

# 药物分析及 制药过程检测

梁 冰 主编



科学出版社

# 药物分析及制药过程检测

梁 冰 主编

科学出版社

北 京

## 内 容 简 介

本书分为药物分析和制药过程检测两篇,共10章。第一篇包括药物分析基础、化学药物分析、抗生素类药物分析、药物制剂分析、中药及其制剂分析、生物制品及生化药物分析6章;第二篇包括制药生产过程分析技术概述、制药单元在线检测、制药工业排放物的控制与分析、制药过程自动控制简介4章。

本书可供高等学校制药工程专业的本科生、研究生教学使用,也可供生物工程、药学、中药资源与开发、药剂、应用化学、食品等其他相关专业使用,还可作为药品研究开发单位、药品生产企业、医药行业质量检验部门等专业技术人员参考书。

### 图书在版编目(CIP)数据

---

药物分析及制药过程检测/梁冰主编. —北京:科学出版社,2013.6  
ISBN 978-7-03-037965-8

I. ①药… II. ①梁… III. ①药物分析②制药工业-化工过程-过程控制  
IV. ①R917②TQ460.3

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2013)第 136032 号

---

责任编辑:丁 里 / 责任校对:彭 涛  
责任印制:阎 磊 / 封面设计:迷底书装

科 学 出 版 社 出 版

北京东黄城根北街16号  
邮政编码:100717

<http://www.sciencep.com>

铭浩彩色印装有限公司 印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

\*

2013年6月第 一 版 开本:787×1092 1/16

2013年6月第一次印刷 印张:25 1/2

字数:651 000

定价:58.00元

(如有印装质量问题,我社负责调换)

## 前 言

药品的质量形成于生产过程中,而不是检验出来。制药生产过程质量检验对于生产工艺过程的监控,保证最终产品的安全、有效起着重要的作用,因而在线质量检测越来越受到重视。然而,目前制药工程专业与药物分析相关的教材种类有限,内容上偏重于离线分析,对于制药生产过程质量在线检测介绍较少。在此背景下,编者倍感需要结合现代制药工业的发展趋势,编写高等学校制药工程专业本科的《药物分析及制药过程检测》教材,以便为在校学生和读者多提供一种选择。

本书分药物分析篇和制药过程检测篇,共 10 章。药物分析篇介绍药品质量标准和质量控制的相关概念、药物分析的基本内容、药物分析的基本原理和技术;制药过程检测篇则突出药物的质量取决于生产过程而非检验过程的理念,着重介绍制药过程质量检验与控制的相关概念、过程质量检验的基本原理和技术,旨在培养学生不但具有实验室离线分析检验药品质量的基本能力和技能,而且具有生产过程在线检测和控制质量的综合素质和能力。

本书在内容及编写上力求遵循制药工程专业的培养目标和制药质量控制的实际需要,既反映药物分析的成熟内容,又反映制药过程质量检验的发展,始终贯穿“质量”的概念,简明、扼要,突出实用性及与前期课程的连贯性和衔接性,以及制药过程在线分析的特色和原则。

国内五所高校的教授学者参加了本书的编写工作。其中第 1 章由郑州大学沈国鹏和李雯编写,第 2 章由青岛科技大学玄光善和赵文英编写,第 3 章由华南理工大学何道航编写,第 4 章、第 7 章和第 9 章由四川大学梁冰编写,第 5 章和第 6 章由江西科技师范学院周斌编写,第 8 章和第 10 章由四川大学姚舜编写。最后由梁冰统稿,四川大学化工学院的冯宇艳同学参加了格式规范工作。编者在此谨致谢忱。

限于编者的业务水平和教学经验,加之编写时间仓促,书中难免有疏漏和不妥之处,恳切希望读者批评指正。

梁 冰

2013 年 4 月

# 目 录

## 前言

## 第一篇 药物分析

<b>第 1 章 药物分析基础</b> .....	3
1.1 药物分析的性质与任务 .....	3
1.1.1 药物分析的性质 .....	3
1.1.2 药物分析的任务 .....	3
1.2 药物分析的基本内容与检验程序 .....	3
1.2.1 药物分析的基本内容 .....	3
1.2.2 药物检验的程序 .....	4
1.3 药物质量控制体系 .....	4
1.3.1 药物质量控制体系概述 .....	4
1.3.2 药品质量标准 .....	8
1.4 样品的采集与处理 .....	20
1.4.1 样品的采集 .....	20
1.4.2 样品的处理 .....	21
1.5 药物的鉴别试验 .....	25
1.5.1 鉴别项目 .....	25
1.5.2 鉴别试验条件 .....	29
1.5.3 鉴别试验的灵敏度与专属性 .....	30
1.5.4 鉴别方法与原理 .....	31
1.6 药物的杂质检查 .....	34
1.6.1 杂质的来源及分类 .....	34
1.6.2 杂质的限量检查 .....	36
1.6.3 一般杂质检查 .....	37
1.6.4 特殊杂质检查 .....	53
1.7 含量测定 .....	58
1.7.1 方法选择 .....	58
1.7.2 常用方法及含量计算 .....	60
1.8 药品分析方法验证 .....	63
1.8.1 准确度 .....	63
1.8.2 精密度 .....	64
1.8.3 专属性 .....	65

1.8.4 检测限 .....	66
1.8.5 定量限 .....	66
1.8.6 线性 .....	66
1.8.7 范围 .....	67
1.8.8 耐用性 .....	67
1.8.9 系统适用性试验 .....	68
思考题与习题 .....	69
<b>第2章 化学药物分析</b> .....	<b>70</b>
2.1 巴比妥类药物 .....	70
2.1.1 结构与性质 .....	70
2.1.2 鉴别试验 .....	74
2.1.3 特殊杂质检查 .....	76
2.1.4 含量测定 .....	78
2.1.5 体内药物分析 .....	80
2.2 芳酸及其酯类药物 .....	82
2.2.1 典型药物的结构与性质 .....	82
2.2.2 鉴别试验 .....	83
2.2.3 特殊杂质检查 .....	86
2.2.4 含量测定 .....	92
2.2.5 体内药物分析 .....	97
2.3 胺类药物 .....	100
2.3.1 芳胺类药物 .....	100
2.3.2 苯乙胺类药物 .....	112
2.4 杂环类药物 .....	120
2.4.1 吡啶类药物 .....	120
2.4.2 吩噻嗪类药物 .....	127
2.4.3 苯并二氮杂卓类药物 .....	132
2.4.4 喹啉类药物 .....	136
2.4.5 托烷类药物 .....	141
2.4.6 体内药物分析 .....	146
2.5 维生素类药物 .....	149
2.5.1 维生素 A .....	149
2.5.2 维生素 D .....	154
2.5.3 维生素 E .....	157
2.5.4 维生素 B <sub>1</sub> .....	160
2.5.5 维生素 C .....	163
2.5.6 体内药物分析 .....	165
2.6 甾体激素类药物 .....	167
2.6.1 结构与性质 .....	168
2.6.2 鉴别试验 .....	169

2.6.3 杂质检查 .....	175
2.6.4 含量测定 .....	177
2.6.5 体内药物分析 .....	179
思考题与习题 .....	180
<b>第3章 抗生素类药物分析</b> .....	<b>183</b>
3.1 概述 .....	183
3.1.1 抗生素的定义 .....	183
3.1.2 抗生素的分类 .....	183
3.1.3 抗生素类药物的特点 .....	186
3.1.4 抗生素类药物的质量分析 .....	186
3.2 $\beta$ -内酰胺类抗生素 .....	189
3.2.1 结构 .....	189
3.2.2 性质 .....	191
3.2.3 鉴别试验 .....	193
3.2.4 特殊杂质检查 .....	195
3.2.5 含量测定 .....	198
3.3 氨基糖苷类抗生素 .....	201
3.3.1 结构 .....	201
3.3.2 性质 .....	201
3.3.3 鉴别试验 .....	202
3.3.4 特殊杂质检查 .....	206
3.3.5 含量测定 .....	208
3.4 四环素类抗生素 .....	209
3.4.1 结构 .....	209
3.4.2 性质 .....	209
3.4.3 鉴别试验 .....	211
3.4.4 特殊杂质检查 .....	213
3.4.5 含量测定 .....	214
3.5 抗生素药物分析中的生物测定法 .....	214
3.5.1 抗生素的微生物检定法 .....	214
3.5.2 热原检查法 .....	218
3.5.3 细菌内毒素检查法 .....	219
3.5.4 无菌检查法 .....	219
3.5.5 异常毒性检查法 .....	220
思考题与习题 .....	220
<b>第4章 药物制剂分析</b> .....	<b>221</b>
4.1 常用制剂种类及制剂分析的特点 .....	221
4.1.1 药物制剂的鉴别 .....	221
4.1.2 药物制剂的检查 .....	221
4.1.3 药物制剂的含量测定 .....	221

4.2 片剂的分析 .....	222
4.2.1 片剂的常规检查 .....	222
4.2.2 片剂含量均匀度和溶出度的检查 .....	224
4.3 注射剂的分析 .....	225
4.3.1 注射液的装量 .....	225
4.3.2 注射用无菌粉末的装量差异 .....	226
4.3.3 大体积注射液的 pH、渗透压 .....	226
4.3.4 可见异物检查 .....	227
4.3.5 不溶性微粒检查 .....	227
4.3.6 无菌检查 .....	228
4.3.7 热原和细菌内毒素检查 .....	228
4.4 制剂中常见附加剂对含量测定的干扰及其排除 .....	229
4.4.1 糖类 .....	229
4.4.2 硬脂酸镁 .....	229
4.4.3 抗氧化剂 .....	229
4.4.4 溶剂油 .....	230
4.4.5 等渗溶液 .....	231
4.5 制剂分析实例 .....	231
4.5.1 复方制剂分析实例 .....	231
4.5.2 缓释制剂分析实例及影响因素 .....	233
4.6 制剂用辅料的分析 .....	235
4.6.1 硬脂酸镁 .....	235
4.6.2 丙二醇 .....	236
4.6.3 明胶空心胶囊 .....	236
4.6.4 羧甲基纤维素钠 .....	237
思考题与习题 .....	237
<b>第 5 章 中药及其制剂分析</b> .....	<b>238</b>
5.1 概述 .....	238
5.1.1 中药的起源和发展 .....	238
5.1.2 中药及其制剂分析的特点 .....	239
5.1.3 中药及其制剂分析的一般程序 .....	240
5.2 中药及其制剂的分析方法 .....	242
5.2.1 中药及其制剂的提取分离和纯化 .....	242
5.2.2 中药及其制剂的定性鉴别 .....	245
5.2.3 中药及其制剂的杂质检查 .....	254
5.2.4 中药及其制剂的含量测定 .....	258
思考题与习题 .....	261
<b>第 6 章 生物制品及生化药物分析</b> .....	<b>262</b>
6.1 生物制品分析 .....	262
6.1.1 生物制品的分类和特殊性 .....	262



6.1.2 生物制品的鉴别试验 .....	263
6.1.3 生物制品的杂质检查 .....	265
6.1.4 生物制品的安全性检查 .....	268
6.1.5 生物制品的含量测定 .....	270
6.2 生化药物分析 .....	276
6.2.1 生化药物的分类 .....	276
6.2.2 生化药物检测的主要内容和常用分析方法 .....	278
6.2.3 生化药物分析实例 .....	279
思考题与习题 .....	283

## 第二篇 制药过程检测

第7章 制药生产过程分析技术概述 .....	287
7.1 制药生产过程分析技术及 cGMP .....	287
7.1.1 过程分析技术的概念 .....	287
7.1.2 药物生产过程分析技术提出的背景、意义及发展形势 .....	288
7.1.3 制药生产过程分析技术的特点 .....	289
7.2 传感器及其在过程分析中的作用 .....	290
7.2.1 传感器的分类 .....	290
7.2.2 光纤传感器 .....	290
7.3 过程分析技术中的化学计量学 .....	291
7.3.1 多元线性回归法 .....	291
7.3.2 主成分分析 .....	294
7.3.3 主成分回归法 .....	301
7.3.4 偏最小二乘法 .....	302
7.4 过程分析采样及样品处理技术 .....	303
7.5 常用的制药过程分析技术 .....	304
7.5.1 流动注射技术 .....	304
7.5.2 在线色谱分析技术 .....	307
7.5.3 近红外光谱技术 .....	309
7.5.4 拉曼光谱技术 .....	315
思考题与习题 .....	321
第8章 制药单元在线检测 .....	322
8.1 微生物制药单元 .....	322
8.1.1 生物量浓度检测 .....	322
8.1.2 发酵液成分分析 .....	324
8.1.3 发酵尾气在线分析 .....	325
8.2 中药制药单元 .....	327
8.2.1 粉碎单元 .....	327

8.2.2 提取单元 .....	328
8.2.3 分离单元 .....	330
8.2.4 浓缩、干燥单元 .....	334
8.2.5 混合单元 .....	338
8.3 化学制药单元 .....	339
8.4 制剂单元 .....	340
8.4.1 片剂填装在线检漏系统 .....	340
8.4.2 包衣厚度 .....	340
8.5 制药用水单元 .....	342
思考题与习题 .....	344
<b>第9章 制药工业排放物的控制与分析</b> .....	<b>345</b>
9.1 排放标准 .....	345
9.1.1 废水排放标准 .....	346
9.1.2 大气污染物综合排放标准 .....	351
9.2 废水中污染物的分析 .....	353
9.2.1 工业废水的采样 .....	353
9.2.2 样品处理 .....	354
9.2.3 水样物理性质的检验 .....	354
9.2.4 水中有机物 .....	355
9.2.5 水中有毒有害物质 .....	357
9.2.6 水污染源在线监测系统技术规范 .....	359
9.3 废气污染物分析 .....	359
9.3.1 大气污染物的来源与种类 .....	359
9.3.2 工业废气的采样 .....	360
9.3.3 废气排放参数 .....	362
9.3.4 污染物分析 .....	362
思考题与习题 .....	367
<b>第10章 制药过程自动控制简介</b> .....	<b>368</b>
10.1 自动控制系统简介 .....	368
10.1.1 概述 .....	368
10.1.2 自动控制系统的分类 .....	369
10.1.3 自动化仪表及其分类 .....	370
10.2 基本控制单元 .....	371
10.2.1 压力 .....	371
10.2.2 流量 .....	372
10.2.3 温度 .....	373
10.2.4 密度 .....	375
10.2.5 物位 .....	375
10.2.6 酸碱度 .....	376
10.2.7 溶解氧 .....	377

---

10.3 控制系统	378
10.3.1 可编程控制器	378
10.3.2 集散控制系统	378
10.3.3 现场总线控制系统	379
10.4 自动化系统工程设计	381
10.4.1 设计基本内容和要求	381
10.4.2 可行性分析	381
10.4.3 方案设计	382
10.4.4 技术设计	382
10.4.5 系统维护	384
10.5 制药过程集成控制系统实例	384
10.5.1 中药制药过程自动化控制	384
10.5.2 生物化工制药综合自动化控制	387
10.5.3 化学制药自动化控制	389
10.5.4 制剂过程自动控制	391
思考题与习题	393
参考文献	394



# 第 1 章 药物分析基础

## 1.1 药物分析的性质与任务

### 1.1.1 药物分析的性质

药物分析(Pharmaceutical Analysis)是药学中的一门分支学科,是随着分析化学在药学中的应用过程,药学和分析化学的不断交叉而逐渐发展起来的相对独立的一门应用学科。它的本质是运用化学、物理学、生物学、微生物学、数学、计算机及自动化等许多学科的分析方法和技术,研究化学结构已经明确的合成药物或天然药物及其制剂质量的质量控制方法,也包括中药制剂和生化药物及其制剂有代表性的质量控制方法的研究。

作为研究鉴定药物的化学组成和测定药物组分含量的原理和方法的一门应用学科,药物分析广泛应用于药物的质量控制、新药研究、药物代谢、手性药物分析、食品分析等方面。进入 21 世纪,药物分析的发展在药物研发、生产以及相关学科、领域都起到非常重要和关键的作用。

### 1.1.2 药物分析的任务

药物分析的任务是根据药品质量标准的规定,全面控制药品质量,保证用药安全。药物从开始研制就离不开分析测试技术作为“眼睛”来考察测定判断药品的质量。例如,化学合成原料药及相关物质的含量测定、药物制剂附加剂对含量测定的干扰、中药提取物中有效成分的测定、生物制品的杂质检查等,都属于药物分析要解决的问题。

当前,药学学科的快速发展和对药物分析方法和手段也不断提出新的要求。新型制剂,如靶向制剂、缓释控释制剂、微粒载药系统的不断涌现,都需要药物分析为其提供适宜的分析方法进行药代动力学、体内药效学、质量标准制定等方面的研究工作。当前药物化学的发展,在手性药物领域光学异构体杂质的分析、揭示药物分子与其受体之间相互结合的定量构效关系研究、进行基于结构的合理药物设计以及新型分子的合成工艺改进方面,都离不开药物分析测试手段的辅助。天然产物中具有多手性中心的活性成分的结构确定必须结合多种结构分析方法和波谱解析手段。新型中成药的质量评价更是离不开先进的分析测试手段。新涌现的生化药物和基因工程药物可能含有多种与化学药物杂质不同的有害物质,这些有害物质多需要适合于大分子如蛋白质、肽、多糖等化合物的色谱、光谱综合分析方法。

总之,药物分析学科和其工作者不仅要面对常规的检验任务,还要积极深入工艺流程、反应机理、代谢过程的实际和层次中,运用各种现代分析方法和技术去探索这些过程的综合分析和动态评价技术,促使药物质量评价、研究工作不断完善和发展。

## 1.2 药物分析的基本内容与检验程序

### 1.2.1 药物分析的基本内容

药物分析的基本内容包括药物成品(包括合成原料、制剂、制剂原料及中间体等)的检

验、药物储存过程的质量考察、临床药物分析、体内药物分析、食品分析、复杂介质中药物成分的常量、微量、痕量分析以及中草药(包括动物、植物、矿物类)检定等诸多方面的有关定性定量分析工作。此外,毒物分析、运动员的兴奋剂检测、残留药物检查等也属于药物分析的范畴。

药物分析篇涵盖以下四个方面的内容。

### 1. 原料药分析

原料药分析包括化学药物分析、抗生素类药物分析章节。化学药物分析主要介绍巴比妥类药物、芳酸及其酯类药物、胺类药物、杂环类药物、维生素类药物、甾体激素类药物的结构与性质、鉴别、特殊杂质的检查和含量的测定等。抗生素类药物分析介绍 $\beta$ -内酰胺类抗生素、氨基糖苷类抗生素、四环素类抗生素的鉴别、特殊杂质的检查和含量的测定。此外,还介绍抗生素药物分析中的热原检查法、细菌内毒素检查法、无菌检查法和异常毒性检查法等生物测定方法。

### 2. 药物制剂分析

药物制剂分析主要介绍片剂、注射剂的分析,以及制剂中常见附加剂对含量测定的干扰及其排除、复方制剂的分析和制剂辅料的分析。

### 3. 生物制品及生化药物分析

生物制品的检测具有特殊性,主要介绍生物制品检测内容、生产过程质量控制;生化药物的分析包括生化药物的分类、鉴别与定量方法、杂质检查、安全性检查、含量(效价)测定、生产过程质量控制。

### 4. 中药与天然药物分析

中药与天然药物分析介绍其特点与分析方法、中药及其制剂分析的一般程序。其程序包括中药及其制剂分析中的提取分离和纯化、定性鉴别、杂质检查、含量测定。

## 1.2.2 药物检验的程序

药品检验工作的基本程序一般为:取样、性状、鉴别、检查、含量测定和报告书写。1.4节~1.8节将对其进行讲述。

## 1.3 药物质量控制体系

### 1.3.1 药物质量控制体系概述

药物质量控制体系是为了保证药品质量,使其符合相关法规、药品注册要求和质量标准的要求而建立的由组织机构、程序、活动、能力和资源等组成的有机整体。为保证药品质量安全,我国自1985年以来,先后颁布了《中华人民共和国药品管理法》及修订、《中华人民共和国药品管理法实施条例》、《药品非临床研究质量管理规范》(GLP)、《药品临床研究质量管理规范》(GCP)、《药品种植质量管理规范》(GAP)、《药品生产管理规范》(GMP)和《药品经营质量管理规范》(GSP)等一系列药品质量控制体系的条例。

药品的生产过程是影响药品质量的关键环节,本节简要介绍《中华人民共和国药品管理法》和《药品生产质量管理规范》、药品质量标准。

### 1. 《中华人民共和国药品管理法》

1984年7月20日,中华人民共和国第六届全国人民代表大会第七次会议通过了《中华人民共和国药品管理法》(简称《药品管理法》),该法自1985年7月1日起实施。2001年2月28日,第九届全国人民代表大会常务委员会第20次会议通过了修订后的《药品管理法》,并自2001年12月1日起施行。

《药品管理法》是药品管理方面的基本法律,是药品质量控制的根本依据,其内容分为总则、药品生产企业管理、药品经营企业管理、医疗机构的药剂管理、药品管理、药品包装的管理、药品价格和广告的管理、药品监督、法律责任、附则10章,共106条。以下简要介绍第一章总则和第二章药品生产企业管理的部分条例要求和释义。

## 第一章 总 则

**第一条** 为加强药品监督管理,保证药品质量,保障人体用药安全,维护人民身体健康和用药的合法权益,特制定本法。

**释义:**总则对《药品管理法》的立法目的、适用范围、国家对药品管理的宏观政策、药品监督管理部门设置和药品检验机构进行了法律规定。

立法目的是为了加强对药品的监督管理。药品是用于预防、治疗、诊断人的疾病,有目的地调节人的生理机能并规定适应证或者功能主治、用法和用量的特殊商品。药品是否安全有效以及其价格的高低、市场供应的充裕程度、使用是否正确合理等,都直接关系到人民群众的身体健康和生命安全。为保证人民群众用药的安全有效、价格合理,国家有必要对药品的研制、生产、经营等各个环节,药品的质量、价格、广告等各个方面,实施必要的通过立法而实现的监督管理。

**第二条** 在中华人民共和国境内从事药品的研制、生产、经营、使用和监督管理的单位或者个人,必须遵守本法。

**释义:**适用范围也称法律的效力范围,包括中华人民共和国境内一切从事药品的研制、生产、经营、使用活动的单位和个人。

**第六条** 药品监督管理部门设置或者确定的药品检验机构,承担依法实施药品审批和药品质量监督检查所需的药品检验工作。

**释义:**目前药品监督管理部门设置的药品检验机构,包括国家级的一个,即直属国家食品药品监督管理局的中国药品生物制品检定所;直属于各省级政府药品监督管理部门的省级药品检验机构31个;地、市级的药品检验机构300多个;县级的药品检验机构上千个。地方各级药品检验机构按国务院药品监督管理部门的规定承担药品法定检验任务。

## 第二章 药品生产企业管理

**第九条** 药品生产企业必须按照国务院药品监督管理部门依据本法制定的《药品生产质量管理规范》组织生产。药品监督管理部门按照规定对药品生产企业是否符合《药品生产质量管理规范》的要求进行认证;对认证合格的,发给认证证书。

《药品生产质量管理规范》的具体实施办法、实施步骤由国务院药品监督管理部门规定。

**释义:**关于药品生产企业开办条件的规定,要求具有依法经过资格认定的药学技术人员、工程技术人员及相应的技术工人。药品生产行业是技术含量较高的产业,因此对其从业人员应有较高的要求。上述“依法经过资格认定的药学技术人员、工程技术人员”是指依照国家有关规定,取得有关药师、工程师等专业技术职称,具有有关的药品生产所需要的专业技术知识的技术人员。“相应的技术工人”是指能够掌握有关药品生产技能的工人。

关于药品生产企业实施《药品生产质量管理规范》(Good Manufacturing Practice, GMP)的规定,包括三层含义:一是药品生产企业必须按照国务院药品监督管理部门依据本法制定的 GMP 组织生产。GMP 是针对药品生产的特点,为确保药品生产质量而制定的一套系统的、科学的质量保证措施和管理规范,是药品生产过程中的质量管理基本准则。二是由药品监督管理部门对药品生产企业依法实施 GMP 的情况进行认证,是保障 GMP 制度有效实施的重要措施。本条对实施 GMP 认证制度作了明确规定。三是考虑到我国实行 GMP 制度起步较晚,目前推行 GMP 工作的基础还比较薄弱,一些企业实施 GMP 改造仍有一定的困难,在药品生产企业中全面强制推行 GMP 还需要有一个过程,有关的实施办法也需要不断完善,实施的步骤应当积极稳妥。其相关内容的进一步介绍见本节第 2 部分。

**第十二条** 药品生产企业必须对其生产的药品进行质量检验;不符合国家药品标准或者不按照省、自治区、直辖市人民政府药品监督管理部门制定的中药饮片炮制规范炮制的,不得出厂。

**释义:**此规定要求药品生产企业对其生产的药品出厂前必须进行质量检验。药品质量包括药品的有效性、安全性、稳定性和性能均一性等方面的要求,是通过一系列相关的技术指标来体现的。这就要求药品生产企业必须依法设置相应的药品质量检验机构,配备足够的专业技术人员和必要的仪器、设备,负责对出厂的药品实施质量检验,将本厂生产的药品与国家规定的质量标准进行比较,从而对药品作出合格与不合格的判定。不符合国家药品标准的药品属于假药或者劣药,会直接危及人民群众的用药安全,当然必须禁止其出厂。

## 2. 《药品生产质量管理规范》

我国《药品管理法》规定,药品生产企业必须按照国务院药品监督管理部门制定的 GMP 组织生产并实行认证制度。GMP 是对药品生产的全过程进行规范化的管理要求,是药品生产和质量控制的基本准则,是制药企业确保和提高药品质量的重要措施。GMP 所规定的条件、要求和达到这些条件、要求所采取的途径、方式、方法是制药过程质量控制系统的组成部分。其内容涵盖了文件管理、物料管理、厂房与设备管理、清洁卫生管理、生产过程管理和验证管理等方面的规定。

### 1) GMP 在国外的概况

GMP 作为制药企业药品生产和质量的法规,在国外已有近 50 年的历史。美国食品药品监督管理局(FDA)于 1963 年首先颁布了 GMP,这是世界上最早的一部 GMP,在实施过程中,经过数次修订,可以说是至今较为完善、内容较详细、标准最高的 GMP。现在美国要求,凡是向美国出口药品的制药企业以及在美国境内生产药品的制药企业,都要符合美国 GMP 要求。

1969 年世界卫生组织(WHO)也颁发了自己的 GMP,并向各成员国家推荐,受到许多国家和组织的重视,经过三次修改,也是一部较全面的 GMP。

1971 年,英国制定了 GMP(第一版),1977 年又修订了第二版;1983 年公布了第三版,现已被欧洲联盟(简称“欧盟”)GMP 替代。



1972年,欧洲共同体(简称“欧共体”)公布了《GMP总则》指导欧共体国家药品生产,1983年进行了较大幅度的修订,1989年又公布了新的GMP,并编制了一本《补充指南》。1992年,公布了欧共体GMP新版本。

1974年,日本以WHO的GMP为蓝本,颁布了自己的GMP,已作为法规执行。

1988年,东南亚国家联盟(简称“东盟”)也制定了GMP,作为东盟各国实施GMP的文本。

此外,德国、法国、瑞士、澳大利亚、韩国、新西兰、马来西亚及中国台湾等国家和地区也先后制定了GMP。到目前为止,世界上已有100多个国家、地区实施了GMP或准备实施GMP。

当今世界上GMP分为以下三种类型:

(1) 国家颁发的GMP,如中华人民共和国国家食品药品监督管理局颁布的《药品生产质量管理规范》;FDA颁布的cGMP(现行GMP);日本厚生省颁布的GMP。

(2) 地区性制定的GMP,如欧盟颁布的GMP,东盟颁布的GMP。

(3) 国际组织制定的GMP,如WHO颁布的GMP(1991年)。

## 2) GMP在我国推行过程

1982年,中国医药工业有限公司参照一些先进国家的GMP制定的《药品生产管理规范(试行本)》颁布。

1985年,国家医药管理局颁布了经修改的《药品生产管理规范(推行本)》,同年,中国医药工业有限公司编制出版了《药品生产管理规范实施指南》。

1988年,卫生部颁布了《药品生产质量管理规范》,作为正式法规执行,随后于1992年又颁布了《药品生产质量管理规范》修订版。同年,中国医药工业有限公司为了使药品生产企业更好地实施GMP,出版了《GMP实施指南》,对GMP中的一些内容作了比较具体的技术指导,收到了较好的效果。

1993年,国家医药管理局制定了我国实施GMP的八年规划(1993~2000年),提出“总体规划,分步实施”的原则,按剂型的先后,在规划的年限内,达到GMP的要求。1995年,经国家技术监督局批准,成立了中国药品认证委员会,并开始接受企业的GMP认证申请和开展认证工作。1995~1997年国家医药管理局分别制定了《粉针剂实施〈药品生产质量管理规范〉指南》、《大容量注射液实施〈药品生产质量管理规范〉指南》、《原料药实施〈药品生产质量管理规范〉指南》和《片剂、硬胶囊剂、颗粒剂实施〈药品生产质量管理规范〉指南和检查细则》等指导文件,并开展了粉针剂和大容量注射液剂型的GMP达标验收工作。1998年,国家食品药品监督管理局总结前几年实施GMP的情况,对1992年修订的GMP再次进行修订,于1999年6月18日颁布了《药品生产质量管理规范(1998年修订)》,1999年8月1日起施行,使我国的GMP更加完善、更加切合国情、更加严谨,便于药品生产企业执行。

2011年1月17日,国家食品药品监督管理局发布了《药品生产质量管理规范(2010年修订)》,该规定要求自2011年3月1日起,凡新建药品生产企业、药品生产企业新建(改、扩建)车间均应符合新版GMP的要求。现有药品生产企业血液制品、疫苗、注射剂等无菌药品的生产,应在2013年12月31日前达到新版GMP要求。其他类别药品的生产均应在2015年12月31日前达到新版GMP要求。未达到新版GMP要求的企业(车间),在上述规定期限后不得继续生产药品。

新版GMP吸收国际先进经验,结合我国国情,按照“软硬件并重”的原则,贯彻质量风险管理和药品生产过程管理的理念,更加注重科学性,强调指导性和可操作性,达到了世界卫生组织GMP的一致性。