溶

第六节 溶胶剂

一、概述

溶胶剂：固体药物的微细粒子分散在水中形成的非均相分散体系。 又称疏水胶体

二、性质

- ◆ 带电性，成双电层结构
- ◆ 其他，丁达尔效应、布朗运动等
- ◆ 稳定性，不稳定体系，加入亲水性高分子溶液可增加稳定性，称保护胶体。

三、制备

第七节 混悬剂

一、概述

◆ **混悬剂**：指难溶性固体药物以**微粒**状态分散于分散介质中形成的**非均相**液体药剂。

微粒大小： $0.5 \sim 10\mu\text{m}$

外观有混浊或沉淀

混悬型药物吸收较缓慢

混悬剂

◆ 药物需制成混悬剂的情况：

①难溶性药物，药物的剂量超过了溶解度，两种溶液混合溶解度降低等；

②使药物缓释而产生长效；

注意：毒性药物或剂量小的药物不宜制成混悬剂。

混悬剂

◆ 混悬剂的质量要求：

- ① 微粒细小均匀
- ② 微粒沉降缓慢，沉降后不结块，容易重新分散
- ③ 稠度适宜，倾倒不粘瓶壁
- ④ 标签上应注明 “用前摇匀”

混悬剂

二、混悬剂的稳定性

(一) 混悬微粒的沉降

◆ **Stokes 定律:**

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

混悬剂

◆ 影响微粒沉降的因素

① 微粒半径 V 与 r^2 成正比

② 微粒与分散介质的密度差

V 与 $(\rho_1 - \rho_2)$ 成正比

③ 分散介质的粘度 V 与 η 成反比

◆ 减缓微粒沉降，增加稳定性的方法

① 减小粒径，

② 减小微粒与分散介质之间的密度差

③ 增加分散介质黏度

(二) 絮凝与反絮凝

◆ 混悬微粒之间的作用力（引力与斥力）

① 引力 $\gg$ 斥力，微粒聚集体合并结块

② 斥力 $\gg$ 引力，微粒形成致密沉淀

③ 引力 $\approx$ 斥力，疏松絮状沉淀

不易结块，

容易重新分散

混悬剂

◆ 絮凝：混悬剂中加入适量电解质，使 **Zeta** 电位降低，微粒间斥力减小而形成疏松的絮状聚集体。

絮凝剂：使絮凝形成的电解质。

◆ 反絮凝：混悬剂中加入适量电解质使絮凝状态变为非絮凝状态。

反絮凝剂：使絮凝减弱的电解质。

混悬剂

(三) 其他

◆ 混悬微粒的润湿与水化

① 亲水性药物易被水润湿形成水化膜，阻止微粒聚集体合并，较稳定。

② 疏水性药物不能被水润湿，加入润湿剂可改变。

◆ 微粒的长大

微粒大小不均匀易导致大微粒不断长大，

应尽量使微粒细小而均匀或加抑制剂阻止。

混悬剂

三、混悬剂的稳定剂

(一) 助悬剂

◆ 作用：增加分散介质黏度，减缓沉降。

◆ 种类：

① 低分子助悬剂（甘油、糖浆等）

② 高分子助悬剂（**CMC-Na**、阿拉伯胶、西黄蓍胶等）

混悬剂

(二) 润湿剂

- ◆ 作用：改善润湿性
- ◆ 种类：表面活性剂（**Tween** 类等）
乙醇、甘油等

(三) 絮凝剂与反絮凝剂

- ◆ 作用：形成或减弱絮凝
- ◆ 种类：电解质
(枸橼酸盐、酒石酸盐、磷酸盐、氯化物等)

四、混悬剂的制备

(一) 分散法

①亲水性药物：将药物粉碎后加液研磨。

②疏水性药物：先加入润湿剂与药物共研，再加水研磨。

2 . 凝聚法

物理凝聚法、化学凝聚法

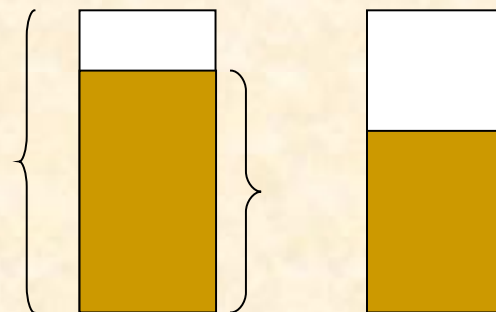
混悬剂

五、混悬剂的质量评价

(一) 微粒大小测定

(二) 沉降容积比

$$F = H/H_0$$



F 值愈大混悬剂愈稳定

(三) 絮凝度测定

$\beta = H/H_\infty$ β 值愈大，絮凝效果愈好，混悬剂稳定性好。

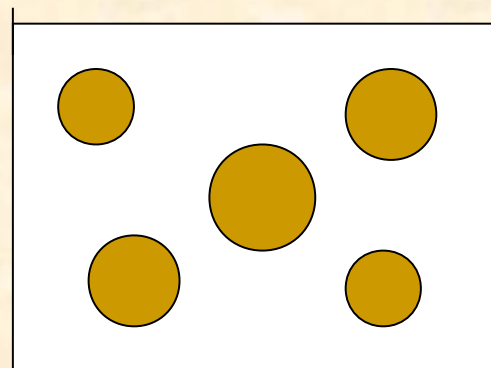
(四) 重新分散试验

第八节 乳剂

一、概述

◆ 乳剂：指互不相溶的两液体混合，其中一种以**小液滴**状态分散于**另一种液体**中形成的非均相液体药剂。

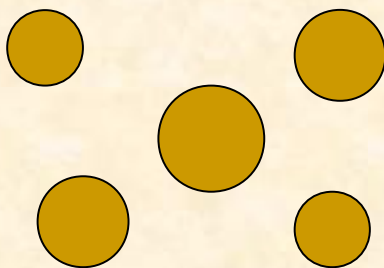
液滴大小一般： **$0.1 \sim 10\mu\text{m}$** ，外观为乳状



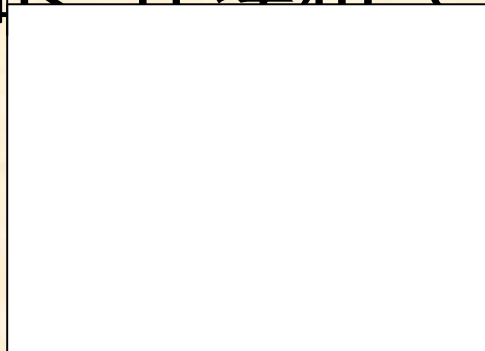
乳剂

◆ 乳剂的两相组成:

① 分散相即内相、不连续相（液滴分散的液体）



② 分散介质即外相、连续相（另一液体）

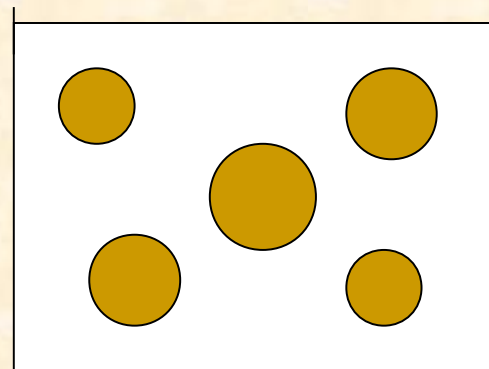
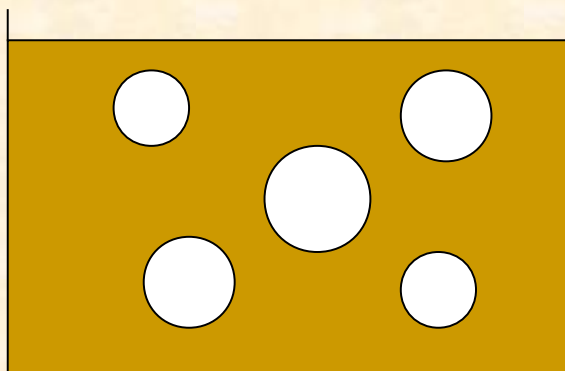


乳剂

◆ 乳剂的类型：

水包油型（ **O/W** ）：油以液滴分散于水中

油包水型（ **W/O** ）：水以液滴分散于油中



W/O 型

O/W 型

乳剂

◆ 乳剂类型鉴别方法:

O/W 型

W/O 型

① 稀释法:
能用油稀释

能用水稀释

② 染色法:
油溶性染料
(较均匀染色)
丹红)

水溶性染料

(亚甲蓝)

(苏

③ 导电法:

能导电

不能导电

乳剂

◆ 乳剂特点：

- ① 内服吸收快， **O/W** 型可掩盖不良臭味。
- ② 外用改善对皮肤、黏膜渗透性。
- ③ 注射分布快，药效高，具有靶向性。

乳剂

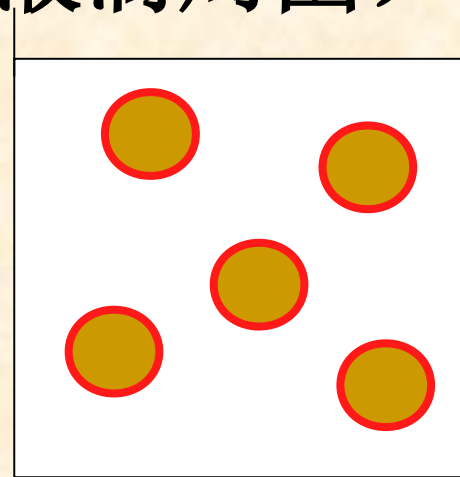
二、乳化剂

（稳定乳剂组成为油相、水相、**乳化剂**）

◆ 乳化剂的作用：

① 使乳剂形成与稳定，

机理： 吸附于油水界面（即液滴周围）
形成牢固的乳化膜
降低两相的表面张力



乳剂

◆ 乳化剂的作用：

乳化膜的类型：

单分子膜：乳化剂为表面活性剂

多分子膜：乳化剂为亲水性高分子化合物

固体微粒膜：乳化剂为固体乳化剂

② 决定乳剂的类型

乳化剂亲水性强，形成 **O/W** 型乳剂

乳化剂亲油性强，形成 **W/O** 型乳剂

乳剂

◆ 乳化剂的类型

① 天然乳化剂：亲水性高分子化合物

如阿拉伯胶（**O/W**）、磷脂等

② 合成乳化剂（表面活性剂）：

阴离子型：肥皂 一价皂、有机胺皂
（**O/W**）

多价皂
（**W/O**）

十二烷基硫酸钠
（**O/W**）等

非离子型：吐温、泊洛沙姆等（**O/W**）

司盘（**W/O**）

乳剂

◆ 乳化剂的类型

③ 固体微粒乳化剂：氢氧化镁、氢氧化铝
二氧化硅、皂土等。

④ 辅助乳化剂：

增加水相粘度的：MC、CMC-Na、HPMC、
海藻酸钠、琼脂、阿拉伯胶等

增加油相粘度的：鲸蜡醇、蜂蜡、
单硬脂酸甘油酯、硬脂酸、硬脂醇等

乳剂

◆ 乳化剂的选用

① 根据乳剂类型选择

O/W 型、 W/O 型

② 根据乳剂给药途径选择

内服：天然乳化剂、非离子表面活性剂

外用：阴离子表面活性剂

注射：磷脂、泊洛沙姆等

乳剂

三、乳剂的制备

(一) 制法

◆ 干胶法：将乳化剂与油研匀，加入一定量的水研磨制成初乳，再逐渐加水稀释至全量。

注意：制备初乳时油、水、胶的比例为：

植物油为 4 : 2 : 1

液体石蜡为 3 : 2 : 1

挥发油为 2 : 2 : 1

乳剂

- ◆ 湿胶法：将乳化剂先溶于水，制成溶液作为水相，再将油相分次加于水相中，研磨成初乳，加水至全量。适用于乳化剂为块状。
- ◆ 新生皂法：乳剂制备过程中，油（植物油、硬脂酸等）与碱（氢氧化钠、氢氧化钙、三乙醇胺等）发生皂化反应，新产生的肥皂作乳化剂。
- ◆ 其他：两相交替加入法、机械法等。

乳剂

(二) 药物加入的方法

- ① 水溶性药物先溶于水相，再制初乳。
- ② 油溶性药物先溶于油相，再制初乳。
- ③ 油水都不溶解的药物研成细粉，制成乳剂后加入。

四、乳剂的稳定性

◆ 分层（乳析）：乳剂放置过程中出现分散

相液滴上浮或下沉的现象。

原因：内外相密度不同。经振摇可恢复。

◆ 絮凝：分散相液滴发生可逆的凝聚现象。

原因：液滴带电荷。经振摇可恢复。

◆ 转相：乳剂类型发生改变。

原因（即影响乳剂类型的因素）。

乳剂

- ◆ 破裂：乳剂中乳化膜破坏导致液滴变大（即合并），合并的液滴进一步分成油水两层。

原因：乳化剂失去作用。

- ◆ 酸败：乳剂放置过程中，乳剂中的油或乳化剂发生变质的现象。

原因：外界因素（光、热、空气等）或微生物作用。振摇不能恢

复。

乳剂

五、乳剂的质量评价

- ◆ 粒径大小
- ◆ 分层现象观察
- ◆ 乳滴合并速度
- ◆ 粘度

乳剂

六、其他类型乳剂

亚微乳：粒径 $0.1\sim 1\mu\text{m}$ ，一般静脉注射

微乳：粒径小于 $0.1\mu\text{m}$ ，也称纳米乳

。

复乳： $W/O/W$ ， $O/W/O$

第八节 其他液体制剂

搽剂、涂剂、涂膜剂、洗剂

滴鼻剂、滴耳剂、滴牙剂

含漱剂、灌肠剂、灌洗剂

合剂