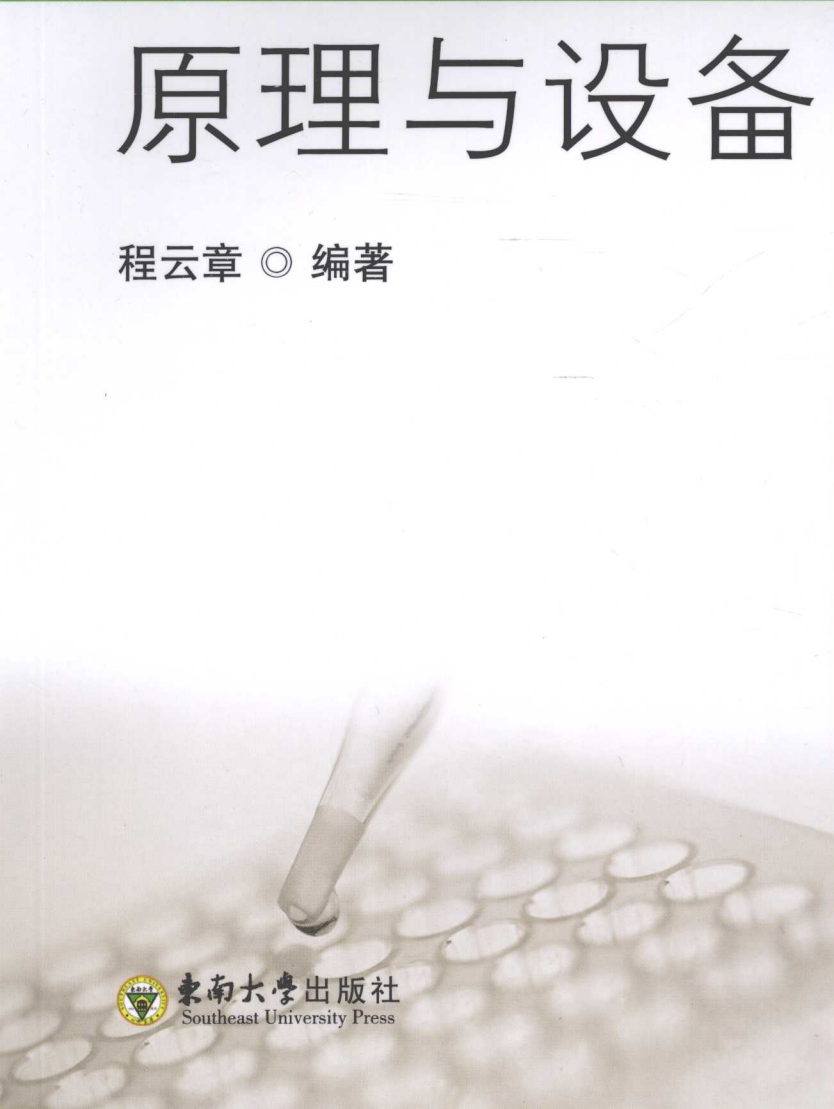


药物制剂工程

原理与设备

程云章 ◎ 编著



东南大学出版社
Southeast University Press

药物制剂工程原理与设备

程云章 编著

东南大学出版社

·南京·

内 容 提 要

本书针对药物制剂生产过程中的技术与设备作了全面系统的介绍。内容包括：药物制剂工程的基本概念，原料药反应和分离的技术与设备，药物固体颗粒的生产技术与设备，制药用水的生产技术与设备，空气净化技术与设备，干燥和灭菌的技术与设备，片剂和胶囊剂的生产技术与设备，水针剂、粉针剂和大输液的生产技术与设备，以及软膏剂、气雾剂、滴丸剂、栓剂、膜剂的生产技术与设备，并介绍了缓释和控释制剂、透皮吸收制剂、靶向制剂等新剂型的生产技术与设备。

全书内容紧密结合药物制剂生产实际和GMP的要求，突出药物制剂的工程原理与设备，系统性和实用性强。可作为高等院校药物制剂设备、制药工程、药学等各专业的教材，也可作为制药企业和制药机械企业工程技术人员的参考资料。

图书在版编目(CIP)数据

药物制剂工程原理与设备/程云章编著. —南京：
东南大学出版社，2009.9

ISBN 978-7-5641-1830-3

I. 药… II. 程… III. ①药物—制剂—理论—
高等学校—教材②制剂机械—高等学校—教材
IV. TQ460

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2009)第 157278 号

药物制剂工程原理与设备

出版发行：东南大学出版社
社 址：南京四牌楼 2 号 邮编：210096
出版人：江 汉
网 址：<http://press.seu.edu.cn>
电子邮件：press@seu.edu.cn
经 销：全国各地新华书店
印 刷：扬州鑫华印刷有限公司
开 本：787mm×1092mm 1/16
印 张：19.75
字 数：505 千字
版 次：2009 年 9 月第 1 版
印 次：2009 年 9 月第 1 次印刷
书 号：ISBN 978-7-5641-1830-3
定 价：40.00 元

本社图书若有印装质量问题，请直接与读者服务部联系。电话(传真)：025-83792328

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药物制剂生产,提升了药物制剂产品的技术含量,推动了生产过程自动化和产品质量标准化的进程。中国已加入 WTO,药物制剂的国际市场竞争要靠技术优势、规模化生产和规范化管理。药物制剂的生产涉及人员素质、厂房条件、设备设施、新药研发、材料供应、生产组织、工艺过程控制、质量监测等诸多方面,它是一个系统工程。

制剂企业是我国医药工业的主体,但其现状存在规模小、数量多、产品老、技术落后、设备陈旧、管理水平落后等现象。医药市场的竞争正从国内转向国际,落后就会被淘汰,不规范就会被关在市场门外。医药工业正面临前所未有的挑战和机遇,医药工业发展需要既懂药学又懂工程的专业技术人才。

1998年,根据教育部制定的“面向21世纪教学内容和课程体系改革”的要求,我国高等药学教育的专业设置发生了巨大变革。改革前,高等药学教育共有15个专业,改革后仅保留了药学、药物制剂和中药学3个专业,药物制剂技术与设备专业包含在药物制剂专业中。

如何规模化、规范化、标准化生产制剂产品是药物制剂工程的基本任务。药物制剂的生产,系通过一种或若干种药物原料和辅料,按药物制剂的工艺处方,经过规定的工艺流程,生产出式样美观、剂量准确、性能稳定,在临床上具有显著的医疗或保健效果,使用方便和安全可靠的药物剂型,也就是将药物原料加工成药品的生产过程。

依据药品生产的工艺过程,制药企业的生产设备一般可分为:原料药设备,如反应器、分离器等;药物固体颗粒生产设备,如粉碎机、制粒器等;制药用水生产设备,如过滤器、蒸馏器等;药物制剂设备,如压片机、胶囊机等;药物制剂包装设备,如开盒机、贴标机等;其他制药辅助设备,如空气净化设备、灭菌设备等。

本书将结合药物制剂技术与设备专业的特点及教学计划的要求,共分六章来系统阐述药物制剂工程的原理与设备。第一章绪论,主要介绍了药物制剂工程的基本概念;第二章原料药的反应与分离,主要介绍了药物制剂工程的前处理技术与设备;第三章药物制剂工程基本技术与设备,主要介绍了药物制剂固体颗粒的生产技术与设备、制药用水的生产技术与设备、空气净化设备和干燥与灭菌设备;第四章片剂与胶囊剂,主要介绍了片剂、硬胶囊剂和软胶囊剂的生产技术与设备;第五章注射剂,主要介绍了水针剂、粉针剂和大输液的生产技术与设备;第六章其他药物制剂,主要介绍了软膏剂、气雾剂、滴丸剂、栓剂、膜剂的生产技术与设备,并介绍了缓释和控释制剂、透皮吸收制剂、靶向制剂等新剂型。

通过学习,学生将基本掌握药品生产过程中的工艺技术常见设备的工作原理、结构特点及操作方法,并为下一步对制药设备的研究与设计打下良好基础。由于编写时间仓促和作者水平有限,书中不当之处恳请读者指正。

编 者

2008年6月于上海

目 录

第一章 绪论	1
第一节 课程概述	1
一、课程性质及内容	1
二、学习本课程的意义	2
第二节 药物制剂的基本特点	3
一、药物制剂的特殊性	3
二、中国药品质量管理体系	4
第三节 制药机械设备概述	11
一、制药机械设备的分类与相关标准	11
二、药物制剂设备的国内外发展动态	16
第四节 GMP 与制剂生产设备	18
一、GMP 简介	18
二、GMP 对药物制剂设备的要求	25
第二章 原料药的反应与分离	28
第一节 原料药的反应技术与设备	28
一、概述	28
二、化学反应器	29
三、生化反应器	37
第二节 原料药的分离技术与设备	52
一、概述	52
二、过滤技术与设备	52
三、离心分离技术与设备	60
四、萃取技术与设备	65
五、膜分离技术与设备	79
第三章 药物制剂工程基本技术与设备	87
第一节 固体药物原料的加工技术与设备	87
一、药物的粉碎与筛分	87
二、药物混合与造粒的技术与设备	103
第二节 制药工艺用水的制备	114
一、概述	114
二、原水预处理	115
三、药用纯化水的生产技术与设备	116

	四、注射用水的生产技术与设备	126
第三节	干燥与灭菌	130
	一、干燥技术与设备	130
	二、灭菌技术与设备	153
第四节	洁净室空气净化	166
	一、洁净室的净化标准及含尘浓度的测定	167
	二、洁净室的空气净化技术及设备	168
	三、洁净室气流组织	170
	四、洁净室基本布局及其他净化措施	172
	五、不同剂型的空气洁净度级别要求	174
第四章	片剂与胶囊剂	175
第一节	片剂的生产技术与设备	175
	一、概述	175
	二、压片机的工作原理	180
	三、单冲压片机	181
	四、旋转式多冲压片机	184
	五、其他压片机	189
	六、包衣设备	189
第二节	硬胶囊剂生产技术和设备	195
	一、概述	195
	二、硬胶囊剂的生产过程	196
	三、硬胶囊剂的生产设备	198
第三节	软胶囊剂生产工艺技术与设备	204
	一、概述	204
	二、软胶囊剂的生产过程	206
	三、软胶囊剂的生产设备	207
第五章	注射剂	213
第一节	概述	213
	一、注射剂的定义和特点	213
	二、注射剂的分类	213
	三、注射剂的质量要求	214
	四、注射剂的处方组成	214
	五、注射液等渗与等张调节	215
	六、热原	216
第二节	小容量注射剂的生产技术与设备	217
	一、小容量注射剂的生产技术	217
	二、小容量注射剂的生产设备	220

第三节	输液剂的生产技术与设备	234
	一、输液剂的生产技术	234
	二、输液剂的生产工艺设备	236
第四节	粉针剂的生产技术与设备	243
	一、概述	243
	二、无菌分装粉针剂的生产技术与制备	243
	三、冻干粉针剂的生产技术与设备	250
第六章	其他药物制剂	265
第一节	软膏剂的生产技术和设备	265
	一、软膏剂的生产技术	265
	二、软膏剂的生产设备	271
第二节	气雾剂的生产设备与技术	278
	一、概述	278
	二、气雾剂的组成	279
	三、气雾剂的制备过程	281
	四、气雾剂的质量检查	282
第三节	滴丸剂的生产技术与设备	282
	一、概述	282
	二、滴丸剂的基质与冷凝液	283
	三、滴丸剂的制备过程	283
	四、滴制过程的质量控制	284
第四节	栓剂的生产技术与设备	286
	一、概述	286
	二、栓剂的基质与其他附加剂	286
	三、栓剂的生产技术与主要设备	288
	四、栓剂的质量评定与包装	289
第五节	膜剂的生产技术与设备	290
	一、概述	290
	二、膜剂的成膜材料	291
	三、膜剂的制备方法与主要设备	292
	四、膜剂的质量检查和包装	293
第六节	药物新剂型技术	293
	一、缓释和控释制剂	294
	二、透皮吸收制剂	297
	三、靶向制剂	299
参考文献		305

第一章 绪 论

第一节 课程概述

一、课程性质及内容

药物制剂工程原理与设备是以药剂学、工程学等相关理论和技术为基础,在《药品生产质量管理规范》(GMP)等法规的指导下,研究药物制剂生产过程的一门综合性应用技术学科。本课程重点研究药物制剂工业生产的工艺技术及质量控制等理论和技术,介绍制剂生产设备的基本构造、工作原理、操作方法及注意事项等内容,具有密切结合现代化制剂生产和医疗应用实践的特点,是制药工程和制药技术专业的重要专业课程之一。

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。任何一种原料药都不能直接用于临床,必须制成一定的剂型,才能充分发挥药效。制剂生产过程是在 GMP 法规指导下涉及药品生产的各规范化操作单元有机联合作业的过程。药物制剂种类很多,不同剂型制剂的工艺路线和生产操作单元不同,相同剂型的不同品种也会因选择的工艺路线不同而使操作单元有所不同。本课程联系我国药品生产和应用的实际,参照药剂学和 GMP 的分类方法,重点阐述药物制剂生产的基本技术与设备、常规固体制剂(片剂、胶囊剂等)、常规无菌与灭菌制剂(注射剂、无菌眼用制剂等)、液体制剂(糖浆剂等)及其他剂型的工艺技术与生产设备等内容;同时介绍了缓(控)释制剂、靶向制剂等新型制剂,以便于了解现代药物制剂的成就和发展。

药物制剂设备是医药工业发展的手段和物质基础,是实施药物制剂生产和保证产品质量的关键因素。随着医药工业的发展,我国研制并引进了一批先进密闭、高效节能、自动化程度高、符合 GMP 要求的新型制剂设备。由于不同剂型制剂生产所需的设备大多不同,同一操作单元的设备选型也不尽相同,为使内容更加系统化,本课程按剂型分类,力求反映各剂型典型生产设备的结构特点、工作原理、操作方法及注意事项等。

GMP 是药品生产和质量管理的基本准则,是世界各国对药品生产全过程监督管理所采用的法定技术规范,其内容涉及人员、厂房、设备、卫生条件、起始原料、生产操作、包装和贴签、质量控制系统、自我检查、销售记录、用户意见和不良反应报告等各方面。GMP 验证是证明任何程序、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。通过验证可确认厂房是否达到设计的净化要求,设备和系统的安装运行能否达到设计要求及规定的技术指标,生产工艺条件在设计范围内是否具有可靠性和重现性等。GMP 所涉及的内容很复杂,本课程重点介绍 GMP 与药物制剂生产有关的主要内容。

以上各部分内容有机结合、相互渗透,使得本教材内容更加系统化,体现了理论与实践相结合的基本观点,具有较强的专业性和实用性。

通过本课程的学习,可以使学生树立符合 GMP 要求的整体药物制剂工程理念,学会将药剂学基本理论与工业生产实践相结合的思维方法;掌握药物制剂的基本理论和工艺技术、主要生产设备的工作原理和使用方法;提高分析和解决药物制剂生产过程中实际问题的能力,领会药厂洁净技术及 GMP 管理原则。同时还可以为制药企业培养具备一定专业知识和实践能力的实用型高级工程技术人才。

二、学习本课程的意义

高等药学院校早期在药学类专业课程设置上较少涉及《药物制剂工程原理与设备》这门课程的内容,这与我国医药行业的低水平发展有关。近年来,随着中国加入 WTO 和医药行业的发展以及国家药品 GMP 认证制度的不断推进,此课程的设置显得尤为必要。

现代工业化生产中,生产出优质合格安全有效的药品,必须具备三个要素:

① 人的素质;

② 符合 GMP 的软件,如合理的剂型、处方和工艺,合格的原辅材料,严格的管理制度等;

③ 符合 GMP 的硬件,优越的生产环境与生产条件,符合 GMP 要求的厂房、设备等。

“药物制剂工程原理与设备”这门课程的设置正是应对了第②③要素的需要。最终也是为了提高人的素质,使学生学会将药学基本理论与制药工业生产实践相结合的思维方法,掌握制药工艺流程设计、物料衡算、设备选型、车间工艺布置设计的基本方法和步骤,提高学生分析与解决工程技术实际问题的能力,领会药厂洁净技术、GMP 管理理念和原则,培养既懂得工程技术(如 GMP 车间、设备、生产等)又有药学专业知识的复合型人才。

随着社会的发展、科技的进步、人们生活水平的不断提高,对药品质量、安全性、有效性提出了更高的要求。如何确保药品质量已成为制药生产中的重点,实施 GMP 就有了其必然性。GMP 使药品生产企业有法可依,执行 GMP 是药品生产企业生存和发展的基础。1998 年,国家药品监督管理局颁布 1998 修订版《药品生产质量管理规范》,同时规定在三年内,血液制品、粉针剂、大输液、基因工程产品和小容量注射剂等剂型产品的生产要达到 GMP 要求,并通过 GMP 认证。实施 GMP 认证工作与许可证换发及年检相结合,在规定期限内未取得“药品 GMP 证书”的企业或车间,将取消其相应生产资格。

2003 年起执行的《药品生产质量管理规范认证管理办法》规定,国家药品监督管理局主管负责生产注射剂、放射性药品、国家药品监督管理局规定的生物制品企业药品 GMP 认证工作;负责进口药品 GMP 认证和国际药品贸易中药品 GMP 互认工作。省、自治区、直辖市药品监督管理局负责本行政区域内生产注射剂、放射性药品、国家药品监督管理局规定的生物制品企业药品 GMP 认证的初审工作;负责其他药品生产企业的 GMP 认证工作;已开办的药品生产企业应当在规定的期限内申请 GMP 认证,并取得药品 GMP 证书。新建、改建、扩建生产车间(生产线)或需增加认证范围的,应当按规定申请药品 GMP 认证。

加入 WTO 后,中国的制药企业正面临着前所未有的严峻挑战,医药企业享受一系列贸易及关税优惠,但也要承担相应义务。药品生产企业若没有实施 GMP,未通过 GMP 认证,

不能生产新药,产品也不能进入国际市场,医药企业就可能被拒之于GMP技术壁垒之外。实施GMP后,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,对于提高中国医药企业国际信誉,参与国际医药市场的竞争具有重要的意义。

第二节 药物制剂的基本特点

一、药物制剂的特殊性

药品具有商品的属性,药品生产不仅受到市场的调节,也要受计划的调节(如麻醉品的生产)。因此,我们必须认识到药品是特殊的商品,不能像对待一般商品一样对待药品。

药品质量,关系到人的生命安全,只有严格药品管理才是对国家和人民负责。可以从表1-1中的几个方面认识药品的特殊性。

表 1-1 药品的特殊性特征

序号	药品的特征	说 明
1	药品种类的复杂性	目前世界上有药物 2 万余种。中国有中药制剂 5 100 多种,西药制剂 4 000 余种,共有各种药物制剂近万种,中药材 5 000 余种。为节约开支,必须有重点地从种类繁杂的药物中遴选出基本用药。中国从 1997 年 4 月起始历时 8 个月,调整 27 类 740 种为基本用药。其特点是疗效确切、适合国情、质量稳定、使用方便、毒副作用小,价格低廉
2	药品使用的专属性	药品作为防病治病、健康保健的有力武器,大部分需要在医师和药师的严格指导下使用,这与其他商品有着明显的区别。中国从 2000 年 1 月 1 日推行药品分类管理制度,对处方药(Prescription Drugs)和非处方药(Over The Counter Drugs)采取不同的管理模式。处方药的使用必须凭执业医师开具的处方才能购买,并要在执业药师指导下使病人合理选择用药,才能更好地监控药品的不良反应
3	药品本身的两重性	药物进入人体内,本身具有治疗疾病的作用,同时也存在着毒副作用,药品使用不当也会害人。药理学上的药物具有两重性,是指防病治病的同时,也会产生某些不良反应,如毒性反应、后遗反应、继发性反应、特异反应、耐受与成瘾性、致畸作用等。某聋哑学校 1 168 名学生中 82.58% 是因用药不当造成的残疾
4	药品质量的隐蔽性	药品质量的检查,需要由药品检验机构的专业技术人员采用特殊的仪器、设备和方法,依照法定的标准进行测试。人们很难用肉眼去识别药品质量的优劣,这给药品质量鉴别增加了很大的难度,造成了药品质量的隐蔽性。药品只有合格和不合格之分,《药品管理法》规定,所有不合格药品不准出厂、不准销售、不准使用
5	药品检验的局限性	药品检验是破坏性的,不能实施每品必检,只能按生产批次随机抽取少量样品进行检验,依此结果代表整批药品的质量。因此,不仅要为原料、中间体和成品进行检验,而且要对生产全过程进行监督检查。药品管理法规定药品的生产、经营企业和医院制剂室都要有自己的药品检验机构,这样才能在药品的产、供、用三个环节上把关

续表

序号	药品的特征	说 明
6	药品审批的科学性	不按科学规律办事,不严格执行新药审批制度,滥产滥制药品就会威胁人们的生命安全。世界卫生组织(WHO)自1968年开始对各国药品不良反应信息进行系统的收集。中国自1999年5月1日起施行《新药审批办法》,新药的研究内容包括工艺路线、质量标准、临床前药理及临床研究。新药试产期内,生产单位继续考查药品质量和稳定性,临床实验单位要继续观察新药的疗效和毒副作用;药检部门要经常抽查,发现问题及时报告。2002年12月1日施行的国家《药品注册管理办法》对新药研制、生产作出更加严格的规定
7	药品使用的时效性	药品的时效性,要求医药生产、经营和使用部门,要有适当的储备,只能药等病,不能病等药。中国实行的是中央与省级两级医药储备制度。国家药典规定一些药品是有失效期的,在规定期限内药效必须予以保证。药品商品经营企业应遵守《药品经营质量管理规范》(GSP)的要求,做到管理科学化
8	药品生产的规范性	药品质量不是检验出来的,而是设计和生产出来的。药品生产的基本条件,如人员、厂房、环境、设备、卫生、质量管理、生产操作、标准等,都有严格的要求。从原料到销售的全过程中的各个环节都要进行严格的管理与控制,只有把产品的检验与生产过程的管理结合起来,才能确保药品质量
9	药品效益的无价性	“黄金有价药无价”,是指药品的社会效益,也包括经济效益。科学不承认,实际也不存在包治百病的特效药,如对腹泻患者,人参、鹿茸就不能使用,几片廉价的黄连素就会止住腹泻;对体衰病危者,人参汤则可救命。就药品的实用价值而言,几十元和几分钱的药品,只要能治病,社会效益的价值是等同的

总之,药品是特殊商品,要求其质量安全、有效、稳定和均一。

二、中国药品质量管理体系

(一) 药品监督管理的概念

药品监督管理是指行政主体依法定职权,对药品研制、生产、经营、使用、广告、价格的机构和人等相对方,遵守药事法律、法规、规章,执行行政决定、命令的情况进行检查,对其生产、经营、使用的药品和质量体系进行抽检、监督,执行行政处罚的行政行为。药品监督管理实质上是药品质量的监督管理,是中国行政监督管理体系中的一个组成部分。药品监督管理的特征主要有以下几个方面。

1. 药品监督管理的行政主体是药品管理法规定享有食品药品监督管理主管权的国务院药品监督管理部门,还有法律、法规授权的组织,如工商行政部门、物价主管部门。
2. 药品监督管理的对象是作为行政相对方的公民、法人或其他组织。如制药公司、医药公司、使用药品的医疗机构和个人,以及销售自种药材的农民等。
3. 药品监督管理的目的是为了防止和纠正、处理相对方制售假、劣药品及其他的违法行为,以保证药品质量,保证人体用药安全,维护人民身体健康和用药的合法权益。
4. 药品监督管理的内容是行政相对方遵守药品管理法及相关法规、规章、国家药品标

准的情况,主要是对药品质量和企事业单位保证药品质量的体系和管理进行监督。

(二) 药品监督管理的作用

药品监督管理的作用主要有以下几个方面。

1. 保证药品质量,严惩制售假、劣药和无证生产、销售药品以及其他违反《中华人民共和国药品管理法》的犯罪活动,保证人民用药安全。

2. 促进新药研究开发,防止毒性大的药品和无效药品上市。通过确定科学的新药审评标准,规范新药研制活动的基本规则,严格审评新药程序、手续,保证开发新药的有效、安全。

3. 加强政府监督管理,控制经济效益和社会效益的矛盾,坚持质量第一,确保产品质量,提高制药工业的竞争力。

4. 加强药品监督管理,规范药品市场,反对不正当竞争,打击扰乱药品市场秩序的违法犯罪行为,保证及时供给人民合格的药品。

5. 为合理用药提供保证。政府和药学会不断强化对药学实践的监督管理,除药事法规中有关规定外,药学会对保证合理用药制定了各种规范、规定。药品监督管理对防止药品危害及不合理用药引起的不良反应,将起到积极作用,可有效地保证人们用药安全、有效、经济。

(三) 药品监督管理体制

药品监督管理体制是指国家食品药品监督管理局(State Food and Drug Administration, SFDA)在机构设置、领导隶属关系和管理权限划分等方面的体系、制度、方法、形式等的总称。

SFDA 负责对药品(包括中药材、中药饮片、中成药、化学原料及其制剂、抗生素、生化药品、生物制品、诊断药品、放射性药品、麻醉药品、毒性药品、精神药品、医疗器械、卫生材料、医药包装材料等)的研究、生产、流通和使用进行行政监督和技术监督。药品监督管理的主要职能有以下几个方面。

1. 审批确认药品,实行药品注册制度。对新药审评注册、进口药品注册,确认该物质为药品,发给新药证书及生产批准文号。或发给进口药品注册证,在中国境内生产、销售、使用药品。制定药品标准。审批仿制已有国家药品标准的药品,发给生产批准文号。

2. 对准予生产、经营药品和配制制剂的医疗机构单位,实行许可证制度。制定和审评生产、经营药品和配制制剂的医疗机构,制定、认证 GMP 和 GSP,发给药品生产许可证、药品经营许可证、医疗机构制剂许可证、药品 GMP 证书、药品经营质量管理规范认证证书,控制生产、经营药品和配制制剂的医疗机构基本条件、质量体系,确保药品生产、经营质量和医疗机构制剂质量。

3. 审定药品标识物和广告。通过药品广告审批、药品商标注册、药品包装标签检查,确认它们符合安全用药要求,发给药品广告批准文号、注册商标。

4. 控制麻醉药品、精神药品,确保人们用药安全。根据有关的国际公约和中国的法律法规,制定管制药品名单,确定生产、供应、使用单位,规定特殊标志,进行严格管制、管理。

5. 行使监督权,实施法律制裁。有针对性地、有计划地对上市药品质量及药品生产、经营企业和医疗机构制剂的质量体系及管理进行抽查。对制售假药、劣药,对无“三证”生产、经营药品和配制制剂的医疗机构,对违反药品管理法有关规定的单位,依法进行处罚。

(四) 药品质量管理体系

1. 范围和分类

药品质量管理是一个复杂的体系,是一个大的系统工程。SFDA 依据药品管理法制定了一套药品管理规范和制度,从药品研究开始,经过生产、经营、使用,最后是药品上市后的再评价。形成的五个子系统都有自己独立的阶段、内容和特点,但又是相互联系、互相依存、互相依赖的。药品质量保证各环节及相关法规见图 1-1。

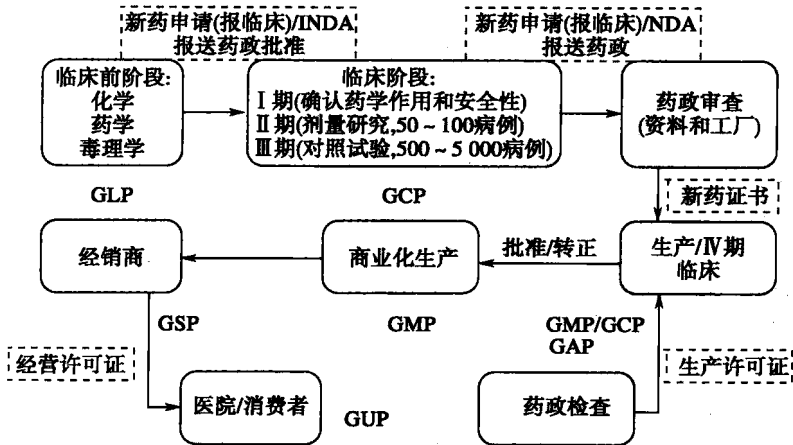


图 1-1 药品质量保证各环节及相关法规示意图

2. 药品非临床研究质量管理规范(GLP)

《药品非临床研究质量管理规范》(Good Laboratory Practice for Non-clinical Laboratory Studies, GLP) 是为申请药品注册而进行的非临床研究必须遵守的规定。非临床研究是指为评价药品安全性,在实验室条件下用实验系统进行各种毒性试验,包括单次给药的毒性试验、反复给药的毒性试验、生殖毒性试验、致突变试验、致癌试验、各种刺激试验及与评价药品安全性有关的各种毒性试验。1979 年美国国会通过 GLP 后,许多国家和国际组织制定和颁布了各自的 GLP,逐渐成为国与国之间相互承认新药的基础。

(1) GLP 的目的与适用范围

GLP 的目的是: ① 为了提高试验数据的质量,更好地评价被试验物对人类健康和环境的潜在危险; ② 试验数据的质量大致相同,是国家之间相互承认试验数据的基础,可节省重复试验的费用和时间; ③ 有助于避免生产技术上的贸易障碍。

联合国经济合作与发展组织(OECD)于 1981 年 9 月发布 GLP,认为其适用于“评价对人类健康影响的毒理学试验;评价对环境影响的生态毒理学试验;评价环境中化学物质转移、生物降解作用和生物蓄积作用等试验。包括工业化学物质、药品化妆品、食品添加剂、杀虫剂等”。美国的 GLP 适用于人用药品、兽药、食品及着色添加剂、兽用食品添加剂、人用医疗器械、电子产品、生物制品等的非临床安全性研究。

GLP 对“软件”的规定包括试验机构的组织及人员资格的规定;设置质量保证部门;制定试验操作标准化规程(SOP);供试物、对照物取样规定;制定试验计划、方案及实施的规定;试验报告及记录保存的规定等。GLP 对“硬件”的规定有:对设施及设备的规定包括动物饲养、用品供给、取样设施、资料保管设施、试验操作区域等;对机器的规定包括配备适合

的测定仪器、环境净化机器设备、试验物品收集、解剖等方面的机器和仪器。

(2) 中国药品非临床研究质量管理规范

国家食品药品监督管理局制定并发布《药品非临床研究质量管理规范(试行)》于1999年11月1日实施。中国GLP共9章36条。

第一章 总则。共3条,说明制定GLP的目的和依据;说明GLP适用于为申请药品注册而进行的非临床研究。对非临床研究、研究机构、实验系统、质量保证部门、专题负责人、供试品、对照品、原始资料、标本、委托单位、批号等11个术语作出定义。

第二章 组织机构和工作人员。共5条,要求非临床研究机构应建立完善的组织管理体系,配备人员,建立制度。规定了非临床研究机构的工作人员应具备的5个方面的条件;机构负责人的条件和职责,专题负责人的8项职责;规定非临床研究机构必须建立独立质量保证部门及其6项职责;规定每项研究工作必须聘任专题负责人。

第三章 实验实施。共7条,对非临床研究机构建立与研究工作相适应的试验设施作了原则性规定。试验设施包括动物饲养设施、动物用品及笼具、饲料、垫料等存放设施,供试品、对照品的处置设施,保管档案的设施,环境调控(温度、湿度、空气洁净度、通风和照明)及管理设施。

第四章 仪器设备和实验材料。共4条,对配备、放置、保管、保养仪器设备作了原则性规定。对供试品、对照品的管理提出4项要求;规定实验室的试剂和溶液应贴有标签;规定了实验用动物的饲养和管理要求。

第五章 标准操作规程。共2条,规定非临床研究机构必须对14个方面的工作制定标准操作规程。规定了标准操作规程的制定、修改生效、保管、分发、废除销毁的审批权限和程序以及具体要求。

第六章 研究工作的实施。共9条,对研究工作实施程序作出明确规定。每项研究工作应有专题名称或代号;研究工作应由专题负责人制订实验方案,经质量保证部门审查,机构负责人批准后方可执行;实验方案应包括15项内容;对研究过程中需修改实验方案的程序和要求、运行管理及实验进行记录,对动物出现异常时的处理程序等作出规定;研究工作结束后,由专题负责人写出总结报告,质量保证部门审查签署意见,机构负责人签字;并规定了总结报告的13方面内容,以及需修改、补充总结报告内容应按原程序办理的要求。

第七章 资料档案。共2条,对研究工作结束后资料档案的内容及归档作了明确规定。规定资料档案应有专人保管,保存时间为该药品上市后5年;易变质的标本等保存时间,应以能够进行质量评价为时限。

第八章 监督检查和资格认证。共2条,明确国家食品药品监督管理局为监督、检查和认证机关;凡是在中国境内药品注册进行非临床研究的单位,都是监督、检查、资格认证的对象。

第九章 附则。共2条,明确该规范由国家食品药品监督管理局解释,自1999年11月1日起试行。

总之,GLP的要点是通过对研究机构和人员、设施和设备、供试品和对照品(动物或微生物)以及研究程序制定统一标准,进行合理控制,保证各种毒性试验的可靠性、准确性。

3. 药物临床试验质量管理规范(GCP)

《药物临床试验质量管理规范》(Good Clinical Practice, GCP)是药物在人体上进行生物医学研究的基本准则,也是临床试验全过程的标准规定,包括方案设计、组织、实施、监察、稽

查、记录、分析总结和报告。其目的是保证药品临床试验过程规范,结果科学可靠,保护受试者的权益并保障其安全。药品进行各期临床试验,包括人体生物利用度和生物等效性试验,均需按 GCP 执行。

中国 1998 年颁布、1999 年 9 月 1 日修订实施 GCP,共 13 章 66 条,3 个附件。

第一章 总则。共 3 条,说明该规范的目的是保证药品临床试验过程规范;说明该规范是临床试验全过程的标准规定。

第二章 临床前的准备与必要条件。共 4 条,所有以人为对象的研究必须符合《赫尔辛基宣言》和国际医学科学组织委员会颁布的《人体生物医学研究国际道德指南》的道德原则,即公正、尊重人格、力求使受试者最大限度收益和尽可能避免伤害。进行药品临床试验必须有充分的科学依据。准备在人体进行试验前,必须周密考察该试验的目的,要解决的问题,预期的治疗结果及可能产生的危害,预期的受益应超过可能出现的损害。进行临床试验前,申办者必须提供该试验药品的临床前研究资料,包括处方组成、制造工艺和质量检验结果。

第三章 受试者的权益保障。共 8 条,在药品临床试验过程中,伦理委员会与知情同意书对保障受试者权益,对确保试验的科学性和可靠性,具有非常重要的作用。

第四章 试验方案。共 2 条,规定临床研究前应制定试验方案,该方案由研究者与申办者共同商定,报伦理委员会审批后实施。规定了试验方案应包括的 22 项内容。

第五章 研究者的职责。共 13 条,规定了负责临床试验的研究者应具备的条件以及研究者的 12 项职责。

第六章 申办者的职责。共 13 条,申办者是指负责发起、申请、组织、资助和监察一项临床试验的单位,该章规定了申办者的 12 项职责。

第七章 监察员的职责。共 3 条,监察员是申办者与研究者之间的主要联系人,监察员应遵循标准操作规程,督促临床试验的进行,以保证临床试验按方案进行。

第八章 记录与报告。共 3 条,对病例报告表的记录作了规范化要求,规定了临床试验总结报告的内容和临床试验资料的保存年限。

第九章 统计分析与数据处理。共 3 条,分别对临床试验过程中统计结果的表达与分析、数据的处理作了规范化要求,并对受试者的分配方案作了规定。

第十章 试验用药品的管理。共 5 条,规定实验用药不得在市场上经销。试验药品的使用由研究者负责,必须保证仅用于该临床试验的受试者,由专人负责并记录。记录包括数量、装运、递送、接受、分配、应用后剩余药品的回收与销毁等。申办者负责对临床试验用的所有药品作适当的包装与标签。

第十一章 质量保证。共 4 条,规定申办者及研究者均应采用标准操作规程。对实验结果必须核实,数据处理必须采用质量控制,对临床试验的稽查和观察事宜也作了相关规定。

第十二章 多中心试验。共 3 条,多中心试验是指由多位研究者按同一试验方案在不同地点和单位同时进行的临床试验。各中心同时开始与结束试验,由同一位主研者总负责多中心试验。对多中心试验的计划和实施规定了 12 条原则。

第十三章 附则。共 2 条,明确该规范由国家食品药品监督管理局解释。

4. 药品生产质量管理规范(GMP)

具体内容见第四节。《药品生产质量管理规范》(GMP)是为确保药品质量万无一失,对

药品生产中影响质量的各种因素所规定的一系列基本要求。适用于药品制剂生产的全过程、原料药生产中影响成品质量的关键工序。1963年美国FDA以法令形式正式颁布了GMP;中国从20世纪80年代开始引入了GMP概念,在医药行业中推行,1988年正式颁布,1992年、1998年先后两次进行了修订。

《药品管理法》是药品监督管理法律法规体系的核心,该法第二章“药品生产企业管理”共7条,详细规定了开办药品生产企业的程序、条件、GMP认证、中药、原辅料、质量检验、委托生产等法律规定。

例如,第九条,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药品生产企业是否符合《药品生产质量管理规范》的要求进行认证;对认证合格的,发给认证合格证书。《药品生产质量管理规范》的具体实施办法、实施步骤由国务院药品监督管理部门规定。

第六十八条,药品监督管理部门应当按照规定,依据《药品生产质量管理规范》、《药品经营质量管理规范》,对经其认证合格的药品生产企业、药品经营企业进行认证后的跟踪检查。

1998年对GMP进行修订后,共有14章88条及附录。《药品生产质量管理规范》在机构与人员、厂房与设施、设备、物料、卫生、验证、文件、生产管理、质量管理、产品销售与回收、投诉与不良反应报告、自检等方面作了详细的规定。

5. 药品经营质量管理规范(GSP)

我国的《药品经营质量管理规范》(Good Supply Practice for Pharmaceutical Products, GSP)是由SFDA于2000年6月发布的。GSP的适用范围是中华人民共和国境内经营药品的专营或者兼营企业。

药品经营过程的质量管理是药品生产质量管理的延伸,是控制、保证已形成的药品质量的保持,也是药品使用质量管理的前提和保证。药品经营过程质量管理的目的是控制和保证药品的安全性、有效性、稳定性不变化,药品不变质;控制和保证假药、劣药及一切不合格、不合法的药品不进入流通领域,不到使用者手中;做到按质、按量、按期、按品种、以合理的价格满足医疗保健的需求。

GSP(2000年版)共有4章88条。第一章总则,共3条;阐明了GSP制定的依据和目的、基本精神以及适用范围。第二章药品批发的质量管理,共54条;主要包括管理职责、人员与培训、设施与设备、进货、验收与检验、储存与养护、出库与运输、销售与售后服务等内容。第三章药品零售的质量管理,共27条;主要有管理职责、人员与培训、设施与设备、进货与验收、陈列与储存、销售与服务;第四章附则,共4条。包括用语含义,制定GSP实施细则, GSP的解释和施行。

GSP的特点是条款仅明确了要求的目标,因此各经营企业应结合实际制定各种标准化文件,才能贯彻实施;条款是有时效性的,需定期或不定期进行说明。

GSP的实施细则共有4章80条,适用范围与GSP相同,是对GSP部分条款的具体说明。第一章总则,共3条;第二章药品批发和零售连锁的质量管理,共47条;第三章药品零售的质量管理,共26条;第四章附则,共4条;各章节标题与GSP相同。

GSP认证是国家对药品经营企业药品经营质量管理进行监督管理的一种手段,是对经营企业实施GSP情况的检查认可和监督管理过程。省级药品监督管理局负责GSP认证的

组织、审批和监督管理。对批准认证企业,颁发《药品经营质量管理规范》认证证书,有效期5年(新开办企业认证证书有效期1年),期满前3个月由企业申请重新认证,按照原程序申请、审批,合格的发给认证证书。

6. 中药材生产质量管理规范(GAP)

我国的《中药材生产质量管理规范》(Good Agricultural Practice, GAP)于2002年3月18日经国家食品药品监督管理局局务会审议通过,2002年4月17日以第32号局令发布,自2002年6月1日起施行。

中药标准化是中药现代化和国际化的基础和先决条件。而中药材的标准化是中药饮片和中成药标准化的前提,中药材的标准化有赖于中药材生产的规范化。

(1) 影响药材产量和质量的因素

药材是通过一定的生产过程而形成的。影响药材产量和质量的因素有药用动植物的不同种植、不同生态环境、不同栽培和养殖技术、采收、加工方法。我国中药材生产存在的问题主要有:①种质不清;②种植、加工技术不规范;③农药残留量严重超标;④中药材质量低劣,抽检不合格率高;⑤野生资源破坏严重。只有通过规范化的药材生产才能提升整个中药材、中药饮片和中成药的质量。

(2) GAP的框架

生产、经营企业为了获得来源稳定、质量高、农药残留少的中药材,强烈要求在产地建立中药材基地,使中药材生产企业有章可循。实施GAP,把中药材生产正式纳入药品监管体系,为药品监管部门实现中药有效监督管理提供了法律保证。

GAP内容广泛,涉及药学、生物学、农学及管理学等多种学科,是一个复杂的系统工程。核心是规范生产过程以保证药材的质量稳定、可控。其内容紧紧围绕药材质量及可能影响药材质量的内外因素的调控而制定。我国野生药材占的比重较大,GAP还包括了药用野生植物和动物。注重汲取国外先进经验,如生产技术和方法,也注重地道药材传统的栽培技术、加工方法;允许施用农家肥,但强调应充分腐殖成熟达到无害化卫生标准。

GAP共十章57条,涵盖了中药材生产的全过程,是中药材生产和质量管理的基本准则,适用于中药材生产企业生产中药材(含植物药及动物药)的全过程。其框架为:第一章总则;第二章产地生态环境;第三章种质和繁殖材料;第四章栽培与养殖管理;第五章采收与初加工;第六章包装、运输与储藏;第七章质量管理;第八章人员和设备;第九章文件管理;第十章附则。

(3) GAP主要内容简介

①产地生态环境 中药材生产企业按照中药材产地适宜性优化原则,因地制宜,合理布局。空气、土壤、灌溉水、动物饮用水等中药材产地的环境应符合国家相应标准。药用动物养殖企业应满足动物种群对生态因子的需求及与生活、繁殖相适应的条件。

②种质和繁殖材料 对生产中中药材采用的物种的种名、亚种、变种或品种应准确鉴定和审核。加强中药材良种选育、配种工作,建立良种繁殖基地,保护药用动植物种质资源。对种子、菌种和繁殖材料在生产、储运过程中应实行检验和检疫制度,对动物应按习性进行药用动物的引种及驯化。

③药用植物栽培 根据药用植物生产发育要求确定栽培区域,制定种植规程;根据其营养特点及土壤的供肥能力,确定施肥种类、时间和数量;根据药用植物不同生长发育时期