



# 四川理工学院课程实施大纲

课程名称：药物分析

授课班级：制药工程拔尖班

任课教师：梁兴勇，罗荣珍

工作部门：化学与制药工程学院

联系方式：13795584502（67175）

四川理工学院制

2015年8月

# 《药物分析》课程实施大纲

## 基本信息

课程代码:

课程名称: 药物分析

学 分: 2

总 学 时: 30

学 期: 第 6 学期

上课时间: 教务处统一安排

上课地点: 教务处统一安排

答疑时间和方式: 课前、课后、考试前; 面对面或电话

答疑地点: 教室、汇南实验室

授课班级: 制药工程

任课教师: 梁兴勇 罗荣珍

学 院: 化学与制药工程

邮 箱: 287286901@qq.com

联系电话: 13795584502 (67175)

# 目 录

1. 教学理念 .....	1
1.1 关注学生的发展 .....	1
1.2 关注教学的有效性 .....	2
1.3 关注教学的策略 .....	4
1.4 关注教学价值观 .....	5
2. 课程介绍（课程描述） .....	7
2.1 课程的性质 .....	7
2.2 课程在学科专业结构中的地位、作用 .....	7
2.3 课程的前沿及发展趋势 .....	8
2.4 学习本课程的必要性 .....	9
3. 教师简介 .....	9
3.1 教师的职称、学历 .....	9
3.2 教育背景 .....	9
3.3 研究兴趣（方向） .....	10
4. 预修课程（先修课程） .....	10
5. 课程目标 .....	10
5.1 知识与技能方面 .....	10
5.2 过程与方法方面 .....	10
5.3 情感、态度与价值观方面 .....	10
6. 课程内容 .....	11
7. 教学安排（教学日历） .....	25

---

8. 教学方法（教学方式）	26
8.1 课堂讲授	26
8.2 案例分析	26
8.3 讨论与探究法	26
8.4 自主学习法	26
8.5 实验训练	26
9. 课程要求	27
9.1 学生自学的要求	27
9.2 课外阅读的要求	27
9.3 课堂讨论的要求	28
9.4 课程实践的要求	28
10. 课程考核方式及评分规程	28
10.1 出勤（迟到、早退等）、作业、报告的要求	28
10.2 期中考核	29
10.3 成绩的构成与评分规则说明	29
10.4 考试形式及说明（含补考）	29
11. 学术诚信规定	30
11.1 考试违规与作弊	30
11.2 杜撰数据、信息等	30
11.3 学术剽窃等	30
12. 课堂规范	30
12.1 课堂纪律	30

---

12.2 课堂礼仪 .....	31
13. 课程资源 .....	31
13.1 教材与参考书 .....	31
13.2 专业学术专著 .....	33
13.3 专业刊物 .....	33
13.4 网络课程资源 .....	34
14. 学术合作备忘录（契约） .....	35
14.1 阅读课程实施大纲，理解其内容 .....	35
14.2 同意遵守课程实施大纲中阐述的标准和期望 .....	35
附录： 《药物分析》课程讲义 .....	36

# 1. 教学理念

药物分析是我国药学专业和制药工程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。它主要运用化学、物理化学或生物化学的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及其制剂的质量控制方法。因此，药物分析是一门研究与发展药品质量控制的“方法学科”。通过本课程教学使学生具有完整的药品质量观念，掌握研究解决药物质量问题的理论和技能，从而为保证用药的安全、合理、有效及从事药物分析检验，研究开发新药等工作奠定基础。

## 1.1 关注学生的发展

作为一名教师，“教书育人”是我们最本质的工作，但是“教书”不只是教会学生们书本上的知识，还应更关注学生其它各方面的发展。教育的本质则在协助学生探索自我，并从发现自我、开启自我到实现自我，进而能不断地超越自我。其目的都是更好地为学生发展服务，务求可让学生得到可持续发展的能力，从而提高学生的全面素质。（1）关注学生的“主体地位”，现代教育的特征就是发展人的主体性，追求人的全面发展。如果我们还一直充当“主角”，而学生仅仅充当的是“配角”，剥夺了他们自主学习的权力，必定对学生的全面发展造成影响。教师应“以学生的发展为本”，因此，我们要牢固树立以学生为主体的教学观念，激发学生参与意识，把主动权归还学生，相信每一位学生都有发展，给学生提供更多的参与机会，给学生搭建一个自主学习的舞台，培养学生为了适应未来的生活而努力准备。（2）关注学生的“学习兴趣”学生的学习兴趣直接影响一节课的教学效果，因为“兴趣是最好的教师”，“没有兴趣的学习，无异是一种苦役；没有兴趣的地方，就没有智慧和灵感。”入迷才能叩开思维的大门，智力和能力才能得到发展。课堂上看学生的学习兴趣如何，可从这几点观察：教师是否有创设各种情境诱发学生的求知欲；教师是否能提出矛盾的问题，引起学生的疑惑；教师是否以生动的实例，描述枯燥的概念，使比较抽象的内容变得通俗形象；教师是否有利用思辨问题或实验结论作引导，这样既可激发学生的学习兴趣又可启发学生的思考。（3）关注学生情感、态度与价值观的体现与发展，作为老师，在强调学习基本知识的过程中，要潜移默化地培养学生积极的人生态度，正确的价值观、人生观和科学的世界观，使学生在学习知识的过程中学会正确的价值选择，逐步具有社会责任感，努力为人民服务，树立远大理想。教师应该在思想观念上实现重大转变，充分利用教材和各种有用信息对学生进

行培养。处处注意创设民主、宽松的课堂教学氛围，以幽默的话语、尊重和赞赏，正确引导与启发学生，使学生在会心的笑容中轻松掌握知识与方法，并敢于表达自己的情感体验及对自己、同伴、老师作出合理的评价，使每个学生在这方面都能得到更好的发展。

(4) 关注每一个学生的发展，每个学生是不同的个体，有着不同的生活背景，他们在学习中有着不同的经验与体会，对同一个问题的解决，不同的学生也会表现出不同的思维习惯及见解。美国哈佛大学心理学家加德纳的《智力的结构：多元智能理论》告诉我们：每个人都有着八种智能，而且每个人这八种智能的发展也将不同，所以我们的教学要关注学生个性差异，学生不是一个机器制造出来的工业品，要承认和接受学生身心发展、认知规律的差异，不能强求一致。最后，我们还应多表扬，激励学生，让学生们变得更主动，更自信！

## 1.2 关注教学的有效性

药物分析是制药工程和药学专业的专业课程，研究药品质量控制的方法学科，是药品全面质量控制的一个重要组成部分。“高品质的药品是生产出来的，而不是检验出来的”，单一的“检验决定质量”模式已经不能有效地对药品质量进行控制。目前药品质量控制已经深入到药品生产全过程，通过对生产工艺的优化获得安全有效的药品，即“生产决定质量”。而“质量源于设计”的模式也将在药品质量控制中不断发挥作用，成为今后药品质量控制的发展方向。为了适应药品质量控制模式的不断发展和进步，并且满足制药工程专业和药物制剂本科层次学生学习的需要，本药物分析教学定位在培养适应高等教育形势发展的医药复合型人才，解决我国教育体系中长期以来存在的教育与生产实际相互分离的矛盾。新的课程理念追求“课堂教学的有效性”，即使课堂教学在一定的时间内通过设置一定的教学情境、采用适当的教学模式，并在和谐民主的师生双边活动中让学生获得最佳的学习效果。在教师的主导下，无论是精讲导学，还是巧问诱思，要充分认识到学生在学习过程中的主体性，以使学生在有限的课堂教学时间里得到最多的收获。为切实提高课堂教学的有效性，可采取以下措施：

### 1.2.1 创设教学情境，激发学习动机，来提高课堂教学的有效性

建构主义认为，学习总是和一定的社会文化背景即“情境”相联系的。学生的学习则更加依赖于实际情境，要在多媒体创设和模型虚拟的接近实际的问题情境下进行学习。在新课开始前，教师可借助各种教学手段展示问题情境，引起学生的求知欲望，激发学生的学习兴趣，然后进一步明确学习目标，从而使学生形成积极的学习内驱力。创

设教学情境，激发学习动机，就是让更多的学生主动参与。学生是课堂教学的主体，如果学生不愿学、不想学，那么，提高课堂教学有效性就是一句空话。学生主动参与的前提是要有学习动机，因此，有效的课堂教学的前提就是激发学生的学习动机，唤起学生对学习的兴趣，激励学生求知的渴望和取得成就的愿望。

### 1.2.2 改变课堂教学模式来提高课堂教学的有效性

(1) 恰当的引导、适时的点拨进行探究质疑，就教学过程而言，以往的分析化学教学模式是典型的“满堂灌”，用知识结果代替知识的形成过程，一切由老师安排好，老师把知识的重点、难点嚼得很细，再灌送给学生，学生通常是被动接受，缺少独立、自主、实践、体验。本实施大纲提倡强调学生的自主探究过程。在新课学习中，教师要组织学生参与、探究新知的全过程，为学生留下探索与思考的余地，允许学生以不同的方式理解和解答问题，给学生提供合作与交流的机会，使学生在合作的过程中学习别人的方法和想法，表达自己对问题的看法，从而学会从不同的角度认识分析化学，养成与人合作与交流的习惯，获得积极的情感体验。

(2) 实施“课程实施大纲导学”教学模式，“课程实施大纲导学”教学法是一种新型的教学模式，它旨在通过学生的自主学习，培养学生的自学能力，提高教学效益。所谓“课程实施大纲导学”，是指以课程实施大纲为载体、以导学为方法、以教师的指导为主导、以学生的自主学习为主体，师生共同合作完成教学任务的一种教学模式。在这种模式中，学生根据教师设计的课程实施大纲，认真阅读教材，了解教材内容，然后，根据课程实施大纲要求完成相关内容。学生可提出自己的观点或见解，师生共同研究学习。这种教学模式一方面满足了学生思维发展的需要，另一方面又能满足学生自我意识发展的需要，对学生的自我发展和自我价值的体现有十分积极的作用。而教师则不仅仅是知识的传授者，更重要的任务是培养学生的自学能力、自学习惯，教会他们怎样学习、怎样思考，提高学生分析问题、解决问题的能力。

(3) 建立民主和谐的师生关系来提高课堂教学的有效性，心理学调查表明，积极的师生关系能促进教育教学活动的开展。教师应该尊重学生在教学中的主体地位，积极为学生提供交往、沟通和探索的机会。例如，在分析化学教学中，教师可以就工业生产中与本课程相关的一些实际问题以课堂讨论的形式介绍给学生，在讨论和辩论时，让学生据理力争，充分发表自己的见解，促使他们在相互交流中达到启迪思路、发展思维，动情、晓理、端行。教师要尽力做到对学生不指责、不呵斥、不急躁，多给予热情的鼓励和引导。这样，学生就会“亲其师而信其道”，更加热爱学习。其次，教师在课堂上

要用富有情感、生动形象的语言，激起学生的学习热情，让学生感到教学内容生动有趣。教学语言要饱含对学生的引导，凝聚对学生的期望。如经常用“谁能想出更多更好的方法”、“你来试试，可以吗”之类的话引导、激励学生积极思维，及时给予肯定性评价。再次，课间多和学生交流，了解他们的思想状况、学习状况、生活状况等，尤其是那些问题学生的生活状况，要使他们感受到老师是在真正地关心他，使学生从内心真正地认识到要好好学习。

(4) 充分利用课堂教学评价来提高课堂教学的有效性，学生在学习新知识后，教师应根据不同的教学目标设计练习题，做到在每个新知识点后都要进行达标检测。在这环节中教师要选择合适的检测题，以达到巩固所学知识、形成技能、完善认知建构的目的。教师要精心设计一组练习题，了解学生对新知识的综合掌握情况，并检测掌握运用学法的效度，进行形成技能技巧、发展能力的训练。由于学生之间的知识和能力差异是客观存在的，为了在课堂上尽可能地照顾这种差异，练习题组的设计也要有一定的层次，注意体现一定的梯度，要循序渐进，由易到难，由简单到复杂，螺旋上升，不要在一个平面上徘徊。有层次和合理的梯度，才能使学生产生向上的动力。

### 1.3 关注教学的策略

目前我校制药工程系药物分析因学时少，授课内容多的原因，教学主要以讲授导向学习 教学法为主，结合制药工程本科的药物分析现有的实际教学体系，进行混合式问题导向学习 教学法的初步尝试，具体在案例的选择和实施要综合考虑：

一方面，根据药物分析课程与学时安排的特点进行选择，可以在某些重点或容易混淆学习记忆的章节后设计一些案例分析，以加强区分学习。另一方面，所选案例要比较贴近生活，学生对教学案例有一定的了解，在此基础上融入课堂基础知识的疑点和难点。三是要合理掌握利用好时间，可以选择在课堂讲授的基础上，以复习的形式提出案例并分析所提出问题，让学生在课余时间围绕问题进行独立思考、查阅资料解决问题。在下次上课的时候，利用 0.5 学时进行分组讨论，既融入了问题导向学习 教学的精髓，也符合本专业现阶段的教学模式。教材所涉及典型药物分析内容中，所列药品品种较多，授课过程中不可能面面俱到，关键是要教会学生学习的方法和技巧，教师采用选择几种典型药物的分析进行讲授，剩下部分，采用分组学习，让学生利用课外时间进行小组自学，在下次课时，留一定的时间进行学习交流，教师再在交流的基础上进行总结，以这种方式进行教学，可以克服药物分析学时较少与教学内容较多之间的矛盾。

一直以来,药物分析教学以单一的讲授导向学习教学方法为主,强调以教师为主体,采用“灌输式”的方法,片面强调知识的传授,使学生在教学过程中处于被动接受的地位,教师与学生、学生与学生之间缺乏互动交流,忽视了自主学习能力和创新能力的培养。但讲授导向学习教学法在教学上具有较好的可控性,课堂传授的信息量大且知识点明确、系统,易于学生整理记忆,而且集中授课,班容量大,也有利于充分利用教学资源。

问题导向学习是将传统教学中以教师为中心的模式转变为以学生为中心的模式,将基础的理论知识与实际应用相结合,使学生接触到实际分析研究工作中的一些真实案例,让学生围绕一些复杂的、真实的问题而进行的一种有针对性的、实践性的学习。问题导向学习教学的出发点(或最终目的)是促进学习者建构广泛而灵活的知识基础,发展有效的解决问题的技能,发展自我引导的终身学习技能,成为内在的自我激励者和有效的合作者。而且问题导向学习教学除了促进了学生进行开放式探究的兴趣,启发他们的思维外,还可以促进教师不断更新知识、追踪学科发展动向,关注相关领域的研究前沿,促进高校教师队伍的整体学术水平的发展。

问题导向学习教学理念的精髓在于强调把学习设置到复杂的、有意义的问题情境中,通过让学习者相互合作解决真实性问题,共同探讨学习隐含于问题背后的科学知识,形成解决问题的技能以及寻找和应用资源的能力,并发展自主学习的能力,与人沟通的能力和团队协作的能力。目前,问题导向学习理念和教学模式已成为我国各级学校基础教育改革的重要思路。但基础学科是以学习基础知识为主,有时甚至很难把某些知识点融汇到案例中,采用纯粹的问题导向学习教学显得牵强,也失去了问题导向学习的趣味学习的意义,因此本教学小组将问题导向学习教学法与传统的讲授导向学习教学法结合起来,形成了所谓的混合式问题导向学习教学法(hybrid PBL),就是在保留实验室训练和适量的大课的基础上,增加以教师指导的小组讨论为特点的问题导向学习教学方法。

## 1.4关注教学价值观

价值多元化时代的到来,使人们的生存与发展面临着新的机遇与挑战。教育是专门培养人的一项社会实践活动,课堂教学需要重新进行价值定位和行为反思以应对时代的挑战。关注情感、态度、价值观是以人为本思想在教学中的体现,其实质就是关注人。关注人(关注情感、态度、价值观)与关注学科(关注知识、技能与过程、方法)也是教学中一对至关重要的关系,从学生的角度来说,它表现为乐学与学会、会学的关系;

从教师的角度来说，它表现为教书与育人（教知识与教做人）的关系，从教学的角度来说，它表现为认识与情感的关系。学科教学的重心在学科还是在人？关注学科还是关注人反映了两种不同的教育价值观。过分关注学科，过分强调学科的独立性和重要性，是学科本位论的反映。学科本位论把学科凌驾于教育之上，凌驾于人之上，学科成为中心，成为目的，学校教育、课堂教学成为促进学科发展、培养学科后备人才的手段，这种只见学科不见人的教育观从根本上背离了教育的基本性质和神圣使命。从实践层面讲，以学科为本位的教学是一种“目中无人”的教学，它突出表现为：重认知轻情感、重教书轻育人，学科教学一定要以人的发展为本，服从、服务于人的全面健康发展。在教师的课堂教学理念中，包括每一位学生在内的全班所有的学生都是自己应该关注的对象，关注的实质是尊重、关心、牵挂，关注本身就是最好的教育。关注学生的情绪生活和情感体验，用“心”施教体现着教师对本职的热爱，对学生的关切，体现着教师热切的情感，关注学生的道德生活和人格养成。课堂不仅是学科知识传递的殿堂，更是人性养育的圣殿。课堂教学潜藏着丰富的道德因素，“教学永远具有教育性”，这是教学活动的一条基本规律。教师不仅要充分挖掘和展示教学中的各种道德因素，还要积极关注和引导学生在教学活动中的各种道德表现和道德发展，从而使教学过程成为学生一种高尚的道德生活和丰富的人生体验，这样，学科知识增长的过程同时也就成为人格的健全与发展过程，伴随着学科知识的获得，学生变得越来越有爱心，越来越有同情心，越来越有责任感，越来越有教养。当然，这也要求教师一定要加强自身修养，不断完善自己。总之，关注人的教学才能使学科教学同时成为情感、态度、价值观的形成与发展的过程，从而真正实现人的发展。

在分组讨论时，问题导向学习教学法要求较高，尤其是教师的人力和教学资源投入较多，本专业本科教学现阶段可能难以实现。故在目前本专业的实际条件和教学内容的要求下，本教学小组将每个班级分为3~5个小组，每个小组选择1~2个感兴趣的问题，在小组内进行讨论确定后，进行整理制作多媒体课件，推选一名同学进行主题发言，其他同学进行必要的补充完善。其他组的同学也可以针对该组同学所讲内容进行提问，建议每个小组轮流推荐主题发言人，并对小组发言人或提问的同学给予评分，作为平时成绩的一部分，充分调动同学们参加课堂讨论的积极性。在整个讨论过程中要让学生意识到课上的发言既是培养学生语言表达能力、分析问题的能力和应变思考的能力，也是培养同学之间团队协作和人际交流的能力。要让学生意识到付出多（查阅资料和思考问题多），收获就多（相关知识掌握就多）的道理，使他们能在课上课下积极参与到

案例的材料收集和分析讨论中,真正使问题导向学习教学法在本专业的药物分析教学中获得实际价值。

## 2. 课程介绍（课程描述）

### 2.1课程的性质

药物分析是我国制药工程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。它主要运用化学、物理化学或生物化学的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及其制剂的质量控制方法。因此,药物分析是一门研究与发展药品质量控制的“方法学科”。通过本课程教学使学生具有完整的药品质量观念,掌握研究解决药物质量问题的理论和技能,从而为保证用药的安全、合理、有效及从事药物分析检验,研究开发新药等工作奠定基础。

制药工程专业毕业生,主要进入药品生产、药品流通、药品研发、药学服务等相关岗位工作。因为药品是用于治疗救人,保护健康的特殊商品,药品的质量必须达到规定的质量要求,才能保证用药的安全和有效,从事这些岗位工作,都要求从业者对药物的质量及质量控制方法要有所了解。

药物分析是药学专业岗位群必须具备的核心专业知识。各种药学类职业资格考试(如执业药师、从业药师、医药商品购销员资格)及药学类培训,都将《药物分析》作为重要的专业课或设立为独立的考试科目。

### 2.2课程在学科专业结构中的地位、作用

药物分析是药品使用安全、有效和合理的有效保障,在药品的研制、生产、经营、使用和监管时进行全面的动态的药物分析,离不开药物分,哪里有药物哪里就有药物分析。药物分析既是药物研究与开发的重要组成部分,又是制药高技术综合系统中各单元相互关联的重要纽带,在靶点与药物发现,临床前药物开发与研究、临床药物开发与研究、药物注册评审和批准上市与在评价等新药研究中起到工具和“眼睛”的作用。在药品生产过程中,用于控制中间体质量和对生产工艺进行优化,最终产品的质量,高品质的药品是生产出来的,而不是检验出来的,单一的“检验决定质量”模式已不能有效地对药品质量进行控制。在药品经营和流通中,必须按照药品规定的贮运和保存条件,定期对药品进行分析和检验,并在有效期内销售和使用。在药品的使用中,患者的生理因

素、病理因素、基因类型等都影响药物的体内过程，开展治疗药物浓度检测，指导医生合理给药，保证临床用药安全、有效、合理的重要措施。药物分析为临床药学的研究提供灵敏、快速、准确的分析方法。在药品监督管理中，国家食品药品监督管理局（CFDA）主管我国的药品监督管理工作，药物分析时国家对药品监督管理的重要技术支撑和工具手段。

### 2.3课程的前沿及发展趋势

药物分析是研究药物质量规律与发展药物分析与控制的科学。药物是预防、治疗、诊断疾病和帮助机体恢复正常机能的物质。药品质量的优劣直接影响到药品的安全性和有效性，关系到用药者的健康与生命安危。虽然药品也属于商品，但由于其特殊性，对它的质量控制远较其他商品严格。因此，必须运用各种有效手段，包括物理、化学、物理化学、生物学以及微生物学的方法，通过各个环节全面保证、控制与提高药品的质量。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 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。可以说，哪里有药物，哪里就有药物分析。

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)、色谱与核磁共振谱联用技术(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。

以上可以看出,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。

## 2.4学习本课程的必要性

药物分析课程是在化学、生物学和药学基础上开设的制药工程专业课,课程的教学目标是培养学生具备强烈的药品质量全面控制的观念,使学生掌握药物分析研究的方法和技能,从而能够胜任药品研究、生产、供应、临床使用及监督管理过程中的分析检验工作,并具备创新研究和解决药品质量问题的思维和能力。通过本课程的学习和实践锻炼,使学生能够熟练掌握药物的结构、性质、质量特征与分析研究方法选择之间的关系,并具备依据不同的药物分析目的有针对性地进行分析方法的优化设计与实施的能力,以满足药品质量全面控制对药物分析专业人才的要求。在药物分析的学习过程中,通过药物分析基本操作技能的严谨规范训练、创新能力、独立分析问题和解决药物分析实际问题的能力锻炼,学生能养成良好的专业素养和实事求是的科学作风,能够胜任我国药物研究和生产从仿制为主导创制发展的历史性转变时期的各种药物分析工作。在通过《药物分析》学习,为药学工作中的药物应用基本知识和技能学习奠定基础,增强继续学习和适应职业变化的能力奠定基础。

# 3. 教师简介

## 3.1教师的职称、学历

梁兴勇, 讲师, 博士研究生

## 3.2教育背景

2003.09-2007.06 四川大学华西药学院学士

2007.09-2010.06 四川大学华西药学院硕士研究生

2010.09-2013.06 四川大学华西药学院博士研究生

### 3.3研究兴趣（方向）

药物分析和天然有效物提取及结构修饰

## 4. 预修课程（先修课程）

《无机化学》《分析化学》、《仪器分析》、《有机化学》、《生物化学》、《药物化学》、《药剂学》等

## 5. 课程目标

### 5.1知识与技能方面

该课程主要运用化学、物理化学的或生物化学的方法和技术来研究和解决化学结构已经明确的合成药物、天然药物及其制剂的质量控制问题。同时，也为药物化学、药理学、药剂学等主要专业课程提供方法学支持和技术保障。从新药的研究开发到临床合理用药的全过程，从新药的结构分析到药品进入人体的生物转化等全方位，均离不开本课程的教学内容与要求。通过本课程的教学，使学生获得药品分析方法建立、药品质量标准制定、生物样品检验、药物代谢动力学研究、治疗药物监测、给药方案个体化实施等方面的基本理论、基本方法和基本技能，以达到上述人才培养目标与要求。该课程主要讲授执行和制订药品质量标准的基本理论、基本方法、基本技能及八大类典型药物及其制剂质量控制方法，其任务是使学生胜任药品研究、生产供应和临床使用过程中的分析检验工作，具有探索解决药品质量问题的基本思路和能力。为今后从事药品检验、新药质量标准研究和药物分析工作打下基础。

### 5.2过程与方法方面

在药物分析教学中，注重教学的过程管理，在掌握药物分析基础知识的基础上，重点培养学生独立思考问题、解决问题的能力，在不断的学习积累过程中，逐步建立起创新意识和创新思维。采用的教学方法：讲授导向学习教学方法、问题导向学习教学方法、自学和讨论。

### 5.3情感、态度与价值观方面

教师在传授知识的同时，也关注学生情商的培养。在学习上，教会学生们科学的学习方法，严谨的治学态度；在学习规划、人生阶段性规划方面，给予学生正确的引导，使得学生们建立起积极向上的、乐观的生活态度，建立起切合实际的人生阶段性目标。

## 6. 课程内容

### 第一章 绪论与药典概况（2 学时）

#### 一、目标与要求

- （一）掌握：药品检验的基本程序。
- （二）熟悉：药品标准和药典。
- （三）了解：了解本课程的性质和任务，药物分析的发展趋势。

#### 二、教学内容

##### （一）上课对学生的要求

1.认真听讲，对药物分析的概念、药品标准，中国药典、常用外国药典中有关的规定必须熟练掌握，因为这些知识点是各类考试中的常考的内容。

2.对本课程的性质、任务，以及药物分析的发展趋势做常识性了解。

##### （二）教学过程

1.教学方法与手段：采用多媒体教学，理论的讲解和实例的分析相结合。

2.教学具体过程：

按照我+我的要求+我这门课的模式，教师自我介绍，并按照平时成绩登记册点名，教师与学生相互认识；教师介绍药物分析的学习的总体要求：《药物分析》属于制药工程专业任选课，也是考试课，期末考试卷面成绩占 60%，平时成绩占 40%，平时成绩评分标准见 10.3 。

②上课缺勤、迟到、请假按照学校学籍管理相关规定办理，见 10.1 。

授课内容：上课讲授约 80 分钟完成绪论内容的介绍，下课前对本堂课所学内容进行简单回顾，告知学生下次课的教学内容，让同学们做好课前预习，并布置课后作业。

第一节 药物分析的性质和任务

第二节 药品质量控制模式的发展概况及控制药品质量的科学管理

第三节 药品检验的要求和工作程序

第四节 药品质量标准

重点讲解：药品检验的基本程序、药典内容、药品标准制定的方法和原则。

一般介绍：药物分析的性质和任务、药品质量控制模式的发展概况，药品管理的法律法规，药物分析术语，药品标准类型。

3.思考题：

(1) 药物分析课程中常用的分析方法有哪些？

(2) 关注 CFDA 网站有关药品信息或者新闻网站中与药品质量相关的新闻，完成一篇短文，阐述药品质量检测与控制的重要性。

## 第二章 分析数据的处理与分析方法的验证（1 学时）

### 一、目标与要求

(一) 掌握：掌握分析方法验证的目的和内容。

(二) 熟悉：熟悉误差与数据处理。

(三) 了解：了解误差的分类和有效数字及其运算规则，了解验证内容的选择。

### 二、教学内容

#### (一) 上课对学生的要求

1. 课前预习新课内容，上课认真听讲，积极发言，课后及时复习消化课堂教学内容，并完成相关作业。

2. 掌握教学中的重点和难点。

#### (二) 教学过程：

1. 教学方法与手段：采用多媒体教学，理论的讲解和实例的分析相结合。

2. 教学具体过程：

提问：复习分析化学中误差与数据处理相关知识点；误差与准确度，方差与精密度之间的关系。

授课内容：上课约 40 分钟，完成两节内容，并总结本章节重点难点内容，布置思考题作业。

#### 第一节 误差与数据处理

#### 第二节 分析方法验证

重点讲解：分析方法验证的目的、内容，验证项目：准确度、精密度、专属性、检测限、定量限、线性、范围、耐用性。

一般介绍：误差的概念与分类，有效数字的概念、有效数字的记录、修约及运算规则，验证内容的选择。

#### 3. 思考题

1) 简述药品质量标准分析方法验证的内容。

2) 简述药品分析方法验证的用途。

## 第三章 制药工业中样品的采集与预处理（2 学时）

## 一、目标与要求

- (一) 掌握：样品的预处理方法、凯氏定氮法、氧瓶燃烧法。
- (二) 熟悉：样品种类、样品的采集。
- (三) 了解：样品离线和在线的取样方法。

## 二、教学内容

### (一) 上课对学生的要求

1. 课前预习新课内容，上课认真听讲，积极发言，课后及时复习消化课堂教学内容，并完成相关作业。

2. 掌握教学中的重点和难点。

### (二) 教学过程：

1. 教学方法与手段：以多媒体教学为主，辅以实例分析。

2. 教学具体过程：

提问：样品的分类、样品预处理的方法。

授课内容：上课约 70 分钟，完成三节内容，并总结本章节重点难点内容，布置思考题作业。

### 第一节 样品种类及采集

### 第二节 样品离线与在线的取样方法

### 第三节 样品预处理

重点讲解：样品的预处理方法分类，不经有机破坏的预处理方法、经有机破坏的预处理方法，其中重点介绍凯氏定氮法和氧瓶燃烧法。

一般介绍：样品种类、样品的采集，样品离线和在线的取样方法。

### 3. 思考题

1) 选择氧瓶燃烧法所必备的实验物品包括（ ）。

A. 磨口硬质的玻璃锥形瓶    B. 铂丝    C. 氢气    D. 无灰滤纸    E. 凯氏烧瓶

2) 试述氧瓶燃烧法的原理、特点、应用范围、吸收液的作用及选择原则。

3) 湿法破坏法根据所用试剂的不同，可以分为那几种？各有何特点？

4) 干法破坏法是如何进行的？应用范围及注意问题有那些？

## 第四章 药物的鉴别试验（2 学时）

### 一、目标与要求

- (一) 掌握：鉴别试验的目的、药物性状和物理常数的测定及其对药物鉴别的作用，

常用鉴别方法与选择。

(二) 熟悉：鉴别试验的影响因素与注意事项。

(三) 了解：鉴别试验方法的验证。

## 二、教学内容

(一) 上课对学生的要求

1. 课前预习新课内容，上课认真听讲，积极发言，课后及时复习消化课堂教学内容，并完成相关作业。

2. 掌握教学中的重点和难点。

(二) 教学过程：

1. 教学方法与手段：以多媒体教学为主，辅以提问和实例分析。

2. 教学具体过程：

提问：药物鉴别实试验的意义何在？中国药典收载的物理常数有哪些？TLC, HPLC 及 GC 用于鉴别时一般采用的方法是什么？

授课内容：上课约 80 分钟，完成四节内容，并总结本章节重点难点内容，布置思考题作业。

第一节 鉴别试验的项目

第二节 鉴别试验方法和方法选择原则

第三节 鉴别试验条件

第四节 鉴别试验的方法验证

重点讲解：鉴别试验的目的、一般鉴别与专属鉴别试验的区别、化学鉴别法、光谱鉴别法、色谱鉴别法、显微镜鉴别法、指纹图谱和特征图谱鉴别法。

一般介绍：鉴别试验的项目、鉴别试验方法的选择、鉴别试验的条件、鉴别试验的方法验证。

3. 思考题

1) 吸收系数有几种表示方法？中国药典收载的是哪种形式？

2) 简述一般鉴别试验与专属鉴别试验的区别。

3) 简述影响鉴别试验的条件。

4) 鉴别试验鉴别的要务是（ ）

A. 未知药物

B. 储藏在标签容器中的药物

C. 结构不明确的药物

D. B+C

E. A+B

## 第五章 药物的杂质检查（6 学时）

### 一、目标与要求

（一）掌握：药物中杂质的来源、杂质的分类、杂质限量的概念与计算，一般杂质与特殊杂质检查方法。

（二）熟悉：药物中杂质鉴定方法。

（三）了解：热分析法的基本原理及其在杂质研究中的应用。

### 二、教学内容

#### （一）上课对学生的要求

1. 课前预习新课内容，上课认真听讲，积极发言，课后及时复习消化课堂教学内容，并完成相关作业。

2. 掌握教学中的重点和难点。

#### （二）教学过程：

1. 教学方法与手段：以多媒体教学为主，辅以提问和实例分析。

2. 教学具体过程：

提问：什么是杂质，杂质的来源，杂质是否需要定量？

授课内容：每次上课约 80 分钟，6 学时内完成三节内容，并总结本章节重点难点内容，布置思考题作业。

第一节 杂质和杂质的限量检查

第二节 杂质的检查方法

第三节 一般杂质检查

第四节 特殊杂质研究方法

第五节 杂质检查方法验证

重点讲解：药物中杂质的来源、杂质的分类、杂质限量、杂质限量控制方式、杂质限量计算，氯化物检查法、硫酸盐检查法、铁盐检查法、重金属检查法（硫代乙酰胺法）、砷盐检查法（古蔡法）。

一般介绍：杂质检查方法，澄清度检查法、溶液颜色检查法、易碳化物检查法、炽灼残渣检查法、干燥失重检查法、水份测定法、残留溶剂检查法。特殊杂质研究方法和杂质检查方法验证。

#### 3. 思考题

1) 检查葡萄糖中铁盐时，取样品 2g，加水 20ml 溶解后，加硝酸 3 滴，缓缓煮沸 5min，

- 此处加硝酸的目的是（ ） A、使比色液稳定 B、 $\text{Fe}^{2+} \rightarrow \text{Fe}^{3+}$   
C、增加样品的溶解度 D、使标准与样品条件一致 E、除去水中氧
- 2) 重金属检查中，加入硫代乙酰胺比色时，溶液最佳 pH 值是（ ）  
A、1.5 B、3.5 C、2.5 D、>7 E、10.0
- 3) 在用古蔡法检查砷盐时，导气管中塞入棉花的目的是（ ）  
A、除去  $\text{I}_2$  B、除去  $\text{AsH}_3$  C、除去  $\text{H}_2\text{S}$  D、除去  $\text{HBr}$  E、除去  $\text{SbH}_3$
- 4) Ag-DDC 法检查砷盐的原理为：砷化氢与 Ag-DCC、吡啶作用，生成的红色物质（ ）  
A、砷盐 B、锑斑 C、胶态砷 D、三氧化二砷 E、胶态银
- 5) 干燥失重主要检查药物中的（ ）  
A、硫酸灰分 B、水分 C、易炭化物 D、水分及其他挥发性成分 E、结晶水
- 6) 若炽灼残渣留做重金属检查时，炽灼温度应控制在（ ）  
A、 $500^\circ\text{C}$  以下 B、 $600^\circ\text{C}$  以上 C、 $700\sim 800^\circ\text{C}$  D、 $650^\circ\text{C}$  E、 $500\sim 600^\circ\text{C}$
- 7) 对乙酰氨基酚中氯化物的检查：取本品 2.5g，加水 100ml，加热溶解后，冷却，滤过，取滤液 25ml，依法检查〔中国药典（2010 年版）附录 VIII A〕，与标准氯化钠溶液 5.0ml（每 1ml 相当于  $10\mu\text{g}$  的 Cl）制成的对照液比较，浊度不得更大，问氯化物限量为多少？

## 第六章 药物的定量分析（2 学时）

### 一、目标与要求

（一）掌握：药物含量的容量、光谱和色谱分析法，滴定度与含量计算，色谱系统适应性试验的内容、要求及相关计算。

（二）熟悉：各类分析方法的基本原理与条件选择。

（三）了解：滴定液的配制与标定，分析仪器的校正与检定。

### 二、教学内容

#### （一）上课对学生的要求

1. 课前预习新课内容，上课认真听讲，积极发言，课后及时复习消化课堂教学内容，并完成相关作业。

2. 掌握教学中的重点和难点。

#### （二）教学过程：

1. 教学方法与手段：以多媒体教学为主，辅以提问和实例分析。

2. 教学具体过程：

提问：测定供试品中主成分含量时定量测定方法有哪些？色谱系统适用性试验包括哪些内容？

授课内容：上课约 80 分钟，完成两节内容，并总结本章节重点难点内容，布置思考题作业。

### 第一节 定量分析方法的分类与特点

### 第二节 定量分析方法的验证

重点讲解：直接滴定法、间接滴定法、剩余滴定法及相关计算、光谱分析法（对照品比较法、吸收系数法、计算分光光度法、比色法）、色谱分析法（HPLC、GC），滴定度与含量计算。

一般介绍：各类分析方法的基本原理与条件选择，滴定液的配制与标定，分析仪器的校正与检定。

### 3.思考题

1) 剩余碘量法测定异烟肼含量：异烟肼在弱碱性溶液中，加定量过量的碘滴定液(0.1mol/L)氧化，反应完成后，酸化，剩余碘滴定液用硫代硫酸钠滴定液(0.1mol/L)滴定(以淀粉为指示剂)。写出含量计算公式。

2) 精密称取本品 0.3630g 加稀盐酸回流 1 小时后，放冷，用亚硝酸钠液（0.1010mol/L）滴定，用去 20.00ml。每 1ml 亚硝酸钠液（0.1mol/L）相当于 17.92mg 的  $C_{10}H_{13}O_2N$ ，请计算非那西丁的含量。

3) 福喃苯胺酸（ $C_{12}H_{11}ClN_2O_5S$ ）注射液的含量测定（规格 2ml : 20mg），精密量取本品 2ml，置 100ml 量瓶中，用 0.4% 氢氧化钠溶液稀释至刻度，摇匀。精密量取 5ml，置另一 100ml 量瓶中，用 0.4% 氢氧化钠溶液稀释至刻度，摇匀，在 271nm 波长处测得吸收度为 0.578。按  $C_{12}H_{11}ClN_2O_5S$  的吸收系数（ $E_{1\%}^{1cm}$ ）为 580 计算标示百分含量。

## 第七章 化学药分析（6 学时）

### 一、目标与要求

（一）掌握：各类典型药物的结构与性质，主要的鉴别、检查和含量测定的原理和特点。

（二）熟悉：制剂分析中常见干扰及排除、片剂的常规质量检查项目和方法、注射剂的常规质量检查和分析方法

（三）了解：起始原料的分析、化学药生产过程控制点的质量检验、化学制剂生产

过程分析、化学原料药与化学制剂分析，复方制剂分析，药物新剂型分析。

## 二、教学内容

### (一) 上课对学生的要求

1. 课前预习新课内容，上课认真听讲，积极发言，课后及时复习消化课堂教学内容，并完成相关作业。

2. 掌握教学中的重点和难点。

### (二) 教学过程：

1. 教学方法与手段：以多媒体教学为主，辅以提问和实例分析，课堂讨论。

2. 教学具体过程：

提问：化学药物如何着手开展分析工作？典型的药物分析的基本流程？

授课内容：每次上课约 80 分钟，6 学时内完成五节内容，并总结本章节重点难点内容，布置思考题作业。

#### 第一节 起始物料分析

#### 第二节 化学药生产过程的检测与检验

#### 第三节 化学原料药分析

#### 第四节 化学药制剂分析

#### 第五节 各类化学原料药的分析

重点讲解：制剂分析中常见干扰及排除、片剂的常规质量检查项目和方法，巴比妥类药物分析、芳酸及其酯类药物分析、芳香胺类药物分析

一般介绍：起始物料分析、化学药生产过程控制点的质量检验、化学制剂生产过程分析、化学原料药与化学制剂分析，注射剂的常规质量检查和分析方法，复方制剂分析，药物新剂型分析。

分组自学后课堂交流：杂环类药物分析、合成抗菌素类药物分析、维生素类药物分析、甾体激素类药物分析。

### 3. 思考题

1) 对氨基水杨酸钠中间氨基酚的检查：称取本品 3.0 g，置 50 ml 烧杯中，加入无水乙醚 25 ml，用玻棒搅拌 1 min，注意将乙醚液滤入分液漏斗中。不溶物再用无水乙醚提取两次，每次 25 ml，乙醚液滤入同一分液漏斗中，加水 10 ml 与甲基橙指示液 1 滴。振荡后，用盐酸滴定液(0.02 mol / L)滴定，并将滴定结果用空白试验校正，消耗盐酸滴定液(0.02 mol/L)不得过 0.3 ml。问：

- (1) 无水乙醚提取什么?
  - (2) 盐酸滴定液滴定什么?
  - (3) 间氨基酚(分子量为 109)限量是什么?
- 2) 氯贝丁酯含量测定: 取本品 2 g, 精密称定(2.0631 g), 加中性乙醇 10 ml 与酚酞指示液数滴, 滴加氢氧化钠滴定液(0.1 mol/L)至显粉红色(0.25 ml), 再精密加氢氧化钠滴定液(0.5 mol/L)20 ml. 加热回流 1 h 至油珠完全消失, 放冷, 加酚酞指示液数滴, 用盐酸滴定液(0.5 mol/L, F=0.995)滴定(消耗 3.36 ml), 将滴定结果用空白试验校正(消耗 20.34 ml)。每 1 ml 氢氧化钠滴定液(0.5 mol/L)相当于 121.4mg 氯贝丁酯。问:
- (1)为什么采用两步滴定法?
  - (2)1 分子氯贝丁酯消耗几分子氢氧化钠?
  - (3)中性乙醇对什么显中性?怎样制备?为什么要采用中性乙醇作为溶剂?
  - (4)试计算百分含量。
- 3) 阐述芳酸类药物的结构特点和主要理化性质。
- 4) 阿司匹林含量测定通常采用哪几种方法?各有何优缺点?
- 5) 用水解后剩余滴定法测定乙酰水杨酸含量时要进行同样条件下的空白试验, 为什么?
- 6) 酸碱滴定法测定乙酰水杨酸的含量, 加中性乙醇的作用是什么?

## 第八章 中药分析 (2 学时)

### 一、目标与要求

- (一) 掌握: 中药分析常用的方法和技术, 中药样品的主要制备方法。
- (二) 熟悉: 各类中药的质量分析要点。
- (三) 了解: 中药分析的特色和中药分析的特点。

### 二、教学内容

#### (一) 上课对学生的要求

1. 课前预习新课内容, 上课认真听讲, 积极发言, 课后及时复习消化课堂教学内容, 并完成相关作业。

2. 掌握教学中的重点和难点。

#### (二) 教学过程:

1. 教学方法与手段: 以多媒体教学为主, 辅以提问和实例分析。

2. 教学具体过程:

提问: 中药分析的特点, 中药常用的分析方法, 如何设计中药及其制剂的提取方法

和纯化方法？

授课内容：上课约 80 分钟，完成四节内容，并总结本章节重点难点内容，布置思考题作业。

第一节 概述

第二节 中药生产过程的检验与监测

第三节 中药原料药分析

第四节 中药制剂分析

重点讲解：中药分析常用的方法，中药样品的主要制备方法，中药原料药分析，中药制剂分析。

一般介绍：中药分析的特点，中药生产过程的模式与特点，中药生产过程的分析方法与应用。

3.思考题

- 1) 如何设计中药及其制剂的定性鉴别和杂质检查方法？
- 2) 如何设计中药及其制剂的含量测定方法？
- 3) 中药制剂常用的鉴别方法与一般制剂有何异同点？
- 4) 中药及其制剂分析的特点是什么？
- 5) 中药制剂常用的含量测定方法有哪些，各有何优缺点？

第九章 抗生素类药物分析（2 学时）

一、目标与要求

- （一）掌握：抗生素类药物的类型、结构、性质和稳定性特点以及分析方法。
- （二）熟悉：各类抗生素药物的有关物质来源、特点和检查方法。
- （三）了解：抗生素药物的临床检测应用。

二、教学内容

（一）上课对学生的要求

1. 课前预习新课内容，上课认真听讲，积极发言，课后及时复习消化课堂教学内容，并完成相关作业。
2. 掌握教学中的重点和难点。

（二）教学过程：

1. 教学方法与手段：以多媒体教学为主，学生自学和课堂讨论为辅。
2. 教学具体过程：

讨论：在课堂上留 20 分钟让学生自学氨基糖苷类抗生素分析和四环素类抗生素分析，并提出问题，10 分钟师生就所提出问题展开讨论。

授课内容：上课约 60 分钟，完成三节内容，并总结本章节重点难点内容，布置思考题作业。

第一节 抗生素分类及分析特点

第二节 抗生素发酵过程的质量控制

第三节 常见抗生素药物分析

重点讲解：抗生素分类及特点， $\beta$ -内酰胺类抗生素的分析方法。

一般介绍：抗生素发酵过程质量控制，氨基糖苷类抗生素分析（自学），四环素类抗生素分析（自学）。

3.思考题

1) 简述抗生素类药物分析方法与一般药物分析方法的异同？

## 第十章 生化药物和生物制品分析（2 学时）

一、目标与要求

- （一）掌握：生化药物、生物制品的分类、质量特点和要求。
- （二）熟悉：生化药物、生物制品鉴别方法、质量检查的主要内容。
- （三）了解：生化药物和生物制品质量控制的主要手段。

二、教学内容

（一）上课对学生的要求

1. 课前预习新课内容，上课认真听讲，积极发言，课后及时复习消化课堂教学内容，并完成相关作业。

2.掌握教学中的重点和难点。

（二）教学过程：

1.教学方法与手段：以多媒体教学为主，学生自学和课堂讨论为辅。

2.教学具体过程：

讨论：生化药物、生物制品与化学原料药的检验项目的异同点。

授课内容：上课约 70 分钟，完成两节内容，并总结本章节重点难点内容，布置思考题作业。

第一节 生化药物分析

第二节 生物制品分析

重点讲解：生化药物的分类，生化药物的检验项目，生物制品的分类、生物制品的检验项目。

一般介绍：生化药物的特点、生化药物生产过程的质量控制，生物制品的基本属性和检验特殊性，生物制品生产过程质量控制。

### 3.思考题

- 1) 电泳法的基本原理是什么？影响电泳迁移率的因素有哪些？
- 2) 生物制品的效力测定包括哪四个方面？

## 第十一章 药用辅料分析（1 学时）

### 一、目标与要求

- （一）掌握：药用辅料的分类，固体辅料分析。
- （二）熟悉：药用辅料的相关规定，液体辅料的分析。
- （三）了解：半固体辅料分析。

### 二、教学内容

#### （一）上课对学生的要求

1. 课前预习新课内容，上课认真听讲，积极发言，课后及时复习消化课堂教学内容，并完成相关作业。

2.掌握教学中的重点和难点。

#### （二）教学过程：

1.教学方法与手段：以多媒体教学为主，学生自学和课堂讨论为辅。

2.教学具体过程：

讨论：辅料在制剂中的作用。

授课内容：上课约 40 分钟，完成四节内容，并总结本章节重点难点内容，布置思考题作业。

#### 第一节 概述

#### 第二节 固体辅料分析

#### 第三节 半固体辅料分析（自学）

#### 第四节 液体辅料分析

重点讲解：药用辅料的分类，常见固体辅料（淀粉与糊精、滑石粉、硬脂酸镁）的分析。

一般介绍：药用辅料的相关规定，制药用水分析，制药用油分析。

### 3.思考题

## 第十二章 制药过程分析与在线分析技术（1 学时）

### 一、目标与要求

（一）掌握：制药工业实施过程分析和在线分析的意义，常见的在线分析技术。

（二）熟悉：制药工业中样品分析的类型

（三）了解：在线光谱、在线色谱、在线质谱、在线电化学分析技术等在线分析技术的原理和方法。

### 二、教学内容

（一）上课对学生的要求

1.课前预习新课内容，上课认真听讲，课后及时复习消化课堂内容，并完成相关作业。

2.熟悉掌握教学中的重点和难点。

（二）教学过程：

1.教学方法与手段：以多媒体教学为主，学生自学和课堂讨论为辅。

2.教学具体过程：

提问：离线分析和在线分析的区别？

授课内容：上课约 40 分钟，完成四节内容，并总结本章节重点难点内容，布置思考题作业。

第一节 制药过程分析

第二节 在线光谱技术

第三节 在线色谱技术

第四节 其他在线技术

重点讲解：制药工业实施过程分析和在线分析的意义，常见的在线分析技术（在线光谱和在线色谱技术）。

一般介绍：制药工业中样品分析的类型，在线光谱、在线色谱、在线质谱、在线电化学分析技术等在线分析技术的原理和方法。

### 3.思考题

1) 制药工业实施过程分析和在线分析的意义？

### 第十三章 现代药物分析方法简介（自学）

#### 一、目标与要求

- （一）掌握：药物分析主要新技术的原理。
- （二）熟悉：药物分析主要新技术的应用。
- （三）了解：药物分析新技术的发展。

#### 二、教学内容

##### （一）上课对学生的要求

1. 课前预习新课内容，上课认真听讲，课后及时复习消化课堂内容，并完成相关作业。

2. 掌握教学中的重点和难点。

##### （二）教学过程：

1. 教学方法与手段：以多媒体教学为主，学生自学和课堂讨论为辅。

2. 教学具体过程：

提问：常用的现代药物分析方法有哪些？

授课内容：上课约 20 分钟，完成六节内容，并总结本章节重点难点内容，布置思考题作业。

第一节 手性高效液相色谱技术

第二节 二维液相色谱技术

第三节 高效液相色谱-核磁共振联用技术

第四节 毛细管电泳免疫分析法

第五节 化学发光分析法

第六节 时间分辨荧光分析法

重点讲解：现代药物分析方法进展。

一般介绍：教材所涉及六节内容主要以自学为主。

##### 3. 思考题

1) 查阅文献，以《药品质量控制中现代分析方法研究进展》为题，完成一篇不少于 4000 字的文献综述。

## 7. 教学安排（教学日历）

教学内容与学时安排见教学日历。

四川理工学院 教学日历

2016-2017 学年 第 2 学期

填写时间：2017 年 2 月 4 日

课程名称	药物分析			时间分配	上课周数	8 周
学院	化药	专业	制药工程		学时数	30 学时
班 级	2014 卓越班				讲课时数	30 学时
系	制药工程	专业	制药工程		习题课及课堂讨论	
班级						
系		专业				
班级					每周上课时数	4 学时

周次及日期	教 学、作 业 类 别 及 内 容					
	讲授内容（教学大纲分章和题目的名称）	讲课学时	自学学时	课堂作业数	课外作业数	课程进度完成情况
第一周	2.28 第一章 绪论与药典概况	2			2	
	3.3 药品质量标准 第二章 分析数据的处理与分析方法验证	2				
第二周	3.7 第三章 制药工业中样品的采集与预处理	2				
	3.10 第四章 药物的鉴别试验	2			2	
第四周	3.21 第五章 药物的杂质检查/3.1 药物的杂质与限量；3.2 杂质的检查方法	2			2	
	3.24 第五章 药物的杂质检查/3.3 药物中一般杂质的检查	2			2	
第五周	3.28 第五章 药物的杂质检查/3.4 特殊杂质的检查	2			2	
	3.31 第六章 药物的定量分析	2			2	
第六周	4.4 第七章 化学药分析/7.1 起始原料分析；7.2 化学药生产过程的检查与检验；7.3 化学原料药分析；7.4 化学药制剂分析	2				
	4.7 第七章 化学药分析/各类化学原料药的分析	2			2	
第七周	4.11 第七章 化学药分析/各类化学原料药的分析	2			2	
	4.14 第八章 中药分析	2			1	

第八周	4.18	第九章 抗生素类药物分析	2			1	
	4.21	第十章 生化药物和生物制品分析	2				
第九周	4.25	第十一章 药用辅料分析/第十二章 制药过程分析与在线分析技术/ 第十三章 现代药物分析方法简介	2			2	
	4.28	答疑安排					

任课教师：梁兴勇 教研室主任签字： 主管院长签字： 教务处处长签字：

本教学日历一式三份，任课教师、任课教师所在系、教务处各存一份。

## 8. 教学方法（教学方式）

### 8.1课堂讲授

基础理论知识以课堂讲授为主，课堂讨论与自学为辅。

### 8.2案例分析

根据授课班级学生的实际情况，针对课程涉及的重点和难点，有针对性的选择实例分析。

### 8.3讨论与探究法

全班分成5个小组，课程进行到第五周时，学生对药物分析总论知识有一定积累，老师完成巴比妥类药物的分析的讲授后，布置分组讨论任务：

1)芳香胺类药物分析；2)杂环类药物分析；3)合成抗菌素类药物分析；4)维生素类药物分析；5)甾体激素类药物分析

每个小组以抽签的形式从5个题目中确定学习任务，大家协同完成相关资料查阅，整理，制作PPT，在下次课预留的30分钟内，每组派出一个代表在课堂上进行汇报，教师和其他各组同学就相关疑问提问，提问时间10min，教师根据答辩小组答辩情况记分，提问同学给予加分奖励。

### 8.4自主学习法

教会学生使用图书馆纸质图书和电子资源，药物分析文献查阅数据库使用方法，鼓励学生课外阅读药物分析文献，将药物分析的重点、难点知识熟练掌握。也养成定时定量的阅读文献的好习惯。

### 8.5实验训练

药物分析是一门实践性很强的学科，为使学生熟悉药物分析实验基本知识、基本技术和《中国药典》的精髓，本学期在开设药物分析理论课程的同时，开设有 30 学时的药物分析实验课程，强调对学生动手能力的培养，内容涵盖了药物鉴别、检查、含量测定等药物分析中代表性的核心内容，同时为了培养学生的独立工作及创新能力，激发学生自助学习的积极性，实验内容中还着重扩充了提高学生实际工作能力的综合性、设计性实验，实验项目主要如下，根据实验室实际情况选做 30 学时。

实验一：葡萄糖的一般杂质检查（验证性）

实验二：药物的特殊杂质检查（验证性）

实验三：复方乙酰水杨酸片中三种成分的含量测定（验证性）

实验四：阿司匹林及其制剂的质量分析（综合性）

（一）阿司匹林原料药

（二）阿司匹林肠溶片

（三）阿司匹林栓

实验五：对乙酰氨基酚和对乙酰氨基酚片的质量分析（综合性）

（一）对乙酰氨基酚原料药

（二）对乙酰氨基酚片

实验六：（设计性）

（一）药物的鉴别实验

（二）药物的特殊杂质检查实验

（三）药物滴定分析实验

（四）药物紫外定量分析实验

（五）药物的色谱定量分析实验

## 9. 课程要求

### 9.1 学生自学的要求

课前预习，课后及时复习，完成课后作业。

### 9.2 课外阅读的要求

上课期间至少阅读 2-3 篇期刊文献，或学术专著某一章节。

### 9.3 课堂讨论的要求

每个小组根据抽到的自学题目，通过小组成员的协作，查阅文献资料，制作 PPT，选出 1 名同学代表全组用 PPT 在全班对所学内容进行介绍，其余各组可以提相关问题，小组成员给出回答。教师根据小组 PPT 制作质量和答辩情况给小组各成员打分（百分制），对于表现突出的同学给予加分奖励，对提问同学也根据问题的专业性强弱给予不等加分奖励。成绩作为一次平时成绩记载入平时成绩登记册。

### 9.4 课程实践的要求

根据化学与制药工程学院实验中心的安排和药物分析实验课程的要求，进行实验训练，并撰写实验报告，鼓励有兴趣的同学参加到教师科研工作中，训练药物分析科学研究的实验操作技能和思维方式。

## 10. 课程考核方式及评分规程

### 10.1 出勤（迟到、早退等）、作业、报告的要求

#### （一）出勤要求：

学生必须按照教务处规定的时间和地点全部到教室上课，学生请假要有辅导员签字生效的请假条，否则按照旷课处理；迟到进教室前先报告，早退要向老师请假说明情况。出勤情况是平时成绩的基本构成要素，按照教务处的规定，任课教师每学期至少要对授课班级考勤三次。

#### （二）作业要求：

- 1) 根据各章节特点，酌情布置适当作业，防止缺交或迟交。
- 2) 作业必须做在作业本上、用钢笔或圆珠笔按一定规格书写，要求字迹清楚，防止漏题不做。
- 3) 教师按“A”、“B”、“C”、“D”、“E”五级记分每次登记作业情况，期末计算作业成绩。
- 4) 在每学期末，主讲教师必须将平时成绩登记册、试卷、参考答案与评分标准、试卷分析、成绩分析等教学资料交资料室存档。

#### （三）批改要求

- 1) 批改作业数量：教师每次批改全部作业。

2) 每次所批改作业按五级分给出成绩, 对作业中普遍存在的问题进行评讲。

#### (四) 作业次数、作业量

作业次数和数量参见 7 的教学安排 (教学日历)

### 10.2 期中考核

为了检验学生对前半个学期所学的知识的掌握情况, 任课教师针对对前半学期所学内容命一定数量的试题, 让学生在规定的时间内完成, 教师根据学生的完成情况和质量评定中期考核成绩, 作为一次平时成绩, 通过这个测验, 有利于学生比较正式地检验自己平时的学习水平, 根据这个成绩, 学生可以及时的调整学习心态和方法, 更有效率的进行下一阶段的学习。通过期中考核, 让学生掌握《药物分析》学习方法, 学会总结归纳, 加深印象。

### 10.3 成绩的构成与评分规则说明

考核方式	评价	评估课程 目标	评估毕业 要求
课堂考勤 20% (总分 100 分)	课堂表现基数为 85 分, 课堂表现活跃的同学+5 分, 表现优异的+10 分, 迟到 2 次扣分, 缺席一次扣 5 分, 未交作业 1 次扣 5 分, 累计超过总课时的 1/3 者, 取消考核资格。		
作业 20% (总分 100 分)	每次作业按 A+, A, B+, B, C+, C, C+, D, E 共 10 个等级 (分别对应百分制中的 95, 90, 85, 80, 75, 70, 65, 60, 50), 所有作业的平均成绩作为作业成绩, 课后作业平均为优秀且无抄袭者+5 分。		
期末考试 60% (满分 100 分)	人名反应: 20 分 选择题: 10 分 填空题: 10 分 完成反应题 1: 30 分 完成反应题 2: 20 分 定向合成题: 10 分		
成绩评定	最终成绩=出勤×20%+作业×20%+期末考试成绩×60%		

### 10.4 考试形式及说明 (含补考)

闭卷考试，卷面成绩 100 分。补考总成绩与正常考试成绩、平时成绩算法相同。

## 11. 学术诚信规定

### 11.1 考试违规与作弊

考试作弊按照《四川理工学院学生守则》相关规定处理。

### 11.2 杜撰数据、信息等

药物分析实验课，完成实验之后须向实验指导老师提交实验原始数据，实验报告数据必须和原始数据一致，如果出现杜撰实验数据、实验现象的行为，实验项目成绩记 0 分。

### 11.3 学术剽窃等

药物分析教学过程不涉及科研实验和学术创作，故应该不会出现学术剽窃。

## 12. 课堂规范

### 12.1 课堂纪律

(1) 学生必须准时上下课，不得迟到和早退。手机关机或调成静音，不能接打电话。迟到学生需取得教师同意后方准就坐听课。

(2) 上课前，学生应准备好上课所需的用品就坐静候。

(3) 上课时学生要衣着整齐，脱帽，专心听讲，认真记笔记，禁止随意交谈或阅读与上课无关的报刊书籍。对违反的学生，教师应予以制止和给予适当的批评，严重者可令其退出课堂，课后报教务处和学院处理。

(4) 教师提问学生时，学生必须起立回答，学生遇问题需问教师时，应举手示意，经教师同意后起立发问。

(5) 上课期间，无关人员一律不得进出教室，或在课堂内逗留。

(6) 教室内必须保持整齐洁净，不允许踩踏桌椅，禁止吸烟和吃食物，不得随意在桌上涂写，不得随地扔碎纸和吐痰，上课前和课间应有值日同学将黑板擦净。

(7) 在教学楼内应保持肃静，不得在走廊和教室内高声喧哗以及做有碍上课和自习的活动。

(8) 同学之间要互相谦让，互相照顾，不得抢占座位。

(9) 非经教学楼管理部门同意，教室内一切备品都不得任意搬动，要自觉爱护教室内的一切备品。

## 12.2 课堂礼仪

(1) 课前作好充分准备是一种起码的礼貌，是对老师的尊重。作为学生应在预备铃一响就立即进入教室，准备好课本、笔记本、文具等，安静端坐，恭候老师的到来。

(2) 一堂课起始时的礼仪规范：“上课”时：课代表：起立！敬礼，立正、目视老师，全体同学：（鞠躬礼）同时喊：“老师好！”老师：“同学们好！”（点头礼）。课代表：请坐！下课时：课代表：“起立”，全体同学：（立正、目视老师）鞠躬礼“谢谢老师！”老师：同学们再见！

(3) 上课迟到，应先敲门或喊“报告”，得到老师谅解和允许后，方可悄悄入座。

(4) 回答问题时，应先举半臂右手，经老师允许后再起立发言。专心听讲，不嘲笑回答错的同学。

(5) 读、写、坐姿应规范统一，科学，有利于身心健康。忌东倒西歪。

(6) 严守课堂纪律，不私下说话，不做小动作，以饱满的精神状态上好每一节课。

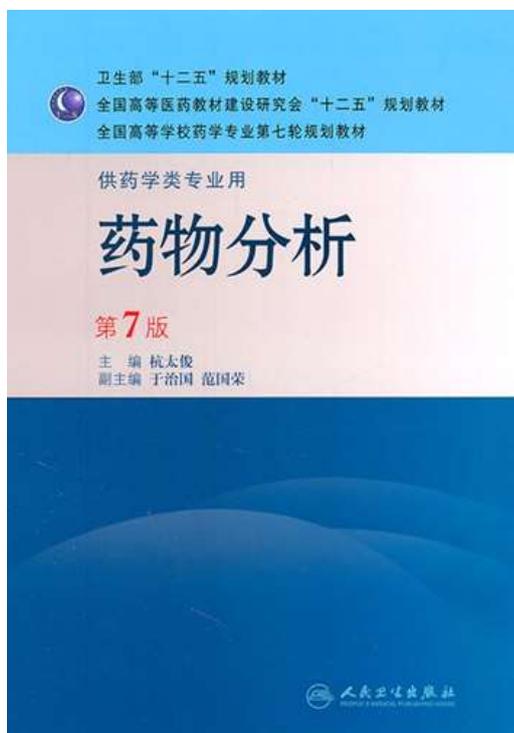
# 13. 课程资源

## 13.1 教材与参考书

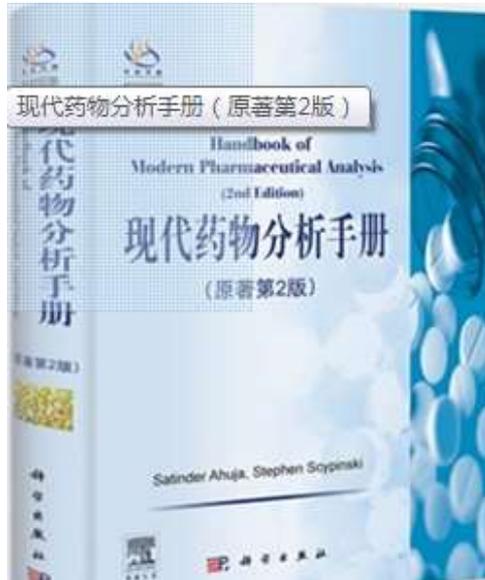
(1) 教材：孙立新主编，十二五规划教材《药物分析》（第一版），人民卫生出版社。



(2) 参考书: 1) 杭太俊主编, 十二五规划教材《药物分析》(第七版), 人民卫生出版社。



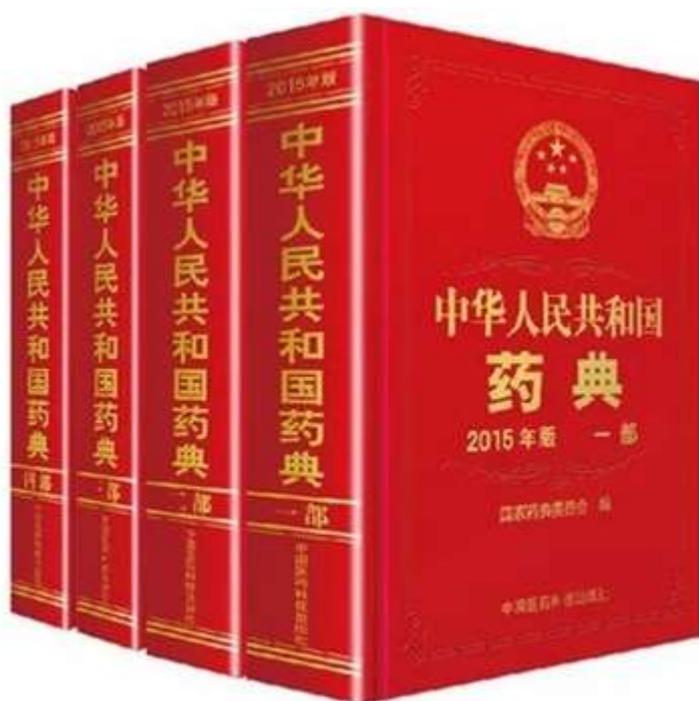
2) 科学出版社现代药物分析手册(原著第2版)



3) 郑一美主编, 十二五国家规划教材《药物分析与质量控制》, 化学工业出版社。



4) 中华人民共和国药典（2015年版）

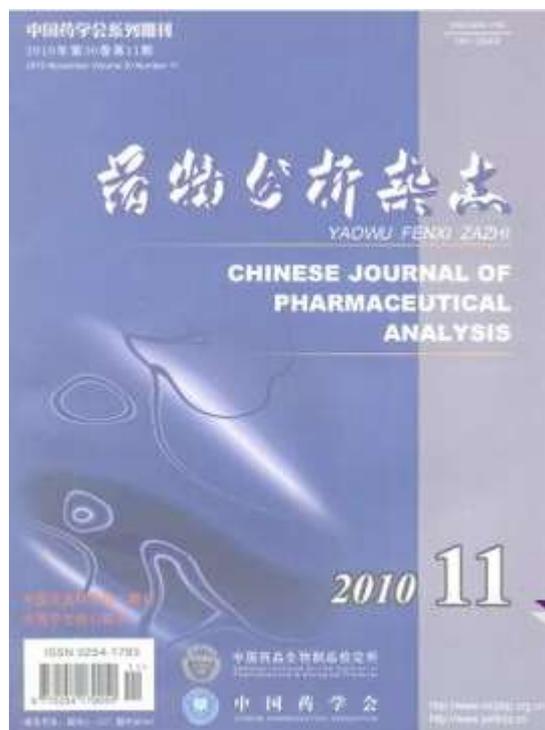


13.2 专业学术专著

Chemistry - Development And Validation Of Analytic（化学分析法的开发与验证）

13.3 专业刊物

中国科学技术协会主管，中国药学会主办，中国食品药品检定研究院（原中国药品生物制品检定所）承办，药物分析杂志编辑委员会编辑出版，国内外公开发行的专业性学术期刊。



### 13.4网络课程资源

中国药科大学药物分析精品课程

网址：[http://www.icourses.cn/coursestatic/course\\_2630.html](http://www.icourses.cn/coursestatic/course_2630.html)

吉林医药学院药物分析精品课程

网址：<http://ywfxjys.jlmpc.cn/jxlx.html>

中文期刊数据库：

网址：<http://lib.suse.edu.cn/>

外文期刊数据库：

网址：<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>

## 14. 学术合作备忘录（契约）

### 14.1 阅读课程实施大纲，理解其内容

在第一次上课，教师将《药物分析》课程实施大纲发给每一位同学，要求每一位同学认真阅读：通过学习次大纲，让同学了解以下几点：

- （1）了解《药物分析》的学科性质；
- （2）熟知《药物分析》的重难点，教师上课的要求，以便教与学相互配合、相互促动，达到更好的教学效果；
- （3）熟知《药物分析》的考核方式，以便指导学生安排学习活动。

### 14.2 同意遵守课程实施大纲中阐述的标准和期望

同学们在认真阅读《药物分析》课程实施大纲后，是否同意大纲中所要求的各项学习细节，若同意该课程实施大纲中阐述的标准，请严格按照该大纲要求安排学习；若对该大纲有异议，可以提出合理的期望与要求。

# 附录： 《药物分析》课程讲义

## 第一章 绪论

### 一、课程性质

制药工程专业任选课（考试）

### 二、药物分析的性质与任务

药物分析（Pharmaceutical analysis）：是分析化学和药学不断交叉而逐步形成的一门应用学科。药物分析是运用化学、物理学、物理化学、生物学、微生物学、计算机等分析方法和技术，研究化学结构明确的化学合成药物或天然药物及其制剂的质量控制方法，也包括中药制剂和生物制品的质量控制方法的研究。

药物（drugs），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（medical products），通常指由药物经过一定的处方和工艺制备而成的制剂产品，是可供临床使用的商品。

### 三、药物分析在药学领域的作用

1. 药物分析在药物研发中的作用：在靶点与药物的发现、临床前药物开发与研究、临床药物开发与研究、药物注册评审和批准上市与再评价等新药研究中起到工具和“眼睛”的作用。

2. 药物分析在药品生产过程中的作用：高品质的药品是生产出来的，而不是检查出来的。可以通过控制中间体的质量和对生产工艺进行优化，获得安全有效的药品。

案例：2005年齐二药公司以一吨二甘醇(7000元/吨)替代丙二醇(14200元/吨)作助剂生产亮菌甲素注射剂，以次充好，图财害命，重蹈美国磺胺-二甘醇事件覆辙。导致广州中山医院感染科病人14例死亡，多人肾功能衰竭。

3. 药物分析在药品经营中的作用：药品均有特定的稳定性，在经营和流通中，必须按照药品规定的条件贮运和保存，定期对其进行分析和检验，并在有效期内销售和使用。

案例：2006年安徽华源制药公司未经严格验证擅自增加灭菌柜装载量，由5层增至7层，灭菌温度由105℃30分钟降至100℃5分钟、99.5℃4分钟、104℃4分钟或1分钟不等，导致染菌。

4.药物分析在药品使用中的作用：开展治疗药物浓度检测，指导医生合理用药，以保证临床用药安全、有效、合理的重要措施，药物分析为临床药学的研究提供灵敏、快速、准确的分析方法。

案例：2007年，国内对急性白血病和干细胞移植者应用甲氨蝶呤+地塞米松磷酸钠+阿糖胞苷注射进行排异，陆续出现下肢疼痛、下肢麻木、大小便失禁，脊髓马尾神经以下瘫痪。

5.药物分析在药品监督管理中的作用：为了保证药品质量和用药的安全有效，各国政府都设立专门机构对药品的研发、生产、经营和使用进行指导、监督和管理。

案例：2008年2月11日，国家药监局接到美国FDA通报，称美国百特公司生产的“肝素钠”引起过敏性休克和患者死亡，其原料源于江苏常州凯普生化有限公司。据查该公司系由美国SPL公司和常州天普公司于1999年组建的外商投资企业，属于非药品生产企业不受CFDA监管，法人为美国人。

### 三、药物分析在生产过程中的任务

- (1) 药品生产过程中常规的分析检验
- (2) 药品生产过程的自动化控制
- (3) 药品生产的过程分析

### 四、全面只药品质量的科学管理

1. 中华人民共和国药品管理法
2. 药品质量管理规范（GLP、GMP、GCP、GSP、GAP）
3. 国外药品管理与规范

### 五、药物分析的发展概略

神农尝百草：外观、色味等感官反应和治疗效果分析；

19世纪：天然产物的分离鉴定与应用。形成现代化学制药工程；

20世纪70年代以前：容量分析；之后：色谱分析（仪器分析）；

20世纪90年代：色谱-光谱等现代联用技术进一步发展；

新技术、新方法层出不穷，学科间的交叉、融合、综合发展的趋势更加明显。

国际医药工业现代化水平显著提高，我国新药研究从仿制向创制的战略转移势在必行。

### 六、药品检验工作的基本程序

取样（科学、均匀、代表性）-样品前处理-检验（鉴别、检查、含量测定）-检验报

告。

## 七、药品质量标准

1、药品标准：为保证药品安全，针对药品的安全性、有效性和质量控制性设置相对适宜的各种检查项目和限度指标，并对检查和测定的方法做出明确的规定，这种技术规范称为药品标准。

2、国家药品标准是保证药品质量的法定依据；

3、《中华人民共和国药典》收载国家药品标准，现行药典为 2015 版，共四部；

4、药品质量标准（指标）对外观性状、鉴别方法、检查项目、含量限度作了明确规定，对影响稳定性的贮藏条件做了明确要求；

5、标准作用：能够判定真伪、控制纯度、确定品质限度，保障其临床使用的安全和有效。

6、药典内容：凡例、正文、附录、索引。

7、外国药典：USP、BP、JP、Ph.Eur、Ch.Int 等。

## 八、法律责任

药品检验是极其严肃的事情，必须按规定的程序客观真实地进行，如药品检验机构出具虚假检验报告，构成犯罪的，依法追究刑事责任；不构成犯罪的，责令改正，给予警告，并对单位处三万元以上五万元以下的罚款；对直接负责的主管人员和其它责任人依法给予降级、撤职、开除的处分，并处三万元以下罚款；有违法所得的，没收违法所得；情节严重的，撤销其检验资格。药品检验机构出具的检验结果不实，造成损失的，应承担相应的赔偿责任。

## 八、本章要求

1. 掌握：药品的定义和特殊性、药品分析的性质和任务、药典内容
2. 熟悉：药品的质量管理规范
3. 了解：药品分析的发展和学習要求

## 第二章 分析数据的处理与分析方法验证

### 第一节 分析数据的处理

复习分析化学相关内容（略）

### 第二节 分析方法验证

#### 一、目的

在建立药品质量标准时和药品生产工艺、制剂的组分、原分析方法变更时证明所采用的分析方法适合于相应的检测要求。

## 二、项目

准确度,精密度,专属性,检测限,定量限,线性,范围,耐用性

(一) 准确度 (accuracy) : 系指用该方法测定的结果与真实值或参考值接近的程度。

一般用回收率表示。

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

$$\text{回收率}(\%) = \frac{\text{测得量} - \text{本底量}}{\text{加入量}} \times 100\%$$

(二) 精密度(Precision): 系指在规定的测试条件下, 同一个均匀供试品, 经多次取样测定所得结果之间接近的程度。表示: 偏差(d)、标准偏差(s)、 相对标准偏差(RSD)

重复性:同一实验室,同一人多次测定的精密度。

中间精密度:同一实验室, 不同人, 不同仪器测定的精密度。

重现性:不同实验室, 不同人测定的精密度。

(三) 专属性(Specificity): 指有其他成分(杂质、降解物、辅料等)可能存在情况下采用的方法能准确测定出被测物的特性。

(四) 检测限(Limit of Detection, LOD): 药物能被测出的最低浓度( $\mu\text{g/ml}$ )。

(目视法, 信噪比法  $S/N=3$ )

(五) 定量限(Limit of Quantitation, LOQ): 药物能被定量测定的最低浓度( $\mu\text{g/ml}$ )。

信噪比法  $S/N=10$

(六) 线性与范围(Linearity And Range):

线性: 在设计范围内, 待测结果(响应值)与试样中被测物的浓度或量直接成正比关系的程度。

$$Y=a+bx \quad (r=0.9999)$$

范围: 指能达到一定精密度和准确度和线性, 测定方法使用的高低浓度或量的区间。

(七) 耐用性(Robustness): 测定条件稍有变动时, 对测定结果的影响程度。

## 三、检验项目和验证内容

## 检验项目和验证内容

	准确度	精密度	重复性	中间精密度	专属性	检测限	定量限	线性/范围	耐用性
鉴别					+				+
杂质定量	+	-	+	+	+	-	+	+	+
杂质限度					+	+			
含量测定	+	+	+	+	+	-	-	+	+
溶出量测定	+	+	+	+	+	-	-	+	+

①已有重现性验证，不需验证中间精密度

②如一种方法不够专属，可用其他分析方法予以补充

③视具体情况予以验证

## 四、各种含量测定方法对效能指标的要求

## 1. 容量分析法

用原料药精制品(含量>99.5%)或对照品考察方法的精密度， $RSD \leq 0.2\%$ ；回收率一般在99.7~100.3%之间。

## 2. UV法

用适当浓度的精制品进行测定，其 $RSD \leq 1\%$ 。制剂的测定，回收率一般应在98~102%之间。

## 3. HPLC法

要求 $RSD < 2\%$ ，回收率98~102%之间。

## 第三章 制药工业中样品的采集与预处理

## 第一节 样品种类及采集

## 一、样品种类

原料药、辅料、中间体、成品、包装材料

## 二、样品的采集

## 1. 取样要求

科学性、均匀性、代表性

## 2. 取样方式

(1) 随机取样：

(2) 系统取样

(3) 分层取样

### 3. 取样量

3 倍全检量

### 4. 取样方法

离线取样和在线取样

## 第二节 样品预处理

### 一、几类典型药物

#### 1、有机卤素药物

所含卤原子均直接和碳原子相连，但不同药物中卤素所处位置不同，则与碳原子结合的牢固程度就有差异，与芳环相连则结合牢固，与脂肪链相连则结合不牢固。

#### 2、含金属有机物

金属原子不直接与碳原子相连，通常为有机酸及酚的盐或配位化合物，称为金属的有机药物。其分子结构中的金属原子结合不牢固，在水中即可离解出金属离子。

金属离子直接与碳原子以共价键的形式相连接，结合状态比较牢固，称为有机金属药物。在溶液中其金属离子一般不能解离成离子状态。

### 二、不经有机破坏的分析方法

(一)直接测定法：适用范围：金属原子不直接于碳原子相连或某些 C-M 键结合不牢固的有机金属药物。在水溶液中可以电离，因而不需要有机破坏，可直接选用适当的方法进行测定。

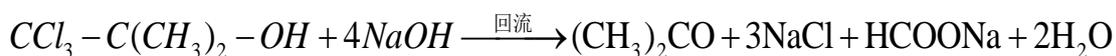
示例：葡萄糖酸钙 EDTA 配位滴定

富马酸亚铁 邻二氮菲-硫酸铈滴定

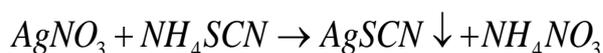
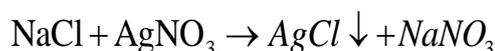
葡萄糖酸钠 间接碘量法

#### (二)经水解后测定法

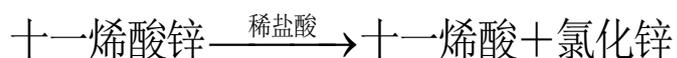
1、碱水解法：适用范围：含卤素有机药物结构中卤素原子结合不牢固的药物。



三氯叔丁醇



## 2、酸水解法



### (三)经还原分解后测定法

适用范围：碘原子直接与芳环连接的含碘有机化合物。

## 三、经有机破坏的分析方法

(一)湿法破坏：含氮、硫、硫柳汞、氯化钠的生物制品、含氮有机合成药物测定的前处理和生物制品中金属元素测定时生物基质的去除。

分解剂/消解剂-助消解剂

HNO<sub>3</sub>-HClO<sub>4</sub>

HNO<sub>3</sub>-H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>

H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>-MSO<sub>4</sub>

HNO<sub>3</sub>-KMnO<sub>4</sub>

示例：凯氏定氮法，测定含有氨基和酰胺结构的药物结构。

原理：将含氮药物与硫酸在凯氏烧瓶中共热，药物分子中有机结构被“消化”成 CO<sub>2</sub> 和 H<sub>2</sub>O，有机结合的氮转化为无机氮，与过量的硫酸结合为硫酸氢铵和硫酸铵，经碱化后释放出氨气，随水蒸气馏出，用硼酸溶液或定量的酸滴定液吸收后，再用酸或碱滴定液滴定。

### (二)干法破坏

#### 1.高温灼烧法

用于含卤素、含磷药物和药物中砷盐的检查。

常加入无水碳酸钠、硝酸镁、氢氧化钙、氧化锌等辅助灰化。

#### 2.氧瓶燃烧法

系指将含有待测元素的有机药物置于充满氧气的密闭的燃烧瓶中充分燃烧，使有机结构部分彻底分解为 CO<sub>2</sub> 和 H<sub>2</sub>O，待测元素根据电负性的不同转化为不同价态的氧化物，被吸收于适当的吸收液中，再根据其性质和存在方式选择方法进行分析。

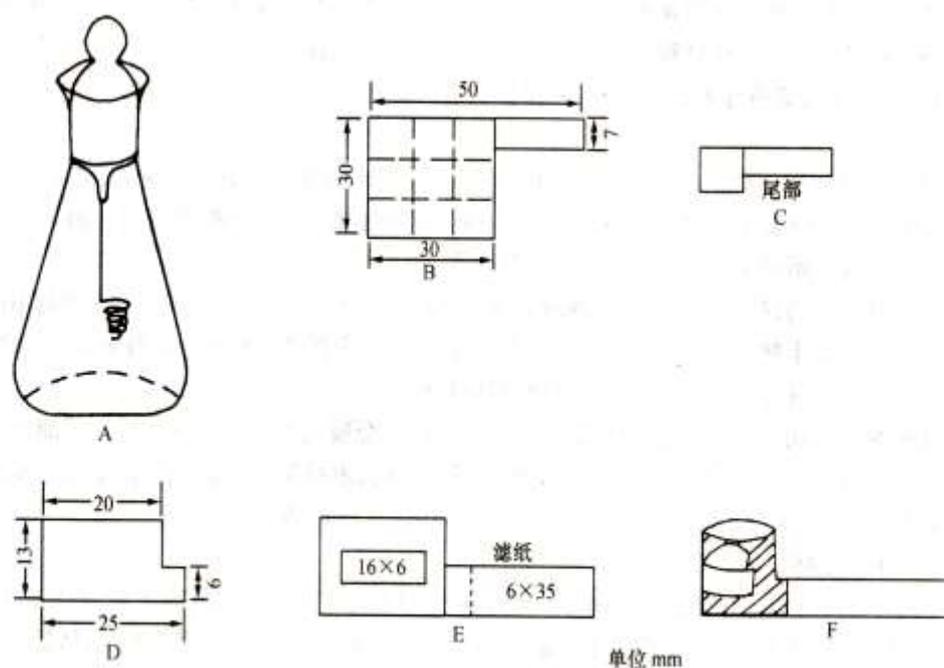


图 4-1 A-F 氧瓶燃烧装置与样品包装操作图

#### 仪器装置:

燃烧瓶为 500、1000 或 2000ml 磨口、硬质玻璃锥形瓶，瓶塞应严密、空心，底部熔封铂丝一根（直径为 1mm），铂丝下端作成网状或螺旋状，长度约为瓶身长度的 2/3。

#### 例：碘苯酯的测定方法

取样品约 20mg，精密称定，照氧瓶燃烧法进行有机破坏。用 NaOH 试液 2ml 与水 10ml 为吸收液，待吸收完全后，加溴醋酸溶液（取醋酸钾 10g，加冰醋酸适量使溶解，加溴 0.4ml，再加冰醋酸使成 100ml）10ml，密塞，振摇，放置数分钟，加甲酸约 1ml，用水洗涤瓶口，并通入空气约 3-5min 以除去剩余的溴蒸汽，加碘化钾 2g，密塞，摇匀，用硫代硫酸钠滴定液（0.02mol/ml）滴定，至近终点时，加淀粉指示液，继续滴定至蓝色消失，并将滴定的结果用空白试验校正。每 1ml 的硫代硫酸钠滴定液（0.02mol/ml）相当于 1.388mg 的  $C_{19}H_{29}IO_2$ 。

#### 第四章 药物的鉴别试验

定义：根据药物的分子结构、理化性质，采用物理、化学或生物学方法来判断药物的真

伪。

目的：不是对未知物进行定性分析，而是证实贮藏在有标签容器中的药物是否为其所载的药物。

意义：它是药品质量检验工作中的首要任务，只有在药物鉴别无误的情况下，进行药物的杂质检查、含量测定等分析才有意义。

性质：药物鉴别试验的试验方法虽有一定的专属性，但不足以确证其结构，因此不能赖以鉴别未知物。

化学药物的结构确证不同于药物鉴别试验，其主要任务是确认所制备的原料药的结构是否正确，适用于未知化合物的鉴别或者目标对象的结构确认。

### 第一节 鉴别试验的项目

项目鉴别项下规定的试验方法仅用于鉴别药物的真伪，对于原料药，还应结合性状项下的外观和物理常数进行确认。

#### 一、性状

性状：反映了药物特有的物理性质，一般包括外观、溶解度和物理常数等。

(一)外观：指药品的外表感观和色泽，包括药物的聚集状态、晶型、色泽以及臭、味等性质。

示例：

Chp2010 中盐酸异丙嗪的性状描述：本品为白色或乳白色结晶性粉末；有微臭，味极苦；有引湿性；遇光渐变色；水溶液显酸性反应。

盐酸异丙嗪片的性状描述：本品为糖衣片，除去包衣后显白色。

(二)溶解度：一定程度上反映了药品的纯度。药品在不同溶剂中的溶解性能用“极易溶解、易溶、溶解、略溶、微溶、极微溶解、几乎不溶或不溶”来描述。

(三)物理常数：用于药品鉴别，反映其纯杂程度。药典收载的物理常数包括：相对密度、馏程、熔点、凝点、比旋度、折光率、黏度、酸值、皂化值、羟值、碘值、吸收系数。

1.熔点：固体熔化成液体的温度，自初熔至全熔的一段温度，熔融同时分解的温度。

示例：雌二醇熔点：本品的熔点为 175~180℃；

格列本脲的熔点：本品的熔点为 170~174℃。

#### 2、比旋度

在一定波长与温度下，偏振光透过长 1dm 且每 1mL 中含有旋光性物质 1g 的溶液

时测得的旋光度。作用：反映手性药物特性及其纯度的主要指标，用以区别药品、检查纯度或测定制剂的含量。

示例：维生素 C 的比旋度测定： $20.5^{\circ}\sim 21.5^{\circ}$ 。

### 3、吸收系数

在给定的波长、溶剂和温度等条件下，吸光物质在单位浓度、单位液层厚度时的吸收度称为吸收系数。有摩尔吸收系数与百分吸收系数两种。

中国药典收载是 $\epsilon_{1\%}^{1\text{cm}}$

示例：盐酸氨溴索吸光系数测定其为 233~247。

## 二、一般鉴别试验（General Identification Test）

依据某一类药物的化学结构或物化性质的特征，通过化学反应来鉴别药物的真伪。

只能证实是某一类药物，而不能证实是哪一种药物！只适用于纯品，混合药物或有干扰时不适用！

中国药典附录收载的一般鉴别项目：丙二酰脲类、托烷生物碱类、芳香第一胺类、有机氟化物类、无机金属盐类、有机酸盐、无机酸盐

1.有机氟化物

2.有机酸盐

3.无机金属盐

4.无机酸根的鉴别：

氯化物：

硝酸银鉴定法

二氧化锰氧化法

硫酸盐：

氯化钡鉴定法

醋酸铅鉴定法

盐酸排除法

硝酸盐：

硫酸及硫酸亚铁显棕色法

与铜反应生成红棕色蒸气  $\text{NO}_2$

高锰酸钾排除法

## 三、专属鉴别试验（Specific Identification Test）

是证实某一种药物的依据，它是根据每一种药物化学结构的差异及其所引起的物理化学特性的不同，选用某些特有的灵敏定性反应，来鉴别药物真伪。在第七章以后会详细讲解。

## 第二节 鉴别方法

### 一、鉴别方法分类

#### 1、化学鉴别法

- (1) 呈色反应鉴别法
- (2) 沉淀生成反应鉴别法
- (3) 荧光反应鉴别法
- (4) 使试剂褪色的鉴别法
- (5) 气体生成反应鉴别法
- (6) 测定生成物的熔点

#### 2、光谱鉴别法

- (1) UV 鉴别法
- (2) IR 鉴别法
- (3) NIR 鉴别法
- (4) AAS 鉴别法
- (5) NMR 鉴别法
- (6) MS 鉴别法
- (7) XRD 鉴别法

#### 3、色谱鉴别法

- (1) TLC 鉴别法
- (2) HPLC 鉴别法
- (3) GC 鉴别法

#### 4、显微鉴别法

#### 5、指纹图谱与特征图谱鉴别法

#### 6、生物学鉴别法

## 第三节 鉴别试验的条件

### 1、溶液的浓度

### 2、溶液的温度

3、溶液的酸碱度

4、试验时间

5、干扰成分

方法验证:

应该对专属性与耐用性进行验证。

## 第五章 药物的杂质检查

### 第一节 药物的杂质与限量

#### 一、药物的杂质与纯度

1.纯度 (Purities):药物的纯净程度。

2.杂质 (Impurities): 药物中存在的无治疗作用或影响药物的稳定性和疗效, 甚至对人体健康有害的物质。

简言之:任何影响药品纯度的物质均称为杂质。

药物的纯度需综合考虑药物的外观性状、理化常数、杂质检查和含量测定,综合评定。

#### 3.药物纯度与试剂纯度

共同点:均规定所含杂质的种类和限量。

不同点:

①药物纯度从用药安全、有效和对药物稳定性等方面考虑,只有合格品和不合格品。

②试剂纯度是从杂质可能引起的化学变化对使用的影响以及试剂的使用范围和使  
用目的加以规定,它不考虑杂质对生物体的生理作用及毒副作用。

#### 二、杂质的来源与种类

按杂质的来源分

生产过程:

合成过程中:原料不纯或反应不完全,中间体、副产物,试剂、溶剂、还原剂在精制中未除尽;制剂过程:产生新的物质;提取分离药物:与药物结构、性质相近的物质,很难分离除去;无效、低效异构体、多晶体;使用的金属器皿、装置、工具引入的金属杂质。

储藏过程:在温度、湿度、日光、空气等外界条件影响下,或因微生物的作用,引起药物发生水解、氧化、分解、异构化、晶型转变、聚合、潮解和发霉等变化产生的有关物质。

### 三、杂质的限量(Limit Test)

药物中所含杂质的最大允许量。通常用百分之几或百万分之几 (parts per million, ppm)

对照法：取一定量的被检测杂质标准液和一定量供试品溶液，在相同条件下处理，比较反应结果，以确定杂质含量是否超过限量。

该法应该注意平行原则，即供试溶液和对照溶液应在完全相同的条件下反应。如加入的试剂、反应的温度、放置的时间均应相等，这样的结果才有可比性。

灵敏度法：在供试品溶液中加入一定量试剂，在一定条件下反应，不得有正反应出现。

比较法：取供试品一定量依法检查，测定特定的杂质参数，与规定的限量相比，不得更大。

$$\begin{aligned} \text{杂质限量}(\%) &= \frac{\text{杂质最大允许量}}{\text{供试品量}} \times 100\% \\ &= \frac{\text{标准溶液的浓度} \times \text{标准溶液的体积}}{\text{供试品量}} \times 100\% \end{aligned}$$

$$L(\%) = \frac{C \times V}{S} \times 100\%$$

示例：茶苯拉明中氯化物检查

取本品 0.30g 置 200 ml 容量瓶中，加水 50ml、氨试液 3ml 和 10%硝酸铵溶液 6ml，置水浴上加热 5min，加硝酸银试液 25ml，摇匀，再置水浴上加热 15min，并时时振摇，放冷，加水稀释至刻度，摇匀，放置 15min，滤过，取续滤液 25ml 置 50ml 纳氏比色管中，加稀硝酸 10ml，加水稀释至 50ml，摇匀，在暗处放置 5min，与标准氯化钠溶液(10 $\mu$ g Cl/ml)1.5 ml 制成的对照液比较，求氯化物的限量。

解：

$$L = \frac{CV}{S} \times 100\% = \frac{10 \times 10^{-6} \times 1.5}{0.30 \times \frac{25}{200}} \times 100\% = 0.04\%$$

示例：谷氨酸钠中重金属的检查

取本品 1.0g，加水 23ml 溶解后，加醋酸盐缓冲溶液 (pH3.5)2ml，依法检查，与标准铅溶液 (10 $\mu$ gPb/ml) 所呈的颜色相比不得更深，已知重金属的限量为百万分之十，

求算应取标准铅溶液（V）多少毫升？

示例：肾上腺素上酮体的检查

取本品 0.2g,置 100ml 量瓶中，加盐酸溶液(9 2000)溶解并稀释至刻度，摇匀，在 310nm 处测定吸光度不得超过 0.05，酮体的百分吸收系数为 435，求酮体的限量。

## 第二节 杂质的检查方法

一、化学方法：

显色、生成沉淀、生成气体、

二、色谱法

色谱法是杂质检查的首选方法。

1.TLC 法：

(1)杂质对照法:取供试品溶液和一定浓度杂质对照品溶液，分别点样于同一薄层板上展开，进行斑点定位。将杂质斑点进行对应比较判断。

(2)供试品溶液自身稀释法:将一定浓度供试品溶液进行稀释并作为对照溶液，然后与供试品溶液在同一板上展开比较。

(3)杂质对照品与供试品溶液自身稀释对照并用法。

(4)对照药物法:采用与供试品相同药物作为对照，比较斑点、颜色。并进行对比控制。

2、HPLC 色谱法，注意计算方法，外标法，加校正因子的计算方法。

3、气相色谱法：挥发性杂质的检测

计算方法：标准溶液加入法

三、光谱法（UV，AAS）

1、uv：

(1)利用药物与杂质在紫外光区域或者可见光区域的吸收特征差异（在某波长处杂质有最大吸收，药物无吸收）进行检查，通常用于杂质限度检查，采用比较法，通过控制供试品溶液在此波长处的吸光度来控制杂质的量。

(2)通过控制供试品溶液的吸光度比值来控制杂质的量。（杂质与药物的吸收光谱在某波长处有重叠，药物在两个波长处的吸光度比值易发生改变）。

(3)利用待检杂质与试剂特有的呈色反应，供试品在一定条件下的吸光度不得过一定值或不得比对照溶液相同条件下呈色更深。

2、AAS

Chp 采用标准加入法进行药物中金属杂质的限度检查。

#### 四、热分析法 (Thermal analysis)

测定物质的物理化学性质与温度关系的仪器分析方法。

##### 1.热重分析法 (TGA)

应用热天平在程序控温的条件下测量物质的质量随温度变化的热分析技术,可计算出样品在相应温度范围内减失质量的百分率。

特点: 分析样品用量少, 适用于贵重药材或在空气中容易氧化药物干燥失重测定;

灵敏度高,可达  $1\ \mu\text{g}$  以下;

测定速度快;

可用于判断结晶水或吸附水,并推断结晶水含量。

##### 2.差热分析法 (DTA)

在程序控制温度下, 测量供试品和惰性参比物(常用石英砂、煅制  $\text{MgO}$ )之间的温度差与温度(或时间) 关系的热分析技术。

DTA 用途:

(1) 熔点测定

(2) 定性和纯度检定——根据峰的数目、形状、位置对供试品进行纯度判别

##### 3.差示扫描量热法 (DSC)

测量保持供试品和惰性参比物的温度相同, 系统所需输给供试品或参比物的能量差随温度(或时间)变化的热分析技术。

用途: 用于待测物质的鉴别、晶型鉴别、纯度检查以及熔点和水分等的测定, 更适合于测量物质在物理变化或化学变化中焓的变化。

应用热分析法检查药物纯度的条件

样品纯度在 98.0% 以上

杂质不与主成分反应

杂质不与主成分形成共晶或固熔体

杂质与熔融试样有化学相似性

药物在熔融过程中化学性质稳定

药物如存在多晶现象则必须全部转变成某一晶型

#### 五、物理性状检查法

##### 1、利用臭味的差异

- 2、利用挥发性的差异
- 3、利用颜色的差异
- 4、利用溶解行为的差异

### 第三节 一般杂质的检查方法

- 一、氯化物检查法
- 二、硫酸盐检查法
- 三、铁盐检查法
- 四、重金属检查法 (Pb)

方法	使用范围
第一法 硫代乙酰胺法	溶于水、稀酸、乙醇的药物
第二法 炽灼后的硫代乙酰胺法	含芳环、杂环以及难溶于水、稀酸、乙醇的药物
第三法 硫化钠法	溶于碱性水溶液而难于溶于稀酸或在稀酸中生成沉淀的药物
第四法 微孔滤膜法	重金属含量低的药物(2~5 $\mu$ g)

#### 1.第一法 硫代乙酰胺法

条件:

介质: 醋酸盐缓冲液 (pH 3.5) 2ml

试剂: 硫代乙酰胺( $\text{CH}_3\text{CSNH}_2$ ) 2ml

杂质对照液:  $\text{PbNO}_3$  (10 $\mu\text{g/ml}$ )

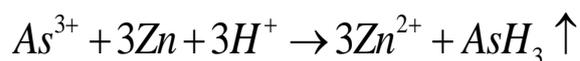
灵敏度范围: 10~20  $\mu\text{g}$  / 27ml

#### 2.第二法 炽灼后的硫代乙酰胺法

#### 3.第三法 硫化钠法

#### 五、砷盐检查法

##### (一)古蔡氏法(*Gutzeit*)



黄色



棕色



黑色

#### 注意事项:

- 砷斑不稳定，应干燥、避光、立即比较。
- 有机结合态的砷应破坏后检查（加酸或碱），但温度应低于 600°C。
- 供试品若为铁盐，能消耗碘化钾和氯化亚锡，可加酸性氯化亚锡，使高铁离子还原后检查。
- 供试品（硫化物、亚硫酸盐、硫代硫酸盐）若在酸性条件下生成硫化氢或二氧化硫，与溴化汞试纸作用生成黑色硫化汞和金属汞，可先用硝酸处理，使其氧化为硫酸盐。
- 锑盐含量较多时，可改用白田道夫（Betterdorff）法检查砷。

#### （二）二乙基二硫代氨基甲酸银法（Ag-DDC 法）

#### （三）次磷酸法

#### （四）白田道夫法

### 六、干燥失重检查法

干燥失重：药品在规定的条件下，经干燥后所减失的量。

用于检查药物中的水分及其他挥发性物质。

恒重：供试品连续两次干燥或炽灼后称重的差异在 0.3mg 以下。

（干燥至恒重的第二次及以后每次称重都应在规定的条件下继续干燥 1h 后进行）

$$\text{干燥失重}(\%) = \frac{(\text{供试品重} - \text{供试品干燥后重})}{\text{供试品重}} \times 100\%$$

分类	适用范围	温度
常压恒温干燥法	受热稳定的药物	105° C
减压干燥法与恒温减压干燥法	熔点低或受热分解的供试品	60° C
干燥剂干燥法	受热分解或易升华的供试品	常温
<b>热分析法</b>		

### 七、水分测定法

### 八、炽灼残渣 (Residue on ignition)

系指有机药物经炭化或挥发性无机药物加热分解后，高温炽灼所产生的非挥发性无机杂质的硫酸盐。

### 九、易炭化物检查法

药物中存在的遇硫酸易碳化或易氧化而呈色的微量有机杂质(未知结构的化合物)。

### 十、残留溶剂法

残留溶剂：在合成原料药，辅料或制剂生产的过程中使用的，但在工艺中未能完全除去的有机溶剂。

### 气相色谱系统与系统适用性试验(System Suitability Tests; SSTs)

以直径为 0.25-0.18mm 的二乙烯苯-乙基乙烯苯型高分子多孔小球作为固定相，柱温为 80-170℃；并符合下列条件：

- (1)用待测物的色谱峰计算的 N 应大于 1000；
- (2)内标物与待测物的两个色谱峰的  $R \geq 1.5$ ；
- (3)每个标准溶液进样 5 次，所得待测物与内标物峰面积之比的  $RSD \leq 5\%$ ；

若以外标法测定，所得待测物峰面积的  $RSD \leq 10\%$

### 十一、溶液颜色检查法

药物在生产和储存过程中可能产生有色杂质，因此药物的颜色是否正常可以反映药物的纯度。

### 十二、溶液澄清度检查法

是检查药品溶液的混浊程度，可以反映药物溶液中微量不溶性杂质的存在情况，在一定程度上可以反映药品的质量和生产工艺水平，是控制注射用原料药纯度的重要指标。

原理：光的散射

方法：供试品溶液与浊度标准液对照。

## 第六章 药物的定量分析

药物的含量测定：是指药物中所含的主成分的量，是评价药物质量的重要指标。

药物的含量测定的方法：化学、物理学、生物学、微生物学方法

### 第一节 定量分析方法的分类与特点

（一）容量分析法：又称滴定分析法。将已知浓度的滴定液（标准物质溶液），由滴定管滴加到被测药物的溶液中，直至滴定液与被测药物反应完全（通过适当的方法指示），然后根据滴定液消耗的浓度和被消耗的体积，按化学计量关系式计算出被测药物的含量。

滴定度：每 1ml 规定浓度的滴定液所相当的被测药物质量。《中国药典》用毫克（mg）表示。

示例：司可巴比妥钠的含量测定

取本品约 0.1g，精密称定，置 250ml 碘瓶中，加水 10ml，振摇使溶解，精密加溴滴定液(0.05mol/L) 25ml，再加盐酸 5ml，立即密塞，并振摇 1min，在暗处放置 15min 后，注意微开瓶塞，加碘化钾试液 10ml，立即密塞，摇匀后，用硫代硫酸钠滴定液(0.1mol/L)滴定，至终点时，加淀粉指示液，继续滴定至蓝色消失，并将滴定得的结果用空白试验校正。

$$T(\text{mg/ml}) = m \times \frac{a}{b} \times M = 0.05 \times \frac{1}{1} \times 260.27 = 13.01(\text{mg/ml})$$

（二）光谱分析法

#### 1、紫外可见分光光度法

基于物质对紫外区(200~400nm)和可见光区(400~760nm)的单色光辐射建立起来的光谱分析法。

（1）对照品比较法

分别配制供试品溶液和对照品溶液,对照品溶液中所含被测药物的量应为供试品溶

$$C_x = \frac{A_x \times C_R}{A_R}$$

$C_x$  供试品溶液浓度;

$C_R$  对照品溶液浓度;

$A_x, A_R$  对应吸光度;

液中被测成分规定量的  $100 \pm 10$ ，所用溶剂量两者相同，在规定的波长下测定吸光度。

按下式计算结果

### (2) 吸收系数法

吸收系数法:引入吸光系数的含量计算方法。

$$C_x = \frac{A_x}{E_{1cm}^{1\%} \times 100}$$

溶液:

$$\text{标示量}(\%) = \frac{A \times D \times \bar{V} \times 1000}{E_{1cm}^{1\%} \times 100 \times V \times B} \times 100\%$$

片剂:

$$\text{标示量}(\%) = \frac{A \times D \times \bar{W} \times 1000}{E_{1cm}^{1\%} \times 100 \times W \times B} \times 100\%$$

示例: 盐酸氯丙嗪注射液的含量测定: 精密量取本品适量(约相当于盐酸氯丙嗪 50mg), 置 200ml 量瓶中, 加盐酸溶液 (9→1000) 稀释至刻度, 摇匀; 精密量取 2ml, 置 100ml 量瓶中, 用盐酸 (9→1000) 稀释至刻度, 摇匀; 在 254nm 下测定吸光度, 按盐酸氯丙嗪的吸收百分系数计算, 即得。

(3) 计算分光光度法: 较少用于含量测定。

(4) 比色法: 供试品本身在紫外-可见光区域没有强吸收, 或者在紫外光区域虽有吸收但为了避免干扰提高灵敏度, 可以加入适当的显色剂, 使反应产物的最大吸收位移至可见区, 这种测定方法称为比色法。

(5) 标准曲线法: 绘制好标准工作曲线后测定工作就变得相当简单, 可直接从标准工作曲线上读出含量, 因此特别适合于大量样品的分析。

## 2. 荧光分析法

特点:

灵敏度高, 可达  $10^{-10} \sim 10^{-12} \text{g/ml}$

要求低浓度下测定, 浓度太高会“自熄灭”

干扰因素多, 须做空白试验

荧光弱的药物可衍生化后测定

$$C_x = \frac{R_x - R_{xb}}{R_r - R_{rb}} \times C_r$$

### 3. 色谱分析法

#### (1) HPLC

示例： 炔诺酮的含量测定（照高效液相色谱法(附录VD测定)）

色谱条件与系统适用性试验 用十八烷基硅烷键合硅胶为填充剂；以甲醇-水(65:35)为流动相，检测波长为 244nm。理论塔板数按炔诺酮峰计算不低于 1500，炔诺酮峰与内标物质峰的分离度及主成分峰后一杂质峰与主成分峰的分离度均应符合要求。

内标溶液的制备 取黄体酮约 25mg，精密称定，置 25ml 量瓶中，加甲醇溶解并稀释至刻度。

#### (2) GC

示例 松节油的含量测定

色谱条件与系统适用性试验 用聚乙二醇(PEG)-20M 为固定相，涂布密度为 20%；柱温为 90℃。理论塔板数按  $\alpha$ -蒎烯峰计算应低于 1500。

校正因子测定 取正丁醇适量，精密称定，加石油醚(30~60℃)制成每 1ml 含 20mg 的溶液，作为内标溶液。另取  $\alpha$ -蒎烯对照品约 30mg，精密称定，置 10ml 棕色量瓶中，精密加入内标溶液 2ml，加石油醚(30~60℃)至刻度，摇匀，吸取 1 $\mu$ l 注入气相色谱仪，计算校正因子。

### 第二节 定量分析的方法验证

目的： 证明所采用的分析方法适合于相应的检测要求。

内容： 准确度,精密度, 检测限,定量限,专属性, 线性与范围, 耐用性

## 第七章 药物分析

### 第一节 起始物料分析

化学药起始物料：指一种具有确定的化学性质和结构，用来生产原料药的化学物质，其关键结构将进入原料药中。

检查项目：外观、理化常数、主要成分或有效成分含量。

分析方法：化学分析法和仪器分析法。

### 第二节 化学药生产过程的检测与检验

#### 一、过程控制点

关键工艺参数、中间体的质量控制、生产过程中的环境控制。

检验方法：在线检验和离线检验。

#### 二、化学原料药生产过程的分析

反应的关键控制点：反应的关键点控制（反应物浓度、配料比、投料顺序、反应温度、反应压力、催化剂、搅拌、反应时间、pH）。后处理的关键控制点（蒸馏、萃取、结晶、柱分离、过滤、膜分离、干燥）。

### 三、化学制剂生产过程的分析

制剂生产过程：片剂生产过程质量控制（表 8-1），注射剂生产过程质量控制（表 8-2）。

#### 第三节 化学药制剂分析

意义：防治和诊断疾病的需要

- 保证药物用法和用量的准确
- 增强药物的稳定性
- 药物使用、贮存和运输的方便
- 延长药物的生物利用度
- 降低药物的毒性和副作用

##### （一）制剂分析的特点

###### （1）检查内容不同

一般原料药项下的检查项目不需重复检查，只检查在制备和储运过程中产生的杂质及制剂相应的检查项目。

例：盐酸普鲁卡因注射剂中“对氨基苯甲酸”

阿司匹林片“水杨酸”

###### （2）质量控制要求不同

含量要求范围不同：

	原料	制剂
阿司匹林	≥99.0	95.0~105.0
VB1	≥99.0(干)	90.0~110.0
Vc	≥99.0	93.0~107.0
肌苷	98.0~102.0(干)	93.0~107.0
红霉素	≥920单位/g	90.0~110.0

杂质限度要求不同：

## 阿司匹林中水杨酸检查

剂型	限度要求
原料	≤0.1%
普通片	≤0.3%
肠溶片	≤1.5%
肠溶胶囊	
泡腾片	≤3%
栓剂	

含量测定方法不同：

盐酸氯丙嗪（含量测定）

原料：非水滴定法

片剂：UV 法( $\lambda$  测 254nm)

注射剂：UV 法( $\lambda$  测 306nm)

制剂含量测定：强调选择性、要求灵敏度高

原料含量测定：强调准确度、精密度

(3) 含量测定的计算方法不同

原料药：

$$\text{百分含量} = \frac{m_{\text{测得量}}}{m_{\text{取样量}}} \times 100\%$$

制剂：

$$\text{百分标示量} = \frac{\text{实测百分含量}}{\text{标示百分含量}} \times 100\%$$

剂含量测定中，应考虑：

取样问题

辅料对含量测定的干扰与排除

复方制剂中各成分互相干扰其含量测定及其措施

要有合适的分析方法与一定的准确度，以保证制剂的质量。

(二) 片剂的检查项目

【重量差异】 (weight variation)

【崩解时限】(disintegration)

【含量均匀度】(content uniformity)

【溶出度】(dissolution)

【释放度】

(1) 重量差异 (weight variation): 按规定称量方法测得片剂每片的重量和平均片重之间的差异程度。

检查方法: 取供试品 20 片, 精密称定总重量, 求得平均片重, 再分别准确称定每片的重量, 计算每片片重与平均片重差异的百分率, 即重量差异。

片剂重量差异的限度

平均片重/标示片重	重量差异限度
0.3 g以下	±7.5 %
0.3 g及0.3 g以上	±5 %

结果判断: 超出重量差异限度的不得多于 2 片, 并不得有 1 片超出限度的 1 倍。

(2) 崩解时限 (disintegration): 固体制剂在规定的介质中, 以规定的方法进行检查, 崩解溶散并通过筛网所需时间的限度 (不溶性的包衣材料或破碎的胶囊壳除外)。

剂型	溶液	崩解时限
普通片	水	≤15 min
糖衣片	水	≤1 h
薄膜衣片	人工胃液	≤30 min
肠溶衣片	人工胃液	2 h内无裂缝、崩解或软化现象
	人工肠液	≤1 h
泡腾片	200 ml水	≤5 min

结果判断: 取药片 6 片检查, 如有 1 片不合格, 应另取 6 片复试, 均应符合规定。

(3) 含量均匀度 (content uniformity)

小剂量或单剂量的固体制剂、半固体制剂和非均相液体制剂等每片(个)含量符合标示量的程度。

适用范围:

每片(个)标示量≤10 mg 或主药含量<5%片重的片剂、胶囊或注射用无菌粉末。

其余制剂中每片（个）标示量 $\leq 2$  mg 或主药含量 $< 2\%$ 片重者。

透皮贴剂

药物的有效浓度与毒副反应浓度比较接近的品种或混匀工艺较困难的品种，每片（个）标示量 $\leq 25$  mg 者。

检查方法：除另有规定外，取供试品 10 片（个），按照各药品项下规定的方法，分别测定每片（个）以标示量为 100 的相对含量  $X$ ，求其平均值  $\bar{X}$  和标准差  $S$  以及标示量与均值之差的绝对值  $A$ （ $A = |100 - \bar{X}|$ ）

结果判断：

$$A + 1.80S \leq 15.0 \quad \Rightarrow \quad \text{合格}$$

$$A + S > 15.0 \quad \Rightarrow \quad \text{不合格}$$

$A + 1.80S > 15.0$ ，且  $A + S \leq 15.0 \Rightarrow$  另取 20 片（个）复试

根据初、复试结果，计算 30 片（个）的均值、标准差  $S$  和标示量与均值之差的绝对值  $A$ ；

$$A + 1.45S \leq 15.0 \quad \Rightarrow \quad \text{合格}$$

$$A + 1.45S > 15.0 \quad \Rightarrow \quad \text{不合格}$$

示例：地西洋片 (Diazepam Tablets)

[规格](1)2.5 mg ， (2)5 mg

[含量均匀度] 取本品 1 片，置 100 ml 量瓶中，加水 5 ml，振摇，使药片崩解后，加 0.5 % 硫酸的甲醇溶液约 60 ml，充分振摇使地西洋溶解，用加 0.5 % 硫酸的甲醇溶液稀释至刻度，摇匀，滤过，精密量取续滤液 10 ml，置 25 ml 量瓶中，用 0.5 % 硫酸的甲醇溶液稀释至刻度，摇匀，照紫外-可见分光光度法(附录 IV A)，在 284 nm 的波长处测定吸光度，按  $C_{16}H_{13}ClN_2O$  的吸收系数( $E_{1cm}^{1\%}$ )为 454 计算含量，应符合规定（附录 X E）。

试验结果：

	含量 /标示量%		含量 /标示量%
1	105.64	6	101.23
2	100.71	7	104.48
3	104.64	8	100.63
4	104.66	9	101.00
5	100.81	10	102.50

结果判断:

$$X = 102.26$$

$$A = |100 - \bar{X}| = 2.26$$

$$S = 2.06$$

$$A + 1.8s = 5.97 \quad \text{合格}$$

(4) 溶出度 (dissolution): 药物从片剂等固体制剂在规定溶剂中溶出的速率和程度。

它是一种模拟口服固体制剂在胃肠道中崩解和溶出的体外简易试验方法, 是评价药物口服固体制剂质量的一个指标, 对难溶性药物一般都做溶出度的检查。

检查方法:

第一法 转篮法: 除另有规定外, 分别量取经脱气处理的溶出介质 900 ml, 置各溶出杯内, 加温, 待溶出介质温度恒定在  $37^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$  后, 取供试品 6 片(粒、袋), 分别投入 6 个干燥的转篮内, 按规定速度旋转。除另有规定外, 至规定时间时取样, 立即用  $0.8\mu\text{m}$  的微孔滤膜滤过。自取样至滤过应在 30s 内完成。取澄清滤液, 照该品种项下规定的方法测定, 计算每片的溶出量。

第二法 浆法: 如片剂或胶囊剂浮于液面, 应先装入沉降篮。计时从自供试品接触溶出介质开始。

第三法 小杯法 (小杯搅拌浆法)

结果判断:

6 片(个)中每片(个)的溶出量, 按标示量计算, 均不低于规定限度(Q)。

6 片(个)中仅有 1~2 片(个)低于 Q, 但不低于 Q-10%, 且其平均溶出度不低于 Q。

6 片(个)中有 1~2 片(个)低于 Q, 其中仅有 1 片(个)低于 Q-10%, 但不低于 Q-20%, 且其平均溶出度不低于 Q 时, 应另取 6 片(个)复试。

初、复试的 12 片(个)中仅有 1~3 片(个)低于 Q, 其中仅有 1 片(个)低于 Q-10%, 但不低于 Q-20%, 且其平均溶出度不低于 Q。

示例：阿司匹林片溶出度的测定

取本品，照溶出度测定法(第一法)，以稀盐酸(盐酸 24ml 加水至 1000ml)，转速为 100 转/分，依法操作，经 30 min，取溶液 10 ml 滤过；精密量取续滤液 3 ml 置 50 ml 容量瓶中，加 0.4%NaOH 5ml，置水浴中煮沸 5min，放冷，加稀硫酸 2.5 ml，并加水稀释至刻度，摇匀。照分光光度法(药典附录ⅣA)，以溶剂为空白，在 303 nm 的波长处测定吸光度，按  $C_7H_6O_3$  的吸收系数( $E_{1cm}^{1\%}$  为 454) 计算，再乘以 1.304，计算每片的溶出量，限度为标示量的 80%，应符合规定。

计算：

$$\text{溶出量}\% = \frac{\text{溶出量}}{\text{标示量}} \times 100\% = \frac{A \times D \times V \times 1.304}{E_{1cm}^{1\%} \times 100 \times \text{标示量}} \times 100\%$$

(5) 释放度：系指药物从缓释制剂、控释制剂、肠溶制剂及透皮贴剂等在规定条件下释放的速率和程度。

它是模拟体内消化道条件，用规定的仪器，在规定的温度、介质、搅拌速率等条件下，对制剂进行药物释放速率的试验，用以检测产品的生产工艺是否达到控制产品质量的目的。

检查方法：第一法 ⇒ 缓释制剂或控释制剂

□ 第二法 ⇒ 肠溶制剂

□ 第三法 ⇒ 透皮贴剂

### (三) 注射剂的分析

注射液系指药物与适宜的溶剂或分散介质制成的供注入体内的溶液、乳状液或混悬液，以及供临用前配制或稀释成溶液或混悬液的粉末或浓溶液的无菌制剂。

溶剂：

最常用的水性溶剂为注射用水，亦可用 0.9%氯化钠溶液或其他适宜的水溶液。

非水溶剂有乙醇、丙二醇、聚乙二醇的水溶液。

常用的油溶剂为注射用大豆油。其质量应符合大豆油(供注射用)的标准。

其他溶剂必须安全无害，用量应不影响疗效。

附加剂：附加剂一般有渗透压调节剂、pH 值调节剂、增溶剂、抗氧化剂、抑菌剂等。

抗氧化剂：有亚硫酸钠、亚硫酸氢钠、焦亚硫酸钠等。

抑菌剂：常用的抑菌剂及其浓度(g/ml)为苯酚 0.5%、甲酚 0.3%、三氯叔丁醇 0.5% 等。用量应能抑制注射液内微生物的生长。加有抑菌剂的注射液，仍应用适宜的方法灭

菌。注射量超过 5ml 的注射液，添加的抑菌剂必须特别审慎选择。

供静脉(除另有规定外)或椎管注射用的注射液，均不得添加抑菌剂。

检查项目：

【装量】

【装量差异】

【可见异物】

【无菌】

【热原】 / 【细菌内毒素】

【不溶性微粒】

(1) 装量：为保证注射用量不少于标示量，灌装标示装量为 50ml 与 50ml 以下的注射液时，应按下表适当增加装量。除另有规定外，供多次用量的注射液，每一容器的装量不得超过 10 次注射量，增加装量应能保证每次注射用量。

检查方法：注射液的标示装量为 2ml 或 2ml 以下者取供试品 5 支，2ml 以上至 10ml 者取供试品 3 支，10ml 以上者取供试品 2 支。

开启时注意避免损失，将内容物分别用相应体积的干燥注射器及注射针头抽尽，然后注入标化的量具内，在室温下检视；

测定油溶液或混悬液的装量时，应先加温摇匀，再用干燥注射器及注射针头抽尽后，同前法操作，放冷至室温检视；

每支注射液的装量均不得少于其标示量。

注射液的标示装量为 50ml 以上至 500ml 的按最低装量检查法(附录 X F)检查，应符合规定。

(2) 装量差异：供试品 5 瓶(支)的中每瓶(支)的装量与平均装量相比，应该符合规定。如有一瓶(支)不符合规定，应该另取 10 瓶(支)复试，均应符合规定。

注射用无菌粉末装量差异限度

平均装量	装量差异限度
0.05g及0.05g以下	±15%
0.05g以上至0.15g	±10%
0.15g以上至0.50g	±7%
0.50g以上	±5%

凡检查含量均匀度的注射用无菌粉末，一般不再检查装量差异。

(3) 可见异物：存在于注射液、滴眼液中，在规定条件下目视可以观察到的不溶性物质，其粒度或长度通常大于 50 $\mu\text{m}$ 。

灯检法

光散射法

结果判定：

溶液型静脉用注射液、注射用浓溶液和滴眼剂 20 支(瓶)供试品中，均不得检出可见异物，如检出可见异物的供试品不超过 1 支(瓶)，应另取 20 支(瓶)同法检查，均不得检出。

□ 混悬型注射液和混悬型滴眼液 20 支(瓶)供试品中，均不得检出色块/纤毛等可见异物。

(4) 无菌：检查注射剂以及其他要求无菌的药品是否无菌的一种方法。

对检查无影响的供试品  $\Rightarrow$  直接接种法

□ 供试品对检查有干扰  $\Rightarrow$  薄膜过滤法

(5) 热原和细菌内毒素：内毒素为外源性致热原，可激活中性粒细胞，使之释放出内源性热原质，作用于体温调节中枢引起机体发热。

热原 $\Rightarrow$ 家兔法

细菌内毒素 $\Rightarrow$ 鲎试剂法

原理：鲎的血变形细胞中含有高分子量凝固酶原和凝固蛋白原。前者经内毒素激活转化为具有活性的凝固酶，通过凝固酶的酶解作用将凝固蛋白原转变为凝固蛋白，凝固蛋白通过交联酶作用相互聚合而形成牢固的凝胶。

(四) 附加剂对测定的干扰及排除

1、常见干扰及排除

糖类

□ 硬脂酸镁

□ 抗氧化剂     ▪加入掩蔽剂

▪加酸分解

▪加入弱氧化剂氧化

▪利用主药和抗氧化剂紫外吸收光谱的差异进行测定

□ 溶剂油     ▪有机溶剂稀释法

▪萃取法

## ▪柱色谱法

(1) 糖类：淀粉、糊精、蔗糖、乳糖等是固体制剂的稀释剂，具有还原性，干扰氧化还原滴定：高锰酸钾法、溴酸钾法等。

示例：取本品约 0.5g，精密称定，加稀硫酸与新沸过的冷水各 15ml 溶解后，立即用高锰酸钾滴定液(0.02mol/L)滴定至溶液显持续的粉红色。每 1ml 高锰酸钾滴定液(0.02mol/L)相当于 27.80mg 的  $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ 。

示例：取本品 10 片，置 200ml 量瓶中，加稀硫酸 60ml 与新沸过的冷水适量，振摇使硫酸亚铁溶解，用新沸过的冷水稀释至刻度，摇匀，用干燥滤纸迅速滤过，精密量取续滤液 30ml，加邻二氮菲指示液数滴，立即用硫酸铈滴定液(0.1mol/L)滴定。每 1ml 硫酸铈滴定液(0.1mol/L)相当于 27.80mg 的  $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ 。

(2) 硬脂酸镁：固体制剂常用的润滑剂，以硬脂酸镁( $\text{C}_{36}\text{H}_{70}\text{O}_4\text{Mg}$ )和棕榈酸镁( $\text{C}_{32}\text{H}_{62}\text{O}_4\text{Mg}$ )为主的混合物。

干扰消除方法：被测药物含量 $\gg$ 硬脂酸含量，干扰可以忽略；

脂溶性有机碱性药物，碱化萃取分离后，滴定。

无水草酸的醋酐溶液，与硬脂酸镁的镁离子形成沉淀，且游离的硬脂酸在醋酐溶液中不显酸性，以孔雀绿为指示剂，高氯酸为滴定液，适用于叔胺类药物或含氮杂环类药物的片剂测定。

示例：硫酸奎宁原料药含量测定

取本品约 2g，精密称定，加冰醋酸 10ml 溶解后，加醋酐 5ml 与结晶紫指示液 1~2 滴，用高氯酸滴定液(0.1mol/L)滴定至溶液显蓝绿色，并将滴定的结果用空白试验校正。每 1ml 高氯酸滴定液(0.1mol/L)相当于 24.90mg 的  $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot \text{H}_2\text{SO}_4$ 。

示例：硫酸奎宁片含量测定

取本品 10 片，除去糖衣后，精密称定，研细，精密称取适量（约相当于硫酸奎宁 0.3g），置分液漏斗中，加氯化钠 0.5g 与 0.1mol/L 氢氧化钠溶液 10ml，混匀，精密加氯仿 50ml，振摇 10 分钟，静置，分取氯仿液，用干燥滤纸滤过，精密量取续滤液 25ml，加醋酐 5ml 与二甲基黄指示液 2 滴，用高氯酸滴定液(0.1mol/L)滴定，至溶液显玫瑰红色，并将滴定的结果用空白试验校正。每 1ml 高氯酸滴定液(0.1mol/L)相当于 19.57mg 的  $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot \text{H}_2\text{SO}_4$ 。

(3) 抗氧剂：常用抗氧剂有亚硫酸钠、亚硫酸氢钠、焦亚硫酸钠、硫代硫酸钠及维生素 C 等。

## ①加掩蔽剂:

示例: 维生素 C 注射液 ( Vitamin C Injection )

【含量测定】精密量取本品适量(约相当于维生素 C 0.2g), 加水 15ml 与丙酮 2ml, 摇匀, 放置 5 分钟, 加稀醋酸 4ml 与淀粉指示液 1ml, 用碘滴定液(0.1mol/L)滴定, 至溶液显蓝色并持续 30 秒钟不褪。每 1ml 碘滴定液(0.1mol/L)相当于 8.806mg 的  $C_6H_8O_6$ 。

示例: 安乃近注射液 (Metamizole Sodium Injection)

【含量测定】精密量取本品 10ml, 置 100ml 量瓶中, 加乙醇 80ml, 再加水稀释至刻度, 摇匀, 立即精密量取 10ml, 置锥形瓶中, 加乙醇 2ml、水 6.5ml 与甲醛溶液 0.5ml, 放置 1 分钟, 加盐酸溶液(9→1000)1.0ml, 摇匀, 用碘滴定液(0.1mol/L)滴定(控制滴定速度为每分钟 3~5ml), 至溶液所显的淡黄色在 30 秒钟内不褪。每 1ml 碘滴定液(0.1mol/L)相当于 17.57mg 的  $C_{13}H_{16}N_3NaO_4S \cdot H_2O$ 。

## ②加酸分解:

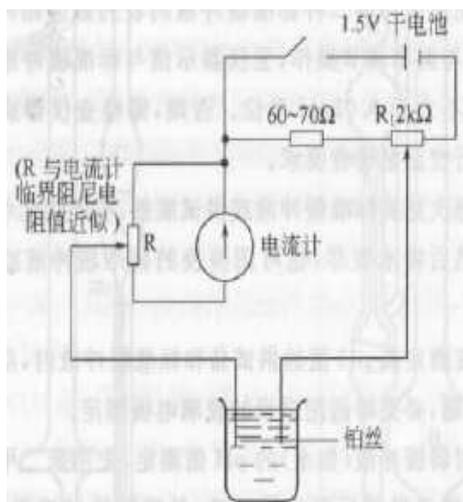


示例: 磺胺嘧啶钠注射液 (Sulfadiazine Sodium Injection) 本品为磺胺嘧啶钠的灭菌水溶液。

【规格】 (1)2ml : 0.4g (2)5ml : 1g

【含量测定】精密量取本品适量(约相当于磺胺嘧啶钠 0.6g), 照永停滴定法(附录 VIIA), 用亚硝酸钠滴定液(0.1mol/L)滴定。每 1ml 亚硝酸钠滴定液(0.1mol/L)相当于 27.23mg 的  $C_{10}H_9N_4NaO_2S$ 。

永停滴定法: 用作重氮化法的终点指示时, 调解 R1 使加于电极上的电压约为 50mv。取供试品适量, 精密称定, 置烧杯中, 除另有规定外, 可加水 40ml 与盐酸溶液(1→2)15ml, 而后置电磁搅拌器上, 搅拌使溶解, 再加溴化钾 2g, 插入铂-铂电极后, 将滴定管的尖端插入液面下约 2/3 处, 用亚硝酸钠滴定液(0.1mol/L 或 0.05mol/L)迅速滴定, 随滴随搅拌, 至近终点时, 将滴定管的尖端提出液面, 用少量水淋洗尖端, 洗液并入溶液中, 继续缓缓滴定, 至电流计指针突然偏转, 并不再回复, 即为滴定终点。



示例：盐酸普鲁卡因胺注射液（Procainamide Hydrochloride Injection）

本品为盐酸普鲁卡因胺的灭菌水溶液。

【规格】 (1)1ml : 0.1g (2)2ml : 0.2g (3)5ml : 0.5g (4)10ml : 1g

【含量测定】 精密量取本品 5ml，加水 40ml 与盐酸溶液(1→2)10ml，迅速煮沸，立即冷却至室温，照永停滴定法(附录 VII A)，用亚硝酸钠滴定液(0.1mol/L)滴定。每 1ml 亚硝酸钠滴定液(0.1mol/L)相当于 27.18mg 的  $C_{13}H_{21}N_3O \cdot HCl$ 。

③ 加入弱氧化剂氧化( $H_2O_2$  和  $HNO_3$ )

要求——加入的弱氧化剂能将抗氧剂(亚硫酸盐等)氧化，而不氧化被测药物，不消耗滴定液。

D、UV 吸收谱差消除干扰

示例：盐酸异丙嗪片

【含量测定】 取本品 10 片，除去包衣后，精密称定，研细，精密称取适量(约相当于盐酸异丙嗪 12.5mg)，置 200ml 量瓶中，加盐酸溶液(9 → 1000)适量，振摇 15 分钟使盐酸异丙嗪溶解，再加盐酸溶液(9 → 1000)稀释至刻度，用干燥滤纸滤过，精密量取续滤液 10 ml，置 100ml 量瓶中，加水稀释至刻度，摇匀，照紫外-可见分光光度法(附录 IV A)，在 249nm 的波长处测定吸收度，按  $C_{17}H_{20}N_2S \cdot HCl$  的吸收系数( $E_{1cm}^{1\%}$ )为 910 计算，即得。

盐酸异丙嗪注射液

**【含量测定】** 精密量取本品 2ml, 置 100ml 量瓶中, 用盐酸溶液(9→1000)稀释至刻度, 摇匀, 精密量取 10ml, 置另一 100ml 量瓶中, 用水稀释至刻度, 摇匀, 照分光光度法(附录IV A), 在 299nm 的波长处测定吸收度, 按  $C_{17}H_{20}N_2S \cdot HCl$  的吸收系数( $E_{1cm}^{1\%}$ ) 为 108 计算, 即得。

#### E、其他方法

萃取分离后 UV 测定

示例: 甲萘氢醌二磷酸酯钠注射液(USP) (Menadiol Sodium Injection): 本品为灭菌水溶液。含苯甲酸或苯酚抑菌剂及焦亚硫酸钠。

**【含量测定】** 精密移取本品适量, 用 0.1mol/L 盐酸稀释配制为每 1ml 含甲萘氢醌二磷酸酯钠 50 $\mu$ g 的溶液, 取上述溶液 10ml 置于 60ml 分液漏斗中, 用 15ml 三氯甲烷提取三次, 弃去有机层, 取水层离心分离后作为供试液, 于 290nm 处测定其吸收值  $A_{290nm}$ 。另取甲萘氢醌二磷酸酯钠对照品同法测定, 按计算含量, 即得。

(4) 溶剂油: 脂溶性药物(如甾体激素类)常配制成油溶液。溶剂油对以水为溶剂的分析方法可产生影响: 溶液浑浊, 影响 UV 测定、容量滴定、HPLC 测定。

① 有机溶剂稀释法: 药物标示量高, 稀释倍数大或测定溶剂对油溶解性好, 溶剂油对测定无干扰。

示例: 癸氟奋乃静注射液 (Fluphenazine Decanoate Injection): 本品为癸氟奋乃静的灭菌油溶液。

**【规格】** 1ml : 25mg

**【含量测定】** 精密量取本品 5ml (约相当于癸氟奋乃静 0.125g), 加冰醋酸 20ml, 振摇, 加结晶紫指示液 1 滴, 用高氯酸滴定液(0.1mol/L)滴定至显蓝绿色, 并将滴定的结果用空白试验校正。每 1ml 高氯酸滴定液(0.1mol/L)相当于 29.59mg 的  $C_{32}H_{44}F_3N_3O_2S$ 。

示例: 复方己酸羟孕酮注射液 (Compound Hydroxyprogesterone Caproate Injection): 本品为己酸羟孕酮和戊酸雌二醇的灭菌油溶液。

**【规格】** 1ml : 己酸羟孕酮 250mg 与戊酸雌二醇 5mg

**【含量测定】** 照高效液相色谱法(附录V D)测定。

色谱条件与系统适应性试验: 用十八烷基硅烷键合硅胶为填充剂; 以甲醇-水(85 : 15)为流动相; 流速每分钟 0.7ml; 检测波长为 225nm。己酸羟孕酮与戊酸雌二醇的分离度应符合要求。

**测定法** 用内容量移液管精密量取本品 1.0ml，置 25ml 量瓶中，加甲醇溶解并稀释至刻度，摇匀，精密量取 1.0ml，置 10ml 量瓶中，加甲醇稀释至刻度，摇匀，作为戊酸雌二醇供试品溶液；精密量取 1.0ml，置 50ml 量瓶中，加甲醇稀释至刻度，摇匀，作为己酸羟孕酮供试品溶液；取此两种供试品溶液各 10 $\mu$ l，分别注入高效液相色谱仪，记录色谱图，量取峰面积。另分别取戊酸雌二醇与己酸羟孕酮对照品适量，精密称定，加甲醇使溶解并定量稀释制成每 1ml 约含己酸羟孕酮与戊酸雌二醇各 0.02mg 的溶液，作为对照品溶液，取对照品溶液 10 $\mu$ l，依法测定，按外标法以峰面积计算，即得。

## ②萃取法

示例：丙酸睾酮注射液（Testosterone Propionate Injection）：本品为丙酸睾酮的灭菌油溶液。

**【规格】** (1)1ml：10mg (2)1ml：25mg (3)1ml：50mg

**【含量测定】**HPLC 测定 ODS 柱；甲醇-水(70：30) 流动相；检测波长 254nm。柱效和分离度应符合要求。

内标溶液的制备：取苯丙酸诺龙约 40mg，精密称定，置 25ml 量瓶中，甲醇溶解并稀释至刻度，摇匀，即得。

**测定法：**用内容量移液管精密量取本品适量(约相当于丙酸睾酮 50mg)，置 50ml 量瓶中，用乙醚分数次洗涤移液管内壁，洗液并入量瓶中，加乙醚稀释至刻度，摇匀；精密量取 5ml 置具塞离心管中，在温水浴内使乙醚挥发；用甲醇振摇提取 4 次(第 1~3 次各 5ml，第 4 次 3ml)，每次振摇 10 分钟后离心 15 分钟，并用滴管将甲醇液移置 25ml 量瓶中，合并提取液，精密加入内标溶液 5ml，用甲醇稀释至刻度，摇匀，取 5~10 $\mu$ l 注入液相色谱仪，测定，即得。

## ③柱色谱法

USP 测定丙酸睾酮注射液。

### (五) 复方制剂分析 (Assay of compound preparations)

复方制剂：含有 2 个或 2 个以上药物成分的制剂。

分析特点：不仅要考虑制剂附加剂对测定的影响，同时要考虑药物成分之间的相互影响。

选定测定方法后：

各成分的测定相互不干扰，则不须分离，直接测定。

各成分的测定相互干扰，须分离后分别测定。

测定方法选择原则：在确保专属、准确、灵敏的情况下，尽量选择简便、易行、经典的

方法。

示例：复方对乙酰氨基酚片的含量测定

处方：对乙酰氨基酚

阿司匹林

咖啡因

药物	对乙酰氨基酚	阿司匹林	咖啡因
方法	亚硝酸钠法	中和滴定法	剩余碘量法
原理	测芳伯氨基	测羧基	生物碱沉淀剂

(1) 容量分析法

(2) HPLC 法(USP)

色谱条件：色谱柱：ODS

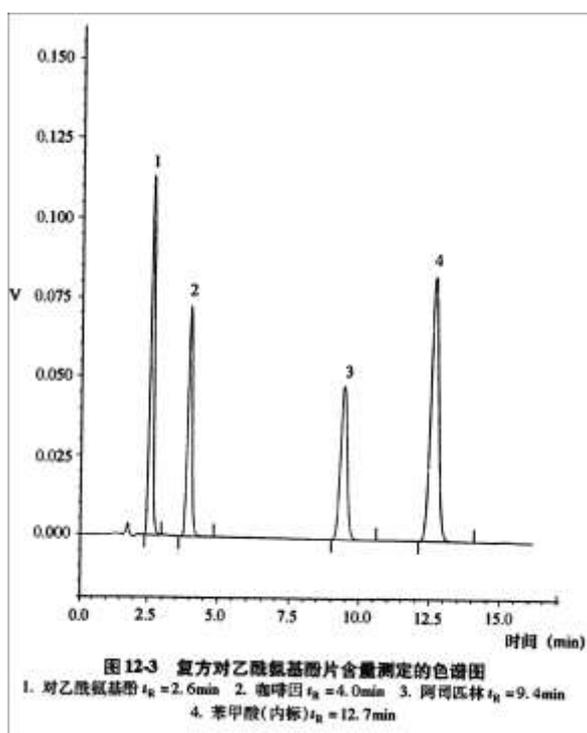
流动相：水-甲醇-冰醋酸 (69:28:3)

检测波长：275nm

柱温：45oC

流速：2.0ml/min

示例：复方磺胺甲噁唑片的含量测定

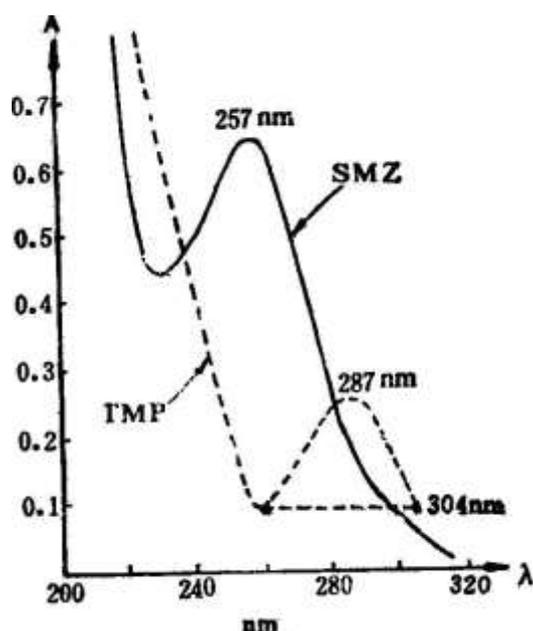


本品每片中含磺胺甲噁唑( $C_{10}H_{11}N_3O_3S$ )应为 0.360 ~ 0.440g, 含甲氧苄啶( $C_{14}H_{18}N_4O_3$ )应为 72.0~88.0mg。

【处方】 磺胺甲噁唑 400g  
甲氧苄啶 80g

制成 1000 片

(1) 双波长分光光度法:



SMZ、TMP 在 0.1mol/L 氢氧化钠液中吸收光谱图

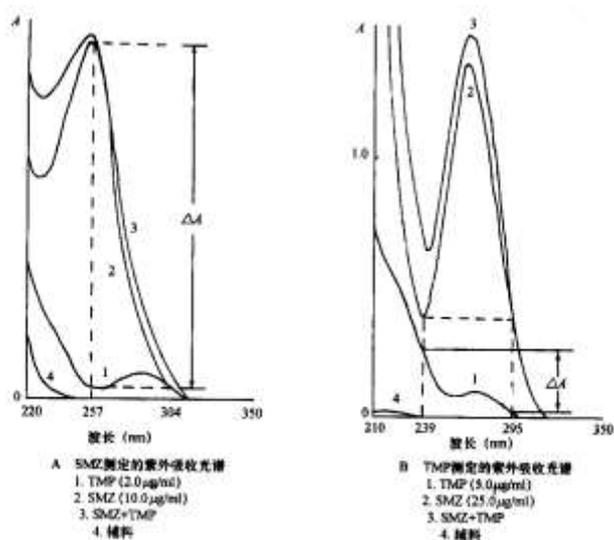


图 12-4 SMZ 和 TMP 测定的紫外吸收光谱

## (2) HPLC 法

色谱系统

色谱柱: ODS

流动相: 水-乙腈-三乙胺(799:200:1)

检测波长: 240nm

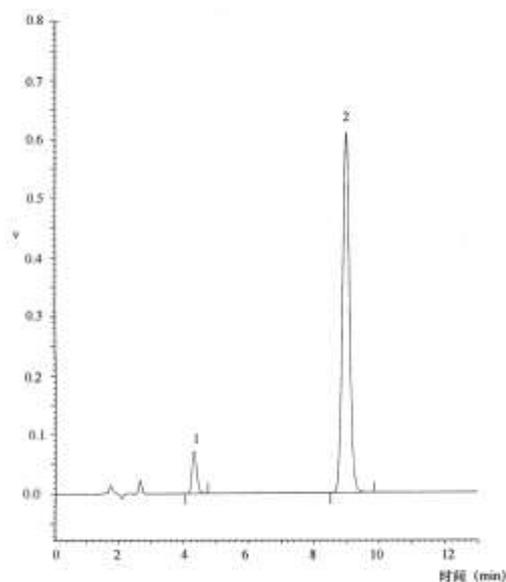


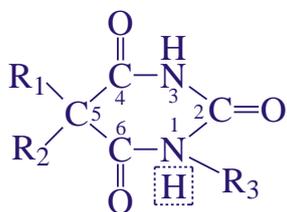
图 12-5 复方磺胺甲噁唑片的含量测定色谱图  
1. TMP  $t_R = 4.3$ min 2. SMZ  $t_R = 9.0$ min

#### 第四节 各类化学原料药的分析

##### 一、巴比妥类药物的分析

##### 1、基本结构与主要性质

① 基本结构: 环状丙二酰脲类化合物。典型代表药物: 苯巴比妥、巴比妥、司可巴比妥、戊巴比妥、硫喷托纳。



##### ②主要性质

性状——白色结晶或结晶性粉末

溶解度——微溶或极微溶于水, 易溶于乙醇等有机溶剂

钠盐易溶于水, 难溶于有机溶剂

弱酸性 (pKa:7.3~8.4)

水解反应

与金属离子反应（与 Ag 盐、铜盐、钴盐、汞盐反应）

香草醛反应(Vanillin)

紫外吸收光谱特征

薄层色谱行为特征

显微结晶

## 2、鉴别试验

### (1) 丙二酰脲类的鉴别试验

取供试品约 0.1g，加碳酸钠试液 1ml 与水 10ml，振摇 2min，滤过，滤液中逐滴加入硝酸银试液，即生成白色沉淀，振摇，沉淀即溶解；继续滴加过量的硝酸银试液，沉淀不再溶解。

取供试品约 50mg，加吡啶溶液(1→10)5 ml，溶解后，加铜吡啶试液 1ml，即显紫色或生成紫色沉淀。

### (2) 测熔点

巴比妥类的钠盐+酸 → 游离巴比妥类药物↓ → 过滤 → 洗涤 → 干燥 → 测熔点

### (3) 利用特殊取代基或元素的鉴别试验

利用不饱和取代基的鉴别试验(司可巴比妥钠)

利用芳环取代基的鉴别试验(苯巴比妥钠)

硫色素反应(硫代巴比妥类)

① 司可巴比妥钠的鉴别

② 苯巴比妥的鉴别

③ 硫代巴比妥类的鉴别——硫色素反应

## 3、特殊杂质检查

### (1) 苯巴比妥

①酸度：中间体 II 乙酰化不完全时，II 与尿素缩合产生的杂质。

检查方法：取本品 0.20g，加水 10ml，煮沸搅拌 1min，放冷，滤过后，取滤液 5ml，加甲基橙指示液 1 滴，不得显红色。

②乙醇溶液澄清度：检查中间体 I 等乙醇中不溶物。

检查方法：取本品 1.0g，加乙醇 5ml，加热回流 3min，溶液应澄清。

③中性或碱性物质(提取重量法,溶解度差异)

## 4、含量测定

## (1) 银量法（异戊巴比妥测定）

巴比妥类药物在适当的碱性溶液中,易与重金属离子反应,并可定量地形成盐,因而可用银量法进行滴定。在滴定过程中,可以通过生成沉淀产生的混浊指示滴定终点.但容易出现误差。改用甲醇及 3%的无水碳酸钠溶剂系统,采用 Ag-玻璃电极系统电位法指示终点,方法改善,为 chp2010 所用。

## (2) 溴量法:溴过量,再用 KI 反应,再用硫代硫酸钠滴定。

示例: 司可巴比妥钠测定

取本品约 0.1g, 精密称定, 置 250ml 碘瓶中, 加水 10ml, 振摇使溶解, 精密加溴滴定液 (0.05mol/L) 25ml, 再加盐酸 5ml, 立即密塞并振摇 1min, 在暗处静置 15min 后, 注意微开瓶塞, 加碘化钾试液 10ml, 立即密塞, 摇匀后, 用硫代硫酸钠滴定液 (0.05mol/L) 滴定, 至近终点时, 加淀粉指示液, 继续滴定至蓝色消失, 并将滴定结果用空白试验校正。每 1ml 溴滴定液 (0.05mol/L) 相当于 13.01mg 的  $C_{12}H_{17}N_2NaO_3$ 。

## (3) 酸碱滴定法 (Acid-base titration method)

水-乙醇混合溶剂中滴定:



胶束水溶液中滴定:



非水滴定法: (溶剂: 二甲基甲酰胺、甲醇、丙酮、三氯甲烷、无水乙醇、苯、吡啶、甲醇-苯、乙醇-三氯甲烷; 滴定剂: 甲醇钠(钾)、氢氧化四丁基胺; 指示剂: 麝香草酚蓝, 也可以用电位法指示终点)

## (4) 紫外分光光度法

药名	$\lambda_{\max}(\text{nm})$	E	溶剂
巴比妥	240	538	pH9.4硼酸盐缓冲液
苯巴比妥	253	320	NaOH溶液(0.1mol/L)
戊巴比妥	240	310	
异戊巴比妥	238	440	pH9.4硼酸盐缓冲液
司可巴比妥	240	330	
硫喷妥	305	930	

示例：注射用硫喷妥钠含量测定（直接分光光度法）

取装量差异项下的内容物，混合均匀，精密称取适量(约相当于硫喷妥钠 0.25g)，置 500ml 量瓶中，摇匀，量取此溶液用 0.4% NaOH 溶液定量稀释制成每 1ml 中约含 5 $\mu$ g 的溶液；

另取硫喷妥对照品，精密称定，加 0.4% NaOH 溶液溶解并定量稀释制成每 1ml 中约含 5 $\mu$ g 的溶液。用 1cm 吸收池，于 304nm 波长处分别测定吸收度，以 0.4% NaOH 溶液作空白。

根据每支的平均装量计算。每 1mg 的硫喷妥钠相当于 1.091mg 的 C<sub>11</sub>H<sub>19</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>2</sub>S。

示例：提取后的分光光度法

巴比妥类药物适量，加水使其溶解后，加酸酸化，用三氯甲烷提取巴比妥类药物，三氯甲烷提取液加入 pH7.2~7.5 的缓冲液，振摇，分离弃去水相缓冲液层，再用氢氧化钠自三氯甲烷中提取巴比妥类药物，调节碱提取液的 pH 值，然后选用相应的吸收波长进行测定。

## (5) HPLC 法

### 二、芳酸及其酯类药物的分析

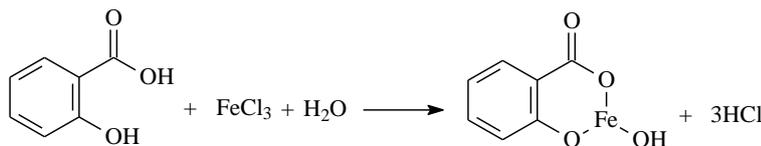
#### 1、典型芳酸类非甾体抗炎药物的结构与性质

芳酸及其酯类药物指分子结构中含有苯环和羧基的化合物，羧基可成盐或酯。本类药物中常见的苯环与羧基直接相连的药物有水杨酸类，如水杨酸、阿司匹林等，苯甲酸类如苯甲酸、甲芬那酸等。常见的苯环与羧基不直接相连的药物有邻氨基苯乙酸类，如双氯芬酸钠、芳基苯酸类，如布洛芬、酮洛芬等；苯并噻嗪类如：吡罗昔康、美洛昔康等。

性质：溶解性、酸性、水解性、吸收光谱特性、官能团反应。

#### 2、鉴别试验：

##### ①与三氯化铁反应显色



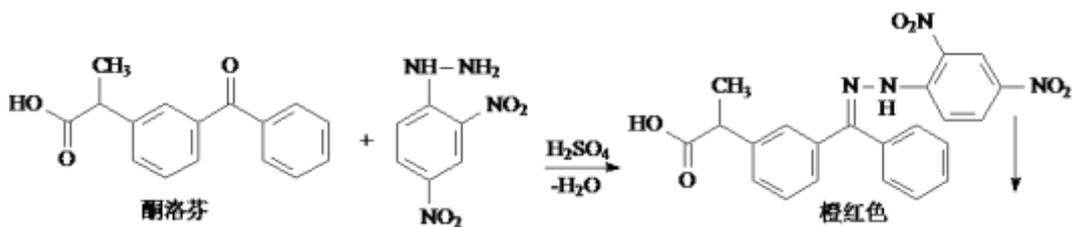
阿司匹林：紫堇色

双水杨酯：紫色

二氟尼柳：深紫色

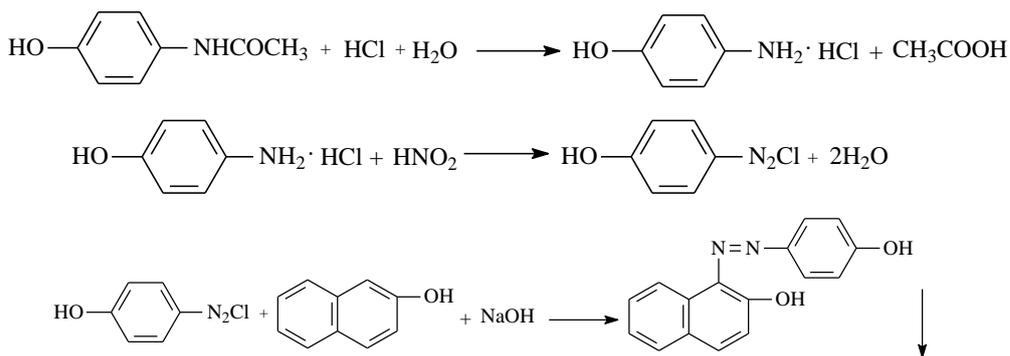
均通过产生水杨酸与三氯化铁反应显色

②缩合反应显色

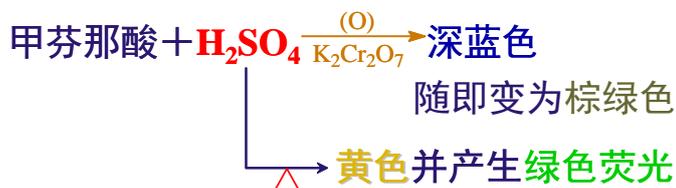


③重氮化-偶合反应

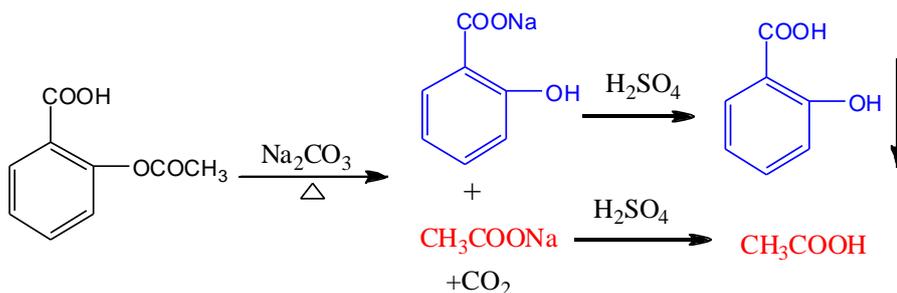
对乙酰氨基酚具有潜在芳伯氨基，在酸性条件下反应可生成对氨基酚，再与亚硝酸钠进行重氮化反应，之后再与碱性β-萘酚偶合生成红色偶氮化合物。



④氧化反应



⑤水解反应



## ⑥特征元素反应

分子中含有氯、硫等元素可以转化为氯化物或硫化物进而进行鉴别。

## ⑦光谱法

## 1、UV

## 2、IR

## ⑧色谱法

## 3、特殊杂质及其检查法

## ①阿司匹林和双水杨酯

## ②甲芬那酸中 2,3 二甲基苯胺的检查

## ③二氟尼柳中有关物质的检查

## ④萘普生的有关物质检查

## ⑤对乙酰氨基酚中氨基酚和对氯苯乙酰胺

## 4、含量测定

## (1) 容量分析法

①酸碱滴定：Aspirin、丙磺舒(Ch.P. BP. JP 等) 苯甲酸(Ch.P 等)均采用本法直接滴定。

②水解后剩余滴定法(Residual titration after hydrolysis):

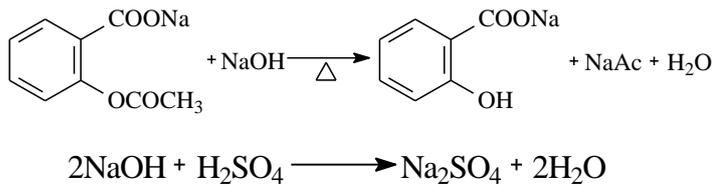
示例：取本品约 1.5g，精密称定，准确加 NaOH 液(0.5mol/L)50.0ml，缓缓煮沸 10min，放冷，以酚酞为指示剂，用 H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 液(0.25mol/L)滴定剩余的 NaOH，并将滴定结果用空白试验校正。每 1ml 的 NaOH 液(0.5ml/L)相当于 45.04mg 的 C<sub>9</sub>H<sub>8</sub>O<sub>4</sub>。

③两步滴定法(Two-step titration): Aspirin 片

第一步：NaOH 滴定所有的酸：ASA，CA，TA，SA，HAc

第二步：水解后剩余滴定

示例：取本品 10 片，精密称定，研细，精密称取适量(约相当于阿司匹林 0.3g)，置锥形瓶中，加中性乙醇(对酚酞指示剂显中性)20ml，振摇使 ASA 溶解，加酚酞指示液 3 滴，滴加 NaOH 液(0.1mol/L)至显粉红色，再精密加 NaOH 液(0.1mol/L)40ml，置水浴上加热 15min，并时时振摇，迅速放冷至室温，用 H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 液(0.05mol/L)滴定，并将滴定的结果用空白试验校正。每 1ml 的 NaOH 液(0.1mol/L)相当于 18.02mg 的 C<sub>9</sub>H<sub>8</sub>O<sub>4</sub>。



$$\text{标示量}\% = \frac{(V_0 - V) \times F \times T \times \overline{W}}{W \times \text{标示量}} \times 100\%$$

	直接滴定法	水解后剩余滴定法	两步滴定法
<b>优点</b>	操作简便	水杨酸干扰少	结果准确，避免游离SA及片剂中稳定
<b>缺点</b>	游离SA偏高时结果偏高	不能完全排出干扰	

(2) 非水溶液滴定法（吡罗昔康）

(3) UV 法

$$\text{标示量}\% = \frac{A_s \times C_R \times D \times \overline{W}}{A_R \times W \times \text{标示量}} \times 100\%$$

示例：ASA 测定

供试液制备

洗脱：5, 25ml  $\text{CHCl}_3$  相继洗脱，弃去  $\text{CHCl}_3$ ；用 10ml 冰  $\text{HAc-CHCl}_3(1 \rightarrow 50)$  洗脱，再用 85ml 冰  $\text{HAc-CHCl}_3(1 \rightarrow 100)$  洗脱，收集洗脱液并冰  $\text{HAc-CHCl}_3(1 \rightarrow 100)$  稀释至 100ml。

测定：280nm 空白： $\text{CHCl}_3$

①  $\text{NaHCO}_3$  使 ASA 和 SA 成盐保留于柱上 用  $\text{CHCl}_3$  洗脱的目的：去除中性或碱性杂质。

② 冰  $\text{HAc}$  酸化的目的：使 ASA 游离，易被  $\text{CHCl}_3$  洗脱

(4) HPLC 法

$$\text{标示量}\% = \frac{C_R \times \frac{A_x}{A_R} \times D \times \overline{W}}{W \times \text{标示量}} \times 100\%$$

## (5)双相滴定法

## 三、芳香胺类药物分析（自学）

芳香胺类药物的分子结构中均含有芳环和氨基，按结构特点可分为芳胺类、芳烃胺类、磺酰胺类等药物。

## 1、结构特征

大多数对氨基苯甲酸酯类药物具有芳伯胺基，对位有脂烃胺或脂烃基取代，酰胺类药物的芳伯胺基被酰化。

## 2、理化性质

芳伯胺基特性，水解性，弱碱性，酚羟基特性，与金属离子的反应，光吸收特性，其他特性。

## 3、鉴别试验

## (1) 芳香第一胺反应



## (2) 与重金属离子反应

## (3) 水解产物反应

## 4、特殊杂质检查

## 5、含量测定

## ①亚硝酸盐滴定法（重点）

## ②非水滴定法

## ③溴量法（重点）

## ④紫外-可见分光光度法

## ⑤高效液相色谱法

## 四、杂环类药物分析（自学）

五、合成抗菌素类药物分析（自学）

六、维生素类药物分析（自学）

七、甾体激素类药物分析（自学）

## 第八章 中药分析

一、中药分析的意义和任务

什么是中药？

在中医药理论指导下，用于预防、治疗、诊断人的疾病的药物。

药材和饮片、植物油脂和提取物、制剂、配方颗粒

来源于植物、动物、矿物，质量控制上与化药和生物药有明显差别

二、中药分析的特点

以中医药理论为指导原则

分析样品的多样性、化学成分的复杂性

杂质来源的多途径性

制剂工艺及辅料的特殊性

有效成分的非单一性

中药质量控制方法的多元性

三、中药化学成分

多糖、单萜、二萜、生物碱、黄酮、醌类、三萜皂苷、香豆素、木质素、甾体皂苷、环烯醚萜等

四、中药分析的基本程序

（一）取样

分析样品首先是取样，取样必须具有科学性、真实性和代表性。

取样的基本原则应是均匀合理

取样量不少于实验用量的 3 倍，供检验、复核、留样用。

（二）检验

样品前处理

鉴别

检查

含量测定

五、常用的分析方法

(一) 化学分析法:

1、容量分析

酸碱滴定, 非水滴定, 沉淀滴定, 氧化还原滴定, 配位滴定

2、重量分析

(二) 仪器分析法:

1、光谱法

紫外-可见分光光度法, IR, 荧光, MS, NMR, 电化学, X 射线衍射, 热分析

2、色谱法

柱色谱, 纸色谱, TLC, GC, HPLC, CE

(三) 新技术新方法:

1、色谱联用技术: GC-IR, GC-MS, HPLC-MS, HPLC-NMR

2、近红外光谱

3、指纹图谱

4、分子生物学技术在中药分析中的应用

## 六、中药鉴别

原料药的真伪、优劣, 制剂中投料的有无直接关系到临床用药的安全、有效。

药材以假充真、掺伪——冬虫夏草

用其他真菌替代, 用浸盐、浸糖、掺铅粉、掺石墨粉等方式掺伪, 用淀粉模压成形或用唇形科植物地蚕块茎、僵蚕伪充虫草。

制剂中贵细药、特殊药少投料、不投料或投放替代品、劣质品等。

用芦丁替代含黄酮类成分的药材投料, 以人工牛黄替代牛黄投料, 以连翘叶替代连翘投料。

鉴别方法: 性状鉴别、显微鉴别、理化鉴别、色谱鉴别和光谱鉴别。

1. 色谱鉴别法: 纸色谱、毛细管分析法、薄层色谱法、气相色谱法、高效液相色谱法等。其中最常用的是薄层色谱法。

实验操作: ①制备供试品溶液

②色谱条件的选择: 固定相 (Stationary phase) 和展开系统

普通化合物—G、GF254、GF365

生物碱—氧化铝板

黄酮—聚酰胺板

## ③对照物的选择

## ④具体的鉴别与比较方法：

对照品对照法

对照药材对照法

阳性对照法

阴性对照法

## ⑤显色与检视方法

直接日光下检视——对有颜色的成分

喷雾显色法——与试剂反应产生有颜色的斑点

置 365 nm 下检视——对有荧光吸收的物质

置 254 nm 下检视——在紫外光下有吸收的物质

## 七、中药及其制剂的杂质检查

水分测定：烘干法、甲苯法、减压干燥法、气相色谱法

总灰份和酸不溶性灰份测定法：

## 总灰分的测定(生理灰分+泥砂外源性杂质)



## 酸不溶性灰分的测定(泥砂外源性杂质)



重金属检查

砷盐检查

农药残留量检查—GC 法

## 八、中药及其制剂的含量测定

## 1、含测目标的选取原则：

弄清楚成分类别、有效成分和指标性成分

复方制剂应首选君药及贵重药建立含量测定方法

含有毒性药材的必须建立含测项目，应进行重点研究

有效成分或指标成分清楚的，应首选测定其含量

测定成分应尽量与中医理论、用药的功能主治相近

测定成分应考虑与生产工艺的关系

测定应归属于某单一药材，若复方中多种药材都含有则不应选为定量指标

确实无法知道成分的，可测定药物的总固体量

## 九、含量测定的方法

紫外可见分光光度法

高效液相色谱法

气相色谱法

薄层扫描法

化学分析法

## 十、中药鉴别新技术（中药指纹图谱）

中药材或中药制剂经适当处理后，采用一定的分析手段，得到的能够标定改中药材或中药制剂特性共有峰的图谱。

整体性：将指纹图谱作为一个整体来分析和比较它的综合特征以达到鉴别的目的。

模糊性：强调分析、比较指纹图谱的相似性，而不是完全相同。

是一种综合的、量化的色谱鉴别手段。

色谱指纹图谱在中药质量评价中能够尽可能多地反应中药的全貌。不需要清楚每一个组分的化学结构，不需要对每一个组分都进行定量；只要求不同批号的同一种药品的指纹图谱保持一致。

制订指纹图谱的意义：通过定性鉴别和定量分析来控制中间体、成品的一致性，减少批间差异，主要用于中药质量控制的补充和提高。

制订指纹图谱的原则：

(1)系统性：应包含大多数组分或指标成分的全部

(2)特征性：反应的化学信息应具有高度的选择性

(3)重现性:不同实验条件、不同分析人员对样品的测定误差的允许范围一用相似度表示

指纹图谱的类型:

1、按测定手段分类

中药化学成分指纹谱:采用色谱、光谱及其他分析方法建立的用以表征中药化学成分特征的指纹图谱。

中药生物指纹谱:利用生物技术建立的中药 DNA、中药基因组学和中药蛋白质组学指纹图谱。

生物活性指纹图谱:是指中药或中药制剂作用于某特定细胞或动物后,引起基因和蛋白的复杂变化。

## 2、按应用对象分类

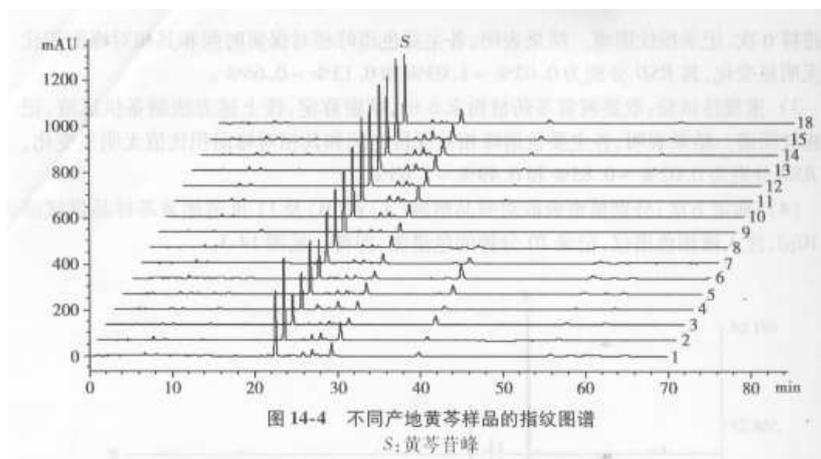
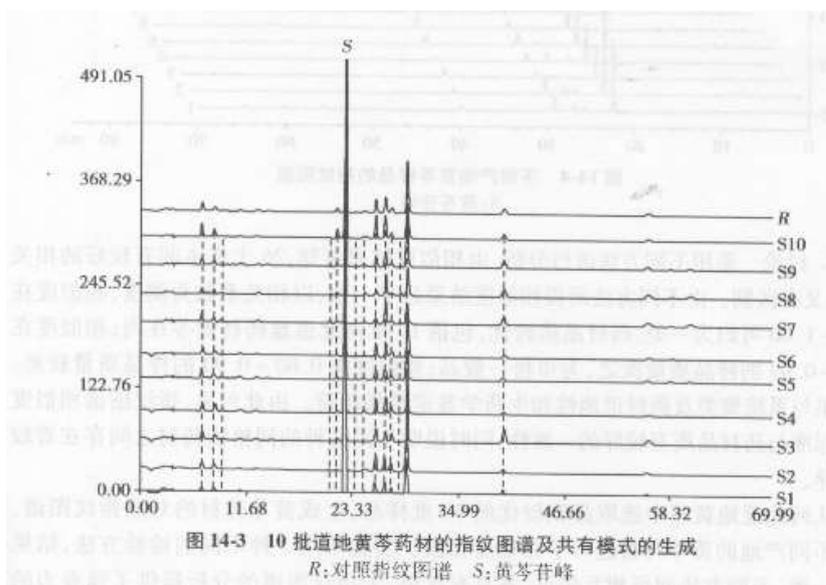
中药材指纹图谱

中药原料药指纹图谱

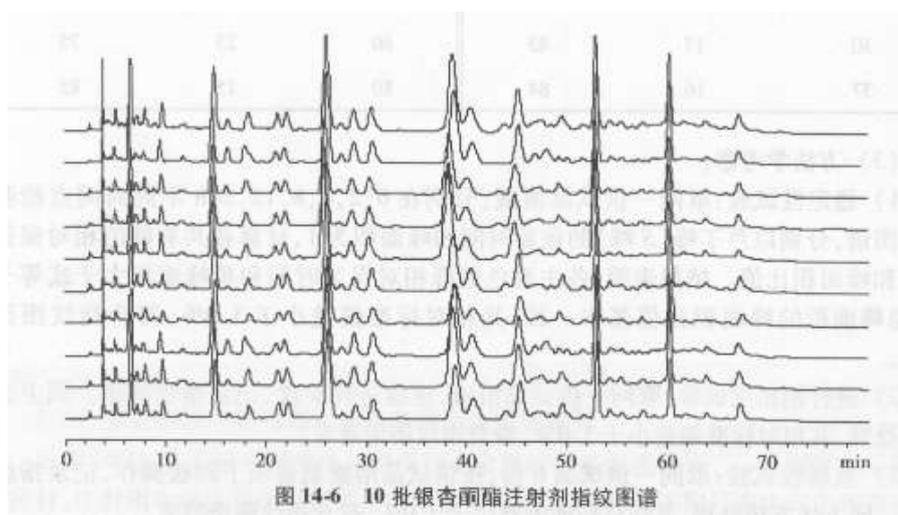
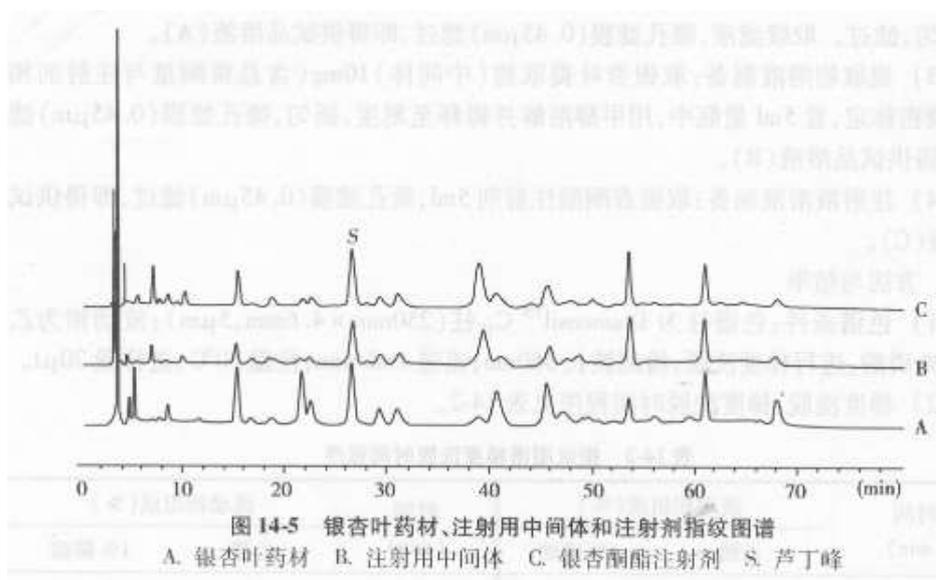
生产中间体指纹图谱

中药制剂指纹图谱

示例:黄芩道地药材的指纹图谱研究



### 示例：银杏酮酯注射剂的 HPLC 指纹图谱分析



## 第九章 抗生素类药物分析

### 一、概述

#### 1. 抗生素 (antibiotics)

在低微浓度下即可对某些生物 (病原微生物) 的生命活动有特异抑制作用的化学物质的总称。

#### 2. 分类

$\beta$ -内酰胺类 (青霉素类、头孢菌素类)

氨基糖苷类 (链霉素、庆大霉素、依替米星)

- 四环素类(四环素、金霉素、土霉素)
- 大环内酯类(红霉素、螺旋霉素、麦迪霉素)
- 多烯大环类(制霉菌素、两性霉素 B)
- 多肽类(多黏菌素、放线菌素)

### 3.来源

- 生物合成（发酵）
- 化学合成或半合成

### 4.特点

- 化学纯度较低
- 活性组分易发生变异
- 稳定性差

### 5. 抗生素质量分析——生物学法、物理化学法

- 鉴别：理化方法、微生物法
- 检查：水分、pH 值、异常毒性、热原、细菌内毒素、降压物质等
- 含量/效价测定：

微生物法：与临床疗效吻合,灵敏度高,结果直观,适用范围广;但操作复杂费时,误差大。

理化方法:准确度与专属性较高,且操作简便;但与临床疗效有偏差。

## 二、 $\beta$ -内酰胺类药物分析

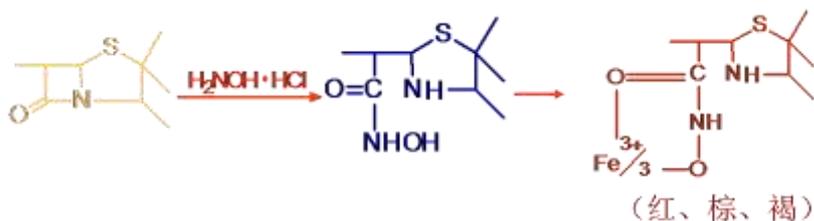
### 1.结构与性质

- ①酸性（羧基）  $pK_a$  2.5-2.8, 酸性较强。碱金属盐水溶性好,有机碱盐难溶于水。
- ②手性 C （旋光性）
- ③UV
- ④ $\beta$ -内酰胺环(四元环张力+酰胺键 )

### 2.鉴定 (Identification)

- ①色谱法 HPLC (tR)  
TLC (Rf)
- ②光谱法 IR  
UV  
NMR

## ③呈色反应

1) 羟肟酸铁反应—— $\beta$ -内酰胺环2) 茚三酮反应—— $\alpha$ -氨基3) 双缩脲反应—— $\beta$ -内酰胺类

## 4) 变色酸-硫酸反应

## 5) 重氮苯磺酸反应——酚羟基

## 6) 铜盐反应——头孢氨苄的专属反应

## 7) 硫酸-甲醛反应(BP)

④ (四) 焰色反应—— $\text{K}^+$ 、 $\text{Na}^+$ 

## 3. 纯度测试 (Purity Test)

(聚合物、有关物质、异构体等)

示例：头孢他啶中聚合物测定：色谱条件与系统适用性试验：用葡聚糖凝胶 G-10 (40~120m) 为填充剂，玻璃柱内径 1.3~1.6cm，床体积 50~60ml；流动相 A 为含 3.5% 硫酸铵的 0.1mol/L 磷酸盐缓冲液（取磷酸氢二钠 2.19g 和磷酸二氢钠 0.54g，加水 100ml 使溶解，调节 pH 至 7.0），流动相 B 为水；流速为 0.8ml/min；检测波长为 254nm。以流动相 A 为流动相，用 0.1mg/ml 蓝色葡聚糖 2000 溶液进样 200 $\mu$ l 进行测定，理论板数应不低于 900，拖尾因子在 0.75~1.5。两种流动相系统中蓝色葡聚糖的保留时间比应在 0.93~1.07 之间。对照品溶液以流动相 B 为流动相，重复进样 200 $\mu$ l，峰面积值的相对标准差应小于 5.0%。

对照品溶液的制备：取头孢他啶对照品适量，精密称定，加水制成每 1ml 中含头孢他啶 100 $\mu$ g 的溶液，摇匀。

测定法：取本品适量，精密称定，加水制成每 1ml 中约含头孢他啶 20mg 的溶液，立即进样 200 $\mu$ l，以流动相 A 为流动相进行测定，记录色谱图；另取对照品溶液 200 $\mu$ l 注入液相色谱仪，以流动相 B 为流动相，记录色谱图，按外标法计算，本品含头孢他啶聚合物以头孢他啶计不得过 0.3%。

主成分自身对照法

面积归一化法

限量法

自身对照外标法

示例：头孢呋辛酯中有关物质和异构体的检查

色谱条件与系统适用性试验：ODS 分析柱；0.2mol/L 磷酸二氢铵-甲醇（62::38）为流动相，流速 1ml/min；检测波长 278 nm。要求头孢呋辛酯 A，B 异构体之间，头孢呋辛酯 A 异构体与头孢呋辛酯 $\Delta$ 2-异构体之间的分离度应大于 1.5；理论板数按头孢呋辛酯 A 异构体峰计算，应不低于 1500

异构体：取本品适量，配制成每 1ml 中约含 0.25mg 的溶液，取 20 $\mu$ l 注入液相色谱仪，记录色谱图。B 异构体峰的相对保留时间约为 0.85，A 异构体峰的相对保留时间为 1.0。

有关物质：

取本品适量，精密称定，加流动相制成约含 0.25mg/ml 的溶液，作为供试品溶液；精密量取适量，加流动相制成 2.5 $\mu$ g/ml 的溶液，作为对照溶液。取对照溶液 20 $\mu$ l 注入液相色谱仪，调节仪器灵敏度，使主成分峰高约为记录仪满量程的 10%，再取供试品溶液和对照品溶液各 20 $\mu$ l，分别注入液相色谱仪，记录色谱图至主峰保留时间的 3.5 倍，供试品溶液如显杂质峰，量取各杂质峰面积的和，其中 E 异构体峰面积不得大于对照溶液主峰面积之和(1.0%)， $\Delta$ 3-异构体峰面积不得大于 1.5 倍(1.5%)，其余单个杂质峰面积的和不得大于 3 倍(3.0%)。(供试品溶液中任何小于对照品溶液主峰面积之和 0.05 倍的峰可忽略不计)

#### 4.含量测定

碘量法

汞量法

酸碱滴定法

羟肟酸比色法

## HPLC 法

示例：阿莫西林克拉维酸钾片

色谱条件与系统适用性试验：用十八烷基硅烷键合硅胶为填充剂；以磷酸盐缓冲液(取磷酸二氢钠 7.8g，加水 900 ml 溶解，用磷酸或 10mol/L 氢氧化钠溶液调节 pH 值至 4.4±0.1，加水稀释至 1000ml)-甲醇(95:5)为流动相；流速为 0.7ml/min；检测波长为 220nm。阿莫西林峰与克拉维酸峰的分离度应大于 3.5。

测定法：取本品 10 片，置 1000ml 量瓶中，加水适量，振摇使溶解，加水稀释至刻度，摇匀，精密量取 10ml，置 50ml 量瓶中，加水稀释至刻度，摇匀，滤过，取续滤液 10 $\mu$ l 注入液相色谱仪，记录色谱图；另取阿莫西林对照品与克拉维酸对照品各适量，加水溶解，制成每 1ml 中含阿莫西林 0.5mg 和克拉维酸 0.25mg 的混合溶液，同法测定。按外标法以峰面积分别计算供试品中 C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S 和 C<sub>8</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>5</sub> 的含量。

三、氨基糖苷类抗生素（自学）

四、四环素类抗生素（自学）

## 第十章 生化药物和生物制品分析

### 一、生化药物分析

指运用生物化学的理论、方法和技术，从动、植物等生物体中提取分离的天然活性物质，以及这些物质及其衍生物的化学合成、半合成和现代生物技术制得的产品。

常测定：

氨基酸及其衍生物、药用活性多肽、药用蛋白、药用酶、辅酶、核酸及其降解产物和衍生物、多糖和脂类药物、基因工程 DNA 重组药物等。

优点：

易被机体吸收，针对性强，疗效可靠，毒副作用小，营养价值高等。

#### （一）生化药物分析的特点

##### 1、分子量不确定性

(1)只有氨基酸、核苷酸、辅酶、甾体、激素等化学结构明确的小分子化合物，分子量确定。

(2)大多分子量不确定，结构不确定。因此，生化药物常需进行纯度及分子量测定。

##### 2、分析项目的特殊性

(1)除采用理化法分析外,尚需用生物检定法进行检定,以证实其生物活性

(2)因易引入杂质，常需做热源、热敏、异常毒性、安全性试验

(3)多用含量测定表示主药含量，但酶类需进行效价/酶活力测定，来表示有效成分含量。

3、分析方法的多样性 如：理化、生化、生物检定法等。

(二)生化药物分析的方法

1、鉴别

(1)化学反应法

(2)UV

(3)酶法：如尿激酶-蛋白水解酶

(4)电泳法：如肝素-糖凝胶电泳法

(5)生物法：利用生物体进行试验

2、杂质检查

(1)一般杂质

(2)特殊杂质

3、安全性检查

(1)热原检查：由微生物所分泌的某一种代谢产物，一般以为是内毒素，能使恒温动物体温升高。

方法：家兔法/鲎试剂

(2)异常毒性试验

用一定剂量药物按指定的操作方法和给药途径给规定体重的试验动物，观察其急毒反应(是否死亡)，是一个限度试验。

异常毒性试验出现： 主要取决于供试品在生产中是否引入，可发生异常毒性杂质。

3)过敏试验

检异性蛋白试验----引起多种过敏反应

过敏：轻:皮肤产生红斑/丘疹

重:窒息、发绀、血管神经性水肿、 血压降低、休克、死亡。

(4)降压物质检查

指药物中含有能导致血压降低的杂质，包括组胺、类组胺或其他物质。

来源：用动物脏器/组织制备时，在正常组织中存在。

方法：猫/狗血压法检药物中所含降压物质。

#### (5) 无菌检查

对药物及敷料是否染有活菌的检查。

由于许多生化药物不能高温灭菌，故检查此项。

#### 4、含量/效价测定

表示方法：

(1) 含量百分比：适用于化学结构明确小分子/经水解后变成小分子药物。

(2) 生物效价/酶活力单位表示，适于酶类、蛋白质类。

常用方法：

(1) 酶法

(2) 电泳法

(3) 生物检定法

(4) 理化法

#### (1) 酶法

① 酶活力测定法：

a. 终点法：单酶反应定量法

指示酶反应偶联定量法

b. 取样测定法

c. 连续测定法

② 酶分析法：

a. 动力学分析法

b. 总变量分析法

#### (2) 电泳法

① 自由界面电泳法

② 高效毛细管电泳法

③ 区带电泳法

a. 纸电泳法

b. 醋酸纤维素薄膜电泳法

c. 聚丙烯酰胺凝胶电泳法

d. 十二烷基硫酸钠(SDS)

### 聚丙烯酰胺凝胶电泳法

#### (3)生物检定法

是利用药物对生物体的作用以测定其效价或生物活性的一种方法。

以药物的药理作用为基础，生物统计为工具，运用特定的实验设计，通过供试品和相应的标准品或对照品在一定条件下比较产生特定生物反应的剂量比例，来测得供试品的效价。

#### (4)理化法

##### ①重量法

a.提取法

b.挥发法

c.沉淀法

##### ②测定法

##### ③比色法

##### ④UV

##### ⑤高效凝胶过滤色谱法

a.分离根据有效粒径

b.分离在固定比例水液中

c.活性蛋白可回收

##### ⑥高效离子交换色谱法

a.分离根据离子化浓度

b.分离盐浓度增大的梯度洗脱法

c.分离在阳/阴离子交换间呈现差异大

d.柱效中等并具高质量的活性回收

#### (三)生化药物分析进展

总体向理化/仪器分析发展

如：GC、HPLC、UV、TR、质谱、磁共振、超离技术、放射免疫、酶试剂、酶电极检测等。

另，应用细胞培养，对生化药的活力和效价检测。

单克隆体免疫分析技术及基因分析技术，提高检测限量和灵敏度。

## 二、生物制品分析

## (一)生物制品分类

- 1.疫苗类药物
2. 抗毒素及抗血清类
- 3.血液制品
- 4.重组 DNA 制品
- 5.诊断制品

## (二) 生物制品的基本属性和检验特殊性

### 1.生物制品的基本属性

- (1) 生物制品的起始原料均为生物活性物质；
- (2) 生物制品生产全过程是生物学过程，是无菌操作过程；
- (3) 有些生物制品的生产过程是有病毒或细菌的过程；
- (4) 生物制品多为蛋白质或多肽类物质，分子量较大，分子结构复杂，较不稳定，容易失活，容易被微生物污染，容易被酶解破坏；
- (5) 生物制品的原材料、半成品、成品、运输、贮存、使用都保持在“冷链”系统中，避免原料、半成品及成品的活性降低及失活。
- (7) 生物制品的质量控制实行生产和质量检测的全过程监控。

### 2.生物制品检验的特殊性

由于生物制品通常具有复杂的分子结构，分子量往往不是定值，因此对生物制品的检测有特殊的要求。

- (1) 生物活性检测
- (2) 安全性检测
- (3) 效价测定

## (三) 生物制品的检验内容

- 1.鉴别试验:免疫学方法鉴别真伪。
- 2.物理检查：外观、真空度、复溶时间、最低装量。
- 3.化学检定：蛋白质含量测定、防腐剂和灭火剂含量测定、相对分子质量或分子大小测定。
- 4.纯度检查
- 5.杂质检查
- 6.安全性检查

## 7.生物制品的效力检定

### (四) 生物制品生产过程质量控制

#### 第十一章 药用辅料分析

药用辅料对药物的安全性、稳定性、有效性有着至关重要的作用，因而必须对药用辅料进行严格的质量控制，保证辅料的安全适用。

药用辅料指在制剂处方设计的时候，为解决制剂的成型性、有效性、稳定性、安全性加入处方中除药用活性成分以外的一切药用物料的统称，主要指生产药品和调剂处方时适用的赋形剂和附加剂。药用辅料是除活性成分以外，在安全性方面进行了合理的评估，并且包含在药物制剂中的物质。

##### 一、药用辅料的分类

药用辅料可从来源、作用和用途、给药途径等进行分类。

##### 二、固体辅料分析

- 1.淀粉（稀释剂和吸收剂，主要用作填充剂和崩解剂）与糊精（填充剂和黏合剂）
- 2.滑石粉（润滑剂）
- 3.硬脂酸镁（润滑剂）
- 4.其他固体辅料（乙基纤维素、醋酸纤维素）

##### 三、半固体辅料分析

- 1.羊毛脂（油包水型乳化剂）
- 2.凡士林（软膏基质和润滑剂）
- 3.聚乙二醇
- 4.其他半固体制剂辅料（泊洛沙姆 188、卡波姆）

##### 四、液体辅料分析

- 1.制药用水（饮用水、纯化水、注射用水、灭菌注射用水）
- 2.制药用油（大豆油、橄榄油）
- 3.其他液体辅料（聚山梨醇、丙二醇）

#### 第十二章 制药过程分析（PAT）与在线分析技术

##### 一、制药过程分析

###### (一) 制药工业中药品分析的类型

制药工业中样品分析可分为离线（off line）分析和在线（on line）分析。

离线（off line）分析：从生产现场采用后带回实验室进行分析和检验的分析操作。

在线（on line）分析：依靠自动采样系统直接从生产流程中采样并自动输入分析仪器进行及时的动态监测。

在线（on line）分析分为 4 种：

间歇式在线分析：在工艺流程中引出一个支线，通过自动取样系统，定时将部分样品送入测量系统，直接进行检测。所用仪器有过程气相色谱仪、过程液相色谱仪、流动注射分析仪等。

连续式在线分析：让样品经过取样专用支线连续通过测量系统连续进行检测。所用仪器大部分是光学式分析仪器，如傅里叶变换近红外光谱仪、光电二极管阵列紫外-可见分光光度计等。

直接在线分析：也称为原位（in situ）分析或内线（in line）分析，将传感器直接安装在主流程中实时进行检测。所用仪器有光导纤维化学传感器、传感器阵列、超微型光度计等。

非接触在线分析：探测器不与样品接触，而是靠敏感元件把被测介质的物理性质与化学性质转换为电信号进行检测。非接触性在线分析是一种理想的分析形式，特别适用于远距离连续检测。所用仪器有近红外光谱仪、X 射线光谱仪、超声波分析仪等。

## （二）制药工业实施制药过程分析技术的意义

- 1.有效降低运行成本
- 2.提高药品质量
- 3.提高药品安全性、环境保护
- 4.提高药品研发水平
- 5.有利于药品监督管理

## 二、在线光谱技术

- 1.在线近红外光谱技术
- 2.在线拉曼光谱技术
- 3.在线紫外-可见光谱技术

## 三、在线色谱技术

- 1.在线气象色谱技术
- 2.在线液相色谱技术

## 四、其他在线分析技术

- 1.在线质谱分析技术

## 2.在线电化学分析技术

### 第十三章 现代药物分析方法简介（自学）

- 一、 手性高效液相色谱技术
- 二、 二维液相色谱技术
- 三、 高效液相色谱-核磁共振联用技术
- 四、 毛细管电泳免疫分析法
- 五、 化学发光分析法
- 六、 时间分辨荧光分析法