



普通高等教育“十一五”国家级规划教材

全国高等学校药学类规划教材

药物分析学

主编 曾苏



高等教育出版社
Higher Education Press

普通高等教育“十一五”国家级规划教材

全国高等学校药学类规划教材

药物分析学

主编 曾 苏

编委 (按姓氏笔画为序)

于治国 万绍晖 王唯红 肖玉秀 陈秀杰 贡济宇
吴 虹 姚彤炜 柴逸峰 傅 军 傅 强 曾 苏



高等教育出版社

内容简介

本书是普通高等教育“十一五”国家级规划教材之一,主要作为药学、药物制剂、制药工程和中药学专业的教材,也可以作为从事新药研发、生产和使用过程中质量控制人员的参考书。

本书分为两部分。总论部分,以药物分析学的技术和方法原理及其在药物研发、药物生产过程和药物使用过程中的实际应用为重点,强调药物分析学的共性与特点,并与现行的国际和我国的各种规范接轨;主要内容有:药品质量控制与药物分析方法验证、样品制备方法、药物的鉴别试验、药物的杂质分析、药物的含量测定、药物剂型分析、药品质量标准制订与稳定性研究、制药过程分析、生化药物与生物制品分析概论、中药分析概论和药物分析前沿技术等。

各论部分,重点叙述八大类药物的结构(官能团)、理化性质与分析方法的逻辑相关性,将鉴别、检查和含量测定方法系统考虑,由药物结构(官能团)分析导出其理化性质,再由理化性质(反应原理)引出分析方法,强调对药物结构与分析方法的关系的理解。以掌握原理为主和引导学生思路为目的,强调培养分析问题和解决问题的能力,以期更好地培养学生的创新能力和实践能力。

图书在版编目(CIP)数据

药物分析学/曾苏主编. —北京:高等教育出版社, 2008.1

ISBN 978-7-04-022880-9

I. 药… II. 曾… 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(2007)第 171835 号

策划编辑 席雁 责任编辑 刘佳 封面设计 于文燕 责任绘图 朱静
版式设计 张岚 责任校对 朱惠芳 责任印制 宋克学

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 100011
总 机 010-58581000

经 销 蓝色畅想图书发行有限公司
印 刷 北京人卫印刷厂

开 本 787×1092 1/16
印 张 32.5
字 数 840 000

购书热线 010-58581118
免费咨询 800-810-0598
网 址 <http://www.hep.edu.cn>
<http://www.hep.com.cn>
网上订购 <http://www.landaco.com>
<http://www.landaco.com.cn>
畅想教育 <http://www.widedu.com>

版 次 2008 年 1 月第 1 版
印 次 2008 年 1 月第 1 次印刷
定 价 46.60 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 22880-00

全国高等学校药理学类规划教材

- | | |
|-------------|--------------------------------|
| 药理学概论 | 主编 叶德泳 |
| 天然药物化学 | 主编 吴继洲(普通高等教育“十一五”国家级规划教材) |
| 生药学 | 主编 蔡少青 |
| 药理学 | 主编 李元建 |
| 药剂学 | 主编 张志荣(普通高等教育“十一五”国家级规划教材) |
| 药物分析学 | 主编 曾 苏(普通高等教育“十一五”国家级规划教材) |
| 生物药剂学与药物动力学 | 主编 蒋新国 |
| 临床药理学 | 主编 蒋学华(普通高等教育“十一五”国家级规划教材) |
| 药物设计学(第二版) | 主编 仇缀百(普通高等教育“十一五”国家级规划教材) |
| 临床药物治疗学 | 主编 胡晋红 |
| 药事管理学 | 主编 刘红宁(普通高等教育“十一五”国家级规划教材) |
| 药理学统计学 | 主编 罗 旭 毕开顺(普通高等教育“十一五”国家级规划教材) |
| 药物经济学 | 主编 胡善联 |

其他药理学类规划教材

- | | |
|-----------|------------------------|
| 药物化学(第二版) | 仇文升 李安良(北京市精品教材) |
| 大学化学基础 | 曹凤歧(普通高等教育“十五”国家级规划教材) |
| 药理学实用仪器分析 | 陈玉英(普通高等教育“十五”国家级规划教材) |
| 药物化学 | 华维一(普通高等教育“十五”国家级规划教材) |
| 生物技术药理学 | 吴梧桐(普通高等教育“十五”国家级规划教材) |

前 言

由于生命科学与药学的融合,现代药物分析,无论是分析领域,还是分析技术,都已经大大拓展,使得药物分析从20世纪初的一种专门技术,逐步发展完善成为一门日臻成熟的科学——药物分析学。因此,药物分析学的课程也必须跟上时代的发展,打破传统的药物分析观念与研究范畴,拓宽药物分析学在药物研发、药物生产和药物使用过程中的应用。

本书的总论部分,以药物分析学的技术和方法原理及其在药物研发、药物生产过程和药物使用过程中的实际应用为重点,强调药物分析学的共性与特点,并与现行的国际和我国的各种规范接轨;在各论部分,重点叙述八大类药物的结构(官能团)、理化性质与分析方法的逻辑相关性,将鉴别、检查和含量测定方法系统考虑,由药物结构(官能团)分析导出其理化性质,再由理化性质(反应原理)引出分析方法,强调对药物结构与分析方法关系的理解。以掌握原理为主和引导学生思路为目的,强调分析问题和解决问题的能力,以期更好地培养学生的创新能力和实践能力。

本书第一章由余露山和曾苏(浙江大学)编写,总论第二章和各论第五章由于治国(沈阳药科大学)编写,总论第三章由陈秀杰(哈尔滨医科大学)编写,总论第四章和各论第二章由万绍晖(河南大学)编写,总论第五章和第十章由王唯红(山东大学)编写,总论第六章和各论第七章由姚彤炜(浙江大学)编写,总论第七章和各论第一章由肖玉秀(武汉大学)编写,总论第八章和第十一章由柴逸峰(第二军医大学)编写,总论第九章由傅强(西安交通大学)编写,总论第十二章和各论第六章由吴虹(安徽中医学院)编写,各论第三章和第八章由傅军(广东药学院)编写,各论第四章由贡济宇(长春中医药大学)编写。

本书的编写得到高等教育出版社医学分社和各有关院校的大力支持和帮助,编委会秘书余露山博士在书稿整理中付出了辛勤的劳动,在此一并致谢。

限于作者水平,书中难免有疏漏、错误和不足之处,诚恳地希望同学、老师和读者批评指正。

曾 苏
浙江大学药学院
2007年6月

郑重声明

高等教育出版社依法对本书享有专有出版权。任何未经许可的复制、销售行为均违反《中华人民共和国著作权法》，其行为人将承担相应的民事责任和行政责任，构成犯罪的，将被依法追究刑事责任。为了维护市场秩序，保护读者的合法权益，避免读者误用盗版书造成不良后果，我社将配合行政执法部门和司法机关对违法犯罪的单位和个人给予严厉打击。社会各界人士如发现上述侵权行为，希望及时举报，本社将奖励举报有功人员。

反盗版举报电话：(010) 58581897/58581896/58581879

传 真：(010) 82086060

E-mail: dd@hep.com.cn

通信地址：北京市西城区德外大街4号

高等教育出版社打击盗版办公室

邮 编：100011

购书请拨打电话：(010)58581118



目 录

总 论

第五节 药品质量标准中的常用术语 36

 一、项目与要求 36

 二、标准品、对照品 37

 三、计量 37

 四、精确度 37

 五、试药、试液、试验用水 38

自测题 39

第三章 样品前处理和药物提取技术 41

第一节 生物样品的采集、制备、贮存 41

 一、血液样品 42

 二、尿液样品 43

 三、组织样品 43

第二节 生物样品的预处理 44

 一、生物样品预处理的目的是 44

 二、样品制备时应考虑的影响因素 44

 三、生物样品的预处理技术 45

第三节 提取分离及相关技术 49

 一、液液提取法 49

 二、离子对提取法 51

 三、固相提取法 52

 四、固相微提取技术 54

 五、湍流色谱法 55

 六、膜提取技术 56

 七、微透析技术 57

 八、超临界流体提取技术 58

 九、柱切换技术 59

第四节 化学衍生化 62

自测题 65

第四章 药物的鉴别试验 68

第一节 物理常数测定法 68

 一、相对密度 68

第一章 药物分析学导论 3

 一、药物分析学在药物研究与开发中的应用 4

 二、药物分析学在药物生产过程中的应用 5

 三、药物分析学在药品使用中的应用 6

 四、药物分析学的一些进展 6

 五、药物分析学的学习要求 8

 六、药物分析学主要参考文献 9

自测题 10

第二章 药品质量控制与药物分析方法 12

验证 12

 第一节 药典 12

 一、中国药典基本知识 12

 二、主要外国药典简介 15

 第二节 药品质量控制 18

 一、药品质量管理规范 18

 二、标准操作规程与质量控制 19

 三、人用药品注册技术要求国际协调会(ICH) 21

 第三节 药物分析误差控制与数据处理 21

 一、误差与误差控制 21

 二、测量数据的统计处理 26

 三、有效数字的修约 28

 第四节 药物分析方法的验证 30

 一、药品质量标准中分析方法验证参数 31

 二、生物样品中药物定量分析方法验证 33

二、馏程	68	第五章 药物的杂质分析	91
三、熔点	69	第一节 药物中的杂质与杂质限量	91
四、比旋度	69	一、药物的纯度	91
五、黏度	70	二、杂质的来源	92
六、吸收系数	70	三、杂质的分类	93
七、解离常数	71	四、杂质的限量	94
第二节 化学鉴别法	71	第二节 药物中杂质的检查方法	95
一、丙二酰脲类	72	一、化学法	95
二、托烷生物碱类	73	二、光谱法	96
三、芳香第一胺类	73	三、色谱法	97
四、有机氟化物	73	四、热分析法	101
五、水杨酸盐	74	五、药物中杂质检查示例	104
六、苯甲酸盐	74	第三节 降解物和杂质的分离与	
七、乳酸盐	75	鉴定	117
八、枸橼酸盐	75	第四节 杂质分析方法验证	122
九、酒石酸盐	75	一、专属性	122
十、钠盐	76	二、线性与范围	123
十一、钾盐	76	三、准确性	123
十二、铁盐	77	四、灵敏度	123
十三、铵盐	77	自测题	124
十四、硫酸盐	78	第六章 药物的含量测定	126
十五、硝酸盐	78	第一节 概述	126
十六、氯化物	78	第二节 容量分析法	127
第三节 光谱鉴别法	79	一、酸碱滴定法	129
一、紫外吸收光谱法	79	二、非水溶液滴定法	131
二、红外吸收光谱法	80	三、银量法	133
第四节 色谱鉴别法	81	四、碘量法和溴量法	133
一、薄层色谱法	81	五、亚硝酸钠法	136
二、高效液相色谱法	83	六、络合滴定法	136
三、气相色谱法	83	七、费休氏水分测定法	137
第五节 晶形分析	83	第三节 分光光度法	138
一、熔点法	84	一、紫外-可见分光光度法	138
二、IR 法	84	二、荧光分光光度法	142
三、热分析法	84	三、原子吸收分光光度法	143
四、X 射线粉末衍射法	85	第四节 色谱法	144
五、西咪替丁的晶形研究	86	一、高效液相色谱法	144
第六节 鉴别试验的分析方法学验证	88	二、气相色谱法	147
一、专属性	89	第五节 药物含量测定方法验证	149
二、检测限	89	一、专属性	149
自测题	90	二、线性与范围	149

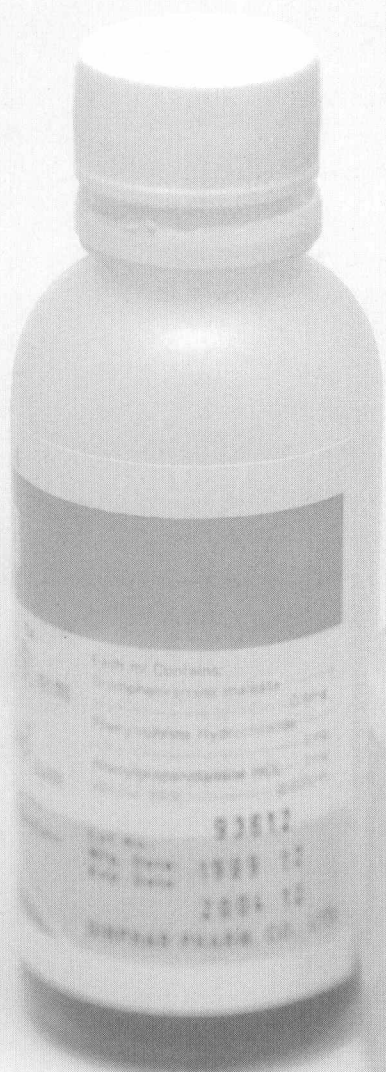
三、精密度	150	第九章 制药过程分析概论	218
四、准确度	150	第一节 概述	219
五、耐用性	150	一、在线分析法与离线分析法	219
自测题	153	二、制药过程分析的特点	220
第七章 药物制剂分析	156	三、制药过程分析方法与仪器	223
第一节 药物制剂分析的特点	156	第二节 光谱学分析方法	224
第二节 药物制剂的溶出度	157	一、紫外-可见吸收光谱法	225
一、溶出度及其意义	157	二、红外吸收光谱法	226
二、药物溶出理论	158	三、近红外光谱分析法	228
三、溶出度试验	159	四、拉曼光谱法	232
四、体外溶出度与体内生物利用度 的相关性	164	第三节 过程色谱系统	237
第三节 药物制剂的含量均匀度	167	第四节 流动注射分析法	240
第四节 药物剂型分析	168	第五节 聚焦光束反射测量技术	244
一、片剂分析	168	自测题	246
二、胶囊剂分析	171	第十章 生物药物分析概论	248
三、注射剂分析	172	第一节 生化药物	249
四、软膏剂、乳膏剂和糊剂的分析	177	一、生化药物的种类	249
自测题	178	二、鉴别方法	249
第八章 药品质量标准制订与药物稳 定性研究	181	三、检查	251
第一节 概述	181	四、含量测定	254
一、药品质量标准的种类	181	第二节 生物制品	261
二、制订药品质量标准的原则	183	一、生物制品的分类	261
三、药品质量标准制订的思路与 策略	185	二、质量控制特点	261
第二节 药品质量标准的主要内容	189	三、物理化学检定	262
一、原料药质量标准研究	189	四、安全性检定	264
二、制剂质量标准研究	195	五、生物学活性检定	264
三、标准物质	197	自测题	266
四、药品质量标准起草说明	198	第十一章 中药分析概论	267
第三节 药品稳定性研究	200	第一节 中药分析的特点	268
一、光解、氧化、分(水)解、 结(聚)合反应	200	第二节 中药分析的分离和纯化 方法	268
二、药品稳定性研究的原则与 方法	203	一、中药分析的前处理方法	268
三、辅料、原料药、制剂稳定性 研究	212	二、中药分析样品的纯化方法	271
自测题	215	第三节 鉴别试验	272
		第四节 检查	274
		一、中药主要检查项目	275
		二、浸出物测定	277
		第五节 含量测定	278
		第六节 农药残留量分析	281

第七节 中药指纹图谱	283	第三节 毛细管电泳法	305
一、中药指纹图谱的概念	283	一、毛细管电泳装置	306
二、中药指纹图谱建立的原则和 研究内容	284	二、分离机制	306
三、中药指纹图谱建立的方法与 步骤	285	三、CEC 和 CE 及 HPLC 的比较	307
四、中药指纹图谱的信息解析及 意义	286	第四节 质谱及其联用技术	308
五、应用示例	287	一、质谱法	308
自测题	298	二、核磁共振波谱法及其联用 技术	314
第十二章 药物分析前沿技术	300	三、毛细管电泳-质谱联用技术	320
第一节 手性色谱法	300	第五节 生物芯片技术	322
一、手性药物	300	第六节 免疫细胞增殖测定法	324
二、手性 HPLC 法	300	第七节 成像分析	325
第二节 饱和分析法	303	第八节 药物高通量筛选技术	326
各 论		自测题	327
第一章 羧酸及其酯类药物的分析	331	三、检查	360
第一节 芳酸及其酯类药物的分析	331	四、含量测定	361
一、结构和性质	331	第三节 芳氧丙醇胺类药物	362
二、鉴别试验	333	一、结构与性质	363
三、特殊杂质检查	336	二、鉴别试验	363
四、含量测定	337	三、检查	364
第二节 脂肪酸及其酯类药物的 分析	340	第四节 苯并二氮杂草类药物	365
一、结构和性质	341	一、结构与性质	365
二、鉴别试验	343	二、鉴别试验	366
三、特殊杂质检查	344	三、检查	367
四、含量测定	345	四、含量测定	368
自测题	347	第五节 吡啶类药物	368
第二章 含氮类药物的分析	350	一、结构与性质	368
第一节 芳胺类药物	350	二、鉴别试验	369
一、结构和性质	350	三、特殊杂质检查	371
二、鉴别试验	351	四、含量测定	373
三、特殊杂质检查	353	第六节 吩噻嗪类药物	373
四、含量测定	353	一、结构与性质	374
第二节 苯乙胺类药物	356	二、鉴别试验	375
一、结构与性质	356	三、检查	377
二、鉴别试验	357	四、含量测定	378
		第七节 沙坦类药物	379
		一、结构与性质	379

二、鉴别试验	380	第三节 氨基糖苷类抗生素	440
三、检查	380	一、理化性质与鉴别试验	442
自测题	381	二、组分与特殊杂质检查	445
第三章 含羰基药物的分析	383	三、含量测定	446
第一节 酰胺类药物	383	第四节 四环素类抗生素	447
一、基本结构与典型药物	383	一、理化性质与鉴别试验	448
二、理化性质与鉴别试验	384	二、特殊杂质检查	450
三、特殊杂质检查	385	三、含量测定	450
四、含量测定	386	自测题	451
第二节 苯磺酰胺类药物	388	第六章 维生素类药物的分析	454
一、基本结构与分类	388	第一节 维生素 A	454
二、理化性质与鉴别试验	390	一、结构与理化性质	454
三、特殊杂质检查	395	二、鉴别试验	455
四、含量测定	396	三、含量测定	456
自测题	400	第二节 维生素 B ₁ (硫胺)	459
第四章 生物碱类药物的分析	403	一、结构和理化性质	459
第一节 结构与性质	403	二、鉴别试验	459
一、分类	403	三、含量测定	460
二、典型药物的结构及其特征	403	第三节 维生素 C	462
三、理化性质	406	一、结构和理化性质	462
第二节 鉴别试验及特殊杂质检查	407	二、鉴别试验	462
一、鉴别试验	407	三、杂质检查	463
二、特殊杂质检查	411	四、含量测定	464
第三节 含量测定	413	第四节 维生素 D	465
一、非水滴定法	413	一、结构和理化性质	465
二、提取酸碱滴定法	415	二、鉴别试验	466
三、紫外-可见分光光度法	417	三、杂质检查	466
四、荧光分析法	419	四、含量测定	467
五、色谱法	419	第五节 维生素 E	469
自测题	421	一、结构和理化性质	469
第五章 抗菌药物与抗生素类的分析	423	二、鉴别试验	469
第一节 喹诺酮类抗菌药物	423	三、杂质检查	470
一、理化性质与鉴别试验	424	四、含量测定	471
二、杂质检查	425	自测题	472
三、含量测定	427	第七章 甾体激素类药物的分析	474
第二节 β -内酰胺类抗生素	429	第一节 结构与分类	474
一、理化性质与鉴别试验	432	一、肾上腺皮质激素	474
二、杂质检查	435	二、孕激素	475
三、含量测定	438	三、雄激素与同化激素	476
		四、雌激素	476

第二节 理化特性与鉴别试验	477	第二节 理化性质与鉴别试验	494
一、性状与物理常数	477	一、弱酸性	494
二、化学鉴别法	478	二、水解反应	494
三、光谱鉴别法	480	三、与重金属离子反应	495
四、色谱鉴别法	483	四、与香草醛反应	496
第三节 特殊杂质检查	484	五、取代基的反应	496
一、有关物质	484	六、测定熔点	498
二、杂质吸光度	486	七、光谱法	498
三、残留溶剂	486	第三节 特殊杂质检查	499
四、游离磷酸盐、砷	486	一、苯巴比妥的特殊杂质检查	499
五、氟、乙炔基	486	二、司可巴比妥钠的特殊杂质检查	500
第四节 含量测定	487	第四节 含量测定	501
一、高效液相色谱法	487	一、银量法	501
二、紫外分光光度法	488	二、溴量法	502
三、四氮唑比色法	488	三、非水酸量法	503
四、异烟肼比色法	490	四、紫外分光光度法	503
五、Kober 反应比色法	490	五、高效液相色谱法	504
自测题	491	六、气相色谱法	505
第八章 巴比妥类药物的分析	493	自测题	506
第一节 基本结构与典型药物	493		
一、巴比妥类	493		
二、苯巴比妥	493		
三、司可巴比妥钠	493		
四、异戊巴比妥	493		
五、环磷酰胺	493		
六、硫喷妥钠	493		
七、甲氧氯普胺	493		
八、咪唑安定	493		
九、唑吡坦	493		
十、佐匹克隆	493		
十一、艾司唑仑	493		
十二、氟吡唑醇	493		
十三、唑呋酰胺	493		
十四、唑吡酮	493		
十五、唑吡坦	493		
十六、唑吡酮	493		
十七、唑吡坦	493		
十八、唑吡酮	493		
十九、唑吡坦	493		
二十、唑吡酮	493		
二十一、唑吡坦	493		
二十二、唑吡酮	493		
二十三、唑吡坦	493		
二十四、唑吡酮	493		
二十五、唑吡坦	493		
二十六、唑吡酮	493		
二十七、唑吡坦	493		
二十八、唑吡酮	493		
二十九、唑吡坦	493		
三十、唑吡酮	493		
三十一、唑吡坦	493		
三十二、唑吡酮	493		
三十三、唑吡坦	493		
三十四、唑吡酮	493		
三十五、唑吡坦	493		
三十六、唑吡酮	493		
三十七、唑吡坦	493		
三十八、唑吡酮	493		
三十九、唑吡坦	493		
四十、唑吡酮	493		
四十一、唑吡坦	493		
四十二、唑吡酮	493		
四十三、唑吡坦	493		
四十四、唑吡酮	493		
四十五、唑吡坦	493		
四十六、唑吡酮	493		
四十七、唑吡坦	493		
四十八、唑吡酮	493		
四十九、唑吡坦	493		
五十、唑吡酮	493		

总论



1. 掌握药物分析学的概念与学习要求。
2. 熟悉药物分析学在药物研究与开发、生产和药品使用中的应用。
3. 熟悉获取药物分析学文献资料 and 信息的途径。
4. 了解药物分析学的进展。

药物(drug)是用于预防、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或者功能主治、用法和用量的物质,分为化学药、中药与天然药、生物药,包括中药材、中药饮片、中成药、化学原料药及其制剂、抗生素、生化药品、放射性药品、血清、疫苗、血液制品和诊断药品等。药品质量的优劣直接影响到药品的安全性和有效性,关系到用药者的健康与生命安危。虽然药品也属于商品,但由于其特殊性,它的质量控制远较其他商品严格。药物分析学(pharmaceutical analysis)是运用物理、化学、物理化学、生物学以及微生物学、信息学(informatics)等方法,通过研发(research and development, R&D)、制造(manufacture)和临床使用(clinical use)等过程的各个环节,全面保证和控制药品质量的一门科学。

传统的药物分析,大多是应用化学方法分析药物分子,控制药品质量。然而,现代药物分析,无论是分析领域,还是分析技术,都已经大大拓展。从静态分析发展到动态分析,从体外分析发展到体内分析,从品质分析发展到生物活性分析,从单一技术发展发展到联用技术,从小样本分析发展到高通量分析,从人工分析发展到计算机辅助分析,使得药物分析从 20 世纪初的一种专门技术,逐步发展完善成为一门日臻成熟的科学——药物分析学。

随着药物科学的迅猛发展,各相关学科对药物分析学科不断提出更高更新的要求。面对我国已经加入世界贸易组织和改革开放的深入,国际、国内知识产权的保护正日益制约着专利品种的仿制。再加上一些化学合成药的严重毒副反应和药源性疾病,致使从动物和植物中开发研制新药日益增多,因此中药现代化、国际化已成为刻不容缓的任务。为了达到药物治疗的安全、合理、有效和质量可控,在新药、新剂型的开发研制中,越来越多地要求了解和提供药物在体内处置(disposition)的更多信息,包括药物的吸收、分布、代谢和排泄(absorption, distribution, metabolism, excretion; ADME)。随着医药工业的发展,药物剂型已不再局限于一般的片剂、胶囊剂、注射液等,缓控释制剂、微囊制剂、靶向制剂等新剂型、新型给药系统不断出现;生物技术药物的兴起;药物代谢动力学(pharmacokinetics)与生物利用度(bioavailability)研究,这些都对药物分析学提出了新问题和新的挑战。例如:活性成分的高通量(high throughput screening, HTS)和高内涵(high content screening, HCS)筛选技术、现代中药有关物质基础研究所涉及的关键分析技术和鉴定技术、药品中微量杂质的分离纯化与结构解析、体内药物及其代谢物的鉴定和超微量测定等等。药物分析学不再仅仅局限于对药物进行静态的质量控制,而是发展到对生产过程的质量监控、对生物体内和代

谢过程进行综合评价和动态分析研究。

此外,药物分析学还大量应用于分析毒物学(analytical toxicology)、药物滥用(drug abuse)和运动员兴奋剂检测(doping control)、保健食品中的活性成分分析等。

总之,哪里有药物,哪里就有药物分析学。药物分析学正是一门研究与开发药物的“方法学科”和“眼睛学科”,也是药学领域中的一个重要组成部分。

一、药物分析学在药物研究与开发中的应用

通常新药的 R&D 需要进行临床前研究、临床试验和上市后的评价。临床前的工作包括:化合物的活性筛选与构效关系、药物设计与合成、药物的结构确证、药物的转运(transport)、ADME、药物的药理学与毒理学、药剂学、药品质量与稳定性等研究。而药物分析学不仅仅应用于药品质量与稳定性研究,更是深入到新药 R&D 的各个阶段。

21 世纪,随着人类基因组计划的完成,基因组学及蛋白质组学在新药开发中日益受到重视,制药工业面临着新的挑战和机遇。目前,随着高通量分析技术、药物组合化学、信息化和微量化技术的发展,新药发现正经历着翻天覆地的变化。成功的新药发现和开发依赖于药学各学科之间的相互联系、相互渗透。如今,药物分析学的技术被运用于整个新药发现(new drug discovery)和开发过程(图 1-1-1)。

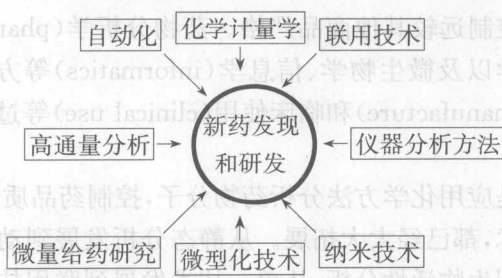


图 1-1-1 部分用于新药发现和研发的现代药物分析技术

Fig. 1-1-1 Modern pharmaceutical analytical techniques used in new drug discovery and development

自动化(atomization):样品处理、分析方法和数据处理实现自动化和信息化操作。

联用技术(combination techniques):例如液相色谱-质谱联用(LC-MS),气相色谱-质谱联用(GC-MS),高效液相色谱-核磁共振联用(HPLC-NMR),毛细管电泳-质谱联用等。

高通量分析(high-throughput analysis, HTA):用于迅速分析大量样本的方法,如结构、纯度和定量测定(表 1-1-1)。

表 1-1-1 部分高通量分析技术特点

Tab. 1-1-1 Some techniques used for high-throughput analysis

分析技术	NMR	HPLC-UV	HPLC-ELSD	HPLC-MS	HPLC-NMR	FIA/MS
相对通量	+	++	++	++	+	+++
结构测定	+++	+/-	+/-	++	+++	+
纯度检查	++	++	++	++	++	+
定量分析	+/-	+++	+++	++	++	+

注:FIA(flow injection analysis):流动注射分析;ELSD(evaporative light-scattering detection):蒸发光散射检测。

仪器分析法(instrumental analysis):如色谱法和光谱法等。

化学计量学(chemometrics):根据多变量数学模型和集成分析所有数据包括化学和生物学数据的一种数据分析方法学,如主成分分析(principal component analysis, PCA)和特征投影法(projections to latent structures, PLS)。已有一些模型用于药物研发中药物分析,如药物转运过程的结构-性质模型用于筛选和检测具有潜在药物转运问题的化合物;寡肽膜分配的结构-性质模型用于研究开发肽类药物;基于三维分子结构药物血脑屏障透过性定量模型用于预测药物候选物的血脑屏障透过性等。

微量给药研究(microdosing studies):就是采用从试验动物或者体外试验得到的推荐剂量的百分之一,或者最大剂量仅为 100 μg ,来研究测定候选药物早期阶段的药动力学和药效学特性。此时,生物体内的药物浓度常常低于 LC-MS 的检测限,必须采用超灵敏的分析技术,如加速质谱(accelerator MS)和正电子发射断层扫描(positron emission tomography, PET)等方面研究。

微型化技术(miniaturization):分析设备的微型化特别是芯片实验室技术(laboratory-on-a-chip technology)。将一个完整的分析过程,包括样品的预处理、化学反应、分离、分析检测、产物分离以及数据分析,整合并集成,实现自动化的大样本分析。

纳米技术(nanotechnology):包括纳米仪器(nanodevices)、纳米探针(nanoprobes)、纳米生物传感器(nanobiosensors)和纳米管(nanotubes)等。例如:单细胞分析用于定性分析和鉴定新配体,在药物发现过程中分析微体积的物质;分析药物分子的微型仪器用于类药性测定中模拟生物传感器、抗体、酶或受体;检测 DNA 加成物的纳米级 LC-MS 等。

二、药物分析学在药物生产过程中的应用

经典的工业药物分析包括原辅料、中间体和最终产品的质量。然而,质量控制不能仅仅是检测最终产品的质量,更重要的应该是控制药品生产各个环节的质量。美国食品与药物监督管理局(FDA)新推行的过程分析技术(process analytical technology, PAT),其目标就是理解并控制制药过程,提高生产效率和产品质量,使其与现行药物质量系统相一致,确保最终产品质量达到认可标准;同时营造一个良好的监管环境。PAT 中的 analytical 一词泛指以集成方式进行化学、物理、微生物、数学和风险分析。采用 PAT,可以在制药行业中引入新的生产技术,降低产品质量的风险。

PAT 的应用范围包括

pharmaceuticals manufacture process	drug product manufacture process
1. raw material testing	1. raw material monitoring
2. reaction mixture	2. formulation monitoring
3. reaction monitoring	3. tablet cores
4. crystallization monitoring	4. tablet coating
5. dryer monitoring	5. package
6. monitoring the milling process	
7. cleaning monitoring	

为了设计生产均质产品的工艺,必须测定药物及其制剂中其他成分的化学、物理和生物药剂学特性。测定诸如同一性和纯度等化学特性,在分析上是较成熟的,而一些物理特性如固体形式、颗粒大小与形状等是较难分析和控制的。PAT 制订了一整套的设计、分析和控制规则,通过测评原