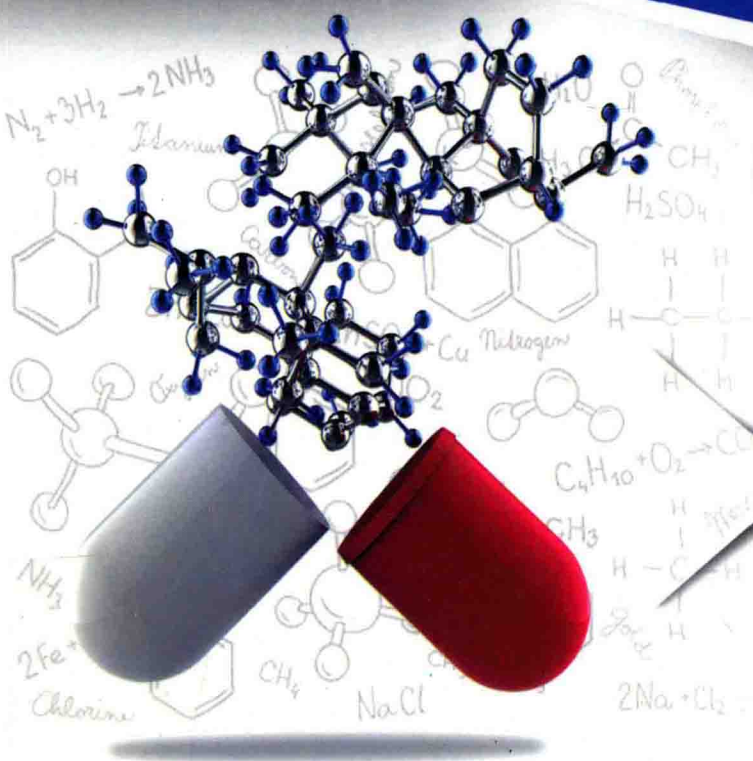


“十二五”制药类、生物技术类、药学类高职高专规划教材

药物分析

YAOWU FENXI



黄红 吴杰◎主编

供药学、生物制药、生物制剂、药品营销、药物分析、生物技术、生物工程等专业用

长江出版传媒



湖北科学技术出版社

“十二五”制药类、生物技术类、药学类高职高专规划教材

药物分析

主 编 黄 红 吴 杰

副主编 翁 涛 刘冬琳 丁明和 卢金珍 沈 萍

编 者 (以姓氏笔画为序)

丁明和 (武汉马应龙药业集团股份有限公司)

卢金珍 (武汉生物工程学院)

刘冬琳 (武汉生物工程学院)

吴 杰 (武汉生物工程学院)

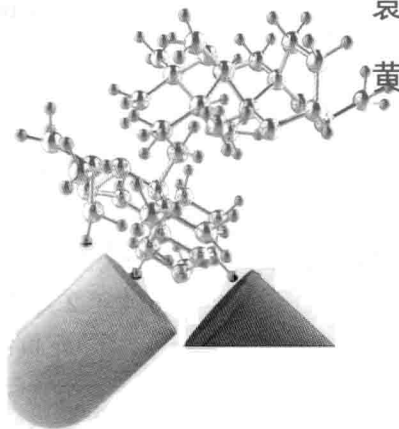
陈 洁 (武汉职业技术学院)

沈 萍 (武汉职业技术学院)

翁 涛 (湖北生物科技职业学院)

袁李芳 (武汉马应龙药业集团股份有限公司)

黄 红 (武汉职业技术学院)



图书在版编目 (C I P) 数据

药物分析 / 黄红等主编. -- 武汉 : 湖北科学技术出版社, 2014.2

ISBN 978-7-5352-6349-0

I. ①药… II. ①黄… 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(2013)第 293034 号

责任编辑: 冯友仁

封面设计: 戴 旻

出版发行: 湖北科学技术出版社

电话: 027-87679447

地 址: 武汉市雄楚大街 268 号

邮编: 430070

(湖北出版文化城 B 座 13-14 层)

网 址: <http://www.hbstp.com.cn>

印 刷: 武汉珞珈山学苑印刷有限公司

邮编: 430030

787mm × 1092mm 1/16

18.5 印张

480 千字

2014 年 2 月第 1 版

2014 年 2 月第 1 次印刷

定价: 45.00 元

本书如有印装质量问题 可找承印厂更换

前 言

《药物分析》是关于药物质量控制及保证的一门技术性非常强的课程,该课程是我国高职高专药学类专业的核心课程。通过本课程的教学,使学生掌握药品分析检验的基本技能。

本教材的研制思路是以制药行业质量保证部门 QA、QC 的工作内容为依据,以我国药品质量标准法典《中国药典》为核心,旨在培养药品质量保证人员(包括药品分析检验人员)。

紧密围绕锻炼、培养药物分析技术岗位技能型人才所需具备的实践动手能力,注重操作。通过学习,使学生能够使用《中国药典》这本工具书,准确完成各类型药品检验分析任务,以求获得常规药品质量检验能力,能够正确使用常规分析设备和现代分析仪器,达到初步培养学生获得独立工作的能力,具备解决常规药品分析检验所遇到的实际问题的能力,同时对学生进行分析人员职业道德、行为规范教育,力求养成细心严谨、一丝不苟的工作作风,为其进入工作岗位奠定基础。

本教材专用于高等专科职业教育,主要培养较高层次的技能型专门人才。根据这一培养目标,本教材在编写过程中注意突出“项目引领”的特点,本着与时俱进的原则,注重基础知识、实际操作的训练,文字叙述力求通俗易懂,并引入项目式教学模式。

本教材由黄红、吴杰担任主编。本书编制的具体分工如下:黄红编写第一章、第十一章;吴杰编写第六章;翁涛编写第五章;刘冬琳编写第二章、第十三章;丁明和编写第四章、第九章、第十二章;卢金珍编写第七章、第十章;沈萍编写第三章;陈洁编写第八章;袁李芳编写第十四、十五章。各章作者反复研究、修改书稿内容,最后由黄红、吴杰进行统稿。在编写过程中,得到了各位编委所在院校领导的大力支持,在此一并表示感谢。

由于编写的时间仓促,编者水平有限,书中欠妥、疏漏之处,敬请广大读者批评指正。

编者 2014 年 2 月

目 录

第一章 基本知识一——药物分析基础知识	(1)
一、药物分析的主要任务	(1)
二、药品的质量和质量标准	(2)
三、药物分析方法的发展趋势	(5)
四、药品分析检验工作的基本程序	(5)
五、计量仪器认证要求	(10)
六、分析误差与数据处理	(11)
拓展提高	(12)
练习题	(18)
第二章 基础知识二——药典基本知识	(22)
一、《中国药典》的沿革	(22)
二、《中国药典》的基本结构和内容	(22)
三、中国药典(2010年版)采用的计量单位、符号与专业术语	(23)
四、标准品、对照品与试药的区别及其选用原则	(25)
五、取样量的准确度、试验精密度及限度数值要求	(26)
六、药物稳定性试验	(27)
七、英国药典	(28)
八、美国药典	(29)
九、日本药局方	(30)
拓展提高	(31)
练习题	(32)
第三章 药物物理常数的测定	(34)
任务1 苯甲醇相对密度的测定	(34)
一、任务介绍	(34)
二、相关知识	(34)
三、任务实施	(35)
任务2 三氯甲烷馏程的测定	(37)
一、任务介绍	(37)
二、相关知识	(37)
三、任务实施	(38)
任务3 布洛芬熔点的测定	(39)
一、任务介绍	(39)
二、相关知识	(40)
三、任务实施	(40)
任务4 葡萄糖比旋度的测定	(42)
一、任务介绍	(42)
二、相关知识	(42)

三、任务实施·····	(44)
任务5 二甲硅油折光率的测定·····	(46)
一、任务介绍·····	(46)
二、相关知识·····	(46)
三、任务实施·····	(47)
任务6 二甲硅油黏度的测定·····	(49)
一、任务介绍·····	(49)
二、相关知识·····	(49)
三、任务实施·····	(49)
拓展提高·····	(51)
练习题·····	(52)
第四章 药物的鉴别·····	(54)
概述·····	(54)
一、鉴别试验的内容·····	(54)
二、鉴别试验的条件·····	(57)
三、鉴别试验的灵敏度·····	(58)
任务1 维生素B ₂ 的鉴别·····	(59)
一、任务介绍·····	(59)
二、相关知识·····	(59)
三、任务实施·····	(62)
任务2 复方丹参滴丸的鉴别·····	(63)
一、任务介绍·····	(63)
二、相关知识·····	(63)
三、任务实施·····	(67)
任务3 重组乙型肝炎疫苗的鉴别·····	(68)
一、任务介绍·····	(68)
二、相关知识·····	(68)
三、任务实施·····	(71)
拓展提高·····	(72)
练习题·····	(76)
第五章 药物杂质检查·····	(77)
概述·····	(77)
一、药物的杂质来源及种类·····	(77)
二、药物杂质的限量检查·····	(78)
任务1 氯化钠中一般杂质检查·····	(79)
一、任务介绍·····	(79)
二、相关知识·····	(80)
三、任务实施·····	(90)
任务2 麻醉乙醚等药物中特殊杂质的检查·····	(92)
一、任务介绍·····	(92)
二、相关知识·····	(92)
三、任务实施·····	(94)
拓展提高·····	(95)

练习题	(97)
第六章 药物的含量测定与计算	(100)
概述	(100)
任务 1 阿司匹林的含量测定	(100)
一、任务介绍	(100)
二、相关知识	(101)
三、任务实施	(103)
任务 2 维生素 AD 胶丸中维生素 A 的效价测定	(103)
一、任务介绍	(103)
二、相关知识	(104)
三、任务实施	(107)
任务 3 阿莫西林片剂的含量测定	(109)
一、任务介绍	(109)
二、相关知识	(110)
三、任务实施	(113)
拓展提高	(113)
练习题	(115)
第七章 药品生物检测	(118)
概述	(118)
一、药品微生物限度标准	(118)
二、药品微生物限度检查法	(120)
任务 1 葡萄糖大输液的无菌检查	(137)
一、任务介绍	(137)
二、相关知识	(137)
三、任务实施	(140)
任务 2 注射用阿奇霉素热原检查	(145)
一、任务介绍	(145)
二、相关知识	(146)
三、任务实施	(147)
拓展提高	(150)
练习题	(153)
第八章 化学类药物分析	(154)
任务 1 异烟肼的质量分析	(154)
一、任务介绍	(154)
二、相关知识	(154)
三、任务实施	(154)
任务 2 对乙酰氨基酚的质量分析	(156)
一、任务介绍	(156)
二、相关知识	(157)
三、任务实施	(157)
任务 3 头孢氨苄的质量分析	(159)
一、任务介绍	(159)
二、相关知识	(159)

三、任务实施	(160)
拓展提高	(162)
练习题	(164)
第九章 中药的分析	(166)
概述	(166)
一、中药及其制剂分析的特点	(166)
二、中药及中药制剂分析基本程序	(167)
任务1 八角茴香的质量分析	(170)
一、任务介绍	(170)
二、相关知识	(170)
三、任务实施	(173)
任务2 甘草流浸膏的质量分析	(174)
一、任务介绍	(174)
二、相关知识	(175)
三、任务实施	(175)
任务3 复方甘草片的质量分析	(177)
一、任务介绍	(177)
二、相关知识	(177)
三、任务实施	(178)
拓展提高	(180)
练习题	(183)
第十章 生物药物的分析	(185)
概述	(185)
一、生物药物的分类、特点	(185)
二、生物药物的分析方法	(187)
任务1 胃蛋白酶的质量分析	(189)
一、任务介绍	(189)
二、相关知识	(189)
三、任务实施	(191)
任务2 人凝血酶原复合物肝素的含量测定	(192)
一、任务介绍	(192)
二、相关知识	(192)
三、任务实施	(195)
拓展提高	(196)
练习题	(198)
第十一章 药物制剂的分析	(200)
概述	(200)
一、药物制剂分类	(200)
二、药物制剂分析特点	(200)
任务1 阿司匹林片的质量分析	(200)
一、任务介绍	(200)
二、相关知识	(201)
三、任务实施	(208)

任务 2 维生素 B ₁₂ 注射液的质量分析	(210)
一、任务介绍	(210)
二、相关知识	(210)
三、任务实施	(217)
拓展提高 1	(218)
拓展提高 2	(218)
练习题	(219)
第十二章 药厂洁净区的检测	(221)
一、药厂洁净区的特点及划分标准	(221)
二、药厂洁净区的主要检测项目及检测方法	(224)
拓展提高	(231)
练习题	(232)
第十三章 制药用水的质量分析	(233)
概述	(233)
任务 1 纯化水的质量分析	(234)
一、任务介绍	(234)
二、相关知识	(235)
三、任务实施	(240)
任务 2 注射用水的分析	(241)
一、任务介绍	(241)
二、相关知识	(242)
三、任务实施	(243)
任务 3 灭菌注射用水的分析	(244)
一、任务介绍	(244)
二、相关知识	(244)
三、任务实施	(244)
拓展提高	(245)
练习题	(246)
第十四章 药品包装材料及容器的检验	(248)
概述	(248)
一、药品内包材的检查	(251)
二、药品内包装容器的检验	(268)
三、药品外包装材料的检验	(272)
拓展提高	(275)
练习题	(275)
第十五章 药品质量分析检验中心相关管理制度	(276)
一、药品质量检验中心的任务和职责	(276)
二、药品质量检验中心环境要求	(276)
三、试剂及仪器的使用、保管制度	(277)
四、环境保护制度	(280)
五、安全管理制度	(280)
拓展提高	(281)
主要参考文献	(285)

第一章 基本知识一——药物分析基础知识

药物分析是我国药学专业中规定设置的一门主要专业课程,是整个药学科学领域中一个重要的组成部分。药物分析也是分析化学中的一个重要分支,它随着药物化学的发展逐渐成为分析化学中相对独立的一门学科,在药物的质量控制、新药研究、药物代谢、手性药物分析等方面均有广泛应用。

药物分析的主要对象是药品,《中华人民共和国药品管理法》已明确规定:“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”。

药品不同于一般产品,是用于防病、治病、诊断疾病、增强机体抵抗力的特殊商品。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执行严格的科学管理制度,并采用各种有效的药物分析方法,对药品进行严格的分析检验,从而实现药品的全面质量控制。

药物分析是运用化学的、物理学的、生物学的以及微生物学的方法和技术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质量的一门学科。它包括药物半成品、成品的质量检验,药物生产过程的质量控制,药物贮存过程的质量考察,临床药物分析,体内药物分析等等。

一、药物分析的主要任务

药品是人们用以防病治病的,与人的生命相关联的物质,是维持人们生命与健康的物质。用之得当,可以祛病健身;用之不当,则会危害健康,甚至危及生命。另外,无论在公众意识,还是国家的法律中,生命和健康权利是最基本的人权。因此,药品的质量应该受到高度重视。

随着我国医药卫生事业的发展,药物分析已由单纯的质量监督检查工作转向药物质量的全面控制。为了全面控制药物质量,在药品的生产、贮存、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,药品质量监督已深入到药学领域中的各个方面。药物分析的主要任务表现在以下方面。

(一)对药品质量进行检验

按照国家颁布的药品质量标准,对药品进行严格的分析检验,作出合格与否的结论,提供能否药用的依据。国家各级法定药品检验机构、药厂、药品经营公司、药品使用机构的质量检验部门等,负责对药品进行层层控制。

(二)对药品的生产过程进行质量控制

药品质量是生产出来的,不是检验出来的。为了全面控制药品质量,必须对药物的生产过程进行质量控制,找出影响药品质量的关键工序,进行重点监控,促进药品生产发展的正常化、规范化,为合理使用国家资源作出应有的贡献。

(三)对药品贮存的质量进行监督与控制

对药品进行长期稳定性研究,对药品贮存过程的质量进行观察、检测,为药品提供科学合

理的贮存条件及养护,以保证药品从生产到流通、使用整个环节的质量合格。

(四)积极开展临床药物分析

研究药物进入生物体内的吸收、分布、代谢、排泄等过程,研究药物的作用特性和机制,从而达到合理用药,更好地发挥药效的目的。

为了全面控制药品的质量,药物分析工作应与生产单位紧密配合,积极开展药物及其制剂在生产过程中的质量控制,严格控制中间体的质量,并发现影响药品质量的主要工艺,从而优化生产工艺条件,促进生产和提高质量;也应与供应管理部门密切协作,注意药物在贮藏过程中的质量与稳定性考察,以便采取科学合理的贮藏条件和管理方法,保证药品的质量。值得重视的是,药品质量的优劣和临床用药是否合理会直接影响临床征象和临床疗效。所以,配合医疗需要,开展体内药物分析是十分重要的。研究药物进入体内的变化,如药物在体内的吸收、分布、排泄和代谢转化过程,有利于更好地指导临床用药,减少药物的毒副作用。研究药物分子与受体之间的关系,也可作为药物分子结构的改造,合成疗效更好且毒性更低的药物提供信息。

二、药品的质量和质量标准

(一)药品质量

药品质量指能满足国家药品质量标准的要求和医疗、患者需求的特性的总和。药品质量概念可以理解为药品的物理、化学、生物药剂学、安全性、有效性、稳定性、均一性等指标符合规定标准的程度。

物理学指标包括药品制剂的重量、气味、外观等指标。

化学指标包括药品活性成分化学、生物化学特性变化等指标。

生物药剂学指标包括药品的崩解、溶出、吸收、分布、代谢、排泄等指标。

安全性指标包括药品的“三致”、毒性、不良反应和副作用、药物相互作用和配伍、使用禁忌等指标。

有效性指标包括药品针对规定的适应证,在规定的用法、用量条件下治疗疾病的有效程度指标,我国采用“痊愈”、“显效”、“有效”来表示有效程度。

稳定性指标包括药品在规定的储藏条件下,在规定的有效期内,保持其物理、化学、生物药剂学、安全性、有效性指标稳定的指标。

均一性指标包括药品活性成分在每一单位(片、粒、瓶、支、袋)药品中的物理、化学、生物药剂学、安全性、有效性、稳定性等指标等同程度的指标。

药品质量不仅是指药品的含量和以上七大质量指标,还包括直接接触药品的包装材料的质量、药品包装及标签说明书的质量、药品广告及宣传品的质量等。

药品包装材料特性和质量、包装及标签、使用说明、广告及宣传品中的信息与药品质量有关。药品活性成分含量合格不等于其崩解、溶出、吸收质量指标合格,而崩解、溶出、吸收不合格的药品其有效性和安全性难以符合规定要求。直接与药品接触的包装材料的化学特性、透光性、透气性也会影响药品的质量和质量稳定性。药品包装材料特性和质量、包装及标签、使用说明、广告及宣传品中的信息是正确储藏、运输、使用药品的重要依据。储藏条件信息不明确,会因储藏条件选择不当导致药品在储藏过程中质量发生变化;药品包装、标签、使用说明、广告及宣传资料给出的适应证或功能主治、用法和用量、禁忌或注意事项、忠告、药品分类标识等信息不完整,会因使用不当导致降低甚至失去疗效并可能因药品不合理使用导致严重的毒、

副作用,甚至危及用药者的生命安全。

(二) 药品质量标准

1. 药品质量标准的概念

药品标准是国家对药品质量规格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。国家食品药品监督管理局设置有国家药典委员会,负责药品标准的制定和修订工作。

药品质量标准包括【药品名称】、【性状】、【鉴别】、【检查】、【含量测定】、【类别】、【贮藏】、【制剂】等内容的详细规定。

例如:《中华人民共和国药典》2010年版一部收载一枝黄花中药材、饮片的质量标准如下。

一枝黄花

Yizhihuanghua

SOLIDAGINIS HERBA

本品为菊科植物一枝黄花 *Solidago decurrens* Lour. 的干燥全草。秋季花果期采挖,除去泥沙,晒干。

中 药 材

【性状】 本品长30~100 cm。根茎短粗,簇生淡黄色细根。茎圆柱形,直径0.2~0.5 cm;表面黄绿色、灰棕色或暗紫红色,有棱线,上部被毛;质脆,易折断,断面纤维性,有髓。单叶互生,多皱缩、破碎,完整叶片展平后呈卵形或披针形,长1~9 cm,宽0.3~1.5 cm;先端稍尖或钝,全缘或有不规则的疏锯齿,基部下延成柄。头状花序直径约0.7 cm,排成总状,偶有黄色舌状花残留,多皱缩扭曲,苞片3层,卵状披针形。瘦果细小,冠毛黄白色。气微香,味微苦辛。

【鉴别】

(1)叶表面观:上表皮细胞多角形,垂周壁略呈念珠状增厚。下表皮细胞垂周壁波状弯曲,气孔不定式,略下陷。非腺毛有两类:表皮非腺毛由3个细胞组成,壁薄,顶端1个细胞常萎缩成鼠尾状,较小;叶缘非腺毛睫毛状由3~7个细胞组成,壁稍厚,长180~500 μm 。

(2)取本品粉末2 g,加石油醚(60~90 $^{\circ}\text{C}$)50 mL,超声处理30 min,放冷,滤过,弃去石油醚液,药渣挥干溶剂,加70%乙醇30 mL,加热回流1 h,放冷,滤过,滤液蒸干,残渣加甲醇1 mL使溶解,作为供试品溶液。另取一枝黄花对照药材2 g,同法制成对照药材溶液。再取芦丁对照品,加甲醇制成每1 mL含0.5 mg的溶液,作为对照品溶液。照薄层色谱法(附录ⅥB)试验,吸取供试品溶液5~10 μL 、对照药材溶液和对照品溶液各5 μL ,分别点于同一以含4%磷酸氢二钠溶液制备的硅胶G薄层板上,以乙酸乙酯-甲醇-甲酸-水(8:1:1:1)为展示剂,展开,取出,晾干,喷以3%三氯化铝乙醇溶液,晾干,置紫外光灯(365 nm)下检视,供试品色谱中,在与对照药材色谱和对照品色谱相应的位置上,显相同颜色的荧光斑点;再喷以5%三氯化铁乙醇溶液,供试品色谱中,在与对照药材色谱和对照品色谱相应的位置上,显相同颜色的斑点。

【检查】 水分:不得过13.0%(附录ⅨH 第一法)。

总灰分:不得过8.0%(附录ⅨK)。

酸不溶性灰分:不得过4.0%(附录ⅨK)。

【浸出物】 照水溶性浸出物测定法(附录 X A)项下的热浸法测定,不得少于 17.0%。

【含量测定】 照高效液相色谱法(附录 VID)测定。

色谱条件与系统适用性试验:以十八烷基硅烷键合硅胶为填充剂;以乙腈甲醇 0.4% 醋酸溶液(16:8:76)为流动相;检测波长为 360 nm。理论板数按芦丁峰计算应不低于 2 500。

对照品溶液的制备:取芦丁对照品适量,精密称定,加甲醇制成每 1 mL 含 0.1 mg 的溶液,即得。

供试品溶液的制备:取本品粉末(过三号筛)约 2 g,精密称定,置具塞锥形瓶中,精密加入 70% 乙醇 50 mL,称定重量,加热回流 40 min,放冷,再称定重量,用 70% 乙醇补足减失的重量,摇匀,滤过,取续滤液,即得。

测定法:分别精密吸取对照品溶液与供试品溶液各 10 μ L,注入液相色谱仪,测定,即得。

本品按干燥品计算,含无水芦丁($C_{27}H_{30}O_{16}$)不得少于 0.10%。

饮 片

【炮制】 除去杂质,喷淋清水,切段,干燥。

【性味与归经】 辛、苦,凉。归肺、肝经。

【功能与主治】 清热解毒,疏散风热。用于喉痹,乳蛾,咽喉肿痛,疮疖肿毒,风热感冒。

【用法与用量】 9~15 g。

【贮藏】 置干燥处。

2. 制定药品质量标准的原则

药品质量标准要反映出我国医药工业和科学技术的整体水平,充分研究并利用国内外现有的药品标准资源,考虑中西药及生物制品的不同特点、实际情况和发展差异性,坚持特色与先进、科学与实用、规范与提高的原则。具体体现在如下方面。

(1)必须坚持质量第一,充分体现“安全有效、技术先进、经济合理、不断完善”的原则,并要尽可能采用国外先进药典标准,采取扩大收载和更新淘汰标准的并举措施,使其能起到促进提高质量、择优发展的作用。

(2)从生产、流通、使用各个环节了解药品质量的影响因素,有针对性地规定检测项目,切实加强药品内在质量的控制。保证药品在生产、贮存、销售和使用过程中的质量可控性。

(3)检验方法的选择应根据“准确、灵敏、简便、快速”的原则,既要考虑实际条件,又要反映新技术的应用和发展。

3. 我国药品标准的分类

截止 2002 年 12 月 1 日,我国已完成全部上市药品国家标准的修订工作,取消地方药品标准。上市药品只有国家药品标准,国家药品标准分为《中华人民共和国药典》和国家药品监督管理部门颁布的药品标准(简称局颁药品标准)。局颁药品标准又分为《国家中成药标准汇编》和《新药转正标准》。国家药品标准属于法定药品标准,具有一定的法律约束力。

除国家药品标准之外,目前还存在企业药品标准、临床研究药品标准、暂行或试行药品标准等。企业药品标准通常高于国家药品标准,属非法定药品标准,只在企业内部具有约束力。临床研究药品标准需要得到药品监督主管部门的批准,只在药品临床试验期间有效,属临时性药品标准。暂行或试行药品标准也需要得到药品监督主管部门的批准,是新药批准试生产期间执行的药品标准,也属临时性药品标准。该药品标准试行两年后,经批准后暂行或试行药品标准可上升为国家药品标准。

三、药物分析方法的发展趋势

传统的药物分析,大多是应用化学方法分析药物分子,控制药品质量。在 20 世纪 80 年代以前,容量分析法在药物分析方法中一直占有主导和统治地位。然而,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。从静态发展到动态分析,从体外发展到体内分析,从品质分析发展到生物活性分析,从单一技术发展到联用技术,从小样本分析发展到高通量分析,从人工分析发展到计算机辅助分析。

随着科学技术的发展,药物分析新技术在不断涌现,以求满足药物科学发展的需要。如手性色谱学、高效毛细管电泳、色谱与光谱联用、色谱与质谱联用(LC/MS)、色谱与磁共振谱联用技术(LC/NMR)、近红外光谱以及计算机辅助药物分析,使药物分析方法向自动化、智能化和微量化发展。其中毛细管电泳法是一种将电泳技术与色谱技术相结合的新型分离分析方法,可以分离、分析从离子到中性分子、从小分子到大分子的各种化合物,具有分离效率高、速度快及分析仪器自动化程度高等特点。毛细管电泳法可用于多种药物分离、手性药物拆分和血药浓度测定等。药物分析联用技术如 LC/MS,LC/NMR 等,将色谱的高分离性能与 NMR、MS 强大的结构确证能力相结合,具有快速、灵敏和高通量的特点。LC/MS 已成为药物分析、药物体内外代谢研究、药物及其代谢物的高通量分析、药物杂质和降解物的鉴别、手性杂质分析等方面,应用最广泛和最有价值的技术之一。LC/NMR 也已用于药物杂质、反应混合物、降解产物、天然产物、体内体外代谢物的分离与结构分析。

我国药物分析方法虽然已有了长足的进步,但是与国外相比还有一定的差距。药物分析要发展,就必须重视新仪器、新技术、新方法的研究和开发,提高药物分析工作者的素质,以缩短与世界先进水平的差距。随着电子技术和计算机技术的发展,药品质量控制方法的种类不断推陈出新、数量日益增长,药物分析技术势必向微量、灵敏、准确、简便、快速、自动化的方向发展。

药物分析的发展趋势与分析化学的发展趋势相一致。目前药物分析化学的研究焦点是复杂介质中的微量(痕量)药物成分分析。其主要特点如下。

(1)复杂介质。即所研究的药物成分不是处于纯净状态,而是处在复杂的混合体系中。比如各种药物制剂(包括复方制剂)、天然药物(包括中成药)、生化药物和体液中的药物等。

(2)所研究药物成分的量是微量(痕量)的。解决“复杂介质中的微量(痕量)药物成分分析”需要当前最先进的分析技术和手段。

随着现代科学的不断进步,现代药物分析的方法与技术的发展,有以下特点。

(1)分析方法趋向微量、灵敏、专属、简易、快速和自动化。

(2)检验技术趋向量化。

(3)色谱分析、光谱分析联用。

(4)分析技术、数学方法与计算机技术相结合。

四、药品分析检验工作的基本程序

药品分析检验工作是药品质量控制的重要环节,药品检验人员必须树立药品质量第一的观念;具备高度的责任感、严谨求实的科学态度和一丝不苟的工作作风;要做到细心、耐心和专心;还要具有熟练、正确的操作技能,从而保证检验工作的准确性、公正性和客观性。

药品分析检验工作开始之前应明确需检验药品的检验依据即药品质量标准,可从《中华人

民共和国药典》(简称中国药典)、局颁药品标准等中进行查阅确定。

1. 《中华人民共和国药典》的收载范围

- (1) 收载防病治病所必需的、疗效肯定、副作用小并有标准能控制或检定质量的品种。
- (2) 工艺成熟、质量稳定,或成批工业生产的药品。
- (3) 医疗常用、品种来源清楚、有鉴别真伪和必要的质量规定的中药材及使用面广、处方合理、工艺成熟的中成药。
- (4) 临床必需的验方、制剂优先选取。医疗常用的敷料、基质等也适当收载。
- (5) 部分药用辅料。

2. 局颁药品标准的收载范围

- (1) 国家食品药品监督管理局批准的新药。
- (2) 上版中国药典收载而现行版药典未列入、疗效肯定并且国内几省仍在生产、使用,需统一标准的品种。
- (3) 新药转正后标准。

正确理解药品质量标准规定的检验项目和方法,按照药品质量标准、中国药典的规定准备标准品、对照品(对照药材)、检验用化学试剂、检验仪器设备等,然后进入药品分析检验工作,其基本程序一般分为取样、分析检验、检验记录和检验报告。

(一) 取样

药品分析检验工作首先需要取样,即从大量的样品中取出具有代表性的小量样品进行分析。为了确保检验结果的科学性、真实性和代表性,分析检验人员必须亲自到现场,先对样品进行全面审查,如样品的名称、数量、批号、规格、来源、包装状况、外观形状等,然后根据随机、客观、均匀合理的抽样原则抽取样品。

取样方法一般是按批进行取样,若批总件数(桶、袋、箱)为 $x \leq 3$ 时,按每件取样;当 $3 < x \leq 300$ 时,按 $\sqrt{x} + 1$ 的取样量来进行随机取样;当 $x > 300$ 时,按 $\frac{\sqrt{x}}{2} + 1$ 的取样量随机取样。一次取样量最少可供三次检验用量,同时还应保证留样观察的用量。

取样后必须如实填写取样记录,内容包括抽取样品的品名、规格、批号、数量、来源、编号、取样日期、取样说明、取样人签名等。每件取样容器和被取样包装上都应贴有取样标签。

(二) 分析检验

分析检验时,一般按照药品质量标准中规定的检查项目依次进行。

1. 性状检查

- (1) 外观、嗅觉:取一定量的样品在规定条件下观察其颜色、晶型、外观、气味、澄清度等。
- (2) 溶解度:药物的化学结构与溶剂的特性对溶解度具有很重要的关系。
- (3) 物理常数:检定药品质量的重要指标。包括:熔点、馏程、相对密度、凝点、黏度、比旋度、折光率、和吸收系数等。

2. 鉴别

鉴别就是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,得出“是”与“否”的结论。

一般,某一项鉴别试验,只能代表药物的某一特征,不能作为判断的唯一依据。因此,药物的鉴别不只由一项试验来完成,而是由一组不同特征的试验项目全面评价一个药物,力求使结

论正确无误。例如,中国药典中鉴别项下的试验,有的用来确定母体的,有些是用来鉴别官能团的,还要加上其他理化特征来综合判断。

尽量选取专属性强、灵敏性好的鉴别方法,注意化学法、仪器法相结合。

3. 检查

药物在不影响疗效及人体健康的原则下,是可以允许微量的杂质存在的;但其量必须在药品标准规定之内。通常按照药品质量标准规定的项目进行“限度检查”,就是判断药物的纯度是否符合标准的限量规定的要求,所以可称为纯度检查。

检查内容涉及有效性(以临床疗效评价)、均一性(溶出度、装量差异、含量均匀度、生物利用度等)、安全性(异常毒性、降压物质、热源及内毒素、无菌等)。

4. 含量测定

含量测定就是测定药物中主要有效成分的含量。一般采用化学分析方法或理化分析方法,通过测定,确定药物的有效成分的含量是否符合药品质量标准的规定。

总的来说,鉴别是用来判断药物的真伪,而检查和含量测定是用来判断药物的优劣。

(三) 检验记录

检验记录是检验工作的原始资料,记载整个分析的过程,用钢笔和特种圆珠笔写。具体规定如下。

(1) 检验记录的内容应包括:检品名称、代号、批号、规格、来源、送检数量、请检日期、报告日期、检验依据、检验目的、检验方法、计算公式、检验结果、检验人、复核人等。

(2) 检验依据应执行现行法定标准或公司内控质量标准,检验项目应按有关标准的术语准确书写。

(3) 检验记录要求字迹清晰、记录原始、数据真实、资料完整。检验中的每项检验项目、实验现象和原始数据均应及时完整记录,严禁事先记录或事后补记及转抄。检验原始记录应由复核人核对并签名。

(4) 检验结果无论成败,均应详细记录,失败的应及时总结分析,并在检验原始记录上注明。如发现有误,可在错误处划“/”将原数据或文字划掉,但原字迹必须清晰可辨,并在其上方填写更正的数据,然后签名备查。

(5) 检验记录完成后,应由复核人对记录内容、计算结果进行复核。复核后的内容,属内容、计算错误,由复核人负责;属检验错误由检验员负责。

(6) 检验记录应编号,统一归档保存。

pH 值测定检验记录范例与工艺用水微生物限度检查记录范例如下:

pH 值测定检验记录

第 页 共 页
温度(℃): 相对湿度(%):

样品编号		样品名称	
批 号			
检验依据	☐ 中国药典 2010 年版一部附录Ⅶ G/二部附录Ⅵ H ☐ 其他		

续表

仪器型号		仪器编号	
天平型号		仪器编号	
pH 计校正	两点校正 ☐ 邻苯二甲酸氢钾标准缓冲液 用缓冲液： ☐ 磷酸盐标准缓冲液(pH=6.8) ☐ 其他		
	核 对 ☐ 邻苯二甲酸氢钾标准缓冲液 用缓冲液： ☐ 磷酸盐标准缓冲液(pH=6.8) ☐ 其他 结 果：实测 pH 值_____		
供试液的制备			
实测结果	编号	测得 pH 值	报告 pH 值
标准规定			
结 论	☐ (均)符合规定 ☐ (均)不符合规定		

检验者： 校对者： 审核者：

日 期： 日 期： 日 期：

工艺用水微生物限度检查记录

品 名： 检验日期： 年 月 日 取样量：

检验依据：中国药典 2010 年版二部、注射用水内控质量标准、纯化水内控质量标准

取样部门：

- 一、操作
1. 注射用水供试液的制备
- 取本品_____mL(两份)，分别用 0.45 μm 微孔滤膜过滤，取滤膜依法操作。
2. 纯化水供试液的制备
- 取本品_____mL(两份)，加_____至_____mL；分别用 0.45 μm 微孔滤膜过滤，取滤膜依法操作。
- 二、检验结果
- 细菌数：