



中国科学院教材建设专家委员会规划教材
全国高等医药院校规划教材

供药学、药物制剂、药物分析、药物化学、临床药学、
中药学、制药工程、医药营销等专业使用

案例版™

药物分析

第2版

主 编 宋粉云 傅 强

 科学出版社

中国科学院教材建设专家委员会规划教材

全国高等医药院校规划教材

供药学、药物制剂、药物分析、药物化学、临床药学、中药学、制药工程、
医药营销等专业使用

案例版TM

药物分析

第2版

主 编 宋粉云 傅 强

主 审 于治国

副主编 李晓妮 徐 勤 谢智勇 彭金咏

编 委 (按姓氏笔画排序)

马廷升 (湖南医药学院)

王焕云 (内蒙古医科大学)

平欲晖 (江西中医药大学)

冯雪松 (中国医科大学)

齐永秀 (泰山医学院)

汤道权 (徐州医科大学)

李晓妮 (山西医科大学)

杨 雪 (长治医学院)

汪维鹏 (苏州大学)

宋粉云 (广东药科大学)

张开莲 (西南医科大学)

周 漩 (广东药科大学)

徐 勤 (桂林医学院)

高晓霞 (广东药科大学)

郭淑英 (吉林医药学院)

黄丽英 (福建医科大学)

彭金咏 (大连医科大学)

傅 强 (西安交通大学)

曾爱国 (西安交通大学)

谢智勇 (中山大学)

薄彧坤 (包头医学院)

科学出版社

北 京

郑重声明

为顺应教育部教学改革潮流和改进现有的教学模式,适应目前高等医学院校的教育现状,提高医学教育质量,培养具有创新精神和创新能力的医学人才,科学出版社在充分调研的基础上,引进国外先进的教学模式,独创案例与教学内容相结合的编写形式,组织编写了国内首套引领医学教育发展趋势的案例版教材。案例教学在医学教育中,是培养高素质、创新型和实用型医学人才的有效途径。

案例版教材版权所有,其内容和引用案例的编写模式受法律保护,一切抄袭、模仿和盗版等侵权行为及不正当竞争行为,将被追究法律责任。

图书在版编目(CIP)数据

药物分析 / 宋粉云, 傅强主编. —2 版. —北京: 科学出版社, 2017.1
中国科学院教材建设专家委员会规划教材·全国高等医药院校规划教材
ISBN 978-7-03-050700-6

I. ①药… II. ①宋… ②傅… III. ①药物分析-医学院校-教材
IV. ①R917

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2016) 第 278341 号

责任编辑: 李国红 周 园 / 责任校对: 彭 涛

责任印制: 赵 博 / 封面设计: 陈 敬

科学出版社 出版

北京东黄城根北街 16 号

邮政编码: 100717

http://www.sciencep.com

三河市骏杰印刷有限公司 印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2010 年 8 月第 一 版 开本: 787×1092 1/16

2017 年 1 月第 二 版 印张: 28 1/2

2017 年 1 月第 六 次印刷 字数: 832 000

定价: 69.80 元

(如有印装质量问题, 我社负责调换)

前言

为了适应新世纪我国高等医药教育发展的需要,顺应社会发展对高素质药学人才培养的要求,落实教育部、卫生部《高等学校本科教学质量和教学改革工程》和《中国医学教育改革和发展纲要》的精神,深化课堂教学和教学方法改革,提高高等药学教育教学质量,由科学出版社组织全国高等医药院校 21 位专家编写的《药物分析》(案例版,第 2 版),在全体编委的辛勤劳动和共同努力下,终于与大家见面了。

药物分析是我国高等教育药学类专业的主要专业课程,本书的编写严格遵循药学类专业培养目标,在突显案例特色的前提下,囊括教学大纲规定的基础理论、基本知识和基本技能,并力求反映药品质量标准的最新进展。《药物分析》(案例版)借鉴国外 PBL(problem-based learning)教学模式,采用以案例导入为主线,在保持现有药物分析教学核心内容的基础上,将典型案例融于教材中。在编写中,结合药物的结构、性质、制备工艺路线和质量控制中存在的问题,力求所选案例具有科学性、典型性、针对性、启发性和实践性,突出案例的引导效果,起到画龙点睛作用;根据案例情况,提出相关问题,启发学生思维,激发学生的学习兴趣,提高学生学习的主动性和积极性,培养学生的创新能力。

本教材是在《药物分析》(案例版)的基础上,遵循我国药品管理的法律法规,依据《中国药典》2015 年版及最新国外药典的内容进行修订。全书共分为二十章,第一章介绍药物分析的性质和任务、药典、药品检验与监督及全面控制药品质量的科学管理等。第二~四章为药物分析的基础知识,即药物的鉴别试验、杂质检查、药物定量分析与分析方法验证;第五~十三章是各类药物的分析,根据结构特点选择具有代表性的临床常用药物的分析方法进行分别论述,阐述药物结构、性质与分析方法之间的关系;“没有辅料就没有剂型”,辅料质量的优劣将严重影响到药品质量、安全性和有效性,因此辅料的质量控制同样重要,本书新增“第十四章药用辅料的分析”;第十五章为药物制剂分析;第十六章、十七章分别介绍了中药、生化药物与生物制品分析的一般规律性问题;第十八章就药品质量标准制定的共性问题进行阐述;第十九章为体内药物分析,主要更新了体内药物分析方法验证的内容;第二十章介绍了药品质量控制中的一些新方法、新技术。

本书主要作为药学、药物制剂、药物分析、药物化学、制药工程、临床药学等专业方向的教材,同时可供参加国家执业药师以及硕士研究生入学考试的考生以及相关人员参考。

在本教材的编写过程中,参考了部分已出版的高等学校教材和有关著作,在此向有关作者和出版社表示衷心感谢。在教材出版之际,还要感谢科学出版社的领导和编辑们对本书出

版所付出的心血！对参加本书编写的编委及支持他们工作的单位领导表示由衷的感谢！衷心感谢广东药科大学的领导以及教务处、教材科领导的大力支持！

限于编者学识水平、能力和经验，教材中难免存在疏漏和不足之处，恳请各位老师、同学和读者批评指正。

宋粉云

2016年11月，广州

目 录

第一章 药物分析与药品质量标准	1	第二节 鉴别试验	114
第一节 药物分析的性质和任务	2	第三节 特殊杂质检查	117
第二节 药典	5	第四节 含量测定	122
第三节 药品检验与监督	14	第七章 胺类药物的分析	128
第四节 全面控制药品质量的科学 管理	17	第一节 芳胺类药物的分析	128
第五节 药物分析课程的学习要求 ..	19	第二节 苯乙胺类药物的分析	140
第二章 药物的鉴别试验	20	第八章 磺胺类药物与喹诺酮类药物的 分析	147
第一节 概述	20	第一节 磺胺类药物的分析	147
第二节 物理常数测定法	22	第二节 喹诺酮类药物的分析	153
第三节 化学鉴别试验	28	第九章 杂环类药物的分析	159
第四节 光谱鉴别法	34	第一节 吡啶类药物的分析	159
第五节 色谱鉴别法	37	第二节 吩噻嗪类药物的分析	167
第三章 药物的杂质检查	41	第三节 苯并二氮杂草类药物的 分析	173
第一节 药物中的杂质及其检查法 ..	41	第十章 生物碱类药物的分析	178
第二节 一般杂质的检查方法	46	第一节 结构与性质	178
第三节 特殊杂质的检查方法	65	第二节 鉴别试验	181
第四章 药物定量分析与分析方法验证 ..	73	第三节 特殊杂质检查	185
第一节 常用的定量分析方法	73	第四节 含量测定	187
第二节 样品的前处理方法	84	第十一章 维生素类药物的分析	196
第三节 药品质量标准分析方法 验证	90	第一节 维生素 A 的分析	196
第五章 巴比妥类药物的分析	96	第二节 维生素 B ₁ 的分析	203
第一节 结构与性质	96	第三节 维生素 C 的分析	208
第二节 鉴别试验	102	第四节 维生素 E 的分析	213
第三节 特殊杂质检查	105	第十二章 甾体激素类药物的分析	218
第四节 含量测定	106	第一节 结构与性质	218
第六章 芳酸及其酯类药物的分析	111	第二节 鉴别试验	221
第一节 结构与性质	111	第三节 特殊杂质检查	225

第四节 含量测定	228	第十七章 生化药物与生物制品分析	
第十三章 抗生素类药物的分析	233	概论	335
第一节 概述	233	第一节 概述	335
第二节 β -内酰胺类抗生素的分析	234	第二节 生化药物分析	336
第三节 氨基糖苷类抗生素的分析	247	第三节 生物制品分析	350
第四节 四环素类抗生素的分析	255	第十八章 药品质量标准的制定	361
第十四章 药用辅料的分析	260	第一节 概述	364
第一节 概述	261	第二节 药品质量标准的主要内容	369
第二节 鉴别试验	266	第三节 药品质量标准起草说明	
第三节 特殊杂质检查	272	示例	386
第四节 含量测定	279	第十九章 体内药物分析	394
第十五章 药物制剂分析	282	第一节 概述	397
第一节 药物制剂分析及其特点	283	第二节 生物样品与样品制备	399
第二节 片剂分析	284	第三节 体内药物分析方法的建立	
第三节 注射剂分析	289	与评价	411
第四节 复方制剂分析	294	第二十章 药品质量控制中分析方法的	
第十六章 中药分析概论	303	进展	421
第一节 概述	305	第一节 手性高效液相色谱法	421
第二节 中药分析中样品前处理		第二节 毛细管电泳法	427
方法	309	第三节 气相色谱-质谱联用法	432
第三节 中药的鉴别	312	第四节 液相色谱-质谱联用法	436
第四节 中药的杂质检查	317	第五节 电感耦合等离子体质谱法	442
第五节 中药指纹图谱与特征图谱	324	第六节 近红外分光光度法	445
第六节 中药的含量测定	328	参考文献	449

第一章 药物分析与药品质量标准



本章要求

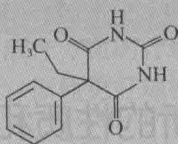
1. 掌握药物分析的性质、任务与学习要求，中国药典的结构与内容。
2. 熟悉药品检验工作的基本程序。
3. 了解《中国药典》的沿革及主要国外药典的基本结构与主要内容，药品质量管理规范。

药物分析 (pharmaceutical analysis) 是药学 (pharmacy) 学科下设的二级学科之一，是我国高等教育药学类专业规定设置的一门主要专业课程，也是国家执业药师 (licensed pharmacist) 资格考试中规定考试的专业课程之一。

案例 1-1

《中国药典》(2015 年版) 苯巴比妥的质量标准

苯巴比妥
Benbabituo
Phenobarbital



$C_{12}H_{12}N_2O_3$ 232.24

本品为 5-乙基-5-苯基-2, 4, 6 (1H, 3H, 5H)-嘧啶三酮。按干燥品计算，含 $C_{12}H_{12}N_2O_3$ 不得少于 98.5%。

【性状】 本品为白色有光泽的结晶性粉末；无臭；饱和水溶液显酸性反应。

本品在乙醇或乙醚中溶解，在三氯甲烷中略溶，在水中极微溶解；在氢氧化钠或碳酸钠溶液中溶解。

熔点 本品的熔点 (通则 0612 第一法) 为 $174.5 \sim 178^{\circ}\text{C}$ 。

【鉴别】 (1) 取本品约 10mg，加硫酸 2 滴与亚硝酸钠约 5mg，混合，即显橙黄色，随即转橙红色。

(2) 取本品约 50mg，置试管中，加甲醛试液 1ml，加热煮沸，冷却，沿管壁缓缓加硫酸 0.5ml，使成两液层，置水浴中加热，接触界面显玫瑰红色。

(3) 本品的红外光吸收图谱应与对照的图谱 (光谱集 227 图) 一致。

(4) 本品显丙二酰脲类的鉴别反应 (通则 0301)。

【检查】酸度 取本品 0.20g，加水 10ml，煮沸搅拌 1 分钟，放冷，滤过，取滤液 5ml，加甲基橙指示液 1 滴，不得显红色。

乙醇溶液的澄清度 取本品 1.0g，加乙醇 5ml，加热回流 3 分钟，溶液应澄清。

有关物质 取本品，加流动相溶解并稀释制成每 1ml 中含 1mg 的溶液，作为供试品溶液；精密量取 1ml，置 200ml 量瓶中，用流动相稀释至刻度，摇匀，作为对照溶液。照高效液相

色谱法(通则 0512)试验,用辛烷基硅烷键合硅胶为填充剂;以乙腈-水(25:75)为流动相,检测波长为 220nm;理论塔板数按苯巴比妥峰计算不低于 2500,苯巴比妥峰与相邻杂质峰的分度应符合要求。精密量取对照溶液与供试品溶液各 5 μ l,分别注入液相色谱仪,记录色谱图至主成分峰保留时间的 3 倍。供试品溶液色谱图中如有杂质峰,单个杂质峰面积不得大于对照溶液主峰面积(0.5%),各杂质峰面积的和不得大于对照溶液主峰面积的 2 倍(1.0%)。

中性或碱性物质 取本品 1.0g,置分液漏斗中,加氢氧化钠试液 10ml 溶解后,加水 5ml 与乙醚 25ml,振摇 1 分钟,分取醚层,用水振摇洗涤 3 次,每次 5ml,取醚液经干燥滤纸滤过,滤液置 105℃恒重的蒸发皿中,蒸干,在 105℃干燥 1 小时,遗留残渣不得过 3mg。

干燥失重 取本品,在 105℃干燥至恒重,减失重量不得过 1.0%(通则 0831)。

炽灼残渣 不得过 0.1%(通则 0841)。

【含量测定】 取本品约 0.2g,精密称定,加甲醇 40ml 使溶解,再加新制的 3%无水碳酸钠溶液 15ml,照电位滴定法(通则 0701),用硝酸银滴定液(0.1mol/L)滴定。每 1ml 硝酸银滴定液(0.1mol/L)相当于 23.22mg 的 $C_{12}H_{12}N_2O_3$ 。

【类别】 镇静催眠药、抗惊厥药。

【贮藏】 密封保存。

【制剂】 苯巴比妥片。

问题:

1. 药物分析的主要任务是什么?
2. 什么是国家药品标准?我国现行的国家药品标准有哪些?
3. 《中国药典》由哪几部分组成?
4. 药品质量标准包括哪些内容?
5. 药品检验工作依据怎样的程序进行?

第一节 药物分析的性质和任务

一、药物分析

药品(drug),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。药品质量的优劣,既直接影响到预防与治疗的效果,又密切关系到人类的健康和生命安全,因此药品虽然也是商品,但是一种必须保证其质量的特殊商品。

为了保证药品的质量,在药品的研制、生产、经营以及临床使用各环节都应执行严格的科学管理规范,并采用各种有效的手段和技术对药品进行严格的分析检验,实现药品的全面质量控制。药品质量的全面控制是一项涉及多方面、多学科的综合性工作,而药物分析就是其中的一个重要方面。

药物分析是一门研究与发展药品质量控制的“方法学科”,其运用各种分析方法和技术(包括物理学、化学、物理化学、生物学、微生物学以及信息学等)研究药物的质量规律,对药品从研制、生产、供应到临床应用等各个环节进行全面检验与质量控制,为药品的安全、有效、质量可控保驾护航。

二、药物分析的任务

1. 新药开发中的质量研究 我国新药研究已由仿制为主转向自主研发为主, 新药研究与开发依赖于药学各学科之间的相互联系、相互渗透, 而药物分析是药物研究与开发的重要组成部分。目前药物分析不仅仅用于药品质量与稳定性研究, 更是深入到新药研究与开发的各个阶段, 在靶点与药物的发现、临床前药物开发与研究、临床药物开发与研究、药物注册审评和批准上市与再评价等新药研究中起到工具和“眼睛”的作用。

2. 药品生产过程的质量控制 经典的药品质量控制包括原辅料、中间体和最终产品的质量控制。但药品质量是生产出来的, 而不是检验出来的, 药品质量与生产过程中的每个环节密切相关, 因此为了全面控制药品质量, 必须对药品的生产过程进行质量控制。美国食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 新推行了过程分析技术 (process analytical technology, PAT), 其目标是控制制药过程, 提高生产效率, 并确保最终产品质量达到认可标准。过程分析常常是动态的、连续的分析, 这对于保证药品质量、缩短生产周期、提高生产能力、保证设备安全、节约各种资源、减小生产中的人为因素、降低生产风险和提高管理效率具有重要意义。

3. 药品贮藏过程的质量考察 每种药品均规定有一定时间的有效期, 从生产日到临床使用的贮藏期间, 药品质量是否稳定、贮藏条件是否科学合理均影响到药品使用的安全、有效。因此, 药物分析工作者也应加强与经营管理部门的密切协作, 注意考察药品在贮藏过程中的质量变化, 以便进一步研究、改进药物的稳定性, 采取科学合理的贮藏条件和管理方法, 保证药品的质量。

4. 药品临床应用中的合理性评估 应该强调的是, 药品质量的优劣, 使用时剂量、方式是否合理, 使用后是否安全有效, 这些还应以临床征象和实际疗效来决定。因此, 为保证临床用药的安全、合理、有效, 必须开展治疗药物监测 (therapeutic drug monitoring, TDM), 通过测定血液或其他体液中药物的浓度, 评估治疗方案的合理性、药物的不安全性、药物相互作用的可能性, 以及患者对药物治疗的依从性等, 以便更好地指导临床用药, 以提高药物的疗效, 避免或减少不良反应。

5. 药品监督管理 《中华人民共和国药品管理法》第五条规定“国务院药品监督管理部门主管全国药品监督管理工作”。国家食品药品监督管理局 (China Food and Drug Administration, CFDA) 主管全国药品监督管理工作, 国务院有关部门在各自的职责范围内负责与药品有关的监督管理工作。省、自治区、直辖市人民政府药品监督管理部门负责本行政区域内的药品监督管理工作。省、自治区、直辖市人民政府有关部门在各自的职责范围内负责与药品有关的监督管理工作。

药品是一类特殊商品, 各国对药品都制定了强制执行的国家药品标准。《中华人民共和国药品管理法》第三十二条规定“药品必须符合国家药品标准”。国家药品标准具有法律效力, 它是国家为保证药品质量所制定的关于药品的规格、检验方法以及生产工艺的技术要求, 也是药品的生产、经营、使用、检验和监督管理部门共同遵循的法定依据。“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。国务院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”。我国现行国家药品标准包括《中华人民共和国药典》、药品标准和药品注册标准。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》, 简称为“部颁标准”或“局颁标准”。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的特定药品的标准, 生产或销售该药品的企业必须执行该注册标准。为确保药品的质量, 必须严格按照国家药品标准, 对药品进行严格的分析检验, 以确保用药的安全与有效。

综上所述, 药物分析是国家对药品实施监督和管理, 维护药品生产和使用正常秩序, 打击假冒伪劣药品的重要技术支撑和工具手段。

三、药物分析与相关学科

随着整个药学科学事业日新月异的迅猛发展,各相关学科对药物分析提出了更新更高的要求,所以药物分析学科还应为相关学科的研究提供必要的配合和服务。如药剂学的剂型研究已经向着微囊制剂、控释制剂、靶向制剂等方向发展,现已进入释药系统(drug delivery system, DDS)的研究开发时代,对于这些制剂都必须进行质量标准的研究制订及生物利用度和药代动力学的研究;天然产物或中药中活性成分化学结构的确定,必须采用多种结构分析方法,进行综合的波谱解析;中药的现代化和国际化正日益受到广泛关注,研制能参与国际市场竞争的中药,实现中药质量评价的科学化和标准化,更应运用现代分离分析技术和计算机技术;生物药物的研究涉及多个学科与多种技术,是新理论与新技术相伴而生的产物。

总之,药物分析是药学的重要分支学科。“哪里有药物,哪里就有药物分析”,药物分析是研究和发展药品质量控制的“方法学科”、“眼睛学科”。

四、药物分析的发展趋势

国际上药品质量控制的理念在不断发生变化,已从基于事后控制方式的“质量源于检验(quality by testing, QbT)”发展为“质量源于生产(quality by production, QbP)”。QbT基点为通过限制生产工艺变化,以原料及终端检测的合格放行方式保障药品质量。这种“产品质检放行”控制模式的缺陷是:①药品检验工作量巨大,使得监管难度大、成本高且效率低;②事后检验不具有追溯性,无法及时纠正质量问题,产品一旦检验不合格,虽然可以避免劣质产品流入市场,但易造成浪费并给生产企业造成经济损失;③在要求重复性生产达到既定标准的药品监管框下,不允许企业变动制药工艺。这种传统监管思路严重阻碍制药工艺技术创新,限制了药品质量持续提升。基于事中控制方式的QbP将质量控制重心前移到制药过程,贯彻了“药品质量取决于生产过程,而非产品检验”的科学观,其基点是在整个生产过程设置关键控制点,以严格并经过验证的工艺技术来控制药品质量,具有即时性和可追溯性。虽然QbP与QbT模式相比有了很大进步,但QbP模式仍然存在明显不足,即如果在药品的研发阶段,其生产工艺未经充分筛选、优化和验证,那么即使完全按照生产工艺生产,仍不能保证所生产产品的质量。现今药品质量控制又迈入“质量源于设计(quality by design, QbD)”时代。QbD则进一步将质量控制重心前移至药物设计和研发阶段,以事前控制的方式保障药品质量,其基点是通过科学认知与风险管理来控制药品质量;即通过透彻分析制药过程,辨识质量风险因素,事先预估制药工艺各节点终态、各种可能的故障,设置风险管控预案,建立过程控制模型,由此生产优质药品。

因此,摆在药物分析学科和药物分析工作者面前的迫切任务,不再仅仅是静态的常规检验,而要深入生物体内、代谢过程、工艺流程、反应历程和综合评价中进行动态的分析监控。现代药物分析,无论是分析领域,还是分析技术,都已经大大拓展。从静态分析到动态分析,从体外分析到体内分析,从品质分析到生物活性分析,从单一技术到联用技术、自动化技术,从小样本分析到高通量分析,从人工分析到计算机辅助分析,要求我们发展更加灵敏、专属、准确和快速的方法,并向着连续化、自动化、最优化和智能化方向发展。

药物分析学科发展到今天已越来越清晰地反映出它在现代药学科学中的地位和作用。以往常说:“哪里有药物,哪里就有药物分析。”随着药学科学事业的迅猛发展,这句话不仅与现时的情况更加贴切,而且还可以反过来作如下预期:“哪里对现代药物分析的方法和技术运用得及时恰当,哪里就可能对新药的研究、开发以及药物的合理应用打开一个可喜而崭新的局面。”

第二节 药 典

药典 (pharmacopoeia) 是一个国家记载药品标准、规格的法典, 其重要特点是它的法定性和体例的规范化。目前世界上已有数十个国家编订了药典, 另外尚有区域性药典 (如《欧洲药典》) 及世界卫生组织 (WHO) 编订的《国际药典》。各国药典的内容均相似, 由凡例 (General Notices)、正文 (Monographs)、通则 (General Chapters) 和索引 (Index) 组成。

一、中国药典

《中国药典》, 全称《中华人民共和国药典》, 其英文名称为 Pharmacopoeia of The People's Republic of China, 简称为 Chinese Pharmacopoeia, 英文缩写为 ChP, 依据《中华人民共和国药品管理法》组织制定和颁布实施, 是国家监督管理药品质量的法定技术标准。

(一)《中国药典》沿革

新中国成立以来, 我国已先后出版了十版药典, 分别为 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。

新中国成立后发行的第一版药典是《中国药典》1953 年版, 共一部。收载药品 531 种, 包括化学药、植物药与油脂类、动物药、抗生素、生物制品和各类制剂, 于 1957 年出版《中国药典》1953 年版增补本。

1965 年 1 月 26 日, 卫生部颁布了《中国药典》1963 年版, 首次将药典分为一、二两部, 共收载药品 1310 种。一部收载中药材和中药成方制剂; 二部收载化学药品、生化药品、抗生素、生物制品等。此外一部记载药品的“功能与主治”, 二部增加了药品的“作用与用途”。

《中国药典》1977 年版于 1979 年 10 月 4 日由卫生部颁布, 自 1980 年 1 月 1 日起执行。仍分为一、二两部, 共收载药品 1925 种。一部收载中草药 (包括少数民族药材)、中草药提取物、植物油脂以及单味药制剂和成方制剂 (包括少数民族药成方); 二部收载化学药品、生化药品、抗生素、放射性药品、生物制品等。

《中国药典》1985 年版于 1986 年 4 月 1 日起执行, 共收载药品 1489 种。一部收载中药材、植物油脂及单味制剂和成方制剂; 二部收载化学药品、生化药品、抗生素、放射性药品、生物制品等。第一部英文版的《中国药典》1985 年版在 1988 年编纂出版, 同年还出版了药典二部注释选编。

《中国药典》1990 年版分两部, 共收载药品 1751 种。药典二部品种项下规定的“作用与用途”和“用法与用量”, 分别改为“类别”和“剂量”, 另组织编著《临床用药须知》一书, 以指导临床用药。有关品种的红外光吸收图谱, 被收入《药品红外光谱集》另行出版。《中国药典》1990 年版第一、第二增补本于 1992 年、1993 年先后编制出版, 英文版于 1993 年 7 月出版发行。

根据“中药标准立足于特色, 西药标准立足于赶超”的指导思想编纂的《中国药典》1995 年版共收载药品 2375 种。一部收载中药材、植物油脂、中药成方及单味制剂; 二部收载化学药、抗生素、生化药、放射性药品、生物制品及辅料等; 二部药品外文名称改用英文名, 取消拉丁名; 中文名称只收载药品法定通用名称, 不再列副名。同期编制出版《药品红外光谱集》第一卷; 《临床用药须知》一书再版。

《中国药典》2000 年版一部的指导思想为“突出特色, 立足提高”, 二部为“赶超与国情相结合, 先进与特色相结合”。本版药典共收载药品 2691 种。二部附录中首次收载了药品质量标准分析方法验证指导原则、药物稳定性试验指导原则等六项指导原则, 现代分析技术在该版药典中得

到进一步扩大应用。本版药典取消了“剂量”和“注意”等项目,将有关内容移至《临床用药须知》。英文版于2002年出版。《药品红外光谱集》第二卷也于同期出版发行。

《中国药典》2005年版在“科学、实用、规范”的指导思想下编纂,于2005年1月出版发行,2005年7月1日起正式执行。《中国药典》2005年版分为三部,共收载药品3217种。一部收载中药材及饮片,植物油脂和提取物,成方制剂和单味制剂;二部收载化学药品,抗生素,生化药品,放射性药品及其制剂,以及药用辅料等;首次将《中国生物制品规程》并入药典,将生物制品单独列为药典三部。本版药典对药品的安全性问题更加重视,药典一部增加了有害元素测定法和中药注射剂安全性检查法应用指导原则,药典二部增加了药品杂质分析指导原则等。同期编制首部中成药《临床用药须知》;《药品红外光谱集》第三卷出版发行。

《中国药典》2010年版分为一部、二部、三部。药典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;药典二部收载化学药品、抗生素、生化药品、放射性药品以及药用辅料等;药典三部收载生物制品。同期出版了《药品红外光谱集》第四卷。

现行使用的是《中国药典》2015年版,于2015年12月1日起正式执行。

《中国药典》2015年版由一部、二部、三部、四部及其增补本组成。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2598种;二部收载化学药品、抗生素、生化药品、放射性药品等,品种共计2603种;三部收载生物制品137种。首次将通则、药用辅料作为《中国药典》四部,四部收载通则总计317个,辅料270种。同期出版了《药品红外光谱集》第五卷。

链接 1-1

《中国药典》2015年版的主要特色

《中国药典》2015年版是新中国成立60多年来组织编制的第十版药典。新版药典是一部高水平、有特色的药典,其特色主要体现在:

1. 收载品种显著增加 本版药典进一步扩大了收载的品种范围,总计5608种,其中新增1082种,品种增幅达23.7%,基本实现了国家基本药物目录品种生物制品全覆盖,中药、化学药覆盖率达到90%以上。

2. 药典标准体系更加完善 将过去各部附录进行整合,归为药典四部,完善了以凡例为总体要求、通则为基本规定、正文为具体要求的药典标准体系。首次收载“国家药品标准物质制备”、“药包材通用要求”以及“药用玻璃材料和容器”等指导原则,形成了涵盖原料药及其制剂、药用辅料、包材、标准物质等更加全面、系统、规范的药品标准体系。

3. 现代分析技术的扩大应用 药典在保留常规检测方法的基础上,进一步扩大了对新方法、新技术的应用,以提高检测的灵敏度、专属性和稳定性。采用液相色谱-串联质谱法、分子生物学检测技术、高效液相色谱-电感耦合等离子质谱法等用于中药的质量控制。采用超临界流体色谱法、临界点色谱法、粉末X射线衍射法等用于化学药的质量控制。采用毛细管电泳分析测定重组单克隆抗体产品分子大小及异构体,采用高效液相色谱法测定抗毒素抗血清制品分子大小及分布等。在检测技术储备方面,建立了中药材DNA条形码分子鉴定法、色素测定法、中药中真菌毒素测定法、近红外分光光度法、基于基因芯片的药物评价技术等指导方法。

4. 药品安全性保障进一步提高 完善了“炮制通则”、“药材和饮片检定通则”和“药用辅料通则”;新增“国家药品标准物质通则”、“生物制品生产用原材料及辅料质量控制规程”、“人用疫苗总论”、“人用重组单克隆抗体制品总论”等,增订了微粒制剂、药品晶型研究及晶型质量控制、中药有害残留物限量制定等相关指导原则。一部制定了中药材及饮片中二氧化硫残留量限度标准,建立了珍珠、海藻等海洋类药物标准中有害元素限度标准,制定了人参、西洋参标准中有机氯等16种农药残留的检查,对柏子仁等14味易受黄曲霉毒素感染的药材及饮片增加了“黄曲霉毒素”检查项目及限度标准。二部进一步加强了对有关物质的控制,增加了对方法的系统适用性要求,同时还增加了约500个杂质的结构信息;增加对手性杂质的控制;增加静脉输

液及滴眼液等渗透压摩尔浓度的检测；增加对注射剂与滴眼剂中抑菌剂的控制要求等。三部加强对生物制品生产用原材料及辅材料的质量控制，规范防腐剂的使用，加强残留量的控制；增加疫苗产品渗透压摩尔浓度测定，增订毒种种子批全基因序列测定，严格细菌内毒素检查限度。

5. 药品有效性控制进一步完善 对检测方法进行了全面增修订。一部部分中药材增加了专属性的显微鉴别检查、特征氨基酸的含量测定等；在丹参等 30 多个标准中建立了特征图谱。二部采用离子色谱法检测硫酸盐或盐酸盐原料药中的酸根离子含量；采用专属性更强、准确度更高的方法测定制剂含量；修订溶出度和释放度检查法，加强对口服固体制剂和缓控释制剂有效性的控制。

6. 药用辅料标准水平显著提高 本版药典收载药用辅料更加系列化、多规格化，以满足制剂生产的需求。一是药用辅料品种收载数量显著增加：新增品种 137 个，收载总数达到 270 个，增长 105%，修订数量占总品种的 70%。二是药用辅料标准水平整体提升：不仅强化安全性控制，更加注重对辅料功能性控制要求。三是药用辅料标准系列化：根据辅料功能性的不同，建立多规格标准，以满足制剂生产的需求。四是加强可供注射用辅料标准的制定：收载注射用辅料品种 23 个，2010 年版药典仅收载 2 个。丙二醇、聚山梨酯 80、活性炭（注射用）等常用的可供注射用辅料的标准制定和收载，对提升注射剂等高风险药品的安全性将发挥巨大作用。五是强化标准适用性的要求，引导药品生产企业开展辅料适用性研究和验证，更合理、更安全地使用辅料。新版药用辅料标准的增订和完善，极大提升了药用辅料的质量水平，弥补了当前我国药用辅料标准短缺的问题，对提高药品质量，保障药用辅料关联审批制度的顺利执行，推进我国药用辅料行业健康发展必将产生重要而深远的影响。

7. 药典导向作用进一步强化 本版药典通过对品种的遴选和调整、先进检测方法的收载、技术指导原则的制定等，强化对药品质量控制的导向作用；同时，紧跟国际药品质量控制和标准发展的趋势，兼顾我国药品生产的实际状况、在检查项目和限度设置方面，既要保障公众用药的安全性，又要满足公众用药的可及性，从而引导我国制药工业健康科学发展。

本版药典继续秉承保护野生资源和自然环境，坚持中药可持续发展、倡导绿色标准的理念，不再新增处方中含豹骨、羚羊角、龙骨、龙齿等濒危物种或化石的中成药品种；提倡检测试剂中毒性溶剂的替代使用，如取消含汞和汞试剂的使用，以减少对环境及实验人员的污染。

8. 药典制定更加公开透明、规范有序 本版药典编制工作始终坚持公开、公平、公正的原则。药典委员会常设机构首次将 ISO9001 质量管理体系引入药典编制全过程管理，通过持续改进和完善药典委员会的管理制度、规范药典编制工作程序，为保证药典编制工作质量保驾护航。国家药典委员会大力推进药品标准提高科研工作，保证药典编制的进度和质量。严格执行“中国药典编制工作程序”、完善专业委员会间沟通和协调、加强标准审核和公示环节工作，所有标准增修订内容均在国家药典委员会网站予以公布，并将反馈意见的专家审核结果对外发布。

9. 《中国药典》的国际影响力日益增强 2015 年版《中国药典》编制工作受到了世界各国药品标准机构的广泛关注和积极评价。一是美国、欧盟、英国、日本等国近年来纷纷与中国药典委员会在共同起草标准、开展学术交流以及人员培训等方面开展合作。二是由中国药典委员会主导的中美药典国际论坛、全球药典会领导者峰会已成为国际药品标准合作交流的重要平台，其影响力与日俱增；特别是近年来，世界卫生组织十分重视与中国药典委员会的合作，希望中国在国际药典标准制定与协调方面发挥重要作用。三是《中国药典》在国际医药贸易中的作用日益凸显。随着我国进口药品境外检查制度的逐步建立与实施，国际知名药企积极购买《中国药典》（英文版），并纷纷成立药典标准协调部门，关注《中国药典》与世界各国药典比对研究及发展动态。四是随着《中国药典》国际影响力的日益增强，国外一些大的医药书刊出版商积极表达了与中国药典委员会合作的愿望，希望代理《中国药典》的翻译和海外发行工作。

本版药典在保持药典科学性、先进性和规范性的基础上，重点加强药品安全性和有效性的控制要求，充分借鉴国际先进的质量控制技术和经验，整体提升药典的水平，全面反映了我国当前

医药发展和检测技术的现状,并将在推动药品质量提高、加快企业技术进步和产品升级换代、促进我国医药产业健康发展、提升《中国药典》权威性和国际影响力等方面继续发挥重要作用。

(二) 中国药典的结构与内容

《中国药典》标准体系包括凡例、通则及各部的标准正文及索引。下面以二部为例叙述。

1. 凡例 凡例是正确使用《中国药典》进行药品质量检定的基本原则,是对《中国药典》正文、通则及与质量检定有关的共性问题的统一规定。“凡例”中的有关规定具有法定的约束力。

为便于查阅和使用,将“凡例”按内容归为 12 类 38 条,并冠以标题。主要内容有:

(1) 名称及编排:正文收载的药品中文名称通常按照《中国药品通用名称》收载的名称及其命名原则命名,《中国药典》收载的药品中文名称均为法定名称;收载的原料药英文名除另有规定外,均采用国际非专利药名(international nonproprietary names, INN)。

有机药物的化学名称系根据中国化学会编撰的《有机化学命名原则》命名,母体的选定应与国际纯粹与应用化学联合会(International Union of Pure and Applied Chemistry, IUPAC)的命名系统一致。

药品化学结构式采用世界卫生组织(World Health Organization, WHO)推荐的“药品化学结构式书写指南”书写。

(2) 项目与要求:药典对正文质量标准项下的制法、性状、鉴别、检查、含量测定、类别、规格、贮藏等均作了具体规定。

如贮藏项下的规定,系为避免污染和降解而对药品贮存与保管的基本要求,以下列名词术语表示:

遮光 系指用不透光的容器包装,例如棕色容器或黑纸包裹的无色透明、半透明容器。

避光 系指避免日光直射。

密闭 系指将容器密闭,以防止尘土及异物进入。

密封 系指将容器密封以防止风化、吸潮、挥发或异物进入。

熔封或严封 系指将容器熔封或用适宜的材料严封,以防止空气与水分的侵入并防止污染。

阴凉处 系指不超过 20℃。

凉暗处 系指避光并不超过 20℃。

冷处 系指 2~10℃。

常温(室温) 系指 10~30℃。

除另有规定外,贮藏项下未规定贮藏温度的一般系指常温。

(3) 检验方法和限度:药典正文收载的所有品种,均应按规定的方法进行检验;采用药典规定的方法进行检验时,应对方法的适用性进行确认。如采用其他方法,应将该方法与规定的方法做比较试验,根据试验结果掌握使用,但在仲裁时仍以本版药典规定的方法为准。

药典中规定的各种纯度和限度数值以及制剂的重(装)量差异,系包括上限和下限两个数值本身及中间数值。规定的这些数值不论是百分数还是绝对数字,其最后一位数字都是有效位。

试验结果在运算过程中,可比规定的有效数字多保留一位数,而后根据有效数字的修约规则进舍至规定有效位。计算所得的最后数值或测定读数值均可按修约规则进舍至规定的有效位,取此数值与标准中规定的限度数值比较,以判断是否符合规定的限度。

原料药的含量(%),除另有注明者外,均按重量计。如规定上限为 100%以上时,系指用本药典规定的分析方法测定时可能达到的数值,它为药典规定的限度或允许偏差,并非真实含有量;如未规定上限时,系指不超过 101.0%。

制剂的含量限度范围,系根据主药含量的多少、测定方法误差、生产过程不可避免偏差和贮

存期间可能产生降解的可接受程度而制定的,生产中应按标示量 100%投料。如已知某一成分在生产或贮存期间含量会降低,生产时可适当增加投料量,以保证在有效期内含量能符合规定。

(4) 标准品与对照品:标准品、对照品系指用于鉴别、检查、含量测定的标准物质。标准品与对照品(不包括色谱用的内标物质)均由国务院药品监督管理部门指定的单位制备、标定和供应。标准品系指用于生物检定或效价测定的标准物质,其特性量值一般按效价单位(或 μg)计,以国际标准物质进行标定;对照品系指采用理化方法进行鉴别、检查或含量测定时所用的标准物质,其特性量值一般按纯度(%)计。

标准品与对照品的建立或变更批号,应与国际标准物质或原批号标准品或对照品进行对比,并经过协作标定,然后按照国家药品标准物质相应的工作程序进行技术审定,确认其质量能够满足既定用途后方可使用。

标准品与对照品均应附有使用说明书,一般应标明批号、特性量值、用途、使用方法、贮藏条件和装量等。

标准品与对照品均应按其标签或使用说明书所示的内容使用和贮藏。

(5) 计量:试验用的计量仪器应符合国务院质量技术监督部门的规定。

药典采用的计量单位有长度、体积、质(重)量、物质的量、压力、温度、动力黏度、运动黏度、波数、密度和放射性活度,并规定了单位符号。

药典使用的滴定液和试液的浓度,以 mol/L (摩尔/升) 表示者,其浓度要求精密标定的滴定液用“XXX 滴定液(YYY mol/L)”表示;作其他用途不需精密标定其浓度时,用“YYY mol/L XXX 溶液”表示,以示区别。

温度以摄氏度($^{\circ}\text{C}$)表示。水浴温度除另有规定外,均指 $98\sim 100^{\circ}\text{C}$;热水系指 $70\sim 80^{\circ}\text{C}$;微温或温水系指 $40\sim 50^{\circ}\text{C}$;室温(常温)系指 $10\sim 30^{\circ}\text{C}$;冷水系指 $2\sim 10^{\circ}\text{C}$;冰浴系指约 0°C ;放冷系指放冷至室温。

百分比用“%”符号表示,系指重量的比例;但溶液的百分比,除另有规定外,系指溶液 100ml 中含有溶质若干克;乙醇的百分比,系指在 20°C 时容量的比例。此外,根据需要可采用下列符号:

% (g/g): 表示溶液 100g 中含有溶质若干克。

% (ml/ml): 表示溶液 100ml 中含有溶质若干毫升。

% (ml/g): 表示溶液 100g 中含有溶质若干毫升。

% (g/ml): 表示溶液 100ml 中含有溶质若干克。

“ppm”、“ppb”分别表示百万分比、十亿分比,均系指重量或体积的比例。

液体的滴,系在 20°C 时,以 1.0ml 水为 20 滴进行换算。

溶液后标示的“(1 $\rightarrow$ 10)”等符号,系指固体溶质 1.0g 或液体溶质 1.0ml 加溶剂使成 10ml 的溶液;未指明用何种溶剂时,均系指水溶液;两种或两种以上液体的混合物,名称间用半字线“-”隔开,其后括号内所示的“:”符号,系指各液体混合时的体积(重量)比例。

乙醇未指明浓度时,均系指 95% (ml/ml) 的乙醇。

(6) 精确度:试验中供试品与试药等“称重”或“量取”的量,均以阿拉伯数字表示,其精确度可根据数值的有效数位来确定,如称取“0.1g”,系指称取重量可为 $0.06\sim 0.14\text{g}$;称取“2g”,系指称取重量可为 $1.5\sim 2.5\text{g}$;称取“2.0g”,系指称取重量可为 $1.95\sim 2.05\text{g}$;称取“2.00g”,系指称取重量可为 $1.995\sim 2.005\text{g}$ 。

“精密称定”系指称取重量应准确至所取重量的千分之一;“称定”系指称取重量应准确至所取重量的百分之一;“精密量取”系指量取体积的准确度应符合国家标准中对该体积移液管的精密度要求;“量取”系指可用量筒或按照量取体积的有效数位选用量具。取用量为“约”若干时,系指取用量不得超过规定量的 $\pm 10\%$ 。

“恒重”,除另有规定外,系指供试品连续两次干燥或炽灼后称重的差异在 0.3mg 以下的重量;

干燥至恒重的第二次及以后各次称重均应在规定条件下继续干燥 1 小时后进行；炽灼至恒重的第二次称重应在继续炽灼 30 分钟后进行。

试验中规定“按干燥品（或无水物，或无溶剂）计算”时，除另有规定外，应取未经干燥（或未去水、或未去溶剂）的供试品进行试验，并将计算中的取用量按检查项下测得的干燥失重（或水分、或溶剂）扣除。

试验中的“空白试验”，系指在不加供试品或以等量溶剂替代供试液的情况下，按同法操作所得的结果；含量测定中的“并将滴定的结果用空白试验校正”，系指按供试品所耗滴定液的量（ml）与空白试验中所耗滴定液的量（ml）之差进行计算。

试验时的温度，未注明者，系指在室温下进行；温度高低对试验结果有显著影响者，除另有规定外，应以 $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ 为准。

（7）试药、试液、指示剂：试验用的试药，除另有规定外，均应根据通则试药项下的规定，选用不同等级并符合国家标准或国务院有关行政主管部门规定的试剂标准。试液、缓冲液、指示剂与指示液、滴定液等，均应符合通则的规定或按照通则的规定制备。

试验用水，除另有规定外，均系指纯化水。酸碱度检查所用的水，均系指新沸并放冷至室温的水。

酸碱性试验时，如未指明用何种指示剂，均系指石蕊试纸。

链接 1-2

有效数字的处理

一、有效数字

在分析工作中实际能测量到的数字即为有效数字。

（1）在记录有效数字时，规定只允许数的末位欠准，而且只能上下差 1。

例如，用 50 ml 量筒量取 25 ml 溶液，应记成 25 ml，取两位有效数字，因为末位上的 5 已可能有 ± 1 ml 的误差。

（2）常量分析要达到千分之一的准确度，需保留四位有效数字。

（3）0 在数字前面时，是定位用的无效数字，其余都是有效数字。

例如，3.2、0.32、0.032 和 0.0032 均为两位有效数字，0.0320 为三位有效数字、10.00 为四位有效数字，12.490 为五位有效数字。

（4）单位改变时，有效数字的位数不变。

（5）首位为 8 或 9 的数，可多计一位有效数字。

例如，85% 与 115%，都可以看成是三位有效数字；99.0% 与 101.0% 都可以看成是四位有效数字。

（6）pH、lgK 等对数数值，小数点后的位数为有效数字。

pH 等对数值，其有效位数是由其小数点后的位数决定的，其整数部分只表明其真数的乘方次数。如 $\text{pH} = 11.26$ ($[\text{H}^+] = 5.5 \times 10^{-12} \text{ mol/L}$)，其有效位数只有两位。

二、数字修约规则

（1）四舍六入五成双。

拟舍弃数字的最左一位数字小于 5 时，则舍去，即保留的各位数字不变。

例：将 12.1498 修约到一位小数，得 12.1。

拟舍弃数字的最左一位数字大于 5，或者是 5，而其后跟有并非全部为 0 的数字时，则进一。即在保留的末位数字加 1。

例：将 1268 修约到百数位，得 13×10^2 。

拟舍弃数字的最左一位数字为 5，而其后无数字或皆为 0 时，若所保留的末位数为单数（1，3，5，7，9）则进 1。为双数（2，4，6，8，0）则舍弃。

（2）原测量值要一次修约至所需位数，不可分次修约。

例如将 2.1549 修约为三位数，不能先修约成 2.155，再修成 2.16，只能为 2.15。