



全国医药职业教育药学类规划教材

QUANGUO YIYAO ZHIYE JIAOYU YAOXUELEI GUIHUA JIAOCAI

(供中职使用)

制剂工艺与技术 实验册

ZHIJI GONGYI YU
JISHU SHIYAN CE

班别: _____

学号: _____

姓名: _____



中国医药科技出版社

全国医药职业教育药学类规划教材

制剂工艺与技术实验册

(第二版)

(供中职使用)



中国医药科技出版社

第二版前言

《制剂工艺与技术实验册》是《制剂工艺与技术》的配套使用教材，为培养药品制剂生产岗位人员所需的职业素质而编写。适用于药品生产企业各一线岗位人员培训或预期在上述岗位就业的中、高职学生使用。

本教材以制剂生产企业为背景，围绕着“教会学生规范地做”这一主题，整合《药剂学》、《制剂常用设备》、《药品生产企业管理》等多学科知识，根据《药品生产质量管理规范》的要求，通过典型设备的操作练习与典型产品的生产，训练学生的生产实践技能。本教材把理论知识与实训项目有机地结合起来，构建了“教、学、做”的项目实训平台，并把实训记录整合到实训项目中，为项目实训提供了方便，教学的运行过程也更接近企业生产的实际情况，从而提高了教学的有效性。

《制剂工艺与技术实验册》共设置了工艺用水的制备、药品包装、灭菌、固体制剂生产、液体制剂生产、中药制剂生产、GMP文件编写、物料管理八个模块的实训内容，涉及散剂、颗粒剂、片剂、胶囊剂、丸剂、粉针剂、口服液、糖浆剂、流浸膏剂、酏剂与酒剂等十多个剂型，训练模块覆盖了药品制剂生产企业内粉碎、过筛、混合、制粒、干燥、压片、包衣、填充、提取、浓缩、精制、配液、过滤、灌装、灭菌、分装、包装、制水等生产岗位的操作，以满足不同人员学习与训练的要求。

在设备的选型上，《制剂工艺与技术实验册》中的设备与《制剂工艺与技术》互为补充，可根据教学的实际情况选择典型设备进行学习和实训。

本教材由来自职业学校的周小雅、高宏、钟珍、赵卫杰、谢春山及来自药品生产企业的李上强、蒋林、刘馨等人编写。编写过程中参考引用了一些相关内容，在此向相关编者表示衷心感谢。

由于编者水平有限，且时间仓促，教材疏漏之处在所难免，恳请读者予以批评指正。

编 者

2008年12月

目 录

实训一 工艺用水的制备	(1)
实训二 药品包装	(13)
实训三 灭菌	(24)
实训四 固体制剂生产	(44)
实训五 液体制剂生产	(78)
实训六 中药制剂生产	(93)
实训七 GMP 文件编写	(128)
实训八 物料管理	(131)

实训一 工艺用水的制备

一、树脂的转型与再生

(一) 目的与要求

通过树脂的转型实验,理解离子交换树脂的净水原理。要求注意转型所用的酸碱溶液的处理,禁止随意排放。生产中需要使用塑料桶、阴树脂、阳树脂、盐酸、氢氧化钠等用具及物料。

(二) 操作方法

1. 阳树脂转型

阳树脂首先用温水浸泡,洗至水为无色澄明后,沥干,用等体积的5%~8% NaOH 浸泡2~3次,每次10~30分钟,再用常水洗至pH9,将水沥干,再用等体积的5%~10%的HCl浸泡2~3次,每次10~30分钟,用常水洗至pH约3(甲基橙指示液显橙色)备用,最好再用去离子水洗至pH5。

2. 阴树脂转型

阴树脂亦先温水浸泡,洗至水为无色澄明后,沥干,用等体积的5%~10% HCl 浸泡2~3次,每次10~30分钟,再用常水洗至pH3后,沥干,再用等体积的5%~8% NaOH 浸泡2~3次,每次10~30分钟,用去阳离子水或去离子水洗至pH8~9,检查无 Cl^- 或极微量后备用。

二、用离子交换法制备纯化水

1. 生产指令

将处理好的离子交换树脂装床,并组合成两组复合床制备纯化水。

2. 仪器设备

万能测定仪、pH计。

3. 操作过程

(1) 原水检查:按《中国药典》2005年版规定的操作方法检查原水中氯离子、钙离



子、导电率，并记录。

(2) 制水：按阳树脂 - 阴树脂 - 阳树脂 - 阴树脂的顺序，将原水依次通过树脂床，通过入水开关调控出水速度。定期检查出水的 pH 及导电率，并记录。

(3) 考察参数变化对水质的影响：改变出水速度，依次检查导电率与 pH，并记录。

4. 生产结果

(1) 根据实验情况如实记录以下数据：

阳树脂床 直径 = _____；柱高 = _____；树脂重量 = _____；

阴树脂床 直径 = _____；柱高 = _____；树脂重量 = _____。

(2) 原水水质：

未经离子交换的原水

氯离子浓度 = _____；钙离子浓度 = _____；

电导率 = _____；pH = _____。

(3) 水流速度对水质的影响观察：

出水速度 = _____ ml/min；出水导电率 = _____；pH = _____；

出水速度 = _____ ml/min；出水导电率 = _____；pH = _____；

出水速度 = _____ ml/min；出水导电率 = _____；pH = _____；

出水速度 = _____ ml/min；出水导电率 = _____；pH = _____。

教学互动

根据以上实验结果，议一议入水速度为什么对水质有显著影响？
这个实验结果提示我们用离子交换法制备纯化水时应注意哪些问题？

三、用二级反渗透装置生产纯化水

(一) 岗位标准操作规程

1. 水质预处理系统标准操作规程

(1) 石英砂过滤器与锰砂过滤器的操作：

①滤料清洗。装料后按反洗方式清洗滤料，打开上排水阀，下进水阀，再打开总进水阀进水，进水量按 $9 \sim 10 \text{ m}^3/\text{h}$ ，同时打开进气阀，送入压缩空气，进气量 $5 \text{ L}/(\text{cm}^3 \cdot \text{s})$ ，气压 0.1 MPa 左右，此过程一般需几小时，直至出水澄清。清洗时须密切注意排水中不得

有大量正常颗粒的滤料出现, 否则应立即关闭进气阀和减少进水量以防止滤料冲出。

②正洗和运行。滤料清洗干净后, 打开下排水阀、上进水阀、关闭下进水阀和上排水阀, 进入正洗状态。正洗时进水量控制在 $9 \sim 10 \text{ m}^3/\text{h}$, 时间为 $15 \sim 30$ 分钟左右, 当出水水质达到要求后, 打开出水阀, 关闭下排水阀进入正常运行, 进入下级过滤器。

③反洗。过滤器工作一段时间后, 由于大量悬浮物的截留使过滤器进出水压差逐渐增大, 当压差 $\geq 0.08 \text{ MPa}$ 时, 必须对过滤器进行反洗。打开上排水阀, 关闭出水阀, 再打开下进水阀进水, 并可适度通入气体。反洗强度与滤料清洗时完全相同, 时间约为 10 分钟。

(2) 活性炭吸附器的操作:

①活性炭预处理。颗粒活性炭装入过滤器前应在水中浸泡, 冲洗去除污物。滤器内衬胶后可装入经水浸泡的活性炭, 用 $5\% \text{ HCl}$ 及 $4\% \text{ NaOH}$ 溶液交替动态处理 1 次, 用量约为活性炭体积的 3 倍, 处理后淋洗至中性。

②正常运行。打开排空阀、上进水阀、总进水阀, 待排空阀有水排出后, 打开出水阀, 关闭排空阀。

③反洗。活性炭吸附器工作一段时间后, 由于悬浮物的截留使其进水压差逐渐增大, 当压差 $\geq 0.08 \text{ MPa}$ 时, 必须对其反冲洗, 打开上排水阀, 关闭出水阀, 开启下进水阀, 关闭上进水阀, 缓慢开启总进水阀进水。由于活性炭比重小, 故进水量控制在 $7 \text{ m}^3/\text{h}$, 此时可适度通入压缩空气, 控制其流量, $2 \text{ L}/(\text{m}^3 \cdot \text{s})$, 气压 0.1 MPa , 反洗时须密切注意排出水中不得有大颗粒活性炭出现, 否则应关闭或关小下进水阀。

④正洗。刚经过反洗投入使用的活性炭吸附器的出水须排放, 关闭下进水阀, 开启上进水阀和下排水阀, 然后关闭上排水阀。正洗流量 $7 \sim 10 \text{ m}^3/\text{h}$, 时间约 15 分钟。待出水合格后, 打开出水阀, 关闭下排水阀, 进入正常运行。

⑤更换活性炭。活性炭一般用来吸附余氯、有机物等, 当经过一段时间后 (一般约为半年), 活性炭吸附量达到饱和 (可以从出水水质判断) 此时应更换活性炭, 方法是打开上部入孔和下部出孔, 对活性炭全部更换。



(3) 精密过滤器的操作: 为使反渗透、电渗析等后续设备, 不因非常原因造成的水质恶化以致破坏其正常运行, 特此增设精密过滤器“把关”。精密过滤器由壳体、上帽盖和数根滤芯组成, 壳体和上帽盖由联接螺栓及胶垫连接在一起, 滤芯为 $\text{P} \cdot \text{P}$ 喷溶液芯, 孔径为 $3 \mu\text{m}$ 。

①操作规程。首先打开上帽盖上的排气阀, 开启进水阀, 当上帽盖上排气阀有水排出时, 将其关闭, 开启出水阀, 出水进入下级设备。设备进入正常运行。

②更换滤芯及清洗。当过滤器前后压差 $\geq 0.05\text{MPa}$ 时,说明滤芯已堵塞。此时应当拆开清洗或更换新滤芯。将上帽盖和壳体间的连接螺栓拆下,然后用手把滤芯拔出。把新滤芯带“O”型圈部位朝下,插入壳体底部插座上,安好帽盖,即可恢复使用。

③清洗。用5%的盐酸把堵塞的滤芯浸泡20~30分钟,用刷子刷洗滤芯的表面去除杂物。刷洗完毕后用清水冲洗干净,晾干备用。

2. 二级反渗透纯化水机标准操作规程

(1) 运行前准备:开机前,将RO系统中每个组件的出水阀全部开启,关闭所有取样阀;关闭淡水阀和清洗进水阀;开启淡水排放阀及电控箱上主电源、自动开关。

(2) 低压冲洗:低压冲洗一般用于新RO膜组件投入使用及刚刚化学清洗后。当预处理运行正常,出水水质符合RO系统进水指针时,开启RO系统浓水阀、淡水排放阀,调节RO进水压力在0.3~0.5MPa左右,使RO系统处于低压冲洗状态,浓水、淡水全部排放,一般冲洗时间为2~6小时。

(3) 正常运行:RO系统运行上述准备工作完毕后,先开预处理送水泵,运转1分钟,高压泵进水段压力大于0.1MPa,并保持稳定后,开启第一级高压泵后,缓慢调节出口阀,使高压缓慢上升,直至到额定的压力,待第一级反渗透稳定工作后,再开启第二级反渗透高压泵,然后缓慢调节第二级的排水阀,使压力达到设计要求。特别注意高压水进入膜组件应缓升和缓降,切忌压力急剧的升与降,否则易造成膜组件不可挽回的损坏。然后慢慢调节RO进水阀及浓水阀,使之达到设定的产水量及浓水排放量(即1:0.6)。当纯水电导小于进水电导率乘以0.05时,即可以开启淡水阀,关闭淡水排放阀,设备进入正常运行。通常对于第一次已调好的阀门开度可不再调整。

(4) 停机操作:启动清洗泵(一级反渗透装置为中间水箱泵),开启清洗阀,用RO出水冲洗RO膜组件2~5分钟,浓水排放,冲洗完毕后,关闭泵及清洗阀。逐步打开浓水出水阀,逐渐降低工作压力,注意关机时严禁突然降压,每下降0.5MPa运行5分钟,压力降至0.8MPa时,关闭第二级反渗透高压泵,再关闭第一级反渗透高压泵,最后关闭增压泵。

(5) 停运保护:停运5~30天称为短期停运,在此期间可采用下列保护措施:用低压冲洗方法来冲洗RO装置或采用运行条件运行1~2小时;也可以每2天重复上述操作1次。停运1个月以上称为长期停运,可采取下列保护措施:用pH2~4盐酸溶液,把RO装置清洗干净,清洗时间为2小时,酸溶液清洗完毕后,再用预处理水(最好是RO出水)把RO装置冲洗干净,清洗到进水约等于出水pH,清洗完毕后,RO装置用含有1%

NaHSO₃的保护液进行保护（冬季应用 1% NaHSO₃ + 20% 丙二醇溶液保护，以防冻裂），RO 装置注满保护液后，关闭所有阀门防止空气进入 RO 装置。

友情提示



所有 pH2 ~4 的 HCl 溶液、1% NaHSO₃ 和 20% 丙二醇溶液保护液，均须用 RO 出水配制，试剂须用化学纯。长期运行后应进行清洗，可按设备使用说明书提供的参考配方配制清洗液，并按操作规程进行清洗。

3. 纯化水日常监控制度

(1) 上岗时，随时检查纯化水生产线各部件的运行情况，确保纯化水生产线的正常运转。

(2) 随时查看纯化水生产线自动监测系统显示器上的资料（进水电导、出水电导、终端水质，进水电导为一级 RO 进水电导，出水电导为一级 RO 产品水的电导，终端水质为混合床出水经超滤后的电阻），并每两小时记录 1 次。每 2 小时测定 1 次纯化水的酸碱度、氯离子、氨盐含量，并做好记录。见《纯化水制备岗位操作记录》。

(3) 测酸碱度、氯离子、氨盐的试液由质保部统一配制，交给纯化水制备岗位使用。

(4) 酸碱度、氯离子、氨盐含量测定方法及合格标准为 2005 年版《中国药典》二部。

①酸碱度。取纯化水 10ml，加甲基红指示液 2 滴，不得显红色；另取纯化水 10ml，加麝香草酚蓝指示液 5 滴，不得显蓝色。

②氯离子。取纯化水 50ml，加硝酸 5 滴，与硝酸银试液不得发生浑浊。

③氨。取本品 50ml，加碱性碘化氯钾试液 20ml，放置 15 分钟，如显色，与氯化铵溶液（取氯化铵 31.5mg，加无氨水适量使溶解并稀释成 1000ml）1.5ml，加无氨水 48ml 与碱性碘化氯钾试液 2ml 制成的对照液比较，不得更深。

④对纯化水生产线各部件的进水压力进行控制，并每 2 小时作 1 次记录。

4. 纯化水生产线及其输送管道的清洗消毒程序

①机械过滤器和活性炭除了按《纯化水生产线操作规程》进行必要反冲洗外，每天运行之前必须正洗 10 分钟后方可进行下续操作。

②加药箱每次加药前用纯化水清洗 2 遍。

③活性炭吸附3个月反洗1次,1年更换1次活性炭。

④中间水箱每15天用产品水冲洗2遍。纯水箱及其输送管道的清洗消毒:清洗消毒频次每15天清洗消毒1次。消毒剂用3%双氧水,临时配制临时使用。消毒剂一次用量以实际管道、贮罐容积计算。清洗前将水箱内水放置在一半位置,计算1次所需双氧水的重量,倒入计算称重好的双氧水。开启水泵,使双氧水在贮水罐及其输送管道中强制循环1小时,放掉双氧水。再加入纯化水循环30分钟,放掉纯化水,再重复1次。纯水箱颈部若有消毒不到的地方,用洁净的毛巾擦洗。

⑤清洗消毒后,质保部做1次纯化水的检测,包括微生物含量的测定,全部符合2005年版《中国药典》二部纯化水的要求后方能交付使用。如不合要求则重新进行冲洗直至合格。取样时,纯水箱取样,各使用点随机取样2个点。

⑥如实填写“纯化水生产线清洗记录”和“纯化水贮罐及其输送管道清洗消毒记录”。

友情提示



RO膜组件的清洗方法:

- (1) 清洗频次。每6个月清洗1次。
- (2) 清洗液用量。每次用200kg反渗透产品水配制成清洗溶液。
- (3) RO膜组件清洗液配方见表1-1。

表1-1 RO膜组件清洗液配方

清洗液	成 分	200kg 产品水配制清洗溶液的加入量 (kg)	pH 调节
1	柠檬酸	4.1	用氨水调节 pH 至 3.0
	反渗透产品水 (无游离氯)	200.0	
2	三聚磷酸钠	4.1	用硫酸调节 pH 至 10.0
	EDTA 四钠盐	1.7	
	反渗透产品水 (无游离氯)	200.0	

(4) RO 膜组件污染症状及处理方法见表 1-2。

表 1-2 RO 膜组件污染症状及处理方法

序号	污染物	一般特征	处理方法
1	钙类沉积物 (碳酸钙及磷酸钙类)	脱盐率明显降低; 系统压降增加; 系统产水量稍降	用清洗液 1 清洗系统
2	氧化物 (铁、镍、铜等氧化物)	系统压降明显升高; 系统产水量明显降低	用清洗液 1 清洗系统
3	各种胶体 (铁、有机物及硅胶体)	脱盐率明显降低; 系统压降明显上升; 系统产水量逐渐减少	用清洗液 2 清洗系统
4	硫酸钙	脱盐率明显降低; 系统压降稍有或适度增加; 系统产水量逐渐降低	用清洗液 2 清洗系统
5	有机物沉积	脱盐率可能降低; 系统压降明显增加; 系统产水量明显降低	用清洗液 2 清洗系统
6	细菌污染	脱盐率可能降低; 系统压降明显增加; 系统产水量明显降低	依据可能的污染种类选择两种清洗液中的一种清洗系统

(5) RO 膜组件化学清洗方法: 用清洗液 1、清洗液 2 轮换使用。

①用泵将干净、无游离氯的反渗透产品水从清洗箱打入压力容器中并排放 5 分钟。

②用干净的产品水在清洗箱中配制清洗液。

③将清洗液在压力容器中循环 1 小时。对于 8 英寸或 8.5 英寸压力容器, 流速为 130 ~ 150L/min。

④清洗完成后, 排净清洗箱中的清洗液并进行冲洗。然后向清洗箱中充满干净的产品水以备下一步冲洗。

⑤用泵将干净、无游离氯的产品水从清洗箱打入压力容器中并排放 5 分钟。

⑥在冲洗反渗透系统后, 在产品水排放阀打开状态下运行反渗透系统 15 ~ 30 分钟, 直到产品水无泡沫且酸碱度、电导率、氯离子、氨盐检查符合《纯化水日常监控及检测管理制度》中的相应要求。

5. 纯化水生产线维护保养程序

(1) 严格遵守设备操作规程, 按《纯化水生产线操作规程》。

- (2) 严格控制进水水质，保证原水符合 2005 年版《中国药典》二部的饮用水标准。
- (3) 夏季水温偏高，在保证后处理对进水含盐量要求的前提下，适当降低操作压力，实施减压操作。
- (4) 装置不得长时间停运，每天至少运行或冲洗 2 小时，如准备停机 72 小时以上，应用化学清洗装置向组件内充灌 1% 亚硫酸氢钠溶液实施保护。
- (5) 停机时，关闭总进水阀及总电源。并把各设备的进水、出水阀关闭，打开所有排气阀，以防意外。
- (6) 机械过滤器和活性炭吸附器除了必要反冲洗以外，每天运行之前必须正洗 10 分钟后方可进到下续设备。
- (7) 及时给加药箱加药，及时更换 RO 膜，并做好记录。
- (8) 按《纯化水生产线及其输送管道清洗消毒程序》搞好设备的清洁工作。
- (9) 如实填写纯化水生产线维护保养记录。

(二) 操作记录

1. 生产指令

工艺用水名称	
产品数量	
生产岗位	
生产日期	_____年_____月_____日
签发人	
核对人	
签发日期	_____年_____月_____日
备注	

2. 纯化水生产线操作数据记录

操作人：_____年____月____日

时间 项目										备注
机械 过滤器	进口压力									
	进水水质									
活性 炭吸 附器	进口压力									
	出口水质									
精密 过滤 器	进口压力									
	出口压力									
一级 RO装 置	淡水进水高压									
	浓水出水高压									
	排水流量									
二级 RO装 置	淡水进水高压									
	浓水出水高压									
	排水流量									

3. 纯化水制备岗位操作记录

操作人：_____年____月____日

纯化水制备起止时间				纯化水输送时间			
日常监控记录							
检测项目 检测时间	酸碱度	氯化物	氨	进水电导 ($\mu\text{S} \cdot \text{cm}$)	出水电导 ($\mu\text{S} \cdot \text{cm}$)	终端水质 ($\text{M}\Omega \cdot \text{cm}$)	
下班前处理							

4. 纯化水生产线清洗记录

清洗部件名称	清洗液名称及用量	清洗方法	清洗起止时间	操作人	备注

5. 纯化水贮罐及其输送管道清洗消毒记录

操作人：_____年____月____日

消毒剂名称		消毒剂用量	
消毒起止时间		消毒后清洗起止时间	
消毒后质保部检测结果			
备注			

6. 纯化水生产线维护保养记录

维护保养时间：_____维护保养操作人：_____

维护保养内容	结 果

(三) 其他标识

1. 纯化水请验单

设备清洗、消毒合格证

品名		请验部门	
规格		请验人	
批号		请验日期	
数量			
备注			

2. 纯化水贮罐及其输送管道清洗消毒合格证

设备清洗、消毒合格证

设备名称: _____	
规 格: _____	批 号: _____
清洗、消毒区域: _____	
清场时间: _____	_____年_____月_____日
清场结果: _____	
清洗、消毒人: _____	复核人: _____
QA 监督员: _____	
时 间: _____	_____年_____月_____日

(李上强)

实训二 药品包装

一、大型设备操作练习

(一) 高速纸盒打码机的使用

1. 生产操作法

(1) 送料：用手动轮将送料推片旋转至最高点，将所需打印纸盒置于送料导杆和间隔板之间，并将纸盒推至输送系统的入口，调节送料推片的位置，送料推片以进入纸盒位置 2mm 为宜，旋紧送料长度调整钮；调整厚度，调整钮顺时针旋转则闸门恰好通过 1 张纸盒；置纸盒与间隔板平行保持 1mm 的距离，再将送料导杆靠近纸盒后，顺时针旋紧位置调整钮；依纸盒厚度反时针松开送料高调整钮，以调整送料推片高度。

(2) 装字及换字：使用手动轮将有装字的位置转到正前上方，以便看到及更换；将固定螺向下旋转为松（反向牙）全部松开后字模座即可向右拉开，锌合金字即可拉出或放入；从工具箱中选出所需的锌合金字码，以圆弧方向排列，放好后将固定挡板插入钢针，以防止锌合金字松脱；将字模座向左推进于固定座，再将固定螺依顺时针方向旋紧。

(3) 调整印字轮与油墨轮之间隙：取 4mm 内六角扳手，插入偏心调整孔内，向左旋转时，偏心调整杆会向上转，则间隙加大，反之则向下；调整油墨轮每字接触，以字刚好与油墨接触即可，即锌合金字头陷入油墨约 0.2 ~ 0.5mm 距离。

(4) 调整印字轮与承印轮间隙：旋转承印轮调整钮，顺时针方向旋转，则承印轮向上而使印字轮与承印轮间隙变小，反之，如反时针方向旋转，则间隙加大。依被印物之厚度，将印字轮之锌合金字与承印轮之间间隙调至字模接触被印物 0.5 ~ 1mm 左右的位置。

(5) 调整印字位置：放置纸盒于送料中心位置，所有印字位置调整印字轮前后及左右位置来决定。印字前后位置调整：印字轮之字模座上移时印字轮前后及左右位置在前，往下移时则印字位置在后。印字左右位置调整：移动印字轮左右位置来调整，松动印字轮固定无头内六角螺丝再移动，而且油墨系统要同时移动，此为大幅度调整。印字左右位置小幅度调整，在不影响特性情况下，调整送料机构左右导杆即可。

(6) 添加油墨：将油墨轮盖向外抽出，再将油墨添加到油墨轮上，开机运转，使油墨平均分布到油墨轮上即可。