

成人药学高等学历教育(专科)系列教材

# 药物分析

沈阳药科大学组织编写

主编 赵春杰

中国医药科技出版社

成人药学高等学历教育（专科）系列教材

# 药物分析

（供药学类、中药学类专业用）

主编 赵春杰

编者 （按姓氏笔画排列）

万绍晖（河南大学）

石 娟（西安交通大学）

刘 茜（沈阳药科大学）

苏薇薇（中山大学）

陈秀洁（哈尔滨医科大学）

尚宏伟（沈阳药科大学）

赵春杰（沈阳药科大学）

中国医药科技出版社

## 内 容 提 要

药物分析是药学专业的主要专业课之一，是建立在有机化学、分析化学、药物化学等学科基础上的。

本教材共分十二章，第一章为药物分析的概况，第二章为药典概况，第三章到第十二章为各类药物的介绍及一些相关的知识内容和实验内容。

本教材结合本校实际教育情况编写，适用于成人专科在校期间使用。

### 图书在版编目 (CIP) 数据

药物分析/赵春杰主编. —北京: 中国医药科技出版社,  
2005.11

(成人药学高等学历教育(专科)系列教材)

ISBN 7-5067-3282-3

I. 药... II. 赵... III. 药物分析—成人教育: 高等  
教育—教材 IV. R917

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2005) 第 130354 号

美术编辑 陈君杞

责任校对 张学军

版式设计 郭小平

出版 中国医药科技出版社

地址 北京市海淀区文慧园北路甲 22 号

邮编 100088

电话 010-62244206

网址 [www.mpsky.com.cn](http://www.mpsky.com.cn)

规格 787 × 1092mm 1/16

印张 17

字数 349 千字

印数 1—3000

版次 2005 年 12 月第 1 版

印次 2005 年 12 月第 1 次印刷

印刷 北京世界知识印刷厂

经销 全国各地新华书店

书号 ISBN 7-5067-3282-3/G·0458

定价 26.00 元

本社图书如存在印装质量问题请与本社联系调换

# 前 言

本书是在我国成人学历教育系列教材的编写工作指导下，根据全国高等医药院校药学专业教材编写工作的有关规定，由编者分工写出初稿，经主编终审而成，供全国医药院校药学类专科使用。

药物分析是药学专业的主要专业课之一，是在学生已学过有机化学、分析化学、药物化学等课程的基础上进行的。旨在培养学生具备强烈的药品全面质量控制的观念，使学生能胜任药品研究、生产、供应和临床使用过程中的分析检验工作，并能研究、探索、解决药品质量问题的一般规律和基本知识技能。全书共十二章：第一章药物分析的基础知识，论述药物分析学科的性质、任务与发展，药物分析的效能指标、统计学知识及药品检验工作的基本程序；第二章药典概况和药品管理，介绍中国药典及常用的国外药典、药品质量标准的主要内容、药品质量控制的法令性文件；第三章药物的杂质检查，论述杂质检查的一般规律；第四至第十一章以各类化学合成或结构已经明确的天然药物为例，讨论其化学结构、理化性质与分析方法之间的关系；第十二章药物分析实验，选择了12个实验内容，既有基本实验技能训练，又含有容量分析、紫外法和HPLC法等仪器分析内容，使得实验与教材有机结合。

本教材在编写过程中，各编者所在院校的领导和领导都给予了积极支持，特别是中国药科大学刘文英教授和西安交通大学傅强教授热忱支持；编者参阅、借鉴和节录了有关专著、教材和文献内容；在此一并致以深切的谢意。

由于编者水平有限，本教材还存在不足和瑕疵，敬请使用本书的老师和同学们多加指出。

赵春杰

2005年2月于沈阳药科大学

# 目 录

<b>第一章 药物分析概况</b> .....	( 1 )
<b>第一节 药物分析的性质、任务与发展</b> .....	( 1 )
一、药物分析的性质.....	( 1 )
二、药物分析的任务.....	( 1 )
三、药物分析的发展.....	( 2 )
<b>第二节 药物分析的效能指标</b> .....	( 2 )
一、准确度.....	( 2 )
二、精密度.....	( 3 )
三、检测限 ( 检出限 ) .....	( 3 )
四、定量限 ( 测定限 ) .....	( 4 )
五、专属性 ( 选择性 ) .....	( 4 )
六、线性.....	( 4 )
七、范围.....	( 5 )
八、耐用性.....	( 5 )
<b>第三节 药物分析的统计学知识</b> .....	( 6 )
一、误差.....	( 6 )
二、有效数字的处理.....	( 7 )
三、可疑数据的取舍.....	( 9 )
四、相关与回归.....	( 10 )
五、显著性检验.....	( 12 )
<b>第四节 药品检验工作的基本程序</b> .....	( 18 )
<b>第二章 药典概况和药品管理</b> .....	( 20 )
<b>第一节 药典内容</b> .....	( 20 )
一、中国药典沿革及国外药典.....	( 20 )
二、中国药典的结构和各部分的主要内容.....	( 23 )
三、《中国药典》( 2005 年版 ) 中常用的计量单位、符号和专业术语 .....	( 27 )
<b>第二节 药品质量标准的主要内容</b> .....	( 30 )
一、名称.....	( 30 )
二、性状.....	( 31 )
三、鉴别.....	( 36 )
四、检查.....	( 38 )
五、含量测定.....	( 39 )

六、类别	( 42 )
七、贮藏	( 42 )
第三节 药品质量控制的法令性文件	( 43 )
一、药品非临床研究质量管理规范	( 43 )
二、药品生产质量管理规范	( 43 )
三、药品经营质量管理规范	( 44 )
四、药品临床试验管理规范	( 44 )
<b>第三章 药物的杂质检查</b>	( 46 )
第一节 概述	( 46 )
一、药物的杂质和纯度的概念	( 46 )
二、杂质的来源与分类	( 47 )
三、杂质的限量检查	( 48 )
第二节 一般杂质的检查	( 51 )
一、氯化物的检查	( 51 )
二、硫酸盐的检查	( 52 )
三、铁盐的检查	( 53 )
四、重金属的检查	( 54 )
五、砷盐的检查	( 57 )
六、炽灼残渣检查	( 60 )
七、干燥失重的测定	( 61 )
八、水分的测定	( 64 )
九、有机溶剂残留量的测定	( 68 )
第三节 特殊杂质的检查	( 71 )
一、一般物理法	( 71 )
二、化学反应法	( 72 )
三、色谱法	( 72 )
四、分光光度法	( 76 )
第四节 氧瓶燃烧法	( 78 )
<b>第四章 巴比妥类药物的分析</b>	( 81 )
第一节 药物化学结构与性质	( 81 )
一、药物化学结构分析	( 81 )
二、性质	( 82 )
第二节 鉴别试验	( 86 )
一、共性反应(丙二酰脲类鉴别反应)	( 86 )
二、特殊取代基或元素的反应	( 87 )
三、制备衍生物测定熔点	( 88 )
四、钠盐的反应	( 88 )

五、显微结晶	( 88 )
六、紫外吸收光谱法	( 89 )
七、薄层色谱法	( 89 )
第三节 苯巴比妥中特殊杂质的检查	( 90 )
一、苯巴比妥的合成工艺	( 90 )
二、苯巴比妥的特殊杂质检查项目和方法	( 91 )
第四节 含量测定	( 92 )
一、银量法	( 92 )
二、溴量法	( 93 )
三、酸量法	( 94 )
四、紫外分光光度法	( 94 )
五、高效液相色谱法	( 96 )
<b>第五章 磺胺类药物的分析</b>	( 99 )
第一节 化学性质与鉴别反应	( 99 )
一、芳伯氨基的反应	( 99 )
二、磺酰胺基的反应	( 100 )
三、芳环的取代反应	( 101 )
四、N <sup>1</sup> , N <sup>4</sup> 取代基的反应	( 101 )
五、薄层色谱	( 103 )
第二节 含量测定方法	( 104 )
一、亚硝酸钠滴定法	( 104 )
二、双波长分光光度法	( 108 )
<b>第六章 芳酸及其酯类药物的分析</b>	( 111 )
第一节 药物的化学结构与性质	( 111 )
一、水杨酸类药物	( 111 )
二、苯甲酸类药物	( 112 )
第二节 鉴别试验	( 113 )
一、三氯化铁反应	( 113 )
二、酯水解反应	( 114 )
三、重氮化-偶合反应 (即芳香第一胺反应)	( 114 )
四、分解产物的反应	( 115 )
五、紫外吸收光谱法	( 115 )
六、红外吸收光谱法	( 116 )
第三节 特殊杂质的检查	( 117 )
一、水杨酸中特殊杂质的检查	( 117 )
二、阿司匹林中特殊杂质的检查	( 118 )
三、对氨基水杨酸钠中特殊杂质的检查	( 119 )

四、丙磺舒中特殊杂质的检查·····	(120)
第四节 含量测定·····	(121)
一、阿司匹林及其制剂的含量测定·····	(121)
二、对氨基水杨酸钠及其制剂的含量测定·····	(124)
三、苯甲酸钠的含量测定·····	(124)
四、丙磺舒及其制剂的含量测定·····	(125)
<b>第七章 胺类药物的分析·····</b>	<b>(128)</b>
第一节 芳胺类药物的分析·····	(128)
一、对氨基苯甲酸酯类药物的化学结构与性质·····	(128)
二、芳酰胺类药物的化学结构与性质·····	(129)
三、鉴别试验·····	(130)
四、特殊杂质的检查·····	(136)
五、含量测定·····	(137)
第二节 苯乙胺类药物的分析·····	(142)
一、苯乙胺类药物的化学结构与性质·····	(142)
二、鉴别试验·····	(143)
三、特殊杂质的检查·····	(144)
四、含量测定·····	(145)
<b>第八章 杂环类药物的分析·····</b>	<b>(154)</b>
第一节 吡啶类药物的分析·····	(154)
一、化学结构及性质·····	(154)
二、鉴别试验·····	(155)
三、特殊杂质检查·····	(158)
四、含量测定·····	(160)
第二节 吩噻嗪类药物的分析·····	(163)
一、化学结构与性质·····	(163)
二、鉴别试验·····	(164)
三、特殊杂质检查·····	(166)
四、含量测定·····	(167)
第三节 苯并二氮杂卓类药物的分析·····	(170)
一、化学结构与性质·····	(170)
二、鉴别试验·····	(171)
三、检查·····	(172)
四、含量测定·····	(173)
<b>第九章 生物碱类药物的分析·····</b>	<b>(176)</b>
第一节 苯胺类药物分析·····	(176)



一、化学结构与性质	(176)
二、鉴别试验	(177)
三、含量测定	(177)
第二节 托烷类药物的分析	(178)
一、化学结构与性质	(178)
二、鉴别试验	(179)
三、特殊杂质检查	(179)
四、含量测定	(180)
第三节 喹啉类药物的分析	(181)
一、化学结构与性质	(182)
二、鉴别试验	(182)
三、特殊杂质检查	(183)
四、含量测定	(183)
第四节 异喹啉类药物的分析	(184)
一、化学结构与性质	(184)
二、鉴别试验	(185)
三、特殊杂质的检查	(186)
四、含量测定	(187)
第五节 吡啶类药物的分析	(187)
一、化学结构与性质	(187)
二、鉴别反应	(188)
三、特殊杂质检查	(189)
四、含量测定	(189)
第六节 黄嘌呤类药物的分析	(190)
一、化学结构与性质	(190)
二、鉴别反应	(191)
三、特殊杂质检查	(191)
四、含量测定	(191)
<b>第十章 维生素类药物的分析</b>	(193)
第一节 维生素 A 的分析	(193)
一、化学结构	(193)
二、理化性质	(194)
三、鉴别试验	(195)
四、检查	(196)
五、含量测定	(196)
第二节 维生素 B <sub>1</sub> 的分析	(203)
一、化学结构	(203)
二、理化性质	(204)

三、鉴别试验·····	(204)
四、检查·····	(205)
五、含量测定·····	(206)
第三节 维生素 C 的分析·····	(208)
一、化学结构·····	(208)
二、理化性质·····	(208)
三、鉴别试验·····	(209)
四、检查·····	(210)
五、含量测定·····	(211)
第四节 维生素 E 的分析·····	(213)
一、化学结构·····	(214)
二、理化性质·····	(214)
三、鉴别试验·····	(214)
四、检查·····	(215)
五、含量测定·····	(216)
第十一章 甾体激素类药物的分析·····	(219)
第一节 药物化学结构与性质·····	(219)
一、基本结构·····	(219)
二、类别与特点·····	(219)
第二节 鉴别试验·····	(221)
一、化学鉴别法·····	(221)
二、制备衍生物测定熔点·····	(224)
三、红外分光光度法·····	(224)
四、紫外分光光度法·····	(227)
五、薄层色谱法·····	(227)
六、高效液相色谱法·····	(227)
第三节 特殊杂质的检查·····	(228)
一、其他甾体的检查·····	(228)
二、硒的检查·····	(229)
三、有机溶剂残留量的检查·····	(229)
四、磷酸盐的检查·····	(230)
五、乙炔基的检查·····	(230)
第四节 含量测定·····	(231)
一、紫外分光光度法·····	(231)
二、比色法·····	(232)
三、高效液相色谱法·····	(236)

<b>第十二章 药物分析实验</b> .....	(238)
<b>第一节 药物分析实验基本要求及注意事项</b> .....	(238)
<b>第二节 实验内容</b> .....	(239)
<b>实验一 光电天平的使用练习</b> .....	(239)
<b>实验二 容量仪器校正</b> .....	(240)
<b>实验三 药物的一般杂质检查</b> .....	(242)
<b>实验四 药物的特殊杂质检查</b> .....	(244)
<b>实验五 阿司匹林的含量测定与氢氧化钠滴定液的标定</b> .....	(246)
<b>实验六 苯巴比妥片的分析</b> .....	(247)
<b>实验七 维生素 AD 胶丸中维生素 A 的含量测定</b> .....	(248)
<b>实验八 氧瓶燃烧法在药物分析中的应用</b> .....	(250)
<b>实验九 溴酸钾法测定异烟肼药物的含量</b> .....	(253)
<b>实验十 双波长分光光度法在复方制剂分析中的应用</b> .....	(254)
<b>实验十一 四苯硼钠双相滴定法测定有机碱的含量</b> .....	(257)
<b>实验十二 兔血清中茶碱浓度的测定</b> .....	(258)
 <b>参考文献</b> .....	 (260)

## 药物分析概况

### 第一节 药物分析的性质、任务与发展

#### 一、药物分析的性质

药物分析是研究药品及其制剂的组成、理化性质、真伪鉴别、质量检查及成分测定的原理和方法的一门应用学科，是药学科学领域的重要组成部分之一。药物分析研究的对象是药物，它包括化学结构已经明确的天然药物和合成药物及其制剂，也包括合成药物的原料、中间体和副产物，还包括各种制剂的赋形剂和附加剂，以及药物的降解产物、体内代谢产物、中药及生化药物的指标性成分等等。药物分析的主要研究内容是检测药物的性状、鉴定药物的真伪、检查药物的质量和测定药物的含量。药物分析的方法主要是化学分析法、仪器分析法和生物化学法，也涉及物理常数测定法等。

#### 二、药物分析的任务

药物分析的主要任务是根据药品生产质量管理规范、药品经营质量管理规范以及药品临床试验管理规范的有关规定，在药品的研制、生产、供应、贮藏、调配以及临床使用过程中都必须经过严格的分析检验，全面控制药品质量，保证用药的安全、合理、有效。

药物从研制开始，药物分析工作就与生产单位紧密配合，开展药物及其制剂从原料到生产过程中的各个环节的质量控制。包括：严格控制原料药及中间体的质量；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；严格考察药品稳定性，确定药品的有效期等。在药品的经营管理方面，注意药物在贮藏过程中的质量与稳定性考察，以便完善科学合理的贮藏条件和管理办法，保证药品质量。更应重视的是，药品质量的优劣和临床用药是否合理直接影响临床征象和临床疗效，所以开展临床药物监测工作至关重要，监测体内药物的吸收、分布、代谢和排泄过程，可用于研究药物的作用特性和作用机理、制订个体化给药方案，以及病人对药物治疗依从性等方面的评估，更好地指导临床用药，减少药物的毒副作用，提高药品使用质量。从方法学的角度来看，不断改进和提高药物分析技术，创立新的药物分析方法，也是药物分析的任务。

因此，药品质量的全面控制不是某一个单位或部门的工作，所涉及的整个内容也不是一门课程可以独立完成的，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。

### 三、药物分析的发展

面对我国已加入世界贸易组织的新形势，药品标准的国际化要求我国现行的国家药品标准必须不断提高；天然产物或中药活性成分化学结构的确定，必须采用多种结构分析方法，进行综合的波谱解析；要研制能参与国际市场竞争的中草药新药和新制剂，以及生产高质量和稳定可靠的原料，要求对原料和成品有科学可控的质量标准，运用指纹图谱技术能够提高中成药饮片、中药材以及中成药质量标准的可控性；对于中成药质量的评价更应运用现代分离分析技术和计算机技术；另外，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化学合成药物产品中杂质不同的有害物质，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、光谱综合方法。

因此，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，而要运用现代的分析方法和技术，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监控中。尤其是仪器分析和计算机技术的迅猛发展，推进了将一种分离手段和一种鉴定方法结合组成的多种联用分析技术的诞生，集分离与鉴定于一体，提高了方法的灵敏度、准确度以及对复杂未知物的分辨能力，从而要求药物分析工作者应及时掌握新方法和新技术，不断学习，不断探索，适时选用各种分析方法与技术，促使药物质量研究达到新的水平。

### 思考和练习

1. 试述药物分析的性质、研究对象、主要方法和内容。
2. 试述药物分析的任务。
3. 如何全面控制药品质量？药物分析工作者在全面控制药品质量的过程中应起什么作用？

### 第二节 药物分析的效能指标

药品质量标准分析方法验证的目的是证明采用的方法适合于相应的检测要求，在起草药品质量标准时，分析方法需经验证；在药物生产方法变更、制剂的组分变更、原分析方法进行修订时，质量标准分析方法也需进行验证。方法验证过程和结果均应记载在药品标准起草或修订说明中。

需验证的分析项目有：鉴别试验、杂质定量或限度检查、原料药或制剂中有效成分含量测定，以及制剂中其他成分（如降解产物、防腐剂等）的测定。药品溶出度、释放度等功能检查中，其溶出量等测试方法也应作必要的验证。

验证的内容有：准确度、精密度（包括重复性、中间精密度和重现性）、专属性、检测限、定量限、线性、范围和耐用性。

#### 一、准确度

准确度系指该方法的测定结果与真实值或参考值的接近程度。用百分回收率表示。准

确度应在规定的范围内建立。

原料药含量测定方法的回收率可用已知纯度的对照品或样品进行测定。也可用本法所得结果与已建立准确度的另一方法测定的结果进行比较。制剂含量测定方法的回收率测定，可将已知量的测定组分，加入到处方比例的附加剂中，用该方法测定并按下式计算回收率：

$$\text{回收率} = \frac{\text{测得量}}{\text{加入量}} \times 100\%$$

如不能得到制剂的全部组分，也可将已知量的测定组分加入一定量已知含量的样品中，用该方法测定并按下式计算回收率：

$$\text{回收率} = \frac{\text{测得量} - \text{样品含量}}{\text{加入量}} \times 100\%$$

要求测定高、中、低三个浓度，每个浓度测定三份，共提供 9 个回收率数据，然后计算回收率的相对标准偏差 RSD%（一般应在 2% 以内）。平均回收率越接近于 100% 越好，但若样品组分复杂、被测组分含量低、处理步骤多时，更重要的是回收率是否恒定。

## 二、精密度

精密度系指在规定的测试条件下，用该方法对同一个均匀样品，经多次取样测定所得结果之间的接近程度。用标准偏差 SD（即标准差 S）或相对标准偏差 RSD（又叫做变异系数 CV）来表示。

$$\text{SD} = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2}{n - 1}}$$
$$\text{RSD} = \frac{\text{SD}}{\bar{x}} \times 100\%$$

式中， $x_i$  为测定值； $\bar{x}$  为平均测定值； $n$  为测定次数。

在相同条件下，由一个分析人员测定所得结果的精密度，称为重复性。重复性的测定是在规定范围内，至少用 9 次测定结果进行评价，如制备 3 个不同浓度的样品，各测定 3 次，或把被测物浓度当作 100%，用至少测定 6 次的结果进行评价。

在同一实验室，不同时间由不同分析人员用不同设备测定结果的精密度，称为中间精密度。目的是考察随机变动因素对精密度的影响。

在不同实验室由不同分析人员测定结果的精密度，称为重现性。当分析方法将被法定标准采用时，应进行重现性试验。如建立药典分析方法时通过协同检验得出重现性结果，协同检验的过程、重现性结果均应记载在起草说明中。

含量测定和杂质定量测定应考察方法的精密度。

## 三、检测限（检出限）

检测限是指试样中被测物能被检测出的最低浓度或量。是一种限度检验效能指标，即反映方法与仪器的灵敏度和噪音的大小，也表明样品经处理后空白（本底）值的高低。它无需定量测定，只要指出高于或低于该规定的浓度或量即可。

根据所采用的分析方法来确定检测限。

仪器分析时采用测定法确定检测限。用信噪比  $S/N \geq 2$  或 3 来确定检测限，或用空白试验确定。方法是：(1) 空白值 = 0 时：①测定背景 10 次以上，求出标准差  $\sigma_b$ ；②将  $\sigma_b$  乘以 3；③在工作曲线上求出  $3\sigma_b$  相对应的浓度  $x_b$ ，即为方法的检出限；(2) 空白值不等于 0 时：①测定背景 10 次以上，求出标准差  $\sigma_b$ ；②将  $\sigma_b$  乘以 3；③在工作曲线上求出  $3\sigma_b$  相对应的浓度  $x_b$ ；④将求得的对浓度值加上空白值即得该方法的检出限。

非仪器分析时采用目视法：用已知浓度的被测物，试验出能被可靠地检测出的最低浓度或量。

## 四、定量限（测定限）

定量限是指样品中被测物能被定量测定的最低量，其测定结果应具有一定准确度和精密度。杂质和降解产物的定量方法研究时应确定定量限。

常用信噪比法确定定量限。一般以  $S/N = 10$  的相应浓度或注入仪器的量进行确定。

## 五、专属性（选择性）

专属性系指在其他成分（如杂质、降解产物、辅料等）可能存在的情况下，该方法能准确测定出被测物的特性。反映该方法对混合试样中的被测组分准确而专属的测定能力。鉴别反应、杂质检查及含量测定方法均应考察其专属性。如方法不够专属，应采用多个方法予以补充。

### （一）鉴别反应的专属性

应能与可能共存的物质或结构相似的化合物区分。不含被测成分样品，以及结构相似或组分中的有关化合物，均应呈负反应。

### （二）含量测定和杂质测定的专属性

当采用的是色谱法或其他分离方法时，应附代表性图谱，以说明专属性。图中应标明诸成分的位置，色谱法中的分离度应符合要求。在杂质可以获得的情况下，对于含量测定，试样中可加入杂质或辅料，考察测定结果是否受干扰，并可与未加杂质或辅料的试样比较测定结果；对于杂质测定，也可向试样中加入一定量的杂质，考察杂质能否得到分离。在杂质或降解产物不能获得的情况下，可将含有杂质或降解产物的试样进行测定，与另一个经验证的或药典方法比较结果。

## 六、线性

线性是指在设计范围内，测试结果与试样中被测组分浓度直接呈正比关系的程度。在药物分析中，不少检测结果和样品中被测组分的浓度有线性关系，理论上有线性关系的两个量，由于受实验条件以及其他因素的影响，是否有线性关系以及线性方程中的两个参数（斜率和截距）还需要通过实验来确定。

用 UV 法测定时，以对照品配制一定浓度（ $C$ ）范围的系列溶液，吸光度（ $A$ ）应在 0.3 ~ 0.7，浓度点  $n = 5$ ，用  $C$  对  $A$  以最小二乘法进行线性回归，得一直线方程：

$$A = a + bC$$

方程的截距应近于零，相关系数（ $r$ ）应大于 0.9999。

用 HPLC 法测定时，以对照品配制一定浓度范围的系列溶液，浓度点  $n = 5 \sim 7$ ，用浓

度对峰高或峰面积或被测组分与内标物的响应值之比以最小二乘法进行线性回归，建立回归方程，方程的截距应趋于零，相关系数应大于0.9999。

必要时，响应信号可经数学转换，再进行线性回归。回归方程的相关系数越接近于1，表明线性关系越好。

## 七、范围

范围系指用能达到一定精密度、准确度和线性的测试方法适用的高低限浓度或量的区间。

范围应根据分析方法的具体应用以及线性、准确度、精密度结果和要求确定。原料药和制剂含量测定，范围应为测试浓度的80%~120%；制剂含量均匀度检查，范围应为测试浓度的70%~130%；根据剂型特点，如气雾剂、喷雾剂，范围可适当放宽，溶出度或释放度中的溶出量测定，范围应为限度的±20%；杂质测定应为被测杂质限度的50%~120%。

## 八、耐用性

耐用性系指在测定条件有小的变动时，测定结果不受影响的承受程度。表示工作与环境因素的变化对分析方法的影响程度，为常规检验提供依据。

典型的变动因素有被测溶液的稳定性、样品提取次数和时间、流动相的组成和pH、不同厂牌或不同批号的同类型的色谱柱或固定相或担体、柱温、流动相的流速、进样口和检测器温度等。经试验，应说明小的变动能否通过设计的系统适用性试验，以确保方法有效。如果测试条件要求苛刻，应在方法中写明。

验证一种分析方法，并不是对上述各项指标都有要求。不同分析方法对验证参数的要求见表1-1。

表1-1 不同分析方法对验证参数的要求

验证项目	鉴别	杂质检查		溶出度和释放度测定	原料药主成分和制剂中有效成分含量测定
		定量	限度		
准确性	-	+	-	-	+
精密度	-	+	-	+	+
专属性	+	+	+	-	+
检测限	-	-	+	-	-
定量限	-	+	-	-	-
线性与范围	-	+	-	-	+
耐用性	+	+	+	+	+

表中“+”表示要求，“-”表示不要求。

## 思考和练习

1. 为什么要进行药物分析方法验证?



2. 不同的验证项目要求不同的验证内容。试述验证项目与验证内容的对应关系。
3. 试述准确度和精密度的概念、表示方法和有关参数要求。
4. 举例说明如何确定一个定量分析方法的线性和范围，线性和范围的意义是什么？
5. 试述定量限和检测限的异同。
6. 哪些效能指标是各种验证项目均必须考察的？为什么？

### 第三节 药物分析的统计学知识

药品检验中测定的数据，由于受分析方法、测量仪器、所用试剂以及分析工作者的主观因素等方面的影响，使得测量结果不可能与真实值完全一致。客观上存在的不可避免的误差使得任何测定都不可能绝对准确。在一定条件下，测量结果只能接近真实值，而不能达到真实值。因此，在实际工作中必须对实验结果的可靠性作出合理的判断并予以正确表达。

#### 一、误差

误差是测量值对真实值的偏离。误差越小，测量的准确性越高。

误差按计算方法的不同可分为绝对误差和相对误差，按来源的不同可分为系统误差和偶然误差。

##### 1. 绝对误差和相对误差

(1) 绝对误差 绝对误差是测量值与真实值之差。若以  $x$  代表测量值， $\mu$  代表真实值，则绝对误差  $\delta$  为： $\delta = x - \mu$ 。

绝对误差可以是正值，也可以是负值。且以测量值的单位为单位。测量值越接近真实值，绝对误差越小；反之，越大。

真实值是一个可以接近而不可达到的理论值。工作中常把纯化学试剂的理论含量作为真实值，或把有经验的人用最可靠的方法对试样进行多次测定所得的平均结果作为真实值（这种试样称为标准试样），实际上这些真实值也都带有一定的误差。

(2) 相对误差 相对误差是以真实值的大小为基础表示的误差值，没有单位。相对误差反映误差在测量结果中所占的比例，因此，分析工作者更常使用。以下式表示：

$$\text{相对误差} = \frac{\text{绝对误差}}{\text{真实值}} \times 100\% = \frac{\delta}{\mu} \times 100\% = \frac{x - \mu}{\mu} \times 100\%$$

通常以%、‰或 $\times 10^{-6}$ 表示。

例如：对某片剂进行含量测定，测得的含量为0.2035（毫克/片），而其真实含量为0.2010（毫克/片），那么

$$\text{绝对误差} = 0.2035 - 0.2010 = 0.0025 \text{ (毫克/片)}$$

$$\text{相对误差} = \frac{0.2035 - 0.2010}{0.2010} \times 100\% = 1.2\%$$

##### 2. 系统误差和偶然误差

(1) 系统误差 系统误差也叫可定误差，是由某种确定的原因引起的误差。一般有固定的方向（正或负）和大小，重复测定时重复出现。

根据误差来源，又可把系统误差分为方法误差、仪器误差、试剂误差以及操作误差。