

高等学校“十一五”规划教材

药物分析

周宁波 李玉杰 主编 ■

YAO WU
FEN XI



化学工业出版社

高等学校“十一五”规划教材

药物分析

周宁波 李玉杰 主编

杨成雄 曹 轩 喻翠云 副主编



化学工业出版社

· 北京 ·

本书主要包括药物分析的基本知识, 药物检验工作的基本程序, 药品的质量分析方法, 药物杂质的检验方法, 各类常见药物的化学结构、理化性质和分析方法之间的关系。

本书在内容编排上, 以常用的分析方法为主线, 以典型的药物分析为示例, 注重讲解如何根据药物的化学结构和理化特性来选择分析方法, 培养学生的实际操作能力。为拓宽学生视野, 在部分章节中还介绍了一些药物分析的新方法。

本教材在编写时力求适合制药专业的培养目标, 注重内容的实用性、科学性、先进性, 可作为高等学校制药及相关专业课程教材, 也可供质量检验部门及有关科研人员参考使用。

图书在版编目 (CIP) 数据

药物分析/周宁波, 李玉杰主编. —北京: 化学工业出版社, 2010.7
高等学校“十一五”规划教材
ISBN 978-7-122-08806-2

I. 药… II. ①周…②李… III. 药物分析-高等学校-教材 IV. R917

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2010) 第 107746 号

责任编辑: 旷英姿
责任校对: 蒋宇

文字编辑: 李姿娇
装帧设计: 史利平

出版发行: 化学工业出版社 (北京市东城区青年湖南街 13 号 邮政编码 100011)
印 装: 三河市延风印装厂
787mm×1092mm 1/16 印张 17 字数 431 千字 2010 年 8 月北京第 1 版第 1 次印刷

购书咨询: 010-64518888 (传真: 010-64519686) 售后服务: 010-64518899
网 址: <http://www.cip.com.cn>
凡购买本书, 如有缺损质量问题, 本社销售中心负责调换。

定 价: 32.00 元

版权所有 违者必究

前 言

药物分析是我国高等学校药学专业中规定设置的一门主要专业课程，是整个药学学科中的一个重要组成部分。它是一门综合性较强的应用学科，主要采用化学、物理化学或生物化学等的方法和技术，研究化学合成药物和结构已知的天然药物及其制剂的组成、理化性质、真伪鉴别、纯度检查以及有效成分的含量测定等，同时也涉及生化药物、基因工程药物以及中药制剂的质量控制。所以，药物分析是研究和发展药品质量控制的一门方法性学科。

随着科学技术的发展和学科间的互相渗透，药物分析与检验已由单纯的质量监督检查检验转向了药物质量的全面控制，从而更好地保证药物的质量。

药物分析课程是在有机化学、分析化学、药物化学以及其他有关课程的基础上开设的。学生学习药物分析，应该具有强烈的药品质量观念，综合运用所学的知识，始终围绕药品质量问题，研究控制药品质量的内在规律和方法，以及探索提高药品质量的有效途径。学习药物分析的整个过程中，应紧紧围绕“药品质量”，在“领会知识，理解记忆；分析归纳，加深记忆；学以致用，提高能力”的前提下，综合运用所学知识和技能，研究和探索解决“药品质量”问题的新思路、新途径和新方法。

本书主要内容包括药物分析的基本知识，药物检验工作的基本程序，药品的质量分析方法，药物杂质的检验方法，各类常见药物的化学结构、理化性质和分析方法之间的关系。本教材以常用的分析方法为主线，以典型的药物分析为示例，注重讲解如何根据药物的化学结构和理化特性来选择分析方法，培养学生的实际操作能力。为拓宽学生视野，在部分章节中还介绍了一些药物分析的新方法。

本教材在编写时力求适合制药专业的培养目标，注重内容的实用性、科学性、先进性，可作为高等学校制药及相关专业课程教材，也可供质量检验部门及有关科研人员参考使用。

参加本教材编写的人员有：湖南理工学院的周宁波、刘立超（绪论、第一至四章），吉林农业科技学院李玉杰（第六章、第八章、第九章），荆楚理工学院的杨成雄（第十一章、第十二章），南华大学的曹轩（第五章）、喻翠云（第七章），太原科技大学的王二兵（第十三章、第十四章），怀化学院的赵永新（第十章）。全书由周宁波通读审阅定稿。

本书在编写过程中得到了参编单位有关教师的协助与支持，在此一并表示衷心的感谢。由于编者水平有限，书中如有不妥及疏漏之处，希望读者在使用过程中提出宝贵意见。

编 者

2010年3月

目 录

绪论	1	二、利用药物和杂质在化学性质上的 差异	38
一、药物分析的目的、性质和任务	1	参考文献	39
二、药物分析与药典以及药品质量标准	2	习题	39
三、药品检验工作的基本程序	3	第三章 药物定量分析与分析方法的 效能指标	41
四、加强全面控制药品质量的科学管理	3	第一节 定量分析样品的前处理方法	41
五、药物分析课程的特点、主要内容与 学习要求	4	一、不经有机破坏的分析方法	41
参考文献	5	二、经有机破坏的分析方法	42
习题	5	第二节 生物样品分析的前处理技术	46
第一章 药物的鉴别试验	6	一、常用样品的种类、采集和贮藏	46
第一节 概述	6	二、生物样品分析前处理技术	48
一、鉴别的项目	6	第三节 分析方法的效能指标	50
二、鉴别试验条件	7	一、精密度	50
三、鉴别试验的灵敏度	7	二、准确度	50
第二节 药物的一般鉴别试验	8	三、检测限	51
一、鉴别方法	8	四、定量限	51
二、鉴别试验与原理	10	五、专属性	52
参考文献	12	六、线性与范围	52
习题	12	七、耐用性	52
第二章 药物的杂质检查	13	参考文献	52
第一节 药物的纯度要求	13	习题	53
第二节 杂质的来源与种类	14	第四章 巴比妥类药物的分析	54
一、杂质的来源	14	第一节 基本结构与性质	54
二、杂质的种类	14	一、基本结构	54
第三节 杂质的限量检查	15	二、特性	54
第四节 一般杂质及其检查方法	16	第二节 鉴别试验	56
一、氯化物检查法	16	一、丙二酰脲类反应	56
二、硫酸盐检查法	17	二、熔点的测定	57
三、铁盐检查法	18	三、特殊取代基或元素的反应	57
四、重金属检查法	19	第三节 特殊杂质的检查	58
五、砷盐检查法	21	一、苯巴比妥中特殊杂质的检查	58
六、溶液颜色检查法	24	二、司可巴比妥钠中特殊杂质的检查	59
七、易炭化物检查法	25	第四节 含量测定	59
八、溶液澄清度检查法	25	一、银量法	59
九、炽灼残渣检查法	26	二、溴量法	60
十、干燥失重测定法	27	三、酸碱滴定法	60
十一、有机溶剂残留量测定法	32	四、紫外分光光度法	61
第五节 特殊杂质检查方法	33	参考文献	62
一、利用药物和杂质在物理性质上的 差异	33	习题	62

第五章 芳酸及其酯类药物的分析	63
第一节 典型药物的分类与性质	63
一、苯甲酸类	63
二、水杨酸类	63
三、其他芳酸类	64
第二节 鉴别试验	64
一、与铁盐的反应	65
二、重氮化-偶合反应	66
三、氧化反应	66
四、水解反应	66
五、分解产物的反应	66
六、紫外分光光度法	66
七、红外分光光度法	67
八、薄层色谱法	67
九、高效液相色谱法	68
第三节 特殊杂质的检查	68
一、阿司匹林中特殊杂质的检查	68
二、对氨基水杨酸钠中特殊杂质的检查	69
三、二氟尼柳中特殊杂质的检查	70
四、甲芬那酸中特殊杂质的检查	70
五、氯贝丁酯中特殊杂质的检查	71
第四节 含量测定	72
一、酸碱滴定法	72
二、亚硝酸钠滴定法	73
三、双相滴定法	73
四、紫外分光光度法	74
五、高效液相色谱法	76
第五节 体内药物分析	76
一、血浆中阿司匹林和水杨酸的 LC-MS/ MS 定量测定法	76
二、人血浆中布洛芬对映体的柱切换高效 液相色谱测定法	78
三、血浆中二氟尼柳的固相萃取-反相 HPLC 测定法	79
参考文献	80
习题	80
第六章 芳香胺类药物的分析	82
第一节 芳胺类药物的分析	82
一、对氨基苯甲酸酯类药物的结构与 性质	82
二、芳酰胺类药物的结构与性质	83
三、鉴别试验	84
四、特殊杂质的检查	87
五、含量测定	89
第二节 苯乙胺类药物的分析	92

一、结构与性质	92
二、鉴别试验	93
三、特殊杂质的检查	95
四、含量测定	95
第三节 芳氧丙醇胺类药物的分析	98
一、结构与性质	98
二、鉴别试验	98
三、特殊杂质的检查	99
四、含量测定	100
参考文献	100
习题	100
第七章 杂环类药物的分析	102
第一节 吡啶类药物	102
一、基本结构与化学性质	102
二、鉴别试验	103
三、有关物质的检查	105
第二节 喹啉类药物	107
一、基本结构与化学性质	107
二、鉴别试验	108
三、特殊杂质的检查	109
第三节 托烷类药物	110
一、基本结构与化学性质	110
二、鉴别试验	110
三、氢溴酸东莨菪碱中特殊杂质的 检查	111
第四节 吩噻嗪类药物	112
一、基本结构与化学性质	112
二、鉴别试验	113
三、特殊杂质的检查	113
第五节 苯并二氮杂葸类药物	114
一、基本结构与化学性质	114
二、鉴别试验	115
三、有关物质的检查	116
第六节 含量测定	117
一、非水溶液滴定法	117
二、氧化还原滴定法	117
三、酸性染料比色法	118
四、紫外分光光度法	119
五、气相色谱法	120
六、高效液相色谱法	121
参考文献	121
习题	122
第八章 维生素类药物的分析	123
第一节 维生素 A 的分析	123
一、结构与性质	123

二、鉴别试验	124	三、比色法	160
三、含量测定	125	参考文献	164
第二节 维生素 B ₁ 的分析	130	习题	164
一、结构与性质	130	第十章 抗生素类药物的分析	166
二、鉴别试验	130	第一节 概述	166
三、含量测定	131	一、抗生素药物的特点	166
第三节 维生素 C 的分析	133	二、抗生素药物的质量分析	166
一、结构与性质	133	三、抗生素的分类	167
二、鉴别试验	134	第二节 β -内酰胺类抗生素的分析	167
三、杂质检查	136	一、化学结构与性质	167
四、含量测定	136	二、鉴别试验	168
第四节 维生素 D 的分析	137	三、特殊杂质的检查	169
一、结构与性质	137	四、含量测定	170
二、鉴别试验	138	第三节 氨基糖苷类抗生素的分析	171
三、杂质检查	139	一、化学结构与性质	172
四、含量测定	139	二、鉴别试验	172
第五节 维生素 E 的分析	141	三、特殊杂质的检查及组分分析	173
一、结构与性质	141	四、含量测定	173
二、鉴别试验	142	第四节 四环素类抗生素的分析	173
三、杂质检查	143	一、化学结构与性质	173
四、含量测定	143	二、鉴别试验	175
参考文献	144	三、特殊杂质的检查	175
习题	144	四、含量测定	175
第九章 甾体激素类药物的分析	147	第五节 抗生素类药物中高分子杂质的	
第一节 分类与结构	147	检查	176
一、肾上腺皮质激素	147	一、抗生素类药物中高分子聚合物的定义	
二、孕激素	148	与来源	176
三、雄激素及蛋白同化激素	148	二、高分子杂质的分类与特点	176
四、雌激素	149	三、高分子杂质的控制方法	177
第二节 鉴别试验	149	参考文献	178
一、物理常数的测定	149	习题	178
二、化学鉴别法	150	第十一章 药物制剂分析	180
三、制备衍生物测定熔点	153	第一节 药物制剂分析的特点	180
四、紫外分光光度法	154	第二节 片剂和注射剂的分析	181
五、红外分光光度法	154	一、常规检查项目	181
六、薄层色谱法	155	二、片剂含量均匀度的检查和溶出度的	
七、高效液相色谱法	155	测定	184
第三节 特殊杂质的检查	155	第三节 片剂和注射剂中药物的含量	
一、有关物质的检查	155	测定	185
二、硒的检查	157	一、常见干扰及排除	185
三、残留溶剂的检查	157	二、含量测定应用示例	188
四、游离磷酸盐的检查	157	第四节 复方制剂的分析	189
第四节 含量测定	158	一、复方制剂分析的特点	189
一、高效液相色谱法	158	二、复方制剂分析示例	189
二、紫外分光光度法	159	参考文献	190

习题	190	一、水分检查法	225
第十二章 生化药物和基因工程药物		二、总灰分和酸不溶性灰分	226
分析概论	192	三、重金属	227
第一节 概述	192	四、砷盐	227
一、生化药物和基因工程药物的定义	192	五、残留农药	228
二、生化药物和基因工程药物的种类	193	第五节 中药及其制剂的含量测定方法	229
三、生化药物和基因工程药物的特点	193	一、化学分析法	229
第二节 质量检验的基本程序与方法	195	二、分光光度法	230
一、鉴别试验	195	三、薄层扫描法	230
二、杂质检查	196	四、高效液相色谱法	232
三、安全性检查	196	阅读材料 中药指纹图谱	233
四、含量测定	198	参考文献	234
第三节 常用定量分析方法及其应用	198	习题	234
一、理化分析法	198	第十四章 药品质量标准的制定	236
二、酶法	204	第一节 概述	236
三、电泳法	209	一、制定药品质量标准的目的和意义	236
四、生物检定法	210	二、药品质量标准的分类及其制定	236
参考文献	211	三、药品质量标准制定的基础	237
习题	212	四、药品质量标准制定与起草说明的	
第十三章 中药及其制剂分析概论	213	原则	238
第一节 概述	213	五、药品质量标准制定工作的长期性	239
一、中药及其制剂分析的特点	213	第二节 药品质量标准的主要内容	240
二、中药及其制剂的分类与质量分析		一、名称	240
特点	214	二、性状	240
三、中药及其制剂待测成分的提取分离		三、鉴别	242
与纯化方法	217	四、检查	243
第二节 中药及其制剂分析的一般程序	220	五、含量测定	244
一、取样与样品保存	220	六、贮藏	247
二、鉴别	221	第三节 药品质量标准及其起草说明示例	249
三、检查	222	一、马来酸替加色罗的质量标准	
四、含量测定	222	(草案)	249
五、检验记录	223	二、马来酸替加色罗的质量标准	
第三节 中药及其制剂的定性鉴别方法	223	(草案) 起草说明	252
一、性状鉴别	223	第四节 中药药品质量标准及其起草说明	
二、显微鉴别	223	示例	254
三、理化鉴别	224	一、复方丹参片质量标准草案	254
四、色谱法	224	二、复方丹参片质量标准起草说明	257
第四节 中药及其制剂的杂质检查与一般		参考文献	262
质量控制方法	225	习题	262

绪 论

一、药物分析的目的、性质和任务

药品是指用于预防、治疗、诊断人的疾病，有目的地调节人的生理机能并规定有适应证和用法、用量的物质。世界各国对药品的定义各不相同。在我国，药品专指人用药品，兽药是指用于预防、治疗、诊断动物疾病或者有目的地调节动物生理机能的物质（含药物饲料添加剂。在我国，鱼药、蜂药、蚕药也列入兽药管理）。药品主要包括：血清制品、疫苗、诊断制品、微生态制品、中药材、中成药、化学药品、抗生素、生化药品、放射性药品及外用杀虫剂、消毒剂等。只有符合法定质量标准的合格药品才能保证疗效。药品的质量优劣，既直接影响预防与治疗的效果，又密切关系到人和动物的健康和安全。因此，必须对药品的质量实行严格的监督管理，以保证用药的安全、有效、合理。药物分析与检验正是研究和发发展药品全面质量控制的一门方法性学科。

为了确保药品的质量，必须根据国家规定的药品质量标准（国家标准、部颁标准、地方标准）进行药品检验工作，为此，国家设有专门负责药品检验的法定机构，药厂、医药公司以及医院等单位也都设有相应的质检部门。

药物分析是我国高等学校药学专业中规定设置的一门主要专业课程，是整个药学科中的一个重要组成部分。它是一门综合性的应用学科，主要采用化学、物理化学或生物化学等的方法和技术，研究化学合成药物和结构已知的天然药物及其制剂的组成、理化性质、真伪鉴别、纯度检查以及有效成分的含量测定等，同时也涉及生化药物、基因工程药物以及中药制剂的质量控制。所以，药物分析是研究和发发展药品质量控制的一门方法性学科。

根据药品质量标准规定，评价一个药物的质量一般包括鉴别、检查与含量测定三个方面。鉴别就是依据药物的化学结构与理化性质进行某些化学反应或测试某些物理常数，来判断药物的真伪；检查主要是对生产或贮存过程中可能产生或引进的杂质，按照药品质量标准规定项目进行检查，判断药物的纯度是否符合限量规定要求；含量测定一般采用化学分析方法或理化分析方法，通过测定可以确定药物的有效成分是否符合规定的含量标准。判断一个药物的质量是否符合要求，必须全面考虑鉴别、检查与含量测定三者的检验结果。如果一个药物鉴别与含量测定合格，而杂质检查结果不符合规定要求，那么这个药物仍然是不合格的。

除了鉴别、检查与含量测定以外，药物的性状在评价质量方面也具有重要意义。例如，药品的外观、色泽、溶解度、澄明度、晶型等都反映质量的好坏，甚至疗效的差异。在药典中，除非特殊规定，这些性状一般不作为判定的依据。但是，它在一定程度上综合地反映了药品的内在质量，应予重视。

因此，摆在药物分析学科和药物分析工作者面前的迫切任务，通常包括研究药物及其制剂的组成、理化性质，辨别药物的真伪，检查药物的纯度和测定药物的含量。随着科学技术的发展和学科间的互相渗透，药物分析与检验已由单纯的质量监督检验工作转向药物质量的全面控制，从而更好地保证药物的质量。药物分析与检验工作应与生产单位紧密配合，进行药物生产过程的质量控制，从而发现问题、促进生产、提高质量；与供应管理部门密切协作，注意药物贮存过程的质量监控，从而研究改进药物的稳定性，采取科学合理的管理条件

与方法,以保证和提高药物的质量;还应配合医疗需要,开展临床药物分析,研究药物进入生物体内的吸收、分布、代谢和排泄等过程以及药物的作用特性和机制,从而确保合理用药,更好地发挥药效。

综上所述,药物分析的主要任务是根据药品质量标准及药品生产质量管理规范(GMP)的有关规定,采用各种有效分析方法,进行药品质量检验、药物生产过程的质量控制、药物贮存过程的质量考察和临床药物分析,从各个环节全面地保证、控制与研究提高药品质量,保证用药的安全有效。

二、药物分析与药典以及药品质量标准

把反映药品质量特性的技术参数、指标明确规定下来,形成技术文件,就是药品的质量标准。它是评定药品质量的法定依据,是检验药品是否合格的尺度。简言之,药品质量标准是国家对药品质量及检验方法所作出的技术规定,是药品生产、经营、使用、检验和监督管理部门共同遵循的法定依据。法定的药品质量标准具有法律的效力,生产、销售、使用不符合药品质量标准的药品是违法的行为。

为了确保药品的质量,应该遵循国家规定的药品质量标准(药典、部颁标准、地方标准)进行药品检验和质量控制工作。

药典是一个国家关于药品标准的法典,是国家管理药品生产与质量的依据。所以,它和其他法令一样具有约束力。凡属药典收载的药品,其质量不符合规定标准的均不得出厂、不得销售、不得使用。制造与供应不合药典与药品质量标准规定的药品是违法行为。

我国历史上第一部药典——唐朝的《新修本草》,早在公元659年就问世了。这是世界上最早的药典,它比国外最早的《佛罗伦萨药典》(1498年)要早839年。

我国药典的全称为《中华人民共和国药典》(简称《中国药典》),由国家食品药品监督管理局药典委员会编纂,经国务院批准后,国家食品药品监督管理局(state food and drug administration, SFDA)颁布执行。《中国药典》收载的品种为疗效确切、被广泛应用、能批量生产、质量水平较高并有合理的质量监控手段的药品。新中国成立以来,《中国药典》已出版了8版,分别为1953年版、1963年版、1977年版、1985年版、1990年版、1995年版、2000年版和2005年版。

药典的内容一般分为凡例、正文、附录和索引四部分。药典的凡例是为解释和使用《中国药典》,正确进行质量检验提供指导原则。在新版药典凡例条款中,明确了“凡例”中的有关规定同样具有法定的约束力。正文部分为所收载药品或制剂的质量标准。药品质量的内涵包括三个方面:真伪、纯度、品质优良度,三者的集中表现即使用过程中的有效性和安全性。因此,药品质量标准的内容一般应包括以下诸项:法定名称、来源、性状、鉴别、纯度检查、含量测定、类别、剂量、规格、贮藏、制剂等。附录包括制剂通则和通用检测方法,如一般鉴别试验、一般杂质检查方法、有关物理常数测定法、试剂配制法、氧瓶燃烧法、分光光度法以及色谱法等内容,而红外吸收光谱已另成专辑出版。现行版《中国药典》(2005年版)于2005年1月出版发行,2005年7月1日起正式执行。其中,一部收载药材及饮片、植物油脂和提取物、成方及单味制剂等;二部收载化学药品、抗生素、生化药品、放射性药品及各类制剂,还有药用辅料等;三部收载生物药品。本版药典首次将《中国生物制品规程》并入药典。与前7版药典相比,2005年版药典在凡例、品种的标准要求、附录的制剂通则和检验方法等方面均有较大的变化和进步。

我国对药物生产及其质量的管理依据,除了国家药典以外,尚有《中华人民共和国卫生部药品标准》(简称“部颁标准”)以及地方性的各省、市药品标准,一些未列入国家药典的

品种, 将根据其质量情况、使用情况、地区性生产情况的不同, 分别收入部颁标准与地方标准, 作为各有关部门对这些药物的生产与质量管理的依据。总之, 每种药品都应有其经过严格审定并经卫生部门批准的质量标准, 否则, 将不准予生产、供应与使用。

对于药物分析工作者来说, 不仅应正确地使用药典与药品质量标准, 熟练地掌握药物分析方法的原理与操作技能, 还应熟悉药品质量标准制定的原则与基本过程。一个能充分反映药品质量内在规律、有科学依据的药品质量标准是经反复生产实践和科学研究工作后制定的。

三、药品检验工作的基本程序

药品检验工作是药品质量控制的重要组成部分, 其根本目的就是保证人民用药的安全、有效。药品检验人员必须具有坚实的药物检验的理论基础和熟练的实验操作技能、认真负责的工作态度以及严谨求实的工作作风, 才能做好药品检验工作, 保证检验结果的正确性、可靠性。药品检验工作的基本程序一般为取样、鉴别、检查、含量测定、写出检验报告。

(1) 取样 分析任何药品都有个取样问题, 取样时应具有科学性、真实性和代表性, 否则, 药品检验工作就失去了意义。样品的取用量应符合药品质量标准的有关要求。取样应遵循均匀、合理的原则。

(2) 药物的鉴别 依据药物的化学结构和理化性质进行某些化学反应, 测定某些理化常数或光谱特征, 来判断药物及其制剂的真伪。通常, 某一项鉴别试验, 如官能团反应、焰色反应, 只能表示药物的某一特征, 绝不能将其作为判断的唯一依据。因此, 药物的鉴别不止一项试验就能完成, 而是采用一组(两个或几个)试验项目全面评价一个药物, 力求使结论正确无误。例如, 《中国药典》(2005年版)在醋酸可的松鉴别项下规定了一个母核呈色反应、一个官能团反应, 以及一个紫外吸收光谱特征。

(3) 药物的检查 药物在不影响疗效及人体健康的原则下, 可以允许生产过程和贮藏过程中引入的微量杂质的存在。药物的杂质检查就是检查药物在生产和贮存过程中引入的杂质是否超过规定的限量, 以判断药物的纯度是否符合限量规定要求。药物的杂质检查通常按照药品质量标准规定的项目进行“限度检查”。药物的杂质检查又分为一般杂质检查和特殊杂质检查, 后者主要是指从生产过程中引入或原料中带入的杂质。

(4) 药物的含量测定 含量测定就是测定药物中主要有效成分的含量。一般采用化学分析或理化分析方法测定, 以确定药物的含量是否符合药品标准的规定要求。关于药物含量测定的具体内容将在各类药物章节中予以详细的论述。

概括起来, 鉴别是用来判定药物的真伪, 而检查和含量测定则可用来判定药物的优劣。所以, 判断一个药物的质量是否符合要求, 必须全面考虑鉴别、检查与含量测定三者的检验结果。除此之外, 尚有药物的性状要求。性状在评价质量优劣方面同样具有重要意义。如醋酸可的松性状项下有晶型、臭味、溶解度、比旋度和吸收系数的规定。

四、加强全面控制药品质量的科学管理

国家为了确保药品质量, 制定出每种药品的管理依据, 即药品质量标准。一个有科学依据、切合实际的药品质量标准应该是从药物的研究试制开始, 直至临床使用整个过程中研究工作的成果。但是要确保药品的质量能符合药品质量标准的有关要求, 对药物存在的各个环节加强管理是必不可少的, 许多国家都根据本国的实际情况制定了科学管理规范 and 条例。尽管这些内容有的已经超出了药物分析的范围, 但是为了使药品分析工作者能够明确全面控制药品质量以及质量管理的意义, 并能有比较完整的认识与理解, 扼要地论述药品质量控制全过程

的科学管理十分必要。我国对药品质量控制全过程起指导作用的法律性文件有 GLP、GMP、GSP、GCP 四个科学管理规范。

(1)《药品非临床研究质量管理规范》(Good Laboratory Practice, GLP) 任何科研单位或部门为了研制安全、有效的药物, 必须按照 GLP 的规定开展工作。该规范从各个方面明确规定如何严格控制药物研制的质量, 以确保实验研究的质量与实验数据的准确可靠。

(2)《药品生产质量管理规范》(Good Manufacture Practice, GMP) 生产企业为了生产全面符合药品质量标准的药品, 必须按照 GMP 的规定组织生产并加强管理。GMP 作为制药企业指导药品生产和质量管理的法规, 在国际上已有二十余年历史。在我国, 卫生部正式发布《药品生产质量管理规范》文件是在 1988 年。与此同时, 国家食品药品监督管理局还对化学医药工业产品施行发放“生产许可证”制度, 以加强对化学药品的质量管理。

(3)《药品经营质量管理规范》(Good Supply Practice, GSP) 药品供应部门为了药品在运输、贮存和销售过程中的质量和效力, 必须按照 GSP 的规定进行工作。

(4)《药品临床试验质量管理规范》(Good Clinical Practice, GCP) 为了保证药品临床试验资料的科学性、可靠性和重现性, 涉及新药临床研究的所有人员都明确了责任, 必须执行 GCP 的规定。该规范主要起两个作用: 一是为了在新药研究中保护志愿受试者和病人的安全和权利; 二是有助于生产厂家申请临床试验和销售许可时, 能够提供有价值的临床资料。

GLP、GMP、GSP、GCP 四个科学管理规范对加强药品的全面质量控制都有十分重要的意义和作用。其中有的规范我国已经执行, 有的条例还有待拟订。作为药物分析工作者有责任积极参与研究, 密切结合实际, 制定出我们自己的科学管理办法。

除了药品研究、生产、供应和临床各环节的科学管理外, 有关药品检验工作本身的质量管理更应重视, 《分析质量管理》(Analytical Quality Control, AQC) 即用于检验分析结果的质量。

五、药物分析课程的特点、主要内容与学习要求

药物分析课程是在有机化学、分析化学、药物化学以及其他有关课程的基础上开设的。学生学习药物分析, 应该具有强烈的药品质量观念, 综合运用以往所学的知识, 始终围绕药品质量问题, 研究控制药品质量的内在规律和方法, 以及探索提高药品质量的有效途径。

本教材内容以常用的分析方法为主线, 以典型的药物分析为示例, 注重讲解如何根据药物的化学结构和理化特性来选择分析方法, 培养学生的实际操作能力。课程主要包含以下几个方面的内容:

- (1) 药品质量标准;
- (2) 药物鉴别的常用方法及其原理;
- (3) 药物杂质检查的原理和方法;
- (4) 常见药物的含量测定技术;
- (5) 片剂、注射剂等常用制剂的分析与检验技术。

学生通过对药物分析课程的学习, 应努力掌握以下几个方面的基本内容:

1. 药物的鉴别、检查和定量分析的基本规律与基本方法。
2. 以各类典型药物的分析为例, 围绕药品质量的全面控制, 掌握如何从药物的结构出发运用化学的、物理化学的以及其他必要的技术与方法进行质量分析的基本方法与原理。
3. 制剂分析的特点与基本方法。
4. 以代表性的生化药物和中药制剂为例, 掌握其质量分析的特点与主要方法。

5. 药品质量标准。

6. 药品质量控制中的新方法与新技术。

随着我国加入 WTO, 药品行业面临着新的发展机遇和挑战。药品标准的国际化要求我国现行的国家药品标准要不断提高, 国际、国内知识产权的保护正日益制约着专利品种的仿制, 市场竞争也威胁着非保护品种生产的低水平重复。药物分析面临的任务, 不仅仅是静态的常规检验, 而是要运用现代分析的方法和技术, 深入到工艺流程、反应历程、生物体内代谢过程和综合评价的动态分析监控中。药物分析工作者应及时掌握新方法和新技术, 不断学习, 不断探索, 适时选用各种分析方法与技术, 促使药物质量研究达到新水平。

在学习药物分析课程的整个过程中, 应该紧紧围绕“药品质量”, 在“领会知识, 理解记忆; 分析归纳, 加深记忆; 学以致用, 提高能力”的前提下, 综合运用所学的知识 and 技能, 研究和探索解决“药品质量”问题的新思路、新途径和新方法; 学会自学、善于独立思考 and 独立解决问题, 重视并加强实验技能的严谨训练, 打好基础, 不断提高。

参 考 文 献

- [1] 刘文英主编. 药物分析. 第 5 版. 北京: 人民卫生出版社, 2003.
[2] 何华. 生物药物分析. 北京: 化学工业出版社, 2003.
[3] 高华. 最新国家药品标准实施手册. 北京: 社会科学文献出版社, 2004.
[4] 陈建等. 药品检验中正确采用和执行药品质量标准的体会. 中国药品标准, 2009, 10 (4): 253~255.

习 题

一、选择题

1. 我国药典名称的正确写法应该是 ()。
A. 中国药典 B. 中国药品标准 (2005 年版) C. 中华人民共和国药典
D. 中华人民共和国药典 (2005 年版) E. 药典
2. 药品的鉴别是证明 ()。
A. 未知药物的真伪 B. 已知药物的真伪 C. 已知药物的疗效
D. 药物的纯度 E. 药物的稳定性
3. 《中国药典》(2005 年版) 规定称取 2.0g 药物时, 系指称取 ()。
A. 2.0g B. 2.1g C. 1.9g D. 1.95~2.05g E. 1.9~2.1g
4. 检验报告应有以下内容 ()。
A. 供试品名称 B. 外观性状 C. 检验结果、结论 D. 送检人盖章 E. 报告的日期
5. 关于《中国药典》, 最正确的说法是 ()。
A. 一部药物分析的书 B. 收载所有药物的法典 C. 一部药物词典
D. 我国制定的药品标准的法典 E. 我国中草药的法典
6. 以下不属于《中国药典》(2005 年版) 二部收载的是 ()。
A. 化学药品 B. 抗生素 C. 生物制品 D. 生化药品 E. 放射性药品

二、简答题

1. 药典的内容分哪四部分? 药品质量标准有关质量控制部分分哪几个项目?
2. 《中国药典》、《美国药典》、《日本药典》和《英国药典》的缩写如何表示? 指出最新版的版数或年份。
3. 《中国药典》(2005 年版) 共分三部, 这三部分别收载什么类别的药品?

第一章 药物的鉴别试验

第一节 概述

依据药典进行的药物分析主要有三大项：鉴别、检查和含量测定。药物的鉴别试验 (identification test) 依据药物的化学结构和理化性质进行某些化学反应，测定某些理化常数或光谱特征，来判断药物及其制剂的真伪。只有在药物鉴别无误的情况下，药物被证实是真的，才有必要接着进行杂质检查、有效化学成分含量测定。在药物分析中，药物鉴别属首项工作，为确保临床用药的安全与有效提供科学依据。它与分析化学中的定性鉴别有所区别。这些试验方法不能赖以鉴别未知物。对于原料药，还应结合性状项下的外观和物理常数进行确证，作为鉴别试验的补充。

一、鉴别的项目

1. 性状

药物的性状反映了药物特有的物理性质，一般包括外观、臭、味、溶解度以及物理常数等。

2. 一般鉴别试验

一般鉴别试验 (general identification test) 是根据某一类药物的化学结构及其物理化学性质，通过化学反应来鉴别其真伪的方法。对无机药物是根据其组成中的阴离子和阳离子的特殊反应，并以药典附录Ⅲ项下的一般鉴别试验为依据；对有机药物则大都采用典型的官能团反应。

一般鉴别试验所包括的项目有：丙二酰脲类、托烷生物碱类、芳香第一胺类、有机氟化物类、无机金属盐类（钠盐、钾盐、锂盐、钙盐、钡盐、铵盐、镁盐、铁盐、铝盐、锌盐、铜盐、银盐、汞盐、钨盐、铋盐、亚锡盐）、有机酸盐（水杨酸盐、枸橼酸盐、乳酸盐、苯甲酸盐、酒石酸盐）、无机酸盐（亚硫酸盐或亚硫酸氢盐、硫酸盐、硝酸盐、硼酸盐、碳酸盐与碳酸氢盐、醋酸盐、磷酸盐、氯化物、溴化物、碘化物）。

由以上内容可以看出，通过一般鉴别试验仅供确认单一的化学药物，如为数种化学药物的混合物或有干扰物质存在时，除另有规定外，应不适用。通过一般鉴别试验只能证实是某一类药物，而不能证实是哪一种药物。例如，经一般鉴别反应的钠盐试验，证实某一药物为钠盐，但不能辨认是氯化钠、苯甲酸钠或者是其他某一种钠盐药物。要想最后证实被鉴别的物质到底是哪一种药物，必须在一般鉴别试验的基础上，再进行专属鉴别试验，即根据每一种药物化学结构的差异及其所引起的物理化学特性的不同，选用某些特有的灵敏定性反应来鉴别药物真伪的试验，方可确认。

3. 专属鉴别试验

药物的专属鉴别试验 (specific identification test) 根据每一种药物化学结构的差异及其所引起的物理化学特性的不同，选用某些特有的灵敏性反应，来鉴别药物真伪。专属鉴别试验是证实某一种药物的依据。

综上所述，一般鉴别试验是以某些类别药物的共同化学结构为依据，根据其相同的物理

化学性质进行药物真伪的鉴别，以区别不同类别的药物。而专属鉴别试验，则是在一般鉴别试验的基础上，利用各种药物的化学结构差异来鉴别药物，以区别同类药物或具有相同化学结构部分的各个药物单体，达到最终确证药物真伪的目的。

二、鉴别试验条件

鉴别试验以所采用的化学反应或物理特性产生的明显的易于觉察的特征变化为依据，因此，能影响鉴别试验判定结果的特征变化的因素都是应当精心选择和严格控制的。也就是说，鉴别试验应该是在规定条件下完成的，否则将会影响结果的判断。

1. 溶液的浓度

主要指被鉴别药物的浓度。由于鉴别试验多采用观测沉淀、颜色或各种光学参数（如 λ_{\max} 、 λ_{\min} 、 A 、 $E_{1\text{cm}}^{1\%}$ ）等的变化来判定结果，而药物的浓度会直接影响上述的各种变化，必须严格规定。

2. 溶液的温度

温度对化学反应的影响很大，一般温度每升高 10°C ，可使反应速率增加 $2\sim 4$ 倍。但温度的升高也可能导致颜色变浅而观察不到阳性结果。

3. 溶液的酸碱度

许多鉴别反应都需要在一定的酸碱度条件下才能进行。溶液酸碱度的作用，在于能使各反应物有足够的浓度处于反应活化状态，使反应生成物处于稳定和易于观测的状态。

4. 干扰成分的存在

在鉴别试验中，如药物结构中的其他部分或药物制剂中的其他组分也可参加鉴别反应，产生干扰鉴别试验结果的现象，则必须选择专属性更高的鉴别反应将其消除或将其分离。

5. 试验时间

有机化合物的化学反应和无机化合物不同，一般反应速率较慢，达到预期试验结果需要较长的时间。这是因为有机化合物是以共价键相结合的，化学反应能否进行，依赖于共价键的断裂和新价键形成的难易，这些价键的更替需要一定的反应时间和条件。同时，在化学反应过程中，有时存在着许多中间阶段，甚至需加入催化剂才能启动反应。因此，使鉴别反应完成，需要一定时间。

三、鉴别试验的灵敏度

1. 反应灵敏度和空白试验

(1) 反应的灵敏度 (sensitivity) 指在一定条件下，能在尽可能稀的溶液中观测出尽可能少量的供试品，反应对这一要求所能满足的程度。它以两个相互有关的量，即最低检出量 (minimum detectable quantity, 又称检出限量) 和最低检出浓度 (minimum detectable concentration, 又称界限浓度) 来表示。最低检出量 (以 m 表示) 就是应用某一反应，在一定的条件下，能够观测出的供试品的最小量，其单位通常用微克 (μg) 表示。

最低检出浓度就是应用某一反应，在一定条件下，能够观测出供试品的最低浓度，通常以 $1:G$ (或 $1:V$) 表示，其中 G (或 V) 表示含有 1g 某供试品的溶液的质量 (g) [或体积 (ml)]。

最低检出量和最低检出浓度之间的关系可以用下式表示：

$$m = \frac{V}{G} \times 10^6$$

式中， V 为鉴别试验时，所取供试溶液的最小体积， ml 。

选用鉴别反应的灵敏度愈高,则产生可被观测的结果所需要的药物愈少。

(2) 空白试验 (blank test) 所谓空白试验,就是在与供试品鉴别试验完全相同的条件下,除不加供试品外,其他试剂同样加入进行的试验。在选用灵敏度很高的反应时,必须采用高纯度的试剂和非常洁净的器皿,才能保证鉴别试验结果的可靠性。为了消除试剂和器皿可能带来的影响,应同时进行空白试验,以供对照。

2. 提高反应灵敏度的方法

在实际工作中,常采用以下措施来提高反应的灵敏度。

(1) 加入与水互不相溶的有机溶剂 在鉴别试验中,如生成物具有颜色且颜色很浅,可利用加入少量与水互不相溶的有机溶剂,浓集有色生成物,使其在有机溶剂中颜色变深,易于观测。

(2) 改进观测方法 例如,将目视法观测溶液的颜色,改为可见分光光度法;将观测生成沉淀改为比浊度法等。

第二节 药物的一般鉴别试验

一、鉴别方法

(一) 化学鉴别法

化学鉴别法必须具有反应迅速、现象明显的特点才有实用价值,至于反应是否完全则不是主要的。化学鉴别法包括测定生成物熔点,在适当条件下产生颜色、荧光,发生沉淀反应或产生气体。

1. 干法

干法系指将供试品加适当试剂在规定的温度条件下(一般是高温)进行试验,观测此时所发生的特异现象。常用的方法有焰色试验和加热分解试验。

焰色试验是一种常用干法,方法为:取铂丝,用盐酸湿润后,蘸取供试品,在无焰火焰中燃烧,使火焰显出特殊的颜色。利用某些元素所具有的特异焰色,可鉴别它们为哪一类盐类药物。

在适当的温度条件下,加热使供试品分解,生成有特殊气味的气体,也是鉴别试验常用的干法。

2. 湿法

湿法系指将供试品和试剂在适当的溶剂中,于一定条件下进行反应,发生易于观测的化学变化,如颜色、沉淀、气体、荧光等。

(1) 呈色反应鉴别法 指供试品溶液中加入适当的试剂溶液,在一定条件下进行反应,生成易于观测的有色产物。在鉴别试验中最为常用的反应类型有:

- ① 三氯化铁呈色反应——酚羟基或水解后产生酚羟基;
- ② 异羟肟酸铁反应——多为芳酸及其酯类、酰胺类;
- ③ 茚三酮呈色反应——脂肪氨基;
- ④ 重氮化-偶合显色反应——芳伯氨基或能产生芳伯氨基;
- ⑤ 氧化还原显色反应及其他颜色反应。

(2) 沉淀生成反应鉴别法 鉴别试验中常用的这类反应有:

① 与重金属离子的沉淀反应——在一定条件下,药物和重金属离子反应,生成不同形式的沉淀;

② 与硫氰化铬铵（雷氏盐）的沉淀反应——这类药物多为生物碱及其盐，具有芳香环的有机碱及其盐；

③ 其他沉淀反应。

(3) 荧光反应鉴别法 常用的荧光发射形式有以下类型：

① 药物本身可在可见光下发射荧光；

② 药物溶液加硫酸使呈酸性后，在可见光下发射荧光；

③ 药物和溴反应后，于可见光下发射出荧光；

④ 药物和间苯二酚反应后，发射出荧光，以及药物经其他反应后，发射荧光。

(4) 气体生成反应鉴别法

① 大多数的胺（铵）类药物、酰胺类药物以及某些酰胺类药物，可经强碱处理后，加热，产生氨气；

② 化学结构中含硫的药物，可经强酸处理后，加热，产生硫化氢气体；

③ 含碘有机药物经直火加热，可生成紫色碘蒸气；

④ 含醋酸酯和乙酰胺类药物，经硫酸水解后，加乙醇可产生醋酸乙酯的香味。

(二) 光谱鉴别法

1. 紫外光谱鉴别法

紫外光谱鉴别法是药典中常用的一种药品鉴别方法，如《中国药典》（2005年版）二部收载的药物采用此法鉴别的有546种。鉴别时一般采用对比法，即按规定的方法配制供试品溶液与对照品溶液，通过对比吸收光谱的特征数据、吸光度或吸收系数、吸收光谱的一致性等进行鉴别。紫外分光光度法用作药物鉴别的专属性远不如红外分光光度法，同一物质紫外图谱相同，但紫外图谱相同的却不一定为同一物质。但由于采用紫外-可见分光光度法比较方便，所以制剂的鉴别一般不采用红外分光光度法，而采用紫外分光光度法。紫外分光光度法在应用时，主要有以下几种方式：

① 标准品对照法；

② 规定吸收波长法；

③ 规定吸收波长和相应的吸光度法；

④ 规定吸收波长和吸收系数法；

⑤ 规定吸收波长和吸光度比值法。

2. 红外光谱鉴别法

红外光谱法是一种专属性很强、应用较广（固体、液体、气体样品）的鉴别方法。主要用于组成单一、结构明确的原料药的鉴别，特别是结构复杂、用化学方法不易鉴别的药物。《中国药典》（2005年版）二部中几乎所有的原料药都采用此法鉴别，采用此法鉴别的原料药及其制剂共有593种；《中国兽药典》（2005年版）一部中用此法鉴别的药物有100余种。

在用红外光谱进行鉴别试验时，《中国药典》（2005年版）和《英国药典》（1993）一般均采用标准图谱对照法，而《美国药典》^①（23）却采用对照品法。

(三) 色谱鉴别法

色谱鉴别法系利用不同物质在不同色谱条件下，产生各自的特征色谱行为进行鉴别试验。常用的色谱鉴别法有：

1. 薄层色谱鉴别法

① 《美国药典》的英文缩写为 USP，《英国药典》的英文缩写为 BP。