

基于高活性原料药车间多层级风险控制的设计策略

简军岐 何凡 崔立燕

中国电子系统工程第二建设有限公司

摘要: 本文重点从风险识别与评估、工艺遏制措施设计(工艺布局、HAVC系统)、设备密闭隔离3个维度阐述高活性原料药车间生产过程中的风险及相关控制手段。通过计算推导活性药物的职业暴露限值(OEL),以确定药品生产的OEB等级,根据不同OEB等级制定相应的风险防控策略,如独立厂房、专用生产设备、平面布局及HAVC系统设计等。最后对现有密闭性设备及传输装置进行介绍,实际应用时应根据车间设计要求选择合适的密闭化隔离设备,降低活性药物暴露的风险。

关键词: 风险评估;控制策略;隔离设备

高活性药物是指制药行业在生产、研发过程中使用或合成的对人体健康危害较大,具有高致癌性、高遗传毒性、高生殖毒性或属于OEB4(部分)、OEB5管控的中间体、产品或者药物成分^[1]。随着癌症及ADC药物的需求增长及精准医疗与靶向治疗的兴起,高活性原料药(HAPI)因其疗效好、用量低以及副作用少等优势,即使使用非常微小的剂量仍能产生较好的疗效,因此被广泛应用于激素类药物、抗肿瘤药物、细胞毒类药物等领域。

对于HAPI车间在设计初期应进行全面的安全性评估,明确物料特性、生产工艺、废物处理、应急处置等风险,并针对上述风险进行系统分析、制定风险防控及解决方案,降低风险发生的可

能性及其后果。由中国医药企业管理协会所发布的《制药行业高活药物风险管控技术规范》T/CPEA 001-2025中对活性药物成分职业接触管控的工作程序做出了规定,相关流程如图1所示。

根据上述管控流程,对于HAPI车间的设计核心,本文拟分别从风险评估分析、遏制措施设计及设备密闭隔离3个维度进行重点考虑。

1 风险评估分析

1.1 风险识别

原料药生产是一个涉及复杂化学反应和精密工艺控制的过程,其风险识别需从物料或产品本身和生产工艺两个方面进行系统化分析。风险识别是药品质量风险管理的基础环节,其核心在于全面识别可能影响原料药质量、安全性及环境生态的潜在因素,并依据科学标准和法规要求进行分类控制。

物料或产品本身的风险主要可分为化学性、生物性和物理性3大类别,其中化学性是最为普遍且控制难度最

大的风险类别,主要来源于物料的毒性、反应活性及残留风险;生物性风险主要涉及微生物、内毒素及病毒污染,对无菌原料药尤为关键;物理性风险主要指物料物理性质(如晶型、粒度等)改变对产品质量产生的影响。生产工艺过程风险主要存在于反应、分离纯化、干燥、混合等工艺步骤中潜在的风险,包括反应超温超压、杂菌污染、粉尘泄漏及爆炸等。

1.2 OEL及OEB等级划分

职业接触限值(OEL)是指劳动者在职业活动过程中长期反复接触某种或多种职业性有害因素,不会引起绝大多数接触者不良健康效应的容许接触水平。通常以每日8h的时间加权平均值(TWA)来表示。参考职业接触限值(Rf-OEL)则为基于活性药物成分的药理和毒理学资料,为尚未制定职业接触限值的活性药物成分推导出的可供参考使用的职业接触限值,旨在提供职业健康风险管理与交流的信息,控制劳动者的接触水平^[2]。计算公式如下:

作者简介:简军岐,中国电子系统工程第二建设有限公司企业技术中心研发专员;何凡,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;崔立燕,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。

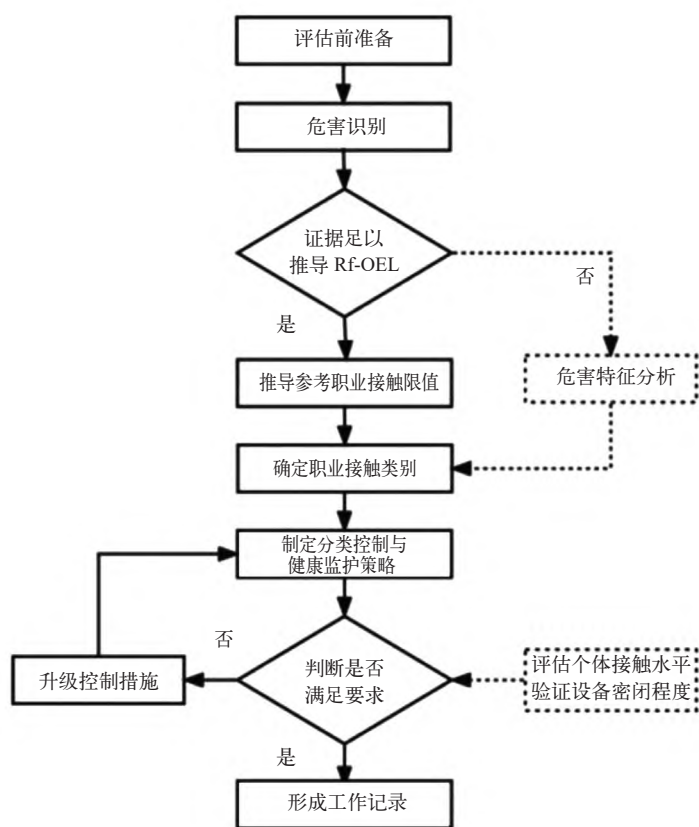


图1 活性药物成分职业接触管控流程

$$Rf-OEL = \frac{NOAEL \times BW}{UF_{(n)} \times MF \times V} \quad (1)$$

Rf-OEL：参考职业接触限值，单位 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ；NOAEL：无可见有害作用水平，单位 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ ；BW：体重，单位 kg，体重一般以 50 ~ 70 kg 计；MF：修正因子，基于专业判断和专家共识考虑的剩余不确定因素，取值范围 1 ~ 10；V：劳动者在 8 h 内吸入的空气体积，通常按 $10 \text{ m}^3/\text{day}$ 计； $UF_{(n)}$ ：用于修正推导过程中所涉及的不确定性。

职业接触等级（OEB）是基于制药行业原料药、产品及中间体对人体的危害程度进行的分级。根据推导的 OEL 数值，通常将高活性药物分为 5 个等级（通用分类），即 OEB 1 ~ 5，OEB 等级及对应的 OEL 范围如表 1 所示。

在药物毒理数据充足的情况下，优先使用根据毒理数据计算得到的 OEL 数据来进行危害特征（OEB）分级；如果可以直接得到 OEL 数据，相关人员需要对 OEL 数据来源的可靠性进行评估。此外，如暂时无法计算和收集到 OEL 数据，相关人员可根据健康危害识别数据进行 OEB 分级，最终的 OEB 等级由健康危害识别最严格等级确定；另外可根据活性药物成分的实际健康危害特征对 OEB 等级进行调整。

2 设计遏制措施

2.1 工艺布局规划

2.1.1 厂区规划

《药品生产质量管理规范》GMP

（2010 修订）^[3] 中，对高活性药品做了如下规定：生产特殊性质的药品，如高致敏性药品（如青霉素类）或生物制品（如卡介苗或其他用活性微生物制备而成的药品），必须采用专用和独立的厂房、生产设施和设备。

《制药行业高活药物风险管控技术规范》T/CPEA 001-2025 中提出高活药物生产和储存区域应采取措施和周边其他区域进行有效的隔离，避免与其他普通区域混合布置；如果空间和条件允许，高活药物使用和储存区域应单独区域、楼层或者独栋设计。

而《医药工业洁净厂房设计标准》GB50547-2019^[4] 中提出，青霉素类等高致敏性药品的生产厂房，应位于其他医药生产厂房全年最小频率风向的上风侧。

2.1.2 多产品共线

为适应原料药多品种、小批量的生产特点，多功能车间的设计和建设能够根据市场进行灵活调整，使生产线饱和，有效降低企业的生产成本。但对于 HAPI 药物，应考虑其高度高活特性，避免对非高毒高活及其他高毒高活产品造成污染，考虑采用专线生产、专用设备、阶段性生产等方式进行预防和控制，并经过必要的评估和验证。GMP 及《医药工业洁净厂房设计标准》等标准中对部分药品的生产区域、设备设施等做出了明确规定，如生产 β -内酰胺结构类药品、性激素类避孕药品必须使用专用设施（如独立的空气净化系统）和设备，并与其他药品生产区严格分开。再比如生产某些激素类、细胞毒性类、高活性化学药品应当使用专用设施（如独立的空气净化系统）和设备。

同时《药品共线生产质量风险管理指南》中指出，对采用阶段性生产的药品在更换药品生产时，应当进行共用设备清洁确认，保证设备残留符合限度标准。

表 1 OEB 等级及对应的 OEL 范围

等级	OEB 1	OEB 2	OEB 3	OEB 4	OEB 5
Rf-OEL 范围 ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	≥ 1000	$\geq 100 \sim < 1000$	$\geq 10 \sim < 100$	$\geq 1 \sim < 10$	< 1

2.1.3 车间布局

《医药工业洁净厂房设计标准》GB50547-2019：青霉素等高致敏药品、某些甾体药品、高活性药品及有毒害药品的人员净化用室，应采取防止有毒有害物质被人体带出净化用室的措施。对于生产 HAPI 车间，需在人员退出洁净区通道上设置雾淋，如图 2 所示（必要时可将男女进出洁净区的通道分开设置）。

同时根据规范要求，高活药品的洁净区废弃物应设置单独的传出通道，具有活性或毒性的生物废弃物应灭活后传出。

2.2 HAVC 系统

2.2.1 送排风设计

在空调系统分区设计时应根据《中国制药工业 EHS 指南》^[5]，针对高毒、高致敏的产品，应设立独立的通风系统和废气处理装置。

空调系统的排风应符合 GMP 中对用于生产特殊性质的药品（如高致敏性药品（如青霉素类）或生物制品（如卡介苗或其他用活性微生物制备而成的药品）、生产 β -内酰胺结构类药品、性激素类避孕药品以及生产某些激素类、细胞毒性类、高活性化学药品）的空气净化系统，其排风应当经过净

化处理。

《制药行业高活药物风险管控技术规范》中明确了高活区域的送排风原则：上送风、下排风或侧排风，确保新鲜空气经过人体呼吸道。同时，对工艺产生的高活粉尘废气，应经 HEPA 过滤器。含有有机物质的废气，需根据废气性质和浓度设计相应的废气处理设施，生产前进行废气处理设施的检查，保证处理效果。

2.2.2 压差设计

洁净室的压差设计应符合《医药工业洁净厂房设计标准》中，对青霉素类等特殊性质药品，其生产（精制、干燥、包装室及其制剂产品的分装室）区域与相邻洁净室保持相对负压，防止粉尘泄漏。

3 设备密闭隔离

目前抗肿瘤类等高活性药物的需求及生产规模正在不断扩大，但由于企业对密闭化认识不够深入，加上我国对密闭性设备及密闭化传输装置的研发不足，导致众多 HAPI 车间从泄漏源头控制的角度考虑不足，更多的是依靠人员防护避免职业暴露。因此在本节将对典型的密闭化设备及传输装置进行总结介绍，生产设计中选用合

适的隔离设备以降低性药物的暴露风险。

密闭设备可分为全隔离设备，如隔离器、连续袋、密闭投料袋、密闭阀门（分体式蝶阀、定锥阀等）、便携式 HEPA 密闭采样器等；部分隔离设备指不完全物理隔离，存在部分敞开操作，并通过负压来控制职业接触的设备，如敞开面隔离器、通风平衡罩（VBE）、通风橱、层流罩、真空抽料器等。常用密闭设备及能达到的 OEL 值如表 2^[6]。

3.1 密闭性设备（三合一）

三合一是将过滤、洗涤、干燥三个过程合在一台机器内完成直至固体卸料的全过程。同时替代抽滤器、压滤器、双锥干燥器、干燥箱等，可实现全封闭、全过程的连续操作生产、更适应于无菌要求的产品及高活、有毒产品的过程生产。工作过程主要由以下阶段：

过滤阶段：在加压或真空状态下操作，实现母液和滤饼的分离，滤饼平整厚度可达 600 mm；

洗涤阶段：残母液洗涤和预脱水，滤饼得到进一步纯化。机器内装有特别喷淋装置，使洗涤液均匀地分布于容器内部，实现容器内部清洗和物料清洗，通过升降搅拌器逐层将滤饼和洗液混合，最后形成浆状悬浊液滤饼（物料得到充分洗涤）；

干燥阶段：滤饼的干燥处理。滤饼在被搅拌器逐层刮疏松的同时，设备侧壁、滤板的底部及运动的搅拌叶同时对滤饼加热，使物料加速干燥，提高干燥效果；

卸料阶段：在位取样，物料达到干燥要求后，刮松物料，通过搅拌浆的推动作用物料从侧出料口自动卸出，直接进入包装。

虽然三合一可显著提升生产能力、防止产品污染、减少物料损失、可适用 OEB 5 环境等优点，但其设备成本

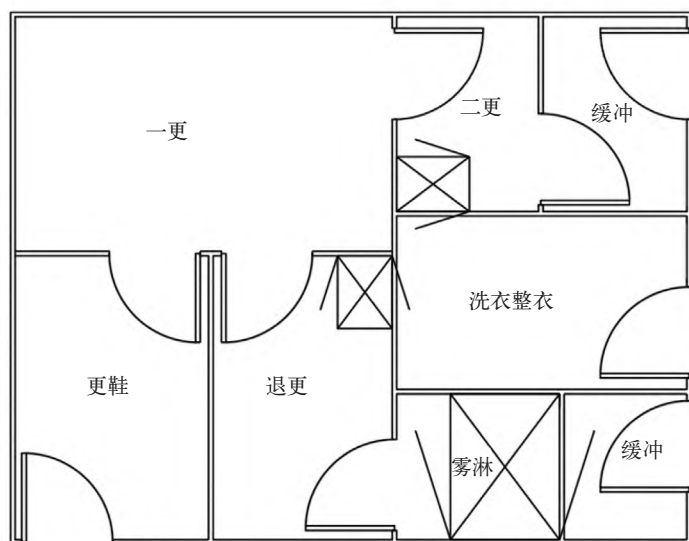


图 2 高活车间洁净区人员进入/退出流程

表2 密闭设备及其对应能到的 OEL 值

密闭设施	一般可达到的 OEL	通常可确保的 OEL
水平单向流棚	100 ~ 500	500
垂直单向流棚	50 ~ 100	100
带软帘的垂直单向流棚	< 10	
集成手套箱的垂直单向流棚	0.1 ~ 5	10
隔离器	0.001	1

较高,维护复杂,在实际应用中需要根据生产工艺及密闭要求选择合适的设备(如二合一)。

3.2 密闭化传输装置

3.2.1 隔离器

隔离器一般由密封的外壳、带有操作手套的检查窗、通风系统及传递系统(传入传出装置)组成,通常将药物生产或密闭工艺所需的仪器、设备等放置于密闭隔离器舱内,其他部件设置在密闭隔离仓外部,用于防止物料处理和转移过程中活性药物的暴露,另外可视具体情况配备清洗系统(CIP或手动清洗)。根据隔离器材料的不同,一般分为柔性隔离器和硬质隔离器。

柔性隔离器是指隔离器的腔壁是由柔性的膜材料(低密度聚乙烯(LDPE)或聚氨酯(TPU))构成,相比硬质隔离器安装更加灵活,可根据不同场地布局和使用需求进行安装和调整,操作更为便捷,前期投入成本较低。但针对溶剂暴露、尖锐物体、表面摩擦和升高的压力,柔性膜具有较差的化学和机械应力耐受性,除此之外与其他工艺设备的定制化连接技术会直接影响到其防护能力。一般为通风设计(内部设计为正压或负压)和非通风设计(内外部压力相同,“气泡”型)。通风类型系统需要适合的风扇系统和进出口过滤器进行内部的压力控制,而“气泡”型通常只需要将呼吸过滤器内置于膜壁中,当手套移动时,内部体积会发生变化,也可以向内部通入惰性气体或其他环境控制气体,当使用完毕后通过抽真空来进行腔体收缩。

硬质隔离器是指腔体由不锈钢材料,透视窗用亚克力玻璃组成。相对于周围环境,隔离器内部可分为负压控制(如防护型隔离器内部常为负压控制,通过风扇风速的调节来维持内部的负压环境,防止当物理屏障破坏时,活性物质逸散到环境中)和正压控制(如无菌隔离器内部相比周围环境为正压设计,以防止来自环境中微生物和其他污染物质进入到隔离器内污染产品)两种形式。

隔离器通常可满足 OEB 4~5 等级环境中使用,需根据工艺要求选择相应的传入传出通道(RTP,连续衬里、气闸等)。对于高活性原料药的无菌处理,隔离器的设置要同时考虑对



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

产品和人员的保护,必须在风险分析中评估隔离器是在正压还是负压条件下运行。

3.2.2 分体式蝶阀 (SBV、 $\alpha\beta$ 阀、ab 阀)

分体式蝶阀及其辅助设施所组成的系统,可实现两个密闭系统的对接与物料的无尘转移。分体式蝶阀的基本原理是蝶阀阀板从平行于阀板中间方向分成两个具有单独可关闭密封结构的部分,分别形成主动阀与被动阀。分体式蝶阀只有在主动阀与被动阀结合之后才能被打开,彼此分开之后未被污染的阀板面朝外从而避免泄露风险,如图 3 所示。

分离分体式蝶阀时,密封件的外表面和阀板外部可能受到物质的污染。这类污染一般非常轻微,一般能够满足 OEL 小于 $10\mu\text{g}/\text{m}^3$ 的需求。在阀板完全脱离之前设置专门的除尘或清洗装置 (或 SIP),分体式蝶阀的密闭性能够满足 OEL 小于 $1\mu\text{g}/\text{m}^3$ 的需求。

3.2.3 快速传输技术 (RTP)

快速传输系统又称为 RTP,它是一套双门传输系统。该系统由主动门和被动门两个基本部分组成。主动门通常安装在隔离器或手套箱的腔室上,被动门是可移动的,并连接到容器、袋或工艺组件上。当两个组件相匹配时,无菌或高活药物可以迅速地进出受控环境内部,而不打破密封要求,同时保护操作人员的安全。

RTP 常用于物料输入和输出,或用于从室中清除固体废物,既能保持系统密闭,同时又实现物料、工具、包装等进出密闭系统的技术,普遍应

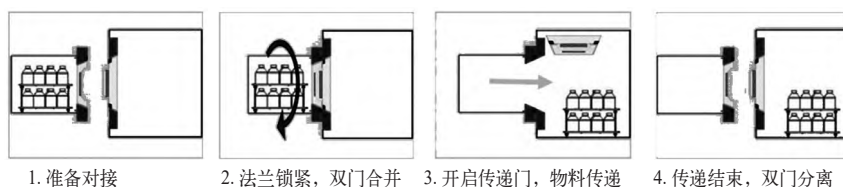


图 4 快速传输技术操作步骤示意图

用于 API 及其中间体的生产过程,可在 OEL 小于 $1\mu\text{g}/\text{m}^3$ 的环境下应用。

快速传递端口工作原理:由两个独立的单元组成,被固定安装在隔离器等外壳上的带锁扣单元为“ α 端口”,在可移动单元上的为“ β 端口”。当两个单元合并或对接时形成一个封闭的系统。此时两端口的盖子之间形成一个密闭空间,使其虽然在隔离器内部,但该密闭空间不受污染。防止传输端口的不当操作,设置有主动门机械联锁,一旦被动门连接或放置错误,主动门无法打开;一旦主动门打开时,不能断开被动门。两个单元可以再次彼此分离,使其具有在密闭的情况下从原密闭舱转移物料到另一个密闭舱的可能。操作示意图如图 4。

使用过程中分离 α 端口和 β 端口时,接触点之间的密封件外表面可能受到物质污染。从经验来看,只有非常轻微的污染,一般情况下快速传递端口可以满足 OEB 5 等级要求。

4 结语

高活性原料药车间的设计需从工艺、设备、暖通等方面进行考虑,同时应结合个体的防护措施及严格的生产培训,构建多层次、多维度的风险防控体系,最大限度地降低操作人员职业暴露水平。

参考文献

- [1] T/CPEA 001-2025,《制药行业高活性药物风险管控技术规范》[S].
- [2] T/WSJD 60-2024,《制药行业活性药物成分职业危害评估与控制指南》[S].
- [3] 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会.药品生产质量管理规范 (2010 年修订) [S].
- [4] GB50547-2019,《医药工业洁净厂房设计标准》[S].
- [5] 中国医药企业管理协会 EHS 专业技术委员会.《制药工业 EHS 指南》(2020 版) [G].
- [6] 邱济夫.高活性、高毒性、高致敏性药品生产净化空调设计若干问题的探讨[J].暖通空调,2021,51(04):95-99. DOI:10.19991/j.hvac.1971.2021.04.016.

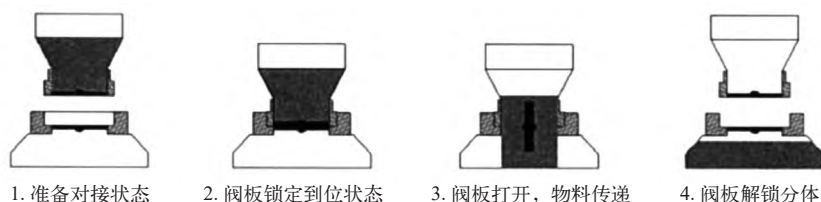


图 3 分体式蝶阀操作步骤示意图