

药物分析

——复习要点 (4-10章)

姚彤炜

(浙江大学)

第4章 药物制剂分析

制剂分析特点

- ✧ 鉴别的专属性 and 灵敏度不同
- ✧ 杂质检验项目不同
- ✧ 制剂的常规检查和特殊检查
- ✧ 含量测定方法、限度要求与表示方法不同

🌸 含量计算方法——以“%”表示

🌸 直接滴定法 样品% = $\frac{V \times F \times T}{W} \times 100\%$

🌸 剩余滴定法 样品% = $\frac{(V_0 - V) \times F \times T}{W} \times 100\%$

F —— 浓度校正因子 ($F = \text{mol}_{\text{实}} / \text{mol}_{\text{理}}$)

V —— 滴定剂体积 (ml)

T —— 滴定度 (mg)

W —— 样品取样量 (mg)

🌸 含量计算方法——以“标示量 %”表示

- 片剂

$$\text{标示量 \%} = \frac{V \times F \times T}{W} \times \frac{\text{平均片重}}{\text{标示量}} \times 100\%$$

- 注射剂

$$\text{标示量 \%} = \frac{V \times F \times T}{W} \times \frac{1}{\text{标示量}} \times 100\%$$

🌸 含量计算方法——以单剂重量计算

$$\text{每片/粒中的含有量} = \frac{V \times F \times T}{W} \times \text{平均单剂重}$$

❁ 片剂与注射剂的分析

❁ 片剂分析

- ❁ 常规检查——重量差异、崩解时限
- ❁ 特殊检查——含量均匀度、溶出度、释放度
- ❁ 附加剂——糖类、硬脂酸镁类、滑石粉等

❁ 注射剂分析

- ❁ 注射剂分析——装量与装量差异、可见异物、无菌、热原、细菌内毒素、不溶性微粒、渗透压摩尔浓度
- ❁ 附加剂 ——含硫抗氧化剂、维生素C、注射用植物油

🌸 复方制剂与新技术制剂分析

🌸 复方制剂

- ✦ 选择专属方法不经分离直接测定——例复方氢氧化铝片（EDTA滴定法）
- ✦ 经适当分离后分别测定——例复方甲苯咪唑片（非水滴定法、紫外光谱法）
- ✦ HPLC法同时测定各成分——例复方对乙酰氨基酚片

🌸 新技术制剂——微囊、微球、脂质体、包合物、纳米粒

第5章 容量法测定药物的含量

容量分析特点——耐用、准确，原料药含量测定的首选方法；含量测定以滴定度法计算

滴定度（T）——指每1ml规定浓度的滴定液（b）所相当的被测药物（a）的质量(mg)

$$T = C_{\text{滴定剂}} \times a/b \times M_{\text{被测物}}$$

分类——酸碱滴定、氧化还原滴定（碘量法、亚硝酸钠法、溴量法、溴酸钾法等）、非水溶液滴定法、沉淀滴定法、配位滴定法

酸碱滴定法

- ❁ 滴定剂——盐酸、硫酸、氢氧化钠滴定液
- ❁ 被测物——有机酸碱类药物或它们的盐类（阿司匹林、甲芬那酸、布洛芬、马来酸依那普利等）
- ❁ 溶剂——水、中性乙醇
- ❁ 滴定方法——直接滴定法、两步滴定法（阿司匹林片、氯贝丁酯）

🌸 氧化还原滴定法

方法	药物举例	药物与滴定剂摩尔比
碘量法	维生素C	1 : 1
溴量法	司可巴比妥钠	1 : 1
	盐酸去氧肾上腺素	1 : 3
	盐酸胍屈嗪	1 : 2
溴酸钾法	异烟肼	3 : 2
碘酸钾法	卡托普利	6 : 1
铈量法	吩噻嗪类	自身颜色变化指示终点
亚硝酸钠法	含芳伯氨基的药物	永停法指示终点 (1 : 1)

酸度, 加溴化钾, 温度, 速度

❁ 非水酸碱滴定法

❁ 分类——非水碱量法（1法）、非水酸量法（2法）

❁ 1法——冰醋酸溶剂，高氯酸滴定液，结晶紫指示剂，测定弱碱性物质及其盐类的分析方法

❁ 影响因素——**酸根（氢卤酸、硫酸、硝酸）**、温度、其他（水分、挥发性）

❁ 应用举例

✧ 硫酸奎宁——与高氯酸的反应摩尔比为**1 : 3**

✧ 硫酸阿托品——与高氯酸的反应摩尔比为**1 : 1**

第6章 光谱法测定药物的含量

❁ 基本原理—— $A = \lg(1/T) = ECL$

❁ 仪器的校正和检定——波长校正、吸光度准确度
检定、杂散光的检查、对溶剂的要求

❁ 含量计算方法

❁ 对照品比较法
$$C\% = \frac{A_{\text{样}}}{A_{\text{对}}} \times C_{\text{对}} \times \frac{F}{W} \times 100\%$$

❁ 百分吸收系数法
$$C\% = \frac{A \times F}{E_{1\text{cm}}^{1\%} \times 100 \times W} \times 100\%$$

❁ 计算分光光度法（维生素A的三点校正法）

第7章 色谱法测定药物的含量

🌸 高效液相常用色谱系统

分类	定义	常用色谱系统
NP-HPLC	固定相极性 > 流动相	固定相：硅胶、氨基或氰基柱 流动相：极性小的有机溶剂
RP-HPLC	流动相极性 > 固定相	固定相：C ₁₈ 柱和C ₈ 柱 (pH2~8) 流动相：甲醇-水或乙腈-水
RP-ISC	同上	在流动相中添加少量弱酸、弱碱或缓冲溶液
RP-IPC	同上	在流动相中添加离子对试剂

● 系统适用性要求

✿ 理论板数 (n)

$$n = 16 (t_R / W)^2$$

$$\text{或 } n = 5.54 (t_R / W_{h/2})^2$$

✿ 分离度 (R)

一般 ≥ 1.5

$$R = \frac{2(t_{R_2} - t_{R_1})}{W_1 + W_2}$$

或

$$R = \frac{2(t_{R_2} - t_{R_1})}{1.70(W_{1,h/2} + W_{2,h/2})}$$

✿ 重复性：重复进样峰面积的RSD应 $\leq 2.0\%$

✿ 拖尾因子 (T) 应在 $0.95 \sim 1.05$

$$T = \frac{W_{0.05h}}{2d_1}$$

含量计算方法

测定液浓度

外标法

$$C_{\text{样}} = \frac{A_{\text{样}}}{A_{\text{对}}} \times C_{\text{对}}$$

内标法

$$f = \frac{A_{\text{内}} \times C_{\text{对}}}{A_{\text{对}} \times C_{\text{内}}}$$

$$C_{\text{样}} = f \times \frac{A_{\text{样}}}{A_{\text{内}}} \times C_{\text{内}}$$

$$\text{标示量 \%} = C_{\text{样}} \times \frac{F}{W} \times \frac{\text{平均单剂重}}{\text{标示量}} \times 100\%$$

●其他色谱方法

- ✿ 气相色谱法——维生素E测定
- ✿ 分子排阻色谱法——高分子杂质、分子量测定
- ✿ 手性高效液相色谱——酮康唑外消旋体拆分
- ✿ 毛细管电泳法——区带电泳、胶束电动毛细管色谱
- ✿ 离子色谱法——亲水性阴、阳离子的测定
- ✿ GC-MS
- ✿ LC-MS——中药川楝子中川楝素的含量，千里光中特殊杂质阿多尼弗林碱的检测

第8章 中药与天然药物的分析

🌸 前处理方法——提取、分离纯化

🌸 鉴别试验——性状、显微、理化（TLC）、指纹图、DNA分子标记

🌸 杂质检查

✦ 水分——烘干法，甲苯法，减压干燥法，GC法

✦ 灰分——总灰分、酸不溶性灰分

✦ 有害元素——原子吸收，电感耦合等离子体质谱法

✦ 农药残留量——GC法

✦ 其他——有关物质等

🌸 含量测定——化学法、光谱法、色谱法（LC-MS）

第9章 生物药物的分析

❁ 鉴别

- ❁ 理化法——化学法、光谱法、色谱法
- ❁ 生化法——酶法、电泳法、肽图法、
- ❁ 生物法——生物学法、血清学法

❁ 杂质检查

- ❁ 一般杂质
- ❁ 特殊杂质——抗生素残留、外源性DNA残留等
- ❁ 安全性检查——热原(家兔法)、细菌内毒素(鲎试剂法)

❁ 含量(效价)测定——理化、生化、生物法

第10章 药品质量标准的制订

❁ 药品质量标准制订的基本原则

- 安全有效——坚持质量第一
- 规范性——符合国家有关规定和ICH指导原则
- 针对性——根据生产和使用情况
- 先进性和实用性相结合 ——充分利用常用分析手段，并采用国内外先进技术

❁ 主要内容——名称、性状、鉴别、检查、含量测定、贮藏（稳定性）

❁ 质量标准起草说明——标准制订的意见或理由

🌸 结合 “**药物分析第二次作业**（第4章~第6章）” 和 “**第三次作业**（第7章~第10章）” 进行复习

