

► 药学类应用型人才培养丛书 ◀

ZHIYAO SHENGCHAN SHIXI ZHIDAO
HUAXUE ZHIYAO

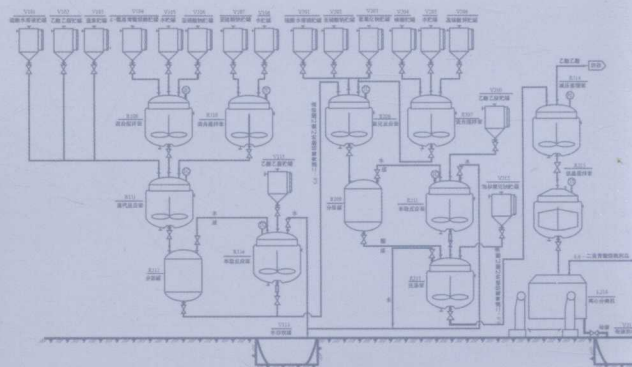
制药生产实习指导

——化学制药

何志成 ◉ 主 编

赵宇明 ◉ 副主编

赵 翔 ◉ 主 审



化学工业出版社

外借

▶ 药学类应用型人才培养丛书 ◀

制药生产实习指导

——化学制药

何志成 ◉ 主 编 赵宇明 ◉ 副主编
赵 翔 ◉ 主 审



化学工业出版社

· 北 京 ·

《制药生产实习指导——化学制药》共分为七章，主要包括：制药生产实习概论；药厂概况；实验室与药厂常用仪器设备的比对；实验室与药厂同品种工艺及实现过程的比对；药厂常见设备；制药用水和纯蒸汽的制备；废气处理设备。全书针对制药工程、药物化学、应用化学专业教学体系中，为衔接基础课与专业课的理论知识而特设的药厂实习环节，利用化学制药典型品种从实验室工艺研究到药厂实际生产的过程比对，通过实验室仪器与药厂生产设备的特性对比，使学生更加直观地认识了解药物产品从研发到生产的整个过程，并借此强化工程概念，以期达到为制药工业培养从品种开发、工艺设计、中试放大到药品制造等全方位专业人才的最终目的。

《制药生产实习指导——化学制药》可作为制药工程、药物化学、应用化学专业本科生的生产实习指导书，也可作为药学相关专业技术人员入职初期的参考书。

图书在版编目(CIP)数据

制药生产实习指导. 化学制药/何志成主编. —北京:
化学工业出版社, 2018. 3
(药学类应用型人才培养丛书)
ISBN 978-7-122-31523-6

I. ①制… II. ①何… III. ①制药工业-生产工艺-
教育实习-高等学校-教学参考资料 IV. ①TQ460. 6-45

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2018) 第 029587 号

责任编辑：褚红喜 宋林青
责任校对：吴 静

装帧设计：关 飞

出版发行：化学工业出版社（北京市东城区青年湖南街 13 号 邮政编码 100011）
印 装：三河市延风印装有限公司
787mm×1092mm 1/16 印张 7¼ 字数 157 千字 2018 年 5 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：25.00 元

版权所有 违者必究

前言

在高等院校药学类专业的教学内容中,制药生产实习是一个重要的环节,好比一个连接管道的“变径管箍”,一头连着学校的课堂、实验室,另一头连着制药企业。通过这一环节,同学们可把基础课学习阶段从课堂、实验室学到的知识与药品生产实际关联起来。返校“回炉重炼”时,对后继专业基础及专业课学习阶段所学知识(如药物合成反应、药物化学、化工原理、化学制药工艺学、制药设备和车间设计以及药品生产管理规范等)的理解会更加深刻。对日后选择从业于药厂技术管理工作的学生,更可缩短其进入角色的思维磨合期。

为解决目前“实习过程的学习,单靠指导教师和药厂技术人员口授”的现状,使参与实习的师生能够拥有一本可随身携带、实时提供现场指导的手册,我们编写了这套“药学类应用型人才培养丛书”,包括《制药生产实习指导——化学制药》《制药生产实习指导——药物制剂》《制药生产实习指导——中药制药》三个分册,而“化学制药”分册即为其中之一。

全书共分七章,包括“制药生产实习概论”“药厂概况”“实验室与药厂常用仪器设备的比对”“实验室与药厂同品种工艺及实现过程的比对”“药厂常见设备”“制药用水和纯蒸汽的制备”“废气处理设备”。针对制药工程、药物化学、应用化学专业教学体系中,为衔接基础课与专业课的理论知识而特设的药厂实习环节,使学生在下厂前预先学习相关知识,诸如了解企业概况、车间构成以及实验研究与生产过程的关系等,帮助同学下到工厂后尽快进入角色,提高学习效率,达到实习目的。

在本书的编写过程中,编写团队利用化学制药典型品种从实验室工艺研究到药厂实际生产的过程比对、利用实验室仪器与药厂生产设备的特性比对,为学生了解药物产品从研发到生产的整个过程,提供更加直观的认识角度。引导学生建立起将书本知识、实验教学理论与药厂生产实际相联系的意识,帮助学生形成将实验室研究方法与工业生产方法相结合的思维视角;借助实习过程,强化工程概念,增强学生从工程的观点出发提出、分析并解决问题的能力;帮助同学树立药品质量和过程效率双向定位的专业理念,为其毕业后顺利融入制药行业,做好相关的知识储备。

本书涉及工艺部分的内容由史济月编写,设计工程及设备的内容由赵宇明、何志成编写,全书由沈阳药科大学赵翔主审。受知识结构、经验阅历所限,书中疏漏与不当之处在所难免,期待各位同仁不吝指正,以利后期不断完善。

编者

2018年3月

目录

第一章 制药生产实习概论 / 1

第一节 绪论	1
一、制药生产实习的意义	1
二、制药生产实习的目的与要求	1
第二节 制药生产实习的内容及安全	2
一、生产实习内容	2
二、生产实习调查报告内容	2
三、生产实习考核	2
四、生产实习的安全注意事项	3

第二章 药厂概况 / 4

第一节 药厂的厂区布局	4
一、厂址选择	4
二、厂房形式	5
三、厂区划分	5
第二节 车间布局	7
一、车间布局原则	7
二、车间布局的注意事项	7
三、防止交叉污染	8
四、洁净车间布置	8
第三节 安全防护	11
一、防护源及成因	11
二、防护用具	12

第三章 实验室与药厂常用仪器设备的比对 / 14

第一节 反应设备.....	14
一、搅拌器	14
二、反应罐	15
三、各式真空泵	16
第二节 干燥冷冻设备	20
一、箱式干燥器	20
二、冷冻干燥机	20
三、冷冻系统	21
第三节 换热设备.....	24
一、夹套式换热器与蛇管式换热器	24
二、列管式换热器	25
第四节 计量设备.....	26
一、高位计量罐	26
二、加料漏斗	28
三、磅秤	28
四、计量槽	29
第五节 过滤与初馏精馏设备	30
一、过滤设备	30
二、初馏精馏设备	31

第四章 实验室与药厂同品种工艺及实现过程的比对 / 36

第一节 氯霉素的工艺对比	36
一、氯霉素的合成	36
二、实验室与药厂的工艺对比	37
第二节 舒巴坦钠的工艺对比	41
一、舒巴坦钠的合成	41
二、实验室与药厂的工艺对比	41
第三节 头孢曲松钠的工艺对比	43
一、头孢曲松钠的合成	43
二、实验室与药厂的工艺对比	44
第四节 工艺实现过程的对比	45
一、舒巴坦钠制备工艺流程图	45
二、头孢曲松钠制备工艺流程图	52

第五章 药厂常见设备 / 57

第一节	物料输送设备	57
一、	固体物料输送	57
二、	气体物料输送	60
三、	液体物料输送	61
第二节	换热器	62
一、	夹套式换热器	62
二、	列管式换热器	62
三、	螺旋板式换热器	63
第三节	加热反应器	64
一、	压热锅	64
二、	衬套	64
三、	密气装置	65
第四节	搅拌反应设备	67
一、	概述	67
二、	搅拌设备的主要部件	67
三、	搅拌器	68
四、	叶轮	69
五、	挡板	71
第五节	结晶器	73
一、	工业结晶方法	73
二、	不移除溶剂的结晶器（冷却结晶器）	73
第六节	固液分离设备	74
一、	三足式离心机	74
二、	板框式压滤机	75
第七节	干燥机	76
一、	单锥真空干燥机	77
二、	双锥回转真空干燥机	77
第八节	通风空调净化系统及设备	78
一、	系统运行中的注意事项	78
二、	节能运行	79
三、	维护保养措施	79
第九节	污水处理设备	81
第十节	工业管道的识别	83
一、	颜色识别	83
二、	符号识别	83
三、	危险标识	84
四、	消防标识	84

第六章 制药用水和纯蒸汽的制备 / 85

第一节 制药用水的分类	85
第二节 纯化水的制备	86
一、预处理过程	86
二、纯化过程	89
第三节 注射用水制备	90
一、多效蒸馏水机	91
二、多效蒸馏水机的关键技术	91
第四节 制药用水的储存与分配系统	92
一、水储罐	92
二、分配单元	93
三、用点管网单元	95
第五节 纯蒸汽制备与分配系统	96
一、纯蒸汽发生器	96
二、蒸汽分配系统	96

第七章 废气处理设备 / 99

一、掩蔽法	99
二、稀释扩散法	99
三、热力燃烧法与催化燃烧法	99
四、水吸收法	100
五、溶剂吸收法	100
六、吸附法	101
七、生物滤池式脱臭法	102
八、生物滴滤池式脱臭法	102
九、洗涤式活性污泥脱臭法	103
十、曝气式活性污泥脱臭法	103
十一、三相多介质催化氧化工艺	104
十二、低温等离子体技术	104

参考文献 / 106

第一章

制药生产实习概论

第一节 绪 论

一、制药生产实习的意义

制药生产实习与后来的专业课学习及制药专业领域工作，都会有直接的联系，是学生在在校期间将专业课理论与药厂生产实际相结合的重要环节，也是实现制药工程专业人才培养目标的主要途径之一。制药生产实习是校内理论教学的延续，可借此增强学生的协作和执行能力。制药生产实习的成功与否，不仅会关系到学校的专业课教学质量，也会间接地影响学生在专业领域的求职前景。

二、制药生产实习的目的与要求

1. 制药生产实习的目的

制药生产实习是普通高校药学类相关专业教学计划中一个极其重要的实践性教学环节，是制药工艺、制药工程设备、车间设计等课程课堂教学内容的延伸和扩展。学生必须参加，采用统一实习的形式，厂校双重考核组织实施生产实习。通过实习使学生了解工业化生产的具体运作，增加学生感性认识，把书本上学过的理论知识与工厂实践有机结合起来，巩固和丰富有关制药工程专业理论知识，综合培养和训练学生的公关能力，观察分析和解决生产中实际问题的独立工作能力，是药学人才工程素质与设计能力培养的重要环节。

2. 制药生产实习的要求

- (1) 熟悉典型制药产品投入产出的过程工艺、设备及重要工艺参数。
- (2) 收集积累必要的生产数据，为毕业设计做准备工作。

(3) 认真完成生产实习报告的写作与讨论,运用新学知识总结工厂的先进生产技术与对策,发现、分析、研究或解决生产中存在的问题。

(4) 熟悉企业生产、经营、质量管理网络,对现代企业管理制度有较全面的了解和认识。

(5) 守纪律,讲文明,尊重药厂领导和工作师傅,服从实习老师安排,不离岗、不串岗、不迟到、不早退,严格遵守厂纪厂规。

(6) 实习过程中,保持高度的安全与防患意识。

第二节 制药生产实习的内容及安全

一、生产实习内容

(1) 专业理论知识与药厂实际相结合,运用已学的基本理论知识认识和解决实际问题。

(2) 熟悉和掌握实习药厂的现行生产产品的工艺原理、工艺指标及技术要求。

(3) 根据车间实际情况,绘制制药生产车间生产工艺流程图、设备布置图及主要设备结构图。

(4) 了解实习药厂公用工程系统及管道布置特点。

(5) 了解实习药厂的生产管理、“三废”治理情况。

(6) 分析实习药厂生产产品工艺指标及生产运行状况,提出建设性的意见及整改方案。

(7) 实习期间要做好日常记录,实习完毕写出实习调查报告。

(8) 实习收获考核,记录成绩。

二、生产实习调查报告内容

生产实习调查报告包括以下内容。

(1) 实习药厂生产产品的工艺流程及相关理论。

(2) 各车间工段工艺流程及设备布置。

(3) 药厂主要设备原理及技术指标。

(4) 全厂物料流程图、带控制点的工艺流程草图。

(5) 实习总结与评述。

三、生产实习考核

生产实习考核步骤及标准如下。

(1) 实习结束后,要求参加实习的学生按时提交制药生产实习报告。

(2) 实习带队老师根据考勤和实习报告给出综合考核成绩。

(3) 生产实习为学生专业必修课,成绩合格者可获得相应学分。凡无故缺勤和不交实习报告者,记为不合格,将随下一年级在下一学年度补实习。

四、生产实习的安全注意事项

由于制药企业在生产时,制药生产设备拥挤,工艺复杂,生产连续性强,且生产条件大多是高温、加压、低温、负压;制药生产中原料种类多,有的原料闪点低,易燃易爆,且原料大多是有害气体或粉尘,易引起中毒;接触到的酸碱易引起灼伤;生产中还易引起机械伤害、触电等事故,这些性质客观决定了生产中存在着许多潜在的不安全因素,因此安全生产成为了各项工作的重中之重。

制药生产实习的安全注意事项有以下几个方面。

(1) 实习学生由带队老师和实习领导负责,学生必须服从实习带队老师和领导的安排。

(2) 实习中必须严格遵守工厂的各项纪律,维护社会公德,讲文明、有礼貌、守纪律,不得嬉戏打闹。严格遵守参观规程,杜绝事故和差错,注意个人人身安全,爱护公物。

(3) 生产安全。实习过程中,不得影响操作人员的正常生产操作,如有实际参与操作机会,要严格按照机台设备操作程序作业。严格遵照要求使用安全防护用品;严禁酒后和过度疲劳状态下接近机台设备,以免发生意外。

(4) 用电安全。遵守电气操作规程及公司规章制度;电线掉落地面时,不得用手拾起、移动,也不要靠近落地电线附近;不得随意触动电气保护装置、开关;提高用电安全意识,对线路异常发热、异常响动、电火花等应及时闪避,并立刻报告相关人员。

(5) 触电急救及电气火灾扑灭方法。发生触电时,应先切断电源,切勿在未切断电源的情况下用手救人及靠近触电者;对昏迷休克人员,应放在通风平整的地方,清除口中异物,进行人工呼吸(口对口法、胸部挤压法),并及时送往医院治疗;发生电气火灾时,及时切断电源,再行灭火,若用水对未切断电源的火场灭火时,灭火人员应穿好劳保绝缘的防护用品,以防地面积水导电引起事故。

(6) 人身安全。实习时要遵守药厂安全规则,照章作业,避免事故的发生;尽量不要单独行动,在厂区和车间内行走;要注意周围环境,选择宽敞明亮的地方,不要到阴暗的地方去,防止意外事件发生。遇急事可先向老师汇报,经批准后再去处理。

第二章

药厂概况

做为制药生产企业，从厂址的选取到厂区的布置、从车间的布置到内部设备的安置等都其特定的要求。实习之前，应先对药厂的概况有一个整体的认识，这对更好地完成实习任务来说，十分有益。

第一节 药厂的厂区布局

药厂的厂区布局要遵循《生产质量管理规范》(Good Manufacturing Practices, GMP)的要求，严格按照国家的有关规定、规范执行。厂区内通常设有生产、辅助、行政及生活四个区域，且相互独立；厂区内的道路分人流通道及物流通道，且互不妨碍。

生产区主要指生产车间，辅助区主要指动力车间及仓库等，行政区主要指机关楼及研究所等，生活区主要指食堂及澡堂等。

一、厂址选择

制药厂选址时，一般须遵循以下原则。

① 有洁净厂房的药厂，厂址宜选在大气含尘、含菌浓度低，无有害气体，周围环境较洁净或绿化较好的地区。

② 有洁净厂房的药厂，厂址应远离码头、铁路、机场、交通要道以及散发大量粉尘和有害气体的工厂、贮仓、堆场等严重空气污染、水质污染、振动或噪声干扰的区域。如不能远离严重空气污染区时，则应位于其最大频率风向的上风侧，或全年最小频率风向的下风侧。

③ 交通便利、通讯方便。制药厂的运输较频繁，为了减少运输费用，制药厂尽量靠近主要原料源地和大用户。

④ 充足和良好的水源、足够的电能，且需两路进电，以免因断电而造成停产损失。

⑤ 应有长远发展的余地。

⑥ 要节约用地，珍惜土地。

⑦ 选择厂址时，还应考虑防洪，厂区用地必须高于当地最高洪水位 0.5m 以上。

二、厂房形式

厂房需要根据生产规模考虑层数。现代化药厂以单层、无窗并带有参观走廊的厂房较为理想。

厂房的平面轮廓有长方形、正方形、L 型、T 型、E 型、Π 型等，以长方形最常见。长方形适用于小型厂房，其主要优点是便于建筑厂房的定型化和施工方便，在设备布置上有较大弹性，有利于自然采光和通风。L 型、T 型适合比较复杂的车间，也比较常用，其主要优点是外部管道可由二或三个方向进出车间。正方形除具备矩形厂房特点外，可节约围护结构周长约 25%，通用性强，有利于抗震，应用也较多。

常见药厂厂房的剖面形式见图 2-1。

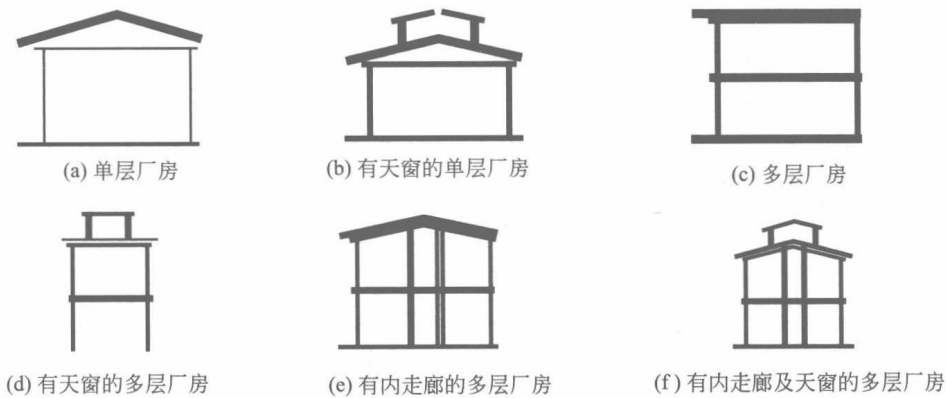


图 2-1 常见药厂厂房剖面形式

三、厂区划分

厂区总体规划一般由以下几部分组成：

- ① 主要生产车间（原料、制剂等）；
- ② 辅助生产车间（机修、仪表）；
- ③ 仓库（原料、成品库）；
- ④ 动力（锅炉房、空压站、变电所、配电间、冷冻站）；
- ⑤ 公用工程（水塔、冷却塔、泵房、消防设施等）；
- ⑥ 环保设施（污水处理、绿化）；
- ⑦ 管理设施和生活设施（办公楼、中央化验室、研究所、计量站、食堂、医务所）；
- ⑧ 运输道路（车库、道路等）。

厂区建筑面积的占比，一般生产车间占 30%，库房占 30%，辅助车间占 15%，管理及服务部门占 15%，其他占 10%。

图 2-2 是比较合理的厂区布局案例。图 2-3 是药厂平面布局示例，图 2-4 为药厂实际布局图。

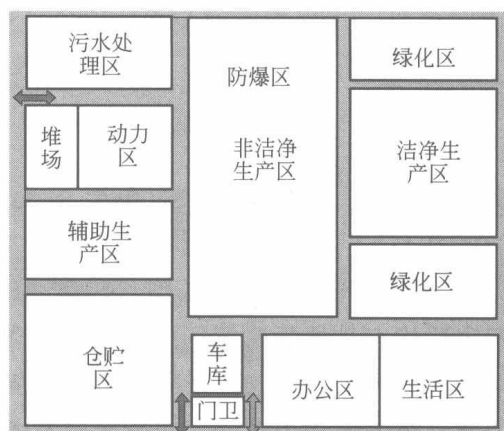


图 2-2 一般厂区布局形式

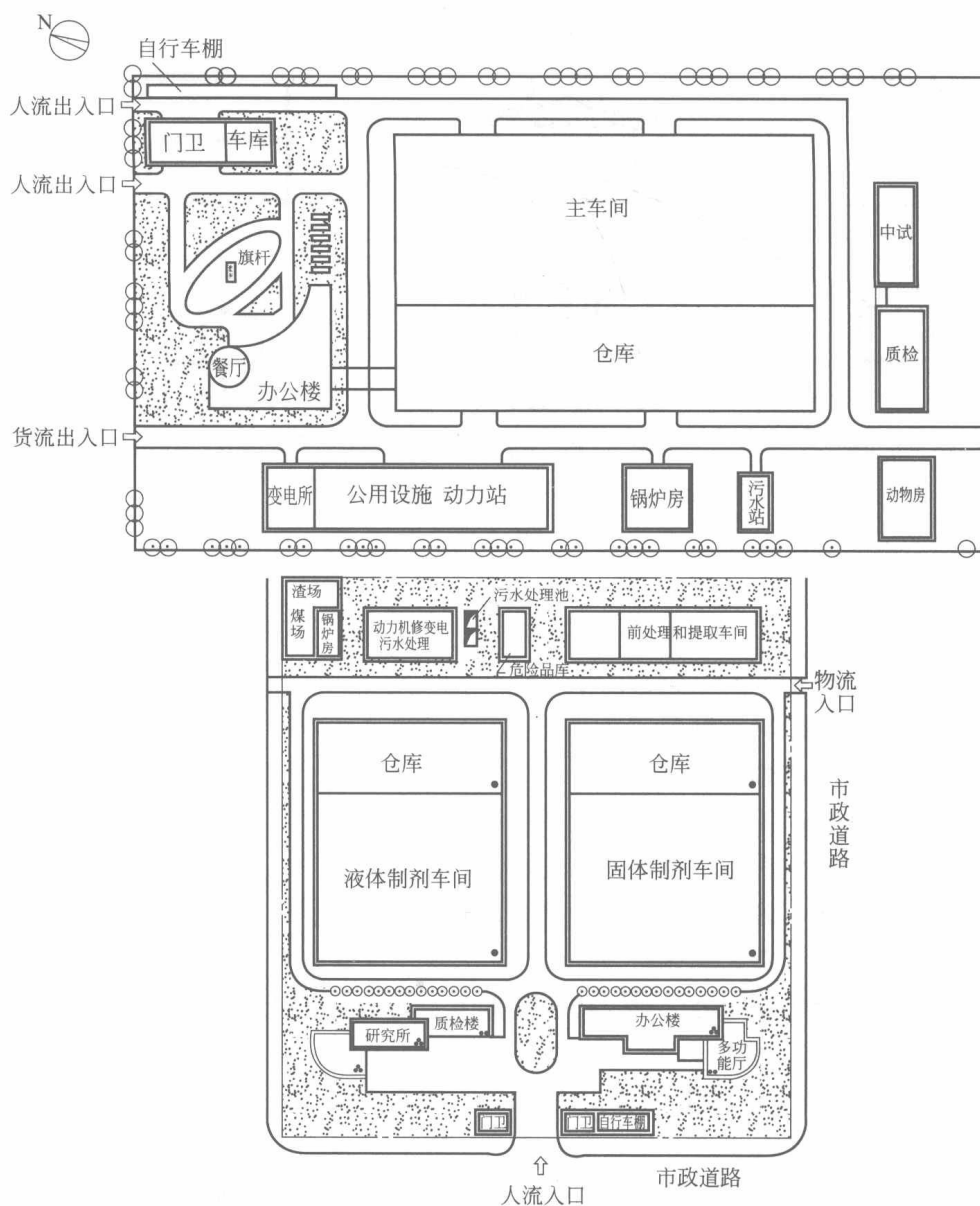


图 2-3 药厂平面布局示例

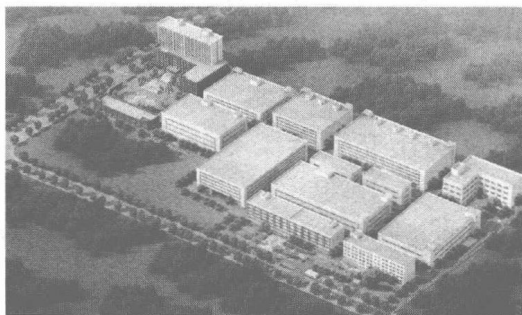
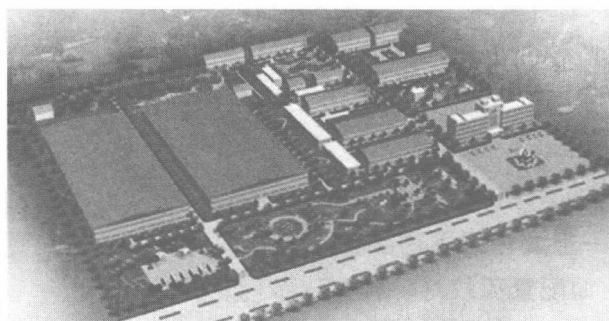


图 2-4 药厂实际布局图

第二节 车间布局

一、车间布局原则

药厂车间布局遵循“人流物流协调；工艺流程协调；洁净级别协调”的“三协调”原则。流通路径要做到“顺流不逆”、人流物流分开，不交叉和不折回，路径越短越好。

“同心圆原则”指城市土地利用的功能分区，环绕市中心呈同心圆带向外扩展的结构模式，为城市地域结构的基本理论之一，也是车间布局遵循的原则，即洁净级别高的房间在车间的中央区域，操作间洁净级别按照由高到低、从里向外呈圆形扩散。

对于无菌产品而言，理想的布局应使投入生产的原材料、辅助材料由区域的一端进入，而使产出的成品由区域另一端输出。生产操作人员则可以由产品生产流程路径的一侧进入，并由另一侧退出。可以考虑采用 L 形或 U 形生产线布局。

二、车间布局的注意事项

- ① 各功能区域设置应密切关注工艺和洁净要求，面积适宜且布局合理。
- ② 中间控制区洁净级别与车间的洁净级别一致，防止其对洁净区造成污染。
- ③ 仓库面积和空间必须与“产”、“销”配套。即能保证原辅包材、中间产品、待包装产品和成品；待验、合格、不合格、退货或召回各类物料和产品有序地存放。
- ④ 特殊物料（高活性的物料/产品）及印刷包装材料应当贮存于“安全的区域”。
- ⑤ 对物料和成品的“接收、发放和发运区域”要配置有相应辅助设施。
- ⑥ 不合格、退货或召回的物料或产品要有物理隔离设施。
- ⑦ 物料取样宜单独设区，其洁净度级别与生产要求一致。有些情况下，也可在其他区域（如车间）或采用其他方式（如取样车）取样。特别注意无菌药品取样室应有相应的人净、物净设施。
- ⑧ 实验室的设计应当确保其适用于预定的用途，有足够的区域用于样品处置、留样

和稳定性考察样品的存放以及记录的保存。

⑨ B 级洁净区的设计应当能够使管理或监控人员从外部观察到内部的操作。

三、防止交叉污染

防止交叉污染是车间布局的重要目标，一般要注意下述事项。

① 能够有效防止昆虫或其他动物进入。如配置灭蚊灯、纱窗、纱门、挡鼠板等。

② 考虑“人流”的合理性，对厂房人流要有控制的措施，必要时要有门禁。

③ 生产区和贮存区的空间和面积大小，应以确保设备、物料、中间产品、待包装产品和成品有序地定位、存放为度。

④ 同一区域内有数条包装线，应当有隔离措施，防止人员的穿越。

⑤ 设立妥善保存不合格的物料、中间产品、待包装产品和成品的隔离区。

⑥ 无菌药品生产的人员、设备和物料应通过气锁间进入洁净区。

⑦ 高污染风险的操作宜在隔离操作器中完成。

⑧ 无菌生产的 A/B 级洁净区内禁止设置水池和地漏。

⑨ 轧盖会产生大量微粒，应当设置单独的轧盖区域并设置适当的抽风装置。

图 2-5 为某车间平面布局图。图 2-6 是空调洁净系统示例。图 2-7、图 2-8 均为原料药车间实例。

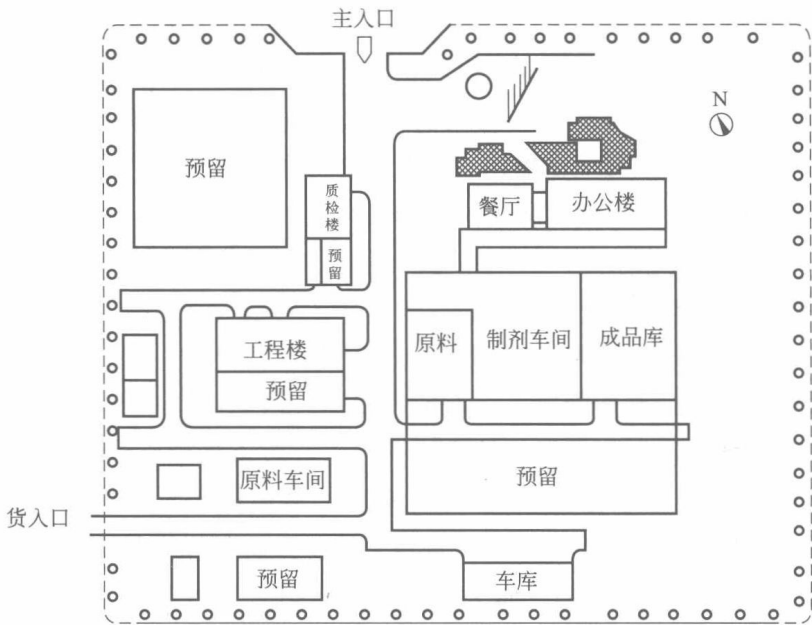


图 2-5 某车间平面布局图

四、洁净车间布置

洁净厂房内应设置人员净化、物料净化室和设施，并根据需要设置生活和其他用室。

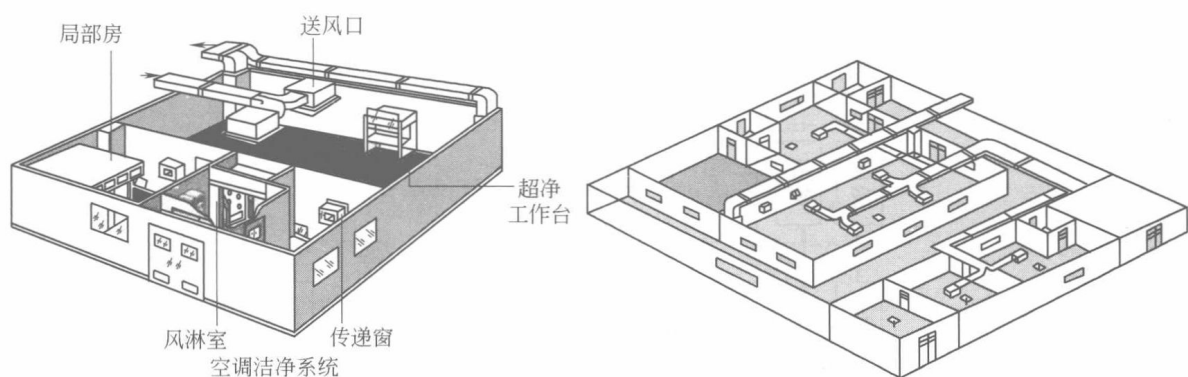


图 2-6 空调洁净系统

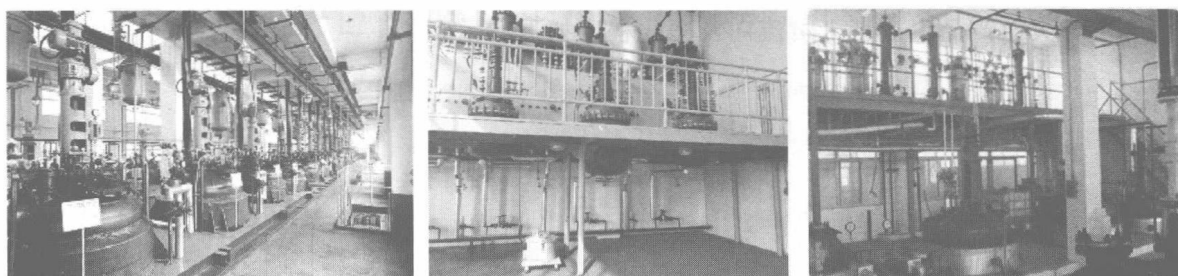


图 2-7 原料药车间

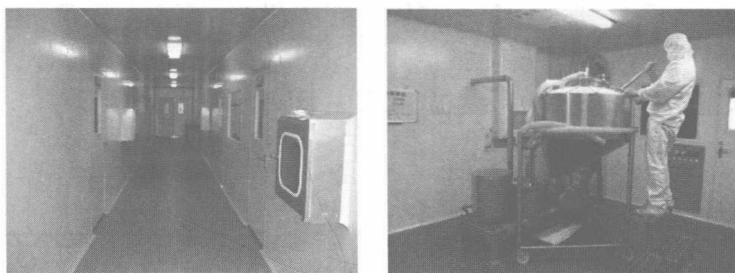


图 2-8 现代化的化学原料药生产车间

人员净化室，应包括雨具存放、换鞋、管理、存放外衣、更换洁净工作服等房间。生活用房有厕所、盥洗室、淋浴室、休息室等，以及空气吹淋室、气闸室、工作服洗涤间和干燥间等。

(1) 洁净室人员的一般净化程序

洁净室人员的一般净化程序如下所示：

