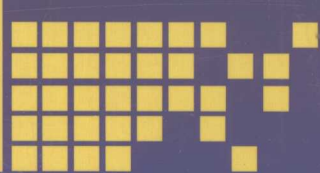


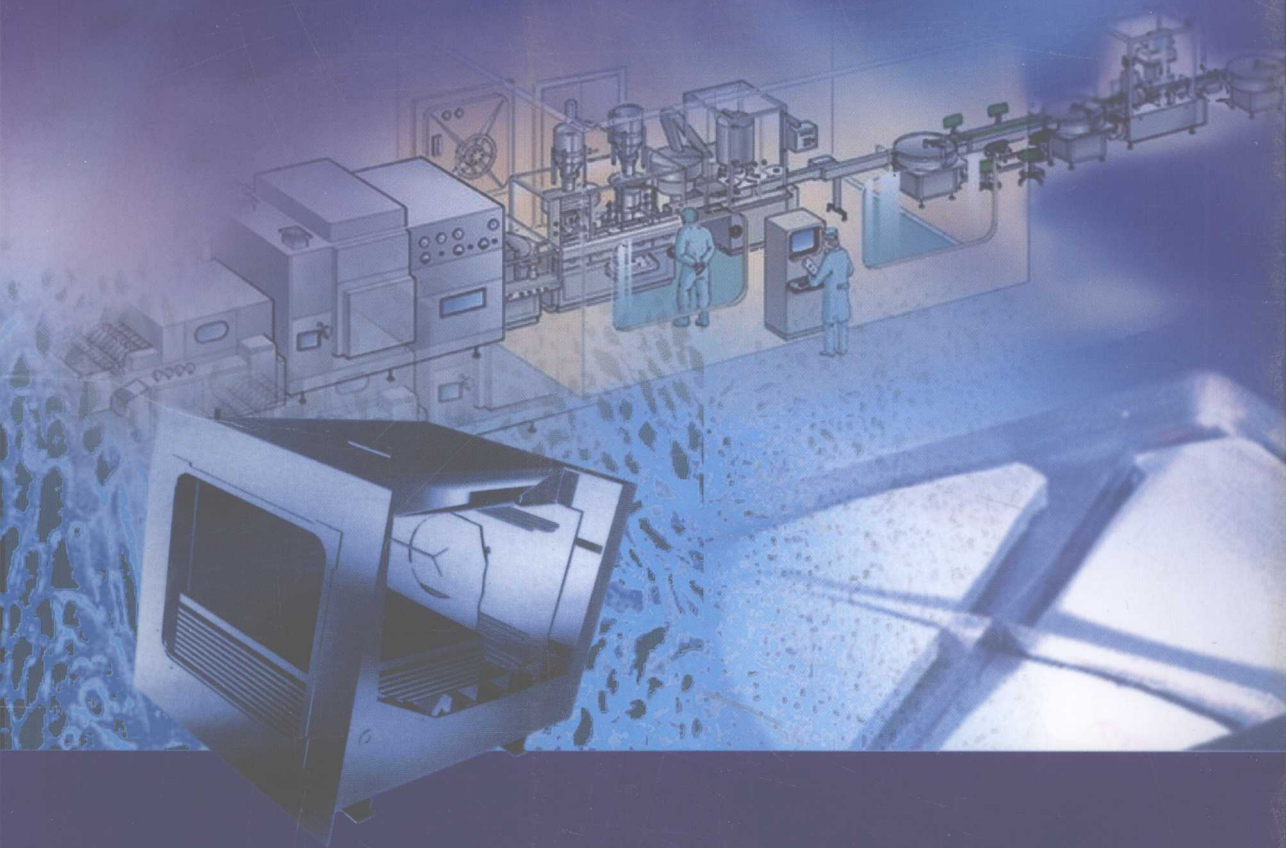


实用制药新技术丛书⑦

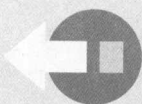


冷冻干燥制药 工程与技术

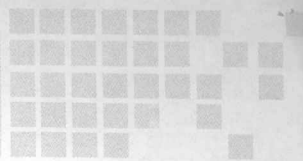
■ 钱应璞 编著



化学工业出版社
生物·医药出版分社

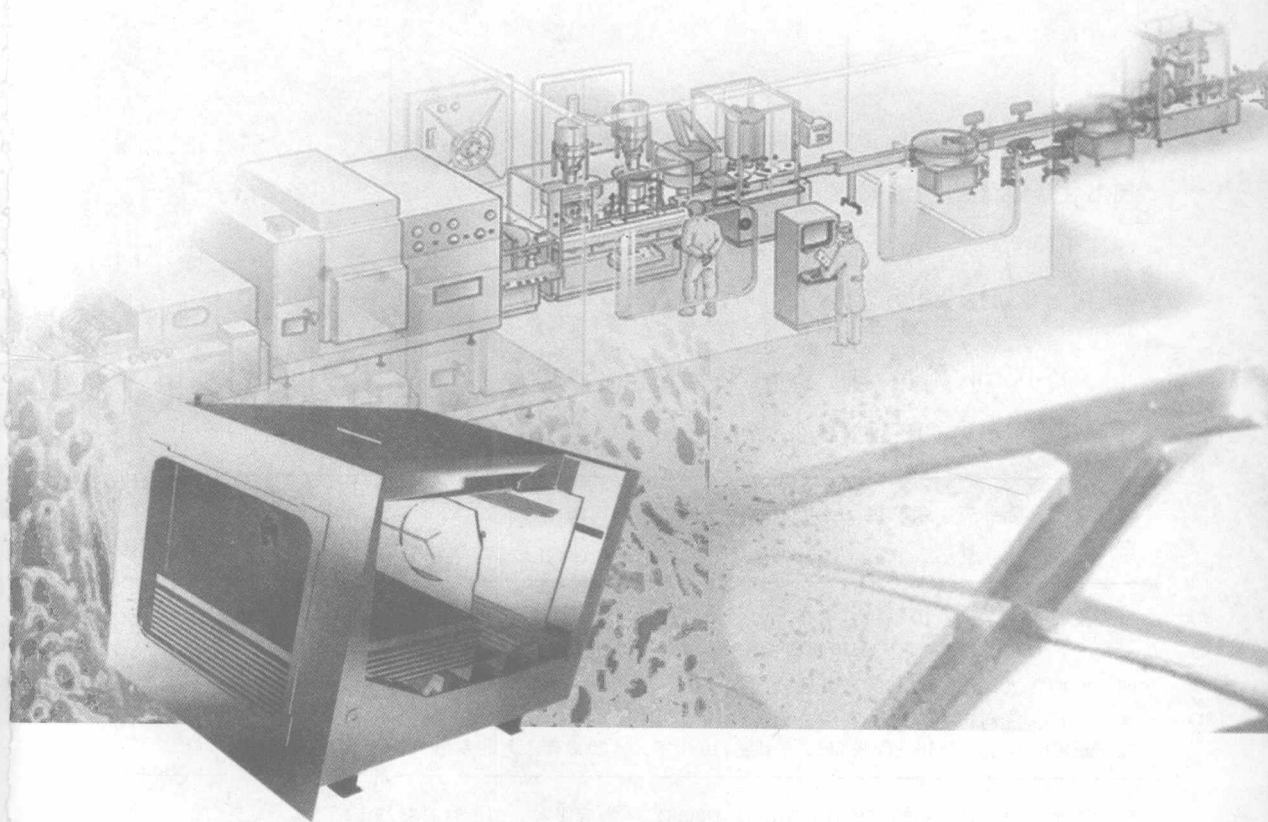


实用制药新技术丛书⑦



冷冻干燥制药 工程与技术

■ 钱应璞 编著



化学工业出版社
生物·医药出版分社

· 北京 ·

内 容 提 要

本书由中国药学会制药工程专业委员会组织编写。书中凝聚了编者二十余年来对药品冻干技术的深入研究；立足于基层需求，注重工程实践，参考了大量的国内外科技文献、行业标准与规范编写而成。作者力图从药品冷冻干燥工艺系统的设计、制造、试验、验证和实践的各个层面详尽论述，希望能为冻干制药行业向系统集成化方向的资源整合作一些贡献。

本书可供从事冻干药品的制造、管理、设计、工程等相关工作的技术人员参考，也可供制药工程专业的学生和有志于从事冻干工程事业的读者参考。

图书在版编目 (CIP) 数据

冷冻干燥制药工程与技术/钱应璞编著. —北京：化学工业出版社，2007.9
(实用制药新技术丛书⑦)
ISBN 978-7-122-01095-7

I. 冷… II. 钱… III. 药物贮藏-冷冻干燥 IV. R954

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2007) 第 137008 号

责任编辑：陈燕杰 余晓捷 孙小芳
责任校对：李 林

装帧设计：关 飞

出版发行：化学工业出版社 生物·医药出版分社
(北京市东城区青年湖南街 13 号 邮政编码 100011)

印 刷：大厂聚鑫印刷有限责任公司

装 订：三河市万龙印装有限公司

720mm×1000mm 1/16 印张 29½ 字数 710 千字 2008 年 1 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：65.00 元

版权所有 违者必究

《实用制药新技术丛书》编委会

主任委员 任德权

副主任委员 朱世斌

委员 (以姓氏笔画为序)

王静康 天津大学 中国工程院 院士

元英进 天津大学化工学院 教授

朱世斌 国家食品药品监督管理局培训中心 教授

任德权 国家食品药品监督管理局 原副局长

刘有皋 北京曙光药业股份有限公司 高级工程师

庄林根 中国医药研究开发中心 研究员

李振声 武汉医药设计院 高级工程师

侯惠民 国家药物制剂工程中心 中国工程院 院士

曹光明 华东中药工程集团有限公司 研究员

丛 书 序

药品生产技术水平的高低,既是保证药品质量合格的基础,也是制药企业竞争力的核心。近十余年来,我国制药行业一直以年增长两位数的速度持续稳定发展。许多制药企业通过开发、引进新的生产技术和工艺,提高产品质量和研制新品种,既为人民群众生产出更多、更好的药品,也为制药企业的良性发展创造了条件。

但是,我国制药行业的总体技术水平与世界制药先进水平相比,无论在原料药生产中的某些关键环节上,还是在药物制剂生产与新剂型开发上,仍有较大差距。让我国更多的制药企业及时、准确、全面地了解和掌握当今制药领域的新技术和新工艺,对于我国制药行业的持续发展有着极为重要的意义。

长期以来,国内制药技术方面的图书绝大多数是院校教材,针对制药企业科研、技术人员的实用技术类图书十分有限,已经远远不能满足相关技术人员了解新信息、掌握新技术的需要。为此,中国药学会制药工程专业委员会与化学工业出版社组织了我国第一套系统介绍制药行业各类重要技术的实用型图书——《实用制药新技术丛书》。

这套丛书以“实用、先进”为核心,以技术推广为目的,分别从药物类别、剂型、单元操作等多个角度全面介绍当今制药领域的最新技术成果。每一分册重点介绍一种或一类技术工艺,包括其工艺过程、技术关键、设备设施、应用范围及应用实例等;也有分册针对某一具体剂型的生产技术进行深入地介绍。这些内容对于各类制药企业、制药科研单位研究人员、工程技术人员、生产管理人员具有重要的参考意义。

丛书各分册的编者都来自全国优秀医药企业和制药科研机构,既

有较强理论功底又有丰富实践经验，保证了各分册的实用性和先进性。
同时，这套丛书还将随着制药技术的发展而不断推出新的分册。

我真诚希望此丛书能为我国制药工业的进一步发展做出一份贡献！

丛书

包德权

2006年3月

前 言

当今,广大科技工作者面临巨大的创新需求挑战。在制药行业,药品的质量标准要求更高,对药品生产的管理要求更加严格,药品的制造体系要求更为先进、更加有效和稳定可靠。与此同时,国内制药工程相关技术规范向FDA标准和欧盟的高标准要求全面靠拢成为发展的大趋势。我们作为世界制药行业的后进者,为适应未来的发展,在制药工程技术上更需要对涉及的制药工程技术进行跨专业、跨学科、甚至跨行业的创新集成,以满足药品制造更高的工艺质量稳定性的要求和积极参与国际市场竞争的迫切需要。

冻干药品因其工艺的特殊性,对药品尤其是非最终灭菌的无菌药品的干燥、药品有效成分的保存以及药品杂质的控制,具有其他工艺不可替代的优势。数据显示,国际上认为冻干制剂应占全部注射剂药品的25%左右,而实际上目前冻干制剂药品只占15%,中国就更少,仅占大约9%。从国际的大趋势上看,采用非最终灭菌工艺方式生产冻干药品是无菌注射剂产品的主要发展方向之一,可见冷冻干燥制药技术大有前途。

编者撰写本书的愿望始于20世纪90年代。20世纪80年代,编者偶然参与了一个涉外(发达国家)冻干制药工程项目的设计、建设、验证与生产管理。在实践过程中,深感冷冻干燥制药工程方面的技术文献十分缺乏,尤其是国内冻干工程的实践参考资料少之又少。已有的冻干技术文献更多偏重于冷冻干燥技术的物理过程研究和冷冻干燥设备技术的介绍,少有结合药品生产技术和管理体系的实用性参考文献。尤其是缺乏对冷冻干燥制药的工程性问题进行全方位完整总结的资料。编者曾参与编写我国第一本全面介绍药品生产验证技术的《药品生产验证指南》,并在书中独立撰写冻干药品生产验证部分。同时编者多年来一直从事国内制药行业GMP和药品生产验证技术的培训,为冻干制药企业进行专题讲座和协助解决同仁提出的问题,这些工作的积累为本书的写作打下了坚实的基础。

本书编写的主要目标是立足于基层需求,注重工程实践。为此,编者参考了国内外科技文献和行业标准与各类规范,例如国内外的GMP规范、ASME(美国机械工程师协会)标准和ISPE(美国制药工程协会)相关指南,世界卫生组织的《无菌药品生产质量管理规范》、美国药典(USP)等。相信本书的出版将有助于丰富国内冻干药品生产技术的文献体系,填补目前从工

程角度全方位介绍冷冻干燥制药的技术资料存在的空白。

本书于2001年初正式动笔,历时6年。其间不乏辛苦,也有快乐。谨借此机会,衷心地感谢国家食品药品监督管理局药品认证管理中心和培训中心的领导对编者的大力支持和无私帮助。特别要感谢长期给予编者关心和帮助的叶瑛瑛女士,感谢那些对此书给予了慷慨帮助的各方面朋友:多年来和编者一起参与冻干工程实践活动的同事和朋友们,本书主要的审阅者朱世斌先生、邓海根先生、郑效东先生、王小刚先生、蒋猛先生、郭昌惠女士,以及许多曾经给予编者帮助和鼓励的制药企业的同仁。感谢为本书的插图提供重要帮助的易泽元先生、谢跃先生和重庆化学工业设计研究院的朋友们。书中不足和疏漏之处在所难免,望广大读者不吝指正。

钱应璞

二〇〇七年八月于重庆

目 录

第一章 药品冷冻真空干燥概述	1
第一节 药品冷冻干燥技术的应用范围及其特点	1
一、冻干制品的结构特征	1
二、药品冷冻干燥的主要工艺路线	2
三、玻璃小瓶冻干制剂的典型制造工艺和制品冻干过程	3
第二节 药品的冷冻真空干燥	4
一、药品冻干基本原理和操作流程	4
二、冷冻真空干燥过程	5
三、非水溶剂的冷冻干燥	16
四、冻干药品的配方和处方设计	16
五、药品冻干的一些特殊问题	16
六、冻干药品处方及干燥工艺的研究	19
第三节 药品的冻结真空干燥曲线	27
一、影响药品冻干曲线的主要因素	27
二、干燥曲线设计与优化方法	29
三、制定冻干曲线需要确定的参数	37
第二章 冻干药品生产工艺技术	42
第一节 玻璃小瓶冻干药品生产	42
一、小瓶冻干药品工艺流程	43
二、工艺技术、质量控制与工艺单元设置	44
第二节 托盘粉末原料药冻干生产	65
一、托盘冻干工艺	65
二、干燥托盘的使用	66
第三节 口服冻干制剂生产	67
一、口服冻干制剂概述	67
二、生产工艺	68
三、现状和设备	68
第四节 冻干药品生产无菌控制	69
一、非最终灭菌方式生产特点	69
二、无菌检查的局限性	70
三、直接接触药品气体的无菌控制	71
四、无菌制造的环境控制	71

五、无菌制造环境的人员控制	72
六、冻干药品生产工艺无菌管理	73
七、无菌冻干药品生产环境的卫生管理	75
第三章 冷冻真空干燥设备	77
第一节 冻干机系统构成	77
一、冻干机系统设备构成和主要功能参数	77
二、冻干机系统各部分的基本功能与要求	78
第二节 冻干机的选择	109
一、冻干机生产能力的选择	109
二、系统制冷量的确定	110
三、真空泵真空排气量的确定	111
四、加热能力的确定	112
第三节 冻干机的制造与维修保养	113
一、冻干机的制造要求	113
二、制冷系统的维护和保养	114
三、真空系统的维护和保养	117
四、导热媒体循环系统的维护和保养	118
五、在位清洗系统的维护和保养	119
六、在位灭菌系统的维护和保养	120
七、液压系统的维护和保养	121
八、气动系统的维护和保养	121
九、电器系统的维护和保养	122
第四节 冻干机用户需求文件的编写	123
一、基本要求	123
二、冻干机的设计标准	124
三、导热搁板	126
四、真空冷凝器	127
五、搁板加热和冷却系统	127
六、制冷系统	127
七、冻干机制造材料	127
八、真空系统	127
九、冻干机的通风	128
十、导热搁板的运动装置	128
十一、冻干机系统组件	128
十二、配电系统	129
十三、冻干机的安装	130
十四、安全装置	130
十五、清洁	131
十六、冻干机的灭菌	131
十七、公用工程	131

十八、冻干机的测试验收	131
十九、冻干机附带的文件	131
二十、冻干机的验收标准	132
第四章 其他工艺设备	133
第一节 洗瓶设备	133
一、洗瓶灭菌设备	133
二、超声波洗瓶机	136
第二节 灭菌设备	139
一、干热灭菌设备	140
二、湿热灭菌设备	152
三、化学气体灭菌	158
第三节 药液配制设备	164
一、药液配制系统	164
二、配料罐设备	166
三、配料输送系统	169
第四节 过滤设备	169
一、过滤的原理	169
二、过滤器的选择	177
第五节 药液灌装设备	179
一、灌装定量方式	179
二、灌装机	183
第六节 轧盖设备	185
一、典型的轧盖机	185
二、轧盖机功能要求	185
第七节 胶塞处理设备	187
一、胶塞处理的工艺原理	187
二、胶塞处理设备	188
第五章 主要辅助工程系统	194
第一节 工艺用水系统	194
一、水的特性	194
二、工艺用水的种类和水质标准	195
三、工艺用水的制备原理与设备	198
四、工艺用水系统	212
五、工艺用水系统的微生物控制	223
第二节 空气净化系统	227
一、空气调节基础	228
二、空气净化处理	242
第三节 压缩空气与氮气系统	261
一、压缩空气系统	261
二、惰性气体系统	273

第六章 冻干药品生产系统设计	277
第一节 冻干药品生产线的建设流程	277
一、生产线的建设流程	277
二、用户需求 (URS)	280
三、工艺特点和 GMP 风险分析	281
第二节 厂房设施设计的一般性要求	284
一、厂址选择与总图布局	284
二、无菌/洁净室	289
第三节 冻干药品生产线的设计原则	292
一、冻干无菌药品工艺的洁净厂房设计应着重考虑的问题	292
二、冻干无菌生产线工艺平面布置简述	295
第四节 冻干无菌药品生产线设计	300
一、冻干无菌药品生产线设计的基础	300
二、工艺设计	302
三、主要工艺辅助支持系统设计	303
第五节 冻干无菌药品生产工艺平面布置	311
一、工艺平面设计	311
二、工艺设备配置设计	319
三、冻干无菌药品生产中隔离器技术的应用	323
第六节 冻干生产线空气净化系统的特殊设计要求	328
一、洁净/无菌厂房与空气净化系统设计的主要内容	328
二、空气净化系统设计中应注意的问题	337
第七节 药品生产质量管理规范对冻干生产线设计的影响	338
一、厂房与设备应考虑的内容	338
二、工程设计应考虑的内容	339
第八节 冻干项目设计实例分析	341
一、产品的用户需求	341
二、工艺设计	341
三、工艺设备清单及处理能力	345
第七章 冻干药品生产系统验证	360
第一节 冻干药品生产验证与确认概述	360
一、验证概述	360
二、验证的步骤	361
第二节 冻干机验证	366
一、冻干机的功能要求	366
二、冻干机验证的准备	367
三、冻干机系统的组成	367
四、冻干机设备的确认	368
第三节 冻干生产线工艺设备的验证	377
一、内包装容器 (玻璃瓶) 洗涤设备的验证	378

二、干热灭菌设备的验证·····	379
三、药液灌装及半加塞设备的验证·····	384
四、内包装容器的轧盖验证·····	386
五、蒸汽灭菌验证·····	388
六、胶塞洗涤灭菌验证·····	390
七、药液配制过滤系统验证·····	393
八、消毒液的带菌量检查·····	398
九、洗涤剂带菌量检查·····	399
十、容器具表面洗涤剂残留检查·····	399
十一、内包装材料表面的微粒子数量确认·····	399
十二、内包装材料的卫生检查试验·····	399
十三、冻干产品灌装后输送至冻干机的过程确认·····	399
十四、无菌/洁净室内环境验证·····	399
第四节 冻干药品无菌制造系统的性能试验·····	407
一、药品的冷冻干燥工艺验证·····	407
二、培养基无菌灌装模拟试验·····	416
第八章 生产中常见问题及解决措施·····	421
第一节 药品的生产工艺·····	421
第二节 冻干设备与公用工程常见问题·····	429
一、冻干机·····	429
二、空气净化系统·····	439
三、压缩空气系统含油量的检测·····	442
第三节 冻干药品生产线设计部分常见问题·····	443
一、冻干生产线与其他无菌制剂生产线共用生产场地和设施的问题·····	443
二、无菌制造系统设计中应注意的问题·····	450
参考文献·····	452

第一章 药品冷冻真空干燥概述

所有的生物体,无论是植物还是动物,大部分是水构成的,水在维持生物体的构造、机能方面起着重要作用。有水,生物才具有旺盛的生命活力,一旦失水,生物形态就会溃糜,导致其机能降低。要使生物的机能降低,只要取出其水分或抑制生物体中水的活动即可。这种方法不仅对生物的生命活动,而且对物质的相关活性亦同样适用。

采用冷冻或干燥的方法长期保存生物试样,其根据来源于低温或脱水状态可以抑制水的活动。当抑制了水的活动时,生物试样内所有的化学反应都趋于零的程度,物质则可以保持不消耗。问题是在冷冻干燥的过程中,试样发生变性的情形较多。为防止试样变性,应考虑各种方法。如果确定了防止方法,将试样置于极低的温度或干燥状态下,长期保存就成为可能。

第一节 药品冷冻干燥技术的应用范围及其特点

现代冷冻干燥技术起源于20世纪初,由前苏联科学家拉巴-斯塔罗仁茨基于1921年发明。该技术早期用于生物的脱水及制药工业,第二次世界大战后开始用于食品工业。

现代药品生产中经常遇到产品需要干燥的问题,冷冻干燥是用来干燥热敏性物料和需要保持生物活性的物质的一种有效方法。冷冻干燥将被干燥的药液在低温下冷冻,使其所含的水分结冰,然后放在真空环境下加热,让制品中水分直接由固态升华为气态,并移走,使物料得以干燥。用这种方法制造的药品所希望的特征是:结构稳定,生物活性基本不变,药物中的易挥发性成分和受热易变性成分损失很少,呈多孔状,药效好。冷冻干燥法使一些注射液呈干燥块状,便于运输,延长药品的保存期限,提高药物质量。现在人们使用冷冻干燥法加工多种药物,例如各种抗生素、疫苗、酶制剂、血浆、中药注射剂、生物和基因工程产品等。

一、冻干制品的结构特征

冻干的固体物质由于微小的冰晶体的升华而呈现多孔结构,并保持原先冻结时的体积,加水后极易溶解而复原,制品在升华过程中温度保持在较低温度状态下(一般低于 -25°C),因而对于那些不耐热的物质,诸如酶、激素、核酸、血液和免疫制品等的干燥尤为适宜。干燥的结果能排出95%~99%以上的水分,有利于制品的长期保存。制品干燥过程是在真空条件下进行的,故不易氧化。针对部分生化药物的化学、物理、生物的不稳定性,冻干已经被实践证明是一种非常有效的手段。随着生化药物与生物制剂的迅速发展

展, 冻干技术将越来越显示出其重要性与优越性。

采用冷冻干燥方法生产的注射剂具有以下几个方面的特征:

① 可以克服采用最终灭菌方法生产的无菌液体注射剂的不稳定问题, 冻干药品具有极好的药物稳定性;

② 药品的最终状态是固体粉末, 可以防止药品在水中降解;

③ 特别适用于在药品的制造过程中, 对热处理过程敏感的药物;

④ 冻干制品具有良好的即溶性, 特别便于医护人员的使用;

⑤ 冻干药品的制造工艺可以有效地防止外来微粒的混入。表 1-1 为采用两种方法生产的规格为 1g 装量的某抗生素注射剂中固体微粒的数量。

表 1-1 规格为 1g 装量的某抗生素注射剂中微粒子数量

制 药	微粒子计数器	药品中不同直径粒子数目/ μm						
		>1	>1.5	>2	>5	>10	>25	>30
冻干制品	KL-01	8903	4288	1913	313	59	0	0
	4110		5125	2479	458	141	1	1
粉末分装制品	KL-01	29463	11310	4676	760	56	0	0
	4110		7143	5005	673	53	3	3

从表中可以看出, 冻干制品和粉末分装制品中, 固体微粒的数量相差甚远, 从微粒在药品使用过程中对人体的影响, 尤其是对毛细血管的堵塞, 形成血栓的后果考虑, 冻干制品有粉末分装制品不可比拟的优势。

二、药品冷冻干燥的主要工艺路线

药品的冷冻干燥生产过程可根据制品的要求分为以下四种基本方法。

1. 玻璃小瓶冻干制剂

玻璃小瓶冻干制剂是注射剂中的一种常见的冻干制剂, 通常的制备方法是:

药液的配制→经过除菌过滤的药液→制品的内包装容器→药液灌装→冻结真空干燥→冻干机干燥箱体内密封容器

2. 托盘原料粉冻干制品

托盘原料粉冻干制品主要是用冷冻干燥方法对原料药进行精制干燥, 得到的是用于制剂的无菌粉状原料。通常的制备方法是:

药液的配制→经过除菌过滤的药液→制品容器(托盘)→药液灌装→冻结真空干燥→粉碎过筛→混合装入无菌容器→另外的装置密封容器

3. 预灌装注射器冻干制剂

预灌装注射器冻干制剂是将冻干制剂和助溶剂, 由密封材料隔断并组合在一起的制剂。使用时, 推注射器唧筒使助溶剂进入冻干粉针剂的空间, 并迅速溶解成为注射液的制剂。其主要工艺过程为:

药液的配制→经过除菌过滤的药液→注射器形式的内包装容器→药液灌装→冻结真空干燥→冻干机干燥箱体内注射器中部密封→再将另外制造的溶解液灌装在与冻干药品存放腔室相邻的腔体内→注射器密封

4. 粉末分装方法生产的冻干制品

粉末分装冻干制品类似于托盘原料粉冻干制品，是经过托盘冻干后专门用于无菌粉末分装的冻干制品。其工艺过程为：

药液的配制→经过除菌过滤的药液→制品容器（托盘）→药液灌装→冻结真空干燥→粉碎过筛→粉末分装入无菌容器→密封容器

三、玻璃小瓶冻干制剂的典型制造工艺和制品冻干过程

（一）玻璃小瓶冻干制剂的典型制造工艺

冻干制剂制造工艺过程如图 1-1 所示。

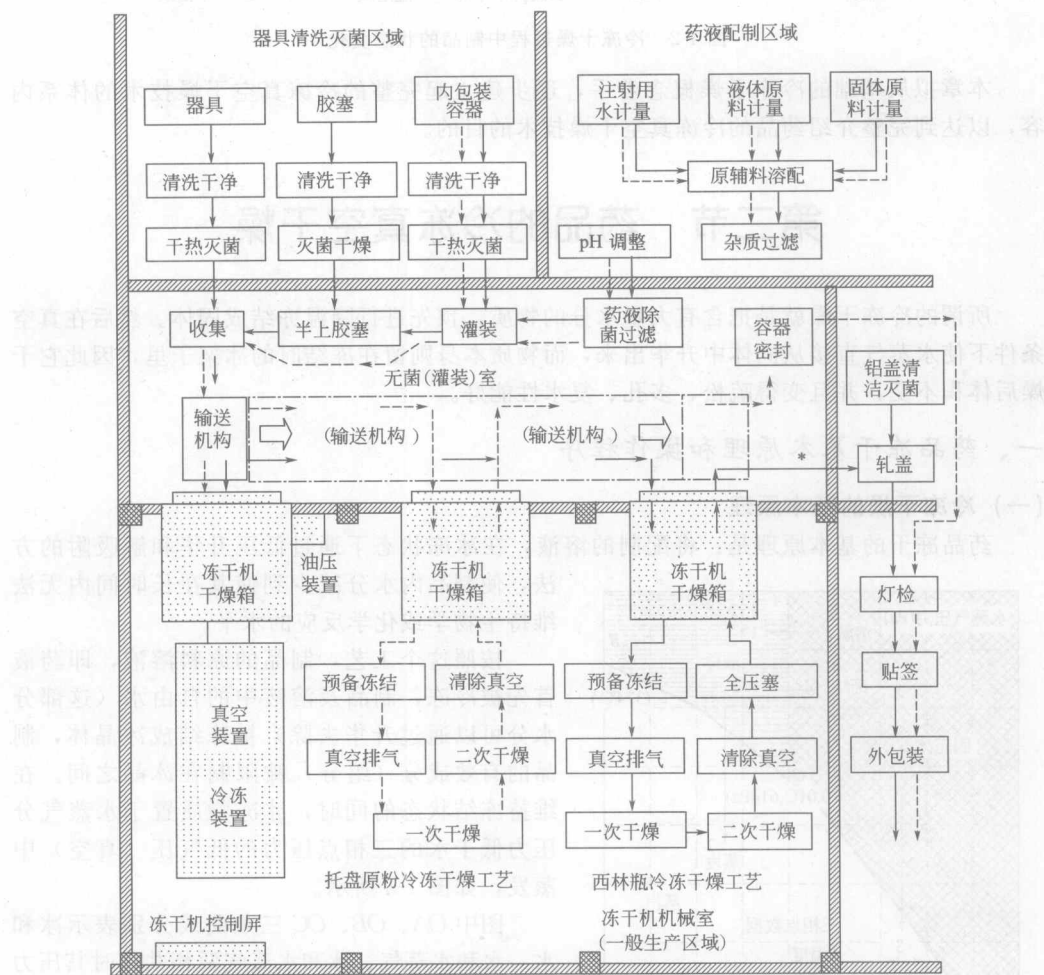


图 1-1 注射剂的冷冻干燥工艺和功能配制示意图

从图 1-1 中可以看出，典型的冻干药品生产车间根据工艺过程和工艺设备的布置需要，将工艺设施分设在五个主要的工作区域，即药液配制区域、器具清洗灭菌区域、药液灌装和转运区域、药品冷冻干燥区域（包括冻干机械区域）、轧盖区域及灯检区域和外包装等辅助区域。

(二) 制品的冻干过程

典型的小瓶冻干药品的冷冻干燥过程和过程中制品的状态变化如图 1-2 所示。



图 1-2 冷冻干燥过程中制品的状态变化

本章拟从基础的冷冻干燥概念着手，逐步建立起完整的冷冻真空干燥技术的体系内容，以达到完整介绍药品的冷冻真空干燥技术的目的。

第二节 药品的冷冻真空干燥

所谓的冷冻干燥就是把含有大量水分的物质，预先进行降温冻结成固体。然后在真空条件下使水蒸气直接从固体中升华出来，而物质本身则留在冻结时的冰架子里，因此它干燥后体积不变，并且变得疏松、多孔、复水性能好。

一、药品冻干基本原理和操作流程

(一) 冷冻干燥的基本原理

药品冻干的基本原理是：将配制的溶液，在冰冻状态下通过低压升华和解吸附的方法，使制品内水分减少到使其在长时间内无法维持生物学或化学反应的水平。

按照这个工艺，制品的原料溶液，即药液首先被冷冻，制品及溶液中的自由水（这部分水分可以通过升华去除）被冻结成冰晶体，制品的有效成分（组分）被限制在冰晶之间。在维持冻结状态的同时，冰冻物质置于水蒸气分压力低于水的三相点压力的低气压（真空）中蒸发，如图 1-3 所示。

图中 OA、OB、OC 三条曲线分别表示冰和水、水和水蒸气、冰和水蒸气两相共存时其压力和温度之间的关系。分别称为溶化线、沸腾线、升华线。此三条曲线将图面分成 I、II、III 三个区域，分别称为固相区、液相区和气相区。箭头 1、2、3 分别表示冰溶化成水，水气化成水蒸气和冰升华成水蒸气的过程。曲线 OB 的顶端有一点 K，其温度为 374℃，称为临界点。若水蒸气的

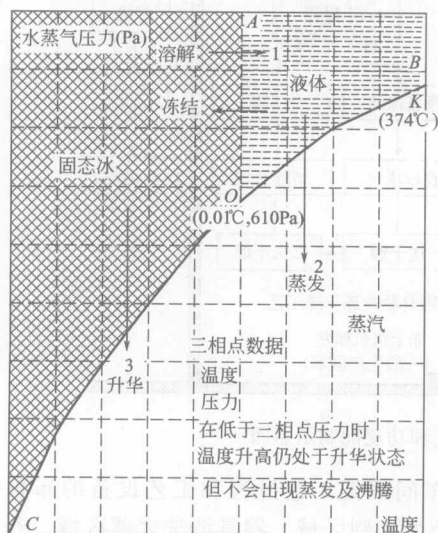


图 1-3 物质的状态与其温度和压力的关系（冰的三相点）