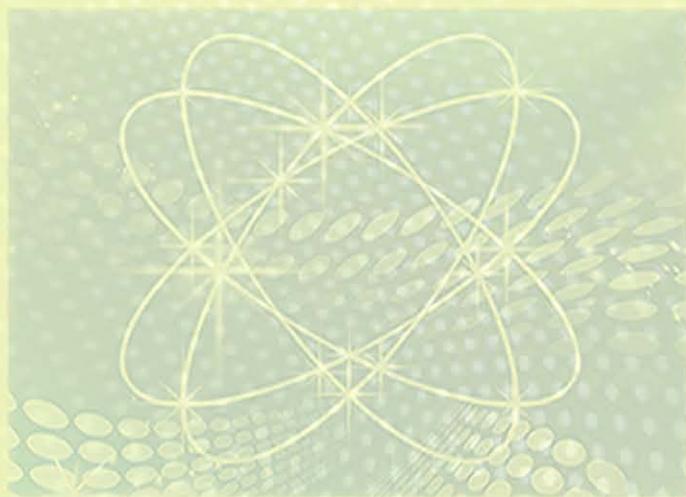


药物制剂设备

主编 杨宗发



人民军医出版社



全国医药院校高职高专规划教材

供药学及药品类相关专业使用

药物制剂设备

YAOWU ZHIJI SHEBEI

主 编 杨宗发

副主编 胡德奇 杨 林

编 者 (以姓氏笔画为序)

石维廉 沈阳药科大学高等职业技术学院

江尚飞 重庆医药高等专科学校

许 燕 重庆医药高等专科学校

李忠思 承德医学院

杨 林 湖北三峡职业技术学院

杨宗发 重庆医药高等专科学校

罗合春 重庆工贸职业技术学院

郝晶晶 北京卫生学校

胡德奇 辽宁卫生职业技术学院

崔春利 陕西中医学院

魏增余 江苏联合职业技术学院连云港中医药分院



人民军医出版社

PEOPLE'S MILITARY MEDICAL PRESS

北 京

图书在版编目(CIP)数据

药物制剂设备/杨宗发主编. —北京:人民军医出版社,2012.4

全国医药院校高职高专规划教材

ISBN 978-7-5091-5498-4

I. ①药… II. ①杨… III. ①制剂机械—高等职业教育—教材 IV. ①TQ460.5

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2012)第 066748 号

策划编辑:曾小珍 文字编辑:伦踪启 卢紫晔 责任审读:王三荣

出版人:石虹

出版发行:人民军医出版社

经销:新华书店

通信地址:北京市 100036 信箱 188 分箱

邮编:100036

质量反馈电话:(010)51927290;(010)51927283

邮购电话:(010)51927252

策划编辑电话:(010)51927300—8163

网址:www.pmmmp.com.cn

印、装:北京国马印刷厂

开本:787mm×1092mm 1/16

印张:18.5 字数:449千字

版、印次:2012年4月第1版第1次印刷

印数:0001—4000

定价:36.00元

版权所有 侵权必究

购买本社图书,凡有缺、倒、脱页者,本社负责调换

全国医药院校高职高专规划教材(药学专业)

编审委员会

主任委员 陈树君 艾继周 金青松

副主任委员 杨 林 潘树枫 梁建梅
段广和 姚 磊

委 员 (以姓氏笔画为序)

于永军 田 燕 吕 洁

刘 敏 刘 葵 刘 颖

刘克辛 孙丽芳 李兆君

李青云 杨宗发 张晓峰

周争道 周晓隆 胡兴娥

侯永利 贾 雷 殷嫦嫦

郭玉娟 涂腊根 黄秋学

章耀武 商传宝 樊小青

编辑办公室 郝文娜 徐卓立 曾小珍

池 静 袁朝阳

全国医药院校高职高专规划教材(药学专业)

书 目

1. 基础医学概论(非临床专业共用)
2. 疾病概论(非临床专业共用)
3. 药用基础化学(含无机、有机化学)
4. 分析化学及实验技术
5. 生物化学
6. 药物化学及实验技术
7. 药理学
8. 药剂学
9. 药物分析及实验技术
10. 中药鉴定技术
11. 天然药物化学及实验技术
12. 药物制剂设备
13. 中药炮制技术
14. 医药市场营销
15. 药事管理与法规
16. 药学综合技能与实训

全国医药院校高职高专规划教材(药学专业)

出版说明

随着我国医药体制的不断改革,药学人才有了包括教育、科研、商业、制药工业、药检所以及医院药房等多种就业去向,传统的药学人才培养模式已经远远不能适应医药事业发展的需求。为此,人民军医出版社组织全国多所高职高专院校的专家,启动了《全国医药院校高职高专规划教材(药学专业)》的编写。

本套教材于2011年初启动,成立教材编审委员会,确定了教材的编写思路,召开主编会议及各本教材的编审会议,按规定进度完成了教材的编写出版工作。

本套教材遵照教育部《关于全面提高高等职业教育教学质量的若干意见》(教高[2006]16号)的文件精神,全面贯彻以服务为宗旨,以就业为导向的高职高专办学指导方针,秉承科学严谨、特色鲜明、质量一流的传统,遵循“三基”(基础理论、基本知识、基本技能)、“五性”(思想性、科学性、先进性、启发性、适用性)原则,力求将学生培养成符合经济社会需要,掌握药学基本理论并具有较强实际操作能力,能在药品生产、检验、流通、使用一线从事药品生产、鉴定、销售与管理、调剂等具体实务工作的高端技能型药学专门人才。本套教材最终确定了16种专业基础课程,与以往高职高专教材药学教材相比,有着明显的变化,在课程设置上适当削减了《生物化学》《药物化学》等基础学科的学时,增设了《药学综合技能与实训》《药物制剂设备》等针对就业岗位实际工作任务的科目;在内容上注重与国家执业药师考试大纲接轨,注重药学专业实践技能的提高,使学校培养的人才更能符合当前医疗卫生事业的发展需求,充分体现高等职业教育的职业性、实践性和开放性。具有特点如下:①突出实践,精简理论;②专业课程内容与职业岗位核心能力对接,基础课程为专业课程服务;③教师好用、学生好学、学了有用;④兼顾目前多数学校药学专业“宽口径”现状。

在本套教材的编写过程中,承蒙各参编院校和数百位专家教师给予了大力的支持和辛勤的付出,对此我们表示衷心的感谢。欢迎有关院校选用本套教材,并对教材存在的不足提出宝贵意见,使本套教材不断得到完善和提高,成为受广大院校欢迎的精品。

前言

PREFACE

《药物制药设备》是根据 2011 年 4 月在北京召开的全国高职高专职业教育人民军医出版社“十二五”规划教材主编人会议精神,为满足高职高专药学类专业教育的需要而编写的。

本教材以药物制剂生产过程各岗位所需要的知识和技能为依据,以生产流程为主线,主要介绍常见制剂单元、固体制剂、液体制剂和无菌制剂、药品包装等生产过程设备的结构、工作原理、设备操作和维护规程,同时还介绍了制药设备确认与验证。为了在中药和生物制药生产方面有所了解,增加了中药制药和生物制药等常见生产设备。

《药物制剂设备》是一门实践性很强的专业课,我们在教材的编写中突出知识性、实践性和应用性,理论知识做到“必需、够用”,技能的培养注重体现“以就业为导向,以能力为本位,以发展技能为核心”的职业教育理念。科学删减和引进新的内容,增强教材的科学性、针对性、实用性、生动性、趣味性。教材突出设备的标准化操作规程和常见故障排除,引导学生在掌握专用设备的基础上,较多地认识相关设备。

本书是团队合作的结晶,编者反复磋商、数易其稿,最终由主编杨宗发修改和统稿。编写人员分工如下:杨宗发(第 1 章、第 9 章)、郝晶晶(第 2 章)、崔春利(第 3 章)、石维廉(第 4 章、第 5 章)、杨林(第 6 章)、江尚飞(第 7 章)、李忠思(第 8 章)、魏增余(第 10 章)、罗合春(第 11 章)、胡德奇和杨茁(第 12 章)、胡德奇(第 13 章)。秘书许燕老师也做了大量实际工作。

本书内容丰富,特色鲜明,突出实践,重在应用,充分体现了职业教育的特点。本书适用于全国高职高专药学专业,也可以作为制药类相关专业教材和药品生产企业员工培训教材。

本书是在参考其他同类制药设备教材及有关设备说明书、操作规程等基础上编写而成,在编写过程中得到了人民军医出版社、编者所在单位领导及有关药品生产企业领导和技术人员的大力支持,在此谨向这些单位及个人表示衷心感谢。

因编者水平所限,书中不足之处敬请广大读者批评指正,以利再版时改正和提高。

编者

2012 年 1 月

目 录

CONTENTS

第 1 章 绪论 (1)	第一节 湿法制粒设备 (34)
第一节 概述 (1)	一、湿法制粒..... (34)
一、本课程的内容和任务 (1)	二、湿法制粒设备..... (35)
二、制药设备的分类 (1)	第二节 干法制粒设备 (39)
三、制药设备参数 (3)	一、干法制粒..... (39)
第二节 药品生产质量管理规范与 制药设备 (4)	二、干法制粒设备..... (40)
一、药品生产质量管理规范对制药 设备的要求 (4)	第三节 流化喷雾制粒设备 (41)
二、药品生产质量管理规范对制药 设备管理的要求 (4)	一、流化喷雾制粒..... (41)
三、空气净化 (7)	二、流化喷雾制粒设备..... (41)
第三节 制药设备材料及其防腐蚀 (9)	第 4 章 干燥设备 (47)
一、设备材料 (9)	第一节 概述 (47)
二、设备材料防腐蚀..... (11)	一、干燥的概念..... (47)
第 2 章 粉碎、筛分、混合设备 (13)	二、干燥的基本原理..... (47)
第一节 粉碎设备 (13)	三、影响干燥速率的因素..... (48)
一、概述..... (13)	四、干燥及干燥设备的类型..... (49)
二、常用的粉碎设备..... (14)	五、干燥设备的要求与选用..... (49)
第二节 筛分设备 (21)	第二节 干燥设备 (50)
一、概述..... (21)	一、厢式干燥器..... (50)
二、筛分设备..... (22)	二、真空干燥器..... (51)
第三节 混合设备 (26)	三、喷雾干燥器..... (54)
一、概述..... (26)	四、沸腾干燥器..... (56)
二、混合设备..... (27)	五、冷冻干燥器..... (59)
实训 粉碎、过筛、混合设备 (33)	六、其他干燥设备..... (62)
第 3 章 制粒设备 (34)	第 5 章 物料输送、滤过和均化设备 (64)
	第一节 物料输送设备 (64)
	一、液体输送设备..... (64)
	二、气体压缩与输送设备..... (70)

第二节 滤过设备	(78)	一、软胶囊剂生产工艺简介	(144)
一、概述	(78)	二、软胶囊剂生产设备	(145)
二、过滤设备	(79)	实训 压片设备的操作与维护保养	(149)
第三节 均化设备	(89)	第9章 无菌制剂生产设备	(150)
一、概述	(89)	第一节 小容量注射剂生产设备	(150)
二、均化设备	(89)	一、小容量注射剂生产工艺简介	(150)
第6章 制水设备	(93)	二、安瓿洗涤设备	(150)
第一节 纯化水设备	(93)	三、安瓿干燥灭菌设备	(155)
一、概述	(93)	四、安瓿灌封机	(158)
二、离子交换制水设备	(93)	五、安瓿洗、烘、灌封联动机	(162)
三、电渗析制水设备	(97)	六、灭菌检漏设备	(163)
四、反渗透制水设备	(98)	第二节 大容量注射剂生产设备	(168)
五、电去离子法制水设备	(103)	一、大容量注射剂生产工艺简介	(168)
第二节 注射用水设备	(105)	二、玻璃瓶大容量注射剂生产设备	(170)
一、概述	(105)	三、塑料瓶大容量注射剂生产设备	(174)
二、气压式蒸馏水机	(105)	四、塑料袋大容量注射剂生产设备	(176)
三、多效蒸馏水机	(106)	第三节 粉针剂生产设备	(180)
实训 制水设备	(109)	一、粉针剂生产工艺简介	(180)
第7章 口服液体制剂生产设备	(111)	二、西林瓶洗瓶机	(181)
第一节 口服液生产设备	(111)	三、西林瓶烘干设备	(182)
一、口服液生产工艺简介	(111)	四、粉针剂分装设备	(183)
二、口服液的包装材料	(111)	五、粉针剂轧盖设备	(184)
三、口服液生产设备	(113)	第四节 冻干制剂生产设备	(185)
第二节 糖浆剂生产设备	(121)	一、粉针冻干制剂工艺流程简介	(185)
一、糖浆剂生产工艺简介	(121)	二、冻干机的结构和组成	(185)
二、糖浆剂的包装材料	(121)	三、冻干机的维护与保养	(189)
三、糖浆剂的生产过程	(121)	实训 参观药厂水针剂生产设备	(193)
四、糖浆剂生产设备	(122)	第10章 中药制药生产设备	(195)
实训 参观口服液制剂车间	(130)	第一节 中药炮制设备	(195)
第8章 口服固体制剂生产设备	(131)		
第一节 片剂生产设备	(131)		
一、片剂生产工艺简介	(131)		
二、压片机的冲和模	(131)		
三、压片设备	(133)		
四、包衣设备	(137)		
第二节 硬胶囊剂生产设备	(141)		
一、硬胶囊剂生产工艺简介	(141)		
二、硬胶囊剂生产设备	(142)		
第三节 软胶囊剂生产设备	(144)		

一、概述	(195)	第 12 章 药品包装设备	(252)
二、中药材净选设备	(196)	第一节 概述	(252)
三、中药材切制设备	(197)	一、药品包装	(252)
四、中药炮炙设备	(199)	二、药品包装设备发展	(253)
第二节 中药浸出设备	(200)	第二节 常见药品包装设备	(254)
一、概述	(200)	一、药用铝塑泡罩式包装机	(254)
二、常用浸出设备	(202)	二、自动制袋充填封口包装机	(259)
第三节 蒸发设备	(216)	三、双铝箔包装机	(262)
一、概述	(216)	第三节 装瓶生产线	(264)
二、蒸发设备	(216)	一、装瓶生产线构成	(264)
第四节 蒸馏设备	(224)	二、装瓶生产线	(264)
一、概述	(224)	第 13 章 制药设备确认与验证	(270)
二、蒸馏设备	(225)	第一节 概述	(270)
第五节 丸剂生产设备	(229)	一、验证的起源	(270)
一、中药丸剂生产工艺简介	(229)	二、验证的分类	(271)
二、丸剂的塑制设备	(229)	三、我国 GMP 对制药设备确认与	
三、丸剂的泛制设备	(232)	验证的要求	(271)
四、丸剂的滴制设备	(233)	第二节 设备确认	(272)
实训 热回流循环提取浓缩设备		一、设备的设计确认	(273)
.....	(236)	二、设备的安装确认	(274)
第 11 章 生物制药生产设备	(237)	三、设备的运行确认	(274)
第一节 淀粉糖生产设备	(237)	四、设备的性能确认	(275)
一、概述	(237)	第三节 设备清洁验证	(275)
二、淀粉浆糊化设备	(238)	一、设备清洁验证	(276)
三、双酶制糖生产线	(240)	二、设备清洁验证方法	(276)
第二节 机械搅拌通气发酵罐	(242)	三、再验证	(277)
一、概述	(242)	四、设备确认与验证管理	(277)
二、主要结构	(242)	第四节 实施验证的一般程序	(278)
三、管路系统	(245)	一、提出验证要求	(278)
四、控制系统	(246)	二、建立验证组织	(279)
第三节 其他通风生物反应器	(248)	三、提出验证项目并制定验证方案	
一、鼓泡塔式发酵罐	(248)	(279)
二、气升式发酵罐	(248)	四、审批验证方案并组织实施	(280)
三、自吸式发酵罐	(249)	五、审批验证报告和发放验证证书	
四、植物细胞培养器	(250)	(282)
实训 发酵罐的灭菌	(251)	参考文献	(284)

学习目标

通过制药设备的分类、药品生产质量管理规范(GMP)对制药设备的要求、制药设备材料及防腐蚀等内容的学习,掌握制药设备分类、空气净化和设备防腐蚀操作技能,并为后续制药设备的操作奠定基础。了解并学会设备操作规程的制订和执行。

第一节 概述

一、本课程的内容和任务

药物制剂生产的过程主要包括原辅料的粉碎、筛分、混合、有效成分的提取与纯化、干燥、制粒、胶囊充填、压片、包衣、制丸等单位操作,每个单元操作都需要一系列特定的制药机械设备来完成。

药物制剂设备是以药物制剂工艺为研究主线,以药物制剂技术理论为基础,以药物制剂工艺操作、单元操作为基本内容,重点讲述各单元操作所涉及设备的结构、原理、操作、维护保养等内容。其任务是使学生具备药物制剂工作岗位必备的基本知识、基本技能和职业素质,为从事药物制剂生产奠定良好的基础。同时通过学习使学生达成以下目标:①明确国家的有关规范;②明确设备的用途和严格遵守设备操作规范的意义;③懂得常用药物制剂设备的原理和结构;④学会主要设备的使用和维护保养的基本知识;⑤具有良好的职业道德、科学的工作态度、严谨的专业学风。

二、制药设备的分类

(一)国家分类

1. 制药机械的分类 按 GB/T15692 将制药机械分为 8 类。

(1)原料药设备及机械:实现生物、化学物质转化;利用动、植、矿物制取医药原料的工艺设备及机械。

(2)制剂机械:将药物制成各种剂型的机械与设备。按剂型可分片剂、水针剂、西林瓶粉针

剂及水针剂、大输液剂、硬胶囊剂、软胶囊剂、丸剂、软膏剂、栓剂、口服液剂、药膜剂、气雾剂、滴眼剂及糖浆剂等 14 类制剂机械。

①片剂机械:将中西原料药与辅料经混合、造粒、压片、包衣等工序制成各种形状片剂的机械与设备。

②水针剂机械:将灭菌或无菌药液灌封于安瓿等容器内,制成注射针剂的机械与设备。

③西林瓶粉针、水针剂机械:将无菌生物制剂药液或粉末灌封于西林瓶内,制成注射针剂的机械与设备。

④大输液剂机械:将无菌药液灌封于输液容器内,制成大剂量注射剂的机械与设备。

⑤硬胶囊剂机械:将药物充填于空心胶囊内的制剂机械与设备。

⑥软胶囊剂机械:将药液包裹于明胶膜内的制剂机械与设备。

⑦丸剂机械:将药物细粉或浸膏与赋形剂混合,制成丸剂的机械与设备。

⑧软膏剂机械:将药物与基质混匀,配成软膏,定量灌装于软管内的制剂机械与设备。

⑨栓剂机械:将药物与基质混合,制成栓剂的机械与设备。

⑩口服液剂机械:将药液灌封于口服液瓶内的制剂机械与设备。

⑪药膜剂机械:将药物溶解于或分散于多聚物薄膜内的制剂机械与设备。

⑫气雾剂机械:将药物和抛射剂灌注于耐压容器中,使药物以雾状喷出的制剂机械与设备。

⑬滴眼剂机械:将无菌药液灌封于容器内,制成滴眼药剂的制剂机械与设备。

⑭糖浆剂机械:将药物与糖浆混合后制成口服糖浆剂的机械与设备。

(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。

(4)饮片机械:对天然药用动、植物进行选、洗、润、切、烘等方法制取中药饮片的机械。

(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。

(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。

(7)药物检测设备:检测各种药物制品或半制品的机械与设备。

(8)制药辅助设备:辅助制药生产设备用的其他设备。

2. 制药机械代码与型号 《制药机械产品分类与代码》是我国制药机械标准化工作中的一项重要基础标准,属于国家标准;《制药机械产品型号编制方法》是一项行业标准,此标准的制定是为加强制药机械的生产管理、产品销售、设备选型及国内外技术交流。制药机械产品型号由主型号和辅助型号组成。主型号有制药机械分类名称代号、产品型式代号、产品功能及特征代号,辅助型号有主要参数、改进设计顺序号,其格式为:Ⅰ,Ⅱ,Ⅲ,Ⅳ,Ⅴ型+设备名称。

Ⅰ为制药机械分类名称代号:按 GB/T15692 国家标准有 8 类。其中原料药设备及机械为 L,制剂机械为 Z,药用粉碎机械为 F,制药用水设备为 S,药用包装机械为 B,饮片机械为 Y,药物检测设备为 J,制药辅助设备为 Q。

Ⅱ为产品型式代号:以机器工作原理、用途及结构型式分类。如旋转压片机代号为 ZP。

Ⅲ为产品功能及特征代号:用有代表性汉字的第一个拼音字母表示。用于区别同一种类型产品的不同型式。由 1~2 个符号组成;当只有一种型式时,此项可省略。如异型旋转压片机代号为 ZPY。

Ⅳ为主要参数:制药机械产品的主要参数有机器规格、包装尺寸、容积、生产能力、适应规格等。一般用数字表示;如表示 2 个以上参数时,用斜线隔开。

Ⅴ为改进设计顺序号:用 A,B,C……表示。第一次设计的产品不编顺序号。

例如(图 1-1):

(二) 制药企业分类

制药企业将设备分类是设备管理的一项基础工作,目的是为了明确管理范围,统计和分析设备的构成情况及能力等,以便进行分级管理和实施重点维修,从而保证设备的良好状态和利用效率。一般将生产设备分成3类。

1. 按管理对象分类

(1) 生产设备:是直接用于生产,并直接影响产品质量及生产能力的设备。

(2) 生产辅助设备:是间接为生产服务,对生产过程及产品质量有间接影响的设备。

(3) 非生产设备:是企业中行政、生活福利及基建等部门使用和保管的设备。

2. 按维修类别分类

(1) 维修的重点设备:即生产中的关键设备、没有备用机组的生产设备、对安全有重大影响的设备、对环境有重大影响的设备、事故后果严重的设备,以及国家指定年度强检的设备。

(2) 维修的要点设备:是对生产有一般影响的设备。可掌握其故障规律,并对产生故障有预兆监测方法的设备,如洁净厂房的空调设备。

(3) 维修的一般设备:是所有非生产设备及生产辅助设备中有备用机组的设备,事故后果轻微的设备。

3. 按设备专业分类

(1) 机械类设备:传输、动能发生、工业窑炉、水处理、金加工等设备。

(2) 管道类设备:各类传输管道及管道附属设施。

(3) 电力供应、控制、仪表类设备:变配电、各类自控设备及显示仪表类设施。

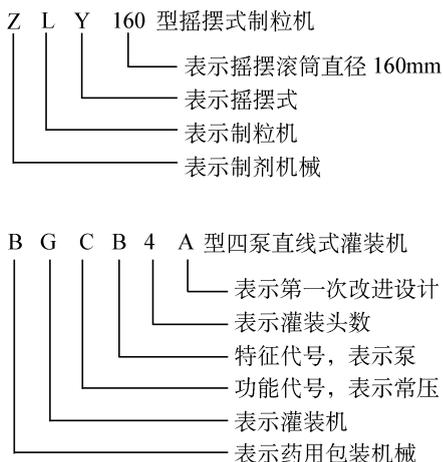


图 1-1 制药机械代码与型号

三、制药设备参数

(一) 参数的意义

设备参数又称主要技术参数或主要性能参数,表明设备的基本功能。一般在设备铭牌和说明书中均指明。设备的基本参数包括:设备尺寸、重量、控制电源、动力电源、工作温度、工作压力、功率等,其他则是设备专业功能的参数。

设备参数是设备正常运行的指标,也是药品生产设备要求的指标,是保证药品质量和药品安全生产的参数,有利于对药品生产工艺中的一些参数进行监控,如压力、流量、温度等。设备参数可作为设备维护保养及检修的依据,为安装设备提供参考,如设备尺寸、重量等。根据参数选用和配置设备,以满足工艺要求和生产要求,达到预期的生产规格和生产规模。

(二) 计量单位

根据我国《药品生产质量管理规范》(GMP)规定,设备的技术参数要通过计量器具的检定(校准)。设备的每个技术参数值均有计量单位。

1. 法定计量单位 根据《中华人民共和国计量法》和《国务院关于我国统一实行法定计量

单位的命令》，我国的法定计量单位包括：①国际单位制的基本单位；②国际单位制的辅助单位；③国际单位制中具有专门名称的导出单位；④国家选用的非国际单位制单位；⑤由以上单位构成的组合形式的单位；⑥由词头和以上单位所构成的十进倍数和分数单位。

2. 单位换算 同一物理量若用不同单位度量时，其数值也随之改变，从一种单位换成另一种单位时的换算称为单位换算。

第二节 药品生产质量管理规范与制药设备

一、药品生产质量管理规范对制药设备的要求

国家 2011 版《药品生产质量管理规范》(Good Manufacturing Practice for Drugs, GMP) 是药品生产和质量管理的最低标准，其贯穿药品生产的各个环节，以控制产品质量。GMP 中关于设备、设施和厂房的要求主要有以下内容。

1. 对设备的要求

第七十一条 设备的设计、选型、安装、改造和维护必须符合预定用途，应当尽可能降低产生污染、交叉污染、混淆和差错的风险，便于操作、清洁、维护，以及必要时进行的消毒或灭菌。

第七十二条 应当建立设备使用、清洁、维护和维修的操作规程，并保存相应的操作记录。

第七十三条 应当建立并保存设备采购、安装、确认的文件和记录。

第七十四条 生产设备不得对药品质量产生任何不利影响。与药品直接接触的生产设备表面应当平整、光洁、易清洗或消毒、耐腐蚀，不得与药品发生化学反应、吸附药品或向药品中释放物质。

第七十七条 设备所用的润滑剂、冷却剂等不得对药品或容器造成污染，应当尽可能使用食用级或级别相当的润滑剂。

第七十九条 设备的维护和维修不得影响产品质量。

第九十一条 应当确保生产和检验使用的关键衡器、量具、仪表、记录和控制设备以及仪器经过校准，所得出的数据准确、可靠。

第九十七条 水处理设备及其输送系统的设计、安装、运行和维护应当确保制药用水达到设定的质量标准。水处理设备的运行不得超出其设计能力。

2. 对厂房和设施的要求

(1) 厂区和厂房的布局以及对环境的要求。

(2) 对生产厂房的洁净级别和洁净室(区)的要求。

(3) 对设施如空气净化系统等的要求。

二、药品生产质量管理规范对制药设备管理的要求

设备各阶段的管理工作，是决定一个企业生存的重大因素。企业的生产规模、产品质量、生产成本、交货期、安全、环保、工人的劳动情绪无不受设备的影响。GMP 要求设备的管理要做到“操作有规程、运行有监控、过程有记录、事后有总结”。

(一) 设备管理的内容

1. 设备的前期管理 设备的前期管理又称设备规划工程，是指从制定设备规划方案起，到

设备投产止这一阶段的全部管理工作。设备的前期管理程序包括有:①确立企业经营方针和目标;②制定设备规划;③选购设备;④安装工程;⑤调试验收;⑥总结评价。

2. 设备的运行管理 设备的运行管理是设备使用期间的养护、检修或校正、运行状态的监控及相关记录的管理。一般将此类管理分为①日常管理:为防止药品的污染及混淆,保证生产设备的正常运行,定期对设备进行常规的清洁及保养,并记好设备日志;②设备运行状态的监控:设备正常运行时,其运行参数是在一定的范围,如偏离了正常的参数范围就有可能给产品质量带来风险。

3. 设备的技术档案管理 设备技术档案是指生产设备从规划、设计、制造、安装、调试、使用、维修、改造、更新直至报废等全过程中有保存价值的图纸、文字说明、凭证、记录、声像等文件资料。设备技术档案可以分为①综合性管理资料,如主要有各种设备明细表,各类计划、合同、各种规程及工时、资金、材料等定额文件;②综合性技术资料,主要有全厂设备平面布置图,电力、动力、水管等网图,其他隐蔽工程及施工图;③设备档案资料,主要有设备的各种图纸、使用说明书、各种规范及规程、论证资料、登记卡片及各种记录。

4. 设备的资产管理 设备资产管理是企业管理的经济手段,将有限的资金合理的投入分配,主要内容有:①建立设备资产台账,进行登记、清查、核对;②监督设备资产的维护和修理;③监督和考核固定资产的利用效果;④处理多余的和闲置的生产设备。

5. 设备的维修管理 设备维修管理又称设备维修工程或设备的后期管理,是指对设备维护和设备检修工作的管理。

(1)设备维护:是指“保持”设备正常技术状态和运行能力所进行的工作。其内容是定期对设备进行检查、清洁、润滑、紧固、调整或更换零部件等工作。

(2)设备检修:是指“恢复”设备各部分规定的技术状态和运行能力所进行的工作。其内容是对设备进行诊断、鉴定、拆卸、更换、修复、装配、磨合、试验、涂装等工作。

(3)设备维修工程:主要内容是研究如何掌握设备技术状态和故障机制。并根据故障机制加强设备的维护,控制故障的发生,选择适宜的维修方式和维修类别,编制维修计划和制订相关制度,组织检查、鉴定及修理工作。同时做好维修费用的资金核算工作。

(二)设备标准操作规程

标准操作规程(standard operating procedure, SOP)是指经批准用以指示操作的通用性文件或管理办法,它具体指导人们如何完成一项特定的工作。企业中的每项操作、每个岗位和部门都应制定 SOP。

SOP 的内容有:规程题目;规程编号;制定人及制定日期;审核人及审核日期;批准人及批准日期;颁发部门;分发部门;生效日期;正文。

根据我国 GMP 的规定,制药设备的 SOP 如下。

1. 设备操作规程 设备操作规程也是某设备的使用规程或其操作程序;其正文内容有:目的、范围、责任者、程序及注意事项。

2. 设备维护保养规程

(1)设备维护保养类型:①预防性维护保养,包括常规清洗、微调、润滑、检验、校正和更换零件,减少设备发生故障的频率;②矫正性维护保养,包括补救意想不到的故障,并为确定维修操作提供资料。

(2)设备维护保养规程的主要内容:①设备维护保养必须按岗位实行包机负责制,做到每

台设备、每块仪表、每个阀门、每条管线都有专人维护保养。②传动设备启用前,必须认真检查紧固螺栓是否齐全牢靠,转动体上无异物,并确认能转动;检查安全装置是否完整、灵敏好用。设备运转时,要仔细观察,做好记录,发现异常及时处理。停机后或下班前做好清理、清扫等工作,并将设备状况与接班人员交接清楚。③经常巡视,精心维护,运用“听、摸、擦、看、比”对设备进行检查,及时排除故障,保持设备完好性。④严格执行操作指标,严禁超温、超压、超速、超负荷运行。操作人员有及时处理和反映设备缺陷的责任,有对危及安全可能造成严重损失的设备停止使用的权利,但必须迅速向有关人员报告。⑤做好设备的防腐、防冻、保温(冷)和堵漏工作。岗位上所有阀门管件换垫片、管子的直径为 50mm 及以下的阀门管件的更换、检修、岗位设备管道的保温、油漆、防冻等工作由操作人员负责(大面积的由设备员统一负责)。⑥搞好环境及设备(包括备用设备和在岗的停用设备)的卫生;做到沟见底、轴见光、设备见本色、门窗玻璃净。物料、工器具放置整齐,做到文明生产。⑦认真填写设备运行记录和问题记录,掌握设备故障规律及其预防、判断和紧急处理措施,确保安全生产。⑧设备润滑要严格执行“设备润滑管理规定”,尤其是要定期清洗润滑系统及工具;对自动注油的润滑点,要经常检查滤网、油压、油位、油质、注油量,及时处理不正常现象。

3. 设备清洁规程 主要内容一般包括清洁方法、程序、间隔时间,使用的清洁剂或消毒剂,清洁工具的清洁方法和存放地点。设备清洁规程的具体内容应包括:①清洁方法及程序。②使用清洁剂的名称、成分、浓度及配制方法等。③清洁周期:一般要求同一设备连续加工同一无菌产品时,每批之间要清洗灭菌;同一设备加工同一非灭菌产品时,至少每周或每生产 3 批后进行全面的清洗。④关键设备的清洗验证方法。⑤清洗过程及清洗后检查的有关数据要记录并存档。⑥无菌设备的清洗,特别是直接接触药品的部位和部件必须灭菌,并标明灭菌日期,必要时进行微生物学的验证。灭菌的设备应在 3d 内使用。

4. 设备检修规程 主要内容一般包括:①检修间隔期(大、中、小修间隔期);②检修内容;③检修前的准备(技术准备、物质准备、安全技术准备、制定检修方案、编制检修计划、费用计划、明确责任人员);④检修方案(设备拆卸程序和方法、主要部件检修工艺);⑤检修质量标准;⑥试车与验收。

5. 设备状态标志规程 状态标志系用于指明原辅料、产品、容器或机器之状态的标志。根据我国 GMP 的规定,须制定设备状态标志规程,其内容如下。

(1)所有使用的设备要有统一的编号,并将编号标在设备主体上,每一台设备要指定专人管理,责任到人。

(2)每台设备都要挂状态标志牌,牌上要有明显的企业标识,一般有以下几种。①完好[绿色]:设备完好,可以使用;②运行中[绿色]:正在进行生产操作的设备,应标明加工物料的品名、批号、数量、生产日期、操作人等;③维修中[深黄色]:正在修理中的设备,应标明维修的起始时间和维修负责人、批准人等;④已清洁[白底绿字]:已清洗洁净的设备,随时可用,应标明清洁的日期、有效期、操作人等;⑤待清洁[白底黑字]:尚未进行清洁的设备,应用明显符号显示,以免误用;⑥停用[红色]:因各种原因暂时不用的设备,如长期不用,应移出生产区;⑦待维修[浅黄色]:设备出现故障,尚未列入维修计划。

(3)各种管路管线除按规定涂色外,应标明介质及流向箭头。

(4)无菌设备应标明灭菌时间和使用日期,超过使用期限的,应重新灭菌后再使用。

(5)当设备状态改变时,要及时换牌,以防发生使用错误。

(6)所有标牌应挂在显眼不易脱落的指定位置。

三、空气净化

为了使洁净室内保持所需要的温度、湿度、风速、压力和洁净度参数,最常用的办法是向室内不断送入一定量经过处理的空气,以消除洁净室内外各种热、湿干扰及尘埃污染。为获得送入洁净室内具有一定状态的空气,需要用一整套设备对之进行处理,不断送入室内,又不断从室内排除一部分来,由此构成净化空调系统。目前制药企业大部分采用的是集中式净化空调系统。

(一)空气净化工艺流程

1. 净化工艺原则 在空气净化工程中,不同的操作区域对洁净度的要求不一样,因此,空气净化达到的程度也不一样。一般地,空气净化过程可分为三级过滤。第一级为初效过滤,第二级为中效过滤,第三级为高效过滤。在空气净化过程中常按以下原则进行组合。

D级洁净度:采用初效、中效和亚高效三级过滤系统。

A级、B级、C级洁净度:采用初效、中效、高效三级过滤系统。

净化空调流程一般过程是,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。

2. 中效空气净化工艺流程 D级洁净车间的净化空调可采用以下工艺流程(图1-2)。

3. 高效空气净化工艺流程 A级、B级、C级的洁净室的净化空调系统可采用以下流程(图1-3)。

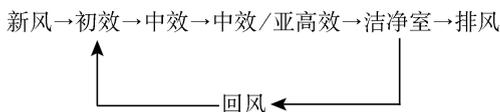


图 1-2 D级洁净车间净化空调工艺流程

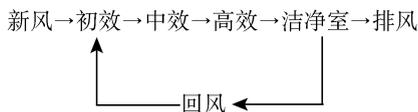


图 1-3 A级、B级、C级洁净室净化空调工艺流程

需要说明的是,在设计D级净化空调系统时,往往要考虑过滤器是否能达到标示功能,否则需要采用三级过滤流程。如果在工艺生产过程中不产生有害物质时,在保证新鲜空气量和保持洁净室正压的条件下,可尽量利用回风,以降低能源成本。

链接 无菌药品生产所需的洁净区4个级别划分

A级:高风险操作区,如灌装区、放置胶塞桶和与无菌制剂直接接触的敞口包装容器的区域及无菌装配或连接操作的区域,应当用单向流操作台(罩)维持该区的环环境状态。单向流系统在其工作区域必须均匀送风,风速为 $0.36\sim 0.54\text{m/s}$ (指导值)。应当有数据证明单向流的状态并经过验证。

在密闭的隔离操作器或手套箱内,可使用较低的风速。

B级:指无菌配制和灌装等高风险操作A级洁净区所处的背景区域。

C级和D级:指无菌药品生产过程中重要程度较低操作步骤的洁净区。