

SC-S0P003：六味地黄丸（水蜜丸）生产工艺规程

文件题目：六味地黄丸（水蜜丸）生产工艺规程		
文件号：SC-S0P003		
制订人：吴旂	审核人：周子明	批准人：朱俊
制订日期：2020.12.1	审核日期：2020.12.15	批准日期：2020.12.18
生效日期：2021.1.1	颁发部门：药物制剂实训中心	

目的：制定六味地黄丸生产工艺规程，规定六味地黄丸的生产工艺，以确保生产出均一，稳定的合格的产品。

范围：六味地黄丸（水蜜丸）生产。

责任者：丸剂车间全体人员负责产品的生产和检验。

内容：

1、产品概述

1.1 品名：六味地黄丸

1.2 性状：本品为棕黑色的水蜜丸：味甜而酸。

1.3 功能主治：滋阴补肾，用于肾阴亏损，头晕耳鸣，腰膝酸软，骨蒸潮热，盗汗遗精，消渴。

1.4 用法用量：口服。一次 6g，一日 2 次。

1.5 规格：无

1.6 贮藏：密封。

1.7 有效期：48 个月

2、处方和依据

2.1 处方

熟地黄 160g	酒萸肉 80g	牡丹皮 60g
山药 80g	茯苓 60g	泽泻 60g

2.2 生产处方

熟地黄 160g	酒萸肉 80g	牡丹皮 60g
山药 80g	茯苓 60g	泽泻 60g

2.3 处方成据:

处方来源: 中华人民共和国药典现行版一部

批准文号: 国药监注 2010R007410

批准文号: 国药准字 222021649

3、工艺流程图(见图一)

4、原药材整理炮制

4.1 原药材整理炮制依据:

中华人民共和国药典现行版一部

4.2 原药材整理炮制方法: 见 STP-SC-PZ-03

5、制剂操作过程

5.1 配料: 由净料库投料员、车间调料员、质量监控员, 接批生产指令规定的品种、数量投料, 经过三方核对无误, 签字后调车间。

5.2 灭菌: 将熟地黄等六味, 置棘动真空灭菌器中, 布袋之间留有适宜间隙, 高度不得超过内车。按岗位操作法进行操作, 当温度达到 115℃开始计算时间, 灭菌时间 30 分钟, 时间到后干燥 20~40 分钟, 取出, 备用。

5.3 粉碎: 将熟地黄等六味药材拌料后, 置粉碎机中, 粉碎成细粉, 装入洁净的容器内, 注明品名、批号、数量、日期, 送中间站, 请验。

5.4 总混: 将熟地黄等六味药粉, 置三维运动混合机内, 充分混合搅拌 30 分钟, 装入洁净的容器内, 注明品名、批号、数量、日期, 送中间站, 请验。

5.5 炼蜜: 由操作者从辅料库验质检斤后, 调入车间, 用流水冲洗桶壁至干净, 放入干燥室内加热化蜜, 待蜜溶化后, 过滤, 除去沫及杂质, 然后, 用泵抽入炼蜜罐内加热, 炼制 116~118℃, 抽入贮蜜罐内, 合药前加温, 炼蜜达到 80℃, 经过滤, 放置密闭的容器中, 注明品名、数量、日期、操作者。

5.6 合药: 将批混后的药粉, 取出一定量, 与规定量的炼蜜(药粉与炼蜜比例为 1: 0.8~1.1)及纯化水(3 份蜜: 1 份水), 置合药机内, 每批合坨量不超过 150g, 充分混合搅拌 3~5 分钟, 取出, 将软材分成均匀小块, 晾凉, 待制丸。

5.7 制丸: 按本品种的丸重要求, 调整好数控高效自动制丸机出条板, 将合好的软材均匀送入进料口中, 开机运行, 通过制条、切丸, 制出合格的丸粒, 将合格的丸粒置八包衣机内, 加药粉适量, 及 95%乙醇磨至 10 分钟, 至药丸表面圆整光滑, 装入洁净料盘内, 备用。

5.8 干燥：将上述丸粒置入热风循环烘箱内，干燥温度 60～80℃，干燥过程中勤翻动，保持药丸干燥均匀，色泽一致，干燥后，取出，装入洁净容器中，注明品名、批号、数量、日期、备用。

5.9 打光：将丸粒置入包衣机内，加适量 95%乙醇及炼蜜磨平为止。

5.10 分装：根据批生产指令领取药用复合膜及药丸，调整好药丸装量 $6g \pm 7\%$ 开机压袋，热封温度控制在（横封 155～165℃）（纵封 150～160℃），每间隔 1 小时检测一次内容物重量，随时挑出不合格品，将制好的合格药品，装入洁净的容器中，经传递窗传递外包装。

5.11 包装

5.11.1 包装规格：6g×10 袋/盒

5.11.2 包装材料管理：按批生产指令，由专人领取，计数发放，并做好领发记录。

5.11.3 打印批号：根据批生产指令，在小盒、大盒、产品合格证规定位置上打印产品批号、生产日期、有效期至。

5.11.4 装盒：10 袋药和一张说明书装入盒中，用封口签封好。

6、工艺质量监控点(详见表一)

7、产品质量标准(详见 2020 年版中国药典)

8、工艺卫生

8.1 工艺卫生条件

8.1.1 物流程序

原辅料→半成品→成品

8.1.2 物净程序

物料→净化处理→洁净区

8.1.3 人净程序

人→门厅→一次更鞋→一次更衣→洗手→二次更鞋→洗手一更洁服→手消毒→进入洁净区

8.1.4 洁净室要求

室内温度 18～26℃、相对湿度 45～65%

室气洁净度级别：D 级

洁净区岗位：：灭菌、粉碎、总混、合药、制丸、打袋

8.1.5D 级洁净标准

洁净度级别	尘粒最大允许数/立方米		微生物最大允许数	
	$\geq 0.5 \mu m$	$\geq 5 \mu m$	浮游菌/立方米	沉降菌/皿

D 级	3,500,000	20,000	500	10
-----	-----------	--------	-----	----

8.1.6 区域卫生要求执行洁净区厂房清洁标准操作规程

9、包装材料质量标准

控制范围：91-96%

制丸工序：

$$\text{物料平衡} = \frac{\text{制丸收得量} + \text{尾料量}}{\text{药坨的总重量}} \times 100\%$$

控制范围：98～99.5%

铝塑包装工序：

$$\text{物料平衡} = \frac{\text{分装后收得量} + \text{尾料量}}{\text{药丸总投入量}} \times 100\%$$

控制范围：99～100%

色装工序（装盒）：

$$\text{物料平衡} = \frac{\text{使用数} + \text{废品数} + \text{剩余数}}{\text{领取数}} \times 100\%$$

控制范围：100%

成品率：

$$\text{成品率} = \frac{\text{实际产量}}{\text{理论产量}} \times 100\%$$

控制范围：95～100%

10、设备一览表及主要设备生产能力（略）

11、物料平衡及收率计算

粉碎工序：

$$\text{粉碎收率} = \frac{\text{粉碎后药粉重量}}{\text{粉碎前药材总重量}} \times 100\%$$

控制范围：90～95%

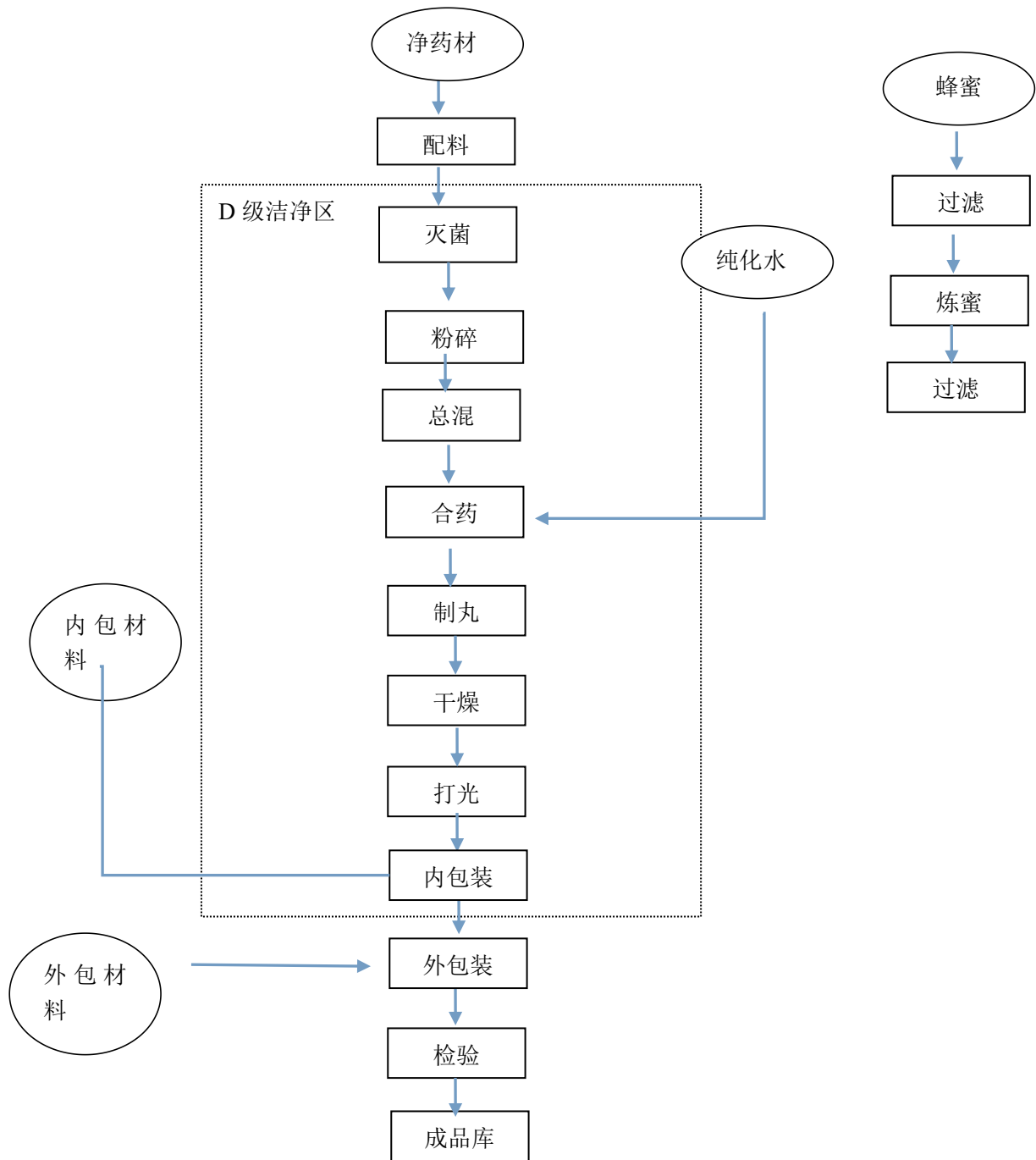
$$\text{物料平衡} = \frac{\text{粉碎后药粉重量} + \text{尾料重量}}{\text{粉碎前药材总重量}} \times 100\%$$

12、原辅料消耗定额（10盒）

项目	产品名称	六味地黄丸		包装规格	6g × 10 袋	出粉率	90%	蜜率	1:0.35 -0.5
原料消耗	序号	品名	单位	数量	序号	品名	单位	数量	
	1	熟地黄	g	142.24					
	2	酒肉苁蓉	g	71.12					
	3	牡丹皮	g	53.34					
	4	茯苓	g	53.34					
	5	泽泻	g	71.12					

	6	山药	g	444.5				
	7	合计						
辅料消耗	1	蜂蜜	g	236				
	2	乙醇	g	8				

图一 六味地黄丸（水蜜丸）工艺流程图



表一 六味地黄丸工艺质量监控点

工序	质量控制点	质量控制项目	频次
配料	投料	核对实物、标志、合格证、数量与品种复核，准确无误	每批
灭菌	湿热灭菌	灭菌温度 115℃、灭菌时间 30 分钟	每批
粉碎	细度	全部通过 5 号筛，且通过 6 号筛不少于 95%的粉末	每批
	微生物限度	细菌数不得过 28000 个/g,霉菌数、酵母菌数不得过 100 个/g,不得检出大肠埃希菌/g,大肠菌群小于 100 个/g	每批
总混	药粉	药粉应均匀、色泽一致	每批
炼蜜	炼制	炼蜜温度 116℃～118℃	每批
合药	合坨	合药温度 80℃	每批
		药粉与蜜比例为 1:0.35-0.5	每批
	药坨	应软硬适中，滋润，无干粉，色泽一致，水分≤12%	每批
制丸	药丸	丸重差异限度：（30 粒）6g±7%	随时
		药丸应圆整均匀，色泽一致，细腻滋润，软硬适中	随时
干燥	素丸	时间、温度、翻动次数、水分、溶散时限	随时
打光	丸粒	辅料量、外观、丸重	随时
分装	打袋	装量差异限度 6g±7%	随时
		热封良好，批号印制清晰，无漏药，无破损，截切整齐	随时
包装	打印批号	产品批号、生产期、有效期至、印字端正、清晰、准确、无错印、漏印	随时
	装盒	装盒数量准确，说明书折叠整齐	随时
	装箱	装箱数量准确，封箱严密，捆扎结实	随时