

高职高专“十二五”规划教材

制药设备及技术

蔡凤 解彦刚 主编

ZHIYAO SHEBEI JI JISHU



化学工业出版社

高职高专“十二五”规划教材

制药设备及技术

蔡凤 解彦刚 主编

ZHIYAO SHEBEI JI JISHU



化学工业出版社

·北京·

全书分五个模块共十三章, 主要包括制药设备及技术的基本知识、原料药反应过程设备、药物的分离提取设备、药物制剂生产设备以及制药过程辅助设备, 涵盖了制药技术工业化生产的全部关键单元操作和设备。本书的特点是以制药工业生产工艺流程为主线, 重点介绍所用设备的结构、工作原理、优缺点及适用范围。部分章节根据需要, 特设了知识链接内容, 帮助学生更好地理解所学知识。

本书根据制药类高职高专教育的特点编写, 力求理论联系实际, 突出实用性。为了便于教学和提高学生学习兴趣, 书中配有大量图表并备有 PowerPoint 课件。

本书可作为制药类高职高专学生教材, 也可作为制药类专业本、专科学生课外自学参考用书。

图书在版编目 (CIP) 数据

制药设备及技术/蔡凤, 解彦刚主编. —北京: 化学工业出版社, 2011. 8

高职高专“十二五”规划教材

ISBN 978-7-122-11888-2

I. 制… II. ①蔡…②解… III. 制药工业-化工设备-高等职业教育-教材 IV. TQ460.3

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2011) 第 143905 号

责任编辑: 窦 臻

文字编辑: 李 瑾

责任校对: 吴 静

装帧设计: 张 辉

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 刷: 北京云浩印刷有限责任公司

装 订: 三河市前程装订厂

787mm×1092mm 1/16 印张 15 字数 373 千字 2011 年 8 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: 28.00 元

版权所有 违者必究

《制药设备及技术》 编审人员名单

主 编：蔡 凤 解彦刚

副主编：刘修树 刘 婷 王 磊

主 审：何晓春

编写人员（按姓名汉语拼音排序）

蔡 凤 南通职业大学

黄家利 中国药科大学高职学院

金 玉 上海海虹实业（集团）巢湖今辰药业有限公司

刘 婷 宜春职业技术学院

刘修树 巢湖职业技术学院

王 磊 南通职业大学

解彦刚 南通职业大学

前 言

高等职业教育既有职业技术的属性，又具有高等教育的属性，它所强调的是能力的综合性、实用性，结合制药类专业的特点，需要培育的是医药行业生产第一线的管理型、技能型人才。因此，教材应适应教学的特点，在“科学性”的基础上，体现“实用性”原则。

基于以上原则，本书编者除了长期从事制药设备教学工作的教师，还特邀制药企业生产一线的技术人员参与教材的教学大纲制定和编写工作。全书分五个模块共十三章，主要包括制药设备及技术的基本知识、原料药反应过程设备（主要介绍了化学制药和生物制药设备）、药物的分离提取设备、药物制剂生产设备以及制药过程辅助设备等，涵盖了制药技术工业化生产的全部关键单元操作和设备。本书的特点是以制药工业生产工艺流程为主线，重点介绍所用设备的结构、工作原理、优缺点及适用范围。部分章节根据需要，特设了知识链接内容，帮助学生更好地理解所学知识。

《制药设备及技术》教材编写分工如下：第一章由中国药科大学高职学院黄家利编写；第二、第三、第十章由南通职业大学蔡凤编写；第四章由南通职业大学王磊编写；第六、第八、第九章由巢湖职业技术学院刘修树编写；第五、第七、第十一章由宜春职业技术学院刘婷编写；第十二章由南通职业大学解彦刚编写；第十三章由上海海虹实业（集团）巢湖今辰药业有限公司金玉编写。全书由南通职业大学蔡凤、解彦刚统稿，南通职业大学何晓春教授担任本书的主审。

为了便于教师教学和提高学生学习兴趣，书中配有大量图表并备有 PowerPoint 课件，选用本教材的学校可以与化学工业出版社联系（cipedu@163.com），免费索取。由于《制药设备及技术》教材涉及知识面广，实践操作性强，加之时间仓促，作者水平有限，书中疏漏之处在所难免，敬请使用本教材的师生提出批评和修改意见，以便今后进一步修订提高。

编 者
2011年6月

目 录

模块一 制药设备及技术的基本知识

第一章 绪论	1
第一节 药物生产与制药设备	1
一、药物生产的一般流程	1
二、制药设备的分类	1
三、制药设备业发展概况	2
第二节 GMP 与制药设备	4
一、GMP 简介	4
二、GMP 对设备的相关规定	6
第二章 制药设备材料与管路	9
第一节 制药设备常用材料	9
一、材料的常用性能	9
二、常用金属材料	10
三、非金属材料	14
第二节 制药工业管道	16
一、制药工业中常用管子的种类	16
二、管件和阀门	18
三、管路的布置与连接	22
四、管路常见故障及排除方法	24

模块二 原料药反应过程设备

第三章 生物制药反应过程设备	26
第一节 培养基配制及灭菌设备	26
一、培养基实罐灭菌方法及设备	27
二、培养基连续灭菌方法及设备	29
第二节 发酵用压缩空气预处理及除菌设备	33
一、空气除菌方法及发酵用无菌空气的质量标准	33
二、压缩空气过滤除菌工艺流程	34
三、压缩空气预处理设备	36
四、空气除菌设备	39
第三节 生物反应器	42
一、微生物培养反应器	43

二、动物细胞培养反应器	54
三、植物细胞培养反应器	57
第四章 化学制药反应设备	62
第一节 间歇操作釜式反应器	62
一、釜式反应器的基本结构	62
二、釜式反应器的操作与维护	67
第二节 其他形式的化学反应设备	68
一、管式反应器	68
二、固定床反应器	68
三、流化床反应器	70

模块三 药物的分离提取设备

第五章 过滤、离心及膜分离设备	71
第一节 常用过滤设备	71
一、过滤机制及影响因素	71
二、过滤设备	73
第二节 离心沉降设备	77
一、管式离心机	77
二、碟片式离心机	78
第三节 膜分离设备	79
一、膜和膜分离技术	79
二、膜分离过程设备	80
第六章 萃取与离子交换设备	84
第一节 固液萃取	84
一、固液萃取过程	84
二、浸出方法	86
三、常用的浸出设备	89
第二节 液液萃取	94
一、溶剂萃取	94
二、双水相萃取法	100
第三节 离子交换设备	103
一、离子交换树脂的分类及原理	104
二、离子交换树脂的基本性能	105
三、离子交换树脂和操作条件的选择	106
四、离子交换树脂的预处理和再生	107
五、离子交换设备	107
六、离子交换过程的应用	109
第七章 蒸发和结晶设备	112
第一节 蒸发设备	112
一、概述	112
二、单流长管膜式蒸发器	114

三、刮板式薄膜蒸发器	116
四、离心式薄膜蒸发器	117
五、循环式薄膜蒸发器	117
六、蒸发器的配套设备	118
七、多效蒸发	120
八、蒸发设备的选用	121
第二节 结晶设备	122
一、结晶原理及方法	122
二、结晶设备	123
第八章 干燥设备	127
第一节 概述	127
一、干燥的概念	127
二、干燥的分类	127
三、干燥原理及影响干燥速率的因素	128
第二节 厢式干燥器	132
一、水平气流厢式干燥器	132
二、穿流气流厢式干燥器	132
三、真空厢式干燥器	133
第三节 带式干燥器	133
一、单级带式干燥器	134
二、多层带式干燥器	134
第四节 流化床干燥器	135
一、流化床干燥器的原理和特点	135
二、沸腾床干燥器	136
第五节 喷雾干燥器	138
一、喷雾干燥原理和特点	138
二、雾化器结构	140
第六节 真空冷冻干燥器	140
一、真空冷冻干燥原理及特点	140
二、真空冷冻干燥设备	142
第七节 其他干燥设备	144
一、红外线干燥器	144
二、远红外线干燥器	145
三、微波干燥器	145

模块四 药物制剂生产设备

第九章 粉体的生产设备	146
第一节 粉碎设备	146
一、粉碎的含义及意义	146
二、粉碎的基本原理	146
三、粉碎度	148

四、粉碎的方法	149
五、粉碎设备	151
第二节 筛选设备	159
一、筛析的目的	159
二、药筛和药粉的分等	159
三、筛分设备	160
四、过筛注意事项	161
第三节 混合设备	162
一、混合机理	163
二、混合方法与设备	163
第四节 制粒设备	166
一、湿法制粒	166
二、干法制粒	168
三、流化制粒	169
四、喷雾制粒	169
第十章 口服制剂生产设备	171
第一节 片剂生产设备	171
一、片剂生产工艺流程	171
二、制粒工序设备	171
三、压片设备	171
四、包衣设备	175
第二节 胶囊剂生产设备	178
一、硬胶囊生产设备	178
二、软胶囊生产设备	183
第三节 丸剂生产设备	186
一、丸剂的塑制设备	186
二、丸剂的泛制设备	189
三、丸剂的滴制设备	190
第十一章 注射剂生产设备	192
第一节 水针剂生产设备	192
一、水针剂制备工艺流程	192
二、常用安瓿洗涤、干燥设备	192
三、水针剂灌封设备	196
四、水针剂灭菌、检漏设备	198
五、灯检设备	199
第二节 大输液设备	199
一、大输液生产工艺	199
二、玻璃装大输液生产设备	200
三、塑料袋大输液生产设备	203
第三节 粉针剂设备	203
一、无菌分装粉针剂生产工艺	204

二、西林瓶洗瓶机	204
三、粉针分装设备	205
四、粉针轧盖设备	207

模块五 制药过程其他相关设备

第十二章 制药用水设备	209
第一节 制药用水概述	209
一、制药用水分类及质量要求	209
二、制药用水生产工艺流程	210
第二节 制药用水生产设备	210
一、原水预处理设备组合	210
二、纯化水的制备	212
第三节 注射用水设备	214
一、多效蒸馏水器	214
二、气压式蒸馏水器	216
三、注射用水的质量要求与贮藏	216
第十三章 空气净化系统设备	218
第一节 概述	218
一、空气洁净度等级	218
二、洁净室	218
三、空气过滤器简介	221
第二节 净化空调系统设备	223
一、空调净化系统的功能	223
二、GMP 对净化空调系统的要求	223
三、空调净化系统主要零部件与设备	225
四、典型空气净化流程简介	226
参考文献	228

模块一

制药设备及技术的基本知识

第一章 绪论

第一节 药物生产与制药设备

一、药物生产的一般流程

在日常生活中，人们会接触到各种各样的药品。药品是指用于预防、治疗、诊断人的疾病，有目的地调节人的生理机能并规定有适应证或者功能主治、用法和用量的物质，包括中药材、中药饮片、中成药、化学原料药及其制剂、抗生素、生化药品、疫苗、血液制品和诊断药品等。由此可见药品种类繁多，药品生产是从传统医药开始的，后来演变到从天然物质中分离提取天然药物，进而逐步开发和建立了化学药物的工业生产体系。其生产过程如图 1-1 所示。

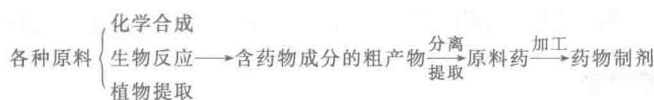


图 1-1 药物生产的一般流程

化学合成药物是利用化工原料合成的物品；植物提取是利用中药材作原料，提取其中的有效成分；生物药物是指从微生物、动物、植物等生物体中制取的以及运用现代生物技术产生的各种天然活性物质。通过以上方法得到的产物经过分离纯化及精制后称为原料药，是医药成品中的有效成分、但病人无法直接服用的物质，需加工成为药物制剂，才能成为可供临床应用的药品。

二、制药设备的分类

1. 国家、行业标准按制药设备产品基本属性分 8 大类 (GB/T 15692)

(1) 原料药机械及设备 实现生物、化学物质转化，利用动物、植物、矿物制取医药原料的工艺设备及机械。

(2) 制剂机械 将药物制成各种剂型的机械与设备。

(3) 药用粉碎机械 用于药物粉碎(含研磨)并符合药品生产要求的机械。

(4) 饮片机械 对天然药用动物、植物、矿物进行选、洗、润、切、烘、炒、锻等方法制取中药饮片的机械。

(5) 制药用水设备 采用各种方法制取制药用水的设备。

(6) 药品包装机械 完成药品包装过程以及与包装过程相关的机械与设备。

(7) 药用检测设备 检测各种药物制品或半制品质量的仪器与设备。

(8) 其他制药机械及设备 执行非主要制药工序的有关机械与设备。

2. 药物制剂机械按剂型分 14 类

(1) 片剂机械 将原料药与辅料经混合、造粒、压片、包衣等工序制成各种形状片剂的机械与设备。

(2) 水针剂机械 将药液制作成安瓿针剂的机械与设备。

(3) 抗生素粉、水针剂机械 将粉末药物或药液制作成玻璃瓶装抗生素粉、水针剂的机械与设备。

(4) 输液剂机械 将药液制作成大剂量注射剂的机械与设备。

(5) 硬胶囊剂机械 将药物充填于空心胶囊内制作成硬胶囊剂的机械与设备。

(6) 软胶囊(丸)剂机械 将药液先裹于明胶膜内的制剂机械与设备。

(7) 丸剂机械 将药物细粉或浸膏与赋形剂混合,制成丸剂的机械与设备。

(8) 软膏剂机械 将药物与基质混匀,配制成软膏,定量灌装于软管内的制剂机械与设备。

(9) 栓剂机械 将药物与基质混合,制成栓剂的机械与设备。

(10) 口服液剂机械 将药液制成口服液剂的机械与设备。

(11) 药膜剂机械 将药物浸透或分散于多聚物薄膜内的制剂机械与设备。

(12) 气雾剂机械 将药液和抛射剂灌注于耐压容器中,制作成药物以雾状喷出的制剂机械与设备。

(13) 滴眼剂机械 将药液制作成滴眼药剂的机械与设备。

(14) 酞水、糖浆剂机械 将药液制作成酞水、糖浆剂的机械与设备。

三、制药设备业发展概况

近年来,随着我国经济的持续高速发展,人民生活水平不断提高,人们对医疗健康的重视程度也越来越高,对药品质量和数量的要求也有明显提高。这带动了医药行业的快速发展,促进了制药装备工业的繁荣。但由于种种原因,我国制药装备技术的发展水平在很大程度上仍停留于仿制、改进及组合阶段,同世界先进水平差距不小。

1. 我国医药行业现状

我国医药行业发展很快,尤其是改革开放以来,药厂发展更为迅速,到目前为止已有药厂 6000 多家,进入到世界药品生产大国行列。我国可以生产化学原料药达 1500 余种 24 大类,总产量达 43 万吨,化学原料药产量仅次于美国,居世界第二位。医药制剂生产发展迅速,规格品种繁多,能生产 34 个剂型 4000 余个品种。医药品出口势头良好,将近一半的化学原料药供应出口,已成为国际上化学原料药的主要出口国。医药行业对于保护和增进人民健康、提高生活质量,以及促进经济发展和社会进步均具有十分重要的作用,同时也是我国

国民经济的重要组成部分。

虽然我国是药品生产大国,但并非制药强国。医药生产企业存在“一小、二多、三低”现象。“一小”是大多数企业生产规模小(90%是小厂),强企业大企业又甚少,这样就不能形成规模经济 and 专业化协作优势。“二多”是企业数量多,产品重复多。一方面低水平品种重复严重,总产量严重供大于求;另一方面核心技术药、新药短缺,满足不了市场新药的需求。此外,无序化竞争又导致生产设备闲置严重。据了解,目前全国固体制剂、针剂两大制剂类药品的总生产能力有一半左右没有使用,更有些制药企业生产设备处于闲置或半闲置状态。从总体上来看,低水平重复最终导致资源浪费。“三低”是大部分生产企业科技含量低、生产技术水平不高、生产装备陈旧、劳动生产率低,使得产品质量和成本缺乏国际市场竞争力。这就导致我国药厂主要生产品种是以普药、仿制品药为主,高新药、生物制药少的局面,并延缓了我国制药产业从大国向强国迈进的步伐。

2. 我国制药设备行业现状

在国家未颁布药厂实施 GMP 标准以前,全国制药机械厂家为数不多,只有几家大的国营制药机械厂及一些小型的地方制药机械厂,总数不到 200 余家,主要生产传统的制药设备及一些备品备件的供应。

前些年由于药品生产企业的 GMP 认证使大量设备需要更新换代,为制药机械行业提供了发展的机遇,制药机械从 20 世纪 90 年代开始迅速发展,制药机械厂每年以 20% 比例迅速递增,到 2004 年全国制药机械厂已有近千家,能生产 3000 多个品种规格的药机产品,可为中西制药厂、保健品企业的基本建设、技术改造、设备更新等提供装备,而且还出口到美国、俄罗斯、泰国、印度尼西亚等数十个国家和地区,我国制药机械行业的生产企业数量、产品品种规格、产量均已位居世界首位,成为名副其实的制药装备大国。

我国制药装备行业虽然取得了很大的成绩,但在质量和技术上,与国际先进国家和地区相比差距还很大。不少企业在技术水平上基本上仍处于仿制、改进及组合阶段,没有达到创新或超过世界同类产品的水平。现阶段我国的制药装备同国外制药装备水平相比,整体上要差 10 年以上。随着我国药品生产企业 GMP 认证告一段落,国内制药企业对制药机械的需求量已急剧减少,在千余家制药机械企业中,除了少数骨干企业外,大多数是中偏小企业,企业实力不强,生产的产品档次不高,形成了供大于求的现状,主要存在以下一些问题。

(1) 我国缺乏制药装备业的复合人才 制药装备是一个特殊的专业,融制药工艺、生物技术、化工机械、机械及制造工艺、声学、光学、自动化控制、计算机运用等专业于一体。制药装备研发的思路是要把这些相关专业贯穿于整个设计过程,而现在从事制药装备研发的人员中能熟练兼顾其中两三个专业的人寥寥无几,而单一专业人才难以在研发构思中注入这些专业元素。

(2) 部分制药装备企业竞相压价,影响行业发展 现在部分制药装备企业步入竞相压价销售的误区,出现了零首付、使用后再付、低于成本价销售等情况,产品利润低导致企业资金周转困难,更无力投入技术开发与创新,对企业、行业的技术进步健康发展不利,一些企业为了降低成本,偷工减料、低档配置,出现了不能确保整机质量和售后服务差等弊端,降低了我国制药装备的信誉。

(3) 由于资金、人才的制约 大多数企业无开发制药机械新产品的能力,只有靠传统品

种翻来覆去,而且加工不理想,存在如内外壁抛光粗糙、机面与机面连接处死角多,漏洞多、选用的配置不合理导致严重的匹配误差等问题。随着进口制药机械的增多,许多企业走仿制捷径,但在加工工艺、有的在材料或配置上存在问题。现今高水准的制药机械的研发过程,不能再停留在仿制国外同类产品的阶段,而是要立足于继承创新。

3. 制药设备的发展趋势

国际上先进制药企业都把制药工程与装备技术放在极其重要的位置,力求装备大型化、品种多样化、规格系列化、操作密闭化、机电一体化,以达到省能耗、省原料、省劳动力、高产品收率、高产品质量、高劳动生产率的要求。我国现有制药企业的生产装备大部分是国外淘汰或即将换代的产品,而医药是国际化的高技术产业,再不能允许低效率、高能耗、高污染、易燃、易爆与易散毒的制药装备与工程技术长期存在,应限制与淘汰这些装备与技术。在大规模反应器、原料药分离精制设备、药物制剂生产设备及关键的生物技术通用设备等方面取得突破。

(1) 大型化高速化 指设备的运转速度、运行速度、运算速度大大加快,从而显著提高生产效率;设备的容量、规模、能力越来越大,例如压片机原有设备产量由3万~5万片/h发展到20万片/h,粉碎设备产量由30~50kg/h发展到100kg/h。

(2) 精密化 指设备的工作精度越来越高,如高速压片机每片偏差控制由机械控制改为每片电子测试自动微调,保证每片精度。

(3) 电子化 由于微电子科学、自动控制与计算机科学的高度发展,以使得机械设备发生了巨大的变革,出现了以机电一体化为特色的新一代设备,如触摸屏控制,一键操作完成原有机械、电气、液压控制并能自动跟踪。

(4) 自动化 自动化不仅可以实现各生产工序的自动顺序进行,还能实现对产品的自动控制、清理、包装、设备工作状态的实时监测、报警、反馈、处理。现在片剂瓶装生产线能够实现片剂数粒、灌装、封口、旋盖、中包装、封箱等一系列操作,并能跟踪控制设备运行情况 & 故障处理方式。

第二节 GMP 与制药设备

一、GMP 简介

《药品生产质量管理规范》(Good Manufacturing Practice, 简称 GMP) 是药品生产企业进行药品生产质量管理必须遵循的基本准则。药品是关系人民生命安危的特殊商品,具有一般商品所没有的特性,质量好的药品,可以治病救人,劣质的药品,轻则贻误病情,重则危及生命。

1. GMP 的发展进程

GMP 起源于国外,这是由 20 世纪 50 年代后期的一起重大药物灾难作为催生剂而诞生的。该次药物灾难的严重后果在美国引起了不安,激起公众对药品监督和药品法规的普遍关注,最终美国国会对《联邦食品、药品和化妆品法》(FDA)进行了重大修改,明显加强了药品法的作用,于 1963 年由美国国会首次发布了 GMP,在实施过程中,经过数次修订,可以说是至今较为完善、内容较详细、标准最高的 GMP。

1969 年世界卫生组织 (WHO) 也颁发了自己的 GMP,并向各成员国家推荐,受到许多国家和组织的重视,经过三次的修改,也是一部较全面的 GMP。

1971年,英国制订了《GMP》(第一版),1977年又修订了第二版;1983年公布了第三版,现已由欧盟GMP替代。

1972年,欧共体公布了《GMP总则》指导欧共体国家药品生产,1983年进行了较大的修订,1989年又公布了新的GMP,并编制了一本《补充指南》。1992年又公布了欧洲共同体药品生产管理规范新版本。

1974年,日本以WHO的GMP为蓝本,颁布了自己的GMP,现已作为一个法规来执行。

1988年,东南亚国家联盟也制订了自己的GMP,作为东南亚联盟各国实施GMP的文本。

许多国家的政府、制药企业和专家一致认为GMP是制药企业进行药品生产管理行之有效的制度,在世界各国制药企业中得到广泛的推广。到目前为止,世界上已有100多个国家、地区实施了GMP。



知识链接

20世纪50年代后期,原联邦德国格仑南苏制药厂生产了一种声称治疗妊娠反应的镇定药Thalidomide(又称反应停、沙利度胺)。而实际上这是一种100%的致畸胎药。该药上市后的6年间,先后在原联邦德国、澳大利亚、加拿大、日本以及拉丁美洲、非洲的28个国家,发现畸形胎儿12000余例(其中西欧8000余例)。患儿患有无肢或短肢、肢间有蹼、心脏畸形等先天异常。这种畸婴儿的死亡率约50%,目前尚有数千人存活。造成这次灾难性事故的原因,一是受当时主客观条件所限,未能进行完善的多种动物的致畸实验;二是该药厂虽已收到有关该药物毒性反应报告100多例,但都被他们隐瞒下来。日本到1963年才停用此药,造成了1000多例畸婴,电影《典子》便是一个受害者的写照。

2. 我国GMP推行过程

我国提出在制药企业中推行GMP是在20世纪80年代初,比最早提出GMP的美国迟了20年。1982年,中国医药工业公司参照一些先进国家的GMP制订了《药品生产管理规范》(试行稿),并开始在一些制药企业试行。

1984年,中国医药工业公司对1982年的《药品生产管理规范》(试行稿)进行修改,变成《药品生产管理规范》(修订稿),经原国家医药管理局审查后,正式颁布在全国推行。

1988年,根据《药品管理法》,国家卫生部颁布了我国第一部《药品生产质量管理规范》(1988年版),作为正式法规执行。

1992年,国家卫生部又对《药品生产质量管理规范》(1988年版)进行修订,变成《药品生产质量管理规范》(1992年修订)。

1993年,原国家医药管理局制订了我国实施GMP的八年规划(1983年至2000年)。提出“总体规划,分步实施”的原则,按剂型的先后,在规划的年限内,达到GMP的要求。

1995年,我国开始GMP认证工作。

1998年,国家药品监督管理局对1992年的GMP进行修订,于1999年6月颁布了《药品生产质量管理规范》(1998年修订),于1999年7月1日起施行,使我国的GMP更加完善,更加切合国情、更加严谨,便于药品生产企业执行。

2001年新修订的《中华人民共和国药品管理法》明确了GMP的法律地位,规定药品生产企业必须按照国务院药品监督管理部门依法制定的《药品生产质量管理规范》组织生产,企业必须按GMP要求组织生产并申请认证纳入法制要求。目前,我国2010年版GMP已颁布实施。

二、GMP对设备的相关规定

制药设备直接与药品、半成品和原辅料接触,是造成药品生产差错和污染的重要因素。制药设备是否符合GMP要求,直接关系到生产企业实施GMP的质量。我国2010年版GMP中第五章对制药设备做了原则性指令,相关的内容主要如下。

(一) GMP对设备的要求

① 设备的设计与安装应符合药品生产及工艺的要求,安全、稳定、可靠,易于清洗、消毒或灭菌,便于生产操作和维修保养,并能防止差错和交叉污染。

② 设备的材质选择应严格控制。与药品直接接触的零部件均应选用无毒、耐腐蚀,不与药品发生化学变化或吸附药品的材质。

③ 与药品直接接触的设备内表面及工作零件表面,尽可能不设计有台、沟及外露的螺栓连接。表面应平整、光滑、无死角,易清洗与消毒。

④ 设备应不对装置之外环境构成污染,鉴于每类设备所产生污染的情况不同,应采取防尘、防漏、隔热、防噪声等措施。

⑤ 在易燃易爆环境中的设备,应采用防爆电器并设有消除静电及安全保险装置。

⑥ 对注射药物剂的灌装设备除应处于相应的洁净室内运行外,要按GMP要求,局部采用100级层流洁净空气保护下完成各个工序。

⑦ 药液、注射用水及净化压缩空气管道的设计应避免死角、盲管。材料应无毒,耐腐蚀。内表面应经电化抛光,易清洗。管道应标明管内物料流向。其制备、贮存和分配设备结构上应防止微生物的滋生和污染。管路的连接应采用快卸式连接,终端设过滤器。

⑧ 当驱动磨擦而产生的微量异物及润滑无法避免时,应对其机件部位实施封闭并与工作室隔离,所用的润滑剂不得对药品、包装容器等造成污染。对于必须进入工作室的机件也应采取隔离保护措施。

⑨ 设备清洗除采用一般方法外,最好配备就地清洗(CIP)、就地灭菌(SIP)的洁净、灭菌系统。



知识链接 ● CIP清洗系统 ●

CIP(clean in place)指原位清洗,不用拆开或移动装置,将一定温度的清洁液通过密闭管道对设备装置进行自动清洗。一般厂家可根据清洗对象污染性质和程度、构成材质、水质、所选清洗方法、成本和安全性等方面来选用洗涤剂。常用的洗涤剂有酸、碱洗涤剂 and 灭菌洗涤剂。

CIP清洗系统具有保证一定的清洗效果,提高产品的安全性;节约操作时间,提高效率;节约劳动力,保障操作安全;节约水、蒸汽等能源,减少洗涤剂用量;生产设备可实现大型化,自动化水平高;延长生产设备的使用寿命等优点,是我国GMP推荐制药设备使用的清洗系统。

⑩ 设备设计应标准化、通用化、系列化和机电一体化。实现生产过程的连续密闭、自动检测，是全面实施设备 GMP 要求的保证。

⑪ 涉及压力容器，除符合本通则外，还应符合 GB 150—1998 “钢制压力容器”有关规定。

⑫ 凡与药物直接接触的设备部位应采用不与药物反应、不释放微粒、不吸附药物、消毒或灭菌后不变形、不变质的材料制作；凡与药物直接接触的容器、工具、器具应表面整洁，易清洗消毒，不易产生脱落物，不得使用竹、木、藤等材料。

⑬ 生产中发生量大的设备如粉碎、过筛、混合、制粒、干燥、压片、包衣等设备，应设计或选用自身除尘能力强、密封性好的设备，必要时局部加设防尘、捕尘装置设施。

⑭ 与药物直接接触、与内包装容器接触的压缩空气和洗瓶、分装、过滤用的压缩空气均应经除油、除水、过滤等净化处理；灌装中填充的惰性气体应经净化；流化态制粒、干燥、气流输送、起模、泛丸、包衣等工艺设备所用空气均应净化，尾气应除尘后排空，出风口应有防止空气倒灌装置。

⑮ 用于制剂生产的配料罐、混合槽、灭菌设备及其他机械和用于原料精制、干燥、包装的设备，其容量尽可能与批量相适应，以尽可能减少批次、换批号、清场、清洗设备等。

⑯ 凡生产、加工、包装下列特殊药品的设备必须专用：a. 青霉素类等高致敏性药品；b. 避孕药品；c. β -内酰胺结构类药品；d. 放射性药品；e. 卡介苗和结核菌素；f. 激素类、抗肿瘤类化学药品应避免与其他药品使用同一设备，不可避免时，应采用有效的防护措施和必要的验证；g. 生物制品生产过程中，使用某些特定活生物体阶段，要求设备专用；h. 芽孢菌操作直至灭活过程完成之前必须使用专用设备；i. 以人血、人血浆或动物脏器、组织为原料生产的制品；j. 毒性药材和重金属矿物药材。

⑰ 制药设备应定期进行清洗、消毒、灭菌，清洗、消毒、灭菌过程及检查应有记录并予以保存。无菌设备的清洗，尤其是直接接触药品的部位必须灭菌，并标明灭菌日期，必要时要进行微生物学检验。经灭菌的设备应在三天内使用。某些可移动的设备可移到清洗区进行清洗、灭菌。同一设备连续加工同一无菌产品时，每批之间要清洗灭菌；同一设备加工同一非灭菌产品时，至少每周或每生产三批后要按清洗规程全面清洗一次。

（二）GMP 对设备管理的规定

药品生产企业必须配备专职或兼职设备管理人员，负责设备的基础管理工作，建立健全相应的设备管理制度。

① 所有设备、仪器仪表、衡器必须登记造册，内容包括生产厂家、型号、规格、生产能力、技术资料（说明书，设备图纸，装配图，易损件，备品清单）。

② 应建立动力管理制度，对所有管线、隐蔽工程绘制动力系统图，并有专人负责管理。

③ 设备、仪器的使用，应指定专人制定标准操作规程（SOP）及安全注意事项，操作人员需经培训、考核，考核合格后方可操作设备。

④ 要制定设备保养、检修规程（包括维修保养职责、检查内容、保养方法、计划、记录等），检查设备润滑情况，确保设备经常处于完好状态，做到无跑、冒、滴、漏。

⑤ 保养、检修的记录应建立档案并由专人管理，设备安装、维护、检修的操作不得影响产品的质量。

⑥ 不合格的设备如有可能应搬出生产区，未搬出前应有明显标志。