

## 医药洁净厂房超细粉碎工装设计

王元华, 葛晓陵

(华东理工大学金山校区, 上海 201512)

**摘要:**对超细粉碎医药洁净厂房工装设计进行了探讨, 提出了医药洁净厂房超细粉碎工程实施的新方法——模块设计方法。

**关键词:**超细粉体; 药物超细粉碎; 工装设计

**中图分类号:**TP302.1, TQ460.8 **文献标识码:**A

**文章编号:**1008-5548(2003)02-0012-05

## Discuss of Pharmaceutical Superfine Pulverization Equipment and Process

WANG Yuan-hua, GE Xiao-ling

(East China University of Technology and Science,  
Shanghai, 201512, China)

**Abstract:** The design of pharmaceutical superfine pulverization equipment and process is discussed. A new design method of pharmaceutical superfine pulverization equipment and process is given.

**Key words:** superfine powders; pharmaceutical superfine powder; pulverization; module design

药物超细粉碎技术是近年来开发的制药领域中尖端专项技术, 某种程度上代表着药品制剂加工技术的最新进展。随着我国制药行业对制剂工业的重视, 尤其是当我国加入 WTO 后, 我国药品制备逐渐和国际接轨, 对药物的细度就提出了更高的要求。因此如何快速高质建设符合医药洁净厂房标准(GMP)的超细粉碎工装就摆在我们面前。模块设计是近年来世界制药业出现的一种新的项目实施的方法。采用模块设计方法可以迅速建设符合 GMP 要求的高质量的医药工程。本文对医药洁净厂房超细粉碎工装设计进行了初步的探讨。

## 1 GMP 的基本内容和要求

### 1.1 药品生产 GMP 的基本内容

GMP 的基本内容的基本精神是要保证药品的质量(100%的保证), 防止混杂, 避免差错, 防止污染和交叉污染。其主要内容概括为: (1)密封条件下操作; (2)防止产生异物(如腐蚀、磨损、滴漏、脱落、尘粒等); (3)易于彻底清洗和灭菌(结构简单、拆装方便); (4)提高装备水平, 缩短生产周期, 减少人员投入(提高机械化和自动化, 开发多功能为一体的新设备)。

### 1.2 GMP 对厂房的基本要求

(1)厂区周围无明显污染。厂区内应卫生整洁, 绿化良好, 尽量做到无暴露地面, 厂房建筑材料要求易于保持清洁。

(2)要有适用的足够面积的厂房进行生产和质量检定工作, 保持水、电、气供应良好。做到: 同一生产区和临近生产区进行不同制品的生产工作, 应互无妨碍和污染; 能够整齐合理地安置各种设备和物料; 工序衔接要合理, 人流、物流分开, 保持单向流动。

(3)按照工艺和质量的要求对生产区划分洁净等级, 一般分为 100 级、1 000 级、10 000 级和 100 000 级, 洁净区应保持正压。洁净度不同的区间应保持大于等于 4.9 Pa 的压差。

(4)洁净区的温度和湿度应与其生产及工艺要求相适应, 温度一般控制在 18~24 °C, 相对湿度控制在 45%~65%为宜。

(5)厂房内的水、电、气输送管线均应设在技术夹层内, 建筑表面应力求光滑、无缝隙、无脱落或吸附粉尘, 并有适用的照明、取暖、通风和必要的空调设施。

根据以上要求主要从如下两方面保证医药洁净厂房超细粉碎工程的质量: 一是工艺、装备要符合 GMP 的要求; 二是生产环境要符合 GMP 的要求。

## 2 超细粉碎工艺

本设计超细粉碎工装主体设备使用华东理工大学气流粉碎分级技术装备中心研制成功的 JGM 系列

收稿日期: 2002-08-05, 修回日期: 2002-12-02

基金项目: 国家“九五”攻关项目资助, 编号: 96-902-04-06。

第一作者简介: 王元华(1968-), 男, 讲师, 硕士。

全刚玉超音速气流粉碎机,在原有设备 JGM-H100、JGM-H400 型的基础上,根据 GMP 的要求做了相应的改进。全刚玉超音速气流粉碎机是按气固两相流中的均相流场模型进行设计计算。采用白刚玉件作内衬(包括进料、出料管件)可将干式粉体在达到超细目的的同时达到超纯。在流场设计中应用了 LAVAL 喷管的斜激流附面层回流、内壁回料、松弛射流等特殊功能,改变了流场中介质密度,并极大地增加了粉体自撞几率及粉碎力,从而使粉体物料达到超细的状态。在整套工艺装备中,采用无油润滑空气压缩机为动力源,用无热再生空气净化干燥器对粉碎介质进行严格的脱水净化。同时利用粉碎后的余气设计成余气分级器及余气加料器,从而使工作环境达到无噪声、无粉尘、无污染等独特的优点。

装置主要设备有:空压机、除油罐、冷冻干燥器、

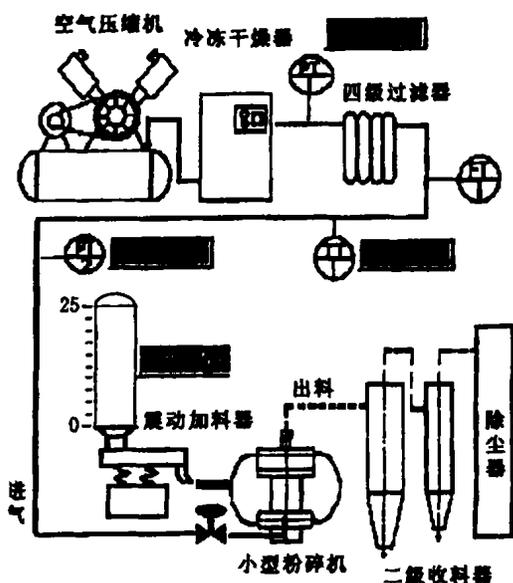


图1 带控制点的超细粉碎工艺流程图

管路过滤器、空气过滤器、微油雾过滤器、除油除臭活性炭过滤器、气流粉碎机、一级分级器、二级分级器、引风机及控制系统等。

整套装置所有零部件,全部采用不锈钢 SUS304,具体工艺流程如图 1 所示。

### 3 计算机控制

为符合医药洁净厂房设计的要求,药品生产过程中尽量避免与外界接触,在生产过程中减少污染的机会,所以对超细粉碎全过程实行自动控制、自动进料、收料。计算机控制针对 JGM-H100 型设备。

(1)测控参数。气流粉碎主要测控工艺参数流量、压力、温度、加料量。

(2)装置中主要的自动控制点。

粉碎机的控制点:进气阀的开关,调节(与 P<sub>1</sub> 相关联);压缩空气:压力(P<sub>1</sub>, P<sub>2</sub>)、温度、流量的显示;加料器加料量的控制。

洁净室温度、湿度的显示。

引风机的开停、压缩机、空调机的开关。空调机的温度、湿度的调节为节约成本改为手动控制,未考虑进入计算机控制系统。控制过程输入模拟信号 4 路,即 T<sub>1</sub>、P<sub>1</sub>、P<sub>2</sub>、F,输出信号 5 路,其中 4 路至振动加料器,一路控制进气管切断阀。

(3)测控设备。测控设备见表 1。

(4)硬件的连接及控制软件。本控制系统中各元件的连接情况有 3 种:变送器与显示仪表的连接——实现被测参数的仪表显示;仪表输出与计算机的连接——实现被测参数的计算机测试和显示;计算机与电磁阀和振动给料器的连接——实现进气、进料及进料速度的计算机控制。各控制元件的连接情况见图 2。

表1 测控设备一览表

设备名称	规格/材质	特性参数	生产厂家	数量
气动薄膜切断阀 ZHB-22 型执行机构	ZJHC 型流量系数 6.9 材质:ICr18Ni9Ti	DN=20 PN=1.6 MPa	上海自动化仪表七厂	1 只
电脑匀速管流量计	LSD-1		上海爱华仪表厂	1 只
铜热电阻	CU100	-50~150 °C	上海浦光仪表厂	1 只
电感压力变送器	YSG-3	-0.1~1.5 MPa	上海调节器厂	1 只
压力变送器	DBY-131	0~3 MPa	上海调节器厂	1 只
数字显示仪	XMZ-102B/0	变送输出:4~20 mA	上海晶峰电子有限公司	1 只
数字显示仪	XMZ-105B/0	变送输出:4~20 mA	上海晶峰电子有限公司	2 只
数据采集卡	PCL-812PG	A/D 输入 16 路,D/A 输出 16 路,DI/O16 路	深圳研祥工控有限公司	1 块
端子板	PCLB-9138,PCLB-785		深圳研祥工控有限公司	各 1 块

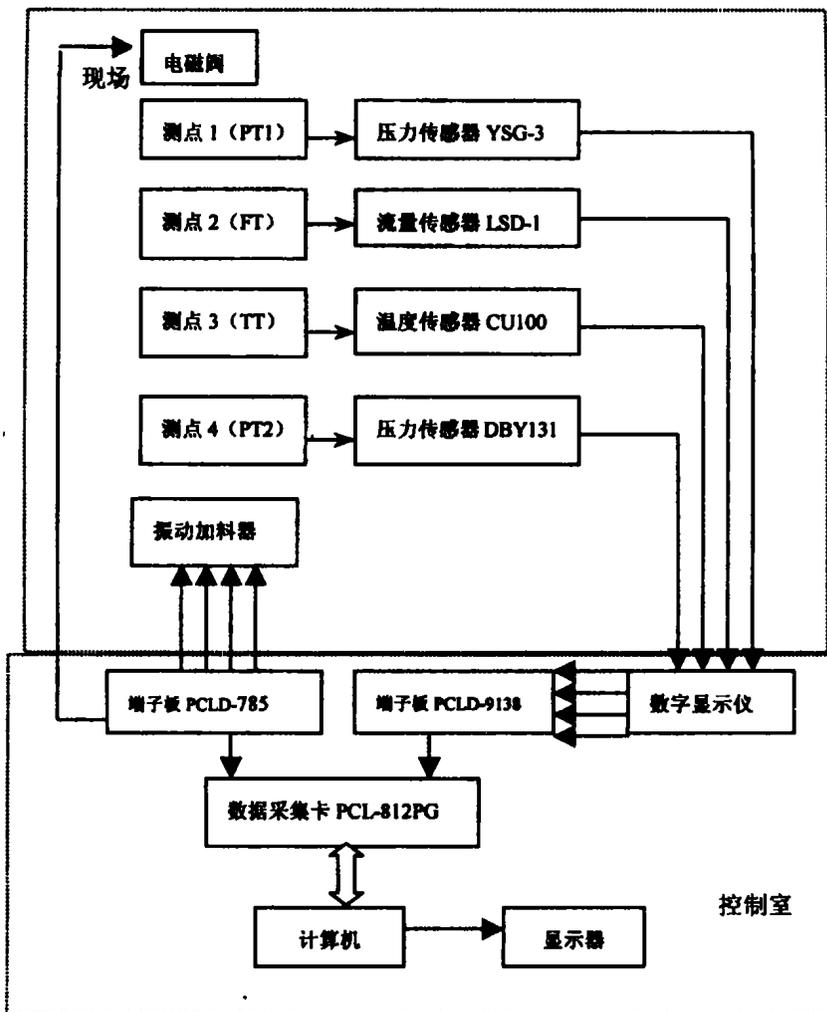


图2 各控制元件连接示意图

在本控制系统的应用程序开发中采用了美国国家仪器公司(NI)推出的 LabVIEW。LabVIEW 是建立在 Windows 基础上的图形化虚拟仪器开发系统,它界面友好、形象逼真、操作简单。

基于 LabVIEW 的强大功能,用它可以方便、快捷地构建自己的实验室数据采集与控制系统,用它进行系统的原理研究、设计、测试并实现仪器系统,可以缩短系统的开发时间,大大提高生产率。

经过实验调试,该软件以及控制系统已能方便地实现控制,从而使超细粉碎工艺从压缩空气气源系统到粉碎物料的受料作为一个整体模块实现一体化。在今后的工业化生产中,上述模块及设备可以直接应用到生产实践中。

#### 4 厂内部装修

为满足 GMP 的要求,厂内部装修可作如下处理:

##### (1) 照度及洁净灯具安装形式

GMP(1998)将洁净室(区)的照度由原来的“厂房内照度不应低于 300 勒克斯(lx)”修改为“洁净室(区)应根据生产要求提供足够的照度”。主要工作室的照度宜为 300 lx”。这一修改符合国际惯例和药品生产的实际。WHO 的 GMP 提出“制造区域应有良好的照明,尤其是生产线上的目检部位”。就生产区域整体而言,照度应与相应空间内所从事的操作精密程度相联系。日本工业标准照度级别里,中精密操作才定在 200 lx。从制药行业的操作精细程度看,整体比不上电子行业。基于上述理由,超细粉碎无菌药品生产车间照度可以按照非生产操作区域 100~200 lx,生产操作区平均照度为 300 lx 来考虑。

在洁净灯具的安装形式上,嵌入式暗装可使洁净室吊顶表面平整,便于清洁操作。但对吊顶整体性有较大影响,不利于技术夹层的承重维修操作,同时安装缝隙的处理也较复杂。我们采取的是全部明装形式,但需注重穿线孔、安装孔和灯具底座与吊顶

平面的密封。这样对于吊顶整体性影响不大,运行实践证明符合洁净室的要求。

### (2) 洁净室的内表面改造

洁净室的内表面是指洁净室内的地面、围护和吊顶以及相应的门窗设施,洁净室的内表面状况如何,直接影响洁净度的状况。GMP(1998)第十一条对此已做原则规定。由于我国长期推行GMP的结果,促进了建材、仪表等相关行业的发展,净化装修所需的技术日趋成熟,所需的材料已经门类齐全,系列配套,使得制药企业的技术改造更容易进行。

洁净室(区)可全部采用轻质夹心彩钢板做隔断围护、吊顶和门,生产操作观察固定窗(门)也采用45°斜角带密封条铝合金型材,隔断与地面相接处,采用铝合金圆角,整体结构整齐、清洁、易于清扫。这里要特别注重结构密封措施。在彩钢连接处,圆角条两侧均应注以玻璃胶密封,还应注意吊顶技术夹层一侧的密封。

对于洁净室(区)的地面面层,普通水磨石地面已不能满足要求,可以根据地面使用特点选择以下面层:环氧自流平面层,适用于有重物碾压,且用水较多的工作室;聚氨酯自流平面层,适用于除菌、灌装工作室,由于它属于柔性面层,可使工作人员增加舒适感,减少疲劳。我们选择的是环氧自流平面层。

### (3) 洁净区地漏

GMP(1998)第十八条规定:“地漏不得对药品产生污染”。其附录中进一步明确:“100级洁净室(区)不得设置地漏”。对于无菌药品生产而言,除百级净化区外,由于工艺的要求,在净化室(区)内设置地漏是不可避免的,关键在于地漏设置不对药品产生污染,具体说不应对洁净室的净化产生不利影响。要做到这一点,洁净室地漏应具备5个条件:耐腐蚀不生锈;保证与地面结合紧密且流水通畅;具有防止溢流功能;具有液封功能;便于清洁和消毒。为此我们专门设计了一种洁净地漏,该地漏为不锈钢材料制成,具有内部液封、防止溢流双重功能,并且便于分件清洁,便于消毒和排水通畅等特点。加之对每一个洁净地漏与下水立管连接处加装返水弯,不仅避免了一般地漏的不足,而且其双重液封设计保证了清洁地漏内部液封扣钟时不洁空气的泄漏。

## 5 实施方法

国内医药工程项目的实施一般都是按传统方法实施的。而模块实施方法是目前国外制药行业实施新项目的新技术。所谓模块设计方法是指把具有某

一特定功能的工艺、设备加以集成形成模块以便安装、管理与生产的方法。如果能将超细粉碎工艺所有仪器和设备(包括控制系统)及管道都预先安装在钢制装配或模块车间里,并预先加以调试及试运转,然后再到现场进行装配并与其他单元联通,由于所有设备已安装到位,满负荷运转已通过验收,这样就能迅速进行生产,这样做的最大优点就是能快速建设一个符合GMP的医药洁净厂房超细粉碎工程。

模块设计的整个制造过程由经验丰富的工程师和技术熟练工人在室内完成的,即在一个工程技术人员相对熟悉的环境中实施的,而且在整个模块车间全部完成后,在发运前,整个模块可在客户在场的情况下进行试运转,直至工厂能够正常运转,并详细检查生产能力及产品质量等各项指标,并申请GMP认证。交付客户模块车间的同时,也可呈交GMP证书。质量与验证易于保证。

此外采用模块设计方法实施项目,人员培训服务方便。因为模块设备在试运转的同时,客户的关键生产操作人员也可在现场接受操作培训,他们将学习熟练地操作设备,从而保证未来生产的顺利进行。这将大大减少传统方法在开工初期和试生产过程中的问题。如何操作维修及保养整个模块的有关资料及文件都将同时提供给客户。

在培训和模块的验收结束后,配备齐全的装备式车间重又分解为一个个单元,这些单元厂房(模块)可被当作大型集装箱来搬运,且无论陆运、海运或空运都不需要特殊的条件。在运输过程中,所有仪器、设备都被牢固地固定在原位上。一旦到达现场,单个模块即可被安装在预先完成的简单的水泥桩或地基上,并重新组合起来,同时与当地的电力及上下水系统联接上,所有的简单场址准备工作按预先提供的图纸实施。由于设备已通过GMP认证,人员经过培训,因此只须很短的试运转,满负荷生产就可正式开始。建设周期短,施工迅速。

本超细粉碎工装模块可分为两大块:一块是压缩净化模块,另一块为粉碎控制模块。这些模块由钢板焊接在坚固的钢梁上而制成,由于这些单元厂房内部联接没有立柱支撑并考虑到期后的运输方便,其尺寸可定为4 m×5 m,高约4 m。厂房外壳先被打磨,然后喷涂上数层防锈漆,如以后安装到现场后还可选用贴面等建筑装修材料以求与当地的建筑风格统一。车间与外界完全隔离的,各种管道和线路都被装置在内或吊顶中。根据设施的类型、建筑的内层材料如聚氯乙烯、钢材、胶板或环氧树脂都

能符合 GMP, 并且能耐多种化学物品的腐蚀。主要的生产设备都被安装和连接起来, 在安装较为沉重

设备的部位(如压缩机等), 地板被用交叉的钢筋和钢板进一步加固。各模块主要设备如表 2。

表 2 主要设备一览表

模块	设备名称	规格	台数	重量/kg	生产厂家
压缩 净化 模块	空压机		1	1500	上海压缩机厂
	除油罐	$D_i=1\ 000\ \text{mm}, V=6\ \text{m}^3$	1	1000	华东理工大学
	冷冻干燥器		1	1000	杭州嘉美净化设备有限公司
	管路过滤器	C-007-D-G $7\ \text{m}^3/\text{min}$	1	8	杭州嘉美净化设备有限公司
	空气过滤器	T-007-D-G $7\ \text{m}^3/\text{min}$	1	8	杭州嘉美净化设备有限公司
	微油雾过滤器	A-007-D-G $7\ \text{m}^3/\text{min}$	1	8	杭州嘉美净化设备有限公司
	除油除臭活性炭过滤器	H-007-D-G $7\ \text{m}^3/\text{min}$	1	8	杭州嘉美净化设备有限公司
粉碎 控制 模块	气流粉碎机	H100	1	40	华东理工大学
	一级分级器	$D_i=300\ \text{mm}$	1	30	华东理工大学
	二级分级器	$D_i=200\ \text{mm}$	1	30	华东理工大学
	引风机	$V_{\text{排}}=6\ \text{m}^3/\text{min}$ $P_{\text{排}}=55\sim 66\ \text{kPa}$	1	60	上海开利通风机厂

模块方式相对传统方式而言, 确有一些优势, 但任何事物都有正反两个方面, 无用置疑其也有一些不足。比如: 受制造及运输安装限制, 同时由于模块本身决定了模块方式的厂房体形呆板, 缺少变化, 也正是由于厂房高度受到限制, 有关管理、照明等设施的检修必须在室内进行, 这样对高洁净度工段就会影响生产。虽然在相同装备水平下, 投资少于传统方式, 但其绝对值地中国制药企业而言仍不小, 因此在目前情况下, 建议若采用模块方式, 可对生产车间关键部位采用, 超细粉碎工艺是制药生产中十分重要, 应用相对广泛的工序, 对此工序进行模块化的设计是可行的。随着对模块这个新概念的认识逐步

深入, 逐步完善, 相信作为一种新的概念, 实施 GMP 的一种新颖的方法, 模块方式在不久的将来将会得到更多的应用。

参考文献:

[1] 葛晓陵, 矛晓东. 符合 GMP 的超细粉碎技术和装备[R]. 国家九五重点攻关项目工作总结报告, 2000.  
 [2] 卓震, 刘雪东, 黄宇新. 超细气流粉碎一级系统压力参数的确定[J]. 化工装备技术, 1999, (12): 22-27.  
 [3] 韩季璋. SH800 医药工业用洁净自流地坪[J]. 医药工程设计, 1997, (5): 30-35.  
 [4] 逢增志. 医药工业洁净厂房设计规范与洁净厂房设计规范比较[J]. 医药工程设计, 1997, (4): 25-26.

(上接第 11 页)

$$\Psi(r, \theta, \varphi, 0) = \sum_{n, k, l, m} C_{n, k, l, m} \Psi_{n, k}(r) Y_{l, m}(\theta, \varphi) \quad (46)$$

式中  $C_{n, k, l, m}$  为展开系数。

$$\text{且 } \psi_{n, k}(r) = \sum_{\nu=0}^{\infty} \frac{e^{-\frac{1}{2}|\lambda(n, k)|^2} \lambda^{\nu}(n, k)}{(\nu!)^{1/2}} \psi_{\nu}(r), \quad (47)$$

式中

$$\psi_{\nu}(r) = \left[ \frac{\mu\omega}{\pi^{1/3} \hbar} \right]^{3/4} \frac{1}{(2^{\nu} \nu!)^{1/2}} \left( \xi - \frac{\partial}{\partial \xi} - \frac{1}{\xi} \right)^{\nu} e^{-\frac{\xi^2}{2}}, \quad (48)$$

$$\text{式中 } \xi = \left[ \frac{\mu\omega}{\hbar} \right]^{1/2} r, \quad (49)$$

$$Y_{l, m}(\theta, \varphi) = (-1)^m \left[ \frac{(2l+1)(l-m)!}{4\pi(l+m)!} \right]^{1/2} \cdot$$

$$p_l^m(\cos \theta) e^{im\varphi} \quad (50)$$

式中  $p_l^m(\cos \theta)$  称为缔合勒襄德多项式;

$Y_{l, m}(\theta, \varphi)$  称为球谐函数,

且  $\nu=0, 1, 2, \dots$

2 结 论

本文提出超细颗粒的三维量子振动系统的实湮灭算符和实产生算符, 结合  $SU(1, 1)$  Lie 代数和  $SO(3)$  Lie 代数, 得到系统的能级和波函数。结果表明, 它们均与数  $S$  有关。

参考文献:

[1] 姜迅东, 胡荣泽. 超细颗粒的量子尺寸效应新理论[J]. 中国粉体技术, 1999, 5(5): 4-7.