

国家骨干院校建设成果

制药设备运行与维护

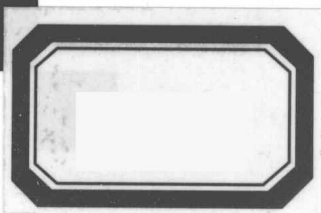
主 编：谢 敏
副主编：赵 斌 陈 念

ZHIYAO SHEBEI YUNXING
YU WEIHU

生 物 制 药 技 术 丛 书

 广东高等教育出版社
Guangdong Higher Education Press





国家骨干院校建设成果
生物制药技术丛书

制药设备运行与维护

主 编：谢 敏

副 主 编：赵 斌 陈 念

编写人员（按姓氏笔画排序）：

刘 敬（中山火炬职业技术学院）

李小玉（中山火炬职业技术学院）

吴 旂（中山火炬职业技术学院）

何 明（广州中大医疗器械有限公司）

何庆祥〔安士制药（中山）有限公司〕

谷雪贤（中山火炬职业技术学院）

张 娜（中山火炬职业技术学院）

谢彩玲（中山火炬职业技术学院）

主 要 内 容

本书以药物制剂高级工在“制药设备使用与维护职业能力模块”方面应具有的职业能力为核心,以培养生物制药技术专业高职学生能掌握制药设备的生产操作技能,在药品生产企业中,能根据生产正确选用设备,掌握设备的正确操作和常规的维护保养方法,能有效地完成制药行业生产岗位上相应的工作任务为教学目标。

本书内容以具体的药品生产过程为背景,设置6个学习项目,分别是制药生产过程单元设备、制水设备、原料药的生产设备、药物粉碎筛分混合设备、制剂成型设备、药用包装设备。每个项目下设置若干个工作任务,每个工作任务(项目)以某一个具体的药物(品)生产工作过程为背景,围绕完成该药物生产所需要的设备开展学习,设备应用目标明确。

本书主要作为高等职业院校、高等专科学校、成人高校生物制药技术及相关专业教材,也可作为从事制药与制剂生产工程技术人员参考书。

图书在版编目(CIP)数据

制药设备运行与维护/谢敏主编. —广州:广东高等教育出版社, 2015. 2

(生物制药技术丛书)

ISBN 978 - 7 - 5361 - 5251 - 9

I. ①制… II. ①谢… III. ①制药工业 - 化工设备 - 运行 ②制药工业 - 化工设备 - 维修 IV. ①TQ460. 3

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2014) 第 271252 号

责任编辑 钱 丹

责任校对 伍 仁

封面设计 阿 丁

出版发行 广东高等教育出版社

地址:广州市天河区林和西横路

邮政编码:510500 电话:(020)87551597

<http://www.gdgjs.com.cn>

印 刷 佛山市浩文彩色印刷有限公司

开 本 787 毫米×1092 毫米 1/16

印 张 17.75

字 数 421 千

版 次 2015 年 2 月第 1 版

2015 年 2 月第 1 次印刷

定 价 36.00 元

(版权所有 翻印必究)

总序

课程，始终是教育最基本、最关键、最重要的部分。离开课程，教育将一事无成。可以说，课程是实现教育架构，使教育者将自身教育理念、教学目标与教学实施连接起来的桥梁，是教育最核心的要素。

与普通教育不同，职业教育至少有两个学习地点：企业和学校。这意味着，职业教育既要关注行业、企业的需求，凸显其职业性，又要关注学校、学生的需求，凸显其教育性。因此，职业教育作为一种跨界的教育，要集成职业性与教育性这两个目标，就必然要有凸显自身规律的课程开发——跨界的课程开发的方法、途径。

一般来说，课程开发要解决两个问题：一是课程内容如何选择，二是课程内容如何排序。在这里，所谓课程内容的排序，指的是课程内容的结构化问题。例如知识，只有在结构化的情况下才能传递。从某种意义上讲，课程内容的排序甚至比课程内容的选择更具决定性的作用。但是，长期以来，我们的教育却一直没有跳出基于知识存储的课程排序，亦即学科知识结构的藩篱，从而导致学习知识旨在应用知识这一根本目标的丧失——不会应用知识何以创新知识！

近年来，借鉴世界各国职业教育改革的成功经验，特别是德国“双元制”职业教育课程开发的丰硕成果，我国在职业教育课程开发领域也进行了可喜的探索。工作过程系统化课程，这一基于知识应用结构且重在人的可持续发展的课程范式的出现，就是这一积极、有益探索的主要标志。而伴随着国家骨干高等职业院校和中等职业学校的建设进程，职业教育已在百花齐放的改革尝试中，逐步完成从单纯的“围城”式的学校教育向校企合作、工学结合的跨界合作转变。且适应这一转变的工作过程系统化课程，也在改革与实践逐渐被认可、接受，并在实施中取得了很多成果。

中山火炬职业技术学院，正是在建设国家骨干高职院校过程中，紧紧抓住课程这个核心环节，开展了近三年的“深海探珠”教师下企业活动，深入

探求各职业岗位（群）对人才职业技能的要求，掌握和了解了大量职业岗位人才能力要求的第一手珍贵资料，并结合现代教育理念和教学理论开发课程。在这一卓有成效的改革中，学院对长期以来只是基于存储知识的学科体系课程进行反思，从应用知识的角度，将“高、新、特、精”的办学理念与课程开发结合，以工作过程系统化课程开发为主线，与企业一起共同开发、建设了一批在实践应用的过程中掌握专业知识的精品课程和教材。

“中山火炬职业技术学院国家骨干院校建设成果”是以职业分析和工作分析为前提，以培养与工作紧密相关的综合职业能力的课程观为指导，按照工作过程系统化课程范式开发的一系列教材和专著，是该院教师与企业技术人员合作的成果，在教育教学的理论创新和实践创新方面，都有所突破。其主要特点在于：一是课程结构以工作过程为导向，内容以完成工作任务为目标，而工作任务的设置则来自职业工作岗位（群）的能力要求，更多地关注了知识来源的应用性；二是教学目标参照了相关行业当前的技术规范和职业资格标准，增加了相关职业的具体资料和参数，以及工作内容的规范要求，更多地关注了知识内涵的实时性；三是教学实施强调“教、学、做”一体化的教学模式，以工作任务的目标完成度或达成度进行教学考核，更多地关注了知识考核的实用性；四是教材编写的承载方式有所突破，增加了直观的图形、案例，图文并茂，提高了教材的可读性，更多地关注了知识掌握的有效性。

总之，这套教材是该院教师走出校门、深入企业、实现职业教育课程开发跨界合作的集中展示，是职业教育产教融合、校企合作、工学结合的职业教育特色的整体呈现。

百尺竿头，要更进一步。在2014年开年之际，由衷祈盼中山火炬职业技术学院能有更多的收获，更多的成果，更多的欣喜！



2014年1月15日

前言

十八届三中全会为职业教育改革指明了方向：“加快现代职业教育体系建设，深化产教融合、校企合作，培养高素质劳动者和技能型人才。”会议明确大力推动专业设置与产业需求、课程内容与职业标准、教学过程与生产过程“三对接”，在以上总纲的引领下，各地职业院校正大力推进院校重点专业建设与核心课程改革。本教材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，按照生物制药技术专业的培养目标，以就业岗位职业技能和知识需求为依据，组织教材内容。

在编写本教材时主要做如下方面的思考：

(1) 制药设备运行与维护是生物制药技术专业学习领域核心课程，培养人才对应主岗位为药物制剂工，主要体现药物制剂工在制药生产岗位上的职业能力，应具备制药设备知识、技术、能力要求，组成本课程教学的知识与技能学习的工作任务（模块）。

(2) 教学内容以工作任务方式展开教学活动，每个工作任务（项目）以某一个具体的药物（品）生产工作过程为背景，围绕完成该药物生产所需要的设备展开学习。

(3) 坚持知识够用、实用、适用为原则，以学习技能为核心，突出设备的运行与维护的实操性内容，尽量简化理论，注重知识的应用，并舍弃一切不必要的理论计算，简单易学。

(4) 尽量让内容贴近药物制剂生产的工作实际，放弃了一些企业目前已经不用的知识与技术，主要编写在用的技术，让讲授的知识技术与生产一线实际情况尽量一致。

本教材是中山火炬职业技术学院重点专业生物医药系国家骨干院校建设教材建设项目系列教材，可供高职教育生物制药专业、药物制剂技术专业、药学专业（药物制剂方向）以及相关专业选用作为教材或教学参考书，也可作为制药生产企业工程技术人员的参考资料。

全书由中山火炬职业技术学院谢敏主编并统稿，参加本书编写的有中山火炬职业技术学院赵斌、陈念、谷雪贤、吴旖、刘敬、李小玉、张娜、谢彩玲，广州中大医疗器械有限公司何明，安士制药（中山）有限公司何庆祥等。

本教材是在参考其他同类教材及有关书刊的基础上编写而成，在此表示感谢。在编写过程中得到了广东高等教育出版社、中山火炬职业技术学院、广州中大医疗器械有限公司、安士制药（中山）有限公司、中山市恒生药业有限公司的大力支持，以及中山火炬职业技术学院生物医药系同事们的帮忙，在此表示诚挚的感谢。

由于编者水平有限，书中有错漏之处，敬请批评指正，以便在今后修订中改正和提高。

编者

2014年7月

目 录

项目一 制药生产过程单元设备	1
任务一 空气净化系统及设备	1
一、生产背景	1
二、固体制剂车间 GMP 设计原则及技术要求	2
三、空气洁净度级别	4
四、固体制剂生产车间净化空调系统	7
任务二 萃取与浸出设备	12
一、生产背景	12
二、超临界萃取工艺的生产流程	13
三、同类设备知识拓展	18
任务三 蒸发器与蒸馏设备	25
一、生产背景	25
二、双效强制外循环蒸发器生产流程	25
三、双效外循环蒸发器操作规程	29
四、酒精回收塔	30
五、同类设备知识拓展	32
任务四 干燥设备	41
一、生产背景	41
二、酵母片生产过程干燥设备	41
三、同类设备知识拓展	53
项目二 制水设备	74
任务一 纯化水生产设备	74
一、生产背景	74
二、制药用水生产工艺流程	76
三、纯化水生产设备	77
四、同类设备知识拓展	82
任务二 注射用水生产设备	88
一、生产背景	88
二、注射用水生产设备	89

三、五效蒸馏水机的操作与运行	90
四、同类设备知识拓展	91
项目三 原料药的生产设备	97
任务一 发酵罐	97
一、生产背景	97
二、培养基灭菌设备	98
三、发酵用压缩空气预处理及除菌设备	105
四、发酵罐	111
任务二 动植物细胞培养设备	118
一、生产背景	118
二、动物细胞培养设备	118
三、植物细胞培养设备	123
项目四 药物粉碎筛分混合设备	126
任务一 药物粉碎设备	126
一、生产背景	126
二、生产冰硼散的粉碎设备	127
三、粉碎设备的运行和养护	131
四、同类设备知识拓展	132
任务二 药物筛分与混合设备	137
一、生产背景	137
二、筛分设备	138
三、混合设备	141
四、槽型混合机运行与维护	143
项目五 制剂成型设备	145
任务一 片剂生产设备	145
一、生产背景	145
二、制粒设备	146
三、压片设备	149
四、包衣设备	153
五、压片机的运行与维护	157
任务二 胶囊剂生产设备	161
一、生产背景	161
二、硬胶囊生产设备	162

三、软胶囊生产设备	168
四、NJP 系列全自动胶囊充填机验证	171
任务三 口服液生产设备	191
一、生产背景	191
二、口服液生产设备	192
三、口服液灌封机运行与维护	196
任务四 丸剂生产设备	207
一、生产背景	207
二、丸剂塑制法生产设备	207
三、丸剂滴制法生产设备	211
四、丸剂的泛制设备	212
任务五 水针剂生产设备	214
一、生产背景	214
二、安瓿洗涤设备	214
三、安瓿干燥灭菌设备	217
四、安瓿灌封机	219
五、安瓿洗烘灌封联动生产线	222
六、灭菌检漏设备	223
七、灯检设备	224
八、安瓿生产设备运行与维护	226
九、输液剂生产设备	230
任务六 粉针剂生产设备	239
一、生产背景	239
二、西林瓶洗瓶机	240
三、西林瓶烘干设备	242
四、粉针剂分装设备	243
五、粉针剂轧盖设备	246
六、粉针剂分装机运行与维护	246
项目六 药用包装设备	250
任务一 铝塑泡罩包装机	250
一、生产背景	250
二、铝塑泡罩包装机	250
三、DPP-250 铝塑包装机标准操作规程	257

任务二 制袋包装机	260
一、生产背景	260
二、自动制袋装填包装机	260
任务三 瓶包装机	265
一、生产背景	265
二、瓶装设备	266
任务四 安瓿包装机	270
一、生产背景	270
二、开盒机	270
三、印字机	271
四、贴签机	272
参考文献	274

项目一

制药生产过程单元设备

任务一 空气净化系统及设备

学习目标

◆ 学习目的

通过学习净化空调设备和洁净厂房设计、洁净室平面布置的知识,为今后从事药品生产,在净化空调设备岗位工作奠定职业基础。

◆ 知识要求

1. 掌握空气洁净度级别、洁净室特点和分类。
2. 熟悉净化空调系统的分类、空气过滤器、洁净工作台和层流罩。
3. 了解制药洁净车间布置、净化空调系统的特征与划分原则。

◆ 能力要求

1. 看懂制药厂生产厂房的净化设计图和净化空调的运行生产过程。
2. 学会净化空调设备的开机、关机、日常维护、各级净化过滤器的清洗、简单故障的排除等。
3. 学会空调机组的操作与维护技术。

一、生产背景

固体制剂生产车间的环境可划分为一般生产区、控制区和洁净区。一般生产区是指无洁净度要求的生产区域及辅助区域等;控制区是指虽非洁净区,但对洁净度或菌落数有一定要求的生产区域及辅助区域;洁净区是指有较高洁净度或菌落数要求的生产区域。图1-1-1是固体制剂生产工艺流程框图。

图1-1-2是片剂生产车间工艺布置平面图。固体制剂包括片剂、胶囊剂和颗粒剂,其前处理是相同的。合格原辅料经物理净化处理后由气闸进入物料存放间经称量、粉碎、筛分、配料、混合、制粒、整理、总混。在总混后,可分为三种不同的处理方式。做片剂则经压片、包衣、内包装、外包装等工序,经检测合格后入库;做胶囊剂则将总混后物料去胶囊填充,经抛光处理后去内外包装;做颗粒剂则是将总混后物料直接去颗粒包装,进入外包程序。片剂和颗粒剂的内包形式有铝塑包装、铝铝包装、瓶包等形式。

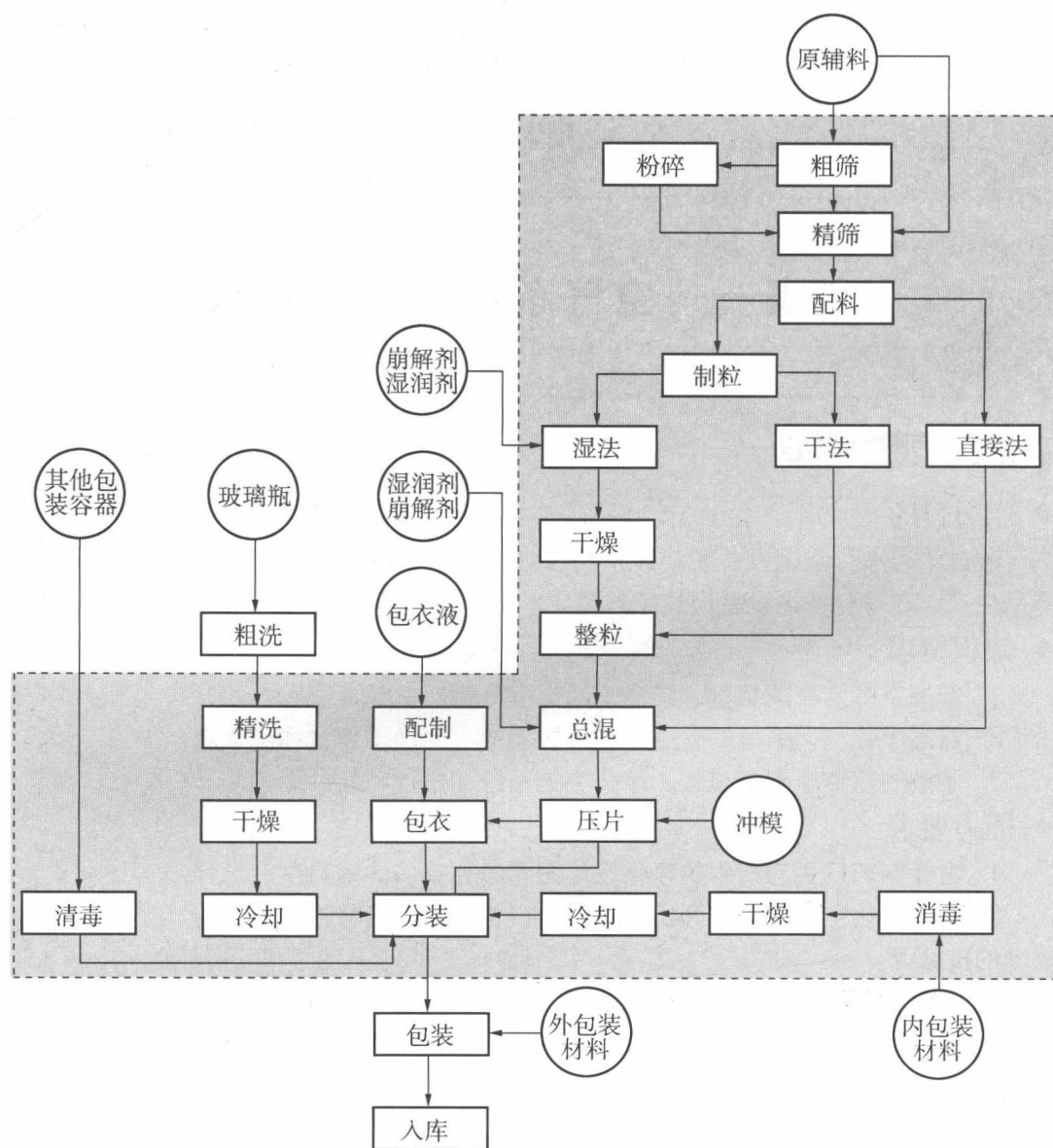


图 1-1-1 固体制剂生产工艺流程图

二、固体制剂车间 GMP 设计原则及技术要求

固体制剂车间设计中的工艺设计直接关系到药品生产企业的 GMP（药品生产质量管理规范）验证和认证，所以按 GMP 规范进行合理布置时，应遵循以下设计原则和技术要求：

（1）固体制剂车间设计的依据是《药品生产质量管理规范》（2010 年修订）及其附录、《洁净厂房设计规范》（GB 50073—2001）和国家关于建筑、消防、环保、能源等方面的规范。

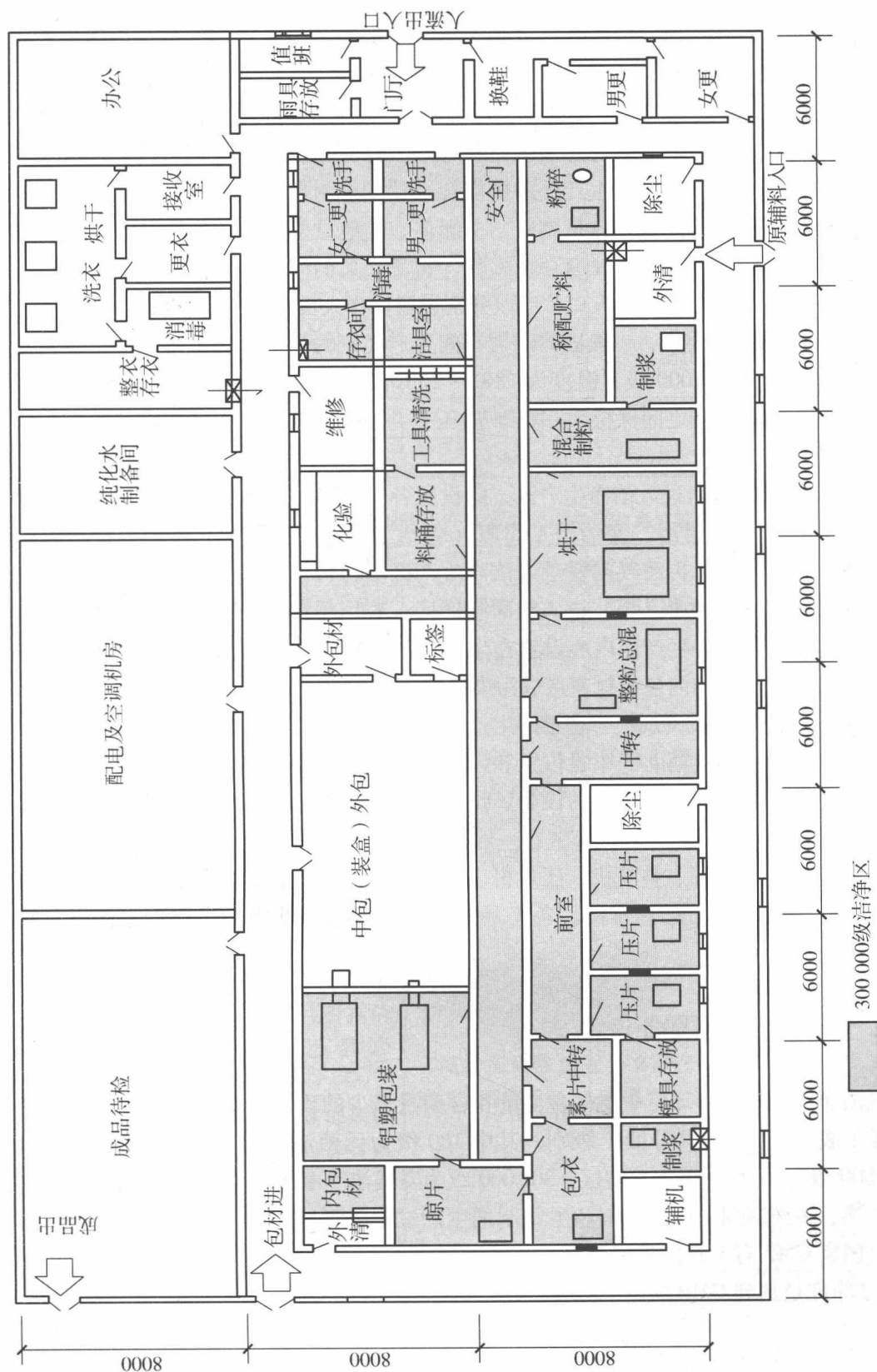


图 1-1-2 片剂生产车间工艺布置平面图

(2) 固体制剂车间在厂区中布置应合理, 应使车间人流、物流出入口尽量与厂区人流、物流道路相吻合, 交通运输方便。由于固体制剂发尘量较大, 其在总图中的位置应不影响大输液车间等洁净级别较高的生产车间。

(3) 车间平面布置在满足生产工艺、GMP、安全、防火等方面的有关标准和规范条件下, 尽可能做到人流、物流分开, 工艺路线通顺, 物流路线短捷、不返流。从目前国内制药装备水平来看, 固体制剂生产还不可能全部达到全封闭、全机械化、全管道化输送, 物料运送离不开人的搬运。大量物料、中间体、内包材的搬运、传递是人工操作完成的, 即人带着物料走, 所以往往会存在人流、物流交叉的问题, 但应坚持进入洁净区的操作人员和物料不能合用一个入口, 应该分别设置操作人员和物料出入口。

(4) 若无特殊工艺要求, 一般固体制剂车间生产类别为丙类, 耐火等级为二级。车间空气洁净度等级为 300 000 级, 温度为 $18^{\circ}\text{C} \sim 26^{\circ}\text{C}$, 相对湿度为 45% ~ 65%。车间设紫外灯, 级别不同的区域之间保持 5 ~ 10 Pa 的压差并设测压装置。车间内设置火灾报警系统及应急照明设施。

(5) 操作人员和物料进入洁净生产区, 应设置各自的净化用室或采取相应的净化措施。如操作人员可经过淋浴、穿洁净工作服 (包括工作帽、工作鞋、手套、口罩等)、风淋、洗手、手消毒等, 再经气闸室进入洁净生产区。物料可经脱外包、外表清洁、消毒等, 再经缓冲室或传递窗 (柜) 进入洁净生产区。若用缓冲间, 则缓冲间应是双门连锁, 空调送洁净风。洁净生产区内应设置在生产过程中产生的容易污染环境的废弃物专用出口, 避免对原辅料和内包装材料造成污染。

(6) 要根据生产和投资规模合理选用生产工艺设备, 提高产品质量和生产效率。设备布置应便于生产操作, 辅助区布置位置和大小应适宜。为避免外来因素对药品产生污染, 洁净生产区只设置与生产有关的设备、设施和物料存放间。空压站、除尘间、空调系统、配电等公用辅助设施, 均应布置在一般生产区。

(7) 粉碎机、振荡筛、整粒机、压片机、混合制粒机需设置除尘装置。热风循环烘箱、高效包衣机的配液需排热排湿。各工具清洗间的墙壁、地面、吊顶要求防霉且耐清洗。

三、空气洁净度级别

空气洁净度是指洁净环境中空气含尘量和含菌量多少的程度, GMP 定义的空气洁净度级别参见表 1-1-1, 共分四个级别, 其中 100 级为无菌洁净区, 10 000 级称为洁净区, 100 000 级、300 000 级为控制区, 300 000 级为空气洁净度最低级别。

原料药、中药制剂、西药制剂和生物制剂生产过程的不同工序对洁净度有不同的要求, 应以国家 GMP 有关具体规定为准, 各种制药生产环境与洁净度对应要求见表 1-1-2。空气洁净度是达到 GMP 的一个必要条件。

表 1-1-1 洁净区空气洁净度级别表

空气洁净度等级	含尘浓度		含菌浓度	
	尘粒粒径/ μm	尘粒数量 /(个/ m^3)	沉降菌/个 ($\phi 9\text{ cm}$ 碟 0.5 h)	浮游菌 /(个/ m^3)
100 级	≥ 0.5	$\leq 3\,500$	≤ 1	≤ 5
	≥ 5	0		
10 000 级	≥ 0.5	$\leq 350\,000$	≤ 3	≤ 100
	≥ 5	$\leq 2\,000$		
100 000 级	≥ 0.5	$\leq 3\,500\,000$	≤ 10	≤ 500
	≥ 5	$\leq 2\,000$		
大于 100 000 级 (相当于 300 000 级)	≥ 0.5	$\leq 3\,500\,000$		
	≥ 5	$\leq 2\,000$		

表 1-1-2 制药生产环境与对应空气洁净度等级

药品分类		空气洁净度等级			
		100 级	10 000 级	100 000 级	300 000 级
无菌药品	最终灭菌药品	大容量注射剂 ($\geq 50\text{ mL}$) 灌装 (背景为 10 000 级)	(1) 注射液稀配、滤过; (2) 小容量注射剂的灌装; (3) 直接接触药品的包装材料的最终处理	注射剂浓配或采用密闭系统的稀配	
	非最终灭菌药品	(1) 灌装前不需除菌滤过的药液配制; (2) 注射剂的灌装、分装和压塞; (3) 直接接触药品的包装材料最终处理后的暴露环境(或背景为 10 000 级)	灌装前需除菌滤过的药液配制	(1) 压盖; (2) 直接接触药品的包装材料最后一次清洗	
	其他无菌药品		供角膜创伤或手术用滴眼剂的配制和灌装		

续上表

药品分类		空气洁净度等级			
		100 级	10 000 级	100 000 级	300 000 级
非无菌药品				(1) 非最终灭菌口服液体药品的暴露工序; (2) 深部组织创伤外用药物; (3) 眼用药品的暴露工序; (4) 除直肠用药外的腔道用药的暴露工序; (5) 直接接触以上药品的包装材料最终处理的暴露工序	(1) 最终灭菌口服液体药品的暴露工序; (2) 口服固体药品的暴露工序; (3) 表皮外用药品暴露工序; (4) 直肠用药的暴露工序; (5) 直接接触以上药品的包装材料最终处理的暴露工序
原料药	无菌原料药	精制、干燥、包装的暴露环境(背景为 10 000 级) ^①			
	非无菌原料药				精制、干燥、包装的暴露环境
生物制品	灌装前不经除菌过滤的制品	配制、合并、灌装、冻干、加塞,添加稳定剂、佐剂、灭活剂等 ^①			
	灌装前经除菌过滤的制品	灌装 ^①	配制、合并、精制,添加稳定剂、佐剂、灭活剂,除菌过滤、超滤等		

续上表

药品分类		空气洁净度等级			
		100 级	10 000 级	100 000 级	300 000 级
生物制品	原材料处理				(1) 原料血浆合并; (2) 非低温提取; (3) 分装前巴氏消毒; (4) 压盖; (5) 最终容器清洗等
	口服制剂			发酵、培养密闭系统(暴露部分需无菌操作)	
	酶联免疫吸附试剂			包装、配液、分装、干燥	
	体外免疫试剂			生产环境	
	深部组织和大面积体表创伤用制品			配制、灌装	

① 该工序的操作室为无菌洁净室。

四、固体制剂生产车间净化空调系统

目前制药企业大部分采用的是集中式净化空调系统，空气净化工艺流程分为三级过滤：第一级为初效过滤，第二级为中效过滤，第三级为亚高效或高效过滤。在空气净化过程中常按以下原则进行组合：

300 000 级洁净度：采用初效过滤和中效过滤两级过滤即可达到要求。

100 000 级洁净度：采用初效过滤、中效过滤和亚高效过滤三级过滤系统。

100 级洁净度：采用初效过滤、中效过滤和高效过滤三级过滤系统。

净化空调流程的一般过程是，新风经初效空气过滤器过滤后与回风混合，再经冷却、加热、加湿、除湿等一系列处理，然后经过中效空气过滤器，最后经高效空气过滤器到达送风口，将一定洁净度的空气送到洁净室。

固体制剂生产根据 GMP 按 300 000 级洁净度设置。

固体制剂生产洁净车间（300 000 级和 100 000 级洁净车间）采用以下空气净化工艺流程：