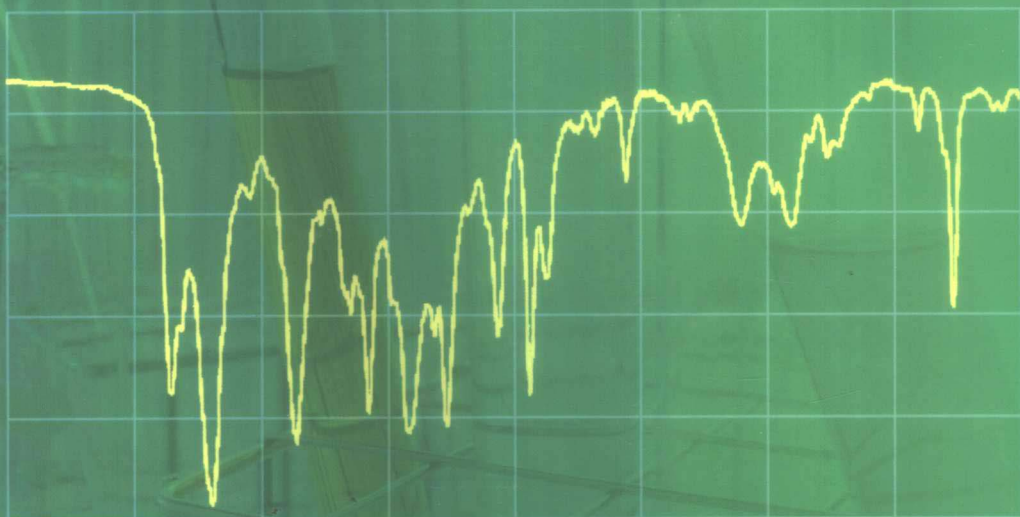


# 药物分析

冯芳 主编



化学工业出版社  
教材出版中心

# 药 物 分 析

冯 芳 主 编

化 学 工 业 出 版 社  
教 材 出 版 中 心  
· 北 京 ·

(京)新登字 039 号

图书在版编目 (CIP) 数据

药物分析/冯芳主编. —北京:化学工业出版社, 2003  
高等学校教材  
ISBN 7-5025-4313-9

I. 药… II. 冯… III. 药物分析-高等学校-教材 IV. R917

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2003) 第 005079 号

---

药 物 分 析

冯 芳 主 编

责任编辑:何曙霓

责任校对:陶燕华

封面设计:潘 峰

\*

化学工业出版社 出版发行  
教材出版中心

(北京市朝阳区惠新里 3 号 邮政编码 100029)

发行电话:(010) 64982530

<http://www.cip.com.cn>

\*

新华书店北京发行所经销

北京市燕山印刷厂印刷

三河市东柳装订厂装订

开本 787 毫米×1092 毫米 1/16 印张 15¼ 字数 373 千字

2003 年 3 月第 1 版 2003 年 3 月北京第 1 次印刷

ISBN 7-5025-4313-9/G·1183

定 价: 26.00 元

---

版权所有 违者必究

该书如有缺页、倒页、脱页者,本社发行部负责退换

## 内 容 简 介

根据 21 世纪我国药学人才培养的需要，结合药物分析学科的性质和特点，本书系统介绍了药物质量控制的基本程序和基本要求。选用新版药典典型药物实例，阐述对药物真伪判断、纯度检查和品质优良度的测定；强调药品质量控制方法规律性知识的传授。全书共分十四章：绪论；药物分析基本知识；药物的杂质检查，分析样品前处理；芳酸类、胺类、巴比妥类、磺胺类、杂环类、生物碱类、抗生素类、维生素类、甾体激素类等药物的分析，以及药物制剂的分析。

本书可作为药学及制药工程专业“药物分析”专业课教材，供大专、高职和成人教育层次的有关专业作教材选用，也可供从事药物分析的企业和研究部门技术人员参考。

# 前 言

药物分析是药物的研究、生产、流通乃至临床使用中必不可少的“眼睛”，对于药物的质量控制至关重要，在我国进入 WTO 的今天，它的作用更是其他学科所无法替代的。

药学学科中，《药物分析》是必修课程。它的任务是使学生树立严谨的质量观念，综合运用所学的化学、物理化学知识，掌握解决药物质量问题的一般规律和方法，从而为我国药品市场的健康发展及走向世界奠定基础。

根据 21 世纪我国药学人才培养的需要，结合本书主要用于成人教育的特点，本教材的编写始终贯穿以下指导思想：

1. 注重药品质量控制方法规律性知识的传授，通过某一方法在不同药物分析中的应用，或相同药物的不同存在形式（如不同剂型）所涉及的不同方法特点，阐述药物结构与分析方法、分析手段之间的关系，深化学生对所学知识的理解，以便他们在工作中举一反三，灵活应用。

2. 加强理论知识与实际应用的相关性，在阐述分析方法原理的基础上，通过最新版药典典型药物实例的应用分析，介绍药物质量控制的基本内涵；真伪判断、纯度检查和品质优良度测定。

3. 提升教材的自学价值。每章的内容叙述后面，都编写有该章的小结和思考题。这些内容将有利于学生掌握所学内容的重点、难点，加强对药物分析方法和特点的认识。

本书由中国药科大学药物分析教研室冯芳（第一、二、三、七、十、十一、十二章和第十三章）、柳文媛（第四、五章和第十四章）、吴春勇（第六、八章和第九章）编写。中国药科大学药物分析教研室刘文英教授审阅了其中的部分章节，并提出宝贵的意见，在此特表示诚挚的谢意！

由于编者的水平有限，加之时间仓促，书中一定存在有不尽如人意之处，欢迎使用本书的老师和同学们将你们的意见和建议反馈给我们，以便于本教材的完善和提高。

编 者

2003 年 1 月

# 目 录

<b>第一章 绪论</b> .....	1	<b>第二节 常用物理常数测定法</b> .....	14
<b>第一节 药物分析的性质、任务和发展</b> .....	1	一、溶解度 .....	14
<b>第二节 药品质量标准</b> .....	1	二、熔点 .....	15
一、药品质量标准的定义、类别 .....	1	三、黏度 .....	15
1. 法定药品质量标准 .....	2	四、比旋度 .....	16
2. 临床研究用药品质量标准 .....	2	五、折射率测定法 .....	18
3. 暂行或试行药品标准 .....	2	六、吸收系数 .....	18
4. 企业标准 .....	2	<b>第三节 药物含量测定方法</b> .....	19
二、药品质量标准的主要内容 .....	3	一、化学分析法 .....	19
1. 名称 .....	3	1. 重量分析法 .....	19
2. 性状 .....	3	2. 滴定分析法 .....	21
3. 鉴别 .....	3	3. 滴定度的定义和计算 .....	22
4. 检查 .....	4	二、仪器分析法 .....	22
5. 含量测定 .....	5	1. 光学分析法 .....	22
6. 贮藏 .....	5	2. 色谱分析法 .....	23
<b>第三节 药典</b> .....	5	3. 电化学分析法 .....	23
一、中国药典 .....	6	4. 热分析法 .....	23
1. 凡例 .....	6	<b>第四节 药物分析方法的验证</b> .....	23
2. 正文 .....	7	一、准确度 .....	23
3. 附录 .....	7	二、精密度 .....	24
4. 索引 .....	7	三、专属性 .....	25
二、常用的国外药典 .....	7	四、检测限和定量限 .....	25
1. 英国药典 .....	8	1. 目视法 .....	25
2. 美国药典 .....	8	2. 信噪比法 .....	25
3. 日本药局方 .....	9	五、线性和线性范围 .....	25
4. 欧洲药典 .....	9	六、耐用性 .....	26
<b>第四节 全面控制药品质量的科学管理</b> .....	10	<b>第五节 误差及数据处理</b> .....	26
<b>第五节 药物分析课程的学习要求</b> .....	10	一、误差及消除 .....	26
<b>本章小结</b> .....	11	二、有效数字 .....	28
<b>思考题</b> .....	11	三、相关与回归 .....	29
<b>第二章 药物分析基本知识</b> .....	12	<b>本章小结</b> .....	30
<b>第一节 药品检验的程序和要求</b> .....	12	<b>思考题</b> .....	31
一、基本程序 .....	12	<b>第三章 药物的杂质检查</b> .....	32
1. 分析样品的取样 .....	12	<b>第一节 杂质的来源</b> .....	32
2. 检验 .....	12	一、生产过程中引入的杂质 .....	32
3. 出检验报告 .....	12	二、贮藏过程中引入的杂质 .....	32
二、计量认证 .....	12	<b>第二节 杂质的检查和限量计算</b> .....	33
三、药物分析中常用的法定计量单位 .....	13	一、限量检查 .....	33

1. 对照法 .....	33	十三、水分测定法 .....	49
2. 灵敏度法 .....	33	第四节 特殊杂质的检查 .....	51
3. 含量测定法 .....	33	一、利用物理性质差异 .....	51
二、杂质限量计算 .....	34	二、利用化学性质差异 .....	51
第三节 一般杂质检查 .....	35	1. 显色法和沉淀法 .....	51
一、氯化物检查法 .....	35	2. 容量分析法 .....	52
二、硫酸盐检查法 .....	36	三、利用与光作用的差异 .....	52
三、铁盐检查法 .....	36	1. 旋光度法 .....	52
1. 硫氰酸盐法 .....	36	2. 分光光度法 .....	52
2. 巯基醋酸法 .....	37	四、利用色谱行为的差异 .....	53
四、重金属检查法 .....	37	1. 薄层色谱法 .....	53
1. 第一法——适用于溶于水、稀酸和		2. 高效液相色谱法 .....	53
乙醇的药物 .....	37	3. 色相色谱法 .....	55
2. 第二法——适用于含芳环、杂环以		本章小结 .....	55
及不溶于水、稀酸及乙醇的有机		思考题 .....	56
药物 .....	37	<b>第四章 分析样品前处理</b> .....	57
3. 第三法——适用于溶于碱而不溶于		第一节 体外样品分析前处理 .....	57
稀酸或在稀酸中即生成沉淀的		一、结构与性质 .....	57
药物 .....	38	1. 含金属元素的有机药物 .....	57
4. 第四法——微孔滤膜法 .....	38	2. 含卤素的有机药物 .....	57
五、砷盐检查法 .....	38	二、不经有机破坏的分析方法 .....	58
1. 古蔡 (Gutzeit) 法 .....	38	1. 直接滴定法 .....	58
2. 二乙基二硫代氨基甲酸银法		2. 间接滴定法 .....	59
(简称 Ag-DDC 法) .....	40	3. 碱水解后测定法 .....	59
3. 白田道夫法 .....	41	4. 还原-水解后测定法 .....	60
六、酸碱度检查法 .....	41	三、经有机破坏后的分析方法 .....	61
1. 酸碱滴定法 .....	41	1. 湿法破坏 .....	61
2. 指示液法 .....	42	2. 干法破坏 .....	62
3. pH 测定法 .....	42	3. 氧瓶燃烧法 .....	62
七、澄清度检查法 .....	42	第二节 体内样品分析前处理方法 .....	64
八、溶液颜色检查法 .....	43	一、血样特点、采集及贮藏 .....	64
1. 目视比色法 .....	43	二、尿样特点、采集及贮藏 .....	65
2. 分光光度法 .....	43	三、生物样品前处理 .....	65
3. 色差计法 .....	43	1. 去除蛋白质 .....	65
九、易炭化物检查法 .....	44	2. 缀合物水解 .....	66
十、炽灼残渣检查法 .....	44	3. 提取与浓集 .....	66
十一、干燥失重测定法 .....	45	四、分析示例：高效液相色谱法测	
1. 常压恒温干燥法 .....	45	定血浆中阿司匹林浓度 .....	67
2. 干燥剂干燥法 .....	45	1. 溶液制备 .....	67
3. 减压干燥法 .....	45	2. 线性关系考察 .....	67
4. 热分析法 .....	46	3. 样品制备 .....	67
十二、有机溶剂残留量测定法 .....	47	4. 测定 .....	67
1. 溶液直接进样法 (1 法) .....	48	本章小结 .....	68
2. 顶空进样法 (2 法) .....	48	思考题 .....	68

<b>第五章 芳酸类药物的分析</b> .....	69	1. 对氨基苯甲酸酯类药物	84
<b>第一节 水杨酸类药物的分析</b> .....	69	2. 芳酰胺类药物	85
一、化学性质 .....	69	二、鉴别试验 .....	85
二、鉴别试验 .....	69	1. 重氮化-偶合反应 .....	85
1. 化学鉴别法 .....	70	2. 水解及水解产物反应 .....	86
2. 红外吸收光谱法 .....	71	3. 与重金属离子反应 .....	87
三、杂质检查 .....	71	4. 与三氯化铁反应 .....	87
1. 阿司匹林杂质检查 .....	71	5. 衍生物测熔点 .....	87
2. 对氨基水杨酸钠杂质检查 .....	72	6. 氯化物的鉴别反应 .....	88
3. 贝诺酯杂质检查 .....	73	7. 紫外吸收光谱 .....	88
四、含量测定 .....	73	8. 红外吸收光谱 .....	88
1. 酸碱中和法 .....	73	三、杂质检查 .....	89
2. 高效液相色谱法 .....	74	1. 对乙酰氨基酚的杂质检查 .....	89
3. 紫外分光光度法 .....	76	2. 盐酸普鲁卡因注射液中对氨基苯	
4. 溴量法 .....	76	甲酸的检查 .....	91
5. 亚硝酸钠滴定法(重氮化法) .....	77	四、含量测定 .....	91
<b>第二节 苯甲酸类药物的分析</b> .....	77	1. 亚硝酸钠滴定法(重氮化滴定法) .....	91
一、理化性质及鉴别试验 .....	77	2. 非水溶液滴定法 .....	93
1. 化学鉴别法 .....	77	3. 提取中和法 .....	94
2. 光谱法 .....	78	4. 紫外分光光度法 .....	95
二、含量测定 .....	78	5. 高效液相色谱法 .....	96
1. 直接中和法: 苯甲酸及丙磺舒含量		<b>第二节 苯乙胺类药物的分析</b> .....	96
测定 .....	78	一、典型药物的结构及性质 .....	96
2. 双相滴定法: 苯甲酸钠含量测定 .....	78	二、鉴别试验 .....	97
3. 紫外分光光度法: 丙磺舒片剂的含		1. 三氯化铁反应 .....	97
量测定 .....	79	2. 氧化反应 .....	97
<b>第三节 其他芳酸类药物的分析</b> .....	79	3. 紫外吸收与红外吸收光谱 .....	98
一、理化性质 .....	80	三、特殊杂质的检查 .....	98
二、鉴别试验 .....	80	1. 酮体的检查 .....	98
1. 异羟肟酸铁反应 .....	80	2. 有关物质的检查 .....	98
2. 水解产物的性质 .....	80	四、含量测定 .....	99
3. 紫外分光光度法 .....	80	1. 非水溶液滴定法 .....	99
三、杂质检查 .....	81	2. 比色法 .....	99
1. 氟贝丁酯杂质检查 .....	81	3. 柱色谱——紫外分光光度法 .....	100
2. 布洛芬有关物质检查 .....	81	4. 溴量法 .....	101
四、含量测定 .....	82	5. 高效液相色谱法 .....	101
1. 直接中和法 .....	82	<b>第三节 氨基醚衍生物类药物的分析</b> .....	102
2. 两步滴定法 .....	82	一、典型药物结构及性质 .....	102
3. 高效液相色谱法 .....	82	二、鉴别试验 .....	102
<b>本章小结</b> .....	83	1. 与生物碱沉淀剂反应 .....	102
<b>思考题</b> .....	83	2. 与硝酸银反应形成沉淀 .....	102
<b>第六章 胺类药物的分析</b> .....	84	3. 与硫酸反应显色 .....	102
<b>第一节 芳胺类药物的分析</b> .....	84	4. 水解反应 .....	102
一、典型药物结构及性质 .....	84	5. 紫外吸收光谱 .....	103



6. 红外吸收光谱 .....	103	二、有关物质 .....	121
三、有关物质的检查 .....	104	第四节 含量测定 .....	122
1. 合成工艺及杂质来源 .....	104	一、亚硝酸钠滴定法 .....	122
2. 检查方法 .....	104	二、非水溶液滴定法 .....	122
四、含量测定 .....	104	三、紫外分光光度法 .....	122
1. 非水溶液滴定法 .....	104	1. 吸收系数法 ( $E_{1\%}^{1\text{cm}}$ ) .....	122
2. 阴离子表面活性剂滴定法 .....	105	2. 对照品比较法 .....	123
3. 酸性染料比色法 .....	105	3. 双波长分光光度法 .....	124
4. 紫外分光光度法 .....	106	四、高效液相色谱法 .....	126
5. 高效液相色谱法 .....	106	本章小结 .....	127
本章小结 .....	106	思考题 .....	127
思考题 .....	107	<b>第九章 杂环类药物的分析</b> .....	128
<b>第七章 巴比妥类药物的分析</b> .....	108	第一节 吡啶类药物的分析 .....	128
第一节 结构、性质与鉴别 .....	108	一、典型药物的结构及其性质 .....	128
一、结构 .....	108	二、鉴别试验 .....	128
二、性质与鉴别 .....	108	1. 吡啶环的反应 .....	128
1. 弱酸性 .....	108	2. 酰肼基团的反应 .....	130
2. 水解反应 .....	109	3. 酰氨基的分解反应 .....	130
3. 与重金属离子反应 .....	110	4. 紫外和红外吸收光谱 .....	131
4. 紫外吸收光谱特征 .....	111	三、特殊杂质的检查 .....	131
5. 红外吸收光谱特征 .....	112	1. 异烟肼中游离肼的检查 .....	131
6. 薄层色谱行为 .....	112	2. 烟酰胺中有关物质检查 .....	132
7. 显微结晶 .....	113	四、含量测定 .....	132
8. 衍生物制备法 .....	113	1. 溴酸钾法 .....	132
9. 取代基的反应 .....	114	2. 非水溶液滴定法 .....	133
10. 钠盐的反应 .....	114	3. 紫外分光光度法 .....	133
第二节 特殊杂质的检查 .....	115	第二节 吩噻嗪类药物的分析 .....	135
第三节 含量测定 .....	116	一、典型药物的结构及其性质 .....	135
一、银量法 .....	116	二、鉴别试验 .....	135
二、提取重量法 .....	116	1. 氧化反应 .....	135
三、溴量法 .....	116	2. 与金属离子络合呈色 .....	136
四、非水酸量法 .....	117	3. 氯化物的鉴别反应 .....	136
五、紫外分光光度法 .....	117	4. 紫外吸收光谱和红外吸收光谱 .....	136
六、HPLC法 .....	117	三、有关物质检查 .....	137
本章小结 .....	118	1. 合成工艺与杂质的来源 .....	137
思考题 .....	118	2. 有关物质 .....	137
<b>第八章 磺胺类药物的分析</b> .....	119	3. 其他烷基化吩噻嗪杂质 .....	137
第一节 典型药物的结构及性质 .....	119	四、含量测定 .....	137
第二节 鉴别试验 .....	120	1. 非水溶液滴定法 .....	137
一、金属离子的取代反应 .....	120	2. 紫外分光光度法 .....	138
二、重氮化-偶合反应 .....	120	3. 钼离子比色法 .....	140
三、红外分光光度法 .....	121	第三节 苯并二氮杂卓类药物的分析 .....	140
第三节 特殊杂质的检查 .....	121	一、典型药物的结构、性质与鉴别 .....	140
一、溶液的澄清晰度与颜色 .....	121	二、特殊杂质的检查 .....	142

1. 地西洋及其制剂中特殊杂质的检查 .....	142	二、提取酸碱滴定法 .....	156
2. 三唑仑中有关物质的检查 .....	143	1. 基本原理 .....	156
三、含量测定 .....	143	2. 测定条件的选择 .....	156
1. 非水溶液滴定法 .....	143	三、酸性染料比色法 .....	158
2. 紫外分光光度法 .....	143	1. 基本原理 .....	158
3. 高效液相色谱法 .....	144	2. 影响定量分析的因素 .....	158
本章小结 .....	144	3. 应用 .....	159
思考题 .....	145	四、紫外-可见分光光度法 .....	160
<b>第十章 生物碱类药物的分析</b> .....	146	1. 对照品比较法实例 .....	160
第一节 典型药物的结构与性质 .....	146	2. 吸收系数法实例 .....	160
一、苯烃胺类 .....	146	五、荧光分析法 .....	161
二、托烷类 .....	146	六、高效液相色谱法 .....	161
三、喹啉类 .....	146	本章小结 .....	162
四、异喹啉类 .....	147	思考题 .....	162
五、吲哚类 .....	147	<b>第十一章 抗生素类药物的分析</b> .....	163
六、黄嘌呤类 .....	148	第一节 $\beta$ -内酰胺类抗生素 .....	163
第二节 鉴别试验 .....	148	一、结构与性质 .....	163
一、一般鉴别试验 .....	148	二、鉴别试验 .....	165
1. 熔点测定 .....	148	1. 色谱法 .....	165
2. 呈色反应 .....	148	2. 光谱法 .....	165
3. 沉淀反应 .....	148	3. 钾、钠盐的焰色反应 .....	166
4. 紫外光谱法 .....	148	4. 呈色和沉淀反应 .....	166
5. 红外光谱法 .....	149	三、高分子杂质检查 .....	166
6. 色谱法 .....	149	四、含量测定 .....	167
二、特殊鉴别反应 .....	149	1. 碘量法 .....	167
1. 双缩脲反应 .....	149	2. 汞量法 .....	168
2. Vitaili 反应 .....	150	3. 酸碱滴定法 .....	169
3. 绿奎宁 (Thakkeioquin) 反应 .....	150	4. 紫外-可见分光光度法 .....	169
4. Marquis 反应 .....	150	5. 反相高效液相色谱法 .....	170
5. Frohde 反应 .....	150	第二节 氨基糖苷类抗生素的分析 .....	170
6. 官能团反应 .....	150	一、链霉素 .....	171
7. 紫脲酸胺反应 .....	151	1. 化学结构与性质 .....	171
8. 还原反应 .....	151	2. 鉴别试验 .....	171
第三节 特殊杂质检查 .....	151	二、庆大霉素 .....	173
一、利用物理性质差异 .....	151	1. 化学结构与性质 .....	173
二、利用化学性质差异 .....	152	2. 鉴别试验 .....	173
第四节 含量测定 .....	152	3. 庆大霉素 C 组分检查 (测定) .....	173
一、非水溶液滴定法 .....	152	第三节 四环素类抗生素的分析 .....	174
1. 基本方法 .....	152	一、结构与性质 .....	174
2. 酸根的影响 .....	153	1. 结构 .....	174
3. 终点指示方法 .....	154	2. 性质 .....	175
4. 高氯酸滴定液的浓度 .....	154	二、鉴别试验 .....	176
5. 硫酸盐的几种滴定度由来 .....	154	1. 浓硫酸反应 .....	176
		2. 紫外分光光度法 .....	176

3. 高效液相色谱法 .....	176	本章小结 .....	191
4. 薄层色谱法 .....	176	思考题 .....	192
5. 氯化物反应 .....	176	<b>第十三章 甾体激素类药物的分析</b> .....	193
三、四环素类药物中特殊杂质的检查 .....	176	第一节 结构与分类 .....	193
1. 有关物质 .....	177	一、基本结构 .....	193
2. 杂质吸收度 .....	177	二、分类 .....	193
四、含量测定 .....	177	1. 肾上腺皮质激素 (简称皮质激素) .....	193
本章小结 .....	178	2. 雄性激素及蛋白质同化激素 .....	194
思考题 .....	179	3. 孕激素 .....	194
<b>第十二章 维生素类药物的分析</b> .....	180	4. 雌激素 .....	194
第一节 维生素 A 的分析 .....	180	第二节 鉴别试验 .....	195
一、结构与性质 .....	180	一、呈色反应 .....	195
二、鉴别试验 .....	180	1. 与强酸的呈色反应 .....	195
三、含量测定 .....	181	2. 官能团的呈色反应 .....	195
1. 第一法: 适用于维生素 A 醋酸酯 .....	181	二、沉淀反应 .....	196
2. 第二法: 适用于维生素 A 醇测定 .....	183	1. 与斐林试剂的沉淀反应 .....	196
3. 说明 .....	183	2. 与硝酸银的沉淀反应 .....	196
第二节 维生素 E 的分析 .....	184	3. 与氨制硝酸银的沉淀反应 .....	196
一、结构及性质 .....	184	4. 与硝酸-硝酸银的沉淀反应 .....	196
二、鉴别试验 .....	184	三、制备衍生物或水解产物测定熔点 .....	196
三、特殊杂质 .....	185	1. 酯的生成 .....	196
四、含量测定 .....	186	2. 缩氨基脲的生成 .....	196
1. 气相色谱法 .....	186	3. 酮肟的生成 .....	197
2. 高效液相色谱法 .....	186	4. 酯的水解 .....	197
第三节 维生素 B <sub>1</sub> 的分析 .....	187	四、水解产物的反应 .....	197
一、结构及性质 .....	187	五、紫外分光光度法 .....	197
二、鉴别试验 .....	187	六、红外吸收光谱法 .....	198
1. 硫色素反应 .....	187	七、薄层色谱法 .....	198
2. 紫外吸收光谱 .....	187	八、高效液相色谱法 .....	199
3. 红外光谱 .....	187	第三节 特殊杂质检查 .....	199
4. 沉淀反应 .....	187	一、游离磷酸 .....	199
三、含量测定 .....	188	二、甲醇和丙酮 .....	199
1. 非水溶液滴定法 .....	188	三、雌酮 .....	200
2. 紫外分光光度法 .....	188	四、硒 .....	200
第四节 维生素 C 的分析 .....	189	五、其他甾体 .....	200
一、结构及性质 .....	189	1. 薄层色谱法 .....	201
二、鉴别试验 .....	189	2. 高效液相色谱法 .....	201
1. 与硝酸银反应 .....	189	第四节 含量测定 .....	202
2. 与 2,6-二氯靛酚反应 .....	190	一、高效液相色谱法 .....	202
3. 与其他氧化剂反应 .....	190	二、紫外分光光度法 .....	202
4. 红外光谱法 .....	190	三、四氮唑比色法 .....	203
5. 利用糖类性质的反应 .....	190	1. 四氮唑盐的种类 .....	203
6. 紫外分光光度法 .....	191	2. 反应原理 .....	204
三、含量测定 .....	191	3. 测定方法 .....	204

4. 讨论 .....	204	二、注射剂中常见附加剂对含量测定的 干扰及其排除 .....	217
四、异烟肼比色法 .....	205	1. 注射剂中常见的附加剂 .....	217
1. 原理 .....	205	2. 附加剂的干扰及其排除 .....	217
2. 测定方法 .....	205	三、注射剂含量测定及结果计算 .....	219
3. 影响因素及条件选择 .....	205	第五节 软膏剂分析 .....	219
五、Kober 反应比色法 .....	206	一、软膏剂常规检查 .....	219
本章小结 .....	206	二、软膏剂含量测定 .....	219
思考题 .....	207	1. 稀释后直接测定法 .....	219
<b>第十四章 药物制剂的分析</b> .....	208	2. 滤除基质后测定法 .....	219
第一节 药物制剂分析的特点 .....	208	3. 提取分离后测定法 .....	220
1. 制剂分析比原料药分析复杂 .....	208	4. 灼烧法 .....	220
2. 分析项目不同 .....	208	三、软膏剂含量测定及结果计算 .....	220
3. 含量测定结果的表示不同 .....	208	第六节 复方制剂的分析 .....	221
4. 分析方法的侧重不同 .....	209	一、特点及分析方法 .....	221
第二节 片剂分析 .....	209	1. 复方制剂特点 .....	221
一、分析步骤 .....	209	2. 分析方法 .....	221
二、片剂的常规检查 .....	209	二、复方制剂分析示例 .....	221
1. 重量差异检查 .....	209	1. 复方氢氧化铝片 .....	221
2. 崩解时限检查 .....	209	2. 复方卡托普利片 .....	222
3. 溶出度检查 .....	210	3. 葡萄糖氯化钠注射液 .....	223
4. 含量均匀度检查 .....	210	4. 复方炔诺酮膜 .....	224
5. 微生物限度检查 .....	211	第七节 中药制剂的分析 .....	224
三、片剂中辅料的干扰及其排除 .....	211	一、中药制剂分析的特点 .....	225
1. 糖类的干扰及其排除 .....	211	1. 原料药品质量差异较大 .....	225
2. 硬脂酸镁的干扰及其排除 .....	211	2. 成分复杂 .....	225
3. 滑石粉的干扰及其排除 .....	211	3. 有效成分难以确定 .....	225
四、片剂的含量测定及结果计算 .....	212	4. 剂型多 .....	225
1. 片剂含量的测定步骤 .....	212	5. 不同提取分离方法对测定结果影响 较大 .....	225
2. 片剂含量测定结果计算 .....	212	二、中药制剂分析的基本程序 .....	225
第三节 胶囊剂分析 .....	215	1. 取样 .....	226
一、胶囊剂的常规检查 .....	215	2. 供试品溶液的制备 .....	226
1. 装量差异检查 .....	215	3. 样品溶液的纯化 .....	226
2. 崩解时限检查 .....	215	4. 样品的检测 .....	227
3. 溶出度及含量均匀度检查 .....	215	三、各类中药制剂的分析示例 .....	228
二、含量测定及结果计算 .....	215	1. 合剂(口服剂) .....	228
1. 测定方法 .....	215	2. 浸膏和流浸膏剂 .....	230
2. 结果计算 .....	215	3. 丸剂 .....	230
第四节 注射剂分析 .....	216	4. 其他中药制剂 .....	232
一、注射剂的常规检查 .....	216	本章小结 .....	233
1. 注射剂装量检查 .....	216	思考题 .....	233
2. 澄明度、无菌检查 .....	216		
3. 其他检查 .....	216		

# 第一章 绪 论

## 第一节 药物分析的性质、任务和发展

药物是指用于预防、治疗和诊断人的疾病，有目的地调节人的生理功能，并规定有适应证和用法用量的物质，包括化学原料药、抗生素、生化药品及其制剂，放射性药品，血清疫苗，血液制品，诊断药品，中药材和中成药等。药物质量的优劣，既直接影响到预防与治疗的效果，又密切关系到消费者的健康和生命安危，因此，必须加以严格控制。为此，国家设有专门负责药品检验的法定机构；中国药品生物制品检定所及省、市和县级药品检验所，对药品进行质量控制。

药物质量的内涵是：真伪、纯度和品质优良度，集中表现为临床应用中的有效性和安全性。有效性是药物发挥治疗效果的前提，疗效不确切或无效，物质即丧失了作为药物的资格；安全性则是保证药物在发挥其对机体作用的同时，没有或少有不良的副作用。安全性和有效性是相辅相成、相互制约的两个方面，它们受到药物纯度、制剂的生物利用度或生物等效性的影响。评价一个药物的质量优劣，不仅要从其生产、供应、贮藏、调配入手，而且要深入到其临床使用过程，掌握它在体内的吸收、分布、代谢和消除的规律。

药物分析学是一门采用化学的、物理的或物理化学的方法和技术，研究药物及其制剂的质量控制以及相关问题的综合性应用学科，是药学科学的一个重要组成部分。药物分析工作不是一项消极的质量监督工作，它既应与生产单位紧密配合，积极从事药物生产过程的质量控制，从而发现问题，解决问题，提高质量；也应与供应、管理部门密切协作，注意药物贮藏过程的质量考察，以便进一步研究、改进药物的稳定性，采取科学、合理的管理条例和方法，以保证和提高药物的质量。值得重视的是，药品质量的优劣和临床用药是否合理均会直接影响临床征象和临床的疗效。所以，配合医疗的需要，开展体内药物分析十分重要，它不仅有利于指导临床用药，减少药物的毒、副作用；同时，通过研究药物分子与受体之间的关系，也可为药物分子结构的改造，高效、低毒药物的定向合成提供依据。

随着药学学科的发展，相关学科的研究对药物分析学科提出越来越高的要求，药物分析学涉及体系也越来越复杂。如靶向制剂，微囊、控缓释制剂等释药系统（Drug delivery system, DDS）的研制和开发，必须运用适当的分析方法，进行药物代谢动力学和相应质量标准研究和制订。天然产物或中药活性物质的化学结构的确定，必须采用多种光谱解析技术。中成药质量的综合评价更离不开现代分离、分析技术和计算机技术的配合。因此，多种分析技术的联用，分析方法的连续化、自动化、最优化和智能化特征，已成为药物分析学科发展的必然趋势。

## 第二节 药品质量标准

### 一、药品质量标准的定义、类别

药品质量标准是对药品质量、规格及检验方法所作的技术规定。根据使用范围不同，我

国的药品质量标准分为如下几类。

### 1. 法定药品质量标准

(1) 中华人民共和国药典(简称中国药典) 它是我国用于药品生产和管理的法典, 由国家药品监督管理局药典委员会编纂, 经国务院批准后, 国家药品监督管理局颁布执行。中国药典收载的品种为疗效确切、被广泛应用、能批量生产、质量水平较高、并有合理的质量控制手段的药品。建国以来, 中国药典已出版了七部, 分别为 1953、1963、1977、1985、1990、1995 年版和 2000 年版。其中 1953 年版与 1963 年版各为一册, 1977 年版起分成一部、二部两册。一部收载药材、中成药、由天然产物提取的药物纯品和油脂; 二部收载化学合成药、抗生素、生化药品、放射性药品以及药物制剂, 同时也收载血清疫苗。

有关中国药典的介绍, 请参见本章第三节的内容。

(2) 中华人民共和国药品监督管理局标准(简称局颁标准或局标准) 局标准也由药典委员会编纂出版, 药品监督管理局颁布执行。局标准通常用于疗效较好、在国内广泛应用、准备今后过渡到药典品种的质量控制标准。有些品种虽不准备上升到药典, 但因国内有多个厂家生产, 有必要执行统一的质量标准, 因而也被收入局标准。此外, 局标准中还收载了少数上一版药典收载, 而新版药典未采用的品种。

除上述两种法定药品标准外, 我国还曾在建国后相当长的时间里采用过地方标准。地方标准由各省、直辖市、自治区卫生厅(局)批准、发布, 曾经对药品的管理发挥了很大的作用, 但由于各地生产水平参差不齐, 往往由不同地区制定的同一品种质量标准间存在差异, 而药品出厂以后, 是在全国范围内流通, 因而地方标准的存在不利于管理和提高。国家药典委员会已对中西药地方标准进行分批、分期的整顿, 并基本形成了以中国药典和局标准为主体的国家药品标准体系。

### 2. 临床研究用药品质量标准

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之前应先得到药品监督管理局的批准。为了保证临床用药的安全和使临床的结论可靠, 药品监督管理局需要新药研制单位根据药品临床前的研究结果制订一个临时性的质量标准, 该标准一旦获得药品监督管理局的批准, 即为临床研究用药品质量标准。临床研究用药品质量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。

### 3. 暂行或试行药品标准

新药经临床试验或使用后, 报试生产时所制订的药品质量标准称“暂行药品标准”。该标准执行两年后, 如果药品质量稳定, 则药品转为正式生产, 此时药品标准称为“试行药品标准”。如该标准执行两年后, 药品的质量仍很稳定, 则“试行药品标准”将经国家药品监督管理局批准上升为局标准。

### 4. 企业标准

由药品生产企业自己制订并用于控制相应药品质量的标准, 称为企业标准或企业内部标准。企业标准仅在本厂或本系统的管理中有约束力, 属于非法定标准。企业标准一般属于两种情况之一: 它们或是所用检验方法虽不够成熟, 但能达到某种程度的质量控制; 或是高于法定标准的要求(主要是增加了检验项目或提高了限度要求)。企业标准在企业竞争、创优, 特别是保护优质产品、严防假冒等方面均起到了十分重要的作用。国外较大的企业都有自己的企业标准, 这些标准对外通常是保密的。

一个药品的质量标准, 随着科学技术和生产水平的不断发展与提高, 也将相应地提高。

如果原有的质量标准不足以控制药品质量时，可以修订某项指标、补充新的内容、增删某些项目，甚至可以改进一些检验技术。视具体情况，有些局标准可上升列入药典标准；同时药典或局标准中，某些由于医疗水平、生产技术或检验技术的发展而显得陈旧落后的品种，也可降级，甚至淘汰。所以，一个药品的质量标准仅在某一历史阶段有效，并非一成不变。

## 二、药品质量标准的主要内容

只要有药品生产、销售、使用，就需要质量标准的监测和保证。药品质量标准主要由如下项目组成。

### 1. 名称

包括中文名称、英文或拉丁名、化学名。其中中文名称一般与外文名相对应（即音对应、意对应）；英文名主要采用世界卫生组织编订的国际非专利药名（International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances, INN）；化学名称则是根据中国化学会编写的、科学出版社出版的《化学命名原则》（1984年），并参考国际理论和应用化学联合会（International Union of Pure and Applied Chemistry, 简称 IUPAC）公布的有机化学命名原则“Nomenclature of Organic Chemistry”命名。

### 2. 性状

药品的性状是药品质量的重要表征之一。性状项下记述了药品的外观、臭、味和一般的稳定性情况，溶解度以及物理常数等。其中，外观指药品存在状态、颜色，臭、味是药品本身固有的气、味，非指因混入残留有机溶剂而带入的异臭和异味。一般稳定性指药物是否具有引湿、风化、遇光变质等与贮藏有关的性质。溶解度、物理常数一定程度上反映了药品的纯度。

由于外观、臭、味属一般性描述，没有确切的法定检验方法，故不构成法定标准的组成部分。性状可能因生产条件的不同而存在差异，只要这些差异不影响药品的质量和药效，一般也是允许的。

药品的物理常数指溶解度、熔点、比旋度、晶型、吸收系数、馏程、折射率、黏度、相对密度、酸值、碘值、羟值、皂化值等，是采用临床用药品并严格按照有关的规定方法测定的，因此可用以评价药品质量。有关的规定方法通常收载于现行版中国药典或国外药典的凡例或附录中。本书“第二章药物分析基本知识”部分将介绍常用物理常数及其测定方法。

### 3. 鉴别

药物的鉴别试验是指用可靠的理化方法来证明已知药物的真伪，而不是对未知物作定性分析。所用鉴别方法应侧重具有一定的专属性、再现性和灵敏度，操作应简便、快速。由于性状项下的物理常数也能协助鉴别药物的真伪，因此用于鉴别试验的条目一般仅2~4条，以能证明供试品的真实性为度。

常用的药品鉴别方法有：呈色法、沉淀法、呈现荧光法、生成气体法、衍生物制备法、特异焰色法、薄层色谱法、纸色谱法、高效液相色谱法、紫外光谱法及红外光谱法等。放射性药物还可采用 $\gamma$ 谱仪法。此外，国外药典收载的鉴别方法还有：核磁共振光谱法（NMR）、质谱法（MS）、原子吸收光谱法（AA）、X-射线衍射法、热分析法、氨基酸分析法等。生物检定法，如肝素生物检定法、胰岛素生物检定法、洋地黄生物检定法等，虽具有特殊性和局限性，在生物样本的鉴别中却必不可少。

有共价键的化合物，都有其特征的红外光谱。除光学异构体及长链烷烃同系物外，几乎没有两种化合物具有完全相同的红外吸收光谱，即红外吸收光谱具有“指纹性”。因此红外光谱法被广泛地应用于化合物的鉴别。近几年来中国药典中对所收载的药物采用红外光谱法

鉴别的品种呈上升趋势，药典配套的《药品红外光谱集》也出版发行了第二卷（2000年版）。中国药典对供试品的红外光谱鉴别，采用与药品的标准红外光谱比较的方式，即先在《药品红外光谱集》中相同药物对照品的测试条件下获得供试品的红外吸收光谱，然后将其与《药品红外光谱集》中相同药物的标准谱图比较，若两者的峰形、峰位和相对强度均一致，即认为它们是同一种药物。与之类似，美国药典和英国药典也是将供试品的红外吸收光谱和对照品的比较，但比较的方式有所不同。美国药典是将供试品和对照品在相同条件下同时测试红外光谱图，再比较谱图的一致性。英国药典则既含有与标准图谱对照的实例，也有用对照品比较法鉴别的品种。但无论何种方式，均需注意：测定红外光谱图时，供试品和对照品的样品制备方法、测试条件应完全相同，否则结果可能不具备可比性。此外，对药物制剂的鉴别，应考虑赋形剂的干扰。通常先把主药提取出来后，再采用红外光谱法分析。

紫外分光光度法可用于能够产生紫外吸收的物质鉴别。中国药典采用三种方式对药物进行鉴别。

(1) 对比吸收光谱特征参数（如最大吸收波长  $\lambda_{\max}$ 、吸收系数  $E_{1\text{cm}}^{1\%}$ 、吸收度  $A$  等）例如乙胺嘧啶鉴别，要求供试品在 0.1 mol/L HCl 介质中的紫外吸收在 272 nm 处为峰，216 nm 处为谷；贝诺酯的鉴别采用无水乙醇溶液，该溶液应在 240 nm 有最大吸收，且  $E_{1\text{cm}}^{1\%}$  处于 730~760（按干燥品计）。

(2) 比较吸收度比值的一致性 如两性霉素 B 在约 362 nm  $\pm$  2 nm、381 nm  $\pm$  2 nm 与 405 nm  $\pm$  2 nm 波长处有最大吸收。中国药典在鉴别项（1）中规定：362 nm 与 381 nm 处的吸收度比值应约为 0.6，381 nm 与 405 nm 处的吸收度比值应约为 0.9。

(3) 对比吸收光谱的一致性 如己烯雌酚注射液的鉴别，中国药典采用比较供试品溶液和对照品溶液在 250~450 nm 波长范围的吸收光谱是否一致来鉴别。

应特别说明的是：由于紫外吸收光谱的特征主要决定于化合物分子结构中生色团的类型，而非整个分子的性质，因此该方法用于化合物鉴别的专属性较差，但测定所用仪器较为普遍。

色谱法具有先分离、后分析的特点，适用于复杂环境下药物有效成分的鉴别。薄层色谱法和纸色谱法对化合物的鉴别，是采用比较供试品和对照品在色谱中的比移值（ $R_f$ ）的一致性；高效液相色谱法和气相色谱法则比较色谱流出峰位是否相同。药物的制剂分析若采用色谱方法，则常常可在相同的色谱条件同时进行有效成分的鉴别和含量测定，这也正是色谱法用于药物制剂分析的优势所在。

#### 4. 检查

药品的检查项包括了有效性、均一性、纯度要求与安全性四个方面。

(1) 有效性 是指检查与药物疗效有关，但在鉴别、纯度检查和含量测定中不能控制的项目。如影响药物生物利用度的条目：“粒度细度”、“结晶度”、“晶型”和“异构体”。反映主要质量指标的条目：如“制酸力”和“稳定度”。控制物理性能的条目：如“吸着力”、“吸水力”、“黏度”和“平均分子量”。类似于含量测定的条目：如“含氟量”、“含氯量”、“含氮量”、“乙炔基”和“光吸收”等。

(2) 均一性 是指检查生产出来的同一个批号药品的质量，如含量均匀度、溶出度、重量差异等，是否均一。

(3) 安全性 是指检查对药物中存在的某些痕量的、对生物体产生特殊生理作用，严重影响用药安全杂质的检查，如异常毒性、热源、降压物质，无菌以及过敏性杂质等。

(4) 纯度要求 主要指对药物中杂质的控制，如酸碱度、溶液的澄清度与颜色，无机阴



离子、有机杂质、干燥失重或水分、炽灼残渣、有害残留溶剂、金属离子或重金属、硒和砷盐的检查等。这一部分内容将在本书第三章“药物的杂质检查”中讨论。

### 5. 含量测定

含量测定是指对药品中有效成分的测定。药品的含量是评价药品质量、保证药品疗效的重要方面。含量测定必须在鉴别无误、杂质检查合格的基础上进行，否则没有意义。可用于药品含量测定的方法有许多种，各类方法的特点及选用原则详见本书第二章“药物分析基本知识”的有关讨论。

### 6. 贮藏

药品的贮藏条件是药品能否有效用于临床的重要因素之一。药品是否需要低温贮藏，温度、湿度、光照等贮藏条件对药物存在形式有无影响等，通常通过药品稳定性试验来确定。药品的稳定性试验包括如下几方面。

(1) 影响因素试验 新药在申请临床试验前，应将一个批号的原料药暴露在空气中，经强光（ $4000\text{ lx} \pm 500\text{ lx}$ ）照射及高温（一般为  $60\text{ }^\circ\text{C}$ ）、高湿度（相对湿度一般为  $92.5\% \pm 5\%$ ）环境，考察各项指标的变化。原料药应置于适宜的容器（如称量瓶或培养皿）中，摊成  $\leq 5\text{ mm}$  厚薄层，疏松原料药摊成  $\leq 10\text{ mm}$  厚薄层；考察时间为 10 天，分别于第 5 天和第 10 天取样测定。如有变化则应降低条件再考察。例如当供试品在高温下含量下降 5%，或高湿时吸湿增重大于 5% 时，应在温度  $40\text{ }^\circ\text{C}$  或相对湿度  $75\% \pm 5\%$  的条件下再试验。

影响因素试验适用于原料药的考察，进行该研究的目的是探讨药品的固有稳定性、了解影响稳定性的因素及可能降解途径和降解产物，为制剂生产工艺、包装、贮藏条件与建立降解产物的分析方法提供科学依据。

(2) 加速试验 取三个批号的原料药或制剂，按市售包装，在温度  $40\text{ }^\circ\text{C} \pm 2\text{ }^\circ\text{C}$ 、相对湿度  $75\% \pm 5\%$  的条件下放置 6 个月，分别于第 1、2、3、6 个月末取样测定。若 6 个月后供试品不符合制定的质量标准，则应在中间条件，即温度  $30\text{ }^\circ\text{C} \pm 2\text{ }^\circ\text{C}$ ，相对湿度  $60\% \pm 5\%$  的条件下放置 6 个月重新考察。对温度特别敏感的药物，如预计只能在冰箱中（ $4\sim 8\text{ }^\circ\text{C}$ ）保存，则加速试验可在温度  $25\text{ }^\circ\text{C} \pm 2\text{ }^\circ\text{C}$ 、相对湿度  $60\% \pm 10\%$  的条件下进行，时间为 6 个月。

此项研究的目的是通过加速药物的化学或物理变化，探讨药物的稳定性，为药品的审评、包装、运输及贮藏提供必要的资料。

(3) 长期试验 取三个批号的原料药或制剂，市售包装，于  $25\text{ }^\circ\text{C} \pm 2\text{ }^\circ\text{C}$ 、相对湿度  $60\% \pm 10\%$  的条件下放置，分别于 0、3、6、9、12、18、24、36 个月定期取样测定，与 0 月结果对比，以确定药物的有效期。考虑到实测数据的分散性，一般应按 95% 可信限进行统计分析，得出合理的有效期。如 3 批统计结果差别较小，则取其最短的时间为有效期；如果数据显示测定结果变化很小，药物很稳定，则不作统计分析。

此项研究目的，是考察药物在接近实际贮存条件下的稳定性，为制订药品的有效期提供依据。

上述各考察项目应采用专属性强、准确、精密、灵敏的分析方法进行，并需对方法进行验证，以保证测试结果的可靠性。

## 第三节 药 典

药典是记载药品质量标准的法典，是国家监督、管理药品质量的法定技术标准，和其他