

药品生产与GMP

张全均 编著



中医古籍出版社

药品生产与 GMP

目 录

第一部分 化学制药实施 GMP

片剂生产质量与实施 GMP	(1)
注射剂生产质量与实施 GMP	(14)
原料药生产质量与实施 GMP	(28)
医院瓶装输液生产与 GMP 要求	(40)
保证注射剂无菌质量的有关措施	(49)
外用药品生产与 GMP 要求	(61)
化学制药企业实施 GMP 的软件	(68)

第二部分 中成药和饮片生产实施 GMP

中药丸剂生产与 GMP 要求	(87)
中药注射剂生产过程要求与措施	(99)
中药原料药生产与 GMP 要求	(109)
中药口服液体制剂生产与实施 GMP	(118)
饮片的生产要求和措施	(126)
中成药厂实施 GMP 刍议	(135)
中成药厂实施 GMP 的软件	(144)

第三部分 专题论述和探讨

药品生产与 GMP	(152)
药厂建造或技术改造中应注意的若干问题	(161)
药品生产的卫生要求与措施	(186)
洁净技术在化学制药企业中的应用	(205)
我国化学制药企业实施 GMP 刍议	(217)
专题诊断和检查是推动药厂 实施 GMP 的有效方法	(225)
药厂的工艺用水	(229)
药品生产过程验证及其它	(245)

第四部分 专题检查项目和要点

保证注射剂无菌质量的专题检查项目和要点	(250)
原料药 GMP 专题检查项目和要点	(259)
口服固体制剂 GMP 专题检查项目和要点	(272)

附 录

我国《药品生产质量管理规范》(GMP)与世界卫生组织 (WHO)GMP 和美国 CGMP 主要内容要求比较	(283)
--	-------

第一部分 化学制药实施 GMP

片剂生产质量与实施 G. M. P

片剂是目前国内外临床治疗中使用得最为广泛的剂型之一。

随着现代科学的发展和医药生产技术的不断提高，为了保证和提高片剂的治疗效果，各国药典对收载的片剂均有严格的质量规定。优质的片剂一般要求含量正确，重量差异小；质量稳定，色泽均匀，光亮美观，在规定时间内不变质；硬度和崩解度，以及与生物利用度相关的溶出速率符合规定；在控制微生物污染方面，必须符合卫生学检查要求⁽¹⁾。目前，某些制剂厂在片剂生产中的问题还较多，如厂房设施差，粉尘多，工艺技术管理落后等。突出反映在片剂的片重差异、含量、崩解度和微生物检查时不合要求，裂片、松片等现象也有发生。本文主要参照我国卫生部发布的《药品生产质量管理规范》(GMP)⁽²⁾及医药工业管理部门规定的《药品生产质量管理规范》⁽³⁾的要求，结合生产实际来扼要论述保证片剂生产质量的有关措施。

一、片剂质量与 GMP 的关系

如何保证片剂的质量要求?根据 GMP 的观点,对片剂整个生产过程中的有关人员、工艺方法、厂房设施、卫生条件、原辅料和包装材料、质量监控和售后服务等各个环节作出必要的规定是很重要的。因为药品质量的涵义是指生产全过程的质量,不只是最终产品经检验出来的质量。片剂的质量也是如此。

实施 GMP 是为了最大限度地降低人为差错和消除操作人员的不良习惯。在生产中防止“混药”、污染等事故发生,保证制造出符合质量标准的片剂产品。

目前,各片剂生产企业根据药典或有关标准,运用传统的检查方法对片剂成品检验把关,仍然是十分必要的。但我们也应看到这种方法和手段的局限性。因为片剂是不能百分之百检验的,若整批产品不是均匀一致的,或有了混杂、污染等,按常规检验往往不能发现,这在国内外都是有教训的,必须充分强调片剂整个生产过程的质量控制。

二、生产厂房的设施与要求

1. 生产厂房的要求:厂房的环境及其设施,对保证片剂质量有着重要的作用。片剂厂房应远离发尘量大的道路、烟囱及其它污染源,并于主导风向的上风侧。片剂车间内部的工艺布局应合理,人流、物流要分开。

2. 根据工艺流程和生产要求合理分区^[4]：原料粉碎、过筛、配料、制粒、压片、中间站、包衣、分装等工序为“控制区”，其它工序为“一般生产区”。“控制区”国内一般控制在100000级，目前国内则分两档控制，除部份工序为100000级外，其余工序大于100000级；“一般生产区”国内无控制级别要求。

3. 空气净化：为了发展国际贸易和确保产品质量，片剂生产厂房的空气净化级别建议采用国际GMP要求，上述生产工序全部控制在100000级。凡通入的空气宜经初、中、中或初、中、亚高三效过滤器除尘，在发尘量大的城市地区的企业，也可采用初效、中效、高效三级过滤器除尘，局部发尘量大的工序还应安置吸尘设施；进入“控制区”的原辅料必须去除外包装；操作人员应按规定穿戴工作服、鞋、帽，头发不得外露。患有传染病或隐性传染病，外伤感染等人员不得在直接接触药品的岗位工作。

4. 温湿度：压片间、中间站、包衣室、分装室、消毒后的内包装材料冷却室和贮存室均须装置净化空调设施，保持18~28℃的室温和50%~60%的相对湿度。制粒、混和、压片、包衣工序的操作室还应分隔良好，室内均需与室外保持相对负压。目前国内尚有不少片剂生产车间无温、湿度空调设施，因片剂生产对湿度十分敏感，故在编制月生产计划和旬作业计划时，要考虑天气湿度情况，或用控制相对湿度办法，安排引湿性不同的产品生产。如湿度无法控制影响到产品质量时，车间要停止该产品生产。

5. 车间内装修及设备：车间“控制区”的内墙、平顶应平整光滑，无死角、无缝隙、无颗粒性物质脱落，无霉斑、易

清洁，并有防尘、防蚊蝇、防虫鼠等措施；室内地坪除平整外，还应有不小于 0.005 的坡度，地漏设在低位处，保持地面无积水。生产设备要求内壁光洁、平整、耐腐蚀、易清洁，不得与所加工的物品发生化学变化或吸附加工的物品。设备的电动机与传动部件、控制仪表均应密封良好，保持清洁、干燥、安全，噪声不得超过 85 分贝。关键生产设备要验证 (Validation)，新增及检修后的设备在生产前要试车，并作可靠性验证。

6. 生产车间应设置中间站，并有专人负责；中间站对原辅料及各工序半成品的入站、验收、移交、贮存发放应有制度，并按品种、规格、批号加盖区别存放，明显标志；对各工序的容器保管、发放等也要有严格的制度。

三、配料、混合与制粒

1. 辅料的选择：片剂生产中根据处方的要求，除主药外，还要加入一定量的赋形剂，即辅料。这些辅料起到稀释、吸收、润湿、粘合、崩解等作用。一种片剂的处方的制订，应先作小型试验，筛选最佳配伍及工艺条件，使生产的片剂符合药典有关质量要求。即使在直接压片中，辅料的选择也是极重要的，Kanig 提出了理想的直接压片辅料应具有高度的流动性和可压性等十二种性质^[5]。目前还可应用辅料如羟丙基纤维素、低取代羟丙基纤维素等，以期提高片剂的生物利用度。

2. 原辅料的质量检定：凡符合质量标准的才能使用。使

用前还应先进行目检，核对品名、规格、数量。然后按规定要求过筛，达到规定细度。如果是液体原辅料还应过滤，除去异物。过筛或过滤后的原辅料盛器，内外应附有标签，并写明品名、规格和重量等。

3. 原辅料的粉碎：以锤式粉碎机最为普遍，研磨细度可从4~325目（4699微米~44微米），如英国 Manesty 公司生产的 Fitzmill 可达200目。超微粒子可用气流粉碎机，如日本 Fuji 气流超微粉碎机可达1微米以下的粒子。过筛和粉碎设备均应有捕尘吸收装置。

4. 原辅料的配料：原辅料准备好后应清洁加盖存放或立即进行配料。配料时要先核对原辅料的品名、规格、批号及生产厂名等，这些都应该与化验合格单相符。处方的计算、称量及投料必须二人复核，操作者与复合者均应在记录上签名。配好的药料装在清洁的容器里，容器内外应附有标签，并写明药料的名称、规格、数量、日期和操作者姓名等。为了保证称量正确，所用的衡器、量器均应经过法定规定检定，并定期复查。

5. 混合制粒：因为一般粉末药物需事先制成颗粒才能进行压片。制粒时，原辅料必须在混合器里充分混和均匀（如避孕药等一些含量很低的药物，特别要强调混和均匀），逐渐加入一定量的粘合剂（对粘合剂的温度、浓度、数量必须按生产品种订有技术参数），然后用制粒机制粒。一个批号分几次制粒时，颗粒松紧要一致。

6. 颗粒干燥及整粒：颗粒制成后，尽可能迅速干燥。干燥时，首先要明确该品种颗粒在干燥盘中湿粒厚度、数量等技术参数，严格控制及记录烘房（箱）的温度，按规定及时

翻料，防止颗粒融熔、变质。目前国内干燥设备的类型较多，生产中常用的有烘箱、烘房及沸腾床干燥等。为了保证干燥设备内热量分布的均匀性，必须定期验证其各部分的工作温度。采用沸腾床干燥时，所用的空气应净化除尘；操作中应不断检查进风及箱体温度；检查有无结块现象。再经过筛整粒，使成为适合于压片的均匀干粒。为了减少粉尘，整粒机必须装有吸尘装置。抗癌药、激素类药物还应在密闭室中生产，操作人员隔离操作或穿戴防护面具和防护服，排除的粉尘应集中处理。整粒机的落料斗中应装有永久磁铁，吸收意外进入颗粒中的铁屑。

7. 总混：经过整粒的干颗粒还要和润滑剂等物质进行“总混”。宜采用V型混合机，每混合一次为一个批号。混合机内的装量一般不超过该机总容积的四分之三，以保证干颗粒均一的质量要求。经“总混”的颗粒装在内外附有标签的清洁容器内，并及时送中间站。

凡属挥发性或遇热分解的药物，在制片过程中应避免受热损失。以及有些无机盐类如氯化钠、溴化钾等片剂不含任何赋形剂，仅筛取大小适宜的水溶性干燥的晶体或颗粒，均可直接压片。此外，还有干法制粒等新工艺。

四、压片过程

1. 压片室：为了保证压片质量，压片室应有温湿度要求，并与室外保持相对负压。生产中产生的粉尘由吸尘罩排除。压片冲模对片剂质量影响较大，因此要有专人负责冲模的核对、

检测、维修、保管和发放等工作，并设置冲模室。冲模使用前均应检查其光洁度，有无凹槽、卷皮、缺角、爆冲和磨损。为了防止片重差异，使用的冲头还必须控制长度。此外，除包衣片外，宜采用刻字冲头，字迹要清晰、光洁，以提高片剂质量。

2. 压片机：目前，国内片剂生产大都使用旋转式压片机，有单轨式 16 冲（产量 350~650 片/分）、19 冲（产量 410~750 片/分），双轨式 27 冲（产量 750~1400 片/分）、33 冲（产量 900~1600 片/分）及 20 冲（产量 400 片/分）异型压片机等。为了消除压片时的粉尘，压片机宜采用立式密闭加料装置。

3. 试压：压片时先要进行试压，并检查试压片的片重、硬度、崩解度和外观等是否符合要求，待正常后才能进行开车，压片操作中，应定时抽查平均片重。

压片过程中，有时往往由于颗粒的质量不合要求，或空气中的湿度过高，冲头和模圈磨损等等原因，产生松片、裂片、粘冲、表面斑点、片重差异超过规定或崩解迟缓等现象，则要尽快找出原因，及时妥善解决。压制好的半成品应放在清洁干燥的容器中，容器内外都应有标签，写明产品名称、规格、重量和操作时间等，并及时送半成品中间站。

五、包衣的种类及要求

有些片剂需要外层包衣，有利于患者服用或调节药效⁽⁶⁾。

1. 片剂包衣的质量要求：①衣层与药片不起作用，还应

均匀、牢固，不影响药物的溶出与吸收；②崩解时限应符合药典要求；③在有效期内贮存应无裂片，且保持光洁和色泽一致。

2. 包衣的种类：根据使用的目的和要求不同，片剂的包衣通常可分糖衣、薄膜衣（包括肠溶衣）以及压制衣（干法包衣）三大类。

3. 包衣的新设备新工艺：目前国内最常用的包衣方法仍然是用传统的荸荠形包衣锅，常规包衣方法，不仅工艺过程长、能耗大、产品质量也不容易稳定，而且粉尘飞扬，有碍工人的健康。为此，近几年来对包衣设备和工艺有了较大改进，如Frend式包衣锅^[7]、埋管式包衣法（The immersion tube procedure）^[8]，及程序控制无气喷雾包衣^[9]等。这些新设备、新工艺能比较充分地利用热能，缩短包衣时间，提高生产效率。此外，尚有空气悬浮包衣法^[10]、干压包衣法^[11]等新工艺。我国70年代试制成功了静电包衣法^[12]。

4. 衣料的质量要求：片剂包衣的衣料质量要求很高：用作衣料的物质其理化性质必须稳定，毒性低，价廉易得；能溶解或均匀地混于分散媒中，易于包衣加工；衣层有适当的强度，包衣片应符合药典的各项质量规定^[13]。包衣液体物料应临时配制，防止长期贮存受污染。

近几年来，国外迅速发展薄膜衣料，采用符合包衣要求的高分子聚合物作衣料^[14]，将有机溶媒溶解喷在片剂表面，待溶媒蒸发后在片剂表面形成一层膜，就可形成薄膜衣、半薄膜衣或肠溶衣。

5. 包衣室：包衣室必须控制一定的温湿度，应与外室保持相对负压，粉尘由吸尘罩排除。使用有机溶剂的包衣室和

控制室必须符合防火、防爆要求，禁止使用明火。贮存糖衣片的容器必须清洁干燥，并有明显标记。

六、成品包装

生产的片剂经各项质量检查合格后，就要妥善包装。使片剂在贮存中免受潮湿、破碎、变质、生霉等，在有效期内的质量保持稳定。1984年美国FDA公布《药品及生物制剂包装的有关指导原则（案）》⁽¹⁵⁾，规定在上报新药认可申请（NDA）等时，必须提示包装容器标准。

1. 包装容器的种类及质量要求：我国目前常用的包装容器有玻璃瓶（管）、塑料瓶（管）、纸塑、吸塑、铝塑水泡眼及铝箔等。

①玻璃瓶（管）：使用前必须用饮用水刷洗干净，最后用纯水冲洗并经高温灭菌干燥，清洁贮存。贮存时间不超过3天，否则应重洗。

②塑料瓶（管）：质轻、耐震，不易破碎，又便于运输，目前使用日趋广泛。塑料瓶（管）的材质应无毒，透气透湿性较小，瓶塞应严密，内部清洁干燥，如聚丙烯、低压聚乙烯等制品。

③铝塑包装材料：要求厚薄均匀，无砂眼、无污染油腻，制成单片剂量包装方便使用，且防潮性能良好。

无论用什么包装材料，凡直接接触药品的内包装材料均应采取适当的方法清洁灭菌、干燥及密闭保存备用。

2. 包装室：应有温湿度要求。旋转式分装机和铝塑包装

机上部都应有吸尘罩，排除粉尘。

3. 对包装标签的管理：防止混药差错，必须引起重视。对所重标签的品名、规格、批号、有效期等必须认真复核。包装结束后，应准确统计标签的领用数、实用数及剩余数，剩余及报废标签按规定办法处理。

七、片剂生产的设备进展

近 10 年来，国外片剂生产设备的进展是很快的，这对实施 GMP 是很有利的。新的混和/制粒设备将混和、制粒、干燥、润滑、过筛几步工序合在一台设备中完成，通称“一步造粒机”如法国 Moritz S. A 公司生产的 Tubosphere Gral，奥地利 DV. Gergily 公司生产的 Topo—Granulator 等。美国 Freund 公司和联邦德国 Glatt 公司生产的流态化制粒机 (Fluid Bed Granulator) 等设备^[16]，结构各有特色，但都有程控装置，效率高，物料损失少，交叉污染也小，有些设备已引进使用。近年来我国也试制成功流态化制粒机，三相快速搅拌制粒机等设备。

国外压片设备的进展有三个特点^[17]：一是单机产量大，如 Manesty MK IV 双转盘 75 冲压片机产量可达 10000 片/分；二是压片室全封闭防尘，或是压片机全封闭或局部封闭防尘；三是压片机配置微机，自控监测，如 Manesty 发展了四种和压片机配合的装置——压力监测器、传感器控制片重、取片样称量器及片剂取样装置，从而大大提高了片剂的产量和质量。当粉末直接压片时，一步压缩机存在成型性差、转

速慢的缺点，因而将该压缩压片机改造设计成二步、三步压缩压片机。在压制异形片时，为减少高速旋转对冲头造成损伤，研制出了倾斜滚轮式压片机。在配方中有速放性与缓释性药物粉体或互相有配合禁忌的药物时，把组分不同的粉粒体按二层或三层堆积起来压缩成型，这就是多层片。日本畑铁工所、菊水制作所均制造多层压片机。

联邦德国 Glatt 公司生产悬浮包衣机，用于细颗粒剂和片剂包薄膜衣。该机包衣时间短，又是全封闭的，所以不必担心溶媒等挥发。此外，通风式包衣装置（高速包衣机），国外早在 70 年代就已使用，功效高，既能包糖衣，又能包薄膜衣。

目前国内包装设备尚比较落后，个别厂引进有全自动控制的联合包装机，设备全封闭或局部封闭。这不但提高了包装效率，也提高了产品质量。

八、质量监控及其它

1. 片剂生产中的质量监控：对保证产品质量十分重要。在原辅料粉碎过筛、配料、制粒及干燥、压片、包衣、包装以及包装材料的处理等工序都要有质量监控点，并制订监控项目及检查要求。

2. 片剂成品的检验：除性状、含量测定、重量差异、崩解时限及卫生学等检查外，美国药典第 17 版就开始采用片剂含量均匀度的检查。如果每片中含药物较少时，仅测定平均含量，还不能反映出各片的含量差异，因此测定每片的药物

含量，把差异控制在一定范围内，以保证每片的药物含量要求。日本药典第10版采用了对洋地黄毒甙片等溶出度试验法。我国药典85版对地高辛片等也作了含量均匀度和溶出度的检查。

3. 加强清场管理工作：各生产工序更换产品批号时，要避免混批，做到机械设备、工作器具、操作场所的表面无粉尘、碎片等，各工序无上批半成品、原辅料及包装材料。各生产工序更换产品品种时，应对机械设备、操作工具、操作场所彻底清理和清洗，并经有关人员检查合格，发放清场合格证。

4. 加强原始记录：各生产工序操作人员均要及时、准确、完整和清楚地填写原始记录。每批生产成品，都应有完整的批生产记录。

为了对人民群众用药安全负责，片剂生产企业还应做好留样观察和售后服务工作，并作好记录。片剂产品销售后的销售记录，是为了一旦发现质量问题可追踪收回，也便于用户访问。

在实施《药品生产质量管理规范》(GMP)，保证片剂生产质量诸项工作中，人是最重要的，凡从事片剂生产的各类人员，必须是训练有素的，责任心强的，有一定的技术文化素质，经过考核才能上岗⁽¹⁸⁾。

参 考 文 献

- (1) 南京药学院药剂教研组编著：药剂学，北京：人民卫生出版社，1985；
667

- [2] 中华人民共和国卫生部：药品生产质量管理规范，1992
- [3] 中国医药工业公司：药品生产管理规范，1985
- [4] 中国医药工业公司：药品生产管理规范及药品生产管理规范实施指南，片剂分则，1985：124~127
- [5] Lieberman H. A et al: *Pharmaceutical Dosage Forms Vol. 1*, New York and Basel: Marcell Dekker, 1980: 152
- [6] 中国药典 1985 版，二部，1985：附录 2
- [7] 日本粉体工业协会编：造粒便览，第一版，东京：才△社书店，1975：325
- [8] 王瑄：医药设计，1982：(2) 31
- [9] 王双乐等：医药工业，1981：(6) 28
- [10] Banker G. S et al: *Modern Pharmaceutics*, New York: Dekker, 1979: 394
- [11] Rawlins E. A: *Bentley's Textbook of Pharmaceutics*, edg, London: Bailliere Tindall, 1977: 294
- [12] 侯惠民等：医药工业，1981：(6) 11
- [13] 南京药学院药剂教研组编著：药剂学，第二版，人民卫生出版社，1985：739
- [14] Banker G. S et al: *Moder Pharmaceutics*, New York: Dekker, 1979: 392
- [15] FDA: *Draft Guideline for Packaging for Human Drugs and Biologics*, Jan. 1984
- [16] 詹外华：药学通报，1981：16 (2)：42
- [17] 国家医药管理局医药技术情报所：国外医药技术进展，第一辑，1986：104
- [18] 中华人民共和国卫生部：药品生产质量管理规范，1988：1~2

注射剂生产质量与实施 GMP

注射剂（包括瓶装输液制剂）是目前国内外临床治疗中广泛使用的剂型之一。

各国药典对注射剂的质量标准都作出了严格的规定。注射剂必须无菌，也就是不应含有任何活的微生物，是注射剂一个极重要的质量指标。因此，在注射剂整个生产过程中必须十分重视避菌和无菌的生产质量。然而，我国有少数制药企业，由于种种原因所生产的注射剂尚带有活的微生物。这样的注射剂注入病人体内，轻则引起局部炎症，重则引起全身感染，加重病情，甚至死亡。近些年来由于使用了带菌的注射剂导致病人死亡的事故有所发生。这就不得不引起各制药企业的高度重视。为此，本文主要参照我国卫生部发布的《药品生产质量管理规范》(GMP)⁽¹⁾及医药工业管理部门规定的《药品生产管理规范》⁽²⁾的要求，扼要论述保证注射剂无菌质量的方法措施。

一、注射剂质量与 GMP 的关系

如何保证注射剂的无菌质量要求？根据 GMP 的观点，对注射剂整个生产过程中的有关人员、厂房设施、工艺方法、原辅料和包装材料、卫生条件、质量监控和售后服务等各个环节作出最低要求的规定是很重要的。因为药品质量的涵义是指生产全过程的质量，不只是最终产品经检验出来的质量。注