在开发药物活性成分时必须遵守密封隔离的有关规定，但在具体实施过程中最终采用隔离器（左侧）还是使用一次性系统（右侧）则取决于具体应用情况

药品开发过程的密封隔离解决方案

医用隔离设备的研发战略——在口服固体制剂（OSD）药物开发中使用高活性的药物有效成分，会不可避免地涉及到安全隔离的问题，然而这一安全保护措施却提出了完全不同于制药生产的要求。研发人员需要注意哪些事情？是否存在实用的解决方案？本文将在实验室和生产车间寻找问题的答案。

文 / Werner Dietzmann

PROCESS-Tip

* 更多信息请登录：pharm.vogel.com.cn
* 反馈编码：201038

在高效口服药物的研发阶段，对制药企业职工的劳动保护和安全生产提出的要求是相同的。但与后续的生产过程相比，这一看似意义不大的保护措施却要求采用完全不同的密封隔离解决方案。本文介绍的两个源于实践的例子可以直观地说明两个过程的不同点，以及对制药设备技术的具体要求。制药生产过程中的实际应用情况多种多样，本文将重点介绍造粒和烘干两道制药工序。

在隔离器中

在药品开发过程中，选择合适的密封隔离解决方案会受到许多因素的影响，其中一个非常重要的因素就是药品生产批量的大小。当生产的药品批量较小时（如一个批次只生产5 kg药品），经验告诉我们：在制药设备中使用隔离器无疑是最佳的选择。事实上，利用隔

图片来源：©luismolinero - stock.adobe.com; Diosna Dierks & Söhne [M] Frank

离器也可以生产更大批量的药品。在隔离器中可以轻松操作、使用尺寸规格较小的泵、搅拌机、混合器、干燥机和研磨机等制药设备。这些设备的大小和重量适中，操作者能够很轻松地完成上下料，以及设备的组装，安全性也能得到很好的保障，即便是戴着手套也毫无问题。尽管在隔离器中都是进行手工操作，但也绝不可能出现药物活性成分四处飞扬的现象。

药物研发过程中使用隔离器的另一个优点是灵活性高，因为在使用隔离器时几乎可以随时中止制药过程或者改变制药生产工艺流程，甚至打开任意的制药设备进行产品测试或者取样检查。这样一来，药品研发人员就可以更好地了解药品的配方了。

量身定制的组合

隔离器和附属设备往往都是根据用户的特殊要求量身定制的，混合器和流化床常常都补充配备了称重、泵和磨机等设备。隔离器中物料的输入 / 输出设备有着多种不同的上下料系统，在这种情况下就需要对“组合配套”的样机进行测试实验。样机可以是木质的隔离器模型，但应尽可能配用原装的制药生产设备，以便从重量上模拟隔离器原材物料的上下料情况，进行隔离器设备的清洗和拆解。

铝箔袋装或瓶装的药物活性成分和辅料的进出通过隔离器正面的 Alfa-Beta 快速传递端口进行。Alfa-Beta 快速传递端口也称之为 RTP 端口，这种传递端口能够实现物料送入到隔离器以及从隔离器中取出药品的整个过程无污染。此外，还可以利用密封袋和对夹双瓣止回阀对接系统从隔离器中取出药品。

利用隔离器实现无菌管理的前提条件是制药设备的型号和合理配置。如今，高端的 Shear 混合器不仅适用于混合搅拌药物原材料和湿法造粒，还会在吸入剂类药物的生产制造中使用。在隔离器中适用的 0.25 ～ 20 L 的混合器可以配用不同容积的混料桶。

驱动装置的安装位置作为重中之重，应始终位于隔离器之外，这样更易于清洁和维护保养。隔离器底部主驱动轴的动力输入孔和隔离器后部变流器孔应具有气密性和水密性。混合器的盖子应为玻璃材质，以便能够直观地观察到内部的混合搅拌过程。

在有密封隔离要求的情况下，单罐造粒系统作为替代解决方案，可以将混合器设计成能够在真空环境中完成干燥药品造粒的单罐设备。这种单罐设备的罐壁为双层结构，具有适合真空操作的专用轴密封。单罐造粒系统的真空

图片来源：Diosna Dierks & Söhne

带有装料和排空产品以及卫生清洁接口的移动式流化床

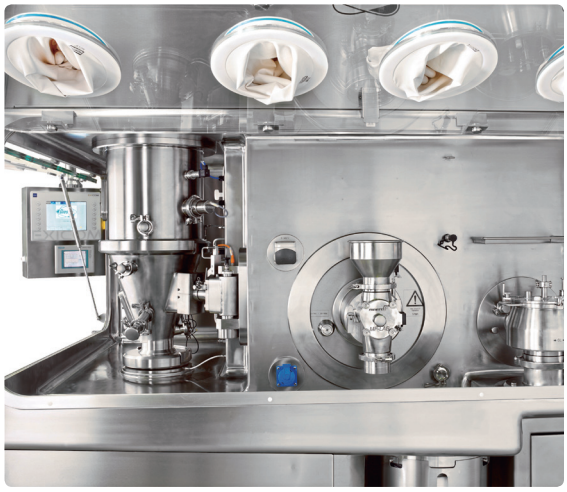
泵和加热 / 制冷设备都集中在单独的“技术装备”位置处。

流化床干燥机以其使用灵活性而著称，在有密封隔离要求的生产环境中，这种干燥设备可以与 100 mL ~ 20 L 的可更换容器配套使用。通过合适的设计，还可以在同一可更换容器中完成其他的制药工艺，如顶喷造粒、切向喷雾造粒以及药丸包衣等。

集多功能于一体

在一个试验样机中，被混合的物料从试验样机的右侧经快速传递端口进入混合器。进入混合器的辅料和药物有效成分采用袋装形式。安装在混合器后壁处的蠕动泵为混合器和液体造粒的流化床提供动力。湿磨机和干磨机布置在混合器和流化床之间，流化床左侧的 L 形区域里放置的是一些流化床辅助设备。物料输送容器和隔离器壳体都可以向一侧旋转和翻转。试验样机的后壁处安装有处理废气的过滤器，可以保证在无污染的状态下更换滤芯。

利用这种配置形式的制药设备可以在最短的时间内以最小的工作量完成造粒过程。因此，这是一种 2 ~ 3 个移动式隔离器，或者混合器、流化床专用隔离器组成的制药设备理想的替代解决方案。相比之下，如果仅使用这种组合的一部分设备时，例如，仅使用流化床进行造粒时，整套设备的卫生清洁工作量完全不会减少。整个清洗过程通过干燥机过滤器壳体内的喷嘴和手持式喷枪进行。



直角结构的制药设备示例

替代解决方案

制药生产过程中并不总是需要使用隔离器，企业常常因隔离器设备高昂的采购费用望而却步，这使得带有塑料密封阀的铝箔袋应用越来越普遍。尽管铝箔袋只是一次性产品，但塑料密封阀可以在一个生产批次中反复使用。铝箔袋和密封阀由专门的支架牢固地固定在制药设备上。塑料半板连接器可与不锈钢半板连接器兼容使用，不锈钢半板连接器安装在混合器、干燥机以及研磨机中，塑料半板连接器则安装在运输容器上。

一次性铝箔袋

当制药设备的生产批量达到 9 kg 时，可以选择铝箔袋和塑料密封阀来输送物料。对于混合器中的湿式造粒以及干燥和流化床中的不同冲洗清理过程，使用铝箔袋和密封阀都能够实现密封隔离要求。因为使用一次性设备的决定性因素是：仅在特定情况下需要在密封隔离的环境中工作。

这种一次性制药设备设计的好处在于：可以将铝箔袋安全可靠地悬挂在混合器的上方，并由上而下与制药设备连接起来。密封阀可以反复使用，直到完成这一批生产任务为止。所有制药设备的排气，尤其是干燥机的排气都

图片来源：Diosna Dierks & Söhne

利用隔离器在混合器、流化干燥机以及湿式和干式研磨机中进行湿式造粒

经主过滤器 Hepa 向外排出。一次性制药设备要在封闭的环境中进行清理，清理时使用的是流化床的 WIP 手动清洁喷嘴。

得益于 SOP 标准化操作程序，加之操作者又经过了技术培训，一次性制药设备的人员操作安全性也得到了保障。在特殊情况下，操作者还可以穿戴个人防护装备操作一次性制药设备，穿戴了个人防护装备的操作者工作起来会比穿戴隔离手套或其他劳保用品的操作者更加轻松。

由于一次性设备中的密封阀尺寸较小，结构设计合理，因此可以轻松地手动开启和关闭。需要说明的是，一次性制药设备不能实现自动化或者使用诸如限位开关等控制装置。一次性制药设备所使用的密封元器件不耐压，也不能在真空环境中使用，只具有一定的防水性能。最后，还要注意卫生清洁问题，即便人工手动清洁时，冲洗后的废水也不允许不加净化处理就随意排放到下水道。这种解决方案显然无法满足在隔离器中使用时的操作安全性、舒适性和灵活性的要求。

本文讲述的两个例子展示的是无菌隔离条件下药品造粒工艺研发中的技术方法。最终采用隔离器隔离起来，还是使用一次性的铝箔袋，取决于制药生产的实际应用情况。