

全国高等医药院校试用教材

(供药学专业用)

药物分析

南京药学院 主编

人民卫生出版社

药 物 分 析
南 京 药 学 院 主 编

人 民 卫 生 出 版 社 出 版
人 民 卫 生 出 版 社 印 刷 厂 印 刷
新 华 书 店 北 京 发 行 所 发 行

787×1092毫米16开本 23印张 4插页 534千字
1980年7月第1版第1次印刷
印数：1—15,200

统一书号：14048·3848 定价：1.85元

编写说明

本书是由卫生部组织上海第一医学院药学系、四川医学院药学系、北京医学院药学系、沈阳药学院和南京药学院等院系集体讨论编写的统一教材，供全国医药院校药学专业试用。

药物分析是药学专业的一门专业课程，它的任务是培养学生具有明确的药物质量观念，在学习有机化学、分析化学、药物化学以及有关课程的基础上，围绕化学合成药物或化学结构已经明确的天然药物及其制剂的质量问题，综合运用以往所学，研究探索解决药物质量问题的一般规律与基本知识技能。为此，全书正篇除序言外，共分十一章：序言叙述本学科的性质与任务，并强调加强药物质量观念的重要性；第一章集中叙述药物杂质检查的基本规律；第二章～第九章以八类药物为例，讨论其化学结构、理化特性、不同剂型与分析方法选择之间的关系；第十章及第十一章则分别叙述药物制剂分析的特点与基本方法及药品质量标准制订的基本原则、内容与方法。

药物分析所涉及的分析技术，除了一般的化学分析方法之外，最主要的是色谱技术与吸收光谱的应用或联用。为使学生综合运用以往所学并在分离分析手段上加以适当扩展，有必要选择几种主要方法，着重于药物分析的应用与进展特点上予以概述。为此，在正篇之后，另行组成附篇，共分五章，着重阐明高效液谱、毛细管气相色谱、气相色谱-质谱联用、紫外红外吸收光谱、荧光光谱以及核磁共振光谱等技术在药物分析上的应用进展。

本书系试用教材。由于编者水平所限，书中一定存在不少缺点和错误。请各校在试用过程中及时提出批评意见，以便进一步修改。

先后参加本书讨论、编写与定稿工作的有：上海第一医学院药学系秦芝玲、孙时良、姚桂根同志，四川医学院药学系伍朝贺、尹光华同志，北京医学院药学系夏桂珠、马广慈同志，沈阳药学院何春馥、孙祖绳、施一鸣、陈仁弟同志，南京药学院安登魁、吴如金、杨玉君、姜心如、张正行、盛龙生同志，此外还有广东医药学院白传海同志和广州市药检所何铭新同志。

本书在定稿前，部分章节曾请北京医学院药学系朱珍燕同志、董善年同志以及卫生部药品检定所张庆玺同志审阅并提出了宝贵意见。

目 录

序言	1
药物分析的性质与任务	1
中国药典简介	2
药物分析课程的主要内容与要求	3
正篇	4
第一章 药物的杂质检查	4
药物中杂质的来源	4
药物的纯度及其控制	5
一般杂质的检查	7
一、氯化物检查法	7
二、硫酸盐检查法	9
三、炽灼残渣检查法	9
四、铁盐检查法	9
五、重金属检查法	10
六、砷盐检查法	12
七、酸碱度检查法	15
八、易炭化物检查法	16
九、干燥失重测定法	16
特殊杂质的检查	19
一、利用药物和杂质在物理或物	
理化学性质上的差异	19
二、利用药物和杂质在化学性质	
上的差异	22
三、利用药物和杂质对生物的生	
理作用方面的差异	26
参考文献	26
第二章 巴比妥类药物的分析	27
化学性质与鉴别反应	27
一、水解反应	28
二、弱酸性	28
三、与重金属离子反应	28
四、紫外吸收光谱	29
五、显微结晶	30
含量测定方法	31
一、酸量法	31
二、银量法	33
三、紫外分光光度法	34
四、气相色谱法	35

参考文献	39
第三章 磺胺类药物的分析	40
化学性质与鉴别反应	40
一、芳伯氨基反应	40
二、磺酰胺基的反应	41
三、芳环的取代反应	42
四、N ¹ 、N ⁴ 取代基的反应	42
五、薄层层析	44
含量测定方法	45
一、重氮化法	45
二、重氮化-偶合比色法	48
三、三磺 (ST、SD、SM ₁ 或 SD、	
SM ₁ 、SM ₂) 制剂分析方法的	
沿革与评价	50
四、磺胺类药物与磺胺增效剂共	
存时的测定	55
参考文献	56
第四章 含金属有机药物与有机	
卤素药物的分析	57
含金属的有机药物	57
一、非有机破坏法	58
二、有机破坏法	59
有机卤素药物	62
一、直接回流法	62
二、碱性还原法	62
三、碱性氧化法	63
四、氧瓶燃烧法	64
参考文献	67
第五章 杂环类药物的分析	67
吡唑酮类	68
鉴别及区别反应	68
一、生物碱沉淀剂	68
二、亚硝酸反应	69
三、三氯化铁反应	69
四、硝酸银反应	69
五、香荚醛反应	69
六、加热分解反应	70
七、酸水解后重氮化-偶合呈色	

反应·····	70
八、米隆 (Millon) 试剂反应·····	71
含量测定·····	71
一、碘量法·····	71
二、酸碱滴定法·····	73
三、氨基比林的 pH 指示剂吸收 度比值测定法·····	73
四、比色法·····	74
五、紫外分光光度法·····	75
吡啶类·····	78
鉴别反应·····	79
一、吡啶环的反应·····	79
二、与酸或碱共热发生降解, 以 降解物进行鉴别·····	82
三、酰肼基团的反应·····	82
四、2-吡啶甲醛肟盐 (2-Pralido- xime salts) 降解后的荧光 反应·····	83
五、紫外光谱特征吸收·····	83
含量测定·····	84
一、氧化还原滴定法·····	84
二、比色法·····	86
三、碱量法·····	88
四、体液中异烟肼及其代谢产物 的含量测定·····	88
苯骈噻嗪类·····	90
鉴别反应·····	92
一、紫外吸收光谱·····	92
二、显色反应·····	92
三、衍生物熔点的测定·····	94
四、薄层层析·····	95
含量测定·····	97
一、碱量法及非水碱量法·····	97
二、紫外分光光度法·····	100
三、钼量法·····	101
四、三氯化铁比色法·····	103
五、钡离子比色法·····	103
六、体液中苯骈噻嗪类药物的测 定·····	104
〔附〕 凯氏定氮法·····	105
一、消解 (消化) ·····	106
二、蒸馏·····	107
三、氮的测定·····	108

参考文献·····	110
第六章 生物碱类药物的分析·····	112
生物碱类药物的鉴别方法·····	113
生物碱类药物的含量测定方法·····	115
一、非水碱量法·····	115
二、提取容量法·····	118
三、硫氰化铬铵法 (雷氏盐法) ····	123
四、酸性染料比色法·····	126
五、层析法·····	131
参考文献·····	134
第七章 甾体强心甙类药物的分 析·····	135
常用洋地黄强心甙类药物的鉴别·····	136
一、甾体结构的反应·····	136
二、甙元的不饱和内酯侧链反应···	137
三、 α -去氧甲基五碳糖的反应·····	137
四、层析鉴别方法·····	137
常用洋地黄强心甙类药物的含量测 定·····	138
一、基于 α - β 不饱和内酯与芳香 硝基化合物的作用·····	138
二、基于与 α -去氧糖 (洋地黄毒 糖) 的作用·····	140
三、基于与取代情况不同的甾体 结构的作用·····	141
洋地黄强心甙的放射免疫测定简介···	143
一、放射免疫测定的基本原理·····	143
二、放射免疫测定的基本条件与 一般步骤·····	145
参考文献·····	146
第八章 维生素类 ·····	147
维生素 A ·····	148
鉴别反应·····	150
一、三氯化锑反应 (Carr-Price 反 应) ·····	150
二、紫外吸收·····	150
三、薄层层析法·····	150
含量测定·····	150
一、紫外分光光度法·····	150
二、三氯化锑比色法·····	155
盐酸硫胺 (维生素B ₁) ·····	156
鉴别反应·····	156

一、硫色素 (Thiochrome) 反应···156	一、片剂的含量测定·····192
二、沉淀反应·····157	二、赋形剂的干扰与排除·····192
三、加碱分解后与醋酸铅反应·····157	三、片剂分析的动向·····195
四、氯化物的特殊反应·····157	四、片剂含量测定结果的计算·····197
含量测定·····157	注射剂·····198
一、硅钨酸重量法·····158	一、注射剂的含量测定·····198
二、硫色素荧光法·····158	二、附加成分的干扰与排除·····200
三、紫外分光光度法·····159	三、注射剂分析的动向·····204
四、比色法·····160	四、注射剂含量测定结果的计算·····206
抗坏血酸 (维生素C) ·····160	糖浆剂·····207
鉴别反应·····161	一、糖浆剂的含量测定·····207
含量测定·····164	二、糖浆剂中防腐剂—苯甲酸的测定·····209
一、碘量法·····164	三、糖浆剂含量测定结果的计算·····210
二、2,6-二氯吲哚酚法·····164	软膏剂·····210
三、N-溴琥珀酰亚胺 (NBS) 滴定法·····165	一、灼烧法·····210
四、紫外分光光度法·····166	二、双相滴定法·····211
五、比色法·····166	三、加热液化后直接测定法·····211
六、微量荧光测定法·····167	四、滤除基质后测定法·····212
参考文献·····167	五、溶解基质后测定法·····212
第九章 甾体激素类药物的分析·····168	六、提取分离法·····212
甾体激素的类别及其结构特点·····168	〔附〕 栓剂的测定·····213
一、肾上腺皮质激素 (简称皮质激素) ·····168	酏剂·····213
二、雄性激素及蛋白同化激素·····169	一、乙醇的含量测定·····213
三、孕激素·····169	二、酏剂中所含主药成分的测定·····213
四、雌激素·····170	三、酏剂含量测定结果的计算·····215
甾体激素类药物的鉴别·····170	浸膏、流浸膏剂·····215
一、显色反应·····170	一、提取重量法·····216
二、衍生物的制备·····172	二、提取容量法·····216
三、甾体激素的薄层层析·····174	三、比色法和分光光度法·····216
四、红外吸收光谱·····175	四、定氮法·····216
甾体激素的含量测定·····177	复方制剂·····217
一、紫外分光光度法·····178	一、不经分离处理, 直接测定制剂中的主要成分·····217
二、四氮唑比色法·····179	二、经分离处理后, 测定制剂中主要成分·····223
三、异烟肼法·····182	三、经适当方法分析后简单计算的制剂·····225
四、Kober 反应及铁-酚试剂比色法·····184	四、只测定少数主要成分的制剂·····225
五、各国药典甾体激素含量测定方法的初步统计·····190	中草药制剂·····226
参考文献·····190	一、有效成分已明确的制剂·····226
第十章 制剂分析 ·····191	二、有效成分尚未清楚而只知有效部分的制剂·····229
片剂·····191	

参考文献	230
第十一章 药品质量标准的制订	235
制订药品质量标准的意义	235
制订药品质量标准的原则	236
我国现有药品质量标准	236
一、国家药典	236
二、卫生部药品标准	236
三、各省市自治区药品标准	236
制订药品质量标准的主要内容	237
一、名称	237
二、性状	237
三、物理常数	238
四、鉴别	238
五、检查	239
六、含量测定和含量测定方法	240
中草药制剂质量标准的制订	241
一、安全试验	241
二、杂质限度	241
三、有效成分的含量	242
制订药品质量标准的实例	244
一、碘解磷定	244
〔附〕 碘解磷定质量标准	248
二、樟脑素	249
〔附〕 樟脑素质量标准	251
参考文献	252
附篇	253
第一章 高效液谱法在药物分析上的应用进展	253
一、填料的选择	253
二、洗脱方式方法的改进	254
三、检测与衍生化	256
示例	257
一、药物质量控制及差向异构体药物的分离示例	257
二、光学异构体药物的拆分示例	260
三、复方制剂分析示例	262
四、中药活性成分的分离分析示例	262
五、体液中药物分析示例	263
参考文献	266
第二章 气相色谱法在药物分析上的应用进展	267

毛细管气相色谱法及其在药物分析上的应用进展	267
一、理论	268
二、进样系统	268
三、检测器与记录器	268
四、毛细管柱的制备	269
五、应用示例	269
气相色谱-质谱联用技术及其在药物分析上的应用	273
一、气相色谱仪与质谱仪的连接问题	273
二、质谱仪的离子源	274
三、质量分析器—四极滤质器的构造与原理	275
四、色谱流分的监测	275
五、气相色谱-质谱-计算机	276
六、应用示例	276
参考文献	280
第三章 紫外、红外吸收光谱法在药物分析上的应用进展	282
抗菌素类药物的紫外吸收光谱分析	282
一、 β -内酰胺族抗菌素—青霉素类与头孢菌素类紫外吸收光谱分析文献综述	282
二、氨苄青霉素钠在降解、聚合产物存在下的紫外吸收光谱分析	283
三、氨苄青霉素(I)在存有缩酮氨苄青霉素下的紫外光谱分析	285
四、某些头孢菌素类的紫外光谱分析	287
五、吡硫头孢菌素钠盐的紫外光谱分析	287
生物碱类及其他含氮有机药物的紫外吸收光谱分析	289
一、某些含叔胺基药物的吸收光谱分析	289
二、制剂中苯骈噻嗪类药物的差示吸收光谱分析	291
三、芳烃胺类药物—经氧化后反应产物的吸收光谱分析	293
四、形成二苯甲酮的氧化反应作	

为血液中 5,5-二苯基乙内 酞脲的微量吸收光谱分析·····	296
甾体激素类药物的紫外吸收光谱分 析·····	297
一、17-乙炔基甾体激素类药物 的选择性吸收光谱分析·····	297
二、孕激素 α -及 β -Ethinodiol 二醋酸盐差向异构体共存时 的紫外吸收光谱分析·····	300
三、雌性激素类油质注射剂中在 存有 4-甾烯-3-酮基甾体激 素类下的差示吸收光谱分析···	301
复方制剂与混合药物类的紫外吸收 光谱分析·····	302
一、胶囊制剂中氨茶碱、异戊巴 比妥及盐酸麻黄碱的紫外吸 收光谱分析·····	302
二、复方制剂中茶碱、二羟基丙 基茶碱及 Kheilin 的吸收光 谱分析·····	305
红外吸收光谱分析·····	307
一、 β -内酰胺族抗菌素—青霉素 类红外光谱分析文献综述报 道·····	307
二、乙内酰硫脲类及丙二酰硫脲 类的红外光谱特性·····	308
三、氨基甲酸酯类药物—眠尔通 的近红外吸收光谱快速定量 分析·····	310
参考文献·····	311
第四章 荧光光谱法在药物分析上 的应用进展·····	313
生物碱类及甙类药物的荧光光谱分 析·····	313
一、某些含有伯、仲胺基或酚基 的生物碱类药物,与 1-二甲 氨基-5-氯化磺酰萘的荧光 反应·····	313
二、某些含有叔胺基的生物碱类 药物的荧光分析·····	315
三、吲哚衍生物麦角生物碱类— 麦角诺文的荧光分析·····	316
四、麦角生物碱类—麦角胺的荧	

光分析·····	317
五、蛇根碱、育亨宾及波尔定碱 的荧光特性·····	318
六、异喹啉衍生物阿片生物碱类 的荧光分析·····	319
七、尿中吗啡的高效液谱分离与 荧光分析·····	320
八、洋地黄甙类与浓硫酸反应产 物的荧光光谱分析·····	321
九、异羟基洋地黄毒甙与三氯醋 酸反应产物的荧光光谱分析···	322
抗菌素类药物的荧光光谱分析·····	323
一、某些碱性抗菌素类在低浓度 时的荧光分析·····	323
二、血清中氨苄青霉素与醋酸氧 铀反应的荧光分析·····	324
三、氨苄青霉素与 α -氨苄青霉素 酸混合物的荧光分析·····	324
四、体液中,在存有吡啶氨苄青 霉素下,氨苄青霉素及 α -氨 苄青霉素酸的荧光分析·····	325
含硫有机药物的荧光光谱分析·····	325
一、巯基嘌呤—硫代鸟嘌呤的荧 光分析·····	325
二、苯骈噻嗪类衍生物—硫醚噻 及其氧化产物的高效液谱与 紫外-荧光分析·····	326
三、血浆中苯骈噻嗪类药物—丁 哌嗪的荧光分析·····	327
四、某些硫(代)巴比妥类药物的 荧光特性·····	327
含氮及含氧有机药物的荧光光谱分 析·····	329
一、含芳香族或脂肪族伯胺基的 药物与 Fluorescamine 反应 的荧光分析·····	329
二、普鲁卡因酰胺与 Fluoresca- mine 反应的荧光分析·····	331
三、抗胆碱类药物左旋多巴及其 衍生物与 Fluorescamine 的 荧光反应—在存有左旋多巴 下, 3-甲氧基-4-羟基苯丙 氨酸的荧光分析·····	332

四、某些(含伯胺或仲胺基)交感(神经)类似胺药物与1,2-萘醌-4-磺酸钠(NAS)反应的荧光分析·····	333
五、某些氧(代)巴比妥类药物的荧光特性·····	334
甾体激素类药物的荧光光谱分析·····	337
一、皮质激素类(如氢化泼尼松及其衍生物Ⅰ、Ⅱ)含 $\Delta^{1,4}$ -3-酮基(A环二烯酮, dienone)与锌及盐酸反应的荧光特性···	337
二、皮质激素类(21-去氢, 21-, 20-羧酸以及具有酮醇基侧链的甾体化合物)在硫酸“感应”下的荧光特性·····	339
三、皮质激素类在硫酸-乙醇介质中的荧光反应·····	340
四、尿液中皮质醇与硫酸-乙醇的荧光反应·····	341
五、雌激素类在硫酸“感应”下的荧光反应·····	341
六、血浆中雌三醇的荧光分析·····	343
七、尿液中雌激素的荧光分析·····	343

八、雌激素类与 Dans-Cl 的荧光反应·····	344
维生素类药物的荧光光谱分析·····	346
一、制剂中维生素A的荧光分析···	346
二、血液中维生素A及E的荧光分析·····	346
三、硫胺(维生素B ₁)的荧光分析·····	347
四、核黄素(维生素B ₂)的荧光分析·····	348
五、血清中N'-甲基烟酰胺及烟酰胺的微量荧光分析·····	348
六、抗坏血酸(维生素C)的微量荧光分析(应用连续流动分析荧光测量装置)·····	349
参考文献·····	349
第五章 核磁共振光谱在药物定量分析上的应用·····	351
一、核磁共振的定量方法·····	351
二、核磁共振光谱在药物定量分析上的应用·····	356
参考文献·····	358

序 言

药物分析的性质与任务

药物是用来预防、治疗、诊断疾病和帮助机体恢复正常机能的物质。它是人们与疾病进行斗争的一种重要武器。

任何药物都必须达到一定的质量标准。药物质量的好坏，不但直接影响着治疗与预防的成效，而且密切地关系到人民的健康与生命安全。

为了控制药物的质量，保证用药安全、合理、有效，在药品的生产、保管、供应、调配以及临床使用过程中都应该经过严格的分析检验。也就是：必须运用各种有效的手段（包括物理学的、化学的、物理化学的、生物学的以及微生物学的等等），通过各个环节全面地保证、控制与研究提高药品的质量。因此，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，它不是某一个单位、某一个部门的问题，它所涉及的全部内容和问题也不是某一门课程可以单独完成的。药物分析就是其中的一个重要方面，它主要利用化学、物理化学或其他有关化学的手段来研究化学结构已经明确的合成药物或天然药物及其制剂的质量问题。

由此可见，药物分析工作是检验药物质量、保障人民用药安全、合理、有效的重要组成部分。

为了确保药品的质量，必须根据国家规定的药品质量标准（国家标准、部标准、地方标准）进行药品检验工作，为此，国家设有专门负责药品检验的法定机构（各级药品检验所），药厂、医药公司以及医院等单位也都设有相应的质检部门。

根据药品质量标准规定，评价一个药物的质量一般包括鉴别、检查与含量测定三个方面。鉴别就是依据药物的化学结构与理化性质进行某些化学反应或测试某些物理常数，来判断药物的真伪；检查主要是对生产或贮存过程中可能产生或引进的杂质，按照药品质量标准规定项目进行检查，判断药物的纯度是否符合限量规定要求；含量测定一般采用化学分析方法或理化分析方法，通过测定可以确定药物的有效成分是否符合规定的含量标准。判断一个药物的质量是否符合要求，必须全面考虑鉴别、检查与含量测定三者的检验结果。如果一个药物鉴别与含量测定合格，而杂质检查结果不符合规定要求，那么，这个药物仍然是不合格的。

除了鉴别、检查与含量测定以外，药物的“性状”在评价质量方面也具有重要意义。例如，药品的外观、色泽、溶解度、澄明度、晶型等都反映质量的好坏，甚至疗效的差异。在药典上，除非特殊规定，这些性状一般不作为判定的依据。但是，它在一定程度上综合地反映了药品的内在质量，应予以重视。

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、促进生产、提高质量；也应与供应管理部门密切协作，注意药物贮存过程的质量考察，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件与方法，以保证与提高药物的质量。

应该强调的是：药物的质量好坏，服用后是否安全、合理、有效，最终还应以临床征象和实际疗效来决定。所以，配合医疗需要，开展临床药物分析已越来越值得重视。

综上所述，药物分析面临的基本任务至少应包括药物成品的化学检验工作、药物生产过程的质量控制、药物贮存过程的质量考察以及必要的临床药物分析。此外，还应注意运用适当的分离分析方法，研究药物的作用特性与机理，分析药物进入生物体内的吸收、分布、代谢、排除等动力学过程，从而为进一步合理用药、充分发挥药效、改进已有药物、研究发现新药等方面做出应有的努力。

中国药典简介

药典是记载药品标准和规格的国家法典，是国家管理药品生产与质量的依据。凡属药典收载的药品，其质量不符合规定标准的均不得出厂、不得销售、不得使用。

我国历史上第一部药典——唐朝的《新修本草》，早在公元 659 年就诞生了。这是世界上最早的药典，它比国外最早的《佛罗伦萨药典》(1498) 要早 839 年。

解放前，在国民党反动派的统治下，我国处在半殖民地半封建的状况，政治上、经济上深受帝国主义的侵略与压迫，反动当局不顾劳动人民的死活，劳动人民挣扎在死亡线上，所以，根本谈不上保障人民的用药安全、合理、有效。当时，我国生产落后，没有什么制药工业，许多药品都依靠外国进口。帝国主义把大量伪劣药品倾销进来，甚至把我国劳动人民作为试验对象。

1930 年，国民党反动政府为了点缀门面，开始编写了一本所谓“中华药典”，实际上是抄袭美国药典第十版。

解放后，在党的领导下，我国卫生部药典委员会于 1953 年和 1957 年曾先后出版了第一版《中华人民共和国药典》(1953 年版) 及其增补本。1963 年又出版了第二版《中华人民共和国药典》(1963 年版)。随着我国社会主义革命和社会主义建设事业的发展，我国医药卫生事业也取得了很大的发展。为了适应不断发展的需求，卫生部药典委员会又组织出版了第三版《中华人民共和国药典》(1977 年版)。新版药典的编纂工作，遵循毛主席创立中国统一的新医学和新药学的教导，坚持独立自主、自力更生的方针，充分发动群众，大搞调查研究，结合生产、供应、检验、医疗、科研、教学，力求做到民族化、大众化、科学化、高质量、高标准和中西结合，在收载内容与质量标准上都有了增添与提高。

对于药物分析工作者来说，在熟练地掌握药物分析方法原理与操作技能的基础上，正确地理解药典内容与药典中各项条文规定是非常必要的。

药典的内容一般分为凡例、正文、附录三部分。凡例部分记载了药典中有关术语(如溶解度、温度以及度量衡单位等)的说明。正文部分为所收载药品或制剂的质量标准，其主要内容包括：药品的性状、鉴别、检查、含量测定、作用与用途、用法与用量以及贮藏方法等。附录部分记载了制剂通则、一般杂质检查方法、一般鉴别试验、有关物理常数测定法、试剂配制法以及层析法、氧瓶燃烧法、红外吸收图谱等内容。

我国对药物生产及其质量的管理依据，除了国家药典以外，尚有《中华人民共和国卫生部药品标准》(简称《部颁标准》) 以及地方性的各省、市《药品标准》。一些未列入国家药典的品种，将根据其质量情况、使用情况、地区性生产情况的不同，分别收入部颁

标准与地方标准，作为各有关部门对这些药物的生产与质量管理的依据。总之，每种药品都应有其经过严格审定并经卫生部门批准的质量标准，否则，将不准予生产、供应与使用。

目前世界上很多国家都有本国的药典。在药物分析工作中可供参考的国外药典主要有：英国药典、英国副药典、欧洲药典、美国药典、美国副药典、日本药局方、苏联药典、法国药典、西德药典以及联合国世界卫生组织颁发的国际药典等。

药物分析课程的主要内容与要求

在药学专业统一教学计划中规定设置药物分析课程是十分必要的，它充分体现了党的药学教育事业对培养学生具有强烈的药物质量观念的重视。药物分析课程是在有机化学、分析化学、药物化学以及其他有关课程的基础上进行学习的。学生学习药物分析的过程应该是围绕药物质量问题，综合运用以往所学，研究探索解决问题的途径与方法的过程。因此，通过药物分析的学习，应使学生掌握其一般规律、基本思路与基本方法。这本教材就是为了适应药学专业统一教学计划中药物分析课程的开设而编写的。其主要内容集中在以下五个方面：

一、运用化学的、物理化学的以及其他必要的手段与方法进行药品质量分析的基本规律。以八类药物为例，讨论其化学结构、理化特性、存在情况与分析方法选择之间的关系。在各类药物中注意围绕四个方面的问题进行讨论：

（一）详述其常用的法定方法，以使学生掌握基本知识 with 基本技能。

（二）讨论其化学结构、理化特性与分析方法的关系，以培养学生根据具体情况进行选择设计的基本思路与方法。

（三）在讨论每一类药物时，突出一、二个特点，例如新方法、新技术在该类药物上的应用，以加深加宽学生的基础知识。

（四）注意临床药物分析的介绍，以适应进一步配合临床药学工作及新药研究工作发展的需要。

二、近代色谱技术、光谱技术在药物分析上的具体应用动向与进展。

三、药品质量标准制订的基本原则、内容与方法。

四、药物杂质检查的基本规律。

五、药物制剂分析的特点与基本方法，重视中草药制剂的质量分析。

最后，必须指出：整个药学专业教育的过程还是打好坚实基础的过程，因此，在药物分析的整个学习过程中，学生应在综合运用所学、研究探讨药物的化学结构、理化特性与分析方法之间的内在规律、独立思考独立解决问题以及加深加宽自学能力上狠下功夫，以期打好基础，不断提高。

（南京药学院 安登魁）

正 篇

第一章 药物的杂质检查

药物来源非常广泛，药物的性质及其制备方法也是多种多样的，因此，在药物中很可能存在杂质。所谓杂质是指药物中存在的无治疗作用甚至对人体健康有害或影响疗效的物质。为了确保用药安全有效，杂质检查是控制药物质量的一个重要方面。

药物中杂质的来源

药物中存在的杂质，来源于两个方面：一是由于生产过程中引入；一是在贮存过程中受外界条件的影响，引起药物理化性质发生变化而产生。

药物在生产过程中引入杂质，是由于所用原料不纯或所用原料中有一部分未反应完全，以及反应中间产物与反应副产物的存在，在精制时未能完全除去，都会使产品中存在杂质。如以苯酚为原料制备乙酰水杨酸，在产品中有可能存在苯酚、水杨酸、醋酸苯酯、水杨酸苯酯、乙酰水杨酸苯酯等杂质。以工业用氯化钠生产注射用氯化钠，从原料中有可能引进溴化物、碘化物、硫酸盐、钾盐、钙盐、镁盐、铁盐等杂质。在甾体激素类药物中可能存在其他甾体杂质。从植物原料中提取分离药物，由于植物中常含有多种与产品化学结构或性质相似或不相似的物质，在提制过程中，由于分离不完全，可能引入产品中。如自阿片中提取吗啡，有可能引入罂粟碱及阿片中其他生物碱。同样，用植物原料生产硫酸阿托品，可能引入莨菪碱及其他有关生物碱。又在生产过程中常需加入试剂、溶剂或催化剂来处理，由于溶解度、吸附、吸留、共沉淀、生成混晶等原因，不可能完全除去，使产品中存在有关杂质。如上述注射用氯化钠的生产中加入稍过量氯化钡除去硫酸根，如加入量过多，则过量钡盐不易除去；在精制过程中加入碳酸钠除钙盐、钡盐、镁盐、铁盐等杂质，继又加盐酸调 pH 值，如处理不当，可使产品中带入酸性或碱性杂质。在药物生产中常要用有机溶剂提取或精制，也可能在产品中有残留溶剂存在，如秋水仙碱中要检查氯仿及乙酸乙酯。某些有机药物合成中加氢还原用锌或雷氏镍为催化剂，则在产品中有可能引入锌盐或镍盐。此外，在生产中所用金属器皿及装置、管道以及其他不耐酸碱的工具，也是在药物中引入杂质的原因之一，如可引入砷盐及铅、铁、铜、锌等金属杂质。

药物由于贮存保管不善，在外界条件如日光、空气、温度、湿度等影响下，或因微生物的作用，引起药物发生聚合、分解、氧化还原、水解、发霉等变化，使药物中产生有关的杂质，不仅使药物的外观性状发生改变，并降低药物的稳定性和质量，甚至对人体产生毒害或失去治疗效力。如麻醉乙醚在日光、空气及湿气的作用下，易氧化分解为醛及有毒的过氧化物。氯仿也同样受影响分解产生氯气、盐酸及有剧毒的碳酰氯（光气）。去水吗啡在空气中生成绿色的氧化产物，失去催吐作用。抗坏血酸氧化生成去氢抗坏血酸并可继续氧化分解产生无治疗作用的 2,3-二酮基古罗糖酸以及 α 、 β 、 γ -三羟基丁酸及草酸等杂质。某些有机药物的钠盐如巴比妥类钠盐、磺胺类钠盐、水杨酸

钠等吸收空气中二氧化碳后使这些有机物成游离状态析出，同时生成碳酸盐。其他如碱土金属氧化物及氧化锌等与二氧化碳作用生成碳酸盐或碱式碳酸盐。许多药物在日光下伴随着其他因素如氧气、水分、温度的影响，常会变质分解，如维生素 B₂ 遇光分解产生感光黄素，肾上腺素受光的作用可变为肾上腺素红，过氧化氢遇光受热分解为氧和水，含银药物如硝酸银、蛋白银暴露日光中逐渐析出金属银而呈黑色，含碘有机药物如维生素 U、解磷定等在日光和空气中分解释出游离碘。一些药物吸收空气中水分可分解变质，如乙酰水杨酸遇水逐渐分解产生醋酸及水杨酸，不仅有刺鼻的醋酸臭味，而且水杨酸对胃有很大的刺激性。抗菌素类药物吸潮后可促使其分解失效，如青霉素在贮存过程中遇湿气水解生成无疗效的青霉胺和青霉醛。在水分温度等适宜条件下，微生物也能引起药物的变质，如霉菌能使中草药特别是含糖分、蛋白质及淀粉较多的中草药及一些生物药品霉变失效。药典根据药物的性质规定了药物的贮存条件，一般药物在室温避光容器内密闭（或密封）保存，或于阴凉干燥处保存，以保持其相对的稳定性。但有少数易于起变化的药物，则必须加入一定量的保存剂或稳定剂，在允许的加入量范围内，不得认为是杂质，但超过规定量时，有可能影响药物质量或干扰检查测定结果时，则认作杂质存在。

药物的纯度及其控制

药物中存在的杂质，有的能危害人体健康，有的会影响药物的稳定性、使其降低疗效甚至失效，有的虽无害但影响药物质量或反映出生产中存在问题，因此，检查药物中存在的杂质，不仅是保证人民用药的安全、有效，而且也可用于考核生产工艺和企业质量管理是否正常，借以保证和提高药物质量。单纯从杂质产生的影响来看，其含量应愈少愈好，但要把药物中的杂质完全去掉，势必造成生产上操作处理的困难，降低产品收得率和增加成本，在经济上加重病员负担。另一方面，要分离除尽杂质，从药物的效用、调制、贮存上来看，也没有必要，而且也不可能完全除尽。不纯是绝对的，纯是相对的。所以在不影响疗效和不发生毒性的原则下，既保证药物质量，又便于制造、贮存和制剂生产，对于药物中可能存在的杂质，允许有一定的限量。这样，使生产过程并不十分复杂，成本也较低廉。药物中所含杂质及其最高限量的规定，一般视为药物的纯度。所以，药物的杂质检查可称为纯度检查。药物的纯度就是药用纯度，即药用规格。供药用的产品必需合乎药用纯度的要求，生产工厂必需按药典或部颁标准以及地方标准规定的药用纯度进行生产，并保证成品在一定年限贮存中还能达到这个标准。临床医疗所用药物的纯度和一般化学药品及试剂的纯度在要求上有所不同，因后者并不考虑杂质的生理作用，仅从杂质可能引起的化学变化，在使用上所引起的影响，以及它们的使用范围和使用目的来加以规定，所以在一般情况下，不能互相代替使用。必须指出，药物纯度的标准是多方面的，药物的外观性状、物理常数、含量的高低，均可表明药物的纯洁程度，因此，药物纯度的标准，不应单纯从杂质存在的种类和限量来表明，应该把药物的理化性质、含量以及杂质的存在和限量作为一个有联系的整体来表明和评定药物的纯度，而药物的杂质检查是表明药物纯度的一个非常重要的方面。

对药物中存在的杂质，没有必要测定其准确含量，因为只要药物中杂质含量在一定限度内，不致对人体有毒害，不会影响药物的稳定性和疗效，就可供医疗保健使用。所

以药典中规定的杂质检查均为限量（或限度）检查（Limit test）。杂质限量是指药物中所含杂质的最大容许量。通常用百分之几或百万分之几来表示。后者又可用 ppm 来表示（即 parts per million 的缩写）。如百万分之一就是 1 ppm（如以克为单位，则其重量为 10^{-6} g，即 $1\mu\text{g}$ ），百万分之十五即 15ppm。对危害人体健康，影响药物稳定性的杂质必须严格控制其限量，如麻醉乙醚中过氧化物，氯仿中碳酰氯，以及某些药物中所含氰化物、可溶性钡盐、苯酚、有机氯等。又如砷对人体有毒，其限量规定较严，一般不超过百万分之十。重金属（其中以铅为主）易在体内积蓄，引起慢性中毒，并影响某些药物的稳定性，故允许存在的限量较小，一般不超过百万分之五十。关于杂质检查项目制订的依据及要求参见本书第十一章。检查方法通常采用限量检查，即取一定量与被检杂质相同的纯物质或其他对照品配成标准溶液，与一定量供试药物的溶液，在相同处理条件下，比较反应结果，从而确定杂质限量是否超过规定。杂质限量可用下式计算：

$$\text{杂质限量} = \frac{\text{杂质质量}}{\text{供试品量}} \times 100\%$$

由于供试品（S）中所含杂质的量是通过与一定量标准溶液进行比较，所以杂质质量在数值上应是标准溶液的体积（V）与其浓度（C）的乘积，因此，杂质限量计算可写成下式：

$$\begin{aligned}\text{杂质限量} &= \frac{\text{标准溶液的体积} \times \text{标准溶液的浓度}}{\text{供试品量}} \times 100\% \\ &= \frac{V \times C}{S} \times 100\%\end{aligned}$$

计算实例：

1. 取对乙酰氨基酚 2g，加水 100ml，加热溶解后，冷却，滤过，取滤液 25ml，依法检查氯化物（中国药典第二部 1977 附录 39 页），如发生浑浊，与标准氯化钠溶液 5ml（每 1 ml 相当于 0.01mg Cl^- ）制成的对照液比较，不得更浓。问氯化物限量为多少？

$$\begin{aligned}\text{氯化物的限量} &= \frac{5 \times 0.01}{2 \times 1000 \times \frac{25}{100}} \times 100\% \\ &= 0.01\%\end{aligned}$$

2. 取葡萄糖 4g，加水 23ml 溶解后，加稀醋酸 2ml，依法检查重金属（中国药典第二部 1977 附录 43 页），含重金属不得过百万分之五，问应取标准铅溶液（每 1 ml 相当于 0.01mg 的 Pb）多少 ml？

$$5 \times 10^{-6} = \frac{V \times 0.01}{4 \times 1000}$$

应取标准铅溶液 ml 数：

$$V = \frac{4 \times 1000 \times 0.000005}{0.01} = 2\text{ml}$$

3. 药典规定检查砷盐时，标准砷斑应取 2ml 标准砷溶液制备（每 1ml 相当于 $1\mu\text{g}$ 的砷）。今依法检查溴化钠中砷盐，规定含砷量不得过百万分之四，问应取供试品多少克？

$$4 \times 10^{-8} = \frac{2 \times 0.001}{S \times 1000}$$

$$S = \frac{2 \times 10^{-3}}{4 \times 10^{-8}} = 0.5g$$

此外，药典中检查杂质，也有不用标准溶液进行对比的，而是在供试品溶液中加入试剂，在一定反应条件下，观察有无正反应出现，即以该测定条件下的反应灵敏度来控制杂质限量。如蒸馏水中检查氯化物，是在 50ml 水中加入硝酸与硝酸银试液，不得发生浑浊。当 50ml 中含有 0.02mg Cl^- 时所显浑浊也较为明显，所以氯化物的含量以在该反应条件下不与硝酸银试液产生氯化银的浑浊为限。又如检查维生素 U 中游离碘，是在供试品的水溶液 (1→5) 5ml 中，加淀粉指示液不得显蓝色。

药物的杂质检查一般不包括掺入的杂质。为了确保人民用药安全有效，我国社会主义医疗保健制度不容许粗制滥造药物和在药物中掺假。但根据实际情况，少数药物由于收购及生产过程中有可能混入掺杂物，故药典规定要进行检查，如降压灵中检查狗牙花生物碱，茶油中检查桐油及棉子油。

某些药物在药典规定的检查项下，有的被检项目不属杂质，而属药物的效用或与效用有关的物理指标检查。如检查氢氧化铝凝胶的制酸力，硫酸钡的疏松度，结晶磺胺的颗粒度，脱脂纱布的经纬数等。

药典中在药物下未规定检查的项目，主要是因为在正常生产和贮存过程中不可能引入，或虽可引入的杂质，但含量甚微，对人体无不良影响，也不影响药物质量，故不予检查。此外，有的药物，对某些杂质限量要求较宽，现有产品均能达到，也无提高标准或检查该项杂质的必要，如外用磺胺，我国药典 1963 年版要求氯化物不超过 0.014%

(140ppm)；硫酸盐不超过 0.04% (400ppm)，但现有产品含氯化物一般在 60ppm 以下，硫酸盐在 100ppm 以下，故 1977 年版药典已不再检查这两个项目。有的药物中可能含有某种杂质，但从生产实践到检验方法，对其认识尚不够，有待积累资料，也可暂缓订入检查项下。凡药典未规定检查的杂质，一般不需要检查，但遇特殊情况如检验某药物时发现外观性状不正常，检验时反应不正常，应根据需要对问题进一步追踪检查。又如药厂在生产上改变了原料或方法，或在生产中发生了差错（如投料发生差错或混药），则应根据实际情况检查其他可能引入的杂质。在药政管理部门了解到某药物的质量有问题或对其纯度有怀疑时，也需作除药典规定以外的必要的补充检查。

一般杂质的检查

药物的杂质可分为一般杂质与特殊杂质。一般杂质是指在自然界分布较广泛，在多种药物的生产和贮存过程中容易引入的杂质，如酸、碱、水分、氯化物、硫酸盐、铁盐、重金属、砷盐等。它们的检查方法，均在药典附录中加以规定，称为一般杂质检查。其检查原理与方法的注意要点如下：

一、氯化物检查法

利用氯化物在硝酸性溶液中与硝酸银作用，生成氯化银的浑浊液，与一定量的标准氯化钠溶液在同样条件下生成的氯化银浑浊液比较，测定供试品中氯化物的限量。测定方法及试液配制见中国药典（二部 1977 年版附录）。

标准氯化钠溶液每 1ml 相当于 0.01mg 的 Cl^- 。美国药典 (19 版) 用 N/50 盐酸为标准液, 每 1ml 相当于 0.709mg 的 Cl^- 。其他国家药典也有用 N/100 盐酸的。

加入硝酸可使氯化银产生最好的乳浊, 并加速沉淀的生成, 又可避免碳酸银、氧化银或磷酸银等沉淀的形成。本法以 50ml 中含稀硝酸 10ml 为宜, 酸度过大, 所显浑浊度降低, 结果也不一致。

在测定条件下, 氯化物浓度 (以 Cl^- 计) 以 50ml 中含 0.02~0.08mg (即相当于标准氯化钠溶液 2~8ml) 为宜。所显浑浊的梯度明显, 因此, 应考虑供试品取用量, 使氯化物含量约在此范围内。

温度对产生氯化银的浑浊有影响, 以 30~40℃ 产生的浑浊最大, 结果也恒定。但作为限度检查, 标准与供试品同时进行操作后比较, 仍可在室温进行。

供试品溶液如不澄明, 可用含硝酸的蒸馏水洗净滤纸中氯化物后滤过。

供试液如有色, 除另有规定外, 按中国药典附录操作。如枸橼酸铁铵中氯化物的检查, 取一定量供试品溶液, 分成二等分, 在一份中加入硝酸银试液, 沉淀其中氯化物, 滤过, 在滤液中加入规定量的标准氯化钠溶液作为对照管。另一份中加硝酸银试液, 依法检查。这样, 两管颜色一致, 便于观察比较。此外, 如高锰酸钾中检查氯化物, 因其溶液呈紫色, 加入适量乙醇, 使颜色消退后检查。

对测定有干扰的药物, 需处理后检查, 如碘中氯化物的检查, 加适当还原剂 (锌粉或亚硫酸) 将碘还原为无色的碘离子, 加入氨试液与硝酸银试液, 利用碘化银不溶于氨溶液中, 而氯化银在氨溶液中成银氨络离子, 滤去沉淀, 滤液加硝酸, 又析出氯化银, 与一定量标准氯化钠溶液生成的浑浊比较, 即得。

检查溴化物中氯化物时, 因溴离子也可与银离子生成溴化银沉淀, 除去溴离子的干扰, 操作较麻烦, 故利用溴化物以银量法测定含量时, 存在的氯化物同时要消耗硝酸银, 按溴化物含量百分率计算, 规定一定量供试品消耗 N/10 硝酸银的总量, 借以控制氯化物限量。如溴化钾中氯化物检查项下规定 “本品按干燥品计算, 每 1g 在含量测定项下消耗 N/10 硝酸银不得过 84.50ml”。1ml N/10 AgNO_3 相当于 11.90mg KBr , 按规定含量不低于 99.0% 计算出 1g 溴化钾需 N/10 硝酸银 83.10ml, 则本品中含氯化物的限量以氯化钾计约为 1%。

溶于水的有机药物 (如有机酸碱金属盐) 按药典附录规定方法直接检查氯化物。不溶于水的有机药物, 多数加水振摇, 使所含氯化物溶解, 滤除不溶物, 或加热溶解供试品, 放冷后析出沉淀, 滤过, 取滤液依法检查。也有用丙酮溶解后检查的 (如甲酰溶肉瘤素)。某些有机药物含有机氯杂质, 需经有机破坏, 生成游离的氯离子后检查, 如呋喃唑酮 (痢特灵) 用碱熔法破坏, 即加碳酸钠在 600~700℃ 炽灼使完全灰化, 含氯杂质分解生成氯化钠。呋喃唑酮为黄色, 经破坏分解后, 残渣已不呈黄色, 检查时可不经消色处理。又如亚胺醌检查有机氯用氧瓶燃烧法^[1]破坏, 将供试品置盛有 N/10 氢氧化钠溶液并充满氧气的燃烧瓶中, 燃烧完毕后, 充分振摇, 使氯为氢氧化钠溶液吸收后检查。此外, 非那西丁检查有机氯, 利用其在氢氧化钠乙醇溶液中加热回流, 脱氯化氢后依法检查。

检查氯化物时应按规定操作程序进行, 先制成约 40ml 水溶液后, 再加硝酸银试液, 以免在较大浓度的氯化物存在时产生沉淀, 影响比浊结果。加入硝酸银试液后, 宜缓慢