

# 药剂药化综合实验教程

主编 冯明芳

东北农业大学

## 内容简介

本教程根据制药工程专业的药剂学和药物化学的基础理论课程进行设计，以卫生部“十二五”规划教材和《中国药典》为基础，着重加强学生对理论知识的认识，提高实际操作能力，培养学生严谨的科学作风和动手能力。本教程将药剂学实验和药物化学实验合并起来，并设计了综合性、开放性实验，突出了制药工程专业的特色。

本教程共分三个部分：第一部分为药剂学实验部分，共包含 12 个实验，介绍了普通剂型和制剂新技术及新剂型的制备方法。第二部分为药物化学实验部分，共包含 9 个实验，介绍了 7 种不同类型的经典药物的合成方法。第三部分为药剂药化综合实验部分，包含 4 个实验，使学生自行完成合成路线设计、处方设计、制备工艺以及质量检查等，从中得到综合性实验技能的锻炼。本教程最后编排了附录，介绍了药剂常用辅料、实验指导原则、药物化学常用参数等内容，为新药合成及制剂的开发提供必要的工具。

本书编写分工为：冯明芳负责编写第一部分、第三部分的药剂学实验部分及附录一~四；张立夏负责编写第二部分、第三部分的药物化学实验部分及附录五。李德山老师对本书进行了细致的审阅，并提出很多珍贵的修改意见，在此，表示衷心感谢。

## 前 言

药剂学是研究药物制剂的处方设计、基本理论、质量控制、制备工艺和合理使用等内容的一门综合性应用技术科学。药剂学实验是药剂学课程的重要组成部分。它是通过实验的方法,使学生加深理解和巩固在药剂学课堂中所学的理论知识,并掌握药剂学实验的基本技能,进一步培养学生严谨的科学作风。本书安排了普通剂型和新剂型的制备、处方中药物稳定性考察、一些制剂新技术的训练、物理药剂学基本知识的应用等内容。通过实验,使学生掌握药剂学中各种剂型的制备方法,影响各种剂型中药物质量和稳定性的因素及考察方法、新技术新工艺在药物制剂中的应用、处方前研究的意义,为学生将来参加制剂新品种、新剂型、新工艺、新技术的研究与开发等打下坚实基础,为将来从事制剂研究与生产提供一个实践基础。

药物化学是一门发现与发明新药、合成化学药物、阐明药物化学性质、研究药物分子与机体细胞(生物大分子)之间相互作用规律的综合学科。药物化学实验教学是药物化学课程的重要组成部分。在有机化学实验的基本技能和基本知识的基础上,目的是通过实验加深理解药物化学的基本理论和基本知识,掌握合成药物和对药物进行结构修饰的基本方法;培养学生正确选择药物合成与分离的方法以及分析和解决实验中遇到问题的思维和动手能力;同时也是培养学生理论联系实际的工作作风、实事求是、严格认真的科学态度与良好的工作习惯的一个重要环节。

本教程在编写过程中,根据学生专业特点,将药剂学和药物化学两门实验课程结合起来,在各自基本实验的基础上,设计了一些药剂学和药物化学的综合性实验,增强了课程之间的衔接性,同时让学生对药物制备流程有一个连贯清晰的认识,同国内、外教材相比针对性、综合性、创新性更强。

限于编者水平有限,如有不当之处,敬请读者批评指正。

编者  
2014年6月

# 目 录

## 第一部分 药剂学实验

实验一 混悬剂的制备及稳定剂的选择方法	2
实验二 乳剂的制备与质量评价	8
实验三 注射剂的制备及质量评价	15
实验四 散剂和颗粒剂的制备	21
实验五 对乙酰氨基酚片溶出度测定	27
实验六 软膏剂的制备及基质的选择	30
实验七 栓剂的置换价测定及其制备	35
实验八 微型胶囊的制备	42
实验九 药物的增溶与助溶	46
实验十 固体分散体的制备	50
实验十一 包合物的制备	54
实验十二 脂质体的制备	59

## 第二部分 药物化学实验

### 第一章 药物化学实验一般知识

一、实验室的安全事故的预防与处理	65
二、药物化学实验常用仪器、设备和应用范围	67
三、药物化学实验常用装置及仪器装置方法	71
四、仪器的清洗、干燥和塞子的配置使用	72
五、实验预习、记录和实验报告	73
六、实验产率的计算	76
七、药物化学实验的基本过程	77

### 第二章 药物化学实验基本操作和实验技术

一、重结晶及过滤	82
二、熔点的测定	86
三、萃取	89

### 第三章 基本药物合成实验

实验一 乙酰苯胺的制备	93
实验二 乙酰苯胺的精制	94
实验三 对硝基苯甲酸乙酯的制备	96
实验四 对氨基苯甲酸乙酯(苯佐卡因)的制备	98
实验五 二苯乙二酮的合成	100
实验六 苯妥英的制备	101
实验七 苯妥英锌的制备	102
实验八 贝诺酯的制备	103
实验九 贝诺酯的精制	105

## 第三部分 药剂药化综合实验

实验一 阿司匹林的合成及其片剂的制备·····	108
实验二 盐酸普鲁卡因的合成及其注射液的制备·····	115
实验三 氯霉素的合成及其滴眼剂的制备·····	118
实验四 药物合成方法设计与剂型设计及处方筛选·····	127
<b>附录</b>	
附录一 药物制剂常用辅料·····	133
附录二 原料药与药物制剂稳定性试验指导原则·····	139
附录三 缓释、控释和迟释制剂指导原则·····	144
附录四 化学药物制剂研究基本技术指导原则·····	148
附录五 药物化学实验常用参数及拓展知识·····	155
<b>主要参考书目</b> ·····	165

## 实 验 须 知

安全实验是学生实验的基本要求。在实验前，学生必须了解实验室的安全及一些常用仪器设备；在进行每个实验以前还必须认真预习有关实验内容，明确实验的目的和要求，实验的基本原理、内容和方法，写好实验预习报告，知道所用药品和试剂的毒性和其他性质，牢记操作中的注意事项。

在实验过程在应养成细心观察和及时记录的良好习惯，凡实验所用物料的质量、体积以及观察到的现象和温度等所有数据，都应立即如实地记录。实验完成后将实验报告和装有产物、贴好标签的样品袋交给老师核查。

实验台面应该经常保持清洁和干燥，不是立即要用的仪器，应保存在实验柜内。需要放在台面上待用的仪器，也应放得整齐有序，使用过的仪器应及时洗净，并用蒸馏水荡洗。所有废弃的固体和滤纸等应丢入废物缸中，绝不能丢入水槽或下水道，以免堵塞。有异臭或有毒物质的操作必须在通风橱内进行。

为了保证实验的正常进行和培养良好的实验室作风，学生必须遵守下列实验室规则：

1. 实验前做好一切准备工作。
2. 实验中应保持安静和遵守秩序。实验进行时思想要集中，操作要认真，不得擅自离开，要安排好时间，按时结束。**实验结束后，必须经老师检查之后方可离开。**
3. 遵从教师的指导，注意安全，严格按照操作规程和实验步骤进行实验。发生意外事故时，要镇静，及时采取应急措施，并立即报告指导教师。
4. 保持实验室整洁。实验时做到桌面、地面、水槽、仪器四净。实验完毕后应把实验台整理干净，关闭水和电。
5. 爱护公物。公用仪器及药品用后立即归还原处。节约水、电及药品，严格药品用量。
6. 轮流值日。值日生的职责为整理公用仪器，打扫实验室，清倒废物缸，并协助实验管理人员检查和关好水、电及门窗。

## 第一部分

### 药剂学实验

# 实验一 混悬剂的制备及稳定剂的选择方法

## 一、 实验目的

1. 掌握混悬剂的一般制备方法。
2. 熟悉按药物性质选用合适的稳定剂。
3. 熟悉混悬剂质量评定方法。

## 二、 实验原理

### （一）混悬剂的定义和质量要求

混悬剂(suspensions)系指难溶性固体药物以微粒状态分散在液体分散介质中形成的非均相分散体系。分散相的微粒大小一般在 0.5~10 $\mu\text{m}$  之间，小者可为 0.1 $\mu\text{m}$ ，有的可达 50 $\mu\text{m}$  或更大。分散介质多为水，也可用植物油等。混悬剂属于热力学不稳定的粗分散系。

混悬剂的质量要求：药物本身的化学性质应稳定，在使用或贮存期间含量应符合要求；混悬剂中药物微粒大小根据用途不同而有不同要求；粒子的沉降速度应缓慢，沉降后不应有结块现象，轻摇后应迅速均匀分散；应有一定的粘度；外用混悬剂应容易涂布。为安全起见，剧、毒药不应制成混悬剂。

### （二）混悬剂的不稳定性及改善方法

#### 1. 沉降及助悬剂的影响

混悬剂中药物微粒与分散介质间存在密度差。如药物的密度大于分散介质密度，在重力作用下，静置时会发生沉降，相反则上浮。其服从 Stoke's 定律：

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

式中 V-沉降速度，r-粒子半径， $\rho_1$ -粒子密度， $\rho_2$ -介质密度， $\eta$ -混悬剂的黏度，g-重力加速度。

混悬剂微粒的沉降速度与微粒半径成正比，与混悬剂的黏度成反比。要制备沉降缓慢的混悬剂，首先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（ $\eta$ ）。因此，制备混悬剂，应先将药物研细，并加入助悬剂如天然高分子化合物、半合成纤维素衍生物和糖浆等，以增加介质黏度来降低微粒的沉降速度。

#### 2. 润湿剂的影响

润湿剂系指能增加疏水性药物微粒与分散介质间的润湿性，以产生较好的分散效果的附加剂。润湿剂包括表面活性剂类和溶剂类。混悬剂中微粒分散度大，具有较大的表面自由能，故体系属于热力学不稳定系统。微粒有聚集的趋势，可加入表面活性剂等用



以降低固液之间界面张力，使体系稳定。表面活性剂又可作润湿剂，可有效地使疏水性药物被水润湿，从而克服疏水微粒（质轻）因吸附空气而造成上浮现象（如硫磺粉末分散在水中时）。

### 3. 絮凝与反絮凝

向混悬剂中加入适量的无机电解质，使混悬剂微粒的电位降低至一定程度（控制在20~25mV）使混悬剂产生絮凝，形成网状疏松的聚集体，加入的电解质称为絮凝剂。加入电解质使 $\zeta$ -电位增加，防止发生絮凝，起这种作用的电解质称为反絮凝剂。同一种电解质因用量不同，在混悬剂中可以作絮凝剂，也可以作反絮凝剂。常用的絮凝剂或反絮凝剂有枸橼酸盐、枸橼酸氢盐、酒石酸盐、酒石酸氢盐、磷酸盐及氯化物( $\text{AlCl}_3$ )等。

絮凝混悬剂的特点是沉降速度快，沉降物体积大，沉降物易再分散，其物理稳定性好。反絮凝混悬剂的特点是沉降速度慢，沉降物体积小，沉降物结块，不宜再分散，其物理稳定性差。但这种混悬剂由于微粒小，混悬液流动性好，易于倾倒，是适于在短时间内应用的混悬剂。

### （三）混悬剂的制备方法

混悬剂的配制方法有分散法与凝聚法。关键是使混悬微粒具有适当的分散度且粒度均匀，以减小微粒的沉降速度。

分散法：将固体药物粉碎成符合混悬剂要求的微粒，分散于分散介质中制成混悬剂的方法。①亲水性药物，如氧化锌、炉甘石等，一般应先将药物粉碎到一定细度，再加处方中的液体适量，研磨到适宜的分散度，最后加入处方中的剩余液体至全量；②疏水性药物不易被水润湿，必须先加一定量的润湿剂与药物研匀后再加液体研磨混匀；③小量制备可用乳钵，大量生产可用乳匀机、胶体磨等机械。

凝聚法：物理凝聚法是将分子或离子分散状态分散的药物溶液加入于另一分散介质中凝聚成混悬液的方法。化学凝聚法是用化学反应法使两种药物生成难溶性的药物微粒，再混悬于分散介质中制备混悬剂的方法。为使微粒细小均匀，化学反应在稀溶液中进行并应急速搅拌。胃肠道透视用  $\text{BaSO}_4$  就是用此法制成的。

混悬剂的成品包装后，在标签上应注明“用时摇匀”。

## 三、 实验内容

### （一）实验材料与设备

#### 1. 实验材料

氧化锌、沉降硫磺、碱式硝酸铋、三氯化铝、枸橼酸钠、甘油、吐温-80 等。

#### 2. 仪器与设备

乳钵、量筒、刻度试管等。

### （二）实验部分

#### 1. 药物亲水与疏水性质的观察

取试管加少量蒸馏水，分别加入少许氧化锌、碱式硝酸铋、沉降硫磺粉末，观察与水接触的现象。分辨哪些是亲水的，哪些是疏水的，记录于报告上。

## 2. 混悬剂的制备

### (1) 加液研磨法制氧化锌混悬剂-比较不同稳定剂对混悬剂的稳定作用

【处方】见表 1-1

表 1-1 氧化锌混悬剂处方

处方号	1	2	3	4
氧化锌 (g)	0.25	0.25	0.25	0.25
甘油 (mL)	—	0.25	—	—
甲基纤维素 (g)	—	—	0.05	—
西黄蓍胶 (g)	—	—	—	0.05
蒸馏水加至 (mL)	5	5	5	5

【制备】

称取氧化锌细粉（研细），置乳钵中（有助悬剂的处方可先将助悬剂加少量水研磨成溶液后再加氧化锌细粉），加水研磨成糊状，用适量蒸馏水稀释后塞住管口，同时振摇均匀，分别在表 1-5 中记录各管 5min、10min、20min、30min、45min、1h 后沉降容积比  $H/H_0$ （ $H_0$  为最初总高度， $H$  为放置后的沉降高度）。试验最后将试管倒置翻转（即 $\pm 180^\circ$  为一次），记录放置 1h 后，使管底沉降物分散完全的翻转次数。填写表 1-6。

【操作注意】

- 1) 各处方配制时，加液量、研磨时间及研磨用力应尽可能一致。
- 2) 用于测定沉降容积比的试管，直径应一致。
- 3) 由于甘油为低分子助悬剂，助悬效果不很理想，研时力度、时间应保持一致，否则不易观察。
- 4) 各处方在定量转移时要完全。

【质量检查】

外观，沉降稳定性。

### (2) 电解质对混悬液的影响-絮凝剂和反絮凝剂

【处方 1】见表 1-2

表 1-2 电解质对混悬剂的影响

处方	1	2
组成		
氧化锌 (g)	0.25	0.25
0.12%三氯化铝 (mL)	0.5	—
0.5%枸橼酸钠 (mL)	—	0.5
蒸馏水加至 (mL)	5	5

【制备】

取氧化锌置乳钵中加水研磨成糊状，移入刻度试管，按处方加入三氯化铝或枸橼酸钠溶液，用蒸馏水稀释至全量观察现象。

【处方 2】见表 1-3

表 1-3 电解质对混悬剂的影响

处方 组成	1	2
碱式硝酸铋 (g)	0.5	0.5
1%枸橼酸钠 (mL)	—	0.5
蒸馏水加至 (mL)	5	5

【制备】

- 1) 取碱式硝酸铋 1.0g 置乳钵中，加 0.25mL 蒸馏水研磨，加蒸馏水分次转移至 10mL 试管中，摇匀，分成 2 等份，一份加蒸馏水至 5mL，为处方 1；另一份加蒸馏水至 4.5mL，再加 1%枸橼酸钠溶液 0.5mL。两试管振摇后放置 1h。
- 2) 首先观察试管中沉降物状态，然后再将试管上下翻转，观察沉降物再分散状况，记录翻转次数与现象。填写表 1-7。

【操作注意】

用上下翻转试管的方式振摇沉降物，两管用力要一致，用力不要过大，切勿横向用力振摇。

【质量检查】

外观，沉降稳定性。

(3) 复方硫磺洗剂的制备-疏水性药物混悬剂的制备，比较几种润湿剂的作用

【处方】 见表 1-4

表 1-4 硫磺洗剂处方组成

处方号	1	2	3	4
硫磺 (g)	0.1	0.1	0.1	0.1
乙醇(mL)	—	1.0	—	—
甘油(mL)	—	0.5	—	—
软皂液(g)	—	—	0.01	—
聚山梨酯-80(g)	—	—	—	0.02
蒸馏水加至(mL)	5	5	5	5

【制备】

称取硫磺置乳钵中，各处方分别按加液研磨法依次加入少量蒸馏水、乙醇、甘油、软皂液或聚山梨酯-80（加少量蒸馏水）研磨，转移至试管，再向各处方中缓缓加入蒸馏水至全量。振摇，观察硫磺微粒的混悬状态，填写表 1-8。

【操作注意】

- 1) 为保证结果观察准确，硫磺和各种润湿剂的称量要准确。
- 2) 混悬剂向试管转移要完全。

【质量检查】

外观，沉降稳定性。

## 四、 实验结果和讨论

# 1. 记录亲水性药物与疏水性药物的实验结果

(1) 亲水性药物

(2) 疏水性药物

# 2. 混悬剂的制备

(1) 助悬剂对混悬剂的影响

制备氧化锌混悬剂，比较不同助悬剂的作用将实验结果填于下表。根据表中数据，以  $H/H_0$  沉降体积比 F 为纵坐标，时间为横坐标，绘出氧化锌各处方的沉降曲线，得出结论。沉降试验观察完毕，将试管翻转沉降物再分散，记录翻转次数，得出结论。

表 1-5 沉降容积比与时间的关系

时间 (min)	处方号							
	1		2		3		4	
	H	$H/H_0$	H	$H/H_0$	H	$H/H_0$	H	$H/H_0$
5								
10								
30								
60								
沉降物再分散翻转次数								

注：  $H_0$  为沉降前混悬液的高度； H 为沉降物的高度。

(2) 电解质对混悬剂的影响

记录各处方样品质量情况，混悬剂 2h 沉降物状态及再分散翻转次数，沉降物的状态。讨论絮凝剂和反絮凝剂的作用。

【处方 1】 结果见表 1-6

表 1-6 电解质对混悬剂的影响

处方	1	2
现象	0.12%三氯化铝	0.5%枸橼酸钠
沉降速度		
上清液		
悬浮物		
气泡		
沉降粒子状态		
沉降物体积		
是否絮状		
是否再分散		

【处方 2】 结果见表 1-7

表 1-7 电解质对混悬剂的影响

处方 现象	1 空白	2 1%枸橼酸钠
沉降速度		
上清液		
悬浮物		
气泡		
沉降粒子状态		
沉降物体积		
是否絮状		
是否再分散		

### (3) 复方硫磺洗剂

记录各处方样品质量情况于表 1-8，讨论不同润湿剂的作用。

表 1-8 润湿剂对混悬剂的影响

处方 现象	1 空白	2 甘油+乙醇	3 软皂	4 吐温-80
沉降速度				
上清液				
悬浮物				
气泡				
硫磺存在状态				
沉降物体积				
是否絮状				

## 五、 思考题

1. 混悬剂的稳定性和哪些因素有关？
2. 分析在实验中加入絮凝剂与反絮凝剂的意义。

## 实验二 乳剂的制备与质量评价

### 一、 实验目的

1. 掌握乳剂的几种制备方法。
2. 熟悉乳剂类型的鉴别，以及乳剂稳定性参数的测定方法。

### 二、 实验原理

#### （一）乳剂的定义、分类和特点

乳剂系指互不相溶的两种液体混合，其中一相液体以液滴状态分散于另一相液体中所形成的非均相分散体系。乳剂由水相（W）、油相（O）和乳化剂组成。乳剂按结构可以分为基本型和复合型。基本型包括水包油型（O/W）和油包水型（W/O）乳剂。复合型包括 W/O/W 和 O/W/O 型。按乳滴大小可以分为：普通乳（粒径 1~100 $\mu\text{m}$ ）、亚微乳（粒径 0.1~1.0 $\mu\text{m}$ ）、纳米乳（粒径 10~100nm）。乳剂常采用稀释法和染色镜检法鉴别，可供口服、外用及注射。

乳剂的特点：①液滴的分散度高；②油性药物的乳剂，剂量准确，服用方便；③O/W 型乳剂，可掩盖不良味道；④外用乳剂可改善皮肤、粘膜的透过性，减少刺激；⑤静脉注射乳剂体内分布快、有靶向性；⑥静脉营养乳剂是 高能营养输液。

#### （二）乳化剂的分类

凡可以阻止分散相聚集而使乳剂稳定的第三种物质都可以作为乳化剂使用。乳化剂分为四类：①表面活性剂类，又分为阴离子型和非离子型；②天然乳化剂，如阿拉伯胶、西黄蓍胶、明胶等；③固体微粒类，如氢氧化镁、氢氧化钙等；④辅助乳化剂，如增加水相黏度的甲基纤维素，增加油相黏度的蜂蜡等。

#### （三）乳剂的制备方法

乳剂的制备方法主要有：①干胶法；②湿胶法；③新生皂法；④机械法（乳匀机、胶体磨）；⑤两相交替加入法；⑥二步乳化法。制备工艺流程分别如下：

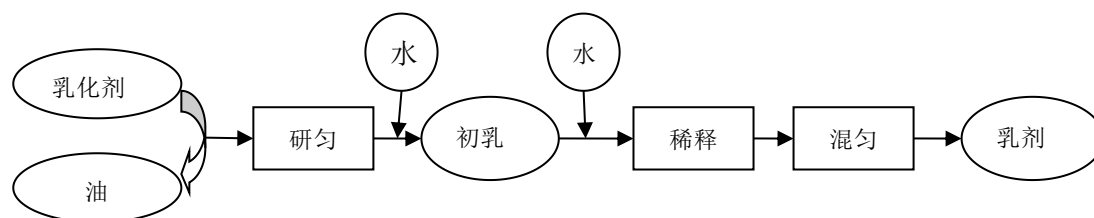


图 2-1 干胶法制备乳剂的工艺流程图

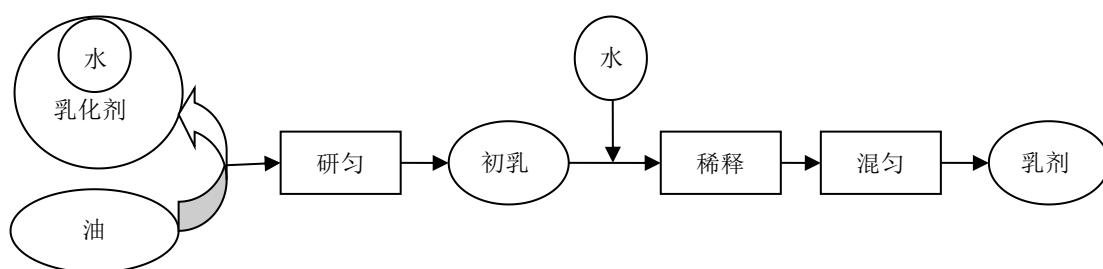


图 2-2 湿胶法制备乳剂的工艺流程图

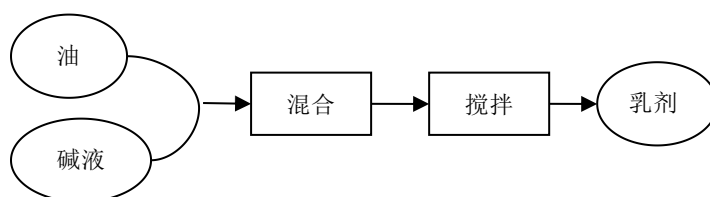


图 2-3 新生皂法制备乳剂的工艺流程图

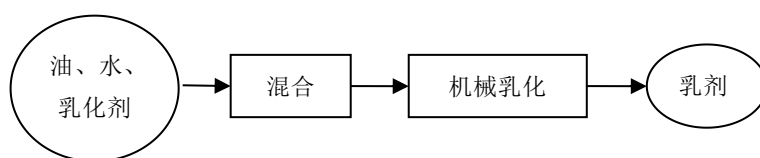


图 2-4 机械法制备乳剂的工艺流程图

### 三、 实验内容

#### (一) 实验材料与设备

##### 1. 实验材料

原料药：阿拉伯胶粉、西黄蓍胶粉、花生油、豆油、液体石蜡、氢氧化钙溶液、吐温-80、豆磷脂。

辅料：1%糖精钠溶液、5%对羟基苯甲酸乙酯（尼泊金乙酯）醇溶液、苏丹红溶液、亚甲蓝溶液。

##### 2. 仪器与设备

乳钵、紫外-可见分光光度计、组织捣碎机、显微镜、离心机等。

#### (二) 实验部分

##### 1. 手工法制备乳剂

###### (1) 以阿拉伯胶为乳化剂-干胶法

【处方】

豆油 ( $\rho=0.91$ )	2.6mL
阿拉伯胶 (细粉)	0.62g
蒸馏水	适量
共制成	10mL

#### 【制备】

- 1) 取豆油置干燥研钵中，加阿拉伯胶粉研磨均匀。
- 2) 按油：水：胶（4:2:1）的比例，首次加入蒸馏水 1.3 mL，迅速向一个方向研磨，直至产生“劈裂”的乳滴劈裂声，即成初乳（初乳稠厚、色浅）。
- 3) 用蒸馏水将初乳分次转移至带刻度的烧杯或量杯中，加水至 10mL，搅匀即得。

#### 【操作注意】

- 1) 研磨时在乳钵下面垫一层报纸，防止损坏实验台面。
- 2) 研磨时需用力均匀，向一个方向不停地研磨，直至初乳形成，中间不能停，而且要用用力。制备初乳的乳钵应事先干燥，尽量选择表面粗糙的。
- 3) 在制备初乳时，要掌握好加入水的量。若加水量过多，水相的黏度降低，不能把油很好地分散，制成的乳剂大多不稳定或易破裂；若加入水量不足或加水过慢均极易形成 W/O 型初乳，此时即使加水稀释也难以转变为 O/W 型。

#### 【质量检查】

- 1) 分别采用稀释法、染色镜检法进行乳剂类型鉴别。
- 2) 显微镜下观察，记录最大和最多乳滴的直径。方法是取乳剂少许置载玻片上，加盖玻片后在显微镜下观察，此时注意区分乳滴和气泡。

#### 【注解】

- 1) 本处方选用的乳化剂是阿拉伯胶，其为阿拉伯酸的钠、钙、镁盐的混合物，可形成 O/W 型乳剂，可与植物油、挥发油混合制备乳剂，制备的乳剂可供内服用。
- 2) 干胶法且油相为植物油时，制备初乳时所用油、水、胶的比例约 4:2:1。一般在油胶混合液中加水后研磨不到 1 分钟就能形成良好的初乳，并能听到黏稠胶液中油相被撕裂成油球而发出的“噼啪”声。

### (2) 以聚山梨酯-80 为乳化剂

#### 【处方】

豆油 ( $\rho=0.91$ )	3mL
聚山梨酯-80	1.5mL
蒸馏水	适量
共制成	25mL

#### 【制备】

- 1) 取聚山梨酯-80 与豆油共置干燥乳钵中，研磨均匀，加入蒸馏水 2ml 研磨，形成初乳。
- 2) 用蒸馏水将初乳分次转移至带刻度的烧杯或量杯中，加水至 25 mL，搅匀即得。

#### 【质量检查】

同处方 1.1。

#### 【注解】

本处方采用的乳化剂是聚山梨酯-80，其 HLB 值为 15.0，适合制备 O/W 型乳剂。聚



山梨酯系非离子型表面活性剂，商品名吐温（Tweens），为黏稠的黄色液体，对热稳定，但在酸、碱和酶的作用下会水解。

### （3） 液体石蜡乳-干胶法

#### 【处方】

液体石蜡	3mL
阿拉伯胶（细粉）	1g
西黄蓍胶（细粉）	0.13g
5%尼泊金乙酯醇溶液	0.025mL
1%糖精钠溶液	0.075mL
蒸馏水	适量
共制成	7.5mL

#### 【制备】

- 1） 取阿拉伯胶粉与西黄蓍胶粉共置干燥乳钵中，加入液体石蜡，稍加研磨，使胶粉分散。
- 2） 加水 2mL，不断研磨至发出噼啪声，即成初乳。
- 3） 再加入尼泊金乙酯醇溶液、糖精钠溶液、香精和适量蒸馏水，使成 7.5mL，研匀即得。

#### 【质量检查】

同处方 1.1。

#### 【注解】

- 1） 干胶法制备液体石蜡初乳所用水油胶的比例约为 3:2:1。
- 2） 液体石蜡乳可促进排便，为润滑性倾泻剂。液体石蜡系矿物油，在肠中不被吸收，对肠壁及粪便起润滑作用，并能阻止肠内水分的吸收。

#### 【作用与用途】

本品为倾泻剂，用于治疗便秘。

### （4） 石灰搽剂（W/O 型乳剂）-新生皂法

#### 【处方】

氢氧化钙溶液	7.5mL
花生油	7.5mL
共制成	15mL

#### 【制备】

取氢氧化钙溶液与花生油置于瓶中，加盖用力振摇至乳剂生成。

#### 【质量检查】

同处方 1.1。

#### 【注解】

石灰搽剂系 W/O 型乳剂，乳化剂是氢氧化钙溶液与花生油中所含的少量游离脂肪酸经皂化反应形成的钙皂。另外还可使用其他植物油如菜油、麻油、豆油等代替花生油。

#### 【作用与用途】

本品具有收敛、保护、润滑、止痛作用，用于轻度烫伤。

## 2. 机械分散法制备乳剂

### (1) 以豆磷脂为乳化剂

#### 【处方】

豆油 ( $\rho=0.91$ )	5.5mL
豆磷脂溶液	12.5mL
蒸馏水	适量
共制成	50mL

#### 【制备】

- 1) 豆磷脂溶液的制备: 取豆磷脂 0.55g, 加甘油 0.9 mL 研匀, 再加少量蒸馏水研磨, 用蒸馏水稀释至 12.5mL。
- 2) 取豆油、豆磷脂溶液和蒸馏水共置组织捣碎机中, 以 8000~12000 r / min 速度匀化 2min (匀化 1min, 停机 1min, 再匀化 1min), 即得。
- 3) 取样镜检: 记录最大和最多乳滴的直径。
- 4) 再将制得的乳剂置于乳匀机中, 在 136~181Mpa 压力下匀化 3 次, 收集乳剂, 镜检。

#### 【质量检查】

- 1) 比较用捣碎机和乳匀机制备的乳剂的最大和最多直径 (镜检法)。
- 2) 比较两种乳剂的物理稳定性 (稳定性参数法)。

### (2) 以聚山梨酯-80 为乳化剂

#### 【处方】

豆油 ( $\rho=0.91$ )	5.5mL
聚山梨酯-80	2.5mL
蒸馏水	适量
共制成	50mL

#### 【制备】

- 1) 取聚山梨酯-80, 加适量蒸馏水搅匀, 加至组织捣碎机中, 再加入豆油及余下的蒸馏水, 以 8000~12000r / min 速度搅拌 2 min, 即得。
- 2) 取样镜检: 记录最大和最多乳滴的直径。
- 3) 将制得的乳剂置乳匀机中, 在 136~181Mpa 压力下匀化 3 次, 收集乳剂, 镜检。

#### 【质量检查】

- 1) 比较用捣碎机和乳匀机制备的乳剂的最大和最多直径 (镜检法)。
- 2) 比较两种乳剂的物理稳定性 (稳定性参数法)。

#### 【注解】

- 1) 机械法制备乳剂是借助于机械提供的强大能量而形成乳剂, 物料的混合顺序可不考虑。
- 2) 机械分散法制备乳剂的原理是物料被挤压通过乳匀机或胶体磨的缝隙后, 经研磨, 挤碎而成微细的液滴。

## 四、 实验结果和讨论

1. 手工法和机械法制得乳剂的实验结果填于表 2-1。

表 2-1 手工法和机械法制得乳剂的实验结果

实验组 结果			手工法				机械法	
			1.1 阿拉伯胶	1.2 Tween-80	1.3 液体石蜡	1.4 石灰搽剂	2.1 豆磷脂	2.2 Tween-80
外观情况								
镜检	乳滴形态							
	最大粒径 $\mu\text{m}$							
	最多粒径 $\mu\text{m}$							
类型鉴别	稀释法							
	染色法	苏丹红						
		亚甲蓝						
	乳剂类型							
稳定性	分层现象							
	离心前 $A_0$		—		—	—	—	
	离心后 $A_t$		—		—	—	—	
	$K_e$		—		—	—	—	

根据表中数据分别讨论：

- (1) 手工法制得各乳剂的差别；
- (2) 手工法和机械法制得乳剂的差别；
- (3) 机械法制得各乳剂的差别。

## 五、 思考题

1. 影响乳剂稳定性的因素及乳剂稳定化方法有哪些？
2. 比较干胶法与湿胶法的特点是什么？
3. 石灰搽剂的制备原理是什么？
4. 分析液体石蜡乳处方中各组分的作用。

## 六、 附录

### 1. 乳剂类型鉴别方法

- (1) 稀释法：取试管 2 支，分别加入液体石蜡乳和石灰搽剂各 1 滴，再加入蒸馏水 5mL，振摇、翻转数次后，观察混合情况。能与水均匀混合者为 O/W 型乳剂（液体石蜡乳），反之则为 W/O 型乳剂（石灰搽剂）。
- (2) 染色镜检法：取少许制备的乳剂，分别涂在载玻片上，用苏丹红溶液（油溶性染料）和亚甲蓝溶液（水溶性染料）各染色一次，在显微镜下观察并判断乳剂类型（苏丹红均匀分散者为 W/O 型乳剂，亚甲蓝均匀分散者为 O/W 型乳剂）。

### 2. 乳剂稳定性的测定方法

分别取手工法处方 1.2 和机械法处方 2.2 的乳剂样品各 1mL 装于特制的离心管中，将其调平后，放入离心机中。设定离心机转速为 2000r/min，离心 15min 后，取出离心管，以移液枪吸取 50μL 于 25mL 量瓶中，加水稀释至刻度，混匀。以水为空白，在 550nm 波长处测定其吸收值  $A_t$ ，同法取 50μL 未离心乳剂样品，稀释至刻度，在同一波长处测定吸收度值  $A_0$ ，计算乳剂的稳定性参数  $K_e$ ，计算公式为：

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

式中： $K_e$ —稳定性参数； $A_0$ —离心前乳剂稀释液中一定波长下的吸收度； $A_t$ —离心  $t$  时间后乳剂稀释液在相应波长下的吸收度。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力作用下上浮或下沉的越少，此乳剂越稳定。由此可见，以  $K_e$  值的大小，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。

### 3. 实验室制备乳剂的常用设备

- (1) DS-1 型高速组织捣碎机构造与工作原理：主要由电机与金属钢刀构成。钢刀轴由电机带动做高速旋转，物料被挤碎（分散）成微细的液滴。（图 2-5）
- (2) JM140-1 型立式胶体磨构造与工作原理：主要由电机与研磨器构成。研磨器分为内、外两部分。内研磨器（转子）为一有斜沟槽的锥体，由电机转轴带动做高速旋转，外研磨器内壁具有斜沟槽，其圆锥空腔与转子具有相同锥角，两者之间形成可调节间距的缝隙，当转子高速旋转时，物料即在该缝隙间被研磨粉碎。（图 2-6）



图 2-5 DS-1 高速组织捣碎机



图 2-6 JM140-1 型立式胶体磨

## 实验三 注射剂的制备及质量评价

### 一、 实验目的

1. 掌握注射剂的制备方法和操作要点。
2. 掌握注射剂成品质量检查的方法。
3. 了解注射剂灌装量的调节要求。

### 二、 实验原理

#### （一）注射剂的定义、种类及常用溶剂与附加剂

##### 1. 定义

注射剂（injections）系指药物与适宜的溶剂或分散介质制成的供注入体内的溶液、乳状液或混悬液及供临用前配制或稀释成溶液或混悬液的粉末或浓溶液的无菌制剂。是应用最广泛，最重要剂型之一。因其起效迅速，可作为抢救用药。

##### 2. 种类

有两种分类方法。按分散系统可分为四类，即溶液型注射剂、混悬型注射剂、乳剂型注射剂、注射用无菌粉末（无菌分装及冷冻干燥）；按给药途径分为皮下注射和皮内注射、肌肉注射、静脉注射、脊椎腔注射、动脉注射等。

##### 3. 常用溶剂

有注射用水、注射用油、其他注射用非水溶剂。常用的注射用油为注射用大豆油、油酸乙酯、苯甲酸苄酯；其他注射用非水溶剂有乙醇、丙二醇、聚乙二醇的水溶液等。其质量应符合注射用标准。

##### 4. 常用附加剂

注射剂常用附加剂种类：①增加药物溶解度；②增加药物稳定性；③调节渗透压；④抑菌；⑤调节 pH；⑥减轻疼痛或刺激。抗氧剂有水溶性（亚硫酸钠等）、油溶性（BHA、BHT 等）。抑菌剂有苯甲醇（1~3%）、三氯叔丁醇（0.25~0.5%）、尼泊金类（0.01~0.25%）。局部止痛剂有三氯叔丁醇（0.3~0.5%）、盐酸普鲁卡因（1%）利多卡因（0.5~1%）等。

#### （二）注射剂的制备方法与工艺路线

注射剂的制备过程包括容器的处理以及原辅料的准备、配制、灌封、灭菌、质量检查、包装等步骤，现以溶液型注射剂的制备过程为例，其工艺流程如图 3-1。

注射液的配制过程一般先以少量溶剂溶解主药，再以少量溶剂溶解附加剂，然后将两者混合，调整 pH 值，加入针用炭，搅拌，过滤脱炭，测含量，按浓度要求，补加溶剂，精滤后灌装，封口。

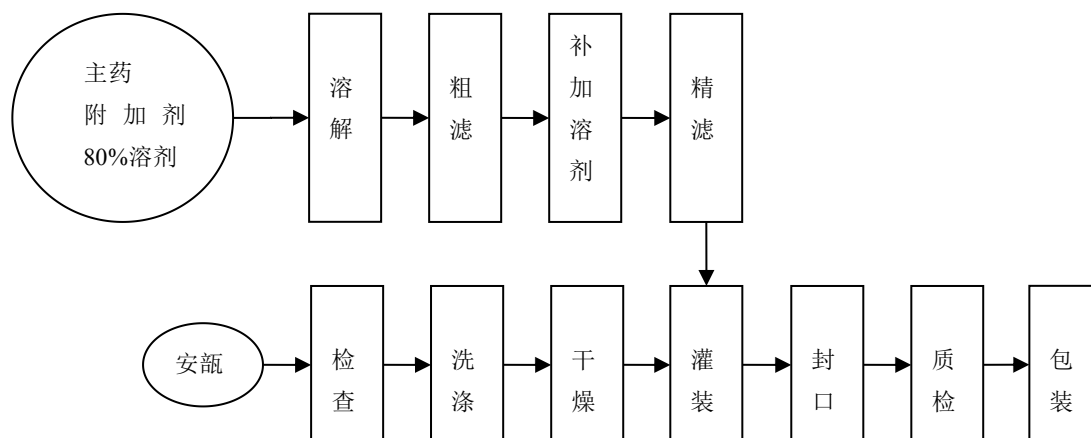


图 3-1 溶液型注射剂一般制备工艺

### (三) 注射剂的质量要求

根据《中华人民共和国药典》(以下简称《中国药典》2010 版二部)附录“制剂通则”的规定,对注射剂的质量要求主要有以下几个方面:无菌、细菌内毒素/热原、可见异物、不溶性微粒、渗透压摩尔浓度、装量/装量差异。另外,注射剂还要求安全性合格(无毒性、溶血性和刺激性)、在贮存期内稳定有效, pH 值应接近体液,一般控制在 4-9 范围内,特殊情况下可以适当放宽,药物含量符合要求,大容量注射剂其渗透压应等于或高于血浆渗透压。

## 三、实验内容与操作

### (一) 实验材料与设备

#### 1. 实验材料

原料药:维生素 C(Vc)。

辅料:碳酸氢钠、乙二胺四乙酸二钠(EDTA-2Na)、焦亚硫酸钠、注射用水。

#### 2. 仪器与设备

熔封机、微孔滤膜过滤器、澄明度检测仪。

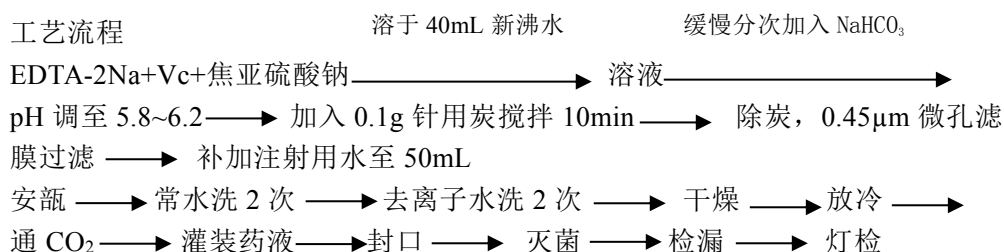
### (二) 实验部分

#### 【处方】

维生素 C	2.5g
碳酸氢钠	约 1.2g (调 pH5.8~6.2)
乙二胺四乙酸二钠	0.005g
焦亚硫酸钠	0.1g
注射用水	加至 50mL

#### 【制备】

- 1) 除氧：取注射用水 60mL，煮沸，放置至室温，或通入二氧化碳（约 20-30min）使其饱和，以除去溶解其中的氧气，备用。
- 2) 溶解：按处方称取 EDTA-2Na，加至 40mL 注射用水中溶解，加入 Vc 使溶解，加入焦亚硫酸钠溶解。
- 3) 调节 pH：分次缓慢加入碳酸氢钠粉末，不断搅拌至完全溶解，继续搅拌至无气泡产生后，缓慢加碳酸氢钠固体调节药液 pH 值至 5.8~6.2。
- 4) 吸附：加 0.1g 针用炭，室温搅拌 10min。
- 5) 过滤：用布氏漏斗加滤纸过滤除炭，加入用二氧化碳饱和的注射用水至全量，用 0.45 $\mu$ m 孔径的微孔滤膜精滤。
- 6) 灌装：检查滤液澄明度，合格后灌装，2.15mL/支，熔封。
- 7) 灭菌：100℃灭菌 15min。
- 8) 检漏：灭菌后的安瓿趁热放入色水中检漏，再擦瓶，灯检。



#### 【操作注意】

- 1) 在处方中加入抗氧剂、通入二氧化碳、加入金属离子络合剂，同时加入碳酸氢钠的原因是维生素 C 容易氧化，致使含量下降，颜色变黄，金属离子可加速这一反应过程，同时 pH 值对其稳定性影响也较大。因此在制备过程中应避免与金属用具接触。
- 2) 试验进行配液时，将碳酸氢钠加入维生素 C 溶液中时速度要慢，以防止产生大量气泡使溶液溢出，同时要不断搅拌，以防局部碱性过强，造成维生素 C 破坏。

#### 【质量检查】

装量、可见异物、pH、含量测定、热原、无菌检查、颜色。

#### 【注解】

- 1) 装量：按《中国药典》2010 年版二部附录检查方法进行，2mL 安瓿检查 5 支，每支装量均不得少于其标示量装量。
- 2) 可见异物：照可见异物检查法（《中国药典》2010 年版二部附录 IX H）检查，应符合规定。将结果记录在表 3-2 中。
- 3) pH 值测定：应为 5.0~7.0（《中国药典》2010 年版二部附录 VI H）。
- 4) 含量测定：精密量取本品适量（约相当于维生素 C 0.2g），加水 15mL 与丙酮 2mL，摇匀，放置 5min，加稀醋酸 4mL 与淀粉指示液 1mL，用碘滴定液（0.1mol/L）滴定，至溶液显蓝色并持续 30 秒钟不退。每 1mL 碘滴定液（0.1mol/L）相当于 8.806mg 的 C<sub>6</sub>H<sub>8</sub>O<sub>6</sub>。应为标示量的 90.0%~110.0%。
- 5) 颜色：取本品，用水稀释制成每 1mL 中含维生素 C 50mg 的溶液，照紫外-可见分光光度法（《中国药典》2010 年版二部附录 IV A），在 420nm 的波长处测定，吸光

度不得过 0.06。

## 四、实验结果和讨论

### 1. 质量检查结果。

表 3-1 装量、pH、颜色检查结果

装量 (mL)			pH		颜色	
1	2	3	灭菌前	灭菌后	灭菌前	灭菌后
平均 (mL):			加入 NaHCO <sub>3</sub> 量 (g):			

表 3-2 可见异物检查结果

检查总数 (支)	废品数 (支)						合格数 (支)	合格率 (%)
	玻璃屑	纤维	白点	焦头	其它	总数		

### 2. 对质量检查各项结果进行分析讨论。

## 五、思考题

1. 影响注射剂可见异物检查结果的因素有哪些？
2. 制备维生素 C 注射液为什么要通入二氧化碳？
3. 影响维生素 C 注射液质量的因素是什么？应如何控制工艺过程？

## 六、附录

### 1. 微孔滤膜的使用方法

微孔滤膜常用的是由醋酸纤维素-硝酸纤维素混合酯组成的微孔滤膜。经检查合格的微孔滤膜（0.22μm 可用于除菌滤过，0.45μm 可用于一般滤过）浸泡于注射用水中 1h，煮沸 5min，如此反复 3 次；或用 80℃注射用水温浸 4h 以上，室温下则需浸泡 12h，使滤膜中纤维充分膨胀，增加滤膜韧性。

### 2. 惰性气体处理

由于主药 Vc 极易氧化，故配制时需充惰性气体，常用的是二氧化碳或氮气。使用纯度较低的二氧化碳时依次通过分别装有浓硫酸（除去水分）、1%硫酸铜（除去有机硫化物）、1%高锰酸钾溶液（除去微生物），最后通过注射用水（除去可溶性杂质和二氧化硫）洗气瓶才能使用。目前常用的高纯度氮气（含 N<sub>2</sub>99.99%）可不经处理，或



仅分别通过 50%甘油、注射用水洗气瓶即可使用。

二氧化碳的密度及在水中溶解度都大于氮气，故药物与二氧化碳不发生作用时，通入二氧化碳比通入氮气好，但注意二氧化碳可能使药液的 pH 值下降，要考虑到 pH 值对药物稳定性的影响，故对酸敏感的药物不宜充二氧化碳。

3. 注射液的装量

按《中国药典》2010 年版二部的规定，为保证注射用量不少于标示量，灌装标示量为不大于 50mL 的注射剂，应按下表适当增加装量。不同标示装量应增加的装量见表 3-2。

表 3-2 注射液的装量

标示装量 (mL)	增加装量 (mL)		标示装量 (mL)	增加装量 (mL)	
	易流动液	粘稠液		易流动液	粘稠液
0.5	0.1	0.12	10.0	0.50	0.70
1.0	0.1	0.15	20.0	0.60	0.90
2.0	0.15	0.25	50.0	1.00	1.5
5.0	0.3	0.5			

4. 灭菌与检漏

灌封好的安瓿，应及时灭菌，小容量针剂从配制到灭菌应在 12 小时内完成。

5. 可见异物检查法

可见异物系指存在于注射剂、眼用液体制剂中，在规定条件下目视可以观测到的不溶性物质，其粒径或长度通常大于 50 $\mu\text{m}$ 。可见异物检查法有灯检法和光散射法。一般常用灯检法，也可采用光散射法。灯检法不适用的品种，如用深色透明容器包装或液体色泽较深（一般深于各标准比色液 7 号）的品种可选用光散射法。

灯检法应在暗室中进行。检查装置如下图所示

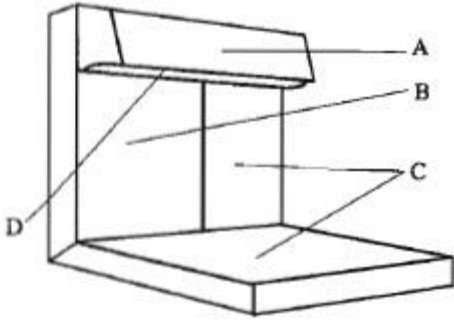


图 3-2 灯检法示意图

A 带有遮光板的日光灯光源（光照度可在 1000~4000lx 范围内调节）；

B 不反光的黑色背景；

C 不反光的白色背景和底部（供检查有色异物）；

D 反光的白色背景（指遮光板内侧）。

检查人员条件：

远距离和近距离视力测验，均应为 4.9 或 4.9 以上（矫正后视力应为 5.0 或 5.0 以上）；应无色盲。

检查法:

除另有规定外,取供试品 20 支(瓶),除去容器标签,擦净容器外壁,必要时将药液转移至洁净透明的适宜容器内;置供试品于遮光板边缘处,在明视距离(指供试品至人眼的清晰观测距离,通常为 25cm),分别在黑色和白色背景下,手持供试品颈部轻轻旋转和翻转容器时药液中可能存在的可见异物悬浮(但应避免产生气泡),轻轻翻摇后即目检视,重复 3 次,总时限为 20 秒,供试品装量每支(瓶)在 10mL 及 10mL 以下的,每次检查可手持 2 支(瓶)。

结果判定:

在静置一定时间后轻轻旋转时均不得检出烟雾状微粒柱,且不得检出金属屑、玻璃屑、长度或最大粒径超过 2mm 的纤维和块状物等明显可见异物。微细可见异物(如点状物、2mm 以下的短纤维和块状物等)如有检出,除另有规定外,应分别符合下列规定:

20 支(瓶)检查的供试品中,均不得检出明显可见异物。如检出微细的可见异物的供试品仅有 1 支(瓶),应另取 20 支(瓶)同法复试,均不得检出。

## 实验四 散剂与颗粒剂的制备

### 一、 实验目的

1. 掌握固体制剂单元操作粉碎、过筛、混合的操作方法。
2. 掌握散剂和颗粒剂的制备方法及其质量评价方法。

### 二、 实验原理

#### （一） 定义与分类

##### 1. 散剂

散剂系指药物与适宜的辅料经粉碎、均匀混合制成的干燥粉末状制剂，中药制剂较多。分为口服散剂和局部外用散剂。散剂可进一步加工成片剂、胶囊剂等。

##### 2. 颗粒剂

颗粒剂系指药物与适宜的辅料制成具有一定粒度的干燥颗粒状制剂。分为可溶性颗粒剂、混悬性颗粒剂、泡腾性颗粒剂、缓释颗粒剂、控释颗粒剂、肠溶颗粒剂。

#### （二） 制备方法

##### 1. 散剂的制备方法

散剂的制备流程包括粉碎、过筛、混合、分剂量、包装。药物混合的均匀度与各组分量的比例、堆密度、混合时间及方法等有关。其中混合是制备散剂的重要单元操作之一，它直接关系到剂量准确、用药安全与有效。混合方式，实验室多用搅拌混合、研磨混合法与过筛混合法，而工业生产采用搅拌或容器旋转方式。

小剂量的剧毒药与数倍量的稀释剂混合制成的散剂叫“倍散”。倍散常用稀释剂：乳糖、蔗糖、淀粉、糊精、沉降碳酸钙、磷酸钙、白陶土等惰性物质。倍散的浓度多为 1:10 或 1:100，为保证倍散的均匀性，常加入着色剂，如胭脂红、亚甲蓝等。配制倍散时应采用等量递加法，即配研法。先称取小剂量的药粉，然后加入等体积的其他成分混匀，依次倍量增加，直至全部混匀，再过筛混合即可。

##### 2. 颗粒剂的制备方法

颗粒剂的制备流程包括粉碎、过筛、混合、制软材、制粒、干燥、整粒、分剂量、包装。一般中药浸膏的黏性大，在用糊精和糖粉作赋形剂时，不宜用水为润湿剂制软材，否则不易制粒，同时因黏性大而使颗粒重新黏结。操作中可视情况选用乙醇或 85%乙醇为润湿剂制软材。

散剂和颗粒剂的制备工艺流程图如下：

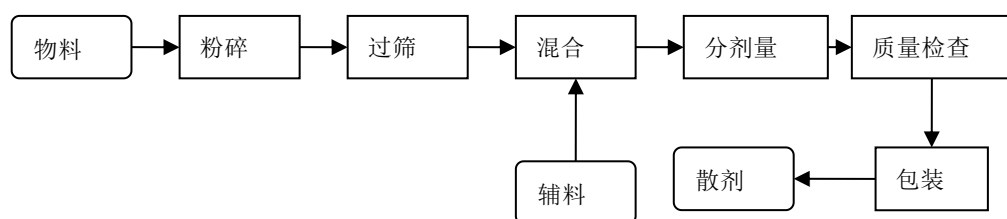


图 4-1 散剂的制备工艺流程图

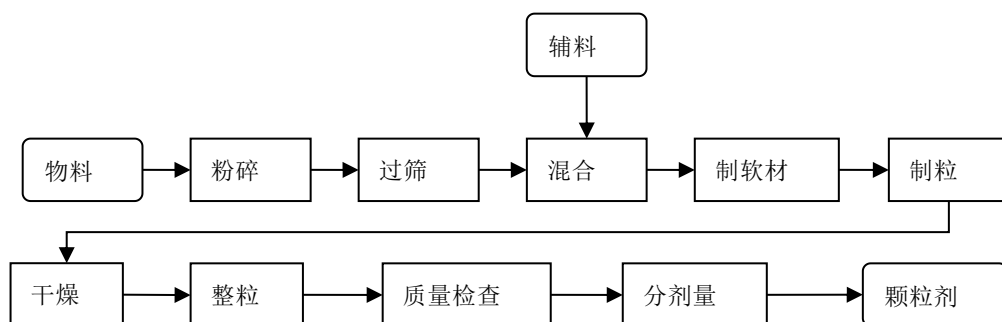


图 4-2 颗粒剂（西药）的制备工艺流程图

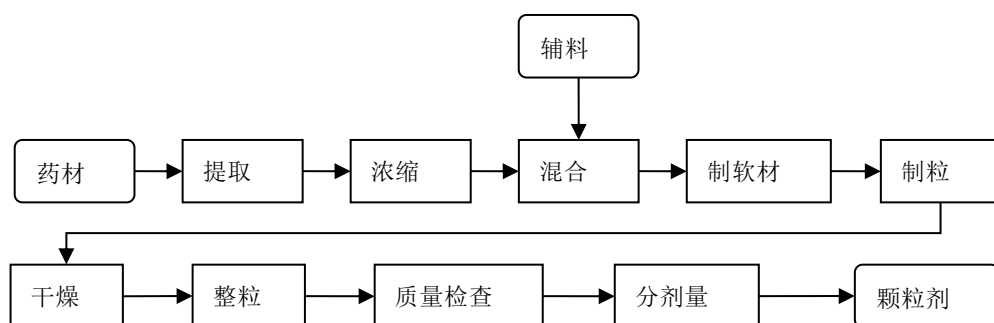


图 4-3 颗粒剂（中药）的制备工艺流程图

### 三、 实验内容

#### （一）实验材料与设备

##### 1. 实验材料

原料药：滑石、甘草、朱砂、大青叶、板蓝根、连翘、拳参等。

辅料：糖粉、糊精、聚维酮、乙醇等

##### 2. 设备与仪器

乳钵、制粒与整粒用筛网、烘箱等。

## （二）实验部分

### 1. 散剂的制备

#### （1） 益元散的制备

##### 【处方】

滑石	10g
甘草	1.7g
朱砂	0.5g

##### 【制备】

- 1) 粉碎，朱砂水飞成极细粉，滑石、甘草粉碎成细粉。
- 2) 分别称取处方中各药，先取小量滑石粉置乳钵中研磨，以饱和乳钵的表面能，再加入朱砂混匀后，按“配研法”将甘草加入，使混合至色泽均一，再将余量滑石粉加入，混合至色泽均一即可。

##### 【方解】

以滑石粉祛暑，渗湿为主药，辅以朱砂清热解毒，加甘草调和诸药，共奏清暑利湿，除烦之功。

##### 【质量检查】

性状：本品为浅红色的粉末，具有甘草的甜味，手捻有润滑感。

##### 【注意】

朱砂、甘草、滑石粉三药的混合次序非常重要，首先用少量滑石粉饱和乳钵表面，以朱砂极细粉“打底”，再与甘草套研，均匀后，最终用剩余滑石粉与以上两味药混合均匀。

##### 【功能与主治】

清暑利湿。用于感受暑湿，身热心烦，口渴喜饮，小便短赤。

##### 【用法与用量】

调服或煎服。一次 6g，一日 1~2 次。

#### （2） 复方枸橼酸钠散的制备

##### 【处方】

氯化钠	1.75g
氯化钾	0.75g
枸橼酸钠	1.45g
葡萄糖	11g

##### 【制备】

取以上四种药物，分别研细，混合均匀，制成一包即得。

##### 【作用与用途】

本品可补充体内电解质和水分。

##### 【用法与用量】

取 1 包加 1000mL 温开水，溶解后口服。

##### 【附注】

本品可用于治疗腹泻呕吐等引起的轻度和中度脱水。本品中氯化钠、氯化钾可补充

体液内电解质；枸橼酸钠可调节体内酸碱平衡。

### (3) 散剂的质量检查

外观均匀度

取供试品适量，置光滑纸上，平铺约 5cm<sup>2</sup>，将其表面压平，在亮处观察，应呈现均匀的色泽，无花纹与色斑。

## 2. 颗粒剂的制备

### (1) 感冒退热颗粒剂的制备

#### 【处方】

大青叶	20g
板蓝根	20g
连翘	10g
拳参	10g
糖粉	15g
糊精	6.25g

制成冲剂 50g

#### 【制备】

按处方称取大青叶、板蓝根、连翘、拳参，分别加水 400、300mL 煎煮二次（每次 1.5 小时，合并滤液，滤过，滤液浓缩至相对密度 1.08~1.10（90~95℃）待冷至室温，加等量的乙醇使沉淀 2 小时，取上清液浓缩至相对密度 1.18~1.20（60~65℃），加水 1 倍量，搅拌，静置 8 小时，取上清液浓缩至相对密度 1.38~1.40（60~65℃）得清膏。

因实验时间有限，每次煎煮 20、15 分钟，合并滤液，滤过，滤液浓缩至约 15g，取浓缩液 1.5mL，加糖粉 15g，糊精 6.25g 及乙醇适量，制成软材，软材的标准为“握之成团，松之即散。”过 20 目筛制粒，于 80℃ 以下干燥，整粒，用塑料密封包装，18g/包，即得。

#### 【质量检查】

外观应干燥、颗粒均匀、色泽一致，无结块受潮现象。

#### 【注意】

制备过程需要醇沉，以除去树脂、粘液质及蛋白质等杂质，还可降低冲剂的引湿性，防止吸潮，避免颗粒在放置过程中结块。

操作过程中需注意，应将药液冷却至室温，再慢慢加入乙醇，同时需快速搅拌，使药液与乙醇充分混匀，以除去大量杂质。

#### 【清热解毒】

用于上呼吸道感染、急性扁桃体炎、咽喉炎等。

#### 【附注】

制备的糖粉需 60℃ 干燥，除去结晶水。

### (2) 恩诺沙星泡腾颗粒剂的制备

#### 【处方】

恩诺沙星	10g
羧甲基纤维素钠	0.2g
聚维酮	0.2g

糖精钠	0.4g
糖粉	60g
苹果酸	28g
碳酸氢钠	8.3g
无水碳酸钠	2.5g
橘型香料	2.3g
十二烷基硫酸钠	0.05g

#### 【制备】

- 1) 0.2g 聚维酮溶于 10mL 无水乙醇中备用。
- 2) 0.4g 糖精钠、28g 苹果酸分两次于乳钵中研细，过 30 目筛，置于 6 号自封袋中。
- 3) 分别称取 10g 恩诺沙星、0.2g 羧甲基纤维素钠、60g 糖粉，放于 2) 中的自封袋中混匀。
- 4) 将上述混合物置于瓷盘中，加聚维酮乙醇溶液制软材，软材的标准为“握之成团，松之即散。”
- 5) 将软材过 30 目筛制粒。
- 6) 湿颗粒放于瓷盘中，铺平，尽量薄而均匀，于烘箱中 60~65℃干燥，约 10 分钟。
- 7) 颗粒干燥后，30 目筛整粒。
- 8) 将 8.3g 碳酸氢钠、2.5g 无水碳酸钠、2.3g 橘型香料、0.05g 十二烷基硫酸钠过 60 目筛，与上述 7) 干颗粒混匀。
- 9) 制成的混合物装于自封袋中。

#### 【附注】

恩诺沙星可作为动物用药品，在动物体内之半衰期长，有良好之组织分布性，属于广效性抑菌剂，对于革兰氏阳性菌、阴性菌及霉菌体具有抑菌作用，曾被使用于养殖鱼类之弧菌症及大肠杆菌症疾病之控制。

处方中羧甲基纤维素钠为不溶性亲水聚合物，可改善恩诺沙星的混悬性；十二烷基硫酸钠可加快药物的溶出。

### (3) 颗粒剂的质量检查

#### ①溶化性

除另有规定外，可溶颗粒和泡腾颗粒照下述方法检查，溶化性应符合规定。

#### ②可溶性颗粒检查法

取供试品 10g，加热水 200mL，搅拌 5 分钟，可溶颗粒应全部溶化或轻微浑浊，但不得有异物。

#### ③泡腾颗粒检查法

取单剂量包装的泡腾颗粒 3 袋，分别置盛有 200mL 水的烧杯中，水温为 15~25℃，应迅速产生气体而成泡腾状，5 分钟内颗粒均应完全分散或溶解在水中。

混悬颗粒或已规定检查溶出度或释放度的颗粒剂，可不进行溶化性检查。

## 四、 实验结果与讨论

## 1. 散剂实验结果

表 4-1 散剂实验结果

名称	外观均匀度
益元散	
复方枸橼酸钠散	

## 2. 颗粒剂实验结果

表 4-2 颗粒剂实验结果

名称	溶化性	黏合剂用量 (mL)
感冒退热颗粒		
恩诺沙星泡腾颗粒		

## 五、 思考题

1. 散剂的混合操作应注意哪些问题？
2. 中药颗粒剂制备为何常选用乙醇？



## 实验五 对乙酰氨基酚片溶出度测定

### 一、 实验目的

1. 掌握片剂溶出度测定的方法及溶出速率曲线的绘制。
2. 熟悉溶出度测定仪的使用方法。

### 二、 实验原理

#### （一）溶出度定义

片剂服用后，在消化道中要经过崩解和溶解两个过程，然后通过生物膜吸收。对于难溶性药物（溶解度小于  $0.1\sim 1\text{mg/mL}$ ），其体内吸收受溶出度影响，即溶解是吸收的限速过程。崩解虽然是药物溶出的前提，但崩解后药物的颗粒受粘合剂等辅料的影响，药物的溶出度会呈现显著的不同。故难溶性药物片剂的崩解时限与吸收没有相关关系。

为了有效地控制片剂的质量，可采用测定药物的血药浓度或尿药浓度来测定药物的生物利用度。但这种体内测定方法用来控制药品质量非但不便，而且也不可能每批制剂均进行生物利用度测定。故目前一些国家药典收载与体内测定结果相关的体外溶出度测定方法。该法是评定难溶性片剂的内在质量及筛选固体制剂处方和评定制备工艺的重要手段。

溶出度是指药物从固体制剂在规定溶剂中溶出的速度和程度。在溶出度实验中，不同时间点的溶出量存在一定规律，符合零级、一级或 Higuchi 方程等不同的溶出规律。

#### （二）溶出度测定方法

测定片剂溶出度的方法，药典规定有转篮法和桨法、小杯法，并规定有特定的仪器装置。转篮法测定溶出度的方法为“除另有规定外，量取经脱气处理的溶剂  $900\text{mL}$ ，注入溶出杯中，加温，使溶剂温度保持在  $37\pm 0.5^{\circ}\text{C}$ ，调整转速使其稳定。取供试品 6 片，分别投入 6 个转篮内，将转篮降入容器中，立即开始计时，除另有规定外，至 45min 时，在规定取样点吸取溶液适量，立即经  $0.8\mu\text{m}$  微孔滤膜滤过。自取样至过滤应在 30 秒内完成。取滤液，照各该药品项下规定的方法测定，算出每片的溶出量。”结果判断为“6 片中每片的溶出量，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）为标示量的 70%。如 6 片中仅有 1-2 片低于规定限度，但不低于  $Q-10\%$  且其平均溶出量不低于规定限度时仍可判为符合规定。如 6 片中有 1 片低于  $Q-10\%$ ，应取 6 片复试，初复试的 12 片仅有 1-2 片低于  $Q-10\%$ ，且其平均溶出量不低于规定限度时，亦可判为符合规定。每一转篮中供试品的取用量如为 2 片或 2 片以上时，算出每片的溶出量，均不得低于规定限度（Q），不再复试。”桨法测定的方法和结果判断与转篮法相同。片剂溶出度测定，采用以上测定条件，间隔一定时间取样，测定药物的含量。依据实验所得的数据进行整理，绘制出药物溶出百分率曲线，并可进一步将数据在威布尔概率纸上

作图，求出相应的参数（T50，Td，m）。

### 三、 实验内容

#### （一）实验材料与设备

##### 1. 实验材料

对乙酰氨基酚片、稀盐酸、氢氧化钠等。

##### 2. 设备与仪器

溶出仪、紫外分光光度计等。

#### （二） 实验部分

##### 【操作】

1. 溶出介质的配制：取稀盐酸 24mL，加蒸馏水稀释至 1000mL，即得。
2. 调节溶出仪水浴温度为  $37\pm0.5^{\circ}\text{C}$ ，恒温。
3. 准确量取 900mL 溶出介质，预热至  $35^{\circ}\text{C}$ ，倒入测定仪的溶出杯中，于恒温水浴中恒温至  $37\pm0.5^{\circ}\text{C}$ 。另外用一溶出杯盛装剩余 100mL 溶出介质于溶出仪中保温，作补充介质用。
4. 调节转篮转速为 100r/min.
5. 取样品片（0.3g/片）置转篮中开动机器，介质接触到片剂后立即开始计时。
6. 按表 5-1 时间间隔取样，每次用注射器取样 5mL（取样点应在转篮上端距液面中间，离烧杯壁 1cm 处），同时补加溶出介质 5mL。将所取出溶液用  $0.8\mu\text{m}$  微孔滤膜过滤，弃去初滤液，续滤液置于干燥试管中（过滤在 30 秒内完成）。
7. 含量测定：精密量取续滤液 1mL，加至 50mL 量瓶中，用 0.04%NaOH 溶液稀释至刻度，以 0.04%NaOH 为空白，在 257nm 处测定吸收度 A 值。按对乙酰氨基酚的吸收系数（ $E_{1\text{cm}}^{1\%}$ ）为 715 计算一定时间溶出的药物浓度 C（mg/mL）及溶出百分率，填入表 5-1 中。

##### 【操作注意】

在样品溶出试验中，转篮必须垂直，转速要稳定。取样位置，取样时间和取样量要精确，一致。

### 四、 实验结果与讨论

1. 溶出度试验中溶出百分率的计算

表 5-1 溶出实验结果

取样时间（min）	2	5	10	20	30	45	60
吸收度 A							
溶出百分率（%）							

(1) 每个时间点浓度计算公式：
$$C = \frac{A}{E \times l} = \frac{A}{715 \times 1} \text{ (g/100mL)} \xrightarrow{*10} \text{ (mg/mL)}$$

(2) 浓度校正公式：
$$C'_n = C_n + \frac{V_0}{V} \sum C_t$$

式中  $C'_n$  为校正浓度； $C_n$ —为实测浓度； $V_0$ —为每次取样体积； $V$ —为介质总体积。

(3) 溶出百分率计算公式：

$$\text{溶出百分率 \%} = \frac{C'_n \times \text{稀释倍数} \times \text{介质总量} \times 10^{-3}}{\text{标示量}} \times 100\%$$

## 2. 绘制溶出曲线

以溶出百分率为纵坐标，以溶出时间为横坐标，作图，可得溶出曲线。

## 五、思考题

1. 片剂的崩解时限合格，是否其溶出度一定合格?为什么?
2. 片剂的溶出不合格的主要原因和解决方法?

## 六、附录

### 1. 片剂溶出度测定方法

参考 2010 版《中国药典》二部附录 XC 溶出度测定方法进行测定，实验设备如下图。



图 5-1 片剂溶出度测定仪

## 实验六 软膏剂的制备及基质的选择

### 一、实验目的

1. 掌握不同类型软膏基质的制备方法。
2. 掌握软膏中药物释放的测定方法，比较不同基质对药物释放的影响。

### 二、实验原理

#### （一）软膏剂的定义与基质的类型

##### 1. 定义

软膏剂系指药物与油脂性或水溶性基质混合制成的均匀的半固体外用制剂。它可在局部发挥疗效或起保护和润滑皮肤的作用，药物也可透过皮肤吸收进入体循环，产生全身治疗作用。

##### 2. 基质的类型

基质是软膏剂形成和发挥药效的重要组成部分。基质不仅是软膏的赋型剂，同时也是药物载体，对软膏剂的质量、药物的释放以及药物的吸收都有重要影响，常用的软膏基质根据其组成可分为三类：

##### （1）油脂性基质

此类基质包括烃类、类脂类、油脂类及二甲基硅油。此类基质中除植物油和蜂蜡加热熔合制成的单软膏和凡士林可单独用作软膏基质外，其它油脂性成分，如液体石蜡、羊毛脂等多用于调节软膏稠度，以得到适宜的软膏基质。

##### （2）乳剂型基质

是由含固体的油相加热融化后与水相混合，在乳化剂的作用下形成乳剂，最后在室温下成为半固体的基质。根据使用不同的乳化剂，可制得 O/W 型和 W/O 型软膏。常用的乳化剂有肥皂类：一价皂、多价皂；脂肪醇硫酸（酯）钠类；高级脂肪醇与多元醇酯类；聚氧乙烯醚的衍生物类。

##### （3）水溶性基质

由天然或合成的水溶性高分子物质所组成的基质。常用的有甘油明胶、纤维素衍生物及聚乙二醇、聚丙烯酸等。

在基质中需加入固体药物时，除在基质的某一组分中溶解或共熔外，应预先用适量的方法制成细粉。必要时软膏剂中可加入透皮吸收促进剂、保湿剂、防腐剂等。

#### （二）软膏剂的制备方法

软膏剂的制备方法主要有研和法、熔合法和乳化法，可根据药物与基质的性质选用适宜方法。研和法适用于通过研磨基质能与药物均匀混合，或药物不宜受热的软膏的制

备。如由半固体和液体成分组成的软膏基质常用研磨法制备，即先取药物与部分基质或适宜液体研磨成细腻糊状，再递加其它基质研匀（取少许涂于手上无砂砾感）。熔合法适用于含有固体油脂性基质或水溶性基质，或含有固体药物量较多的软膏的制备。即基质中可溶性的药物可直接加到熔化的基质中，不溶性药物可筛入熔化或软化的基质中，搅匀至冷凝即得。乳剂型软膏剂采用乳化法制备，即将油性物质加热至 70-80℃ 使熔化（必要时可用筛网滤除杂质），另将水溶性成分溶于水中，加热至较油相成分相同或略高温，将水相慢慢加入油相中，边加边搅至冷凝即得。

### （三）软膏剂的质量评价

软膏基质的质量评价项目包括熔点、酸碱度、粘度、稳定性和刺激性等，其中释药性能是重要检查项目。软膏剂中药物的释放以及透皮吸收主要依赖于药物本身的性质，但基质在一定程度上影响药物的这些特性。在多数情况下，水溶性基质和乳剂型基质中药物的释放较快，油脂性基质中药物的释放较差。一般利用基质处方的改变以及不同的制备工艺条件可以得到药物的不同释放特性。

考察不同基质对软膏中药物释放的影响，可通过软膏剂的释放度实验来评定。软膏剂中药物的释放度可采用药物透过无屏障性半透膜的释放速度，或凝胶扩散法进行评价。

## 三、实验内容

### （一）实验材料与设备

#### 1. 实验材料

硬脂醇、白凡士林、液体石蜡、氢氧化钙等。

#### 2. 仪器与设备

蒸发皿、研钵、紫外-可见分光光度计等。

### （二）实验部分

#### 1. 乳剂型软膏基质的制备

##### O/W 型乳剂型软膏基质

##### 【处方】

硬脂醇	0.9g
白凡士林	1.0g
液体石蜡	0.7mL
月桂醇硫酸钠	0.1g
尼泊金乙酯	0.01g
甘油	0.5g
蒸馏水	适量
制成	10.0g

##### 【制备】

- （1）取油相成分（硬脂醇、白凡士林和液体石蜡）于蒸发皿中，置水浴上加热至 70~80℃，使其熔化。
- （2）取水相成分（月桂醇硫酸钠、尼泊金乙酯、甘油和计算量蒸馏水）于蒸发皿中，

置水浴上加热至 70~80℃。

- (3) 在搅拌下将水相成分以细流状加入油相成分中，在水浴上继续保持恒温并搅拌几分钟，然后在室温下继续搅拌至冷凝，即得 O/W 型乳剂型基质。

## 2. 水溶性软膏基质的制备

### (1) 羧甲基纤维素钠软膏基质

#### 【处方】

羧甲基纤维素钠	0.6g
甘油	1.5g
尼泊金乙酯	0.02g
蒸馏水加至	10.0g

#### 【制备】

- 1) 取羧甲基纤维素钠置于研钵中，加甘油研匀，加入 6mL 水使完全溶解。
- 2) 边研边加入溶有尼泊金乙酯的水溶液，研磨均匀，加蒸馏水至全量，即得。

#### 【注意事项】

羧甲基纤维素钠为高分子物质，直接加入到水中，需缓慢溶胀后才能溶解，需要时间较长。如果先用甘油研磨分散后再加水，羧甲基纤维素钠不易成团，溶解速度快。

### (2) 卡波沫凝胶基质的制备

#### 【处方】

甘油	12.2g
水	12.3g
1%苯甲酸钠水溶液	0.5mL
卡波沫 940	0.13g
三乙醇胺	0.13g

#### 【制备】

- 1) 在搅拌下，将卡波沫 940 缓慢加入甘油中，搅拌至卡波沫 940 全部分散。
- 2) 加水，搅拌均匀后，加三乙醇胺，搅拌均匀后，加入苯甲酸钠水溶液，搅拌均匀，即得。

#### 【注意事项】

- 1) 卡波沫 940 在水中分散时应注意彻底分散均匀，不能成团。
- 2) 卡波沫在搅拌时易产生气泡，所以胶体加热时间一般应以除尽气泡为度。
- 3) 1%苯甲酸钠溶液的配制：称取苯甲酸钠 1g，用蒸馏水定容至 100mL，即得。

## 3. 5%水杨酸软膏的制备

#### 【处方】

表 6-1 不同基质水杨酸软膏处方表

名称	水杨酸凡士林软膏	水杨酸 O/W 乳剂型软膏	水杨酸水溶性软膏
水杨酸	0.5g	0.5g	0.5g
凡士林	9.5g	—	—
O/W 乳剂基质（处方 1）	—	9.5g	—
水溶性基质（处方 2A 或 2B）	—	—	9.5g

### 【制备】

- (1) 取水杨酸 3g，置研钵中研细。
- (2) 水杨酸凡士林软膏：称取 9.5g 凡士林于蒸发皿中，水浴加热熔化，搅拌下加入研细的 0.5g 水杨酸粉末，搅匀，冷却凝固，即得。
- (3) 水杨酸 O/W 乳剂型软膏：称取 0.5g 研细的水杨酸粉末于蒸发皿中，分次加入 9.5g O/W 乳剂基质，研匀，即得。
- (4) 水杨酸水溶性软膏：称取 0.5g 研细的水杨酸粉末于蒸发皿中，分次加入 9.5g 水溶性基质，研匀，即得。

### 【质量评价】

比较不同基质的软膏剂中药物的释放。

- (1) 取 3 个 100mL 烧杯，装 100mL 蒸馏水，于 37℃ 水浴加热，备用。透析袋用开水煮沸 10min，置于烧杯中用蒸馏水浸泡。
- (2) 将透析袋剪成 5cm 长的一段，先将一边留出 1cm 用绳子扎紧，中间分别放入水杨酸凡士林软膏、水杨酸 O/W 乳剂型软膏、水杨酸水溶性软膏，重量各为 3g，将透析袋另一边留出 1cm，用绳子将装好软膏的透析袋扎紧。
- (3) 将装有软膏的透析袋置于装有 100mL、37℃ 蒸馏水的小烧杯中（小烧杯置于 37℃ 恒温水浴中），透析袋的下面浸于水面下约 1mm（定面积释放）。
- (4) 分别于 15、30、45、60min 取样，每次取出 5mL（每次取前应搅拌均匀），并补加 5mL 蒸馏水。按下述方法测定释放液中水杨酸含量。
- (5) 水杨酸含量测定：
  - 1) 测定原理：水杨酸含量与其在 296nm 波长下的吸收值成正比，故本实验不采用常规的标准曲线法，以求得水杨酸实际的释放量，而是以其在 296nm 波长下的吸收度表示其累积释放量的多少。
  - 2) 样品处理：
    - ① 水杨酸凡士林软膏：量取 2.5mL 释放液于 25mL 量瓶中，用水稀释至刻度，在 296nm 下，以水为空白，测定各个时间点吸光度。
    - ② 水杨酸 O/W 乳剂型软膏：量取 0.25mL（用移液枪量取）释放液于 25mL 量瓶中，用水稀释至刻度，在 296nm 下，以水为空白，测定各个时间点吸光度。
    - ③ 水杨酸水溶性软膏：量取 0.25mL（用移液枪量取）释放液于 25mL 量瓶中，用水稀释至刻度，在 296nm 下，以水为空白，测定各个时间点吸光度。
  - 3) 以吸光度对时间作图即得不同基质的水杨酸软膏的释放曲线。

## 四、实验结果与讨论

1. 记录不同时间药物的释放量（吸光度），列于下表

表 6-2 不同基质释放量结果

基质 时间 (min)	凡士林	O/W 乳剂基质	水溶性基质
15			
30			
45			
60			

2. 以吸光度对时间作图，得不同基质的水杨酸软膏的释放曲线，讨论不同种基质中药物释放速度的差异。
3. 制得的水杨酸软膏涂布在自己的皮肤上，评价是否细腻，比较三种软膏的黏稠性与涂布性，讨论三种软膏中各组分的作用。

## 五、思考题

1. O/W 型乳剂型软膏基质常用哪几种乳化剂？
2. 影响水杨酸从基质中释放的因素有哪些？



## 实验七 栓剂的置换价测定及其制备

### 一、 实验目的

1. 掌握栓剂置换价测定方法及应用。
2. 掌握栓剂的制备工艺和操作要点。
3. 熟悉栓剂基质的分类和应用。
4. 了解栓剂的质量评价。

### 二、 实验原理

#### （一）栓剂的定义及质量要求

栓剂是将药物和适宜的基质制成的具有一定形状供腔道给药的固体形外用制剂。栓剂因施用腔道的不同，分为直肠栓、阴道栓、尿道栓、喉道栓、耳用栓、鼻用栓。

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，逐渐释放出药物，发挥局部或全身作用；有适宜的硬度，以便于使用、包装、贮藏。

#### （二）栓剂的基质类型

栓剂的基质分为油脂性基质和水溶性基质。其中油脂性基质包括可可豆脂、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。另外，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、抗氧剂、抑菌剂等。

#### （三）栓剂的制备工艺

栓剂的制法有冷压法和热熔法。其中热熔法最为常用，其制备工艺流程为：

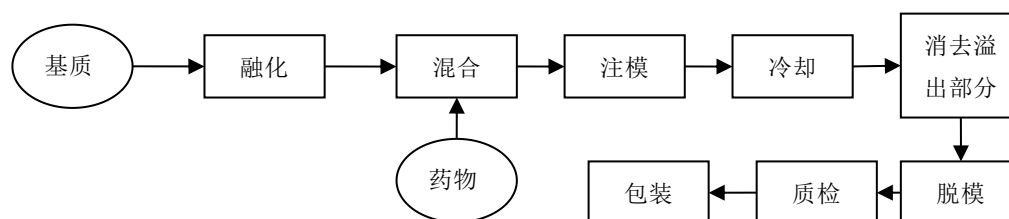


图 7-1 栓剂的制备流程图

制备栓剂时，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，对水溶性基质涂油溶性润滑剂，如液体石蜡；油溶性基质涂水溶性润滑剂，如软皂乙醇液（由

软皂、甘油各一份及 90%乙醇五份混合而成)。

#### (四) 置换价

处方设计时求算制备栓剂所需基质的理论用量时，需预测药物的置换价(DV)。药物的重量与同体积基质的重量的比值，即

$$DV = \frac{\text{药物密度}}{\text{基质密度}}$$

当基质和药物的密度未知时，可用下式计算：

$$DV = \frac{W}{G - (M - W)} \quad (1)$$

式中 G- 每枚纯基质栓剂的重量，W-每枚栓剂中主药的重量， M-每枚含药栓剂的重量。

根据求得的置换价，计算出 n 枚栓剂中应加的基质质量(x) 为

$$x = n \times (G - \frac{y}{DV}) \quad (2)$$

式中 y-每枚栓剂中主药的重量，n-制备栓剂的枚数，x-制备 n 枚栓剂需要基质的重量。

值得注意的是，同一种药物针对不同的基质有不同的置换价，所以，谈及药物的置换价时应指明基质类别。

#### (四) 栓剂的质量评价

栓剂的质量评价内容包括：外形、重量差异、主药含量、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。

### 三、 实验内容

#### (一) 实验材料与设备

##### 1. 实验材料

乙酰水杨酸、醋酸氯己定、半合成脂肪酸酯、甘油等。

##### 2. 设备与仪器

蒸发皿、水浴锅、栓剂模子、栓剂融变实验仪等。

#### (二) 实验部分

##### 1. 置换价的测定

以乙酰水杨酸为模型药物，用半合成脂肪酸酯为基质进行置换价测定。

##### (1) 纯基质栓的制备

【处方】

半合成脂肪酸甘油酯 20g

【制备】

- 1) 在栓模上涂水溶性润滑剂。
- 2) 称取半合成脂肪酸酯置蒸发皿中，于水浴上加热熔化。
- 3) 将熔化的基质倾入涂有润滑剂的栓剂模子中。
- 4) 冷却凝固后削去溢出部分，脱模，得完整的纯基质栓数枚，称重，并计算每粒栓剂的平均重量  $G$  (g/粒)。

(2) 含药栓的制备

【处方】

乙酰水杨酸	6g
半合成脂肪酸甘油酯	12g
制成栓剂	10 枚

【制备】

- 1) 在栓模上涂水溶性润滑剂。
- 2) 称取半合成脂肪酸甘油酯置发皿中，于水浴上加热，待 2/3 基质熔化时停止加热，搅拌使全熔。
- 3) 另称取研细的乙酰水杨酸粉末(过 100 目筛)，分次加至熔融的半合成脂肪酸甘油酯，搅拌均匀。
- 4) 倾入涂有润滑剂的栓模中，迅速冷却固化，削去溢出部分，脱模，得完整的含药栓数枚，称重，并计算每粒平均重量  $M$  (g/粒)，含药量  $W=M \times X\%$ ， $X\%$  为药物百分含量。

(3) 置换价的计算

将上述计算得到的  $G$ 、 $M$  代入置换价计算公式，求得乙酰水杨酸对半合成脂肪酸甘油酯的置换价。

(4) 根据置换价计算下一处方所需基质的用量

乙酰水杨酸	6g
半合成脂肪酸甘油酯	适量
制成圆锥形肛门栓	20 枚

按求得的乙酰水杨酸对半合成脂肪酸甘油酯的置换价，计算每粒栓剂需加的基质重量及 20 枚栓剂需用的基质重量。

【操作注意】

- (1) 药物与基质需充分混匀。
- (2) 混合物灌模时温度适宜，过高易引起中空和顶端凹陷，过低难以一次性完成灌模，栓剂的灌模务必一次完成。灌好的栓模应置适宜的温度下冷却一定时间，以保证脱模的顺利进行。

#### 【质量检查】

栓剂的外观（包括外表和内部）、重量、重量差异、融变时限等。

#### 【作用与治疗】

本品为直肠栓，发挥全身作用，用于普通感冒或流行性感冒引起的发热。也用于缓解轻至中度疼痛，如头痛、牙痛、神经痛、肌肉痛、痛经及关节痛等。

### 2. 甘油栓的制备

#### 【处方】

氢氧化钠	0.24g
硬脂酸	1.6g
甘油	20g
蒸馏水	2.8mL
制成圆锥形肛门栓	10 枚

#### 【制备】

称取处方量甘油于蒸发皿中，加入氢氧化钠及水，加热至 100℃，慢慢加入研细的硬脂酸、不断搅拌，使之溶解，继续在 85~95℃保温至澄清，趁热灌入涂有润滑剂（液体石蜡）的模子内，冷却凝固后削去模口溢出部分，脱模，得甘油栓。

#### 【质量检查】

栓剂的外观（包括外表和内部）、重量、重量差异、融变时限等。

#### 【作用与治疗】

本品用于通便。

### 3. 醋酸氯己定栓剂的制备

#### 【处方】

甘油	7.2g
明胶	9.0g
聚山梨酯-80	1.0g
乙醇	2mL
醋酸氯己定(过 100 目筛)	0.2g
蒸馏水	5.6mL
制成鸭舌形阴道栓	10 枚

#### 【制备】

(1) 在栓模上涂油溶性润滑剂（液体石蜡）。

(2) 甘油明胶溶液的制备：称取处方量的明胶，置称重的干蒸发皿中（连同使用的玻棒一起称重），加入约 20g 的蒸馏水浸泡，使明胶溶胀，于水浴上加热得明胶

溶液。

- (3) 再加入处方量的甘油，轻搅使之混匀，继续加热搅拌，使水分蒸发至处方量为止（称重）。
- (4) 另取醋酸氯己定与聚山梨酯-80 混匀，将冰片溶于乙醇中，在搅拌下与醋酸氯己定混合均匀。
- (5) 将氯己定混合液加入甘油明胶溶液中，混匀。
- (6) 趁热灌入涂好润滑剂的栓模内，冷却成形，脱模即得。

**【操作注意】**

- (1) 本法制备的甘油明胶栓剂具有弹性，在体温时不熔融，但能缓缓溶于体液中释放药物，溶解速度与甘油、明胶、水的比例有关。
- (2) 要想得到不同硬度的栓剂，可以调整甘油、明胶、水三者比例组成。实验过程中需按处方量控制水分，以保证栓剂的硬度适中。

**【质量检查】**

栓剂的外观（包括外表和内部）、重量、重量差异、融变时限等。

**【作用与治疗】**

本品用于治疗宫颈糜烂及阴道炎。

## 四、 实验结果与讨论

### 1. 置换价结果

纯基质栓重：G=

含药栓重：M=

含药量：W=

计算乙酰水杨酸对半合成脂肪酸酯的置换价：

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

计算含药量为  $w=6/10=0.6g$  时，制备 10 枚栓剂所需基质重量

$$x = n \times (G - \frac{y}{DV}) =$$

### 2. 其余实验结果记录于表 7-1。

表 7-1 各种栓剂的质量检查结果

指标 品名	外观 (外表、内部)	重量 (g)	重量差异限度 (合格否)	融变时限 (min)
乙酰水杨酸栓				
甘油栓				
醋酸氯己定栓				

3. 比较三种栓剂中所用的基质类型，讨论栓剂基质选择时应考虑的因素。

## 五、 思考题

1. 热熔法制备阿斯匹林栓应注意什么问题？
2. 什么情况下需计算置换价？
3. 为什么栓剂要测定融变时限？

## 六、 附录

### 1. 栓剂外观与药物分散状况检查

检查栓剂的外观是否完整，表面亮度是否一致，有无斑点和气泡。将栓剂纵向剖开，观察药物分散是否均匀。

### 2. 栓剂的融变时限检查

取供试品 3 粒，在室温放置 1 小时后，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。除另有规定外，将上述装置分别垂直浸入盛有不少于 4L 的  $37.0^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$  水的容器中，其上端位置应在水面下 90mm 处。容器中装一转动器，每隔 10min 在溶液中翻转该装置一次。（参照《中国药典》2010 版二部附录 X B 融变时限检查法栓剂项。）

结果判断：除另有规定外，脂肪性基质的栓剂 3 粒均应在 30min 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 60min 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。

实验装置如下图



图 7-1 栓剂融变时限检查仪

### 3. 栓剂重量差异检查

取供试品 10 粒，精密称定总重量，求得平均粒重后，再分别精密称定各粒的重量，每粒重量与平均粒重相比较，按表 7-2 的规定，超出重量差异限度的药粒不得多于 1 粒，并不得超限度 1 倍。（参照《中国药典》2010 版二部附录 I D 项）

表 7-2 栓剂重量差异限度表

平均粒重	重量差异限度
1.0g 及 1.0g 以下	$\pm 10\%$
1.0g 以上至 3.0g	$\pm 7.5\%$
3.0g 以上	$\pm 5\%$

## 实验八 微囊的制备

### 一、实验目的

1. 掌握制备微囊的单凝聚或复凝聚工艺。
2. 掌握光学显微镜法测定微囊粒径的方法。

### 二、实验原理

#### （一）微囊的定义、特点与囊材

微囊（microcapsules）指以天然的或合成的高分子材料（通称囊材）作为囊膜，将固态或液态药物（通称囊心物）包裹而成的药库型微型胶囊，其粒径通常在 1~250 $\mu\text{m}$  范围内。

微囊有如下特点：①提高药物（如活细胞、基因、酶等）的稳定性；②掩盖药物的不良气味或口味；③减少复方药物的配伍变化；④可制备控释及缓释制剂；⑤防止药物在胃内失活或减少对胃的刺激；⑥使液态药物固态化便于应用与贮存；⑦使药物浓集于靶区，提高疗效，降低毒副作用等。

制备微囊常用的囊材可分为 3 大类：①天然高分子材料：如阿拉伯胶、明胶、海藻酸盐、壳聚糖等；②半合成高分子材料：如乙基纤维素、纤维醋法酯、羧甲基纤维素盐、羟丙基纤维素甲、基纤维素等；③合成高分子材料包括非生物降解材料如聚酰胺硅橡胶等，可生物降解材料如聚乳酸、丙交酯-乙交酯共聚物、聚乳酸-聚乙二醇嵌段共聚物等。

#### （二）单凝聚工艺制备微囊的原理

单凝聚法是在高分子囊材溶液中加入凝聚剂以降低高分子材料的溶解度而凝聚成囊的方法。以明胶作囊材为例。将药物分散在明胶材料溶液中，然后加入凝聚剂（可以是强亲水性电解质硫酸钠水溶液，或强亲水性非电解质如乙醇），由于明胶分子水合膜的水分子与凝聚剂结合，使明胶的溶解度降低，分子间形成氢键，最后从溶液中析出而凝聚形成凝聚囊。这种凝聚是可逆的，一旦解除凝聚的条件（如加水稀释），就可发生解凝聚，使凝聚囊很快消失。这种可逆性在制备过程中可加以利用，经过几次凝聚与解凝聚，直到凝聚囊形成满意的形状为止（可用显微镜观察）。最后加入交联剂甲醛或戊二醛，甲醛与明胶发生胺醛缩合反应，戊二醛则与明胶发生 Schiff 氏反应，使明胶分子交联形成网状结构而固化，得不凝结、不粘连、不可逆的球形或类球形微囊。

#### （三）复凝聚工艺制备微囊的原理

复凝聚法是使用带相反电荷的两种高分子材料作为复合材料，在一定条件下交联且与囊心物凝聚成囊的方法。以明胶与阿拉伯胶为例。将溶液 pH 值调至明胶的等电点以



下使之带正电（pH 4.0~4.5 时明胶带的正电荷多），而此时阿拉伯胶仍带负电，由于电荷互相吸引交联形成正、负离子的络合物，溶解度降低而凝聚成囊，加水稀释，甲醛交联固化，洗去甲醛，即得球形或类球形微囊。

### 三、实验内容

#### （一）实验材料与设备

##### 1. 实验材料

原料药：液体石蜡。

囊材：明胶、阿拉伯胶。

试剂：甲醛、Schiff 试剂、醋酸、NaOH、硫酸钠

##### 2. 仪器与设备

恒温水浴、冰浴等。

#### （二）实验部分

##### 1. 液体石蜡微囊制备（单凝聚工艺）

###### 【处方】

液体石蜡	2g
明胶	2g
36%甲醛溶液	3mL
10%醋酸溶液	适量
60%硫酸钠溶液	适量
蒸馏水	适量

###### 【制备】

- (1) 明胶水溶液的制备：称取明胶 2g，加水 10mL，浸泡膨胀后，微热助其溶解，50℃保温，即得，备用。
- (2) 液体石蜡乳状液的制备：称取液体石蜡 2g，加入明胶水溶液，加水稀释至 60mL，置于研钵中研磨成乳剂，用 10%醋酸调节 pH 至 4，即得，备用。
- (3) 60%硫酸钠溶液的配制：称取  $\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$  晶体 15g（相当于无水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  6.6g）加水 25mL 混匀，于 50℃溶解并保温即得，备用。
- (4) 硫酸钠稀释液的配制：根据成囊后系统中所含的硫酸钠浓度（如为 a%），再增加 1.5%〔成为（a+1.5）%〕，配成该浓度后置 15℃放置即得，备用。
- (5) 微囊的制备：将液体石蜡乳状液置于烧杯中，于恒温水浴维持 50~55℃，量取一定量的 60%硫酸钠溶液，缓慢滴入搅拌的乳状液中，至显微镜观察以凝聚成囊为度，并计算出系统中的硫酸钠百分浓度，从而得硫酸钠稀释液。将体积为成囊系统 3 倍的稀释液倒入成囊系统中，使凝聚囊分散，静置使凝聚囊沉降完全，倾去上清液，用硫酸钠稀释液洗 2~3 次后，将凝聚囊混悬于 300mL 硫酸钠稀释液中，加 36%甲醛 3mL，搅拌 15min，加 20%NaOH 调节 pH 至 8~9，继续搅拌 1h，静置待微囊沉降完全，倾去上清液，抽滤，多次用纯水抽洗，至无甲醛味且用 Schiff

试剂检查洗出液至不显色为止，抽干，即得。

【操作注意】

- (1) 处方中所用的水均为蒸馏水，以免离子干扰凝聚。
- (2) 液体石蜡乳状液中的明胶，既是囊材又是乳化剂，因此，可以用组织捣碎机乳化 1~2min，代替研钵，克服其乳化力不强的缺点。
- (3) 60%硫酸钠溶液温度低时会析出晶体，配好后应加盖于 50℃ 保温备用。
- (4) 硫酸钠稀释液的浓度至关重要，在凝聚成囊并不断搅拌下，立即计算出稀释液的浓度。例如，成囊已经用去 60%硫酸钠溶液 21mL，而原液体石蜡乳状液体积为 60mL，则凝聚系统中硫酸钠浓度为  $(60\% \times 21\text{mL}) / 81\text{mL} = 15.6\%$ ，则  $(15.6 + 1.5)\%$  即 17.1% 就是稀释液的浓度。浓度过高或过低时可使凝聚囊粘连成团或溶解。
- (5) 用稀释液反复洗涤凝聚囊的目的是洗去未凝聚的明胶，否则在交联固化时形成胶状物。

## 2. 液体石蜡微囊制备（复凝聚工艺）

【处方】

液体石蜡	5g
阿拉伯胶	5g
明胶	5g
36%甲醛溶液	2.5mL
10%醋酸溶液	适量
20%NaOH 溶液	适量
蒸馏水	适量

【制备】

- (1) 阿拉伯胶溶液的配制：于小烧杯中放适量水，将处方量阿拉伯胶粉末撒于液面，待粉末润湿下沉后，搅拌溶解，加水至 100mL，搅匀，50℃ 保温备用。
- (2) 明胶溶液的配制：称取明胶 5g，用蒸馏水适量浸泡溶胀后，加热溶解，加蒸馏水至 100mL，搅匀，50℃ 保温备用。
- (3) 液体石蜡乳剂的制备：取液体石蜡 5g，与 5%阿拉伯胶溶液 100mL 置组织捣碎机中，乳化 1min，加入 5%明胶溶液 100mL，混匀，即得。可于载玻片上用显微镜检查备用。
- (4) 液体石蜡微囊的制备：将上述乳状液于烧杯内用 50℃ 水浴恒温，不断搅拌下滴入 10%醋酸溶液，pH 至 4.0 为止（用广泛 pH 试纸），于显微镜下观察成囊后，将约 30℃ 的水约 240mL（约成囊系统的体积的两倍）倾入，在搅拌下取出烧杯，继续搅拌至 10℃ 以下（用冰浴），加 36%甲醛溶液 2.5mL，继续搅拌 15min，用 20%氢氧化钠调节 pH 至 8~9，继续搅拌 1h，静置至微囊沉降完全，倾去上清液，过滤（或甩干），微囊用水洗至无甲醛味，并用 Schiff 试剂检查滤液不显色，抽干，即得。

【操作注意】

- (1) 处方中所用的水均为蒸馏水，以免离子干扰复凝聚成囊。
- (2) 制备微囊的过程中，始终伴随搅拌，但搅拌速率不应太高，应尽量减少泡沫的产生，必要时可加入几滴戊醇或辛醇消泡，可提高收率；交联固化前切勿停止搅拌，

以免微囊粘连成团。

- (3) 加 30℃水 240mL 的目的是稀释凝聚囊，以改善微囊形态，应搅拌至 10℃以下才加入甲醛，有利于改善交联固化效果。
- (4) 复凝聚法制备微囊，用 10%醋酸溶液调节 pH 是操作关键。因此，调节 pH 时一定要把溶液搅拌均匀，使整个溶液的 pH 为 3.8~4.0。

## 四、实验结果和讨论

- 1. 绘制乳剂和微囊的显微镜下形态图，并说明两者之间差别。
- 2. 记录微囊的外观、颜色、形状，记录直径（最大粒径和最多粒径）。
- 3. 单凝聚法记录加入 10%醋酸、20%氢氧化钠、60%硫酸钠体积及 a 值和稀释液浓度计算过程。
- 4. 复凝聚法记录 10%醋酸、20%氢氧化钠体积。

## 五、思考题

- 1. 用单凝聚工艺与复凝聚工艺制备微囊时，药物必须具备什么条件？为什么？
- 2. 单凝聚工艺与复凝聚工艺制备微囊的两种工艺有什么异同？

## 实验九 药物的增溶与助溶

### 一、 实验目的

1. 掌握增溶与助溶的基本原理。
2. 掌握常见的增溶剂与助溶剂。
3. 了解影响药物增溶与助溶的因素。

### 二、 实验原理

#### (一) 增溶与助溶的相关定义

药剂学中增加水中难溶性药物溶解度的常用方法是增溶与助溶。

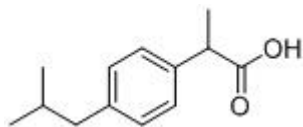
增溶(solubilization)是指某些难溶性药物在表面活性剂的作用下,使其在溶剂中(主要指水)的溶解度增大,并形成澄清溶液的过程。具有增溶能力的表面活性剂称增溶剂,被增溶的物质称为增溶质。每 1g 增溶剂能增溶药物的克数称为增溶量。对于以水为溶剂的药物,增溶剂的最适 HLB 值为 15~18。常用的增溶剂为聚山梨酯类和聚氧乙烯脂肪酸酯类。药物的增溶作用受诸多因素影响,如:增溶剂的性质、增溶质的性质、增溶温度、增溶质的加入顺序等。

助溶是指难溶性药物与加入的第三种物质在溶剂中形成可溶性络合物、复盐或缔合物,以增加药物在溶剂中的溶解度的过程。当加入的第三种物质为低分子化合物(而不是胶体物质或非离子表面活性剂)时,称为助溶剂(hydrotropy agent)。助溶剂可溶于水,多为低分子化合物,形成的络合物多为大分子。常用的助溶剂主要分为两大类:一类是某些有机酸及其钠盐,如苯甲酸钠,水杨酸钠,对氨基苯甲酸等;另一类是酰胺类化合物,如乌拉坦、尿素、菸酰胺、乙酰胺等。

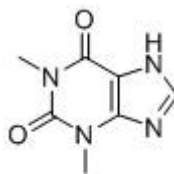
#### (二) 药物的性质

布洛芬( $C_{13}H_{18}O_2$ ,  $M=206.28$ )为微白色结晶性粉末,在乙醇、丙酮、氯仿或乙醚中易溶,在水中几乎不溶。

茶碱( $C_7H_8N_4O_2 \cdot H_2O$ ,  $M=198.18$ )为白色结晶性粉末,在乙醇或氯仿中微溶,在水中极微溶解,在乙醚中几乎不溶,在氢氧化钾溶液或氨溶液中易溶。



布洛芬



茶碱

### 三、 实验内容

#### (一) 实验材料与设备

##### 1. 实验材料

布洛芬、茶碱、聚山梨酯-80 等。

##### 2. 设备与仪器

水浴锅、磁力加热搅拌器等。

#### (二) 实验部分

##### 1. 增溶剂对难溶性药物的增溶作用

###### (1) 聚山梨酯-80 及其加入顺序对布洛芬增溶的影响

###### 【操作】

- 1) 取蒸馏水 25mL 于 50mL 烧杯中，加布洛芬 25mg，反复搅拌，放置约 15min，观察并记录布洛芬的溶解情况。
- 2) 取蒸馏水 25mL 于 50mL 烧杯中，加聚山梨酯-80 1~2mL，搅拌均匀后，加布洛芬 25mg，反复搅拌，放置约 20min，观察并记录布洛芬的溶解情况，计算药物的溶解度。
- 3) 取蒸馏水 25mL 于 50mL 烧杯中，加布洛芬 25mg，混匀，加聚山梨酯-80 1~2mL 滴，反复搅拌，放置约 20min，观察并记录布洛芬的溶解情况。
- 4) 加布洛芬 25mg 于 50mL 烧杯中，加聚山梨酯-80 1~2mL，混匀，加蒸馏水 5mL，反复搅拌，放置 20min，观察并记录布洛芬的溶解情况。

###### 【操作注意】

- 1) 操作中各项条件，如搅拌时间、加药量等应尽可能保持一致。
- 2) 增溶操作中，为了保证药物充分进入胶团，样品搅拌后应放置一段时间。

###### (2) 聚山梨酯的种类及温度对布洛芬增溶的影响

###### 【操作】

- 1) 取蒸馏水 25mL 两份，分别置于 50mL 烧杯中，分别加聚山梨酯-20 和聚山梨酯-40 1~2mL，搅拌均匀后，加布洛芬 25mg，反复搅拌，放置约 20min，0.45μm 微孔滤膜

过滤，取滤液 0.25mL，以蒸馏水稀释并定容至 50mL，于波长 222nm ( $E_{1cm}^{1\%}$ , 449)

下测吸收度（对照液为同量聚山梨酯，加水 25mL，取 0.25mL 稀释并定容至 50mL），分别计算药物溶解度。

- 2) 取蒸馏水 25mL 两份，分别加聚山梨酯-80 1~2mL，搅拌均匀后，各加布洛芬 25mg，分别于室温、55℃恒温搅拌约 15min，微孔滤膜过滤，取滤液 0.25mL，以蒸馏水稀释并定容至 50mL，同法分别测吸收度，计算溶解度并与（1）结果相比较。

【操作注意】

同（1）

## 2. 助溶剂对难溶性药物的助溶作用

【操作】

- 1) 称取茶碱三份（每份约 0.3 g）
- 2) 取茶碱一份放入小烧杯中，然后加水 40mL，搅拌，观察现象。
- 3) 取茶碱一份放入烧杯中，加水 38mL，搅拌，然后滴加乙二胺约 2mL，观察现象。
- 4) 取茶碱一份放入烧杯中，加同量菸酰胺后，加水约 2mL，搅拌，再补加水至 40mL，观察现象。

【操作注意】

严格按照要求顺序加入药品。

## 四、实验结果与讨论

1. 药物加入顺序对增溶的影响。
2. 聚山梨酯对布洛芬的增溶结果填入表 9-1。

表 9-1 聚山梨酯对布洛芬的增溶

药物	表面活性剂	体系的外观状态	溶解度(药物 g/100mL)
布洛芬	无		0.008
	聚山梨酯-20		
	聚山梨酯-40		
	聚山梨酯-80		

3. 温度对增溶的影响结果填入表 9-2。

表 9-2 不同温度下聚山梨酯-80 对布洛芬的增溶

药物	表面活性剂	溶解度 (g/100mL)	
		室温	40~45℃
布洛芬	聚山梨酯-80		

4. 助溶剂对茶碱的助溶结果填入表 9-3。

表 9-3 不同助溶剂对茶碱的助溶

药物	助溶剂	现象
茶碱	无	
	二乙胺	
	菸酰胺	

## 五、 思考题

1. 影响水中难溶性药物增溶的主要因素有哪些？
2. 讨论茶碱助溶的可能机理。

## 实验十 固体分散体的制备

### 一、 实验目的

1. 掌握共沉淀法及溶剂-熔融法制备固体分散体的制备工艺。
2. 初步掌握固体分散体形成的验证方法。

### 二、 实验原理

#### （一） 固体分散体定义

固体分散体（solid dispersion）系指药物高度分散在适宜的载体材料中形成的一种固态物质，又称固体分散物。将药物均匀分散于固体载体的技术称为固体分散技术。固体分散体的主要特点：可以将难溶性药物高度分散于固体载体中；大大提高药物的溶出速率，从而提高药物的口服吸收与生物利用度；可用于油性药物的固体化；难溶性药物以速释为目的时，所用载体以水溶性材料为宜，如果以缓释或肠溶为目的时，可适当使用难溶性或肠溶性高分子材料。

#### （二） 固体分散体常用载体材料

固体分散体所用载体材料可分为三大类：水溶性载体材料、难溶性载体材料和肠溶性载体材料。水溶性载体材料如聚乙二醇、有机酸和纤维素衍生物等；难溶性载体材料如乙基纤维、聚丙烯酸树脂和脂类材料等；肠溶性载体材料如 HPMCP、Eudragit L100 等。

#### （三） 固体分散体的制备及鉴别

固体分散体制备方法主要有熔融法、溶剂法、机械分散法。固体分散体中药物分散状态可呈现分子状态、无定形态、胶体状态、微晶状态。物相的鉴别方法有溶出速率法、热分析法、粉末 X 射线衍射法、红外光谱法、拉曼光谱法、固相核磁共振法等，必要时可同时采用几种方法进行鉴别。

### 三、 实验内容

#### （一） 实验材料与设备

##### 1. 实验材料

布洛芬、PVP、Poloxamer-188 等。



## 2. 设备与仪器

水浴锅、溶出仪等。

## (二) 实验部分

### 1. 布洛芬-PVP 共沉淀物的制备

#### 【处方】

布洛芬	0.5g
PVP K30	2.5g

#### 【制备】

- (1) 布洛芬-PVP 共沉淀物的制备：取 PVP K30 2.5g，置蒸发皿内，加入无水乙醇-二氯甲烷（1：1）混合溶剂 10mL，在 50~60℃ 水浴上加热溶解，加入布洛芬 0.5g，搅拌，使溶解，在搅拌下蒸去溶剂，取下蒸发皿，置氯化钙干燥器内干燥、粉碎，过 80 目筛，即得。
- (2) 布洛芬-PVP 物理混合物的制备：取 PVP K30 2.5g，布洛芬 0.5g，置蒸发皿内混匀，即得。

#### 【操作注意】

(1) 布洛芬-PVP 共沉淀物的制备时，溶剂蒸发速度是影响共沉淀物均匀性及防止药物结晶析出的重要因素，常在搅拌下快速蒸发，均匀性好，结晶不易析出，否则共沉淀物均匀性差，如果有药物结晶析出，将影响所制备固体分散物的溶出度。

(2) 共沉淀物蒸去溶剂后，倾入不锈钢板上（下面放冰块）迅速冷凝固化，有利于提高共沉淀物的溶出速度。

#### 【共沉淀物物相鉴别】

试验样品：布洛芬 200mg，相当于布洛芬 200mg 的布洛芬-PVP 共沉淀物（1：5）及物理混合物。除溶出速度测定外，(2)、(3)、(4) 项另增加 PVP 样品。

#### (1) 溶出速度测定

① 溶出介质（pH7.2 磷酸盐缓冲液）的配制：取 0.2mol/L 磷酸二氢钾溶液 250mL，0.2mol/L NaOH 溶液 175mL，加新煮沸过的冷蒸馏水定容至 1000mL，摇匀，即得。

② 标准曲线的制作：精密称取干燥至恒重的布洛芬约 20mg，置 100mL 量瓶中，加无水乙醇溶解、定容，摇匀；吸取溶液 1、2、3、4、5、6、7mL 分别置 100mL 量瓶中，加溶出介质定容；以溶出介质为空白，在 222nm 的波长处测定吸收度，以吸光度对浓度回归，得标准曲线方程。

③ 测定：按《中国药典》2010 年版附录 XC 溶出度测定方法第二法。转速 75r/min，溶出介质为 pH7.2 磷酸盐缓冲液 900mL，温度 37±0.5℃。

当介质温度恒定为 37±0.5℃，加入精密称取的样品，分别在 1、3、5、10、15、20、30min 取样，每次取样 4mL（同时补入溶出介质 4mL），过滤，弃去初滤液，取续滤液 1mL，置 25mL 量瓶中，加上述缓冲液定容，摇匀，在 222nm 的波长处测定吸收度，按

标准曲线方程计算不同时间内药物溶出的累积百分量。

(2) 差热分析 (DTA): 工作条件, 气氛为氮气或空气, 升温速度  $10^{\circ}\text{C}/\text{min}$ , 扫描范围  $30\sim 300^{\circ}\text{C}$ 。

(3) X-射线粉末衍射: 工作条件, CuK $\alpha$  石墨单色器衍射单色化, 高压 30kv, 管流 50mA, 扫描速度  $2\theta/\text{min}$ 。

(4) 熔点测定: 按《中国药典》2010 版二部附录 VIC 第一法测定。

## 2. 葛根大豆甙元-Poloxamer188 固体分散体的制备

### 【处方】

葛根大豆甙元	0.1g
Poloxamer188	1.0g

### 【制备】

- (1) 葛根大豆甙元-Poloxamer188 固体分散体的制备: 取 Poloxamer188 1.0g, 置蒸发皿内, 在  $60^{\circ}\text{C}$  水浴上加热熔融, 另取葛根大豆甙元 0.1g, 溶于适量的 N, N 二甲基甲酰胺中, 与上述熔融的 Poloxamer188 混匀, 在搅拌下蒸去溶剂, 迅速冷凝固化, 置氯化钙干燥器内干燥、粉碎, 过 80 目筛, 即得。
- (2) 葛根大豆甙元-Poloxamer188 物理混合物的制备: 取 Poloxamer188 1.0g, 葛根大豆甙元 0.1g, 置蒸发皿内混匀, 即得。

### 【操作注意】

- (1) 葛根大豆甙元-Poloxamer188 固体分散物的制备时, 溶剂蒸发速度及熔融的固体分散物的冷凝速度是影响固体分散物均匀性的重要因素, 常在搅拌下快速蒸发, 均匀性好, 否则固体分散物均匀性差。
- (2) 固体分散物蒸去溶剂后, 倾入不锈钢版上 (下面放冰块) 迅速冷凝固化, 有利于提高固体分散物的溶出速度。

### 【固体分散物物相鉴别】

试验样品: 葛根大豆甙元 5mg, 相当于葛根大豆甙元 5mg 的葛根大豆甙元-Poloxamer188 固体分散物 (1: 10) 及物理混合物。除溶出速度测定外, (2)、(3)、(4) 项另增加 Poloxamer188 样品。

#### (1) 溶出速度测定

①溶出介质的配制: 《中国药典》2010 版二部附录 XA 人工胃液方法配制。

②标准曲线的制作: 精密称取干燥恒重的葛根大豆甙元约 10mg, 置 100mL 量瓶中, 加无水乙醇溶解、定容, 摇匀; 吸取溶液 0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7mL 分别置 10mL 量瓶中, 溶出介质定容; 以溶出介质为空白, 在 250nm 的波长处测定吸收度, 以吸光度对浓度回归, 得标准曲线方程。

③测定: 按《中国药典》2010 年版附录 XC 溶出度测定方法第二法。转速 75r/min, 溶出介质为人工胃液 900mL, 温度  $37\pm 0.5^{\circ}\text{C}$ 。

当介质温度恒定为  $37\pm 0.5^{\circ}\text{C}$ , 加入精密称取的样品, 分别在 1、3、5、10、15、20、

30min 取样，每次取样 5mL（同时补入溶出介质 5mL），过滤，弃去初滤液，取续滤液 3mL，置 10mL 量瓶中，加溶出介质定容，摇匀，在 222nm 的波长处测定吸收度，按标准曲线方程计算不同时间累积溶出百分量。

（2）差热分析（DTA）：工作条件，气氛为氮气，升温速度 10℃/min，扫描范围 30～300℃。

（3）X-射线粉末衍射：工作条件，CuK $\alpha$  石墨单色器衍射单色化，高压 30kv，管流 50mA，扫描速度 2 $\theta$ /min。

（4）熔点测定：按《中国药典》2010 版二部附录 VIC 第一法测定。

## 四、实验结果与讨论

1. 根据溶出速度结果绘制溶出曲线，并比较原料、物理混合物、固体分散体的溶出度差异。
2. 根据差热分析、X-射线粉末衍射、熔点测定结果分析药物的分散状态。

## 五、思考题

1. 固体分散体的制备工艺有哪些？各种方法在什么情况下适合选用。
2. 固体分散体的类型有哪些？

# 实验十一 包合物的制备

## 一、 实验目的

1. 掌握包合物的饱和水溶液法制备工艺。
2. 掌握包合物形成的物相鉴定方法。

## 二、 实验原理

### （一） 包合物的定义、分类与包含材料

包合物是指一种分子被全部或部分包含于另一种分子的空穴结构内形成的特殊的复合物。这种包合物是由主分子（host molecule）和客分子（guest molecule）两种组分加合组成，主分子具有较大的空穴结构，足以将客分子容纳在内，形成分子囊（molecule capsule）。

包合物根据主分子的结构和性质分为：多分子包合物、单分子包合物和大分子包合物。根据包合物的几何形状分为：管状包合物、笼状包合物、层状包合物。

目前，常用包合物的材料为环糊精（CYD）。环糊精系指淀粉用嗜碱性芽胞杆菌经培养得到的环糊精葡萄糖转位酶（cyclodextrin glucanotransferase）作用后形成的产物，是由 6~12 个 D-葡萄糖分子以 1,4-糖苷键连接的环状低聚糖化合物，为水溶性的非还原性白色结晶性粉末，结构为中空圆筒形。常见的有 $\alpha$ -、 $\beta$ -、 $\gamma$ -CYD 三种，分别由 6，7，8 个葡萄糖分子构成。

### （二） 包合物的制备

包合物的制备方法有饱和水溶液法、研磨法、超声法、冷冻干燥法、喷雾干燥法。符合下列条件之一的有机药物，通常都可以与环糊精包合成包合物：药物结构中的原子数大于 5 个且药物的稠环小于 5 个；药物分子量在 100~400 之间；药物在水中的溶解度小于 10mg/mL；药物的熔点低于 250℃。也有药物符合上述条件而不能与环糊精包合的，如几何形状不合适；也有因环糊精用量不合适而不能包合的。无机药物大多数不宜与环糊精包合。

本实验的客分子为莪术挥发油，具有较强的挥发性，临床证明具有抗肿瘤作用。莪术醇是莪术油中抗癌有效成分。现有莪术油静脉注射液及乳剂等剂型，但稳定性较差，对光敏感，强光下易分解。将莪术油制成包合物后，可减少莪术油的挥发，使液态油状态改变成固体粉末，便于配方，还可具有缓释作用。

## 三、 实验内容

## （一）实验材料与设备

### 1. 实验材料

莪术挥发油、 $\beta$ -环糊精等。

### 2. 设备与仪器

挥发油提取器、紫外分光光度计等。

## （二）实验部分

### 1. 莪术挥发油- $\beta$ -环糊精包合物的制备

#### 【处方】

莪术油	0.5mL
$\beta$ -环糊精	4g
无水乙醇	2.5mL
蒸馏水	50mL

#### 【制备】

#### （1）莪术挥发油的制备

将莪术粉碎成中等粉末，取 200g，加入 10 倍量的蒸馏水，经挥发油提取器提取 3.0 小时，得棕褐色油状液体，用无水硫酸钠脱水后，即得莪术挥发油，备用。

#### （2）莪术挥发油乙醇溶液的制备

精密吸取莪术挥发油 0.5mL，加无水乙醇 2.5mL，溶解，即得，备用。

#### （3） $\beta$ -环糊精饱和水溶液的制备

称取 $\beta$ -环糊精 4g，置烧杯中，加蒸馏水 50mL，在  $60\pm 1^\circ\text{C}$  条件下制成饱和水溶液，保温，备用。

#### （4）莪术挥发油- $\beta$ -环糊精包合物的制备

将 $\beta$ -环糊精饱和水溶液 50mL 置烧杯中，于磁力搅拌器上， $60^\circ\text{C}$  恒温，另精密吸取莪术油乙醇液 2.5mL，缓慢滴入到  $60^\circ\text{C}$  的 $\beta$ -环糊精饱和水溶液中，不断搅拌，并用 2.5mL 无水乙醇洗涤移液管，同时将洗涤液滴入到 $\beta$ -环糊精饱和溶液中。待出现浑浊逐渐有白色沉淀析出，继续搅拌 4 小时（本实验中为掌握方法，可暂定搅拌 1 小时），停止加热，继续搅拌至室温，最后置冰箱中放置 12 小时（实验中也可用冰浴冷却），待沉淀析出完全后，抽滤，用无水乙醇 5mL 洗涤三次，抽滤至干， $50^\circ\text{C}$  以下干燥，称重，计算收得率。

### 2. 包合物形成的物相鉴定

#### （1）薄层色谱法（TLC）

##### 1) 硅胶 G 板的制作

将 1 份固定相（硅胶 G）和 3 份含有 0.5%CMC-Na 的水溶液在研钵中向一方向研磨混合，去除表面的气泡后，倒入涂布器中，在玻板上平稳地移动斜面器进行涂布（厚度为 0.2~0.3mm），取下涂好薄层的玻板，置水平台上于室温下晾干，然后在  $110^\circ\text{C}$  活化

30 分钟，取出后立即置有干燥剂的干燥箱中备用。使用前检查其均匀度（可通过透射光和反射光检视）。

## 2) 样品液的制备

### ① 莪术挥发油样品液的制备（A）

精密吸取莪术挥发油 0.5mL，加无水乙醇 9.5mL，溶解，即得，备用。（0.05μL 油/μL 乙醇）。

### ① 莪术挥发油-β环糊精包合物样品液的制备（B）

精密称取包合物适量（相当于含有 0.5mL 莪术挥发油的量），加无水乙醇 9.5mL，振荡，取上清液，备用。

## 3) TLC 条件

用微量进样器精密分别吸取样品液 A、B 各 10μL，点于同一硅胶 G 板上，以石油醚：乙酸乙酯（9：1）为展开剂，展开前将板置展开槽中饱和 10 分钟，上行展开，展距 15cm，1%香草醛浓硫酸液为显色剂，喷雾烘干显色。

## （2）差热分析（DTA）

1) 样品的制备：莪术挥发油为样品 a，β-环糊精为样品 b，包合物为样品 c，按包合物中的比例量称取莪术挥发油与β-环糊精，制成莪术挥发油与β-环糊精的混合物为样品 d。

2) DTA 条件：测定气 N<sub>2</sub> 为 40mL/min，量程为±100μV，升温速度为 10℃/min，走纸速度 600mm/h，样品与参比物的称量大致相等。

## 3. 莪术油-β环糊精包合物中含油量的测定

(1) 精密量取莪术油 1mL，置圆底烧瓶中，加蒸馏水 100mL，用挥发油测定法提取莪术油，并计量。

(2) 称取相当于 1mL 莪术挥发油的包合物置圆底烧瓶中，加水 100mL，按上述方法提取莪术挥发油并计量。

(3) 根据所测数值，利用下述公式计算包合物的含油率、利用率及收得率。

$$\text{含油率} = \frac{\text{包合物中实际含油量 (g)}}{\text{包合物量 (g)}} \times 100\% \quad (1)$$

$$\text{利用率} = \frac{\text{包合物中实际含油量 (ml)}}{\text{投油量 (ml)}} \times 100\% \quad (2)$$

$$\text{包合物收率} = \frac{\text{包合物实际量 (g)}}{\beta - \text{环糊精 (g)} + \text{投油量 (ml)}} \times 100\% \quad (3)$$

## 4. 含量测定（紫外分光光度法）

### （1）对照品溶液的制备

精密称取莪术醇 250mg，置 25mL 量瓶中，加无水乙醇溶解并定容至刻度，摇匀，精密吸取其 1mL，置 50mL 容量瓶中，加 10%聚山梨酯-80 1mL，用无水乙醇定容至刻度（0.2mg/mL）。

### （2）样品溶液的制备

1) 莪术挥发油样品液的制备

精密量取莪术挥发油 0.1mL，置 25mL 容量瓶中，加 10%聚山梨酯-80 0.5mL，加无水乙醇稀释并定容至刻度，即得。

2) 莪术挥发油-β环糊精包合物样品溶液的制备

精密称取相当于含有 0.1mL 莪术挥发油量的包合物，加 20mL 无水乙醇，振摇 10 分钟，静置 1 小时，过滤，滤液置 25mL 容量瓶中，加 10%聚山梨酯-80 0.5mL，加无水乙醇定容至刻度，即得。

3) 空白溶液的制备

精密量取 10%聚山梨酯-80 0.5mL 置 25mL 容量瓶中，加无水乙醇定容至刻度，即得。

(3) 测定方法

精密量取上述对照品溶液和供试品溶液各 0.5mL，置 100mL 容量瓶中，用 0.2%香草醛硫酸液定容至刻度，摇匀，放置 30 分钟，于 510nm 处测定吸收度，按下式计算莪术醇含量。

$$C_x = (A_x / A_r) C_r$$

式中  $C_x$ -供试品溶液的浓度， $A_x$ -供试品溶液的吸收度， $C_r$  为对照品溶液的浓度， $A_r$ -对照品溶液的吸收度。

## 四、 实验结果与讨论

1. 包合物的含油率、利用率及吸收率见表11-1。

表11-1. 包合物的含油率、利用率及吸收率

样品	含油率%	利用率%	吸收率率%
包合物			

2. 包合物形成的验证

(1) 绘制TLC 图，说明包合前后的特征斑点与 $R_f$  值的情况，说明包合物的形成。

(2) 绘制DTA 图，说明包合前后与混合物等的峰形与峰温，说明包合物的形成。

3. 含量测定结果见表11-2

表11-2.包合物的含量测定结果

样品	$A_x$	$A_r$	$C_x$	$C_r$	%
挥发油					
包合物					

## 五、 思考题

1. 制备包合物的关键是什么？应如何进行控制？
2. 制备包合物时，主分子对客分子有何要求？



## 实验十二 脂质体的制备

### 一、 实验目的

1. 掌握脂质体的薄膜分散法制备工艺。
2. 掌握脂质体包封率测定的方法。
3. 熟悉脂质体形成原理，作用特点。

### 二、 实验原理

#### （一）脂质体的定义与分类

脂质体（liposomes）是将药物包封于类脂质双分子层薄膜中所制成的超微球形载体制剂，称为脂质体，一般由磷脂和胆固醇组成，具有类似生物膜的双分子层结构。

脂质体按结构类型可分为两大类：单层脂质体和多层脂质体。单层脂质体又分为小单室（层）脂质体（粒径为 20~80nm）和大单层脂质体（粒径为 0.1~1 $\mu$ m）。多层脂质体粒径在 100nm~5 $\mu$ m。按脂质体的性能可分为普通脂质体和特殊性能脂质体。按荷电性分为正电荷脂质体、负电荷脂质体和中性脂质体。

#### （二）脂质体的制备方法

脂质体的制法有多种，根据药物的性质或需要进行选择。有薄膜分散法、过膜挤压法、French 挤压法、逆相蒸发法、化学梯度法等。薄膜分散法是一种经典的制备方法，它可形成多室脂质体，经超声处理后得到小单室脂质体。此法优点是操作简便，脂质体结构典型，但包封率较低。

评价脂质体质量的指标有包封率、载药量、粒径、粒径分布、表面电性等。其中脂质体的包封率是衡量脂质体内在质量的一个重要指标。常见的包封率测定方法有分子筛法、超速离心法、超滤法等。本文采用阳离子交换树脂法测定包封率。“阳离子交换树脂法”是利用离子交换作用，将荷正电的未包进脂质体中的药物（即游离药物），如本实验中的游离的小檗碱，被阳离子交换树脂吸附除去。而包封于脂质体中的药物（如小檗碱），由于脂质体荷负电荷，不能被阳离子交换树脂吸附，从而达到分离目的，用以测定包封率。

### 三、 实验内容

#### （一）实验材料与设备

## 1. 实验材料

豆磷脂、胆固醇等。

## 2. 设备与仪器

磁力搅拌器、显微镜等。

### (二) 实验部分

#### 1. 空白脂质体的制备

##### 【处方】

注射用豆磷脂	1.8g
胆固醇	0.6g
无水乙醇	2~4mL
磷酸盐缓冲液	适量

制成 60mL 脂质体

##### 【制备】

- (1) 磷酸盐缓冲液 (PBS) 的配制：称取磷酸氢二钠 ( $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ ) 0.37g 与磷酸二氢钠 ( $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ) 2.0g, 加蒸馏水适量, 溶解并稀释至 1000mL (pH 约为 5.7)。
- (2) 称取处方量磷脂、胆固醇于 100mL 小烧杯中, 加无水乙醇 2~4mL, 置于 65~70℃ 水浴中, 搅拌使溶解, 旋转该小烧杯使磷脂的乙醇液在杯壁上成膜, 用吸耳球轻吹风, 将乙醇挥去。
- (3) 另取磷酸盐缓冲液 60mL 于小烧杯中, 同置于 65~70℃ 水浴中, 保温, 待用。
- (4) 取预热的磷酸盐缓冲液 60mL, 加至含有磷脂和胆固醇脂质膜的小烧杯中, 65~70℃ 水浴中搅拌水化 10min。随后将小烧杯置于磁力搅拌器上, 室温, 搅拌 30~60min, 如果溶液体积减少, 可补加水至 60mL, 混匀, 即得。
- (5) 取样, 在油镜下观察脂质体的形态, 画出所见脂质体结构, 记录最多和最大的脂质体的粒径; 随后将所得脂质体溶液通过 0.8μm 微孔滤膜两遍, 进行整粒, 再于油镜下观察脂质体的形态, 画出所见脂质体结构, 记录最多和最大的脂质体的粒径。

##### 【操作注意】

- (1) 在整个实验过程中禁止用火。
- (2) 磷脂和胆固醇的乙醇溶液应澄清, 不能在水浴中放置过长时间。
- (3) 磷脂、胆固醇形成的薄膜应尽量薄。
- (4) 60~65℃ 水浴中搅拌水化 10min 时, 一定要充分保证所有脂质水化, 不得存在脂质块。

#### 2. 被动载药法制备盐酸小檗碱脂质体

#### 【处方】

注射用豆磷脂	1.2g
胆固醇	0.4g
无水乙醇	2~4mL
盐酸小檗碱溶液（1mg/mL）	60mL
制成 60mL 脂质体	

#### 【制备】

（1）盐酸小檗碱溶液的配制：称取适量的盐酸小檗碱溶液，用磷酸盐缓冲液配成 1mg/mL 和 3mg/mL 的两种浓度的溶液。

（2）盐酸小檗碱脂质体的制备

按处方量称取豆磷脂、胆固醇置 100mL 的小烧杯中，加无水乙醇 2~4mL，余下操作除将磷酸盐缓冲液换成盐酸小檗碱溶液外，同空白脂质体制备，即为被动载药法制备的小檗碱脂质体。

#### 【操作注意】

同前。

### 3. 主动载药法制备盐酸小檗碱脂质体

#### 【制备】

（1）柠檬酸缓冲液：

称取柠檬酸 10.5g 和柠檬酸钠 7g 置于 1000mL 量瓶中，加水溶解并稀释至 1000mL，混匀，即得。

（2）NaHCO<sub>3</sub> 溶液：

称取 NaHCO<sub>3</sub> 50g，置于 1000mL 量瓶中，加水溶解并稀释至 1000mL，混匀，即得。

（3）空白脂质体制备：

称取磷脂 1.8g 和胆固醇 0.6g，置于 50mL 或 100mL 烧杯中，加 4mL 无水乙醇，于 65~70℃ 水浴中溶解并挥散乙醇，于烧杯上成膜后，加入同温的柠檬酸缓冲液 60mL，65~70℃ 水浴中搅拌水化 10 分钟，随后将烧杯取出，置于电磁搅拌器上，在室温下搅拌 30~60 分钟，充分水化，补加蒸馏水至 60mL，所得脂质体溶液通过 0.8μm 微孔滤膜两遍，进行整粒。

（4）主动载药：

准确量取空白脂质体 4mL、药液(3mg/mL) 2mL、NaHCO<sub>3</sub> 溶液 1mL，在振摇下依次加于 20mL 西林瓶中，混匀，70℃ 水浴中保温 20 分钟，随后立即用冷水降温，即得。

#### 【操作注意】

- （1）主动载药过程中，加药顺序一定不能颠倒，加三种液体时，随加随摇，确保混合均匀，保证体系中各部位的梯度一致。
- （2）水浴保温时，也应注意随时轻摇，只需保证体系均匀即可，无需剧烈摇。
- （3）用冷水冷却过程中，也应轻摇。

#### 4. 盐酸小檗碱脂质体包封率的测定

(1) 阳离子交换树脂分离柱的制备:

称取已处理好的阳离子交换树脂适量,装于底部已垫有少量玻璃棉的 5mL 注射器筒中,加入 PBS 水化阳离子交换树脂,自然滴尽 PBS,即得。

(2) 柱分离度的考察:

- 1) 盐酸小檗碱与空白脂质体混合液的制备:精密量取 3mg/mL 盐酸小檗碱溶液 0.1mL,置小试管中,加入 0.2mL 空白脂质体,混匀,即得。
- 2) 对照品溶液的制备:取(1)中制得的混合液 0.1mL 置 10mL 量瓶中,加入 95%乙醇 6mL,振摇使之溶解,再加 PBS 至刻度,摇匀,过滤,弃去初滤液,取续滤液 4mL 于 10mL 量瓶中,加 PBS 至刻度,摇匀,得对照品溶液。
- 3) 样品溶液的制备:取(1)中制得的混合液 0.1mL 至分离柱顶部,待柱顶部的液体消失后,放置 5 分钟,仔细加入 PBS(注意不能将柱顶部离子交换树脂冲散),进行洗脱(约需 2~3mL PBS),同时收集洗脱液于 10mL 量瓶中,加入 95%乙醇 6mL,振摇使之溶解,再加 PBS 至刻度,摇匀,过滤,弃去初滤液,取续滤液为样品溶液。
- 4) 空白溶媒的配制:取乙醇(95%) 30mL,置 50mL 量瓶中,加 PBS 至刻度,摇匀,即得。
- 5) 吸收度的测定:以空白溶媒为对照,在 345nm 波长处分别测定样品溶液与对照品溶液的吸收度,计算柱分离度。分离度要求大于 0.95。

$$\text{柱分离度} = 1 - \frac{A_{\text{样}}}{A_{\text{对}} \times 2.5}$$

式中  $A_{\text{样}}$ -样品溶液的吸收度,  $A_{\text{对}}$ -对照品溶液的吸收度, 2.5-对照品溶液的稀释倍数。

(3) 包封率的测定

精密量取盐酸小檗碱脂质体 0.1mL 两份,一份置 10mL 量瓶中,按柱分离度考察项下 2) 进行操作,另一份置于分离柱顶部,按"柱分离度考察"项下 3) 进行操作,所得溶液于 345nm 波长处测定吸收度,按下式计算包封率。

$$\text{包封率}(\%) = \frac{A_L}{A_T} \times 100\%$$

式中  $A_L$ -通过分离柱后收集脂质体中盐酸小檗碱的吸收度,  $A_T$ -盐酸小檗碱脂质体中总的药物吸收度。

## 四、 实验结果与讨论

1. 绘制显微镜下脂质体的形态图,从形态上看,脂质体、乳剂及微囊有何差别。
2. 记录显微镜下可测定的脂质体的粒径。  
最大粒径( $\mu\text{m}$ )  
最多粒径( $\mu\text{m}$ )
3. 计算柱分离度与包封率。

4. 以包封率为指标，对主动载药 与被动载药 法制备的盐酸小檗碱脂质体评价方法的优劣。

## 五、思考题

1. 以脂质体作为药物载体的机理和特点。讨论影响脂质体形成的因素。
2. 如何提高脂质体对药物的包封率？
3. 包封率测定方法如何选择？本文所用的方法与分子筛法、超速离心法相比，有何优缺点？

## 第二部分

### 药物化学实验

# 第一章 药物化学实验一般知识

## 一、实验室的安全事故的预防与处理

在药物化学实验中，经常要使用易燃溶剂，如乙醚、乙醇等；有毒药品，如甲醇、氯仿等；有腐蚀性的药品，如浓硫酸、浓盐酸、烧碱等。这些药品若使用不当，就有可能产生着火、爆炸、烧伤、中毒等事故。此外，玻璃器皿、电器设备等使用不当也会产生事故。但是，这些事故都是可以预防的。只要实验者树立安全第一的思想，认真预习和了解所做实验中用到的物品和仪器的性能、用途、可能出现的问题及预防措施，并严格执行操作规程，就能有效地维护人身和实验室的安全，确保实验的顺利进行。下列事项应引起高度重视，并予切实执行。

### （一）实验室的一般注意事项

1. 实验前须做好预习，了解实验所用药品的性能及危害和注意事项。
2. 实验开始前应检查仪器是否完整无损，装置是否正确稳妥。蒸馏、回流和加热用仪器，一定要和大气接通或与大气相接处套一气球。(用密闭装置蒸馏、回流时，可能因冷凝不好或产生不易冷凝的气体而使体系内压力加大，导致爆炸。若在与空气相接处加一气球，既可使体系与空气隔绝，又可使体系内压力加大时，使气球膨胀或破裂，而不致发生意外事故。)
3. 实验进行时，应该经常注意仪器有无漏气、破裂，反应进行是否正常等情况。
4. 易燃、易挥发物品，不得放在敞口容器中加热。
5. 有可能发生危险的实验，在操作时应加置防护屏或戴防护眼镜、面罩和手套等防护设备。
6. 实验中所用药品，不得随意散失、遗弃，对反应中产生有害气体的实验，应按照规定处理，以免污染环境，影响身体健康。
7. 实验结束后要及时洗手，严禁在实验室内吸烟、喝水或吃食品。
8. 温度计或玻璃棒(管)插入塞子中时，应先检查塞孔大小是否合适，然后用布裹住并涂少许甘油等润滑剂后再缓缓旋转而入。握温度计的手应尽量靠近塞子，以防因温度计折断而割伤皮肤。

### （二）火灾、爆炸、中毒及触电事故的预防

1. 实验中使用的有机溶剂大多是易燃的。因此，着火是药物化学实验中常见的事故。防火的基本原则是使火源与溶剂尽可能离得远些，尽量不用明火直接加热。盛有易燃有机溶剂的容器不得靠近火源。
2. 回流或蒸馏液体时应开动搅拌(或放入沸石)，以防溶液因过热暴沸而冲出引起火灾。冷凝水要保持畅通，若冷凝管忘记通水，大量蒸汽来不及冷凝逸出，也易造成火灾。在反应中添加或转移易燃有机溶剂时，应暂时熄火或远离火源。切勿用敞口容器存放、加热或蒸除有机溶剂。因事离开实验室时，一定要关闭自来水和热源。

3. 易燃有机溶剂(特别是低沸点易燃溶剂)在室温时即具有较大的蒸气压。空气中混杂易燃有机溶剂的蒸气达到某一极限时,遇有明火即发生燃烧爆炸。见表 1-1。而且,有机溶剂蒸气都较空气的密度大,会沿着桌面或地面漂移至较远处,或沉积在低洼处。因此,切勿将易燃溶剂倒入废物缸中。量取易燃溶剂应远离火源,最好在通风橱中进行。蒸馏易燃溶剂(特别是低沸点易燃溶剂)的装置,要防止漏气,接收器支管应与橡皮管相连,使余气通往水槽或室外。

表 1-1 常用易燃溶剂蒸气爆炸极限

名 称	沸点/℃	闪燃点/℃	爆炸范围(体积/%)
甲 醇	64.96	11	6.72—36.50
乙 醇	78.5	12	3.28—18.95
乙 醚	34.51	-45	1.85—36.50
丙 酮	56.2	-17.5	2.55—12.80
苯	80.1	-11	1.41—7.10

4. 常压操作时,应使全套装置有一定的地方通向大气,切勿造成密闭体系。减压蒸馏时,要用圆底烧瓶或抽滤瓶作接收器,不可用锥形瓶,否则可能会发生炸裂。加压操作时(如高压釜、封管等),要有一定的防护措施,并应经常注意釜内压力有无超过安全负荷,选用封管的玻璃厚度是否适当、管壁是否均匀。

5. 有些有毒物质会渗入皮肤,因此在接触固体或液体有毒物质时,必须戴橡皮手套,操作后立即洗手。切勿让毒品沾及五官或伤口。

6. 在反应过程中可能生成有毒或有腐蚀性气体的实验,应在通风橱内进行。使用后的器皿应及时清洗。在使用通风橱时,当实验开始后,不要把头伸入橱内。

7. 使用电器时,应防止人体与电器导电部分直接接触,不能用湿的手或手握湿物接触电插头。为了防止触电,装置和设备的金属外壳等都应连接地线。实验完后先切断电源,再将连接电源的插头拔下。

### (三) 事故的处理和急救

#### 1. 火灾

一旦发生了火灾,应保持沉着镇静,不必惊慌失措,并立即采取各种相应措施,以减少事故损失。首先,应立即熄灭附近所有火源,切断电源,并移开附近的易燃物质。少量溶剂(几毫升,周围无其它易燃物)着火,可任其烧完。锥形瓶内溶剂着火可用石棉网或湿布盖灭。小火可用湿布或黄砂盖灭。火较大时,应根据具体情况采用下列灭火器材:

四氯化碳灭火器:用以扑灭电器内或电器附近之火,但不能在狭小和通风不良的实验室中应用,因为四氯化碳在高温时要生成剧毒的光气;此外,四氯化碳和金属钠接触也要发生爆炸。使用时只需连续抽动唧筒,四氯化碳即会由喷嘴喷出。

二氧化碳灭火器:是化学实验室中最常用的一种灭火器,它的钢筒内装有压缩的液态二氧化碳,使用时打开开关,二氧化碳气体即会喷出,用以扑灭有机物及电器设备的着火。使用时应注意,一手提灭火器,一手应握在喷二氧化碳喇叭筒的把手上。因喷出的二氧化碳压力骤然降低,温度也骤降,手若握在喇叭筒上易被冻伤。

泡沫灭火器:内部分别装有含发泡剂的碳酸氢钠溶液和硫酸铝溶液,使用时将筒身



颠倒，两种溶液即反应生成硫酸氢钠、氢氧化铝及大量二氧化碳。灭火器筒内压力突然增大，大量二氧化碳泡沫喷出。非大火通常不用泡沫灭火器，因后处理较麻烦。

**干粉灭火器：**干粉灭火器内充装的是干粉灭火剂。干粉灭火剂是由具有灭火效能的无机盐和少量的添加剂经干燥、粉碎、混合而成微细固体粉末组成。利用压缩的二氧化碳吹出干粉(主要含有碳酸氢钠)来灭火。碳酸氢钠干粉灭火器适用于易燃、可燃液体、气体及带电设备的初起火灾；磷酸铵盐干粉灭火器除可用于上述几类火灾外，还可扑救固体类物质的初起火灾。但都不能扑救金属燃烧火灾。

无论用何种灭火器，皆应从火的四周开始向中心扑灭。

油浴和有机溶剂着火时，绝对不能用水浇，因为这样反而会使火焰蔓延开来。

若衣服着火，切勿奔跑，用厚的外衣包裹使其熄灭。较严重者应躺在地上(以免火焰烧向头部)用防火毯紧紧包住，直至火灭，或打开附近的自来水开关用水冲淋熄灭。烧伤严重者应急送医院治疗。

2. 割伤 取出伤口中的玻璃或固体物，用蒸馏水洗后涂上红药水，用绷带扎住或敷上创可贴药膏。大伤口则应先按紧主血管以防止大量出血，急送医院治疗。

3. 烫伤 轻伤涂以玉树油或鞣酸油膏，重伤涂以烫伤油膏后送医院。

4. 试剂灼伤

酸：立即用大量水洗，再以 3%~5%碳酸氢钠溶液洗，最后用水洗。严重时要消毒，拭干后涂烫伤膏。

碱：立即用大量水洗，再以 1%~2%硼酸液洗，最后用水洗。严重时同上处理。

溴：立即用大量水洗，再用酒精擦至无溴液存在为止，然后涂上甘油或烫伤油膏。

钠：可见的小块用镊子移去，其余与碱灼伤处理相同。

5. 试剂或异物溅入眼内

任何情况下都要先洗涤，急救后送医院。

酸：用大量水洗，再用 1%碳酸氢钠溶液洗。

碱：用大量水洗，再用 1%硼酸溶液洗。

溴：用大量水洗，再用 1%碳酸氢钠溶液洗。

玻璃：用镊子移去碎玻璃，或在盆中用水洗，切勿用手揉动。

6. 中毒

溅入口中尚未咽下者应立即吐出，再用大量水冲洗口腔。如已吞下，应根据毒物性质给以解毒剂，并立即送医院。

**腐蚀性毒物：**对于强酸，先饮大量水，然后服用氢氧化铝膏、鸡蛋白；对于强碱，也应先饮大量水，然后服用醋、酸果汁、鸡蛋白。不论酸或碱中毒皆再灌注牛奶，不要吃呕吐剂。

**刺激剂及神经性毒物：**先给牛奶或鸡蛋白使之立即冲淡或缓解，再用一大匙硫酸镁(约 30g)溶于一杯水中催吐。有时也可用手指伸入喉部促使呕吐，然后立即送医院。

吸入气体中毒者，将中毒者移至室外，解开衣领及纽扣。吸入少量氯气或溴者，可用碳酸氢钠溶液漱口。

## 二、药物化学实验常用仪器、设备和应用范围

进行药物化学实验时，所用的器具有玻璃仪器、金属用具、电化学仪器及一些其他设备。在使用时，有的公用，有的由个人保管使用，兹分别介绍如下：

### （一）玻璃仪器

药物化学实验用玻璃仪器(见图 1-1 所示)，按其口塞是否标准及磨口，而分为普通仪器和标准磨口仪器两类。标准磨口仪器由于可以互相连接，使用时既省时方便又严密安全，它已逐渐代替同类普通仪器。使用玻璃仪器，皆应轻拿轻放。容易滑动的仪器，不可重叠放置，以免打破。



图 1-1 常用玻璃仪器

除试管等少数玻璃仪器外，一般都不能直接用火加热。厚壁玻璃器皿(如抽滤瓶)不耐热，故不能加热。广口容器(如烧杯)不能贮放易挥发的有机溶剂。带活塞的玻璃器皿用过洗净后，在活塞与磨口间应垫上纸片，以防粘住。如已粘住，可在磨塞口四周涂上润滑剂或有机溶剂后用电吹风吹热风，或用水煮后再用木块轻敲塞子，使之松开。此外，不能用温度计作搅拌棒用，也不能用来测量超过刻度范围的温度。温度计用后要缓慢冷却，不能立即用冷水冲洗以免炸裂。

药物化学实验，最好采用标准磨口的玻璃仪器(简称标准口玻璃仪器)。这种仪器可以和相同编号的标准磨口相互连接，既可免去配塞子及钻孔等手续，又能避免反应物或产物被软木塞(或橡皮塞)所玷污。标准磨口玻璃仪器口径的大小，通常用数字编号来表示，该数字是指磨口最大端直径的毫米整数(如表 1-2)。

使用标准磨口玻璃仪器时须注意：

1. 磨口处必须洁净，若粘有固体杂物，会使磨口对接不严密，导致漏气。若有硬质杂物，更会损坏磨口。
2. 用后应拆卸洗净。否则若长期放置，磨口的连接处常会粘牢，难以拆开。
3. 一般用途的磨口无需涂润滑剂，以免沾污反应物或产物。若反应中有强碱，则应涂润滑剂，以免磨口连接处因碱腐蚀粘牢而无法拆开。减压蒸馏时，磨口应涂真空脂，以免漏气。
4. 安装标准磨口玻璃仪器装置时，应注意安得准确、整齐、稳妥，使磨口连接处不受歪斜的应力，否则易将仪器折断，特别在加热时，仪器受热，应力最大。

表 1-2 常用标准磨口系列

编 号	10	12	14	19	24	29	34
口径 / mm(大端)	10.0	12.5	14.5	18.8	24.0	29.2	34.5

## (二) 金属用具

药物化学实验中常用的金属用具有：铁架，铁夹，铁圈，三脚架，水浴锅，镊子，剪刀，打孔器，升降台等。

## (三) 电学仪器及小型机电设备

### 1. 电加热套(或叫电热帽)

它是玻璃纤维包裹着电热丝织成帽状的可搅拌的加热器，即恒温加热磁力搅拌器。如图 1-2 所示。加热和蒸馏易燃有机物时，由于它不是明火，因此具有不易引起着火的优点，热效率也高。加热温度用调压变压器控制，最高加热温度可达 300℃左右，可磁力搅拌，搅拌速度最大可达 2000 转/分钟。是药物化学实验中一种简便、安全的加热装置。电热套的容积一般与烧瓶的容积相匹配，从 50mL 起，各种规格均有。电热套主要用做回流加热的热源。用它进行蒸馏或减压蒸馏时，随着蒸馏的进行，瓶内物质逐渐减少，这时使用电热套加热，就会使瓶壁过热，造成蒸馏物被烤焦的现象。若选用稍大一号的电热套，在蒸馏过程中，不断降低垫电热套的升降台的高度，会减少烧焦现象。

### 2. 旋转蒸发仪

旋转蒸发仪是由马达带动可旋转的蒸发器(圆底烧瓶)、冷凝器和接收器组成，可在常压或减压下操作，可一次进料，也可分批加入蒸发料液。如图 1-3 所示。由于蒸发器的不断旋转，可免加沸石而不会暴沸。蒸发器旋转时，会使料液的蒸发面积大大增加，加快了蒸发速度。因此，它是浓缩溶液、回收溶剂的理想装置。

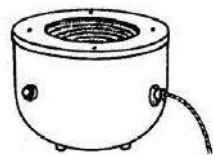


图 1-2 电加热套

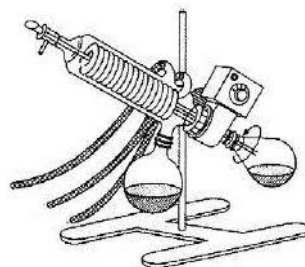


图 1-3 旋转蒸发仪

### 3. 循环水真空泵(简称水泵)

循环水真空泵是以循环水作为工作流体,利用射流产生负压原理而设计的一种新型多用真空泵,为化学实验提供真空条件,并能像反应装置提供循环冷却水。如图 1-4 所示。由于水环泵中气体压缩是等温的,故可抽除易燃、易爆的气体,此外还可抽除含尘、含水的气体,是药物化学实验中抽滤、减压等操作必须仪器。

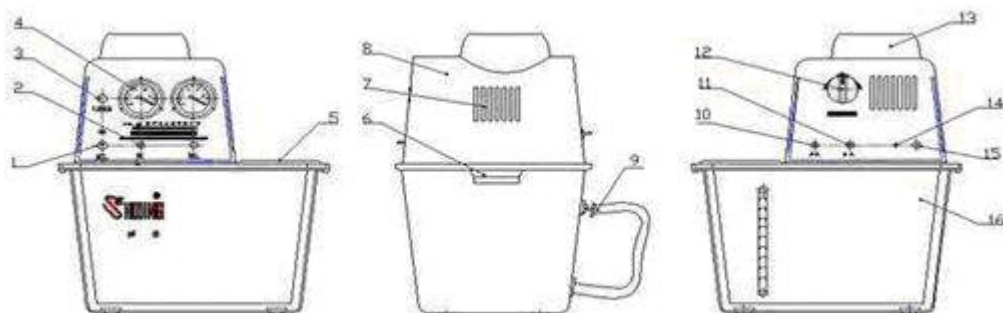
循环水真空泵使用方法:

(1) 准备工作。将循环水真空泵平放于工作台上,首次使用时,打开水箱上盖注入清洁的凉水(亦可经由放水软管加水),当水面即将升至水箱后面的溢水嘴下高度时停止加水,重复开机可不再加水。每星期至少更换一次水,如水质污染严重,使用率高,则须缩短更换水的时间,保持水箱中的水质清洁。

(2) 抽真空作业。将需要抽真空的设备的抽气套管紧密套接于本机抽气嘴上,关闭循环开关,接通电源,打开电源开关,即可开始抽真空作业,通过与抽气嘴对应的真空表可观察真空度。

(3) 当循环水真空泵需长时间连续作业时,水箱内的水温将会升高,影响真空度,此时,可将放水软管与水源(自来水)接通,溢水嘴作排水出口,适当控制自来水流量,即可保持水箱内水温不升,使真空度稳定。

(4) 当需要为反应装置提供冷却循环水时,在前面第 3 条操作的基础上,将需要冷却的装置进水、出水管分别接到本机后部的循环水出水嘴、进水嘴上,转动循环水开关至 ON 位置,即可实现循环冷却水供应。



1.电源开关 2.抽气嘴 3.电源指示灯 4.真空泵 5.水箱小盖 6.扣手  
7.散热窗 8.上帽 9.放水软管 10.循环水进水口 11.循环水出水口  
12.循环水转动开关 13.电机风罩 14.电源进线 15.保险座 16.水箱

图 1-4 循环水真空泵外观示意图

### 4. 烘箱

烘箱用以干燥玻璃仪器或烘干无腐蚀性、加热时不分解的物品。挥发性易燃物或刚用酒精、丙酮淋洗过的玻璃仪器切勿放入烘箱内,以免发生爆炸。

烘箱使用说明:接上电源后,即可开启加热开关,再将控温旋钮由“0”位顺时针旋至一定程度(视烘箱型号而定),此时烘箱内即开始升温,红色指示灯发亮。若有鼓风机,可开启鼓风机开关,使鼓风机工作。一般干燥玻璃仪器时应先沥干,无水滴下时才放入烘箱,升温加热至一定温度。实验室中的烘箱是公用仪器,往烘箱里放玻璃仪器时应自上而下依次放入,以免残留的水滴流下使下层已烘热的玻璃仪器炸裂。取出烘干后的仪器时,应用干布衬手,防止烫伤。取出后不能碰水,以防炸裂。取出后的热玻璃器皿,

若任其自行冷却，则器壁常会凝上水汽。可用电吹风吹入冷风助其冷却，以减少壁上凝聚的水汽。

### 三、药物化学实验常用装置及仪器装置方法

#### (一) 回流装置

很多药物合成反应需要在反应体系的溶剂或液体反应物的沸点附近进行，这时就要用回流装置。如图 1-5 所示。图 1-5(b)是可以隔绝潮气的回流装置，适于无水反应等。如不需要防潮，可以去掉球形冷凝管顶端的干燥管即图 1-5(a)。若回流中有不易冷却物放出，还可把气球套在冷凝管上口，来隔绝潮气的渗入；图 1-5(c)是带有吸收反应中生成气体的回流装置，适用于回流时有水溶性气体(如氯化氢、溴化氢、二氧化硫等)产生的实验。回流加热时应先放入沸石或搅拌子，根据瓶内液体的沸腾温度，可选用水浴、油浴或石棉网直接加热等方式。回流的速率应控制在液体蒸气浸润不超过两个球为宜。

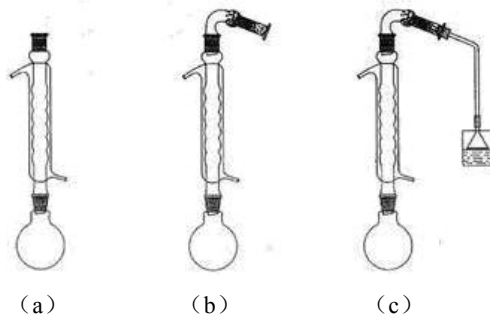


图 1-5 回流装置

#### (二) 搅拌装置

当反应在均相溶液中进行时一般可以不要搅拌，因为加热时溶液存在一定程度的对流，从而保持液体各部分均匀地受热。如果是非均相间反应，或反应物之一是逐渐滴加时，为了尽可能使其迅速均匀地混合，以避免因局部过浓过热而导致其它副反应发生或有机物的分解；有时反应产物是固体，如不搅拌将影响反应顺利进行；在这些情况下均需进行搅拌操作。在许多合成实验中若使用搅拌装置不但可以较好地控制反应温度，同时也能缩短反应时间和提高产率。常用的搅拌装置见图 1-6。图 1-6(a)是可以进行搅拌子磁力搅拌、回流、控制反应温度和自滴液漏斗加入液体的实验装置。图 1-6(b)、(c)是利用搅拌棒进行搅拌的装置。

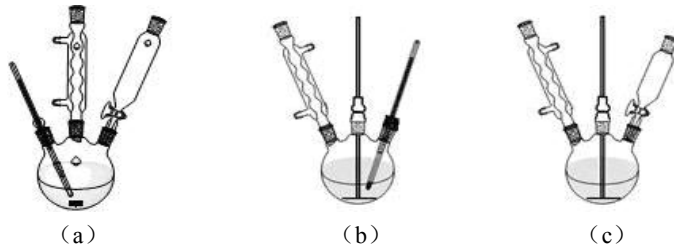


图 1-6 搅拌装置

### （三）仪器装置方法

药物化学实验常用的玻璃仪器装置，一般皆用铁夹将仪器依次固定于铁架台上。铁夹的双钳应贴有橡皮、绒布等软性物质，或缠上石棉绳、布条等。若铁钳直接夹住玻璃仪器，则容易将仪器夹坏。

用铁夹夹玻璃器皿时，先用左手手指将双钳夹紧，再拧紧铁夹螺丝，待夹钳手指感到螺丝触到双钳时，即可停止旋动，做到夹物不松不紧。

以回流装置[图 1-5 (a)]为例，装置仪器时先根据热源(如电加热套)高低用铁夹夹住圆底烧瓶瓶颈，垂直固定于铁架上。铁架应正对实验台外面，不要歪斜。若铁架歪斜，重心不一致，装置不稳。然后将球形冷凝管的下端正对烧瓶口，用铁夹垂直固定于烧瓶上方，再放松铁夹，将冷凝管放下，使磨口磨塞塞紧后，再将铁夹稍旋紧，固定好冷凝管，使铁夹位于冷凝管中部偏上一些。用合适的橡皮管连接冷凝水，进水口在下方，出水口在上方。

总之，仪器安装应先下后上，从左到右，做到正确、整齐、稳妥、端正，其轴线应与实验台边沿平行。

## 四、仪器的清洗、干燥和塞子的配置使用

### （一）仪器的清洗

在进行药物合成反应时为了避免杂质混入反应物中，实验用仪器必须清洁干燥。有机化学实验中最简单而常用的清洗玻璃仪器的方法是用长柄毛刷(试管刷)蘸上皂粉或去污粉，刷洗润湿的器壁，直至玻璃表面的污物除去为止，最后再用自来水清洗。有时去污粉的微小粒子会粘附在玻璃器皿壁上，不易被水冲走，此时可用 2% 盐酸摇洗一次，再用自来水清洗。当仪器倒置，器壁不挂水珠时，即已洗净，可供一般实验需用。如自来水水质不好，还需用蒸馏水摇洗。在某些实验中，当需要更洁净的仪器时，则可使用洗涤剂洗涤。若用于精制产品，或供有机分析用的仪器，则尚须用蒸馏水摇洗，以除去自来水冲洗时带入的杂质。

为了使清洗工作简便有效，最好在每次实验结束后，立即清洗使用过的仪器，因为污物的性质在当时是清楚的，容易用合适的方法除去。例如已知瓶中残渣为碱性时，可用稀盐酸或稀硫酸溶解；反之，酸性残渣可用稀的氢氧化钠溶液洗去。如已知残留物溶解于某常用的有机溶剂中，可用适量的该溶剂处理。当不清洁的仪器放置一段时间后，往往由于挥发性溶剂的逸去，使洗涤工作变得更加困难。若用过的仪器中有焦油状物，则应先用纸或去污粉擦去大部分焦油状物后再酌情用各种方法清洗。

必须反对盲目使用各种化学试剂和有机溶剂来清洗仪器。这样不仅造成浪费，而且还可能带来危险。

有机实验室中常用超声波清洗器来洗涤玻璃仪器，既省时又方便。只要把用过的仪器，放在配有洗涤剂的溶液中，接通电源，利用声波的振动和能量，即可达到清洗仪器的目的。清洗过的仪器，再用自来水漂洗干净即可。

## （二）仪器的干燥

进行药物化学实验的玻璃仪器除需要洗净外，还常常需要干燥。一般将洗净的仪器倒置一段时间后，若没有水迹，即可使用。有些须严格要求无水的实验，仪器的干燥与否甚至成为实验成败的关键。为此，将所使用的仪器放在烘箱中烘干。较大的仪器或者在洗涤后需立即使用的仪器，为了节省时间，可将水尽量沥干后，加入少量丙酮或乙醇摇洗(使用后的乙醇或丙酮应倒回专用的回收瓶中)，再用电吹风吹干。先通入冷风1~2min，当大部分溶剂挥发后，再吹入热风使干燥完全(有机溶剂蒸气易燃烧和爆炸，故不宜先用热风吹)。吹干后，再吹冷风使仪器逐渐冷却。否则，被吹热的仪器在自然冷却过程中会在瓶壁上凝结一层水气。

## （三）塞子的配置使用

为使各种不同的仪器连接装配成套，在没有标准磨口仪器时，就要借助于塞子。塞子选配是否得当，对实验影响很大。在药物合成实验中，仪器上一般使用软木塞。它的好处是不易被有机溶剂溶胀，而橡皮塞则易受有机物质的侵蚀而溶胀，且价格也较贵。但是，在要求密封的实验中，例如抽气过滤和减压蒸馏等就必须使用橡皮塞，以防漏气。

塞子的大小应与所塞仪器颈口相合适，塞子进入颈口的部分不能少于塞子本身高度的1/3，也不能多于2/3(见图1-7)。选软木塞还应注意不应有裂缝存在。



图 1-7 塞子的配置

当把玻管或温度计插入塞子中时，应将手握住玻管(或温度计)接近塞子的地方，均匀用力慢慢旋入孔内，握管手不要离塞子太远，否则易折断玻管(或温度计)造成割伤事故。在将玻管插入橡皮塞时可以沾一些水或甘油作为润滑剂，必要时可用布包住玻管。

每次实验后将所配好用过的塞子洗净、干燥，保存备用，以节约器材。

# 五、实验预习、记录和实验报告

## （一）实验预习

实验预习是药物合成实验的重要环节，对保证实验成功与否，收获大小起着关键的作用。为了避免照方抓药，依葫芦画瓢，而积极主动、准确地完成实验，必须认真做好实验预习。预习的具体要求如下：

1. 将本实验的实验目的、实验原理、试剂和产物的理化常数(查手册或辞典)、实验装置、投料量及摩尔比摘录于记录本中。

2. 写出实验简单步骤。每个学生应根据实验内容上的文字改写成简单明了的实验步骤(不是照抄实验内容！)。步骤中的文字可用符号简化，例如试剂写分子式，克 = g，毫

升 = mL, 加热 =  $\Delta$ , 加 = +, 沉淀 =  $\downarrow$ , 气体逸出 =  $\uparrow$ .....仪器以示性图代之。学生在实验初期可画装置简图, 步骤写的详细些, 以后逐步简化。这样在实验之前已形成了一个工作提纲, 使实验有条不紊地进行。

3. 列出粗产物纯化过程及原理, 明确各步操作的目的是要求。

## (二) 实验记录

实验是培养学生科学素养的主要途径, 实验中要做到操作认真, 观察仔细, 思考积极, 并将所用物料的数量、浓度以及观察到的现象(如反应温度的变化, 体系颜色的改变, 结晶或沉淀的产生或消失, 是否放热或有气体放出等)和测得的各种数据及时如实地记录于记录本中。记录要做到简单明了, 字迹清楚。实验完毕后, 学生应将实验记录本和产物交给教师。产物要盛于样品瓶中(固体产物可放在硫酸纸袋中或培养皿中), 贴好标签。

## (三) 实验报告

在实验操作完成之后, 必须对实验进行总结, 即讨论观察到的现象, 分析出现的问题, 整理归纳实验数据等。这是完成整个实验的一个重要组成部分, 也是把各种实验现象提高到理性认识的必要步骤。实验报告就是进行这项能力的培养和训练的。

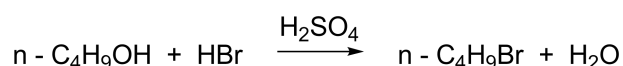
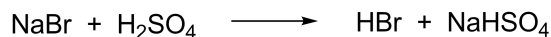
在实验报告中还应完成指定的思考题或提出改进本实验的意见等。实验报告的内容大致可分为 9 项, 以正溴丁烷的合成为例。

### 实验 xx 正溴丁烷的制备

#### 一、实验目的

1. 了解从正丁醇制备正溴丁烷的原理及方法;
2. 初步掌握回流、气体吸收装置及分液漏斗的使用。

#### 二、反应原理



#### 三、主要试剂及产物的物理常数:

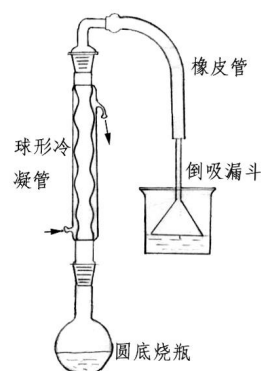
名 称	分子量	性 状	相对密度	熔点/ $^{\circ}\text{C}$	沸点/ $^{\circ}\text{C}$	溶解度 g/100mL 溶剂		
						水	醇	醚
正丁醇	74.12	无色透明液体	0.80978 <sup>20</sup>	-89.2	117.71	7.920	$\infty$	$\infty$
正溴丁烷	137.03	无色透明液体	1.299 <sup>20</sup>	-112.4	101.6	不溶	$\infty$	$\infty$

#### 四、投料量及摩尔比

名称	投料量	摩尔数	摩尔比	理论产量
正丁醇	15g	0.2mol	1	
溴化钠	25g	0.24mol	1.2	
浓硫酸	29mL	0.54mol	2.7	
正溴丁烷				27.4g

#### 五、实验装置图





反应回流装置



蒸馏装置

## 六、实验步骤及现象

实 验 步 骤	现 象
①于 150mL 圆底瓶中放 20mL 水，加入 29mL 浓 $\text{H}_2\text{SO}_4$ ，振摇冷却	放热
②加 18.5mL $\text{C}_4\text{H}_9\text{OH}$ 及 25g $\text{NaBr}$ ，加沸石，摇动。	$\text{NaBr}$ 部分溶解，瓶中产生雾状气体( $\text{HBr}$ )。
③在瓶口安装冷凝管，冷凝管顶部安装气体吸收装置，开启冷凝水，隔石棉网小火加热回流 1 小时。	雾状气体增多， $\text{NaBr}$ 渐渐溶解，瓶中液体由一层变为三层，上层开始极薄，中层为橙黄色，随着反应进行，上层越来越厚，中层越来越薄，最后消失。上层颜色由淡黄→橙黄。
④稍冷，改成蒸馏装置，加沸石，蒸出正溴丁烷。	开始馏出液为乳白色油状物，后来油状物减少，最后馏出液变清(说明正溴丁烷全部蒸出)，冷却后，蒸馏瓶内析出结晶( $\text{NaHSO}_4$ )。
⑤粗产物用 20mL 水洗。 在干燥分液漏斗中 用 10mL 浓 $\text{H}_2\text{SO}_4$ 洗 15mL 水洗 15mL 饱和 $\text{NaHCO}_3$ 洗 15mL 水洗	产物在下层，呈乳浊状。 产物在上层(清亮)，硫酸在下层，呈棕黄色。  二层交界处有絮状物产生又呈乳浊状。
⑥将粗产物转入小锥瓶中，加 2 克 $\text{CaCl}_2$ 干燥。	开始浑浊，最后变清。
⑦产品滤入 50mL 蒸馏瓶中，加沸石蒸馏，收集 99~103℃ 馏分。	98℃ 开始有馏出液(3~4 滴)，温度很快升至 99℃，并稳定于 101~102℃，最后升至 103℃，温度下降，停止蒸馏，冷后，瓶中残留约 0.5mL 的黄棕色液体。
⑧产物称重	得 18 克，无色透明液体。

## 七、实验结果

得无色透明液体 18g，产率= $18/27.4 \times 100\% = 66\%$

## 八、思考题

- 1、本实验中硫酸的作用是什么？硫酸的用量和浓度过大或过小有什么不好？
- 2、反应后的粗产物中含有哪些杂质？各步洗涤的目的何在？
- 3、用分液漏斗洗涤产物时，正溴丁烷时而在上层，时而在下层，如不知道产物的密度时，可用什么简便的方法加以判别？
- 4、为什么用饱和的碳酸氢钠溶液洗涤前先要用水洗一次？
- 5、用分液漏斗洗涤产物时，为什么摇动后要及时放气？应如何操作？

#### 九、讨论

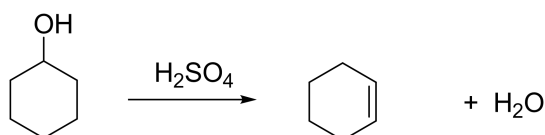
- 1、在回流过程中，瓶中液体出现三层，上层为正溴丁烷，中层可能为硫酸氢正丁酯，随着反应的进行，中层消失表明丁醇已转化为正溴丁烷。上、中层液体为橙黄色，可能是由于混有少量溴所致，溴是由硫酸氧化溴化氢而产生的。
- 2、反应后的粗产物中，含有未反应的正丁醇及副产物正丁醚等。用浓硫酸洗可除去这些杂质。因为醇、醚能与浓  $\text{H}_2\text{SO}_4$  作用生成烊盐而溶于浓  $\text{H}_2\text{SO}_4$  中，而正溴丁烷不溶。
- 3、本实验最后一步，蒸馏前用折叠滤纸过滤，在滤纸上沾了些产品，建议不用折叠滤纸，而在小漏斗上放一小团棉花，这样简单方便，而且可以减少损失。

## 六、实验产率的计算

药物合成反应中，理论产量是指根据反应方程式计算得到的产物的数量，即原料全部转化成产物，同时在分离和纯化过程中没有损失的产物的数量。产量(实际产量)是指实验中实际分离获得的纯粹产物的数量。百分产率是指实际得到的纯粹产物的质量和计算的理论产量的比值，即

$$\text{产率} = \text{实际产量} / \text{理论产量} \times 100\%$$

例 用 20g 环己醇和催化量的硫酸一起加热时，可得到 12g 环己烯，试计算它的百分产率？



相对分子质量      100

82

根据化学反应式：1mol 环己醇能生成 1mol 环己烯，今用 20g 即  $20/100=0.2\text{mol}$  环己醇，理论上应得 0.2mol 环己烯，理论产量为  $82 \times 0.2=16.4\text{g}$ ，但实际产量为 12g，所以百分产率为：

$$\text{产率} = 12/16.4 \times 100\% = 73\%$$

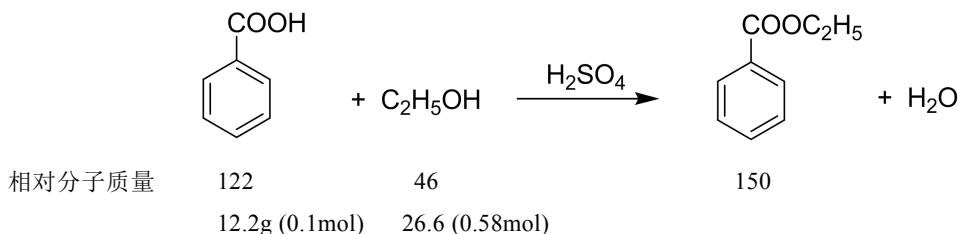
在有机化学实验中，产率通常不可能达到理论值，这是由于下面一些因素影响所致：

1. 可逆反应。在一定的实验条件下，化学反应建立了平衡，反应物不可能完全转化成产物。
2. 药物化学反应比较复杂，在发生主要反应的同时，一部分原料消耗在副反应中。

3. 分离和纯化过程中所引起的损失。

为了提高产率，常常增加其中某一反应物的用量。究竟选择哪一个物料过量要根据有机化学反应的实际情况，反应的特点，各物料的相对价格，在反应后是否易于除去，以及对减少副反应是否有利等因素来决定的。下面是在这种情况下计算产率的一个实例。

用 12.2g 苯甲酸、35mL 乙醇和 4mL 浓硫酸一起回流，制得苯甲酸乙酯 12g。这里，浓硫酸是用作这个酯化反应的催化剂。



从反应方程式中各物料的摩尔比很容易看出乙醇是过量的，故理论产量应根据苯甲酸来计算。0.1mol 苯甲酸理论上应产生 0.1mol 即  $0.1 \times 150 = 15\text{g}$  苯甲酸乙酯。产率为  $12/15 \times 100\% = 80\%$ 。

## 七、药物化学实验的基本过程

药物化学实验的主要任务之一是合成化学药物。化学药物一般是由结构比较简单的化工原料经过一系列的化学合成过程制得或由已具备一定结构的天然产物经过修饰改造而合成得到。前者称为全合成药物，后者称为半合成药物。对于新药或未知物，由于没有特定的合成路线，一般要根据设定药物的结构特点，运用学过的有机化学等方面的知识进行设计和试验。对于已知药物(尤其是已上市的药物)的合成，因为已有文献报道，可以通过文献查阅，寻找合成路线，对合成路线进行优化处理，包括对中间体及最终产物进行提纯和鉴定方法的选择，获得最佳工艺路线等过程。

### (一) 合成工艺路线的选择和优化

待合成药物选定之后，关键的问题就在于工艺合成路线的选择。主要过程包括下述几个步骤：

#### 1. 相关文献资料的查阅

(1) 查阅方法：一般采用系统查阅法和追索查阅法，前者是对所要求的最终产物进行全方位的查询，一般用于选题初期；后者是根据文献找文献的方法，一般用于实验过程中对于具体问题的详细查找。

具体查阅的方法很多，可以利用三大检索工具：Beilstein 的 CrossFire；ISI 的 Web of Science；CA on CD。最常用的是 Scifinder 和 Beilstein，最强大的可能是 Scifinder。通常用 Scifinder 来查化合物具体的合成路线的设计。用 Beilstein 查化合物的理化性质和具体的图谱数据。还可以查阅一些大型的数据库，如中国期刊网(<http://www.cnki.net/>)，重庆维普(<http://www.firstsearch.org/>)，万方数据库(<http://www.wanfangdata.com.cn/>)，美国化学学会全文数据库(<http://pubs.acs.org/>)，Science Direct 电子期刊数据库

(<http://www.sciencedirect.com>), 英国皇家化学学会(<http://www.rsc.org/>), Springer(<http://link.springer.de/>)等。

但是, 有时候专利里面也有很多有用的文献, 不仅仅是那些大型知名数据库。如国家知识产权局(<http://www.sipo.gov.cn/sipo/default.htm>), 美国专利(<http://www.uspto.gov/patft/index.html>), 欧盟专利(<http://www.european-patent-office.org/index.en.php>), 世界专利组织(<http://www.wipo.int/portal/index.html.en>), 其他的专利组织(<http://www.sipo.gov.cn/sipo/xglj/gwzscqwz/default.htm>)等。另外, 还有一些查化合物性质和有机反应的网站, 如物性数据(<http://www.cheresources.com/data.xls>), 热力学性质(<http://www.questconsult.com/~jrm/thermot.html>), 化合物基本性质数据库(<http://chemfinder.camsoft.com/>), 化学反应查询系统(<http://www.webreactions.net>), 可查询 400000 个化学反应, 有机反应查询网站(<http://www.organic-chemistry.org/>), 合成路线查询网站(<http://www.syntheticpages.org/browse.php>)等。

在查阅过程中, 有时候单从文摘中或网络上了解的内容还很不完全, 必须进一步查阅原始文献以掌握具体的内容和细节, 在必要时还要查阅某些专著、学术报告和论文集等。有时某一问题只能找到一、二篇重要文献, 有必要根据他们的参考文献追索查找相关文献。但是追索查阅法往往会遗漏掉重要的内容, 需要对目标化合物和重要的中间体都采取系统查阅法或将二者相结合的方法。

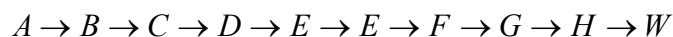
(2) 查阅内容: 因为主要是已知药物的合成, 因此必须查阅国内外已经发表的各种合成路线和制备方法; 反应中所需的原辅材料、中间体(包括副产物)和产物的理化性质, 包括理化常数、光谱数据, 各种有毒物质的毒副作用及防护方法等; 各步化学反应的原理、技术条件、影响因素和操作方法。对于有希望用于工业生产的合成路线中的每一步反应所需的特殊设备, 如耐高压、高温、高真空以及深度冷冻等设备应详细查阅。

## 2. 合成路线选择原则

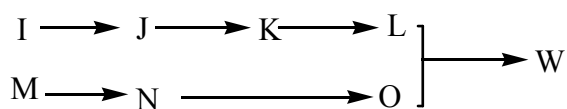
即使是同一种药物, 通过文献查阅可能找到多条合成路线, 他们各自有相应的特点和优缺点, 应深入细致进行综合比较, 结合实验条件制定出具体的研究方案, 最终确定最优的合成路线。一般应从技术的先进性、经济上的合理性以及可操作性、安全性等几个方面考虑:

(1) 合成步骤少、操作简单, 效率高。药物合成的目的, 除了得到最终产物以外, 还要尽可能的产率高, 副反应少, 产品纯度高, 易处理。为了达到这个目的, 首先, 所选择的合成路线应该尽可能的反应步骤少, 操作简便, 且要求每一步的效率都高, 因为总反应的产率是由各步反应的产率综合得到的, 反应步骤越多, 可能导致最终反应产率越低。如某药物有两条合成路线, 第一条合成路线由原料 A 经 8 步反应最终得到产物 W, 而第二条合成路线是从原料 I 和 M 出发, 最后得到 W。假设各步反应的收率都相同, 但从总收率考虑, 第二条合成路线较好。

路线 1:



路线 2:



路线 1 的总收率为  $(80\%)^8 \times 100 = 16.8\%$  (假设每部反应收率为 80%)

路线 2 的总收率为  $(80\%)^4 \times 100 = 40.9\%$  (假设每部反应收率为 80%)

其次, 要求所选的每步反应力求副反应少, 后处理相对简单, 有时候为了满足后处理简单这个要求, 可能会放弃步骤少, 但后处理繁杂的路线。

第三, 还应考虑每步反应操作的工序问题。有些反应, 单从反应式看步骤很多, 但是具体操作工序较少, 如利用乙烯基乙醚、三氯氧磷、二甲基甲酰胺及磺胺合成磺胺嘧啶的反应。而有些反应表面看很简单, 但操作控制要求严格, 操作工序多, 如氯霉素合成时乙苯硝化制备对硝基乙苯的反应, 因此在选择合成路线时应考虑这些因素的影响。

(2) 原料易得, 反应条件简单。在进行工艺路线选择时, 除了考虑产率因素外, 还要根据实际情况, 考虑原料的来源是否容易, 价格是否合理; 同时还要考虑技术条件和设备的要求, 有些反应需要在高温、高压、低温 (甚至超低温) 条件下或者在高真空、高腐蚀条件下进行, 这些反应需要特殊设备, 特殊条件, 如果暂时缺乏这些条件, 应尽量避开, 另行设计或寻找其他路线, 但是可能会带来步骤多、总产率低等问题。另外, 某些文献报道的高温高压反应, 可能在通过改变反应条件, 采用催化剂 (特别是利用酶催化) 的方法, 使反应易于进行。如避孕药 18-甲基炔诺酮的合成中, 由  $\beta$ -萘甲醚氢化还原制备四氢萘甲醚的文献报道需在 80kg 压力条件下进行, 但改变条件将压力降至 5kg 也达到了同样的反应水平。

(3) 污染少。在许多合成药物的生产中, 经常遇到易燃、易爆和有毒的溶剂、原料和中间体, 也经常产生污染环境, 危害人类身心健康的废气、废液和废渣 (三废)。在工艺路线选择时, 不但要考虑技术上是否先进, 经济上是否合理, 更应该考虑的是安全生产和对“三废”防治。要求对各条工艺路线中各物料的稳定性和毒性, 产生的副产物的毒性及其防治 (综合利用), “三废”的组成、数量和处理方法等进行综合比较。尽量不使用或少使用易燃、易爆和有毒的物料 (特别注意不使用国家药品管理局禁止使用于药物制备过程的溶剂)。对于反应过程中每一步的中间体及其副产物都要考虑有无毒性, 应采用什么样的防范措施, 并能够提出综合利用或处理方法的初步方案。

### 3. 合成路线优化

对各条工艺路线进行比较, 选定某一条合成路线。对此合成路线的每一步反应条件还要进一步进行最优化处理。

## (二) 最终产物及其中间体的提纯及鉴定

### 1. 中间物和最终产物的提纯

能够制成各种制剂而用于临床的原料药, 其关键的问题在于其质量是否符合药典或其它标准的要求, 对于一个由多步合成而得到的化学药物来说, 其中间体的质量对最终产物影响很大, 往往中间体合成过程中的部分杂质, 由于未能纯化而带入成品药而影响质量, 因此对药物中间体的提纯和鉴定就显得非常重要。

合成药物及中间体的提纯方法很多, 如萃取分馏、水蒸气蒸馏、减压蒸馏、重结晶、升华以及色谱分离等方法, 应该根据化合物本身和相应的副产物以及所用的溶剂体系的

性质进行选择。

**蒸馏法：**蒸馏是液体物质最常用的纯化方法之一，根据具体方法的差异，蒸馏法有可细分为常压蒸馏、减压蒸馏、分馏和水蒸气蒸馏等，其中常压蒸馏在有机化学实验中经常使用。但如果是在常压下蒸馏时未达到沸点就易受热分解、氧化或聚合的物质，沸点比较高的物质，就只有利用减压蒸馏的方法来提纯。因此减压蒸馏是药物合成中经常使用的纯化方法。

**分馏法：**当一种溶液由两种或两种以上互溶的液体组成时，且其沸点相差不远时(20℃以内)，难以用简单蒸馏的方法分离纯化，而采用分流柱进行蒸馏(这种方法叫分馏)则可达到分离的目的。简单的说，分馏就是多次蒸馏。利用此方法甚至可以将沸点相距1~2℃的混合物分离开来。

**水蒸气蒸馏法：**将水蒸气通入不溶于水的有机物中使有机物与水经过共沸而蒸出的操作。水蒸气蒸馏常用于：从大量树脂状杂质或不挥发性杂质中分离有机物；除去挥发性的有机杂质；从固体多的反应混合物中分离被吸附的液体产物；某些有机物在其自身的沸点温度时容易破坏，用水蒸气蒸馏可以在100℃以下的温度蒸出。

**重结晶：**利用被纯化物质与杂质在同一溶剂中的溶解性能的差异，将其分离的操作称为重结晶。重结晶是纯化固体有机物的最常用的方法之一。

**升华：**纯化固体有机物的另外一个方法是利用升华法纯化，升华是固体物质受热后不经液态直接转化为蒸气的现象。利用升华不仅可以分离挥发度不同的固态混合物，而且还可以除去难挥发杂质。由升华而得到的有机物一般纯度都较高。但并不是所有的固体化合物都可用升华的方法来纯化，只适用于饱和蒸汽压较大的固态物质，在常压下不易升华的物质，可在减压条件下进行。

**色谱法：**也称层析法，是分离、提纯和鉴定有机合成药物的重要方法之一。根据操作条件不同，色谱法可分为柱色谱、纸色谱、薄层色谱(TLC)、气相色谱、高效液相色谱。利用色谱法分离时要注意固定相和流动相的选择，固定相(一般为吸附剂)的选择要根据待分离的物质的类型确定，酸性氧化铝适用于羧酸、氨基酸等酸性物质，碱性氧化铝用来分离胺；中性氧化铝分离中性化合物。硅胶性能温和，属无定性多孔物质，略显酸，适用于极性较大的物质(如醇、羧酸、酯、酮、胺等)的分离。流动相的选择一般是根据待分离物质的性质(极性、溶解度等)进行选择。

总的来说，分离提纯的方法很多，要根据产物的性质以及共存的原料、副反应产物和溶剂的性质选择最适合的方法。

## 2. 中间物和最终产物的鉴定

原则上对于每一步反应的产物都要进行鉴定，已确定产物的纯度并确定是否进行下一步反应，如果中间物的纯度不高，所含杂质较多，就有可能使下一步反应不能进行，也可能造成杂质的积累，使最终产物不合格。为此对中间体严格的提纯和鉴定在药物合成中是非常重要的。具体的鉴定方法很多，要根据中间体的具体情况具体分析。

(1) **熔点(melting point, 简称 mp)：**在大气压力下，化合物固、液两相达平衡时的温度(即在大气压力条件下，化合物受热由固态转化为液态时的温度)。熔点是固体有机化合物的重要物理常数，每一种有机化合物有自己特有的熔点，通过测定熔点不仅可以鉴定不同的有机化合物，也可以判断其纯度。一般固体药物需要测其熔点。

(2) **沸点(boiling point, 简称 bp)：**纯净液体化合物受热至蒸气压与外界压力相等时

的温度，此时液体会沸腾。每一种化合物有自己特有的沸点，通过化合物(特别是液体有机物)沸点的测定，可以鉴别有机化合物，并判断其纯度。

(3) 折光率(refractive index): 折光率是液体有机物质的物理常数之一，通过测定折光率可以鉴定化合物的纯度，并可以鉴定未知物。注意折光率与温度有关。

(4) 旋光度(optical rotation): 对映体互为镜像的立体异构体，熔点、沸点、相对密度、折光率以及光谱等物理性质都相同，在与非手性物质作用时化学性质也相同，但其溶液的旋光性不同。当偏振光通过其溶液时，其振动方向发生旋转，旋转的角度为旋光度。光活性物质的旋光度是一个重要的物理常数，可作为定性判断标准或纯度标准。

(5) 波谱: 化合物的波谱分析包括红外光谱(Infrared spectroscopy, 简称 IR)，紫外光谱(UV)，核磁共振谱(Nuclear Magnetic Resonance, 简称 NMR)和质谱(MS)等，利用波谱分析的方法是定性鉴定药物或中间体的最有效和最方便的手段，应用越来越广泛。

## 第二章 药物化学实验基本操作和实验技术

### 一、重结晶及过滤

从药物合成反应中分离出的固体有机化合物往往是不纯的，其中常夹杂一些反应副产物、未反应的原料及催化剂等。纯化这类物质的有效方法通常是用合适的溶剂进行重结晶，其一般过程为：

(1) 将不纯的固体有机物在溶剂的沸点或接近于沸点的温度下溶解在溶剂中，制成接近饱和的浓溶液，若固体有机物的熔点较溶剂的沸点低，则应制成在熔点温度以下的饱和溶液。

(2) 若溶液含有色杂质，可加适量活性炭煮沸脱色。

(3) 过滤此热溶液以除去其中不溶性杂质及活性炭。

(4) 将滤液冷却，使结晶从过饱和溶液中析出，而可溶性杂质仍留在母液中。

(5) 抽气过滤，从母液中将结晶分出，洗涤结晶以除去吸附的母液，所得的结晶，经干燥后测定熔点。如发现其纯度不符合要求时，可重复上述操作，直至熔点不再改变。

#### (一) 基本原理

固体有机物在溶剂中的溶解度与温度有密切关系。一般是温度升高，溶解度增大。若把固体溶解在热的溶剂中达到饱和，冷却时即由于溶解度降低，溶液变成过饱和而析出结晶。利用溶剂对被提纯物质及杂质的溶解度不同，可以使被提纯物质从过饱和溶液中析出，而让杂质全部或大部分仍留在溶液中(若在溶剂中的溶解度极小，则配成饱和溶液后被过滤除去)，从而达到提纯目的。

假设一固体混合物由 9.5g 被提纯物质 A 和 0.5g 杂质 B 组成，选择一溶剂进行重结晶，室温时 A、B 在此溶剂中的溶解度分别为  $S_A$  和  $S_B$ ，通常存在着下列情况：

1. 杂质较易溶解( $S_B > S_A$ )。设室温下  $S_B = 2.5\text{g}/100\text{mL}$ ， $S_A = 0.5\text{g}/100\text{mL}$ ，如果 A 在此沸腾溶剂中的溶解度为  $9.5\text{g}/100\text{mL}$ ，则使用 100mL 溶剂即可使混合物在沸腾时全溶。将此滤液冷却至室温时可析出 A 9g(不考虑操作上的损失)而 B 仍留在母液中。A 损失很少，产物的回收率达到 94%。如果 A 在此沸腾溶剂中的溶解度更大，例如是  $47.5\text{g}/100\text{mL}$ ，则只要使用 20mL 溶剂即可使混合物在沸腾时全溶，这时滤液可以析出 A 9.4g，B 仍可留在母液中，产物回收率可高达 99%。由此可见，如果杂质在冷时的溶解度大而产物在冷时的溶解度小，或溶剂对产物的溶解性能随温度的变化大，这两方面都有利于提高回收率。

2. 杂质较难溶解( $S_B < S_A$ )。设室温下  $S_B = 0.5\text{g}/100\text{mL}$ ， $S_A = 2.5\text{g}/100\text{mL}$ ，A 在沸腾溶剂中的溶解度仍为  $9.5\text{g}/100\text{mL}$ ，则在 100mL 溶剂重结晶后的母液中含有 2.5gA 和 0.5g(即全部)B，析出结晶 A 7g，产物的回收率为 74%。但这时，即使 A 在沸腾溶剂中的溶解度更大，使用的溶剂也不能再少了，否则杂质 B 也会部分地析出，就须再次重结晶。如果混合物中杂质含量很多，则重结晶的溶剂量就要增加，或者重结晶的次数要增加，致使



操作过程冗长，回收率极大地降低。

3. 两者溶解度相等( $S_A = S_B$ )。设室温下皆为 2.5g/100mL，若也用 100mL 溶剂重结晶，仍可得到纯 A 7g。但如果这时杂质含量很多，则用重结晶分离产物就比较困难。在 A 和 B 含量相等时，重结晶法就不能用来分离产物了。

从上述讨论中可以看出，在任何情况下，杂质的含量过多都是不利的(杂质太多还能影响结晶速度，甚至妨碍结晶的生成)。一般重结晶只适用于纯化杂质含量在 5% 以下的固体有机混合物，所以从反应粗产物直接重结晶是不适宜的，必须先采用其它方法初步提纯，例如萃取、水蒸气蒸馏、减压蒸馏等，然后再用重结晶提纯。

在进行重结晶时，选择理想的溶剂是一个关键，理想的溶剂必须具备下列条件：

- (1) 不与被提纯物质起化学反应。
- (2) 在较高温度时能溶解多量的被提纯物质；而在室温或更低温度时，只能溶解很少量的该种物质。
- (3) 对杂质的溶解度非常大或非常小(前一种情况是使杂质留在母液中不随提纯物晶体一同析出；后一种情况是使杂质在热过滤时被滤去)。
- (4) 容易挥发(溶剂的沸点较低)，易与结晶分离除去。
- (5) 能给出较好地结晶。
- (6) 无毒或毒性很小，便于操作。

表 2-1 常用的重结晶溶剂

溶剂	沸点/℃	冰点/℃	相对密度	与水的混溶性	易燃性
水	100	0	1.0	+	0
甲醇	64.96	<0	0.7914 <sup>20</sup>	+	+
95%乙醇	78.1	<0	0.804	+	++
冰醋酸	117.9	16.7	1.05	+	+
丙酮	56.2	<0	0.79	+	+++
乙醚	34.51	<0	0.71	—	++++
石油醚	30—60	<0	0.64	—	++++
乙酸乙酯	77.06	<0	0.90	—	++
苯	80.1	5	0.88	—	++++
氯仿	61.7	<0	1.48	—	0

表 2-1 列出几种常用的重结晶溶剂。在几种溶剂同样都合适时，则应根据结晶的回收率、操作的难易、溶剂的毒性、易燃性和价格等来选择。

当一种物质在一些溶剂中的溶解度太大，而在另一些溶剂中的溶解度又太小，不能选择到一种合适的溶剂时，常可使用混合溶剂而得到满意的结果。所谓混合溶剂，就是把对此物质溶解度很大的和溶解度很小的而又能互溶的两种溶剂(例如水和乙醇)混合起来，这样可获得新的良好的溶解性能。用混合溶剂重结晶时，可先将待纯化物质在接近良溶剂的沸点时溶于良溶剂中(在此溶剂中极易溶解)。若有不溶物，趁热滤去；若有色。则用适量(如 1—2%)活性炭煮沸脱色后趁热过滤。于此热溶液中小心地加入热的不良溶剂(物质在此溶剂中溶解度很小)，直至所出现的浑浊不再消失为止，再加入少量良溶剂或稍热使恰好透明。然后将混合物冷却至室温，使结晶从溶液中析出。有时，也可将两

种溶剂先行混合，如 1:1 的乙醇和水，则其操作和使用单一溶剂时相同。常用的混合溶剂如下：

乙醇—水	乙醚—甲醇	乙酸—水	乙醚—丙酮
丙酮—水	乙醚—石油醚	吡啶—水	苯—石油醚

## （二）实验操作

### 1. 溶剂的选择

在重结晶时需要知道用哪一种溶剂最合适和物质在该溶剂中的溶解情况。一般化合物可以查阅手册或辞典中的溶解度一栏或通过试验来决定采用什么溶剂。

选择溶剂时，必须考虑到被溶物质的成分与结构。因为溶质往往易溶于结构与其近似的溶剂中。极性物质较易溶于极性溶剂中，而难溶于非极性溶剂中。例如含羟基的化合物，在大多数情况下或多或少地能溶于水中；碳链增长，如高级醇，在水中的溶解度显著降低，但在碳氢化合物中，其溶解度却会增加。

溶剂的最后选择，只能用实验方法来决定。其方法是取 0.1g 待结晶的固体粉末于一小试管中，用滴管逐滴加入溶剂，并不断振荡。若加入的溶剂量达 1mL 仍未见全溶，可小心加热混合物至沸腾(必须严防溶剂着火！)。若此物质在 1mL 冷的或温热的溶剂中已全溶，则此溶剂不适用。如果该物质不溶于 1mL 沸腾溶剂中，则继续加热，并分批加入溶剂，每次加入 0.5mL 并加热使沸腾。若加入溶剂量达到 4mL，而物质仍然不能全溶，则必须寻求其它溶剂。如果该物质能溶解在 1~4mL 的沸腾溶剂中，则将试管进行冷却，观察结晶析出情况，如果结晶不能自行析出，可用玻璃棒摩擦溶液液面下的试管壁，或再辅以冰水冷却，以使结晶析出。若结晶仍不能析出，则此溶剂也不适用。如果结晶能正常析出，要注意析出的量，在几个溶剂用同法比较后，可以选用结晶收率最好的溶剂来进行重结晶。

### 2. 溶解及趁热过滤

通常将待结晶物质置于锥形瓶中，加入较需要量(根据查得的溶解度数据或溶解度试验方法所得的结果估计得到)稍少的适宜溶剂，加热到微微沸腾一段时间后，若未完全溶解，可再次逐渐添加溶剂，每次加入后均需再加热使溶液沸腾，直至物质完全溶解(要注意判断是否有不溶性杂质存在，以免误加过多的溶剂)。要使重结晶得到的产品纯和回收率高，溶剂的用量是个关键。虽然从减少溶解损失来考虑，溶剂应尽可能避免过量；但这样在热过滤时会引起很大的麻烦和损失，特别是当待结晶物质的溶解度随温度变化很大时更是如此。因为在操作时，会因挥发而减少溶剂，或因降低温度而使溶液变为过饱和而析出沉淀。因而要根据这两方面的损失来权衡溶剂的用量，一般可比需要量多加 20% 左右的溶剂。

为了避免溶剂挥发及可燃溶剂着火或有毒溶剂中毒，应在锥形瓶上装置回流冷凝管，添加溶剂可由冷凝管的上端加入。根据溶剂的沸点和易燃性，选择适当的热浴加热。当溶质全部溶解后，即可趁热过滤(若溶液中含有色杂质，则加活性炭脱色。这时应移去火源，使溶液稍冷，然后加入活性炭，继续煮沸 5~10min，再趁热过滤)。

过滤易燃溶剂的溶液时，必须熄灭附近的火源。为了过滤得较快，可选用一颈短而粗的玻璃漏斗，这样可避免晶体在颈部析出而造成堵塞。在过滤前，要把布氏漏斗和抽滤瓶放在烘箱中预先烘热，待抽滤时取出。图 2-1 为抽滤装置示意图。

活性炭的使用：粗制的有机化合物常含有色杂质，在重结晶时，杂质虽可溶于沸腾的溶剂中，但当冷却析出结晶时，部分杂质又会被结晶吸附，使得产物带色。有时在溶液中存在着某些树脂状物质或不溶性杂质的均匀悬浮体，使得溶液有些浑浊，常常不能用一般的过滤方法除去。如果在溶液中加入少量的活性炭，并煮沸 5—10min(要注意活性炭不能加到已沸腾的溶液中，以免溶液暴沸而自容器冲出)。活性炭可吸附有色杂质、树脂状物质以及均匀分散的物质。趁热过滤除去活性炭，冷却溶液便能得到较好地结晶。活性炭在水溶液中进行的脱色效果较好，它也可在任何有机溶剂中使用，但在烃类等非极性溶剂中效果较差。除用活性炭脱色外，也可采用硅藻土等或柱色谱来除去杂质。

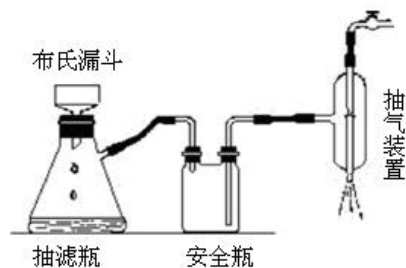


图 2-1 抽滤装置

使用活性炭时，量要适当，必须避免过量太多，因为它也能吸附一部分被纯化的物质。所以活性炭的用量应视杂质的多少而定，一般为干燥粗产品质量的 1%~5%。假如这些数量的活性炭不能使溶液完全脱色，则可再用 1%~5%的活性炭重复上述操作。活性炭的用量选定后，最好一次脱色完毕，以减少操作损失。过滤时选用的滤纸质量要紧密，以免活性炭透过滤纸进入溶液中。

### 3. 结晶

将滤液在冷水浴中迅速冷却并剧烈搅动时，可得到颗粒很小的晶体。小晶体包含杂质较少，但其表面积较大，吸附于其表面的杂质较多。若希望得到均匀而较大的晶体，可将滤液(如在滤液中已析出结晶，可加热使之溶解)在室温或保温下静置使之缓缓冷却。这样得到的结晶往往比较纯净。

有时由于滤液中有焦油状物质或胶状物存在，使结晶不易析出，或有时因形成过饱和溶液也不析出结晶，在这种情况下，可用玻璃棒摩擦器壁以形成粗糙面，使溶质分子呈定向排列而形成结晶的过程较在平滑面上迅速和容易；或者投入晶种(同一物质的晶体，若无此物质的晶体，可用玻璃棒蘸一些溶液稍干后便会析出晶体)，供给定型晶核，使晶体迅速形成。

有时被纯化的物质呈油状析出，油状物质长时间静置或足够冷却后虽也可以固化，但这样的固体往往含有较多杂质(杂质在油状物中的溶解度常较在溶剂中的溶解度大；其次，析出的固体中还会包含一部分母液)，纯度不高，用溶剂大量稀释，虽可防止油状物生成，但将使产物大量损失。这时可将析出油状物的溶液加热重新溶解，然后慢慢冷却。一当油状物析出时便剧烈搅拌混合物，使油状物在均匀分散的状况下固化，这样包含的母液就大大减少。但最好还是重新选择溶剂，使之能得到晶形的产物。

### 4. 抽气过滤

为了把结晶从母液中分离出来，一般采用布氏漏斗进行抽气过滤(图 2-1)。抽滤瓶的侧管用较耐压的橡皮管和水泵相连(最好中间接一安全瓶，再和水泵相连，以免操作不慎，

使泵中的水倒流)。布氏漏斗中铺的圆形滤纸要剪得比漏斗内径略小,使紧贴于漏斗的底部。为盖住滤孔,在抽滤前先用少量溶剂把滤纸润湿,然后打开水泵将滤纸吸紧,防止固体在抽滤时自滤纸边缘吸入瓶中。借玻璃棒之助,将容器中液体和晶体分批倒入漏斗中,并用少量滤液洗出粘附于容器壁上的晶体。关闭水泵前,先将抽滤瓶与水泵间连接的橡皮管拆开,或将安全瓶上的活塞打开接通大气。以免水倒流入抽滤瓶中。

布氏漏斗中的晶体要用溶剂洗涤。以除去存在于晶体表面的母液,否则干燥后仍要是结晶玷污。用重结晶的同一溶剂进行洗涤。用量应尽量少,以减少溶解损失。洗涤的过程是先将抽气暂时停止,在晶体上加少量溶剂。用刮刀或玻璃棒小心搅动(不要使滤纸松动),使所有晶体润湿。静置一会儿,待晶体均匀地被浸湿后再进行抽气。为了使溶剂和结晶更好地分开,最好在抽气的同时用清洁的玻璃塞倒置在结晶表面上并用力挤压。一般重复洗涤 1~2 次即可。

如重结晶溶剂的沸点较高,在用原溶剂至少洗涤一次后,可用低沸点的溶剂洗涤,使最后的结晶产物易于干燥(要注意此溶剂必须是能和第一种溶剂互溶而对晶体是不溶或微溶的)。

抽滤后所得的母液,如还有用处,可移置于其它容器中。较大量的有机溶剂,一般应用蒸馏法回收。如母液中溶解的物质不容忽视,可将母液适当浓缩。回收得到一部分纯度较低的晶体,测定它的熔点,以决定是否可供直接使用,或需进一步提纯。

#### 5. 结晶的干燥

抽滤和洗涤后的结晶,表面上还吸附有少量溶剂,因此尚需用适当的方法进行干燥。重结晶后的产物需要通过测定熔点来检查其纯度,在测定熔点前,晶体必须充分干燥,否则熔点会下降。固体干燥的方法很多,可根据重结晶所用的溶剂及结晶的性质来选择。常用的方法有如下几种:

空气晾干:将抽干的固体物质转移到表面皿上铺成薄薄的一层,再用一张滤纸覆盖以免灰尘玷污,然后在室温下放置,一般要经几天后才能彻底干燥。

烘干:一些对热稳定的化合物,可以在低于该化合物熔点或接近溶剂沸点的温度下进行干燥。实验室中常用红外线灯或用烘箱、蒸气浴等方式进行干燥。必须注意,由于溶剂的存在,结晶可能在较其熔点低得很多的温度下就开始熔融了,因此必须十分注意控制温度并经常翻动晶体。

用滤纸吸干:有时晶体吸附的溶剂在过滤时很难抽干,这时可将晶体放在二三层滤纸上,上面再用滤纸挤压以吸出溶剂。此法的缺点是晶体上易玷污一些滤纸纤维。

## 二、熔点的测定

通常当结晶物质加热到一定的温度时,即从固态转变为液态,此时的温度可视为该物质的熔点。然而熔点的严格定义,应为固液两态在大气压力下成平衡时的温度。纯粹的固体有机化合物一般都有固定的熔点,即在一定压力下,固液两态之间的变化时非常敏锐的,自初熔至全熔(熔点范围称为熔程),温度不超过 0.5—1℃。如该物质含有杂质,则其熔点往往较纯粹者低,且熔程也较长。这对于鉴定纯粹的固体有机化合物来讲具有很大价值,同时根据熔程长短又可定性地看出该化合物的纯度。

### (一) 物质的熔点, 基本原理

如果在一定温度和压力下, 将某物质的固液两相置于同一容器中, 这时可能发生三种情况: 固相迅速转化为液相(固体熔化); 液相迅速转化为固相(液体固化); 固相液相同时并存。为了决定在某一温度时哪一种情况占优势, 我们可以从物质的蒸汽压与温度的曲线图来理解。图 2-2 (1) 表示固体的蒸汽压随温度升高而增大的曲线。图 2-2 (2) 表示该液态物质的蒸汽压—温度曲线。如将曲线(1)和曲线(2)加合, 即得到图 2-2 (3) 曲线。由于固相的蒸汽压随温度变化的速率较相应的液相大, 最后两曲线就相交, 在交叉点 M 处(只能在此温度时)固液两相可同时并存, 此时的温度  $T_M$  即为该物质的熔点。当温度高于  $T_M$  时, 这时固相的蒸汽压已较液相的蒸汽压大, 因而就可使所有的固相全部转变为液相; 若低于  $T_M$  时, 则由液相转变为固相; 只有当温度为  $T_M$  时, 固液两相的蒸汽压才是一致的, 此时固液两相方可同时并存。这就是纯粹晶体物质之所以有固定和敏锐熔点的道理。一旦温度超过  $T_M$ , 甚至只有几分之一度时, 如有足够的时间, 固体就可全部转变为液体。所以要精确测定熔点, 在接近熔点时加热速度一定要缓慢, 温度的升高每分钟不能超过  $1\sim 2^\circ\text{C}$ 。只有这样, 才能使整个熔化过程尽可能接近于两相平衡的条件。

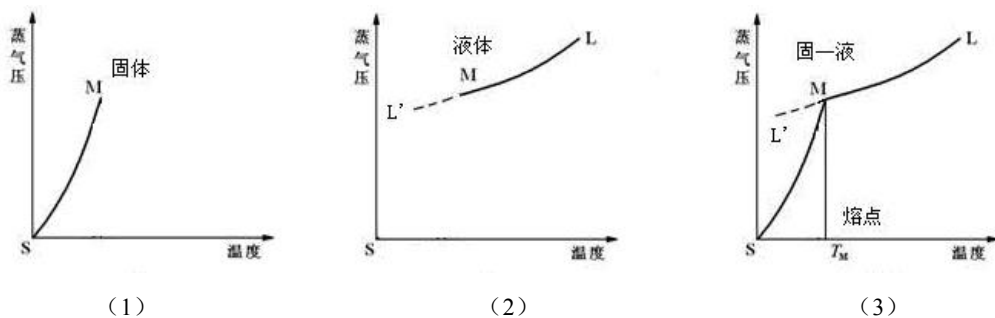


图 2-2 物质的温度与蒸汽压曲线图

当有杂质存在时(假定两者不成固溶体), 根据拉乌尔定律可知, 在一定的压力和温度下, 在溶剂中增加溶质的物质的量, 导致溶剂蒸汽分压降低(图 2-3 中  $M_1L_1$ ), 因此该化合物的熔点必较纯粹者低。

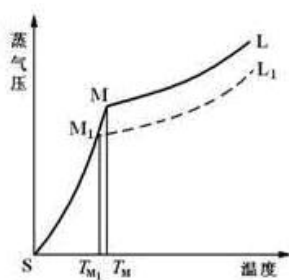


图 2-3  $\alpha$ -萘酚混有少量萘时的蒸汽压降低图

### (二) 实验操作

#### 1. 样品的装入

放少许待测熔点的干燥样品(约 0.1g)于干净的表面皿上, 用玻璃棒或不锈钢刮刀将它研成粉末并集成一堆。将熔点管开口端向下插入粉末中, 然后把熔点管开口端向上, 轻轻地在桌面上敲击, 以使粉末落入和填满管底。最好取一支长约 30—40cm 的玻管,

垂直于一干净的表面皿上，将熔点管从玻管上端自由落下，可更好地达到上述目的。如图 2-4(1)所示。为了要使管内装入高约 2~3mm 紧密结实的样品，一般需如此重复数次。一次不宜装入太多，否则不易夯实。沾于管外的粉末须拭去，以免玷污加热溶液。要测得准确的熔点，样品一定要研得极细，装得结实，使热量传导迅速均匀。对于蜡状的样品，为了解决研细及装管的困难，只得选用较大口径(2mm 左右)的熔点管。

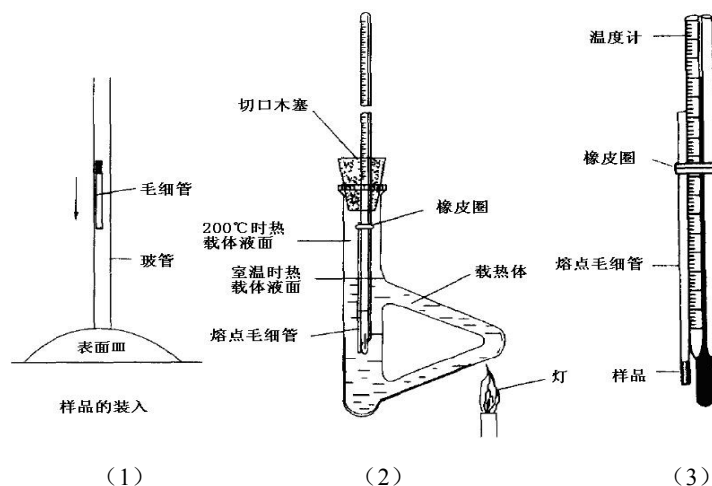


图 2-4 熔点测定装置

## 2. 熔点浴

熔点浴的设计最重要的是要使受热均匀，便于控制和观察温度。下面介绍实验室中最常用的熔点浴——提勒管法。

提勒管，又称 b 形管，如图 2-4(2)所示。管口装有开口软木塞，温度计插入其中，其水银球位于 b 形管上下两叉管口之间，装好样品的熔点管，用橡皮圈固定于温度计上，使样品部分置于水银球侧面中部，如图 2-4(3)所示。b 形管中装入加热液体(浴液)，高度达上叉管处即可。在图示的部位加热，受热的浴液作沿管上升运动，从而促成了整个 b 形管内浴液呈对流循环，使得温度较为均匀。

在测定熔点时，凡是样品熔点在 220℃ 以下的，可采用浓硫酸作为浴液。因高温时，浓硫酸将分解放出三氧化硫及水。长期不用的熔点浴应先渐渐加热去掉吸入的水分，如加热过快，就有冲出的危险。

当有机物和其它杂质触及硫酸时，会使硫酸变黑，有碍熔点的观察，此时可加入少许硝酸钾晶体共热后使之脱色。

除浓硫酸以外，亦可采用磷酸(可用于 300℃ 以下)、液体石蜡或有机硅油等。如将 7 份浓硫酸和 3 份硫酸钾或 5.5 份浓硫酸和 4.5 份硫酸钾在通风橱中一起加热，直至固体溶解，这样的溶液可应用在 220~320℃ 的范围。若以 6 份浓硫酸和 4 份硫酸钾混合，则可使用至 365℃。但此类加热液体不适用于测定低熔点的化合物，因为它们在室温下呈半固态或固态。

## 3. 熔点的测定

毛细管熔点测定法：将提勒管垂直夹于铁架上，按前述方法装配完备，剪取一小段橡皮管，将此橡皮圈套在温度计和熔点管上部，如图 2-4(3)所示。将粘附有熔点管的温度计小心地伸入浴中。以小火在图示部位缓缓加热。开始时升温速度可以较快，到距离

熔点 10~15℃时，调整火焰使每分钟上升约 1~2℃。愈接近熔点，升温速度应愈慢(掌握升温速度是准确测定熔点的关键)。这一方面是为了保证有充分的时间让热量由管外传至管内，以使固体熔化；另一方面因观察者不能同时观察温度计所示度数和样品的变化情况。只有缓慢加热，才能使此项误差减小。记下样品开始塌落并有液相(俗称出汗)产生时(初熔)和固体完全消失时(全溶)的温度计读数，即为该化合物的熔程。要注意，在初熔前是否有萎缩或软化、放出气体以及其它分解现象。例如一物质在 120℃时开始萎缩，在 121℃时有液滴出现，在 122℃时全部液化，应记录如下：初熔温度 121℃，熔程 121~122℃，120℃时萎缩。

熔点测定，至少要有两次重复的数据。每一次测定都必须用新的熔点管另装样品，不能将已测过熔点的熔点管冷却，使其中的样品固化后再作第二次测定。因为有时某些物质会产生部分分解，有些会转变成具有不同熔点的其它结晶形式。测定易升华物质的熔点时，应将熔点管的开口端烧熔封闭，以免升华。

如果要测定未知物的熔点，应先对样品粗测一次。加热速度可以稍快，知道大致的熔点范围后，待浴温冷至熔点以下约 30℃左右，再取另一根装样的熔点管作精密的测定。

一定要待熔点浴冷却后，方可将浴液倒入回收瓶中。温度计冷却后，用废纸擦去浴液，方可用水冲洗，否则温度计极易炸裂。

### 三、萃取

萃取是药物合成实验中用来提取或纯化有机化合物的常用操作之一。应用萃取可以从固体或液体混合物中提取出所需要的物质，也可以用来洗去混合物中少量杂质。通常称前者为“抽提”或“萃取”；后者为“洗涤”。

#### (一) 基本原理

萃取是利用物质在两种不互溶(或微溶)溶剂中溶解度或分配比的不同来达到分离、提取或纯化目的的一种操作。这可用与水不互溶(或微溶)的有机溶剂从水溶液中萃取有机化合物来说明。将含有机化合物的水溶液用有机溶剂萃取时，有机化合物就在两液相间进行分配。在一定温度下，此有机化合物在有机相中和在水相中的浓度之比为一常数，此即所谓“分配定律”。假如一物质在两液相 A 和 B 中的浓度分别为  $c_A$  和  $c_B$ ，则在一定温度下， $c_A/c_B=K$ ， $K$  是一常数，称为“分配系数”，它可以近似地看作为此物质在两溶剂中溶解度之比。

有机物质在有机溶剂中的溶解度，一般比在水中的溶解度大，所以可以将它们从水溶液中萃取出来。但是除非分配系数极大，否则用一次萃取是不可能将全部物质移入新的有机相中的。在萃取时，若在水溶液中先加入一定量的电解质(如氯化钠)，利用所谓的“盐析效应”，以降低有机化合物和萃取溶剂在水溶液中的溶解度，常可提高萃取效果。

当用一定量的溶剂从水溶液中萃取有机化合物时，以一次萃取好呢还是多次萃取好呢？可以利用下列推导来说明。设在  $V$  mL 的水中溶解  $W_0$  g 的物质，每次用  $S$  mL 与水不互溶的有机溶剂重复萃取。假如  $W_1$  g 为萃取一次后剩留在水溶液中的物质质量，则在水中的浓度和在有机相中的浓度就分别为  $W_1/V$  和  $(W_0-W_1)/S$ ，两者之比等于  $K$ ，亦即：

$$\frac{W_1/V}{(W_0 - W_1)/S} = K \quad \text{或} \quad W_1 = \frac{KV}{KV + S} \cdot W_0$$

令  $W_2$ g 为萃取两次后在水中的剩留量，则有：

$$\frac{W_2/V}{(W_1 - W_2)/S} = K \quad \text{或} \quad W_2 = \frac{KV}{KV + S} \cdot W_1 = W_0 \left( \frac{KV}{KV + S} \right)^2$$

显然，在萃取几次后的剩留量  $W_n$  应为

$$W_n = W_0 \left( \frac{KV}{KV + S} \right)^n$$

当用一定量的溶剂萃取时，总是希望在水中的剩余量越少越好。因为上式中  $(KV/KV + S)$  恒小于 1，所以  $n$  越大， $W_n$  就越小，也就是说把溶剂分成几份作多次萃取比用全部量的溶剂作一次萃取为好。但必须注意，上面的式子只适用于几乎和水不互溶的溶剂，例如苯、四氯化碳或氯仿等。对于与水有少量互溶的溶剂，如乙醚等，上面的式子只是近似的，但也可以定性地指出预期的结果。

例如在 100mL 水中含有 4g 正丁酸的溶液，在 15℃ 时用 100mL 苯来萃取，设已知在 15℃ 时正丁酸在水和苯中的分配系数  $K=1/3$ ，用苯 100mL 一次萃取后在水中的剩余量为：

$$W_1 = 4 \times \frac{1/3 \times 100}{1/3 \times 100 + 100} = 1.0(g)$$

如果用 100mL 苯以每次 33.3mL 萃取三次，则剩余量为：

$$W_3 = 4 \times \left( \frac{1/3 \times 100}{1/3 \times 100 + 33.3} \right)^3 = 0.5(g)$$

从上面的计算可以知道 100mL 苯一次萃取可以提出 3.0g (75%) 的正丁酸，而分三次萃取时则可提出 3.5 g (87.5%)。所以，用同样体积的溶剂，分多次萃取比一次萃取的效率，但是当溶剂的总量保持不变时，萃取次数 ( $n$ ) 增加， $S$  就要减小。例如，当  $n > 5$  时， $n$  和  $S$  这两个因素的影响就几乎相互抵消了，再增加  $n$ ， $W_n/W_{n+1}$  的变化很小，通过运算也可以证明这一结论。

上面的考虑也适合于由溶液中萃取出(或洗涤去)溶解的杂质。

## (二) 实验操作

### 1. 溶液中物质的萃取

在实验中用的最多的是水溶液中物质的萃取。最常使用的萃取器皿为分液漏斗。操作时应选择容积较液体体积大一倍以上的分液漏斗，把活塞擦干，在离活塞孔稍远处薄薄地涂上一层润滑脂(注意切勿涂得太多或是润滑脂进入活塞孔中，以免玷污萃取液)，塞好后再把活塞旋转几圈，使润滑脂均匀分布，看上去透明即可。一般在使用前应于漏斗中放入水摇荡，检查塞子与活塞是否渗漏，确认不漏水时方可使用。然后将漏斗放在固定在铁架台的铁圈中，关好活塞。将要萃取的水溶液和萃取剂(一般为溶液体积的 1/3)



依次自上口倒入漏斗中，塞紧塞子(注意塞子不能涂润滑脂)。取下分液漏斗，用右手手掌顶住漏斗顶塞并握住漏斗，左手握住漏斗活塞处，大拇指压紧活塞，把漏斗放平前后振摇。在开始时，振摇要慢。振摇几次后，将漏斗的上口向下倾斜，下部支管指向斜上方(朝向无人处)，左手仍握在活塞支管处，用拇指和食指旋开活塞，从指向斜上方的支管口释放出漏斗内的压力，也称“放气”，如图 2-5 所示。

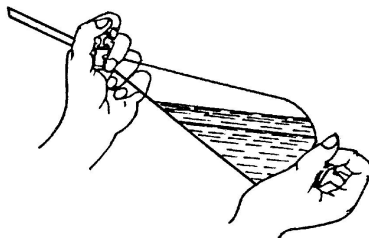


图 2-5 分液漏斗的振摇

以乙醚萃取水溶液中的物质为例，在振摇后乙醚可产生 40kPa~66.7kPa 的蒸气压，加上原来空气和水蒸气压，漏斗中的压力就大大超过了大气压。如果不及时放气，塞子就可能被顶开而出现喷液。待漏斗中过量的气体逸出后，将活塞关闭再行振摇。如此反复至放气时只有很小压力后，再剧烈振摇 2~3min，然后再将漏斗放回铁圈中静置。待两层液体完全分开后，打开上面的玻塞，再将活塞缓缓旋开，下层液体自活塞放出。分液时一定要尽可能分离干净，有时在两相间可能出现一些絮状物也应同时放去。然后将上层液体从分液漏斗的上口倒出，切不可也从活塞放出，以免被残留在漏斗颈上的第一种液体所玷污。将水溶液倒回分液漏斗中，再用新的萃取剂萃取。为了弄清哪一层是水溶液，可任取其中一层的小量液体，置于试管中，并滴加少量自来水，若分为两层，说明该液体为有机相。若加水后不分层，则是水溶液。萃取次数取决于分配系数，一般为 3—5 次，将所有的萃取液合并，加入过量的干燥剂干燥。然后蒸去溶剂，萃取所得的有机物视其性质可利用蒸馏、重结晶等方法纯化。

在萃取时，可利用“盐析效应”，即在水溶液中先加入一定量的电解质(如氯化钠)，以降低有机物在水中的溶解度，提高萃取效果。

上述操作中的萃取剂是有机溶剂，它是根据“分配定律”使有机化合物从水溶液中被萃取出来。另外一类萃取原理是利用它能与被萃取物质起化学反应。这种萃取通常用于从化合物中移去少量杂质或分离混合物，操作方法与上面所述相同，常用的这类萃取剂如 5%氢氧化钠水溶液，5%或 10%的碳酸钠、碳酸氢钠溶液、稀盐酸、稀硫酸及浓硫酸等。碱性的萃取剂可以从有机相中移出有机酸，或从溶于有机溶剂的有机化合物中除去酸性杂质(使酸性杂质形成钠盐溶于水)。稀盐酸及稀硫酸可从混合物中萃取出有机碱性物质或用于除去碱性杂质。浓硫酸可应用于从饱和烃中除去不饱和烃，从卤代烷中除去醇及醚等。

在萃取时，特别是当溶液呈碱性时，常常会产生乳化现象；有时由于存在少量轻质的沉淀、溶剂互溶、两液相的相对密度相差较小等原因，也可能使两液相不能很清晰地分开，这样很难将它们完全分离。用来破坏乳化的方法有：

(1) 较长时间的静置。

(2) 若因两种溶剂(水和有机溶剂)能部分互溶而发生乳化，可以加入少量电解质(如氯化钠)，利用盐析作用加以破坏，在两相相对密度相差很小时，也可以加入氯化钠，以

增加水相的相对密度。

(3) 若因溶液碱性而产生乳化，常可加入少量稀硫酸或采用过滤等方法除去。

此外，根据不同情况，还可以加入其它破坏乳化的物质如乙醇、碘化蓖麻油等。

萃取溶剂的选择要根据被萃取物质在此溶剂中的溶解度而定。同时要易于和溶质分离。所以最好用低沸点的溶剂。一般水溶性较小的物质可以用石油醚萃取；水溶性较大的可用苯或乙醚；水溶性极大的用乙酸乙酯等。第一次萃取时，使用溶剂的量，常要较以后几次多一些，这主要是为了补足由于它稍溶于水而引起的损失。

## 2. 固体物质的萃取

固体物质的萃取，通常是用长期浸出法或采用脂肪提取器(索氏提取器)。前者是靠溶剂长期的浸润溶解而将固体物质中的需要物质浸出来。这种方法虽不需要任何特殊器皿，但效率不高，而且溶剂的需要量较大。

脂肪提取器(图 2-6)是利用溶剂回流及虹吸原理，使固体物质连续不断地为纯的溶剂所萃取，因而效率较高。萃取前应先将固体物质研细，以增加溶剂浸润的面积，然后将固体物质放在样品袋中，助于提取器中。提取器下端通过磨口和盛有溶剂的烧瓶连接，上端接冷凝管。当溶剂沸腾时，蒸气通过玻璃管上升，被冷凝管冷凝成为液体，滴入提取器中，当溶剂液面超过虹吸管的最高处时，即虹吸流回烧瓶，因而萃取出溶于溶剂的部分物质。就这样利用溶剂回流和虹吸作用，使固体的可溶物质富集到烧瓶中，然后用其他方法将萃取到的物质从溶液中分离出来。

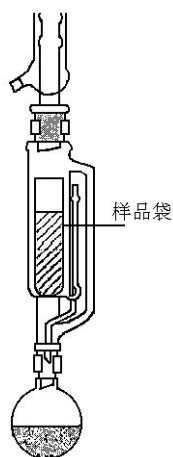


图 2-6 脂肪提取器

## 第三章 基本药物合成实验

基本药物合成实验是使学生掌握药物合成实验中的基本知识与技能。要求学生了解合成实验的反应原理，包括对反应温度的控制、溶剂的选择、催化剂的使用以及相关反应条件的控制；同时要了解分离原理，加强对所学物质理化性质的理解，特别是要学习和掌握基本合成操作及分离操作。

### 实验一 乙酰苯胺的制备

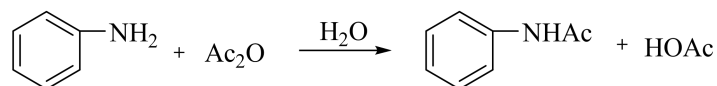
乙酰苯胺，又名退热冰。曾作为解热镇痛药，现主要用于制作青霉素 G 的培养基，也用于有机合成。

乙酰苯胺为白色有光泽片状结晶或白色结晶粉末。在水中重结晶析出呈正交晶片状。熔点 114.3℃。略有苯胺及乙酸气味。微溶于冷水，溶于热水、甲醇、乙醇、乙醚、氯仿、丙酮、甘油和苯等。

#### 一、实验目的

1. 了解酰化反应；
2. 熟悉酰化剂的特点；
3. 掌握常用仪器的使用。

#### 二、反应原理



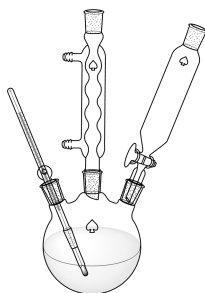
#### 三、主要试剂及产物的物理常数

名称	分子量	性状	相对密度	熔点/℃	沸点/℃	溶解度
苯胺						
乙酸酐						
乙酰苯胺						

#### 四、投料量及摩尔比

名称	投料量	摩尔数	摩尔比	理论产量
苯胺	10mL		1	
乙酸酐			1.45	
乙酰苯胺				

#### 五、实验装置图



## 六、实验步骤

反应装置是在集热式磁力搅拌器中安装具有球形冷凝管、温度计、滴液漏斗和内置有搅拌子的 100mL 三颈瓶。在仪器安装时应注意三颈瓶倾斜后放入搅拌子，之后安装球形冷凝管、温度计和滴液漏斗，滴液漏斗的旋塞要涂适量的凡士林，以防止其中液体的渗出。

将 10 mL 苯胺和 30 mL 水加入三颈瓶中，14 mL 乙酸酐加入滴液漏斗中，在搅拌下逐滴加入乙酸酐，控制滴加速度，以保证反应温度不超过 40℃；滴加完毕于室温继续搅拌 30 分钟后停止搅拌，室温下放置 20 分钟。

抽滤(抽滤的过程中，布氏漏斗中铺的圆形滤纸要剪得比漏斗内径略小，使紧贴漏斗的底壁，为盖住滤孔，在抽滤前先用少量溶剂把滤纸润湿，然后打开水循环真空泵将滤纸吸紧，将三颈瓶中的反应液分批倒入漏斗中)。以冷水洗涤滤饼，直至洗水呈中性，得乙酰苯胺粗品。干燥后称重，计算产率。

## 七、注意事项

1. 称量试剂时，多余部分不要倒回试剂瓶，以防污染。可以倒给别同学。尤其不能倒入下水道中！
2. 在仪器安装时应注意直角夹的开口方向应向上，还要注意球形冷凝管的进水在下，出水在上。
3. 移去电热套后投料，以避免由于不慎将物料落入其中。
4. 滴加乙酸酐速度不能过快，防止剧烈放热，使苯胺氧化，使产品变黄或变红。若温度高(>35℃)可以在水浴锅中倒入冷水冷却。

## 八、思考题

用乙酸酐进行酰化有什么优缺点？除此以外，还有哪些乙酰化试剂？

# 实验二 乙酰苯胺的精制

## 一、实验目的

1. 学习重结晶的方法；
2. 学习熔点的测定方法。

## 二、实验原理(见第二章重结晶及过滤)

重结晶原理：利用溶剂对被提纯物质及杂质的溶解度不同，可以使被提纯物质从过饱和溶液中析出。而让杂质全部或大部分仍留在溶液中(若在溶剂中的溶解度极小，则配成饱和溶液后被过滤除去)，从而达到提纯目的。

固体有机物在溶剂中的溶解度与温度有密切的关系。一般是温度升高，溶解度增大。

乙酰苯胺微溶于冷水，溶于热水。在水中的溶解度如表所示，因此选用水作为重结晶溶媒。

t/°C	20	25	50	80	100
溶解度 g/100mL	0.46	0.56	0.84	3.5	5.5

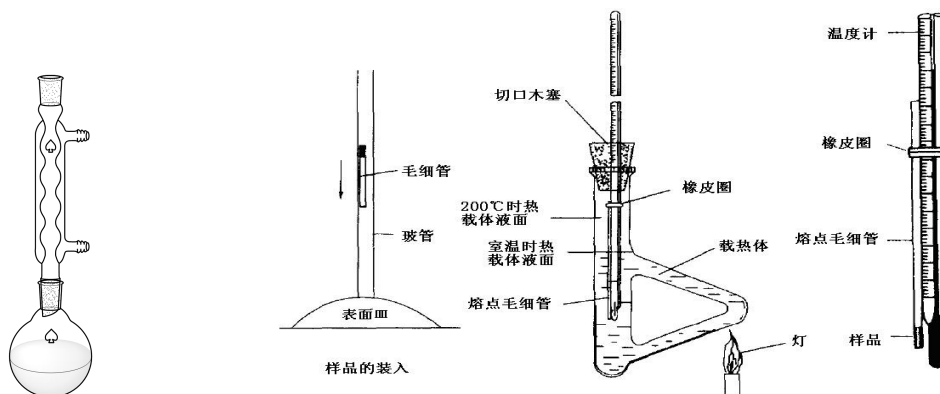
### 三、主要试剂及产物的物理常数

名称	分子量	性状	相对密度	熔点/°C	沸点/°C	溶解度
乙酰苯胺						
水						

### 四、投料量及摩尔比

名称	投料量	比例
乙酰苯胺	2g	1
水		45(质量体积比)

### 五、实验装置图



### 六、实验步骤

重结晶是在装有球形冷凝管的 250mL 三颈瓶中进行，采用电热套加热。在三颈瓶中加入 2g 乙酰苯胺粗品、90mL 水。搅拌下，电热套加热至回流，使固体溶解。倘若仍有尚未完全溶解的乙酰苯胺固体或棕色油状物，可继续加入少量水，加热直至沸腾状态下完全溶解，再加 4—5mL 加热至沸腾。稍冷后，加入 0.1g 活性炭，继续加热至沸腾 5—10 分钟后，趁热抽滤，除去活性炭(抽滤用的布氏漏斗和抽滤瓶刷干净后，放在干燥箱中预热，用少量热水润湿滤纸，将乙酰苯胺的热溶液滤入抽滤瓶中)。滤液趁热转移至 250mL 烧杯中，放置一旁，稍冷后，用冷水冷却使结晶完全，抽滤，抽干后将结晶移至培养皿中，待干燥后即得乙酰苯胺精品，称重并计算回收率和总产率。

用 Thiele 管毛细管法测定熔点，测定熔点的样品要充分干燥，用钢铲研细成粉末，并集成一堆，将熔点管的开口插入样品堆中，然后把开口一端向上，通过直立于培养皿上的直形玻璃管自由落下，重复几次，使样品紧密集结管底，填充高度约 2mm~3mm。将装好样品的熔点管用橡皮圈紧固在温度计上，样品部分应靠在温度计液球中部，温度计插入 Thiele 管中，其深度以液球恰好在上下两个支管的中部为宜。用酒精灯加热，开始时加热速度较快，当距熔点约 10°C 时，缓慢地加热，越接近熔点，加热速度越慢。注

意观察和记录样品是否有坍塌、萎缩、变色或分解现象。当观察到样品外围出现小滴液体时，为初熔温度，当固体样品刚刚消失成为透明液体时，为全熔温度。记录初熔温度和熔程。

#### 七、注意事项

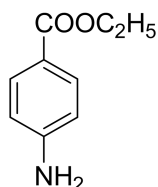
1. 加活性炭前应先将溶液适当冷却，防止暴沸。
2. 测熔点之前应将样品充分干燥，装样时应尽量敦实，接近熔点时应控制温度每分钟上升  $1\sim 2^{\circ}\text{C}$ 。

#### 八、思考题

简述重结晶的步骤和各步的目的。

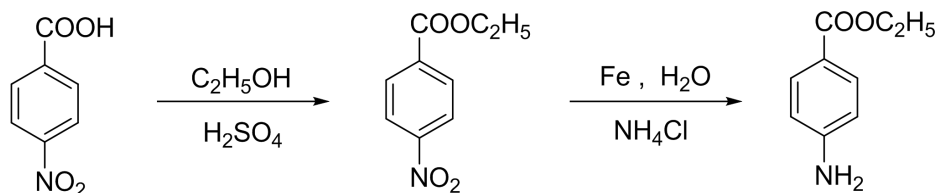
## 苯佐卡因的合成

苯佐卡因为局部麻醉药，作用于皮肤、黏膜的神经组织，阻断神经冲动的传导，使各种感觉暂时丧失，麻痹感觉神经末梢而产生止痛、止痒作用。主要外用于手术后创伤止痛，溃疡痛，一般性痒等。苯佐卡因化学名为对氨基苯甲酸乙酯。



苯佐卡因为白色结晶性粉末，无臭，味微苦，随后有麻痹感；遇光色渐变黄；在乙醇、氯仿或乙醚中易溶，在脂肪油中略溶，在水中极微溶解；在稀酸中溶解。熔点为  $88\sim 91^{\circ}\text{C}$ 。

苯佐卡因的合成路线如下：



## 实验三 对硝基苯甲酸乙酯的制备

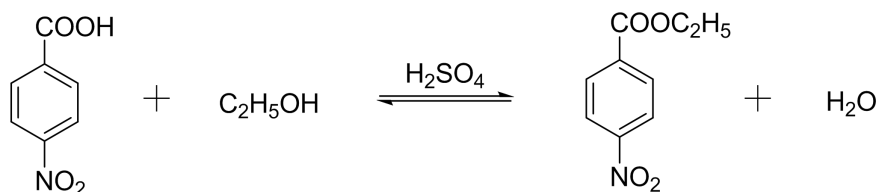
#### 一、实验目的

1. 掌握酯化反应原理；
2. 熟悉酯化物制备方法及反应条件；

#### 二、实验原理

本实验是在硫酸催化下，对硝基苯甲酸和乙醇作用生成对硝基苯甲酸乙酯。为了提高酯的产量，采用加入过量乙醇及运用乙醇和水形成二元共沸物原理，不断把反应中生

成的水蒸出的方法。



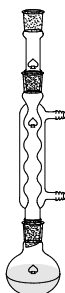
### 三、主要试剂及产物的物理常数

名称	分子量	性状	相对密度	熔点/℃	沸点/℃	溶解度
对硝基苯甲酸						
乙醇						
硫酸						
碳酸钠						
对硝基苯甲酸乙酯						

### 四、投料量及摩尔比

名称	投料量	摩尔量	摩尔比	理论产量
对硝基苯甲酸	6g		1	
乙醇			4(质量体积比)	
硫酸	2mL		催化量	
对硝基苯甲酸乙酯				

### 五、实验装置图



### 六、实验步骤

在电热套上安装干燥的 100mL 三颈瓶和带有氯化钙干燥管的球形冷凝管。依次加入 6 g 对硝基苯甲酸、24 mL 无水乙醇，搅拌使其混合均匀，搅拌下逐滴加入 2mL 硫酸，装上球形冷凝管和干燥管，电热套加热，回流反应 60 分钟。停止加热。反应液冷却至室温，倾入 100mL 水中，搅拌使析出沉淀完全，抽滤，用少量水冲洗烧杯，压干滤饼。

取 6g 碳酸钠加入 100mL 水配成 6%的碳酸钠水溶液，将滤饼转移至烧杯中，加入 100mL 6%的碳酸钠水溶液，剧烈搅拌，测 pH 值，抽滤，水洗滤饼至中性，干燥，称重，计算收率。

### 七、注意事项

1. 酯化反应需在无水条件下进行，所用仪器均应干燥无水。
2. 浓硫酸具有强腐蚀性，取用时应小心。为防止滴加浓硫酸时局部浓度过大产生副

反应，应边搅拌边滴加浓硫酸。

#### 八、思考题

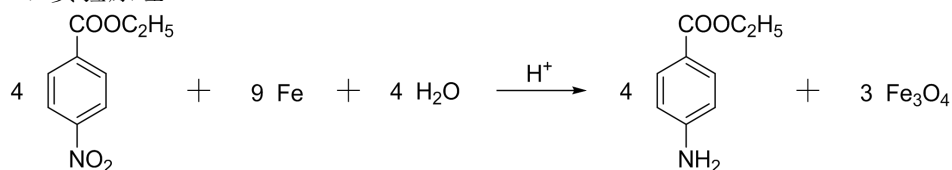
1. 酯化反应为什么需要无水操作？
2. 在烧杯中用 6% 碳酸钠溶液于碱性条件下研磨滤饼的目的是什么？

## 实验四 对氨基苯甲酸乙酯(苯佐卡因)的制备

### 一、实验目的

1. 通过苯佐卡因的合成，了解药物合成的基本过程；
2. 掌握“铁酸还原”还原反应的原理及基本反应条件；

### 二、实验原理



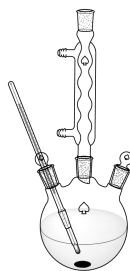
### 三、主要试剂及产物的物理常数

名称	分子量	性状	相对密度	熔点/℃	沸点/℃	溶解度
对硝基苯甲酸乙酯						
铁						
氯化铵						
氯仿						
浓盐酸(36%-38%)						
氢氧化钠						
对氨基苯甲酸乙酯						

### 四、投料量及摩尔比

名称	投料量	摩尔量	摩尔比	理论产量
对硝基苯甲酸乙酯			1	
还原铁粉			3	
氯化铵			0.5	
对氨基苯甲酸乙酯				

### 五、实验装置图





## 六、实验步骤

向 100mL 三颈瓶中加入 25mL 水, 0.7g 氯化铵, 4.3g 还原铁粉, 开动搅拌, 电热套加热至沸腾 5 分钟, 以活化铁粉。稍冷后慢慢加入 5g 对硝基苯甲酸乙酯, 充分激烈搅拌下, 回流反应 60 分钟。

反应液冷至 40℃ 以下, 加入少量饱和碳酸钠溶液调至 pH7-8, 加入 30mL 氯仿, 搅拌 3-5 分钟, 抽滤。用 10mL 氯仿洗涤三颈瓶及铁泥, 抽干, 铁泥投入垃圾桶中, 滤液和洗涤液合并, 倾入分液漏斗中, 静置分层, 收集氯仿层, 弃去水层; 氯仿层再次加入分液漏斗中, 加入 30mL 5% 盐酸萃取, 分出氯仿层, 收集 5% 盐酸层, 照此方法氯仿层用 5% 盐酸(每次 10mL)萃取两次, 合并三次萃取液, 最后把氯仿层倒入回收瓶中。向萃取液中滴加 40% 氢氧化钠调节至 pH8, 析出结晶, 抽滤, 水洗至中性, 压干得苯佐卡因粗品, 干燥后称重, 计算收率。

## 七、注意事项

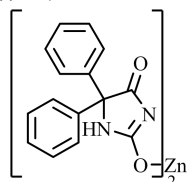
1. 称量铁粉时不要撒到台面上, 因为较难清洁。抽滤后的铁泥应直接丢入垃圾桶中。
2. 分液时应考虑清楚产物的性质, 分清产物在水相还是有机相。

## 八、思考题

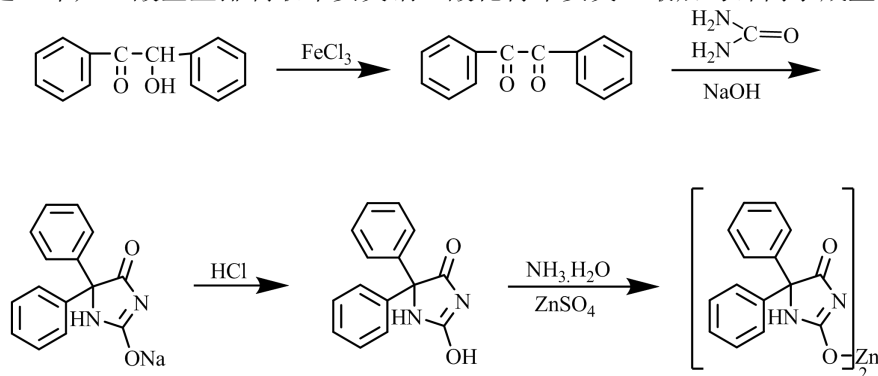
1. 铁—酸还原反应机理是什么?
2. 试画出出粗产品后处理过程及其原理的流程图。

# 苯妥英锌的合成

苯妥英锌作为抗癫痫药, 用于治疗癫痫大发作, 也可用于三叉神经痛。苯妥英锌化学名为 5,5-二苯基乙内酰脲锌, 结构如下:



苯妥英锌白色粉末, 熔点 222—227℃(分解), 微溶于水, 不溶于乙醇、氯仿、乙醚。合成路线: 安息香即二苯乙醇酮氧化为二苯乙二酮, 在碱性醇液中与脲缩合后, 通过二苯羟乙酸型重排制取苯妥英钠, 酸化得苯妥英, 最后与锌离子成盐。

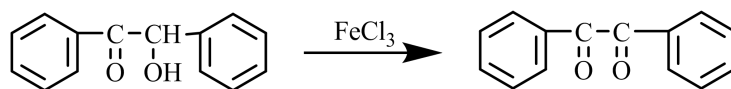


## 实验五 二苯乙二酮的合成

### 一、实验目的

掌握以三氯化铁为氧化剂的氧化方法。

### 二、反应原理



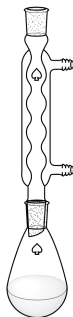
### 三、主要试剂及产物的物理常数

名称	分子量	性状	相对密度	熔点/℃	沸点/℃	溶解度
安息香						
$\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$						
冰醋酸						
二苯乙二酮						

### 四、投料量及摩尔比

名称	投料量	摩尔数	摩尔比	理论产量
安息香	2.5g		1	
$\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$			4.3	
二苯乙二酮				

### 五、实验装置图



### 六、实验步骤

将 14g 三氯化铁，15mL 冰醋酸，6mL 水加入连有球形冷凝管的 250mL 三颈瓶中，搅拌下加热至沸腾 5 分钟。稍冷后，加入 2.5g 安息香，加热回流反应 50 分钟后，稍冷，加 50mL 水，再次加热至沸腾。将反应液趁热倒入 250mL 烧杯中，然后冷却并不断搅拌，进行抽滤。用少量水洗，干燥，得粗品。计算收率。

### 七、注意事项

1. 称量  $\text{FeCl}_3$  时应注意，因为成块状要慢慢倒出，尽量避免撒到台面上。
2. 冷却时应不停搅拌，否则析出的固体会凝聚成块。

## 八、思考题

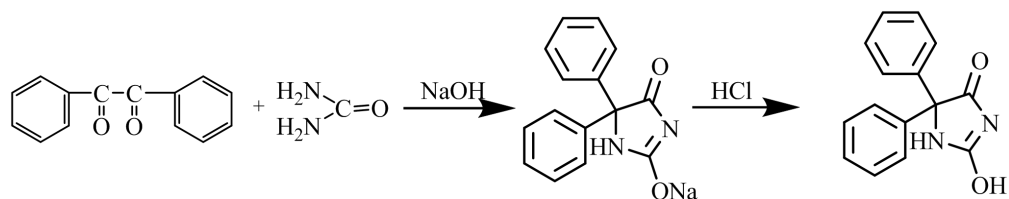
还可以用什么氧化剂制备二苯乙二酮。

# 实验六 苯妥英的制备

## 一、实验目的

1. 学习二苯羟乙酸重排机理；
2. 学习苯妥英的制备方法。

## 二、反应原理



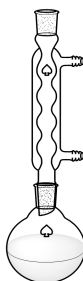
## 三、主要试剂及产物的物理常数

名称	分子量	性状	相对密度	熔点/℃	沸点/℃	溶解度
二苯乙二酮						
尿素						
氢氧化钠						
乙醇						
盐酸						
苯妥英						

## 四、投料量及摩尔比

名称	投料量	摩尔数	摩尔比	理论产量
二苯乙二酮			1	
尿素			1	
20%氢氧化钠			2.5	
苯妥英				

## 五、实验装置图



## 六、实验步骤

反应装置是具有球形冷凝管的 250mL 三颈瓶。在三颈瓶中，依次加入 2.5g 二苯乙

二酮，0.7g 尿素，6mL 20% 氢氧化钠，10mL 50% 乙醇，搅拌下加热回流 30 分钟后，稍冷，加入 60mL 水和 0.3g 活性炭，再次加热至回流 10 分钟后，冷却至室温，抽滤。滤液用 10% 盐酸调 pH6，析出白色沉淀，抽滤。滤饼用少量水洗，压干，得粗品，干燥后称重，计算收率。

#### 七、注意事项

投料时加完 NaOH 水溶液后应将瓶口尽量擦干净，否则加热后会与冷凝管磨口粘连。

#### 八、思考题

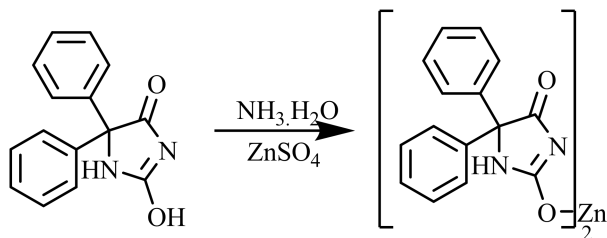
试述二苯羟乙酸重排反应机理。

## 实验七 苯妥英锌的制备

#### 一、实验目的

学习苯妥英锌的成盐方法。

#### 二、反应原理



#### 三、主要试剂及产物的物理常数

名称	分子量	性状	相对密度	熔点/℃	沸点/℃	溶解度
苯妥英						
氨水						
ZnSO <sub>4</sub> ·7H <sub>2</sub> O						
苯妥英锌						

#### 四、投料量及摩尔比

名称	投料量	摩尔数	摩尔比	理论产量
苯妥英	0.5g		1	
25%氨水			100	
ZnSO <sub>4</sub> ·7H <sub>2</sub> O			0.78	
苯妥英锌				

#### 五、实验装置图



#### 六、实验步骤

将 0.5g 苯妥英置于 50mL 烧杯中，逐滴加入由 15mL 氨水和 10mL 水混合制得的稀氨水，直至苯妥英溶解(搅拌尽量使苯妥英溶解，若全部加完仍有不溶物，则抽滤除去不溶物)，得苯妥英铵溶液。另取 0.3g 硫酸锌，加 3mL 水使溶解，然后加入到苯妥英铵溶液中，边加边搅拌，抽滤，滤饼用少量水洗，压干，得苯妥英锌，干燥后称重，计算收率。

#### 七、注意事项

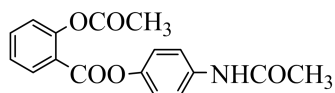
在加氨水时应边加边剧烈搅拌，如未加完即已全部溶解，可不将配好的氨水全部加入，如加完后仍有不溶物可抽滤除去，不应再额外补加氨水。

#### 八、思考题

为何不利用第二步反应中已生成的苯妥英钠，直接同硫酸锌反应制备苯妥英锌，而是把已生成的苯妥英钠制成苯妥英后，再与氨水和硫酸锌作用制备苯妥英锌？

## 扑炎痛(贝诺酯)的合成

扑炎痛(贝诺酯)为对乙酰氨基酚与阿司匹林的酯化产物。主用于类风湿性关节炎、急慢性风湿性关节炎、风湿痛、感冒发烧、头痛、神经痛及术后疼痛等。化学名：2-(乙酰氧基)苯甲酸 4'-(乙酰胺基)苯酯。



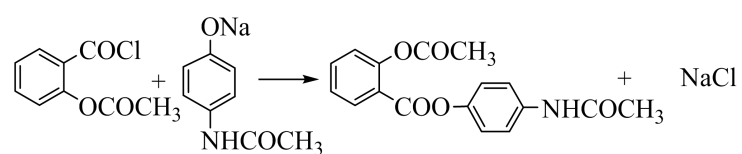
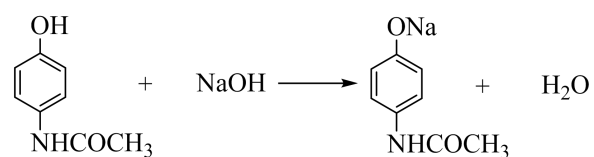
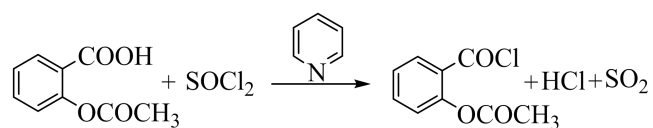
本品为白色结晶性粉末，无味，mp.175-176°C，不溶于水，易溶于热醇中。用于风湿性关节炎及其他发热而引起的中等疼痛的治疗，对胃的刺激性较小，毒性低，作用时间长。

## 实验八 贝诺酯的制备

### 一、实验目的

1. 通过乙酰水杨酰氯的制备，了解氯化试剂的选择及操作中的注意事项；
2. 了解前药原理和拼合原理在化学结构修饰方面的应用；
3. 了解肖特—鲍曼(Schotten-Baumann)酯化反应原理。

### 二、反应原理



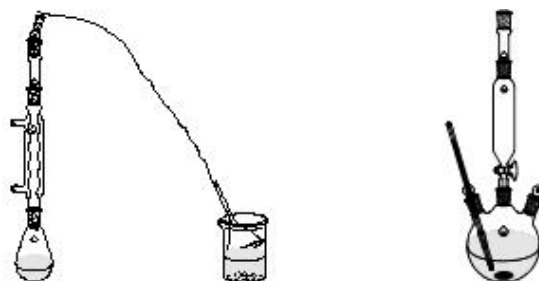
### 三、主要试剂及产物的物理常数

名称	分子量	性状	相对密度	熔点/℃	沸点/℃	溶解度
阿司匹林						
氯化亚砷						
吡啶						
丙酮						
对乙酰氨基酚						
氢氧化钠						
贝诺酯						

### 四、投料量及摩尔比

名称	投料量	摩尔量	摩尔比	理论产量
阿司匹林	5g		1	
氯化亚砷			1.36	
对乙酰氨基酚			1.18	
氢氧化钠			1.6	
贝诺酯				

### 五、实验装置图



## 六、实验步骤及现象

在电热油浴锅中安装带有球形冷凝管的 100mL 茄形瓶，球形冷凝管上端装一只氯化钙干燥管，以隔绝潮湿气体；干燥管与气体吸收装置相连，气体吸收装置是 500mL 烧杯里倒置一只锥形漏斗，水的装量应恰好在漏斗的边缘处(切勿将漏斗全部置于水中，以免倒吸)；上述茄形瓶、球形冷凝管、干燥管和量取氯化亚砷的量筒均应干燥无水。吡啶和氯化亚砷均在每个实验台上。

在茄形瓶中依次加入 1 滴吡啶，8g 阿司匹林，2.8mL 氯化亚砷，迅速装上带有干燥管的球形冷凝管，外置一支温度计测量油浴温度。将油浴慢慢加热至 70℃(开始电压可调至 150 伏，加热至 50℃后将电压调至 50 伏)。电压不宜过高，维持油浴温度在 70℃反应 40 分钟。撤去油浴，用卫生纸擦去瓶体表面的油垢。冷却后，从球形冷凝管上端加入 2.5mL 无水丙酮，混匀，转移至滴液漏斗中，再取 2.5mL 无水丙酮将茄形瓶中的残留产物转移至滴液漏斗中密闭备用。

在上述反应保温 40 分钟的过程中，安装贝诺酯制备的装置。集热式磁力搅拌器中安装具有搅拌子的 250mL 三颈瓶，三颈瓶的 1 个侧口预安装温度计，中间口预备安装乙酰水杨酰氯丙酮溶液的滴液漏斗，另一个侧口开放。从三颈瓶的中口加入 5g 对乙酰氨基酚，25mL 水，然后用滴管逐滴加入由 1.8g 氢氧化钠和 10mL 水配制成的氢氧化钠溶液。滴液漏斗涂凡士林，并用无水丙酮试漏。

滴加氢氧化钠溶液完毕后，将已装有乙酰水杨酰氯的滴液漏斗安装到三颈瓶的中口，并安装好温度计，集热式磁力搅拌器中加入冰水，控制反应温度在 8-12℃之间，于强烈搅拌下，将乙酰水杨酰氯丙酮溶液逐滴加入三颈瓶中，大约 20 分钟加完。然后用 10% NaOH 溶液调节反应液至  $\text{pH} \geq 10$ ，控制温度在 8-12℃之间继续搅拌，40 分钟后停止搅拌，抽滤，水洗滤饼至中性，得贝诺酯粗品，干燥，称重，计算收率。

## 七、注意事项

1. 所用仪器均应无水，茄形瓶和球形冷凝管用完后应洗净置于气流烘干器上，气体导管应用每个台上连好温度计套管的胶管，滴液漏斗用完后应立即冲洗干净，并用乙醇冲洗后放于沥水板上。

2. 加热时由于油浴的缓冲作用不能直接加热至 70℃，否则温度上升较快，难于控制，应先加热至 50℃后，将电压调低至 50 伏，缓慢加热。

3. 在将滴液漏斗涂完凡士林后一定要试漏，切勿用水，应用边台上的无水丙酮进行试漏，确定不漏后方可倒入制备好的乙酰水杨酰氯丙酮溶液。

4. 在称量 NaOH 时需注意，由于 NaOH 易吸潮，所以每人在称量完毕后应盖好瓶盖。NaOH 是强碱，具有较强的腐蚀性，因此切勿撒到皮肤上，称完后应到自己的实验台上进行溶解，以免撒到边台上误粘到别人的皮肤上。

## 八、思考题

1. 在乙酰水杨酰氯的制备中，应注意哪些事项？为什么？
2. 通过本实验说明酯化反应在结构修饰中的意义。

# 实验九 贝诺酯的精制

### 一、实验目的

学习以乙醇为溶媒的重结晶的方法。

### 二、反应原理

温度(°C)	25	78
溶解度	微溶(1g 溶质/100-1000mL 溶剂)	易溶(1g 溶质/1-10mL 溶剂)

### 三、主要试剂及产物的物理常数

名称	分子量	性状	相对密度	熔点/°C	沸点/°C	溶解度
贝诺酯						
95%乙醇						

### 四、投料量及摩尔比

名称	投料量	W/V
贝诺酯	2g	1
95%乙醇		15

### 五、实验装置图



### 六、实验步骤及现象

在 100mL 茄形瓶中加入 2g 贝诺酯粗品，30mL 95%乙醇。电热套加热回流。全溶后稍冷加入 0.2g 活性炭，继续加热回流 30 分钟。回流过程中将布氏漏斗和抽滤瓶放入烘箱中预热，回流 30 分钟后进行热抽滤。首先用少量热水润湿滤纸后，将上述热溶液倒入抽滤瓶，滤毕，趁热转移至 100mL 烧杯中，自然冷却，再用冷水冷却使结晶完全，抽滤，压干；用少量乙醇洗涤析出的结晶两次(乙醇母液倒入回收瓶中)，抽干后将结晶移至培养皿中。待干燥后可制得贝诺酯精品，称重并计算回收率和总产率。

### 七、注意事项

1. 热抽滤时一定要将布氏漏斗和抽滤瓶预热，防止固体在抽滤的过程中遇冷析出堵塞布氏漏斗的小孔，使抽滤无法进行，也会造成产品损失。
2. 母液为 95%乙醇，不可倒入下水道，应倒入回收瓶中。

### 八、思考题

简述以乙醇为溶媒重结晶与以水为溶媒重结晶有何异同。



## 第三部分

### 药剂药化综合实验

# 实验一 阿司匹林的合成及其片剂的制备

## 一、 实验目的

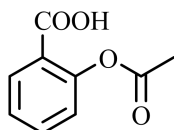
1. 了解药物合成路线设计方法。
2. 掌握湿法制粒压片法制备工艺。
3. 掌握片剂硬度、崩解度检测方法。
4. 熟悉片剂常用辅料与用量。
5. 熟悉单冲压片机的结构及其使用方法。
6. 了解片剂的处方设计中需要考虑的问题。

## 二、 实验原理

### （一）阿司匹林概述

阿司匹林作为解热镇痛药，用于治疗伤风、感冒、头痛、发烧、神经痛、关节痛及风湿病等。近年来，又证明它具有抑制血小板凝聚的作用，其治疗范围又进一步扩大到预防血栓形成，治疗心血管疾患。

阿司匹林为白色结晶或结晶性粉末，熔点 135~140℃，无臭或微带醋酸臭，味微酸，遇湿气缓缓分解，易溶乙醇，可溶于氯仿、乙醚，微溶于水。阿司匹林化学名为 2-乙酰氧基苯甲酸。结构如下：



### （二）片剂的定义与分类

片剂(tablets)是指药物与辅料均匀混合后压制而成的圆片状或异形片状的固体制剂。片剂具有剂量准确，含量均匀，化学稳定性高，携带、贮藏和服用均方便，利用包衣技术可掩味，避免刺激，成本相对较低，可制成不同类型的各种片剂的特点。

片剂的分类方法有多种，其中根据给药途径分为口服用片剂、口腔用片剂、外用片剂和皮下给药片剂等。①口服用片剂包括普通片、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、口腔素崩片等；②口腔用片剂有舌下片、含片、口腔贴片等；③外用片剂有可溶片和阴道片。

### （三）片剂的制备方法与工艺路线：

片剂的制备方法按制备工艺分类为两大类或四小类：

制粒压片法：湿法制粒压片法、干法制粒压片法。

直接压片法：直接粉末（结晶）压片法、半干式颗粒（空白颗粒）压片法。

其制备工艺流程图见图 1-1～图 1-4。

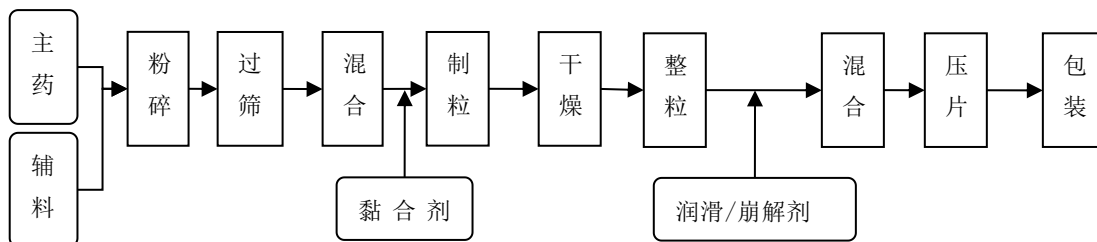


图 1-1 湿法制粒压片法的工艺流程图

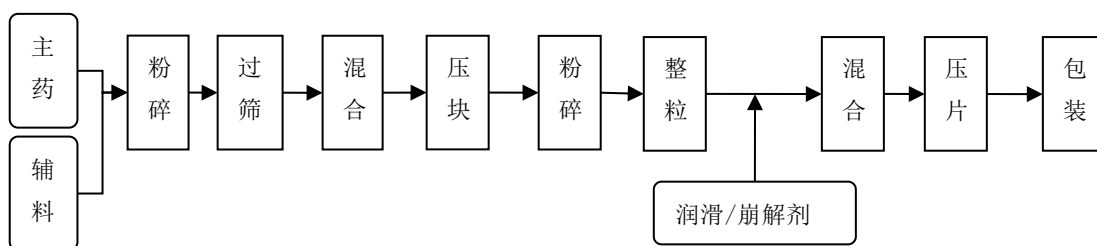


图 1-2 干法制粒压片法的工艺流程图

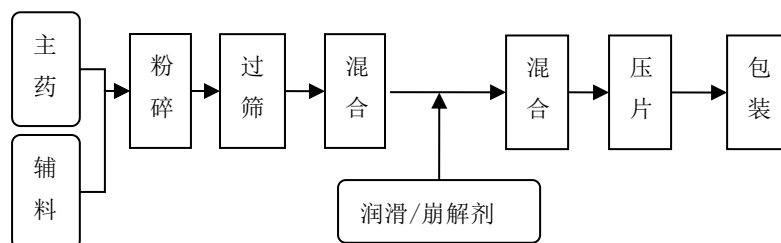


图 1-3 直接粉末压片法的工艺流程图

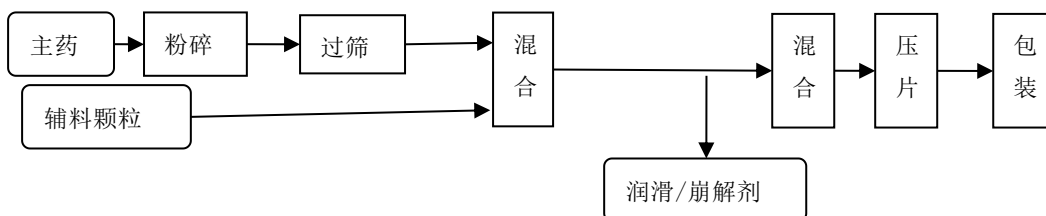


图 1-4 半干式颗粒压片法的工艺流程图

无论采用哪种制备工艺，首先都需将原料药物和辅料进行粉碎和过筛处理，以保证固体物料的混合均匀性和药物的溶出度。药物的粉末细度一般在 80～100 目以下。在压片过程中，需要施加的压力随物料的性质而不同，而润滑剂、崩解剂的种类和用量都会

影响片剂的质量（硬度或崩解时限等）。在片剂的处方设计中必须考虑物料的流动性（影响重量差异）、压缩成形性（防止裂片，提高硬度）和润滑性（防止黏冲）。

一般在压片前都对混合物料进行含量测定，然后根据每片标示量计算片重，公式为：

$$\text{片重} = \frac{\text{每片主药含量（标示量）}}{\text{干颗粒中主药百分含量（测定值）}}$$

制备软材是在湿法制粒时加入适量的粘合剂或润湿剂，软材的干湿程度对片剂的质量的影响较大。在实验中一般凭经验掌握，即以“握之成团，轻压即散”为度。将软材通过筛网制得的颗粒一般要求较完整，如果颗粒中含细粉过多，说明粘合剂用量过少；若呈线条状则说明粘合剂用量过多，这两种情况制成的颗粒烘干后，往往出现太松或太硬的现象，都不符合压片对颗粒的要求。制好的湿颗粒应尽快干燥，干燥的温度由物料的性质而定，一般为 50~60℃，对湿热稳定者，干燥温度可适当提高。湿颗粒干燥后，需经过筛整粒以便将粘连的颗粒散开，同时加入润滑剂和需外加法加入的崩解剂并与颗粒混匀。整粒用筛的孔径与制粒时所用筛孔相同或略小。

干法制粒压片法常用于湿热不稳定，而且直接压片有困难的药物。首先把药物粉碎、过筛后与辅料混合，得到所需粒径的粉末后按处方比例混合，压成小块或薄片状，粉碎过筛成所需颗粒大小，加入适当辅料（崩解剂、润滑剂等）混合，压片。在整个工艺过程中不接触水以及热，有利于不稳定物料的压片。

### （三）片剂的质量评价

1. 外观 无斑点、光洁美观。
2. 硬度和抗张强度 用硬度测定仪测定硬度，然后计算抗张强度。
3. 重量差异 用精密天平测定。
4. 崩解时限 用崩解仪测定。
5. 脆碎度 用脆碎度仪测定。

## 三、 实验内容与操作

### （一）实验材料与设备

#### 1. 实验材料

原料药：阿司匹林（乙酰水杨酸）。

辅料：淀粉、枸橼酸、滑石粉。

#### 2. 仪器与设备

单冲压片机、干燥器、硬度计、粉碎机（或乳钵）、制粒与整粒用筛网。

### （二）实验部分

#### 1. 阿司匹林的合成

学生自行查阅文献，确定合成路线、投料量及实验步骤，并确定重结晶方案。独立完成阿司匹林的合成及重结晶。

#### 2. 阿司匹林片剂的制备

### 【处方】

阿司匹林	10g
淀粉	1g
枸橼酸	适量
10%淀粉浆	适量
滑石粉	适量
压制	20 片

### 【制备】

- (1) 黏合剂（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。
- (2) 湿颗粒的制备:取处方量阿司匹林与淀粉混合均匀,加适量 10%淀粉浆制软材,过 16 目筛制粒,将湿颗粒于 40~60℃干燥,16 目筛整粒,干颗粒称重,加入颗粒量 3%滑石粉,混匀。
- (3) 压片:片剂规格为Φ8mm,将上述阿司匹林颗粒进行压片,测定片剂的硬度和重量差异,结果记录入表 1-1。
- (4) 分别采用市售阿司匹林和自制阿司匹林进行制粒压片,并进行比较。

### 【质量检查】

硬度、重量差异。

### 【注解】

阿司匹林的稳定性差,主要表现为水解,因此采取以下措施提高阿司匹林的稳定性:

- (1) 处方中加入稳定剂枸橼酸钠,为了保证与药物的混合均匀,溶于淀粉浆的制备过程中。
- (2) 整个制备过程尽量避免阿司匹林与金属的接触:金属对阿司匹林有加速降解作用,特别是在润湿状态下遇铁器易变为淡红色,因此尽量使用非金属容器,如制粒时宜用尼龙筛网;硬脂酸镁是较好的润滑剂,但镁离子加速对该药的降解,因此在本处方中加入滑石粉作为助流剂和润滑剂。
- (3) 制软材加淀粉浆制粒时以温浆为宜:温度太高不利于药物的稳定,太低不宜分散均匀。
- (4) 制粒后迅速干燥:干燥温度为 50℃左右,不宜过高,以避免药物加速水解。

## 四、实验结果与讨论

### 1. 质量检查结果。

表 1-1 片剂硬度和重量差异

编号	硬度 (N)							重量差异 (g)						
	1	2	3	4	5	6	平均	1	2	3	4	5	6	平均
1	市售													
2	自制													

## 五、思考题

1. 制备阿司匹林片剂时，如何避免阿司匹林的分解？从处方和工艺的角度加以说明。
2. 各种片剂的制备方法有什么特点？

## 六、附录

### 1. 片剂的质量检查项目

片剂的质量要求主要有以下几个方面：①片剂外观应完整光洁、色泽均匀；②含量和重量差异符合要求；③硬度适中；④普通口服片应符合崩解度或溶出度的要求；⑤小剂量的药物或作用比较剧烈的药物，应符合含量均匀度的要求；⑥符合有关卫生学的要求。（参照《中国药典》2010 年版附录“制剂通则”的规定）

药典还规定凡检查溶出度的片剂，不再检查崩解时限；凡检查含量均匀度的片剂，不再检查重量差异。

### 2. 片剂的硬度、脆碎度、崩解时限和重量差异的检查方法

#### （1）硬度检查法

硬度是片剂的径向破碎力（N），是评价片剂质量的最简便的方法。但是片剂的直径或厚度不一样时，不能简单地用硬度来比较压缩成形性。抗张强度反映单位面积的破碎力（MPa）。目前《中国药典》没有规定统一的检查方法。

硬度可用硬度测定仪（图 1-1）或片剂四用测定仪测定。将药片径向固定在活动柱杆和底片之间，活动柱杆借助弹簧对片剂径向加压，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剂的硬度（ $1\text{kg} \times 10 \approx 1\text{N}$ ）。测定 3~6 片，取平均值。

$$Ts = \frac{2F}{\pi} \times D \times L$$

抗张强度的计算方法：

式中，F 为片剂径向破碎力，N；D 为片剂的直径，m；L 为片剂的厚度，m。

#### （2）脆碎度检查法

使用脆碎度测定仪测定，如图 4-2。筒内有一自中心向外壁延伸的弧形隔片。圆筒固定于水平转轴上，转轴与电动机相连，当使圆筒转动时，每转动 1 圈，片剂滚动或滑

动至筒壁或其他片剂上，转速为每分钟 25 转 $\pm$ 1 转。检查方法及规定如下：片重为 0.65g 或以下者取若干片，使其总重量约为 6.5g；片重大于 0.65g 者取 10 片。用吹风机吹去脱落的粉末，精密称重，置圆筒中，转动 100 次。取出，同法除去粉末，精密称重，减失重量不得过 1%，且不得检出断裂、龟裂及粉碎的片。（参照《中国药典》2010 年版二部附录 X G 项下检查法）



图 1-1 孟山都硬度计

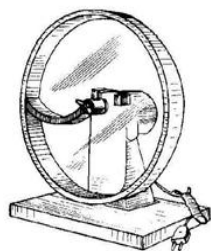


图 1-2 Roche 脆碎度测定仪



### （3）崩解时限检查法

使用升降式崩解仪测定，一个能升降的金属支架和下端镶有筛网的吊篮，并附有挡板，常用崩解仪见图 1-3。测定方法如下：取药片 6 片，分别置于吊篮的玻璃管中，各管各加 1 片，开动仪器使吊篮浸入  $37\pm 1^{\circ}\text{C}$  的，按一定的频率（30-32 次/min）和幅度（ $55\text{mm}\pm 2\text{mm}$ ）往复运动。从片剂置于玻璃管开始计时，至片剂破碎并全部固体粒子都通过玻璃管底部的筛网（ $\Phi 2\text{mm}$ ）为止，该时间即为该片剂的崩解时间，应符合规定崩解时限（表 1-3）。如有 1 片不符合要求，应另取 6 片复试，均应符合规定。（参照《中国药典》2010 年版二部附录 X A 项下检查法）

表 1-3 《中国药典》规定的片剂的崩解时限

片剂	普通片	浸膏片	糖衣片	薄膜包衣片	肠溶衣片
崩解时限 (min)	15	60	60	30	人工胃液中 2h 不得有裂缝、崩解或软化等，人工肠液中 60min。

### （4）重量差异检查法

取药片 20 片，精密称定总重量，求得平均片重后，再分别精密称定各片的重量。每片重量与平均片重相比较（凡无含量测定的片剂，每片重量应与标示片重比较），超出重量差异限度（表 1-4）的药片不得多于 2 片，并不得有 1 片超出限度 1 倍。（参照《中国药典》2010 年版二部附录 I A 项下检查法）

表 1-4 《中国药典》规定重量差异限度

平均片重	重量差异限度
0.3g 以下	$\pm 7.5\%$
0.3g 或 0.3g 以上	$\pm 5\%$

## 3. 制粒与整粒以及压片冲模的选择

根据片重选择筛目与冲模直径之间的常用关系可见表 1-2。根据药物密度不同，可进行适当调整。

表 1-2 根据片重可选的筛目与冲模的尺寸

片重 (mg)	筛目数		冲膜直径 (mm)
	湿粒	干粒	
50	18	16-20	5-5.5
100	16	14-20	6-6.5
150	16	14-20	7-8
200	14	12-16	8-8.5
300	12	10-16	9-10.5
500	10	10-12	12

#### 4. 单冲压片机的结构及其使用方法

单冲压片机的结构如图 1-4，其主要组成如下：①加料器：加料斗、饲粉器；②压缩部件：一副上、下冲和模圈；③各种调节器：压力调节器、片重调节器、推片调节器。压力调节器连在上冲杠上，用以调节上冲下降深度，下降深度大，上、下冲间的距离近，压力大，反之则小；片重调节器连在下冲杆上，用以调节下冲下降的深度，从而调节模孔的容积而控制片重；推片调节器连在下冲，用以调节下冲推片时抬起的高度，使恰与模圈的上缘相平，由饲粉器推出。

单冲压片机的产量在 80~100 片/min，最大压片直径为 12mm，最大填充深度为 11mm，最大压力为 15kN。多用于新产品的试制。重型单冲压片机的压片压力和片径都比较大，最大压力为 40kN，最大压片直径为 30mm，最大填充深度为 25mm，除压制圆形片外，还可以压制异形片和环形片。

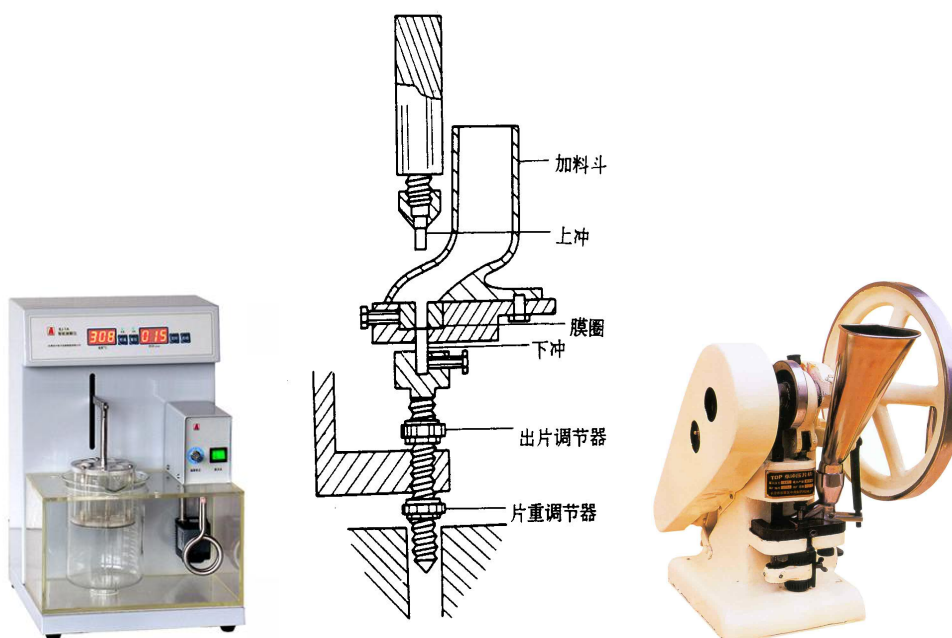


图 1-3 崩解仪

图 1-4 单冲压片机的结构示意图



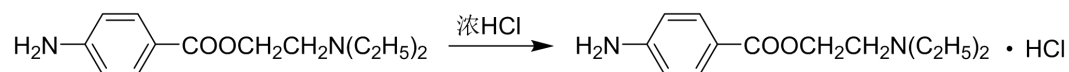
## 实验二 盐酸普鲁卡因的合成及其注射液的制备

### 一、实验目的

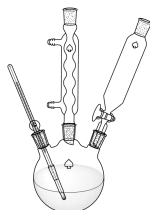
1. 掌握水溶性大的盐类用盐析法进行分离及精制的方法。
2. 掌握注射剂的制备及质量检查方法。

### 二、实验原理

#### (一) 盐酸普鲁卡因合成原理



合成实验装置图



#### (二) 注射液的制备

注射剂的制备过程由五大部分组成，即水处理系统、容器的处理系统、处方配制和灌封系统、消毒灭菌系统以及灯检包装系统。

### 三、实验内容

#### (一) 实验材料与设备

##### 1. 实验材料

普鲁卡因、氯化钠、盐酸。

##### 2. 仪器与设备

熔封机、微孔滤膜过滤器、澄明度检测仪。

#### (二) 实验部分

##### 1. 盐酸普鲁卡因的合成

###### (1) 实验步骤

将普鲁卡因置于烧杯中，慢慢滴加浓盐酸至 pH 5.5，加热至 60℃，加精制食盐至饱

和，升温至 60℃，加入适量保险粉，再加热至 65~70℃，趁热过滤，滤液冷却结晶，待冷至 10℃以下，过滤，即得盐酸普鲁卡因粗品。

将粗品置烧杯中，滴加蒸馏水至维持在 70℃时恰好溶解。加入适量的保险粉，于 70℃保温反应 10 min，趁热过滤，滤液自然冷却，当有结晶析出时，外用冰浴冷却，使结晶析出完全。过滤，滤饼用少量冷乙醇洗涤两次，干燥，得盐酸普鲁卡因，mp.153~157℃，计算收率。

#### (2) 注意事项

- 1) 盐酸普鲁卡因水溶性很大，所用仪器必须干燥，用水量需严格控制，否则影响收率。
- 2) 严格掌握 pH 5.5，以免芳胺基成盐。
- 3) 保险粉为强还原剂，可防止芳胺基氧化，同时可除去有色杂质，以保证产品色泽洁白，若用量过多，则成品含硫量不合格。

### 2. 盐酸普鲁卡因注射液的制备

#### 【处方】

盐酸普鲁卡因	1.0g
氯化钠	0.25g
0.1mol/L 盐酸	适量（调 pH 为 4.2-4.5）
注射用水加至	50mL

#### 【制备】

- (1) 溶解：取注射用水约 40mL，加入氯化钠，搅拌溶解，再加盐酸普鲁卡因使之溶解。
- (2) 调节 pH：加入 0.1mol/L 盐酸溶液调节 pH 至 4.2-4.5。
- (3) 活性炭吸附：加 0.1%活性炭，室温搅拌 10min。
- (4) 过滤：用滤纸过滤除炭，补加注射用水至全量，搅匀，用 0.45μm 孔径的微孔滤膜精滤。
- (5) 灌封与熔封：将过滤合格的药液，立即灌装于 2mL 安瓿中，2.15mL/支，熔封。
- (6) 灭菌：用流通蒸汽灭菌 100℃30min。

#### 【质量检查】

装量、可见异物、pH、含量测定、热原、无菌检查。

#### 【注解】

- (1) 含量测定：照高效液相色谱法《中国药典》2010 年版二部附录 VD 项测定。

色谱条件与系统适用性试验 用十八烷基硅烷键合硅胶为填充剂；以甲醇-磷酸盐缓冲液（0.05mol/L 磷酸二氢钾，0.1%庚烷磺酸钠，用磷酸调节 pH3.0）（32：68）为流动相；检测波长为 290nm，理论板数按盐酸普鲁卡因峰计应不低于 2000。盐酸普鲁卡因峰与相邻杂质峰的分离度应符合要求。

测定法 精密量取本品适量，用水稀释制成每 1mL 中含盐酸普鲁卡因 0.02mg 的溶液，作为供试品溶液，精密量取 10μL，注入液相色谱仪，记录色谱图；另取盐酸普鲁卡因对照品适量，精密称定，同法测定。按外标法以峰面积计算，即得。本品含盐酸普鲁卡因应为标示量的 95.0%~105.0%。

- (2) 盐酸普鲁卡因为酯类药物，易水解。保证本品稳定性的关键是调节 pH，本品 pH 应控制在 3.5~5.0。灭菌温度不宜过高，时间不宜过长。

(3) 氯化钠用于调节等渗，实验表明还有稳定本品的作用。未加氯化钠的处方，1 个月分解 1.23%，而加 0.85%氯化钠的处方仅分解 0.4%。

(4) 盐酸普鲁卡因注射液在高温或强光作用下颜色均变黄，这是由于其降解产物对氨基苯甲酸经过脱羧氧化成对苯醌所致。

## 四、实验结果与讨论

### 1. 盐酸普鲁卡因注射液的质量检查结果。

表 2-1 盐酸普鲁卡因注射液的质量检查结果

检查项目	结果
pH	
含量	
装量	

表 2-2 可见异物检查结果

检查总数	废品数 (支)					合格数	合格率
(支)	玻璃屑	纤维	白点	焦头	其它	总数	(支)
							(%)

## 五、思考题

1. 在盐酸普鲁卡因成盐和精制时，为什么要加入保险粉？解释其原理。
2. 盐酸普鲁卡因注射液中加入氯化钠的目的是什么？

## 实验三 氯霉素的合成及其滴眼剂的制备

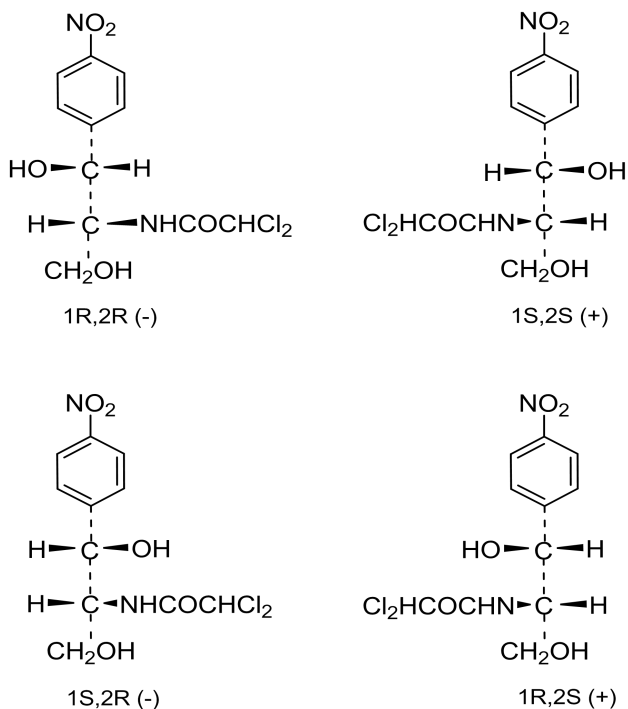
### 一、 实验目的

1. 熟悉溴化、Delepine 反应、乙酰化、羟甲基化、Meerwein-Ponndorf-Verley 羰基还原、水解、拆分、二氯乙酰化等反应的原理。
2. 掌握各步反应的基本操作和终点的控制。
3. 熟悉氯霉素及其中间体的立体化学。
4. 了解播种结晶法拆分外消旋体的原理，熟悉操作过程。
5. 掌握利用旋光仪测定光学异构体质量的方法。
6. 掌握滴眼剂的制备方法，熟悉无菌操作法及滴眼剂的处方设计。

### 二、 实验原理

#### (一) 氯霉素概述

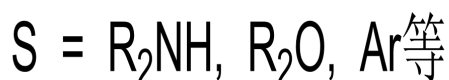
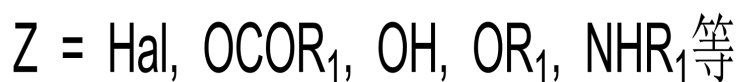
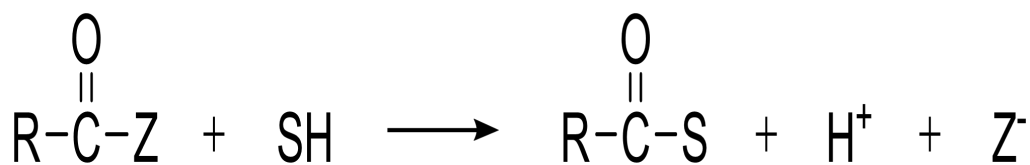
氯霉素的化学名为 1R, 2(-)-1-对硝基苯基-2-二氯乙酰胺基-1, 3-丙二醇, (1R, 2R)-(-)-p-nitrophenyl-2-dichloroacetamido-1, 3-propanediol。氯霉素分子中有两个手性碳原子, 有四个旋光异构体。化学结构式为:



上面四个异构体中仅 1R, 2R(-) (或 D(-) 苏阿糖型) 有抗菌活性, 为临床使用的氯霉素。

氯霉素为白色或微黄色的针状、长片状结晶或结晶性粉末, 味苦。mp.149~153℃。易溶于甲醇、乙醇、丙酮或丙二醇中, 微溶于水。比旋度  $[\alpha]^{25}_{D^{25}} +18.5^{\circ} \sim +21.5^{\circ}$  (无水乙醇)。

合成路线如下:



## (二) 滴眼剂概述

滴眼剂系指由药物与适宜辅料制成的供滴入眼内的无菌液体制剂。可分为水性、油性溶液、混悬液或乳状液。常用作杀菌、消炎、收敛、缩瞳、麻醉或诊断之用, 还可作为润滑剂或代替泪液之用。滴眼剂的质量要求类似注射液, 对 pH、渗透压、无菌、可见异物等有严格要求。pH 对滴眼剂的刺激性、稳定性、主药的溶解度、生物利用度等均有影响, 一般通过使用缓冲液来调节。常用的缓冲液有磷酸盐缓冲液、硼酸盐缓冲液, 可使滴眼剂的 pH 调为 6~8, 选择缓冲液时注意与主药的配伍禁忌。除另有规定外, 滴眼剂的渗透压应调节为与泪液等渗, 泪液的渗透压相当于 0.9% 氯化钠溶液。渗透压具有依数性, 常用的氯化钠、硼酸、葡萄糖等根据冰点下降法或氯化钠等渗当量法调节等渗。为了保证滴眼剂在患者使用期间无菌, 多剂量滴眼剂在处方中需加入抑菌剂。而用于眼外科手术或外伤治疗的制剂不需加抑菌剂, 此类眼用制剂需经无菌检查, 并需单剂量包装。抑菌剂的选择应保证制剂的稳定性、与制剂中其他成分及包装材料的相容性及使用浓度的有效性。溶液型滴眼剂必须澄清、无颗粒物, 混悬型滴眼液中药物必须微粉化, 大于 50μm 的颗粒 ≤ 2 个, 且不得检出 > 90μm 的粒子, 且沉降体积比应不低于 0.90。对热稳定药物的滴眼剂的制备流程见图 3-1, 对热不稳定的药物, 需采用无菌法操作。

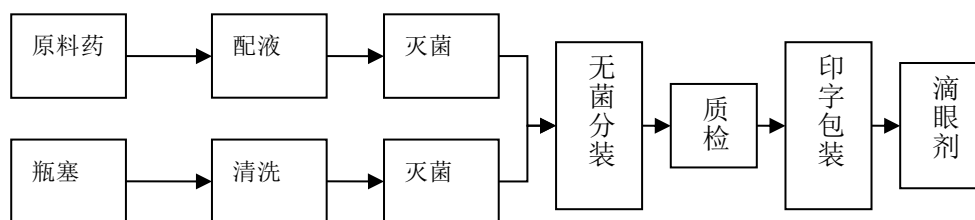


图 3-1 滴眼剂的制备流程

### 三、实验内容与操作

#### (一) 实验材料与设备

##### 1. 实验材料

对硝基苯乙酮、硼砂、硼酸、尼泊金乙酯等。

##### 2. 仪器与设备

G3 垂熔玻璃漏斗、滴眼剂瓶等。

#### (二) 实验部分

##### 1. 氯霉素的合成

###### (1) 对硝基 $\alpha$ -溴代苯乙酮的制备

在装有搅拌器、温度计、冷凝管、滴液漏斗的 250 mL 四颈瓶中，加入对硝基苯乙酮 10 g，氯苯 75 mL，于 25~28℃ 搅拌使溶解。从滴液漏斗中滴加溴 9.7 g。首先滴加溴 2~3 滴，反应液即呈棕红色，10 min 内褪成橙色表示反应开始；继续滴加剩余的溴，约 1~1.5 h 加完，继续搅拌 1.5 h，反应温度保持在 25~28℃。反应完毕，水泵减压抽去溴化氢约 30 min，得对硝基 $\alpha$ -溴代苯乙酮氯苯溶液，备用。

注意事项：

- 1) 制备氯霉素的实验原理除以对硝基苯乙酮为原料的实验原理(对酮法)外，还有成肟法、苯乙烯法、肉桂醇法、溴苯乙烯法以及苯丝氨酸法等。
- 2) 冷凝管口上端装有气体吸收装置，吸收反应中生成的溴化氢。
- 3) 所用仪器应干燥，试剂均需无水。少量水分将使反应诱导期延长，较多水分甚至导致反应不能进行。
- 4) 若滴加溴后较长时间不反应，可适当提高温度，但不能超过 50℃，当反应开始后要立即降低到规定温度。
- 5) 滴加溴的速度不宜太快，滴加速度太快及反应温度过高，不仅使溴积聚易逸出，而且还导致二溴化合物的生成。
- 6) 溴化氢应尽可能除去，以免下步消耗六亚甲基四胺。

思考题：

- 1) 溴化反应开始时有一段诱导期，使用溴化反应机理说明原因？操作上如何缩短诱导期？

2) 本溴化反应不能遇铁, 铁的存在对反应有何影响?

#### (2)对硝基 $\alpha$ -溴化苯乙酮六亚甲基四胺盐的制备

在装有搅拌器、温度计的 250 mL 三颈瓶中, 依次加入上步制备好的对硝基 $\alpha$ -溴代苯乙酮和氯苯 20 mL, 冷却至 15℃ 以下, 在搅拌下加入六亚甲基四胺(乌洛托品)粉末 8.5 g, 温度控制在 28℃ 以下, 加毕, 加热至 35~36℃, 保温反应 1 h, 测定终点。如反应已到终点, 继续在 35~36℃ 反应 20 min, 即得对硝基 $\alpha$ -溴代苯乙酮六亚甲基四胺盐(简称成盐物), 然后冷至 16~18℃, 备用。

注意事项:

- 1) 此反应需无水条件, 所用仪器及原料需经干燥, 若有水分带入, 易导致产物分解, 生成胶状物。
- 2) 反应终点测定: 取反应液少许, 过滤, 取滤液 1 mL, 加入等量 4% 六亚甲基四胺氯仿溶液, 温热片刻, 如不呈混浊, 表示反应已经完全。
- 3) 对硝基 $\alpha$ -溴代苯乙酮六亚甲基四胺盐在空气中及干燥时极易分解, 因此制成的复盐应立即进行下步反应, 不宜超过 12 h。
- 4) 复盐成品: mp.118~120℃(分解)。

思考题:

- 1) 对硝基- $\alpha$ -溴代苯乙酮与六亚甲基四胺生成的复盐性质如何?
- 2) 成盐反应终点如何控制? 根据是什么?

#### (3)对硝基- $\alpha$ -氨基苯乙酮盐酸盐的制备

在上步制备的成盐物氯苯溶液中加入精制食盐 3 g, 浓盐酸 17.2 mL, 冷至 6~12℃, 搅拌 3~5 min, 使成盐物呈颗粒状, 待氯苯溶液澄清分层, 分出氯苯。立即加入乙醇 37.7 mL, 搅拌, 加热, 0.5 h 后升温到 32~35℃, 保温反应 5 h。冷至 5℃ 以下, 过滤, 滤饼转移到烧杯中加水 19 mL, 在 32~36℃ 搅拌 30 min, 再冷至 -2℃, 过滤, 用预冷到 2~3℃ 的 6 mL 乙醇洗涤, 抽干, 得对硝基- $\alpha$ -氨基苯乙酮盐酸盐(简称水解物), mp.250℃(分解), 备用。

注意事项:

- 1) 对硝基- $\alpha$ -溴代苯乙酮与六亚甲基四胺(乌洛托品)反应生成季铵盐, 然后在酸性条件下水解成对硝基- $\alpha$ -氨基苯乙酮盐酸盐。该反应称 Delepine 反应。
- 2) 加入精盐在于减小对硝基- $\alpha$ -氨基苯乙酮盐酸盐的溶解度。
- 3) 成盐物水解要保持足够的酸度, 所以与盐酸的摩尔比应在 3 以上。用量不仅导致生成醛等副反应(Sommolet 反应), 而且对硝基- $\alpha$ -氨基苯乙酮游离碱本身亦不稳定, 可发生双分子缩合, 然后在空气中氧化成紫红色吡嗪化合物。此外, 为保持水解液有足够酸度, 应先加盐酸后加乙醇, 以免生成醛等副反应。
- 4) 温度过高也易发生副反应, 增加醛等副产物的生成。

思考题:

- 1) 本实验中 Delepine 反应水解时为什么一定要先加盐酸后加乙醇, 如果次序颠倒, 结果会怎样?
- 2) 对硝基- $\alpha$ -氨基苯乙酮盐酸盐是强酸弱碱生成的盐, 反应需保持足够的酸度, 如果酸度不足对反应有何影响?

#### (4)对硝基- $\alpha$ -乙酰胺基苯乙酮的制备

在装有搅拌器、回流冷凝器、温度计和滴液漏斗的 250 mL 四颈瓶中，放入上步制得的水解物及水 20 mL，搅拌均匀后冷至 0~5℃。在搅拌下加入醋酐 9 mL。另取 40% 的醋酸钠溶液 29 mL，用滴液漏斗在 30 min 内滴入反应液中，滴加时反应温度不超过 15℃。滴毕，升温到 14~15℃，搅拌 1 h(反应液始终保持在 pH 3.5~4.5)，再补加醋酐 1 mL，搅拌 10 min，测定终点。如反应已完全，立即过滤，滤饼用冰水搅成糊状，过滤，用饱和碳酸氢钠溶液中和至 pH 7.2~7.5，抽滤，再用冰水洗至中性，抽干，得淡黄色结晶(简称乙酰化物), mp.161~163℃。

注意事项：

- 1) 该反应需在酸性条件下(pH 3.5~4.5)进行，因此必须先加醋酐，后加醋酸钠溶液，次序不能颠倒。
- 2) 反应终点测定：取反应液少许，加入 NaHCO<sub>3</sub> 中和至碱性，于 40~45℃ 温热 30 min，不应呈红色。若反应未达终点，可补加适量的醋酐和醋酸钠继续酰化。
- 3) 乙酰化物遇光易变红色，应避光保存。

思考题：

- 1) 乙酰化反应为什么要先加醋酐后加醋酸钠溶液，次序不能颠倒？
- 2) 乙酰化反应终点怎样控制，根据是什么？

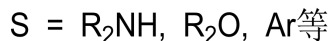
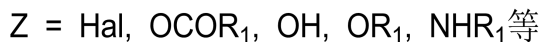
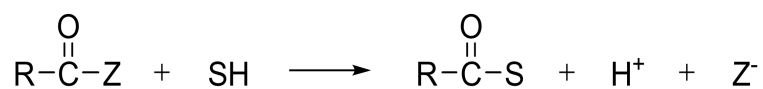
#### (5) 对硝基-α-乙酰氨基-β-羟基苯丙酮的制备

在装有搅拌器、回流冷凝管、温度计的 250 mL 三颈瓶中，投入乙酰化物及乙醇 15 mL，甲醛 4.3 mL，搅拌均匀后用少量 NaHCO<sub>3</sub> 饱和溶液调 pH 7.2~7.5。搅拌下缓慢升温，大约 40 min 达到 32~35℃，再继续升温至 36~37℃，直到反应完全。迅速冷却至 0℃，过滤，用 25 mL 冰水分次洗涤，抽滤，干燥得对硝基-α-乙酰氨基-β-羟基苯丙酮(简称缩合物)，mp.166~167℃。

注意事项：

1) 本反应碱性催化的 pH 值不宜太高，pH 7.2~7.5 较适宜。pH 过低反应不易进行，pH 大于 7.8 时有可能与两分子甲醛形成双缩合物。

甲醛的用量对反应也有一定影响，如甲醛过量太多，亦有利于双缩合物的形成；用量过少，可导致一分子甲醛与两分子乙酰化物缩合。



为了减少上述副反应，甲醛用量控制在过量 40% 左右(摩尔比约为 1 : 1.4)为宜。

2) 反应温度过高也有双缩合物生成，甚至导致产物脱水形成烯烃。

3) 反应终点测定：用玻棒蘸取少许反应液于载玻片上，加水 1 滴稀释后置显微镜下观察，如仅有羟甲基化合物的方晶而找不到乙酰化物的针晶，即为反应终点(约需 3 h)。

思考题：

- 1) 影响羟甲基化反应的因素有那些？如何控制？



- 2) 羟甲基化反应为何选用  $\text{NaHCO}_3$  作为碱催化剂? 能否用  $\text{NaOH}$ , 为什么?
- 3) 羟甲基化反应终点如何控制?

#### (6) 异丙醇铝的制备

在装有搅拌器、回流冷凝管、温度计的三颈瓶中依次投入剪碎的铝片 2.7 g, 无水异丙醇 63 mL 和无水三氯化铝 0.3 g。在油浴上回流加热至铝片全部溶解, 冷却到室温, 备用。

注意事项:

- 1) 所用仪器、试剂均应干燥无水。
- 2) 回流开始要密切注意反应情况, 如反应太剧烈, 需撤去油浴, 必要时采取适当降温措施。
- 3) 如果无水异丙醇、无水三氯化铝质量好, 铝片剪得较细, 反应很快进行, 约需 1-2 h, 即可完成。

#### (7) *DL*-苏阿糖型-1-对硝基苯基-2-氨基-1, 3-丙二醇的制备

在上步制备异丙醇铝的三颈瓶中加入无水三氯化铝 1.35 g, 加热到 44~46℃, 搅拌 30 min。降温到 30℃, 加入缩合物 10 g。然后缓慢加热, 约 30 min 内升温到 58~60℃, 继续反应 4 h。冷却到 10℃ 以下, 滴加浓盐酸 70 mL。滴毕, 加热到 70~75℃, 水解 2 h(最后 0.5 h 加入活性炭脱色), 趁热过滤, 滤液冷至 5℃ 以下, 放置 1 h。过滤析出的固体, 用少量 20% 盐酸(预冷至 5℃ 以下) 8 mL 洗涤。然后将固体溶于 12 mL 水中, 加热到 45℃, 滴加 15%  $\text{NaOH}$  溶液到 pH 6.5~7.6。过滤, 滤液再用 15%  $\text{NaOH}$  调节到 pH 8.4~9.3, 冷却至 5℃ 以下, 放置 1 h。抽滤, 用少量冰水洗涤, 干燥, 得 *DL*-苏阿糖型-1-对硝基苯基-2-氨基-1, 3-丙二醇(*DL*-氨基物), mp.143~145℃。

注意事项:

- 1) 滴加浓盐酸时温度迅速上升, 注意控制温度不超过 50℃。滴加浓盐酸促使乙酰化物水解, 脱乙酰基, 生成 *DL*-氨基物盐酸盐, 反应液中盐酸浓度大致在 20% 以上, 此时  $\text{Al}(\text{OH})_3$  形成可溶性的  $\text{AlCl}_3\text{-HCl}$  复合物, 而 *DL*-氨基物盐酸盐在 50℃ 以下溶解度小, 过滤除去铝盐。
- 2) 用 20% 盐酸洗涤的目的是除去附着在沉淀上的铝盐。
- 3) 用 15%  $\text{NaOH}$  溶液调节反应液到 pH 6.5~7.6, 可以使残留的铝盐转变成  $\text{Al}(\text{OH})_3$  絮状沉淀过滤除去。
- 4) 还原后所得产物除 *DL*-苏阿糖型异构体外, 尚有少量 *DL*-赤藓糖型异构体存在。由于后者的碱性较前者强, 且含量少, 在 pH 8.4~9.3 时, *DL*-苏阿糖型异构体游离析出, 而 *DL*-赤藓糖型异构体仍留在母液中而分离。

思考题:

- 1) 制备异丙醇铝的关键有哪些?
- 2) Meerwein-Ponndorf-Verley 还原反应中加入少量  $\text{AlCl}_3$  有何用?
- 3) 试解释异丙醇铝—异丙醇还原 *DL*-对硝基- $\alpha$ -乙酰氨基- $\beta$ -羟基苯丙酮主要生成 *DL*-苏阿糖型氨基物的理由。
- 4) 还原产物 1-对硝基苯基-2-乙酰氨基-1, 3-丙二醇水解脱乙酰基, 为什么用  $\text{HCl}$  而不用  $\text{NaOH}$  水解? 水解后产物为什么用 20% 盐酸洗涤?
- 5) “氨基醇”盐酸盐碱化时为什么要二次碱化?

#### (8) D-(-)-1-对硝基苯基- $\alpha$ -氨基-1, 3-丙二醇的制备

##### 1) 拆分

在装有搅拌器、温度计的 250 mL 三颈瓶中投入 *DL*-氨基物 5.3 g, *L*-氨基物 2.1 g, *DL*-氨基物盐酸盐 16.5 g 和蒸馏水 78 mL。搅拌, 水浴加热, 保持温度在 61~63℃ 反应约 20 min, 使固体全部溶解。然后缓慢自然冷却至 45℃, 开始析出结晶。再在 70 min 内缓慢冷却至 29~30℃, 迅速抽滤, 用热蒸馏水 3 mL(70℃)洗涤, 抽干, 干燥, 得微黄色结晶(粗 *L*-氨基物), mp.157~159℃。滤液中再加入 *DL*-氨基物 4.2 g, 按上法重复操作, 得粗 *D*-氨基物。

##### 2) 精制

在 100 mL 烧杯中加入 *D*-或 *L*-氨基物 4.5 g, 1 mol/L 稀盐酸 25 mL。加热到 30~35℃ 使溶解, 加活性炭脱色, 趁热过滤。滤液用 15% NaOH 溶液调至 pH 9.3, 析出结晶。再在 30~35℃ 保温 10 min, 抽滤, 用蒸馏水洗至中性, 抽干, 干燥, 得白色结晶, mp.160~162℃。

##### 3) 旋光测定

取本品 2.4 g, 精密称定, 置 100 mL 容器中加入 1 mol/L 盐酸(不需标定)至刻度, 按照《中国药典》2010 版二部附录 VIE 旋光度测定法测定, 应为 (+)/(-)1.36°~(+)/(-)1.40°。

根据旋光度计算: 含量 % =  $(100 \times \alpha) / (2 \times 2.4 \times 29.5) \times 100\%$

其中:  $\alpha$  = 旋光度; 29.5 = 换算系数; 2 = 管长为 2 dm; 2.4 = 样品的百分浓度

注意事项:

- 1) *DL*-氨基物盐酸盐的制备: 在 250 mL 烧杯中放置 *DL*-氨基物 30 g, 搅拌下加入 20% 盐酸 39 mL(浓盐酸 22 mL, 水 17 mL)。加毕, 置水浴中加热至完全溶解, 放置, 自然冷却, 当有固体析出时不断缓慢搅拌, 以免结块。最后冷至 5℃, 放置 1 h, 过滤, 滤饼用 95% 乙醇洗涤, 干燥, 即得 *DL*-氨基物盐酸盐。
- 2) 固体必须全溶, 否则结晶提前析出。
- 3) 严格控制降温速度, 仔细观察初析点和全析点, 正常情况下初析点为 45~47℃。

#### (9) 氯霉素的制备

在装有搅拌器、回流冷凝器、温度计的 100 mL 三颈瓶中, 加入 *D*-氨基物 4.5 g, 甲醇 10 mL 和二氯乙酸甲酯 3 mL。在 60~65℃ 搅拌反应 1 h, 随后加入活性炭 0.2 g, 保温脱色 3 min, 趁热过滤, 向滤液中滴加蒸馏水(每分钟约 1 mL 的速度滴加)至有少量结晶析出时停止加水, 稍停片刻, 继续加入剩余蒸馏水(共 33 mL)。冷至室温, 放置 30 min, 抽滤, 滤饼用 4 mL 蒸馏水洗涤, 抽干, 105℃ 干燥, 即得氯霉素, mp.149.5~153℃。

注意事项:

- 1) 反应必须在无水条件下进行, 有水存在时, 二氯乙酸甲酯水解成二氯乙酸, 与氨基物成盐, 影响反应的进行。
- 2) 二氯乙酰化除用二氯乙酸甲酯作为酰化剂外, 二氯乙酸酐、二氯乙酸胺、二氯乙酰氯均可作酰化剂, 但用二氯乙酸甲酯成本低, 酰化收率高。
- 3) 二氯乙酸甲酯的质量直接影响产品的质量, 如有一氯或三氯乙酸甲酯存在, 同样能与氨基物发生酰化反应, 形成的副产物带入产品, 致使熔点偏低。
- 4) 二氯乙酸甲酯的用量略多于理论量, 以弥补因少量水分水解的损失, 保证反应完全。

思考题:

- 1) 二氯乙酰化反应除用二氯乙酸甲酯外，还可用哪些试剂，生产上为何采用二氯乙酸甲酯？
- 2) 二氯乙酸甲酯的质量和用量对产物有何影响？
- 3) 试对我国生产氯霉素的合成路线和其他合成路线作一评价。

#### (10)结构确证

- 1) 红外吸收光谱法、标准物 TLC 对照法。
- 2) 核磁共振光谱法。

## 2. 氯霉素滴眼剂的制备

### 【处方】

氯霉素	0.13g
硼砂	0.02g
硼酸	0.85g
尼泊金乙酯	0.02g
蒸馏水加至	50mL

### 【制备】

- (1) 称取处方量硼砂、硼酸溶于约 45mL 的蒸馏水中，加入氯霉素与尼泊金乙酯，搅拌溶解，加水至全量。
- (2) 测定 pH 符合要求。
- (3) 用 G3 垂熔玻璃漏斗过滤至澄明。
- (4) 滤液灌装与洁净的输液瓶中，100℃流通蒸汽灭菌 30min。
- (5) 在无菌操作柜中，将灭菌的氯霉素溶液分装于已消毒的滴眼瓶中，加塞，即得。

### 【质量检查】

可见异物、pH。

### 【注解】

- (1) 氯霉素 25℃时在水中的溶解度为 1: 400，微溶。配制时用热蒸馏水可加速溶解，处方中硼砂、硼酸盐缓冲液可增加氯霉素的溶解度，同时调节 pH 和渗透压。
- (2) 氯霉素在弱酸性或中性溶液中稳定，在 pH6.0 时最稳定，本处方 pH 为 6.4，有效期约 9 个月。磷酸盐对氯霉素能催化水解，故选用硼酸盐为缓冲液。
- (3) 氯霉素滴眼液灭菌后含量明显下降，下降幅度随温度升高而递增，因此宜采用流通蒸汽灭菌 100℃30min，而不用高压灭菌 115℃30min。

### 【作用与治疗】

本品用于治疗沙眼、急性结膜炎、眼睑炎、角膜溃烂、睑腺炎、角膜炎等。

## 四、实验结果与讨论

1. 质量检查结果填于表 3-1。

表 3-1 滴眼剂的质量检查结果

评价指标	澄清度	pH	外观	得率%
氯霉素滴眼液				

## 五、思考题

1. 滴眼剂中选择抑菌剂应考虑哪些问题？
2. 滴眼剂有哪些新剂型？各种新剂型的特点有哪些？

## 实验四 药物合成方法设计与剂型设计及处方筛选

### 一、实验目的

1. 了解不同药物合成方法。
2. 了解药物性质与剂型设计的关系。
3. 了解不同剂型选择辅料的原则及如何选择辅料用量。
4. 通过对不同药物的不同剂型、不同辅料及辅料不同用量考察，培养学生综合研究及实验能力。

### 二、实验原理

药物化学是一门发现与发明新药、合成化学药物、阐明药物化学性质、研究药物分子与机体细胞(生物大分子)之间相互作用规律的综合学科。通过合成药物和对药物进行结构修饰，可以得到适宜的原料药。

药剂学是研究药物制剂的基本理论、处方设计、制备工艺、质量控制和合理应用的综合性应用技术学科。而剂型是为适应治疗或预防的需要而制备的给药形式。剂型与给药途径、临床治疗效果有着非常密切的关系。因此剂型设计关系到一种有效的药物在临床上是否能够充分发挥其应有的作用。在剂型确定以后，处方设计与筛选就成为临床用药成败的关键。

本实验通过在给定的几种药物中选择一种药物，通过查阅文献，设计合成路线，得到原料药。然后根据药物的理化性质、药理作用及临床应用，选择合适的给药途径，设计制成口服溶液剂、口服乳剂、口服混悬剂、片剂、软膏、栓剂和注射剂等任意一种剂型，并在已给定的辅料中选择适合所设计剂型的辅料，再根据文献资料和实验确定各种辅料的用量，制备出符合实际应用的剂型，并满足各剂型项下的质量要求。在设计之后要列出所用试药（剂）用量及所用仪器。

### 三、实验内容

#### （一）实验材料与设备

##### 1. 可供选择的药物

从以下药物中，任选一种，查阅相关资料，设计合成路线，获得原料药。

尼莫地平、硝苯地平、鱼肝油、四环素、甲硝唑、双氯芬酸钾、布洛芬、呋喃西林、鸭胆子油、月苋草油、莪术油。

## 2. 可供选择的辅料

琼脂、蔗糖、羊毛脂、淀粉、阿拉伯胶、西黄蓍胶、液体石蜡、盐酸、枸橼酸、枸橼酸钠、卡波姆、氢氧化钠、焦亚硫酸钠、凡士林、预胶化淀粉、乳糖、微晶纤维素、石蜡、硬脂酸、羟丙甲基纤维素、甘油、海藻酸钠、聚维酮、聚山梨酯-80、交联羧甲基纤维素钠、Span-80、交联聚维酮、羧甲基纤维素钠、硅皂土、羧甲基淀粉钠、三乙醇胺、十二烷基硫酸钠、羟苯乙酯、低取代羟丙基纤维素、硬脂酸镁、滑石粉、聚乙二醇2000、PEG-4000、聚乙二醇-400、微粉硅胶、单硬脂酸甘油酯、乙醇、甘油、甘油明胶泊洛沙姆、聚氧乙烯（40）硬脂酸酯（S-40）、半合成脂肪酸酯、丙二醇、普郎尼克F-68、亚硫酸钠、乙二胺四乙酸二钠、注射用水。

## 3. 设备与仪器

单冲压片机、干燥器、崩解仪、硬度计、粉碎机、乳钵、筛网、磁力搅拌器、安瓿熔封机、高压灭菌锅、冷冻干燥机、轧盖机、凝固点测定仪、共熔点测定仪、微孔滤膜过滤器、紫外分光光度计、融变仪、栓剂模具、组织捣碎机、滴丸机、均质机、包衣锅、挤出滚圆造粒机、离心造粒机。

### （二）实验部分

#### 1. 片剂的制备

- (1) 粉末直接压片、干法制粒压片、湿法制粒压片。
- (2) 填充剂的种类、用量。
- (3) 粘合剂的种类、用量。
- (4) 崩解剂的种类、用量及加入方法。
- (5) 润湿剂的种类、用量。
- (6) 其他辅加剂的种类和用量。

#### 2. 软膏剂的制备

- (1) 基质的类型、用量。
- (2) 乳化剂的类型、用量。
- (3) 不同基质对药物释放的影响。
- (4) 抑菌剂的种类、用量。
- (5) 其他辅加剂的种类、用量。

#### 3. 栓剂的制备

- (1) 基质的种类、用量。
- (2) 渗透促进剂的类型、用量。
- (3) 不同基质对药物溶出速度的影响。
- (4) 表面活性剂的种类、用量。
- (5) 其他附加剂的种类、用量。

#### 4. 注射剂的制备

- (1) 溶剂的种类、用量。
- (2) 增溶剂、助溶剂的种类和用量。
- (3) pH 调节剂的种类、用量、最适pH 值。
- (4) 抗氧剂、金属离子络合剂的种类。

- (5) 其他附加剂的种类、用量。

#### **5. 溶液剂的制备**

- (1) 溶剂的种类、用量。
- (2) pH 调节剂的种类和用量
- (3) 增溶剂、助溶剂的种类和用量。
- (4) 其他稳定剂的种类、用量。
- (5) 防腐剂的种类、用量。
- (6) 矫味剂的种类、用量。

#### **6. 混悬剂的制备**

- (1) 溶剂的种类、用量。
- (2) pH 调节剂的种类和用量。
- (3) 助悬剂的种类、用量。
- (4) 絮凝剂的种类、用量。
- (5) 混悬粒子的粒径。
- (6) 矫味剂的种类、用量。

#### **7. 乳剂的制备**

- (1) 溶剂的种类、用量。
- (2) 乳化剂的种类、用量。
- (3) HLB 值的确定。
- (4) 矫味剂的种类、用量。
- (5) 其他附加剂的种类和用量。
- (6) 药物加入方式。

#### **8. 膜剂的制备**

- (1) 成膜材料的种类、用量。
- (2) 增塑剂的种类、用量。
- (3) 着色剂的种类、用量。
- (4) 其他附加剂的种类、用量。
- (5) 药物的加入方式。

#### **9. 滴丸剂的制备**

- (1) 基质的种类、用量。
- (2) 滴制管径的大小。
- (3) 冷凝液的种类、用量。
- (4) 其他附加剂的种类、用量。

#### **10. 脂质体的制备**

- (1) 脂质膜材的种类、用量。
- (2) 稳定剂的种类、用量。
- (3) 介质的种类、用量。
- (4) 其他附加剂的种类、用量。
- (5) 药物的加入方式。

#### **11. 包衣处方的设计**

- (1) 成膜材料的种类、用量。
- (2) 增塑剂的种类、用量。
- (3) 抗黏剂的种类、用量。
- (4) 着色剂的种类、用量。
- (5) 其他附加剂的种类、用量。

#### **12. 微丸的制备**

- (1) 黏合剂（或润湿剂）的种类和用量。
- (2) 填充剂的种类、用量。
- (3) 其他附加剂的种类、用量。

#### **13. 滴眼剂的制备**

- (1) 溶剂的种类、用量。
- (2) 增溶剂、助溶剂的种类、用量。
- (3) pH 调节剂的种类、用量。
- (4) 抗氧剂、金属离子络合剂的种类。
- (5) 缓冲剂的种类、用量。
- (6) 抑菌剂的种类、用量。
- (7) 其他附加剂的种类、用量。

#### **14. 贴剂的制备**

- (1) 基质的种类、用量。
- (2) 药物的加入方式。
- (3) 其他附加剂的种类、用量。

#### **15. 巴布剂的制备**

- (1) 基质的种类、用量。
- (2) 药物的加入方式。
- (3) 其他附加剂的种类、用量。

#### **16. 微囊的制备**

- (1) 囊材的种类、用量。
- (2) 囊心物粒径大小。
- (3) 囊材与囊心物的比例。
- (4) 固化剂的种类、用量。
- (5) 其他稳定剂的种类、用量。

#### **17. 冻干粉针剂的制备**

- (1) 溶剂的种类、用量。
- (2) 增溶剂、助溶剂的种类、用量。
- (3) 支持剂的种类、用量。
- (4) pH 调节剂的种类、用量。
- (5) 其他附加剂的种类、用量。

#### **18. 凝胶剂的制备**

- (1) 基质的种类、用量。
- (2) 不同基质对药物释放的影响。



- (3) 抑菌剂的种类、用量。
- (4) 其他附加剂的种类、用量。

#### **19. 微球的制备**

- (1) 骨架材料的种类、用量。
- (2) 乳化剂的种类、用量。
- (3) 交联剂的种类、用量。
- (4) 其他附加剂的种类、用量。

### **四、实验结果与讨论**

在实验报告中提供剂型选择、剂量选择及辅料选择的依据，处方筛选的详细过程，并写出完整的处方，制备工艺，工艺流程（以流程图表示）。通过质量检查说明本实验中所制备的剂型是否符合各剂型项下的药典规定并进行。各剂型应检查项目如下：

#### **1、片剂**

规格、外观、药物含量、片重差异、硬度、脆碎度、崩解时限、溶出度。

#### **2、软膏**

规格、外观、药物含量、药物释放、熔程、稠度、耐热及耐寒试验。

#### **3、栓剂**

规格、外观、药物含量、药物溶出速度、重量差异、融变时限。

#### **4、注射剂**

规格、外观、药物含量、澄明度、稳定性、pH 值、渗透压、热原。

#### **5、溶液剂**

规格、外观、药物含量、澄明度、稳定性、pH 值。

#### **6、悬剂**

规格、外观、药物含量、沉降体积比、稳定性、pH 值、粒子大小。

#### **7、乳剂**

规格、外观、药物含量、稳定性、pH 值、粒子大小。

#### **8、膜剂**

规格、外观、药物含量、含量差异限度、重量差异、溶化时限。

#### **9、滴丸剂**

规格、外观、药物含量、重量差异、溶散时限、耐酸度。

#### **10、脂质体**

规格、外观、药物含量、形态粒度包封率。

#### **11、包衣处方的设计**

外观、包衣增重、溶解时限、耐酸度。

#### **12、微丸**

规格、外观、药物含量、粒度、重量差异、释放度、含量均匀度。

#### **13、滴眼剂**

规格、外观、药物含量、澄明度、pH、张力、黏度、渗透压。

14、贴剂

规格、外观、药物含量、重量差异、面积差异、含量均匀度、释放度。

15、巴布剂

规格、外观、药物含量、重量差异、面积差异、含量均匀度、释放度。

16、微囊

规格、外观、药物含量、粒径、形态、载药量与包封率、释放速率。

17、冻干粉针

规格、外观、药物含量、澄明度、稳定性、pH、渗透压、热原、再分散性、溶液的颜色。

18、凝胶剂

规格、外观、药物含量、药物释放、稠度、耐热及耐寒实验。

19、微球

规格、外观、药物含量、粒度分布、载药量、突释。

注：含量测定方法可选择滴定法、紫外-可见分光光度法或高效液相色谱法。

## 五、 思考题

1. 剂型选择的依据是什么？
2. 辅料选择的条件是什么？
3. 你从本实验中得到了哪些启示？学到了什么？
4. 你设计的实验的有何创新点？

# 附录

## 附录一 药物制剂常用辅料

### 一、液体制剂常用辅料

附表 1-1 口服液体制剂常用辅料

增溶剂	聚山梨酯类、聚氧乙烯脂肪酸酯类等
助溶剂	碘化钾 (I <sub>2</sub> )、醋酸钠 (茶碱)、枸橼酸 (咖啡因)、苯甲酸钠 (咖啡因)
潜溶剂	水溶性: 乙醇、丙二醇、甘油、聚乙二醇 非水溶性: 苯甲酸苄酯、苯甲醇
防腐剂	对羟基苯甲酸酯类 (0.01%-0.25%)、苯甲酸及其盐 (0.03%-0.1%)、山梨酸 (0.02%-0.04%)、苯扎溴铵 (0.02%-0.2%)、醋酸洗必泰 (0.02%-0.05%)、邻苯基苯酚 (0.005%-0.2%)、桉叶油 (0.01%-0.05%)、桂皮油 (0.01%)、薄荷油 (0.05%)
矫味剂	甜味剂: 蔗糖、橙油、山梨醇、甘露醇、阿司帕坦、糖精钠、天冬甜精、蛋白糖 芳香剂: 柠檬、薄荷油、薄荷水、桂皮水、苹果香精、香蕉香精 胶浆剂: 阿拉伯胶、羧甲基纤维素钠、琼脂、明胶、甲基纤维素 泡腾剂: 有机酸+碳酸氢钠
着色剂	天然: 苏木、甜菜红、胭脂红、姜黄、胡萝卜素、松叶兰、乌饭树叶、叶绿酸铜钠盐、焦糖、氧化铁 (棕红色) 合成: 苋菜红、柠檬黄、胭脂红、胭脂蓝、日落黄 外用色素: 伊红、品红、美蓝、苏丹黄 G 等
助悬剂	低分子助悬剂: 甘油、糖浆 天然: 树胶类, 如阿拉伯胶、西黄蓍胶、桃胶、海藻酸钠、琼脂、淀粉浆、硅皂土 (含水硅酸铝) 合成半合成: 甲基纤维素、羧甲基纤维素、羟丙基纤维素、卡波普、聚维酮、葡聚糖、单硬脂酸铝 (触变胶)
润湿剂	表面活性剂: 聚山梨酯类、聚氧乙烯蓖麻油类、泊洛沙姆等
絮凝剂与反絮凝剂	枸橼酸、枸橼酸盐、酒石酸、酒石酸盐

表面活性剂	阴离子型表面活性剂：硬脂酸钠、硬脂酸钾、油酸钠、硬脂酸钙、十二烷基硫酸钠、十六烷基硫酸化蓖麻油 非离子型表面活性剂：单甘油脂肪酸酯、三甘油脂肪酸酯、聚甘油硬脂酸酯、蔗糖单月桂酸酯、脂肪酸山梨坦、聚山梨酯、卖泽、苾泽、泊洛沙姆等
乳化剂	表面活性剂：见表面活性剂 天然乳化剂：阿拉伯胶、西黄蓍胶、明胶、杏树胶、卵黄磷脂 固体乳化剂：O/W 型乳化剂：氢氧化镁、氢氧化铝、二氧化硅、皂土等 W/O 型乳化剂：氢氧化钙、氢氧化锌等
辅助乳化剂	增加水相黏度：甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、羟丙基纤维素、海藻酸钠、琼脂、西黄蓍胶、阿拉伯胶、黄原胶、果胶、皂土等 增加油相黏度：鲸蜡醇、蜂蜡、单硬脂酸甘油酯、硬脂酸、硬脂醇等

附表 1-2 注射用溶剂

注射用水	纯化水经蒸馏所得的水
注射用油	植物油：麻油、茶油、花生油、玉米油、橄榄油、棉籽油、豆油、蓖麻油及桃仁油、油酸乙酯、苯甲酸苄酯
注射用非水溶剂	丙二醇（10%-60%）、聚乙二醇 400（≤50%）、二甲基乙酰胺（DMA）、乙醇（≤50%）、甘油（≤50%）、苯甲醇等

附表 1-3 注射剂常用附加剂

附加剂	浓度范围（%）
缓冲剂： 醋酸、醋酸钠 枸橼酸、枸橼酸钠 乳酸 酒石酸、酒石酸钠 磷酸氢二钠、磷酸二氢钠 碳酸氢钠、碳酸钠	 0.22，0.8 0.5，4.0 0.1 0.65，1.2 1.7，0.71 0.005，0.06
抑菌剂： 苯甲醇 羟丙丁酯、甲酯 苯酚 三氯叔丁醇	 1~2 0.01~0.015 0.5~1.0 0.25~0.5

硫柳汞	0.001~0.02
局麻剂： 利多卡因 盐酸普鲁卡因 苯甲醇 三氯叔丁醇	0.5~1.0 1.0 1.0~2.0 0.3~0.5
等渗调节剂： 氯化钠 葡萄糖 甘油	0.5~0.9 4~5 2.25
抗氧剂： 亚硫酸钠 亚硫酸氢钠 焦亚硫酸钠 硫代硫酸钠 抗坏血酸	0.1~0.2 0.1~0.2 0.1~0.2 0.1 0.1
螯合剂： EDTA-2Na	0.01~0.05
增溶剂、润湿剂、乳化剂： 聚氧乙烯蓖麻油 聚山梨酯 20 聚山梨酯 40 聚山梨酯 80 聚维酮 聚乙二醇-40 蓖麻油 卵磷脂 Pluronic F-68	1~65 0.01 0.05 0.04~4.0 0.2~1.0 7.0~11.5 0.5~2.3 0.21
助悬剂： 明胶 甲基纤维素 羧甲基纤维素 果胶	2.0 0.03~1.05 0.05~0.75 0.2
填充剂： 乳糖 甘氨酸 甘露醇	1~8 1~10 1~10
稳定剂： 肌酐 甘氨酸	0.5~0.8 1.5~2.25

烟酰胺	1.25~2.5
辛酸钠	0.4
保护剂:	
乳糖	2~5
蔗糖	2~5
麦芽糖	2~5
人血白蛋白	0.2~2

## 二、固体制剂常用辅料

附表 1-4 湿法制粒中常用的填充剂

可溶性填充剂	不溶性填充剂
乳糖（结晶性或粉状）、糊精、蔗糖粉、甘露醇、葡萄糖、山梨醇、果糖、赤藓糖、氯化钠	淀粉（玉米、马铃薯、小麦）、微晶纤维素、磷酸二氢钙、碳酸镁、碳酸钙、硫酸钙、水解淀粉、部分 $\alpha$ 化淀粉、合成硅酸铝、特殊硅酸钙

附表 1-5 湿法制粒中常用的黏合剂

	黏合剂	溶剂中浓度（%，W/V）	制粒用溶剂
淀粉类	淀粉（浆）	5~25	水
	糊精		
	预胶化淀粉	5~10	水
	蔗糖	50-70	水
纤维素类	甲基纤维素（MC）	1~5	水
	羟丙基纤维素（HPC）	3~5	
	羟丙基甲基纤维素（HPMC）	2~10	水或乙醇-水
	羧甲基纤维素钠（CMC-Na）	1~6	水
	微晶纤维素（MCC）		干黏合剂
	乙基纤维素（EC）	1~3	乙醇
合成高分子	聚乙二醇（PEG4000，6000）	10~50	水或乙醇
	聚乙烯醇（PVA）	5~20	水
	聚维酮（PVP）	2~20	水或乙醇
天然高分子	明胶 阿拉伯胶 西黄蓍胶 海藻酸钠 琼脂	2~10	水

附表 1-6 常用崩解剂

传统崩解剂	颗粒中含有量（%，W/W）	最新崩解剂	颗粒中含有量（%，W/W）
-------	---------------	-------	---------------

淀粉（玉米、马铃薯）	3~15	羧甲基淀粉钠	2~8
微晶纤维素	5~20	交联羧甲基纤维素钠	0.5~5
海藻酸	1~5	交联聚维酮	2~5
海藻酸钠	2.5~10	羧甲基纤维素	5~10
离子交换树脂	0.5~5	羧甲基纤维素钙	1~15
泡腾酸-碱系统	3~20	低取代羟丙基纤维素	5~25
羟丙基淀粉		部分 $\alpha$ 化淀粉	
		微晶纤维素	>20

附表 1-7 常用润滑剂、助流剂、抗黏着剂

辅料用途	辅料名称	参考用量（%）
疏水性润滑剂	硬脂酸镁	0.1~1
	硬脂酸钙	1 以下
	硬脂酸	1~2
	蜡类	1~5
	微粉硅胶	0.1~0.5
	氢化植物油	1~6
亲水性润滑剂	聚乙二醇 4000 或 6000	1~5
	十二烷基硫酸钠	1~5
	十二烷基硫酸镁	1~3
	聚氧乙烯单硬脂酸酯	1~5
	聚氧乙烯月桂醇醚	5
助流剂/抗黏着剂	滑石粉	0.1~3
	微粉硅胶	0.1~0.3
	小麦淀粉	5~10
抗静电剂	十二烷基硫酸钠	
稳定剂	亚硫酸氢钠	
	焦亚硫酸钠	
	EDTA-2Na	

附表 4-8 膜剂的成膜材料

	膜剂的成膜材料
天然高分子	明胶、虫胶、阿拉伯胶、琼脂、淀粉、糊精
合成高分子	PVA05-88、PVA17-88、乙烯-醋酸乙烯共聚物（EVA）

### 三、半固体制剂常用辅料

附表 1-9 软膏剂常用基质

基质	油脂类	烃类：凡士林、石蜡、液体石蜡 类脂类：羊毛脂、蜂蜡、鲸蜡、二甲基硅油
	乳剂型	油相：硬脂酸、石蜡、蜂蜡、十八醇、液体石蜡、凡士林、植物油等
	基质	水相：常需加入甘油、丙二醇、山梨醇等保湿剂
	水溶性	PEG 类高分子物、FAPG（十八醇和丙二醇混合物）

	基质	凝胶基质：CMC-Na、HPMC、海藻酸钠、海藻酸、皂土、卡波姆、果胶等
附 加 剂	抗氧化剂	抗氧化剂：VE、没食子酸烷酯、丁羟基茴香醚（BHA）、丁羟基甲苯（BHT） 还原剂：抗坏血酸、异抗坏血酸、亚硫酸盐 抗氧化剂的辅助剂（螯合剂）：枸橼酸、酒石酸、EDTA、巯基二丙酸
	防腐剂	醇类：乙醇、异丙醇、氯丁醇、三氯叔丁醇、苯基-对-氯苯丙二醇、苯氧乙醇、溴硝基丙二醇 参考用量：7% 酸类：苯甲酸、脱氢乙酸、丙酸、山梨酸、肉桂酸 参考用量：0.1%-0.2% 芳香酸：茴香醚、香茅醛、丁子香粉、香兰酸酯 参考用量：0.001%-0.002% 汞化物：醋酸苯汞、硼酸苯汞、硝酸苯汞、汞撒利 参考用量：0.001%-0.002% 酚：苯酚、苯甲酚、麝香草酚、对氯邻甲苯酚、对氯-间二甲苯酚、煤酚、氯代百里酚、水杨酸 参考用量：0.1%-0.2% 酯：对羟基苯甲酸（乙酸、丙酸、丁酸）酯 参考用量：0.01%-0.5% 季铵盐：苯扎氯氨、溴化烷基三甲基铵 参考用量：0.002%-0.01% 其他：葡萄糖酸洗必泰 参考用量：0.002%-0.01%

附表 1-10 栓剂常用辅料

基质	油脂性	天然基质：可可豆脂 合成或半合成脂肪酸甘油酯：半合成椰油脂、硬脂酸丙二醇酯、硬化油、Witepsol
	水溶性	甘油明胶、聚乙二醇(PEG)、聚氧乙烯(40)单硬脂酸酯(S-40)、泊洛沙姆(pluronic F-68)
添 加 剂	硬化剂	白蜡、鲸蜡醇、硬脂酸、巴西棕榈蜡
	增稠剂	氢化蓖麻油、单硬脂酸甘油酯、硬脂酸铝
	吸收促进剂	表面活性剂、Azone、EDTA、水杨酸、氨基酸乙胺衍生物、乙酰醋酸酯类、 $\beta$ -二羧酸酯、芳香族酸性化合物、脂肪族酸
	抗氧化剂，防腐剂	同软膏

#### 四、常用薄膜包衣材料

附表 1-11 常用包衣材料

辅料类别	用途
薄膜包衣材料	胃溶性：HPC、HPMC、EuE、AEA 肠溶性：HPMCP、CAP、HPMCAS、CMEC、Eu-L、Eu-S、Eu-LD 不溶性：EC、EuRS、EuRL
水分散系包衣材料	肠溶性：HPMCP、Eu-S 不溶性：EC、EuRS、NE30D



## 附录二 原料药与药物制剂稳定性试验指导原则

稳定性试验的目的是考察原料药或药物制剂在温度、湿度、光线的影响下随时间变化的规律，为药品的生产、包装、贮存、运输条件提供科学依据，同时通过试验建立药品的有效期。

稳定性试验的基本要求是：（1）稳定性试验包括影响因素试验、加速试验与长期试验。影响因素试验用一批原料药或一批制剂进行。加速试验与长期试验要求用三批供试品进行。（2）原料药供试品应是一定规模生产的，供试品量相当于制剂稳定性试验所要求的批量，原料合成工艺路线、方法、步骤应与大生产一致。药物制剂供试品应是放大试验的产品，其处方与工艺应与大生产一致。药物制剂如片剂、胶囊剂，每批放大试验的规模，片剂至少应为10 000 片，胶囊剂至少应为10 000 粒。大体积包装的制剂如静脉输液等，每批放大规模的数量至少应为各项试验所需总量的10 倍。特殊品种、特殊剂型所需数量，根据情况另定。（3）供试品的质量标准应与临床前研究及临床试验和规模生产所使用的供试品质量标准一致。（4）加速试验与长期试验所用供试品的包装应与上市产品一致。（5）研究药物稳定性，要采用专属性强、准确、精密、灵敏的药物分析方法与有关物质（含降解产物及其他变化所生成的产物）的检查方法，并对方法进行验证，以保证药物稳定性试验结果的可靠性。在稳定性试验中，应重视降解产物的检查。（6）由于放大试验比规模生产的数量要小，故申报者应承诺在获得批准后，从放大试验转入规模生产时，对最初通过生产验证的三批规模生产的产品仍需进行加速试验与长期稳定性试验。

本指导原则分两部分，第一部分为原料药，第二部分为药物制剂。

### 一、原料药

原料药要进行以下试验。

#### （一）影响因素试验

此项试验是在比加速试验更激烈的条件下进行。其目的是探讨药物的固有稳定性、了解影响其稳定性的因素及可能的降解途径与降解产物，为制剂生产工艺、包装、贮存条件和建立降解产物分析方法提供科学依据。供试品可以用一批原料药进行，将供试品置适宜的开口容器中（如称量瓶或培养皿），摊成≤5mm 厚的薄层，疏松原料药摊成≤10mm 厚薄层，进行以下试验。当试验结果发现降解产物有明显的变化，应考虑其潜在的危害性，必要时应对降解产物进行定性或定量分析。

1. 高温试验供试品开口置适宜的洁净容器中，60℃温度下放置10 天，于第5 天和第10 天取样，按稳定性重点考察项目进行检测。若供试品含量低于规定限度则在40℃条件下同法进行试验。若60℃无明显变化，不再进行40℃试验。
2. 高湿度试验供试品开口置恒湿密闭容器中，在25℃分别于相对湿度90%±5%条件下放置10 天，于第5 天和第10 天取样，按稳定性重点考察项目要求检测，同时准确称量试验前后供试品的重量，以考察供试品的吸湿潮解性能。若吸湿增重5%以上，则在相对湿度75%±5%条件下，同法进行试验；若吸湿增重5%以下，其他考察项目符合要求，则不再进行此项试验。恒湿条件可在密闭容器如干燥器下部放置饱和盐

溶液，根据不同相对湿度的要求，可以选择NaCl 饱和溶液（相对湿度75%±1%，15.5～60℃），KNO<sub>3</sub>饱和溶液（相对湿度92.5%，25℃）。

3. 强光照射试验供试品开口放在装有日光灯的光照箱或其他适宜的光照装置内，于照度为4500 lx±500 lx 的条件下放置10 天，于第5 天和第10 天取样，按稳定性重点考察项目进行检测，特别要注意供试品的外观变化。

关于光照装置，建议采用定型设备“可调光照箱”，也可用光橱，在箱中安装日光灯数支使达到规定照度。箱中供试品台高度可以调节，箱上方安装抽风机以排除可能产生的热量，箱上配有照度计，可随时监测箱内照度，光照箱应不受自然光的干扰，并保持照度恒定，同时防止尘埃进入光照箱内。

此外，根据药物的性质必要时可设计试验，探讨pH 值与氧及其他条件对药物稳定性的影响，并研究分解产物的分析方法。创新药物应对分解产物的性质进行必要的分析。

### （二）加速试验

此项试验是在加速条件下进行。其目的是通过加速药物的化学或物理变化，探讨药物的稳定性，为制剂设计、包装、运输、贮存提供必要的资料。供试品要求三批，按市售包装，在温度40℃±2℃、相对湿度75%±5%的条件下放置6 个月。所用设备应能控制温度±2℃、相对湿度±5%，并能对真实温度与湿度进行监测。在试验期间第1 个月、2 个月、3 个月、6 个月末分别取样一次，按稳定性重点考察项目检测。在上述条件下，如6 个月内供试品经检测不符合制订的质量标准，则应在中间条件下即在温度30℃±2℃、相对湿度65%±5%的情况下（可用Na<sub>2</sub>CrO<sub>4</sub>饱和溶液，30℃，相对湿度64.8%）进行加速试验，时间仍为6 个月。加速试验，建议采用隔水式电热恒温培养箱（20～60℃）。箱内放置具有一定相对湿度饱和盐溶液的干燥器，设备应能控制所需温度，且设备内各部分温度应该均匀，并适合长期使用。也可采用恒湿恒温箱或其他适宜设备。

对温度特别敏感的药物，预计只能在冰箱中（4～8℃）保存，此种药物的加速试验，可在温度25℃±2℃、相对湿度60%±10%的条件下进行，时间为6 个月。

### （三）长期试验

长期试验是在接近药物的实际贮存条件下进行，其目的是为制定药物的有效期提供依据。供试品三批，市售包装，在温度25℃±2℃，相对湿度60%±10%的条件下放置12 个月，或在温度30℃±2℃、相对湿度65%±5%的条件下放置12 个月，这是从我国南方与北方气候的差异考虑的，至于上述两种条件选择那一种由试验者自己确定。每3个月取样一次，分别于0 个月、3 个月、6 个月、9 个月、12 个月取样按稳定性重点考察项目进行检测。12 个月以后，仍需继续考察，分别于18 个月、24 个月、36 个月，取样进行检测。将结果与0 月比较，以确定药物的有效期。由于实验数据的分散性，一般应按95%可信限进行统计分析，得出合理的有效期。如三批统计分析结果差别较小，则取其平均值为有效期，若差别较大则取其最短的为有效期。如果数据表明，测定结果变化很小，说明药物是很稳定的，则不作统计分析。

对温度特别敏感的药物，长期试验可在温度6℃±2℃的条件下放置12 个月，按上述时间要求进行检测，12 个月以后，仍需按规定继续考察，制订在低温贮存条件下的有效期。

长期试验采用的温度为25℃±2℃、相对湿度为60%±10%，或温度30℃±2℃、相对湿度65%±5%，是根据国际气候带制定的。国际气候带见下表。

表 2-1 国际气候带

气候带	计算数据				推算数据
	温度 <sup>①</sup> /℃	MKT <sup>②</sup> /℃	RH/%	温度/℃	RH/%
I 温带	20.0	20.0	42	21	45
II 地中海气候、亚热带	21.6	22.0	52	25	60
III 干热带	26.4	27.9	35	30	35
IV 湿热带	26.7	27.4	76	30	70

① 记录温度。

② MKT 为平均动力学温度。

温带主要有英国、北欧、加拿大、俄罗斯；亚热带有美国、日本、西欧（葡萄牙—希腊）；干热带有伊朗、伊拉克、苏丹；湿热带有巴西、加纳、印度尼西亚、尼加拉瓜、菲律宾。中国总体来说属亚热带，部分地区属湿热带，故长期试验采用温度为 $25^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}$ 、相对湿度为 $60\%\pm 10\%$ ，或温度 $30^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}$ 、相对湿度 $65\%\pm 5\%$ ，与美、日、欧国际协调委员会（ICH）采用条件基本是一致的。

原料药进行加速试验与长期试验所用包装应采用模拟小桶，但所用材料与封装条件应与大桶一致。

## 二、药物制剂

药物制剂稳定性研究，首先应查阅原料药稳定性有关资料，特别了解温度、湿度、光线对原料药稳定性的影响，并在处方筛选与工艺设计过程中，根据主药与辅料性质，参考原料药的试验方法，进行影响因素试验，加速试验与长期试验。

### （一）影响因素试验

药物制剂进行此项试验的目的是考察制剂处方的合理性与生产工艺及包装条件。供试品用一批进行，将供试品如片剂、胶囊剂、注射剂（注射用无菌粉末如为西林瓶装，不能打开瓶盖，以保持严封的完整性），除去外包装，置适宜的开口容器中，进行高温试验、高湿度试验与强光照射试验，试验条件、方法、取样时间与原料药相同，重点考察项目见附表。

### （二）加速试验

此项试验是在加速条件下进行，其目的是通过加速药物制剂的化学或物理变化，探讨药物制剂的稳定性，为处方设计、工艺改进、质量研究、包装改进、运输、贮存提供必要的资料。供试品要求三批，按市售包装，在温度 $40^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}$ 、相对湿度 $75\%\pm 5\%$ 的条件下放置6个月。所用设备应能控制温度 $\pm 2^{\circ}\text{C}$ 、相对湿度 $\pm 5\%$ ，并能对真实温度与湿度进行监测。在试验期间第1个月、2个月、3个月、6个月末分别取样一次，按稳定性重点考察项目检测。在上述条件下，如6个月内供试品经检测不符合制订的质量标准，则应在中间条件下即在温度 $30^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}$ 、相对湿度 $65\%\pm 5\%$ 的情况下进行加速试验，时间仍为6个月。溶液剂、混悬剂、乳剂、注射液等含有水性介质的制剂可不要求相对湿度。试验所用设备与原料药相同。

对温度特别敏感的药物制剂，预计只能在冰箱（ $4\sim 8^{\circ}\text{C}$ ）内保存使用，此类药物制

剂的加速试验，可在温度 $25^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}$ 、相对湿度 $60\%\pm 10\%$ 的条件下进行，时间为6 个月。

乳剂、混悬剂、软膏剂、乳膏剂、糊剂、凝胶剂、眼膏剂、栓剂、气雾剂、泡腾片及泡腾颗粒宜直接采用温度 $30^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}$ 、相对湿度 $65\%\pm 5\%$ 的条件进行试验，其他要求与上述相同。

对于包装在半透性容器中的药物制剂，例如低密度聚乙烯制备的输液袋、塑料安瓿、眼用制剂容器等，则应在温度 $40^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}$ 、相对湿度 $25\%\pm 2\%$ 的条件（可用 $\text{CH}_3\text{COOK}\cdot 1.5\text{H}_2\text{O}$  饱和溶液）进行试验。

### （三）长期试验

长期试验是在接近药品的实际贮存条件下进行，其目的是为制订药品的有效期提供依据。供试品三批，市售包装，在温度 $25^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}$ 、相对湿度 $60\%\pm 10\%$ 的条件下放置12 个月，或在温度 $30^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}$ 、相对湿度 $65\%\pm 5\%$ 的条件下放置12 个月，这是从我国南方与北方气候的差异考虑的，至于上述两种条件选择那一种由试验者自己确定。每3个月取样一次，分别于0 个月、3 个月、6 个月、9 个月、12 个月取样，按稳定性重点考察项目进行检测。12 个月以后，仍需继续考察，分别于18 个月、24 个月、36 个月取样进行检测。将结果与0 月比较以确定药品的有效期。由于实测数据的分散性，一般应按95%可信限进行统计分析，得出合理的有效期。如三批统计分析结果差别较小，则取其平均值为有效期限。若差别较大，则取其最短的为有效期。数据表明很稳定的药品，不作统计分析。

对温度特别敏感的药品，长期试验可在温度 $6^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}$ 的条件下放置12 个月，按上述时间要求进行检测，12 个月以后，仍需按规定继续考察，制订在低温贮存条件下的有效期。

对于包装在半透性容器中的药物制剂，则应在温度 $25^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}$ 、相对湿度 $40\pm 5\%$ ，或 $30^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}$ 、相对湿度 $35\%\pm 5\%$ 的条件进行试验，至于上述两种条件选择那一种由试验者自己确定。

此外，有些药物制剂还应考察临用时配制和使用过程中的稳定性。

#### 稳定性重点考察项目

原料药及主要剂型的重点考察项目见附表，表中未列入的考察项目及剂型，可根据剂型及品种的特点制订。

附表 2-2 原料药及药物制剂稳定性重点考察项目参考表

剂型	稳定性重点考察项目	剂型	稳定性重点考察项目
原料药	性状、熔点、含量、有关物质、吸湿性以及根据品种性质选定的考察项目	口服混悬剂	性状、含量、沉降体积比、有关物质、再分散性
片剂	性状、含量、有关物质、崩解时限或溶出度或释放度	散剂	性状、含量、粒度、有关物质、外观均匀度
胶囊剂	性状、含量、有关物质、崩解时限或溶出度或释放度、水分，软胶囊要检查内容物有无沉淀	气雾剂	泄漏率、每瓶主药含量、有关物质、每瓶总揆次、每揆主药含量、雾滴分布

注射剂	性状、含量、pH 值、可见异物、有关物质，应考察无菌	粉雾剂	排空率、每瓶总吸次、每吸主药含量、有关物质、雾粒分布
栓剂	性状、含量、融变时限、有关物质	喷雾剂	每瓶总吸次、每吸喷量、每吸主药含量、有关物质、雾滴分布
软膏剂	性状、均匀性、含量、粒度、有关物质	颗粒剂	性状、含量、粒度、有关物质、溶化性或溶出度或释放度
乳膏剂	性状、均匀性、含量、粒度、有关物质、分层现象	贴剂（透皮贴剂）	性状、含量、有关物质、释放度、黏附力
糊剂	性状、均匀性、含量、粒度、有关物质	冲洗剂、洗剂、灌肠剂	性状、含量、有关物质、分层现象（乳状型）、分散性（混悬型），冲洗剂应考察无菌
凝胶剂	性状、均匀性、含量、有关物质、粒度，乳胶剂应检查分层现象	搽剂、涂剂、涂膜剂	性状、含量、有关物质、分层现象（乳状型）、分散性（混悬型），涂膜剂还应考察成膜性
眼用制剂	如为溶液，应考察性状、澄明度、含量、pH值、有关物质；如为混悬液，还应考察粒度、再分散性；洗眼剂还应考察无菌度；眼丸剂应考察粒度与无菌度	耳用制剂	性状、含量、有关物质，耳用散剂、喷雾剂与半固体制剂分别按相关剂型要求检查
丸剂	性状、含量、有关物质、溶散时限	鼻用制剂	性状、pH 值、含量、有关物质，鼻用散剂、喷雾剂与半固体制剂分别按相关剂型要求检查
口服乳剂	性状、含量、分层现象、有关物质	糖浆剂	性状、含量、澄清度、相对密度、有关物质、pH 值
口服溶液剂	性状、含量、澄清度、有关物质		

注：有关物质（含降解产物及其他变化所生成的产物）应说明其生成产物的数目及量的变化，如有可能应说明有关物质中何者为原料中的中间体，何者为降解产物，稳定性试验重点考察降解产物。

## 附录三 缓释、控释和迟释制剂指导原则

缓释、控释制剂与普通制剂比较，药物治疗作用持久、毒副作用低、用药次数减少。由于设计要求，药物可缓慢地释放进入体内，血药浓度“峰谷”波动小，可避免超过治疗血药浓度范围的毒副作用，又能保持在有效浓度范围（治疗窗）之内以维持疗效。缓释、控释制剂也包括眼用、鼻腔、耳道、阴道、肛门、口腔或牙用、透皮或皮下、肌肉注射及皮下植入，使药物缓慢释放吸收，避免门肝系统的“首过效应”的制剂。迟释制剂系指在给药后不立即释放药物的制剂，如避免药物在胃内灭活或对胃的刺激，而延迟到肠内释放或在结肠定位释放的制剂，也包括在某种条件下突然释放的脉冲制剂。

缓释、控释、迟释制剂的释药原理主要有控制溶出、扩散、溶蚀或扩散与溶出相结合，也可利用渗透压或离子交换机制。释放过程可以用不同方程进行曲线拟合，如一级方程、Higuchi 方程、零级方程等（脉冲制剂除外）。缓释与控释的主要区别在于缓释制剂是按时间变化先多后少的非恒速释放，而控释制剂是按零级速率规律释放，即其释药是不受时间影响的恒速释放，可以得到更为平稳的血药浓度，“峰谷”波动更小，直至基本吸收完全。通常缓释、控释制剂中所含的药物量比相应一次剂量的普通制剂多，工艺也较复杂。为了既能获得可靠的治疗效果又不致引起突然释放（突释）所带来毒副作用的危险性，必须在设计、试制、生产等环节避免或减少突释。体外、体内的释放行为应符合临床要求，且不受或少受生理与食物因素的影响。所以应有一个能反映体内基本情况的体外释放度实验方法，以控制制剂质量，保证制剂的安全性与有效性。

本指导原则的缓释、控释、迟释制剂以口服为重点，也可供其他给药途径的参考。

### 一、缓释、控释、迟释制剂的定义

#### 1. 缓释制剂

系指口服后在规定释放介质中，按要求缓慢地非恒速释放药物，其与相应的普通制剂比较，给药频率比普通制剂至少减少一半，或给药频率比普通制剂有所减少，且能显著增加患者的顺应性或疗效的制剂。

#### 2. 控释制剂

系指口服后在规定释放介质中，按要求缓慢地恒速或接近恒速释放药物，其与相应的普通制剂比较，给药频率比普通制剂至少减少一半，或给药频率比普通制剂有所减少，且能显著增加患者的顺应性或疗效的制剂。

#### 3. 迟释制剂

迟释制剂系指在给药后不立即释放药物的制剂，包括肠溶制剂、结肠定位制剂和脉冲制剂等。

肠溶制剂系指口服后在规定的酸性介质中不释放或几乎不释放药物，而在要求的时间内，于 pH6.8 磷酸盐缓冲液中大部分或全部释放药物的制剂。

结肠定位制剂系指在胃肠道上部基本不释放、在结肠内大部分释放的制剂，即在规定的酸性介质与 pH6.8 磷酸盐缓冲液中不释放或几乎不释放，而在要求的时间内，于 pH7.5~8.0 磷酸盐缓冲液中大部分或全部释放的制剂。

脉冲制剂系指口服后不立即释放药物，而在某种条件下（如在体液中经过一定时间

或一定 pH 值或某些酶作用下) 一次或多次突然释放药物的制剂。

## 二、体外药物释放度试验

本试验是在模拟体内消化道条件下(如温度、介质的 pH 值、搅拌速率等), 对制剂进行药物释放速率试验, 最后制订出合理的体外药物释放度, 以监测产品的生产过程与对产品进行质量控制。

### 1. 仪器装置

除另有规定外, 缓释、控释、迟释制剂的体外药物释放度试验可采用溶出度测定仪进行。

透皮贴剂可采用释放度测定法(附录 XD 第三法) 检查, 应符合规定。

### 2. 温度控制

缓释、控释、迟释制剂模拟体温应控制在  $37^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ , 但透皮贴剂应在  $32^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$  模拟表皮温度。

### 3. 释放介质

以去空气的新鲜纯化水为最佳的释放介质, 或根据药物的溶解特性、处方要求、吸收部位, 使用稀盐酸 ( $0.001 \sim 0.1\text{mol/L}$ ) 或 pH3~8 的磷酸盐缓冲液, 对难溶性药物不宜采用有机溶剂, 可加少量表面活性剂(如十二烷基硫酸钠等)。

释放介质的体积应符合漏槽条件。

### 4. 释放度取样时间点

体外释放速率试验应能反映出受试制剂释药速率的变化特征, 且能满足统计学处理的需要, 释药全过程的时间不应低于给药的间隔时间, 且累积释放百分率要求达到 90% 以上。除另有规定外, 通常将释药全过程的数据作累积释放百分率-时间的释药曲线图, 制订出合理的释放度检查方法和限度。

缓释制剂从释药曲线图中至少选出 3 个取样时间点, 第一点为开始 0.5~2 小时的取样时间点, 用于考察药物是否有突释, 第二点为中间的取样时间点, 用于确定释药特性, 最后的取样时间点, 用于考察释药是否基本完全。此 3 点可用于表征体外药物释放度。缓释制剂、控释制剂, 除以上 3 点外, 还应增加 2 个取样时间点。此 5 点可用于表征体外控制制剂药物释放度。

如果需要, 可以再增加取样时间点。

多于一个活性成分的产品, 要求对每一个活性成分均按以上要求进行释放度测定。

### 5. 重现性与均一性试验

应考察 3 批以上、每批 6 片(粒) 产品批与批之间体外药物释放度的重现性, 并考察同批产品、每批 6 片(粒) 体外药物释放度的均一性。

### 6. 释药模型的拟合

缓释制剂的释药数据可用一级方程和 Higuchi 方程等拟合, 即

$$\ln(1-M_t/M_{\infty}) = -kt \quad (\text{一级方程})$$

$$M_t/M_{\infty} = kt^{1/2} \quad (\text{Higuchi 方程})$$

控释制剂的释药数据可用零级方程拟合, 即

$$M_t/M_{\infty} = kt \quad (\text{零级方程})$$

以上式中,  $M_t$  为  $t$  时间的累积释放量;  $M_{\infty}$  为  $\infty$  时累积释放量;  $M_t/M_{\infty}$  为  $t$  时累积释放百分率。拟合时以相关系数 ( $r$ ) 最大而均方误差 (MSE) 最小的为拟合结果最好。

### 三、缓释、控释、迟释制剂的体内试验

对缓释、控释、迟释制剂的安全性和有效性进行评价，应通过体内的药效学和药动学试验。首先对缓释、控释、迟释制剂中药物特性的物理化学性质应有充分了解，包括有关同质多晶、粒子大小分布、溶解性、溶出速率、稳定性以及制剂可能遇到的其他生理环境极端条件下控制药物释放的变量。制剂中药物因受处方等的影响，溶解度等物理化学特性会发生变化，应测定相关条件下的溶解特性。难溶性药物的制剂处方中含有表面活性剂(如十二烷基硫酸钠)时，需要了解其溶解特性。

关于药物的药动学性质，推荐采用该药物的普通制剂(静脉用或口服溶液，或经药典批准的其他普通制剂)作为参考，通过对其中药物释放吸收情况的了解，来评价缓释、控释、迟释制剂的释放吸收情况。当设计口服缓释、控释、迟释制剂时，测定药物在胃肠道各段(尤其是当在结肠定位释药时的结肠段)的吸收，是很有用的。食物的影响也应进行研究。

药物的药效学性质应反映出在足够广泛的剂量范围内药物浓度与临床响应值(治疗效果或副作用)之间的关系。此外，应对血药浓度和临床响应值之间的平衡时间特性进行研究。如果在药物或药物的代谢物与临床响应值之间已经有很确定的关系，缓释、控释、迟释制剂的临床表现可以由血药浓度-时间关系的数据表示。如果无法得到这些数据，则应进行临床试验和药动学、药效学试验。

缓释、控释、迟释制剂进行的生物利用度与生物等效性试验，详见XIX药物制剂人体生物利用度与生物等效性的指导原则。

非口服的缓释、控释、迟释制剂还需对其作用部位的刺激性和(或)过敏性等进行试验。

### 四、体内-体外相关性

#### (一)关于体内-体外相关性的方法

体内-体外相关性，指的是由制剂产生的生物学性质或由生物学性质衍生的参数(如 $T_{max}$ 、 $C_{max}$ 或AUC)，与同一制剂的物理化学性质(如体外释放行为)之间，建立了合理的定量关系。

缓释、控释、迟释制剂要求进行体内外相关性的试验，它应反映整个体外释放曲线与血药浓度-时间曲线之间的关系。只有当体内外具有相关性，才能通过体外释放曲线预测体内情况。

体内外相关性可归纳为3种：①体外释放曲线与体内吸收曲线(即由血药浓度数据去卷积而得到的曲线)上对应的各个时间点应分别相关，这种相关简称点对点相关，表明两条曲线可以重合。②应用统计矩分析原理建立体外释放的平均时间与体内平均滞留时间之间的相关。由于能产生相似的平均滞留时间可有很多不同的体内曲线，因此体内平均滞留时间不能代表体内完整的血药浓度-时间曲线。③将一个释放时间点( $T_{50\%}$ 、 $T_{90\%}$ 等)与一个药代动力学参数(如AUC、 $C_{max}$ 或 $T_{max}$ )之间单点相关，它只说明部分相关。

#### (二)本指导原则采用的方法

本指导原则缓释、控释、迟释制剂体内外相关性，系指体内吸收相的吸收曲线与体外释放曲线之间对应的各个时间点回归，得到直线回归方程的相关系数符合要求，即可认为具有相关性。

##### 1. 体内-体外相关性的建立



(1)体外累积释放百分率-时间的体外释放曲线

如果缓释、控释、迟释制剂的释放行为随外界条件变化而变化，就应该另外再制备两种试品(一种比原制剂释放更慢，另一种更快)，研究影响其释放快慢的外界条件，并按体外释放度试验的最佳条件，得到体外累积释放百分率-时间的体外释放曲线。

(2)体内吸收百分率-时间的体内吸收曲线

根据单剂量交叉试验所得血药浓度-时间曲线的数据，对在体内吸收呈现单室模型的药物，可换算成体内吸收百分率-时间的体内吸收曲线，体内任一时间药物的吸收百分率(Fa)可按以下 Wagner-Nelson 方程计算

$$Fa = \frac{Ct + kAUC_{0 \sim t}}{kAUC_{0 \sim \infty}}$$

式中，Ct 为 t 时间的血药浓度；k 为消除速率常数；k 由普通制剂求得。

双室模型药物可用简化的 Loo-Riegelman 方程计算各时间点的吸收百分率。

2. 体内-体外相关性检验

当药物释放为体内药物吸收的限速因素时，可利用线性最小二乘法回归原理，将同批试样体外释放曲线和体内吸收相吸收曲线上对应的各个时间点的释放百分率和吸收百分率回归，得直线回归方程。

如直线的相关系数大于临界相关系数(P<0.001)，可确定体内外相关。

## 附录四 化学药物制剂研究基本技术指导原则

### 一、概述

药物必须制成适宜的剂型才能用于临床。制剂研发的目的就是要保证药物的安全、有效、稳定、使用方便。如果剂型选择不当，处方、工艺设计不合理，对产品质量会产生一定的影响，甚至影响到产品的药效及安全性。因此，制剂研究在药物研发中占有十分重要的地位。

本指导原则是根据国内药物研发实际状况，在参考国内外有关制剂研究的技术指导原则的基础上，考虑到目前制剂研究中容易被忽视的关键问题进行制订的。

由于药物剂型及生产工艺众多，且各种新剂型和新工艺也在不断出现，制剂研究中具体情况差异很大。本指导原则主要阐述制剂研究的基本思路和方法，为制剂研究提供基本的技术指导和帮助。关于各种剂型研究的详细技术要求，不在本指导原则中详述，药品申请人可参照本指导原则阐述的制剂研究的基本思路开展相应的研究工作。

### 二、制剂研究的基本内容

药物剂型种类很多，制剂工艺也各有特点，研究中会面临许多具体情况和特殊问题。但制剂研究的总体目标是一致的，即通过一系列研究工作，保证剂型选择的依据充分，处方合理，工艺稳定，生产过程能得到有效控制，适合工业化生产。制剂研究的基本内容一般包括以下方面：

#### （一）剂型的选择

药品申请人通过对原料药理化性质及生物学性质的考察，根据临床治疗和应用的需

要，选择适宜的剂型。

#### （二）处方研究

根据药物理化性质、稳定性试验结果和药物吸收等情况，结合所选剂型的特点，确定适当的指标，选择适宜的辅料，进行处方筛选和优化，初步确定处方。

#### （三）制剂工艺研究

根据剂型的特点，结合药物理化性质和稳定性等情况，考虑生产条件和设备，进行工艺研究，初步确定实验室样品的制备工艺，并建立相应的过程控制指标。

为保证制剂工业化生产，必须进行工艺放大研究，必要时对处方、工艺、设备等进行适当的调整。

#### （四）药品包装材料（容器）的选择

主要侧重于药品内包装材料（容器）的考察。可通过文献调研，或制剂与包装材料相容性研究等实验，初步选择内包装材料（容器），并通过加速试验和长期留样试验继续进行考察。

#### （五）质量研究和稳定性研究

质量研究和稳定性研究已分别制订相应的指导原则，涉及此部分工作可参照有关指导原则进行。

制剂研究的各项工作既有其侧重点和需要解决的关键问题，彼此之间又有着密切联系。剂型选择是以对药物的理化性质、生物学特性及临床应用需求等综合分析为基础的，

而这些方面也正是处方及工艺研究中的重要问题。质量研究和稳定性考察是处方筛选和工艺优化的重要的科学基础，同时，处方及工艺研究中获取的信息为药品质量控制（中控指标和质量标准）中项目的设定和建立提供了参考依据。因此，研究中需要注意加强各项工作间的沟通和协调，研究结果需注意进行全面、综合分析。

综上所述，制剂研究是一个循序渐进、不断完善的过程，制剂研发中需注意制剂研究与相关研究工作的紧密结合。在研发初期，根据药物理化性质、稳定性试验结果和体内药物吸收情况等数据，初步确定制剂处方及制备工艺。随着研究的进展，在完成有关临床研究（如药代动力学试验、生物利用度比较研究）以及后期工艺放大研究后，处方、工艺可能需要进行必要的调整。如这些调整可能影响药品的体内外行为，除重新进行有关体外研究工作（如溶出度检查）外，必要时还需要进行有关临床研究，具体要求可参考相关技术指导原则。

### 三、剂型的选择

剂型选择应首先对有关剂型的特点和国内外有关的研究、生产状况进行充分的了解，为剂型的选择提供参考。

剂型的选择和设计着重考虑以下三个方面：

#### （一）药物的理化性质和生物学特性

药物的理化性质和生物学特性是剂型选择的重要依据。例如对于在胃液中不稳定的药物，一般不宜开发为胃溶制剂。对一些稳定性差宜在固态下贮藏的药物（如某些头孢类抗生素），在溶液状态下易降解或产生聚合物，临床使用会引发安全性方面的问题，不适宜开发注射液、输液等溶液剂型。对存在明显肝脏首过效应的药物，可考虑制成非口服给药途径的制剂。

#### （二）临床治疗的需要

剂型的选择要考虑临床治疗的需要。例如用于出血、休克、中毒等急救治疗的药物，通常应选择注射剂型；心律失常抢救用药宜选择，静脉推注的注射剂；控制哮喘急性发作，宜选择吸入剂。

#### （三）临床用药的顺应性。

临床用药的顺应性也是剂型选择的重要因素。开发缓释、控释制剂可以减少给药次数，减小波动系数，平稳血药浓度，降低毒副作用，提高患者的顺应性。对于老年、儿童及吞咽困难的患者，选择口服溶液、泡腾片、分散片等剂型有一定优点。

另外，剂型选择还要考虑制剂工业化生产的可行性及生产成本。一些抗菌药物在剂型选择时应考虑到尽量减少耐药菌的产生，延长药物临床应用周期。

### 四、处方研究

处方研究包括对原料药和辅料的考察、处方设计、处方筛选和优化等工作。处方研究与制剂质量研究、稳定性实验和安全性、有效性评价密切相关。处方研究结果为制剂质量标准的设定和评估提供了参考和依据，也为药品生产过程控制参数的设定提供了参考。处方研究中需要注意实验数据的积累和分析。

#### （一）原料药

原料药理化性质、生物学性质及相容性等研究结果，可以为处方设计提供依据。

## 1. 理化性质

原料药某些理化性质可能对制剂质量及制剂生产造成影响，包括原料药的色泽、嗅味、pH值、pKa、粒度、晶型、比旋度、光学异构体、熔点、水分、溶解度、油/水分配系数、溶剂化/或水合状态等，以及原料药在固态和/或溶液状态下在光、热、湿、氧等条件下的稳定性情况。因此，建议根据剂型的特点及药品给药途径，对原料药有关关键理化性质进行了解，并通过试验考察其对制剂的影响。譬如，药物的溶解性可能对制剂性能及分析方法产生影响，是进行处方设计时需要考虑的重要理化常数之一。原料药粒度可能影响难溶性药物的溶解性能、液体中的混悬性、制剂的含量均匀性，有时还会对生物利用度及临床疗效产生显著影响。如果存在上述情况，则需要考察原料药粒度对制剂相关性质的影响。

如果研究结果证明某些参数变异大，而这些参数对保证制剂质量非常重要，这时，需要注意对原料药质控标准进行完善，增加这些参数的检查并规定限度。对于影响制剂生物利用度的重要参数（如粒度、晶型等），其限度的制订尚需要依据临床研究的结果。

## 2. 生物学性质

原料药生物学性质包括对生物膜的通透性，在生理环境下的稳定性，原料药的吸收、分布、代谢、消除等药代动力学性质，药物的毒副作用及治疗窗等。原料药生物学性质对制剂研究有重要指导作用。对于口服吸收较差的药物，通过选择适当的制剂技术和处方，可能改善药物的吸收。如药代动力学研究结果提示药物口服吸收极差，可考虑选择注射剂等剂型。缓释、控释制剂对药物的半衰期、治疗指数、吸收部位等均有一定要求，研发中需要特别注意。

## 3. 相容性研究

本相容性研究指药物与辅料间及药物与药物间相互作用研究。前者将在下面辅料部分进行阐述。后者主要是复方制剂研究中需要考虑的问题，实验可参照药物稳定性指导原则中影响因素的实验方法进行。

### （二）辅料

#### 1. 辅料选择的一般原则

辅料是制剂中除主药外其他物料的总称，是药物制剂的重要组成部分。辅料可根据剂型的特点及药品给药途径的需要进行选择，所用辅料不应与主药发生不良相互作用，不影响制剂的含量测定及有关物质检查。生产药品所需的辅料必须符合药用要求。

#### 2. 相容性研究

药物与辅料相容性研究为处方中辅料的选择提供了有益的信息和参考。药品申请人可以通过前期调研，了解辅料与辅料间、辅料与药物间相互作用情况，以避免处方设计时选择不宜的辅料。对于缺乏相关研究数据的，可考虑进行相容性研究。例如口服固体制剂，可选若干种辅料，若辅料用量较大的（如稀释剂等），可按主药：辅料=1：5的比例混合，若用量较小的（如润滑剂等），可按主药：辅料=20：1的比例混合，取一定量，参照药物稳定性指导原则中影响因素的实验方法或其他适宜的实验方法，重点考察性状、含量、有关物质等等，必要时，可用原料药和辅料分别做平行对照实验，以判别是原料药本身的变化还是辅料的影响。

如处方中使用了与药物有相互作用的辅料，需要用实验数据证明处方的合理性。

#### 3. 辅料的理化性质及用量

辅物理化性质（包括分子量及其分布、取代度、粘度、性状、粒度及其分布、流动性、水分、pH值等）的变化影响制剂的质量，例如，稀释剂的粒度、密度变化可能对固体制剂的含量均匀性产生影响，缓释、控释制剂中使用的高分子材料的分子量或粘度变化可能对药物释放行为有较显著的影响。辅物理化性质的变化可能是辅料生产过程造成的，也可能与辅料供货来源改变有关。因此，需要根据制剂的特点及药品给药途径，分析处方中辅料可能影响制剂质量的理化性质，如果研究证实这些参数对保证制剂质量非常重要，为保证辅料质量的稳定，应制订或完善相应的质控指标，注意选择适宜的供货来源，明确辅料的规格、型号。

了解辅料在上市药品中的给药途径及其合理用量范围是处方前研究工作的一项重要内容，这些信息可以为处方设计提供科学的依据。药品申请人可以通过检索FDA等国内外权威数据库，了解所考察的辅料在上市药品中的合理使用情况。对某些具有生理活性的辅料、超出常规用量且无文献支持的辅料、改变给药途径的辅料，需进行必要的安全性试验。

### （三）处方设计

处方设计是在前期对药物和辅料有关研究的基础上，根据剂型的特点及临床应用的需要，制订几种基本合理的处方，以便开展筛选和优化。除各种剂型的基本处方组成外，有时还需要考虑药物、辅料的性质。如片剂处方组成通常为稀释剂、粘合剂、崩解剂、润滑剂等，对于难溶性药物，可考虑使用适量的改善药物溶出度的辅料。对于某些稳定性差的药物，处方中可考虑使用适量的抗氧剂、金属离子络合剂等。

### （四）处方筛选和优化

制剂处方筛选和优化主要包括制剂基本性能评价、稳定性评价、临床前和临床评价。经制剂基本性能及稳定性评价初步确定的处方，为后续相关体内外研究提供了基础。但是，制剂处方的合理性最终需要根据临床前和临床研究（生物等效性研究、药代动力学研究等）的结果进行判定。对研究过程中发现影响制剂质量、稳定性、药效的重要因素，如原料药或辅料的某些指标，应进行控制，以保证药品质量和药效。

如在研制剂系国内外已生产并在临床上使用的品种，所采用的处方与已有品种的原料药、辅料的种类、规格及用量完全一致，则已有品种处方的可靠资料可做为在研制剂处方的参考。同样，制备工艺的研究亦可采用此思路。若只是辅料种类相同，而用量、规格、执行标准不同，仍应进行处方筛选和优化。

#### 1. 制剂基本性能评价

根据剂型的特点，选择影响制剂质量的相关项目，进行制剂的基本性能考察。可采用经典的比较法，分别研究不同处方对制剂质量的影响。例如，对液体制剂的pH值考察，可以设计不同pH值的系列处方，考察一定条件下制剂质量的变化，以评价pH值对处方质量及稳定性的影响，初步确定处方的合理pH范围。也可选用正交设计、均匀设计或其他科学的方法进行处方筛选和优化。上述研究应尽可能阐明对药品处方有显著性影响的因素，如原料药的粒度、晶型、辅料的流动性、分子量、制剂的pH值等。

对某些制剂还需要进行其他相关性能的研究，证明其合理性。例如，对带有刻痕的可分割片剂，需要首先明确分割后剂量在临床治疗中的合理性，在此基础上，对分割后片剂的含量均匀性进行检查，对分割后片剂的药物溶出行为与完整片剂进行比较，应符合该片剂标准规定。

## 2. 稳定性评价

可考虑选择二个以上制剂基本项目考察合格的处方的样品进行影响因素考察。根据外观、pH值、药物溶出或释放行为、有关物质及含量等制剂关键项目考察结果，筛选出相对满意的处方。

上述影响因素的实验结果尚不能全面反映所选处方制剂的稳定性。该处方制剂还需通过加速实验及长期留样稳定性研究对处方进行评价。

对于某些制剂，还需根据具体情况进行相关研究。例如，制剂给药时拟使用专用溶剂的，或使用前需要用其他溶剂溶解、稀释的（如静脉注射用粉针和小针），还需要考虑对制剂与输液等稀释溶剂的配伍变化进行研究，主要考察制剂的物理及化学稳定性（如药物吸附、沉淀、变色、含量下降、杂质增加等）。考察项目的设置取决于剂型的特性及临床用药的要求，具体方法可参考稳定性实验有关指导原则进行。又如，溶液剂药物浓度很高或接近饱和，在温度改变时药物可能析出结晶，需要进行低温或冻融实验。上述研究结果可为药品的临床使用提供依据。

## 3. 临床前及临床评价

药品申请人最终需要根据临床前和临床研究结果，对处方做出最终评价，这也是制剂处方筛选和优化的重要环节。例如，对于难溶性药物口服固体制剂，药物粒度改变对生物利用度可能有较大影响，处方中药物粒度范围的最终确定主要依据有关临床前和临床研究的结果。而对于缓释、控释制剂，经皮给药制剂等，药代动力学研究结果是处方研究的重要依据。

### （五）处方的调整与确定

一般通过制剂基本性能评价、稳定性评价和临床前评价，基本可以确定制剂的处方。

在完成有关临床研究和主要稳定性试验后，必要时可根据研究结果对制剂处方进行调整。药品申请人需要详细说明处方调整的情况，并通过实验证明这种变化的合理性，其基本研究思路和方法可参考上述处方研究内容进行，如体外比较性研究（如溶出曲线比较）和稳定性考察等，必要时还需考虑进行有关临床研究，如生物等效性试验。

## 五、制剂工艺研究

制剂工艺研究是制剂研究的一项重要内容，对保证药品质量稳定有重要作用，是药品工业化生产的重要基础。制剂工艺研究可以单独进行，也可结合处方研究进行。

制备工艺研究包括工艺设计、工艺研究和工艺放大三部分。尽管工艺研究过程不属于GMP的检查范畴，但在过程控制、数据积累等方面应参考GMP的基本要求，注意数据的记录和积累，为药品工业化生产和质量控制打下坚实的基础。

### （一）工艺设计

可根据剂型的特点，结合已掌握的物理化学性质和生物学性质，设计几种基本合理的制剂工艺。如实验或文献资料明确显示药物存在多晶型现象，且晶型对其稳定性和/或生物利用度有较大影响的，可通过IR、粉末X-射线衍射、DSC等方法研究粉碎、制粒等过程对药物晶型的影响，避免药物晶型在工艺过程中发生变化。例如对湿不稳定的原料药，在注意对生产环境湿度控制的同时，制备工艺宜尽量避免水分的影响，可采用干法制粒、粉末直接压片工艺等。

工艺设计还需充分考虑与工业化生产的可衔接性，主要是工艺、操作、设备在工业化生产中的可行性，尽量选择与生产设备原理一致的实验设备，避免制剂研发与生产过

程脱节。

## （二）工艺研究

工艺研究的目的是保证生产过程中药品的质量及其重现性。制剂工艺通常由多个关键步骤组成，涉及多种生产设备，均可能对制剂生产造成影响。工艺研究的重点是确定影响制剂生产的关键环节和因素，并建立生产过程的控制指标和工艺参数。

### 1. 工艺研究和过程控制

首先考察工艺过程各环节对产品质量的影响，可根据剂型及药物特点选择有代表性的检查项目作为考察指标，根据工艺过程各环节的考察结果，分析工艺过程中影响制剂质量的关键环节。如对普通片剂，原料药和辅料粉碎、混合，湿颗粒的干燥以及压片过程均可能对片剂质量产生较大影响。对于采用新方法、新技术、新设备的制剂，应对其制剂工艺进行更详细的研究。

在初步研究的基础上，应通过研究建立关键工艺环节的控制指标。可根据剂型与制剂工艺的特点，选择有代表性的检查项目作为考察指标，研究工艺条件、操作参数、设备型号等变化对制剂质量的影响。根据研究结果，对工艺过程中关键环节建立控制指标，这是保证制剂生产和药品质量稳定的重要方法，也是工艺放大及向工业化生产过渡的重要参考。指标的制订宜根据剂型及工艺的特点进行。指标的允许波动范围应由研究结果确定，并随着对制备工艺研究的深入和完善不断修订，最终根据工艺放大和工业化生产有关数据确定合理范围。

### 2. 工艺重现性研究

工艺重现性研究的主要目的是保证制剂质量的一致性，一般至少需要对连续三批样品的制备过程进行考察，详细记录制备过程的工艺条件、操作参数、生产设备型号等，及各批样品的质量检验结果。

### 3. 研究数据的汇总和积累

制剂工艺研究过程提供了丰富的实验数据和信息。通过对这些数据的分析，对确定制剂工艺的关键环节，建立相应的控制指标，保证制剂生产和药品质量的重现性有重要意义。这些数据可为制剂工艺放大和工业化生产提供依据。

工艺研究数据主要包括以下方面：1) 使用的原料药及辅料情况（如货源、规格、质量标准等），2) 工艺操作步骤及参数，3) 关键工艺环节的控制指标及范围，4) 设备的种类和型号，5) 制备规模，6) 样品检验报告。

## （三）工艺放大

工艺放大是工艺研究的重要内容，是实验室制备技术向工业化生产转移的必要阶段，是药品工业化生产的重要基础，同时也是制剂工艺进一步完善和优化过程。由于实验室制剂设备、操作条件等与工业化生产的差别，实验室建立的制剂工艺在工业化生产中常常会遇到问题。如胶囊剂工业化生产采用的高速填充设备与实验室设备不一致，实验室确定的处方颗粒的流动性可能并不完全适和生产的需要，可能导致重量差异变大；对于缓释、控释等新剂型，工艺放大研究更为重要。

研究重点主要有两方面，一是考察生产过程的主要环节，进一步优化工艺条件；二是确定适合工业化生产的设备和生产方法，保证工艺放大后产品的质量和重现性。研究中需要注意对数据的详实记录和积累，发现前期研究建立的制备工艺与生产工艺之间的差别，包括生产设备方面（设计原理及操作原理）存在的差别。如这些差别可能影响制

剂的性能，则需要考虑进行进一步研究或改进。

## **六、药品包装材料（容器）的选择**

药品的包装材料和容器是药品的组成部分，分为直接接触药品的包装材料（以下简称内包装）和外包装材料。包装主要起物流、传递信息和物理防护的作用。内包装不仅是药物的载体，同时直接影响药品质量的稳定。包装材料的选择应考虑以下方面：1) 包装材料需有助于保证制剂质量在一定时间内保持稳定。对于光照或高湿条件下不稳定的制剂，可以考虑选择避光或防潮性能好的包装材料。2) 包装材料和制剂应有良好的相容性，不与制剂发生不良相互作用。液体或半固体制剂可能出现药物吸附于内包装表面，或内包装的某些组分释放到制剂中，引起制剂含量下降或产生安全性方面的问题，必要时对制剂包装材料需要进行仔细的选择。由于塑料类包装材料中的增塑剂等能在血浆、乳剂中更容易释放，需要提供详细的研究资料。3) 包装材料应与制剂工艺相适应。例如，静脉注射液等无菌制剂的内包装需满足湿热灭菌或辐射灭菌等工艺的要求。4) 对定量给药装置，应能保证定量给药的准确性和重现性。

内包装需从符合国家药用包装材料标准，并获得药用包装材料和容器注册证的材料中选择。在选择内包装时，可以通过对同类药品及其包装材料的文献调研，为包装材料的选择提供参考，并通过加速试验和长期留样试验进行考察。

在文献资料不充分，或采用新的包装材料，或特定剂型等情况，需要进行药品与内包装的相容性考察。除稳定性实验需要考察的项目外，还需根据上述包装材料选择考虑的因素增加特定考察项目。例如，对输液及凝胶剂等，需注意考察容器的水蒸汽透过性能；对含乙醇的液体制剂，需要注意乙醇对包装材料的影响。包装材料的选择也为药品质量标准中是否需增加特殊的检查项目提供依据。例如，滴眼液或静脉输液等包装材料相容性研究结果显示包材中释放物的量低于公认的安全范围，且长期稳定性实验结果也证明这些释放物水平在贮藏过程中基本恒定，可以不进行该项目的检查和控制。

## **七、质量研究和稳定性研究**

制剂研发与质量研究和稳定性研究密切相关。对不同制剂，应根据影响其质量的关键因素，进行相应的质量研究和稳定性考察。质量研究和稳定性研究的一般原则见相关的技术指导原则。



## 附录五 药物化学实验常用参数及拓展知识

### 一、常用元素相对原子质量表

附表 5-1 常用元素相对原子质量表

元 素 名 称	相对原子质量	元 素 名 称	相对原子质量
银 Ag	107.87	锂 Li	6.941
铝 Al	26.98	镁 Mg	24.31
硼 B	10.81	锰 Mn	54.938
钡 Ba	137.34	钼 Mo	95.94
溴 Br	79.904	氮 N	14.007
碳 C	12.00	钠 Na	22.99
钙 Ca	40.08	镍 Ni	58.71
氯 Cl	35.45	氧 O	15.999
铬 Cr	51.996	磷 P	30.97
铜 Cu	63.54	铅 Pb	207.19
氟 F	18.998	钯 Pd	106.4
铁 Fe	55.847	铂 Pt	195.09
氢 H	1.008	硫 S	32.064
汞 Hg	200.59	硅 Si	28.088
碘 I	126.904	锡 Sn	118.69
钾 K	39.10	锌 Zn	65.37

### 二、常用有机溶剂沸点、密度表

附表 5-2 常用有机溶剂沸点、密度表

名 称	沸点/℃	密度	名 称	沸点/℃	密度
甲 醇	64.96	0.7914	苯	80.1	0.87865
乙 醇	78.5	0.7893	甲苯	110.6	0.8669
乙 醚	34.51	0.71378	二甲苯	140	
丙 酮	56.2	0.7899	氯仿	61.7	1.4832
乙 酸	117.9	1.0492	四氯化碳	76.54	1.5940
乙 酐	139.55	1.0820	二硫化碳	46.25	1.2632
乙酸乙酯	77.06	0.9003	硝基苯	210.8	1.2037
二氧六环	101.1	1.0337	正丁醇	117.25	0.8098

### 三、常用酸碱溶液密度及百分组成表

附表 5-3 常用酸碱溶液密度及百分组成表

溶 液	密度	%(质量)	mol/L	g/100mL
浓盐酸	1.19	37	12.0	44
恒沸点盐酸(252mL 浓盐酸+200mL 水), 沸点 110℃	1.10	20.2	6.1	22.2
10%盐酸(100mL 浓盐酸+32mL 水)	1.05	10	2.9	10.5
5%盐酸(50mL 浓盐酸+380.5mL 水)	1.03	5	1.4	5.2
1mol/L 盐酸(41.5mL 浓盐酸稀释到 500mL)	1.02	3.6	1	3.6
浓硫酸	1.84	96	18	177
10%硫酸(25mL 浓硫酸+398mL 水)	1.07	10	1.1	10.7
0.5mol/L 硫酸(13.9mL 浓硫酸稀释到 500mL)	1.03	4.7	0.5	4.9
浓硝酸	1.42	71	16	101
10%氢氧化钠	1.11	10	2.8	11.1
浓氨水	0.9	28.4	15	25.9

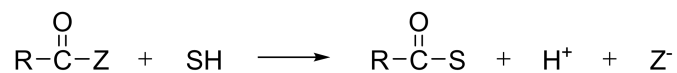
#### 四、知识拓展

##### (一) 酰化反应

在有机化合物分子中的碳、氧、氮、硫等原子上引入酰基的反应成为酰化反应。

酰基的引入方式可分为直接酰化和间接酰化。直接酰化是指将酰基直接引入到有机化合物分子中, 由于反应机理不同又可分成三类:

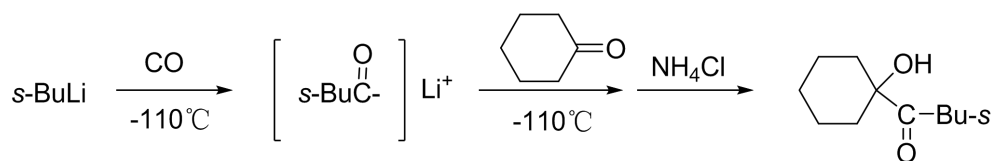
##### ① 直接亲电酰化



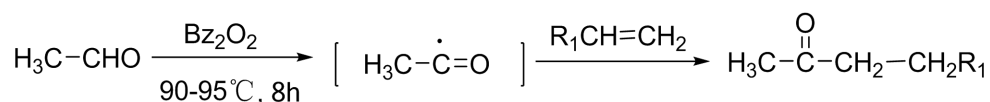
$\text{Z} = \text{Hal}, \text{OCOR}_1, \text{OH}, \text{OR}_1, \text{NHR}_1$ 等

$\text{S} = \text{R}_2\text{NH}, \text{R}_2\text{O}, \text{Ar}$ 等

##### ② 直接亲核酰化

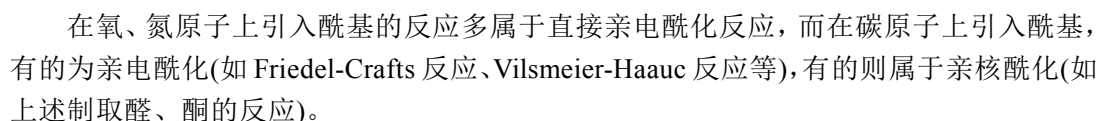
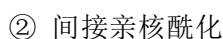


##### ③ 直接自由基酰化

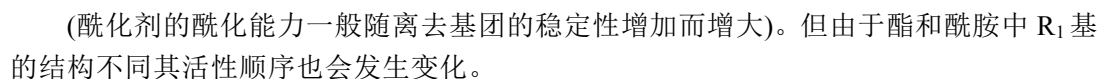


间接酰化是指在有机化合物分子中首先引入酰基的等价体, 经处理给出酰基。间接酰化也可以分为两类:

##### ① 间接亲电酰化



酰化反应的难易不仅决定于被酰化物，也决定于酰化剂的活性。就被酰化物而言，其亲核能力一般规律为： $\text{RCH}_2 > \text{RNH} > \text{RO} > \text{RNH}_2 > \text{ROH}$ ；而对于酰化剂，当酰化剂 ( $\text{R}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{Z}$ ) 中 R 基相同时，其酰化能力随 Z 的离去能力增大而增加，常作为酰化剂的羧酸衍生物其酰化能力强弱顺序为：



除上述反应物结构本身的影响以外, 催化剂、溶剂以及反应温度等对酰化反应也存在不同程度的影响。

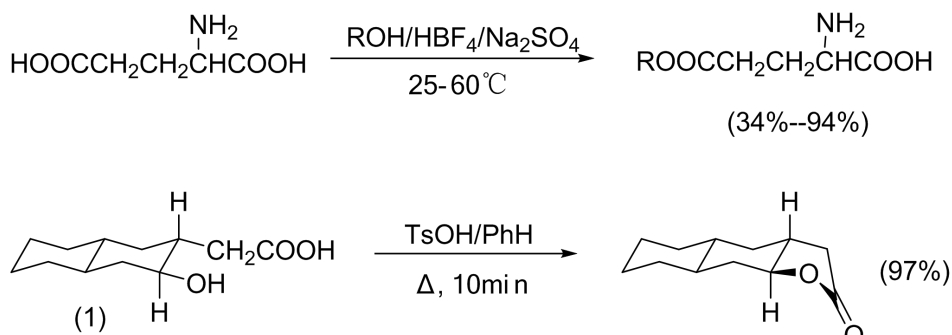
## （二）酯化反应

酯化反应也可以看成是以羧酸为酰化剂，醇的 *O*-酰化。羧酸与醇形成酯的反应一般为  $A_{AC}2$  (表示酸催化下酰氧断裂的双分子反应) 机理：

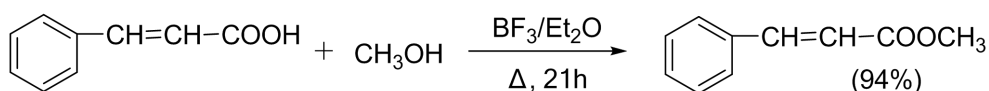
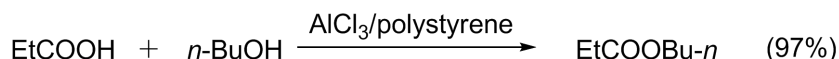


由于反应为可逆平衡反应,为促进反应完全,常采用增大其中一种反应物(羧酸或醇)的配比,或除去其中一种生成物(水或酯)。因羧酸的酰化能力较弱,除需设法打破平衡之外,还需设法活化羧酸以增强羰基碳的亲电能力,或者设法活化醇以增强醇的亲核能力。

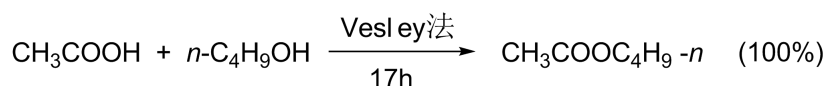
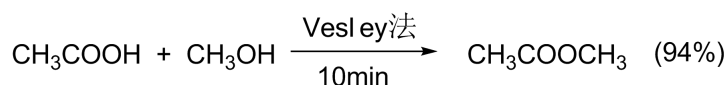
1. 质子酸催化法 一般用质子酸催化时可采用浓硫酸、高氯酸、四氟硼酸、氯化氢气体等无机酸,某些对无机酸敏感的醇如化合物(1)可采用苯磺酸、对甲苯磺酸等有机酸为催化剂。质子酸催化法的最大优点是简单,但对于位阻大的酸及叔醇等易脱水。



2. Lewis 酸催化法 采用 Lewis 酸或用高聚物支持的 Lewis 酸为催化剂,具有收率高、产品纯度好,并可避免双键的分解或重排等优点,但对于位阻大的叔醇酯,反应结果不理想。



3. Vesley 法 Vesley 等采用强酸型离子交换树脂加硫酸钙法,此法可加快反应速度,提高收率,如乙酸甲酯的制备,在同样配比条件下,用对甲苯磺酸为催化剂反应 14h 收率为 82%,而用本法反应仅 10min 收率即可达 94%。



酸催化的直接酯化是工业和实验室制备羧酸酯最重要的方法。酸的作用是使羰基质子化从而提高羰基的反应活性。整个反应是可逆的,为了使反应向有利于生成酯的方向移动,通常采用过量的羧酸或醇,或者除去反应中生成的酯或水,或者二者同时采用。

### (三) 还原反应

1. 还原反应:在化学反应中,使有机物分子中碳原子总的氧化态降低的反应称还原反应。即在还原剂作用下,能使有机分子得到电子或使参加反应的碳原子上的电子云密

度增高的反应。直观的讲可视为在有机分子中增加氢或减少氧的反应。

根据采用不同的还原剂和操作方法，还原反应分为三大类：在催化剂存在下，反应底物与分子氢进行的加氢反应称催化氢化反应；使用化学物质作为还原剂进行的反应为化学还原反应；使用微生物发酵或活性酶进行底物中特定结构的还原反应称生物还原反应。

催化氢化反应中，催化剂自成一相(固相)者称非均相催化氢化，其中以气态氢为氢源者，称多相催化氢化；以有机物为氢源者称转移氢化，催化剂溶解于反应介质中者称均相催化氢化。

化学还原反应按使用还原剂的反应机理分为负氢离子转移还原反应和电子转移还原反应。

生物还原反应按还原方法可分为微生物发酵法和酶催化法，主要用于前手性中心的不对称还原而得光学活性化合物。这类反应近些年迅速发展，已用于生成规模的光学活性手性药物的合成。

## 2. 硝基化合物的还原

含氮化合物通过还原反应生成胺是制备胺类化合物的最重要的方法。硝基化合物还原成胺，通常是通过亚硝基化合物、羟胺、偶氮化合物等中间过程，因而用于还原硝基化合物成胺的方法，也可适用于上述中间过程各化合物的还原。

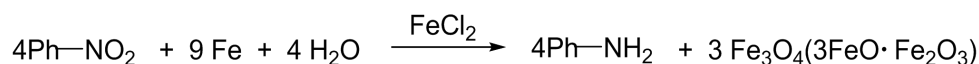
在酸性条件下，活性金属铁、锌、锡等是常用的还原剂，由于价廉易得，在工业生产中，铁更为常用。催化氢化还原法，由于较易控制还原的选择性且不导致环境污染，已广泛在实验室采用并在工业上逐步推广。近年来发展出一种用一氧化碳进行催化还原芳香硝基化合物的方法，该方法无污染，具有一定的选择性。

含硫还原剂如硫化钠、硫化胺、亚硫酸氢钠、连二亚硫酸钠等是在碱性或中性条件下选用的还原剂。此类还原剂的特点是能使多硝基化合物中部分硝基还原为氨基。

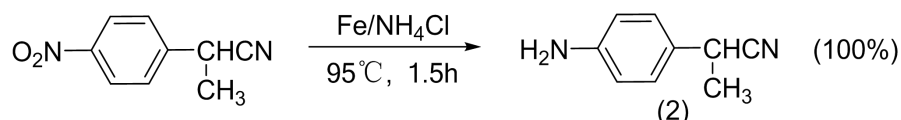
还原硝基化合物常用的方法有活泼金属还原法、硫化物还原法、催化氢化法、金属氢化物还原法以及 CO 选择性还原。

### (1) 活泼金属为还原剂

① 金属铁为还原剂：铁粉在盐类电解质(低铁盐和氯化铵等)的水溶液中具有强的还原能力，可将芳香族硝基、脂肪族硝基或其他含氮氧功能基(如亚硝基、羟胺等)还原成相应的氨基。该反应是被还原物在铁粉表面进行电子得失的转移过程，铁粉为电子供给体。反应通式为：



在铁粉的还原反应中，一般对卤素、烯基等基团无影响，可用于选择性还原。在医药工业中，铁粉仍常被用作硝基化合物的还原剂。如消炎镇痛药苯恶洛芬中间体(2)的制备。



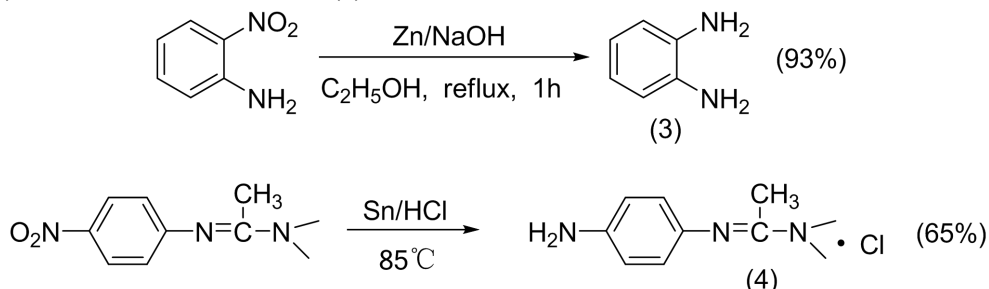
对不同的硝基化合物，用铁粉还原的条件亦有所不同。当芳环上有吸电子基时，由于硝基氮原子的亲电性增强，还原较易，还原温度较低。当有供电子基时，则反应温度

要求较高,这可能是硝基氮原子上的电子云密度较高,不易接受电子的原因。例如,对硝基苯甲酸甲酯用铁粉还原,反应温度在 35-45℃ 即可;而硝基苯酚的还原,则须在 100℃ 左右进行。

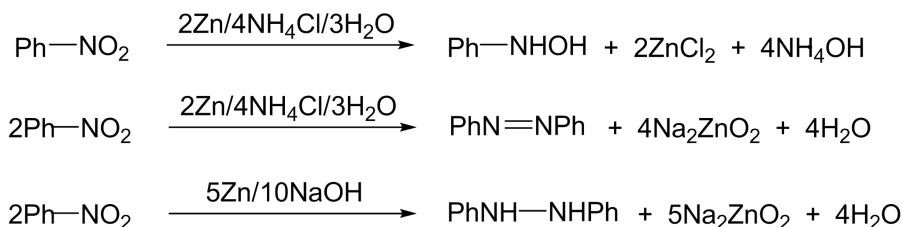
还原铁粉应选用含硅的铸铁粉。熟铁粉、钢粉及化学纯的铁粉效果较差。即使是铸铁粉,因所含杂质成分不同,活性亦有差异。因此,在使用前,应先作小样试验。例如用铁粉还原氧化偶氮苯时,铁粉中的硅含量应在 30% 以上,否则,反应不能顺利进行。因为在碱性条件下,生成的氢氧化铁覆盖在铁粉表面,使反应不能继续进行。但如铁粉中含有硅,则与碱生成硅酸钠而溶于水,铁粉的表面积增大,反应则可顺利完成。

用铁粉还原时,常加入少量稀酸,使铁粉表面的氧化铁形成亚铁盐而作为催化电解质。亦可加入亚铁盐、氯化铵等电解质使铁粉活化。

② 其他金属为还原剂:在盐酸中,锡或氯化亚锡亦是还原硝基化合物常用的还原剂。锌可在酸性、中性或碱性条件下还原硝基化合物。如抗组胺药奥沙米特(Oxatamide)中间体(3)和驱虫药甲氨苯肼中间体(4)的合成。



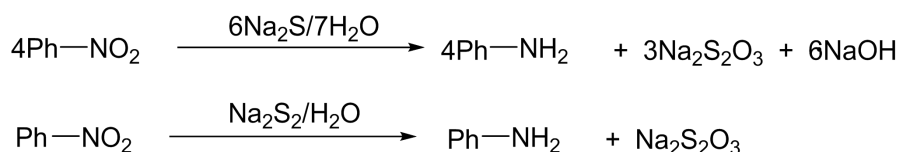
在碱性条件下用锌粉还原芳香硝基化合物时,发生双分子还原反应,生成偶氮化合物。因此,控制反应液的 pH,可使反应停留在某一阶段,生成需要的产物。例如硝基苯在中性或微碱性条件下用锌粉还原生成苯羟胺,在碱性条件下还原则生成偶氮苯或氢化偶氮苯。



## (2) 含硫化合物为还原剂

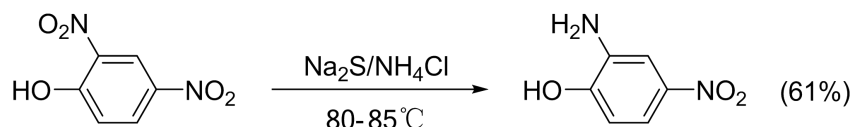
本类还原剂可分为硫化物(硫化物、硫氢化物和多硫化物)和含氧硫化物包括连二亚硫酸钠(保险粉)、亚硫酸钠和亚硫酸氢钠。主要还原含有氮氧的官能团成相应的氨基,一般在碱性条件下使用。

① 硫化物为还原剂:在用硫化物进行的还原反应中,硫化物是电子供给体,水或醇是质子供给体。反应后,硫化物被氧化成硫代硫酸盐。

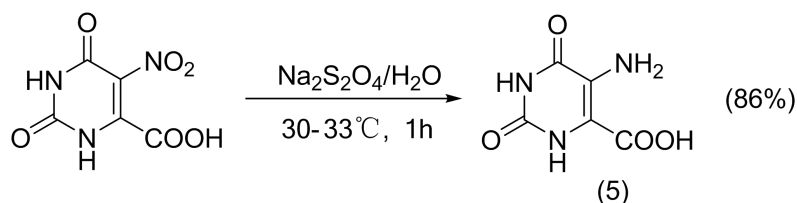


使用硫化钠反应后有氢氧化钠生成，使反应液碱性增大，易产生双分子还原，而且产物中常带有色杂质。避免方法是在反应液中添加氯化铵以中和生成的碱；也有加入过量的还原剂，使反应迅速进行，不致停留在中间体阶段。二硫化钠还原可避免生成氢氧化钠。

硫化物还原剂的另一特点是可以还原二硝基苯衍生物的一个硝基，得到硝基苯胺衍生物。



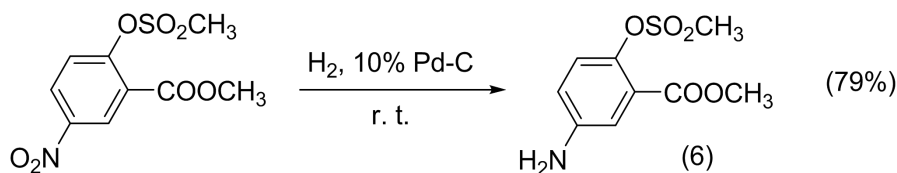
② 含氧硫化物为还原剂：连二亚硫酸钠，亦称次亚硫酸钠。商品名称保险粉。还原能力较强，可还原硝基、重氮基及醌基等。保险粉性质不稳定而易变质，当受热或在水溶液中，特别是酸性溶液中往往迅速剧烈分解。使用时应在碱性条件下临时配置应用。如抗凝血药莫哌达醇(Mopidamol)中间体(5)的制备。



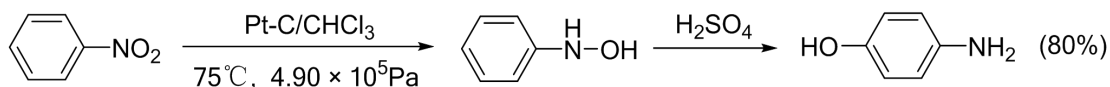
亚硫酸盐还原剂(亚硫酸盐、亚硫酸氢盐)能将硝基、亚硝基、羟胺基和偶氮基还原成氨基；重氮盐还原成肼。还原机理是对上述官能团中的不饱和键进行加成反应，其加成产物多为 *N*-磺酰胺基，有时也可能在芳核上进行磺基取代，生成芳磺酰胺基的氨基磺酸盐，经水解，的芳核上带有磺基的氨基化合物，这类化合物是染料的重要中间体。

### (3) 催化氢化还原

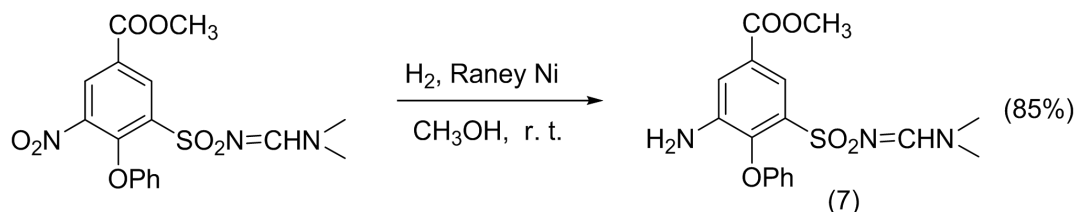
催化氢化法也是还原硝基化合物常用的方法，具有价廉，后处理手续简便且无“三废”污染等优点。活性镍、钯、铂等均是最常用的催化剂。通常，使用活性镍时，氢压和温度要求较高，而钯和铂可在较温和的条件下进行。例如抗菌药物奥沙拉秦(Olsalazine)中间体(6)的合成。



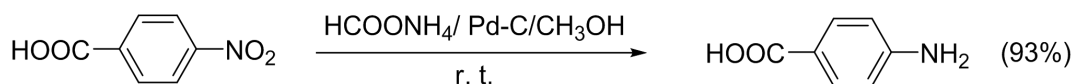
由于催化氢化还原活性与催化剂及反应条件有关，因而可根据不同的需要，调节或控制反应活性。例如硝基苯还原，可选择合适的氢化条件，使反应停留在生成苯羟胺阶段，然后，在酸性条件下转位得对氨基酚。这是生产制药中间体对氨基酚的最简捷的路线。



硝基化合物尚可采用转移氢化法还原，常用的供氢体为肼、环己烯、异丙醇等。其中，肼用得最为普遍。反应设备及操作均十分简便，只需将硝基化合物与过量的水合肼溶于醇中，然后，加入镍、钯等氢化催化剂，在十分温和的条件下，反应即可完成。分子中存在的羧基、氰基、非活化的烯键均可不受影响。例如强髓样利尿药吡咯他尼(piretanide)中间体(7)的合成。

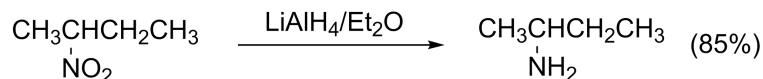


采用价廉易得的无水甲酸铵作为供氢体，可广泛用于脂肪及芳香硝基物的还原，简单快速，收率很高。

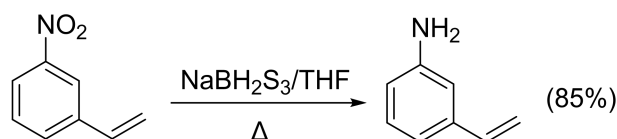


#### (4) 金属氢化物为还原剂

氢化铝锂或氢化铝锂与三氯化铝的混合物均能有效地还原脂肪族硝基化合物。芳香族硝基化合物用氢化铝锂还原时，通常得偶氮化合物，如与三氯化铝合用，则仍可还原成胺。

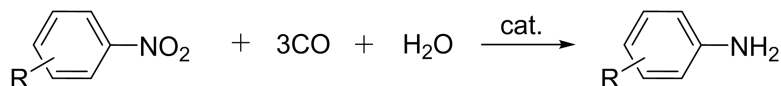


硝基化合物一般不被氢硼化钠所还原。若在催化剂如硅酸盐、钯、二氯化钴等存在下，则可还原硝基化合物为胺。硫代氢硼化钠是还原芳香族硝基化合物十分有效的还原剂，而不影响分子中存在的氰基、卤素和烯键。



#### (5) 一氧化碳选择性还原

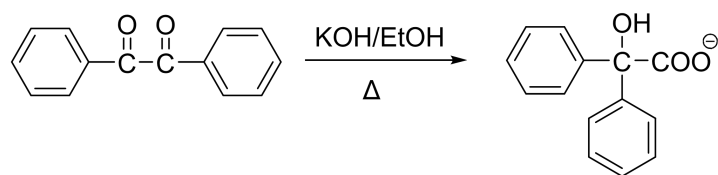
选一氧化碳(CO)作还原剂，用  $\text{Ru}_3(\text{CO})_9(\text{TPPTS})_3$  作催化剂，加入十六烷基三甲基溴化铵(CTAB)相转移催化氢化，可选择性还原芳香硝基化合物，分子中的羰基、氯、氰基和双键都不受影响，且无污染。



#### (四) 二苯基乙二酮-二苯基乙醇酸型重排反应

$\alpha$ -二酮用强碱处理发生重排，生成 $\alpha$ -羟基乙酸盐，例如：





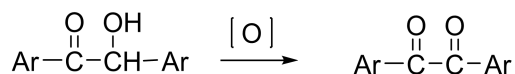
由于二苯基乙二酮重排成二苯基乙醇酸盐最为著名，故此反应称二苯基乙二酮-二苯基乙醇酸(benzil-benzilic acid)型重排。

反应机理：

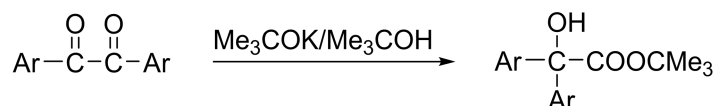


生成稳定的羧酸盐是反应的动力，反应速度与 $\alpha$ -二酮及碱浓度成正比。

该重排反应是制备二芳基乙醇酸的常用方法，所用原料 $\alpha$ -芳二酮是由芳醛经安息香缩合，并进一步氧化制备。

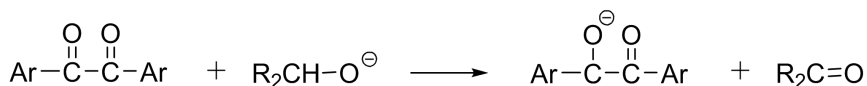


若用醇盐(ROM)取代苛性碱，其重排产物为相应的酯。如在干燥苯中将二苯基乙二酮用  $\text{Me}_3\text{COK/Me}_3\text{COH}$  处理，得到 93% 的二苯基乙醇酸叔丁酯。



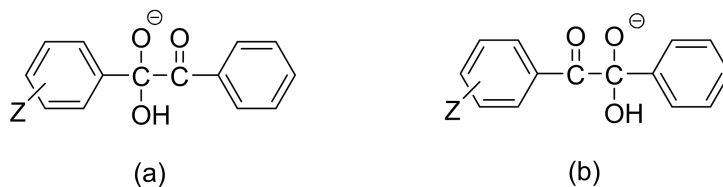
在该类反应中所用醇盐应满足两个条件：

① 羟基 $\alpha$ 位不宜有氢原子，以避免该醇盐提供氢负离子将芳基乙二酮还原成 $\alpha$ -羟基酮类；

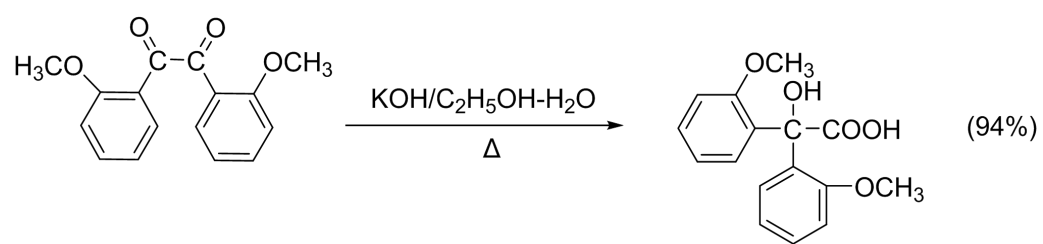


② 不能使用酚盐(ArOM)，因为其碱性不足以使 $\alpha$ -芳二酮发生重排。

取代或不对称芳基乙二酮类的重排，取决于中间体的形成。当 Z 为吸电子基时，以生成中间体(a)为主，此时，以取代苯迁移为主，如 Z 为 *m*-Cl 时，间氯苯基的迁移为 81%；当 Z 为释电子基时，以形成中间体(b)占优势，此时，以苯基迁移为主，如对甲氧苯基的迁移率仅为 31%(即苯基迁移率为 69%)，



因此，不对称芳基乙二酮的重排产物为一混合物。故合成上常用对称芳基乙二酮进行该类重排，如：



## 主要参考书目

- (1) 崔福德.药剂学.第7版.北京.人民卫生出版社, 2011
- (2) 崔福德.药剂学实验指导.第3版.北京.人民卫生出版社, 2011
- (3) 林宁.药剂学实验.第2版.北京.中国医药科技出版社, 2007
- (4) 高建青.药剂学与工业药剂学实验指导.第2版.浙江.浙江大学出版社, 2012
- (5) 方晓玲.药剂学实验指导.第1版.上海.复旦大学出版社, 2012
- (6) 尤启东.药物化学.第7版.北京.人民卫生出版社, 2012
- (7) 郭宗儒.药物化学总论.第3版.北京.科学出版社, 2010
- (8) 孙铁民.药物化学实验.第3版.北京.中国医药科技出版社, 2008
- (9) 杨慧.药物化学实验.第1版.北京.北京大学医学出版社, 2011
- (10) 王洋.药物化学实验指导.第1版.上海.复旦大学出版社, 2012