

四川大學
Sichuan University

制药工程导论

药物生产过程 质量检测技术

四川大学化工学院
制药与生物工程系





目 录

1

药物质量检测的作用与地位

2

药物质量检测的基本内容及标准

3

药物质量检测的常用方法与技术

4

药物生产过程中的在线检测与分析

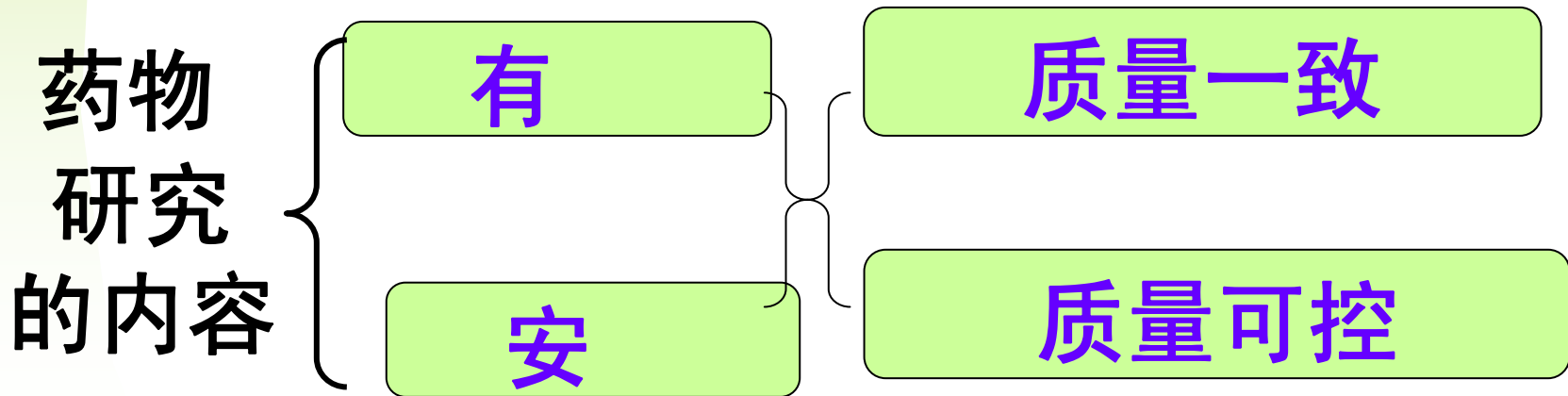
5

药物质量检测的新方法与新技术



6.1 药物质量检测的作用与地位

药品是用于人类防病、诊病、治病和康复保健的特殊商品。涉及到人的生命安全。





6.1.1 药品是特殊的商品

- ❖ 1. 药品种类繁多 全世界20000余种。
- ❖ 2. 医师，药师指导下用药。
- ❖ 3. 使用得当可治病，不当则危害健康与生命
- ❖ 4. 药品的质量须由国家的专门药品检验机构的专业人员使用特殊的仪器，按法定的标准进行。
- ❖ 5. 药品检验的局限性



药品质量，人命关天，质量是其特殊性的根本体现，需科学、严格、规范化的管理



- ❖ 6.1.2 药品生产实行全面的质量管理
- ❖ 6.1.3 药品生产过程质量检测及其与药品的全面质量管理的关系



药品的全面质量控制

药品质
量涉及 { 研制、生产、储运、
供应、调配和应用等

药品质量不是
检验出来的



必须进行**全面质量控制**

(total quality control, TQC)

} 涉及多方面、多学
科的综合性工作



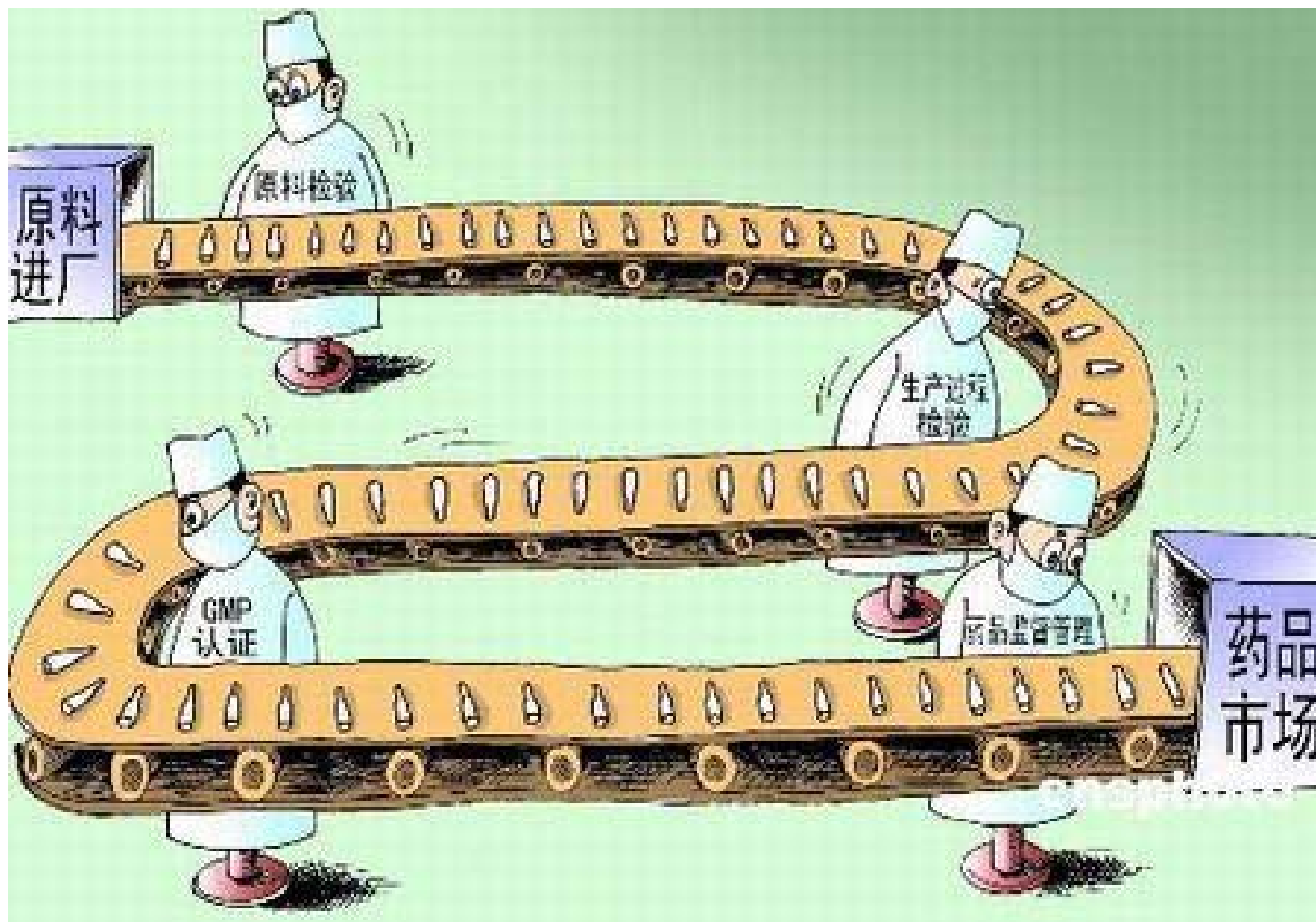
分析检验和质量控制只
是其中一个环节

各环节应按照一定的质量标准进行分析检验；
各国根据实际情况制定了相应法规文件并执行。



我国从1985年起颁布实施的法规：

- ❖ 《中华人民共和国药品管理法》
- ❖ 《中华人民共和国药品管理法实施条例》
- ❖ 《新药审批办法》
- ❖ 《药品非临床研究质量管理规范》（GLP, 88年）、
- ❖ 《药品临床研究质量管理规范》（GCP）、
- ❖ 《药材种植质量管理规范》（GAP）、
- ❖ 《药品生产质量管理规范》（GMP）
- ❖ 《药品经营质量管理规范》（GSP）





近期国内药物质量安全的形势与药品 质量事故典型案例

- 06年以来，“齐二药”、“奥美定”、“欣弗”、“广州丙种球蛋白”等重大医疗事件接踵而来。



齐二药“亮菌甲素注射液”假药案件

❖ 2006. 4. 22-30，广州中山三院住院重症肝炎病人中先后出现多例急性肾功能衰竭症状，引起该院高度重视，分析原因，怀疑是使用齐齐哈尔第二制药有限公司生产的“亮菌甲素注射液”引起。

❖ 5月3日，广东药监局将亮菌甲素注射液严重不良反应报告国家药监局，立即责成黑龙江药监局暂停了该企业“亮菌甲素注射液”的生产，封存了库存，派出调查组赴黑龙江、广东等地进行调查，赴江苏追踪调查生产原料。



温家宝总理主持国务院常务会议，严肃处理齐二药制售假药案有关责任人

- ❖ 查明，这是一起不法商人销售假冒药用辅料、齐二药采购和质检人员严重违规操作使假冒药用辅料制成假药投放市场导致11人死亡的恶性案件。
- ❖ 这起假药案件暴露出我国药品生产和流通秩序存在的突出问题，也暴露出药品监管部门存在的漏洞，必须认真吸取教训。



安徽华源生物药业有限公司的克林霉素磷酸酯葡萄糖注射液（欣弗）的药品不良事件





7月28日，国家药监局调查组进驻华源，进行封闭式调查



- ❖ 欣弗引发的药品不良事件调查结果：安徽华源生物药业有限公司违反规定生产，是导致这起不良事件的主要原因。
- ❖ 该公司2006年6月至7月生产的克林霉素磷酸酯葡萄糖注射液未按批准的工艺参数灭菌，降低灭菌温度，缩短灭菌时间，增加灭菌柜装载量，影响了灭菌效果。经中国药品生物制品检定所对相关样品进行检验，结果表明，无菌检查和热原检查不符合规定。



❖ 做药 = 做良心

❖ 做药要做良心药



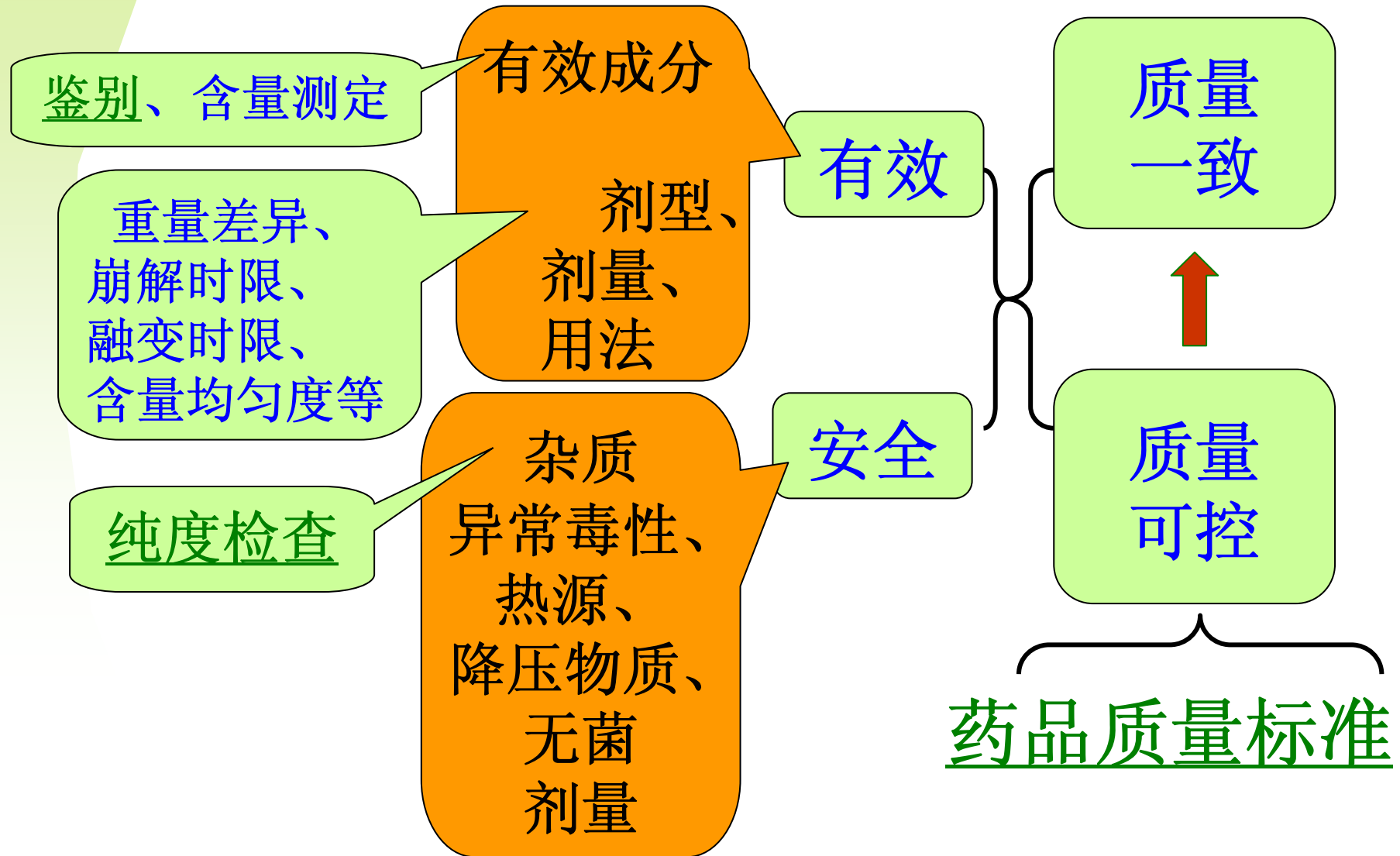
6.2 药物质量检测的基本内容及标准

- ❖ 6.2.1 药物质量检测的基本内容及步骤
- ❖ 6.2.2 药物质量检验的实验室相关管理
- ❖ 6.3.3 药品生产的质量标准



6.2.1 药物质量检测的 基本内容及步骤

药品检验所涉及的内容





药品检验的内容与步骤



取样



性状



鉴别



检查

有效性

纯度要求

安全性

制剂检查

杂质检查

片剂：重量差异，崩解时限，微生物
限量，含量均匀度，溶出度

注射剂：装量，装量差异，澄清度，



含量（或效价）测定

热源或细菌内毒素，



写出报告

无菌，不溶性微粒，



例

VitC

原料

制剂（片）

[性状] 熔点，比旋度
[鉴别] 化学法，IR
[检查] 溶液的澄清度与颜色
炽灼残渣
铁，铜，重金属
[含量测定] 碘量法

外观颜色
化学法
溶液的颜色
重量差异
崩解时限
碘量法



❖ 性状

❖ 鉴别 (Identification) 利用药物分子所表现的特殊化学行为或光谱色谱特征来判断已知药物及其制剂的真伪；采用一组试验项目全面评价一个药物。

❖ 杂质检查：

即药物的杂质检查，亦称限度检查、纯度检查 (Detection of Impurities) 。



6.2.3 药品生产的质量标准

药品质量标准与药典

药品质量标准是国家对药品质量、规格及检验方法所作的技术规定，是药品生产、供应、使用、检验和药政管理部门共同遵循的法定依据。



我国现行药品质量标准

1. 中华人民共和国药典，简称中国药典
Chinese Pharmacopoeia，缩Ch.P
2. 中华人民共和国卫生部药品标准，部标
《中华人民共和国药品管理法》

2001. 12. 1起施行的《中华人民共和国药品管理法》第三十二条规定“药品必须符合国家药品标准”明确取消了地方药品标准。



(1) 国家药品标准:

国家药品标准 { 《中华人民共和国药典》
药品标准 } 国家药监局颁布

国家药典委员会
负责制定和修订

2005年版
《中国药典》

- ❖ **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。



(2) 中国药典的沿革

1953、1963、1977、1985、1990、1995 、
ChP (2000) 分一、二两部。另出版了《药品红外光谱集》





ChP (2005) 增为三部

一部， 中药

中药材/中成药1146种。
TLC鉴别1523项，
GC鉴别47项，
TLC定量45项，
HPLC定量518项

二部， 合成药

用HPLC法的品种848种(次)，
用HPLC法定量品种增订223种
增订红外光谱鉴别的品种70种
增订溶出度检查的品种93种
增订含量均匀度检查的品种37种
增订有关物质检查的品种226种
用细菌内毒素方法取代热原方法的品种73种

三部， 生物制药——《中国生物制品规程》



药品生产的相关技术标准

❖ 原材料标准

❖ **原料药标准** 活性原料大多已收入药典，未收入药典的可查《药用活性原大全》，或参考美英欧日等药典。

❖ **辅料标准** 大部分也已收入药典。或参考《药用辅料手册》（上海医药局科技情报研究所编译，1988）。无药用标准的一些辅料，可参考食品用原料的国家标准。



药品生产的技术标准

❖ 化工原料和溶剂

少部分已收入药典，但大多未收入药典。可参考《中国无机化工产品质量标准全书》，《有机化工原料大全》等。

原料药合成用的化学试剂可参考《化学试剂标准全》



要符合生活饮用水
标准GB 5749-85

❖ 水标准

制药用的源水

制药用水

纯化水

注射用水

灭菌用水

其标准在药典中均有
规定。

❖ 包装材料标准

❖ 产品标准

❖ 检验方法标准



药政管理部门

国家食品药品监督管理局

省、自治区、直辖市
食品药品监督管理局

市药品监督管理机构

县药品监督管理分局

国家药典委员会
国家中药品种保护审评委员会
药品评价中心
药品认证管理中心

中国药品生物制品检定所

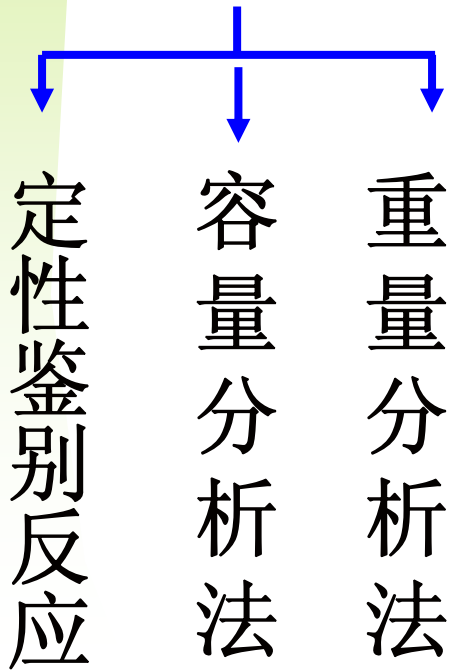
省药品检验所

市药品检验机构

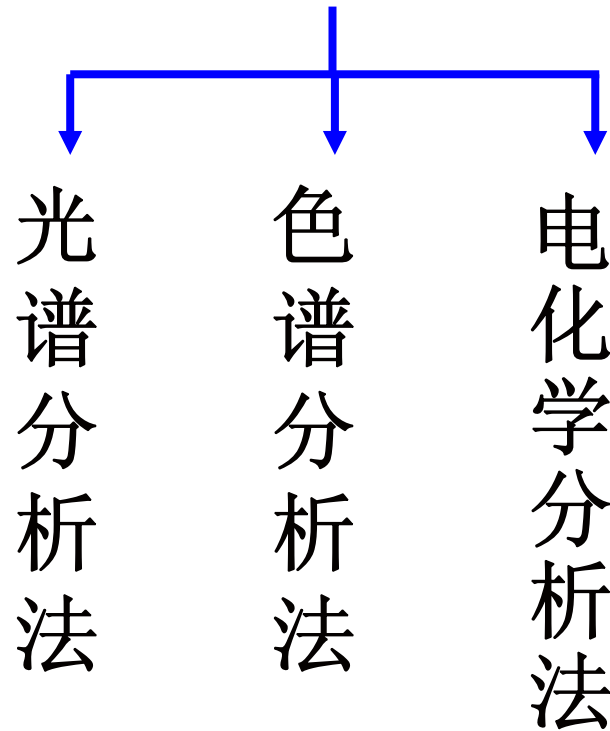


6.3 药物质量检测的常用方法与技术

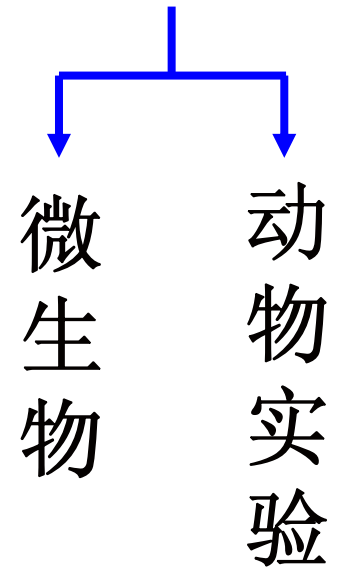
经典化学分析



现代仪器分析



生物学法





容量分析法 (滴定分析法)

- 酸碱滴定法
- 氧化还原滴定法
- 络合滴定法
- 沉淀滴定法
- 非水溶液滴定法



6.3.1 电化学分析法

- ❖ 电导法
- ❖ 电位法
- ❖ 电解法
- ❖ 伏安法
- ❖ 极谱法

自动电位滴定仪





6.3.2 光谱分析法

- ❖ 紫外—可见分光光度法
- ❖ 红外分光光度法 IR
- ❖ 原子吸收分光光度法AAS
- ❖ 原子发射分光光度法AES
- ❖ 荧光分析法



6.3.3 色谱分析法 (有机物的分离分析)

- ❖ 高效液相色谱法 (HPLC)
- ❖ 气相色谱法 (GC)
- ❖ 薄层色谱法 (TLC)
- ❖ 高效毛细管电泳 (HPCE) 等



6.3.4 其他分析法

- ❖ 热分析法、
- ❖ 质谱法 (MS) - 结构分析
- ❖ 核磁共振法 (NMR) - 结构分析

各种联用技术:

- ❖ 电感耦合等离子体原子发射光谱 (ICP-AES)
- ❖ 气-质联用 (GC-MS)
- ❖ 液-质联用 (HPLC-MS)



6.4 药物生产过程中的 在线检测与分析

- ❖ 6.4.1 原料药的生产过程
- ❖ 6.4.2 制剂生产过程



药物生产过程的在线检测与分析

作用： 了解、监控、优化生产过程，
保证药物质量

在线检测的特点：

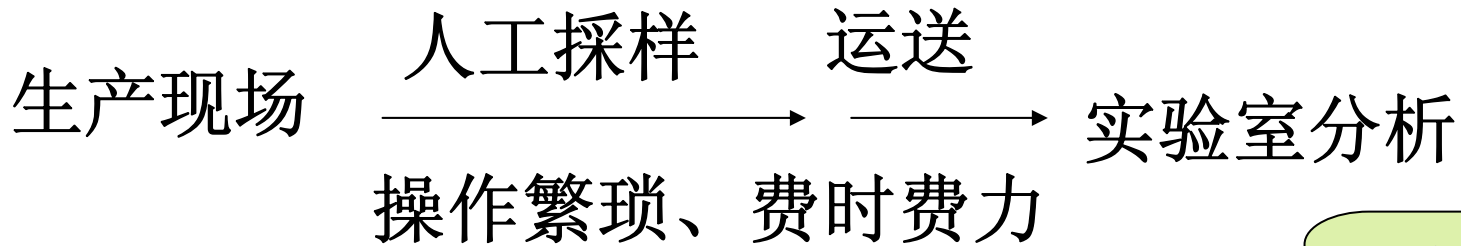
组成复杂
有时三态并存
组分和含量随时间变化
条件苛刻



药物分析

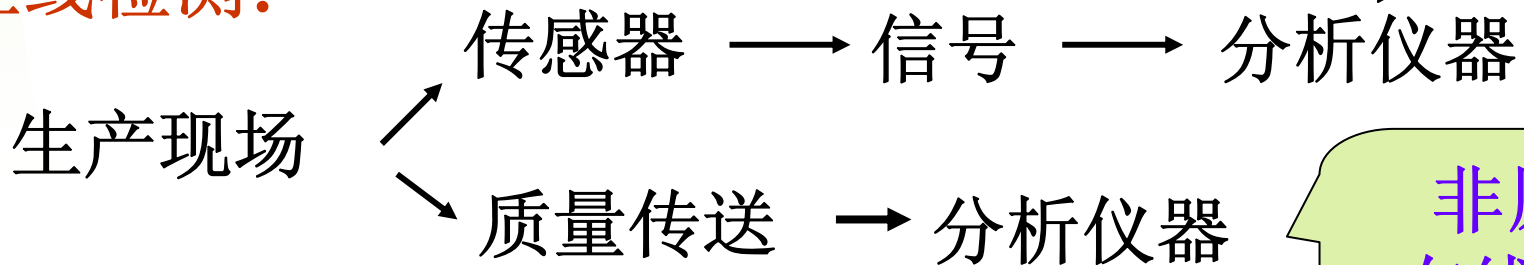
- 离线分析
- 在线检测

离线分析:



原位
在线检测

在线检测:



非原位
在线检测



传感器:

物理传感器
化学传感器
生物传感器

利用微生物、酶等活性物质将待测物转化为能被已有成熟的传感器所感知的物质再进行检测。常用酶电极和微生物电极。



传感器:

压力传感器

温度传感器

酸度传感器

湿度传感器

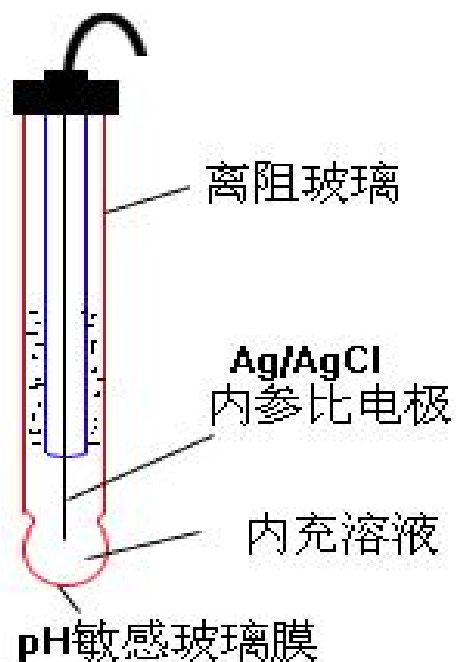
流量传感器

溶解氧传感器

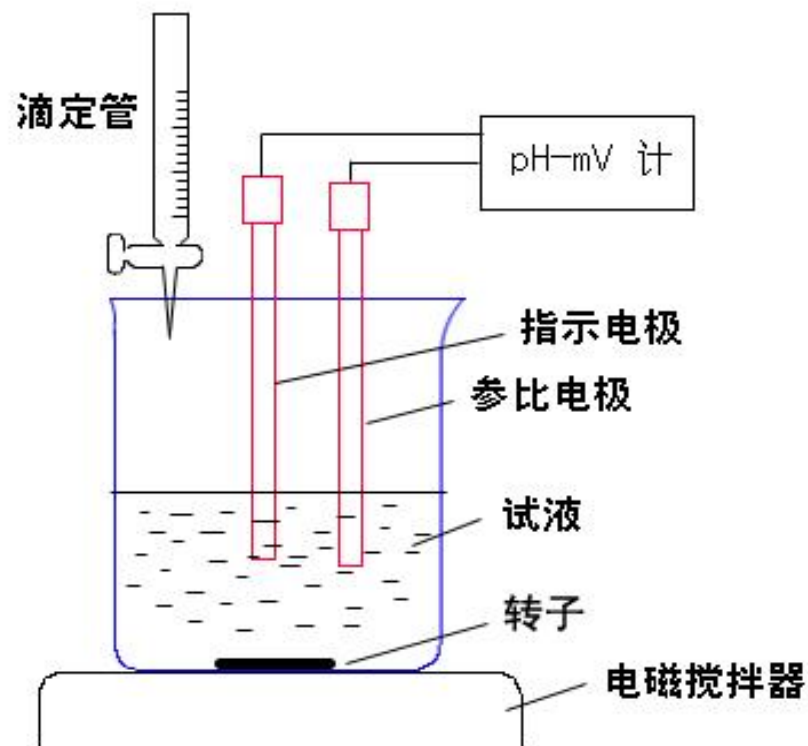
液位传感器

浓度传感器

药物或杂质含量的测定，能直接明瞭地反映药物的质量，但必须针对特定的药物及生产工艺条件研究开发在线检测系统，没有通用性，成本高。目前还少



pH 玻璃电极



电位滴定基本仪器装置

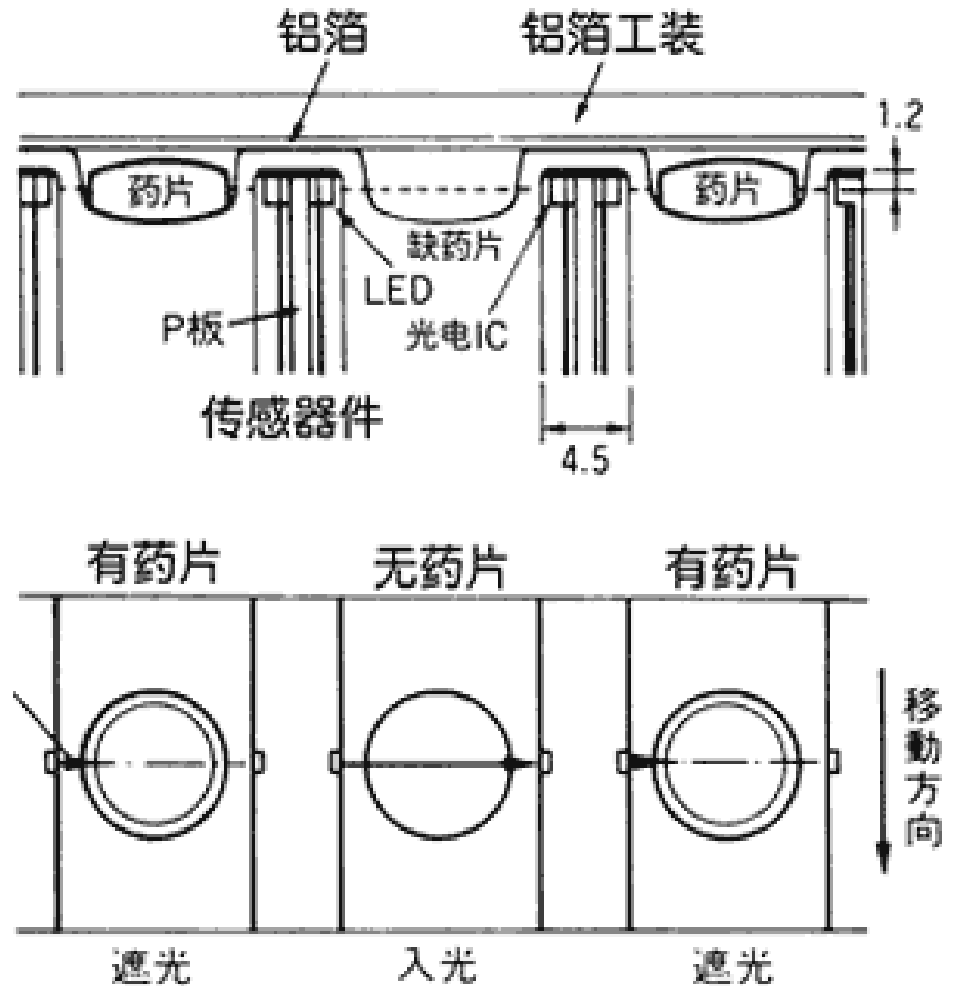


例 片剂生产检漏传感器

用于检测包装片剂的药粒遗漏，即“欠片”。

高速移动的包装中即使漏装一粒也可快速、准确、稳定的检出。

被检测药品包装材料限于PTP包装。





6.5 药物质量检测及质量控制的新方法与新技术

❖ 6.5.1 原位在线检测的技术

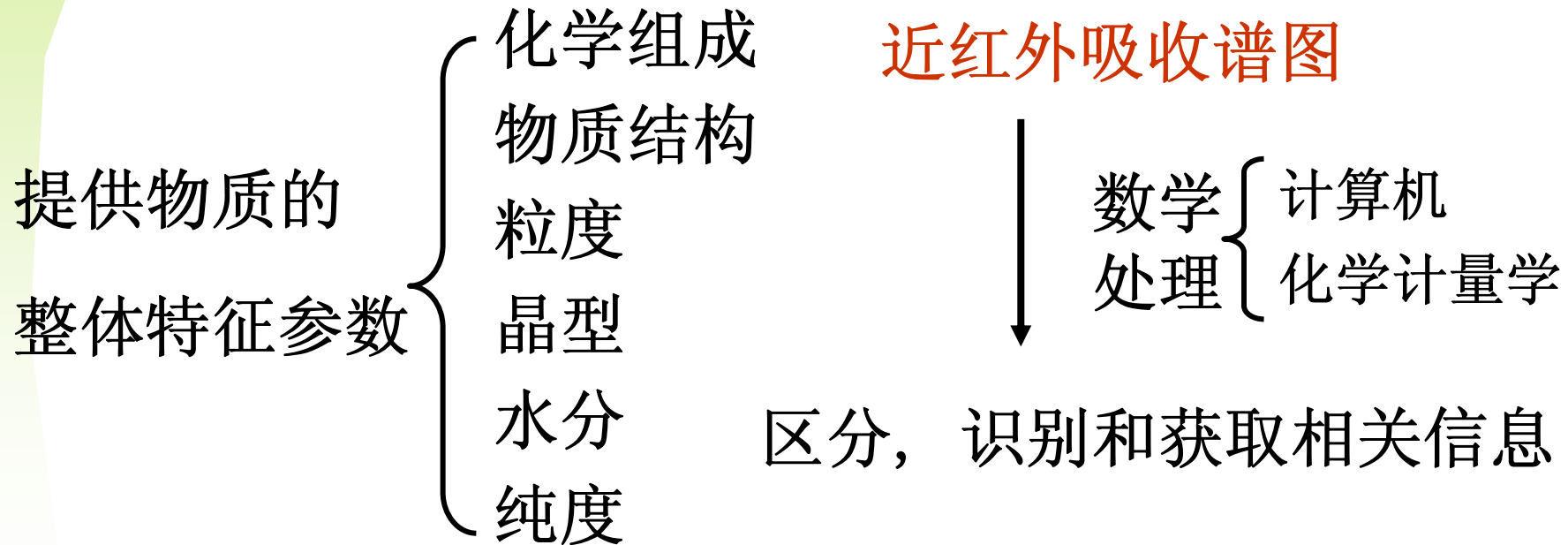
❖ 6.5.2 非原位在线检测技术

在线色谱分析技术、流动注射分析技术



(1) 近红外光谱

有机物分析的十分有效新技术



广泛应用于食品, 农作物, 药品, 聚合物和石化产品等的分析检验和生产质控。



近红外光谱法的优点

- ❖ 直接测定固体样品，混合样品。
 - ❖ 样品无须研片，稀释等预处理。
 - ❖ 快速的测定结果，节省产品的发放时间。
 - ❖ 适用于生产在线分析和监测等。
-
- ❖ 欧洲药典（1997版）和英国药典（1999版）将该方法作为药物鉴定的通则。



近红外光谱在医药领域中的应用

❖ 分析药物原料

❖ 对药物生产的实时监控



分析药物原料

药物原料
近红外光谱图

↓ 数学判断分析

获取判断参数

原料药及辅料的物理性状

(原料质控的重要标准)

晶粒大小，晶型，
结晶度，表观密
度和旋光度等。



对药物生产的实时监控

- (1) 直接检测残留水分
- (2) 对包衣成分乙基纤维素或羟丙基纤维素进行无损测定。结合溶出度的检测，以考察其与包衣厚度的相关性，据此监控生产工艺。
- (3) 在线检控生化制药反应过程及发酵中的营养素贫化情况。



- (4) 检查在线产品的混合均匀度 近红外光谱仪
能够直接检测固体样品，检测产品混料。
- (5) 分析制剂溶出度的影响因素
- (6) 片剂的厚度、不同工艺分析



近红外透射光谱



数学处理

数学图形

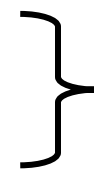


受厚度效应和
硬度效应影响



• 超规格片剂

正常的片剂



在图中属不同区域

• 不同工艺生产的片剂有不同的分布区



定性检查片剂的正确厚度，
识别不同工艺的片剂，
鉴别产品的真伪



(7) 赋型剂的产地和来源的考察

微晶纤维素是片剂，胶囊剂的重要赋形剂，影响制剂溶出度

微晶纤维素的水分，粒度，解聚程度等可因合成工艺不同而异。

近红外漫反射光谱



数学处理，可单独识别这些特征

被测物精确、详尽的物理和结构特征，化学纯度等信息 } 辨别物质来源的异同



(8) 高分子包装材料的分析

近红外反射率测定对药用包材(高密度聚乙烯, 聚氯乙烯, 聚偏二氯乙烯, 和锡箔, 铝塑板等)的氢键十分灵敏, 可测定包材的交联度、密度、结晶度等。

(9) 注射剂的无菌分装过程的在线监控, 制剂稳定性的测定。



(2) 流动注射分析 (FIA)

- ❖ 1974年丹麦化学家鲁齐卡 (Ruzicka J) 和汉森 (Hansen E H) 提出
- ❖ 微量液体试样的连续自动分析技术
- ❖ 非平衡状态下的快速分析技术

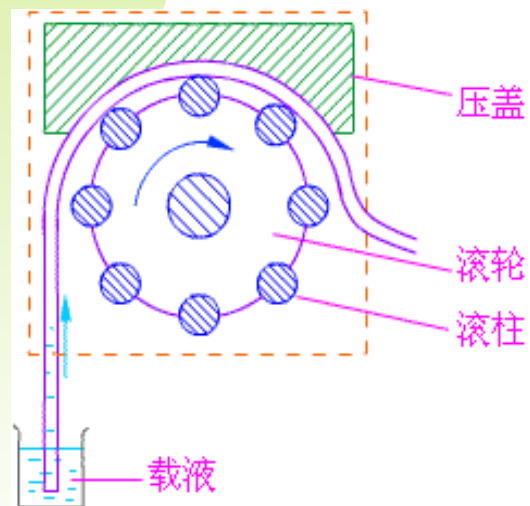
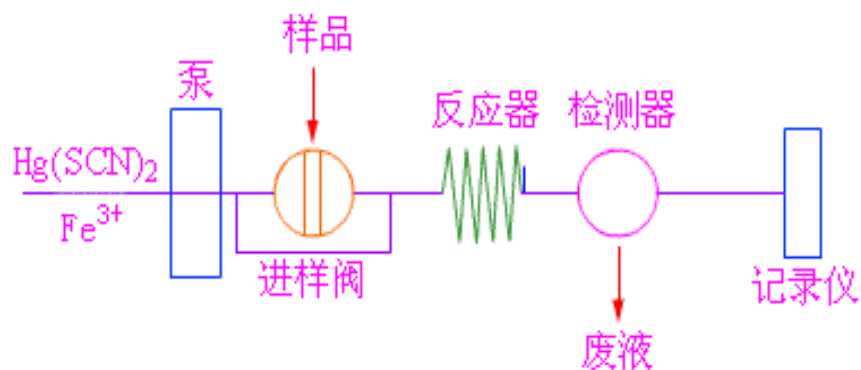
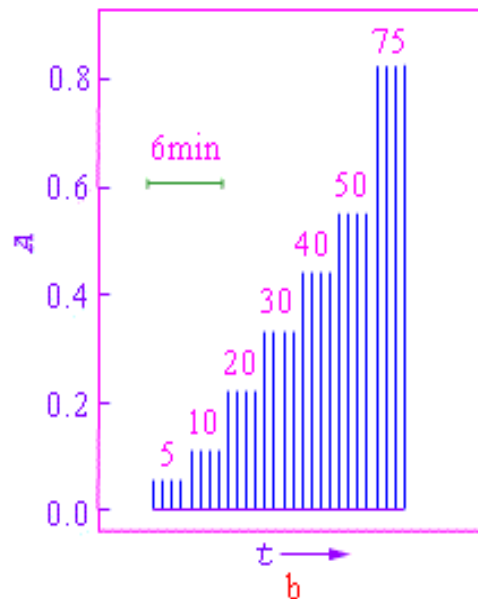


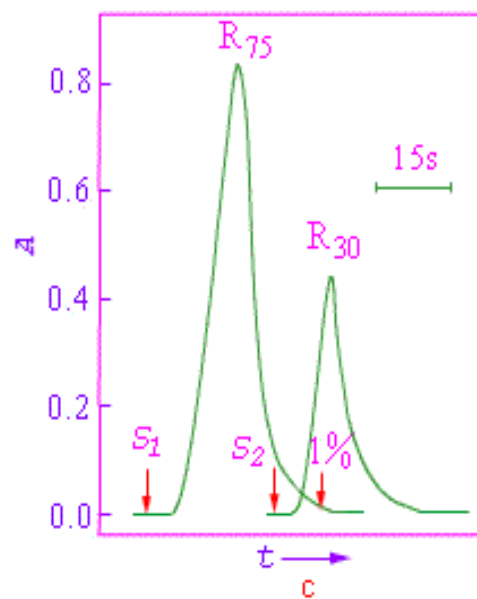
图 3-22 蠕动泵示意图



a



b



c

图 3-23 流动注射吸光光度法测定氯化物的流路和检测信号图



流动注射分析系统

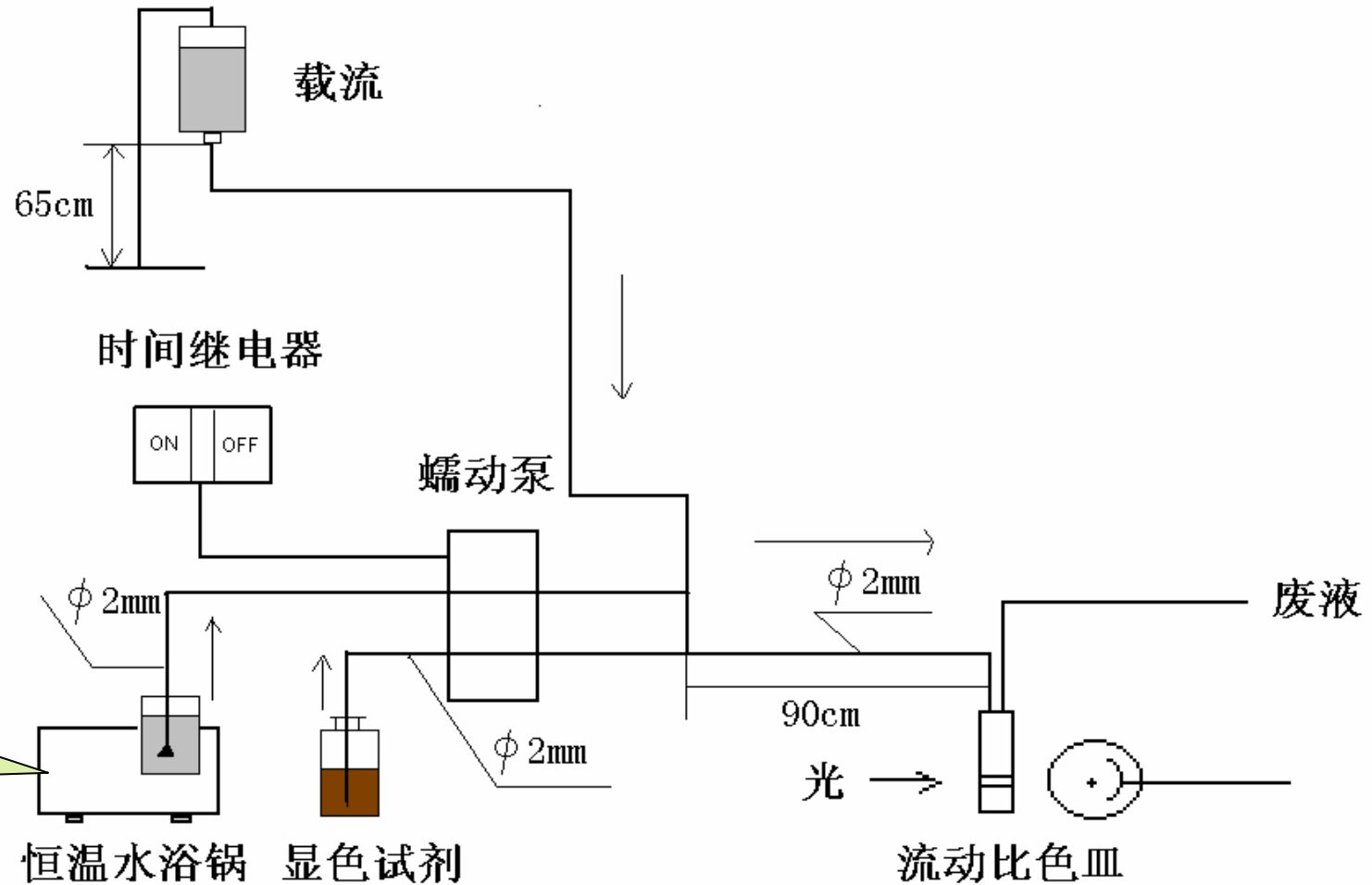


FIA的特点

- ❖ 操作简便、连续自动分析。
- ❖ 分析速度快、精密度高。反应无需平衡就测定，故分析频率高，为60~120个样品/小时。条件可以得到较严格的控制，RSD一般 $\leq 1\%$ 。
- ❖ 试剂、试样用量少（每次仅需数十微升至数百微升），适于诸如血液、体液等稀少试样的分析。
- ❖ 既可用于分析化学反应，又可采用多种检测手段，还可用于萃取分离、富集过程等，扩大了其应用范围。



提取茶叶咖啡因的 在线自动监测FIA装置





6.5.3 中药质量评价与控制的新方法

❖ 中药指纹图谱

中药产业的瓶颈之一：从原材料到产品缺乏被国际认可和接受的客观、明确、严格的质量标准和规范；产品有效性和安全性缺乏可靠的，系统的科学数据加以证实。



指纹图谱 与现有中药质量控制方法差别

指纹图谱

系统性

特征性

稳定性

传统药典质量控制方法

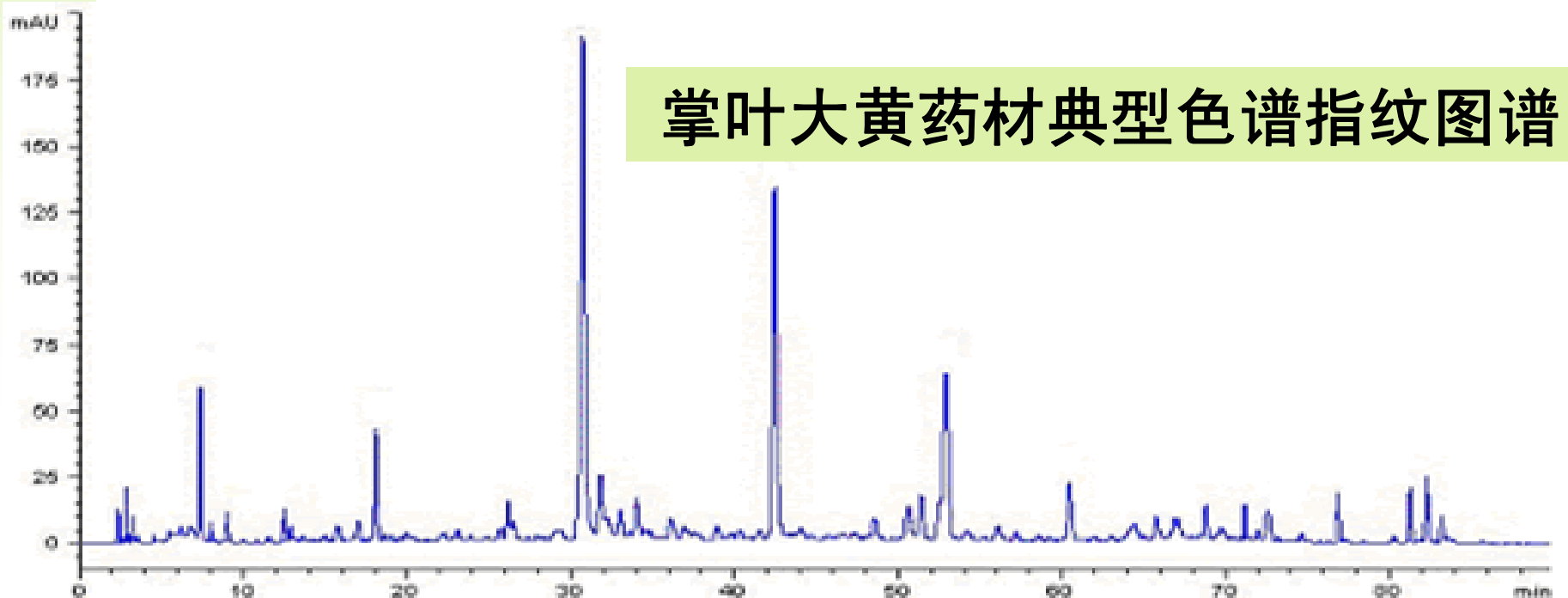
往往以1个或2个以上成分为控制指标，在一定程度上反映了原药材，中间体及成品的质量。

参照西药质量标准的模式，不能恰当地反映中药内在的质量。缺乏惟一性。



中药指纹图谱:

对某种（或某产地）中药材或中成药经适当处理后，采用一定的现代分析手段，得到能够标示该中药质量特性的色谱、光谱或其他的图谱并加以描述，称之为中药化学指纹图谱，简称中药指纹图谱。





本章思考题

- ❖ 1. 药物质量控制的意义是什么？
- ❖ 2. 药品检验的主要内容和步骤有哪些？
- ❖ 3. 药品检验的法规依据是什么？
- ❖ 4. 从当前药品质量事件典型案例中我们应该得到什么启示？