

全国中等卫生职业教育规划教材

供药剂专业使用

药物分析

王艳秋 主编

全国中等卫生职业教育规划教材

供药剂专业使用

药 物 分 析

主 编 王艳秋

副主编 王 军

编 委 (按姓氏汉语拼音排序)

董立县 (巴州卫生学校)

谷丽华 (兴安职业技术学院)

李 林 (辽宁先臻制药有限公司)

刘莉兰 (广东省食品药品职业技术学校)

刘向前 (沈阳市中医药学校)

王 军 (珠海市卫生学校)

王艳秋 (沈阳市中医药学校)

科 学 出 版 社

北 京

· 版权所有 侵权必究 ·

举报电话:010-64030229;010-64034315;13501151303(打假办)

内 容 简 介

药物分析是中等卫生职业教育药剂专业重要的专业课程之一。全书分两篇,共计14章。主要阐述了药物的鉴别、检查、含量测定等分析方法,介绍了常用药物及其制剂的结构、性质与质量分析方法,培养学生运用理论知识解决药物分析中常见问题的能力。全书在各章节中贯穿了学习目标、链接、案例、小结、目标检测等环节,增加了教材的趣味性,明确了教学重点内容,便于学生自学,提高学生的学习效率。

本书供中等卫生职业院校药剂专业使用。

图书在版编目(CIP)数据

药物分析 / 王艳秋主编. —北京:科学出版社,2010.7

全国中等卫生职业教育规划教材

ISBN 978-7-03-027460-1

I. 药… II. 王… III. 药物分析-专业学校-教材 IV. R917

中国版本图书馆CIP数据核字(2010)第081651号

策划编辑:吴茵杰 肖 锋 / 责任编辑:张 茵 / 责任校对:李奕萱

责任印制:刘士平 / 封面设计:黄 超

版权所有,违者必究。未经本社许可,数字图书馆不得使用

科学出版社 出版

北京东黄城根北街16号

邮政编码:100717

<http://www.sciencep.com>

西源印刷厂印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2010年7月第 一 版 开本:787×1092 1/16

2010年7月第一次印刷 印张:13

印数:1—4 000 字数:326 000

定价:26.00元

(如有印装质量问题,我社负责调换)

前 言

药物分析是药学专业的一门专业课程,其任务是培养学生具有高度的药品质量意识和相应的知识技能,能够胜任药品生产、供应、使用和监督管理过程中的分析检验工作,并能解决药品的质量问题。

本书根据全国中等卫生职业教育药物分析教学大纲编写而成,供中等卫生学校药剂专业使用。在编写过程中坚持“以就业为导向、以岗位需求为标准”的理念,以“必需、够用”为原则,符合我国中等卫生职业教育的生源特点和就业需求;强化技能培训,紧密联系实际岗位实际需要和执业药师资格考试的要求。书中所列药物及检验方法与2010年版《中国药典》同步,使本书更具先进性、科学性和适用性。

本书共14章,分为总论和各论两部分。在总论中重点介绍了药物的通用分析方法,如药物的鉴别、杂质检查、含量测定;阐述了药物分析中的基本要求,如计量器具的校正和使用等;简单介绍了药典和质量标准的内容,并把药物制剂的部分放在前面讲述,利于各论的学习。在各论里重点介绍具有代表性的药物及其制剂的质量分析方法,是对总论内容的具体应用。在各论中以药物结构分析导出其理化性质,再由理化性质引出分析方法,强调对药物结构与分析方法的关系的理解。尤以掌握原理和引导学生思路为目的,强调培养分析问题和解决问题的能力,以期更好地培养学生的创新能力和实践能力。

在实验指导部分,根据实际工作岗位的特点,编写了具有代表性的药物及其质量分析方法,使学生进一步熟悉药品的检验操作,力求与实际接轨。

本书在编写过程中参考了其他有关药物分析的书籍,并得到了辽宁中医药大学药学院才谦老师的大力指导和帮助,在此一并表示感谢。

由于本人知识水平的局限性,疏漏之处可能在所难免,恳请使用本书的师生批评指正。

编 者

2010年4月10日

目 录

第一篇 总 论

第1章 药物分析概述	(1)	三、色谱鉴别法	(29)
一、药物分析的性质和任务	(1)	第3节 鉴别试验条件	(30)
二、药品的全面质量控制	(3)	第4节 鉴别试验的灵敏度和专属性	(31)
第2章 药典	(5)	第5节 常用物理常数的测定	(31)
第1节 药品的质量标准	(5)	一、熔点	(31)
一、药品质量标准的定义	(5)	二、比旋度	(33)
二、药品质量标准的分类	(5)	三、pH的测定	(34)
三、药品质量标准的内容	(6)	四、折光率	(36)
四、药品质量标准制订的基本原则	(8)	五、相对密度	(37)
第2节 药典	(8)	第5章 药物的杂质检查	(42)
一、《中国药典》	(8)	第1节 药物的纯度与杂质	(42)
二、主要国外药典	(11)	一、药物的纯度	(42)
第3章 药品检验工作的机构、基本程序和要求	(14)	二、杂质的来源和种类	(42)
第1节 药品检验工作的机构	(14)	第2节 杂质的限量检查与计算	(43)
第2节 药品检验工作的基本程序	(14)	一、杂质的限量	(43)
第3节 药品检验工作的基本要求	(17)	二、杂质的限量检查与计算	(44)
一、计量器具的检定	(17)	第3节 一般杂质的检查方法	(45)
二、常用分析仪器的使用和校正	(17)	一、氯化物检查法	(45)
三、误差与分析数据的处理	(19)	二、硫酸盐检查法	(46)
第4章 药物的鉴别	(26)	三、铁盐检查法	(46)
第1节 鉴别试验的项目	(26)	四、重金属检查法	(47)
一、性状	(26)	五、砷盐检查法	(50)
二、一般鉴别试验	(27)	六、溶液颜色检查法	(52)
三、专属鉴别试验	(27)	七、澄清度检查法	(54)
第2节 鉴别方法	(27)	八、炽灼残渣检查法	(55)
一、化学鉴别法	(28)	九、易炭化物检查法	(55)
二、光谱鉴别法	(28)	十、干燥失重测定法	(56)
		十一、水分测定法	(57)
		十二、残留溶剂测定法	(58)
		第4节 特殊杂质检查	(59)
		一、利用药物和杂质在物理性质上	

的差异进行检查	(59)	二、气相色谱法	(78)
二、利用药物和杂质在化学性		第7章 药物制剂分析	(84)
质上的差异进行检查	(59)	第1节 概述	(84)
三、利用药物和杂质在色谱行为上		一、制剂分析的特点	(84)
的差异进行检查	(60)	二、药物及其制剂的稳定性考察	
第6章 药物的含量测定方法	(64)		(85)
第1节 容量分析法	(64)	第2节 片剂的质量分析	(86)
一、概述	(64)	一、检查项目和方法	(86)
二、滴定液的配制和标定	(64)	二、片剂常见附加剂的干扰和排除	
三、滴定的分类	(66)		(89)
第2节 分光光度法	(70)	第3节 注射剂的质量分析	(90)
紫外-可见分光光度法	(70)	一、检查项目和方法	(90)
第3节 色谱分析法	(73)	二、注射剂中常见附加剂的干扰和	
一、高效液相色谱法	(73)	排除	(92)

第二篇 各 论

第8章 芳酸及其酯类药物的分析	(95)	四、含量测定	(115)
第1节 水杨酸类药物的分析	(95)	第10章 巴比妥类药物的分析	(119)
一、结构与性质	(95)	一、结构与性质	(119)
二、鉴别试验	(96)	二、鉴别试验	(121)
三、杂质检查	(97)	三、杂质检查	(121)
四、含量测定	(98)	四、含量测定	(122)
第2节 其他芳酸类药物的分析	(100)	第11章 杂环类药物的分析	(126)
一、结构与性质	(100)	第1节 吡啶类药物的分析	(126)
二、鉴别试验	(100)	一、结构与性质	(126)
三、杂质检查	(101)	二、鉴别试验	(127)
四、含量测定	(102)	三、杂质检查	(128)
第9章 胺类药物的分析	(106)	四、含量测定	(129)
第1节 芳胺类药物的分析	(106)	第2节 喹诺酮类药物的分析	(130)
一、结构与性质	(106)	一、结构与性质	(130)
二、鉴别试验	(108)	二、鉴别试验	(130)
三、特殊杂质检查	(109)	三、杂质检查	(131)
四、含量测定	(110)	四、含量测定	(131)
第2节 苯乙胺类药物的分析	(111)	第3节 托烷类药物的分析	(132)
一、结构与性质	(111)	一、结构与性质	(132)
二、鉴别试验	(112)	二、鉴别试验	(132)
三、杂质检查	(113)	三、杂质检查	(133)
四、含量测定	(113)	四、含量测定	(133)
第3节 苯丙胺类药物的分析	(114)	第4节 吩噻嗪类药物的分析	(134)
一、结构与性质	(114)	一、结构与性质	(134)
二、鉴别试验	(115)	二、鉴别试验	(135)
三、杂质检查	(115)	三、杂质检查	(135)

四、含量测定	(136)	第2节 β -内酰胺类抗生素的分析	(166)
第5节 苯并二氮杂草类药物的分析	(137)	一、结构与性质	(166)
一、结构与性质	(138)	二、鉴别试验	(168)
二、鉴别试验	(138)	三、特殊杂质检查	(169)
三、杂质检查	(139)	四、含量测定	(170)
四、含量测定	(139)	第3节 氨基糖苷类抗生素的分析	(170)
第12章 维生素类药物的分析	(142)	一、结构与性质	(171)
第1节 维生素A的分析	(142)	二、鉴别试验	(171)
一、结构与性质	(142)	三、特殊杂质检查	(172)
二、鉴别试验	(143)	四、含量测定	(172)
三、含量测定	(144)	第4节 四环素类抗生素的分析	(173)
第2节 维生素B的分析	(145)	一、结构与性质	(173)
一、结构与性质	(145)	二、鉴别试验	(174)
二、鉴别试验	(146)	三、特殊杂质检查	(175)
三、杂质检查	(146)	四、含量测定	(175)
四、含量测定	(146)	第5节 大环内酯类抗生素的分析	(176)
第3节 维生素C的分析	(147)	一、结构与性质	(176)
一、结构与性质	(147)	二、鉴别试验	(177)
二、鉴别试验	(148)	三、特殊杂质检查	(178)
三、杂质检查	(148)	四、含量测定	(178)
四、含量测定	(149)	药物分析实验指导	(181)
第4节 维生素D的分析	(149)	实验一 《中国药典》的查阅	(181)
一、结构与性质	(150)	实验二 药物的杂质检查——纯化水、氯化钠的杂质检查	(182)
二、鉴别试验	(151)	实验三 葡萄糖氯化钠注射液的含量测定	(184)
三、杂质检查	(151)	实验四 布洛芬滴剂中pH和相对密度的检查	(185)
四、含量测定	(151)	实验五 阿司匹林片的质量分析	(187)
第5节 维生素E的分析	(151)	实验六 维生素B ₁ 片的质量分析	(189)
一、结构与性质	(151)	实验七 维生素C注射液的质量分析	(190)
二、鉴别试验	(152)	实验八 阿莫西林胶囊的含量测定	(191)
三、杂质检查	(152)	主要参考文献	(192)
四、含量测定	(153)	药物分析教学大纲	(193)
第13章 甾体激素类药物的分析	(156)	目标检测选择题参考答案	(199)
一、结构与性质	(156)		
二、鉴别试验	(159)		
三、杂质检查	(160)		
四、含量测定	(161)		
第14章 抗生素类药物的分析	(165)		
第1节 抗生素类药物的特点与常规检查	(165)		
一、抗生素类药物的特点	(165)		
二、抗生素类药物的常规检查	(166)		

第一篇 总论

第1章 药物分析概述

学习目标

1. 掌握药物分析的含义、性质和药品的概念
2. 熟悉药物分析的研究对象、主要任务和药品的全面质量控制
3. 了解药物分析的新进展

一、药物分析的性质和任务

(一) 药物分析的性质

药品指用于预防、治疗、诊断人的疾病,有目的地调节人的生理功能并规定有适应证或者功能主治、用法和用量的物质,是一种关系到人的健康和生命安全的特殊商品。随着人们医疗保健意识的不断提高,人们对药品的质量要求也越来越高。

药品质量的内涵包括药品的真伪、纯度等,最终体现在有效性、安全性、稳定性和均一性方面。

药品质量的特性

有效性指药物在规定的用法用量下,对规定的适应证有预防、诊断和治疗的性能。

安全性指药物在规定的用法用量下用于适应证时,对用药患者生命安全的影响程度。

稳定性指药物在规定的条件下保持有效性和安全性的能力。

均一性指每个单位产品都符合有效性和安全性的要求。

链接

评价一种药物的质量优劣,不仅要从小生产、供应、储藏及调配等方面入手,而且要深入到药品临床使用过程中,掌握其在人体内的吸收、分布、代谢及排泄的规律。保证人们能够使用高质量、有效和安全的药品,是每一位药物分析工作者的职责。

药物分析是一门研究和发展药品全面质量控制方法的学科,即研究检测药物的性状、鉴定药物的化学组成、检查药物的杂质限量以及测定药物组分含量的原理和方法,是药学科学领域中的一个重要组成部分,是药学专业的一门专业课程。药物分析所采用的方法主要有化学分析法、仪器分析法、生物化学法,也涉及物理常数测定法。

(二) 药物分析的任务

药物分析研究的对象是药物,包括化学结构已经明确的天然药物和合成药物及其制剂,也包括合成药物的原料、中间体和副产品以及药物的降解产物和体内代谢产物等。药物分析的主要任务是根据药品质量标准及药品生产管理规范的有关规定,全面控制药品生产质量,保证药品的安全性和有效性。

1. 对药品质量进行检验分析 《药品管理法》规定:“药品必须符合国家药品标准。”为确保药品的质量,应严格按照国家规定的药品标准,对药品进行分析检验,做出是否合格的判断。因此,许多国家设有专门负责药品检验的法定机构,如中国药品生物制品检定所,省、市(县)各级药品检验所,药厂,医药公司,医院药剂科,质量检验部门等,对药品质量进行严格把关。

2. 对药品生产全过程进行质量控制 药品的质量是生产出来的,不是检验出来的。这也是药厂实施 GMP 的实质。为全面控制药品质量,必须对药品的生产过程进行质量控制,即积极开展药品从原料药到中间产品、成品生产全过程的质量分析(包括药品包装材料),不断促进生产工艺改进,提高药品的质量和科学管理水平,为临床提供优质的药品。

3. 对药品的储存过程进行监督与控制 药物分析工作应与药品供应部门密切协作,对药品储存过程的质量进行观察、检测与养护,以便采取科学合理的储藏条件和管理方法,确保药物的疗效与安全。

4. 积极开展临床药物分析 药品质量的优劣和临床用药是否合理,直接影响临床疗效。为了保证临床合理用药,应积极开展临床药物分析,掌握药物在体内吸收、分布、代谢和排泄的规律。通过监测血药浓度来研究药物本身或药物代谢产物产生毒性的可能性、潜在药物的相互作用、治疗方案的不妥之处以及从患者对药物的依从性等方面进行评估,有利于更好地指导临床用药,减少毒副作用。

(三) 药物分析课程的学习方法和要求

药物分析是一门研究药物及各种制剂的组成、理化性质、真伪鉴别、纯度检查及其有效成分含量测定等的一门方法学科,具有很强的实践性。要求我们在药物分析的学习过程中,注意科学的学习方法。

学习主线:结构→理化性质→分析方法。掌握常用的鉴别、检查和含量测定的基本原理与方法,充分理解药物的化学结构、理化性质、存在状况与分析方法之间的关系,综合运用所学知识,解决药品质量问题。要完成本课程的学习,必须掌握药物分析的“三基”,即:

1. 基本理论 指药品质量分析方法所依据的有关理论、化学反应的原理及基本规律。

2. 基本知识 指各类药物的通性、典型药物的特性、一般鉴别试验、杂质检查、制剂分析的特点与基本分析方法、限量、定量计算方法等。这些知识具有应用上的广泛性,具备这些基本知识后,就有“举一反三”、“触类旁通”之效。

3. 基本操作 指各类仪器的洗涤、维护、合理选择和正确使用;药物的定性分析技术;杂质检查方法;容量分析中称量、滴定、定量转移、稀释等技术;仪器分析的光谱法、色谱法等分析技术的基本操作。这些基本操作的熟练程度和是否规范直接关系到分析结果的准确性,关系到对被检测药品“合格”与“否”的判断,同时也关系到对存在问题的分析与解决。

以上三者是相辅相成的,在学习过程中应围绕药物的质量评价问题,抓住“药物的结构、理化性质与分析方法的关系”这一主线。重视实验基本技能的训练,加强理论与实际的联系,融会贯通,找出规律,不断总结,不断提高。

(四) 药物分析的新进展

由于分析化学、电磁学、色谱学、光谱学等技术的发展,药品质量标准要求的提高,药物分析方法不断向微量、灵敏、专属、简易、快速和自动化方向发展。

光谱法中的红外、核磁共振、质谱法等测试方法具有高分辨率和专属性。由于所需样品较多及定量方法尚未成熟等多种原因,主要用于药物的定性分析。

药物色谱分析、药物光谱分析及两谱联用技术是药物分析领域中最主要和最基本的研究手段和方法,发展迅速,如毛细管气相色谱分析法、毛细管电泳分析法、离子色谱分析技术、手性药物的液相色谱分析法、胶束色谱分析法等。两谱联用技术使各种分离手段与灵敏检测技术相结合,提高了检验方法的效能,如气质联用仪、液质联用仪等。

药物的定量分析,是将电子计算机技术、应用数学和经典药物分析在新的层次上的一个“综合”,是药物分析学科的一个新分支,为药物分析领域开辟了新天地,并向有关数据库的建立、智能模拟和专家系统方向发展。

二、药品的全面质量控制

药品的质量直接关系到用药者的健康与生命,只有质量合格的药品才能供临床应用,不合格的药品一律不得使用。因此,药学和医务工作者必须牢固树立药品质量第一的观念。为确保药品的质量能符合药用要求,应对药品的各个环节加强管理,即药品的全面质量控制。它包含四个环节:研制→生产→销售→使用。我国对药品质量控制的全过程制定了以下规范:

1.《药品非临床研究质量管理规定》(简称 GLP) 非临床研究指为了评价药品安全性,在实验室条件下,用实验系统进行的各种毒性试验(包括单次给药的毒性试验、生殖毒性试验、致突变试验、致癌试验)、各种刺激性试验、依赖性试验及与评价药品安全有关的其他毒性试验。实验系统指用于毒性试验的动物、植物、微生物和细胞等。

GLP 是为提高药品非临床研究的质量,确保实验资料的真实性、完整性和可靠性,保障人民用药安全,根据《药品管理法》制定的,适用于为申请药品注册而进行的非临床研究。从事非临床研究的机构必须遵循本规范。

2.《药品生产质量管理规范》(简称 GMP) 是药品生产和质量管理的基本准则。适用于药品制剂生产的全过程、原料药生产中影响成品质量的关键工序。其中列有“质量管理”专章,GMP 明确规定药品生产企业的质量管理部门应负责药品生产全过程的质量管理和检验的职责。实施 GMP 的目的就是要求对药品生产的全过程进行质量控制和质量跟踪。只有严格按照 GMP 的要求进行管理,才能生产出合格的药品。检验只是对药品质量的验证。

3.《药品经营质量管理规范》(简称 GSP) 为加强药品经营质量管理,依据《药品管理法》等有关法律、法规,制定本规范。主要内容包括医药商品进、存、销三个环节,为确保药品质量所必备的人员资格及职责、硬件设施设备、质量管理程序和制度及文件管理系统等。

4.《药品临床试验管理规范》(简称 GCP) 为保证药品临床试验过程规范、结果科学可靠,保护受试者的权益和安全,根据《药品管理法》,参照国际公认原则而制定。GCP 是临床试验全过程的标准规定,包括方案设计、组织实施、监察、稽查、记录、分析总结和报告。凡进行各期临床试验、人体生物利用度或生物等效性试验,均须按本规范执行。

GMP、GLP、GSP、GCP 四个科学管理规范的执行,加强了药品的研制、生产、经营和使用等环节的管理,全面控制药品质量,有利于加速我国医药产业的发展,提高药业的国际竞争力。

小结

本章主要讲述了药物分析的性质和任务以及药品的全面质量控制。药品是一种特殊的商品,指用于预防、治疗、诊断人的疾病,有目的地调节人的生理功能并规定适应证或者功能主治、用法和用量的物质。药物分析的任务主要是对药品进行检验,包括原辅料、中间产品和成品及对药品生产过程、储存过程的质量控制等。为保证药品的质量,应对药品进行全面质量控制,包括《药品非临床研究质量管理规定》、《药品生产质量管理规定》、《药品经营质量管理规定》、《药品临床试验管理规范》。

目标检测

一、选择题

A 型题

1. 药物分析研究的最终目的应该是()
 - A. 提高药品的生产效益
 - B. 提高药物分析学科的水平
 - C. 保证药物的纯度
 - D. 保证用药的安全、合理、有效
 - E. 降低药物的毒副作用
2. 药品的全面质量控制包括()
 - A. 研制→生产→销售→使用
 - B. 投料→制剂→包装→销售
 - C. 生产→检验→销售→使用
 - D. 研制→生产→销售
 - E. 生产→检验→包装→销售
3. 《药品生产质量管理规范》的缩写()
 - A. GLP
 - B. GMP
 - C. GCP
 - D. GSP
 - E. GAP
4. 《药品经营质量管理规范》的缩写()
 - A. GLP
 - B. GMP
 - C. GCP
 - D. GSP
 - E. GAP

5. 药品是一种特殊商品,与一般商品的特殊之处体现在()

- A. 质量
- B. 生产工艺
- C. 用途
- D. 关系到人的健康和生命安全
- E. 外观

二、填空题

1. 药品质量的内涵包括药品的____、____,最终应体现在药物的____、____、____、均一性。
2. 药品的全面质量控制包括____、____、____。
3. 药品生产企业实施 GMP 的目的就是要求对药品生产的全过程进行____和____。
4. 药物分析研究的对象是药物,它包括化学结构____的天然药物和合成药物及其制剂,也包括合成药物的原料、中间体和副产品以及药物的降解产物和体内代谢产物等。

三、名词解释

1. 药品
2. 药品的有效性
3. 药品的安全性
4. 药品的稳定性

(王艳秋)

第2章 药典

学习目标

1. 掌握药品质量标准的内容和《中国药典》的基本结构
2. 熟悉质量标准的含义、药典凡例中的有关概念
3. 了解药品质量标准制定的基本原则和主要的国外药典

第1节 药品的质量标准

一、药品质量标准的定义

由于药品各生产厂家的生产工艺、技术水平及设备条件的差异,储运与保存情况不同,都将影响到药品的质量。为了加强对药品质量的控制,各个国家都制定了统一的标准,即药品质量标准。这是国家对药品的质量、规格和检验方法所做的技术规定,是药品生产、经营、使用、检验和监督管理部门共同遵守的法定依据。药品质量标准中,不仅有药品的质量指标(包括检验的项目和限度要求),还规定了检验方法。检验时应按照规定的项目和方法进行检验,符合标准的药品才是合格的药品。在一个国家内,一个药品只有一个质量标准。药品质量标准是否科学、合理、可靠,直接关系到药品质量的可控性、安全性和有效性。研发药物需对其质量进行系统、深入的研究,制定出合理、可靠的质量标准,并不断地修订和完善,以有效控制药品的质量。因此,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。

二、药品质量标准的分类

药品质量标准对保证药品的质量、促进药品生产、经营和管理,确保用药的安全和有效有着极其重要的作用。根据其使用范围不同,我国的药品质量标准分以下几类。

(一) 国家药品标准

国家药品标准包括《中国药典》和《局颁标准》。

1. 《中华人民共和国药典》 简称《中国药典》(Ch. P),其后注明是哪一年版,由国家药典委员会编纂,经国务院批准颁布实施,是记载药品质量标准的国家法典,具有全国性的法律约束力。《中国药典》中收载的是防病、治病必需,疗效肯定、不良反应小,有一定的标准规定能控制或检定质量的品种,以及确能反映我国医药科研成果的新药。

2. 《局颁标准》 是由国家食品药品监督管理局颁布的药品标准。列入《局颁标准》的品种有:①国家食品药品监督管理局审核批准的药品,包括新药、仿制药品和特殊管理的药品等;②上版《中国药典》收载而现行版未列入的,疗效肯定,国内几省仍生产、使用并需修订的药品。国家食品药品监督管理局制定的《局颁标准》,也具有全国性的法律约束力。

(二) 其他药品标准

1. 临床研究用药品质量标准 《药品管理法》规定:“已在研制的新药,在进行临床试验或

使用之前应先得到国家药品监督管理部门的批准。”为了保证临床用药的安全和临床结论的可靠,需由新药研制单位根据药品临床前的研究成果制定一个临时性的质量标准,该标准经药品监督管理部门批准后,即为临床研究用药品质量标准。临床研究用药品质量标准仅在临床试验期间有效,并且仅供研制单位与临床试验单位使用。

2. 暂行或试行药品标准 新药经临床试验后,报试生产时所制定的药品质量标准称“暂行药品标准”。该标准执行两年后,如果药品质量稳定,则药品转为正式生产,此时药品标准称为“试行药品标准”。若该标准执行两年后,药品的质量仍很稳定,则“试行药品标准”经国家药品监督管理部门批准列入《局颁标准》。

3. 企业标准 由药品生产企业自己制定并用于控制相应药品质量的标准,称为企业标准或企业内部标准。企业标准仅在本厂或本系统的管理中有约束力,属于非法定标准,而《中国药典》和《局颁标准》属于法定标准。企业标准一般高于法定标准的要求,主要是增加了检验项目或提高了限度标准。企业标准在企业创优、企业竞争,特别是对保护优质产品、严防假冒等方面均起到十分重要的作用。

随着科学技术的发展和生产工艺技术的不断提高,药品质量标准也相应地提高。如果原有的质量标准不足以控制药品质量时,可以修订某项指标、补充新的内容、增删某些项目,甚至可以改进一些分析检验技术。根据具体情况,有些《局颁标准》收录的品种可上升列入《中国药典》;同时,《中国药典》或《局颁标准》中收录的某些品种,由于医疗水平、生产技术或分析检验技术的发展而显得陈旧落后,也可降级,甚至淘汰。所以,药品质量标准仅在某一历史阶段有效,并非一成不变。可根据具体情况,修订原有药品质量标准。

三、药品质量标准的内容

国家药品标准的主要内容有名称、结构式、分子式和相对分子质量、含量或效价的规定和测定方法、处方、制法、性状、鉴别、检查、类别、规格、储藏及制剂等。

1. 名称 包括中文名称、汉语拼音名和英文名称,原料药还有化学名称。中文名称是按照《中国药品通用名称》命名的,为药品的法定名称,也称通用名称。如“对乙酰氨基酚”为药物的通用名称,同一种药物不同的生产厂家还有不同的商品名称。

复方氨酚烷胺片

“复方氨酚烷胺片”为通用名,其生产厂家和商品名如下:

商品名	生产厂家
感叹号	长春海外制药集团有限公司
感康	吉林省吴太感康药业有限公司
新秀	修正药业集团股份有限公司

注:在药品包装盒上,商品名字号应小于药物的通用名。

链接

2. 含量或效价的规定 在药品质量标准中又称为含量限度,指用规定的检测方法测得的有效物质含量范围。对于原料药,其含量限度一般用有效物质的重量百分率(%)表示,为了能准确反映药品的含量,一般将原料药的含量换算成干燥品的含量。用“效价测定”的抗生素或生化药品,其含量限度用效价单位(国际单位IU)表示。对于药物制剂,其含量的限度一般用标示量的百分率(%)来表示,即标示百分含量。

3. 性状 是药品质量的重要表征之一。性状项下主要描述药物的外观、嗅、味、溶解度、稳定性以及物理常数等。

4. 鉴别 指依据药物的化学结构和理化性质,通过某些化学反应来辨别药物的真伪,不是

对未知药物进行鉴别。所用的方法应具有一定的专属性、重现性和灵敏度,操作简便、快速。常用的鉴别方法有化学法、光谱法和色谱法。

5. 检查 药品质量标准的检查项下,主要包括有效性、均一性以及安全性、纯度要求等内容。

(1) 有效性的检查:指和药物的疗效有关,但在鉴别、检查和含量测定中不能有效控制的项目,如“粒度”的检查等。

(2) 均一性:主要检查制剂的均匀程度,如片剂等固体制剂的“重量差异”检查、“含量均匀度”、“溶出度”检查等。

(3) 安全性:是检查药物中存在微量的、能对人体产生特殊作用的、严重影响用药安全的杂质检查,如热原检查、细菌内毒素检查等。

(4) 纯度:是检查项下的主要内容,是对药物中的杂质进行检查。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储藏过程中引入的微量杂质的存在。通常按照药品质量标准规定的项目进行“限度检查”,以判断药物的纯度是否符合限量规定要求,而不需要准确测定其含量,所以也可称为纯度检查,如铁盐的检查、异烟肼中的游离肼的检查。

6. 含量(效价)测定 指用规定的方法测定药物中有效成分的含量。常用的含量测定方法有化学分析法、仪器分析法、生物学方法,其中用化学分析法和仪器分析法测定的称含量测定,用生物学法测定的称效价测定。药品的含量是评价药品质量的重要指标。含量测定必须在鉴别、杂质检查合格的基础上进行。

7. 类别 药品的类别指按药品的主要作用、用途或学科划分的类别,如抗高血压药。

8. 储藏 主要规定了药品的储藏条件,如是否需要低温储藏,在一定条件下可储藏多长时间,即药品的有效期。

案例 2-1

阿司匹林的质量标准

本品为 2-(乙酰氧基)苯甲酸。含 $C_9H_8O_4$ 不得少于 99.5%。

【性状】 本品为白色结晶或结晶性粉末;无臭或微带醋酸臭,味微酸;遇湿气即缓缓水解。

本品在乙醇中易溶,在三氯甲烷或乙醚中溶解,在水或无水乙醚中微溶;在氢氧化钠溶液或碳酸钠溶液中溶解,但同时分解。

【鉴别】 (1) 取本品约 0.1g,加水 10ml,煮沸,放冷,加三氯化铁试液 1 滴,即显紫堇色。

(2) 取本品约 0.5g,加碳酸钠试液 10ml,煮沸 2 分钟后,放冷,加过量的稀硫酸,即析出白色沉淀,并发生醋酸的臭气。

(3) 本品的红外光吸收图谱应与对照的图谱(光谱集 5 图)一致。

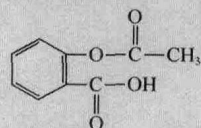
【检查】 溶液的澄清度:取本品 0.50g,加温热至约 45℃的碳酸钠试液 10ml 溶解后,溶液应澄清。

(1) 游离水杨酸:取本品约 0.1g,精密称定,置 10ml 量瓶中加入 1% 冰醋酸甲醇溶液适量,振荡使溶解,并稀释至刻度,摇匀,作为供试品溶液(临用新制);取水杨酸对照品约 10mg,精密称定,置 100ml 量瓶中,加 1% 冰醋酸甲醇溶液适量使溶解并稀释至刻度,摇匀,精密量取 5ml,置 50ml 量瓶中,用 1% 冰醋酸甲醇溶液稀释至刻度,摇匀,作为对照品溶液。照高效液相色谱法(附录 V D)试验。用十八烷基硅烷键合硅胶为填充剂;以乙腈-四氢呋喃-冰醋酸-水(20:5:5:70)为流动相;检测波长为 303nm。理论板数按水杨酸峰计算不低于 5000,阿司匹林峰与水杨酸峰的分离度应符合要求。立即精密量取供试品溶液、对照品溶液各 10μl,分别注入液相色谱仪,记录色谱图。供试品溶液色谱图中如有与水杨酸峰保留时间一致的色谱峰,按外标法以峰面积计算,不得过 0.1%

阿司匹林

拼音名:Asipilin

英文名:Aspirin



$C_9H_8O_4$ 180.16

(2) 易炭化物:取本品 0.5g,依法检查(附录Ⅷ K),与对照液(取比色用氯化钴液 0.25ml、比色用重铬酸钾液 0.25ml、比色用硫酸铜液 0.40ml,加水使成 5ml)比较,不得更深。

(3) 炽灼残渣:不得过 0.1%(附录Ⅷ N)。

(4) 重金属:取本品 1.0g,加乙醇 23ml 溶解后,加醋酸盐缓冲液(pH3.5)2ml,依法检查(附录Ⅷ H 第一法),含重金属不得过百万分之十。

【含量测定】 取本品约 0.4g,精密称定,加中性乙醇(对酚酞指示液显中性)20ml 溶解后,加酚酞指示液 3 滴,用氢氧化钠滴定液(0.1mol/L)滴定。每毫升氢氧化钠滴定液(0.1mol/L)相当于 18.02mg 的 $C_9H_8O_4$ 。

【类别】 解热镇痛非甾体抗炎药、抗血小板聚集药。

【储藏】 密封,在干燥处保存。

【制剂】 ①阿司匹林片;②阿司匹林肠溶片;③阿司匹林肠溶胶囊;④阿司匹林泡腾片;⑤阿司匹林栓。

四、药品质量标准制订的基本原则

药品质量标准是否科学、合理、可行,直接关系到药品质量的可控性、安全性和有效性。制定药品质量标准必须坚持“质量第一”的原则,充分体现“安全有效、技术先进、经济合理、不断完善”的原则,制定出符合我国国情,具有较高水平的药品质量标准。

1. 必须坚持质量第一的原则 药品的质量标准必须能够有效地控制药品的质量,确保用药的安全和有效。

2. 要有针对性 根据药品在生产、流通、使用等各个环节影响质量的因素,有针对性地规定检测的项目,加强对药品内在质量的控制。

3. 检验方法应具有先进性 随着科学技术的不断发展和提高,检验方法和技术应根据“准确、灵敏、简便、快速”的原则,采用先进的分析方法和技术,不断提高分析的水平。

4. 质量标准中限度的规定 要在保证药品质量的前提下,根据生产所能达到的实际水平来制定。

第②节 药 典

一、《中国药典》

(一)《中国药典》的发展概况

我国是世界上最早颁布全国性药典的国家,早在唐高宗显庆四年(公元 659 年),李绩、苏敬等编撰了《唐新本草》,又称《唐本草》,由官府颁行,这是国家颁布药典的创始,是我国历史上第一部药典。全书收载药物 800 多种,且图文并茂,比欧洲最早的药典——意大利的《佛罗伦萨药典》(1494 年)早了 800 多年,比欧洲第一部全国性药典《法国药典》也早 1100 多年。民国十九年(1930 年),国民政府卫生署编纂了《中华药典》第一版。

中华人民共和国成立后,于 1950 召开了第一届全国卫生工作会议,并于同年成立了第一届中国药典编纂委员会,编纂出版了九版药典(1953、1963、1977、1985、1990、1995、2000、2005 和 2010 年版药典,2010 年版于 2010 年 7 月执行)。

《中国药典》(2010年版)分为三部,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2165种,收载附录112个;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2271种,收载附录152个;三部收载生物制品131种,收载附录149个(图2-1)。

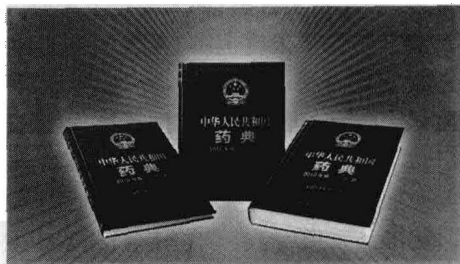


图2-1 《中国药典》(2010年版)

(二)《中国药典》的基本结构和内容

《中国药典》由凡例、正文、附录和索引四部分组成。

1. 凡例 是解释和正确使用《中国药典》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,避免在全书中重复说明。“凡例”中的有关规定具有法定的约束力。正文部分为所收载药品的质量标准。二者共同体现了药品的安全性和有效性。药品检验分析人员必须能正确理解和使用药典。

凡例和附录中采用“除另有规定外”这一修饰语,表示存在与凡例或附录有关规定不一致的情况时,在正文品种中另作规定,并按此规定执行。凡例中的内容摘要如下:

(1) 项目与要求

1) 溶解度:是药品的一种物理性质。药品的近似溶解度以下列名词表示:

极易溶解:指溶质1g(ml)能在不到1ml溶剂中溶解。

易溶:指溶质1g(ml)能在溶剂1~10ml(不含10ml)中溶解。

溶解:指溶质1g(ml)能在溶剂10~30ml(不含30ml)中溶解。

略溶:指溶质1g(ml)能在溶剂30~100ml(不含100ml)中溶解。

微溶:指溶质1g(ml)能在溶剂100~1000ml(不含1000ml)中溶解。

极微溶解:指溶质1g(ml)能在溶剂1000~10000ml(不含10000ml)中溶解。

几乎不溶或不溶:指溶质1g(ml)在溶剂10000ml中不能完全溶解。

试验方法:除另有规定外,称取研成细粉的供试品或量取液体供试品,置于 $(25 \pm 2)^\circ\text{C}$ 一定容量的溶剂中,每隔5分钟强力振摇30秒钟;观察30分钟内的溶解情况,如看不见溶质颗粒或液滴时,即视为完全溶解。

2) 制剂的规格:指每一支、片或其他每一个单位制剂中含有主药的重量(或效价)或含量(%)或装量;注射液项下,如为“1ml:10mg”,系指1ml中含有主药10mg;对于列有处方或标有浓度的制剂,也可同时规定装量规格。

3) 储藏项下的规定:系对药品储存与保管的基本要求,以下列名词表示:

遮光:指用不透光的容器包装,例如棕色容器或黑纸包裹的无色透明、半透明容器。

密闭:指将容器密闭,以防止尘土及异物进入。

密封:指将容器密封以防止风化、吸潮、挥发或异物进入。

熔封或严封:指将容器熔封或用适宜的材料严封,以防止空气与水分的侵入并防止污染。

阴凉处:指不超过 20°C 。

凉暗处:指避光并不超过 20°C 。

冷处:指 $2 \sim 10^\circ\text{C}$ 。

常温:指 $10 \sim 30^\circ\text{C}$ 。

(2) 检验方法和限度: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%。

制剂的含量限度范围,系根据主药含量的多少、测定方法、生产过程和储存期间可能产生的偏差或变化而制定的,生产中应按标示量 100% 投料。如已知某一成分在生产或储存期间含量会降低,生产时可适当增加投料量,以保证在有效期(或使用期限)内含量能符合规定。

(3) 标准品、对照品的规定:标准品、对照品系指用于鉴别、检查、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质)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、抗生素或生化药品中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)进行计算后使用。

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。

(4) 计量的规定

1) 试验用的计量仪器应符合国务院质量技术监督部门的规定。

2) 本版药典使用的滴定液和试液的浓度:以 mol/L (摩尔/升)表示者,其浓度要求精密标定的滴定液用“X 滴定液(Ymol/L)”表示;作其他用途不需精密标定其浓度时,用“ Ymol/L X 溶液”表示,以示区别。

3) 温度以摄氏度($^{\circ}\text{C}$)表示

水浴温度:除另有规定外,均指 $98 \sim 100^{\circ}\text{C}$ 。

热水:指 $70 \sim 80^{\circ}\text{C}$ 。

微温或温水:指 $40 \sim 50^{\circ}\text{C}$ 。

室温:指 $10 \sim 30^{\circ}\text{C}$ 。

冷水:指 $2 \sim 10^{\circ}\text{C}$ 。

冰浴:指约 0°C 。

放冷:指放冷至室温。

4) 百分比用“%”符号表示:系指重量的比例;但溶液的百分比,除另有规定外,系指溶液 100ml 中含有溶质若干克;乙醇的百分比,系指在 20°C 时容量的比例。此外,根据需要可采用下列符号:

% (g/g):表示溶液 100g 中含有溶质若干克。

% (ml/ml):表示溶液 100ml 中含有溶质若干毫升。

% (ml/g):表示溶液 100g 中含有溶质若干毫升。

% (g/ml):表示溶液 100ml 中含有溶质若干克。

5) 液体的滴:系指在 20°C 时,以 1.0ml 水为 20 滴进行换算。

6) 溶液后标示的“(1 $\rightarrow$ 10)”等符号:系指固体溶质 1.0g 或液体溶质 1.0ml 加溶剂使成 10ml 的溶液;未指明用何种溶剂时,均系指水溶液;两种或两种以上液体的混合物,名称间用半字线“-”隔开,其后括号内所示的“:”符号,系指各液体混合时的体积(重量)比例。

7) 乙醇未指明浓度时,均系指 95% (ml/ml) 的乙醇。

(5) 精确度的规定

1) 试验中供试品与试药等“称重”或“量取”的量:均以阿拉伯数码表示,其精确度可根据数值的有效数位来确定,如称取“0.1g”,系指称取重量可为 0.06 ~ 0.14g;称取“2g”,系指称取重量可为 1.5 ~ 2.5g;称取“2.0g”,系指称取重量可为 1.95 ~ 2.05g;称取“2.00g”,系指称取重量可为 1.995 ~ 2.005g。

“精密称定”系指称取重量应准确至所取重量的千分之一;“称定”系指称取重量应准确至所取重量的百分之一;“精密量取”系指量取体积的准确度应符合国家标准中对该体积移液管的精确度要求;“量取”系指可用量筒或按照量取体积的有效数位选用量具。取用量为“约”若干