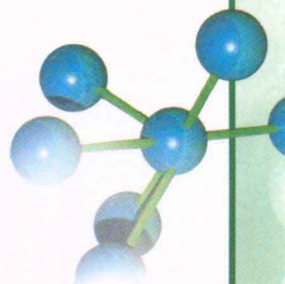




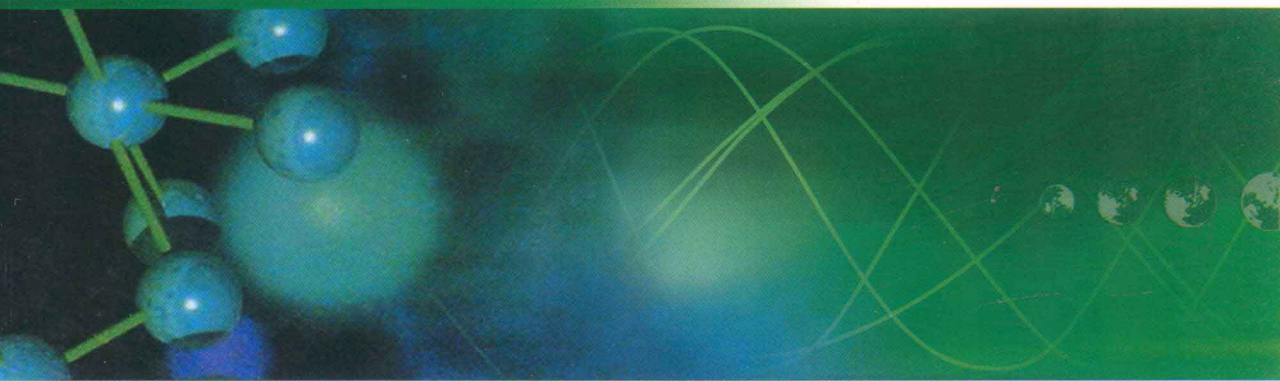
高职高专工学结合医药类规划教材



药品质量检测技术综合实训

Pharmaceutical Quality Detection and
Technology Comprehensive Practical Training

■ 主 编 丁 丽



ZHEJIANG UNIVERSITY PRESS
浙江大学出版社

高职高专工学结合医药类规划教材

**Pharmaceutical quality detection and
technology comprehensive practical training**

药品质量检测技术综合实训

主 编 丁 丽

副主编 于 森 吴惠芳



ZHEJIANG UNIVERSITY PRESS
浙江大学出版社

图书在版编目(CIP)数据

药品质量检测技术综合实训 / 丁丽主编. —杭州:
浙江大学出版社, 2013. 5
ISBN 978-7-308-11428-8

I. ①药… II. ①丁… III. ①药物—质量检验—高等
职业教育—教材 IV. ①R927. 11

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2013) 第 092876 号

药品质量检测技术综合实训

主 编 丁 丽

丛书策划 阮海潮 (ruanhc@zju. edu. cn)
责任编辑 阮海潮
封面设计 春天书装
出版发行 浙江大学出版社
(杭州市天目山路 148 号 邮政编码 310007)
(网址: [http://www. zjupress. com](http://www.zjupress.com))
排 版 杭州好友排版工作室
印 刷 杭州杭新印务有限公司
开 本 787mm×1092mm 1/16
印 张 15
字 数 374 千
版 印 次 2013 年 5 月第 1 版 2013 年 5 月第 1 次印刷
书 号 ISBN 978-7-308-11428-8
定 价 30.00 元

版权所有 翻印必究 印装差错 负责调换
浙江大学出版社发行部邮购电话(0571)88925591

总 序

近几年,医药高职高专教育发展势头迅猛,彰显出了强大的生命力和良好的发展趋势。《国家中长期教育改革和发展规划纲要(2010—2020年)》指出,要大力发展职业教育,培养创新型、实用型、复合型人才,培养学生适应社会和就业创业能力。高职教育培养生产、服务、管理等一线岗位的高端技能型人才,目标科学明确,满足适应了医药行业企业发展的迫切需要。而培养面向一线工作的高端技能型人才不仅要有扎实的理论基础,更要掌握熟练的实践操作技能,同时还应具备良好的职业素养和心理素质。

医药行业是涉及国民健康、社会稳定和经济发展的一个多学科先进技术和手段高度融合的高科技产业群体。医药类高职院校学生更应树立医药产品质量第一的安全意识、责任意识,更要着重强调培养学生钻研业务的研究能力、质量控制方面的职业知识及一专多能的职业能力。

为创新医药高职高专教育人才培养模式,探索职业岗位要求与专业教学有机结合的途径,浙江医药高等专科学校根据高端技能型人才培养的实际需要,以服务为宗旨,以就业为导向,依托宁波市服务型重点建设专业“医药产销人才培养专业群”的建设,推进教育教学改革,组织教学和实践经验丰富的相关教师及行业企业专家编写了一套体现医药高职高专教育教学理念的优质教材,贴近岗位、贴近学生、贴近教学。

本套教材具有以下几个特点:一是内容上强调需求。在内容的取舍上,根据医药学生就业岗位所需的基本知识技能和职业素养来选择和组织教材内容;二是方法上注重应用。教材力求表达简洁、概念明确、方法具体,基本技能可操作性强,让学生易于理解、掌握和实践。三是体例上实现创新。教材内容编排实现项目化,按照工学结合的教学模式,突出“案例导入”、“任务驱动”、“知识拓展”、“能力训练”等模块。

浙江医药高等专科学校作为教育部药品类专业教指委的核心院校,在医药高职高专教育中不断探索,不断前行,取得了一系列标志性的成果,教育质量不断提高,校企合作不断深入。本套教材是学校教师多年教学和实践经验的体现,教材体现了新的高职高专教育理念,满足了专业人才培养的需要。



《高职高专工学结合医药类规划教材》

编委会名单

主 任 崔山风

委 员 (以姓氏笔画为序)

丁 丽 王国康 王麦成

叶丹玲 叶剑尔 纪其雄

吴 锦 何军邀 张佳佳

张晓敏 夏晓静 秦永华

虞 峰

秘 书 陈汉强

《药品质量检测技术综合实训》

编委会名单

主 编 丁 丽

副主编 于 森 吴惠芳

编 者 (以姓氏笔画为序)

丁 丽(浙江医药高等专科学校)

于 森(沈阳药科大学高等职业技术学院)

马铭研(浙江医药高等专科学校)

叶丹玲(浙江医药高等专科学校)

吴惠芳(浙江医药高等专科学校)

张佳佳(浙江医药高等专科学校)

俞松林(浙江医药高等专科学校)

钱 江(浙江医药高等专科学校)

秦 刚(宁波大红鹰药业有限公司)

曹 琳(宁波市药品检验所)

黄越燕(嘉兴学院)

前 言

长期以来,实训教学并不被重视。在实际工作中,对其改革只是单纯地增加实训的课时,实训内容与实验内容重复,并且没有针对性,加上仪器配备不够、实训场地紧张、师资不足及缺乏行之有效的教学手段与教学方法等问题,实训的效果无法达到。如何科学设置教学内容,推行“双证书”制度,实现专业课程内容与职业标准对接,深化专业教学改革,创新课程体系和教材,提高学生职业能力和竞争力是亟待解决的问题。

为了建立完善的实践训练体系,与药物质量检验专业调整后的人才培养目标相匹配,与社会职业资格证书制度接轨,进一步推进药品质量检测技术实训课程改革与教材建设,我们对制药企业调研的结果进行了分析,同时注意与药物检测技术、仪器分析、中药制剂分析和医药基础化学等课程内容相衔接,在此基础上设置了本教材的内容。我们根据药品检测岗位的要求,同时注重可行性与实用性,设计十个项目,34 个任务,分别包括药品质量检验的必备知识、基本技能训练、仪器操作训练、原料药的质量检验、药用中间体的质量检验、片剂的质量检验、胶囊剂的质量检验、注射剂的质量检验、药用辅料的质量检验、包装材料的质量检验。本教材为项目化教材,每项任务中均有案例,教师教学时可导入案例,引出任务,学生可以根据任务进行实践内容的选择,从而增加学生的自主性。

本书由浙江医药高等专科学校丁丽老师负责编写项目三与项目四,并对全书进行统稿、修改;浙江医药高等专科学校吴惠芳老师负责编写项目一与项目五、附录四十三至四十六;浙江医药高等专科学校钱江老师负责编写项目二与项目三;浙江医药高等专科学校俞松林老师负责编写项目六;浙江医药高等专科学校马铭研老师负责编写项目八;嘉兴学院黄越燕老师负责编写项目七;沈阳药科大学高等职业技术学院于森、宁波大红鹰药业有限公司的秦刚老师负责编写项目九与项目十;浙江医药高等专科学校丁丽老师、张佳佳老师及宁波大



红鹰药业有限公司的秦刚老师负责编写附录一至三十五、附录四十四至五十二;浙江医药高等专科学校叶丹玲老师及宁波市药品检验所的曹琳老师负责编写附录三十六至四十二。在此对各位教师的辛勤付出表示衷心的感谢。

本教材适合高职高专院校药品质量检测技术、药物制剂、化学制药技术等专业学生使用,也可供医药行业职业培训及药品检验工作者参考。

由于编者初次编写实训教材,且水平有限,书中不妥之处在所难免,敬请读者批评指正。

编 者

2013 年 4 月

目 录

项目一 药品质量检验的必备知识	1
任务一 药品质量检验的工作程序	1
任务二 药品生产企业质量标准体系与标准操作规程(SOP)	5
任务三 实验室安全管理制度	8
项目二 基本技能训练	12
任务一 分析天平的使用与维护保养	12
任务二 玻璃仪器洗涤、干燥、保管与使用	14
任务三 滴定液的配制与标定	17
项目三 仪器操作训练	20
任务一 旋光仪的使用	20
任务二 紫外分光光度计的使用	21
任务三 红外分光光度计的使用	23
任务四 原子吸收分光光度计的使用	25
任务五 高效液相色谱仪的使用	27
任务六 气相色谱仪的使用	30
项目四 原料药的质量检验	33
任务一 阿司匹林的检验	33
任务二 对乙酰氨基酚的检验	37
任务三 纯化水的检验	41
项目五 药用中间体的质量检验	44
任务一 阿司匹林中间体(水杨酸)的检验	44
任务二 对乙酰氨基酚片中间体的检验	47
任务三 维生素 C 注射液中间体的检验	50
项目六 片剂的质量检验	53
任务一 氧氟沙星片的检验	53
任务二 对乙酰氨基酚片的检验	57



任务三 维生素 B ₁ 片的检验	61
项目七 胶囊剂的质量检验	64
任务一 布洛芬胶囊的检验	64
任务二 枸橼酸铋钾胶囊的检验	67
任务三 利巴韦林胶囊的检验	70
项目八 注射剂的质量检验	73
任务一 维生素 C 注射液的检验	73
任务二 葡萄糖注射液的检验	76
任务三 氯化钠注射液的检验	79
项目九 药用辅料的质量检验	82
任务一 硫酸钙的检验	82
任务二 枸橼酸的检验	84
任务三 明胶空心胶囊的检验	87
项目十 包装材料的质量检验	92
任务一 药品包装用铝箔的检验	92
任务二 聚氯乙烯固体药用硬片的检验	96
任务三 纸盒的检验	102
附 录	105
附录一 紫外-可见分光光度法标准操作程序	105
附录二 红外分光光度法(压片法)标准操作程序	108
附录三 原子吸收分光光度法标准操作程序	111
附录四 薄层色谱法(二部)标准操作程序	114
附录五 高效液相色谱法标准操作程序	117
附录六 气相色谱法标准操作程序	123
附录七 旋光度测定法标准操作程序	125
附录八 熔点测定法(第一法)标准操作程序	127
附录九 黏度测定法(第一法)标准操作程序	129
附录十 pH 值测定法标准操作程序	131
附录十一 乙醇量测定法(气相色谱法)标准操作程序	133
附录十二 氯化物检查法标准操作程序	135
附录十三 硫酸盐检查法标准操作程序	136
附录十四 铁盐检查法标准操作程序	137
附录十五 重金属检查法(一法、二法)标准操作程序	138
附录十六 砷盐检查法标准操作程序	142

附录十七	炽灼残渣检查法标准操作程序	146
附录十八	干燥失重检查法标准操作程序	147
附录十九	水分测定法(第一法)标准操作程序	149
附录二十	易炭化物检查法标准操作程序	151
附录二十一	残留溶剂检查法标准操作程序	153
附录二十二	制药用水中总有机碳测定法标准操作程序	156
附录二十三	纯化水电导率测定法标准操作程序	157
附录二十四	溶液澄清度检查法标准操作程序	158
附录二十五	溶液颜色检查法(第一、二法)标准操作程序	160
附录二十六	不溶性微粒检查法标准操作程序	162
附录二十七	渗透压摩尔浓度测定法标准操作程序	166
附录二十八	可见异物检查法(灯检法)标准操作程序	167
附录二十九	崩解时限检查法标准操作程序	170
附录三十	溶出度测定法标准操作程序	172
附录三十一	片剂重量差异检查法标准操作程序	176
附录三十二	片剂脆碎度检查法标准操作程序	177
附录三十三	胶囊剂装量差异检查法标准操作程序	177
附录三十四	注射剂装量检查法标准操作程序	179
附录三十五	最低装量检查法标准操作程序	180
附录三十六	细菌内毒素检查法(凝胶限量法)标准操作程序	181
附录三十七	细菌、霉菌、酵母菌数测定法标准操作程序	188
附录三十八	大肠埃希菌检查法标准操作程序	194
附录三十九	沙门菌检查法标准操作程序	197
附录四十	活螨检查法标准操作程序	200
附录四十一	无菌检查法(薄膜过滤法)标准操作程序	203
附录四十二	异常毒性检查法标准操作程序	207
附录四十三	SH-10A 型水分快速测定仪标准操作规程	209
附录四十四	YBB00262004 包装材料红外光谱测定法	210
附录四十五	YBB00292004 包装材料加热伸缩率测定法	212
附录四十六	YBB00142003 包装材料氯乙烯单体测定法	213
附录四十七	YBB00112003 包装材料拉伸性能测定法	215
附录四十八	YBB00092003 包装材料水蒸气透过量测定法	218
附录四十九	YBB00082003 包装材料气体透过量测定法	222
附录五十	检验操作原始记录	225
附录五十一	滴定液配制及标化记录	226
附录五十二	检验报告书	227
参考文献		228

项目一 药品质量检验的必备知识

任务一 药品质量检验的工作程序



学习目标

知识目标

- 掌握药品生产的药品质量检验工作程序；
- 掌握药品取样的工作程序；
- 掌握如何进行药品的送检；
- 熟悉药品质量检验的工作程序。

技能目标

- 能根据SOP文件正确地进行检品（辅料、包装材料、成品）取样。



【案例导入】

2012年6月,某企业购进了一批维生素C原料药,批号为20120408,总量为1吨,件数为40箱,取样员随机抽取8箱,进行取样,去掉包装(纸箱)将样品送入取样室,准备取样时,透过内包装(白色尼龙袋)发现样品的色泽在袋与袋之间有明显差异,于是取样员停止取样,做出该批原料药不合格的结论。



【任务内容】

药品生产企业的药品质量检验工作程序

药品质量检验,简称“药检”,包含成品、辅料、包装材料、中间产品以及工艺用水等质量检验。被检验的样品简称“检品”。根据标准每项检验的称为“全检”。

为了保证药品的质量,药检的准确,首先药品质量检验工作程序必须正确。生产企业的药品质量检验工作程序按图1-1进行。

1. 请验通知

请验是指有检品需检验时,请求检验。请验单位应填写请验单,通知质量管理部门进行取样检验。请验单的式样见表1-1。

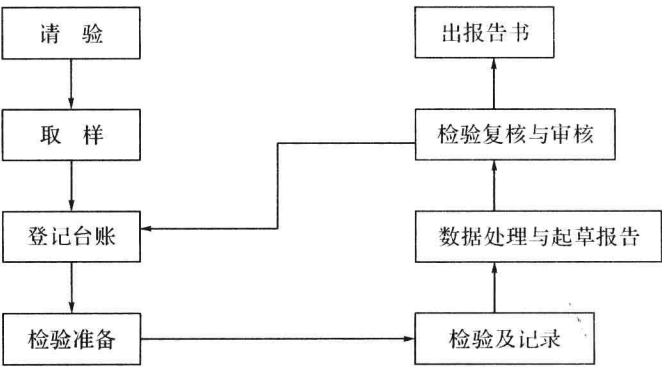


图 1-1 药品生产企业的药品质量检验工作程序

表 1-1 请验单

样品名称		生产单位	
批号(编号)		请验部门	
规格		请验者	
数量		请验日期	
检验目的			
备注			

批和批号在药品中是一个重要的概念,2010 年版《药品生产质量管理规范》(good Manufacturing Practice, GMP)对其有明确的定义。

批:经一个或若干加工过程生产的具有预期均一质量和特性的一定数量的原辅料、包装材料或成品。为完成某些生产操作步骤,可能有必要将一批产品分成若干批,最终合并成为一个均一的批。在持续生产情况下,批必须与生产中具有预期均一特性的确定数量的产品相对应。批量可以是固定数量或固定时间段生产的产品。

批号:用于识别一个特定批次的具有唯一性的数字和字母的组合。

对一些无批号的化学原料及包装材料,企业是根据一定的原则进行编号的。

2. 取样

取样是指从批量物料中抽取能够代表该批物料特性的样品。取样根据的原则为所取的样品应有代表性。

(1)取样准备

根据检验的目的,物料的性质、取样的工具、样品的容器以及取样的方法,在药品生产企业中,应严格按相应标准操作规范(Standard Operation Procedure, SOP)进行,取样前准备好 SOP、取样工具、取样容器。对固体物料,取样器有不锈钢探子、不锈钢勺、不锈钢铲、不锈钢镊子、不锈钢夹子等,样品的容器为具有封口的塑料袋、广口试剂瓶等。对液体物料,取样器有玻璃取样管、玻璃或塑料油提等,样品的容器为试剂瓶、塑料瓶等。

(2)取样操作

在药品生产企业中,按取样物料的种类、检验的目的,应制订不同的取样标准操作规程,如成品取样标准操作规程、原辅料及工艺用水取样标准操作规程、包装材料取样操作规程等。取样标准规程包括取样人员、取样环境、取样工具、样品容器、取样方法、样品混合方法

等。特殊材料如毒麻药品、精神药品,在取样时有特别要求的应有明确规定。

取样环境应与生产环境一致,如维生素 C 原料药用于片剂生产的,则可在洁净级别为 10 万级的环境下取样,如用于小容量注射剂的生产,则需在洁净级别为 1 万级的环境下取样。

取样数量如下:

①原辅料、中间产品及成品 对进厂原辅料、中间产品及成品均按批取样检验。假设总包装件数为 n 件(箱、袋子或者桶等)则当 $n \leq 3$ 时,每件取样;当 $4 \leq n \leq 300$ 时,随机抽 $\sqrt{n}+1$ 件;当 $n \geq 300$ 时,随机抽 $\sqrt{n}/2+1$ 件。

②中药材 按批取样检验。假设总包装件数 n 件,则当 $n < 5$ 或为贵细药材时,每件取样;当 $5 \leq n \leq 99$ 时,随机抽 5 件;当 $100 \leq n \leq 1000$ 时,按 5% 比例取样;当 $n \geq 1000$ 时,超过部分按 1% 比例取样。

抽取的样品量,一般为检验用量的 3 倍,一份检验,一份留样,一份备用。贵细药品、特殊药品或其他特殊情况可酌情取样。

(3) 取样记录

取样后应及时填写取样记录(表 1-2),每件被抽样物料包装上贴上取样证(表 1-3)。

表 1-2 取样记录

取样日期	样品名称	批号	样品编号	供货(生产)单位	总件数	取样件数	取样量	取样人	备注

表 1-3 取样证

××制药公司

取样证

品名

批号

编号

取样人

取样日期

3. 登记检验台账

取样后及时在检验台账上登记信息,内容包括取样日期、品名、批号、规格、数量、生产单位,同时给出检验编号。登记结束,取样人应将样品分发至相应的检验人员处。在制药企业中,检验台账分类建立,如成品的检验台账见表 1-4。检验结束后,还需将检验结果汇总登记在检验台账上,内容包括报告日期、结论以及检验人、复核人和审批人。

表 1-4 成品检验台账

编号

登记日期	品名	批号	规格	总量	生产单位	检验编号	结论		检验人	复核人	备注
							合格	不合格			

4. 检验准备

在药品生产企业中,原辅料、包装材料、中间产品、成品等检验要根据相应的质量标准和检验规程。在检验前,应根据检验品种及目的,确定质量标准的检验规程,准备相应的仪器、

设备、试剂、试液等。

质量标准及检验规程的内容一般包括品名,代号或编号,质量指标,质量检验所需的仪器、设备、试剂、试液等,检验方法,计算公式以及允许误差等。企业质量标准及检验规程属该企业的机密文件,其中在成品质量标准及检验规程中,项目指标的要求要高于法定标准。

5. 检验及记录

按标准操作规程进行检验,及时做好检验记录。检验记录必须保证其真实性、完整性、可靠性及原始性,记录不得随意涂改,的确需要改写的,应按规定改写并且签字。原始记录应确保能有效追溯检品的质量状况和检验情况。

6. 数据处理与结果报告

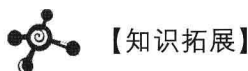
根据检验规程中的计算公式,按有效数字的运算法则,计算测定结果,同时还必须运用统计学的方法对检验是否有效做出判断。

根据检验结果,起草检验报告书。

7. 检验的复核和审核

检验员完成上述操作后,应将原始记录及报告书草稿,交给相应的专业技术人员复核。复核员应该认真复核项目、计算过程等内容。确认后交给质量审核员(一般为企业的质量授权人或者质量授权人委托的授权人)审核,确认后签字盖章,完成质量检验报告书,登记检验台账,按规定进行报告书的存档和分发。

在制药企业中,作为检验的工作流程一般如上所述,但作为质量管理,尚需大量的工作。



【知识拓展】

药检所的检验工作程序

药检所药品质量检验通常分为注册检验、监督检验、进口检验、委托检验、合同检验等。药检所药品委托检验工作一般按图 1-2 所示程序进行。

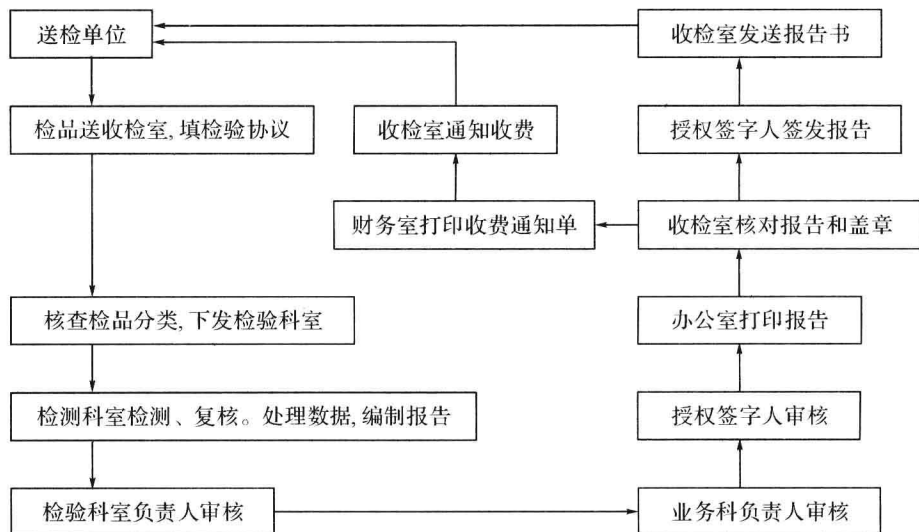


图 1-2 检品检验流程示意图

在此着重介绍一下送检,送检前应查阅相应药品检验网站的网站,如有必要进行咨询,了解该检验所的工作程序和要求。

送检应做好以下工作:

1. 了解检品的基本情况,明确送检的目的。
2. 持单位的介绍信和法人授权书,代表单位送检。
3. 按检验类别填写检验申请表。
4. 送检样品应包装完整,标签内容应符合规定。无正规标签的样品应贴上临时标签,临时标签的式样和内容应和相关资料的内容一致,至少有品名、规格、批号、生产单位、生产日期、有效期限。
5. 检品量一般为全检用量的三倍。
6. 按要求提供必要的资料。



【习题与思考】

1. 案例导入中取样员为什么可以直接做出原料药不合格的判断?
2. 简述药品生产企业药品质量检验的工作程序。
3. 获取当地药检所的药品检验工作程序。

任务二 药品生产企业质量标准体系与标准操作规程(SOP)



学习目标

知识目标

- 掌握药品生产企业质量标准体系主要组成;
- 掌握药品标准操作规程(SOP);
- 正确理解企业的成品质量标准。



【案例导入】

2011年6月,某制药企业生产了一批头孢氨苄胶囊,经检验,各项指标均符合企业成品质量标准。但2012年8月,被某药检所抽检,检验后发现该批产品含量仅为89.2%,确定为不合格品。结果该企业被食品药品监督管理局进行了通报和处罚。



【任务内容】

通过该任务的学习,掌握药品生产企业质量标准体系、标准操作规程内容,正确理解企业成品质量标准的含义。

药品生产企业按GMP的规定,根据产品的要求,生产工艺、操作方法应该有一套完整

的质量标准体系。该质量标准体系主要包括原辅料质量标准、包装材料质量标准、工艺用水质量标准、中间产品质量标准和成品质量标准。

原辅料质量标准是原料药和辅料质量标准的总称。每一企业都有这一套质量标准。制定的质量标准首先必须符合法定标准(国家药品标准),其次是根据生产工艺要求和生产操作方法,提高指标要求或增加新的指标。对于原料药生产企业还应有化工原料的质量标准。因化工原料质量标准较为复杂,制药企业可依据国家标准、行业标准和供应商的产品质量标准再结合本企业生产工艺的要求制定本企业的化工原料质量标准,该标准的制定,在不影响最终产品质量的前提下,应考虑经济效益。

包装材料质量标准分为:内包装材料、外包装材料、标签和说明书。直接接触药品的包装材料为内包装材料,内包装材料具有国家标准,制定内包装材料质量标准首先必须符合法定的质量标准(《国家药品包装容器(材料)标准》),其次是根据生产企业设备的要求,确定项目和指标要求。外包装材料、标签和说明书对外观、尺寸及尺寸精度、材质和强度有相应的要求。执行包装材料质量标准时,对外观(式样和文字)项,必要时可留实样对照。

工艺用水即饮用水、纯化水和注射用水。饮用水是纯化水的原料,纯化水是注射用水的原料。饮用水有国家标准,纯化水和注射用水的质量标准《中华人民共和国药典》已作规定。企业应根据产品选择并制定工艺用水质量标准。工艺用水质量标准中所制定标准的质量指标不得低于相应法定标准。同时要特别注意注射用水的要求包含了对纯化水的要求,纯化水的要求包含对饮用水的要求。

中间产品系指生产过程中,每一工序结束后所得的产品。并非所有的中间产品都需要检验,一般在特定的工序结束后,该中间产品质量指标对下道工序的操作和最终产品质量有一定程度的影响时,应制定中间产品的质量标准予以控制。中间产品的质量标准主要根据工艺要求和最终产品的质量要求予以制定。例如片剂生产中,颗粒中水分、含量两指标均对最终成品的质量产生影响,且含量的多少直接指导下一工序的制作。

成品质量标准是药品生产企业制定的高于现行国家药品标准的一套质量标准。通常情况下,药品的质量随着储存时间的延长,含量降低、毒副作用增加。合格的药品是指在药品的有效期内均符合法定的标准要求,所以企业的成品质量标准应该高于法定的质量标准。

成品质量标准的制定必须依据法定的质量标准,考虑药品性质,综合本企业的留样观察数据,参考国际上比较有影响的《美国药典》(USP)、《英国药典》(BP)、《欧洲药典》(EP)等。

如案例中的头孢氨苄胶囊质量不合格,后经追溯,发现出厂检验时,该产品含量为89.2%。该企业制定的成品质量标准中,含量要求是标示量的92.5%~107.5%。值得思考的是,该企业的成品质量标准是否科学?头孢氨苄胶囊含量在两年的有效期内下降多少?头孢氨苄胶囊含量测定的方法误差有多少?操作误差又是多少?

标准操作规程(SOP)是质量标准的重要组成部分,不同的检验方法会有不同的检验结果,故一般药品生产企业的质量标准就包含标准操作规程。

标准操作规程的内容包括题目、编号、制定人及制定日期、审核人及审核日期、批准人及批准日期、颁发部门、生效日期、分发部门、版次、页码、标题及正文。

SOP的正文内容有:适用范围、依据、仪器、试剂、操作步骤及注意事项。