

全国卫生院校高职高专教学改革实验教材

制药设备与工艺

(药学类各专业用)

□ 主编 邓才彬



高等教育出版社

全国卫生院校高职高专教学改革实验教材

制药设备与工艺

(药学类各专业用)

主 编 邓才彬
编 者 (以姓氏汉语拼音为序)
邓才彬 重庆市药剂学校
郭宏均 安庆卫生学校
李 恒 信阳职业技术学院
李 缨 太极集团西南药业股份有限公司
许龙灿 楚雄卫生学校
杨宗发 重庆市药剂学校

高等教育出版社

内容简介

本书对课程结构进行优化整合,将工程力学、机械设计、原料药生产设备、生物制药设备、中药提取设备、制剂专用机械、制药工程设计、洁净车间设计和清洁生产与末端治理技术等内容进行综合、分析、提炼、优化与重组,将GMP贯穿到整个教学过程中,并力求反映制药工业制药设备的发展前沿。工程基础部分以拓宽基础和够用为度的原则;制药设备以介绍设备的原理、结构、特点和应用为主,侧重于设备的比较和选型;制药工艺设计则注重于对学生工程观念的培养。

本书可作为高职高专药学类各专业的教材,也可作为高职高专医学和药学相关专业的教材或教学参考书,并可作为制药生产企业工程技术人员的参考资料。

图书在版编目(CIP)数据

制药设备与工艺/邓才彬主编. —北京:高等教育出版社,2006.1

药学类各专业用

ISBN 7-04-017977-6

I. 制... II. 邓... III. ①药物-制造-化工设备-高等学校:技术学校-教材②药物-生产工艺-高等学校:技术学校-教材 IV. TQ460

中国版本图书馆CIP数据核字(2005)第132986号

策划编辑 席雁 责任编辑 李京平 封面设计 张楠 责任绘图 朱静
版式设计 王莹 责任校对 尤静 责任印制 陈伟光

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 北京市白帆印务有限公司

开本 787×1092 1/16
印张 23
字数 560 000

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 2006年1月第1版
印次 2006年1月第1次印刷
定价 37.90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 17977-00

前 言

为积极推进高职高专课程和教学改革,开发和编写反映新知识、新技术、新工艺、新方法,具有职业教育特色的课程和教材,针对高职高专培养应用型人才的目标,结合教学实际,高等教育出版社组织有关专家、教师及临床一线人员编写了此套高职高专教学改革实验教材。

本教材首先介绍了制药设备与工艺的内容和任务,阐述了制药设备的概念及 GMP 对制药设备的要求,在此基础上介绍了工程力学、机械设计基础知识;其次讨论了原料药生产设备、生物制药设备、中药提取设备、制剂专用机械的原理、结构、特点和应用;最后介绍了制药工程设计、工艺设计与设备选型、车间布置与管路设计、洁净车间设计和清洁生产与末端治理技术。

制药设备与工艺是药学类各专业的一门重要专业基础课程,通过该课程的学习使学生掌握制药设备与工艺的基本理论、基本知识和基本技能,熟悉常用的制药设备和工艺设计,建立 GMP 的概念。为学生学好后期的专业课程打下坚实基础,有利于加强职业技能培训,以便适应药厂大规模生产实际。同时也是培养学生自学能力,提高科技水平的重要课程。

本书可作为高职高专药学类各专业的教材,也可作为高职高专医学和药学相关专业的教材或教学参考书,并可作为制药生产企业工程技术人员的参考资料。

全书共 25 章。在编写过程中对课程结构进行了优化整合,将工程力学、机械设计、原料药生产设备、生物制药设备、中药提取设备、制剂专用机械、制药工程设计、洁净车间设计和清洁生产与末端治理技术等内容进行了综合、分析、提炼、优化与重组,将 GMP 贯穿到整个教学过程中,并力求反映制药工业制药设备的发展前沿。工程基础部分以拓宽基础和够用为度的原则;制药设备以介绍设备的原理、结构、特点和应用为主,侧重于设备的比较和选型;制药工艺设计则注重于对学生工程观念的培养。

本书第一~四章由重庆市药剂学校邓才彬编写,第五~九章、实验 1、实验 2 由安徽省安庆卫生学校郭宏均编写,第十~十三章、实验 3 由河南信阳职业技术学院李恒编写,第十四~十七章、实验 4、实验 5 由云南省楚雄卫生学校许龙灿编写,第十八~二十章、实验 6、实验 7 由太极集团西南药业股份有限公司李纓编写,第二十一~二十五章由重庆市药剂学校杨宗发编写。邓才彬任主编。

本教材按每课时 4 000 字编写,各校授课可根据实际情况作适当调整。

由于时间仓促、水平有限,教材中缺点和错误在所难免,恳切希望使用本教材的师生能够提出批评与改正意见,以便今后进一步修订提高。

编 者

2005 年 6 月

郑重声明

高等教育出版社依法对本书享有专有出版权。任何未经许可的复制、销售行为均违反《中华人民共和国著作权法》，其行为人将承担相应的民事责任和行政责任，构成犯罪的，将被依法追究刑事责任。为了维护市场秩序，保护读者的合法权益，避免读者误用盗版书造成不良后果，我社将配合行政执法部门和司法机关对违法犯罪的单位和个人给予严厉打击。社会各界人士如发现上述侵权行为，希望及时举报，本社将奖励举报有功人员。

反盗版举报电话：(010) 58581897/58581896/58581879

传 真：(010) 82086060

E - mail：dd@hep.com.cn

通信地址：北京市西城区德外大街4号

高等教育出版社打击盗版办公室

邮 编：100011

购书请拨打电话：(010)58581118

目 录

第一章 绪论	1	一、碳钢与铸铁	25
第一节 制药设备与工艺课程的内容和任务	1	二、奥氏体不锈钢	27
第二节 制药设备的分类及产品型号	2	第三节 有色金属材料	28
第三节 GMP 与制药设备	3	一、铝及其合金	29
本章小结	7	二、铜和铜合金	30
思考题	7	三、钛及其合金	31
第二章 简单工程力学原理	8	四、镍及其合金	31
第一节 物体的受力状态及其平衡条件	8	五、铅及其合金	32
一、力的概念及基本性质	8	第四节 非金属材料	32
二、力矩与力偶	11	一、无机非金属材料	32
三、物体的受力分析及受力图	12	二、有机非金属材料	33
第二节 直杆的拉伸与压缩	14	第五节 设备材料的腐蚀与防护	35
一、概述	14	一、金属的腐蚀	35
二、应力和应变	15	二、金属腐蚀损伤与破坏的形式	38
第三节 直梁的弯曲	16	三、金属设备的防腐蚀措施	39
一、梁	16	第六节 设备材料的选择	41
二、弯曲应力	17	本章小结	41
第四节 剪切	19	思考题	41
一、剪切变形的概念	19	第四章 机械传动与常用机构	42
二、剪切力、切应力与剪切强度条件	20	第一节 带传动	42
第五节 圆轴的扭转	20	一、V带轮	43
一、扭转的特点	20	二、带传动的失效形式	44
二、扭转应力和强度条件	21	三、V带的布置、使用和维修	44
本章小结	21	四、同步带传动	45
思考题	21	第二节 链传动	46
第三章 设备材料与防腐	22	一、链条	46
第一节 材料的性能	22	二、链轮	47
一、物理性能	22	三、链传动的失效形式	47
二、化学性能	22	四、链传动的张紧和布置装置	48
三、力学性能	23	第三节 齿轮传动	49
四、加工性能	24	一、直齿圆柱齿轮	50
第二节 黑色金属材料	25	二、齿轮轮齿的失效形式	51
		三、齿轮材料	52

四、齿轮的结构	52	二、离心泵的构造与工作原理	80
第四节 蜗杆传动	53	三、离心泵的特点	81
第五节 平面连杆机构	53	四、常用设备与选用	82
一、平面四杆机构的基本形式	54	五、离心泵的运行	83
二、平面四杆机构的演化	56	第二节 往复泵	84
三、平面连杆机构的特点	58	一、往复泵的工作原理	84
第六节 凸轮机构	59	二、往复泵的性能	84
一、凸轮机构的组成	59	第三节 旋转泵	85
二、凸轮的类型	60	本章小结	86
三、凸轮机构的特点	61	思考题	86
第七节 间歇运动机构	61	第七章 气体的压缩和输送设备	87
一、棘轮机构	61	第一节 气体的压缩过程	87
二、槽轮机构	63	第二节 压缩机	88
三、不完全齿轮机构	64	一、容积式压缩机	88
本章小结	64	二、速度式压缩机	90
思考题	64	第三节 鼓风机	91
第五章 粉碎、筛选、混合、制粒、均化		一、旋转式鼓风机	91
设备	65	二、离心式鼓风机	92
第一节 粉碎设备	65	第四节 通风机	92
一、粉碎方法与粉碎比	65	一、离心式通风机	92
二、常用粉碎设备——粉碎机	66	二、轴流式通风机	93
第二节 筛选设备	68	第五节 真空泵	94
一、筛选目的与标准筛比较	68	一、往复式真空泵	94
二、筛选设备	68	二、旋片式真空泵	95
第三节 混合设备	69	三、水环泵	96
一、混合设备的类型	70	本章小结	96
二、混合设备	70	思考题	96
第四节 制粒设备	72	第八章 换热设备	97
一、湿法制粒设备	72	第一节 管壳式换热器	97
二、干法制粒及设备	74	一、管壳式换热器的结构	98
第五节 均化设备	75	二、管壳式换热器的程数	98
一、制备混悬液、乳浊液均化设备	75	三、管隙间挡板	98
二、制备软膏剂的典型设备介绍	77	四、管壳式换热器的热补偿	99
本章小结	77	第二节 板式换热器	100
思考题	78	一、板式换热器	100
第六章 液体输送设备	79	二、螺旋板式换热器	101
第一节 离心泵	79	三、板翅式换热器	102
一、泵的基本术语	79	本章小结	102

思考题	103	第四节 超声提取设备	140
第九章 反应设备	104	一、概述	140
第一节 机械搅拌反应器	104	二、超声提取设备	141
一、搅拌反应器的组成	104	第五节 微波提取设备	141
二、搅拌反应器的动力配置	105	一、概述	141
三、常用搅拌器	105	二、微波提取设备	142
四、提高搅拌效果的方法	105	本章小结	143
第二节 发酵设备	106	思考题	143
一、搅拌式发酵罐(釜)	107	第十二章 膜分离设备	144
二、高速气流发酵罐(釜)	108	第一节 膜分离概述	144
三、塔式与管式发酵器	109	一、膜分离及其特点	144
本章小结	109	二、膜分离过程的种类	145
思考题	110	第二节 膜分离设备	146
第十章 机械分离设备	111	一、板框式膜组件	146
第一节 过滤设备	111	二、圆管式膜组件	148
一、加压过滤机	111	三、螺旋式膜组件	149
二、真空过滤机	115	四、中空纤维式膜组件	150
第二节 离心机	118	第三节 电渗析器	151
一、过滤式离心机	118	一、电渗析基本原理	151
二、分离式离心机	120	二、电渗析器的组成及结构	152
三、沉降式离心机	121	本章小结	153
第三节 沉降器	122	思考题	153
一、旋风分离器	123	第十三章 蒸发与结晶设备	154
二、旋液分离器	123	第一节 蒸发设备	154
三、袋式过滤器	124	一、管式薄膜蒸发器	154
本章小结	125	二、刮板式薄膜蒸发器	157
思考题	125	三、离心式薄膜蒸发器	158
第十一章 萃取和浸出设备	126	四、蒸发设备的选用	158
第一节 萃取设备	126	第二节 结晶设备	159
一、萃取的原理及基本过程	126	一、概述	159
二、萃取设备	127	二、结晶设备	159
第二节 浸出设备	130	本章小结	161
一、浸出设备的分类	130	思考题	161
二、常用浸出设备	131	第十四章 蒸馏和吸收设备	163
第三节 超临界流体萃取设备	137	第一节 塔设备	163
一、概述	137	一、塔设备的基本要求	163
二、超临界二氧化碳萃取的过程	138	二、塔设备的选型原则	164
三、超临界二氧化碳萃取设备	139	三、塔设备的总体结构	165

第二节 蒸馏及蒸馏设备	166	二、微波加热原理	204
一、常压蒸馏	167	三、微波真空干燥设备	204
二、减压蒸馏	168	本章小结	206
三、精馏	170	思考题	206
第三节 分子蒸馏设备	172	第十六章 制药用水生产设备	207
一、分子蒸馏原理及其特点	173	第一节 纯化水设备	208
二、分子蒸馏设备	174	一、单蒸馏水器	208
本章小结	177	二、离子交换器	209
思考题	177	三、膜分离设备	211
第十五章 干燥设备	178	第二节 注射用水设备	212
第一节 概述	178	一、塔式重蒸馏水器	212
一、干燥的概念	178	二、气压式蒸馏水器	213
二、干燥的基本要求	179	三、多效蒸馏水器	214
三、干燥的基本原理	179	本章小结	216
四、干燥速率及其影响因素	180	思考题	216
第二节 厢式干燥器	182	第十七章 灭菌设备	218
一、水平气流厢式干燥器	182	第一节 干热灭菌设备	219
二、穿流气流厢式干燥器	183	一、干热灭菌法原理	219
三、真空厢式干燥器	183	二、干热灭菌设备	220
第三节 带式干燥器	184	第二节 湿热灭菌设备	224
一、单级带式干燥器	184	一、湿热灭菌法原理	224
二、多层带式干燥器	185	二、热压灭菌设备	226
第四节 流化床干燥器	186	第三节 其他物理灭菌设备	229
一、流化床干燥器原理和特点	186	一、射线灭菌法	229
二、卧式多室流化床干燥器	187	二、微波灭菌法	230
三、振动流化床干燥机	188	三、滤过灭菌法	230
第五节 喷雾干燥器	189	本章小结	231
一、喷雾干燥原理和特点	189	思考题	231
二、雾化器结构	190	第十八章 口服固体制剂生产专用设备	232
第六节 真空干燥器	195	第一节 压片设备	232
一、真空耙式干燥器	196	一、压片机的工作原理	232
二、双锥回转真空干燥器	198	二、压片机的冲和模	233
第七节 真空冷冻干燥器	199	三、压片设备	233
一、真空冷冻干燥原理	200	第二节 包衣设备	239
二、真空冷冻干燥设备	201	一、滚转包衣设备	239
第八节 微波真空干燥器	203	二、抛光机	244
一、微波真空干燥器的特点及其 应用	203	第三节 胶囊剂生产设备	244

一、硬胶囊剂设备	244	第二十一章 GMP 制药工程设计	290
二、软胶囊剂设备	248	第一节 制药工程设计的基本要求和工 程序	290
本章小结	252	一、制药工程设计的基本要求	290
思考题	252	二、制药工程设计的阶段划分	291
第十九章 无菌制剂生产专用设备	253	三、制药工程设计的工作程序	293
第一节 注射剂生产设备	253	第二节 工程设计的早期工作	293
一、安瓿的洗涤设备	253	一、项目建议书	293
二、安瓿的干燥灭菌设备	256	二、可行性研究报告	293
三、配液罐	256	第三节 初步设计与施工图设计	296
四、安瓿灌封机	257	一、初步设计	297
五、安瓿洗、烘、灌封联动机	261	二、施工图设计	298
第二节 输液剂生产设备	262	第四节 厂址选择与总图布置	299
一、玻璃瓶大输液	263	一、厂址选择	299
二、塑料袋装大输液	268	二、总图布置	300
第三节 粉针剂生产设备	270	本章小结	303
一、西林瓶洗瓶机	270	思考题	303
二、西林瓶烘干设备	271	第二十二章 GMP 制药工艺流程设计与 设备选型	304
三、粉针分装设备	271	第一节 制药工艺流程设计	304
四、粉针扎盖设备	273	一、概述	304
五、冷冻干燥设备	274	二、工艺流程的组成和顺序确定	306
本章小结	275	三、工艺流程图	307
思考题	275	第二节 物料衡算和能量衡算	314
第二十章 药用包装设备	276	一、物料衡算	314
第一节 药物制剂包装机械概述	276	二、能量衡算	315
一、药物制剂包装机械的定义	276	第三节 工艺设备的设计、选型与安装	316
二、药物制剂包装机械的组成和分类	276	一、工艺设备的设计与选型	316
第二节 固体制剂包装设备	277	二、工艺设备的安装	317
一、自动制袋装填包装机	277	本章小结	318
二、泡罩式包装机	278	思考题	318
三、铝塑热封包装机	283	第二十三章 GMP 制药车间布置与管路 设计	319
四、装瓶机	283	第一节 车间布置设计	319
第三节 注射剂包装设备	286	一、车间布置设计概述	319
一、开盒机	286	二、车间的总体布置	321
二、印字机	287	第二节 车间管路设计	321
三、贴签机	287	一、管路设计概述	321
四、喷码机	288		
本章小结	289		
思考题	289		

二、管路布置设计	323	二、清洁生产的概念及基本特点	338
本章小结	325	三、清洁生产的具体措施	340
思考题	325	第二节 末端治理技术	341
第二十四章 GMP 洁净厂房设计	326	一、废水处理技术	341
第一节 洁净厂房设计概述	326	二、废气处理技术	343
一、空气洁净度级别	326	三、废渣处理技术	344
二、洁净室的特点	326	第三节 噪声控制技术	345
三、洁净室的分类	327	一、吸声	345
第二节 洁净室的平面布置	328	二、隔声	345
一、制药洁净车间布置的一般要求	328	三、消声	345
二、洁净室的平面布置设计	330	四、减振	346
第三节 净化空调系统	331	本章小结	346
一、净化空调系统的特征与划分原则	331	思考题	346
二、净化空调系统的分类	332	实验一 参观药厂粉碎、筛选、混合、	
第四节 空气洁净设备	335	制粒设备	347
一、空气过滤器	335	实验二 参观药厂液体、气体输送和	
二、洁净工作台	336	各种反应换热设备	348
三、层流罩	337	实验三 参观中药厂浸出车间	349
本章小结	337	实验四 参观药厂蒸发、蒸馏、制水	
思考题	337	设备	350
第二十五章 GMP 清洁生产与末端		实验五 灭菌、干燥设备的使用	351
治理	338	实验六 参观药厂片剂、胶囊剂生产	
第一节 制药工业的清洁生产	338	车间	353
一、制药工业污染的特点和现状	338	实验七 参观药厂注射剂生产车间	354



学习目标

通过对本章内容的学习,要求学生能够了解制药设备与工艺课程的内容和任务、熟悉制药设备的分类及产品型号、熟悉 GMP 对制药设备的要求。

第一节 制药设备与工艺课程的内容和任务

药物制剂的加工,最早国内外都是从手工操作开始的。古代,中国的医药不分家,医生行医开方、配方并加工制剂,大多制剂是即配即用。唐代开始了作坊加工,即“前店后坊”,如位于长安(今西安)宋清经营的药店。到了南宋,全国熟药所均改为“太平惠民局”,推动了中成药的发展。当时的生产力水平极其低下,加工器械主要是称量器、盛器、切削刀、粉碎机、搅拌棒、筛滤器、炒烤锅和模具等。明代以后,随着商品经济的发展,作坊制售成药进一步繁荣。1699 年北京同仁堂开业,以制售安宫牛黄丸、苏合香丸、虎骨酒驰名海内外。1790 年广州敬业堂开业,所生产的回春丹很有名。19 世纪中期以后洋药开始输入,1882 年由国人首个创办的西药店“泰安大药房”在广州挂牌。1907 年第一家西药厂是由德国商人在上海创办的“上海科发药厂”。到 1949 年前夕,我国制药生产仍处于十分落后的状态,生产设备极其简陋、落后。

新中国成立后,从 20 世纪 50 年代初开始组建各种药厂,较多工序由机械化生产取代了手工制作。特别是改革开放以来,由于对外交流扩大,颁布实施了《药品管理法》和《药品生产质量管理规范》(GMP),制剂生产从手工到机械化,并逐渐实现自动化。

在我国国民经济的各个领域,医药工业起着不可低估的作用和影响。而医药工业的发展是与制药设备和制药工程的水平紧密相关的。药品生产企业为进行生产所采用的各种机械设备统称为制药设备,其中包括制药专用设备和非制药专用的其他设备。

制药设备与工艺是药学类各专业的一门重要专业基础课程,通过该课程的学习使学生掌握制药设备与工艺的基本理论、基本知识和基本技能,熟悉常用的制药设备和工艺设计,建立 GMP 的概念。本课程为学生学好后期的专业课程打下坚实基础,有利于加强职业技能培训,以便适应药厂大规模生产实际,同时也是培养学生自学能力,提高科技水平的重要课程。

本课程的教学目标是:使学生具备药剂专业高素质的中、高级应用型的技术性专门人才所必需的制药设备与工艺设计的基础理论、基本知识和基本技能,具有解决实际问题的能力,为学习专业知识、职业技能和继续学习或适应职业变化打下坚实的基础,要求学生能够做到:

- (1) 掌握该课程的基础理论和基本知识。
 - (2) 明确国家标准和规范对制药设备管理的要求和管理常识。
 - (3) 能够严格遵守设备操作规范,并对设备做到懂结构、懂原理、懂性能、懂用途;会使用、会维护保养、会排除故障。
 - (4) 熟悉制药厂房、车间的设计基本要求。
 - (5) 具有实事求是、认真仔细、科学严谨、一丝不苟的工作作风和创新意识,树立团结协作、爱护设备的优良品德。具有良好的心理素质和职业道德观念。
- 其总任务是把学生培养成为高素质的中、高级专业应用型的专门人才。

第二节 制药设备的分类及产品型号

国家标准 GB/T 15692 按制药设备产品的基本属性,将制药设备分为以下 8 大类。

- (1) 原料药机械及设备(L) 实现生物、化学物质转化,利用植物、动物、矿物制取医药原料的工艺设备及机械。
- (2) 制剂机械(Z) 将药物制成各种剂型的机械与设备。
- (3) 药用粉碎机械(F) 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(Y) 对天然药用动物、植物、矿物进行选、洗、润、切、烘、炒、锻等方法制取中药饮片的机械。
- (5) 制药用水设备(S) 采用各种方法制取制药用水的设备。
- (6) 药品包装机械(B) 完成药品包装过程以及与包装过程相关的机械与设备。
- (7) 药物检测设备(J) 检测各种药物成品、半成品或原辅材料质量的仪器与设备。
- (8) 其他制药机械及设备(Q) 执行非主要制药工序的有关机械与设备。

制剂机械(Z)按剂型又分为 14 类:

- ① 片剂机械(P) 将原料药与辅料经混合、制粒、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(A) 将药液制作成安瓿针剂的机械与设备。
- ③ 抗生素粉、水针剂机械(K) 将粉末药物或药液制作成玻璃瓶抗生素粉、水针剂的机械与设备。
- ④ 输液剂机械(S) 将药液制作成大剂量注射剂的机械与设备。
- ⑤ 硬胶囊剂机械(N) 将药物充填于空心胶囊内制作成硬胶囊制剂的机械与设备。
- ⑥ 软胶囊(丸)剂机械(R) 将药液包裹于明胶膜内的制剂机械与设备。
- ⑦ 丸剂机械(W) 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(G) 将药物与基质混匀,配制成软膏,定量灌装于软管内的制剂机械与设备。
- ⑨ 栓剂机械(U) 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(Y) 将药液制成口服液剂的机械与设备。
- ⑪ 药膜剂机械(M) 将药物浸渗或分散于多聚物薄膜内的制剂机械与设备。
- ⑫ 气雾剂机械(Q) 将药液和抛射剂灌注于耐压容器中,制作成药物以雾状喷出的制剂机

械与设备。

⑬ 滴眼剂机械(D) 将药液制作成滴眼药剂的机械与设备。

⑭ 酞水、糖浆剂机械(T) 将药液制作成酞水、糖浆剂的机械与设备。

第三节 GMP 与制药设备

制药设备与医药工业生产有着十分密切的联系,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。制药设备在药品生产中是保证药品质量的关键手段,没有品质精良的制药设备,要生产高质量的药品是不可能的。生产任何一种剂型的药品,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,这个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。

GMP 起源于国外,是由于 20 世纪 60 年代一起重大的药物灾难性事件作为“催生剂”而诞生的,70 年代欧美国家一些药品生产企业注射剂感染引发的事故促使其发展。随着现代科学技术的不断进步,药品生产过程的验证技术也得到发展,这就使得 GMP 随着质量管理科学理论在现代化药品生产企业中的实践而不断完善。

在国际上,GMP 已成为药品生产和质量管理的基本准则,它是一套系统的、科学的管理制度。实施 GMP,是在药品生产的全过程中实施科学的全面管理和严密的监控,以获得预期的质量,可以防止生产过程中药品的污染、混药和错药,保证药品质量的不断提高。

我国从 1996 年开始组织药品 GMP 认证和达标工作。国家药品监督管理局把实施 GMP 作为药品监督管理的重要措施和手段。在 1999 年正式颁布了中国的 GMP,并于 1999 年 7 月 1 日起施行。

为了提高我国制药业的整体水平,加快调整医药工业结构,实现资源重组,迎接加入世界贸易组织(WTO)带来的机遇和挑战,国家药品监督管理局制定了分期、分批、按照剂型实施 GMP 认证工作的规划。

1999 年底以前生物制品、血液制品必须达到 GMP;

2000 年底以前粉针制剂、大容量注射剂必须达到 GMP;

2002 年底以前小容量注射剂必须达到 GMP;

2003—2005 年,口服液体制剂、固体制剂、中成药制剂、滴眼剂、滴鼻剂、外用擦剂、喷雾剂等剂型规定在“十五”期间全部达到 GMP 要求。

在规定的期限内达不到 GMP 要求、拿不到药品 GMP 证书的企业,将坚决取缔其相应剂型的生产资格。

GMP 的推行极大地促进了我国制药工业的发展。GMP 第 4 章对直接参与药品生产的制药设备作了指导性的规定,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。药品生产企业除要求制药设备厂生产、销售的设备符合 GMP 规定外,并要求有第三方权威机构验证的材料。

GMP 对制药设备有以下要求:

- 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、有利组合的可能;
- ⑧ 通过设备验证(包括形式、结构、性能等)。

制药工艺的复杂性决定了设备功能的多样化,制药设备的优劣主要反映在能否满足使用要求和无环境污染上,一般应符合以下几方面要求。

1. 功能设计及要求

要求制药设备在指定的环境条件下使用时,具有完成基本工艺过程的机电运动功能和操作中药物及工作室区不被污染等辅助功能。随着高新技术的发展,交叉领域新技术的渗入,先进的原理、机构、控制方法及检测手段的应用,使制药设备的功能不断充实和完善,但药品生产对设备的要求越来越苛刻,常规的设计已不能满足制药中洁净、清洗、不污染的要求,因而必须考虑改进或增加制药生产所需的功能。

(1) 净化功能 洁净是 GMP 的要点之一,对设备来讲包含两层意思,即设备自身不对药物产生污染,也不会对环境形成污染。要达到这一标准就必须在药品加工中,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、洗橡胶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。像一步制粒机将原来多台设备、敞口生产的多道工序合并在一个密闭内循环的容器内完成,就是制药过程与净化需求相结合的例子;又如压片机、包衣锅采用密闭的结构,不让粉尘散发出来,也是这类例子。

(2) 清洗功能 目前设备多用人工清洗,能在线清洗的不多,人工清洗虽然克服了物料间的交叉污染,但常常带来新的污染,加上设备结构因素,使之不易清洗,这样的事例在生产中比较多。随着对药品纯度和有效性要求的提高,设备就地清洗(CIP)功能,将成为清洗技术的发展方向。在生产中因物料变更、换批的设备,需采取容易清洗、拆装方便的机构,所以 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。

(3) 在线监测与控制功能 在线监测与控制功能主要指设备具有分析、处理系统,能自动完成几个步骤或工序的功能,这也是设备连线、联动操作和控制的前提。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、靠经验操作的人工参与比例大的设备,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。实践证明,在制药工艺流程中,设备的协调连线与在线控制功能是最有成效的。设备的在线控制功能取决于机、电、仪一体化技术的运用,随着工业 PC 机及计量、显示、分析仪器的设计应用,多机控制、随机监测、即时分析、数据显示、记忆打印、程序控制、自动报警等新功能的开发使得在线控制技术得以推广。

(4) 安全保护功能 药物有热敏、吸湿、挥发、反应等不同性质,不注意这些特性就容易造成药物品质的改变。因此产生了诸如防尘、防水、防过热、防爆、防渗入、防静电、防过载等保护功

能,并且有些还要考虑在非常情况下的保护,像高速运转设备的紧急制动、高压设备的安全阀、粉体动轴密封不得向药物方面泄漏的结构以及无瓶止灌、自动废弃、卡阻停机、异物剔除等。以往的产品设计中较多注意对主要功能的开发,保护功能相对比较薄弱。应用仪器、仪表、计算机技术来实现设备操作中预警、显示、处理等来代替人工和靠经验的操作,可完善设备的自动操作、自动保护功能,提高产品档次。

2. 结构设计要求

设备的结构具有不变性,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) 结构要素 在药物生产和清洗的有关设备中,其结构要素是主要的方面。制药设备几乎都与药物有直接、间接的接触,物料有粉体、液体、颗粒、膏体等多样性状,药物制备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。实践证明设备内的凸凹、槽、台、棱角等是最不利物料清除及清洗的,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,以免挂带和阻滞物料,这对固定的、回转的容器及制药机械上的盛料、输料机构具有良好的自卸性和易清洗性是极为重要的。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,尽可能不设计台、沟,避免采用螺栓连接的结构。

(2) 非主要结构 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,结构上未考虑排玻屑,矩形箱底的四角聚积了大量玻屑,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) 与药物接触部分的结构 与药物接触部分的构件均应具有不附着物料的低表面粗糙度值,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力求简洁,使连续回转体易于抛光到位。

(4) 防止润滑剂、清洗剂的渗入 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。解决措施大致有两种:一是采用对药物的阻隔,二是对润滑部分的阻隔,以保证在润滑、清洗中的油品、清洗水不与药物原料、中间体、药品成品相接触。

(5) 防止设备自身污染 制药设备在使用中会有不同程度的尘、热、废气、水、汽等产生,对药品生产构成威胁。要消除它,主要应从设备本身加以解决。每类设备所产生污染的情况不同,治理的方案和结构要求也不同。散尘在粉体机械中是最多见的,像粉碎、混合、制粒、压片、包衣、筛分、干燥等工序,对散尘的设备应有捕尘机构;散热、散湿的设备应有排气通风装置;非散热的设备应有保温结构。设备应具有防尘、水、汽、热、油、噪声、振动等功能,无论是单台运转还是移动、组合、联动都能符合使用的要求。

3. 材料选用

GMP 规定制造设备的材料不得对药品性质、纯度等质量产生影响,其所用材料需具有安全性、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中,或在有腐蚀性、有气味的环境条件下不发生反应,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潮湿环境下工作的设备,均应选用碳的质量分数低的不锈钢材料、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。非上述使用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,不应出现不锈钢件配用普通螺栓的情况。

(2) 非金属材料 在制药设备中普遍使用非金属材料,选用这类材料的原则是无毒性、不污染,即不应是松散状的或掉渣、掉毛的。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,密封填料和过滤材料尤应注意卫生性能的要求。

4. 外观设计及要求

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,清除设备内外部的粉尘、清洗粘附物等操作与检查是必不可少且极为严格的。GMP 要求设备外形整洁就是为达到易清洁彻底而规定的。

(1) 强调对凸凹形体的简化 这是对设备整体以及必须暴露的局部来讲的,也包括某些直观可见的零件。在 GMP 观点下,进行形体的简化可使设备常规设计中的凸凹、槽、台变得平整简洁,减少死角,可最大限度地减少藏尘积污,易于清洗。

(2) 内置、内藏式设计 对与药品生产操作无直接关系的机构,应尽可能设计成内置、内藏式。如传动等部分即可内置。

(3) 包覆式结构设计 包覆式结构是制药设备中最多见的,也是最简便的手段。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,如有的应有防水密封作用,有的需开设百叶窗散热通风,有的要考虑拆卸以便检修。采用包覆结构时应全面考虑操作、维修及上述的功能要求。

5. 设备接口问题

在 GMP 系统中,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问题,即接口关系。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。

(1) 接口与设备的关系 接口就设备本身而言,有进口、出口之分。进口指进入设备中工作介质(蒸汽、压缩空气、原料、水等)的连接装置及材料、物料传送的输入端;出口则指设备使用中排废水、汽、尘等传送部分的输出端。一些生产实例表明,接口问题对设备的使用以及系统的影响程度是不应低估的。如设备气动系统气动阀前无压缩气过滤装置,阀被不洁气体、污物堵塞产生设备控制故障;纯水输水管系中有非卫生的管路泵造成水质下降;多效蒸馏水机排弃水出口安装成非直排结构致使容器气堵;以及传送设备、器具不统一、不配套等都反映在接口问题上,所以接口的标准化及系统化配套设计是设备正常使用和生产协调的关键。

(2) 设备与设备的相互连接关系 特别强调制药工艺的连续性,要求缩短药物、药品暴露的时间,减小被污染的概率,制药设备连线、联动就成为其发展的趋向,因此设备与相关设备无论连线、可组合或单独使用的,都应把相互接口的通入、排出、流转性能作为一个问题。在非连续、不具备连线设备居多的情况下,单元操作较为普遍,从而致使药物随工艺多次传送、洗好的瓶要放着待用、灌装时要人工振动,污染因素就增大。

(3) 设备与工程配套设施的接口问题 此问题比较复杂,设备安装是否符合 GMP 要求,与厂房设施、工程设计有很大关系。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