

药剂学实验

(含生物药剂学实验与药物动力学实验)

◎ 史彦斌 主编



兰州大学出版社
LANZHOU UNIVERSITY PRESS

兰州大学教材建设基金资助

药剂学实验

(含生物药剂学实验与药物动力学实验)

主 编 史彦斌

副 主 编 杨 娴 张晓云 倪京满

编 者 (按姓氏笔画排列)

刘 晖 李守唐 余 兰 汪昱东

张 云 张佳宁 强 音



兰州大学出版社
LANZHOU UNIVERSITY PRESS

图书在版编目 (C I P) 数据

药剂学实验 : 含生物药剂学实验与药物动力学实验 /
史彦斌主编. — 兰州 : 兰州大学出版社, 2019. 9
ISBN 978-7-311-05693-3

I. ①药… II. ①史… III. ①药剂学—实验 IV.
①R94-33

中国版本图书馆CIP数据核字(2019)第211406号

策划编辑 陈红升
责任编辑 佟玉梅
封面设计 王 挺

书 名 药剂学实验(含生物药剂学实验与药物动力学实验)
作 者 史彦斌 主编
出版发行 兰州大学出版社 (地址:兰州市天水南路222号 730000)
电 话 0931-8912613(总编办公室) 0931-8617156(营销中心)
0931-8914298(读者服务部)
网 址 <http://press.lzu.edu.cn>
电子信箱 press@lzu.edu.cn
印 刷 甘肃发展印刷公司
开 本 787 mm×1092 mm 1/16
印 张 9
字 数 192千
版 次 2019年9月第1版
印 次 2019年9月第1次印刷
书 号 ISBN 978-7-311-05693-3
定 价 18.00元

(图书若有破损、缺页、掉页可随时与本社联系)

前 言

药剂学作为药学专业的主干课程之一，是一门综合性和应用性很强的药学学科。《药剂学实验》（含生物药剂学实验与药物动力学实验）是药剂学、生物药剂学与药物动力学理论与实践紧密结合的重要体现。通过对药剂学、生物药剂学与药物动力学实验的亲身体验，使学生更好地理解 and 掌握教材内容、掌握药剂学常规操作、熟悉制剂新技术、了解药剂学发展前沿，为药剂学理论的研究与应用打下坚实的基础。同时，激发药专业学生的学习兴趣和培养学生严谨的学术作风。

本书在参考现有药剂学实验教材不同版本的基础上，通过对既往实验内容的筛选、归纳与补充，共编写了21个实验。其中，第一篇《药剂学实验》部分安排了17个实验，第二篇《生物药剂学实验与药物动力学实验》部分安排了4个实验。每个实验包括实验目的、实验指导、实验内容、实验结果和思考题部分。涉及《中国药典》内容的部分，均以《中国药典》2015年版为标准进行了修改或补充。在部分实验内容的注解中增加了所制药剂的适应证和用法；在质量评价部分增加了《中国药典》收录的检测内容与方法，并以附录的形式增加了相关制剂制备与质量评价所需主要设备的使用方法和药典收录的检测方法。除此之外，教材的最后安排了制剂质量评价常用设备的使用方法。这些修补内容能使学生把所学药学知识串联起来，更好地理解药学专业的培养目标。

本书为普通高等教育国家级规划教材《药剂学》第8版和《生物药剂学与药物动力学》第5版的实验配套用书。我们总结了多年药剂学实践教学的经验以及结合学院的教学平台，在兰州大学教材出版专项经费的资助下编撰了本实验指导。在此衷心感谢所有参与教材编写工作的人员！

本教材可用于高等院校药学相关专业《药剂学》《生物药剂学与药物动力学》的实践教学；也可用于医院药房、研究单位、企业等从事药物制剂开发与研究的科技人员参考。

由于编者的水平有限，加之时间仓促，错误与不足之处在所难免，敬请读者批评指正。

编者

目 录

第一篇 药剂学实验部分

实验一 溶液型液体制剂的制备	003
实验二 混悬型液体制剂的制备	012
实验三 乳剂型液体制剂的制备	019
实验四 注射剂的制备	024
实验五 滴眼剂的制备	031
实验六 颗粒流动性的测定	038
实验七 片剂的制备	042
实验八 膜剂的制备	054
实验九 滴丸的制备	058
实验十 软膏剂的制备	063
实验十一 栓剂的制备	070
实验十二 流浸膏的制备	077
实验十三 缓控释制剂的制备	082
实验十四 包合物的制备	090
实验十五 微囊的制备	097

实验十六 脂质体的制备101

实验十七 药物制剂的稳定性105

第二篇 生物药剂学实验与药物动力学实验部分

实验十八 片剂的溶出度测定111

实验十九 法莫替丁在大鼠小肠的吸收115

实验二十 阿司匹林在家兔体内的药物动力学121

实验二十一 核黄素在人体中的尿药浓度测定125

附 录131

实验一 溶液型液体制剂的制备

一、实验目的

1. 掌握溶液型液体制剂的基本制备方法。
2. 熟悉液体制剂中常用附加剂的使用方法。
3. 了解液体制剂的质量检查方法。

二、实验指导

液体制剂 (liquid pharmaceutical preparations) 指药物分散在液体分散介质中制成的制剂。一般可供内服或外用。溶液型液体制剂包括低分子溶液剂和高分子溶液剂。常用水、乙醇、甘油、丙二醇、植物油等作为溶剂。

(一) 低分子溶液剂

低分子溶液剂即真溶液, 指小分子药物以分子或离子状态分散在溶剂中所形成的均相澄明液体制剂, 包括溶液剂、糖浆剂、甘油剂、芳香水剂、酞剂和醋剂等。根据分散系统, 上述低分子溶液剂都属于热力学和动力学稳定体系。

(二) 高分子溶液剂

高分子溶液剂指高分子化合物溶解于溶剂中制成的均相液体制剂。以水为溶剂时, 称为胶浆剂; 若应用非水溶剂, 则称为非水性高分子溶液剂。高分子药物平均粒径较大, 但一般不超过 100 nm。高分子药物水溶液与胶体溶液类似, 具有丁达尔效应。高分子溶液剂属于热力学稳定体系。

(三) 溶液型液体制剂的制备

1. 低分子溶液型液体制剂的制备

主要采用溶解法、稀释法和化学反应法等。其中, 最普遍使用的是溶解法。溶解法一般指将试样溶解于适当的溶剂中制备成溶液, 必要时可利用加热法或超声法加快溶解速度。其一般工艺流程为: 称重→溶解→滤过→质量检查→包装等。稀释法一般指在浓

溶液中加入同种溶剂使药物浓度降低的方法。化学反应法是指在一定条件下,将不同组分混合,形成可溶于水中的目标药物的方法。从制备工艺上来看,不同溶液剂虽然在制法上不完全相同,但作为溶液最基本的制法是溶解法。溶解法制备原则和操作步骤如下:

(1) 药物的称量: 固体药物通常以克为单位。在称量时,选用称重限量与药物量相适应的天平称取。黏度较大的液体药物,通常以克为单位,采用增重法或减重法来称取。低黏度液体药物通常以毫升为单位,用量筒或移液器进行量取。如若液体药物用量较少,也可采用滴管计滴数量取(通常情况下,标准滴管在20℃时,20滴约为1 mL),量取液体药物后,应用少量溶剂洗涤量器,洗液全部并于容器中,以减少药物损失。溶剂为油、乙酸乙酯、液状石蜡时,实验器材均应事先干燥。

(2) 溶解及加入药物: 取1/2~3/4处方量的溶剂,加入处方量药物中搅拌,使药物溶解,补加剩余溶剂。对溶解度大的药物可直接加入溶剂溶解;若药物溶解度低,则先研细,搅拌促溶,必要时还可进行加热或利用超声以促进其溶解;对热稳定性不好的药物,不宜采用加热法促进溶解;难溶性药物溶解时应先混合部分药物和少量溶剂,并配合增溶剂、助溶剂或潜溶剂使之溶解,再加其余药物和剩余溶剂;无防腐能力的药物应在溶解过程的最后一步添加防腐剂;不稳定的药物溶解时可加入抗氧化剂、金属络合剂或调节pH值等使其稳定;浓配时易发生变化的复方制剂,可先将单个药物分别稀配后再进行混合;醇性制剂,如酊剂配制时,应缓缓将醇加至水溶液中,且边加边搅拌,以免药物析出;微量液体药物及挥发性药物应最后加入。

(3) 过滤: 一般情况下,固体药物在溶解后,还需要过滤操作。可根据需求选取玻璃漏斗、布氏漏斗、垂熔玻璃漏斗等,滤材有脱脂棉、滤纸、纱布、绢布等。在过滤黏稠液体时,可采用减压抽滤或加压过滤的方法。有时需要加助滤剂,如滑石粉。

(4) 质量检查: 参照《中国药典》2015年版四部通则0123(口服溶液剂、口服混悬剂和口服乳剂)。

(5) 包装及贴标签: 质量检查合格后,将药液于适当的洁净容器中定量分装,并加贴符合规定要求的标签(内服药标签应为白底蓝字或黑字,外用药标签为白底红字)。

2. 高分子溶液型液体制剂的制备

高分子溶液型液体制剂的制备过程基本上与低分子溶液型液体制剂的制备相似,但在溶解过程中,宜将药物分次撒布在水面上或将药物黏附在已润湿的器壁上水化,待有限溶胀过程完成,可进行辅助搅拌,使高分子药物迅速膨胀后溶解,即完成无限溶胀过程。对热稳定性较好的高分子溶液剂,在制备的过程中可进行辅助加热,促进溶解过程。胶体溶液处方中涉及电解质时,需将其制成保护胶体以防止凝聚或沉淀。如遇有浓醇、糖浆、甘油等具有脱水作用的液体时,需要事先用溶剂稀释后加入。在过滤时,所选用的滤材应与胶体溶液荷电性相适应,最好采用不带电荷的滤材,以免吸附。

3. 液体制剂的辅料

根据液体制剂制备的需要, 在配制过程中可加入一些必要的药用附加剂, 如增溶剂、助溶剂、潜溶剂、着色剂、抗氧化剂、矫味剂等。

三、实验内容

(一) 材料与仪器

1. 材料

主要有碘、碘化钾、薄荷油、滑石粉、轻质碳酸镁、活性炭、Tween-80、乙醇、硼砂、碳酸氢钠、液体酚、甘油、植物油、氢氧化钠、甲酚、胃蛋白酶、稀盐酸、醋酸钠等。

2. 仪器

主要有分析天平、烧杯 (50 mL 或 100 mL)、玻璃漏斗、磨塞小口玻璃瓶、量筒 (50 mL 或 100 mL)、乳钵、pH 测定仪、滴定管等。

(二) 实验部分

1. 复方碘溶液 (compound iodine solution)

【处方】

复方碘溶液处方见表 1-1。

表 1-1 复方碘溶液处方

原辅料	用量
碘	1 g
碘化钾	2 g
蒸馏水(加至)	20 mL

【制备】

取碘化钾 2 g, 置于小烧杯中, 加蒸馏水约 2 mL, 搅拌使溶解, 再加入碘 1 g, 搅拌, 待全部溶解后, 再加蒸馏水至 20 mL, 搅拌混匀, 即得复方碘溶液。

【注解】

(1) 适应证及用法: 本品主要适用于地方性甲状腺肿大的预防和治疗、甲亢手术前准备以及甲亢危象。内服时需用水稀释 5~10 倍, 以减少对黏膜的刺激性, 饭后服用。

(2) 碘具有强氧化性、腐蚀性和挥发性, 称取时需玻璃器皿或蜡纸垫; 称取后不宜长时间暴露于空气中; 谨慎操作, 切勿接触皮肤或黏膜。

(3) 碘难溶于水 (1:2950, g/mL), 可加碘化钾助溶, 以增大其溶解度。原理为碘化钾可与碘生成易溶于水或醇的络合物 ($I_2 + KI \rightarrow KI_3$)。在称样时应尽量取较细的碘粉末。配制时应先配成碘化钾浓溶液后, 加入碘溶解, 之后稀释至规定体积。

(4) 碘溶液具氧化性和升华性, 应贮存于密闭不透光的玻璃瓶内保存。

(5) 本品一般不过滤, 若要过滤, 应采用垂熔玻璃滤器。

【质量检查】

(1) 性状: 本品为深棕色澄清液体, 有碘臭。

(2) 鉴别:

①取本品1滴, 滴入1 mL淀粉指示液与10 mL水的混合液中, 显深蓝色。

②取5 mL本品置水浴上蒸干, 缓缓炽灼, 使游离碘完全挥散, 残渣加水溶解后, 显钾盐与碘化物的鉴别反应(《中国药典》2015年版四部通则0301)。

(3) 检查: 项目应符合《中国药典》2015年版四部通则0123口服溶液项下的有关规定。

(4) 含量测定:

①碘含量测定采用硫代硫酸钠滴定。方法为: 精密量取10 mL本品, 置具塞锥形瓶中, 加入醋酸1滴, 用0.1 mol/L的硫代硫酸钠溶液滴定至无色。1 mL硫代硫酸钠滴定液相当于12.69 mg的碘。

②碘化钾含量测定用硝酸银滴定。方法为: 取上述滴定后的溶液, 加2 mL醋酸与0.1 mL曙红钠指示液, 用0.1 mol/L硝酸银溶液滴定, 至沉淀由黄色转变为玫瑰红色; 将消耗的硝酸银滴定液的容积(mL)减去上述消耗的硫代硫酸钠滴定液的容积(mL)。1 mL硝酸银滴定液相当于16.60 mg的碘化钾。

2. 薄荷水溶液 (mentha aqueous solution)

【处方】

薄荷水溶液处方见表1-2。

表1-2 薄荷水溶液处方

原辅料	用量		
	I	II	III
薄荷油	0.2 mL	0.2 mL	2 mL
滑石粉	1.5 g		
Tween-80		2 g	2 g
90%乙醇			60 mL
蒸馏水(加至)	100 mL	100 mL	100 mL

【制备】

(1) 处方I用分散溶解法: 取薄荷油0.2 mL, 加滑石粉1.5 g。在研钵中研匀后, 移至细口瓶中, 加入适量蒸馏水, 加盖, 振摇10 min, 反复过滤至滤液澄明, 再从滤器上加适量蒸馏水至100 mL, 即得薄荷水溶液。

另取轻质碳酸镁、活性炭各1.5 g, 分别按上法制备薄荷水。记录不同分散剂制备

薄荷水溶液所观察到的结果。

(2) 处方Ⅱ用增溶法：取薄荷油0.2 mL，加2 g Tween-80搅匀，加入适量蒸馏水充分搅拌溶解，过滤，再从滤器上加适量蒸馏水至100 mL，即得薄荷水溶液。

(3) 处方Ⅲ用增溶-复溶剂法：取薄荷油2 mL，加2 g Tween-80搅匀，在搅拌下，缓慢加入60 mL 90%的乙醇及蒸馏水适量，溶解，过滤，再从滤器上加适量蒸馏水至100 mL，即得薄荷水溶液。

【注解】

(1) 适应证及用法：本品适用于胃肠胀气，也可作矫味剂；口服。

(2) 本品为薄荷油的饱和水溶液（约0.05%，mL/mL），处方用量为溶解量的4倍，因此用水配制时，不能完全溶解。

(3) 制备过程中加滑石粉等固体分散剂可增加溶质与水的接触面积；还可通过在滤器上形成滤床，起助滤作用；再可吸附多余的挥发油及杂质，使溶液澄明。

(4) Tween-80为增溶剂，配制时应先与薄荷油充分搅匀，再加水溶解，以充分发挥增溶作用，从而缩短溶解过程。

3. 复方硼酸钠溶液（compound sodium borate solution）

【处方】

复方硼酸钠溶液处方见表1-3。

表1-3 复方硼酸钠溶液处方

原辅料	用量
硼砂	0.75 g
碳酸氢钠	0.75 g
液体酚	0.15 mL
甘油	1.75 mL
蒸馏水(加至)	50.0 mL

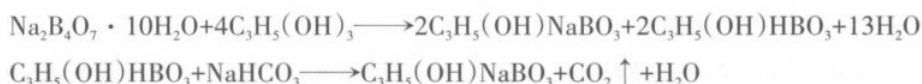
【制备】

取0.75 g硼砂溶于约25 mL热蒸馏水中，待冷却后加入0.75 g碳酸氢钠并搅拌使其溶解。另将0.15 mL液体酚加入1.75 mL甘油中搅拌混匀，之后加入上述溶液中，边加边搅拌，此过程中会有气泡产生。待气泡停止生成后，过滤，从滤器上添加蒸馏水至50 mL，即得复方硼酸钠溶液。

【注解】

(1) 适应证与用法：本品为含漱剂，适用于口腔炎、咽喉炎及扁桃体炎等。

(2) 本品中含有硼砂、甘油及碳酸氢钠，经下列化学反应生成的甘油硼酸钠与苯酚均具有杀菌作用，方程式如下：



如先将液体酚溶于甘油后,再加入硼砂与碳酸氢钠的混合液中,则能使其均匀分布于溶液中。碳酸氢钠使溶液呈碱性,能中和口腔中的酸性物质,因此也具有清洁口腔黏膜的作用。本品用作含漱剂时,通常需用水稀释5倍。

(3) 硼砂易溶于热蒸馏水,但在40℃以上碳酸氢钠易分解,故配制时应先用热蒸馏水使硼砂溶解,待溶液冷却后,再加入碳酸氢钠。在加入的过程中会产生二氧化碳气体,须待气泡不继续产生后,再进行过滤。

(4) 本品常用伊红着色,以示外用,不可内服,具苯酚特臭。

4. 甲酚皂溶液 (cresol soap solution)

【处方】

甲酚皂溶液处方见表1-4。

表1-4 甲酚皂溶液处方

原辅料	用量
甲酚	25 mL
植物油	8.65 g
氢氧化钠	1.35 g
蒸馏水(加至)	50 mL

【制备】

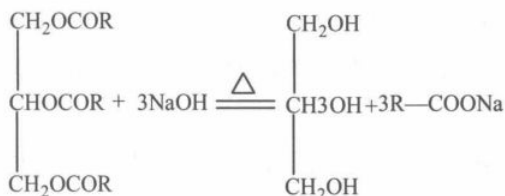
取氢氧化钠1.35g,加蒸馏水5mL。溶解后,加8.65g植物油,置水浴上加热,搅拌至完全皂化。完全皂化的检验方法:取溶液1滴,加蒸馏水9滴,无油滴析出。完全皂化后加处方量甲酚,搅匀,冷却,再加适量的蒸馏水至50mL,混合均匀,即得甲酚皂溶液。

【注解】

(1) 适应证与用法:本品适用于器械、环境消毒及处理排泄物。用于消毒手时,一般用水稀释至1%~2%的溶液。用于器械、环境消毒及处理排泄物时,用水稀释至5%~10%的溶液。

(2) 甲酚与苯酚的性质相似,且较苯酚的杀菌力更强。较高浓度时,甲酚对皮肤有刺激性,操作宜谨慎。

(3) 甲酚在水中溶解度小,仅为1:50(mL/mL)。植物油与氢氧化钠发生皂化反应,利用肥皂增溶作用,制成50%甲酚皂溶液。脂肪和植物油的主要成分是甘油三酯,发生皂化反应的方程式为:



(4) 皂化程度完全与否与成品质量有密切关系, 可加少量乙醇(约为制品全量的5.5%, mL/mL)加速皂化反应, 待反应完全后, 再加热除去乙醇。

(5) 甲酚、肥皂、水三组分形成的溶液是一种复杂的体系, 具有胶体溶液的特性。比例适当的混合物为澄清溶液, 且用水稀释时也不再出现混浊状态。

5. 胃蛋白酶合剂 (pepsin mixtures)

【处方】

胃蛋白酶合剂处方见表1-5。

表1-5 胃蛋白酶合剂处方

原辅料	用量
胃蛋白酶	1.20 g
稀盐酸	1.20 mL
甘油	12.0 mL
蒸馏水(加至)	60.0 mL

【制备】

(1) I法: 取稀盐酸1.20 mL与处方量1/3的蒸馏水混合后, 将1.20 g胃蛋白酶撒在液面使其膨胀、溶解, 必要时轻加搅拌, 加12.0 mL甘油混匀, 并加水至足量, 即得胃蛋白酶合剂。

(2) II法: 取1.20 g胃蛋白酶, 加1.20 mL稀盐酸研磨, 加部分蒸馏水溶解后, 加12.0 mL甘油, 再加水至足量, 混匀, 即得胃蛋白酶合剂。

【注解】

(1) 适应证与用法: 本品为助蛋白消化药, 适用于肠胃发酵性消化不良及胃酸分泌不足等症; 口服。

(2) 胃蛋白酶在空气中不稳定, 极易吸潮, 称取时操作宜迅速, 应选取消化力为1:3000的胃蛋白酶; 若用其他规格, 则用量应按规定折算。

(3) 强力搅拌以及用棉花、滤纸过滤时, 对胃蛋白酶活性和稳定性均有影响, 故宜注意操作; 一般可通过对比实验比较其对酶活性的影响程度。

【质量检查】

比较两种制法所得合剂的质量, 可用活力实验检查。

(1) 醋酸钠缓冲液: 取冰醋酸92 g和氢氧化钠43 g, 分别溶于适量蒸馏水中。将两

液混合，并加蒸馏水稀释成 1000 mL。此溶液的 pH 为 5。

(2) 牛乳醋酸钠混合液：取等体积的醋酸钠缓冲液和鲜牛奶混合均匀即可。此混合液可在室温密闭贮存 2 周。

(3) 活力实验：精密吸取胃蛋白酶合剂 0.1 mL，置于试管中；另用吸管加入牛乳醋酸钠混合液 5 mL。从开始加入时计时，迅速加毕，混匀，将试管倾斜，注视沿管壁沉下的牛乳液，至开始出现乳酪蛋白的絮状沉淀时结束计时，计算凝固牛乳所需的时间，以上实验全部在 25 ℃ 下进行。

(4) 计算：胃蛋白酶活力愈强，凝固牛乳愈快，即凝固牛乳液所需时间愈短。规定凡胃蛋白酶能使牛乳液在 60 s 恰好未凝固时的活力强度称为 1 个活力单位。为此 20 s 未凝固的则为 60/20，即 3 个活力单位，最后换算为 1 mL 供试液的活力单位。

四、实验结果

1. 将实验结果填入表 1-6 中。

表 1-6 溶液型液体制剂的实验结果

项 目	性 状	气 味	备 注
复方碘溶液			
薄荷水溶液			
复方硼酸钠溶液			
甲酚皂溶液			
胃蛋白酶合剂			

2. 结合专业理论和实验结果，进行相关讨论。

五、思考题

1. 制备薄荷水时加入滑石粉、轻质碳酸镁、活性炭的作用是什么？
2. 薄荷水中加入 Tween-80 的增溶效果与其用量有关，最适用量如何测定？
3. 复方碘溶液中碘有刺激性，口服时宜做何处理？
4. 复方硼酸钠溶液为消毒防腐剂，为什么漱口时宜加 5 倍量温水稀释？
5. 简述影响胃蛋白酶活力的因素及预防措施。
6. 配制亲水胶体溶液时应注意什么？