

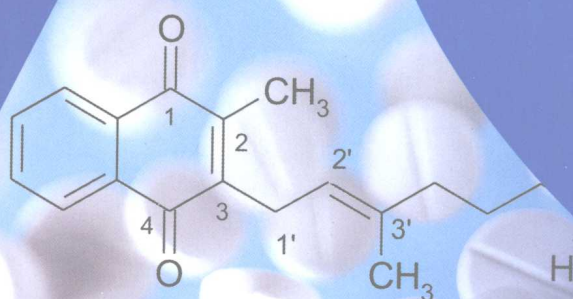
高等医药院校药学专业教材

PROGRESS IN PHARMACEUTICAL ANALYSIS

药物分析进展

刘文英 主审
柳文媛 主编

凤凰出版传媒集团
江苏科学技术出版社



高等医药院校药学专业教材

PROGRESS IN PHARMACEUTICAL ANALYSIS

药物分析进展

刘文英 主审

柳文媛 主编

凤凰出版传媒集团
江苏科学技术出版社

图书在版编目(CIP)数据

药物分析进展 / 柳文媛主编. —南京: 江苏科学技术出版社, 2008. 11

ISBN 978 - 7 - 5345 - 6212 - 9

I. 药… II. 柳… III. 药物化学—分析(化学)—成人教育: 高等教育—升学参考资料 IV. R917

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2008)第 156156 号

药物分析进展

主 审	刘文英
主 编	柳文媛
责任编辑	陈 静
责任校对	郝慧华
责任监制	曹叶平

出版发行	江苏科学技术出版社(南京市湖南路 47 号, 邮编: 210009)
网 址	http://www.pspress.cn
集团地址	凤凰出版传媒集团(南京市中央路 165 号, 邮编: 210009)
集团网址	凤凰出版传媒网 http://www.ppm.cn
经 销	江苏省新华发行集团有限公司
照 排	南京展望文化发展有限公司
印 刷	通州市印刷总厂有限公司

开 本	787 mm×1 092 mm 1/16
印 张	25
印 数	1—10 000 册
字 数	600 000
版 次	2008 年 11 月第 1 版
印 次	2008 年 11 月第 1 次印刷

标准书号	ISBN 978 - 7 - 5345 - 6212 - 9
定 价	40.00 元

图书如有印装质量问题,可随时向我社出版科调换。

前 言

《药物分析进展》是一本面向成人高等药学教育的专业课教材,是为了适应新世纪我国成人高等药学教育发展的需求而编写的。

药物分析是药学类专业规定设置的一门主要专业课程,是整个药学教育领域中一个重要的组成部分。药物分析课程的教学目标是培养药学从业人员具备强烈的药品质量意识,掌握药品质量控制的基本方法和规律,具备独立分析和解决药品质量问题的技能和基本素质,培养符合社会经济发展和药学产业结构优化升级所需的专业人才。

本教材是根据成人高等药学教育的人才培养模式,以及药学专业及药物分析课程的培养目标编写的。全书内容包括:药典与药品质量研究的基本知识,药品质量研究的基本理论和基本方法(气相色谱法、液相色谱法、毛细管电泳法、质谱法和核磁共振法),各类药物(化学药物、抗生素药物、手性药物、中药成方和单味制剂、生物制品)质量分析的方法与特点。

此外,对新药质量控制中所必需的知识与技能进行完善,扩充了全日制本科药物分析教学的内容,增加了药物结构确证等有关知识点;扩充了色谱、光谱及其联用技术等现代分析方法,突现了上述技术在药物分析中的综合运用;并对药品质量研究的进展和动态加以适当介绍。

本书在编写上体现了成人高等教育培养应用型人才的特点,以药品质量控制的基本规律,以及药品质量控制的重要方法与技术为主线,力求对基本理论的阐述做到深入浅出,突出理论与实际应用相结合的应用实例,加强对分析方法规律性和操作注意事项的讨论。

教材内容涵盖面广,较为全面地阐明了现代分析方法与技术在药品质量控制中的基本知识、技能和方法,同时也提出了一些其他方法,以便各院校在使用本教材时,依据具体情况,有所取舍,有所侧重。

根据成人高等教育的学习特点,每章节增加了习题,以方便自学。

本教材不仅适用于成人高等药学教育,也适合作为普通高等院校、远程网络学院相关专业的教材,或作为高职高专院校学生的扩充性学习资料。

刘文英教授对全书进行了审阅,提出了许多宝贵意见,在此表示诚挚谢意。

本教材在编写过程中,得到了中国药科大学继续教育学院、药学院以及药物分析教研室、江苏科学技术出版社的大力支持和帮助,中国药科大学药物分析教研室的多位在读博士、硕士研究生协助查阅文献与文稿校对,在此一并表示感谢。

由于缺乏经验,书中一定存在不少错误与不足之处,恳请读者与同行在使用过程中提出批评意见,不胜感谢!

编 者

2008 年 7 月

目 录

第一章 药典及其进展

第一节 《中华人民共和国药典》	1
一、《中国药典》2005 年版基本组成与内容	1
二、《中国药典》2005 年版进展	4
第二节 国家药品质量标准	5
一、国家药品质量标准及其制订的原则	5
二、药品标准的主要内容	5
第三节 主要国外药典	8
一、美国药典	9
二、英国药典	9
三、日本药局方	9
四、欧洲药典	10
参考文献	11
习 题	11

第二章 化学药物的质量研究

第一节 化学药物质量研究的一般内容	12
一、性状	12
二、鉴别	13
三、检查	14
四、含量测定	16
第二节 常用物理常数测定法	17
一、熔点	17

二、旋光度与比旋度 18

三、折光率 21

第三节 一般鉴别试验 22

一、丙二酰脲类反应 22

二、水杨酸类反应 23

三、芳香第一胺类反应 23

四、有机氟化物反应 23

五、酒石酸盐反应 24

六、托烷类生物碱反应 24

七、无机金属盐反应 25

八、无机酸根反应 25

第四节 杂质检查 26

一、一般杂质检查 26

二、有关物质检查 26

三、杂质检查原理 27

四、常用杂质检查方法 28

五、残留溶剂检查 34

参考文献 45

习 题 45

第三章 气相色谱法

一、概述 47

二、色谱法分类 47

第一节 气相色谱法基本理论 49

一、常用术语 49

二、色谱基本理论 52

第二节 气相色谱仪 54

一、载气系统 55

二、进样系统 55

三、分离系统 55

四、控制温度系统 56

五、检测和放大记录系统 56

第三节 常用固定液与担体 58

一、固定液类型 58

二、担体	59
三、固定液选择	59
第四节 毛细管气相色谱法	60
一、毛细管柱	60
二、毛细管气相色谱理论	61
三、毛细管柱固定相	61
四、毛细管气相色谱操作条件的选择	62
第五节 色谱系统适用性试验	63
一、色谱柱的理论板数	63
二、分离度	63
三、重复性	63
四、拖尾因子	64
第六节 应用	64
一、在鉴别中的应用	64
二、在杂质检查中的应用	65
三、在含量测定中的应用	66
四、应用示例	66
第七节 其他气相色谱技术	71
参考文献	73
习 题	73

第四章 高效液相色谱法

概述	74
第一节 高效液相色谱法基本理论	75
一、液相色谱速率方程	75
二、峰展宽的柱外效应	77
第二节 各类高效液相色谱法	77
一、液-固吸附色谱法	77
二、液-液分配色谱法	80
三、化学键合相色谱法	80
四、其他色谱法	83

第三节 高效液相色谱仪	91
一、高压输液系统	92
二、进样系统	93
三、分离系统(色谱柱)	94
四、检测系统	94
第四节 应用	100
一、分离模式的选择	100
二、应用	101
参考文献	107
习 题	107

第五章 毛细管电泳法

第一节 概述	109
第二节 毛细管电泳法的特点	109
第三节 基本装置	110
一、进样系统	110
二、毛细管清洗和填灌系统	111
三、电源及回路系统	111
四、毛细管及温度控制系统	111
五、检测系统	112
六、数据记录和处理系统	112
第四节 毛细管电泳基本理论	113
一、电泳、淌度、绝对淌度和有效淌度	113
二、电渗流	113
三、迁移时间和有效淌度	115
第五节 主要测定模式	115
一、毛细管区带电泳	116
二、胶束电动毛细管色谱	118
三、毛细管凝胶电泳	118
四、毛细管等速电泳	119
五、毛细管等电聚焦电泳	119
六、亲和毛细管电泳	119

七、芯片毛细管电泳	119
第六节 毛细管电泳在药物分析中的应用	120
一、操作参数和系统的建立	121
二、CE 在中药分析中的应用	121
三、CE 在蛋白质等大分子物质分析中的应用	126
四、CE 在手性药物拆分中的应用	128
五、展望	130
参考文献	130
习 题	131

第六章 质 谱

第一节 质谱仪的组成及其原理	132
一、真空系统	133
二、进样系统	133
三、离子源	134
四、质量分析器	135
五、检测器和数据处理系统	136
第二节 质谱仪的类型	137
一、扇形磁场质谱仪	137
二、四极质谱仪	139
三、飞行时间质谱仪	140
四、傅里叶变换质谱仪	141
第三节 离子化方法	142
一、电子轰击离子化	142
二、化学离子化	143
三、解吸离子化	144
四、喷雾离子化	145
第四节 质谱及裂解规律	145
一、质谱的表示方法	145
二、质谱峰类型	146
三、有机分子的裂解规律	150
第五节 各类有机化合物质谱	155
一、饱和烷烃类	155

二、烯烃类	156
三、炔烃类	157
四、芳烃类	158
五、醇类	159
六、酚类	160
七、醚类	160
八、醛类	162
九、酮类	162
十、羧酸类	163
第六节 串联质谱及联用技术	164
一、串联质谱	164
二、联用技术	164
三、质谱的应用	165
参考文献	165
习 题	165

第七章 核磁共振光谱

第一节 核磁共振基本理论	167
一、原子核的自旋运动	167
二、自旋核在外磁场中的性质	168
三、核磁共振现象	170
四、核的弛豫与谱峰宽度	170
五、化学位移	172
第二节 核磁共振仪与 NMR 光谱的测定	174
一、连续波核磁共振仪	174
二、脉冲-Fourier 变换核磁共振仪	175
三、样品和溶剂	176
四、核磁共振光谱	177
第三节 核磁共振氢谱(^1H-NMR)	178
一、影响质子(^1H)化学位移的因素	178
二、 ^1H -NMR 谱中的化学位移与分子结构	183
三、自旋-自旋偶合	185
第四节 核磁共振碳谱(^{13}C-NMR)	188
一、 ^{13}C -NMR 谱的特点	188

二、 ^{13}C -NMR 实验技术	190
三、 ^{13}C -NMR 谱中的化学位移与分子结构	192
第五节 二维 NMR 谱	196
一、异核相关 2D-NMR 谱	197
二、同核相关 2D-NMR 谱	197
三、NOE 相关 2D-NMR 谱	197
第六节 核磁共振定量分析	198
一、定量分析的基本公式	198
二、几种常用的定量分析方法	199
三、NMR 在药物定量分析中的应用	200
参考文献	201
习 题	202

第八章 色谱联用技术

第一节 气相色谱-质谱联用技术	203
一、工作原理	203
二、仪器组成	206
三、应用示例	207
第二节 液相色谱-质谱联用技术	208
一、工作原理	209
二、接口装置	209
三、应用示例	210
第三节 液相色谱-核磁共振联用技术	214
一、方法特点	214
二、基本操作方法	215
三、应用示例	216
第四节 气相色谱-红外光谱联用技术	217
一、简述	217
二、GC-FTIR 系统组成	218
三、光谱检索	218
四、应用示例	219
参考文献	222

习 题	222
-----------	-----

第九章 化学药和抗生素分析

第一节 化学药结构确证	223
一、结构确证的一般方案	223
二、结构确证的一般方法	224
三、结构确证用对照品对结构确证的意义和要求	234
四、综合解析	235
五、分析示例	235
第二节 典型化学药与抗生素的质量分析	246
一、布洛芬及其制剂的分析	246
二、对乙酰氨基酚及其制剂的分析	249
三、苯巴比妥及其制剂的分析	253
四、硝苯地平的分析	257
五、诺氟沙星及其制剂的分析	259
六、硫酸阿托品的分析	261
七、右旋糖酐 20 及其制剂的分析	263
八、维生素 K ₁ 及其制剂的分析	264
九、青霉素钠和青霉素钾的分析	267
十、硫酸庆大霉素的分析	271
第三节 药品质量标准的制订与药品检验	273
一、方法验证的一般内容	274
二、不同项目及分析方法验证的要求	276
三、药品质量标准制订	278
四、药品检验及计量器具检定	281
五、质量标准(草案)与起草说明示例	284
参考文献	286
习 题	287

第十章 手性药物分析

第一节 手性与手性药物	289
一、手性的定义与表示方法	289
二、手性药物分离分析的意义	291

三、手性药物分析方法	293
第二节 手性药物高效液相色谱分析法	294
一、手性固定相法	294
二、手性流动相添加法	298
三、手性试剂衍生化法	300
第三节 手性药物毛细管电泳分析	301
第四节 手性药物气相色谱分析	304
一、基于氢键作用的手性固定相	305
二、基于配位作用的手性固定相	305
三、基于包合作用手性固定相	306
第五节 手性药物薄层色谱分析	306
一、手性固定相拆分法	306
二、手性流动相拆分法	308
第六节 其他手性拆分方法	309
一、圆二色谱法	309
二、核磁共振法	312
三、超临界流体色谱法	313
参考文献	315
习 题	316

第十一章 中药成方制剂和单味制剂分析

第一节 概述	317
一、中药典籍及其发展	317
二、中药及其制剂特点	318
三、中药及其制剂的分类与质量分析特点	319
第二节 待测成分的提取分离与纯化	322
一、溶剂提取法	322
二、水蒸气蒸馏法	324
三、升华法	325
四、超临界流体萃取	325
五、纯化方法	325

第三节 中药及其制剂的分析..... 328

一、取样 328

二、鉴别 330

三、中药及其制剂的检查 333

四、含量测定 337

第四节 中药指纹图谱研究技术..... 349

一、中药指纹图谱 350

二、中药指纹图谱的类型 351

三、中药指纹图谱研究的技术关键 352

四、指纹图谱应用 354

五、中药指纹图谱检测标准(草案)书写格式 354

六、中药指纹图谱研究示例 355

参考文献 359

习 题 359

第十二章 生物制品分析

第一节 生物制品概述..... 361

第二节 生物制品质量标准..... 363

一、质量标准 363

二、《中国药典》三部内容简介 364

三、生物制品质量标准特点 366

第三节 生物制品分析的基本程序和方法..... 366

一、鉴别 367

二、检查 369

三、含量(效价)测定 371

第四节 生物制品分析的常用方法..... 371

一、电泳法 371

二、酶法 373

三、免疫分析法 374

第五节 生物制品质量标准示例..... 381

参考文献 386

习 题 386

第一章 药典及其进展

第一节 《中华人民共和国药典》

《中华人民共和国药典》，简称《中国药典》，其英文名称是 Chinese Pharmacopoeia，缩写为 Ch. P.。《中国药典》的版次以出版的年份来表示，如《中国药典》2005 年版。《中国药典》由国家药典委员会制订和修订，由国家食品药品监督管理局颁布实施。

《中国药典》是国家监督管理药品质量的法定技术标准。国家食品药品监督管理局颁布的《中国药典》、药品注册标准和其他药品标准为国家药品标准。国家药品标准对保证药品质量，保障人民用药安全、有效起着极其重要的作用。

建国以来，我国已出版了八版药典（1953 年、1963 年、1977 年、1985 年、1990 年、1995 年、2000 年和 2005 年版）。《中国药典》的当前版为 2005 年版，是于 2004 年 9 月经过第八届药典委员会执行委员会议审议通过，12 月报请国家食品药品监督管理局批准颁布，于 2005 年 1 月出版发行，2005 年 7 月 1 日起正式执行，为建国以来的第八版药典。

一、《中国药典》2005 年版基本组成与内容

《中国药典》2005 年版分为一部、二部和三部。药典一部收载药材及饮片、植物油脂和提取物、成方制剂和单味制剂等；药典二部收载化学药品、抗生素、生化药品、放射性药品以及药用辅料等；药典三部收载生物制品，首次将《中国生物制品规程》并入药典。

《中国药典》的内容包括凡例、正文、附录和索引四部分，还有配套的《药品红外光谱集》和《临床用药须知》。其各部分的内容分述如下。

（一）凡例

“凡例”是解释和使用《中国药典》正确进行质量检定的基本原则，并把与正文品种、附录及质量检定有关的共性问题加以规定，避免在全书重复说明。“凡例”中的有关规定具有法定的约束力。

“凡例”的内容包括：名称及编排、项目与要求、检验方法和限度、标准品、对照品、计量、精确度、试药、试液、指示剂、动物试验、说明书、包装、标签等。现选取数项内容予以说明。

1. 名称与编排

“凡例”规定，《中国药典》正文品种收载的中文药品名称系按照《中国药品通用名称》收载的名称及其命名原则命名，药典收载的中文药品名称均为法定名

称;英文名除另有规定外,均采用国际非专利药品名(International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances, INN)。

有机药物化学名称应根据中国化学会编撰的《有机化学命名原则》命名,母体的选定与国际纯粹和应用化学联合会(International Union of Pure and Application Chemistry, IUPAC)的命名系统一致。

药品化学结构式采用世界卫生组织(WHO)推荐的“药品化学结构式书写指南”书写。

2. 项目与要求

系对药典正文品种的质量标准各项目(性状、鉴别、检查、含量测定、类别、制剂的规格、贮藏以及制剂中使用的原料药和辅料)的要求和标准规定加以说明。其中性状、鉴别、检查、含量测定项目的主要内容将于第二节详述,在此仅举数项说明之。

(1) 类别 系按药品的主要作用与主要用途或学科的归属划分,不排除在临床试验的基础上作其他类别的药物使用。

(2) 制剂的规格 系指每一支、片或其他每一个单位制剂含有主药的重量(或效价)或含量(%)或装量;注射液项下,如为“1 ml: 10 mg”系指1 ml中含有主药10 mg。

(3) 辅料的要求 制剂中使用的原料药和辅料,均应符合本版药典的规定,辅料品种与用量,应当无害、不影响疗效和降低制剂的生物利用度,对药典规定的检验方法无干扰。

3. 检验方法和限度

本版药典收录的原料药及制剂,均应按照规定的方法进行检验;如采用其他方法,应将该方法与规定的方法做比较试验,根据试验结果掌握使用,但在仲裁时仍以现行版药典规定的方法为准。

标准中规定的各种纯度和限度数值以及制剂的重(装)量差异,系包括上限和下限两个数值本身及中间数值。规定的这些数值不论是百分数还是绝对数字,其最后一位数字都是有效位。

试验结果在运算过程中,可比规定的有效数字多保留一位数,而后根据有效数字的修约规则进舍至规定有效位数。计算所得的最后数值或测定读数值均可按修约规则进舍至规定的有效位数,取此数值与标准中规定的限度数值比较,以判断是否符合规定的限度。

原料药的含量(%),除另有注明者外,均按重量计。如规定上限为100%以上时,系指用本药典规定的分析方法测定时可能达到的数值,它为药典规定的限度或允许偏差,并非真实含量;如未规定上限时,系指不超过101.0%。

4. 标准品、对照品

标准品、对照品系指用于鉴别、检查和含量测定的标准物质。标准品与对照品(不包括色谱用的内标物)均由国务院药品监督管理部门指定的单位制备、标定和供应。

标准品系指用于生物检定、抗生素或生化药品含量或效价测定的标准物质,按效价单位(或 μg)计,以国际标准品进行标定;对照品除另有规定外,均按干燥品(或无水物质)进行计算后使用。

标准品与对照品建立或变更其原有活性成分和含量,应与原标准品、对照品或国际标准品进行对比,并经过协作标定和一定的工作程序进行技术审定。

标准品与对照品均应附有使用说明书、质量要求(包括水分等)、使用效期和装量等。

5. 精确度

药典规定了取样量的准确度和试验精密度。