

河南中医学院

工艺设计说明书

年产 5 亿粒诺氟沙星胶囊的工艺设计

目录

第一章	工艺概述	3
第二章	工艺路线	10
第三章	工艺流程	13
第四章	物料衡算	18
第五章	设备选型	20
第六章	能量衡算	26
	能量平衡表	27
第七章	车间工艺平面布置说明	28
第八章	建厂条件及厂址选择	32
第九章	经济分析	35

第一章 工艺概述

1.1 胶囊剂

胶囊剂分为硬胶囊、软胶囊（胶丸）、肠溶胶囊、缓释胶囊与控释胶囊。硬胶囊剂系指将药物，或加辅料制成的粉末、颗粒、速释或缓控释小球，充填于空心胶囊中制成；软胶囊剂系指将一定量的药液包封于球形或椭圆形的软质囊中，可用滴制法或压制法制备；肠溶胶囊剂系指硬胶囊或软胶囊用适宜肠溶材料制备而得，或用肠溶材料包衣的颗粒或小丸充填于胶囊制得，不溶于胃液，但能在肠液中崩解而释放活性成分。胶囊剂一般供口服用，也可供其他部位如直肠、阴道、植入等使用。

胶囊剂的主要特点有：①可掩盖药物不良臭味和刺激性，外形整洁、便于识别、携带，使用方便；②药物分散、溶出快，血药浓度达峰时间比片剂短，有较高的生物利用度；③不稳定的药物，如维生素、抗生素等，装入胶囊后可提高稳定性；④药物可以不同形态装入胶囊，以适应不同性质药物的吸收和使用；⑤可制成速释、缓释、控释、肠溶等多种类型的胶囊剂，以满足各种医疗用途的需要。但有些药物不能制成胶囊剂，如药物的水溶液或乙醇溶液、易溶性的刺激性药物、易风化的药物、吸湿性药物等。

药品标准规定胶囊剂应整洁，不得有粘结、变形、渗漏或破裂现象，并应无异臭；应按照《中国药典》进行装量差异、崩解时限、微生物限度及其他项目检查，应符合规定。胶囊剂应密封贮存，存放环境温度不应过高，湿度适宜，以防止发霉、变质。

硬胶囊一般性质量要求

(1) 硬胶囊内容物的含水量 中国药典 2000 版规定内容物含水量不得超过 9.0%。

(2) 空胶囊的质量 根据 GB 13731—92，对药用明胶囊的技术要求包括：外观质量、理化性能、微生物检查三大方面。

(3) 装量差异 硬胶囊的装量差异与所填充颗粒的流动性、黏性等有关，最主要的还是所用的充填工艺，手工、半机械、全自动三种充填工艺中以者的充填量为最准确。

1.2 诺氟沙星的历史

1962 年 Leshner 发表第一个喹诺酮酸类抗菌药奈啶酸,合成 2 万个衍生物已可成为药品 60 多个诺氟沙星。日本于 1978 年开发成功,属第三代喹诺酮酸类药。已在 60 多个国家、地区批准上市。以 3-氯-4-氟苯胺为原料,经与 EMME 缩合、环合,再与溴乙烷乙基化、哌嗪缩合四步反应合成诺氟沙星。

氟沙星作为喹诺酮类第三代的第一个药物,是通过抑制 DNA 旋转酶而作用的广谱抗菌药,其抗菌活性仅为环丙沙星的 1/4。1986 年 10 月获 FDA 批准上市,2000 年,希雷公司的产品 Noroxin 在世界主要医药市场的销售额为 1.1 亿美元。2001 年胶囊产量仍然较大,总产量达 46.76 亿粒,其中浙江仙琚制药、焦作平光制药、安阳益康制药厂三家产量较大,占主要生产厂产量的 39.28%。输液有 11 家企业生产,产量为 656.14 万瓶,滴眼液 1780.48 万支。诺氟沙星是大众化用药,2002 年全国重点城市样本医院用药已下降到 370 万元^[1]。

由于上市时间早，其市场风头已早已被后来者盖过。本次进入基药目录的诺氟沙星生产厂家达到数百家，市场分散。米内网-诺氟沙星企业竞争格局显示，2012年诺氟沙星国内销售前三名的企业依次为上海延安药业(14.29%)、天津中央药业(12.48%)及上海中西三维药业(11.67%)。

随着我国经济稳步、健康、持续发展，诺氟沙星在农业、工业、医药及食品行业中也得到了较快的发展，其生产和消费实现了快速增长，预计未来5年将出现新一轮发展高峰。通过对磷酸二氢钾生产技术现状及未来的发展趋势的分析认为，国内生产企业和研究单位应加大转化法制诺氟沙星的开发力度，可采取引进或合作开发的方式尽快解决有关技术难题，实现我国的工业化生产，这将大大增强我国诺氟沙星在国际市场上的竞争力，促进诺氟沙星工业的蓬勃发展。

1.3 诺氟沙星概述

诺氟沙星，别名：力醇罗、氟哌酸、淋克星。其化学名为1-乙基-6-氟-1,4-二氢-4-氧代-7-(1-哌嗪基)-3-喹啉羧酸。白色至淡黄色粉末。无臭，味微苦；在空气中能吸收水分，遇光色渐变深。在二甲基甲酰胺中略溶，在水或乙醇中极微溶解，在醋酸、盐酸或氢氧化钠溶液中易溶。诺氟沙星是医学上常用的一类广谱抗生素，其作用主要是针对敏感菌所致的尿路感染、淋病、前列腺炎、肠道感染和伤寒及其他沙门菌感染。

1.4 诺氟沙星的性质

分子式： $C_{17}H_{20}FN_3O_3 \cdot CH_3SO_3H \cdot 2H_2O$

相对分子量：465.49

熔点： $\geq 300^{\circ}\text{C}$

在水中溶解度（ 25°C ）：20%（g/ml）

本品的水溶液颜色为无色或微黄色

含量： $\geq 99.0\%$

1.5 诺氟沙星的应用

诺氟沙星为氟喹诺酮类抗菌药，具广谱抗菌作用，尤其对需氧革兰阴性杆 诺氟沙星胶囊菌的抗菌活性高，对下列细菌在体外具良好抗菌作用：肠杆菌科的大部分细菌，包括枸橼酸杆菌属、阴沟肠杆菌、产气肠杆菌等肠杆菌属、大肠埃希菌、克雷伯菌属、变形菌属、沙门菌属、志贺菌属、弧菌属、耶尔森菌等。诺氟沙星体外对多重耐药菌亦具抗菌活性。对青霉素耐药的淋病奈瑟菌、流感嗜血杆菌和卡他莫拉菌亦有良好抗菌作用。诺氟沙星为杀菌剂，通过作用于细菌 DNA 螺旋酶的 A 亚单位，抑制 DNA 的合成和复制而导致细菌死亡。

[药理作用] 本品为氟喹诺酮类抗菌药，具广谱抗菌作用，尤其对需氧革兰阴性杆菌的抗菌活性高，对下列细菌在体外具良好抗菌作用：肠杆菌科的大部分细菌，包括枸橼酸杆菌属、阴沟 肠杆菌、产气肠杆菌等肠杆菌属、大肠埃希菌、克雷伯菌属、变形菌属、沙门菌属、志贺菌属、弧菌属、耶尔森菌等。诺氟沙星体外对多重耐药菌亦具抗菌活性。对青霉素耐药的淋病奈瑟菌、流感嗜血杆菌和卡他莫拉菌亦有良好抗菌作用。 诺氟沙星为杀菌剂，通过作用于细菌 DNA 螺旋酶的 A 亚单位，抑制 DNA 的合成和复制而导致细菌死亡。

[药代动力学] 空腹时口服吸收迅速但不完全，约为给药量的 30% ~ 40%；广泛分布于各组织、体液中，如肝、肾、肺、前列腺、睾丸、子宫及胆汁、痰液、水疱液、血、尿液等，但未见于中枢神经系统。血清蛋白结合率为 10% ~ 15%，血消除半衰期($t_{1/2b}$)为 3~4 小时，肾

功能减退时可延长至 6~9 小时。 单次口服本品 400mg 和 800mg, 经 1~2 小时血药浓度达峰值, 血药峰浓度分别为 1.4~1.6mg/L 和 2.5mg/L。肾脏(肾小球滤过和肾小管分泌)和肝胆系统为主要排泄途径, 26%~32% 以原形和小于 10% 以代谢物形式自尿中排出, 自胆汁和(或)粪便排出占 28%~30%。 尿液 pH 影响本品的溶解度。尿液 pH7.5 时溶解最少, 其他 pH 时溶解增多。

[适应症] 适用于敏感菌所致的尿路感染、淋病、前列腺炎、肠道感染和伤寒及其他沙门菌感染。

[用法用量]

1. 大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌及奇异变形菌所致的急性单纯性下尿路感染 一次 400mg, 一日 2 次, 疗程 3 日。

2. 其他病原菌所致的单纯性尿路感染 剂量同上, 疗程 7~10 日。

3. 复杂性尿路感染 剂量同上, 疗程 10~21 日。

4. 单纯性淋球菌性尿道炎 单次 800~1200mg。

5. 急性及慢性前列腺炎 一次 400mg, 一日 2 次, 疗程 28 日。

6. 肠道感染 一次 300~400mg, 一日 2 次, 疗程 5~7 日。

7. 伤寒沙门菌感染 一日 800~1200mg, 分 2~3 次服用, 疗程 14~21 日。

[不良反应]

1. 胃肠道反应 较为常见, 可表现为腹部不适或疼痛、腹泻、恶心或呕吐。

2. 中枢神经系统反应 可有头昏、头痛、嗜睡或失眠。

3. 过敏反应 皮疹、皮肤瘙痒, 偶可发生渗出性多性红斑及血管神经性水肿。少数患者有光敏反应。

4. 偶可发生:

(1) 癫痫发作、精神异常、烦躁不安、意识障碍、幻觉、震颤。

(2) 血尿、发热、皮疹等间质性肾炎表现。

(3) 静脉炎。

(4) 结晶尿，多见于高剂量应用时。

(5) 关节疼痛。

5. 少数患者可发生血清氨基转移酶升高、血尿素氮增高及周围血象白细胞降低，多属轻度，并呈一过性。

[禁忌] 对本品及氟喹诺酮类药物过敏者禁用。

1.6 使用诺氟沙星的注意事项

1. 本品宜空腹服用，并同时饮水 250ml。
2. 由于目前大肠埃希菌对诺氟沙星耐药者多见，应在给药前留取尿标本培养，参考细菌药敏结果调整用药。
3. 本品大剂量应用或尿 pH 值在 7 以上时可发生结晶尿。为避免结晶尿的发生，宜多饮水，保持 24 小时排尿量在 1200ml 以上。
4. 肾功能减退者，需根据肾功能调整给药剂量。
5. 应用氟喹诺酮类药物可发生中、重度光敏反应。应用本品时应避免过度暴露于阳光，如发生光敏反应需停药。
6. 葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺乏患者服用本品，极个别可能发生溶血反应。
7. 喹诺酮类包括本品可致重症肌无力症状加重，呼吸肌无力而危及生命。重症肌无力患者应用喹诺酮类包括本品应特别谨慎。
8. 肝功能减退时，如属重度（肝硬化腹水）可减少药物清除，血药浓度增高，肝、肾功能均减退者尤为明显，均需权衡利弊后应用，并调整剂量。
9. 原有中枢神经系统疾病患者，例如癫痫及癫痫病史者均应避免应用，有指征时需仔细权衡利弊后应用。

[孕妇及哺乳期妇女用药]曾用猴进行繁殖研究，剂量高达人用量的 10 倍，发现本品可致流产。该剂量在猴的血浆峰浓度约为人的 2 倍。本品在动物中并未证实有致畸作用。然而，在孕妇并未进行合适的、有良好对照的研究，因此本品不宜用于孕妇。

本品是否经乳脂分泌尚缺乏资料。当乳妇应用 200mg 本品时，乳汁中不能检出该药。然而，由于研究剂量较小，且本类药物的其他

品种经乳汁分泌，加之对新生儿及婴幼儿潜在的严重不良反应，乳妇应避免应用本品或于应用时停止哺乳。

[儿童用药] 18岁以下的患者禁用。

[老年患者用药] 老年患者常有肾功能减退，因本品部分经肾排出，需减量应用。

[药物相互作用]

1. 尿碱化剂可减少本品在尿中的溶解度，导致结晶尿和肾毒性。
2. 本品与茶碱类合用时可能由于与细胞色素 P450 结合部位的竞争性抑制，导致茶碱类的肝清除明显减少，血消除半衰期 ($t_{1/2b}$) 延长，血药浓度升高，出现茶碱中毒症状，如恶心、呕吐、震颤、不安、激动、抽搐、心悸等，故合用时应测定茶碱类血药浓度和调整剂量。
3. 环孢素与本品合用，可使前者的血药浓度升高，必须监测环孢素血浓度，并调整剂量。
4. 本品与抗凝药华法林同用时可增强后者的抗凝作用，合用时应严密监测患者的凝血酶原时间。
5. 丙磺舒可减少本品自肾小管分泌约 50%，合用时可因本品血浓度增高而产生毒性。
6. 本品与呋喃妥因有拮抗作用，不推荐联合应用。
7. 多种维生素，或其他含铁、锌离子的制剂及含铝或镁的制酸药可减少本品的吸收，建议避免合用，不能避免时在本品服药前 2 小时，或服药后 6 小时服用。
8. 去羟肌苷可减少本品的口服吸收，因其制剂中含铝及镁，可与氟喹诺酮类螯合，故不宜合用。
9. 本品干扰咖啡因的代谢，从而导致咖啡因清除减少，血消除半衰期 ($t_{1/2b}$) 延长，并可能产生中枢神经系统毒性。

[规格] 0.1g

[贮藏] 遮光，密封保存。

工艺路线

2.1 诺氟沙星工艺路线

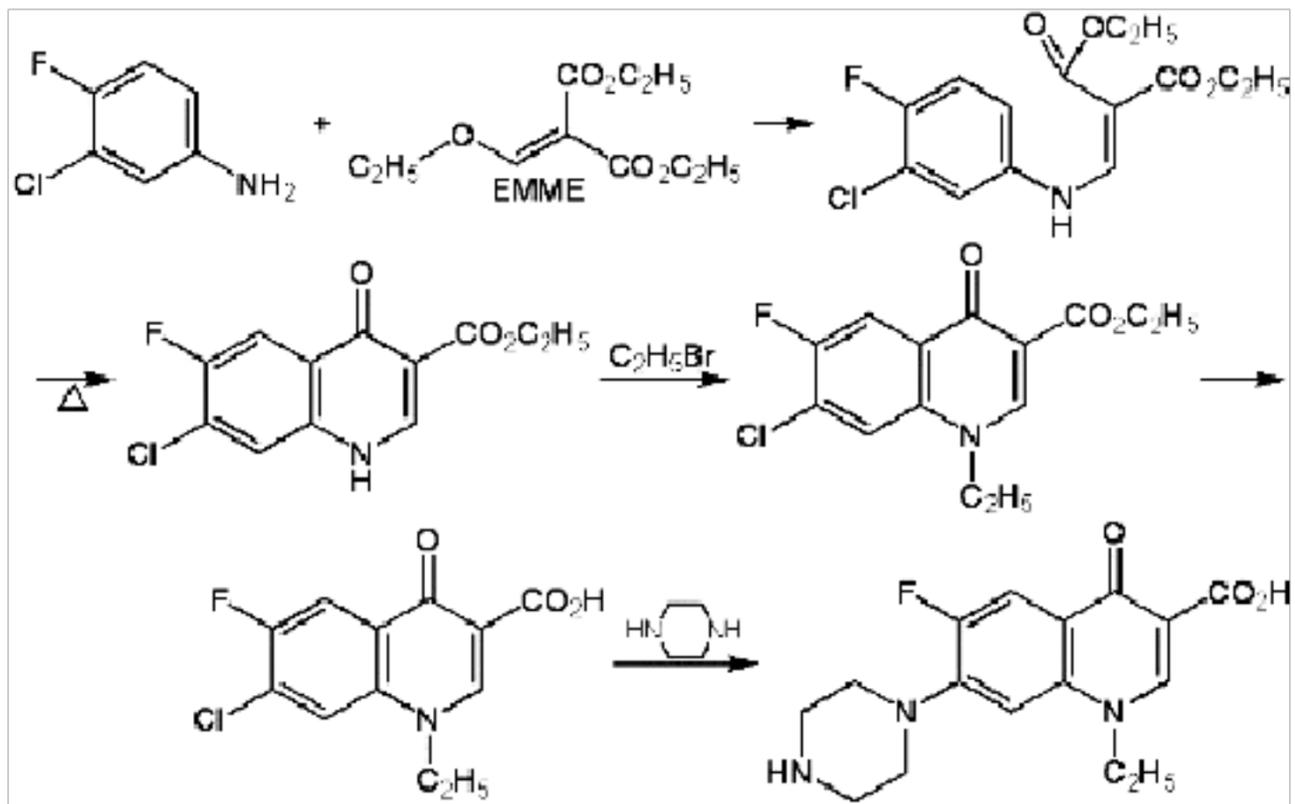
诺氟沙星的合成工艺路线大致有两大类型：

一、经分子内亲核取代或环合方法先合成喹诺酮环后引入哌嗪基；

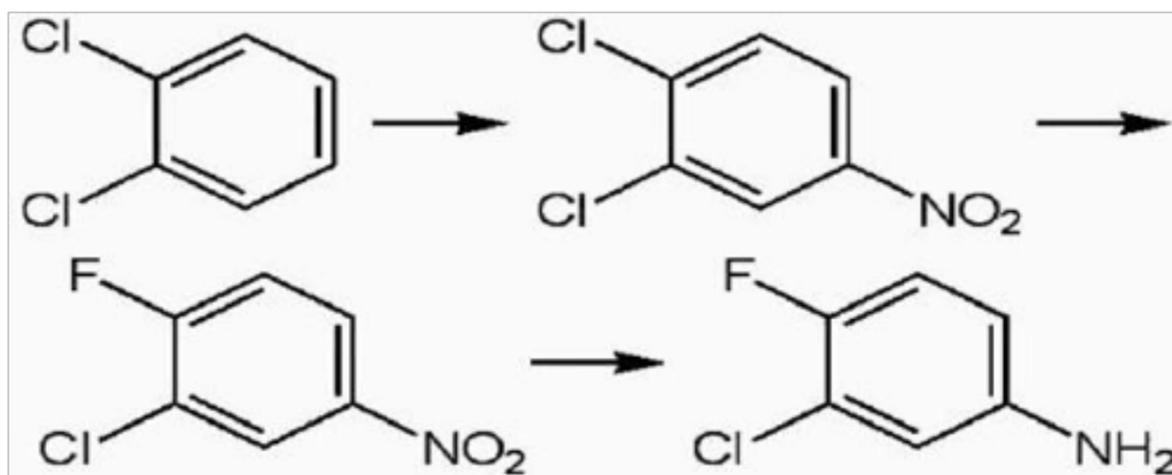
二、先引入哌嗪基，再逐步形成喹诺酮环。

目前，国内外较多地采用第一类型合成路线：即以 3-氯-4-氟苯胺为起始原料，经与 2-乙氧基亚甲基丙二酸二乙酯（EMME）缩合、经烷基化剂乙基化得中间体 1-乙基-6-氟-7-氯-1,4-二氢-4-氧-喹啉-3-羧酸乙酯，水解后哌嗪化得诺氟沙星。

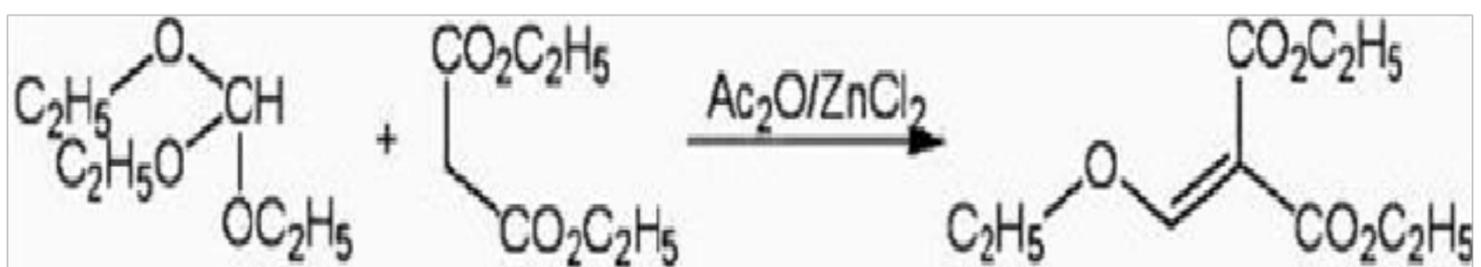
3-氯-4-氟苯胺与 2-乙氧亚甲基丙二酸二乙酯(EMME)反应，再经 Gould Jacobs 反应合成喹诺酮酸酯。此法的优点在于原料易得，收率较高，成本较低。



3- -4氟苯胺的合成



EMME 的合成



在干燥的反应釜中加入原甲酸三乙酯，升温蒸出低沸物，物料温度 $<130^{\circ}C$ 时加入丙二酸二乙酯和无水氯化锌。搅拌下滴加乙酰，回流，逐渐蒸出乙酸乙酯，使物料达到 $156^{\circ}C$ ，保温反应 3h 后，冷至 $100^{\circ}C$ ，减压回收原甲酸三乙酯。减压精馏，收集 $140\sim 160^{\circ}C$ 的馏分，为 EMME。收率 $50\sim 65\%$ ，纯度 98%。

2.2

(1) 原料 3-氯-4-氟苯胺

分子式: C_6H_5ClFN

分子量: 145.56

性质: 白色结晶粉末。熔点 $44^{\circ}C$ ($45-47^{\circ}C$), 沸点 $227-228^{\circ}C$, 闪点 $149^{\circ}C$ 。

应用: 药物合成氟哌酸 (诺氟沙星) 的重要中间体

(2) 乙氧基甲叉丙二酸二乙酯

中文别名:EMME;甲叉;乙氧基亚甲基丙二酸二乙酯;乙氧亚甲基

丙二酸二乙酯;乙氧甲叉;乙氧基甲叉基丙二酸二乙酯

CAS 号:87-13-8

分子式: $C_{10}H_{16}O_5$

分子量:216.23

用途: 一种分子中含有多种活性基团的重要有机原料, 能与多种物质进行缩聚和环化缩合, 现主要用于合成氟哌酸; 用作医药及农药中间体。

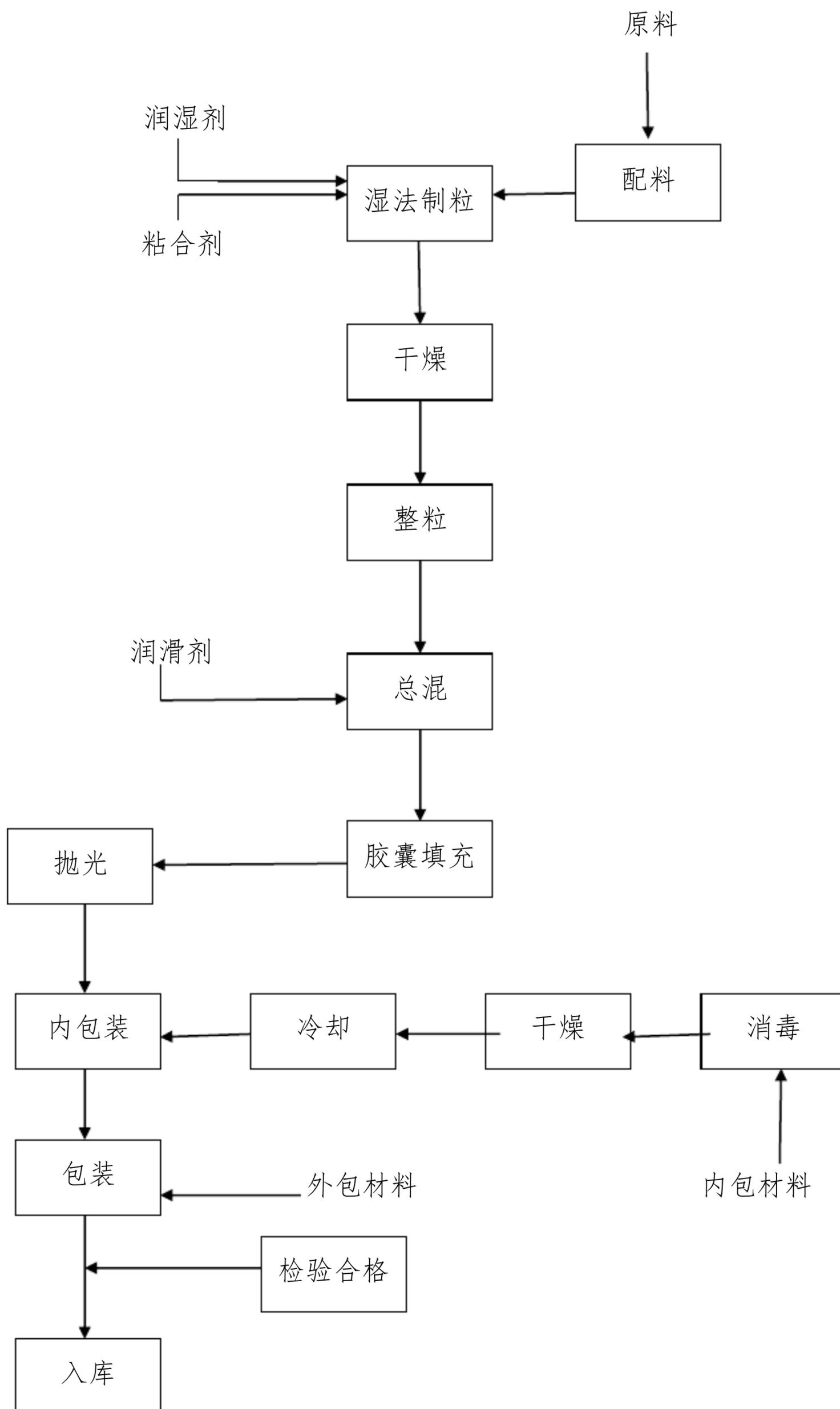
工艺流程

硬胶囊剂的主要生产工序包括配料、混合、造粒、干燥、整粒、装囊、检囊、分装、包装和入库等，其生产工艺流程及对环境的洁净等级要求如下图。

从仓库来的原辅料、内包材料运至脱外包室，脱去外包装或将外包装清洁后经气闸进入洁净区，原辅料进入贮料室、内包材料进入内包材间贮存。须粉碎的原辅料在粉碎室内经粉碎机粉碎，旋转筛过筛，按处方量称取各种原辅料，加入到湿法制粒机，同时加入制得的粘合剂制成湿颗粒，然后置卧式泡腾干燥机干燥得干颗粒，之后经三维混合机加润滑剂总混，存入中间站。

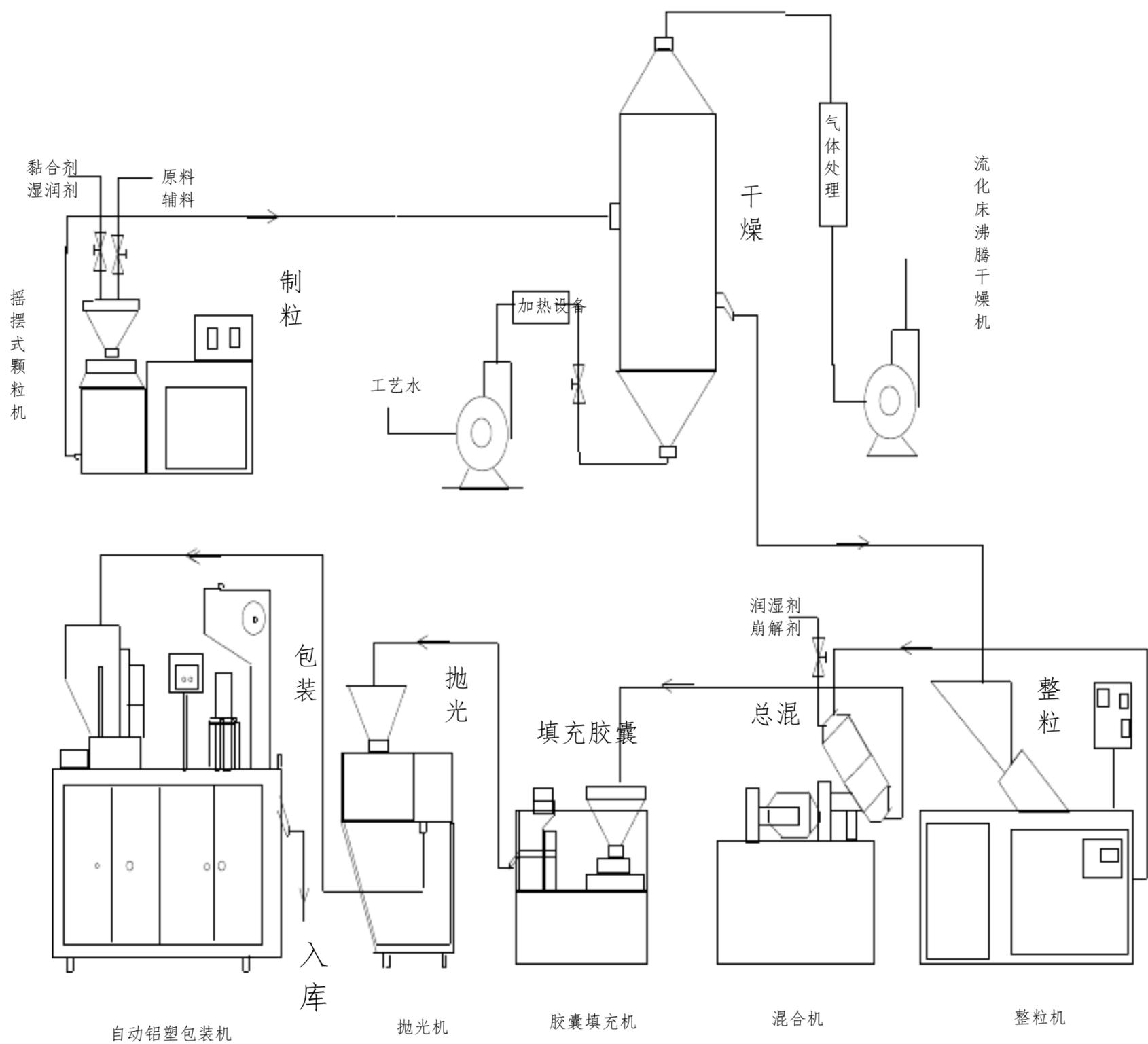
从中转站转过来的颗粒经全自动胶囊填充机制成胶囊粒，然后转到抛光间，由抛光机抛光处理，之后转入铝塑包装间进行内包装，转到外包间进行外包，就制成成品，成品检查合格后即可入库储存。

3.1



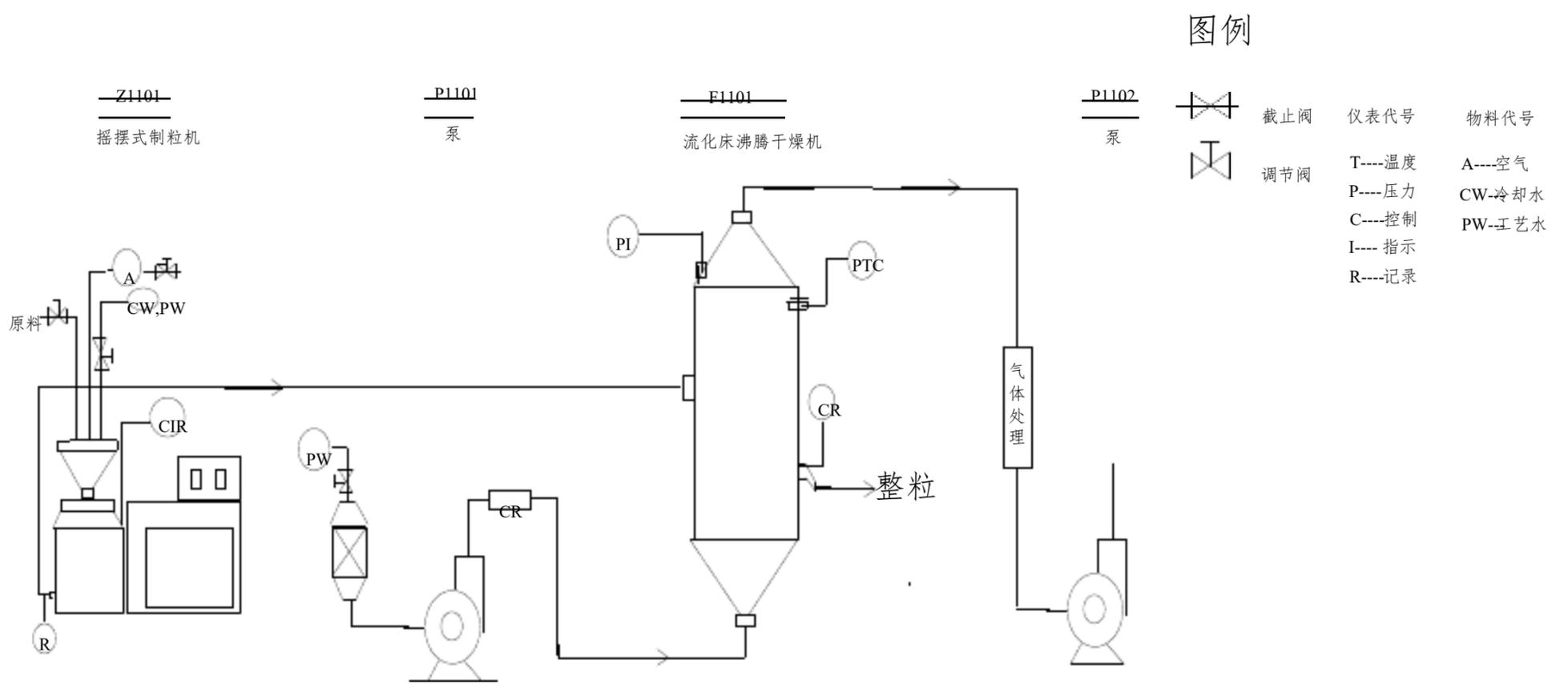
3.2

设备工艺流程图以设备的几何图形表示单元反应和单元操作，以箭头表示物料和载能介质的流向，用文字表示设备、物料和载能介质的名称。



3.3带控制点的流程图

带控制点的工艺流程图是用图示的方法把工艺流程所需要的全部设备（机器）、管道、阀门、管件和仪表及其控制方法等表示出来，是工艺设计中必须完成的图样，它是施工、安装和生产过程中设备操作、运行和检修的依据。



带控制点的工艺流程图（

N1101
整粒机

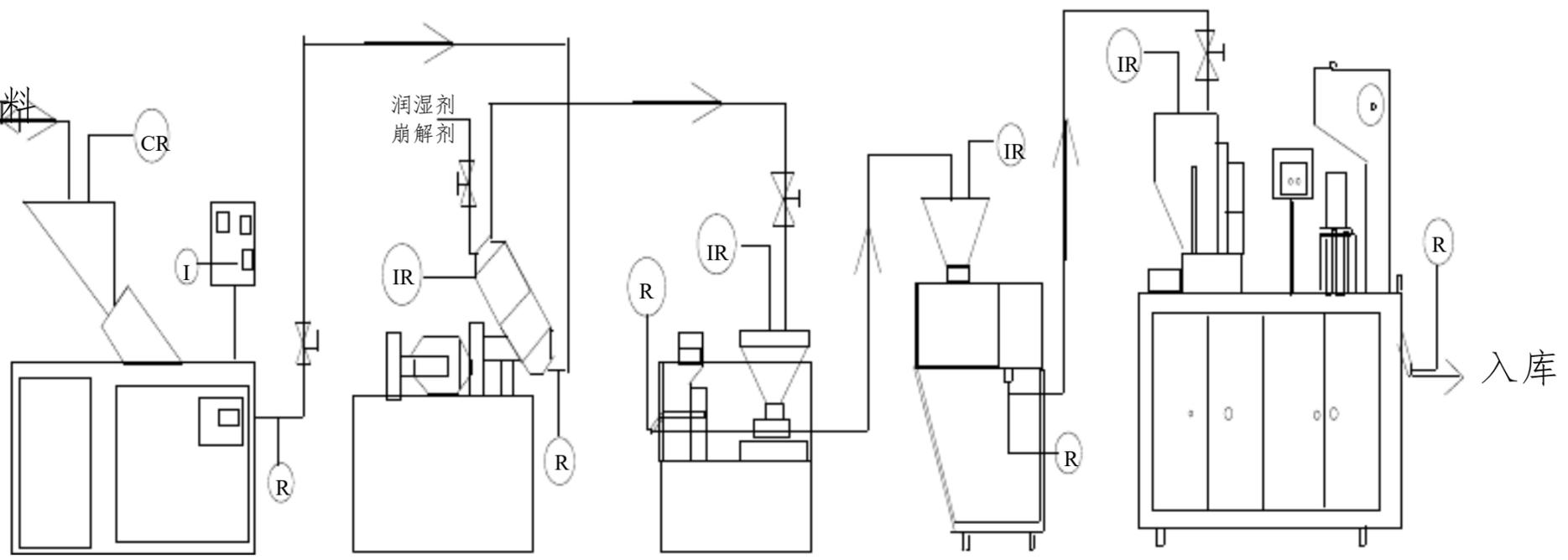
H1101
混合机

G1101
胶囊填充机

M1101
抛光机

E1101
自动包装机

干燥后物料



带控制点工艺流程图 (

第四章 物料衡算

生产 5 亿粒诺氟沙星胶囊每年，粒重 0.1g，为连续生产过程

假定每年工作 300 天，每天工作 24 小时，则每小时需生产 69444.4 粒胶囊，即每小时需生产 6.94444kg 胶囊填充物。

采用铝塑包装，10 粒/板，2 板/盒

假设外包装过程无损失，内包装物料耗损 1%，则

$$\text{内包装时物料的质量：} 6.94444\text{kg} / (1-1\%) = 7.01459\text{kg}$$

假设灌装、整粒、总混、干燥时物料耗损均为 1%，则

$$\text{灌装时的质量：} 7.01459\text{kg} / (1-1\%) = 7.08544\text{kg}$$

$$\text{总混时的质量：} 7.08544\text{kg} / (1-1\%) = 7.15701\text{kg}$$

$$\text{整粒时的质量：} 7.15701\text{kg} / (1-1\%) = 7.22930\text{kg}$$

胶囊剂填充物干燥后含水量应小于 3%，在此假设干燥后物料的含水量为 2%，则

$$\text{整粒时绝干物料的质量：} 7.22930\text{kg} \times (1-2\%) = 7.08472\text{kg}$$

制粒时，要得到比较均匀的颗粒，则物料的含水量一般要高于 60%，

假设含水量为 70%，物料损耗为 1%，则：

$$\begin{aligned} \text{湿法制粒时的质量：} & 7.08472\text{kg} / (1-1\%) / (1-70\%) \\ & = 23.85428\text{kg} \end{aligned}$$

假设湿法制粒时损耗为 1%，则

$$\text{所需配料的质量：} 23.85428\text{kg} / (1-1\%) \times 30\% = 7.22857\text{kg}$$

$$\text{润湿剂的质量：} 23.85428\text{kg} / (1-1\%) \times 70\% = 16.86667\text{kg}$$

制备诺氟沙星胶囊填充物时所需诺氟沙星与辅料淀粉、硬脂酸镁的比

例为 1:1.17 0.05, 则

每小时生产所需诺氟沙星的质量:

$$7.22857\text{kg} \times [1/(1+1.17+0.05)] = 3.25611\text{kg}$$

所需硬脂酸镁的质量:

$$7.22857\text{kg} \times [0.05/(1+1.17+0.05)] = 0.16281\text{kg}$$

所需淀粉的质量为

$$7.22857\text{kg} \times [1.17/(1.17+1+0.05)] = 3.80965\text{kg}$$

由以上计算结果可知, 满足每小时生产所需的各物料用量如下表所示:

名称	质量/kg	百分含量/%
诺氟沙星	3.2561	45.0450
硬脂酸镁	0.1628	2.2523
淀粉	3.8097	52.7027
水	16.8667	添加

第五章 设备选型

5.1 生产设备选型说明

设备选型是工艺设计的重要内容。国内制药企业积极推进 GMP 认证，但对国内生产药机设备却没有权威部门给与认证是否符合 GMP，而国外生产的药机设备价格昂贵。因此在设备选型问题上应坚持按 GMP 的要求，力求先进，质量可靠，运行平稳，符合国情和企业实际情况。

5.2 选型原则

所谓设备选型即是从多种可以满足相同需要的不同型号、规格的设备中，经过技术经济的分析评价，选择最佳方案以作出购买决策。合理选择设备，可使有限的资金发挥最大的经济效益。

设备选型应遵循的原则如下：

①生产上适用—所选购的设备应与本企业扩大生产规模或开发新产品等需求相适应。

②技术上先进—在满足生产需要的前提下，要求其性能指标保持先进水平，以利提高产品质量和延长其技术寿命。

③经济上合理—即要求设备价格合理，在使用过程中能耗、维护费用低，并且回收期较短。

设备选型首先应考虑的是生产上适用，只有生产上适用的设备才能发挥其投资效果；其次是技术上先进，技术上先进必须以生产适用为前提，以获得最大经济效益为目的；最后，把生产上适用、技术上先进与经济上合理统一起来。一般情况下，技术先进与经济合理是统一的。因为技术先进的设备不仅具有高的生产效率，而且生产的产品也是高质量的。但是，有时两者也是矛盾的。例如，某台设备效率较高，但可能能源消耗量很大，或者设备的零部件磨损很快，所以，根据总的经济效益来衡量就不一定适宜。有些设备技术上很先进，自动化程度很高，适合于大批量连续生产，但在生产批量不大的情况下

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/675120041131011122>