

# 固体制剂高活性车间设计策略

卞强 陈宁

江苏利泰尔药业有限公司

**摘要：**口服固体制剂作为临床应用非常广泛的剂型之一，其传统生产模式存在产尘量大、生产暴露环节众多以及工序复杂等特点。因此，在生产 OEB4-5 级标准的口服固体制剂时，面临的挑战是多方面的。本文从车间建设的角度出发，探讨了针对高毒性或高活性等固体制剂生产所需采取的技术手段与措施。

**关键词：**高活性产品；高毒性产品；OEB4-5；密闭技术；在线 PAT；密闭取样

随着医药工艺技术的持续进步，市场上涌现出越来越多针对特殊疾病的药品，其中部分药品因具有高毒性或高活性特征，在生产过程中可能对生产人员构成健康风险。为了评估这种风险，通常使用职业接触限值（OEL）来衡量生产人员在长期反复接触过程中，所允许达到的不会引发急性或慢性健康危害的水平。以车间为核心，文章将从用户需求规范（URS）、风险评估、设备控制措施、生产工艺流程管理、人员防护等多个维度，全面介绍车间在设计、运营及管理方面的实践与策略。

## 1 高活性车间共线的考量

为什么要实行共线生产？主要是为了合理利用资源、降低生产成本。通过共线生产，企业能够大幅度减少固定资产的投入，加速产品上市时间，从而

有效应对产能规划中的不确定性。此外，共线生产车间还能增强生产的灵活性，提高设备的利用率，如图 1 所示。

首要目标是保护产品，防止交叉污染、药物残留及人为差错的发生。同时，还需注重环境保护与人员职业健康安全，确保生产环境对人员无害，如图 2 所示。

那么，在设计车间时主要需要考虑哪些方面呢？首先，要规划好厂房、生产设施和设备的共用范围。其次，从厂房和设备的设计之初，就要着手防止交叉污染，根据质量风险来评估生产设施，确定设备是否应专用于某些特定产品，包括是仅与特定产品接触的部分专用，还是整个生产厂房专用。同时，要结合产品工艺来规划车间的布局，尽可能减少不同产品、物料、工艺和人员的交叉与共用区域，科学管理物流、产品工艺流程以及人流的走向和时长，以降低多产品同时使用共用区域的风险。此外，还需选择必要的隔离控制措施，并

考虑 EHS（环境、健康与安全）相关的人员洗消措施、废水处理方案和废气处理方案，如图 3 所示。

## 2 高活性车间案例分享

高活性车间的设计流程涵盖以下阶段：概念设计、危害分析、基础设计、方案评估以及详细设计。那么，在高活性车间的设计中，除了通用信息外，还需特别关注哪些需求呢？接下来，通过具体的高活性车间设计案例来分享相关信息：

- 项目产品 A：药学研发已完成，为 600 mg/片的片剂，采用热熔挤出工艺，OEL 值为 5  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ，API 处方占比 25%；灭活工艺为高温加碱破坏。根据市场需求预测，拟设计的产能规模为 2000 万片/年。

- 项目产品 B：目前处于研发前



图 1 共线的流程关系



图 2 高活性车间保护目标

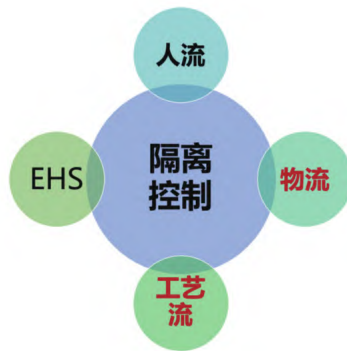


图 3 关键的控制环节

- 车间要求: 新建车间将服务于自有品种和 CDMO 服务, 具有多品种共线需求。本次涉及产品的目标市场为中国, 但新建车间需在 5 年内具备升级到符合中美双报硬件基础的条件。

高活性车间概念设计需明确的关键信息涵盖：确定目标品种 API 的 PDE（或 OEL）值以决定主要防护等级，明确目标市场以符合相应法规要求，依据可能的共线生产及潜在后续产品需求初步确定车间的生产规模，预估目标品种灭活工艺对应的系统方案和规模，以及根据项目预算和进度要求初步确定并确认项目范围。基于上述信息，制定高活性车间的概念设计方案，图 4 为概念设计布局图。

有关高活性车间的危害主要从工艺流、物流和 EHS 专项方面进行分析,如图 5、图 6、图 7 所示。

### 2.3.1 污染控制策略

现阶段性生产，以降低污染风险。这种方式有助于确保生产过程中的物料流动有序，减少污染物的积累和扩散。其次，实施工艺模块化设计。例如，在制粒模块内配置专门的粉碎机和混合机。这种设计可以减少不同生产阶段之间的交叉污染，降低污染物扩散的可能性，从而提高整体生产效率和产品质量。

物流通道（具备清洁功能）和人流通道（兼作记录间），并设置压差梯度。这种设置可以有效防止污染物的扩散，确保生产环境的洁净度和安全性。同时，生产系统采用密闭化设计，选用密闭设备设施。这种设计可以显著降低高活物料暴露的风险，防止污染物进入生产系统，从而确保产品的质量和安全性。最后，直接接触物料或难以清洁的器具实行专

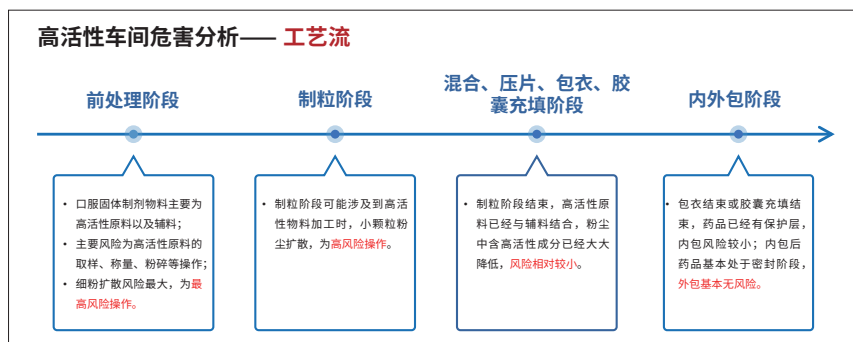


图 5 工艺危害分析

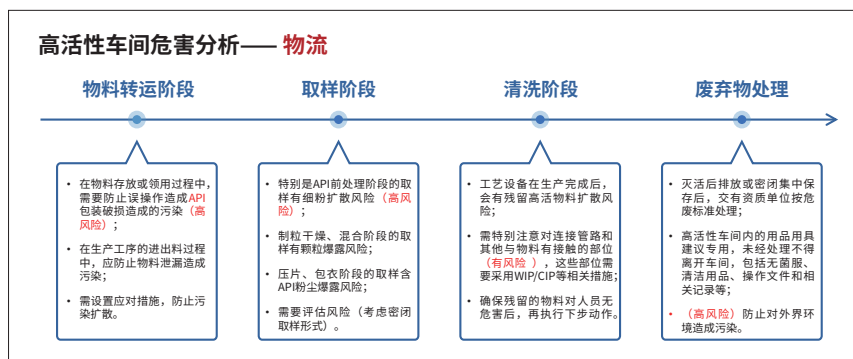


图 6 物料危害分析

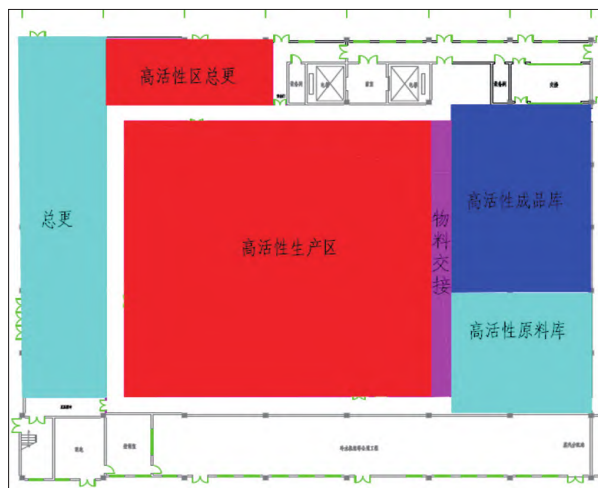


图4 概念设计布局图

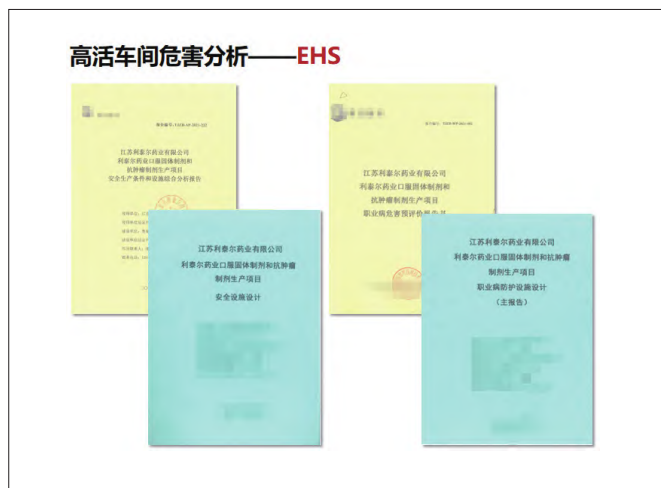


图 7 高活性车间安全设计分析报告

用原则,如采用软隔离、专用取样器、过滤器等。这种原则可以确保生产过程中的器具不会成为污染源,进一步降低污染风险。

### 2.3.2 需完成的关键内容

高活性车间的基础设计平面布局图如图8所示,该图仅供评估参考。在进行高活性车间的基础设计时,需要完成的关键内容包括:首先,业主与设计院需携手合作,共同完成设计方案说明。这一步骤至关重要,它为后续的方案评估工作奠定了坚实的基础,确保了设计方向的准确性和可行性。其次,需要完成工艺平面布局方案的设计。在这一阶段,应重点关注防交叉污染设计,明确缓冲间的设置原则,以确保生产过程中的安全性和洁净度。接下来,制定人流、物流、样品流、废弃物流的方案设计也必不可少。特别是废弃物的流转路径,以及更衣、雾淋、淋浴等防污染措施,需要得到特别的重视,以防止污染物的扩散和交叉污染的发生。

此外,工艺流程中的遏制方案设计同样重要。应着重考虑高风险物料的运转路径和方式,以及设备设施的清洁防污染方案,以确保生产过程的稳定性和产品质量。同时,空调分区方案的设计也是关键一环。需要明确高风险操作区域的空调配置,以确保生产环境的温

湿度和洁净度满足要求。最后,需要完成压差控制方案设计。通过合理的气流流型布局 and 有效的压差控制,可以确保生产环境的洁净度和安全性,防止污染物的扩散和交叉污染的发生。

### 2.3.3 思路说明(供评估参考)

高活性车间的基础设计思路(供评估参考)概述来说是以 OEB4 级要求为基准的,并具备升级至 OEB5 级的能力。根据 PDE (OEL) 值和暴露风险的不同阶段,采取相应的防护隔离措施。前处理阶段(包括粉碎、称量、预混加料)作为最高风险环节,将在隔离器中完成;制粒投料阶段被视为高风险,采用 AB 阀进行控制;而制粒出料、总混、压片、包衣、胶囊填充等物料传输过程,则采用普通蝶阀和真空上料等密闭方式,在相对密闭或负压保护的密闭内进行。内外包装阶段则使用常规设备进行作业。

整个生产流程采用物料单向流和工艺模块化单元设计,分为物料前处理、制粒、成型(压片/包衣/胶囊填充)、内包装、清洗五大功能模块。鉴于高活性车间的产能有限及物料需密闭保存和转运,且不同品种采用阶段性生产方式,因此不设计集中的中间存放站,而是通过公用的清洗存放区,划分为两条相对独立的生产线:一条为热熔挤出+片剂生产线,另一条为预留的湿法/干法制

粒+片剂(硬胶囊)生产线(考虑并线生产),如图9所示。

空调分区方面,高活性区域与普通区域分开设置,有特殊温湿度要求的区域单独设置,分区域生产或使用时间不同的区域分别设置,净化空调与非净化空调分别设置,并采用正压隔离气堵,防止净化区气流污染普通区。

在高活性房间内,采用密闭生产设备及其设施,并实行专用设备制度。设备生产后,经过 WIP/CIP 润湿处理,再送往清洗间。同时,高活性功能间设计有人流气锁和预留的退更雾淋室,以满足未来可能的新品需求。物流气锁则设计有压差报警系统。离开高活性功能间的设施外表面均需进行处理(如套袋、润湿、吸尘等),以防止高活性粉尘带出,污染走廊。

车间办公室位于净化间外围的 CNC 区域,可通过观察窗和监控系统对车间进行管理。通过门禁系统,可以控制特定人员进入车间。高活性 API 原料和成品分别设有专门的库房进行存放,并设置门禁控制。

## 2.4 方案评估

方案评估分为合规性评估和合理性评估。其中,合规性评估由药品监管部门、劳动及职业卫生部门、安监部门、环保部门、消防部门、EHS 专家及设计单位共同参与,评估设计是否符合各相关预评价及法规要求,这是通过验收和现场核查的关键。而合理性评估则由行业专家、第三方咨询机构、公司管理层、生产、质量、研发、预算控制等部门共同参与,评估设计是否满足预期使用目的、是否符合预算及后期经济运行要求。

以咨询公司进行评估的实例为例:一家企业面临一个关于 EHS (环境、健康与安全) 方面的咨询,具体涉及职业

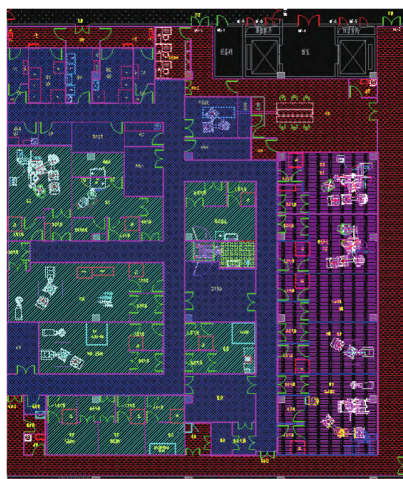


图8 高活性车间基础设计平面布局图方案 (供评估参考)

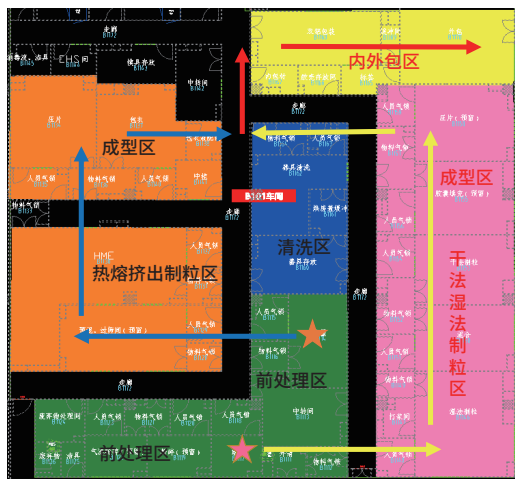


图9 DD 施工图

| 设计评审意见管理表V0.1 |                    |            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |           |                      |                                                      |                                        |         |    |
|---------------|--------------------|------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|----------------------|------------------------------------------------------|----------------------------------------|---------|----|
| 序             | 文件/图纸名称            | 评审人        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 业主（利泰尔）反馈 |                      | 设计院反馈、响应意见                                           |                                        | 业主（利泰尔） |    |
|               |                    | 提出意见时间     | 评审意见                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 评审人/提出人   | 利泰尔反馈意见              | 设计院响应意见/解决方案                                         | 确认解决方式                                 | 是否关闭    | 备注 |
| 13            | 初步设计文件-12.20       | 2020.12.22 | 去外包人员的控制更衣，需要注意                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 咨询公司      | 再咨询                  | 不接受：考虑外包风险及根据咨询检查意见，现设计满足要求                          | 按原设计，外包人员更衣注意点在文件中规定                   | 是       |    |
| 20            | 初步设计文件-12.20       | 2020.12.22 | 二更处预留二套正压防护服                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | /3        | 同意增加                 | 接受：按要求修改                                             | 接受建议，采购正压防护服                           | 是       |    |
| 25            | 初步设计-高活性API库-12.20 | 2020.12.23 | 不建议放在普通库里面，即使是独立出来的一部分，仍然涉及共用空调，运输过程的交叉污染风险；建议在抗冲撞车间附近就近设置，其实不需要很大的地方，因为原料的量其实很少。                                                                                                                                                                                                                                                             | zx        | 同意，已修改原设计            | 接受：已按要求修改                                            | 接受建议，高活API及成品单独设立在一楼                   | 是       |    |
| 26            | 初步设计-废水处理-12.20    | 2020.12.23 | 在图上没有看到，建议在抗冲撞车间附近就近设置，而不是设立在远端的污水站。因为生产的产品已经明确了，应该根据产品设计专用的灭活工艺，而没有必要上通用的芬顿反应。车间里面的所有废水完全界定有活性和非活性的，因此一般都要收集处理，最多区分高浓度和低浓度。                                                                                                                                                                                                                  | zx        | 接受意见，后期深化设计          | 接受：但是污水量相对较大，收集系统以及处理量都会增大，业主需综合评估                   | 根据MSDS及灭活工艺再评估，已确定方案，详细设计方需与废水处理专业公司沟通 | 是       |    |
| 29            | 初步设计-平面布置图-12.20   | 2020.12.23 | 操作间已经分别设立了人员气锁和物料气锁，这种设计现在属于默认的设计思路，但实际上很少有厂家发挥真正的作用，国外最初这种设计思路主要是基于两点：第一，操作人员进入人员气锁的时候会增加一层防护服，出来脱掉，起到对人员更好的保护；第二，QA人员或者管理人员，进入的时候会增加一层防护服，出来脱掉，这样去不同的操作间可以减少交叉污染。在内部设备本身能够有效防止泄露的情况下，实际上大多数厂家会基于防护服成本，操作便捷等因素并不会在人员气锁加穿防护服，因此此处的人员气锁和物料气锁相互独立，更多的是基于一种普遍的设计思路而实际意义不大，所以从这个角度看，前期人员气锁再加穿淋必要性不大，建议把人员气锁明设计工作给，配大观察窗，大部分时间操作人员可以在此写记录或者观察设备运行。 | zx        | 建议有实操性，我们和设计公司考虑后再确定 | 前期已经讨论过，也出过单独的前置方案，最终确定按照双气锁设计，考虑前期上品种毒性，预留淋室及脱衣装置功能 | 接受建议，预留淋室彩色钢板改为观察窗                     |         |    |
| 43            | 初步设计——平面布置图-12.20  | 2020.12.24 | 车间内走廊基本为1.8m和1.6m宽，考虑到安装防撞栏后的可用宽度不大于1.5m，对此需要考虑车间内物料运输的情况来考虑宽度是否足够。                                                                                                                                                                                                                                                                           | hb        | 走廊我们再专题考虑            | 同意业主意见                                               | 经评估可行，不修改                              | 是       |    |
| 46            | 初步设计——平面布置图-12.20  | 2020.12.24 | D级更衣、更衣流程会影响更衣室，进出应该分开，更衣和淋浴不建议在一个房间，洗衣间也不能和更衣淋浴直接的更衣室传递，设施如何考虑？不能对洗衣间产生影响。                                                                                                                                                                                                                                                                   | hb        | 设计公司综合再考虑            | 淋室后更衣，设计没问题                                          | 经评估，暂定采用淋室后更衣流程从传递窗传出（文件规定）            | 是       |    |

图 10 咨询公司评审意见管理表

暴露限度（OEL）。问题概述为：这家企业计划新建一座厂房，用于生产两种口服固体制剂（OSD）产品，其中一种含有高毒性活性药物成分（API）。两种产品的 OEL 已分别确定为 70 μg/m<sup>3</sup> 和 7 μg/m<sup>3</sup>（高毒性药物，属于 OEB4 级）。这家企业希望了解，这两种产品是否可以在同一厂房内共线生产。

答案是肯定的，但这取决于一系列因素。首先，需要进行详尽的交叉污染风险评估，并采取相应的预防措施和后续跟进措施。风险评估应涵盖设备控制功能、不同产品生产的时间隔离、产品转移/保留过程中的清洁验证风险、机械颗粒和浮游菌的扩散及混合风险等方面。风险活动可能包括批生产后的清洁、使用后的工器具转移（以及转移期间可能产生的浮游菌污染）、紧急维护、过程控制中的取样、控制阀中的残留、工艺设备空气处理以及功能控制不足等。所有这些因素都高度依赖于生产工艺、设备配置、厂房布局、暖通系统设计原理以及检测控制失效的能力（包括监控和警报系统）。为了支持风险评估，该企业应利用 SMEPAC 测试（或类似测试）

的结果，如图 10 所示。

此次评估最终由多家专业机构共同完成，包括 3 家具有丰富经验的固体工艺专家团队、4 家设备供应商、2 家外资背景的咨询公司、2 家职业健康与安全评价公司、3 位设计院资深工艺设计师，以及省市二级药品监管部门和 GMP 检查官等。

2.5 详细设计

在详细设计阶段，需要确定防护控制策略和升级 URS（部分），防护控制策略从设备、空间和组织角度进行考虑，设定了一级（设备）防护措施、二级（空间）防护措施以及三级（组织）防护措施。

2.5.1 一级（设备）防护措施

一级（设备）防护措施涵盖了物料转运和生产过程中的多个安全方面，具体采用了硬隔离器配料、软隔离器取样、AB 阀以及连接保护套等多种设施来确保物料转运过程的安全。同时选用了专用设备，如密闭湿法（或干法）制粒机、密闭压片机、密闭包衣机以及带隔离功能的粉碎机等，以保障整个生产过程中的安全性。

一级（设备）保护措施主要包括

以下方面：

- 高活性 API 的密闭称量与投料应在负压隔离器中进行，以防止高活物料扩散。对于普通物料，则应在负压称量罩内进行操作；
- 负压隔离器不仅提供必要的保护，而且在使用后还能进行在线清洁。废水会被排入专用的灭活管道，经过处理后再进行排放。此外，负压隔离器还采用连续袋传递物料和废弃物，并集成了称重和粉碎系统；
- 含有高活性 API 的物料采用带有被动阀的专用 IBC 料桶进行安全转运，确保物料在转运过程中不会泄露。IBC 料桶与工艺设备之间实现密闭对接，进一步增强了安全性；
- 工艺设备采用在线（位）清洁（CIP/WIP）技术，以防止含 API 的粉尘扩散，从而最大限度地保护操作人员免受伤害；
- 密闭干法制粒机通过排风系统建立微负压安全环境，在保护产品的同时，也确保了操作人员、维修人员以及周围环境免受高活性物料的损害。该系统配备了专用除尘器和 BIBO 过滤装置，工艺排风也进行了集中处理；

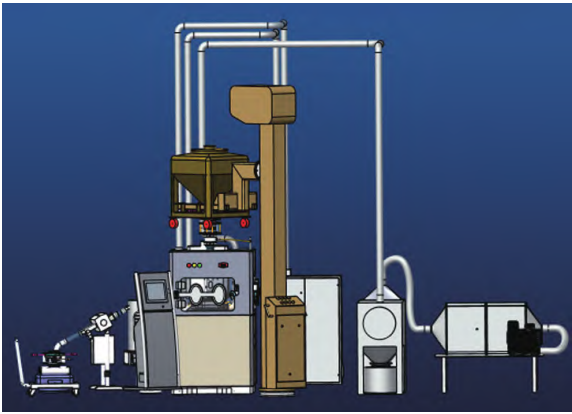


图 11 密闭压片机流程图

• 密闭压片机同样通过排风系统建立微负压安全环境，保护产品以及相关人员和环境的安全。该系统结合了 WIP、专用除尘器和 BIBO 过滤装置，并对工艺排风进行了集中处理，如图 11 所示；

• 密闭包衣机也采用了进排风系统来建立微负压安全环境，从而保护产品以及相关人员和环境免受高活性物料的损害。该系统配备了 WIP、专用除尘器和 BIBO 过滤装置，并对工艺排风进行了集中处理。

2.5.2 二级（空间）防护措施

二级（空间）防护措施的实施是在车间总体布局中，设置不同的工艺模块，各模块内完成相应的操作，以减少交叉风险；对高活性工序采用洁净走道、人物流缓冲及功能间三级压差气流保护设计，确保人员安全并防

止风险扩散；配备 4 套净化空调系统（其中高活区域设 2 套 BIBO 直排系统）以避免交叉污染；在净化车间与外部控制区之间的人流、物流、产品流出口处设置高压气阻，以降低污染空气外传风险；在高活性房间人流缓冲区域兼具操作记录间功能，以减少人员接触高活

性物料风险，功能间内人员在上风向进行操作。

二级（空间）防护措施主要包括以下方面：

• 工艺单元模块化设计：HME 制粒单元的工艺采用模块化设计，包括预混、热熔制粒、整粒、粉碎、混合等工序，均在一个功能间内完成，从而降低了物料转运和操作过程中的污染风险；

• 工艺缓冲间设计：为进一步优化生产流程，减少交叉污染，特别设计了工艺缓冲间，如图 12 所示；

• 空调系统分区：本案例共配置了 5 套空调系统，其中包括 4 套净化空调系统和 1 套普通 CNC 空调系统。具体分配如下：高活性工艺区配备了 2 套全排风净化空调系统，以确保高活性物料处理过程中的环境安全；普通净化区配置了 1 套净化空调系统，以

满足该区域的空气洁净度要求；针对低湿工艺需求，特别设置了 1 套低湿工艺用净化空调系统；此外，还配备了一套普通 CNC 空调系统，以满足其他非净化区域的空调需求。各区域均设定了合理的压差控制，以防止空调系统造成的交叉污染，确保生产环境的洁净度和安全性；

• BIBO 空调系统排风设计：在高活性区域采用了 2 套全新风系统的空调系统，并经过 BIBO（袋进袋出）处理后排出，以有效防止污染外部环境，确保生产过程的环保性和安全性。

2.5.3 三级（组织）防护措施

三级（组织）防护措施的实施为：首先，采用阶段性生产方式，确保不同品种在不同时间段内生产，以避免交叉污染。其次，制定了 EHS（环境、健康、安全）方面的专项制度，并确保车间内所有操作和管理人员均经过培训并合格。此外，在更换品种或生产后，严格执行经过验证的清洁和灭活程序。最后，设置了 EHS 专用房间，并配备了正压防护服、3M 口罩、护目镜、退出淋浴间以及事故喷淋等设施。这些设施作为人员防护的最后一道防线，能够在紧急情况下为员工提供有效的保护，减少潜在的健康风险。

三级（组织）防护措施主要包括以下方面：

• 组织管理防护措施：在共线生产时，采用阶段性生产方式（即专用时间段），以确保生产过程的独立性和安全性；针对不同品种的物料，开发和验证了专门的清洁方法，以确保生产环境的洁净度和物料的质量；不断加强管理和操作人员的安全意识培训，确保他们充分认识到安全生产的重要性；严格按照 EHS（环境、健康、安全）相关的评价要求，合规处理危险废弃物，以减少对环境的污染；人员培训至关重要，包括 SOP（标准操作规程）、清洁和维护等方面的培训，因为规范操作是确保

工艺缓冲间设计

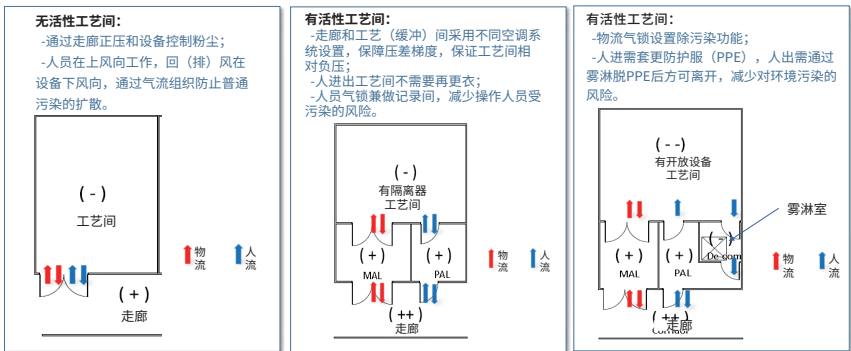


图 12 不同功能间缓冲间压差示意图

一切保障措施得以有效实施的基础；

- 灭活系统：严格按照 SOP 操作灭活系统，确保高活性废水经过专用管道收集，并经过无害化（灭活）处理后再进行排放，以防止对环境和人员造成危害；为了适应多品种处理的需求，在灭活装置的设计中预留了升级空间，以确保未来能够灵活应对各种挑战；

- 个人防护措施：进入高活性车间的人员在退出时，需经过雾淋设施进行全身喷淋，以防止将高活性粉尘带出车间；在生产期间，若需离开车间，人员需再次经过淋浴设施进行全身清洁；若发生事故，人员需立即通过紧急喷淋设施脱掉受污染的普通净化服，更换为事故专用的正压防护服后再进入受污染区域进行应急处置。

### 3 结语

在高活性车间的设计中，防污染无疑是重中之重，而控制污染源则被视为最为有效的方法。在此过程中的一些核心理念和实践可以总结为：首先，注重工艺平面布局中的防污染控制，充分利用各类型的缓冲间来减少污染的风险。在设备选型上，企业需要特别关注密闭设备，尤其是设备的 CIP/WIP（原位清洗 / 在位灭菌）方案，这一环节虽然容易被忽视，但至关重要。其次，企业需要秉承遏制理念，通过空调分区原则、压差控制逻辑以及气流组织（如负压保护和 BIBO 排风系统）来确保生产环境的洁净度和安全性。这些措施有助于防止污染物在生产环境中的扩散和积累。

同时，企业需要以高活性 API（活性药物成分）的流转为主线，实施全过程物流安全防护。从 API 的入库取样、称量转运、生产、中间体控制检测到包装入库，每一个环节都严格把控，确保产品的质量和安全性。在危险废弃物的处理上，企业需要严格按照 EHS（环境、健康、安全）相关的评价要求，合规处理废弃物，并设计周密的灭活方案。这有助于减少生产过程中的安全隐患和环境污染。

此外，在人员保护方面，企业需做精心设计。通过更衣流程及事故处理流程，结合防交叉污染措施、雾淋和紧急喷淋等设施，为人员提供全方位的安全保障。人员培训同样重要。培训内容不仅涵盖了取样、清洁等基本操作，还包括应急操作等关键技能，以确保每一位员工都能胜任自己的工作，并在紧急情况下能够迅速做出正确的反应。最后，高活性车间的设计还需融入节能设计的理念。通过低湿空调的设置和全排风空调的换气次数选择等措施，努力降低能耗，实现可持续发展。这不仅有助于减少企业的运营成本，也有助于保护环境和资源。



## 我们把健康 传递 到您的手中！

We passed the health of  
your hands!

#### 卫生级气动控制阀技术要点：

- 采用全不锈钢材质制造，洁净，无腐蚀；
- 阀体采用自排放角形结构，无流动死角、无凹坑，流道通畅，易清洗，无积液、积垢；
- 完美支持CIP清洗和SIP消毒系统；
- 完美支持灭菌注射用水（WFI）系统；
- 单座密封机构，可严密关闭；
- 所有密封均采用PDA认证密封件，保证洁净工况；
- 阀体内表面经电子打磨，表面粗糙度可达到0.4微米（客户可指定抛光要求）。



#### 浙江派沃自控仪表有限公司

ZHEJIANG PARI WORLD AUTOMATION MATER CO. LTD

地址：永嘉县东瓯工业区张堡东路

电话：0577-67987671 67373556

传真：0577-67373567

邮箱：sales@pwvalve.com 网址：http://www.pwvalve.com

广告