

YAO WU ZHI JI QIAN CHU LI SHI YONG JI SHU



高职高专“十二五”规划教材

药物制剂前处理 实用技术

谢朝良 杨懋勋 刘敬 主编



化学工业出版社

高职高专“十二五”规划教材

药物制剂前处理实用技术

谢朝良 杨懋勋 刘 敬 主 编
陈 念 梅全喜 帅银花 副主编



化学工业出版社

· 北 京 ·

全书分为八个学习情境,主要介绍了药物灭菌、制药用水、中药饮片生产、药物粉碎、混合、浸提、分离纯化、浓缩、干燥等药物前处理岗位的生产操作、岗位要求、生产记录文件等内容。本书由校企专职和兼职骨干教师合作编写,紧紧围绕“以企业需求为导向,以岗位职业能力为核心”的编写理念,对岗位职业技能培养具有较强的针对性。

本书可供高职药学、药物制剂、中药学、制药工程、制剂工程等相关专业教学使用,也可用于企业员工培训使用。

图书在版编目(CIP)数据

药物制剂前处理实用技术/谢朝良,杨懋勋,刘敬主编.
北京:化学工业出版社,2013.8
高职高专“十二五”规划教材
ISBN 978-7-122-18008-7

I. ①药… II. ①谢…②杨…③刘… III. ①药物-制剂-前处理-高等职业教育-教材 IV. ①TQ460.6

中国版本图书馆CIP数据核字(2013)第165045号

责任编辑:旷英姿
责任校对:宋 玮

文字编辑:周 侗
装帧设计:史利平

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:北京云浩印刷有限责任公司
787mm×1092mm 1/16 印张12¼ 字数293千字 2013年10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:27.00元

版权所有 违者必究

前言

Preface

为了贯彻教育部〔2006〕16号文件精神适应新形势下全国高等学校高职高专药品类专业教育发展的需要,坚持以培养高素质技能型专门人才为核心,以就业为导向、能力为本位、学生为主体的指导思想和原则,按照生物制药技术专业的培养目标,在化学工业出版社的组织规划下,确立药物制剂前处理实用技术课程的教学内容,编写教学大纲和本教材。“药物制剂前处理实用技术”是高职高专药物制剂技术专业的核心课程。因此在编写过程中,认真贯彻落实上述指导原则,密切结合专业实际,以药物制剂生产及相关职业岗位对知识和技能的需求为依据,坚持基础理论够用、实用、适用为原则,以学生技能的掌握为核心,尽量简化、通俗化理论知识,删减与其他学科有交叉的部分,注重知识的应用,突出实践能力的培养,保证教师和学生准确地把握教学内容,提高学习效率。同时体现高职高专教育的特色,突出工学结合的特点。教材内容力求反映药物制剂前处理的新技术和新进展;知识面较宽、浅显易懂,力图做到使教师易教,学生易学;在编写次序上既注意层次分明,又注意知识的连贯性和整体性;在语言上力求简明通顺,语言流畅,并插图以利学生理解,便于阅读。

药物前处理技术对提高药物净度,确保用药质量;调剂和制剂;降低或消除药物的毒性或副作用;提高疗效;改变药性或作用部位;提取分离有效成分和制成现代新制剂及贮存和运输有着重要的意义,是保证中成药质量的关键环节,也是中医临床用药和制剂生产的基本要求。

本教材打破传统的章节编写模式,其特色之一是“以情境为导向,任务为驱动”,通过情境再现的模式让学生印象更加深刻,为了使理论教学与实践教学紧密联系,加强技能培养,为学生今后岗位能力的要求和职业生涯发展打下一定的基础。在编写各个情境中安排了本情境的实验教学内容,学生在实验过程中,能够严格按照“实验提示”操作,减少操作错误,把握关键步骤,同时也供各校在教学中选用。特色之二是教材中增加了与之相关的学习图片和表格,以便加强教学的形象性、直观性、条理性、启发性。同时,揭示了教材的重点,突破了教材的难点,将抽象问题形象化,降低了学生自学的难度。特色之三是在课后设立了学习小结、习题和答案,使得和教材内容有机地结合在一起,与学习情境相辅相成构成了一个整体。对学习重难点的提炼、教学质量的提高和学生的人文素养、学习的主动性和知识的巩固有着重要的帮助。

全书涉及内容较广,共分成八个情境,主要针对制药企业的制水、炮制、提取浓缩、干燥粉碎及混合生物制剂等。情境一和情境二为生产技术做好知识准备,同时也是药物制剂生产的必要条件;情境三和情境四是对中药饮片生产和药物粉碎技术的介绍以及相关的任务要求,对中药炮制和生产有着重要作用和意义;情境五介绍药物筛分及混合的设备和技术要求;情境六到情境八是关于药物浸提、分离纯化、浓缩及干燥技术的介绍和实验操作,同时

也是本教材的重点和难点内容。

本书特色之一是专任教师共同编著，每一学习情境编写者均为专任教师和企业兼职教师。各部分编写者分别是：刘敬、梅全喜（绪言），李晓璐、余从洪（学习情境一），顾耀亮、成经乐（学习情境二），杨懋勋、谢果（学习情境三），谢敏、梁待亮（学习情境四），淮亚红、王胜岚（学习情境五），陈念、叶仙红、戴卫波（学习情境六），吴旖、李拥军（学习情境七），帅银花、王乾蕾（学习情境八）。通过此种编写模式，使本教材与制药行业企业生产实际紧密结合，从生产实际出发，以专业技能为主线，有针对性地介绍本工种职业道德与安全生产以及应掌握的理论知识和操作技能。

本教材编写实行主编责任制，采用分工编写、主编统审、集体定稿的模式。在编写过程中许多制药企业技术骨干和学院专任教师对本书提出了宝贵的意见和建议。同时参考了专家、学者的研究成果和论著，在此表示感谢。

由于编者水平有限，书中不足和疏漏之处，恳请广大师生批评指正，以便在今后修订中改正。

编者
2013 年 6 月

目录

Contents

◎ 绪论	1
◎ 学习情境一 药物灭菌	14
第一节 灭菌技术	14
第二节 空气净化	20
学习小结	22
习题	23
◎ 学习情境二 制药工艺用水处理技术	25
第一节 知识准备	25
第二节 纯化水生产技术	28
第三节 注射用水生产技术	30
任务 纯化水系统验证方案制定	32
学习小结	38
习题	38
◎ 学习情境三 中药饮片生产技术	40
第一节 知识准备	40
第二节 净制技术	41
第三节 切制技术	44
第四节 炒制技术	49
第五节 炙制技术	53
第六节 蒸、煮、燂制技术	56
任务一 切甘草、淫羊藿药材	59
任务二 清炒决明子、山楂、干姜药材	61
任务三 加固体辅料炒山药、马钱子、阿胶药材	63
任务四 加液体辅料炒大黄、香附、枇杷叶药材	66
学习小结	68
习题	69

◎ 学习情境四 药物粉碎技术

71

第一节 知识准备	71
第二节 常用的粉碎技术	78
第三节 常用的粉碎器械	80
任务一 冰硼散中朱砂、冰片、硼砂、玄明粉的粉碎	90
任务二 六味地黄颗粒中药材及干浸膏的粉碎	93
任务三 乳香、没药的粉碎	96
学习小结	99
习题	99

◎ 学习情境五 药物筛分及混合

103

第一节 筛分	103
第二节 混合	107
任务一 冰硼散的制备	109
任务二 板蓝根颗粒的制备	111
学习小结	112
习题	112

◎ 学习情境六 药物提取、分离纯化技术

114

第一节 知识准备	115
第二节 常用浸提技术	118
第三节 其他提取技术	121
第四节 常用分离纯化技术	125
第五节 常用提取设备	131
任务一 益母草膏的提取	140
任务二 薄荷油的提取	141
任务三 板蓝根颗粒的醇沉	143
学习小结	146
习题	147

◎ 学习情境七 药物浓缩

150

第一节 药物浓缩的概述	150
第二节 浓缩方法与应用	152
任务 益母草膏提取液的浓缩	156
学习小结	159

习题.....	159
---------	-----

◎ 学习情境八 药物干燥技术 162

第一节 知识准备.....	163
第二节 常用干燥技术.....	167
第三节 常用干燥设备.....	168
任务一 朱砂、炉甘石的干燥.....	174
任务二 六味地黄颗粒中药材及浓缩浸膏的干燥.....	176
任务三 防风、牡丹皮的干燥.....	178
学习小结.....	179
习题.....	180

◎ 参考答案 182

学习情境一.....	182
学习情境二.....	183
学习情境三.....	184
学习情境四.....	184
学习情境五.....	184
学习情境六.....	185
学习情境七.....	185
学习情境八.....	186

◎ 参考文献 188

绪论

一、药物前处理的概念

药物前处理系指将原料药物药材通过净制、切制、炮炙或粉碎、筛析、混合、提取、分离、浓缩、干燥等操作，制成一定规格的制剂中间体（药粉、提取物等）的过程。药物前处理包括饮片与制剂中间体的生产，是药物制剂生产的重要工序，也是保证药物质量的关键环节。

药物前处理与调配、制剂的关系极为密切。药材通过净制、切制和炮炙，制成一定规格的药物饮片，方可应用于调配、制剂，这是中医临床用药和制剂生产的基本要求。将净制、切制或炮炙后的药物饮片经过粉碎、筛析、混合或提取、分离、浓缩、干燥等处理，制成药粉、提取物等制剂中间体，是不同药物剂型、制剂成型的基本需要。药物前处理制成品的质量直接影响调配和制剂的质量，对保证调配和制剂质量及用药的安全有效有着重要的意义。

二、药物前处理的作用

不同药物处方、剂型均有不同的前处理要求，处理方法各异。因而，药物前处理的作用是多方面的，可概括为下述几方面。

1. 提高药物净度，确保用药质量

药材中常含有泥沙、灰屑、非药用部位等杂质，甚至会有霉烂品、虫蛀品。通过净制处理，可使药材达到规定的净度标准，从而保证处方药物的质量和药用剂量的准确。

2. 便于调剂和制剂

药材切制成一定规格的饮片，便于调剂时称量和配方时煎煮。矿物类、贝壳类及动物骨甲类药物，如自然铜、石决明、穿山甲等，质地坚硬，难以粉碎，经过明煅、煅淬、砂烫等方法炮制能使其疏松或疏松，易于粉碎和煎出有效成分。制备中成药的原料，需将药材按处方要求“依法炮制”，加工成符合制剂要求的原料，既最大限度地保存有效成分，又利于粉碎，有益于服后吸收，保证药物制剂的疗效。药材经过必要的前处理，才能进一步加工制成片剂、丸剂、颗粒剂、口服液等剂型用于临床。

3. 降低或消除药物的毒性或副作用

有的药物虽有较好的疗效，但因毒性或副作用大，临床用药不安全。如川乌、草乌、天南星、半夏等有毒药物，必须通过炮制，以降低或消除其毒性或副作用，才能制成内服制剂。采用不同的提取分离方法也可将一些药物的毒性成分消除，以确保制剂的安全有效。

4. 提高疗效

决明子、牵牛子、王不留行等果实种子类药物，炒黄后种皮或果皮鼓裂，有利于有效成分的煎出，使药效增强。谷芽、麦芽等炒黄后增强消食健胃作用。人参、灵芝、花粉、珍珠通过粉碎或微粉化处理，可增加表面积，促进有效成分的溶解和吸收，提高生物利用度，提高疗效。

5. 改变药性或作用部位

药物过偏之性能，会带来一定的副作用。如黄连本为大苦大寒之品，过于苦寒伤及脾胃，经过辛温的生姜汁炙后，降低了苦寒之性。再如香附醋制，可加强疏肝解郁的作用。

6. 提取分离有效成分，有利于制成现代新制剂

通过一定方法提取出有效成分，除去大量无效成分，可以大大降低服用剂量，有利于制成现代新制剂，如制成注射剂、控释制剂或靶向制剂等。

7. 利于贮存和运输

药材经过提取、浓缩、干燥制成流浸膏、浸膏，可除去大部分蛋白质、糖等杂质，大大降低体积，有利于贮存和运输。

三、药物前处理的生产管理

1. 药物前处理的基本要求

(1) GMP 对生产厂房、设施与设备要求 厂房、设施与设备是 GMP 硬件的重要组成部分，必须符合 GMP 要求，确保制药卫生。

① 厂区环境：自然环境和水质较好，大气含尘、含菌量低，无有害气体，远离污染源或处于全年主导风向的上风侧；生产区和周围环境整洁，厂区空地绿化，道路规整，地面、路面及运输不会对生产造成污染；生产、行政、生活和辅助区划分明确，易于识别，间隔清晰，流程衔接合理，组合方便，比例恰当，卫生可控，运输方便，不互相妨碍。

② 厂房布局：药物前处理厂房包括一般厂房和有空气洁净度要求的洁净厂房。一般厂房要符合一般工业生产条件和工艺要求，洁净厂房要达到《药品生产质量管理规范》要求。一般要求：药物饮片的加工炮制、提取、浓缩厂房应设在制剂厂房的下风侧，要与制剂生产操作区严格分开；生产车间应按生产工艺流程顺序，紧凑流畅，合理布局，利于物料迅速传递，便于生产操作、管理和最大限度地防止差错和防止交叉污染，做到人流、物流分开，避免互相妨碍。药物加工炮制与提取车间应分开，分别按工艺流程设置与生产规模相适应的净

制、切制、炮炙、提取、浓缩、干燥、粉碎等操作间。直接口服的药物饮片及干浸膏的粉碎、过筛、混合、内包装等操作应在符合 30 万级洁净要求的操作间内进行，其他前处理操作应符合一般生产厂房要求。在满足工艺的条件下，有空气洁净要求的房间布局要做到空气洁净级别高的房间或区域相对集中，不同洁净级别房间按照空气洁净度的高低由内到外排布，房间之间保持相对压差或空气传递窗，以防止污染。

③ 厂房设施：厂房有防虫和防其他动物进入的设施。厂房地面、墙壁、天棚等内表面平整、易于清洁，不易产生脱落物、不易滋生霉菌。药材筛选、切片、粉碎等生产操作厂房应安装捕尘、吸尘等装置；炒、炙、蒸、煨等炮炙操作应有良好的通风、除尘、除烟、排湿、降温等设施；提取、浓缩、干燥等厂房应有良好的排风及防止污染和交叉污染的设施。净选间净选工作台应平整，不易产生脱落物。贮存区保持清洁、干燥，有照明和通风设施，温度、湿度控制符合贮存要求并按规定定期监测。药材、中药饮片分别设库，按要求贮存、养护，有能够防止差错和交叉污染的措施；毒性药材（含按麻醉药品管理的药材）等有特殊要求的药材按规定验收，设置专库或专柜贮存、保管。洁净厂房应有人员和物料净化系统；洁净室内安装的水池、地漏不得对药物产生污染；洁净室（区）与非洁净室（区）之间应设置缓冲设施，人流、物流走向合理。除特殊规定外，一般洁净厂房温度控制在 $18\sim 26^{\circ}\text{C}$ ，相对湿度 $45\%\sim 65\%$ 。

④ 生产设备：根据药材、药物饮片的不同特性及前处理工艺需要，选用能满足工艺参数要求的设备。生产中发生量大的设备（如粉碎、过筛、混合、干燥等）应选用除尘能力强、密封性能好的设备，必要时局部加设防尘、捕尘装置。直接接触药物的设备、工具、容器表面应易清洗消毒，不易产生脱落物，不与药材、药物饮片、药粉及提取物等发生化学反应。用于设备的润滑剂、冷却剂等不得污染药物或容器。毒性药材（含按麻醉药品管理的药材）等有特殊要求的饮片生产，应符合国家有关规定，有专用设备及生产线。生产设备有明显的状态标识，标明清洁及运行状态；每一生产操作间或生产用设备、容器有所生产的产品或物料名称、批号、数量等状态标识。与设备连接的主要固定管道应标明管内物料名称、流向。生产用仪器、仪表、量具、衡器等适用范围、精密度应符合生产要求，有明显的合格标识，定期校验。生产设备定期维修保养；设备安装、维修、保养的操作不影响产品质量。

(2) GMP 对中药制剂中间体生产的基本要求 中药制剂中间体生产是指将净制、切制或炮炙后的中药饮片经过粉碎、过筛、混合或提取、浓缩、分离、干燥等处理，制成可直接配制制剂的原料，以适应不同剂型及制剂制备需要。中药制剂中间体生产一般遵循以下原则。

① 粉碎前应核对品名、批号、数量、件数，并检查筛网质量；严格按标准操作规程操作，定时检查药粉细度。粉碎过筛后，药料应用洁净密闭专用容器盛装，附上标签，标明品名、批号、数量、工号、日期并做好记录。混合是粉碎过筛后把药粉混合均匀的过程，操作前应核对品名、批次、数量、件数。同一批号的药粉应在同一混合罐内充分混合，使同批药粉混合均匀，质量均一。混合后药粉用洁净密闭专用容器盛装，内、外应附有标签，标明品名、批号、数量、工号、日期，转入中间站并做好记录。贮存的药粉应有贮存期限的规定，超过贮存期限要重新抽检，合格后方可流入下道工序。使用后的容器具，退回中间站时，应洁净干燥，验收合格后入站。

② 药材用于提取，需查看其物料检验合格报告书，所用原料规格应符合生产工艺规程

规定；应核对药材品名、批号、数量、件数、来源、生产工序和日期，查看交接记录是否与之相符。在生产现场可设临时贮料室（区），用以暂时存放即将投入生产的原、辅材料，与生产无关的原、辅料不得进入生产现场。贮料室（区）应有专人管理，负责物料的领、发和保管，并核对进出物料。严格按处方称量，投料操作人员与复核人在复核工作结束后，应及时在记录上各自签字；提取所用的水需是纯化水；生产操作前要有清场复查合格记录；生产不同品种时，各提取设备之间应有明显有效的隔离措施，设备的外部及操作场地不应有任何药材遗留物；过滤所用滤器、滤材应符合要求，用前应检查，用后应清洗并有记录；沉淀物如需洗涤，所用的溶剂应符合要求。

③ 共用的浓缩设备应有每一品种使用后的清洁或消毒规程，并按规程进行清场，清场要有记录，非密闭状态的浓缩操作在 30 万级的洁净厂房进行。薄膜蒸发浓缩时，其设备应专用，并有防止局部干焦的措施；常压浓缩其操作应有防止设备底部结焦措施；减压浓缩时，其设备的入口处应安装与生产洁净级别要求相适应的滤器。浓缩后的物料应有质量检测指标，其检验结果应有记录，浓缩后物料应装入带盖的清洁容器中，并挂有相应的状态标识牌。

④ 醇沉法加入的乙醇浓度及用量应符合生产工艺要求，水沉法应用纯化水，其水量应符合生产工艺的要求，所用容器、设备应具盖，不得敞口。

⑤ 同一干燥设备每次只能用于干燥一种物料；更换批号或品种时应有清场复查记录；干燥设备应定期检查温度均匀性，并有检查记录。减压干燥时，空气入口处应有净化除尘装置；喷雾干燥应控制药液浓度和进样速度，进出口温度应定时监测，并有记录；沸腾干燥所用的空气应净化除尘，其设备应定期清洁。干燥后的干膏冷却后立即装入具盖的清洁容器内，并有品名、批号等明显标识。

⑥ 直接入药的净药材和干膏的配料、粉碎、混合、过筛等以及喷雾干燥的出粉口应参照洁净区管理；敞口浓缩应有隔间、强排风，出膏时应有防污染措施；药粉与浸膏混合、干燥、粉碎应在洁净区操作。

（3）药物前处理异地加工基本要求 药材加工炮制、提取等异地加工，加工单位应有切实可行的质量保证体系和管理措施，有严格的过程监控网络，严格执行企业提供的工艺规程和质量标准。运输中要有保证中间产品质量的有效措施，外加工中间产品经企业质量检验合格后方可使用，同时有完整的质量审计报告及批准文件。

2. 生产工艺规程、岗位操作法、标准操作规程与批生产记录

药品生产企业的生产管理必须按照 GMP 的基本准则来实施，要依据批准的生产工艺，制定必要的、严密的生产管理文件来规范生产过程的各项活动，使每项操作、每个产品都有严谨科学的技术标准。药物前处理生产管理文件主要有生产工艺规程、岗位操作法、标准操作规程（简称 SOP）与批生产记录。

（1）生产工艺规程 生产工艺规程是规定为生产一定数量成品所需起始原料和包装材料的数量，以及工艺、加工说明、注意事项。包括生产过程中控制的一个或一套文件。生产工艺规程属于技术标准，是制定其他生产文件的重要依据。药物前处理生产工艺规程一般包括名称、规格、工艺的操作要求和技术参数，物料、中间产品、成品的质量标准及贮存注意事项，物料平衡的计算方法，包装规格等要求。如炒白术生产工艺规程有产品概述（含别名、

规格)、生产依据、工艺流程(附工艺流程图)、炮制工艺操作要求(包括原料净制、浸润、切片、干燥、炮制、包装等操作要求)、原辅料规格(等级)及质量标准、中间产品及成品质量标准、成品贮存及注意事项、工艺卫生要求、设备、消耗定额及物料平衡、包装规格等方面内容。

药品的批准文件是编制工艺规程的依据,编制工艺规程应符合法定药品标准要求。药物前处理必须按照药品标准炮制加工,国家药品标准没有规定的,必须按照省、自治区、直辖市人民政府药品监督管理部门制定的炮制规范炮制,工艺规程内容应完整,提出的参数与指标等应确切,参数应经验证确认,工艺规程格式及参照文件应合理,药品标准与工艺规程及批生产记录需对应,工艺规程应能满足企业产品生产要求。

(2) 岗位操作法或标准操作规程(SOP) 岗位操作法是对各具体生产操作岗位的生产操作、技术、质量管理等方面所作的进一步的详细要求。药物前处理岗位操作法主要内容包括生产操作方法和要点,重点操作的复核、复查,中间产品质量标准及控制,安全和劳动保护,设备维修、清洗,异常情况处理和报告,工艺卫生和环境卫生等。

标准操作规程(SOP)是经批准用以指示操作的通用性文件或管理办法,是岗位操作法的基本单元,是对具体操作的操作指令。

标准操作规程(SOP)与岗位操作法两者没有严格界线,趋向于发展一致。标准操作规程是企业用于指导员工进行管理与操作的标准,它不一定适用于某一个给定的产品或物料,而是通用性的指示,如设备操作、清洁卫生管理、厂房环境控制等。标准操作规程的内容包括:题目、编号、制定人及制定日期、审核人及审核日期、批准人及批准日期、颁发部门、生效日期、分发部门、标题及正文。

(3) 批生产记录 批生产记录是一个批次的待包装品或成品的所有生产记录,批生产记录能提供该批产品的生产历史以及与质量有关的情况。药物前处理的批生产记录是指一个批次药材加工炮制或提取分离的全部记录,提供该批药材的生产历史以及与质量有关的情况。批生产记录内容包括:产品名称,生产批号,生产日期,操作者、复核者的签名,有关操作与设备,相关生产阶段的产品数量,物料平衡的计算,生产过程的控制记录及特殊问题记录。批生产记录是批产品质量审计的主要文件,是追溯质量问题的信息来源,可为质量回顾性评价提供数据。

药材加工后的饮片或药粉、提取物等制剂中间体的批生产记录,都应经审核后,由质量管理部门签发“合格证”或“放行证”方可入库或直接流入下道工序。审核内容包括:生产前检查,配料、称量的复核、记录,各生产工序检查记录,清洁、清场记录,工序收率或消耗,物料、中间产品检验结果,偏差处理及其他。

批生产记录的设计原则应保证能反映药品生产全过程的全部作业活动,要求能反映出生产是否按工序依次进行,各工序是否严格按SOP操作,记录填写是否符合要求,各工艺参数是否控制在要求范围内,物流传递是否有合格证,批生产记录是否具有质量的可追溯性。

3. 生产过程的管理

生产过程是指从原材料、技术、劳动力等生产要素的投入开始,到最终生产出可以出厂销售的合格产品为止的全部过程。生产过程管理是产品各项技术标准和管理标准在生产过程中的具体实施,是药品质量保证体系中的关键环节。生产过程的管理总的要求是确保按现行

经批准的生产文件进行生产，确保生产全过程受控，确保最终产品质量符合标准要求。

(1) 生产前准备

① 技术文件准备 生产过程基本技术文件包括批生产指令、执行标准、岗位 SOP、清洁规程、设备操作 SOP 以及所需的各种记录、单卡、标识等。生产部门根据生产计划和生产标准文件制定生产指令，经相关部门人员复核，批准下达各工序，同时下达标准生产记录文件。批生产指令一式三份，工艺员留一份备查，另两份下发车间和仓库。批生产指令应明确产品名称、规格、批号、生产批量、生产周期、加工日期，产品执行标准、工艺规程、岗位操作法或岗位 SOP、生产地点、环境要求及清洁规程，使用设备及设备 SOP，使用设备、容器具清洁规程，清场 SOP，操作卫生要求，所需岗位生产记录，清洁、清场记录，限额领料单，操作运行状态标识，中间产品标识卡，交接单等空白表格，以及其他有关文件等。文件一经发布，就必须严格执行，不得随意变更。对违反文件指令，操作人员应拒绝执行。

分发、使用的文件应为批准的现行文本，已撤销和过时的文件不得在工作现场出现。

② 物料准备 领料员凭生产指令向仓库领取原料、辅料和中间产品。领料时检查所用物料与批生产指令相符，核对物料名称、规格、批号、数量、供货单位、检验部门检验报告单，核对无误方可领料。发料人与领料人需在领料单上签字。确认合格的原料、辅料按物料清洁程序从物料通道进入生产区配料室，并做好记录。

在生产部门放置的主要原、辅材料，包装材料，不宜超过两天的使用时间，特殊情况企业应另行规定。

③ 生产现场准备 生产操作前须做好生产场地、仪器、设备准备，并对生产现场进行检查。检查生产场地的清洁是否符合环境卫生要求，是否有上次生产的“清场合格证”，复核清场是否达到要求，确认无上次遗留物。检查设备是否有“已清洁”状态标识；是否已保养，试运行状态良好，并达到工艺要求。检查模具、刀具、筛网、滤器等是否完好，零件是否齐全，有无缺损，与生产品种、规格是否匹配。检查容器具是否符合清洁要求，是否有清洁合格标识。检查计量器具是否与称量范围相符，是否已清洁完好，是否有“计量检查合格证”，并在有效期内。所用各种物料、中间产品均分别有检验合格证明。

以上各项齐备、符合标准要求，由质量管理人员复核后签发“生产许可证”，与检查记录纳入批生产记录。

(2) 生产操作管理

① 生产用水 药材加工用水应符合国家生活饮用水标准，药材提膏应符合纯化水要求。拣选后药材的洗涤应使用流动水，用过的水不得用于洗涤其他药材，不同的药材不得在一起洗涤。

② 生产投料 保证 100% 投料，包括炮炙的辅料加入量，净药材的混合粉碎，净药提取备料等。直接配药的饮片、制剂中间体在投料前，要进行卫生学检查。提取车间投料的药材必须是净药材，投料的净药材必须无霉变、吸潮、虫蛀、鼠咬等现象。等投料的药材，不能直接接触地面。按领料单核实各药材的品名、批号、重量、检验单，检查无误后投料。一般药材的投料由一人称量一人复核，称量人、复核人签名并签署日期。贵细药材和毒性药材投料实行双人限额领料，双人投料、质监员监督，三人签名并签署日期。毒性药材投料完毕，操作人员及时进行清场清洁、更换工作服并单独洗涤。

③ 工序的衔接 工序衔接是工艺布局是否合理的体现，在生产过程中，生产流程应顺

向布置、衔接合理,这样不仅能防止原材料、中间体的交叉污染,减少人流、物流的混杂,还能控制生产时间,避免某一工序滞留时间过长而引起物料混淆、交叉污染和遗漏生产、检验等问题。

④ 状态标识 各种设备、工具、容器等要定位恰当,符合生产流程布局要求,利于操作。各工序、每台设备及各种物料、中间产品都要有明显的状态标识,以防止混淆和出现差错。状态标识有以下四种。

a. 生产状态标识 标明正在生产情况,内容包括品名、规格、批号等。

b. 生产设备状态标识 运行的设备标明正在加工何种物料,停运的设备标明其性能状态、能否使用等。

c. 容器状态标识 标明容器内物料情况,如品名、规格、批号、状态(中间体、回收料等)。

d. 卫生状态标识 生产线、设备、容器等在生产前后都应该有卫生状态标识,标明其卫生状况,如“已清洁”、“已消毒”、“已清场”等。

⑤ 生产操作 将“生产许可证”挂于操作室门上,严格按生产工艺规程、标准操作规程进行投料生产,设备状态标识换成“正在运行”。生产岗位操作人员严格按指令和 SOP 操作,有偏差及时报告处理,及时、准确填写批生产记录。操作过程中,应重点做好防污染、混淆、差错,做好岗位生产中的自检和互检工作,按规定对工序、质量控制点进行监督和检查。

(3) 中间站管理 中间站可以存放中间产品、待返工的物料、清洁的周转容器等,其他物品不得存放于中间站。中间站的物料管理应符合仓储管理及车间物料管理的有关要求,其洁净级别为控制区要求,控制室温为 $18\sim 28^{\circ}\text{C}$,相对湿度为 $45\%\sim 65\%$,应定时记录温度、湿度。中间站应保持干净整洁,不得有散落的物料,地上撒落的物料不得回收。

进出中间站的物料外包装必须清洁,无浮尘,进入中间站的物料容器外必须有标签,注明品名、产地、批号、规格、重量(皮重、毛重、净重)或数量等。中间产品在中间站必须按品种、批号码放整齐,不同品种批号之间要有一定距离(以方便运输、便于取放为宜),并挂牌注明品名、产地、批号、规格、数量。各中间产品在中间站要有明显的状态标记,“红色牌”表示不合格,“绿色牌”表示合格,“黄色牌”表示待验,并且用相应色泽的胶带分隔。未贴签或无标记(指每单位半成品)而外形、色泽又相近的中间产品不得在同室存放,如必须存放,要采取有效的隔离措施,杜绝混药。出入中间站必须有递交单,并且填写中间品进出站台账。

物料进站时,操作工将要进站的物料填写半成品递交单(一式两份),写明:品名、批号、规格、重量(数量)、容器数、工序名称、加工状态、递交人、接收人、日期,随同物料递交中间站。中间站管理员按递交单逐项核对无误,检查外包装清洁后,在递交单上签字,并填写进出站台账。双方签字后,由中间站管理员收货,请操作工将物料码放到规定位置。递交单由操作工留一份贴于工序批生产记录背面,中间站管理员留一份,贴于台账背面备查。

中间站的物料需经质量管理部门质管员检查确认,合格的发放“合格证”;只有发放“合格证”的物料,以及有经车间管理人员与质量管理部门共同签署处理意见的“处理通知单”,并经质量管理部门负责人批准的物料方可发出中间站。发出中间站的物料,需由中间

站管理员填写递交单,会同“合格证”或“处理通知单”一同按程序递交出站。中间站要有台账,并在每日下班前清点站内所有物料,要求账、卡、物相符。中间站的不合格品、待处理品必须限期处理。中间站要上锁管理,管理人员因故离开时,必须锁上方可离开。

质量管理部质管员要把中间站作为重要监控点之一,对其物料码放、清洁、状态标记、台账进行严格监控。存放3个月以上的饮片零头应在到期前通知工艺员对零头进行处理。

(4) 批号管理 在规定限度内具有同一性质与质量,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。生产批号是指用于识别“批”的一组数字或字母加数字。所有生产药品必须按规定划分批号。

生产批号的编制方法可由一组数字或字母加数字组成,常用的方法是按生产日期进行编制,由生产日期加产品顺序号组成,格式为“年-月-顺序号”,如2008年5月10日生产的当月第5批药品,其批号应表示为:20080505。返工批号编制格式为“年-月-顺序号-R”,如20080505R,表示为20080505的返工品。也有生产企业采用其他易于识别、追溯的方法,其产品的生产日期可在标签上另行表示,以便使用者了解。

药物饮片的一个批号必须为同一批药材,同一连续生产周期生产一定数量的相对均质的饮片为一个生产批号。间歇生产的原料药,可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标准,且有可追溯的记录。固体、半固体制剂的成型或分装前使用同一台混合设备,一次混合量所产生的均质产品为一批。液体制剂以灌装前经过最后混合的药液所产生的均质产品为一批。原料药生产的中间产品可参照原料药批的划分原则另行编制生产批号。

批号的编制规则一旦批准,不得随意改动。每批产品的批号由生产部下达指令时给定。产品的批号应按产品的品种分类编制并登记,每年按不同品种登记表汇总装订成册,由生产部归档保存至产品有效期后一年。

(5) 生产记录管理 生产记录主要包括岗位操作记录、批生产记录和批包装记录,是一个批次药品生产过程的完整记录。凡是生产的药品都必须有完整的生产记录,必须真实地反映出批生产作业的情况和其他有关情况。

生产记录由车间工艺员根据工艺规程、岗位标准操作法及操作要点和技术参数等内容进行设计编制,由生产部会同质量部审定,经生产部部长批准后方可印刷使用,并留样存档。

① 岗位操作记录 岗位操作记录由岗位操作人员填写,岗位负责人或岗位工艺员审核并签字;岗位操作记录应及时填写、字迹清晰、内容真实、数据完整,并由操作人员和复核人员签字。填写出现差错时,不得撕毁和任意涂改,在填写错误处画一横线,更改人在更改处签字。

复核岗位操作记录时,必须按岗位操作要求串联复核;将记录内容与工艺规程对照复核;上下工序,成品记录中的数量、质量、批号、桶号必须一致,正确;对生产记录中不符合要求的填写方法,必须由填写人更正并签字。

② 批生产记录 批生产记录由工艺员分段填写,生产部门技术人员汇总,生产部门有关负责人审核并签字。跨车间的产品由各车间分别填写,由厂技术部门指定专人汇总、审核并签字后送质量管理部门。成品发放前,厂质量管理部门审核批生产记录并签字。

批生产记录要保持整洁,不得撕毁和任意涂改,若发现填写错误,应按规定程序更改,发现异常情况需查明原因,并作出合理说明和详细记录,经办人和复核人要签名。批生产记

录必须妥善保管，慎防遗失；批生产记录档案由厂技术部门保存至产品有效期后一年；未规定有效期的药品，批生产记录应保存三年。

③ 批包装记录 批包装记录是该批产品包装全过程的完整记录。批包装记录可单独设置，也可作为批生产记录的组成部分。其管理和填写同批生产记录。

(6) 物料平衡及偏差处理 每个批次产品生产过程的关键工序都要建立物料平衡工作标准，掌握生产过程中物料平衡变化，进行严格的物料平衡控制。进行物料平衡控制是避免或及时发现差错与混药的有效方法之一。因此，每个品种各关键生产工序的批生产记录都必须明确规定物料平衡的计算方法，以及根据验证结果确定物料平衡的合格范围。

① 物料平衡的计算如下：

$$\text{物料平衡} = \frac{\text{实际量}}{\text{理论量}} \times 100\%$$

式中，理论量为按照所用的原料、包装材料量，在生产中无任何损失或差错的情况下得出的最大数量；实际量为生产过程中实际产出量，包括本工序产出量、可回收的尾料量、生产中取样量。

② 物料平衡标准限度，各企业可根据不同品种和企业的生产水平、设备情况等具体制定各工序的物料平衡标准（通常在 95%~105%）。

③ 药物前处理生产需进行物料平衡计算的主要工序是净制、切制、炮炙、粉碎、筛分、混合、干燥、包装等。

④ 凡物料平衡或收率在合格范围内，质管员检查签发“中间产品传递证”，可传递至下道工序。

⑤ 物料平衡或收率高于或低于合格范围，不能递交下道工序；质管员应贴上“中间产品待查证”，填写“偏差通知单”，车间会同质量部门按“异常偏差处理制度”进行处理，并详细记录，经处理合格后审核放行。

⑥ 生产过程中如有跑料现象，应及时通知车间管理人员及质管员，并详细记录跑料过程及数量。跑料数量计入物料平衡之中，加在实际量的范围之内。

⑦ 生产部、质量部定期对各工序的物料平衡及产品的总体物料平衡进行汇总和分析，为工艺改革、产品稳定性以及回顾性验证提供资料。

⑧ 所有物料平衡的偏差处理归入批生产档案中。

(7) 清场管理 药物前处理各工序在更换产品、规格、批号时都必须严格按清场管理制度进行清场，并填写清场记录。清场范围包括生产场地、设备、容器具、物料、状态标识等。清场记录内容包括工序、品名、生产批号、清场日期、检查项目、结果、清场人及复查人签名。清场应注意如下操作。

① 由操作人员填写“待清洁”标示牌两块，一块挂在操作间门上，一块挂在主要设备上。

② 将本批产品剩余物料退仓，按剩余物料退料操作规程进行操作。

③ 清点中间产品，贴上中间产品标签，将中间产品送至中间站，按中间站管理办理交接。

④ 将废弃物清离现场，送至废弃物定点处，将废弃物容器清洗干净，按废弃物处理、清洁规程进行操作。