



普通高等教育“十一五”国家级规划教材



# 药物制剂工程

李亚琴 周建平 主编



化学工业出版社  
生物·医药出版分社

普通高等教育“十一五”国家级规划教材

# 药物制剂工程

李亚琴 周建平 主编



化学工业出版社  
生物·医药出版分社

·北京·

本书为普通高等教育“十一五”国家级规划教材，共分十四章，第一章概括介绍了药物制剂有关的基本概念、法规和常识；第二、第三、第四章分别介绍了工艺用水制备技术、灭菌技术、卫生与消毒等，第五章介绍包装与封闭，第六、第七章分别介绍了空气净化与气流组织、制剂工程，第八至十四章主要介绍了各制剂的主要设备的应用，生产技术、工艺特点及一些技术问题的解决方法等。全书内容翔实、丰富，配注大量图示、图表，具有较强的理论性、科学性、实用性。

本书可作为各高等院校制药工程、药物制剂等相关专业的教材，也可供生产、研究技术人员阅读、参考。

## 图书在版编目 (CIP) 数据

药物制剂工程/李亚琴，周建平主编. —北京：化学工业出版社，2008.7  
普通高等教育“十一五”国家级规划教材  
ISBN 978-7-122-03121-1

I. 药… II. ①李…②周… III. 药物-制剂-高等学校-教材 IV. TQ460.6

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2008) 第 087028 号

---

责任编辑：陈燕杰 余晓捷 孙小芳  
责任校对：宋 夏

文字编辑：李 瑾  
装帧设计：关 飞

---

出版发行：化学工业出版社 生物·医药出版分社（北京市东城区青年湖南街 13 号 邮政编码 100011）  
印 装：化学工业出版社印刷厂  
787mm×1092mm 1/16 印张 32 $\frac{3}{4}$  字数 1026 千字 2008 年 9 月北京第 1 版第 1 次印刷

---

购书咨询：010-64518888（传真：010-64519686） 售后服务：010-64518899  
网 址：<http://www.cip.com.cn>  
凡购买本书，如有缺损质量问题，本社销售中心负责调换。

---

定 价：65.00 元

版权所有 违者必究

# 本书编写人员

主 编 李亚琴

周建平

编写人员（按姓氏笔画排序）

王文喜（浙江工业大学）

牛泱平（浙江工业大学）

冯 海（浙江工业大学）

李亚琴（浙江工业大学）

李芳美（南通精华制药有限公司）

周建平（中国药科大学）

姚兴田（江苏联环药业集团有限公司）

徐 敏（浙江工业大学）

熊素彬（浙江工业大学）

# 前 言

药物制剂是一门应用性较强的学科，学生掌握了药剂学的基础理论后，并不代表就具备了实际技术业务工作能力，不能解决工业制剂生产中出现的种种问题，也不能具体指导工业化生产的合理运作和监控合格优质的药品。因此大部分学生毕业后需要重新花较长时间在工作实践中去摸索、实践、总结及重新学习。制药行业用人时更侧重于学生毕业后的工作实践阅历和成绩。

为了缩小药剂基础理论与制剂工业化大生产应用之间的差距，高校需要进一步开设药剂工业化应用方面的课程，从理论到实践，从基础实验到工业化应用，充分体现出药剂基础理论教学以后丰富的实践性教学。

学生需要进一步深入、系统地学习制剂工程方面的知识，深刻体会药品生产质量管理的内涵、严谨细致性、安全保证性、经验性、挑战性和技术的全面性。深入学习制剂的工业化应用、工艺过程、质量监控、洁净区设计及管理、设备的应用等，能指导和解决工艺生产、质量控制等多方面出现的各种疑难技术问题。

制剂工程这门学科涉及工厂人员管理、厂房条件、空气净化系统、设备设施、生产管理、质量监控、卫生管理及文件系统等多个方面，是一门系统工程。它是药剂学在工业化大生产应用方面的进一步延续和深入，并将制剂学这门应用学科推向了综合性科学技术管理及应用的深度与高度，充分体现了药剂基础理论后的实践性教学。

本书以《药品生产质量管理规范实施指南》为基本理念，突出制剂工程教学的应用性、实践性与新颖性，重点讲述制剂厂房设施、空气净化、设备构造及特点、生产工艺管理、质量监控、制药用水、日趋复杂的药品包装、文件系统及设计等方面，涵盖了制药企业的工业化大生产的全过程。将一些共性问题贯穿于各章节的始终，如注射液的澄明度与热原问题、固体制剂的异物污染与防霉防菌问题、卫生管理问题、新型设备的应用特点及注意事项、空调净化系统的设计及防污染问题、灭菌验证等，并根据制剂工程教学的特点，插入大量图示、图表，如关键岗位的 SOP、批生产记录、工艺验证与设备验证等，使教材显得更鲜明、形象、生动。本教材还对关键岗位、关键设备及主要剂型的生产工艺与质量监控做了详细介绍，讲授了制剂工程中种种问题的解决方法。

本书共分十四章，第一章概括介绍了药物制剂有关的基本概念、法规和常识；第二、第三、第四章分别介绍了工艺用水制备技术、灭菌技术、卫生与消毒等，第五章介绍包装与封闭，第六、第七章分别介绍了空气净化与气流组织、制剂工程。以上各章节的内容贯穿于药剂生产的全过程，使学生一开始就了解到药品生产不仅仅是简单配制，优质合格的药品生产是一个复杂的工业化应用的全过程。本着治病救人的目的，药品生产有其特殊性，不同于其他行业，有一个非常严格与严谨的生产质量管理。第八至十四章主要介绍了各制剂的主要设备的应用，生产技术、工艺特点及一些技术问题的解决方法等。

本书主编曾长期从事制药企业管理工作，现又任高校教师，主讲药物制剂工程等课程。其他参加编写的教授、高级工程师及专家都具有丰富的教学、制药企业生产管理实践经验和

较高的科研水平，他们对药物制剂应用与 GMP 实施指南的内涵有更深层次的理解，能深刻领会制剂工程应用的真谛，使本书具有很强的应用性、指导性与可操作性。

本教材资料完备、政策法规新颖、实践指导和应用性强，兼具学术性与应用性。不仅可作为药学、药剂学、中药学等专业本科生的教材，也可用作制药企业人员的培训教材，对医疗器械、食品及化妆品等行业同样有参考价值。

由于编者水平有限、编写时间仓促，书中疏漏之处在所难免，敬请广大读者批评指正。

**李亚琴**  
**2008 年 6 月**

# 目 录

<b>第一章 绪论</b> .....	1
<b>第一节 药厂生产概况</b> .....	1
一、组织机构 .....	1
二、GMP 对生产管理的要求 .....	3
三、生产管理中的重要概念 .....	3
<b>第二节 文件管理概述</b> .....	6
一、文件分类及其相关性 .....	6
二、生产管理文件 .....	8
三、生产记录 .....	8
四、文件管理 .....	9
<b>第三节 质量工程</b> .....	10
一、质量概述 .....	10
二、QA (质量保证系统)、QC (质量 控制) 与 GMP .....	11
三、质量标准 .....	12
四、质量成本 .....	12
五、药品生产企业许可证 .....	13
<b>第四节 验证</b> .....	13
一、验证的方式 .....	13
二、验证工作基本内容 .....	15
三、设备验证 .....	15
四、质控部门及计量部门的验证 .....	15
五、生产工艺验证 .....	15
六、产品验证 .....	17
<b>第二章 制药用水系统工程</b> .....	18
<b>第一节 饮用水</b> .....	18
一、天然水中的杂质及危害 .....	18
二、饮用水标准及其释义 .....	18
三、常用消毒剂及消毒方法 .....	19
<b>第二节 纯化水制备</b> .....	19
一、常用概念 .....	19
二、纯化水质量检查 .....	19
三、不同国家纯化水标准比较 .....	20
四、纯化水制备方法 .....	21
五、超滤 (UF)、微滤 (MF)、电渗析和 反渗透 (RO) 的比较 .....	32
<b>第三节 纯化水系统</b> .....	33
一、纯化水系统中各装置的功能 .....	33
二、采用臭氧处理的纯化水系统 .....	36
三、水系统的注意事项 .....	37
四、纯化水系统的组合 .....	37
<b>第四节 注射用水设备</b> .....	39
一、塔式蒸馏水器 .....	39
二、多效式蒸馏水机 .....	40
三、注射用水系统 .....	43
四、制药用水常见的问题 .....	46
<b>第五节 制药用水系统的消毒和灭菌</b> .....	46
一、制药用水系统的消毒和灭菌 .....	46
二、制药用水中热原的去除 .....	48
三、紫外线杀菌在水处理中的应用 .....	48
四、臭氧灭菌在水处理中的应用 .....	49
五、制药用水系统监控 .....	51
<b>第六节 工艺用水管理</b> .....	51
一、水质要求和应用范围 .....	52
二、工艺用水监护 .....	53
三、GMP 对工艺用水要求 .....	54
<b>第七节 制药用水系统的验证</b> .....	54
一、纯化水系统 .....	54
二、注射用水系统验证 .....	55
<b>第三章 灭菌技术</b> .....	57
<b>第一节 概述</b> .....	57
一、灭菌 .....	57
二、无菌制剂 .....	57
三、无菌制剂种类 .....	57
四、灭菌设备的选择 .....	58
五、灭菌方法分类 .....	58
<b>第二节 湿热灭菌</b> .....	58
一、湿热灭菌法分类 .....	58
二、湿热灭菌设备 .....	59
三、影响湿热灭菌的因素 .....	65
四、灭菌工序质量检查 .....	65
<b>第三节 干热灭菌</b> .....	65
一、干热灭菌法分类 .....	65
二、干热灭菌的原理 .....	65
三、干热灭菌的特点 .....	66
四、干热灭菌设备分类 .....	66
<b>第四节 化学灭菌技术与其他灭菌法</b> .....	70
一、气体灭菌法 .....	70
二、药液灭菌法 .....	71
三、射线灭菌法 .....	71
四、过滤灭菌技术 .....	73
<b>第五节 无菌操作法</b> .....	73

一、无菌制剂操作室的清扫灭菌 .....	73	第七节 湿热灭菌设备验证 .....	81
二、无菌操作 .....	74	一、设计的审查 .....	81
三、无菌制剂操作室管理 .....	74	二、灭菌工艺条件 .....	81
四、无菌操作室的定期检查 .....	74	三、热分布测试 .....	82
五、无菌操作岗位人员培训要求 .....	74	四、热穿透性试验 .....	82
第六节 灭菌存在的问题及对策 .....	74	五、对热敏感产品的灭菌 .....	83
一、灭菌的影响因素 .....	74	六、生物指示剂 .....	83
二、二次污染问题及解决办法 .....	77	七、蒸汽灭菌设备验证及示例 .....	83
三、灭菌干燥设备安放问题 .....	78	第八节 其他灭菌设备验证 .....	84
四、脉动真空灭菌柜常见故障及解决 办法 .....	79	一、干热灭菌设备验证 .....	84
五、灭菌管理要点 .....	80	二、无菌灌(分)装验证 .....	87
<b>第四章 卫生与消毒</b> .....	90	三、液体无菌过滤器验证 .....	89
第一节 卫生管理 .....	90	四、清洗设备的存放 .....	97
一、生产区域清洁要求 .....	90	五、清洁卫生标准操作规程 .....	97
二、环境清洁卫生方法 .....	90	六、设备的清洗验证 .....	98
三、设备清洁卫生 .....	92	七、设备清洗验证示例 .....	99
四、人员清洁卫生 .....	92	第三节 防腐与消毒 .....	100
五、工作服的清洁卫生 .....	93	一、消毒 .....	100
六、洁净室人员出入制度 .....	94	二、清洁、消毒的验证 .....	101
七、原料、辅料、包装材料清洁 .....	95	三、防腐 .....	101
第二节 设备清洗及验证 .....	96	第四节 清场清洗管理 .....	103
一、设备的清洗要求 .....	96	一、清场与清洁 .....	103
二、设备的清洗周期 .....	96	二、清场工作 .....	104
三、设备的清洗方法 .....	96	三、包装中混药/混批的预防 .....	105
<b>第五章 包装与封闭</b> .....	107	第一节 概述 .....	107
第一节 概述 .....	107	一、包装定义 .....	107
一、包装定义 .....	107	二、包装形式 .....	107
二、包装形式 .....	107	三、包装的保护作用 .....	107
三、包装的保护作用 .....	107	四、温度、水分、光照及气体等对包装 材料的影响 .....	107
四、温度、水分、光照及气体等对包装 材料的影响 .....	107	五、药包材的质量评价 .....	110
五、药包材的质量评价 .....	110	六、药品包装的展示 .....	110
六、药品包装的展示 .....	110	七、GMP 对标签和说明书的要求 .....	111
七、GMP 对标签和说明书的要求 .....	111	第二节 纸与纸板 .....	112
第二节 纸与纸板 .....	112	一、纸 .....	112
一、纸 .....	112	二、纸板 .....	113
二、纸板 .....	113	三、纸和纸板容器 .....	115
三、纸和纸板容器 .....	115	四、纸的一些表面处理(涂膜、浸渍和 层合) .....	115
四、纸的一些表面处理(涂膜、浸渍和 层合) .....	115	第三节 玻璃容器 .....	115
第三节 玻璃容器 .....	115	一、玻璃的组成 .....	115
一、玻璃的组成 .....	115	二、玻璃类型 .....	116
二、玻璃类型 .....	116	三、附加剂 .....	117
三、附加剂 .....	117	四、影响玻璃化学性质的因素 .....	117
四、影响玻璃化学性质的因素 .....	117	五、生产工艺 .....	117
五、生产工艺 .....	117	六、常用的玻璃容器种类 .....	117
六、常用的玻璃容器种类 .....	117	七、玻璃容器性能试验实例 .....	119
七、玻璃容器性能试验实例 .....	119	第四节 塑料 .....	120
第四节 塑料 .....	120	一、塑料分类 .....	120
一、塑料分类 .....	120	二、常用塑料 .....	120
二、常用塑料 .....	120	三、塑料对气体和有机物质的渗透性 .....	122
三、塑料对气体和有机物质的渗透性 .....	122	四、塑料中的成分(残留物、加工助剂、 添加剂和母料) .....	123
四、塑料中的成分(残留物、加工助剂、 添加剂和母料) .....	123	五、塑料的一般性能 .....	125
五、塑料的一般性能 .....	125	六、塑料的灭菌 .....	126
六、塑料的灭菌 .....	126	七、塑料的优缺点 .....	127
七、塑料的优缺点 .....	127	第五节 金属 .....	129
第五节 金属 .....	129	一、铝箔的生产 .....	129
一、铝箔的生产 .....	129	二、铝箔的特性 .....	129
二、铝箔的特性 .....	129	三、复合膜 .....	131
三、复合膜 .....	131	第六节 泡罩包装设备 .....	132
第六节 泡罩包装设备 .....	132	一、铝塑包装机类别与工作原理 .....	132
一、铝塑包装机类别与工作原理 .....	132	二、双铝箔包装机 .....	136
二、双铝箔包装机 .....	136	三、窄条包装 .....	137
三、窄条包装 .....	137	四、小袋 .....	137
四、小袋 .....	137	五、封盖与热封的注意事项 .....	138
五、封盖与热封的注意事项 .....	138	第七节 橡胶 .....	140
第七节 橡胶 .....	140	一、药用橡胶的特点 .....	140
一、药用橡胶的特点 .....	140	二、橡胶的配方 .....	140
二、橡胶的配方 .....	140	三、橡胶的种类 .....	141
三、橡胶的种类 .....	141		



四、橡胶的性质 .....	142	二、容器完整性封闭 .....	146
五、橡胶包装材料的主要用途 .....	143	三、金属软管的封闭 .....	147
第八节 包装封闭 .....	143	四、包装与有效期的关系 .....	149
一、独立封闭方法 .....	143		
<b>第六章 空气净化与气流组织</b> .....	<b>151</b>		
第一节 产尘来源 .....	151	二、设计洁净室气流组织的原则 .....	171
一、粉尘来源 .....	151	三、洁净室的气流组织 .....	172
二、有害蒸气和气体的来源 .....	151	四、乱流洁净室组织形式 .....	172
三、余热和余湿的来源 .....	151	五、层流洁净室 .....	174
第二节 空气净化系统设计 .....	152	六、典型的送、回风比较 .....	179
一、空气洁净度划分 .....	152	第六节 排风系统的设计 .....	180
二、药厂洁净室的环境控制要求 .....	154	一、局部排风与全面通风 .....	180
三、洁净室设计参数 .....	154	二、局部排风系统的划分 .....	180
第三节 空气过滤系统 .....	159	三、送、排风的合理组织 .....	182
一、空气过滤性能指标 .....	159	四、风管和附件的工艺要求 .....	182
二、空气过滤器 .....	160	五、空调净化系统中的一些辅助设备 .....	184
三、制冷装置 .....	161	第七节 节能 .....	187
四、空气的热湿处理装置 .....	162	一、净化空调与一般空调的区别 .....	187
五、空气洁净过滤器的选用 .....	164	二、洁净室高能耗的具体表现 .....	187
第四节 空调系统的分类 .....	165	三、洁净室的节能 .....	188
一、空调系统的分类 .....	165	第八节 净化空调系统验证 .....	191
二、集中式全空气空调系统分类 .....	166	一、安装确认 .....	191
三、空调机组与循环风机组成方式 .....	167	二、运行确认 .....	192
四、常见的空调净化系统形式 .....	168	三、性能确认 .....	194
五、净化空调系统划分原则及其设计		四、综合性能测定及验收 .....	194
要点 .....	170	五、洁净室消毒验证 .....	195
第五节 洁净室的气流组织 .....	171	六、洁净区环境验证的周期 .....	196
一、洁净空气流的要求 .....	171		
<b>第七章 制剂工程</b> .....	<b>198</b>		
第一节 厂址选择与总图布置 .....	198	四、设备的管理 .....	215
一、厂址选择原则 .....	198	五、设备验证程序 .....	217
二、总图布置 .....	199	六、设备验证示例 .....	218
第二节 工艺布局 .....	203	第四节 管道设计 .....	220
一、工艺布置的基本要求 .....	203	一、管道选择 .....	220
二、洁净室布置 .....	203	二、阀门和管件选用 .....	222
三、生产区布置 .....	203	三、管道连接 .....	224
四、对特殊品种的布置要求 .....	203	四、管道、管件、阀门及附件的表示	
五、生产辅助用室的布置 .....	204	方法 .....	224
六、质量部门的布置 .....	205	五、管线布置 .....	227
七、人员净化用室 .....	205	六、洁净厂房内的管道设计 .....	229
八、物料处理 .....	207	第五节 制剂工程基本设计 .....	230
九、安全问题 .....	207	一、制剂工程设计的工作程序 .....	230
十、其他 .....	207	二、设计前期工作阶段 .....	230
第三节 设备 .....	208	三、设计工作阶段 .....	233
一、GMP 对设备的设计、选用和安装		四、施工、调试、验收阶段 .....	235
要求 .....	208	第六节 工艺流程设计 .....	236
二、制药机械设备分类、代码及型号 .....	209	一、工艺流程设计 .....	236
三、设备外形、位号、数量、大小的		二、工艺流程设计的原则 .....	236
表示 .....	215	三、工艺流程设计的基本程序（初步	

设计) .....	237	一、室内装修的基本要求 .....	244
四、工艺流程图 .....	237	二、室内装饰材料的基本要求 .....	244
第七节 室内装修 .....	244	三、门窗材料 .....	244
<b>第八章 粉碎、筛分与混合</b> .....	246		
第一节 粉碎 .....	246	第三节 混合 .....	259
一、粉碎过程 .....	246	一、混合机理 .....	259
二、粉碎的目的 .....	246	二、混合方法和设备 .....	259
三、粉碎的方法 .....	247	三、混合的影响因素 .....	264
四、常用粉碎器械 .....	247	第四节 散剂的制备 .....	265
五、粉碎设备的使用和维护 .....	255	一、散剂制备 .....	265
第二节 筛分(分级) .....	255	二、散剂的质量评价 .....	266
一、筛分用筛 .....	255	三、散剂的吸湿、包装与贮存 .....	266
二、筛分效率 .....	256	四、实例 .....	267
三、常用的筛分设备 .....	256		
<b>第九章 制粒与干燥</b> .....	268		
第一节 制粒 .....	268	二、物料中水分的性质 .....	284
一、湿法制粒 .....	268	三、干燥速率 .....	285
二、湿法制粒设备 .....	269	四、湿颗粒的干燥 .....	286
三、流化床制粒 .....	273	五、水分的测定方法 .....	286
四、喷雾制粒 .....	277	六、干燥设备 .....	287
五、干法制粒及设备 .....	281	第三节 颗粒剂 .....	295
六、混合运输机 .....	283	一、颗粒剂的制备 .....	295
第二节 干燥 .....	284	二、颗粒剂的质量检查 .....	295
一、干燥原理 .....	284	三、举例 .....	296
<b>第十章 片剂</b> .....	297		
第一节 概述 .....	297	三、压片岗位标准操作规程 .....	317
一、工艺流程 .....	297	第四节 压片过程中的常见问题 .....	318
二、平面布置 .....	298	第五节 包衣 .....	324
三、关键工序的半成品检查 .....	298	一、包衣种类和片心质量要求 .....	324
四、各工序所使用的主要设备 .....	298	二、包衣的目的及质量要求 .....	325
五、生产特殊要求 .....	300	三、包衣方法及设备 .....	325
第二节 压片 .....	300	四、包糖衣 .....	334
一、冲模 .....	300	五、薄膜包衣 .....	335
二、整粒和压片前干颗粒的预处理 .....	300	六、水性包衣在薄膜包衣技术中的	
三、单冲压片机 .....	301	应用 .....	341
四、ZP-33 型旋转式压片机 .....	302	七、微丸(或颗粒)剂包衣 .....	343
五、ZP-33B 型旋转式压片机 .....	307	八、片剂包装 .....	343
六、压片机操作与调节 .....	308	第六节 生产管理要点 .....	343
七、设备的维护、保养 .....	309	一、各工序生产管理要点 .....	344
八、高速压片机 .....	310	二、片剂、胶囊剂生产的质量控制	
第三节 其他 .....	315	要点 .....	347
一、干法制粒压片 .....	315	三、验证工作要点 .....	347
二、片剂的质量评定 .....	315		
<b>第十一章 胶囊剂和滴丸剂</b> .....	348		
第一节 胶囊剂 .....	348	第二节 滴丸剂 .....	363
一、硬胶囊剂 .....	348	一、概述 .....	363
二、软胶囊剂 .....	360	二、滴丸的基质与冷凝液 .....	364

三、滴丸的制备过程 .....	364	五、滴丸剂实例处方与工艺分析 .....	366
四、滴制过程的质量控制 .....	365		
<b>第十二章 灭菌制剂与无菌制剂技术 .....</b>	<b>367</b>		
第一节 注射剂 .....	367	五、最终灭菌大容量注射剂验证 .....	420
一、工艺概述 .....	367	第三节 无菌分装注射剂 .....	420
二、配制与滤过 .....	369	一、工艺概述 .....	420
三、容器处理 .....	378	二、容器 .....	423
四、安瓿的干燥或灭菌 .....	384	三、生产设备 .....	423
五、注射剂的灌封 .....	384	四、非最终灭菌无菌注射剂验证 .....	432
六、灭菌检漏 .....	396	第四节 无菌冻干粉注射剂 .....	433
七、灯检 .....	397	一、工艺概述 .....	433
八、注射剂生产过程中可能发生问题的 原因及解决方法 .....	398	二、冷冻干燥产品的特点 .....	434
九、注射剂的质量检查 .....	398	三、冷冻干燥原理 .....	434
十、工艺生产管理要点 .....	399	四、冷冻干燥工艺 .....	435
十一、最终灭菌小容量注射剂验证 .....	400	五、冷冻干燥设备 .....	437
第二节 最终灭菌大容量注射剂 .....	401	六、冷冻干燥中常见的问题和解决 方法 .....	439
一、工艺概述 .....	402	七、冻干针剂的防污染问题 .....	439
二、输液容器 .....	406	八、生产管理要点 .....	439
三、生产设备 .....	407	九、冻干粉针实例的处方与工艺分析 .....	441
四、存在的主要问题及解决方法 .....	419	十、冻干粉注射剂验证 .....	441
<b>第十三章 中药制剂 .....</b>	<b>443</b>		
第一节 中药制剂的前处理 .....	443	七、热回流循环提取浓缩机 .....	469
一、炮制与粉碎前处理 .....	443	八、水蒸气蒸馏 .....	471
二、提取与浓缩前处理概述 .....	447	九、蒸发与蒸馏的区别 .....	471
第二节 中药材提取技术与设备 .....	449	十、精馏 .....	471
一、浸出过程 .....	449	第四节 中药注射剂 .....	471
二、影响浸出的因素 .....	451	一、有效成分的表示 .....	472
三、浸渍方法与设备 .....	452	二、中药的提取纯化 .....	472
四、渗漉方法与设备 .....	454	三、配液与滤过 .....	476
五、煎煮方法与设备 .....	456	四、提高中药注射剂质量的措施 .....	476
六、回流方法与设备 .....	458	第五节 中药片剂 .....	477
七、多级逆流提取 .....	459	一、片剂的制备 .....	478
八、超临界提取 .....	460	二、制粒与压片 .....	478
九、水蒸气蒸馏法 .....	461	三、中药片剂制备中存在的问题 .....	479
十、离子交换与大孔树脂吸附 .....	462	第六节 糖浆剂 .....	479
第三节 中药材浓缩技术 .....	462	一、糖浆剂的生产工艺流程 .....	479
一、蒸发适用条件与分类 .....	462	二、糖浆剂的制备 .....	479
二、单效蒸发与多效蒸发 .....	463	三、糖浆剂的质量要求 .....	481
三、敞口蒸发 .....	464	四、糖浆剂生产与贮存中易出现的问题及 解决方法 .....	482
四、循环式蒸发 .....	465	五、糖浆剂制备举例 .....	482
五、单程式蒸发器 .....	466		
六、减压蒸发或蒸馏 .....	468		
<b>第十四章 半固体制剂 .....</b>	<b>484</b>		
第一节 定义、分类与特点 .....	484	一、工艺流程 .....	485
一、定义 .....	484	二、软膏剂要求 .....	486
二、特点及分类 .....	484	三、常用基质 .....	486
第二节 软膏剂 .....	485	四、软膏剂的制备方法 .....	489

五、软膏剂的生产技术与设备 .....	490	二、制备方法 .....	502
六、生产注意事项 .....	496	第六节 膜剂 .....	502
七、软膏剂的质量评定 .....	498	一、成膜材料基本质量要求 .....	502
八、软膏剂的包装与贮藏 .....	499	二、常用成膜材料 .....	502
第三节 凝胶剂 .....	499	三、膜剂的基本组成 .....	503
一、水性凝胶基质 .....	499	四、制备工艺 .....	503
二、水凝胶剂的制备及处方举例 .....	500	第七节 栓剂 .....	503
第四节 硬膏剂 .....	500	一、概述 .....	503
一、硬膏剂的制备 .....	500	二、栓剂的基质与其他附加剂 .....	504
二、质量要求 .....	501	三、栓剂的生产技术与主要设备 .....	505
第五节 涂膜剂 .....	502	四、栓剂的质量评定与包装 .....	506
一、基本组成 .....	502	五、栓剂实例的处方与工艺分析 .....	507
参考文献 .....	508		

# 第一章 绪 论

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。其主要研究内容是如何规模化、规范化生产制剂产品，如何保证与提高药品的质量。

药品的质量是制造出来的，生产过程是决定药品质量最关键与最复杂的环节。要保证这个环节，需要具备三个基本条件：一是组织机构，即经培训有适当专业知识和操作技能的生产管理和操作人员；二是文件化管理规程，即制订各种生产规程，如工艺规程、批生产记录、标准操作规程等；三是生产过程的有效监控，即对生产过程和相关设施进行严格的监控和记录，保证生产按预定工艺进行。

## 第一节 药厂生产概况

### 一、组织机构

生产管理（production）定义为药品制备过程中，从原料的接收到加工、包装直至完工的所有相关作业。

#### 1. 生产管理机构

有效的生产管理系统和合格的生产管理人员是 GMP 的基本要求。图 1-1 是某药厂生产系统的组织机构。

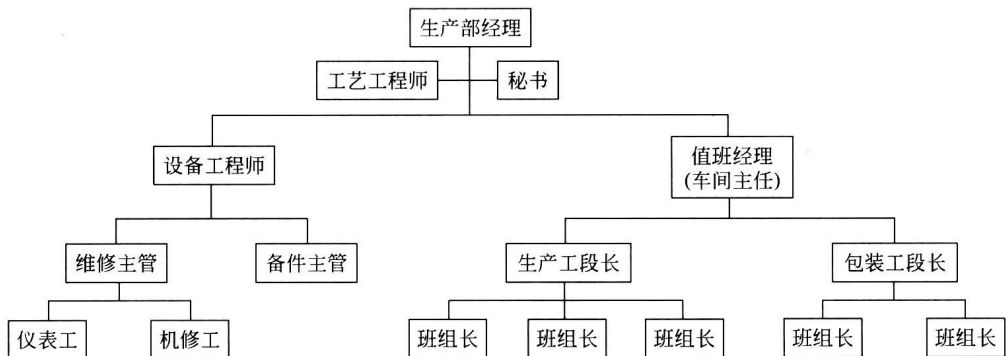


图 1-1 生产系统的组织机构

#### 2. 药品生产企业机构

药品生产企业的机构设置模式示例参见图 1-2、图 1-3。

企业应配备有足够数量与药品生产相适应的具有专业知识、生产经验及组织能力的管理人员和技术人员，包括一定数量的注册执业药师。

总工程师（或技术经理）可以协助企业负责人指导质量管理部门的业务工作。工程管理部门、供应管理部门也可由其他副总经理分管。

#### 3. 药品生产管理和质量管理部门负责人要求

① 应具有医药或相关专业大专以上学历（所受教育应包括以下学科或适当的综合内容：化学、化学工程、微生物学、药学和技术、药理学和毒理学、生理学、药事管理学等）和相应的专

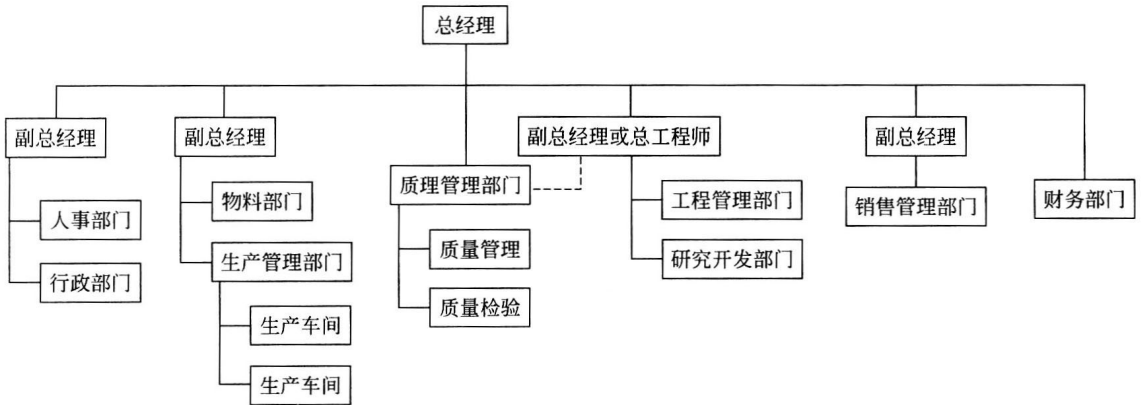


图 1-2 企业机构设置模式 (一)

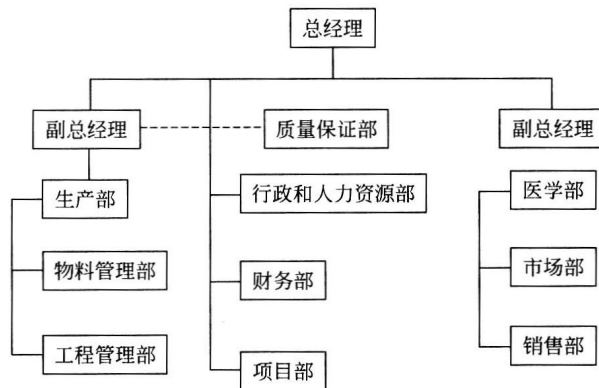


图 1-3 企业机构设置模式 (二)

业技术职称。负责放射性药品生产和质量管理的部门负责人应具有核医学、核药学专业知识和放射性药品生产和质量管理经验；主管中药制剂药品生产和质量管理的部门负责人必须具有中药专业知识。

② 有药品生产管理和质量管理的实践经验，具有组织《药品生产质量管理规范》(GMP) 实施的能力，有能力对药品生产和质量管理中的实际问题做出正确的判断和处理。

③ 生产管理部门与质量管理部门负责人不得互相兼任。

#### 4. 生产部门管理职责

① 负责生产管理文件的编写、修订、实施。

② 制订生产计划，下达生产指令。

③ 负责或参与质量管理文件的编写、修订及实施。

④ 对产品制造、工艺纪律、卫生规范等执行情况进行监督管理。

⑤ 解决生产过程中所遇到的技术问题。

⑥ 会同有关部门进行生产工艺等的验证。

⑦ 做好技术经济指标的统计和管理工作的。

⑧ 生产设备的定期维护保养。

⑨ 各种生产记录的审核。

生产部经理必须对生产部门的一切行为承担责任。包括全面负责生产车间 GMP 的实施，保证生产人员按规定的文件和规程操作，保证过程受控，同产品开发部门一起制订产品的生产工艺和批生产记录，批准设备和工艺的验证方案，负责生产人员的培训等。其必须在各级管理、技术和操作人员的协助下完成其职责。

## 二、GMP 对生产管理的要求

GMP 对生产管理的要求如下。

① 生产全过程必须严格执行工艺规程、岗位操作法或标准操作规程 (SOP), 不得任意更改。

② 生物制品必须严格按照《中国生物制品规程》或国家药品监督管理部门批准的工艺进行。

③ 无菌药品的药液从配制到灭菌 (或除菌过滤) 的时间间隔要有明确的规定, 非无菌药品的液体制剂的配制、过滤、灌封、灭菌等过程也应在规定时间内完成。

④ 直接接触药品的包装材料、设备容器的清洗、干燥、灭菌到使用时间应有规定。

⑤ 计量、称量和投料要有人复查, 操作人、复核人均应签字。

⑥ 对检测耗时较长的中间品以及中药制剂生产中所需贵重、毒性药材和中药饮片应监控投料, 并有记录和操作者、监控者签字。

⑦ 生产过程中的半成品 (中间产品) 应按“工艺规程”规定的质量标准作为上下工序交接验收的依据。存放半成品 (中间产品) 的中转库, 亦应按“待验”、“合格”、“不合格”分别堆放, “不合格”者不得流入下工序。

⑧ 生产过程应按工艺、质量控制要点进行工艺查证, 及时预防、发现和消除事故差错并做好记录。

⑨ 生产中发生事故, 应按事故管理的有关规定及时处理、报告和记录。

生产管理的主要目标是确保生产加工按现行的经批准的规程进行, 防止混药/混批的发生。

## 三、生产管理中的重要概念

### 1. 数额平衡

数额平衡包括两方面内容: 一是指印刷包装材料 (主要指标签) 的数额平衡; 二是指收率必须在规定限度内。

(1) 印刷包装材料的数额平衡 印刷包装材料的数额平衡是通过以下方法计算的:

$$\text{偏差} = (A - B - C - D) / (B + C) \times 100\%$$

式中 A——某印刷包装材料发放数量;

B——产品使用数;

C——报废数;

D——退库数量。

若发放数量与产品实际使用数量、报废数量、退库数量之和相等, 即偏差为 0, 则数额平衡。反之, 就有偏差百分比。理论上, 只有偏差为零时方可认为是数额平衡。负偏差的存在可能是由于漏贴标签引起的, 故出现负偏差均需进行返工检查。具体做法可采用包装工段和仓库分别计算的方法, 如包装工段计算出理论退库量 (即  $E = A - B - C$ ), 仓库清点实际退库量  $D$ , 那么偏差即为  $(E - D) / (B + C) \times 100\%$ 。

(2) 收率平衡 每个产品均应有一合理的收率范围, 过高或过低的收率均说明生产异常, 应进行调查。在没有合理解释之前, 产品应慎放行。如某厂在生产安瓿制剂时, 灌装工段发现产量远远超过理论收率 (因安瓿瓶是根据收率计算领取的, 灌装时发现安瓿瓶全用完后仍有大量药液未灌装)。调查发现是由于配制过程中加水的阀门泄漏, 加入水量远远超过了处方量。因此收率的计算也是考核生产过程是否受控的一个重要方面。

制剂生产必须按照处方量的 100% (标示量) 投料。如已知某一成分在生产或贮存期间含量会降低, 工艺规程中可规定适当增加投料量; 产品 (或物料) 的理论产量 (或理论用量) 与实际产量之间的比值应有可允许的 normal 偏差; 每批产品应在生产作业完成后, 填写岗位物料结存卡并做物料平衡检查。如有显著差异, 必须查明原因, 在得出合理解释、确认无潜在质量事故后, 方可按正常产品处理。

### 2. 中间站

中间品 (又称半成品) 是指生产过程中的物料加工品, 中间站就是物料的中转站。

(1) 固体或半固体制剂的需要 一般来说, 每个操作工序都有一个产品 (即中间品), 如混

合配料、制粒（颗粒）、压片（素片）等。液体制剂生产各工序往往是连续的，中间品不需要另设贮存，而是在线管理，定点抽样检测监控并有时限要求。固体制剂和有些半固体制剂生产作业线是间断的，往往是一个工序完成一个批量后转到下一个工序。所以对于固体制剂而言生产中间站是必不可少的一个环节，它的主要功能是调节各生产工序对物料需求的平衡。

中间站有分散式和集中式，图 1-4 为片剂车间中间站的两种布置：分散式，物流一条线，但不便专人管理；而集中式可以集中专人管理，能有效防止错乱，在设计中应尽量考虑工艺过程衔接的合理性。

(2) 中间产品的调节作用 各个工序的中间品转到下个工序停留的时间是不等的，有时几个批量的中间品停留在同一工序。

片剂生产中，前工序颗粒的生产是均衡的，每天生产的颗粒量应该相差不大，而压片工序中，压片机的生产能力已固定，大片与小片的产量相差不大，而同样数量的大片与小片对颗粒的需求量却可相差 4~5 倍，这样就需要在生产计划安排中对大片、小片的生产做一定的搭配，以求最大限度地利用设备的生产能力。通过中间站存放一定的颗粒可以调节前后工序的需求。

(3) 清场、清洗需要 固体制剂生产中需对各工序进行清场、清洗工作，在更换品种时需对场地和设备进行全面清洁，从而有可能影响正常生产。此时，中间站又可起到调节作用。

由于中间站存放大量的各种品种的原、辅料，中间体、半成品，因此也就存在混药的可能。加强对中间站的管理，是药品生产管理的重要内容之一。

### 3. 生产时限要求

生产过程中，为保证产品的质量，关键工序除了应规定工艺参数外还应有时限的要求，并在批生产记录中加以规定。

例如，对于大输液与灭菌制剂，需加以时间限制的有：从原料投入至一批产品配制结束的时间；进行无菌过滤时的过滤时间；从稀配到灌装的时间不超过 4h；从灌装至灭菌时间不超过 2h；从灭菌结束到包装开始的时间等。时间的限度范围根据不同产品的特点确定。在时间限度内，半成品的贮存要求与成品相同。

时限的要求有几方面的原因。一是控制微生物的数量。注射剂产品在灭菌前存放时间越长，微生物污染的风险就越大。另一因素是某些组分或产品可能的降解，如水溶性维生素，还有一些对光、湿度要求高的品种，加工过程中存放时间长了对产品也会产生不利影响。产品只有在规定的时限内，由专门的操作人员按照规定的工艺参数，依次完成生产的各个工序，才能保证生产过程符合预定的要求。

### 4. 批号管理

(1) 批号的含义 在规定限度内具有同一性质和质量，并在同一连续生产周期中生产出来的一定数量的药品为一批。用于识别“批”的一组数字（或字母加数字）称为批号；批号可用以追溯和审查该批药品的生产历史。

(2) 批号的编制方法 批号是用于识别“批”的一组数字或字母加数字。据此能查明该批的生产日期和生产检验、销售等记录。批号的编码方式通常为：年-月-日（流水号），常用六位数字表示，前二位为年份，中间二位为月份，后二位为日期或流水号，也有采用八位数字表示，前四位为年份，中间二位为月份，后二位为日期或流水号。例如，正常批号如 010820，即 2001 年 8 月 20 号生产或 8 月第 20 批的产品批号。

(3) 批号的确定原则 在药品生产中，由于剂型不同，生产情况不一，为确保生产的每批药品达到均一的要求，GMP(1998 年版)附录中规定了确定批号的原则。批的划分原则见表 1-1。

包衣片待包装	中间站
包衣	中间站
素片存放	中间站
压片	中间站
颗粒	中间站
制粒总混	中间站

(a) 分散式

包衣	中
压片	间
制粒总混	站

(b) 集中式

图 1-4 片剂车间中间站布置形式



表 1-1 批的划分原则

分 类		批次划分	附 注
无菌药品	大、小容量注射剂	以同一配液罐一次所配制的药液生产的均质产品为一批	使用多个过滤设备、多台灌装设备,经验证具有同一性能者 使用多台灭菌器,经验证能达到同一灭菌条件者 同一配制批用多台灭菌器灭菌时,每一灭菌器次可作为一个小批
	粉针剂	以同一批原料药在同一连续生产周期内生产的均质产品为一批	使用多台灌装机,经验证确有同一性能者
	冻干粉针剂	以同一批药液使用同一台冻干设备,在同一批生产周期内生产的均质产品为一批	使用多台冻干机,经验证确有同一性能者
非无菌药品	固体、半固体制剂	在成型或分装前使用同一台混合设备,一次混合量所生产的均质产品为一批	使用多台压片机、填充机、包衣机等设备的,经验证确有同一性能者
	液体制剂	以灌装前经最后混合的药液所生产的均质产品为一批	使用多台灌装机的,经验证确有同一性能者
原料药	连续生产的原料药	在一定时间间隔内生产的、在规定限度内的均质产品为一批	
	间歇生产的原料药	由一定数量的产品经最后混合所得的、在规定限度内的均质产品为一批	混合前的产品必须按同一工艺生产并符合质量标准,且有可追踪的记录

混合批号仅用于制剂的包装中。两个批号的药品零头可合为一箱,但每箱仅允许放两个批号的药品零头。并在合箱外标明全部批号,并建合箱记录。

在 GMP 对药品批号的确定中,十分强调同一批产品应均质,或者强调相同生产条件,因此在批号管理中应充分注意。例如注射剂生产,可能配液罐一次配液量不能满足一天的生产量,需配制第二罐,则这一天的生产就应有两个批号。而在粉针剂生产中,同一批号的原粉需三天才能分装完,则该批原料分装后,产品有三个批号。而片剂的生产,尽管同一批混合后的颗粒分别由两台压片机压片,但只能是一个批号。

#### 5. 不合格品管理

不合格品系指质量部门不予合格的原辅料、包装材料、半成品和成品。

GMP 对不合格品的处理有如下要求。

- ① 凡不合格原辅料不准投入生产,不合格半成品不得流入下道工序,不合格成品不准出厂。
- ② 当发现不合格原辅材料、半成品(中间产品)和成品时应按下列要求管理。
  - a. 立即将不合格品隔离于规定的存放区,挂上明显的不合格牌。
  - b. 必须在每个不合格品的包装单元或容器上标明品名、规格、批号、生产日期等。
  - c. 填写不合格品处理报告单,内容包括:品名、规格、批号、数量,查明不合格的日期、来源,不合格项目及原因、检验数据及负责查明原因的有关人员等,分送各有关部门。
  - d. 由质量管理部门会同技术部门查明原因,提出书面处理意见,负责处理的部门限期处理,质量管理部门负责人批准后执行,并有详细的记录。
  - e. 凡属正常生产中剔除的不合格产品,必须标明品名、规格、批号,妥善隔离存放,根据规定处理。
  - f. 整批不合格产品,应由生产部门负责写出书面报告。内容包括质量情况、事故或差错,发生原因,应采取的补救方法,防止今后再发生的措施。由质量管理部门审核决定处理程序。
  - g. 必须销毁的不合格产品应由仓库或生产部门填写销毁单,质量管理部门批准后按规定销毁。