

# 附件2：制药工程设计竞赛 《设计任务书》

## 一、设计题目

化学合成原料药 CDMO 多功能生产车间工艺设计

## 二、设计范围

一个化学合成原料药 CDMO 多功能生产车间，不包括车间外配套的仓库、动力中心、三废处理、办公质检等辅助功能。

## 三、设计基础条件

### 1. 产品简介

(1) **产品名称**：磷酸奥司他韦、枸橼酸铁、泊沙康唑及阿维莫泮等。

(2) **类型**：小分子化学合成原料药。

(3) **产品作用与用途**

① 磷酸奥司他韦：一种抗流感病毒药，具有阻止病毒扩散和缩短病程的作用。适用于 1 岁以上儿童及成人的甲型、乙型流感治疗，对发烧、咳嗽、全身酸痛等症状有缓解效果。

② 枸橼酸铁：用于各种原因引起的缺铁性贫血，如慢性失血、营养不良、妊娠、儿童发育期等；治疗慢性肾透析患者的高磷血症。

③ 泊沙康唑：抗真菌感染的药物，对于念珠菌属、荚膜组织胞浆菌、塞多孢子菌、双极菌接合菌、镰刀菌、酵母菌、非白色念珠菌株、新型隐球菌和曲霉菌都有强大的抑制活性。

④ 阿维莫泮：外周  $\mu$  型阿片受体拮抗剂，临床上用于手术以及使用阿片类药物导致的胃肠功能紊乱，特发性便秘以及肠易激综合症等。

(4) **产品特性**

磷酸奥司他韦、枸橼酸铁、泊沙康唑及阿维莫泮等产品或中间体在干燥等过程中有粉尘产生，粉尘可燃，低毒性，OEL 值均大于  $100 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 。

## 2. 设计规模

### (1) 设计规模

序号	产品	年产量 kg/年	年生产批次	成品含量
1	磷酸奥司他韦	2000	20	含量≥99%
2	枸橼酸铁	500	4	含量≥99%
3	泊沙康唑	800	8	含量≥99%
4	阿维莫泮	500	5	含量≥99%

### (2) 内外包装

产品为固体，包装规格为 10kg/桶，内包采用塑料袋，外包采用纸板桶。

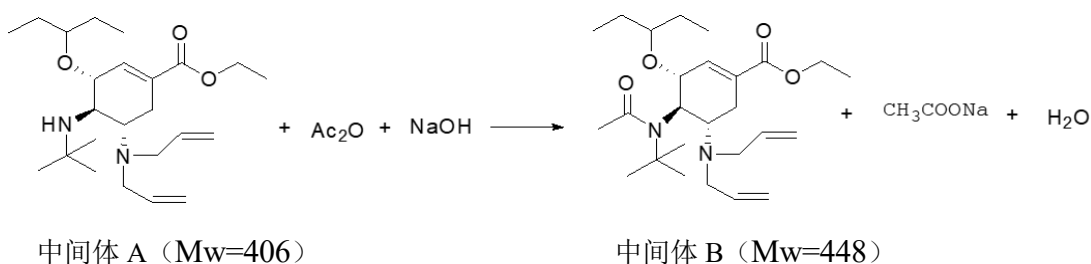
## 3. 生产制度

- (1) 年工作日：300 天，8 小时/班
- (2) 生产班次：四班三运转
- (3) 生产方式：间歇性共线生产，同一时间段只生产 1 个产品

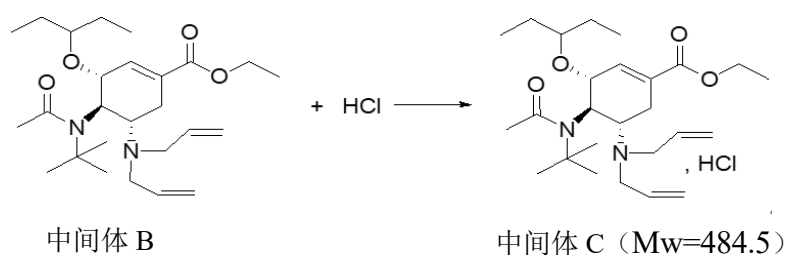
## 4. 磷酸奥司他韦工艺路线

### (1) 合成机理

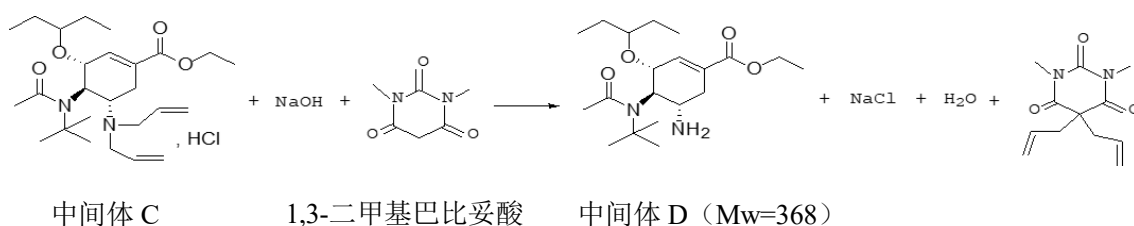
#### Step 1:



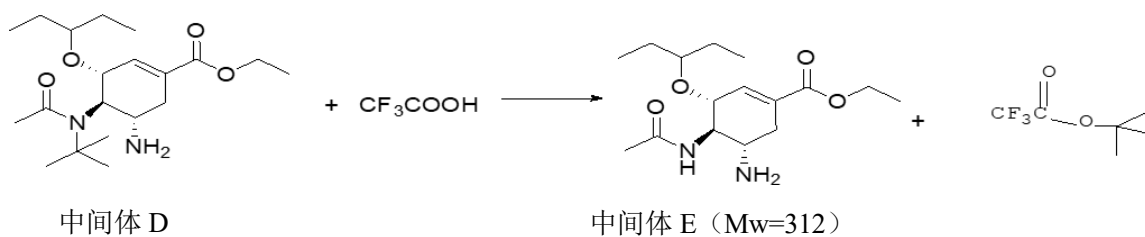
#### Step 2:



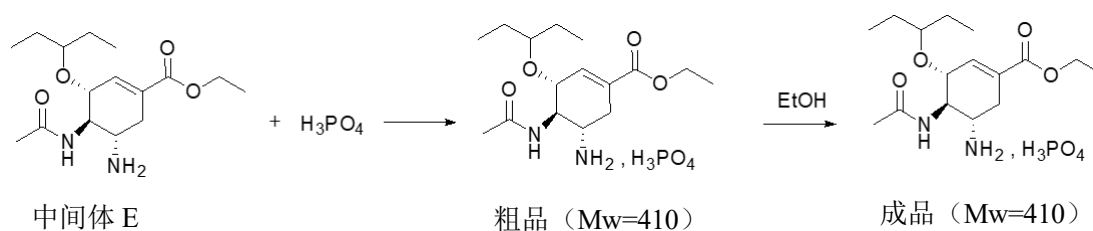
#### Step 3:



#### Step 4:



#### Step 5:



### (2) 工艺过程

#### Step 1:

##### ① 工艺配比

序号	物料名称	单批投料信息
		质量比
1	中间体 A	1.00
2	醋酸酐	0.61
3	醋酸钠	0.07
4	乙酸乙酯	1.83
5	30%氢氧化钠水溶液	2.90
6	23%氯化钠水溶液	0.22
7	无水硫酸钠	0.16

##### ② 操作过程 (总操作时间 24 h)

向反应釜内加入中间体 A、醋酸酐、醋酸钠, 开启搅拌, 升温至  $80\text{ }^\circ\text{C}$ , 保温 12 h。反应完全后, 降温至  $40\text{ }^\circ\text{C}$ , 转移至萃取釜。

向萃取釜中加入乙酸乙酯 (总用量的 73%), 降温至  $10\text{ }^\circ\text{C}$ 。滴加氢氧化钠溶液, 调节 pH 值至 8~9, 搅拌分层。有机层转入接收罐, 水层再次用乙酸乙酯 (总用量的 27%) 萃取。水层合并后去污水处理站处理, 有机层合并后转入洗涤釜。

向有机层中加入氯化钠水溶液洗涤后, 加入无水硫酸钠干燥。过滤后将滤渣外运处理, 滤液转入浓缩釜, 控温  $50\text{ }^\circ\text{C}$  减压浓缩 6 h 得到中间体 B, 收率为 73%。

## Step 2:

### ① 工艺配比

序号	物料名称	单批投料信息
		质量比
1	中间体 B	1.00
2	无水乙醇	1.14
3	30%盐酸乙醇	0.90
4	正庚烷	2.40

### ② 操作过程（总操作时间 21 h）

向浓缩釜内中间体 B 中加入无水乙醇（总用量的 70%），使之溶解；降温至 13~20 °C 滴加盐酸乙醇约 3 h，降温至 0 °C 滴加正庚烷（总用量的 76%）约 6 h。滴加完毕后，降温至 -5 °C 析晶，离心。

将离心母液套用到下一批，将滤饼（含湿量 10%）投入打浆釜内，采用正庚烷（总用量的 24%）、无水乙醇（总用量的 30%）溶解后再次离心。此次的离心母液套用到下一批，滤饼（含湿量 10%）投入双锥干燥机内，控温 50 °C 真空干燥 6 h，得到中间体 C，收率为 75%。

## Step 3:

### ① 工艺配比

序号	物料名称	单批投料信息
		质量比
1	中间体 C	1.00
2	二氯甲烷	4.43
3	10%氢氧化钠水溶液	2.72
4	去离子水	1.94
5	无水硫酸钠	0.52
6	1.3-二甲基巴比妥酸	0.48
7	醋酸钡	0.01
8	三苯基膦	0.026

### ② 操作过程（总操作时间 15 h）

向中和釜中加入二氯甲烷和中间体 C，降温至 10 °C，滴加在配制釜中配制好的氢氧化钠水溶液，滴加时间约 2 h。搅拌萃取，水层去污水处理站处理，有机层转移至洗涤釜，用去离子水洗涤后，再用无水硫酸钠干燥。采用过滤器过滤，滤液送入反应釜，滤渣外运处理。

向装有滤液的反应釜中加入 1.3-二甲基巴比妥酸、三苯基膦和醋酸钡，控温 50 °C 反应 10 h。反应结束即得中间体 D 的二氯甲烷溶液（含中间体 D 13.04%），收率为 54%。

#### Step 4:

##### ① 工艺配比

序号	物料名称	单批投料信息
		质量比
1	中间体D 二氯甲烷溶液	1.00 (含中间体 D 13.04%)
2	三氟乙酸	2.06
3	甲苯	1.80
4	去离子水	1.36
5	二氯甲烷	1.04
6	碳酸钠	0.21
7	无水硫酸钠	0.08

##### ② 操作过程 (总操作时间 18 h)

向反应釜中加入三氟乙酸，控温 10 °C 滴加中间体 D 的二氯甲烷溶液，约 3h 滴完。升温至 60 °C 反应，减压浓缩 5 h 后，加入甲苯 (总用量的 83%) 溶解，加入去离子水，水洗分层，有机层作为危废外运处理，水层转移至萃取釜。

萃取釜中再用甲苯 (总用量的 17%) 萃取分层，有机层作为危废外运处理，水层打回萃取釜，加入二氯甲烷，再用碳酸钠固体调节 pH=8~9，分层萃取。水层去污水处理站处理，有机层转入干燥釜，加入无水硫酸钠干燥。采用过滤器过滤，滤渣外运处理，滤液转入浓缩釜，控温 50 °C 减压浓缩 6 h 得到中间体 E，收率 68%。

#### Step 5:

##### ① 工艺配比

序号	物料名称	单批投料信息
		质量比
1	中间体 E	1.00
2	无水乙醇	64.89
3	磷酸	0.51
4	纯化水	1.33
5	粗品	1.18

##### ② 操作过程 (总操作时间 52 h)

向上步装有中间体 E 浓缩物的反应釜中加入无水乙醇 (总用量的 18.5%)，搅拌溶解。控温 20 °C 条件下滴加磷酸约 6 h，滴加完毕后控温 50 °C 减压浓缩 6 h。加入无水乙醇 (总用量的 16.5%)，缓慢降温至 10 °C 搅拌，离心，离心母液套用到下一批，将滤饼 (含湿量 10%) 投入双锥干燥机，控温 50 °C 真空干燥 12 h，得粗品，收率为 89%。

向溶解釜中加入粗品、无水乙醇 (总用量的 23.5%) 和纯化水，升温至 50 °C 搅

拌溶解。经过精密过滤，将滤液送至洁净区，控温 50 °C 减压浓缩 8 h。加入乙醇（总用量的 41.5%），控温 50 °C 搅拌，缓慢降温至 0 °C。离心，离心母液去往厂区溶剂回收车间处理，将滤饼（含湿量 10%）投入双锥干燥机，控温 50 °C 真空干燥 12 h，即得成品，收率为 94%。

## 5. 其他产品工艺路线

### (1) 枸橼酸铁

#### Step 1（总操作时间 6 h）

向反应釜 A 内加入去离子水 600 kg、六水合三氯化铁 200 kg，搅拌溶解并降温至 20 °C。向另一反应釜 B 中加入 30% 氢氧化钠溶液 600 kg 并冷却至 20 °C 以下后，缓慢加入反应釜 A 内的三氯化铁水溶液中，搅拌反应 2 h，离心。离心废水输送至厂区废水处理站处理，得到氢氧化铁湿品 240 kg。

#### Step 2（总操作时间 56 h）

向反应釜中加入去离子水 800 kg 和氢氧化铁湿品 240 kg，搅拌后，加入无水枸橼酸 200 kg，控制釜温 30 °C 以下搅拌反应 4 h。

反应液经精密过滤器送至洁净区中的结晶釜内，缓慢滴加丙酮 1000 kg，滴加时间 1 h，搅拌析晶。离心，离心母液输送至厂区溶剂回收车间处理，将得到的滤饼 160 kg 转入双锥回转真空干燥机，干燥 48 h，粉碎过筛得到枸橼酸铁。

### (2) 泊沙康唑

#### Step 1（总操作时间 29 h）

向反应釜中加入二甲基亚砜 500 kg，氮气保护下，加入 100 kg 中间体 1（固体），搅拌溶解，控制温度 15~20 °C。在配制釜内配制 30% 氢氧化钠溶液 200 kg，滴加入反应釜，滴加时间 2h。再向反应釜中加入 100 kg 中间体 2（固体），升温至 25~30 °C，搅拌反应 6 h。反应结束后，将反应液缓慢加入已存放有 1000 L 去离子水的反应釜中，在 10~20 °C 保温搅拌 2 h，离心，离心母液按危废外运处理。

将滤饼 200 kg 加入反应釜，并加入无水乙醇 900 kg，减压浓缩。浓缩结束后加入去离子水 300 kg，搅拌降温析晶后离心，母液套用到下一批。滤饼 190 kg 加入双锥回转真空干燥机，45 °C 干燥 12 h，得 160 kg 中间体 3。

### **Step 2**（总操作时间 14 h）:

向反应釜中加入 700 kg 浓盐酸 36%、160 kg 中间体 3（固体），氮气保护条件下搅拌溶解，升温至 60~65 °C，搅拌反应 6 h。反应结束后，降温至 20~30 °C，加入去离子水 300 kg 和二氯甲烷 980 kg，搅拌，静置分层。有机层按危废外运处理，水层转入反应釜中再加入 200 kg 纯化水和 500 kg 二氯甲烷，缓慢滴加 30%氢氧化钠水溶液 350 kg，控制滴加温度 15 °C 以下。再缓慢滴加碳酸钠水溶液 250 kg，调节 pH 至 6~7，搅拌 1 h，静置分层。水层通过管道输送至厂区废水处理站，有机层至反应釜中并加入无水乙醇 800 kg，50 °C 以下减压浓缩 3 h。加入活性炭和无水乙醇混合液 400 kg，通入氮气保护，搅拌下升温至 60 °C。

反应液经精密过滤器送至结晶釜，加入去离子水 100 kg。氮气保护下搅拌升温至 60 °C，再降温至 0 °C 析晶。离心，母液套用到下一批，收集滤饼得粗品 150 kg。

### **Step 3**（总操作时间 15 h）

溶解釜中加入甲醇 800 kg 和粗品 150 kg，氮气保护下，升温至 60 °C 搅拌溶解。液体经过精密过滤器过滤至洁净区的结晶釜中。氮气保护下，将反应液升温至回流，加入纯化水 200 kg，搅拌升温至 60 °C，再降温至 0 °C 析晶。离心，离心母液送往厂区溶剂回收车间处理，将滤饼 130 kg 加入双锥回转真空干燥机中，50 °C 真空干燥 10 h，得成品。

## **(3) 阿维莫泮**

### **Step 1**（总操作时间 40 h）

向反应釜中加入 150 kg 中间体 1#及乙腈 600 kg，降温至 0 °C，滴加 50 kg 三乙胺，滴加时间 2 h。保持搅拌，继续滴加在另一反应釜内配制的 80 kg 中间体 2#与 400 kg 乙腈的溶液，滴加时间 6 h。滴加结束后，升温至 20 °C 反应 10 h。反应完毕，将反应液转至浓缩釜中减压浓缩 6 h，浓缩完毕后加入 800 kg 乙酸乙酯溶解，用 1200 kg 纯化水洗涤分层。将有机相层送入结晶釜，搅拌下滴加入 4 mol/L 盐酸乙酸乙酯溶液 300 kg，降温至 0 °C 结晶。离心，离心母液套用到下一批，将 150 kg 滤饼加入双锥回转真空干燥机，50 °C 干燥 12 h，得中间体 3#（固体）130 kg。

### **Step 2**（总操作时间 27 h）

向反应釜中加入中间体 3#（固体）130 kg、乙醇 1100 kg、纯化水 700 kg，

25 °C搅拌条件下滴加 30%氢氧化钠水溶液 150 kg，调节溶液 pH=12，反应 1 h。反应完毕后，加入乙酸乙酯 300 kg 进行萃取。将有机相加入结晶釜中，滴加浓盐酸 30 kg 调节 pH=6.0，降温至 0 °C进行析晶。离心，离心母液套用到下一批，将滤饼送入双锥回转真空干燥机，50 °C干燥 12 h，得粗品 150 kg。

向反应釜中加入粗品 150 kg，再加入乙醇 600 kg、纯化水 500 kg、30%氢氧化钠水溶液 150 kg，搅拌至完全溶解。液体经过精密过滤器至洁净区结晶釜中，再用浓盐酸 30 kg 调节 pH=6.0，降温至 0 °C结晶。离心，离心母液送往厂区溶剂回收车间处理，将滤饼 120 kg 加入双锥回转真空干燥机中，50 °C干燥 10 h，得成品。

注：① 各产品生产蒸馏浓缩出的溶剂均按通过管道输送至厂区内溶剂回收车间处理考虑，不凝性尾气按溶剂量的 1%考虑。② 为简化计算，设备选型时，混合物的体积等于各液体组分的体积与各固体组分体积的 50%之和。干燥器选型时湿固体料的堆密度按 0.3 kg/L 考虑。

## 6. 设计总体要求

(1) 本设计应对磷酸奥司他韦产品进行完整的工艺设计，其他产品需考虑与磷酸奥司他韦共线生产，不足设备设施填平补齐，并提供共线策略。

(2) 生产车间占地面积不超过 2000 m<sup>2</sup>，建筑面积不超过 6000 m<sup>2</sup>，建筑高度小于 24 m。

(3) 按《精细化工企业工程设计防火标准》要求设置配电间和自控机柜间。

(4) 生产车间设计需要充分考虑如下要求：

① 工艺流程设计、设备选型规格和材质需考虑在满足现有产品生产的前提下尽量提高多功能性，方便后期其他订单产品能在不动火改造情况下正常生产。

② 充分考虑溶剂进料及物料转移的切换便利性及合理性。

③ 公用工程管道种类及流量计算，需要考虑到应对多种工况的可能性。

④ 设备布置应采用重力流设计，特别是固体物料转移，如离心后物料至干燥机，液体物料转移应采用密闭方式输送，如氮气压料或输送泵输送。

⑤ 固体物料投料时需考虑密闭性，根据不同投料量给出相应多种方式。

⑥ 需要考虑到切换生产产品时，设备及管道清洗的方案。产品轮换过程

中的清洗及验证周期可按 3 周时间考虑。

⑦ 生产过程操作及设备配置需要尽量考虑到机械化、自动化的要求，减少车间同时在线人员数量。

(5) 车间平面布置除满足生产设备安装、操作、检修要求外，还应该考虑洁净空调机房、配电室、自控机柜间、门厅、更衣、洁具等车间内配套的辅助功能设施或功能间，房间内设备设施可以不详细布置。

(6) 车间平面布置满足 GMP 要求外，还应注意消防法规的符合性，比如泄爆面积是否符合要求。

(7) 厂区动力中心可提供 0.7 MPa 压缩空气及仪表空气、0.3 MPa 氮气、0.3 MPa 工业蒸汽、去离子水和饮用水、7~12 °C 冷水、5~10 °C 及 -10~-15 °C 乙二醇冷冻水（浓度 50%）、32~37 °C 循环水和 220/380 V 电缆进线，容量能满足本车间需求，其他介质由车间制备。

(8) 采取可行的节能环保措施，减少固体废物、液体废物、废气对环境的不利影响，但需要考虑车间内的废气、废水分源分类收集。废气需要配置相应的预处理措施，处理后送出车间去全厂 RTO 焚烧；废水分类送至厂区污水处理站集中处理。

(9) 本次设计仅考虑工艺对自控的要求，并在 PID 图中表达，不需要对自控系统进行详细设计。工艺自控仪表要求如下：

① 车间控制系统必须采用 DCS，DCS 系统需要具备 Batch 功能模块，实现自动化顺序控制。

② 车间内所有反应釜需具备独立的自动温度控制系统、自动氮气置换、自动调节搅拌转速、自动进料计量联锁系统、满足除重点监管危险工艺以外其他所有基本反应的功能。

③ 车间内所有反应釜需具备温度报警远传联锁、压力报警远传联锁功能、液位或称重报警远传联锁功能。

④ 物料滴加过程需具备自动流量调节功能，并于反应釜内温度形成联锁。

⑤ 真空泵及物料输送泵需要实现远程启停。

⑥ 反应釜物料转移需要实现自动化控制，具备自动吹扫功能。

⑦ 来自罐区的物料进入车间需要考虑到每台釜均能进各种物料的可能性，设置转接站，并需要具备自动识别、自动氮气吹扫、自动计量及联锁切断功能。

- ⑧ 本项目不涉及重点监管危险化工工艺目录中所列举的危险化工工艺
- (10) 应对工艺系统（工艺流程或设备选型或工艺布局）进行方案比选，并提供比选说明。
- (11) 鼓励对磷酸奥司他韦 Step1 进行 HAZOP 分析，并出具 HAZOP 分析报告。
- (12) 鼓励在设计中采用信息化或 AI 等新工具和新技术。

## 7. 法规符合性

本项目设计内容需遵循以下法规：

- (13) 药品生产质量管理规范（2010 年修订版）
- (14) 《建筑设计防火规范》GB50016-2014（2018 年版）
- (15) 《精细化工企业工程设计防火标准》GB51283-2020
- (16) 《医药工业洁净厂房设计标准》GB50457-2019
- (17) 其它必须遵循的国家及行业法规

## 四、工作主要内容及基本要求

### 1. 编制设计说明书

编写《初步设计说明书》，具体内容和深度见附件 2。

### 2. 绘制设计图纸和表格

绘制设计图纸和表格，具体内容深度要求见附件 3。

## 五、知识产权

产品背景资料中拟定的处方和工艺路线部分引用了有关报导和文献，仅供本次竞赛使用，参赛方应严格遵守知识产权保护的有关规定，严禁对外传播并将其提供给第三方作为任何商业用途，违者一切后果自行承担！