



普通高等教育“十一五”国家级规划教材



高等学校制药工程专业系列教材

工业药物分析 (第三版)

□ 主 编 贺浪冲
□ 副主编 傅 强 宋 航

高等教育出版社

十五

普通高等教育“十一五”国家级规划教材

高等学校制药工程专业系列教材

工业药物分析 (第三版)

□ 主 编 贺浪冲
□ 副主编 傅 强 宋 航

GONGYE YAOWU
FENXI

高等教育出版社·北京

内容提要

本书为普通高等教育“十一五”国家级规划教材,也是教育部制药工程专业教学指导分委员会组织编写的高等学校制药工程专业系列教材之一。本书分纸质教材和网上资源两部分,网上资源主要为教学课件,可供读者下载。

本书根据制药工程专业本科生培养目标编写,全书共分十五章,分别为绪论、制药过程质量控制体系、常用分析化学方法、样品采集与前处理、药物的鉴别、药物的杂质检查、分析数据处理与分法方法验证、化学药物分析、抗生素类药物分析、中药与天然药物分析、生物药物和放射性药物分析、药用辅料分析、制药过程在线分析、制药工业排放物分析、工业药物分析信息系统。各章后附有本章提要、关键词与思考题。

本书可供制药工程专业、药物制剂专业和药学专业本科生作为专业课教材使用,也可供相关专业科研人员参考。

图书在版编目(CIP)数据

工业药物分析 / 贺浪冲主编. -- 3版. -- 北京: 高等教育出版社, 2018.10
ISBN 978-7-04-049745-8

I. ①工… II. ①贺… III. ①制药工业-药物分析-高等学校-教材 IV. ①TQ460.7

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2018)第 105217 号

Gongye Yaowu Fenxi

策划编辑 刘佳 责任编辑 刘佳 封面设计 姜磊 版式设计 杜微言
插图绘制 邓超 责任校对 张薇 责任印制 田甜

出版发行 高等教育出版社
社址 北京市西城区德外大街4号
邮政编码 100120
印刷 北京宏伟双华印刷有限公司
开本 787mm×1092mm 1/16
印张 31
字数 760千字
购书热线 010-58581118
咨询电话 400-810-0598

网 址 <http://www.hep.edu.cn>
<http://www.hep.com.cn>
网上订购 <http://www.hepmall.com.cn>
<http://www.hepmall.com>
<http://www.hepmall.cn>
版 次 2006年7月第1版
2018年10月第3版
印 次 2018年10月第1次印刷
定 价 58.00元

本书如有缺页、倒页、脱页等质量问题,请到所购图书销售部门联系调换

版权所有 侵权必究

物料号 49745-00

工业药物 分析

(第三版)

主 编

贺浪冲

副主编

傅 强 宋 航

- 1 计算机访问<http://abook.hep.com.cn/12310823>, 或手机扫描二维码、下载并安装 Abook 应用。
- 2 注册并登录, 进入“我的课程”。
- 3 输入封底数字课程账号(20位密码, 刮开涂层可见), 或通过 Abook 应用扫描封底数字课程账号二维码, 完成课程绑定。
- 4 单击“进入课程”按钮, 开始本数字课程的学习。



课程绑定后一年为数字课程使用有效期。受硬件限制, 部分内容无法在手机端显示, 请按提示通过计算机访问学习。

如有使用问题, 请发邮件至abook@hep.com.cn。



扫描二维码
下载 Abook 应用

<http://abook.hep.com.cn/12310823>

编委会成员

主 编 贺浪冲

副主编 傅 强 宋 航

编委（以姓氏笔画为序）

王玉华(内蒙古医科大学)

卢 闻(西安交通大学)

刘秀美(山东大学)

宋 航(四川大学)

狄 斌(中国药科大学)

张金娥(山东师范大学)

贺浪冲(西安交通大学)

瞿海斌(浙江大学)

孙立新(沈阳药科大学)

齐永秀(泰山医学院)

任恒鑫(佳木斯大学)

宋粉云(广东药科大学)

陈子林(武汉大学)

张振中(郑州大学)

傅 强(西安交通大学)

第三版前言

《工业药物分析》的编写是我国制药工程专业发展的迫切需要,按照教育部高等学校化学与化工学科教学指导委员会制药工程专业教学指导分委员会的决定,2005年启动了《工业药物分析》教材编写工作,于2006年正式出版了第一版。至2011年,鉴于制药工程专业教学指导分委员会起草了新的《制药工程专业规范》和国家药典委员会修订颁发了《中华人民共和国药典》(2010年版),对第一版进行了必要修订并推出了第二版。本书坚持从制药工程专业人才培养的发展需求出发,在注重基础理论知识培养的同时,着重加强工程技术能力的培养,因此,一直受到高等学校制药工程专业师生的广泛欢迎和认可。时至2017年,为适应新颁布的《中华人民共和国药品管理法》(2015年修订)、《药品生产质量管理规范》(2015年修订)及《中华人民共和国药典》(2015年版)等系列法典法规的变化,衔接现行执业药师考试大纲,以及满足药品生产、新药研制、制药工程设计与管理的最新需求,增强教材的实用性,对第二版进行了修订。

第三版保持了第二版的结构框架,共15章。第一章介绍了工业药物分析的任务、内容及药品生产质量管理体系,由西安交通大学贺浪冲编写。第二章介绍了制药过程质量控制体系的组成部分,由西安交通大学傅强编写。第三章介绍了工业药物分析中常用的分析化学方法,由武汉大学陈子林编写。第四章介绍了样品的采集、保存及前处理方法,由内蒙古医科大学王玉华编写。第五章介绍了判断药物真伪的常用鉴别试验,由广东药科大学宋粉云编写。第六章介绍了药物的一般杂质和特殊杂质检查方法,由佳木斯大学任恒鑫编写。第七章结合统计学知识,介绍了分析数据的处理方法,由山东师范大学张金娥编写。第八章根据化学药物的特点,介绍了原材料、中间体、原料药及制剂的分析技术和方法,由中国药科大学狄斌编写。第九章介绍了抗生素类药物的生产过程检测和理化、生物分析方法,由西安交通大学卢闻编写。第十章介绍了中药与天然药物的分析方法,由沈阳药科大学孙立新编写。第十一章介绍了生物药物和放射性药物的生产质量控制和检测方法,由郑州大学张振中编写。第十二章介绍了药用辅料分析的基本方法和原理,由泰山医学院齐永秀编写。第十三章介绍了常用的在线分析技术及其在药品生产中的应用,由四川大学宋航编写。第十四章介绍了制药工业排放物监测的标准和方法,由山东大学刘秀美编写。第十五章介绍了工业药物分析信息的来源与信息体系的建立,由浙江大学瞿海斌编写。

本次教材修订过程中,得到了高等教育出版社刘佳编辑的指导和帮助,以及西安交通大学药学院的支持。同时,各位编委所在学校对修订工作提供了大力支持和保障,编者对此深表感谢!对参加了(第二版)修订的老师表示谢意!西安交通大学药学院张东东、代秉玲、包涛、王程、杨晓莹、窦桃艳等老师和同学参加了部分文稿的校对工作,编者在此谨致谢意。

由于知识和水平有限,本书缺点和错误在所难免,恳请广大读者指正。

编者

2017年10月

第二版前言

第一版《工业药物分析》自 2006 年正式出版发行以来,受到全国设置有制药工程专业高等院校的普遍认可和好评。但这期间,教育部高等学校制药工程专业教学指导分委员会起草了新的《制药工程专业规范(征求意见稿)》,国家药典委员会修订颁发了《中国药典》(2010 年版);另外制药工程专业的教学内容需要更加注重生产实践能力培养,需要与执业药师考试大纲相衔接等。因此,有必要对第一版《工业药物分析》进行修订。

修订后的《工业药物分析》力求在第一版的基础上更加突出教材的基础性、实用性和时代性特点,在符合本教材编写原则的基础上更能够适应制药工程专业的发展与变化。如增加了样品的采集与处理、药物的鉴别、药物的杂质检查、分析数据的处理与分析方法验证和制药辅料的分析等内容,教材也由 11 章增加至 15 章,国内 13 所高校的教授学者参加了编写工作。其中第 1 章和第 3 章由西安交通大学贺浪冲编写,第 2 章由西安交通大学傅强编写,第 4 章由内蒙古医学院王玉华编写,第 5 章由广东药学院宋粉云编写,第 6 章由上海交通大学王彦编写,第 7 章由南开大学侯媛媛编写,第 8 章由复旦大学梁建英编写,第 9 章由华南理工大学吴晓英编写,第 10 章由沈阳药科大学孙立新编写,第 11 章由郑州大学张振中编写,第 12 章由泰山医学院齐永秀编写,第 13 章由四川大学宋航、姚舜编写,第 14 章由山东大学王唯红编写,第 15 章由中山大学姚美村和浙江大学张玉峰编写。

本教材可供制药工程专业本科生使用,也可供药学或相关专业本科生、研究生,以及制药企业从事药品生产管理与技术的相关人员学习和参考。

本教材编写过程中,得到了制药工程专业教学指导分委员会各位委员和高等教育出版社付春江编辑的支持和指导。2010 年 5 月在山东大学召开的教材编写会,得到了徐文方教授的支持和鼓励;2010 年 9 月在上海交通大学召开的教材定稿会,得到了王彦老师的支持和复旦大学段更利教授的协助;各位编委所在学校对编写工作提供了大力支持和保障,编者对此深表感谢!对参加了第一版《工业药物分析》编写的老师表示谢意!西安交通大学医学院石娟、郭琦、胡震老师参加了编写大纲的讨论,张彦民、侯晓芳、贺怀贞、张杰、罗文娟、展颖转、黄萍、郁崇、李亚、刘梦、刘晶等老师和同学参加了部分文字校对和绘图工作,编者在此谨致谢意。

由于编者知识和水平有限,本版教材中缺点和错误在所难免,恳请广大读者指正。

编 者

2012 年 2 月

第一版前言

药品生产质量是保证药品质量的基础,有效地控制了药品生产过程,则可从源头上确保药品符合质量要求。工业药物分析是药品生产质量控制的重要组成部分,侧重于为药品生产过程提供有效的监测、分析和控制方法与技术等。同时,由于药品生产的特殊性、复杂性和多样性等特点,以及分析技术的局限性,实难对药品生产过程进行全面分析与控制,仍然面临诸多新的挑战和问题。《工业药物分析》作为首次编写的教材,力求体现教材的系统性、实用性和先进性特点。

《工业药物分析》教材共分十一章。第一章绪论,针对我国制药工业发展的特点提出了工业药物分析的基本内容与任务;第二章介绍了制药过程中的质量控制体系;第三、四章分别介绍了工业药物分析常用的分析化学方法与样品处理方法;按药物来源分类,从第五到第八章分别介绍了化学类药物、抗生素类药物、中药与天然药物和其他类药物的分析方法;第九章介绍了制药过程中的自动化控制方法;制药工业中的污染问题值得重视,第十章介绍制药工业中的排放标准与排放物分析;21世纪是信息化的时代,专设第十一章介绍与工业药物分析相关的信息系统相关知识。另外,各章后均附有本章提要、关键词与思考题,有利于总结复习相关内容。

本教材编写过程中,得到了制药工程专业教学指导分委员会各位委员和高等教育出版社岳延陆编审与翟怡编辑的指导和帮助。浙江大学药学院曾苏教授在百忙中抽出时间对本教材进行审阅,提出了宝贵的修改意见,特此深表感谢!西安交通大学医学院领导和同仁们在编写中也提供了支持与协助,研究生刘佳、王嗣岑、邓婷、李迎春、段华燕、吉喆、李强、陈琴华和张卓等参与了部分绘图和文字校对工作,编者在此谨致谢意!

由于知识和水平有限,首版教材中缺点和错误在所难免,恳请广大读者指正。

编者

2006年3月

目 录

第一章 绪论	1	四、物料管理	28
第一节 制药工业与工业药物分析	1	五、清洁卫生管理	28
一、制药工业概况	1	六、生产过程管理	29
二、工业药物分析的基本任务	3	七、药品生产质量管理	30
三、工业药物分析的基本内容	4	第四节 药品质量标准	32
第二节 药品生产质量管理	5	一、药品质量标准的分类与制定原则	32
一、药品的种类	5	二、药品质量标准的主要内容	33
二、药品的生产过程	7	三、《中国药典》概况	35
三、全面控制药品质量的科学管理	8	四、常见的外国药典	40
第三节 药品检验的基本程序	10	本章提要	41
一、取样	10	关键词	41
二、检验	11	思考题	41
三、记录和报告	11	第三章 常用分析化学方法	43
本章提要	11	第一节 化学分析	43
关键词	12	一、重量分析	43
思考题	12	二、容量分析	44
第二章 制药过程质量控制体系	13	第二节 光学分析	48
第一节 质量控制体系概述	13	一、紫外-可见分光光度法	49
一、质量有关概念	13	二、红外分光光度法	54
二、质量管理	14	三、近红外光谱法	56
第二节 中华人民共和国药品 管理法	18	四、荧光分光光度法	59
一、立法目的	18	五、原子吸收分光光度法	61
二、适用范围	18	六、有机质谱法	62
三、国家对药品管理的宏观政策	19	七、旋光与折光分析法	64
四、药品监督管理与药品检验机构	19	第三节 色谱分析	66
五、药品生产企业管理	19	一、分离原理	66
六、药品管理	20	二、薄层色谱法	69
第三节 药品生产质量管理规范	22	三、气相色谱法	72
一、GMP 概述	22	四、高效液相色谱法	80
二、文件管理	23	五、电泳法	83
三、厂房与设施管理	25	第四节 电化学分析	84
		一、基本概念	85

II 目录

二、电位分析法	86	一、常见无机离子的鉴别	128
三、电导分析法	90	二、常见有机酸根的鉴别	132
第五节 流动注射分析	92	三、其他的鉴别试验	135
一、基本原理	92	本章提要	138
二、流动注射分析仪	92	关键词	138
三、分散系数	93	思考题	138
四、实际应用	94	第六章 药物的杂质检查	139
本章提要	96	第一节 杂质和杂质限量检查	139
关键词	97	一、药物纯度	139
思考题	97	二、杂质来源	140
第四章 样品采集与前处理	98	三、杂质分类	141
第一节 样品种类	98	四、杂质限量检查	142
一、药用原辅料	98	五、ICH 技术要求简介	144
二、药用中间体	100	第二节 特殊杂质的检查方法	145
三、药物制剂	101	一、物理法	145
四、药用包装材料	101	二、化学法	146
第二节 样品采集与保存	102	三、光学分析法	148
一、概述	102	四、色谱分析法	150
二、各类样品采集与保存方法	103	第三节 一般杂质检查方法	155
第三节 样品前处理	106	一、氯化物	155
一、概述	106	二、硫酸盐	156
二、不经有机破坏分析法	107	三、铁盐	157
三、经有机破坏分析法	109	四、重金属	158
本章提要	115	五、砷盐	160
关键词	115	六、溶液颜色	163
思考题	115	七、易炭化物	164
第五章 药物的鉴别	116	八、澄清度	165
第一节 鉴别试验条件	116	九、炽灼残渣	166
一、溶液的酸碱度	116	十、干燥失重	166
二、溶液的浓度	116	十一、水分	168
三、反应的温度	116	十二、残留溶剂	170
四、反应的介质	116	本章提要	175
第二节 鉴别试验方法	116	关键词	176
一、物理常数测定法	117	思考题	176
二、化学鉴别法	121	第七章 分析数据处理与分析方法	
三、光谱鉴别法	123	验证	177
四、色谱鉴别法	127	第一节 误差与数据处理	177
第三节 一般鉴别试验	128	一、误差的概念与分类	177

二、有效数字	180	特点	236
三、常用的统计方法	182	二、片剂分析	237
四、不确定度的评估	187	三、注射剂的检查项目与方法	240
第二节 药物的含量测定	191	四、附加剂对测定的干扰及排除	242
一、方法选择	191	五、制剂分析实例	243
二、含量计算	192	六、降解产物	245
第三节 分析方法验证	198	七、复方制剂的含量测定	247
一、准确度	199	本章提要	248
二、精密度	201	关键词	248
三、专属性	202	思考题	248
四、检测限	202	第九章 抗生素类药物分析	250
五、定量限	203	第一节 概述	250
六、线性	203	一、定义与分类	250
七、范围	203	二、抗生素生产的特殊性	251
八、耐用性	204	三、抗生素类药物分析的特殊性	251
本章提要	204	第二节 菌种的质量控制和培养基的	
关键词	204	分析	252
思考题	205	一、菌种的质量控制	252
第八章 化学药物分析	206	二、培养基的分析	252
第一节 概述	206	第三节 抗生素发酵生产过程的	
一、化学药物的分类	206	检测	253
二、化学药物分析的特点	207	一、发酵 pH 的检测	254
第二节 原材料分析	207	二、溶氧的检测	254
一、原材料的种类	208	三、温度的检测	255
二、原材料的分析方法	209	四、菌体浓度和生物量的检测	255
第三节 生产过程检测	210	五、溶解 CO ₂ 的检测	257
一、合成中间体结构特性	210	六、发酵液成分分析	258
二、分离与鉴别	210	七、尾气分析	259
三、含量测定	211	第四节 抗生素类药物的理化分析	259
第四节 原料药物分析	211	一、 β -内酰胺类抗生素	259
一、巴比妥类药物	211	二、氨基糖苷类抗生素	262
二、芳酸及其酯类药物	216	三、四环素类抗生素	267
三、芳香胺类药物	219	第五节 抗生素类药物分析中的生物	
四、杂环类药物	223	测定法	271
五、维生素类药物	228	一、抗生素的微生物检定法	271
六、甾体激素类药物	233	二、热原检查法	276
第五节 制剂分析	236	三、细菌内毒素检查法	277
一、常用制剂种类和制剂分析的		四、无菌检查法	278

五、异常毒性检查法	279	第二节 生化药物的分析	331
本章提要	279	一、分类及其特点	332
关键词	279	二、鉴别与定量方法	333
思考题	280	三、杂质检查	336
第十章 中药与天然药物分析	281	四、安全性检查	337
第一节 中药材分析	281	五、含量(效价)测定	338
一、药用植物的种类	281	六、生产过程质量控制	340
二、中药材的定义与分类	282	七、原料药分析	342
三、中药材的分析特点	283	八、制剂分析	343
四、中药材的分析方法	283	第三节 放射性药物分析	346
第二节 原料药分析	294	一、检测特点	346
一、中药饮片的分析	294	二、基本概念	346
二、中药提取物的分析	296	三、检验方法	347
第三节 中药制剂分析	298	四、生产过程检测	349
一、中药制剂种类	298	五、常见放射性药物	351
二、分离方法	300	六、锝 ^{99m} Tc标记的植酸盐注射液	
三、一般分析程序	302	分析实例	352
四、定性鉴别方法	303	本章提要	353
五、检查	304	关键词	353
六、指纹图谱和特征图谱	305	思考题	353
七、含量测定	306	第十二章 药用辅料分析	354
第四节 天然药物分析	311	第一节 概述	354
一、天然药物与中药的关系	311	一、药用辅料的分类	354
二、有效部位的分离与检测	311	二、药用辅料质量标准	355
三、有效成分的分离与分析	316	第二节 药用辅料的分析方法	356
四、常用制剂分析	317	一、性状	356
本章提要	318	二、鉴别	356
关键词	318	三、检查	357
思考题	318	四、含量测定	359
第十一章 生物药物和放射性药物		第三节 常用辅料的分析	360
分析	319	一、聚合物	360
第一节 生物制品分析	319	二、提取物	362
一、质量检测的意义、目的与作用	319	三、其他辅料分析	365
二、检测的特殊性	319	本章提要	367
三、检测内容	320	关键词	367
四、原材料	322	思考题	367
五、生产过程质量控制	323	第十三章 制药过程在线分析	368
六、生物制品质量控制实例	326	第一节 制药过程分析	368

一、基本含义、作用与意义	368	测定	416
二、制药过程分析的特点及对象	370	五、二氧化硫	416
三、制药过程分析的分类	372	六、硫化氢、甲硫醇、甲硫醚、	
四、制药过程分析发展状况	373	二甲二硫	417
第二节 制药过程在线分析方法与		七、氮氧化物	418
仪器	374	八、氨	419
一、概述	374	九、氯化氢	419
二、传感器与探头	376	十、甲苯、二甲苯和苯乙烯	421
三、在线检测的取样方法	377	十一、硝基苯类化合物	422
四、在线分析仪器	379	十二、甲醛	423
五、在线分析控制系统	380	十三、镍	423
六、展望	381	第四节 废水中污染物分析	424
第三节 制药过程在线光谱分析	382	一、样品处理	425
一、在线近红外分析	382	二、水样的物理性质的检验	430
二、在线紫外分析	390	三、水中有机物	431
三、在线旋光分析	391	四、溶解氧	434
四、在线拉曼光谱分析	392	五、氨氮	435
第四节 制药过程其他在线分析方法	394	六、水中有毒有害物质	436
一、在线色谱分析	394	本章提要	441
二、在线质谱分析	398	关键词	441
三、在线声谱分析	398	思考题	441
四、在线电化学分析	399	第十五章 工业药物分析信息系统	443
本章提要	399	第一节 工业药物分析常用书刊	443
关键词	400	一、专业期刊	443
思考题	400	二、专业书籍	445
第十四章 制药工业排放物分析	401	第二节 信息网络与数据库在工业	
第一节 制药工业污染物排放标准	401	药物分析中的应用	445
一、环境标准分类	401	一、信息网络	445
二、污染物排放标准	403	二、专业数据库	447
第二节 排放物采样	409	第三节 工业药物分析信息体系的	
一、采样原则	409	建立与管理	451
二、工业废气的采样方法	409	一、企业内部网	451
三、工业废水的采样	412	二、信息系统的建立	452
第三节 废气中污染物分析	414	三、信息系统的管理	455
一、大气污染物的来源与种类	414	本章提要	460
二、废气排放参数	415	关键词	460
三、颗粒物	415	思考题	461
四、排气中 CO、CO ₂ 、O ₂ 等气体成分的		附录	462

VI 目录

附表 1	常见弱电解质解离 平衡常数	462	0~50°C 的 pH	465
附表 2	化合物的溶度积常数	464	参考文献	467
附表 3	标准缓冲溶液于		索引	468

第一章 绪论

药品是用于预防、治疗和诊断人的疾病,有目的地调节人的生理功能并规定有适应证或功能主治、用法和用量的物质,按照来源分类,有化学合成药物与抗生素,生物技术药物,中药与天然药物。药品是一种关系到人民生命健康的特殊商品。为保证用药的安全、合理和有效,药品必须达到规定的质量要求。而药品质量主要依赖于生产过程的质量控制,只对最终产品的检验,是难以达到质量要求的。工业药物分析(pharmaceutical analysis in industry)是药品生产质量控制的重要组成部分,是依照一定的标准采用分析化学的方法和技术,对药品生产的原材料、中间体、原料药和成品进行质量检验,对生产过程进行监测、分析和控制,以确保药品符合质量要求的一门应用性学科。药品的质量是在生产过程中形成的,本章主要介绍制药工业与工业药物分析、药品生产质量管理和药品检验的基本程序等内容。

第一节 制药工业与工业药物分析

一、制药工业概况

制药工业(pharmaceutical industry)是药品的生产部门,主要包括原料药生产部门和药物制剂生产部门等。在我国,制药工业还包括中药的药材、饮片及其制剂的生产等。由于制药工业不仅是一个国家国民经济的重要组成部分,而且是一项特殊的治病、防病、保健、计划生育等的社会福利事业,受到全世界各个国家的高度重视。

制药工业是在药品生产的基础上逐步建立和发展起来的。药品生产从传统医药开始,经过漫长的历史进程后,到19世纪初开始从天然物质中提取分离天然药物,这一时期药品生产的特征是分离提取天然药物,并直接用于临床治疗。与此同时,有机化学和生理学的快速发展及化学工业的兴起,为化学合成药物的创制提供了技术基础,促使化学制药工业的形成和生产体系的建立,并使其成为制药工业的主体。之后,随着药物制剂工业、生物制品工业与其他相关工业的发展,逐步形成了较为完整的制药工业体系并成为国民经济发展的主导产业。

(一) 制药工业发展简史

人类发现并使用药物开始于天然产物,我国从“神农尝百草”起,已有应用植物药的记载。19世纪初,西方进入以天然产物为主的药物发现时期,如1805年从阿片中分离出镇痛药吗啡(morphine);1820年从金鸡纳树皮中分离的抗疟疾药奎宁(quinine);1831年从颠茄等茄科植物中分离的抗胆碱药阿托品(atropine);1855年从南美植物古柯中发现了局部麻醉药可卡因(cocaine)等。

从19世纪初到20世纪50年代,药物发展进入了以合成药物为主的时期,在此期间发明与发现了许多有效的化学药物,其中有标志性意义的例子有:1921年德国Dumagk发明磺胺药;

1921年胰岛素首次得到分离;1928年英国 Fleming 发现青霉素;1938年维生素的人工合成;1955年激素的人工合成和生产;1972年我国科学家成功地从植物青蒿中分离出抗疟药青蒿素。其后,各种抗结核药、降血压药、抗心绞痛药、抗精神失常药、合成降血糖药、安定药、抗肿瘤药、抗病毒药和非甾体消炎药等相继出现。

20世纪70年代,随着临床上对多品种、有效性和靶向性药物制剂的不断需求,同时由于制剂理论的快速发展,药物制剂技术已由经典的被动载体技术向主动控制技术的方向发展,并逐步形成了控缓释、靶向、透皮和黏膜给药制剂技术,以及计算机辅助药物制剂开发系统,脉冲式、自调式给药等新兴技术。同时,生物制药、中药制剂技术也有很大发展,从而进一步推动了制药工业的快速发展。

20世纪70年代以来,制药工业随着分子生物学和生物技术的发展有了长足的进步。1973年成功地建立了重组DNA技术,1975年建立了单克隆抗体技术,之后蛋白质工程、抗体工程和基因治疗技术的建立与发展,产生了新型的生物技术药物产业。自从1982年美国第一个生物技术药物重组人胰岛素批准上市至今,人们已成功地开发出治疗肿瘤的干扰素、预防和治疗肝炎的基因工程乙肝疫苗、治疗肾性贫血的重组人红细胞生成素等500多种生物技术药物并应用于临床。生物技术制药已成为21世纪潜力巨大的制药工业新兴发展领域之一。

从19世纪后期至今,虽然各种不同种类的药品均有长足的发展,但就现状而言,发源于西欧的化学制药工业(chemical drug industry)仍然是世界制药工业的主体。

(二) 我国制药工业发展现状

我国化学制药工业基础弱、起步晚,1949年以前,生产化学药品的原料药基本上需依赖进口。中华人民共和国成立后的10年间,从抗生素、磺胺药、维生素、解热镇痛药等生产开始,逐步在全国的主要大城市重点建设了一批大型制药企业,形成了初步的制药工业基地。20世纪60年代,化学制药工业实行有计划的统一管理,并集中技术优势,合理区域布局,药品生产水平、种类和产量均有较大提高。80年代,化学原料药和制剂生产企业大幅度增加,从事药品研究、技术开发和制药装备的专业科研院所逐步设立,培养药学专业人才的高等药学院校(系)逐步健全,在全国范围内相对完整的化学制药工业体系已基本形成。

目前,我国化学药品的生产已跻身于世界医药生产大国行列,特别是在非专利化学药品生产方面已形成技术研究、生产和销售较完整的体系。作为世界化学原料药第一大生产和出口国,化学原料药种类已达1600多种,维生素、抗生素类等世界市场的占有率高。化学原料药生产技术水平显著提高,例如,维生素C两步发酵法已经处于国际领先地位。然而,绿色发展与低碳环保方面压力巨大,原料药生产附加值偏低与产能过剩问题也日益凸显,与世界发达国家相比差距仍然较大。

另外,我国将中药、天然药物和生物制品的生产也列入制药工业范畴。中华人民共和国成立以来,我国一直在中医理论指导下研究开发传统中药,但低水平重复现象十分严重。中药类产品占国际市场份额偏低。因此,传统中药需要现代化,要形成科技先导型现代中药产业,进入国际医药市场。目前,植物来源的天然药物已有100多种,如山茛菪碱、青蒿素、喜树碱、紫杉醇等。由天然先导化合物合成并开发的创新药物有联苯双酯、长春酰胺、蒿甲醚等。天然药物生产已成为我国制药工业的重要增长点。我国生物制品制药工业正处于发展初期,但随着基因工程、细胞工程、发酵工程和酶工程等技术的发展,生物技术药物必将逐步成为我国制药工业新的增长点。

二、工业药物分析的基本任务

工业药物分析是药品生产质量控制的重要组成部分,是依照一定的标准采用分析化学尤其是现代仪器分析的方法和技术,对药品生产的原材料、中间体、原料药和成品进行质量检验,重点是对生产过程进行有效监测、分析和控制,以确保药品符合质量要求的一门应用性学科。在药品生产质量控制中,工业药物分析主要是对生产药品所涉及的物质与生产过程中所形成的物质进行质量检验,对生产过程进行质量检测,并应用分析技术实现生产过程的自动化控制,因此,工业药物分析一般应包括以下基本任务。

(一) 分析检验产品质量

药品生产涉及的原材料、辅料、中间体、原料药和成品,需要按照药品质量标准要求,进行质量的合格性检验。分析化学中的常量分析方法和技术,适用于对这些产品质量的分析检验。符合质量标准要求后,才能投料或进行下一生产工序,之后进行制剂加工,最后进入成品包装工序。

(二) 分析生产单元间质量传递关系

药品生产尤其是化学类药物和生物制品生产,其生产流程一般由多个生产单元构成,前一生产单元的产品将是后一生产单元的起始原料。由于单元生产过程的产率限制,必须经过分析检验步骤,测定产品质量如纯度、理化性状、含量等,计算单元生产的产量,确定生产单元间的质量传递关系,才能保证生产流程的正常运行。

(三) 分析控制生产过程

依照生产流程生产出的药品,其质量称为生产质量。生产流程确定后,生产质量就是一定的。一般在离线状态下测定的产品质量称为检验质量,反映的是某一生产单元或某一生产流程完成后,已处于终结状态的产品质量。所以,产品的检验质量在很大程度上难以真实地反映出生产质量。为了保证药品质量,必须通过对生产过程进行有效监控,及时掌握生产过程的动态变化,随时调整和控制生产参数,才能达到生产预期。

一般仪器分析中的快速检测技术和在线检测技术,适用于在动态条件下进行连续的检测,均可用于监测和控制生产过程。

(四) 生产自动控制

生产自动控制是指在没有人直接参与的情况下,利用外加的装置和控制系统,使生产过程的某个工作状态自动地按照预定的参数运行。在药品生产中,自动控制技术起着越来越重要的作用。因为生产自动控制不仅可以解决人工控制的局限性与生产工艺要求复杂性之间的矛盾,提高药品生产质量,而且可以提高劳动生产效率,降低生产成本,节约能源消耗,减少环境污染。

自20世纪50年代以来,随着自动控制系统及技术的发展,药品生产的环境自动控制和制剂生产自动控制发展较快,自动化程度也较高,如药品生产的洁净车间中空调系统的温度、湿度及新风比的自动调节与控制;注射用水生产中对其温度、电导率的自动检测与控制;注射剂生产中对灭菌温度、灭菌时间的自动控制和程序控制等。但是,由于化学类原料药生产的多样性、特殊性和复杂性,目前生产过程的自动化程度和技术控制水平还比较低,尤其是适用于自动控制的分析监测技术研究开发与开发还不够,在一定程度上制约了自动化控制的进程。