

GAODENG ZHIYE JIAOYU JIAOCAI

• 高等职业教育教材 •

药品检验

Y A O P I N J I A N Y A N

• 张俊松 主编 傅先珏 苏薇薇 主审 •



 中国轻工业出版社

ZHONGGUO QINGGONGYE CHUBANSHE

高等职业教育教材

药品检验

- 主编 张俊松 (深圳职业技术学院)
主审 傅先珏 (深圳市药品检验所)
 苏薇薇 (中山大学)
编者 张俊松 (深圳职业技术学院)
 王晓利 (深圳职业技术学院)
 崔淑芬 (深圳职业技术学院)
 杨 志 (深圳市药品检验所)
 李 军 (深圳市药品检验所)
 熊 英 (深圳市药品检验所)
 曹 苹 (深圳市药品检验所)
 王 玉 (深圳市药品检验所)
 李小清 (深圳市制药厂)



中国轻工业出版社

图书在版编目 (CIP) 数据

药品检验/张俊松主编. —北京: 中国轻工业出版社,
2003. 8

高等职业教育教材

ISBN 7-5019-4002-9

I. 药… II. 张… III. 药物-检验-高等学校: 技术
学校-教材 IV. TQ460. 7

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2003) 第 050209 号

责任编辑: 王 淳 责任终审: 滕炎福 封面设计: 李云飞
版式设计: 郭文慧 责任校对: 燕 杰 责任监印: 吴京一

出版发行: 中国轻工业出版社 (北京东长安街 6 号, 邮编: 100740)

印 刷: 北京工大印刷厂

经 销: 各地新华书店

版 次: 2003 年 8 月第 1 版 2003 年 8 月第 1 次印刷

开 本: 850×1168 1/32 印张: 18.25

字 数: 386 千字

书 号: ISBN 7-5019-4002-9/R·050

定 价: 35.00 元

读者服务部电话(咨询): 010--88390691 88390105 传真: 88390106

(邮购): 010--65241695 85111729 传真: 85111730

发行电话: 010--65128898

网 址: <http://www.chlip.com.cn>

Email: club@chlip.com.cn

如发现图书残缺请直接与我社读者服务部(邮购)联系调换

30358J1X101ZBW

编写说明

为了适应制药专业类高等职业技术教育的迅速发展,在中国轻工业出版社的精心策划和组织下,编写了全国高等职业教育教材《药品检验》。

在编写中,根据高等职业教育的特点,在介绍有关药品检验基本理论知识的基础上,重点突出药品检验的实际操作,对检验操作有较详细的介绍。每项操作增加了有关注意事项等内容,有利于培养学生的动手能力,也可为有关药品检验人员提供参考。

全书内容安排上参考了《中国药典》附录的内容,力求与药典相配合,成为使用药典的参考书。

本教材由张俊松任主编,由深圳职业技术学院编写第四章、第五章、第六章、第八章第二节至第十节、第九章第一节至第二节、第七节至第九节、第十一节、第十三节、第十一章第二节至第三节,深圳市药品检验所编写第一章,第二章,第三章,第九章第三节至第六节、第十节、第十四节至第十六节、第十章、第十一章第一节、第四节至第八节、第十二章,深圳市制药厂编写第七章、第八章第一节及本书附录,第九章第十二节共同努力编写而成。

深圳市药品检验所傅先珏主任药师负责主审第四章、第五章、第六章、第七章、第八章和第十二章,中山大学苏薇薇教授负责主审第一章、第二章、第三章、第九章、第十章和第十一章。在此一并致谢。

由于编写时间紧迫和水平有限,难免出现错误和不当之处,恳请读者批评指正。

编者

2003年4月

目 录

第一章 药品检验技术基础知识	1
第一节 药品检验的性质与任务.....	1
第二节 药典与药品质量标准.....	3
第三节 药品检验工作的基本程序.....	5
第四节 容量仪器的校正与玻璃仪器的洗涤.....	7
第五节 全面控制药品质量的科学管理	13
第二章 药品检验方法验证与有效数字	14
第一节 药品检验方法验证	14
第二节 有效数字	19
第三章 生物检定统计基础知识	24
第一节 生物统计的基本概念	24
第二节 生物检定法概述	34
第三节 显著性测验	39
第四节 生物检定统计法	52
第四章 药品物理常数测定	71
第一节 相对密度测定法	71
第二节 馏程测定法	75
第三节 熔点测定法	78
第四节 凝点测定法	83
第五节 旋光测定法	85
第六节 折光测定法	89
第七节 黏度测定法	91
第八节 pH 测定法	99
第五章 药品杂质检查	103
第一节 药品杂质来源及检查方法.....	103
第二节 氯化物检查法.....	106

第三节	硫酸盐检查法	108
第四节	硫化物检查法	110
第五节	硒检查法	112
第六节	氟检查法	115
第七节	氰化物检查法	117
第八节	铁盐检查法	120
第九节	重金属检查法	122
第十节	砷盐检查法	128
第十一节	铵盐检查法	134
第十二节	干燥失重测定法	135
第十三节	水分测定法	138
第十四节	炽灼残渣检查法	142
第十五节	易炭化物检查法	144
第十六节	有机溶剂残留量测定法	145
第十七节	热分析法	148
第十八节	溶液颜色检查法	150
第十九节	澄清度检查法	153
第二十节	注射液中不溶性微粒检查法	155
第二十一节	结晶性检查法	159
第二十二节	粒度检查法	159
第二十三节	X射线粉末衍射法	161
第二十四节	渗透压摩尔浓度测定法	163
第六章	制剂检查	166
第一节	崩解时限检查法	166
第二节	融变时限检查法	169
第三节	溶出度测定法	170
第四节	释放度测定法	175
第五节	含量均匀度检查法	179
第六节	最低装量检查法	181
第七节	质(装)量差异检查法	183

第八节	制剂通则	186
第七章	化学原料药和制剂的含量测定	188
第一节	概述	188
第二节	制剂的含量测定	190
第八章	化学分析法	198
第一节	滴定分析法概述	198
第二节	中和法	201
第三节	非水溶液滴定法	210
第四节	银量法	217
第五节	配位滴定法	223
第六节	氧化还原滴定法	229
第七节	电位滴定法与永停滴定法	236
第八节	称量法	243
第九节	氮测定法	249
第十节	氧瓶燃烧法	253
第九章	仪器分析法	265
第一节	分光光度法	265
第二节	紫外分光光度法	266
第三节	红外吸收光谱法	271
第四节	原子吸收分光光度法	280
第五节	荧光分光光度法	292
第六节	火焰光度法(简介)	299
第七节	色谱法	301
第八节	纸色谱法	303
第九节	薄层色谱法	306
第十节	薄层扫描法	309
第十一节	柱色谱法	317
第十二节	高效液相色谱法	319
第十三节	气相色谱法	335
第十四节	电泳法	353

第十五节	毛细管电泳法	361
第十六节	多糖的相对分子质量与相对分子质量测定法 (简介)	366
第十章	抗生素微生物检定法	369
第一节	简述	369
第二节	抗生素标准品及效价单位	371
第三节	抗生素微生物检定法——管碟法	378
第四节	抗生素微生物检定法——比浊法	398
第十一章	药品的生物检定法	406
第一节	常见药物的生物检定法	406
第二节	热源检查法	435
第三节	细菌内毒素检查法	438
第四节	异常毒性	442
第五节	升压物质检查法	444
第六节	降压物质检查法 (猫或狗血压法)	447
第七节	无菌检查法	450
第八节	微生物限度检查法	461
第十二章	中药检验	497
第一节	简述	497
第二节	基源鉴定法	501
第三节	性状鉴定法	509
第四节	显微鉴定法	519
第五节	理化鉴定法	561
附录		570

第一章 药品检验技术基础知识

药品是指用于预防、治疗、诊断人的疾病，有目的地调节人的生理机能，并规定有适应症或者功能主治、用法和用量的物质。药品质量的好坏直接影响着人们的生活质量，因此，必须对药品质量实行严格的管理，以保障人们用药的安全、有效、合理，维护其健康。药品的管理必须采用一定的检测方法，按照药品的质量标准进行药品检验。下面介绍药品检验的有关基础知识。

第一节 药品检验的性质与任务

药品是人类与疾病做斗争的重要武器，药品有防病、治病的积极作用，但使用和管理不当又会引起药物中毒或药源性疾病。

药品具有商品的一般属性，通过流通渠道进入消费领域；但药品又是极为特殊的商品，人们不能完全按照一般商品的经济规律来对待药品，必须对药品的生产、流通、使用的各个环节进行严格的控制，才能保障用药的安全、有效以及合理。

药品作为特殊商品，其特殊性表现在以下四个方面：

(1) 质量的重要性 药品是治病救人的物质，只有符合法定质量标准的合格药品才能保证疗效，否则，疗效不能保证。因此，药品只能是合格品或不合格品，不能像其他商品那样分为一级品、二级品、等外品或次品。药品的真伪必须由专业人员依照法定的药品标准和测试方法进行鉴别。因为一般患者不具备鉴定药品的能力。

(2) 两重性 指药品有防病治病的一面，也具有产生不良反应的另一面。管理有方，用之得当，可以治病救人，造福人类；若失之管理，使用不当，则可致病，危害人民健康，甚至危及生命。

(3) 时限性 人们只有防病治病时才需用药，但药品生产、经营部门平时还应有适当储备。只能药等病，不能病等药。有些药品虽然需用量少，有效期短，宁可到期报废，也要有所储备；有些药品即使无利可图，也必须保证生产、供应。

(4) 专属性 表现在对症治疗，患什么病用什么药。处方药必须在医生的检查、诊断、指导下合理使用。非处方药必须根据病情，患者自我诊断、自我治疗，合理选择，按照药品说明书、标签使用。药品不是一般商品，彼此之间一般不能互相替代。

为了保证用药的安全、合理和有效，在药品的研制、生产、供应以及临床使用过程中都应该实行严格的科学管理制度，并采用各种有效的分析方法，如物理学的、化学的、物理化学的、生物学的乃至微生物学的方法等，对药品进行严格检验，从而对各个环节全面地保证、控制与研究提高药品的质量，实现药品的全面质量控制。药品质量的全面控制不是某个单位或部门的工作，而是一项涉及多方面、多学科的综合性工作，药品检验是其中的一个重要方面，是一种运用适当的方法和技术判断合成药物、天然药物、中成药和生化药物的原料药及其制剂的质量是否符合有关质量标准规定的方法。

除此之外，要想对药品进行有效的监督管理，也必须通过一定的检测方法对药品进行检验。

我国 2001 年新修订的《药品管理法》对药品的监督管理做出了法律规定，其中规定药品监督管理部门有进行监督检查、抽样检查以及公布药品质量抽查检验结果等权力、义务。药品质量监督检验是药品质量监督的重要依据，质量监督必须采用检验手段，如果检验技术不可靠、数据不真实，将会造成监督工作的失误和不公正。为了加强药品质量监督检验，国家设置了专门的法定药品检验机构，由专业技术人员用适当的检验仪器和手段对研制、生产、经营、使用及进出口药品、医疗单位自制的制剂依法进行检验。药品检验所出具的检验结果具有权威性、仲裁性和公正性。这种监督检验与药品生产经营企业和医疗单位对自身生产、经营或使用的药

品进行质量检验的性质是不同的。

总之，药品检验的目的就是为了保证人民用药安全、有效，提高药品质量，促进药品生产的发展。

随着整个医药科技事业日新月异的迅速发展，对药品检验工作提出了新的要求。我国自20世纪70年代末、80年代初开始口服缓、控释制剂和靶向制剂的研究，现已进入释药系统（Drug delivery system, DDS）的研究开发时代。对于这些制剂质量标准的研究和制定，必须采用灵敏度高、专属性好的检验分析方法。随着改革开放的深入发展，国际、国内知识产权的保护措施正日益制约着专利药品的仿制，市场竞争也威胁着非保护药品生产的低水平重复，新药研究与开发要求多学科的合作，当然也离不开现代检验分析手段的辅助。研制能参与国际市场竞争的中草药新药和新制剂，要求高质量和稳定可靠的原料，要求对原料和成品有可控的质量标准，现代生物技术所研制的生化药物和基因工程药物可能含有与非基因产品不同的有害物质，在检测方法上，大都采用适合于肽、蛋白质、多糖等大分子化合物的现代色谱、光谱综合性方法。

因此，摆在药检工作者面前的迫切任务，不再仅仅是静态的常规检验，而要深入到工艺流程、反应历程、生物体内代谢过程和综合评价的动态分析研究中。所采用的检验方法应该更加灵敏、专属、准确和快速，力求向自动化、最优化和智能化方向发展。

第二节 药典与药品质量标准

药品质量标准是国家对药品质量及检验方法所作的技术规定，是药品生产、供应、使用、检验和管理部门共同遵循的法定依据，药品标准属于强制性标准。

我国药品标准分为国家标准和地方标准两级。国家药品监督管理主管部门颁布的《中国药典》、局颁标准等药品标准为国家药品标准。各省、自治区、直辖市药品监督管理主管部门批准的药品标

准属地方药品标准，地方标准现已经逐渐取消。国家标准和省、自治区、直辖市药品标准均属于法定药品标准。

药典和其他法令一样具有约束力。凡属药典的药品，其质量不符合规定标准的均不得出厂、不得销售、不得使用。

我国药典的全称为《中华人民共和国药典》，其后以括号注明是哪一年版，可以简称为中国药典（2000年版）；如用英文表示则为：Chinese Pharmacopoeia（缩写为ChP）。建国以来，我国已经出版了七版药典（1953、1963、1977、1985、1990、1995年版和2000年版）。

药典的内容一般分为凡例、正文、附录和索引四部分。药典的凡例是为解释和使用药典，正确进行质量检验提供指导原则。在新版药典凡例条款中，明确了“凡例”中的有关规定同样具有法定的约束力；而“附录”中收录的指导原则，是为执行药典、考察药品质量所制定的指导性原则，不作为法定标准。正文部分为所收载药品或制剂的质量标准。药品质量的内涵包括三个方面：真伪、纯度、品质优良度。三者的集中表现即使用过程中的有效性和安全性。因此，药品质量标准的内容一般应包括以下诸项：法定名称、性状、鉴别、纯度检查、含量测定、类别、规格、贮存、制剂等等。附录包括制剂通则、生物制品通则和通用检测方法，如一般鉴别试验、分光光度法、色谱法、一般杂质检查方法、有关物理常数测定法、试剂配制法以及生物检定法等内容。2000年版药典除有中文品名目次外，书末附录有按字母顺序排列的中文索引和英文索引。

药品质量标准是药品现代化生产和质量管理的重要组成部分，是药品生产、供应、使用和监督管理部门共同遵循的法定技术依据，也是药品生产和临床用药水平的重要标志。2001年12月1日开始实施的《中华人民共和国药品管理法》及相关法规、条例的颁布实施，促进了药品检验工作管理的科学化、规范化和法制化。

目前世界上已有数十个国家编订了国家药典。另外尚有区域性药典（北欧药典、欧洲药典和亚洲药典）及世界卫生组织（WHO）编订的《国际药典》。在药物检验工作中可供参考的国外药典主要有：

美国药典 (The United States Pharmacopoeia, 缩写为 USP), 2002 年为 25 版。

美国国家处方集 (The National Formulary, 缩写为 NF), 2002 年为 20 版。USP (25) 与 NF (20) 合并为一册出版, 缩写为 USP (25) -NF (20)。本书则以 USP (25) 表示之。

英国药典 (British Pharmacopoeia, 缩写为 BP), 目前版本为 2000 年版, 本书以 BP (2000) 表示。

日本药局方, 目前为第十四改正日本药局方, 2001 年版。本书缩写为 JP (14)。

欧洲药典 (European Pharmacopoeia, 缩写为 Ph. Eup) 2001 年为第四版。

国际药典 (The International Pharmacopoeia, 缩写为 Ph. Int) 目前为第四版。有些国家药典在版与版之间逐年出版补遗, 如 BP 1988 Addendum 1989。

第三节 药品检验工作的基本程序

药品检验工作的根本目的就是保证人民用药的安全、有效, 药检工作者必须具备严谨求实和一丝不苟的工作态度, 必须具有熟练、正确的操作技能以及良好的科学作风, 从而保证药品检验工作的公正性。药品检验工作的基本程序一般为: 取样、鉴别、检查、含量测定、写出检验报告。

(1) 取样 分析任何药品首先是取样, 要从大量的样品中取出少量供试品进行分析, 应考虑取样的科学性、真实性和代表性, 不然就失去了检验的意义。据此, 取样的基本原则应该是均匀、合理。

(2) 药物的鉴别 依据药物的化学结构和理化性质进行某些化学反应, 测定某些理化常数或光谱特征, 来判断药物及其制剂的真伪。通常, 某一项鉴别试验, 如官能团反应, 焰色反应, 只能表示药物的某一特征, 绝不能将其作为判断的惟一依据。因此, 药物的

鉴别不只由一项试验就能完成，而是采用一组（两个或几个）试验项目全面评价一个药物，力求使结论正确无误。

(3) 药物的检查 药物在不影响疗效及人体健康的原则下，对生产过程和贮存过程中引入的少量杂质，允许存在一定量。根据药品质量标准规定的“限度检查”，可判断药物的纯度是否符合限量规定要求，所以也可称为纯度检查。

(4) 药物的含量测定 含量测定就是测定药物中主要有效成分的含量。一般采用化学分析或理化分析方法来测定，有些产品需用生物检定方法测定其效价，以确定药物的含量是否符合药品标准的规定要求。

概括起来，鉴别是用来判定药物的真伪，而检查和含量测定则可用于判定药物的优劣。所以，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。除此之外，药物尚有性状要求。性状在评价质量优劣方面同样具有重要意义。如醋酸可的松性状项下有晶形、臭味、溶解度、比旋度和吸收系数的规定。

在一定程度上，应重视药物的外观、色泽、气味、晶形、物理常数等性状，因为形状也能在一定程度上反映药品的内在质量。

(5) 检验报告的书写 上述药品检验及其结果必须有完整的原始记录，实验数据必须真实、具体，应用钢笔或签字笔书写，不得涂改，全部项目检验完毕后，还应写出检验报告，并根据检验结果做出明确的结论。通常会出现下列四种情况：全面检验后，各项指标均符合质量标准；全面检验后有个别项目不符合规定，但尚可改作其他用途；全面检验后不合药用，或虽未全面检验，但主要项目不符合规定，不可供药用；根据送检者要求，仅对个别项目做出检验是否合格的结论。例如葡萄糖原料药的检验，各项指标均符合药品质量标准时，检验报告给出相应项目合格的结论或具体测定数据；若葡萄糖检验项目仅乙醇溶液的澄清度不符合规定，则认为可改作“口服葡萄糖”用，但不得供制备注射剂用。又如葡萄糖注射液经全面检验，其细菌内毒素检查不符合中国药典（2000年版）

的规定，结论为不得供药用。

药检工作者在完成药品检验工作，写出书面报告后，还应对不符合规定的药品提出处理意见，供有关部门参考，以便采取措施使药品的质量符合要求。

第四节 容量仪器的校正与玻璃仪器的洗涤

容量仪器在药检工作中是必不可少的，由于各种容量仪器的体积并非与其所标示的体积值完全相符。为了保证检验的精确与准确，就必须在使用前先检验容量仪器的真实体积，这种操作称为校正。

一、容量仪器的校正

玻璃容量仪器的校正方法有衡量法、容量比较法以及相应准确度的其他方法。《中华人民共和国国家计量检定规程》规定，容量比较法适用于 0.5mL 以上的 B 级量器的检定；衡量法为仲裁检定方法。我们在日常的药品检验工作中，常用从充满在该量器中或由该量器中流出的水的质量及在该温度下水的密度来计算该量器体积。

(一) 容量瓶体积校正

1. 条件

天平；量程为 0~50℃、分度值为 0.1℃ 的温度计；室温为 20℃±5℃，且需保持稳定；蒸馏水。

2. 方法

将干燥、清洁的待校容量瓶，盛有校正用蒸馏水的烧杯同置于校正室中 60min，记录水温，将空容量瓶称重后加入蒸馏水，使液面达标线以下约 5mm 处，用滴管加水，使液面准确到达标线，精确称量容量瓶与水的质量，此质量与空瓶的质量差，就是瓶中水的质量。用水的质量除以在该温度时水的密度，就是容量瓶的体积。

测定时一般进行 2 次平行测定，以 2 次测定得到的平均水重计

算容量瓶的体积。

例如在 21℃ 时，容量瓶中的水重为 250.00g，查附表得水在该温度时的密度为 0.9970g/mL，因此该容量瓶的体积为：

$$250.00/0.9970=250.70 \text{ (mL)}$$

可将此真实容量，用钻石笔刻在瓶壁上，供以后计算时使用。或者，在称量空瓶质量后，根据当时水温，查表计算出该容量瓶装满蒸馏水时应有的质量，加水至该质量后，观察水液的弯月面最低处是否与原刻度吻合，若与原刻度不符合，可用纸条与水弯月面成切线贴成圆圈，然后倒去内容水，在纸圈上、下涂以石蜡，再沿纸圈刻画一圆圈，涂上氢氟酸，几分钟后，洗去过量的氢氟酸并除去石蜡，即可见新刻度。

根据国家规定，容量瓶允许的误差范围如表 1-1。

表 1-1

容量瓶允许的误差范围

单位：mL

偏差 等级	规 格											
	1	2	5	10	25	50	100	200	250	500	1000	2000
一级	±0.010	±0.015	±0.020	±0.020	±0.030	±0.05	±0.10	±0.15	±0.15	±0.25	±0.40	±0.60
二级	±0.020	±0.030	±0.040	±0.040	±0.060	±0.10	±0.20	±0.30	±0.30	±0.50	±0.80	±1.20

(二) 移液管的校正

1. 条件

同前。

2. 方法

在洗净的移液管内吸入蒸馏水并使水弯月面正好在标线处，然后把水放入预先称好质量的锥形瓶中，记录此称量值及水温。计算出水的质量，并从表 1-5 中查出水在此温度下的密度，以水的质量除以密度，即得该移液管的体积。

根据国家规定，移液管允许的误差范围如表 1-2。

根据国家规定，刻度吸管允许的误差范围如表 1-3。

表 1-2

移液管允许的误差范围

单位: mL

等级	规格							
	1	2	5	10	20	25	50	100
一级	± 0.007	± 0.010	± 0.015	± 0.020	± 0.030	± 0.030	± 0.05	± 0.08
二级	± 0.015	± 0.020	± 0.030	± 0.040	± 0.060	± 0.060	± 0.10	± 0.16

表 1-3

刻度吸管允许的误差范围

单位: mL

等级	规格								
	0.1	0.2	0.5	1	2	5	10	25	50
一级	—	—	—	± 0.008	± 0.012	± 0.025	± 0.05	± 0.10	± 0.10
二级	± 0.003	± 0.005	± 0.010	± 0.015	± 0.025	± 0.050	± 0.10	± 0.20	± 0.20
吹出式	± 0.004	± 0.006	± 0.010	± 0.015	± 0.025	± 0.050	± 0.10	—	—

(三) 滴定管的校正

1. 条件

同前。

2. 方法

校准滴定管时应先排除洗净的滴定管尖端气泡,使滴定管的尖端充满水,再在滴定管中注入蒸馏水,使水的弯月面最低处与刻度零位相切。然后由滴定管中放出 5mL 水到已称过重量的锥形瓶中,再称出它的质量,由称得水的质量及操作温度下的密度就可算出水的实际体积。这也就是滴定管中该部分管柱的实际体积。

用同样方法称量放出 10、15mL 及 20mL 等的水重,并计算滴定管各部分的实际毫升数及其校正值。

校正时,每段必须重复 2 次,每次校正值的误差应小于 0.02g。校正时,还必须控制滴定管的流速,使每秒钟流出 3~4 滴 (30s 5mL)。

根据国家规定,滴定管允许的误差范围如表 1-4。