

中等医药学校试用教材

药剂士专业用

药 物 化 学

北京医学院药系药化教研组 编

人 民 卫 生 出 版 社

中等医药学校试用教材

药剂士专业用

药 物 化 学

北京医学院药学系药化教研组 编

江苏工业学院图书馆
藏书章

人 民 卫 生 出 版 社

一九五九年·北京

药 物 化 学

开本: 787×1092 /18 印张: 23号 字数: 622 千字

北京医学院药理学系药化教研组 编

人 民 卫 生 出 版 社 出 版

(北京图书出版业营业登记证出字第0四六号)
• 北京崇文区魏子胡同三十六号 •

化 工 印 刷 厂 印 刷

人民卫生出版社发行 • 各地新华书店经售

统一书号: 14048·2046
定 价: 1.80 元

1959年12月第1版—第1次印刷
(北京版)印数: 1—10000

目 录

第一篇 緒論.....	1
第二篇 無機葯物	21
第一章 含氫和氧的葯物.....	22
第二章 含鹵素和錳的葯物.....	27
第三章 含硫及含砷的葯物.....	38
第四章 含氮的葯物.....	42
第五章 含砷与鉍的葯物.....	46
第六章 含碳与硼的葯物.....	49
第七章 含鋁的葯物.....	55
第八章 含鎂、鈣与鋇的葯物	58
第九章 含鋅与汞的葯物.....	66
第十章 含銅、銀与鉄的葯物	76
第十一章 放射性同位素在葯学上的应用.....	82
第三篇 有机葯物	86
第十二章 脂肪烴类葯物.....	90
第十三章 脂肪族鹵代烴类葯物.....	92
第十四章 脂肪族醇类葯物.....	97
第十五章 脂肪族醚类葯物	102
第十六章 脂肪族醛类葯物	103
第十七章 脂肪族羧酸类及其鹽类葯物	107
第十八章 酯类葯物	120
第十九章 酰胺类及其衍生物类葯物	125
第二十章 脂肪族胺类葯物	141
第二十一章 鹵代芳烴类葯物	145
第二十二章 酚类葯物	149
第二十三章 芳香族羧酸及其衍生物类葯物	157
第二十四章 芳香胺类葯物	170
第二十五章 磺酰胺类和甾类葯物	183
第二十六章 染料类葯物	205
第二十七章 含金屬的有机葯物	216
第二十八章 杂園类合成葯物	232
第二十九章 萜烯及其衍生物	254
第三十章 生物鹼类	261
第三十一章 醣、甙和鞣質.....	316
第三十二章 維生素	332
第三十三章 激素及其合成代用品	348
第三十四章 抗菌素	363
实验部分	381
附录	420

第一篇 緒 論

藥物 广大的劳动人民在生产和生活实践中,寻找和选择食物过程的同时,也寻找到和选择出可用以防治疾病的物质,后来人们把这类物质称为药物。因此,也可以说药物是人类和疾病斗争而保障人类健康的一种有力武器。它最少要有下列几项功用中的任何一种:①治疗疾病;②预防疾病;③减少病人的痛苦;④增进人体的健康;⑤帮助诊断疾病;⑥增进另一药物的疗效或帮助另一药物做成一定的剂型而便于应用。因此,药物的范围比较广泛,可能是草根、树皮,可能是天然矿产,可能是化学合成药品,亦可能是动物或微生物的产物等。

药物的品种也是多不胜数。但有的疗效低,有的毒性大,不是理想的好药。好药不仅要求疗效高,毒性小,同时还要求原料来源丰富,制取方法简易,成本低廉,性质安定,使用方便,有可能为广大劳动人民服务,这才算是真正的好药。

药物化学 药物化学是药理学的一个分支。由于科学日益发展,分工日益精细,药理学所包括的有关药物的化学方面知识,成了一种专门科学,称为药物化学。所以药物化学是一门应用科学,是利用化学的知识和方法专门研究药物的化学成分和化学构造、理化性质、化学反应、制备和加工的方法、质量检查法、贮藏法等科学。

药物化学的任务

(一) 寻找好药:

(1) 从研究植物的有效成分入手:植物药的成分是多种多样的,大多结构式很复杂,亦有比较简单的;有的成分已经明确,有的还需要我们继续进行研究。这些成分既是有一定化学组成的化合物,用化学方法去讨论和研究它们,使更好地适合临床上应用,自然是必要的,亦是可能的。例如近年来自罗芙木(*Rauwolfia*)根中提炼出有抗高血压作用的利血平(*Reserpinum*)就是研究植物有效成分而制得的好药,现已广泛应用于临床,它的化学结构和作用的关系也已逐渐了解,这就是药物化学的任务之一。

(2) 从研究动物制品入手:来自动物的药品也含有具有一定化学组成的有效成分,例如各种激素(肾上腺素、甲状腺素、性激素等)和维生素(维生素A、B₁、B₁₂等),一部分酶和蛋白质产品如胰酶、胃蛋白酶、明胶……等,都可以从动物体中提炼出来。此外动物的肝、脑……等器官,都是有价值的制药原料。苏联学者还自鱼体中提出抗菌素,称为鱼素。可见从动物来源寻找新药也是一个重要的途径。

(3) 从研究微生物的产物入手:近来,自微生物特别是放线菌和霉菌方面分离出来的抗菌素,如青霉素、链霉素、金霉素等,能治愈和控制危害人类健康的传染病,已挽救了很多人的生命。所以,从微生物产物中寻找好药,是当前药物化学的主要任务之一。

(4) 自研究合成药物入手:由于合成化学工业得到很大的发展,在药厂里已能用复杂的合成方法,制成了许多药物。它们在保健事业中起了很大作用,像现代应用较广的磺胺类药物,就是很好的例子。

由于化学科学高度發展,对某些来自自然界組成复杂的藥物得以进行深入的 研究,不但了解了它們的結構式,更加清楚了它們的結構与藥效間的某些关系,从而 保留其必要部分,精簡其結構式,一方面使易于制造,同时亦希望加强疗效,减少毒性。例如不少局部麻醉藥,是在研究了可卡因(Cocainae)的分子結構以后發現的,这是制备合成藥物的一個重要途徑。德国学者艾里奇(Ehrlich)氏在1907年合成了肿凡納明(俗称606),是完全沒有依靠天然藥物結構的誘導而較早合成的化学治疗藥物,这又开辟了制备合成藥物的第二个途徑。几十年来通过第二个途徑所制得的藥物很多,收获亦大。所有含金屬有机藥物,都属于这种类型。因为許多無机金屬化合物都具有一定的生理效用,可是毒性太大,不适合应用,假若在無机化合物的分子中連結上合适的有机部分,从而保留原有的效用,同时减少了毒性。近年来又由于生物科学与化学科学相結合,不但逐漸地了解了藥物治病的机轉,更通过对人体和致病的微生物等的生理和生化学方面研究成果,从而直接地設計出更多更好的合成藥物,成为目前寻找好藥的主要途徑。

(二) 确定藥物的标准:藥物能直接影响人民的健康,必須有一定的規格。为了識別和取締假藥、劣藥,各国都有自己的“藥典”。藥典是規定藥品标准的法典,它詳細地規定了各种藥物的来源、性狀、有效成分的含量、制剂形式、剂量、貯存法、以及檢查不必要雜質的方法等,一些沒有收載于藥典的常用非法定藥物,各国亦多有一定的参考标准。

藥物既然有了标准和規格,就应有一定的檢查方法,藥典上也有所規定。到目前为止,除了少数藥物应用生物学方法以外,絕大多數的檢查方法,都是依靠化学方法的,不但純粹的原藥,就是各种剂型,甚至調配成的处方,都能根据藥物或其有效成分的理化特性,进行化学或物理化学方法的分析檢查;苏联藥房中所普遍进行的快速檢查法,近来也在我国普遍应用,就是具体的实例。

(三) 研究藥物的制备:不論是来自天然界的藥品,还是合成的藥品,都有一定的制备手續。由于制备方法的优劣,可以直接影响到藥品的品質和效用。如果制备方法不好,往往能减低有效成分的含量,或使成品中含有不必要的雜質,降低了藥品的医疗价值。一种藥品是可能有許多制备方法的,但是产品的規格必須合乎藥典或临床上的要求。研究藥物制备方法是藥物化学中不可缺少的一部分的工作,我們应予以应有的重視。

(四) 選擇藥物的用法:为着易于达到藥物所应起的作用,对于藥物的使用應該有一定的方法。例如健胃藥必須口服,不能注射;而青霉素口服时效用就不如注射好。这些都和藥物的性質以及在体内作用的情况有密切的关系。青霉素口服效用較低的主要原因之一,是由于胃酸能破坏青霉素。根据青霉素的結構式,知道它容易被水解而失效;在酸性情况下被水解时,則由于同时进行分子重排,生成了無抗菌作用的異青霉酸(見641頁),这是通过藥物的化学性質,而選擇藥物用法的明显例子。此外:

(1) 通过藥物結構的改变,以找出能制成适合于临床要求的剂型,并保存其原有的疗效。例如維生素K₃即甲萘醌(見339頁)不溶于水,临床应用时只能采用其油溶液的皮下注射,以致显效慢应用不便。如將甲萘醌与亞硫酸氫鈉先行結合成水溶性的亞硫酸氫鈉甲萘醌,不但效用不变,因易做成水溶液供注射用,临床应用上就方

便得多。

(2) 任何藥物都有一定的有效劑量，如果用量不夠，自然不能保證治療效果，用量過多則可能因積聚而引起中毒，這種藥物劑量的決定，主要是根據藥理試驗和臨床的經驗，但有時亦必須結合藥物化學內容進行研討，例如苯巴比妥和巴比妥，都有相類似的結構和效用，僅由於用苯基代替巴比妥分子中的一個乙基，生成的苯巴比妥，就比較巴比妥更強大的安眠作用（見 312 頁），而在劑量上苯巴比妥一般只有巴比妥的十分之一。

(五) 研究藥物調配的原理：為了適應臨床治療的需要，醫師們常將幾種不同性質的藥物，開在一張處方中，要求藥師進行調配，並製成所需要的劑型，這種調配劑的方法，要求藥師們考慮和設計，以保證不損害醫師原處方的治療價值；可是藥物的種類很多，又各有其一定的物理和化學性質，某些藥物可以相互調配而不變質，某些藥物應該如何調配才能保持原處方的效能，某些藥物在調配的時候必須產生化學變化而會影響其療效，因之在配藥時又應該設法避免這種影響療效的化學變化；可是某些製劑在調配過程中是會有一定的化學變化的，例如碘不溶於水，但碘與碘化鉀結合生成 $KI \cdot I_2$ 複合物，可溶於水，並能保持游離碘的性質和作用，所以醫師處方的碘水溶液，雖沒有說明要加碘化鉀，藥師必須根據藥物化學的知識，適當的加入碘化鉀，才能完成調配的任務。因此藥師必須熟習藥物化學，始能做好藥物調配的工作。

(六) 研究藥物的貯存原理：制成了的藥物，不一定即時都能用完。因此藥物的貯存，亦是重要的問題。貯存藥物的要求，就是如何能保持藥物的療效，不致在保存過程中，因為外界環境的影響引起了變化，減低了或毀壞了藥物的效用，或增加了藥物的毒性。所以貯存方法是直接與藥物的性質有關，有的藥物不能見日光，有的應當避免濕氣，有的必須貯存在熔封的容器內，有的應當在冷處貯放，有的不得超過一定時間……等，這些現象或方法，只有結合藥物的化學知識，才能得到明確的解釋，同樣通過藥物化學的研究，亦才能規定出各種藥物最合適的貯存方法。

從上述各項內容來看，就能明了藥物化學的範圍是如何的廣泛而任務又是如何繁重。藥物化學是一種應用科學，建立在各種化學科學，如無機化學、有機化學、分析化學、物理化學、生物化學、工業化學……等的基礎上，但是又必須與各種有關的生物科學，包括醫學科學和農學科學取得密切的聯繫，這些生物科學中特別是生理學、藥理學、生物化學、解剖學、微生物學、寄生物學、臨床科學、動物學、植物學等與藥物化學的內容關係最多；另一方面藥物化學主要內容之一，是要討論藥物的來源和生產方法，因之從事藥物的製造就要有工程學特別是化學工程上應有的知識。此外藥物化學是藥學科學的一部分，自然與生藥學、藥劑學、法化學……等有着更密切而不可分離的關係。所以要想精通並掌握藥物化學的全部知識和技術，確是不容易的事，亦不是較短的時間以內所能完成的。本書作為一本中級藥科學校的教科書，自當配合其專業培養目標，來選擇內容，但是為了照顧到藥物化學的完整性和全面性，本書擬簡略介紹藥物化學的全面知識，在全面的基礎上，再結合專業的要求，重點地討論藥物的化學結構及其理化性質，從而介紹識別藥物、分析藥物、調配藥物、應用藥物，保管和貯存藥物等具體的實用方法的原理，亦簡要地說明各種藥物的來源，借以明確藥物

中雜質的由來；更為了啓發同學們對藥物化學的愛好和初步培養獨立思考的能力，亦簡單介紹一些重要藥物的發展過程，借以體會今後藥物化學發展的方向。

祖國藥物化學的發展及解放後藥物化學事業的成就 藥學在我國已有了數千年的歷史，我們的祖先通過生產和生活實踐，已累積了很多的經驗，為現代的系統的藥物化學打下了基礎。例如夏禹時儀狄作酒，同時也發明了制醋，這不但發現了發酵的方法，更為以後利用酒、醋以制藥創造了有利的條件，這在制藥事業的發展上起了一定的作用。

與藥物化學有密切關係的煉丹術，在我國開始得很早，據可靠的記載，於戰國時代就有了搞這類工作的所謂方士，在公元前一世紀的司馬遷的“史記”里已有記載，從這種記載說明在公元前三世紀，煉丹術就在我國開始萌芽了。經過兩漢、兩晉、南北朝、隋、唐、五代直到宋朝，都得到相當的發展。

在我國歷史上搞煉丹術的人里，首推晉代葛洪氏，他承襲了早期的煉丹理論，結合儒家和道家的思想，運用了道教的宗教勢力和前人留下的著作，從而成為我國煉丹史上一個承前啓後的人物。他對煉丹的基本理論，是認為一切物質都可以變，而在適當的條件之下，可以變得出最寶貴的仙丹和黃金，在“抱朴子內篇”里，他反復用了許多比喻來說明他的信念。從他的著作里，我們還可以了解葛洪氏曾做過類似化學實驗的工作。丹術家在我國不僅製造了一些化合物，同時還創造一些化學製造上所用的工具如鼎爐、灶、蒸溜器等，這對藥物製造是有一定貢獻的。

我國的本草學，在古代已經相當發達，它所包含的藥物，除大部分為植物來源外，亦包括動物和礦物來源。動物和植物來源的藥物的組成，都是複雜的，所含的有效成分，如生物鹼、甙類、維生素、激素……等，又都是複雜的有機化合物，有些就以現代高度發展了的化學知識來說，也還沒有研究清楚。礦物藥品的組成比較簡單，有些成分亦容易識別，所以從歷代本草書中對於礦物藥物的敘述，也比較詳細些，而數量上也不斷的増加。例如從“神農本草經”起到“本草綱目拾遺”，無機藥物的總數由 46 種則增加到 335 種。其中包括有金屬元素、非金屬元素、氧化物、硫化物、氯化物、硫酸鹽類、碳酸鹽類、矽酸鹽類等多種多樣的化學物質。

此外藥學家雷斅氏（420—477 年）所著的雷公炮炙論，其中曾牽涉到許多植物藥品的化學觀念，雖然那時對真正的化學科學，還不了解，不能說明炮炙論是一部化學的著作，但實際上已經運用了植物藥品化學方法而創造出炮制藥物的古法。

從以上所舉出的幾點來看，遠在現代化學科學誕生以前，我們的祖先就通過他們的智慧和勞動實踐所得到的經驗，並運用了某些藥物化學的知識於藥物工作中。藥物化學成為一種科學，還是短短幾十年的事情，它是在化學科學、特別是有機化學進一步發展的情況下，與有關的生物科學相結合而建立起來的。雖然我們的祖先，留給了我們極其寶貴的有關藥物化學知識的遺產，但在國民黨反動統治的年代中，所有一切的藥學事業不僅陷於停頓，即原有的一點基礎，更經常被摧殘著。帝國主義者幾乎霸佔了我國國內的醫藥貿易市場，外國藥品的大量傾銷，嚴重地打擊了舊中國的制藥工業，甚至最簡單和最常用的藥品，我們亦不能自己生產，必須仰賴進口。解放前的藥房可以說是帝國主義國家藥品的經售店，出售各種成藥、偽藥、劣藥，甚至還有過期失效的藥品和毒品。反動政府在名義上全國亦設有唯一的藥品檢驗機構，但事實上帝

国主义者通过买办资产阶级和官僚势力,使药品检验机构根本不能执行其任务,形同虚设。这就是解放前我国药物化学事业的实况。

由于药物化学事业不可能发展,药物化学的科学研究工作,自然亦得不到重视。事实上反动政府从来是不支持科学研究工作的。药物化学的研究,当然不会例外。数十年来我国的药化科学工作者,虽然亦经过了极大的努力,在设备简陋,经费不足的情况下,仍然坚持于研究工作岗位,因而在药物化学的研究工作上特别在中药成分的化学方面,做了不少的工作,亦得到一些成就,但由于研究工作没有明确的目标,又缺乏协作,所以当时的研究成果与人民的需要仍然有很大距离的。

解放后,人民掌握了政权,由于党和政府高度关怀人民的健康,大力发展医药科学事业,虽在短短的数年中,药物化学科学已得到长足的发展,从无到有地建立起制药化学的工业,和保证用药安全的全国性药检机构,并大力从事于药物化学的科学研究,兹就以下三方面简单说明解放后药物化学事业的新成就。

(一) 在药物研究方面:由于党和政府对于科学研究工作的坚强领导,鼓励和支持不遗余力,同时药物化学科学工作者在党的教育下,不懈地努力,因此,在短短的几年中,取得了很大的成绩。例如在合成药物方面,不但广泛地进行了仿制药品的研究,解决工业生产上具体的困难,使一些常用的药物得以早日自给,同时亦进行了一些好药和新药的寻求研究,特别在危害人民健康最严重的地方性疾病,如治疗血吸虫病、黑热病和疟疾等的药物方面都有了一定收获;而对祖国宝贵的文化遗产——中药——进行了有效成分的化学研究,不论在质和量上,都是过去几十年中所无法比拟的,不仅在消灭主要疾病如血吸虫病、疟疾、黑热病、丝虫病等作出了杰出贡献,有许多不治或难治之病,如高血压、肝硬变、肾脏炎,以及肿瘤等,利用中医中药医治,都得到了一定的疗效。

天然药物和合成药物的研究,特别在抗高血压、抗结核、抗风湿性关节炎、抗肿瘤等方面,无论是新药合成,或中药提制,解放以来都取得了新的成就。如从国产薤白木中提出抗高血压有效的药物,找到新的抗菌素如放射链菌素K、新霉素950等。

(二) 在药物生产方面:数年来由于党的“科学研究工作密切地与生产相结合”的正确方针,使真正的制药化学工业在我国得到了很大的发展,并收获了极其丰硕的果实。解放前所有的化学药物几乎是100%地依靠进口,而今天,80%以上达到自给自足的地步,并且还有某些化学药品的输出。在量和质上都得到了保证。如各种磺胺药物,解热药(非那西汀、安乃近等),安眠药(巴比妥类),利尿药(如咖啡因),局部麻醉药(普鲁卡因等),抗疟药(氯喹、圆氯喹等),抗癫痫药物,精神病药物,治疗蠕虫病的药物和其他消毒药以及含金属有机药物……等;不但在规格上合乎中国药典的规定,而且在产量上也满足了人民的需要。抗菌素生产是我国新兴的工业,在生产上可以说是从无到有,今天我们除了用合成法生产大量的青霉素以外,亦能大量地制造青霉素、链霉素、金霉素……等,其他如土霉素、红霉素、四环素等重要抗菌素亦已试制成功,并已从事生产。在生产实践中,更改进了它们的生物合成方法,使应用的原料尽量与国情相结合。从国产生药中提制药物的工业,例如从麻黄草中提炼出麻黄碱,从甘草中提制甘草素等,都已大量出口。此外,如洋地黄、蛔蒿等在国内种植并从中提制强心甙和山道年等,亦获得成功。在1958年工农业大跃进中,我国制药工业生

产試制品种,由不到四百种,一躍而增加到八百多种。葯品生产工作者和科学工作者,在党的社会主义建設总路綫的光輝照耀下,为提高葯物的質量,增加新的品种而共同努力。

(三)在葯物使用方面:葯物化学的任务之一是应用化学的方法檢驗葯物,以保証用葯安全。解放后葯品檢驗工作,即以監督葯品質量,辨別葯品眞伪,保証人民用葯的安全和有效为目的,在全国範圍內普遍地展开了。数年来,除衛生部葯品檢驗所和生物制品檢驗所以外,并在各省市以及各葯厂內分別建立了适应地方需要的葯檢机构,进行全国出厂葯品的全面檢驗,以及进出口葯物的檢驗,此外,对各用葯和保管葯物單位进行抽驗。数年来对于保障葯品的質量,維護人民用葯安全,起到了重大的作用。

中国葯典 是1953年編印出版的,共收載531种葯物及其制剂,并制定了这些葯物的标准和規格。因为葯典是国家的法典,所以它收載的葯物称为法定葯物。1957年又編就了1953年版第一增补本,而新版葯典不久即將問世。

我国葯典的內容分为正文与附录兩部分。正文記載医疗、衛生需用的生葯、化学葯品、生物制品与各种制剂。附录記載各种制剂与生物制品通則、一般檢驗方法、試葯、試液、指示剂、当量液与附表等項。正文中所載各种葯品的含量是極其重要的。例如葯典規定阿司匹林在硫酸干燥器內干燥五小时,含純乙酰水楊酸不得少于99.5%。我国各葯厂出品的葯品含量都应符合葯典規定方为合格。

葯典的附录部分是正文的說明或补充,其中許多材料是葯物化学工作中的依据。例如附录內規定了試葯、試液、指示剂、当量液、克分子液、比色液及某些仪器或用具的标准;一些共同性的檢驗方法,如比重、熔点、旋光度与折光率等的測定方法或砷、重金屬、氯化物与硫酸鹽等的檢查法,均在附录內規定了統一适用的方法,某些葯物的特殊化学反应在附录亦有詳細的規定和說明。

总之,葯典內一切的規定,都是根据国家的葯物生产水平和人民体質的情况,以保証临床用葯的疗效和安全的。那些檢驗的方法、試葯的标准和操作的条件等,亦都是为着达到上述目标而規定的。我們所要討論的葯物化学的具体內容,就是以我国葯典为準則的。

葯物中的雜質及其来源 葯物中的雜質最好是不存在,不过为适应工業生产上的条件,只要存在的雜質在性和量兩方面都不会影响到人体的健康及葯物的疗效,是可以允許存在的。葯典中規定了雜質限度檢查,也就是这种意义。

葯物中一般所存在的雜質,大多是在制造过程中所發生或混入的,例如用以制造葯物的器械和原料,是引起葯物含杂不純物的主要来源,如果器械是金屬制的,就可能給葯物中帶來非常有毒的雜質,如重金屬,常見的为鉛,此外鉄、銅、有时还有鋅,但最重要的是砷,因为砷的来源非常广泛,它可以来自各种金屬器材和制葯常用的酸硷原料,甚至于玻璃里都可能含有砷。由于砷的毒性很大,分佈又广,葯典中对砷的檢查法特別作出規定。

制葯的原料范围很广,可能是天然物質,亦可能是化学工業产品或其中間产物,再加以輔助材料,通过它們都可能給制成的葯品中帶來雜質。例如山道年是从植物原料山道年草或其他艾屬植物的未开放花头中提取出来的。在山道年花中,和山道

年共同存在的还有苦艾素，在提取的过程中，苦艾素很可能帶到山道年中。所以药典中就规定了山道年中苦艾素的含量限度。

由于制造过程中出现一些可能的副反应，这些副反应的产物(副产物)亦是污染药品的重要来源之一。例如麻醉醚中规定要检查醛类，说明在用酒精为原料经浓硫酸脱水反应中，酒精很可能部分被氧化而生成了乙醛。有的因反应不完全而产生杂质，例如盐酸氯胍中须要检查氯苯胺。

药物在保存过程中，由于药物本身的性质所起的变化，亦常使药物中含有不必要的杂质，例如湿气(水份)能引起某些药物的水解现象，空气中的氧和日光能使某些药物氧化而变质，甚至由于微生物的污染而引起腐败，都会使药物丧失其应有的质量。药典中规定麻醉氯仿中必须不含光气，麻醉醚中必须不含过氧化物等，就说明了这种问题。更告诉了我們只有好好地掌握个别药物的特性，提出适当的保存方法，才不致引起不必要的损失和事故。药典中对某些药物规定了定期检查的办法，是针对着这种可能性的，因为物质具有自行变化的特性，而在自然界里不变化的物质是不存在的，只不过有的变化得很显著，有的不很显著；有的很容易变化，有的变化得较慢罢了。

药典上对药物杂质所规定的标准，是根据杂质的生理作用来考虑的，例如在氯化钠中有钾盐存在，那是不允许的，因为钾盐的生理作用，是与钠盐对抗的。氯化钠特别指生理食盐水中有氯化钾杂质存在时，不但绝对不容许，甚至可视为毒物，但在氯化钙中如果含有钾盐那就应作别论了。有的药物被规定要含有某些成分，例如我国药典中规定麻醉醚含纯醚为96—98%，其余为醇和水。因为少量醇和水的存在，不但不会影响麻醉醚的生理作用，反能增加其安定度，这些成分的存在，就不能视为杂质了。

药典分析方法的灵敏度和准确度 药典分析方法，一般是指药物的鉴别法，杂质的检查法和有效成分的含量测定法而言。药典对不同药物的纯度，有不同的要求，只要保证每个药品的生理作用，合乎临床的要求，亦适当地考虑工业生产的水平，是容许某种数量的某种杂质存在的，药典分析方法的灵敏度和准确度，也就是根据这种原则而确定的。例如应用化学反应进行分析的时候，药典上常指出对于观察该反应的结果，有一定时间的限制，如检查卡巴肿中的砷酸盐限度时，是取定量的样品溶解在定量的氨试液和水中，加入定量的氯化铵镁试液，猛力振摇，30分钟内不得发生沉淀，意思是超出30分钟以后再生成沉淀是容许的，30分钟的时间就有砷酸盐含量限度的意义，在30分钟以内能生成沉淀的砷酸盐含量，说明已不能保证用药安全，应该取缔，但在30分钟以内不产生沉淀的微量杂质，可以允许存在。当然这种限量的规定是通过临床观察所得而规定的。此外，如一些一般杂质检查法，在药典的附录里均有明白的规定，在检查药物中的杂质时，应严格遵照执行，偶有变动，则所得到的结果对于某些杂质来说，必定就有所出入。

重金属的杂质范围在我国药典中系指药品中能与硫化氢或硫化钠作用变色的金属杂质(主要为铅)。但砷与硫化氢反应变色不敏锐，同时砷的毒性很大，所以药典上有特别规定的方法；铁盐与硫化氢变色的情况略有不同，所以不包括在重金属内。药典中对重金属含量限度的检查，是用与标准液显色后的颜色深度相比较的方法，由于

重金屬對人體健康有顯著的影響，所以藥典對各藥物中允許它們存在的限度，有不同的規定。例如乳糖因常用量較大，對重金屬的限度是不得超過百萬分之五，對砷的限度同樣亦規定較嚴，不得超過百萬分之一，而乳酸鈣的劑量較乳糖約小4—5倍，所以重金屬的限度則可以放鬆到不超過十萬分之二，砷的限度則為不超過百萬分之二。

藥典上所採用的各種藥物的含量測定法，是適應於標準規格的要求，而考慮其靈敏度和準確度。例如規定麻黃中生物鹼的含量以麻黃鹼計算，不得少於0.8%，所以法定的測定麻黃中生物鹼的方法，只採用了比較粗糙的方法，僅將麻黃中一些能影響鹼鹼滴定過程的雜質去掉後，就可以直接應用中和法。它沒有規定進一步測定有療效的左旋麻黃鹼的含量方法，而計算出的結果，只是近似值，而不是絕對值。

藥典上對藥物鑑別方法的規定，亦是與要求相符合的，特別是熔點、沸點、比旋度等物理常數的規定，往往比100%純品來的低，因為藥典所收載的藥品並不一定要求達到100%的純度。

總起來說，法定的藥典分析方法，是有其一定而特有的靈敏度和準確度，通過它可以保證藥品質量和用藥安全，同時亦得與國內藥品生產的技術水平相適應。用藥典所載的分析方法檢查而合乎藥典標準的藥物，即稱之為合格的法定藥物。

藥物的分析方法 藥物的分析方法在近代有了飛速的發展，國內外有許多專門的著作，這裡只根據我國藥典所載介紹一些藥物分析方法的基本知識（生物檢驗法在外）。而某些必須專門的分析檢定知識和方法，將分別在各有關的章節中加以討論。

藥物分析的範圍，已如前述包括了鑑別、雜質檢查和含量測定三個方面，所應用的方法都建立在定性和定量分析化學的基礎上。鑑別試驗，就是定性的試驗，無機藥物多按照化合物離子的特殊反應；有機藥物則多按照化合物中功能基團的特殊反應來試驗，但是某些無機藥物有時能通過化合物的形式，以供識別；有機藥物的整個分子的特性，有時在識別試驗中也起了決定性的作用，例如各種物理常數如熔點、沸點、比旋度……等，是可以用作鑑別藥物的，但它們都不是取決於藥物分子中的功能團。雜質檢查既包括了定性試驗，亦可能包括定量觀念，是根據允許含有（有量的限制）或不准含有某項雜質的性質或反應來檢驗，以判定藥物的純度。含量測定就是定量試驗，每種藥物都有自己特有的含量測定方法，種類很多，但歸納起來，不外物理方法，化學方法，物理化學方法和生物檢定法等，前三種方法屬於藥物化學的範圍。現在簡單地分別介紹如下。

一般檢驗法：

（一）比重測定法：比重系指物質的重量與同體積同溫度蒸餾水重量的比值，可用 d_4^{25} 表示，我國藥典內記述的比重除特別規定者外，系指在25℃時的比例，即 d_4^{25} 。

各種物質均有一定的比重，物質的純度變更，比重亦隨同改變。所以測定藥品的比重，可以區別或檢查其純雜程度。

測定比重的方法很多，例如：

測定液體比重的方法就使用的儀器不同而區分為：（1）比重瓶法；（2）威氏比重秤法；（3）比重計法。

測定固體比重的方法：（1）較水重而不溶於水的固體比重測定法；（2）較水輕而不溶於水的固體比重測定法；（3）較水重而溶於水中的固體比重測定法；（4）較水輕

而溶于水中的固体测定法。这些方法的基本原理，就是固体在空气中称得的重量，与其所排开的水重或浮力的比，是固体的相对比重。若固体能溶于水则从其能排开其他液体（密度为已知）的重量或浮力，亦可以间接计算其能排开的水重或在水中的浮力。

我国药典所载比重测定法，是指应用比重瓶以测定液体药物的比重。方法很简单，即取干燥并秤定重量的比重瓶如图 1，充满供试液体后，用温水浸渍，调节内容物的温度为 25°C 插入中心有孔的瓶塞，过多的液体使自塞孔溢出，并用滤纸将比重瓶的外面拭干，精密秤定重量，次将秤定的供试品重量，用同一比重瓶与同一温度秤得的蒸馏水重量相除，得数即为供试品的比重。



图 1 比重瓶

(二) 沸点测定法：沸点即沸腾温度，除非特别指明外，系指液体在平常气压下依法蒸馏，自最初溜出五滴算起，至全部溜出或一定比例的容积溜出时的一段温度。每个纯洁的液体化合物，都有一定的沸点，这是液体物质的特性之一。数种物质混合所成溶液的沸点并非一定，但有一范围，即液体开始蒸馏至最后蒸馏而出之间有一定的温度范围，称为蒸馏范围，因此混合物的纯度，如挥发油等，可部分由其蒸馏范围来判定。

沸点测定的方法，按药典的规定有二种，第一法供初溜与溜毕的温度相差未超过 5°C 的较纯液体用，是采用 50—60ml 小蒸馏瓶，塞有温度计，温度计的水银球位于蒸馏瓶的支管部分，按一般蒸馏装置用试品 25ml 即可进行。因为温度计一部分露在空气中，多少会受到外界温度的影响，使所测的沸点不能完全准确，所以药典上还规定有矫正的方法。另一方法供初溜与溜毕的温度相差在 5°C 以上的液体用，是应用容量 200ml 较大型的蒸馏瓶，取用 100ml 供试液体，按通常蒸馏装置依法进行。

(三) 熔点测定法：熔点是物质固态与液态平衡时的温度，当结晶形固体受热至一定温度，即突然转变为液体，此温度即称为该物质的熔点。

凡是纯洁的化合物，都有固定的熔点，有的化合物在熔融以前因受热而分解，当不在此例。若化合物中含有少量杂质，则其熔点往往有显著的降低，并且有一定的熔融范围，即开始熔融的温度与完全熔融的温度并不一致，所以熔点可以用来决定化合物的纯度。药典对于许多药物的熔融范围均有规定，亦表示了杂质存在限度的意义。熔点是化合物的物理常数之一，可用以识别药物。例如某化合物的性质与一已知药物的性质相似，熔点亦相同，为了进一步证明此化合物与已知药物是否是一种物质时，最简单的办法，是将已知药物与未知化合物混合均匀，再测定混合物的熔点，假若所测得的熔点与已知药物的熔点无显著下降现象，亦不表现较大的熔点范围，说明二者可能为同一物质，不过某些化合物在熔融以前因受热而分解或互相产生固体溶液时，就不足以说明此问题。

二种固体物质的均匀混合物的熔点，当较纯一化合物的熔点为低，假若混合物中各成分间的组成（量的比例）与混合物的熔点间有一定关系（可以曲线表明为熔点曲线）时，利用熔点亦可以测定混合物中某成分的含量，这种方法比较简单，对于一些药物亦是适用的，在文献中就可以找到这种报告。

我国药典对熔点的规定，是指一种物质根据附录所规定的测定方法，由固体熔化

成液体的溫度或在熔化時自初熔至全熔顯示的一般的溫度而言的，依照物質的性質不同，法定的熔點測定法可分為四種。第一種適用於易碎的固體藥品，第二法可用於不易粉碎的固體藥物（如脂肪、脂肪酸、蠟等），第三法供凡士林或其他類似物質的測定，第四法供石蠟測定用。藥典並規定使用的溫度計如度數在 150°C 以上，全溫度計的差異程度不得超過 1°C ，如在 150°C 以下，不得過 0.5°C 。使用的溫度計應較預料的熔點高過 20°C 。

（四）凝點測定法：凝點或稱固化點，是若干液體如大茴香油、脂肪油、脂肪酸等的特殊物理常數之一，可以用來判定它們的品質和純度。詳細的操作法，可參見中國藥典 53 年版第一增補本附錄。如果欲測定各種油脂中脂肪酸的凝點時，必須先將油脂皂化，然後用酸分解，以游離出脂肪酸，並洗去鹽類、甘油和過量的酸，並經脫水後，再依法測定。

（五）旋光度測定法：許多有機藥物的分子中具有不對稱碳原子，常有旋轉偏極光平面的性質，稱為光學活潑性，物質的光學活潑性或旋光能力與它們的化學組成及濃度有關，故旋光度的測定，可用來檢定及決定物質的純度，有時且可借以判斷有些藥物的治療價值，例如呈左旋性的氯霉素的療效，較其不顯旋光的消旋混合體——合霉素幾強一倍。

平常光線為一縱波，光波振動的方向與光線前進的方向垂直，不過振動的方向是不斷地在改變，但當它們經過稜鏡（即旋光計中的起偏鏡）後，發出光波的振動，只有一個方向，或可說在一平面上，此種光線，稱為偏極光，其他方向的光波，均被稜鏡所遮蔽，再使偏極光經過另外一面稜鏡（即旋光計中的檢偏鏡），其方向與第一面稜鏡相垂直，該偏極光又被遮沒，在鏡筒中觀察時，則全呈黑暗，如旋轉此稜鏡，則鏡筒又漸漸明亮，至稜鏡方向與前一稜鏡平行時，明亮度即達最高峯，此時偏極光全部透過稜鏡，再轉 90° 時，又呈黑暗現象，若於此時在二稜鏡間，置一裝有光學活潑性物質溶液的玻管（即旋光計中的測定管，又稱偏光管）則黑暗的鏡內忽呈光亮，此當由於光學活潑性物質已將偏極光平面旋轉了若干角度所致。欲恢復原來的黑暗狀態，則必須將後一稜鏡向右（時鐘方向）或左旋轉若干角度方可。若需向右旋轉時，此光學活潑性物質稱為右旋性。若需向左旋轉時，則稱為左旋性。

旋轉角度是決定於：（1）供測定用物質的性質；（2）光學活潑性物質在溶液中的濃度（若溶液內含有數種光學活潑性物質，則總旋轉度為個別旋轉角度的總和）；（3）偏極光經過液柱的長度，即測定管的長度；（4）應用光線的波長，波長愈短，旋轉度愈大；（5）溫度。

若： α = 在溫度 t 時，用單色光 D 線（即鈉光）所得的旋轉角度。

l = 液柱的長度即測定管的長度 dm 數。

d = 溶液或液體的密度。

c = 溶液的濃度，即溶液每 $100ml$ 中含有溶質的 g 數。

p = 溶液的濃度，即溶液每 $100g$ 中含有溶質的 g 數。

$[c]$ = 溶液的濃度，即單位體積中含有溶質的 g 數。

則 $\alpha \propto L[c]$

或 $\alpha = K[c]$

假若 l 为一个單位長度 dm , $[c]$ 为單位濃度, 即每 ml 溶液中含 $1g$ 光学活潑性物質, 則旋轉角度即旋光度 α 等于常数 K , 常用 $[\alpha]_D^t$ 代表之, 称为該物質的比旋度, 为該物質的物理常数之一。所以

$$[\alpha]_D^t = K = \frac{\alpha}{l[c]} = \frac{\alpha}{l \frac{c}{100}} = \frac{100\alpha}{lc}$$

$$\text{同理: } [\alpha]_D^t = K = \frac{\alpha}{l \frac{P}{100}} = \frac{100\alpha}{lPd}$$

若供測定的液体为純液体时即 $P=100$

$$\text{則 } [\alpha]_D^t = \frac{\alpha}{ld}$$

由上述各式, 可从实验測得的旋光度来計算該化合物的比旋度, 借以檢識物質的种类。若已知該化合物的比旋度, 亦可按上式計算該物質的含量或純度。

我国藥典規定測定旋光度用的光譜綫用鈉光的 D 綫。除特別規定者外, 液層的厚度为 $1dm$, 溫度为 $25^\circ C$, 詳細操作法可參見藥典附录。

(六) 折光率測定法: 当單色光綫自一透明物質进入另一透明物質时, 因二者密度的不同即被屈折, 屈折的方向与程度和二物的密度有关。

在第一媒質中的射入光綫与界面垂直綫相交的角度 i , 称为射入角, 进入第二媒質中的屈折后光綫与界面垂直綫相交的角度 γ , 称为折射角(如图 2), 按照折射定律, 已知 $\sin i / \sin \gamma$ 等于光綫在二媒質中速度的比, 并为一常数, 仅与二媒質的性質、溫度及光綫的波長有关, 假若第一媒質为空气, 則 $\sin i / \sin \gamma$ 称为該物質对空气的折射率或折光率, 亦就是平常所指的折光率, 常用 n 代表之。或按我国藥典的簡單說明, 即所謂折光率系指光綫在空气中进行的速度与在其他物質中进行的速度的比值。

折光率为物質的一种物理常数, 常用来鑑別并鑑定藥物的純度。在許多情況下, 还可以用来測定溶液中成分的含量, 例如藥房中所进行的快速檢查法, 就經常应用折光率的方法。折光率虽为許多物質如油脂、蠟、糖及有机溶剂等特殊物理常数之一, 但用于鑑定揮發油純度, 則几乎为独一应用的法定标准。

測定折光率可利用折光計, 常用的折光計为阿培氏折光計, 操作法很簡單, 可以參見我国藥典的附录。

此外藥典中尚規定粘滯度測定法, pH 值測定法和紫外綫吸收系数測定法等从略。

(七) 一般雜質檢查法: 藥典規定应檢查的雜質, 系指藥品在制造过程中可能产生或帶有的雜質; 各种藥品因来源或制法不同, 含有的雜質亦会有所不同, 不过在多数情況下, 藥品中有一些普遍存在的雜質, 如水中不溶物、氯化物、硫酸鹽、磷酸鹽、重

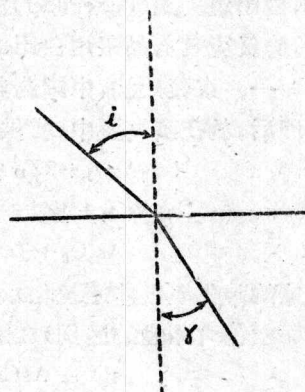


圖 2 射入角和折射角

金屬、鉄鹽、砷鹽等，則称为一般雜質。此类雜質的檢查方法，葯典中亦有所規定，其中水中不溶物的檢查已述于前；磷酸鹽檢查法將在各項葯品的項下討論，其他各項叙述如下。

(1) 氯化物——利用氯化物在溶液中当有硝酸存在时，可与硝酸銀反应生成不溶性的氯化銀，致使溶液显渾濁状态。葯典規定其渾濁的程度，可与一定量 N/50 鹽酸或标准氯化鈉溶液 (1 ml 与 0.10mg 的 Cl^- 相当) 在同样情况所产生的渾濁度相比。

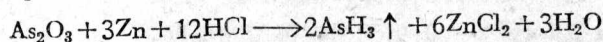
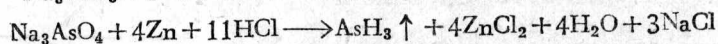
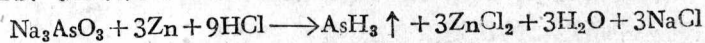
(2) 硫酸鹽——利用硫酸鹽在溶液中，当有鹽酸存在时，可与氯化鋇反应生成不溶性的硫酸鋇，致使溶液显渾濁状态。葯典規定其渾濁的程度，可与一定量 N/50 硫酸或标准硫酸鉀溶液 (1 ml 与 0.10mg 的 SO_4^{2-} 相当) 在同样情况下所产生的渾濁度相比。

(3) 重金屬——系指用葯典方法檢查葯品中能与硫化氫或硫化鈉作用变色的金屬雜質，主要是鉛。檢查时是將一定量的供試液 (按葯品項下規定的方法制成的) 与硫化氫試液反应，則因生成重金屬的硫化物，而使溶液帶有較深的顏色，顏色的深度，可与一定量的标准鉛鹽 (硝酸鉛) 溶液 (1 ml 与 0.01mg 的 Pb 相当) 在同样情况与硫化氫試液反应所呈色的深度相比較。

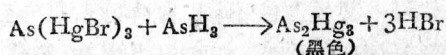
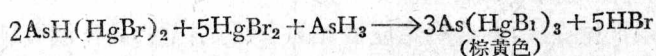
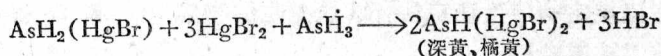
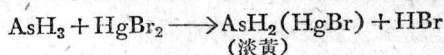
(4) 鉄鹽——除另有規定外，可取檢查重金屬項下遺留的溶液，濾过，于濾液中滴加氫氧化鈉試液，使遇石蕊試紙显中性反应加硝酸 (1:2) 0.2ml，煮沸五分鐘，冷后，取出一滴，用碘化鉀淀粉試液如呈藍色，即加脲液 (1:2) 1 ml 或过量，再取一滴照樣加碘化鉀淀粉試液，直到不显藍色为止，移于 50ml 比色管中，加氫氧化鈉試液，使呈中性，于是加稀鹽酸 1ml，亞鉄氰化鉀試液 1ml，稀釋至 50ml，所呈藍色与标准鉄鹽 (硫酸鉄銨) 溶液 (1ml 0.01mg 的 Fe 相当) 作对照試驗，即可測知鉄的含量。

(5) 砷鹽——葯典規定檢查砷鹽时，所指的含砷量均以 As_2O_3 計算。葯品中砷的限度試驗，各国葯典采用的方法不同，常用的有古蔡 (Gutzeit) 氏法，奇列氏 (Тиле) 法，白田道夫氏 (Bettendorf) 法等三种，中国葯典中絕大多數葯品項下均采用古蔡氏法，而仅少数葯品采用白田道夫氏法。苏联葯典則采用奇列氏法。

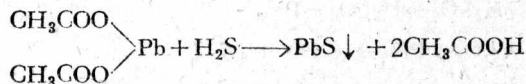
一、古蔡氏法：中国葯典所采用的，系加以改良的古蔡氏試砷法，即取供試品經处理后，放在發气瓶中，使供試品中的砷化物經鋅与鹽酸的作用，还原成砷化氫。



生成的砷化氫气体遇氯化汞或溴化汞試紙，生成黃色或棕黃色的化合物 (因砷含量多寡而顏色有深淺的區別) 在試紙上形成斑点，称为砷斑，反应如下：



將供試品所生成的砷斑与一定量标准砷溶液，經与供試品同一方法处理后所制得的砷斑，比較顏色的深淺即可測出供試品中含砷量是否超过药典所規定的限度。砷斑遇光、热、或湿氣，即易退色而消失，所以应尽速进行比較。若欲保存，則应浸以石蜡，或避光貯于五氧化二磷干燥器中。通常供試品或鋅粒中会含有少量硫，在被鋅与鹽酸还原时可生成硫化氢，硫化氢遇溴化汞或氯化汞試紙，也可出現有色斑点，致会引致誤差，因之实际操作中系將生成的砷化氢先通过用醋酸鉛試液潤湿的精制棉，以除去砷化氢中可能夾杂的硫化氢。

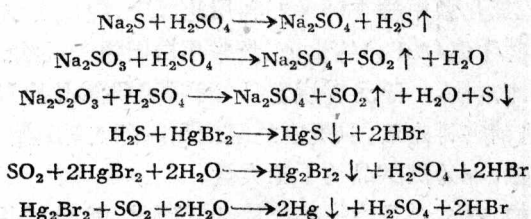


惟供試品中如含有銻，能生成灰色銻斑 $[\text{SbH}_2(\text{HgBr})]$ 不易区别，应注意。如供試品为亞硫酸鹽，硫化物，硫代硫酸鹽与其他遇硫酸發生硫化氢或二氧化硫的化合物，均有碍砷的檢查，磷化氢遇氯化汞或溴化汞試紙，亦生成黃色斑点，易引起混淆，均应注意。

註：干扰檢砷的物質很多，如硫、銻、磷等的化合物均是。这些物質存在，均需經過特殊的方法处理后，方可依药典方法来检查砷，其处理方法分别述之于下：

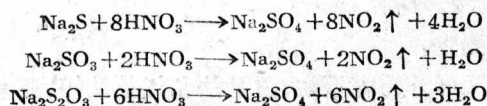
1. 硫化物、亞硫酸鹽和硫代硫酸鹽的处理：

此三类物質遇酸即产生硫化氢或二氧化硫，而硫化氢或二氧化硫与溴化汞或氯化汞均可起下列反应：



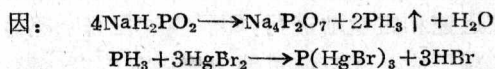
处理方法：

預先用硝酸或溴水，使其氧化轉为硫酸鹽，过量溴可用亞硫酸除去，然后蒸發除去过剩的亞硫酸。

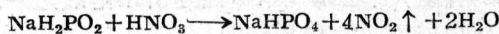


(可参考中国药典硫代硫酸鈉項下砷鹽的檢查)。

2. 次磷酸鹽的处理：



处理方法：可用硝酸或氯酸钾等氧化剂使氧化成磷酸鹽(过量氯酸钾可用氯化亞錫还原除去)：



3. 銻鹽的处理：

如中国药典法定药銻波芬中砷鹽的檢查，將檢品加氯化亞錫和鹽酸使砷或銻还原成三氯化砷 (AsCl_3) 或三氯化銻 (SbCl_3) ，然后蒸溜，三氯化砷可揮發，隨蒸溜液蒸出，三氯化銻不易揮發，余留于蒸溜瓶中，因之可使二者分开，取蒸溜液依药典規定檢查砷鹽限度即可。

此外或可采用白田道夫氏法檢查銻鹽中的砷鹽限度。

砷雜質檢查中，除考虑于干扰物質存在外，另一个重要問題，就是有机物破坏問題，砷在有机物中