

中等医药学校试用教科书

药 物 化 学

萧 其 杰 主 编

人 民 卫 生 出 版 社

供 药 剂 士 专 业 用

药 物 化 学

蕭 其 杰 主 編

張 淑 华 編 写

朱 廷 儒 評 閱

人 民 卫 生 出 版 社

一 九 六 四 年 · 北 京

目 錄

第一篇 緒論.....	1
一、藥物化學的內容和任務.....	1
二、藥物化學發展簡史及祖國藥物化學事業發展的概況.....	3
三、藥物質量 and 中國藥典.....	5
(一) 藥物來源及藥物中雜質的來源.....	5
(二) 藥物的純度及其控制.....	6
(三) 中國藥典及藥典分析方法的靈敏度和準確度.....	7
四、藥物的分析方法.....	7
(一) 定性鑒別.....	7
(二) 雜質檢查.....	11
(三) 含量測定.....	14
五、藥房快速分析法.....	21
(一) 快速定性分析.....	21
(二) 快速定量分析.....	22
第二篇 無機藥物.....	28
第一章 含氫和氧的藥物.....	28
第二章 含鹵素和錳的藥物.....	34
第三章 含硫的藥物.....	46
第四章 含氮、磷、砷和鉍的藥物.....	50
第五章 含碳和硼的藥物.....	59
第六章 含鋁的藥物.....	64
第七章 含鎂、鈣和鋇的藥物.....	67
第八章 含鋅和汞的藥物.....	74
第九章 含銅、銀和鐵的藥物.....	82
第十章 含放射性同位素的藥物.....	86
一、基本概念.....	86
二、放射性同位素的來源.....	88
三、放射性同位素在醫藥上的應用.....	88
四、含放射性同位素的藥物.....	89
五、放射線的傷害及其防護.....	91
第三篇 有機藥物.....	93
第一章 脂肪烴類藥物.....	95
第二章 脂肪族鹵代烴類藥物.....	96
第三章 脂肪族醇和醚類藥物.....	100

第四章 脂肪族醛、酮和酯類藥物.....	105
第五章 脂肪族羧酸及其鹽類藥物.....	113
第六章 酯類藥物.....	120
第七章 氨基甲酸酯和酰胺類藥物.....	123
一、氨基甲酸酯類.....	124
二、直鏈酰胺.....	126
三、巴比妥類.....	127
四、乙內酰胺類.....	134
第八章 脂肪族胺類藥物.....	138
一、胆鹼酯類.....	139
二、氮芥類.....	141
三、氨基酸.....	144
第九章 鹵代芳烴類藥物.....	145
第十章 酚類藥物.....	149
第十一章 芳香酸及其衍生物類藥物.....	157
一、苯甲酸及其衍生物.....	157
二、酚酸及其衍生物.....	159
三、其他酸類.....	166
第十二章 芳香胺及其衍生物類藥物.....	167
第十三章 芳磺酸及其衍生物類藥物.....	175
一、苯磺酰胺類.....	175
二、磺胺類.....	178
三、苯砒類.....	192
第十四章 染料類藥物.....	194
一、三苯甲烷衍生物.....	195
二、吡啶衍生物.....	196
三、酞類.....	197
第十五章 含金屬的有機藥物.....	204
一、含砷的藥物.....	204
二、含銻藥物.....	209

三、含汞的药物	211
第十六章 杂环类合成药物	215
一、吡唑酮类	215
二、吡啶类	222
三、噻咪类	229
四、嘧啶类	231
五、苯骈噻咪类	234
六、其他类	236
第四篇 天然药物	243
第一章 萜烯及其衍生物类药物	243
第二章 生物硷及其合成代用品	247
一、苯羟胺衍生物	250
二、托烷衍生物	253
(一)颠茄生物硷类	254
(二)古柯生物硷类	259
三、噻咪衍生物	266
四、异噻咪衍生物	278
(一)黄连生物硷类	278
(二)阿片生物硷类	279
(三)吐根生物硷类	290
五、吲哚衍生物	291
(一)番木鳖生物硷类	291
(二)毒扁豆生物硷类	293
(三)麦角生物硷类	295
(四)萝芙木生物硷类	298
六、亚氨基衍生物	299
七、黄嘌呤衍生物	300
第三章 维生素	306

一、维生素A	307
二、维生素D	308
三、维生素E	310
四、维生素K	311
五、盐酸硫胺	313
六、核黄素	314
七、盐酸吡多辛	315
八、维生素B ₁₂	316
九、叶酸	317
十、菸酸	317
十一、菸酰胺	319
十二、硫辛酸	319
十三、抗坏血酸	320
第四章 激素及其合成代用品	322
一、含氮激素	322
二、甾体激素	326
(一)性激素	326
(二)肾上腺皮质激素	332
第五章 抗菌素	336
一、属于肽性质的抗菌素	338
二、氨基酸类	346
三、属于甙性质的抗菌素	347
四、四环素类	351
五、多烯烃类	353
六、大分子类	354
七、杂类	355
实验部分	359
附录	386

第一篇 緒 論

一、藥物化學的內容和任務

藥物化學是應用化學知識和方法來研究藥物的一門科學。研究的內容包括：天然藥材有效成分的提出、識別、結構證明，來自天然的和化學合成的藥物製備方法、理化性質、質量檢查法，藥物在調配、製劑及貯藏過程中所起的化學變化以及藥物的化學結構與藥理作用之間的關係等。由此可見，藥物化學是一門內容豐富而又密切連系實際的科學，既是應用化學又是醫學科學中的一個組成部分。

藥物化學這門學科，在保障人民健康上，有着重大的意義，其基本任務是：

(一) 尋找更優良的藥物 廣大的勞動人民在生活實踐中尋找和選擇出許多可以防治疾病的藥物。特別是現代醫、藥和化學科學的發展，許多危害人民健康的疾病，都有許多良好的治療藥物。雖然如此，目前使用的許多藥物中，在療效和毒性反應等方面還不夠理想。並且，許多嚴重危害人民健康的疾病，如高血壓、心臟血管疾病、腫瘤和病毒性傳染病等，還缺乏滿意的藥物。因之，尋找療效高、毒性小的更為優良的藥物，則是藥物化學應該擔負的迫切而艱巨的一項任務。尋找新藥的途徑主要有兩個方面：

1. 從自然界中尋找：目前醫療上使用的許多藥物是從自然界直接得到的。例如，從礦物中獲得許多無機藥物；從植物中提得生物鹼、揮發油、甙类等；從動物可以制得許多激素（如腎上腺素、甲狀腺素、性激素等）、某些維生素（如維生素A）、一部分酶和蛋白質的藥物（如胰酶、胃蛋白酶等）。此外，從微生物的代謝產物中，可以分離出各種抗菌素（如青霉素、鏈霉素、金霉素等）。今後，從自然界中尋找新藥，仍然是新藥來源的主要途徑之一，特別是我們有豐富的資源，祖國的醫藥又有悠久的歷史和千百年來與疾病作鬥爭的寶貴經驗，許多有特效的中藥（其中絕大部分是植物藥）還缺乏現代科學的研究（例如許多中藥的有效成分尚不明瞭），有待我們進行深入探討。此外，從微生物的來源分離出更多更好的抗菌素，也是尋找新藥的廣闊園地。

2. 改進現有化學藥物的結構，用化學方法合成新的藥物：這是現代藥物化學家尋找新藥的重要方法。為了達到此目的，必須了解藥物化學結構與藥理作用之間的關係。這一方面，過去曾經取得過光輝的成就，例如，從可卡因進而發現如普魯卡因等許多優良的局部麻醉藥；從染料百浪多息發現了氨苯磺胺的抗菌作用，進而合成了許多優良的磺胺類藥物。這種方法仍然是今後尋找新藥的重要方法，特別是近代生物科學的發展，使我們更多地了解到藥物作用的機制，以及人體和微生物的生理、生化過程，從而使我們能夠更有效地設計出更好的新藥。

(二) 確定藥物的標準，保證藥物的質量 絕大多數藥物直接用於人體，質量的優劣對人民健康有重大影響，因此必須制定一定的規格。工廠生產出的藥品，必須能符合於規定的標準，才能允許應用。藥典就是規定藥品標準的法典，它詳細地規定了各種藥物的性狀、鑑別方法、雜質的限度和檢查方法、含量範圍和定量方法、劑形、劑量與貯藏方法等。其中定性鑑別、雜質檢查及含量測定等項目，都是根據藥物的理化性質，用化學或物理化

学的方法来进行的。近年来,在许多医院药房中实行的快速检验制度,又是药物分析普遍应用的一个实例。

(三) 设计和改良药物的制备方法 研究药物的来源与制造,是药物化学主要任务之一。能否设计出合适的制造方法,直接影响到药物能否广泛使用;制备方法的优劣直接影响药物生产成本的高低。品质的优劣及医疗价值等。

(四) 选择药物的适宜用法 药物使用的方法,常影响药物能否起到其所应起的作用、作用的快慢以及作用时间的长短等。例如,青霉素不能口服,只能注射,因为口服青霉素容易被胃酸水解破坏而失效;维生素 K_3 (即甲萘醌) 不溶于水,如作为油溶液皮下注射,显效慢,应用也不便,如将其与亚硫酸氢钠先结合成水溶性的亚硫酸氢钠甲萘醌,作成水溶液注射,应用就方便得多。又如,青霉素G的钠盐水溶液,注射后吸收及排泄都很快,作用时间短,如与有机胺类结合成盐,作用时间就大大延长,如普鲁卡因青霉素G以及N,N'-二苄基乙二胺青霉素G (又称长效西林),就是目前临床上广泛应用的药物,性质较稳定,作用时间大为延长。

(五) 研究药物调剂配方的原理 药房中调剂配方,或药厂中的制剂生产,虽属药剂学的范围,然而与药物化学有着密切的联系。药物化学为这些工作提供了科学的根据。当我们充分掌握了各种药物的理化性质之后,对于某些药物调配在一起时,就可估计到可能发生的各种化学的或物理的变化,进而研究这些变化是否影响有效成分的质量、疗效和毒性等,最后确定这些药物是否可以调配在一起。例如,甘汞与硷性药物如碳酸氢钠调在一起,将产生毒性很大的金属汞与汞盐;生物硷的盐酸盐与硷性药物 (如碳酸氢钠或水杨酸钠) 调配成溶液时,将析出游离的生物硷沉淀;枸橼酸铁铵与安替匹林或肾上腺素一起调配时,枸橼酸铁铵中的高铁能与安替匹林形成深红色的复盐,能使肾上腺素变成绿色;维生素 B_{12} 与硷性药物相混时,容易破坏失效;维生素 B_{12} 在硷性溶液中也极不稳定,很易受光和热的作用,失去戊糖基的侧链成为无效的光化黄等。这些都是药剂中的配伍禁忌。

(六) 研究药物贮存保管的原理 许多药物在贮存的过程中,常受外界条件的影响而发生各种变化,因此疗效降低,甚至增加毒性。例如,麻醉用氯仿和乙醚,受日光、湿气及空气中氧的作用,分别产生有毒的光气(碳酰氯)和过氧化物,因此应该避光、密闭保存。山道年、肾上腺素和利血平等,易受光的作用而变色,故应避光保存。利尿素(水杨酸钠可可豆硷)吸收空气中的二氧化碳,将产生不溶于水的柯柯豆硷,故应密闭保存。阿司匹林受湿气作用,将水解成水杨酸与醋酸,故应密闭保存于干燥处。大多数生物制剂在室温不稳定,部分抗菌素制剂在较高温度下亦易破坏失效,故应保存于冷处等。由此可知,只有掌握了药物的理化性质,才能确定药物适宜的保存方法。

综合上面所述,可见药物化学的内容是相当广泛,任务也很艰巨。它在保障人民健康的事业中,作用是重大的。为了更好地完成这些任务,必须密切与许多生物和化学科学,特别是微生物学、生理学、药理学、毒理学、生物化学、无机化学、分析化学、有机化学、物理化学以及化学工程等相连系。为此,要想掌握药物化学的全部内容与有关的技术,的确也非短时间所能作到的。对于中级药剂士专业的同学,通常只要求掌握一些重要而常用的药物;并且,以保证药物的质量为主,将学习的重点放在药物的分析鉴别方面。对于药物的来源和制造方法,要求仅为一般了解,从而能明了药物中主要杂质的来源。药物化学对

于典型药物的化学结构与药理作用之间的关系,也作简单介绍,借以使同学了解某些药物发展的过程,启发同学独立思考的能力,进一步体会今后发展的方向。

上述重点要求,同学在学习本门课程时,应该从药物的分子式或结构式开始,找出结构与理化性质的关系,熟悉药物的理化性质,从而联系到药物的分析鉴别、调配方法以及贮存保管等应该注意的事项。

二、藥物化学发展簡史及祖国藥物

化学事业发展的概况

药物化学的发展过程是和医药学及化学的发展密切相关的。在古代,它是药物学不可分割的一部分,近代由于化学的发展,用化学知识对药物作了系统深入的研究,药物化学才作为一门独立的科学,从药物学中分离出来。

我国的医药学和化学,有数千年悠久的历史,如我国有神农(公元前3220~3079)尝百草的传说。我国古代专门记载药物的书籍称为本草学,其中记载有植、动、矿三类物质。我国最早记载药物的书籍为《山海经》(大约写于战国时代,约公元前五世纪),最老的本草学为《神农本草经》(大约写于公元前一、二世纪)。前者记载有动物64种,植物49种及少数矿物;后者收载有药物总数365种,其中矿物药46种,并且,其中对于这些矿物药性质的解释,目前看来还是很科学的。例如,其中载有:“丹砂——能化为汞”(丹砂为硫化汞,加热能分解成汞);“石硫黄——能化金、银、铜、铁奇物”(硫能和多种金属作用而生成硫化物)等。由此可见,我国人民远在纪元前已对药物化学有了丰富的知识。

炼丹术对于药学和化学的发展是有一定的贡献的。我国的炼丹术大概始于东周时代,比西洋各国约早近千年。在我国历史上炼丹术士中,最出色的当推晋、魏时的道士葛洪(公元281~381年),他著有《抱朴子》内、外共七十篇等许多著作,其中记述了许多炼金、炼仙丹的方法,其中包括有丰富的化学知识。通过炼丹术,不仅发现了许多化学元素及其化合物,对于化学物质提纯的基本方法,如蒸馏、升华、结晶、熔融等技术都有所发明。

十六世纪,我国明朝时代,自然科学知识和生产技术有所提高,药物学知识较之过去大为丰富。当时最伟大的成就当推李时珍(1518~1593)所著的《本草纲目》,这是他费了27年的时间,参考了八百多种书籍,又经过实地考察于1578年写成的巨著。其中包括药物1892种,收载了植物药一千多种、动物药444种、矿物药266种,包括有丰富的化学知识,对于纯金属和合金的鉴别及许多矿物药的制法,都有详细的记载,并且与现代化学原理也很相符。后来在清朝虽也有不少本草著作,但皆不能相比,特别是鸦片战争以后,我国沦为半封建半殖民地的地位,科学文化及生产技术的发展停滞不前。

中世纪后期(十五世纪末至十七世纪)西欧封建制度开始瓦解,资本主义开始形成,生产力有了一定的发展,也促进了科学的发展。在这个时期,药物研究是以药房为中心进行的,并曾取得许多有价值的成果。例如,从安息香树脂中分离出了苯甲酸的结晶;用水蒸汽法从植物中提出了挥发油;研究了用于治疗汞、铜和铁等各种金属化合物等。

十九世纪是化学飞跃发展的世纪。药物化学也开始作为一门独立的近代科学而发展。十九世纪初期,许多学者和药师仍然以药房为实验中心,作出了许多卓越的发现。例

如铈、钡、铍及碘元素的发现;新的分析方法和分析仪器的建立;许多生物碱如吗啡、那可汀、吐根碱、番木鳖碱、可卡因等被发现了;并从金鸡纳树皮中提出奎宁;从颠茄中提出阿托品及莨菪碱;从茶叶中提出咖啡因等。因此,这时期可说是生物碱的兴盛时代。从植物药中提出纯粹化学物质,不仅可以准确地作药理和临床试验,而且可以较精确地试验其理化性质,进而探索其化学结构,以便利用化学方法大量合成制取。因此,对于药物化学的发展是有重大意义的。十九世纪中叶,俄国化学家布特列洛夫(Бутлеров)于1861年创立了有机结构理论,有力地推动了有机化学和药物合成的发展。通过简化和改进天然药物中有效成分的结构,制出了许多作用与天然药物相似而结构较为简单的药物。又由于生理、药理等生物学科的配合,认识了化学结构与药理作用间的一些关系,进而发现了某些类型药物显效的基本结构,进一步促进了新药的合成。随着工业的发展,药物研究(包括合成和分析)机构已单独设立,药房逐渐失去作为药物研究和生产的中心作用。

十九世纪末叶,由于染料和其他化学工业的发展,提供了药物合成所需的原料,促进了合成药物高度的发展。这个时期,已不局限于仿制或改造天然药物有效成分的结构,而转向合成与天然药物结构完全不同的化合物,开辟了药物合成的新领域。

二十世纪初,开始了化学治疗的全盛时代。从艾利希(Ehrlich)开始,人们开始有意识地、系统地用药物和病原体作斗争,从化学物质中寻找新药物。他确立了动物试验的研究工作方法,用以试验可能具有疗效的各种药物的效能。1910年,他发现了砷凡纳明(606)具有抗梅毒的作用,是人类发现的第一个所谓“化学特效药”。此后,许多学者相继合成了治疗各种疾病的新的化学药品,促使近代化学治疗有了蓬勃的发展。

1935年,杜马克(Domagk)用红色染料——百浪多息治疗细菌性传染病成功,因而导致了磺胺类药物的发现,是化学治疗史上重要的一页。至1945年为止,据统计,合成的磺胺衍生物就达五千多种。在这时期,合成和发现的新药大大地超过了以前的数目。

青霉素的发现和应用开辟了化学治疗的新天地。1929年,佛兰明(Fleming)发现了青霉素。1940年,在其他科学家的合作下提出纯品,其后各种新的抗菌素相继发现。抗菌素类药物比较磺胺类药物作用更优越,治疗范围也广,毒性且小。除了具有各种抗菌作用的抗菌素外,有些抗菌素还具有抗癌的性质。

近廿多年来,由于生物科学的高度发展,进一步阐明了酶系统在生物体内的作用,更清楚地了解到人体病理和药物作用的机制。连系生理、生化基础已成为药物化学发展的新方向。

近年来,原子能的和平利用,使放射性药物在医疗上得到广泛地应用,无疑地也进一步丰富了药物化学的内容。

人类利用自己的双手和智慧,在短短的一百年左右的时间,合成了大量的化学药物,控制了许许多多微生物所致的疾病,这是极其伟大的贡献!尽管目前尚有某些疾病如肿瘤、病毒性疾病、高血压及心脏血管系统的疾病等,还不能很好控制,但相信不久的将来,人类一定能够找到相应的治疗药物。

药物化学另一重要的内容是:药物分析化学,它是随着分析化学的发展而发展的。发展的过程是不断简化操作手续,提高结果的准确度。容量法逐步地取代了手续繁杂的重量法,近年来一些新方法,如络合滴定法、非水溶液滴定法、离子交换法以及近代物理仪器分析法等应用于药物分析上,使药物分析达到了更高的水平。

解放前的旧中国,是半殖民地半封建的社会,统治者对人民疾病漠不关心,药学事业不但得不到应有的发展,而且备受摧残,帝国主义药品泛滥倾销,迫使国内制药厂成批倒闭。只有在中华人民共和国成立后,药学事业才真正得到充分的发展。

建国十多年来,药物化学事业发展的成就是极其伟大的。在药物研究方面,一方面配合工业生产,对于疗效确实的药物进行了广泛地试制和仿制,在第一个五年计划期间,就试制成功了主要而常用的药物,如抗菌素中的青霉素、合霉素;磺胺类药物中的磺胺、磺胺噻唑、磺胺胍;解热镇痛药中的非那西汀、阿司匹林、匹拉米洞;催眠镇静药中的巴比妥、苯巴比妥、苯妥因钠;局部麻醉药中的普鲁卡因;抗疟药中的盐酸氯胍等等,并投入工业生产。在1958年大跃进中,仅仅一年多的时间,就制成新品种五百余种,并有二百种随即投入生产。目前我国,可以说已基本解决了医疗需要的药物供应,建立了新型的医药工业系统。药物研究工作另一方面,针对国内严重危害人民健康的疾病,对寻找有效新药也作出了不少成就。例如,在治疗血吸虫病的新药研究中,合成了千余种含铈和不含铈的化合物,找到了作用比吐酒石更好的二巯基丁二酸铈钾及2,5-二巯基己二酸铈钾;在抗菌素方面找到了抗癌效能良好的放线菌素K;对抗结核、抗癌等药物也合成了许多衍生物,筛选过许多抗菌素。此外,在天然药物的研究方面也作了很多工作,比较突出的是对国产萝芙木所进行的综合性研究,自国产萝芙木中提出了利血平并投入了生产。此外,如对贝母生物碱、汉防己、对羊角拗、大翅猪毛菜等,也进行过系统的化学研究。

在药物生产方面,成绩也是显著的。解放前几乎所有化学药物都依靠进口,而今天绝大部分已达到自给自足。根据1959年的统计,生产药品的品种达430种,抗菌素已有青霉素、链霉素、合霉素、四环素、金霉素及土霉素等十多种;磺胺类有磺胺噻唑、磺胺胍、磺胺嘧啶、磺胺二甲嘧啶、磺胺异恶唑及某些长效磺胺等十多种;维生素类有维生素A、D、C、B₁、B₂、叶酸、泛酸等十多种;过去空白点的激素,1958年大跃进后,也有黄体酮、去氧皮质酮、丙酸睾丸素、可的松、促肾上腺皮质激素(ACTH)、鱼精蛋白锌胰岛素等投入了生产。在生产量方面,发展也是迅速的,仅以几种主要药物的产量为例,磺胺类药物的产量,1957年比1952年增长29倍,抗菌素类药物1957年比1952年增长752倍。

为了保证用药的质量,解放后政府对药品检验工作也很重视。药物分析的技术水平提高也很迅速,这可从广泛地使用了现代新的分析技术来说明。例如,络合滴定法、非水溶液滴定法、离子交换法以及许多现代物理仪器分析法如极谱法、层析法、比色法、分光光度法等,国内许多学者都作过很多研究并广泛应用于药物分析和药物研究中。此外,从中央到各省市及药厂,都建立了完善的药品检验机构,对国内出产药品及进口药品进行了严格的检查。近年来,又在全国各大医院药房中逐步实行了快速检验制度,进一步保证了用药的质量和安

全。由上可见,新中国建国后短短的十多年,药物化学事业发展是迅速的,成绩是巨大的,充分说明了我国社会主义制度的优越性。在中国共产党的正确领导下,相信我国药化工作者将为社会主义建设、人民的保健事业,作出更大的贡献。

三、藥物質量和中国藥典

(一) 藥物来源及藥物中杂质的来源 药物是人类与疾病作斗争的过程中不断积累起来的一些对疾病具有预防、治疗和诊断作用的物质。其来源是多方面的,例如:(1)天然

来源的药物,如常用的大部分的中药。(2)天然原料经过精制或提炼得到的化学药物,天然原料包括植物、动物和矿物三种,如奎宁、利血平等生物硷类药物是从植物中提得的,各种激素(如 ACTH、胰岛素等)及一部分酶和蛋白质类的药物是从动物器官中提得的,而大部分无机药物是用矿物通过适当化学处理及精制而得到的。(3)生物合成法制得的药物,如各种抗菌素及某些维生素如维生素 B_{12} 等。(4)化学合成方法所得到的药物,这是药物的主要来源,现代常用的化学药物中,合成药物占半数以上,就是某些原来得自天然原料或生物合成的药物,也逐渐用合成法代替,如维生素 A、 B_1 、 B_2 ; 抗菌素中的氯霉素; 激素中的黄体酮、可的松等等,都主要用合成方法来生产了。(5)由带有标记元素制得的药物,如各种放射性药物。

由此可见,药物的来源是多方面的,制取的方法也往往很复杂,因此,在产品中引入其他物质是很可能的。例如:(1)由于原料不纯引入杂质,如从金鸡纳树皮中分离得到的奎宁,便可能有其他金鸡纳生物硷存在。(2)由制造过程中采用的试剂、溶媒或过量的作用物也可能引入杂质,如用食盐精制的注射用氯化钠,常用可溶性钡盐($BaCl_2$)除去食盐中的硫酸盐,故产品中可能引入钡盐;巴比妥药物合成中,最后从硷性溶液中析出产品时,通常用稀盐酸或稀硫酸来中和,因此产品中可能杂有氯化物或硫酸盐。(3)由于制造过程中的副反应引入杂质,如用溴液和氢氧化钠反应制造溴化钠时,副生溴酸钠;用乙醇在浓硫酸中脱水制造乙醚时,可能副生乙醛;这些副产物可能带至产品中。(4)由制造时所用的器械引入杂质,如器械是金属的,常引入铅、铁、铜、锌等重金属及砷盐等杂质,由于铅盐和砷盐的毒性较大,因此药典对此二种杂质的检查法特别作出规定。

另一方面,由于药物保存不当亦可引入杂质,这是药物中杂质来源的另一主要原因。例如,乙醚受空气中氧的作用可氧化成过氧化物;氯仿可氧化成碳酰氯(光气);阿司匹林受湿气作用可水解成水杨酸和醋酸;霉菌能使若干有机物霉败等。

(二) 药物的纯度及其控制 药物中杂质的存在,往往带来不良的副作用或减低了药物的疗效。例如,药物中的重金属和砷盐,麻醉乙醚中的过氧化物,氯仿中的碳酰氯,硫酸钡中的可溶性钡盐等,毒性都很大,如在人体内积累至一定量,可出现中毒症状甚至引起病人死亡。又如,维生素C及肾上腺素中微量金属的存在,可促进药物本身氧化作用而失效等。由此看来,药物中所含的杂质应该愈少愈好。然而,若是把药物中的杂质全部除尽,势必增加精制手续,因而影响产量,增加成本;另一方面,从生理作用方面看,一定量某些杂质的存在亦无大妨碍。因此,药品不必要是纯粹的化学品。为了制得价廉而又适用的药物,就有必要对每一药品所含杂质及其限量作出规定,这就是药物纯度的规定。

药物中杂质及其限度,首先应根据杂质的生理作用来考虑。在不危害人体健康及不影响药效的原则下,结合上述杂质的来源,制定出适宜的杂质检查项目及其所允许存在的限度。对于毒性大的杂质如重金属、砷盐、乙醚中的过氧化物等,必须严格检查,并且严格规定允许存在的量;而对于某些生理作用较小的杂质,如氯化物与硫酸盐等,限量则可适当放宽一些。有时,同一杂质在不同药物中作用不同,要求也不同。例如,钾盐的作用与钠盐对抗,因此注射用氯化钠中不能容许有氯化钾存在,但在氯化钙中,则可允许存在一定量的钾盐。此外,药物使用方法不同,药物纯度要求亦可有差异,如注射用及内服的药物,要求自然比外用的药物严格。

在药物杂质的检查中,还应注意另外一个问题,即药物中某些杂质的控制,往往有间

接控制其他杂质的作用。例如,控制了氯化物和硫酸盐的含量,那么也就间接控制了可能与此二阴离子结合的阳离子的量;控制了有机物中的炽灼残渣,即等于控制了可能混入的无机杂质。因此,尽管象氯化物与硫酸盐等杂质表面上对人体无大害处,但仍不能随便放宽其限度。

控制药物纯度的另一重要方法,是进行药物的含量测定。药典中大多数药物,都规定有含量的范围及进行含量测定的方法。除此之外,还需结合药物的物理性状态来全面考虑药物的纯度。

(三) 中国药典及药典分析方法的灵敏度和准确度 药典是规定药物标准和规格的国家法典,它是生产及使用药品时应遵循的统一准则。药典是具有法律作用的,不是一般的辞典或参考书,凡不合乎药典要求的药品,是不能被允许使用的。

各国各有自己的药典,由于各国生产技术及其他条件不同,各国药典的内容和要求有所不同。我国解放后,由中央人民政府卫生部编纂出版了中华人民共和国药典(简称中国药典或药典,1953年出版)。其内容分正文和附录二大部分,正文记载医疗、卫生需用的化学药品、生药、生物制品与其他各种制剂共531种;其中化学药物分性状、鉴别、杂质检查、含量测定、贮藏方法及用量等项加以叙述。附录记载各种制剂与生物制品通则、一般检验方法、试药、试液、指示剂、当量液与附表等项,其中许多材料是药物分析检验中的依据。例如,一般检验方法中,规定药物有一般物理常数如比重、沸点、熔点、凝点、旋光度、折光率及pH值等的测定;有一般杂质如氯化物、硫酸盐、重金属、砷盐等的检验法;有硫和卤素测定法;氮测定法;生物硷含量一般测定法等。

药典对于药物纯度检查的方法,根据各种药物纯度要求不同,分析方法的灵敏度及准确度也可不同。由于药品不是纯粹的化学品,因此在药物的鉴别上如熔点、沸点、比旋度等物理常数的测定,比较纯粹的化学品是可能有一些差别的。在杂质检查时,由于允许一定量杂质的存在,在选择检查方法时可有不同,对于毒性较大应严格控制的杂质,一般应选择较为灵敏和准确的方法。另外,对于反应时间及结果观察的时间和方法,药典都作了具体规定。对于药物的含量测定方法,情况也类似。一般较纯的化学药品,所用方法多为简便而较准确和灵敏的方法;而某些生药中有效成分的含量,有时要求较松,如麻黄中生物硷的含量,药典规定,以麻黄硷计算不得少于0.8%,因此法定的定量方法只采用了比较粗糙的方法,仅将麻黄中一些能影响酸硷滴定的杂质除去后就直接以中和法测定。

总之,药典的分析方法,是以保证用药的质量和安,并结合国家药品生产的技术水平而具有一定而特有的灵敏度和准确度。

1953年出版的中国药典,至今已十年之久了,新版药典即将出版。由于近年来我国医药工业及科学水平飞跃的发展,新版药典收载的内容将大大增加,对于药物纯度的要求以及所采用的分析方法,比较旧药典也将大有提高。

四、药物的分析方法

药物分析包括定性鉴别、杂质检查和含量测定三个方面。其内容和方法分别讨论如下:

(一) 定性鉴别 药物的定性鉴别,目的在于辨别药物的真伪,有时对于药物的纯度的判定也有一定的意义。其内容包括物理性状如聚集状态、晶形、色、臭、味等的观察;物

理常数如溶解度、比重、熔点、凝点、沸点、比旋度、折光率、pH 值等的测定；以及根据化学性质进行化学特性的试验。

药物物理常数的测定，除溶解度外均详细记载于药典的附录中。

1. 溶解度的测定法：药典中规定的药物溶解度，不是采用精密方法测定的，不能确切地表明药物的真伪和纯度，仅作一般定性及调配制剂时的参考。测定时固体样品一般可称取预先研细的粉末 1~3 克(g)(准确度至 0.01g)，贵重药品可减为 0.1~0.3g，液体样品可用移液管准确取样，然后加入准确量取的溶媒，在室温 ($25 \pm 0.1^\circ\text{C}$) 进行搅拌或振荡至饱和，用肉眼观察不到样品的质点或晶粒即认为可溶。

2. 比重的测定法：药典中所记载的比重，除另有特别规定外，一般是指一种物质在 25°C 时与同容积的蒸馏水在同一温度时重量的比值，可用 d_{25}^{25} 表示。

各种物质均有一定的比重，物质的纯度改变，比重亦随之改变，因此测定药品的比重，可以区别或检查其纯杂程度。

药典中常需测定比重者，多为液体药物。通常可用比重瓶来测定，即取干燥并称定过重量的比重瓶(图 1)，充满供试液体后，

用 25°C 温水浸渍约十分钟，插入中心有孔的瓶塞，过多的液体使自塞孔溢出，用滤纸将比重瓶的外面拭干，精密称定重量，次将称定的供试品重量，用同一比重瓶与同一温度称得的蒸馏水重量相除，得数即为供试品的比重。

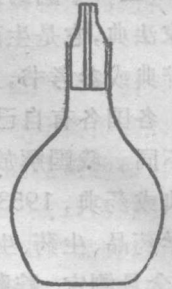


图 1 比重瓶

3. 沸点测定法：沸点即沸腾温度，是指液体在平常气压下依法蒸馏，自最初溜出五滴算起，至全部溜出或一定比例的容积溜出时的一段温度。每种纯的液体化合物，都有一定的沸点，因此测定液体药物的沸点，对其鉴别及纯度测定有重要参考价值。数种液体组成的混合物，沸点不一定，但有一定范围，即液体开始溜出至蒸馏完了之间的温度范围，对于混合液体的判定，也有一定的参考价值。

药典规定的沸点测定方法有二种，一种是供初溜与溜毕的温度相差不超过 5°C 的较纯液体用。此法采用 50~60 毫升(ml)小蒸馏瓶，从瓶口塞子中心插入温度计，温度计的水银球位于蒸馏瓶支管出口的中心处，加入 25ml 供试液，按一般蒸馏方法进行蒸馏。由于温度计的一部分在空气中，多少受外界温度的影响，使所测沸点不能完全准确，因之药典还规定有校正的方法。另一法是供初溜与溜毕的温度相差在 5°C 以上的液体用，应用容量为 200ml 的较大的蒸馏瓶，加入 100ml 供试液，依一般蒸馏法进行。

4. 熔点测定法：熔点是指固体化合物熔化成液体的温度，或在熔化时自初熔至全熔显示的一段温度。凡是纯的固体化合物，都有固定的熔点。若其中含有少量杂质时，则熔点往往有显著的降低，并有一定的熔融范围。因此，测定固体药物的熔点，不仅可用来鉴别药物的真伪，也可作为判断纯度的标准。固体有机药物一般均需测定熔点。有些药物在熔融之前，即已分解，可测定其分解时的温度(即分解点)，作为鉴别的参考。

依照物质的性质不同，药典中法定的熔点测定法有四种。第一法适用于易碎的固体药物，可将样品干燥后研细成粉末，置于毛细管中，然后在熔点测定器中依法进行测定。第二法适用于不易粉碎的固体药品，如脂肪、脂肪酸、蜡等的测定，可先将样品熔化，然后吸入少量于毛细管中，待它全凝成固体后再依一般方法测定。第三法供凡士林或其他类似物质的测定用。第四法供石蜡测定用。后二法的操作与前二法稍有不同，药典附录中

有详细记述。

容易在受热过程中分解的药物,测定熔点时应先将传温液热至一定温度,然后再放入盛有样品的毛细管,依法测定,如测定阿司匹林的熔点时,将传温液先热至 130°C 即为一例。

为了获得更准确的熔点,实际测得的熔点应加以换算,一般可按下式换算:

$$\text{校正熔点} = T + 0.00015 \times N(T - t)$$

式中 N 为主要温度计露出部分自传温液面起,至汞柱上升至最高点时的度数; T 为主要温度计显示的度数; t 为附属温度计显示的度数。

5. 凝点测定法:凝点或称固化点,为液体药物或低熔点固体药物的一种特性。纯化化合物的熔点与凝点是相同的。凝点的测定可作为液体或低熔点药物鉴别和判定纯度的参考。此外,某些含多种异构体的混合药物,无法测定熔点,药典常规定其最低凝点,对该药物纯度或其中所含有效成分的比例量的判断有一定的参考价值,如滴滴涕(DDT)和六六六就是如此。

凝点的测定方法,药典附录中有详细的记述,操作时应注意过冷却的现象。

6. 旋光度测定法:许多有机药物的分子中含有不对称碳原子,当直线偏振光通过这些化合物液体或其溶液时,能使偏振光的平面向左(称为左旋性,以“-”表示)或向右(称为右旋性,以“+”表示)旋动,这就称为旋光现象。在一定的条件下,这种旋动有一定的度数,即称为旋光度。旋光度的大小与下列因素有关:(1)被测物质的性质;(2)旋光性物质在溶液中的浓度;(3)偏振光通过液柱的长度(即测定管的长度);(4)应用光线的波长(波长愈短,旋光角度愈大);(5)温度(通常随温度升高而增大)。如果用一定的单色光,通过一定厚度的液层,并在一定的温度下测定旋光性物质的旋光度,则旋光度的大小与旋光性物质的浓度成正比,即:

或,

$$a = \alpha \cdot c$$

如测定管长不定,则:

$$a = \alpha \cdot l \cdot c$$

式中 a 为旋光性物质的旋光度; l 为测定管的长度,以 dm 计; C 为溶液的浓度(g/ml); α 为比旋度,为一常数。

由上式可知,当 $l=1\text{dm}$, $c=1(\text{g/ml})$ 时,测得的旋光度(a)即等于比旋度(α)。各种不同的旋光性物质,各有其不同的比旋度,可予先测得,作为旋光性物质的物理常数之一,通常可从有关的手册中查到。因此,从测得的溶液的旋光度可直接计算出该溶液所含旋光性物质的浓度。如一般溶液的浓度,是以每 100ml 溶液中所含的 g 数来表示的话,则可按下式计算:

$$C = \frac{100 \cdot a}{[\alpha]_D^t \cdot l}$$

式中 $[\alpha]_D^t$ 是表示在温度 t (通常规定在 20°C) 并用钠光的 D 线测得的比旋度。

如供试液为纯液体化合物,则:

$$[\alpha]_D^{25} = \frac{\alpha}{l \cdot d}$$

式中 d 为供试液的密度。

许多有机药物,如葡萄糖、蔗糖、大多数生物硷、某些激素和维生素等,都具有旋光性,通过其旋光度的测定可判断其纯度或含量。由于方法的简便,本法特别适用于药房内处方的快速分析。

测定旋光度的详细操作法,可参阅药典附录。

7. 折光率测定法:光线在均匀透明的物质中(如空气、水、玻璃等)皆作直线行进,但当光线自某一密度的物质进入另一密度的物质时,其行进的速度发生变化,因而进行的方向也改变,此种现象称为光的折射(图2)。在第一种物质中,入射光线与介面垂直线相交的角度 i ,称为入射角;进入第二介质中折射后的光线与界面垂直线相交的角度 r ,称为折射角。按照折射定律,已知 $\sin i / \sin r$,等于光线在二种物质中速度的比,并且其比值为一常数,即所谓折光率,常用 n 表示。药典中所指的折光率是指光线在空气中行进的速度与在其他物质中行进的速度之比。

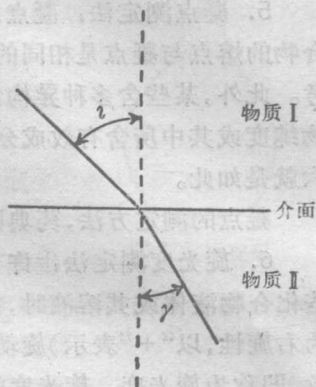


图2 光的折射

折光率为物质的一种物理常数。一种物质溶液的折光率,除与物质的性质有关之外,尚与其浓度、测定时的温度(一般温度升高, n 值减小)和光线波长有关。通常规定在 20°C 用钠光的 D 线进行测定,所得结果以 n_D^{20} 表示。

测定物质的折光率,可用来鉴别其真伪及鉴定其纯度,药典就是将折光率列为检验药用油脂及挥发油纯度的法定标准。另外,测定某些物质溶液的折光率,亦可求得其浓度和含量,由于方法简便,因此常用于药房内处方的快速分析。

折光率的测定,可利用折光计进行。常用的折光计为阿培氏折光计,操作方法简便,药典附录中有详细记述。阿培氏折光计是用普通的光线为光源,但可直接读出 n_D 。

8. pH 值测定法: pH 的测定,有二种基本方法:(1)比色法:其基本原理是当同样体积的二种溶液,加入同量的某一 pH 指示液后,如显相同颜色,即表示此二种溶液具有相同的 pH 值。测定某一药物溶液的 pH 值时,可先将供试液,用不同的 pH 指示液测定其 pH 值的大约数值,然后取另一系列已知 pH 的缓冲液,作为对照的标准液,与供试液分别置于同样的比色管中,各加同一的 pH 指示液,比较其显出的颜色,即可确定出供试液的 pH 值。本法的优点在于设备简单而经济,不需特殊的设备,但对于有色或混浊溶液不适用,并且本法的准确性较差。(2)电位法:某些电极如氢电极、氢醌电极、镉电极及玻璃电极等的电位,随所在的溶液的 pH 值而变,因此可选用某一电极(通常用玻璃电极)作指示电极,另选一电位经常保持恒定的电极(常用甘汞电极)作对照电极,将其二电极共同浸在供试液中,测定其电动势,即可获知溶液的 pH 值。本法操作简单,结果准确,且适用于有色、浑浊或胶态溶液的 pH 值的测定。

药物的化学定性鉴别试验,无机药物主要是根据离子反应,而有机药物由于结构不

同,除了有机酸、硷所生成的盐类外,皆不能在溶液中呈离子状态,因此其化学鉴别法,主要是根据分子中所含功能团或者是整个分子的特性来进行。药典附录中记载有各种无机药物离子及有机酸盐的化学定性方法,称为药品的特殊反应。此外,各个药物特殊的鉴别反应,在药典中该药物项下,均有记载。

(二) 杂质检查 药物中的杂质依其存在情况不同可分为二类:一类是特有的杂质,仅存在于个别药物中,如溴化钾中的溴酸盐、乙醚中的过氧化物及阿司匹林中游离水杨酸等。这类杂质的检查方法将在各个药物项下分别叙述。另一是比较普遍存在于许多药物中的杂质,如水中不溶物、氯化物、硫酸盐、重金属、砷盐及铁盐等。它们的检查方法药典附录中有详细记载,称一般杂质检查法,通常是采用“限度试验法”进行测定的。即取一定量与被检药物中所存在的杂质相同的纯物质作成标准溶液,再与被检药物所作成的供试液,在同一条件下,加入同一试剂进行反应,比较所得的结果,即可确定药物中所存在的杂质的量是否超过一定的限量。兹将主要的一般性杂质的检查法叙述如下:

1. 氯化物:利用氯化物在有硝酸存在的酸性溶液中,与硝酸银反应,生成不溶性的氯化银,使溶液呈显浑浊状态,与一定量标准氯化钠溶液(1ml 与 0.01mg Cl^- 相当)在同样情况下所产生的浑浊度比较,即可决定药物中所含氯化物的量是否超过限量。

本法除 NO_3^- 、 SO_4^{2-} 、 ClO_3^- 、 MnO_4^- 、 F^- 之外,其他许多阴离子均能在酸性溶液中与银离子作用生成无色或有色的不溶性沉淀。因此,如有干扰物质存在时,必需事先除去始得按药典方法进行检查。

2. 硫酸盐:利用硫酸盐在有盐酸存在的酸性溶液中,与氯化钡反应生成不溶性的硫酸钡,使溶液呈显混浊状态,与一定量标准硫酸钾溶液(1ml 与 0.1mg SO_4^{2-} 相当)在同样情况下所产生的浑浊度比较,即可决定药物中所含硫酸盐的量是否超过限量。

如在样品中存在干扰物质,应事先除去。或者,药典允许某药物中含硫酸盐量较多时,则不能采用比浊法,一般用称量硫酸钡沉淀的方法测定,如三硅酸镁及枸橼酸铜中硫酸盐的检查,即是如此。

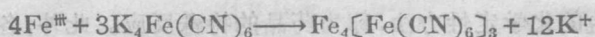
3. 重金属:药典规定检查的重金属,系指在弱酸性溶液中,能与硫化氢作用而呈色的金属杂质。检查时可将一定量的供试液(按该药品项下规定的方法制成)加一定量稀醋酸溶液后与硫化氢试液反应,生成不溶性有色的重金属硫化物,与一定量标准铅盐(硝酸铅)溶液(1ml 与 0.01mg 的 Pb 相当)在同样情况下反应所产生的颜色比较,即可确定药物中重金属的限量。

按照药典中规定的实验条件,供试液的酸度约相当于 0.08M 醋酸, $\text{pH}=3$ 。在此条件下能与硫化氢生成沉淀的金属有:银、铅、汞、铜、镉、铋、锑、锡、砷、镍、钴、锌等,但药物中主要的杂质是铅。

如样品本身为重金属元素的化合物,必须用特殊方法处理,除去样品本身产生的重金属离子的干扰作用后,再按一般方法测定。如铁盐、锌盐、砷盐、锑盐等药物中重金属的测定,都需经过特殊处理。处理方法详载于药典中各该药品项下。

4. 铁盐:我国新版药典草案(1959年)检查药品中微量铁盐杂质的方法,是采用亚铁氰化钾法(普鲁士蓝法)。将铁盐在硝酸酸性溶液中加热,使全部氧化成三价铁(Fe^{3+}),反应生成的亚硝酸盐可加入尿素除去,然后用氢氧化钠试液及稀盐酸调节溶液的酸度(pH 约在 1.3~1.6),加入亚铁氰化钾试液,生成普鲁士蓝。所呈蓝色与一定量标准铁

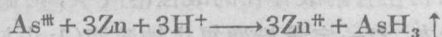
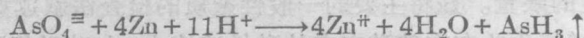
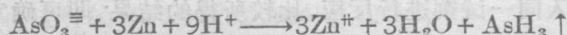
盐(硫酸铁铵)溶液(1ml 与 0.01mg 的 Fe 相当)同法所产生的蓝色比较,即可测知铁盐的含量。



普鲁士蓝

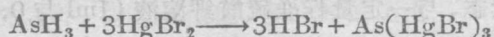
5. 砷盐: 药典规定检查的砷盐,含砷量均以 As_2O_3 计算。药品中砷的限度测定,各国药典采用的方法不同,常用的有古蔡氏(Gutzeit)法,白田道夫氏(Bettendorf)法和奇列氏(Гиле)法三种。我国药典绝大多数药品采用古蔡氏法,少数药品采用白田道夫氏法。苏联药典则多采用奇列氏法。各法都有优缺点。

(1) 古蔡氏法: 中国药典所采用的,系经过改良的古蔡氏试砷法。其基本原理是: 供试品中的三价及五价砷化物,被锌与盐酸作用生成的新生态氢还原成气态的砷化氢。

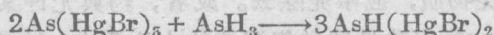


砷化氢气体遇溴化汞或氯化汞试纸,生成黄色、棕色至黑色的化合物,在试纸上形成斑点,称为砷斑。砷斑色泽的深浅,随砷化氢量多寡而不同,若与一定量的标准砷溶液(1ml 与 0.001mg 的 As_2O_3 相当),经同样处理后所生成的砷斑比色,即可确定其含量。本法反应灵敏度为 1 微克(以三氧化二砷计)。

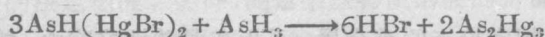
关于砷斑的组成,有不同的解释,下列反应过程似乎合理一些。



(黄色)



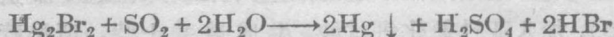
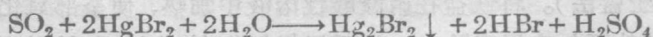
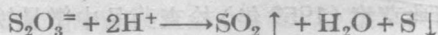
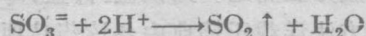
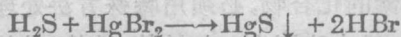
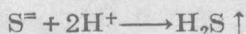
(棕色)



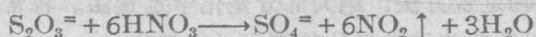
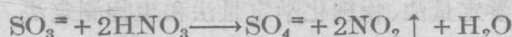
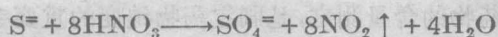
(黑色)

许多物质如硫、锑、磷等化合物对本法均有干扰作用,如样品中有这些物质存在时,均需经过特殊方法处理后,方可依药典方法进行检查。这些干扰物质的作用及处理方法,分别叙述如下:

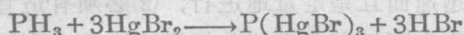
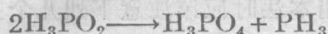
1) 硫化物、亚硫酸盐和硫代硫酸盐: 此三种物质遇酸即产生硫化氢或二氧化硫,二者皆可使溴化汞或氯化汞试纸染色。



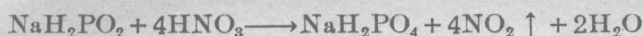
这些物质的处理,可用硝酸或溴水,将其氧化成硫酸盐,过量的硝酸可于水浴上蒸干除去。如用溴,可用亚硫酸除去,然后再蒸发除去过剩的亚硫酸。



2) 次磷酸盐: 在酸性溶液中可产生磷化氢,而使溴化汞或氯化汞试纸变色。



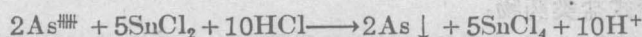
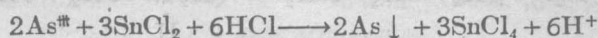
处理方法: 用硝酸或氯酸钾等氧化剂使其氧化成磷酸盐,过量的氯酸钾可用氯化亚锡还原除去。



3) 锑盐: 供试品中如含有锑,能生成灰色锑斑 $[SbH_2(HgBr)]$,干扰砷的检查。含锑药物中砷限量的测定,常用的方法有二: 一法是用氯化亚锡和盐酸,将锑及砷化物同时还原成三氯化锑($SbCl_3$)和三氯化砷($AsCl_3$),然后蒸馏,三氯化砷可挥发,随蒸馏液溜出,三氯化锑不挥发,留于蒸馏瓶中,因之使二者分开,取蒸馏液依药典法进行砷限度测定即可。另一法是采用白田道夫法进行砷限度的测定,该法有锑盐存在不产生干扰作用。

无机药物常需进行砷限度的测定,部分有机药物有时亦需进行砷限度的测定。由于砷在有机物中结合较牢,一般需先将有机物破坏,然后再依一般测砷法进行检查。关于有机物破坏的方法,在药典个别药物项下有记载。

(2) 白田道夫氏法: 利用氯化亚锡在浓盐酸溶液中能将砷化物还原成游离的砷,而使溶液呈棕褐色或生成沉淀。与定量标准砷溶液同法所产生的色泽比较,便可确定其限度。



由于五价砷化物还原成游离砷的速度较慢,因此一般在反应后仍需放置一段时间再行比色。本法灵敏度为 20 微克(以三氧化二砷计)。

铁盐、铋盐与锑盐在本法中皆不能被还原,故无干扰作用。中国药典对三氯化铁和酒石酸锑钾中砷盐的检查即用此法。易于还原的金属如金、汞等存在,亦可被还原而干扰砷的检查。

(3) 奇列氏法: 在盐酸溶液中,砷化合物与次磷酸盐共同加热($90 \sim 100^\circ C$)作用,被还原成游离的砷,而使溶液呈棕色或生棕色沉淀(依含砷量多少而定),与一定量标准砷溶液同法所生成的颜色比较,即可知供试品中含砷的限度。苏联药典主要采用此法测定药物中的砷盐,一般不作标准对照液,依法检查如反应液产生明显棕褐色即不合格。

