

高等医药院校教材

药剂学与药物动力学 实验指导

余祥彬 主编



厦门大学出版社
XIAMEN UNIVERSITY PRESS

国家一级出版社
全国百佳图书出版单位

药剂学与药物动力学 实验指导

主 编 余祥彬
副主编 吴宏霞 汪效英
付茂琦 沈龙华

厦门大学出版社

图书在版编目(CIP)数据

药剂学与药物动力学实验指导/余祥彬主编. —厦门:厦门大学出版社, 2014. 1
ISBN 978-7-5615-4897-4

I. ①药… II. ①余… III. ①药剂学-实验-医学院校-教学参考资料②药物
代谢动力学-实验-医学院校-教学参考资料 IV. ①R94-33②R969. 1-33

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2014)第 004330 号

厦门大学出版社出版发行

(地址:厦门市软件园二期望海路 39 号 邮编:361008)

<http://www.xmupress.com>

xmup@xmupress.com

南平市武夷美彩印中心印刷

2014 年 1 月第 1 版 2014 年 1 月第 1 次印刷

开本:720×970 1/16 印张:10.25

字数:173 千字 印数:1~2 000 册

定价:25.00 元

本书如有印装质量问题请直接寄承印厂调换

前 言

近几年来,我国高等教育教学改革取得了举世瞩目的成就,药学教育的课程体系和人才培养模式也发生了深刻的变革,培养社会发展急需的创新型药学专业人才对药学教育工作者提出了更高的要求。通过实验教学培养学生的创新精神与实践能力,在本科教育中起着极其重要的作用,为此,包括福建医科大学在内的许多高校将本专业重要专业课程的实践教学单独开课,进一步提升实验教学质量。

药剂学是以制剂为中心研究其基本理论、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科学,具有很强的实践性。药剂学实验是理论与实践结合的重要组成部分,通过实验学生更好地掌握药剂学的基本理论与基本操作技能,培养学生严谨的科学作风。

在多年实验教学的基础上,结合其他学校常开设的药剂学实验及生物药剂学与药物动力学实验,以《中国药典》2010年版为标准进行整理与归纳,共安排了27个实验。本教材在内容上具有以下特色:

(1)普通剂型的制备是重点,共安排了10个实验。要求学生掌握各种剂型的典型制备工艺,学习各种剂型的处方设计、常用辅料,及主要的质量控制。实验附了部分药典规定的检验方法。

(2)新技术与新剂型安排了8个实验,使实验教学内容紧跟学科发展前沿,为今后从事新剂型的研究打下坚实的基础。

(3)增加了综合性、设计性实验,该实验是结合“药物化学”、“药物分析”、“药理学”等相关课程而开设的。学生用自己合成的药物来完成剂型制备部分,包括处方设计、制备工艺及质量检查等实验内容,锻炼学生文献查阅能力和实验设计能力,充分发挥学生的主观能动性和创造性。

(4)选编了4个具有代表性的生物药剂学与药物动力学实验,包括药物的吸收率、肾清除率、生物利用度的测定及运用血药浓度法和尿药排泄数据法求算主要药动学参数。学生通过实验,理论应用于实践,加深对生物药剂学与药

物动力学的基本概念、基本理论和研究方法的理解和掌握,并收录了部分常用药物的药物动力学参数,以供学生平时学习参考。

本教材可作为医药学类院校本科相关专业的药剂学实验教材,也可作为医院药房、科研机构、药企等从事药物制剂开发与研究的科技人员的参考书。

限于编者的水平,错误与疏漏之处在所难免,敬请读者批评赐教。

编 者

2013 年 12 月

目 录

第一部分 药剂学实验	1
实验一 注射剂的制备.....	1
实验二 混悬剂的制备.....	7
实验三 乳剂的制备	12
实验四 片剂的制备	17
实验五 片剂溶出度和溶出速度的测定	27
实验六 片剂的包衣	39
实验七 滴丸剂的制备	44
实验八 膜剂的制备	48
实验九 乳膏剂的制备及体外释药实验	53
实验十 凝胶剂的制备	59
实验十一 栓剂的制备	64
实验十二 固体分散体的制备及验证	71
实验十三 包合物的制备	76
实验十四 微囊的制备	81
实验十五 微球的制备	86
实验十六 静脉用纳米脂肪乳剂的制备	92
实验十七 脂质体的制备及包封率的测定	95
实验十八 缓释片的制备.....	101
实验十九 经皮渗透实验.....	107
实验二十 青霉素 G 钠盐水溶液稳定性加速实验	112
实验二十一 粉体粒径分布的测定.....	118
实验二十二 粉末流动性的测定.....	122
实验二十三 综合性设计性实验——苯妥英钠冻干粉针剂的制备.....	126

第二部分	生物药剂学和药物动力学实验	130
实验一	单室模型模拟实验.....	130
实验二	对乙酰氨基酚片剂的相对生物利用度的测定.....	134
实验三	萘普生钠大鼠肠吸收动力学实验.....	139
实验四	磺胺嘧啶(SD)肾清除率的测定	144
附录	常用药物的药动学参数	148

第一部分 药剂学实验

实验一 注射剂的制备

一、实验目的

1. 掌握注射剂的生产工艺过程和操作要点。
2. 掌握注射剂成品质量检查的标准和方法。
3. 掌握注射剂稳定化方法。
4. 了解注射剂灌装量的调节要求。

二、实验原理

注射剂又称针剂,系将药物制成供注入体内的无菌制剂。注射剂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)。根据医疗上的需要,注射剂的给药途径可分为静脉注射、脊椎腔注射、肌肉注射、皮下注射和皮内注射五种。由于注射剂直接注入人体内部,故吸收快,作用迅速,为保证用药的安全性和有效性,必须对成品生产和成品质量进行严格控制。

以溶液型注射剂制备过程为例,其工艺流程如下:

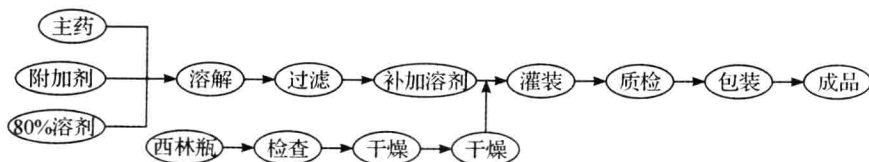


图 1-1 溶液型注射剂制备工艺流程

注射剂的质量要求:

一个合格的注射剂必须是澄明度合格,无菌、无热原,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、渗透压(大容量注射剂)和药物含量应符合要求。注射液的 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,如磺胺嘧啶钠注射液的 pH 值为 9.5~11.0,葡萄糖注射液的 pH 值为 3.2~5.5,葡萄糖氯化钠注射液的 pH 值为 3.5~5.5,注射用奥美拉唑的碱度范围为 pH 9.0~11.5。具体注射剂品种的 pH 值的确定主要依据以下三个方面:首先是满足临床需要,其次是满足制剂制备、贮藏和使用时的稳定性,最后要满足人体生理可承受性。凡大量静脉注射或滴注的输液,应调节其渗透压与血浆渗透压相等或接近。凡在水溶液中不稳定的药物常制成注射用灭菌粉末即无菌冻干粉针或无菌粉末分装粉针,以保证注射剂在贮存期内稳定、安全、有效。

为了达到上述质量要求,在注射剂制备过程中,除了生产操作区符合 GMP 要求,操作者严格遵守 GMP 规程外,药物、附加剂及溶剂等均需符合注射用质量标准,其处方必须采用法定处方,其制备方法必须严格遵守拟定的产品生产工艺规程,不得随意更改。

三、实验材料与设备

材料:维生素 C,碳酸氢钠,EDTA-2Na,亚硫酸氢钠,注射用水。

仪器与设备:磁力搅拌器,pH 计,布氏漏斗,微孔滤膜过滤器,熔封仪,澄明度检查仪,紫外可见分光光度计,西林瓶。

四、实验内容与操作

(一) 处方

表 1-1 100 mL 注射剂的处方

处方成分	用量	用途
维生素 C	5.0 g	
碳酸氢钠	约 2.4 g(调 pH 5.0~7.0)	
乙二胺四乙酸二钠	0.005 g	
亚硫酸氢钠	0.2 g	
注射用水	加至 100 mL	

(二) 工艺流程

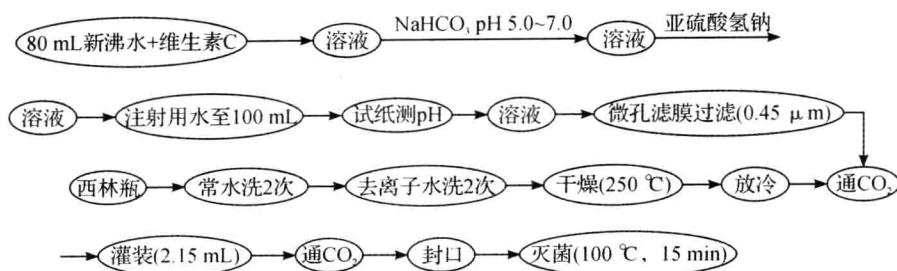


图 1-2 工艺流程

(三) 操作

1. 西林瓶的处理

西林瓶在用前先用原水冲刷外壁,然后将西林瓶中灌入原水甩洗2次(如果西林瓶清洁度差,需用0.5%醋酸或盐酸溶液灌满,100℃加热30 min),再用过滤的蒸馏水或去离子水甩洗两次,最后用澄明度合格的注射用水洗一次,120~140℃烘干,备用。

2. 注射液的配制

(1)容器处理:配制用的一切容器使用前要用洗涤剂或硫酸清洁液处理洗净,临用前用新鲜注射用水荡洗,以避免引入杂质及热原。

(2)滤器等的处理

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(0.22 μm 可用于除菌滤过,0.45 μm 可用于一般滤过)浸泡于注射用水中1 h,煮沸5 min,如此反复三次;或用80℃注射用水温浸4 h以上,室温则需浸泡12 h,使滤膜中纤维充分膨胀,增加滤膜韧性。使用时用镊子取出滤膜且使毛面向上,平放在膜滤器的支撑网上,平放时注意滤膜无皱褶或无刺破,使滤膜与支撑网边缘对齐以保证无缝隙、无泄漏现象,装好盖后,用注射用水过滤,滤出水澄明度合格,即可备用。

(3)惰性气体处理:因维生素C极易氧化,故配制时需通惰性气体,常用的是二氧化碳或氮。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)的洗气瓶,最后通过注射用水洗气瓶,除去可溶性杂质和二氧化硫。目前生产常用的高纯氮(含N₂99.99%),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。

二氧化碳在水中溶解度及密度都大于氮气,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,但注意二氧化碳会使药液的 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通二氧化碳。

(4)配液:取注射用水 120 mL,煮沸,放置至室温,或通入二氧化碳(约 20~30 min)使其饱和,以除去溶解其中的氧气,备用。按处方,称取乙二胺四乙酸二钠加入于处方量 80% 的注射用水中,溶解,加维生素 C 使溶解,分次缓慢地加入碳酸氢钠固体,不断搅拌至完全溶解,继续搅拌至无气泡产生后,加亚硫酸氢钠溶解,加碳酸氢钠固体调节药液 pH 值至 5.8~6.2,最后加用二氧化碳饱和的注射用水至全量。用 G3 垂熔玻璃漏斗预滤,再用 0.45 μm 孔径的微孔滤膜精滤,检查滤液澄明度,合格后即可灌装。

3. 灌封

(1)灌封器的处理:首先要检查灌注器玻璃活塞是否严密不漏水,用洗液浸泡再分别用常水、蒸馏水抽洗灌装器直至不显酸性,最后用注射用水抽洗至流出水澄明度检查合格,即可用于灌装药液。

(2)装量调节:在灌装前先调节灌注器装量,按《中国药典》2005 年版的规定,为了保证在使用时能够满足临床剂量要求,应适当增加装量。不同标示装量应增加的装量见表 1-2。

表 1-2 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	黏稠液		易流动液	黏稠液
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			

(3)灌装操作:将过滤合格的药液立即灌装于 2 mL 西林瓶中,2.15 mL/瓶,通入二氧化碳于西林瓶上部空间,随灌随封。灌装时要求装量准确,药液不沾颈壁,以免熔封时产生焦头。一般措施是使药液瓶略低于灌注器位置,灌注针头先用硅油处理,快拉慢压可以防止焦头。

(4)轧封:将西林瓶盖上胶塞和铝盖,然后采用轧盖机使铝盖封住西林瓶口。

4. 灭菌与检漏

灌封好的西林瓶应及时灭菌,小容量针剂从配制到灭菌应在 12 h 内完成,大容量针剂应在 4 h 内灭菌。小容量针剂可采用 100 ℃流通蒸汽灭菌 15 min。大容量针剂一般采用 115 ℃热压灭菌 30 min。将合格西林瓶外表面用水洗净,擦干,供质量检查用。

(四)注释

(1)配液时,将碳酸氢钠加入于维生素 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。

(2)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,在处方中加入抗氧化剂,通入二氧化碳,加入金属离子络合剂,同时加入碳酸氢钠。在制备过程中应避免与金属用具接触。

(五)质量检查与评定

(1)装量:按《中国药典》2005 年版二部附录检查方法进行,2 mL 西林瓶检查 5 瓶,每瓶装量均不得少于其标示量装量。

(2)澄明度:按卫生部标准《澄明度检查细则和判断标准》的规定检查。采用伞棚式装置、日光灯,无色溶液注射剂采用照度为 1000~2000 Lx 的装置,有色溶液注射剂采用照度为 2000~3000 Lx 的装置,检品至人眼的距离为 20~25 cm。取检品数瓶,擦净西林瓶外壁,集中置于伞棚边缘处,手持西林瓶颈部使药液轻轻翻转,用目检视药液中是否有肉眼可见的玻璃屑、白点、纤维等异物,结果列于表 1-3 中。

(3)pH 值测定:应为 5.0~7.0。

(4)含量测定:应为标示量的 90.0%~110.0%。(此项免做)

(5)热原:取本品依法检查(2005 年版药典二部附录),剂量按家兔体重每 1 kg 注射 2 mL,应符合规定。(此项免做)

(6)无菌检查:按《中国药典》2005 年版二部附录检查,应符合规定。(此项免做)

(7)颜色:取本品,加水稀释成每 1 mL 中含维生素 C 50 mg 的溶液,照分光光度法(2005 年版药典二部附录),在 420 nm 的波长处测定,吸光度不得超过 0.06。

五、实验结果

澄明度检查结果见表 1-3。

表 1-3 澄明度检查结果

检查总数	废品数/瓶						合格数	合格率
	玻屑	纤维	白点	焦头	其他	总数	/瓶	/%

将质量检查各项结果进行分析讨论。

六、思考题

1. 制备易氧化药物的注射液应注意哪些问题？
2. 制备维生素 C 注射液为什么要通入二氧化碳，不通可以吗？
3. 制备注射剂的操作要点是什么？
4. 为什么可以采用分光光度法检查颜色，目的是什么？

七、参考文献

- [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]国家药典委员会. 中国药典. 2010 版. 北京:中国医药科技出版社, 2010.

实验二 混悬剂的制备

一、实验目的

1. 掌握混悬剂的一般制备方法。
2. 掌握沉降容积比的概念并熟悉测定方法。
3. 熟悉根据药物的性质选用适宜的稳定剂,用以制备稳定混悬剂的方法。

二、实验原理

混悬型液体制剂(简称混悬剂)系指难溶性固体药物以微粒($>0.5\ \mu\text{m}$)形式分散在液体分散介质中形成的分散体系。一个优良的混悬剂应具有下列特征:其药物微粒细小,粒径分布范围窄,在液体分散介质中能均匀分散,微粒沉降速度慢,沉降微粒不结块,沉降物再分散性好。

混悬剂的沉降速度与多种因素有关,可用 Stoke's 定律表示:

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

式中, V —沉降速度; r —粒子半径; ρ_1 —粒子密度; ρ_2 —介质密度; η —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、混悬剂黏度的关系最大。通常减小微粒半径,并加入助悬剂如天然高分子化合物、半合成纤维素衍生物等,以增加介质黏度来降低微粒的沉降速度。

混悬剂中微粒分散度高,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,改善疏水性药物的润湿性,从而克服疏水微粒(质轻)因吸附空气而造成上浮现象。

向混悬液中加入絮凝剂,使微粒的 ζ 电位降低至一定值,微粒间发生絮凝,形成网状疏松的聚集体。该聚集体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,此种混悬剂称絮凝混悬剂。向混悬剂中加入反絮凝剂,使其 ζ 电位增大,减少微粒间的聚集,沉降速度慢,沉降物体积小,沉降物结块,不易再分散,其物理稳定性差,此种混悬剂称反絮凝混悬剂。

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。

混悬剂的配制方法有分散法与凝聚法。

分散法:将固体药物粉碎成微粒,再根据主药性质混悬于分散介质中,加入适宜的稳定剂。亲水性药物先干研至一定细度,再加液研磨(通常一份固体药物加 0.4~0.6 份液体为宜);疏水性药物则先用润湿剂或高分子溶液研磨,使药物颗粒润湿,最后加分散介质稀释至总量。

凝聚法:将离子或分子状态的药物借助物理或化学方法凝聚成微粒,再混悬于分散介质中形成混悬剂。

混悬剂成品的标签上应注明“用时摇匀”。为安全起见,剧、毒药不应制成混悬剂。

三、实验材料与设备

材料:氧化锌,甘油,甲基纤维素,西黄耆胶,硫黄,乙醇,软皂,聚山梨酯-80,蒸馏水。

仪器与设备:天平,乳钵,量筒,直尺,烧杯,漏斗。

四、实验内容与操作

(一)亲水性药物混悬剂的制备及沉降容积比的测定

1. 处方

表 2-1 氧化锌混悬剂各处方

处方号	1	2	3	4
氧化锌/g	0.5	0.5	0.5	0.5
50%甘油/mL	—	6.0	—	—
甲基纤维素/g	—	—	0.1	—
西黄耆胶/g	—	—	—	0.1
蒸馏水加至/mL	10	10	10	10

2. 制备工艺

(1)处方 1、2 的配制

称取氧化锌细粉(过 120 目筛),置乳钵中,分别加 0.3 mL 蒸馏水或甘油研成糊状,再各加少量蒸馏水或余下甘油研磨均匀,最后加蒸馏水稀释并转移

至 10 mL 刻度试管中,加蒸馏水至刻度。

(2) 处方 3 的配制

称取甲基纤维素 0.1 g,加入蒸馏水研成溶液后,加入氧化锌细粉,研成糊状,再加蒸馏水研匀,稀释并转移至 10 mL 刻度试管中,加蒸馏水至刻度。

(3) 处方 4 的配制

称取西黄蓍胶 0.1 g,置乳钵中,加乙醇几滴润湿均匀,加少量蒸馏水研成胶浆,加入氧化锌细粉,以下操作同处方 3 的配制。

(4) 沉降容积比测定

将上述 4 个装混悬液的试管,塞住管口,同时振摇相同次数(或时间)后放置,分别记录 0、5、10、30、60、90 min 沉降物的高度(mL),计算沉降容积比,结果填入表 2-3。根据表 2-3 数据,绘制各处方的沉降曲线。(加甘油作助悬剂,会出现两个沉降面,是由于甘油对小粒子的助悬效果好,而对大粒子助悬效果差造成的,观察时应同时记录两个沉降体积)。

3. 注释

(1) 各处方配制时,加液量、研磨时间及研磨力度应尽可能一致。

(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,研磨力度、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。

(二) 疏水性药物混悬剂的制备

1. 处方

表 2-2 硫黄洗剂处方组成

处方号	1	2	3	4
精制硫黄/g	0.2	0.2	0.2	0.2
乙醇/mL	—	2.0	—	—
50%甘油/mL	—	2.0	—	—
软皂液/mL	—	—	1	—
聚山梨酯-80/g	—	—	—	0.03
蒸馏水加至/mL	10	10	10	10

2. 制备工艺

称取精制硫黄置乳钵中,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,再向各处方中缓缓加入蒸馏水至全量。振摇,观察硫黄微粒的混悬状态,记录。

3. 注释

(1)为保证结果观察准确,硫黄称量要准确。

(2)转移要完全。

五、实验结果

1. 将沉降容积比测定结果填入表 2-3。

表 2-3 沉降容积比与时间的关系

时间/min	处方号							
	1		2		3		4	
	H_u	H_u/H_0	H_u	H_u/H_0	H_u	H_u/H_0	H_u	H_u/H_0
5								
10								
30								
60								
90								

注: H_0 为混悬液的高度, H_u 为沉降物的高度。

根据表 2-3 数据,以 H_u/H_0 (沉降容积比)为纵坐标,时间为横坐标,绘制各处方沉降曲线,比较几种助悬剂的助悬能力。

2. 记录硫黄洗剂各处方的混悬情况,讨论不同润湿剂的稳定作用。

六、思考题

1. 解释氧化锌混悬剂与硫黄洗剂在处方及工艺上的差异。

2. 将下述处方制成稳定混悬剂,应选择何种稳定剂?简述处方中各成分作用及制备工艺。

表 2-4 100 mL 混悬剂处方

处方成分	用量	用途
氧化锌	6.0 g	
液体酚	1.0 mL	
甘油	2.0 mL	
石灰水	适量	