

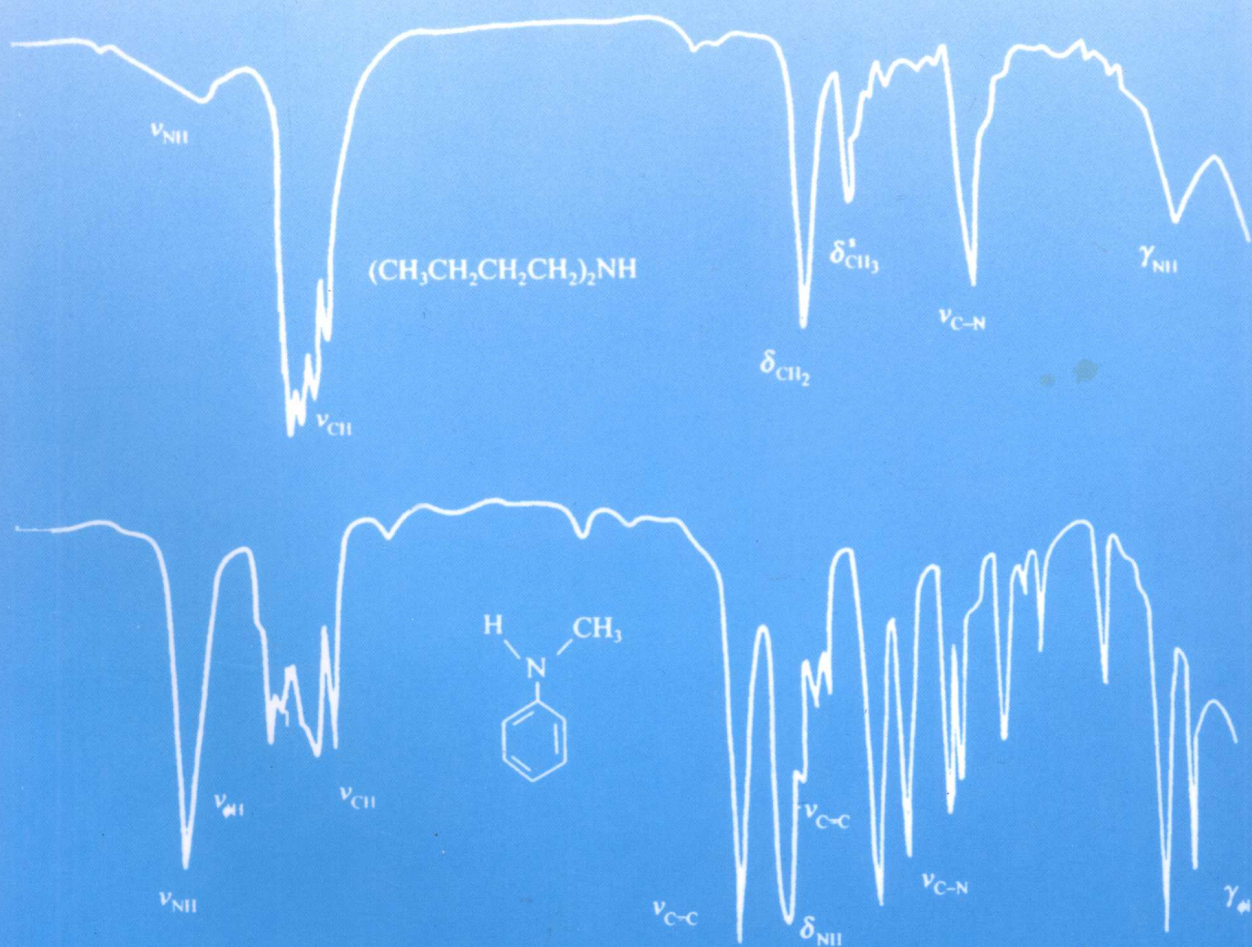
YAOWU FENXI HUAXUE

药物分析化学

YAOWU FENXI HUAXUE

(第2版)

主编 王志群



东南大学出版社

WANGYI FENYI HUAXUE

药物分析化学

丁金松 主编 丁金松 副主编 丁金松 副主编

（第二版）

北京 人民卫生出版社



药 物 分 析 化 学

(第 2 版)

主编 王志群

编者 (按姓氏笔画排序)

王宇春 王志群 叶宝芬

周大顺 蒋淑敏

主审 倪坤仪

东南大学出版社

• 南 京 •

内容提要

本书以分析化学的理论、方法为主线,以药物为分析对象,把基础分析化学和专业药物分析内容整合起来。全书分化学分析法、仪器分析法和药物分析三部分内容,并附有二十个双语实验,供各校选用。本书系统性强,内容全面,适合作为医药院校药学国际经济与贸易、药学工商管理、医药信息管理、药学英语等专业和高等医药专科学生的教材,也适合药学科研部门、管理部门、药检所、医药企业等单位有关人员参考和作为培训教材。

图书在版编目(CIP)数据

药物分析化学 / 王志群主编. —2 版. —南京:东南大学出版社,2009.12

高等医药院校药学专业教材

ISBN 978-7-5641-1948-5

I. 药… II. 王… III. 药物分析—分析化学—医学院校—教材 IV. R917

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2009)第 216563 号

东南大学出版社出版发行

(南京四牌楼 2 号 邮编 210096)

出版人:江 汉

江苏省新华书店经销 南京玉河印刷厂印刷

开本:787 mm×1092 mm 1/16 印张:28 字数:699 千字

2009 年 12 月第 2 版 2009 年 12 月第 7 次印刷

ISBN 978-7-5641-1948-5

印数:10001~13000 定价:49.00 元

(凡因印装质量问题,可直接向我社发行科调换。电话:025-83792327)

前 言

随着教育事业的发展,医药院校开设了一系列新的专业,如药学国际经济与贸易、药学工商管理、医药信息管理、药学英语等,为配合教学需要,编写了本教材。本书在编写过程中,强调基本知识、基本思维、基本实验技能与其科学性、先进性、启发性等,力求使本教材适应课程教学的要求。本书也适合高等医药专科、药学科研部门、管理部门、药检所、医药企业等单位有关人员参考和作为培训教材。

本书以分析化学的理论、方法为主线,以药物为分析对象,把基础分析化学和专业药物分析内容整合起来,故书名为药物分析化学。全书分化学分析法、仪器分析法和药物分析三部分内容。化学分析部分重点介绍各类滴定分析法,阐述各方法的基本理论、反应条件、结果计算等。随着现代科学技术的迅猛发展,仪器分析方法在药学领域的应用逐年扩大,本书仪器分析部分主要对电位法和永停滴定法、紫外—可见分光光度法、红外分光光度法、液相色谱法、气相色谱法和高效液相色谱法的基本原理、定性定量分析方法等进行了较为全面、系统的阐述。在此基础上,结合药典,精选一些典型的药物介绍分析化学的各种方法在药物分析中的应用。药物分析部分包括全面控制药物质量的科学管理,药物杂质检查的基本原理和方法,药物的化学结构和分析方法之间的关系(贯穿于分析方法各章中),制剂分析及药物质量标准的制定等。每章附有思考题和习题,并将习题答案附于书后,便于学生复习参考。

本书附有分析化学实验基本操作和二十个双语实验,可供各校根据具体情况选用。

本书由王志群编写 1~4 章、10~12 章、17、18 章,王宇春编写 5、16 章,蒋淑敏编写 6、7 章,叶宝芬编写 8、9 章,周大顺编写 13~15 章,实验由叶宝芬、周大顺共同编写,研究生杨慧、霍宗利、谭明娜、汪维鹏、黄琦、贾沪宁、卢小玲、王露露、王慧、尹菁、王丹丹、伍小勇等参加了大量的资料查阅和校对工作,倪坤仪教授对全书进行了仔细的审阅。在编写过程中,得到了中国药科大学教务处、基础部以及分析化学、药物分析教研室老师的大力支持和帮助,在此一并表示感谢!书中错误和不当之处,恳请读者批评指正。

编者

2009 年 10 月

目 录

1 概论	(1)
1.1 药物质量的评价	(1)
1.2 药品质量和药品质量标准	(2)
1.3 国家药典	(3)
1.4 药品质量的科学管理	(5)
思考题	(9)
2 药物的纯度检查和鉴别方法	(10)
2.1 药物的理化常数测定	(10)
2.2 药物的鉴别方法	(14)
2.3 药物的纯度检查	(14)
思考题	(26)
习题	(27)
3 药物分析方法的设计和验证	(28)
3.1 药物分析方法的分类和设计	(28)
3.2 药物分析方法的验证	(31)
3.3 药物分析中的有效数字	(35)
思考题	(38)
习题	(38)
4 滴定分析法概论	(40)
4.1 概述	(40)
4.2 标准溶液	(41)
4.3 滴定分析法的计算	(43)
思考题	(47)
习题	(47)

5 酸碱滴定法	(49)
5.1 酸碱质子理论.....	(49)
5.2 酸碱指示剂.....	(52)
5.3 酸碱滴定曲线和指示剂的选择.....	(55)
5.4 标准酸、碱溶液的配制及标定	(62)
5.5 酸碱滴定法的应用.....	(63)
思考题	(69)
习题	(70)
6 非水酸碱滴定法	(71)
6.1 概述.....	(71)
6.2 非水溶剂.....	(71)
6.3 非水碱量法.....	(75)
6.4 非水酸量法.....	(80)
思考题	(82)
习题	(82)
7 沉淀滴定法	(85)
7.1 概述.....	(85)
7.2 银量法.....	(85)
7.3 应用与示例.....	(90)
思考题	(93)
习题	(94)
8 配位滴定法	(95)
8.1 概述.....	(95)
8.2 乙二胺四乙酸的性质及其配合物.....	(95)
8.3 EDTA-金属离子配合物在溶液中的解离平衡	(97)
8.4 配位滴定中酸度的控制	(101)
8.5 金属离子指示剂	(102)
8.6 标准溶液	(104)
8.7 应用与示例	(105)
思考题.....	(106)
习题.....	(107)

9 氧化还原滴定法	(108)
9.1 概述	(108)
9.2 氧化还原反应	(108)
9.3 碘量法	(115)
9.4 高锰酸钾法	(121)
9.5 铈量法	(123)
9.6 亚硝酸钠法	(124)
思考题	(127)
习题	(128)
10 电位法及永停滴定法	(129)
10.1 概述	(129)
10.2 电位法基础	(129)
10.3 直接电位法	(133)
10.4 电位滴定法	(136)
10.5 永停滴定法	(139)
思考题	(142)
习题	(142)
11 紫外—可见分光光度法	(144)
11.1 吸收光谱的产生	(144)
11.2 物质吸光的定量关系	(149)
11.3 紫外可见分光光度计	(153)
11.4 药物定性与定量方法	(156)
思考题	(162)
习题	(163)
12 红外分光光度法	(165)
12.1 概述	(165)
12.2 基本原理	(167)
12.3 典型光谱	(176)
12.4 红外分光光度计和实验技术	(186)
12.5 应用与示例	(189)
思考题	(195)

习题	(195)
13 液相色谱法	(198)
13.1 概述	(198)
13.2 柱色谱法	(199)
13.3 薄层色谱法	(206)
13.4 纸色谱法	(215)
思考题	(217)
习题	(218)
14 气相色谱法	(220)
14.1 概述	(220)
14.2 气相色谱理论	(221)
14.3 固定相与流动相	(226)
14.4 检测器	(230)
14.5 分离条件的选择	(232)
14.6 定性、定量分析	(236)
14.7 应用与示例	(239)
思考题	(242)
习题	(243)
15 高效液相色谱法	(245)
15.1 概述	(245)
15.2 基本原理	(246)
15.3 固定相与流动相	(248)
15.4 反相色谱	(250)
15.5 仪器	(253)
15.6 应用与示例	(256)
思考题	(261)
习题	(262)
16 几种其他的仪器分析方法简介	(263)
16.1 原子吸收分光光度法	(263)
16.2 荧光分析法	(268)
16.3 核磁共振波谱法	(272)

16.4	质谱分析法	(279)
	思考题	(283)
17	制剂分析	(284)
17.1	概述	(284)
17.2	固体制剂分析	(284)
17.3	注射剂分析	(289)
17.4	复方制剂分析	(292)
	思考题	(295)
18	药品质量标准的制订	(296)
18.1	制订药品质量标准的原则	(296)
18.2	西药质量标准的主要内容	(298)
18.3	中药质量标准的主要内容	(304)
实验		(308)
	分析化学基本操作	(308)
实验 1	称量练习	(320)
实验 2	重金属限量检查	(324)
实验 3	氢氧化钠标准溶液(0.1 mol/L)的配制与标定	(327)
实验 4	阿司匹林(乙酰水杨酸)的含量测定	(330)
实验 5	高氯酸标准溶液(0.1 mol/L)的配制与标定	(333)
实验 6	水杨酸钠的含量测定	(336)
实验 7	EDTA 标准溶液(0.05 mol/L)的配制与标定	(339)
实验 8	水的硬度测定	(342)
实验 9	碘标准溶液(0.05 mol/L)的配制与标定	(345)
实验 10	维生素 C 的含量测定	(348)
实验 11	用酸度计测定药物液体制剂的 pH 值	(351)
实验 12	磷酸的电位滴定	(356)
实验 13	邻二氮菲吸光光度法测定水中含铁量(标准曲线法)	(360)
实验 14	原料药扑尔敏的吸光系数测定	(364)
实验 15	固体药物红外光谱的测定	(366)
实验 16	纸色谱法分离鉴定蛋氨酸和甘氨酸	(369)
实验 17	薄层色谱法分离复方新诺明中 TMP 及 SMZ	(373)
实验 18	酊剂中乙醇含量的气相色谱测定	(376)

实验 19	高效液相色谱柱的性能考查及分离度测试	(379)
实验 20	高效液相色谱法测定阿司匹林胶囊中的乙酰水杨酸和水杨酸	(383)
附录		(386)
附录 1	中国药典(2005 年版二部)凡例.....	(386)
附录 2	中国药典附录目次(2005 年版二部).....	(392)
附录 3	咖啡因质量标准(中国药典 2005 年版二部)	(395)
附录 4	头孢唑林钠质量标准(中国药典 2005 年版二部)	(396)
附录 5	维生素 C 和维生素 C 片质量标准	(399)
附录 6	国际原子量表(1999)	(401)
附录 7	常用分子式、相对分子质量表	(403)
附录 8	酸、碱在水中的离解常数	(404)
附录 9	标准电极电位及氧化还原电对条件电位表	(408)
附录 10	难溶化合物的溶度积(K_{sp})	(411)
附录 11	主要基团的红外特征吸收峰	(413)
附录 12	相对重量校正因子(f_g)	(421)
参考文献		(423)
习题解答		(424)

1 概 论

1.1 药物质量的评价

1.1.1 药物质量的评价

药品是指用于预防、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证和用法、用量的物质,包括化学原料药、抗生素、生化药品及其制剂,放射性药品,血清疫苗,血液制品,诊断药品,中药材和中成药等。

药物质量的优劣,既直接影响预防与治疗的效果,又密切关系到人民的健康与生命安危,因此必须保证药物有科学合理的分析方法和严格的质量标准,同时必须对药物生产、储存、使用各环节进行全面质量控制,除了在技术上完成外,还要进行科学管理,为此我国先后于1985年和1992年颁布了《中华人民共和国药品管理法》和制订了《药品生产管理规范》,2001年2月又颁布了新修订的《药品管理法》以加强药品监督管理,确保药品质量,维护人民身体健康。

药物的质量要求,首先要考虑药物本身的有效性和安全性。药物的有效性是发挥治疗效果的必要条件,疗效不确定或无效,即丧失其作为药物的基本条件。药物的安全性是保证药物充分发挥作用而又减少损伤和不良影响的因素。两者相辅相成。药物的有效性和安全性都是有条件的,有效是针对疾病的症状或致病因素而言,应对人的机体起到保护或改善作用,不起损伤作用,因而是安全的。对药物性质的充分了解是评价药物安全性的先决条件。

药物的质量要求,还要考虑其中的杂质和降解产物对人体的危害性和不良反应。对化学试剂只考虑杂质是否会引起化学变化,是否会影响使用目的和范围,不考虑生理效应,因此化学试剂不能供药用。药物的纯度一般不要求达到百分之百,而要求达到一定的纯度范围。对于杂质和降解产物则要限制在一定的限度内,其含量对治疗和预防无不良影响即可。对于药物制剂的要求是其活性成分和赋形剂质量必须符合规定,进而还要考虑药物制剂的等效性与生物利用度等。故评价一个药物质量的优劣,不仅要控制它的性状、鉴别、纯度检查、含量等质量指标,而且要掌握其在体内吸收、分布、消除及其生物利用度等药物的有效性、等效性与安全性才能确定。

1.1.2 药物分析学的性质、任务与发展

药物分析学是研究、鉴定药物的化学组成和测定药物组分含量的原理和方法的一门应用学科,也是药学中的一门分支学科。药物分析的研究对象是药物,为了全面控制药物的质量,保证用药的安全、合理、有效,在药品的生产、保管、供应、调配以及临床使用过程中都应该经过严格的分析检验。如在药品生产中,为了保证成品的质量,必须对药品的原料及其中间体、成品的质量进行检验。在研究改进生产工艺时,也需要对原料、中间体进行检验,并应

用药物分析技术控制反应程度,选择各种条件,以使生产不断向优质高产方向发展,对质量不稳定的产品及新产品需做留样观察等。在药品的供销、储存中,药品必须经检验合格才能销售,商业部门按药品出厂合格检验报告单进行验收,必要时进行复检,并对易失效药品作必要的定期检验,以确保药品安全、有效。

根据药品的质量标准规定,评价一个药物的质量一般包括性状、鉴别、检查与含量测定四个方面。性状是记载药物的外观、臭、味、溶解度以及物理常数等;鉴别就是依据药物的化学结构与理化性质进行某些化学反应或测试某些物理常数来判断药物的真伪;检查主要是对生产或储存过程中可能产生或引进的杂质,按照规定项目进行检查,判断药物的纯度是否符合限量的规定要求;含量测定一般采用化学分析的方法或仪器分析的方法,通过测定可以确定药物的有效成分是否符合规定的含量标准。判断一个药物的质量是否符合要求,必须全面考虑质量标准每个项目的检验结果。只要有任何一项不符合规定要求,那么,这个药品即为不合格产品。

药物分析学科除了研究发展有关药品质量标准外,还应为相关学科的研究提供必要的配合,并应用分析化学的理论和方法来解决该学科中的某些问题。例如,药物化学中的药物分子结构和生物活性的关系,药物分子与作用受体的关系,进行分子设计、定向合成以及生产工艺的优化等,药剂学中的药物代谢动力学、生物利用度、溶出度等,药理学中的药物分子的理化性质和药理作用的关系、体内代谢情况的考察等,中草药化学中有效成分的分离、鉴定和测定,中成药质量的综合评价等都离不开现代分离、分析方法。

目前,以计算机应用为主要标志的信息时代的来临,给科学技术的发展带来了巨大的推动力,特别是生命科学、环境科学的发展,促进了医学、药学各领域学科的发展。对药物分析的要求不再局限于常规检查,而要求提供更多更全面的药物质量信息,人们不单要分析药物的结构,还要测定药物的晶型;不但要进行静态的检验,还要深入到生物体内、反应过程中进行动态的分析监控。要完成好这些任务,必须进一步提高药物分析方法的灵敏度、准确度和选择性,发展快速、自动和遥测分析方法。广泛地应用电子计算机,利用计算机控制分析操作,处理数据,可以获得更多的信息,实现分析仪器的自动化、智能化。要求高效率、微观化、微量化、综合化,是现代药物分析的特色。

1.2 药品质量和药品质量标准

为了控制药品质量,保证用药安全、有效,在药品生产、储存、供应及使用过程中应有一个统一的质量标准,以便定期进行严格的检查。因此药品质量标准应能完全地反映药品生产、储藏、供应和使用等各个环节中有关质量变化的情况,包括药品研究的问题和结果。对不同来源的同一药品应根据各自的工艺特点而作出相应规定。

药品质量标准可分为法定的药品质量标准和非法定的药品质量标准两大类。法定的药品质量标准是指“国家对药品质量规格及检验方法所做的技术规定,是药品生产、供应、使用、检验和管理部门共同遵守的法定依据”。我国法定的药品质量标准有《中华人民共和国药典》(简称《中国药典》)和《国家药品标准》(1998年以前为《中华人民共和国卫生部药品标准》,简称部颁标准)。它们是药品质量管理的依据,具有法律意义。一般说来,《中国药典》收录的品种必须是疗效确切、副作用小、生产稳定、质量优良、国内已有生产,并且规定的标

准规格能控制或检定其质量的品种,应为防病、治病、诊断、计划生育,特别是影响广大人民健康的常见病、多发病、地方病、职业病、流行病等使用的重要药品;《国家药品标准》收载的品种应是疗效较好、在国内广泛使用,准备今后过渡到药典的药品,或国内有多处生产、需由国家药品监督管理部门制定统一的质量标准共同遵守的品种。

非法定标准是指药品研制和生产等单位自己制定的药品质量标准,一般称为企业标准。为了保证药品质量,有些企业制定的内控质量标准比国家标准还严格,因此正常情况下,药品生产可以采用企业自己制定的非法定标准检验和控制药品质量,但当对某种药品的质量发生争议时,必须以国家法定的药品质量标准为准。

1.3 国家药典

1.3.1 药典的内容

药典的内容一般分为凡例、正文、附录 3 部分。凡例部分叙述药典中有关术语(如溶解度、温度、度量单位)及其正文与附录的说明。为了正确地理解和使用药典,对凡例部分应逐条地阅读和弄懂。正文部分记载药品或制剂的质量标准,其主要内容包括药品的性状、鉴别、检查、含量测定、作用与用途、用法与用量、储藏方法以及其制剂等。附录部分收载了制剂通则,物理常数测定法,一般鉴定方法,一般杂质检验方法,分光光度法,色谱法,化学分析法,放射性药品检定法,试剂、指示剂、缓冲液和滴定液等配制法,生物测定法和生物测定统计法等。另组织编写了有关临床用药问题的《中国药典临床用药须知》一书,指导临床用药。红外光谱亦有专集《药品红外光谱集》。

1.3.2 中国药典

我国现代药典编纂始自 1931 年出版的《中华药典》。1949 年新中国成立后,至今已编《中华人民共和国药典》(简称《中国药典》,英文名为 Chinese Pharmacopoeia,简称 ChP) 1953、1963、1977、1985、1990、1995、2000 和 2005 年版,共 8 个版次。从 1963 年版起,我国药典分一、二两部出版,一部收载中医常用的中药材和中成药方制剂,二部收载化学药品、生化药品、抗生素和生物制品等。1985 年出版了第 4 版《中国药典》,以后以 5 年间隔对现行药典药品标准进行制定和修订后予以再版。从 2005 年版药典开始,药典分一部、二部和三部。药典三部收载生物制品,首次将《中国生物制品规程》并入药典。2005 年版药典中现代分析技术得到进一步广泛运用。表 1-1 比较了二部各版次药典使用的含量测定方法。

《中国药典》(2005 年版)收载的品种有较大幅度的增加,共收载 3 214 种,其中新增 525 种。药典一部收载品种 1 146 种,其中新增 154 种、修订 453 种;药典二部收载品种 1 967 种,其中新增 327 种、修订 522 种;药典三部收载品种 101 种,其中新增 44 种、修订 57 种。本版药典收载的附录亦有较大幅度的增加,药典一部为 98 个,其中新增 12 个、修订 48 个、删除 1 个;药典二部为 137 个,其中新增 13 个、修订 65 个、删除 1 个;药典三部为 140 个。一、二、三部共同采用的附录分别在各部中予以收载,并进行了协调统一。现代分析技术得到进一步扩大应用。药典一部品种中薄层色谱法用于鉴别的已达 1 523 项,用于含量测定的为 45 项;高效液相色谱法用于含量测定的达 479 种,涉及 518 项;气相色谱法用于鉴别和

表 1-1 历版药典含量测定方法比较(二部)

分析方法	年 份							
	1953	1963	1977	1985	1990	1995	2000	2005
滴定分析法	232	375	429	394	479	730	698	705
重量分析法	65	62	27	18	21	20	21	16
紫外分析法	0	38	155	191	242	408	425	415
荧光分析法	0	0	0	0	5	3	3	1
旋光度测定法	2	4	6	8	7	4	12	12
高效液相色谱法	0	0	0	8	56	113	270	493
气相色谱法	0	0	0	2	4	8	9	6
其他	38	71	77	61	105	124	116	126

含量测定的品种有 47 种。药典二部品种中采用高效液相色谱法的有 848 种(次),较 2000 年版增加 566 种(次),其中复方制剂、杂质或辅料干扰因素多的品种多采用高效液相色谱法,采用高效液相色谱法作含量测定的品种增订 223 种;增订红外鉴别的品种达 70 种;增订溶出度和含量均匀度检查的品种分别为 93 种和 37 种;增订有关物质检查的品种 226 种,系统适用性要求也更为合理;在通过方法学验证的前提下,用细菌内毒素方法取代热原方法的品种有 73 种;在保证药品纯度的前提下,删除异常毒性检查的品种有 42 种。

1.3.3 国外药典

目前世界上很多国家都有其本国的药典,我们要熟悉了解某些国外药典,在国外药品贸易中,有时需按国外药典标准检验,药物分析工作中经常参考的国外药典主要有以下几部:

1. 美国药典(The United States Pharmacopoeia, USP) 1820 年出版第一部美国药典,至今已有 180 多年的历史,至 1942 年后每 5 年修订 1 版,已出至 24 版(2000 年)。从 2002 年开始,每年修订一次,出一版,到 2009 年为止,已出版至 32 版。美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration of USA, FDA)是美国药品管理的官方机构。

2. 英国药典(British Pharmacopoeia, BP) 英国药典 1998 年出版到 16 版,从 1999 年开始,改为每年修订一次,出一版。目前,最新版为英国药典 2009 年版。

3. 日本药典(Japan Pharmacopoeia, JP) 日本药典又称日本药局方,始于 1886 年,至今已出 15 版,目前版本为 2006 年版,即日本药局方第 15 改正版。

4. 欧洲药典(European Pharmacopoeia, EuropP) 由欧共同体成员国共同出版欧洲药典,至今已出版 6 版,第 1 版分 3 卷:第 1 卷(1969 年),第 2 卷(1973 年),第 3 卷(1975 年)及第 3 卷增补本(1977 年)。第 2 版一部于 1980 年出版,二部又出版许多分册。第 3 版于 1997 年出版,1998 年、1999 年和 2000 年均出增补本。现行版是第 6 版,2008 年出版。欧洲药典对其成员国,与本国药典具有同样约束力,并且互为补充。

1.3.4 国家药品标准和副药典

国家药品标准的性质与药典相同,亦具有法律约束力。它收录了中国药典未收录的但

还常用的药品及制剂,从 1989 年至 1997 年,颁布了《中华人民共和国卫生部药品标准》多部,其中有中药材、中药成方制剂、化学药品及制剂、抗生素等分册。新药被批准后其生产用质量标准经过两年试行期后,即直接转为国家药品标准。

按照修订的《药品管理法》的规定,截至 2002 年 12 月 1 日,我国已完成了全部上市药品的国家药品标准的制定工作,取消了地方标准,实现了《药品管理法》所规定的药品必须符合国家药品标准这一目标。

其他国家如英国、美国则编撰副药典以补充国家药典的不足。英国的副药典简称 BPC (British Pharmacopoeia Codex);美国的副药典简称 NF(National Formulary)。

1.4 药品质量的科学管理

药品是防病治病、维护人民健康的特殊商品。为确保药品的质量,国家和各级政府制订药品的质量标准,作为管理的依据。一个合乎实际的、有科学依据的质量标准应该是从药物的研究试制到临床使用整个工作过程的成果概括。因此,药品质量的全面控制涉及药物的研究、生产、供应、临床以及检验各环节。

1.4.1 新药研究和管理

新药系指我国未生产过的药品,已生产的药品改变剂型、改变给药途径、增加新的适应证或制成新的复方制剂的,亦按新药管理。

国家对新药的研制、生产实行了严格的科学管理。国家食品药品监督管理局主管全国新药审批工作。新药经国家食品药品监督管理局批准后方可进行临床研究或生产上市。

新药临床前研究的内容包括制备工艺、理化性质、纯度、检验方法、处方筛选、剂型、稳定性、质量标准、药理、毒理、动物药代动力学等。

按 2002 年执行的《药品注册管理办法》(试行),化学药品分 6 类:

1. 未在国内外上市销售的药品。
2. 改变给药途径且尚未在国内外上市销售的制剂。
3. 已在国外上市销售但尚未在国内上市销售的药品。
4. 改变已上市销售盐类药物的酸根、碱基(或者金属元素),但不改变其药理作用的原料药及其制剂。
5. 改变国内已上市销售药品的剂型,但不改变给药途径的制剂。
6. 已有国家药品标准的原料药或者制剂。

新药研究是包括多学科的系统工程,需投入较大人力、物力,周期较长。据国外资料表明,国外先进国家创制 1 种新药,需投入上亿美元,十多年周期,成功率为万分之一。由于我国是发展中国家,财力有限,目前由我国自己独创的 1 类新药较少,研究开发的 2,4 类新药较多。随着我国科学技术水平的发展、国力的增长,在不远的将来,我国会创制出越来越多的新药,造福全人类。

新药的申报与审批分为临床研究和生产上市两个阶段。初审由省级食品药品监督管理局负责,复审由国家食品药品监督管理局负责。

新药的临床研究包括临床试验和生物等效性试验。临床试验分为 I、II、III、IV 期。

I 期临床试验:初步的临床药理学及人体安全性评价试验。观察人体对于新药的耐受程度和药代动力学,为制定给药方案提供依据。

II 期临床试验:治疗作用初步评价阶段。其目的是初步评价药物对目标适应证患者的治疗作用和安全性,也包括为 III 期临床试验研究设计和给药剂量方案的确定提供依据。

III 期临床试验:治疗作用确证阶段。其目的是进一步验证药物对目标适应证患者的治疗作用和安全性,评价利益与风险关系,最终为药物注册申请的审查提供充分的依据。

IV 期临床试验:新药上市后应用研究阶段。其目的是考察在广泛使用条件下的药物的疗效和不良反应。

生物等效性试验,是指用生物利用度研究的方法,以药代动力学参数为指标,比较同一种药物的相同或者不同剂型的制剂,在相同的试验条件下,其活性成分吸收程度和速度有无统计学差异的人体试验。

新药一般在完成 III 期临床试验后经国家食品药品监督管理局审核批准,即发给新药证书,同时发给符合 GMP 有关要求的企业批准文号,取得批准文号的单位方可生产新药。

1.4.2 假药与劣药

药品是一类极为特殊的商品,是人类与疾病斗争不可缺少的武器。“药到病除”既是对医生具有高超医术的评价,也是对药品具有良好质量的评价。由于我国尚处于社会主义市场经济的初级阶段,医药市场的发育尚不健全,市场行为还不够规范,尽管多年来食品药品监督管理局和工商行政管理部门等密切配合,认真开展专项治理,但是假劣药品仍然屡禁不止,制售假劣药品案件时有发生。仅 1998 年查处的影响比较大的假药案就有河南的假“胞二磷胆碱”93 万支,货值 170 多万元;海南某公司进口的所谓德国“克菌”胶囊,金额达到 7 000 多万元。还有发现用土豆粉假冒“诺氟沙星”,用假“硫酸卡那霉素注射液”、假“小诺霉素注射液”致数人死亡的案例。

近年来,齐齐哈尔假药事件与欣弗假药事件在社会上引起了广泛关注。

2006 年齐齐哈尔第二制药有限公司生产的假药“亮菌甲素注射液”事件,由于不法商人销售假冒药用辅料,将工业原料二甘醇假冒药用辅料丙二醇,出售给“齐二”药,化验人员严重违反操作规程,未将其检测的红外图谱与“药用标准丙二醇红外图谱”进行对比鉴别,并在发现检验样品“相对密度”值与标准严重不符的情况下,将其改为正常值,签发合格证,投放市场。广州某些医院使用此假药后,13 名患者出现急性肾功能衰竭并死亡。

同年,安徽华源生物药业有限公司在生产“欣弗”(克林霉素磷酸酯葡萄糖注射液)过程中,违反规定生产,未按批准的工艺参数灭菌、降低灭菌温度、缩短灭菌时间等,影响了灭菌效果,“无菌”“热原”不合格,造成 11 人死亡和 81 人有严重不良反应。

1.4.2.1 假药

根据《中华人民共和国药品管理法》第四十八条规定,有下列情况之一的为假药:

(一)“药品所含成分与国家药品标准规定的成分不符的”为假药。假如曾检验到 1 批中药青黛,经检验,样品中未能检出 2005 年版《中国药典》规定的青黛所应该含有的成分,于是被判定为假药。

(二)“以非药品冒充药品或者以他种药品冒充此种药品的”为假药。这种情况在被各级食品药品监督管理局查处的假药中占有很高的比例。例如有不法之徒,把兽药冒充药