doi:10.11751/ISSN.1002-1280.2020.11.10

我国兽用中化药类产品生产剂型及 关键生产、检验设备需求研究

冯克清, 宫爱艳, 陆连寿, 邱小红, 周晓婷, 秦玉明*

(中国兽医药品监察所, 北京 100081)

[收稿日期] 2020-08-05 [文献标识码] A [文章编号] 1002-1280 (2020) 11-0065-07 [中图分类号] S859.79

[摘要] 通过对兽药产品批准文号情况进行统计分析, 发现粉剂、散剂、最终灭菌注射剂等九大类生产剂型是目前我国最主要的中化药兽药产品生产剂型。为此, 选择其中的粉剂、注射剂、中药提取生产剂型并对其所需关键生产、检验设备进行重点分析研究, 以帮助企业选择适合的生产与检验设备以满足兽药 GMP 要求, 同时也为兽医行政主管部门检查人员履行属地管理职责提供必要的参考。

[关键词] 生产剂型; 生产设备; 检验设备; GMP; 监督检查

Research on the Dosage Forms and Requirements of Key Production and Inspection Equipment for Veterinary Herbal Medicine and Drug in China

FENG Ke-qing, GONG Ai-yan, LU Lian-shou, QIU Xiao-hong, ZHOU Xiao-ting, QIN Yu-ming*

(China Institute of Veterinary Drug Control, Beijing 100081, China)

Corresponding author: QIN Yu-ming, E-mail: qinyuming73@163.com

Abstract: According to the statistical analysis of the approval number of veterinary drug products, nine types of production dosage forms, such as powder, pulvis and final sterilization injection, are found to be the most important productions of traditional Chinese medicine and chemical veterinary drugs in China. In this article, the key production and inspection equipment required for powder, injection and traditional Chinese medicine extraction are selected so as to help enterprises to select suitable pharmaceutical equipment for veterinary drug production and meet the requirements of GMP. At the same time, it can provide necessary reference for the inspectors of administrative department for veterinary to carry out supervision and inspection.

Key words: production dosage form; production equipment; inspection equipment; GMP; the supervision and inspection

作者简介: 冯克清, 副研究员, 从事兽药产品批准文号技术审查工作。

通讯作者: 秦玉明。E-mail: qinyuming73@163.com

随着新修订的《兽药产品批准文号管理办法》^[1]、《兽药生产质量管理规范》^[2]陆续发布实施,新的要求对兽药产品生产工艺、制药设备的要求越来越高,很多关键生产工艺的完成、关键工序的控制都离不开设计新颖、运行可靠、制造精良的制药设备,而制药设备的选取又与制药工艺紧密相连。由于制药工艺不同,涉及的关键生产设备和检验设备也有差异。本文对我国现有的中化药类产品主要生产剂型及其关键生产、检验设备需求进行了深入的分析研究,以期帮助企业选择适合的制药设备以满足新版兽药 GMP 要求,同时为辖区内兽医行政主管部门的监督检查提供参考。

1 目前我国兽药产品中主要生产剂型

根据农业农村部已公布的《兽药 GMP 生产线名称表》^[3],我国现有兽用中化药类产品生产线类型涉及 20 大类 70 种生产线,包括粉剂、散剂、预混剂、注射剂、口服溶液剂、颗粒剂、片剂等。据不完全统计,上述生产线所涉及已批准的中化药类兽药产品批准文号多达 80396 个(表 1)。其中,粉剂生产线的兽药产品批准文号数量最多,共计 21395 个,占兽药产品批准文号总数的 26.6%;其他依次为最终灭菌注射剂、散剂、预混剂、口服溶液剂、消毒剂、非最终灭菌无菌粉末注射剂、颗粒剂、片剂,分别占兽药产品批准文号总数的 20.4%、19.8%、6.6%、5.8%、5.5%、3.0%、2.8% 和 2.8%。通过上述统计数据可以看出,粉剂、散剂、预混剂、最终灭菌注射剂、口服溶液剂、消毒剂、非最终灭菌无菌粉末注射剂、颗粒剂、片剂九大类制剂的兽药产品批准文号数量已占中化药类产品批准文号总数量的 93.3%,是目前我国兽药产品中主要生产剂型。

2 主要生产剂型关键生产、检验设备

关键的生产、检验设备在兽药产品的生产、检验活动中至关重要,是企业维持正常生产的基本要素之一,也是兽医行政主管部门现场检查的重点。所谓的关键设备主要是指兽药企业生产承担关键工序的设备,能对药品质量产生直接影响的设备^[4]。

表 1 生产线名称与对应兽药产品批准文号统计表

Tab 1 Production line name and corresponding veterinary medicine product authorization document number statistical table

种类	生产线名称	涉及兽药产品批准文号数量/个	比例/%
1	粉剂	21395	26.6
2	散剂	15915	19.8
3	预混剂	5337	6.6
4	最终灭菌注射剂	16396	20.4
5	非最终灭菌无菌粉末注射剂	2437	3.0
6	口服溶液剂	4664	5.8
7	消毒剂	4437	5.5
8	颗粒剂	2255	2.8
9	片剂	2238	2.8
10	胶囊剂	30	0.03
11	丸剂	8	0.01
12	酊剂	54	0.07
13	注入剂	120	0.15
14	杀虫剂	953	1.2
15	原料药	509	0.63
16	中药提取	122	0.15
17	搽剂	6	0.01
18	膏剂	71	0.09
19	蚕用药	188	0.23
20	其他	3261	4.1

通过对部分企业的问卷调查及申请兽药产品批准文号资料的整理分析,参照《兽药生产质量管理规范》^[3]、《中国兽药典》2015 年版^[5]等技术标准,按照每类生产剂型的关键工序和检验方法,本文选取汇总了包括粉剂、散剂、预混剂等主要生产剂型的关键生产、检验设备,如表 2 所示。

以上涉及的生产剂型,每一类对应的产品具体名称不同,比如符合粉剂生产线要求的品种达 200 多种,符合最终灭菌注射剂生产线要求的品种达

300 多种,符合散剂生产线要求的品种达 400 多种。这些品种获得兽药产品批准文号的数量也不同,通过筛选对比发现(表 3),全国粉剂生产线中氟苯尼考粉获得的兽药产品批准文号数量最多,占全国获批的兽药产品批准文号总数的 2.6%;最终灭菌注射剂生产线中氟苯尼考注射液产品批准文号数量最多,占全国获批的兽药产品批准文号总数的

1.5% 等。由于粉剂、散剂、预混剂生产工艺相似,且氟苯尼考粉为全国获批的兽药产品批准文号最多的产品,本文分别就粉剂、最终灭菌注射剂、中药提取生产线涉及的主要生产、检验设备进行深入研究,以期供各地方兽医行政主管部门执行现场核查抽样与监督检查时参考。

表 2 生产剂型与所对应的关键生产、检验设备表

Tab 2 List of production dosage forms and corresponding Key production and inspection equipment

种类	生产线名称	关键生产设备	关键检验设备
1	粉剂	热风循环烘箱、高效旋振筛、万能粉碎机、电子秤、混合机、包装机	电子天平、酸度计、高效液相色谱仪、紫外可见分光光度计、真空干燥箱、培养箱、效价测定仪、水分测定仪
2	散剂	热风循环烘箱、高效旋振筛、万能粉碎机、电子秤、混合机、包装机	电子天平、数显式电热恒温干燥箱、生物显微镜、三用紫外仪
3	预混剂	热风循环烘箱、高效旋振筛、万能粉碎机、电子秤、混合机、包装机	电子天平、高效液相色谱仪、紫外可见分光光度计、真空干燥箱、培养箱、效价测定仪
4	最终灭菌小容量注射剂	电子天平、配液罐、理瓶机、洗瓶机、隧道式热风循环灭菌烘箱、安瓿拉丝灌装封机、灭菌柜、灯检仪、制水设备	电子天平、电热鼓风干燥箱、高效液相色谱仪、酸度计、自动永停滴定仪、数字熔点测定仪、培养箱、集菌仪、水分测定仪、可见异物测定仪、不溶性微粒检测仪
4	最终灭菌大容量注射剂	电子天平、配液罐、理瓶机、洗瓶机、隧道式热风循环灭菌烘箱、胶塞清洗机、胶塞烘箱、电热恒温干燥箱、灌装机、翻塞机、高效轧盖机、灭菌器、灯检仪、制水设备	电子天平、电热鼓风干燥箱、高效液相色谱仪、酸度计、自动永停滴定仪、数字熔点测定仪、培养箱、集菌仪、水分测定仪、可见异物测定仪、不溶性微粒检测仪
5	非最终灭菌无菌粉末注射剂	电子天平、理瓶机、洗瓶机、隧道式烘箱、多功能全自动胶塞清洗、烘干、灭菌机、电热恒温干燥箱、螺杆分装机、翻塞机、锁盖机、制水设备	电子天平、电热鼓风干燥箱、高效液相色谱仪、酸度计、自动永停滴定仪、数字熔点测定仪、培养箱、集菌仪、水分测定仪、可见异物测定仪、不溶性微粒检测仪
6	口服溶液剂	配液罐、过滤器、液体定量灌装机、灭菌柜、检漏灯检台、制水设备	电子天平、电热鼓风干燥箱、高效液相色谱仪、酸度计、培养箱、水分测定仪
7	消毒剂(液体) 消毒剂(固体)	电子秤、配制罐、灌装机、旋盖机、电磁感应封口机 电子秤、混合机、包装机	电子天平、滴定仪、酸度计 电子天平、滴定仪、干燥箱
8	颗粒剂	粉碎机、高效旋振筛、电子秤、槽型混合机、摇摆式颗粒机、高效沸腾干燥机、分装机、制水设备	电子天平、电热鼓风干燥箱、高效液相色谱仪、紫外可见分光光度计、溶出度仪
9	片剂	粉碎机、高效旋振筛、电子秤、槽型混合机、摇摆式颗粒机、高效沸腾干燥机、旋转式压片机、单头数片机、制水设备	电子天平、电热鼓风干燥箱、高效液相色谱仪、紫外可见分光光度计、红外光谱仪、溶出度仪、崩解仪

表 3 单个获批的兽药产品排名

Tab 3 Ranking of single approved veterinary drug products

编号	兽药产品名称	涉及兽药产品批准文号数量	占百分比/%
1	氟苯尼考粉	2100	2.6
2	氟苯尼考注射液	1196	1.5
3	扶正解毒散	701	0.8
4	聚维酮碘溶液	1425	1.8
5	替米考星预混剂	1060	1.3
6	板青颗粒	468	0.6
7	氟苯尼考溶液	392	0.5
8	阿苯达唑片	282	0.4

2.1 粉剂关键设备 为更好地了解生产企业对生产剂型与生产设备的需求,对部分企业进行了问卷调查,其中有 71% 的生产企业认为粉剂、预混剂、散剂是目前影响我国兽药生产的主要生产剂型。粉剂生产关键工序包括粉碎、称量、混合、分装、包装,这些关键工序涉及到的生产设备如粉碎机、干燥机、混合机、计量分装机、包装机直接影响到兽药产品质量。以混合设备为例,36% 的受访企业选用 V 型混合机;14% 的受访企业选用三维运动混合机;少数企业选用方锥混合机、自动化双运动混合机等。通过对混合机性能的比较,三维运动混合机由于混合罐体具有多方向的运动,使罐体内的物料交叉混合点多,混合效果好,且时间短,效率高,混合精度高达 97% 以上;罐体内壁经过精细抛光,无死角,不会造成物料污染,出料方便,易清洗,操作简单。但国内三维运动混合机制造在精度、速度、轴加工和智能化功能等方面,相对世界先进水平有明显差距,直接导致国内企业三维混合机产品较少。相反 V 型混合机虽比三维运动混合机装填系数^[6]小,但结构较合理,操作简单,进出料方便,适合物料流动性良好、物性差异小的粉粒体的混合。近年来 V 型混合机发展速度迅猛,广泛应用于制药工业生产中。

粉碎工序是粉剂制药工艺中比较重要的环节,药物经过粉碎后配料可以很好保证所需产品的均

匀性,大大降低了制药的生产成本,同时避免浪费和环境污染。粉碎机种类很多,如 SF 系列的万能粉碎机、吸尘式粉碎机、风选式粉碎机、锤片式粉碎机等。万能粉碎机结构简单、产量高、易清洗,是目前企业选用较多的粉碎设备。

新版《兽药生产质量管理规范》^[2] 要求,粉剂生产线从投料到分装应采用密闭式生产工艺,尽可能实现生产过程自动化控制。尤其粉剂生产线最终混合设备容积不应小于 1 立方米。原辅料做预处理(如干燥、粉碎、逐级混合等)的设备设施应与自动化控制、密闭式生产系统进行全密闭无缝连接。

高效液相色谱仪、紫外分光光度仪是粉剂产品如氟苯尼考粉、盐酸多西环素可溶性粉、阿莫西林可溶性粉等检验时涉及的检验设备。兽药质量标准中含量测定、鉴别、有关物质等关键检验项目要求必须使用的检验设备。其中高效液相色谱仪主要用于分析高沸点不易挥发的、受热不稳定的和分子量大的有机化合物,具有高分辨率、高灵敏度、检测效率高、色谱柱可多次利用,流出组分易于收集的优点,广泛应用于药品检测研究中。目前常用的高效液相色谱仪包括 WATERS、安捷伦、岛津、大连依利特等。散剂产品主要由中草药制成,如扶正解毒散,成品检验主要检测中草药的成分是否与产品配方一致,利用生物显微镜可以看到相关的组织结构,是中药散剂检验必须具备的检验设备。

2.2 注射剂关键设备 另外,由于具备注射剂生产线的企业比较多,高达 37.7%,且注射剂生产过程复杂,对于生产环境和生产、检验设备要求高,也是本次研究的重点。以最终灭菌大容量注射剂为例,因其给药剂量大,尤其要求产品有更好的安全性。生产的关键工序有洁净区内的洗瓶、配制、灌装、灭菌环节,涉及的超声波洗瓶机、理瓶机、灌装机、翻塞机、高效压盖机、灭菌柜、工艺制水设备都是生产中的关键设备。其中灌装工序是生产的重要环节,要严格控制生产区的洁净度,防止细菌粉尘的污染,通常采用可在线清洗(CIP)和原位消毒

(SIP)的灌装一体机完成。灌装机种类繁多,按分装容器输送形式分为旋转型灌装机、直线型灌装机和自动化灌装机^[7]。旋转型灌装机属于机械传动,自动化程度高,可连续生产,占地少,生产能力大,效率高,但结构复杂,制造工艺繁琐。直线型灌装机结构相对简单,生产能力虽不如旋转型灌装机,且占地面积较大,但其调整简易,对灌装容器的适应性好、兼容性强,广泛应用于兽药生产中。自动化灌装机如微电脑控制定量液体灌装机、全自动灌装机等,其灌装量调整方便,灌装速度快、精度高,采用不锈钢及抗腐蚀材质制造,易损件少,便于清洗维修,且配有自动供料装置及物料回收接口,可最大程度减少浪费。对于灭菌工序主要采用湿热灭菌工艺,灭菌设备主要分为双扉式灭菌柜、快速冷却式灭菌柜、水浴式灭菌柜、回转水浴式灭菌柜、纯蒸汽灭菌柜、检漏灭菌柜等^[8]。最终灭菌大容量注射剂由于规格体积非常大,所需灭菌柜内容量大,其热分布和热穿透的衡量指标十分重要。快速冷却式灭菌柜主要通过附加喷淋装置对灭菌后产品进行快速冷却,减少药物成分分解、缩短灭菌周期且避免爆冷出现;而且设备设置有预真空装置,可将灭菌柜内空气彻底排空,利于柜内温度均匀分布。水浴式灭菌柜温度调控范围宽、温度均匀性好。这两种灭菌柜广泛应用于最终灭菌大容量注射剂的灭菌操作。工艺用水在制药生产过程中广泛应用,直接影响产品质量。其中注射用水系统分为注射用水的制备、贮存、消毒及灭菌三部分^[9],制备注射用水的蒸馏水机有热压式蒸馏水机和多效蒸馏水机^[10],多效蒸馏水机产水量大,性能稳定,能耗少,维修成本低,广泛应用于国内制药行业。注射用水的贮罐分为立式和卧式两种,应配置疏水性过滤器,减少微生物与粒子污染。立式贮罐具有成本较低,贮罐容积利用率高等优点,实际使用中通常被采用。此外,利用纯蒸汽发生器制备纯蒸汽可以对整个注射用水系统进行消毒及灭菌,保证注射用水质量符合兽药典标准。在最终灭菌大容量注射剂检测中无菌检验是最重要的检验项目。其

中,36℃与25℃的培养箱和集菌仪是检验的关键设备。检验中常用的智能集菌仪,主要用于检验供试品是否含菌,与配套集菌培养器使用。其中一体化不锈钢机身设计可以完全满足无菌检验所需要的较高洁净度的仪器要求。还有高效液相色谱仪、水分测定仪、可见异物测定仪也都是必不可少的检验设备。

2.3 中药提取关键设备 中兽药制剂是我国兽药传统产品,普遍应用于动物疫病防治中。很多兽药生产企业设置了中药提取车间。对于中兽药类制剂,兽药生产企业需具备相应的中药提取设备,如多功能提取罐、浓缩罐、储液罐、乙醇配制罐、沉淀罐、过滤装置、干燥箱等^[11]。其中多功能提取罐是中药煎煮设备中最常用的提取设备,它工艺适应性强,可进行常压、常温提取,加压、高温提取或减压低温提取;无论水提、醇提、蒸制、回收药渣中溶剂等均能适用,操作方便,安全可靠,提取时间短,生产效率高。根据不同的提取工艺,还有热回流提取浓缩罐、渗漉罐、超临界萃取设备等^[12]。新版《兽药生产质量管理规范》^[2]要求,中药提取单体罐容积不得小于3立方米,其他贮罐应与其匹配,需具备相应的冷藏设施。浓缩环节也是中兽药制剂的重要工序,常用的浓缩方法有常压蒸发浓缩、减压蒸发浓缩、离心浓缩、薄膜蒸发浓缩、冷冻浓缩等^[13]。浓缩工艺直接影响药品的安全性、有效性,所以浓缩设备的选择极为重要。双效浓缩器、球形浓缩器、真空减压浓缩罐都是常用的浓缩设备。其中双效浓缩器操作方便,浓缩时间短,热损失少,相较单效浓缩器总能耗量可降低40%,能有效降低对热敏性物料有效成分的破坏。

3 结 语

兽药生产、检验的关键设备对于整个兽药生产过程及产品质量的影响是非常突出和重要的。所以,兽药生产企业在选择生产、检验设备尤其是关键设备时一定要首先考虑是否符合生产工艺的要求。若仪器设备的功能远高于工艺要求,则导致企业成本增加,造成不必要的浪费;反之则可能产品

质量达不到要求,造成质量隐患。其次要考虑生产与检验设备配套的仪器仪表等是否符合生产工艺的控制要求,因为对整个生产过程中仪表的监控可减少仪器的损坏和故障,同时辅助完成对药品质量的控制。此外,还要考虑设备运行是否稳定,材质是否易于清洗和消毒、灭菌。在实际生产过程中经常遇到设备故障或损害的情况,因此设备的稳定性是保证药品质量的重要因素之一。

设备的清洗和消毒、灭菌是生产过程中的必要步骤。所以,所选择的设备一定要便于清洗,尤其是在更换产品生产时,应对所有涉及的设备、管道、容器等进行彻底的清洗和消毒、灭菌,以消除残留的药物等带来的交叉污染。如果设备选择不当会造成兽药发生交叉污染,与兽药发生化学反应的化学污染以及设备功能不完善,在使用过程中达不到生产工艺要求影响到产品质量下降等。企业应依据自身设定的生产能力选择合适的设备,设备的机械功能和仪表控制应符合所使用生产工序及兽药 GMP 规定的要求,确保不与药品发生化学反应,最好选用设计新颖,制造精良,易于安装、清洗、消毒、灭菌的设备。

在实际工作中也了解到,辖区内兽医行政管理部门在履行日常兽药 GMP 监督检查中经常遇到涉及生产、检验设备与生产工艺要求不相符的情况:有些企业没有经过验证擅自变更关键生产设备;有些企业为扩大产能随意增加生产设备未备案;有些企业并不具备某些特殊产品的生产、检验设备等。因此,为履行好辖区内监督管理职能,兽药行政管理部门的检查人员熟知企业与其生产工艺相适应的设备^[14]是提升兽医行政管理部门现场检查的核心要素之一,也是保证兽药产品安全、有效、质量可控的重要手段。

参考文献:

[1] 中华人民共和国农业部. 农业部令第 4 号 兽药产品批准文号管理办法[Z]. 2015.
Ministry of Agriculture and Rural Affairs of the People's Republic

of China. Decree No. 4 of the Ministry of Agriculture. Measures for the Administration of Veterinary Drug Number Approval [Z]. 2015.

- [2] 中华人民共和国农业农村部. 农业农村部令第 3 号 兽药生产质量管理规范[Z]. 2020.
Ministry of Agriculture and Rural Affairs of the People's Republic of China. Decree No. 3 of the Ministry of Agriculture. Good Manufacturing Practice for Animal Drugs[Z]. 2020.
- [3] 农业农村部文件农办医[2016]20 号[Z].
Document of the Ministry of Agriculture and Rural Affairs Nongbanyi [2016] No. 20[Z].
- [4] 徐卫国. 新版 GMP 中关键词汇解读和思考[J]. 机电信息, 2014, 5: 13 - 16.
Xu W G. Interpretation and thinking of key words in new GMP [J]. Electromechanical Information, 2014, 5: 13 - 16.
- [5] 中华人民共和国药典委员会. 中华人民共和国药典 2015 年版[S].
Commission of Chinese Veterinary Pharmacopoeia. Veterinary Pharmacopoeia of the People's Republic of China, 2015 Edition [S].
- [6] 平东涛. XPD 型三维运动混合机运动原理及性能[J]. 轻金属, 2005, 1: 49 - 52.
Ping D T. Motion principle and performance of XPD 3D motion mixer[J]. Light Metals, 2005, 1: 49 - 52.
- [7] 李聪, 常颖. 液体灌装技术发展现状[D]. 2018 中国自动化大会(CAC2018)论文集: 429 - 432.
Li C, Chang Y. Development status of liquid filling technology [J]. Proceedings of China Automation Conference (CAC2018): 429 - 432
- [8] 郭维图. 注射剂除菌、灭菌工艺及设备选择[J]. 机电信息, 2009, 26: 3 - 10.
Guo W T. Selection of sterilization process and equipment for injection[J]. Electromechanical Information, 2009, 26: 3 - 10.
- [9] 何听. 注射用水系统设备的选型及输送方式[J]. 机电信息, 2012, 11: 31 - 38, 44.
He T. Equipment selection and delivery mode of water for injection system [J]. Electromechanical Information, 2012, 11: 31 - 38, 44.
- [10] 王立江. 制药用水质量标准及制备系统技术探讨[J]. 中国医药工业杂志, 2018, 49(4): 1230 - 1238.
WANG L J. Discussion on quality standard for pharmaceutical water and preparation in the system technology [J]. Chinese

- Journal of Pharmaceutical Industry, 2018, 49(4): 1230 - 1238.
- [11] 农业农村部文件农办医[2013]26号[Z].
Document of the Ministry of Agriculture and Rural Affairs Nongbany[2013] No.26[Z].
- [12] 杨晓晨, 卢鹏伟. 中药动态提取设备应用现状及其特点分析[J]. 机电信息, 2016, 17: 30 - 35.
Yang X C, Lu W P. Application status and characteristics of dynamic extraction equipment of traditional Chinese medicine [J]. Electromechanical Information, 2016, 17: 30 - 35.
- [13] 李舒艺, 伍振锋, 岳鹏飞, 等. 中药提取液浓缩工艺和设备现状及问题分析[J]. 世界科学技术 - 中医药现代化, 2016, 18(10): 1783 - 1787.
- Li S Y, Wu Z F, Yue P F, *et al.* Current situation and problem analysis of concentration process and equipment of traditional Chinese medicine extra [J]. World Science and Technology Modernization of Traditional Chinese Medicine, 2016, 18(10): 1783 - 1787.
- [14] 王双乐. 从药品生产质量控制看选择制药设备的重要性[J]. 上海医药, 2011, 32(12): 621 - 623.
Wang S L. The importance of selecting pharmaceutical equipment from the perspective of drug production quality control [J]. Shanghai Pharmaceutical, 2011, 32(12): 621 - 623.

(编辑:李文平)