

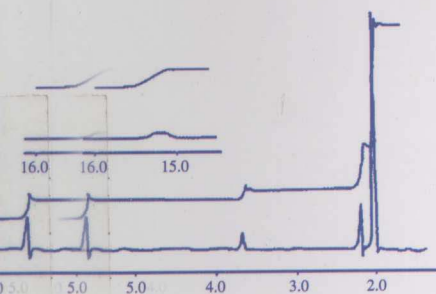


Pharmaceutical Analysis

药物

分析

主编 冯 芳





药物

分析

（第 2 版）

本书是“十三五”普通高等教育本科国家级规划教材，也是“十二五”普通高等教育本科国家级规划教材《药物分析》（第 1 版）的修订版。本书在编写过程中，参考了国内外最新的药物分析教材和有关文献，力求做到概念清晰、重点突出、由浅入深、循序渐进，力求做到科学性、先进性和实用性的统一。本书可作为药学专业及相关专业的教材，也可供从事药物分析工作的科技人员参考。

药 物 分 析

主 编	冯 芳		
副主编	柳文媛	狄 斌	
编 者	冯 芳	柳文媛	狄 斌
	宋沁馨	李 博	苏梦翔

东南大学出版社
· 南 京 ·

图书在版编目(CIP)数据

药物分析 / 冯芳主编. —南京:东南大学出版社,
2011. 7

高等医药院校药学专业教材

ISBN 978 - 7 - 5641 - 1947 - 8

I. 药… II. 冯… III. 药物分析-医药院校-教材
IV. R917

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2009)第 216564 号

东南大学出版社出版发行

(南京四牌楼 2 号 邮编 210096)

出版人:江建中

江苏省新华书店经销 南京京新印刷厂印刷

开本:787mm×1092mm 1/16 印张:24 字数:615 千字

2011 年 7 月第 1 版 2011 年 7 月第 1 次印刷

ISBN 978 - 7 - 5641 - 1947 - 8

印数:1 ~ 11000 册 定价:39.00 元

(凡因印装质量问题,请直接向出版社读者服务部调换。电话:025-83792328)

前 言

药物分析是药学科学的重要组成部分,为药品的生产、流通、监督以及促进医药产业的科学发展提供了有效的技术支撑和规范的工作保障。

随着经济的快速发展,人们对于药品的安全、有效、质量可控赋予了越来越多的关注和期望;医药经济日趋全球化的发展态势,使国际、国内市场竞争加剧,人才和科技的竞争已成为焦点。药物分析是药品质量控制不可或缺的重要组成部分,通过《药物分析》课程的学习,学生将树立严谨的质量理念,综合应用所学的化学、物理化学知识,掌握解决药物质量问题的一般规律和方法,为保障和改善民生、推动医药产业进步和创新打下基础。

根据药学人才培养的特点,本书在编写过程中注重:

(1) 药物分析方法规律性知识的传授。通过选择典型的药物类型,以结构—理化性质—分析方法的关联性剖析为主线,系统叙述药物分析方法的原理、应用关键点及注意事项,引导学生理解、掌握药物质量评价方法的规律性,培养学生分析问题、解决问题的能力。

(2) 当前药品质量控制动态和发展的介绍。《药典》是国家药品标准体系的核心,最新版《中国药典》(2010版)在药物分析方法和技术水平上已与国际先进国家同步。本书在编写选材和内容方面,选用新版《中国药典》及先进国家药典的药品标准实例,加以讨论介绍,以便学习者了解、跟踪药品质量控制的动态和变化。针对药物杂质分析的重要性,本书专章介绍了最新药物杂质分析方法、研究思路以及应用实例。

(3) 教材的自学价值。每章内容结束时均编写了该章的内容小结和思考题,以便学生进一步认识和理解所学章节的重点和难点。为便于实践应用,本书编写了药物分析实验部分,以精选的代表性药物的分析为对象,从“目的要求”、“实验原理”、“实验方法”、“实验指导”到“思考题”,层层展开,系统讨论,以深化学习者对药物质量控制内涵的理解。实验部分所附的“药物分析检验中常用试剂与溶液

的配制”，可供学习者在工作中参考使用。

本书由中国药科大学药物分析教研室冯芳、柳文媛、狄斌、宋沁馨、李博、苏梦翔编写，文字校对和资料核查由中国药科大学药物分析教研室朱杰、徐大星、邹玲玲承担。

由于编者的水平有限，书中难免存在疏漏之处，欢迎使用本书的老师 and 同学们在百忙中将意见和建议反馈给我们，以便本教材的进一步完善和提高。

编者

2011 年 7 月于南京

目 录

绪 论	(1)
第一节 药物分析的性质、任务和发展	(1)
第二节 药品质量的全面控制和管理	(2)
第三节 药物分析课程的学习要求	(3)
第四节 主要参考书和参考文献	(4)
一、主要参考书	(4)
二、主要期刊	(4)
三、主要数据库和网站	(4)
本章小结	(5)
思考题	(6)
 第一章 药品质量标准及药典	(7)
第一节 药品质量标准	(7)
一、药品质量标准的类别	(7)
二、药品质量标准的主要内容	(8)
第二节 《中国药典》	(12)
一、《中国药典》构成	(12)
二、2010 版药典简介	(14)
第三节 常用的国外药典	(16)
一、《美国药典》	(16)
二、《英国药典》	(17)
三、《欧洲药典》	(18)
四、《日本药局方》	(18)
第四节 药典的国际协调	(19)
本章小结	(19)
思考题	(20)
 第二章 药物质量控制与分析方法验证	(21)
第一节 药品检验程序和要求	(21)
一、基本程序	(21)

二、计量认证	(22)
三、常用法定计量单位	(23)
第二节 药物分析误差及数据处理	(24)
一、误差及消除	(24)
二、有效数字	(25)
三、相关与回归	(27)
第三节 药物定量分析方法	(29)
一、化学分析法	(29)
二、光谱分析法	(32)
三、色谱分析法	(34)
第四节 药物分析方法的验证	(36)
一、药物质量标准分析方法验证	(36)
二、生物样品定量分析方法验证	(40)
本章小结	(41)
思考题	(41)

第三章 药物的鉴别试验	(42)
第一节 概述	(42)
一、鉴别试验的项目	(42)
二、鉴别试验的方法	(43)
三、鉴别试验的条件	(43)
第二节 常用物理常数测定法	(43)
一、溶解度	(44)
二、熔点	(44)
三、黏度	(45)
四、比旋度	(45)
五、折光率	(47)
六、吸收系数	(47)
第三节 一般鉴别试验	(48)
一、无机金属盐类的鉴别	(48)
二、有机酸盐的鉴别	(51)
三、无机酸盐的鉴别	(53)
四、丙二酰脲类的鉴别	(55)
五、托烷生物碱类的鉴别	(56)
六、芳香第一胺类的鉴别	(56)
七、有机氟化物类的鉴别	(57)
第四节 光谱鉴别法	(57)
一、紫外-可见吸收光谱法	(58)
二、红外吸收光谱法	(59)
第五节 色谱鉴别法	(60)

一、薄层色谱法	(60)
二、高效液相色谱法	(60)
三、气相色谱法	(61)
第六节 其他鉴别法	(61)
一、熔点法	(61)
二、X 射线粉末衍射法	(61)
三、热分析法	(62)
四、质谱法	(64)
本章小结	(64)
思考题	(64)
 第四章 药物的杂质检查	(66)
第一节 概述	(66)
一、药物纯度的概念与要求	(66)
二、杂质的种类及来源	(66)
三、杂质的分析方法	(67)
第二节 无机杂质的检查	(73)
一、氯化物检查法	(73)
二、重金属检查法	(73)
三、砷盐检查法	(75)
四、硫酸盐检查法	(77)
五、铁盐检查法	(78)
六、炽灼残渣检查法	(78)
七、干燥失重测定法	(79)
八、水分测定法	(80)
第三节 有机杂质的检查方法	(82)
一、色谱分析法	(82)
二、光谱分析法	(87)
三、化学分析法	(88)
四、物理分析法	(89)
第四节 残留溶剂检查	(90)
一、概述	(90)
二、残留溶剂测定方法	(92)
第五节 其他杂质检查项目	(96)
一、溶液颜色检查法	(96)
二、澄清度检查法	(96)
三、易炭化物检查法	(97)
四、对映异构体杂质检查	(97)
本章小结	(99)
思考题	(100)

第五章 样品前处理方法与技术	(101)
第一节 化学前处理方法	(101)
一、非有机破坏法	(101)
二、有机破坏法	(104)
第二节 生物样品前处理	(111)
一、生物样品的特点、采集及贮藏	(111)
二、生物样品前处理一般方法	(112)
第三节 其他样品前处理技术	(114)
一、固相萃取	(114)
二、固相微萃取	(115)
三、逆流分配	(116)
四、膜萃取	(116)
五、在线预柱切换净化技术	(116)
六、色谱手性试剂衍生化法	(119)
七、应用示例	(121)
本章小结	(124)
思考题	(124)
 第六章 巴比妥类药物的分析	(125)
第一节 结构、性质与鉴别	(125)
一、结构	(125)
二、性质与鉴别	(125)
第二节 特殊杂质的检查	(133)
第三节 含量测定	(134)
一、银量法	(134)
二、提取重量法	(135)
三、溴量法	(135)
四、非水酸量法	(135)
五、紫外分光光度法	(136)
六、HPLC 法	(136)
本章小结	(137)
思考题	(138)
 第七章 芳酸类药物的分析	(139)
第一节 阿司匹林及其制剂的分析	(139)
一、阿司匹林	(139)
二、阿司匹林片剂	(142)
第二节 对氨基水杨酸钠的分析	(145)
一、鉴别	(146)
二、检查	(146)

三、含量测定·····	(147)
第三节 苯甲酸钠与丙磺舒的分析·····	(149)
一、苯甲酸钠的分析·····	(149)
二、丙磺舒及其制剂的分析·····	(150)
第四节 氯贝丁酯与布洛芬的分析·····	(155)
一、氯贝丁酯的分析·····	(155)
二、布洛芬及其制剂的分析·····	(158)
本章小结·····	(160)
思考题·····	(161)
 第八章 胺类药物的分析·····	(162)
第一节 芳胺类药物的分析·····	(162)
一、典型药物结构及性质·····	(162)
二、鉴别试验·····	(164)
三、杂质检查·····	(168)
四、含量测定·····	(170)
第二节 苯乙胺类药物的分析·····	(175)
一、典型药物的结构及性质·····	(175)
二、鉴别试验·····	(175)
三、特殊杂质的检查·····	(176)
四、含量测定·····	(177)
第三节 氨基醚衍生物类药物的分析·····	(180)
一、典型药物结构及性质·····	(180)
二、鉴别试验·····	(181)
三、有关物质的检查·····	(182)
四、含量测定·····	(183)
本章小结·····	(184)
思考题·····	(185)
 第九章 杂环类药物的分析·····	(186)
第一节 吡啶类药物的分析·····	(186)
一、典型药物的结构与性质·····	(186)
二、鉴别试验·····	(187)
三、有关物质检查·····	(190)
四、含量测定·····	(191)
第二节 吩噻嗪类药物的分析·····	(194)
一、吩噻嗪类药物的基本结构与主要性质·····	(194)
二、鉴别试验·····	(196)
三、有关物质检查·····	(198)
四、含量测定·····	(199)

第三节 苯并二氮杂草类药物的分析	(201)
一、典型药物的结构与性质	(201)
二、鉴别试验	(202)
三、有关物质检查	(204)
四、含量测定	(205)
本章小结	(207)
思考题	(207)
 第十章 生物碱类药物的分析	(208)
第一节 典型药物的结构与性质	(208)
一、通性	(208)
二、药物的结构与性质	(208)
第二节 鉴别试验	(211)
一、物理鉴别	(211)
二、化学鉴别	(211)
三、光谱法	(213)
四、色谱法	(214)
第三节 有关物质检查	(215)
一、利用物理性质差异	(215)
二、利用化学性质差异	(215)
第四节 含量测定	(217)
一、非水溶液滴定法	(217)
二、提取酸碱滴定法	(220)
三、酸性染料比色法	(222)
四、高效液相色谱法	(224)
五、气相色谱法	(225)
本章小结	(226)
思考题	(227)
 第十一章 维生素类药物的分析	(228)
第一节 概述	(228)
第二节 维生素 A	(228)
一、结构与性质	(228)
二、鉴别	(229)
三、含量测定	(230)
第三节 维生素 B ₁	(235)
一、结构与性质	(235)
二、鉴别	(235)
三、检查	(236)
四、含量测定	(237)

第四节 维生素 C	(238)
一、结构与性质.....	(238)
二、鉴别.....	(239)
三、检查.....	(241)
四、含量测定.....	(241)
第五节 维生素 D	(242)
一、结构与性质.....	(243)
二、鉴别.....	(243)
三、麦角甾醇检查.....	(244)
四、含量测定.....	(244)
第六节 维生素 E	(247)
一、结构与性质.....	(247)
二、物理常数的测定.....	(247)
三、鉴别.....	(248)
四、检查.....	(249)
五、含量测定.....	(250)
第七节 复合维生素制剂的分析	(251)
一、多维生素片中 5 种水溶性维生素的测定.....	(252)
二、注射用复合维生素中维生素 D ₂ 、维生素 A 与维生素 E 的测定	(255)
本章小结	(256)
思考题	(257)
 第十二章 甾体激素类药物的分析	(258)
第一节 结构与性质	(258)
一、肾上腺皮质激素.....	(258)
二、雄性激素及蛋白同化激素.....	(259)
三、孕激素.....	(260)
四、雌性激素.....	(260)
第二节 鉴别试验	(261)
一、物理常数的测定.....	(261)
二、化学鉴别法.....	(262)
三、紫外分光光度法.....	(263)
四、红外分光光度法.....	(263)
五、薄层色谱法.....	(264)
六、高效液相色谱法.....	(264)
第三节 特殊杂质检查	(265)
一、有关物质的检查.....	(265)
二、游离磷酸盐的检查.....	(266)
三、残留溶剂的检查.....	(267)
第四节 含量测定	(267)

一、高效液相色谱法·····	(267)
二、紫外分光光度法·····	(268)
三、比色法·····	(268)
四、生物样品中甾体激素的分析·····	(271)
本章小结·····	(273)
思考题·····	(274)
第十三章 抗生素类药物的分析 ·····	(275)
第一节 β -内酰胺类抗生素的分析·····	(276)
一、结构与性质·····	(276)
二、鉴别试验·····	(278)
三、高分子杂质检查·····	(279)
四、含量测定·····	(280)
第二节 氨基糖苷类抗生素的分析·····	(281)
一、化学结构与性质·····	(281)
二、鉴别试验·····	(282)
三、检查·····	(284)
四、含量测定·····	(285)
第三节 四环素类抗生素的分析·····	(285)
一、结构与性质·····	(285)
二、鉴别试验·····	(287)
三、检查·····	(287)
四、含量测定·····	(289)
第四节 大环内酯类抗生素的分析·····	(289)
一、结构与性质·····	(290)
二、鉴别试验·····	(291)
三、有关物质检查·····	(292)
四、含量测定·····	(292)
本章小结·····	(293)
思考题·····	(293)
第十四章 药物制剂分析 ·····	(295)
第一节 制剂分析的一般内容·····	(295)
第二节 片剂的分析·····	(296)
一、片剂的常规检查·····	(296)
二、其他检查项目与方法·····	(298)
三、片剂的含量测定·····	(299)
第三节 注射剂的分析·····	(303)
一、注射剂的常规检查·····	(304)
二、注射剂含量测定·····	(305)

第四节 胶囊剂的分析	(309)
一、胶囊剂的常规检查	(309)
二、胶囊剂的含量测定	(309)
第五节 软膏剂分析	(310)
一、软膏剂的常规检查	(310)
二、软膏剂的含量测定	(310)
第六节 复方制剂的分析	(312)
一、复方卡托普利片	(312)
二、葡萄糖氯化钠注射液	(313)
三、复方炔诺酮膜	(314)
第七节 中药制剂的分析	(315)
一、中药制剂的特点	(315)
二、中药制剂分析的基本程序	(316)
三、中药指纹图谱	(319)
四、中药制剂分析示例	(324)
本章小结	(327)
思考题	(328)
 实验一 葡萄糖的性状和鉴别	 (330)
实验二 氯贝丁酯的性状和鉴别	(334)
实验三 葡萄糖的一般杂质检查	(337)
实验四 醋酸可的松中其他甾体的检查	(340)
实验五 酸碱滴定法测定阿司匹林原料药的含量	(343)
实验六 非水滴定法测定盐酸普萘洛尔原料药的含量	(346)
实验七 高效液相色谱法测定盐酸普萘洛尔片的含量	(349)
实验八 气相色谱法测定维生素 E 胶丸的含量	(353)
附录 药物分析检验中常用试剂与溶液的配制	(356)

绪 论

药物分析是药学科学不可或缺的重要组成部分。哪里有药物,哪里就有药物分析。

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、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、中药饮片及中成药等。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,既要从其研究、生产、供应、贮藏、调配入手,同时还要深入到临床使用过程,掌握它在体内的吸收(Absorption)、分布(Distribution)、代谢(Metabolism)和消除(Excretion)的规律。

药物分析(Pharmaceutical Analysis)采用化学、物理、物理化学、生物学、微生物学及信息学的方法和技术手段,研究药物及其制剂在研制开发(Research and Development, R&D)、生产(Manufacture)和临床使用(Clinical Use)中的质量控制、药物的体内过程及其变化等,是药物“安全、有效、质量可控”的重要保障。药物分析工作既与生产单位紧密配合,积极从事药物生产过程的质量监测,从而发现问题,促进工艺改进,提高产品质量和生产效率;也与供应、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。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的疗效。所以,开展药物体内过程的分析,对治疗药物的血药浓度进行检测,不仅有利于指导临床用药(尤其是个体化用药),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、高效和低毒药物的定向合成提供依据。

伴随全球药物开发和应用研究的蓬勃开展,人们对于临床用药“安全、有效”意识的不断提高,药物分析涉及的研究体系越来越复杂,方法和技术手段也越来越趋于高专属性、高灵敏度、高准确性和高效率。现代光谱(紫外光谱、红外光谱、核磁共振光谱及质谱)技术、色谱技术和复杂样品前处理技术的优化组合,使得化学药物、中药和生化药物的研究和评价越来越便

捷、透彻,信息量及准确度大为提高,有力地支撑了药物质量标准研究和检测技术体系(尤其是中药现代化质量控制技术体系)的建立和完善。色谱/质谱联用、色谱/核磁共振光谱联用等技术广泛地应用于代谢产物的快速鉴定、活性代谢物和天然产物的活性成分的体内过程研究、中药及复方的药效物质基础研究、手性药物立体选择性差异分析等,将使人们对药物的掌控逐渐从“以群体为研究目标”,转移到“以个体为考察对象”。近红外光谱技术,由于具有取证样品量较小、无需破坏性预处理、鉴别快速以及信息量大等特点,不仅适用于分析药物的不同状态(如原料、片剂、胶囊与液体等制剂),还可用于不同类型的药品(如蛋白质、植物药、动物药、抗生素等)、包装材料等的分析与检测,在假药、劣药的识别与快速鉴定方面也显示出其独特魅力。

具有自主知识产权创新药物研究的深入开展、新的释药系统(Drug Delivery System, DDS)的研制和开发、中药现代化进程的不断加快、生物技术药物研究的不断深入,为药物分析的发展创造了一个又一个机遇,不仅推动了其纵深研究的开展,使其在药物的质量控制、体内过程探索和安全保障方面成绩卓著;更令人瞩目的是,伴随着研究领域的拓宽和渗透,药物分析学在药物相互作用研究、药物(或代谢物)与酶的关系研究、药物代谢组学研究、药物基因组学研究、中药组学研究等方面的作用备受关注,分析方法和技术手段受到越来越多药学研究者的青睐,形成了药物分析学、药剂学、药代动力学、生物药学等学科的更深层次交叉,体现了多学科、多角度深入开展药物研究的优势和发展态势。我国药物分析学科创始人之一、著名药物分析专家安登魁先生曾感言:“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 and 作用。以往说: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,而且还可否反过来预期一下: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和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 药品质量的全面控制和管理

药品是一种特殊的商品,其质量的全面控制涉及药物的研制、生产、供应、临床以及检验等诸多环节,需要多方面、多学科、多部门的密切配合。针对这一特殊性,许多国家在制订药品的质量标准以控制药物质量的同时,还制订了一系列科学的管理规范和条例。我国也根据中国制药工业的实际情况,陆续公布了以下具有指导性作用的法律文件。

《药品非临床研究质量管理规范》(Good Laboratory Practice, GLP):主要针对为申请药品注册而进行的非临床药品安全性评价,旨在提高非临床研究的质量,确保实验资料的真实性、完整性和可靠性,以保障人民的用药安全。从事非临床研究的单位机构必须遵守本规范。为了实施该管理规范,需要建立实验室的标准操作规程(Standard Operation Procedure, SOP),以便操作统一化、标准化,保证准确、重现地获得各项实验数据。新药临床前研究中,实验室的SOP包含以下内容:样品的处置和保管系统(包括样品的接收、登记、贮存、文件档案及安全等);实验室安全措施与保密(包括安全消防、废弃物和有害物的转移与处置);质量控制与质量保证;样品分析方法(包括参比标准制备的一般方法、试剂的配制方法、样品的处理过程、分析仪器的具体操作程序等);分析测试数据的评价和接受标准;报告测试结果的标准等。

《药品生产质量管理规范》(Good Manufacturing Practice, GMP):是药品生产和质量管理