



全国普通高等医学院校药学类专业“十三五”规划教材

配套教材

(供药学类专业用)

药剂学

实验指导

□ 主编 孟胜男 胡容峰

中国医药科技出版社



全国普通高等医学院校药学类专业“十三五”规划教材配套教材

药剂学实验指导

(供药学类专业用)

主 编 孟胜男 胡容峰

副主编 顾艳丽 周四元 赵永星 李见春

编 委 (以姓氏笔画为序)

王 汀 (安徽医科大学)

孙 勇 (青岛大学药学院)

杜 倩 (徐州医学院)

李建伟 (长治医学院)

张平平 (齐鲁医药学院)

罗海燕 (海南医学院)

孟胜男 (中国医科大学)

郝吉福 (泰山医学院)

贾永艳 (河南中医学院)

程铁峰 (河南大学药学院)

左 岚 (中国医科大学)

苏 瑾 (佳木斯大学药学院)

李见春 (蚌埠医学院)

沈 腾 (复旦大学药学院)

张维芬 (潍坊医学院)

周四元 (第四军医大学)

赵永星 (郑州大学药学院)

胡容峰 (安徽中医药大学)

顾艳丽 (内蒙古医科大学)

内 容 提 要

本书为全国普通高等医学院校药学类专业“十三五”规划教材《药剂学》的配套实验教材。本书以《中华人民共和国药典》(2015年版)为标准 and 指导,分为19个实验,内容包括药物性质重要参数的测定、常用剂型以及新技术与新剂型的制备与质量控制等。这些实验的设置对学生学习和规范药剂学实验的基本操作、掌握各种剂型的处方设计方法和典型制备工艺及质量检查方法,更好地领会药剂学的新技术及新制剂等具有重要的意义。这些实验有助于增强学生对药剂学研究和探索的积极性,提高学生科学思维水平及解决实际问题的能力。

本书所选编药剂学实验相关的内容较多,但具独立性,各学校可根据本校的实际情况选择使用。本书适用于高等医学院校药学类各专业实验教学使用,也可作为药学技术人员制剂研发的参考书。

图书在版编目(CIP)数据

药剂学实验指导 / 孟胜男, 胡容峰主编. —北京: 中国医药科技出版社, 2016. 2

全国普通高等医学院校药学类专业“十三五”规划教材配套教材

ISBN 978-7-5067-7934-0

I. ①药… II. ①孟… ②胡… III. ①药剂学-实验-医学院校-教材 IV. ①R94-33

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2016) 第 027685 号

美术编辑 陈君杞

版式设计 郭小平

出版 中国医药科技出版社

地址 北京市海淀区文慧园北路甲 22 号

邮编 100082

电话 发行: 010-62227427 邮购: 010-62236938

网址 www.cmstp.com

规格 787×1092mm $\frac{1}{16}$

印张 $5\frac{3}{4}$

字数 131 千字

版次 2016 年 2 月第 1 版

印次 2016 年 2 月第 1 次印刷

印刷 三河市百盛印装有限公司

经销 全国各地新华书店

书号 ISBN 978-7-5067-7934-0

定价 16.00 元

版权所有 盗版必究

举报电话: 010-62228771

本社图书如存在印装质量问题请与本社联系调换

全国普通高等医学院校药学类专业“十三五”规划教材

出版说明

全国普通高等医学院校药学类专业“十三五”规划教材,是在深入贯彻教育部有关教育教学改革和我国医药卫生体制改革新精神,进一步落实《国家中长期教育改革和发展规划纲要》(2010-2020年)的形势下,结合教育部的专业培养目标和全国医学院校培养应用型、创新型药学专门人才的教学实际,在教育部、国家卫生和计划生育委员会、国家食品药品监督管理总局的支持下,由中国医药科技出版社组织全国近100所高等医学院校约400位具有丰富教学经验和较高学术水平的专家教授悉心编撰而成。本套教材的编写,注重理论知识与实践应用相结合、药学与医学知识相结合,强化培养学生的实践能力和创新能力,满足行业发展的需要。

本套教材主要特点如下:

1. 强化理论与实践相结合,满足培养应用型人才需求

针对培养医药卫生行业应用型药学人才的需求,本套教材克服以往教材重理论轻实践、重化工轻医学的不足,在介绍理论知识的同时,注重引入与药品生产、质检、使用、流通等相关的“实例分析/案例解析”内容,以培养学生理论联系实际的应用能力和分析问题、解决问题的能力,并做到理论知识深入浅出、难度适宜。

2. 切合医学院校教学实际,突显教材内容的针对性和适应性

本套教材的编者分别来自全国近100所高等医学院校教学、科研、医疗一线实践经验丰富、学术水平较高的专家教授,在编写教材过程中,编者们始终坚持从全国各医学院校药学教学和人才培养需求以及药学专业就业岗位的实际要求出发,从而保证教材内容具有较强的针对性、适应性和权威性。

3. 紧跟学科发展、适应行业规范要求,具有先进性和行业特色

教材内容既紧跟学科发展,及时吸收新知识,又体现国家药品标准[《中国药典》(2015年版)]、药品管理相关法律法规及行业规范和2015年版《国家执业药师资格考试》(《大纲》、《指南》)的要求,同时做到专业课程教材内容与就业岗位的知识 and 能力要求相对接,满足药学教育教学适应医药卫生事业发展要求。

4. 创新编写模式,提升学习能力

在遵循“三基、五性、三特定”教材建设规律的基础上,在必设“实例分析/案例解析”

模块的同时，还引入“学习导引”“知识链接”“知识拓展”“练习题”（“思考题”）等编写模块，以增强教材内容的指导性、可读性和趣味性，培养学生学习的自觉性和主动性，提升学生学习能力。

5. 搭建在线学习平台，丰富教学资源、促进信息化教学

本套教材在编写出版纸质教材的同时，均免费为师生搭建与纸质教材相配套的“爱慕课”在线学习平台（含数字教材、教学课件、图片、视频、动画及练习题等），使教学资源更加丰富和多样化、立体化，更好地满足在线教学信息发布、师生答疑互动及学生在线测试等教学需求，提升教学管理水平，促进学生自主学习，为提高教育教学水平和质量提供支撑。

本套教材共计29门理论课程的主干教材和9门配套的实验指导教材，将于2016年1月由中国医药科技出版社出版发行。主要供全国普通高等医学院校药学类专业教学使用，也可供医药行业从业人员学习参考。

编写出版本套高质量的教材，得到了全国知名药学专家的精心指导，以及各有关院校领导和编者的大力支持，在此一并表示衷心感谢。希望本套教材的出版，将会受到广大师生的欢迎，对促进我国普通高等医学院校药学类专业教育教学改革和药学类专业人才培养作出积极贡献。希望广大师生在教学中积极使用本套教材，并提出宝贵意见，以便修订完善，共同打造精品教材。

中国医药科技出版社
2016年1月

全国普通高等医学院校药学类专业“十三五”规划教材

书 目

序号	教材名称	主编	ISBN
1	高等数学	艾国平 李宗学	978-7-5067-7894-7
2	物理学	章新友 白翠珍	978-7-5067-7902-9
3	物理化学	高 静 马丽英	978-7-5067-7903-6
4	无机化学	刘 君 张爱平	978-7-5067-7904-3
5	分析化学	高金波 吴 红	978-7-5067-7905-0
6	仪器分析	吕玉光	978-7-5067-7890-9
7	有机化学	赵正保 项光亚	978-7-5067-7906-7
8	人体解剖生理学	李富德 梅仁彪	978-7-5067-7895-4
9	微生物学与免疫学	张雄鹰	978-7-5067-7897-8
10	临床医学概论	高明奇 尹忠诚	978-7-5067-7898-5
11	生物化学	杨 红 郑晓珂	978-7-5067-7899-2
12	药理学	魏敏杰 周 红	978-7-5067-7900-5
13	临床药物治疗学	曹 霞 陈美娟	978-7-5067-7901-2
14	临床药理学	印晓星 张庆柱	978-7-5067-7889-3
15	药物毒理学	宋丽华	978-7-5067-7891-6
16	天然药物化学	阮汉利 张 宇	978-7-5067-7908-1
17	药物化学	孟繁浩 李柱来	978-7-5067-7907-4
18	药物分析	张振秋 马 宁	978-7-5067-7896-1
19	药用植物学	董诚明 王丽红	978-7-5067-7860-2
20	生药学	张东方 税丕先	978-7-5067-7861-9
21	药剂学	孟胜男 胡容峰	978-7-5067-7881-7
22	生物药剂学与药物动力学	张淑秋 王建新	978-7-5067-7882-4
23	药物制剂设备	王 沛	978-7-5067-7893-0
24	中医药学概要	周 晔 张金莲	978-7-5067-7883-1
25	药事管理学	田 侃 吕雄文	978-7-5067-7884-8
26	药物设计学	姜凤超	978-7-5067-7885-5
27	生物技术制药	冯美卿	978-7-5067-7886-2
28	波谱解析技术的应用	冯卫生	978-7-5067-7887-9
29	药学服务实务	许杜娟	978-7-5067-7888-6

注：29 门主干教材均配套有中国医药科技出版社“爱慕课”在线学习平台。

全国普通高等医学院校药学类专业“十三五”规划教材

配套教材书目

序号	教材名称	主编	ISBN
1	物理化学实验指导	高 静 马丽英	978-7-5067-8006-3
2	分析化学实验指导	高金波 吴 红	978-7-5067-7933-3
3	生物化学实验指导	杨 红	978-7-5067-7929-6
4	药理学实验指导	周 红 魏敏杰	978-7-5067-7931-9
5	药物化学实验指导	李柱来 孟繁浩	978-7-5067-7928-9
6	药物分析实验指导	张振秋 马 宁	978-7-5067-7927-2
7	仪器分析实验指导	余邦良	978-7-5067-7932-6
8	生药学实验指导	张东方 税丕先	978-7-5067-7930-2
9	药剂学实验指导	孟胜男 胡容峰	978-7-5067-7934-0

前言

PREFACE

药剂学实验是药学专业课程的重要组成部分,对巩固药剂学课程理论知识,培养学生实际操作、独立分析和解决问题的能力具有重要意义。

本书是全国普通高等医学院校药学类专业“十三五”规划教材《药剂学》的配套用书。本书以《中华人民共和国药典》(2015年版)为标准 and 指导,编写了19个实验。这些实验内容包括药物性质重要参数的测定、药剂学的常用剂型以及新技术与新剂型制备与质量控制等。这些实验的设置对学生学习和掌握药剂学的规范性基本操作、各种剂型的处方设计方法及典型制备工艺、药典规定的检测方法、更好地领会药剂学的新技术及新制剂等具有重要的意义。这些实验帮助学生在获得药剂学知识和技术的同时,增强学生对药剂学研究和探索的积极性,提高学生科学思维水平及解决实际问题的能力。

本书每一实验项下设有实验目的和要求、实验原理、仪器和试剂、实验内容、实验结果与讨论、注意事项、思考题等内容。整体内容合理安排、细心揣摩,力求具有良好的实用性、可操作性和启发性。

本书适用于高等医学院校药学类各专业实验教学使用,也可作为药学人员药物制剂开发和研制的参考书。

由于编者的水平和经验有限,书中难免有不足之处,敬请同仁读者批评指正。

编者

2015年10月

目录

CONTENTS

实验一 药物的溶解度与油水分配系数的测定	1
实验二 维生素 C 注射液的稳定性考察	4
实验三 溶液型液体制剂的制备	7
实验四 混悬剂的制备	11
实验五 乳剂的制备及 HLB 值的测定	15
实验六 注射剂的制备与质量评价	19
实验七 散剂、颗粒剂与硬胶囊的制备	25
实验八 片剂的制备与包衣	30
实验九 穿心莲内酯滴丸的制备	35
实验十 软膏剂的制备与软膏释放度的测定	39
实验十一 栓剂的制备	43
实验十二 固体分散体的制备与验证	49
实验十三 包合物的制备与验证	53
实验十四 微型胶囊的制备	58
实验十五 微球的制备与质量评价	63

实验十六	贴剂的制备与经皮渗透试验	66
实验十七	脂质体的制备与包封率测定	71
实验十八	单硝酸异山梨酯缓释制剂的制备与释放度测定	76
实验十九	挤出-滚圆成丸法制备微丸与包衣	79

实验一 药物的溶解度与油水分配系数的测定

一、实验目的和要求

1. 掌握药物平衡溶解度的测定方法。
2. 掌握药物油水分配系数的测定方法。

二、实验原理

溶解度 (solubility) 是指在一定温度下, 药物溶解在一定量溶剂中达到饱和时溶解的最大量, 以字母 S 表示, 单位通常用 “g/100g 或 g/100ml”。药物溶解度分为特性溶解度和平衡溶解度。特性溶解度是指不含任何杂质的药物, 溶解后不发生解离或缔合, 也不发生相互作用时所形成的饱和溶液的浓度。但是, 在实际测定中要完全排除药物解离、溶剂缔合和相互作用是很难做到的, 所以药物的溶解度测定多是平衡溶解度。平衡溶解度受到固体药物晶型、溶液体系的 pH、溶剂性质、同离子效应等因素的影响。

油/水分配系数 (partition coefficient, P) 是指化合物在油相和水相间达到平衡时的浓度比值。药物在体内的溶解、吸收、分布、转运与药物的水溶性和脂溶性有关, 即和油/水分配系数有关。在测定油/水分配系数时, 可选作油相的溶剂很多, 如正辛醇、三氯甲烷、正己烷等。其中正辛醇的溶解度参数 $\delta = 21.07 \text{ (J/cm}^3\text{)}^{1/2}$, 与细胞类脂膜的溶解度参数 $\delta = (21.07 \pm 0.82) \text{ (J/cm}^3\text{)}^{1/2}$ 接近, 被认为是一种良好的生物膜模拟系统, 被广泛应用。

药物表观油/水分配系数 (P) 的数学表达式为:

$$P = C_{\text{油}} / C_{\text{水}} \quad (1-1)$$

式中, $C_{\text{油}}$ 为油相中药物的浓度; $C_{\text{水}}$ 为水相中药物的浓度。 P 值越大, 说明该物质越亲油, 反之, 越小, 则越亲水。式 (1-1) 适用于在油、水两相中不发生解离和缔合药物, 称为该药物的特性分配系数, 而一般实际测得的分配系数为表观油/水分配系数。

三、仪器和试剂

1. 仪器 高效液相色谱仪、分析天平、量筒、具塞试管、分液漏斗、空气浴恒温振荡器、高速台式离心机、pH 计、数控超声仪、烧杯、量瓶、移液管等。

2. 试剂 重蒸水、正辛醇、磷酸、磷酸氢二钠、磷酸二氢钾、磷酸氢二钾、双氯芬酸钠等。

四、实验内容

(一) 双氯芬酸钠标准曲线的制备

精密称取干燥至恒重的双氯芬酸钠对照品 12.5mg，置 50ml 量瓶中，用水溶解并稀释至刻度，摇匀，得到质量浓度为 250μg/ml 的储备液。分别移取此储备液 0.2、0.5、1.0、2.0、3.0、4.0ml，置于 25ml 量瓶中，用水稀释至刻度，摇匀，制得 2、5、10、20、30、40μg/ml 系列浓度的双氯芬酸钠标准溶液，分别取上述不同浓度的双氯芬酸钠溶液用高效液相色谱仪进行测定，检测波长为 276nm，以峰面积（A）为纵坐标，质量浓度（C，μg/ml）为横坐标进行线性回归得标准曲线方程。

(二) 平衡溶解度的测定

取生理盐水、蒸馏水及 pH 6.8、7.0、7.4、7.8、8.0 的磷酸盐缓冲溶液各 10ml 于具塞试管中，分别加入过量的双氯芬酸钠制成过饱和溶液，超声 0.5 小时，将溶液置于 32℃±1℃ 恒温振荡器中，恒温振荡，72 小时后离心取上清液，0.45μm 微孔滤膜滤过，取 0.5ml 续滤液于 50ml 容量瓶中，用水稀释至刻度，摇匀，高效液相法测定浓度，根据回归方程计算药物在各种介质中的平衡溶解度。

(三) 表观油/水分配系数的测定

1. 水饱和的正辛醇溶液与正辛醇饱和的水溶液（或 pH 6.8、7.0、7.4、7.8、8.0 的磷酸缓冲溶液）. 配制 将 150ml 水（或 pH 6.8、7.0、7.4、7.8、8.0 的磷酸缓冲溶液）和 150ml 正辛醇混合，置 500ml 分液漏斗充分摇匀，再静置过夜，下层是正辛醇的饱和水溶液（或 pH 6.8、7.0、7.4、7.8、8.0 的磷酸缓冲溶液），上层是水的饱和正辛醇溶液。

2. 表观油/水分配系数的测定 取适量双氯芬酸钠溶于水饱和的正辛醇溶液中，制成双氯芬酸钠的饱和正辛醇溶液，并测定其浓度（C₀）。精密量取该饱和溶液 5ml 共 6 份分别置于具塞试管中，并分别加入正辛醇饱和的水溶液、正辛醇饱和的 pH 6.8、7.0、7.4、7.8、8.0 的磷酸缓冲溶液 5ml 后，超声后放入恒温振荡器中，恒温振荡，保持温度 32℃±1℃，72 小时后分离，取下层水相适量用甲醇稀释并定容，摇匀，0.45μm 微孔滤膜过滤，取续滤液，高效液相色谱法测定药物在水相中浓度（C_水），而 C_油=C₀-C_水，按照式（1-1）计算表观油/水分配系数 P，C_油 为平衡后油相中药物的浓度，C_水 为平衡后水相中药物的浓度，C₀ 为油相中药物的初始浓度。

五、实验结果与讨论

1. 将不同介质的双氯芬酸钠平衡溶解度测定结果填入表 1-1，并讨论。

表 1-1 双氯芬酸钠在不同介质中的平衡溶解度

介 质	溶解度（mg/100ml）
蒸馏水	
生理盐水	
pH 6.8 磷酸盐缓冲液	
pH 7.0 磷酸盐缓冲液	
pH 7.4 磷酸盐缓冲液	
pH 7.8 磷酸盐缓冲液	
pH 8.0 磷酸盐缓冲液	

2. 将不同分配体系中的双氯芬酸钠表观油/水分配系数测定结果填入表 1-2, 并讨论。

表 1-2 双氯芬酸钠在不同分配体系中的表观油/水分配系数

分配体系	pH	$C_{\text{油}}$ (mg/ml)	$C_{\text{水}}$ (mg/ml)	P
正辛醇-水				
正辛醇-磷酸盐缓冲液	6.8			
正辛醇-磷酸盐缓冲液	7.0			
正辛醇-磷酸盐缓冲液	7.4			
正辛醇-磷酸盐缓冲液	7.8			
正辛醇-磷酸盐缓冲液	8.0			

六、注意事项

1. 药物的称量和量取中, 固体药物常以克为单位, 根据药物量的大小, 选用不同的天平称量。液体药物常以毫升为单位, 选用不同的量杯或量筒进行量取。用量少的液体药物, 也可采用滴管计滴数量取 (标准滴管在 20℃ 时, 1ml 蒸馏水应为 20 滴, 其重量误差在 $\pm 0.10\text{g}$ 之间), 量取液体药物后, 应用少量蒸馏水洗涤器具, 洗液合并于容器中, 以减少药物的损失。

2. 测定平衡溶解度时, 在具塞试管中加入适量溶剂后, 取过量的药物加入其中, 过量的药物以管壁上挂有不溶解的药物为止, 之后超声使药物不再溶解。

3. 测定平衡溶解度时, 需至少振摇 24 小时, 目的是使其达到平衡, 使药物处于饱和状态, 而后将混悬液高速离心, 取上清液过 0.45 μm 微孔滤膜, 取续滤液进样。

4. 配制水饱和的正辛醇溶液和正辛醇饱和的水及各缓冲溶液时, 在分液漏斗中将等量水与正辛醇混合, 反复振摇, 充分摇匀, 再静置过夜待其分层, 下层是正辛醇饱和水溶液, 上层就是水饱和正辛醇溶液。同理得到正辛醇饱和的各缓冲溶液。

5. 测定油/水分配系数时, 同样需振摇至少 24 小时使其达到平衡后将混悬液高速离心, 之后取下层水相过 0.45 μm 微孔滤膜, 取续滤液进样。

6. 取续滤液进样时, 若本身设定续滤液超出线性范围, 则续滤液用流动相稀释一定的倍数后再进样。

七、思考题

1. 增加药物溶解度的方法主要有哪些? 请举例说明。

2. 测定药物油/水分配系数时, 除采用正辛醇-水体系进行测定外, 是否可以采用其他体系进行测定? 请举例说明。

3. 药物溶解度及其油/水分配系数的测定对于药物的剂型开发与吸收代谢方面能够提供哪些指导意义? 请举例说明。

4. 药物的溶解度及其油/水分配系数除用实验的方法进行测定外, 是否可以通过其他方式获取其理化性质的数据? 请举例说明。

(胡容峰)

实验二 维生素 C 注射液的 稳定性考察

一、实验目的和要求

1. 掌握使用恒温加速试验法进行维生素 C 注射液有效期预测的方法。
2. 了解使用化学动力学方法进行注射剂稳定性预测的原理。

二、实验原理

维生素 C 的分子结构中因含有易被氧化的烯二醇基而极不稳定,其降解反应为一级反应。影响维生素 C 注射液稳定性的因素主要为空气中的氧、金属离子、pH、温度和光线等。在室温时药物降解较慢,故常用加速试验法研究其稳定性,即在较高的温度下观察药物的理化性质的变化,对于注射液一般选择药物含量、颜色、澄明度、pH 等项目为稳定性监测指标,本实验以药物含量变化为观察指标。本实验采用碘量法测定药物含量,维生素 C 可与碘液发生氧化还原定量反应。

维生素 C 的氧化降解,实验证实为一级反应,浓度与时间的关系符合:

$$\lg C_t = -\frac{kt}{2.303} + \lg C_0 \quad (2-1)$$

式中, C_t 为维生素 C 在 t 时刻的浓度; C_0 为初浓度,由式 (2-1) 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:

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

式中, k 为反应速率常数; R 为摩尔气体常量; T 为热力学温度; E 为表观活化能; A 为频率因子。

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 代入式 (2-2) 便可求出室温下的 k 值,将此 k 值代入式 (2-1) 便可计算贮存期或有效期 $t_{0.9}$ ($t_{0.9} = 0.1054/k_{25}$)。

三、仪器和试剂

1. 仪器 恒温水浴箱、碘量瓶、移液管、滴定管等。
2. 试剂 维生素 C 注射液 (2ml : 0.25g)、0.05mol/L 碘液、丙酮、稀醋酸、淀粉指示剂等。

四、实验内容

(一) 加速试验

1. 试验温度和取样间隔时间 试验温度为 70、80、90、100℃。取样间隔时间分别是 70℃时 24 小时、80℃时 12 小时、90℃时 6 小时、100℃时 3 小时。

2. 试验方法 在不同温度的恒温水浴箱中分别放置用纱布包好的维生素 C 注射液 (2ml : 0.25g) 5 支。当注射液与水浴温度相同时, 立即取样 5 支安瓿 (设为零时间样品), 并计时, 然后根据规定间隔时间取样, 用冰浴冷却后, 立即测定或存于冰箱待测。

(二) 含量测定

把每次取样的 5 支维生素 C 注射液混合均匀, 精密量取 1ml 置于 100ml 碘量瓶中, 加 15ml 纯化水和 2ml 丙酮, 摇匀并放置 5 分钟后, 加 4ml 稀醋酸和 1ml 淀粉指示液, 用 0.05mol/L 碘液滴定至溶液显蓝色并保持 30 秒不褪色。将每次滴定时消耗碘液的毫升数 V 记录在表中。(0.05mol/L 碘液每 1ml 相当于 8.806mg 的维生素 C)。

五、实验结果与讨论

1. 记录原始数据 在表中记录每次所测维生素 C 的含量 V (即碘液消耗的毫升数), 设零时间碘液消耗的毫升数 V_0 (初始浓度) 为 100% 相对浓度, 其他时间点碘液消耗的毫升数 V 与其比较, 即得各自的相对浓度 C_t (%), 计算方法如下式:

$$C_t (\%) = V/V_0 \times 100\% \quad (2-3)$$

在表 2-1 中记录不同温度条件下不同时间的 C_t (%), $\lg C_t$ 。

2. 计算反应速度常数 k

(1) 各实验温度条件下, 作 $\lg C_t - t$ 图。

(2) 根据式 (2-1), 用 $\lg C_t$ 代替 $\lg C_0$ 对 t 进行线性回归得直线方程, 从直线的斜率可求出各实验温度下的反应速度常数 k , 并记入表 2-1 中。

3. 预测室温时的有效期

(1) 将各实验温度的绝对温度值及其 k 值记入表 2-2 中, 并以 $\lg k$ 为纵坐标, 以 $(1/T) \times 10^3$ 为横坐标作图。

(2) 根据式 (2-2), 用 $\lg k$ 对 $(1/T) \times 10^3$ 求回归直线方程, 并由斜率求得反应活化能 E , 由截距求得频率因子 A 。

(3) 把室温 (25℃) 的绝对温度的倒数值代入上述回归方程中, 可求得此时的反应速度常数 k_{25} 。再按公式 $t_{0.9} = 0.1054/k_{25}$, 则可计算出维生素 C 注射液在室温 (25℃) 时的有效期。

表 2-1 维生素 C 注射液稳定性试验原始数据

温度 (℃)	取样时间 (h)	V (ml)	C_t (%)	$\lg C_t$
70	0			
	24			
	48			
	72			
	96			

续表

温度 (℃)	取样时间 (h)	V (ml)	C _r (%)	lgC _r
80	0			
	12			
	24			
	36			
	48			
90	0			
	6			
	12			
	18			
	24			
100	0			
	3			
	6			
	9			
	12			

表 2-2 各试验温度下的反应速度常数

T (K)	(1/T) ×10 ³	k (1/h)	lgk
343			
353			
363			
373			

六、注意事项

- 1. 实验温度应不少于 4 个，以提高有效期预测结果的准确性。同时，由于低温时维生素 C 注射液降解较慢，故取样间隔时间在低温时较长，在高温时较短，取样点宜为 4~5 个。
- 2. 应使用同批号的维生素 C 注射液进行实验。
- 3. 测定过程中所用碘液的浓度如果保持一致（同一瓶碘液），则碘液的浓度不用精确标定，否则就要精确标定，维生素 C 注射液含量也不需计算，只需比较每次碘液消耗的毫升数。
- 4. 维生素 C 注射液中所含的抗氧剂亚硫酸氢钠的还原性比烯二醇基更强，因此能先和碘发生反应，从而影响维生素 C 的含量测定。丙酮能与亚硫酸氢钠反应，因此可防止这种影响。
- 5. 碱性条件下，维生素 C 更易被氧化，故加入一定量的醋酸保持酸度，以减少碘以外的其他氧化剂的影响。

七、思考题

- 1. 试述药物制剂稳定性的研究范围。
- 2. 经典恒温试验应注意哪些问题？
- 3. 药物制剂的实际有效期应如何确定？

(李建伟)

实验三 溶液型液体制剂的制备

一、实验目的和要求

1. 掌握溶液型液体制剂的制备方法。
2. 熟悉液体制剂制备过程中的各项基本操作。
3. 了解液体制剂中常用的附加剂的用途及使用方法。

二、实验原理

(一) 溶液型液体制剂

溶液型液体制剂 (liquid pharmaceutical preparation) 是指药物以分子或离子状态溶解于适当溶剂中制成的液体制剂。溶液型液体制剂是一种均一的真溶液, 外观澄明, 可供内服和外用。常用的分散介质是水、乙醇、丙二醇、甘油等。

溶液型液体制剂分为低分子溶液剂和高分子溶液剂。前者指小分子药物的真溶液, 包括溶液剂、芳香水剂、糖浆剂、甘油剂等; 后者是高分子化合物的真溶液。

(二) 溶液型液体制剂的制备方法

低分子溶液剂的制备方法主要有溶解法和稀释法。其中溶解法较为常用, 一般制备步骤包括称量、溶解、混合、过滤、加分散介质至全量。

高分子溶液的制备方法与低分子溶液剂类似, 但高分子溶解时首先要经过溶胀过程, 将高分子药物撒布于水面上, 水分子渗入到高分子结构的空隙中, 使其自然膨胀, 然后再搅拌或加热使高分子最终溶解。

在配液时, 一般先取处方溶液量的 $1/2 \sim 1/3$, 可先加入复合溶剂、助溶剂或稳定剂等, 再加入药物。难溶性药物应先加入, 易溶性药物、液体药物及挥发性药物后加入。当酞剂与水溶液混合时, 加入速度要慢, 并且应边加边搅拌, 以防止酞剂中的物质析出。

为加速溶解, 可先将药物研细, 必要时采用搅拌或加热的方式。但对热不稳定的药物不宜采用此方法。

成品应进行质量检查, 质量检测的项目一般包括外观、色泽、pH、含量等。质量检查合格后选用洁净容器包装, 并贴上标签, 注明用法与用量。

三、仪器和试剂

1. 仪器 烧杯、量筒、量瓶、广口瓶、水浴锅、天平、玻璃棒、脱脂棉、漏斗、吸管、洗耳球、滴定管等。
2. 试剂 蒸馏水、碘、碘化钾、硫代硫酸钠溶液 (0.1mol/L)、醋酸、硝酸银 (0.1mol/L)、