



普通高等教育“十一五”国家级规划教材

药物制剂工程

第二版

朱盛山 主编



化学工业出版社

普通高等教育“十一五”国家级规划教材

药物制剂工程

第二版

朱盛山 主编



化学工业出版社

· 北京 ·

本书为普通高等教育“十一五”国家级规划教材。

本书在第一版基础上修订。本书以药学、药剂学、制剂工程学及相关学科的理论和方法应用于制药生产实践过程,结合当前制剂生产实际和发展趋势以及制药工程和药物制剂两个专业的特点,深入企业了解情况,广泛征求师生意见,拟定本书编写内容。全书共分八章,详细、系统地介绍了制剂各单元操作、制剂生产工程、药物制剂包装工程、制剂质量控制工程、制剂工程设计、工程验证和制剂新产品研究开发。全书内容翔实、丰富,具有较强的理论性、科学性、实践性。

本书可作为各高等院校制药工程、药物制剂等相关专业的教材,也可供生产、研究技术人员的阅读、参考。

图书在版编目(CIP)数据

药物制剂工程/朱盛山主编. —2版. —北京:化学工业出版社, 2008. 5

普通高等教育“十一五”国家级规划教材

ISBN 978-7-122-02507-4

I. 药… II. 朱… III. 药物-制剂-高等学校-教材
IV. TQ460.6

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2008) 第 048319 号

责任编辑:何 丽

文字编辑:李 瑾

责任校对:郑 捷

装帧设计:韩 飞

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31 字数834千字 2009年1月北京第2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:49.00 元

版权所有 违者必究

《药物制剂工程》(第二版)编委会

主 编 朱盛山

编 委 (按姓氏笔划排序)

叶放 (广州白云山制药总厂)

吕万良 (北京大学)

朱盛山 (广东药学院)

刘永琼 (武汉工程大学)

刘 强 (南方医科大学)

张 珩 (武汉工程大学)

栾立标 (中国药科大学)

梁文权 (浙江大学)

魏振平 (天津大学)

第二版前言

《药物制剂工程》2002年首版以来，已印刷多次，为培养药学工程专业人才发挥了积极作用。随着制药新技术、新设备不断开发并应用于制剂生产，国家药品法规的修改并实施，读者提出很多宝贵意见，且本教材2006年列为普通高等教育“十一五”国家规划教材，这些是激励作者修订本教材的依据和动力。

本书在内容编排上，删除了原书第二章药物制剂的辅料选用及配伍的内容外，为了保持授课的延续性，编写体例基本保持不变；增加了新技术、新设备及新剂型的工程化内容，删除了过时的小试设备；介绍了新法规，并结合新法规（中华人民共和国药典、药品注册管理办法、直接接触药品的包装材料和容器管理办法等）对相应内容作了修改，也吸收了近几年制药企业GMP认证经验，补充了相关内容。

本书第三章“制剂生产工程”是以广州白云山制药总厂生产实践为依托，对一版书相关内容进行了较大篇幅修改；第五章“制剂质量控制工程”增加ISO 14000与产品质量关系的内容；第四章“药物制剂包装工程”补充了橡胶材料的内容；第六章“制剂工程设计”纳入了近年来GMP对厂房、车间设计的新要求以及设计经验；第八章“制剂新产品研究开发”结合工程需要增加了立项信息调查和经济学评估等内容。本版教材经修订，内容更系统、充实、实用。

本书内容适用于制药工程、药物制剂相关本科教学需要和制药工程技术人员参考。但限于水平和能力，书中内容一定有不足之处，期待读者赐教。

参与本书修订人员分别是：第一章朱盛山、刘强，第二章栾立标，第三章叶放，第四章吕万良，第五章魏振平，第六章张珩、刘永琼，第七章刘强、朱盛山，第八章梁文权。本次修订工作得到修订人员所在单位、教材使用单位和医药界同仁白惠良、钟瑞建、凌绍枢、陈矛、徐端彦、胡燕、莫国强、裘建社等的支持和指导，在此一并表示诚挚的谢意。

朱盛山

2008年5月于广州

第一版前言

随着科学技术的迅猛发展,新技术、新材料、新设备不断开发并应用于制剂生产,提升药物制剂产品技术含量,推动生产过程自动化、产品质量标准化的进程。中国已加入WTO,国际市场竞争要靠技术优势、规模化生产经营和规范化管理。药物制剂的生产涉及人员素质、厂房条件、设备设施、新药的研发、材料供应、生产组织、工艺过程控制、质量监测等诸多方面,是一个系统工程。

2001年,中国换生产许可证的制药企业达4800余家,纯制剂企业3200余家,原料制剂综合企业近千家。制剂企业是我国医药工业的主体,其现状是星罗棋布规模小,老产品、老技术、老设备水平低,管理落后。但医药市场的竞争正从国内转向国际,落后就要面临被淘汰,不规范就被关在市场门外。医药工业正面临前所未有的挑战和机遇。“发展是硬道理”,发展需要既懂药学又懂工程的专业人才。近年来,国家对工程学倍加重视,教育部在大量缩减专业设置的情况下,于1998年在药学教育中却增设制药工程专业,特别列出制剂工程学为必修课。

如何规模化、规范化、标准化生产制剂产品是制剂工程学的基本任务。如何以低成本高效率生产出制剂产品是研究制剂生产实践过程的重要内容。本书分四部分(九章),首先介绍制剂生产相关的基本知识,制剂和辅料及主要制剂各单元操作;第二部分讨论如何组织制剂生产、监控生产过程,保证制剂质量;在掌握前述的基础上,第三部分主要围绕先进地、合理地讨论处方和剂型、工艺和非工艺、厂房及车间的设计;第四部分按新药审评办法要求介绍新药研制报批及获生产批文后中试放样;结合GMP认证的需要,介绍工程验证,这是保证制剂生产过程和产品质量的一致性和重现性的重要一环。全书主要介绍药物制剂及其辅料、单元操作、生产工程、质量控制、产品包装、工程设计、工程验证及制剂新药研究开发,涵盖了制剂生产企业的主要技术过程。

本书是药学教育中制药工程和药物制剂两个专业的必修课,由于这两个专业的课程设置有所不同,如制剂专业开设了药剂学,制剂工程专业开设了车间设计,所以使用本教材时,可以根据教学时数、课程设置适当选用。本书不仅可供教学用,还可作为制剂生产和科研单位技术人员的参考书。

本书由广东药学院、北京大学、浙江大学、中国药科大学、武汉化工学院、苏州第一制药厂、广州中药一厂和广州市药学会等单位的专家编写。朱盛山担任主编。著名药剂学专家中国药科大学刘国杰教授审阅第一、二、三、九章,国家药品监督管理局白惠良高级工程师审阅第四~八章。各章编写人员分别是:第一章朱盛山;第二章龙晓英;第三章栾立标;第四章朱益民、冯帆生、朱盛山;第五章吕万良;第六章凌绍枢、朱盛山;第七章张珩、刘永琼;第八章朱盛山;第九章梁文权、张小玲。在编写过程中,得到编者所在单位领导的大力支持,医药界行政和生产企业的同仁刘晓梅、杨其蓝、周性泉、陈洪生、林辉、薛洁华、高建胜参加了部分资料的收集,在此一并深表谢意。

本书尚属初版,时间仓促,水平有限,肯定存有不少问题和疏漏,尤其是新技术在制剂工业中的应用,热望相关专家和读者批评、指正。

朱盛山
2002年4月6日

目 录

第一章 绪论	1
一、药物制剂工程起源与发展	1
二、制剂工程及其任务	2
三、政策法规	3
参考文献	6
第二章 制剂各单元操作	7
第一节 固体口服制剂	7
一、粉碎和筛分	7
二、混合	15
三、制粒和干燥	20
四、压片和包衣	30
五、填充胶囊和模压胶囊	41
六、滴制(胶)丸	47
七、长效制剂(缓控释化)	48
第二节 灭菌制剂	54
一、注射用水的制备	54
二、溶解、澄清和滤过	59
三、混悬和乳化	65
四、容器处理和灌封	70
五、灭菌	76
六、冷冻干燥	82
第三节 外用制剂	84
一、软膏剂	84
二、贴剂	87
第四节 其他制剂	89
一、栓剂	89
二、气雾剂	91
第五节 中药制剂单元操作简介	93
一、制备前处理	93
二、制剂制备操作特点	102
第六节 制剂新技术	107
一、固体分散和包合化	107
二、微囊化	108
三、脂质体化、纳米囊化和纳米乳化	111
参考文献	116
第三章 制剂生产工程	117
第一节 药物制剂生产工程体系	117
第二节 生产计划	118
一、生产计划的内容	118
二、月生产计划指标的制订	119
三、制剂生产作业计划的编制	119
第三节 生产准备和组织	122
一、生产准备	122
二、劳动组织	123
第四节 生产过程及过程控制	125
一、片剂的生产过程	126
二、粉针剂的生产过程	136
三、过程控制及管理	143
第五节 生产自动化和计算机应用	146
一、生产自动化的意义	146
二、自动化的内容	146
第六节 生产安全和劳动保护	150
一、生产安全	150
二、劳动保护	151
第七节 生产过程中易出现的问题和处理方法	152
一、质量问题	152
二、设备故障	158
三、管理问题	160
第八节 三废治理和综合利用	160
一、制剂生产中的“三废”	160
二、环境保护要求和工作内容	161
三、“三废”利用	162
第九节 生产效益分析	163
一、生产成本	163
二、经济效益指标	164
三、企业经济效益盈亏平衡分析	164
四、提高生产效益的思路	165
参考文献	166

第四章 药物制剂包装工程	167
第一节 药物制剂包装的基本概念	167
一、药物制剂包装	167
二、药物制剂包装的作用与意义	167
第二节 药品包装法规	169
一、我国的药品包装有关法规	169
二、FDA 对药品包装的规定	170
三、药典对药物制剂包装的要求	170
四、GMP 对药物制剂包装的要求	171
第三节 药物制剂的包装材料	171
一、玻璃容器	171
二、金属	174
三、塑料	175
四、纸	178
五、橡胶	180
六、复合膜材	182
第四节 药物制剂的包装	185
一、药物制剂的包装机械	185
二、药物制剂包装机械的组成、分类与展望	185
三、注射液与输液的包装	187
四、片剂与胶囊剂的包装	192
五、软膏剂的包装	203
六、栓剂包装机及其自动线	207
第五节 药物制剂的辅助包装	209
一、贴标签机分类	209
二、贴标机的组成	210
三、黏合贴标机	211
四、选别机	212
五、装盒机	215
六、装箱机	218
参考文献	227
第五章 制剂质量控制工程	228
第一节 概述	228
一、质量体系	229
二、质量控制与经济效益	231
第二节 质量控制常用的统计学方法	232
一、正态频率分布	232
二、质量控制图	233
三、因果关系图	237
四、相关图	238
五、直方图	238
第三节 生产过程的质量控制	239
一、物流的控制	240
二、信息流的控制	244
三、人流控制	247
四、技术改造与生产过程质量控制	247
第四节 抽样和检验	248
一、抽样方案	248
二、留样	253
三、常用制剂分析技术	253
四、制剂的检验	254
五、质量问题及处理	262
第五节 工艺卫生控制	264
一、厂房和环境	264
二、设备和器具	265
三、人员和操作	265
四、原料、辅料和包装材料	266
五、卫生制度和文明生产	267
六、ISO 14000 环境管理系列标准与药品质量	267
第六节 流通跟踪和信息反馈处理	268
参考文献	269
第六章 制剂工程设计	270
第一节 概述	270
一、制剂工程设计的基本要求	270
二、制剂工程项目设计的工作程序	272
三、项目建议书、可行性研究报告和设计任务书	280
四、厂址的选择与总图布置	282
第二节 工艺流程设计	286
一、工艺流程设计的重要性、任务和成果	286
二、工艺流程设计的原则	289
三、工艺流程设计的基本程序（初步设计）	289
四、工艺流程设计技术方法	290
五、工艺流程图	292
第三节 制剂工程计算	318
一、物料衡算	318
二、能量衡算与节能	319
三、工艺设备设计、选型与安装	323
第四节 车间布置设计	331
一、车间布置概述	331
二、车间的总体布置与基本要求	338
三、车间布置的方法、步骤和成果	340

四、制剂洁净厂房布置设计	341	第七节 工艺用水及其流程设计与给	
第五节 管道设计	359	排水	391
一、管道设计的内容和方法	359	一、水的净化	391
二、管道、阀门和管件的选择	360	二、制药生产用水的水质要求与处理	
三、管道布置图的绘制	365	技术及装备	392
四、管道布置	371	三、洁净区域的排水系统	399
第六节 制药洁净厂房空气净化系统		四、给排水设计条件	399
设计	373	第八节 非工艺设计项目	400
一、药厂洁净室的环境控制要求	373	一、建筑设计与厂房装修	400
二、净化空调系统的空气处理	377	二、电气设计	407
三、制药厂空气洁净技术的应用	387	三、防火防爆	409
四、空气调节净化设计条件	388	四、防静电	414
五、药厂洁净室设计中的节能措施		参考文献	415
探讨	388		
第七章 工程验证	416		
第一节 概述	416	九、空气净化系统测试仪器的校验	436
一、验证的分类	416	第五节 工艺用水系统验证	436
二、与验证有关的名词术语	417	一、设计的审查	437
三、验证的意义	418	二、安装及其确认	437
四、验证的基本步骤	418	三、运行测试	439
五、验证的文件化过程	419	四、工艺用水系统常见验证项目的检测	
六、验证的基本原则	420	内容	441
七、验证文件的编制与管理	420	第六节 灭菌的验证	441
第二节 工程设计审查	422	一、有关灭菌验证的有关术语	441
一、项目范围	422	二、热压蒸汽灭菌的验证	442
二、厂址选择	422	第七节 生产工艺验证	445
三、厂区布局总图	423	一、审阅处方和操作规程	446
四、工艺流程	423	二、设备确认	446
五、车间布局	423	三、物料确认	448
第三节 检验方法的验证	424	四、工艺条件验证	450
一、仪器和试剂确认	424	五、生产工艺复验证	452
二、检验方法的适应性验证	425	六、生产工艺变更验证	452
三、采样	425	七、生产工艺控制系统验证	453
第四节 空气净化系统验证	426	第八节 设备清洗验证	453
一、设计的审查	426	一、准备工作	454
二、安装及其确认	426	二、清洗设计的审查	454
三、高效过滤器的检漏	427	三、检验方法的确认和污染限度	454
四、风量、风压的测量	429	四、清洗设备和清洗剂的确认	455
五、烟雾试验	430	五、清洗方法的验证	455
六、温、湿度控制测试	431	第九节 验证的维护	455
七、悬浮粒子的测定	432	参考文献	456
八、生物性粒子的测定	435		
第八章 制剂新产品研究开发	457		
第一节 制剂新产品开发立题与可行性		一、选题原则	457
分析	457	二、选题途径	458

三、市场调查	460	第五节 稳定性研究	473
四、效益预测	461	一、稳定性的含义及分类	473
第二节 剂型与处方设计	461	二、稳定性考察	473
一、剂型设计	461	三、药物稳定性试验的基本要求	475
二、处方研究	463	四、对药物稳定性的评价	475
三、制剂工艺筛选	465	第六节 药理学与毒理学研究	476
四、包装材料的选择	466	一、药理学研究	476
第三节 中试放大与工艺规程	467	二、毒理学研究	476
一、中试放大研究的主要任务	468	三、药物动力学研究	477
二、中试放样的步骤和方法	469	第七节 临床研究	477
三、中试工艺参数和条件的优化选择	469	一、新药临床研究的分类	478
四、工艺规程	471	二、生物等效性试验	479
第四节 质量研究	471	第八节 资料呈报与审批程序	479
一、质量研究内容的确定	471	一、新药的分类	479
二、方法学研究	472	二、资料呈报	480
三、质量标准项目及限度的确定	472	三、新药审批程序	484
四、制剂的质量标准	472	参考资料	485

第一章 绪 论

药物 (drug; medicine) 是指用于预防、治疗、诊断人的疾病,有目的地调节人的生理机能并规定有适应证或者功能主治、用法和用量的产品。将药物制成适合临床需要并符合一定质量标准的药剂为制剂 (preparation)。工程 (engineering) 系指应用自然科学理论和技术手段来具体改造世界的实践过程。药物制剂工程学 (engineering of drug preparation, DPE) 是一门以药剂学、工程学及相关科学理论和技术来综合研究制剂工程化的应用科学。生产实践是一个整体,其综合研究的内容包括产品开发、工程设计、单元操作、生产过程和质量控制等,主要是如何规模化、规范化生产制剂产品。DPE 是药剂学在生产实践中的应用,与药剂学有所不同。例如,将某药制成片剂,每片含药 50mg,以同样的辅料 (混合辅料配比一致) 制成片重规格 200mg、300mg 和 400mg 的片剂质量都符合要求。它们除了片重不同之外,其余指标 (药学、药效学、临床) 结果一致。从药剂学的观点看,将药物制成质量符合标准的药剂时,这三种片剂都符合要求。但从制剂工程学观点讲,生产片重为 200mg 的片剂更合理。因为辅料投料少,物料处理量减少,使用的包装材料少 (小),运输、贮存方便。与生产片重为 300mg、400mg 片剂比较可大大降低成本,提高劳动生产率。制剂工程学是紧紧围绕企业的需要来确立内容。任何企业从创办到发展都是围绕着一个中心——经济效益。要实现降低成本、提高效益这个目标,就必须在设计和管理上充分利用好每一个人、每一寸场地、每一元钱、每一个信息、每一个市场,必须在工程实施上控制好每一个参数、每一个过程、每道工序、每一项指标,深入挖潜力,降消耗,堵漏洞,调动一切积极因素。制剂生产企业又是一部活的制剂工程学,其中的每一项设计、每一步操作、每一个问题的解决都是生动的案例。

一、药物制剂工程起源与发展

药物制剂的加工,国内外都是从手工操作开始。古代,中国的医药不分家,医生行医开方、配方并加工制剂,大多制剂是即配即用。唐代开始了作坊式加工,“前店后坊”。如位于长安 (今西安) 宋清经营药店。到了南宋,全国熟药所均改为“太平惠民局”,推动了中成药的发展。当时的生产力水平低下,加工器械主要靠称量器、盛器、切削刀、粉碎机、搅拌棒、筛滤器、炒烤锅和模具。加工技术有炒、烤、煎煮、粉碎、搅拌、发酵、蒸馏、生物转化、手搓、模制和泛制。制剂剂型相当丰富,从原药、原汁到加工成丸散膏丹、酒露汤饮等达 130 余种。明代以后,随着商品经济的发展,作坊制售成药进一步繁荣。1669 年北京同仁堂开业,以制售安宫牛黄丸、苏合香丸、虎骨酒驰名海内外。1790 年广州敬修堂开业,所生产的回春丹很有名。19 世纪以后洋药开始输入我国,1882 年由国人首个创办的西药店泰安大药房在广州挂牌。1907 年由德国商人在上海创办的“上海科发药厂”。洋药的大量输入,使民族制药业受到严重的摧残。到 1949 年前夕,中药制药仍散在于各私营药店的后坊中,生产方式十分落后:粉碎药末,石碾,铁槽;大丸、小丸,手搓,匾滚;提取浓缩,大锅煎熬;成品干燥,日晒火烤。

新中国成立后,从 20 世纪 50 年代初开始将“后坊”集中、联合组建中药厂。各厂逐步增设一定数量的单机生产设备,较多工序由机械生产取代了手工制作。由于我国的国民经济长期在计划经济体制下运行,制剂生产企业中形成了一种重品种、重产量,轻工程、轻效率

的模式,导致劳动生产率低、资源浪费严重。造成这种情况的原因除与当时的经济和技术落后有关外,还直接与缺乏制药工程概念有关。全国的制剂厂星罗棋布,出现数十家甚至数百家药厂生产同一制剂产品,导致市场纷乱、设备闲置、原料浪费,无法形成规模化生产。到现在,中国制剂企业还没有根本摆脱“一小二多三低”,即规模小,企业数量多、产品重复多,科技含量低、管理水平低、生产能力利用率低的局面。改革开放以来,由于对外交流扩大,《药品管理法》和《药品生产质量管理规范》(GMP)的颁布实施,特别是近几年加大对 GMP 的实施力度和知识产权保护,有效地扼制了产品低水平重复。我国制剂新技术、新辅料、新装备和新剂型,从引进、仿制到开发创新,有力地推动了制剂工程的发展,制剂生产从手工到机械化,并在逐步实现自动化,制剂产品质量从感觉到仪器分析,从成分量化到生物量化,生产规模不断扩大,并创下单品种片剂超亿片、针剂超亿支的记录。近几年国际医药产业兼并,集人才、资产、产品和市场优势,组成巨型跨国企业集团,提高了企业竞争力,扩大了市场占有率,实现了较大程度的垄断经营。据统计,排名世界前 25 家的制药公司销售额占目前全球处方药市场的 63.9%。随着中国加入世界贸易组织成为 WTO 成员国,闭关自守已成为过去,中国的制药企业正面临着前所未有的严峻挑战:没有通过 GMP 认证的企业,不能生产新药,产品也不能进入国际市场;没有现代技术和装备的企业难于在日益激烈竞争的国际市场上立足;没有规模化生产的企业不可能扩大国际市场份额。中国的企业正在重组、合并、收购,希望以此壮大规模,以集团军形式争夺国际市场。但企业底子薄,尤其是在掌握新技术、使用新设备、开发新产品和应用规范化管理方面显得十分困难。这使得企业对高级工程技术人才的需求急剧增加,而真正懂得制剂工程的科技人才却非常缺乏。近年来,国家对工程学倍加重视,在医药行业组建了若干个医药方面国家工程技术中心,其中包括药物制剂国家工程研究中心。教育部在大量缩减专业设置的情况下,于 1998 年在药学教育和化学与化学工程学科中增设了制药工程专业,特别列出制剂工程学为必修主课。这将为培养制药工程人才、缓解企业人才紧缺矛盾起到关键作用,为制药企业的发展注入生命活力。

二、制剂工程及其任务

如何将原、辅料生产出合格的制剂产品贯穿着制剂工程。制剂工程涵盖的内容用简图表示如下。



制剂的基本组成是药物和辅料。辅料是赋予制剂形态结构和提高制剂稳定性的必要物料,其应用范围广、品种多,在处方设计和制剂生产中,必须充分认识其选择的必要性和重要性。虽然普遍认为辅料应该是化学、生物学“惰”性的,但实践证明辅料与药物、辅料与辅料之间还存在配伍禁忌,必须予以高度重视。

制剂生产过程是各操作单元有机联合作业的过程。不同剂型制剂的生产操作单元不同,就是同一剂型的制剂也会因工艺路线不同而异,操作单元有异。同一操作单元的设备选择又往往是多类型多规格的。制剂操作单元内容丰富,参照企业生产的实际情况,将操作单元按口服固体制剂、灭菌制剂、中药制剂及其他制剂,遵循工艺流程顺序分别介绍。每个操作单元的作业完成都有一个产品(半成品)产出。把各操作单元进行有序的配套组装就是生产线。在严格的规范管理下,制订生产计划,组织生产实施,控制每一个工艺参数,以低成本、高效率、批量地生产出标准化的制剂产品,这是制剂工程学的重要内容。

质量是企业的生命,尤其是药品的质量——没有次品。药品质量必须从生产过程中控

制,把引起质量不合格的因素和引起质量不一致的因素处理于生产过程中:控制原料辅料、包装材料、卫生环境及工艺条件,并做好质量跟踪和质量分析、成本分析。制剂成型后进入待检、待包装,质量检验合格后进行包装。在一定程度上,制剂是通过包装来实现药品贮存过程中的稳定、贮存、携带和使用方便。包装是制剂生产线的最后一道工序,属制剂操作单元的一部分。包装工序主要涉及制剂生产中专门的包装材料、技术和设备。包装是制约药物制剂工业发展的主要因素之一。

工程设计是一项综合性、整体性工作,涉及的专业多、部门多、法规条例多,必须统筹安排。制剂工程设计必须首先掌握法规要求、工程计算、生产工艺和质量控制,以此指导设计(选择)厂房、设备、设施及生产辅助系统。工程设计的主要内容是根据现有条件,遵循设计原则,进行图纸设计及其说明。一切工程优劣的基础在于设计。

新药制剂的研究开发是制剂工程学的主要内容之一。书中将从处方设计、实验研究、报批批准和中试放样四个方面,根据新药开发经验和新药审评办法要求,全面介绍新药开发过程、研究方法、申报资料及审批程序。新药获准生产后中试放样,即过程开发应引起足够重视,尤其是目前的试制设备往往与生产设备类型不同,甚至试制与生产工艺过程都有不同。新药由试制到批量生产过程往往较长,甚至无法产业化。

无论是厂房、设备设施的设计、建造安装竣工到投放使用,还是新产品的设计研制到批准生产,在投放批量生产之前都必须经过一系列验证。以现有的设施、设备生产现有产品也必须制订复验证计划,尤其会影响产品质量的生产条件发生变更时必须进行生产条件变更验证。验证一般包括设备设施和工艺条件的预确认、确认和运行测试,以证明设备设施运行参数、工艺条件在设计范围内反复测试结果具有重现性,保证生产在验证条件(状态)下产品质量的一致性。

通过授课让学生懂得如何进行制剂的研制、厂房(车间)设计、工程验证、制剂生产和质量控制,了解相关的法规,使学生在制剂生产企业有能力承担并做好相应的工作。

药物制剂工程包括了上述内容,其基本任务是以规模化、规范化、现代化的生产方式将药物制造成符合质量标准的制剂产品。其具体任务主要有:研究工程设计,提高工程效率;加速新剂型产业化和产品结构调整,争创市场优势;开发应用新材料、新技术、新装备,提高生产力水平;加强过程开发,缩短新技术工业化周期;加速中药制剂产业现代化,发挥传统中药优势;以及强化企业管理,发展规模经济。

三、政策法规

政策法规是制剂工程研究的依据。从新药开发到获得新药生产批准文号,从开办制药企业申请到获得药品生产企业许可证,从投料到生产出合格产品等均须在政策法规指导下进行。强化制剂工程合法化、规范化、标准化。

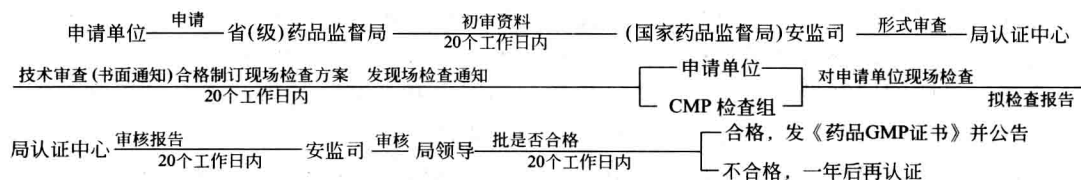
(一)《药品生产质量管理规范》

《药品生产质量管理规范》(good manufacturing practice, GMP)是控制与保持药品生产过程的一致性和确保产品优质水平的管理制度。1962年美国食品药品监督管理局(FDA)制订了第一部GMP并在美国实施。1967~1968年世界卫生组织(WHO)制订修改了GMP,并于22届世界卫生大会(WHA)上通告各成员国付诸实施。GMP从此成为国际贸易中药品质“鉴证纲要”的重要组成部分。随后世界各国(日本、英国、韩国等)都颁布了本国的GMP。1972年美国FDA规定,凡输入美国的药品的制药企业,必须实施FDA或WHO的GMP。

1982年由中国医药工业公司、1986年由中国药材公司分别制订了适合化学药品和中成药行业的GMP,1988年由卫生部制订颁布,1992年修订了国家级GMP在国内实施。国家食品药品监督管理局成立后,于1998年又颁布了GMP修订本,对药品生产企业的机构人

员、厂房设施、设备、物料、卫生、验证、生产质量管理、管理文件、产品销售等方面制订了明确标准。共十四章，八十八条。为了与 GMP 实施配套也颁发了 GMP 附录。附录分别对无菌药品、非无菌药品、原料药、生物制品、放射性药品、中药制剂等生产、质量特殊要求做了补充规定。

中国已全面推行实施 GMP。GMP 的实施主要是对厂房、设施、设备、环境等硬件 (hard ware) 的建设、改造，对管理制度、操作规程 (SOP)、生产记录等软件 (soft Ware) 明确建立和执行以及对验证工艺的维护。GMP 认证是国家对药品生产企业 (车间) 生产情况的检查认可过程和对药品生产监督的手段。GMP 认证由国家食品药品监督管理局负责，局认证中心承办。1999 年国家食品药品监督管理局印发 GMP 认证管理办法。其内容主要包括认证申请报送资料、资料审查与现场审查、审批发证、监督管理，并明确了认证程序。GMP 认证程序图解如下：



药品 GMP 证书有效期为 5 年，新办企业 (车间) 有效期为 1 年。有效期满前 3 个月再提出申请，重新检查、换证。

(二) 《药品生产企业许可证》

1. 开办药品生产企业

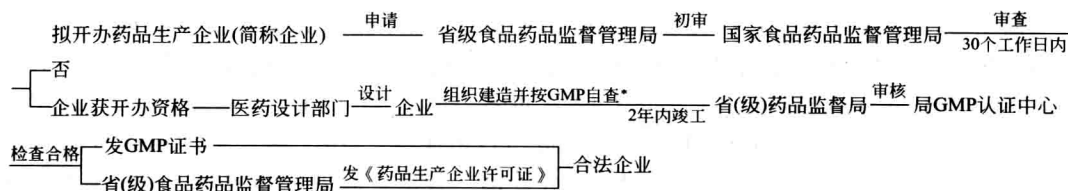
药品是防病、治病，直接关系人的生命和健康的特殊商品。《药品管理法》规定开办药品生产企业必须先获取《药品生产许可证》方可申请《营业执照》。

1999 年中国食品药品监督管理局印发了《开办药品生产企业暂行规定》的通知，规定了开办药品生产企业必须具备的条件、提交开办资格申请报告的内容及核发药品生产企业许可证的程序。

(1) 开办药品生产企业必须具备的条件 “新开办的药品生产企业，必须具有国内未生产的二类以上 (含二类) 新药证书，中药生产企业具有国内未生产的两个以上 (含两个) 三类新药证书也可申请开办”。其他相关条件见 (2)。

(2) 提交开办资格申请报告 申请报告的内容主要包括产品 (新药质量、市场规模)、技术、人员、资金、场地、环境、动力、运输及项目实施计划等，并附上这些报告内容的有效证明文件的复印件。如果把投资效益进行分析，就是一份开办药品生产企业的可行性研究报告。

(3) 核发药品生产企业许可证的程序 程序如下：



2. 新建、改建、扩建车间

新建、改建、扩建车间立项由省 (市) 食品药品监督管理局审批。车间建成后，按上述程序中标有 “*” 的程序办理许可证手续。

3. 现有药品生产企业

国家食品药品监督管理局规定《药品生产企业许可证》有效期为五年。每五年由国家食

品药品监督管理局统一组织换证工作。省级食品药品监督管理局负责本辖区具体的检查换证工作。换证检查可采用企业自查报告审查或企业现场检查等方式进行。检（审）查合格企业由省级食品药品监督管理局核发新版《药品生产企业许可证》。

（三）新药审评

为了规范新药研制，加强新药审批管理，根据《药品管理法》，卫生部于1985年制订了《新药审批方法》，并于1992年重新修订。1999年国家食品药品监督管理局发布了现行的《新药审批办法》。其内容包括：新药的定义，分类，临床前研究工作，临床研究工作，申报与审批以及质量标准等共八章五十七条。其附录规定了各类新药研究申报资料项目。为了进一步加强监督，保证新药质量，完善审评机制，促进新药研究事业的发展，国家食品药品监督管理局于2000年又印发了《药品注册工作程序》和《药品研究实验记录暂行规定》。2007年7月11日，国家食品药品监督管理局公布了新修订的《药品注册管理办法》。

新药研究工作主要包括临床前研究和临床研究两部分。临床前研究内容分为药剂学研究（处方筛选、工艺研究、稳定性试验、质量评价等）和动物试验（药理学、毒理学、药代动力学等研究）。临床研究包括Ⅰ期、Ⅱ期、Ⅲ期、Ⅳ期临床试验和生物等效性试验。

为了确保新药研究安全性评价的严肃性和科学性，很多国家制订了药物安全性评价标准，如《药品非临床安全性研究质量管理规范》（good laboratory practice, GLP）、《药品临床安全性研究质量管理规范》（good clinical practice, GCP）。GLP制订了在规定的条件下进行药效、毒性动物试验的准则，对实验动物分级、饲养管理及动物试验的环境条件和设施、设备均有明确要求，对急性/亚急性/慢性毒理试验、生殖试验、致癌、致畸、依赖性以及其他毒性试验做了具体规定。GCP内容包括：以健康受试者观察人体对新药的耐受程度的Ⅰ期临床试验，以患者为研究对象证明新药的有效性、安全性（Ⅱ期、Ⅲ期临床试验）以及考察新药上市后疗效和不良反应（Ⅳ期临床试验）。GCP内容还包括知情同意书、伦理委员会批准件及对临床研究单位和人员的要求。GLP、GCP都是保证药品安全有效的法规。

GLP、GCP都是美国FDA首先颁布实施，由于确实能强化药物安全性评价和管理，其他国家（加拿大、日本、西欧诸国、韩国等）积极响应，并先后制订了本国的GLP、GCP。药品安全性评价工作已不仅局限在某一国家之内，而大有国际化之趋势，为国际合作和研制的药品进入国际市场创造了条件。中国于1994年开始试行GLP，1998年发布GCP，在“九五”发展规划中拟建5个国家级的GLP实验室和5个符合GCP标准的药物临床试验基地。《新药审评办法》规定从事新药安全性研究的实验室应符合GLP要求，进行新药临床研究必须符合GCP要求。这是我国药品安全性评价标准与国际标准接轨的重要举措。

（四）药典

药典（pharmacopoeia）是一个国家、地区或组织核定的药品规格、标准的法典，具有法律约束性。例如《中华人民共和国药典》简称《中国药典》，初版是1953年版，随后有1963年、1977年、1985年版。自1985年后，规定每五年再版一次，现行为2005年版。《美国药典》（Pharmacopoeia of the United States, USP）现行版为XIV（2000年）。《英国药典》（British Pharmacopoeia, BP）现行版为1998年版。《日本药局方》（Pharmacopoeia of Japan, JP）现行版Ⅺ版（1996年）等。全世界至少有38个国家有本国药典。此外尚有，《欧洲药典》（European Pharmacopoeia, Eur. Ph.），现行第3版（1997年）；《国际药典》（Pharma-Copoeia Internationals, Ph. Int.），这是世界卫生组织（WHO）为了统一世界各国药品的质量标准而编集的，仅供各国作参考而无法律性。药典中收录的品种疗效确切、副作用小、质量比较稳定，多属常用药物及其制剂，包括质量标准、检验方法及制备要求，作为药品生产、检验、供应、使用的依据。

我国发行了与药典配套的卫生部部颁药品标准，主要收载国内创新的品种和质量标准需

要修订、改进、统一的品种。这是对药典的补充。

参考文献

- [1] 陈新谦编著. 中华医药史纪年 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 1994.
- [2] 朱盛山等编著. 本草纲目特殊制药施药技术 [M]. 北京: 学苑出版社, 1997.
- [3] 国家药品监督管理局办公室编. 药品监督管理政策法规汇编 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 1999.
- [4] 曹光明. 中药工程学 [M]. 第2版. 北京: 中国医药科技出版社, 2001.
- [5] 宋梅, 平其能. 药物制剂工程学本体论. 药学教育, 2006, 22 (4): 7~11.

第二章 制剂各单元操作

第一节 固体口服制剂

一、粉碎和筛分

(一) 粉碎

粉碎主要是借机械力(或其他方法)克服固体物料内部的凝聚力,并将其破碎成微粉的操作过程。起粉碎作用的机械力有冲击力(impact)、压缩力(compression)、研磨力(attrition 或 rubbing)和剪切力(cutting 或 shear)。粉碎过程一般是上述几种力综合作用的结果,在这些机械力作用下物体内部产生相应的应力,当应力超过一定的弹性极限时,物料被粉碎或产生塑性变形,塑性变形达到一定程度后破碎。弹性变形范围内破碎称为弹性粉碎(或脆性粉碎),塑性变形之后的破碎称为韧性粉碎。粉碎作用除与施加的机械力有关外,也与干湿物料的聚集力和物料的流动状态有关。一般极性晶体药物的粉碎为弹性粉碎,粉碎较易。非极性晶体药物的粉碎为韧性粉碎,粉碎较难。理论上外加机械力在物料内部产生的应力超过物质本身分子间的内聚力时即使物料发生粉碎。粉碎消耗的机械能主要用于物料破碎前的变形能、物料粉碎新增的表面能、晶体结构或表面结构发生变化所消耗的能量及粉碎机械转动过程中的能耗等。但有研究表明,消耗于新表面的能量还不到总消耗的机械能量的1%,如何提高粉碎的有效能量,减少振动、噪声和设备转动等无效能耗是一个值得研究的领域。

通常把粉碎前粒径与粉碎后粒径之比称为粉碎度或粉碎比。粉碎度愈大,粉碎后的粒径愈小,因粒子形态多样并非球形,故粒径是用各种方法表示的等价直径。粉末中各粒子直径也不相同,故常用平均直径表示。

1. 粉碎的目的

粉碎可减小粒径,增加比表面积,这对于制剂加工操作和制剂质量都有重要的意义,所以粉碎是药物制剂工程的一个重要单元操作:①有助于增加难溶性药物的溶出度,提高吸收和生物利用度,从而提高疗效;②有助于改善药物的流动性,促进制剂中各成分的混合均匀,便于加工制成多种分剂量剂型;③有利于提高制剂质量,如提高混悬液的动力学稳定性改善其流变学特性;④有利于药材中有效成分的提取。值得指出的是粉碎时也可能伴随产生一些不良作用,如晶型转变、热分解、黏附、凝聚性增大、密度减小等。

2. 粉碎的方法

(1) 单独粉碎与混合粉碎 一般药物通常单独粉碎,便于在不同的制剂中配伍应用。两种以上的物料掺合在一起进行的粉碎称为混合粉碎,这既可避免一些黏性物料或热塑性物料单独粉碎的困难,又可使粉碎与混合操作同时进行,混合粉碎还可提高粉碎效果,如灰黄霉素和微晶纤维素(1:9)混合粉碎后,灰黄霉素的结晶可变成无定形,因而溶出速率能增加2.5倍。

氧化性药物与还原性药物必须分开单独粉碎,以免引起爆炸。

(2) 干法粉碎与湿法粉碎 干法粉碎是物料处于适当干燥状态下(一般含水量<5%)