

年产 2 亿片阿奇霉素片剂的车间设计

摘要：阿奇霉素是在红霉素结构上修饰以后得到的十五元环大环内酯类抗生素，其有效的克服了红霉素在酸性条件下容易失活的不足。阿奇霉素比较常用的剂型是片剂，它的片剂主要包括普通片，缓释片和分散片。目前我国生产阿奇霉素的企业虽然多，但是普遍缺乏国际竞争力。本次设计的主要内容有厂址的选择，生产的工艺流程，物料衡算，车间的设置与选型等内容，通过这次设计，熟悉阿奇霉素的市场发展前景及其整个生产工艺过程，还有怎样使车间布置符合 GMP 要求。

关键词：阿奇霉素片；工艺流程；车间布置

Design of an annual output of 20000000 pieces of azithromycin tablets

Abstract: Azithromycin is in erythromycin structure after the modification of 15 membered macrocyclic lactone antibiotics, it effectively overcomes the erythromycin under acidic conditions to the deactivation of deficiencies. Dosage form of azithromycin tablets is more commonly used, its tablet mainly general tablets, sustained-release tablets and dispersible tablets. At present, the production of azithromycin although enterprise in our country, but the lack of international competitiveness. Main content of the design of the site selection, production process, material balance, the setup and selection of workshop, through the design, familiar with market development prospect of azithromycin and the entire production process, and how to make workshop layout in line with the GMP requirements.

Keywords: Azithromycin tablets; process; workshop layout

目录

引言.....	1
1. 设计指导思想和原则.....	4
1.1 指导思想.....	4
1.2 设计原则.....	4
2. 工艺流程设计.....	6
2.1 概述.....	6
2.2 设计方案.....	6
2.3 阿奇霉素的生产工艺设计.....	7
3. 物料衡算.....	9
3.1 生产能力.....	9
3.2 物料衡算.....	12
3.3 包装材料衡算.....	15
3.4 物料流程框图.....	15
4. 设备选型.....	17
4.1 粉碎设备.....	17
4.2 筛分设备.....	18
4.3 混合、制粒设备.....	20
4.4 干燥设备.....	21
4.5 压片设备.....	22
4.6 包衣设备.....	24
4.7 包装机选型.....	25
4.8 工艺设备一览表.....	26
5. 车间平面布置设计.....	29
5.1 车间布局设计的任务:.....	29
5.2 车间设计的一般原则:.....	29
5.3 片剂生产工序及区域划分:.....	29
5.4 单元操作车间面积设计.....	29
5.5 各单元操作面积表.....	31

5.6	车间布置的总体要求.....	31
5.7	车间总面积设计.....	32
6.	空调系统设计.....	33
6.1	设计参数.....	33
6.2	空调净化系统设计.....	33
6.3	净化方案.....	35
6.4	风量计算.....	35
	参考文献.....	37
	谢 辞.....	39

引言

片剂

片剂就是指把主要的药物与辅助物料经过混合再压片而得到的固体制剂。片剂的大小^[1]：直径为5-12mm，厚度为2-4mm，重量为0.1-0.6g。

1) 片剂的类型

随着技术的进步，片剂的种类越来越多，但是普通片相对较多，还有分散片、含片、肠溶片等等。

2) 片剂特点

- | | |
|------------|---------|
| a. 剂量准确 | b. 质量稳定 |
| c. 生物利用度较高 | d. 携带方便 |
| e. 成本低 | |

3) 片剂辅料

药物一般都是由主药和辅料组成，辅料是药物制剂中不可缺少的一部分，辅料选择的好不好会直接影响到药物的质量，辅料应不与主药和其余辅料反应，并且对人体没有伤害。

4) 辅料的作用：

- | | |
|----------------|-----------|
| a. 确保药品质量 | b. 延长储存期 |
| c. 对药物代谢产生好的影响 | d. 降低毒副作用 |
| e. 赋予药物新的剂型 | |

5) 片剂的常用辅料按其用途分为以下几类：

(1) 填充剂

填充剂可以调节片剂的体积，常用的填充剂有以下品种，有一些兼有粘合和崩解作用淀粉及可压性淀粉、糊精、糖粉、乳、甘露醇、硫酸钙二水物、磷酸氢钙、其他。不少稀释剂与吸收剂亦有粘合或崩解作用，如淀粉。

(2) 润湿剂和粘合剂

常用的润湿剂与粘合剂有以下品种：水、乙醇、淀粉浆（糊）、糊精、糖浆、胶浆类、微晶纤维素、纤维素衍生物。

(3) 崩解剂

片剂常用崩解剂有：干燥淀粉、羧甲基淀粉（CMS-Na）、低取代羟丙基

(L-HPC) (膨胀度较淀粉大, 崩解作用好)、泡腾崩解剂、表面活性剂。

(4) 润滑剂

在压片之前一定要加入能减少颗粒或粉之间摩擦力的润滑剂, 具有润滑作用的物料称为润滑剂。一般经常用的润滑剂有: 硬脂酸镁、滑石粉、聚乙二醇 4000 或 6000、月桂醇硫酸镁、微粉硅胶 (白炭黑)。

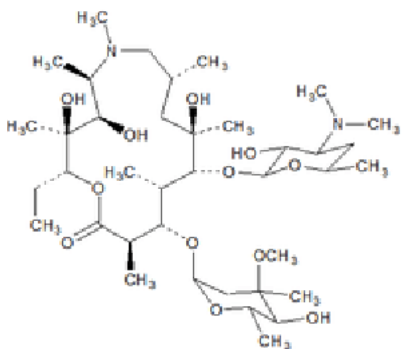
阿奇霉素片剂

名称: 阿奇霉素片

主要成份: 阿奇霉素

化学名称: (2R, 3S, 4R, 5R, 8R, 10R, 11R, 12S, 13S, 14R)-13-[(2, 6-二脱氧-3-C-甲基-3-O-甲基- α -L-核-己吡喃糖基)氧]-2-乙基-3, 4, 10-三羟基-3, 5, 6, 8, 10, 12, 14-七甲基-11-[[3, 4, 6-三脱氧-3-(二甲氨基)- β -D-木-己吡喃糖基]氧]-1-氧杂-6-氮杂环十五烷-15-酮

其化学结构式如下:



分子式: $C_{38}H_{72}N_2O_{12}$

分子量: 749.00

1) 性状: 本片剂为白色片或者薄膜衣片, 除去包衣后显白色或类白色^[2]。

2) 规格 0.25g ; 0.5g

3) 药理作用:

阿奇霉素是第一个药物氮杂大环内酯类抗生素,其作用机制是通过与细菌细胞中核糖体 50S 亚基结合,阻碍细菌转肽过程,抑制依赖于 RNA 的蛋白质的合成而达到抗菌作用。

4) 适应症

(1) 呼吸系统感染: 如中耳炎、鼻窦炎、支气管炎、肺炎以及软组织感染;

(2) 泌尿生殖系统感染: 沙眼衣原体所致单纯性生殖器感染、非淋菌性泌尿生殖道感染、非多重耐药淋球菌所致的单纯性生殖器感染(需排除梅毒螺旋体的合并感染)。

(3) 皮肤及软组织感染: 如青春期痤疮、酒渣鼻。

(4) 心血管疾病

(5) 眼部、口腔和五官科的感染: 如沙眼;

(6) 艾滋病的辅助治疗: 阿奇霉素可以作为艾滋病患者的弥漫性鸟分枝杆菌复合感染的辅助治疗^[3]。

设计的目的、意义

阿奇霉素是在红霉素结构修饰以后得到的十五元环大环内酯类抗生素,其有效克服了红霉素在酸性条件下易失活的缺点,具有口服吸收好等优点,且在体内分布广,而且半衰期长,不良反应少,其应用与发展前景非常好,被列入今后 10 年畅销药之一。到目前为止,在我国阿奇霉素的生产企业虽然很多,但因为生产技术不成熟,产品档次低,生产成本低,产量低等一系列问题,普遍缺乏国际竞争力^[4]。通过此次设计,掌握阿奇霉素的整个生产过程,了解药物从原料变成产品需要经过哪些步骤,以及了解怎样合理的设计才能够提高生产效益,除了巩固制药学相关知识外,还为将来从事制药相关工作打下一定的基础。

1. 设计指导思想和原则

1.1 指导思想

本设计根据工业生产的设计和生产的实际要求，根据药品生产质量的标准，模拟制药厂的一般生产过程，设计年产两亿片阿奇霉素片（0.25g）的生产过程，确定工艺流程，生产规模、厂房的布置以及生产的各种条件，从而来熟悉药品的生产过程以及厂房如何合理的规划，为以后从事和制药有关的工作奠定一定的基础。

1.2 设计原则

此设计生产的是阿奇霉素片剂。下面就是要确定工艺流程。然后在根据工艺流程来选设备和材料。因此，设计的顺序为：先工艺，再设备，最后再进行车间的布局与设置。而且一定要严格遵守药典对片剂生产的要求，还要符合 GMP 标准。

1.2.1 厂址选择

选择厂址是首先要遵守国家的法律法规，并且要考虑到厂房面积大小，车间布局，厂址的选择应看得长远一些，跟着国家、乡镇的长远的规划、布局走，以免影响后期的发展。更重要的是，因为药品是不像食品，它的生产要求很严格，所以厂址应选择离车站，市中心较远且风向比较合适，卫生环境较好的地方，而且交通要发达，以减少运送成本。

1.2.2 工艺流程设计

在工程的设计中，工艺流程设计是所有设计中第一个进行项目，但是随着后面车间布置设计的进行，还需要不断的去做一些修改。工艺流程可以说车间设计的核心东西，因为车间设计的目的在于生产产品，然而产品质量好与坏、经济效益高与低，都取决于生产工艺流程的可靠、合理和先进。而且车间工艺设计的其它项目，如物料衡算，车间布局等等都是以工艺流程为基础的。工艺流程设计指的就是用图和箭头把生产过程中用的仪器，物料等按顺序表示出来，通常把它作为施工的依据，维修时也会用它做参考。

1.2.3 制剂车间的布置

根据 GMP 要求，制剂车间的设计应该遵循以下原则：

(1) 车间的布局要根据工艺流程来，并且布局要有利于实际生产操作与管理，尽可能的节省空间。

(2) 车间在布置时要防止交叉污染，人流、物流要分开，各种原材料、中间品、成品也要分开。要做到人、物协调，合理布局。

(3) 车间内应设有相对应的中间贮存区和其它辅助用房。

(4) 厂房的大小应与生产力的大小相适应，以减少资源的浪费。

(5) 车间里面的光线，通风条件要好，根据实际生产情况，可以适当增设局部通风^[5]。

1.2.4 空调净化系统

其首要任务是控制室内浮游微粒及细菌对生产的污染。使室内生产环境的空气洁净度符合工艺要求，根据 GMP 对洁净厂房的环境控制要求，做出相应措施。据药品生产环境对洁净度的具体分区，并确定换气次数。

2. 工艺流程设计

2.1 概述

工艺流程可以说车间设计的最重要的一部分，因为车间设计的目的在于生产产品，然而产品质量好与坏、经济效益高与低，都取决于生产工艺流程的可靠性、合理性和先进性。

工艺流程的设计主要包含下面几个步骤：

- (1) 确定所有流程的组成；
- (2) 确定工序划分以及环境卫生要求；
- (3) 确定载能介质的技术规格及流向；
- (4) 确定生产控制方法；
- (5) 确定安全技术措施；
- (6) 编写工艺操作规程。

2.2 设计方案

2.2.1 设计参数

- (1) 生产计划：年生产 2 亿片阿奇霉素片剂的车间设计（0.25g）
- (2) 产品名称：阿奇霉素片剂
- (3) 工作时间：300 天/年，8 小时/天（单班）
- (4) 产品形状：本品为薄膜包衣片
- (5) 产品包装：6 片×1 板/盒

2.2.2 阿奇霉素片的配料比

处方^[6]：

阿奇霉素：250g

填充剂：淀粉179g

粘合剂：预胶化淀粉浆150g

崩解剂：羧甲基淀粉钠 16g

崩解剂：微晶纤维素 5%

润滑剂：硬脂酸镁1%

助流剂：滑石粉2%

2.3 阿奇霉素的生产工艺设计

在本设计中，本人先把主药阿奇霉素以及辅料先进行粉碎筛分，然后再将阿奇霉素和淀粉、羧甲基淀粉钠置于混合机中混合均匀，加入预胶化淀粉浆，然后混合制成软材，再过 40 目筛制成颗粒，于 65℃干燥，加入硬脂酸镁和滑石粉，再混合均匀，测量阿奇霉素的含量并计算其片重，压片，再包薄膜衣，最后包装制得成品^[7]。

2.3.1 阿奇霉素的生产工艺流程

粉碎→筛分→混合、制粒→干燥→压片 →包衣→包装→成品

2.3.2 阿奇霉素的生产工艺流程框图

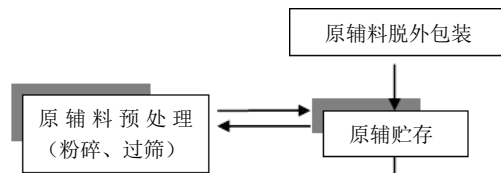




图 2.1 阿奇霉素片生产工艺流程框图

3. 物料衡算

3.1 生产能力

根据实际生产情况,开工因子=生产装置每年开工时间/年自然时间。理论上,为了充分利用设备,开工因子应该尽量大。但是在实际生产中,除了正常生产的生产时间外,还要减去设备维修、保养、停电以及放假等的时间,总共约 65 天,那么全年生产的时间约为 $365-65=300$ 天。

3.2 物料衡算

能量不可能凭空消失,物料的衡算要遵守质量守恒定律,也就是进入的等于出去的和损失的加起来,运用该定律可以得到物料平衡方程式。因为本设计没有化学过程,只有物理过程,由质量守恒定律,物理过程的总物料平衡方程式为:

$$\Sigma GI = \Sigma GO + \Sigma GA + \Sigma GR \quad (3-1)$$

其中 ΣGI →输入总物料量;

ΣGO →输出的总物料量;

ΣGA →物料在体系中的总累积量;

ΣGR →物料在体系中的总损失量。

3.2.1 衡算基准

(1) 生产计划: 年产 2 亿片阿奇霉素片剂

(2) 工作时间: 一年 300 天, 每天 8 个小时, 共 $300 \times 8 = 2400$ h

(3) 衡算基准: 每小时的生产能力: $2 \times 10^8 \div 2400 = 83333$ 片(取 83400)

(4) 物料的处方(纯组分):

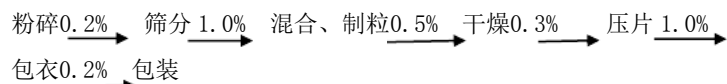
阿奇霉素片处方^[6]: 每 1000 片

表 3.1 阿奇霉素片处方

名称	质量 (kg)	名称	质量 (kg)
阿奇霉素	250g	淀粉	179g
羧甲基淀粉钠	16g	微晶纤维素	25g
滑石粉	10g	硬脂酸镁	5g
预胶化淀粉浆	150g		

3.2.2 物料在工艺流程中的损失百分比

药物生产中必然会有部分物料的损失,根据药厂生产的经验以及通过查略文献^[8],在片剂生产时,各单元的物料损失如下图:



3.2.3 计算生产所用物料理论值

$$\text{阿奇霉素 (年)} = \frac{0.25 \times 2 \times 10^8}{1000} = 50000\text{kg};$$

$$\text{淀粉 (年)} = \frac{0.179 \times 2 \times 10^8}{1000} = 35800\text{kg};$$

$$\text{羧甲基淀粉钠 (年)} = \frac{0.016 \times 2 \times 10^8}{1000} = 3200\text{kg};$$

$$\text{预胶化淀粉浆理论值 (年)} = \frac{0.15 \times 2 \times 10^8}{1000} = 30000\text{kg};$$

$$\text{滑石粉 (年)} = \frac{0.01 \times 2 \times 10^8}{1000} = 2000\text{kg};$$

$$\text{硬脂酸镁 (年)} = \frac{0.005 \times 2 \times 10^8}{1000} = 1000\text{kg};$$

$$\text{微晶纤维素 (年)} = \frac{0.025 \times 2 \times 10^8}{1000} = 5000\text{kg}.$$

3.2.4 计算实际所用物料值

(1) 因为各步骤都有损失,所以年实际需求量为:

阿奇霉素:

$$50000 / (1-0.2\%) (1-1.0\%) (1-0.5\%) (1-0.3\%) (1-1.0\%) (1-0.2\%) = 51631.6\text{kg}$$

淀粉:

$$35800 / (1-0.2\%) (1-1.0\%) (1-0.5\%) (1-0.3\%) (1-1.0\%) (1-0.2\%) = 36968.2\text{kg}$$

羧甲基淀粉钠:

$$3200 / (1-0.2\%) (1-1.0\%) (1-0.5\%) (1-0.3\%) (1-1.0\%) (1-0.2\%) = 3304.4\text{kg}$$

预胶化淀粉浆:

$$30000 / (1-0.2\%) (1-1.0\%) (1-0.5\%) (1-0.3\%) (1-1.0\%) (1-0.2\%) = 30000\text{kg}$$

$(1-0.2)=30978.9\text{kg}$

滑石粉:

$2000 / (1-0.2\%) (1-1.0\%) (1-0.5\%) (1-0.3\%) (1-1.0\%) (1-0.2) = 2065.3\text{kg}$

硬脂酸镁:

$1000 / (1-0.2\%) (1-1.0\%) (1-0.5\%) (1-0.3\%) (1-1.0\%) (1-0.2) = 1032.6\text{kg}$

微晶纤维素

$5000 / (1-0.2\%) (1-1.0\%) (1-0.5\%) (1-0.3\%) (1-1.0\%) (1-0.2) = 5163.2\text{kg}$

表 3.2 阿奇霉素片剂的物料衡算表

输入物料			输出物料		
序号	物料名称	质量(kg)	序号	物料名称	质量(kg)
1	阿奇霉素	51631.6	1	阿奇霉素片剂	127000
2	淀粉	36968.2			
3	羧甲基淀粉钠	3304.4			
4	预胶化淀粉浆	30978.9	2	损耗	4144.2
5	滑石粉	2065.3			
6	硬脂酸镁	1032.6			
7	微晶纤维素	5163.2			
合计	131144.2		合计	131144.2	

(2) 阿奇霉素片的年生产天数按 300 天计算, 每天八个小时. 则每小时生产实际所用物料值为:

阿奇霉素 51631.6/300/8=21.6kg/h

淀粉 36968.2/300/8=15.4kg/h

羧甲基淀粉钠 3304.4/300/8=1.4kg/h

预胶化淀粉浆 30978.9/300/8=12.9kg/h

滑石粉 2065.3/300/8=0.9kg/h

硬脂酸镁 1032.6/300/8=0.5kg/h

微晶纤维素 5163.2/300/8=2.2kg/h

3.3 包装材料衡算

本品的包装规格为：

铝塑板：6片/板 说明书：1张/盒

纸盒：1板/盒

该片剂的包装材料损耗率如下表：

表 3.3 包装材料损耗率表

包装材料	铝塑板	说明书	纸盒
损耗率	0.1%	0.1%	0.2%

则由上表可得：

铝塑板 $2 \times 10^8 / 6 / 99\% = 33670034$ 个；

纸盒：33670034 个；

说明书：33670034 张

3.4 物料流程框图

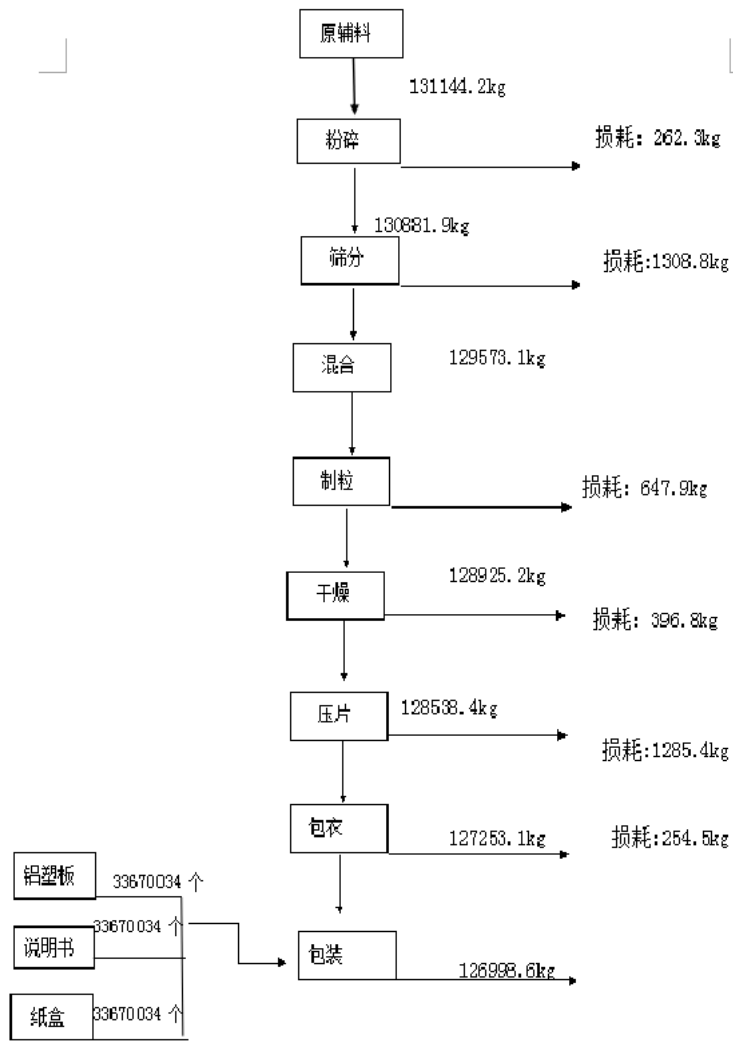


图 3.4 年产 2 亿片阿奇霉素片剂的物料流程方框图

4. 设备选型

由上面的工艺流程设计可得，阿奇霉素片的生产过程主要分为粉碎、筛分、混合、制粒、干燥、压片、包衣这几个步骤^[9]，每一步的工艺流程所选设备如下：

4.1 粉碎设备

粉碎是借助机械力或其它方法将大块固体物料破碎成适宜粒度的碎块或微粉的操作过程，粉碎可以减小颗粒尺寸，增加药品的比表面积，而且物料经过粉碎后，有助于药物混合均匀。粉碎和产品的质量直接挂钩。所以粉碎在药品的生产中具有重要的意义^[21]。

粉碎的方法：单独粉碎、混合粉碎、干法粉碎、湿法粉碎、低温粉碎、闭塞粉碎、自由粉碎等等。

4.1.1 常用的粉碎设备

表 4.1 常用粉碎机特性

粉碎机	机械力	产品粒度	适用范围	不适用
球磨机	撞击或研磨	35-200 目	有毒、贵重物料	高硬度脆性药物
万能粉碎机	撞击	30-200 目	脆性、韧性物料	易氧化及热敏性
振动磨	冲击、研磨、剪切	25-200 目	中硬度脆性药物	高硬度脆性药物
气流粉碎机	冲击、碰撞和摩擦	200-325 目	热敏性物料及无菌粉末	高硬度脆性药物
滚筒式粉碎机	压缩	200-325 目	低硬度脆性药物	高硬度粘性物料

4.1.2 粉碎设备选型

考虑到该设计对的工艺及产量要求、厂房大小及粉碎机的结构和特点，在本设计中选用万能粉碎机，由于阿奇霉素片一天实际原辅料投料 437.2kg，其中阿奇霉素每天需要生产 172.1kg，其余辅料每天需生产 265.1kg。主药和辅料一般不可以一起粉碎，所以选择了两台粉碎机，通过查阅资料^[20]，对比各种粉碎机的生产能力，选用型号 WFS-250，生产能力为 2-50kg/h 的万能粉碎机两台，WFS-250 系列粉碎机技术参数如下：

表 4.2 WFS-250 万能粉碎机的参数表

主轴转速	转/分	8000
------	-----	------

总功率kw	7.3
生产能力 公斤/小时	2-50kg/h
进料粒度	<5mm
出料粒度 (目)	80-320
外形尺寸 (W×L×H) 毫米	2000×800×1800
整机净重 公斤	500kg

4.2 筛分设备

筛分是将原来就松散的颗粒通过筛孔,按照颗粒大小分成两种或两种以上不同粒级的过程,物料的分级对药品的生产以及提高药品的质量是一个比较重要的操作。

4.2.1 常用筛分设备

表 4.3 常用筛分设备

名称	特点
振动筛	分离的效果比较好,单位筛面积处理量大,占地面积小,重量轻。
微细分级机	分级范围广,分级精度高,可与各种粉碎机配套使用。
摇动筛	其生产率和筛分效率都比较高。但是是动力平衡差。

中国药典对药粉粉末有明确要求:

表 4.4 中国药典标准筛规格

筛号	筛孔内径/ μm (平均)	相当于工业用筛目数
1 (最大)	2000±70	10
2	850±29	24

3	355±13	50
4	250±9.9	65
5	180±7.6	80
6	150±6.6	100
7	125±5.8	120
8	90±4.6	150
9	75±4.1	200

表 4.5 中国药典药粉等级规格

药筛号	等级	标准
1 号	最粗粉	1 号 100%, 3 号 <20%
2 号	粗粉	2 号 100%, 4 号 <40%
3 号		
4 号	中粉	4 号 100%, 5 号 <60%
5 号	细粉	5 号 100%, 6 号 >95 %
6 号	最细粉	6 号 100%, 7 号 >95%
7 号		
8 号	极细粉	8 号 100%, 9 号 >95%

对于阿奇霉素片，其制剂要求为细粉。因此，在本设计中选则 5 号筛

4.2.2 筛分设备选型

因为振动筛的分离效果好,且单位筛面处理量大,占地面积小,重量比较轻等等优点,并且考虑到此设计为阿奇霉素片剂的工艺、产量要求以及厂房空间大小,因此在本设计中主药阿奇霉素和辅料都型号为 ZSY-350 旋涡振荡筛,其生产能力为 60-200kg/h。

以上内容仅为本文档的试下载部分，为可阅读页数的一半内容。如要下载或阅读全文，请访问：<https://d.book118.com/588122061121006110>