

中央高校教育教学改革教材建设专项经费资助

普通高等教育“十三五”规划教材
全国高等医药院校规划教材

供药学及相关专业用

药物分析学

主编 董钰明

清华大学出版社

普通高等教育“十三五”规划教材
全国高等医药院校规划教材

药物分析学

主编 董钰明

清华大学出版社
北京

内 容 简 介

本书由药物分析学总论(第一章至第十章)、各论(第十一章至第十八章)和药物分析新技术与新方法(第十九章至第二十二章)三个模块组成。本书系统介绍了药物分析学的基本理论、基本概念和典型代表性药物的具体分析方法;新增加了计算机辅助药物分析概论和分子生物技术两章内容。本书可以作为药学专业本科生教材,也可以作为执业药师考试参考用书。本书每章都附有练习题和参考答案,以便读者理解和掌握相关知识。

版权所有,侵权必究。侵权举报电话:010-62782989 13701121933

图书在版编目(CIP)数据

药物分析学/董钰明主编. —北京:清华大学出版社,2018
(普通高等教育“十三五”规划教材·全国高等医药院校规划教材)
ISBN 978-7-302-51924-9

I. ①药… II. ①董… III. ①药物分析—高等学校—教材 IV. ①R917

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2018)第 288526 号

责任编辑:罗 健 周婷婷

封面设计:戴国印

责任校对:赵丽敏

责任印制:董 瑾

出版发行:清华大学出版社

网 址: <http://www.tup.com.cn>, <http://www.wqbook.com>

地 址:北京清华大学学研大厦 A 座 邮 编:100084

社 总 机:010-62770175 邮 购:010-62786544

投稿与读者服务:010-62776969, c-service@tup.tsinghua.edu.cn

质量反馈:010-62772015, zhiliang@tup.tsinghua.edu.cn

印 装 者:三河市龙大印装有限公司

经 销:全国新华书店

开 本:185mm×260mm 印 张:42.25 插 页:1 字 数:1027千字

版 次:2018年12月第1版 印 次:2018年12月第1次印刷

定 价:99.80元

产品编号:075106-01

《药物分析学》编委会

主 编 董钰明

副主编 陈安家 唐 辉 麦 曦

编 委 (以姓氏汉语拼音为序)

陈安家 山西医科大学

程庚金生 赣南医学院

董钰明 兰州大学

胡 爽 山西医科大学

李 乐 石河子大学

李向阳 青海大学

李玉琴 山东第一医科大学

廖一静 南昌大学

刘 晖 兰州大学

马学琴 宁夏医科大学

麦 曦 南昌大学

彭 红 江西中医药大学

唐 辉 石河子大学

王嗣岑 西安交通大学

王兆彦 兰州大学

魏为力 重庆大学

薛伟伟 重庆大学

药物分析学(pharmaceutical analysis)是运用化学、物理学、生物学的方法和技术,研究与药物相关的分析方法和质量控制的科学。它利用分析测定手段,研究与药物发现、药物开发、药物生产以及使用相关的分析方法和药物质量规律,对药物进行全面质量控制。该学科涉及创新药物研究、药物质量控制、临床药物分析、中药与天然药物分析、药物代谢分析、法医毒物分析,以及药品上市后的再评价等。可以说,哪里有药物,哪里就有药物分析。

药物分析学在与生物学、医学、化学等多学科的交叉融合过程中,逐步突破传统的“方法学科”“眼睛学科”的固有定位,不断探索从“服务支撑”向“创新引领”的战略转变。药物分析学已不仅仅是药物质量检验的工具,在支撑药物源头发现、开发、临床评价及临床合理用药监测等药学与生命科学研究领域正发挥着日益重要的作用。2008年国家自然科学基金委员会将药物分析学正式列入学科方向目录(代码 H3010)。

药物分析学的发展日新月异,新的分析方法与技术不断涌现,如亲水胶束液相色谱法、以整体柱为固定相的液相色谱法、二维色谱法、超高效液相色谱法、流动注射分析法、微流控分析法等。现代药物分析无论在分析领域,还是在分析技术方面都已经取得了巨大进步。由静态分析发展到动态分析,由体外分析发展到体内分析,由品质分析发展到生物活性分析,由单一技术发展到联用技术,由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,药物分析已从 20 世纪初的一种专门技术逐步发展成为一门日臻成熟的学科。

《中国药典》2015 年版已于 2015 年 12 月 1 日起正式实施,其中采用大量现代分析技术对药物质量进行控制,如高效液相色谱法、气相色谱法、毛细管电泳法、色谱指纹图谱法和液相色谱-质谱联用法等。2018 年 5 月 1 日生效的《美国药典》(USP 41-NF36)对药品的检测项目和程序做了更严谨合理的调整,使其能更好地对药物质量进行控制。《欧洲药典》第 9 版已于 2017 年 1 月生效,它包含了更多生物制品、血液和血浆制品、疫苗和放射药品标准及其相关的免疫分析方法。除此之外,世界上还有许多国家拥有自己的药典,如在日本具有法律效力的《日本药局方》第 17 修订版、作为英国制药标准的《英国药典》2018 年版和印度官方药典《印度药典》2018 年版。各国药典作为保证药品质量的法典,虽然彼此间存在一定的理念差异,但始终在保持科学性、先进性、规范性和权威性的基础上,着力解决影响药品质量与安全的突出问题,重点提高药品质量标准控制水平,客观反映了各国当前医药工业、临床用药及检验技术的水平,在提高药品质量过程中发挥了重要的作用。

药物分析学是药学专业教学中不可缺少的组成部分,是药学专业的主干课程。在药物

分析学教学过程中,通过理论课程与实验训练的有机结合,使学生充分体会和理解全面控制药品质量的意义和重要性;理解和熟悉药品质量控制与药物分析方法学之间的关系;掌握药品质量标准中收录的典型药物及其制剂的鉴别、检查、含量测定方法。国内外众多专家已经出版了大量优秀药物分析教材,代表性的有戴维 G. 沃森主编的《药物分析》、翁纳·麦克波林主编的《药物分析方法验证》和萨听德·阿胡加主编的《现代药物分析手册》。目前各医药院校主要选用的是中国药科大学杭太俊教授主编的《药物分析》第 8 版。然而,我国地域辽阔,各地经济、文化发展极不平衡,有必要编写一部适合不同地区实际情况的药物分析学教材,以便更多院校能结合实际情况组织教学,使学生系统掌握药物分析方法与技术,了解药物分析学的最新进展,尽早适应科研工作和实际生产的需要。本教材的培养目标是使学生掌握《中国药典》常用的分析方法和实验技术,掌握药物鉴别、检查和含量测定的基本原理及常用仪器的使用方法,同时了解《美国药典》《英国药典》《日本药局方》等主要外国药典的概况和使用方法,培养学生严谨的科学态度、缜密的研究思路和独立完成实验的技能。

本教材主要包括三个模块:药物分析总论、药物分析各论、药物分析新技术与新方法。选择具有代表性的药物为分析对象,包括化学药物及其制剂、中药材及其制剂等,涉及的分析方法有化学分析、光谱分析、色谱分析等。通过药物分析学课程的学习,增强学生对药物分析学理论的理解,使学生掌握药物鉴别、检查、含量测定的原理与方法,熟悉药品检验程序,具备检验常用药物及其制剂的能力;能够从药物结构出发,正确选择分析方法,并根据药品特点进一步解决药品质量控制中存在的问题,形成初步的科研能力。为了适应新时期药物分析的发展趋势,方便本科生扩展学习和开阔视野,本教材新增加了计算机辅助药物分析和分子生物技术两章。本教材也可以作为执业药师考试参考用书。每章都附有练习题和参考答案,以便读者理解和掌握相关知识。选用本教材的院校可以根据实际情况选择讲授内容,前后次序也可以灵活安排。自学本教材的同学要从药物的结构出发,熟悉药物的物理化学性质,理解药物的结构与其鉴别、杂质检查和含量测定方法之间的关系,系统地学习本教材方能取得良好效果。

本教材的编写分工情况如下:第一章、第二章和第十九章由董钰明编写;第三章由李乐编写;第四章和第五章由胡爽编写;第六章由彭红编写;第七章由陈安家编写;第八章由魏为力编写;第九章由李向阳编写;第十章由薛伟伟编写;第十一章由刘晖编写;第十二章由王兆彦编写;第十三章和第十八章由麦曦编写;第十四章由马学琴编写;第十五章由廖一静编写;第十六章由程庚金生编写;第十七章由李玉琴编写;第二十章由唐辉编写;第二十一章和第二十二章由王嗣岑编写。主编和副主编对全书进行了统稿和审定。

感谢兰州大学各级领导的支持,本教材得到了中央高校教育教学改革教材建设专项经费资助,感谢兰州大学药学院药物分析研究所的全体老师、研究生的辛勤劳动,感谢各编委所在单位对本教材编写的大力支持,感谢清华大学出版社领导和罗健编辑对本教材编写和出版的关心与指导。

本教材力求满足药物分析和药学相关专业人才培养的需要,但由于编者专业水平、能力和经验有限,教材中的错误或疏漏之处难免,敬请读者批评指正,欢迎广大读者将宝贵意见发送至邮箱: dongym@lzu.edu.cn,以便再版时改进。

编者
2018年10月

CONTENTS

目录

第一章 绪论	1
第一节 药物分析学概述	2
第二节 药物分析学的性质和任务	3
第三节 药物分析学应用及课程学习要求	5
参考文献	8
第二章 药品质量研究与药典概况	9
第一节 药品质量研究的目的是主要内容	9
第二节 药品质量标准的分类	45
第三节 《中国药典》的内容与进展	47
第四节 国外主要药典简介	51
第五节 药品检验的机构和程序	55
参考文献	56
第三章 药物的鉴别	57
第一节 概述	57
第二节 性状鉴别	59
第三节 化学鉴别法	61
第四节 光谱鉴别法	66
第五节 色谱鉴别法	72
第六节 其他鉴别法	75
参考文献	78
第四章 药物的杂质检查	79
第一节 药物的杂质与限量	79
第二节 杂质的检查方法	83



第三节 一般杂质的检查	94
第四节 特殊杂质的检查	114
参考文献	126
第五章 药物的含量测定与分析方法验证	127
第一节 分析样品的制备方法	127
第二节 药物的含量测定方法	136
第三节 分析方法验证	150
参考文献	156
第六章 药物制剂分析概论	157
第一节 概述	157
第二节 片剂分析	158
第三节 注射剂分析	168
第四节 复方制剂分析	174
第五节 辅料及其与药物相容性分析	177
参考文献	182
第七章 中药分析概论	183
第一节 概述	183
第二节 中药的鉴别	189
第三节 中药的检查	193
第四节 中药有效成分的含量测定及其整体质量控制	199
参考文献	208
第八章 生物药物分析概论	209
第一节 生物药物概论	209
第二节 生物药物分析	213
参考文献	226
第九章 体内药物分析	227
第一节 常用体内样品的制备与贮藏	229
第二节 体内样品分析的前处理	231
第三节 体内样品分析方法的建立与验证	235
第四节 典型体内药物分析案例	243
参考文献	249
第十章 计算机辅助药物分析概论	250
第一节 概述	250

第二节 化学计量学方法介绍及其在药物分析中的应用	251
第三节 代谢组学分析	262
参考文献	272
第十一章 巴比妥类药物的分析	274
第一节 巴比妥类药物的基本结构与主要性质	274
第二节 巴比妥类药物的鉴别试验	280
第三节 巴比妥类药物的杂质检查	283
第四节 巴比妥类药物的含量测定	285
第五节 体内巴比妥类药物的分析	287
参考文献	290
第十二章 芳酸类药物的分析	291
第一节 芳酸类典型药物的结构与性质	291
第二节 芳酸类药物的鉴别试验	294
第三节 芳酸类药物的杂质检查	299
第四节 芳酸类药物的含量测定	304
第五节 体内芳酸类药物的分析	306
参考文献	308
第十三章 胺类药物的分析	309
第一节 芳胺类药物的分析	309
第二节 苯乙胺类药物的分析	325
第三节 磺胺类药物的分析	337
第四节 体内胺类药物的分析	345
参考文献	352
第十四章 生物碱类药物分析	353
第一节 生物碱类典型药物的结构与性质	354
第二节 生物碱类药物的鉴别试验	359
第三节 生物碱类药物的特殊杂质检查	365
第四节 生物碱类药物的含量测定	371
第五节 体内生物碱类药物的分析	385
参考文献	387
第十五章 杂环类药物分析	388
第一节 吡啶类药物的分析	388
第二节 吩噻嗪类药物的分析	398
第三节 苯并二氮杂卓类药物的分析	413

第四节	喹诺酮类药物的分析	422
第五节	青蒿素类药物的分析	432
参考文献		438
第十六章	维生素类药物的分析	440
第一节	维生素 A 的分析	441
第二节	维生素 B ₁ 的分析	450
第三节	维生素 C 的分析	454
第四节	维生素 D 的分析	460
第五节	维生素 E 的分析	464
第六节	复方制剂中多种维生素的分析	469
第七节	体内维生素类药物的分析	471
参考文献		473
第十七章	甾体激素类药物分析	474
第一节	甾体激素类典型药物的结构与性质	475
第二节	甾体激素类药物的鉴别试验	479
第三节	甾体激素类药物的杂质检查	485
第四节	甾体激素类药物的含量测定	488
第五节	体内甾体激素类药物的分析	492
参考文献		494
第十八章	抗生素类药物的分析	495
第一节	概述	495
第二节	β -内酰胺类抗生素的分析	498
第三节	氨基糖苷类抗生素的分析	512
第四节	四环素类抗生素的分析	524
第五节	大环内酯类抗生素的分析	531
第六节	体内抗生素类药物的分析	542
参考文献		547
第十九章	毛细管电泳技术	548
第一节	毛细管电泳概述	548
第二节	毛细管电泳的分离模式	554
第三节	毛细管电泳仪的一般要求与基本操作	556
第四节	影响毛细管电泳分离效率的因素	558
第五节	毛细管电泳实例解析	559
参考文献		562

第二十章 色谱技术	563
第一节 超高效液相色谱	564
第二节 手性高效液相色谱技术	568
第三节 超临界流体色谱	576
第四节 高速逆流色谱	582
参考文献	592
第二十一章 色谱联用分析法	594
第一节 概述	594
第二节 气相色谱-质谱联用技术	595
第三节 气相色谱-红外光谱联用技术	600
第四节 液相色谱-质谱联用法	602
第五节 液相色谱-核磁共振联用技术	609
第六节 应用实例	612
参考文献	615
第二十二章 分子生物技术	616
第一节 生物传感器技术	616
第二节 酶联免疫吸附测定法	620
第三节 聚合酶链式反应技术	622
第四节 电泳技术	625
第五节 脱氧核苷酸分子标记技术	628
第六节 蛋白印迹法	631
第七节 基因芯片技术	635
第八节 流式细胞技术	638
参考文献	641
附录 各章课后习题参考答案	642

绪 论



学习要求

1. 掌握 药品、药物的定义、药物分析学的性质和任务。
2. 熟悉 药品的特殊性和药物分析的应用。
3. 了解 药物分析学的发展和學習要求。

药物(drugs 或 medicines 或 pharmaceutical substances)包括所有具有治疗功效的化学物质,不一定经过审批,也不一定是市面有售的化学物质。

《中华人民共和国药品管理法》^[1]规定: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或功能主治、用法和用量的物质,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(medicinal products)是指必须经过国家食品药品监督管理局审批,允许其上市生产、销售的药物,它不包括正在上市前临床试验的药物。

药物分析学(pharmaceutical analysis)是运用化学、物理学、生物学的方法和技术,研究与药物相关的分析方法和质量控制的科学。它利用分析测定手段,研究与药物发现、药物开发、药物生产及使用相关的分析方法和药物质量规律,对药物进行全面质量控制。该学科涉及创新药物研究、药物质量控制、临床药物分析、中药与天然药物分析、药物代谢分析、法医毒物分析,以及药品上市后的再评价等。可以说,哪里有药物,哪里就有药物分析。

无论是对药物进行鉴别、检查、含量测定还是制定药品标准,都要应用一定的分析方法,但药物分析学对方法和测定结果的要求与一般的分析化学不同。这是因为药品不同于一般产品,它是用于防病治病、诊断疾病、增强机体抵抗力的特殊商品。对于具体的某个药物而言,分析方法可能多种多样,但药典收载的方法必须是很成熟的方法,同时也是容易推广和掌握的方法,从方法上保证了分析结果的可靠性,使药品质量得到全面控制。



第一节 药物分析学概述

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从分析领域,还是分析技术方面都已经取得了巨大发展。药物分析由静态分析发展到动态分析,由体外分析发展到体内分析,由品质分析发展到生物活性分析,由单一技术发展发展到联用技术,由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,这使得药物分析从20世纪初的一种专门技术,逐步发展成为一门日臻成熟的科学——药物分析学。

药物分析学有悠久的发展史,其发展不仅在药物分析技术和药物质量控制方法方面成果显著,也为医药技术的整体发展做出了巨大贡献。

在古代,限于当时的分析技术水平,人类在长期的生活过程中只能通过人体感官功能发现认识许多具有调节机体功能和治疗疾病作用的天然药材,如我国最有名的神农尝百草传说就是当时的典型代表。古代中医通过长期的治疗试验和经验总结形成了治疗药物体系,如我国的《神农本草经》和《本草纲目》等。当时的药物分析仅仅是根据药材的外观特征、色味等感官反应和治疗效果,对药材进行分类鉴别和质量控制,以保障用药的安全和有效。19世纪以后,随着化学科学的发展,人们开始尝试从植物中提取、分离天然活性物质以用于疾病的治疗,并逐步形成了现代化学制药工业。其中比较有代表性的案例:从罂粟中提取分离得到镇痛药吗啡;从柳树皮中提取水杨酸,进一步加工得到解热镇痛药阿司匹林;从中药青蒿中提取得到抗疟特效药青蒿素等。药物质量的分析和控制体系也逐步形成并不断发展,日臻成熟为药物分析科学。

药物分析学是伴随分析化学技术的发展而进步的,初期主要是应用化学分析方法对药物进行定性和定量分析测定,如最具代表性的例子是应用容量分析法对药物成分进行定量分析。随着色谱和光谱等仪器分析技术的发展和成熟以及它们在药物质量分析和控制方面的应用,药物分析逐渐走上以仪器分析为主的发展道路。特别是从20世纪90年代开始,随着仪器分析技术的进一步发展和现代联用技术的广泛应用,药物分析技术进一步向自动化、智能化、高灵敏度和高通量方向发展,使与药物有关的微量物质分析鉴定和检查、药物体内过程分析和代谢研究、药物复杂体系的全面分析和质量控制、假冒伪劣产品的检查和打击等,得以有效、顺利地实施,药物质量的分析和控制水平得到了全面的提升。

药品质量直接影响药物的安全性,而药物安全与公众的健康安全直接相关,它是人民群众最关心、最直接、最现实的利益问题,也是我国重大的基本民生问题,而且还是重大的经济问题和政治问题,因此对药物进行全面有效的质量控制十分重要。

随着经济发展和社会进步,人们对药品安全有了更高的要求,药物分析技术面临更严峻的挑战。随着医药技术的不断发展,药物分析技术也不断进步。

第二节 药物分析学的性质和任务

一、药物分析学的性质

药品作为药物分析学的研究对象,不同于一般产品,是用于防病、治病、诊断疾病、增强机体抵抗力的特殊商品。药品的特殊性主要体现在以下三个方面:

1. 药品具有专属性 药品是直接和人体健康和生命安全相关的特殊商品,与人体机能和医学紧密相连,相辅相成,因此药品具有严格的专属性,主要表现为对症治疗,患什么病用什么药。不同的药品具有不同的适应证或者功能主治、用法和用量。患者只有通过医师的检查诊断,并在医师的指导下或按照药品说明书合理用药,才能达到防治疾病、保护健康的目的。

2. 药品具有严格的质量要求 因为药品是用于防病、治病、诊断疾病、增强机体抵抗力的特殊商品,直接关系到人们的生命安全,因此,确保药品质量显得尤为重要。为了确保药品质量,国家制定了《药品非临床安全性试验规范(或药品试验管理规范)》等一系列质量管理制度^[2](表 1-1),从药品研制、生产、流通、使用等各个环节进行严格质量监督管理。

表 1-1 我国药品管理规范相关文件

名 称	英文名称/简称	性 质
药物非临床研究质量管理规范	good laboratory practice, GLP	关于诊断和防治人体疾病的各种药品申报审批前所进行的非临床安全性研究的规定
药物临床试验质量管理规范	good clinical practice, GCP	关于在人体上进行生物医学研究的准则
药品生产质量管理规范	good manufacturing practice, GMP	药品生产企业管理药品生产和质量的基本准则
药品经营质量管理规范	good supply practice, GSP	药品经营企业保障药品质量应遵循的基本准则
中药材生产质量管理规范	good agriculture practice, GAP	对中药材生产过程进行规范化的质量管理

《中华人民共和国药品管理法》规定:“药品必须符合国家药品标准”。国家药品标准针对药品的有效性、安全性和质量可控性设置了相应的检查项目和限度指标,并对检查和测定方法做出了明确的规定^[3]。国家药品标准是保证药品质量和划分药品合格和不合格的唯一依据。药品只有符合法定质量标准,才能保证疗效,才能被允许生产和在市场流通。

3. 药品具有时限性 药品的时限性表现在一方面只能药等病,不能病等药,即只有在有人生病时才需要用药,因此药品生产经营企业平时应当有适当数量的生产储备;另一方面是药品均有有效期,一旦到达有效期限,药品质量将会受到影响,必须进行报废处理。这两方面决定了药品具有一定的公共福利性,即使有些药品有效期短且用量少,无利可图,也要保证生产供应,适当储备。



药品这个研究对象的特殊性,决定了必须在其研制、生产、流通以及临床使用等所有环节实行严格的科学管理制度。应用各种有效的分析方法对药品进行严格的分析检验,对各个环节进行全面地控制,进而提高药品的质量,实现药品的全面质量控制。药品质量的全面控制不仅仅是某一个单位或部门的工作,所涉及的内容也不是一门课程可以单独完成的,它是一项涉及多方面、多学科的综合性工作。

二、药物分析学的任务

药物分析学的主要任务是根据药品质量标准及药品生产质量管理规范(GMP)的有关规定,采用各种有效分析方法,进行药品质量检验、药物生产过程的质量控制、药物储存过程的质量考察和临床药物分析,从各个环节全面控制与提高药品质量,保证用药的安全有效。因此,摆在药物分析学科和药物分析工作者面前的迫切任务,不仅仅是静态的常规检验,而是要深入到工艺流程、反应过程、生物体内代谢过程和综合评价的动态分析研究中去。药物分析应该采取更加灵敏、专属、准确和快速的分析方法,力求向自动化、最优化和智能化方向发展,促使药物质量控制研究达到新的水平。

(1) 药物分析工作应与生产单位的工作紧密配合,积极开展药物及其制剂在生产过程中的质量控制工作,严格控制中间体的质量,发现影响药品质量的主要工艺,优化生产工艺条件,促进生产和提高质量;也应与供应管理部门密切协作,注意药物在贮藏过程中的质量控制与稳定性考察,以便采取科学合理的贮藏条件和管理方法,保证药品的质量。

(2) 药物分析工作应配合医疗工作,开展体内药物分析工作。研究药物进入体内的变化,如药物在体内的吸收、分布、代谢和排泄过程,以更好地指导临床用药,减少药物的毒副作用。研究药物分子与受体之间的关系,也可为药物分子结构的改造,合成疗效更好且毒性更低的药物提供信息。

(3) 药物分析工作要满足各相关学科对药物分析提出的新要求。如药剂学的剂型研究不再局限于传统的片剂、胶囊剂或注射剂。我国自20世纪70年代末、80年代初开始进行口服缓、控释制剂和靶向制剂,以及释药系统(drug delivery system, DDS)的研究开发。研究和制定制剂质量标准,开展生物利用度和药代动力学研究,必须采用灵敏度高、专属性好的分析方法。此外,药品标准的国际化对我国现行的国家药品标准提出了更高的要求,只有了解我国现行药品标准与国际标准的差别,并结合我国国情适当提高药品标准才能跟上药品国际标准的步伐。

(4) 药物分析工作要为我国新药的研发提供助力。随着改革开放的深入进行,国内外知识产权的保护措施正日益制约着专利药品的仿制,市场竞争也威胁着非保护品种生产的低水平重复,开展具有自主知识产权的新药研发势在必行。新药研究与开发要求多学科协作,当然也离不开现代分析手段的辅助。天然产物或中药的活性成分的化学结构的确定,必须采用多种结构分析方法,进行综合的波谱解析。研制能参与国际市场竞争的中草药新药和新制剂,要求高质量和稳定可靠的原料,对原料和成品要有科学可控的质量标准,对中成药质量的综合评价要运用现代分离、分析技术和计算机技术,药物分析起着至关重要的作用。运用现代生物技术研制的生化药物和基因工程药物可能含有与非生化产品不同的有害物质,在检测方法上,大多采用适合肽、蛋白质、多糖等大分子化合物的现代色谱、光谱等综合

性方法。至于新药研制过程中所涉及的药动学、生物利用度、药物体内分布、体内代谢转化,乃至代谢物的分离鉴定,更离不开现代分离、分析技术和方法。

第三节 药物分析学应用及课程学习要求

一、药物分析学应用

药物分析在药物相关的各个环节广泛应用(图 1-1)。

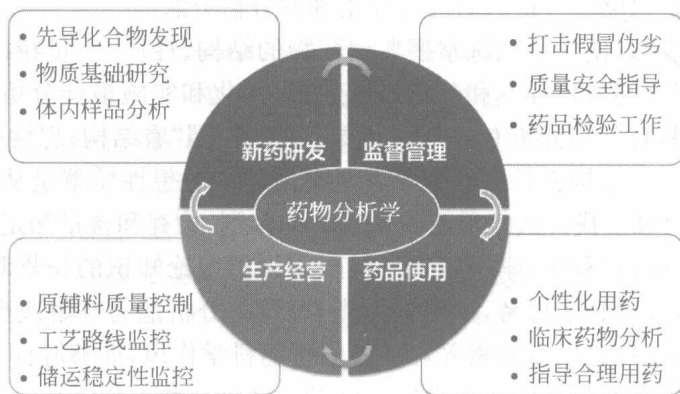


图 1-1 药物分析学的应用

创新药物的研究和开发(research and development)是一个复杂的高技术的系统工程,从先导化合物的发现到创新药物的临床验证和上市,涉及药物化学、药剂学、药物分析学、化学、生物学、临床医学和行政管理等多个领域和学科。每个学科都有各自的使命,但又互相联系,共同为药物的研发贡献自己的力量。作为重要的技术支撑和工具手段,药物分析学贯穿于药物相关的每一领域和学科中。药物分析学在药物研发中对先导化合物的发现、结构鉴定和活性筛选有一定的作用;在药品生产过程中对起始原料、反应液、中间体、精制纯化和残留溶剂等进行全面的跟踪监测和质量控制;在药品存储和流通中对药品稳定性进行跟踪和监控;在药品使用过程中指导个性化给药;在药品监督管理中帮助监管部门对药品实施监督和管理,维护药品生产和使用正常秩序,在打击假冒伪劣过程中起着举足轻重的作用。药物分析发挥着“眼睛”和“大脑”的作用,为药物研发、生产、流通、使用保驾护航,为人类社会不断增长的健康和生命安全需求服务。

总之,药物分析学是药学的重要分支学科,是药学研究的重要技术手段。药物分析学的任务就是对药物进行全面的分析研究,确立药物的质量规律,建立合理有效的药物质量控制方法和标准,保证药品的质量稳定与可控,保障药品使用的安全、有效和合理,为人类健康和生命安全需求服务。

二、药物分析学课程学习要求和方法

药物分析学课程是在分析化学、有机化学、生物学和药物化学等相关课程基础上开设

的,是药学专业的一门主要课程,也是国家执业药师资格认证规定考试的专业课程之一。

学生学习药物分析学,应该时刻谨记药物的特殊性,要有很强的药品质量观念,掌握药物分析研究的方法和技能,熟悉药品质量标准,这样才能胜任药品研究、生产、流通、临床使用及监督管理过程中的分析、检验工作,要具备创新研究和解决药品质量问题的思维和能力^[4-6]。

通过药物分析学课程的学习,学生应掌握以下六个方面的内容:①药物的特殊性及其在药物分析学中的要求和体现;②药品研发中可能存在的安全问题及其质量标准制定原则;③药物质量控制中主要的分析手段和应用方法;④《中国药典》的基本内容及外国主要药典的概况和使用方法及其在药物质量控制中的应用;⑤药物分析学在药品相关各环节中的研究内容和作用;⑥根据药物的结构选择正确的分析方法。

通过本课程的学习,使学生熟练掌握典型药物的结构、性质、质量特征与分析方法选择的原理,并具备根据不同分析样本和分析目的选择、优化和实施最佳分析方法的能力,以满足药品质量全面控制对药物分析专业人才的要求。应按照“看结构;想性质;找方法”的原则来学习药物分析学。看结构就是要研究药物的化学结构;想性质就是从结构出发,理解所研究的药物的理化性质;找方法就是要找到药物的鉴别、检查和含量测定的方法。

在药物分析的学习过程中,学生既要重视药物分析理论知识的积累和药物分析基本操作技能的规范训练,又要勤于思考,加强创新能力、独立分析能力和解决药物分析实际问题能力的锻炼,从而具备良好的专业素养和实事求是的科学作风,能够胜任我国药物研究和生产从仿制为主到自主创新研制的历史性转变时期的各种药物分析工作。

三、与药物分析学相关的机构和期刊简介

药物分析学的主要任务是根据药品质量标准及药品生产质量管理规范(GMP)的有关规定,采用各种有效分析方法,对药物进行全面的质量控制,保障药品的安全、有效和合理。这就需要及时掌握相关管理部门颁布的最新标准和规范,同时也要了解和掌握药物分析相关的新技术和新方法,更加准确、快速、高效地进行药物质量控制。为此,对药物分析相关的一些机构和期刊进行简要介绍:

(一) 相关机构简介

1. 国家药品监督管理局 国家药品监督管理局是国家市场监督管理总局综合监督管理药品、医疗器械、化妆品和保健食品以及餐饮环节食品安全的直属机构,负责起草食品安全、药品、医疗器械、化妆品监督管理的法律、法规草案,制定食品行政许可的实施办法并监督实施,组织制定、公布《中国药典》等药品和医疗器械标准、分类管理制度并监督实施,制定食品、药品、医疗器械、化妆品监督管理的稽查制度并组织实施,组织查处重大违法行为。

2. 国家药典委员会 国家药典委员会(Chinese Pharmacopoeia Commission)(原名称为卫生部药典委员会)成立于1950年,根据《中华人民共和国药品管理法》的规定,负责组织编纂《中华人民共和国药典》及制定、修订国家药品标准,是法定的国家药品标准工作专业管理机构。其主要职责有:①编制《中国药典》及其增补本;②组织制定和修订国家药品标准以及直接接触药品的包装材料和容器、药用辅料的药用要求与标准;③负责药品试行标准转为正式标准的技术审核工作;④负责国家药品标准及其相关内容的培训与技术咨询;