



普通高等教育“十一五”国家级规划教材

高等学校制药工程专业系列教材

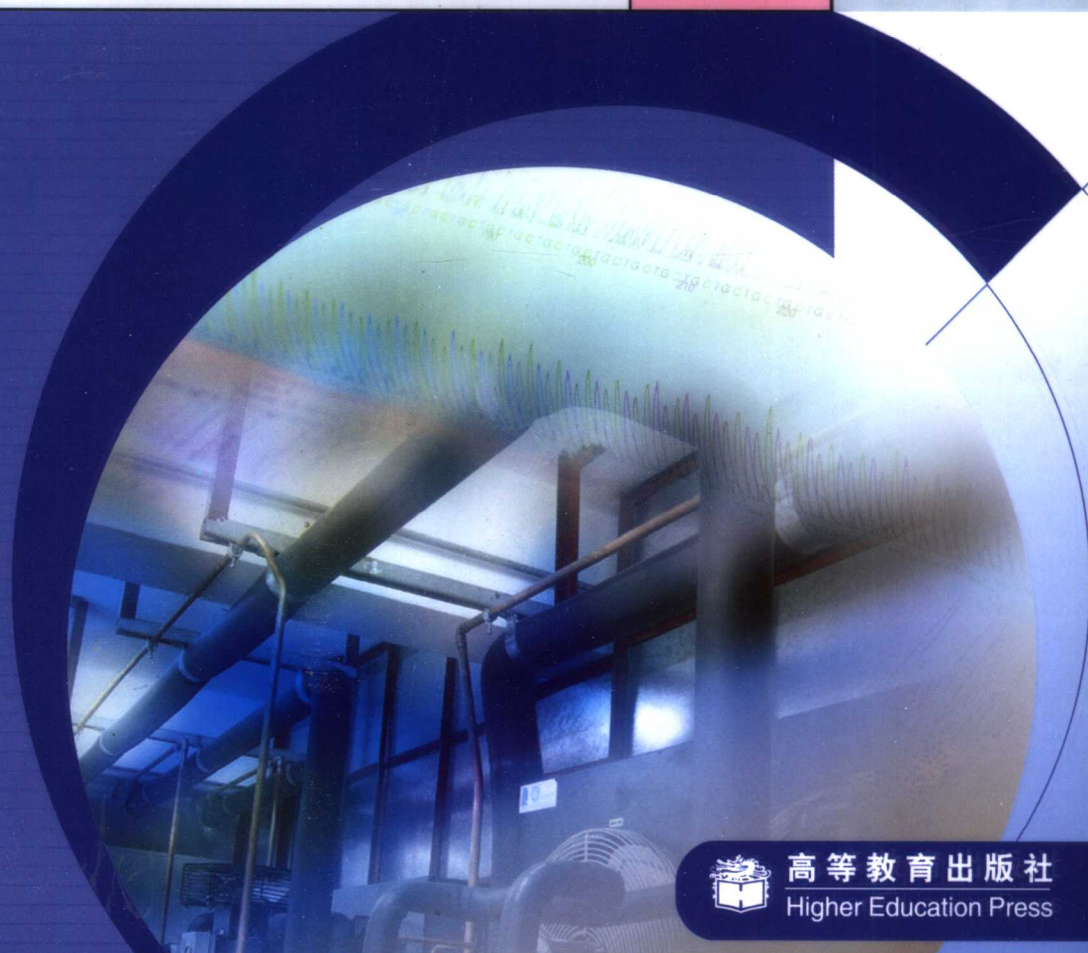
制药工程原理与设备

Pharmaceutical Engineering

Principle and Equipment

□ 姚日生 主 编

□ 梁世中 副主编



高等教育出版社
Higher Education Press

普通高等教育“十一五”国家级规划教材
高等学校制药工程专业系列教材

制药工程原理与设备

Pharmaceutical Engineering
Principle and Equipment

姚日生 主 编

梁世中 副主编



高等教育出版社
Higher Education Press

内容提要

本书为普通高等教育“十一五”国家级规划教材,也是教育部制药工程专业教学指导分委员会组织编写的制药工程专业系列教材之一。

全书共设七章,分别为绪论、制药反应工程基础与设备、分离工程基础与设备、制剂工程原理、GMP设计、制药公用系统工程以及制药工程与工艺设计。为了便于学生学习本课程,加深对工程原理的理解,本书每章都给出了一定量的思考与练习题,并列出了主要的参考文献。

本书可作为高等学校制药工程专业本科生教材,也可供相关专业学生选用及相关工程技术人员参考。

图书在版编目(CIP)数据

制药工程原理与设备 / 姚日生主编. —北京:高等教育出版社,2007.1

ISBN 978-7-04-020207-6

I. 制... II. 姚... 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(2006)第 147298 号

策划编辑 翟 怡 责任编辑 翟 怡 封面设计 王凌波 责任绘图 尹文军
版式设计 陆瑞红 责任校对 杨雪莲 责任印刷 朱学忠

出版发行 高等教育出版社
社 址 北京市西城区德外大街 4 号
邮政编码 100011
总 机 010-58581000

经 销 蓝色畅想图书发行有限公司
印 刷 煤炭工业出版社印刷厂

开 本 787×1092 1/16
印 张 18.5
字 数 450 000

购书热线 010-58581118
免费咨询 800-810-0598
网 址 <http://www.hep.edu.cn>
<http://www.hep.com.cn>
网上订购 <http://www.landaco.com>
<http://www.landaco.com.cn>
畅想教育 <http://www.widedu.com>

版 次 2007 年 1 月第 1 版
印 次 2007 年 1 月第 1 次印刷
定 价 19.60 元

本书如有缺页、倒页、脱页等质量问题,请到所购图书销售部门联系调换。

版权所有 侵权必究

物料号 20207-00

前 言

我国制药工程专业于1998年被列入教育部普通高等学校本科专业目录,目前,已有近180所高校开办此专业。各校制药工程专业依托的背景不尽相同,专业知识体系以及课程设置的差异较大。但基本目标都是主要着眼于培养解决药品生产过程中的工程技术问题和实施“药品生产质量管理规范”(GMP)、实现药品的规模化生产与管理的高级工程技术人员。从专业面讲,制药工程是一个宽口径专业,它涉及化学制药过程、生物/微生物制药过程、中药制药过程和药物制剂工程。

由于制药工程专业的建设历史较短,尚缺少制药工程基本原理方面的教材。为了使学生较全面地掌握制药工程基础知识,我们根据制药工业发展现状与趋势,结合合肥工业大学、华南理工大学、天津大学和安徽中医学院等高校在制药工程专业的多年教学实践,组织了《制药工程原理与设备》教材的编写。本教材是教育部制药工程专业教学指导分委员会推荐的制药工程专业系列教材之一,并被列为普通高等教育“十一五”国家级规划教材。它是一本融原料药和药剂制造工程原理及其关键设备于一体的全新教材,强调基本原理和关键设备,符合专业基础课的知识构架要求,为“制药工艺学”和“制剂工程”等课程的学习提供工程技术基础和生产工艺过程设备等方面的知识。教材围绕制药关键过程和设备,集成工程技术原理和工程设计方法等专业知识共性构筑教材体系。力求做到既能够满足由传统的化学制药专业、生物制药专业和中药制药专业以及药剂学专业演变来的各具特色的制药工程专业的教学要求,又能满足培养厚基础、宽口径专业人才的大制药工程专业知识构建所需。因此,业务培养目标和教学计划不同的制药工程专业,可以按照自身的课程体系和课程教学大纲,从各章节选取相应的知识点和内容进行组合而构成教学内容,其余部分可供教学参考或感兴趣的学生自学。全书共设七章,前四章突出制药关键过程的工程原理和设备,阐述了制药工业生产中的化学及生物反应过程、药物分离过程和包括粉体在内的流体流动等的普遍规律,结合对通用设备的结构形式以及工作原理的介绍,讨论了药品质量与过程工程因素的关系,阐述了应用反应以及提取工程原理进行关键设备的放大与设计的方法;后三章介绍GMP理念和可验证的设计原则、制药公用工程与设备、制药过程废弃物处理技术与环境保护等方面的知识,阐述制药工艺工程设计方法。因此,本书也可作为相关工程技术人员的参考资料。

在第一章绪论中,共设有三节。第一节药物与制药工程,阐述药物的定义、分类、制备和生产方法,论述药物生产的基本过程及其特殊性,介绍制药工程学科范畴与研究方法,诠释制药工程及其技术类型。第二节制药设备的分类与设计方法,按照用途对制药设备进行分类,从药品及其生产对设备的要求出发,介绍设备的设计原则和基本方法,阐述设备的结构与材质选定的原则。第三节制药过程设计概论,结合洋葱模型介绍制药过程工业的设计程序和基本内容。通过本章节的教学,使学生了解制药工程原理与设备所涉及的内容、任务及其与制药工程的关系,并掌握学习本课程的基本方法。

第二章的内容涉及原料药的合成反应工程与设备,分别为:第一节药物化学合成反应工程基

础、第二节生物反应工程基础、第三节生物反应设备和第四节生物反应器的设计与放大。从化学反应动力学出发,结合反应器的结构和操作方式对化学反应及其工艺影响的分析,阐述化学理想反应器计算的基本原理;通过对影响搅拌器功率因素的分析,引入特征数,建立特征数关联的计算搅拌器功率的数学模型;并用适当的篇幅简单介绍了化学反应器的材质及其耐腐蚀性能。为了便于对生化反应过程有较全面的了解,在描述微生物发酵和酶促反应的动力学及其模型等工程原理的同时,对生物培养基的配制与灭菌的基本操作作了一些介绍;重点介绍生物发酵罐及发酵过程相关设备,并以发酵罐为例阐述搅拌釜式反应器的设计与放大方法。教学目的是使学生了解制药关键过程,熟悉理想反应器计算的基本原理,初步掌握搅拌器功率的计算和生化反应器的放大设计方法。

第三章分离工程基础与设备,共用五节内容论述药物生产和研发制备用分离方法及工程原理。结合中药现代化与提取分离工程技术,阐述固-液萃取原理与过程和 Fick 扩散定律,并介绍了过滤与离心分离、蒸发浓缩、结晶分离、膜分离和手性分离等方法。要求学生进一步熟悉萃取过程原理与 Fick 扩散定律;掌握单级、多级平衡浸出过程的设计原理和提取设备有效容积的计算方法,了解过滤与离心分离、蒸发浓缩、结晶分离、膜分离和手性分离等方法及其在制药过程中的应用。

对第四章的内容安排来说,既不是制剂工艺技术,也不是制剂设备工作原理,而是制剂关键过程的工程原理与设备——制剂过程的流体与流动。本章内容包括第一节药物制剂关键过程、第二节粉体的流动与混合、第三节流体的流动与混合以及第四节药品的冻干过程。从药剂类型以及质量稳定性的相关因素分析中得出药物制剂的关键过程在于物料的流动与混合,介绍混合设备及其工作原理,讨论粉体以及液体流体的流动与混合行为,阐述流体的流动与混合模型以及颗粒化过程机制;并根据冻干过程原理,讨论影响药品冻干过程及质量的工程因素。本章重点讲解的是固体制剂的粉体流体混合及颗粒化过程原理,使学生熟悉药品质量与制药过程的关系,初步学会利用工程原理控制药品质量的方法。

在第五章 GMP 设计的内容中,共设有四节。第一节 GMP 与车间设计,诠释 GMP 概念并阐述 GMP 理念,指出 GMP 对药品生产的硬件条件的要求,介绍制药车间设计的项目和要求。然后,按照药物的转运阶段论述制药车间设计的 GMP 原则,并介绍设计要点;包括:第二节原料药生产车间 GMP 设计要点,第三节制剂车间 GMP 设计。另外,第四节设备与 GMP,其内容讨论的是如何使得设备设计符合 GMP 原则。要学生掌握制药车间设计的 GMP 原则,初步熟悉药品生产验证对车间设计的基本要求。

第六章制药公用系统工程,着力介绍工业建筑与制药安全防火、制药公用工程和纯水生产、自动控制与设计条件以及制药过程的三废处理方法和技术。本章内容虽不是工程原理,但却是形成完整制药工程设计所必须具备的基本知识。第一节制药工业建筑与安全防火,介绍工业建筑的基本概念,并结合药品生产所需的洁净环境简述制药车间的设计条件以及安全防火技术条件。第二节公用工程,介绍为保证合成、发酵代谢和萃取分离制造原料药以及药物制剂生产系统正常运行所必需的辅助系统,着力论述实现符合 GMP 要求的环境和技术条件;内容包括给排水、供气和供热、强电和弱电、制冷以及通风和采暖等系统的功能作用与模式。将制药用水供应系统单独列为第三节,是基于注射用水及灭菌注射用水等制药用水的特殊性,本节主要介绍了纯水生产系统及工艺过程。第四节自动控制与设计条件,简单论述了自动控制的重要性,主要介绍

药物生产操作控制的基本方法以及设计条件和注意事项。第五节废弃物处理,介绍制药过程的气体废弃物、液体废弃物和固体废弃物的形成与利用和破坏相结合的处理技术和工艺流程。要求学生了解制药过程所及公用工程及其设计条件,熟悉保障药品正常生产的公用系统及主要技术。

最后一章的核心是制药工程与工艺设计的方法,本章内容是前面六章所述知识的综合应用,由四节内容组成。第一节制药工程总体设计,阐述总体设计的目标和任务,介绍总体设计思路和程序。第二节药物生产工艺设计,包括原料药生产工艺设计和药剂生产工艺设计,介绍了工艺设计的原则、方法和程序以及设计的内容和深度,并通过相关设计图纸进行说明。第三节工艺配管与设备安装设计,主要讲述工艺管道及仪表流程图的设计与要求,给出符合 GMP 的设备安装设计条件。第四节药厂厂区布置,介绍药品生产企业厂区布置或称总平面布置方法原则以及设计依据。在教学过程中培养学生的全局观念,让学生了解过程工业设计模型和原料药生产工艺流程设计的内容,掌握原料药生产工艺工程设计的基本程序和方法。

为了便于本专业的学生学习本课程,加深对工程原理的理解,初步掌握设计方法,并帮助学生进一步了解有关背景知识以及技术,本教材的每一章后都给出了一定量的思考与练习题,并列出了主要的参考文献。

本教材由合肥工业大学的姚日生、张洪斌、邓胜松和汪兴强,华南理工大学的梁世中和朱明军以及天津大学的白鹏共同编写完成。第一章绪论(姚日生),第二章制药反应工程基础与设备(梁世中、朱明军),第三章分离工程基础与设备(朱明军、梁世中),第四章制剂工程原理(姚日生、邓胜松),第五章 GMP 设计(张洪斌),第六章制药公用系统工程(白鹏、姚日生、汪兴强),第七章制药工程与工艺设计(邓胜松、姚日生)。

教材编写过程中,华南理工大学生物与食品学院宗敏华教授给予了大力协助。中国药学会制药工程专业委员会副主任、教育部制药工程专业教学指导分委员会副主任委员朱世斌教授仔细审阅过本教材全部章节的书稿,提出了许多宝贵的修改意见。安徽省医药工业设计院陈效勤高级工程师对本书中的设计图纸、图例和术语进行了校核。在此向他们以及为本教材奉献素材的同仁们表示深深的谢意!并感谢参与书稿部分文字和图表加工处理工作的研究生孙敏、贾冬梅和刘鹏举等。

鉴于编者的水平有限,教材的不足和缺陷乃至错误在所难免,恳请各位同学、教师以及专家学者批评指正,以便今后修改完善。

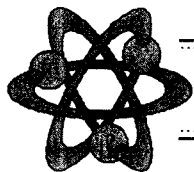
编 者

2006 年 6 月于合肥

目 录

第 1 章 绪论	1	3.1 萃取分离	84
1.1 药物与制药工程	1	3.1.1 液-液萃取	84
1.2 制药设备的分类与设计方法	3	3.1.2 液-固萃取	87
1.2.1 制药设备的分类	3	3.1.3 超临界萃取	100
1.2.2 制药设备的设计	4	3.1.4 新型萃取技术	105
1.3 制药过程设计概论	9	3.2 结晶分离	112
思考与练习	11	3.2.1 结晶分离基本原理	112
参考文献	12	3.2.2 结晶分离技术	114
第 2 章 制药反应工程基础与设备	13	3.2.3 结晶分离设备	116
2.1 药物化学合成反应工程基础	13	3.3 膜分离	117
2.1.1 药物化学合成工业的特点	13	3.3.1 膜分离基本原理	117
2.1.2 均相化学反应动力学	14	3.3.2 膜的性能与应用	118
2.1.3 分批操作及釜式反应器	21	3.3.3 膜组件(membrane module)	123
2.1.4 常用设备材料	39	3.3.4 膜过滤技术	125
2.2 生物反应工程基础	48	3.4 过滤与离心分离	133
2.2.1 培养基的制备与灭菌	49	3.4.1 过滤	133
2.2.2 微生物发酵基本理论	53	3.4.2 离心分离	134
2.2.3 酶催化基本理论	57	3.5 手性分离	142
2.2.4 空气净化除菌	60	3.5.1 手性及手性分子	142
2.3 生物反应设备	69	3.5.2 手性分离技术	143
2.3.1 机械搅拌式发酵罐	69	思考与练习	145
2.3.2 气升式发酵罐	70	参考文献	146
2.3.3 固态发酵系统	71	第 4 章 制剂工程原理	147
2.3.4 生物反应器的检测及控制	72	4.1 药物制剂关键过程	147
2.4 生物反应器的设计与放大	76	4.2 粉体的流动与混合	148
2.4.1 生物反应器放大的基本理论	77	4.2.1 粉体及其流动	148
2.4.2 生物反应器放大的准则和方法	77	4.2.2 粉体的混合原理与过程	151
2.4.3 机械搅拌式发酵罐的放大	79	4.2.3 混合设备的结构与性能	158
思考与练习	82	4.2.4 粉体的颗粒化过程与设备	166
参考文献	83	4.3 流体的流动与混合	174
第 3 章 分离工程基础与设备	84	4.3.1 流体的分类	174

4.3.2 非牛顿流体的流变行为	174	6.2.2 供热和供气	215
4.3.3 流体的流动与混合	177	6.2.3 供配电	217
4.3.4 漩涡的产生与消除	179	6.2.4 冷冻	223
4.4 药品的冻干过程	180	6.2.5 采暖通风	224
4.4.1 冷冻干燥原理	181	6.3 制药用水供应系统	235
4.4.2 冷冻干燥过程	182	6.3.1 制药用水	235
思考与练习	184	6.3.2 注射用蒸馏水供应系统	236
参考文献	185	6.4 自动控制与设计条件	238
第5章 GMP 设计	187	6.4.1 自动控制技术方案	238
5.1 GMP 与车间设计	187	6.4.2 设计条件	240
5.1.1 GMP 对制药生产硬件的要求	187	6.5 废弃物处理	241
5.1.2 GMP 与制药车间设计	189	6.5.1 制药工业废气处理	241
5.2 原料药生产车间 GMP 设计要点	191	6.5.2 制药工业废水处理	249
5.2.1 原料药生产车间工艺设计概述	191	6.5.3 固体废弃物处理	252
5.2.2 化学制药生产车间 GMP 设计 要点	192	思考与练习	253
5.2.3 中药提取车间 GMP 设计要点	192	参考文献	253
5.3 制剂车间 GMP 设计	193	第7章 制药工程与工艺设计	255
5.3.1 口服固体制剂车间 GMP 设计	193	7.1 制药工程总体设计	255
5.3.2 注射剂车间 GMP 设计	196	7.1.1 设计目标	255
5.4 设备与 GMP	199	7.1.2 总体设计的任务与程序	256
5.4.1 GMP 对制剂生产设备的要求	199	7.2 药物生产工艺设计	257
5.4.2 制药机械 GMP 设计通则	200	7.2.1 概述	257
5.4.3 制药设备 GMP 要点	200	7.2.2 工艺设计	257
思考与练习	204	7.3 工艺配管与设备安装设计	272
参考文献	204	7.3.1 管道及仪表流程图的设计及制图 要求	272
第6章 制药公用系统工程	205	7.3.2 管道及仪表流程图的设计内容	280
6.1 制药工业建筑与安全防护	205	7.3.3 设备的安装设计	284
6.1.1 工业厂房结构分类和基本组件	205	7.4 药厂厂区布置	284
6.1.2 工业厂房的结构尺寸	207	7.4.1 药厂厂区布置的方法和原则	285
6.1.3 原料药和制剂厂房对安全防火的 特殊要求	208	7.4.2 厂区布置设计的依据	286
6.2 公用工程	213	思考与练习	287
6.2.1 给水排水	213	参考文献	287



第 1 章 绪 论

医药产业是世界经济强国竞争的焦点,制药工业是高新技术集聚的领域,医药品工业在一定程度上是一个国家强盛的象征;新药的发现和新治疗方法(如基因研究)的出现,成就了相关科技的巨大进步,并促使医药工业发生日新月异的变化。随着现代医药工业的高速发展,医药生产企业要想在市场中生存,必须增强实力,形成规模经济,重视技术革新和新产品研制开发。首先从制药工程和生产效率的角度考虑,应以现代工程技术为基础,注重品种开发的连续性,实现高效、低耗、优质的集约化大生产;其次要注重新产品的研制开发与生产。这一切都取决于对制药工程及其技术的研究与应用。

1.1 药物与制药工程

药物是对疾病具有预防、治疗和诊断作用或用以调节肌体生理功能的一类物质。根据药物的来源和性质不同,可以分为天然药物或中药、化学药物和生物药物。中药是以中医学理论体系的思想表述其性能、功效和应用规律的药物;进一步说,它指在中医理论指导下并依据中药的“四气五味”、“升降浮沉”、“功效”、“归经”以及“君臣佐使”等原则,利用天然药物进行配伍、组方而成的复方药或单味药材等。化学药物是一类既具有药物功效,又有确切化学结构的物质;包括矿物质、合成的有机化合物,以及天然药物中提取出的有效成分或单体,或者是通过发酵方法得到的抗生素和半合成抗生素,可见,其中一部分也是生物药物。生物药物指的是源于动物、植物、海洋生物、微生物等生物原料的各种天然生物活性物质及其人工合成或半合成的天然物质类似物;包括抗生素、生化药品、生物制品等均属生物药物的范畴。

事实上,对药物的生产包括药用物质的获取以及为了提高其生物利用度而进行的成型加工——制剂。药用物质的获取通常借助化学及生物化学反应工程技术、生物技术和分离工程技术等来完成,而药物制剂需要借助传递过程工程技术、材料成型工程技术以及洁净工程技术等共同构成的制药工程技术来实现。要注意的是药用物质不全等于药品,药物通常必须以适当的剂型形式出现,才能成为药品,包括无菌药品、非无菌药品、原料药、生物制品、放射性药品和中药制剂。

药物的生产过程与一般化学品、生物产品以及其他工业产品的生产过程既有相通之处,又有其特殊性。实现药物的生产要通过(化学的和/或生物的)反应、分离、加热、冷却、混合、溶解以及颗粒的大小与形状的形成与改变等步骤(工序),就像其他流程工业生产过程一样,药物的生产过程也需要有相应的设备,并通过一定的条件(工艺、物流器件、装备与厂房)将过程与设备连接在

一起。并且,药品的生产过程以及为其提供保障的采暖、通风和空调(HVAC)系统、水系统等都必须符合药品生产质量管理规范的要求,或者说必须符合GMP。GMP要求制药企业采用洁净技术消除污染,采取严格的人、物流和其他技术措施消除混药以及差错。

由此可见,制药工程对药物生产的作用类似于化学工程对化工产业的作用,在一定程度上是特殊的化学工程,但是药品是一类具有特定功能的特殊商品,它的研制和生产流通整个过程虽然与有机化学、生物化学及化工过程密切相关,但更具有其独特性。它不仅要考虑产品的药理、药效问题,更要考虑其使用安全性和毒副作用。药物的门类较多,有合成药物、抗生素、生化药物以及中药等。就某一药物而言,从研究开发到生产流通,其中间过程涉及药物筛选与设计、合成或制备、药理、毒理、制药工艺、药厂设计与建造、制药机械及制剂形式(其中包括药用高分子材料、药用辅料的设计合成与应用)等,这一切都必须依赖于不同学科的交叉、渗透、融合和配合。

因此,制药工程是以化学、药学、化学工程与技术、生物工程为主并相互交叉的新型学科,天津大学余国琮院士指出“制药工程学”是一门新兴边缘学科。它是研究批量与规模化制造药物以及改变药物的物理力学和生物性质的工程技术学科。“制药工程原理与设备”课程内容是制药工程学的重要组成部分,内容涉及化学药物合成过程、微生物(酶)发酵制药过程以及中药和天然药物提取过程的工程原理及设备、药物制剂工程原理与设备、制药公用工程与设备等方面的知识、制药设备设计与放大原理、制药工艺工程设计方法以及制药过程废弃物处理技术与环境保护。

“三传一反”和发酵工程的细胞生长动力学等化工过程的基本原理,也是制药工程依据的基本原理。制剂涉及的物料混合、溶解、过滤、黏合制粒或模压成型等操作过程几乎都是物理过程,其中固体物料混合和制粒等过程是靠小尺度的自由运动(扩散)、大尺度的自由运动(对流)以及颗粒间的剪切运动机制实现的。药物的溶解、现代负载型纳(微)米药物的形成以及固体药剂的混料制粒过程都与流体的流动行为,尤其是与非牛顿流体的流变特性密切相关。

因此,对制药工程的研究目的主要有:一、药物制备所用的包括生化反应在内的各种类型化学反应热力学和动力学以及细胞生长动力学等规律;二、揭示天然药物和中药提取分离过程中的扩散动力学等规律,药物与其他非活性物质的混合和成型加工等物理过程中的流体动力学和分子扩散动力学规律;三、总结包括环境状态和机械力在内的工程因素对制药过程以及药品的生物医学性能的影响,形成一些具有普遍意义的原理,用以指导工业生产过程和开发研究。其中,将实验室规模和小规模生产的反应器放大成大规模工业生产的反应器是最困难的任务。就放大的方法而言,有数学模型法和工程试验法。

数学模型法就是通过对反应工程进行研究和分析后,用数学语言来表达反应过程中各变量之间的关系方程式,来模拟放大后的反应器及其工况,并依此进行设计与试验的反应器放大方法。已经出现的数学模型可分为两大类:一类是从过程的机理出发推导而得的机理模型;另一类是从实验数据出发归纳而得到的经验模型。机理模型反映了过程的本质,可以外推使用。而经验模型是在一定的实验条件下得出的,不宜大幅度外推使用。因为经验性的东西有一定的局限性,超出了实验数据所归纳的范围就不一定可靠。但是目前由于认识水平的限制,对许多过程的实质还不清楚,所以经验模型仍被广泛使用。

一般建模的基本程序,首先对复杂的反应过程按等效性原则进行合理简化,从而构建简化物理模型;然后,由简化的物理模型和相关的已知原理写出模型的数学方程及初始边界条件,即建立数学模型;最后求解模型并用来讨论反应过程的特殊规律和工程放大设计。但是,不可能指望

一次就完成工业反应器模型的建立,它必须通过模型的建立、筛选、检验等多次反复的修改才能最后确定。

反应器建模内容包括:物料衡算式、热量衡算式、动量衡算式、化学反应速率方程式以及物性参数、传递参数及热力学等计算公式在内的参数计算式。虽然有可能获得供放大与设计使用的数学模型,但工程试验法仍是不可缺少的工程放大研究方法。

随着高新技术的发展和应用,如微电子器件、光导技术、纳米技术、生物技术以及新材料的应用等,扩大了制药工程研究的领域,并将制药工程的研究推到了一个崭新的阶段。变化最为显著的是生物制药工程技术,其中抗生素、生化药品和生物制品以及中草药的概念也在发生着变化,其用药理论和制备技术在现代生物技术的介导下也在逐渐发生融合,如抗生素的功能已不再局限于杀菌抑菌,胰岛素的生产不再依靠动物脏器为原料,乙肝疫苗的生产不再需要用人血等,以基因工程、细胞工程等标志的现代生物技术已成为生物制药技术的共同发展方向。基因工程的应用,蛋白质工程的发展,不但改造了生物制药领域,还开创了许多新领域,如人生长素的生产因为有了基因工程,不再受原料来源的限制,可为临床提供有效的保障;利用蛋白质工程修饰改造的人胰岛素具有了更稳定的性质,提高了疗效;利用植物可生产抗体;利用酵母细胞可生产核酸疫苗等。

制药工程的分类。从工程与工艺技术角度可分为:① 生产工艺工程,包括生产单元操作、过程工艺以及系统控制工程;② 制药厂(车间)工艺与工程设计,包括装备及其制造工程与技术的制药厂(车间)建设工程。按药物的转运阶段可将制药工程分为:① 原料药制造工程、② 药物剂型加工工程、③ 药品贮运工程。按生产药物的类别又可将之分为:① 化学制药工程、② 生物制药工程、③ 中药制药工程。

1.2 制药设备的分类与设计方法

1.2.1 制药设备的分类

广义地,制药设备是指药品生产企业为进行生产所采用的各种机械设备,包括制药专用设备和非制药专用的其他设备。根据设备的用途可将其分为:原料药生产用设备及机械、药物制剂机械与设备、药用粉碎机械、饮片机械、制药用水设备、药品包装机械、药物检测设备,以及制药用其他机械设备等。

(1) 原料药生产用设备及机械 包括化学的和生物的反应设备(反应釜、塔式反应器、管式反应器、固定床反应器、滴流床反应器、沸腾床反应器和流化床反应器等)、分离设备(蒸馏精馏塔、结晶装置、过滤设备、浸取与萃取设备)、物料输送设备(泵、风机、螺杆加料器)等。其中,关键的是反应设备和分离设备。

(2) 药物制剂机械与设备 将药物制成各种剂型的机械与设备。包括片剂机械、水针(小容量注射)剂机械、粉针剂机械、输液(大容量注射)剂机械、硬胶囊剂机械、软胶囊剂机械、丸剂机械、软膏剂机械、栓剂机械、口服液剂机械、滴眼剂机械、冲剂机械、膜剂机械、新型给药系统(吸入剂和植入剂等)生产用机械设备。每一类制剂机械设备又包含有各种功能的单元操作设备,如片剂生产用设备依工序来看有高效混合制粒机(或原料药与辅料的混合器、湿法制粒机)、高速自动

压片机、包衣机以及铝塑包装机械等；又如水针（小容量注射）剂生产用机械设备，它主要有配料罐及过滤系统、自动灌装设备、水浴式灭菌柜以及在线监测设备等。不同剂型制剂的生产操作所选制药设备大多不同，同一操作单元的设备选择也往往是多类型、多规格的。按照不同的剂型及其工艺流程选择各种相应类型制药设备并掌握其工作原理和结构特点，才能确保生产出优质药品。

(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,包括万能粉碎机、超微粉碎机、锤式粉碎机、气流粉碎机、齿式粉碎机、超低温粉碎机、粗碎机、组合式粉碎机、针形磨、球磨机等。

(4) 饮片机械 对天然药用动、植物材料进行选、洗、润、切、烘等方法制取中药饮片的机械,包括选药机、洗药机、烘干机、切药机、润药机、炒药机等。

(5) 制药用水设备 采用各种方法制取药用纯水(含蒸馏水)的设备,包括电渗析设备、反渗透设备、离子交换纯水设备等水处理设备,以及纯蒸汽发生器、多效蒸馏水机和热压式蒸馏水机等。

(6) 药品包装机械 完成药品包装过程以及与包装相关的机械与设备,包括小袋包装机、泡罩包装机、瓶装机、印字机、贴标签机、装盒机、捆扎机、拉管机、安瓿制造机、制瓶机、吹瓶机、铝管冲挤机、硬胶囊壳生产自动线。

(7) 药物检测设备 检测各种药物制品或半成品的机械与设备,包括崩解仪、溶出试验仪、融变仪、脆碎度仪和冻力仪,以及紫外可见分光光度计、近红外分光光度计和高效液相色谱仪等。

(8) 制药用其他机械设备 辅助制药生产设备的其他设备,包括空调净化设备、局部层流罩、送料传输装置、提升加料设备、不锈钢卫生泵以及废弃物处理设备等。

1.2.2 制药设备的设计

1.2.2.1 制药设备的基本要求

由于制药设备既是药品生产的手段,同时又是不可忽略的污染因素之一,所以,其中与药品接触的装备的质量好坏直接影响到药品的质量。生产任何一种药物都需要有一个完整的能完成特定工艺要求的设备系统来执行,在很多情况下,药物制剂系统是由具备各种功能的单台机器组合而成的,其中任何一台设备发生故障,就会影响整个系统的正常运行。在化工生产车间,液体物料的输送系统中常见的是安装并联的双泵或多泵,而在制药车间的注射水供给系统中每一循环系统以及水针剂灌注供料系统都仅安装有一台输水或输液用管道泵,这是药品生产过程 GMP 所要求的。对于设计或选用直接参与药品生产的制药设备,GMP 有如下要求:

- (1) 有与生产相适应的设备能力和最经济、合理、安全的生产运行;
- (2) 有满足制药工艺所要求的完善功能及多种适应性;
- (3) 能保证药品加工中品质的一致性;
- (4) 易于操作和维修;
- (5) 易于设备内外的清洗;
- (6) 各种接口符合协调、配套、组合的要求;
- (7) 易安装且易于移动,有利于组合的要求;
- (8) 进行设备验证(包括型式、结构、性能等)。

也就是说,设备的设计、选型、安装应符合生产要求,易于清洗、消毒和灭菌,便于生产操作和维修、保养,并能防止差错和减少污染。要确保药品的“安全、有效”,就必须做到药品在生产过程中的“稳定、可控”,因此,GMP 极其重视对制药系统的中间设备、中间环节的清洗及监控,强调对设备清洁的验证。生产中因物料变更、换批的清洗要求,所用设备需采用容易清洗、拆装方便的机构,最好是具有就地清洗的功能;对于无菌药物生产用设备还应具备在线灭菌功能。在药品加工中,凡有药物暴露的室区洁净度达不到要求或有人机污染可能的,原则上均应在设备上设计有净化功能。不同的设备,要求的这一功能形式也不尽相同,如热风循环干燥设备,气流污染是最主要的,因此,需考虑其循环空气的净化;洗瓶、洗橡皮塞等应考虑工艺用水的洁净度;粉碎、制粒、包衣、压片等粉体机械,应考虑其散尘的控制;灌装设备的防尘需采取特殊的净化方法和装置,并应尽可能考虑在密闭的设备中生产。GMP 要求药品的生产应有连续性,且工序传输的时间最短。针对一些自动化水平不高、分散操作、靠经验操作的人机参与比例大的设备,如何降低传输周转间隔,减少人与药物的接触及缩短药物暴露时间,应成为设备设计及设备改进中重要的指导思想。同时,在设备的设计与选择时,要注意安全保护功能与“机、电、仪”一体化技术在制药设备上的应用。

1.2.2.2 设备设计原则方法

对于一般化学反应器的设计来说,设计人员需要决定的是反应器的型式、结构尺寸、操作条件和操作方式等问题。这些决策的总目标是在现行原料和产品价格条件下使反应器的体积最小、投资最省、操作费用最低和目的产物的收率最高,从而使经济效益最好;化学反应器的设计通常是根据规定的生产能力、原料组成及产品规格进行的。

一般说来,反应器的设计可按下列步骤进行:

(1) 深入了解反应系统的特性

① 物系特性 主要是反应物、产物和催化剂的物理化学性质,以帮助确定反应温度范围、毒性、材质的选择及环保等问题。

② 化学热力学 主要是化学反应方程式、反应热效应、可逆性、平衡转化率和平衡常数与温度压力的关系,为确定允许的操作范围提供依据。

③ 化工动力学 即本征和宏观速率方程式,为计算反应器的体积打下基础。

(2) 选择操作条件

根据反应物系的特性,选择能使反应器体积最小或目的产物收率最高的操作条件。主要是温度、压力、浓度和最终转化率等。

(3) 选择反应器的型式

根据物系特性及反应器的性能,选择能使操作费用最低或产品收率最高的反应器型式。如选择采用间歇反应器、连续槽式反应器或连续管式反应器等。

(4) 选择换热方式

根据对热效应的大小或对温度的敏感度选择适当的换热方式。比如用绝热式还是换热式,用列管换热、蛇管换热还是夹套换热等,将影响到反应器的温度分布。

(5) 确定反应器的尺寸

计算选定条件下的反应器主要尺寸,如体积、高度和直径等,催化反应器还应算出所需催化剂的体积或质量。

(6) 研究最优的操作方式

考虑操作条件变化时的调节措施,目的是保证反应器能在较宽的条件范围内稳定地进行生产。上述步骤除第一步外,可反复交叉进行。

对于原料药生产的关键设备——反应器、发酵设备和分离提取设备的设计原则及方法,除了要遵循上述原则外,还要研究这些因素对产品的生物学性质的影响,并关注相应的结果与 GMP 的符合程度。否则,对这些设备内传递过程和影响动力学的主要因素(温度和浓度等)的研究所取得的变化规律,仅仅只能满足一般化学品的合成过程要求,即使能够将工程计算与生产经济效益要求相结合,也不能设计或选择出最优工况的设备。

对于药物制剂的设备设计,包括用于原料的混合配制以及干燥过程等的设备,计件生产设备有片剂成型、输液灌注、小量包装和产品外包装用设备,必须具有有效的容积或空间,故其设计原则及方法与原料药生产的关键设备——反应器、发酵设备和分离提取设备的相同或相似。

1.2.2.3 设备生产能力的设计

设备的生产能力在一定程度上取决于设备的大小。在反应器或提取器的设计中,我们要做的主要是根据给定的生产任务进行设计,使反应器或提取器的容积、类型和操作方法最佳。体积的计算取决于反应速率或浸取速率以及组分的转化率。对大多数反应器而言,反应器内反应物系的组成与操作参数总是随反应时间或反应器的空间位置而改变,或两者同时变化,因此,反应器内反应速率(或细胞生长速率)或浸取速率均是变化的。

反应器或浸取器的设计通常要借助一定的数学模型,即反应速率或浸取速率及组分转化率等的变化关系式,也就是反应器或浸取器设计的基本方程。包括:物料衡算式、热量衡算式、动量衡算式(对有大的压力降过程)以及相关的反应(生长)或扩散动力学方程、热力学计算式和各种传递参数计算式等。在 $d\tau$ 内、 dV_R 中,对反应物 A 进行物料衡算得:

$$A \text{ 输入量} = A \text{ 输出量} + A \text{ 消耗量} + A \text{ 积累量} \quad (1-1)$$

物料衡算式(1-1)中,A 的消耗量取决于反应速率,在 $d\tau$ 内、 dV_R 中,因反应而消耗的反应物 A 的量为 $n_A dV_R d\tau$ 。式(1-1)给出了反应器内反应物浓度或转化率随位置或时间的变化关系。

化学反应通常都有显著的热效应,因此,反应体系的温度会随着反应的进行而发生改变,而温度的改变又会影响化学反应速率,所以,必须进行热量衡算,以确定温度随反应器内位置或时间的变化关系,从而进一步计算化学反应速率。与物料衡算一样,分别选取微元体积 dV_R 和微元时间 $d\tau$ 作为热量衡算的空间基准和时间基准。在 $d\tau$ 内对 dV_R 进行热量衡算得:

$$\text{物料带入} - \text{物料带出} + \text{过程热效应} + \text{外界输入} = \text{积累热量} \quad (1-2)$$

式(1-2)给出了反应器内温度随位置或时间的变化关系。式中,过程热效应由物理变化热和化学变化热组成,当物理变化热可以忽略时或当化学变化热可以忽略时,式(1-2)过程热效应相应地变为化学变化热或物理变化热。

化学或生物反应热以及反应器内物料浓度均受反应速率的控制,并且对大多数反应器而言,反应器内反应物系的组成与操作参数总是随反应时间或反应器的空间位置而改变,或两者同时变化,因此反应器内反应速率(或细胞生长速率)均是变化的。任何一个化学反应以及酶催化反应动力学方程均可表示为单位时间、单位反应体积内某一组分的变化量。

$$r_A = dc_A/dt \quad (1-3)$$

对于均相反应体系有:

$$r_A = \pm \frac{1}{V_R} \frac{dn_A}{d\tau} \quad (1-4)$$

式中 r_A ——以组分 A 表示的化学反应速率, $\text{kmol}/(\text{m}^3 \cdot \text{s})$ 或 $\text{kmol}/(\text{m}^3 \cdot \text{h})$;
 V_R ——反应器的有效容积或反应体积, m^3 ;
 n_A ——组分 A 的物质的量, mol 或 kmol ;
 τ ——反应时间, s 或 h 。

细胞的生长、繁殖代谢既包括细胞内的生化反应,也包括细胞内与细胞外的物质交换,还包括细胞外的物质传递及反应。该体系内常含有气相、液相和固相;在培养液中有多种营养成分,有多种代谢产物产生,在细胞内有不同生理功能的大、中、小分子化合物;细胞的代谢过程通常需用非线性方程来描述。每个细胞都经历着生长、成熟直至衰老的过程,同时还伴有退化、变异。所以,定量描述细胞反应过程速率的关键是细胞生长动力学,该反应体系具有多相、多组分、非线性的特点,精确描述该体系几乎是不可能的,需要进行合理的简化,从而建立过程的物理模型,再据此推出数学模型。无论如何细胞生长速率均可简记为:

$$r_x = dc_x/dt \quad (1-5)$$

式中, c_x 为细胞的浓度(以质量浓度表示),并且不考虑细胞中的大量水分,常用单位体积培养液中所含细胞(或称菌体)的干燥质量表示。

中药材提取过程中,溶剂首先进入药材组织中,溶解有效成分。使药材组织的浓度增高,而药材外部溶液浓度低,形成传质推动力,为使系统浓度趋向均匀,有效成分就从高浓度向低浓度扩散;可用 Fick 定律描述这种传质过程。有效成分溶解后在组织内形成浓溶液而具有较高的渗透压,从而形成扩散点,不停地向周围扩散其溶解的成分以平衡其渗透压,这是浸取的推动力。

$$J = dM/Sdt = -Ddc/dz \quad (1-6)$$

中药材等植物药材中有效成分被浸出时,自药材颗粒单位时间内通过单位面积的物质的量称为扩散通量,扩散通量 J 的因次为 $\text{kmol}/(\text{m}^2 \cdot \text{s})$ 。式(1-6)中 dM/dt 为有效成分的扩散速率。 D 为扩散系数, dc/dz 为有效成分沿扩散方向的浓度梯度。药物从药材进入溶液中的浸出速率方程可表示为:

$$dM/Sdt = K\Delta c \quad (1-7)$$

式中, K 为浸出过程总传质系数, Δc 为浸出前后药材与溶液主体中有效成分平均浓度差。

除了反应以及扩散动力学外,在设备设计过程中还需要结合流体流动模型及流体流变性质进行分析。并且,制药过程中的流体很多是非牛顿流体,非牛顿流体在流动与传质过程中表现出的特性与牛顿流体有较大甚至是明显的差异。如发酵过程中发酵液的黏度是随发酵时间而变化的,流体的流动性质也发生变化;药用高分子溶液的黏度随搅拌速率而变;中草药提取过程中溶液浓度增大的同时,流变特性也随之改变;生化药品冻干过程中其溶液的黏度及流变特性均将发生变化。非牛顿流体,剪切应力 τ 与剪切速率的比值,在一定温度下不是常数,即黏度随剪切速

率、剪切应力或时间而变化。常见的有幂率模型：

$$\tau = k\dot{\gamma}^n \quad (1-8)$$

式中, k 和 n 为非牛顿参数, n 亦称为非牛顿指数, k 亦称为稠度系数。 k 越大, 流体就越稠。

在掌握一些必要的工程参数后, 结合反应动力学方程式、生长动力学或扩散动力学方程式、物料衡算式和热量衡算式联立求解就可完成设备大小选择的工程计算与设计。由于物料的流动混合状况直接影响着反应器内的浓度和温度分布, 因此, 在联立求解物料衡算式和热量衡算式时, 必须知道反应器内物料的流动混合状况。

对于药物剂型加工设备规格的设计同样是要根据给定的生产任务进行设计, 使制剂设备的生产能力、类型和操作方法符合 GMP。生产能力的计算取决于设备模具运动周期以及同台设备上模具装备的数量。制剂过程用配料罐以及混料设备的大小与反应器等容积设计方法一样。

1.2.2.4 制药设备的结构与外观

设备的结构具有不变性, 如果设备结构(整体或局部)不合理、不适用, 一旦投入使用, 要改变是很困难的, 故在设备结构设计中要注意以下几点。

(1) 制药设备几乎都与药物有直接、间接的接触, 粉体、液体、颗粒、膏体等性状多样, 在药物制备中, 设备结构应有利于上述物料的流动、移位、反应、交换及清洗等。设备内的凸凹、槽、台、棱角等对物料的清除及设备的清洗是最不利的, 对固定的、回转的容器及制药机械上的盛料、输料机构要求具有良好的自卸性和易清洗性是极为重要的。因此, 要求这些部位的结构要素应尽可能采用大的圆角、斜面、锥角等。另外, 与药物有关的设备内表面及设备内工作的零件表面(如搅拌桨等)上, 尽可能不设计有台、沟, 并避免采用螺栓连接的结构。在液体药剂生产用的配料罐中设置挡板是不合适的, 也是极为罕见的。

(2) 制药设备中一些非主要部分结构的设计比较容易被轻视, 这恰恰是需要注意的环节。如某种安瓿瓶的隧道干燥箱, 结构上未考虑排玻璃屑, 矩形箱底的四角聚积了大量玻璃屑, 与循环气流形成污染, 为此要采用大修方式才能得以清除。

(3) 与药物接触部分的构件, 均应具有不附着物料的低粗糙度, 抛光处理是有效的工艺手段。制药设备中有很多的零部件是采用抛光处理的, 随着单面、双面不锈钢抛光板的应用, 抛光的物件主要为不锈钢板材、铸件、焊件等。在制造中, 抛光不到位是经常发生的, 故要求外部轮廓结构应尽可能简洁, 使连续回转体易于抛光到位。

(4) 润滑是机械运动所必需的。在制药设备中有相当一部分属台面运动方式, 动杆动轴集中、结构复杂, 又都与药品生产有关, 且设备还有清洗的特定要求, 无论何种情况下, 润滑剂、清洗剂都不得与药物相接触, 包括掉入、渗入等的可能性。反应釜及配料罐等装有搅拌的设备, 无论是否有釜内压力大小的问题, 其搅拌密封一般都采用机械密封而不是填料密封形式。

(5) 制药设备在使用过程中会有不同程度的粉尘、废气以及热量等产生, 并影响药品生产过程与质量。散尘在粉体加工的机械中是最多见的, 像粉碎、混合、制粒、压片、包衣、筛分、干燥等工序都会产生散尘, 对可能产生散尘的设备应有捕尘机构。散热散湿的设备应有通风排气装置; 非散热的设备应有保温结构。即针对产生污染的情况不同, 治理的方案和设备结构的要求也不同。

(6) 制药设备使用中牵涉品种、换批, 且很频繁, 为避免物料的交叉污染、成分改变和发生反

应,清洗操作是必不可少且极为严格的。GMP 要求设备外形整洁,以达到易于彻底清除设备内外部粉尘、清洗黏附物的要求。

① 对设备整体以及必须暴露的局部以及某些直观可见的零件,强调对凸凹形体的简化,以减少死角并最大限度地减少藏尘积污,易于清洗。

② 对与药品生产操作无直接关系的传动机构等部分应尽可能设计成内置、内藏式。

③ 将复杂的机体、本体、管线、装置用板材包覆起来,以达到简洁的目的,但不能忽视包覆层的其他作用。

另外,在 GMP 系统中,必须注意的是设备与厂房设施,设备与设备,设备与使用管理之间都存在互相影响与衔接的接口。设备的接口主要是指设备与相关设备,设备与配套工程方面的,这种关系对设备本身乃至一个系统都有着连带影响。设备与工程配套设施的接口问题比较复杂,设备安装是否符合 GMP 要求,与厂房设施、工程设计很有关系。通常工程设计中设备选型在前,故设备的接口又决定着配套设施。这就要求在设备设计或选择时,要采用标准化的接口及工艺管线。

1.2.2.5 材质的选择

GMP 规定制造设备的材料不得对药品性质、纯度、质量产生影响,具有安全性、可辨别性及使用强度。因而在选用材料时应考虑设备与药物等介质接触时,及在有腐蚀性、有气味的环境下不发生反应、不释放微粒、不易附着或吸湿等,无论是金属材料还是非金属材料均应具有这些性质。

(1) 金属材料 凡与药物或腐蚀性介质接触的及在潮湿环境下工作的设备,均应选用低含碳量的不锈钢材料、钛及钛复合材料或铁基涂覆耐腐蚀、耐热、耐磨等涂层的材料制造。非上述的部位可选用其他金属材料,原则上用这些材料制造的零部件均应作表面处理,其次需注意的是同一部位(部件)所用材料的一致性。

(2) 非金属材料 在制药设备中非金属材料的使用是非常普遍的,选用这类材料的原则是无毒性、不污染,不可以是松散状的或掉渣、掉毛的。所用非金属材料主要包括塑料和橡胶等有机高分子材料、玻璃和陶瓷等硅酸盐或石英等无机材料。特殊用途的还应结合所用材料的耐热、耐油、不吸附、不吸湿等性质考虑,而对于密封和过滤材料,尤其要注意清洁卫生性能。

1.3 制药过程设计概论

在制药过程中,通常原料不能一步转化成需要的药物或药品,而需要把总的转变过程分解为一系列的独立转化步骤,每个转化步骤就是一个中间加工过程。这些转变过程是通过反应、分离、混合、加热、冷却、压力改变和颗粒尺寸的变化等实现的。一旦确定了各个独立转化步骤,就必须把它们相互连接起来以实现总的转变。因此,制药过程集成包括两大任务:第一,选择每个独立的转化步骤;第二,将这些独立的转化步骤相互连接起来构成一个完整的系统从而实现总的转化目标。流程图以图形的方式表达了这些独立的转化步骤以及它们之间的相互关系。一旦确定了流程结构,就可以进行过程模拟。数学模型建立以后,首先假定进料的流率、组成、温度和压力,然后用模型预测产品的流率、组成、温度和压力。

制药过程设计主要涉及原料药合成与提取过程、药物成型加工(药物制剂)过程以及制药公