



“十二五”职业教育国家规划教材
经全国职业教育教材审定委员会审定

中药制药生产技术

第三版

张素萍 主编



化学工业出版社



“十二五”职业教育国家规划教材
经全国职业教育教材审定委员会审定

中药制药生产技术

第三版

张素萍 主编



化学工业出版社

· 北京 ·

中药制药生产技术和中药制药技术专业的一门重要专业课程。本书以传统的中医药理论为基础,将传统中药生产工艺与现代生产技术有机结合,以制药企业生产第一线岗位群任职要求,参照岗位职业资格标准,构建课程体系和教学内容,内容包括空气净化技术、人员与物料净化技术、车间工艺布置、药材的净制、药材的软化、饮片切制、中药炮制、中药有效成分提取、分离纯化、浓缩、干燥、粉碎与筛分、制剂用水的生产、中药注射剂、中药片剂、中药胶囊剂、丸剂等。在传统中药生产工艺中融入了超临界流体萃取、超声提取、微波提取、超微粉碎技术、膜分离技术、大孔树脂吸附分离技术等中药现代化生产工艺技术的内容,以培养适应现代中药生产岗位需求的高等技术应用型人才。为使学生充分了解中药生产全过程,教学与生产实践相结合,本书每项任务后附有大量的生产实例,在教材模块五中还设有岗位综合实训。

本书可作为各高职院校中药制药技术及相关专业教学使用,也可作为中药制药企业相关岗位的岗前培训和生产培训教材或参考书。

图书在版编目(CIP)数据

中药制药生产技术/张素萍主编. —3版. —北京:
化学工业出版社, 2014.12

“十二五”职业教育国家规划教材
ISBN 978-7-122-21954-1

I. ①中… II. ①张… III. ①中成药-生产工艺-高等职业教育-教材 IV. ①TQ461

中国版本图书馆CIP数据核字(2014)第228337号

责任编辑:于卉
责任校对:蒋宇

文字编辑:周侗
装帧设计:关飞

出版发行:化学工业出版社(北京市东城区青年湖南街13号 邮政编码100011)

印装:三河市延风印装有限公司

787mm×1092mm 1/16 印张21 字数536千字 2015年8月北京第3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:40.00元

版权所有 违者必究

第三版前言

本次编写教材最大的特点是以中药制药企业生产第一线岗位群任职要求，参照岗位职业资格标准，构建课程体系和教学内容，在内容设计上，用模块的方式将岗位操作所需理论知识与岗位操作技能有机结合，缩短教学与实际生产间的差距，使学生能更快、更好地胜任中药生产、管理方面的工作。全书共分五个模块，模块一为药品生产环境洁净技术；模块二到模块四以中药生产加工过程为主线，重点介绍饮片加工、中药有效成分提取、分离纯化、浓缩与干燥、中药制剂生产等岗位操作的原理、工艺技术及设备。每个大模块下设若干个任务，任务中除教材主体内容外，还设有“学习目标”“知识链接”“知识拓展”“能力提高”“新技术”“知识窗”“目标检测”等小模块，提高学生学习的目的性和趣味性，拓宽学生的知识面和应用能力，使学生对中药制药业新工艺、新技术的开发与应用状况有更深入的了解；模块五为岗位综合实训，介绍了典型剂型的处方组成、生产处方、生产工艺过程、岗位及设备标准操作规程、生产质量控制要点、生产管理要点、清洁消毒标准操作规程、设备维护与保养和生产文件的记录与汇总等内容，使学生掌握制药生产的全过程。

本书由贵州工业职业技术学院张素萍老师担任主编，模块一由贵州工业职业技术学院胡能编写，模块二由贵阳市宏信药业职业学校杨亮编写，模块三、模块四由贵州工业职业技术学院张素萍编写，模块五由贵州工业职业技术学院张素萍、贵州圣济堂制药有限公司陆久华合编。本书在编写过程中得到贵州西创药业有限公司的朱远模、贵州浩诚药业有限公司邹璇、贵州海泰药业技术有限公司的石祖姣等制药业高级技术人员的大力支持，在此深表谢意。

本教材可作为高职院校中药制药技术及相关专业教学使用，也可作为中药制药企业相关岗位的岗前培训和生产培训教材或参考书。

由于笔者水平有限，书中不妥和疏漏之处在所难免，敬请广大读者批评指正。

编 者
2014 年 2 月

目 录

模块一 药品生产环境洁净技术	1
任务一 空气净化技术	1
一、药厂洁净车间空气洁净度	1
二、空气洁净的基本工艺流程	4
三、空气净化系统	4
【能力提高】 风速度、风量测试及换气次数 的计算	7
目标检测	11
任务二 人员与物料净化技术	12
一、人员净化	13
【知识链接】 人员在不同状态的发菌量	13
模块二 中药前处理技术	26
任务一 药材的净制	26
一、杂质的去除	26
二、非药用部分的去除	27
【知识拓展】 GMP 中对药材净制的要求	28
目标检测	29
任务二 药材的软化	29
一、软化技术	29
【知识拓展】 药材软化新技术	31
二、软化设备	31
目标检测	33
任务三 饮片切制	34
一、饮片的类型和切制	34
二、影响饮片质量的因素	36
三、切药设备	37
目标检测	38
任务四 饮片的干燥及包装	38
一、饮片干燥方法	39
二、饮片的包装	40
目标检测	40
任务五 中药炮制	41
一、中药炮制的目的	41
二、炮制对药物成分的影响	43
三、炮制方法简介	47
四、炮制设备	50
目标检测	53
任务六 炮制品的贮存和管理	53
一、贮存中的变异现象	53
二、引起变异的因素	54
三、炮制品管理的方法	54
【知识拓展】 现代贮存保管新技术——气 调养护法	56
目标检测	56
模块三 中间品制备技术	57
任务一 药物有效成分的浸提	57
一、基础知识	58
二、浸提溶剂与方法	60
【知识链接】 水质的纯度与浸提效果	60
三、浸提的原理	63
四、影响浸提的因素	64
五、提取生产工艺流程	66
【能力提高】 回流提取时溢料如何解决	68
【新技术】 中药动态水提生产线	71
六、常用的浸提生产设备	71

【生产实例】 康寿降脂片	75
藿香正气水	76
目标检测	76
任务二 压榨提取	78
一、水溶性成分的压榨工艺	78
二、脂溶性成分的压榨工艺	79
三、压榨设备	80
目标检测	81
任务三 中药现代提取新技术	82
一、超临界流体萃取	82
【知识链接】 夹带剂选择的原则	85
【知识窗】 国内外工业化超临界流体萃取设备	
生产企业简介	87
二、超声提取技术	88
三、微波提取技术	91
【知识链接】 微波加热的原理	92
【知识拓展】 微波提取技术在中药有效成分	
提取中的应用	95
四、生物酶解技术	96
【应用实例】 纤维素酶在黄连提取小檗碱工	
艺中的应用	99
五、半仿生提取法	99
目标检测	100
任务四 分离纯化	101
一、水提醇沉与醇提水沉工艺技术	102
二、非均相提取液分离工艺技术	104
【知识链接】 板框压滤机产品型号说明	106
三、膜分离工艺技术	110
【知识拓展】 微滤在分离纯化中药提取液中	
的应用	114
【知识链接】 浓度极化现象	114
【知识拓展】 超滤在现代中药制剂中的	
应用	116
四、大孔吸附树脂分离技术	119
【知识拓展】 大孔吸附树脂在中药制药工业	

模块四 中药制剂的工业化生产

任务一 中药制剂用水的生产	181
一、中药制剂用水的分类及质量要求	181
二、纯水的制备工艺与装置	182
【知识链接】	184
【知识链接】 纯化水的质量标准	185
三、注射用水的制备工艺及装置	185
【知识链接】 注射用水的质量标准	187
目标检测	188

中的应用	122
五、蒸馏技术	123
【知识链接】	126
【知识拓展】 分子蒸馏技术的应用	126
目标检测	127
任务五 浓缩	129
一、基础知识	130
二、中药浓缩工艺	131
【新技术】 浸取液三相流化浓缩新技术	133
三、浓缩设备及辅助设备	133
【知识拓展】 新型中药浓缩设备	140
四、浸膏剂的生产	140
【生产实例】 当归流浸膏	141
目标检测	141
任务六 干燥	143
一、基本知识	143
二、真空干燥	144
三、气流干燥	145
四、流化干燥	147
五、喷雾干燥	150
【知识拓展】 喷雾干燥在中药生产中的	
应用	154
六、干燥新技术	154
七、中药用干燥设备的选型及工艺设计	157
【知识拓展】 中药干燥技术发展趋势	160
目标检测	160
任务七 粉碎与筛分	162
一、基本知识	162
【知识链接】 几种粒径的含义	163
二、药材粉碎过程	164
【知识链接】 水飞法	165
【新技术】 超微粉碎技术与纳米中药	167
三、粉碎与筛分设备	168
【知识链接】	169
目标检测	177

任务二 中药注射剂	189
一、基础知识	189
二、中药水针剂的工业化生产	192
【知识链接】 中药注射液浓度的表示	
方法	195
【知识链接】 中药注射剂对通入惰性气体	
的要求	196
【生产实例】 当归注射液	202

三、中药大容量注射剂的工业化生产	202	一、基础知识	233
【知识链接】 原辅料的质量要求	204	【知识链接】 不宜制成胶囊剂的药物	233
四、中药冻干粉针剂的工业化生产	209	二、硬胶囊剂	233
【生产实例】 双黄连粉针剂	211	【知识拓展】 微型包囊技术	238
目标检测	212	三、软胶囊剂	238
任务三 中药片剂	215	【生产实例】 复方丹参胶丸	241
一、基础知识	215	目标检测	242
二、中药片剂赋形剂	216	任务五 其他剂型	243
三、中药片剂的一般性生产工艺流程	218	一、丸剂	243
四、片剂车间洁净分级及生产标准操作 规程	225	【知识链接】 滴丸剂一般性质量要求	249
五、中药片剂生产中存在的问题及解决 办法	226	【生产实例】 乌鸡白凤丸	249
六、片剂生产的成本核算	228	冠心丹参滴丸	250
【生产实例】 鹤蟾片（Hechan Pian）	229	二、颗粒剂	250
大山楂泡腾片	230	【生产实例】 妇乐冲剂	251
目标检测	231	三、栓剂	253
任务四 中药胶囊剂	233	【知识拓展】 中药新剂型——靶向制剂	255
		目标检测	255
模块五 岗位综合实训	258		
项目一 制药用水的制备	258	一、实训目标	280
一、实训目标	258	二、实训岗位	280
二、实训岗位	258	三、降压片的基准处方	280
三、纯化水、注射用水生产工艺流程	258	四、降压片的生产工艺过程	281
四、纯化水、注射用水处理系统标准操作 规程	259	五、生产质量控制点	283
五、生产质量控制要点	268	六、生产过程管理	283
六、生产管理要点	269	七、生产设备及操作	287
七、常见故障原因分析及处理措施	269	【知识链接】 制粒基本要点	290
项目二 六味地黄丸生产制备	271	八、岗位标准操作规程	294
一、实训目标	271	项目四 羟基喜树碱注射液的制备	299
二、实训岗位	271	一、实训目标	299
三、六味地黄丸的处方组成	271	二、实训岗位	299
四、六味地黄丸的生产工艺过程	271	三、产品概述	300
五、生产质量控制要点	276	四、批生产处方	300
六、生产管理要点	276	五、生产工艺过程	300
七、生产设备及操作	278	六、生产质量控制要点	301
八、综合利用和环境保护	280	七、生产管理要点	301
项目三 降压片的制备	280	八、生产设备及操作	305
附录 中药行业特有工种目录	309		
目标检测参考答案	310		
参考文献	326		

模块一 药品生产环境洁净技术

药品是关系到人类健康的一类特殊产品，从生产厂房的设计、施工，厂房内设备设施的制造、安装，生产用原辅物料、包装材料质量，药品生产环境、人净、物净设施及程序等都有着明确的规范。为防止生产中的药品、包材受到污染，药厂生产环境洁净技术必不可少，是保证药品质量的前提。本模块主要介绍空气净化方法及设备、洁净车间的布置、人员与物料净化、洁净技术的应用、生产过程的管理。

任务一 空气净化技术

学习目标

知识目标：

- ◇ 掌握空气洁净度、无菌区、洁净区的概念；掌握药品生产环境的洁净等级、洁净车间控制参数及要求；掌握空气净化的基本工艺流程。
- ◇ 熟悉药品生产环境洁净区划分、净化空气流组织与形式。
- ◇ 了解空气净化设备及性能；了解净化空调系统的类型及特点。

能力目标：

- ◇ 学会药品生产环境空气净化技术。
- ◇ 能将学到的理论知识运用到生产实际中，能根据生产剂型要求控制合适的环境参数及人员与物料净化程序，并学会用学到的理论知识解决生产实际问题。
- ◇ 了解洁净技术在药品生产中的重要性。

一、药厂洁净车间空气洁净度

1. 基础知识

(1) 空气洁净度 在制药企业中，空气净化技术主要是以空气中粒子尺寸及其浓度和微生物数作为控制对象。空气洁净度是指环境空气中含尘（微粒）量的程度。含尘浓度越高，则洁净度越低；含尘浓度低，则洁净度高。另外，微生物数量也是医药工业洁净厂房污染控制的主要对象。

(2) 洁净区 洁净区是厂房内部非无菌产品的区域和无菌药品灭（除）菌及无菌操作以外的生产区域，非无菌产品的原辅料、中间产品、待包装产品以及与工艺有关的设备和内包材能在此区域暴露。

(3) 无菌区 无菌区是指医药工业洁净厂房中用于无菌产品的生产场所，如无菌冻干粉注射剂、无菌分装注射剂、无菌原料药等生产的关键操作区，无菌药品的取样、称量和质量检验室的无菌检查、微生物限度检测等区域。

2. 药品生产环境的洁净等级

洁净度级别的划分：中国 GMP（2010 版）在洁净区的洁净级别的划分方面和 1998 版有很大的不同。1998 版 GMP 将洁净区的洁净级别划分为 100 级、10000 级、100000 级和 300000 级四个级别；2010 版 GMP 将无菌药品生产所需的洁净区划分为 A、B、C、D 四个级别。

A 级：高风险操作区，如灌装区、放置胶塞桶和与无菌制剂直接接触的敞口包装容器的区域及无菌装配或连接操作的区域，应当用单向流操作台（罩）维持该区的环境状态。在密闭的隔离操作器或手套箱内，可使用较低的风速。

B 级：指无菌配制和灌装等高风险操作 A 级洁净区所处的背景区域。

C 级和 D 级：指无菌药品生产过程中重要程度较低操作步骤的洁净区。

3. 对空气悬浮粒子的基本要求

洁净区的设计必须符合相应的洁净度要求，包括达到“静态”和“动态”的标准。GMP（2010 版）洁净级别的改变不只是命名形式上的改变，而是从限度标准、监测方法和适用剂型及其生产工艺等的全面改变。新版 GMP 在洁净级别的划分方面和美国、欧盟 GMP 基本一致，这些规范所划分的洁净级别及其限度标准见表 1-1-1 所示。

表 1-1-1 洁净级别及悬浮粒子的限度标准

每立方米悬浮粒子最大允许数										
中国 GMP(2010 版) & 欧盟 GMP					中国 GMP(1998 版)			FDA Guidance for Industry		
洁净级别	静态		动态		洁净级别	0.5μm	5.0μm	洁净级别	0.5μm	5.0μm
	0.5μm	5.0μm	0.5μm	5.0μm						
A	3520	20	3520	20	—	—	—	—	—	—
B	3520	29	352000	2900	100	3500	0	100	3520	—
—	—	—	—	—	—	—	—	1000	35200	—
C	352000	2900	3520000	29000	10000	350000	2000	10000	352000	—
D	3520000	29000	不作规定	不作规定	100000	3500000	20000	100000	3520000	—
—	—	—	—	—	300000	10500000	60000			

注：静态指所有生产设备均已安装就绪，但没有生产活动且无操作人员在场的状态。

动态指生产设备按预定的工艺模式运行并有规定数量的操作人员在现场操作的状态。

4. 对微生物限度的基本要求

应当对微生物进行动态监测，评估无菌生产的微生物状况。监测方法有沉降菌法、定量空气浮游菌采样法和表面取样法（如棉签擦拭法和接触碟法）等。动态取样应当避免对洁净区造成不良影响。成品批记录的审核应当包括监测的结果。

对表面和操作人员的监测，应当在关键操作完成后进行。在正常的生产操作监测外，可在系统验证清洁或消毒等操作完成后增加微生物监测。

洁净区微生物监测的动态标准见表 1-1-2 所示。

表 1-1-2 洁净区微生物监测的动态标准^①

洁净度级别	浮游菌 (cfu/m ³)	沉降菌(φ90mm) (cfu/4h) ^②	表面微生物	
			接触(φ55mm) (cfu/碟)	5 指手套 (cfu/手套)
A 级	<1	<1	<1	<1
B 级	10	5	5	5

续表

洁净度级别	浮游菌 /(cfu/m ³)	沉降菌(φ90mm) /(cfu/4h) ^①	表面微生物	
			接触(φ55mm) /(cfu/碟)	5 指手套 /(cfu/手套)
C 级	100	50	25	—
D 级	200	100	50	—

- 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。

5. 对无菌药品生产过程的环境要求

无菌药品按其最终去除微生物的方法的不同，分为可最终灭菌药品和非最终灭菌无菌药品两类。中国 GMP 对无菌药品各生产工艺过程的洁净度作了明确规定，无菌药品的生产操作环境可参照表 1-1-3、表 1-1-4 的示例进行选择。

表 1-1-3 可最终灭菌药品生产过程的环境要求

洁净度级别	最终灭菌产品生产操作示例
C 级背景下的局部 A 级	高污染风险 ^① 的产品灌装(或灌封)
C 级	1. 产品灌装(或灌封) 2. 高污染风险 ^② 产品的配制和过滤 3. 眼用制剂、无菌软膏、无菌浑浊剂等的配制、灌装(或灌封) 4. 直接接触药品的包装材料和器具最终清洗后的处理
D 级	1. 轧盖 2. 灌装前物料的准备 3. 产品配制(指浓配或采用密闭系统的配制)和过滤直接接触药品的包装材料和器具的最终清洗

- ① 此处的高污染风险是指产品容易长菌、灌装速度慢、灌装容器为广口瓶、容器须暴露数秒钟后方可密封等状况。
- ② 此处的高污染风险是指产品容易长菌、配制后需等待较长时间方可灭菌或不在密闭系统中配制等状况。

表 1-1-4 非最终灭菌无菌药品生产过程的环境要求

洁净度级别	非最终灭菌产品的无菌生产操作示例
B 级背景下的局部 A 级	1. 处于未完全密封 ^① 状态下产品的操作和转运,如产品灌装(或灌封)、分装、压塞、轧盖 ^② 等 2. 灌装前无法除菌过滤的药液或产品的配制 3. 直接接触药品的包装材料、器具灭菌后的装配以及处于未完全密封状态下的转运和存放 4. 无菌原料药的粉碎、过筛、混合、分装
B 级	1. 处于未完全密封 ^① 状态下的产品置于完全密封容器内的转运 2. 直接接触药品的包装材料、器具灭菌后处于密闭容器内的转运和存放
C 级	1. 灌装前可除菌过滤的药液或产品的配制 2. 产品的过滤
D 级	直接接触药品的包装材料、器具的最终清洗、装配和包装、灭菌

- ① 轧盖前产品视为处于未完全密封状态。
- ② 根据已压塞产品的密封性、轧盖设备的设计、铝盖的特性等因素，轧盖操作可选择在 C 级或 D 级背景下的 A 级送风环境中进行。A 级送风环境应当至少符合 A 级区的静态要求。

6. 对非无菌药品生产过程的环境要求

中国 GMP 及有关附录，对非无菌药品生产环境也作了明确规定。

- ① 应当根据药品品种、生产操作要求及外部环境状况等配置空调净化系统，使生产区有效通风，并有温度、湿度控制和空气净化过滤，保证药品的生产环境符合要求。
- ② 洁净区与非洁净区之间、不同级别洁净区之间的压差应当不低于 10Pa。必要时，相同洁净度级别的不同功能区域（操作间）之间也应当保持适当的压差梯度。
- ③ 非无菌原料药精制、干燥、粉碎、包装等生产操作的暴露环境应当按照 D 级洁净区

的要求设置。

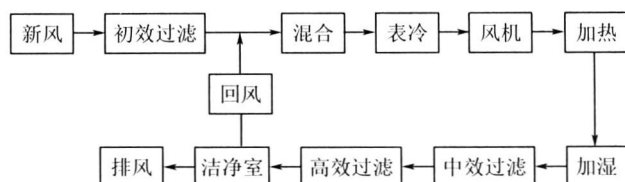
④ 中药提取、浓缩、收膏工序宜采用密闭系统进行操作，并在线进行清洁，以防止污染和交叉污染。采用密闭系统生产的，其操作环境可在非洁净区；采用敞口方式生产的，其操作环境应当与其制剂配制操作区的洁净度级别相适应。

⑤ 浸膏的配料、粉碎、过筛、混合等操作，其洁净度级别应当与其制剂配制操作区的洁净度级别一致。中药饮片经粉碎、过筛、混合后直接入药的，上述操作的厂房应当能够密闭，有良好的通风、除尘等设施，人员、物料进出及生产操作应当参照洁净区管理。

⑥ 口服液体和固体制剂、腔道用药（含直肠用药）、表皮外用药品等非无菌制剂生产的暴露工序区域及其直接接触药品的包装材料最终处理的暴露工序区域，应当参照“无菌药品”附录中 D 级洁净区的要求设置，企业可根据产品的标准和特性对该区域采取适当的微生物监控措施。

二、空气洁净的基本工艺流程

空气洁净技术就是通过对空气过滤达到一定洁净度，同时以相应的管理保持环境控制系统的有效运转，从而保证药物生产处于符合药品质量要求的环境条件中。其基本工艺流程如下：



由送风口把经过净化处理的来自送风管路系统的洁净空气送入洁净室，室内产生的尘菌被洁净空气稀释后强迫其由回风口进入回风管系统，在空调机组的混合段与从室外引入的经过初步过滤的新风混合，再经空调机组初效、中效和送风口高效三级过滤后又送入洁净室。洁净室空气经过如此反复循环，就可以在相当一段时期内把污染控制在一个稳定的水平，保持一个适宜的洁净度等级。在洁净空间净化设计及实施过程中，还需考虑室内气流流向、换气次数和气流速度等因素的影响。

三、空气净化系统

（一）空调系统的基本类型

空调系统可分为下面两种类型

（1）直流型空调系统 即将经过处理的、能满足空间要求的室外空气送入室内，然后又将这些空气全部排除。

（2）再循环型空调系统 即洁净室送风由部分经处理的室外新风与部分从洁净室空间的回风混合而成。室外新风量通常按洁净室内每名操作人员 $40\text{m}^3/\text{h}$ 计算，此外还应满足补偿从室内排除空气的需要。

由于再循环型空调系统具有初投资和运行费用低的优势，故在空调系统设计中应尽可能合理采用再循环型空调系统，但下列情况空调系统的空气不能循环使用：

- ① 生产过程散发粉尘的洁净室（区），其室内空气如经处理仍不能避免交叉污染时；
- ② 生产中使用有机溶剂，且因气体积聚可构成爆炸或火灾危险的工序；
- ③ 病原体操作区；
- ④ 放射性药品生产区；
- ⑤ 生产过程中产品大量有害物质、异味或挥发性气体的生产工序。

(二) 净化空气流组织与形式

为了特定目的而在室内造成一定的空气流动状态与分布，通常叫做气流组织。一般空气自送风口进入房间后首先形成射入气流，流向房间回风口的是回流气流，在房间内局部空间回旋的则是涡流气流。为了使工作区获得低而均匀的含尘浓度，洁净室内组织气流的基本原则是：最大限度地减少涡流；使射入气流经过最短流程尽快覆盖工作区；希望气流方向能与尘埃的重力沉降方向一致，使回流气流有效地将室内灰尘排出室外。可见洁净车间与一般的空调车间相比是完全不同的。

目前洁净室采用的主要气流组织有单向流、非单向流和混合流三种方式。

1. 单向流

单向流过去也常称为层流，指沿单一方向呈平行流线并且横断面上风速一致的气流。单向流能持续清除关键操作区域的颗粒。单向流净化的特点是：①进入室内的单向流空气已经过高效过滤器滤过，无尘粒进入室内，符合无菌要求；②空气呈单向流形式运动，使得室内一切悬浮粒子都保持在单向流中流动，悬浮粒子不易聚积和沉降，同时空气流速也相对提高，使粒子在空气中浮动，室内空气不会出现停滞状区域；③洁净室（区）内产生的污染物，如新脱落的微粒很快被具有一定流速的单向流空气带走，排出室外，故有自行除尘能力；④可避免不同药物粉末的交叉污染，保证产品的质量，降低废品率。

单向流按其气流的方向又可分为垂直单向流和水平单向流两种，见图 1-1-1 所示。垂直单向流的气流方向是由洁净室内顶棚垂直向下流向地板。垂直单向流是空气流经室顶棚布满的高效过滤器（占顶棚的面积 $\geq 60\%$ ），在过滤器的阻力下形成送风口处均匀分布的气流，回风可通过整个格栅地板或通过四周侧墙下部均匀布置的回风口。由于气流系单一方向垂直平行流，经过操作人员和工作台时，可将操作时产生的污染物带走，避免其落到工作台上，使全部工作面上保持无菌无尘，可达 A 级或更高的洁净度。

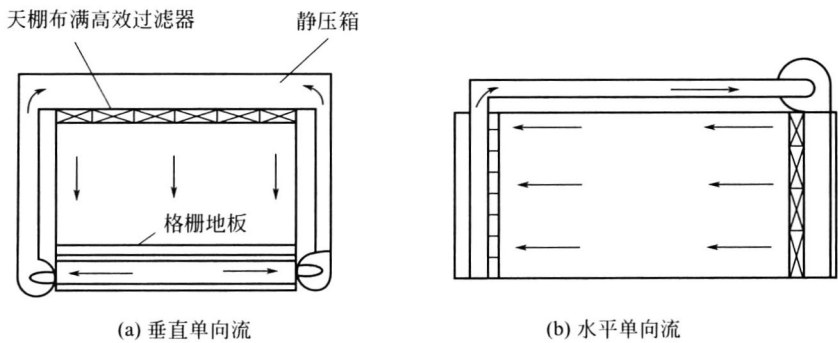


图 1-1-1 单向流气流形式示意图

水平单向流的气流方向平行于洁净室地面。洁净空气流通过室内一侧墙面上布满或均布（ $>40\%$ ）高效过滤器水平送风，对面墙上布满或均布回风格栅成回风口。在高效过滤器越近的工作位置，越能接受到最洁净的空气，洁净度可达到 A 级，随着与送风墙的距离增加，洁净度下降，可能是 B 级。室内不同的地方洁净度等级不同。

水平单向流洁净室比垂直单向流洁净室的造价低，但空气流动过程中含尘量浓度逐渐增加，较适用于有多种洁净度要求的工艺过程。

2. 非单向流

非单向流也称为乱流，见图 1-1-2 所示。非单向流洁净室内的气流方向是在顶棚或侧墙上间布高效过滤器，而回风在两侧墙下、单侧墙下或同侧墙下，形成非单向流，即气流呈错

乱状态,存在回流或涡流区,工作台面上气流分布很不均匀,故洁净度较单向流洁净室低,可达到 B 级或 C 级。乱流方式主要是利用稀释作用,使室内尘源产生的灰尘均匀扩散而被“冲淡”,而不易将微粒除尽,因此,室内洁净度与空气稀释程度有关,亦即与换气次数有关。乱流方式的洁净室构造简单,施工方便,投资和运行费用较小,因而药品生产上大多数洁净室都采用此方式。

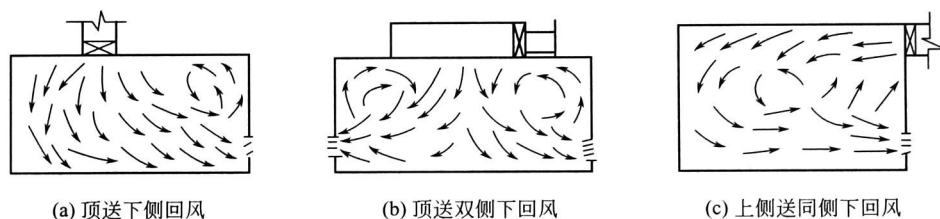


图 1-1-2 非单向流气流形式示意图

3. 混合流

在洁净室内同时存在单向流、非单向流两种气流形式,且两者不发生相互干扰,例如在 C 级乱流厂房内安装有局部 A 级层流罩的安瓿洗濯封联动机装置。

选择洁净室的气流组织方式时,应从工艺要求出发,尽量采用局部净化,使洁净设计经济可行。当局部净化不能满足要求时,可采用局部净化与全面净化相结合的方式,如 C 级背景下的局部 A 级。

(三) 洁净车间环境参数

根据 GMP 要求,为保证药品有洁净的生产环境,在厂房设施的性能确认中,应对洁净区的悬浮粒子数、沉降菌数进行确认,同时应对洁净区的换气次数、风速、温度和湿度、压力差、照度、新鲜空气量等作出必要的规定。

1. 断面风速

对于 A 级区断面风速的要求为 $0.36 \sim 0.54 \text{ m/s}$,一般情况下,尽可能在 B 级或 C 级环境内,用局部层流方式达到 A 级要求。

2. 换气次数

我国《药品生产质量管理规范》推荐,在一般情况下要求的换气次数根据洁净度的要求不同分别为:洁净度 B 级的换气次数 $40 \sim 60$ 次/h,洁净度 C 级的换气次数 $20 \sim 40$ 次/h,洁净度 D 级的换气次数 $6 \sim 20$ 次/h,并指出换气次数应根据热平衡和风量平衡计算加以验证。

3. 温度和相对湿度

洁净室(区)的温度和相对湿度应与药品生产工艺要求相适应。当药品生产无特殊要求时,A 级、B 级的洁净室(区)一般控制温度为 $20 \sim 24^\circ\text{C}$,相对湿度为 $45\% \sim 60\%$;C 级、D 级洁净室(区)一般控制温度为 $18 \sim 26^\circ\text{C}$,相对湿度控制为 $45\% \sim 65\%$ 。当工艺和产品有特殊要求时,应按这些要求确定温度和相对湿度。

4. 压力差

洁净室(区)的窗户、天棚及进入室内的管道、风口、灯具与墙壁或天棚的连接部位均应密封。GMP 要求在洁净室与邻近洁净度较低的空间之间保持一个可测量的压差(DP),中国不同空气级别之间的 DP 值规定为不小于 10 Pa ,FDA 建议值为 $10 \sim 15 \text{ Pa}$ 。

在工艺过程产生大量粉尘、有害物质、易燃和易爆物质的工序,生产强过敏性药物和有毒药物等,其操作室应与相邻房间或区域保持相对负压。

5. 照度

洁净室（区）应根据生产要求提供足够的照明。主要工作室的照度宜为 300lx；辅助工作室、走廊、气闸室、人员净化和物料净化用室可低于 300lx，但不能低于 150lx，对照度有特殊要求的生产部位可设置局部照明。厂房应有应急照明设施。

6. 新鲜空气量

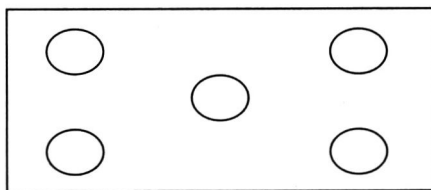
洁净室内应保持每人每小时的新鲜空气量不少于 40m³。新鲜空气量应为单向流洁净室总送风量的 2%~4%；非单向流洁净室应为总送风量的 10%~30%，补偿室内排风和保持室内正压值所需的新鲜空气量。

【能力提高】

风速度、风量测试及换气次数的计算

风速度对洁净度是一个重要的影响因素，因为室内微粒污染为均匀分布，净化过程是洁净空气与微粒混合稀释后清除的过程。送风量为单个送风口横截面积与平均风速的乘积。

风量测试内容包括测定总送风量、新风量、一次回风量、二次回风量、排风量以及各干、支风道内风量和送（回）风口的风量等。测定方法是在送风口取 5 个点，用便携式风速仪测每点风速，风口测定点布置如下图所示。



(1) 风口的平均风速按下式计算：

$$\bar{V} = \frac{V_1 + V_2 + \cdots + V_n}{n} \quad (1-1-1)$$

式中 $V_1, V_2, \cdots, V_n$ ——各测定点的风速，m/s；

n ——测点总数。

(2) 风口风量 L 由下式计算：

$$L = 3600 \times S \times \bar{V} \quad (1-1-2)$$

式中 L ——风量，m³/h；

S ——风口通风面积，m²；

$\bar{V}$ ——测得的风口平均风速，m/s。

(3) 房间的换气次数

$$n = \frac{L_1 + L_2 + \cdots + L_n}{A \times H} \quad (1-1-3)$$

式中 n ——房间的换气次数，次/h；

$L_1, L_2, \cdots, L_n$ ——房间各送风口的风量，m³/h；

A ——房间面积，m²；

H ——房间高度，m。

测定方法：直接从风速仪表上读取风口送风速度，并根据送风口面积、送风口数，计算出总送风量。结合通风口数、房间体积并按换气次数计算公式可得出换气次数，与标准对照（风速仪应在离送风口 15cm 处测定）。

(四) 空气净化设备

1. 空气过滤器

空气过滤器又称空气净化滤器, 根据净化的程度可分为四个等级。

(1) 粗效空气过滤器 粗效过滤器是空调、净化系统中的第一级空气过滤器(预过滤器), 用于滤除粒径在 $5\mu\text{m}$ 以上的尘粒和异物, 对中、高效过滤器起保护作用。一般采用粗、中孔泡沫塑料、涤纶或丙纶无纺布、化纤组合滤料等滤材, 滤材可以水洗再生, 重复使用, 种类有平板式、抽屉式和自动卷绕式等多种。粗效过滤器主要靠尘粒的惯性沉积, 故风速可稍大, 滤速可在 $0.4\sim 1.2\text{m/s}$, 过滤效率在 $20\%\sim 30\%$ 。

(2) 中效空气过滤器 常用在粗效过滤器的后面, 以提高净化效率。中效过滤器用于滤除 $1\sim 5\mu\text{m}$ 的悬浮尘粒。一般采用中、细孔泡沫塑料、涤纶或丙纶无纺布及中效玻璃纤维等滤材, 种类有抽屉式、袋式、自动卷绕式、分隔板式、静电式等多种。滤速可在 $0.2\sim 0.4\text{m/s}$, 过滤效率在 $30\%\sim 50\%$ 。

(3) 亚高效空气过滤器 亚高效空气过滤器主要用于空气洁净度级别在 D 级或低于 D 级的, 对除尘、灭菌环境净化有较高要求的场所以及高级舒适性空调房间, 也可以用于自净器、洁净棚、新风机组等局部净化设备。亚高效空气过滤器阻力低, 价格便宜, 投资少, 需用风机压头不高, 运行噪声小, 运行能耗少等。滤材主要有亚高效玻璃纤维滤纸、过氯乙烯纤维滤布、聚丙烯纤维滤布。亚高效空气过滤器的种类很多, 常见的有分隔板式、管式、袋式三种。

(4) 高效空气过滤器(简称 HEPA) 高效空气过滤器是一般洁净厂房和局部净化设备的最后一级过滤器, 一般放在通风系统的末端, 即室内送风口上。过滤对象主要是 $0.3\sim 1\mu\text{m}$ 的尘粒, 用于控制送风系统的含尘量, 并能滤除细菌。高效空气过滤器主要采用超细玻璃纤维滤纸或超细石棉纤维滤纸为滤材, 超细玻璃纤维滤纸分为有隔板高效空气过滤纸和无隔板高效空气过滤纸两类。其构造如图 1-1-3 所示。

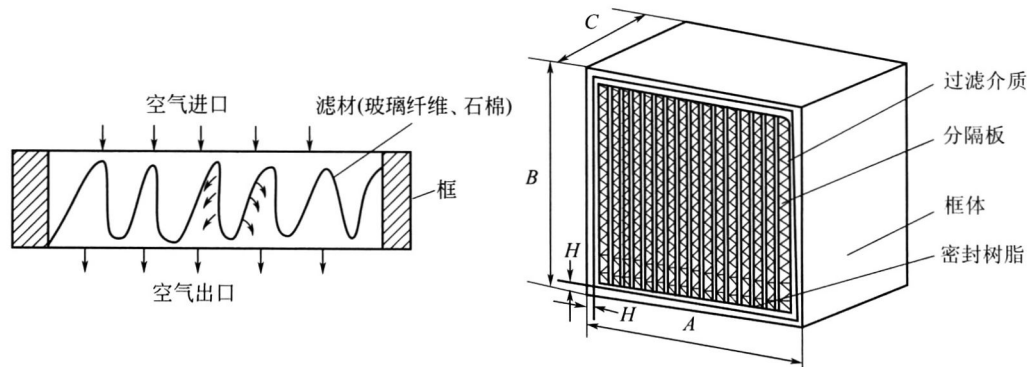


图 1-1-3 高效空气过滤器的结构示意图

A—过滤器外框的宽度; B—过滤器外框的高度; C—过滤器外框的深度; H—外框的厚度

高效空气过滤器的特点是效力高, 阻力大, 不能再生, 一般 $2\sim 3$ 年更换一次, 安装时正反方向不能装倒。据国外资料报道, 高效空气过滤器对细菌 ($1\mu\text{m}$) 的透过率为 0.0001% , 对病毒 ($0.03\mu\text{m}$) 的透过率为 0.0026% , 所以高效空气过滤器对细菌的滤除效率基本是 100% , 即空气通过高效空气过滤器后可视为无菌。

(5) 超高效空气过滤器(简称 UHE) 对于粒径 $\geq 0.12\mu\text{m}$ 尘粒的计数效率 $\geq 99.999\%$ 的高效空气过滤器叫做超高效空气过滤器。主要用于生产环境送风过滤系统的末端净化, 也是 $0.1\mu\text{m}$ 洁净室、 $0.1\mu\text{m}$ 层流罩、 $0.1\mu\text{m}$ 洁净工作台不可缺少的末端设备。滤材主要是超

细玻璃纤维，制作使用与高效空气过滤器基本相同。

2. 气闸室

气闸室即缓冲室，是控制人、物进出洁净室时，避免污染空气进入的隔离室。一般可采用无空气幕的气闸室，当洁净度要求高时，亦可采用有洁净空气幕的气闸室。空气幕是在洁净室入口处的顶板设置有中、高效过滤器，并通过条缝向下喷射气流，形成遮挡污染的气幕。

3. 洁净工作台

洁净工作台又称超净工作台，属于局部净化设备，是在特定的局部空间造成洁净空气环境的装置（用于药品微生物限度检查的工作台）。洁净工作台由静压箱体、粗效过滤器、风机、高效过滤器和洁净操作台等组成（图 1-1-4）。室内空气在风机的作用下，经粗效过滤器后被吸入箱底部部，并由风机压至上部，经高效过滤器后的洁净空气，呈单向流送至操作台。洁净度可达 A 级。

4. 空气吹淋室

空气吹淋室属于人身净化设备，并能防止污染空气进入洁净室，见图 1-1-5 所示。吹淋室可分三部分：左部为风机、电加热器及过滤器等；右部为静压箱、喷嘴和配电盘间；中间为吹淋间，底部为站人转盘，旋转周期为 14s，可使人在吹淋过程中受到均匀的射流作用，气流速度一般为 25~35m/s，且工作服产生抖动，除掉灰尘。吹淋室的门有联锁和自动控制装置，并应设置手动开关装置。

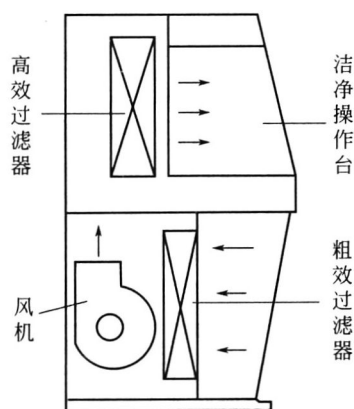


图 1-1-4 洁净工作台示意图

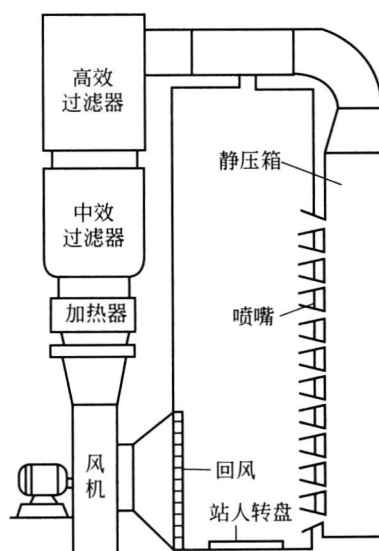


图 1-1-5 单人空气吹淋室示意图

（五）净化空调系统

净化空调系统是指能对洁净区内的空气滤尘净化，并能调节空气的温度、湿度、气流速度等的处理系统。洁净厂房内由于进行生产活动，人、物流的进出和机器装备的运行等原因，产生热、湿、尘、菌、有害物质等的负荷，需要通过送入的空气将这些负荷带出以保持体系的平衡。

药厂净化空调系统按空气处理设备的设置情况一般可分为集中式、半集中式与分散式系统三种。

1. 集中式系统

集中式空调系统又称中央空调，将空气集中统一处理，然后通过管路分送到各空调厂

房，即所有空气处理设备（风机、表冷器、加热器、过滤器等）集中设置在空调机房内的系统。处理过的空气通过送、回风管道输配到各空调房间，并形成循环。它适用于面积较大、洁净度较高、位置集中及消声、振动控制要求严格的洁净室，是目前多数药厂采用的空调方式。

2. 半集中式系统

半集中式系统除设有集中机房外，将冷热交换装置等二次设备分散在各被调节房间内。这样再根据各房间的需要，对集中处理设备供应的空气作进一步处理。如办公楼、宾馆等常用的风机盘管系统即属于该系统。

3. 分散式系统

分散式空调系统又称局部空调系统。是指将空气处理设备分散在各个被调节的房间内的系统。空调房间使用各自的空调机组，空调机组把空气处理设备、风机以及冷热源都集中在一个箱体内，接上电源，即可供给房间所需冷、热量及局部洁净环境。这种全分散式净化空调系统适用于空调环境或低级别净化环境，如净化单元、空气自净器、层流罩、洁净工作台等。

集中式净化空调系统、半集中式净化空调系统和分散式净化空调系统比较见表 1-1-5 所示。

表 1-1-5 集中式净化空调系统、半集中式净化空调系统和分散式净化空调系统比较

项 目	集中式净化空调系统	半集中式净化空调系统	分散式净化空调系统
生产工艺性质	生产工艺连续，各室无独立性，适宜大规模生产工艺	生产工艺可连续，各洁净室具有一定独立性，避免室间相互污染	生产工艺单一，各室独立，适宜改造工程
洁净室特点	洁净室面积较大，间数多、位置集中，但各室洁净度不宜相差太大	洁净室位置集中，可将不同级别洁净室合为一个系统	洁净室单一或各洁净室位置分散
气流组织	通过送、回风口形式及布置，可实行多种气流组织形式，统一送风，集中管理	气流组织主要靠末端装置类型及布置来控制，可实现的气流组织形式不多，集中送风，就地回风	可实现多种气流组织形式，但噪声和振动需加以控制
使用时间	同时使用系数高	使用时间可以不一	使用时间自定
新风量	保证	保证，便于调节	难以保证
辅助面积	机房面积大，管道截面大，占用空间多	机房面积较小，管道截面小，占用空间小，末端装置占室内部分面积	无独立机房和长管道
噪声及振动控制	要求严格控制的场合，可以处理得较为理想	集中风易处理，室内主要取决于末端装置制造质量	较难处理
维修及操作	需要专门训练操作工，但维修量小，系统处理较复杂	介于两者之间，如末端装置具有热湿处理能力，各室可自行调节	操作简便，室内工作人员可自行操作，调节、管理简单
施工周期	施工周期较长，现场工作量大	介于二者之间	建设周期短
单位洁净面积设备费用	较低	介于二者之间	较高