

药物分析中 的共性问题 及分析方法探究

李淑贤◎著



中国纺织出版社

药物分析中 的共性问题 及分析方法探究

李淑贤◎著



中国纺织出版社

内 容 提 要

本书在撰写过程中,力争将侧重点放在药物共性问题和分析方法的探究上,注重知识内容的循序渐进和深入浅出,使全书内容有机、系统的成为一个整体。具体内容包括:绪论,药物分析检验中的鉴别试验,药物分析中的杂质检查,药品含量的测定方法,多种类型药物制剂的分析,生物药物分析,体内药物分析等。本书言语简练,文字流畅,思路清晰,重点突出,内容详略得当,循序渐进,深入浅出,联系实际,是一本值得学习研究的著作。

图书在版编目(CIP)数据

药物分析中的共性问题及分析方法探究 / 李淑贤著

. -- 北京:中国纺织出版社,2015.6

ISBN 978-7-5180-1633-4

I. ①药… II. ①李… III. ①药物分析 IV.

①R917

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2015)第 120234 号

责任编辑:张向红

责任印制:储志伟

中国纺织出版社出版发行

地址:北京市朝阳区百子湾东里 A407 号楼 邮政编码:100124

销售电话:010-67004422 传真:010-87155801

<http://www.c-textilep.com>

E-mail:faxing@e-textilep.com

中国纺织出版社天猫旗舰店

官方微博 <http://www.weibo.com/2119887771>

北京通天印刷有限责任公司印制 各地新华书店经销

2015 年 9 月第 1 版第 1 次印刷

开本:710×1000 1/16 印张:13.5

字数:175 千字 定价:42.00 元

凡购本书,如有缺页、倒页、脱页,由本社图书营销中心调换

前 言

药物是用来预防、治疗、诊断人类疾病,有目的地调节人的生理机能并规定有适应证和用法、用量的特殊商品。为了保证用药的安全、合理与有效,必须对药物进行严格的分析检验,有效地控制药物的质量。在我国加入 WTO 的今天,药物分析(习惯上称为药品检验)显得更加重要,其作用地位日益突出。

药物分析是运用化学的、物理学的、生物学的以及微生物学的方法和技术来研究化学结构已经明确的合成药物或天然药物及其制剂质量的一门学科。它包括药物成品的化学检验、药物生产过程的质量控制、药物贮存过程的质量考察、临床药物分析、体内药物分析等。药物分析能够获取药物的真伪、纯度与含量等理化信息和安全性与有效性等生物学信息,对药品从研发到临床使用等各环节进行全面的质量监督与控制,以保障人们用药的安全与有效。

药物分析的基本程序为取样、鉴别、检查、含量测定、出具检验报告。药物的鉴别就是根据药物的化学结构和物理化学性质,进行某些特定的化学反应,通过测定某些理化常数或光谱特征来判断药物及其制剂的真伪。进行药物分析时,首先要对供试品进行鉴别,必须在鉴别无误的情况下,方可再进行检查、含量测定等分析检验工作,否则是没有意义的。药物中存在的杂质不仅影响药物的质量,有的还能反映生产、流通过程中存在的问题。因此,对杂质进行检查也是药物分析不可缺少的环节。含量测定就是测定药物中主要有效成分的含量,以确定药物的含量是否达到药品标准的规定要求。简而言之,鉴别是用来判定药物的真伪,而检查和含量测定则是用来判定药物质量的优劣。因此,判断一个药物的质量是否符合要求,必须全面考虑鉴别、检查与含量测定三者的检验结果。

本书在撰写过程中,力争将侧重点放在药物共性问题和分

析方法的探究上,注重知识内容的循序渐进和深入浅出,使全书内容有机、系统地成为一个整体。力求做到言语简练,文字流畅,思路清晰,重点突出,联系实际,触类旁通。由于药品生产的复杂性和多样性等特点,无法进行全面介绍,因此,本书在撰写过程中,努力做到实用性与先进性。

本书共7章。第1章绪论,介绍了药品分析的性质、任务、发展,药品检测工作的依据与流程等。第2章为药物分析检验中的鉴别试验。第3章为药物分析检验中的杂质检查,包括一般杂质和特殊杂质检查两类。第4章为药物含量的测定方法,重点介绍了化学分析法。第5章为多种类型药物制剂的分析。第6章为生物药物分析,重点介绍了前沿的基因工程药物,体现了本书先进性的一面。第7章为体内药物分析。

本书侧重药物分析的实用技术,可供药品生产、质检等行业和部门的检验、生产和管理人员,以及大中专院校相关专业的师生和研究人员参考。

由于作者水平有限,撰写时间仓促,书中难免有不如人意之处,恳请广大读者批评指正。

作者

2015年4月

目 录

第1章 绪论	(1)
1.1 药物分析的性质、任务及发展	(1)
1.2 药品检验工作的依据和基本程序	(3)
1.3 全面控制药品质量的科学管理	(6)
第2章 药物分析检验中的鉴别试验	(8)
2.1 概述	(8)
2.2 药物鉴别的方法	(14)
2.3 药物的一般鉴别试验	(18)
第3章 药物分析检验中的杂质检查	(32)
3.1 概述	(32)
3.2 杂质的限量检查与计算	(37)
3.3 一般杂质的检查方法	(38)
3.4 特殊杂质的检查方法	(58)
第4章 药物含量的测定方法	(71)
4.1 化学分析法	(71)
4.2 光谱分析法	(89)
4.3 色谱分析法	(98)
第5章 药物制剂分析	(112)
5.1 概述	(112)
5.2 片剂的分析	(114)
5.3 注射剂的分析	(125)
5.4 复方制剂的分析	(134)

5.5 新技术制剂的分析	(141)
第6章 生物药物分析	(147)
6.1 概述	(147)
6.2 生物药物的质量检定	(152)
6.3 基因工程药物的质量控制	(164)
第7章 体内药物分析	(178)
7.1 概述	(178)
7.2 生物样品的种类、采集与贮存	(180)
7.3 生物样品的制备	(183)
7.4 体内药物常用分析方法	(190)
7.5 体内样品测定	(192)
参考文献	(209)

第1章 绪论

药物从研制开始,如化学合成原料药和生化药物的纯度测定,以及中药提取物中有效化学成分的测定等,就离不开具有高分离效能的分析方法作为“眼睛”来加以判断。药物结构或组成确定后,应建立科学性强的能有效控制药物的性状、真伪、有效性、均一性、纯度、安全性和有效成分含量的综合质量裁定依据,即制订药品质量标准,这需要通过各种有效的分析方法,如物理学的、化学的、物理化学的、生物学的乃至微生物学的方法等来实现。

1.1 药物分析的性质、任务及发展

1.1.1 药物分析的性质

药物分析是运用化学、物理化学或生物化学的方法和技术,研究化学结构已经明确的合成药物或天然药物及其制剂的质量控制方法,也研究有代表性的中药制剂和生化药物及其制剂的质量控制方法。研究的目的是保证药品在临床应用过程中的有效性和安全性。

1.1.2 药物分析的任务

1.1.2.1 药品质量检验

《中华人民共和国药品管理法》规定:“药品必须符合国家药品质量标准。”为确保药品的质量,必须严格按照国家药品质量标准,对药品进行严格的分析检验,作出真伪与优劣的判断,提供能否供药用的依据,以确保用药安全与有效。为此,国家设有

专门的负责药品检验的法定机构,如中国药品生物制品检定所及省、市、自治区的各级药品监督检验所。药品生产企业生产的药品必须经过检验,合格者方可出厂;药品经营企业必须对购进的药品进行验收检查,合格者方可入库;医院制剂部门生产的制剂必须进行质量检验,合格者方可使用。因此,药品生产、经营的企业和医院药剂科都设有质量检验部门,对药品质量进行各个环节的层层把关。

1.1.2.2 药品生产过程的质量控制

药品的质量是生产出来的,而不是检验出来的。为了全面控制药品质量,必须对药物的生产过程进行质量控制。因此应积极开展药品从原料、中间体到成品的生产全过程的质量分析检验工作,不断优化生产工艺,提高药品的质量,提高药品质量的科学管理水平,为临床提供优质的药品。

1.1.2.3 药品贮存过程的质量监督与控制

药物分析工作应与药品供应部门密切协作,对药品贮存过程的质量进行观察、检测与科学养护,以便采取科学合理的贮藏条件和管理方法,以确保药物的疗效与安全。

1.1.2.4 临床药物分析

为了保证临床合理用药,应积极开展临床药物分析,掌握药物在体内的吸收、分布、代谢和排泄的规律。通过监测体液药物浓度可用于研究药物本身或药物代谢产物产生毒性的可能性、潜在的药物相互作用、治疗方案的不妥之处,以及用药者对药物治疗依从性等方面的评估,有利于更好地指导临床用药,减少药物的毒副作用,提高药品使用质量。

1.1.3 药物分析的新进展

由于分析化学、电磁学、色谱学、光学、光谱学等技术的发展成就和商品化仪器的问世,药品质量标准要求的提高,药物分析方法不断向微量、灵敏、专属、简易、快速和自动化方向发展。

光谱法中的红外、核磁共振、质谱法等测试方法具有高分辨率,其特征的图谱具有专属性。由于所需样品较多及定量方法尚未成熟等多种原因,主要用于药物的定性分析。近年来,红外分光光度法、核磁共振光谱分析法、质谱分析法等已用于药物的定量分析。

药物色谱分析、药物光谱分析及两谱联用技术是药物分析领域中最主要和最基本的研究手段和方法,发展迅速,新方法层出不穷。如毛细管气相色谱分析法、毛细管电泳分析法、离子色谱分析技术、手性药物的液相色谱分析法、胶束色谱分析法等。两谱联用技术使各种分离手段与灵敏检测技术相结合,更加提高了方法的效能,如气相色谱—红外光谱联用、气相色谱—质谱联用、液相色谱质谱联用、液相色谱核磁共振联用、薄层色谱—紫外光谱鉴定、薄层色谱—荧光光谱鉴定、薄层色谱—红外光谱鉴定及薄层色谱—质谱鉴定等。

数学方法引入检测技术后,使分析检测工作发生了不可估量的变化。如“傅里叶变换”是19世纪由傅里叶提出,通过数学关系进行各种函数的相互变换的数学方法。20世纪70年代以来,傅里叶变换—红外、傅里叶变换核磁共振、傅里叶变换-质谱等先进技术已用于药物分析中。

计算药物分析,是将电子计算机技术、应用数学和经典药物分析在新的层次上的一个“综合”,是药物分析学科的一个新的分支,为药物分析学领域开辟创造了新天地,并向着有关数据库的建立、智能模拟和专家系统方向发展。

1.2 药品检验工作的依据和基本程序

1.2.1 药品检验工作的依据

《中华人民共和国药品管理法》的第六条规定:“药品监督管理部门设置或者确定的药品检验机构,承担依法实施药品审批

和药品质量监督检查所需的药品检验工作。”国家食品药品监督管理局(SFDA)直属的国家级药品检验机构是中国药品检验总所,各省、自治区、直辖市药品检验所分别承担各辖区内的药品检验工作。生产企业质监部门一般设中心化验室,负责原、辅料和成品的质量检验;车间可设化验室,负责中间体和半成品的质量检验。

药品检验工作是实施行政监督的重要技术依托和技术支撑,是药品监督保证体系的重要组成部分,是不可分割的一个整体,其工作质量和效率,直接影响药品监管工作的全局,与人民群众的身体健康和生命安全息息相关,具有不可替代的作用。药品检验工作是依照检验目的根据相应品种的质量技术标准通过实验而得出结果和结论。

1.2.2 药品检验工作的基本程序

药品检验工作的基本程序一般可分为取样、鉴别、检查、含量测定、写出检验报告等。

1.2.2.1 取样

是药物分析的第一环节,要从大量的药品中取出少量有代表性的样品进行分析,取样必须要有科学性、真实性和代表性。因此,取样的基本原则应该是均匀、合理。取样时应先检查品名、批号、数量和包装等情况,符合要求后方可取样。取得的样品要妥善保管,同时要注意品名、批号、数量、取样日期及取样人等。在药品质量标准中对每种药品的具体取样方法都有规定。对于化学原料药,取样的件数因产品数量的不同而异。设总件数(如箱、桶、袋、盒等)为 n ,当 $n \leq 3$ 时,每件取样;当 $3 < n \leq 300$ 时,按 $\sqrt{n} + 1$ 随机取样;当 $n > 300$ 时,按 $\frac{\sqrt{n}}{2} + 1$ 随机取样。制剂取样按具体情况而定。

取样应分批取样,分部位取样。除另有规定外,一般为等量取样,混合后作为样品进行检验。一次取得的样品至少可供3

次检验用。取样时必须填写取样记录,取样容器和被取样包装上均应贴标签。另外,在接收检品时,除取样量足够检验用外,必须要留样,留样的数量不得少于一次全项检验的用量。

1.2.2.2 鉴别

系指利用理化方法或生物学方法来判断药物及其制剂的真伪。在药物鉴别试验中大多利用两项或两项以上的鉴别试验来全面评价一个药物,因为有时某一项的鉴别试验,只能表示药物的某一组特征,绝不能将其作为判断的唯一依据。如在《中华人民共和国药典》(以下简称《中国药典》)中无机药物氯化钠的鉴别,在其水溶液中进行其钠盐和氯化物的鉴别,而不是只进行钠盐或氯化物的单项鉴别。又如苯巴比妥的鉴别中,除了对其进行丙二酰脲类的鉴别反应外,尚要进行红外光谱的鉴别。

药品的性状是鉴别药品的一个重要依据,在药典中一般把药品的“性状”放在“鉴别”项前单列一项。一般在药物鉴别前,要对药品的性状进行分析,以初步判断其真伪后,再进行下一步的鉴别。在药品“性状”项下,一般对药物的外观、色泽、气味、晶型、物理常数(如熔点、相对密度、吸收系数、比旋度等)进行描述,这些在一定程度上能综合地反映药品的内在质量,在综合评价药物质量优劣方面同样具有重要的意义。例如在《中国药典》中,葡萄糖性状项目中,有晶型、颜色、气味、溶解度、比旋度等项目;维生素B₁有晶型、颜色、气味、溶解度、吸收系数等项目;水杨酸性状项目中有晶型、颜色、气味、溶解度、熔点等项目。

1.2.2.3 检查

《中国药典》(2010年版)凡例中规定:“检查项下包括反映药物的安全性、有效性的试验方法和限度、均一性与纯度等制备工艺要求等内容。”有效性通常以动物实验为基础。最终以临床疗效来评价;纯度即药物的纯杂程度,主要是对生产或储存过程中引入及产生的杂质进行“限度检查”;均一性包括含量均匀性、溶出度、释放度、装量差异、生物利用度等;安全性包括热原或细

菌内毒素检查、无菌检查、毒性试验、刺激性试验、过敏性试验、升压或降压物质检查等；对制剂还有按其通则要求进行一般质量检查，如片剂要求检查重量差异、崩解时限等。

1.2.2.4 含量测定

是测定药物中主要有效成分的含量(或效价)。一般采用化学分析、仪器分析或生物测定方法来测定，以确定药物的含量是否符合药品标准的规定要求。如用碘量法测定维生素 C 的含量；采用非水滴定法测定肾上腺素的含量；采用高效液相色谱法测定盐酸肾上腺素注射液的含量。有些药物还采用微生物测定法测定控制其质量，如硫酸庆大霉素的含量测定。

判断一个药物质量是否符合要求，必须全面考虑鉴别、检查与含量测定三者的检验结果，只有这样才能正确评价一个药物的质量。

1.2.2.5 记录与报告

药品检验及其结果必须要有完整的原始记录。全部项目检验完毕后，应写出检验报告，并根据检验结果得出明确结论。经检验所有项目符合规定者，应作出符合规定的结论，否则应提出不符合规定的项目及相应结论。

原始记录是记载工作成果的原始资料，也是判定药物质量、问题追溯的原始依据。记录要真实、完整、清晰，应用专用记录本记录。记录宜用能长期保留记录的专用笔书写，不得任意涂改，如需更正，在错误的地方画上单线或双线，在旁边改正重写，并应签名或盖章。原始记录应无缺页缺损，妥善保存，备查。

1.3 全面控制药品质量的科学管理

药品质量的控制是一项涉及多方面多学科的综合性工作，药品质量的全面控制涉及药品的研究、生产、供应、使用等多个环节。为了确保药品的质量，除了对成品进行严格的分析检验

以外,还必须在药物的研究、生产、供应、使用等各个环节严格执行质量管理规范。

目前,我国已颁布实施的药品质量管理规范有:

《药品非临床研究质量管理规范》(Good Laboratory Practices, GLP)

《药品生产质量管理规范》(Good Manufacture Practice, GMP)

《药品经营质量管理规范》(Good Supply Practice, GSP)

《药品临床试验质量管理规范》(Good Clinical Practice, GCP)

GLP、GMP、GSP、GCP 反映了全面控制药品质量科学管理的四个方面,作为药物分析工作者有责任积极参与和研究,并严格执行有关的规定。

第2章 药物分析检验中的鉴别试验

所谓鉴别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。鉴别项下规定的试验方法,仅适用于判别药品的真伪,对于原料药还应结合性状项下的外观和物理常数进行确认。本章讨论鉴别药物常用的方法和药物一般鉴别试验,其中以化学鉴别法、紫外分光光度法、红外光谱法、熔点测定法和薄层色谱法为尤为重要。

2.1 概述

进行药物分析时,首先要对供试品进行鉴别(identification test),必须在鉴别无误的情况下,方可再进行检查、含量测定等分析检验工作,否则是没有意义的。它们是顺序关系,均居同样重要的地位。选用鉴别方法的原则,必须准确、灵敏、简便、快速。鉴别主要根据该药物的化学结构以及它的理化性质来进行试验。药物的鉴别试验主要用来证实鉴别对象是否为标签所示的药物,但不能用来鉴别未知物。对于原料药,还应结合性状项下的外观和物理常数进行确认,作为鉴别试验的补充。

2.1.1 药物鉴别的主要项目

2.1.1.1 性状鉴别

药物的性状反映了药物所特有的物理性质,一般包括外观、嗅、味、溶解度以及其他一些物理常数等。

2.1.1.2 一般性鉴别

药物的一般性鉴别以药物的化学结构、物理化学性质为依

据,通过特殊的化学反应来鉴别药物的真伪。对于无机药物,通常根据其组成的阴离子和阳离子的特殊反应来进行;而对有机药物则大都采用典型的官能团反应。

一般鉴别试验只能用来确认单一的化学药物,如为数种化学药物的混合物或有干扰物质存在时,除另有规定外,应不适用。一般鉴别试验囊括的范围广泛,内容丰富,主要有:有机酸盐类(水杨酸盐、枸橼酸盐、乳酸盐、苯甲酸盐、酒石酸盐);无机金属盐类(钠盐、钾盐、锂盐、钙盐、钡盐、铵盐、镁盐、铁盐、铝盐、锌盐、铜盐、银盐、汞盐、铋盐、铈盐、亚锡盐);丙二酰脲类;托烷生物碱类;芳香第一胺类;有机氟化物类;无机酸盐类(亚硫酸盐或亚硫酸氢盐、硫酸盐、硝酸盐、硼酸盐、碳酸盐与碳酸氢盐、醋酸盐、磷酸盐、氯化物、溴化物、碘化物)。

还需指出的是,经过一般鉴别试验只能证实是某一类药物,而不能证实具体是哪一种药物。例如,经一般鉴别反应的钾盐试验,只能证实某一药物为钾盐,但不能确认到底是氯化钾、苯甲酸钾,还是其他某一种钾盐药物。要想最后证实被鉴别的物质到底是哪一种药物,必须在一般鉴别试验的基础上,再进行专属鉴别试验。

2.1.1.3 专属性鉴别

上面提到,要具体证实某一种药物,除了一般性鉴别外,还必须进行药物的专属性鉴别试验。专属鉴别根据药物间化学结构的差异及其所引起的物理化学性质的不同,选用某些特有的灵敏定性反应,来鉴别药物的真伪,是具体证实某一种药物的依据。

综上所述,一般鉴别试验是以某些类别药物的共同化学结构为依据。根据其相同的物理化学性质来进行药物真伪的鉴别,以区别不同类别的药物。而专属鉴别试验,则是在一般鉴别试验的基础上,利用各种药物的化学结构差异,来鉴别药物,以区别同类药物或具有相同化学结构部分的各个药物单体,达到最终确认药物真伪的目的。

2.1.2 鉴别试验的灵敏度

鉴别反应的灵敏度通常用“检出限量”和“最低浓度”来表示。

检出限量是在一定条件下,某反应所能检出的该物质的最小质量,最低浓度是指在一定条件下,被检出物质能得到肯定结果的最低浓度。

例如用 K_2CrO_4 鉴定 Pb^{2+} ,当稀释至 200000ml 溶液中含有 $1g(10^6 \mu g)$ 时,取一滴溶液(相当于 0.05ml)加入 K_2CrO_4 试剂,还能观察到黄色的 $PbCrO_4$ 沉淀析出,那么可以根据所取试液的体积和检出限量、最低浓度的关系来表示鉴定反应的灵敏度。

另外,检出限量和最低浓度是相互关联的,只用一种方式是不全面的。因为虽然达到最低浓度,如果所取体积太小,被测物质将达不到检出限量,不可能观察到反应现象;如果被测物质的量足够了,但体积太大,达不到最低浓度,反应也不可能发生。

对于同一种物质,不同的鉴别反应具有不同的灵敏度。例如表 2-1 所示的铅离子的几种鉴别反应的灵敏度。

表 2-1 铅离子的几种鉴别反应的灵敏度

试剂	反应产物及颜色	最低浓度($\mu g \cdot ml^{-1}$)	检出限量(μg)
HCl	$PbCl_2$, 白	500	25
K_2CrO_4	$PbCrO_4$, 黄	5	0.25
双硫脲	双硫脲铅, 砖红	0.8	0.04

应该指出,鉴别反应的灵敏度与反应有关,而且与反应进行的方法有关。同一鉴别反应由于操作条件不同,灵敏度也不一样,例如在滤纸上进行的鉴别反应,一般比在点滴板上进行的高出 5 倍以上。因此,当谈到某鉴别反应的灵敏度时,总要把这个反应同它的进行条件联系在一起。

还应该指出,鉴别反应的灵敏度不是从理论上得来的计算