

林强 彭兆快 权奇哲 主编

制药工程专业

ZHIYAO
GONGCHENG
ZHUANYE
ZONGHE
SHIYAN
SHIXUN

综合实验实训



化学工业出版社

林 强 彭兆快 权奇哲 主编

制药工程专业

ZHIYAO
GONGCHENG
ZHUANYE
ZONGHE
SHIYAN
SHIXUN

综合实验实训



化学工业出版社

· 北 京 ·

本书是制药工程专业学生的综合性实验实训教材,是学生在完成基础实验训练的基础上,对综合实验能力的实训和提升。共有9章内容,包括:综合性实验设计、制药单元操作实训、GMP 药物制剂车间设计、药品质量检测与药品质量控制基本知识、医药电子商务实训、医院药房实习、中药综合实习、大学生科技创新实践、毕业设计(论文)的实施。

本教材实训实例丰富实用且操作性强,可供培养应用型制药工程专业人才的院校选用。

图书在版编目(CIP)数据

制药工程专业综合实验实训/林强,彭兆快,权奇哲
主编. —北京:化学工业出版社,2011.8
ISBN 978-7-122-11947-6

I. 制… II. ①林…②彭…③权… III. 制药工业-
化学工程-高等学校-教材 IV. TQ46

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2011)第 147039 号

责任编辑:李植峰
责任校对:蒋宇

文字编辑:刘阿娜
装帧设计:史利平

出版发行:化学工业出版社(北京市东城区青年湖南街13号 邮政编码100011)

印刷:北京市振南印刷有限责任公司

装订:三河市宇新装订厂

787mm×1092mm 1/16 印张12½ 字数301千字 2011年9月北京第1版第1次印刷

购书咨询:010-64518888(传真:010-64519686) 售后服务:010-64518899

网 址: <http://www.cip.com.cn>

凡购买本书,如有缺损质量问题,本社销售中心负责调换。

定 价:25.00 元

版权所有 违者必究

《制药工程专业综合实验实训》编写人员

主 编 林 强 彭兆快 权奇哲

编写人员 (按姓名汉语拼音排列)

冯淑华 葛喜珍 李可意 林 强

彭兆快 权奇哲 张 元

前 言

制药工程是一个化学、药学、生物和工程学交叉的工科类专业，以培养从事药品制造、新工艺、新设备、新品种的开发、放大和设计人才为主要目标。学生主要面向制药企业、科研单位、新产品开发企业。因此，在制药工程专业实践教学过程中，着力培养学生除了掌握基本的实验技能和方法外，还应掌握制药企业常见设备、工艺流程、实用药物检验方法、GMP 基本应用规程、新产品开发基本技能和市场开拓的基本技能，使学生尽快掌握工作岗位的基本技能，确保学生与用人单位的对接，以培养应用型制药工程专业人才为最终目标。

本书的授课对象是制药工程专业的本科学生，为独立设置实践教学环节。实训内容是编者经过近十年实践教学改革的总结，很多内容是根据药厂真实工艺结合学校教学特点而确定，部分内容是根据多年科研成果总结而成，实训教材内容基本包括了主要以制剂企业为主的常见工艺流程、单元操作、药品检验方法、新产品开发等，鉴于许多院校教学场地和条件所限，化学合成工艺、生物制药工艺训练内容较少涉及，课程重点是综合性实验设计、制药单元操作实训、GMP 药物制剂车间设计、药品质量检测与药品质量控制综合实训、医药电子商务实训、医院药房实习、中药综合实习、大学生科技创新实践、毕业设计（论文）的实施等。通过本课程的学习，使学生对药品有关产品的生产过程、各个生产环节及具体操作有一个深刻的了解，对制药厂的药品生产工艺流程、GMP 对药品生产的要求有感性认识，使学生能够具有对设备的选择、操作条件优化、生产流程确定的能力，为从事制药新工艺、新技术及新设备开发培养专业人才。

本书由林强、彭兆快、权奇哲担任主编，参与编写的还有冯淑华、葛喜珍、李可意、张元。书中不足之处在所难免，望请读者指正。

编者

2011 年 5 月

目 录

第一章 综合性实验设计	1
第一节 概述	1
第二节 综合性实验设计思路与方法	2
第三节 综合性设计性实验项目	9
实验一 三黄片的制备及质量控制	9
实验二 补骨脂巴布膏的制备	10
实验三 藜芦酸及其骨架缓释片制备	13
实验四 微生物发酵法制备辅酶 Q ₁₀	14
参考文献	16
第二章 制药单元操作实训	17
实训一 中药提取单元操作	17
实训二 造粒单元操作（沸腾制粒）	19
实训三 压片单元操作（旋转式压片机压片）	20
实训四 喷雾干燥单元操作	23
实训五 冷冻干燥单元操作	25
实训六 新型膜分离技术生产医药用水单元操作	28
实训七 二氧化碳超临界萃取单元操作	39
参考文献	43
第三章 GMP 药物制剂车间设计	44
第一节 概述	44
第二节 实训实例	46
实例一 固体制剂车间设计	46
实例二 注射剂车间设计	49
实例三 中药提取车间设计	53
附录 药品 GMP 认证检查项目注释（部分）	57
参考文献	62
第四章 药品质量检测与药品质量控制综合实训	64
第一节 药品质量检测与药品质量控制基本知识	64
第二节 药品质量检验基本操作技术	71
第三节 实训项目	74
实训一 常用容量仪器的清洗和使用	74

实训二	容量仪器的校准	77
实训三	乙二胺四乙酸二钠标准溶液的配制与标定	78
实训四	复方甘草片中吗啡的薄层鉴别	80
实训五	葡萄糖酸钙口服溶液相对密度和 pH 值的检查	81
实训六	生物学检测技术实训——注射用法莫替丁的无菌检查	82
实训七	药品生产环境监测技术实训	85
参考文献		87
第五章 医药电子商务实训		88
第一节	电子商务相关知识	88
第二节	实训项目	100
实训一	网络使用实训——网页制作	100
实训二	CA 认证	102
实训三	网上支付及单证处理	114
实训四	网上交易	119
实训五	搜索引擎竞价排名实训	134
实训六	投标人投标报价操作实训	138
实训七	医药电子商务创业实训	146
参考文献		149
第六章 医院药房实习		150
第一节	医院药剂科实习	152
第二节	门诊西药房实习	154
第三节	门诊中药房实习	159
第四节	住院（中心）药房实习	165
第五节	制剂部（科）及药库实习	167
第六节	临床药学与临床药理实验室见习	174
附录	学生校外实习安全责任书	182
参考文献		183
第七章 中药综合实习		184
第八章 大学生科技创新实践		189
第九章 毕业设计（论文）的实施		192

第一章 综合性实验设计

第一节 概 述

制药工程专业的综合实验是在完成本专业理论课及实践课基础上,开设的一门综合性实验课程,包括药物临床前研究过程的各个部分和药物制备的工艺过程,通过运用专业知识对每一过程的实验进行设计,并经过实验进行验证,培养学生的专业知识在制药过程中的综合应用的能力。

一、综合性实验

综合性实验是指在学生具有一定基础知识和基本操作技能的基础上,运用多门课程的综合知识对学生实验技能和实验方法进行综合训练的一种复合性实验。开设综合性实验的目的是对学生的实验技能进行综合训练,培养学生的综合分析能力、实验动手能力、数据处理能力以及查阅资料的能力。

综合性实验的综合特征主要体现在以下几个方面。

(1) 实验内容的复合性 实验内容的复合性是综合性实验的重要特征,旨在培养学生对知识的综合能力和综合知识的应用能力。实验内容一般为涉及本课程的知识综合或系列课程知识综合,具体是指能将一门课程中两个及以上的知识点有机结合,或者属于两门及以上课程的知识点的有机结合的实验。

(2) 实验方法的多元性 即综合运用两种或两种以上的基本实验方法完成同一个实验,培养学生运用不同的思维方式和不同的实验原理综合分析问题、解决问题的能力,掌握不同的实验方法。

(3) 实验手段的多样性 综合运用两种或两种以上的实验手段完成同一个实验,培养学生从不同的角度,通过不同的手段分析问题、解决问题,掌握不同的实验技能。

(4) 人才培养的综合性 综合性实验的目的在于通过实验内容、方法、手段的综合性,培养学生掌握综合知识,综合考虑问题的思维方式、运用综合的方法、手段分析问题、解决问题,达到能力、素质的综合培养。

二、综合性设计性实验

设计性实验是指给定实验目的、要求和实验条件,由学生自行设计实验方案、选择仪器并加以实现的实验。开设设计性实验的目的在于激发学生学习的主动性和创新意识,培养学生独立思考、综合运用知识、提出问题和解决复杂问题的能力。

开设综合性设计性实验是由指导教师根据教学要求提出实验目的和实验要求,并给出实验室所能提供的实验仪器设备、器件、药品、试剂、材料等实验条件,由学生运用已掌握的基本知识、基本原理和实验技能,通过查阅有关的文献,进行综合整理,提出实验的具体方案、拟定实验步骤、选定仪器设备(或器件、药品、试剂和材料等)、独立完成实验操作、

记录实验数据、绘制图表、分析实验结果等。实验的过程能充分发挥学生的主观能动性，引导学生创新性思维，体现科学精神。

制药综合性设计性实验是在学习了药物化学、药物分析学、药剂学、天然药物化学等课程基础上，将相互有联系的课程结合在一起，对学生进行专业实验训练，按照新药研究的过程安排实验内容。

在此基础上开设跨学科的综合性与设计性实验，从而培养学生科学实验的思维与方法，让学生学习从被动变为主动，提高学生学习兴趣和动脑、动手能力，提高学生专业素质。

第二节 综合性实验设计思路与方法

制药过程的综合实验，可以从多方面为出发点，包括以化学原料为起始的合成药物，经过合成、制剂、成品分析、质量标准建立过程等；还包括以中药和天然药为起始的天然药物，经过提取纯化、制剂、成品分析、质量标准建立等过程；以及以生物发酵为起始点的生物制药过程。通过前述多方面的训练，可培养学生对进行药物临床前研究的实验设计的基本能力，为即将从事的药物研究和相关工作打下良好基础。

一、药物研究基本知识

药品在国内市场进行销售和临床应用前，需要在国家相关管理部门中国食品药品监督管理局（SFDA）进行注册。药品注册的条件是要经过一系列的研究工作，保证药品的安全性、有效性。对药品进行注册而进行的药物研究分为临床前研究和临床研究两部分，任务是发现新药和评选新药。通过临床前研究可以确定一个新的化合物或活性成分是否具备进入临床试验的条件。

药物临床前研究，包括药物的合成工艺；提取方法、理化性质及纯度、剂型选择、处方筛选、制备工艺、检验方法、质量指标、稳定性、药理、毒理、动物药代动力学研究等。中药制剂还包括原药材的来源、加工及炮制等的研究；生物制品还包括菌毒种、细胞株、生物组织等起始原材料的来源、质量标准、保存条件、生物学特征、遗传稳定性及免疫学的研究等。进一步归纳一下药物临床前研究包括：药学研究、药理学研究和毒理学研究。

药学研究的药物包括化学药、中药和天然药物、生物制品的研究。

药学研究是新药临床前研究的主要内容之一，是由原药材、原材料、原料经一系列物理、生物、化学过程的制剂成型过程，是最终得到产品的药物制备过程研究，为后续的药理毒理研究、临床试验研究提供受试药物。药学研究主要分为工艺研究、质量控制及稳定性研究三方面，具体包括中药天然药物原料药的鉴定与前处理，生物制品菌毒种、细胞株、生物组织等起始原材料的来源、质量标准及生物学特征研究等，化学原料药的制备工艺研究、结构确证研究，中药天然药物、化学药和生物制品的制剂剂型、处方和制备工艺研究、中试研究、质量研究和质量标准的制定、稳定性研究等。其中原料药概念包括药材（含饮片）、提取物（含有效部位、有效成分）、化学药等。

国家食品药品监督管理局对药品的注册有相关的规定，根据《药品注册管理办法》规定药品注册临床前需要完成相关的研究工作，根据药品的分类完成相应的项目。

二、药物综合性设计性实验的思路与方法

本教材的综合性设计性实验思路主要根据药品注册的药学研究部分为主要内容,包括工艺研究、质量控制及稳定性研究部分。

(一) 工艺研究

工艺研究是药学研究的主要内容之一,一般应包括:制剂处方、制法、工艺流程、工艺合理性考察、中试资料及参考文献等内容。工艺合理性考察应包括剂型选择、提取、分离与纯化、浓缩与干燥及成型工艺等。药品注册时申报的研究资料必须以原始实验数据和结果为基础,要求数据真实准确、图表清晰、结论合理。工艺流程图应直观简明地列出工艺条件及主要技术参数。

1. 中药天然药物制剂工艺

包括提取、纯化、浓缩、干燥和成型。

(1) 提取、纯化工艺 中药天然药物成分复杂,为了提高疗效、减小服用量、便于制剂,除了少数药材(贵重、稀有药材)可直接使用粉末外,药材一般需要经过提取、纯化处理,这是中药天然药物制剂特有的工艺步骤,提取、纯化工艺的合理性、技术的正确运用与否将直接关系到药材的充分利用和制剂疗效的充分发挥。

中药天然药物提取纯化的工艺研究,就是根据临床用药和制剂要求,用适宜溶剂和方法从药材中富集有效物质、除去杂质的过程。提取时应尽可能多地提取出有效成分,或根据某一成分或某类成分的性质提取目的物;纯化应依据中药传统用药经验或根据提取物中已确认的一些有效成分的存在状态、极性、溶解性等特性,设计科学、合理、稳定、可行的提取纯化工艺。应设计有针对性的试验,考察提取纯化方法各步骤的合理性及所测成分的保留率。

可以从三个方面完成提取纯化工艺的考察。

第一, 药材的前处理。

中药材的前处理是根据方剂对药性的要求,药材质地、特性和不同提取方法的需要,对药材进行的处理,一般包括对药材进行净制、切制、炮制、粉碎等加工前处理,这是保障制剂质量的基础。凡需特殊炮制的药材,应说明炮制目的,提供方法依据。

第二, 提取、纯化工艺路线选择。

根据方剂的功能、主治,通过文献资料的查阅,分析每味中药天然药物的有效成分与药理作用,结合临床要求与新药类别、所含有效成分或有效部位的理化性质,再根据提取原理与预试验结果,选择适宜的提取方法,设计合理的工艺路线。

中药天然药物成分复杂、药效各异,组成复方并非药物的简单相加,因此对复方中药天然药物一般应复方提取。

常见的工艺路线有:药材粉碎为细粉;药材水煎煮,再醇沉;药材醇回流或渗漉,再水沉;药材水蒸气蒸馏提取挥发油;其他提取方法如酸水、碱水、酶解及超临界提取等,为了强化提取还可以进行超声和微波强化提取、超高压提取等。在保证制剂产品质量的前提下,工艺步骤越简洁越好。工艺路线的合理性是决定制剂产品质量的关键。

第三, 提取、纯化工艺参数的确定。

应根据纯化的目的、可采用方法的原理和影响因素进行选择。一般应考虑:拟制成的剂

型与服用量、有效成分与去除成分的性质、后续制剂成型工艺的需要、生产的可行性、环保问题等。并通过有针对性的试验，考察各步骤有关指标的情况，以评价各步骤工艺的合理性，选择可行的工艺条件，确定适宜的工艺参数，从而确保生产工艺和药品质量的稳定。

(2) 浓缩、干燥工艺 浓缩、干燥工艺应主要依据提取物的理化性质，其中成分的稳定性，制剂的要求，影响浓缩、干燥效果的因素来选择相应工艺路线，并对工艺参数进行优化，使所得物达到要求的相对密度或含水量，以便于制剂成型。对含有热不稳定成分、易熔化物料的浓缩与干燥，尤其需要注意方法的选择，以保障浓缩物或干燥物的质量。常用浓缩、干燥方法有常压浓缩、减压浓缩、真空恒温干燥、喷雾干燥、冷冻干燥等。

(3) 制剂成型工艺 制剂成型性应在提取制备工艺技术条件稳定与制剂原料质量合格的前提下进行，包括剂型选择的依据、制剂处方设计和制剂成型工艺研究等基本内容。

剂型选择：剂型选择以满足临床医疗需要为宗旨。在充分考虑剂型选择的科学性、合理性、必要性的基础上，充分发挥各类剂型的特点，尽可选用新剂型，以达到疗效高、剂量小、毒副作用小、储运方便、携带方便、使用方便的目的。

制剂处方设计：根据制剂原料性质、剂型特点、临床用药要求、给药途径等，筛选适宜的辅料，确定制剂处方。制剂处方研究是制剂研究的重要内容。应首先研究与制剂成型性、稳定性有关的原辅料的物理化学性质及其影响因素，然后根据在不同剂型中各辅料作用的特点，建立相应的评价指标与方法，有针对性地筛选辅料的种类与用量。制剂处方量应以1000个制剂单位（片、粒、克、毫升等）计，写出辅料名称及用量，明确制剂分剂量与使用量确定的依据。

在进行处方设计时，需要考虑制剂原料的性质对制剂工艺、辅料、设备的要求的影响，这在很大程度上决定了制剂成型的难易。例如，用于制备固体制剂的原料，应主要了解其溶解性、吸湿性、流动性、稳定性、可压性、堆密度等内容；用于制备口服液体制剂的原料，应主要了解其溶解性、酸碱性、稳定性以及嗅、味等内容。

以有效成分或有效部位为制剂原料的，应加强其与辅料的相互作用的研究，必要时还应了解其生物学性质。

辅料除具有赋予制剂成型的作用外，还可能改变药物的理化性质，调控药物在体内的释放过程，影响甚至改变药物的临床疗效、安全性和稳定性等。

辅料选择一般应考虑以下原则：满足制剂成型、稳定、作用特点的要求，不与药物发生不良相互作用，避免影响药品的检测。根据中药天然药物的特点，制剂处方应能在尽可能少的辅料用量下获得良好的制剂成型性。

在制剂成型工艺的研究中，应重视辅料的选择和新辅料的应用。所用辅料应符合药用要求。

2. 化学原料药制备工艺研究

化学原料药的制备是化学药物研究和开发的基础，是新药研发的起始阶段，其主要目的是为药物研发过程中药理毒理、制剂、临床等研究提供合格的原料药，为质量研究提供信息，通过对工艺全过程的控制保证生产工艺的稳定、可行，为上市药品的生产提供符合要求的原料药。

按照原料药制备的研发过程，原料药工艺研究的基本内容包括工艺的选择、起始原料和试剂的要求、工艺数据的积累、中间体的要求、工艺的优化与中试、杂质的分析、原料药结

构确证、“三废”的处理、工艺综合分析等方面。

3. 化学药制剂工艺研究

原料药必须制成适宜的剂型才能用于临床。制剂工艺研究的目的是要保证药物的安全、有效,稳定、使用方便。如果剂型选择不当,处方、工艺设计不合理,对产品质量会产生一定的影响,甚至影响到产品的药效及安全性。因此,制剂工艺研究在药物研发中占有十分重要的地位。

药物剂型种类很多,制剂工艺也各有特点,研究中会面临许多具体情况和特殊问题。但制剂研究的总体目标是一致的,即通过一系列研究工作,保证剂型选择的依据充分、处方合理、工艺稳定、生产过程能得到有效控制、适合工业化生产。

化学药制剂研究的基本内容与天然药的制剂成型相同包括:①剂型的选择;②处方研究;③制剂工艺研究。

4. 生物制品工艺研究

生物制品是以微生物、细胞、动物或人源组织和体液等为原料,应用传统技术或现代生物技术制成,用于人类疾病的预防、治疗和诊断。人用生物制品包括:细菌类疫苗(含类毒素)、病毒类疫苗、抗毒及抗血清、血液制品、细胞因子、生长因子、酶、体内及体外诊断制品,以及其他生物活性制剂,如毒素、抗原、变态反应原、单克隆抗体、抗原抗体复合物、免疫调节剂及微生物制剂等。

生物制品相对于中药天然药物、化学药物而言,在生物学、理化性质及制备工艺方面均具有显著的特点。

(1) 生物学特点

① 种属差异:生物制品在不同动物种属的作用靶点(例如受体)存在结构差异,或信号传导通路不同,从而可表现出不同的反应类型。

② 免疫原性:是指机体受刺激后产生的对该抗原的特异的适应性免疫应答。许多人源性大分子(蛋白质和多肽)制品对试验动物而言都是异源分子,可存在免疫原性,如抗体的产生。

③ 多功能性:多肽和蛋白质类生物制品往往具有广泛的作用靶点和病理、生理、药理作用,这与其在体内受体的多器官广泛分布有关,有时可能出现严重的非预期不良反应。

(2) 理化性质特点 显著的生理活性,针对性强,用量少。生物制品通常是生物体内存在的维持正常代谢的各种生理活性物质,功能性强,具有高效的药理活性,几毫克即发挥治疗作用。

生理活性物质含量低、结构复杂、稳定性差,如胰腺中胰岛素含量为0.002%,纯度要求又很高,分离纯化工艺十分复杂;分子量大,组成结构复杂,有严格空间构象和特定活性中心,易受光、热、辐射、重金属、酸碱等破坏失活,稳定性差。

(3) 工艺特点 生物原料及产品均极易染菌腐败分解,产生有毒物质、热原或致敏物质等,因此从原料、制造、工艺过程、制剂、储存、运输和使用多个环节,无菌操作要求均十分严格。同时,生物制品大多为蛋白质或多肽及其修饰物,结构复杂易变性失活,对光、热、辐射、重金属、酸碱敏感,稳定性差,在整个工艺流程中要求十分严格,特别是要求低温操作。

根据生物制品的用途、生物材料和剂型特点,不同的生物制品有不同的制备工艺,通常包括生产用原材料研究、菌毒种研究、生产用细胞基质研究、原液或原料生产工艺研究、制剂处方及工艺研究等内容。

原液生产工艺的研究包括:菌毒种接种、细胞复苏、培养条件、发酵条件、灭活或者裂解工艺的条件、除菌工艺、活性物质的提取纯化、对人体有潜在毒性物质的去除、原液原料鉴定等内容和优化工艺的主要技术参数。

(二) 质量控制

药品的质量控制是以药品的标准为基准而进行,国家药品标准,是指国家食品药品监督管理局颁布的《中华人民共和国药典》、药品注册标准和其他药品标准,其内容包括质量指标、检验方法以及生产工艺等技术要求。

新药的质量研究与质量标准的制定是新药研发的主要内容之一,在新药的研发过程中需对其质量进行系统、深入的研究,制定出科学、合理、可行的质量标准,并不断地修订和完善,以控制药物的质量,保证其在有效期内安全、有效。

当然,药品质量标准只是控制产品质量的有效措施之一,药物的质量还要靠实施《药品生产质量管理规范》及工艺操作规程进行生产过程的控制。只有将质量标准的终点控制和生产的过程控制结合起来,才能全面地控制产品的质量。

新药质量标准中的各项内容都应做细致的考察及试验,各项试验数据要求准确可靠,以保证药品质量的可控性和重现性。

1. 中药天然药物质量标准研究

中药天然药物质量标准研究分为药材和制剂两部分,如中药材已有法定标准,即国家或省市地方药材标准,只需提供药材标准来源。

(1) 药材质量标准 药材质量标准,通常包括药材名称、汉语拼音、药材拉丁名、来源、性状、鉴别、检查、浸出物、含量测定、炮制、性味与归经、功能与主治、用法与用量、注意及储藏等项。有关质量标准的书写格式,可参照 2010 版《中华人民共和国药典》(简称《中国药典》)(一部)。

(2) 提取物、有效部位、有效成分质量标准 有效成分是指从植物、动物、矿物等物质中提取得到的天然的单一成分,其含量应当占总提取物的 90% 以上。有效成分质量标准可参考化学原料药要求,首先必须确证化学结构,在结构确证基础上制定质量标准。主要包括成分名称、化学结构式、分子式、分子量、化学名;含量限度;性状、理化性质;鉴别;检查(纯度检查及与产品质量相关的检查项等);含量(效价)测定;储藏;制剂;有效期等内容。其中检查项主要包括酸碱度(主要对盐类及可溶性原料药)、干燥失重或水分等。

有效部位是指从单一植物、动物、矿物等物质中提取的一类或数类成分,其含量应占总提取物的 50% 以上;提取物是指从单一植物、动物、矿物等物质中、通过溶媒或水蒸气蒸馏等方法提取浓缩得到的混合组分。有效部位和提取物质量标准的内容可参考制剂标准,一般包括名称、制法、性状、鉴别、检查、浸出物、含量测定、功能与主治、用法与用量、注意、储藏等项目。其中有效部位含量测定的结果(一类或数类成分)应占总提取物的 50% 以上。

(3) 制剂的质量标准 中药天然药物制剂必须在处方固定和原料(净药材、饮片、

提取物、有效部位、有效成分)质量、制备工艺稳定的前提下方可拟订质量标准草案,质量标准应确实反应和控制最终产品质量。质量标准的内容一般包括名称、汉语拼音、处方、制法、性状、鉴别、检查、浸出物、含量测定、功能与主治、用法与用量、注意、规格、储藏、有效期等项目。有关质量标准的书写格式,可参照现行版《中华人民共和国药典》。

2. 化学药物质量标准

化学药物质量标准分为原料药质量标准和制剂质量标准,二者有相同的质量研究内容,如鉴别、检查、含量测定,但侧重又有所不同,如原料药侧重结构确证、相关物质检查,而制剂则侧重辅料对药物的影响、性状等。

药物的质量研究是质量标准制定的基础,质量研究的内容应尽可能全面,既要考虑一般性要求,又要有专属性。首先,应根据研制药物的特性确定质量研究的内容。原料药一般考虑其结构特征、理化性质;制剂则应考虑不同剂型的特点、临床用法及辅料对制剂安全性和有效性的影响;复方制剂还应考虑不同成分之间的相互作用等。其次,根据制备工艺确定质量研究的内容。原料药通常考虑在制备过程中所用的起始原料及试剂、制备中间体及副反应产物,以及有机溶剂等对终产品质量的影响等;制剂通常考虑所用辅料、不同工艺的影响,以及可能产生的降解产物等。再次,还应参考药物稳定性的研究结果。如应考虑在储藏过程中质量可能发生的变化和直接接触药品的包装材料对产品质量的影响等。

针对研究药品的质量控制方法,如鉴别、检查和含量测定等,应明确方法选择的依据并通过充分的方法学验证其可行性,方法应符合“准确、灵敏、简便、快速”的原则,要有一定的适用性和重现性,同时还应考虑原料药和其制剂质量标准的关联性。原料药和制剂的质量研究的主要内容包括性状、鉴别、检查和含量测定等几个方面。

3. 生物制品质量控制研究

生物制品质量研究包括制品的理化特性分析、结构确证、鉴别试验、纯度测定、原液或制剂中有效成分的含量测定及生物活性测定等方面。

生物制品中许多是蛋白质或多肽及其修饰物,相对分子质量相对较大,结构复杂,易受生产工艺的影响,现有的理化方法和手段不能完全进行产品的终点控制,因此,生物制品质量控制的显著特点就表现在质量控制的过程性和生物活性检测的重要性。

(三) 稳定性研究

药物的稳定性是指药材、原料药及制剂保持其物理、化学和生物学性质的能力。稳定性研究的目的是考察药材、原料药或制剂的性质在温度、湿度、光线等条件的影响下随时间变化的规律,为药品的生产、包装、储存、运输条件和有效期的确定提供科学依据,以保障临床用药安全有效。

稳定性研究是药品质量控制研究的主要内容之一,与药品质量研究和质量标准的建立紧密相关。

根据研究目的和条件的不同,稳定性研究可分为影响因素试验、加速试验和长期试验。

1. 影响因素试验

影响因素试验是在剧烈条件下探讨药物的稳定性,目的是了解影响药物稳定性的因素及

药物可能的降解途径和降解产物,为制剂处方设计、工艺筛选、包装材料和容器的选择、储存条件的确定、有关物质的控制等提供依据。同时为加速试验和长期试验应采用的温度和湿度等条件提供依据,还可为分析方法的选择提供依据。

影响因素试验一般包括高温试验、高湿试验、光照试验。一般将原料药供试品置适宜的容器中(如称量瓶或培养皿),摊成 $\leq 5\text{mm}$ 厚的薄层,疏松原料药摊成 $\leq 10\text{mm}$ 厚的薄层进行试验。对于口服固体制剂产品,一般采用除去内包装的最小制剂单位,分散为单层,置适宜的条件下进行。如试验结果不明确,应加试两个批号的样品。

(1) 高温试验 供试品置密封洁净容器中,在 60°C 条件下放置10天,分别于第5天和第10天取样,检测有关指标。如供试品发生显著变化,则在 40°C 下同法进行试验。如 60°C 无显著变化,则不必进行 40°C 试验。

(2) 高湿试验 供试品置恒湿密闭容器中,于 25°C 、相对湿度 $90\%\pm 5\%$ 条件下放置10天,分别于第5天和第10天取样检测。检测项目应包括吸湿增重项。若吸湿增重 5% 以上,则应在 25°C 、相对湿度 $75\%\pm 5\%$ 条件下同法进行试验;若吸湿增重 5% 以下,且其他考察项目符合要求,则不再进行此项试验。液体制剂可不进行此项试验。

恒湿条件可采用恒温恒湿箱或通过密闭容器下部放置饱和盐溶液来实现。根据不同的湿度要求,选择 NaCl 饱和溶液($15.5\sim 60^{\circ}\text{C}$,相对湿度 75%)或 KNO_3 饱和溶液(25°C ,相对湿度 92.5%)。

(3) 光照试验 供试品置光照箱或其他适宜的光照容器内,于光照度 $(4500\pm 500)\text{lx}$ 条件下放置10天,分别于第5天和第10天取样检测。

2. 加速试验

加速试验是在加速、超常条件下进行的药物稳定性试验,目的是在较短的时间内,通过加快市售包装中原料或制剂的化学、物理和生物学方面变化速度来考察药品稳定性,对药品在运输、保存过程中可能会遇到的短暂的超常条件下的稳定性进行模拟考察,为制剂设计、质量评价和包装、运输、储存条件等提供试验依据,并初步预测样品在规定的储存条件下的长期稳定性。

加速试验一般取拟上市包装的三批样品进行,建议在比长期试验放置温度至少高 15°C 的条件下进行。一般选择 $(40\pm 2)^{\circ}\text{C}$ 、相对湿度 $75\%\pm 5\%$ 条件下进行6个月试验。在试验期间第0、1、2、3、6个月末取样检测考察指标。如在6个月内供试品经检测不符合质量标准要求或发生显著变化,则应在中间条件 $(30\pm 2)^{\circ}\text{C}$ 、相对湿度 $65\%\pm 5\%$ (可用 NaClO_4 饱和溶液,相对湿度 64.8% , 30°C)同法进行6个月试验。

3. 长期试验

长期试验是在接近药品的实际储存条件下或上市药品规定的储存条件下进行的稳定性试验,目的是考察药品在运输、保存、使用过程中的稳定性,能直接反映药品稳定性特征,是确定有效期和储存条件的最终依据。

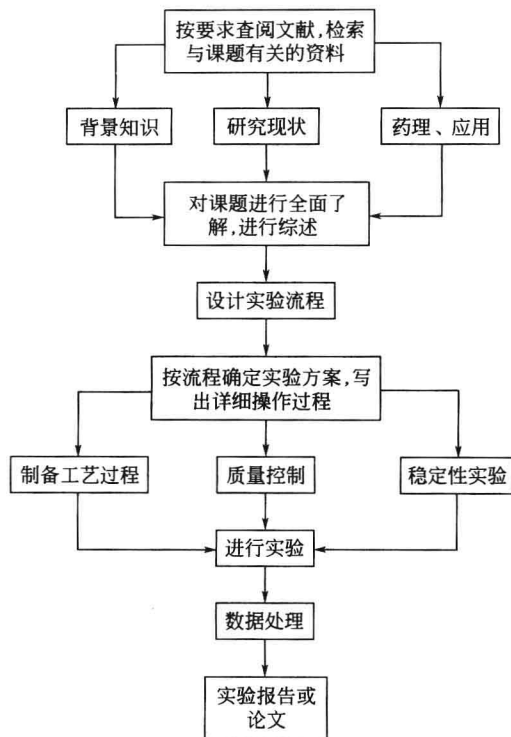
取三批样品在 $(25\pm 2)^{\circ}\text{C}$ 、相对湿度 $60\%\pm 10\%$ 条件进行试验,取样时间点在第一年一般为每3个月末一次,第二年每6个月末一次,以后每年末一次。

对温度敏感药物的长期试验可在 $(6\pm 2)^{\circ}\text{C}$ 条件下进行试验;对采用半通透性的容器包装的药物制剂,长期试验应在 $(25\pm 2)^{\circ}\text{C}$ 、相对湿度 $40\%\pm 10\%$ 的条件下进行。

上述过程是药物研究的药学研究部分的思路与内容,是制药工程专业综合实验的主要内

容，学生在进行实验设计时的思路即可按此过程考虑，有条件的学校可按上述思路进行综合实验的安排，或根据情况选择适当的内容进行安排。

综合性实验的设计过程可用下面图示表示。



综合性实验设计流程图

第三节 综合性设计性实验项目

实验一 三黄片的制备及质量控制

片剂是最常用的剂型之一。三黄片是《中国药典》收录的品种，是一种常用药物。要求学生根据药典要求设计三黄片的处方、制备工艺、质量控制方法及稳定性实验。

一、实验目的

1. 掌握中药片剂处方设计要点和制备方法。
2. 掌握片剂质量标准的内容和进行质量控制的方法。
3. 了解影响片剂质量的因素。

二、实验要求

1. 学生根据要求查阅文献，了解关于三黄片的背景知识，检索与课题有关的资料，明确实验设计的思路与基本方法，拟定初步实验计划。
2. 学生制订各自的计划、详细实验方案，包括：仪器、药品、试剂工艺过程流程图和具体实验方案、预期实验结果、数据统计方法。
3. 将实验方案提交指导教师进行审阅，指导老师进行修改，提出修改意见，完善实验

方案,在指导教师批准后,开始准备实验。

4. 学生提交实验用仪器、药品清单,由实验室教师准备。

5. 按拟定的实验方案进行实验,观察实验现象、对实验数据做详细记录。根据实验情况,随时进行调整和改进实验。

三、设计并完成实验内容

1. 查阅文献

对三黄片的背景知识、处方组成、处方来源、功能主治、药效药理作用、制备工艺等做全面了解,写出关于三黄片的文献综述。

2. 三黄片的制备工艺流程设计

根据查阅的文献,参考《中国药典》,对制备过程进行设计,以流程图表述。

3. 实验方法设计

① 设计出制备三黄片的每一步操作,包括处方中每一味药材的处理、提取、纯化方法。

② 设计出三黄片质量控制方法,确定质控的指标成分、测定方法。

③ 设计三黄片的质量评价方法,包括性状、鉴别、检查、含量测定。

④ 稳定性试验设计,根据实验情况设计高温高湿试验的实验方法。

4. 实验准备

学生将设计的实验方案提交实验老师,进行审阅,在老师指导下进行修改,直到方案可行。提交实验需要的仪器和药品,由实验老师准备。

5. 进行实验

学生根据各自设计的方案,领取实验所需的仪器和药品进行实验,实验中主要观察,并根据实验进行修正和调整实验方案,做好记录。

6. 实验结果总结

将实验数据进行整理,按一定方法进行数据处理,分析总结,得出结论。

7. 完成实验论文或实验报告

按科研论文的撰写方法,写出科研小论文。

四、思考题

1. 片剂的质量控制项目有哪些?

2. 影响片剂质量的因素有哪些?

实验二 补骨脂巴布膏的制备

补骨脂是治疗白癜风的单味中药,在临床上得到了广泛应用并具有较好的疗效。但是,目前国内外补骨脂或其成分补骨脂素的外用制剂主要以酊剂为主,存在着使用不方便的缺点;而且制备工艺简单粗放,使制剂的有效成分含量、透皮吸收程度、稳定性等指标难以满足要求。为了开发更方便有效的剂型,提高补骨脂制剂的研制水平,对补骨脂的透皮制剂进行设计和研究。

一、实验目的

1. 了解透皮制剂的特点及应用范围。

2. 掌握透皮制剂的类型,掌握其中一种或几种类型的透皮制剂的制备方法。