



全国高等医药院校药学专业教材
“十三五”江苏省高等学校重点教材

编号：2017-2-066

药物分析进展

(第二版)

柳文媛 ◎ 主编

江苏凤凰科学技术出版社



全国高等医药院校药学专业教材
“十三五”江苏省高等学校重点教材

编号: 2017-2-066

药物分析进展

(第二版)

主 编 柳文媛
副主编 宋沁馨 吴春勇
编 者 李 博 严 方

图书在版编目(CIP)数据

药物分析进展/柳文媛主编. —2版. —南京:
江苏凤凰科学技术出版社, 2018.9
ISBN 978-7-5537-8640-7

I. ①药… II. ①柳… III. ①药物分析—教材 IV.
①R917

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2017)第 267301 号

药物分析进展(第二版)

主 编	柳文媛
责任编辑	陈 静
责任校对	郝慧华
责任监制	刘 钧

出版发行	江苏凤凰科学技术出版社
出版社地址	南京市湖南路1号A楼, 邮编: 210009
出版社网址	http://www.pspress.cn
照 排	江苏凤凰制版有限公司
印 刷	江苏凤凰通达印刷有限公司

开 本	787 mm×1092 mm	1/16
印 张	18.25	
版 次	2018年9月第1版	
印 次	2018年9月第1次印刷	

标准书号	ISBN 978-7-5537-8640-7
定 价	45.00 元

图书如有印装质量问题,可随时向我社出版科调换。

前言

药品是用于防病、治病和提高机体免疫力的物质。药品质量不仅直接影响其疗效,而且关乎公民的健康与生命安全。因此,药品是必须保证质量的特殊商品。药物分析是综合运用各类技术,研究药品质量保障方法及规律的科学。药物分析的知识体系能够为药品研发、临床使用和监督管理工作者提供必备的专业基础和技能。

《药物分析进展》是适用于普通高等药学教育、执业药师继续教育、远程在线教育的药物分析课程教材。教材的编写结合了我国医药行业对药学人才的需求,以及国际药学教育培养药师型人才的理念和趋势。我国医疗体制的改革和大健康产业的发展需要药学人才具备与之相匹配的高质量药学服务的知识储备。因此,培养既具有创新研究又具备药学服务知识与技能的药学人才是高等药学教育的使命。

本版教材在第一版的基础上进行了全面修订。结合《中华人民共和国药典》(以下简称《中国药典》)2015年版的颁布实施,编写组将第一版的知识体系整合为两个知识模块,分别是基础知识模块(第1~7章)和专业能力模块(第8~11章)。同时,新增了临床应用的知识模块(第12~15章)。基础知识模块涵盖了化学分析、光谱分析、色谱分析等技术方法,有助于培养和夯实专业基础知识;各类典型药物的质量分析案例构成了专业能力模块的主要内容。随着临床药学服务的发展,生物医学检测、安全合理用药和个体化治疗的相关知识已经成为药学应用型人才培养的重要内容,这些知识点构成了临床应用模块的主体。

教材在编写上体现了应用型人才培养的特点。全书以药品质量控制的方法与规律为主线,以药品安全与合理应用为目标,力求对基本理论的阐述深入浅出,突出理论与实际相结合的应用实例,加强对典型案例的剖析与讨论。

本教材的编写得到了江苏省高等学校重点教材建设专项的支持,被评为“十三五”江苏省高等学校重点教材,也获得了中国药科大学教学改革项目的大力支持,专此致谢!

感谢江苏凤凰科学技术出版社一直以来对本教材编写和修订的关心与指导。

编者

2018年7月

目 录

第一章 药品标准与药典

第一节 概述	1
一、国家药品标准的效力与组成	1
二、国家药品标准的制定原则	2
第二节 《中国药典》	2
一、《中国药典》概况	2
二、《中国药典》2015 年版的内容与特点	2
第三节 药品质量标准的内容	3
一、名称	6
二、有机药物的结构式	6
三、分子式和相对分子质量	6
四、来源或有机药物的化学名称	6
五、含量限度	6
六、性状	7
七、鉴别	7
八、检查	8
九、含量/效价测定	8
十、类别	9
十一、贮藏	9
第四节 主要的国外药典及人用药品注册技术要求国际协调会	9
一、《美国药典》	9
二、《英国药典》	10
三、《欧洲药典》	10
四、《日本药局方》	11
五、《国际药典》	11
六、人用药品注册技术要求国际协调会	12

附录 1 一般鉴别试验部分内容(《中国药典》四部通则 0301) 13

附录 2 ICH 有关药品的质量技术要求目录 15

第二章 药品检验基础

第一节 药品检验程序 17

一、检验机构 17

二、检验程序 17

第二节 有效数字与名词术语 19

一、有效数字 19

二、药品检验名词与术语 20

第三节 物理常数测定法 21

一、熔点测定法 22

二、旋光度测定法 24

三、吸收系数测定法 26

第三章 滴定分析法

第一节 酸碱滴定法 28

一、基本原理 28

二、酸碱指示剂 30

三、滴定液的配制和标定 31

四、应用 32

第二节 非水溶液滴定法 32

一、非水碱量法 32

二、非水酸量法 34

第三节 氧化还原滴定法 35

一、碘量法 35

二、铈量法 37

三、亚硝酸钠滴定法 38

第四章 分光光度法

第一节 紫外-可见分光光度法 41

一、基本原理 41

二、紫外-可见分光光度计	42
三、吸光度的测定	43
四、应用	44
第二节 荧光分析法	47
一、基本原理	47
二、荧光分光光度计	47
三、应用	48
第三节 红外分光光度法	48
一、基本原理	49
二、红外分光光度计	49
三、红外光谱与药物结构的关系	50
四、应用	51
第五章 色 谱 法	
第一节 薄层色谱法	53
一、基本原理	53
二、常用的固定相	54
三、操作方法	54
四、色谱系统适用性试验	55
五、应用	56
第二节 高效液相色谱法	57
一、色谱法术语	57
二、高效液相色谱仪	59
三、分类	60
四、色谱系统适用性试验	62
五、应用	63
第三节 气相色谱法	65
一、基本原理	65
二、气相色谱仪	65
三、常用的固定液与载体	67
四、应用	67
第四节 电泳法	70
一、基本原理	70
二、平板电泳法	70
三、毛细管电泳法	71
四、应用	72

第六章 色谱-光谱联用技术

第一节 气相色谱-质谱联用技术	75
一、工作原理	75
二、仪器组成	78
三、应用示例	79
第二节 液相色谱-质谱联用技术	81
一、工作原理	81
二、接口装置	82
三、应用示例	82
第三节 液相色谱-核磁共振联用技术	86
一、方法特点	86
二、基本操作方法	87
三、应用示例	88
第四节 气相色谱-红外光谱联用技术	89
一、简述	89
二、气相色谱-红外光谱联用系统组成	89
三、光谱检索	90
四、应用示例	91

第七章 杂质检查与药物稳定性

第一节 杂质的分类与分析方法	95
一、杂质的分类	95
二、分析方法	96
第二节 无机杂质	96
一、重金属检查	97
二、砷检查	98
三、炽灼残渣检查	100
第三节 有机杂质	101
一、杂质定量方法	101
二、杂质限度	104

第四节 分析方法验证	105
一、专属性	105
二、线性	107
三、范围	107
四、准确度	108
五、精密度	108
六、检测限	109
七、定量限	109
八、耐用性	110
第五节 药物稳定性研究	111
一、影响因素试验	111
二、加速试验	111
三、长期试验	112
四、考察项目	112
 第八章 化学药物与抗生素类药物的分析	
第一节 阿司匹林及其制剂的分析	114
一、阿司匹林的分析	114
二、阿司匹林片和阿司匹林肠溶片的分析	117
第二节 苯巴比妥及其制剂的分析	118
一、苯巴比妥的分析	119
二、苯巴比妥片的分析	122
第三节 盐酸普鲁卡因及其制剂的分析	122
一、盐酸普鲁卡因的分析	123
二、盐酸普鲁卡因注射液的分析	124
第四节 磺胺甲噁唑及其制剂的分析	125
一、磺胺甲噁唑的分析	125
二、磺胺甲噁唑片的分析	128
三、复方磺胺甲噁唑片的分析	128
第五节 地西泮及其制剂的分析	129
一、地西泮的鉴别	130
二、地西泮有关物质的检查	130
三、地西泮的含量测定	131
四、地西泮制剂的分析	131

第六节 盐酸麻黄碱及其制剂的分析	132
一、盐酸麻黄碱的鉴别	133
二、盐酸麻黄碱的检查	133
三、盐酸麻黄碱及注射液的含量测定	134
第七节 醋酸地塞米松及其制剂的分析	134
一、醋酸地塞米松的分析	135
二、醋酸地塞米松制剂的分析	137
第八节 维生素 C 及其制剂的分析	138
一、维生素 C 的分析	138
二、维生素 C 制剂的分析	141
第九节 盐酸氯丙嗪及其制剂的分析	141
一、盐酸氯丙嗪及制剂的鉴别	142
二、盐酸氯丙嗪及制剂的检查	143
三、盐酸氯丙嗪及制剂的含量测定	144
第十节 青霉素钠和青霉素钾及其制剂的分析	145
一、抗生素类药物分析的特点	145
二、青霉素类药物的鉴别	146
三、青霉素类药物的检查	147
四、青霉素类药物的含量测定	149
五、青霉素类药物制剂的分析	149
第十一节 硫酸庆大霉素及其制剂的分析	150
一、硫酸庆大霉素的分析	150
二、硫酸庆大霉素制剂的分析	153

第九章 生物制品分析

第一节 生物制品概述	154
一、生物制品定义	154
二、生物制品分类	154
三、生物制品的发展和现状	155
四、生物制品的特点	155
第二节 生物制品质量标准	156
一、生物制品标准的内容	156
二、生物制品标准的特点	157

三、《中国药典》三部简介	158
第三节 生物制品的鉴别	159
一、免疫双扩散法	160
二、免疫电泳法	160
三、免疫斑点法	161
四、免疫印迹法	162
五、等电点	163
第四节 生物制品的检查	163
一、肽图检查法	163
二、其他质量同一性检查	164
三、纯度	165
四、外源性 DNA 残留量	167
五、宿主菌蛋白残留	168
六、异常毒性	168
第五节 生物制品的生物活性/效价测定	169
一、动物免疫力试验	169
二、动物存活率试验	170
三、活菌数和活病毒滴度测定	170
四、酶法	170
五、免疫分析法	172
 第十章 中 药 分 析 	
第一节 概述	177
一、中医药典籍	177
二、中药分析的特点	178
第二节 样品制备方法	178
一、溶剂提取法	178
二、其他提取法	180
三、纯化方法	181
第三节 中药分析的基本程序	182
一、取样	182
二、鉴别	184
三、检查	187
四、含量测定	191

第四节 中药分析主要方法及应用	194
一、高效液相色谱法	194
二、气相色谱法	198
三、薄层扫描法	200
四、分光光度法	201
第五节 中药指纹图谱	202
一、中药指纹图谱的类型	202
二、中药指纹图谱分析的方法与步骤	203

第十一章 药物制剂的分析

第一节 制剂的检查项目	206
一、片剂的一般检查	207
二、溶出度	208
三、含量均匀度	211
第二节 制剂的含量测定	211
一、滴定分析法测定制剂含量	212
二、紫外分光光度法测定制剂含量	212
三、色谱法测定制剂含量	213
第三节 复方制剂的分析	214
一、复方制剂分析的特点	214
二、复方制剂分析示例	215

第十二章 体内药物分析与临床药物监测

第一节 常用体内样品的制备与储存	219
一、体内样品的种类	219
二、生物样品的采集与制备	220
三、生物样品的储存与处理	222
第二节 生物样品定量分析的预处理	222
一、去除蛋白质法	223
二、液相萃取法	224
三、固相萃取法(SPE)	226
四、游离药物的测定	229

五、缀合物水解	229
六、化学衍生化法	230
第三节 生物样品定量分析方法的建立	231
一、分析方法的选择	231
二、分析方法建立的一般程序	232
三、药物临床试验生物样本分析实验室的管理	233
第四节 生物样品定量分析方法的验证	233
一、选择性	234
二、残留	234
三、定量下限	234
四、标准曲线与定量范围	235
五、准确度与精密度	236
六、稀释可靠性	237
七、基质效应	237
八、稳定性	237
九、提取回收率	238
十、分析过程的质量控制	239
十一、用于评价方法重现性的试验样品再分析	239
第五节 治疗药物监测	240
一、治疗药物监测与个体化给药	240
二、监测的原则与药物种类	241
三、治疗药物监测的发展方向	242
 第十三章 药物相互作用	
第一节 代谢酶介导的药物相互作用及其评价	245
一、基本原理	245
二、代谢性药物相互作用评价的一般策略	248
三、体外研究	249
第二节 转运体介导的药物相互作用及其评价	253
一、基本原理	253
二、体外研究	256

第十四章 个体化用药相关基因多态性检测技术进展

第一节 实时荧光定量 PCR 技术	261
第二节 核酸侵入技术	264
第三节 生物质谱技术	264
第四节 基因芯片技术	266
第五节 焦磷酸测序技术	266
第六节 新一代大规模测序技术	267

第十五章 基因导向的个体化药物治疗临床实践

第一节 抗凝药物华法林的个体化给药临床实践	270
第二节 抗凝药物氯吡格雷的个体化给药临床实践	272
第三节 嘌呤类药物的个体化给药临床实践	275
第四节 幽门螺杆菌型胃溃疡的个体化给药临床实践	276
参考文献	278

第一章 药品标准与药典

📖 学习目标

1. 了解国家药品标准的效力与组成。
2. 熟悉《中国药典》2015 年版的内容与特点。
3. 掌握药品质量标准的内容与项目含义。
4. 了解常用国外药典及人用药品注册技术要求国际协调会(ICH)。

第一节 概 述

药品是用于治疗救人、保护健康的特殊商品。为了保障药品的质量,国家对药品有强制执行的质量标准,简称药品标准。国家药品标准是国家为保证药品质量所制定的关于药品的质量指标、检验方法及限度的技术要求,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。在国家药品标准中,不仅有药品的质量指标(包括检验项目和限度要求),还规定了检验的方法。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。药品标准是保障药品质量的依据,药品质量是执行标准的结果。

药物分析学是采用各类分析方法和技术(物理、化学、生物学等)对药品进行全面质量研究的科学。药物分析学的任务是揭示药品的质量规律,建立合理有效的质量控制方法和标准,保证药品质量的稳定与可控,保障临床用药的安全和有效。药物分析是药学科学的重要分支学科,哪里有药物,哪里就有药物分析。

一、国家药品标准的效力与组成

国家药品标准具有法律效力。我国《药品管理法》指出,“药品必须符合国家药品标准”。生产、销售和使用不符合国家药品标准的药品是违法行为。

我国的国家药品标准包括原国家食品药品监督管理局(CFDA)颁布的《中华人民共和国药典》(以下简称《中国药典》)、《药品标准》和《药品注册标准》。其中,《药品标准》全称为《中华人民共和国卫生部药品标准》或《国家食品药品监督管理局药品标准》,也简称“部颁标准”或“局颁标准”;《药品注册标准》是指原CFDA 批准给申请人的特定药品标准,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。

三个标准相互依存,相互促进。《中国药典》是核心,“局/部颁标准”是外延,《药品注册标准》是基础。

二、国家药品标准的制定原则

药品的质量标准和药品总是同时产生的。在新药的研究与开发过程中,除对新药的药理、生产工艺等方面进行研究外,还需要对新药的质量进行系统的研究,并在此基础上制定其质量标准。药品标准的制定能最大限度地保证用药的安全性与有效性。药品质量标准的制定应遵循以下原则:

1. 针对性

检测项目的制定要有针对性。要根据药品在生产、流通、使用等各个环节影响质量的因素,有针对性地制定检测的项目,加强对药品内在质量的控制。

2. 科学性

检验方法的选择要注重科学性。作为药品标准的检验方法,既要注重方法的适用性,又要注意采用先进的分析测试技术,不断提高检测的水平,使我国的药品标准达到国际先进水平。

3. 合理性

药品标准限度的制定要有合理性。要在保证药品安全、有效的前提下,根据我国医药工业的生产和技术所能达到的实际水平,合理制定标准限度。

第二节 《中国药典》

一、《中国药典》概况

药典是收载国家药品标准的法典。我国的药典为《中华人民共和国药典》,简称《中国药典》,其英文名称是 *Pharmacopoeia of The People's Republic of China*,简称 *Chinese Pharmacopoeia*,缩写为 ChP。《中国药典》的版次以出版的年份来表示,如《中国药典》2015 年版。《中国药典》由国家药典委员会制定和修订,由原 CFDA 颁布实施。

中华人民共和国成立以来,分别颁布了《中国药典》1953 年版、1963 年版、1977 年版、1985 年版、1990 年版、1995 年版、2000 年版、2005 年版、2010 年版和 2015 年版。当前版为《中国药典》2015 年版,于 2015 年 12 月 1 日起实施。新版药典一经实施,其同品种的上版标准或其原国家标准同时停止使用,但现行版药典未收载的品种仍使用上版标准或国家标准。

二、《中国药典》2015 年版的内容与特点

《中国药典》2015 年版由一部、二部、三部和四部构成,收载品种总计 5 608 种。一部收载药材和饮片、植物油脂和提取物、成方制剂和单味制剂等,品种共计 2 598 种。二部收载化学药品、抗生素、生化药品以及放射性药品等,品种共计 2 603 种。三部收载生物制品,共 137 种。

本版药典首次将通则、药用辅料独立成卷作为四部。将上一版药典中药、化学药、生物制品三部分别收载的共性附录(凡例、制剂通则、分析方法、指导原则、药用辅料等)进行整合,将原附录更名为通则(包括制剂通则、检定方法、标准物质、试剂试药和指导原则)。四部收载通则总计

317 个,其中制剂通则 38 个、检验方法 240 个、指导原则 30 个、标准物质和试液试药相关通则 9 个;药用辅料 270 种。

《中国药典》2015 年版的颁布标志着我国的药品标准水平再上一个台阶。其主要特点为:

- (1) 新版药典对凡例、通则、总则进行了全面修订,整体提升了药品质量控制的要求。
- (2) 进一步扩大了先进、成熟的检测技术的应用,重点加强对药品安全性和有效性的控制要求,药典标准的科学性、先进性和规范性进一步加强。
- (3) 通过科学遴选品种、提升检测能力、严格限度规定、完善技术指导原则等措施,使药典标准的引领作用和技术导向作用显著加强。
- (4) 药用辅料标准的收载品种大幅增加,辅料的质量控制水平和安全性有较大提升。
- (5) 完善了药典标准体系的建设,加强质量全程管理的理念,强化了《中国药典》在国家药品标准中的核心地位。

本书除另有说明外,引用的《中国药典》的示例与相关方法均参照《中国药典》2015 年版。

第三节 药品质量标准的内容

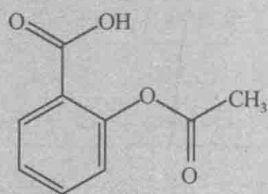
《中国药典》的正文收载药品的质量标准,简称药品标准。药品标准根据品种和剂型的不同,按顺序分别列有:① 品名(包括中文名、汉语拼音名与英文名);② 有机药物的结构式;③ 分子式与相对分子质量;④ 来源或有机药物的化学名称;⑤ 含量限度;⑥ 处方;⑦ 制法;⑧ 性状;⑨ 鉴别;⑩ 检查;⑪ 含量或效价测定;⑫ 类别;⑬ 规格;⑭ 贮藏;⑮ 制剂等。

《中国药典》收载的“阿司匹林”和“阿司匹林片”的药品标准正文如下,其中引用的通则方法均指《中国药典》2015 年版四部通则项下的方法。

阿司匹林

Asipilin

Aspirin



$C_9H_8O_4$ 180.16

本品为 2-(乙酰氧基)苯甲酸。按干燥品计算,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;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 0.1 g,加水 10 ml,煮沸,放冷,加三氯化铁试液 1 滴,即显紫堇色。

(2) 取本品约 0.5 g,加碳酸钠试液 10 ml,煮沸 2 min 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一致。