



教育部高职高专规划教材

Y A O W U Z H I J I J I S H U S H I X U N J I A O C H E N G

药物制剂技术 实训教程

张健泓 主编
何国熙 主审



化学工业出版社



教育部高职高专规划教材

YAOWU ZHIJI JISHU SHIXUNJIAOCHENG

药物制剂技术 实训教程

张健泓 主编
何国熙 主审



化学工业出版社

· 北京 ·

图书在版编目 (CIP) 数据

药物制剂技术实训教程/张健泓主编. —北京: 化学工业出版社, 2006. 9

教育部高职高专规划教材

ISBN 978-7-5025-9506-7

I. 药… II. 张… III. 药物-制剂-生产工艺-高等学校: 技术学院-教材 IV. TQ460.6

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2006) 第 112122 号

教育部高职高专规划教材

药物制剂技术实训教程

张健泓 主编 何国熙 主审

责任编辑: 于 卉 旷英姿

文字编辑: 何 芳

责任校对: 蒋 宇

封面设计: 韩 飞

*

化学工业出版社出版发行

(北京市朝阳区惠新里 3 号 邮政编码 100029)

购书咨询: (010)64982530

(010)64918013

购书传真: (010)64982630

<http://www.cip.com.cn>

*

新华书店北京发行所经销

北京云浩印刷有限责任公司印刷

三河市万龙印装有限公司装订

开本 787mm×1092mm 1/16 印张 15¼ 字数 384 千字

2007 年 1 月第 1 版 2007 年 1 月北京第 1 次印刷

ISBN 978-7-5025-9506-7

定 价: 26.00 元

版权所有 违者必究

该书如有缺页、倒页、脱页者, 本社发行部负责退换

编 审 人 员

主 编 张健泓（广东化工制药职业技术学院）

主 审 何国熙（广州星群药业股份有限公司）

编写人员 （按姓氏笔画排序）

马 毅（广东化工制药职业技术学院）

王 林（广东化工制药职业技术学院）

王健明（广东化工制药职业技术学院）

孙素珍（广东化工制药职业技术学院）

吴晓云（广东化工制药职业技术学院）

何思煌（广东化工制药职业技术学院）

邹玉繁（广东化工制药职业技术学院）

张健泓（广东化工制药职业技术学院）

出版说明

高职高专教材建设工作是整个高职高专教学工作中的重要组成部分。改革开放以来,在各级教育行政部门、有关学校和出版社的共同努力下,各地先后出版了一些高职高专教育教材。但从整体上看,具有高职高专教育特色的教材极其匮乏,不少院校尚在借用本科或中专教材,教材建设落后于高职高专教育的发展需要。为此,1999年教育部组织制定了《高职高专教育专门课课程基本要求》(以下简称《基本要求》)和《高职高专教育专业人才培养目标及规格》(以下简称《培养规格》),通过推荐、招标及遴选,组织了一批学术水平高、教学经验丰富、实践能力强的教师,成立了“教育部高职高专规划教材”编写队伍,并在有关出版社的积极配合下,推出一批“教育部高职高专规划教材”。

“教育部高职高专规划教材”计划出版500种,用5年左右时间完成。这500种教材中,专门课(专业基础课、专业理论与专业能力课)教材将占很高的比例。专门课教材建设在很大程度上影响着高职高专教学质量。专门课教材是按照《培养规格》的要求,在对有关专业的人才培养模式和教学内容体系改革进行充分调查研究和论证的基础上,充分汲取高职、高专和成人高等学校在探索培养技术应用型专门人才方面取得的成功经验和教学成果编写而成的。这套教材充分体现了高等职业教育的应用特色和能力本位,调整了新世纪人才必须具备的文化基础和技术基础,突出了人才的创新素质和创新能力的培养。在有关课程开发委员会组织下,专门课教材建设得到了举办高职高专教育的广大院校的积极支持。我们计划先用2~3年的时间,在继承原有高职高专和成人高等学校教材建设成果的基础上,充分汲取近几年来各类学校在探索培养技术应用型专门人才方面取得的成功经验,解决新形势下高职高专教育教材的有无问题;然后再用2~3年的时间,在《新世纪高职高专教育人才培养模式和教学内容体系改革与建设项目计划》立项研究的基础上,通过研究、改革和建设,推出一大批教育部高职高专规划教材,从而形成优化配套的高职高专教育教材体系。

本套教材适用于各级各类举办高职高专教育的院校使用。希望各用书学校积极选用这批经过系统论证、严格审查、正式出版的规划教材,并组织本校教师以对事业的责任感对教材教学开展研究工作,不断推动规划教材建设工作的发展与提高。

教育部高等教育司

前 言

本教材根据教育部有关高职高专教材建设要求,以高职高专药物制剂专业学生培养目标为依据进行编写的。

《药物制剂技术实训教程》是药物制剂专业及相关药学专业的一门专业实训课。本课程是以药物制剂技术、制药设备等相关理论和技术为基础,在《药品生产质量管理规范》(GMP)指导下,以各制药工序的基本技能要求、岗位标准操作法、制药设备标准操作规程为目标进行岗位前培训的一门综合实训课程。本书强调技能性、实用性、综合性。弥补以往纯理论教学和实践脱节的不足,使学生通过在校的全面训练,将理论和实践有机结合,达到零距离上岗,成为企业欢迎的高技能人才。

本教材第一章介绍药物制剂和药品生产基本知识,第二、第三章介绍药剂生产的基本操作,第四、第五、第六、第七、第八、第九、第十章介绍常用制剂生产基本操作,第十一章介绍固体制剂包装。本教材以药品生产企业生产岗位为基本单位,突出技能培养,同时强调对学生 GMP 意识的强化。本教材在每一个实训单元后均有考核标准,具有较强实用性、可操作性。

《药物制剂技术实训教程》由张健泓任主编并负责全书统稿并编写第一章,第四章第一节、第三节;何思煌编写第二章、第四章第二节、第十一章;吴晓云编写第三章;马毅编写第四章第四节、第五节;孙素珍编写第五章、第六章;王健明编写第七章、第八章;邹玉繁编写第九章;王林编写第十章。

本教材适用药物制剂专业及药学相关专业的专业实训,同时也可作为药物制剂高级技工技能考核的培训教材、药品生产企业工人岗位培训教材。

本教材在编写过程中得到了广州星群(药业)股份有限公司何国熙副总经理、潮州宏兴制药有限公司研究所赖怀恩工程师的大力支持,在此向他们表示感谢。

编 者
2006 年 6 月

目 录

第一章 绪论	1
第一节 药物制成剂型的意义	1
一、药物剂型的重要性	1
二、药物制剂制备工艺的重要性	2
第二节 药物制剂的发展概况	2
第三节 药物制剂生产过程实施 GMP 的重要性	2
一、药品质量的重要性	2
二、GMP 简介	3
三、制剂生产与 GMP	4
第二章 粉碎、筛分、混合操作	18
第一节 物料粉碎工艺操作	18
一、实训目标	18
二、实训适用岗位及设备介绍	18
三、实训设备	19
四、实训内容	19
五、实训考核	22
六、思考题	23
第二节 物料筛分操作	23
一、实训目标	23
二、实训适用岗位及设备介绍	23
三、实训设备	24
四、实训内容	24
五、实训考核	27
六、思考题	27
第三节 物料混合操作	28
一、实训目标	28
二、实训适用岗位及设备介绍	28
三、实训设备	29
四、实训内容	29
五、实训考核	33
六、思考题	34
第三章 制药工艺用水的制备操作	35
第一节 概述	35

第二节 纯化水的制备操作	36
一、实训目标	36
二、实训适用岗位及设备介绍	36
三、实训设备	37
四、实训内容	37
五、实训考核	44
六、思考题	44
第三节 注射用水的制备操作	44
一、实训目标	44
二、实训适用岗位及设备介绍	45
三、实训设备	45
四、实训内容	45
五、实训考核	49
六、思考题	49
第四章 片剂制备操作	50
第一节 概述	50
第二节 湿法制粒工艺操作	50
一、实训目标	51
二、实训适用岗位及设备介绍	51
三、实训设备	52
四、实训内容	52
五、实训考核	59
六、思考题	59
第三节 压片工艺操作	59
一、实训目标	59
二、实训适用岗位及设备介绍	59
三、实训设备	61
四、实训内容	61
五、常见问题及处理方法	68
六、实训考核	69
七、思考题	69
第四节 片剂包衣工艺操作	70
一、实训目标	70
二、实训适用岗位及设备介绍	70
三、实训设备	72
四、实训内容	72
五、常见问题及处理方法	80
六、实训考核	81
七、思考题	81

第五节 综合实训	81
一、素片处方	82
二、包衣液处方	82
三、制备工序	83
四、如实填写相应的生产记录	83
第五章 胶囊填充工艺操作	84
第一节 概述	84
第二节 胶囊填充操作	84
一、实训目标	84
二、实训适用岗位及设备介绍	85
三、实训设备	86
四、实训内容	86
五、胶囊填充过程中可能发生的质量问题及解决办法	94
六、实训考核	95
七、思考题	95
第三节 综合实训	95
一、处方	95
二、制法	95
三、生产过程及要求	96
四、如实填写相应生产记录	96
第六章 丸剂制备工艺操作	97
第一节 概述	97
第二节 丸剂制备工艺操作	97
一、实训目标	97
二、实训适用岗位及设备介绍	98
三、实训设备	99
四、实训内容	99
五、实训考核	105
六、思考题	105
第三节 综合实训	105
一、处方	105
二、制法	106
三、生产过程及要求	106
四、如实填写相应生产记录	106
第七章 软胶囊的制备工艺操作	107
第一节 概述	107
第二节 化胶工艺操作	107

一、实训目标	107
二、实训适用岗位及设备介绍	107
三、实训设备	108
四、实训内容	109
五、实训考核	114
六、思考题	115
第三节 软胶囊内容物配制操作	115
一、实训目标	115
二、实训适用岗位及设备介绍	115
三、实训设备	115
四、实训内容	116
五、实训考核	119
六、思考题	119
第四节 压制软胶囊工艺操作	119
一、实训目标	119
二、实训适用岗位及设备介绍	119
三、实训设备	120
四、实训内容	120
五、实训考核	130
六、思考题	130
第五节 软胶囊干燥、清洗工艺操作	130
一、实训目标	131
二、实训适用岗位及设备介绍	131
三、实训设备	131
四、实训内容	132
五、实训考核	141
六、思考题	141
第六节 综合实训	141
一、处方	141
二、制法	142
三、如实填写生产操作记录	142
第八章 滴丸制备工艺操作	143
第一节 概述	143
第二节 滴丸滴制成型工艺操作	143
一、实训目标	143
二、实训适用岗位及设备介绍	143
三、实训设备	144
四、实训内容	144
五、实训考核	151

六、思考题·····	151
第三节 综合实训·····	151
一、处方·····	151
二、制法·····	151
三、生产过程及要求·····	152
四、如实填写生产操作记录·····	152
第九章 注射剂制备工艺操作·····	153
第一节 概述·····	153
第二节 安瓿洗涤操作·····	153
一、实训目标·····	153
二、实训适用岗位及设备介绍·····	154
三、实训设备·····	154
四、实训内容·····	154
五、实训考核·····	161
六、思考题·····	161
第三节 注射剂配液工艺操作·····	161
一、实训目标·····	161
二、实训适用岗位及设备介绍·····	162
三、实训设备·····	162
四、实训内容·····	162
五、实训考核·····	167
六、思考题·····	167
第四节 注射剂灌封操作·····	167
一、实训目标·····	167
二、实训适用岗位及设备介绍·····	168
三、实训设备·····	168
四、实训内容·····	168
五、实训考核·····	172
六、思考题·····	173
第五节 注射剂灭菌、检漏操作·····	173
一、实训目标·····	173
二、实训适用岗位及设备介绍·····	173
三、实训设备·····	173
四、实训内容·····	173
五、实训考核·····	177
六、思考题·····	177
第六节 综合实训·····	178
一、处方·····	178
二、制备工艺过程及要求·····	178

三、如实填写生产操作记录.....	178
第十章 软膏剂制备工艺操作.....	179
第一节 概述.....	179
第二节 软膏剂的配制工艺操作.....	179
一、实训目标.....	179
二、实训适用岗位及设备介绍.....	179
三、实训设备.....	180
四、实训内容.....	180
五、常见问题及处理方法.....	184
六、实训考核.....	185
七、思考题.....	185
第三节 软膏剂灌封工艺操作.....	185
一、实训目标.....	185
二、实训适用岗位及设备介绍.....	185
三、实训设备.....	186
四、实训内容.....	186
五、常见问题及处理方法.....	190
六、实训考核.....	191
七、思考题.....	191
第十一章 固体制剂的包装操作.....	192
一、实训目标.....	192
二、实训适用岗位及设备介绍.....	192
三、实训设备.....	192
四、实训内容.....	192
五、实训考核.....	196
六、思考题.....	196
附录.....	197
中华人民共和国药品管理法.....	197
中华人民共和国药品管理法实施条例.....	207
药品生产监督管理办法.....	217
药品生产质量管理规范（1998 年修订）.....	224
药品生产质量管理规范.....	231
参考文献.....	240

第一章 绪 论

第一节 药物制成剂型的意义

一、药物剂型的重要性

任何药物在供临床使用前都必须制成适合治疗或预防的应用形式，称为药物剂型（简称剂型）。剂型作为药物应用于人体的最终形式，对药物发挥药效起着极为重要的作用，表现在以下几个方面。

1. 药物剂型适应不同的临床要求

病有缓急，症有表里，药物制成不同剂型，作用速度不同。对于急症，宜采用起效快的剂型，如注射剂、吸人气雾剂、舌下片剂（或滴丸剂）等速效剂型；对于慢性病，宜采用丸剂、片剂、缓控释制剂、植入剂等；对于皮肤、局部腔道疾病，宜采用软膏剂、乳膏剂、栓剂、贴剂等局部给药剂型，可提高局部治疗效果，减少全身用药副作用。

2. 药物剂型适应药物性质要求

不同性质药物必须制成适宜的剂型应用于临床。例如青霉素在胃肠道中易被胃肠液破坏，必须制成粉针剂；胰岛素口服，由于消化液含有胰岛素酶而被破坏，因而必须制成注射剂；治疗十二指肠溃疡药奥美拉唑在胃部酸性条件下易破坏，因而必须制成肠溶性制剂，避免被胃酸破坏。

3. 药物剂型可以改变药物的生物利用度或改变作用性质

同一药物制成不同剂型，其生物利用度不同，应根据药物性质和用途制成适宜剂型，有利于药物的释放、吸收，充分发挥药物的治疗作用。如解热镇痛药布洛芬制成栓剂比片剂释放速度快，生物利用度高。某些药物当制成不同剂型或采用不同给药方式，在体内作用不同，例如 50% 硫酸镁溶液制成口服液，具有泻下作用，但 25% 硫酸镁注射剂 10ml，用 10% 葡萄糖注射剂液稀释成 5% 溶液静脉注射，可以抑制中枢神经，起镇静、解痉作用；又如依沙吖啶（利凡诺）0.1%~0.2% 溶液局部涂敷有杀菌作用，但 1% 的注射剂用于中期引产，有效率达 98%。

4. 药物制成不同剂型可以降低或消除药物的毒副作用

例如氨茶碱治疗哮喘效果很好，口服可引起心跳加快，制成气雾剂可以减少这种副作用；又如我国民间草药芸香草是治疗哮喘的有效药，其中有效成分芸香油，将其制成片剂，临床证明治疗支气管哮喘的有效率 94.6%，治疗哮喘性支气管炎的有效率为 92.7%，但普通片剂可引起恶心、呕吐等副作用，将芸香油用硬脂酸钠、虫蜡作基质，采用 1% Na_2SO_4 作冷凝液制成滴丸，具有肠溶作用，克服了芸香油片恶心、呕吐等副作用，也可制成气雾剂，则起效快、副作用小。控缓释制剂能控制药物在体内释放速度，保持平稳血药浓度，减少副作用。

5. 某些药物剂型具有靶向作用

具有微粒结构制剂例如静脉注射乳剂、脂质体、微球体等，在人体内能被网状内皮系统

的巨噬细胞所吞噬，而在肝、肾、肺等器官分布较多或定位释放，减少全身副作用，同时提高治疗效果。

二、药物制剂制备工艺的重要性

药物制剂是依据药典或药政部门批准的质量标准，将药物制成适合临床需要的剂型。药物制剂生产过程是在《药品生产质量管理规范》(GMP)法规指导下涉及药品生产的各规范操作单元有机联合作业的过程。相同的药物制剂可以因为选择的工艺路线或工艺条件不同而对药物制剂的疗效、稳定性产生影响。一方面，药物制剂过程原料药物的晶型、药物粒子大小等可以直接影响药物体内释放，进而影响药物体内吸收，影响疗效。例如抗真菌药物灰黄霉素，制成普通片剂药物经过一般粉碎成细粉后进行制粒压片，吸收少、疗效低，进行微粉化(粒径 $5\mu\text{m}$)处理后溶出快、生物利用度高、疗效好；另一方面，由于生产工艺不同而使操作单元有所不同，也可能影响药物制剂质量及进入人体后的释放。例如螺旋藻片剂，由于原料中含有大量黏液细胞，采用一般静态干燥后，难粉碎，同时压片时流动性差，易产生黏冲，造成外观不佳，剂量不准，而采用原料直接喷雾干燥制成粉末，加乳糖直接压片，流动性好，片面佳。再有生产过程工艺条件控制也直接影响药物制剂的质量。

第二节 药物制剂的发展概况

药物制剂在传统制剂如中药制剂、格林制剂等基础上发展起来，并随着合成药物及其他科学技术的发展而发展，不断出现适合治疗需要的新剂型。因而第一代药物制剂是简单加工供口服或外用的膏、丹、丸、散及液体等制剂。随着工业革命出现、蒸汽机的发明，使药物制剂机械化生产成为可能，产生了第二代药物制剂，如片剂、胶囊剂、注射剂、乳膏剂、栓剂、气雾剂等剂型。高分子材料科学的发展以及医学研究的不断深入，出现了第三代药物制剂——缓释和控释制剂，这类制剂改变了以往剂型频繁给药、血药浓度不稳定的缺点，提高了病人的治疗依从性，减少毒副作用，从而提高治疗效果。固体分散技术、微囊技术等新技术的出现，发展了第四代药物制剂——靶向制剂，可以使药物浓集于靶组织、靶器官、靶细胞，提高疗效的同时降低全身毒副作用。而反映时辰生物技术与生理节律的脉冲式给药，根据所接受的反馈信息自动调节释放药量的自调式给药，即在发病高峰时期体内自动释药给药系统，被认为是第五代药物制剂。正在孕育的随症自动调控个体给药系统被称为第六代。

第三节 药物制剂生产过程实施 GMP 的重要性

一、药品质量的重要性

药品是指用于预防、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、用法用量的物质。药品是关系人民生命安危的特殊商品，具有一般商品所没有的特性，即其质量极其重要。质量好的药品，可以治病救人；劣质的药品，轻则贻误病情，重则危及生命。国家通过法律对药品质量进行严格控制，以保证合格药品应用人体。合格药品必须达到：

- (1) 安全性 表现在患者使用药品以后，不良反应小，毒副作用小。

- (2) 有效性 表现在患者使用药品后, 对疾病能够起到治疗作用。
- (3) 稳定性 表现在药品在有效期内能够保持稳定, 符合国家规定要求。
- (4) 均一性 表现在药品的每一个最小使用单元成分含量是均一的。
- (5) 合法性 药品的质量必须符合国家标准, 只有符合法定标准并经批准生产或进口、产品检验合格, 方可销售、使用。

药品生产是指将原料加工制备成能供医疗应用的形式过程。药品生产是一个十分复杂的过程, 从原料进厂到成品制造出来并出厂, 涉及许多生产环节和管理, 任何一个环节疏忽, 都有可能导致药品质量的不合格。保证药品质量, 必须在药品生产全过程进行控制和管理。

二、GMP 简介

1. GMP 的产生和发展

GMP 是英文 “Good Manufacturing Practice” 的缩写, 中文译为 “药品生产质量管理规范”, 也称 “良好的生产规范”。GMP 是人类社会发展中医药实践经验教训的总结和人类智慧的结晶。GMP 自 20 世纪 60 年代在美国问世以后, 现已被许多国家的政府、制药企业和药学专家所认可。在国际上, 已成为药品生产和质量控制的基本准则, 它是一套系统、科学的管理制度。

1963 年美国国会颁布了世界第一部 GMP 法令, FDA 经过实践, 收到成效。此后经过多次修订, 并在不同领域不断充实完善, 成为美国药事法规体系的一个重要组成部分。1972 年美国规定: 凡是向美国输出药品的药品生产企业以及在美国境内生产药品的外国企业都要向 FDA 注册, 并符合美国 GMP (现为 CGMP) 要求。

1969 年世界卫生组织也颁发了 GMP, 并要求所有成员国执行 GMP, 经过三次修订 (1969 年、1975 年、1992 年), 其内容更加充实和全面, 已成为国际性 GMP 的基础。

1971 年, 英国制定了第一版 GMP, 1977 年进行修订, 1983 年公布了第三版。

1973 年, 日本提出了自己的 GMP, 1974 年颁布试行, 1980 年正式实施。

英国的 GMP 及其指南的封面是橙色的, 也称 “橙色指南”, 现已被 1992 年欧共体 GMP 所代替。

1988 年欧洲共同体公布了第一版 GMP, 1991 年进行修订, 于 1992 年 1 月公布了《欧洲共同体药品生产质量管理规范》。

1998 年东南亚国家联盟也制定了 GMP, 作为东南亚联盟各国实施 GMP 的蓝本。

到目前为止, 已有 100 多个国家实行 GMP 制度。

2. 我国 GMP 推进过程

新中国成立以来, 制药工业有了长足发展, 但药品质量控制一直建立在 “三检三把关” 的检验方法上。“三检” 指自检、互检、专职检验。“三把关” 指把好材料关、把好中间体质量关、把好成品质量关。

我国在 20 世纪 80 年代初提出在制药企业推行 GMP。1982 年, 中国医药工业公司制定了《药品生产管理规范》(试行本), 1985 年经修订后由国家医药管理局推行颁布, 作为行业的 GMP 正式发布执行, 并由中国医药工业公司编制了《药品生产管理规范实施指南》1985 年版。

1988 年, 根据《中华人民共和国药品管理法》, 卫生部颁布了我国第一部法定《药品生

产质量管理规范》(1988 年版)。

1992 年,卫生部对 GMP 进行修订,并颁布了《药品生产质量管理规范》(1992 年修订)。

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,按剂型分先后,在规划年限内,使所有药品生产企业达到 GMP 要求。

1995 年,我国开始 GMP 认证工作。

1998 年,国家药品监督管理局对 1992 年修订的 GMP 进行修订,于 1999 年颁布了《药品生产质量管理规范》(1998 年修订),并于 1999 年 7 月 1 日正式实施。修订后的 GMP 更加严谨,更适合中国国情,便于企业执行,也便于与国际接轨。

2001 年新修订的《中华人民共和国药品管理法》明确了 GMP 的法律地位,根据第九条规定:“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。”企业必须按 GMP 要求组织生产并申请认证纳入法制要求。

3. GMP 主要内容

GMP 是指从负责药品质量控制的人员和生产操作人员的素质到药品生产厂房、设施、设备、生产管理、工艺卫生、物料管理、质量控制、成品储存和销售的一套保证药品质量的科学管理体系。其基本点是保证药品质量,防止差错、混淆、污染和交叉污染。

其基本内容包括制药企业机构设立和人员素质、厂房、设施、设备、物料、卫生、验证、文件、生产管理、质量管理、产品销售与收回、投诉与不良反应报告等。GMP 适用药品生产的全过程、原料药生产中影响成品质量的关键工序。主要的内容概括起来有以下几个方面,要有:

- ① 合适的生产厂房、设施、设备;
- ② 合适的原辅料和包装材料;
- ③ 经过验证的生产方法和生产工艺;
- ④ 训练有素的生产人员、管理人员;
- ⑤ 完善的售后服务;
- ⑥ 严格的管理制度。

三、制剂生产与 GMP

(一) GMP 对厂房与设施、设备要求

厂房、设施与设备是药剂生产的手段和物质基础。在厂房的规划、设施、设备设计和选型中要严格按 GMP 规范要求,以确保其能适应药品生产操作和管理特点,满足工艺、卫生及环境要求,保证生产药品质量。

1. 厂址选择

新建药厂或易地改造项目均需进行此项工作。选择时严格按国家的有关规定、规范执行,遵循有利生产、方便生活、节省投资、环保等原则,厂址应设在自然环境好、水源充足、水质符合要求、空气污染小、动力供应保证、交通便利、适宜长远发展的地区。设置有洁净室(区)的厂房与交通主干道间距宜在 50m 以上。

2. 厂区总体规划

GMP 第八条明确指出, 厂区、行政、生活和辅助区总体布局合理, 不得互相妨碍。总体原则是: 流程合理, 卫生可控, 运输方便, 道路规整, 厂容美观。

洁净厂房和与之相关的建筑组成生产区, 一般生产区厂房、仓储、锅炉房、三废处理站等组成辅助区, 办公楼等行政用房、食堂、普通浴室等生活设施组成行政和生活区。各区布局 and 设置, 除符合相应功能要求外, 还应做到划分明确, 易于识别, 间隔清晰, 衔接合理, 组合方便, 并且所占面积比例恰当。

3. 生产厂房布局

生产厂房包括一般生产区和有空气洁净级别要求的洁净室(区), 应符合 GMP 要求。一般遵循以下原则。

(1) 厂房按生产工艺流程及所要求的洁净级别合理布局, 做到人流、物流分开, 工艺流畅, 不交叉, 不互相妨碍。

(2) 制剂车间除具有生产的各工艺用室外, 还应配套足够面积的生产辅助用室, 包括有原料暂存室(区)、称量室、备料室, 中间产品、内包装材料、外包装材料等各自暂存室(区)、洁具室、工具清洗间、工具存放间, 工作服的洗涤、整理、保管室, 并配有制水间、空调机房、配电房等。高度一般在 2.7m 左右。

(3) 在满足工艺条件的前提下, 洁净级别高低房间按以下原则布置:

① 洁净级别高的洁净室(区) 宜布置在人员较少到达的地方。

② 不同洁净级别要求的洁净室(区) 宜按洁净级别等级要求的高低由里向外布置, 并保持空气洁净级别不同的相邻房间的静压差大于 5Pa, 洁净室(区) 与室外大气的静压差应大于 10Pa, 并有指示压差的装置。

③ 空气洁净级别相同的洁净室(区) 宜相对集中。

④ 除特殊规定外, 一般洁净室温度控制在 18~26℃, 相对湿度 45%~65%。

4. 厂房设施

① 厂房应有人员和物料净化系统。

② 洁净室内安装的水池、地漏不得对药物产生污染。

③ 洁净室(区) 与非洁净室(区) 之间应设置缓冲设施, 人流、物流走向合理。

④ 厂房必要时应有防尘装置。

⑤ 厂房应有防止昆虫和其他动物进入的设施。

5. 制剂生产设备

设备是药品生产中物料投入到转化成产品的工具和载体。药品质量的最终形成通过生产而完成, 也就是药品生产质量的保证很大程度上依赖设备系统的支持, 故而设备的设计、选型、安装显得极其重要, 应满足工艺流程, 方便操作和维护, 有利于清洁, 具体要求如下。

(1) 设备的设计、选型、安装应符合生产要求, 易于清洗、消毒和灭菌, 便于生产操作和维护、保养, 并能防止差错和减少污染。

(2) 设备内表面平整、光滑, 无死角及砂眼, 易于清洗、消毒和灭菌, 耐腐蚀, 不与药物发生化学反应, 不释放微粒, 不吸附药物, 消毒和灭菌后不变形、不变质, 设备的传动部件要密封良好, 防止润滑油、冷却剂等泄漏时对原料、半成品、成品和包装材料造成污染。

(3) 生产中发尘量大的设备(如粉碎、过筛、混合、干燥、制粒、包衣等设备) 应设计