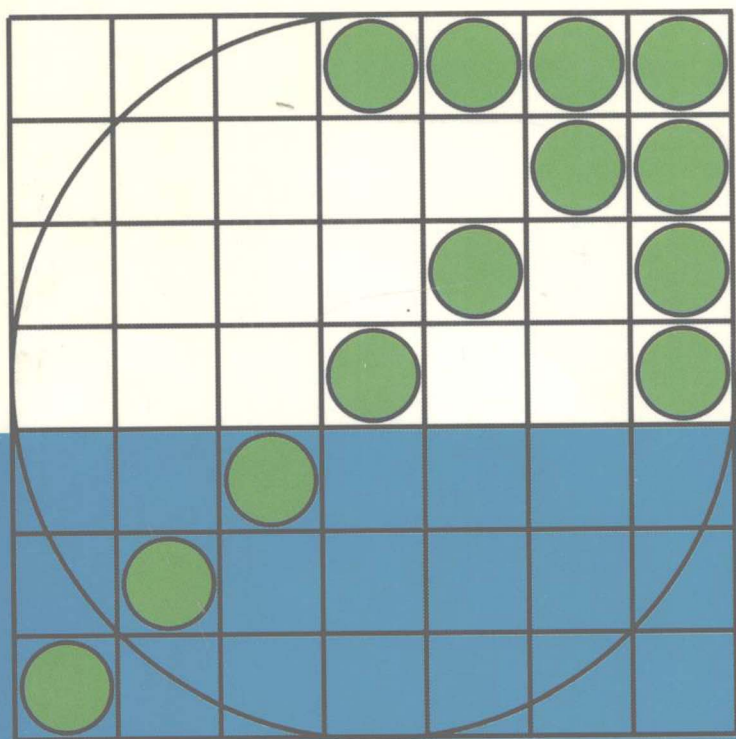


现代药物分析与评价

新技术新方法新标准指导手册

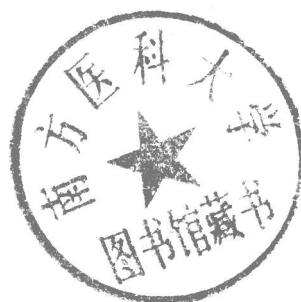
◎ 本书编委会 编



现代药物分析与评价新技术 新方法新标准指导手册

主编 李 燕

第三卷



南方医科大学图书馆



AA206937

中国科技文化出版社

目 录

第一篇 药物分析综述

第一章 药物分析概述	(3)
第一节 药物分析的性质和任务	(3)
第二节 药物分析技术课的基本内容 with 要求	(4)
第三节 药品检验工作的依据和程序	(5)
第二章 药品质量标准和药典知识	(8)
第一节 药品质量标准	(8)
第二节 《中国药典》和局(部)颁标准	(9)
第三节 药品质量标准的制订原则	(17)
第四节 外国药典	(18)
第三章 药物分析的基础知识	(20)
第一节 药品检验工作的基本程序	(20)
第二节 药品质量标准分析方法验证	(23)
第四章 药物分析的统计学知识	(28)
第一节 误差理论	(28)
第二节 有限量实验数据的统计处理	(36)
第三节 有效数字的处理	(50)
第五章 药品的性状观测	(53)
第一节 概述	(53)
第二节 药物的性状	(53)
第三节 物理常数	(57)
第四节 常见药物的性状示例	(67)
第六章 药物的鉴别	(71)
第一节 常用鉴别方法	(71)
第二节 一般鉴别试验	(76)
第七章 药物含量测定概述	(82)
第一节 概况	(82)
第二节 原料药的含量测定	(83)
第三节 制剂的含量测定	(85)
第四节 药物的含量计算	(88)
第八章 药物的杂质检查	(100)

第一节 药物中的杂质及其来源	(100)
第二节 药物的杂质检查法	(101)
第三节 一般杂质的检查方法	(103)
第四节 特殊杂质的检查	(115)
第九章 药物分析技术实验指导	(118)
实验一 药物的外观性状检查和电子天平的称量练习	(118)
实验二 药物的一般鉴别试验	(121)
实验三 药品的熔点测定	(123)
实验四 药品旋光度和吸收系数的测定	(125)
实验五 葡萄糖的一般杂质检查	(129)
实验六 药物的特殊杂质检查	(132)
实验七 马来酸氯苯那敏片含量均匀度检查	(133)
实验八 对乙酰氨基酚片溶出度的测定	(134)
实验九 阿司匹林肠溶片的含量测定	(136)
实验十 磺胺嘧啶红外光谱的识别	(139)
实验十一 维生素 A 胶丸的含量测定	(140)
实验十二 维生素 E 片的气相色谱测定	(142)
实验十三 注射用青霉素钠的鉴别和含量测定	(145)
实验十四 高效液相色谱法测定头孢拉定胶囊的含量	(152)
实验十五 HPLC 法测定阿莫西林克拉维酸钾片的含量	(154)
实验十六 复方阿司匹林片的含量测定	(156)
实验十七 氨咖黄敏片的含量测定	(158)

第二篇 药物化学分析法

第一章 重量分析法	(163)
第一节 挥发重量法与萃取重量法	(163)
第二节 沉淀重量法	(164)
第二章 酸碱滴定法	(181)
第一节 水溶液中的酸碱平衡	(181)
第二节 酸碱指示剂	(186)
第三节 滴定曲线和指示剂的选择	(189)
第四节 滴定终点误差	(197)
第五节 应用与示例	(199)
第三章 沉淀滴定法	(202)
第一节 银量法	(202)
第二节 标准溶液与基准物质	(207)
第三节 应用与示例	(207)

第四章 配位滴定法	(209)
第一节 配位平衡	(209)
第二节 基本原理	(212)
第三节 标准溶液的配制与标定	(217)
第四节 应用与示例	(217)
第五章 氧化还原滴定法	(220)
第一节 氧化还原平衡	(220)
第二节 氧化还原滴定	(226)
第三节 碘量法	(230)
第四节 高锰酸钾法	(234)
第五节 溴量法及溴酸钾法	(237)
第六节 亚硝酸钠法	(238)
第七节 其他氧化还原滴定法	(242)
第六章 非水滴定法	(245)
第一节 基本原理	(245)
第二节 非水碱量法	(251)
第三节 非水酸量法	(255)

第三篇 药物仪器分析法

第一章 紫外-可见分光光度法	(259)
第一节 基本原理	(259)
第二节 紫外-可见分光光度计	(262)
第三节 紫外-可见吸收光谱与结构的关系	(267)
第四节 定性与定量方法	(271)
第二章 红外吸收光谱法	(276)
第一节 概述	(276)
第二节 红外吸收的基本原理	(277)
第三节 红外分光光度计	(285)
第四节 样品测定	(288)
第五节 红外光谱解析	(293)
第三章 质谱法	(297)
第一节 概述	(297)
第二节 质谱仪及其工作原理	(298)
第三节 质谱解析	(304)
第四章 核磁共振波谱法简介	(307)
第一节 概述	(307)
第二节 基本原理	(309)

第三节	核磁共振氢谱的解析方法与示例	(314)
第四节	核磁共振碳谱	(317)
第五章	薄层色谱法	(318)
第一节	概述	(318)
第二节	薄层色谱系统简介	(321)
第三节	薄层色谱参数	(328)
第四节	薄层色谱展开剂	(332)
第五节	薄层色谱扫描法	(341)
第六节	常用薄层色谱扫描仪	(360)
第七节	薄层色谱扫描法在药物分析中的应用	(369)
第六章	气相色谱法	(376)
第一节	概述	(376)
第二节	填充柱气相色谱法	(378)
第三节	检测器	(393)
第四节	分离条件的选择	(404)
第五节	定性分析方法	(409)
第六节	定量分析方法	(412)
第七节	毛细管柱气相色谱法	(418)
第八节	程序升温气相色谱法	(431)
第九节	全二维气相色谱法	(436)
第十节	其他气相色谱法	(442)
第十一节	气相色谱法的应用	(450)
第七章	高效液相色谱法	(464)
第一节	概述	(464)
第二节	基本原理	(467)
第三节	各类高效液相色谱法的分离机制	(470)
第四节	固定相	(506)
第五节	流动相	(522)
第六节	高效液相色谱仪	(533)
第七节	定性、定量分析方法	(561)
第八节	应用与示例	(566)
第八章	电泳法和 pH 值测定法	(574)
第一节	电泳法	(574)
第二节	pH 值测定法	(576)
第九章	物理常数测定法	(580)
第一节	熔点测定法	(580)
第二节	旋光度测定法	(583)
第三节	折光率测定法	(587)

第四节 粘度测定法	(589)
第十章 药物分析新方法	(594)
第一节 高效毛细管电泳分析法	(594)
第二节 手性分离色谱法	(599)
第十一章 其他方法	(603)
第一节 水分测定法	(603)
第二节 氧瓶燃烧法	(606)
第三节 氮测定法	(609)
第四节 脂肪与脂肪油的测定法	(611)
第五节 X-射线衍射法	(616)
第六节 热分析法	(618)

第四篇 生物药物分析法

第一章 生物药物概述	(623)
第一节 生物药物概述	(623)
第二节 生物药物的科学管理	(629)
第三节 生物药物的分析检验	(635)
第四节 药物代谢与药物动力学中的分析方法	(640)
第二章 生物药物分析信息的获取	(644)
第一节 常用参考书	(644)
第二节 常用期刊介绍	(651)
第三节 数据库资源	(657)
第四节 Internet 搜索引擎	(662)
第五节 Internet 生物科学信息资源综合检索利用	(668)
第三章 酶法分析	(678)
第一节 酶法分析的原理	(678)
第二节 酶试剂的动力学原理	(681)
第三节 酶法分析的检测方法	(684)
第四节 终点测定法	(689)
第五节 反应速率法	(695)
第六节 酶循环放大分析法	(698)
第七节 生物传感器与酶传感器	(702)
第四章 免疫分析法	(712)
第一节 概述	(712)
第二节 抗原	(713)
第三节 抗体	(722)
第四节 抗原-抗体的相互作用	(728)

第五节 免疫分析方法及其应用	(729)
第五章 物质谱法	(740)
第一节 概述	(740)
第二节 激光解吸离子化质谱法	(741)
第三节 电喷雾离子化质谱法	(743)
第四节 多肽和蛋白质分析	(745)
第五节 糖蛋白和寡糖分析	(750)
第六节 核苷酸分析	(752)
第六章 生物检定法	(756)
第一节 生物检定的基本概念	(757)
第二节 生物反应的量效关系	(758)
第七章 生化药物分析新进展	(772)
第一节 生物药物分析基础研究	(772)
第二节 生物药物分析研究方法现状	(773)
第三节 生物药物分析进展和动态	(780)
第四节 多肽和蛋白质类药物分析方法和药物动力学研究进展	(793)

第五篇 各类药物分析

第一章 巴比妥类药物分析	(807)
第一节 基本结构与性质	(807)
第二节 鉴别试验	(810)
第三节 杂质检查	(815)
第四节 含量测定	(817)
第二章 芳酸及酯类药物分析	(822)
第一节 水杨酸类药物	(822)
第二节 苯甲酸药物	(832)
第三章 胺类药物的分析	(837)
第一节 芳胺类药物的分析	(837)
第二节 苯胺类药物分析	(851)
第三节 氨基醚类药物的分析	(859)
第四章 杂环类药物的分析	(865)
第一节 吡啶类药物	(865)
第二节 吩噻嗪类药物	(868)
第三节 苯并二氮杂卓类药物	(871)
第五章 生物碱类药物分析	(875)
第一节 生物碱类药物的结构与性质	(875)
第二节 生物碱类药物的鉴别试验	(884)

第三节	生物碱类药物的有关物质检查	(889)
第四节	生物碱类药物的含量测定	(891)
第六章	甾体激素类药物的分析	(898)
第一节	基本结构与分类	(898)
第二节	鉴别试验	(900)
第三节	杂质检查	(904)
第四节	含量测定	(907)
第七章	维生素类药物的分析	(913)
第一节	概述	(913)
第二节	维生素 A 的分析	(913)
第三节	维生素 E 的分析	(919)
第四节	维生素 B ₁ 的分析	(922)
第五节	维生素 C 的分析	(925)
第八章	抗菌类药物的分析	(929)
第一节	磺胺类药物	(929)
第二节	喹诺酮类药物	(937)
第三节	β -内酰胺类抗生素	(943)
第四节	氨基糖苷类抗生素	(951)
第五节	四环素类抗生素	(959)
第六节	大环内酯类抗生素	(962)
第九章	糖苷类药物的分析	(969)
第一节	葡萄糖和葡萄糖注射液的分析	(969)
第二节	乳糖和蔗糖的分析	(974)
第三节	洋地黄毒苷和地高辛的分析	(975)
第十章	有机卤素药物的分析	(980)
第一节	概述	(980)
第二节	有机卤素药物的鉴别及检查	(982)
第三节	有机卤素药物的含量测定	(985)
第十一章	氨基酸、多肽和蛋白质类药物分析	(989)
第一节	氨基酸类	(989)
第二节	蛋白质、多肽类	(1000)
第十二章	酶类药物分析	(1010)
第一节	酶的分离纯化	(1010)
第二节	酶活力测定	(1019)
第三节	酶活力测定法设计	(1027)
第四节	药用酶的活力测定	(1033)
第十三章	糖类、脂类和核酸类药物分析	(1050)
第一节	多糖类药物的结构分析	(1050)

第二节 多糖类新药的理化特性分析	(1054)
第三节 糖类药物分析	(1055)
第四节 脂类药物分析	(1062)
第五节 核酸和核苷酸类药物分析	(1067)
第十四章 中药制剂分析	(1072)
第一节 概述	(1072)
第二节 中药制剂分析的一般程序	(1076)
第三节 常用定量分析方法	(1085)
第十五章 药物制剂分析	(1090)
第一节 药物制剂分析的特点	(1090)
第二节 片剂分析	(1090)
第三节 胶囊剂分析	(1095)
第四节 注射剂分析	(1097)
第五节 软膏剂分析	(1099)
第六节 复方制剂分析	(1101)

第六篇 体内药物分析

第一章 体内药物分析概述	(1107)
第一节 体内药物分析的重要性及与其他学科的关系	(1107)
第二节 体内药物分析的对象、任务与特点	(1108)
第三节 体内药物分析样品的种类与储存	(1110)
第四节 生物样品测定前的处理方法	(1112)
第二章 体内药物分析方法的设计与评价	(1120)
第一节 体内药物分析的方法	(1120)
第二节 体内药物分析方法设计与建立	(1122)
第三节 体内药物分析方法的评价	(1124)
第三章 紫外-可见分光光度法在体内药物分析中的应用	(1130)
第一节 概述	(1130)
第二节 测定方法	(1132)
第三节 紫外-可见分光光度法在体内药物分析中的应用	(1136)
第四章 荧光分光光度法在体内药物分析中的应用	(1139)
第一节 概述	(1139)
第二节 荧光分光光度法在体内药物分析中的应用	(1142)
第五章 气相色谱法在体内药物分析中的应用	(1150)
第一节 概述	(1150)
第二节 气相色谱法的基本原理与主要仪器装置	(1150)
第三节 生物样品中药物及其代谢物的测定方法	(1155)

第四节 气相色谱法在体内药物分析中的应用实例	(1159)
第六章 高效液相色谱法在体内药物分析中的应用	(1175)
第一节 概述	(1175)
第二节 化学键合相色谱	(1181)
第三节 离子对色谱	(1193)
第四节 多维分离技术	(1197)
第七章 体内手性药物色谱分析	(1202)
第一节 概述	(1202)
第二节 手性药物薄层色谱拆分法	(1206)
第三节 手性药物高效液相色谱拆分法	(1212)
第八章 高效毛细管电泳法在体内药物分析中的应用	(1221)
第一节 概述	(1221)
第二节 基本原理与装置	(1222)
第三节 主要分离模式	(1227)
第四节 高效毛细管电泳的柱技术	(1229)
第五节 高效毛细管电泳法在体内药物分析中的应用	(1232)
第九章 色谱-质谱联用技术	(1241)
第十章 体内药物分析实验指导	(1253)
实验 1 血清中硫酸镁浓度的比色测定	(1253)
实验 2 血清中阿司匹林浓度的比色测定	(1254)
实验 3 唾液中扑热息痛浓度的比色测定	(1256)
实验 4 血清中维生素 C 浓度的比色测定	(1257)
实验 5 血清中维生素 E 浓度的比色测定	(1258)
实验 6 兔血浆中甘露醇浓度的比色测定	(1260)
实验 7 兔血液中磺胺嘧啶浓度的测定	(1262)
实验 8 尿中异烟肼及其代谢物乙酰异烟肼的测定	(1265)
实验 9 兔血清中茶碱的紫外分光光度法	(1268)
实验 10 兔血清中氨茶碱的双波长分光光度法	(1269)
实验 11 血清中氯喹的荧光分光光度测定法	(1270)
实验 12 血浆中利凡诺的荧光分光光度测定法	(1272)
实验 13 尿中氨苄青霉素的荧光分光光度测定	(1273)
实验 14 兔血清中茶碱的高效液相色谱分析法	(1275)
实验 15 血清中苯妥英和苯巴比妥浓度高效液相色谱法测定	(1276)

第七篇 药物评价

第一章 药物评价概论	(1281)
第一节 药物评价的发展概况	(1281)

第二节 药物评价在药学科学中的作用	(1288)
第三节 药物评价的内容	(1292)
第四节 我国的新药注册与评价	(1293)
第二章 新型给药系统的评价	(1299)
第一节 缓释、控释制剂的设计与评价	(1299)
第二节 靶向给药系统的评价	(1318)
第三节 脂质体评价	(1336)
第四节 胃肠道生物粘附制剂及其评价方法	(1342)
第五节 透皮给药系统及其评价方法	(1350)
第六节 基因传递系统	(1355)
第三章 药物分析方法与药品质量标准的评价	(1360)
第一节 药物分析方法及其评价	(1360)
第二节 药品质量标准的设计	(1366)
第三节 药品质量标准的评价指标与评价方法	(1381)
第四节 质量标准研究资料的评价	(1384)
第四章 药物稳定性评价	(1396)
第一节 药物稳定性评价的意义与内容	(1396)
第二节 药物稳定性评价的基本要求	(1398)
第三节 药物稳定性评价	(1398)
第四节 使用期限与贮存期的统计计算	(1401)
第五节 药物稳定性评价方法进展	(1406)
第五章 新药临床前药理学评价	(1409)
第一节 新药临床前药理学评价与临床评价的关系	(1409)
第二节 新药临床前药理学评价的前提	(1409)
第三节 新药临床前药理学评价的内容	(1412)
第四节 新药的药效学评价要点	(1414)
第五节 目前新药临床前药理学研究尚存在的主要问题	(1422)
第六章 新药临床前毒理学评价	(1423)
第一节 概述	(1423)
第二节 新药的一般毒理学试验	(1427)
第三节 新药的特殊毒性试验	(1431)
第四节 局部用药的毒性试验	(1434)
第五节 新药的其他毒理学试验	(1438)
第六节 新药的毒代动力学试验	(1442)
第七章 药物体内过程评价	(1443)
第一节 药物体内过程评价的一般方法	(1443)
第二节 新药开发研究中的药物体内过程评价	(1473)
第三节 药物体内过程评价中的生物样品检测方法	(1479)

第四节 生理药动学模型简介	(1484)
第五节 群体药动学方法简介	(1488)
第八章 现代中药制剂评价方法	(1492)
第一节 现代中药制剂制备过程中的一般评价方法	(1492)
第二节 现代中药制剂质量评价	(1500)
第九章 新药临床评价	(1510)
第一节 新药临床评价的重要性与规范性	(1510)
第二节 新药临床研究内容	(1511)
第三节 新药临床评价前的准备	(1513)
第四节 受试者的权益保障	(1514)
第五节 临床试验设计	(1515)
第六节 临床试验中研究者的职责	(1524)
第七节 新药临床试验中申请人的职责	(1525)
第八节 临床试验中监察员的职责	(1525)
第九节 试验用药品的管理	(1526)
第十节 数据管理与统计分析	(1526)
第十一节 质量保证	(1528)
第十二节 总结报告	(1528)
第十三节 我国目前新药临床试验存在的问题	(1529)
第十章 药物利用评价	(1531)
第一节 药物利用	(1531)
第二节 药物利用评价	(1532)
第十一章 上市药品再评价	(1541)
第一节 药品上市后再评价的意义	(1541)
第二节 药品上市后再评价制度建立的历程	(1542)
第三节 药品引发风险的分析	(1545)
第四节 上市药品安全性监测方法	(1546)
第五节 药品不良反应因果关系的分析和评价	(1549)
第六节 药物流行病学在药品风险评价中的作用	(1551)
第七节 风险的管理和疗效的评价	(1553)
第八节 药物遗传学在药物安全性再评价中的作用	(1560)
第九节 循证医学对药品再评价的指导作用	(1561)
第十节 特殊人群用药评价	(1562)
第十一节 我国上市药品再评价现状	(1567)

附录一 药品检验标准操作规范

片剂	(1571)
注射剂	(1576)
酏剂	(1580)
栓剂	(1581)
胶囊剂	(1583)
软膏剂 乳膏剂 糊剂	(1585)
眼用制剂	(1588)
植入剂	(1592)
糖浆剂	(1594)
气雾剂	(1596)
粉雾剂	(1602)
喷雾剂	(1607)
膜剂	(1611)
颗粒剂	(1613)
口服溶液剂、口服混悬剂、口服乳剂	(1618)
散剂	(1622)
耳用制剂	(1627)
鼻用制剂	(1630)
洗剂 冲洗剂 灌肠剂	(1633)
搽剂 涂剂 涂膜剂	(1635)
贴剂	(1639)
一般鉴别试验	(1640)
紫外-可见分光光度法	(1642)
红外分光光度法	(1647)
原子吸收分光光度法	(1651)
荧光分析法	(1658)
火焰光度法	(1661)

附录二 药品检验报告书与记录范本

药品检验记录	(1667)
成品检验报告书(示例)	(1668)
原料检验报告书	(1669)
标准液配制及标定记录	(1670)
原辅料检验记录	(1671)

药品检验所检验报告单示例	(1673)
药品检验所	(1675)
检验结果	(1676)
药品检验所检验报告书	(1677)
配合检验报告书	(1678)
检验结果(示例)	(1680)

第三章 胺类药物的分析

分子结构中以氨基为主要活性官能团的药物即可归属为胺类药物。因此, 该类药物涉及面较广, 国内外药典收录的品种较多。按其化学结构可分为芳胺类、脂肪胺类、芳烃胺类、季铵盐类和磺酰胺类药物等。由于有专门章节对生物碱、杂环类和磺酰胺类药物的分析进行介绍, 本章只对芳胺类、芳烃胺和氨基醚类药物的分析分别进行讨论。

第一节 芳胺类药物的分析

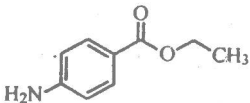
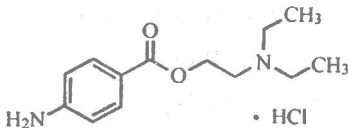
芳胺类药物是氨基直接取代在芳环上的药物。基本结构有两类: 一类为对氨基苯甲酸酯, 代表性药物有苯佐卡因、盐酸普鲁卡因和盐酸丁卡因等。另一类是酰化芳胺药物, 代表性药物有对乙酰氨基酚、盐酸利多卡因、盐酸布比卡因和醋氨苯砒等。

一、结构与性质

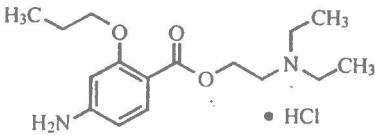
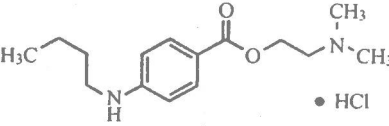
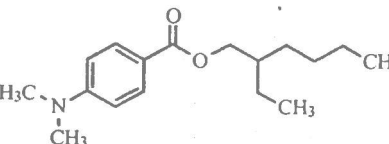
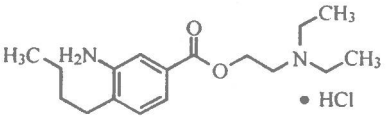
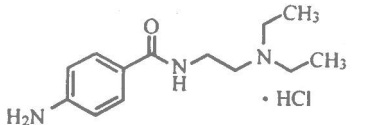
(一) 对氨基苯甲酸酯药物

对氨基苯甲酸酯药物主要为常用局部麻醉药(表3-1)。它们的分子结构中都具有对氨基苯甲酸酯的母体结构。

表3-1 对氨基苯甲酸酯药物的结构

药物名称	结构	分子式 分子量	物理性质
苯佐卡因 Benzocaine		$C_9H_{11}NO_2$ 165.19	熔点 88~92℃, $UV\lambda_{max}$ (5μg/ml 氯仿) = 278nm
盐酸普鲁卡因 Procaine hydrochloride		$C_{13}H_{20}N_2O_2 \cdot HCl$ 272.78	熔点 153~158℃

续表

药物名称	结构	分子式 分子量	物理性质
盐酸丙氧卡因 Propoxycaine Hydrochloride		$C_{16}H_{26}N_2O_3 \cdot HCl$ 330.85	熔点 146 ~ 151℃, UV λ_{max} (10 μ g/ml 水) = 303nm
盐酸丁卡因 Tetracaine Hydrochloride		$C_{15}H_{24}N_2O_2 \cdot HCl$ 300.8	熔点 41 ~ 46℃ (游离碱), UV λ_{max} (10 μ g/ml 水 - pH6.0 磷酸盐缓冲液 (98:2)) = 310nm
帕地马酯 Padimate		$C_{17}H_{27}NO_2$ 277.4	UV λ_{max} (5 μ g/ml 乙醇) = 312nm
盐酸丙美卡因 Proparacaine Hydrochloride		$C_{16}H_{26}N_2O_3 \cdot HCl$ 330.85	熔点 178 ~ 185℃
盐酸普鲁卡因胺 Procainamide Hydrochloride		$C_{13}H_{21}N_3O \cdot HCl$ 271.79	熔点 165 ~ 169℃, UV λ_{max} (10 μ g/ml 0.1mol/L NaOH) = 273nm

对氨基苯甲酸酯药物的主要性质有：

(1) 芳香伯胺特性 分子结构中有芳伯氨基。故可发生重氮化-偶合反应、与芳香醛缩合生成 Schiff 碱的反应；芳伯胺易氧化变色。盐酸丁卡因和帕地马酯的芳氨基上有烷基取代，则无此特性。

(2) 水解特性 分子结构中有酯键（或酰胺键），容易水解。其水解的快慢受光照、温度和酸碱条件的影响。除盐酸丁卡因和帕地马酯水解产物为 *N*-烷基氨基苯甲酸外，上述其余药物的水解产物主要为对氨基苯甲酸。

(3) 弱碱性 分子结构中有芳伯氨基或脂烃胺侧链氮原子，故具有弱碱性。但在水溶液中不能用标准酸直接滴定。在冰醋酸等非水溶剂中能用高氯酸滴定。

(4) 有机碱特性 本类药物因苯环上具有芳伯氨基或同时具有脂烃氨基侧链，其游离碱多为碱性油状液体或低熔点固体，难溶于水，可溶于有机溶剂。其盐酸盐均系白色结晶性粉末，具有一定的熔点，易溶于水和乙醇。