

实用药品检验检测技术指南丛书

实用化学药品检验检测 技术指南

主审 张 伟 王 平 钱忠直
主编 张启明 陈桂良 宁保明 韩 鹏



人民卫生出版社
PEOPLE'S MEDICAL PUBLISHING HOUSE

实用药品检验检测技术指南丛书

实用化学药品检验检测 技术指南

主 审 张 伟 王 平 钱忠直

主 编 张启明 陈桂良 宁保明 韩 鹏

副主编 刘玉珍 余振喜 赵贵英

编 委 (按姓氏笔画排序)

尹燕杰 宁保明 刘 阳 刘玉珍 刘朝霞

余振喜 张 娜 张启明 陈 斌 陈桂良

岳志华 赵贵英 袁 松 黄海伟 庾莉菊

韩 鹏 魏宁漪

人民卫生出版社

图书在版编目 (CIP) 数据

实用化学药品检验检测技术指南 / 张启明等主编. —北京 :
人民卫生出版社, 2017

ISBN 978-7-117-23981-3

I. ①实… II. ①张… III. ①药品检定-指南 IV. ①R927-62

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2017) 第 012259 号

人卫智网	www.ipmph.com	医学教育、学术、考试、健康, 购书智慧智能综合服务平台
人卫官网	www.pmph.com	人卫官方资讯发布平台

版权所有, 侵权必究!

实用化学药品检验检测技术指南

主 编: 张启明 陈桂良 宁保明 韩 鹏

出版发行: 人民卫生出版社 (中继线 010-59780011)

地 址: 北京市朝阳区潘家园南里 19 号

邮 编: 100021

E - mail: pmph@pmph.com

购书热线: 010-59787592 010-59787584 010-65264830

印 刷: 北京汇林印务有限公司

经 销: 新华书店

开 本: 787×1092 1/16 印张: 22

字 数: 535 千字

版 次: 2017 年 4 月第 1 版 2017 年 4 月第 1 版第 1 次印刷

标准书号: ISBN 978-7-117-23981-3/R · 23982

定 价: 128.00 元

打击盗版举报电话: 010-59787491 E-mail: WQ@pmph.com

(凡属印装质量问题请与本社市场营销中心联系退换)

编委会名单

主任委员

桑国卫 十一届全国人大常委会副委员长、中国工程院院士、资深研究员,第八、九届国家药典委员会执委,第十届全国国家药典委员会名誉主任委员、执委

副主任委员

李 波 中国食品药品检定研究院党委书记兼副院长、研究员,第八、九、十届全国国家药典委员会委员

王军志 中国食品药品检定研究院副院长、研究员,第八、九、十届全国国家药典委员会委员

金少鸿 中国食品药品检定研究院原化学药品检定首席专家,第八、九届全国国家药典委员会执委,第七、十届全国国家药典委员会委员

王之光 中华全国工商业联合会医药业商会秘书长、研究员

赵贵英 中国医药质量管理协会副会长兼秘书长、研究员

刘玉珍 中华全国工商业联合会医药业商会技术总监、主任药师、国家 GMP 检查员(第四批)

委 员(按姓氏笔画排序)

马双成 中国食品药品检定研究院中药民族药检定所所长、研究员,第九、十届全国国家药典委员会委员

石上梅 国家药典委员会中药标准处处长、主任药师

宁保明 中国食品药品检定研究院化学药品室副主任、副研究员

朱镇生 无锡市医药质量管理协会会长

刘午霞 江苏省食品药品监督检验研究院中药室原副主任、主任药师,第七、八届全国国家药典委员会委员

张启明 中国食品药品检定研究院化学室原主任、主任药师,第八、九、十届全国国家药典委员会委员

- 陈桂良 上海市食品药品检验所副所长、研究员,第九、十届国家药典委员会委员
- 杜平华 青岛市药品检验所微生物室原主任、主任药师,第八、九届国家药典委员会委员
- 张小茜 北京市药品检验所中药室原主任、主任药师,第九、十届国家药典委员会委员
- 张文虎 中国医药质量管理协会副秘书长、研究员
- 林瑞超 北京中医药大学中药学院院长、研究员,中国食品药品检定研究院原中药检定首席专家,第八、九、十届国家药典委员会委员
- 金红宇 中国食品药品检定研究院天然药物室副主任、主任药师
- 郑 健 中国食品药品检定研究院民族药室副主任、研究员
- 郑 璐 国家中医药管理局中药质量控制重点研究室主任、教授级高工
- 周富荣 北京市药品检验所中药室原主任、主任药师,第七、八、九届国家药典委员会委员
- 胡昌勤 中国食品药品检定研究院化学药品检定首席专家、抗生素室主任兼微生物检测室主任、研究员,第八、九、十届国家药典委员会委员
- 韩 鹏 国家药典委员会业务综合处副处长
- 鲁 静 中国食品药品检定研究院中药民族药检定所原副所长、主任药师,第八、九、十届国家药典委员会委员

主审单位 国家药典委员会

- 张 伟 国家药典委员会秘书长、主任药师,第八届国家药典委员会委员,第九、十届国家药典委员会执委
- 王 平 国家药典委员会原副秘书长、国家食品药品监督管理总局食品安全监管一司副司长、主任药师,第八、九、十届国家药典委员会执委
- 钱忠直 国家药典委员会首席科学家、二级教授,第八、九、十届国家药典委员会委员、美国药典委员会委员

主编单位 中华全国工商业联合会医药业商会

序

药品检验是评价药品质量、保障人民用药安全有效的重要手段。无论是企业内部的质量检测实验室,还是药品监督管理部门依法设置的药品检验机构,其检验报告书都承载着科研成果、产品质量的重要信息,是企业实施药品质量评价的可靠依据,是国家药品监管部门行政执法的技术支撑文件,同时也反映着检验机构技术力量、检测水平的高低。药品检验实验室管理科学化、标准化、规范化,提高药品检验人员的技术水平和操作技能,提供试验数据真实、可靠、结果准确的检验报告,是保障公众用药安全的重要前提。

目前,全国有 1319 家无菌药品生产企业,3708 家非无菌药品生产企业,药品批发企业 13 000 家,从事药品检验的机构,包括科研单位、各级药品检验机构,拥有药品检验技术人员至少 10 万人。随着我国经济、社会的不断发展,政府对公众饮食用药安全的重视程度越来越高,公众对健康相关产品的需求不断增强,药品质量安全成为社会关注的焦点,药品检验机构承担着越来越重要的社会责任。在这种形势下,药品检验人员迫切希望编写一套以《中国药典》为体例,指导科研单位、医药行业药品检验人员使用的药品检验、检测技术指南。为此,中华全国工商业联合会医药业商会牵头组织,以中国食品药品检定研究院的专家为主体、部分省(市)食品药品检验所的专家参加,共同编写了《实用药品检验检测技术指南丛书》。笔者确信,该丛书的出版有望成为指导专业技术人员、药品检验人员正确执行国家药品标准、检验方法,开展药品检验的权威性工具书;成为国家药品标准、《中国药典》《中国生物制品操作规程》《药品快速检测技术研究与应用》的重要补充;成为从事药品研究、检验的科研工作者,基层药品检验所、药品生产及经营部门、医院制剂室检验人员必备的工具书和药品检验大全,亦可对新药研发创新发挥指导作用。



二〇一三年八月十八日

丛书编写说明

药品是用于防病、治病的特殊商品。为保证药品质量,必须制定药品管理的依据,即药品质量标准。国务院药品监管部门颁布的《中华人民共和国药典》(简称《中国药典》)和药品标准为国家药品标准。《中国药典》是国家为保证药品安全有效依法制定的药品法典,是药品研制、生产、经营、使用及监管等各环节必须严格遵守、具有强制性的技术准则和法定依据,是国家药品标准体系的核心和药品监管部门正确执法的技术支撑。药品检验是控制药品质量的重要手段,药品是否符合法定的药品标准,需要通过药品检验检测的手段来判定。

编写一套可供药检人员正确使用国家药品标准、准确掌握《中国药典》的检验技术和操作方法,从而为出具检验数据准确、结论可靠的检验报告提供保证,内容丰富、注重实操的《实用药品检验检测技术指南丛书》,即为丛书全体编委的初衷。

本丛书主要根据《中国药典》的体例编写,分《实用中药药品检验检测技术指南》《实用化学药品检验检测技术指南》《实用生物制品检验检测技术指南》等分册。分册以《中国药典》现行版正文品种和制剂通则项下的检验方法为主体,对标准相关的基础知识,性状、鉴别、检查、含量测定等项目的技术要求、使用原理、操作规程、注意事项、计算公式、方法验证的指导原则逐项解析;以大量检验实例和图文阐述实验操作技能。因微生物检验涉及中药、化药、生物制品的检验部分,故《实用药品微生物检验检测技术指南》独立分册编写。中药分册、微生物分册的编写恰介于《中国药典》2010年版实施和2015年版即将颁布的交替阶段,因此书稿在2010年版《中国药典》的基础上,充分参照2015年版《中国药典》的更新内容做了大幅调整和修改,力求相关内容与新版药典一致。本丛书力争做到方法叙述完整、准确,具较强的科学性、实用性和可操作性,可作为从事药品科研、生产、检验、管理人员的重要参考书和常备工具书,亦可供大专院校师生教学参考使用。

为确保本书的权威性,聘请中国工程院院士桑国卫作为编委会主任,国家药典委员会作为主审单位(张伟秘书长牵头,王平原副秘书长、钱忠直首席专家组成审核组)。编写人员由中国食品药品检定研究院、部分省(市)食品药品检验所及多年从事药检工作的资深专家团队组成,主要编写人员80%为国家药典委员会委员。

本丛书在编写过程中得到桑国卫院士的高度关注和指导,并为之作序;国家药典委员会予以审定,对本书的总体编写原则进行指导和技术把关;在此,一并表示真诚的感谢!

同时,向为本书付出辛勤劳动的编写人员表示诚挚的谢意!

丛书编委会

2015年3月

前 言

药品检验是以药物分析和生物测定方法为基础,专门研究药物及其制剂质量控制方法的一门学科,是药物科学的重要组成部分。药品检验技术在药品生产的质量控制、政府监管的监督检验和保障公众用药安全等方面起着十分重要的作用。药品检验是药物从研制、生产到经营、使用过程中的一个重要保障环节,检测水平的高低,直接反映一个国家或地区医药事业的发展水平,而药品质量标准是药品检验工作的一个主要依据。

为使从事化学药品研究、生产和检验等工作的技术人员全面了解化学药品检验的基础知识、常用方法、基本原理和操作技能,准确掌握《中华人民共和国药典》有关化学药品检测方法和检验项目的技术要求,我们编写了《实用化学药品检验检测技术指南》(以下简称《指南》)。

本书系《实用药品检验检测技术指南丛书》分册之一,共分二十三章。第一章至第十章主要讲述了药品检验涉及的一些最基本的知识和概念。第十一章至第二十三章具体讲述了药品检验最常用的检验方法和分析手段。《指南》不以讲述测定原理和反应机制为重点,而是突出具体的操作方法和实验中的注意事项等内容,并结合大量检验实例和各类谱图,使之更具实用性、参考性和可操作性,以期为药品检验的同行在实际工作中提供一本实用的、参考性强的专业书籍。

本《指南》在编写之初,恰介于《中国药典》2010年版实施和2015年版即将颁布的交替阶段,因此后期充分参照《中国药典》2015年版的更新内容对本书做了大幅调整和修改,以保证相关内容与新版药典一致。

本《指南》的编写,以中国食品药品检定研究院的专业人员为主体,组织了国内药检系统的专家,荟萃其几十年宝贵的工作经验并通力合作编撰而成。同时,在本《指南》的编写过程中,还参阅了大量的文献专著。在此,一并表示衷心的感谢!

本《指南》适用于从事化学药品研发、生产、质量控制的科技工作者以及药检系统从事化学药品检验检测的工作人员,也可作为大中专院校药学专业的教师、研究生和技术人员的参考书。

由于本书编者水平所限,难免存在不足和疏漏,敬请广大读者和同行批评指正和不吝赐教。

编 者

2017年1月

目 录

第一章 概论	1
第一节 药品检验的一般原则及药品质量标准简介	1
第二节 药品检验的基本程序	2
一、取样	2
二、性状	3
三、鉴别	3
四、检查	4
五、含量测定或效价测定	4
六、出具检验报告	5
第三节 影响药品质量的因素	6
一、药物本身	6
二、杂质	6
三、药物制剂	7
四、药物检验	7
第四节 化学药品检验的发展概况	7
第五节 药品检验在控制药品质量过程中的地位与作用	8
第二章 实验室安全操作规范	9
第一节 防止中毒和污染环境	9
第二节 防止燃烧	11
第三节 防止爆炸	12
第四节 防止腐蚀、化学灼烧、烫伤、割伤	13
第五节 高压钢瓶使用注意事项	14
第六节 用电安全	15
第七节 现场取样安全注意事项	16
第三章 容量仪器的使用及校正	17
第一节 容量仪器的使用及其注意事项	17
一、容量仪器的使用	17
二、使用注意事项	19
第二节 容量仪器的校正	20

一、量瓶的校正	20
二、移液管的校正	20
三、滴定管的校正	20
四、校正容器时的注意事项	20
第三节 玻璃仪器的洗涤方法	21
一、洁净剂及其使用范围	21
二、洗液的配制法及使用注意事项	21
三、玻璃仪器的洗涤方法与要求	22
第四章 称量与天平	23
第一节 电子天平的基础知识	23
一、基本原理	23
二、常用术语	24
三、计量性能	24
四、砝码	26
五、检定项目	27
第二节 电子天平的选择和安装	28
一、电子天平的选择	28
二、电子天平的安装	31
第三节 电子天平的使用、维护和保养	33
一、电子天平的使用	33
二、电子天平的维护和保养	34
第四节 称量	35
一、称量方法	35
二、注意事项	36
三、静电对称量结果的影响及解决办法	37
第五节 常见问题分析	38
一、电源的接通与关闭	38
二、干燥剂的放置与取出	39
三、秤盘的清洁与维护	39
四、示值变化的原因	39
五、称量误差的减小	40
六、感量、可读性和分度值的关系	40
七、显示值、称量值与估计值的关系	40
第六节 新技术的应用	40
一、硬件配置方面	41
二、软件配置方面	41
第五章 实验误差与数据处理	43
第一节 绝对误差和相对误差	43
一、绝对误差	43

二、相对误差	43
三、真实值	44
第二节 系统误差和随机误差	44
一、系统误差	44
二、随机误差	45
第三节 准确度和精密度	45
一、准确度	45
二、精密度	45
三、准确度和精密度的关系	47
四、提高分析结果准确度的方法	48
第四节 实验数据的处理	49
一、有效数字及其运算规则	49
二、可疑数据(离群值)的取舍	51
第五节 药品检验中的不确定度计算	53
一、测量不确定度的含义	54
二、测量不确定度与误差的区别	54
三、不确定度的来源	55
四、评定不确定度的原则	55
五、不确定度的应用	55
六、不确定度的评估实例	56
第六章 药品质量标准与药品检验	58
第一节 药品质量标准简介	59
一、药典	59
二、《中国药典》	59
三、国外药典	61
四、国家药品标准	64
第二节 药品质量标准的制定、修订与发展	66
一、制定药品质量标准的意义	66
二、药品质量标准制定的基础	66
三、药品质量标准的制定与起草说明	67
四、药品质量标准的修订与发展	68
五、药品质量标准格式举例	69
六、药品质量标准的主要内容	73
第三节 药品质量标准的执行(药品检验)	76
一、药品检验前的基础知识	76
二、《中国药品检验标准操作规范》和《药品检验仪器操作规范》简介	76
三、药品检验工作的基本程序	76
第七章 药品标准物质	78
第一节 化学对照品的相关术语	78

第二节 国际主要药品标准物质研制机构及历史简介	79
一、国际上主要的药品标准物质制备机构	79
二、主要药典化学对照品的历史沿革	80
第三节 化学对照品的纯度、量值和使用	81
一、化学对照品的纯度	82
二、化学对照品的量值和使用	82
第四节 化学对照品建立的基本原则与程序	88
一、建立化学对照品必要性的评估	88
二、确定适当的化学对照品原料	90
三、获得对照品原料	91
四、化学对照品的标定	92
五、标化对照品的化学和物理方法	93
六、化学对照品的赋值	95
七、化学对照品的再检测程序	95
八、对照品标签说明书中应提供的信息	96
九、杂质对照品的建立	96
第八章 一般鉴别试验	101
第一节 药物的鉴别	101
一、干法鉴别	101
二、湿法鉴别	102
第二节 鉴别试验的条件	103
一、控制适合反应进行的条件	103
二、提高反应的灵敏性	104
第三节 一般鉴别试验	104
一、水杨酸盐	104
二、丙二酰脲类	105
三、有机氟化物	106
四、亚硫酸或亚硫酸氢盐	106
五、亚锡盐	107
六、托烷生物碱类	107
七、汞盐	108
八、芳香第一胺类	109
九、苯甲酸盐	109
十、乳酸盐	110
十一、枸橼酸盐	110
十二、钙盐	111
十三、钠盐	111
十四、钡盐	112
十五、酒石酸盐	112

十六、铋盐	113
十七、钾盐	113
十八、铁盐	114
十九、铵盐	115
二十、银盐	115
二十一、铜盐	116
二十二、锂盐	116
二十三、硫酸盐	117
二十四、硝酸盐	117
二十五、锌盐	118
二十六、铈盐	118
二十七、铝盐	119
二十八、氯化物	119
二十九、溴化物	120
三十、碘化物	120
三十一、硼酸盐	120
三十二、碳酸盐与碳酸氢盐	121
三十三、镁盐	122
三十四、醋酸盐	122
三十五、磷酸盐	122
第九章 一般杂质检查	124
第一节 杂质的来源	124
一、在生产过程中引入的杂质	124
二、在贮藏过程中引入的杂质	124
第二节 一般杂质及其检查法	125
一、氯化物检查法	125
二、硫酸盐检查法	127
三、硫化物检查法	128
四、铁盐检查法	129
五、重金属检查法	131
六、砷盐检查法	134
七、铵盐检查法	138
八、干燥失重测定法	139
九、水分测定法	141
十、炽灼残渣检查法	144
十一、易炭化物检查法	145
十二、溶液颜色检查法	146
十三、澄清度检查法	149
十四、经有机破坏(氧瓶燃烧)后杂质检查法	150

第十章 物理常数测定法	153
第一节 相对密度测定法	153
一、比重瓶法	153
二、韦氏比重秤法	154
第二节 熔点测定法	155
一、测定法	156
二、药品检验用熔点标准品	157
三、关键注意点	158
第三节 旋光度测定法	158
一、旋光仪的基本结构	159
二、操作方法	160
三、应用范围	161
四、注意事项	161
第四节 折光率测定法	162
一、折光仪的基本结构	162
二、测定法	163
三、注意点	163
第十一章 常用制剂的主要检查方法	164
第一节 口服固体制剂	164
一、重量差异	165
二、崩解时限	165
三、脆碎度	167
四、分散均匀性	167
五、溶出度与释放度	167
六、含量均匀度	168
七、微生物限度	169
第二节 注射剂	169
一、可见异物	169
二、不溶性微粒	172
三、渗透压摩尔浓度	176
四、装量	177
五、最低装量检查法	177
六、装量差异	178
第三节 吸入制剂	179
一、递送剂量均一性	180
二、微细粒子剂量	181
第四节 气雾剂和喷雾剂	182
一、每瓶总揿次	183
二、每揿主药含量	184

三、喷射速率	184
四、喷出总量	184
五、每墩喷量	184
第五节 其他制剂	184
一、融变时限	185
二、溶散时限	186
三、溶化性	186
四、发泡量	187
五、沉降体积比	187
第十二章 药物溶出度与释放度测定法	189
第一节 溶出度试验方法	189
一、溶出度仪	190
二、国内外主要药典溶出度试验方法收载情况	190
第二节 溶出度试验方法的建立	193
一、溶出试验装置的选择	193
二、溶出介质的选择	193
三、溶出曲线的测定	195
四、溶出条件的优化	195
第三节 溶出度试验方法的验证	196
一、线性和范围	196
二、准确性	196
三、中间精密度	196
四、耐用性	196
五、对照品和供试品溶液的稳定性	197
六、其他注意事项	197
第四节 数据表达和结果判断	197
一、普通制剂的溶出结果判定	197
二、缓释制剂的溶出结果判定	199
三、肠溶制剂的溶出结果判定	200
四、透皮贴剂的溶出结果判定	201
第五节 影响溶出度试验结果的因素	201
一、搅拌转动装置的晃动	201
二、振动	201
三、搅拌器中心位置	201
四、搅拌速度	202
五、溶出介质中的气体	202
六、温度	202
七、取样位置	202
八、吸附	202

九、表面活性剂	202
第十三章 药品检验中常用的化学分析法	204
第一节 容量分析法	204
一、分类	204
二、滴定分析的特点及种类	205
三、标准溶液的配制及标定	205
四、滴定分析的计算	207
第二节 非水溶液滴定法	208
一、分类	208
二、在含量测定中的应用	209
三、标准操作规范	209
第三节 永停滴定法	210
一、分类	210
二、在检查中的应用	210
三、在含量测定中的应用	211
四、标准操作规程	211
第四节 重量分析法	211
一、分类	211
二、在检查中的应用	212
三、在含量测定中的应用	212
第十四章 高效液相色谱法	214
第一节 高效液相色谱法简介	214
一、基本理论	214
二、仪器	218
第二节 高效液相色谱法在鉴别中的应用	220
一、HPLC 在鉴别中的应用概述	220
二、HPLC 法应用于鉴别时要注意的问题	221
第三节 高效液相色谱法在有关物质检查中的应用	223
一、HPLC 法在有关物质检查中的应用概况	223
二、HPLC 法应用于有关物质检查时需要注意的问题	224
第四节 高效液相色谱法在含量测定中的应用	238
一、HPLC 法在含量测定中的应用概况	239
二、HPLC 法应用于含量测定时需要注意的问题	239
第五节 手性高效液相色谱法	242
一、手性色谱柱的分类	243
二、色谱参数对分离度的影响	243
三、手性色谱柱在药品标准中的应用	245
第十五章 气相色谱法	248
第一节 仪器的基本结构及主要技术指标	248