

普通高等教育“十一五”规划教材



# 生物制药工厂 工艺设计

余龙江 主编 张长银 副主编

SHENGWU ZHIYAO  
GONGCHANG  
GONGYI SHEJI



化学工业出版社

普通高等教育“十一<sup>五</sup>”规划教材

# 生物制药工厂工艺设计

余龙江 主 编  
张长银 副主编



化学工业出版社

·北京

本书站在时代发展的前沿,紧跟生物制药业发展的趋势,以生物制药工厂工艺设计为主线,系统地阐述了生物制药工厂工艺设计的基本原理和方法。全书共分11章,全面地介绍了生物制药工厂工艺设计的基础、总图设计、工艺设计、工艺设计通用规定、工艺与管路系统的计算,生物药物的生产工艺与设备,生物药物生产车间工艺布置,生物制药工艺用水用气的制备与净化,生物制药工厂安全与环保设计,生物制药工厂工艺设计实践。各章既自成体系、重点突出,又相互联系。特别是第11章分别给出了天然药物生产车间、生化药物生产车间、生物技术药物生产车间、抗生素生产车间等车间的工艺设计以及生物制药工厂工艺设计的实例。

本书可作为高等院校制药工程、生物工程、生物技术、生物化工、药学等专业及相关专业的本科生和研究生教材,也可供从事上述专业的教学、科研、设计、生产以及管理人员参考使用。

### 图书在版编目(CIP)数据

生物制药工厂工艺设计/余龙江主编. —北京:化学工业出版社, 2008.5

普通高等教育“十一五”规划教材

ISBN 978-7-122-02839-6

I. 生… II. 余… III. 生物制品: 药物-生产工艺-高等学校-教材 IV. TQ464

中国版本图书馆CIP数据核字(2008)第065732号

---

责任编辑:赵玉清

文字编辑:周 侗

责任校对:顾淑云

装帧设计:天女来设计

---

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:北京永鑫印刷有限责任公司

装 订:三河市东柳万龙印装有限公司

787mm×1092mm 1/16 印张19 $\frac{3}{4}$  字数512千字 插页1 2008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: 35.00 元

版权所有 违者必究

## 本书编写人员

主 编 余龙江

副 主 编 张长银

参加编写人员（以姓氏笔画排序）

卢正东 刘 元 余龙江 张 奇 张长银 敖明章

# 序

英国《经济学家》杂志中“21世纪是生物学的世纪?”一文指出,物理学对20世纪有多大作用,生物学对21世纪就有多大作用,而RNA将是其中的关键环节。事实上,自20世纪50年代DNA双螺旋结构被阐明以来,生命科学和生物技术发展迅速,大批生物技术公司应运而生。有关统计表明,全球生物技术产业的销售额约每5年翻一番,增长率高达25%~30%,是世界经济增长率的10倍左右。2005年,全球生物药品销售额达到600多亿美元,占整个医药工业的比重从1995年的不到4%迅速提高到11%,生物经济逐渐成为各国,特别是欧美发达国家新的经济增长亮点。我国生物制药业起步虽晚,但发展速度较快,到2006年底全国生物制药公司已有500多家,参与投资的上市公司40多家,生物制品制造业实现总产值418亿元,占医药工业总产值5536亿元的7.5%。随着人类基因组计划的完成和后基因组时代的到来,21世纪我国生物技术产业化水平将不断提高,加上大量跨国制药公司进军国内市场,我国生物制药行业呈现出“百花齐放,百家争鸣”的良好局面。预计在近20年内,我国生物技术产业的产值有望上百倍地增加,从大生物技术的角度来看,产值将达到7000亿至8000亿人民币。

毫无疑问,在生物经济的生力军里,生物制药公司扮演着极其重要的角色。生物医药产业的显著特点是竞争残酷而又利润丰厚,作为市场主体的生物制药公司,要想立于不败之地,首先必须拥有一批优秀的人才——既掌握牢固的生物技术理论基础,又具有过硬的工程设计技能的复合型人才。人才的培养依靠大学,人才的成长依靠教育,人才的进步依靠书籍。因此,供应一批优秀的生物制药类教材和书籍,是培养出大量高素质制药行业人才的前提条件。

生物制药工厂是生物药物由原料到产品的必经之路,因此,工艺设计是一门极其重要的应用技术。由于生物制药工厂工艺设计是一门把药学、工程学、经济学有机结合起来综合性课程,因此,编写一本好的教材,不仅要有扎实的专业积累,还要站在时代发展的前沿。我们关注了国内外出版的同类教材,发现其中不乏优秀作品,但由于生物技术日新月异,生物制药产业发展迅猛,对相应的专业人才需求不断增加,目前尚缺乏理想的教材,相关专业教材和参考书品种很少,现有的一些教材往往只注重传统化学合成药物,对新兴的生物制药涉及不多,因此,可供制药工程专业特别是适合于生物制药工程及相关专业专门选用的教材太少,难以满足生物制药产业对本学科人才培养的要求。

余龙江教授领导的科研团队联合国内有丰富制药工厂设计经验的医药设计院,将生物制药领域的科研成果在医药企业进行产业化,同时结合生物制药工厂工艺设计课程的教学实践,长期以来积累了丰富的知识和经验,在这本书中有很好体现。难能可贵的是,该书给出了大量来自一线的工程设计和实例,有利于培养生物制药及相关专业的学生理论联系实际的能力,达到学以致用目的。这是一本优秀的书籍,我很乐意向读者推荐,希望对大家有所裨益。



2008年5月

# 前 言

近 20 年来,以基因工程、细胞工程、发酵工程、酶工程等为代表的现代生物技术迅猛发展,目前全球正处于生物医药技术大规模产业化的起步阶段,预计 2020 年后将进入快速发展期,并逐步成为世界经济的主导产业之一。未来 15 年,我国生物制药产业政策导向良好。2006 年,国务院出台的《国家中长期科学和技术发展纲要(2006~2020 年)》指出,未来 15 年,中国要在生物技术领域部署一批前沿技术,包括靶标发现、动植物品种与药物分子设计、基因操作和蛋白质工程、基于干细胞的人体组织工程和新一代工业生物技术等。这一部署无疑为我国生物制药领域注入了一针强心剂。2007 年,国家发展和改革委员会编制的《生物产业发展“十一五”规划》指出,根据我国生物产业发展基础和比较优势,坚持做大产业规模与增强自主创新能力并举,按照产业化、集聚化、国际化发展的要求,加快发展生物医药、生物农业、生物能源、生物制造、生物环保等行业。在生物医药方面,要重点发展新型疫苗、诊断试剂、创新药物和新型医疗器械。

生物技术和医药产业是 21 世纪的朝阳产业,生物经济将是 21 世纪我国新的经济增长点。目前,全国 52 个高新技术开发区均将生物制药作为主要发展方向,11 个省市把生物制药作为重点发展的产业来抓,预计我国生物医药产业到 2010 年将有可能超过欧洲许多市场而成为全球第五大国家市场。为满足市场需要,服务社会发展,全国绝大多数高校开设了制药工程、药学、药物制剂、生药学、中药学、生物工程、生物技术、生物化工等制药相关专业。制药工厂是药物从实验室走向市场的关键环节,因而制药工程是一门极其重要的学科。实际上,1998 年以来,根据教育部制定的“面向 21 世纪教学内容和课程体系改革”的要求,我国高等药学教育的专业设置,由原来的 15 个削减为 3 个,但在化工与制药类专业中新增加了制药工程专业,表明国家对培养制药工程专业人才的重视,也反映了医药行业对制药工程专业人才特别是对生物制药工程专业人才的迫切需求。

据我们了解,对于制药工程的教学,各高校选用教材普遍遇到困难,因为目前尚未发现有比较经典的教材可供使用,相当一部分高校甚至不用教材,而是自编讲义进行教学,既给教师教学造成不便,又对学生学习不利。鉴于以上原因,我们组织了有实际科研、教学和设计经验的教师团队编写了这本书,相信这本凝结着编者丰富教学和设计经验的作品问世,能给制药工程专业人才培养提供及时必要的帮助。

生物制药工厂工艺设计是制药工程、生物工程、生物化工等专业的主干课程,其设置的目的是使学生能将所学生物制药、生物技术理论知识和技能与制药工厂工艺设计实践衔接起来,使学生能够从工程学和经济学的角度去考虑和处理生物制药技术问题,并逐步实现由学生向工程师的角色转变。

本书站在时代发展的前沿,紧跟生物制药业发展的趋势,以生物制药工厂工艺设计为主线,系统地阐述了生物制药工厂工艺设计的基本原理和方法。全书共分 11 章,全面地介绍了生物制药工厂工艺设计的基础、总图设计、工艺设计、工艺设计通用规定、工艺与管路系统的计算,生物药物的生产工艺与设备,生物药物生产车间工艺布置,生物制药工艺用水用气的制备与净化,生物制药工厂安全与环保设计,生物制药工厂工艺设计实践。各章既自成体系、重点突出,又相互联系。特别是第 11 章分别给出了天然药物生产车间、生化药物生

产车间、生物技术药物生产车间、抗生素生产车间等车间的工艺设计以及生物制药工厂工艺设计的实例。本书具有如下特色。

① 系统性强：深入浅出地阐述了生物制药工厂设计的主要内容，重点介绍了生物制药工厂工艺设计的方法和技术，有助于培养读者独立从事生物制药工厂工艺设计的能力。

② 内容新颖：顺应未来制药行业特别是生物制药领域发展潮流，重点介绍国内外生物制药工厂工艺设计的新理论和新方法，强调 GMP、安全设计、清洁生产工艺及环保设计等，有助于培养读者现代设计理念。

③ 通俗易懂：组织具有丰富经验的教授和高级工程师编写，在讲解基本原理的基础上，结合具体实例及典型的工程设计案例分析，把理论学习和实际应用有机结合起来，有助于培养读者实践的能力。

本书适合于高等院校制药工程、生物工程、生物技术、生物化工、药物制剂、药学、生药学、中药学等专业及相关专业的本科生和研究生学习使用，也可供从事上述专业的教学、科研、设计、生产、管理人员参考使用。

本书编写过程中，参考了国内外同仁的文献著作，还邀请何峰、玉江丽等同志参与了文字整理工作，在此表示衷心的感谢。由于生物制药成果层出不穷，生物制药产业发展迅速，相应的生物制药工厂工艺设计的理念也在不断更新，会有一些新成果来不及编入本书，加上编者水平有限，书中难免有错误和疏漏之处，恳请读者谅解和批评指正，以便日后修正。

编 者

2008 年 3 月于喻园

# 目 录

<b>1 绪论</b> .....	1	<b>3.2 总图设计</b> .....	27
1.1 生物药物与生物制药的概念 .....	1	3.2.1 厂区区域划分和车间组成 .....	27
1.2 生物制药行业的特征 .....	1	3.2.2 生物制药工厂总图布置的原则 及内容 .....	28
1.3 世界及我国生物制药产业现状 .....	1	3.2.3 建筑物及构筑物的布置 .....	28
1.4 我国生物制药工厂发展概况 .....	2	3.2.4 运输系统布置 .....	29
1.5 生物制药工厂工艺设计和工程设计的 概念 .....	3	3.2.5 厂区管线布置 .....	29
1.6 生物制药工厂工艺设计的主要内容 .....	4	3.2.6 生活设施布置及其他 .....	30
1.7 生物制药工厂工艺设计的基本过程 .....	4	3.2.7 绿化 .....	30
1.8 生物制药工厂工艺设计的要求 .....	5	<b>3.3 生物制药工厂总图设计实践</b> .....	31
1.9 课程目的和学习方法 .....	5	3.3.1 基因工程药物生产厂总平面布 置图 .....	31
<b>2 生物制药工厂工艺设计的基础</b> .....	6	3.3.2 中药生产厂总平面布置图 .....	32
2.1 生物制药工厂简介 .....	6	3.3.3 总平面布置效果图 .....	32
2.1.1 生物制药工厂的特点 .....	6	<b>4 生物制药工厂工艺设计理论</b> .....	33
2.1.2 生物制药工厂包括的专业技术、 车间和厂房 .....	6	4.1 生物制药工厂工艺设计简介 .....	33
2.2 生物制药工厂工艺设计的基本知识 .....	7	4.1.1 工艺设计的基本要求和原则 .....	33
2.2.1 生物制药工厂工艺设计的土建 知识 .....	7	4.1.2 工艺设计的依据 .....	33
2.2.2 生物制药工厂工艺设计的公用 工程知识 .....	10	4.1.3 工艺设计的方法和步骤 .....	34
2.2.3 生物制药工厂工艺设计中的工 艺知识 .....	14	4.1.4 工艺设计规定的内容 .....	34
2.3 药品生产质量管理规范 .....	15	4.1.5 工艺设计的成果 .....	34
2.3.1 生物制药工厂洁净厂房的基本 特征和要求 .....	16	4.2 生物制药工艺流程设计 .....	34
2.3.2 药品生产洁净室(区)空气洁 净度级别的适用范围 .....	16	4.2.1 工艺流程的选择 .....	34
2.3.3 生物制药工厂洁净厂房环境 控制 .....	17	4.2.2 生产工艺流程设计 .....	35
2.3.4 生物制药工厂洁净厂房污染 控制 .....	18	4.3 生物制药工厂的定额指标、工作 制度及定员 .....	36
2.4 设计管理 .....	25	4.3.1 各种定额指标的确定 .....	36
2.4.1 设计机构 .....	25	4.3.2 工作制度 .....	37
2.4.2 ISO 9001—2000 质量保证体系 .....	25	4.3.3 车间劳动定员 .....	38
2.5 设计部门与其他部门的关系 .....	25	4.4 车间工艺布置设计 .....	39
<b>3 生物制药工厂总图设计</b> .....	27	4.4.1 车间工艺布置的原则和要求 .....	39
3.1 厂址选择 .....	27	4.4.2 车间工艺布置对土建专业设 计的要求 .....	41
		4.4.3 车间工艺布置对公用工程各 专业设计的要求 .....	42
		4.4.4 设备布置的一般方法 .....	43
		4.5 车间工艺管道设计 .....	43
		4.5.1 工艺管道设计的依据 .....	43
		4.5.2 工艺管道设计的内容 .....	43



4.5.3 管道、阀门、法兰及垫片的 选用 .....	44	4.12.3 工程概算书的编制 .....	73
4.5.4 管路的连接 .....	45	<b>5 生物制药工厂工艺设计通用规定 .....</b>	<b>76</b>
4.5.5 发酵系统工艺管道设计 .....	46	5.1 图线宽度及字体规定 .....	76
4.6 生产辅助设施 .....	50	5.1.1 图线 .....	76
4.6.1 质量检验 .....	50	5.1.2 字体 .....	77
4.6.2 实验动物房 .....	51	5.2 管道的标注及图例 .....	78
4.6.3 仓库 .....	54	5.2.1 管道的标注 .....	78
4.6.4 机修 .....	55	5.2.2 图例 .....	81
4.7 工艺专业向非工艺专业所提条件的 内容 .....	56	5.3 设备一览表编制规定 .....	82
4.7.1 土建专业 .....	56	5.3.1 范围 .....	82
4.7.2 设备专业 .....	57	5.3.2 设备一览表填写内容和要求 .....	82
4.7.3 给排水专业 .....	57	5.4 设备布置设计施工图内容和深度的 规定 .....	83
4.7.4 采暖通风专业 .....	57	5.4.1 图面安排及视图要求 .....	83
4.7.5 冷冻专业 .....	58	5.4.2 图面内容及尺寸标注 .....	83
4.7.6 电气专业 .....	58	5.4.3 设备布置图绘制要求 .....	84
4.7.7 自控专业 .....	58	5.5 管道及仪表流程图 .....	84
4.7.8 热力专业 .....	58	5.5.1 说明与分类 .....	84
4.7.9 总图专业 .....	59	5.5.2 一般规定 .....	85
4.7.10 外管专业 .....	59	5.5.3 工艺管道及仪表流程图的内容 .....	85
4.7.11 概算专业 .....	59	5.5.4 辅助系统管道及仪表流程图的内 容 .....	87
4.8 生物制药工厂工艺设计各专业之间的 关系 .....	59	5.6 管道布置设计施工图内容和深度的 规定 .....	87
4.8.1 项目经理与各专业之间的关系 .....	60	5.6.1 图幅和比例 .....	87
4.8.2 工艺与设备专业 .....	60	5.6.2 图例、图线宽度和字体 .....	87
4.8.3 工艺与自控 .....	60	5.6.3 图面的表示 .....	87
4.8.4 工艺与土建 .....	60	5.6.4 管道布置图的内容 .....	88
4.8.5 工艺与公用工程专业 .....	60	5.6.5 管道布置图上建(构)筑物应 表示的内容 .....	88
4.8.6 土建与公用工程专业 .....	61	5.6.6 管道布置图上设备应表示的 内容 .....	88
4.8.7 土建专业之间 .....	61	5.6.7 管道布置图上管道应表示的 内容 .....	89
4.8.8 公用工程专业之间 .....	61	5.6.8 管道布置图上尺寸标注 .....	89
4.9 工艺专业设计文件校审内容 .....	61	5.6.9 配管中注意的问题 .....	89
4.9.1 校核内容 .....	61	5.7 管道布置设计工程规定 .....	90
4.9.2 审核内容 .....	62	5.7.1 设计原则 .....	90
4.10 设计说明书工艺部分的内容 .....	62	5.7.2 管道布置 .....	90
4.10.1 初步设计说明书 .....	62	5.7.3 阀门的布置 .....	91
4.10.2 施工图设计说明书 .....	63	5.7.4 非金属管道和非金属衬里管道 .....	91
4.11 消防、职业安全和卫生、环境保 护和节能设计 .....	63	5.7.5 安全措施 .....	91
4.11.1 消防 .....	63	5.8 管道材料设计规定 .....	91
4.11.2 职业安全和卫生 .....	64	5.8.1 设计条件 .....	91
4.11.3 环境保护 .....	66	5.8.2 管道材料等级制定与划分要点 .....	93
4.11.4 节能设计 .....	67	5.8.3 腐蚀裕量 .....	93
4.12 工程经济与概算 .....	67		
4.12.1 工程造价和投资估算 .....	67		
4.12.2 建设项目经济效果评价方法 .....	69		

5.8.4	管径限制	93	7.4.6	脂类药物的生产工艺	149
5.8.5	端部连接的要求	94	7.4.7	多糖类药物的生产工艺	149
5.8.6	常用组成件选择	94	7.4.8	维生素C的生产工艺	149
5.8.7	设计对施工要求	95	7.5	抗生素的生产工艺	150
5.8.8	管道外防腐涂料的选用要求	96	7.5.1	生物催化剂的制备	150
5.8.9	管道的隔热材料及选用要求	96	7.5.2	培养基与发酵设备的灭菌	151
<b>6</b>	<b>生物制药工厂工艺与管路系统的计算</b>	<b>97</b>	7.5.3	无菌空气的制备	153
6.1	工艺计算	97	7.5.4	抗生素的分离与精制或纯化	155
6.1.1	物料平衡	97	7.6	生物药物生产的常用设备	158
6.1.2	热量平衡	102	7.6.1	生物反应器	158
6.1.3	车间公用工程用量计算和估算	107	7.6.2	固液分离设备	163
6.1.4	设备选型及其工艺计算	112	7.6.3	膜分离设备	166
6.1.5	通用式发酵罐的工艺计算	118	7.6.4	多功能提取罐	167
6.2	管路的计算	121	7.6.5	萃取设备	167
6.2.1	最佳经济管径的计算	121	7.6.6	真空蒸发设备	170
6.2.2	管径的计算	121	7.6.7	层析分离设备	172
6.2.3	管系压力损失的计算方法	121	7.6.8	结晶设备	176
6.2.4	管道的相对输送能力	122	7.6.9	干燥设备	178
6.2.5	生产车间水、汽等总管直径的 确定	122	7.6.10	分子蒸馏设备	182
6.2.6	管道热补偿计算	122	<b>8</b>	<b>生物药物生产车间工艺布置</b>	<b>183</b>
6.2.7	管路附件选型及其计算	124	8.1	发酵车间工艺布置	183
6.3	工艺过程优化设计和选型	132	8.1.1	车间组成	183
6.3.1	最优化基本概念	132	8.1.2	车间工艺设备布置	183
6.3.2	过程优化设计应用案例	133	8.2	提取车间工艺布置	184
6.3.3	间歇过程优化设计	136	8.2.1	车间组成	184
<b>7</b>	<b>生物药物的生产工艺与设备</b>	<b>140</b>	8.2.2	车间工艺设备布置	184
7.1	生物药物生产的特点	140	8.3	口服固体制剂车间工艺布置	185
7.2	天然药物的生产工艺	140	8.3.1	生产工艺特点	185
7.2.1	天然药物化学成分的提取方法	140	8.3.2	车间工艺布置要点	185
7.2.2	植物细胞培养生产天然药物的 方法	142	8.4	口服液体制剂车间工艺布置	189
7.3	生物制品的生产工艺	143	8.4.1	口服液体制剂生产工艺特点	189
7.3.1	生物制品的概念	143	8.4.2	车间工艺布置要点	190
7.3.2	生物制品的分类	143	8.5	小容量注射剂车间工艺布置	193
7.3.3	生物制品的一般生产方法	145	8.5.1	小容量注射剂生产工艺特点	193
7.3.4	生物制品生产实例——乙肝 疫苗的生产	146	8.5.2	车间工艺布置要点	194
7.4	生化与生物技术药物的生产工艺	146	8.6	大容量注射剂车间工艺布置	197
7.4.1	生化与生物技术药物的定义与 范围	146	8.6.1	大容量注射剂生产工艺特点	197
7.4.2	传统生化药物的制备工艺	147	8.6.2	车间工艺布置要点	197
7.4.3	氨基酸类药物的生产工艺	147	8.7	粉针剂、冻干粉针剂车间工艺布置	202
7.4.4	多肽与蛋白质类药物的定义及 生产工艺	148	8.7.1	粉针剂、冻干粉针剂生产工艺 特点	202
7.4.5	酶类药物的生产工艺	149	8.7.2	车间工艺布置要点	202
			8.8	生物制品生产车间工艺布置	207
			8.8.1	生物制品生产工艺流程及环 境区域划分	207
			8.8.2	生物制品车间生产工艺特点	208

8.8.3	重组药物生产车间工艺布置	209	10.3.3	干燥	231
8.8.4	血液制品生产车间工艺布置	210	10.3.4	蒸馏、蒸发	231
8.8.5	人用狂犬病纯化疫苗生产车间 工艺布置	211	10.3.5	粉碎、研磨、筛分	232
8.8.6	灭活疫苗生产车间工艺布置	212	10.3.6	过滤	232
8.8.7	卡介苗多糖核酸注射液生产 车间工艺布置	213	10.4	设备的安全设计	232
8.9	综合制剂车间工艺布置	214	10.4.1	材料	232
8.9.1	综合制剂厂房的结构形式	214	10.4.2	结构强度	232
8.9.2	综合制剂厂房车间布置的基本 要求	214	10.4.3	安全装置	232
<b>9</b>	<b>生物制药工艺用水用气的制备与净化</b>	<b>216</b>	10.5	车间及工艺设备布置安全设计	233
9.1	生物制药工艺用水的制备	216	10.6	防止误操作的安全要求和措施	233
9.1.1	生物制药对工艺用水的要求	216	10.7	管道设计的安全要求和措施	234
9.1.2	饮用水的制备	216	10.8	危险废物处理的安全要求和措施	234
9.1.3	纯化水制备与储存	217	10.8.1	采用无废或低废技术	234
9.1.4	注射用水的质量要求与制备	218	10.8.2	危险废物转化和处理	234
9.1.5	注射用水的储存与输送	219	10.8.3	消除二次危险源	235
9.1.6	制药用水系统的消毒和灭菌	222	10.9	生物制药工厂工艺中的生物安全 设计	235
9.1.7	制药用水分配系统的设计要点	222	10.9.1	生物安全的政策和法规	235
9.2	生物药物制剂工艺用气的净化	222	10.9.2	生物危害的释放途径	236
9.2.1	与药品直接接触的干燥用空气的 净化	222	10.9.3	生物危害的防护措施	237
9.2.2	压缩空气的净化	222	10.10	生物制药工业的“三废”治理	238
9.2.3	高纯氮气的制备	226	10.10.1	清洁生产	238
9.2.4	高纯二氧化碳气体的制备	227	10.10.2	废水治理技术	240
<b>10</b>	<b>生物制药工厂安全与环保设计</b>	<b>228</b>	10.10.3	废渣处理技术	242
10.1	工艺过程安全设计的基本要求	228	10.10.4	废气治理技术	243
10.1.1	工艺的安全性	228	<b>11</b>	<b>生物制药工厂工艺设计实践</b>	<b>244</b>
10.1.2	防止运转中的事故	228	11.1	天然药物生产车间工艺设计	244
10.1.3	防止扩大受灾范围	228	11.1.1	设计依据	244
10.2	工艺物料的特性及安全设计的要 求和措施	228	11.1.2	产品与产品方案	244
10.2.1	易燃液体	228	11.1.3	年工作日、班制	244
10.2.2	有毒物质	229	11.1.4	设计原则	244
10.2.3	受热易分解物质	229	11.1.5	生产工艺流程方框图	245
10.2.4	易发生化学反应物质	229	11.1.6	物料计算	245
10.2.5	设备和管道的焊接	229	11.1.7	主要工艺设备选型计算	247
10.2.6	有机物腐蚀	229	11.1.8	热量衡算	249
10.2.7	自燃性物质	229	11.1.9	工艺设计文件	250
10.2.8	忌水性物质	229	11.2	生化药物生产车间工艺设计	256
10.2.9	危险品库的安全设计	230	11.2.1	设计依据	256
10.3	单元操作过程安全设计的要求和 措施	230	11.2.2	产品名称及设计规模	256
10.3.1	物料输送	230	11.2.3	年工作日、班制	256
10.3.2	加热和冷凝、冷却	231	11.2.4	设计原则	256
			11.2.5	工艺流程简述	256
			11.2.6	物料平衡	256
			11.2.7	工艺设备选型说明	256
			11.2.8	公用工程消耗(工艺用)	258
			11.2.9	车间布置说明	258

11.2.10 车间管道系统和工艺管道系统 .....	258	系统 .....	263
11.2.11 车间定员 .....	258	11.4 抗生素生产车间工艺设计 .....	265
11.3 生物技术药物生产车间工艺设计 .....	260	11.4.1 通用式发酵罐设计 .....	265
11.3.1 设计依据 .....	260	11.4.2 抗生素发酵车间设计 .....	266
11.3.2 产品名称及设计规模 .....	260	11.4.3 抗生素提取车间设计 .....	273
11.3.3 年工作日、班制 .....	260	11.5 生物制药工厂工艺设计 .....	280
11.3.4 设计原则 .....	260	11.5.1 工厂组成及总平面布置 .....	280
11.3.5 工艺流程简述 .....	260	11.5.2 工艺设计 .....	280
11.3.6 原辅料及包装材料消耗 .....	261	11.5.3 动物房与中心化验室 .....	283
11.3.7 主要设备选型 .....	261	<b>各章复习题</b> .....	284
11.3.8 车间区域和工艺设备布置 .....	262	<b>参考文献</b> .....	300
11.3.9 车间管道系统和工艺管道			

# 1 绪 论

生物药物是世界各国医药产业重点发展的方向，生物制药在制药行业中占据着重要地位。生物制药工厂工艺设计是生物制药企业基本建设的关键一步，必将发挥越来越重要的作用。生物制药工厂工艺设计是一门综合应用型学科，包含很多专业知识和专门技术，在具体进行生物制药工厂工艺设计时必须遵循相关国家规范、规定和标准，做到技术上先进，经济上合理。

## 1.1 生物药物与生物制药的概念

生物药物是利用生物体、生物组织、细胞或其成分等材料，综合应用生物学、医学、物理化学和工程学以及药学的原理与方法研制而成的一大类用于预防、诊断、治疗和康复保健的医用制品。广义的生物药物包括：①天然生物药物，如生化药物、微生物药物和海洋药物；②基因重组多肽和蛋白质药物（包括基因工程药物和蛋白质工程药物）；③基因药物，即以遗传物质 DNA、RNA 及核苷酸衍生物为基础研制而成的基因治疗剂；④合成与部分合成的生物药物。

生物制药，就是把生物工程技术运用到药物制造领域，以微生物、寄生虫、动物毒素、生物组织为起始材料，采用生物学工艺及分离纯化技术制造出新的生物药品。

## 1.2 生物制药行业的特征

高技术——生物制药是一种知识密集、技术含量高的多学科高度综合、互相渗透的新兴产业。

高投入——生物制药是一个投入相当大的产业，主要用于新产品的研究开发及医药厂房的建造和设备仪器的配置方面。目前国外研究开发一个新的生物制药的平均费用在 1 亿~3 亿美元，并随着新药开发难度的增加而增加。

长周期——生物药品从开始研制到最终转化为产品要经过许多环节，而且产品培养和市场开发较难，所以开发一种新药的周期一般需要 8~10 年，甚至 10 年以上的时间。

高风险——生物医药产品的开发孕育着较大的不确定风险。新药的投资从生物筛选、药理和毒理等临床前试验、制剂处方及稳定性试验、生物利用度测试直到用于人体的临床试验以及注册上市和售后监督一系列步骤，耗资巨大。任何一个环节失败都会前功尽弃，损失惨重。

高利润——生物工程药物的利润回报率很高。一种新生物药品一般上市后 2~3 年即可收回所有投资，尤其是拥有新产品、专利产品的企业，一旦开发成功便会形成技术垄断优势，利润回报能高达 10 倍以上。

## 1.3 世界及我国生物制药产业现状

(1) 世界生物医药产业的发展状况 生物医药产业是快速发展的产业，虽然从研制到出

产品周期较长,但现代生物制药仍然以高技术、高投入、高风险、高利润为优势,成为制药业的新的经济增长点。目前全球现代生物技术公司大约有 3000 多家,主要集中在美国、日本和欧洲,其中美国在生物医药产业技术方面是世界头号强国,称雄国际市场。美国生物技术药物年销售额占到全球的 60% 以上,拥有 1300 余家生物制药公司。日本和欧盟仅次于美国,分别拥有生物制药公司 600 余家、300 余家,尤其英国、德国、法国、瑞典及荷兰五国的生物技术产业规模及实力日趋增强,生物技术公司日趋成熟和稳定。亚洲国家意识到生物技术产业将是新的经济增长点,都在积极发展本国的生物技术。印度生物技术部新设立了专项风险基金;新加坡政府制定了“5 年跻身生物技术顶尖行列”的计划,并且高薪在世界范围内招揽人才,试图成为本地区生物制药研发的中心。

(2) 我国生物医药产业的发展概况 我国生物医药技术起步于“六五”计划末期,在近 20 年中经历了两个阶段。第一阶段是“七五”、“八五”计划的 10 年间,主要是仿制国外的产品。第二阶段是“九五”期间,这一阶段,生物医药技术有了长足的发展,建成了一批重要的研究、中试和产业化基地,主要的技术平台已经建立。特别是系统化的研发能力,处于发展中国家的前列。自 1989 年我国第一个拥有自主知识产权的基因工程药物重组人干扰素上市以来,我国已有 22 种基因工程药物和疫苗上市。在抗体药物方面,我国已批准的诊断性单抗产品有 31 个,并已有 7 个治疗性单抗产品获准上市,其中 3 个为我国自行开发。在基因治疗方面,我国是世界上较早开展基因治疗基础研究和临床试验的国家之一。2004 年 1 月,深圳市赛百诺基因技术有限公司将世界上第一个基因治疗产品重组腺病毒 P53 抗癌注射液正式推向市场,在国际上引起巨大反响,是世界基因治疗研究和产业化发展的里程碑。目前我国生物制药行业的基础研发实力排在世界前 10 位。我国已建立了一批国家级的技术平台和基地。近十几年来,我国生物医药业的产值始终保持 18% 左右的年增长率,几乎每 4 年翻一番。2006 年生物、生化制品行业累计实现销售收入 390.56 亿元,同比增长 25.5%,利润达到 41.31 亿元,累计利润总额比上年同期增长 5.09 亿元。

## 1.4 我国生物制药工厂发展概况

新中国成立后,制药工业取得了有目共睹的巨大成绩,1980 年全国制药工厂共有 800 家,到 1996 年增至 8000 多家,2004 年通过 GMP 达标的制药工厂有 5000 多家。尤其是生物制药异军突起,发展迅速。1953 年青霉素在上海第三制药厂正式投产,1958 年中国最大的抗生素生产厂华北制药厂建成,随后全国各地陆续建成一批抗生素生产厂,主要品种都能生产,不仅能满足国内需求,还能实现出口创汇。改革开放后,各地又建设了一批高新生物制药工厂,开发生产重组乙肝疫苗、痢疾疫苗、甲肝疫苗、狂犬疫苗、干扰素、重组人生长激素、促红细胞生成素、白细胞介素-2、各种诊断试剂等产品。

我国生物制药企业可以分为如下三大类型。

(1) 中小型生化制药企业 在 20 世纪 50~60 年代逐步建成和发展起来,主要生产脏器制品和生化药物,如从猪胰脏中生产胰酶和胰岛素,从猪脑垂体中生产后叶针、缩宫素和加压素等。到 20 世纪 80 年代以后,随着生物分离工程技术的发展与应用,这类企业逐步壮大、整合、发展成为现代生化制药企业,如生产肝素钠和各种治疗酶的常州千红生化制药公司、生产胰岛素及其制剂的徐州万邦生化制药厂和生产玻璃酸钠及其制剂的山东正大福瑞达制药有限公司。

(2) 大型微生物制药企业 应用发酵工程和酶工程技术生产抗生素、有机酸、维生素和氨基酸类药物,如生产青霉素 V 甲、7-氨基-3-去乙酰氧基头孢烷酸(7-ADCA)和万古霉素

等的华北抗生素制药厂，生产 7-氨基头孢烷酸（7-ACA）、辛伐他汀和美伐他汀的浙江海正药业，生产大观霉素和头孢地嗪的山东鲁抗制药，以及中国维生素产业“四大家族”：东北制药总厂、江苏江山制药、维尔康药业和维生药业。氨基酸工业年生产能力已达 20 多万吨，其生产企业近百家，如湖北八峰氨基酸公司、浙江亚美生物化工股份有限公司、南昌化工（集团）有限责任公司和安徽科苑股份有限公司等。

(3) 现代生物工程制药企业 国内目前至少有 300 多家单位从事生物工程研究，有 200 余家现代生物医药企业，50 多家生物工程技术开发公司，已上市近 30 种生物技术药物，主要有基因工程药物、疫苗和单克隆抗体，并开始步入自主创新研发阶段。企业格局正向群落化、集约化转变，形成生物谷、生物城、生物岛等新模式。这类较大型的生产企业有长春生物制品研究所、成都科奥生物工程有限公司、上海生物制品研究所、沈阳三生制药股份有限公司、海南新大洲药业有限公司、长春长生基因药业股份有限公司、安徽安科生物工程有限公司、深圳海王药业有限公司、珠海丽珠医药集团股份有限公司、北京四环生物制药有限公司等。

## 1.5 生物制药工厂工艺设计和工程设计的概念

生物制药工厂工艺设计是指工艺工程师在一定工程目标的指导下，根据对拟建工程的要求，采用科学方法统筹规划，制定方案，对生物制药工厂进行扩建与技术改造时，从事的一种创造性工作。生物制药工厂工艺设计，不仅要具有一般制药工厂工艺设计知识，如生产工艺流程设计、工艺设备布置设计、管道设计以及制药过程原理和设备、药物制剂生产工艺、药品生产质量管理规范、化学工程、药物分离与纯化技术等，而且还要具有生物制药工厂工艺设计的专门知识，如发酵工程、生化工程、基因工程、酶工程、细胞工程、蛋白质工程、抗体工程和生物催化反应器等。生物制药工厂工艺设计除了在确定工艺流程、设备选型、车间设备布置和管线安装时必须遵循相关国家规范、规定和标准外，还必须严格执行《药品生产质量管理规范》（简称 GMP）有关厂房与设施、设备、物料、卫生、生产管理、质量管理、验证等方面的规定，努力做到技术上先进，经济上合理。

生物制药工厂工艺设计是生物制药工厂工程设计的主导设计，工艺专业是主体（导）专业，它起着贯穿全过程并且组织协调各专业设计的作用，但仅有生物制药工艺设计是不可能完成生物制药工厂全部工程设计工作的。也就是说，除了工艺设备及工艺管道外，还包括（房屋）建筑、给排水、采暖通风、供热、供电（照明、动力）、供汽（气）、弱电、火灾报警、自控仪表、工程经济、总图运输、外管等，这些项目都属于非工艺设计项目，这些非工艺设计专业根据工艺专业提出的要求进行设计。因此，无论是生物制药工厂总体设计，还是车间设计，都是由工艺设计和非工艺设计组成的。

生物制药工厂工程设计的具体对象是设计一个新的生物制药工厂，包括生产与辅助车间及设施，或对已有的工厂进行扩建、改建。生物制药工厂工程设计一般包括总（整）体设计和局部设计。凡是设计范围涉及整个工厂的，称总体设计。如某抗生素厂的总体设计有总平面、工艺、给排水、供电、供汽（气）、暖通、土建等设计以及有关厂址选择、生产检测与控制仪表、环境保护、生产组织与劳动定员、技术经济与概算等内容。总体设计的范围包括了工厂内应该配置的一切单项工程与完整设计，一般包括总平面布置和厂内外运输、生产车间、动力设施（锅炉房、冷冻站、变电站、水泵房等）、辅助生产设施车间（仓库、动物房、质检、制水站、污水处理站）、办公楼等单项工程设计。凡是设计的范围不涉及整个工厂的全部内容，而只是其中的某些部分或某一部分，称局部设计。新建厂的设计一般属于总体设计。

计。扩建厂、改建厂的设计一般属于局部设计。

## 1.6 生物制药工厂工艺设计的主要内容

工艺设计是生物制药工厂工程设计的主要环节，工艺设计的好坏直接影响生产和技术的合理性，并且与建设费用、药品生产质量、产品成本、劳动强度等都有密切的关系。同时，工艺设计又是其他非工艺设计的依据。因此，工艺设计在生物制药工厂工程设计中占有非常重要的地位。工艺设计的主要内容如下。

- ① 确定生产工艺流程。
- ② 进行物料计算。
- ③ 工艺设备选型和计算。
- ④ 车间工艺设备布置。
- ⑤ 确定劳动定员及生产班制。
- ⑥ 车间水、电、汽（气）、冷公用工程用量的估算。
- ⑦ 管路计算和设计。
- ⑧ 设计说明书的编写。
- ⑨ 概预算的编写。
- ⑩ 非工艺项目的设计。

此外，还必须向其他专业提出下列要求。

- ① 工艺流程、车间布置对总平面布置相对位置的要求。
- ② 工艺对土建、暖通、自控等非工艺专业设计的要求。
- ③ 车间水、电、汽（气）、冷用量及负荷要求。
- ④ 工艺用水的水质要求。
- ⑤ 对排水性质、流量及废水处理的要求。

通过工艺设计，应使生物制药工厂在工艺技术、设备布置和选型、劳动组织等方面能保证设计项目投产后正常生产、经济适用，符合 GMP，并在产品的数量和质量上达到设计要求。

## 1.7 生物制药工厂工艺设计的基本过程

我国基本建设管理规定现行的设计体制是 20 世纪 50 年代初期仿照前苏联模式建立起来的传统设计体制。根据规定，对大、中型生物制药工厂建设项目，生物制药工厂工艺设计一般分为初步设计、施工图设计两个阶段；对于技术复杂或缺乏设计经验的重大项目，经主管部门和业主确定，可在施工图设计之前，增加技术设计阶段。小型项目中，技术简单的，在简化的初步设计（亦称方案设计）确定后，就可以开展施工图设计。

按国际通用的设计程序，设计基本过程包括工艺包设计（基础设计）和工程设计两个阶段。

工艺包设计（基础设计）通常是由专利商或具有工艺技术的工程公司的工艺专业主导来承担，提供工程公司作为工程设计的依据。

工程设计通常又划为工艺设计、基础工程设计和详细工程设计三部分。工艺设计由工程公司的工艺专业将专利商文件转化为工程公司设计文件，发表给有关专业开展工程设计，并提供用户审查，主导专业是工艺；基础工程设计为详细工程设计提供全部资料，为设备、材



料采购提出请购文件，主导专业是工艺系统和管道专业；详细工程设计提供施工所需的所有详细图纸和文件，作为施工及材料补充订货的依据，主导专业是工艺系统和管道专业。

## 1.8 生物制药工厂工艺设计的要求

① 随着科学技术的发展，生物制药工厂已逐步实现现代化生产，在产品结构、工艺技术、生产装置、基础理论研究等方面都有较大的突破。因此，在进行生物制药工厂工艺设计时，应反映科学技术的进步，采用先进的工艺技术和装置。

② 设计工作必须认真进行调查 research，加强技术经济的分析工作，设计的技术经济指标以达到或超过国内同类型工厂生产实际平均先进水平为宜。

③ 生物制药工厂工艺设计是系统工程，涉及相关的规范、规定等，在应用时，要给予正确的体现。尤其是要遵循可持续发展的原则，严格执行《药品生产质量管理规范》和标准工艺操作规程来指导设计。

④ 生物制药工厂工艺设计要求设计人员应具备一定的工程（或工厂）实践经验和理论知识，要经常深入生产现场，不断总结提高，绝不能拿设计做试验，不成熟的技术不能用于设计，以免给建设单位或业主带来重大经济损失。

⑤ 生物制药工厂厂房应尽量做到造型简单、简洁，兼顾美观大方。生物制药工厂厂房应首先做到满足生产工艺，否则会给工艺设计等专业带来极大的困难或不合理。

## 1.9 课程目的和学习方法

生物制药工厂工艺设计是一门综合性的技术，是经济与工程相结合而且实践性很强的一门课程，设置这门课程的目的是培养学生具备生物制药工厂工艺设计的能力，结合毕业实习或毕业设计，把所学的基础知识、专业知识进行综合运用，使学生能适应应用型人才市场的需求，并具有较强的竞争力。本课程将对设计过程进行理论联系实际地分析和讨论，通过学习，了解生物制药工厂工艺设计的基本知识，掌握生物制药工厂工艺设计的内容、方法和步骤，熟悉工艺设计与其他专业设计之间的关系，逐步达到能独立完成生物制药工厂、车间的设计任务。因生物制药工厂工艺设计涉及的范围较广，本课程无法面面俱到，希望读者在学习过程中多看有关工程制图、化工设计、制药工程设计、化工单元操作及设备、发酵工程和设备等方面的参考书，特别是化工工艺设计手册，必要时，可以到医药设计单位和制药工厂实习，以便把本课程学好。