

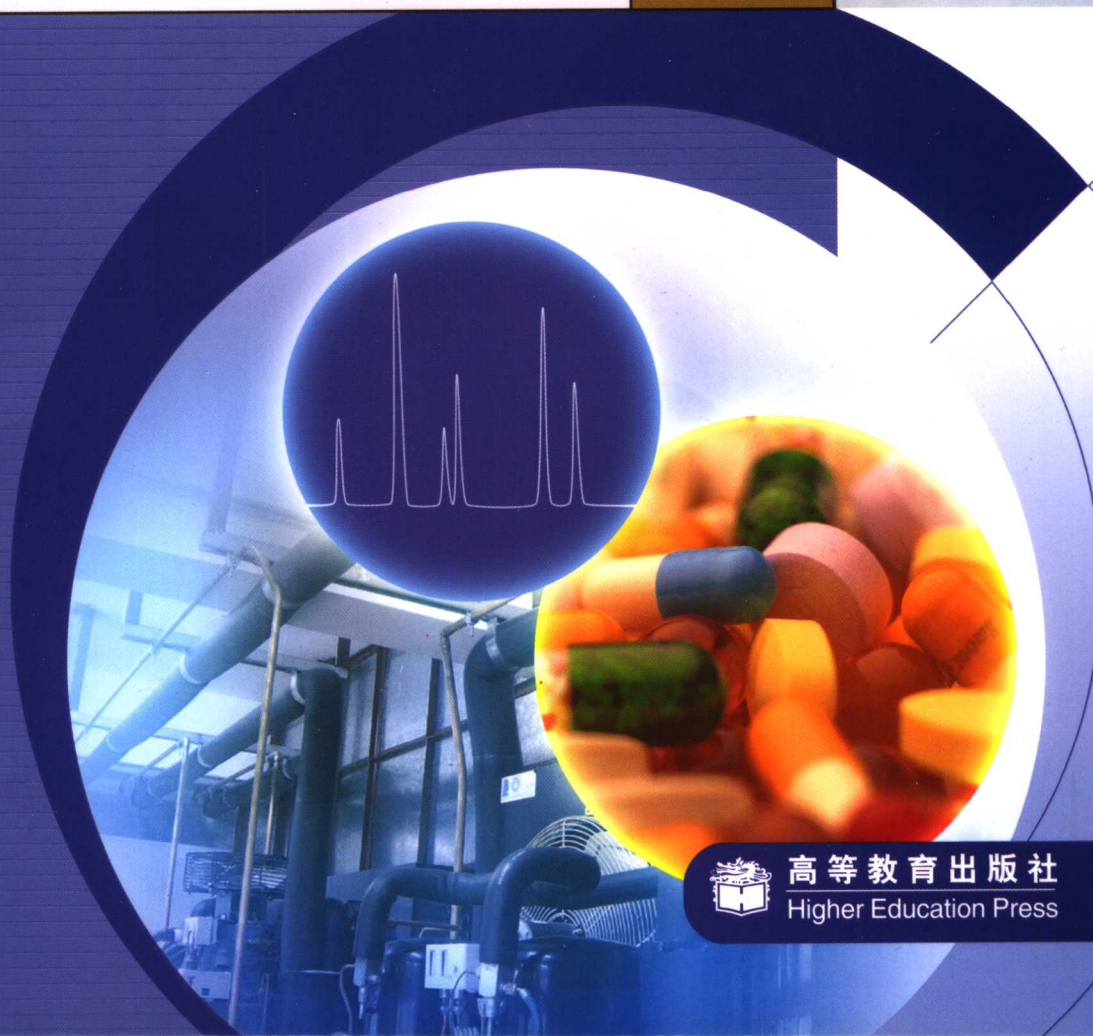


高等学校制药工程专业系列教材

工业药物分析

Pharmaceutical Analysis in Industry

□ 贺浪冲 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

Pharmaceutical Analysis in Industry

贺浪冲 主编

高等教育出版社

内容提要

本书为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,全书共分十一章,分别为绪论、制药过程质量控制体系、常用分析化学方法、样品分析方法、化学药物分析、抗生素类药物分析、中药与天然药物分析、其他药物分析、制药过程自动化控制与质量监测、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基础课教材使用,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. —北京: 高等教育出版社, 2006. 7

ISBN 7-04-019637-9

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

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2006)第 060112 号

策划编辑 翟 怡 责任编辑 耿承延 封面设计 王凌波 责任绘图 郝 林
版式设计 张 岚 责任校对 王 雨 责任印制 尤 静

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 100011

总 机 010-58581000

经 销 蓝色畅想图书发行有限公司

印 刷 化学工业出版社印刷厂

开 本 787×1092 1/16

印 张 23.5

字 数 570 000

购书热线 010-58581118

免费咨询 800-810-0598

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>

畅想教育 <http://www.widedu.com>

版 次 2006 年 7 月第 1 版

印 次 2006 年 7 月第 1 次印刷

定 价 24.60 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 19637-00

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给予严厉打击。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) 58581897/58581896/58581879

传 真：(010) 82086060

E - mail：dd@hep.com.cn

通信地址：北京市西城区德外大街4号

高等教育出版社打击盗版办公室

邮 编：100011

购书请拨打电话：(010)58581118



编委会成员

主编 贺浪冲

编委(按姓氏笔画顺序排列)

王唯红(山东大学)

孙立新(沈阳药科大学)

吴永江(浙江大学)

吴晓英(华南理工大学)

张 丹(四川大学)

张振中(郑州大学)

郁韵秋(复旦大学)

姚美村(中山大学)

贺浪冲(西安交通大学)

傅 强(西安交通大学)

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

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

目 录

第一章 绪论 1	三、厂房与设施管理	27
第一节 制药工业概况	四、物料管理	30
一、制药工业发展简史	五、清洁卫生管理	31
二、我国制药工业发展现状	六、生产过程管理	31
第二节 药品生产质量管理	七、药品生产质量管理	32
一、药品生产	八、验证	34
二、药品生产质量管理规范	九、产品销售与收回	34
第三节 药品种类与生产流程 6	十、投诉与不良反应报告	35
一、药品种类	十一、自检	35
二、生产流程	第四节 药品质量标准 35	
第四节 工业药物分析的任务与内容 ... 10	一、《中国药典》	35
一、基本任务	二、局(部)颁药品标准	41
二、基本内容	三、各国药典简介	41
本章提要 13	本章提要 45	
关键词	关键词	45
思考题	思考题	45
第二章 制药过程质量控制体系	第三章 常用分析化学方法	46
第一节 质量控制体系概述	第一节 化学分析	46
一、质量有关术语	一、重量分析	46
二、ISO 9000 与 GB/T 19000 系列标准 ... 15	二、容量分析	47
三、质量管理	第二节 光学分析	52
第二节 中华人民共和国药品管理法 ... 18	一、紫外-可见分光光度法	53
一、立法目的	二、红外分光光度法	58
二、适用范围	三、近红外光谱法	60
三、国家对药品管理的宏观政策	四、荧光分光光度法	62
四、药品监督管理与药品检验机构	五、原子吸收分光光度法	64
五、药品生产企业管理	六、有机质谱法	66
六、药品管理	七、旋光与折光分析法	68
七、药品包装的管理	第三节 色谱分析	69
第三节 药品生产质量管理规范	一、分离原理	70
一、GMP 概述	二、薄层色谱法	73
二、文件管理	三、气相色谱法	76

II 目 录

四、高效液相色谱法	84	八、耐用性	136
五、电泳法	86	九、系统适用性试验	137
第四节 电化学分析	87	本章提要	137
一、基本概念	88	关键词	138
二、电位分析法	89	思考题	138
三、电导分析法	93	第五章 化学药物分析	139
第五节 流动注射分析	95	第一节 概述	139
一、基本原理	95	一、化学药物分类	139
二、流动注射分析仪	95	二、化学药物分析的特点	143
三、分散系数	96	第二节 原材料分析	144
四、实际应用	97	一、原材料种类	144
本章提要	99	二、分析方法	145
关键词	100	第三节 生产过程检测	145
思考题	100	一、合成中间体结构特性	145
第四章 样品分析方法	101	二、分离与鉴别	146
第一节 样品采集与处理	101	三、含量测定	146
一、样品采集	101	第四节 原料药物分析	147
二、样品处理	103	一、理化特性和定性鉴别	147
第二节 鉴别试验	106	二、特殊杂质检查	161
一、鉴别试验条件	106	三、含量测定	165
二、鉴别试验的灵敏度与专属性	107	第五节 药品制剂分析	167
三、鉴别方法与原理	108	一、常用制剂种类	167
第三节 杂质检查	113	二、片剂分析	168
一、杂质来源及其分类	113	三、注射剂的检查项目与方法	170
二、杂质的限量检查	116	四、附加剂对测定的干扰及排除	171
三、一般杂质检查	117	五、含量测定结果的计算	173
四、特殊杂质检查	122	六、制剂分析实例	173
第四节 含量测定	128	第六节 复方制剂的分析	174
一、方法选择	128	一、复方对乙酰氨基酚片的含量测定	175
二、常用方法及含量计算	128	二、复方碘口服液的含量测定	176
第五节 分析方法验证	133	三、复方炔诺酮片的含量测定	177
一、准确度	133	本章提要	177
二、精密度	134	关键词	178
三、专属性	135	思考题	178
四、检测限	135	第六章 抗生素类药物分析	179
五、定量限	136	第一节 概述	179
六、线性	136	一、定义与分类	179
七、范围	136	二、抗生素类药物分析的特殊性	179

第二节 菌种的质量控制和培养基的分析	180	第二节 原料药分析	219
一、菌种的质量控制	180	一、中药饮片的分析	219
二、培养基的分析	181	二、中药提取物的分析	221
第三节 抗生素发酵生产过程的检测	182	第三节 中药制剂分析	222
一、发酵 pH 的检测	182	一、中药制剂种类	222
二、溶氧的检测	182	二、分离方法	224
三、温度的检测	183	三、一般分析程序	226
四、菌体浓度和生物量的检测	184	四、定性鉴别方法	227
五、溶解 CO ₂ 的检测	185	五、检查	228
六、发酵液成分分析	185	六、含量测定方法	229
七、尾气分析	187	第四节 天然药物分析	234
第四节 原料药的分析	188	一、天然药物与中药的关系	234
一、 β -内酰胺类抗生素	188	二、有效部位的分离与检测	234
二、氨基糖苷类抗生素	192	三、有效成分的分离与分析	240
三、四环素类抗生素	195	四、常用制剂分析	240
第五节 抗生素药物分析中的生物测定法	198	本章提要	241
一、抗生素的微生物检定法	198	关键词	241
二、热原检查法	202	思考题	241
三、细菌内毒素检查法	204	第八章 其他药物分析	242
四、无菌检查法	204	第一节 生物制品分析	242
五、异常毒性检查法	205	一、生物制品质量检测的意义、目的与作用	242
第六节 注射剂分析	205	二、生物制品检测的特殊性	242
一、注射剂的定义与分类	206	三、生物制品检测内容	243
二、注射剂的检查项目与方法	206	四、原材料	244
三、注射剂中常见附加剂对含量测定的干扰及其排除	207	五、生产过程质量控制	246
本章提要	208	六、生物制品质量控制实例	247
关键词	208	第二节 生化药物的分析	252
思考题	208	一、生化药物的分类	252
第七章 中药与天然药物分析	209	二、鉴别与定量方法	252
第一节 中药材分析	209	三、药物的杂质检查	254
一、药用植物的种类	209	四、药物的安全性检查	254
二、中药材的定义与分类	210	五、药物的含量(效价)测定	256
三、中药材的分析特点	211	六、生产过程质量控制	256
四、中药材的分析方法	211	七、原料药分析	257
第二节 原料药分析	219	八、制剂分析	258
一、中药饮片的分析	219	第三节 放射性药物分析	260
二、中药提取物的分析	221	一、放射性药物的特点	260
第三节 中药制剂分析	222		
一、中药制剂种类	222		
二、分离方法	224		
三、一般分析程序	226		
四、定性鉴别方法	227		
五、检查	228		
六、含量测定方法	229		
第四节 天然药物分析	234		
一、天然药物与中药的关系	234		
二、有效部位的分离与检测	234		
三、有效成分的分离与分析	240		
四、常用制剂分析	240		
本章提要	241		
关键词	241		
思考题	241		
第八章 其他药物分析	242		
第一节 生物制品分析	242		
一、生物制品质量检测的意义、目的与作用	242		
二、生物制品检测的特殊性	242		
三、生物制品检测内容	243		
四、原材料	244		
五、生产过程质量控制	246		
六、生物制品质量控制实例	247		
第二节 生化药物的分析	252		
一、生化药物的分类	252		
二、鉴别与定量方法	252		
三、药物的杂质检查	254		
四、药物的安全性检查	254		
五、药物的含量(效价)测定	256		
六、生产过程质量控制	256		
七、原料药分析	257		
八、制剂分析	258		
第三节 放射性药物分析	260		
一、放射性药物的特点	260		

IV 目 录

二、放射性药物的检验	261	六、甲苯、二甲苯、苯乙烯	314
三、生产过程检测	263	七、硝基苯类化合物	315
四、常见放射性药物	265	八、甲醛	316
五、镓 [⁶⁷ Ga] 标记的植酸盐溶液分析		九、镍	316
实例	266	第四节 废水中污染物分析	317
本章提要	267	一、样品处理	318
关键词	267	二、水样物理性质的检验	323
思考题	267	三、水中有有机物	324
第九章 制药过程自动化控制与		四、溶解氧	327
质量监测	268	五、水中有毒有害物质	328
第一节 制药过程常用分析方法	268	本章提要	332
一、概述	268	关键词	333
二、制药过程在线分析方法	270	思考题	333
第二节 制药单元及自动化单元控制		第十一章 工业药物分析信息系统	334
技术	282	第一节 工业药物分析常用书刊	334
一、主要制药单元	282	一、专业期刊	334
二、制药单元自动控制系统及原理	286	二、文摘	335
三、典型的制药过程控制	289	三、专业书籍	336
第三节 制药过程集成控制系统	293	第二节 信息网络与数据库在工业	
第四节 制药过程的质量监测	294	药物分析中的应用	337
本章提要	296	一、信息网络	337
关键词	296	二、专业数据库	340
思考题	296	第三节 工业药物分析信息体系的	
第十章 制药工业排放物分析	297	建立与管理	344
第一节 排放标准	297	一、Intranet 简介	344
一、国家标准	297	二、信息系统的建立	345
二、国际标准	303	三、信息系统的管理	349
第二节 排放物采样	305	本章提要	354
一、取样原则	305	关键词	354
二、工业废气的采样	305	思考题	354
三、工业废水的采样	308	参考文献	355
第三节 废气中污染物分析	309	附录 I 常见弱电解质解离平衡常数	356
一、气体参数的测定	310	附录 II 微溶化合物的溶度积	358
二、颗粒物	310	附录 III 标准缓冲溶液 0~50 ℃	
三、二氧化硫	311	的 pH	360
四、氯化氢	312	关键词索引	361
五、氮氧化物	313		

第一章

绪论

药品是用于预防、治疗、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,是一种关系到人类生命健康的特殊商品。为保证人类用药的安全、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。本章介绍制药工业概括、药品生产质量管理、药品种类与生产流程和工业药物分析任务与内容等。

第一节 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发展和建立起来的。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分离提取天然药物,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,由于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),以及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,期间发明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的方向发展,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。所以,药物制剂加工技术的发展,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科研院所逐步设立,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、销售的较完整体系。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。建国以来,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!中药各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,如山萆苈碱、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。

第二节 药品生产质量管理

1985年颁布的《中华人民共和国药品管理法》(以下简称《药品管理法》),是第一部通过现代立法制定的药品管理法律。之后,2001年修订并颁布的《药品管理法》标志着我国药品立法的重大发展。新的《药品管理法》共分10章106条,其中第二章“药品生产企业管理”共7条(7~13条),对药品生产许可证制度、开办药品生产企业的法定程序、开办药品生产企业必须具备的条件、《药品生产质量管理规范》(good manufacturing practice, GMP)制度及药品生产必须遵守的规定等,作了明确的法律规定。凡经药品监督管理部门批准并发给《药品生产许可证》的药品生产企业,必须按照依据《药品管理法》制定的《药品生产质量管理规范》组织生产。同时必须遵守《药品管理法》第10条至第13条有关药品生产的具体规定和质量要求。

一、药品生产

药品生产(drug production)是将原料加工制成能供医疗使用的药品的全过程,包括由原料加工成原料药,再由原料药加工制备成药物制剂的生产过程。一般前者称为原料药生产(drug raw material production),后者称为药物制剂生产(drug preparation production)。由于药品是高科技产品,同时又是一种特殊的商品,所以,药品生产需要在相关的法律法规、环境条件和科技水平等基本保障前提下,经过规范的药品生产过程,完善的过程控制体系,有效的产品检验体系,才能获得合格的药品。

(一) 生产过程

生产过程(production process)是指从准备生产产品开始,到产品产出的全过程,是劳动者借助于劳动资料直接或间接地作用于劳动对象,使之成为产品的过程。

药品生产过程(drug production process)一般包括生产准备过程、基本生产过程、辅助生产过程和生产服务过程。在每个过程内部和各过程之间,均有严格的技术规范要求和质量指标要求,并实行系统的过程管理。

药品的基本生产过程(basic production process for drug)是指对药品的原料直接进行加工,将原材料转变成为原料药,或将原料药转变成为药品的过程。一般前者称为原料药生产过程,如以有机化合物为原料,经过全合成或半合成法生产化学原料药的过程;后者称为药物制剂生产过程,如以化学原料药为原料,经过各工序加工、包装成为一定剂型产品的过程。

(二) 过程控制与技术

生产过程控制(process control)是指对整个生产过程的物料流、能源流和生产过程中的相关状态进行检测,并根据检测数据和信息控制生产过程。生产过程控制包括连续生产过程控制、间歇生产过程控制以及介于两者之间的混合型生产过程控制等。在药品生产中,需要研究和应用分析技术,解决过程控制的检测问题。目前,药品生产过程控制已从过去的间歇、离线控制,逐步发展到生产设备运行的动态监测和设备间的协调控制,特别加强生产过程优化控制、生产状态监控、产品质量在线监控等,从而极大地提高了生产过程的自动化水平、生产效率和产品质量。

提高药品质量关键需要从药品的生产质量来考核,而药品生产质量是依靠“生产过程”来保

证的。事实上药品生产的每个环节都将影响药品的质量,更何况不同种类的药品又有不同的“生产过程”。所以,结合药品生产的特殊性、多样性和复杂性,如何有效地应用分析技术控制“生产过程”,就成为保证药品生产质量的重要方面,也是工业药物分析的基本内容之一。

药品生产从原材料到中间体再到产品的全过程中,可以分别或同时应用离线质量检验、在线过程检测、全线自动监控等分析方法和技术手段,全面、有效地控制生产过程,达到药品生产质量,保证药品临床使用的安全性和有效性。但是,由于技术水平、管理水平和发展水平的差异,难以实现药品生产的有效“过程”控制,使药品质量有时未能达到药品质量标准。另外,随着社会的发展,在保证药品生产质量的同时,还需要更多地关注环境与生态的“质量”,从而增加了药品生产过程控制的难度。

(三) 产品检验

药品生产过程中所涉及的起始原料、中间体、终端产品,均需按照其质量标准要求进行检验。只有检验合格后,才能进入正常药品生产程序。同时,对生产过程中产生的废气、废水、废渣也需进行检验,只有达到排放要求才能排放。

二、药品生产质量管理规范

《药品生产质量管理规范》是药品生产全过程中保证药品质量的管理制度,是药品生产过程质量管理的实践中不断总结、归纳、概括出来的规范化条款,其目的是指导药品生产企业规范生产过程、避免产生劣质药品,保证生产出合格药品。我国现行的《药品生产质量管理规范》是1998年国家药品监督管理局颁布的。

《药品生产质量管理规范》的指导思想是:任何药品的质量形成是生产出来的,而不是检验出来的。所以,在实施GMP中,重点是加强药品生产质量控制,即在质量保证前提下,对“生产过程”进行全面质量控制,对影响药品质量的因素加强管理。同时,GMP的各条款具有目标管理特征,即各条款明确了药品生产要求的目标,而达到目标的解决办法需要制药企业结合生产实际具体制定;GMP各条款具有时效性,即GMP条款要依据国家和地区现有的一般水平而制定,采用目前可行的、具有实际意义的方面做出规定。

从管理专业的角度,《药品生产质量管理规范》应分为质量管理和质量保证两部分。

(一) 质量管理

质量管理是对原材料、中间体、产品的系统质量控制,即所谓药品生产质量控制(quality control of drug production, QC),其基本内容包括:根据药品及相关的技术质量标准,应用控制与分析方法和技术,在药品生产过程中对原材料、中间体、产品的质量进行检验,对生产过程进行质量控制,并随之产生的一系列工作质量管理。

1. 技术质量标准

建立健全一套科学的、有效的和全面的技术标准,是保证药品质量的必要条件。药品标准是国家对药品质量、规格和检验方法所作的技术规定,是药品生产、供应、使用、检验和药品行政管理部门共同遵循的法定依据。我国现行的药品标准为国家药品标准,与药品生产相关的其他技术标准还包括原料、辅料标准、水的标准等,一般已批准的技术质量标准可以在药典或有关资料中查询。

(1) 国家药品标准:国家药品监督管理局颁布的《中华人民共和国药典》(简称《中国药典》)和药品标准为国家药品标准。从1980年起,《中国药典》每5年修订、颁布一次,最新版为《中国药典》2005年版,共收载品种3214种,分为一部、二部和三部。一部收载品种1146种,包括常用的药材、饮片、成方、制剂、植物油、单方制剂和提取物;二部收载品种1967种,包括常用的化学药品、放射性药品、生化药品、药用辅料和抗生素;三部收载品种为101种生物制品。国家药典委员会负责国家药品标准的制定和修订。

原料药是直接加工制备成品的活性原料,已属于药品范畴。大部分原料药已收入《中国药典》,是《中国药典》的重要组成部分。未收入《中国药典》的原料药,可参考其他药典标准如《美国药典》、《欧洲药典》、《英国药典》和《日本药典》等,制定符合药用要求的标准,并需经国务院药品监督管理部门批准。

另外,中药制剂中使用的药材,大部分已收入《中国药典》。未收入《中国药典》的药材,应符合国务院药品监督管理部门或省、自治区、直辖市的有关规定。

(2) 原料、辅料标准:药品生产中使用的原料主要是指生产原料药的初级化学产品和溶媒。《中国药典》只收入部分原料,未收入《中国药典》的大部分原料,其标准可根据化工原料标准制定,如参考《中国无机化工产品质量标准全书》等;对合成原料药使用的试剂级原料,其标准可参考《化学试剂标准大全》或其他化学试剂标准制定。

药品生产中大部分常用辅料已收入《中国药典》,如《中国药典》(2005年版)共收录常用的化学辅料70余种。未收入《中国药典》的辅料,可参考其他药典标准和《药用辅料手册》;对暂无药用标准的辅料,可参考常用食品标准等,制定符合药用要求的标准,并需经国务院药品监督管理部门批准。

(3) 水的标准:药品生产中使用水标准,应严格按照现行《中国药典》执行。药品生产用的源水,其技术标准应符合中华人民共和国《生活饮用水标准》(国家标准 GB 5749—85)。药品生产中使用的纯化水、注射用水和灭菌注射用水等,均应遵照《中国药典》的有关规定执行。

通常情况下,《中国药典》标准与其他原料、辅料标准、水的标准等,只是在药品生产中必须满足的最低标准,药品生产企业还应根据实际条件和生产要求,制定出更为严格、合理的内控标准,以保证药品生产质量。

2. 控制与分析技术

药品生产质量控制的主要方法是在药品生产的全过程中,运用现代化学分析和仪器分析技术对原材料、中间体、产品的质量进行检测,使最终生产的药品符合国家药品标准要求。而更重要的是对从原材料到中间体(原料药),从中间体到产品(制剂)的生产过程进行有效监测、分析和控制,并实现生产过程的程序化和自动化。

所以,保证药品质量的关键是利用现代分析技术,实现生产过程的有效控制。但是,由于受分析科学和检测技术的水平与普及程度,以及计算机科学和自动控制技术水平等因素影响。目前,分析技术还难以达到对药品“生产过程”进行“全面”控制的程度,基本处于一种“热力学”的状态控制阶段,要实现“动力学”的过程控制,主要涉及工业过程控制的理论和方法,应属于工业生产过程范畴,而工业药物分析的重点内容之一,就是为制药工业过程控制提供有效分析技术。以下只简要介绍几种生产过程控制中常用的分析技术。

(1) 动态检测技术:制药工业生产过程中,需要对生产状态进行监控,对产品质量进行在线

监控。而且随着计算机技术的发展,可以对药品生产过程进行自动控制。这样的工业过程控制必然涉及到分析技术的应用,主要是适合于进行在线的、动态的和连续的检测技术。如流动注射分析(flow injection analysis, FIA)、近红外光谱测定技术等。

(2) 样品检测技术:常用的检测方法和技术包括化学分析与仪器分析两大类,如:重量分析、容量分析、光学分析、色谱分析、电化学分析、热量分析等,均在药品生产质量控制中广泛应用,并随时代的发展与进步而逐步提高。

化学分析是利用化学反应的结果,对供试样品中被测组分进行定性鉴别或定量测定的方法。目前经典的常量分析用得较多,如沉淀滴定法、酸碱滴定法、络合滴定法、氧化还原滴定法等。在药品生产中化学分析主要用于原材料、原料药、制剂的含量测定。化学分析方法准确度和精密度较高,但一般所需样品量较大,耗费时间较长,手工操作而自动化程度较低。同时,一般为离线的取样分析,难以应用于生产过程分析。

仪器分析是利用被测物质的某种理化性质,通过应用仪器的手段,对供试样品中被测组分进行定性鉴别或定量测定的方法。目前已是常量、微量和痕量分析常用与有效的方法,也是生产过程分析与控制的有效方法。仪器分析方法的发展趋势是将分离与分析技术相结合,如各种色谱与光谱联用分析仪、色谱与质谱联用分析仪、色谱与核磁共振联用分析仪等。同时有些仪器分析技术能够应用于在线与动态分析、连续与自动分析之中。所以,仪器分析一般具有准确、灵敏、快速、自动化程度高等特点。

在药品生产的质量控制中,为了确保分析结果的准确度和精密度,所使用的分析仪器应按照国家计量检定规程,进行定期校正。

(二) 质量保证

质量保证(quality assurance QA)是对生产过程中影响药品质量的外部因素、易产生的人为差错和易引入的污物与异物等,进行系统严格管理,以保证生产出合格药品。

第三节 药品种类与生产流程

随科学技术的进步和社会经济的发展,以及药品本身的更新换代,药品种类在不断增多。按《中国药典》(2005年版)的收载原则分类,主要分为中药及天然药物、化学类药物和生物制品。不同种类的药品有不同的生产流程,而同一类药品的生产流程也有差异。所以,药品生产质量控制需要在一般原则指导下,根据药品特性和生产工艺,确定生产流程,制定具体“过程”控制方案,保证生产的药品达到药品质量标准要求。

一、药品种类

(一) 中药及天然药物

中药是指在中医理论指导下使用的,来源于植物、动物和矿物的药材、饮片及其制剂。天然药物是指来源于天然的植物、动物和矿物,并可作为药用的物质。《中国药典》(2005年版)一部收载的中药及天然药物包括药材及饮片、植物油脂和提取物、成方制剂和单味制剂等。常用的中药及天然药物见表 1-1。