



高等学校教材

药物制剂工程

朱盛山 主编

43



化学工业出版社
教材出版中心

高等学校教材

药物制剂工程

朱盛山 主编

化学工业出版社
教材出版中心
·北京·

(京) 新登字 039 号

图书在版编目 (CIP) 数据

药物制剂工程/朱盛山主编. —北京: 化学工业出版社, 2002.8
高等学校教材
ISBN 7-5025-3910-7

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

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2002) 第 052182 号

高等学校教材

药物制剂工程

朱盛山 主编

责任编辑: 何 丽

责任校对: 顾淑云

封面设计: 潘 峰

*

化学工业出版社 出版发行
教材出版中心

(北京市朝阳区惠新里 3 号 邮政编码 100029)

发行电话: (010) 64982530

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

*

新华书店北京发行所经销
北京市昌平振南印刷厂印刷
三河市前程装订厂装订

开本 787×1092 毫米 1/16 印张 30½ 字数 763 千字

2002 年 8 月第 1 版 2002 年 8 月北京第 1 次印刷

ISBN 7-5025-3910-7/G·1061

定 价: 48.00 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

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到人员素质、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、杨其葢、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	四、容器处理和灌封	100
一、制剂工程及其任务	2	五、灭菌	107
二、政策法规	3	六、冷冻干燥	113
参考文献	6	第三节 外用制剂	115
第二章 药物制剂的辅料选用及配伍	7	一、软膏剂	115
第一节 药物制剂	7	二、贴剂	118
一、口服固体制剂	7	第四节 其他制剂	121
二、灭菌制剂	8	一、栓剂	121
三、外用制剂	9	二、气雾剂	122
四、其他制剂	9	第五节 中药制剂单元操作简介	124
五、新剂型与新技术	11	一、制备前处理	125
第二节 高分子辅料简介	12	二、制剂制备操作特点	133
一、天然高分子类	12	参考文献	139
二、合成高分子材料	19	第四章 制剂生产工程	140
第三节 辅料在药剂学中的地位及发展	24	第一节 生产计划	140
一、辅料在药剂学中的地位	24	一、生产计划的内容	140
二、国内外辅料的发展	26	二、生产计划指标的制订	141
第四节 辅料的选择	27	三、生产作业计划的编制	141
一、根据剂型选择	27	第二节 生产准备和组织	145
二、根据主药及辅料的性质选择	29	一、生产准备	145
第五节 辅料与药物的相互作用	32	二、劳动组织	146
一、配伍变化的机理	32	第三节 生产过程及过程控制	149
二、配伍变化的研究方法	35	一、片剂的生产过程	149
参考文献	37	二、粉针剂的生产过程	155
第三章 制剂各单元操作	38	三、过程控制及管理	158
第一节 固体口服制剂	38	第四节 生产自动化和计算机应用	163
一、粉碎和筛分	38	一、自动化的内容	164
二、混合	46	二、计算机在制剂生产中的应用	165
三、制粒和干燥	50	第五节 生产安全和劳动保护	167
四、压片和包衣	60	一、生产安全	167
五、填充胶囊和模压胶囊	69	二、劳动保护	168
六、固体分散和包合化	76	第六节 生产过程中常见问题和处理方法	169
七、滴制(胶)丸	77	一、质量问题	169
八、长效制剂(缓控释化)	79	二、设备故障	176
第二节 灭菌制剂	84	三、管理问题	178
一、注射用水的制备	84	第七节 三废治理和综合利用	179
二、溶解澄清和滤过	89	一、制剂生产中的“三废”	179
三、混悬和乳化	95		

二、环境保护要求和工作内容	179	五、直方图	255
三、“三废”利用	180	第三节 生产过程的质量控制	256
第八节 生产效益分析	180	一、物流的控制	257
一、生产成本	180	二、信息流的控制	262
二、经济效益指标	181	三、人流控制	264
三、企业经济效益综合分析方法	182	四、技术改造与生产过程质量控制	265
四、提高生产效益的思路	183	第四节 抽样和检验	266
参考文献	183	一、抽样方案	266
第五章 药物制剂包装工程	184	二、留样	270
第一节 药物制剂包装的基本概念	184	三、常用制剂分析技术	271
一、药物制剂包装	184	四、制剂的检验	272
二、药物制剂包装的作用与意义	184	五、质量问题及处理	280
第二节 药品包装法规及GMP	186	第五节 工艺卫生控制	282
一、药品包装的有关法规	186	一、厂房和环境	282
二、FDA对药品包装的规定	187	二、设备和器具	283
三、GMP对药物制剂包装的要求	188	三、人员和操作	284
第三节 药物制剂的包装材料	188	四、原料、辅料、包装材料	284
一、玻璃容器	188	五、卫生制度和文明生产	285
二、高分子材料	191	第六节 流通跟踪和信息反馈处理	285
第四节 药物制剂的包装	202	参考文献	286
一、药物制剂的包装机械	202	第七章 制剂工程设计	287
二、药物制剂包装机械的组成、分类 与展望	202	第一节 概述	287
三、注射液与输液的包装	205	一、制剂工程设计的基本要求和工 作程序	287
四、片剂与胶囊剂的包装	210	二、工程设计的前期工作	293
五、软膏剂的包装	221	三、厂址的选择与总图布置	295
六、栓剂包装机及其自动线	224	第二节 工艺流程设计	301
第五节 药物制剂的辅助包装	227	一、工艺流程设计的重要性和任务	301
一、贴标签机分类	227	二、工艺流程设计的原则	302
二、贴标机的组成	227	三、工艺流程设计的基本程序(初步 设计)	303
三、粘合贴标机	229	四、工艺流程设计技术	303
四、选别机	229	五、工艺流程图	306
五、装盒机	232	第三节 工程计算	327
六、装箱机	236	一、物料衡算	327
参考文献	244	二、能量衡算与节能	328
第六章 制剂质量控制工程	245	三、工艺设备设计、选型与安装	331
第一节 概述	245	第四节 车间布置设计	333
一、质量体系	246	一、车间布置概述	333
二、质量控制与经济效益	247	二、车间的总体布置	337
第二节 质量控制常用的统计学方法	249	三、车间布置的方法、步骤和成果	339
一、正态频率分布	249	四、制剂洁净厂房布置设计	340
二、质量控制图	250	第五节 管道设计	353
三、因果关系图	254	一、管道设计的内容和方法	353
四、相关图	254		

二、管道、阀门和管件的选择	354	八、生物性粒子的测定	418
三、管道布置图的绘制	358	第四节 工艺用水系统验证	420
四、管道布置	362	一、设计的审查	421
第六节 制药洁净厂房空调净化系统		二、安装及其确认	421
设计	365	三、运行测试	422
一、药厂洁净室的环境控制要求	365	第五节 灭菌的验证	424
二、净化空调系统的空气处理	368	一、设计的审查	424
三、制药厂空气洁净技术的应用	377	二、建造安装及其确认	425
四、空气调节净化设计条件	378	三、热电偶校正	425
第七节 工艺用水及其流程设计与给		四、热分布测试	425
排水	378	五、热穿透性试验	426
一、水的净化	379	六、灭菌周期研究	426
二、制药生产用水的水质要求与处理		第六节 生产工艺验证	427
技术、装备	380	一、审阅处方和操作规程	427
三、洁净区域的排水系统	386	二、设备确认	428
四、给排水设计条件	387	三、物料确认	430
第八节 非工艺设计项目	387	四、工艺条件验证	432
一、建筑设计	387	五、生产工艺复验证	434
二、电气设计	394	六、生产工艺变更验证	434
三、防火防爆	396	七、生产工艺控制系统验证	435
四、防静电	401	第七节 设备清洗验证	436
参考文献	401	一、准备工作	436
第八章 工程验证	403	二、清洗设计的审查	436
一、名词术语	404	三、检验方法的确认和污染限度	436
二、验证的意义	404	四、清洗设备和清洗剂的确认	437
三、验证的基本步骤	405	五、清洗方法的验证	437
第一节 工程设计审查	406	第八节 验证的维护	437
一、项目范围	406	参考文献	438
二、厂址选择	406	第九章 制剂新产品研究开发	439
三、厂区布局总图	407	第一节 制剂新产品开发立题与可行	
四、工艺流程	407	性分析	439
五、车间布局	407	一、选题原则	439
第二节 检验方法的验证	408	二、选题途径	440
一、仪器和试剂确认	408	三、市场调查	442
二、检验方法的适应性验证	409	四、效益预测	443
三、采样	409	第二节 剂型与处方设计	444
第三节 空气净化系统验证	409	一、剂型设计	444
一、设计的审查	410	二、处方筛选	445
二、安装及其确认	410	三、制剂工艺筛选	447
三、高效过滤器的检漏	411	四、影响制剂的因素与包装材料	
四、风量、风压的测量	413	考察	447
五、烟雾试验	414	第三节 质量研究	448
六、温、湿度控制测试	415	一、制剂质量控制	448
七、悬浮粒子的测定	416	二、制剂的质量标准	451

三、制剂的质量标准草案起草说明·····	453	六、生物等效性试验·····	464
第四节 稳定性研究·····	453	第七节 药品研究实验记录·····	464
一、稳定性的含义及分类·····	454	一、实验记录的内容·····	464
二、稳定性考察·····	454	二、实验记录的书写与保存·····	465
三、药物稳定性试验的基本要求·····	455	第八节 新药资料申报与审批程序·····	465
四、对药物稳定性的评价·····	456	一、新药的分类·····	466
第五节 药理学与毒理学研究·····	456	二、资料申报·····	467
一、药理学研究·····	457	三、新药审批程序·····	469
二、毒理学研究·····	457	第九节 中试放样评价·····	471
三、药代动力学研究·····	459	一、中试放样研究的主要任务·····	471
第六节 临床研究·····	459	二、中试放样的步骤和方法·····	473
一、新药临床研究分类·····	459	三、中试工艺参数和条件的优化选择·····	473
二、药品临床研究单位的选择·····	460	第十节 药品的包装与标签·····	475
三、临床研究的技术要求·····	460	一、药品的包装·····	475
四、临床试验及报告的评价·····	463	二、标签·····	476
五、临床研究的管理规定·····	463	参考文献·····	477

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症或者功能主治、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生产实践的应用科学。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而确立内容。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。

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。1699 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 世纪中以后洋药开始输入, 1882 年由国人首个创办西药店泰安大药房在广州挂牌。1907 年第一家西药厂是由德国商人在上海创办 “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。

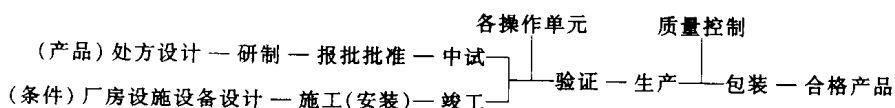
新中国成立后, 从 50 年代初开始将 “后坊” 集中、联合组建中药厂。各厂逐步增设一定数量的单机生产设备, 较多工序由机械生产取代了手工制作。由于我国的国民经济长期在计划经济体制下运行, 制剂生产企业中形成了一种重品种、重产量; 轻工程、轻效率, 导致

劳动生产率低、资源浪费严重。造成这种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 GMP 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，制剂产品质量从感观到仪器分析，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的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。近几年，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，为制药企业的发展注入生命活力。

一、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。辅料是为了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，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，把质量不合格的因素和引起质量不一致的因素处理在生产过程中：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、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。

通过授课让学生能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。

二、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

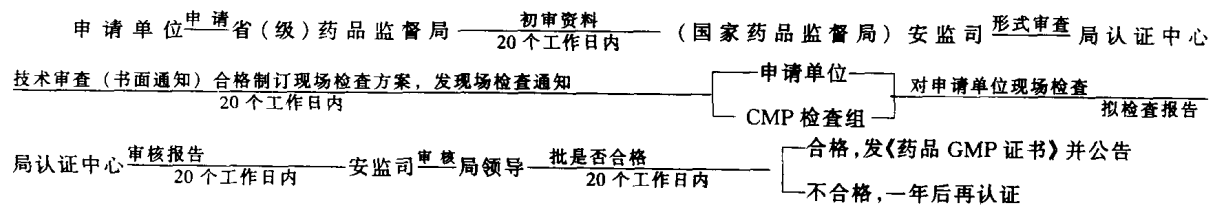
药品生产质量管理规范（Good Manufacturing Practice, GMP）是控制与保持药品生产过程的一致性和确保产品优质水平的管理制度。1962年美国食品药品监督管理局（FDA）制订第一部GMP并在美国实施。1967~1968年世界卫生组织（WHO）制订修改了GMP，并于22届世界卫生大会（WHA）上通告各成员国付诸实施。GMP从此成为国际贸易中药品质量“鉴证纲要”的重要组成部分。随后世界各国（日本、英国、韩国等）都颁布了本国的

GMP。1972年美国FDA规定，凡输入美国药品的制药企业，必需实施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、产品销售等方面制定明确标准。共十四章，八十八条。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、质量特殊要求作了补充规定。

中国正在全面推行实施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。虽然目前企业因底子薄，实施GMP难度大，但为了消灭任何药品生产质量的隐患必须实施GMP，提倡资源优化，优胜劣汰。

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认证由国家药品监督管理局负责，局认证中心承办。1999年国家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

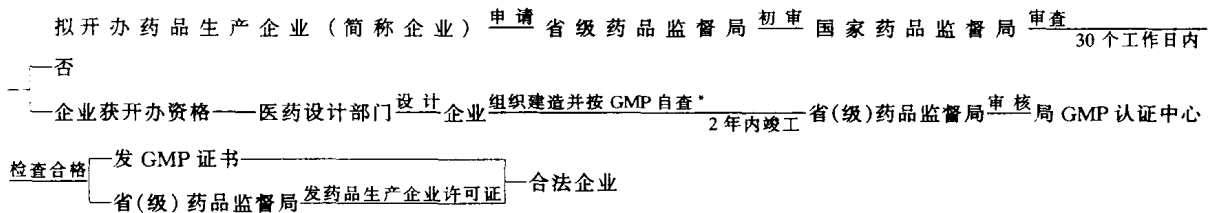
药品是防病、治病、直接关系人的生命和健康的特殊商品。《药品管理法》规定开办药品生产企业必须先获取《药品生产许可证》方可申请《营业执照》。

1999年中国国家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可行性研究报告书。

(3) 核发药品生产企业许可证的程序



2. 新建、改建、扩建车间

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

3. 现有药品生产企业

国家药品监督管理局规定《药品生产企业许可证》有效期为五年。每五年由国家药品监督管理局统一组织换证工作。省级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年制定了《新药审批方法》，并于1992年重新修订。1999年国家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（中药1-5类，化学药1-5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》。

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、II、III、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制定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作了具体规定。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、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 2000 年版。美国药典 (《Pharmacopoeia of the United States》USP) 现行版为 XXIV (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 XII 版 (1996) 等等。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 (《Pharmacopoeia 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纂的, 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, 质量比较稳定的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, 主要收录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. 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. 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. 北京: 中国医药出版社, 1999
- 4 曹光明. 中药工程学. 第二版. 北京: 中国医药科技出版社, 2001

第二章 药物制剂的辅料选用及配伍

第一节 药物制剂

药物制剂是根据药典及部颁标准，将药物制成符合临床需要并符合一定质量标准的剂型。研制一种药物制剂，应根据药物理化性质结合临床应用目的。制剂对疗效的发挥产生深远的影响，使药物达到速效、高效、长效、定时、定位作用，同时还可降低药物毒副作用。因此，制剂是新药开发的重要方面，发现的新药只能说是一种化学实体，或是具有化学作用的物质，只有把它研制成制剂，才能成为产品。下面将制剂各剂型作一简介。

一、口服固体制剂

1. 片剂 Tablets

片剂系指药物与适宜辅料混合后经压制而成的片状制剂。特点：机械化及自动化程度高，产量高，成本低；剂量准确，携带和使用方便；药物理化性质稳定，贮存期长。

制备方法：湿法制粒压片①，干法制粒压片②，直接压片③，工艺流程如图 2-1。

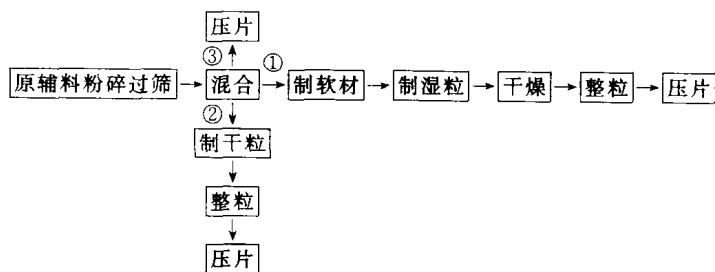


图 2-1 片剂制备工艺流程

①②③压制的片剂可再进行包衣制成包衣片。

2. 颗粒剂 Granules

颗粒剂系指药物与适宜辅料制成的干燥颗粒状制剂。特点：服用方便；通过包衣或制成具有不同释放速度的颗粒达到控缓释作用。

制备方法同片剂的湿法制粒工艺流程。

3. 胶囊剂 Capsules

胶囊剂系指将药物填充于硬胶囊或具有弹性的软胶囊中制成的固体制剂。特点：掩盖药物不良臭味，减小刺激；与片剂、丸剂相比，生物利用度较高；提高药物对光线、湿气的稳定性；液体药物固体化；控制药物释放速度与释放部位；具有丰富的色彩与形状。

硬胶囊①及软胶囊②③的制备工艺流程如图 2-2。

4. 丸剂 Pills

(1) 微丸 Micropills

微丸系指药物与适宜辅料制成的直径小于 2.5mm 的球形颗粒制剂。可直接包装，也可装胶囊后使用。特点：胃肠道分布面积大，药物吸收速度均匀，个体差异小，减小局部刺

激；包衣或制成具有不同释放速度的微丸而达到控缓释作用。

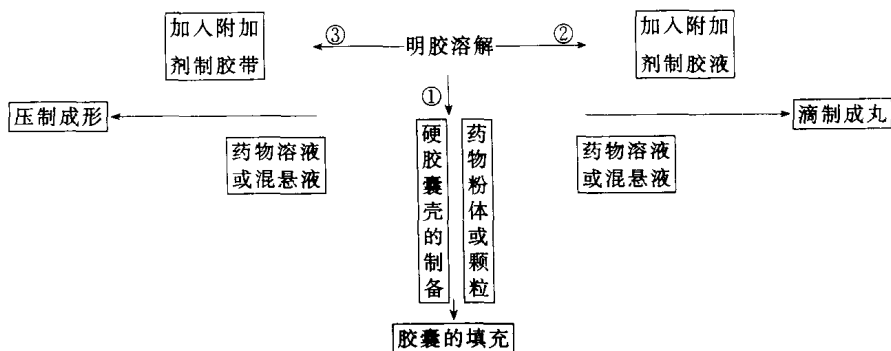


图 2-2 胶囊剂制备工艺流程

制备方法：沸腾床制丸法，喷雾制丸法，喷雾冻结制丸法，离心抛射制丸法，挤出-球形化制丸法等。

(2) 滴丸 Dropping Pills

滴丸系指药物与基质加热熔化混匀后，滴入不相混溶的冷却液中收缩而成的球状制剂。除口服外，尚可外用于眼、鼻、直肠等。

特点：药效迅速，生物利用度高，也能选择缓释材料制成缓释制剂；液体药物固体化，便于服用与运输；设备简单，操作成本低。

制备方法：为将药物与基质加热熔化混匀后，滴入不相混溶的冷却液中而得。

(3) 中药丸剂 Traditional Chinese Medicinal Pill

中药丸剂系指药材细粉或药材提取物加入黏合剂及其他赋形剂制成的球状制剂。根据赋形剂不同分为水丸，蜜丸，水蜜丸，浓缩丸，糊丸及蜡丸。

特点：作用缓慢，持久；减少毒副作用；可容纳较多黏稠性及液体药物；适宜贵重及芳香等不宜加热的药物；制法简单。

制备方法：有泛制法及塑制法。泛制法是在转动的机械中将药材细粉与赋形剂交替润湿、撒布，不断翻滚，逐渐增大的方法；塑制法是药材细粉加入黏合剂，混匀制成软硬适宜团块，然后制丸条，分粒，搓圆的方法。

二、灭菌制剂

1. 注射剂 Injections

注射剂系指药物制成的不经胃肠道而供注入体内的灭菌溶液，乳状液，混悬液及供临用前配成溶液或混悬液的无菌粉末。特点：药效迅速，作用可靠；适于不宜口服药物，不能口服给药的病人。但这类制剂使用不便，有疼痛感；制造过程复杂，要求高。

制备工艺流程如图 2-3。

图 2-3 流程中，药物配制过程符合大多数注射剂的情况，但根据药物性质不同需采用不同的工艺。如：水不溶液体药物制成乳剂；溶解度小、要求长效的固体药物可制成混悬剂；水溶液中极不稳定的药物可用冷冻干燥法或无菌分装法制成粉针。

2. 滴眼剂 Eye Drops

滴眼剂系指直接滴用于眼部的外用液体制剂。主要为水溶液，也有少数水混悬剂。特点：治疗眼部疾病，起杀菌、消炎、散瞳、麻醉等作用。

制备方法如图 2-4。