

国 外 药 学 专 著 译 丛

制药生产设备应用 与车间设计

[原著第二版]



[英] G. C. 科尔 (Graham C. Cole) 主编

张 珩 万春杰 译

Pharmaceutical Production Facilities
Design and Applications



化学工业出版社

生物·医药出版分社

国 外 药 学 专 著 译 丛

制药生产设备应用 与车间设计

[原著第二版]



[英] G. C. 科尔 (Graham C. Cole) 主编

张 珩 万春杰 译

Pharmaceutical Production Facilities
Design and Applications



化学工业出版社
生物·医药出版分社

· 北京 ·

图书在版编目 (CIP) 数据

制药生产设备应用与车间设计：第 2 版/[英] 科尔 (Cole, G. C.) 主编；张珩，万春杰译。—北京：化学工业出版社，2008.1

(国外药学专著译丛)

书名原文：Pharmaceutical Production Facilities Design and Applications

ISBN 978-7-122-01707-9

I. 制… II. ①科…②张…③万… III. ①制药工业-化工设备②制药厂-车间-设计 IV. TQ460

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2007) 第 198406 号

Pharmaceutical Production Facilities Design and Applications, Second Edition/
by Graham C. Cole

ISBN 0-7484-0438-4

Copyright©1998 by Graham C. Cole. All rights reserved.

Authorized translation from the English language edition published by Taylor & Francis, a member of the Taylor & Francis Group

本书中文简体字版由 Taylor & Francis Books, Ltd. 授权化学工业出版社独家出版发行。

未经许可，不得以任何方式复制或抄袭本书的任何部分，违者必究。

北京市版权局著作权合同登记号：01-2003-4838

责任编辑：陈燕杰 孙小芳 余晓捷

文字编辑：单连慧

责任校对：陶燕华

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：三河市前程装订厂

720mm×1000mm 1/16 印张 21 $\frac{3}{4}$ 字数 401 千字 2008 年 4 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：59.00 元

版权所有 违者必究

化学工业出版社国外药学专著引进顾问委员会

(按汉语拼音排序)

陈鸿珊	中国医学科学院医药生物技术研究所	教授
陈凯先	中国科学院上海药物研究所	院士
杜冠华	中国医学科学院药物研究所	教授
郭宗儒	中国医学科学院药物研究所	研究员
果德安	北京大学药学院	教授
胡圣榆	中国非处方药物协会	教授
胡廷熹	中国药科大学	教授
李大魁	北京协和医院	教授
陆彬	四川大学华西药学院	教授
陆丽珠	中国中医研究院广安门医院	教授
罗国安	清华大学生命科学与工程研究院	教授
彭司勋	中国药科大学	院士
平其能	中国药科大学	教授
桑国卫	中国药品生物制品检定所	院士
汤光	北京友谊医院	教授
王琦	山东省中医药研究院	研究员
王秀文	中国药品生物制品检定所	研究员
吴梧桐	中国药科大学	教授
肖培根	中国医学科学院药用植物研究所	院士
徐强	南京大学生命科学学院	教授
严永清	中国药科大学	教授
姚新生	沈阳药科大学	院士
张均田	中国医学科学院药物研究所	教授
甄永苏	中国医学科学院医药生物技术研究所	院士
郑汉臣	解放军第二军医大学药学院	教授
郑俊民	沈阳药科大学	教授
朱宝泉	上海医药工业研究院	研究员

译者的话

吴人弘 译

《制药生产设备应用与车间设计》一书是由英国 Taylor & Francis 出版社于 1990 年出版的。该书在第一版的基础上充分拓展和修订后于 2002 年出版第二版。本书是第二版的翻译本。主编 Graham C. Cole 从事医药工程技术工作 35 年，具有丰富的药物制剂生产经验；编者 Nigel Stephen Cole 是理学硕士，在化学工程和工业过程自动化方面也有 10 年的工作经历，其中的 6 年是作为过程控制系统的首席专家。另一位作者 Michael Walden 是英国皇家建筑师科学研究所的法人成员，同时也是英国环境工程师学会的成员，从事制药工程设计达 20 年之久。

该书内容全面翔实，既有理论，也有实例；既有工艺设备，也兼顾公用工程。充分体现了作者对制药工程设计技术深刻睿智的理解和高超娴熟的把握，尤其是在工艺流程、建筑因素、洁净室设计、片剂包衣系统、特殊生产系统和认证等几个方面的精彩论述无不体现了现代设计思想。全书集中反映了当今欧美工业发达国家在制药领域发展的最新技术和设计理念。书中的很多新技术、新概念在国内类似的制药专业出版物中均是比较新的。如自动引导车系统 (AGV)、自动化生产规范指南 (GAMP) 文档、计算机一体化生产系统 (CIM)、准时制 (JIT) 生产、中间体散装容器 (IBC) 等。书中所引用的世界著名制药公司的生产与管理实践经验占有相当比重，同时辅以大量图表进行阐述，理论与实践紧密结合。因此，该书作为最新版本的教材或参考书，对不断扩大、日益蓬勃的医药类高等本科教育十分必要，作为指导生产实践或教学与科研参考均具有非常宝贵的实用参考价值。本书译本的出版为具有前瞻性的医药类高等教育加强与国外教材之间的交流、融合、借鉴和提高提供了一个良好的契机。

本书得到了武汉工程大学绿色化工过程省部共建教育部重点实验室等方面的大力支持，谨致谢意。由于译者水平有限，译文中错误和不尽人意之处恐难避免，热切希望专家与广大读者不吝指正。

张珩 万春杰

2007 年 10 月于武汉工程大学绿色化工过程
省部共建教育部重点实验室

原著编写人员

原著编写人员

Graham C. Cole 专门从事方案设计、工艺过程开发和制药生产设备运行方面的资深医药工程设计顾问，在该领域工作过 40 多年。同时还是美国化学工程师协会和英国化学工程师协会会员，毕业于英国 Open 大学。在世界各地曾指导过医药工程专业方面的研究生。

Nigel Stephen Cole 理学硕士，毕业于英国布拉德福大学。在化学工程和工业过程自动化方面有过 10 年的工作经历。其中的 6 年是作为过程控制系统的首席专家，在 Glaxo Wellcome 担任了 4 年的信息技术经理，并完成了制造执行系统和车间平面设计方案。

Michael Walden 撰写了极具价值的第 7 章和第 6 章的新进展部分，是英国的注册建筑师，专业从事制药工业设计 20 年。工作经历包括曾在美国卫生保健公司国际设备组担任计划经理，是 Baxter Travenol 公司为数不多的几个主要建筑设计承包人之一。后来为从事洁净室建筑的 Michael Walden 公司的技术指导。在以后的 6 年时间里，主要在英国、欧洲和东南亚从事与洁净技术设计相关的工作。

Michael 具有英国 Leeds 市的建筑执照，是英国皇家建筑师科学研究所的法人成员，同时也是英国环境工程师学会的成员。

序 言

制药设备更新换代的步伐一直就没有停止过。这一方面可以生产出高质量的产品，但另一方面，设备的更新也成为产品在研发、生产和销售全过程中成本增加的一部分。

1990年出版了本书的第一版，Graham C. Cole 在展示次级制药生产（即制剂生产而不是大宗化学药品生产）所需设备主要要素需求方面做出了很好的尝试。这是第一本进行这种尝试的书，做出了有益的贡献。可是，由于不断变化的生产实际，不可避免地有编辑第二版的要求。Graham C. Cole 因此出版发行了原书的最新版本。

第一版已经经过充分拓展和修订。在第二版中，Graham 保留了第一版的基本结构，但对原书做了相当大的更新和修正，尤其是在工艺流程、建筑因素、洁净室设计（包括最新规则的讨论）、片剂包衣系统、特殊生产系统和必要的认证几个方面。本版旨在更好地引入一些新概念和解决一些与制药相关的实际问题。

该书中用图表说明了很多概念和系统规定参数以及在小中大规模生产厂的设计中必须考虑的“控制状态”。车间的设备布置以及物流和人流必须要参照并确保设计符合 cGMP 要求。

使用全自动封闭系统进行小规模生产的优势通过无菌操作和固体制剂生产的实例得到反映。Michael Walden 叙述了洁净室的新进展和最新设计规则对设计的影响。从操作者和产品的角度对使用新技术降低污染程度的问题进行了讨论。一个固体制剂车间采用一体化模式可以相应地将成本降到最低，同时提高生产效率和产品质量。以图表的形式简要介绍了理想的设备，设计理念必须能应用于现代制剂生产厂家，并使系统能够符合当前的标准而通过认证。

第 15 章经更新包括了当前在工艺和计算机控制方面的最新设计理念，如自动化生产规范指南（GAMP）文档。讨论了新的概念如计算机一体化生产系统（CIM）和准时制（JIT）生产。

制剂工业不再是医药设计和生产过程的附加过程，早期医药工业在制剂生产设备上的投资很小。因为原料药的成本过高，生产成本只占产品总成本的很小部分，所以相比之下制剂设备显得并不十分重要。由于政府降低新产品的成本和一直增加的来自传统产品的竞争要求现在药品生产效率不断提高。医药行业必须更加完善同时不断地提高产品生产过程的效率。昔日广泛存在的手工操作过程事实上已难觅踪影，而自动化的操作过程对于提高产品质量和生产率的作用则是目共睹的。近年来很多的制药公司为了提高研发新药的效率（包括在世界范围内优

化生产设备)而进行了合并。

从最近几年来看,制药生产设备的发展速度越来越快。我们将不遗余力地完善制药生产的设备——从经济性需求或常规需求来考虑。我们要感谢 Graham 为此而作出的努力,他将颇有价值和及时的信息进行整理并编入本书中。本书并非全面介绍所有的制药设备,但它必将是很好的起点,使人们能够理解问题背后的概念,之后必须仔细考虑规则本身。

Michael Aulton

制药工艺学教授和药剂学首席专家

De Montford University

Leicester, UK

目 录

1 绪论	1
2 工程设计与管理	7
2.1 可行性研究	9
2.2 市场要求	10
2.3 管理要求	10
2.4 投资限制	10
2.5 时机掌握	10
2.6 初步选址	10
2.7 工艺限制	11
2.8 总体工艺复审	11
2.9 生产过程	11
2.10 人流	11
2.11 公用工程	12
2.12 辅助空间	12
2.13 物流	12
2.14 车间布置	13
2.15 成本预算	13
2.16 工作计划	13
2.17 项目测评	13
2.17.1 工艺流程	15
2.17.2 设备布置	15
2.17.3 建筑细节和完工计划表	15
2.17.4 地面	15
2.17.5 墙体	15
2.17.6 顶棚	16
2.17.7 细节设计	16
2.17.8 设备细节设计	16
2.17.9 环境空气	16
2.17.10 温度和湿度	17
2.17.11 供水系统	17
2.17.12 蒸汽	18

2.17.13	压缩空气	18
2.17.14	电力设施	18
2.17.15	真空和特殊气体	19
2.17.16	废水	19
2.18	总的概念设计	20
2.18.1	执行计划项目阶段	20
2.18.2	责任和文件资料	21
3	厂址选择	27
3.1	经济评价	29
3.2	有什么样的税收鼓励政策	30
4	工艺流程	33
5	制药生产公用工程	51
5.1	注射用水	59
5.2	供热、通风和空气调节	62
5.3	除尘	63
5.4	压缩空气	65
参考文献		66
6	药厂设计应考虑的因素	67
6.1	设计规范与设计标准	69
6.2	药品生产质量管理规范	69
6.3	空气洁净标准	70
6.3.1	英国标准 5295: 1989	73
6.3.2	美国联邦标准 209E	73
6.3.3	其他标准	74
6.4	设计	75
6.5	设备	80
6.6	配料	81
6.7	药物配料间设计	83
6.8	洁净车间法规 (用于定向气流装置)	85
6.9	遵守当前药品生产质量管理规范 (对定向气流装置)	85
6.10	化合物的分类	86
6.11	大批量配料原则	86
6.12	药物配料操作的一般硬件考虑	87
6.13	建筑材料	91
6.13.1	地面	91

6.13.2	墙体	91
6.13.3	天花板	92
6.14	详细资料	92
	参考文献	93
7	洁净车间	95
7.1	规划	99
7.2	相对最合理成本的最小风险	99
7.3	更衣室设计原理	101
7.4	物料传输技术	101
7.4.1	空气供应	102
7.4.2	空气分布	103
7.4.3	空气过滤	105
7.5	细节设计和材料选择	107
7.5.1	施工技术	108
7.5.2	主要建筑材料	108
7.5.3	次要因素	112
7.6	操作程序	118
7.6.1	洁净车间内的着装	118
7.6.2	卫生问题	119
7.7	验证	120
7.7.1	设计资格	120
7.7.2	安装资格	122
7.7.3	操作资格	123
	参考文献	124
8	片剂生产系统	127
8.1	片重差异	130
8.2	旋转式压片机	130
8.3	大规模片剂生产过程的监控	133
8.3.1	片重的控制	133
8.3.2	片重的自动控制	136
8.3.3	封闭式循环系统	137
8.3.4	步进电动机的选择	137
8.3.5	脉冲鉴别器	138
8.3.6	剔除装置	138
8.3.7	冲模充填调节器的改进	139

8.3.8	设备型号	139
8.3.9	压力检测器 (CFM)	139
8.3.10	识别指示器	139
8.3.11	微型压力称重系统	140
8.3.12	取样系统	140
8.4	设备使用的压力检测器	141
8.5	用途概要	142
8.6	附录	142
8.6.1	压力与片重的相关性	142
8.6.2	片剂取样器	145
9	片剂包衣系统	147
9.1	片剂包衣机理	153
9.2	雾化	153
9.3	设备	155
9.4	传统包衣锅	156
9.5	侧孔式包衣锅简介	157
9.5.1	进展	157
9.5.2	可溶性薄膜包衣	159
9.5.3	可供选择的薄膜包衣材料	160
9.5.4	糖衣	161
9.5.5	水溶性薄膜包衣	162
9.5.6	喷雾系统的发展	163
9.5.7	操作方法	164
9.5.8	设备进展	166
	参考文献	173
10	胶囊填充系统	175
10.1	流程	179
10.2	测试设备	181
10.3	填充方法	182
10.4	软胶囊	193
10.4.1	软胶囊的历史	193
10.4.2	生产工艺	193
	参考文献	195
11	灭菌与消毒生产设备的设计	197
11.1	空气压力	200

11.2	灭菌法	200
11.3	一般无菌区的设计	200
11.3.1	灭菌程序	201
11.3.2	送风环境	202
11.3.3	设备	203
11.3.4	人员	203
11.3.5	服装	203
11.3.6	更衣程序	203
11.3.7	清洁程序	204
11.3.8	监测	204
11.3.9	衣服和鞋套色彩尺码对照	205
11.4	清洗程序	206
11.5	无菌产品容器	206
11.5.1	塑料	207
11.5.2	聚乙烯类(聚乙烯)	210
11.6	密封——合成橡胶塞	210
11.7	标签	211
11.7.1	成品贴签方法	213
11.7.2	标签形式	213
11.8	药用包装容器的保护	213
11.8.1	去除热原法	215
11.8.2	防止微粒污染	215
11.8.3	灭菌期间的污染防治	216
11.8.4	防护——避免与橡胶塞的交互作用	216
11.9	产品的输送	216
11.10	规章制度、发布标准和行业规范	217
	参考文献	218
12	特殊生产系统	221
12.1	总体设计	229
12.2	系统描述	231
12.3	配置	231
12.4	自动化输送	232
12.5	标准化容器	233
12.6	计算机辅助生产	233
12.7	设备设计及标准化容器—产品 IBC	234

12.7.1	粉剂 IBC	235
12.7.2	片剂 IBC	236
12.8	IBC 卸料站和受料站	236
12.9	自动化传输系统	238
12.10	自动引导车系统	238
12.11	产品的 IBC 混合	239
12.12	IBC 洗涤机械	240
13	灵活的生产系统和自动化	243
13.1	商业环境的变化和商业挑战	245
13.2	计算机一体化生产系统	246
13.3	自上而下的计划	246
13.4	接收-入库-发送	248
13.5	过程处理	249
13.6	包装-入库-发货	250
13.7	总结	252
13.8	计算机控制	252
13.8.1	系统	253
13.8.2	数据采集系统	255
13.8.3	分布式控制系统	255
13.8.4	中央计算机系统	257
13.9	批量控制模块和术语	258
13.9.1	过程模块	259
13.9.2	过程	260
13.9.3	过程阶段	261
13.9.4	过程操作	262
13.9.5	单元操作	264
13.10	资源共享	266
13.11	物理模块	268
13.12	应用于 SDMC 的物理模块	269
13.12.1	详细的物理模型——制粒	269
13.12.2	详细的物理模型——批量配料	270
13.13	设备定义注解	271
13.14	批量控制定义	272
13.14.1	基础控制	272
13.14.2	程序控制和程序模块	272

13.14.3	SDMC 中的程序模块	273
13.14.4	协调控制	275
13.15	工艺——ISA S88 标准工艺模块和普通工艺模块	276
13.16	工艺内容	277
13.17	SDMC 中的工艺模块	278
13.17.1	原始工艺	278
13.17.2	普通工艺	278
13.17.3	控制工艺	282
13.18	结论	287
	参考文献	288
14	包装系统	289
15	验证	295
15.1	验证进度表	297
15.2	用户需求标准	300
15.3	总体规划	300
15.4	设计审查	301
15.5	草案的完善	302
15.6	SOP 的完善	302
15.7	分析支持	303
15.8	校验	303
15.9	培训	303
15.10	厂房、设备历史文件	303
15.11	实际验证	303
15.12	验证范围	305
15.13	计算机验证	306
15.14	洁净验证	307
15.15	术语汇编	308
15.15.1	验收标准	308
15.15.2	操作范围	308
15.15.3	审核	308
15.15.4	大宗药用材料	308
15.15.5	大宗化学药品	309
15.15.6	校准	309
15.15.7	合格证明	309
15.15.8	变更控制	309

15.9	同步验证	309
15.15.10	安装	309
15.15.11	临界区	310
15.15.12	临界工艺参数	310
15.15.13	临界表面	310
15.15.14	D值	310
15.15.15	设计评审	310
15.15.16	药物	310
15.15.17	药品	311
15.15.18	动态属性	311
15.15.19	不合格限	311
15.15.20	设施	311
15.15.21	功能属性	311
15.15.22	药品生产质量管理规范	311
15.15.23	安装确认记录	311
15.15.24	中间体(药物/化学物质)	312
15.15.25	生存周期	312
15.15.26	总体规划	312
15.15.27	运行属性	312
15.15.28	运行确认记录	312
15.15.29	操作范围	313
15.15.30	过度杀菌工艺	313
15.15.31	工艺	313
15.15.32	工艺设备	313
15.15.33	工艺参数	313
15.15.34	过程变量	313
15.15.35	工艺验证	314
15.15.36	工艺验证记录	314
15.15.37	产品验证	314
15.15.38	前验证	314
15.15.39	方案	314
15.15.40	质量保证	314
15.15.41	质量属性	314
15.15.42	质量控制	315
15.15.43	回顾性验证	315

15.15.44	再验证	315
15.15.45	说明书	315
15.15.46	标准操作规程	315
15.15.47	控制状态	315
15.15.48	静态属性	315
15.15.49	无菌过滤	316
15.15.50	公用工程/系统	316
15.15.51	验证	316
15.15.52	验证计划	316
15.15.53	验证方案	316
15.15.54	验证范围	316
15.15.55	最坏条件	317
15.16	风险研究与协同验证	317
15.17	原始草图/设施设计	318
15.18	原材料确认	318
15.19	工艺描述	321
15.20	房间和房间分类	321
15.21	公用工程描述	321
15.21.1	纯化水系统	322
15.21.2	供热、通风和空气调节	322
15.21.3	工厂蒸汽系统	323
15.21.4	冷却水/乙二醇生产工艺	323
15.21.5	氮气系统	324
15.21.6	真空清洁系统	324
15.21.7	低温冷却剂	324
15.22	生产设备描述	324
15.23	小结	326
	参考文献	328
	索引	329