

揭阳职业技术学院  
生物工程系

授 课 教 案

2025 -- 2026 学年度第 1 学期

课程名称\_\_\_\_\_药物分析技术\_\_\_\_\_

班 级\_\_\_\_\_药学三二 241、242\_\_\_\_\_

教 研 室\_\_\_\_\_药学教研室\_\_\_\_\_

授课教师\_\_\_\_\_林文华\_\_\_\_\_

## 课程信息表

课程属性		专业必修课程		有无大纲	有	
授课总学时		54	学分	4	周学时	2/4
选用教材	教材名称	药物分析				
	出版社	人民卫生出版社				
	编（著）者	孙莹				
	版次	第三版				
课程所需参考资料		<p>[1] 孙莹、吕洁 主编. 药物分析. 北京: 人民卫生出版社, 2009.</p> <p>参考书:</p> <p>[2] 孙莹、吕洁 主编. 归纳·释疑·提升练习——药物分析分册. 北京: 人民卫生出版社, 2010.</p> <p>[3] 刘文英 主编. 药物分析（第五版）. 北京: 人民卫生出版社, 2003.</p> <p>[4] 倪沛洲 主编. 有机化学（第四版）. 北京: 人民卫生出版社, 2002.</p> <p>[5] 李发美 主编. 分析化学（第五版）. 北京: 人民卫生出版社, 2004.</p>				
班级		药学三二 241、242	总人数	100		
考核方式		考试				
主要教学方法及手段		多媒体讲授、师生互动、案例分析、视频观摩、实训				
备注						

章： 第一章
课题： 绪论
<p><b>教学目标及要求</b>（包括本课题要完成的教学任务、专业知识、专业技能、素质能力培养等）：</p> <p>1、知识目标：</p> <p>①理解药物分析在药学领域中的地位和任务。</p> <p>②掌握药品质量标准的基本概念和内容。</p> <p>③熟悉药品检验工作的基本程序和药品生产企业质量管理的要求。</p> <p>2、能力目标：</p> <p>①能够解释药物分析在药品研发、生产、质量控制中的作用。</p> <p>②能够根据药品质量标准进行基本的药品检验工作。</p> <p>③能够初步应用药品生产企业质量管理的基本要求。</p> <p>3、素养目标：</p> <p>①培养严谨的科学态度和责任感，认识到药物分析对公众健康的重要性。</p> <p>②增强团队合作意识，能够在药品检验工作中与他人有效沟通和协作。</p> <p>③树立质量意识，理解药品质量对患者安全的重要性。</p> <p>4、课程思政：</p> <p>①强调药品质量是医药行业的生命线，培养学生的职业道德和社会责任感。</p> <p>②通过药品质量标准的讲解，引导学生树立法治意识，遵守药品管理法规。</p> <p>③结合药品生产企业质量管理的案例，培养学生的诚信意识和责任担当。</p>
<p><b>教学重点及难点：</b></p> <p><b>重 点：</b>药品的质量标准中相关的内容，药品检验工作的基本程序</p> <p><b>难 点：</b>中国药典的查阅</p>
<b>学 时：3学时</b>
<b>教学方法及手段：</b> 多媒体讲授
<p><b>教学过程：</b></p> <p style="text-align: center;"><b>绪 论</b></p> <p>药物，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。</p> <p>药品，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。</p> <p>药物分析主要是利用化学的、物理化学的以及其它必要的手段与方法来研究化学合成药物和化学结构已经明确的天然药物及其制剂的质量问题。</p> <p>一. 药物分析的性质和任务</p> <p>1.性质</p> <p>(1) 与人生命相关性</p> <p>(2) 严格的质量要求性</p> <p>(3) 社会公共福利性</p>

## 2.基本任务

- (1) 药物研发过程中的应用
- (2) 药物生产过程的质量控制
- (3) 药物经营中的质量考察
- (4) 临床药物分析工作
- (5) 在药品监督管理中的应用

对药物进行全面的分析研究，确立药物的质量规律，建立合理有效的药物质量控制方法和标准，保证药品的质量稳定与可控，保障药品的使用安全、有效和合理。为人类社会不断增长的对于健康和生命安全的需求服务。

### 二、药品质量与管理规范

#### (1) GMP 药品生产质量管理规范 (Good Manufacturing Practices):

是制药企业指导药品生产和质量管理的法规。分药品生产厂房、设备、人员、原材料、工艺规程、生产记录、生产控制、产品包装、销售和稳定性等章节。1988年，国家卫生部颁布了我国第一部《药品生产质量管理规范》(1988年版)，作为正式法规执行。1992年，国家卫生部修订成《药品生产质量管理规范》(1992年修订)。

(2) GLP 药品非临床研究管理规范 (Good Laboratory Practices): 是关于药品非临床研究中实验设计、操作、记录、报告、监督等一系列行为和实验室条件的规范。1998年原国家药品监督管理局以14号局令颁布了《药品非临床研究质量管理规范》(GLP)，于1999年11月1日起施行。共九章三十七条。

#### (3) GSP 药品经营质量管理规范 (Good Supply Practices):

主要包括药品进、存、销三个环节质量所必备的硬件设施、人员资格及职责、质量管理程序、文件管理系统等。1992年3月18日，国家医药管理局发布了《医药商品质量管理规范》(GSP)，自1992年10月1日起实行。2000年4月30日由国家药品监督管理局令第20号颁布，2000年7月1日起施行2000年版的GSP。

#### (4) GCP 药品临床试验管理规范 (Good Clinical Practices):

GCP是临床试验全过程的标准规定，包括方案设计、组织、实施、监察、记录、分析总结和报告。凡药品进行各期临床试验，均需按此规范执行。1998年3月2日卫生部颁布了《药品临床试验管理规范(试行)》(GCP)；国家药品监督管理局成立后对该规范进行了进一步的讨论和修改，于1999年9月1日以13号局长令正式颁布并实施。

### 三、药物分析课程学习的要点:

通过学习本课程，使学生明确药物分析在药学科学领域中的地位，树立全面的药品质量管理概念。主要讲述药物分析的学习目的、学习内容、研究对象、学习要点、学习方法、课程安排、考核、教材、参考书和教师等介绍。

## 药品质量研究的内容与药典概况

### 第一节 药品质量研究的目的

药品质量标准是根据药更物自身的理化与生物需特性，按照批准的来源、处方、生产工艺、贮藏运输条件等所制定的，用以检测样品质量是否达到要求并衡量其质量是否稳定均一的技术规定。

国家药品标准是国家为保证药品质量所制订的具有法律约束力的技术法规，是药品生产、供应、使用、检验和药政管理部门共同遵循的法定依据。

#### 第一节 药品质量研究的目的

药品质量研究的目的：制订药品标准，加强对药品质量的控制及监督管理，保证药品的质量稳定均一并达到用药要求，保障用药的安全、有效和合理。

### 第二节 药品质量研究的主要内容

#### （一）制定药品质量标准的目的与意义

药品质量标准通常由药品研究试制单位提出草案，经药品监督管理部门审批，在批准生产的同时，颁布法定质量标准。我国已形成了《中国人民共和国药典》和《中华人民共和国食品药品监督管理局标准》（《局颁标准》）为主体国家药质量标准体系，具有法律效力。

#### （二）药品标准术语

##### 1.凡例：

是解释和正确地使用《中国药典》进行质量检定的基本原则，“凡例”把与正文品种、附录及质量检定有关的共性问题加以规定。有关规定具有法定的约束力。

##### 2.正文：

是药典的主要内容，为所收载药品或制剂的质量标准。

（1）品名；（2）有机药物的结构式；（3）分子式与分子量；（4）来源或有机药物的化学名称；（5）含量或效价规定；（6）处方；（7）制法；（8）性状；（9）鉴别；（10）检查；（11）含量或效价测定；（12）类别；（13）规格；（14）贮藏；（15）制剂。

##### 3.通则：

通则部分记载了制剂通则、通用检测方法（一般鉴别试验、分光光度法、色谱法、理化常数、有关滴定法和测定法、一般杂质检查方法、制剂检查法、抗生素微生物检定法、试剂配制法等内容），及指导原则。

##### 4.其他：

（1）名称 中文名、汉语拼音名和英文名。药品的名称应当与《中国药典》收载的品种一致，药典未收载的品种，其名称应当使用国家批准的通用名称。

（2）性状 1.外观 2.溶解度 3.物理常数：药物的物质常数，具有鉴别意义，能反映药物的纯杂程度，是评价药品质量的重要指标。相对密度、馏程、熔点、凝固点、比旋度、

折光率、黏度、pH

(3) 鉴别 鉴别试验是指用理化方法或生物方法来证明药品的真实性，其主要目的是判断药物的真伪，有时通过鉴别药物也能检查药物的纯度。

(4) 检查 有效性、均一性、纯度、安全性

(5) 含量测定 理化方法和生物学方法

(6) 类别 类别是按药品的主要作用或主要用途而划分的，剂量项下包括常用的给药方法和成人常用的剂量，毒剧药品应规定极量，注意项下是指主要的禁忌症和副作用，一般从简。

(7) 贮藏 药品的贮藏条件

(8) 制剂 药品的制剂规格

(三) 制定药品质量标准的原则

(1) 必须坚持质量第一的原则。

(2) 药品的质量标准必须能够有效地控制药品的质量，确保用药的安全和有效。

(3) 制订质量标准要有针对性。

(4) 要根据药品在生产、流通、使用等各个环节影响质量的因素，有针对性地规定检测的项目，加强对药品内在质量的控制。

(四) 药品质量研究的内容

(1) 原料药的结构确证。

(2) 命名原则。

(3) 药物的性状。

(五) 药品稳定性试验原则和内容

1. 影响因素实验

2. 加速实验

3. 长期实验

### 第三节 中国药典的内容与进展

(一) 药典基本知识

1. 中国药典的沿革

《中华人民共和国药典》简称中国药典，用英文表示则为 *chinese Pharmacopoeia*，其后以括号注明是哪一年版，如中国药典（2015年版）。1953年批准并由卫生部发行了中国药典（1953年版）。于1957年出版了中国药典（1953年版）第一增补本。1963年，经国务院批准，出版了中国药典（1963年版）。分一、二两部，各有凡例和有关的附录。1979

年10月4日，卫生部颁布中国药典（1977年版），并于1980年1月1日起执行。1977年版药典分一、二两部。1985年，中国药典（1985年版）于9月出版，1986年4月起执行。这版药典分一、二两部。1987年11月出版中国药典（1985年版）增补本，新增品种23种。1988年正式出版了中国药典（1985年版）英文版，同年还出版了二部注释选编。1990年12月3日，卫生部颁布了中国药典（1990年版），并自1991年7月1日起执行。这版药典分一、二两部，并对药品的名称作了适当的修订。把“作用与用途”和“用法与用量”分别改为“类别”和“剂量”。另外编著了《中华人民共和国药典临床用药须知》一书，有关品种的红外光谱图谱收入《药品红外光谱集》另行出版。

#### 2. 中国药典的基本结构和内容

药典的内容一般分为凡例、正文、附录和索引四部分。中国药典（2010年版）附有中文索引，以便于使用者检索。

### 第四节 主要外国药典简介

1. 美国药典
2. 英国药典
3. 日本药局方
4. 欧洲药典

### 第五节 药品检验工作的依据和程序

#### 一、药品检验工作的依据：

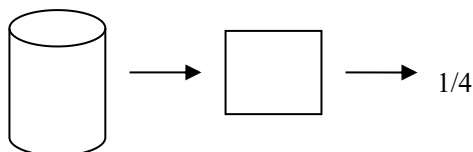
- 1、三级标准：中国药典、部颁标准、地方标准
- 2、生产企业：为了提高和保证产品质量，自订内控质量标准
- 3、医疗单位自制的制剂：卫生行政部门批准的质量标准进行检验。
- 4、进出口药品：由口岸药检所按有关质量标准或合同规定检验。

#### 二、药品检验工作的程序：

程序：取样→外观性状观测→鉴别→检查→含量测定→写出检验结果和检验报告书

操作方法：按《中华人民共和国专业标准药品检验操作标准汇编》

- 1、取样→少量、代表性、均匀



- 2、性状观察：观色、嗅、味、物理常数→初步判定真伪  
观察：色、嗅、味、外观 如：维生素C变黄失效  
测定：物理常数（熔点、沸点、比重、折光率等）

3、鉴别

原则：鉴别方法必须准确，灵敏、简便、快速→判别药物真伪

4、检查

杂质检查（纯度检查）→检查所含杂质是否低于最大允许量（不测定准确含量）

5、含量测定

测出含量是否符合药典、部颁标准、地方标准

6、填写检验报告书

检验记录：真实、完整、科学（实验记录）

检验报告：记录内容，检测结果，结论，处理意见→实验报告

如：葡萄糖检验：

经检验乙醇溶液的澄清度不符合规定

处理意见：可用做口服葡萄糖，不得供制备注射液

作业：

课本 P17 案例分析，在《中国药典》现行版中查阅相关内容。

章： 第二章

课题： 药物的鉴别

**教学目标及要求**（包括本课题要完成的教学任务、专业知识、专业技能、素质能力培养等）：

1、知识目标：

- ①掌握药物鉴别的基本概念和内容。
- ②熟悉药物鉴别的常用方法及其原理。
- ③了解物理常数测定法在药物鉴别中的应用。

2、能力目标：

- ①能够根据药物的理化性质选择合适的鉴别方法。
- ②能够正确操作常用的药物鉴别仪器和设备。
- ③能够通过物理常数测定法对药物进行初步鉴别。

3、素养目标：

- ①培养细致观察和严谨分析的习惯，确保药物鉴别结果的准确性。
- ②增强实验操作中的安全意识，遵守实验室规范。
- ③树立科学探究精神，勇于探索药物鉴别中的新方法。

4、课程思政：

- ①通过药物鉴别的严谨性，培养学生的科学精神和求真务实的态度。
- ②结合药物鉴别的实际案例，强调药品安全的重要性，增强学生的社会责任感。
- ③通过药物鉴别方法的多样性，引导学生树立创新意识，鼓励探索新技术。

**教学重点及难点：**

**重 点：** 相对密度测定法、熔点测定法、旋光度测定法和折光率测定法的原理和方法

**难 点：** 各物理常数测定时的注意事项

**教学方法及手段：** 多媒体讲授，视频观摩

**学 时：** 6 学时

教学过程：

### 第一节 药物鉴别的目的和特点

#### 1、药物鉴别的目的

鉴别定义：就是依据药物的组成、结构与性质通过化学反应、仪器分析或测定物理常数，来判断药物的真伪。

鉴别试验仅使用于鉴别药品的真伪

对于原料药还应结合外观和物理常数进行确认

#### 2、特点

- A、为已知物的确证试验-----供试品为已知物，鉴别的目的是确证供试品的真伪
- B、鉴别试验为个别分析，非系统分析-----一般只作一、二或三、四项试验

C、通常采用不同方法鉴别，综合分析

D、鉴别制剂，要注意辅料干扰，鉴别复方制剂，注意各成分干扰

## 第二节 鉴别试验的项目

### (一) 性状 (Description)

#### 1. 外观

药物的聚集状态、晶型、色泽以及臭、味等性质。是质量重要表征之一,在一定程度上反映药品的纯度及疗效。

VB1 的描述：本品为白色结晶或结晶型粉末；有微弱的特臭，味苦；干燥品在空气中迅速吸收约 4% 的水分。

扑米酮 本品为白色结晶性粉末；无臭，味微苦。

反映药物特有的物理性质

#### 2. 溶解度

一定程度上反映了药品的纯度。

如磺胺嘧啶“在乙醇或丙酮中微溶，在水中几乎不溶；在氢氧化钠试液中易溶，在稀盐酸中溶解”。

试验法：除另有规定外，称取研成细粉的供试品或量取液体供试品，置于  $25 \pm 2^\circ\text{C}$  一定容量的溶剂中，每隔 5 分钟强力振摇 30 秒钟，观察 30 分钟内的溶解情况，如无目视可见的溶质

颗粒或液滴，即视为完全溶解。

#### 3. 物理常数

评价药物质量的重要指标之一，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

熔融同时分解的温度

自初熔至全熔的一段温度

《中国药典》要求报告初融和全熔两个温度

由固体熔化成液体的温度

熔融同时分解的温度

在熔化时初熔至全熔的一段温度。

第一法：测定易碎的固体药品熔点

第二法：测定不易碎的固体药品（脂肪酸、石蜡等

第三法：测定凡士林或其他类似的物质

##### (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。

反映手性药物特性及其纯度的主要指标。

用途：鉴别药品

纯度检查

含量测定

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。用途：检查纯度测定制剂含量

##### (3) 吸收系数

100ml 溶液中所含被测物质的质量 (g)

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

依据某一类药物的化学结构或理化性质的特征, 通过化学反应来鉴别药物的真伪。

无机药物

有机药物

阴离子和阳离子的特殊反应

典型的官能团反应

中国药典附录收载项目

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

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!

1. 有机氟化物

无机氟化物 + 茜素氟蓝 + 硝酸亚铈 蓝紫色络合物

地塞米松磷酸钠及其注射液, 醋酸曲安奈德及其注射液、诺氟沙星、醋酸氟轻松、醋酸氟轻可的松等药物都含有氟

例: 氟康唑

【鉴别】

(1).....

(2).....

(3) 本品显有机氟化物的鉴别反应(附录III)。

2. 有机酸盐

水杨酸盐、酒石酸盐、苯甲酸盐、乳酸盐、枸橼酸盐

(1) 水杨酸盐

① FeCl<sub>3</sub> 反应

② 加稀 HCl, 即析出白色沉淀; 分离, 沉淀溶于醋酸铵溶液。

例: 水杨酸镁

【鉴别】

(1).....

(2).....

(3) 本品的水溶液显镁盐与水杨酸盐的鉴别反应 (附录III)。

(2) 酒石酸盐

供试品溶液 (中性) + 氨制硝酸银

例: 酒石酸美托洛尔

【鉴别】 (1) ..... (2) 取本品约 0.3g, 置洁净的试管中, 加水 10ml 溶解, 加硝酸银试液过量, 即生成白色沉淀, 滴加氨试液恰使沉淀溶解后, 将试管置水浴中加热, 银即游离并附在管的内壁成银镜。

3. 芳香第一胺

取供试品约 5mg, 加稀盐酸 1ml, 必要时缓缓煮沸使溶解, 放冷, 加 0.1mol/L 亚硝酸钠液数滴, 滴加碱性 β-萘酚试液数滴视供试品不同, 发生由橙黄到猩红色沉淀。

普鲁卡因, 苯佐卡因等药物均呈此反应。

重氮化-偶合反应

对乙酰氨基酚、磺胺嘧啶、盐酸普鲁卡因及其注射液等芳香第一胺药物 (橙黄色)

氨苯砜

【鉴别】 (1) 本品显芳香第一胺类的鉴别反应 (附录III)。 (2) ……。

氢溴酸山莨菪碱, 硫酸阿托品等药物的分子结构, 都是由莨菪烷衍生物 (又称托烷衍生物) 与莨菪酸生成的酯, 称为托烷生物碱类。

#### 4.托烷生物碱

##### Vitali 反应

此类生物碱中具有莨菪酸结构, 有 Vitali 反应, 显紫色。

例: 氢溴酸山莨菪碱

【鉴别】 (1) 本品显托烷生物碱类的鉴别反应 (附录III)

(2) ……

(3) ……

#### 5.无机金属盐

(1) 钠盐、钾盐、钙盐、钡盐的焰色反应

取铂丝, 用盐酸湿润后, 蘸取供试品, 在无色火焰中燃烧, 火焰即显各离子的特征颜色。钠离子显鲜黄色, 钾离子显紫色, 钙离子显砖红色, 铜离子显绿色。

例: 氨苄西林钠

【鉴别】

(1) ……。

(2) ……。

(3) 本品显钠盐的火焰反应 (附录III)

(2) 铵盐

测定原理 酰胺、内酰胺、磺酰胺、胺类和铵盐等在过量碱作用下水解, 受热时放出氨或胺、有氨或胺臭, 并可使湿润的红色石蕊试纸变蓝。

氨与硝酸亚汞反应析出单质汞。

#### 6. 无机酸根

(1) 氯化物

鉴别一: 硝酸银反应:



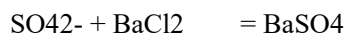
如供试品为生物碱或其他有机碱的盐酸盐, 须先加氨试液使成碱性, 将析出的沉淀滤过除去, 取滤液进行试验。

鉴别二

取供试品少量, 置试管中, 加等量的二氧化锰, 混匀, 加硫酸湿润, 缓缓加热, 即发生氯气。

(2) 硫酸盐

鉴别一:



沉淀在 HCl 或 HNO<sub>3</sub> 中不溶解。

鉴别二:

取供试品溶液, 加醋酸铅试液, 即生成白色沉淀; 分离, 沉淀在醋酸铵试液或氢氧化钠试液中溶解。

鉴别三: 取供试品溶液, 加盐酸, 不生成白色沉淀 (与硫代硫酸盐区别)。

(3) 硝酸盐

鉴别一:

取供试品溶液, 加等量硫酸, 混合冷却沿壁管加 FeSO<sub>4</sub> 试液, 使成两液层, 界面显棕色

鉴别二:

取供试品溶液, 加硫酸和铜丝, 加热即生成红棕色蒸汽。

鉴别三：取供试品溶液，滴加高锰酸钾试液，紫色不应褪去(与亚硝酸盐区别)。

### (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。

5

#### 实例 1-巴比妥类药物

##### 丙二酰脲母核

如巴比妥类药物含有丙二酰脲母核，主要的区别在于 5，5 一位取代基和 2 一位取代基的不同：苯巴比妥含有苯环，司可巴比妥含有双键，硫喷妥钠含有硫原子，可根据这些取代基的性质，采用各自的专属反应进行鉴别。。

基本结构：环戊烷骈多氢菲

#### 实例 2-甾体激素类药物

又如甾体激素类药物含有环戊烷骈多氢菲母核，主要的结构差别在 A 环和 D 环的取代基不同，可利用这些结构特征进行鉴别确证

一般鉴别试验，区别不同类别的药物。

专属鉴别试验，区别各个药物单体，达到最终确证药物真伪的目的。

### 三、鉴别试验的方法

#### (一) 化学鉴别法

化学鉴别法是根据药物与化学试剂在一定条件下发生离子反应或官能团反应生成不同颜色，不同沉淀，放出不同气体，呈现不同荧光，从而做出定性分析结论的方法。

特点：反应迅速、现象明显

药物+化学试剂→反应→不同颜色

→不同沉淀→分析→结论

→不同气体

→不同荧光

化学鉴别法：专属性强、灵敏度高

这里对无机药物的鉴别不作叙述，只对有机药物做阐述

#### (二) 光谱鉴别法

##### 1、紫外-可见分光光度法

###### 基本概念

紫外区：含有芳环或共轭双键的药物有特征吸收

可见光区：含有生色团和助色团的药物有特征吸收

举例：化妆品中的防晒霜中含有吸光物质。

###### 具体方法

###### A、对比吸收曲线的一致性

按药品质量标准将供试品和对照品用规定溶剂分别配成一定浓度的溶液，在规定波长区内绘制吸收曲线，供试品和对照品的图谱一致。

一致：吸收曲线的峰位、峰形和相对强度一致

举例：

供试品

药品质量标准 + 规定溶剂→溶液→测定吸收曲线→比较图谱对照品

###### B、对比最大吸收波长和相应吸收度的一致性

供试品

药品质量标准 + 规定溶剂→溶液→测定吸收曲线→比较图谱

对照品

$\lambda_{\max}$   $A_{\max}$

C、对比最大吸收和最小吸收波长的一致性

$\lambda_{\max}$   $\lambda_{\min}$

D、对比最大、最小吸收波长和相应吸收度比值的一致性

$A_{\max}/A_{\min}$

举例：说明解释

## 2、红外光谱法

有机药物在红外光区有特征吸收

**讲解红外吸收的原理 简单介绍**电子跳跃是红外吸收的主要因数

**具有专属性强 准确度高的特点**

方法：

1、供试品的红外光谱与相应的标准红外光谱直接比较，核对----中国药典有专用红外光谱集

2、供试品的红外光谱与对照品的红外光谱比较，核对

讨论：方法简单，但无法消除不同仪器、不同操作人员造成的差异

对照品不容易得到。

3、近红外光谱法(Near-Infrared spectrophotometry)

利用原子蒸汽可以吸收由该元素作为空心阴极灯发出的特征谱线，供试液溶液在特征谱线处的最大吸收和特征谱线强度减弱程度进行定性、定量分析。

测定供试品指定基团上质子峰的化学位移  $\delta$  和偶合常数进行药物的鉴别

4、质谱分析法

物质被离子化后，按离子的质荷比大小分离，而实现物质成分和结构分析的方法  
结晶物质的鉴别

5、比较 供试品已知物质的 X 射线粉末衍射图

依据： 各衍射线的衍射角 ( $2\theta$ )

相对强度

面间距

(三) 色谱鉴别法

利用不同物质在不同色谱条件下，产生各自的特征色谱行为（比移值或保留时间）进行的鉴别试验。

采用与对照品在相同条件下进行色谱分离，并进行比较，根据两者保留行为和检测结果是否一致来验证药品的真伪。

TLC 法

3. 色谱鉴别法 PC 法 ( $R_f$  样= $R_f$  对)

HPLC 法 ( $t_R$  样= $t_R$  对)

GC 法

1.薄层色谱鉴别法 (Thin-Layer Chromatography)

一般采用对照品（或标准品）比较法，要求供试品与对照品主斑点的颜色与位置应一致。

同等条件下供试品与对照品的对比；

供试品与对照品等体积混合；

与供试品化学类似结构的样品与对照品的对比；

与供试品化学类似结构的溶液与供试品溶液混合；

例：硫酸阿米卡星

**【鉴别】** (1) 取本品与阿米卡星标准品适量，分别加水制成每 1ml 中含 10mg 的溶液，照薄层色谱法（附录 V B）试验，吸取上述两种溶液各 10 μl，分别点于同一硅胶 H 薄层板上，以氯仿-甲醇-浓氨溶液-水(1:4:2:1) 为展开剂，展开后，晾干，显色，供试品溶液与标准品溶液所显主斑点的颜色与位置应相同。

#### 2.GC 和 HPLC 鉴别法

一般规定按供试品含量测定项下的色谱条件进行试验。要求供试品和对照品色谱峰的保留时间应一致。内标法时，要求药物与内标物峰的保留时间比值也应相同。

#### HPLC 实例

#### 四、显微鉴别法

#### 中药及其制剂的鉴别

#### （五）生物学法

利用药效学和分子生物学等有关技术来鉴定药物品质的一种方法，主要用于抗生素、生化药物及中药的鉴别。

#### 六、指纹图谱与特征图谱鉴别法

#### 中药及其制剂

### 第三节 鉴别试验的条件

溶液的浓度

溶液的温度

溶液的酸碱度

试验时间

干扰成分

鉴别方法的验证

#### 1、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。

#### 2、耐用性

指测定条件稍有变动时，结果不受影响的承受程度。

② 化学法和仪器法相结合,每种药品一般选用 2~4 种方法进行鉴别试验,相互取长补短.

① 方法要有一定的专属性、灵敏性、且便于推广.

③ 尽可能采用药典中收载的方法.

鉴别法小结

鉴别法小结

鉴别方法

硫酸阿米卡星的薄层色谱法鉴别试验:

#### 观摩视频:

1、相对密度测定法

2、馏程测定法

3、熔点测定法旋光度测定法

4、折光率测定法

5、黏度测定法

作业:

- 1、鉴别药物常用的方法有哪些？
- 2、在测定药物的熔点时应注意哪些问题

章： 第三章

课题： 药物的杂质检查

**教学目标及要求**（包括本课题要完成的教学任务、专业知识、专业技能、素质能力培养等）：

1、知识目标：

- ①了解药物中杂质的来源及其种类。
- ②掌握一般杂质检查方法的原理和操作步骤。
- ③熟悉特殊杂质检查方法的应用场景。

2、能力目标：

- ①能够根据药物中杂质的种类选择合适的检查方法。
- ②能够正确操作杂质检查的仪器和设备。
- ③能够分析杂质检查结果并判断药物的安全性。

3、素养目标：

- ①培养严谨的实验态度，确保杂质检查结果的准确性。
- ②增强质量意识，理解杂质检查对药品安全的重要性。
- ③树立环保意识，理解药物生产过程中减少杂质的重要性。

4、课程思政：

- ①通过杂质检查的讲解，培养学生的质量意识和责任意识。
- ②结合杂质检查的实际案例，强调药品安全对公众健康的影响。
- ③通过杂质检查的环保要求，引导学生树立绿色发展理念。

**教学重点及难点：**

**重 点：**限量的表示方法及有关计算；氯化物、硫酸盐、铁盐、重金属、砷盐等一般杂质的检查原理和方法

**难 点：**限量的表示方法及有关计算；各杂质检查时的注意事项

**教学方法及手段：**多媒体讲授，视频观摩

**学 时：**7学时

**教学过程：**

### 第一节 药物的杂质与限量

一、药物的杂质与纯度

杂质：任何影响药物纯度的物质均称为杂质

——指药物纯净的程度,是反映药品质量的一项重要指标.

评价：药物外观、理化常数、杂质检查和含量测定.

——综合评定药物的纯度.

杂质检查 是药物纯度评价的一项重要内容.

1.药物的纯度

2. 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：

a.药物纯度——又称为药用规格,主要从用药安全、有效和对药物稳定性等方面考虑,只有合格品和不合格品.

b.化学试剂的纯度——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。

化学试剂——一般分为4个等级(基准试剂、优级纯或特种试剂(光谱纯、色谱纯、农药残留检测级)、分析纯和化学纯)

例如:硫酸钡( $\text{BaSO}_4$ )

试剂规格 对可溶性钡盐不做检查.

检查:氯化物、铁、灼烧失重等

药用规格 如存在可溶性钡盐则导致  
医疗事故.

检查:酸溶性钡盐、重金属、砷盐等

化学试剂不能代替药品使用

## 二、药物杂质的来源

### 1、药物生产过程引入

(1) 所用原料不纯

(2) 合成工艺中未反应完全的原料、合成中间体、副产物等.

(3) 从药用植物中提取分离过程中引入

(4) 合成工艺中使用的设备、器皿可能引入重金属、以及使用溶剂,有机溶剂.

杂质来源

例: 阿斯匹林由水杨酸乙酰化制得

### 2、贮藏过程中引入杂质

例 1:

利血平在日光、有氧存在下, 易氧化变质光氧化产物无降压作用。

例 2:

维生素 C 在储存期间外观易变色, 颜色随储存时间延长而逐渐变深。

## 三、杂质的分类

### 1、按来源可分为2类

一般杂质

——指在自然界中分布广泛,在多种药物的生产或贮存过程中容易引入的杂质.

特殊杂质

——指在特定药物的生产或贮存过程中引入的杂质,有关物质 (Related Substances/Compounds)

### 2、特殊杂质按来源可分为2类

工艺杂质——合成中未反应完全的反应物, 试剂、中间体、副产物杂质.

降解产物、外来杂质——从反应物、试剂中混入的杂质

### 3、按毒性可分为2类

信号杂质——指本身一般无害,但其含量多少可反映药物纯度水平,指示生产工艺是否合理.

如: 氯化物、硫酸盐等.

毒性杂质——对人体有毒害的杂质,在质量标准中严加控制,以保证用药安全.

如: 重金属、砷盐、氰化物、氟化物等.

### 4、按化学类别和特性分为3类

无机杂质—— $\text{Cl}^-$ 、 $\text{S}^{2-}$ 、 $\text{CN}^-$ 、As、重金属.

有机杂质——中间体、副产物、分解物、异构体.

残留溶剂——反应过程中的提取溶剂

有机杂质 分为2类

特定杂质 一指在质量标准中分别规定了明确的限度,并单独进行控制的杂质(结构已知和结构未知的杂质)。

非特定杂质一在质量标准中未单独列出,而仅采用一个通用的限度进行控制的一系列杂质,其在药品中出现的种类与概率并不固定。

#### 四、杂质的限量

——在不影响药物疗效、稳定性及不发生毒性的前提下,药物中所含杂质的最大允许量。

百分表示(%)

百万分之几表示(ppm)

1.杂质限量的控制方法:

#### 2 限量检查法

限量检查法 (Limit Test) 特点: 不需知道杂质的准确含量,有对照品

##### ① 标准对照法

操作:

平行试验 比较两比色管的颜色或浊度,判断杂质限量是否符合规定。

取限量量的待检杂质对照品配成的对照溶液,与一定量供试品配成的供试品溶液在相同条件下处理,比较反应结果,判断供试液中所含杂质限度是否符合规定。

##### ② 灵敏度法

系指在供试品溶液中加入试剂,在一定反应条件下,不得有正反应出现。

特点: 不需对照品

在供试品溶液中加入试剂,在试验条件下反应,不得出现正反应。既以检测条件下反应灵敏度控制杂质限量。

##### ③ 比较法

测定特定待检杂质的参数(如:吸光度等)与规定的限量比较,不得更大

特点: 准确测定杂质的量,不需对照品

##### ④ 限量计算公式

若用 ppm 表示杂质限量

则:

注意: ①单位是否统一

②供试品是否有稀释

③表示方法%或 ppm

例 1. 对乙酰氨基酚中氯化钠的检查

对照品溶液: 标准 NaCl 溶液 gCl-/ml) (10

方法: 取 5.0ml 同法操作比较,浊度不得更大。

计算: 氯化物限量是多少(%)?

$$L = \frac{5 \times 0.01}{2 \times 1000 \times \frac{25}{100}} \times 100\% = 0.01\%$$

规定: 含重金属 > 百万分之五(5ppm)

计算: 应取标准铅溶液 gPb/ml) (10 多少 ml?

$$5 = \frac{V \times 0.01}{4 \times 1000} \times 10^6$$

$$\therefore V = \frac{4 \times 1000 \times 5}{0.01 \times 10^6} = 2.0(\text{ml})$$

例3 磷酸可待因中吗啡的检查

取本品 0.10 g,加盐酸溶液(9-1000)使溶解成 5ml, 加亚硝酸钠试液 2ml, 放置 15min, 加氨试液 3ml, 所显颜色与吗啡试液[取无水吗啡 2.0mg, 加盐酸溶液(9-1000)使溶解成 100ml] 5.0ml 用同一方法制成的对照液比较, 不得更深。问限量是多少?

## 第二节 杂质的常用检查方法

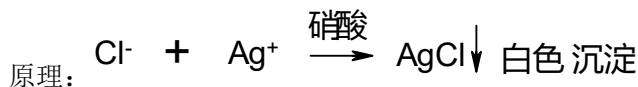
- (一) 化学方法
- (二) 色谱方法
- (三) 光谱方法
- (四) 物理方法

### 一、氯化物检查法

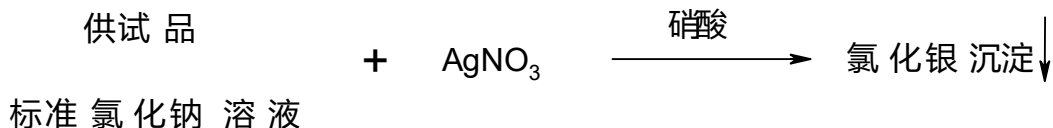
#### 1、检查意义

氯化物极易引入, 虽然微量氯化物对人体无害, 但检查氯化物含量, 可以考察药品的纯杂程度, 也就是说, 控制氯化物的量, 可以提高或保证药品的纯度, 因此, 我们认为氯化物是一种“指示性杂质”。

#### 2、检查原理和反应条件



方法:



黑色背景下, 垂直向下观察, 比浊

讲解: 纳氏管(介绍)

加硝酸作用:

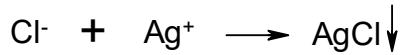
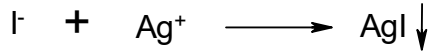
为什么加硝酸, 不加盐酸、硫酸或其他酸?

- 1、可消除  $\text{SO}_3^{2-}$ 、 $\text{CO}_3^{2-}$ 、 $\text{PO}_4^{3-}$ 、 $\text{C}_2\text{O}_4^{2-}$ 、 $\text{BO}_2^-$  等杂质离子的干扰;
- 2、可加速氯化银沉淀的生成;
- 3、可改善氯化银浑浊的均一性, 提高检查准确度。

在 50ml 溶液中以含硝酸 10ml 为宜, 过多会增大氯化银的溶解度而降低反应灵敏度。

试验注意点:

- 1、为了控制氯化银见光分解, 应在暗处放置 5min;
- 2、如供试品是碱性, 应先中和为中性, 再作检查;
- 3、如供试品中含  $\text{I}^-$ 、 $\text{Br}^-$ , 应先除去  $\text{I}^-$ 、 $\text{Br}^-$ ;

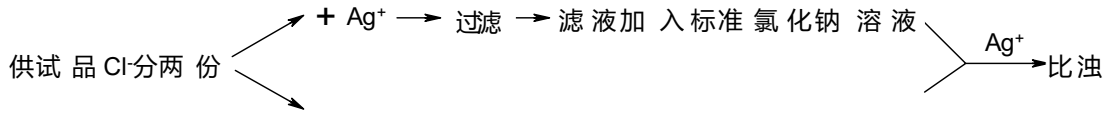


碘化银沉淀不溶于稀氨水，而氯化银沉淀可溶于稀氨水，然后可用碱恢复，再按常规检查氯化物：

Br<sup>-</sup> 离子则可加入 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>，氧化成 Br<sub>2</sub>，然后蒸除。

4、如供试品中有 KMnO<sub>4</sub>，加乙醇脱色后检查；

5、供试品如有颜色，则采用内消色法



如糖浆、中药制剂等

## 二、硫酸盐检查法

### 1、检查原理



试剂：BaCl<sub>2</sub>

标准溶液：K<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 溶液

酸：HCl，盐酸

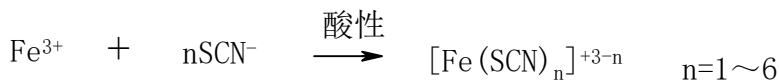
检查中所产生的浑浊程度与硫酸盐杂质的含量，硫酸钡微粒大小有关，所以应严格控制试验条件：

- 1、酸度：规定 50ml 溶液中加入稀盐酸 2ml，PH ≈ 1
- 2、BaCl<sub>2</sub> 浓度：25%BaCl<sub>2</sub> 试液，产生的浑浊度较稳定
- 3、标准 K<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 溶液用量：以 1.0~5.0ml 为宜，供试品取用量应相匹配
- 4、加入 BaCl<sub>2</sub> 试液后，应立即摇匀；
- 5、黑色背景下，从上而下观察。

## 三、铁盐检查法

### 1、检查原理

采用硫氰酸盐检查铁盐



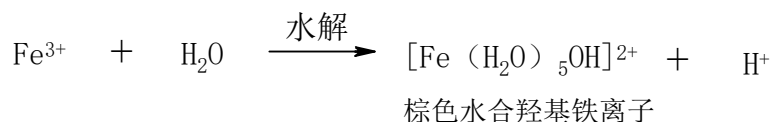
红色可溶性硫氰酸铁配位化合物

标准铁盐溶液：硫酸铁铵 FeNH<sub>4</sub>(SO<sub>4</sub>)·2.12H<sub>2</sub>O

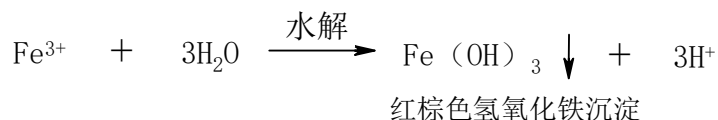
### 2、反应条件

- (1)、用稀盐酸调节酸性

在中性或碱性溶液中，三价铁离子易发生水解



或



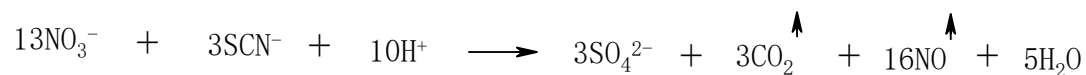
所以要调节酸性

一般：50ml 溶液中加稀盐酸 4ml 为宜

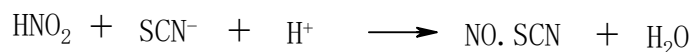
注意：调节酸性可以使用其他酸，但不能使用氧化性酸，如 HNO<sub>3</sub>，如果必须使用，则在使用后将硝酸除净。

原因：

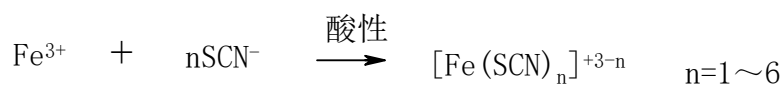
1、因为硝酸可以破坏显色剂 SCN<sup>-</sup>



2、亚硝酸与 SCN<sup>-</sup>生成红色的亚硝酰硫氰化物 (NOSCN)，对结果测定有影响



(2)、加过量显色剂



此络合反应为可逆反应

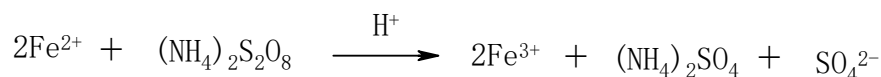
加入过量显色剂，有利于反应完全，并且能消除 Cl<sup>-</sup>干扰

一般：50ml 溶液中加 3ml (1→100) 显色剂

(3)、加氧化剂，过硫酸铵 (NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>8</sub>

作用：1、氧化 Fe<sup>2+</sup> → Fe<sup>3+</sup>

2、防止光线使硫氰酸铁还原或分解



(4)、Fe<sup>3+</sup>含 10~50ug 含量为宜

太深、太浅都不能用肉眼观察比较

(5) 提取比色

供试管、标准管色调不同时，可采用提取比色，用正丁醇或异戊醇提取络合物，比色。

如：检查枸橼酸钠中铁盐，为避免枸橼酸钠的干扰，加盐酸 3ml 使酸度提高，但酸度增加使硫氰酸铁所呈颜色变浅，故用正丁醇提取后比色，而枸橼酸钠则留在水层中不影响。

四、重金属检查法

重金属系指在实验条件下能与显色剂作用显色的金属杂质

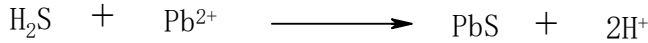
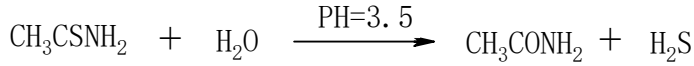
常用的显色剂：H<sub>2</sub>S (有恶臭，现已不用)、硫代乙酰胺 (CH<sub>3</sub>CSNH<sub>2</sub>)、硫化钠 (Na<sub>2</sub>S)

金属杂质：银、铅、汞、铜、镉、铋、砷、锑、锡、锌、钴、镍等

由于在药品生产过程中遇到铅的机会较多，同时铅在体内又易积蓄中毒，故检查重金属时以铅为代表检查。

(一)、硫代乙酰胺法

1、检查原理



2、操作

纳氏管 2 支

供试品溶液  $\longrightarrow$  PH3.5醋酸缓冲液  $\longrightarrow$  硫代乙酰胺  $\longrightarrow$  白纸上，自上而下透视  
标准铅溶液

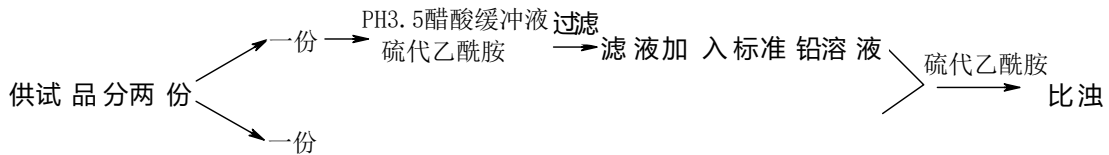
溶液 PH 值对于金属离子与 H<sub>2</sub>S 呈色影响较大

在 PH3~3.5，硫化铅 (PbS) 沉淀较完全

酸度增大，硫化铅沉淀颜色变浅，甚至不显色，因此，供试品如用强酸处理过，应在加硫代乙酰胺前用氨水调 PH 值。

3、实验注意点

(1) 供试品如有颜色，可采用 A、外消色法 (加稀焦糖溶液或无干扰的有色溶液) 调颜色一致。B、内消色法



(2)、供试品中若有微量高铁盐 (Fe<sup>3+</sup>)，在弱酸性溶液中氧化 H<sub>2</sub>S 而析出 S，产生浑浊，影响比色。

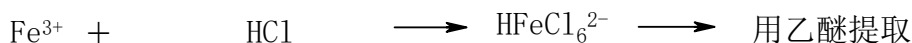


所以，应在检查前先加入抗坏血酸 (Vit C) 或盐酸羟胺，还原高铁离子。



(3) 多数药物在酸性条件下检查重金属，一些溶于碱而不溶于稀酸或在稀酸中产生沉淀的药物，如磺胺类，巴比妥类药物，均在碱性溶液中溶解，因此检查重金属，显色剂不能用硫代乙酰胺，而改用硫化钠：Na<sub>2</sub>S

(4) 供试品如为铁盐，如枸橼酸铁铵，则应将铁离子先除去，再检查。



比重1.103-1.105

水层  $\longrightarrow$  加氨试液呈碱性  $\longrightarrow$  加KCN去除微量Fe<sup>3+</sup>  $\longrightarrow$  Na<sub>2</sub>S  $\longrightarrow$  检查

(5) 含芳环或杂环的有机药物，如甲硝唑，应先行炽灼破坏，使与有机分子结合的重金属流离，再检查。

炽灼温度一般控制在 500~600℃

温度过高，重金属损失，如铅在 700℃ 经 6 小时炽灼，损失 68%。

炽灼残渣加硝酸加热处理，使有机物进一步破坏完全，但必须蒸干除尽氧化氮，否则亚硝酸可氧化硫化氢为硫，影响比色，然后再加盐酸，成铅离子后，再作检查。

## 五、砷盐检查法

中国药典中砷检查法有二种

第一种：古蔡氏法（药典中均用此法），第二种：二乙基二硫代氨基甲酸银法（附录中收载，但不使用）

二种方法所采用的还原剂一样，反应时间、反应温度（25~40℃），45min 都一样  
区别在于显色剂使用不一样，结果比较方法也就不同。

### 一、古蔡氏法

#### 1、仪器装置

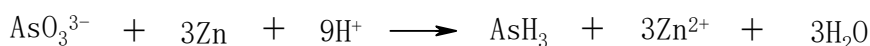
仪器如硫化物检查法装置

不同点：1、用溴化汞试纸代替醋酸铅试纸

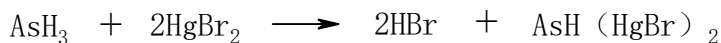
2、导气管中加塞醋酸铅棉花（高度 60~80mm）

#### 2、检查原理

金属 Zn 与酸作用生成新生态的氢，与药物中的微量砷盐反应生成具有挥发性的砷化氢



AsH<sub>3</sub> 遇溴化汞试纸，产生黄色至棕色的砷斑

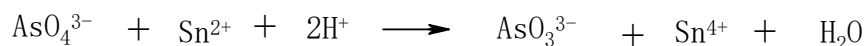
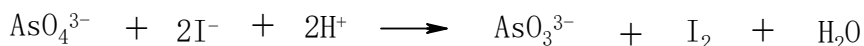


黄色砷斑

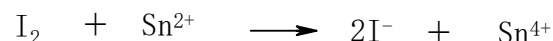


棕色砷斑

5 价砷也能被金属 Zn 还原为砷化氢，但生成 AsH<sub>3</sub> 的速度较 3 价砷慢，所以，在反应液中加入碘化钾、酸性氯化亚锡来还原五价砷为三价砷。



生成 I<sub>2</sub> 被氧化：



在形成络合物的同时，消耗 Zn<sup>2+</sup>，有利于 AsH<sub>3</sub> 反应不断进行

总结：

加 KI 的作用

1、还原五价砷为三价砷

2、和  $Zn^{2+}$  络合，有利于  $AsH_3$  的生成

3、抑制锑化氢生成

加酸性  $SnCl_2$  的作用

1、还原五价砷为三价砷

2、与  $Zn$  生成锌锡齐，从而使氢气均匀连续发生

3、抑制锑化氢生成

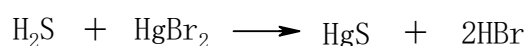
锑化氢可以和溴化汞试纸作用生成锑斑，影响试验结果。



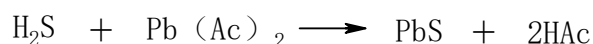
在试验条件下，由于加了  $KI$ 、 $SnCl_2$ ，供试品中有  $100\mu g$  的锑存在也不会干扰测定结果

醋酸铅棉花的作用：

如果供试品中含有少量硫化物，则会产生  $H_2S$  气体，干扰试验结果



所以，加入醋酸铅棉花来吸收硫化氢气体



醋酸铅棉花用量多或塞得过紧会影响  $AsH_3$  的通过，用的少或塞得松，则不能完全吸收  $H_2S$  气体；

中国药典规定：醋酸铅棉花用量  $60mg$  重量，高度大约  $60\sim 80mm$ ，来控制松紧度，这样即使供试品中有  $1000\mu g S^{2-}$  存在也不干扰测定结果。

### 3、反应条件

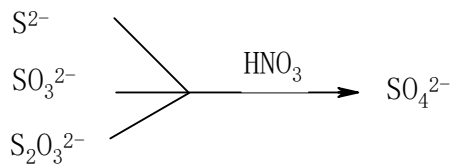
反应液酸度、酸性氯化亚锡试液用量，锌粒大小与用量、反应温度都会影响氢气发生速度，从而影响砷化氢气体的产生

- (1)、反应酸度：相当于盐酸液  $2mol/l$
- (2)、 $KI$  浓度：2.5%； $SnCl_2$  浓度：0.3%
- (3)  $Zn$  粒大小：60 目，用量 2g
- (4) 反应温度：25~40℃水浴
- (5) 反应时间：1 小时

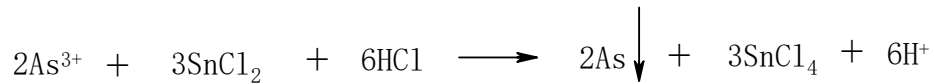
### 4、试验中注意点：

(1) 溴化汞试纸与砷化氢作用灵敏，但形成的砷斑不稳定，所以在反应中应保持干燥和避光，试验结束后立即与标准砷斑比较，否则时间长，砷斑会褪色。

(2) 如供试品为硫化物、亚硫酸盐、硫代硫酸盐等，则在酸性溶液中容易生成  $H_2S$  或  $SO_2$  气体，可与  $HgBr_2$  作用生成  $HgS$  或金属  $Hg$ ，干扰检查，应在检查前加入  $HNO_3$  处理，氧化成硫酸盐，再做检查。



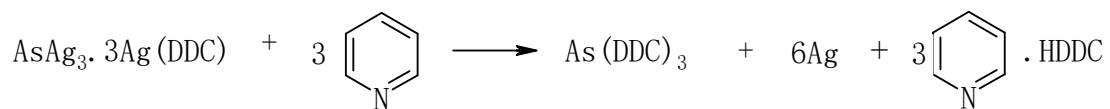
(3) 如供试品为含锑药物，如葡萄糖酸锑钠，则不能采用此方法，而改用白田道夫法  
白田道夫法：



## 二、二乙基二硫代氨基甲酸银法 (Ag-DDC 法)

### 1、检查原理

砷化氢生成的原理同古蔡氏法，



由于吡啶有恶臭，因此中国药典改用 1.8% 三乙胺的氯仿溶液

### 2、仪器装置

P50 图 4-7

采用平底玻璃管 5.0ml 溶液接受砷化氢气体

将 AsH<sub>3</sub> 气体导入盛有 Ag (DDC) 溶液 5.0ml 的 D 管内

反应时间：45min

反应温度：25~40℃ 水浴

试验结束后，添加氯仿至 5.0ml，在白色背景下，从上而下观察比色

本法用于硫化物、亚硫酸盐、硫代硫酸盐以及含锑药物，都不产生干扰，但灵敏度较低。

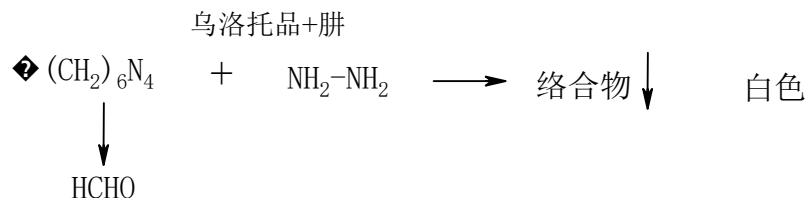
## 十二、溶液澄清度检查

药物中有不溶性杂质，影响药物的溶液澄清度，所以应作澄清度检查。

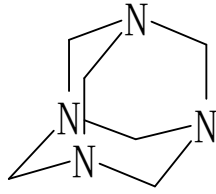
检查原理：

供试品溶液与标准浊液比较

标准浊液制备：



乌洛托品结构：



能在水中分解产生甲醛，甲醛和肼反应产生白色沉淀

1.0%硫酸肼水溶液 + 10.0%乌洛托品水溶液（等量混合）→ 24 小时避光放置，白色混悬液 → 作标准贮备液 → 取标准贮备液 15.0ml → 稀释 1000ml → 成浊度标准原液 → 按表中数据配制标准浊液（分级）。

共分 5 个级别：

级别号：0.5、1、2、3、4

供试品溶液配制后和标准级别的浊液比较，决定供试品溶液的澄清度。

检查时：

供试品溶液



标准浊液

比浊用玻璃管中，40mm 高度 → 黑色背景，从上而下观察比较，或垂直伞棚灯，照度 1000Lx，水平方向比较。

药典中规定：

澄清：供试品溶液的澄清度相当于所用溶剂，或未超过 0.5 号浊度标准液。

检查：

如葡萄糖中检查糠醛（不溶性）

#### 六、干燥失重测定法

定义：指药物在规定条件下，经干燥后，所减少的重量，主要指水分，也包括其他挥发性物质如乙醇等。

常用测定方法（根据干燥方法不同分为）

##### （一）、常压恒温干燥法

称量瓶 → 烘箱内，规定温度干燥 → 从减失的重量计算干燥失重要求：

- 1、适用于受热较稳定的药物
- 2、干燥温度一般为 105℃，除规定外
- 3、干燥时间一般 2~4 小时，除规定外
- 4、供试品厚度不超过 5mm，疏松物质厚度不超过 10mm → 为使水分及挥发性物质易于挥散。
- 5、供试品为大颗粒结晶，必须研细至粒度 2mm。

##### （二）、减压干燥法

在减压条件下，可降低干燥温度和缩短干燥时间，故适用于熔点低，受热不稳定及难赶除水分的药物，如肾上腺素

##### （三）干燥剂干燥法

适用于不论常压或减压条件下加热烘干均容易分解、升华、挥发的药物。

常用干燥剂：五氧化二磷、硫酸、硅胶

P2O5：吸水效力、吸水容量、吸水速度均较好，但价格较贵，并且不能反复使用。

H2SO4：吸水效力、吸水速度次于五氧化二磷，但吸水容量较五氧化二磷好，用后加热除

水分后可重复使用。

硅胶：吸水效力、吸水速度均次于五氧化二磷、硫酸，但使用方便，价廉，可反复使用。

变色硅胶：加  $\text{Co}^{2+}$ ，变色 1g 硅胶吸水 20mg 后就开始变色 → 150℃干燥

水分测定法

药物中的水分包括结晶水和吸附水。

Ch.P、USP 和 BP 均收录了费休氏法和甲苯法。

原理：根据消耗碘的量来测定水分的含量。

卡尔·费休（Karl · Fischer）法，简称费休法或 K-F 法，是在 1935 年由卡尔·费休提出的测定水分的容量方法，属于碘量法，对于测定水分最为专一，也是测定水分最为准确的化学方法。

## 八、炽灼残渣检查法

主要检查无机杂质

炽灼残渣：取一定量供试品经缓缓炽灼至完全炭化 → 放冷，加  $\text{H}_2\text{SO}_4$  0.5~1ml → 除硫酸后 → 高温 700~800℃ 完全炭化 → 残留不挥发性硫酸盐即为炽灼残渣 → 称重确定限量

加硫酸目的：使有机物完全炭化或灰化

如要作重金属检查：炽灼温度在 500~600℃

## 九、易炭化物检查

检查药物中的有机杂质

有机物遇浓硫酸 → 发生炭化或氧化 → 呈色 → 比色法检查

与标准比色液比较：

标准比色液（氯化钴溶液、重铬酸钾溶液、硫酸铜溶液）不同比例配制

例：检查阿司匹林中的易炭化物

取比色管两支

甲：5ml（氯化钴 0.25ml、重铬酸钾 0.25ml、硫酸铜 0.4ml、水 4.1ml）

乙：硫酸 5ml，加入阿司匹林 0.5g

甲溶液  $\xrightarrow{15 \text{ min}}$  后白色背景

乙溶液  $\xrightarrow{\text{侧面透视}}$  乙管不得比甲管深

侧面透视

## 十、残留溶剂测定法

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。

检查方法：GC

检测器：FID 检测器（火焰离子化）

ECD 检测器（电子捕获）

## 十一、溶液颜色检查法

有些药物在制备过程中有色杂质未除净，或在贮存过程中新生成有色杂质，都会使溶液呈现颜色。

（一）、比色法

标准色液：

重铬酸钾溶液（橙色）

硫酸铜溶液（蓝色）

氯化钴溶液（红色）

配成黄绿、黄、橙黄、橙红、棕红五种贮备液颜色

分别调和成 10 种颜色

检查时：

供试品溶液与标准颜色的溶液比较

(二)、紫外分光光度法

通过吸收度控制有色杂质的限量

如：

Vit C 50mg/ml 测定 440nm、420nm 波长处的吸收度，规定 A 分别小于 0.07 和 0.06。

作业：

1、砷盐检查中加入醋酸铅棉花、酸性氯化亚锡和碘化钾的作用是什么？

2、P68，实例分析

章： 第四章

课题： 药典中常见定量分析方法概述

**教学目标及要求**（包括本课题要完成的教学任务、专业知识、专业技能、素质能力培养等）：

1、知识目标：

- ①掌握化学分析法、紫外-可见分光光度法、高效液相色谱法等定量分析方法的原理。
- ②熟悉分析方法的验证步骤和定量分析中的相关计算。
- ③了解气相色谱法在药物定量分析中的应用。

2、能力目标：

- ①能够根据药物性质选择合适的定量分析方法。
- ②能够正确操作定量分析仪器并进行数据分析。
- ③能够进行定量分析方法的验证和相关计算。

3、素养目标：

- ①培养严谨的实验态度，确保定量分析结果的准确性。
- ②增强数据分析能力，能够从实验结果中得出合理结论。
- ③树立创新意识，探索定量分析中的新技术和新方法。

4、课程思政：

- ①通过定量分析方法的讲解，培养学生的科学精神和严谨态度。
- ②结合定量分析的实际案例，强调药品质量对患者安全的重要性。
- ③通过定量分析方法的多样性，引导学生树立创新意识，鼓励探索新技术。

**教学重点及难点：**

**重 点：** 常见定量分析方法的基本原理，在药物分析中的测定方法及分析结果的计算

**难 点：** 测定方法及分析结果的计算

**学 时：** 18 学时

**教学方法及手段：** 多媒体讲授，视频观摩

**教学过程：**

### 第一节 定量分析方法的分类

含量测定常用的方法

容量分析法(滴定法)

光谱分析法

色谱分析法

一、容量分析法（滴定法）

方法：

特点：

方法简便易行：价廉、简便、快速；

方法耐用性高

准确度高（RSD<0.2%）：适用于对准确度要求较高的试样分析。

专属性差

适用范围：化学原料药物的含量测定。

第一节 定量分析方法的分类与特点

有关计算

滴定度  $T$  (mg/ml): 每 1 ml 规定浓度的滴定液所相当的被测药物的质量。

$$\text{被测物 } WA = T \times VB$$

### 1、滴定度的计算

每 1ml 规定浓度的滴定液相当于被测物质的质量(mg)

滴定反应:  $aA$  (被测药物)+ $bB$ (滴定剂) $\rightarrow cC+dD$

$m$ : 滴定剂摩尔浓度;  $M$  被测物摩尔质量;  $a/b$ : 反应摩尔比

### 2. 含量测定

直接滴定法

生成物滴定法

剩余量滴定法

#### (1) 直接滴定法

注意掌握滴定反应的原理, 药物与滴定剂在反应中的摩尔比, 正确计算滴定度和百分含量浓度校正因子

$W$ : 供试品取样量

例: 阿司匹林的含量测定

精密称取本品 0.4018g, 加中性乙醇 20ml 溶解后, 加 3 滴酚酞指示剂, 用 NaOH 滴定液 (0.1002mol/L) 滴定, 消耗体积为 22.20ml, 求阿司匹林的含量? (ch.p 每 1ml 0.1mol/L 的 NaOH 滴定液相当于 18.02mg 的阿司匹林)

解:

例: 阿司匹林的含量测定: 精密称取本品 0.4015g, 加中性乙醇 20ml 溶解后, 加酚酞指示液 3 滴, 用氢氧化钠滴定液 (0.1025mol/L) 滴定至终点时, 需要 21.68ml。每 1ml 氢氧化钠滴定液 (0.1mol/L) 相当于 18.02mg 的阿司匹林, 求本品的百分含量。

解:

例: 异烟肼的含量测定: 精密称取本品 0.2025g 置 100ml 量瓶中, 加水溶解并稀释至刻度。摇匀; 精密量取 25ml, 加水 50ml、盐酸 20ml 与甲基橙指示液 1 滴, 用溴酸钾滴定液 (0.01667mol/L、 $F=0.985$ ) 缓缓滴定 (保持温度在 18-25℃) 至粉红色消失, 需要 14.93ml。每 1ml 溴酸钾滴定液 (0.01667mol/L) 相当于 3.429mg 的异烟肼, 求本品的百分含量。

解:

#### (2) 生成物滴定法

注意药物与生成物  $B$ , 生成物  $B$  与滴定剂之间的化学计量关系, 正确计算滴定度。

药物与  $A$  作用生成  $B$ , 用滴定液滴定  $B$

百分含量计算方法与直接滴定法相同

#### (3) 回滴定 (剩余滴定) 法

(a) 不做空白试验时百分含量计算

$V_A$  —— 定量加入滴定液  $A$  的体积(ml)

$V_B$  —— 滴定液  $B$  在回滴中消耗的体积(ml)

$F_A$  —— 滴定液  $A$  的浓度校正因数

$F_B$  —— 滴定液  $B$  的浓度校正因数

$T_A$  —— 滴定液  $A$  的滴定度

$W$  —— 供试品称取量

(b) 做空白试验时百分含量计算

$V_{B0}$  —— 空白实验消耗滴定液  $B$  的体积

$V_{BS}$  —— 样品实验消耗滴定液  $B$  的体积

FB —— 滴定液 B 的浓度校正因数

TA —— 滴定液 A 的滴定度

W —— 供试品称取量

例：盐酸氯丙嗪的含量测定：取本品约 0.2112g，精密称定，加醋酐 10ml，振摇溶解后，加醋酸汞试液 5ml 与橙黄指示液 1 滴，用高氯酸滴定液（0.1mol/L，F=1.001）滴定，至溶液显玫瑰红色时需要 5.98ml，并将滴定的结果用空白试验校正，需要 0.05ml。每 1ml 高氯酸滴定液（0.1mol/L）相当于 35.53mg 的盐酸氯丙嗪，求本品的百分含量。

解：

## 二、光谱分析法

### （一）紫外—可见分光光度法

根据物质对波长为 200~760 nm 这一范围的光吸收特性建立起来的一种定性、定量和结构分析的方法。

## 二、光谱分析法

### 1. 基本原理

#### Lambert-Beer 定律

物质对光的选择性吸收波长及相应的吸收系数是该物质的物理常数。

### 2. 特点与适用范围

特点：

简便易行：仪器价格低廉、操作简便、易于普及

灵敏度高， $10^{-4} \sim 10^{-7} \text{g/ml}$

准确度高，RSD=2-5%

专属性较差

适用范围：多用于药物制剂的定量检查，如片剂的溶出度或含量均匀度检查。

257nm 142.8~146.2

313nm 47.0~50.3

350nm 105.5~108.

### （二）荧光分析法

利用物质的荧光特性进行定性定量测定的方法称为荧光分析法。

荧光发射光谱（荧光光谱）

荧光激发光谱（激发光谱）

### 1. 特点与适用范围

特点：

高灵敏度： $10^{-12} \sim 10^{-10} \text{g/ml}$ ，较 UV-Vis 高

荧光自熄灭：溶液中荧光物质浓度太大时，会有“自熄灭”作用，因此荧光分析法应在低浓度溶液中进行

易受干扰：干扰因素多，必须做空白试验

适用范围：

(1) 溶剂——空白试验

(2) 溶液：

药物浓度不宜过高，

悬浮物——过滤，

溶氧——通惰性气体除去

溶液 pH。

(3) 玻璃仪器及测定池——高度洁净

(4) 温度：控制测定温度

### 三 色谱分析法

#### 1.特点与适用范围

特点：

高灵敏度：10<sup>-15</sup>~ 10<sup>-12</sup>g/ml，

高专属性：

高效能与高速度：

适用范围：广泛应用于药物制剂的含量测定，尤其是复方制剂含量测定的首选方法。

#### 2.分类

依据分离原理：

吸附色谱、分配色谱、离子交换色谱与分子排阻色谱等。

依据分离方式：

HPLC、GC、TLC 等

(一) 高效液相色谱法(附录)

(二) 气相色谱法

## 第二节 药品分析方法的验证

分析方法验证目的：证明采用的分析方法准确、可靠。(能反应真实测定结果)

分析方法验证应用对象

- 1.研究新药制定质量标准需对分析方法进行验证；
- 2.药物生产工艺变更、制剂组分变更、原分析方法修订时需对质量分析方法进行验证；
- 3.发表研究论文对建立的分析方法进行验证。

需验证的项目

验证的内容

准确度

定量限

溶出度

鉴别试验

杂质检查

含量测定

精密度

专属性

检测限

线性

范围

耐用性

重复性

中间精密度

重现性

#### 1.鉴别试验

#### 2.杂质定量或限量检查

#### 3.原料药或制剂中有效成分含量测定

#### 4.制剂中其他成分(降解产物、防腐剂等)的测定

#### 5.药品制剂溶出度、释放度等，检查其溶出量的测试方法

### 一、准确度 (accuracy)

测量值与真实值接近的程度

表示: 回收率

测定方法: 回收试验

加样回收试验

回收试验:

空白+已知量 A 的对照品 (或标准品) 测定, 测定值为 M

加样回收试验:

已准确测定药物含量 P 的真实样品+已知量 A 的对照品 (或标准品) 测定, 测定值为 M。

## 二、精密度(precision)

精密度(precision)

在规定的测试条件下, 同一个均匀样品经多次 ( $n \geq 5$ ) 测定所得结果彼此符合程度。

主成分含量测定

### 1. 重复性 (repeatability)

在相同条件, 由同一个分析者连续测定所得结果的精密度。也称批内精密度或日内精密度。

### 2. 中间精密度

指同一实验室, 不同的时间由不同分析者或使用不同仪器进行测定所得结果的精密度。

由同一分析者用同一设备在不同时间测定所得结果的中间精密度通常称为批间精密度或日间精密度。

中间精密度是考察随机变动因素对精密度的影响, 根据方法使用的环境, 变动因素一般包括日期、分析者、仪器等。

### 3. 重现性 (reproducibility)

指在不同实验室由不同分析者测定结果的精密度。

通过实验室之间的试验来评价。

法定标准采用的分析方法, 应进行重现性试验。

精密度实验结果的 RSD 允许值

容量分析法	$\leq 0.2\%$
重量分析法	$\leq 0.5\%$
氧瓶燃烧法、凯氏定氮法	$\leq 0.5\%$
紫外、原子吸收分析法	$\leq 1\%$
HPLC、GC、TLC 分析法	$\leq 2\%$

## 三、专属性(specificity)

衡量分析方法是否受到干扰

## 四、检测限(limit of detection, LOD)

指试样中被测物能被测出的最低浓度或最小量

## 五、定量限(limit of quantitation, LOQ)

指在具有一定准确度和精密度的条件下, 样品中被测物能被准确定量测定的最低量。

## 六、线性(linearity)

线性系指在设计 “范围” 内, 响应值(y)与被测物浓度(x)直接呈正比关系的程度  $y = ax + b$

系列( $n \geq 5$ )供试样品测定, 以响应信号作为被测物浓度的函数作图, 用最小二乘法进行线性回归; 或经数学转换后再进行线性回归。

含量测定和杂质定量检查。

数据要求: 回归方程、相关系数和线性图。

## 七、范围(range)

范围系指能达到一定精密度,准确度和线性, 测试方法适用的高低限浓度或量的区间。在试验研究开始前确定验证的范围和方法。

涉及定量测定的项目均需对范围进行验证, 如: 含量测定, 含量均匀度, 溶出度或释放度, 特殊元素或特殊杂质的定量检查

原料药/制剂含量测定: 80%~120%

制剂含量均匀度检查: 70%~130%

溶出度或释放度检查: 下限-20%~上限+20%

特殊元素含量测定: 下限-20%~上限+20%

杂质测定: 限度 $\pm$ 20%

## 八、耐用性

耐用性系指在测定条件有小的变动时, 测定结果不受影响的承受程度; 体现测定条件的允许变动范围。

## 八、耐用性

一般分析方法: 被测溶液的稳定性, 样品的提取次数、时间, 试剂来源。

HPLC 法典型因素有: 流动相的组成和 pH 值及流速, 不同厂牌或不同批号的同类型色谱柱, 柱温等

GC 法典型因素有: 不同厂牌或批号的色谱柱, 固定相, 不同类型的担体, 柱温, 进样口和检测器温度等

## 九、验证内容的选择

验证内容选择的一般原则:

非定量分析方法 如鉴别, 杂质的限度检查法: 验证 “专属性”, “检测限” 和 “耐用性”

定量分析方法 如原料药或制剂的含量测定及含量均匀度, 溶出度或释放度的测定方法: 除 “检测限” 和 “定量限” 外, 其余均验证

微量定量分析方法 如杂质的定量测定方法: 除 “检测限” 视情况而定外, 其余均验证  
检验项目和验证内容:

- 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

## 第三节 分析样品的制备

### 一、分析目的与样品制备

目的: 鉴别试验

检查

含量测定

稳定性试验

样品制备: 化学原料药物

药物制剂

生物样品

### 三、样品制备的常用方法

一、直接溶解法

二、提取分离法

三、萃取浓集法

四、化学分解法

五、化学衍生化法

## 六、有机破坏法

### 1.酸破坏法---湿法破坏法

主要采用强酸进行有机破坏，将有机结合的待测元素转变为可测定无机化合物。本法可用于生物制品中氮、磷或金属元素的测定。

根据所用试剂不同，可分为：

- 1) 硝酸—高氯酸法
- 2) 硫酸—硫酸盐法
- 3) 硝酸—硫酸法
- 4) 其他湿法

例：凯氏定氮法

以硫酸-硫酸盐法为基础的含氮有机药物定量分析方法。

适用于含氮有机药物的前处理。

### 二 经有机破坏的分析方法

#### 1.原理：

吸收：2%硼酸溶液吸收液

凯氏定氮法

操作——将样品、 $H_2SO_4$ 、 $K_2SO_4$ 、 $CuSO_4$  放入凯氏烧瓶中一起加热，使被测有机物含氮化合物中的 N 全部转化为铵盐的形式  $(NH_4)_2SO_4$ 、 $NH_4HSO_4$

#### 2.测定法——分为 3 个步骤

消解、蒸馏吸收、滴定

消解中各试剂作用

$H_2SO_4$ ——氧化剂和炭化剂，生成  $SO_2$  和  $H_2O$

$K_2SO_4$ ——提高  $H_2SO_4$  沸点缩短消解时间

$CuSO_4$ ——催化剂，使消解速度加快

消解产物—— $(NH_4)_2SO_4$ 、 $NH_4HSO_4$

分解完全的依据是分解液应为无色或绿色

#### (2) 蒸馏与吸收

蒸馏：消解液加入 40%的  $NaOH$  溶液后蒸馏

#### (3) 滴定——①直接滴定法

滴定液： $H_2SO_4$  滴定液 (0.05mol/L)

每 1ml 的 0.05mol/L  $H_2SO_4$ =1.401mg 的氮

指示剂：甲基红—溴甲酚绿混合指示剂

终点颜色：蓝绿色→灰紫色

#### ②剩余滴定法

吸收液

将蒸馏出来的  $NH_3$  用定量、过量的标准盐酸或硫酸吸收，过量的酸用标准碱溶液滴定。

凯氏定氮法可分为：

第一法（常量法）——含氮量 25~30mg

$H_2SO_4$  滴定液 (0.05mol/L)

第二法（半微量法）——含氮量 1.0~2.0mg

$H_2SO_4$  滴定液 (0.005mol/L)

(二) 碱破坏法 ——适用于含卤素、硫、磷等有机物的前处理，亦可用于含硒、砷盐药

物的测定。

## 1、高温炽灼法

## 2、氧瓶燃烧法

### 2.干法破坏

——适用于含卤素、硫、磷等有机物的前处理，亦可用于含硒、砷盐药物的测定。

#### (1) 原理

将有机药物放入充满氧气的密闭烧瓶中进行燃烧，并将燃烧所产生的待测物质吸收在适当吸收液中，然后根据待测物质的性质，采用适当分析方法进行鉴别、检查或含量测定。

适用于含卤素及硫、磷、硒等药物的鉴别、检查和含量测定。

#### (2) 仪器装置

容量大小随样品量而定，一般 500ml、1000ml。

取样量通常为 10~20 mg，使用 500 ml 燃烧瓶。

含氟药物用石英或聚氯乙烯制成的燃烧瓶。

#### 氧瓶燃烧法

##### ①硬质玻璃碘瓶

##### ②铂丝

瓶塞底部熔封一根铂丝，铂丝下端做成螺旋状，长度约为瓶身的 2/3；

#### 铂丝作用

a.固定样品

b.催化作用——使样品分解完全

##### ③无灰滤纸

样品研细后放中间，按照虚线折叠固定于铂丝下端螺旋处。

#### 称样用材料及称样

A. 固体样品 无灰滤纸

B. 液体样品 纸袋

C. 软膏类样品：将适量样品置不含被测成分的蜡油纸中包裹严密，外层再用无灰滤纸包裹

#### (4) 操作

①取样 10—20mg，放入滤纸包好

②加吸收液、通氧

③燃烧

④吸收

⑤测定

## 2、氧瓶燃烧法

#### (5) 注意事项

##### ①氧气要充分

使样品燃烧完全，燃烧完全时没有黑色炭化物。

样品燃烧时，温度很高，燃烧瓶内压力很大，有爆炸的可能性，必须采取防护措施。

##### ②防爆

含卤素药物的燃烧产物

##### ①氟化物、氯化物

氟或氯以离子状态存在，可选用水或水-氢氧化钠吸收后可直接测定。

含卤素药物的燃烧产物

##### ②溴化物

燃烧后以溴化氢和单质溴的混合物存在，可在水-氢氧化钠吸收液中加 SO<sub>2</sub> 饱和溶液还原  
Br<sub>2</sub>→Br<sup>-</sup>

含卤素药物的燃烧产物

### ③ 碘化物

银量法 I<sup>-</sup>+Ag<sup>+</sup> → AgI 水-氢氧化钠-SO<sub>2</sub> 饱和溶液

碘量法 I<sub>2</sub>+2S<sub>2</sub>O<sub>3</sub><sup>2-</sup> → S<sub>4</sub>O<sub>6</sub><sup>2-</sup>+2I<sup>-</sup>

水-氢氧化钠溶液吸收，用溴-醋酸溶液氧化为 IO<sub>3</sub><sup>-</sup> 再用 KI 还原为 I<sub>2</sub>

实例——碘苯酯的含量测定

原理：有机碘化物，用氧瓶燃烧分解为碘化物，再  
被氧化为游离碘后被吸收液吸收

### 第三节 药品质量标准分析方法验证

分析方法验证目的：证明采用的分析方法准确、可靠。（能反应真实测定结果）

分析方法验证应用对象

- 1.研究新药制定质量标准需对分析方法进行验证；
- 2.药物生产工艺变更、制剂组分变更、原分析方法修订时需对质量分析方法进行验证；
- 3.发表研究论文对建立的分析方法进行验证。

**观摩视频：**

- 1、碘量法
- 2、紫外分光光度法
- 3、高效液相色谱法

**作业：**

- 1、简述分析方法验证的内容
- 2、P101、105，实例分析 1/5

章： 第五章
课题： 药物制剂检验技术
<p><b>教学目标及要求</b>（包括本课题要完成的教学任务、专业知识、专业技能、素质能力培养等）：</p> <p>1、知识目标：</p> <p>①掌握制药用水的分析方法及其质量标准。</p> <p>②熟悉一般制剂和药用辅料的质量分析方法和标准。</p> <p>③了解药物稳定性试验的基本原理和操作步骤。</p> <p>2、能力目标：</p> <p>①能够对制药用水进行质量分析并判断其是否符合标准。</p> <p>②能够对一般制剂和药用辅料进行质量检验。</p> <p>③能够进行药物稳定性试验并分析试验结果。</p> <p>3、素养目标：</p> <p>①培养细致入微的实验态度，确保制剂检验结果的准确性。</p> <p>②增强质量意识，理解制剂检验对药品安全的重要性。</p> <p>③树立环保意识，理解药物生产过程中减少污染的重要性。</p> <p>4、课程思政：</p> <p>①通过制剂检验的讲解，培养学生的质量意识和责任意识。</p> <p>②结合制剂检验的实际案例，强调药品安全对公众健康的影响。</p> <p>③通过制剂检验的环保要求，引导学生树立绿色发展理念。</p>
<p><b>教学重点及难点：</b></p> <p><b>重 点：</b> 药物制剂常规检查的主要内容；药物制剂中常见附加剂的干扰及排除方法；药物稳定性考察的项目与基本要求</p> <p><b>难 点：</b> 药物制剂中常见附加剂的干扰及排除方法</p>
<b>学 时： 2 学时</b>
<b>教学方法及手段：</b> 多媒体讲授
<p>教学过程：</p> <p style="text-align: center;"><b>第一节 药物制剂类型及其分析特点</b></p> <p>目的：为了防治和诊断疾病的需要；      为了保证药物用法和用量的准确；      为了增强药物的稳定性；      为了药物使用、贮存和运输的方便；      为了延长药物的生物利用度；      为了降低药物的毒性和副作用。</p> <p>（一） 定义</p> <p>利用物理、化学或生物测定方法对不同剂型的药物进行检验分析，以确定其是否符合质量</p>

标准。

### 1. 检验项目和要求不同

杂质检查的项目不同

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。

如：盐酸普鲁卡因注射液 “对氨基苯甲酸”

阿司匹林片 “水杨酸”

杂质限量的要求不同

阿司匹林 “水杨酸”  $\leq 0.1\%$

阿司匹林片 “水杨酸”  $\leq 0.3\%$

含量表示方法及合格范围不同

原料% 片剂标示量的%

阿司匹林  $\geq 99.0$  95.0~105.0

VitB1  $\geq 99.0$ (干燥品) 90.0~110.0

VitC  $\geq 99.0$  93.0~107.0

肌苷 98.0~102.0(干) 93.0~107.0

红霉素  $\geq 920$  单位/g 90.0~110.0

### 2. 干扰组分多

(要求方法具有一定的专属性)

附加成份

赋形剂、稳定剂、稀释剂、抗氧剂、防腐剂、着色剂、调味剂

- 1、制剂含有附加剂，干扰样品测定
- 2、样品测定前往往需要一定的前处理
- 3、应当结合原料药和辅料进行制剂分析
- 4、需要更专属和更灵敏的测定方法
- 5、制剂往往需要进行特殊检查
- 6、应考虑复方制剂中各组分间的干扰
- 7、往往需要进行阴性对照

阴性对照法

按照处方比例取除待测组分以外的其它共存组分，按照与该制剂相同的方法制成制剂，并按照相同的样品处理和测定方法进行测定，观察测定结果的阴性或阳性来判断该制剂中的其他组分对样品测定是否有干扰。

片剂是指药物与适宜的辅料通过制剂技术压制而成的片状或异形片状的制剂。

## 第二节 片剂分析

性状

鉴别试验

剂型检查

含量测定

要求外观完整光洁、色泽均匀，并具有适度的硬度。

### 一、性状

取一定量片剂，铺在白色板（或纸）上，在规定光源、光线与片剂的距离下用眼睛观察，检查色泽，黑点，色斑，麻点（坑），缺角，裂缝，花斑，油污等，进行程度和数量的登记。

### 二、鉴别试验

制剂经适当的前处理后，用合适的方法进行鉴别。

—前处理技术

—分析检测技术

化学方法：各种以化学反应为基础的容量分析方法。

生物测定法：主要是以抗原-抗体为反应原理的免疫分析法。

酶联免疫吸附测定法(ELISA)

物理方法

光谱技术

UV IR Flu NIR MS NMR

色谱技术

PC TLC GC HPLC HPCE

光谱和色谱联用技术

GC-MS HPLC-MS CE-MS LC-NMR

三、剂型检查

重量差异

含量均匀度

崩解时限

溶出度

药典附录

重量差异 (weight variation)：是指按规定称量方法测定片剂每片的重量与平均片重之间的差异。

糖衣片、薄膜衣片应包衣前检查

1、重量差异

【几点说明】

1、片重差异不能完全反映药物的含量均匀度

2、主要是在生产过程中引起的

3、不适用于对含量较小片剂的检查

含量均匀度检查

(2) 方法

取药品 20 片，精密称定总重量  $W_{总}$ ，计算平均重量  $W_{平}$ ，再分别称每片的重量，计算每片片重与平均片重差异的百分比，进而判断该片剂的重量差异是否合格。

中国药典的相关规定：

超出重量差异的不得多余 2 片，并不得有一片超出重量差异的 1 倍。

例题：

某片剂重约为 0.25 g，20 片的总重为 4.989 g，各片的片重分别为 0.238、0.254、0.247、0.263、0.271、0.258、0.262、0.249、0.236、0.252、0.248、0.246、0.251、0.261、0.239、0.248、0.256、0.269、0.241、0.246

计算该片剂的重量差异是否符合规定？

含量均匀度：是指小剂量的片剂、胶囊剂或注射用无菌粉末等每片（瓶）的含量偏离标示量的程度，从 1985 版开始收载。

凡是检查含量均匀度的制剂不再检查重量差异

2、含量均匀度

【几点说明】

1、小剂量：

Chp2010 标示量 $\leq 25\text{mg}$ ，主药含量 $\leq 25\%$ （片剂）

EP7 标示量 $< 2\text{mg}$ ，主药含量 $< 2\%$

2、透皮贴剂应作该项检查

3、一些有效血药浓度范围窄的品种

含量均匀度的检查方法：

取供试品 10 片，测定每片以标示量为 100 的相对含量  $X$ ，求平均值  $\bar{X}$ 、标准差  $S$  和差值  $A$

用崩解仪测定

定义 固体制剂在规定的介质中崩

解分散并通过筛网（ $\leq 2\text{mm}$ ）

所需时间的限度

3、崩解时限

测定方法：

取片剂 6 片，分别放于吊蓝的玻璃管中，开动崩解仪，每片均应在 15 min 内全部崩解。

糖衣片在水溶液中 60 min 内崩解。

肠溶衣片先在盐酸溶液（9 $\rightarrow$ 1000）中 2 h 不得有裂缝，再在磷酸盐缓冲液（pH 6.8）中 1 h 应全部崩解。

泡腾片，取 1 片放于装有 200 ml 15~25 $^{\circ}\text{C}$  水的 250 ml 烧杯中，应有气泡放出，当气泡停止时，片剂崩解、融解或分散。应当按同法检查 6 片，均应在 5 min 内崩解。

片剂 崩解时限

普通片剂 15 min

肠溶衣片 60 min

糖衣片 60 min

泡腾片 5 min

溶出度：是指药物从片剂等固体制剂在规定溶剂中溶出的速度和程度，难溶性药物均应作此项检查。凡是检查溶出度的制剂不再进行崩解时限的检查。

转篮法—样品置于溶出度仪的转篮中

浆 法—样品放于容器中用搅拌浆搅拌

小杯法—样品放入 250ml 烧杯中用搅拌浆搅拌

4、溶出度

转篮法

取六份样品置于溶出度仪的转篮中，将转篮降至 1000 ml 烧杯中，注入经脱气处理的溶剂 900 ml，控制温度为  $37 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ ，按规定转速旋转到 45 min 时，在规定取样点取样，立即经  $\leq 0.8\ \mu\text{m}$ （ $0.45\ \mu\text{m}$ ）的微孔滤膜过滤，测定每片的溶出度。

浆 法

基本装置同转篮法，使用搅拌浆搅拌，测定时将供试品分别放入 1000 ml 烧杯中，启动搅拌浆，45 min 时取样测定，立即经  $\leq 0.8\ \mu\text{m}$  的微孔滤膜过滤，测定每片的溶出度。

小杯法

基本装置同转篮法，使用搅拌浆搅拌，测定时将供试品分别放入 250 ml 园底烧杯中，加入经脱气处理的溶剂启动搅拌浆，45 min 时取样测定，立即经  $\leq 0.8\ \mu\text{m}$  的微孔滤膜过滤，测定每片的溶出度。

结果判断

测定每片的溶出量  $X$  及  $\bar{X}$

设定溶出限度值  $Q = 70\%$  标示量

如果有 1 片  $< Q$ ，但  $\geq Q-10\%$ ，并且  $\bar{X} \geq Q$  合格

如果有 1 片  $< Q-10\%$ ，需复试

复试：

另取 6 片进行溶出度测定，如果 12 片中仅有 1~2 片  $< Q-10\%$ ，但是  $\bar{X} \geq Q$ ，合格  
释放度检查—了解和自学内容

1、释放度的概念

2、对不同制剂（缓释制剂、控释制剂、肠溶制剂、透皮贴剂）如何进行释放度检查？

四、含量测定

1、掌握常见的附加成分对药物含量测定的干扰及其排除方法。

2、熟悉仪器分析方法测定药物含量的一般实验步骤、操作和结果计算。

糖类化合物

淀粉

糊精

蔗糖

乳糖

干扰氧化还原反应

1、避免使用强氧化剂滴定

2、应做阴性对照实验

3、更换其他的测定方法

1、哪些容量分析法属于氧化还原反应？

2、这几种糖类化合物为何能干扰氧化还原反应？

硬脂酸镁

$Mg^{2+}+EDTA$  容易生成较为稳定的络合物而干扰。通常采用酒石酸与  $Mg^{2+}$  络合形成稳定的化合物而排除

$C_3H_7O_4^{2-}+HClO_4$  发生化学反应，消耗滴定溶剂的量，干扰非水滴定。

通常采用有机溶剂萃取的方法

采用加草酸的方法

采用其他测定方法，如 UV 等

排除方法

### 第三节 注射剂分析

性状

鉴别试验

剂型及安全性检查

含量测定

一、性状检查

2010 版 Chp 附录 “制剂通则”

二、鉴别试验

与片剂基本相同的方法进行

三、剂型检查及安全性检查

1、装量检查

2、渗透压摩尔浓度

3、可见异物

4、不溶性微粒的检查

5、无菌检查

## 6、热原或细菌内毒素的检查

### 1、溶液型注射剂的装量检查：

—保证注射液的注射用量不少于标示量

#### 取样方法

≤2.0 ml 取供试品 5 支

2~50 ml 取供试品 3 支

>50 ml 最低装量检查法检查

#### 具体检查方法

用相应体积的干燥注射器抽取溶液，注入经标化的量具内，在室温下检视；油溶液或混悬液应先加热摇匀后用注射器抽取置于容器中放冷至室温后再进行检视。

≥标示量

### 2、渗透压摩尔浓度

渗透—溶剂通过半透膜由低浓度向高浓度扩散的现象。

渗透压—阻止渗透所施加的压力

测定法—测量溶液的冰点下降

凡处方中添加了渗透压调节剂的制剂均应控制渗透压

静脉输液及椎管注射用注射液

### 3、可见异物

—检查注射液中是否含有不溶性异物

主要检查：>50 μm 的微粒

更小的微粒：不溶性微粒的检查

灯检法和光散射法

实验设备：装有日光灯的伞棚式装置，背景用黑色布

自 检

抽 检

灯检法

无色透明容器包装的无色注射溶液用 1000lx~2000lx 的光照射

透明塑料容器或棕色透明容器包装的注射剂照度为 2000lx~3000lx

混悬型注射液或乳状液照度应为 4000lx

具体的操作方法

取规定的支数置于伞棚的边缘，用手拿安踏的颈部，使药液转动，用目视检测，样品和眼睛的距离为 20~50 cm。检查不得发现有肉眼可见的白块和纤维等异物；不合格率<5%。如超过规定，则应当加倍抽检样品。

样品贮存期的不合格率≤7%

油性针剂：先在<80℃水浴加热 30 min，再放冷至 20~30℃进行检查，检查时间比水针剂延长一倍。

固体粉针：需要先假如规定的溶剂溶解后按照水针相同的方法进行检查。

光散射法

测定溶液中不溶性物质引起的光散射能量，并与规定值相比较。

### 4、不溶性微粒

在可见异物检查合格后，用以检查静脉用注射剂及供静脉注射用无菌原料药中不溶性微粒的大小及数量。

—光阻法

—显微计数法

#### 光阻法

当液体通过一个狭小的检测区时，由于液体中微粒的阻挡，使得入射光减弱，使传感器输出的信号减弱，这种信号的变化与微粒的截面积成正比，由此可以检测出微粒的大小和数量。

不同规格制剂的检查方法有所不同

#### 结果判断

##### 1、标示量 $\geq 100$ ml 的静脉注射液

每 ml 中 $\geq 10 \mu\text{m}$  不得超过 25 粒，含有 $\geq 25 \mu\text{m}$  不得超过 3 粒。

##### 2、标示量 $< 100$ ml 的静脉注射液、无菌粉末等

每个供试容器中 $\geq 10 \mu\text{m}$  不得超过 6000 粒，含有 $\geq 25 \mu\text{m}$  不得超过 600 粒。

#### 显微计数法

取样品 25 ml，置于滤器中，缓缓抽滤至干，再用 25 ml 水洗涤并抽至干。用平头镊子将滤膜移至陪氏载片上，将载片置于显微镜下并放大 100 倍进行观察，检测有效过滤面积上的最长直径 $> 10 \mu\text{m}$  和 $> 25 \mu\text{m}$  的微粒数。

不同规格制剂的检查方法有所不同

#### 结果判断

##### 1、标示量 $\geq 100$ ml 的静脉注射液

每 ml 中 $\geq 10 \mu\text{m}$  不得超过 12 粒，含有 $\geq 25 \mu\text{m}$  不得超过 2 粒。

##### 2、标示量 $< 100$ ml 的静脉注射液、无菌粉末等

每个供试容器中 $\geq 10 \mu\text{m}$  不得超过 3000 粒，含有 $\geq 25 \mu\text{m}$  不得超过 300 粒。

—保证注射剂等无菌产品无菌

#### 注意事项

100 级洁净度空间进行，单向流空气区域

需用相应的溶剂或稀释液作阴性对照

#### 五、无菌

直接接种法—适用于非抗菌作用的药品

间接接种法—适用于具有抗菌作用的药品

#### 薄膜过滤法

当供试品对检查有干扰时

#### 检查方法

直接接种法：按照 Chp 规定取样后，分别接种于需氧菌、厌氧菌培养基 6 管（ $30\sim 35^\circ\text{C}$ ），其中 1 管接种金黄色葡萄糖球菌 1ml 作为阳性对照，另接种 5 管于真菌培养基（ $20\sim 25^\circ\text{C}$ ），共培养 14 天。

判断结果：

- （1）阳性对照应在 48~72h 内有菌生长；
- （2）需氧菌、厌氧菌和真菌培养管应当澄清并没有细菌生长；
- （3）如有 1 管浑浊并正是有细菌生长，应取 2 倍供试品重新试验。

薄膜过滤法：取规定的供试品，加入 0.9% 的无菌 NaCl 溶液或其他适宜溶剂 100 ml，混匀后通过装有孔径不大于  $0.45 \mu\text{m}$  的薄膜过滤器，再用 0.9% 的无菌 NaCl 溶液冲洗至对阳性菌群正常生长，将需氧菌、厌氧菌培养基，真菌培养基以及阳性对照分别加到薄膜过滤器内。按照规定的温度下培养 3~5 天。

判断结果：

- （1）阳性对照应在 24~48h 内有菌生长；
- （2）需氧菌、厌氧菌和真菌培养管应当澄清并没有细菌生长；

(3) 如有 1 管浑浊并正是有细菌生长，应取 2 倍供试品重新试验。

## 六、热源或细菌内毒素检查

热源—是指药品中含有的能引起体温升高的杂质。

细菌内毒素—是由脂多糖组成的细菌细胞壁组分，是热源的主要来源。

热源—家兔法

细菌内毒素—鲎试剂法

检查方法

家兔法：

取家兔 3 只，测定其正常体温后 15 min 内，自耳缘静脉缓缓注入规定剂量并温热至 38℃ 的供试品，然后每隔 30 min 测量体温一次，共测 6 次，以 6 次中最高的一次体温 (T<sub>max</sub>) 减去正常体温 (T<sub>nor</sub>)，即为家兔升高的体温 (T 升)。

判断标准

合格

如果有一只家兔 T 升  $\geq 0.6^{\circ}\text{C}$

如果 3 只家兔 T 升  $< 0.6^{\circ}\text{C}$ ，但 T 升总和  $\geq 1.3^{\circ}\text{C}$

复试

如果 3 只家兔 T 升  $< 0.6^{\circ}\text{C}$ ，但 T 升总和  $< 1.3^{\circ}\text{C}$

复试中 T 升  $\geq 0.6^{\circ}\text{C}$  的家兔仅有一只

并且 8 只家兔 T 升总和  $\leq 3.5^{\circ}\text{C}$

鲎试剂法

凝胶法：凝胶限度和凝胶半定量

光度测定法：浊度法和显色基质法

鲎试剂法

检查方法：取装有 0.1 ml 鲎试剂溶液的 10×75 mm 的试管 8 支，其中 2 支加入 0.1 ml 按最大有效稀释倍数稀释的供试品溶液，2 支加入 0.1 ml 内毒素溶液作为阳性对照管，2 支加入 0.1 ml 细菌内毒素检查用水作为阴性对照管，2 支加入供试品阳性对照溶液作为阳性对照管，混匀后，封闭管口，垂直放于 37±1℃ 的恒温箱中，保温 60±2 min 后，将试管取出，缓缓倒转 180 度，判断结果。

结果判断

倒转 180 度，若管内凝胶不变形，不从管壁脱落为阳性 (+)

倒转 180 度，若管内凝胶变形，并从管壁脱落为阴性 (-)

供试品 2 管均为 (-) 则认为合格

供试品 2 管均为 (+) 则认为不合格

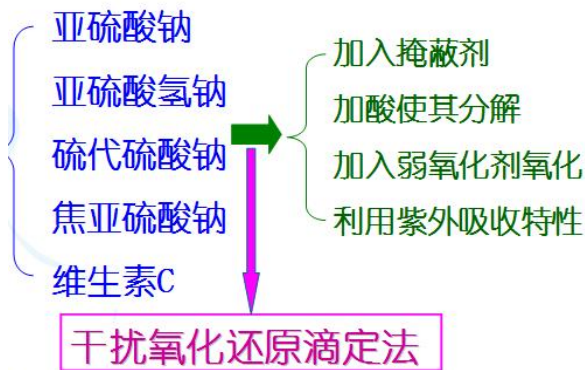
供试品中 1 管为 (+)，1 管为 (-)，则另取 4 支复试，4 支中有 1 管为 (+) 则不合格

试验中的阳性对照管检查结果应为 (+)，阴性对照管应为 (-)

## 四、含量测定

主要考虑附加剂和溶剂对含量测定的影响，注射用水、溶剂油、抗氧化剂等。

## (1) 抗氧化剂



### 1、加入掩蔽剂

亚硫酸钠、亚硫酸氢钠、焦亚硫酸钠  
碘量法、亚硝酸钠法、铈量法

丙酮或甲醛等掩蔽剂来消除干扰

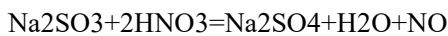
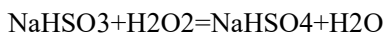
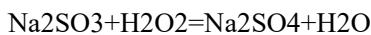
亚硫酸钠、亚硫酸氢钠、焦亚硫酸钠

### 2、加酸分解消除干扰

HCl、H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>

### 3、加入弱氧化剂来消除干扰

HNO<sub>3</sub>、H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>



### 4、利用不同的 UV 吸收特性来消除干扰

#### (2) 注射用油的干扰及排除方法

一对以水为溶剂的分析方法有干扰 (容量法、HPLC 法)

#### 1、有机溶剂稀释法—甲醇或乙醇

#### 2、萃取法

#### 3、柱色谱法

#### (3) 注射用水的干扰及排除

对非水滴定法油干扰，可通过 LLE 法，萃取出药物后再进行分析。

## 第四节 复方制剂分析

特点：

附加剂对测定的干扰

各组分之间的相互干扰

往往需要一定的前处理手段

往往需要更专属性的分析方法

需要进行阴性对照

前处理手段

目的：得到较为干净的样品分析物

常用技术：LLE、SPE、SPME、CC

专属性高的分析方法

容量法-专属性差

光谱法

UV、IR、NIR、Flu、NMR、MS

色谱法

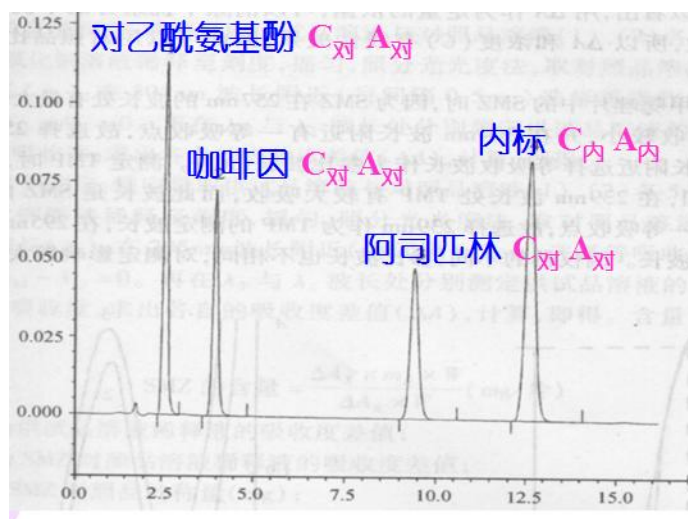
PC、TLC、GC、HPLC、HPCE

色谱光谱联用技术

GC-MS、LC-MS、CE-MS、LC-NMR

复方乙酰氨基酚片的含量测定

高效液相色谱法



对照品和内标色谱图

【小结】

- 1、常见药品含量分析方法（容量、UV、HPLC 等方法）及实例。
- 2、复方制剂分析的特点及应用举例。
- 3、药物及制剂含量测定时的结果计算—HPLC 内标及外标法的计算。
- 4、HPLC 测定药物含量时的基本实验操作。

HPLC 测定药物含量的一般要求：

- 1、制备样品和对照品溶液
- 2、优化色谱分析条件
- 3、建立含量分析方法学  
线性与范围、加样回收率、日间日内精密度、耐用性、检测限、选择性
- 3、样品测定与含量计算

作业：

- 1、简述注射剂中抗氧剂的干扰及排除方法

章： 第六章

课题： 典型药物分析

教学目的及要求（包括本课题要完成的教学任务、专业知识、专业技能、素质能力培养等）：

### 教学目的与要求

1、知识目标：

- ①掌握各类典型药物（如芳酸及其酯类、胺类、磺胺类等）的分析方法。
- ②熟悉各类药物的理化性质及其对分析方法的影响。
- ③了解各类药物的质量标准和检验要求。

2、能力目标：

- ①能够根据药物的理化性质选择合适的分析方法。
- ②能够正确操作药物分析仪器并进行数据分析。
- ③能够根据质量标准和检验要求对药物进行质量评价。

3、素养目标：

- ①培养严谨的实验态度，确保药物分析结果的准确性。
- ②增强数据分析能力，能够从实验结果中得出合理结论。
- ③树立创新意识，探索药物分析中的新技术和新方法。

4、课程思政：

- ①通过典型药物分析的讲解，培养学生的科学精神和严谨态度。
- ②结合典型药物分析的实际案例，强调药品质量对患者安全的重要性。
- ③通过典型药物分析的多样性，引导学生树立创新意识，鼓励探索新技术。

教学重点及难点：

**重 点：** 典型药物的实例分析

**难 点：** 典型药物的结构分析及含量测定的方法与计算

**课 时：** 10 学时

教学方法及手段： 多媒体讲授

教学过程：

## 第一节 芳酸及其酯类药物分析

一、性质

1、酸性

—COOH，显弱酸性(药用芳酸 pKa 在 3~6 之间)，可以与碱成盐。

强度受苯环的取代位置及环上其他取代基的影响

—X、—NO<sub>2</sub>、—OH 邻位取代基，邻位效应，酸性增强，如：水杨酸、阿司匹林、双水杨酸酯、二氟尼柳、甲芬那酸

—CH<sub>3</sub>、—NH<sub>2</sub> 等斥电子取代基使酸性减弱

2、水解性

具有酯键 —— 阿司匹林、双水杨酯

具有酰胺键—— 吲哚美辛、吡罗昔康、美洛昔康，尼美舒利、对乙酰氨基酚

3、吸收光谱特征

具有苯环和特征取代基团，均具有紫外和红外特征光谱，用于药物的鉴别和含量测定。

4、基团或元素特性

酚羟基与三价铁可生成有色配合物——对乙酰氨基酚、水杨酸、邻羟苯甲酸

二苯甲酮与苯肼缩合显色——酮洛芬

硫元素热分解后产生的硫化氢与醋酸铅 生成黑色硫化铅——美洛昔康

主要涉及三类药物

3、水杨酸类：代表药物有水杨酸、阿司匹林、对氨基水杨酸钠、贝诺酯等药物。

(2) 苯甲酸类：代表药物如苯甲酸及其钠盐、羟苯乙酯、丙磺舒等。

(3)其他芳酸类：代表药物有氯贝丁酯、布洛芬等。

## 二、鉴别试验

根据其理化性质，主要的鉴别试验有显色反应、沉淀反应和吸收光谱法等。

### 1、与铁盐的反应

水杨酸及其盐：紫色(中性或弱酸性(pH4~6)条件；强酸性条件下配合物分解； 本反应极为灵敏，宜在稀溶液中进行)

双水杨酯：NaOH 试液中煮沸，后与 FeCl<sub>3</sub> 试液显紫色；

阿司匹林(ASA)：煮沸，水解水杨酸，加 FeCl<sub>3</sub> 试液显紫堇色；

二氟尼柳： 溶于乙醇后，与 FeCl<sub>3</sub> 试液显深紫色；

### 2、酚羟基反应

对乙酰氨基酚：水溶液加 FeCl<sub>3</sub> 试液即显蓝紫色

吡罗昔康与美洛昔康：噻嗪环上的烯醇式羟基具有酚羟基的性质，亦可在氯仿溶液中与 FeCl<sub>3</sub> 生成配位化合物，分别显玫瑰红色和淡紫色

### 3、缩合反应

酮洛芬具有二苯甲酮结构，在酸性条件下可与二硝基苯肼缩合生成橙色偶氮化合物。

### 4、重氮化——偶合反应（芳香第一胺反应）

对乙酰氨基酚具潜在的芳伯氨基，在稀盐酸中加热水解生成对氨基酚，具有游离芳伯氨基结构，在酸性溶液中与亚硝酸钠试液进行重氮化反应，生成的重氮盐再与碱性β-萘酚偶合生成红色偶氮化合物。

分子中具有芳伯氨基或潜在的芳伯氨基的药物都能发生反应

### 5、水解反应

阿司匹林：碳酸钠——水杨酸钠+醋酸钠+加过量稀硫酸——白色水杨酸沉淀+醋酸臭气。

阿司匹林：碳酸钠——水杨酸钠+醋酸钠+加过量稀硫酸——白色水杨酸沉淀+醋酸臭气。

双水杨酸酯：氢氧化钠+稀盐酸——成白色水杨酸沉淀，沉淀在醋酸铵试液中可溶解

### 6、特征元素的反应

氯元素：双氯酚酸钠：碳酸钠炙灼灰化后，在水中加热，滤液显氯化物的反应

硫元素：洛昔康：炙灼——硫化氢，使醋酸铅湿润试纸显黑色

### 7、UV 吸收光谱

UV 吸收光谱为电子光谱，一般只有 2~3 个较宽的吸收峰，分子结构中的微小改变，紫外吸收光谱变化不大，故其鉴别特征不如 IR 光谱。

一般可利用紫外特征吸收光谱（最大与最小吸收波长）及两波长处吸收度比值。

### 8、IR 吸收光谱

IR 吸收光谱为分子的振转光谱，它比 UV 光谱专属性好，因此多用于药物的鉴别。

特殊杂质的检查

### 9、色谱法

薄层色谱法和高效液相色谱法

## 有关物质与检查

### 一、阿司匹林中特殊杂质的检查

主要项目有：游离水杨酸、溶液澄清度、易炭化物。

#### (一) 合成工艺

特殊杂质：水杨酸、乙酰水杨酸酐 (ASAN)、乙酰水杨酰水杨酸 (ASSA)、水杨酰水杨酸 (SSA)

这些都为过敏杂质，可引起寻麻疹，支气管哮喘等过敏反应

#### (二) 游离水杨酸的检查：

ASA 中 SA 的来源有：(1) 生产过程中乙酰化不完全；(2) 贮藏过程中水解产生。

检查原理：利用阿司匹林结构中无酚羟基，不与高铁盐 (Fe<sup>3+</sup>) 作用，而水杨酸则可与 Fe<sup>3+</sup> 反应生成紫堇色，在相同条件下与一定量水杨酸对照液生成的色泽进行比较，不得更深，从而控制游离水杨酸的限量。

阿司匹林原料与其制剂 (片剂、肠溶片、栓剂) 均需作本项检查，限量分别为 0.1%、0.3%、1.5%、1.0%。

#### (三)、有关物质的检查

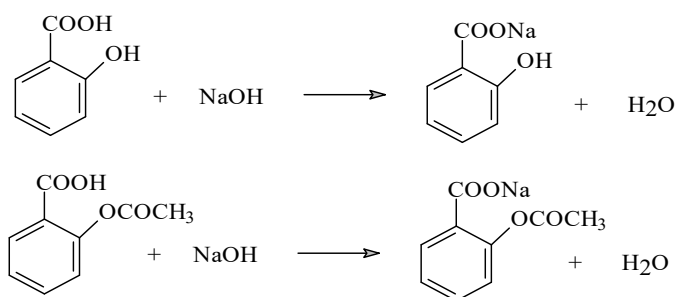
### 含量测定

#### 一、原料药测定法

##### (一) 直接滴定法：用于阿司匹林原料测定

将药物溶于中性乙醇、甲醇或丙酮中，以酚酞、酚红或酚磺酞为指示剂，用氢氧化钠滴定液直接滴定。

原理



利用 ASA 中游离羧基的酸性，以中性乙醇为溶剂，直接以 NaOH 滴定液滴定。

注意事项：

- (1) 为便于溶解而又防止在滴定时水解发生，使测定结果偏高，需采用中性乙醇为溶剂。
- (2) 滴定时应不断振摇，速度稍快，室温下进行，否则可使样品发生水解而使结果偏高。
- (3) 以酚酞为指示剂，粉红色出现 30 秒不退即为终点。

计算公式：

$$\text{阿司匹林 \%} = \frac{T.F.V}{Ms} \times 100\%$$

其中：V—终点消耗 NaOH 滴定液体积；

F—滴定液校正因数=实际浓度/规定浓度；W—样品重量 (mg)

##### (二) 返滴定法

美洛昔康含有与羰基共轭的烯醇式羟基，具有羧酸性质，可用 NaOH 滴定。但本品甲醇、乙醇及水中极微溶解或几乎不溶，在丙酮中微溶，所以 ChP 使用过量的 NaOH 滴定液溶解后，用盐酸滴定液回滴剩余的 NaOH

##### (三) 水解后剩余滴定法

定量加入过量的氢氧化钠滴定液，加热使酯水解，剩余的碱用酸溶液回滴。

## 二、药物制剂分析法

### (一)、UV 法

#### 1、直接 UV 法

中国药典采用此法测定丙磺舒含量，中国药典多采用百分吸收系数法计算。

#### 2、柱分配色谱—UV 法 USP (24) 用于 ASA 胶囊含测

### (二)、HPLC 法

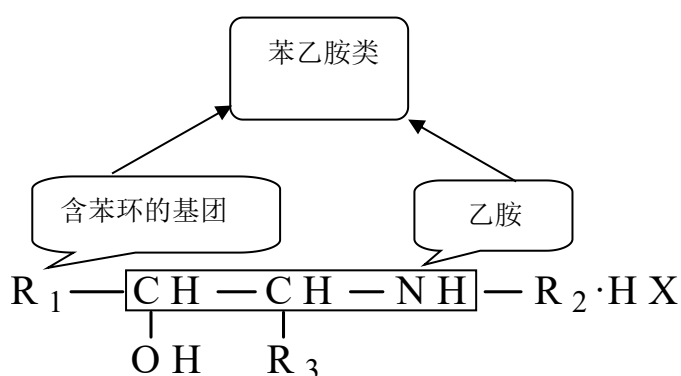
#### 1.Ch.P(2000)用于测定 ASA 栓剂

#### 2.丙磺舒原料含测

## 第二节 胺类药物分析

### 结构与性质

苯乙胺类拟肾上腺素的基本结构：



结构特点：

- 1、苯环常被活泼的酚羟基取代
- 2、具有碱性的脂肪乙胺侧链，易于被氧化

主要理化性质：

#### (1) 酚羟基特性：

邻苯二酚（或苯酚）结构，与金属离子络合呈色；

在空气中或遇光、热易氧化，色泽变深；

在碱性溶液中更易变色。

#### (2) 弱碱性：

烃胺基侧链，仲胺氮—弱碱性。

游离碱难溶于水，易溶于有机溶剂；其盐可溶于水

(3) 旋光性：手性碳原子，具有旋光性

(4) 苯环取代基特性：如苯环、芳伯氨基有特殊的紫外、红外吸收特性

### 鉴别试验

一、与三氯化铁反应（具有酚羟基的本类药物）

与 $Fe^{3+}$ 配位色(大多为绿色)；

加入碱性溶液即变色(大多为紫色)；

被高铁离子氧化并发生颜色变化(大多为紫红色)。

苯乙胺类药物与三氯化铁的显色反应

药物	鉴别方法
肾上腺素	加盐酸溶液（9-1000）2-3 滴溶解后，加水

	2mL 与三氯化铁试液 1 滴，即显翠绿色；再加氨试液 1 滴，即变紫色，最后变成紫红色。
盐酸异丙肾上腺素	加三氯化铁试液 2 滴，即显深绿色；滴加新制的 5%碳酸氢钠溶液，即变蓝色，然后变成红色。
重酒石酸去甲肾上腺素	加三氯化铁试液 1 滴，振摇，即显翠绿色；再缓缓加碳酸氢钠试液，即显蓝色，最后变成红色。
盐酸去氧肾上腺素	加三氯化铁试液 1 滴，即显紫色
盐酸多巴胺	加三氯化铁试液 1 滴，溶液显墨绿色；滴加 1%氨溶液，即转变成紫红色
硫酸沙丁胺醇	加三氯化铁试液 2 滴，振摇，溶液显紫色；加碳酸氢钠试液，即成橙黄色浑浊液。

## 二、与甲醛-硫酸反应（具有酚羟基的本类药物）

可与甲醛在硫酸中反应，形成具醌式结构的有色化合物。

肾上腺素 红色

盐酸异丙肾上腺素 暗紫色

重酒石酸去甲肾上腺素 淡红色

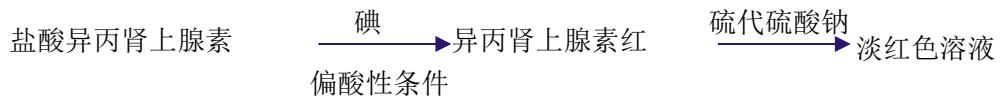
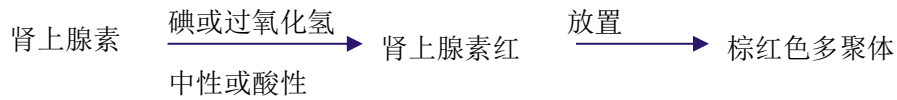
盐酸去甲肾上腺素 → 玫红色 → 橙红色 → 深红色

### 对比 与三氯化铁反应、与甲醛-硫酸反应

药物	三氯化铁	甲醛 - 硫酸
肾上腺素	0.1mol/L 盐酸液中显翠绿色，加氨试液显紫色，紫红色	红色
重酒石酸去甲肾上腺素	翠绿色，加碳酸氢钠试液显蓝色，红色	淡红色
盐酸去氧肾上腺素	紫色	玫瑰红，橙红，深棕红
盐酸异丙肾上腺素	深绿色，滴加新制 5%碳酸氢钠液，显蓝紫色，红色	棕色，暗紫色
盐酸多巴胺	墨绿色，滴加 1%氨溶液，显紫红色	

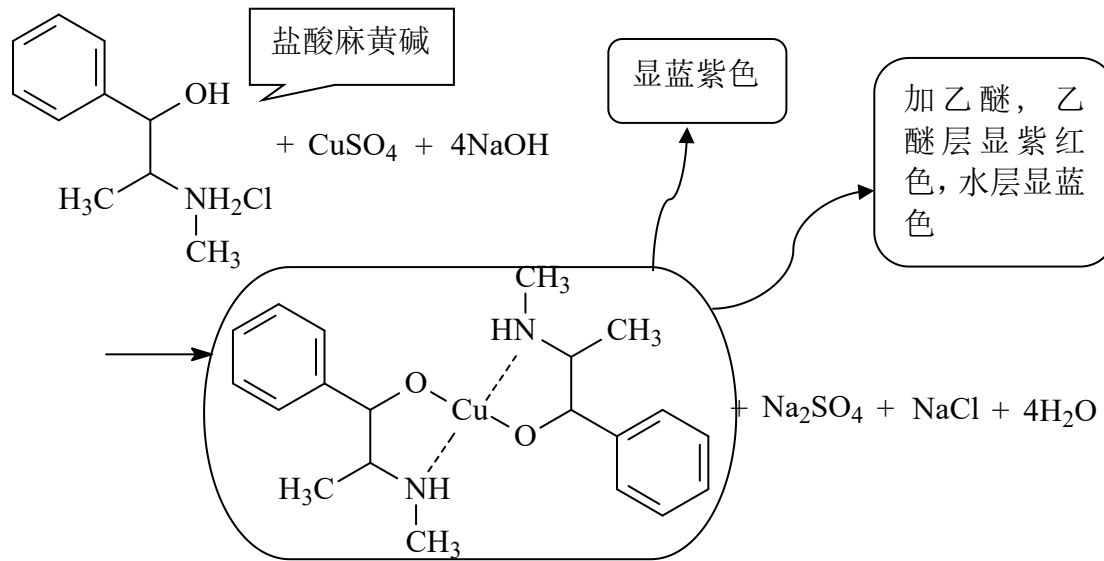
## 三、氧化反应(还原性反应)

酚羟基，易被碘、过氧化氢、铁氰化钾氧化呈现不同颜色



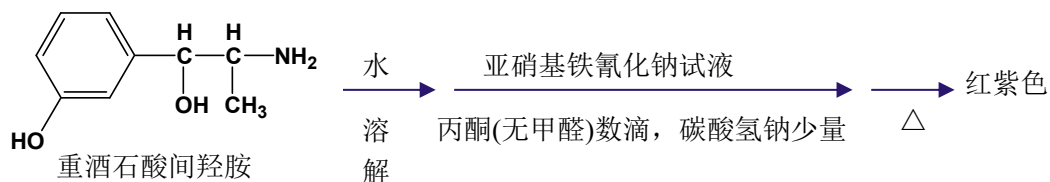
#### 四、氨基醇的双缩脲反应

盐酸麻黄碱、盐酸伪麻黄碱和盐酸去氧肾上腺素等药物分子结构中，芳环侧链具有氨基醇结构，可显双缩脲特征反应



鉴别盐酸麻黄碱

#### 五、脂肪伯胺的 Rimini 专属反应



#### 六、吸收光谱特征

用紫外吸收光谱特征鉴别的苯乙胺类药物

药物	溶剂	浓度(mg/ml)	$\lambda_{\text{max}}$ (nm)	吸收度 (A)
重酒石酸间羟胺	水	0.10	272	

胺				
盐酸异丙肾上腺素	水	0.05	280	0.50
盐酸多巴胺	0.5%硫酸	0.03	280	
盐酸芬氟拉明	0.1mol/L 盐酸	0.25	263, 270	
盐酸苯乙双胍	水	0.01	234	0.60
盐酸克伦特罗	0.1mol/L 盐酸	0.03	243, 296	
硫酸沙丁胺醇	水	0.08	274	
盐酸伪麻黄碱	水	0.50	251, 257, 263	

### 特殊杂质和检查

#### 一、酮体杂质的检查

生产工艺：酮体氢化还原制得，若氢化不完全则引入酮体杂质。

降解产物

#### 二、光学纯度检查



药物	溶剂	C(mg/ml)	比旋度
肾上腺素	HCl(9→2000)	20	-50.0~-53.5
盐酸去氧肾上腺素	水	20	-42~-47
重酒石酸去甲肾上腺素	水	50	-10.0~-12.0
盐酸麻黄碱	水	50	-33~-35.5
盐酸伪麻黄碱	水	50	+61.0~+62.5

#### 三、有关物质

肾上腺素——HPLC

盐酸苯乙双胍——纸色谱法

**盐酸去氧肾上腺素——TLC**

1、其它药物——HPLC

#### 含量测定

原料药：多采用非水溶液滴定法，也有溴量法和亚硝酸钠法。

(二) 制剂：UV、比色法、HPLC

#### 一、非水溶液滴定法

1、定义：是指在非水溶剂中进行的酸碱滴定测定法。

2、应用：主要用于测定有机碱及其氢卤素盐、硫酸盐以及有机酸碱金属盐类药物的含量，也用于测定某些有机弱酸的含量。

#### 3、溶剂种类：

(1) 酸性溶剂：有机弱碱在酸性溶剂中可显著地增强其相对碱度，最常用的酸性溶剂是冰醋酸。(?)

(2) 碱性溶剂：有机弱酸在碱性溶剂中可显著地增强其相对酸度，最常用的碱性溶剂是二甲基甲酰胺。(?)

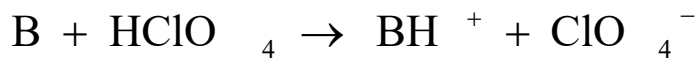
- (3) 两性溶剂：兼有酸碱两种性能，最常用的是甲醇。  
 (4) 惰性溶剂：溶剂没有酸碱性，如甲苯、三氯甲烷、丙酮。  
 (一) 基本原理——强酸置换出与有机弱碱结合的较弱的酸  
 以高氯酸滴定弱碱为例，在冰醋酸中：



滴定时：



总的反应：



(二) 一般方法

冰醋酸为溶剂

醋酸汞消除氢卤酸的干扰

4、若碱性较弱则加醋酐使突跃明显

加入醋酐注意防止氨基被乙酰化，所以在冰醋酸溶解样品后应放冷后再加醋酐

(三) 问题讨论

1. 适用范围

适用范围：

主要应用于  $pK_b > 8$  的有机碱性药物及其盐的含量测定。条件选用适当的话 8-13 的弱碱均可采用。

对于碱性较弱的药物  $pK_b$  为 8~10 时，宜选用冰醋酸， $pK_b$  为 10~12 时，宜选用冰醋酸与醋酐混合溶剂， $pK_b$  大于 12 时，就以醋酐为溶剂。

原因：醋酐有利用增加碱性药物的碱性。!

4、酸根的影响

在醋酸溶剂中置换顺序：高氯酸>氢溴酸>硫酸>盐酸>硝酸>磷酸>有机酸。

不同的酸对滴定终点的显示有影响，对滴定结果也有影响!!

3、滴定剂的稳定性：挥发性溶剂，结果需要校正。

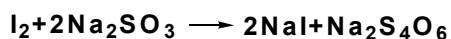
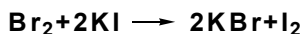
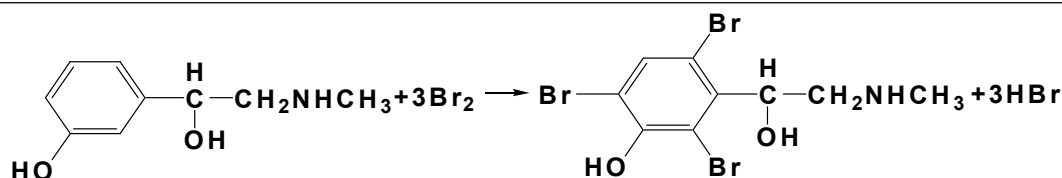
4、终点指示方法：电位滴定法、指示剂法

5、其他干扰

二、溴量法

原理：药物分子中的苯酚结构，在酸性溶液中酚羟基的邻、对位活泼氢能与过量的溴定量地发生溴代反应，再以碘量法硫代硫酸钠滴定测定剩余的溴。根据与药物定量反应消耗的溴滴定液量，即可计算供试品的含量。

列如：Chp2010 中盐酸去氧肾上腺素溴量法含量测定原理



①游离溴及碘极易挥散，操作过程中防逸失

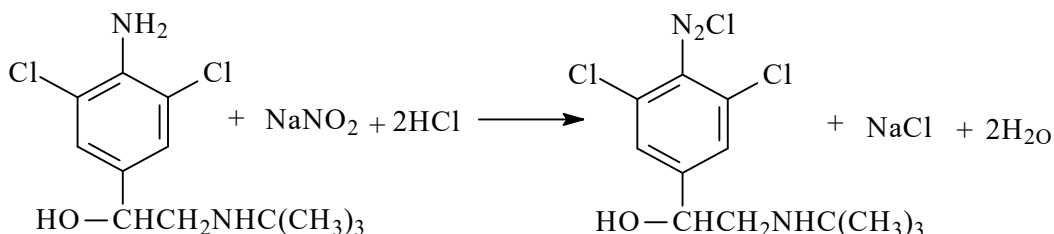
②不能加入太过量的溴液，以防酚羟基氧化或溴化。一般以过量 2% 为宜。

③平行条件作空白，校正操作中溴及碘挥发。

### 三、亚硝酸钠法

原理：盐酸克伦特罗分子结构中含有芳伯氨基，在酸性溶液中可与亚硝酸钠定量发生重氮化反应，可用永停滴定法指示终点

列如：Chp2010 中盐酸克伦特罗原料药采用亚硝酸钠法测定含量



### 四、紫外分光光度法及比色法

#### 1、紫外分光光度法：

- 苯乙胺类药物分子具有苯环结构具有特征的紫外吸收，Chp2010 采用这种方法测定多种紫类药物。如盐酸甲氧明注射液，重酒石酸间羟胺注射液。

#### 2、比色法：

- 分子中具有芳伯胺基的药物采用重氮化-偶合反应显色，分子中含有酚羟基可与亚铁离子显色，然后进行比色测定。Chp2010 采用比色法测定盐酸克伦特罗栓和盐酸异丙肾上腺素。

### 五、高相液相色谱法

- Chp2010 采用 HPLC 作为盐酸肾上腺素注射液、重酒石酸去甲肾上腺素注射液、盐酸异丙肾上腺素注射液、盐酸多巴胺注射液、硫酸沙丁胺醇注射液（及其片剂、胶囊、缓释片与缓释胶囊）、盐酸苯乙双胍片、盐酸氯丙那林片、盐酸麻黄碱注射液与滴鼻液、盐酸氨溴索（及其口服溶液、片剂、胶囊与缓释胶囊）等的含量测定方法。

### 六、动物组织中的盐酸克伦特罗残留的测定

1、盐酸克伦特罗是肾上腺类神经兴奋剂。

2、克伦特罗在家畜和人体内吸收好，而且与其它  $\beta$ -兴奋剂相比，它的生物利用 3、度高，以至食用了含有克伦特罗的猪肉出现中毒。

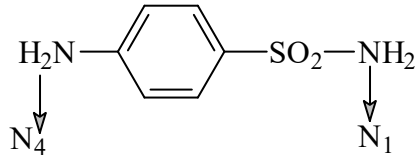
又称“瘦肉精”

5、应用 GC-MS 法进行测定。

## 第二节 磺胺类药物分析

### 概述

磺胺类药物是对氨基苯磺酰胺取代物



N1 取代物，如：磺胺二甲嘧啶，磺胺嘧啶、磺胺异恶唑、磺胺甲恶唑  
 这类取代物供药用者最多

N4-芳伯胺基 → 进行化学鉴别和含量测定

N4 取代物，这类取代物供药用者很少，临床上基本没有

N1 和 N4 取代物，2 种

酞磺胺噻唑

柳氮磺吡啶 → 用于结肠炎，肠道中不吸收

磺胺药的发展：从染料中发展，百浪多息

### 磺胺类药物的化学鉴别法

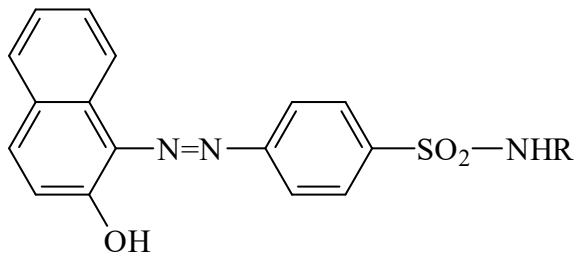
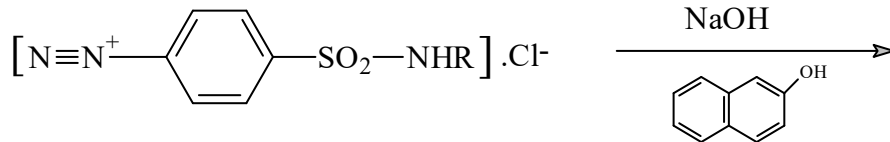
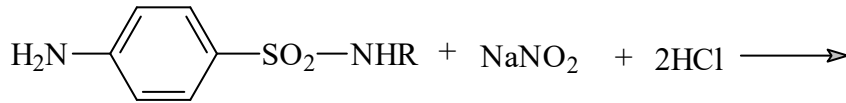
N1 磺酰亚胺基

N4 芳伯胺基

根据性质鉴别

一、重氮化-偶合反应

芳伯胺基



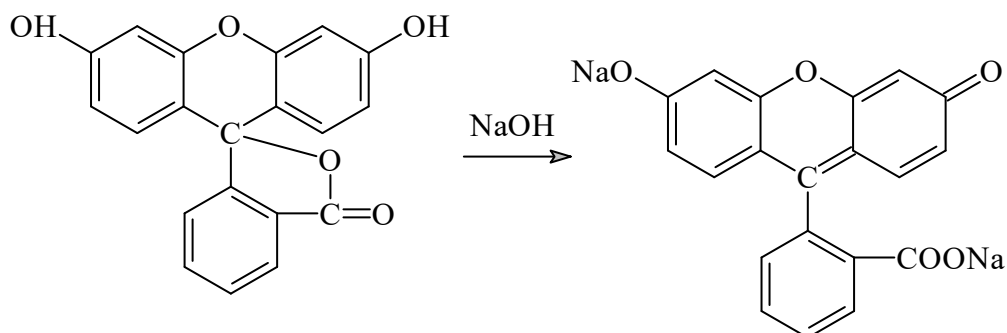
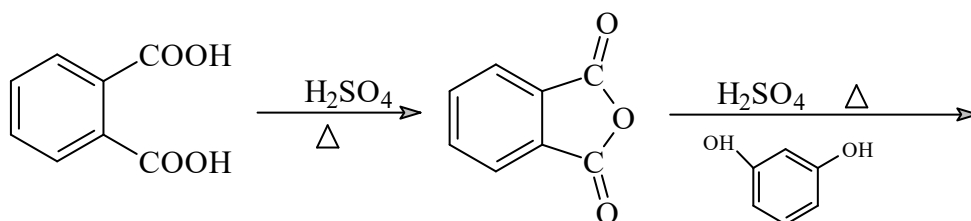
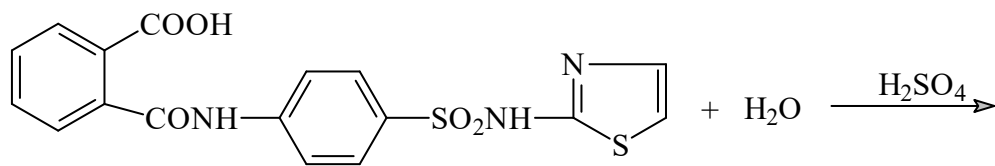
偶合产物颜色：橙黄色 → 猩红色

此类药物有磺胺嘧啶、磺胺二甲嘧啶、磺胺甲恶唑

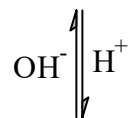
二、铜盐反应

N1，磺酰亚胺基呈酸性（磺酰基强吸电子性），能与 NaOH 试液作用生成易溶于水的钠盐。





荧光素钠  
呈现绿色荧光

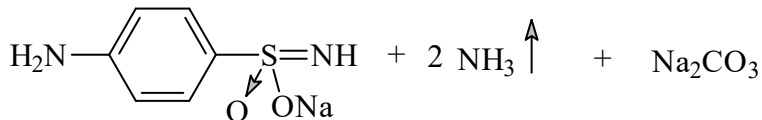
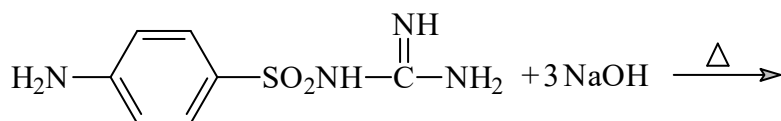


荧光消失

另一部分，磺胺噻唑 → 测定熔点

### 3、磺胺脒

加热分解



氨气使红色石蕊试纸变蓝

### 磺胺类药物的红外光谱识别法

磺胺类药物化学鉴别法专属性不强，还必须用红外光谱配合进行鉴别

简单讲解红外光谱中的振动形式：

伸缩振动

摇摆振动

对称伸缩振动

不对称伸缩振动等

一、磺胺类药物的特征吸收

1、磺酰基： $-\text{SO}_2-$  1370~1300 $\text{cm}^{-1}$ ，不对称伸缩振动

1180~1140 $\text{cm}^{-1}$ ，对称伸缩振动

峰强

2、苯环骨架： $-\text{C}=\text{C}-$  1610~1480  $\text{cm}^{-1}$ ，

3、伯胺基： $\begin{array}{c} \text{H} \\ \diagup \\ \text{---N} \\ \diagdown \\ \text{H} \end{array}$  3500~3140  $\text{cm}^{-1}$ ，

酰胺基： $\begin{array}{c} \text{H} \\ \diagup \\ \text{---SO}_2\text{---N} \\ \diagdown \\ \text{R} \end{array}$

讲解：磺胺甲恶唑光谱

P162，表 8-6

二、磺胺类药物的红外光谱识别法

鉴别：要求供试品的红外光谱吸收图谱与标准对照图谱一致，

具体操作

1、拿到一张红外图谱，首先判断有无磺胺类药物的基本结构

→也就是说供试品是否是磺胺类药物

可参照表 8-6

2、从波数 400  $\text{cm}^{-1}$  开始，逐个查看供试品图谱与对照图谱吸收峰的峰位，峰形，强弱，相对大小是否一致。

400  $\text{cm}^{-1}$  ~2000  $\text{cm}^{-1}$ ，波数读数误差允许在 $\pm 10 \text{ cm}^{-1}$ ，

2000  $\text{cm}^{-1}$  ~4000  $\text{cm}^{-1}$ ，波数读数误差允许在 $\pm 20 \text{ cm}^{-1}$ ，

在 400  $\text{cm}^{-1}$  ~2000  $\text{cm}^{-1}$  由于峰较多，所以误差不能太大。

但由于晶型不同，仪器性能不同，试样制备时研磨的差异或吸水程度不同等原因，会影响光谱的性状 →图形直接比较往往很难，如 P163，P165 的磺胺甲恶唑的两张图谱比较有所不同。

所以采用谱线检索表

三、红外光吸收图谱的谱线检索表

又称最强峰峰位分组索引

表中只列出吸收度大于 0.2（透光率小于 60%）的吸收峰。

1、列出最强吸收峰的峰位（波数）

2、400  $\text{cm}^{-1}$  ~2000  $\text{cm}^{-1}$ ，每隔 100  $\text{cm}^{-1}$  划一个区，共 17 区，每个区中列出最强峰位（不论多少，只列出一个，一位数表示），读数误差在 $\pm 10 \text{ cm}^{-1}$ ，

3、2000~4000  $\text{cm}^{-1}$ ，每隔 200  $\text{cm}^{-1}$  划一个区，共 10 区，每个区列出最强的吸收峰峰位（一位数表示大于本区栏数，二位数表示小于本区栏数），误差 $\pm 20 \text{ cm}^{-1}$ 。

4、将 27 区填满，P164，图 8-2

5、供试品图谱的谱线检索表与对照图谱的谱线检索表《药品红外光谱集》比较。

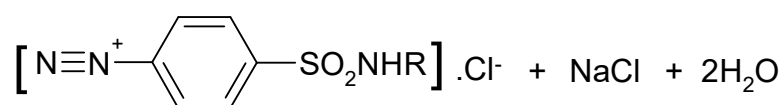
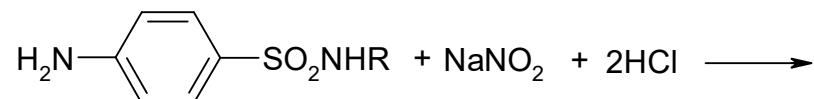
如果：最强吸收峰峰位 27 个区域数字基本一致 → 初步认定为同一药物 → 再比较图谱，各峰的峰位，峰形，相对吸收强度 → 最后确认

### 磺胺类药物的含量测定

磺胺类药物以 N1 取代最多，所以游离氨基（芳伯胺）可以用于含量测定

含量测定方法：亚硝酸钠法

一、反应原理



二、反应条件

1、酸度：

A、酸性介质中可加速反应

B、重氮盐在酸性介质中稳定

C、防止生成偶氮化合物

酸度：芳伯胺：酸比值为 1：2.5~6

2、温度

温度过高可使重氮盐分解，亚硝酸逸失，一般温度控制在 15~20℃

滴定管管尖插入液面下 2/3 处，大部分滴定液滴入后再缓滴。

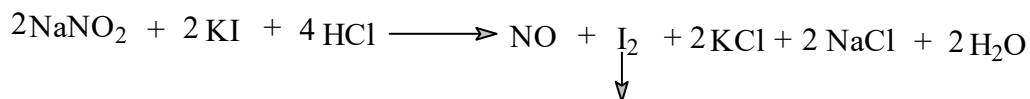
3、为加速反应，加入 KBr 作催化剂

NOBr 溴化亚酰，增加 NO<sup>+</sup>亚硝酰阳离子浓度

三、终点确定

1、外指示剂法

采用碘化钾-淀粉试纸



↓  
使淀粉显蓝色

近终点时，用玻棒蘸少许液体点在试纸上 → 如出现蓝色，表示已到终点。

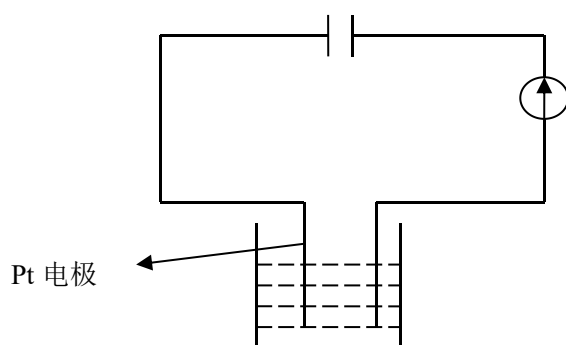
2、内指示剂法

0.5%中性红作指示剂（紫红→蓝色）

采用内指示剂法，方法简便，但如重氮盐有色时，特别是颜色较深时，就不太适合。

3、永停法

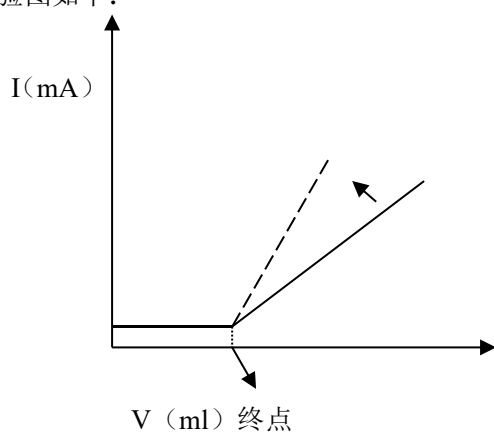
采用铂-铂电极，采用如图电路。



试验刚开始，线路中无电流或电流很小；

终点：多余  $\text{NaNO}_2$  使电极去极化 → 电流通过 → 电流计突然偏转 → 不回复。

试验图如下：



具体做法：

供试品 → 加水 40ml， $\text{HCl}$  (1→2) 15ml → 电磁搅拌 → 加  $\text{KBr}$  2g → 插入电极 → 将滴定管管尖端插入液面下 2/3 处 → 迅速，大部分滴入  $\text{NaNO}_2$  滴定液 → 近终点时 → 提出液面，淋洗管尖 → 继续滴定 → 当电流计发生偏转，并不再回复，此为终点。

举例：取磺胺甲恶唑 0.5132g，用亚硝酸钠滴定液 (0.1mol/l) 滴定，用去 20.18ml，求磺胺甲恶唑含量？

滴定度：每 1ml 亚硝酸钠滴定液相当于磺胺甲恶唑 25.33mg

$$1\text{ml} \times 0.1\text{mol/l} \times 253.3\text{g/mol} = 25.33\text{mg}$$

$$\text{磺胺甲恶唑 \%} = \frac{T \cdot F \cdot V}{m_s} \times 100\%$$

$$= \frac{25.33\text{mg} \times \frac{0.1\text{mol/l}}{0.1\text{mol/l}} \times 20.18\text{ml}}{0.5132\text{g}} \times 100\%$$

$$= 99.6\%$$

#### 四、片剂溶出度测定

##### 1、磺胺二甲恶唑

采用转蓝法

HCl (9→1000) 900ml 溶剂 → 转速 100rpm → 溶出时间 45min → 取溶液 10ml 滤过 → 取滤液 2ml → 用 HCl (9→1000) 稀释至 100ml → 243nm 波长处测定吸收度 A 值。  
已知:  $E^{1\%}_{1cm}=536$ , 溶出限度  $Q=70\%$

$$\text{溶出量}\% = \frac{\frac{A}{E} \times 1\% \times \text{稀释倍数} \quad (100\text{ml} / 2\text{ml}) \times \text{总体积}(100\text{ml})}{\text{标示量}} \times 100\%$$

举例: 8-2

标示量=0.5g

每片都高于规定限度 → 该批产品溶出度合格

## 2、磺胺嘧啶片

采用桨法

HCl (9→1000) 1000ml 溶剂 → 转速 100rpm → 溶出时间 60min → 取溶液 5ml 过滤 → 取滤液 1ml → 用 0.01mol/l NaOH 稀释到 50ml → 在 254nm 波长测定吸收度 A

已知:  $E^{1\%}_{1cm}=866$ , 溶出限度  $Q=70\%$

$$\text{溶出量}\% = \frac{\frac{A}{E} \times 1\% \times \text{稀释倍数} \quad (50\text{ml} / 2\text{ml}) \times \text{总体积}(100\text{ml})}{\text{标示量}} \times 100\%$$

举例: 8-3

标示量=0.5g

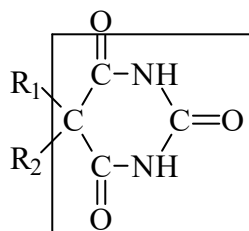
平均溶出量 69.6% < 70% 限度 → 该批溶出度不符合规定, 不合格。

## 第三节 巴比妥类药物分析

### 巴比妥类药物的分析

#### 一、巴比妥类药物的结构剖析

巴比妥类药物为环状酰脲类镇静催眠药, 是巴比妥酸的衍生物, 其基本结构通式为:



由于 5 位取代基  $R_1$  和  $R_2$  不同, 形成不同的巴比妥类药物。

#### 二、巴比妥类药物的理化性质

(一) 弱酸性: 巴比妥类药物的母核环状结构中含有 1, 3-二酰亚胺基团, 能使其分子发生酮式-稀醇式互变异构, 在水溶液中发生二级电离。

#### (二) 水解反应

1. 巴比妥类药物的水解 本类药物的分子结构中含酰亚胺基团, 与碱溶液共沸即水解释放氨气, 可使红色石蕊试纸变蓝。

2. 巴比妥类药物钠盐的水解 本类药物的钠盐, 在吸湿的情况下也能水解。

#### (三) 与重金属离子的反应

1. 与银盐的反应 巴比妥类药物分子结构中含有酰亚胺基团, 在碳酸钠溶液中, 生

成钠盐而溶解，再与硝酸银反应，首先生成可溶性的一银盐，加入过量的硝酸银溶液，则生成难溶性的二银盐白色沉淀。此反应可用于本类药物的鉴别和含量测定。

2. 与铜盐的反应

3. 与钴盐的反应，生成紫堇色配位化合物

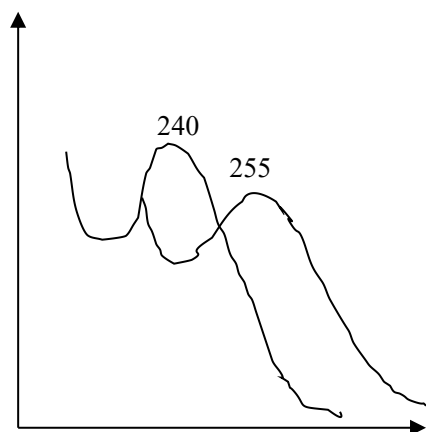
4. 与汞盐的反应，白色沉淀  $\text{Hg}(\text{NO}_3)_2$ 、 $\text{HgCl}_2$

生成的沉淀能溶于氨试液中

(四) 与香草醛的反应

举例：戊巴比妥 10mg 和香草醛 10mg → 瓷盘上 → 加浓硫酸 0.15ml → 水浴上加热 30 秒 → 产生棕红色 → 放冷后加 96%乙醇 0.5ml → 颜色转为暗绿色

(五) 紫外吸收光谱特征



### 三、鉴别试验

常用的鉴别试验方法

有丙二酰脲类鉴别试验，制备衍生物测定熔点，芳环反应，不饱和键反应，硫元素鉴别等。另外，巴比妥类药物光谱和色谱行为特征也可用于本类药物的鉴别。

#### 1、丙二酰脲鉴别反应

这一鉴别试验已经收载在中国药典附录中的“一般鉴别试验”项下。包括银盐反应和铜盐反应，分别生成沉淀和呈色，反应。

#### 2、利用特殊取代基或元素的鉴别试验

##### (1) 硫元素的鉴别试验

巴比妥类分子结构中含有硫的药物，如硫喷妥钠，可将其硫元素转变为无机硫离子，而显硫化物的反应。如硫喷妥钠在氢氧化钠试液中与铅离子反应生成白色沉淀；加热后，沉淀转变成黑色的硫化铅。此鉴别试验可用于硫代巴比妥类与巴比妥类药物的区别。

##### (2) 利用不饱和取代基的鉴别试验

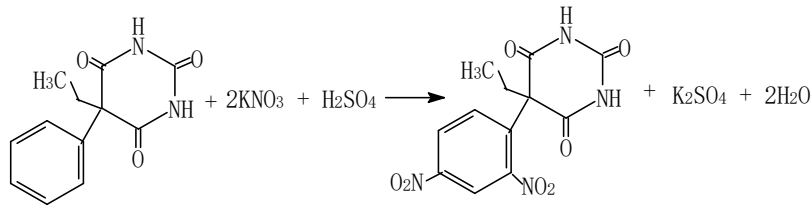
具有不饱和取代基的巴比妥类药物，中国药典收载了司可巴比妥钠。其分子结构中含有烯丙基，可与碘、溴或高锰酸钾作用，发生加成或氧化反应，而使碘、溴或高锰酸钾褪色。

###### ①与碘试液反应

②与高锰酸钾的反应 含不饱和取代基的巴比妥类药物，具有还原性，在碱性溶液中与高锰酸钾反应，使紫色的高锰酸钾还原成棕色的二氧化锰

##### (3) 利用芳环取代基的鉴别试验

①硝化反应 含芳香取代基的巴比妥类药物，如取苯巴比妥或其钠盐，与硝酸钾和硫酸共热，可发生硝化反应，生成黄色硝基化合物。



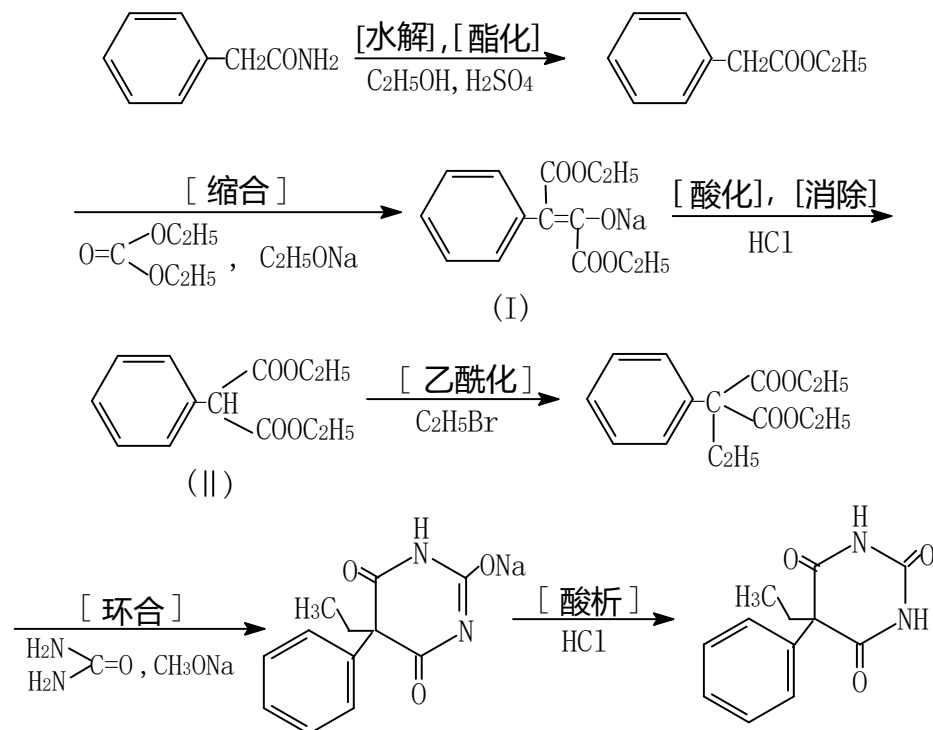
②与硫酸-亚硝酸钠的反应 苯巴比妥与硫酸-亚硝酸钠反应生成橙黄色产物，并随即转变为橙红色。本反应确切的原理不清，可能为苯环上的亚硝基反应。此鉴别试验为中国药典收录的方法，可用于区别苯巴比妥和其他不含苯环取代基的巴比妥类药物。

(4) 吸收光谱特征

三、有关物质与检查

苯巴比妥的特殊杂质检查

1. 苯巴比妥的特殊杂质检查



1. 酸度（指示剂法）

酸度的检查主要是控制副产物苯基丙二酰脲。

2. 溶液的澄清度

本项检查主要是控制苯巴比妥中乙醇不溶性杂质，利用苯巴比妥酸这些杂质在乙醇溶液中的溶解度比苯巴比妥小的特性进行检查。

3. 中性或碱性物质

中性或碱性物质是由中间体（I）形成的酰胺、酰脲或分解产物等杂质，不溶于氢氧化钠试液但溶于乙醚；而苯巴比妥具有酸性，溶于氢氧化钠试液，故采用提取重量法测定其含量。

4. 有关物质

四、含量测定

常用的有银量法、溴量法、酸碱滴定法、紫外分光光度法、高效液相色谱法、GC法

等。

#### (一) 银量法

原理：巴比妥类药物含酰亚胺基，在合适的碱性溶液中，可与银离子定量成盐。

可采用银量法测定本类药物及其制剂的含量。如苯巴比妥及其钠盐异戊巴比妥及其钠盐以及他们的制剂，中国药典均采用银量法测定其含量

#### (二) 溴量法

原理：凡在 5 位取代基含有不饱和键的巴比妥类药物，其不饱和键能与溴定量地发生加成反应，故可采用溴量法测定其含量。（司可巴比妥钠用回滴法）

#### (三) 酸碱滴定法

巴比妥类药物呈弱酸性，可作为一元酸以标准碱液直接滴定，或在非水溶液中用强碱溶液直接滴定。（未被中国药典收载）也可用于本类药物的含量测定

#### (四) 紫外分光光度法

巴比妥类药物在碱性介质中电离为具有紫外吸收特征的结构，可采用紫外分光光度法测定其含量。

#### (五) 高效液相色谱法

### 第四节 杂环类药物分析

杂环类药物的定义：

夹杂有非碳原子的环状化合物称为杂环化合物

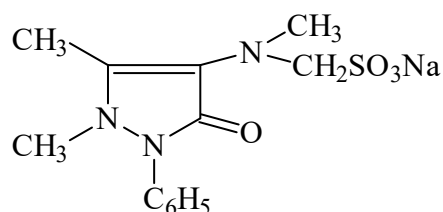
杂环种类比较多，我们只讲解四种：

- 1、吡唑酮类
- 2、吡啶类
- 3、苯并噻嗪类
- 4、苯并二氮卓类

#### 吡唑酮类药物的分析

此类药物主要有：安乃近的各种剂型，副作用大

##### 1、结构

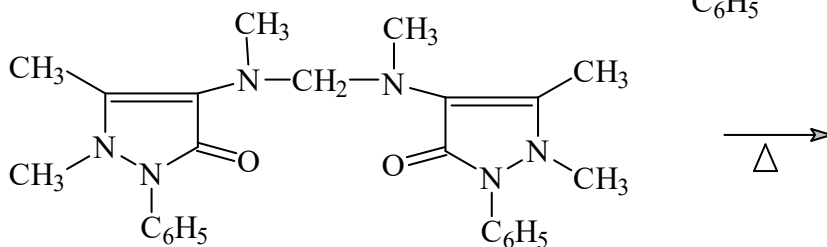
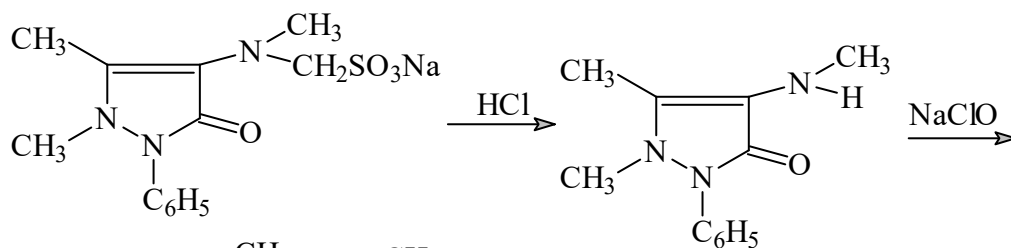


[（1，5-二甲基-2-苯基-3-氧代-2，3-二氢-1H-吡唑-4-基）甲氨基]甲烷磺酸钠

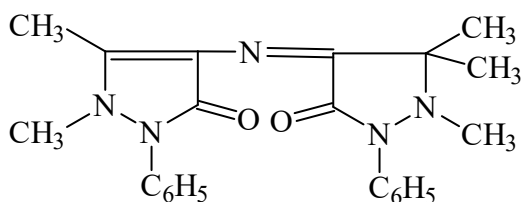
##### 2、鉴别

###### (1)、显色法

安乃近加盐酸水解成甲氨基安替比林，用次氯酸钠氧化，产生蓝色产物，加热煮沸蓝色消失，变为黄色。

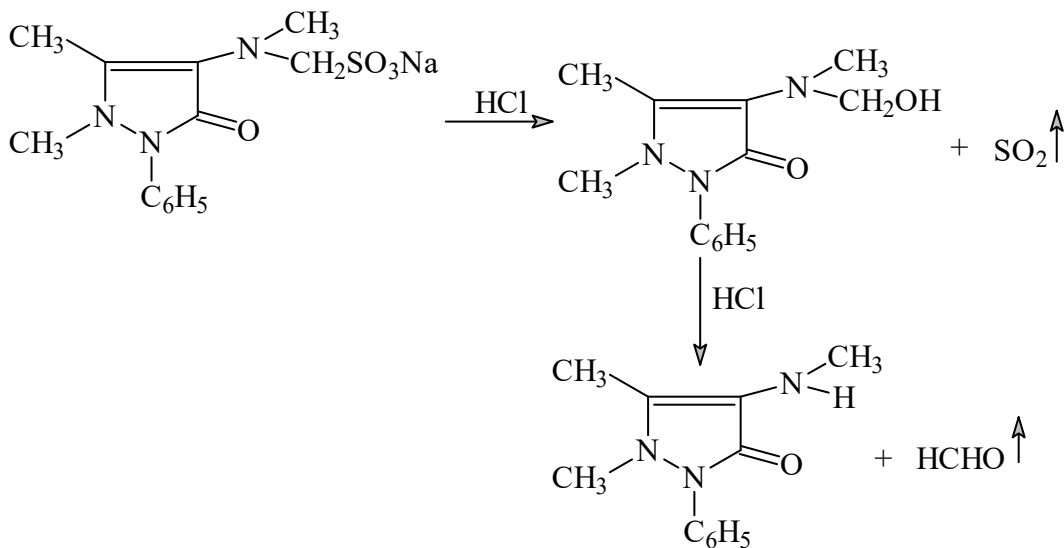


蓝色产物



黄色产物

(2) 在酸性溶液中加热分解产生二氧化硫和甲醛臭气



(3) 焰色反应

显钠盐的火焰反应 → 黄色

### 3、检查

(1) 酸度：控制酸碱杂质 → 用酸碱度检查法

(2) 溶液澄清度与颜色 → 与标准溶液对比

控制 4-甲氨基安替比林和一些有色杂质

(3) 甲醇溶液澄清度

检查  $\text{NaHSO}_3$ ,  $\text{HOCH}_2\text{SO}_3\text{HNa}$  (甲醛亚硫酸氢钠)

这些杂质不溶于甲醇, 检查方法与一般澄清度检查一致

(4) 干燥失重

105°C 恒温干燥, 减失重量不超过 5.5%

安乃近一分子结晶水理论含水量为 5.13%

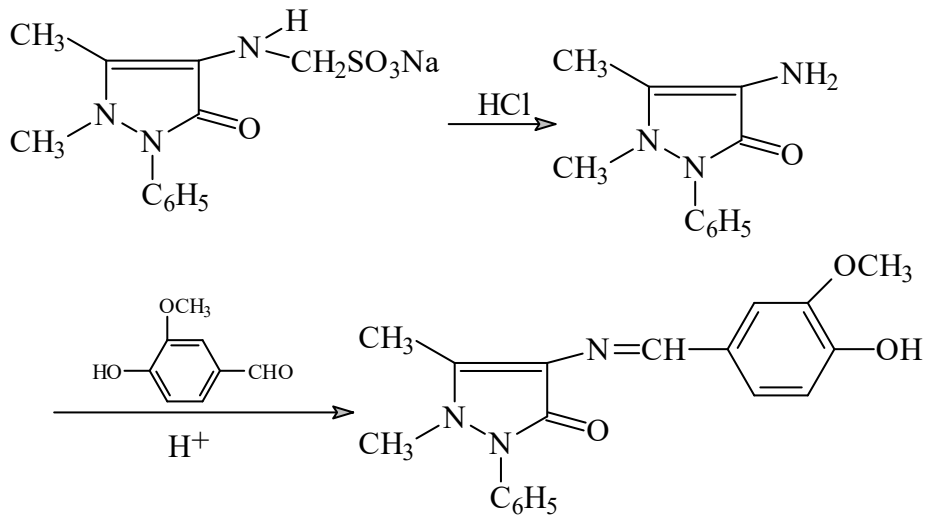
(5) 重金属检查

炽灼残渣, 检查  $\text{Pb}^{2+}$  → 对比硫斑

(6) 4-N-去甲基安乃近

供试品:

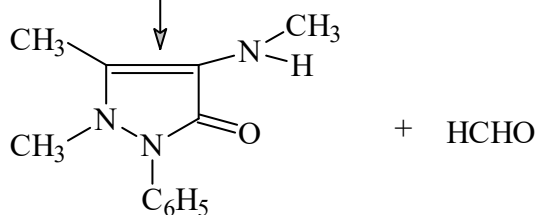
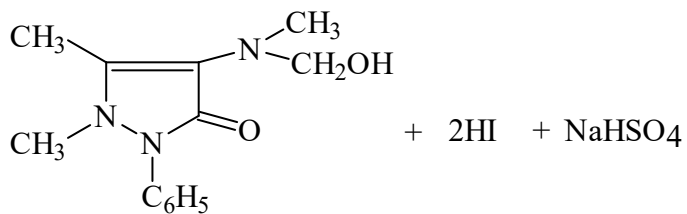
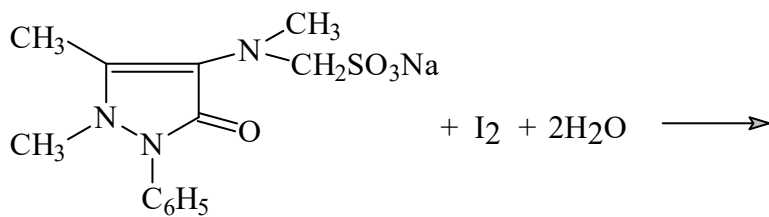
标准品:



限量: 0.2% (注射剂), 0.7% (口服剂型)

4、含量测定

直接碘量法



+4 价硫被碘氧化成硫酸盐

滴定条件:

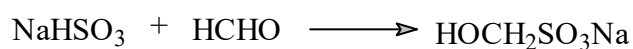
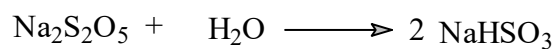
(1) 溶液 PH > 2.3

PH < 1.5 安乃近发生分解放出 SO<sub>2</sub>

(2) 滴定速度每分钟 3~5ml → 控制反应

(3) 碘液自身作指示剂 → 终点溶液显浅黄色

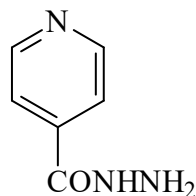
(4) 如果有抗氧化剂, 如焦亚硫酸钠 (NaS<sub>2</sub>O<sub>5</sub>), 应加入甲醛溶液掩蔽



## 吡啶类药物的分析

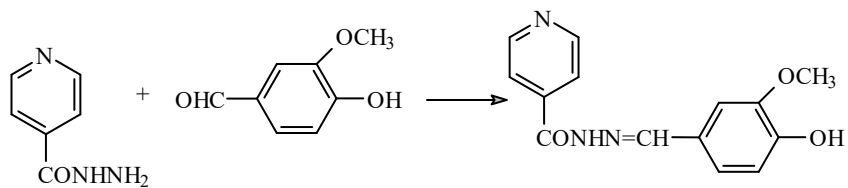
异烟肼

1、结构



2、鉴别

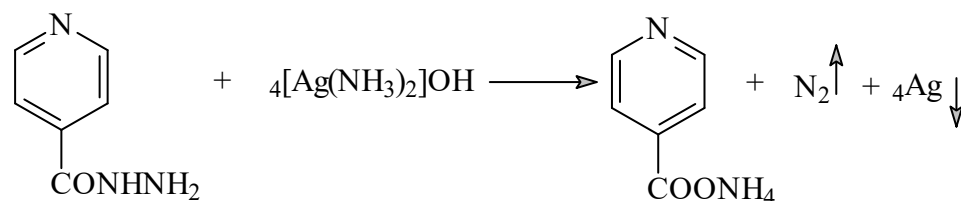
(1) 测定衍生物的熔点



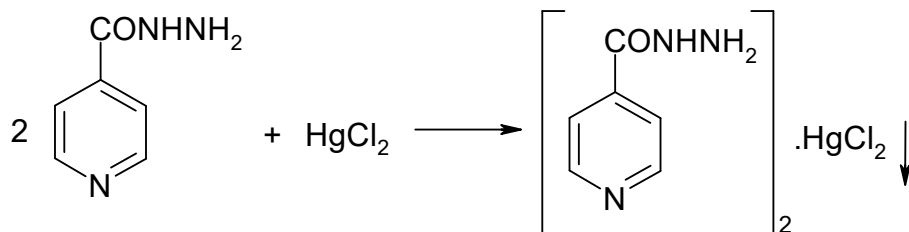
异烟踪 黄色结晶  
mp. 228~231°C

### (2) 银镜反应

分子中肼基具有还原性，与氨制硝酸银试液作用，被氧化为氮气和异烟酸铵，硝酸银被还原为黑色银而使溶液变浑浊，并在试管上生成银镜。



### (3) 沉淀反应



## 3、检查

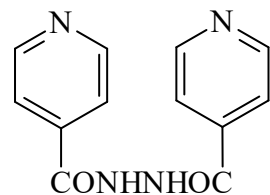
(1) 酸碱度 PH 6.0~8.0

(2) 溶液的澄清度与颜色

本品 1.0g，加水 10ml 溶解，与 I 号浊度标准液比较不得更浓

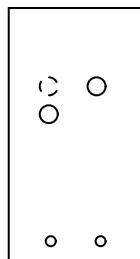
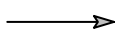
颜色与标准对照液比较（重铬酸钾 3.0ml，硫酸铜 0.1ml，→250ml）比较不得更深

主要检查双异烟酰肼：



(3) 游离肼

供品 0 mg/ml 10l  
标准品 50ug/ml 2ul



供 标

异丙醇-丙酮 3: 2 展开

显色剂: 对二甲氨基苯甲醛

在供试品主斑点前方与硫酸胍斑点相应的位置上, 不得显黄色斑点

$$\text{限度} = \frac{50\text{ug/ml} \times 2\text{ul}}{50\text{mg/ml} \times 10\text{ul}} \times 100\% = 0.02\%$$

#### (4) 溶出度测定

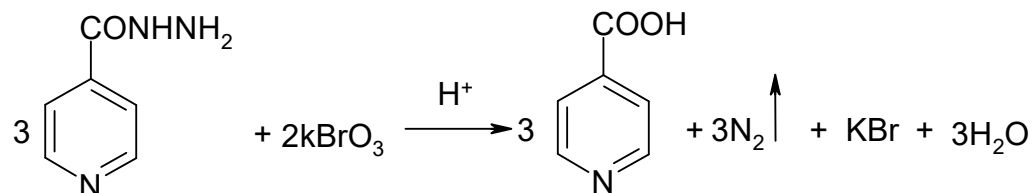
转蓝法:

溶剂: 水, 用量 1000ml

要求: 30min, 限量为 60% → 符合规定

#### 4、含量测定

氧化还原法:



指示剂: 甲基橙 终点: 粉红色消失

微过量的溴酸钾可将粉红色的氧化还原指示剂甲基橙氧化褪色

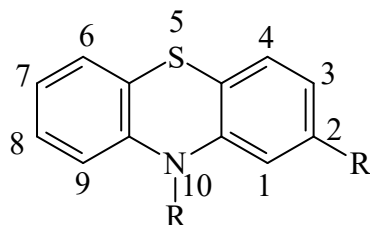
滴定条件:

(1) 甲基橙为不可逆的氧化还原指示剂, 为防止溶液中局部过浓的溴酸钾破坏指示剂, 提前到达终点, 应在 18~25℃ 温度下, 充分搅拌, 缓慢滴定。

(2) 加水量多少影响指示剂褪色时间, 因此应严格按药典规定条件操作。

## 苯并噻嗪类药物的分析

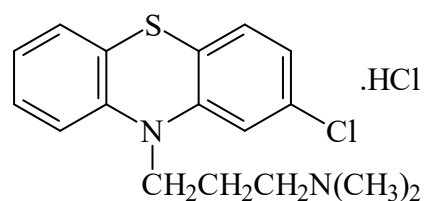
基本结构



2, 10 位取代, 如氯丙嗪, 异丙嗪, 奋乃静等

吩噻嗪母核位共轭三环系统, 有紫外特征吸收, 一般在 205nm, 254nm, 300nm 处有最大吸收, 常见一般最强吸收为 254nm 波长, 2, 10 位取代基不同, 吸收峰略有变化。

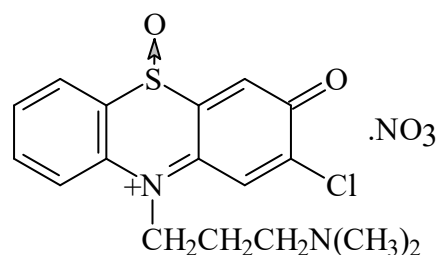
## 盐酸氯丙嗪



### 1、鉴别

#### (1) 氧化显色

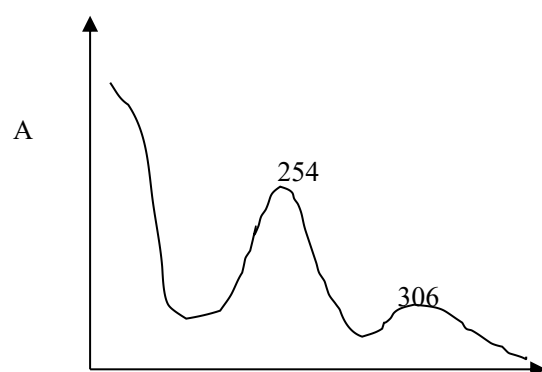
本品加硝酸显红色，逐渐变为淡黄色



### 3-吩噻嗪酮-5-亚砷

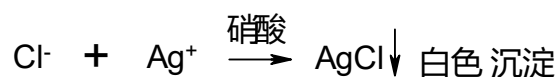
#### (2) 紫外特征

本品，加盐酸溶液（9→1000）制成 5ug/ml 溶液，→分光光度法测定，→254nm，306nm 有最大吸收，并且  $A_{254}=0.46$



#### (3) 氯化物鉴别反应

因含 Cl<sup>-</sup>，所以有氯化物鉴别反应



### 2、检查

#### (1) 有关杂质

氯丙嗪亚砷（见光氧化），避光操作

供试品和标准品溶液同作薄层层析

比较斑点

#### (2) 溶出度

采用转蓝法

溶剂：水，用量 1000ml；转速：100rpm，溶出时间：30min

取溶液 10ml，过滤，取滤液 5ml，稀释至 25ml，在 254nm 波长处测定吸收度 A，已知： $E_{1\%}^{1\text{cm}}=915$ ，

Q=70%

$$\text{溶出量} = \frac{\frac{A}{E} \times 1\% \times \frac{25\text{ml}}{5\text{ml}} \times 1000\text{ml}}{\text{表示量}} \times 100\%$$

### 3、含量测定

#### (1) 原料药

非水碱量法

溶剂：醋酐，

指示剂：橙黄 IV，

滴定液：0.1mol/l 高氯酸滴定液，

终点：溶液显玫瑰红色

在滴定前加醋酸汞[Hg (Ac)<sub>2</sub>]试液 5ml 消除干扰

#### (2) 制剂

分光光度法

254nm E<sup>1%</sup>=915

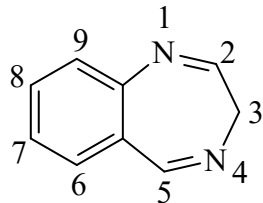
306nm E<sup>1%</sup>=115

$$\text{含量} = \frac{A/E \times 1\% \times \text{稀释体积数}}{\text{供试品的量}} \times 100\%$$

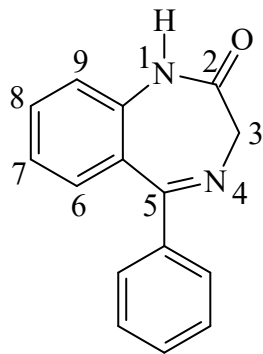
## 苯并二氮杂卓类药物的分析

### 一、概述

#### 1、结构



目前临床上常用的苯并二氮杂卓类药物为催眠药，镇静药，都具有这样的结构如：安定，硝基安定，氯硝安定，佳乐安定等具有苯并二氮杂卓-2-酮的结构



## 2、紫外特征吸收

分子中存有共轭系统，在紫外区有特征吸收

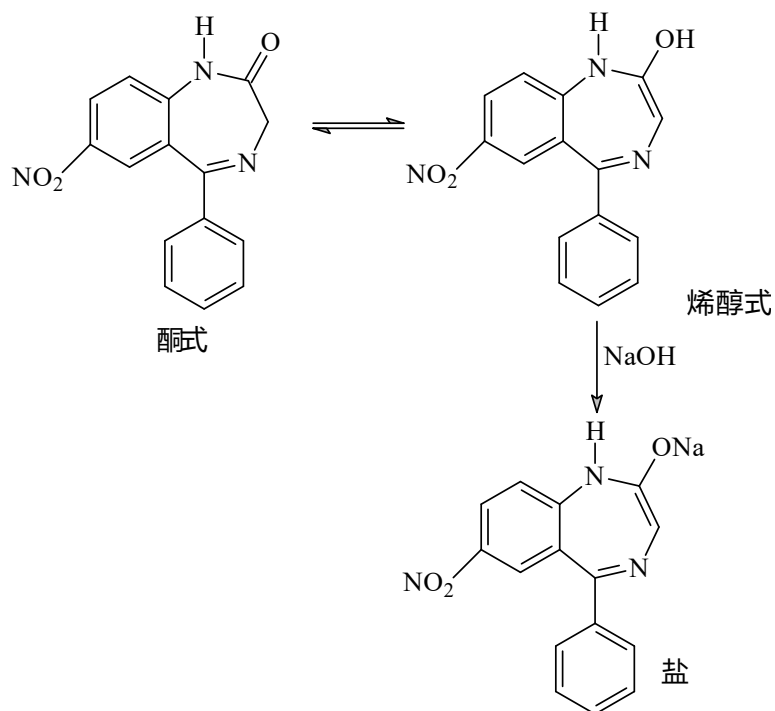
例如：安定 0.5%硫酸-甲醇溶液，在 242，284，366nm 波长处有最大吸收。

## 3、碱性

二氮杂卓中的氮原子呈碱性，所以可用强酸进行滴定，如在非水环境中，用高氯酸直接滴定。

## 4、酮式-烯醇式互变异构

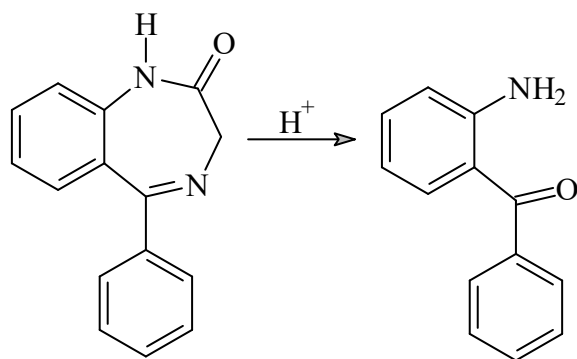
例如：硝基安定



酮式转换为烯醇式后，共轭体系增加，紫外吸收波长有所变化。

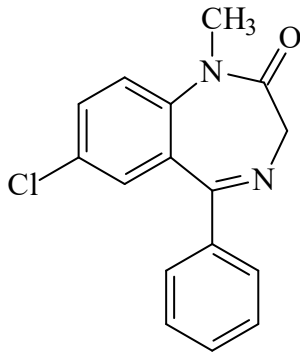
## 5、水解开环

此类药物在强酸性溶液中水解开环，生成芳伯胺 → 呈现芳伯胺鉴别反应



## 二、安定

### 1、结构



## 2、鉴别

### (1) 荧光反应

原料药 + 硫酸 → 紫外灯下，黄绿色荧光

片剂 + 丙酮提取 → 提取液蒸干后 + 硫酸 → 黄色荧光

### (2) 氯化物鉴别反应

安定中含有氯原子，经氧瓶燃烧后（有机破坏），用 5%NaOH 溶液吸收，转化为无机氯离子，在硝酸存在的酸性条件下，与 AgNO<sub>3</sub> 反应，产生白色 AgCl 沉淀。

### (3) 紫外特征吸收

安定 + 0.5%硫酸-甲醇溶液溶解，原料药制成 5ug/ml，片剂制成 10ug/ml 溶液，在 242，284，366nm 波长处有最大吸收。

### (4) 红外光谱

供试品安定红外光谱和标准品（对照品）红外光谱对比，一致。

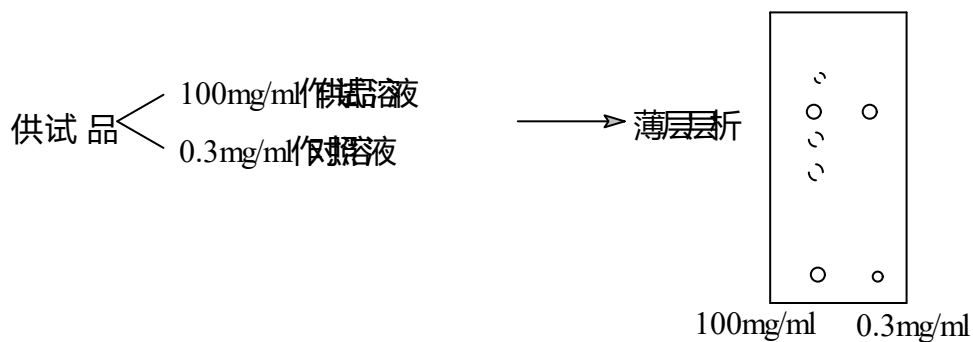
## 3、检查

### (1) 检查有关杂质

①氨基酮 安定分解产物

②去甲安定 制备过程中甲基化不完全中间体

③环化副产物 六元环而非七元环



如显杂质斑点，与对照溶液的主斑点比较，不得更深。

$$\text{限量} = \frac{0.3\text{mg/ml} \times v}{100\text{mg/ml} \times v} \times 100\% = 0.3\%$$

### (2) 安定片剂含量均匀度的检查

供试品用 0.5%硫酸-甲醇溶液溶解成 100ml，过滤后，取滤液 10ml，稀释成 25ml，在 284nm 波长处测定吸收度 A，已知 E<sup>1%</sup><sub>1cm</sub>=454

$$\text{安定含量} = \frac{A/E \times 1\% \times \text{稀释数}(5\text{ml}/10\text{ml}) \times \text{体积数}(10.0\text{ml})}{\text{标示量}} \times 100\%$$

(3) 安定片剂溶出度测定

采用转蓝法

采用盐酸溶液 HCl (9→1000) 800ml, 转速 100rpm, 溶出时间: 20min

过滤后取滤液 10ml, 在 242nm 测定吸收度 A, 已知  $E^{1\%}=1018, Q=75\%$

$$\text{溶量} = \frac{A/E \times 1\% \times \text{体积数}(10\text{ml})}{\text{标示量}} \times 100\%$$

(4) 安定注射液的颜色检查

安定受热、光作用分解氨基酮和去氨基酮, 为黄绿色颜色,

为了控制杂质, 与黄绿色 9 号标准比色液比较, 不得更深。

4、含量测定

(1) 原料药含量测定

用非水碱量法 (分子中含有碱性氮原子)

溶剂: 冰醋酸-醋酐

指示剂: 结晶紫

滴定液: 0.1mol/l 高氯酸滴定液

终点: 溶液显绿色

$$C = \frac{TFV}{Ms} \times 100\%$$

T=28.47mg

(2) 片剂的含量测定

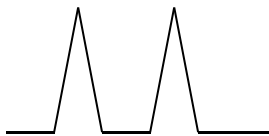
紫外分光光度法

取 20 片片剂, 研细, 称约 10mg, 用 0.5% 硫酸-甲醇溶液溶解, 稀释成 100ml, 过滤, 取滤液 10ml, 稀释成 100ml, 在 284nm 波长处测定吸收度 A, 已知  $E^{1\%}=454$ 。

$$\text{安定含量} = \frac{A/E \times 1\% \times \text{稀释数}(100\text{ml}/10\text{ml}) \times \text{体积数}(10.0\text{ml})}{\text{供试品量}} \times 100\%$$

(3) 注射液的含量测定

用高效液相色谱法 (HPLC)



$$\textcircled{1} H_{\text{标}}/C_{\text{标}} = H_{\text{样}}/C_{\text{样}}$$

② 校正因子, 内标法

## 第五节 生物碱类药物分析

### 喹啉类药物

一、理化性质性质:

1、碱性: 喹啉环上的氮原子具有碱性; 2、旋光性

3、荧光特性: 硫酸奎宁和硫酸奎尼丁在稀硫酸中显蓝色荧光; 盐酸环丙沙星无荧光。

4、紫外吸收

## 二、鉴别试验：

(一) 绿奎宁反应：本反应为 6 位含氧喹啉衍生物的特征反应

(二) 光谱特征：中国药典采用本法鉴别盐酸环丙沙星

(三) 无机酸盐：硫酸奎宁和硫酸奎尼丁中有硫酸根，显硫酸根的鉴别反应；盐酸环丙沙星中有盐酸根，显氯化物的鉴别反应

## 三、有关物质检查

### 托烷类药物

一理化性质：1)水解性：具有酯的结构，易水解

2)碱性：五元脂环上含有叔胺氮原子

3)旋光性：左旋

二、鉴别试验：1、一般鉴别试验：Vitali 反应：托烷类药物为酯类生物碱，水解生成的莨菪酸，经发烟硝酸加热，转变为三硝基衍生物，再与氢氧化钾醇溶液和固体氢氧化钾作用，转成有色的醌型产物，呈深紫色（下式为阿托品鉴别）：

2、氧化反应：本类药物水解后生成的莨菪酸，与硫酸和重铬酸钾共热，发生氧化反应，生成苯甲醛，逸出苦杏仁臭味。

3、沉淀反应：本类药物具有碱性，可与生物碱沉淀剂生成沉淀

### 三、氢溴酸东莨菪中特殊杂质检查

1.酸度

2.其他生物碱

3.易氧化物

### 四、托烷生物碱类含量测定

1.非水滴定法；

2.GC 法；

3.HPLC 法

### 吩噻嗪类药物

#### 一.理化性质

1.弱碱性；

2、易氧化性；

3、与金属离子配合呈色：与钼离子反应，生成有色化合物

4、紫外吸收特性：共轭特性，在 205/254 和 300nm 有最大吸收，254 出最强；

5、红外吸收特性

#### 二.鉴别试验

(一)、化学法：

1、与生物碱沉淀试剂反应

2. 显色反应：

1

(1) 母核  $\xrightarrow{\text{氧化剂}}$  呈色(樱红 - 红色)

氧化剂： $\text{H}_2\text{SO}_4$ 、溴水、 $\text{FeCl}_3$ 、 $\text{H}_2\text{O}_2$

(2) 环上的 S  $\xrightarrow{\text{FeCl}_3 \text{ 或 } \text{PdCl}_2}$  呈色

(可用于比色测定)

#### 三、色谱法

1、薄层色谱法

## 2、高效液相色谱法

### 三、有关物质的检查

#### 盐酸异丙嗪杂质的来源与检查

##### 1.合成工艺

##### 2.杂质的来源

##### 3.检查法

##### 四含量测定

###### (一) 非水溶液滴定法

吩噻嗪类药物母核上氮原子碱性极弱,不能进行滴定,10位取代基上N原子为碱性,可在非水介质中以高氯酸标准液,以CV为指示剂。

###### (二)、UV法:

###### (1) 直接分光光度法:

###### (2) 萃取后分光光度法:

###### (3) 二阶导数分光光度法:

###### (4) 萃取-双波长分光光度法:

###### (三)、高效液相色谱法

## 苯二氮卓类

### 一、理化性质

1、弱碱性: 环上N原子具有碱性, 苯基取代使碱性降低。

2、水解性: 在强酸条件下可水解为二苯甲酮衍生物。

3、UV吸收特性: 含有较大的共轭体系

### 二、鉴别试验

#### (一) 化学鉴别试验

##### 1、沉淀反应

##### 2. 硫酸-荧光反应

本类药物溶于硫酸后, 在紫外光(365nm)下, 显不同颜色的荧光。

#### (二) 特征基团反应

##### 1、氯化物的鉴别反应

如地西洋在稀盐酸中的水解反应

##### 2、水解后呈芳伯胺反应

ChP用此法用于艾司唑仑、劳拉西泮、硝西泮、氯氮卓和奥沙西泮

#### (三) 吸收光谱特征

#### (四) 色谱法

### 三、有关物质检查

Ch.P 收载的本类药物, 检查方法除了三唑仑采用GC法外, 多采用TLC法和HPLC法进行有关物质检查。

#### (一).氯氮卓中有关物质的检查

USP(24)用TLC法检查氯氮卓中的有关物质, 并规定其分解产物2-氨基-5-氯-2-苯甲酮含量不得过0.01%; 中间体4-氧化-7-氯-1, 3-二氢-5-苯基-2H-1,4-苯并二氮杂卓-2-酮含量不得过0.1%。

#### (二) 三唑仑中有关物质的GC法检查

由于不易获得有关物质对照品, ChP2010对三唑仑采用HPLC法1%溶液主成分自身对照法检查, USP32中则采用GC峰面积归一化法检查有关物质的含量。

### 四、含量测定

(一)、非水溶液滴定法

1、非水碱量法;

2、非水酸量法;

(二) 紫外分光光度法

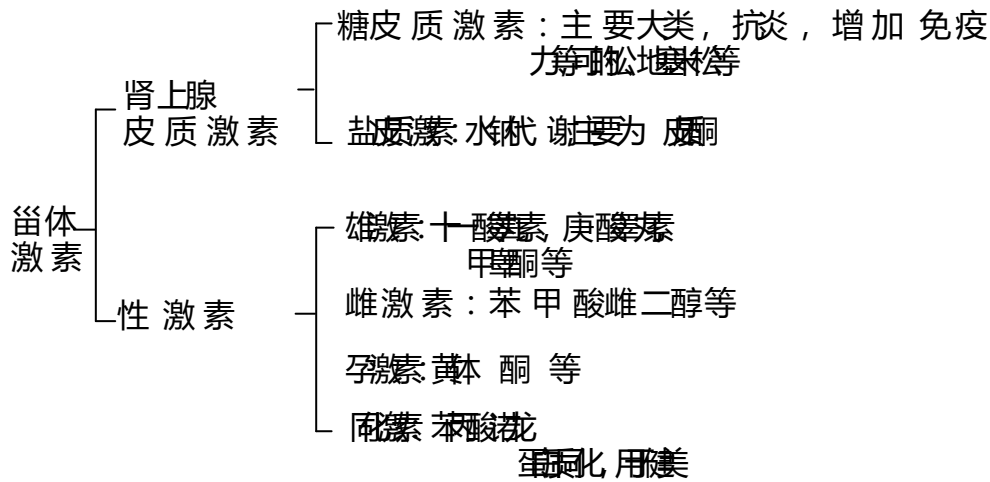
(三)、高效液相色谱法

## 第六节 甾体激素类药物分析 概述

一、定义和分类

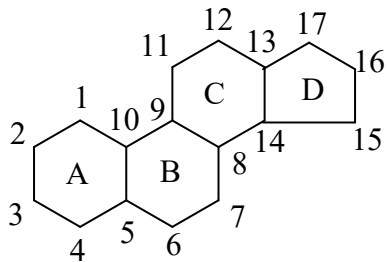
定义：甾体激素类药物是指具有甾体结构的激素类药物，主要包括肾上腺皮质激素和性激素。

分类：

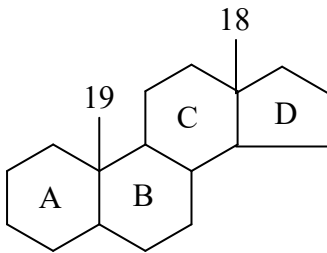


二、结构特征

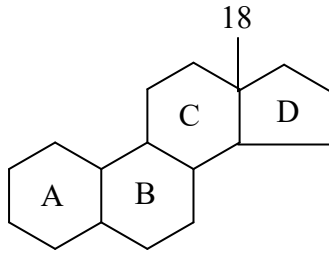
甾体激素类药物的母体结构为环戊烷多氢菲，共有A、B、C、D四个环。



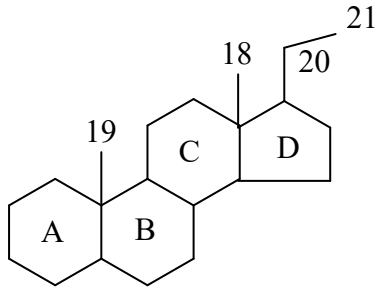
10、13位有甲基，为雄甾烷，雄激素母体



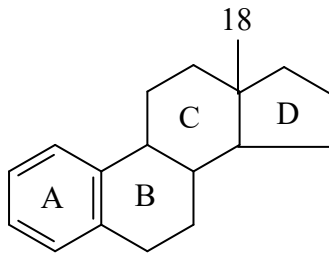
13位有甲基，为同化激素母体



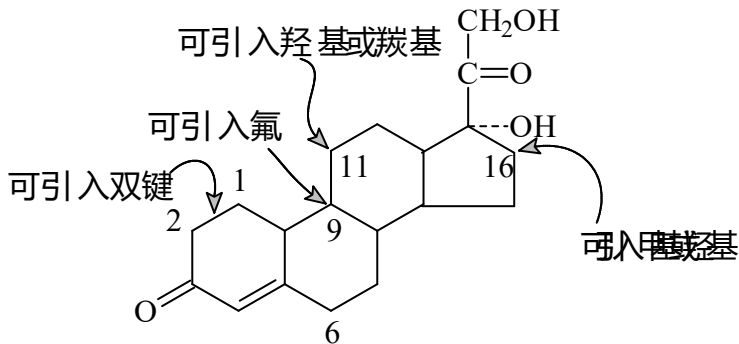
10、13 位有甲基，17 位有乙基（二个碳原子），为孕甾烷，孕激素母体



A 环位苯环，13 位有甲基，为雌甾烷，雌激素母体



### 1、糖皮质激素结构特征



1、2 位引入双键，如泼尼松，氢化泼尼松，氟轻松，地塞米松等；

9 位引入氟：如氟轻松，地塞米松，倍他米松等；

11 位引入羟基或羰基：如泼尼松→氢化泼尼松，可的松→氢化可的松；

16 位引入甲基或羟基：如引入甲基，地塞米松，倍他米松；引入羟基，曲安奈德；  
这些结构改变，引出一大类糖皮质激素类药物。

结构特征：

①A 环 3 位羰基，4，5 位双键，形成共轭体系， $\Delta^4-3$ -酮；

②C 环 11 位上有氧原子，羰基或羟基（ $\beta$ -用实线表示）；

③D 环 17 位上有  $\alpha$ -羟基（用虚线表示）；

④D环17位上有 $\alpha$ -醇酮基 ( $O=C-CH_2OH$ )，醇有时成酯形式存在，以醋酸酯较常见。

⑤6, 9位可以有氟原子。

总之，可供分析用的主要基团有： $\Delta^4-3$ -酮，17- $\alpha$ -醇酮基，有机氟，酯类结构。

## 2、雄激素和蛋白同化激素

结构特征：

①A环， $\Delta^4-3$ -酮

②17位 $\beta-OH$

③雄激素：10, 13位有甲基，同化激素：10位无甲基

## 3、雌激素和孕激素

雌激素结构特征：

①A环为苯环

②3位为酚羟基

③17位 $\beta-OH$ 或有乙炔基

④10位无甲基

孕激素结构特征：

①A环， $\Delta^4-3$ -酮

②17位有羟基（黄体酮除外）

③17位甲基酮  $17-CO-CH_3$

④10位有些有甲基，有些无甲基。

综上所述，可用于分析鉴定的基团：

1、 $\Delta^4-3$ -酮；2、C<sub>17</sub>位  $\alpha$ -醇酮基，羟基，乙炔基，甲基酮；3、A环酚羟基；4、酯基及有机氟

## 三、鉴别

### 1、红外光谱法

供试品红外图谱与标准图谱比较。一致

P241~257，各种甾体激素的红外图谱。

### 2、显色反应

①与强酸的呈色反应

许多甾体激素能与硫酸、磷酸、高氯酸、盐酸等反应呈色。

其中以与硫酸的呈色反应应用较广，呈现一定的颜色或荧光。

如醋酸可的松 → 呈现黄色

氢化可的松 → 呈现绿色荧光

P263，表11-9，部分甾体激素类药物与硫酸反应的现象

此外，尚有硫酸加各种溶剂作为显色剂，如：硫酸-甲醇，硫酸-乙醇

中国药典中甲睾酮，甲羟孕酮就用此法鉴别。

②某些官能团的呈色反应

A、C<sub>3</sub>-酮基，C<sub>20</sub>-酮基

能与一般羰基试剂反应，呈现各种颜色。

羰基试剂：2,4-二硝基苯肼；异烟肼，羟胺，氨基脲

如2,4-二硝基苯肼和黄体酮反应呈现黄色。

B、A环为苯酚结构

用FeCl<sub>3</sub>显色；和重氮盐反应，生成有色偶氮化合物

C、17位甲基酮  $17-CO-CH_3$

能与亚硝基铁氰化钠反应呈现各种颜色。

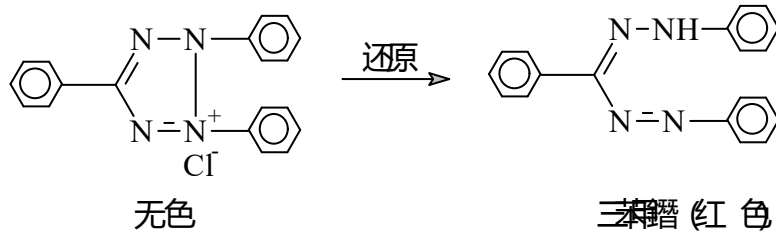
如：黄体酮和亚硝基铁氰化钠反应，现蓝紫色，为黄体酮的特征反应，其他甾体激素则显橙色或无色。

D、 $\alpha$ -醇酮 17-CO-CH<sub>2</sub>OH

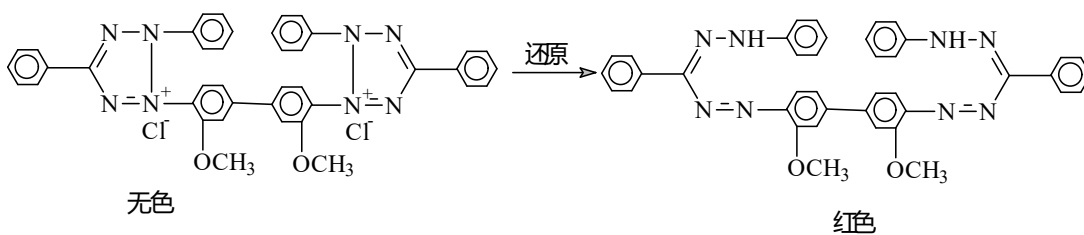
具有还原性，能与许多氧化剂反应，如氨制硝酸银，斐林试剂，四氮唑盐等。

其中以四氮唑盐反应最常用。常见的有氯化三苯四氮唑和四氮唑蓝。

氯化三苯四氮唑：

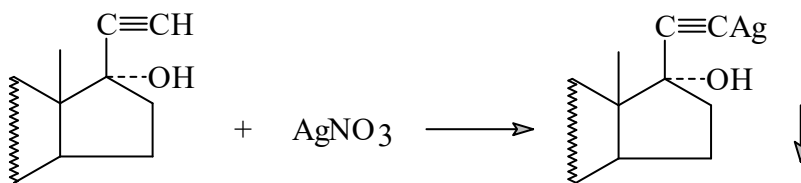


四氮唑蓝



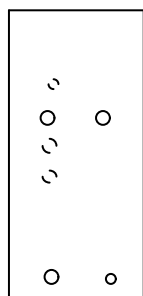
E、17-乙炔基，和硝酸银反应形成沉淀

如：炔诺酮，炔雌醇



### 3、薄层层析鉴别法

供试品和标准品溶液做薄层层析



### 薄层析

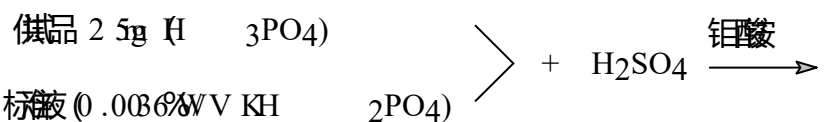
如为同一物质，应在同一位置出现，如果不在同一位置出现，则可能非同一物质（R<sub>f</sub> 值不同）。

### 四、检查

甾体激素类药物多由其他甾体化合物或结构类似的其他甾体激素经结构改造而来的，因而可能会带来原料、中间体、异构体、降解产物以及试剂和溶剂等许多杂质。

#### 1、游离磷酸盐

如:倍他米松磷酸钠中检查磷酸盐



甲氨基苯酚-亚硫酸盐  
 钼蓝  $\rightarrow$  730nm处测定  
 比较 供 < A标

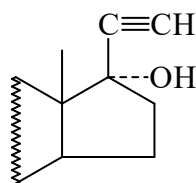
2、甲醇和丙酮

如:地塞米松磷酸钠中检查甲醇和丙酮

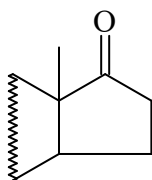
采用气相色谱法: 要求, 丙酮含量不超过 5.0%, 不得含有甲醇。

3、雌酮

如:炔雌醇中检查雌酮



炔雌醇



雌酮

加间二硝基苯, 能在雌酮 16 位上加成

供品 5g  
 标准雌酮

加间二硝基苯  $\rightarrow$  新制的OH乙醇溶液  $\rightarrow$  紫色

供品颜色 标准颜色

4、其他甾体

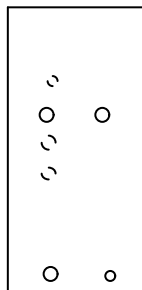
薄层层析, 采用自身对照法检查

将供试品配成高浓度和低浓度两种溶液, 在薄层上展开

如: 氢化可的松的检查

供试品配成: 3.0mg/ml 和 60ug/ml

薄层层析



高瘦 低瘦

要求: 高浓度杂质斑点数不超过规定量 (如氢化可的松杂质斑点数不超过 3 个), 高浓度杂质斑点的颜色、大小不能深于低浓度的主斑点。

举例: P267—表 11—11 部分甾体激素类药物的其他甾体检查法

## 五、含量测定

甾体激素类药物含量测定方法很多，可用容量法（乙炔基用硝酸银滴定）、比色法（各种颜色，如和四氮唑盐反应）、紫外分光光度法（分子中有共轭体系）、荧光法（有些激素反应后有荧光产生）、气相色谱法、高效液相色谱法等。

主要讲解紫外分光光度法测定甾体激素类药物：

由于甾体激素类药物中有许多含有 $\Delta^4-3$ -酮、 $\Delta^{4,1}-3$ -酮、苯环等，都具有共轭体系，在紫外区有特征吸收。

我们可以通过测定吸收度值 A 来计算甾体激素的含量：

$$C = \frac{A}{E} \times 1\%$$

$E^{1\%}$ 可以查表，P272 表 11-14 部分甾体激素的紫外分光光度测定条件

## 第七节 维生素类药物分析（

### 一、维生素 A 的分析

维生素 A 的结构为具有共轭多烯侧链的环己烯，故具有许多立体异构体。

1. 溶解性 维生素 A 不溶于水，易溶于有机溶剂。

2. 不稳定性 维生素 A 结构中含有共轭多烯醇侧链，所以性质活泼，不稳定。易被氧化剂氧化，易被紫外光裂解。

3. 紫外吸收特性 维生素 A 结构中有多个共轭不饱和键，在紫外光区有强吸收，可用于鉴别和含量测定。

4. 与三氯化铋呈色 维生素 A 在氯仿溶液中与三氯化铋试剂作用，产生不稳定的蓝色。

二、鉴别试验 维生素 A 的鉴别可用三氯化铋反应、紫外分光光度法和薄层色谱法等。

### 三、含量测定

#### （一）紫外分光光度法（重点、难点）

1. 三点校正法的建立：维生素 A 在 325~328nm 的波长范围内具有最大吸收，可用于含量测定。但维生素 A 原料中常混有其他杂质，干扰维生素 A 的测定。

为消除非维生素 A 物质引起的无关吸收所引入的测定误差，以求得维生素 A 的真实含量，建立了三点校正法。即在规定条件下用校正公式计算吸收度  $A_{max}$ （校正）后，再进行计算。可消除无关吸收，测得维生素 A 的真实含量。

2. 测定原理 本法是在三个波长处测得吸收度，根据校正公式计算吸收度 A 校正后，再计算含量，故本法称为“三点校正法”。其原理主要基于以下两点：

（1）杂质的无关吸收在 310~340nm 的波长范围内几乎呈一条直线，且随波长的增大吸收度下降。

(2) 物质对光吸收呈加和性的原理。即在某一样品的吸收曲线上，各波长处的吸收度是维生素 A 与杂质吸收度的代数和，因而吸收曲线也是二者吸收的叠加。

3. 波长选择 三点波长的选择原则为一点选择在维生素 A 的最大吸收波长处(即  $\lambda_1$ )；其它两点选择在  $\lambda_1$  的两侧各选一点 ( $\lambda_2$  和  $\lambda_3$ )。

(1) 第一法(等波长差法)：使  $\lambda_3 - \lambda_1 = \lambda_1 - \lambda_2$ 。中国药典规定，测定维生素 A 醋酸酯时， $\lambda_1 = 328\text{nm}$ ， $\lambda_2 = 316\text{nm}$ ， $\lambda_3 = 340\text{nm}$ ， $\Delta\lambda = 12\text{nm}$ 。

(2) 第二法(等吸收比法)：使  $A_{\lambda_2} = A_{\lambda_3} = 6/7 A_{\lambda_1}$ 。中国药典规定，测定维生素 A 醇时， $\lambda_1 = 325\text{nm}$ ， $\lambda_2 = 310\text{nm}$ ， $\lambda_3 = 334\text{nm}$ 。

4. 测定方法：维生素 A 测定法有“第一法”和“第二法”两种方法(中国药典 2000 年版)。

(1) 第一法(直接测定法，适用于纯度高的维生素 A 醋酸酯)

(2) 第二法(皂化法，适用于维生素 A 醇)

第一法(直接测定法，适用于纯度高的维生素 A 醋酸酯)

(1) 测定方法：供试品适量→精密称定→环己烷溶解→定量稀释制成每 1ml 中含 9~15 单位的溶液→照分光光度法→测定其吸收峰的波长→分别在 300、316、328、340 和 360nm 波长处测定吸收度(如不在 326~329nm 之间，则改用第二法测定)→计算各波长处的吸收度与波长 328nm 处吸收度的比值和波长 328nm 处的  $E_{1\text{cm}}^{1\%}$  值。

(2) 含量计算：

每 1g 供试品中含有的维生素 A 的单位 =  $E_{1\text{cm}}^{1\%}(328\text{nm}) \times 1900$

$$E_{1\text{cm}}^{1\%} = \frac{A_{328}}{C \times L \times 100}$$

(3) 校正步骤：

① 如果吸收峰波长在 326~329nm 之间，且所测得各波长比值不超过表 13-2 中规定的  $\pm 0.02$ ，则用  $A_{328}$ (实测) 计算。

② 如果吸收峰波长在 326~329nm 之间，但所测得的各波长吸收度比值超过表 13-2 中规定值的  $\pm 0.02$ ，应按下式求出校正后的吸收度，并计算校正吸收度与实测吸收度的差值对实测吸收度的百分率(简称差值百分率)。

$A_{328}(\text{校正}) = 3.52(2A_{328} - A_{316} - A_{340})$

$$\text{差值百分率} = \frac{A_{328}(\text{校正}) - A_{328}(\text{实测})}{A_{328}(\text{实测})} \times 100\%$$

- ③ 如差值百分率在-3.0%~+3.0%之间,则不用校正吸收度,仍以实测吸收度计算含量。
- ④ 如差值百分率在-15%~ -3%之间,则以校正吸收度计算含量。
- ⑤ 如差值百分率<-15%或>+3%,则供试品须按第二法测定。

(4) 生物效价和换算因数:

1g 维生素 A 醋酸酯相当的单位数是:

$$\frac{1000000\mu\text{g}}{0.344\mu\text{g} / \text{IU}} = 2907000\text{IU}$$

∴ 维生素 A 醋酸酯的吸收系数为 1530

∴ 换算因数

$$\frac{\text{维生素 A 纯品效价 ( IU / g)}}{E_{1\text{cm}(328\text{nm}, \text{环己烷})}^{1\%}} = \frac{2907000}{1530} = 1900$$

应用示例: 中国药典收载的维生素 A 胶丸、维生素 AD 胶丸和维生素 AD 滴剂等均采用本法测定含量。

维生素 AD 胶丸的测定: 精密称取维生素 AD 胶丸装量差异项下的内容物重 0.1287g(每丸内容物的平均装量 0.07985g, 标示量每丸含维生素 A 10 000 单位), 置 10ml 烧杯中, 加环己烷溶解并定量转移至 50ml 量瓶中, 用环己烷稀释至刻度, 摇匀; 精密量取 2ml, 置另一 50ml 量瓶中, 用环己烷稀释至刻度, 摇匀。以环己烷为空白, 测得最大吸收波长为 328nm, 并分别于 300、316、328、340 和 360nm 的波长处测得吸收度如下, 求胶丸中维生素 A 占标示量的百分含量?

波长 (nm)	300	316	328	340	360
测得吸收度 (A)	0.374	0.592	0.663	0.553	0.228

解:

(1) 计算各波长处的吸收度与 328nm 波长处的吸收度比值, 并与规定比值比较。

波长 (nm)	300	316	328	340	360
吸收度比值 ( Ai/A 328)	0.564	0.893	1.000	0.834	0.344

规定比值	0.555	0.907	1.000	0.811	0.299
比值之差	+0.009	-0.014	0	+0.023	+0.045

其中，比值 A360/A328 与规定比值之差为+0.045，超过规定的（±0.02）限度，故需计算校正吸收度。

(2) 计算校正吸收度，并与实测值比较

$$A_{328}(\text{校正}) = 3.52(2A_{328} - A_{316} - A_{340})$$

$$= 3.52(2 \times 0.663 - 0.592 - 0.553) = 0.637$$

$$\frac{A_{328}(\text{校正}) - A_{328}(\text{实测})}{A_{328}(\text{实测})} \times 100 = \frac{0.637 - 0.663}{0.663} \times 100 = -3.92$$

因校正吸收度与实测值之差已超过实测值的-3.0%，故应以 A328（校正）计算含量。

(3) 计算供试品的吸收系数  $E_{1\text{cm}}^{1\%}$  (328nm) 值

$$E_{1\text{cm}}^{1\%}(328\text{nm}) = \frac{A_{328}(\text{校正})}{100 m_s / D} = \frac{0.637}{100 \times 0.1287 / 1250} = 61.87$$

式中 A328（实测）为未经校正的、在 328nm 的波长处测得的吸收度；ms 为取样量；D 为稀释体积。

(4) 计算供试品中维生素 A 效价 (IU/g) 及占标示量的百分含量

$$\begin{aligned} \text{供试品中维生素 A 效价} &= E_{1\text{cm}}^{1\%}(328\text{nm}) \times 1900 \\ &= 61.87 \times 1900 = 117\,553(\text{IU/g}) \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{标示量}\% &= \frac{\text{维生素A效价}(\text{IU/g}) \times \text{每丸内容物平均装量}(\text{g/丸})}{\text{标示量}(\text{IU/丸})} \times 100\% \\ &= \frac{117\,553 \times 0.07985}{10\,000} \times 100\% = 93.87\% \end{aligned}$$

练习题：同学自己做以下两题

(1) 紫外分光光度法测定维生素 A 醋酸酯胶丸含量，取内容物 39.1mg，加环己烷溶解并稀释至 100ml，在下列波长下测得吸收度为：

波长 (nm)	300	316	328	340	360
测得吸收度 (A)	0.390	0.607	0.671	0.550	0.224

已知胶丸内容物平均重量为 0.08736g，其标示量为每丸 3000IU。试求占标示量的百分含量? (94.9%)

(2) 维生素 A 醋酸酯胶丸的含量测定, 取内容物 W, 加环己烷溶解并稀释至 10ml。摇匀, 精密量取 0.1ml, 再加环己烷稀释至 10ml, 使其浓度为 9~15IU/ml。已知内容物平均重量为 80.0mg, 其标示量为每丸 10 000IU。试计算取样量 (W) 的范围是多少? (72~120mg)

## 二、维生素 B1 的分析

### 一、结构和性质

1. 结构 维生素 B1 又称盐酸硫胺, 是由氨基嘧啶环和噻唑环通过亚甲基连接而成的季铵化合物的盐酸盐。

### 2. 性质

- (1) 溶解性
- (2) 杂环上氮原子的性质
- (3) 紫外吸收特性
- (4) 硫色素反应
- (5) 氯化物的特性

### 二、鉴别试验

1. 硫色素反应 (重点) 维生素 B1 在碱性溶液中, 可被铁氰化钾氧化生成硫色素。硫色素溶于正丁醇 (或异丁醇等) 中, 显蓝色荧光。该反应为维生素 B1 的特有反应。

2. 氯化物反应 维生素 B1 的水溶液显氯化物反应。

### 三、含量测定

维生素 B1 及其制剂常用的含量测定方法有: 非水溶液滴定法、紫外分光光度法、硅钨酸重量法和硫色素荧光法等。中国药典采用非水溶液滴定法测定原料药, 而其片剂和注射液, 采用紫外分光光度法测定。

#### 1. 非水溶液滴定法

原理: 维生素 B1 分子中含有两个碱性的已成盐的伯胺 (嘧啶环) 和季铵 (噻唑环) 基团, 在非水溶液中, 醋酸汞存在下, 均可与高氯酸作用。反应的摩尔比为 1:2。

#### 2. 紫外分光光度法

中国药典 (2000 年版) 收载的维生素 B1 片和注射液, 均采用本法测定含量。

#### 3. 硅钨酸重量法

(1) 原理: 维生素 B1 在酸性溶液中, 能与硅钨酸定量地生成组成恒定的硅钨酸盐沉淀, 根据沉淀的重量和供试品的称取量即可计算维生素 B1 的含量。沉淀的组成为  $(C_{12}H_{17}ClN_4OS)_2 \cdot SiO_2(OH)_2 \cdot 12WO_3 \cdot 4H_2O$ , 其分子量为 3479.22, 维生素 B1 的分子量为 337.27。

$$\text{换算因数} = \frac{2 \times 337.27}{3479.22} = 0.1939$$

即：1g 沉淀相当于 0.1939g 的维生素 B1。

(2) 计算：所得沉淀重量与 0.1939 相乘，即得供试品含  $C_{12}H_{17}ClN_4O_5 \cdot HCl$  的重量。

$$\text{含量}\% = \frac{\text{沉淀称量形式} \times \text{换算因数}}{\text{取样量}} \times 100\%$$

### 三、维生素 C 的分析

#### 一、结构和性质

1. 结构：维生素 C 分子结构和糖类相似，具有二烯醇结构和内酯环，且具有两个手性碳原子（C4、C5），因此性质极为活泼，且具有旋光性。

#### 2. 性质

(1) 溶解性 维生素 C 在水溶液中呈酸性；在乙醇中略溶，在氯仿或乙醚中不溶。

(2) 酸性 维生素 C 分子中 C3 上的羟基受共轭效应的影响，易于离解出氢离子，酸性较强（ $pK_{a1}4.17$ ）；C2 上的羟基酸性极弱（ $pK_{a2}11.57$ ），故维生素 C 一般表现为一元酸。

(3) 还原性 维生素 C 结构中有二烯醇结构，有强还原性。能与硝酸银、2, 6-二氯靛酚和碘等发生氧化还原反应，利用该性质可进行鉴别和含量测定。

(4) 旋光性 维生素 C 分子中有两个手性碳原子，故有旋光性。

(5) 紫外吸收特性 维生素 C 有共轭双键，其稀盐酸溶液在 245nm 波长处有最大吸收。

#### 二、鉴别试验

维生素 C 的鉴别反应多基于其还原性。另外，还可用红外光谱法和紫外光谱法等。

##### 1. 与氧化剂反应：

维生素 C 可将硝酸银还原为黑色的单质银，也可将红色的二氯靛酚试液还原为无色的酚亚胺溶液。中国药典以此进行鉴别。

维生素 C 还可还原碱性酒石酸酮、高锰酸钾等氧化剂，使这些试剂褪色，产生沉淀或显色，从而用于鉴别。

##### 2. 紫外吸收光谱法：

#### 三、含量测定

碘量法（重点）。中国药典即用直接碘量法，测定维生素 C 及其片剂、注射液的含量。

1. 原理：维生素 C 具有还原性，可被不同氧化剂定量氧化，可用氧化还原法测定含量。

2. 方法：维生素 C 原料的含量测定 取本品约 0.2g → 精密称定 → 加新沸过的冷水 100ml

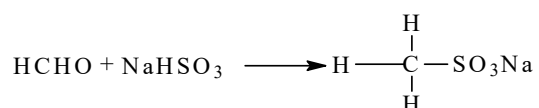
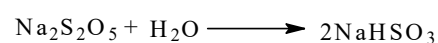
与稀醋酸 10ml 使溶解→加淀粉指示液 1ml→立即用碘滴定液 (0.1mol/L) 滴定→显蓝色并在 30 秒钟内不褪。

### 3. 说明:

(1) 维生素 C 与碘的反应摩尔比是 1:2, 每 1ml 碘滴定液 (0.1mol/L) 相当于 8.806mg 的维生素 C。

### (2) 维生素 C 注射液的含量测定

维生素 C 注射液中加入亚硫酸氢钠或焦亚硫酸钠作抗氧化剂, 由于亚硫酸氢钠等也要消耗碘液, 而使测定结果偏高。中国药典规定, 维生素 C 注射液含量采用碘量法测定, 需加丙酮作掩蔽剂, 消除亚硫酸氢钠的干扰。



## 四、维生素 D 的分析

### 1. 结构与性质

结构: 开环的甾体

性质:

性状: 无色针状结晶或白色结晶性粉末; 无臭, 无味; 遇光、空气易变质

溶解性: 不溶于水, 在氯仿乙醚中易溶

## 五、维生素 E 的分析

### 一、结构和性质

1. 结构 维生素 E 为苯并二氢吡喃醇的衍生物, 苯环上有一个乙酰化的酚羟基。具有  $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\gamma$  和  $\delta$  等多种异构体, 其中以  $\alpha$ -异构体的生理活性最强。

### 2. 性质

(1) 外观性状和溶解性

(2) 紫外吸收特性

(3) 易水解、氧化 维生素 E 苯环上有乙酰化的酚羟基, 在酸性或碱性溶液中加热, 可水解生成游离生育酚, 故常作为特殊杂质进行检查。游离生育酚在有氧或其它氧化剂存在时, 则进一步氧化生成有色的醌型化合物, 尤其在碱性条件下, 氧化反应更易发生。

### 二、鉴别试验 (重点)

1. 硝酸氧化显色 维生素 E 在酸性条件下, 水解生成生育酚, 可被硝酸氧化成生育红

而显橙红色。

2. 三氯化铁-联吡啶反应 在碱性条件下，维生素 E 水解生成游离生育酚，生育酚经乙醚提取后，被  $\text{Fe}^{3+}$  氧化生成对生育醌；同时  $\text{Fe}^{3+}$  被还原为  $\text{Fe}^{2+}$ ，后者与联吡啶络合成红色配离子。

### 三、检查

中国药典（2000 年版）采用硫酸铈滴定法检查制备过程中未酯化的生育酚。

游离生育酚具有还原性，可与硫酸铈定量发生氧化还原反应。故在一定条件下，以消耗硫酸铈滴定液的体积数为限量指标，即可控制游离生育酚的限量。

### 四、含量测定

维生素 E 的含量测定方法很多。利用其水解产物生育酚的还原性，可用铈量法测定；或将铁（III）还原为铁（II）后，再与不同试剂生成配位化合物进行比色测定。近年来，中国药典、USP、BP 等国家药典多采用气相色谱法。

## 第八节 抗生素类药物分析

### 概述

抗生素是一类重要的药物，临床上应用最多的是抗生素，在药品使用中占地份额最大，一般都在 40% 以上。

举例：

临床上应用的抗生素大都有生物合成的，经过发酵、提纯制得，因此，药物中就会有许多杂质，引起过敏反应等。

所以为了保证用药的安全与有效，抗生素常规检验应包括：

- (1)、鉴别试验 用化学方法或生物学方法证明是何种抗生素
- (2)、异常毒性试验 限制产品种的毒性杂质
- (3)、无菌试验 检查药品是否无菌
- (4)、水份测定 限制过高水份，以免影响产品的稳定性
- (5)、热原试验 检查药品中的致热物质
- (6)、溶液澄清度检查 限制不溶性杂质
- (7)、酸碱度测定
- (8)、降压试验 检查降压物质
- (9)、含量测定或效价测定 确定含量或效价

抗生素含量或效价测定主要有：物理化学测定法和微生物检定法

微生物检定法：是以抗生素抑制细菌生长能力或杀菌能力作为衡量标准。

优点：方法灵敏度高，用量少，与临床较接近，更符合实际；

缺点：测定时间长，误差大，重复性差。

物理化学测定法：常规药物分析方法，

根据抗生素的化学结构特点，利用物理性质或化学反应来测定。

优点：操作简单，省时，准确

缺点：不一定符合实际抑菌或杀菌能力。

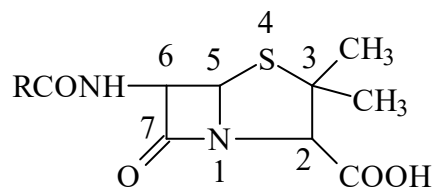
## β-内酰胺类抗生素

### 一、结构特征

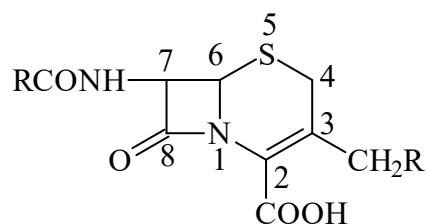
β-内酰胺类：青霉素类和头孢菌素

分子中都含有β-内酰胺环

青霉素类：



头孢菌素类：



青霉素类的结构是由侧链 RCO 及母核 6-氨基青霉烷酸 (6-APA)，母核由β-内酰胺环与氢化噻唑环并合而成的。

头孢菌素类的结构是由侧链 RCO 及母核 7-氨基头孢菌烷酸 (7-ACA) 组成母核是由β-内酰胺环与氢化噻嗪环组合而成的。

β-内酰胺环为四元环，具有较大张力，因此容易发生开环反应。

### 二、化学性质

#### 1、酸性

分子中具有羧基，因此具有酸性，能和碱（无机碱或有机碱）成盐。

如青霉素钠、钾盐等

#### 2、旋光性

青霉素含有 3 个手性碳原子： $C_2$ 、 $C_5$ 、 $C_6$

头孢菌素含有 2 个手性碳原子： $C_6$ 、 $C_7$

所以具有旋光性

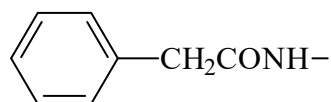
#### 3、紫外吸收特征

青霉素母核无紫外吸收，因为母核没有共轭系统

但其侧链如有苯环等共轭系统，则有紫外吸收

如：青霉素

R:



则在 257nm、264nm 波长处有吸收峰

头孢菌素：母核中具有  $O=C-N-C=C$  结构，因此有紫外吸收特征

吸收波长在 260nm，这是 7-ACA 母核的特征吸收峰。

#### 4、β-内酰胺环的不稳定性

干燥纯净的青霉素很稳定，对热也稳定，如：结晶青霉素钾盐，在 105℃ 加热 1.5 小时，效价也不降低，基本无变化，但青霉素水溶液很不稳定，水溶液在 30℃ 放置 24 小时，则效价下降 56%。

这主要是由于 β-内酰胺环不稳定引起的，β-内酰胺环容易受酸碱、重金属、青霉素酶、羟胺等影响发生环的破裂而失去抗菌作用，甚至引起过敏反应。

举例：青霉素尽量不用葡萄糖水化（PH4.1 左右），化完药后应立即静滴，静滴时间不宜过长。

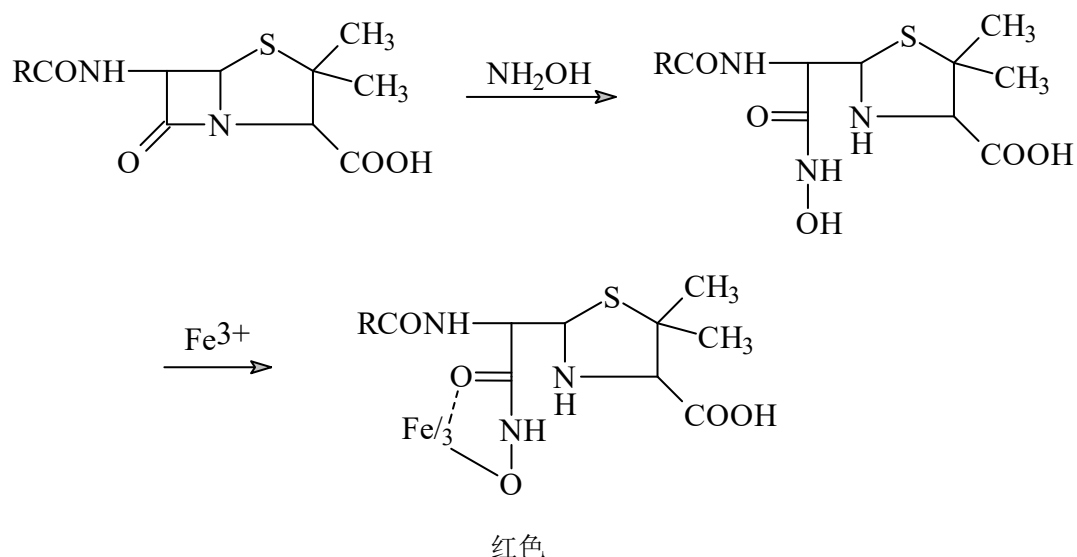
相对来说，头孢菌素也会发生 β-内酰胺环开裂，但相对稳定性要高一点。

举例：医院中要求青霉素类药物，不管静滴用还是口服用，都必须做皮试，头孢菌素则要求静滴药物作皮试。

### 三、鉴别试验

#### 1、羟戊酸铁反应

青霉素与羟胺作用生成羟戊酸衍生物，在中性溶液中与  $Fe^{3+}$  作用生成红色配位化合物。



#### 2、焰色反应

钠盐           黄色火焰

钾盐           紫色火焰

#### 3、有机胺盐的特殊反应

青霉素可以和有机碱成盐，如普鲁卡因青霉素，酸化后可析出普鲁卡因，因具有芳伯胺基，有重氮化-偶合反应。

#### 4、与硫酸及硫酸-甲醛试剂呈色反应

多数青霉素和头孢菌素遇硫酸在冷时和加热时都无变化，而遇硫酸-甲醛试剂有较显著的颜色变化，可供鉴别。

如：

	$H_2SO_4$	$H_2SO_4$ 100℃ 加热 1 分钟	$H_2SO_4$ -甲醛	$H_2SO_4$ -甲醛 100℃ 加热 1 分 钟
羟苄青霉素	无色	无色	无色	暗黄
氨苄青霉素	无色	无色	无色	暗黄

普鲁卡因青霉素	无色	无色	无色	棕红色
头孢氨苄	无色	淡黄色	淡黄色	黄色

#### 5、红外光谱法

抗生素红外吸收图谱与对照图谱比较，一致

#### 四、检查

检查内容较多，溶液澄清度，颜色，酸碱度，水份，异常毒性，热源，降压物质等。

#### 五、含量测定

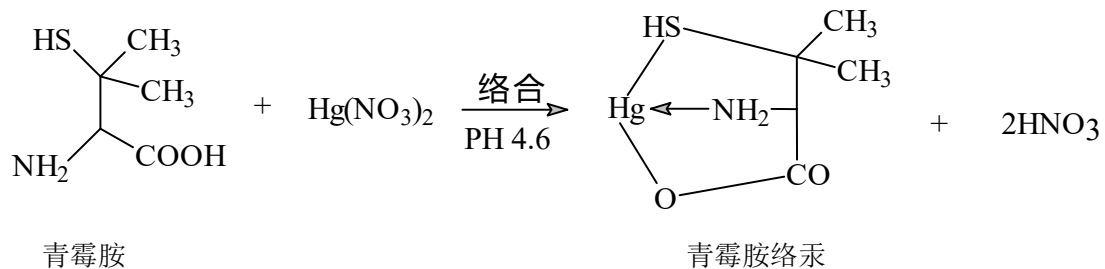
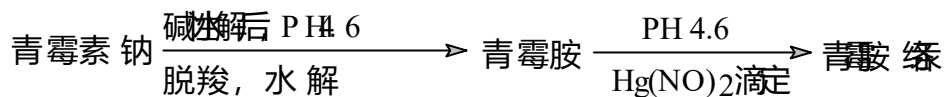
微生物测定法

物理化学测定法：主讲，文献报道较多

如：紫外分光光度法（氨苄西林钠）、酸碱滴定法、碘量法（头孢氨苄）、高效液相色谱法（头孢拉定）、汞量法（青霉素钠）。

青霉素钠——硝酸汞电位滴定法

原理：



分二次测定：

第一次，是青霉素水解后滴定，测出总青霉素含量；

第二次，不经水解直接滴定，测出降解物百分含量；

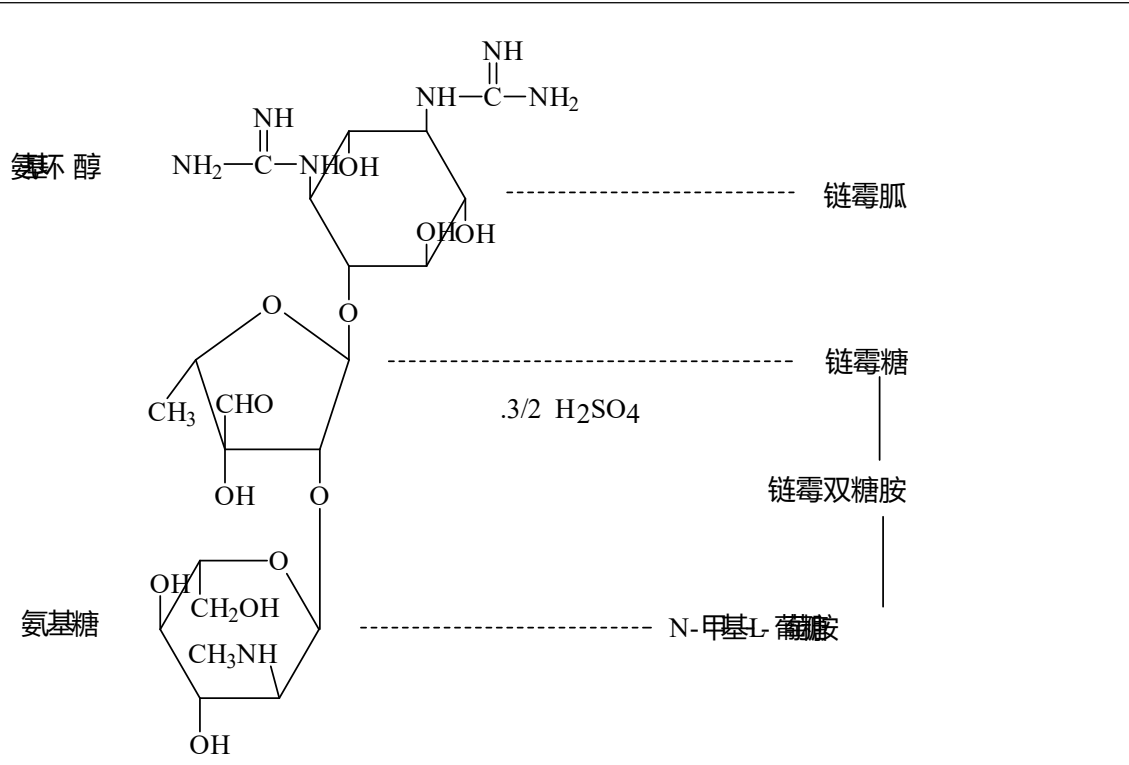
二者之差即为青霉素百分含量。

### 氨基糖甙类抗生素的分析

本类抗生素是以氨基环醇与氨基糖缩合而成，故称为氨基糖甙类抗生素，目前临床上使用有：链霉素、庆大霉素、卡那霉素、丁安卡那霉素、新霉素等

硫酸链霉素

一、化学结构



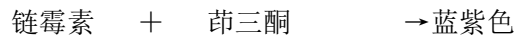
二、化学性质

- 1、3 个碱性中心，能和酸成盐
- 2、具有甙键，能发生水解，水解成各部分单元
- 3、链霉糖部分有醛基，能和各种氧化剂 (KMnO<sub>4</sub>、KClO<sub>4</sub>、H<sub>2</sub>O) 羰基试剂、羟胺、半胱胺酸等反应。
- 4、水解后链霉糖能发生重排生成麦芽酚。

三、鉴别

1、茚三酮反应

由于链霉素具有氨基糖甙结构，具有羟基胺类和 α-氨基酸的性质

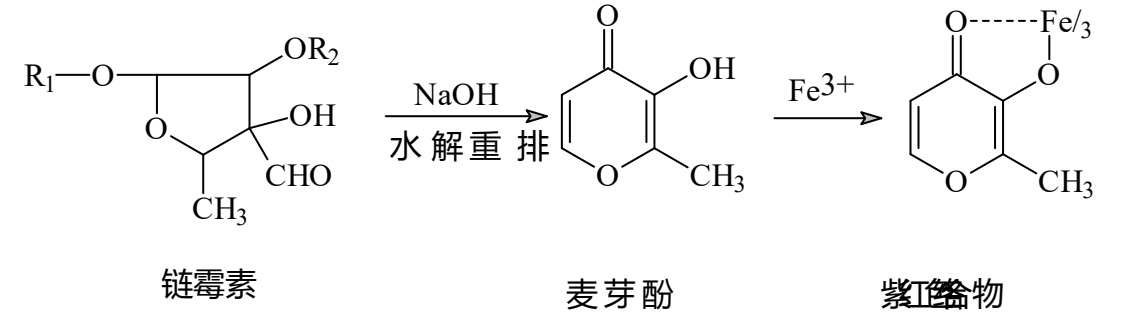


2、N-甲基葡萄糖胺反应 (Elson-Morgan) 反应

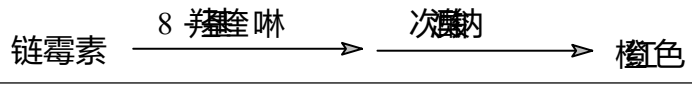
链霉素水解后产生 N-甲基葡萄糖胺，加乙酰丙酮，对二甲氨基苯甲醛，产生红色

3、麦芽酚反应 (Maltol)

本品水溶液，加 NaOH，水浴加热后，加硫酸铁铵溶液即显紫红色，为链霉素特有反应。



4、坂口反应 (Sakayuchi)



链霉素上链霉胍的特有反应

#### 5、硫酸盐鉴别



#### 四、含量测定

采用微生物测定法

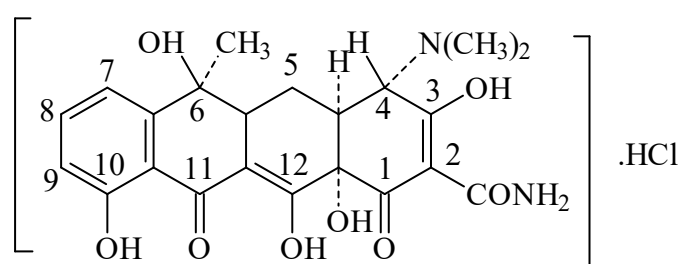
链霉素一般用国际单位表示

### 四环素类抗生素

本类抗生素分子中都含有4个环，故称为四环类抗生素

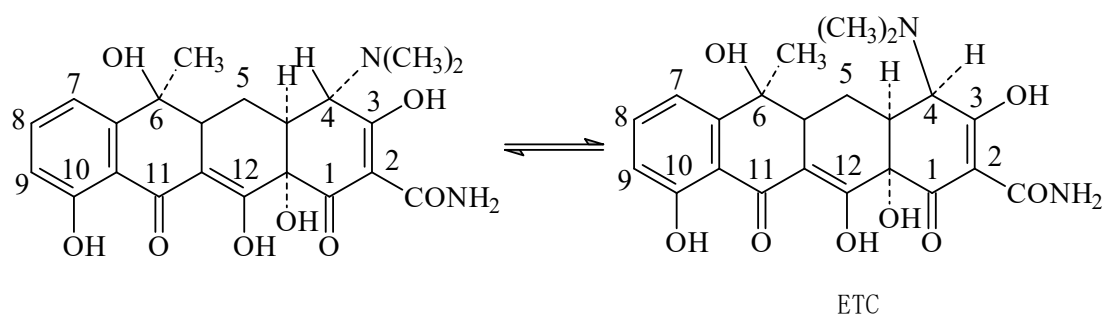
盐酸四环素

#### 一、结构

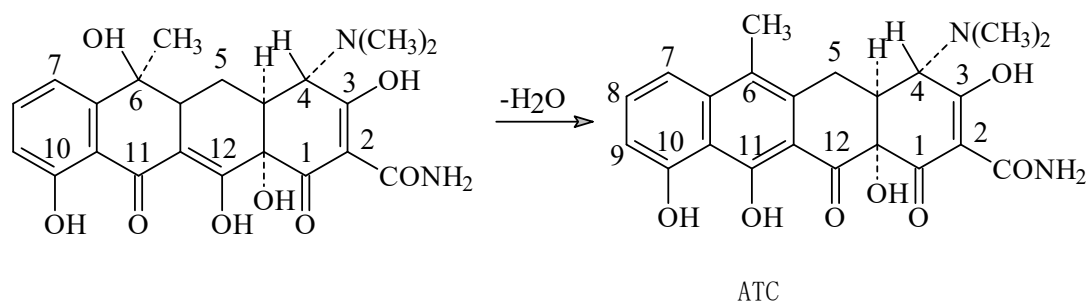


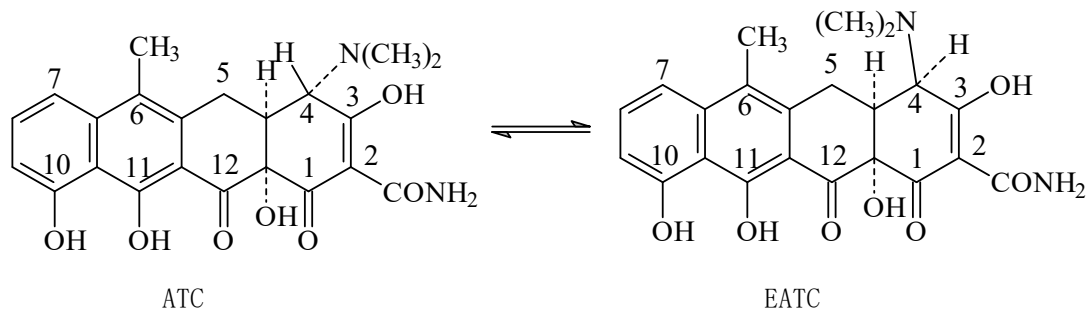
#### 二、化学性质

- 1、手性碳原子，具有旋光性，比旋度为 $-240 \sim -258$
- 2、含有酚羟基（10位），烯醇型羟基（3、12位），因而显弱酸性。能和碱成盐。
- 3、含有二甲氨基（ $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ）和酰胺基（ $-\text{CONH}_2$ ），因而显碱性，能和酸成盐。
- 4、四环素是两性化合物，遇酸或碱均能成盐。
- 5、易发生差向异构化反应，形成无抗菌作用的差向异构体（ETC）。

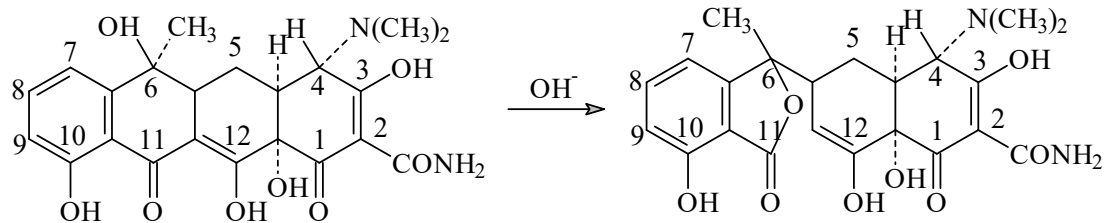


- 6、在加热情况下，易形成脱水四环素（ATC），脱水四环素易发生差向异构化，形成差向脱水四环素（EATC）。





7、在碱性溶液中四环素的碳环容易破裂，生成无活性的异四环素。



8、与金属离子形成配位化合物

脱水四环素（ATC）、4-差向脱水四环素（EATC）、细胞毒性比四环素大 250 倍，4-差向四环素的细胞毒性比四环素大 70 倍，所以，四环素药物中必须控制这些杂质。

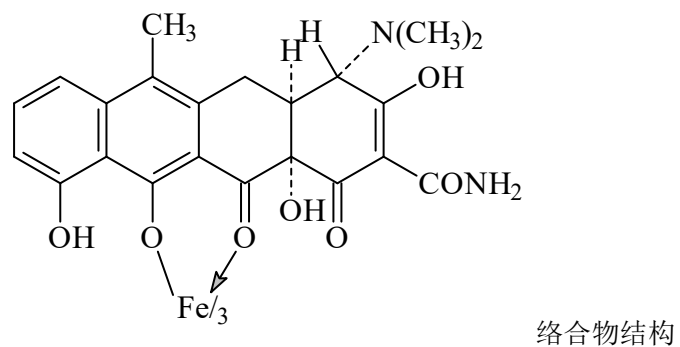
举例：梅花 K 胶囊

四环素外观色泽变深往往是脱水杂质含量较高。

### 三、鉴别

#### 1、显色反应

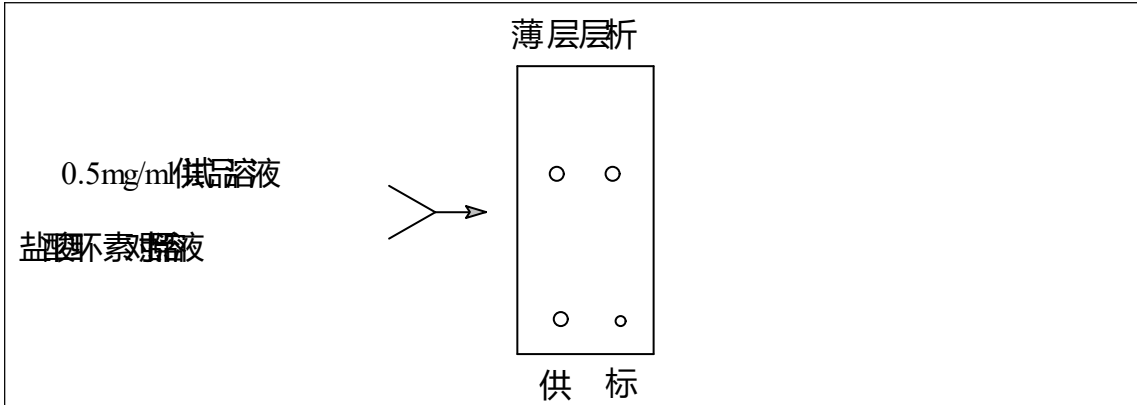
四环素与硫酸作用，生成脱水四环素，溶液显深紫色，再加三氯化铁试液后，生成脱水四环素铁络合物，溶液显红棕色。



#### 2、氯化物鉴别

为盐酸盐，所以具有氯化物鉴别反应。

#### 3、薄层层析

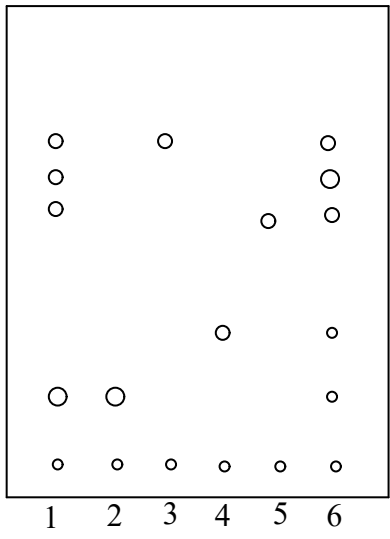


供试品斑点颜色，位置与对照品斑点相同。

**四、检查**

有关杂质：ETC、ATC、EATC、CTC(金霉素)

采用薄层层析



- 1. 5mg/ml 供试品
- 2. 0.2mg/ml 差向四环素
- 3. 0.025mg/ml 脱水四环素
- 4. 0.025mg/ml 差向脱水四环素
- 5. 0.1mg/ml 金霉素
- 6. 0.05mg/ml 四环素、0.1mg/ml 金霉素、0.025mg/ml 差向脱水四环素、0.025mg/ml 脱水四环素、0.2mg/ml 差向四环素

**作业：**

- 2、阿司匹林及其制剂中的游离水杨酸是如何引入的？简述检查的原理及其限量
- 3、《中国药典》现行版采用何种方法测定硫酸阿托品的含量？说明此方法的原理，并分析影响其测定的因素有哪些？

章： 第七章

课题： 中药制剂检验技术简介

教学目的及要求（包括本课题要完成的教学任务、专业知识、专业技能、素质能力培养等）：

### 教学目的与要求

1、知识目标：

- ①了解中药制剂检验的基本原理和方法。
- ②熟悉中药制剂的质量标准和检验要求。
- ③掌握中药制剂中常见成分的分析方法。

2、能力目标：

- ①能够对中药制剂进行基本的质量检验。
- ②能够正确操作中药制剂检验的仪器和设备。
- ③能够分析中药制剂的检验结果并判断其质量。

3、素养目标：

- ①培养细致入微的实验态度，确保中药制剂检验结果的准确性。
- ②增强质量意识，理解中药制剂检验对药品安全的重要性。
- ③树立文化自信，理解中药制剂在中医药文化中的重要地位。

4、课程思政：

- ①通过中药制剂检验的讲解，培养学生的文化自信和民族自豪感。
- ②结合中药制剂检验的实际案例，强调中药质量对公众健康的影响。
- ③通过中药制剂检验的多样性，引导学生树立创新意识，鼓励探索新技术。

教学重点及难点：

**重 点：** 中药制剂分析的基本程序；中药指纹图谱定义、特点

**难 点：** 中药指纹图谱定义、特点。

**课 时：** 2 学时

教学方法及手段： 多媒体讲授

教学过程：

#### 基本概念

1. 中药制剂检验技术：是以现代分析理论为基础，运用各种分析方法和技术对中药制剂质量进行检验的一门专业课。
2. 中药制剂：是在中医药理论指导下，以中药为原料，按规定的处方和方法加工制成的具有一定剂型和规格，用于防病、治病的药品。又称为中成药。生产领域中：中药制剂；经营使用中：中成药。
3. 药品质量：反映药品符合法定质量标准和预期效用的特性之总和。

#### 第一节 概 述

★一、学习目的、意义

（一）中药制剂检验的意义

1. 中药制剂检验是控制药品质量的重要的技术监督手段
2. 保证并提高中药制剂质量，促进中药现代化
3. 培养三种能力：
  - ①根据药品标准，对中成药进行全面检验的能力。

②解决生产储存中的质量问题。

③根据处方和工艺，建立药品质量标准的能力（创新能力）。

## （二）中药制剂检验的任务

运用现代分析手段和方法（包括物理学、化学、生物学和微生物学等），对中药制剂的各个环节（原料、半成品及成品）进行质量分析，如原料药材是否合格，在制剂中是否可以检出，有效成分含量是否符合规定，有毒成分是否超过限量等，从而全面保证中药制剂质量。

（三）中药制剂分析的对象：中药制剂中起主要作用的有效成分、毒性成分或其他影响疗效、质量的化学成分。

## ▲二、中药制剂检验的特点

与西药制剂检验比较，难度较大，问题较多，更具挑战性

1. 成分复杂，干扰性较大，供试品（溶液）制备困难，多需复杂的预处理。
2. 杂质及有害物质易混入，纯度检查工作量大。
3. 被检成分多样且含量较低，多采用现代分析技术，如各种色谱法和光谱法。
4. 目前尚有相当多的制剂有效成分（指标性成分）不明确，缺乏客观的内在质量标准，需积极开展药检科研工作，全面提高中成药检验工作水平，故更具挑战性。

## ●三、影响中药制剂质量的因素

1. 原料药材的影响
2. 加工炮制方法的影响
3. 中药制剂工艺的影响
4. 中药制剂辅料、包装及贮藏条件的影响

【注】合格的药品不是检验出来的，而是生产管理出来的，因此必须实行全面质量管理（TQC），推行GMP。

## 第二节 中药制剂检验的发展概况

### ●中药制剂检验的发展概况

1. 上世纪五十至七十年代，近代经典的分析方法和技术逐渐介入中药制剂检验工作。药品标准中设立了鉴别、检查和含量测定等质控项目，使得中药制剂分析逐渐摆脱了以往比较表观粗略的落后局面，具备了现代药物检验的雏形。
2. 改革开放以来，中药制剂检验无论在质量标准方面，还是在控制药品真伪优劣的内容和方法上，尤其在检测新技术新手段的应用方面，都有了迅速地发展。体现了中药制剂质量控制与现代科学技术的紧密结合、显示出中药制剂检验工作整体水平的显著提高。
3. 应该清楚地看到，目前中药制剂质量控制和检验工作仍存在某些不足和缺陷。相当数量的中成药质量标准尚不完善；中药饮片、制剂半成品缺乏科学的质量标准；制剂中重金属、残留农药等有害物质尚未得到有效控制；由于技术设备所限，生产过程中缺乏工艺参数的在线检测和有效控制。致使产品批次间内在质量差异较大等。因此，建立符合中医药特点的现代中药制剂质量控制体系已成为中药制剂发展进程中必须解决的重大课题。

## 作业：

1. 简述中药制剂检验工作的意义和特点。
2. 简述影响中药制剂质量的因素。
3. 总结中药制剂检验的发展阶段，并指出各阶段的特点。

章： 第八章

课题： 药品生物检定技术简介

教学目的及要求（包括本课题要完成的教学任务、专业知识、专业技能、素质能力培养等）：

**教学目的与要求**

1、知识目标：

- ①了解药品生物鉴定的基本原理和方法。
- ②熟悉无菌检查、微生物限度检查等生物鉴定技术的操作步骤。
- ③掌握抗生素效价和生化药物效价的生物检定方法。

2、能力目标：

- ①能够进行无菌检查和微生物限度检查。
- ②能够正确操作生物鉴定仪器并进行数据分析。
- ③能够根据生物鉴定结果判断药品的安全性。

3、素养目标：

- ①培养严谨的实验态度，确保生物鉴定结果的准确性。
- ②增强安全意识，理解生物鉴定对药品安全的重要性。
- ③树立创新意识，探索生物鉴定中的新技术和新方法。

4、课程思政：

- ①通过生物鉴定的讲解，培养学生的科学精神和严谨态度。
- ②结合生物鉴定的实际案例，强调药品安全对公众健康的影响。
- ③通过生物鉴定的多样性，引导学生树立创新意识，鼓励探索新技术。

教学重点及难点：

**重 点：** 药品质量控制工程中常用的生物检定技术项目

**难 点：** 药品质量控制工程中常用的生物检定技术项目

**课 时：** 2 学时

教学方法及手段： 多媒体讲授

教学过程：

**第一节 无菌检查（了解）**

一、无菌检查法概念：

无菌检查法系用于检查药典要求无菌的药品、医疗器具、原料、辅料及其他品种是否无菌的一种方法。

若供试品符合无菌检查法的规定，仅表明了供试品在该检验条件下未发现微生物污染。

二、常用的无菌检查法

包括薄膜过滤法和直接接种法。

薄膜过滤法适合于有抗菌作用或大容量的供试品。

直接接种法适合于非抗菌作用的供试品。

只要供试品性状允许，应采用薄膜过滤法。进行供试品无菌检查时，所采用的检验方法和检验条件应与验证的方法相同。

三、无菌检查法具体方法

2020 版药典无菌检查法方法验证及操作要点：见《中国药典》（2020 年版二

## 第二节 微生物限度检查 (熟悉)

### 供试品的无菌检查

#### 无菌检查法

包括薄膜过滤法和直接接种法。只要供试品性状允许, 应采用薄膜过滤法。

进行供试品无菌检查时, 所采用的检验方法和检验条件应与验证的方法教学相同。

#### 检验数量与检验量

##### 过程

检验数量: 指一次试验所用 T 最小包装的数量。

抗生素类药与非抗生素类药品的最少检验量是相同的。

表 1、表 2、表 3 中最少检验数量不包括阳性对照试验的供试品用量, 也不包括验证试验用量。若采用薄膜过滤法, 应增加 1 / 2 的最小检验数量作阳性对照用。只要供试品特性允许, 应将所有容器内的全部内容物过滤。若采用直接接种法, 应增加供试品 1 支 (或瓶) 作阳性对照用。

检验量: 指一次试验所用 T 的总量 (g 或 ml)。

每份培养基接种供试品的量按表 2、表 3 规定。表 3 上市抽验样品 (固体制剂) 的最少检验量

#### 阳性对照和阴性对照

##### 阳性对照 (+)

根据供试品特性选择阳性对照菌 (小于 100cfu), 48~72h 应生长良好。

无抑菌作用及抗革兰氏阳性菌的 T——金黄色葡萄球菌

抗革兰氏阴性菌的 T——大肠埃希菌

抗厌氧的 T——生孢梭菌

抗真菌的 T——白色念珠菌

##### 阴性对照 (-)

相应溶剂和稀释液同法操作不得有菌生长

## 第三节 抗生素效价的微生物检定法 (熟悉)

### 一、检定原理

#### 标准品溶液和供试品溶液

量反应平行线原理: 在相同试验条件下, 标准品溶液和供试品溶液对试验菌所得的量反应曲线, 在一定剂量范围内互相平行

#### 检定方法

管碟法: 二剂量法、三剂量法

浊度法: 二剂量法、三剂量法、标准曲线法

### 二、试验菌

#### 管碟法试验菌:

枯草芽孢杆菌、短小芽孢杆菌、金黄色葡萄球菌、藤黄微球菌、大肠埃希菌、啤酒酵母菌、肺炎克雷

伯菌、支气管炎伯德特菌。

#### 浊度法试验菌:

金黄色葡萄球菌、大肠埃希菌、白色念珠菌

### 三、管碟法

利用抗生素在琼脂培养基内的扩散作用, 比较标准品与供试品两者对接种的试验菌产生

抑菌圈的大小，以  
测定供试品效价的一种方法。

国际上抗生素药品检定的经典方法。

《中国药典》法定方法：二剂量法和三剂量法

#### 四、浊度法

利用抗生素在液体培养基中对试验菌生长的抑制作用，通过测定培养后细菌浊度值的大小，比较标准品与供试品对试验菌生长抑制的程度，以测定供试品效价的一种方法。

《中国药典》现行版法定方法：标准曲线法、二剂量法和三剂量法。

### 第四节 生化药物效价的生物检定法（了解）

#### 生化药品

采用生物化学方法，从生物材料中分离、纯化、精制而成的用以治疗、预防和诊断疾病的药品如氨基酸、肽、蛋白质、酶类

剂量以效价（单位）表示

《中国药典》现行版正文下列入【效价测定】

多采用生物检定技术测定效价

### 第五节 药品的安全性检查（熟悉）

#### 一、异常毒性检查

给予小鼠一定剂量的供试品溶液，在规定时间内观察小鼠出现的死亡情况，以判定供试品是否符合规定的一种方法

《中国药典》现行版以小鼠在给药后 48 小时内不

得有死亡为异常毒性检查合格

常规给药途径包括静脉注射、腹腔注射、皮下注射和口服给药。

#### 二、热原检查

将一定剂量的供试品，静脉注入家兔体内，在规定时间内，观察家兔体温升高的情况，以判定供试品中

所含热原的限度是否符合规定的方法。

热原系指药品中含有的能引起体温升高的杂质，目前多认为是指细菌内毒素的脂多糖。

#### 三、细菌内毒素检查

利用鲎试剂来检测或量化由革兰阴性菌产生的细菌内毒素，以判断供试品中细菌内毒素的限量是否符合规定的

一种方法

细菌内毒素是革兰阴性菌细胞壁的构成成分，可激活中性粒细胞，造成内源性热原质释放，作用于体温调节中

枢引起机体发热。

内毒素是药品热原检查不合格的主要原因

《中国药典》现行版中细菌内毒素检查方法包括凝胶法和光度测定法

#### 四、升压及降压物质检查

升压物质检查法

比较垂体后叶标准品与供试品升高大鼠血压的程度，以判定供试品中所含升压物质的限度是否符合规定的

方法。

降压物质检查法

比较组胺对照品与供试品引起麻醉猫血压下降的程度，以判定供试品中所含降压物质的限度是否符合规定

的方法。

五、过敏反应检查

将一定量的供试品溶液注入豚鼠体内，间隔一定时间后静脉注射供试品进行激发，观察动物出现过敏反应

的情况，以判定供试品是否引起动物全身过敏反应。

作业：

章： 第九章

课题： 体内药物分析简介

教学目的及要求（包括本课题要完成的教学任务、专业知识、专业技能、素质能力培养等）：

**教学目的与要求**

1、知识目标：

- ①了解体内药物分析的基本原理和方法。
- ②熟悉体内药物分析的常用技术和操作步骤。
- ③掌握体内药物分析在药物代谢研究中的应用。

2、能力目标：

- ①能够进行体内药物分析的基本操作。
- ②能够正确操作体内药物分析仪器并进行数据分析。
- ③能够根据体内药物分析结果判断药物的代谢情况。

3、素养目标：

- ①培养严谨的实验态度，确保体内药物分析结果的准确性。
- ②增强数据分析能力，能够从实验结果中得出合理结论。
- ③树立创新意识，探索体内药物分析中的新技术和新方法。

4、课程思政：

- ①通过体内药物分析的讲解，培养学生的科学精神和严谨态度。
- ②结合体内药物分析的实际案例，强调药品安全对公众健康的影响。
- ③通过体内药物分析的多样性，引导学生树立创新意识，鼓励探索新技术。

教学重点及难点：

**重 点：** 药品的种类、采集、贮存和制备方法；体内药物分析常用方法与应用

**难 点：** 蛋白质的去除方法

**课 时：** 2 学时

教学方法及手段： 多媒体讲授

教学过程：

**第一节 概述（熟悉）**

体内药物分析的性质与意义

体内药物分析是药物分析的重要分支，是一门研究生物机体中药物及其代谢物和内源性物质的质与量变化规律的分析方法学。着重介绍本学科在临床药学研究中的意义。

体内药物分析的对象和任务

血液是体内药物分析的主要对象。除血液外，尚有尿液、唾液、毛发和脏器较为常用的生物体液和组织。

体内药物分析的主要任务是进行分析方法学研究，探讨各种方法应用于体内药物分析中的规律性问题，并简要介绍体内药物分析在药物的临床应用及研究方面的任务。

体内药物分析的特点与要求

探讨生物样品的特点及分析目的与分析方法之间的相互关系。并简要介绍体内药物分析方法的发展趋势。

体内药物分析的发展概况及学科热点

简要介绍国内外体内药物分析这一交叉学科的建立与发展概况,以及当前本学科的热点问题。

体内药物分析相关的基础知识

药物的体内过程

药物的吸收

主要回顾药物的胃肠道吸收过程及其影响因素;对药物的其他途径吸收过程不作具体介绍。

药物的分布

主要介绍药物在体内的分布过程与其自身的结构和性质之间的关系;血流量与膜通透性、药物与血浆蛋白的结合等对药物分布的影响。

药物的生物转化

探讨药物代谢的反应类型及过程、药物代谢产物的药理活性,以及影响药物代谢的主要因素。

药物的排泄

主要介绍药物的肾排泄、胆汁排泄过程及其影响因素;对其他排泄途径不作具体介绍。

## 第二节 药品的种类、采集与贮存(掌握)

血药浓度与临床效应的关系

血药浓度的变化与药理作用“量”的变化之间存在着必然联系,本节从药物临床效应的个体差异性、游离药物浓度与药效关系、活性代谢物与药效的关系、有效血药浓度范围等四方面简要介绍血药浓度与临床效应的关系,并探讨其影响因素。

血药浓度与合理用药

大多数药物的药理作用是体内药物与特异性受体相互作用的结果,血药浓度可间接反映药物在受体部位的浓度,成为研究药物体内过程及其作用规律的重要参数。

本节根据血药浓度及药理效应的影响因素探讨血药浓度与临床合理用药的关系,并给出与血药浓度密切相关的药代动力学参数:

药-时曲线(Drug Concentration-Time Curve)

药-时曲线下面积(AUC)

峰值血药浓度(C<sub>max</sub>)

达峰浓度(T<sub>max</sub>)

生物利用度(Bioavailability)

表现分布容积(V<sub>d</sub>)

半衰期(t<sub>1/2</sub>)

稳态血药浓度(C<sub>ss</sub>)

治疗药物监测

从以下四方面简要介绍治疗药物监测的意义、原则及其发展概况:

治疗药物监测与临床给药方案个体化

进行治疗药物监测的原则

监测的药物种类

治疗药物监测的发展与展望

血药浓度测定种类

游离型和结合型药物总浓度的测定

游离型药物浓度的测定

药物活性代谢物的测定

对映体药物的测定

内源性活性化合物的测定

### 第三节 药品的制备（熟悉）

生物样品的种类、采集和制备

体内药物分析采用的生物样品包括：血液、尿液、唾液、毛发、脏器组织、乳汁、精液、脑脊液、泪液、胆汁、胃液、胰液、淋巴液、粪便等生物的体液、组织和排泄物。其中最常用的是血液中的血浆和血清。

本节主要详细介绍血液（血浆、血清及全血）和尿液、唾液、组织和毛发等较为常用生物样品的特点、应用、采集与制备方法, 简要介绍乳汁和精液的特点与应用情况。

生物样品的贮存与处理

简要介绍血浆、血清、尿液、唾液等常用生物样品的处置与保存条件。

### 第四节 体内药物分析常用分析方法与应用（了解）

在测定体内药物及其代谢物时，除了少数情况将体液作简单处理后进行直接测定外，一般在测定之前要采取适当的样品预处理技术——实施分离、净化、浓集、化学衍生化等，从而为药物的测定创造良好条件。

对于生物样品的预处理很难规定固定的程序和方式，而必须结合测定实际和具体要求，采取恰当的技术。

常用的生物样品预处理技术：

详细讨论各种去除蛋白质方法的原理、特点、具体操作及注意事项；

详细讨论液—液提取法和固相萃取法的特点、萃取条件、技术要求、具体操作及注意事项；

酸水解和酶水解技术的特点、条件及应用；

简要介绍经有机破坏法和各种化学衍生化法的特点及其应用；

简要介绍经微萃取、超临界流体萃取和膜萃取等新技术的特点及其应用。

### 第五节 兴奋剂检测（了解）

作业：

章： 第十章

课题： 药物分析与新药开发

教学目的及要求（包括本课题要完成的教学任务、专业知识、专业技能、素质能力培养等）：

**教学目的与要求**

1、知识目标：

- ①了解药物分析在新药开发中的作用和意义。
- ②熟悉新药开发过程中药物分析的关键技术和方法。
- ③掌握药物分析在新药质量控制中的应用。

2、能力目标：

- ①能够在新药开发过程中应用药物分析技术。
- ②能够根据新药开发的需求选择合适的分析方法。
- ③能够分析新药开发中的药物分析数据并判断其质量。

3、素养目标：

- ①培养严谨的实验态度，确保新药开发中药物分析结果的准确性。
- ②增强创新意识，理解药物分析在新药开发中的重要性。
- ③树立责任意识，理解新药开发对公众健康的影响。

4、课程思政：

- ①通过药物分析在新药开发中的讲解，培养学生的创新精神和责任意识。
- ②结合新药开发的实际案例，强调药品质量对患者安全的重要性。
- ③通过药物分析在新药开发中的多样性，引导学生树立创新意识，鼓励探索新技术。

教学重点及难点：

**重 点：** 新药开发的基本程序及药物分析的任务与作用

**难 点：** 新药开发的基本程序及药物分析的任务与作用

**课 时：** 2 学时

教学方法及手段： 多媒体讲授

教学过程：

第一节 概述（了解）

新药

未在中国境内上市销售的药品

改变剂型

改变给药途径

增加新适应证的药品

第二节 新药研制开发的主要过程（了解）

一、新药研制开发的基本程序

（一）选题与论证

1. 市场：选择市场需求量大、竞争产品少、价格适中的品种
2. 功能：疗效和不良反应
3. 效益与风险：对制造成本、盈亏平衡点和投资收益率进行评估

（二）立题

（三）设计方案

### 第三节 新药研发和申报的内容及要求（了解）

作业：