

李范珠 李永吉/主编

中药制药专业生产 实习与毕业设计指南

ZHONGYAOZHIYAO
ZHUANYESHENGCHAN
SHIXI YU BIYE
SHEJIZHINAN

辽宁科学技术出版社

主 编 李范珠 (辽宁中医学院)
李永吉 (黑龙江中医学院)

副主编 佟 倩 (辽河油田第一职工医院)
钟亚琴 (黑龙江中医学院)
陈 英 (辽宁中医学院)
刘 砚 (沈阳市良宛制药厂)

编写人员 王 沛 (长春中医学院)
蒋 亮 (黑龙江商学院)
程 岚 (辽宁中医学院)
郑红月 (辽宁中医学院)
刘 芥 (黑龙江中医学院)
张 仲 (黑龙江中医学院)
焦在一 (黑龙江中医学院)
王 义 (黑龙江中医学院)

主 审 颜 峰 刘令勉

前 言

生产实习和毕业设计是中药专业学生毕业前要经过的重要学习环节,是培养学生综合利用所学知识解决实际问题能力的重要途径。通过这一教学环节,可使学生将所学到的理论知识与专业实践更好地结合起来,培养学生的科研能力、科研作风,并掌握科研的一般方法,为今后独立完成科研工作打下良好的基础。然而,由于目前这方面尚无系统的教学大纲和教材,给授课老师和学生带来一定的困难。为此,笔者结合多年带领学生在中药制剂生产实习和毕业设计方面积累的实际经验,并参考有关文献资料,编写了此书。

本书分上篇和下篇。上篇主要介绍中药制剂生产实习的内容,包括药厂生产的组织管理、对厂房和设备的要求及各车间的管理等。下篇主要介绍中药制剂科技文献的查阅方法,实验室基本知识,试验设计中常用的数学方法,中药的处方设计、剂型设计及质量标准设计,以及论文撰写等内容。本书可作为中药制药专业、中药专业的参考教材。

本书由辽宁中医学院、黑龙江中医学院、长春中医学院和黑龙江商学院的有关教师共同编写,并经辽宁中医学院颜峰教授、黑龙江中医学院刘令勉教授主审。

由于编者水平有限,书中难免有不妥之处,恳请读者指正。

编著者

1995年8月

目 录

上 篇

第一章 药厂厂房及基本要求	1
第一节 厂区总体布置	2
第二节 工程管线布置	3
第三节 生产车间布置	4
第四节 药厂洁净室	6
第二章 多能车间设计	9
第一节 多能车间的任务	9
第二节 多能车间的设计原则	10
第三章 车间动力能耗设计	15
第一节 水或其它冷却剂的消耗量	15
第二节 电能、燃料、蒸汽、压缩空气的消耗量	16
第三节 真空的抽气量	19
第四章 药厂生产的组织与管理	23
第一节 车间及管理机构的设置与职能	23
第二节 车间的要求	26
第三节 生产计划的下达和生产过程的技术管理	27
第四节 工艺规程、岗位技术安全操作法和岗位 SOP	33
第五节 工艺用水管理	38
第六节 工艺卫生管理	39

第七节 设备管理	42
第五章 质量管理	43
第一节 质量标准	43
第二节 质量检验	44
第三节 质量控制	46
第四节 自检与质量审计	48
第六章 原辅料、包装材料及成品管理	48
第一节 原辅料、包装材料的采购	48
第二节 仓库原辅料、包装材料及成品管理	49
第三节 车间原辅料、包装材料及待验产品管理	54
第四节 标签管理	56
第七章 药厂各车间管理	57
第一节 提取车间	57
第二节 粉碎(干燥)车间	63
第三节 散剂车间	71
第四节 硬胶囊车间	78
第五节 蜜丸车间	88
第六节 片剂车间	96
第七节 冲剂车间	107
第八节 糖浆剂(口服液剂)车间	115
第九节 注射剂车间	124
第十节 输液剂车间	139

下 篇

第八章 科技文献	155
第一节 科技文献的概念和作用	155
第二节 科技文献的种类	156

第三节	常用中药文献资料简介	157
第四节	如何查阅有关中药的文献资料	175
第五节	文献综述的撰写	176
第六节	开题报告	180
第九章	实验室基本知识	181
第一节	玻璃仪器	181
第二节	天平	197
第三节	实验室管理	200
第十章	数理统计方法在药学中的应用	205
第一节	实验数据整理	205
第二节	正态分布及其意义	207
第三节	回归分析	210
第四节	方差分析	215
第十一章	试验设计中常用的数学方法	225
第一节	概述	225
第二节	单因素的优选法	231
第三节	正交法的作用及特点	240
第十二章	处方设计	252
第一节	组方思路	252
第二节	选方	256
第三节	正确设计处方	258
第十三章	剂型设计	261
第一节	根据医疗需要设计剂型	262
第二节	根据药物的性质设计剂型	264
第三节	根据生物药剂学的要求设计剂型	267
第十四章	制备工艺设计	271
第一节	概述	271

第二节	制剂工艺设计内容与程序	272
第三节	提取方式和提取程度	274
第四节	制剂工艺过程中药材成分动向	275
第五节	新工艺、新技术与新设备的应用	277
第六节	制剂生产工艺的控制	280
第十五章	质量控制设计	280
第一节	药材与辅料的质量要求	280
第二节	半成品的质量控制	282
第三节	成品的质量控制	283
第十六章	论文撰写	296
第一节	资料的整理与表现方法	296
第二节	论文的基本格式与要求	299
附录一	美国食品药品监督管理局 (FDA) 简介	303
附录二	新药审批办法	304
附录三	薄层色谱规范化的基本技术要求	308

上 篇

第一章 药厂厂房及基本要求

药品是用于预防、治疗疾病和恢复、调整机体功能的特殊商品，其质量的优劣直接关系到人体健康和生命安危。而药品的质量优劣取决于生产的全过程，所以，药品的生产必须在特定的厂房内进行。

药厂的厂房应有适当的面积和空间，利于清洗和维护；车间内采光、通风必须良好，对进入生产车间的空气要进行净化；车间内部的布置应防止交叉污染和混杂；车间内部应按生产工艺和产品的质量要求划分生产区域并有适当措施确保药品生产的质量。

我国在 1982 年试行了“药品生产管理规范”，即 GMP (Good Manufacturing Practice)，其主要内容可分为硬件和软件两部分。硬件是指人员、厂房、设备等方面的规定；软件是指组织、制度、工艺、操作、卫生标准、记录、教育等管理规定。GMP 要求管理和建设一个制药企业必须符合下列几个方面的规定：制药厂的设计标准和建造标准；制药设备和检测仪器的选择；公司和工厂的组织系统以及人员素质，一套能保证药品质量的管理制度。GMP 是新建、改造

企业的依据，制药厂房、车间必须符合 GMP 的要求。

第一节 厂区总体布置

一、厂区选择

药品生产企业必须有整洁的生产环境。厂区应选在大气含尘、含菌浓度较低，自然环境和水质较好的地区。厂区应远离铁路、码头、机场、交通要道以及散发大量粉尘、烟气和有害气体的地方。生产区内及周围应无露土地面。对建厂地段采取宏观和微观相结合（即通过踏勘和根据环境及卫生防疫部门提供的科学测定数据）的方式评定环境质量，确定是否适宜建设中药厂。

二、厂区划分和车间组成

厂区应按行政、生活、生产、辅助系统等划区布局，对于生产品种多、安全卫生要求不同的车间应划分不同的生产区，如原料药生产区、中药生产区与制剂生产区等。各生产区根据生产工艺要求，布置若干车间。

一般药厂各部分组成包括下列项目：

1. 生产车间。

2. 辅助车间：如机修、电工、仪表等。

3. 服务于生产的设施，包括：

(1) 仓库：原材料、成品、危险品、燃料、设备以及其他材料的仓库或堆场。

(2) 动力设施：锅炉房、变电所、动力站等。

(3) 全厂性行政生活建筑：厂部办公楼、食堂、托儿所等。

(4) 运输设施：道路、车库等。

(5) 工程技术管网：上下水、蒸汽、煤气管路等。

(6) 绿化设施及建筑小品：绿化、花房、围墙、大门等。

(7) 其它：如动物房、废污处理设施及场地等。

三、厂区总体布置原则

1. 生产性质相类似的车间或生产联系密切的车间，要靠近或集中布置。

2. 一般在厂区中心布置主要生产区，而将辅助车间布置在它附近。

3. 行政、生活区与生产区要相隔一定的距离，并处于主导风向的上风侧。

4. 生产厂房应考虑工艺特点和生产时的交叉污染。兼有原料药的制药厂，原料药的生产区应置于下风侧。

5. 运输量大的车间、仓库、堆场等应布置在主干道和货物出口附近。尽量避免人、货流交叉。

6. 动力车间应接近负荷中心或负荷量大的车间布置。锅炉房及对环境有污染的车间等应布置在下风向。

7. 危险品仓库应设于厂区安全位置。麻醉品及毒、剧药品应设专用仓库。动物房应设置在僻静处，并有专用的排污及空调设施。

第二节 工程管线布置

一、工程管线的布置原则

1. 管线宜直线敷设，宜与道路、建筑物的轴线相平行。

2. 干管应布置在主要用户及支管较多的一边。

3. 尽量减少管线间以及管线与道路的交叉。当交叉时，一般应当直角交叉。

4. 管线敷设应避开露天堆场及建筑物、扩建用地。

5. 架空管线跨越道路时，离地面应有足够的垂直净距，不能影响运输和人行。引入厂内的高压电线，应尽可能沿厂区边缘布置并尽量减少其长度。

6. 可燃气体、液体管道不得穿越可燃材料的结构和可燃、易燃材料堆场。

7. 地下埋设管道一般不宜上下重叠埋设。

8. 管线综合布置发生矛盾时，一般应临时性让永久性的，管径小的让管径大的，可弯曲的让不可弯曲的，有压力的让自流的，施工量小的让施工量大的，新的让原有的。

二、管线主要种类

1. 上、下水道：生产和生活用上水，污水、雨水等入下水。

2. 电缆、电线：动力、照明、通讯、广播电线。

3. 热力管道：蒸汽、热水。

4. 煤气管道：生产、生活用煤气管道。

5. 动力管道：真空、压缩等。

6. 物料管道。

第三节 生产车间布置

车间是药品生产的操作场所，其布局是否合理，直接影响药品的质量。因此，各车间必须根据本车间的生产特点，按工艺流程合理布局，避免重复往返，防止原材料、中间体、半成品等交叉污染和混杂，并须设有中间贮存区和辅助房间。

一、车间生产区域的划分

车间按生产工艺和产品质量的要求划分为：一般生产

区、控制区、洁净区。

1. 一般生产区：指无洁净度要求的生产车间、辅助房间等。

2. 控制区：指对洁净度或菌落数有一定要求的生产车间及辅助房间（通常控制区的洁净度要求达到 10 万级，菌落数要求 10 以下）。

3. 洁净区：指有较高洁净度或菌落数要求的生产车间（通常洁净区的洁净度要求达到 1 万级，菌落数 3 以下，局部洁净度达到 100 级，菌落数 1 以下）。

二、车间布置的基本要求

1. 基本要求：

(1) 车间应按一般生产区、控制区、洁净区的工艺卫生要求布置。

(2) 车间中人员和物料的出入门必须分别设置，原辅料和成品的出入口应分开。极易造成污染的物料和废弃物可设专用出入口，厂房内物料的传递路线应尽量短。

(3) 人员和物料进入车间要有各自的净化用室和设施。净化用室的要求与生产区的洁净级别相适应。

(4) 车间的设备、管线的布置和工具的安放，要顺应工艺流程，减少生产流程和迂回往返，防止产品污染。同时应便于清扫，设备间留有适当的距离。

(5) 车间内只允许放置与操作有关的物料，用于制造、贮存的区域不得用作非区域内人员的通道。

(6) 不允许在同一房间内同时进行不同品种或同一品种、不同规格的操作。

(7) 车间内应设置更换品种及日常清理设备、管道、容器等必要的水池、上下水道等设施，这些设施的设置，不能

影响车间内洁净度的要求。

2. 车间的分隔和隔断：车间除为满足产品的卫生要求进行必要的隔断外，还要为防止产品、原材料、半成品和包装材料的混杂和污染，应留有足够的面积进行操作，并进行必要的分割或隔断，以防污染和差错。隔断是指从地面至天花板以适当材料将两个区域隔开，主要防止外界或产品间的污染；分隔指以墙、板、幔或足够的间距将个区域隔离，主要防止混杂和错乱。

(1) 必须进行隔断的地点有：一般生产区、控制区和洁净区之间；通道与各生产区域之间；原材料、包装材料库、成品库、标签库等；原材料称量室；配料、混合、灌装、异物检查及包装等；易燃物贮放场所；设备清洗场所。

(2) 应进行分隔的地点包括：包装生产线间如进行非同一品种或非同一批号产品的包装，应进行必要的分隔；包装生产线附近的地板上划线作为限制进入区；半成品、成品的不同批号间的存放地点应进行分隔或标以不同的颜色以示区别，并应堆放整齐，留有间隙，防止混料；合格品、不合格品及待检品间；已灭菌产品和未灭菌产品间。

第四节 药厂洁净室

洁净室包括控制区及洁净区。洁净室内，药品直接暴露环境中，因此，对环境必须采取空气净化和消毒措施，以保证产品质量。

一、剂型对洁净室的要求

粉针剂及不能热压灭菌注射剂的分装，瓶子烘干及贮存、冷冻干燥等应设在 1 万级洁净区内，局部应达到 100 级。

能热压灭菌的水针剂、大输液的灌封、瓶子烘干及贮存等应设在1万级洁净区内，局部应达100级。

注射剂的配制、粗滤、瓶子的精洗应设在10万级控制区内。

片剂车间内的尘埃粒子无法控制，应根据药品性质决定空气洁净技术措施。一般药品片剂车间的粉碎、过筛、混料、制粒、干燥、压片、包衣等房间的空气为保证产品的要求和为满足操作人员工作环境需保持一定的温度湿度外，空气一般经过二级中效过滤即可以。对于激素类药物等的空气必须经粗、中、高三级过滤，一方面是减少对工人健康的危害，另外也保护了周围大气的环境。

对于其它剂型的车间区域亦应根据产品的卫生要求进行划分。滴眼剂、眼膏等剂型可参考注射剂；散剂、胶囊、糖浆、油膏、栓剂等剂型可参考片剂。

二、洁净室布置需注意事项

1. 洁净级别相同的房间尽可能组合在一起，以利通风布置合理化。

2. 洁净级别和卫生要求不同的房间之间要有防污染措施，如设立气闸、缓冲间、传递窗等。

3. 在有窗厂房中洁净室不宜临窗布置，洁净室可布置于内侧或中心部位，或中间以封闭或外走廊缓冲。无窗厂房不受此限制。

4. 为降低投资和运转费用，洁净室内布置要紧凑，不应过大和过高。

5. 洁净室内应便于清扫，除设备间保持必要的面积外，室内各工程管道不宜明设，可隐蔽在技术夹层、地坪内。

6. 合理考虑原料、半成品的待检、设备清洗及化验室的面积。

7. 设置必要的安全出入口。

三、人流、物流和卫生通道的布置

1. 人流路线：进入10万级区的人员需经过更鞋、更外衣并戴帽后才能进入。更鞋前后不能共用一个出入口。

进入1万级区的人员换鞋后经过存衣、脱鞋、淋浴、更内衣、穿无菌衣（包括鞋、帽、口罩）、洗手、风淋后才能进入。

2. 物流路线：由车间以外来的原、辅料等的外包装不宜进入洁净区，只有拆除外包装后的物料容器经过处理后方能进入。

进入10万级区的物料容器及工具需对外表进行擦洗。

进入1万级区的物料容器及工具需在缓冲室内用消毒水擦洗，然后通过传递窗或气闸室进入。

灌装用的瓶子经过洗涤通过双门烘箱消毒后进入。采用洗、烘、灌联合机的方法时，也需将灌装机置于洁净室内。

3. 卫生通道：进入洁净区的人员进行净化程序后进入洁净室所经过的通道称为卫生通道。

(1) 卫生通道与洁净室设于同一层内：为节省建筑面积，卫生通道最好与洁净区设在同一层建筑内。适用于洁净区面积较小以及严格要求分隔而性质不同的洁净区。

(2) 卫生通道与洁净室不在同一层：适用建筑面积较小，不能在同一层布置以及以一套卫生通道服务于几层洁净区。通常的做法是将由脱鞋至更内衣布置在一起，然后通过专用洁净楼梯至有关各层，并进入各层的二次更衣室（即穿无菌衣室），最后通过各自的风淋室进入各洁净区。

第二章 多能车间设计

第一节 多能车间的任务

多能车间又称综合车间或小产品车间，是一种可实行多品种生产的特定车间，它是适应医药工业产品品种多、产量差别悬殊、品种的发展和淘汰较快等特点而发展起来的。

多能车间在国外发展较早，国内则始建于 60 年代初期。从医药工业的特点来看，虽然有些产品的需要量很大，年产量高的可达几千吨，而有些药物如抗肿瘤药、心血管药、急救药及诊断用药等的需要量就很小。有的一年不过生产几百千克，个别的甚至只有几千克。这些药物虽需要量小，但它们的医疗意义却很重要，必须保证供应。这样对于某些工厂，在特定的场合下，如果逐个建立专用生产车间是不合适的，而多能车间是常规的单品种生产车间的重要补充。目前我国医药工业基础较好的地区，大多建立了这类车间。归纳起来，下列产品可采用多能车间的形式进行生产。

一、产销量小、有效使用期短的药物固定生产

凡医疗上必需、疗效肯定的老产品，因受到产销量小或有效使用期短的限制，无法列入常规的单品种专业车间生产，就可采用多能车间来生产。选定生产的品种，可以根据一定的计划进行周期性的交替生产，也可以因市场的临时需要（例如某些治疗流行性传染病的药物）实行应急生产。

二、新药的试生产

新药开始问世，它的需要量总是有限的，一般不具备建

立单品种专业车间进行大规模生产的条件。为此，对于经过初步临床试验，认为效果良好的药物可以在多能车间内先行生产，一方面提供产品，满足市场需要，并进一步验证其疗效是否稳定，另一方面通过生产，进一步完善工艺条件，为扩大生产提供技术数据。

三、新药的中间放大研究

中间放大研究是新药生产研究的一个重要环节。一个新药在实验室拿出样品，初步肯定临床疗效后，紧接着就要进行放大中试，提供接近工业生产条件的样品，扩大临床验证疗效，并进行最佳工艺条件的研究。这一类新产品的中间放大研究，可以在多能车间中进行。

第二节 多能车间的设计原则

多能车间目前主要有两种设计方法。第一种设计方法的指导思想，认为药品品种固然很多，工艺路线也不相同，但却有着共同的工艺路线和单元操作（如蒸馏、干燥等），因此在设计多能车间时不必拘泥于具体生产的品种和规模，主要按照制药工业中常用的工艺路线和单元操作，选择一些不同规格和材料的反应罐、塔器和通用定型设备（如离心机），以及与提取罐、塔器的处理能力相适应的换热器、计量槽和贮槽，并加以合理布置和安装。对安全上有特殊要求的高压反应、具有剧毒介质的反应等给予专门考虑。这样设计出来的多能车间，设备是相对固定的，而以不同产品的流程去适应它。第二种设计方法，是根据既定的产品方案和规模，选择一套（或几套）工艺设备，实行多品种生产。每更换一个品种，都要根据产品工艺和其它要求，重新调整和组合设备及管道。