

药剂学 实验

主编 陆彬

人民卫生出版社



药 剂 学 实 验

陆 彬 主编

奚 念 朱 主审

编 者

(以姓氏笔画为序)

王培玉 (北京医科大学)

孙淑英 (沈阳药学院)

李纯球 (中国药科大学)

陆 彬 (华西医科大学)

周 全 (上海第二军医大学)

徐鹤良 (上海医科大学)

贾玉蓉 (华西医科大学)

梁文权 (浙江医科大学)

裴元英 (上海医科大学)

魏树礼 (北京医科大学)

人 民 卫 生 出 版 社

图书在版编目 (CIP) 数据

药剂学实验 / 陆彬主编. - 北京: 人民卫生出版社, 1994
ISBN 7-117-02086-5

I. 药… II. 陆… III. 药剂学-实验 IV. R94-33

中国版本图书馆CIP数据核字 (94) 第01845号

药 剂 学 实 验

陆 彬 主编

人民卫生出版社出版
(北京市崇文区天坛西里10号)

河北遵化物资印刷厂印刷

新华书店北京发行所发行

787×1092毫米16开本 $15\frac{1}{2}$ 印张2插页 360千字

1994年10月第1版 1997年10月第1版第2次印刷
印数: 5 001—6 500

ISBN 7-117-02086-5/R·2087 定价: 18.50 元

前 言

为了提高药剂学实验的教学质量,配合《药剂学》(第三版)的教学,我们编写了这本《药剂学实验》作为配套教材,以便学生能更好地掌握药剂学实验内容与方法,并进一步培养严谨的科学作风与开发新药的能力。

本书集各校实验教学经验与有关科研成果之精华,内容全面、实用性强,以药剂学所需的方法学为中心,侧重开发新药的方法,包括设计制剂处方的有关参数测定、实验技术、制剂的制备工艺与体内外质量控制以及开发新药的新工艺、新剂型、稳定性试验、测定动力学参数与生物利用度等共37个实验,附录中介绍了制剂常用国产辅料、药典外标准、动力学参数、计算机程序的使用以及主要参考书与期刊等。

实验中采用的药物是价廉、易得且具有代表性的模型物,而类似的操作方法、制备工艺可推广用于新药的开发;采用的仪器设备易于装配,可代替一些定型设备。

本书采用中国药典1990年版的名词、药名、制剂通则及计量单位。

本书可供药学各专业的本科生按不同专业、不同学制、不同学时要求,结合药品、设备等条件进行使用,也适合研究生学习与选用,并对医院、药厂与有关研究单位开发新药具有较高的参考价值。

限于时间与编者水平,书中尚存在不足与错误之处,敬请读者批评指正。

编 者

1993. 11.

目 录

实验一	溶解度的测定	1
实验二	分配系数的测定	3
实验三	增溶相图的制作	5
实验四	稳定性试验	9
实验五	颗粒流动性的测定	19
实验六	临界相对湿度与吸湿速度的测定	22
实验七	溶出度和溶出速度的测定	24
实验八	透皮渗透试验	29
实验九	浸出制剂的制备	33
实验十	溶液型与胶体型液体制剂的制备	38
实验十一	混悬型液体制剂的制备	44
实验十二	乳浊型液体制剂的制备	50
实验十三	复合型乳剂的制备	53
实验十四	注射剂的制备	55
实验十五	滴眼剂的制备	65
实验十六	微粉的制备	70
实验十七	固体分散体共沉淀物的制备	79
实验十八	滴丸的制备	84
实验十九	微丸的制备	88
实验二十	片剂与包衣片的制备	90
实验二十一	球晶的制备	99
实验二十二	微型胶囊的制备	101
实验二十三	微球的制备	105
实验二十四	包合物的制备	108
实验二十五	脂质体的制备	111
实验二十六	软膏剂的制备	113
实验二十七	膜剂的制备	118
实验二十八	透皮贴片的制备	121
实验二十九	栓剂的制备	124
实验三十	缓释片的制备	129
实验三十一	在体小肠吸收试验	131
实验三十二	尿药法(用分光光度计)测定人体口服给药的动力学 参数及生物利用度	135
实验三十三	血药法与尿药法(均用荧光光度计)分别测定静注、	

	口服给药的动力学参数及肌注的绝对生物利用度·····	143
实验三十四	血药法（用高效液相色谱仪）测定家兔血管外给药的 动力学参数·····	150
实验三十五	注射液的配伍变化·····	154
实验三十六	正交试验·····	161
实验三十七	均匀设计·····	177
附录一	制剂常用的国产辅料·····	188
附录二	一些制剂的药典外标准·····	192
附录三	一些药物的pKa值与动力学参数·····	202
附录四	药物动力学计算程序使用方法·····	226
附录五	药剂学主要参考书与期刊·····	233

实验一 溶解度的测定

一、实验目的

通过测定水杨酸在水中的溶解度，掌握测定药物溶解度的方法。

二、实验指导

溶解度是指在一定温度下溶质在一定量溶剂中溶解达到饱和状态时的量。固体或液体溶质的溶解度一般以物质在100g溶剂中达到饱和时所溶解的克数来表示，或用1g溶质能在多少ml溶剂中溶解的形式表示，也可用饱和溶液的溶质的量浓度表示。药物的溶解度是一种重要的物理性质，它除取决于药物和溶剂的性质之外，还受环境条件如温度、溶剂pH和同离子效应等因素影响。药物的不同晶型可能有不同的溶解度，气体溶质的溶解度随其分压增加而增大。

药物的溶解度是设计制剂处方的重要依据之一，溶解度测定是处方前工作的主要内容。设计液体制剂或选择固体制剂溶出度测定的溶出介质时，需要研究不同溶剂系统中药物的溶解度。在研究药物在不同给药部位吸收情况时，可能需要测定不同pH条件下的溶解度。

药物的溶解度测定需采用数份样品，每份样品中药物的量均要超过药物的溶解度，置样品于恒温装置中振荡，直至溶解达平衡，达到完全平衡的时间应通过实验来确定。样品达平衡后保温过滤，取滤液测定药物浓度，计算药物溶解度。

三、实验内容与操作

1. 操作

(1) 饱和溶液制备：取100ml锥形瓶，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，于1、2和3h时停止搅拌，使尚未溶解的固体沉于瓶底，过滤部分上清液，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) 标准曲线绘制：精密称取水杨酸约100mg置500ml量瓶中，用蒸馏水溶解并定容，摇匀，精密量取该溶液1、2、3、4和5ml置10ml量瓶中，以蒸馏水定容并摇匀，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的波长处测定吸收度，将吸收度对水杨酸浓度回归得标准曲线回归方程。

(3) 硫酸铁铵显色剂配制: 称取 8 g 硫酸铁铵溶于 100 ml 蒸馏水中, 取 2 ml 加 1 mol/L HCl 1 ml, 加蒸馏水至 100 ml 即得 (本品需新鲜配制)。

(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 5 ml 加硫酸铁铵显色剂 1 ml, 于 530 nm 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。

2. 操作注意 如需测定非室温的溶解度, 需将样品置于所需温度的恒温振荡器内振摇。某些难溶性药物制成饱和溶液需持续几天才能达溶解平衡。饱和溶液的取样分析需保温过滤, 或将吸管与 4 号空气滤球、微孔滤膜滤器或微孔塑料滤头连接, 将滤器浸入药液中, 吸取滤液分析药物浓度; 亦可以取沙氏抽提器中用的滤纸筒浸入样品溶液中振摇一定时间后, 用吸管吸取滤纸筒内澄清滤液作药物浓度分析。若吸取的药液在吸管中析出晶体, 可用溶剂洗下, 然后稀释至一定倍数后测定浓度, 或可将吸管预热至稍高于测定的药液温度, 以防药物在吸管中析出。

四、实验结果与讨论

1. 记录标准曲线绘制时各种浓度水杨酸标准溶液的吸收度。
2. 计算水杨酸标准曲线回归方程。
3. 记录水杨酸饱和溶液样品稀释液的吸收度。
4. 计算水杨酸溶解度并记录实验时饱和溶液的温度。

五、思考题

1. 影响药物溶解度及其测定结果的因素有哪些?
2. 配制饱和溶液时为什么将蒸馏水煮沸放冷后使用?

六、附注

药典中常用近似溶解度的术语表示药物的溶解性能, 以溶解 1 g (ml) 溶质所需的溶剂量来区分: 极易溶解—不到 1 ml; 易溶—1~不到 10 ml; 溶解—10 ml~不到 30 ml; 略溶—30~不到 100 ml; 微溶—100~不到 1000 ml; 极微溶—1000~不到 10000 ml; 几乎不溶或不溶—10000 ml 中不能完全溶解。其试验方法为: 称取研成粉末的固体药物或量取液体药物一定量 (准确度为 $\pm 2\%$), 加入一定容量 (准确度为 $\pm 2\%$) 的溶剂, 在 $25 \pm 2^\circ\text{C}$ 每隔 5 min 振摇 30 s, 30 min 内观察溶解情况, 如看不到药物粉末或液滴时, 即认为已完全溶解。

(梁文权)

参考文献

1. Martin A, et al. Physical Pharmacy. 3rd ed. Philadelphia, Lea & Febiger,

实验二 分配系数的测定

一、实验目的

掌握药物在互不相溶的两液相中的分配系数测定方法。

二、实验指导

温度一定时, 在两种彼此接触而互不相溶的溶剂之间, 同种溶质可按一定比例分别溶解。分配定律为: 形成这两种溶剂的溶液, 其平衡浓度的比值是一个常数, 不随溶质的加入量不同而变化, 该常数称分配系数 K 。如下式:

$$K = \frac{C_u}{C_L}$$

式中 C_u 和 C_L 分别为上、下两相的浓度。如果该溶质在溶液发生化学变化, 如缔合、离解、水解及络合反应等, 则同种的分子或离子在两液相之间也仍遵守分配定律, 但总平衡浓度比, 则不一定是一个常数。

分配系数是药物制剂中设计处方、开发新药以及临床应用时的重要参数之一。如配制乳剂确定处方时应知药物、防腐剂等的分配系数才能决定正确用量; 配制缓释制剂、软膏剂、栓剂以及贴片等, 药物从基质释放到粘膜、皮肤或进入体内后的分配系数与其吸收等均有密切关系, 知道有关的分配系数才能更正确地控制剂量。

本实验以水杨酸为溶质的模型物。水杨酸是弱电解质, 在其电离度可以忽略不计的前提下, 水杨酸室温时在水和氯仿之间的平衡浓度比是一个常数, 基本上等于室温下水杨酸在水和氯仿两相中的溶解度之比。

三、实验内容与操作

1. 水杨酸试液的配制 精密称定水杨酸标准品约0.05g, 置50ml量瓶中, 加蒸馏水溶解, 定容, 即得。计算出精确的百分含量备用。

2. 水杨酸标准曲线的绘制

(1) 系列浓度的水杨酸水溶液的配制: 精密称定水杨酸标准品约0.015g, 置100ml量瓶中, 加蒸馏水溶解, 定容为标准溶液。分别精密量取标准溶液2、4、6、8与10ml, 置25ml量瓶中, 加蒸馏水定容, 摇匀, 为5个已知系列浓度的水杨酸水溶液。

(2) 显色剂的配制: 在100ml蒸馏水中, 溶解硝酸铁 $[\text{Fe}(\text{NO}_3)_3 \cdot 9\text{H}_2\text{O}]$ 0.4g 与0.1mol/LHCl1.2ml。亦可用硫酸铁铵为显色剂, 其配制方法详见实验一。

(3) 标准曲线的绘制: 分别精密吸取上述5个已知系列浓度的水杨酸水溶液10ml, 加硝酸铁显色剂2ml, 摇匀, 以蒸馏水10ml加硝酸铁显色剂2ml, 摇匀为空白, 分别在530nm的波长处测定吸收度(A), 将吸收度对浓度回归得标准曲线回归方程, 备用。

3. 测定水杨酸在水和氯仿之间的分配系数 精密吸取水杨酸试液25ml, 置分液漏斗中, 再精密吸取等体积的氯仿, 加入上述分液漏斗中, 密塞, 时时振摇30min, 静置10min, 再振摇30min, 静置10min, 再振摇30min, 静置待分成两层后, 弃去下层氯仿液。

精密吸取含有水杨酸的上层水液2.5ml, 置25ml量瓶中, 加蒸馏水定容, 此为稀释10倍的稀释液。

精密吸取上述稀释液10ml, 加硝酸铁显色剂2ml, 以蒸馏水10ml加硝酸铁显色剂2ml为空白, 在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的浓度, 再乘以稀释倍数, 即得水杨酸在水层中的浓度。用水杨酸试液在萃取前后水杨酸浓度之差数即可求得氯仿层中水杨酸的浓度, 最后计算水杨酸在水和氯仿之间的分配系数。

4. 操作注意

(1) 由于分配系数受温度的影响, 因此操作时的温度尽可能接近中国药典1990年版二部凡例中指室温($10\sim 30^\circ\text{C}$)的温度下进行。

(2) 在萃取过程中, 不宜振摇过猛, 以免两液相产生乳化及泡沫, 难以消除分层。

(3) 本实验中两相溶剂水与氯仿欲达到平衡浓度, 尚需继续多次振摇才能完成, 因此本实验的结果是近似值。

(4) 本实验如用硫酸铁铵作显色剂, 亦在530nm的波长处测定。

四、实验结果与讨论

1. 记录实验时的实际温度。

2. 记录水杨酸浓度与吸收度的数据于表2-1中, 求出标准曲线回归方程。

表2-1 水杨酸测定的数据

样 品 编 号	1	2	3	4	5	空 白
水杨酸浓度%						
(mg/ml)						
吸收度 (A)						

求出标准曲线回归方程:

3. 记录并计算实验时实际温度下的分配系数。

$$K = \frac{\text{萃取后氯仿层中水杨酸浓度}}{\text{萃取后水层中水杨酸浓度}}$$

五、思 考 题

1. 准确测定水杨酸分配系数的关键是什么？测定时的影响因素有哪些？如何控制？
2. 分配系数在药剂上的应用实例。

(陆 彬)

参 考 文 献

Martin A, et al. Physical Pharmacy. 3rd ed, Philadelphia, Lea & Febiger, 1983, 330~339

实验三 增溶相图的制作

一、实 验 目 的

通过薄荷油-吐温20-水三元增溶相图的绘制，掌握增溶相图的制作方法和应用。

二、实 验 指 导

一些在水中溶解度较小的药物，欲配成水溶液，往往可以通过添加增溶剂，如吐温20、吐温80等，增加其溶解度而制得符合治疗需要浓度的制剂。例如一些含挥发油的制剂：大蒜油注射液、假性近视眼药水（含薄荷油等）等，因挥发油在水中溶解度小，不能制成治疗需要浓度的澄清溶液，一般都需添加足量的增溶剂始能形成澄清溶液，但有时这种澄清溶液用水稀释仍然可能再次析出油而使溶液变浑。这是因为油、增溶剂和水三者百分组成改变之故。如果增溶剂配合得当，用水稀释可一直保持澄清。这在临床上是有现实意义的，此可通过增溶相图的研究来解决。

一定量的薄荷油要配成澄清水溶液，如直接将油加入水中振摇，因油的溶解度小，溶液浑浊不能制得澄清溶液。若逐渐加入吐温20并振摇，则溶液由浑浊逐渐变为澄清，形成单相的均匀溶液，此溶液由薄荷油、吐温20和水三组组成。在一定温度下，三者组成的变化关系可以用一等边三角形来表示，即油-吐温20-水的三元相图表示(图3-2)。为便于学习此三元相图，先熟悉三元相图的基本知识，见图3-1。

图3-1中等边三角形的三个顶点分别代表吐温、油和水纯组成，即A点有100%吐

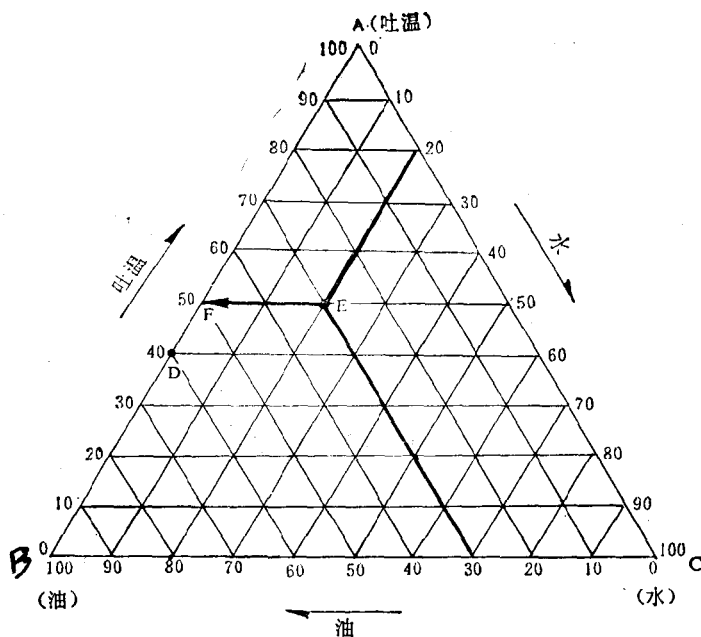


图3-1 三元相图表示法

温、B点为100%油、C点为100%水。将三角形每边分成100等分，AB线上的点代表吐温和油二组分的百分组成，例如D点的组成为40%吐温和60%油，同样，BC和AC线上的点则分别代表油和水及水和吐温所成的二组分的百分组成。三角形内各点都代表油、吐温和水三组分体系的百分组成，例如E点的组成为油30%、吐温50%、水20%，三者总和为100%。E点组成的读出可以通过E点作平行于三角形各边的平行线，平行于组分A所对底边的平行线EF在AB线上的截距可以读出组分A的百分组成，同样方法可以分别在BC线和AC线上读出组分B和C的百分组成。

图3-2是薄荷油-吐温20-水三者组成的三元相图，图中曲线即为吐温20对薄荷油的增溶曲线，曲线所包围的区域Ⅱ、Ⅲ是多相区，溶液浑浊。曲线包围以外的区域Ⅰ、Ⅳ是单相区，溶液澄清。图中a、b分别代表二种不同比例的三组分溶液，因存在于单相区，都为澄清溶液。当分别加水稀释时，组分中水的百分比增加，体系中组分的百分比朝C点方向变动。a点加水稀释时，组分百分比沿ac方向移动，不与增溶曲线相交，组分不进入多相区，故a点的组成不会因加水稀释而变浑。b点在加水稀释过程中，组分百分比沿bc方向移动，与增溶曲线相交数次，随着水量的增加，bc由单相区Ⅰ→多相区Ⅱ→单相区Ⅲ→多相区Ⅳ，最后始终在多相区中，故溶液出现由澄清→浑浊→澄清→浑浊的现象，最后一直保持浑浊。

经实验绘制的增溶相图（图3-2）可解决下列问题。

1. 用来说明油、增溶剂在不同比例时加水后溶解度的改变情况。例如油和增溶剂的组成在D点时，两者的混合液澄清，当逐渐加水稀释时，体系依DC线方向移动，当开始出现浑浊时，体系的组成恰好落在曲线M点上，此时，体系由单相区Ⅰ进入多相区Ⅱ。继续加水稀释，体系组成为M'点时，溶液转为澄清。随水量不断增加，体系又落在曲线的M"点上，溶液变浑，以后，由于DC线始终在多相区中，故溶液不会再变清。

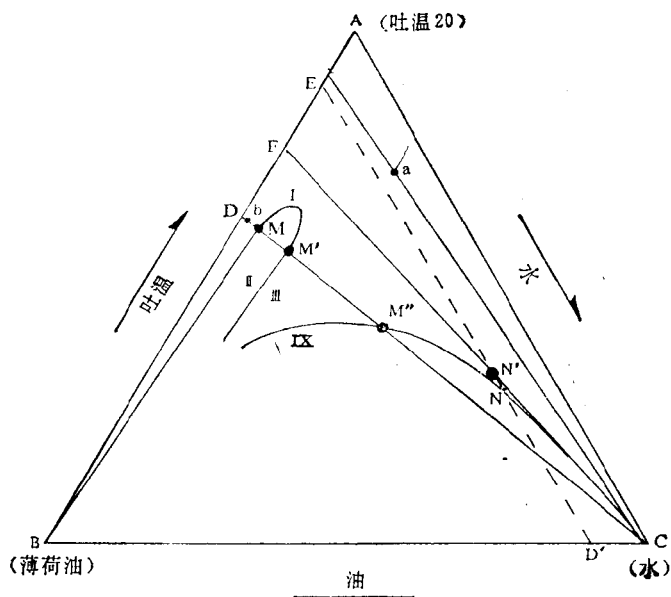


图3-2 薄荷油的增溶相图

2. 可从图中找出配制一定浓度的澄清薄荷油水溶液可加入增溶剂的最少量。例如配制10%薄荷油澄清水溶液至少应加多少吐温 20? 首先在增溶相图中的BC线上找到10%薄荷油组成的点D', 自D'作AC边的平行线D'E, D'E与增溶曲线相交于N点, N点上吐温20的百分组成即为配制10%薄荷油澄清水溶液应加入的最小量。

3. 可以在相图中找到配制一定浓度、经无限稀释不会变浑浊的薄荷油澄清溶液的区域及增溶剂的用量。通过增溶相图顶点C作曲线的切线CF, 凡此切线右上方的单相区内任一点的组成, 加水稀释都不出现浑浊。对10%薄荷油水溶液来说, D'E线与切线CF相交于N'上, 按此点增溶剂与油的比例组成的体系可加水任意稀释不变浑浊。

三、实验内容与操作

取25ml烧杯及合适玻棒, 先称得重量, 然后按表3-1称入吐温 20, 再小心加入薄荷油 (用扭力天平称量并记录), 搅匀, 此时为澄清液体。用滴管滴加蒸馏水, 每加一滴, 必须用玻棒充分搅匀, 方可继续滴加蒸馏水, 直至液体刚从澄清变成浑浊, 称重并记录滴入水的重量 W_1 。向此浑浊的液体中继续小心地滴加蒸馏水, 此时浑浊程度加大, 但有时也会从浑浊变为澄清, 记下刚变为澄清时所加的水重 W_2 (W_2 包括 W_1 在内)。再继续滴加蒸馏水, 如又出现浑浊即记下水的重量 W_3 , 如不再出现澄清就停止加水。以上称重均用扭力天平进行。

四、实验结果与讨论

根据所得实验数据计算出各组分的百分组成, 填入表3-1, 绘制薄荷油-吐温20-水的

增溶相图于图3-3中。

表3-1 称重记录及各组百分组成计算

杯号	吐温20 (g)	薄荷油 (g)	水 (g)	水 (%)			油 (%)			吐温20 (%)		
			W_1, W_2, W_3	1	2	3	1	2	3	1	2	3
1	0.50	4.50										
2	0.80	4.20										
3	2.10	2.90										
4	2.40	2.60										
5	3.00	2.00										
6	3.30	1.70										
7	3.60	1.40										
8	3.70	1.30										
9	3.80	1.20										
10	4.00	1.00										

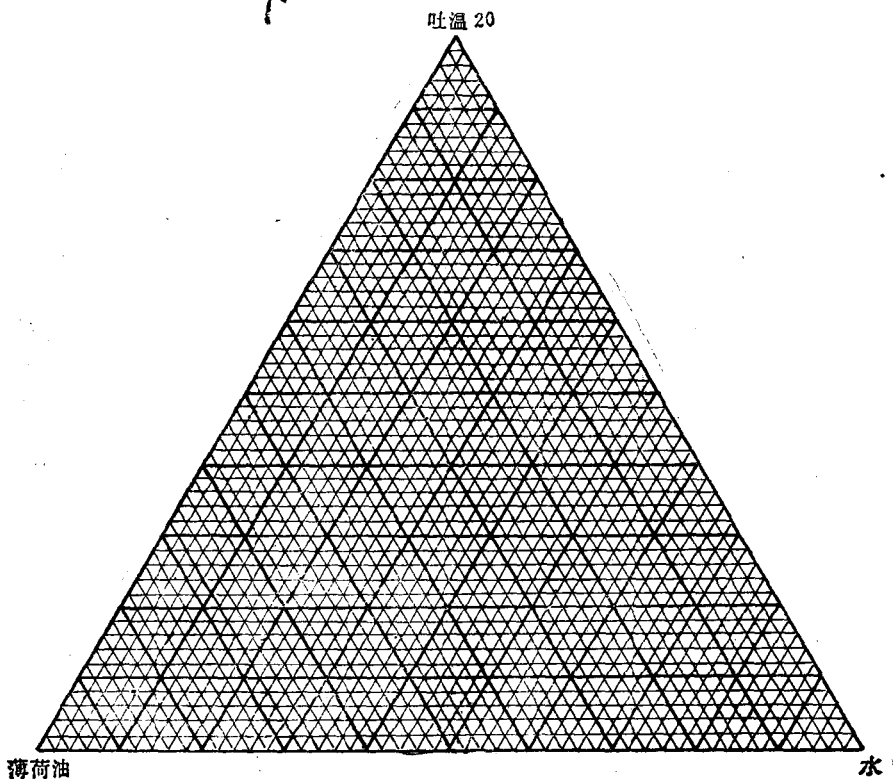


图3-3 薄荷油增溶相图
(供学生绘制用)

五、思考题

根据相图回答下列问题。

1. 配制 5 % 薄荷油澄清水溶液 100ml, 至少应加吐温20多少克? 需加多少吐温20才不致因加水稀释而变浑?

2. 薄荷油和吐温20在什么比例范围内可无限稀释而不浑浊?

(裴元英)

参 考 文 献

William J. O'malley, et al. The dispersion of Liquids in aqueous solutions of amphiphilic compounds. J Am Pharm Assoc Sci 1958, 47: 334

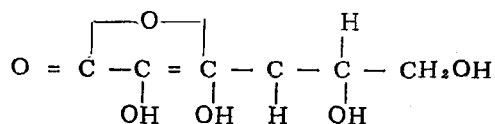
实验四 稳定性试验

一、实 验 目 的

1. 掌握处方设计过程中稳定性实验的一般方法。
2. 掌握恒温加速实验预测药物制剂贮存期或有效期的方法 (经典恒温法)。
3. 了解新药稳定性试验方法。

二、实 验 指 导

本实验以抗坏血酸为模型药物, 因其分子结构中具有不稳定的烯二 醇基, 极易被氧化。



影响抗坏血酸溶液稳定性的因素, 主要有空气中的氧、金属离子、pH、温度及光等, 对固体抗坏血酸, 水分与湿度影响很大。处方设计过程需要探讨这些因素对本品稳定性的影响。

由于药物在室温下变化比较慢, 因此研究药物稳定性通常采用加速实验的方法, 即在较高的温度下来观察药物的物理化学性质的变化, 各种剂型观察指标见附注 2。

本实验抗坏血酸含量测定采用碘量法, 主要利用抗坏血酸还原性, 可与碘液定量反应, 颜色变化是测定溶液 430nm 的波长处的透光率或与药典规定的标准色进行比较, 以确定变色程度。含量测定具体方法如下: 精密量取相当于 0.1g (5% 抗坏血酸溶液 2 ml, 加蒸馏水 85ml, 若处方中加有亚硫酸盐类抗氧剂, 则再加丙酮 2ml)、稀醋酸 4 ml 与淀

粉指示液 1 ml, 用 0.1 mol/L 碘标准溶液滴定至溶液呈持续的蓝色 30s 不褪即得。(1 ml 0.1 mol/L 碘液相当于 8.806 mg 的抗坏血酸)。

抗坏血酸的氧化降解, 实验证实为一级反应, 浓度与时间的关系符合下式

$$\lg C = -\frac{kt}{2.303} + \lg C_0 \quad (1)$$

式中 C 为抗坏血酸在 t 时的浓度, C_0 为初浓度。由 (1) 式的斜率可求出速度常数 k 。

反应速度常数 k 与绝对温度之间的关系, 可用 Arrhenius 公式表示

$$\lg k = -\frac{E}{2.303RT} + \lg A \quad (2)$$

以 $\lg k$ 对 $1/T$ 进行回归, 便可求得直线的斜率与截距, 从而求出活化能 E 与频率因子 A 。再将 E 与 A 代入 (2) 式便可求出室温下的 k 值, 将此 k 值代入 (1) 便可算出 $t_{0.9}$ (贮

存期) 或有效期 (或 $t_{0.9} = \frac{0.105}{k_{25}}$)。

三、实验内容与操作

(一) 处方设计部分

1. pH 对抗坏血酸溶液稳定性的影响

取抗坏血酸 15g, 配成 5% 的溶液 300ml, (取样进行含量测定)。将溶液分成 7 份, 每份 40ml, 分别用 NaHCO_3 调节 pH 为 2.5 (注: 原始 pH 值约为 2.5 即不用调节)、3.0、4.0、5.0、6.0、7.0、7.6, 每个 pH 溶液先取一定量在 430nm 波长处测定透光率作为加速实验前的质量指标, 剩余溶液灌于 2 ml 安瓿中熔封后, 编号, 放入 100°C 水浴中加速实验 3 h, 测定加速实验后的透光率与含量, 按表 4-1 进行记录。

2. 溶液中及安瓿空间含氧量的影响

按以下 5 种情况进行比较

(1) 安瓿空间含有空气的情况 配制 5% 抗坏血酸溶液 250ml, 取样测定含量, 并测定 430nm 的波长处的透光率, 取 40ml 溶液灌于 2 ml 安瓿中, 每支 2 ml, 熔封, 编号, 测定溶液及安瓿空间的含氧量, 测氧仪使用方法见附注 (三)。将样品放入沸水浴中进行加速实验, 定时取样, 测定透光率 (同时与标准色号比较) 3 h 后测定含量。

(2) 安瓿空间空气含量不同的情况 取 (1) 剩下溶液 40ml, 灌于 2 ml 安瓿中, 每支灌入溶液 1 ml, 其他操作同 (1)。

(3) 安瓿空间通入惰性气体的情况 取 (1) 剩余溶液 50ml, 灌于 2 ml 安瓿中, 每支 2 ml, 安瓿空间通入 CO_2 或氮气, 15s 立即熔封, 其他操作与 (1) 同。

(4) 溶液中通惰性气体的情况 取 (1) 剩余溶液 100ml, 通入 CO_2 或氮气约 2~3 min, 立即灌入 2 ml 安瓿内, 其中 25 支熔封, 按 (1) 同样方法进行加速实验。

(5) 溶液中与安瓿空间通惰性气体的情况 取 (4) 剩下的 25 支灌好的安瓿, 在

安瓿空间通入 CO_2 或 N_2 , 15s, 立即熔封, 其他操作同(1)

以上五种情况可根据需要选作。在实验过程中按表4-2进行记录。

3. 抗氧剂的作用与选择

称取抗坏血酸15g, 加注射水适量使之溶解, 加碳酸氢钠调节pH为 6.0 ± 0.2 , 加注射用水至300ml搅匀, 取样测含量, 将溶液分成6份, 每份约50ml, 按表4-3分别加抗氧剂使之溶解后, 测定透光率, 然后灌封于2ml安瓿中, 编号, 分别装入布袋内于沸水浴中进行加速实验, 定时取样, 测定透光率(同时与标准色比较), 3h后, 测定含量, 将结果记于表4-3中。

4. 金属离子的影响及络合剂的使用

取抗坏血酸12.5g, 加注射用水适量, 搅拌使溶解, 加注射用水至100ml, 此溶液称为A液。再配制0.0001mol/L硫酸铜溶液(B液)及5%EDTA-2Na溶液(C液), 按表4-4的用量制备试验液, 试验液先用50ml量瓶配制, 配好后分别测定含量, 并取4ml在430nm的波长处测定透光率, 剩余样品灌于2ml安瓿中, 熔封, 编号, 在沸水浴中加速实验, 定时取样测定, 将结果记于表4-4。

5. 固体抗坏血酸剂型在处方设计时还应考虑水分和湿度及光线的影响, 其中水分的含量对剂型的稳定性起决定性的作用, 一般可以用加入不同水份含量(1%~5%)的方法, 在60°C或50°C的温度放置一定时间, 检测有关质量指标, 进行考察。湿度及光照实验具体方法参看《新药稳定性试验方法》, 但在处方设计中, 要求样品直接暴露在湿气及光线的条件下。由于这些方法需时较长, 此处不详细说明。

6. 操作注意

(1) 本实验2与4项抗坏血酸溶液未调pH, 以便在较短的加速时间内便能观察出结果, 若调节pH至 6.0 ± 0.2 也可, 但加速时间需要延长, 3项考察抗氧剂影响, 调节pH至 6.0 ± 0.2 , 主要因为抗氧剂的作用与环境pH关系较大。

(2) 加速过程中注意安全, 防止水浴锅干固及安瓿爆破。样品较多, 编号不要弄错。

(二) 贮存期(或有效期)预测

1. 先测定抗坏血酸注射液(5%或10%)样品初浓度后, 将样品分别置恒温水浴中(70°C、80°C、90°C、100°C), 定时取样3份(立即冷却)。取样时间, 可按70°C90h, 80°C60h, 90°C20h, 100°C10h内各设计5~6个时间点。

2. 按前述方法测定各样品含量

四、实验结果与讨论

(一) 处方设计部分

1. 整理表4-1中的数据, 以pH为横坐标, 3h的透光率及含量为纵坐标, 分别作图, 并讨论实验结果。

2. 整理表4-2、4-3、4-4中的数据, 并对结果进行讨论。

(二) 贮存期或有效期预测

1. 将数据整理列于见下页表4-5