

案例版



中国科学院教材建设专家委员会规划教材
全国高等医药院校规划教材

供药学、药物制剂、临床药学、中药学、制药工程、
医药营销等药学类专业使用

药物分析

主编
宋粉云
傅强



科学出版社
www.sciencep.com

中国科学院教材建设专家委员会规划教材
全国高等医药院校规划教材

案例版TM

供药学、药物制剂、临床药学、中药学、制药工程、医药营销等
药学类专业使用

药物分析

主 编 宋粉云 傅 强

主 审 于治国

副主编 范 琦 徐 勤 刘俊亭 常军民

编 委 (按姓氏笔画排序)

王玉华 内蒙古医学院

卢静华 辽宁医学院

朱 军 济宁医学院

刘俊亭 中国医科大学

汤道权 徐州医学院

麦 曦 南昌大学

杜 斌 郑州大学

李建伟 长治医学院

李晓妮 山西医科大学

宋粉云 广东药学院

陈晓颖 广东药学院

张 骏 天津医科大学

范 琦 重庆医科大学

周 漩 广东药学院

徐 勤 桂林医学院

高晓霞 广东药学院

郭怀忠 河北大学

常军民 新疆医科大学

彭金咏 大连医科大学

傅 强 西安交通大学

谢智勇 中山大学

秘 书

科 学 出 版 社

北 京

· 版权所有 侵权必究 ·

举报电话:010-64030229;010-64034315;13501151303(打假办)

郑 重 声 明

为顺应教育部教学改革潮流和改进现有的教学模式,适应目前高等医学院校的教育现状,提高医学教学质量,培养具有创新精神和创新能力的医学人才,科学出版社在充分调研的基础上,引进国外先进的教学模式,独创案例与教学内容相结合的编写形式,组织编写了国内首套引领医学教育发展趋势的案例版教材。案例教学在医学教育中,是培养高素质、创新型和实用型医学人才的有效途径。

案例版教材版权所有,其内容和引用案例的编写模式受法律保护,一切抄袭、模仿和盗版等侵权行为及不正当竞争行为,将被追究法律责任。

图书在版编目(CIP)数据

药物分析:案例版 / 宋粉云,傅强主编. —北京:科学出版社,2010.8
(中国科学院教材建设专家委员会规划教材·全国高等医药院校规划教材)
ISBN 978-7-03-028779-3

I. 药… II. ①宋… ②傅… III. 药物分析-医学院校-教材 IV. R917

中国版本图书馆CIP数据核字(2010)第165885号

策划编辑:周万灏 李国红 / 责任编辑:周万灏 李国红 / 责任校对:李 影
责任印制:刘士平 / 封面设计:黄 超

版权所有,违者必究。未经本社许可,数字图书馆不得使用

科学出版社出版

北京东黄城根北街16号

邮政编码:100717

<http://www.sciencep.com>

新 华 印 刷 厂 印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2010年8月第 一 版 开本:787×1092 1/16

2010年8月第一次印刷 印张:24 1/4

印数:1—4 000 字数:682 000

定价:48.00 元

如有印装质量问题,我社负责调换

前 言

为了适应新世纪我国高等医药院校教育发展的需要,顺应社会发展对高素质药学人才培养的要求,落实教育部、卫生部《高等学校本科教学质量和教学改革工程》和《中国医学教育改革和发展纲要》的精神,深化课堂教学和教学方法改革,提高高等药学教育教学质量,由科学出版社组织全国高等医药院校 20 位专家编写的案例版《药物分析》教材,在全体编委的辛勤劳动和共同努力下,终于与大家见面了。

案例版《药物分析》借鉴国外 PBL(Problem - based Learning)教学模式,采用以案例导入为主线,在保持现有药物分析教学核心内容的基础上,将典型案例融于教材中。在编写中,结合药物的结构、性质、制备工艺路线和质量控制中存在的问题,力求所选案例具有知识性、典型性、针对性、启发性和实践性,突出案例的引导效果,起到画龙点睛的作用;根据案例情况,提出相关的问题,启发学生思维,激发学生的学习兴趣,提高学生学习的主动性和积极性,培养学生的创新能力。

药物分析是药学学科下设的二级学科之一,是我国高等教育药学类专业规定设置的一门主要专业课程,也是一门实践性和应用性很强的方法学科。作为新世纪药学专业教材,力图跟上高等教育发展的步伐,符合教学改革的要求,因此,参照《中国药典》2010 年版标准的要求,结合我国药品检验的实际情况,编写了本教材。本书的编写严格遵循药学专业培养目标,在突显案例特色的前提下,在内容上体现“三基”(基本理论、基本知识、基本技能)和“五性”(思想性、科学性、先进性、启发性、适用性),力求反映药品质量标准的最新进展,同时考虑了执业药师和研究生入学考试的需求。全书共分为十九章,内容分为两大部分:一部分介绍药物分析的共性与特点,如药物的鉴别试验、杂质检查、药物定量分析与分析方法验证、药品质量标准的制定等;另一部分介绍十大类药物的分析,阐述结构、性质与分析方法间关系,将鉴别、检查、含量测定方法系统考虑。以掌握原理和引导学生思维方式为主,强调分析问题和解决问题能力的提高,以期更好地培养学生的创新能力。

本书主要作为药学、药物制剂、制药工程、临床药学各专业方向的教材,同时可供参加国家执业药师以及硕士研究生入学考试的考生以及相关人员参考。

在本教材的编写过程中,参考了部分已出版的高等院校教材和有关著作,在此向有关作者和出版社表示衷心的感谢!在教材出版之际,还要感谢科学出版社的领导和编辑们对本书出版所付出的心血!对参加本书编写的编委及支持他们工作的单位领导表示由衷的感谢!衷心感谢广东药学院的领导以及教务处、教材科领导的大力支持!

本教材是国内案例版《药物分析》教材建设的首次尝试和探索,尚缺乏成熟的经验,尽管参与编写的老师尽心竭力地工作,但是由于编者的学识水平和经验有限,教材中难免存在疏漏、错误之处,敬请同行专家、使用本教材的各院校师生和广大读者批评指正。

宋粉云

2010年6月于广州

目 录

前言

第1章 药物分析与药品质量标准 (1)

第1节 药物分析的性质和任务 (1)

第2节 国家药品标准与药典 (3)

第3节 药品检验工作的基本程序 (12)

第4节 药品质量管理规范 (15)

第5节 药物分析课程的学习要求 (15)

第2章 药物的鉴别试验 (16)

第1节 概述 (16)

第2节 物理常数测定法 (18)

第3节 化学鉴别试验 (23)

第4节 光谱鉴别法 (30)

第5节 色谱鉴别法 (33)

第3章 药物的杂质检查 (37)

第1节 药物中的杂质及其检查法 (37)

第2节 一般杂质的检查方法 (41)

第3节 特殊杂质的检查方法 (59)

第4章 药物定量分析与分析方法验证 (66)

第1节 常用的定量分析方法 (67)

第2节 样品的前处理方法 (75)

第3节 药品质量标准分析方法验证 (81)

第5章 巴比妥类药物的分析 (86)

第1节 基本结构与主要性质 (86)

第2节 鉴别试验 (91)

第3节 特殊杂质检查 (94)

第4节 含量测定 (95)

第6章 芳酸及其酯类药物的分析 (100)

第1节 结构与性质 (100)

第2节 鉴别试验 (102)

第3节 特殊杂质检查 (105)

第4节 含量测定 (109)

第7章 芳香胺类药物的分析 (116)

第1节 芳胺类药物的分析 (116)

第2节 苯乙胺类药物的分析 (127)

第8章 磺胺类药物与喹诺酮类药物的分析 (134)

第1节 磺胺类药物的分析 (134)

第2节 喹诺酮类药物的分析 (140)

第9章 杂环类药物的分析 (147)

第1节 吡啶类药物的分析 (147)

第2节 吩噻嗪类药物的分析 (155)

第3节 苯并二氮杂卓类药物的分析 (160)

第10章 生物碱类药物的分析 (164)

第1节 结构与性质 (164)

第2节 鉴别试验 (167)

第3节 特殊杂质检查 (171)

第4节 含量测定 (173)

第11章 维生素类药物的分析 (182)

第1节 维生素A的分析 (183)

第2节 维生素B₁的分析 (189)

第3节 维生素C的分析 (193)

第4节 维生素E的分析 (198)

第12章 甾体激素类药物的分析 (202)

第1节 结构与性质 (202)

第2节 鉴别试验 (205)

第3节 特殊杂质检查 (210)

第4节 含量测定 (212)

第13章 抗生素类药物的分析 (218)

第1节 概述 (218)

第2节 β -内酰胺类抗生素的分析 (219)

第3节 氨基糖苷类抗生素的分析 (232)

第4节 四环素类抗生素的分析 (239)

第14章 药物制剂分析 (244)

第1节 药物制剂分析及其特点 (245)

第2节 片剂分析 (246)

第3节 注射剂分析 (251)

第4节 复方制剂分析 (256)

第15章 中药及其制剂分析概论 (263)

第1节 概述 (265)

第2节 中药及其制剂分析中样品前 处理方法 (269)	第3节 药品质量标准起草说明示例 (330)
第3节 中药及其制剂的鉴别 (272)	第18章 体内药物分析 (335)
第4节 中药及其制剂的杂质检查 (279)	第1节 概述 (337)
第5节 中药及其制剂的含量测定 (287)	第2节 生物样品与样品制备 (340)
第16章 生化药物与生物制品分析概论 (292)	第3节 体内药物分析方法的建立与 评价 (350)
第1节 概述 (292)	第19章 药品质量控制中的新方法与新 技术 (356)
第2节 生化药物分析 (293)	第1节 手性高效液相色谱法 (356)
第3节 生物制品分析 (306)	第2节 毛细管电泳法 (362)
第17章 药品质量标准的制定 (315)	第3节 气相色谱-质谱联用技术 (367)
第1节 概述 (315)	第4节 液相色谱-质谱联用技术 ... (371)
第2节 药品质量标准的主要内容 (319)	第5节 近红外分光光度法 (378)
参考文献 (382)	

第 1 章 药物分析与药品质量标准



学习目标

1. 掌握药物分析的性质、任务与学习要求,《中国药典》的结构与内容
2. 熟悉药品检验工作的基本程序
3. 了解《中国药典》的沿革及主要国外药典的基本结构与主要内容,药品质量管理规范

药物分析(pharmaceutical analysis)是药学(pharmacy)学科下设的二级学科之一,是我国高等教育药学类专业规定设置的一门主要专业课程,也是国家执业药师(licensed pharmacist)资格考试中规定考试的专业课程之一。

第 1 节 药物分析的性质和任务

一、药物分析

药品(drug),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,又密切关系到人类的健康和生命安全,因此药品虽然也是商品,但是是一种必须保证其质量的特殊商品。

为了保证药品的质量,在药品的研制、生产、经营以及临床使用各环节都应执行严格的科学管理规范,并采用各种有效的手段和技术对药品进行严格的分析检验,实现药品的全面质量控制。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,而药物分析就是其中的一个重要方面。药物分析是运用物理、化学、物理化学、生物学以及微生物学等方法和技术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控制方法,也研究有代表性的中药制剂和生化药物、生物制品及其制剂的质量控制方法。“哪里有药物,哪里就有药物分析。”药物分析是研究和发展药品质量控制的“方法学科”、“眼睛学科”。

二、药物分析的基本任务

1. 药品质量检验工作 《中华人民共和国药品管理法》规定“药品必须符合国家药品标准”。“国务院药品监督管理部门颁布的《中华人民共和国药典》和药品标准为国家药品标准”。国务院药品监督管理部门组织药典委员会,负责国家药品标准的制定和修订。为确保药品的质量,必须严格按照国家药品标准,对药品进行严格的分析检验,以确保用药的安全和有效。《中华人民共和国药品管理法》第六条规定“药品监督管理部门设置或者确定的药品检验机构,承担依法实施药品审批和药品质量监督检查所需的药品检验工作”。国家食品药品监督管理局领导下的国家级药品检验机构中国药品生物制品检定所,及各省、自治区、直辖市药品检验所分别承担各辖区内的药品检验工作。药品生产企业生产的药品必须经过检验,合格者方可出厂;药品

经营企业必须对购进的药品进行验收检验,合格者方可入库;医院制剂部门生产的制剂必须进行质量检验,合格者方可使用。药品管理法也对药品生产企业、药品经营企业和医疗机构的药品检验机构或者人员作出了应当接受当地药品检验机构业务指导的规定。

2. 药物生产过程的质量控制 经典的药品质量控制包括原辅料、中间体和最终产品的质量。但药品质量是生产出来的,而不是检验出来的,药品质量与生产过程中的每个环节密切相关,因此为了全面控制药品质量,必须对药品的生产过程进行质量控制。美国食品与药品监督管理局(FDA)新推行了过程分析技术(process analytical technology, PAT),其目标是控制制药过程、提高生产效率,并确保最终产品质量达到认可标准。过程分析常常是动态的、连续的分析,这对于保证药品质量、缩短生产周期、提高生产能力、保证设备安全、节约各种资源、减少生产中的人为因素、降低生产风险和提高管理效率具有重要意义。

3. 药物储存过程的质量考察 药物分析工作者也应加强与经营管理部门的密切协作,注意考察药物在储藏过程中的稳定性,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。

4. 临床药物分析工作 应该强调的是,药品质量的优劣,使用时剂量、方式是否合理(临床用药是否合理会直接影响临床征象和临床疗效),使用后是否安全有效,这些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(体内)药物分析,这一工作也越来越值得重视。研究药物及其制剂的体内过程,如药物在体内的吸收、分布、排泄和代谢转化,研究药物的作用特性和机制,有利于更好地指导临床用药,减少药物的毒副作用,更好地发挥疗效;研究药物分子与受体之间的关系,可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。

三、药物分析与相关学科

随着整个药学科学事业日新月异的发展,各相关学科对药物分析提出了更新、更高的要求,所以药物分析学科还应为相关学科的研究提供必要的配合和服务。

如药剂学的剂型研究已经向着微囊制剂、控释制剂、靶向制剂等方向发展,现已进入释药系统(drug delivery system, DDS)的研究开发时代,对于这些制剂都必须进行质量标准的研究和制订,生物利用度和药代动力学的研究。天然产物或中药的活性成分的化学结构的确定,必须采用多种结构分析方法,进行综合的波谱解析。中药的现代化和国际化正日益受到广泛关注,研制能参与国际市场竞争的中药,实现中药质量评价的科学化和标准化,更应运用现代分离分析技术和计算机技术。生物药物的研究涉及多个学科与多种技术,是新理论与新技术相伴而生的产物。

我国新药研究已由仿制为主转向自主研发为主,新药研究与开发依赖于药学各学科之间的相互联系、相互渗透,目前药物分析不仅仅用于药品质量与稳定性研究,更深入到新药研究与开发的各个阶段。新药研制过程中所研究的药动学、生物利用度、药物体内分布及其在体内的代谢转化,乃至代谢物的分离鉴定,更离不开现代分离分析技术和方法作为“眼睛”。

摆在药物分析学科和药物分析工作者面前的迫切任务,不再仅仅是静态的常规检验,而要深入生物体内、代谢过程、工艺流程、反应历程和综合评价上进行动态的分析监控。因此要求我们发展更加灵敏、专属、准确和快速的方法,并向着连续化、自动化、最优化和智能化方向发展。药物分析工作者的使命是神圣的,任务是艰巨的。

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,而且还可以反过来预期一下: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、开发以及药物的合理应用打开一个可喜而崭新的局面。

第2节 国家药品标准与药典

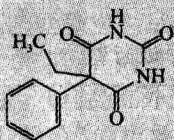
案例 1-1

Ch. P. (2010) 苯巴比妥的质量标准

苯巴比妥

Benbabituo

Phenobarbital

 $C_{12}H_{12}N_2O_3$ 232.24

本品为 5-乙基-5-苯基-2,4,6(1H,3H,5H)-嘧啶三酮。按干燥品计算,含 $C_{12}H_{12}N_2O_3$ 不得少于 98.5%。

【性状】 本品为白色有光泽的结晶性粉末;无臭,味微苦;饱和水溶液显酸性反应。

本品在乙醇或乙醚中溶解,在三氯甲烷中略溶,在水中极微溶解;在氢氧化钠或碳酸钠溶液中溶解。

熔点 本品的熔点(附录 VI C)为 174.5 ~ 178 °C。

【鉴别】

- (1) 取本品约 10mg,加硫酸 2 滴与亚硝酸钠约 5mg,混合,即显橙黄色,随即转橙红色。
- (2) 取本品约 50mg,置试管中,加甲醛试液 1ml,加热煮沸,冷却,沿管壁缓缓加硫酸 0.5ml,使成两液层,置水浴中加热。接界面显玫瑰红色。
- (3) 本品的红外光吸收图谱应与对照的图谱(光谱集 227 图)一致。
- (4) 本品显丙二酰脲类的鉴别反应(附录 III)。

【检查】

酸度 取本品 0.20g,加水 10ml,煮沸搅拌 1 分钟,放冷,滤过,取滤液 5ml,加甲基橙指示液 1 滴,不得显红色。

乙醇溶液的澄清度 取本品 1.0g,加乙醇 5ml,加热回流 3 分钟,溶液应澄清。

有关物质 取本品,加流动相溶解并稀释制成每 1ml 中含 1mg 的溶液,作为供试品溶液;精密量取 1ml,置 200ml 量瓶中,用流动相稀释至刻度,摇匀,作为对照溶液。照高效液相色谱法(附录 V D)试验,用辛烷基硅烷键合硅胶为填充剂;以乙腈-水(25:75)为流动相,检测波长为 220nm;理论板数按苯巴比妥峰计算不低于 2500,苯巴比妥峰与相邻杂质峰的分度应符合要求。取对照溶液 5 μ l 注入液相色谱仪,调节检测灵敏度,使主成分色谱峰的峰高约为满量程的 15%;精密量取供试品溶液与对照溶液各 5 μ l,分别注入液相色谱仪,记录色谱图至主成分峰保留时间的 3 倍,供试品溶液色谱图中如有杂质峰,单个杂质峰面积不得大于对照溶液主峰面积(0.5%),各杂质峰面积的和不得大于对照溶液主峰面积的 2 倍(1.0%)。

中性或碱性物质 取本品 1.0g,置分液漏斗中,加氢氧化钠试液 10ml 溶解后,加水 5ml 与乙醚 25ml,振摇 1 分钟,分取醚层,用水振摇洗涤 3 次,每次 5ml,取醚液经干燥滤纸滤过,滤液置 105°C 恒重的蒸发皿中,蒸干,在 105°C 干燥 1 小时,遗留残渣不得过 3mg。

干燥失重 取本品,在 105°C 干燥至恒重,减失重量不得过 1.0%(附录 VIII L)。

炽灼残渣 不得过 0.1%(附录 VIII N)。

【含量测定】 取本品约 0.2g,精密称定,加甲醇 40ml 使溶解,再加新制的 3% 无水碳

酸钠溶液 15ml,照电位滴定法(附录Ⅶ A),用硝酸银滴定液(0.1mol/L)滴定。每 1ml 硝酸银滴定液(0.1mol/L)相当于 23.22mg 的 $C_{12}H_{12}N_2O_3$ 。

【类别】 镇静催眠药、抗惊厥药。

【贮藏】 密封保存。

【制剂】 苯巴比妥片

问题

1. 什么是国家药品标准?我国现行的国家药品标准有哪些?
2. 《中国药典》由哪几部分组成?
3. 药品检验工作依据怎样的程序进行?

一、国家药品标准

国家药品标准是国家为保证药品质量,对药品质量、规格及检验方法所作的技术规定,是药品生产、经营、使用、检验和监督管理部门共同遵循的法定依据。现行国家药品标准包括《中华人民共和国药典》和《局颁标准》。

二、《中国药典》基本知识

《中华人民共和国药典》,简称《中国药典》,其英文名称为 Pharmacopoeia of The People's Republic of China,英文简称为 Chinese Pharmacopoeia,缩写为 Ch. P.,依据《中华人民共和国药品管理法》组织制定和颁布实施,是国家监督管理药品质量的法定技术标准。

(一)《中国药典》的沿革

新中国成立以来,我国已先后出版了九版药典,分别为 1953 年版、1963 年版、1977 年版、1985 年版、1990 年版、1995 年版、2000 年版、2005 年版和 2010 年版。

新中国成立后发行的第一版药典是《中国药典》1953 年版,共一部。收载药品 531 种,包括化学药、植物药与油脂类、动物药、抗生素、生物制品和各类制剂。于 1957 年出版《中国药典》1953 年版增补本。

1965 年 1 月 26 日,卫生部颁布了《中国药典》1963 年版,首次将药典分为一、二两部,共收载药品 1310 种。一部收载中药材和中药成方制剂;二部收载化学药品、生化药品、抗生素、生物制品等。此外一部记载药品的“功能与主治”,二部增加了药品的“作用与用途”。

《中国药典》1977 年版于 1979 年 10 月 4 日由卫生部颁布,自 1980 年 1 月 1 日起执行。仍分为一、二两部,共收载药品 1925 种。一部收载中草药(包括少数民族药材)、中草药提取物、植物油脂以及一些单味药制剂和成方制剂(包括少数民族药成方);二部收载化学药品、生化药品、抗生素、放射性药品、生物制品等。

《中国药典》1985 年版于 1986 年 4 月 1 日起执行,共收载药品 1489 种。一部收载中药材、植物油脂及单味制剂和成方制剂;二部收载化学药品、生化药品、抗生素、放射性药品、生物制品等。第一部英文版的《中国药典》1985 年版在 1988 年编纂出版,同年还出版了药典二部注释选编。

《中国药典》1990 年版分两部,共收载药品 1751 种。药典二部品种项下规定的“作用与用途”和“用法与用量”,分别改为“类别”和“剂量”,另组织编著《临床用药须知》一书,以指导临床用药。有关品种的红外光吸收图谱,收入《药品红外光谱集》另行出版。于 1992 年、1993 年先后

编制出版《中国药典》1990年版第一、第二增补本,英文版于1993年7月出版发行。

根据“中药标准立足于特色,西药标准立足于赶超”的指导思想编纂的《中国药典》1995年版共收载药品2375种。一部收载中药材、植物油脂、中药成方及单味制剂;二部收载化学药、抗生素、生化药、放射性药品、生物制品及辅料等;二部药品外文名称改用英文名,取消拉丁名;中文名称只收载药品法定通用名称,不再列副名。编制出版《药品红外光谱集》第一卷。《临床用药须知》一书再版。

《中国药典》2000年版的指导思想为一部“突出特色,立足提高”,二部“赶超与国情相结合,先进与特色相结合”。本版药典仍分为一、二两部,共收载药品2691种。二部附录中首次收载了药品质量标准分析方法验证指导原则、药物稳定性试验指导原则等六项指导原则;现代分析技术在该版药典中得到进一步扩大应用。取消了“剂量”和“注意”等项目,有关内容移至《临床用药须知》一书中。英文版于2002年出版。《药品红外光谱集》第二卷也出版发行。

《中国药典》2005年版在“科学、实用、规范”的指导思想下编纂,于2005年1月出版发行,2005年7月1日起正式执行。《中国药典》2005年版分为三部,共收载药品3217种。一部收载中药材及饮片,植物油脂和提取物,成方制剂和单味制剂;二部收载化学药品、抗生素、生化药品、放射性药品及其制剂,以及药用辅料等;首次将《中国生物制品规程》并入药典,将生物制品单独列为药典三部。编制首部中成药《临床用药须知》;对药品的安全性问题更加重视,药典一部增加了有害元素测定法和中药注射剂安全性检查法应用指导原则,药典二部增加了药品杂质分析指导原则等。《药品红外光谱集》第三卷也出版发行。

现行使用的是《中国药典》2010年版,于2010年10月1日起正式执行。

《中国药典》2010年版分为一部、二部、三部。药典一部收载药材和饮片、植物油脂和提取物、成方制剂和单味制剂等;药典二部收载化学药品、抗生素、生化药品、放射性药品以及药用辅料等;药典三部收载生物制品。同时出版了《药品红外光谱集》(第四卷)。

链接 1-1

Ch. P. (2010) 的主要特色

Ch. P. (2010)是新中国成立60年来组织编制的第九版药典。作为我国保证药品质量的法典,本版药典在保持科学性、先进性、规范性和权威性的基础上,着力解决制约药品质量与安全的突出问题,着力提高药品标准质量控制水平。充分借鉴了国际先进技术和经验,客观反映了中国当前医药工业、临床用药及检验技术的水平,必将在提高药品质量过程中起到积极而重要的作用,并将进一步扩大和提升我国药典在国际上的积极影响。

本版药典收载品种总计4567种,其中新增1386种,基本覆盖国家基本药物目录品种和国家医疗保险目录品种。

新版药典是一部高水平、有特色的药典,其特色主要体现在:

1. 收载品种有较大幅度的增加 本版药典积极扩大了收载品种范围,基本覆盖了国家基本药物目录品种范围。此次收载品种的新增幅度和修订幅度均为历版最高。对于部分标准不完善、多年无生产、临床不良反应多的药品,也加大调整力度。

2. 现代分析技术得到进一步扩大应用 除在附录中扩大收载成熟的新技术方法外,品种正文中进一步扩大了对新技术的应用。如附录中新增离子色谱法、核磁共振波谱法、拉曼光谱法指导原则等。中药品种中采用了液相色谱-质谱联用、DNA分子鉴定、薄层-生物自显影技术等方法,以提高分析灵敏度和专属性,解决常规分析方法无法解决的问题。化学品种中采用了分离效能更高的离子色谱法和毛细管电泳法;总有机碳测定法和电导率测定法被用于纯化水、注射用水等标准中。生物制品部分品种采用了体外方法替代动物试验用于生物制品活性/效价测定,采用灵敏度更高的病毒灭活验证方法等。

3. 药品的安全性保障得到进一步加强 除在凡例和附录中加强安全性检查总体要求外,在品种正文标准中增加或完善安全性检查项目。如凡例中规定所有来源于人或动物

的供注射用的原料药均增订“制法要求”。制剂通则中规定,眼用制剂按无菌制剂要求;橡胶膏剂首次提出卫生学要求;滴眼剂和静脉输液增订渗透压摩尔浓度检查项等。附录中新增溶血与凝聚检查法、抑菌剂效力检查法指导原则等。药典一部对中药注射剂增加重金属和有害元素限度标准;对用药时间长、儿童常用的品种增加重金属和有害元素检查,对易霉变的桃仁、杏仁等新增黄曲霉毒素检测。药典二部加强了对有关物质、高聚物等的控制;扩大对残留溶剂、抑菌剂与抗氧化剂、渗透压、细菌内毒素、无菌等的控制。药典三部严格控制了生物制品生产过程中抗生素的使用,对添加防腐剂进行了限制,并加强对残留溶剂、杂质、内毒素残留等控制要求。

4. 对药品质量可控性、有效性的技术保障得到进一步提升 除在附录中新增和修订相关的检查方法和指导原则外,并在品种正文标准中增加或完善有效性检查项目。如新增电感耦合等离子体原子发射光谱法、离子色谱法,修订原子吸收光谱法、重金属检查法等,组成较完整的控制重金属和有害元素的检测方法体系。药典一部大幅度增加符合中药特点的专属性鉴别,除矿物药外均有专属性强的薄层鉴别方法,并建立了与质量直接相关能体现有效活性的专属性检测方法。药典二部中含量测定或效价测定采用了专属性更强的液相色谱法;大部分口服固体制剂增订了溶出度检查项目;含量均匀度检查项目的适用范围进一步扩大至部分规格为25mg的品种。药典三部对原材料质量要求更加严格,对检测项目及方法的确定更加科学合理。

5. 药品标准内容更趋科学规范合理 为适应药品监督管理的要求,制剂通则中新增了药用辅料总体要求;可见异物检查法中进一步规定抽样要求、检测次数和时限等;不溶性微粒检查法中进一步统一了操作等方法。药典一部规范和修订中药材拉丁名;明确入药者均为饮片,从标准收载体例上明确了[性味与归经]、[功能与主治]、[用法与用量]为饮片的属性。

6. 鼓励技术创新,积极参与国际协调 本版药典积极推进自主创新,根据中医学理论和中药成分复杂的特点,建立了能反映中药整体特性的色谱指纹图谱方法,以保证质量的稳定、均一。同时,积极引入了国际协调组织在药品杂质控制、无菌检查等方面的要求和限度。

此外,本版药典也体现了对野生资源保护与中药可持续发展的理念,参照与珍稀濒危中药资源保护相关的国际公约及协议,不再新增收濒危野生药材,积极引导人工种养紧缺药材资源的发展。本版药典还积极提倡绿色标准,力求采用毒害小、污染少、有利于节约资源、保护环境、简便实用的检测方法。

(二)《中国药典》的结构与内容

《中国药典》2010年版分为三部,记载形式各不相同,但具有共同的四部分基本内容:凡例、正文、附录和索引。以二部为例,分叙如下:

1. 凡例 凡例是为正确使用《中国药典》进行药品质量检定的基本原则,是对《中国药典》正文、附录及与质量检定有关的共性问题的统一规定。“凡例”中的有关规定具有法定的约束力。

为便于查阅和使用,《中国药典》2010年版将“凡例”按内容归类,并冠以标题。凡例各部分的主要内容有:

(1) 名称及编排:正文收载的药品中文名称系按照《中国药品通用名称》收载的名称及其命名原则命名,《中国药典》收载的药品中文名称均为法定名称;药品英文名除另有规定外,均采用国际非专利药名(International Nonproprietary Names, INN)。

有机药物的化学名称系根据中国化学会编撰的《有机化学命名原则》命名,母体的选定应与

国际纯粹与应用化学联合会(International Union of Pure and Applied Chemistry, IUPAC)的命名系统一致。

药品化学结构式采用世界卫生组织(World Health Organization, WHO)推荐的“药品化学结构式书写指南”书写。

(2) 项目与要求:药典对正文质量标准项下的制法、性状、鉴别、检查、含量测定、类别、规格、储藏等均作了具体规定。

如储藏项下的规定,系为避免污染和降解而对药品储存与保管的基本要求,以下列名词术语表示:

- 1) 遮光:系指用不透光的容器包装,例如棕色容器或黑纸包裹的无色透明、半透明容器;
- 2) 密闭:系指将容器密闭,以防止尘土及异物进入;
- 3) 密封:系指将容器密封以防止风化、吸潮、挥发或异物进入;
- 4) 熔封或严封:系指将容器熔封或用适宜的材料严封,以防止空气与水分的侵入并防止污染;
- 5) 阴凉处:系指不超过 20°C ;
- 6) 凉暗处:系指避光并不超过 20°C ;
- 7) 冷处:系指 $2\sim 10^{\circ}\text{C}$;
- 8) 常温:系指 $10\sim 30^{\circ}\text{C}$ 。

除另有规定外,储藏项下未规定储藏温度的一般系指室温。

(3) 检验方法和限度:药典正文收载的品种,均应按规定的方法进行检验;如采用其他方法,应将该方法与规定的方法做比较试验,根据试验结果掌握使用,但在仲裁时仍以本版药典规定的方法为准。

药典中规定的各种纯度和限度数值以及制剂的重(装)量差异,系包括上限和下限两个数值本身及中间数值。规定的这些数值不论是百分数还是绝对数字,其最后一位数字都是有效位。

试验结果在运算过程中,可比规定的有效数字多保留一位数,而后根据有效数字的修约规则进舍至规定有效位。计算所得的最后数值或测定读数值均可按修约规则进舍至规定的有效位,取此数值与标准中规定的限度数值比较,以判断是否符合规定的限度。

原料药的含量(%),除另有注明者外,均按重量计。如规定上限为100%以上时,系指用本药典规定的分析方法测定时可能达到的数值,它为药典规定的限度或允许偏差,并非真实含有量;如未规定上限时,系指不超过101.0%。

制剂的含量限度范围,系根据主药含量的多少、测定方法误差、生产过程不可避免偏差和贮存期间可能产生降解的可接受程度而制定的,生产中应按标示量100%投料。如已知某一成分在生产或贮存期间含量会降低,生产时可适当增加投料量,以保证在有效期内含量能符合规定。

(4) 标准品、对照品:标准品、对照品系指用于鉴别、检查、含量测定的标准物质。标准品与对照品(不包括色谱用的内标物质)均由国务院药品监督管理部门指定的单位制备、标定和供应。标准品系指用于生物检定、抗生素或生化药品中含量或效价测定的标准物质,按效价单位(或 μg)计,以国际标准品进行标定;对照品除另有规定外,均按干燥品(或无水物)进行计算后使用。

标准品与对照品的建立或变更批号,应与国际标准品、国际对照品或原批号标准品、对照品进行对比,并经过协作标定和一定的工作程序进行技术审定。

标准品与对照品均应附有使用说明书,标明批号、用途、使用方法、贮藏条件和装量等。

(5) 计量:试验用的计量仪器均应符合国务院质量技术监督部门的规定。

药典采用的计量单位有长度、体积、质(重)量、物质的量、压力、温度、动力黏度、运动黏度、波数、密度和放射性活度,并规定了单位符号。

药典使用的滴定液和试液的浓度,以 mol/L (摩尔/升)表示者,其浓度要求精密标定的滴定

液用“XXX 滴定液(YYYmol/L)”表示;作其他用途不需精密标定其浓度时,用“YYYmol/LXXX 溶液”表示,以示区别。

温度以摄氏度($^{\circ}\text{C}$)表示。水浴温度除另有规定外,均指 $98 \sim 100^{\circ}\text{C}$;热水系指 $70 \sim 80^{\circ}\text{C}$;微温或温水系指 $40 \sim 50^{\circ}\text{C}$;室温(常温)系指 $10 \sim 30^{\circ}\text{C}$;冷水系指 $2 \sim 10^{\circ}\text{C}$;冰浴系指约 0°C ;放冷系指放冷至室温。

百分比用“%”符号表示,系指重量的比例;但溶液的百分比,除另有规定外,系指溶液 100ml 中含有溶质若干克;乙醇的百分比,系指在 20°C 时容量的比例。此外,根据需要可采用下列符号:

% (g/g):表示溶液 100g 中含有溶质若干克;

% (ml/ml):表示溶液 100ml 中含有溶质若干毫升;

% (ml/g):表示溶液 100g 中含有溶质若干毫升;

% (g/ml):表示溶液 100ml 中含有溶质若干克。

“ppm”、“ppb”分别表示百万分比、十亿分比,均系指重量或体积的比例。

液体的滴,系在 20°C 时,以 1.0ml 水为 20 滴进行换算。

溶液后标示的“(1 $\rightarrow$ 10)”等符号,系指固体溶质 1.0g 或液体溶质 1.0ml 加溶剂使成 10ml 的溶液;未指明用何种溶剂时,均系指水溶液;两种或两种以上液体的混合物,名称间用半字线“-”隔开,其后括号内所示的“:”符号系指各液体混合时的体积(重量)比例。

乙醇未指明浓度时,均系指 95% (ml/ml) 的乙醇。

(6) 精确度:试验中供试品与试药等“称重”或“量取”的量,均以阿拉伯数码表示,其精确度可根据数值的有效数位来确定,如称取“0.1g”,系指称取重量可为 0.06 ~ 0.14g;称取“2g”,系指称取重量可为 1.5 ~ 2.5g;称取“2.0g”,系指称取重量可为 1.95 ~ 2.05g;称取“2.00g”,系指称取重量可为 1.995 ~ 2.005g。

“精密称定”系指称取重量应准确至所取重量的千分之一;“称定”系指称取重量应准确至所取重量的百分之一;“精密量取”系指量取体积的准确度应符合国家标准中对该体积移液管的精密度要求;“量取”系指可用量筒或按照量取体积的有效数位选用量具。取用量为“约”若干时,系指取用量不得超过规定量的 $\pm 10\%$ 。

恒重,除另有规定外,系指供试品连续两次干燥或炽灼后称重的差异在 0.3mg 以下的重量;干燥至恒重的第二次及以后各次称重均应在规定条件下继续干燥 1 小时后进行;炽灼至恒重的第二次称重应在继续炽灼 30 分钟后进行。

试验中规定“按干燥品(或无水物,或无溶剂)计算”时,除另有规定外,应取未经干燥(或未去水、或未去溶剂)的供试品进行试验,并将计算中的取用量按检查项下测得的干燥失重(或水分、或溶剂)扣除。

试验中的“空白试验”,系指在不加供试品或以等量溶剂替代供试液的情况下,按同法操作所得的结果;含量测定中的“并将滴定的结果用空白试验校正”,系指按供试品所耗滴定液的量(ml)与空白试验中所耗滴定液的量(ml)之差进行计算。

试验时的温度,未注明者,系指在室温下进行;温度高低对试验结果有显著影响者,除另有规定外,应以 $(25 \pm 2)^{\circ}\text{C}$ 为准。

(7) 试药、试液、指示剂:试验用的试药,除另有规定外,均应根据附录试药项下的规定,选用不同等级并符合国家标准或国务院有关行政主管部门规定的试剂标准。试液、缓冲液、指示剂与指示液、滴定液等,均应符合附录的规定或按照附录的规定制备。

试验用水,除另有规定外,均系指纯化水。酸碱度检查所用的水,均系指新沸并放冷至室温的水。

酸碱性试验时,如未指明用何种指示剂,均系指石蕊试纸。

链接 1-2

有效数字的处理

1. 有效数字 在分析工作中实际能测量到的数字即为有效数字。

(1) 在记录有效数字时,规定只允许数的末位欠准,而且只能上下差1。

例如,用50ml量筒量取25ml溶液,应记成25ml,取两位有效数字,因为末位上的5已可能有 ± 1 ml的误差。

(2) 常量分析要达到千分之一的准确度,需保留四位有效数字。

(3) 0在数字前面时,是定位用的无效数字,其余都是有效数字。

例如3.2、0.32、0.032和0.0032均为两位有效数字,0.0320为三位有效数字、10.00为四位有效数字,12.490为五位有效数字。

(4) 单位改变时,有效数字的位数不变。

(5) 首位为8或9的数,可多计一位有效数字。

例如85%与115%,都可以看成是三位有效数字;99.0%与101.0%都可以看成是四位有效数字。

(6) pH、lgK等对数数值,小数点后的位数为有效数字。

pH等对数值,其有效位数是由其小数点后的位数决定的,其整数部分只表明其真数的乘方次数。如 $\text{pH} = 11.26$ ($[\text{H}^+] = 5.5 \times 10^{-12} \text{ mol/L}$),其有效位数只有两位。

2. 数字修约规则

(1) 四舍六入五注意:拟舍弃数字的最左一位数字小于5时,则舍去,即保留的各位数字不变。

例:将12.1498修约到一位小数,得12.1。

拟舍弃数字的最左一位数字大于5,或者是5,而其后跟有并非全部为0的数字时,则进1。即在保留的末位数字加1。

例:将1268修约到百数位,得 13×10^2 。

拟舍弃数字的最左一位数字为5,而其后无数字或皆为0时,若所保留的末位数为奇数(1,3,5,7,9)则进1。为偶数(2,4,6,8,0)则舍弃。

(2) 原测量值要一次修约至所需位数,不可分次修约。

例如将2.1549修约到三位数,不能先修约成2.155,再修成2.16,只能为2.15。

(3) 运算中可多保留一位有效数字,算出结果后再按规定修约。在运算过程中,为减少舍入误差,其他数值的修约可以暂时多保留一位,等运算得到结果时,再根据有效位数弃去多余的数字。特别是运算步骤长,涉及数据多的情况下,尤其需要。

(4) 修约标准偏差值或其他表示不确定度时,只要有效数字后面还有数字,都进位。

例如 $S = 0.213$,若取两位有效数字,宜修约为0.22,取一位有效数字,宜修约为0.3,总之修约的结果应使准确度的估计值变得更差一些。

3. 运算法则 在进行数学运算时,对加减法和乘除法中有效数字的处理方式不同。

(1) 加减运算:多个数值相加减时,所得和或差的绝对误差必较任何一个数值的绝对误差大。因此相加减时应以诸数值中绝对误差最大的数值为准,确定其他数值在运算中保留的位数和决定计算结果的有效位数。即按小数点后位数最少的数保留。

(2) 乘除运算:多个数值相乘除时,所得积或商的相对误差必较任何一个数值的相对误差大。因此相乘除时应以诸数值中相对误差最大的数值为准,确定其他数值在运算中保留的位数和决定计算结果的有效位数。即按有效位数最少的数保留。

例1: $13.65 + 0.00823 + 1.633 = ?$

本例是数值相加减,在3个数值中13.65小数点后位数最少,其最末一位数为百分位

(小数点后二位),因此将其他各数均暂先保留至千分位。即把 0.00823 修约成 0.008, 1.633 不变。进行运算: $13.65 + 0.008 + 1.633 = 15.291$

最后对计算结果进行修约,15.291 应只保留至百分位,而修约成 15.29。

例 2: $14.131 \times 0.07654 \div 0.78 = ?$

本例是数值相乘除,在 3 个数值中,0.78 的有效位数最少,仅为两位有效位数,因此各数值均应暂保留三位有效位数进行运算,最后结果再修约为两位有效位数:

$$14.131 \times 0.07654 \div 0.78$$

$$\rightarrow 14.1 \times 0.0765 \div 0.78$$

$$= 1.08 \div 0.78$$

$$= 1.38$$

$$\rightarrow 1.4$$

2. 正文 正文是药典的主要内容,为所收载药品或制剂的质量标准。系根据药物自身的理化与生物学特性,按照批准的处方来源、生产工艺、贮藏运输条件等所制定的,用以检测药品质量是否达到用药要求并衡量其质量是否稳定均一的技术规定。正文内容根据品种和剂型的不同,按顺序可分别列有:①品名(包括中文名、汉语拼音名与英文名);②有机药物的结构式;③分子式与分子量;④来源或有机药物的化学名称;⑤含量或效价规定;⑥处方;⑦制法;⑧性状;⑨鉴别;⑩检查;⑪含量或效价测定;⑫类别;⑬规格;⑭贮藏;⑮制剂等。

3. 附录 附录也是药典的重要组成部分,主要收载制剂通则、通用检测方法和指导原则。二部附录共收载十九类 149 项:附录 I 制剂通则,系按照药物剂型分类,针对剂型特点所规定的基本技术要求;附录 II 药用辅料;附录 III 一般鉴别试验;附录 IV 分光光度法;附录 V 色谱法;附录 VI 物理常数测定法;附录 VII 有关滴定法、特殊物质或基团的测定方法;附录 VIII 一般杂质检查法;附录 IX 和 X 制剂的检查或测定法;附录 XI 和 XII 生物检定和测定法;附录 XIII 放射性药品检定法;附录 XIV 生物检定统计法;附录 XV 试药与滴定液等;附录 XVI 制药用水;附录 XVII 灭菌法;附录 XVIII 原子量表;附录 XIX 指导原则。

Ch. P. (2010) 二部附录收载“药品质量标准分析方法验证指导原则”、“药物制剂人体生物利用度和生物等效性试验指导原则”、“原料药与药物制剂稳定性试验指导原则”、“缓释、控释和迟释制剂指导原则”、“微囊、微球与脂质体制剂指导原则”、“药品杂质分析指导原则”、“药物引湿性试验指导原则”、“近红外分光光度法指导原则”、“拉曼光谱法指导原则”等 16 个指导原则。凡例中规定“指导原则系为执行药典、考察药品质量、起草与复核药品标准等所制定的指导性规定”。

如苯巴比妥质量标准中的溶解度应严格按照凡例要求试验,熔点测定按照附录 VIC、丙二酰脲类的鉴别反应按照附录 III、干燥失重测定按照附录 VIII L、炽灼残渣检查按照附录 VIII N、含量测定按照附录 VIIA 要求进行。

含量测定中“取本品约 0.2g,精密称定”,则称样的范围应为 0.1800 ~ 0.2200g。

综上所述,药典中凡例、正文和附录三部分内容是紧密相扣、缺一不可的。

4. 索引 为方便、快速地查阅药典中有关内容。Ch. P. (2010) 书末分列了中文索引和英文索引,中文索引按汉语拼音顺序排列;英文索引按英文名称,以英文字母顺序排列。

三、国外药典

随着国际经济文化一体化的进展,中国与世界各国的药品贸易逐渐增多,了解国外的药典很有必要。目前世界上已有数十个国家编订了药典,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》。在药物分析中可供参考的