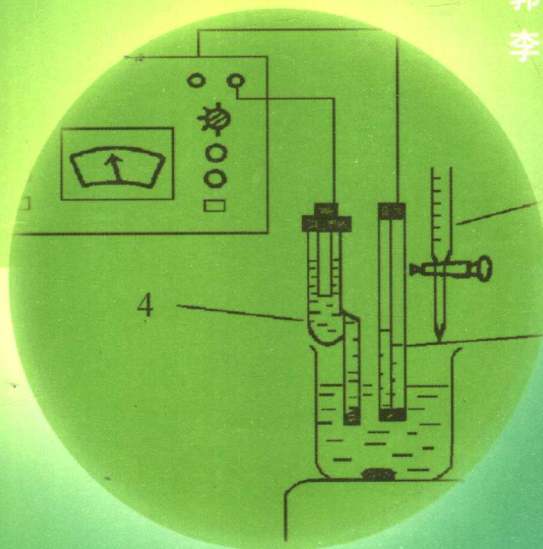


现代药理学 实验技术

(第二卷)

现代药物分析技术

郭 政 程牛亮 主审
李青山 丁 红 主编



中国医药科技出版社

现代药学实验技术

(第二卷)

现代药物分析技术

郭 政 程牛亮 主审

李青山 丁 红 主编

中国医药科技出版社

内 容 提 要

《现代药学实验技术》共分为四卷,本书是第二卷,主要介绍药物的化学分析法,包括酸碱滴定法、非水滴定法、配位滴定法、氧化还原滴定法、沉淀滴定法和重量分析法;仪器分析法,包括电分析化学方法、紫外-可见分光光度法、荧光分光光度法、红外分光光度法、原子吸收分光光度法、火焰光度法、核磁共振波谱法、质谱分析法、气相色谱法、高效液相色谱法和高效毛细管电泳法;药品质量控制全分析,包括药品质量标准及分析工作基本程序、供试样品的前处理方法、药物分析中的鉴别试验、药物中杂质检查的试验方法、药物一般制剂的常规检查试验方法、抗生素效价的微生物检定法、药品的安全性检查、药品的无菌检查法、药品的微生物限度检查法等。

本书内容丰富、资料新颖、结构合理、重点突出、理论和实验技术紧密结合。集科学性、实用性于一体。可供高等院校药学类、化工类专业师生参考,也可供医药科研机构、制药企业、药品检验部门的专业技术人员参考。

图书在版编目(CIP)数据

现代药物分析技术:现代药学实验技术.第二卷/李青山,丁红主编. —北京:中国医药科技出版社,2007.4

ISBN 978-7-5067-3636-7

I. 现… II. ①李…②丁… III. 药物分析 IV. R917

中国版本图书馆CIP数据核字(2007)第040227号

美术编辑 陈君杞

责任校对 张学军

版式设计 郭小平

出版 中国医药科技出版社

地址 北京市海淀区文慧园北路甲22号

邮编 100082

电话 010-62244206

网址 www.cspyp.cn www.mpsky.com.cn

规格 787×1092mm $\frac{1}{16}$

印张 31 $\frac{1}{4}$

字数 704千字

印数 1—3000

版次 2007年5月第1版

印次 2007年5月第1次印刷

印刷 三河富华印刷包装有限公司

经销 全国各地新华书店

书号 ISBN 978-7-5067-3636-7

定价 55.00元

本社图书如存在印装质量问题请与本社联系调换

《现代药学实验技术》

编委会名单

主任委员 李青山 丁 红

副主任委员 张淑秋 高建平

委 员 (按姓氏笔画为序)

王 地 牛晓峰 白小红 田青平

毕小平 邢 杰 邢桂琴 李卫民

李云兰 李晓妮 何仲贵 杨官娥

张爱平 赵正保 郭美丽 曹德英

裴妙荣

《现代药学实验技术》

第二卷

编委会名单

主 编 李青山 丁 红

副主编 白小红 李晓妮 李云兰

编 者 (按姓氏笔划为序)

白小红 (山西医科大学药学院)

孙体健 (山西医科大学基础医学院)

李云兰 (山西医科大学药学院)

李晓妮 (山西医科大学药学院)

张红芬 (山西医科大学药学院)

陈 璇 (山西医科大学药学院)

胡 爽 (山西医科大学药学院)

前 言

药学科学正以前所未有的速度发展,新知识、新技术、新方法层出不穷,各分支学科间的交叉、融合、综合发展的趋势更加明显。为适应这一发展趋势,满足医药行业现代化建设对技术人员创新能力和操作能力不断提高的要求,满足我国药学事业飞速发展对人才综合素质培养的要求,我们结合多年教学实践经验和体会组织编写了这套《现代药学实验技术》。

《现代药学实验技术》涵盖了药学各分支学科的实验技术,除经典技术外,还介绍了一些新的实验技术和新设备,图文并茂,举有实例。本套书打破了长期以来各分支学科间的界限,融合各学科知识,将其实验技术和方法综合融为一体,构成独立体系。编写内容以突出实验技术为主,结合药学各学科的基本理论和基本知识以及实际应用,介绍各实验技术的基本原理、实际操作及必要的仪器设备。该套书共分四卷,第一卷主要介绍实验室基本技能,其中包括实验室基本技能,药物理化性质测定,药物的提取、分离、纯化技术等;第二卷主要介绍现代药物分析技术,其中包括药物的化学分析法、仪器分析法和药品质量控制全分析;第三卷主要介绍现代中药实验技术,其中包括现代中药鉴定技术、现代中药质量控制技术和中药及天然药物的提取分离技术;第四卷主要介绍现代药物制剂技术,其中包括药物制剂基本技术、现代药物制剂新技术及生物药剂学与药物动力学实验技术。每卷均有附录,以方便药学工作者查阅一些常用数据。本书着重体现先进性、科学性和实用性,以适应 21 世纪药学事业需要创新能力人才的要求。本书可供高等院校药学类专业、有机化工类专业师生参考,也可供医药化工领域专业技术人员从事科学研究、生产、质量检验工作参考。

本套书从 2003 年开始,由山西医科大学、沈阳药科大学、第二军医大学、河北医科大学、山东大学、西安交通大学、广州中医药大学、首都医科大学、山西中医学院的老师们,历时三载编写而成。但愿本套书能为广大药学工作者提供帮助,成为他们的案头必备书!毋庸讳言,本套书中错误、不足之处在所难免,尚祈读者多多赐教。

《现代药学实验技术》编委会

2006 年 5 月

目 录

第一篇 药物的化学分析

第一章 定量分析结果的误差和分析数据处理	3
第一节 测量误差	3
第二节 有效数字及运算法则	5
第三节 有限次测量实验数据的统计处理	6
第四节 定量分析的一般步骤	12
第二章 滴定分析法	17
第一节 滴定分析法的一般要求	17
第二节 确定滴定终点的方法	19
第三节 滴定条件的选择	22
第四节 标准溶液和基准试剂	24
第三章 酸碱滴定法	28
第一节 水溶液中的酸碱平衡	28
第二节 酸碱指示剂	34
第三节 酸碱滴定法基本原理	38
第四节 酸碱滴定法应用示例	43
第四章 非水滴定法	51
第一节 非水滴定法基本原理	51
第二节 非水溶液中的酸碱滴定	55
第三节 非水滴定法应用示例	58
第五章 配位滴定法	63
第一节 配位平衡	63
第二节 配位滴定法基本原理	68
第三节 滴定条件的选择	71
第四节 配位滴定法应用示例	74
第六章 氧化还原滴定法	78
第一节 氧化还原平衡	78
第二节 氧化还原滴定法基本原理	81
第三节 氧化还原滴定法应用示例	84
第七章 沉淀滴定法	101
第一节 银量法	101

第二节 沉淀滴定法应用示例·····	104
第八章 重量分析法 ·····	108
第一节 沉淀重量法·····	108
第二节 挥发重量法·····	118
第三节 其他重量分析方法·····	120

第二篇 药物的仪器分析

第九章 电分析化学方法 ·····	129
第一节 电分析化学法基本原理·····	129
第二节 电位分析法·····	132
第三节 伏安法和极谱法·····	139
第四节 电分析化学方法应用示例·····	145
第十章 紫外-可见分光光度法 ·····	153
第一节 紫外-可见分光光度法基本原理·····	153
第二节 紫外-可见分光光度计·····	157
第三节 紫外-可见分光光度法应用示例·····	162
第十一章 荧光分光光度法 ·····	168
第一节 荧光分光光度法基本原理·····	168
第二节 荧光分光光度计·····	170
第三节 荧光分光光度法应用示例·····	172
第十二章 红外分光光度法 ·····	175
第一节 红外分光光度法基本原理·····	175
第二节 红外分光光度计及制样技术·····	180
第三节 红外吸收光谱与有机化合物结构的关系·····	185
第四节 红外分光光度法应用示例·····	197
第五节 近红外光谱法简介·····	199
第十三章 原子吸收分光光度法 ·····	201
第一节 原子吸收分光光度法基本原理·····	201
第二节 原子吸收分光光度计·····	203
第三节 原子吸收分光光度法应用示例·····	209
第十四章 火焰光度法 ·····	211
第一节 火焰光度法基本原理·····	211
第二节 火焰光度计·····	212
第三节 火焰光度法应用示例·····	214
第十五章 氢核磁共振波谱法 ·····	216
第一节 氢核磁共振波谱法基本原理·····	216
第二节 核磁共振谱仪及其应用·····	217

第三节	化学位移	219
第四节	简单自旋偶合和自旋分裂	223
第五节	^1H -NMR 与化学结构的关系	227
第六节	^1H -NMR 图谱的解析和应用示例	229
第十六章	碳核磁共振波谱法	235
第一节	碳核磁共振波谱法基本原理	235
第二节	碳谱实验及各种去偶技术	237
第三节	碳核磁共振谱图	239
第四节	碳核磁共振波谱法应用示例	241
第十七章	质谱分析法	245
第一节	质谱法的基本原理	245
第二节	质谱仪	246
第三节	有机化合物的质谱分析	249
第十八章	气相色谱法	254
第一节	气相色谱法基本原理	254
第二节	气相色谱仪	257
第三节	气相色谱法应用示例	264
第十九章	高效液相色谱法	266
第一节	高效液相色谱法基本原理	266
第二节	高效液相色谱仪	267
第三节	高效液相色谱法应用示例	275
第二十章	高效毛细管电泳法	278
第一节	高效毛细管电泳法基本原理	278
第二节	高效毛细管电泳仪	280
第三节	高效毛细管电泳法应用示例	284

第三篇 药品质量控制全分析

第二十一章	药品质量标准及分析工作基本程序	289
第一节	中国药典及常用国外药典简介	289
第二节	药品检验工作的基本程序	290
第三节	药品质量标准分析方法的验证	292
第四节	药品质量标准的制订	296
第二十二章	供试样品的前处理方法	307
第一节	不同结构药物的前处理方法	307
第二节	不同剂型药物的前处理方法	318
第二十三章	药物分析中的鉴别试验	323
第一节	药物鉴别试验的项目	323

第二节 药物鉴别试验的方法	324
第三节 药物鉴别试验的条件	327
第四节 《中国药典》规定的一般鉴别试验及注意事项	328
第二十四章 药物中杂质检查的试验方法	335
第一节 药物中杂质的来源及分类	335
第二节 药物中杂质的限量及计算	336
第三节 一般杂质的检查方法	340
第四节 特殊杂质的检查方法	369
第二十五章 药物一般制剂的常规检查试验方法	377
第一节 片剂的质量分析	377
第二节 注射剂的质量分析	391
第二十六章 抗生素效价的微生物检定法	395
第一节 管碟法	395
第二节 浊度法	405
第二十七章 药品的安全性检查	410
第一节 异常毒性检查法	410
第二节 热原检查法	411
第三节 细菌内毒素检查法	413
第四节 升压物质检查法	422
第五节 降压物质检查法	424
第六节 过敏反应检查法	426
第二十八章 药品的无菌检查法	428
第一节 无菌检查法的概念与要求	428
第二节 无菌检查的方法验证试验	430
第三节 供试品的无菌检查	431
第二十九章 药品的微生物限度检查	437
第一节 微生物限度检查的概念与有关要求	437
第二节 药品的细菌、霉菌及酵母菌计数方法	439
第三节 药品的控制菌检查技术	443
第四节 药品的微生物限度检查标准	451
参考文献	454
附录	456
附录一 常用的标准溶液及应用	456
附录二 弱酸、弱碱在水中的离解常数 (25°C , $I=0$)	458
附录三 金属配合物的稳定常数	460
附录四 一些金属离子的 $\lg\alpha_{\text{M}(\text{OH})}$ 值	462
附录五 金属指示剂的 $\lg\alpha_{\text{In}(\text{H})}$ 值及变色点的 pM 值 (即 pMt 值)	463
附录六 某些氧化还原电对的条件电位 φ° (V)	464

附录七 难溶化合物的溶度积常数 (25°C , $I=0$)	465
附录八 标准缓冲溶液的 pH ($0\sim 95^{\circ}\text{C}$)	467
附录九 极谱半波电位表 (25°C)	467
附录十 主要基团的红外特征吸收峰	469
附录十一 气相色谱法重要固定液	473
附录十二 相对重量校正因子	475
附录十三 HPLC 常用的化学键合相	477
附录十四 HPLC 常用的全多孔硅胶	478
附录十五 抗生素微生物检定用培养基及其制备方法	478
附录十六 无菌检查法用培养基、稀释液、冲洗液的制备方法	480
附录十七 微生物限度检查用培养基、溶液制备方法及试药	481

第一篇 药物的化学分析

第一章 定量分析结果的误差和分析数据处理

定量分析是指由测量者采集具有代表性被测样品,利用被测组分的某种物理、化学性质,选择合适的分析方法对被测组分进行准确测定。在样品的测定中,由于(1)受分析方法、测量仪器、试剂等客观因素和分析工作者的主观因素等方面的限制,测量结果不可能与真实含量完全一致;(2)分析结果往往要通过一系列的分析测定步骤才能获得,而每一步测量的误差,都会对最终的测量结果准确性产生影响;(3)同一分析工作者,用同一种方法,使用相同的分析仪器,对同一个样品进行多次测量,测量结果也不可能完全一致;(4)即便在各步测定中误差已经降到最低,也需要对分析结果的可靠性做出科学、客观、合理的判断,并给予准确表达。以上种种原因都说明误差是客观存在的,是难以避免的。我们必须本着认真科学的工作态度,将测量误差降到最低,完全消除误差是不可能的,任何测量都不可能绝对准确。

第一节 测量误差

误差是指测量值与真值之间相接近的程度。测量值与真值之间越接近,误差越小,测量结果的准确性越高。

一、绝对误差和相对误差

1. 绝对误差

测量值与真实值之差称为绝对误差 (absolute error)。若以 x 代表测量值,以 μ 代表真实值,则绝对误差 δ 为:

$$\delta = x - \mu \quad (1-1)$$

绝对误差有单位,有正负。绝对误差越小,测量值越接近真实值;绝对误差越大,测量值越远离真实值。

2. 相对误差

绝对误差与真实值的比值称为相对误差 (relative error)。相对误差反映测量误差在测量结果中所占的比例。表示为:

$$\text{相对误差}(\%) = \frac{\delta}{\mu} \times 100 = \frac{x - \mu}{\mu} \times 100 \quad (1-2)$$

相对误差没有单位,有正负。通常以%、‰表示。如果不知道真实值,但知道测量的绝对误差,则相对误差也可以测量值 x 为基础表示:

$$\text{相对误差}(\%) = \frac{\delta}{x} \times 100 \quad (1-3)$$

在实际工作中用相对误差评价分析结果,比用绝对误差更具有客观性、广泛性和实用性。

二、系统误差与偶然误差

1. 系统误差

系统误差(systematic error)是由某种确定的原因引起的,有固定的大小和方向,重复测定,重复出现。方法误差、仪器(或试剂)误差及操作误差是系统误差的主要来源。系统误差可通过加校正值的方法予以消除。

2. 偶然误差

偶然误差或称随机误差(accidental error)是由不确定的偶然原因引起的。偶然误差没有固定的大小和方向。通常测量条件的改变是引起偶然误差的主要原因。偶然误差的影响虽然不一定很大,但不能用加校正值的方法减免。经多次测量就会发现偶然误差服从统计规律。因此在多次测定后取平均值可以减免测量结果的偶然误差。也可通过统计方法估计出偶然误差值,并在测定结果中予以正确表达。

系统误差与偶然误差经常纠缠在一起,不能绝然分开,共同影响分析结果的准确度。

3. 准确度和精密度

(1) 准确度与误差 准确度(accuracy)表示分析结果与真实值接近的程度。测量值与真实值越接近,测量值越准确。准确度可用绝对误差或相对误差表示。误差越大,准确度越低;误差越小,准确度越高。在实际工作中,一般用多次平行测量结果的算术平均值与真实值接近程度,评价结果准确度。

(2) 精密度与偏差 精密度(precision)表示平行测量时各测量值之间接近的程度。各测量值之间越接近,精密度就越高;各测量值之间越不接近,精密度就越低。精密度可用偏差、相对平均偏差、标准偏差与相对标准偏差表示。下面只讨论标准偏差和相对标准偏差的计算。

标准偏差(standard deviation, S):

$$S = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2}{n-1}} \text{ 或 } S = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n x_i^2 - \frac{1}{n}(\sum_{i=1}^n x_i)^2}{n-1}} \quad (1-4)$$

相对标准偏差(relative standard deviation, RSD)或变异系数(coefficient of variation, CV):

$$\text{RSD} = \frac{S}{\bar{x}} \times 100\% = \frac{\sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2}{n-1}}}{\bar{x}} \times 100\% \quad (1-5)$$

(3) 重复性与再现性 重复性指同一分析工作者,在指定的实验室中,用同一仪器,在短时间内,对同一样品的某物理量进行反复测量,所得测量值接近的程度称为重复性或室内精密度。再现性指不同实验室的不同分析工作者和仪器,共同对同一样品的某物理量进行反复测量,所得结果接近的程度,称为再现性或室间精密度。

(4) 准确度和精密度的关系 精密度是保证准确度的前提条件,没有好的精密度,

就谈不上有好的准确度。因此只有在保证高精密度的条件下,谈准确度才有意义。

三、提高分析准确度的方法

1. 选择适当的分析方法

根据分析样品中组分的特点、多少及其他物质的干扰等因素正确选择分析方法。要求分析工作者不仅了解样品的特性还要了解分析方法的特点。化学分析法准确度高,但灵敏度差,主要用于常量组分的分析。仪器分析法灵敏度高,但准确度较差,一般用于微量或痕量组分的测定。

2. 减小和避免测量误差

任何一个定量分析的结果,都不是由一步测量完成的,而是通过许多步测量,通过计算得到。每一步测量都不可避免的存在误差。为了保证分析结果的准确性,必须尽量减小和避免各步的测量误差。

3. 增加平行测定次数

增加平行测定次数,可以减少偶然误差对分析结果的影响。

4. 消除测量中的系统误差

- (1) 校准仪器可减免由于仪器不准引起的系统误差。
- (2) 对照试验可减免由于试剂和溶剂不纯等引起的系统误差。
- (3) 回收试验可对测定结果进行校正,估算结果的系统误差。
- (4) 空白试验可消除由于试剂不纯或溶剂干扰等所造成的系统误差。

第二节 有效数字及运算法则

分析数据的位数是测量结果精密度或准确度的体现,是对测量结果正确评价的基础。在分析测试中应对不同准确度测量的结果进行客观、准确的有效数字记录,并按照有效数字计算的规则科学、客观的进行数据处理。

一、有效数字

有效数字(significant figure)是在分析工作中实际能测量到数字的位数,在有效数字中只允许保留一位欠准数。这种由可靠数字和最后一位欠准数字组成的数为有效数字。

①从0至9这十个数字中,只有0既可以是有有效数字,也可以是做定位用的无效数字。例如,在数据0.05040g中,5后面的两个0都是有效数字;而5前面的两个0则不是有效数字,只是用于定位的无效数字。该数据为四位有效数字。

②很小的数用0定位不方便,可用10的幂次方表示。例如,0.05040g也可写成 $5.040 \times 10^{-2} \text{g}$ 。

③变换单位时,有效数字的位数必须保持不变。例如,10.5L应写成 $1.05 \times 10^4 \text{ml}$ 。

④首位为8或9的数字,有效数字可多计一位。例如,920g,可视为四位有效数字。

⑤pH及 pK_a 等对数值,有效数字仅取决于小数部分数字的位数。例如,pH4.56的有效数字为两位。

⑥非连续型数值是没有欠准数字的,其有效数字可视为无限多位。如常数 π 、 e 、系数 $\sqrt{3}$ 、化学式 H_2SO_4 中的2、4及其相对分子量98等数值的有效数字可视为无限多位。

常量分析一般要求四位有效数字,以表示分析结果的准确度是0.1%。有效数字位数取舍不当,必然出现对结果的错误评价。有效数字的记录不是越多越好,记录的位数过多,不但不能提高实际测量值的精密度或可靠性,反而增加了计算的烦琐。

二、运算法则

1. 加减运算

加减法和或差的误差是各个数值绝对误差的传递结果。所以,计算加、减结果的绝对误差必须与各数据中绝对误差最大的那个数据相当。即加或减的和或差的有效数字应与加、减运算中小数点后位数最少的数据一致。例如 $0.6892 + 0.003 + 0.21 = 0.90$ 。

2. 乘除运算

乘除法积或商的误差是各个数据相对误差的传递结果。即几个数据相乘除时,积或商有效数字应与参加运算的数据中相对误差最大的那个数据的有效数字一致,即取决于参加运算的数据中有效数字最少的那个数的有效数字。例如, $0.34 \times 3.8765 = 1.3$ 。

三、有效数字修约规则

1. 四舍六入五留双

测量值中被修约数等于或小于4时,舍弃;等于或大于6时,进位;等于5时,若进位后测量值的末位数变成偶数,则进位;若进位后成奇数,则舍弃。若5后还有数,说明被修约数大于5,宜进位。例如:将测量值:5.1235、5.1325、5.1505、5.14251及5.16349修约为四位数。修约结果分别为:5.124、5.132、5.150、5.143、5.163。

2. 一次修约至所需位数,不能分次修约

例如,5.16349修约为四位数,只能一次修约为5.163,不能先修约为5.1635,再修约为5.164。一次修约和分次修约的两种修约结果可能不同。

3. 在运算中可多保留一位有效数字

例如,计算 $5.3527 + 2.3 + 0.055 + 3.35$ 的和,可写成 $5.35 + 2.3 + 0.06 + 3.35 = 11.06$,计算结果应修约成11.1。

4. 统计量的修约

统计量的修约原则是修约的结果应使准确度变得更差些。标准偏差或相对标准偏差一般取1位,最多2位有效数字,且舍去的数无论大于5还是小于5,全部进位。

第三节 有限次测量实验数据的统计处理

在无限多次的测量值中偶然误差服从正态分布,正态分布的分散程度用总体标准偏差 σ 来描述;正态分布的集中程度用总体平均值 μ 来描述。在实际工作中,测量次数是有限的,因此只能用有限次测量的样本标准偏差 S 代替总体标准偏差 σ ,来估计测量数据的分散程度,用有限次测量的样本平均值 $\bar{x}$ 代替总体平均值 μ ,来估计测量数据的集中趋势。