

化学原料药车间设计及发展趋势探讨

崔立燕 白秋月 简军岐

中国电子系统工程第二建设有限公司

摘要: 原料药作为医药产业链的基础环节,其生产模式正加速向高效、绿色、智能化转型。目前,多功能车间已成为化学原料药的主流发展趋势,通过模块化设备组合,能够满足小批量、多品种的柔性生产需求,但需严格管控共线风险。在布局设计上,应根据工艺流程及特点,对建筑厂房和平面布置进行合理化布局。同时,连续流技术、生物合成技术及原料药-制剂一体化产业结构,将为原料药行业的发展注入新的活力。

关键词: 多功能车间;模块化;布局设计;连续流技术;生物合成

原料药是药品的基础原料,处于医药产业链的上游,是保障下游制剂生产、满足临床用药需求的基础,也是影响药品质量、制约产能的关键环节。根据产品特性和市场定位,原料药可分为大宗原料药(涵盖抗感染类、维生素类、解热镇痛类、激素类)、特色原料药(对应仿制药,如他汀类、普利类、沙坦类、肝素类)和专利原料药(创新药)。我国作为主要的原料药生产与出口国,传统上以大宗原料药为主,但近年来随着行业及市场需求的变化,特色原料药和专利原料药也迎来了迅速的发展。

目前,化学原料药多采用间歇批次化生产,操作工序繁多,反应过程复杂,反应条件严苛,部分反应需要在高温、高压的条件下进行;此外,生产过程中使用大量有机溶媒(如甲醇、二氯甲烷等),后续分离纯化等工序会产生成分复杂、排放量高、处理困难的“三废”问题。鉴于原料药行业固有的高危

性和高污染性,国家“十四五”医药工业发展规划等相关政策明确要求原料药企业向本质安全化、绿色化及智能化的方向转型。

本文聚焦于化学原料药车间的整体规划与合理布局,解析其设计关键点;同时结合行业现状及政策导向,对未来的发展趋势进行探讨。

1 原料药车间整体设计

1.1 多功能车间设计理念

随着原料药品种增多、需求批量减少及订单不断变化等市场环境的改变,原料药企业为适应订单定制产品的需求,以及实现一个车间能够同时或分批生产多个产品的目标,大多在车间设计之初便已考虑建设多功能车间。多功能车间可以满足小批量、多品种的生产要求,其特点是可以方便地变换生产品种,切换时间短,切换费用低,可同时或分阶段生产多个品种的原料药。

为适应生产要求,设备必须具备多功能性,单元操作需灵活多变以适应不同工艺,同时设备组合方式也应多样化。此外,设备还需要满足易清洗、材质兼容性广、通用性和互换性好、密闭性良好等条件^[1]。

需要注意的是,在多功能车间的产线规划设计过程中,对于高活性物质的处理必须予以特别关注。高活性、高毒性、高致敏性药品之间,或它们与普通原料药之间,以及普通原料药不同品种之间均应做好共线风险评估。

根据药物的职业接触限值 OEL 判定相应的 OEB 等级,一般 $OEB \geq 4$ 级应专线生产,其中对青霉素类等高致敏性药品必须采用专用或独立的厂房、生产设施和设备。但 OEB5 等级并不意味着“法律上必须专线”,理论上,只要通过 HBEL(基于健康的暴露限度)或 PDE(每日允许暴露量)的计算,并结合交叉污染风险评估,证明其安全性,即可与其他产品共线生产。但在实际生产中,由于这类产品清洁与暴露限度过低,验证难度过高,多数企业仍然选择专线生产或“专区+专用隔离器”的低成本合规路径。

《药品共线生产质量风险管理指南》中以抗肿瘤药物为例给出了相应的共线风险评估策略,应首先根据 HBEL 值进行评估,其次在无法获取具体数值的情况下,可以考虑采用药品的职业接触限值(OEL),同时指出 OEL 和 HBEL 数值之间并非简单的 10 倍关系,

作者简介:崔立燕为中国电子系统工程第二建设有限公司企业技术中心研发经理;白秋月 and 简军岐均为中国电子系统工程第二建设有限公司企业技术中心研发主管。

因此不鼓励在没有生物利用度评估的情况下从 PDE 推导出 OEL。

1.2 单元模块化设计

对于小批量、高附加值、自控要求高的项目，往往不具备完备的公用工程配套系统，或即使配有公用工程也难以保证供应的稳定性和可靠性，对于此类项目，模块化设计是最佳的选择。

将原料药生产工艺划分为几个主要单元操作：如加料、反应、蒸馏、萃取、结晶、过滤、干燥等，利用可互换的模块构建设备单元，如加料模块、温控模块、真空模块等，根据不同的工艺需求进行模块的排列组合。企业可根据市场需求对产线进行动态调整，再根据产线特点将各设备模块进行柔性连接或拼合，实现快速集成。

2 原料药车间的合理布局

车间总体布置应确保功能分区清晰明确、人物流通道合理。在满足工艺需求、消防、安全标准的前提下，整体布局应美观且整齐，并全面考虑安装、操作及检修维护等功能性需求。

2.1 厂房建筑布局

由于原料药生产过程中常使用大量易燃易爆的有机溶剂，其厂房建筑的火灾危险性类别多被划分为甲类。因此，办公室、休息室、外操室、巡检室、化验室等不得设置在车间内；根据《建筑设计防火规范》（GB50016-2018）的强制性规定，甲类厂房不允许建设高层厂房（建筑高度大于 24 m 的非单层厂房），因此原料药车间的总高度不能超过 24 m^[2]。

常见的原料药车间外形包括长条形、L 形、U 形，一般建议采用长条形布置^[3]。长条形布置结构简单，有利于人员安全疏散和厂房泄爆。车间可一端设为丙类生产区，另一端设为甲类生产区；或中间布置为丙类区，两端为甲类区。L 形布置中，短边可作为丙类生产区，长边则用于甲类生产区，室外设备

可布置在 L 形车间内凹区域。U 形布置模式下，U 形车间的两翼分别为甲类生产区和精烘包区，中间的连接部分则为丙类公用工程区和辅助区。

2.2 车间整体布局规划

根据原料药的生产特点及生产规模，设备布置通常采用水平流和垂直流两种方式，如图 1 所示。

垂直流布局通常适用于大型反应釜的规模化生产，充分利用重力作用实现物料在楼层间的垂直输送。进料、反应、离心、干燥等工序可分设在不同楼层，不仅能避免差错、混淆和交叉污染，降低劳动强度，节约能源消耗，还有利于进行有效的防火分区隔离。水平流布局则适用于规模较小的反应釜，防火分区采用水平分隔，合成、溶解脱色、精烘包等单元设置在同一楼层，同层转料通过氮压或泵送方式，因每个区域单独设置，可以避免差错、混淆和交叉污染。

2.3 工艺平面布局

化学合成原料药涉及化学反应、分离等单元操作，尤其涉及重点监管的危险化工工艺，如硝化、氯化、加氢工艺等。高危工艺装置的上下游配套应实现原料处理、反应工序及精馏精制等全流程自动化。对特殊的危险工艺，尤其需要注意厂房建筑结构、反应物进出料方式、紧急泄放设置等均应按照工艺特点进行设计。例如，加氢工艺中，房间及钢平台设置需考虑不阻碍氢气扩散，氢

化间上部空间应通风良好、顶棚平整，避免死角，防止氢气聚集，反应物通常采用顶部出料方式。对于反应较为剧烈、反应压力较高的情况，应设置两个安全泄放装置等。

在满足工艺设计要求的同时，应对车间布局进行合理化设置，原料药车间常见的布置方式有两种：

- 将不同产线进行分区设置，必要时再将涉及的危险工艺局部隔离，如图 2 所示。上述生产车间的两端分别为不同的产线（甲类区），中间设置为辅助区（丙类区）。采用物理隔离手段，将不同产线进行有效分离，可有效避免不同产品在生产过程中的交叉污染，降低人员误操作的可能性。

- 根据危险工艺进行分区设置，生产不同产品时根据工艺流程进行选择、搭配使用，平面分区示意图如图 3 所示。方式二根据工艺类型进行有效分区，而后分别对应设置氢化、氧化、氯化等设备，能够尽可能地减少关键反应设备（及其安全附属设备、仪表等）数量，降低一般合成区设备的材质要求，从而使整体装置的投资金额明显下降。但显然同一区域同时生产多个产品、设备间的多方案连接，也无疑会提高污染、误操作等风险，对生产管理和清洁验证等也提出了更高要求。

精烘包区域是原料药完成最后精制并转化为合格成品的核心工序区，通

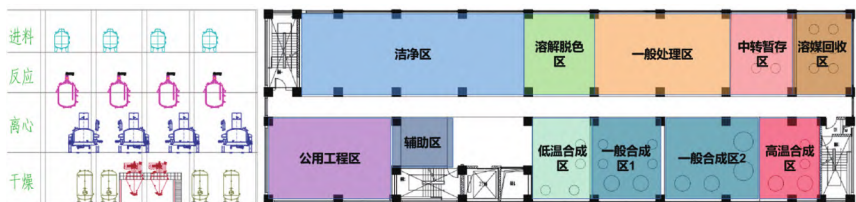


图 1 垂直流（图左）、水平流（图右）布局示意图

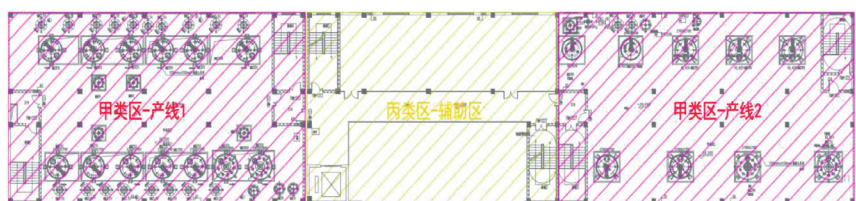


图 2 不同产线合成区布局示意图（方式一）

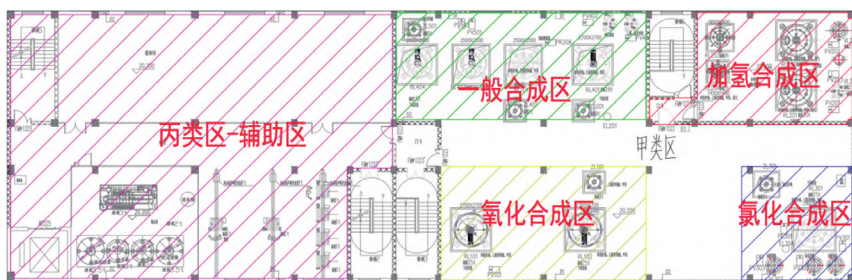


图3 危险工艺分区合成区布局示意图(方式二)

常包括粗品溶解、过滤、结晶、离心/过滤、干燥、粉碎、筛分、内包以及外包等步骤,除粗品溶解、脱色过滤和外包在一般生产区进行外,其余工序均须在受控的洁净区内完成。根据 GMP 规定^[4],“非无菌原料药精制、干燥、粉碎、包装等生产操作的暴露环境应按 D 级洁净区要求设置”,部分原料药(如用于注射剂或有除热源要求的原料药)的精烘包级别可能会提高到 C 级。

无菌原料药的粉碎、过筛、混合及分装的车间布置设计,必须在 B 级背景环境中的 A 级条件下进行。

3 原料药行业发展趋势

3.1 连续流工艺开发

釜式反应作为最常见的生产方式,存在传质传热缓慢,易造成温度与浓度分布不均以及批次间产品质量稳定性差等缺陷。尤其是在处理高温、高压、强放热反应和易燃、易爆、有毒、有害原料或中间体时,传统釜式反应过程面临难以精确控制、安全隐患大等问题。

基于微反应器的连续流微反应技术凭借传质传热效率高、本质安全、过程重复性好、产品质量稳定、连续自动化操作和时空效率高等诸多优势,展现出广阔的应用前景。随着计算流体动力学(CFD)技术的发展,可以通过改变通道的几何构型(如弯曲角度、横截面形状)、引入特殊结构(如挡板、凹槽)或优化入口设计,对微通道反应器进行结构设计与优化,从而强化流体混合效率、改善传热性能。此外,CFD 技术还能有效预测并规避流动死区或局部过

热等不利现象,为制药领域的连续流工艺提供了强大的技术支撑。

合成单元的连续化进程将推动浓缩、分离等后处理单元的连续化发展。这不仅对传统工艺的革新提出了更高的要求,同时也需要相关配套设备进行迭代升级。在绿色、环保及节能的发展趋势下,石化/化工行业的节能分离技术(如多效精馏、热泵精馏)及设备(如转盘萃取塔、超重力反应器)有望在医药行业得到广泛应用。

3.2 生物合成法替代

随着有机合成成本的不断上升以及对绿色生产工艺需求的增加,国内外越来越多的企业开始采用生物发酵法进行医药中间体合成,尤其是在激素类、抗生素以及维生素类药物领域。以维生素 D3 衍生物骨化三醇(1,25-二羟基维生素 D3)的化学合成为例,化学合成法面临诸多挑战:首先,合成步骤繁多(以度骨化醇中间体系为起始原料,需历经至少 7 步反应);其次,每批次生产周期长达 80 h 以上;此外,反应过程中涉及至少六种有机溶剂(包括二氯甲烷、甲醇、正庚烷、四氢呋喃、甲酸甲酯、丙酮等),且反应收率较低。相比之下,生物合成法采用发酵工艺,其优势在于发酵步骤少、反应时间短、几乎不使用有机溶剂、对环境污染小、操作简单、反应条件温和且转化率高,但同时也存在产能较低的问题。

3.3 原料药+制剂一体化发展

在《推动原料药产业高质量发展实施方案》政策发布、带量采购政策实施以及药企生产成本压力不断加大的背

景下,众多原料药企业开始将战略目光投向下游制剂市场,凭借成本优势抢占市场份额,构建“原料药+制剂”一体化的产业格局。企业通过叠加创新药服务拓展盈利空间,不仅能大幅缩减成本,还能提高附加收益,这一策略已逐渐成为企业应对集采和国际化竞争的核心战略,同时部分企业正逐步向 CMO/CDMO 领域拓展。

4 结论

目前,化学原料药车间的设计发展已深度融合多功能、模块化的柔性理念,以及本质安全、绿色低碳的可持续要求。展望未来,原料药行业仍须紧密追踪连续流制造、生物合成等前沿技术,并积极构建一体化的产业模式,在保障药品供应与质量安全的基础上,稳步推动我国从原料药大国向制药强国的战略目标迈进。

参考文献:

- [1] 陈程. 多功能原料药车间的设计探讨[J]. 医药工程设计, 2012, 33(03): 8-10.
- [2] 倪照鹏, 刘激扬, 张鑫. 建筑设计防火规范 GB50016—2014 (2018 年版) 实施指南[M]. 北京: 中国计划出版社, 2020.
- [3] 毛庭璧, 赵志福, 龚道坤. 化学原料药合成车间工艺设计探讨[J]. 化工与医药工程, 2024, 45(03): 28-34.
- [4] 中华人民共和国卫生部. 药品生产质量管理规范(2010 年修订)[S]. 卫生部令第 79 号. 2011.