

药 品 制 剂 的 基 础 测 试



世 界 卫 生 组 织

人 民 卫 生 出 版 社



药品制剂的 基础测试



中国医药出版社

人民卫生出版社



药品制剂的基础测试

世界卫生组织 编

梁文藻 郑华美 田颂九 译

涂国士 校

人民卫生出版社

世界卫生组织委托中华人民共和国

卫生部由人民卫生出版社出版本书中文版



(京)新登字081号

ISBN 92 4 154418 X

© 世界卫生组织 1991

根据《世界版权公约》第二号协议书规定，世界卫生组织出版物享有版权保护。要获得世界卫生组织出版物的部分或全部复制或翻译的权利，应向设在瑞士日内瓦的世界卫生组织出版办公室提出申请。世界卫生组织欢迎这样的申请。

本书中所用的名称和资料，特别是涉及任何国家、领土、城市或地区或其当局的合法地位，或涉及国境线或边界线的划分的内容，均不代表世界卫生组织秘书处的任何观点。

文中如提到一些公司或一些工厂的产品，并不意味着比其他未提及的同类公司或产品优先得到世界卫生组织的承认或推荐。除了错误和遗漏外，所有专利产品名称的字头均大写，以示区别。

书中表述的观点仅由编者负责。

药品制剂的基础测试

世界卫生组织 编

梁文藻 郑华美 田颂九 译

人民卫生出版社出版

(北京市崇文区天坛西里10号)

人民卫生出版社印刷厂印刷

1000×1400毫米32开本 4%印张 150千字

1992年11月第1版 1992年11月第1版第1次印刷

ISBN 7-117-01810-0/R·1811

目 录

1. 前言	1
2. 推荐的实验室设备	3
一般要求	3
实验台具	3
实验室辅助设施	3
3. 检查	5
4. 熔融特性的测定	6
5. 试验步骤	10
6. 仪器设备	112
7. 试剂	114
8. 索引	123
9. 致谢	133

本书收录的测试方法，仅供药品制剂的鉴别，而不能替代药典有关章节的规定。

1. 前 言

本书收载的药物基础（简易）测试，是药品供应系统保证质量的一个组成部分。这些测试根据下述目标进行设计：

- （a）当根据药品的标签和外观对某种药品产生怀疑时，利用有限的常用试剂，提供一种简便、实用的方法鉴别药品。
- （b）当无设备齐全的实验室时，提供一种可行的方法鉴别药品。
- （c）证明某些易分解药品，在不利条件下是否已明显分解。

在任何情况下，基础测试均不能取代国际药典^a或其他药典标准。药典提供全面的质量保证，而基础测试只是确证药品的鉴别。

有几个欧洲国家，为了防止药品的混乱，或排除药品是否已明显分解和掺假，国家的药事机构已批准药品流通的基层单位（批发部，药房）可采用简单的试验以鉴别药品。

1986年，WHO出版了药物的基础测试手册^b。现增补出版本书，收载150种制剂的试验。其中绝大多数是WHO基本药物示范目录中的品种^c。所收载的每一测试方法，至少已经过不同国家的4个实验室核对，更多制剂的类似测试方法正在准备之中，将分批出版。

在运输和贮藏期引起的药品分解，对热带地区国家特别重要。实际上，在温和气候条件下测定的有效期，即使符合包装条件要求，在热带地区也不一定适用。为此，制剂的外观检查尤为重要，因为它往往提供第一手的药物分解迹象。出现分解的情况，也可怀疑是由于不规范的制造、掺假或伪造而引起的。

基础测试，不需要由有资历的正规药师或化学家来执行，但是操作人员必须有一些分析化学的知识，例如经过学习获得药剂士资格的人员。

对大部分制剂，规定了几项试验。但对任何一个样品并不需要全部做。但是如果怀疑的标签有误或药品不合格，则所有规定试验项目要全做。不过就基础测试的实质来看，结果还不是全部可靠。即便是一项试

^a*The International Pharmacopoeia*, third edition, Geneva, World Health Organization. Volume 1, *General methods of analysis*, 1979. Volume 2, *Quality specifications*, 1981. Volume 3, *Quality specifications*, 1988.

^b*Basic tests for pharmaceutical substances*. Geneva, World Health Organization, 1986.

^cWHO Technical Report Series, No. 796, 1990.

验反常，也应看做是该药品可能不合格的信号。在这种情况下，要经过有适当设备的分析实验室全面分析后，才能得出最后结论。

对推荐的试验，增补了外观检查和最少量的实验室设备和装置的建议。所需试剂和试液等附在本书后面。欢迎对所刊载的测试方法提出评论意见，意见请寄：

Pharmaceuticals,
World Health Organization,
1211 Geneva 27,
Switzerland

2. 推荐的实验室设备

对药品或其制剂全面的药典分析，需在一适当装备的药品检验实验室进行。世界卫生组织药品质量标准专家委员会在第 29 次报告中^{*}，曾对适度的药品检验实验室的设计和提出过建议。作为发展此类药品检验实验室的第一步，就是建立进行基础试验所需的设备。

一般要求

工作场所应有良好的照明，最好是自然光。应有空调或加热装置，以适应气候变化。加热装置应选用密闭的循环对流加热器或散热器，避免明火。实验室的门要朝外开。并遵守防火和安全制度。地板覆盖物应完整、耐火和容易清洗。壁式家具和门窗的框架也应易清洗，所有这些设备的颜色应为中性色彩(白色或浅米黄色)。以便易于评估呈色反应。

实验台具

工作台靠墙放置，自然光最好由左边照射。通风橱或装有通风器的实验台应安置在室内一角。工作台面应铺有白色或黑色耐酸塑料板面，玻璃或陶瓷板面可能会增加玻璃仪器的破损。未油漆的木器表面应用易溶石蜡浸渍，所用油漆和树脂应耐稀酸。工作台高度应以做实验时站着或坐着均感适宜为度。工作台的架子和抽屉不宜太深，应与所需贮存物品相适应。坐椅应结实和稳固。

橱和玻璃容器均应便于保养、清洗和耐化学试剂腐蚀。试剂架应铺盖毛玻璃板，牢固地固定在墙上或工作台上。易燃溶媒和浓的无机酸类应贮存于不超过 21 的封闭容器中。大容量贮存应放在另一具有当地防火安全要求的房间中。浓酸类和氨溶液应分开存放，最好放在通风橱靠瓷砖或耐酸塑料板贴面的墙边。通风橱应有耐酸的塑料框架和玻璃门。

实验室辅助设施

所有电路、煤气和水的供应均应符合当地的安全标准。所有电器插座均应装有自动保险装置。

人工照明不应有阴影，并装有耐酸和耐溶剂腐蚀的保护罩。

如无煤气设备，可用酒精灯或电加热器。电加热器应配有变压器，加热丝应完全绝缘。易燃液体必须在水浴内加热。

^{*}WHO Technical Report Series, No. 704, 1984.

工作台应配有水龙头和下水道。水龙头应装有三弯头阀门，其一连接水泵。下水道必须耐酸和耐溶剂。

为了避免酸与氨气污染蒸馏水，蒸馏器和/或离子交换器必须离工作区有适当的距离。应保证良好的通风，如无空调时，窗户应可随时开启。

3. 检 查

外观检查，应在其他试验之前进行。第一步应检查包装和容器有无缺陷和破损，标签应核实，保证有下述内容：药物名称；剂量；效价或浓度；厂商名称；批号；失效期。重新分装的药物还应附有相应负责分析实验室的编号。

包装有缺陷的药品或标签不全，受损或无标签的药品最好请设备齐全的药品检验室帮助检验。

常见的物理缺陷包括：

片剂

——在容器底部有过多的粉末和/或碎片。（由于药片受到磨擦、挤压或破损）；

——药片有裂纹、缺口、膨胀、斑点、变色、片子熔融；

——容器壁或药片上有结晶出现。

胶囊剂

——胶囊外壳硬化或变软，有裂纹、膨胀、斑点或外壳变色。

4. 熔融特性的测定

熔点的测定

定义

熔点在毛细管中测定。“在约……熔融”是指样品全部熔融时的温度，显示固体消失。除另有规定外，所测结果应在规定熔点的 $\pm 4^{\circ}\text{C}$ 范围以内。

操作细节

熔点测定的适宜方法如下：

取被测样品约 50mg，在小玛瑙研钵中研细。置真空干燥器中，用硅胶或五氧化二磷室温干燥 24 小时（除测试项目另有规定者外）。用内径为 1mm 的干燥毛细管填装被测样品，高度约为 3mm。加热熔点测定装置，至温度达预期熔点的 $5\sim 10^{\circ}\text{C}$ 以下时，调节加热室升温速度为每分钟 1°C ，将装有样品的毛细管置入加热室中，记取熔结样品全部透明时的温度，这就是所规定的熔点。

讨论

熔融温度的纯理论定义与实际测定结果间的差别是公认的。熔点的精确物理定义，只存在于所谓三相点，就是当三相（固相、液相、气相）达到平衡的温度。三相点的测定要进行很复杂的实验。所以许多药典附录中不用这个温度，只是记述实际观察到的熔融间距，把液滴出现、样品软化或熔结时，看作是熔融过程的开始（初熔）；把样品形成澄清、透亮液滴时看作是熔融过程的终结（全熔）。

对一些熔融不分解的纯的样品，初熔的观测有一定的可靠性。但对不纯样品，初熔因杂质的性质而有变异。因此在基础测试中，建议采用下述熔点的定义，这定义与国际药典所记述的熔融温度相同。

熔点指样品刚好全部熔融时的温度，在此温度显示样品固相消失，熔融物全部透明。

这样说法也有缺点，即如果样品中有杂质，因没观察熔融间距，杂质的存在只能由熔点降低来推测，而熔融间距的增大，通常即为样品纯度低的标志。不过，这些情况对基础测试的鉴定不太重要，只要按照上

述操作，增加熔点测定数值的重现性，上述缺点即可全部抵消。

熔 融 变 化

定义

在基础测试中所用的术语“熔融变化”是指熔融时同时分解的样品的熔点。同时也适用于熔点高于 250℃ 的样品，表明测定结果重现性可能较低。

讨论

必须注意的是，在真实熔点（或熔距）与分解温度之间存在着差别。对真实熔点来说，样品无化学变化产生。不过，当某些样品受热后，在熔融前或在熔融时即发生分解，表现为样品变色或产生气泡。在这种情况下，所观察到的熔融温度不是样品的真实熔点，而是样品与分解物的混合熔点。显然分解温度不能认为是样品的物理性质，因为分解产物的量和引起分解的温度，取决于加热时间的长短，所以，即便采用标准化的操作方法，重现率也不高。

共熔温度的测定

定义

共熔温度只报初熔时的单一数值，即样品固体崩溃或在毛细管壁出现液滴时的温度。试验中所用混合物，一般约为等量的待测样品和辅助物质充分混合而成。如两个样品的等量要求很严格时，在试验操作中将特别注明。

操作细节

共熔温度的适宜测试方法如下：

研磨等量（按重量计）的待测样品和辅助样品，两个样品应预先在真空干燥器中经硅胶或五氧化二磷在室温下干燥 24 小时。用内壁为 1mm 的干燥毛细管，填充混合样品，高度约为 3mm，加热熔点测定装置至欲测温度的 5~10℃ 以下，调节加热室升温速度为每分钟 1℃。将装有样品的毛细管置入加热室中，记取样品固体崩溃或毛细管内壁出现液滴时的温度。

讨论

在基础测试中，引用共熔温度测定做为鉴别的附加指标。共熔点的精确测定，需要做一系列不同比例混合物的测定。这样测得的共熔点是热力学精确规定的，可以用做鉴别和测定纯度的指标。但是这样的操作对基础测试的设计很不现实，因操作需要很长时间和适当的实验设备。为适应基础测试的要求，将共熔点的混合比例确定为固定比例 1:1。然而，这样做的缺点是：在一些情况下，熔融物不透明，引起测定时个体判断的误差，而使重现性降低。不过，基础测试所选用的共熔温度，通常其重现性都在 $\pm 5^{\circ}\text{C}$ 的范围内。

应当指出，共熔温度测定时，观察的是初熔，而熔点测定观察的是全熔。

混合熔点

操作

混合熔点的测定也用毛细管，如前“熔点的测定”项下所记述的。等量的待测样品和对照样品混匀后，装入毛细管中。另取 2 支毛细管，1 支装待测样品，另 1 支装对照样品，将 3 支毛细管一齐在熔点测定装置中加热，混合样品的熔点与 2 个单一样品的差别，不能大于 $\pm 4^{\circ}\text{C}$ 。

讨论

虽然混合熔点的测定没有收入基础测试中，但在确定两个样品是否一样时是个很可靠的指标。一般采用混合熔点做鉴别试验，需要易于得到的适当对照样品，这样的对照样品只能由国家级机构安排。因此每个实验室只能创造条件，从收到的各批优质样品中收集对照样品，这样，就可用混合熔点法作鉴别的有力附加指标。这样的对照样品一旦收集后，可进一步做鉴别试验中的薄层层析。

熔点测定装置

装置类型

已生产的熔点测定装置有很多种。Buchi 和 Hasler* 曾综述市场中能购到的各种熔点测定装置。

*Büchi, J. & Hasler, C. *Pharmaceutica acta Helvetica*, 49:47(1974).

所用熔点测定装置，应安装一个放大镜，有一加热控制器，控制熔融的升温速度大约为每分钟 $1\sim 2^{\circ}\text{C}$ 。还需配备内径为 1mm 的毛细管。

加热装置可以用搅拌油浴的形式，如 Thiele 装置或其改进型^{*}，或者用加热块，例如 Lindström 型或 Culatti 改进型[†]。

温度计的校正

为使熔融特性的各种测定有实际意义，必须用精确的温度计。所用温度计应经过公认的适当机构检定。经检定的温度计可转而校正其他温度计。另一个核查温度计精确度的方法是用内径 1mm 的毛细管测定一套 WHO 的熔点对照品，如实测的对照品熔点与对照品的标示熔点相差在 $\pm 2^{\circ}\text{C}$ 的范围内，温度计即认为合格。测定时一个重要条件是，温度计和毛细管在测定装置中的放置位置，在每次测定时都必须一致。温度计的水银柱暴露在空气中的长度能引入明显误差，特别在测高温时尤甚。因此，希望用加热范围窄的温度计，例如 $0\sim 110^{\circ}\text{C}$ ， $110\sim 210^{\circ}\text{C}$ 或 $200\sim 300^{\circ}\text{C}$ 。如果做不到，需要加校正值，可按照国际药典第三版（1 卷，22 页）所列公式计算。

加热变化

基础测试中的“加热变化”是指样品在开口试管中用直火或电炉加热时的变化（例如变色或产生气泡）。

^{*}Skau, E. L. & Arthur, J. C. Jr. In: Weissberger, A., ed. *Technique of organic chemistry*, New York, Interscience, 1971, Vol. 1, p. 105.

[†]Kienitz, H. In: Houben-Weyl, *Methoden der organischen Chemie* Stuttgart, Georg Thieme Verlag, 1953, Vol. 2, p. 788.

5. 试验步骤

乙酰唑胺片 ACETAZOLAMIDE TABLETS

性状 本品每片通常含乙酰唑胺 250mg。

样品制备

1. 取本品 1 片称重, 计算含相当乙酰唑胺 30mg 和 40mg 的重量。
2. 取几片研细, 按 1 项计算的相当重量称取样品, 即为供试样品; 30mg 为供试品 1; 40mg 为供试品 2。

鉴别试验

颜色和其他反应

1. 取供试品 1, 置一试管中, 加盐酸 ($\sim 70\text{g/l}$) 试液 2.0ml 和锌粉试剂 0.05g, 即感到硫化氢臭。置醋酸铅或硝酸铅试剂条于试管口上, 试纸条变为棕-黑色。
2. 取供试品 2, 加水 5ml 和氢氧化钠 ($\sim 80\text{g/l}$) 试液约 0.1ml, 振摇, 再加硫酸铜 (160g/l) 试液约 0.1ml, 即产生蓝-绿色沉淀。

乙酰水杨酸片 (阿斯匹林片) ACETYLSALICYLIC ACID TABLETS

性状 本品每片通常含乙酰水杨酸 100~500mg。

样品制备

1. 取本品 1 片称重, 计算含相当乙酰水杨酸 20mg 的重量。
2. 取几片研细, 按 1 项计算的相当量称取样品, 即为供试样品。

鉴别试验

熔融特性: 取少量供试样品置试管中, 加热, 熔融, 有强烈醋酸臭。继续加热, 熔融物由黄色变为棕色, 然后成黑色。

颜色和其他反应

1. 取加热试验后所剩供试样品的一半, 置一适当白色瓷盘或有白

色背景的表面皿上，加三氯化铁（25g/l）试液 1 滴，不显紫色。

2. 取所剩另一半供试样品，置一适当白色瓷盘或有白色背景的表面皿上，加氢氧化钾/乙醇试液 1 滴，1 分钟后再加三氯化铁（25g/l）试液 1 滴，即显紫色。

氢氧化铝片

ALUMINIUM HYDROXIDE TABLETS

性状 本品每片通常含氢氧化铝 500mg。

样品制备

1. 取 1 片称重，计算含相当氢氧化铝 0.15g 和 0.7g 的重量。
2. 取几片研细，按 1 项计算的相当重量称取样品，即为供试样品，0.15g 为供试品 1，0.7g 为供试品 2。

鉴别试验

颜色和其他反应

1. 取供试品 1，加氢氧化钠（~80g/l）试液 5ml，加热至沸，滤过。取滤液，加氯化铵试剂 0.5g，振摇，即产生白色胶凝状沉淀。
2. 取供试品 2，加新制备的冷却的蒸馏水 10ml，振摇 1 分钟，滤过，滤液对 pH 试剂试纸显中性。

盐酸氨氯吡咪片

AMILORIDE HYDROCHLORIDE TABLETS

性状 本品每片通常含盐酸氨氯吡咪 5mg。

样品制备

1. 取本品 1 片称重，计算含相当盐酸氨氯吡咪 0.07g 的重量。
2. 取几片研细，按 1 项计算的相当重量称取样品。加沸水 50ml，振摇，趁热滤过，滤液即为供试溶液。

鉴别试验

颜色和其他反应

1. 量取供试溶液 15ml，加盐酸（~70g/l）试液 2.0ml 和亚硝酸钠（10g/l）试液 0.5ml，振摇 2~3 分钟，再加 2-萘酚试液 0.5ml，即产生红棕色沉淀。
2. 量取供试溶液 15ml，加硝酸（~130g/l）试液 0.5ml 和硝酸银

(40g/l) 试液几滴, 即产生白色沉淀。再加氨 ($\sim 100\text{g/l}$) 试液几滴, 沉淀即溶解。

氨己酸注射液

AMINOCAPROIC ACID INJECTION

性状 本品为氨己酸的灭菌溶液。通常在 1.0ml 的适当介质中含氨己酸 200~400mg。

样品制备

1. 量取混匀安瓿内容物适量, 使含相当氨己酸 0.5g, 即为供试溶液。
2. 取三条滤纸条, 浸入供试溶液中, 使溶液上行约 4cm, 取出滤纸条, 剪去下端浸渍部分和上端未湿润部分, 将此滤纸条在室温晾干, 即为供试纸条。

鉴别试验

颜色和其他反应

1. 取一条供试纸条, 加硫酸铜 (160g/l) 试液 1 滴, 即产生蓝-绿色斑点。
2. 取 1 条供试纸条, 加茚三酮/乙醇试液 1 滴, 室温放置使其反应几分钟, 即产生红紫色斑点。
3. 取一条供试纸条, 加三氯化铁 (25g/l) 试液 1 滴, 即产生橙-红色斑点。

氨己酸片

AMINOCAPROIC ACID TABLETS

性状 本品每片通常含氨己酸 500mg。

样品制备

1. 取本品 1 片称重, 计算含相当氨己酸、0.5g 的重量。
2. 取几片研细, 按 1 项计算的相当重量称取样品。加水 5ml, 使成悬浮液。取三条滤纸条, 浸入悬浮液中, 使溶液上行约 4cm, 取出滤纸条, 剪去下端浸渍溶液部分和上端未湿润部分, 将此滤纸条在室温晾干, 即为供试纸条。

鉴别试验

颜色和其他反应