

21世纪高职高专规划教材 · 生化制药系列



药厂设备 及车间工艺设计

● 主编 高秀哲 薛梅

21 世纪高职高专规划教材·生化制药系列

药厂设备及车间工艺设计

主 编 高秀哲 薛 梅

副主编 郭立达 徐 鹏

参 编 张 玲 谷立霞 陈会振

中国人民大学出版社

· 北京 ·

图书在版编目 (CIP) 数据

药厂设备及车间工艺设计/高秀哲, 薛梅主编

北京: 中国人民大学出版社, 2009

21 世纪高职高专规划教材·生化制药系列

ISBN 978-7-300-11106-3

I. 药…

II. ①高…②薛…

III. ①制药厂—化学制药机械—高等学校: 技术学校—教材

②制药厂—车间—工艺设计—高等学校: 技术学校—教材

IV. TQ460.5 TQ460.6

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2009) 第 146098 号

21 世纪高职高专规划教材·生化制药系列

药厂设备及车间工艺设计

主 编 高秀哲 薛 梅

副主编 郭立达 徐 鹏

参 编 张 玲 谷立霞 陈会振

出版发行 中国人民大学出版社

社 址 北京中关村大街 31 号

邮政编码 100080

电 话 010-62511242 (总编室)

010-62511398 (质管部)

010-82501766 (邮购部)

010-62514148 (门市部)

010-62515195 (发行公司)

010-62515275 (盗版举报)

网 址 <http://www.crup.com.cn>

<http://www.ttrnet.com> (人大教研网)

经 销 新华书店

印 刷 三河汇鑫印务有限公司

规 格 185mm×260mm 16 开本

版 次 2009 年 11 月第 1 版

印 张 19.25

印 次 2009 年 11 月第 1 次印刷

字 数 458 000

定 价 32.00 元

版权所有 侵权必究 印装差错 负责调换

前 言

随着我国医药产业的发展,企业急需大批既懂得药厂设备和车间工艺设计知识,又具有一定药学专业基础的应用型、技能型人才。按照 21 世纪高职高专培养面向社会第一线具有较强应用能力和创新能力的高素质、技能型人才的目标要求,结合专业实际和岗位实际,在充分调研的基础上,秉着“需用为准、够用为度、实用为先、兼顾前沿”的原则,确立了本课程的授课内容及教材编写纲要,由具有多年制药企业工作经验的“双师型”教师作为本教材的主编。

在我国医药行业不断发展和 GMP 认证制度全面实施的形势下,本书在编写上力求反映先进典型的药厂生产设备的原理、现状和发展,以 GMP 对制药生产厂房、设备、设施等硬件的要求为主线,全面介绍了药厂设备及车间工艺设计。

本教材分上下两篇,共 17 章。上篇介绍制药生产过程中药厂专用设备的工作原理、基本构造、操作要点及发展动态,同时还简要介绍生产中由设备故障引起的常见质量问题及相应的处理办法。下篇从 GMP 对制药工程的要求出发,阐述了药厂车间工艺设计的原则、程序和方法,并通过典型的工艺设计案例介绍生物制药及主要药物剂型的车间工艺设计要求,同时还简要地介绍了辅助专业的设计要求。

本课程计划授课 54 学时,含理论课与实验实训课,各学校可根据实际情况作适当调整。

本书由河北工业职业技术学院工程师高秀哲和海口经济学院副教授、高级工程师、执业药师薛梅担任主编。河北工业职业技术学院讲师郭立达和海南全星制药有限公司高级工程师、执业药师徐鹏为副主编。其他参与编写人员有:张玲(河北工业职业技术学院实验师)、谷立霞(石家庄经济学院副教授)、陈会振(石药集团高级技师)。

由于编写时间仓促和编者水平有限,难免有欠妥甚至错误之处,恳请读者朋友批评、指正,以利提高。

编 者

2009 年 9 月

目 录

上篇 药厂设备

第 1 章 绪论	3
1.1 设备的设计、选用和安装	3
1.2 设备管理	4
1.3 标准操作规程	6
第 2 章 发酵工艺生产设备	8
2.1 罐类设备	8
2.2 灭菌设备	15
第 3 章 分离提纯设备	21
3.1 过滤设备	22
3.2 提炼设备	31
3.3 结晶设备	36
3.4 真空泵	39
3.5 干燥设备	40
第 4 章 蒸发、蒸馏设备	54
4.1 蒸发设备	54
4.2 蒸馏设备	61
第 5 章 成品分装设备	72
5.1 概述	72
5.2 分装生产线设备	74
第 6 章 空气系统	110
6.1 空压机	110
6.2 高压电动机	122
6.3 空气储罐及压缩空气后处理设备	124
第 7 章 工业用水系统	128

7.1 加压泵	128
7.2 制冷机组	131
7.3 凉水塔及轴流风机	137
第8章 蒸汽系统	142
8.1 减温减压装置	142
8.2 凝水回收设备	146
第9章 供电系统与“三废”处理设备	155
9.1 变电所的供电方式	155
9.2 变压器	159
9.3 废水处理设备	164
9.4 废气处理设备	179
9.5 固体废弃物的处理设备	188

下篇 车间工艺设计

第10章 制药工程设计概论	195
10.1 概述	195
10.2 项目建议书	198
10.3 可行性研究	199
10.4 设计任务书	201
10.5 设计工作阶段	201
10.6 施工、试车、验收与交付生产	203
第11章 药厂总体规划设计	208
11.1 厂址选择	208
11.2 总平面设计	210
11.3 洁净厂房的总平面设计	211
第12章 工艺流程设计	217
12.1 概述	217
12.2 工艺流程设计技术	220
12.3 工艺流程图	222
第13章 物料衡算和能量衡算	227
13.1 物料衡算	227
13.2 能量衡算	231
第14章 车间工艺设计	233
14.1 概述	233
14.2 车间工艺设计要求	235
14.3 车间管道设计	245
14.4 车间工艺设计案例	247
14.5 制水工艺设计	271

第 15 章 通风、空调和空气净化	274
15.1 我国 GMP 对空气净化化的要求	274
15.2 制剂厂空气净化系统设计	275
15.3 有特殊要求的净化空调系统	280
第 16 章 车间土建和公用工程	282
16.1 车间土建设计	282
16.2 公用工程	285
第 17 章 环保、安全、工业卫生与节能	289
17.1 环境保护设计	289
17.2 安全与工业卫生设计	292
17.3 节能设计	294
参考文献	297

上篇

药厂设备

第1章 绪 论

人们常说：“好药治病，坏药送命”，可见药品的好坏直接关系到病人安危。药品是一种非常特殊的商品，作为生产企业，不仅要控制最终产品的质量，而且在整个生产过程中，应有一个严格的质量保证体系，只有这样，才能生产出好的药品，以确保人们的健康。那么我们根据什么来建立药品生产中的质量保证体系呢？GMP 给了我们明确的标准。

学习目标

1. 理解掌握 GMP 的概念；
2. 掌握 GMP 对设备、设施和厂房的要求；
3. 理解洁净区内的设备设计、选用和安装要求；
4. 了解设备标准操作规程的内容。

《药品生产质量管理规范》（Good Manufacturing Practice, GMP），是药品生产全过程质量控制的标准要求和规定，也是生产过程的质量保证。它的指导思想是在生产全过程中进行全面质量管理，严格控制影响质量的因素，防止生产中间的污染和差错。它是药品生产和质量管理的最低标准，贯穿药品生产的各个环节，以控制产品质量。GMP 对设备、设施和厂房的要求概括为：

（1）满足工艺生产技术要求，使用时不污染药物也不污染生产环境，有利于清洗、消毒或灭菌，能适应设备验证需要。

（2）要满足以上要求，必须关注设备的材质和设备内部结构。

（3）建立设备维修、保养、清洗、校验、验证等管理制度，配备专职或兼职管理人员，确保设备始终如一符合 GMP 要求。

1.1 设备的设计、选用和安装

洁净室（区）内应采用具有防尘、防微生物污染和防止差错的设备和设施。1 万级洁

净室（区）使用的运输设备不得穿越洁净度级别较低的区域。对产生噪声、振动的设备，应分别采用消声、隔振装置，改善操作环境。

设备或机械上的仪表计量装置要准确，精确度应符合要求，调节控制应稳定可靠，控制计数部位出现不合格或性能故障时，应有调整或显示功能。

用于制剂生产的配料、混合、灭菌等主要设备和用于原料药精制、干燥、包装的设备，其容量应尽可能与批量相适应。

用于制剂包装的机械，操作要简单可靠，不易产生差错，当出现不合格、异物混入或性能故障时，应有调整或显示功能。

设备保温层表面必须平整、光洁，不得有颗粒性物质脱落，不得用石棉水泥抹面，宜采用不易锈蚀的金属外壳保护。

当设备安装在跨越不同空气洁净度等级的洁净室（区）时，除考虑固定外，还应采用可靠的密封隔断装置，以保证达到不同等级的洁净要求，若确实无法密封时，应严格控制气压。

青霉素类等高致敏性药品， β -内酰胺结构类、激素类、抗肿瘤类放射性药品，卡介苗、结核菌素、芽孢杆菌类等生物制品，血液或动物脏器等组织类制品的生产设备，必须专用。某些难以清洁的特殊品种，其生产设备宜专用。

1.2 设备管理

1.2.1 设备使用及操作

药品生产企业必须建立健全相应的设备管理制度，配备专职或兼职设备管理人员，负责设备的基础管理工作。

应由企业指定专人制定设备、仪器的标准操作规程（SOP）及安全注意事项。操作人员须经培训、考核，确证掌握“应知应会”时才可操作设备。严格实行定人、定机制度，设备使用时要有状态标志，并应正确标明其内容物。做好设备运行记录和交接班记录。

所有设备、仪器、仪表、衡器必须登记造册。固定资产设备必须建立台账、卡片。主要设备要逐个建立档案，内容包括：

- (1) 生产厂家、型号、规格、生产能力；
- (2) 技术资料（说明书、设备图纸、装配图、易损件备品清单等）；
- (3) 安装位置、施工图；
- (4) 检修、维护、保养的内容、周期和记录；
- (5) 改进记录；
- (6) 验证记录；
- (7) 事故记录。

应建立动力管理制度，对所有管线、隐蔽工程绘制动力系统图，并由专人负责管理。



1.2.2 设备的安装、保养和检修

要制定设备保养、检修规程（包括维修保养职责、检查内容、保养方法、保养计划、保养记录等），并制定保养计划，检查设备润滑情况，确保设备经常处于完好状态，做到无跑、冒、滴、漏等情况。保养、检修的记录应建立档案并由专人管理。设备安装、维修、保养的操作不得影响产品的质量。进入100级、10 000级洁净区内进行维护保养设备的有关人员应穿适宜的服装，并使用已经消毒灭菌的工具和设备。如因维修不能使该区域保持无菌时，则生产前应予以清洗及消毒。不合格的设备应搬出生产区，未搬出前应有明显标志。

设备的清洗要按如下要求制定规程：

- (1) 应明确洗涤方法和洗涤周期。
- (2) 关键设备的清洗应明确验证方法。
- (3) 清洗过程及清洗后检查的有关数据应记录并保存。
- (4) 无菌设备，尤其是直接接触药品的部位和部件必须保证无菌，并标明灭菌日期，必要时要进行微生物学的验证。经灭菌的设备应在3天内使用。
- (5) 同一设备连续加工同一无菌产品时，每批之间要清洗灭菌。同一设备连续加工同一非无菌产品时，至少每周或每生产3批后，按清洗规程全面清洗一次。
- (6) 可移动的设备宜移至清洗区清洗。

1.2.3 计量部门制定计量管理制度

对于用于生产和检验的仪器、仪表、量器、衡器等适用范围的精密度的检验，应按生产和质量检验的要求制定校验程序及规定，并要有明显的状态标志。应根据使用频度和精度要求制定计量器具定期校验计划，贴校验合格证，校验记录应保存。

对于关键设备，如灭菌设备、空气过滤系统和蒸馏器等，应经验证合格后方可使用。验证应有记录并保存。热压灭菌宜用双扉式灭菌设备。灭菌所用的热电偶温度计、多点温度记录仪、压力计等附属设备必须定期校正，按计划保养。

主要设备、管道材质的变更须经试验，取得对照数据，并经有关负责人批准并记录存档。锅炉、压力容器、压缩气体钢瓶及安全装置，应符合国家有关规定，定期进行检测、验证，做好记录存档。

1.2.4 其他管理岗位或部门职能

腐蚀岗位的防腐措施，应由专业防腐人员负责设计、检查和维修，做好记录并存档。

设备管理部门应对企业内使用的机械设备、设施常用的备品备件建立管理制度，确定备用数量和质量要求，并按规定进行管理，对领用情况进行记录。

企业设备、动力管理部门应定期对企业内各种设备的使用状态做综合分析报告，并报企业分管负责人。

1.3 标准操作规程

1.3.1 标准操作规程的含义

标准操作规程（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。

1.3.2 标准操作规程的内容

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。

1. 设备操作规程

其正文内容包括：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：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，以减少设备发生故障的频率；矫正性维护保养，包括补救意外故障，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：按岗位实行包机负责制；用前检查传动设备、安全装置，用时仔细观察、做好记录，用后做好清理清扫、交接等；经常巡视，运用“听、摸、擦、看、比”方法检查设备；严格执行操作指标，严禁超温、超压、超速、超负荷运行；做好设备的防腐、防冻、保温（冷）和堵漏工作；搞好卫生、文明生产；填写设备运行记录和问题记录；严格执行“设备润滑管理规定”，经常检查滤网、油压、油位、油质、注油量。

3. 设备清洁规程

其具体内容包括：清洁的方法及程序，清洁剂的名称、成分、浓度及配制方法等；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；关键设备的清洗验证方法、清洗过程及清洗后检查的有关数据要记录并存档；无菌设备，特别是直接接触药品的部位和部件必须灭菌，并标明日期，必要时进行微生物学的验证。灭菌的设备应在 3 天内使用。

4. 设备检修规程

其主要内容包括：检修间隔期（含大、中、小修）、检修内容、检修前的准备（含技术准备、物质准备、安全技术准备、制定检修方案、编制检修计划、确定费用计划、明确责任人员）、检修方案（设备拆卸程序和方法、主要部件检修工艺）、检修质量标准、试车与验收。

5. 设备状态标志规程

设备状态标志是指用于指明原辅料、产品、容器或机器状态的标志。设备状态标志规程主要内容有：设备应有统一的编号，并标于设备的主体上，要指定专人管理，责任到人；设备都应挂状态标志牌；除按规定涂色外，各种管路管线应标明介质和流向箭头；无菌设备应标明灭菌时间和使用日期，超过期限的要重新灭菌后再使用；设备状态发生改变，应及时换牌；标志牌要挂在显眼且不易脱落的指定位置。

复习思考题

1. 什么是 GMP?
2. GMP 对设备、设施和厂房有哪些要求?
3. 洁净区内的设备在选型、设计和安装方面应满足什么条件?
4. 如何制定设备标准操作规程?

第2章 发酵工艺生产设备

抗生素的生产方法分三大类：生物合成法（即微生物发酵法）、全化学合成法及半化学合成法。目前制药企业抗生素生产多数用生物合成法来进行，此类合成法的生产工艺过程大体是相同的，主要工艺过程如下：生产菌种、孢子制备、种子制备、发酵、发酵液的预处理和过滤、提取和精制、成品检验、成品分包装。每一个工艺过程都要借助相应的生产设备来完成，设备保持良好的工作状态是制药的前提条件。因此，要想很好地进行抗生素的生产，除了掌握抗生素的生产工艺外，还必须能够熟练操作生产中所用到的各种生产设备。这就要求工作人员对设备要做到“四懂三会”。“四懂”即懂设备的工作原理、懂设备的结构组成、懂设备性能、懂设备用途；“三会”即会正确使用设备、会维护保养、会排除故障。只有具备了这样的知识与技能，将来才可以真正与企业零距离对接。

按照制药企业的岗位设置，微生物发酵工艺主要有以下5个岗位：霉菌室、种子组、配料、看罐、消毒。霉菌室是整个发酵工艺的核心，主要确定发酵过程的各项生产指标。种子组完成抗生素菌种的培养和制备。而配料、看罐、消毒岗位则要通过对各自己的设备操作来完成生产任务。那么这些岗位都分别用到什么样的设备呢？这正是本章要介绍的内容。

学习目标

1. 掌握通用式发酵罐的结构及各部分的作用；
2. 熟悉通用式发酵罐的常见故障及处理方法；
3. 了解空气过滤器的分类及结构。

2.1 罐类设备

2.1.1 发酵罐

发酵罐是用来对微生物进行深层培养的设备的统称。微生物的深层培养往往是在特定

的环境下进行的,比如温度、湿度、pH值、溶氧等。因此,发酵罐应具有严密的结构、良好的液体混合性能,以及较高的传质、传热速率,同时还应具有配套而又可靠的检测及控制仪表。由于微生物有好氧与厌氧之分,所以其培养装置也相应地分为好氧发酵设备与厌氧发酵设备。对于好氧微生物,发酵罐通常采用通气和搅拌来增加氧的溶解,以满足其代谢需要。按发酵罐的搅拌方式可将发酵罐分为机械搅拌式发酵罐和通风搅拌式发酵罐。

机械搅拌式发酵罐是药厂常用的发酵设备。它的工作原理是利用机械搅拌器的作用,使空气和发酵液充分混合,促进氧的溶解,以保证供给微生物生长繁殖和代谢所需的溶解氧。下面主要介绍较为典型的通用式发酵罐和通风搅拌式发酵罐,更多的发酵罐可参见有关的生物工程书籍。

1. 通用式发酵罐

通用式发酵罐是指既具有机械搅拌又有压缩空气分布装置的发酵罐(见图2—1)。其容积可为 $20\sim 200\text{m}^3$,有的甚至可达 500m^3 。罐体各部有一定的比例,罐身的高度一般为罐直径的 $1.5\sim 4$ 倍。发酵罐为封闭式,一般都在一定罐压下操作,罐顶和罐底采用椭圆形或碟形封头。为便于清洗和检修,发酵罐设有手孔或人孔,罐顶还装有窥视镜和灯孔,以便看罐工随时观察罐内发酵液的情况。此外,还有各式各样的接管。装于罐顶的接管有:进料口、补料口、排气口、接种口和压力表接管等;装于罐身的接管有:冷却水进出口、空气进口、温度和其他测控仪表的接口。取样口则视操作情况装于罐身或罐顶。随着科技的不断发展,原来由人工控制的一些装置逐渐被自动控制所取代。如大部分企业给发酵罐安装了附属装置——流加器,它是一个自动补料装置,根据生产需要可预先将发酵控制指标设定好,由控制仪表随时检测各项发酵指标而自动补料。

(1) 通用式发酵罐的结构。

1) 罐体。

罐体由圆柱体和标准椭圆形封头焊接而成,材料分为碳钢和不锈钢两种。发酵罐为一个压力容器,通常压力为 $2.5\text{kg}/\text{cm}^2$ 。

2) 搅拌器和挡板。

搅拌器由搅拌轴和桨叶组成,它是搅拌设备的核心部件,与釜体、传动装置及辅助部件一起构成搅拌装置。搅拌器通常由电机直接驱动或通过减速装置传动,将机械能传给液体。其作用首先是打碎空气气泡,增加气—液接触面积,以提高气—液间的传质速率;其次是为了使发酵液充分混合,液体中的固形物料保持悬浮状态。通用式发酵罐大多采用涡轮式搅拌器。为了避免气泡在阻力较小的搅拌器中心部位沿着轴周边上升逸出,在搅拌器中央常装有圆盘。

搅拌器的类型很多,一般有桨式搅拌器和涡轮式搅拌器。在抗生素原料药生产中,通用式发酵罐

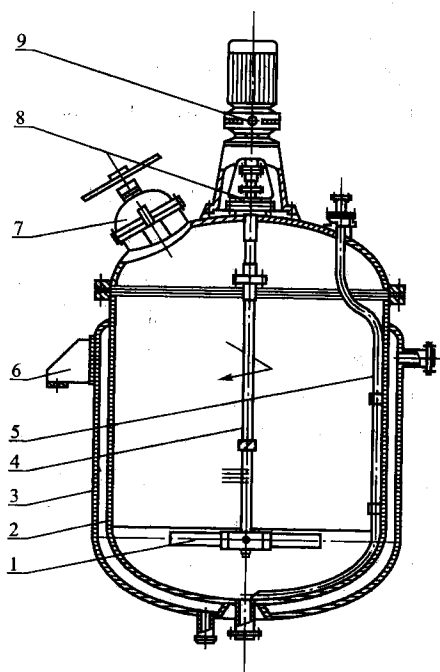


图 2—1 通用式发酵罐结构图

- 1—搅拌器; 2—罐体; 3—夹套;
4—搅拌轴; 5—压出管; 6—支座;
7—人孔; 8—轴套; 9—传动装置

一般采用涡轮式搅拌器。根据桨叶形状不同,涡轮搅拌器又分为平桨式、斜桨式和多斜桨式等几种类型。图 2—2 所示为桨叶的结构图。

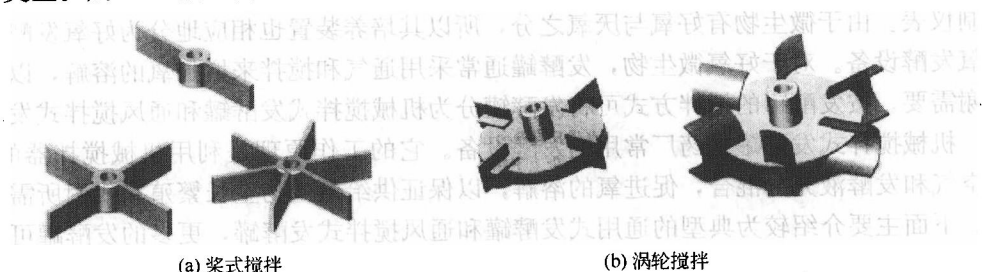


图 2—2 桨叶的结构图

平桨式搅拌器可使液体产生切向和径向运动,可用于简单的液—液混合、固—液溶解、悬浮和气体分散等过程。但平桨式搅拌器所产生的轴向流动范围较小,即使是斜桨式搅拌器,所产生的轴向流动范围也不大。因此,当物料液位较高时,就采用多桨式搅拌器或与推进式搅拌器配合使用。此外,当用桨式搅拌器搅拌较高黏度的液体时,可进一步将其旋转直径增大至罐径的 0.9 倍以上,并设置多层桨叶。

为防止搅拌器运转时液体产生旋涡,在发酵罐内壁需安装挡板。挡板的长度自液面起至罐底部为止,挡板与罐壁之间的距离为 $(1/9 \sim 1/5)W$ (其中 W 为挡板宽度,单位为 m),以避免形成死角,防止物料与菌体堆积。挡板的作用是加强搅拌,促使液体上下翻动和控制流形,消除涡流,增加溶氧量。

3) 搅拌轴。

搅拌轴一般从罐顶伸入罐内,但对容积 100m^3 以上的大型发酵罐,也可采用下伸轴。因发酵罐搅拌轴较长,故一般分为 3 段,用联轴器把上、下搅拌轴做成刚性连接。为了减少振动,发酵罐内装有中间轴承、底轴承,二者的水平位置应适当调节。罐内轴承不能加润滑油、润滑脂,故采用液体润滑的聚四氟乙烯轴瓦作为中间联轴器,轴瓦与轴之间的间隙取轴径的 $0.4\% \sim 0.7\%$,以适应温度差的变化。

罐内轴承与轴接触处的轴颈极易磨损,尤其是底轴承的磨损更为严重。为了减少这种磨损和方便检修,通常在轴承处增加一个轴套,用紧固螺钉与轴固定,这样仅会磨损轴套而保护了轴,检修时只需更换轴套即可。

4) 机械密封装置。

发酵罐的搅拌轴自罐顶插入,为保证发酵罐的密封性能,搅拌轴与罐体之间必须装设机械密封。机械密封有单面和双面之分,这两种机械密封的优点是:可靠性高、泄漏少、寿命长、功率消耗少、不需要经常维护。

机械密封由静环和动环组成。静环固定于罐体上,其材质为浸渍树脂的石墨;动环固定于搅拌轴上,其材质为硬质合金。动环与轴用 O 形橡胶圈密封。静环与罐体之间设有一个气室作为缓冲室,消毒时灭菌用的蒸汽和发酵时用的无菌空气可引入此室,因其气压大于罐内气压,可有效地防止发酵液流入端面密封而造成污染。

5) 空气分布器装置。

空气分布器装置为球形分布器。空气分布器的作用是吹入无菌空气并使空气均匀分布。分布器的管口与罐底中央越近越好,装于最低搅拌器下面,喷口朝下,管口与罐底的