

全国高等医药院校实训教材

制药工程实训

主 编 周长征

北京大学医学出版社

全国高等医药院校实训教材

制药工程实训

主 编 周长征

副主编 (按姓氏笔画排序)

王海凌 谷民举 韩相宁

编 者 (按姓氏笔画排序)

马 山 辛义周 辛春红

张红萌 康怀兴

北京大学医学出版社

ZHIYAO GONGCHENG SHIXUN

图书在版编目 (CIP) 数据

制药工程实训/周长征主编. —北京:
北京大学医学出版社, 2011. 4
ISBN 978-7-5659-0145-4

I. ①制… II. ①周… III. ①制药工业—化学工程
IV. ①TQ46

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2011) 第 048291 号

制药工程实训

主 编: 周长征

出版发行: 北京大学医学出版社 (电话: 010-82802230)

地 址: (100191) 北京市海淀区学院路 38 号 北京大学医学部院内

网 址: <http://www.pumpress.com.cn>

E - mail: booksale@bjmu.edu.cn

印 刷: 莱芜市圣龙印务有限责任公司

经 销: 新华书店

责任编辑: 陈 碧 责任校对: 金彤文 责任印制: 张京生

开 本: 787mm×1092mm 1/16 印张: 12 字数: 304 千字

版 次: 2011 年 4 月第 1 版 2011 年 4 月第 1 次印刷 印数: 1 - 3000 册

书 号: ISBN 978-7-5659-0145-4

定 价: 20.00 元

版权所有, 违者必究

(凡属质量问题请与本社发行部联系退换)

前 言

药学专业相关课程侧重实践操作技能，目前我国许多大学和职业教育学院的教学设施还不足以使学生对药厂车间的布置及各种制药设备的操作达到一种熟练的程度，存在的问题主要有：①教学中对《药品生产质量管理规范》（GMP）如何指导医药工业洁净厂房的设计往往难以理解和把握，两者联系不够；②实验设施不完善，学生对药厂的制药设备得不到整体性认识，对较复杂的设备也不能熟练操作；③理论教学内容量大，难以理解，特别是有些机械设备和制药车间不能全部操作或观看；④实施 GMP 管理的制药企业，由于企业机密和管理方面的原因，一般不欢迎学生参观和实践。因此，很多情况下，学生到企业实地学习，只能浮光掠影地参观一些厂区、设施的布局以及一些无关紧要的工艺流程，基本不可能进入车间的核心区域，更不可能实地操作，达不到学校的培养目标。

另外，药学相关专业的实践教学现状是每一种制剂的教学相对分散、实验独立进行，没有形成一个完整的链锁，体现不出各种剂型在药厂车间生产中的连贯性，对制药设备的认识和使用只是流于形式，不能形成一个工程学的意识，较难适应制药企业对制药工程的需求。特别是中药制剂，它不是一个独立的单元操作，是由若干个单元操作组成的，也就是说由原料——中间体——成品，不是如化学药物一样由中间体直接生产出产品，它包括了中药材的前处理、提取、制剂、包装、质量检验等工序，这就包含了中药制药工程的全貌。

针对以上情况，加大药学相关专业学生的实训是非常必要的。学生在工程训练中心以工程的手段完整地完制制厂特别是中药厂的基本生产流程操作培训，实现制剂的全部工作，有利于实现真正意义上的制药工程。

本实训以《药品生产质量管理规范（2010 年修订）》为指导，内容包括对 GMP 的认识、药品生产过程实施 GMP 的有关文件、确认与验证、制剂车间的管理、制药工艺用水的制备操作等。具体制剂选用《中华人民共和国药典（2010 年版）》一部的五种中药制剂：六味地黄丸、感冒清热颗粒、安神胶囊、健胃消食片、银黄口服液，以及《国家中成药标准汇编·眼科耳鼻喉科皮肤科分册》收录的咽立爽口含滴丸等，涵盖了常用的剂型，以大生产的形式进行工程设计、实验设计、成品生产，并进行质量控制。学生在制药工程训练中心严格按照 GMP 的要求，从换鞋、更衣、净化消毒进入车间，到中药材的前处理、提取、精制、浓缩，再到制剂、内包装、外包装、成品检验，完全模拟制药厂的操作。

本教材适用于药学、中药学、制药工程等专业的学生在中药制剂方面的技能训练，也适用于制药企业职工的培训。在本书的编写过程中，王劲、孙运峰、付信宝、孙洪梅、王冠杰、张佩、张丽给予了大量帮助，在此表示感谢。由于作者水平有限，不足之处在所难免，望读者批评指正。

目 录

第一章 绪论	1
第一节 药品与药品生产质量管理规范	1
第二节 药品生产过程实施 GMP 的有关文件	9
第二章 确认与验证	11
第一节 概述	11
第二节 粉碎、筛分、混合机械的验证	15
第三节 固体制剂机械的验证	19
第四节 液体制剂机械的验证	22
第三章 制剂车间的管理	24
第一节 人员管理	24
第二节 厂房管理	26
第三节 物料、器具管理	31
第四节 生产管理	33
第五节 安全、卫生管理	39
第四章 制药工艺用水的制备与操作	44
第一节 概述	44
第二节 水系统的设计和验证	46
第三节 纯化水生产工艺和操作	51
第五章 中药前处理、提取、分离、蒸发、干燥工艺与操作	57
第一节 中药前处理	57
第二节 中药的提取、分离和蒸发	63
第三节 中药浸膏的干燥	66
第六章 丸剂的制备工艺与操作	70
第一节 丸剂制备与操作	72
第二节 实训	74
第七章 滴丸剂的制备工艺与操作	82
第一节 滴丸的制备与操作	83
第二节 实训	85
第八章 颗粒剂的制备工艺与操作	93
第一节 颗粒剂的制备与操作	94
第二节 实训	98
第九章 胶囊剂的制备工艺与操作	108
第一节 胶囊剂的制备与操作	108
第二节 实训	111

第十章 片剂的制备工艺与操作	119
第一节 片剂的制备与操作.....	120
第二节 实训.....	126
第十一章 口服液体制剂的制备工艺与操作	134
第一节 口服液体制剂的制备与操作.....	134
第二节 实训.....	139
附录 1 药品生产质量管理规范（2010 年修订）	149
附录 2 中药制剂药品生产质量管理规范	182

第一章 绪 论

第一节 药品与药品生产质量管理规范

一、药品与药品质量

根据《中华人民共和国药品管理法》第一百零二条关于药品的定义：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、用法和用量的物质，包括中药材、中药饮片、中成药、化学原料药及其制剂、抗生素、生化药品、放射性药品、血清、疫苗、血液制品和诊断药品等。

从使用对象上说：药品是以人为使用对象，预防、治疗、诊断人的疾病，有目的地调节人的生理功能，有规定的适用证、用法和用量要求；从使用方法上说：除外观，患者无法辨认其内在质量，许多药品需要在医生的指导下使用，而不由患者选择决定。同时，药品的使用方法、数量、时间等多种因素在很大程度上决定其使用效果，误用不仅不能“治病”，还可能“致病”，甚至危及生命安全。所以，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，也就是表现出质量极其重要性。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，以保证合格药品的应用与生产。

合格的药品必须具有：

- (1) 安全性：患者使用药品以后，不良反应小，毒副作用小。
- (2) 有效性：患者使用药品后，对疾病能够起到治疗作用。
- (3) 稳定性：药品在有效期内能够保持稳定，符合国家的规定和要求。
- (4) 均一性：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且产品检验合格的药品，方可销售、使用。

通常情况下，在药物上市和经济学评价中有四个门槛，即安全、有效、质量、经济。其中，质量是最基础的指标和保证。药品生产是指将原料加工制备成能供医疗应用的形式的过程。药品生产是一个十分复杂的过程，从原料进厂到成品被制造出来并出厂，涉及许多生产和管理环节，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，必须在药品生产的全过程进行控制和管理。

伴随着医药产业的发展，药品质量安全越来越为社会各界所关注，已成为医药行业反映比较集中的头等问题。近年来，经过政府和企业的不懈努力，我国制药企业在提高药品质量上取得了一定成效，尤其在 GMP 的推广与认证制度、提高药品质量、增强我国制药企业全球竞争力方面做出了卓越的贡献。

从以下几个方面保障药品质量，防止潜在的质量风险：

- (1) 把握好药材的来源，不使用假冒、劣质药材，能够保障药物中的有效成分及其含量，是生产合格药品的前提。

(2) 严格控制卫生条件,建设优质的生产车间。从厂房的选址、设计到卫生细节的监管,是保证药品不被污染的基础。

(3) 使用高水准的生产设备、生产工艺和操作流程。多采用机械化自动生产,减少人为接触,设计科学合理的生产布局,是保证药品质量的必要条件。

(4) 员工须经过严格的培训,提高综合素质,懂得药品相关行业的规定,有相关经验。

(5) 建立科学、完善的监督体制。

(6) 建立严格的检验部门,把好药品出厂的最后一道关,是决定药品质量的直接条件。

对于提升药品质量来说,药品生产质量管理规范(GMP)的修订无疑是一个契机。与国际接轨的新版 GMP 对企业提出了更高的要求,也将成为行业结构调整及健康发展的助推器和加速器。

二、GMP 简介

(一) GMP 的产生

GMP 是英文“Good Manufacturing Practice”的缩写。中文译为“药品生产质量管理规范”。《药品生产质量管理规范》是药品生产和质量管理的基本准则,适用于药品制剂生产的全过程和原料药生产中影响成品质量的关键工序。大力推行 GMP,是为了最大限度地避免药品生产过程中的污染和交叉污染,降低各种差错的发生,是提高药品质量的重要措施。

(二) 我国 GMP 的推进过程

世界卫生组织于 20 世纪 60 年代中期开始组织制定药品 GMP,我国则从 20 世纪 80 年代开始推行。1982 年,我国医药工业公司参照一些先进国家的 GMP 制定了《药品生产管理规范》(试行稿),并开始在一些制药企业试行。

1988 年,根据《药品管理法》,卫生部颁布了我国第一部《药品生产质量管理规范(1988 年版)》,作为正式法规执行。1992 年,卫生部又对《药品生产质量管理规范(1988 年版)》进行修订,颁布了《药品生产质量管理规范(1992 年修订)》。1998 年,国家药品监督管理局总结了几年来实施 GMP 的情况,对 1992 年修订的 GMP 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)》,并于 1999 年 8 月 1 日起施行。

到 1999 年底,我国血液制品生产企业全部通过 GMP 认证;2000 年底,粉针剂、大容量注射剂实现全部在符合 GMP 的条件下生产;2002 年底,小容量注射剂药品实现全部在符合 GMP 的条件下生产。通过一系列强有力的监督管理措施,我国顺利实现了从 2004 年 7 月 1 日起所有的药品制剂和原料药均须在符合 GMP 的条件下生产的目标,未通过认证的企业全部停产。

通过实施 GMP,我国药品生产企业的生产环境和生产条件发生了根本性转变,制药工业的总体水平有了显著提高。药品生产秩序的逐步规范,从源头上提高了药品质量,有力地保证了人民群众用药的安全有效,同时也提高了我国制药企业及药品监督管理部门的国际声誉。

《药品生产质量管理规范(2010 年修订)》已正式对外发布,并将于 2011 年 3 月 1 日起施行。新版规范与世界卫生组织药品生产质量管理规范相一致,国家食品药品监督管理局要求现有药品企业在 5 年内达到新规标准,否则停产。本次实施的新版 GMP 目的就是在原则上与国际标准接轨,这样才能使得国内生产的医药产品更容易获得国外认可,利于国内医药企业产品的出口。

(三) GMP 的主要内容

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。

GMP 的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 适用于药品生产的全过程、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,药品生产企业要有:合适的生产厂房、设施、设备;合适的原、辅料和包装材料;经过验证的生产方法和生产工艺;训练有素的生产人员、管理人员;完善的售后服务;严格的管理制度。

新版 GMP 共 14 章 313 条,修订的主要特点包括:加强药品生产企业的药品生产质量管理体系建设,细化对构建实用、有效质量管理体系的要求,强化药品生产关键环节的控制和管理,以促进企业质量管理水平的提高;全面强化从业人员的素质要求,如明确药品生产企业的关健人员,包括企业负责人、生产管理负责人、质量管理负责人、质量授权人等,必须具有的资质和应履行的职责;细化操作规程、生产记录等文件管理规定,增加指导性和可操作性;在药品安全保障措施方面,还引入质量风险管理概念;在原料和辅料采购、生产工艺变更、操作中的偏差处理、发现问题的调查和纠正、上市后药品质量的监控等方面,增加了供应商审计、变更控制、纠正和预防措施、产品质量回顾分析等新制度和措施,对各个环节可能出现的风险进行管理和控制,主动防范质量事故的发生。

新版 GMP 对无菌生产的要求大幅提高。具体而言,包括环境控制与国际要求达到基本一致;对层流、关键操作控制区采用国际通用分区和控制标准;将先进的隔离操作技术、吹灌封技术首次列入规范,对无菌保证水平、无菌检查等提出详细和具体的要求;在无菌验证的要求上与国际上完全保持一致。自 2011 年 3 月 1 日起,新建药品生产企业、药品生产企业新建(改、扩建)车间应符合新版 GMP 的要求。对现有药品生产企业将给予不超过 5 年的过渡期,并规定其依据产品风险程度,按类别分阶段达到新版 GMP 的要求。

三、制剂生产与 GMP

(一) GMP 对厂房与设施、设备的要求

厂房的选址、设计、布局、建造、改造和维护必须符合药品生产的要求,应当能够最大限度地避免污染、交叉污染、混淆和差错,便于清洁、操作和维护。应当根据厂房及生产防护措施综合考虑选址,厂房所处的环境应当能够最大限度地降低物料或产品遭受污染的风险。

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的间距宜在 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

局和设置,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 为降低污染和交叉污染的风险,厂房、生产设施和设备应当根据所生产药品的特性、工艺流程及相应洁净度级别要求合理设计、布局和使用。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,包括原料暂存室(区)、称量室、备料室,中间品、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 2.7 米左右。

(3) 在满足工艺条件的前提下,洁净级别高低不同的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 10Pa,洁净室(区)与室外大气的静压差应大于 10 Pa,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,也就是说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,具体要求有:

(1) 设备的设计、选型、安装、改造和维护必须符合预定用途,应当尽可能降低产生污染、交叉污染、混淆和差错的风险,便于操作、清洁、维护以及必要时进行的消毒或灭菌。

(2) 生产设备不得对药品质量产生任何不利影响。与药品直接接触的生产设备表面应当平整、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) 生产中发生尘量大的设备(如粉碎、过筛、混合、干燥、制粒、包衣等设备)应设计或选用自身除尘能力强、密封性能好的设备,必要时局部加设防尘、捕尘装置设施。

(4) 与药物直接接触的气体(干燥用空气、压缩空气、惰性气体)均应经过净化装置,净化后气体所含的微粒和微生物应符合空气洁净度要求,排放的气体必须滤过,出风口应有防止空气倒灌装置。

(5) 纯化水、注射用水的制备、储存和分配应能防止微生物的滋生和污染。贮罐和输送管道所选材料应无毒、耐腐蚀。管道的设计和安装应避免死角、盲管。贮罐和管道应规定清

洗、灭菌周期。

(6) 对传动机械的安装应增加防震、消音装置,改善操作环境,一般做到动态测试时,洁净室内噪声不得超过 70dB。

(7) 应当按照详细规定的操作清洁生产设备。清洁的操作应当规定具体而完整的清洁方法、清洁用设备或工具、清洁剂的名称和配制方法、去除前一批次标识的方法、保护已清洁设备在使用前免受污染的方法、已清洁设备最长的保存时限、使用前检查设备清洁状况的方法,使操作者能以可重现的、有效的方式对各类设备进行清洁。

如需拆装设备,还应当规定设备拆装的顺序和方法;如需对设备消毒或灭菌,还应当规定消毒或灭菌的具体方法、消毒剂的名称和配制方法。必要时,还应当规定设备生产结束至清洁前所允许的最长间隔时限。

(8) 主要固定管道应当标明内容物名称和流向。

(9) 凡生产、加工、包装下列特殊药品的设备必须专用:①青霉素类等高致敏性药品;②避孕药品;③ β -内酰胺结构类药品;④放射性药品;⑤卡介苗和卷曲霉素;⑥激素类、抗肿瘤类化学药品应避免与其他药品使用同一设备,不可避免时,应采用有效的防护措施和必要的验证;⑦生物制品生产过程中,使用某些特定活生物体阶段,要求设备专用;⑧芽孢菌操作直至灭活过程完成之前必须使用专用设备;⑨以人血、人血浆或动物脏器、组织为原料生产的制品;⑩毒性药材和重金属矿物药材。

(10) 制药设备安装、保养操作,不得影响生产及质量(包括距离、位置、设备控制台的设计等应符合人体工程学原理)。

(11) 制药设备应定期进行清洗、消毒、灭菌,清洗、消毒、灭菌过程及检查应有记录并予以保存。无菌设备的清洗,尤其是直接接触药品的部位必须灭菌,并标明灭菌日期,必要时要进行微生物学检验。经灭菌的设备应在三天内使用。某些可移动的设备可移到清洗区进行清洗、灭菌。同一设备连续加工同一无菌产品时,每批之间要清洗灭菌;同一设备加工同一非灭菌产品时,至少每周或每生产三批后要按清洗规程全面清洗一次。

(12) 设备的管理:药品生产企业必须配备专职或兼职设备管理人员,负责设备的基础管理工作,建立、健全相应的设备管理制度。①所有设备、仪器仪表、衡器必须登记造册,内容包括生产厂家、型号、规格、生产能力、技术资料(说明书,设备图纸,装配图,易损件,备品清单)。②应建立动力管理制度,对所有管线、隐蔽工程绘制动力系统图,并有专人负责管理。③设备、仪器的使用,应指定专人制定标准操作规程(SOP)及安全注意事项,操作人员需经培训、考核,考核合格后方可操作设备。④要制定设备保养、检修规程(包括维修保养职责、检查内容、保养方法、计划、记录等),检查设备润滑情况,确保设备处于完好状态,做到无跑、冒、滴、漏。⑤保养、检修的记录应建立档案并由专人管理,设备安装、维护、检修的操作不得影响产品的质量。⑥不合格的设备如有可能应搬出生产区,未搬出前应有明显标志。

制剂生产的设施与设备应定期进行验证,以确保生产设施与设备始终能生产出符合预定质量要求的产品。

(二) GMP 对生产卫生的要求

“卫生”在 GMP 中是指生产过程中使用的物料和产品以及生产过程保持洁净。包括:环境卫生、工艺卫生、人员卫生。

实施 GMP 的根本目的就是为了防止差错、混淆、污染和交叉污染,保证药品质量。在

GMP 中, 可以认为“当一个药品中存在有不需要的物质或当这些物质的含量超过规定限度时, 这个药品受到了污染”。根据污染来源不同, 可将其分为尘埃污染、微生物污染、遗留物污染。

尘埃污染是指产品因混入其他尘粒变得不纯净, 包括尘埃、污物、棉绒、纤维及人体身上脱落的皮屑、头发等。

微生物污染是指由微生物及其代谢物所引起的污染。

遗留物污染是指生产中使用设施设备、器具、仪器等清洁不彻底致使上次生产的遗留物对药品生产造成污染。

无论是以上哪一种污染, 都是需要通过一定介质进行传播, 主要是:

(1) 空气: 空气中含有尘埃, 进入生产过程的每个角落, 对产品产生污染。

(2) 水: 水是制药过程不可缺少的物质, 又是微生物生存的必需物质, 由于水来源不同、处理不当、输送等对产品造成污染。

(3) 表面: 生产过程使用的各种设施、设备、器具、仪器等存在表面。

(4) 人员: 人是药品生产的操作者, 每天生产操作必须进入洁净操作间, 对各生产设施设备、器具、仪器进行操作及使用, 人本身就是一个带菌体和微粒产生源, 所以人是污染最主要的传播媒介。

生产操作间卫生 生产操作间应保持清洁, 并针对各洁净级别的具体要求制订相应清洁标准。所用清洁剂及消毒剂应经过质量保证部门确认, 清洁及消毒频率应能保证相应级别室的卫生环境要求, 清洁和消毒可靠性应进行必要验证。

(1) 进入有洁净级别要求的操作间的空气应经过净化, GMP 附录对药品生产厂房的洁净级别要求作出了明确规定。药品生产洁净室(区)的空气洁净度划分为四个级别(表 1-1 和 1-2), 洁净室环境应定期监测, 监测点一般设在洁净级别不同的相邻室、有洁净级别要求和没有洁净级别要求的室外、根据工艺要求对药品质量有影响的关键岗位, 并定期对空气滤过器进行清洁(表 1-3), 确保空气洁净度符合生产要求。各种药品生产环境对应的空气洁净度级别见表 1-4、表 1-5。

表 1-1 洁净室(区)的空气洁净度级别

洁净度级别	悬浮粒子最大允许数/立方米			
	静态		动态 ^①	
	$\geq 0.5\mu\text{m}$	$\geq 5\mu\text{m}^{\text{②}}$	$\geq 0.5\mu\text{m}$	$\geq 5\mu\text{m}$
A 级 ^①	3520	20	3520	20
B 级	3520	29	352 000	2900
C 级	352 000	2900	3 520 000	29 000
D 级	3 520 000	29 000	不作规定	不作规定

注: ^①为了确定 A 级区的级别, 每个采样点的采样量不得少于 1m^3 。A 级区空气尘埃粒子的级别为 ISO 4.8, 以 $\geq 0.5\mu\text{m}$ 的尘埃粒子为限度标准。B 级区(静态)的空气尘埃粒子的级别为 ISO 5, 同时包括表中两种粒径的尘埃粒子。对于 C 级区(静态和动态)而言, 空气尘埃粒子的级别分别为 ISO 7 和 ISO 8。对于 D 级区(静态)空气尘埃粒子的级别为 ISO 8。测试方法可参照 ISO14644-1。

^②在确认级别时, 应使用采样管较短的便携式尘埃粒子计数器, 以避免在远程采样系统长的采样管中 $\geq 5.0\mu\text{m}$ 尘粒的沉降。在单向流系统中, 应采用等动力学的取样头。

^③可在常规操作、培养基模拟灌装过程中进行测试, 证明达到了动态的级别, 但培养基模拟试验要求在“最差状况”下进行动态测试。

表 1-2 洁净区微生物监测的动态标准^①

级别	浮游菌 cfu/m ³	沉降菌 (φ90mm) cfu/4h ^②	表面微生物	
			接触碟 (φ55mm) cfu/碟	5 指手套 cfu/手套
A 级	<1	<1	<1	<1
B 级	10	5	5	5
C 级	100	50	25	—
D 级	200	100	50	—

注:①表中各数值均为平均值。

②单个沉降碟的暴露时间可以少于 4h, 同一位置可使用多个沉降碟连续进行监测并累积计数。

表 1-3 空气过滤器清洗更换周期表 (两班生产情况下)

空气洁净度级别	初效空气过滤器 ^①	中效空气过滤器 ^①	高效空气过滤器 ^①
A	每周	每月	发现下列情况应更换:
B	每周	每两个月	1. 气流速度降到最低速度, 更换初、中效过滤器也不见效;
C	每月	每三个月	2. 出风量为原风量的 70%;
D	每月	每三个月	3. 出现无法修补的渗漏;
			4. 一般情况下 1~2 年更换一次

注:①在污染大的情况下应缩短空气过滤器更换周期。

表 1-4 非无菌药品及原料药生产环境的空气洁净度级别

药品种类	洁净级别	
栓剂	除直肠用药外的腔道用药	暴露工序: C 级
	直肠用药	暴露工序: D 级
口服液体药品	非最终灭菌	暴露工序: C 级
	最终灭菌	暴露工序: D 级
外用药品	深部组织创伤和大面积体表创面用药	暴露工序: C 级
	表皮用药	暴露工序: D 级
眼用药品	供角膜创伤或手术用滴眼剂	暴露工序: B 级
	一般眼用药品	暴露工序: C 级
口服固体药品		暴露工序: D 级
原料药	药品标准中有无菌检查要求	局部 A 级
	其他原料药	D 级

表 1-5 无菌药品及生物制品生产环境的空气洁净度级别

药品种类	洁净度级别	
可灭菌小容量注射液 ($<50\text{ml}$)	浓配、粗滤	C 级
	稀配、精滤、灌装	B 级
可灭菌大容量注射液 ($>50\text{ml}$)	浓配	C 级
	稀配、滤过	非密闭系统: B 级 密闭系统: C 级
	灌装	局部 A 级
非最终灭菌的无菌药品 及生物制品	配液	不需除菌滤过: 局部 A 级
	灌装、分装, 冻干、压塞	需除菌滤过: B 级 局部 A 级
		局部 A 级
	轧盖	C 级

(2) 工作场所的墙壁、地面、天花板、桌椅、设备及其他操作工具表面应进行清洁和消毒, 清洁频率取决于该区卫生级别及生产活动情况, 根据环境监测结果确定清洁次数及根据实际情况做出适当调整 (表 1-6)。

表 1-6 工作场所清洁次数

A 级	至少每天 1 次或更换产品前对地板、墙面、设备和内窗进行清洁; 至少每月 1 次墙面清洁; 至少每年 4 次进行全面清洁
B 级	至少每天 1 次或更换品种前对地板、洗涤盆和水池进行清洁; 至少每周或更换品种前对墙面、设备和内窗进行清洁; 至少每个月进行 1 次全面清洁
C 级/D 级	至少每天 1 次或更换品种前对地板、洗涤盆和水池进行清洁; 至少每个月或更换品种前对墙面、设备和内窗进行清洁; 至少每年进行 1 次全面清洁
附注: 全面清洁内容 除日常清洁项目外, 增加清洁空调系统进、出风口	

(3) 洁具和清洁剂: 每个清洁区配备各自的清洁设备, 清洁设备应贮藏在有规定洁净级别的专用房间, 房间应位于相应级别洁净区内并有明显标记。进入洁净区的清洁用具均需进行灭菌, 清洁用具应按规定进行清洗、消毒, 一般做到: ①B 级/C 级: 每次用清洁剂洗涤、干燥、消毒后装好备用; ②A 级: 每次用清洁剂洗涤、干燥、高压灭菌包装好备用。

消毒是指用物理或化学等方法杀灭物体上或介质中的病原微生物的繁殖体的过程。消毒剂是指用于消毒的化学药品。

厂房、设备、器具选用消毒剂原则: ①使用条件下高效、低毒、无腐蚀性、无特殊臭味和颜色; ②不对设备、物料产生污染; ③消毒浓度下, 易溶或混溶于水, 与其他消毒剂无配伍禁忌; ④能保障使用者安全与健康; ⑤价廉, 来源广。

使用消毒剂应注意: ①消毒剂浓度与实际消毒效果密切相关, 应按规定准确配制; ②稀释的消毒剂应存放于洁净容器内, 储存时间不应超过储存期; ③A 级洁净室及无菌操作室内应使用无菌消毒剂及清洁剂; ④为避免产生耐药菌株, 保证消毒灭菌效果, 应定期更换消毒剂品种; ⑤定期对消毒剂的消毒效果进行验证。

第二节 药品生产过程实施 GMP 的有关文件

一、标准操作规程 (SOP)

1. 标准操作规程 (SOP) 的定义 SOP 是标准操作规程或标准操作程序的缩写, 经批准用来指导设备操作、维护与清洁、验证、环境控制、取样和检验等药品生产活动的通用性文件。

2. 分类

(1) 生产操作 SOP, 描述产品制造过程中与各工序实际操作有关的详细、具体的工作, 这类文件主要由生产车间起草编写。车间生产操作 SOP 具体称为工序生产操作规程和工序清场操作规程, 前者包括岗位操作法和岗位 SOP 两方面的内容。

(2) 检验操作 SOP, 描述原料、辅料、包装材料、工艺用水、中间品、成品检验过程中有关的详细、具体的工作。在文件体系中, 这类文件主要由质量检验部门起草编写。

(3) 设备操作 SOP, 描述生产、检验仪器设备的使用方法和步骤、注意事项等, 这类文件主要由设备部门起草编写。

(4) 设备维修保养 SOP, 描述生产、检验仪器设备的维护保养方法、程序、维护保养校验时间和频次、所使用的润滑剂等, 由设备部门起草编写。设备操作 SOP 和设备维修保养 SOP 在文件中可统称为仪器设备的使用和维修保养操作规程。

(5) 环境监测和质量监控 SOP, 描述洁净室 (区) 温度、湿度、风量、风速、空气压力、尘埃粒子、沉降菌监测方法、所要达到的标准、监测位置和频次以及质量保证部对于药品生产各个环节如物料、生产各工序的监控方法和程序。由质量保证部起草编写。

(6) 清洁 SOP, 描述各种设备设施、容器具的清洁方法和程序、所要达到的标准、间隔时间、使用的清洁剂或消毒剂, 清洁工具的清洁方法和存放地点, 以保证产品在生产和检验过程中不被污染或混淆。在文件体系中, 这类文件主要由管理文件的实施部门起草编写。

3. SOP 的编写原则 所有记录在与生产有关的制造、检验文件中的操作均以 SOP 的形式描述。对 SOP 每一个步骤的表述应清晰、简明、准确, 同时, 要求文件形式完整, 所有的 SOP 类文件必须保持一致性。SOP 的编制人员必须是熟悉所描述程序的技术人员或管理人员, SOP 编写完成后必须经各个相关部门或相关操作者讨论后, 经该部门负责人审核、各主管副总经理批准后才能颁布执行。

4. SOP 的格式和内容 所有的标准操作规程均采用统一的编写格式。

每个 SOP 均需要带有如下标题的部分: ①目的: 解释本 SOP 的目的和主题内容; ②范围: 说明本 SOP 主要适用于哪些产品和 (或) 岗位; ③职责: SOP 中负责操作的责任人, 或与执行过程组织有关的管理责任人; ④操作步骤/操作指示/要求内容: 这是 SOP 的主体内容, 生产操作 SOP 和清洁操作 SOP 应在此详细说明具体的操作步骤、方法、技术指标、注意事项等, 在具体编写时可根据具体情况把这一项分解成各具体单元内容的若干小项, 以便清楚地描述整个过程。检验操作 SOP 应说明所用仪器、试药、原理、方法步骤、计算公式、允许偏差、结果判定、检验操作注意事项; ⑤安全注意事项: 主要描述在 SOP 中需要注意的安全内容。

5. SOP 的审核、批准和管理 本项目描述本文件是由何人、何时进行的审核和批准

工作。通常每个 SOP 都要由本部门的部长审核，最后经公司主管该项工作的副总经理签字批准，以保证该文件符合国家法规和公司内部已经建立的制度和文件。

质量保证部负责全公司 SOP 文件的管理，负责 SOP 的保存、分发和修订管理。当 SOP 中涉及到影响其正确使用的因素如工艺操作和质量控制方法发生变更时，SOP 要随着改变。否则，每两年更新一次。本处所指的颁发部门即为 SOP 的管理部门。分发部门是指与本 SOP 的实施和管理有关的部门，这些部门将得到由质量保证部拷贝的正式复印件。

二、生产过程中的主要标准文件

生产过程中的主要标准文件有生产工艺规程、岗位操作法和标准操作规程（SOP）等。

1. 生产工艺规程 生产工艺规程规定为生产一定数量成品所需起始原料和包装材料的数量，以及工艺、加工说明、注意事项，包括生产过程中控制的一个或一套文件。内容包括：品名，剂型，处方，生产工艺的操作要求，中间品，成品的质量标准和技术参数及储存的注意事项，理论收得率、收得率和实际收得率的计算方法、成品的容器，包装材料的要求等。制订生产工艺规程的目的是为了药品生产各部门提供必须共同遵守的技术准则，确保每批药品尽可能与原设计一致，且在有效期内保持规定的质量。

2. 岗位操作法 岗位操作法是对各具体生产操作岗位的生产操作、技术、质量等方面所作的进一步详细要求，是生产工艺规程的具体体现。具体包括：生产操作法，重点操作复核、复查，半成品质量标准及控制规定，安全防火和劳动保护，异常情况处理和报告，设备使用、维修情况，技术经济指标的计算，工艺卫生等。

3. 标准操作规程（SOP） 标准操作规程是指经批准用以指示操作的通用性文件或管理办法。是对某一项具体操作的书面指令，是组成岗位操作法的基础单元，主要是操作的方法及程序。生产标准文件不得随意更改，生产过程应严格执行。

第二章 确认与验证

第一节 概述

一、药品生产确认与验证的定义和内容

验证就是证明任何程序、生产过程、设备、物料、活动或系统确实能达到预期结果的有文件证明的一系列活动。美国食品药品监督管理局（FDA）在 1976 年提出对药品生产过程进行验证的措施，并于 1987 年发布了药品生产过程（工艺）验证总则指南。我国 1992 年版《药品生产质量管理规范》分别在灭菌设备、无菌制剂的灌装设备、自动化或程控设备等条款提出验证的规定。在 2010 年修订版中将确认与验证正式列为一章，并规定了确认与验证的内容。

药品生产企业应当确定需要进行的确认或验证工作，以证明有关操作的关键要素能够得到有效控制，确认或验证的范围和程度应当经过风险评估来确定。

企业的厂房、设施、设备和检验仪器应经过确认，采用经过验证的生产工艺、操作和检验方法进行生产、操作和检验，并保持持续的验证状态。

设计确认证明厂房、设施、设备的设计符合预定用途和本规范要求；安装确认应当证明厂房、设施、设备的建造和安装符合设计标准；运行确认应当证明厂房、设施、设备的运行符合设计标准；性能确认应当证明厂房、设施、设备在正常操作方法和工艺条件下能够持续符合标准；工艺验证应当证明一个生产工艺按照规定的工艺参数能够持续生产出符合预定用途和注册要求的产品。

采用新的生产处方或生产工艺前，验证其常规生产的适用性。生产工艺在使用规定的原、辅料和设备条件下，能够始终生产出符合预定用途和注册要求的产品。当影响产品质量的主要因素，如原料、辅料、与药品直接接触的包装材料、生产设备、生产环境（或厂房）、生产工艺、检验方法等发生变更时，进行确认或验证。必要时，应经药品监督管理部门批准。

清洁方法经过验证，证实其清洁的效果，以有效防止污染和交叉污染。清洁验证综合考虑设备使用情况、所使用的清洁剂和消毒剂、取样方法和位置以及相应的取样回收率、残留物的性质和限度、残留物检验方法的灵敏度等因素。

确认和验证不是一次性的行为。首次确认或验证后，根据产品质量回顾分析情况进行再确认或再验证。关键的生产工艺和操作定期进行再验证，确保其能够达到预期结果。

企业制订验证总计划，以文件形式说明确认与验证工作的关键信息。验证总计划或其他相关文件中应当作出规定，确保厂房、设施、设备、检验仪器、生产工艺、操作和检验方法等能够保持持续稳定。根据确认或验证的对象制订确认或验证方案，并经审核、批准。确认或验证方案应当明确职责。确认或验证按照预先确定和批准的方案实施，并有记录。确认或验证工作完成后，写出报告，并经审核、批准。确认或验证的结果和结论（包括评价和建议）有记录并存档。根据验证的结果确认工艺和操作。