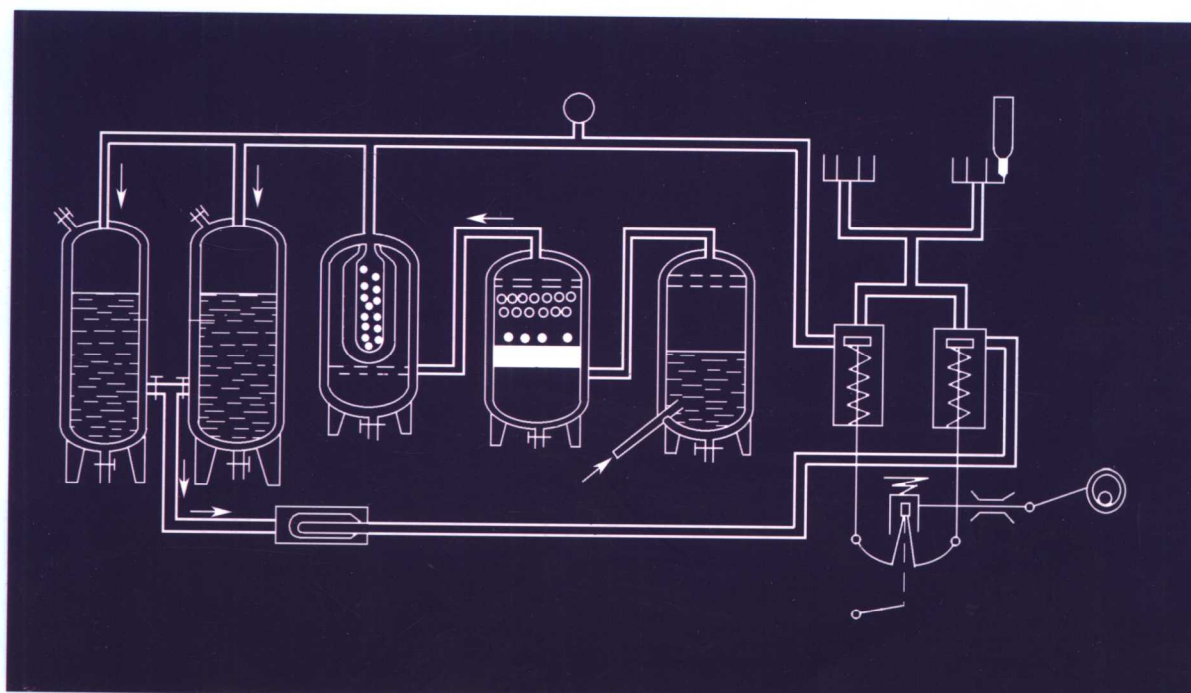


药物制剂工程及 车间工艺设计

刘红霞 梁 军 马文辉 编

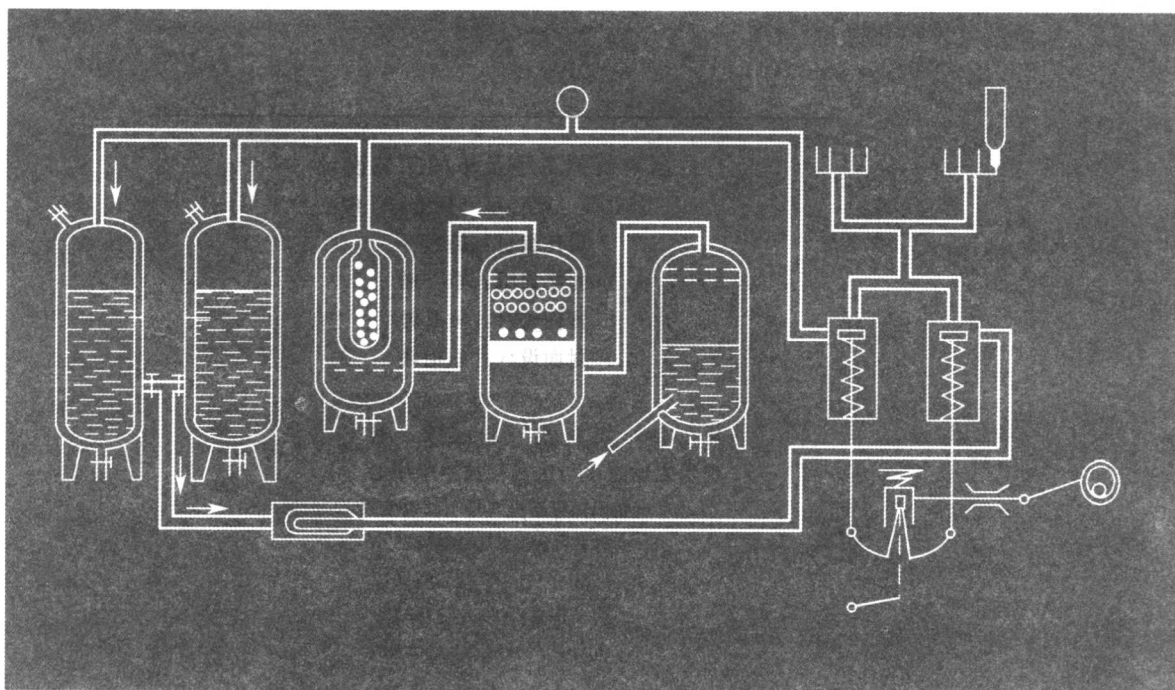


化学工业出版社
现代生物技术与医药科技出版中心

附录 (A1) 附录 A2 附录 A3

药物制剂工程及 车间工艺设计

刘红霞 梁 军 马文辉 编



化学工业出版社

现代生物技术与医药科技出版中心

· 北 京 ·

图书在版编目 (CIP) 数据

药物制剂工程及车间工艺设计/刘红霞, 梁军, 马文辉编. —北京: 化学工业出版社, 2006.3
ISBN 7-5025-8375-0

I. 药… II. ①刘…②梁…③马… III. ①药物-制剂②制药厂-车间-工艺设计 IV. TQ460

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2006) 第 018876 号

药物制剂工程及车间工艺设计

刘红霞 梁 军 马文辉 编

责任编辑: 杨燕玲

文字编辑: 李 瑾

责任校对: 凌亚男

封面设计: 胡艳玮

*

化 学 工 业 出 版 社 出版发行
现代生物技术与医药科技出版中心

(北京市朝阳区惠新里 3 号 邮政编码 100029)

购书咨询: (010)64982530

(010)64918013

购书传真: (010)64982630

<http://www.cip.com.cn>

*

新华书店北京发行所经销

化学工业出版社印刷厂印装

开本 787mm×1092mm 1/16 印张 19 $\frac{3}{4}$ 字数 493 千字

2006 年 5 月第 1 版 2006 年 5 月北京第 1 次印刷

ISBN 7-5025-8375-0

定 价: 48.00 元

版权所有 违者必究

该书如有缺页、倒页、脱页者, 本社发行部负责退换

前 言

近年，我国医药工业发展迅速，需要大批既懂得生产设备和车间设计等工程内容又具有药学专业理论知识的复合型人才，以满足医药企业生产和发展的需要。本书从内容上将药物制剂工程技术与车间工艺设计相结合，介绍了药物制剂生产方法及所需的设备，并根据不同剂型的特点介绍其生产专用设备及车间的工艺设计。

在国家医药行业的发展及国家 GMP 认证制度全面实施的新形势下，本书在编写上力求反映主要剂型的先进典型生产设备的原理、现状及发展，以 GMP 对制剂生产厂房、设备、设施等硬件的要求为主线，全面介绍药物制剂的生产工程技术、设备和现代化药厂的综合设计。

本书共分为 11 章，第 1 章为绪论，概括介绍制药机械的发展以及工程设计的总体要求和 GMP 车间设计的意义；第 2~10 章分三部分介绍药物制剂工程技术、各种剂型的生产设备和车间设计要求以及符合 GMP 要求的现代化药厂的总体设计要求和公共设施；第 11 章为验证，介绍制药企业验证的组织、实施以及验证文件。

参加本书编写的单位有齐齐哈尔大学、沈阳药科大学、齐齐哈尔医学院。第 1 章、第 3 章、第 4 章、第 5 章、第 6 章由刘红霞编写，第 7 章、第 8 章及第 11 章由梁军编写，第 2 章、第 9 章、第 10 章由马文辉编写，全书由刘红霞统稿。其他参加编写的有齐齐哈尔医学院的韩翠艳、沈阳药科大学的韩静等。本书由齐齐哈尔大学邢凤兰教授担任主审。

本书在编写过程中还得到了杨勇、魏洪君、张泽军等的支持与协助，他们提出了十分宝贵的意见，作者在此表示感谢。由于编写时间仓促和作者水平有限，书中有不当之处恳请读者指正。

编者

2006 年 3 月

目 录

第 1 章 绪论	1
1.1 引言	1
1.2 制药机械的分类及发展	2
1.2.1 分类	2
1.2.2 代码与型号	3
1.2.3 发展	6
1.3 制剂车间工艺设计与 GMP	7
1.3.1 制剂车间工艺设计概述	7
1.3.2 GMP 概述	12
第 2 章 药物制剂工程技术	14
2.1 粉碎与筛分	14
2.1.1 粉碎	14
2.1.2 筛分	18
2.2 混合与制粒	20
2.2.1 混合	20
2.2.2 制粒	23
2.3 干燥	30
2.3.1 概述	30
2.3.2 干燥设备	33
2.3.3 冷冻干燥	35
2.4 滤过	37
2.4.1 概述	37
2.4.2 滤过机理与影响因素	37
2.4.3 过滤器	39
2.5 浸出技术	43
2.5.1 概述	43
2.5.2 浸出过程及其影响因素	43
2.5.3 浸出方法及设备	46
2.5.4 浸出液的蒸发与干燥	49
第 3 章 口服液体制剂生产设备及车间工艺设计	52
3.1 口服液生产工艺技术及设备	52
3.1.1 概述	52
3.1.2 口服液的生产工艺	53
3.1.3 口服液生产设备	56
3.2 糖浆剂生产工艺技术及设备	60

3.2.1	概述	60
3.2.2	糖浆剂生产工艺技术	61
3.2.3	糖浆剂生产设备	62
3.3	液体制剂生产车间工艺设计	63
3.3.1	厂房环境与生产设施	63
3.3.2	生产过程要求与措施	64
3.3.3	仓储	65
3.3.4	液体制剂车间设计举例	65
第4章	注射剂生产设备及车间工艺设计	67
4.1	注射剂生产工艺技术	67
4.1.1	最终灭菌小容量注射剂工艺技术	67
4.1.2	大输液生产工艺技术	69
4.1.3	粉针的生产技术	70
4.2	注射剂生产设备	70
4.2.1	最终灭菌小容量注射剂生产设备	70
4.2.2	大输液生产设备	86
4.2.3	粉针剂生产设备	96
4.3	制药工艺用水生产技术及设备	101
4.3.1	制药工艺用水的制备工艺	102
4.3.2	制药工艺用水的制备设备	103
4.4	注射剂车间工艺设计	108
4.4.1	最终灭菌小容量注射剂车间洁净区划分及工艺设计	108
4.4.2	大输液车间洁净区划分及工艺设计	112
4.4.3	粉针剂车间洁净区划分及工艺设计	114
第5章	口服固体制剂生产设备及车间工艺设计	122
5.1	片剂生产工艺技术	122
5.1.1	片剂生产方法	122
5.1.2	湿法制粒压片生产工艺流程	122
5.2	片剂生产设备	123
5.2.1	压片设备	123
5.2.2	片剂包衣设备	130
5.3	硬胶囊剂生产工艺技术	135
5.3.1	空心胶囊的制备	135
5.3.2	硬胶囊剂的填充	136
5.4	硬胶囊剂的生产设备	136
5.4.1	胶囊充填机分类与充填方式	136
5.4.2	硬胶囊填充设备	139
5.5	口服固体制剂的包装设备	146
5.5.1	包装材料与包装容器	147
5.5.2	包装设备	149

5.6 口服固体制剂车间工艺设计	157
5.6.1 口服固体制剂车间 GMP 设计原则及技术要求	157
5.6.2 相关工序的特殊要求	157
5.6.3 口服固体制剂车间设计举例	160
第 6 章 半固体制剂生产设备及车间工艺设计	164
6.1 软膏剂生产工艺技术及设备	164
6.1.1 软膏剂生产工艺技术	164
6.1.2 软膏剂生产设备	167
6.2 栓剂生产工艺技术及设备	172
6.2.1 栓剂生产工艺技术	172
6.2.2 栓剂的生产设备	175
6.3 膜剂生产工艺技术及设备	176
6.3.1 膜剂生产工艺技术	176
6.3.2 膜剂生产设备	177
6.4 软膏剂车间工艺设计	177
第 7 章 中药工业化生产装备及车间工艺设计	179
7.1 中药工业化生产概述	179
7.1.1 中药材的预处理及炮制	179
7.1.2 中药提取与浸膏的生产	179
7.1.3 从中药浸膏生产中成药	180
7.2 中药浸膏的生产	180
7.2.1 中药材的预处理与炮制	180
7.2.2 中药材的提取工艺特性	186
7.2.3 中药材有效成分的分离方法及设备	189
7.2.4 中药浸膏生产的工艺流程	202
7.3 中药固体制剂	206
7.3.1 概述	206
7.3.2 胶囊剂	206
7.3.3 其他固体制剂	211
7.4 中药提取车间设计	216
7.4.1 中药车间工艺与装备设计	216
7.4.2 中药生产工艺流程设计	217
7.4.3 车间设备与管路布置	230
第 8 章 制药厂总图规划设计	240
8.1 工厂总体布置	240
8.1.1 厂址选择	240
8.1.2 总图布置	241
8.1.3 交通运输布置	246
8.1.4 厂区总体布置实例	246
8.2 洁净厂房设计要求	249

8.2.1	GMP 的要求	249
8.2.2	车间布置的技术要求	252
第 9 章	制药车间空气净化	257
9.1	我国 GMP 对空气净化的要求	257
9.2	制剂厂空气净化系统	258
9.2.1	车间环境参数	258
9.2.2	洁净室空调净化措施	259
9.2.3	净化方案	264
9.2.4	空调净化系统划分原则及设计	266
9.2.5	空气洁净设备	268
9.2.6	气流组织	270
第 10 章	车间土建及公用工程	273
10.1	制剂车间土建设计	273
10.1.1	洁净车间设计对建筑的要求	273
10.1.2	洁净室的内部装修材料和建筑构件	274
10.2	公用工程	277
10.2.1	给排水设计	277
10.2.2	电气、仪表及自动控制设计	279
10.3	环保、安全与卫生设计	286
10.3.1	环境保护设计	286
10.3.2	安全与卫生设计	289
第 11 章	药品生产的验证与 GMP 认证	291
11.1	药品生产的验证	291
11.1.1	验证的概况	291
11.1.2	验证的分类	293
11.1.3	验证的组织与实施	294
11.1.4	验证文件	300
11.2	GMP 认证	304
11.2.1	认证的概念	304
11.2.2	认证的有关政策	305
11.2.3	认证机构、认证程序	306
11.2.4	GMP 认证与验证	306

第1章 绪论

1.1 引言

“药物制剂工程及车间工艺设计”是一门以药剂学、工程学、GMP（《药品生产质量管理规范》）及相关理论和工程技术为基础，综合研究药物制剂的制造理论、生产实践的应用性工程学科。分三个方面的内容：药物制剂制造的单元操作过程及其原理，即制剂工程部分；药物制剂生产所用的设备及其工作原理；药物制剂生产车间的设计原则、方法以及规范。

药物制剂是将药物制成适合临床需要并符合一定质量标准的剂型，任何一个药品用于临床时均要制成一定的剂型。药物制剂生产过程是在 GMP 规则的指导下，各操作单元有机联合作业的过程。不同剂型制剂的生产操作单元不同，同一剂型的制剂也会因工艺路线不同而有不同的单元操作过程。制剂工程的内容是药物制备的单元操作，主要包括粉碎、筛分、混合、制粒、干燥、中药材的浸出等。

随着科技的发展及药物制剂技术水平的提高，药物制剂的生产过程不仅实现了机械化，而且制药设备的密闭性、先进性、自动化程度的高低直接影响药品质量。制剂设备是随着制剂工艺与剂型及品种的日益增长而发展的。不同剂型制剂的生产操作及制药设备大多不同，同一操作单元的设备选择也往往是多类型多规格的。按照不同的剂型及其工艺流程掌握各种相应类型制药设备的工作原理和结构特点，是确保生产优质药品的重要条件。

为了生产出质量合格的药物制剂，仅有合格的原料和先进的制剂设备还是不够的，药物制剂的生产车间设计及生产过程的管理是保证药品质量的关键因素。GMP 是药品制造车间设计和生产过程管理的依据。因此，药物制剂生产车间的设计和其他的工程设计既有相同之处，又有其自身的特点。工程设计是一项综合性、整体性工作，涉及的专业多、部门多、法规条例多，必须统筹安排。制剂工程的 GMP 设计必须掌握相关法规要求，尤其是 GMP 规范、生产工艺技术、制药设备、工程计算、工程制图，以此指导药厂总体规划、车间设计、设备选型、公用设施及辅助系统的设计。按照 GMP 的要求设计制剂生产车间是实施药物制剂生产操作的前提条件。

随着中国加入 WTO，中国的医药业正在逐步与世界接轨，许多新技术新设备被引进，

医药行业得到了飞速的发展。同时,随着国家药品 GMP 认证制度的全面实施,一大批按照 GMP 改造和建设的现代化制药生产企业应运而生,进而“药物制剂工程及车间工艺设计”课程的设置更显得必要。

药品的质量关系到人的用药安全,要生产出优质合格的药品,必须具备三个要素。

① 合格的人员。

② 符合 GMP 的软件。如合理的剂型、处方和工艺,合格的原辅材料,严格的管理制度等。

③ 符合 GMP 的硬件。包括优越的生产环境与生产条件,符合 GMP 要求的厂房、设备等。

掌握“药物制剂工程及车间工艺设计”正是适应了以上各要素的需要。作为制药企业的技术人员和管理人员,必须懂得药品生产的理论、药物制剂的制造过程以及符合 GMP 要求的生产管理方法,而合格药品的生产离不开符合要求的管理软件和设计合理的生产车间。通过学习,学会将药理学基本理论与制药工业生产实践相结合的思维方法,掌握制剂工艺流程设计、设备选型、车间工艺布置设计的基本方法和步骤,训练分析与解决工程技术实际问题的能力,领会药厂洁净技术、GMP 管理理念和原则,培养既懂得工程技术(如 GMP 车间、设备、生产等)又有药学专业知识的复合型人才。

1.2 制药机械的分类及发展

1.2.1 分类

利用劳动工具改变劳动对象的形状、大小、成分、性质、位置或表面形状,使之成为预期产品的过程称为工艺过程。工艺过程靠工艺装备来实现。工艺装备分为设备和机械。在设备中所实现的过程是靠反应(化学反应、生化反应)而进行,或者与某种场(热场、电场、重力场等)作用于被加工对象相关,如反应器、提取罐、干燥器等。设备中的主要工艺过程与机械能的消耗无关,仅在物料输送或强化加工过程(如反应器的搅拌)需要机械功。用机械功来改变劳动对象的外形、状态等的装备称为机械,如压片机、灌装机等。

用于制药工艺过程的机械、设备称为制药机械或制药设备。药品生产企业为进行生产所采用的各种机器设备统属于设备范畴,其中包括制药设备和非制药专用的其他设备。

制药机械设备的生产制造属于机械工业的子行业之一,为区别制药机械设备的生产制造和其他机械的生产制造,从行业角度将完成制药工艺的生产设备统称为制药机械。广义上,制药设备和制药机械包含的内容是相近的,而前者更广泛。

目前制药设备和制药机械已有 3000 多个品种规格,按 GB/T 15692 分为 8 类。

(1) 原料药设备及机械 实现生物、化学物质转化或利用动物、植物、矿物制取医药原料的工艺设备及机械,如不锈钢反应釜、发酵罐、离心机、蒸发器等。

(2) 制剂机械 将药物制成各种剂型的机械与设备,如压片机、胶囊灌装机、注射剂洗灌封联动线、口服液设备等。

(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,包括球磨机、万能粉碎机、气流粉碎机等。

(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,如选药机、洗药机、烘干机、切药机、炒药机等。

(5) 药用纯水设备 采用各种方法制取药用纯水(含蒸馏水)的设备,包括多效蒸馏水器、电渗析设备、反渗透设备、离子交换纯化水设备等。

(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,如铝塑泡罩包装机、瓶包装机、多功能包装机、印字机、贴标机、装盒机等。

(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,如药物溶出仪、崩解仪、脆碎度测定仪等。

(8) 制药辅助设备 辅助制药生产设备用的其他设备,包括空气净化设备、物料传输设备、泵等。

其中,药物制剂机械按剂型分为14类。

(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) 注射剂机械 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、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,制成大容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设备。

(6) 软胶囊剂机械 将药液包裹于明胶膜内的制剂机械设备。

(7) 丸剂机械 将药物细粉或浸膏与赋型剂混合,制成丸剂的机械设备。

(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设备。

(9) 栓剂机械 将药物与基质混合,制成栓剂的机械设备。

(10) 口服液剂机械 将药液灌封于口服液瓶内的制剂机械设备。

(11) 药膜剂机械 将药物溶解或分散于成膜材料制成薄膜制剂的机械设备。

(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设备。

1.2.2 代码与型号

制药机械设备品种、规格众多,为便于管理,提高制药机械行业的管理水平,建立科学的制药机械产品分类标准及统一制药机械各级标准,国家制订了分类的基础国家标准:《制药机械产品分类与代码》。

该标准按制药机械产品的基本属性,将制药机械分为8大类,各大类中按生产工序及设备主要功能予以再分类。

按《全国工农业产品(商品、物资)分类与代码》7635—87国家标准,制药机械产品代码为六层结构。

① 前二层为65.64。

② 第三层为制药机械的大类,分为:

原料药机械及设备——10;

制剂机械——13；
药用粉碎机——16；
饮片机械——19；
纯水设备——22；
药用包装机械——25；
药物检测设备——28；
制药辅助设备——31。

③ 制剂机械中，第四层为区别各种剂型机械的代码，如片剂（01），水针剂（05），无菌粉针剂，水剂（09），大输液剂（13），硬胶囊剂（17），软胶囊剂（21），丸剂（25），软膏剂（29），栓剂（33），口服液剂（37），药膜剂（41），气雾剂（45），滴眼剂（49），糖浆剂（53）。

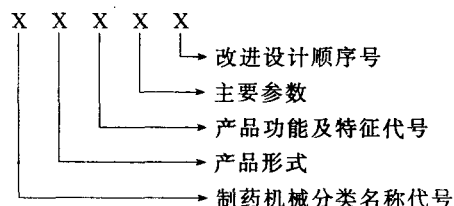
④ 第五层结构为按功能分类的代码，如片剂中，混合机（01）、制粒机（03）、压片机（05）、包衣机（07）。

⑤ 第六层结构为形式、结构的代码，如压片机中，单冲压片机（01）、旋转压片机（05）、高速旋转压片机（09）、自动高速压片机（13）、粉末压制机（17），其他压片机（99）。

例如，旋转压片机 65.64.13.01.05.05。

对于一些制药机械产品的型式、结构比较一致的，第六层结构可取消，如萃取设备属于原料药中代码 17 的一类，其中提取罐代码为 01、动态提取罐为 05、提取浓缩罐为 09、其他萃取设备为 99。例如，动态提取罐的代码为 65.64.10.17.05。

《制药机械产品型号编制方法》标准是为便于制药机械的生产管理、产品销售、设备选型、国内外技术交流而制订的一项行业标准。制药机械产品型号由主型号和辅助型号组成。主型号按制药机械的分类名称、产品形式、功能及特征代号依次组成，辅助型号由主要参数、改进设计顺序号构成，其格式如下：



制药机械按其原理、用途及结构形式分类，分类代号见表 1-1。

同一类型的产品还有不同的形式，产品的功能及特征代号用有代表性的汉字的第一个字母表示，产品的主要参数一般以数字表示，如生产能力、面积、容积、机器规格、包装尺寸等。当表示两组以上参数时以斜线隔开。产品的改进序号以 A、B、C、D…表示，初次设计的产品不编顺序号。例如四泵直线式灌装机，其型号为 BGCB8D，它表示的意义是：

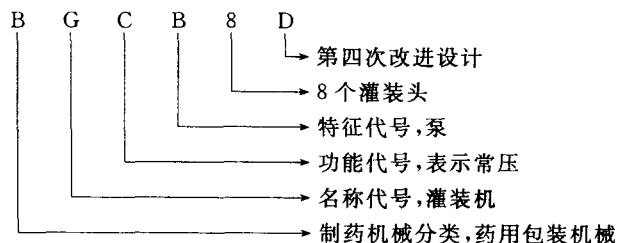


表 1-1 制药机械分类名称代号及产品形式代号

产品分类	产品型式项目	代 号	产品分类	产品型式项目	代 号
原料药机械及设备 (L)	反应设备	Y	药用纯水设备 (S)	离子交换设备	H
	结晶设备	J		电渗析设备	D
	萃取设备	Q		反渗透设备	F
	蒸馏设备	U	药用包装机械 (B)	药用充填、灌装机	C或G
	热交换器	R		药用容器塞、封机	S或F
	蒸发设备	N		药用印字机	Y
	药用干燥设备	A		药用贴标签机	T
	药用筛分机械	F		药用包装容器 成型-充填-封口机	X
	贮存设备	C		多功能药用瓶装包装机	P
	药用灭菌设备	M		联动瓶装包装线	LX
制剂机械 (Z)	混合机	H		药用袋装包装机	D
	制粒机	L		药用盒装包装机	H
	压片机	P		药用裹包机	B
	包衣机	B		药用捆合包装机	K
	水针剂机械	A		药用玻璃包装容器制造机械	Z
	西林瓶粉、水剂机械	K		药用塑料包装容器制造机械	U
	大输液剂机械	S		药用铝管制造机	A
	硬胶囊剂机械	N		空心胶囊制造机械	N
	软胶囊剂机械	R	药物检测设备(J)	硬度测定仪	Y
	丸剂机械	W		溶出试验仪	R
	软膏剂机械	G	药物检测设备 (J)	除气仪	Q
	栓剂机械	U		崩解仪	B
	口服液剂机械	Y		栓剂崩解器	U
	制膜剂机械	M		脆碎仪	C
	气雾剂机械	Q		检片机	N
	滴眼剂机械	D		金属检测仪	J
	糖浆剂机械	T		冻力仪	D
药用粉碎机械 (F)	齿式粉碎机	Z		安瓿注射液异物检查设备	A
	锤式粉碎机	C		玻璃输液瓶异物检查机	S
	刀式粉碎机	D		塑料瓶输液检漏器	L
	蜗轮式粉碎机	L		铝塑泡罩包装检测器	P
	压磨式粉碎机	Y	制药辅助设备 (Q)	移动式局部层流装置	J
	铣削式粉碎机	X		就地清洗、灭菌设备	M
	气流粉碎机	Q		理瓶机	L
	分粒型粉碎机	F		输瓶机	S
	球磨机	M		垂直输箱机	U
	乳钵研磨机	R		送料装置	N
	胶体磨	J		升降机	X
	低温粉碎机	W		专用推车	T
饮片机械 (Y)	洗药机	X		打喷印装置	Y
	润药机	R		说明书折叠机	Z
	切药机	Q		充气装置	C
	筛选机	S		振动落盖装置	E
	炒药机	C		掀盖装置	G
药用纯水设备 (S)	列管式多效蒸馏水机	L			
	盘管式多效蒸馏水机	P			
	压汽式蒸馏水机	Y			

B是制药机械的分类，所有的药用包装机械均用B表示，见表1-1，药品包装机械中的药用填充机或灌装机用G表示。C、B为该产品的性能特征代号，参数代号8表示是有8个

灌装头, D 表示该机是第四次改进的。

又如 ZPK37A 是高速旋转式压片机的一种型号, 其中 Z 表示制剂机械、P 表示制剂机械中的压片机, K 是该机的功能特征代号, 其为高速压片机, 37 表示其压片的冲头数, A 表示是第一次改进机型。

1.2.3 发展

目前我国 6000 多家药品生产企业已经全面实施了 GMP 认证。制药装备是医药工业发展的手段、工具和物质基础。通过科研开发、技术引进、消化吸收, 制药设备产品的品种系列已基本满足医药企业的装备需要, 总计有 3000 多个制药机械产品品种规格。不但有符合 GMP 要求的单机设备, 而且还有许多设备已经实现了整条生产线的自动化, 有些产品还达到国际先进水平, 并出口到美国、英国、韩国、泰国等 30 多个国家和地区。

中国制剂设备随着制剂工艺技术和剂型品种的日益增长而发展, 一些新型先进的制剂设备的出现又将先进的工艺转化为生产力, 促进了制药工业整体水平的提高。近年来, 制剂设备新产品不断涌现, 如高效混合制粒机、高速自动压片机、大输液生产线、口服液自动灌装生产线、电子数控螺杆分装机、双铝热封包装机、电磁感应封口机等, 这些新设备的问世, 为我国制剂生产提供了相当数量的先进或比较先进的制药装备, 一批高效、节能、机电一体化、符合 GMP 要求的高新技术产品为我国医药企业全面实施 GMP 奠定了设备基础。

我国制剂设备与国际先进水平相比, 设备的自控水平、品种规格、稳定性、可靠性、全面贯彻 GMP 等方面还存在不同程度的差距, 但较前几年全面实施 GMP 认证以前已经有了巨大的发展, 与国际先进水平的差距已经越来越小。

国外制剂设备向密闭生产、高效、多功能、提高连续化、自动化水平发展。自 1969 年第 22 届世界卫生组织大会提出 GMP 以来, 其已被许多会员国所赞许并执行。因此, 国外几十年来研制的药品生产设备和取得的进展都是以设备如何符合 GMP 为前提, 而且为了获得对药品质量的更大保障和用药的安全, 不断采取措施使药品质量的保证更为可靠、更为全面。

制药设备的密闭生产和多功能化, 除了提高生产效率、节省能源、节约投资外, 更主要的是符合 GMP 的要求, 如防止生产过程对药物可能造成的各种污染, 以及可能影响环境和对人体健康的危害等因素。

集多种功能为一体的设备都是密闭条件下操作的, 而且往往都是高效的。制剂设备的多功能化缩短了生产周期, 减轻了生产人员的操作和物料输送, 必然要与应用先进技术、提高自动化水平相适应, 这些都是 GMP 实施中对制剂设备提出的内容, 也是近些年来国外制剂设备发展的结论。

固体制剂中混合、制粒、干燥是片剂压片之前的主要操作, 围绕这个课题, 国外近几十年来投入大量技术力量研究新工艺、开发新设备, 使操作更能满足 GMP 的要求。例如国外在 20 世纪 60~70 年代开发的流化床喷雾制粒器和 70~80 年代开发的机械式混合制粒设备(如比利时 Collete 公司的 Gral 强化混合制粒机、英国 T. K. Fielder 公司的高速混合制粒机、德国 Diosna 高速混合制粒机)的基础上, 开发了大量的集混合、制粒、干燥为一体的高效设备, 不仅提高了原有设备水平, 而且满足了工艺革新和 GMP 设计的需要。

又如 20 世纪 70 年代问世的离心式包衣制粒机已为制剂工艺提供了制作缓释颗粒剂或药丸的多层包衣所需要的设备, 但随着制剂新工艺、新剂型的需要, 国外又开发了一些新型包

衣、制粒、干燥设备,有的适合于大批量全封闭自动化生产,具有较高的生产效率(如Huttlin包衣、造粒、干燥装置),有的无需溶剂即可进行连续化的熔融包衣操作而又无需再进行干燥(如多功能连续化熔融包衣装置),都是对颗粒进行包衣的先进装置。

在注射剂方面,德国把新一代的设备开发与工程设计中车间洁净要求密切结合起来。德国BOSCH公司在ACHEMA国际展览会上展出了人墙层流式新型注射剂灌装设备,机器与无菌室墙壁连接混合在一起,操作立面离墙壁仅500mm,当包装规格变动时更换模具和导轨只需30min。检修可在隔壁非无菌区进行,维修时不影响无菌环境。机器占地面积小,更主要的是大大减少了洁净车间中100级平行流所需的空間,既节能又可减少工程投资费用。因为人员的走动、人数增加都将影响环境洁净度,影响药品的质量,所以其更深的含意在于进一步保证了洁净车间设计的要求。

此外,在粉针剂方面可提供灌封机与无菌室为组合的整体净化层流装置,保证有效的无菌生产而且使用该装置的车间环境无需特殊设计,能实现自动化。总之,把装备的更新、开发与工程设计更紧密地结合在一起,这样在总体工程中体现了综合效益,这些就是国外工业先进国家近年来在制剂设备研制开发方面的新思路、新成果。

制剂生产和药品包装线国外在向自动化、连续化发展。从片剂车间看,操作人员只需要用气流输送将原辅料加入料斗和管理压片操作,其余可在控制室经过一个管理的计算机和控制盘完成。药品包装生产线的特点是各单机既可独自运转又可成为自动生产线,主要是广泛采用了光电装置和先进的光纤等技术以及电脑控制,使生产线实现在线监控,自动剔除不合格品,保持正常运行。

此外,药品的包装技术也有很大发展,如美国ENERCON公司的电磁感应式瓶口铝箔封口机、德国ALLTEC公司的无油墨激光打印机等均在药品包装上得到广泛使用。

1.3 制剂车间工艺设计与 GMP

1.3.1 制剂车间工艺设计概述

1.3.1.1 制剂车间的设计要求

制剂车间是由各种制剂设备以系统的合理的方式组合起来的整体,它根据一定的工艺流程和现场建设条件,通过最经济和安全的途径,由药物原料生产成一定数量和符合一定质量要求的药物制剂。

进行制剂车间工艺设计时在工艺方面要考虑同时满足如下条件。

① 产品的数量和质量要求。

② 选择最经济的工艺路线。即要求最经济地使用资金、原辅材料、公用工程和人力,要达到这一目的,必须进行工艺流程优化和参数优化的工作。

③ 安全。制剂车间中大量的物质是制剂设备和药物原料及产品,这些都有可能对人和厂房造成一定的危害。在设计时必须充分考虑各种明显的和潜在的危险因素,保证生产人员的健康安全。

④ 符合国家和地方政府的法律和法规。如消防、劳动安全、环境保护和节能等法规。

⑤ 必须符合 GMP 的规定。

⑥ 整个系统必须是可操作的和可控制的。可操作是指设计不仅能满足常规操作的要求,而且也能满足开停车等非常规操作的要求。可控制是指系统能抑制外部扰动的影响而能稳定生产。

设计是一个多目标的优化问题,设计人员在作出选择和判断时要考虑各种经常是相互矛盾的因素,满足技术、经济 and 环境保护等方面的要求。在允许的时间范围内选择一个兼顾各方面要求的方案,这种选择或决策贯穿于整个设计过程。药物制剂生产过程的设计是许多专业的组合,在设计中以工艺为主导,工艺设计人员要对各专业提出设计条件,而相关专业又要相互提交设计条件和返回设计条件。因此,制剂车间的设计是一个系统工程,工艺设计人员不但要熟悉工艺,还要熟悉各专业和工厂的要求,在设计中起主导和协调作用。

1.3.1.2 设计阶段及各阶段的任务

工程项目从设想、提出、建设直到建成投产这个全过程称之为项目发展周期。项目发展周期被分为投资前期、投资时期和生产时期,并把每个时期又分成若干阶段,在不同的阶段中,进行不同的工作,而各阶段又是相互联系步步深入的。

投资前期的工作包括项目建议书、可行性研究和设计任务书等;投资时期的工作包括订立合同、初步设计、施工图设计、施工和调试验收等。

(1) 投资前期工作 投资前期的工作中项目建议书是投资决策前对项目的轮廓设想,提出项目建设的必要性分析,项目建设的初步可能性,是开展可行性研究的依据。国内外都非常重视这一时期的工作,其被称为决定投资命运的环节。

项目建议书阶段的任务是为建设项目投资提出建议,是基本建设的第一道程序。根据工厂、建设地区的长远规划,结合本地区资源条件、现有生产能力的分布、市场对拟建产品的需求、社会效益和经济效益,在广泛调查、收集资料、踏勘厂址、基本弄清工程立项的可能性以后,编写项目建议书,向国家主管部门推荐项目。

项目建议书由建设单位自行或委托有工程咨询资格的咨询单位编制。建设项目建议书的基本内容和深度如下。

① 项目概述。包括立项的目的、必要性和依据以及承办企业的基本情况。

② 市场预测。国内外所供应市场的需求预测及预期的市场发展趋势、销售和价格分析、进口情况或出口可能性。

③ 建设规模和产品方案。合理的经济规模研究以及达到合理经济规模的可能性。产品方案应包括主产品及综合利用、副产品情况。

④ 工艺、技术情况和来源。包括其先进性、可靠性及优缺点,主要设备的选择研究。

⑤ 原料、材料和燃料等资源需要量和来源。

⑥ 环境保护。根据建设项目的性质、规模、建设地区的环境现状,对建设项目建成投产后可能造成的环境影响进行简要说明。

⑦ 建设厂址及交通运输条件。

⑧ 投资估算和资金筹措。投资需要数可按类似工程估算,资金来源要说明可能性。

⑨ 项目进度计划。

⑩ 效益估计。包括经济效益和社会效益估算、企业财务评价、国民经济评价、投资回收期以及贷款偿还期的估算。

项目建议书上报直接主管的领导机关部门审查。再根据项目规模大小和项目性质以及是

否利用外资、有无引进技术和设备等情况,决定是否向更上一级领导机关部门或有关主管部门申报。项目建议书必须由最终的管理部门批准,方可进行下一阶段工作。

可行性研究是投资前期,通过调查研究,运用多种科学成果,对具体工程项目建设的必要性、可能性与合理性进行全面的经济技术论证的一门综合性学科。可行性研究的内容,一般说来应包括以下几个方面。

① 总论。概述项目名称、企业性质及法人,报告编制的依据和原则,项目提出的背景,投资必要性和经济意义,研究范围和过程。

② 市场预测。列出现有产品的品种、型号、规格、质量标准和用途。分析产品国内外市场供需情况的现状和主要的消费去向。预测产品国内外近期、远期需要量和覆盖面的发展趋势,从而分析产品的价格及其变化趋势。

③ 产品方案及生产规模。从国家产业政策、行业发展规划、技术政策、产品结构和国家清洁生产的要求出发,结合市场预测情况,进行产品方案的比较和选择。

④ 工艺技术方案。论述国内外工艺技术概况,根据原材料的供应情况,进行工艺技术方案比较和选择,绘制工艺流程图。进行车间物料平衡和热量平衡计算。定出车间的消耗定额,并与国内外先进水平比较。

⑤ 原料、辅助材料及燃料的供应。计算原料、辅助材料及燃料的需用量。论述其供应和运输情况。

⑥ 建厂条件和厂址方案。了解厂址的天文地理资料及当地的社会经济、交通运输、资源供应、环境条件的现状和发展规划,扼要归纳各厂址方案的优缺点并进行技术经济比较,从而确定厂址方案。

⑦ 公用工程和辅助设施方案。包括总图运输、给排水、供电及电讯、供热、贮运设施及机械化运输、工厂外管网、空压站、氮氧站、冷冻站、维修、制袋、制桶、中央化验室、土建、生活福利设施等方面的内容。着重论述其设施方案。

⑧ 节能、消防、环境保护、劳动保护与安全卫生。在可行性研究报告中都必须分别进行专篇论述,以达到政府对口职能部门的审查要求。

⑨ 工厂组织和劳动定员。制订工厂体制和组织机构,车间审查班制和定员,论述人员的来源和培训方案。

⑩ 项目实施规划。确定项目建设的总时间,以图表形式表示项目具体实施规划的进度。

⑪ 投资估算和资金筹措。投资估算包括建设投资估算、固定资产投资方向调节税估算、建设期贷款利息估算、流动资金估算等,从而得出项目工程总投资。资金筹措包括资金来源和资金运筹计划。

⑫ 财务、经济评价及社会效益评价。估算生产成本和各类费用,进行财务评价、国民经济评价(包括静态指标、动态指标和不确定性分析)和社会效益的评价。

⑬ 结论。根据研究对项目进行综合评价,得出可行性研究报告总的结论,指出存在的问题,提出解决问题的建议。

以上内容不仅适用于新建项目,同时也适用于改建项目,但对改建项目来说,首先要将现状调查清楚,并与上述内容结合起来考虑。

对于上述可行性研究的内容,可以概括为以下三大方面。

① 市场研究。这是建设项目能否存在的依据。

② 工艺技术研究。包括投入物、厂址、技术、设备、生产组织等,这些内容主要是解