

高等学校规划教材

药物分析

徐溢 主编

YAOWU FENXI



化学工业出版社

高等学校规划教材

药 物 分 析

徐 溢 主编



化学工业出版社

· 北 京 ·

本书共 10 章,详细、系统地讲述了药物分析基本程序、药物分析方法学、化学药的原辅材料和中间体分析、制药过程分析、常见各大类药物的分析、制剂分析、中药分析、体内药物分析及临床药物分析、生物药物分析等内容。全书内容翔实、丰富,注重学习过程的循序渐进和深入浅出,且各章配有大量示例,具有较强的理论性、科学性、实践性。

本书可作为各高等院校制药工程专业、药学专业等相关学科的本科生教材,也可用作药学及相关专业从业人员培训教材,也可供从事相关生产的药厂技术人员、科研单位的科研人员阅读、参考和使用。

图书在版编目 (CIP) 数据

药物分析/徐溢主编. —北京:化学工业出版社,
2009.4
高等学校规划教材
ISBN 978-7-122-04645-1

I. 药… II. 徐… III. 药物分析-高等学校-教
材 IV. R917

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2009) 第 008822 号

责任编辑:何丽

文字编辑:李瑾

责任校对:王素芹

装帧设计:周遥

出版发行:化学工业出版社(北京市东城区青年湖南街 13 号 邮政编码 100011)

印刷:北京市振南印刷有限责任公司

装订:三河市宇新装订厂

787mm×1092mm 1/16 印张 23 $\frac{3}{4}$ 字数 635 千字 2009 年 5 月北京第 1 版第 1 次印刷

购书咨询:010-64518888 (传真:010-64519686) 售后服务:010-64518899

网 址: <http://www.cip.com.cn>

凡购买本书,如有缺损质量问题,本社销售中心负责调换。

定 价: 39.00 元

版权所有 违者必究

前 言

药物分析是药品质量保证体系的关键，在药品的研究、开发、生产和流通等环节中均离不开药物分析。随着越来越多的理工科大学中制药工程专业、药学专业及医学院校的临床检验专业的开设，对药物分析也提出了新的要求，使药物分析除了基础的药品检验方法和技术外，同时也需注重有关药品的研发和生产全过程的分析和控制、药物在体内分布代谢情况的分析等方面的内容。本教材旨在为满足上述新的要求而编写的。本书既可作为制药工程、药学及医学院校临床检验专业学生的课程教材，也可以作为相关专业和成人教育的教材，以及生产和科研人员的参考书。

本书在编写过程中，力求编写内容符合药学、制药工程及医学院校临床检验专业学生的知识结构，注重知识学习过程的循序渐进和深入浅出，使全书的内容形成有机的、系统的整体。由于药品生产的特殊性、复杂性和多样性等特点，如涉及药品生产的原辅材料和中间体成千上万，体内药物存在状况也千变万化，实难对其进行全面的介绍，因此，本教材在体现教材系统性时，努力做到实用性和先进性。本教材特别注意突出以下特点。

1. 在药物的研发及分析体内药物的分布、代谢情况时，药物浓度复杂多变，形态范围广、干扰因素多，这使得高效、快速和自动化的样品采集、制备和预处理技术成为当今药物分析中不可缺少的部分，本书在此方面予以了系统阐述。

2. 随着现代科学技术的发展，特别是对药物研究和临床检验工作者来说，不明确的情况也越来越多，对药物分析也提出了更高的要求，因此，本书强化了药物分析方法学方面的内容，对化学分析方法，尤其是现代仪器分析定性定量方法在药物分析领域的应用予以了系统的讲述，以期达到授之以渔的目的，使学生能更有效地掌握药物分析的方法和相关技能。

3. 药物的质量控制是对药物生产全过程的质量控制，对原辅材料和中间体进行分析是从源头上保证药品质量的基础，过程控制则对最终确保药品符合质量要求至关重要，因此，本书特别列出专门章节进行了讲述。

4. 为了使教材更具针对性、实用性和先进性，本教材还增列了体内药物分析在临床治疗药物监测、滥用药物检测及内源性物质检测中的应用。

本教材由徐溢主编，各章编写人员：第1、第2、第3章徐溢，第4、第5章季金苟，第6、第9章穆小静，第7、第8、第9、第10章刘玮琦。刘渝萍和张文品负责第3章中核磁共振分析和样品预处理章节的编写工作，张文品、袁晓玉和董瑾等参与了部分章节的文字修订和图表的绘制工作。本教材得到了教育部高等学校制药工程专业教学指导分委员会各位委员和化学工业出版社编辑的指导和帮助，编者在此谨表谢意！

限于编者的水平和能力，书中疏漏之处在所难免，恳请读者指正。

编者

2008年12月于重庆大学

目 录

第 1 章 引言	1
1.1 药物分析的性质和任务	1
1.2 药物分析课程的特点与学习的要求	1
第 2 章 药物分析基本程序	3
2.1 药物分析工作的基本程序	3
2.1.1 样品审查	3
2.1.2 取样	3
2.1.3 鉴别	3
2.1.4 检查	3
2.1.5 含量测定	3
2.1.6 记录	4
2.1.7 检验报告	4
2.2 质量评价与标准	4
2.2.1 原材料的质量标准	4
2.2.2 药品质量的评价与标准	4
2.3 药品质量管理和控制	6
2.3.1 药品质量管理规范	6
2.3.2 标准操作规程与质量控制	7
2.4 药典简介	8
2.4.1 《中国药典》	8
2.4.2 《美国药典》	10
2.4.3 《英国药典》	10
2.4.4 《日本药典》	10
2.4.5 《欧洲药典》	11
2.4.6 《国际药典》	11
2.5 药物分析方法简述	11
2.5.1 药物定量分析常用方法和特点	11
2.5.2 定量分析方法选择的基本原则	12
2.5.3 含量限度的确定	12
2.5.4 分析方法验证基础	13
参考文献	16
第 3 章 药物分析方法学	17
3.1 样品采集方法	17
3.1.1 采集原则	17
3.1.2 采集方法	17
3.1.3 样品保存方法	18
3.2 样品预处理技术	18

3.2.1	样品预处理的原则	18
3.2.2	样品预处理技术	18
3.2.3	药物分析样品预处理方法	20
3.2.4	药物分析中常用的分离纯化技术	22
3.3	鉴别试验	30
3.3.1	药物鉴别方法选择的基本原则及方法特点	30
3.3.2	药物鉴别分析方法	30
3.3.3	鉴别试验的分析方法学验证	32
3.4	杂质检查	32
3.4.1	杂质的来源及类别	33
3.4.2	杂质限量检查方法	33
3.4.3	杂质的定性和定量检查方法	34
3.4.4	杂质分析方法验证	37
3.5	常规化学分析方法	38
3.5.1	滴定分析法	38
3.5.2	重量分析法	40
3.6	仪器分析方法	42
3.6.1	色谱分析方法	42
3.6.2	光谱分析方法	63
3.6.3	电化学分析法	87
3.6.4	核磁共振分析技术简介	90
3.6.5	质谱分析技术简介	99
3.7	部分现代分析新技术简介	103
3.7.1	多维色谱分析技术	103
3.7.2	新型色谱简介	104
3.7.3	色谱-质谱联用分析技术简介	105
3.7.4	微流控芯片和生物芯片分析技术简介	106
	参考文献	108
第4章	化学药的原辅材料和中间体分析	109
4.1	概述	109
4.2	原料的常见分析法	109
4.3	原材料的取样方法	110
4.4	试样的干燥与脱水	111
4.4.1	液体试样	111
4.4.2	固体试样	111
4.5	物理常数的测定	111
4.5.1	相对密度测定法	111
4.5.2	馏程测定法	112
4.5.3	熔点测定法	113
4.5.4	凝点测定法	114
4.5.5	冻凝点的测定	115
4.5.6	旋光度测定法	115
4.5.7	折射率测定法	117
4.5.8	pH 值测定法	117

4.5.9	水分测定法	119
4.5.10	黏度测定法	120
4.5.11	闪点和燃点的测定	122
4.5.12	引燃温度测定法	123
4.6	原辅材料中基团的化学分析方法	124
4.6.1	酸度测定法	124
4.6.2	总醇量测定法	124
4.6.3	羟值测定法	125
4.6.4	醛类测定法	126
4.6.5	醛类和酮类测定法	126
4.6.6	酯测定法	127
4.6.7	游离酚的测定法	127
4.6.8	含氨基 ($-\text{NH}_2$)、硝基 ($-\text{NO}_2$) 等的有机中间体的测定法	127
4.6.9	含有羟基 ($-\text{OH}$)、氨基 ($-\text{NH}_2$) 等有机中间体的测定法	129
4.6.10	芳香族羧酸 ($\text{Ar}-\text{COOH}$) 的测定法	130
4.6.11	含羟基 ($-\text{OH}$) 或氨基 ($-\text{NH}_2$) 有机中间体的测定法	130
4.6.12	含卤素基团有机中间体的测定法	131
4.6.13	实例分析	132
4.7	常用有机溶剂分析	132
4.7.1	环己烷	132
4.7.2	甲醇	133
4.7.3	乙醇	133
4.7.4	丙酮	134
4.7.5	环己酮	134
4.7.6	乙酸乙酯	135
4.7.7	二氯甲烷	135
4.7.8	<i>N,N</i> -二甲基甲酰胺 (DMF)	135
4.7.9	二甲基亚砷	136
4.8	苯系原辅材料及中间体	136
4.8.1	苯系硝基化合物	136
4.8.2	苯系卤素取代物	138
4.8.3	苯系氨基化合物	142
4.8.4	苯系羟基化合物	148
4.8.5	苯系磺酸化合物	154
4.8.6	苯系羧基化合物	156
4.8.7	萘系有机中间体	162
4.9	杂环化合物	164
4.9.1	三聚氯氰	164
4.9.2	1-苯基-3-甲基-5-吡唑酮	165
4.9.3	顺丁烯二酸酐	166
4.9.4	烟酸	166
4.9.5	2-氯吩噻嗪	167
4.10	其他	167
4.10.1	己二酸	167

4.10.2	氯乙酸	167
4.10.3	水合肼	168
4.10.4	二乙胺	169
4.10.5	二甲胺	169
4.10.6	尿素	170
4.10.7	乙酰乙酸乙酯	170
4.10.8	丙二酸二乙酯	171
4.10.9	环氧丙烷	171
4.10.10	氯化亚砷	171
	参考文献	172
第5章	制药过程分析技术	173
5.1	制药过程分析技术概述	173
5.2	制药过程分析常用方法	173
5.2.1	制药过程分析方法分类	173
5.2.2	制药过程在线分析的特点	174
5.3	制药过程分析仪器	174
5.3.1	常用制药过程分析仪器	175
5.3.2	复杂的制药过程分析仪器	176
	参考文献	185
第6章	常见各大类药物的分析	186
6.1	鉴别试验项目	186
6.1.1	性状	186
6.1.2	一般鉴别试验	186
6.1.3	影响鉴别试验的因素	190
6.2	药物的一般杂质检查	190
6.2.1	杂质的来源	190
6.2.2	一般杂质的检查项目及方法	191
6.3	巴比妥药物的分析	200
6.3.1	巴比妥药物的分子结构及常见药物	200
6.3.2	巴比妥类药物的性质	200
6.3.3	鉴别试验	203
6.3.4	特殊杂质检查	205
6.3.5	含量测定	206
6.4	芳酸及其酯类药物的分析	207
6.4.1	代表性药物及其一般性质	208
6.4.2	鉴别试验	209
6.4.3	特殊杂质检查	211
6.4.4	含量测定	214
6.5	芳香胺类药物的分析	217
6.5.1	芳香胺类药物的结构及性质	217
6.5.2	鉴别试验	218
6.5.3	特殊杂质检查	220
6.5.4	含量测定	222
6.6	杂环类药物的分析	225

6.6.1	吡啶类药物	225
6.6.2	喹啉类药物	228
6.6.3	托烷类药物	230
6.6.4	吩噻嗪类药物	232
6.6.5	苯并二氮杂草类药物	234
6.6.6	含量测定	236
6.7	维生素类药物的分析	239
6.7.1	维生素 A 的分析	240
6.7.2	维生素 B 的分析	243
6.7.3	维生素 C 的分析	246
6.7.4	维生素 D 的分析	249
6.7.5	维生素 E 的分析	251
6.8	抗生素类药物的分析	253
6.8.1	概述	253
6.8.2	β 内酰胺类抗生素	254
6.8.3	氨基糖苷类抗生素	258
6.8.4	四环类抗生素	261
6.8.5	大环内酯类抗生素	263
6.9	甾体激素类药物的分析	266
6.9.1	甾体激素类药物的基本结构	266
6.9.2	甾体激素药物的鉴别	267
6.9.3	杂质检查	269
6.9.4	含量测定	271
	参考文献	271
第 7 章 制剂分析		273
7.1	概述	273
7.1.1	药物制剂的分类	273
7.1.2	制剂分析的特点	273
7.2	片剂分析	274
7.2.1	一般检查	274
7.2.2	含量测定	278
7.3	注射剂分析	279
7.3.1	一般检查	279
7.3.2	含量测定	283
7.3.3	指纹图谱	285
7.4	软膏剂分析	285
7.4.1	一般检查	285
7.4.2	含量测定	286
7.5	其他制剂分析	286
7.5.1	一般检查	286
7.5.2	含量测定	287
7.6	复方制剂分析	287
7.7	应用示例	288
	参考文献	295

第 8 章 中药分析	296
8.1 概述	296
8.1.1 基本概念	296
8.1.2 中药分析的发展	296
8.1.3 中药分析的特点	297
8.2 中药材分析	299
8.2.1 取样	299
8.2.2 鉴定	299
8.2.3 检查	305
8.2.4 含量测定	307
8.3 饮片分析	309
8.4 中药配方颗粒分析	312
8.5 中药提取物分析	312
8.6 中药制剂分析	314
8.6.1 取样	314
8.6.2 供试品的制备	315
8.6.3 鉴别	315
8.6.4 检查	316
8.6.5 含量测定	318
8.7 应用示例	319
参考文献	326
第 9 章 体内药物分析及临床药物分析	328
9.1 概论	328
9.1.1 体内药物分析的对象及特点	328
9.1.2 体内药物分析的任务	328
9.2 生物样品与样品制备	328
9.2.1 生物样品的采集及初步处理	329
9.2.2 样品的制备方法	330
9.3 体内微量元素分析	333
9.3.1 光谱法	333
9.3.2 色谱法	334
9.4 体内药物分析在药物代谢动力学研究中的应用	334
9.4.1 药物代谢动力学的基本概念	335
9.4.2 应用示例	335
9.5 体内药物分析在临床药物监测中的应用	339
9.5.1 体内药物分析在治疗药物监测中的应用	339
9.5.2 内源性物质分析	341
9.5.3 滥用药物分析	343
9.5.4 兴奋剂分析	345
参考文献	347
第 10 章 生物药物分析	349
10.1 概述	349
10.1.1 有关概念	349
10.1.2 生物药物的发展	349

10.1.3	生物药物的分类	349
10.1.4	生物药物质量控制的特点	350
10.2	生物药物的质量检定	350
10.2.1	鉴别试验	351
10.2.2	杂质检查	352
10.2.3	安全性检查	353
10.2.4	含量(效价)测定	353
10.2.5	其他测定项目	358
10.3	基因工程药物质量控制	358
10.3.1	基因工程	358
10.3.2	基因工程药物的质量要求	359
10.3.3	基因工程药物的质量控制要点	359
10.4	应用示例	364
	参考文献	369

第 1 章 引 言

1.1 药物分析的性质和任务

药物分析 (pharmaceutical analysis) 是我国高等教育药学、制药工程等专业设置的一门专业课程, 是整个药学领域中一个重要的分支学科, 也是药学和分析科学的交叉学科。

药物分析作为一门研究药品全面质量控制的方法学学科, 主要运用化学、物理学、物理化学或生物化学的方法和技术研究药物及其制剂的质量控制方法。药物分析的研究对象是药物, 主要包括化学结构已经明确的合成药物、天然药物、中药、生化药物和基因药物, 制药过程中涉及的原料、中间体、成品, 可能影响药物质量的各种辅料、杂质和生产过程中的副产物, 以及药物的降解产物和体内代谢产物等; 其主要研究内容是检测药物的性状、鉴定药物的化学组成、检查药物的杂质限量和测定药物的含量。测试方法主要包括化学分析法和仪器分析法, 也涉及物理常数测定法、生物检定法等。

药品的质量取决于药品的研究、生产、贮运、供应以及临床用药的合理与否等各个方面, 药物分析作为药品质量全面控制的一门学科而必须参与各个环节的工作。从药学研究的全局来看, 在新药研制、药品的生产质量控制和生产工艺的改进、药品稳定性的考察中, 在研究药物的吸收、分布、代谢过程中, 以及在研究药物的作用特性和作用机制中, 都会对药物分析提出各种各样的任务和要求, 也都需要药物分析工作者的密切协作与配合。从方法学的角度来看, 药物分析必须按照合理的需要或规定进行药品质量检测 and 研讨, 发现存在的问题, 不断改进和提高药物分析技术, 探索保证药品质量的新技术、新方法。鉴于以上要求, 药物分析的具体任务可归纳为以下几个方面。

① 药物生产过程质量控制。即对生产过程中所涉及的原料、反应中间体、反应副产物及成品进行检测, 配合生产单位发现问题、改进生产、提高产量及质量。

② 药物储存过程质量控制。药物在贮运过程中由于受各种环境因素 (光、空气、水等) 的影响, 往往会产生变化。因而需定期进行检测, 考察其质量的变化, 进一步研究改进药物稳定性的科学管理条件和方法, 以保证供应药物的质量。

③ 临床药物分析。临床用药效果的好坏, 除了药物本身质量外, 还需配合医疗开展临床药物分析工作, 以提高医疗质量, 保证用药的有效、合理和安全。

④ 新药研发的配合。在研制过程中, 建立药物质量评价的合理方法, 并对药物进入体内后, 进行吸收、分布、消除及制剂生物利用度等测试, 提供有效数据, 以利研究和发现新药。

⑤ 提高药物工作者的素质, 提供一些确保用药有效、合理、安全的新技术、新方法等信息。

1.2 药物分析课程的特点与学习的要求

药物分析课程是一门研究与发展药品质量控制的“方法学科”, 是整个药学领域中一个重要的组成部分。因此, 在药学专业教学计划中规定设置药物分析课程是十分必要的, 它充分体现了药学教育事业对培养学生具备强烈的药品质量观念的重视。

药物分析课程是在有机化学、分析化学、药物化学以及其他有关课程的基础上开设的。学习药物分析,应该具备强烈的药品质量观念,应特别强调如何运用必要的分析技术与方法进行药品的质量分析和监控,强调探讨药物的化学结构、理化特征、存在状况与分析方法选择之间的关系,综合运用以往所学,始终围绕药品质量问题,研究控制药品质量的内在规律和方法,以及探索提高药品质量的有效途径。为适应上述要求,本教材针对理工科大学制药工程、药学专业和医学院校临床检验专业的学生,以及目前《药物分析》教材普遍偏重具体化学药物分析的缺憾,增设化学药的原辅材料和中间体分析、制药过程分析技术、体内药物及临床检验药物分析(治疗药物浓度监测)等,以使教材更具针对性、实用性和先进性。另外,本教材拟突出药物的采集、预处理、定性定量方法及现代化分析技术的传授,同时,为了进一步扩大学生视野,增列中药分析、体内药物分析和生物药物分析等内容。

本课程要求学生明确药物分析在药学科学领域中的地位,建立全面的药品质量管理概念。掌握药物及其制剂分析技术的基本原理与基本方法,掌握常用检测技术在药物分析工作中的应用,了解药物分析中最新检测技术的进展。熟练使用中华人民共和国国标及药典进行原料和药品质量检验工作,了解主要国外药典中有关药品的质量标准,以及分析方法的建立和各项效能指标的评价。掌握我国药典收载的常见类型药物及其制剂的质量标准,能对药物的化学结构、理化特性与分析方法间的关系进行阐述。掌握制剂分析和中药分析的一般程序与质量控制方法,了解体内药物、生物药物的一般分析方法。能综合运用所学知识评价比较各分析方法之间的优劣和具备制订药品质量标准的初步能力。

总之,在药物分析的整个学习过程中,要求学生学会自学,善于独立思考,既重视药品质量分析基础理论知识的学习,亦重视基本实验技能的严谨训练,从而能不断提高独立解决问题的能力。

第 2 章 药物分析基本程序

2.1 药物分析工作的基本程序

药物分析是一门研究药品及其制剂的组成、理化性质、真伪鉴别、纯度检查及其有效成分含量测定等的一门学科，其目的是保证人们用药安全、合理、有效。《中华人民共和国药品管理法》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的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领导下的国家级药品检验所是中国药品生物制品检定所，各省、市、自治区药品检验所均承担各辖区内的药品分析和检验工作。药物分析工作者必须具备严谨求实和一丝不苟的工作态度，必须具有熟练、正确的操作技能以及良好的科学作风，从而保证药品检验工作的公正性。本节主要介绍药品检验工作的基本程序。

2.1.1 样品审查

在收到送检样品后，应对样品进行全面审查，如样品数量、包装情况、外观形状、检验目的等，并确定检验的依据即药品质量标准如《中华人民共和国药典》（以下简称《中国药典》），正确理解药品质量标准规定的检验项目和方法，然后再进行分析。

2.1.2 取样

分析任何药品首先需要取样。要从大量的样品中取出适量小样进行分析，应特别注意样品的代表性与真实性，否则失去了检验的意义。取样的基本原则是科学、均匀、合理。

2.1.3 鉴别

鉴别是根据药物的组成、化学结构与理化性质进行试验，包括外观性状、物理常数的测定及鉴别试验如化学鉴别、光谱鉴别和色谱鉴别等。通过分析核对，鉴别其真伪，得出“是”与“否”的结论。选用鉴别方法的原则，必须准确、灵敏、简便和快捷。在鉴别时，对某一药品不能以一个鉴别试验作为判断的唯一依据，同时须考虑其他有关项目的试验结果，全面考察后才能得出结论。

2.1.4 检查

《中华人民共和国药典》(Chinese Pharmacopoeia, ChP) 2005 年版凡例中规定：“检查项下包括反映药品的安全性、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。”有效性是以动物实验为基础，最终以临床疗效来评价；纯度是药物的杂质检查，亦称限度检查、纯度检查，主要是对生产或储存过程中可能引入或产生的杂质进行“限度检查”，以判断药物的纯度是否符合限量规定要求，用来判定药物的优劣；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；安全性包括热原检查、毒性试验、刺激性试验、过敏试验、升压或降压物质检查等。

2.1.5 含量测定

含量测定即采用理化分析法或生物学分析法，以测定药物中的主要有效成分是否符合规定的含量（效价）标准。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。

2.1.6 记录

药品分析检验记录是记载工作成果的原始资料，也是判断药品质量优劣的原始依据。分析检验记录宜用钢笔或特种圆珠笔书写，内容必须真实可靠、完整周到、简明具体。原始数据即时记录，不得涂改（若需纠正，则注明并签名或签章）。记录本要求完整、无缺页损角，并要妥善保存以供备查。检验记录完毕，应由第二人复核。复核后的记录，属于内容和计算错误则复核人负责，属检验错误则复核人无责任。

2.1.7 检验报告

根据分析检验的结果，写出检验报告书。报告书中主要内容有检品名称、数量、外观性状、检验目的、检验依据、检验结果、报告日期、检验人员和复核人员的签章、结论等。检验报告必须明确、肯定、有依据。要做出“符合某规定”或“不符合某规定”的结论。检验报告上必须有检验者、复核者及部门负责人签名或盖章，签名或签章应写全名，否则无效。

2.2 质量评价与标准

2.2.1 原材料的质量标准

一般来讲，原材料的质量标准是从以下几项分述的。

(1) 性状 同一化合物因质量标准不同而其理化性质有所差异。另外，由于资料来源不同，其物理状态和理化数据往往不一致。因此，应以国际上较权威的著作为准。

(2) 质量指标 质量指标是各种原材料能否安全、有效使用的关键，但是各国的质量指标常有差异，一般按如下程序进行选择：①凡是有中国标准者，均首选药典国家标准、企业标准（QB）或行业标准（HB）等，对中国现行标准与国外标准差别较大者，另列部分国外标准；②联合国粮农组织（food agriculture organization, FAO）/世界卫生组织（world health organization, WHO）所公布的标准；③美国食品药品监督管理局（food and drug administration, FDA）标准（FCC 和 CFR）；④日本标准；⑤欧盟（EU）标准；⑥其他国家标准。在采用的质量标准后，均应括注该标准的出处和时间（最近公布和重复公布的时间），以表示至该时为止尚使用该标准，同时也表示在该时尚列为公布过允许使用的名单。

(3) 鉴别 鉴别主要是根据各种原材料的化学结构和理化性质进行某些化学反应，测定某些理化常数或光谱特性，来判断各种原材料的真伪。通常，某一项鉴别试验，如官能团反应、焰色反应，只能表示各种药用原材料的某一特性，绝不能将其作为判断的唯一依据。应进行各种原辅材料相关的各种鉴别试验项目，用以较为全面地评价各种原辅材料。

(4) 含量测定 含量测定就是测定药物中主要有效成分的含量，一般采用化学分析或理化分析方法来测定，以确定原辅材料的含量是否符合药品标准的规定要求。作为质量标准的一项，它是判定各种原辅材料优劣的关键指标之一。含量测定的流程按质量指标的要求进行。

(5) 纯度检查 纯度检查是指各种原材料在不影响化学合成反应及最终产品疗效和人体健康的原则下，可以允许生产过程中和贮存过程中引入的微量杂质的存在。通常按照各种原辅材料质量标准规定的项目进行“限量检查”，以判断各种药用原辅材料的纯度是否符合规定要求，所以也称为纯度检查。它也是判定各种原辅料优劣的关键指标之一。

2.2.2 药品质量的评价与标准

药品的质量优劣直接影响预防与治疗的效果及其毒副作用，关系到人民的身体健康与生命安全，因此必须保证药物有严格的质量标准和科学合理的分析方法，对药物质量进行全面控制。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，而且还要掌握其在体内吸收、分布、排泄、生物转化及其生物利用度等体内过程的有效性与安全

性,还要进行科学管理。药品质量的评价标准应从以下两方面考虑。

(1) 药物疗效和毒副作用 合格的药品应有肯定的疗效,尽量小的毒性和副作用。一般疗效好的药物,应在治疗剂量范围内不产生严重的毒性反应,副作用小,不影响疗效。

(2) 药物的纯度 是指药物的纯净程度,又称药用纯度或药用规格。药物的纯度可由药物的性状、物理常数、杂质限量、有效成分含量、生物活性、毒性实验等方面来体现,这些均能反映出药物的质量。由于药物的纯度会影响药物的疗效和毒副作用,故药物必须达到一定的纯度标准,才能安全有效以供药用。

为了使药品检验工作有法可依,以保证药品质量,国家设立了各级药品检验的法定机构(各级药品检验所),并要求药厂、医药公司及医院药房等单位也必须建立药品质量检验部门,以专门负责药品质量的全面管理。同时,在卫生部的领导、组织和要求下,国家和政府为了确保药品质量,制定出每种药品的管理依据,即药品质量标准,简称药品标准。药品质量标准是药品生产和管理的依据,并具有法定约束力。凡被药品标准收载的药品,其质量不符合规定标准的均不得出厂、不得销售、不得使用,其他未收载于药品标准中的药品的生产、销售和使用,必须具有经过严格审定并经过卫生部门批准的质量标准,且其质量必须符合规定标准。药品标准根据其使用和生产的广泛和成熟程度分为法定标准和企业标准两种,法定标准又分为国家药典、行业标准。现行药品标准主要包括有《中华人民共和国药典》(简称《中国药典》)、《中华人民共和国卫生部药品标准》(简称《部颁标准》)二级标准、暂行和试行药品标准和企业标准等,具体内容介绍如下。

2.2.2.1 法定标准

国家标准是对产品的最低要求、最起码的标准,任何国家标准收载的产品都必须符合其国家标准。国家标准的要求具有可控性,有控制真伪、优劣的作用。法定标准主要包括《中华人民共和国药典》和《中华人民共和国卫生部药品标准》。

《中华人民共和国药典》,简称《中国药典》(Chinese Pharmacopoeia, ChP),是我国用于药品生产和管理的法典,由国家食品药品监督管理局药典委员会(China Pharmacopoeia Committee, CPC)编纂,经国务院批准后,国家食品药品监督管理局颁布执行。《中国药典》收藏的品种为疗效确切,被广泛应用、能批量生产、质量水平较高、并有合理的质量控制手段的药品。

国家药品标准除药典外,还有局(部)颁标准。原来由卫生部颁布的称为部颁标准,国家机构改革调整后,由国家食品药品监督管理局(state food and drug administration, SFDA)颁布的为局颁标准,统称局颁标准。1998年以来,该标准由国家药典委员会组织制订。局颁标准通常收载疗效较好、国内应用广泛、准备过渡到药典的品种,但也有标准不统一而准备长期保持局颁标准的品种以及少数由上一版药典降格为局颁标准的品种。我国卫生部曾于1963年颁布了《中华人民共和国卫生部药品标准》,简称部颁标准(1963),收载药典外品种174种(其中制剂47种)。后于1989年卫生部颁发了《中华人民共和国卫生部药品标准,化学药品及制剂》第一册(不包括抗生素、生化药、中成药),收载药品208种,其中原料药109种、制剂97种。1992年、1993年、1994年、1995年、1996年和1998年先后颁发了《中华人民共和国卫生部药品标准(二部)》第一册、第二册、第三册、第四册、第五册和第六册,共收载药品3000多种。局(部)颁标准的收载范围及原则是:新药转正后疗效较好、在国内广泛应用、准备今后过渡到药典的品种;有些品种虽不准备上升到药典,但因国内有多个厂家生产,有必要执行统一的质量标准,因而也被收入局部标准;上一版药典收载,而新版药典未采用的品种;以往局(部)颁标准收载但需要修订的,疗效肯定,国内继续使用的品种;国外药典收载的品种,可以优先考虑制订其局(部)颁标准。局(部)颁标准不列凡例和附录,均按药典的凡例和附录执行。

2.2.2.2 临床研究用药品质量标准

根据我国药品管理法的规定,已在研制的中药新药,在进行临床试验或试用之前应先得到国家食品药品监督管理局的批准。为了保证临床用药的安全和使临床的结论可靠,还需有一个由新药研制单位制订并由国家食品药品监督管理局批准的临时性的质量标准,即所谓的临床研究用药品质量标准。该标准仅在临床试验期间有效,并且仅供研制单位与临床试验单位使用。

2.2.2.3 暂行或试行药品标准

药品通过临床试验报试生产时的标准称为“暂行药品标准”。该标准执行两年后,如果质量稳定,转为正式生产,此时的药品标准称为“试行药品标准”。该标准执行两年后,如果质量仍然稳定,则“试行药品标准”将经国家食品药品监督管理局批准上升为局(部)标准。四类、五类新药无“暂行药品标准”,直接进入“试行药品标准”阶段。

2.2.2.4 企业标准

由药品生产企业自己制订并用于控制药品质量的标准,称为企业标准或企业内部标准,属于非法定标准。企业标准仅在本厂或本系统的管理中有约束力,属于非法定标准。企业标准一般属于两种情况之一:其一是内控标准,方法尚不够成熟,但能达到某种质控作用;其二是高于法定标准要求,项目比国家标准多,限度比国家标准高。企业标准通常在企业竞争、创优,特别是保护优质产品、严防假冒等方面起到了十分重要的作用。国外较大的企业都有自己的企业标准,这些标准对外通常是保密的。

一个药品的质量标准,随着科学技术和生产水平的不断发展而提高,如果原有的质量标准不足以控制药品质量时,可以修订某项指标、补充新的内容、增删某些项目,甚至可以改进一些检验技术。视具体情况,有些局(部)颁标准可上升列入药典标准;同时药典或局(部)颁标准中,某些由于医疗水平、生产技术或检验技术的发展而显得陈旧落后的品种也可降级,甚至淘汰。所以,一个药品的质量标准仅在某一历史阶段有效,并非一成不变。

2.3 药品质量管理和控制

2.3.1 药品质量管理规范

全面控制药品质量的基础是良好的管理规范,我国已先后制定了一系列对药品质量控制起指导作用的法令性文件。

《药品非临床研究质量管理规范》(good laboratory practice, GLP):非临床研究是指为了评价药品安全性,在实验室条件下,用实验系统进行的各种毒性试验,包括单次给药的毒性试验、生殖毒性试验、致突变试验、致癌试验、各种刺激性试验、依赖性试验及与评价药品安全性有关的其他毒性试验;GLP正是为提高药品非临床研究的质量,确保实验资料的真实性、完整性和可靠性,保障人民用药安全,根据《中华人民共和国药品管理法》而制定的,主要适用于为申请药品注册而进行的非临床研究。

《药品临床试验管理规范》(good clinical practice, GCP):为了保证药品临床试验过程规范,结果科学可靠,保护受试者的权益并保障其安全,根据《中华人民共和国药品管理法》,参照国际公认原则而制定。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、稽查、记录、分析总结和报告。凡药品进行各期临床试验,包括人体生物利用度或生物等效性试验均须按此规范执行。

《药品生产质量管理规范》(good manufacture practice, GMP):适用于药品制剂生产的全过程、原料药生产中影响成品质量的关键工序,是药品生产和质量管理的基本准则。该规范中列有“质量管理”专章,明确规定药品生产企业的质量管理部门应负责药品生产全过程的质量管理和检验的职能。主要职责为制定和修订物料、中间产品和成品的内控指标和检验操作规