

(原著第二版)

Encyclopedia of Pharmaceutical Technology

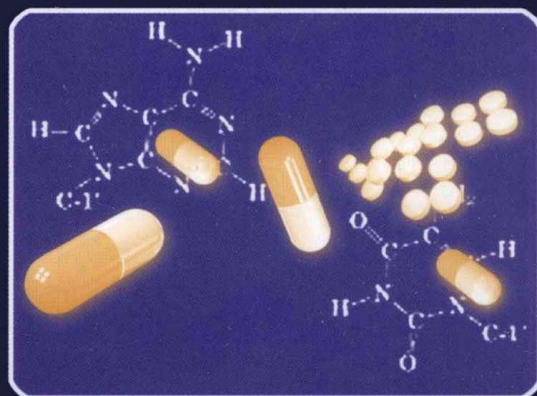
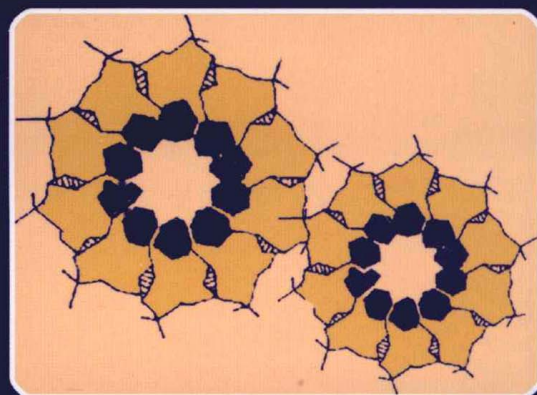
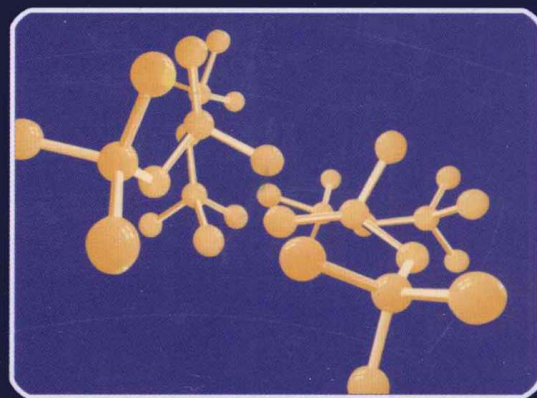
制剂技术 百科全书

第二卷

主 编 [美] J. 斯沃布里克

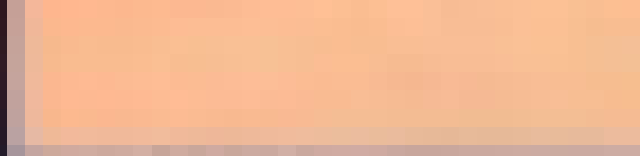
[美] J.C. 博伊兰

主 译 王 浩 侯惠民



科学出版社
www.sciencep.com

informa
healthcare



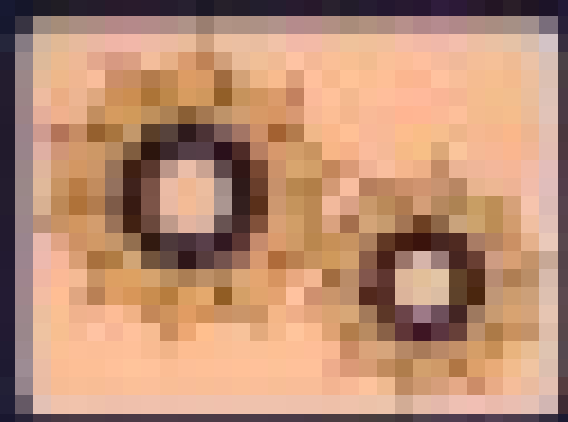
最新知识 最新技术

Essential Knowledge of
Pharmaceutical Technology

制剂技术 百科全书

第二版

主编 王 健 王 健 王 健
副主编 王 健 王 健 王 健
编 委 王 健 王 健 王 健



人民卫生出版社

2015年10月第2版

制剂技术百科全书

Encyclopedia of Pharmaceutical Technology

(原著第二版)

第二卷

主 编 〔美〕 J. 斯沃布里克

〔美〕 J. C. 博伊兰

主 译 王 浩 侯惠民

副主译 陈桂良 陆伟根 陆伟跃

科 学 出 版 社

北 京

图字：01-2005-3962 号

内 容 简 介

本书为 *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology* 第二版的中文翻译版，涉及药剂学的各个方面，收录了当代药剂学以及相关领域权威学者的著作 200 多篇。在药物剂型的设计、开发、立法、生产以及商业化方面给予了较多关注，详细介绍了制剂技术，强调了生物药剂学、分析化学、质量保证、药物安全性以及生产过程在制剂领域的重要性。

本书内容翔实，参考文献丰富，理论性和实用性强。对从事药物制剂研究、教学和生产的药学工作者有重要的参考价值。

Encyclopedia of Pharmaceutical Technology 2nd Edition, a three volume set
James Swarbrick, James C. Boylan

Copyright © 2002 by Marcel Dekker, Inc.

Authorized translation from English language edition published by Marcel Dekker, part of Taylor & Francis Group LLC. All rights reserved. 本书原版由 Taylor & Francis 出版集团旗下 Marcel Dekker 出版公司出版，并经其授权翻译出版。版权所有，侵权必究。

Copies of this book sold without An Informa Healthcare sticker on the cover are unauthorized and illegal. 本书封面贴有 Informa Healthcare 防伪标签，未贴防伪标签属未获授权的非法行为。

图书在版编目(CIP)数据

制剂技术百科全书/(美)J. 斯沃布里克 (Swarbrick J.), (美)J. C. 博伊兰 (Boylan J. C.) 主编;王浩, 侯惠民主译. 原著第二版. —北京: 科学出版社, 2009

ISBN 978-7-03-023131-4

I. 制… II. ①斯… ②博… ③王… ④侯… III. 制药工业-百科全书
IV. TQ46-61

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2008) 第 153361 号

策划编辑: 周巧龙 张淑晓 周 强 / 责任校对: 钟洋等

责任印制: 钱玉芬 / 封面设计: 耕者设计工作室

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>

中国科学院印刷厂印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2009 年 1 月第 一 版 开本: 889×1194 1/16

2009 年 1 月第一次印刷 印张: 174 3/4

印数: 1—2 000 字数: 6 542 000

定价: 680.00 元 (共三卷)

(如有印装质量问题, 我社负责调换〈科印〉)

翻译委员会

(以姓氏拼音排序)

- | | |
|-----|--------------------------|
| 陈 钢 | 上海市食品药品检验所，主任药师 |
| 陈桂良 | 上海市食品药品检验所，主任药师 |
| 戴经铨 | 上海医药工业研究院，研究员 |
| 杜敏琼 | 上海医药工业研究院，研究员 |
| 傅 民 | 上海现代制药股份有限公司，高级工程师 |
| 葛庆华 | 药物制剂国家工程研究中心，研究员 |
| 龚 忠 | 上海现代制药股份有限公司，高级工程师 |
| 何 军 | 上海医药工业研究院，副研究员 |
| 贺 芬 | 药物制剂国家工程研究中心，研究员 |
| 侯惠民 | 药物制剂国家工程研究中心，研究员，中国工程院院士 |
| 乐 健 | 上海市食品药品检验所，副主任药师 |
| 刘 浩 | 上海市食品药品检验所，主任药师 |
| 陆伟根 | 上海医药工业研究院，研究员 |
| 陆伟跃 | 复旦大学，教授 |
| 潘 俊 | 复旦大学，副教授 |
| 唐黎明 | 上海市食品药品检验所，主任药师 |
| 王 浩 | 药物制剂国家工程研究中心，研究员 |
| 王国平 | 上海医药工业研究院，研究员 |
| 王其灼 | 上海医药工业研究院，研究员 |
| 徐信昌 | 药物制剂国家工程研究中心，高级工程师 |
| 杨福秋 | 上海医药工业研究院，研究员 |
| 易大年 | 上海医药工业研究院，研究员 |

翻译人员

(以姓氏拼音排序)

鲍 英	蔡宏奎	蔡培林	柴旭煜	常 艳	陈 昂
陈 芳	陈 卫	陈 燕	陈 阳	陈桂良	陈满仓
陈志明	陈祝康	程志红	邓万定	丁存刚	杜敏琼
杜 玥	傅 民	高 凡	高东雁	葛庆华	龚 忠
龚明涛	韩 雪	何 军	何 萍	何 蔚	贺 芬
贺 宁	洪赞飞	侯惠民	侯 建	胡蓉梅	黄 冲
黄 卓	简龙海	金 樑	金 蔚	金玉琼	乐 健
李 翀	李 丁	李 杰	李 军	李 明	李 妍
李瑞新	刘 丹	刘 敏	刘小叶	刘笑芬	卢文芸
吕坚伟	栾福成	栾瀚森	罗大忱	罗宏伟	罗华菲
马少华	潘 峰	潘 弘	潘 俊	邱维佳	裘 渊
沈航孝	盛民立	石敬敏	宋浩亮	孙冠男	唐海霞
陶芸莺	滕 洋	万丽卿	王 浩	王 娟	王国平
王莉莉	王恬力	王文苹	魏 刚	闻洪亮	吴金金
吴小虎	吴晓盈	奚 泉	谢 操	谢家树	熊龙启
徐 楠	徐 喆	严幼达	羊 臻	杨 莉	于垂亮
岳 鹏	战 丹	张 辉	张 军	张 柳	张春娜
张小红	张晓红	张毅兰	张玉波	赵 铁	赵 雁
赵惠清	赵晓群	赵炎龙	支晓瑾	周 洁	周 臻
周明眉	周晓丽	周晓通	周玉波	朱 娟	朱 萍
祝 林					

中文版序

药物制剂学科在近些年发展迅速，成为新药研发技术链上越来越重要的一环。药剂这门应用学科涉及剂型设计、生产设备、分析测试和法规管理等各个方面，需要技术人员有较广的知识面。

美国 Marcel Dekker 出版公司出版的 *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology* 是一部全面介绍制剂及相关领域各个方面的专业知识的百科全书。原书通俗易懂，著者都是该领域的权威学者，并附有大量的参考文献。

本书涵盖与制剂相关的剂型的设计与制备、分析测试技术、美国和全球的法规要求、中试工厂和制剂设备的设计、药物临床试验的管理、药品的推广和促销等各个方面。对于药剂学科的学生或技术人员都有较高的参考价值。

本书的主译和副主译等均是在药剂学领域从事多年科研和教学的药剂专家，有丰富的经验。在他们的组织下，由我院药物制剂国家工程研究中心和制剂部、上海市食品药品检验所、复旦大学药学院以及我院所属上海现代制药股份有限公司的众多人员集体翻译了这部篇幅宏大的专著。这种努力，值得称赞。

相信本书的出版，必将有益于我国制剂的科研、生产和教学。

朱宝泉

上海医药工业研究院院长，研究员，博士生导师

2008 年 2 月

译者说明

《制剂技术百科全书》包含了药剂学的各个方面，收录了当代药剂学以及相关领域权威学者的著作。原书第一版的第一卷于 1988 年出版，最后一卷于 2001 年出版。这套一共 20 卷的百科全书包括正文、图示、表格、参考文献以及索引一共 9000 多页，涵盖了 300 多个条目，范围非常宽。第二版在药物剂型的发现、开发、立法、生产以及商业化方面给予了更多关注。不仅详细介绍了制剂技术，还强调了生物药剂学、分析化学、质量保证、药物安全性以及生产过程，但没有把注意力停留在某一个或某一类药的化学和（或）药理学层面。

第二版将近 300 个条目重新分类整理，使其更有序，便于查阅。同时，将卷数减少到了 3 卷，每卷都有 1000 多页，3 卷同时出版。新版是旧版的浓缩版，但其内容是一致的。第二版中收录的旧版条目内容都加以更新，还增加了一些新的条目。同时，旧版中的一些相关的条目也被重新整理归到第二版的同一个条目下，反之亦然。条目的调整反映了药剂学科特定领域的最新进展。与旧版相同，第二版的著者都是该领域的权威学者。在第二版于 2002 年出版后又相继出版了增补本，增加了 40 多个条目。

在科学出版社的大力支持下，我们决定将这部优秀的书籍介绍给我国的药学科技人员。为此我们组织了药物制剂国家工程研究中心、上海医药工业研究院、上海市食品药品检验所和复旦大学药学院等单位的工作人员及部分研究生进行全书的翻译。

本书的翻译工作得到了上海医药工业研究院老一辈专家王其灼、杨福秋、易大年、戴经铨等的大力支持。科学出版社的编辑为本书的出版也付出了大量的心血。药物制剂国家工程研究中心的栾瀚森、徐瑛、刘笑芬编制了本书的索引，滕洋翻译了原书全部的插图。在此一并致谢。

在本书的翻译过程中，原著第三版已于 2007 年 10 月出版了。经过对比，第三版与第二版相同的条目，除了法规部分外，技术部分的修订幅度不大，但增加了 50 多个条目。希望以后有机会再将这 50 多条以增补本的形式介绍给大家。

由于原著篇幅很大，翻译、校对的工作量很大。原著内容涉及面广，限于译者的水平，错误和不准确的内容在所难免，希望国内广大药学工作者予以批评指正。

王 浩 侯惠民

2008 年 10 月

英文版前言

近年来，药剂学科和技术得到了很大的发展。越来越多的人认识到药物剂型对疾病治疗的重要作用，同时也认识到优化药物在体内的传释过程能推动治疗学的发展。因此，越来越多的专业人员投入到药物及其剂型的设计、研发、生产、测试和法规建立的各个环节，药剂专业水平也在不断提高。

《制剂技术百科全书》是一本独一无二、通俗易懂的药剂学科百科全书，它涵盖了药物制剂技术各个方面的专业知识。对于进行药剂学相关课题的初期准备或者是为了提高某方面专业知识和水平的人来说，都能从本书中找到需要的信息。

17 年来，我们一直在整理相关资料，同时也与相关作者保持联系。1988 年《制剂技术百科全书》第一版诞生了，第一版的最后一卷（第 20 卷）也于 2001 年出版。该书出版后，其实用性得到了大家的认可，于是我们着手准备第二版。第二版涵盖了药剂及其相关领域的最新进展，该书不仅印刷出版，也可以从网上获得，并且每季度都会更新并进行扩充。

《制剂技术百科全书》印刷版共 3 卷，3000 多页，由 200 多个主题条目组成。每篇文章都是由相关领域的专家撰写的，反映了该领域的最新研究进展。

《制剂技术百科全书》电子版包括了印刷版的全部内容，并且还提供了关键词搜索引擎以及彩色图示。新加入的条目以及修订条目会每季度更新并且将更新内容以电子版形式提供给用户。

在此，我们要感谢在本书撰写和印刷过程中无数给予过帮助的人们。特别要感谢本书各位作者的努力。许多作者撰写了多篇文章。显然，没有这些世界级科学家的聪明才智和辛勤工作，就没有《制剂技术百科全书》的诞生。

出版商 Marcel Dekker, Inc. 一直以来都对我们的工作很支持，在编辑出版方面给了我们很大的帮助。特别要感谢百科全书编辑部的经理 Carolyn Hall，她的鼎力相助使本书得以顺利出版。

最后，我们也不会忘了要感谢你们，亲爱的读者朋友们，感谢你们一直以来的关注和支持。希望本书能让你们满意。同时，也随时欢迎你们的批评指正。

James Swarbrick

James C. Boylan

目 录

中文版序
译者说明
英文版前言

第一卷

半固体制剂	1
保证药品质量的微生物学	15
层流设备的应用和操作	23
超级崩解剂的性质及其作用	38
超声波雾化器	51
承包生产	58
处方药与非处方药的广告及促销	66
代谢物鉴定在药物发现中的应用	73
单克隆抗体在药物靶向给药系统中的应用	79
滴定测量法	99
淀粉及其衍生物	111
电位分析	117
锭剂	129
定量吸入剂	133
动物在药物研发中的作用	146
对受控生产过程的微生物监控	156
多肽和蛋白质的非侵入性给药	170
多肽和蛋白质的经皮吸收	185
多肽及蛋白质的肺部吸收	198
儿科用药和剂型	207
耳用制剂	224
翻转混合器中的混合与分层	232
仿制药物及其等效性	245
放射性化学分析方法	249
非处方药	259
非环糊精类药物复合物技术	272
非临床研究质量管理规范综述	280
非注射给药剂型	287
分配系数	297
分析方法的验证	303
粉末和固体制剂用赋形剂	320
粉末剂型	329
粉末取样	338
辐照灭菌法	346
赋形剂：安全性评价	355
赋形剂：在注射剂中的作用	360

FDA: 药品管理者	380
干粉吸入剂	388
干粉吸入剂: 新兴的技术	399
干热灭菌法	405
干燥和干燥设备	410
工艺放大和产品批准后的变更	422
共沉淀和熔融	426
固体材料的流动性	432
光谱分析方法: 红外光谱学	450
光谱分析方法: 近红外光谱技术	461
光谱分析方法: 漫反射光谱分析	466
光谱分析技术: 荧光光谱法	475
光谱分析技术: 原子吸收和发射分光光度法	488
光谱分析技术: 质谱法	494
光谱分析技术: 紫外可见分光光度法	506
过滤器和过滤	517
含有明胶的制剂的溶出特性改变	525
罕用药物	538
化妆品及其与药物的关系	544
环糊精包合技术	550
环氧乙烷灭菌法	575
混悬剂	583
火焰光度法	593
极谱分析和伏安法分析	596
挤出工艺和挤出设备	606
计算机系统的验证	618
计算机药物辅助设计	623
剂型的发展历史及基本制剂知识	638
剂型设计的理化途径	661
胶体和胶体释药系统	669
结晶对产品开发、加工和性能的重要性	679
近红外光谱法用于片剂评价	695
经皮给药中的超声促渗	704
晶癖的改变和剂型的性能	715
镜片护理产品	726
均质和均质机	735
颗粒的粒径分析	742
可生物吸收聚合物	754
口服固体制剂的薄膜包衣	762
口服固体制剂的熔融工艺	779
口服液体制剂	783
蜡	792
老年人用药剂量和剂型	801
类脂在药剂学中的应用	816
冷冻干燥	827
冷冻干燥的工艺放大	847
冷却工艺和冻结技术	859
离子导入	869
量热技术在药物研究与开发中的应用	879

临床数据管理系统	889
临床药动学和药效学	896

第二卷

临床用药品生产的 GMP 要求	911
流化床制粒	917
酶联免疫测定法及相关生物分析法	923
美国国内的医疗保健体制	936
美国以外的医疗保健体制	944
免疫分析	950
纳米粒给药系统	961
凝胶和冻胶	976
凝聚和相分离	990
欧洲药品评价委员会	1003
泡腾制剂	1008
片剂处方	1018
片剂的测定	1027
片剂的生产	1034
前药设计	1049
潜溶剂和潜溶	1054
确定失效日期	1065
热分析在药物及药物制剂中的应用	1071
热熔挤出技术	1094
热原和细菌内毒素检查	1108
溶出度和溶出度试验	1118
乳剂和微乳	1127
软胶囊	1141
色谱分析技术: 薄层色谱法	1150
色谱分析技术: 高效液相色谱法	1162
色谱分析技术: 气相色谱法	1171
伤口包扎敷料	1218
设备清洁	1229
生物技术和生物产品	1238
生物体液分析	1246
生物药剂学	1255
湿热灭菌法	1268
世界卫生组织 (WHO) 继续全球协调对医药产品的要求	1277
手性光学分析法	1280
兽用剂型	1294
树状大分子	1321
水凝胶	1339
肽类和蛋白质类药物的口服吸收	1356
肽类和蛋白质类药物的口腔黏膜吸收	1369
替代药物	1381
统计过程控制和工序能力	1394
统计学方法	1404
危险化学品和药品的处理	1416
微球技术及其应用	1420
微生物鉴别用 DNA 探针	1430

无菌操作及其工艺验证	1438
无纸文档系统	1448
吸收促进剂	1459
现代调剂学	1465
先进的无菌工艺：吹瓶-灌装-封口	1476
香料和矫味剂	1481
项目管理	1490
血液替代品：碳氟化合物途径	1498
血液替代品：血红蛋白氧载体	1513
X 射线粉末衍射法	1534
压片的模具	1546
压片工艺的机器原理、设计及故障处理	1558
压片机的仪器化	1571
牙科用品	1590
研发密集的制药工业的经济特征	1603
药代动力学：食物和禁食的影响	1606
药典标准：美国药典和国家处方集	1616
药典标准：日本药典	1628
药典标准的协调	1632
药典标准：欧洲药典	1641
药品的包装材料：玻璃	1646
药品的保存	1658
药品的微生物控制	1665
药品的质量保证	1673
药品及药物系统中的表面活性剂	1681
药品临床试验管理规范（GCP）概述	1692
药品生产质量管理规范（GMP）概述	1697
药品中的顶空氧分析	1702
药品中的水分	1710
药品主文件	1723
药物不良反应	1727
药物的安全性评价	1736
药物的蛋白结合	1752
药物的多态现象	1763
药物的光解作用	1771
药物的剂量确定：给药方案和剂量应答	1777
药物的临床评价	1786
药物的生物合成	1794

第三卷

药物的生物利用度和生物等效性	1821
药物的生物转化	1829
药物的水解	1839
药物的外包	1844
药物的吸收	1860
药物分析中的电化学检测	1870
药物及其制剂的吸水性	1887
药物开发的管理	1900
药物开发中的遗传因素	1910

药物开发中先导物优化的分子和细胞途径	1918
药物滥用	1927
药物设计的基本原理和应用	1935
药物受体：在后基因时代的发现	1942
药物输送：鼻腔给药	1957
药物输送：肺部给药	1963
药物输送：局部和透皮给药	1969
药物输送：控制释放	1981
药物输送：口服结肠定位给药	2000
药物输送：口服途径	2012
药物输送：口腔黏膜途径	2030
药物输送：脉冲系统	2039
药物输送：眼部途径	2048
药物输送：阴道途径	2056
药物输送：直肠给药	2078
药物输送：注射给药途径	2088
药物输送中的黏膜黏附水凝胶	2098
药物输送中的液态结晶	2111
药物相互作用	2125
药物信息系统	2131
药物在水性溶媒中的增溶	2136
药物制剂用赋形剂	2156
药物治疗方面的错误	2166
药学单元操作的原理	2176
药学数据的数学建模	2188
药学中的单元过程操作	2198
药用辅料测试：法规和临床前的观点	2219
药用隔离装置	2229
药用气雾剂的放射性标记及用于肺部沉积试验的 γ 射线闪烁扫描成像技术	2235
药用植物	2243
药用着色剂	2253
液雾剂	2270
异构现象	2290
疫苗及其他免疫产品	2307
影响口服药物输送的生理学因素	2324
硬胶囊	2332
用于药物输送的单克隆抗体	2343
用于制剂产品开发的专家系统	2358
张力	2375
蒸发与蒸发器	2384
蒸汽灭菌法的生物验证	2391
致癌性试验的历史、现状和前景	2399
质量体系管理	2410
直接压片	2415
制剂工艺验证	2424
制剂技术转化的考虑因素	2434
制剂中的流变学	2440
制丸技术	2454
制药工业用弹性体	2464

制药工业中的工艺化学	2476
制药工业中的滚压制粒技术	2486
制药技术中的二次电镜法	2500
制药技术中的核磁共振波谱学	2528
制药领域中的计算机	2543
制药设备的电力系统	2552
制药设备的腐蚀	2557
制药设备用材料	2568
制药用水	2573
中试工厂的设计	2581
中试工厂的运转	2592
注射剂	2604
注射剂无菌工艺的病毒灭活问题	2613
专利：国际观点	2627
专利：美国观点	2636
自氧化和抗氧化剂	2645
最优化方法	2658
作为药物载体的可生物降解聚合物	2670
ZETA 电位	2683
索引	

临床用药品生产的 GMP 要求

David L. Chesney

KMI, Waltham, Massachusetts, U. S. A.

Mark L. Balboni

KMI, Laguna Niguel, California, U. S. A.

简介

GMP 对临床用药品的适用性

美国《联邦食品、药品和化妆品管理法案》(以下简称《法案》)第 21 条 301 款规定,有以下情况的被认定为假药:药品生产的方法、设备或控制方法及其生产过程、包装或储存不符合或者没有按现行 GMP 操作,从而无法保证该药品达到法定的安全性、同质性和规格等,也无法保证该药品达到法定的质量和纯度指标,却声称自己符合 GMP 标准的药品 [U. S. C. 351 (a) (2) (B)]。该条款参考的是 CGMP (现行药品生产质量管理规范),简称 GMP。

很明显,该法律所规定的要求非常宽泛(它并没有规定必须遵循的具体生产步骤,也没有规定为了确保符合要求,生产现场必须采取的控制措施)。《法案》附带的条文赋予了美国卫生和福利部发布法规以保证法案有效实施的权利。实际上该项权利被委托给食品与药品监督局的专员。FDA 运用该权利颁布了一项条款,见联邦法案第 21 条,提出 GMP 适用于所有药品的生产以及成品药(包括人用药和兽药)生产过程中的控制,详见联邦法案第 211 部分第 21 条。法案第 211 部分定义了 CGMP 或 GMP (本文简称 GMP)。虽然 FDA 在一系列药品管理规范出台之前已经充分考虑了医药产业的盛行操作,但是 FDA 制定 GMP 的基础却是该操作在保证药品安全性、质量和纯度上是否可行、有价值^[1]。我们同样指出,最终形成的 GMP 标准最初是联邦注册委员会的提案,是公众广泛参与立法的产物。受影响的公众,包括整个医药行业,都有机会在定案前对提案发表意见。

因为 GMP 应用于所有“成品药”,并且是法定必须遵守的,所以显然对于临床用药品的生产也适用。然而,始终存在一种争论,并一直持续到现在:公司如何区分 GMP 规则应用在临床用药品和全面商业产品上的不同及在哪些方面不同。

背景信息

临床用药品,也称临床试验药品,是在进行新药临床研究时使用的人用或兽用药物^[2]。临床用药品和商业药品所使用的设备和技术在很多方面是没有区别的。在其他方

面,比如说生产规模、生产过程的稳定性、临床试验药品标签、有效期(因此必须提供稳定性数据)、最终包装、甚至配方和剂量,这些都是我们在制定合理临床用药品的 GMP 时必须注意的重要区别。

药物治疗中所使用的没有药理活性却能带来一定疗效的安慰剂,或作为新药临床实验研究控制的安慰剂同样应符合现行的药品生产质量管理规范^[3]。因为安慰剂不含活性成分,无法测定药效,但是非活性成分却是可以确定的。这点及其他与安慰剂有关的几点应注意问题也要求 GMP 给予相关解释。

临床用药品的生产涉及一期到四期临床试验用药,可以包括实验室规模的、中试规模的操作(一批的规模通常大于实验室,但比商业规模要小)。临床用药品的生产设备与生产场所应与商业化合同生产一致^[4]。

GMP 适用于为临床实验研究而生产的人用和兽用新药,但是那些在产品生命周期早期所进行的“基础性研究”、科学探索或临床前试验不需要遵守 GMP。

FDA 对临床用药品生产厂家的视察

在《法案》的规定下,FDA 有权“……在合理的时间去任何生产、加工、包装或储存食品、药品、医疗器械或者化妆品厂家……”[《法案》第 704 (a) 部分]。很明显,这项权利包含生产或进行临床用药品分析(如批放行、稳定性以及误差研究)的厂房。“合理的时间”被官方解释为任何时间内有控制的操作发生的时候,不管日期、星期几、白天或者晚上。视察通常不会事先通知厂方,但是个别情况除外。

实际操作中,FDA 只是偶尔视察临床用药品生产场所。然而,不能有 FDA 不会去临床用药品生产厂家视察的错觉。生产场所应随时做好准备以应对 FDA 的视察。FDA 视察临床用药品生产厂家的原因有:重复视察已审查通过的商业生产厂家;对仅提供临床试验用药的合同生产厂家进行例行视察;发现药品缺陷以后导致的视察,尤其当该缺陷与患者的不良反应有关时(如注射剂的污染);对临床用药物召回的反应或者其他因素。FDA 对第三期临床用药品生产视察的可能性要高于第一期和第二期。

每个场所都应有人非常熟悉 FDA 检查的流程,为检查进行人员准备,当检查开始时从公司角度进行应对。本章的目的并不在于详细解释如何应对 FDA 的视察,但是作者

却强烈建议每个公司的最核心人员都应经过相关培训，为FDA的视察做好准备，并制定详细的政策和程序来配合完成FDA的视察。

理解和使用 FDA 文件

为了在具体环境中恰当解释和使用 GMP，需要进行研究和判断。我们可以从 FDA 各种公开的文件中获得帮助。大部分文件可从 FDA 的网站上获得，网址为 <http://www.fda.gov>。例如，有用的文件包括指南、生物制品评价和研究中心（CBER）发表的应关注要点、规范政策指南、视察的技术指导、规范项目指南和项目手册等。

解释 GMP 对临床用药物管理的一个最主要文件是 FDA 在 1991 年发布的新药制备指南（人用药和兽用药）。这份指南举例说明了药品研发活动何时需符合 GMP 要求和药品特定研发时期相应的应符合程度，以及 FDA 对于 GMP 条例重要章节的指南。

FDA 在 GMP 应用于临床用药品的地位在 1978 年 9 月 29 日 GMP 修订版（联邦注册，Vol. 43, No190, 45013~45336）的导言中得到明确表述：GMP 条例适用于所有人用或兽用药品的制备，包括那些仍处于研究阶段的药品。处于研发阶段的药品的生产过程应建立完整的文档并严格控制，以保证该药品的重现性，并且提供进一步的测试，保证最终能进行商业生产。

规范政策指南是 FDA 的内部文件，提供 FDA 现场办公在 GMP（以及其他法律）中的执法先例。它们可以在 FDA 官方网站的“现场操作”或“法规事务办公室”页面中找到，标明的题目为“规范参考”。

应关注的要点是生物制品评价和研究中心对一些论题，如病毒灭活、转基因动物和其他专门技术项目的论题性政策陈述。

规范项目为 FDA 视察员提供了在很多行业实施的视察程序指导。某些（但不是全部）可以通过法规事务办公室连接到相应的 FDA 网页上。

医药行业出版物和报告会也可以提供一些有用的信息，但用户应提防过于注重 FDA 专员的“讲台政策”或者阅读过多的其他公司发布的视察引用。如果读者不能了解各个陈述的所有方面，这些资源可能会误导读者。

应用于临床用药物的选定：GMP 系统

1. 质量机构

CFR21 条 211.22 款规定了“质量控制部门”（QCU）的责任。各个临床用药品质量控制部门和商业药品质量控制部门的角色和职责是没有区别的。FDA 认为，配备合适的职员和受过培训的质量控制部门的存在，并被授权有效实施其职责是 GMP 实施中很重要的一个因素。

厂家应该意识到“质量控制部门”是一个通用的词语，

公司指定的术语可能与这个词语有所不同。例如，在很多公司中，这个部门就是“质量保证”。其他常用术语包括法规管理、质量保证/质量控制，或在某些情况下，法规事务组完成了许多但不是全部质量控制部门的功能。在一些小公司或者虚拟组织中，质量控制部门可以只有一个人，而在大企业中质量控制部门的雇员人数会很多，而且质量部可以拥有很多小的分支部门。因此，对于质量控制部门以及其成员的称呼已变得不如其执行所需角色和职责的权利重要了。

法规规定质量控制部门至少有以下职责：

- 处置（批准或拒绝）成分、容器、封闭物、中间产物、包装、标签和成品药；
- 重新审查生产记录以确保无误；
- 如果发生错误，应进行充分调查；
- 批准或拒绝标准操作规程（SOP）及标准；
- 批准或拒绝变更；
- 监察合同生产操作（包括检验）；
- 批准或拒绝对生产药品的安全性、纯度、规格、质量和药效有潜在影响的行为。

FDA 希望（其他一些管理当局也如此）质量控制部门独立于其他部门。这样就最大限度地保证了质量控制部门的决定无利益冲突和障碍。通常，希望质量控制部门的领导者向公司的高层领导者汇报（首席执行官、主席、首席运营官等）时，不要出现向生产、营销或其他相同职能部门汇报的局面。

GMP 要求质量控制部门拥有一个合格的实验室，且必须是室内的，为部门的一部分；或者可以是其他承包人或该公司的实验室。同时，也期望该实验室独立于生产部门和其他部门，以便能最大限度地保证数据的客观性。

2. 主要（批）生产和控制记录

关于主要生产和控制记录以及批生产和控制记录的特定要求分别在 CFR21 条 211.186 和 211.188 款都有描述，而且同样适用于临床用药品。不论如何要求，早期研发的批文件水平和数量一般来说远低于商业药品，直到生产过程非常完善。为临床而批生产和控制的记录多了备注、变化、批生产中的手写记录。这种外加的信息数量通常恰巧与药物研究阶段相关（比如，早期生产，更多的记录和变化），它包括以下几点：

- 生产中出现的任何情况的记录；
- 发生的问题；
- 处方的变更、操作步骤、工艺参数或设备参数的变更。

这种执行主生产和控制记录的信息应当被评估、复审，如果需要的话还要被批准，并利用建立的变化控制系统加以整合。

在很多情况下，临床用药品的主生产和控制记录通常为硬纸，并标上颜色（如蓝色或绿色），以表示是研发生产操作，而不是商业生产操作。