

国家级药学实验教学（示范）中心实验系列教材

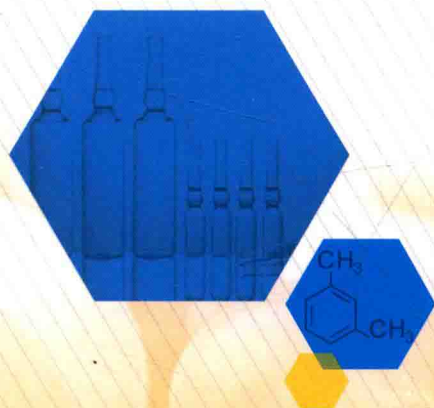
药物制备

综合实验教程

Comprehensive experimental course of
drug preparation

主 编 胡昌华

副主编 廖国建 黄宇琪



科学出版社

国家级药理学实验教学(示范)中心实验系列教材

药物制备综合实验教程

主 编 胡昌华

副主编 廖国建 黄宇琪

科学出版社

北 京

内 容 简 介

本书是西南大学国家级药学实验教学（示范）中心组织编写的系列实验教程之一，也是西南大学自 2006 年成立药学院以来进行的本科生实践教学改革的综合实验主干课程讲义。全书概括介绍了制药过程工程的关键共性技术，编制了以工艺学为主线、产品为载体，对五大类不同来源的微生物药物、生化药物、生物技术药物、中药天然药物、化学药物进行了制备工艺和药效评价的五大单元综合实验。另外还附有相关仪器设备及操作指南，以及溶液与培养基的配制方法等，以便学生进行仪器和实验基本技能的培训。

本书以药品研发和生产的全过程为主线，从五大类不同来源药物的起始原料到最终的制剂和评价的角度强调综合性与系统性，特色明显，可作为药学类与制药工程等专业的必修课教材，也可供药物研发和生产的相关科技人员参考。

图书在版编目(CIP)数据

药物制备综合实验教程 / 胡昌华主编. —北京：科学出版社，2015.8

国家级药学实验教学（示范）中心实验系列教材
ISBN 978-7-03-045351-8

I. ①药… II. ①胡… III. ①药物-制备-实验-教材
IV. ①TQ460.6-33

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2015) 第 180278 号

责任编辑：杨 岭 华宗琪 / 责任校对：葛茂香 贺江艳
责任印制：余少力 / 封面设计：墨创文化

科 学 出 版 社 出 版

北京东黄城根北街16号

邮政编码：100717

<http://www.sciencep.com>

四川煤田地质制图印刷厂印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2015 年 10 月第 一 版 开本：787×1092 1/16

2015 年 10 月第一次印刷 印张：12

字数：280 千字

定价：34.00 元

西南大学 国家级药学实验教学（示范）中心
国家级药学虚拟仿真实验教学中心

实验系列教材编委会

主 任	黄承志			
副主任	陈章宝	胡昌华	罗永煌	
委 员	黄承志	陈章宝	胡昌华	罗永煌
	付爱玲	邹 祥	陈 敏	袁吕江
	邓 君	刘艳飞	刘 伟	杨星钢
	廖国建	祝慧凤		

《药物制备综合实验教程》编委会

主 编	胡昌华			
副主编	廖国建	黄宇琪		
编 委	(以姓氏笔画为序)			
	邓 君	刘 红	刘雪梅	邹 祥
	胡昌华	袁吕江	黄宇琪	廖国建
	潘红春			

总 序

创新是以新思维、新发明和新描述为特征的一种概念化过程,创新是一个民族发展的灵魂,是一个民族进步的不竭动力,提高自主创新能力,建设创新型国家,是国家发展战略的核心,是提高综合国力的关键,创新更是引领发展的第一动力。因此,培养大学生创新能力是 21 世纪高等教育适应经济社会发展需要,是提高人才培养质量的必然要求,但这也是目前高校人才培养中普遍存在的薄弱环节。实验教学是理论教学的一种延续,既能让学生对课堂上所学知识进行消化和吸收,又能有效地训练学生的实验技能,培养学生的观察能力、实践能力、创新能力、创新精神和科学素养。因此,实验教学作为教学活动的有机组成部分,是培养高素质创新型人才的重要教学环节,其地位无可替代。实验教材则是体现实验内容、教学方法和人才培养思想的载体,是培养高素质创新型人才的重要保证。因此,强化以培养创新能力为目标的实验教材建设,对改革实验教学体系、提高实验教学质量、实现人才培养目标具有重大的作用。

为了加强大学生实践能力和创新能力的培养,西南大学国家级药学实验教学(示范)中心在教学实践中坚持“以学生为本,将知识传授、能力培养和素质提高贯穿于实验教学始终”的指导思想,秉持“实践创新,能力至上”的实验教学理念,按照“能力培养,虚实结合、从基础到专业,从认知训练到创新应用,从学校到社会”的原则建立和完善实验教学体系。中心结合多年开展实践教学的有益经验和实验教学体系,组织长期从事本科实践教学的教师编写本套实验教材,旨在与国内药学领域的专家和兄弟院校交流,分享中心取得的点滴经验和成果,也为药学类专业的实践教学和人才培养提供实践教学指导。为了进一步促进大学生实践创新能力的培养,我们推出了本套药学创新实验系列教材。教材按照实验的基本要求、验证性实验、综合性实验、设计性实验和虚拟仿真实验等层次进行编写。

西南大学国家级药学实验教学(示范)中心(<http://etcpswuwedu.cn/>)由真实实验教学和虚拟仿真实验教学组成,是西南大学开展药学类专业及相关专业人才培养、科研服务和文化遗产的核心平台之一,她承担着西南大学药学类及相关专业的实验教学及研究任务,并面向社会开放,承担着全国高校、院所和企业的实验技能培训、大学生夏令营和冬令营的实验教学工作。中心自 2003 年开始建设以来,不断整合校内药学类相关实验教学资源进行建设,于 2007 年成为西南大学校级药学实验教学示范中心,2009 年成为重庆市市级药学实验教学示范中心,2012 年经教育部批准为“十二五”国家级药学实验教学(示范)中心。作为实验教学的一个重要补充,西南大学国家级药学虚拟仿真实验教学中心(<http://yxxfswuwedu.cn/>)于 2014 年被教育部批准为全国首批 100 个虚拟仿真实验教学中心之一,也是全国首批 3 个药学/中药学虚拟仿真实验教学中心之一。

西南大学实验教学的发展得到了国内外各兄弟院校和同仁的支持与帮助，在此向他们表达诚挚的谢意。同时，也希望在各方的支持与帮助下，中心的实践教学得到更好的发展。

药学创新实验教材编委会

2015 年 2 月于重庆北碚

前 言

药学制药类专业是一个操作性、实践性、工程性很强的专业，涉及药学、化学、生物学和工程学多学科，尤其需要加强实践能力和创新意识培养。如何培养适应市场需要的高素质复合型人才，如何提高学生贴近药物制备生产实际和研究工作实验的能力是药学制药类专业迫在进行的教学改革内容。在专业培养体系中，实验与实践能力的培养是造就学生创新能力基本功和解决问题能力的重要途径。现有的药学制药类实验教材大都以各学科课程的知识体系编写具体的各章节实验内容，这对于学生掌握各课程的基础知识和基本技能至关重要，但各课程之间的联系较少，缺乏从原料到制剂的各环节知识点的系统整合，学生学习后对药物生产实际的系统性认识较差，因此最近几年已有一些大学尝试开展从原料到制剂系统工艺与评价的药物制备综合实验。药物制备综合实验将针对药学与制药类专业进行实验教学重点改革，形式与内容上将发生重大变化，力求内容上更接近生产实践的系统环节，形式上选择集中一个月左右的时间强化基本功的培训和综合实验操作，因此编写一套适合现代药学发展的涉及各类型药物制备工艺与评价的综合实验教程显得格外重要。

药物制备综合实验教程涉及微生物制药、生化制药、生物技术制药、中药制药、化学制药五大单元实验，以工艺学为主线，以具体的产品为载体，按照药品生产过程的工艺流程及单元操作过程，开设综合性、创新性实验，使学生掌握不同药品的生产工艺及工艺控制要点，培养学生实际分析问题和解决问题的能力。对学生了解不同类型药品的生产过程的基本原理及单元操作路线，以及制药工业产品开发及生产应用具有重要意义。实验教程中的五个单元综合实验以 7 个产品为线索编写了 37 个实验，包含 7 个微生物制药综合实验、7 个生化制药综合实验、9 个生物技术制药综合实验、7 个中药制药综合实验及 7 个化学制药综合实验。另外附录部分还提供了药物制备实验所需的部分相关仪器资料，以及部分培养基和缓冲液的配制方法，便于仪器的正常使用和实验开始前的技术培训，同时还提供了综合实验论文的模板，供学生写作论文参考。该教程主要用于药学制药类专业学生学完专业课程后集中一个月左右时间的系统综合实验的实践教学。

西南大学国家级药学实验教学(示范)中心组织西南大学药学院相关教师参与了《药物制备综合实验教程》的编写工作，具体分工如下：关键共性技术由刘红教授、潘红春教授、廖国建副教授编写，微生物制药单元由邹祥副教授编写，生化制药单元由刘雪梅博士编写，中药制药单元由邓君副教授编写，生物技术制药单元由胡昌华教授、黄宇琪实验师编写，化学制药单元由袁吕江教授编写，附录中相关仪器的资料由黄宇琪实验师编写。在编写过程中得到了西南大学药学院领导的大力支持，研究生沈兰、曹双、郑娇等参与了文献收集和资料整理工作，廖国建副教授、黄宇琪实验师参与了最后的文字整理与编排工作，在此一并致以衷心的感谢。

我校于 2005 年首次开设制药工艺综合实验，当初鉴于本校生物制药专业的特色，仅尝试性地开设了从菌种、基因到胶囊和冻干制剂的微生物制药、生物技术制药两个单元

的综合实验，经过近十年的实践，制药实验也由当初的较特色的微生物制药、生物技术制药两个单元逐渐拓展为涵盖大部分药物来源的五个单元，综合实验的内容也从早期的原料到制剂的工艺制备拓展为工艺制备、药物制剂、质量分析、药效评价等全方位药物制备和评价方面。药物制备综合实验课程的开设，全面提升了学生对药物制备全过程的感性认知能力，同时也培养了学生团队实验合作共事的能力，还锻炼了学生分析问题、解决问题的能力，提高了学生查阅文献和科技写作的能力。这些能力的提升无论对于学生进入制药企业从事研发和生产工作，还是学生攻读硕士学位都是一笔宝贵的财富，也提高了学生参加各种面试的成功率。本实验教程虽然经过了本校近 600 名学生十年的试用，但由于内部使用的局限性，今日得以正式出版颇感压力。由于知识能力和思维角度的限制，难免有不足之处，希望各位老师和同学在使用过程中批评指正。

胡昌华

2015 年 6 月于重庆北碚

目 录

第一章 药物制备基本操作与关键技术	1
第一节 制药过程工程与 GMP	1
第二节 药物制备实验的规范与要求	5
第三节 药物制备常规分离纯化相关技术	8
第四节 药物制备质量控制相关操作共性技术	13
第二章 微生物制药综合实验	40
实验一 高产红霉素菌种的诱变选育	40
实验二 摇瓶条件下红霉素发酵培养基优化	43
实验三 50L 发酵罐红霉素发酵参数检测与相关分析	48
实验四 红霉素提取精制实验	50
实验五 红霉素胶囊的制备	51
实验六 红霉素胶囊的质量分析	53
实验七 红霉素的药理学活性检测	54
第三章 生化制药综合实验	57
实验八 溶菌酶的提取	57
实验九 溶菌酶的纯化(重结晶法)	59
实验十 溶菌酶含量和纯度测定	61
实验十一 溶菌酶活性测定	64
实验十二 肝素钠的制备	65
实验十三 肝素钠乳膏的制备	68
实验十四 肝素钠乳膏的质量控制	69
第四章 生物技术制药综合实验	73
实验十五 质粒 DNA 的碱法分离、纯化和电泳鉴定	73
实验十六 重组人表皮生长因子(rhEGF)基因的 PCR 扩增	77
实验十七 重组 pET32a(+)-rhEGF 质粒的构建、筛选和鉴定	81
实验十八 重组人表皮生长因子(rhEGF)蛋白诱导表达的工艺研究	85
实验十九 重组人表皮生长因子(rhEGF)蛋白的 SDS-PAGE 电泳分析	87
实验二十 重组人表皮生长因子(rhEGF)工程菌的高密度发酵研究	89
实验二十一 重组人表皮生长因子(rhEGF)蛋白的分离与纯化	94
实验二十二 重组人表皮生长因子(rhEGF)蛋白的生物学活性的检测	96
实验二十三 重组人表皮生长因子(rhEGF)蛋白的冻干	98

第五章 中药制药综合实验	101
实验二十四 双黄连口服液的制备	101
实验二十五 双黄连口服液的质量分析	104
实验二十六 双黄连口服液的药效评价	107
实验二十七 银杏叶滴丸的制备(一)——银杏叶提取物制备	109
实验二十八 银杏叶滴丸的制备(二)——银杏叶提取物的质量分析	112
实验二十九 银杏叶滴丸的制备(三)——滴丸的制备	116
实验三十 银杏叶滴丸的质量分析	118
第六章 化学制药综合实验	122
实验三十一 对乙酰氨基酚合成中不同酰化方法比较	122
实验三十二 对乙酰氨基酚鉴别及含量测定(UV)	125
实验三十三 对乙酰氨基酚杂质分析	129
实验三十四 对乙酰氨基酚注射液处方筛选	135
实验三十五 贝诺酯(扑炎痛)合成工艺路线比较	138
实验三十六 贝诺酯片的制备及评价	142
实验三十七 贝诺酯片解热镇痛作用研究	149
附录一 仪器简介及操作指南	154
附录二 部分仪器培训记录卡	174
附录三 药物制备综合实验常见培养基	176
附录四 药物制备综合实验常用溶液与缓冲液	177
附录五 药品研究实验记录暂行规定	179
附录六 综合实验论文模板	181

第一章 药物制备基本操作与关键技术

第一节 制药过程工程与 GMP

制药过程是一个复杂的系统工程，是为了确保药品质量万无一失，综合运用药学、系统学、工程学、管理学及相关的科学理论和技术手段，以 GMP 为核心内容，对生产过程中影响药品质量的各种因素进行有效控制的管理方法和实用技术的总和。《药品生产质量管理规范》(GMP)是药品生产和质量管理的基本准则，应用于药品制剂生产的全过程和原料药生产中影响成品质量的关键工序。制药过程工程和 GMP 既有相同之处，又有不同之处。相同之处是两者均是围绕“药品生产质量”这个核心内容。不同之处在于：“工程”代表的是技术；“规范”代表的是法规。所以，制药过程工程是一门以 GMP 为核心内容和基本原则，用系统工程和质量工程的方法，研究 GMP 的具体化与实施的实用管理方法和应用技术。

一、制药过程工程

1. 工程的概念

工程是指服务于某个特定目的的各项技术工作的总和。它是以一系列的科学知识为依托，应用这些科学知识，并结合经验的判断，经济地利用自然资源为人类服务的一种专门技术。

工程不同于科学，也不同于技术。工程强调的是解决实际需要的问题，特别是规模化生产或建设中需要解决的问题。一项工程的完成除了需要专门的工程技术之外，还需要经济、管理方面的有关知识和技术。

按照工程的属性，工程可分成专业技术类工程和管理技术类工程两类。土木工程、材料工程、化学工程、制药工程等以专业科学技术为依托的工程属于前者，系统工程、工业工程、可靠性工程、价值工程、质量管理工程等属于后者。制药过程工程实际上是系统工程与质量管理工程在药品生产中的具体应用。

2. 系统工程

系统工程是一门高度综合性的管理工程技术，涉及自然科学和社会科学的多门学科。构成系统工程的基本要素是人、物、财、目标、机器设备、信息等六个方面。各个要素之间是相互联系、相互制约的关系。系统工程是系统科学的一个分支，是系统科学的实际应用。系统工程是以大型复杂系统为研究对象，按一定目的进行设计、开发、管理与

控制，以期达到总体效果最优的理论与方法。系统工程的基本方法是：系统分析、系统设计和系统综合评价。

3. 制药企业的系统管理

制药企业的系统管理是指运用系统工程的原则和方法对制药企业的生产经营活动进行管理。遵循系统管理的整体优化、环境适应、控制、协调四项基本原则。

制药企业系统管理的具体活动内容是围绕计划、组织、执行和控制开展的，每项活动都必须与质量方针协调一致。主要如下：

- (1) 确定合理的管理组织和结构，明确每个部门的质量职能。
- (2) 确定最低成本和费用，产品的合理价格，搞好企业的经济分析，取得最佳经济效果。
- (3) 确定质量方针、质量目标、质量计划，实施 GMP，确保质量万无一失。
- (4) 确定药品的剂型、品种与生产线的最优组合。
- (5) 确定生产过程中各种生产工艺及方法的最优组合。
- (6) 确定原材料及各种物质的经济采购量和经济库存量。
- (7) 确定机器设备的合理维修和更新，满足药品质量的需要和生产能力的需要。
- (8) 确定人一机系统的最优调配。
- (9) 建立管理信息系统，包括药品质量、ADR、市场、经济等信息。
- (10) 分析和研究管理系统中的问题，收集资料，提出改进途径和实施方案。

4. 制药过程工程

制药过程工程是指为了确保药品质量万无一失，综合药学、系统学、工程学、管理学及相关的科学理论和技术手段，以 GMP 为核心内容，对生产过程中影响药品质量的各种因素进行有效控制的管理方法和实用技术的总和。涉及人力资源管理、设备管理、资源管理、过程管理、文件管理、营销管理、工艺设计、洁净技术、无菌生产技术、制水技术等诸多管理方法和实用技术。其概念反映了人类用系统工程的理论和方法来研究和规范药品质量管理的过程，具有明显的药品质量的内涵由“符合性”向“适用性”转变，药品质量管理模式由单纯“生产质量管理”向建立企业“质量管理体系”转变，对生产工艺和设备的控制由“经验”管理向“验证”管理转变，以及药品放行标准由“成品检验”向“参数放行”转变这一系列转变过程。制药过程工程是一个系统工程，涉及范围很广，如图 1-1 所示。

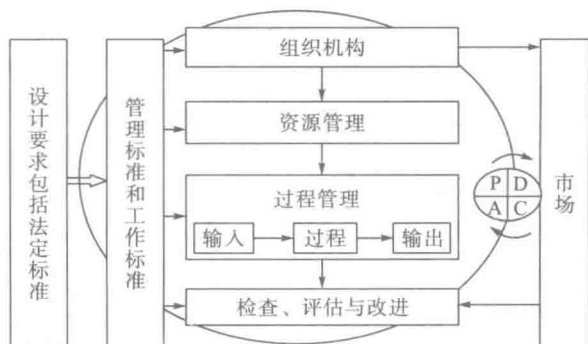


图 1-1 制药过程工程导图

首先, 制药过程工程由各个子系统和不同的要素组成, 彼此关联, 相互影响, 并形成一个整体; 其次, 涉及企业所有部门和所有领域, 从设计一直到产品上市销售, 充分体现了全面质量管理的理念; 最后, 系统必须不断优化、不断改进才能取得最好的效益。

二、GMP

1. GMP 的类型

GMP 的形式多种多样, 内容也各有特点。目前, 世界上现行 GMP 的类型有三种, 大体可分为国际组织或地区的 GMP、国家政府颁布的 GMP 和制药行业或企业自身制定的 GMP。国际组织的 GMP 原则性较强, 内容较为概括, 无法定强制性, 如 WHO 的 GMP 和欧盟的 GMP; 各国政府的 GMP 原则性较强, 内容较为具体, 有法定强制性, 如美国 FDA 的 cGMP、英国的 GMP、日本的 GMP、我国的 GMP 等; 行业组织的 GMP 指导性较强, 内容较为具体, 无法定强制性, 如英国制药联合会制定的 GMP、瑞典制药工业协会制定的 GMP 等。

2. GMP 的主要内容和特点

1) GMP 的主要内容

GMP 总体内容包括机构与人员、厂房和设备、卫生管理、文件管理、物料控制、生产控制、质量控制、发运和召回管理等方面内容, 涉及药品生产的各方面, 强调通过生产过程管理保证生产出优质药品。

从专业化管理的角度, GMP 可分为质量控制系统和质量保证系统两大方面。质量控制系统是对原材料、中间品、产品的系统质量控制; 质量保证系统是对影响药品质量、生产过程中容易产生人为差错和污染等问题进行系统的严格管理, 以保证药品质量。

从系统的角度, GMP 可分为软件系统和硬件系统。软件系统主要包括组织机构、组织工作、生产技术、卫生、制度、文件、教育等方面的内容, 可以概括为智力为主的投入产出。硬件系统主要包括对人员、厂房、设施、设备等的目标要求, 可以概括为以资本为主的投入产出。

2) GMP 的特点

原则性: 药品 GMP 条款仅指明了质量或质量管理所要达到的目标, 而没有列出达到这些目标的解决办法。达到 GMP 要求的方法和手段是多样化的, 企业有自主性和选择性, 不同企业可根据自身产品或产品工艺特点等情况选择最适宜的方法或途径来满足 GMP 标准。

时效性: 药品 GMP 条款是具时效性的, GMP 条款只能根据该国、该地区现有一般药品生产水平制定, 随着医药科技和经济贸易的发展, GMP 条款需要定期或不定期地补充、修订。

基础性: GMP 是保证药品生产质量的最低标准, 不是最高、最好标准, 更不是高不可攀的标准。任何一国的药品 GMP 都不可能把只能由少数药品生产企业做得到的一种

生产与质量管理标准作为全行业的强制性要求。

一致性：各类药品 GMP 有一个最重要的特征，就是在结构与内容的布局上基本一致。各类药品 GMP 都是从药品生产与质量管理所涉及的硬件设施(如厂房设施、仪器设备、物料与产品等)、软件系统(如制度与程序、规程与记录等)、人员(如人员的学历、经验与资历等)、现场(如生产管理、质量管理、验证管理等)进行规定的，都基本分为人员与组织、厂房与设施、仪器与设备、物料与产品、文件管理、验证管理、生产管理、质量管理等主要章节。

多样性：尽管各类 GMP 在结构、基本原则或基本内容上一致或基本相同，但同样的标准要求，在所要求的细节方面，有时呈现出多样性，有时这样的多样性还会有很大差别。

地域性：一般而言，一个国家(地区)在一特定的时期，有一个版本的 GMP，只有通过这个版本的 GMP 认证，药品质量才能得到这个国家(地区)有关政府部门的认可，才能在这个国家(地区)进行销售使用。但是有的国家却可以通行多个不同版本的 GMP，如有的国家既认可本国的 GMP，也认可 WHO 的 GMP、美国的 GMP、欧洲的 GMP 等。

3. 实施 GMP 的三要素

硬件设施、软件系统、高素质人员被称为 GMP 的三要素。硬件是指厂区环境、厂房、生产设施设备、辅助设施设备、质量控制与检验仪器设备、原辅材料、仓储设施等生产和质量控制所必需的基础条件。软件是指符合法规技术标准要求，适应某企业、特定品种和工艺特点的经过科学论证和验证，能够对生产全过程、各要素进行组织和有效控制的管理系统，包括企业组织管理体制机制、运行机制、规章制度、技术措施、标准体系、各种管理文档资料、记录等。人员也称湿件，是指生产企业的人员配备情况，应具有与生产性质、规模、要求相适应的人员配置，是最关键因素。硬件是基础，软件是保证，人员是关键。

4. 我国新版 GMP 的特点

我国 2010 年颁布的新版 GMP 条款内容更加具体，指导性和可操作性更强；在生产条件和管理制度方面的规定更加全面、具体，进一步从生产环节确保了药品质量的安全性、稳定性和均一性。具体特点体现在如下几方面。

1) 强化了管理方面的要求

一是加强了药品生产质量管理体系建设，大幅提高对企业质量管理体系方面的要求。细化了对构建实用、有效质量管理体系的要求，强化药品生产关键环节的控制和管理，以促进企业质量管理水平的提高。二是全面强化了从业人员的素质要求。增加了对从事药品生产质量管理人员素质要求的条款和内容，进一步明确职责。例如，现行药品 GMP 明确药品生产企业的关健人员包括企业负责人、生产管理负责人、质量管理负责人、质量授权人等必须具有的资质和应履行的职责。三是细化了操作规程、生产记录等文件管理规定，增加了指导性和可操作性。

2)提高了部分硬件要求

一是调整了无菌制剂的洁净度要求。为确保无菌药品的质量安全,新版 GMP 在无菌药品附录中采用了 WHO 和欧盟最新的 A、B、C、D 分级标准,对无菌药品生产的洁净度级别提出了具体要求;增加了在线监测的要求,特别对悬浮粒子,也就是生产环境中的悬浮微粒的静态、动态监测,对浮游菌、沉降菌(生产环境中的微生物)和表面微生物的监测都做出了详细的规定。二是增加了对设备设施的要求。对厂房设施分生产区、仓储区、质量控制区和辅助区,并分别提出了设计和布局的要求;对设备的设计和安装、维护和维修、使用、清洁及状态标识、校准等几个方面也都做出了具体规定。

3)增设了一系列新制度

新版 GMP 引入了质量风险管理概念,并围绕质量风险管理相应增加了一系列新制度。例如,在原辅料采购、生产工艺变更、操作中的偏差处理、发现问题的调查和纠正、上市后药品质量的持续监控等方面,增加了供应商审计和批准、变更控制、偏差管理、超标调查、纠正和预防措施、持续稳定性考察计划、产品质量回顾分析等新制度和措施,对各个环节可能出现的风险进行管理和控制,促进企业建立相应制度,及时发现影响药品质量的不安全因素,主动防范质量事故的发生。进一步强调验证的重要性,引入了先进的质量管理方法,这都有助于制药企业及时发现质量风险或产品质量缺陷,持续改进,不断提高产品质量。

4)强调了有效衔接

一是药品的生产质量管理过程是对注册审批要求的贯彻和体现。新版 GMP 在“生产管理”、“质量管理”、“委托生产与委托检验”等多个章节中都强调了生产要求与注册审批要求的一致性。二是与药品上市、不良反应检测、召回等其他监管环节的衔接。新版 GMP 还注重了与《药品召回管理办法》的衔接,规定企业应当制定召回操作规程,指定专人负责组织协调召回工作,督促企业按照《药品召回管理办法》的规定,上市后药品一旦出现质量问题或者药害事件,能在第一时间把所有问题药品召回,避免发生新的危害。

第二节 药物制备综合实验的规范与要求

药物制备综合实验中经常使用有毒、易燃、易爆的试剂,易碎的玻璃器皿,以及一些精密设备等,为了保证实验的顺利进行和实验室的安全,必须了解和掌握实验室的基本情况、实验必须注意的问题和实验室规章制度。掌握药物制备综合实验的基本方法和技能,培养学生正确记录实验数据和现象,正确处理实验数据和分析结果的能力,加强对基本理论和概念的理解,掌握药物制备的研究方法,对于学生在今后的工作中灵活运用药物制备的原理和方法具有非常重要的意义。

一、实验的一般规则

为保证实验教学顺利进行,使学生养成良好的实验室工作作风,要求学生遵守以下

实验规则。

(1)备齐实验记录本及与实验有关的其他用品。课前必须认真预习,写好预习报告,参照预习报告进行实验操作。

(2)实验开始前应先检查仪器是否完好无损,装量是否精确无误。

(3)在实验过程中及时、准确、认真记录,实验结束后要经教师审阅、签字。

(4)爱护仪器、节约药品,取完药品要盖好瓶盖,仪器损坏及时报损。仪器的使用必须严格按照操作规程进行,防止仪器损坏。实验中出现错误必须报告教师,作恰当处理。

(5)遵守课堂纪律;不得旷课、迟到,实验室内要保持安静,不许喧哗、不许擅自离开岗位。

(6)保持实验室整洁,自始至终保持桌面、地面、水池清洁;物品应放在指定地点,公用仪器、药品、试剂用完要放回原处。禁止在实验室内饮食、吸烟,严禁将食物、饮用水带入实验室放置。

(7)不得随意将实验所用仪器、药品带出实验室。

(8)实验完毕、值日生要做好卫生清洁工作,检查实验室安全。

(9)对实验数据进行认真分析和处理,填写实验报告。

二、实验室安全

在药物制备综合实验中,经常使用各种化学药品和仪器设备,以及水、电、煤气,还会经常遇到高温、低温等实验条件和仪器,若缺乏必要的安全防护知识,会造成生命和财产的巨大损失。

1. 眼睛安全防护

在实验中,可能会发生意外安全事故,伤害到眼睛,如腐蚀性化学药品或试剂溅入眼睛造成灼伤和烧伤;碎玻璃等尖硬物质刺伤眼睛;或实验操作不当,化学药品或试剂爆炸等损伤眼睛。因此,在实验中要注意保护眼睛,最好佩戴防护目镜。倘若发生意外事故,必须尽快处理,并到医院进行治疗。一般性化学药品或酸、碱液溅入眼睛,立刻用大量的水冲洗眼睛和脸部。

2. 预防火灾

由于实验中经常使用一些易挥发、易燃的有机试剂和溶剂,可能会发生意外的火灾事故。为了防止火灾事故的发生和正确地处理事故,实验室制定了严格的规章制度,学生必须严格遵守实验室的各项规章制度。实验室内禁止吸烟;实验室要保持良好的空气流通;实验中使用明火时,应先注意周围的环境,是否周围有人正在使用易燃、易爆的溶剂和气体(如乙醚、二硫化碳和氢气等),有人使用时,则应禁止同时使用明火;正确地使用各种加热仪器设备,避免因使用电炉等加热设备而引起火灾。一旦发生火灾,不要惊慌,应立即采取措施:迅速切断电源、熄灭火源、移开易燃物品、使用就近的灭火器材、扑灭燃火。如容器中溶剂起火,可以使用石棉网、湿抹布或玻璃等盖住容器。如

发生衣服着火,切勿乱跑,应使用水冲淋或灭火器灭火。若发生较大的火灾事故,应立即报告有关部门或打 119 火警电话报警。

三、实验记录和报告

根据《药品研究实验记录暂行规定》(附录五),药物研究实验记录是指在药物研究过程中,应用实验、观察、调查或资料分析等方法,根据实际情况直接记录或统计形成的各种数据、文字、图表、声像等原始资料。实验记录的基本要求:真实、及时、准确、完整,防止漏记和随意涂改,不得伪造、编造数据。完成一项科学研究,要通过大量的实验工作。要重复获得一个实验结果,详细规范的实验记录是十分重要的。客观地讲,每个实验的影响因素是具体和复杂的。归根到底,要完成一项科研工作,做好每一个实验记录报告是对每一个学生最基本的要求。

1. 实验记录的内容

实验记录的内容包括实验名称、实验设计或方案、实验时间(每次实验按照年月日顺序记录实验日期和时间)、实验材料(如实验用菌种及其来源,实验仪器设备名称、型号,主要试剂的名称、生产厂家、规格、批号、有效期,自制试剂的配制方法、配制时间和保存条件等)、实验方法(常规实验方法应在首次实验记录时注明方法来源,并简述主要步骤,改进、创新的实验应详细记录实验步骤和操作细节)、实验过程(应详细记录研究过程的操作、观察到的现象、异常现象的处理及其产生原因、影响因素的分析等)、实验结果(准确记录计量观察指标的实验数据和定性观察指标的实验变化)、结果分析(每次实验结果应做必要的数据处理和分析,并有明确的文字介绍)、实验人员(应记录所有参加实验研究的人员)。

2. 实验记录的书写

实验记录本竖用横写,不得使用铅笔。实验记录应用字规范,字迹工整;常用的外文缩写(包括实验试剂的外文缩写)应符合规范。首次出现时必须用中文加以注释。实验记录中属译文的应注明其外文名称;实验记录应使用规范的专业术语,计量单位应采用国际标准计量单位,有效数字的取舍应符合实验要求;实验记录不得随意删除、修改或增减数据。如必须修改,须在修改处划一斜线,不可完全涂黑,保证修改前记录能够辨认,并应由修改人签字,注明修改时间及原因;实验图片、照片应粘贴在实验记录的相应位置;实验记录须妥善保存,避免水浸、墨污、卷边,保持整洁、完好、无破损、不丢失。

对于每一项实验,实验参与者必须依次进行如下内容:认真阅读实验教材,在进行实验前完成“实验预习报告”,提交实验指导教师审阅同意后,方可进行实验;在实验中,必须按“实验原始记录”的基本格式和内容,认真观察和记录。实验原始记录一般以书写为主,必要时也可以辅以其他记录形式(如照片等);实验完成后,在对实验数据认真分析的基础上,按照“实验报告”的基本格式和内容提交实验报告。药物制备综合实验中常用图表来表示实验结果,这样可以使实验结果清晰明了。特别是通过对标准品