

Yaopin GMP Chejian  
Shixun Jiaocheng

# 药品GMP车间 实训教程

上册

总 主 编 ⊙ 马爱霞  
执行主编 ⊙ 明广奇  
主 编 ⊙ 何小荣 顾勤兰

中国医药科技出版社

# 药品GMP车间 实训教程

---

(上册)

总主编 马爱霞  
执行主编 明广奇  
主 编 何小荣 顾勤兰

中国医药科技出版社

## 内 容 提 要

本书是国内第一部全面介绍“药品 GMP 车间实训教程”的专著，本书为上册，主要内容包括：空气净化系统、质量管理体系、制药用水的制备、原料药生产、生物制药生产、中药提取生产、口服固体制剂（包括片剂、片剂包衣、硬胶囊、软胶囊、铝塑泡罩）、无菌制剂（包括小容量注射剂、塑料瓶大输液、软袋大输液、冻干粉针剂）的生产实训等典型制药生产的实训情景，囊括了常见药物制剂企业的实际生产情境，对学生进行有针对性的训练。上册包括生产过程的质量管理、空气净化系统的运行和管理、制药用水系统的验证、压缩空气岗位实训、化学原料药生产实训、生物制药生产实训、中药的提取与精制车间实训。本书内容重在对学生之前的专业知识和技能进行拓展和升华，强调实训过程的完整性和工作过程化。

本书不仅适合医药高职教育及专科、制药领域本科生、研究生等各层次不同办学形式教学使用，还可作为企业负责人及高层管理人员对制药企业培训教材的主要参考书。

### 图书在版编目 (CIP) 数据

药品 GMP 车间实训教程. 上册/马爱霞主编. —北京: 中国医药科技出版社, 2016. 6  
ISBN 978 - 7 - 5067 - 7956 - 2

I. ①药… II. ①马… III. ①制药工业 - 质量管理体系 - 中国 - 高等学校 - 教材  
IV. ①F426. 7

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2015) 第 286378 号

美术编辑 陈君杞

版式设计 郭小平

出版 中国医药科技出版社

地址 北京市海淀区文慧园北路甲 22 号

邮编 100082

电话 发行: 010-62227427 邮购: 010-62236938

网址 www. cmstp. com

规格 787 × 1092mm<sup>1</sup>/<sub>16</sub>

印张 31<sup>1</sup>/<sub>4</sub>

字数 645 千字

版次 2016 年 6 月第 1 版

印次 2016 年 6 月第 1 次印刷

印刷 北京市昌平百善印刷厂

经销 全国各地新华书店

书号 ISBN 978 - 7 - 5067 - 7956 - 2

定价 65.00 元

版权所有 盗版必究

举报电话: 010 - 62228771

本社图书如存在印装质量问题请与本社联系调换

## 编委会

总主编 马爱霞  
执行主编 明广奇  
主 编 何小荣 顾勤兰  
副主编 黄 纯 李竹雯 黄泉明  
编 者 (以姓氏笔画为序)

于丽艳	马爱霞	马维坤	王 泽	毛金银
冉桂梅	朱红林	孙如宁	孙荣梅	刘 灿
刘丽莉	汤建清	许 芸	阮田保	李 永
李竹雯	何小荣	汪 晶	汪福源	沈志平
张士清	张小娟	张晓蕾	陈 文	陈明琪
邵 芸	明广奇	季常新	於 平	段国峰
顾觉奋	顾海铮	顾勤兰	凌小贤	凌育栋
黄 纯	黄达芳	黄泉明	黄家利	韩果红
虞菊萍	詹云飞	樊一桥		

# 序

《药品 GMP 车间实训教程》一书是根据《教育部关于“十二五”普通高等教育本科教材建设的若干意见》精神以及 2010 年国家食品药品监督管理局修订的《药品生产质量管理规范》(GMP) 的基本要求和本课程特点编写而成。本书注重培养能进行标准化操作、操作中的偏差处理以及新技术应用能力的综合性技术人才, 以使科技成果更好地与市场发展相结合, 促进科技成果的转化。其宗旨是“面向 21 世纪高等学校药学教育改革——药品 GMP 车间实训教学推上一个新台阶”。

从 2009 年开始, 在中国药科大学原高等职业技术学院马爱霞院长和明广奇副院长领导下, 组织各车间骨干教师, 分别派驻进入生产第一线实地学习, 编写实训教材大纲, 每学期给全校本科学生、硕士生、博士生进行实践培训, 并接待多所兄弟院校前来实训的数百名学生, 其辐射作用和示范引领作用已经影响到了全国各大专院校。为使资源共享, 在此基础上马爱霞院长领导下的团队不断收集资料, 总结教学实践经验, 进行整理、归纳与提炼, 编撰成书。

本书作为药学生产实训教材, 从空气净化、制药用水、质量管理、原料药、生物制药、中药提取、口服固体制剂及无菌制剂角度出发, 比较全面、深入地论述了各种药品的生产过程, 同时也是一部内容丰富的药学实训专著。本书的突出特点是具有系统性、新颖性和实用性。系统性表现在全书内容安排符合学科内在规律, 对本领域的各个方面均有比较系统、深入地阐述; 新颖性表现在本书参考了大量国内外有关书籍和文献, 反映了国内外最新的研究成果; 实用性表现在本书重点突出, 内容生动, 理论联系实际, 密切结合药学专业人员需要。本专著将当前的基本需要和今后的发展需要相结合, 因此内容中既反映了国际较新的发展, 也包括了国内制药工业中成功的经验, 力求全面、系统、准确地反映国内外先进成果, 给读者更多的信息。本书内容丰富、编排合理, 图文并茂, 所述实例来自实践第一线, 先进、可靠, 有较强的科学性, 具有较高参考价值。

马爱霞教授毕业于南京大学, 经济学教授, 药物经济学博士生导师, 药物经济

学、企业管理专业硕士生导师。现任中国药科大学国际医药商学院院长。她从教于中国药科大学，献身教育事业，致力于管理药学科学研究。长期从事医药国际贸易、药物经济学、国际市场营销、社会与管理药学等方面的教学与科研工作，主持并完成了一系列科研项目，取得了显著的进展与研究成果。

作为国际贸易和药物经济学专家，她十分重视总结科学研究与教学实践的经验，推动学术交流，主持完成的“药品类职业人才核心技能培养校内实践体系的建设”获国家教学成果二等奖，并荣获江苏省“三八红旗手”称号。她历年培养了百余名硕士、博士研究生，收获丰硕，在国内外重要学术刊物（包括美国 SCI）上发表了众多的研究论文与专著。

两年前，她编撰出版了《国际医药贸易理论与实务》。这次，我高兴地看到马爱霞教授率领的团队又新著《药品 GMP 车间实训教程》一书。该书的问世，将为全国各医药院校培养企业技术管理人才提供指导，以及促进教学和学科的发展均将发挥积极的作用。



2015 年 3 月 28 日

# 前言

## Preface

GMP 是英文 Good Manufacturing Practice 的缩写,即“药品生产质量管理规范”。世界卫生组织将 GMP 定义为指导食物、药品、医疗产品生产和质量管理的法规。中国药科大学 GMP 车间自从 2008 年建设至今 7 年,每年满足本校本专生、硕士生、博士生实践培训,同时接受十多所兄弟院校师生实训,以 GMP 实训车间为平台开发的药物制剂实训教学虚拟仿真软件被全国五十余所院校采用,其辐射作用和示范引领作用已经影响到了全国各大专院校。其宗旨是“面向 21 世纪高等学校药学教育改革——药品 GMP 车间实训教学推上一个新台阶”。

药品生产质量管理规范(GMP)是在药品生产全过程中运用科学的原理和方法来保证生产出优质产品的一整套科学管理办法。以防止药品在生产过程中污染和交叉污染、混淆和差错的发生,从而保证药品质量,保障人民用药安全,维护人民身体健康和用药的合法权益。

GMP 是一套适用于制药行业的强制性质量标准,要求企业从原料、人员、设施设备、生产过程、包装运输、质量控制等方面按国家有关法规达到卫生质量要求,形成一套可操作的作业规范,及时发现生产过程中存在的问题并加以改善。简要地说,GMP 要求制药等生产企业应具备良好的生产设备、合理的生产过程,完善的质量管理和严格的检测系统,确保最终药品质量符合法规要求。

中国药科大学专门引进一大批良好的先进生产设备,各车间均备有大型自动化设备(如大型动力设备、二级反渗透制药用水生产线、酰化釜、结晶罐、脱色釜、自动高压灭菌器、发酵罐、连续流冷冻离心机、GZX-1 高速分离机、中空纤维超滤器及液相层析仪、多功能中药提取罐、离心喷雾干燥设备、高速旋转压片机、软胶囊压制机、高效包衣机、小容量注射剂联动线、塑料瓶大输液联动线、非 PVC 软袋大输液生产联动线、西林瓶洗灌封联动线、真空冷冻干燥机以及多效蒸馏水机等等),装备成符合 GMP 要求的车间。

全书分上下两册共 16 个实训模块,上册 7 个实训模块,内容包括:质量管理体系实训;空气净化系统实训;制药用水的制备实训;压缩空气及高压气体;化学原料药

生产实训；生物制药生产实训；中药提取与精制生产实训。下册9个实训模块，内容包括：物料的管理；制药企业的文件管理；生产过程卫生与清场管理；颗粒剂的制备；片剂的制备；硬胶囊剂制备；软胶囊剂的制备；最终灭菌注射剂的制备；注射用粉针剂的制备。

为使药品生产过程可能存在的污染和交叉污染、混淆和差错等风险问题能及时发现，并在生产过程中加以控制。我们按照新版GMP中引入风险管理的理念，并在实训教程中相应增加了一系列新措施内容，如：每个模块都包含有供应商的审计和批准、偏差管理、超标（OOS）调查、纠正和预防措施（CAPA）等，分别从原辅料采购、生产工艺变更、操作中的偏差处理、发现问题的调查和纠正等方面，对各个环节可能出现的风险进行管理和控制，促使生产建立全链条的、相应的制度，及时发现影响药品质量的不安全因素，主动防范质量事故的发生，以最大限度保证产品和药品的质量。每个实训模块均附有实训复习思考题与测试，便于读者自我检测有关“知识要点、名词解释、各设备的结构性能特点、工作原理及操作程序、工艺流程及质量控制等”是否达到预期目标。

在编写教材中注意了国内外知识相结合，当前的基本需要和今后的发展需要相结合。因此，内容中既反映了国际较新的发展，也包括了国内制药工业中成功的经验，力求全面、系统、准确地反映国内外先进成果和最新进展，给读者更多的信息。本书内容丰富、编排合理，所述实例来自实践第一线，先进、可靠，有较强的科学性、实用性，具有较高参考价值。希望能给读者以启迪，给开拓攀登者一级台阶。

本书作者均是定期派驻制药企业生产第一线进行实地学习，并从事化学制药、生物制药、中药或天然药物教学与科研工作多年的教师，并力邀经验丰富的资深制药专家顾觉奋教授加盟科研团队给予具体指导；同时，教材编写过程还得到了王广基院士、副校长姚文兵教授给予的技术指导，在此特别表示感谢。

本书可作为制药领域专科生、本科生和研究生的专业参考书。为了使本书适应我国药学行业与教育发展的需要，我们参考了大量国内外有关书籍和文献，实地走访了众多生产企业，并结合作者们几十年教学经验和科研实践中积累的丰富心得和体会。但限于水平和时间仓促，难免会有误讹和不足之处，祈盼专家、同仁及广大读者不吝批评赐教。

马爱霞 谨识

2015年3月于中国药科大学



# 目 录

## Contents

### 模块一 生产过程的质量管理

#### 项目一 质量管理系统的概述 / 2

一、质量管理的发展 .....	2
二、TQM 简介 .....	4
三、质量控制 .....	8
四、质量保证 .....	8

#### 项目二 产品质量的几个要素 / 11

一、质量控制实验室管理 .....	11
二、偏差管理 .....	14
三、变更控制 .....	19
四、纠正措施和预防措施 .....	24

#### 项目三 确认与验证 / 30

一、确认与验证的概述 .....	30
二、验证的分类 .....	36
三、确认的要求 .....	39
四、计算机系统验证 .....	42
五、电子记录和电子签名 .....	47

## 项目四 质量风险管理及应用 / 51

一、质量风险管理的定义 .....	51
二、质量风险管理的范围 .....	51
三、质量风险管理的管理模式 .....	51
四、质量风险管理流程 .....	52
五、质量风险管理常用的工具 .....	53
六、风险管理工具在各领域的应用 .....	58

## 模块二 空气净化系统的运行与管理

### 项目一 HVAC 系统的设计 / 80

任务一 HVAC 系统的控制要素设计 .....	80
一、空气净化 .....	80
二、排风设计 .....	83
三、新风设计 .....	84
四、回风设计 .....	84
五、洁净室的气流组织设计 .....	84
六、压差设计 .....	85
七、洁净室的温度、湿度设计 .....	86
任务二 洁净室的基本围护结构 .....	87
一、洁净室围护结构总原则 .....	87
二、对装饰材料的总要求 .....	87
三、洁净室围护结构——墙板 .....	87
四、洁净室围护结构——顶板 .....	88
五、洁净室围护结构——门 .....	88
六、洁净室围护结构——窗 .....	89
七、洁净室围护结构——地面 .....	89

### 项目二 空调净化机组 / 90

任务一 空调净化机组基本组成 .....	90
一、新风段 .....	90
二、新风回风混合段 .....	90
三、粗效段 .....	90
四、表冷段 .....	90
五、加热段 .....	91

六、风机段 .....	91
七、消毒段 .....	91
八、中效段 .....	92
九、加湿段 .....	92
十、消声段 .....	92
十一、除湿段 .....	93
十二、组合式空调机组构件——门 .....	93
十三、组合式空调机组构件——风管 .....	93
任务二 空调净化机组的安装、使用及维护 .....	94
一、空调净化机组的安装 .....	94
二、空调净化机组的使用及维护 .....	94

### 项目三 空气净化系统的验证 / 97

任务一 相关检测状态与时间段要求设计 .....	97
一、洁净室（区）测试与监测的周期设计 .....	97
二、洁净室（区）各阶段测试要求 .....	97
任务二 风管的漏风与漏光测试 .....	99
一、风管的漏光测试 .....	99
二、风管的漏风测试 .....	99
任务三 高效过滤器检漏测试 .....	100
一、高效过滤器的安装密封设计 .....	100
二、高效过滤器检漏 .....	101
任务四 洁净室的性能确认 .....	102
一、风向测试 .....	102
二、截面风速测试 .....	102
三、气流组织测试 .....	103
四、自净时间测试 .....	103
五、静压差测试 .....	104
六、温度与湿度测试 .....	104
七、照度测试 .....	104
八、噪声测试 .....	105
九、洁净度级别验证 .....	105

## 模块三 制药用水系统运行与管理

### 项目一 反渗透 + EDI 纯化水系统的设计 / 113

任务一 水预处理单元的设计 .....	113
一、预处理的作用 .....	113
二、预处理的方法 .....	114
任务二 反渗透 + EDI 设计 .....	118
一、纯化水系统的设计 .....	118
二、反渗透 .....	120
三、EDI .....	124
四、制药用水分配系统 .....	127

## 项目二 纯化水系统的运行与管理 / 131

任务一 系统运行中的质量监控 .....	131
一、系统运行规程 .....	131
二、系统运行中的质量监控指标 .....	132
三、反渗透膜的处理 .....	132
四、机械过滤器的反冲与消毒 .....	134
任务二 纯化水系统的验证 .....	134
一、系统描述 .....	134
二、验证目的 .....	135
三、验证参与部门及各部门职责 .....	135
四、验证执行文件 .....	136
五、验证步骤 .....	136
六、验证结论及评价报告 .....	143
七、验证报告书批准 .....	144

## 项目三 多效蒸馏水机的运行与管理 / 145

任务 多效蒸馏水机运行中的质量监控 .....	145
一、多效蒸馏水机 .....	145
二、多效蒸馏水机运行规程 .....	149
三、多效蒸馏水机运行中的质量监控指标 .....	150

## 模块四 压缩空气岗位实训

一、压缩空气概述 .....	154
二、螺杆式空压机 .....	154
三、干燥器 .....	161

## 模块五 化学原料药生产实训

### 项目一 化学原料药生产基础认知 / 175

任务一 化学原料药生产基本流程认知 .....	175
一、生产指令的接收 .....	175
二、领料 .....	175
三、生产 .....	176
四、中间体检验 .....	177
五、成品检验 .....	177
六、入库 .....	179
任务二 化学原料药生产质量实现 .....	180
一、原料药生产人员 .....	180
二、原料药生产基础设施及设备 .....	181
三、物料管理 .....	193
四、原料药生产清洁卫生管理 .....	194
五、验证管理 .....	200
六、文件管理 .....	201
七、生产管理 .....	202
八、质量管理 .....	211

### 项目二 化学合成原料药生产 / 212

任务一 认识化学合成原料药生产车间 .....	212
一、原料药车间生产特点 .....	212
二、原料药车间平面布置 .....	214
三、原料药车间水、电、气供给系统 .....	217
四、原料药车间工艺管路 .....	220
五、原料药车间压力容器 .....	234
任务二 化学合成原料药生产和过程控制认知 .....	243
一、生产特殊要求 .....	243
二、生产操作 .....	244
三、关键控制点 .....	247

### 项目三 对乙酰氨基酚生产工艺设计 / 254

任务一 对乙酰氨基酚生产工艺流程设计 .....	254
一、解热镇痛药物对乙酰氨基酚 .....	254
二、对乙酰氨基酚生产工艺原理 .....	254
三、对乙酰氨基酚生产工艺过程 .....	255
四、对乙酰氨基酚生产工艺流程图 .....	255
五、对乙酰氨基酚生产工艺规程编制内容 .....	258
任务二 对乙酰氨基酚生产过程控制 .....	258
一、对乙酰氨基酚生产操作控制 .....	258
二、对乙酰氨基酚生产质量控制标准 .....	260
三、对乙酰氨基酚生产设备 .....	262
四、对乙酰氨基酚生产工艺卫生控制 .....	268
五、对乙酰氨基酚生产物料衡算 .....	269

### 项目四 对乙酰氨基酚生产实训 / 272

任务一 对乙酰氨基酚粗品生产 .....	272
一、生产指令的接收 .....	272
二、主要使用设备 .....	273
三、生产前准备 .....	273
四、生产操作 .....	274
五、偏差处理 .....	277
六、收率计算与物料平衡 .....	279
七、安全生产和劳动保护 .....	279
八、工艺卫生 .....	280
任务二 对乙酰氨基酚精品生产 .....	281
一、生产指令的接收 .....	281
二、主要使用设备 .....	281
三、生产前准备 .....	281
四、生产操作 .....	282
五、偏差处理 .....	292
六、收率计算与物料平衡 .....	292
七、操作注意事项 .....	293
八、工艺卫生和环境卫生 .....	293

## 模块六 生物制药生产实训

### 项目一 生物制药生产认知 / 299

任务一 生物制药生产基本条件认知 .....	299
一、生物制药的生产环境 .....	299
二、生物制药的特殊要求 .....	300
三、生物制药的生产管理的基本知识 .....	303
任务二 生物制药生产的辅助系统 .....	306
一、生物制药车间供给系统 .....	306
二、生物制药车间的压缩空气系统 .....	309
三、CIP 清洗系统 .....	311
四、SIP 系统 .....	312
任务三 生物制药的基本工艺过程及生产中的共性问题 .....	313
一、生物制药的基本过程 .....	313
二、生物制药过程中的共性问题 .....	314

### 项目二 生物制药生产常用设备 / 319

任务一 菌种培养和发酵的设备 .....	319
一、液氮罐 .....	319
二、超低温冰箱 .....	320
三、高压蒸汽灭菌器 .....	320
四、超净工作台 .....	321
五、恒温培养箱 .....	321
六、恒温摇床 .....	321
七、种子罐 .....	322
八、发酵罐 .....	322
任务二 提取和纯化设备 .....	324
一、离心设备 .....	324
二、过滤设备 .....	327
三、破碎设备 .....	329
四、萃取设备 .....	331
五、蒸发设备 .....	333
六、提取设备 .....	334
七、醇沉设备 .....	334
八、盐析设备 .....	334

九、膜分离设备 .....	335
十、层析设备 .....	338
十一、结晶设备 .....	339
十二、干燥设备 .....	340

### 项目三 L-天冬酰胺酶生产实训 / 344

任务一 L-天冬酰胺酶生产线认知 .....	344
一、L-天冬酰胺酶生产环境条件 .....	344
二、L-天冬酰胺酶各生产岗位的具体工作职责 .....	344
三、L-天冬酰胺酶生产线质量控制关键点 .....	346
任务二 L-天冬酰胺酶生产线的菌种培养和发酵 .....	347
一、生产工艺流程 .....	347
二、L-天冬酰胺酶菌种培养和发酵的生产过程 .....	348
任务三 L-天冬酰胺酶的提取和纯化 .....	361
一、生产工艺流程 .....	361
二、L-天冬酰胺酶生产线提取和纯化生产过程 .....	362

## 模块七 中药的提取与精制车间实训

### 项目一 中药材的提取 / 383

任务一 中药材前处理（炮制与粉碎） .....	383
一、中药材和中药饮片 .....	383
二、中药饮片生产的主要工序 .....	383
三、中药饮片生产工艺流程及环境区域 .....	386
四、中药材炮制生产设备 .....	387
五、中药材前处理生产管理要点 .....	395
六、中药材前处理质量控制要点 .....	401
七、连翘前处理生产实训 .....	402
任务二 中药的提取 .....	415
一、中药提取概述 .....	415
二、多能式中药提取罐 .....	417
三、中药提取生产管理要点 .....	423
四、提取岗位职责 .....	423
五、提取岗位操作法 .....	424
六、多功能中药提取罐的操作 .....	426
七、多能提取罐的维护要点 .....	428



八、提取设备生产过程常见的几种故障与解决措施 .....	428
九、连翘提取生产实训 .....	428

## 项目二 中药提取液的浓缩、精制 / 431

任务一 中药提取液的浓缩 .....	431
一、浓缩概述 .....	431
二、多效蒸发 .....	432
三、薄膜蒸发 .....	433
四、真空浓缩系统的运行 .....	434
五、连翘提取液浓缩生产过程实训 .....	436
任务二 中药提取液的精制 .....	439
一、醇沉 .....	439
二、大孔吸附树脂分离技术 .....	449
任务三 喷雾干燥 .....	455
一、喷雾干燥及其基本流程 .....	455
二、喷雾干燥生产管理要点 .....	457
三、连翘喷雾干燥生产实训 .....	459
附录 连翘提取生产工艺规程（示例） .....	464