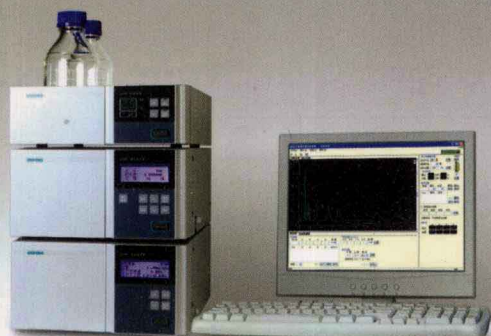
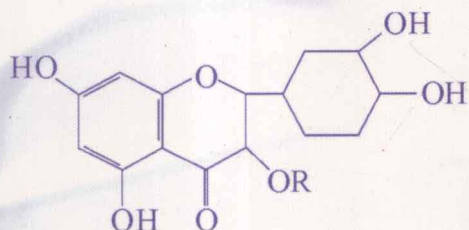


制药工程 专业综合实验

ZHI YAO GONG CHENG
ZHUAN YE ZONG HE SHI YAN



主编 程弘夏
主审 吴小玉 李其兰 操燕明



 武汉理工大学出版社
WUTP Wuhan University of Technology Press

制药工程专业综合实验

主 编	程弘夏				
编 委	王 仲	王 敬	卢起来	肖梦媛	
主 审	吴小玉	李其兰	操燕明		

武汉理工大学出版社
· 武 汉 ·

内 容 提 要

本书以制药工程、药物制剂的专业及综合实验内容为主,适合于制药工程专业(包括化学制药、中药制药、生物制药)、药物制剂专业的本、专科专业实验。本书涵盖了药物化学、中药学、天然药物化学、药剂学、药物分析、生物化学等多门学科的通用实验技术,同时通过综合实验将多门学科知识综合运用来提高学生独立分析问题、解决问题的能力。

本书既可作为普通工科院校相关专业的实验教材,又可供相关专业人士参考使用。

图书在版编目(CIP)数据

制药工程专业综合实验/程弘夏主编. —武汉:武汉理工大学出版社,2012.8 重印
ISBN 978-7-5629-3729-6

I. ① 制… II. ① 程… III. ① 制药工业 化学工程-实验-高等学校-教材 IV. ① TQ46-33

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2012)第 081553 号

项目负责人:	王兆国	责任编辑:	彭佳佳
责任校对:	夏冬琴	装帧设计:	牛 力
出版发行:	武汉理工大学出版社		
社 址:	武汉市洪山区珞狮路 122 号		
邮 编:	430070		
网 址:	http://www.techbook.com.cn		
经 销:	各地新华书店		
印 刷:	湖北睿智印务有限公司		
开 本:	787×1092 1/16		
印 张:	8		
字 数:	188 千字		
版 次:	2012 年 5 月第 1 版		
印 次:	2012 年 8 月第 2 次印刷		
定 价:	18.00 元		

凡购本书,如有缺页、倒页、脱页等印装质量问题,请向出版社发行部调换。

本社购书热线电话:027-87515778 87515848 87785758 87165708(传真)

· 版权所有 盗版必究 ·

前 言

制药工程综合实验是对学生所学专业知识的综合运用能力进行培养的一个重要途径。通过专业实验,可巩固学生的专业理论知识,培养动手能力及独立分析问题、解决问题的能力。

本书以药物化学与工艺内容为主,适用于制药工程专业各方向(化学制药、中药制药、生物制药)及药物制剂方向的本、专科实验。本书分为七部分:第一部分为化学制药实验;第二部分为中药制药实验;第三部分为生物制药实验;第四部分为药物制剂实验;第五部分为药物分析实验;第六、七部分为综合性实验。

本书由武汉理工大学华夏学院教师编写完成,程弘夏副教授担任主编,其中第一部分由卢起来老师编写;第二部分由肖梦媛老师编写;第三部分由王敬老师编写;第四、五部分由王仲老师编写。全书由吴小玉教授、李其兰教授、操燕明副教授审阅,并提出了具体修改意见,在此表示感谢!

本书在编写过程中得到了武汉理工大学出版社的鼓励和支持,得到了武汉理工大学华夏学院化学与制药工程系全体老师的支持,特别是朱忠华老师热心提供了宝贵建议,在此深表谢意!

尽管我们做了许多工作,但限于水平和能力,在内容选择与编写中也难免有疏漏之处,敬请广大读者批评指正。

编 者

2012 年 3 月

学生实验守则

实验教学是教学内容的重要组成部分,为养成严谨、科学的态度及良好的实验习惯,确保实验顺利进行,特制定学生实验守则如下:

(1) 实验前必须认真预习实验指导书,明确实验内容、目的、要求,了解实验步骤、原理。

(2) 进入实验室时,不得穿拖鞋、露趾凉鞋和背心。进入实验室后要保持室内安静,不得高声喧哗和打闹,不准抽烟,不准随地吐痰,不准乱抛纸屑、杂物,要保持实验室和仪器设备的整齐清洁。做实验时,必须严格遵守实验室的规章制度和仪器设备的操作规程,服从教师指导。

(3) 与本实验无关的仪器设备及其他物品,未经允许不得动用,不准将任何物品带出室外。

(4) 实验前对所有仪器、药品要认真检查。实验过程中要爱护仪器设备,实验用原材料、药品、试剂要节约,避免浪费,认真做好实验记录。

(5) 实验时必须注意安全,防止人身和设备事故。严禁试剂入口,易燃药品如乙醚、乙醇、苯等低沸点物资,不可放在电炉或其他热源附近。仪器设备发生故障或事故时,应立即切断电源,并及时向指导教师报告,待指导人员查明原因、排除故障后方可继续实验。

(6) 实验完毕,实验记录需经实验教师检查,仪器设备、工具、量具等要归还原处,发现丢失、损坏要立即报告。

(7) 离开实验室前,要切断电源、关好水龙头、关好门窗。

(8) 根据实验记录认真做好实验报告。对不合要求的实验报告应退回重做。

(9) 对违反实验室规章制度和操作规程,擅自动用与本实验无关的仪器设备或私自拆卸仪器设备而造成损失和事故的,责任人必须写出书面检查,并视情节轻重和认识程度及损失、事故的大小,按有关章程予以处理。

目 录

第一部分 化学制药实验	(1)
实验一 甲基硫氧嘧啶的合成	(2)
实验二 磺胺醋酰的制备	(3)
实验三 苯甲酸苯酯的制备	(4)
实验四 苯佐卡因的制备	(5)
实验五 美沙拉嗪的制备	(7)
实验六 前列腺素中间体的制备	(9)
实验七 α -氨基酸中间体的制备	(11)
实验八 对氯甲苯的合成	(13)
第二部分 中药制药实验	(15)
实验一 黄连素的提取与分离	(16)
实验二 艾叶挥发油提取及分析	(19)
实验三 花生粗脂肪的提取和定量测定	(21)
实验四 虎杖中游离蒽醌成分的提取、分离和鉴定	(23)
第三部分 生物制药实验	(27)
实验一 蛋白质的定量测定方法	(28)
实验二 蛋白质的两性性质及等电点的测定	(40)
实验三 酶的性质	(43)
实验四 板蓝根中氨基酸的提取及纸色谱检识	(49)
第四部分 药物制剂实验	(51)
实验一 溶液型液体药剂的制备	(52)
实验二 高分子溶液剂的制备	(54)
实验三 混悬剂的制备	(57)
实验四 乳浊型液体制剂的制备	(60)
实验五 软膏剂的制备	(64)
实验六 栓剂的制备	(70)
实验七 颗粒剂与硬胶囊剂制备	(74)
实验八 0.5%维生素 C 注射剂的制备及质量评价	(77)
实验九 微型胶囊的制备	(82)

第五部分 药物分析实验	(85)
实验一 冰片的气相色谱分析	(86)
实验二 高效液相色谱法测定醋酸地塞米松片含量	(88)
实验三 盐酸普鲁卡因注射液的提取滴定分析法	(90)
实验四 维生素 AD 胶丸中维生素 A 的含量测定	(94)
第六部分 化学制药综合实验	(97)
实验一 阿司匹林的合成	(98)
实验二 片剂的制备及质量考察	(100)
实验三 阿司匹林及其制剂的药物分析	(107)
第七部分 中药制药综合实验	(111)
实验一 薄层色谱法的制备	(112)
实验二 芦丁的提取、分离与精制	(116)
实验三 芦丁及槲皮素的鉴定	(119)

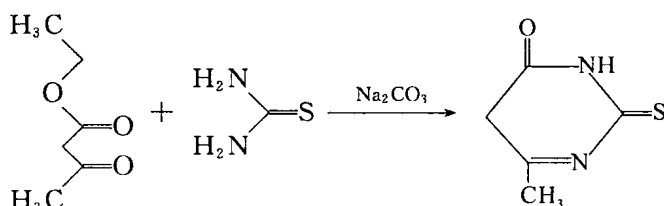
第一部分 化学制药实验

实验一 甲基硫氧嘧啶的合成

【实验目的和要求】

- (1) 学习利用环合反应制备嘧啶环的方法；
- (2) 掌握制备原理及本实验操作技能。

【实验原理】



【实验仪器与试药】

1. 实验仪器

搅拌装置、冷凝管、三颈瓶、温度计、抽滤瓶、布氏漏斗等。

2. 实验试药

乙酰乙酸乙酯、硫脲、无水碳酸钠、蒸馏水、浓盐酸。

【实验方法与操作】

在备有温度计、搅拌器和回流冷凝管的 250 mL 三颈瓶中，投入 10 g 的硫脲和 10 mL 的蒸馏水，加热至硫脲全溶解后(70 ℃左右)再加入 25.7 g(约 26 mL)的乙酰乙酸乙酯，搅拌均匀，随后在强力的搅拌下迅速投入磨细的 26.6 g 的无水碳酸钠，反应放热，放出 CO_2 ，反应液变成浅黄色，随后继续加热至 100 ℃，搅拌反应 1 h。反应物固化，趁热用玻璃棒将瓶中的固体物打碎，静置冷却后过滤，滤饼压碎后移到 250 mL 的烧杯中。

加入 80 mL 蒸馏水，搅匀后，缓缓地加入浓盐酸(约 40 mL)调至 $\text{pH}=4$ 。静置，冷却过滤，用少量的冰蒸馏水洗涤产品，压干后置烘箱中干燥，即得甲基硫氧嘧啶粗品(类白色)，收率 60%~63%，分解点 322~326 ℃。

【注意事项】

1. 本反应属非均相反应，需加强搅拌效率。
2. 固体冷却后，性质较坚硬，不便倾出过滤，需在没全凝之前搅碎倾出。
3. 中和前尽量将固体在漏斗中压碎。

【思考题】

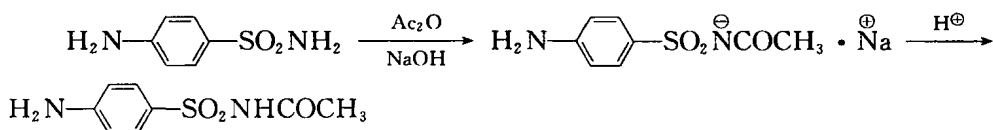
本实验反应属什么类型的反应，具有什么特点？

实验二 磺胺醋酰的制备

【实验目的和要求】

1. 通过实验,要求掌握磺胺药物的一般理化性质;
2. 掌握如何利用其理化性质的特点达到分离提纯产品的目的。

【实验原理】



【实验仪器与试药】

1. 实验仪器

搅拌装置、温度计、回流冷凝管、三颈瓶、水浴锅、布氏漏斗、抽滤瓶。

2. 实验试药

磺胺、醋酐、氢氧化钠、盐酸、活性炭。

【实验方法与操作】

在装有搅拌器、温度计和回流冷凝管的 250 mL 的三颈瓶中投入 17.2 g 磺胺及 22.5% 的氢氧化钠 22 mL,开动搅拌装置,于水浴上加热至 50 ℃ 左右,待物料溶解后滴加醋酐 3.6 mL,5 min 后滴加 77% 氢氧化钠溶液 2.5 mL,并保持反应液 pH=12~13,随后每隔 5 min 交替滴加醋酐及氢氧化钠溶液,每次各 2 mL,加料期间反应条件维持在 50~55 ℃ 及 pH=12~13。加料完毕,继续保温搅拌反应 30 min 后将反应液转入 100 mL 烧杯中,加 20 mL 蒸馏水稀释,用浓盐酸调至 pH=7,于水浴放置 1~2 h,冷却析出固体,抽滤,固体用适量冰蒸馏水洗涤,洗涤液与滤液合并后用浓盐酸调至 pH=4~5。滤取沉淀压干,沉淀用其 3 倍量的 10% 盐酸溶解,放置 30 min。抽滤除去不溶物,滤液加少量活性炭于室温脱色,滤去活性炭,滤液用 40% 氢氧化钠溶液调至 pH=5 即析出磺胺醋酰。抽滤,干燥后得磺胺醋酰,熔点 179~189 ℃。若熔点不合格,可用热蒸馏水(1:15)精制。

【思考题】

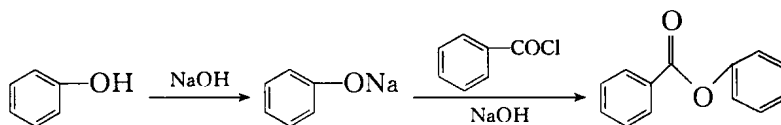
1. 磺胺类药物有哪些性质?
2. 酰化液处理过程中,pH=7 时析出的固体是什么? pH=5 时析出的固体是什么? 在 10% 的盐酸中的不溶物是什么?

实验三 苯甲酸苯酯的制备

【实验目的和要求】

1. 掌握本实验原理；
2. 进一步掌握酰化反应和重结晶操作。

【实验原理】



【实验仪器与试药】

1. 实验仪器

搅拌装置、三颈瓶、布氏漏斗、抽滤瓶、电炉。

2. 实验试药

苯酚、苯甲酰氯、氢氧化钠、乙醇。

【实验方法与操作】

在 250 mL 三颈瓶中配制 10 g (0.5 mol) 氢氧化钠和 90 mL 蒸馏水的溶液，然后加入 5.9 g (0.125 mol) 苯酚，搅拌溶解。再滴入 13 g 苯甲酰氯 (约 15 min)，搅拌反应至酰氯的气味消失 (约 30 min)，在反应期间析出苯甲酸苯酯。反应完毕，抽滤、洗涤。

将湿的粗产品溶于 24 mL 乙醇，趁热保温过滤，冷却后析出苯甲酸苯酯结晶，抽滤、干燥。产品为无色结晶，熔点为 70 °C。

注：将粗产品溶于乙醇时，为避免产品呈油状物，使用适当过量的溶剂，以使溶液饱和，且加热温度应低于产品的熔化温度。

【注意事项】

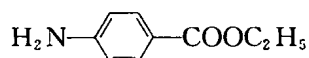
1. 苯酚在常温下不易溶解，实验中最好在热水浴中溶解苯酚。
2. 苯甲酰氯有一定的刺鼻气味，操作时注意要在通风的环境下进行。

【思考题】

1. 苯甲酸苯酯的制备中可能会有什么副产物生成？
2. 查阅资料说明苯甲酸苯酯是哪个反应的中间产物。

实验四 苯佐卡因的制备

苯佐卡因(Benzocaine)化学名为对氨基苯甲酸乙酯,可用作麻醉药,用于创面、溃疡面及痔疮的镇痛。本品为白色结晶性粉末;无臭,味微苦,可让人有麻痹感;遇光色渐变黄。在乙醇、三氯甲烷或乙醚中易溶,在脂肪油中略溶,在水中极微溶解,在稀酸中溶解。分子式: $C_9H_{11}NO_2$,相对分子质量:165.19,熔点: $88\sim 91\text{ }^{\circ}\text{C}$ 。其化学结构式如下:

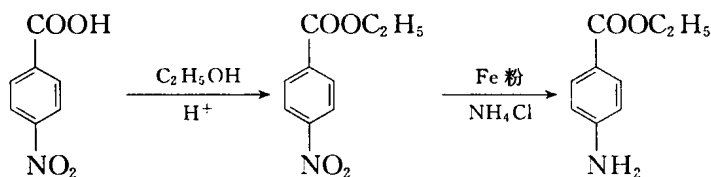


【实验目的和要求】

1. 通过苯佐卡因的合成,了解药物合成的基本过程;
2. 掌握酯化和还原的原理及基本操作技术;
3. 掌握利用酸碱和有机溶剂重结晶精制固体物质的方法。

【实验原理】

苯佐卡因的合成是以对硝基苯甲酸为原料,经酯化、还原制得:



【实验仪器与试药】

1. 实验仪器

圆底烧瓶、三颈瓶、球形冷凝器、抽滤瓶、布氏漏斗、研钵、分液漏斗、电动搅拌器、电热套、调压器、循环水真空泵、鼓风干燥箱、熔点仪。

2. 实验试药

对硝基苯甲酸、无水乙醇、硫酸、碳酸钠、氯化铵、铁粉、三氯甲烷、盐酸、乙醇。

【实验方法与操作】

1. 对硝基苯甲酸乙酯的制备(酯化)

在干燥的 100 mL 圆底瓶中加入对硝基苯甲酸 6 g,再加入无水乙醇 24 mL,缓慢加入浓硫酸 2 mL 后振摇混合均匀,装上球形冷凝器,加热回流 3 h。放置冷却,改成蒸馏装置,回收乙醇(约 12 mL),将反应液边搅拌边倾入到冰水中(约 100 mL),析出结晶,冷却,抽滤。滤饼加 5 倍量的水搅匀,用 40% 的碳酸钠中和至 $\text{pH}=7.5\sim 8.0$,抽滤,干燥得本品。称量,计算收率。熔点 $56\sim 58\text{ }^{\circ}\text{C}$ 。

2. 苯佐卡因的制备(还原)

在装有搅拌及球形冷凝器的 250 mL 三颈瓶中,加入水 17 mL,氯化铵 0.7 g,加热至 95 °C,加入铁粉 4.3 g,保温搅拌 20 min,缓慢加入对硝基苯甲酸乙酯 5 g,保温反应 90 min后冷却至 45 °C,加入碳酸钠饱和溶液调至 pH=7~8,加入三氯甲烷 30 mL,搅拌 3~5 min,抽滤,用三氯甲烷 7~10 mL 洗三颈瓶及滤渣,抽滤,将合并的滤液倾入到 100 mL分液漏斗中,静置分层,弃去水层,三氯甲烷层用 5%盐酸 90 mL 分三次提取,合并提取液,用固体碳酸钠中和至 pH=7~8,析出结晶,抽滤,得苯佐卡因粗品。

3. 苯佐卡因的精制(重结晶)

将粗品用 2 倍量的乙醇加热溶解,加少量活性炭脱色,抽滤,滤液冷却,加 3 倍量的蒸馏水冷至室温,析出结晶。抽滤,水洗,干燥,得苯佐卡因精品,测熔点,称量并计算还原收率和总收率。

【注意事项】

1. 酯化反应必须在无水条件下进行,如有水进入反应系统中,收率将降低。无水操作的要点是:原料干燥无水;所用仪器、量具干燥无水;反应期间避免水进入反应瓶。

2. 加浓硫酸一定要缓慢,以防乙醇被炭化。

3. 在第一步回流反应中,反应液逐渐澄清,澄清后要继续回流一段时间,使反应趋于完全。

4. 对硝基苯甲酸乙酯及少量未反应的对硝基苯甲酸均溶于乙醇,但均不溶于水。反应完毕,将反应物倾入水中,乙醇的浓度变稀,对硝基苯甲酸乙酯及对硝基苯甲酸便析出,这种分离产物的方法称为稀释法。

5. 还原反应中铁粉一定要活化,否则,还原效果不佳。还原反应,因铁粉比重大,沉于瓶底,必须将它搅拌起来,才能使反应顺利进行,充分激烈搅拌是铁粉还原反应的重要条件。

6. 加固体碳酸钠时要慢慢加入,以防生成大量泡沫而溢出。

【思考题】

1. 酯化反应为什么需无水操作?

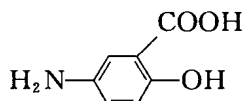
2. 在完成还原反应后,用盐酸溶液萃取,原理是什么?

3. 苯佐卡因的制备中,可能引入哪些杂质,如何除去?

实验五 美沙拉嗪的制备

美沙拉嗪,化学名称:5-氨基-2-羟基苯甲酸,别名:马沙拉嗪,5-氨基水杨酸。它是由瑞士 Pharmacia 公司开发,并于 1985 年上市的溃疡性结肠炎治疗药物。

目标分子式:

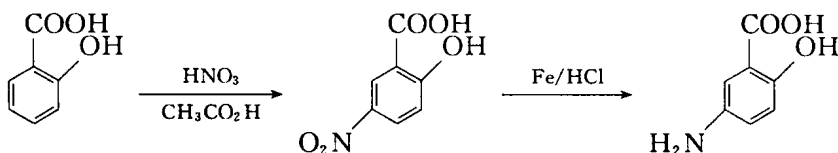


【实验目的和要求】

通过本实验掌握硝化、还原反应的操作及原理。

【实验原理】

美沙拉嗪的制备可采用水杨酸硝化还原法,反应方程式如下:



【实验仪器与试药】

1. 实验仪器

搅拌器、循环水泵、鼓风干燥箱、三用紫外仪、熔点仪。

2. 实验试药

水杨酸、68%硝酸、冰醋酸、浓盐酸、硫酸、铁粉、亚硫酸氢钠、保险粉。

【实验方法与操作】

1. 5-硝基水杨酸的制备

在三颈烧瓶中依次加入 13.8 g 水杨酸和 35 mL 水,加热搅拌至 50 ℃,固体全溶,如果未全溶,再加少许水。搅拌下,缓慢滴加 18 mL 68%硝酸和 1.8 mL 冰醋酸的混合液。升温至 70~80 ℃,反应约 2 h。停止反应,将反应液倒入 120 mL 水中,在 5 ℃下放置 4 h,析出固体,过滤,滤饼用热水重结晶,干燥得到淡黄色固体即为 5-硝基水杨酸。

2. 5-氨基-2-羟基苯甲酸的制备

在三颈烧瓶中投入 3 mL 浓盐酸和 35 mL 水,加热至 60 ℃,加铁粉 2.3 g,加热回流 3~4 min。投入 5-硝基水杨酸(6.1 g)的 1/4 量,剧烈搅拌 5 min 后,将剩余的 5-硝基水杨酸及 6.7 g 铁粉分三批,间隔 5 min 加入。升温至 100 ℃下反应 1.5 h 后,停止反应,趁热

用 50% 氢氧化钠溶液调节至 $\text{pH}=11\sim 12$, 析出固体。抽滤, 滤饼用水冲洗两次。滤液中加入保险粉 0.67 g, 用 40% 硫酸酸化至 $\text{pH}=4$ 。冷却析出固体, 抽滤干燥即得粗品。称量, 随后将其溶于 350 mL 热水中, 加入亚硫酸氢钠 0.33 g, 活性炭 0.67 g, 加热回流 5 min, 热过滤, 合并滤液和洗液。迅速冷却至 $5\text{ }^{\circ}\text{C}$, 保温 1 h 后取出过滤, 冰水冲洗两次, 干燥, 得白色针状结晶。测熔点, 计算收率。

【注意事项】

实验中使用混酸硝化, 反应剧烈, 滴加混酸的速度不宜太快。

【思考题】

1. 如何控制硝化反应条件?
2. 硝基还可以采用哪些还原方法? 试加以比较。

实验六 前列腺素中间体的制备

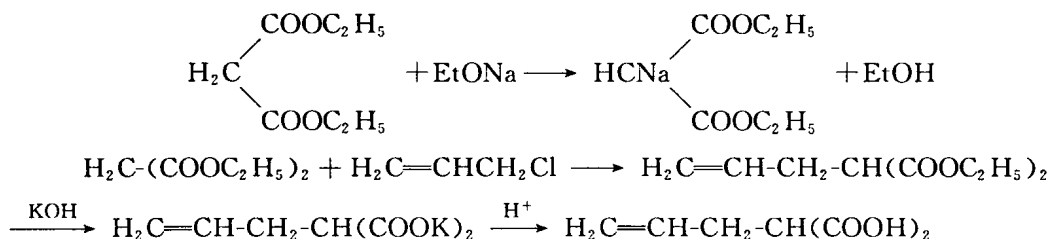
【实验目的和要求】

- (1) 通过本实验掌握烃化反应的操作及原理；
- (2) 掌握无水操作，减压蒸馏操作方法。

【实验原理】

烯丙基丙二酸是前列腺素合成中上侧链的中间体，可通过丙二酸二乙酯在醇钠的作用下与烯丙基溴或烯丙基氯作用而得。

丙二酸二乙酯活性亚甲基上的碳原子的烃化反应属于亲核反应，首先在碱(B^-)的催化下，活性亚甲基生成阴碳离子，然后发生亲核取代反应生成烃化产物，再经水解而得到羟基丙二酸。具体反应如下：



【实验仪器与试剂】

1. 实验仪器

搅拌装置、温度计、回流冷凝管、三颈瓶、水浴锅、布氏漏斗、抽滤瓶、分液漏斗。

2. 实验试剂

丙二酸二乙酯、钠、无水乙醇、烯丙基氯、烯丙基丙二酸二乙酯、氢氧化钾。

【实验方法与步骤】

1. 烃化反应

在 250 mL 干燥装有密封搅拌、回流冷凝管和温度计的三颈瓶中加入乙醇钠，加热至温度在 95℃ 左右时边搅拌边滴加丙二酸二乙酯(15 min)，再回流 20 min，然后将温度降至 70~75℃ 慢慢加入 3-氯丙烯，加入的速度须保证能使乙醇缓和地回流，通常约需要 0.5 h，加完后继续回流 1 h。蒸除过量的乙醇，产物冷却后用 30~40 mL 水稀释，然后移置分液漏斗中，用乙酸乙酯提取三次，每次用 30 mL，合并有机层，用饱和氯化钠溶液洗涤有机层两次，每次 25 mL，再用少量水洗一次，无水硫酸钠干燥过夜，至溶液变清，常压蒸除溶剂后，减压蒸馏，收集在 116~124℃、2.67 kPa 下的馏分。

2. 水解反应

在装有搅拌器及回流冷凝管的三颈烧瓶中,加入水和氢氧化钾,搅拌至氢氧化钾溶解后慢慢滴加烯丙基丙二酸二乙酯,加完后再回流 1 h,蒸去乙醇,冷却至室温后,加入 1 : 1 盐酸水溶液,酸化至 pH 值为 3 左右(约 30 mL),然后用乙酸乙酯提取三次(每次用 20~25 mL),合并有机层,用饱和氯化钠溶液洗两次,再用少量水洗一次。分离后加入无水硫酸钠干燥过夜,水泵减压下蒸去溶剂,用苯重结晶,过滤,洗涤抽干后得烯丙基丙二酸,测定熔点,计算收率。

【注意事项】

烃化反应时所用仪器必须干燥,回流冷凝管上口必须装氯化钙干燥管。

【思考题】

1. 烯丙基丙二酸二乙酯用氢氧化钾水解后,为什么要先蒸去乙醇再用盐酸酸化?
2. 为什么要用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层?