

✿ 周长征 辛义周 主编

制药工程

原理与设备

ZHIYAO GONGCHENG
YUANLI YU SHEBEI



山东科学技术出版社
www.lkj.com.cn

高等医药院校试用教材

主编 周长征 辛义周

ZHIYAO GONGCHENG YUANLI YU SHEBEI

制药工程原理与设备

图书在版编目 (CIP) 数据

制药工程原理与设备/周长征, 辛义周主编. — 济南: 山东科学技术出版社, 2008

ISBN 978 - 7 - 5331 - 5079 - 2

I. 制… II. ①周…②辛… III. ①制药工业—化工原理—高等学校—教材②制药工业—化工设备—高等学校—教材 IV. TQ460

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2008)第 138227 号

高等医药院校试用教材

制药工程原理与设备

周长征 辛义周 主编

出版者: 山东科学技术出版社

地址: 济南市玉函路 16 号

邮编: 250002 电话: (0531) 82098088

网址: www.lkj.com.cn

电子邮件: sdkj@sdpress.com.cn

发行者: 山东科学技术出版社

地址: 济南市玉函路 16 号

邮编: 250002 电话: (0531) 82098071

印刷者: 泰安福运达彩印包装有限公司

地址: 泰安市东开发区佛光路中段

邮编: 271000 电话: (0538) 8224403

开本: 787mm × 1092mm 1/16

印张: 20.75

版次: 2008 年 8 月第 1 版第 1 次印刷

ISBN 978 - 7 - 5331 - 5079 - 2

定价: 29.00 元

主 编: 周长征 辛义周

副主编: (按姓氏笔画排列)

王海凌 石 敏 杜兆香

张书燕 杨建新 郭功玲

编 委: (按姓氏笔画排列)

马 山 马占春 徐向东

徐亚娟 康怀兴 康和祥

前言

《制药工程原理与设备》是以药学、工程学和经济学以及相关学科的理论和技术为基础,研究和探讨制药过程中原料、半成品和成品的生产原理与设备的一门应用性学科。

本书结合GMP要求,以实用性为原则,选择制药工业的典型单元操作进行介绍,以动量传递、热量传递和质量传递即“三大传递”过程为主线,力求全面系统地阐明制药工程的基本原理和工程方法。动量传递过程是研究以流体力学为基础的基本原理和设备,如流体输送、沉降、过滤、离心分离、搅拌等;热量传递过程是研究以热量传递为基础的基本原理和设备,如加热、冷却、蒸发等;质量传递过程是研究物质通过相界面的迁移过程的基本原理和设备,如蒸馏、干燥、固液提取等;机械过程是研究以机械力学为主要理论基础的过程,如粉碎、筛分、混合、固体输送、成型机械等。此外,本书还介绍了制药车间工艺设计的部分内容。本书供高等学校药学专业、中药专业、制药工程专业、药物制剂专业及相关专业教学使用,也可作为制药行业从事研究、设计和生产的工程技术人员参考。

在制图中高金波给予了较大的帮助,在此表示感谢。由于编者水平有限,书中的缺点和错误在所难免,望读者批评指正。

《制药工程原理与设备》编委会

2008年6月

目 录

绪 论	(1)
第一章 流体流动	(8)
第一节 流体静力学基本方程式	(8)
第二节 流体流动的基本方程式	(14)
第三节 管内流体流动现象	(20)
第四节 流速和流量的测量	(32)
第二章 流体输送机械	(38)
第一节 液体输送机械	(38)
第二节 气体输送机械	(52)
第三节 气力输送	(59)
第三章 沉降与过滤	(61)
第一节 沉 降	(61)
第二节 过 滤	(69)
第三节 离心分离	(80)
第四节 其他分离方法	(82)
第四章 液体搅拌	(85)
第一节 机械搅拌装置	(86)
第二节 搅拌器	(88)
第五章 传 热	(93)
第一节 概 述	(93)
第二节 热传导	(94)
第三节 对流传热	(98)
第五节 传热计算	(106)
第六节 辐射传热	(110)
第七节 换热器	(112)
第六章 蒸 发	(122)
第一节 蒸发设备	(123)
第二节 单效蒸发和真空蒸发	(129)
第三节 多效蒸发与节能措施	(133)
第七章 蒸 馏	(138)
第一节 双组分理想物系气液平衡	(139)
第二节 蒸馏方法	(141)
第三节 双组分连续精馏的计算	(144)
第四节 蒸馏设备	(153)
第五节 恒沸精馏和萃取精馏	(159)

第八章 干 燥	(162)
第一节 湿空气的性质和湿度图	(164)
第二节 干燥过程的物料衡算和热量衡算	(171)
第三节 干燥速率与干燥时间	(174)
第四节 干燥器	(178)
第九章 粉碎筛分与混合	(193)
第一节 粉碎机械	(193)
第二节 筛分设备	(200)
第三节 混合设备	(204)
第十章 固液提取	(209)
第一节 概 述	(209)
第二节 提取流程及设备	(213)
第十一章 成型设备	(220)
第一节 丸剂设备	(220)
第二节 片剂设备	(224)
第三节 胶囊剂机械	(248)
第四节 其他设备	(261)
第五节 包装机械	(271)
第十二章 工艺设计	(281)
第一节 平面设计原则	(281)
第二节 车间设计	(285)
第三节 中成药生产车间的工艺设计	(300)
附 录	(304)

绪 论

《制药工程原理与设备》是以药学、工程学和经济学以及相关学科的理论 and 工程技术为基础,研究和探讨制药过程中原料、半成品和成品的生产原理与设备的一门应用性学科。

制药生产过程中所包括的步骤通常分为两大类。一类是以化学处理为主的过程,在反应釜内进行反应,其制造方法、工艺流程、操作原理及反应装置均有很大差别,此类过程不属于本课程的讨论范畴。另一类是以没有发生化学反应的纯物理过程的加工处理为主,为了使制药过程能经济、有效地进行,以获得合乎要求的产品,在各种加工过程中,除了化学反应外,还有很多基本的物理过程,称为单元操作。例如原料的粉碎、筛分、混合、输送等前处理过程,半成品的提纯、精制等后处理加工,如采用沉降、分离、提取、蒸发、蒸馏和干燥等典型的单元操作。

在实际生产过程中,前处理与后处理过程中的单元设备数量较多,占着工厂中的大部分设备投资费用和操作费用,因此,它们在生产过程中占有一定的地位,是制药过程中不可缺少的环节。

一个工艺制造过程从原料到产品,是由若干个单元操作串联而成,而每一个单元操作都是在一定的设备内进行的。不同的工艺过程存在较多的单元操作的共性,如操作原理、方法及设备。这些单元操作在理论上和技术上均可相互沟通,相互借鉴。例如,制药过程中的喷雾干燥与食品工业、化学工业中的喷雾干燥都是应用干燥这一单元操作来实现的;生产中提取液的浓缩与酿造工业中的乙醇的提纯都是通过蒸馏方法来完成的。从工业角度来看,这是两个截然不同的过程,各有其独特的工艺条件,从所采用的单元操作角度来看,无论是干燥操作还是蒸馏操作,它们在基本原理、设备类型、设计方法、过程放大、操作控制等方面均具有共同的规律性,即工程原理与设备相似。归纳起来,单元操作应具有下列共同的特点。

单元操作纯属物理性的操作,只能改变物料的状态或物理性质,其化学性质保持不变;同类单元操作其基本原理相同,操作设备往往可以通用;不同生产过程可以由共有的单元操作组合而成。

工业上常用的单元操作很多,本教材所讨论的有关制药工程原理与设备,是根据其内在理论基础,从物理本质上来分类,大致可归纳为动量传递、热量传递和质量传递三类,即称为“三大传递”过程,亦称“三传”。

一、本课程的性质、任务和内容

《制药工程原理与设备》是中药、药学等专业学生必修的专业基础课。其主要任务是研究制药生产中的单元操作的基本原理、典型设备结构、选型及其工艺尺寸计算。培养学生运用基础理论分析和解决有关单元操作中各种工程实际问题的能力。

本书主要讨论以下内容：

动量传递过程是研究以流体力学为基础的基本规律，如流体输送、沉降、过滤、离心分离、搅拌等；热量传递过程是研究以热量传递为基础的基本规律及其单元操作，如加热、冷却、蒸发等；质量传递过程是研究物质通过相界面的迁移过程的基本规律，如蒸馏、干燥、固液提取等；机械过程是研究以机械力学为主要理论基础的过程，如粉碎、筛分、混合、固体输送、成型等。此外，还介绍了工艺设计部分。

二、教学目的

通过本课程的学习，可培养学生掌握制药典型设备的基本原理、类型、结构、选型及其计算等有关知识，能运用于选型、开发、设计和操作。

(一) 选型 熟悉制药设备的基本知识，加强理论与实践联系。根据各单元操作在技术和经济上的特点，进行分析、评价选择优惠的操作条件或经济适用的单元设备，以满足制药工艺的要求。

(二) 开发 开发就是将实验室的试验结果推广应用于实际生产过程中。放大就是将小型或中型试验扩大为工厂规模生产，过程的开发或放大是评价科研成果的重要标志。通过本课程的学习，有助于指导学生进行科研和实验，探索最佳流程和设备，确定最佳的操作条件，使科研取得更佳成果。

(三) 设计 根据已规定设备应具有的性能，对过程或设备进行计算和设计，选取合适的型式，确定其主要尺寸，或在缺乏数据的情况下进行实验，为设计提供必要的依据。

(四) 操作 熟悉单元操作和典型设备的原理，寻找适宜的操作条件，探索强化过程及节能措施。

三、几个基本概念

在分析单元操作中，经常用到物料衡算、热量衡算、过程平衡与速率和经济核算等基本概念，它贯穿于本课程的始终，在这里仅作简单介绍。

(一) 物料衡算 根据质量守恒定律，在某一设备输入物料质量减去从设备输出物料质量，等于累积在设备里的物料质量，即：

$$\text{输入物料质量的总和} - \text{输出物料质量的总和} = \text{累积物料质量}$$

上式是物料衡算的通式，它适用于任何指定的空间范围，并适用于过程所涉及的全部物料。当没有化学变化时，混合物的任一组分都符合于这个通式；有化学变化时，其中各元素仍然符合于这个通式。

对于连续操作的过程，若各物理量不随时间改变，即处于稳定操作状态时，过程中不应有物料的累积，即：累积物料质量 = 0；或者：输入物料质量的总和 = 输出物料质量的总和

用物料衡算式可先定出衡算范围，规定一个基准。间歇过程以一次（一批）操作为基

准,对于连续过程,则以单位时间为基准。

(二) **热量衡算** 热量衡算是能量衡算的一种形式,热量衡算的理论基础是能量守恒定律。根据此定律可以引出热量衡算表达式,即:

输入系统的热量 - 输出系统的热量 = 系统向环境散失的热量(热损失)

上式中输入系统的热量应包括外界加入热量、反应物带入热量、放热反应所放出热量;输出系统的热量应包括反应产物带走的热量、吸热反应吸收热量、热损失等。

热量衡算的步骤与物料衡算基本相同。

(三) 过程平衡与速率

1. 过程平衡 表明过程进行的方向和能够达到的极限。例如连通器中的液面最终是处于同一水平面,换热的极限是换热终了时冷热液体温度相同。因此,利用平衡条件,可以找出当时条件下物料或能量利用的极限,为确定工艺方案提供依据。还可以用实际操作条件结果与平衡数据的比较作为衡量过程的效率,从而找出改进实际操作的方法。

2. 过程速率 即过程进行的快慢。过程速率决定设备的生产能力。显然,过程速率越高,单位设备体积的生产能力越大。过程速率可以用如下的基本关系表达,即:过程速率 = 过程推动力/过程阻力。

过程推动力是指过程在某瞬间距平衡的差额,它可以是压力差、温度差或浓度差。增大过程的推动力或减小过程的阻力均可提高过程速率。当过程推动力一定时,要提高过程速率,应考虑降低过程阻力来实现,其措施不应降低物料和能量利用率,或引起副反应或副作用发生,也不宜增加过多的设备。

(四) **经济核算** 在设计具有一定生产能力的设备时,根据设备型式、材料不同,可提出若干个设计方案。对同一设备,选用操作参数不同,直接影响到设备费和操作费。因此,要用经济核算确定最经济的设计方案。

四、单位制与单位换算

(一) **单位制** 在科学技术与生产发展的过程中,由于历史的原因形成了不同的单位制,分为绝对制(如物理制)单位和重力制(工程制)单位;这两类单位制又分为英制与米制单位,见表0-1。

表0-1 绝对单位制和重力单位制

		长度	时间	质量	力
绝对单位制	CGS制(物理单位制)	cm	s	g	
	MKS制	m	s	kg	
重力单位制(工程单位制)		m	s		kgf

这些单位制并行使用,给科学技术领域和国际交往中带来了很大的不便,为改变这种局面,1960年10月第十一届国际计量大会通过了一种新的单位制,称为国际单位制,其符号为SI。

SI是在MKS制基础上发展起来的,共规定了7个基本单位,除了MKS制中原有长度单位m(米)、时间单位s(秒)和质量单位kg(千克)外,还加上热力学温度单位K(开尔文)、电流单位A(安培)、发光强度单位cd(坎德拉)和物质的量单位mol(摩尔)。这些单

位都有严格的科学定义。SI 有两大优点:一是它的通用性,所有物理量的单位都可由 SI 7 个基本单位导出;二是它的一贯性,任何一个 SI 导出单位都可由上述 7 个基本单位相乘或相除而导出。SI 中每种物理量只有一个单位,如热、功、能三者的单位都采用 J(焦耳),转换时无需换算因数。

目前国际单位制已为世界各国广泛采用。以国际单位制为基础,国务院制定的《中华人民共和国法定计量单位》现已正式实施,所以本书采用法定计量单位。

(二) 单位换算 同一物理量若用不同单位度量时,其数值应相应地改变。这种换算称为单位换算。单位换算时,需要换算因数。

五、GMP 认证与验证

(一) GMP 认证 《药品生产质量管理规范》(GMP)是顺应人们对药品质量必须万无一失的要求,为保证药品的安全、有效和优质,从而对药品的生产制造和质量控制管理所作出的指令性的基本要求和规定,我国将实施 GMP 制度直接写入了《药品管理法》。GMP 是药品生产企业对生产和质量管理的基本准则,适用于药品制剂生产的全过程和原料药生产中影响产品质量的各关键工艺。《规范》中包括了人员、厂房、设备、物料、卫生、验证、文件、生产管理、质量管理、产品销售与收回、投诉与不良反应报告、自检等项的基本准则。

自《药品生产质量管理规范》颁布以来,各地医药企业已逐步实施,由于《规范》是原则性的基本准则,根据《药品管理法实施办法》中关于“药品生产经营主管部门可以根据《药品生产质量管理规范》的要求,制定实施计划,指导《规范》的逐步实施”,为了详尽具体帮助理解《规范》的原则要求,明确实施要点,为生产、管理、设计、施工等工作提供切实可行的实施办法,有关部门曾组织编写了《实施指南》等文件。中国医药工业公司组织编写过《药品生产质量管理规范(GMP)实施指南》(1992 年)。原国家医药管理局先后印发过大容量注射剂、小容量注射剂、硬胶囊剂、片剂、颗粒剂的《实施药品生产质量管理规范指南》,使贯彻《规范》有了更加具体和明确的指导性意见,促进了《规范》的全面推行和实施。

药品 GMP 认证是国家依法对药品生产企业(车间)及药品品种实施药品监督检查并取得认可的一种制度,是政府强化药品生产企业监督的重要内容,也是确保药品生产质量的一种科学、先进的管理手段。国家药品监督管理局药品认证管理中心具体负责中国境内药品生产企业(车间)、药品品种和境外生产的进口药品 GMP 认证。药品 GMP 认证有两种形式,一是药品生产企业(车间)的 GMP 认证,另一种是药品品种的 GMP 认证。药品生产企业(车间)GMP 认证对象是企业(车间),药品品种 GMP 认证对象是具体药品。药品 GMP 认证的标准为:符合《药品生产质量管理规范》、《中华人民共和国药典》、《中华人民共和国卫生部药品标准》及《中国生物制品规程》的有关规定。

对新建、扩建和改建的药品生产企业及车间必须符合《药品生产质量管理规范》,并经认证后方可取得“药品 GMP 证书”。GMP 大体上分为硬件和软件两部分,厂房、空调、设备、给排水、电器等硬件到位只是条件,必须通过软件来组织、管理才是 GMP 的全部内容。

(二) 药品生产验证

1. 药品生产验证定义和内容 为了保证药品生产质量,国家制定了 GMP,试图从人员、厂房、设施、设备、物料、卫生、生产管理、质量管理各个环节加强监督,防止药品的污染、混药和交叉污染,以保证生产出合格的药品。在实践中,人们也发现药品生产仅靠强制药

艺监控和成品抽样检验来保证药品质量的手段仍有局限性,如一台无菌药品生产所用但不知热分布是否均匀的灭菌器仍不能保证生产出全部合格的产品,因为早期的 GMP 缺乏证明在药品生产过程所用的厂房、设施、设备、检验方法、工艺过程等方面自身的可靠性,这就需要能够对影响产品质量的关键系统、设备、检验方法、工艺过程进行验证,以说明经过验证的项目确实可以防止污染,确实可以始终如一地生产出符合质量标准产品的预期结果。美国 FDA 在 1976 年提出对药品生产过程进行验证的措施,并于 1987 年发布了药品生产过程(工艺)验证总则指南。我国 1992 年版《药品生产质量管理规范》分别在灭菌设备、无菌制剂的灌装设备、自动化或程控设备等条款提出验证的规定。在 1998 年修订版中将验证正式列为一章,并规定了验证的内容。

验证就是证明任何程序、生产过程、设备、物料、活动或系统确实能达到预期结果的有文件证明的一系列活动。《药品生产质量管理规范》对验证有以下 4 点规定:①药品生产验证应包括厂房、设施及设备安装确认、运行确认、性能确认和产品验证。②产品的生产工艺及关键设施、设备应按验证方案进行验证。当影响产品质量的主要因素,如工艺、质量控制方法、主要原辅料、主要生产设备等发生改变时,以及生产一定周期后,应进行再验证。③应根据验证对象提出验证项目,制定验证方案,并组织实施。验证工作完成后应写出验证报告,由验证工作负责人审核、批准。④验证过程中的数据和分析内容应以文件形式归档保存。验证文件应包括验证方案、验证报告、评价和建议、批准人等。

验证的内容涉及影响药品质量的各种因素,产品的全部验证工作包括以下 4 方面。

(1) 厂房、设施及设备的验证 分述于下:①厂房:布局和内表面应达到 GMP 要求。②空气净化系统:洁净区生产环境指标如温度、相对湿度、压力、风量、尘埃粒子数和微生物要达到规定要求。③工艺用水系统:纯化水和注射用水的理化性质、微生物数和热原应达到药典的要求,包括制备过程、储存及输送系统。④高纯气体系统:氮气、二氧化碳纯度,其中的微粒、微生物数。⑤关键工序设备:对能够影响产品质量的关键操作工序的设备及安装进行确认,如选型、安装位置、基本功能、测试仪表等。⑥设备、管路清洗:清洗液、洗涤剂残留或微生物数达到清洗要求。

(2) 检验方法的验证 指质量检查和计量部门对生产和验证所涉及的仪器、仪表、分析测试方法、取样方法、热原测试、无菌检验、检定菌等进行有效的验证。

(3) 生产过程验证 在对生产的支持系统验证(确认)后,对生产线所在生产环境及装备的局部或整体功能、检验方法及生产的工艺验证,以确证该生产过程(工序)是有效的,而且有重现性的。生产的工艺验证指凡能对产品质量产生差异和影响的重大生产工艺条件都应经过验证,包括最差的条件。

(4) 产品验证 对每个品种进行全过程的投料验证,以证明产品符合预定的质量标准。

《药品生产质量管理规范》对药品生产过程的验证内容规定必须包括以下 7 项内容。①空气净化系统验证;②工艺用水系统验证;③生产工艺及其变更验证;④设备清洗验证;⑤主要原辅料变更验证;⑥灭菌设备验证(对无菌药品生产);⑦药液滤过及灌装或分装系统验证(对无菌药品生产)。

2. 设施及设备的验证 设施、设备验证目的是对设计、选型、安装及运行等进行检查,安装后进行试运行,以证明设施、设备达到设计要求及规定的技术指标。然后进行模拟生产试机,证明该设施、设备能够满足生产操作需要,而且符合工艺标准要求。设施验证项目包括空气净化系统、工艺用水系统、高纯气体系统。设备验证项目应选择影响药品质量的

关键工序进行验证。关键工序指可能引起最终产品质量变化的关键操作和设备。对无菌药品生产关键工序包括灭菌设备、药液配制设备、药液滤过设备、洗瓶设备、灌装或分装设备、冷冻干燥设备、管道清洗处理效果等。非无菌药品生产关键工序,对低剂量的片剂和胶囊剂,与药物含量一致性有关的混合和制粒过程应作为重点验证;对一般的片剂和胶囊剂,与质量一致性有关的压片和胶囊充填也要验证。

药品生产验证采用分阶段验证形式,即将验证方案分为安装确认、运行确认、性能确认和产品验证等4个阶段。按各阶段验证的对象可将前3项归纳为设备验证,所以药品生产验证可归纳为设备验证和产品验证两方面。有的在最开始增加一项预确认,所以设备验证又可以分为4个阶段。

(1) 预确认 预确认即设计确认,通常指对欲订购设备技术指标适用性的审查及对供应商的选定。预确认是从设备的性能、工艺参数、价格方面考查,考查工艺操作、校正、维护保养、清洗等是否合乎生产要求,主要考虑因素有以下几方面:①设备性能,如速度、装量范围等;②符合GMP要求的材质;③便于清洗的结构;④设备零件、仪器仪表的通用性和标准化程度;⑤合格的供应商。

(2) 安装确认 安装确认指机器设备安装后进行的各种系统检查及技术资料文件制作。安装确认的目的在于保证工艺设备和辅助设备在操作条件下性能良好,能正常持续运行,并检查影响工艺操作的关键部位,用这些测得的数据制定设备的校正、维护保养和编制标准操作规程草案。安装确认有以下主要内容:①设备的安装地点及整个安装过程符合设计和规范要求;②设备上计量仪表、记录仪、传感器应进行校验并制定校验计划,制定校验仪器的标准操作规程;③列出备件清单;④制定设备保养规程及建立维修记录;⑤制定清洗规程。

(3) 运行确认 运行确认指为证明设备达到设计要求而进行的运行试验。运行确认是根据标准操作规程草案对设备整体及每一部分进行空载试验来确认该设备能在要求范围内准确运行并达到规定的技术指标。其间主要考虑因素有以下几方面:①标准操作规程草案的适用性;②设备运行的稳定性;③设备运行参数的波动性;④仪表的可靠性。

(4) 性能确认 性能确认指模拟生产试验。它一般先用空白料试车以初步确定设备的适用性。对简单和运行稳定的设备可依据产品特点直接采用物料进行验证。性能确认主要考虑以下因素:①进一步确认运行确认过程中考虑的因素;②对产品物理外观质量的影响;③对产品内在质量的影响。

3. 产品验证与工艺验证 产品验证指在特定监控条件下的试生产。试生产可分为模拟试生产和产品试生产两个步骤。产品验证前应进行原辅料验证、检验方法验证,然后按生产工艺规程进行试生产,这是验证工作的最后阶段也是对前面各项验证工作的考查。验证中应按已制定的验证方案,详细记录验证中工艺参数及条件,并进行半成品抽样检验,对成品不仅做规格检验还需做稳定性考查。验证进行时必须采用经过验证的原辅料和经过验证的生产处方。产品验证应至少进行3批,其间应验证生产处方和生产操作规程的可行性和重现性,并根据试生产情况调整工艺条件和参数,然后制定切实可行的生产处方和生产操作规程并移交正式生产。

工艺验证指与加工产品有关的工艺过程的验证。其目的是证实某一工艺过程确实能始终如一地生产出符合预定规格及质量标准的产品。工艺验证是以工艺的可靠性和重现性为目标,即在实际的生产设备和工艺卫生条件下,用试验来证实所设定的工艺路线和控

制参数能够确保产品的质量。

4. 再验证 再验证指一项工艺、一个过程、一个系统、一个设备或一种材料已经过验证并运行一个阶段后、旨在证实已验证的状态没有产生飘移而进行的验证。关键工序特别需要定期验证。再验证可分为两种类型,一是生产条件(如原料、包装材料、工艺流程、设备、控制仪表、生产环境、辅助系统等)发生变化对产品质量可能产生影响时所进行的再验证;另一是在计划时间间隔内所进行的定期再验证。

在下列情况下需进行再验证:①关键设备进行大修或主要设备零件更换;②批量的规模有很大的变更;③趋势分析中发现有系统性偏差;④生产操作有关规程的变更;⑤程控设备经过一定时间运行;⑥起始原料如含量、物理性质发生变化;⑦化验仪器、检测试剂等影响检测方法的因素发生变化。

所有剂型的关键工序均必须进行定期再验证,如产品的灭菌柜,正常情况下每年须作1次再验证。又如,无菌药品的分装每年至少应作2次再验证。

六、制剂车间工艺设计简介

药厂的基本建设项目和技术改造项目都涉及到车间设计问题。车间设计是一项综合性很强的工作,是由工艺设计和非工艺设计(包括土建、设备、安装、采暖通风、电气、给排水、动力、自控、概预算、经济分析等专业)所组成。设计工作应委托经过资格认证并获有由主管部门颁发的设计证书从事医药专业设计的设计单位进行。作为医药企业从事工艺生产的工程技术人员需要了解设计程序和标准规范,并具有丰富的生产实践和各专业知识,才能提供必要的设计条件和设计基础资料,协同设计单位完成符合标准规范要求并满足药品生产要求的设计工作。设计质量关系到项目投资、建设速度和使用效果,是一项政策性很强的工作。

这里还应注意的一个问题是工程建设程序。无论是基本建设工程,还是技术改造工程,以及其他固定资产投资工程,国家规定都必须严格按照相应的建设程序进行。设计工作仅仅是工程建设程序中诸多阶段工作中的一个阶段。设计阶段与其他各阶段有着密切的关系。所以,要搞好设计阶段工作必须了解全部建设程序,特别是设计阶段之前各阶段的内容和深度要求。作为建设单位的医药企业工程技术人员在整个工程建设程序中,特别是各阶段转换的衔接和后期工作中,应起积极的协调与组织作用。

第一章 流体流动

气体和液体统称为流体。在制药生产中所处理的物料有很多是流体。根据生产要求,往往需要将这些流体按照生产程序从一个设备输送到另一个设备。制药厂中,管路纵横排列,与各种类型的设备连接,完成着流体输送的任务。除了流体输送外,制药生产中的传热、传质过程以及化学反应大都是在流体流动下进行的。流体流动状态对这些单元操作有着很大影响。为了能深入理解这些单元操作的原理,就必须掌握流体流动的基本原理。因此,流体流动的基本原理是本课程的重要基础。

本章着重讨论流体流动过程的基本原理及流体在管内的流动规律,并运用这些原理与规律去分析和计算流体的输送问题。

在研究流体流动时,常将流体视为由无数分子集团所组成的连续介质。每个分子集团称为质点,其大小与容器或管路相比是微不足道的。质点在流体内部一个紧挨一个,它们之间没有任何空隙,即可认为流体充满其所占据的空间。把流体视为连续介质,其目的是为了摆脱复杂的分子运动,从宏观的角度来研究流体的流动规律。但是,并不是在任何情况下都可以把流体视为连续介质,如高度真空下的气体就不能再视为连续介质了。

第一节 流体静力学基本方程式

流体静力学是研究流体在外力作用下达到平衡的规律。在工程实际中,流体的平衡规律应用很广,如流体在设备或管道内压力的变化与测量、液体在贮罐内液位的测量、设备的液封等均以这一规律为依据。

一、流体的密度

单位体积流体所具有的质量,称为流体的密度,其表达式为:

$$\rho = \frac{m}{V} \quad (1-1)$$

式中 ρ ——流体的密度, kg/m^3 ;
 m ——流体的质量, kg ;
 V ——流体的体积, m^3 。

不同的流体密度不同。对于一定的流体,密度是压力 P 和温度 T 的函数。液体的密度随压力和温度变化很小,在研究流体的流动时,若压力和温度变化不大,可以认为液体的密度为常数。密度为常数的流体称为不可压缩流体。

流体的密度一般可在物理化学手册或有关资料中查得,本教材附录中也列出某些常见气体和液体的密度值,可供查用。

气体是可压缩的流体,其密度随压力和温度的变化而变化。因此气体的密度必须标明其状态,从手册中查得的气体密度往往是某一指定条件下的数值,这就涉及如何将查得的密度换算为操作条件下的密度。但是在压力和温度变化很小的情况下,也可以将气体当作不可压缩流体来处理。

对于一定质量的理想气体,其体积、压力和温度之间的变化关系为:

$$\frac{pV}{T} = \frac{p'V'}{T'}$$

将密度的定义式代入并整理得

$$\rho = \rho' \frac{T'p}{Tp'} \quad (1-2)$$

式中 p ——气体的密度压力, Pa;

V ——气体的体积, m^3 ;

T ——气体的绝对温度, K;

上标“'”表示手册中指定的条件。

一般当压力不太高、温度不太低时,可近似按下式来计算密度:

$$\rho = \frac{pM}{RT} \quad (1-3a)$$

或

$$\rho = \frac{M}{22.4} \frac{T_0 p}{T p_0} = \rho_0 \frac{T_0 p}{T p_0} \quad (1-3b)$$

式中 p ——气体的绝对压力, kPa 或 kN/m^2 ;

M ——气体的摩尔质量, $kg/kmol$;

T ——气体的绝对温度, K;

R ——气体常数, $8.314 \text{ kJ}/(kmol \cdot K)$

下标“0”表示标准状态 ($T_0 = 273 \text{ K}, p_0 = 101.3 \text{ kPa}$)。

制药生产中所遇到的流体往往是含有几个组分的混合物。通常手册中所列的为纯物质的密度,所以混合物的平均密度 ρ_m 需通过计算求得。

1. 液体混合物 各组分的浓度常用质量分率来表示。若混合前后各组分体积不变,则 1 kg 混合液的体积等于各组分单独存在时的体积之和。混合液体的平均密度 ρ_m 为:

$$\frac{1}{\rho_m} = \frac{x_{wA}}{\rho_A} + \frac{x_{wB}}{\rho_B} + \dots + \frac{x_{wn}}{\rho_n} \quad (1-4)$$

式中 $\rho_A, \rho_B, \dots, \rho_n$ ——液体混合物中各纯组分的密度, kg/m^3 ;

$x_{wA}, x_{wB}, \dots, x_{wn}$ ——液体混合物中各组分的质量分率。

2. 气体混合物 各组分的浓度常用体积分率来表示。若混合前后各组分的质量不变,则 1 m^3 混合气体的质量等于各组分质量之和,即:

$$\rho_m = \rho_A x_{VA} + \rho_B x_{VB} + \dots + \rho_n x_{Vn} \quad (1-5)$$

式中 $x_{VA}, x_{VB} \cdots x_{Vn}$ ——气体混合物中各组分的体积分数。

气体混合物的平均密度 ρ_m 也可按式 1-3a 计算,此时应以气体混合物的平均摩尔质量 M_m 代替式中的气体摩尔质量 M 。气体混合物的平均分子量 M_m 可按式求算:

$$M_m = M_A y_A + M_B y_B + \cdots + M_n y_n \quad (1-6)$$

式中 $M_A, M_B \cdots M_n$ ——为气体混合物中各组分的摩尔质量;

$y_A, y_B \cdots y_n$ ——气体混合物中各组分的摩尔分率。

单位质量流体具有的体积,成为流体的比体积,流体的比体积是密度的倒数。

液体的相对密度是指该液体的密度和 4℃ 水的密度之比。

二、流体的静压力

流体垂直作用于单位面积上的力,称为压力,或称为静压力。其表达式为:

$$p = \frac{F_v}{A} \quad (1-7)$$

式中 p ——流体的静压力, Pa;

F_v ——垂直作用于流体表面上的力, N;

A ——作用面的面积, m^2 。

在法定单位中,压力的单位是 Pa,称为帕斯卡。但习惯上还采用其他单位,如 atm(标准大气压)、某流体柱高度、bar(巴)或 kgf/cm^2 等,它们之间的换算关系为:

$$1 \text{ atm} = 1.033 \text{ kgf/cm}^2 = 760 \text{ mmHg} = 10.33 \text{ mH}_2\text{O} = 1.0133 \text{ bar} = 1.0133 \times 10^5 \text{ Pa} = 0.10133 \text{ MPa}$$

压力的大小常以两种不同的基准来表示:一是绝对真空;另一是大气压力。以绝对真空为基准测得的压力称为绝对压力,以大气压力为基准测得的压力称为表压或真空度。表压是压力表直接测得的读数,按其测量原理往往就是绝对压力与大气压力之差,即:

$$\text{表压} = \text{绝对压力} - \text{大气压力}$$

真空度是真空表直接测量的读数,其数值表示绝对压力比大气压低多少,即:

$$\text{真空度} = \text{大气压力} - \text{绝对压力}$$

绝对压力、表压力与真空度之间的关系可用图 1-1 表示。

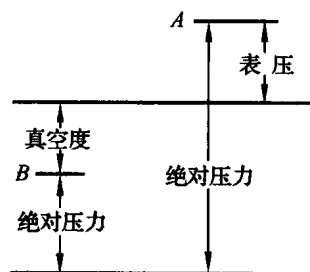


图 1-1 绝对压力、表压力

三、流体静力学基本方程式

流体静力学基本方程是用于描述静止流体内部,流体在重力和压力作用下的平衡规律。重力可看成不变的,起变化的是压力,所以实际上是描述静止流体内部压力(压力)变化的规律。这一规律的数学表达式称为流体静力学基本方程,可通过下述方法推导而得。

如图 1-2 所示,容器内装有密度为 ρ 的液体,液体为不可压缩流体,其密度不随压力变化。在静止液体中取一段液柱,其截面积为 A ,以容器底面为基准水平面,液柱的上、下端面与

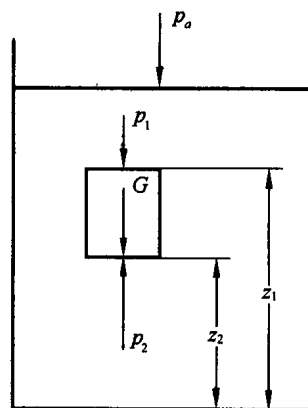


图 1-2 液柱受力分析图