

高等医药院校教材

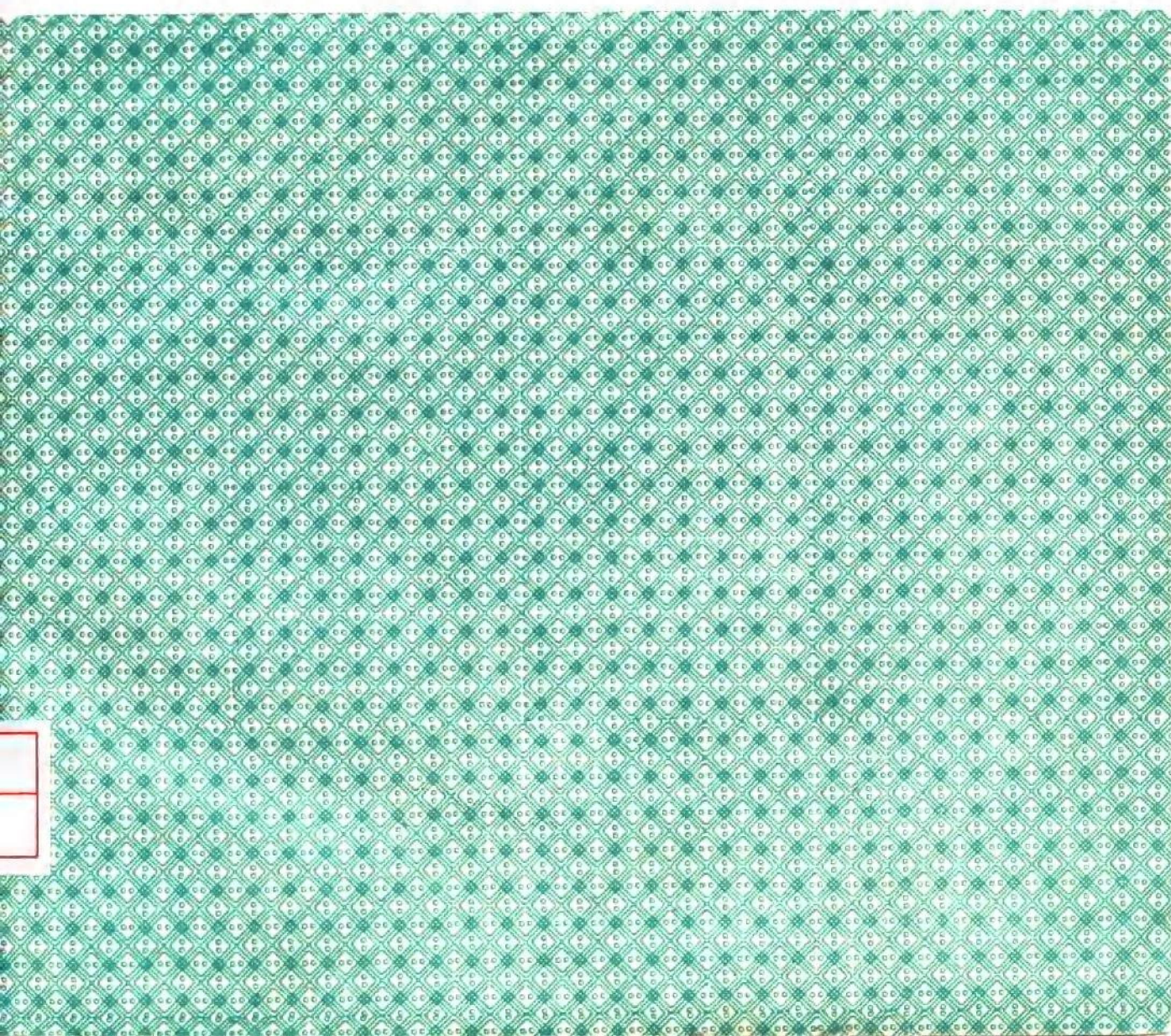
供药学类专业用

药物分析

第三版

安登魁 主编

人民卫生出版社



高等医药院校教材

(供药学类专业用)

药 物 分 析

第 三 版

安 登 魁 主 编

编委 伍朝箕 (华西医科大学教授)
何春馥 (沈阳药学院教授)
李修禄 (第二军医大学教授)
马广慈 (北京医科大学教授)
姚桂根 (上海医科大学副教授)
吴如金 (中国药科大学教授)
安登魁 (中国药科大学教授)

人 民 卫 生 出 版 社

(京)新登字081号

药 物 分 析

第 三 版

安 登 魁 主 编

人 民 卫 生 出 版 社 出 版

(北京市崇文区天坛西里10号)

四川省金堂新华印刷厂印刷

新华书店北京发行所发行

787×1092毫米16开本 25印张 4插页 572千字
1980年6月第1版 1992年6月第3版第13次印刷

印数: 115 106—122 255

ISBN 7-117-00028-7/R·29 定价: 6.65 元



编写说明

本书是由卫生部组织领导的全国药学专业教材评审委员会组织聘请的药物分析学科教材编审的主编、再由主编推荐编委、经评审委员会认可后、报请卫生部下达聘请后组成的编审小组全体编委分工编写、集体讨论并实行主编负责制而成的基本教材，供全国医药院校药学专业采用。

药物分析学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，在有机化学、分析化学、药物化学以及有关课程学习的基础上，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，全书分作十四章：第一章绪论及本学科的性质与任务，并强调加强药物质量观念的重要性以及加强全面控制药品质量科学管理的途径与方法；第二章集中叙述药物杂质检查的基本规律；第三～十章以八类药物为例，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；第十一、十二及十三章则分别叙述制剂分析的特点与基本方法、体内药物分析的基本概念与方法以及药品质量标准制订的原则、内容与方法；第十四章则着重讨论药物分析中几种新近常用的色谱和光谱分析方法和技术，期能使学生对这些方面的进展和趋向有个概括性的了解。与1986年出版的《药物分析》第二版教材相比，无论在内容的取舍与更新上和论述的深度和广度上都做了较多的修改和充实。

本书在组织编写的伊始，于1990年春，在上海召开了《药物分析》教材第三版编委会，会上认真传达和学习了卫生部提出的关于修订教材的意见和全国药学专业教材评审委员会主持召开的三版教材主编会议的会议精神，提高了认识，明确了要求，进行了分工，安排了计划进程；同时，全体编委还认真听取了在上海医科大学召开的全国第四届药物分析学科教学研讨会上对二版教材使用的意见和建议以及事先由教材评审委员会广泛征集的使用该教材的书面意见；本书在成稿之前，又于1991年4月上旬在南京逐章进行了认真的统稿；两次会议人民卫生出版社都派责任编辑张月如副编审自始至终地参加了会议，这对全书的成稿质量和进程发挥了促进和保证作用。

在上述工作的进程中，各位编委都得到相应院校领导的积极支持；中国药科大学房杏春博士协助主编做了大量的秘书工作并对统稿会议进行了周到的服务；上海医科大学药学院领导以及姚桂根、顾志英两位副教授、中国药科大学学校领导教务处郑樑元处长、药学院的领导宋文龙、黄嘉梓和张正行三位教授以及药物分析教研室、研究室的刘文英、相秉仁教授等都曾先后对本书的两次会议进行了认真的安排和热诚的支持。此外，中国药科大学王福黄同志担任了全书的插图绘制工作。

本书系基本教材，除可供药学院教学采用外，也可供药品质量检验部门以及有关科研单位科技人员参阅。由于编者水平所限，书中一定存在不少缺点和错误，请各有关单位和同志们在使用时提出批评意见，以便进一步修改。

目 录

第一章 绪论	1	(三) 杂质与一定试剂产生沉淀	24
一、药物分析学科的性质、任务与发 展	1	(四) 杂质与一定试剂产生颜色反 应	24
二、药物分析与药典以及药品质量标 准	2	(五) 杂质与一定试剂反应产生气 体	25
三、药品检验工作的基本程序	3	(六) 药物经有机破坏后测待检杂 质	26
四、全面控制药品质量的科学管理	4	药物中杂质的一般检查项目	27
五、药物分析所用测定方法的效能指 标	5	一、氯化物检查法	27
(一) 精密度	6	二、硫酸盐检查法	28
(二) 准确度	6	三、铁盐检查法	29
(三) 检测限	6	(一) 硫氰酸盐法	29
(四) 定量限	6	(二) 巯基醋酸法	30
(五) 选择性	6	四、重金属检查法	30
(六) 线性与范围	6	(一) 硫代乙酰胺法	30
(七) 耐用性	6	(二) 微孔滤膜过滤法	32
六、药物分析课程的主要内容、特点 与学习方法	7	五、砷盐检查法	32
七、药物分析的主要参考书目简介	8	(一) 古蔡法	32
第二章 药物的杂质检查	11	(二) 二乙基二硫代氨基甲酸银法	34
药物的纯度	11	六、酸碱度检查法	36
药物中杂质的来源	12	(一) 酸碱滴定法	36
药物中杂质检查的要求及其限量计 算	13	(二) 指示剂法	36
药物中杂质的检查方法	15	(三) pH 值测定法	36
一、利用药物和杂质在物理性质上的 差异	16	七、溶液澄清度检查法	36
(一) 臭味及挥发性的差异	16	八、溶液颜色检查法和易炭化物检查 法	37
(二) 颜色的差异	16	(一) 溶液颜色检查法	37
(三) 溶解行为的差异	16	(二) 易炭化物检查法	38
(四) 旋光性质的差异	16	九、炽灼残渣检查法	38
(五) 对光选择吸收性质的差异	16	十、干燥失重测定法	38
(六) 吸附或分配性质的差异	19	(一) 常压恒温干燥法	38
二、利用药物和杂质在化学性质上的 差异	23	(二) 干燥剂干燥法	38
(一) 酸、碱性的差异	23	(三) 减压干燥法	39
(二) 氧化还原性的差异	24	(四) 热分析法	39
		参考文献	43
		第三章 巴比妥类药物的分析	44
		概述	44

化学性质与鉴别反应	45	(三) 硫氰酸盐衍生物	69
一、母核结构部分的反应	45	(四) 三硝基苯酚衍生物	69
(一) 弱酸性	45	七、紫外特征吸收	69
(二) 水解反应	45	八、红外吸收光谱法	71
(三) 与重金属离子的反应	46	(一) 水杨酸和乙酰水杨酸的红外	
(四) 与香草醛的反应	49	吸收光谱	72
二、取代基部分或结构中硫元素的反应	50	(二) 苯佐卡因、盐酸普鲁卡因和	
(一) 不饱和烃取代基的反应	50	盐酸普鲁卡因胺的红外吸收	
(二) 芳环取代基的反应	51	光谱	74
(三) 硫元素的反应	51	九、薄层色谱	74
三、其他	51	(一) 乙酰水杨酸及其有关杂质的	
(一) 显微结晶	51	薄层色谱	74
(二) 紫外吸收光谱特征	52	(二) 乙酰水杨酸等几种解热镇痛	
(三) 色谱行为特征	53	药的薄层色谱	75
(四) 衍生物的制备	54	(三) 对乙酰氨基酚及其有关杂质的	
含量测定方法	54	薄层色谱	75
一、酸量法	54	(四) 盐酸普鲁卡因与对氨基苯甲	
(一) 在水-醇混合溶剂中的滴定		酸的薄层色谱	75
法	54		
(二) 在胶浆水溶液中进行滴定法	55	芳酸和芳胺类药物的含量测定	76
(三) 非水溶液滴定法	55	一、乙酰水杨酸的含量测定	76
二、溴量法	56	(一) 中和法测定乙酰水杨酸	76
三、银量法	56	(二) 柱分配色谱-紫外分光光度法	
四、紫外分光光度法	57	测定乙酰水杨酸胶囊	78
(一) 经提取分离后的紫外分光光		(三) 差示分光光度法测定乙酰水	
度法	58	杨酸	80
(二) 直接紫外分光光度法	58	二、芳酸碱金属盐及氨基苯酸的测定	80
(三) 差示紫外分光光度法	59	(一) 双相滴定法	80
参考文献	59	(二) 非水溶液滴定法	80
第四章 芳酸及芳胺类药物的分析	60	(三) 氨基苯酸的含量测定	81
概述	60	三、对氨基水杨酸钠的含量测定	81
芳酸及芳胺类药物的鉴别反应	62	(一) 离子对高效液相色谱法	81
一、三氯化铁反应	62	(二) 非水溶液滴定法	84
二、水解产物反应	64	(三) 溴量法	86
三、重氮化-偶合反应	65	(四) 亚硝酸钠滴定法	86
四、与重金属离子及茚三酮反应	66	四、对氨基苯甲酸酯类药物的含量测	
(一) 与钴及铜离子反应	66	定	86
(二) 羟肟酸铁盐反应	66	(一) 亚硝酸钠滴定法	86
(三) 与汞离子及茚三酮反应	67	(二) 高效液相色谱法	89
五、氧化反应	67	(三) 非水溶液滴定法	90
六、制备衍生物测熔点	69	五、对乙酰氨基酚的含量测定	91
(一) 二乙酰化衍生物	69	(一) 紫外分光光度法	91
(二) 苯甲酸衍生物	69	(二) 对乙酰氨基酚生产过程中的质	

量控制	92	(三) 酰肼基团的反应	120
参考文献	93	(四) 2-吡啶甲醛肟盐降解后的荧光反应	121
第五章 含卤素与含金属有机药物的分析	95	(五) 紫外吸收光谱特征	122
概述	95	二、检查——异烟肼中游离肼的检测	122
一、含卤素有机药物的结构特征与其分析方法之间的关系	95	(一) 薄层色谱法	122
二、含金属有机药物的结构特征与其分析方法之间的关系	97	(二) 比浊法	122
含卤素有机药物的分析	98	(三) 与对-二甲氨基苯甲醛的呈色反应	123
一、直接回流后测定法	98	(四) 差示分光光度法	123
(一) 方法原理	98	(五) 气相色谱法	124
(二) 测定示例	98	三、含量测定——以异烟肼的测定为例	125
(三) 适用范围	99	(一) 氧化还原滴定法	125
二、碱性还原后测定法	99	(二) 碱量法与酸量法	126
(一) 方法原理	99	(三) 比色法	126
(二) 测定示例	99	吩噻嗪类药物的分析	128
(三) 应用范围	100	一、鉴别试验	129
三、碱性氧化后测定法	100	(一) 紫外吸收光谱特征	129
(一) 方法原理	100	(二) 显色反应	130
(二) 测定示例	100	(三) 薄层色谱	131
四、氧瓶燃烧分解后测定法	101	二、检查——氯丙嗪中有关物质的检测	132
(一) 氧瓶燃烧法	101	三、含量测定	133
(二) 经燃烧分解后的测定方法	103	(一) 碱量法与非水碱量法	133
含金属有机药物的分析	112	(二) 紫外分光光度法	134
一、不经有机破坏的分析方法	112	(三) 铈量法	134
(一) 直接测定法	112	(四) 钼离子比色法	135
(二) 经水解后测定法	113	(五) 铁盐比色法	136
(三) 经还原-汞齐化后测定法	113	(六) 2-碘氧苯甲酸-50%硫酸比色法	136
(四) 原子吸收分光光度法	114	苯并二氮杂茛类药物物的分析	137
二、经有机破坏的分析法	115	一、鉴别试验	140
(一) 湿法破坏	115	(一) 化学鉴别	140
(二) 干法破坏	115	(二) 紫外吸收特征光谱	140
(三) 破坏后测定方法的选择	116	(三) 薄层色谱	140
参考文献	116	二、检查——相关物质及分解产物的检测	142
第六章 杂环类药物的分析	117	(一) 氯氮卓相关物质的薄层色谱检测	142
概述	117	(二) 安定有关物质及分解产物的薄层色谱检测	142
吡啶类药物的分析	117	(三) 氯氮卓中相关物质的反相高效液相色谱法检测	143
一、鉴别试验	118		
(一) 吡啶环的反应	118		
(二) 与酸或碱共热降解、以降解物进行鉴别	120		

三、含量测定	143
(一) 非水滴定法	143
(二) 紫外分光光度法	143
(三) 比色测定法	143
参考文献	144
第七章 生物碱类药物的分析	145
概述	145
鉴别	145
一、物理方法	145
(一) 熔点和衍生物熔点	145
(二) 旋光	146
(三) 紫外吸收光谱	146
(四) 红外吸收光谱	146
二、化学反应	146
(一) 沉淀反应	147
(二) 显色反应	147
(三) 官能团反应	147
三、色谱方法	147
含量测定	149
一、非水溶液滴定法	151
(一) 基本方法	151
(二) 应用讨论	151
二、提取中和法	154
(一) 基本原理	154
(二) 有关问题的讨论	155
(三) 应用示例	157
三、置换滴定法	158
(一) 原理	158
(二) 应用示例	158
(三) 讨论	159
四、酸性染料比色法	160
(一) 基本原理	160
(二) 实验条件与应用	161
(三) 应用示例	164
五、阴离子表面活性剂滴定法	165
(一) 原理	165
(二) 方法	165
(三) 讨论	165
六、色谱分析法	166
(一) 高效液相色谱法	166
(二) 气相色谱法	170
参考文献	174

第八章 维生素类药物的分析	175
概述	175
脂溶性维生素	175
一、维生素A	175
(一) 鉴别试验	177
(二) 含量测定	179
二、维生素E	186
(一) 鉴别试验	186
(二) 杂质检查	187
(三) 含量测定	187
水溶性维生素	191
一、维生素B ₁	191
(一) 鉴别试验	192
(二) 杂质检查	193
(三) 含量测定	193
二、维生素C	195
(一) 鉴别试验	196
(二) 杂质检查	193
(三) 含量测定	198
参考文献	203
第九章 甾体激素类药物的分析	204
概述	204
一、肾上腺皮质激素(简称皮质激素)	204
二、雄性激素及蛋白同化激素	204
三、孕激素	205
四、雌激素	205
甾体激素类药物的鉴别	206
一、显色反应	206
(一) 与强酸的呈色反应	206
(二) 某些官能团的呈色反应	206
二、衍生物的制备	207
(一) 酯的形成	207
(二) 酮肟的生成	208
(三) 缩氨基脲的生成	208
(四) 酯的水解	208
三、薄层色谱	208
四、红外吸收光谱	209
甾体激素类药物的杂质检查	213
一、游离磷酸盐	214
二、甲醇和丙酮	214
三、乙炔基	214
四、炔雌醇中雌酮的检查	214

五、其他甾体	215	一、化学结构与性质	238
甾体激素类药物的含量测定	215	二、鉴别试验	239
一、紫外分光光度法	215	(一) 茚三酮反应	239
二、四氮唑比色法	218	(二) N-甲基葡萄糖胺反应	240
(一) 基团影响	219	(三) 麦芽酚 (Maltol) 反应	240
(二) 温度与时间的影响	219	(四) 坂口 (Sakaguchi) 反应	241
(三) 空气中氧与光线的影响	219	(五) 薄层色谱	241
(四) 溶剂和水分的的影响	220	(六) 核磁共振谱	241
(五) 碱的种类和浓度	220	三、含量测定	242
(六) 试剂的影响	220	四、环类抗生素	243
(七) 呈色物稳定性	220	一、化学结构与性质	243
(八) 干扰	220	(一) 差向异构化反应	244
三、异烟肼法	220	(二) 酸性条件下的降解反应	245
(一) 溶剂的选择	221	(三) 碱性条件下的降解反应	245
(二) 酸的种类和浓度以及异烟肼的浓度	221	(四) 与金属离子形成配位化合物的反应	246
(三) 水分、温度、光线和氧的影响	221	二、鉴别试验	246
(四) 关于反应的专属性	221	(一) 浓硫酸反应	246
四、Kober反应及铁-酚试剂比色法	222	(二) 三氯化铁反应	246
五、高效液相色谱法	223	(三) 荧光反应	246
(一) 系统适用性试验	223	(四) 薄层色谱	247
(二) 校正因子测定	224	三、杂质检查	247
(三) 供试品溶液的制备与测定	224	四、含量测定	248
六、其他方法	225	(一) 三氯化铁比色法	248
参考文献	226	(二) 高效液相色谱法	248
第十章 抗生素类药物的分析	228	大环内酯类抗生素	249
概述	228	一、化学结构与性质	249
β -内酰胺类抗生素	229	(一) 成盐成酯性质	250
一、化学结构与性质	229	(二) 基团反应	251
二、鉴别试验	232	(三) 降解反应	251
(一) 羟肟酸铁反应	232	二、鉴别试验	252
(二) 各种盐的鉴别	233	(一) 红外光谱	252
(三) 与硫酸及硫酸-甲醛试剂呈色反应	233	(二) 呈色反应	253
(四) 红外吸收光谱	234	(三) 薄层色谱	253
三、含量测定	234	三、含量测定	253
(一) 碘量法	234	(一) 高效液相色谱法	253
(二) 汞量法	235	(二) 紫外分光光度法	254
(三) 酸碱滴定法	236	抗生素类药物的质量考察研究示	
(四) 紫外分光光度法	236	例	255
氨基糖甙类抗生素	238	一、青霉素中含有高分子杂质	255
		二、高分子杂质的分离	256

(一) 凝胶过滤法·····	256	软膏剂·····	276
(二) GDX ₁₀₄ 柱色谱·····	256	一、简述·····	276
三、杂质的研究·····	256	二、含量测定·····	276
(一) Penamaldate法测定青霉噻唑 基团·····	256	(一) 灼烧法·····	276
(二) 杂质和青霉素聚合物的紫外 光谱分析·····	257	(二) 双相滴定法·····	277
(三) 高效液相色谱分析·····	257	(三) 加热液化后直接测定·····	277
(四) 氨基酸分析·····	257	(四) 有机溶剂萃取法·····	277
(五) 圆盘电泳分析·····	258	(五) 柱色谱分离-分光光度测定·····	277
(六) 薄层色谱·····	258	(六) 高效液相色谱法·····	278
(七) 凝胶过滤法测定分子量·····	258	复方制剂·····	280
(八) 红外光谱分析·····	258	一、复方制剂分析的特点·····	280
(九) 豚鼠被动皮肤过敏试验·····	258	二、复方制剂分析示例·····	280
参考文献·····	260	(一) 复方乙酰水杨酸片的化学测 定·····	280
第十一章 制剂分析 ·····	261	(二) 复方乙酰水杨酸 (APC) 散 剂的分光光度测定·····	281
片剂·····	261	(三) 复方SMZ片中 SMZ和 TMP 的 HPLC 分离测定·····	282
一、片剂分析的基本步骤·····	261	(四) 复方块诺酮片中块雌醇的气 相色谱测定·····	284
二、片剂的常规检查·····	262	(五) 复方块诺酮片中块雌醇的荧 光分光光度测定·····	284
(一) 一般检查·····	262	(六) 多种水溶性维生素制剂的反 相高效液相色谱测定·····	285
(二) 含量均匀度检查法·····	262	参考文献·····	287
(三) 溶出度检查法·····	263	第十二章 体内药物分析 ·····	288
三、片剂的含量测定·····	265	概述·····	288
(一) 直接测定·····	265	一、体内药物分析的对象和任务·····	288
(二) 赋形剂的干扰及其排除·····	265	二、体内药物分析方法学的特点和动 向·····	289
(三) 片剂含量测定结果的计算·····	267	样品的种类、采集和储存·····	290
注射剂·····	268	一、样品的种类和选取原则·····	290
一、注射剂分析的基本步骤·····	268	(一) 血样·····	290
二、注射剂的常规检查·····	268	(二) 尿样·····	291
(一) 一般检查·····	268	(三) 唾液·····	292
(二) 特殊检查·····	268	二、样品的储存和稳定性考察·····	293
三、注射剂的含量测定·····	269	测定前样品的制备·····	293
(一) 直接测定法·····	269	一、一般考虑·····	294
(二) 附加成分的干扰及其排除·····	269	(一) 药物的理化性质·····	294
(三) 注射剂含量测定结果的计算·····	273	(二) 待测物的浓度范围·····	294
糖浆剂·····	274	(三) 药物测定的目的·····	295
一、简述·····	274		
二、含量测定·····	274		
(一) 重量法·····	274		
(二) 容量法·····	275		
(三) 经有机溶剂提取后采用的测 定方法·····	275		

(四) 选用的生物体液和组织的类型	295
(五) 样品制备与分析技术的关系	296
二、蛋白质的处理	296
(一) 加入沉淀剂和变性试剂	296
(二) 加入可与水混合的有机溶剂	296
(三) 组织的酶消化法	297
三、提取	298
(一) 溶液的pH调节	298
(二) 提取溶剂的极性	298
(三) 提取技术	299
(四) 提取溶剂的蒸发	299
四、固相分离	300
五、利用分子大小进行分离——供血	
浆中游离药物的测定	300
六、导致待测物损失的因素	300
(一) 吸附	300
(二) 化学降解	301
(三) 衍生化反应	301
(四) 络合	301
(五) 蒸发	301
七、样品沾污	301
(一) 增塑剂的沾污	301
(二) 脂肪酸及其酯类	301
(三) 溶剂中杂质	301
(四) 化学衍生化带来的杂质	302
(五) 实验环境和器皿、材料的污染	302
八、展望	302
体内药物分析方法的设计与评价	302
一、分析方法的设定依据	303
(一) 重视并做好文献总结、整理工作	303
(二) 充分了解待测药物的特性及体内存在状况	303
(三) 明确测定的目的要求	303
(四) 实验室条件	303
二、方法建立的一般实验步骤	303
(一) 以纯品进行测定	303
(二) 以经过纯化处理过的空白样品进行测定	303
(三) 空白样品添加标准后的测定	304
(四) 体内实际样品测定	304

三、方法的评价	304
(一) 准确度	304
(二) 精密度	305
(三) 灵敏度	306
(四) 专属性	306
(五) 不同方法测得结果的相关程度的比较	306

分析质量管理	306
--------	-----

示例 血清或血浆中安定及其主要代谢产物(去甲安定)的RP-HPLC测定	308
-------------------------------------	-----

参考文献	309
------	-----

第十三章 药品质量标准的制订 310

制订药品质量标准的原则	310
-------------	-----

制订药品质量标准的基础	311
-------------	-----

一、查阅文献和新药命名	311
二、新药化学结构或处方的确定	311
(一) 新药化学结构的确定	311
(二) 新制剂处方的研究	311
三、生产工艺和晶型	312
四、晶型的性质与药效	312
五、生产或贮存过程中带来的杂质或降解产物	313
六、含量测定方法的制订	314
七、药理及毒理作用的研究	314
八、药物动力学研究	315
(一) 吸收和排泄试验	315
(二) 分布试验	315
(三) 血浆蛋白结合试验	315
九、适当剂型的研究	315
十、新药的适应症、用法和用量	315

药品质量标准的主要内容及其要

点	316
一、名称	316
(一) 药品的十大命名法	316
(二) 国际上药品命名情况	317
(三) 我国对新药命名的若干规定	317
二、性状	318
(一) 聚集状态	318
(二) 晶型	318
(三) 色泽	319
(四) 嗅味	319

(五) 溶解行为·····	319
(六) 稳定性·····	319
三、物理常数·····	319
(一) 熔点和熔距·····	320
(二) 沸点和沸程·····	321
(三) 比旋度·····	321
(四) 折光率·····	321
(五) 粘度·····	322
四、鉴别·····	323
(一) 药典常用鉴别方法类型·····	323
(二) 不宜采用的鉴别方法·····	324
(三) 鉴别方法优劣的评价·····	326
五、杂质检查·····	327
(一) 制订杂质检查的原则·····	327
(二) 方法选择·····	327
(三) 杂质来源的考虑·····	327
(四) 其他问题·····	328
六、含量测定·····	328
(一) 制订含量测定方法的原理依 据·····	328
(二) 含量限度的制订·····	328
(三) 方法选择·····	329
制订药品质量标准的示例 重酒石 酸去甲肾上腺素注射液的质量 标准 (起草说明)·····	330
一、概况·····	330
二、生产工艺·····	330
三、修订的意见和理由·····	331
(一) 中文名称·····	331
(二) 外文名·····	331
(三) 结构式·····	331
(四) 分子量·····	331
(五) 含量限度·····	331
(六) 性状·····	332
(七) 鉴别·····	332
(八) 检查·····	332
(九) 含量测定·····	332
(十) 作用与用途·····	335
(十一) 用法与用量·····	335
(十二) 注意·····	335
(十三) 规格·····	335
(十四) 贮藏·····	335

参考文献·····	335
-----------	-----

第十四章 药物分析中几种新近常

用的色谱和光谱分析方法和技术 ····	336
---------------------	-----

概述 ·····	336
----------	-----

某些新近常用的色谱分析方法 ····	336
--------------------	-----

一、胶囊色谱·····	336
-------------	-----

(一) 简述·····	336
-------------	-----

(二) 原理·····	337
-------------	-----

(三) 方法特点·····	337
---------------	-----

(四) 胶囊色谱中常用的表面活性 剂·····	338
----------------------------	-----

(五) 应用示例·····	338
---------------	-----

二、手性分离色谱·····	339
---------------	-----

(一) 简述·····	339
-------------	-----

(二) 方法与原理·····	339
----------------	-----

(三) 三类手性分离方法的比较···	342
--------------------	-----

(四) 应用示例·····	342
---------------	-----

三、离子色谱·····	344
-------------	-----

(一) 简述·····	344
-------------	-----

(二) 类型特点与原理·····	344
------------------	-----

(三) 离子色谱中最常用的检测器··	347
--------------------	-----

(四) 应用示例·····	347
---------------	-----

四、高分辨气相色谱简述·····	348
------------------	-----

(一) HRGC的色谱柱·····	348
-------------------	-----

(二) 开管柱的进样方式·····	349
-------------------	-----

(三) 开管柱的选择和性能评价···	350
(四) 应用沿变略述以及今后发展 趋向·····	350

五、多维气相色谱简述·····	351
-----------------	-----

(一) 多维气相色谱的定义·····	351
--------------------	-----

(二) MDGC 的工作过程和相应设 备·····	351
------------------------------	-----

(三) MDGC的应用与最新发展···	351
---------------------	-----

六、常用的药物色谱分离的优化方法··	352
--------------------	-----

(一) 色谱响应函数·····	352
-----------------	-----

(二) 色谱优化函数·····	353
-----------------	-----

(三) 单纯形法·····	353
---------------	-----

几种颇有应用潜力的光谱分析方

法 ·····	355
---------	-----

一、差示分光光度法 ·····	355
-----------------	-----

(一) 简述·····	355
-------------	-----

(二) ΔA 法的类型和方法	356
(三) 应用示例	358
二、正交函数分光光度法	358
(一) 简述	358
(二) 基本原理	358
(三) 四个重要参数的选择及转换 曲线的意义	361
(四) 应用示例	362
三、近红外光谱分析法	364
(一) 简述	364
(二) 常见的 NIR吸收波长及其结 构归属	364
(三) 应用	365

四、核磁共振光谱定量分析法	369
(一) 简述	369
(二) 特点	369
(三) 定量分析方法	370
(四) 应用示例	372
五、质谱及其联用技术在药物分析上 的应用简介	373
(一) 简述	373
(二) 质谱法常用的离子化方式	373
(三) MS与分离步骤的联用	375
(四) MS 在药物分析中的应用方 面	379
参考文献	384

第一章 绪 论

一、药物分析学科的性质、任务与发展

药物分析学科是我国药学专业教学计划中规定设置的一门主要专业课程，旨在培养学生具备强烈的药物质量观念以及药物分析学的基本知识和技能。换句话说，药物分析学科是整个药学科学领域中一个重要的组成部分。哪里有药物，哪里就有药物分析。因之，药物分析学是一门研究与发展药物质量控制的“方法学科”。

为了全面控制药物的质量，保证用药的安全、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方法(包括物理学的、化学的、物理化学的、生物学的乃至微生物学的等等)，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，它所涉及的整个内容与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，它主要运用化学、物理化学或其他有关化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的质量问题。

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，应用时是否合理、应用后是否安全有效，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。

应该说：药物分析学科除了研究发展有关药物质量控制之外，还应为相关学科的研究开发提供必要的配合和服务。随着整个药学科学事业的迅猛发展，各相关学科对药物分析学科还在不断地提出新的要求。诸如，药剂学的剂型研究已经由一般的片剂或注射剂向着微囊制剂、调释制剂乃至靶向制剂等等方向发展；对于这些制剂都必须运用适当的分析方法进行药物代谢动力学以及相应质量标准的研究和制订；现代药物化学为了研究药物的化学结构与生物活性之间的关系，深入揭示药物分子与作用受体之间的关系，从而进行分子设计、化学修饰和定向合成以及生产工艺流程的优化和工艺过程的质量控制，当然也离不开现代分析手段的辅助；为了研究确定天然产物或中药的活性成分的化学结构，必须采用多种结构分析方法并进行综合的波谱解析；对于一些中成药质量的综合评价更应运用各种可能的先进的分离分析技术，才有可能打破目前往往难以全面评价的局面；至于，有关药物进入体内后的“命运”、药物及其代谢产物的分离分析以及相应药理学研究也绝然离不开以现代分离、分析方法作为“眼睛”……。

综上所述，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，而要深入到生物体内、代谢过程、工艺流程、反应历程和综合评价上进行动态地分析监控。因之，在方法上应该朝着更加准确、灵敏、精密、快速、多种方法联

用以及连续化、自动化、最优化、智能化方向发展。正是由于这种发展趋势，促使着药物分析学科也随之产生了新的“分化”和“综合”，除了常规的药品质量控制的学科内容外，在有关药物分析专业的课程设置和研究方向中已逐步形成了体内药物分析、工业药物分析、计算药物分析以及药物色谱分析、药物光谱分析等等一些新的分支学科，以适应药学科学事业全面发展的需要。实际上，这些新的分支学科的建立，也可视为原有学科与有关学科和技术相互渗透在新的层次上的再度“综合”。

二、药物分析与药典以及药品质量标准

由上可见，药物分析的基本任务是检验药品质量、保障人民用药安全、合理、有效的重要方面。正因为药品不同于一般产品，是用于防病、治病、诊断疾病、改善体质、增强机体抵抗力的物质，所以必须对药品质量进行全面地控制。为了确保药品本身的质量，应该遵循国家规定的药品质量标准（国家药典、部标准、地方标准）进行药品检验和质量控制工作。为此，国家设有专门负责药品检验的法定机构（中国药品生物制品检定所以及省、市、县各级药品检验所），药厂、医药公司以及医院药房等也都设有相应的质量检验部门。

随着药学科学事业的进步和发展，我国的药品质量和药品标准工作也在不断地提高。应该说，药品标准（特别是国家药典）既是组织生产、提高质量的手段，又是科学管理和技术监督的组成部分，也是联系科研、生产、供应、使用 and 检验的技术纽带。

药典是一个国家关于药品标准的法典，是国家管理药品生产与质量的依据。所以，它和其他法令一样具有约束力。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。制造与供应不合药典与药品质量标准规定的药品是犯法的行为。建国以来，我国已经先后出版了五版药典（1953、1963、1977、1985 和 1990）和若干种药品的部标准。中国药典和部标准属于国家药品标准。目前国家标准中收载的中西药品约共有 2500 种，地方药品标准近万种。这种三级标准的管理体系过去虽然发挥了很大作用，但由于各地生产水平参差不齐，往往同一品种，不同地区制订的标准存在差异，而药品出厂后则在全国范围内流动，不利于管理和提高。目前正准备通过若干年的治理整顿，扩大国家标准，减少地方标准，以利于统一标准和促进水平的提高。

为了更全面地加强对药品的管理，我国还制定了《中华人民共和国药品管理法》，经全国人大六届七次会议通过并经国家主席发布命令，已从 1985 年 7 月 1 日起开始施行。

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。

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，如（1990 年版），可以简称为中国药典（1990 年版）；如用英文表示则为 Chinese Pharmacopoeia（缩写为 ChP）。

药典的内容一般分为凡例、正文、附录三部分。为了正确地理解与使用药典，对凡例部分应予逐条地阅读与弄懂。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、类别、剂量以及贮藏等。有关临床用药问题，另组织编著了《中国药典临床用药须知》一书，以指导临床用药。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

色谱法、氧瓶燃烧法等内容，而红外吸收图谱已另成专辑出版。1990年版的药典书末附有三种索引：中文索引、汉语拼音索引与拉丁文索引。学会充分而有效地利用索引是十分重要的；为了快速地查阅药典，应该反复实践、多查多练。

目前世界上很多国家都有其本国的药典。在药物分析工作中可供参考的国外药典主要有：

英国药典 (British Pharmacopoeia, 缩写为BP), 目前版本为1988年版, 本书缩写为BP(1988)。一般版与版之间逐年出版补遗, 如BP 1988 Addendum 1989。

欧洲药典 (European Pharmacopoeia, 缩写为EuropP), 目前版本为第二版, 自1980年开始出版, 分为Part I与Part II; Part II至1990年出版至第十四分册。

美国药典 (The United States Pharmacopoeia, 缩写为USP), 1990年为XXII版。

美国国家处方集 (The National Formulary, 缩写为NF), 1990年为XVII版。

USP (XXII) 与NF (XVII) 合并为一册出版, 缩写为USPXXII-NFXVII, 本书则以USP(XXII)示之。与BP类似, 一般版与版之间逐年出版补遗, 如: USPXXII-NFXVII Supplement①。

日本薬局方, 目前为第十一改正日本薬局方, 日本公定書协会広川書店出版, 1986年版[本书缩写为JP(11)]。

国际药典 (The International Pharmacopoeia, 缩写为Ph Int), 目前为第三版, 分为三卷: 第一卷为一般分析方法 (1979); 第二卷为质量标准规格 (1981); 第三卷也是质量标准规格 (1988); WHO。

为了方便起见, 本书在引用各国药典收载内容时, 即在文中以该国药典的缩写注出, 不再于章末引作文献。

作为药物分析工作者, 不仅应正确地理解与使用药典与药品标准, 而且还应熟悉药品标准制订的原则与基本过程。药品标准的制订是一项严肃的任务。一个切合实际的、有科学根据的规格标准是生产实践和科学研究工作成果的概括。有关药品标准制订的详尽内容将在本书第十三章专章讨论。

三、药品检验工作的基本程序

药品检验工作是药品质量控制的重要组成部分, 其检验程序一般为取样、鉴别、检查、含量测定、写出检验报告。

取样 分析任何药品都有个取样问题, 取样虽很简单但却很重要, 要从大量的样品中取出少量样品进行分析, 要考虑到取样的科学性、真实性和代表性, 不然就失去了分析的意义。据此, 取样的基本原则应该是均匀、合理。

药物的鉴别 药物的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或测试某些物理常数, 例如离子反应、官能团反应、光谱特征、色谱特征等等, 来判断药物的真伪。通常, 某一鉴别试验只能体现药物的某一特性, 绝不能将某一个鉴别试验作为判断的唯一根据, 而应联系其他有关项目全面考察一个药物, 才不致得出错误的结论。例如, 一些药典在醋酸可的松项下不仅规定了比旋度的要求, 而且规定了其紫外与红外吸收光谱特征, 同时还规定有官能团反应等等。

药物的检查 药物的检查主要是对生产或贮存过程中可能引进或产生的杂质，按照药品质量标准规定的项目进行检查，以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。药物在不影响疗效、人体健康和质量检查的原则下，可以允许有微量杂质存在，所以，一般为“限度检查”。有关药物杂质检查的基本内容将在下一章集中讨论并在其后的药物章节中结合该类药物的特殊杂质检查予以阐述。

药物的含量测定 药物通过鉴别、检查，认为合格后即可进行含量测定。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。因为药典与药品标准中收录的药物一般均规定有具体的含量要求；含量测定就是用来测定药物中主要有效成分的含量是否符合规定要求的一个重要环节。关于药物含量测定的具体内容将在以后各药物章节项下予以详细的论述。

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来判定药物的优劣。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。只要有任何一项不符合规定要求，那么，这个药物即为不合格的。

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、气味、溶解度、澄清度、晶型等都反映质量的好坏，甚至疗效的差异。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。

检验报告的书写 上述药品检验程序完毕后，还应写出检验报告，并应根据检验结果作出明确的结论。结论应包括：药品名称、制剂规格以及是否符合某质量标准的规定等；对不符合规定的药品还应提出处理意见，以供有关部门参考。通常，检验完毕后，可能会出现以下四种情况：

全面检验均符合质量标准者：例如，本品为“维生素C”；符合中国药典（1990年版）的规定。

全面检验后有个别项目不符合规定，经调查研究并慎重考虑后，认为尚可供药用者：例如，本品为“葡萄糖”；检“乙醇溶液的澄清液”不符合规定，其他各项检验均符合中国药典（1990年版）的规定。认为可改作“口服葡萄糖”用，但不得供制备注射剂用。

全面检验后不合药用者，或虽未全面检验、但主要项目不合规定，已可作不得供药用处理者：例如，本品为“葡萄糖注射液”，其热原检查不符合中国药典（1990年版）的规定，不得供药用。

根据送验者要求，仅作个别项目检验者：例如，本品（磺胺嘧啶钠注射液）的pH值为10.2，检“pH值”符合中国药典（1990年版）的规定。

四、全面控制药品质量的科学管理

上面已经述及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，而药物的分析检验只是其中重要的一环。国家和各级政府为了确保药品质量，制订出每种药品的管理依据，即药品质量标准。一个切合实际的、有科学根据的质量标准应该是从药物的研究试制直到临床使用整个过程工作成果的概括。由此可见，药品质量的全面控制涉及到药物的研究、生产、供应、临床以及检验许多环节；为了实行有效的质量管理，除了每个过程都应进行严格的分析检验之外，许多国家都根据自己的实际情况制定了一些科学管理规范 and 条例。尽管这些内容有的已经超出了药物分析学科的范围，但是，为