



高等学校制药工程专业系列教材

工业药物分析(第二版)

□ 贺浪冲 主编
傅强 宋航 副主编



高等教育出版社
HIGHER EDUCATION PRESS

高等学校制药工程专业系列教材

工业药物分析

Gongye Yaowu Fenxi

(第二版)

贺浪冲 主编

傅强 宋航 副主编



高等教育出版社·北京
HIGHER EDUCATION PRESS BEIJING

内容提要

本书为普通高等教育“十一五”国家级规划教材,也是教育部制药工程专业教学指导分委员会组织编写的高等学校制药工程专业系列教材之一。

本书根据制药工程专业本科生培养目标编写,全书共分十五章,分别为绪论、制药过程质量控制体系、常用分析化学方法、样品采集与前处理、药物的鉴别、药物的杂质检查、分析数据处理与分析方法验证、化学药物分析、抗生素类药物分析、中药与天然药物分析、生物药物和放射性药物分析、药用辅料分析、制药过程在线分析、制药工业排放物分析、工业药物分析信息系统。各章后均附有本章提要、关键词与思考题。

本书可供制药工程专业、药物制剂专业和药学专业本科生作为专业课教材使用,也可供相关专业科研人员参考。

图书在版编目(CIP)数据

工业药物分析/贺浪冲主编. —2版. —北京:高等教育出版社,2012.5

ISBN 978-7-04-034048-8

I. ①工… II. ①贺… III. ①制药工业-药物分析-高等学校-教材 IV. ①TQ460.7

中国版本图书馆CIP数据核字(2012)第052774号

策划编辑 付春江 责任编辑 顾姚星 封面设计 张志 版式设计 杜微言
插图绘制 郝林 责任校对 陈旭颖 责任印制 张福涛

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 100120
印 刷 北京市鑫霸印务有限公司
开 本 787mm×1092mm 1/16
印 张 30.75
字 数 740千字
购书热线 010-58581118
咨询电话 400-810-0598

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>
版 次 2006年7月第1版
2012年5月第2版
印 次 2012年5月第1次印刷
定 价 45.00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 34048-00

编委会成员

主 编 贺浪冲

副主编 傅 强 宋 航

编委（以姓氏笔划为序）

王 彦(上海交通大学)

王玉华(内蒙古医学院)

王唯红(山东大学)

孙立新(沈阳药科大学)

齐永秀(泰山医学院)

吴晓英(华南理工大学)

宋 航(四川大学)

宋粉云(广东药学院)

张振中(郑州大学)

侯媛媛(南开大学)

姚美村(中山大学)

贺浪冲(西安交通大学)

梁建英(复旦大学)

傅 强(西安交通大学)

第二版前言

第一版《工业药物分析》自2006年正式出版发行以来,受到全国设置有制药工程专业高等院校的普遍认可和好评。但这期间,教育部高等学校制药工程专业教学指导分委员会起草了新的《制药工程专业规范(征求意见稿)》,国家药典委员会修订颁发了《中国药典》(2010年版);另外制药工程专业的教学内容需要更加注重生产实践能力培养,需要与执业药师考试大纲相衔接等。因此,有必要对第一版《工业药物分析》进行修订。

修订后的《工业药物分析》力求在第一版的基础上更加突出教材的基础性、实用性和时代性特点,在符合本教材编写原则的基础上更能够适应制药工程专业的发展与变化。如增加了样品的采集与处理、药物的鉴别、药物的杂质检查、分析数据的处理与分析方法验证和制药辅料的分析等内容,教材也由11章增加至15章,国内13所高校的教授学者参加了编写工作。其中第1章和第3章由西安交通大学贺浪冲编写,第2章由西安交通大学傅强编写,第4章由内蒙古医学院王玉华编写,第5章由广东药学院宋粉云编写,第6章由上海交通大学王彦编写,第7章由南开大学侯媛媛编写,第8章由复旦大学梁建英编写,第9章由华南理工大学吴晓英编写,第10章由沈阳药科大学孙立新编写,第11章由郑州大学张振中编写,第12章由泰山医学院齐永秀编写,第13章由四川大学宋航、姚舜编写,第14章由山东大学王唯红编写,第15章由中山大学姚美村和浙江大学张玉峰编写。

本教材可供制药工程专业本科生使用,也可供药学或相关专业本科生、研究生,以及制药企业从事药品生产管理与技术的相关人员学习和参考。

本教材编写过程中,得到了制药工程专业教学指导分委员会各位委员和高等教育出版社付春江编辑的支持和指导。2010年5月在山东大学召开的教材编写会,得到了徐文方教授的支持和鼓励;2010年9月在上海交通大学召开的教材定稿会,得到了王彦老师的支持和复旦大学段更利教授的协助;各位编委所在学校对编写工作提供了大力支持和保障,编者对此深表感谢!对参加了第一版《工业药物分析》编写的老师表示谢意!西安交通大学医学院石娟、郭琦、胡震老师参加了编写大纲的讨论,张彦民、侯晓芳、贺怀贞、张杰、罗文娟、展颖转、黄萍、郁崇、李亚、刘梦、刘晶等老师和同学参加了部分文字校对和绘图工作,编者在此谨致谢意。

由于编者知识和水平有限,本版教材中缺点和错误在所难免,恳请广大读者指正。

编者

2012年2月

第一版编写说明

从1999年起,我国制药工程专业在全国正式开始招收本科生。之后,全国开设制药工程专业的高等院校,从1999年的34所,迅速增加到2004年的120多所,另还有一些高等院校正在积极筹备设置制药工程专业。绝大多数新开设制药工程专业的院校,迫切需要国家高等教育主管部门制定出制药工程专业本科教学的基本内容和课程体系。

在此背景下,2001年成立了教育部高等学校化学化工学科教学指导委员会制药工程专业教学指导分委员会,同年10月在天津大学召开了分委员会的第一次全体会议,酝酿制定制药工程专业本科教学的基本内容和课程体系。2002年4月在西安交通大学召开了第二次全体会议,2003年9月在合肥工业大学召开了第三次全体会议。与会代表和专家一致认为,制药工程专业是以生产药品为对象的工程类专业,应涵盖化学制药、生物制药和天然产物(包括中药)制药三大方向,制药工程专业既要有十足的“药味”、又要有工程类专业的“大同”。制药工程专业的“知识结构和能力结构框架”应包括:化学、药学和工程学的知识基础,认知实践和工程技术研究的应用能力。主干课程将本着“厚基础、宽口径、重实践、有特色”的原则设置。

2003年合肥会议讨论决定编写供制药工程专业用的系列教材,其中包括《工业药物分析》。2005年4月在西安召开了《工业药物分析》教材编写会议,对教材编写的指导思想和基本原则进行了深入研讨,并审议了编写提纲,通过了教材编者及各章分工和编写进度等。《工业药物分析》教材力求体现合肥会议精神和要求,突出教材的基础性、实用性和时代性特点,并在符合本教材编写原则的基础上适应制药工程专业的发展与变化。但是,由于本教材属于首次编写,限于编者的水平和经验,缺点和不足在所难免,殷切希望批评指正。

主 编

2006年3月

第一版前言

药品生产质量是保证药品质量的基础,有效地控制了药品生产过程,则可从源头上确保药品符合质量要求。工业药物分析是药品生产质量控制的重要组成部分,侧重于为药品生产过程提供有效的监测、分析和控制方法与技术等。同时,由于药品生产的特殊性、复杂性和多样性等特点,以及分析技术的局限性,实难对药品生产过程进行全面分析与控制,仍然面临诸多新的挑战和问题。《工业药物分析》作为首次编写的教材,力求体现教材的系统性、实用性和先进性特点。

《工业药物分析》教材共分十一章。第一章绪论,针对我国制药工业发展的特点提出了工业药物分析的基本内容与任务;第二章介绍了制药过程中的质量控制体系;第三、四章分别介绍了工业药物分析常用的分析化学方法与样品处理方法;按药物来源分类,从第五到第八章分别介绍了化学类药物、抗生素类药物、中药与天然药物和其他类药物的分析方法;第九章介绍了制药过程中的自动化控制方法;制药工业中的污染问题值得重视,第十章介绍制药工业中的排放标准与排放物分析;21世纪是信息化的时代,专设第十一章介绍与工业药物分析相关的信息系统相关知识。另外,各章后均附有本章提要、关键词与思考题,有利于总结复习相关内容。

本教材编写过程中,得到了制药工程专业教学指导分委员会各位委员和高等教育出版社岳延陆编审与翟怡编辑的指导和帮助。浙江大学药学院曾苏教授在百忙中抽出时间对本教材进行审阅,提出了宝贵的修改意见,特此深表感谢!西安交通大学医学院领导和同仁们在编写中也提供了支持与协助,研究生刘佳、王嗣岑、邓婷、李迎春、段华燕、吉喆、李强、陈琴华和张卓等参与了部分绘图和文字校对工作,编者在此谨致谢意!

由于知识和水平有限,首版教材中缺点和错误在所难免,恳请广大读者指正。

编者

2006年3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进行严厉打击。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 58582371 58581879

反盗版举报传真 (010) 82086060

反盗版举报邮箱 dd@hep.com.cn

通信地址 北京市西城区德外大街4号 高等教育出版社法务部

邮政编码 100120

目 录

第一章 绪论	1	四、物料管理	27
第一节 制药工业与工业药物分析	1	五、清洁卫生管理	27
一、制药工业概况	1	六、生产过程管理	28
二、工业药物分析的基本任务	2	七、药品生产质量管理	29
三、工业药物分析的基本内容	3	第四节 药品质量标准	31
第二节 药品生产质量管理	5	一、药品质量标准的分类与制定原则	31
一、药品的种类	5	二、药品质量标准的主要内容	32
二、药品的生产过程	7	三、《中国药典》概况	34
三、全面控制药品质量的科学管理	8	四、常见的外国药典	39
第三节 药品检验的基本程序	9	本章提要	40
一、取样	10	关键词	41
二、检验	10	思考题	41
三、记录和报告	10	第三章 常用分析化学方法	42
本章提要	11	第一节 化学分析	42
关键词	11	一、重量分析	42
思考题	11	二、容量分析	43
第二章 制药过程质量控制体系	12	第二节 光学分析	47
第一节 质量控制体系概述	12	一、紫外-可见分光光度法	49
一、质量有关概念	12	二、红外分光光度法	53
二、质量管理	13	三、近红外光谱法	55
第二节 中华人民共和国药品 管理法	17	四、荧光分光光度法	58
一、立法目的	17	五、原子吸收分光光度法	60
二、适用范围	17	六、有机质谱法	61
三、国家对药品管理的宏观政策	18	七、旋光与折光分析法	63
四、药品监督管理与药品检验机构	18	第三节 色谱分析	65
五、药品生产企业管理	18	一、分离原理	65
六、药品管理	19	二、薄层色谱法	68
第三节 药品生产质量管理规范	21	三、气相色谱法	71
一、GMP 概述	21	四、高效液相色谱法	79
二、文件管理	22	五、电泳法	82
三、厂房与设施管理	24	第四节 电化学分析	83
		一、基本概念	84

II 目 录

二、电位分析法	85	一、常见无机离子的鉴别	128
三、电导分析法	89	二、常见有机酸根的鉴别	132
第五节 流动注射分析	91	三、其他的鉴别试验	135
一、基本原理	91	本章提要	138
二、流动注射分析仪	91	关键词	138
三、分散系数	92	思考题	138
四、实际应用	93	第六章 药物的杂质检查	139
本章提要	95	第一节 杂质和杂质限量检查	139
关键词	96	一、药物纯度	139
思考题	96	二、杂质来源	140
第四章 样品采集与前处理	97	三、杂质分类	141
第一节 样品种类	97	四、杂质限量检查	142
一、药用原辅料	97	五、ICH 技术要求简介	144
二、药用中间体	99	第二节 特殊杂质的检查方法	145
三、药物成品	100	一、物理法	145
四、药用包装材料	100	二、化学法	146
第二节 样品采集与保存	101	三、光学分析法	148
一、概述	101	四、色谱分析法	150
二、各类样品采集与保存方法	102	第三节 一般杂质检查方法	155
第三节 样品前处理	106	一、氯化物	155
一、概述	106	二、硫酸盐	156
二、不经有机破坏分析法	106	三、铁盐	157
三、经有机破坏分析法	109	四、重金属	158
本章提要	114	五、砷盐	160
关键词	114	六、溶液颜色	164
思考题	115	七、易炭化物	164
第五章 药物的鉴别	116	八、澄清度	165
第一节 鉴别试验条件	116	九、炽灼残渣	166
一、溶液的酸碱度	116	十、干燥失重	166
二、溶液的浓度	116	十一、水分	167
三、反应的温度	116	十二、残留溶剂	169
四、反应的介质	116	本章提要	175
第二节 鉴别试验方法	116	关键词	175
一、物理常数测定法	117	思考题	175
二、化学鉴别法	121	第七章 分析数据处理与分析方法	
三、光谱鉴别法	123	验证	176
四、色谱鉴别法	126	第一节 误差与数据处理	176
第三节 一般鉴别试验	128	一、误差的概念与分类	176

二、有效数字	177	四、附加剂对测定的干扰及排除	239
三、常用的统计方法	179	五、制剂分析实例	240
四、不确定度的评估	184	六、复方制剂分析	242
第二节 含量测定方法与计算	188	本章提要	245
一、方法选择	188	关键词	245
二、含量计算	189	思考题	245
第三节 分析方法验证	195	第九章 抗生素类药物分析	246
一、准确度	195	第一节 概述	246
二、精密度	196	一、定义与分类	246
三、专属性	196	二、抗生素生产的特殊性	247
四、检测限	197	三、抗生素类药物分析的特殊性	247
五、定量限	197	第二节 菌种的质量控制和培养基的	
六、线性	198	分析	248
七、范围	198	一、菌种的质量控制	248
八、耐用性	198	二、培养基的分析	248
本章提要	198	第三节 抗生素发酵生产过程的	
关键词	199	检测	249
思考题	199	一、发酵 pH 的检测	250
第八章 化学药物分析	200	二、溶氧的检测	250
第一节 概述	200	三、温度的检测	251
一、化学药物的分类	200	四、菌体浓度和生物量的检测	251
二、化学药物分析的特点	201	五、溶 CO ₂ 的检测	253
第二节 原材料分析	201	六、发酵液成分分析	254
一、原材料的种类	201	七、尾气分析	255
二、原材料的分析方法	203	第四节 抗生素药物的理化分析	255
第三节 生产过程检测	204	一、 β -内酰胺类抗生素	255
一、合成中间体结构特性	204	二、氨基糖苷类抗生素	258
二、分离与鉴别	204	三、四环素类抗生素	263
三、含量测定	205	第五节 抗生素药物分析中的生物	
第四节 原料药物分析	205	测定法	267
一、理化特性和定性鉴别	205	一、抗生素的微生物检定法	267
二、特殊杂质检查	224	二、热原检查法	272
三、含量测定	229	三、细菌内毒素检查法	273
第五节 制剂分析	233	四、无菌检查法	274
一、常用制剂种类和制剂分析的		五、异常毒性检查法	274
特点	233	本章提要	275
二、片剂分析	234	关键词	275
三、注射剂的检查项目与方法	237	思考题	275

IV 目 录

第十章 中药与天然药物分析	276	四、安全性检查	331
第一节 中药材分析	276	五、含量(效价)测定	332
一、药用植物的种类	276	六、生产过程质量控制	334
二、中药材的定义与分类	277	七、原料药分析	336
三、中药材的分析特点	278	八、制剂分析	337
四、中药材的分析方法	278	第三节 放射性药物分析	340
第二节 原料药分析	288	一、检测特点	340
一、中药饮片的分析	288	二、基本概念	340
二、中药提取物的分析	289	三、检验方法	341
第三节 中药制剂分析	291	四、生产过程检测	343
一、中药制剂种类	292	五、常见放射性药物	345
二、分离方法	293	六、锝[^{99m} Tc]标记的植酸盐注射液 分析实例	346
三、一般分析程序	295	本章提要	347
四、定性鉴别方法	296	关键词	347
五、检查	298	思考题	347
六、指纹图谱和特征图谱	299	第十二章 药用辅料分析	348
七、含量测定方法	300	第一节 常见液体辅料的分析	348
第四节 天然药物分析	305	一、制药用水	348
一、天然药物与中药的关系	305	二、制药用油	359
二、有效部位的分离与检测	305	第二节 常见半固体辅料的分析	361
三、有效成分的分离与分析	310	一、羊毛脂	362
四、常用制剂分析	311	二、凡士林	362
本章提要	311	三、聚乙二醇	364
关键词	312	第三节 常见固体辅料的分析	366
思考题	312	一、淀粉与糊精	367
第十一章 生物药物和放射性药物 分析	313	二、硬脂酸镁	368
第一节 生物制品分析	313	本章提要	369
一、质量检测的意义、目的与作用	313	关键词	369
二、检测的特殊性	313	思考题	369
三、检测内容	314	第十三章 制药过程在线分析	371
四、原材料	316	第一节 制药过程分析	371
五、生产过程质量控制	317	一、基本含义、作用与意义	371
六、生物制品质量控制实例	320	二、制药过程分析的特点及对象	373
第二节 生化药物的分析	325	三、制药过程分析的分类	375
一、分类及其特点	326	四、制药过程分析发展状况	376
二、鉴别与定量方法	327	第二节 制药过程在线分析方法与 仪器	377
三、杂质检查	330		

一、概述	377	十、甲苯、二甲苯和苯乙烯	420
二、传感器与探头	378	十一、硝基苯类化合物	421
三、在线检测的取样方法	379	十二、甲醛	422
四、在线分析仪器	382	十三、镍	422
五、在线分析控制系统	382	第四节 废水中污染物分析	423
六、展望	383	一、样品处理	424
第三节 制药过程在线光谱分析	384	二、水样的物理性质的检验	428
一、在线近红外分析	384	三、水中有机物	430
二、在线紫外分析	391	四、溶解氧	432
三、在线旋光分析	392	五、氨氮	434
第四节 制药过程其他在线分析方法	393	六、水中有毒、有害物质	435
一、在线色谱分析	393	本章提要	439
二、在线质谱分析	397	关键词	440
三、在线声谱分析	397	思考题	440
四、在线电化学分析	398	第十五章 工业药物分析信息系统	441
本章提要	398	第一节 工业药物分析常用书刊	441
关键词	399	一、专业期刊	441
思考题	399	二、专业书籍	443
第十四章 制药工业排放物分析	400	第二节 信息网络与数据库在工业 药物分析中的应用	443
第一节 制药工业污染物排放标准	400	一、信息网络	443
一、环境标准分类	400	二、专业数据库	446
二、污染物排放标准	402	第三节 工业药物分析信息体系的 建立与管理	450
第二节 排放物采样	408	一、企业内部网	450
一、取样原则	408	二、信息系统的建立	451
二、工业废气的采样方法	408	三、信息系统的管理	454
三、工业废水的采样	411	本章提要	459
第三节 废气中污染物分析	413	关键词	459
一、大气污染物的来源与种类	413	思考题	459
二、废气排放参数	414	附录	460
三、颗粒物	414	附表 1 常见弱电解质解离 平衡常数	460
四、排气中 CO、CO ₂ 、O ₂ 等气体成分的 测定	415	附表 2 化合物的溶度积常数	462
五、二氧化硫	415	附表 3 标准缓冲溶液于 0~50℃ 的 pH	463
六、硫化氢、甲硫醇、甲硫醚、 二甲二硫	416	参考文献	465
七、氮氧化物	417	索引	466
八、氨	418		
九、氯化氢	418		

第一章 绪论

药品是用于预防、治疗和诊断人的疾病,有目的地调节人的生理功能并规定有适应证或功能主治、用法和用量的物质,是一种关系到人民生命健康的特殊商品。为保证人民用药的安全、合理和有效,药品必须达到一定的质量要求。工业药物分析(pharmaceutical analysis in industry)是药品生产质量控制的重要组成部分,是依照一定的标准采用分析化学的方法和技术,对药品生产的原材料、中间体、原料药和成品进行质量检验,对生产过程进行监测、分析和控制,以确保药品符合质量要求的一门应用性学科。药品的质量是在生产过程中形成的,本章主要介绍制药工业与工业药物分析、药品生产质量管理和药品检验的基本程序等内容。

第一节 制药工业与工业药物分析

一、制药工业概况

制药工业(pharmaceutical industry)是药品的生产部门,主要包括原料药生产部门和药物制剂生产部门等。在我国,制药工业还包括中药的药材、饮片及其制剂的生产等。由于制药工业不仅是一个国家国民经济的重要组成部分,而且是一项特殊的治病、防病、保健、计划生育等的社会福利事业,受到全世界各个国家的高度重视。

制药工业是在药品生产的基础上逐步建立和发展起来的。药品生产从传统医药开始,经过漫长的历史进程后,到19世纪初开始从天然物质中提取分离天然药物,这一时期药品生产的特征是分离提取天然药物,并直接用于临床治疗。与此同时,有机化学和生理学的快速发展以及化学工业的兴起,为化学合成药物的创制提供了技术基础,促使化学制药工业的形成和生产体系的建立,并使其成为制药工业的主体。之后,随着药物制剂工业、生物制品工业与其他相关工业的发展,逐步形成了较为完整的制药工业体系并成为国民经济发展的主导产业。

(一) 制药工业发展简史

人类发现并使用药物开始于天然产物,我国从“神农尝百草”起,已有应用植物药的记载。19世纪初,西方进入以天然产物为主的药物发现时期,如1805年从阿片中分离出镇痛药吗啡(morphine);1820年从金鸡纳树皮中分离的抗疟疾药奎宁(quinine);1831年从颠茄等茄科植物中分离的抗胆碱药阿托品(atropine);1855年从南美植物古柯中发现了局部麻醉药可卡因(cocaine)等。

从19世纪初到20世纪50年代,药物发展进入了以合成药物为主的时期,在此期间发明与发现了许多有效的化学药物,其中有标志性意义的例子有:1921年德国Dumagk发明磺胺药;1921年胰岛素首次得到分离;1928年英国Fleming发现青霉素;1938年维生素的人工合成;1955年激素的人工合成和生产;1972年我国科学家成功地从植物青蒿中分离出抗疟药青蒿素。

其后,各种抗结核药、降血压药、抗心绞痛药、抗精神失常药、合成降血糖药、安定药、抗肿瘤药、抗病毒药和非甾体消炎药等相继出现。

20世纪70年代,随着临床上对多品种、有效性和靶向性药物制剂的不断需求,同时由于制剂理论的快速发展,药物制剂技术已由经典的被动载体技术向主动控制技术方向发展,并逐步形成了控缓释、靶向、透皮和黏膜给药制剂技术,以及计算机辅助药物制剂开发系统、脉冲式、自调式给药等新兴技术。同时,生物制药、中药制剂技术也有很大发展,从而进一步推动了制药工业的快速发展。

20世纪70年代以来,制药工业随着分子生物学和生物技术的发展有了长足的进步。1973年成功地建立了重组DNA技术,1975年建立了单克隆抗体技术,之后蛋白质工程、抗体工程和基因治疗技术的建立与发展,产生了新型的生物技术药物产业。自从1982年美国第一个生物技术药物重组人胰岛素批准上市至今,人们已成功地开发出治疗肿瘤的干扰素、预防和治疗肝炎的基因工程乙肝疫苗、治疗肾性贫血的重组人红细胞生成素等500多种生物技术药物并应用于临床。生物技术制药已成为21世纪潜力巨大的制药工业新兴发展领域之一。

从19世纪后期至今,虽然各种不同种类的药品均有长足的发展,但就目前的现状而言,发源于西欧的化学制药工业(chemical drug industry)仍然是世界制药工业的主体。

(二) 我国制药工业发展现状

我国化学制药工业基础弱、起步晚,1949年以前,生产化学药品的原料药基本上需依赖进口。新中国成立后的10年间,从抗生素、磺胺药、维生素、解热镇痛药等生产开始,逐步在全国的主要大城市重点建设了一批大型制药企业,形成了初步的制药工业基地。60年代,化学制药工业实行有计划地统一管理,并集中技术优势,合理区域布局,药品生产水平、种类和产量均有较大提高。80年代,化学原料药和制剂生产企业大幅度增加,从事药品研究、技术开发和制药装备的专业研究所逐步设立,培养药学专业人才的^{高等药学院校(系)}逐步健全,在全国范围内相对完整的化学制药工业体系已基本形成。

目前,我国化学药品的生产已跻身于世界医药生产大国行列,特别是在非专利化学药品生产方面已形成技术研究、生产和销售较完整的体系。能自行生产的原料药达1400多种,总产量约60万吨,位居世界第二,其中有300多个品种出口到100多个国家和地区,其中青霉素、磺胺类、维生素类产品的产量和出口量位居世界首位,已经成为世界化学原料药主要出口国之一。但我国在药品生产的工艺技术、装备水平和企业规模等方面,与世界发达国家相比,差距仍然较大。

另外,我国将中药、天然药物和生物制品的生产也列入制药工业范畴。新中国成立以来,我国一直在中医理论指导下研究开发传统中药,但低水平重复现象十分严重。中药类产品仅占国际市场份额的5%左右。所以,传统中药需要现代化,要形成科技先导型现代中药产业,进入国际医药市场。目前,我国开发的天然药物已有100多种,如山萆苣碱、青蒿素、喜树碱、紫杉醇等。由天然先导化合物合成并开发的创新药物有联苯双酯、长春酰胺、蒿甲醚等。天然药物生产已成为我国制药工业的重要增长点。我国生物制品制药工业正处于发展初期,但随着基因工程、细胞工程、发酵工程和酶工程等技术的发展,生物技术药物必将逐步成为我国制药工业新的增长点。

二、工业药物分析的基本任务

工业药物分析是药品生产质量控制的重要组成部分,是依照一定的标准采用分析化学尤其

是现代仪器分析的方法和技术,对药品生产的原材料、中间体、原料药和成品进行质量检验,重点是对生产过程进行有效监测、分析和控制,以确保药品符合质量要求的一门应用性学科。在药品生产质量控制中,由于工业药物分析主要是对生产药品所涉及的物质与生产过程中所形成的物质进行质量检验,对生产过程进行质量检测,并应用分析技术实现生产过程的自动化控制,所以,工业药物分析一般应包括以下基本任务。

(一) 分析检验产品质量

药品生产涉及的原材料、辅料、中间体、原料药和成品,需要按照药品质量标准要求,进行质量的合格性检验。分析化学中的常量分析方法和技术,适用于对这些产品质量的分析检验。符合质量标准要求后,才能投料或进行下一生产工序,之后进行制剂加工,最后进入成品包装工序。

(二) 分析生产单元间质量传递关系

药品生产尤其是化学类和生物制品生产,其生产流程一般由多个生产单元构成,前一生产单元的产品将是后一生产单元的起始原料。由于单元生产过程的产率限制,必须经过分析检验步骤,测定产品质量如纯度、理化性状、含量等,计算单元生产的产量,确定生产单元间的质量传递关系,才能保证生产流程的正常运行。

(三) 分析控制生产过程

依照生产流程生产出的药品,其质量称为生产质量。生产流程确定后,生产质量就是一定的。一般在离线状态下测定的产品质量称为检验质量,反映的是某一生产单元或某一生产流程完成后,已处于终结状态的产品质量。所以,产品的检验质量在很大程度上难以真实地反映出生产质量。为了保证药品质量,必须通过对生产过程进行有效监控,及时掌握生产过程的动态变化,随时调整和控制生产参数,才能达到生产预期。

一般仪器分析中的快速检测技术,适用于在动态条件下进行的连续检测技术,以及在线检测技术等,均可用于监测和控制生产过程。

(四) 生产自动控制

生产自动控制是指在没有人直接参与的情况下,利用外加的装置和控制系统,使生产过程的某个工作状态自动地按照预定的参数运行。在药品生产中,自动控制技术起着越来越重要的作用。因为,生产自动控制不仅可以解决人工控制的局限性与生产工艺要求复杂性之间的矛盾,提高药品生产质量,而且可以提高劳动生产效率,降低生产成本,节约能源消耗,减少环境污染。

自20世纪50年代以来,随着自动控制系统及技术的发展,药品生产的环境自动控制和制剂生产自动控制发展较快,自动化程度也较高,如药品生产的洁净车间中空调系统的温度、湿度及新风比的自动调节与控制;注射用水生产中对其温度、电导率的自动检测与控制;注射剂生产中对灭菌温度、灭菌时间的自动控制和程序控制等。但是,由于化学类原料药生产的多样性、特殊性和复杂性,目前生产过程的自动化程度和技术控制水平还比较低,尤其是适用于自动控制的分析监测技术研究与开发还不够,在一定程度上制约了自动化控制的进程。

三、工业药物分析的基本内容

工业药物分析的基本内容涉及分析方法与技术、产品与成品检验、生产过程监测与分析、过程控制与自动化监测技术,以及与药品生产相关的质量信息系统等。所以,工业药物分析一般应

包括以下基本内容。

(一) 分析方法与技术的建立

工业药物分析中主要应用分析化学尤其是现代仪器分析的方法和技术。对分析化学的原理、方法和应用将在第三章中专门介绍。

在药品生产中,如分析对象不可能或难以用物理的或化学的方法检验时,可采用生物学方法。生物学检验是指利用健康的动物、动物制品、离体组织或微生物对分析对象进行定性或定量判定的过程。如《中国药典》(2010年版)收载的抗生素抑菌试验、药物小鼠异常毒性试验、静脉注射剂免热原检查、灭菌制剂灭菌检查、肝素抗凝血试验等。生物学检验一般耗时长、费用高、不便捷,而且分析结果的准确度和精密度不及仪器分析法。

(二) 原料药分析

原料药分析主要包括化学原料药分析和抗生素原料药分析。化学原料药分析的主要内容包括性状、鉴别、检查和含量测定等。抗生素原料药分析主要包括 β -内酰胺类抗生素、氨基糖苷类抗生素和四环素类抗生素原料药分析等内容。

(三) 制剂分析

药品的制剂种类较多,制剂分析主要对常用的固体制剂、注射剂等,以及中药制剂的一般分析程序、鉴别、检查和含量测定方法等进行简要介绍。

(四) 生产过程控制

药品生产过程通常包括原料药生产过程和制剂生产过程。按照《药品生产质量管理规范》(GMP)要求,重点是加强药品生产质量控制,即强化生产过程控制,提高药品生产质量。所以,单纯的只对终端产品的离线检验与控制已远远不能满足现代化药品生产要求,建立生产过程控制系统已成为药品生产过程的基本组成部分。其中,各种适用于进行动态监测和在线测量的现代分析技术,是解决过程控制的必备手段。

由于许多药品生产过程尤其化学原料药生产过程,物料流与能量流都是在密闭的管道与容器中传递、反应或分离,控制因素众多,控制对象多变,而且有些物料又具有易燃、易爆、腐蚀性和毒性,使得生产过程的变量不易确定,也很难在线测量。大部分影响产品质量的参数,只能通过取样后进行离线测量而获得。所以,研究和应用在线分析技术,为控制药品生产过程提供检测手段是工业药物分析的重点内容之一。

(五) 产品质量自动控制

在利用自动分析技术对药品生产的关键环节或过程进行在线控制的基础上,研究药品生产过程的自动控制技术,从而实现对产品质量的自动控制。众所周知,药品质量控制关键是对原料药生产质量的控制,其次是对制剂生产质量的控制。但是,目前对原料药生产的自动控制还有许多技术问题难以解决,仍然用离线的产品检测作为主要质量控制手段。相比之下,制剂生产的自动化程度较高,较易实现生产过程的自动控制。

在制剂生产过程中,应用自动控制技术对产品进行连续检测,控制和保证产品质量或检测生产状况。例如:物料的加热;灭菌温度的自动测量、记录和控制;片剂生产中,对片重差异以及包衣均匀性的自动检测和自动剔除;对注射用水的温度、电导率的自动检测和控制;注射剂生产中,对灭菌温度、灭菌时间的自动控制和程序控制;洁净车间中空调系统的温度、湿度及新风比的自动调节等。