

高等教育“十一五”国家级规划教材

药物制剂工程

第三版

陈燕忠 朱盛山 主编



化学工业出版社



普通高等教育“十一五”国家级规划教材

药物制剂工程

第三版

陈燕忠 朱盛山 主编



化学工业出版社

·北京·

《药物制剂工程》(第三版)为普通高等教育“十一五”国家级规划教材,阐释了制剂工业化生产的筹划准备、组织实施、维护和改进等工程性问题。全书以制剂工业生产为主线,结合2010年版GMP,对药物制剂工程的主要技术内容进行详细介绍,包括药物制剂及其辅料、制剂单元操作、生产工程、质量控制、产品包装、工程设计、工程验证等方面。本书强调内容的先进性、系统性、全面性、新颖性,注重培养学生发现并解决生产问题的思维,旨在提高学生的实际操作能力,以更好地适应企业生产。作为衔接理论基础研究和工业生产应用之间的关键纽带,本书对于高校学生从理论学习顺利过渡到企业生产实践起着重要作用。

《药物制剂工程》(第三版)可作为各高等院校制药工程、药物制剂及相关专业的教材,也可供生产、研究技术人员阅读、参考。

药 工 制 剂 工 程

第三版

主编 朱盛山 陈燕忠

图书在版编目(CIP)数据

药物制剂工程/陈燕忠,朱盛山主编. —3版. —北京:

化学工业出版社, 2018.7

普通高等教育“十一五”国家级规划教材

ISBN 978-7-122-32015-5

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

中国版本图书馆CIP数据核字(2018)第079930号

责任编辑:杜进祥 何丽 马泽林

文字编辑:丁建华

责任校对:吴静

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:三河市双峰印刷装订有限公司

787mm×1092mm 1/16 印张24 字数632千字 2018年9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: 49.00 元

版权所有 违者必究

《药物制剂工程》(第三版)编写人员

主 编 陈燕忠 朱盛山

参 编 (按姓氏笔画排序)

马丽芳 (四川大学)

巨晓洁 (四川大学)

尹莉芳 (中国药科大学)

刘 强 (南方医科大学)

李晓芳 (广东药科大学)

何 伟 (中国药科大学)

张 珩 (武汉工程大学)

张卫民 (陕西步长高新制药有限公司)

陈美婉 (澳门大学)

徐 晖 (沈阳药科大学)

黄思玉 (广东药科大学)

曹 爽 (武汉工程大学)

魏振平 (天津大学)

前 言

药物制剂工程学是一门以药剂学、工程学及相关科学理论和技术来综合研究制剂工程化的应用学科。该学科应用性强，要求学生在掌握制剂理论的基础上，具备一定制剂生产的业务操作能力，能够解决工业制剂生产过程中出现的问题，指导工业化生产的合理运作，监管制剂产品的安全、稳定生产。高校学生虽具备一定的理论知识基础，但距离企业对应用型人才的要求仍有一定距离。因此，进一步对制剂工业化应用方面的知识进行再学习，对提高学生的实际操作能力，加快学生适应企业生产的节奏，缩小制剂基础理论和制剂工业化大规模生产之间的差距，完成从理论基础到实践应用的过渡起着举足轻重的作用。

《药物制剂工程》第二版自 2009 年出版以来，先后印刷 6 次，累计售出 13000 余册，为培养药学工程专业人才发挥了积极作用，受到诸多用书单位的好评。随着我国的 GMP 认证制度的不断完善，原国家食品药品监督管理局于 2010 年正式出台新版 GMP，同时科学技术的发展日新月异，各学科相互促进、相互渗透，药物制剂工程的设备和技术都有了全新的发展，此外，药品一致性评价正在如火如荼地进行，这些都对药学界相关人士提出了更高的要求，药物制剂从业人员面临更加严峻的考验。为了应对新挑战和新机遇，制药工程专业及药学教育也要紧跟时代步伐，与时俱进，在此背景下，《药物制剂工程》第三版酝酿而出。

药物制剂工程的基本任务是规模化、标准化、规范化生产出安全、稳定、有效的制剂产品，把制剂单元有机地组成生产线，有计划、有组织地按照最经济的方式将原料高效地生产成合格的制剂产品，因此，本书用七个章节分别阐述制剂生产实践过程的主要内容。与第二版相比，全书内容的整体编排基本保持不变，结合新版 GMP 的要求以及制药企业新的生产工程体系，对相应内容做了修改。本书删除了第二版中制剂新产品研究开发内容，在第一章绪论中增加了药物新制剂的介绍；第二章“制剂及单元操作”，增加了相关剂型的特点、质量要求及处方组成方面内容；第三章“药物制剂生产工程”，补充了软袋包装输液剂生产的工艺流程与质量控制；第四章“药物制剂包装工程”，补充了共挤膜软袋输液包装的相关内容。第五章系统地提出制剂质量控制工程的相关理念和知识；第六章主要围绕制剂工程设计进行讨论，涉及对工艺流程、车间布置、净化系统等的设计问题；第七章对工程验证进行介绍，内容涉及检验方法、灭菌、生产工艺、设备清洗及各种系统的验证。全书涵盖了制剂生产的主要技术过程，涉及药物制剂及其辅料、制剂单元操作、生产工程、质量控制、产品包装、工程设计、工程验证等各个方面。

本书在进行编写时以新颖、实用、深入、系统为宗旨，注重内容的实用性、科学性、先
试读结束 需要全本请在线购买：www.ertongbook.com

进性，力求适合制药行业的培养目标和业务要求，可作为高等院校制药工程、药物制剂及相关专业的课程教材，亦可供一线生产人员及有关科研人员参考使用。

本书第三版由陈燕忠、朱盛山主编。参与本书编写的人员有：第一章由陈燕忠和陈美婉编写，第二章由马丽芳、巨晓洁和李晓芳编写，第三章由魏振平和张卫民编写，第四章由徐晖编写，第五章由刘强和黄思玉编写，第六章由张珩和曹爽编写，第七章由尹莉芳和何伟编写。在此向参与本书编写工作和提供帮助的同行和编辑表示诚挚的感谢。

由于编者水平有限、编写时间仓促，书中疏漏之处恳请读者指正，并希望各位同仁提出宝贵意见和建议，以便再版时进一步修改完善。

编者

2018年3月

第一版前言

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

2001年，中国换生产许可证的制药企业达4800余家，纯制剂企业3200余家，原料制剂综合企业近千家。制剂企业是我国医药工业的主体，其现状是星罗棋布规模小，老产品、老技术、老设备水平低，管理落后。但医药市场的竞争正从国内转向国际，落后就要面临被淘汰，不规范就被关在市场门外。医药工业正面临前所未有的挑战和机遇。“发展是硬道理”，发展需要既懂药学又懂工程的专业人才。近年来，国家对工程学倍加重视，教育部在大量缩减专业设置的情况下，于1998年在药学教育中却增设制药工程专业，特别列出制剂工程学为必修课。

如何规模化、规范化、标准化生产制剂产品是制剂工程学的基本任务。如何以低成本高效率生产出制剂产品是研究制剂生产实践过程的重要内容。本书分四部分（九章），首先介绍制剂生产相关的基本知识，制剂和辅料及主要制剂各单元操作；第二部分讨论如何组织制剂生产、监控生产过程，保证制剂质量；在掌握前述的基础上，第三部分主要围绕先进地、合理地讨论处方和剂型、工艺和非工艺、厂房及车间的设计；第四部分按新药审评办法要求介绍新药研制报批及获生产批文后中试放样；结合GMP认证的需要，介绍工程验证，这是保证制剂生产过程和产品质量的一致性和重现性的重要一环。全书主要介绍药物制剂及其辅料、单元操作、生产工程、质量控制、产品包装、工程设计、工程验证及制剂新药研究开发，涵盖了制剂生产企业的主要技术过程。

本书是药学教育中制药工程和药物制剂两个专业的必修课，由于这两个专业的课程设置有所不同，如制剂专业开设了药剂学，制剂工程专业开设了车间设计，所以使用本教材时，可以根据教学时数、课程设置适当选用。本书不仅可供教学用，还可作为制剂生产和科研单位技术人员的参考书。

本书由广东药学院、北京大学、浙江大学、中国药科大学、武汉化工学院、苏州第一制药厂、广州中药一厂和广州市药学会等单位的专家编写。朱盛山担任主编。著名药剂学专家中国药科大学刘国杰教授审阅第一、二、三、九章，国家药品监督管理局白惠良高级工程师审阅第四~八章。各章编写人员分别是：第一章朱盛山；第二章龙晓英；第三章栾立标；第四章朱益民、冯帆生、朱盛山；第五章吕万良；第六章凌绍枢、朱盛山；第七章张珩、刘永琼；第八章朱盛山；第九章梁文权、张小玲。在编写过程中，得到编者所在单位领导的大力支持。

持，医药界行政和生产企业的同仁刘晓梅、杨其菴、周性泉、陈洪生、林辉、薛洁华、高建胜参加了部分资料的收集，在此一并深表谢意。

本书尚属初版，时间仓促，水平有限，肯定存有不少问题和疏漏，尤其是新技术在制剂工业中的应用，热望相关专家和读者批评、指正。

朱盛山

2002年4月6日

第二版前言

《药物制剂工程》2002年首版以来，已印刷多次，为培养药学工程专业人才发挥了积极作用。随着制药新技术、新设备不断开发并应用于制剂生产，国家药品法规的修改并实施，读者提出很多宝贵意见，且本教材2006年列为普通高等教育“十一五”国家级规划教材，这些是激励作者修订本教材的依据和动力。

本书在内容编排上，删除了原书第二章药物制剂的辅料选用及配伍的内容外，为了保持授课的延续性，编写体例基本保持不变；增加了新技术、新设备及新剂型的工程化内容，删除了过时的小试设备；介绍了新法规，并结合新法规（中华人民共和国药典、药品注册管理办法、直接接触药品的包装材料和容器管理办法等）对相应内容作了修改，也吸收了近几年制药企业GMP认证经验，补充了相关内容。

本书第三章“制剂生产工程”是以广州白云山制药总厂生产实践为依托，对一版书相关内容进行了较大篇幅修改；第五章“制剂质量控制工程”增加ISO 14000与产品质量关系的内容；第四章“药物制剂包装工程”补充了橡胶材料的内容；第六章“制剂工程设计”纳入了近年来GMP对厂房、车间设计的新要求以及设计经验；第八章“制剂新产品研究开发”结合工程需要增加了立项信息调查和经济学评估等内容。本版教材经修订，内容更系统、充实、实用。

本书内容适用于制药工程、药物制剂相关本科教学需要和制药工程技术人员参考。但限于水平和能力，书中内容一定有不足之处，期待读者赐教。

参与本书修订人员分别是：第一章朱盛山、刘强，第二章栾立标，第三章叶放，第四章吕万良，第五章魏振平，第六章张珩、刘永琼，第七章刘强、朱盛山，第八章梁文权。本次修订工作得到修订人员所在单位、教材使用单位和医药界同仁白惠良、钟瑞建、凌绍枢、陈矛、徐端彦、胡燕、莫国强、裘建社等的支持和指导，在此一并表示诚挚的谢意。

朱盛山

2008年5月于广州

目 录

第一章 绪论	1
一、药物制剂工程起源与发展	1
二、药物制剂工程内容及其任务	2
三、药物新制剂	3
思考题	5
参考文献	5
第二章 制剂及单元操作	6
第一节 固体制剂及单元操作	6
一、概述	7
二、粉碎	9
三、筛分	14
四、混合	17
五、制粒	22
六、干燥	27
七、压片	31
八、包衣	38
九、胶囊填充、模压胶囊、滴制胶丸	41
第二节 液体制剂及单元操作	48
一、概述	48
二、液体制剂的溶剂	50
三、溶解度与溶胀	56
四、混悬	59
五、乳化	61
第三节 注射剂及单元操作	65
一、概述	65

二、容器处理	68
三、配液	74
四、滤过	76
五、注射剂的灌封	79
六、灭菌	83
七、冷冻干燥	89
第四节 其他制剂及单元操作	91
一、软膏剂和乳膏剂	91
二、凝胶剂	94
三、栓剂	94
四、气雾剂和粉雾剂	97
第五节 中药制剂及单元操作	99
一、制备前处理	99
二、常用中药制剂制备	107
思考题	113
参考文献	113
第三章 药物制剂生产工程	114
第一节 药物制剂生产的工程体系	114
第二节 生产计划与组织实施	116
一、生产计划	117
二、药品生产的准备和组织实施	122
三、过程管理与控制	125
第三节 药品的生产过程与过程控制	126
一、片剂的生产过程与过程控制	127
二、注射剂的生产过程与过程控制	141
三、粉针剂的生产与过程控制	144
思考题	151
参考文献	152
第四章 药物制剂包装工程	153
第一节 药物制剂包装概述	153
一、引言	153

二、药品包装的作用	153
三、药品包装的法规	155
四、药品包装的相关标准	157
五、药包材与药物的相容性研究	158
第二节 药物制剂的包装材料	159
一、玻璃	159
二、金属	161
三、塑料	162
四、纸	165
五、橡胶	166
六、复合膜材	168
第三节 药物制剂包装及其工艺过程	171
一、药物制剂包装设计的一般原则	171
二、药物制剂的包装机械	174
三、注射剂和输液的包装	176
四、片剂和胶囊剂的包装	180
五、软膏剂的包装	190
六、栓剂包装机及其自动线	194
七、气雾剂的包装	197
第四节 药物制剂的辅助包装	198
一、贴标机	198
二、选别机	201
三、装盒机	203
四、装箱机	206
思考题	214
参考文献	214
第五章 制剂质量控制工程	215
第一节 概述	215
一、质量体系	216
二、质量控制与经济效益	217
第二节 生产过程的质量控制	218
一、物流的控制	219
二、信息流的控制	224

三、人流控制	226
四、技术改造与生产过程质量控制	227
第三节 抽样和检验	228
一、抽样方案	228
二、留样	232
三、常用制剂分析技术	233
四、制剂的检验	234
五、质量问题及处理	235
第四节 工艺卫生控制	237
一、厂房和环境	237
二、设备和器具	238
三、人员和操作	239
四、原料、辅料和包装材料	239
五、卫生制度和文明生产	240
第五节 流通跟踪和信息反馈处理	240
思考题	241
参考文献	241
第六章 制剂工程设计	242
第一节 概述	242
一、制剂工程设计的基本要求	242
二、制剂工程项目设计的工作程序	244
三、项目建议书、可行性研究报告和设计任务书	251
四、厂址的选择与总图布置	254
第二节 工艺流程设计	259
一、工艺流程设计的重要性、任务和成果	259
二、工艺流程设计的原则	260
三、工艺流程设计的基本程序（初步设计）	261
四、工艺流程设计技术方法	261
五、工艺流程图	263
第三节 制剂工程计算	275
一、物料衡算	275
二、能量衡算	276
三、工艺设备设计、选型与安装	278

第四节	车间布置设计	285
一、	概述	285
二、	车间的总体布置与基本要求	292
三、	车间布置的方法、步骤和主要成果	294
四、	制剂洁净厂房布置设计	295
五、	BIM 技术在制剂车间布置中的应用	308
第五节	管道设计	309
一、	管道设计的内容和方法	309
二、	管道计算及选择连接	310
三、	管道布置	316
四、	管道布置图的绘制	318
第六节	制药洁净厂房空调净化系统设计	322
一、	制药厂洁净室的环境控制要求	322
二、	制药厂空气洁净技术的应用	325
三、	空气调节净化设计条件	326
第七节	工艺用水及其流程设计与给排水	327
一、	水的净化	327
二、	制药生产用水的水质要求与处理技术及装备	328
三、	洁净区域的排水系统	332
四、	给排水设计条件	333
第八节	非工艺设计项目	333
一、	建筑设计与厂房装修	333
二、	电气设计	339
第九节	制剂车间的节能	340
	思考题	342
	参考文献	342

第七章 工程验证 343

第一节	概述	343
一、	验证的定义与基本内容	343
二、	验证的基本原则与步骤	343
三、	验证文件管理概述	344
第二节	工程设计审查	344
一、	厂址选择与厂区布局总图	344

二、工艺与车间布局	345
第三节 检验方法的验证	345
一、检验仪器与试剂的确认	345
二、检验方法的适应性验证	346
三、检验方法过程的验证	347
第四节 空气净化系统验证	347
一、HVAC 系统的安装确认	347
二、HVAC 系统的运行确认	348
三、洁净度测定	352
第五节 工艺用水系统验证	355
一、安装确认	355
二、运行测试	356
三、监控与周期	356
四、验证项目	357
第六节 灭菌验证	358
一、灭菌验证的有关术语	358
二、热压蒸汽灭菌的验证	358
三、干热灭菌验证	361
第七节 生产工艺验证	361
一、处方与操作规程审阅	361
二、设备与物料确认	361
三、工艺条件验证与管理	363
四、生产工艺计算机控制系统验证	364
第八节 设备清洗验证	365
一、清洗设计的审查	365
二、污染限度审查	366
三、清洗设备与清洁剂的确认	367
四、清洗方法的验证	368
思考题	368
参考文献	368

第一章 绪 论

本章学习要求

1. 掌握药物制剂工程学的概念。
2. 熟悉制剂工程的内容及其基本任务。
3. 了解药物制剂工程的起源与发展，药物新制剂的发展。

药物 (drugs) 是指能够用于预防、诊断、治疗人类和动物的疾病，以及对机体的生理功能产生影响的物质。适合于治疗与预防应用，并具有与一定给药途径相对应的药物形式，称为药物剂型，简称剂型 (dosage forms)。将原料药物制成适合临床需要并具有一定质量标准的具体品种为药物制剂，简称制剂 (preparation)。药剂学是以药物剂型和药物制剂为研究对象，以患者获得最佳疗效为目的，研究药物制剂的设计理论、处方工艺、生产技术、质量控制与合理应用等综合性应用技术学科。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工程化的应用学科。简而言之，DPE 是研究制剂工业化生产的筹划准备、组织实施、维护和改进的工程性应用学科。生产实践是一个整体，其综合研究的内容包括产品开发、工程设计、单元操作、生产过程和质量控制等。DPE 是药剂学在生产实践中的应用，与药剂学有所不同。例如将某药制成片剂，每片含药 50mg，以同样的辅料 (混合辅料配比一致) 制成片重规格 200mg、300mg 和 400mg 的片剂。从药剂学的观点看，将药物制成质量符合标准的制剂，这三种片剂都符合要求。但从制剂工程学观点讲，生产片重为 200mg 的片剂更合理。因为与片重为 300mg、400mg 相比，片重为 200mg 的片剂辅料投料少，物料处理量减少，使用的包装材料少 (小)，运输、贮存方便。从而可大大降低成本，提高劳动生产率。

制剂工程学是紧紧围绕企业的需要来确立内容。任何企业从创办到发展都是围绕着一个中心——经济效益。要实现降低成本、提高效益这个目标，就必须在设计和管理上充分利用好每一个人、每一寸场地、每一元钱、每一个信息、每一个市场，必须在工程实施上控制好每一个参数、每一个过程、每一道工序、每一项指标，深入挖潜力，降消耗，堵漏洞，调动一切积极因素。制剂生产企业又是一部活的制剂工程学“教材”，其中的每一项设计、每一步操作、每一个问题的解决都是生动的案例。

一、药物制剂工程起源与发展

药物制剂的加工，国内外都是从手工操作开始。中国古代的医药不分家，医生行医开方、配方并加工制剂，大多制剂是即配即用。唐代开始了作坊式加工，“前店后坊”。到了南宋，全国熟药所均改为“太平惠民局”，推动了中成药的发展。当时的生产力水平低下，加工器械主要靠称量器、盛器、切削刀、粉碎机、搅拌棒、筛滤器、炒烤锅和模具。加工技术有炒、烤、煎煮、粉碎、搅拌、发酵、蒸馏、生物转化、手搓、模制和泛制。制剂剂型相当丰富，从原药、原汁到加工成丸散膏丹、酒露汤饮等达 130 余种。明代以后，随着商品经济的发展，作坊制售成药进一步繁荣。1669 年北京同仁堂开业，以制售安宫牛黄丸、苏合香

丸、虎骨酒驰名海内外。1790年广州敬修堂开业，所生产的回春丹也颇具盛名。19世纪以后洋药开始输入我国，1882年首个由国人创办的西药店泰安大药房在广州挂牌。1907年由德国商人在上海创办了“上海科发药厂”，洋药的大量输入使民族制药业受到严重的冲击。到1949年前，中药制药仍分散存在于各私营药店的“后坊”中，生产方式十分落后。

中华人民共和国成立后，从20世纪50年代初开始将“后坊”集中，联合组建中药厂。各厂逐步增设一定数量的单机生产设备，较多工序由机械生产取代了手工制作。由于我国的国民经济长期在计划经济体制下运行，制剂生产企业中形成了一种重品种、重产量、轻工程、轻效率的模式，导致劳动生产率低、资源浪费严重。造成这种情况的原因除与当时的经济和技术落后有关外，还直接与缺乏制药工程概念有关。全国的制剂厂星罗棋布，出现数十家甚至数百家药厂生产同一制剂产品的情况，导致市场纷乱、设备闲置、原料浪费，无法形成规模化生产。改革开放以来，由于对外交流扩大，《药品管理法》和《药品生产质量管理规范》(GMP)的颁布实施，国家加大对GMP认证的实施力度和知识产权保护，有效地扼制了产品低水平重复。我国制剂新技术、新辅料、新装备和新剂型，从引进、仿制到开发创新，有力地推动了制剂工程的发展。中国的制药企业正在重组、合并，希望以此壮大规模，以集团军的形式争夺国际市场。这使得企业对高级工程技术人才的需求急剧增加，而真正懂得制剂工程的科技人才却非常缺乏。

近年来，国家对工程学倍加重视，在医药行业组建了若干个医药方面国家工程技术中心，其中包括药物制剂国家工程研究中心。教育部在大量缩减专业设置的情况下，于1998年在药学教育和化学与化学工程学科中增设了制药工程专业，特别列出制剂工程学为必修课。这将为培养制药工程人才、缓解企业人才紧缺矛盾起到关键作用，为制药企业的发展注入生命活力。

二、药物制剂工程内容及其任务

如何将原、辅料生产出合格的制剂产品贯穿着制剂工程。药物制剂工程涵盖了新制剂的研究开发、制剂生产工艺控制、制剂质量控制、厂房车间及设施设备设计、安装、工程验证、包装设计等内容。制剂工程涵盖的内容如图1-1所示。

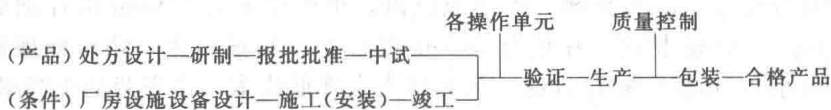


图 1-1 制剂工程简图

制剂生产过程是各操作单元有机联合作业的过程。不同剂型制剂的生产操作单元不同，同一剂型也会因工艺路线不同而操作单元有异。同一操作单元的设备选择又往往是多类型多规格的。制剂操作单元内容丰富，参照企业生产的实际情况，将操作单元按口服固体制剂、灭菌制剂、中药制剂及其他制剂，遵循工艺流程顺序分别介绍。每个操作单元的作业完成都有一个产品(半成品)产出。把各操作单元进行有序的配套组装就是生产线。在严格的规范管理下，制订生产计划，组织生产实施，控制每一个工艺参数，以低成本、高效率、批量地生产出标准化的制剂产品，这是制剂工程学的重要内容。

质量是企业生命，药品质量必须从生产过程中控制，把引起质量不合格的因素和引起质量不一致的因素解决于生产过程中，控制原料辅料、包装材料、卫生环境及工艺条件，并做好质量跟踪和质量分析、成本分析。制剂成型后进入待检、待包装，质量检验合格后进行包装。在一定程度上，制剂是通过包装来实现药品贮存过程中的稳定、贮存、携带和使用方便。包装是制剂生产线的最后一道工序，属制剂操作单元的一部分。包装工序主要涉及制剂生产中专门的包装材料、技术和设备。包装是制约药物制剂工业发展的主要因素之一。