

YAOPIN ZHILIANG JIANYAN
CHANGYONG FANGFA

李菁 编著

药品质量检验 常用方法



西南交通大学出版社
<http://press.swjtu.edu.cn>

药品质量检验常用方法

李 菁 编著

西南交通大学出版社

• 成 都 •

图书在版编目 (C I P) 数据

药品质量检验常用方法 / 李菁编著. —成都: 西南交通大学出版社, 2013.10

ISBN 978-7-5643-2688-3

I. ①药… II. ①李… III. ①药品—质量检验—检验方法 IV. ①R927.11

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2013) 第 233920 号

药品质量检验常用方法

李 菁 编著

责任编辑	牛 君
助理编辑	罗在伟
封面设计	本格设计
出版发行	西南交通大学出版社 (四川省成都市金牛区交大路 146 号)
发行部电话	028-87600564 028-87600533
邮政编码	610031
网 址	http://press.swjtu.edu.cn
印 刷	成都蓉军广告印务有限责任公司
成品尺寸	148 mm × 210 mm
印 张	8.25
字 数	230 千字
版 次	2013 年 10 月第 1 版
印 次	2013 年 10 月第 1 次
书 号	ISBN 978-7-5643-2688-3
定 价	26.00 元

图书如有印装质量问题 本社负责退换
版权所有 盗版必究 举报电话: 028-87600562

前 言

随着我国医药工业的不断发展，人们对药品质量的要求不断提高，检验技术的不断更新，对药品检验工作提出了更高的要求。药品是维系人民群众生命健康的特殊商品，不断提高药品质量，切实保障用药安全，是人民群众的强烈愿望。因此，迫切需要药品检验工作者紧跟现代科学技术的发展，努力学习新知识，掌握药品检验新理论、新方法、新技术，保证药品检验结果的科学性、可靠性。

为了更好地适应我国药品质量检验的新要求，反映药品检验方法的新进展，在深入研究、学习《中国药典》（2010年版）的分析方法与检测技术的基础上，参照《中国药品检验标准操作规范》，结合笔者多年的实践经验，编写了这部专著《药品质量检验常用方法》。

全书共分六章，以药品质量检验常用分析方法为主线，简明扼要地阐述了药品检验化学分析方法、仪器分析方法、物理常数测定方法、药品杂质检查方法、药品微生物检验方法等的基本原理及应用技术，系统归纳了《中国药典》各正文品种进行相同检查项目检测所应采用的统一设备、程序、方法及限度等，特别突出方法操作及注意事项，使读者容易理解和掌握，具有较强的实用性和可操作性。本书可供广大药品检验工作者参考，提高理论和应用水平，对做好药品检验工作具有较强的指导作用，从而促进医药卫生事业的发展；同时也可供高等医药院校药物分析专业师生参考使用。

在本书的撰写过程中，借鉴了《中国药典》（2010年版）和《中国药品检验标准操作规范》的部分内容，在此谨向国家药典委员会和中国食品药品检定研究院的专家们致以诚挚的谢意！同时，感谢西南交通大学出版社的大力支持！最后，还要衷心感谢所有关心支持我的师长、朋友和亲人们！

在本书的编写过程中，虽坚持与时俱进，理论从简，使之通俗易懂，融会贯通，体现实用性和先进性，但因时间仓促和作者水平有限，书中难免存在疏漏或不妥之处，恳请读者批评指正。

李 菁

2013 年 6 月于怀化医学高等专科学校

目 录

第一章 药品质量检验基本知识	1
第一节 概 述	1
第二节 药品质量与药品质量标准	6
第三节 药品质量检验基本程序	12
第四节 检验误差、数据记录与处理	15
第二章 化学分析方法	33
第一节 电位滴定法与永停滴定法	33
第二节 非水溶液滴定法	37
第三节 氧瓶燃烧法	38
第四节 氮测定法	41
第三章 仪器分析方法	44
第一节 分光光度法	44
第二节 色谱法	55
第三节 质谱法	96
第四节 核磁共振波谱法	105
第四章 物理常数测定方法	114
第一节 相对密度测定法	114
第二节 馏程测定法	116
第三节 熔点测定法	118
第四节 凝点测定法	121
第五节 旋光度测定法	122
第六节 折光率测定法	123
第七节 黏度测定法	124

第八节	pH 值测定法	129
第五章	药品杂质检查	133
第一节	药物中杂质的来源、分类及限量	133
第二节	杂质的检查方法	139
第三节	常见杂质的检查	150
第六章	药品微生物检验方法	177
第一节	无菌检查法	177
第二节	微生物限度检查法	189
第三节	药品安全性检查	218
附录一	药品质量标准分析方法验证指导原则	230
附录二	药品微生物实验室规范指导原则	236
附录三	药品检验所实验室质量管理规范（试行）	246
参考文献		257

第一章 药品质量检验

基本知识

第一节 概 述

一、药品的概念

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或者功能主治、用法和用量的物质，包括中药材、中药饮片、中成药、化学原料药及其制剂、抗生素、生化药品、放射性药品、血清、疫苗、血液制品和诊断药品等。

从使用对象上说：它是以人为使用对象，预防、治疗、诊断人的疾病。有目的地调节人的生理机能，有规定的适用症、用法和用量要求；从使用方法上说：除外观，患者无法辨认其内在质量，许多药品需要在医生的指导下使用，而不由患者选择决定。同时，药品的使用方法、数量、时间等多种因素在很大程度上决定其使用效果，误用不仅不能“治病”，还可能“致病”，甚至危及生命安全。因此，药品是一种特殊的商品，其特殊性主要表现在如下几个方面：

1. 与人的生命健康相关

药品用于人的疾病诊断、预防、治疗和康复、保健，与公众的生命健康密切相关。合格的药品正确合理使用可以挽救人的生命、增进人的健康。质量差的药品或者使用不合理的药品可能因延误治疗或毒副作用损害人的健康甚至危及人的生命。对于人来说，没有什么比生命健康更重要的。无论在公众意识、国家意识中还是国

家的宪法、法律中，生命和健康权利是最基本的人权。因此，药品与人的生命健康相关的特殊性是药品首要的特殊性。

2. 质量标准严格

药品的物理、化学、生物药剂学、安全性、有效性、稳定性、均一性等质量指标必须符合规定的标准。低于或高于规定的质量标准都可能降低甚至失去药品的疗效或者加剧药品的毒副作用。因此，低于规定的质量标准的药品就是质量不合格的药品，不允许降价处理或使用。某些高于规定的质量标准的药品也不等于其是高质量的药品。

3. 专业技术性强

药品较强的专业技术性主要体现在：一是药品质量是否合格只能由药学专业技术人员利用其具备的药学及相关法律知识来判断，对于药品的内在质量是否合格的判断还必须借助专门的检验方法和检验仪器；二是药品的正确合理使用一般都必须依靠具备专门医学、药理学理论知识的执业医师和执业药师。

4. 社会公共性

生老病死是人类难以摆脱的生命现象。然而，人类的生物本能促使人类一直在不懈地追求，尽可能地增进健康、延长生命、保证人类的繁衍。药品作为增进健康、延长生命的必要物品一直受到人类的重视。在现代社会，享有健康的权利和生命的权利已经成为受法律保护的基本人权。因此，药品关系到整个人类社会的繁衍和发展。

5. 缺乏需求价格弹性

对于患者来说，药品属于必需品。为了治疗疾病、恢复健康、维持生命，患者不会因为药品价格的上升而减少或停止购买、使用药品。而对于健康人群来说药品是无用之物，他们不会因为药品价格下降而购买、使用药品。也就是说，药品价格的变化不会明显地影响公众对药品的需求，缺乏需求价格弹性。

6. 消费者低选择性

由于诊断疾病、治疗用药需要高深的医学和药理学理论知识，公

众一般都不可能自行诊断疾病、选择使用药品，而需要依靠执业医师和执业药师。为了保证公众用药安全、有效，药品监督管理部门严格规定处方药必须凭医师处方购买、零售和使用。所以消费者不可能对处方药自行选择使用。与此同时，为了鼓励和方便公众自我药疗，药品监督管理部门规定允许非处方药可不凭医生处方且由消费者自行选择购买和使用。但由于医药保健知识的匮乏，公众仍需要依靠执业药师的指导来选择购买和使用某些非处方药，特别是甲类非处方药。因此，从总体上说，药品仍属于消费者低选择性。

7. 需要迫切性

药品与公众生命健康相关的特殊性决定了药品具有需要的迫切性。尤其在解毒、急救、灾情、疫情、战争等紧急需要药品情况下，能否及时提供足够的药品关系到一个人甚至成千上万人的生死存亡。只有药等病人，不能病人等药。

另外，药品的质量还有显著的特点：它不像其他商品一样，有质量等级之分：优等品、一等品、二等品、合格品等等，都可以销售，而药品只有符合规定与不符合规定之分，只有符合规定的产品才能允许销售，否则不得销售。

二、药品质量检验的概念与基本职能

药品质量检验是指依据药品质量标准，借助于一定的检测手段，对药品进行定性、纯度要求与安全性检查，并将结果与规定的质量标准进行比较，最终判断被检验药品是否符合质量标准的质量控制活动。

药品质量检验包括三类：第一方检验，即生产者的质量检验，也称生产检验，由药品生产企业完成；第二方检验，即买方的质量检验，也称验收检验，由药品经营企业或买方完成；第三方检验，即药品监督管理部门的质量检验，也称仲裁与监督检验，由各级药品检验所完成。

药品质量检验的基本职能主要包括如下几个方面：

1. 鉴别职能

根据药典和药品质量管理规范的规定、采用相应的检测、检查方法观察、试验、测量药品的质量特性，判定质量是否符合相关规定的要求，这是药品质量检验的鉴别功能。鉴别是“把关”的前提，通过鉴别才能判断药品质量是否合格。不进行鉴别就不能确定药品的质量状况，也就难以实现质量“把关”。因此鉴别功能是药品质量检验各项功能的基础。

2. 把关职能

把关是药品质量检验最基本的职能，也可称为质量保证职能。药品的生产和流通是一个复杂的过程，人员、机器、原料、方法、环境等诸要素，都可能使药品理化状态发生变化，从而引发药品质量的波动。只有通过检验，做到在药品生产和流通的各个环节严格把关，才能真正保证药品的质量。因此，无论是过去、现在，还是生产自动化高度发展的将来，即使检验的手段和技术不断发展和变化，药品质量检验的把关作用，仍然是不可或缺的。

3. 预防职能

药品质量检验不单纯是起把关的作用，同时还起预防的作用。为了及时发现药品生产过程中潜在的问题，要定期或不定期到现场进行巡回抽查（即巡检），通过产品检验取得一批或一组数据，反映生产过程的状态，及时发现问题并采取相应措施予以纠正，消除生产过程的异常因素，以预防不合格品的产生，降低质量事故发生的几率。事实证明，这种检验的预防作用是非常有效的。

4. 报告职能

报告的职能也就是信息反馈的职能。这是为了使高层管理者和有关药品质量管理部门及时掌握药品生产过程中的质量状态，评价和分析质量体系的有效性。为了能做出正确的质量决策，了解产品质量的变化情况，必须把药品检验结果，用报告形式，特别是计算所得的指标，反馈给管理决策部门和有关管理部门，以便做出正确

的判断和采取有效的决策措施。

5. 改进职能

药品质量检验参与药品质量改进工作，是充分发挥质量把关和预防作用的关键，也是药品检验部门参与药品质量管理的具体体现。

药品质量检验人员一般都是由具有一定生产经验、业务熟练的工程技术人员或技术工人担任。他们熟悉生产现场，对生产中人员、机器、原料、方法、环境等因素有比较清楚的了解。因此对药品质量改进能提出更切实可行的建议和措施，能够取得更好的效果。

三、药品质量检验的分类

按药品检验的对象和生产程序分类，药品的检验分为：

1. 原料、辅料、包装材料的购进检验

医药企业在购买原料、辅料、包装材料之前首先应对供应商的资质进行考查，考查其证照是否齐全，其生产加工的厂车间是否符合要求，是否具有持续供货的能力。其次，企业在接收所需要原辅料时应对其是否符合标准或合同约定的技术要求作出检查，并检查其检验合格证，同时还要进行外观目检和必要的定性、定量检验。

2. 中间品的检验

为了保证合格的中间生产产品流入到下道工序，企业需要在生产过程的关键工序设置检查点进行检验，保证合格产品流入下道工序，同时可根据关键工序检查的数据进行统计过程分析，保证预防原则的实现。

3. 成品检验

即出产或车间交付顾客使用之前的检验。成品检验是对产品进行把关的最后机会，是企业保证合格产品的最后关卡，应予以高度重视。成品检验应特别注意检验标准应明确，不允许斟酌通融。检验过程不允许有丝毫马虎。

第二节 药品质量与药品质量标准

一、药品质量

药品质量可以理解为药品的物理、化学、生物药剂学、安全性、有效性、稳定性、均一性等指标符合规定标准的程度。

药品的质量首先取决于药物自身的疗效和毒副作用等生物学特性，即药物的有效性和安全性。药物的生物学特性反映的是药物的内在质量。如果药物的疗效差，达不到防病治病的目的，就没有临床应用价值，也就没有任何质量可言。即使药物的疗效很好，如果其毒副作用也大、治疗窗狭窄、临床使用风险高，也不适宜用于临床。为了保障药品的安全和有效，要求药物在治疗剂量范围内，疗效肯定，不良反应小，不发生严重的毒性反应。药物的疗效和毒副作用等生物学特性是药理学研究的主要内容。

药品的质量同时也取决于药物的纯度与含量等外在质量。药品生产企业的生产工艺、技术水平、设备条件和储藏运输状态的差异，都将影响药品的质量。

药品质量的优劣直接影响到药品的有效性和安全性，关系到公众的健康和生命安危。药品质量研究就是为了制定药品标准，加强对药品质量的控制及监督管理，保证药品的质量稳定均一并达到用药要求，保障用药的安全、有效和合理。

药品标准只是控制药品质量的有效措施之一。药物的质量还要靠实施《药品生产质量管理规范》及工艺操作规程，进行生产过程的控制加以保证。只有将药品质量的终点控制（按照药品标准进行分析检验）和生产过程控制结合起来，才能全面地控制产品的质量。

二、药品质量标准

药品质量标准是指国家对药品质量规格及检验方法所作出的技

术规定，是药品生产、供应、使用、检验和管理部门共同遵循的法定依据。药品质量标准分为法定标准和企业标准两种。

《中华人民共和国药品管理法》明确规定“药品必须符合国家药品标准”；“国务院药品监督管理部门颁布的《中华人民共和国药典》和药品标准为国家药品标准。国家药品监督管理部门组织药典委员会，负责国家药品标准的制定和修订。国家药品监督管理部门的药品检验机构负责标定国家药品标准品、对照品。”

2007年6月18日施行的《药品注册管理办法》进一步明确，“国家药品标准，是指国家食品药品监督管理局颁布的《中华人民共和国药典》、药品注册标准和其他药品标准，其内容包括质量指标、检验方法以及生产工艺等技术要求。”

药品注册标准是指国家食品药品监督管理局批准给申请人特定药品的标准，生产该药品的药品生产企业必须执行该注册标准。药品注册标准不得低于《中国药典》的规定。药品注册标准的项目及其检验方法的设定，应当符合《中国药典》的基本要求、国家食品药品监督管理局发布的技术指导原则及国家药品标准编写原则。

根据我国《药品管理法》的规定，已在研制的新药，在进行临床试验或使用前应先得到国务院药品监督管理部门的批准。为保证临床用药的安全和临床结论可靠，还需由新药研制单位制定并由国家药品监督管理部门批准一个临时性的质量标准，即所谓的临床试验用药品质量标准。该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。

新药经临床试验或使用后报试生产时，要制定暂行药品标准。该标准执行两年后，如果药品质量稳定，该药转为正式生产，此时的药品标准叫作试行药品标准。该标准执行两年后，如果药品质量仍然稳定，经国家药品监督管理部门批准转为国家药品标准。

国家食品药品监督管理局根据保护公众健康的要求，可以对批准生产的新药设立监测期。监测期自新药批准生产之日起计算，最长不得超过五年。监测期内的新药，国家食品药品监督管理局不批准其他企业生产、改变剂型和进口。

企业药品标准，又称企业内部标准，是药品生产企业研究制定并用于其药品质量控制的标准。它仅在本企业的药品生产管理中发挥作用，属于非法定标准。企业药品标准大都必须高于法定标准的要求，否则其产品的安全性、有效性和质量可控性不能得到有效的保障，不得销售和使用。企业药品标准在提高产品的质量、增加产品竞争力、优质产品自身保护以及严防假冒等方面均可发挥重要作用。国内外很多医药企业在药品的生产和管理中均有企业药品标准，并对外保密。

三、《中华人民共和国药典》概述

《中华人民共和国药典》简称《中国药典》(Chinese Pharmacopoeia, Ch. P.)。其收载的药品质量标准是我国对药品品种及质量提出的基本要求，是我国监督管理药品质量的法定技术标准，属于国家药品标准。

随着科学技术的不断发展以及临床合理用药的不断完善，药品质量标准也在与时俱进、不断提高。因此，《中国药典》作为我国法定的药品质量标准，也要不断地修订、完善和提高。新中国建立以来，已颁布施行的《中国药典》共有九个版次，分别是1953年版、1963年版、1977年版、1985年版、1990年版、1995年版、2000年版、2005年版和2010年版（现行版）。自1985年版开始，每五年更新一次。并且1985年版及以后的各版药典均出版了英文版，扩大了《中国药典》在世界各国的影响力。本书除特别注明版次外，《中国药典》均指现行版。

已颁布实施的九个版次的《中国药典》，均由正式出版本和增补本组成。1953年版只有一部和一个增补本，收载有中药、化学药品、生物制品；1963年版至2000年版间的六个版次均分为一、二两部，其中，一部收载中药材和中药成方及单方制剂，二部收载化学药、生化药、抗生素、放射性药品、生物制品及各类制剂；自2005年版开始分为三部，其中，一部收载中药材及饮片、中药成方及单方制

剂，二部收载化学药、生化药、抗生素、放射性药品及各类制剂，三部收载生物制品等。

《中国药典》2010年版为现行版，于2010年1月出版发行，2010年7月1日起执行。共分为三部，其中，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，品种共计2165种；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，品种共计2271种；三部收载生物制品，品种共计131种。与《中国药典》2010年版配套使用的还有《药品红外光谱集》（第一至四卷）、《临床用药须知》（中药材和饮片第一版、中成药第二版、化学药第五版）、《中药材显微鉴别彩色图谱》及《中药材薄层色谱彩色图集》（第一册、第二册）。

（一）现行版药典

现行版药典与之前的版本比较在以下几个方面有较大变化：

1. 收载品种有较大幅度增加

基本覆盖国家基本药物目录品种范围，收载品种的新增幅度和修订幅度为历版最高，共收载品种4567种，新增1386种，修订2228种；附录亦有较大变化，共新增47个，修订155个。对于部分标准不完善、多年无生产、临床不良反应多的药品，也加大调整力度，2005年版收载而2010年版未收载的品种共计36种。

2. 现代分析技术得到进一步加强

除在凡例和附录中加强安全性检查总体要求外，在品种正文标准中增加或完善安全性检查项目，如凡例中规定所有来源于人或动物的供注射用的原料药均增订“制法要求”。制剂通则中规定，眼用制剂按无菌制剂要求；橡胶膏剂首次提出卫生学要求；滴眼剂和静脉输液增订渗透压摩尔浓度检查项等。附录中新增溶血与凝聚检查法、抑菌剂效力检查法指导原则等。药典一部对中药注射剂增加重金属和有害元素限度标准；对用药时间长，儿童常用的品种增加重金属和有害元素检查，对易霉变的桃仁、杏仁等新增黄曲霉毒素检

测。药典二部加强了对有关物质、高聚物等的控制；扩大对残留溶剂、抑菌剂与抗氧剂、渗透压、细菌内毒素、无菌等的控制。药典三部严格控制了生物制品生产过程中抗生素的使用，对添加防腐剂进行了限制，并加强对残留溶剂、杂质、内毒素残留等控制要求。

3. 对药品质量可控性、有效性的技术保障得到进一步提升

除在附录中新增和修订相关的检查方法和指导原则外，在品种正文标准中增加或完善有效性检查项目。如新增电感耦合等离子体原子发射光谱法、离子色谱法，修订原子吸收光谱法、重金属检查法等，组成较完整的控制重金属和有害元素的检测方法体系。药典一部大幅度增加符合中药特点的专属性鉴别，除矿物药外均有专属性强的薄层鉴别方法，并建立了与质量直接相关能体现有效活性的专属性检测方法。药典二部中含量测定或效价测定采用了专属性更强的液相色谱法；大部分口服固体制剂增订了溶出度检查项目；含量均匀度检查项目的适用范围进一步扩大至部分规格为 25 mg 的品种。药典三部对原材料质量要求更加严格，对检测项目及方法的确定更加科学合理。

4. 药品标准内容更趋科学规范合理

为适应药品监督管理的需要，制剂通则中新增了药用辅料总体要求；可见异物检查法中进一步规定抽样要求、检测次数和时限等；不溶性微粒检查法中进一步统一了操作方法等。药典一部规范和修订中药材拉丁名；明确入药者均为饮片，从标准收载体例上明确了（性味与归经）、（功能与主治）、（用法与用量）为饮片的属性。

5. 鼓励技术创新，积极参与国际协调

2010 年版药典积极推进自主创新，根据中医学理论和中药成分复杂的特点，建立了能反映中药整体特性的色谱指纹图谱法，以保证质量的稳定、均一。同时，积极引入了国际协调组织在药品杂质控制、无菌检查法等方面的要求和限度。

此外，本版药典也体现了对野生资源保护与中药可持续发展的理念，参照与珍稀濒危中药资源保护相关的国际公约及协议，不再