

# 细胞毒性原料药生产车间工程设计概述

陆晓维

中国医药集团联合工程有限公司上海分公司 上海 200235

**【摘要】**: 细胞毒性原料药被广泛运用于医药领域, 这些物质的合成存在着很高的风险, 需要采取许多安全保障措施。本文结合工程实践经验, 遵循 GMP 相关规定, 分析生产操作的影响因素, 将就细胞毒原料药的合成车间工程设计进行论述;

**【关键词】**: 细胞毒性; 原料药生产; 药品职业暴露等级; 密闭化

## Cytotoxic API Production Workshop Engineering Design Overview

Xiaowei Lu

China Pharmaceutical Group United Engineering Co., Ltd. Shanghai Branch Shanghai 200235

**Abstract:** Cytotoxic raw materials are widely used in the pharmaceutical field, the synthesis of these substances carries high risks, many safety measures need to be taken, this article combines engineering practice experience and follows relevant GMP, analyze the influencing factors of production operations, discuss the engineering design of the synthesis workshop for cytotoxic raw materials.

**Keywords:** Cytotoxic; API synthesis; OEB; Closed-system

### 引言

细胞毒性原料药常常被用于治疗癌症、自身免疫疾病、炎症性疾病、感染性疾病等疾病。这些原料药可以杀死或抑制癌细胞的生长和扩散, 也可以抑制免疫细胞的活性, 从而减轻炎症和自身免疫疾病的症状。此外, 也有一些细胞毒性药物用于兽医领域, 用于治疗动物的特定疾病。在过去二十年中细胞毒性原料药产品的毒性浓度呈增大趋势, 需要注意的是, 该类药物可能会对正常细胞产生影响, 因此在使用和生产时需要非常谨慎。

细胞毒性原料药如某些甾体化合物或抗肿瘤的细胞毒原料药的生产, 应在专用的生产区进行, 生产区的设施设备、环境、人员防护要求均与一般的化学合成生产区不同, 有着极为严格的分级规定。目前国内针对该类型生产场所的规范要求细节上并不明确, ISPE、美国 FDA 及欧盟相关针对性的国际条例或指引较少, 大部分由制药公司、协会团体设立了不同的分类系统。

细胞毒性原料药生产车间设计在遵循药品 GMP 规范的前提下, 通过科学合理的工程设计, 达到建立合理的安全保护层: 设备及物料传输系统、室内 HVAC 系统、人员个人防护系统, 以避免生产过程中对产品质量、操作人员及环境的危害是十分重要的, 本文就以上几点针对细胞毒性原料药生产车间设计进行总结及归纳, 以期对类似项目的工程设计能起到一定的指导作用。

## 1 细胞毒性原料药现行法规及分级

### 1.1 现行法规

关于细胞毒性原料药结合国内外法规及文献, 法规中对细胞毒性原料药规定只有一个共通描述, 国内《药品生产质量管理规定》(2010 年修订) 第四十六条、欧盟 GMP 第三章厂房与设备 3.6 条、FDA cGMP §211.42 条, 均要求细胞毒性原料药生产设置需要使用专用设施和区域, 并没有对其他内容有明确的进一步规定。在实际工程实施过

程中更多需要参考各国发布的指南进行工程设计, 如欧盟 EMA《在共线设施生产不同药品使用风险辨识设立健康暴露限度指南》要求在药品生产期间过程中, 来自原料药、其它起始物料和其它正在生产的产品的粉尘、气体、蒸汽、气溶胶、基因物质或有机物, 以及来自设备上残留和操作人员服装的上述物质, 均可能导致对药品的意外交叉污染。需要运用科学方式, 并参考毒理学评估来建立阈值从而对风险进行辨识。ISPE Risk-MaPP《基准指南 - 基于风险的制药产品生产》提出了基于一个以 ICH Q9 为基础, 用科学方法判断管理交叉污染风险, 以维持产品质量和操作人员安全的适当平衡。允许视情况选择合适的风险控制策略来保证操作人员的安全和产品的质量。这些指南更偏向于采用风险评估得方式来指导工程设计实施的方式。

### 1.2 OEL 及 OEB 分级

细胞毒性原料药的分级需要引入职业接触限值 OEL 及药品职业暴露等级 OEB 的概念。OEL 值是根据原料药的最大空气悬浮粒子浓度, 在该浓度下几乎所有人员能够日复一日反复接触该物品且不会造成不良反应的阀限值, 为毒性物质、中间体或普通化学品制定科学可靠的职业接触限值, 让操作人员在安全健康的工作环境下工作。其数值的来源主要来自药理数据、毒理数据及临床研究, 大部分新药没有可查询的 OEL 值, 则需要根据允许日暴露限值 PDF 进行计算。(计算方式可参考 EMA/CHMP/CVMP/SWP/169430/2012)

药品职业暴露等级 OEB 是以工业卫生为目的对新型活性及毒性物质或中间体进行初步或精确分类。OEB 通常分为 1~5 级, 由低向高增加, 等级的分配基于物质的毒理药效与 OEL 值对应。

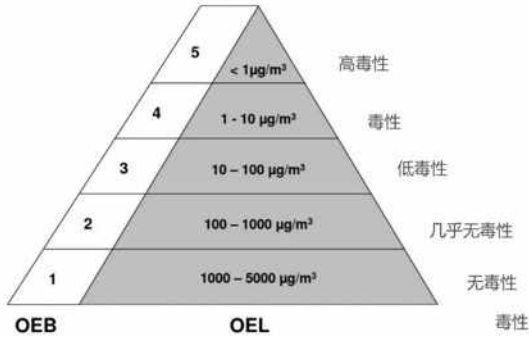


图1 OEL与OEB对应关系图

细胞毒性原料药对应OEB4及OEB5两个等级在实际工程设计中较为常见, 需要根据药物的残留风险、清洁验证风险、交叉污染风险建立合理的保护层。

## 2 工程设计

### 2.1 设备及物料传输系统

细胞毒性原料药的生产首先需要确定整个工艺流程中哪一步药物分子结构已经产生了高毒性, 进行暴露环节分析, 确认暴露是否可控, 考虑接触的可能性。设备及物料传输系统作为第一层保护, 其密闭性对整个生产车间最为重要。

细胞毒性原料药由于其特殊性, 后端制剂产品的含量有严格限制, 因此导致其往往没批次的产能需求较低, OEB5产品通常在20kg以下, 其反应器规模以200L以下为主, 偶有到500L, OEB4产品批量会大一些通常在100kg以下。设备规模及毒性程度的不同导致了工程设计思路上的区别, OEB4产品主要职业暴露风险考虑为固体进出料的位置, 通常会在溶解釜投料及干燥器如三合一的出料及取样处设置隔离器, 其余步骤主要按设备密闭化生产考虑; 而OEB5产品由于泄露造成的危害性极大, 通常要求整个生产过程均在隔离器内部完成, 以防止设备泄露造成的二次暴露风险。

OEB4和OEB5产品对应的隔离器密闭要求上也有一定区别, 其进出料方式和隔离器内部材质的要求后者更高, 首先最关键的是泄露率, 隔离器的泄露率等级分为五级, 一级最高, 通常选型不低于2级即每小时泄露率 $< 2.5 \times 10^{-3}$ , 需在FAT期间遵照ISPE指南进行密闭性能确认, 并在最终用户现场由被认可的第三方进行密闭性能确认。其次OEB4产品用隔离器的进出料通常采用带气锁的进料仓进出固体物料即可, 而OEB5产品用隔离器进出料需要采用快速传输系技术RTP, 是一套双门传输系统, 由主动门和被动门组成, 可以迅速得使物料进出受控环境, 而不打破密封要求。



图2 OEB4&5 隔离器

对于生产过程中的物料传输系统, 首先推荐设备与设备之间转移尽量采用硬管连接, 避免过程中有需要拆卸或

清洗的情况发生, 产品生产过程中的固体物料进料可以采用 $\alpha\beta$ 阀进行对接密闭传输, 特别是当OEB4产品批量较大的生产线且无法在隔离器内操作的步骤。对于产品干燥后包装出料, 通常采用连续袋的方式进行, 高毒性原料药通常后续工序很少需要再进行粉碎或磨粉处理, 也应尽量避免。

生产线的废气废水废固均需要单独处理, 并有效灭活。废气主要来源为设备内部排气包括安全阀爆破片的排放罐、真空系统排气等, 需要根据物料的特点选取合适的处理方式, 注意废气水洗后的废水也需要纳入专用废水处理设施形成闭环。废水包括生产废水及清洗废水, 往往采用碱性破坏或专用洗液进行灭活。废固的处理一般采用焚烧或浸泡灭活后外运处理。

对于高毒多产品共线生产的, 需要在生产过程中采取特殊的预防和控制措施, 尽可能完成一个生产订单后再更换产品, 管道和设备与物料直接接触, 对残留控制要求非常高, 往往采用直接更换的方式处理, 清洗反而成本会更高。隔离器在生产后进行产品灭活和清场清洁, 对清洁后的隔离器残留物进行取样检测, 残留限度合格后才能进行下一个高毒产品的生产。

### 2.2 室内 HVAC 系统

室内 HVAC 系统是防止高毒产品污染的第二道保护, 通常工程设计开展前需要根据暴露环节分析划分 OEB 区与非 OEB 区, 通过合理的系统设置来避免交叉污染的发生。

首先压差设计是整个 HVAC 系统的核心前提, 通常 OEL 区相对非 OEB 区采用相对负压的设计, 进一步防止粉尘扩散到其他安全区域, 形成压差保护, 需要注意虽然 OEL 区为相对负压, 但是相对一般区仍然需要保持正压或平压差, 以防止一般区空气倒吸入 OEL 区。核心 OEB 区(生产区及干燥区)需要设置正压气锁, 进一步与其他区域隔绝。

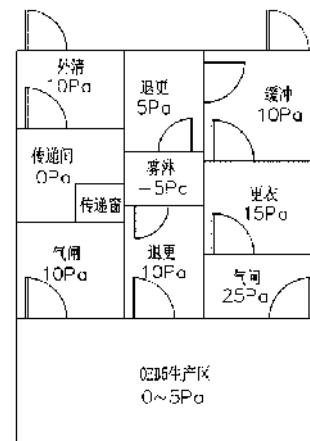


图3 OEB区与非OEB区压差划分示意图

室内 HVAC 系统空调机组设置时, 通常将 OEB 区与非 OEB 区分别独立设置空调机组, 以避免交叉污染的发生。OEB 区的空气不可采用回风的方式, 需要使用全送全排的方式设计。OEB 区 HVAC 系统为防止药物的泄露, 送风通常采用一级高效过滤器, 而排风口则在核心房间内设置高效过滤器, 滤芯更换采用袋进袋出(BIBO)的方式, 安装时需要考虑留出充分的空间方便更换滤芯。目前 BIBO

的设置位置有两种方式，一是设置在核心房间内每个排风口上，其主要考虑更换产品时候避免清洁或更换整个排风管道，如产品生产线为单一品种，也可在排风总管末端设置总的 BIBO 装置，以节省空间。同时隔离器本身自带的 BIBO 装置在生产区内也必须考虑到足够的更换操作空间。

### 2.3 人员个人防护系统

根据前两个保护层系统的配置情况及可能预测的泄漏，采用相应的人员个人防护措施是非常必要的。当操作人员进入核心 OEB 生产区前需要经过必要的更衣程序，N100 型面罩，自给式呼吸器，一次性防护服通常是标准配备，涉及到高毒性物料的生产场所尽量避免使用非一次性的物品，避免洗衣等作业，其清洗及灭活方式决定了其高昂的成本。同时规范要求设置退更淋浴，目前已被设置人员雾淋室和一次性防护服的方式进行替代，通过雾淋循环及风淋循环防止防护服上的粉末携带入非 OEB 区。



图 4 雾淋室

生产区虽然可以和其他生产线公用一个建筑物，但需

要设置独立的人物流通道，不与其他区域共用。OEB 区室内的墙体地面材料需要采用符合 GMP 要求的材质及工程做法，表面光滑，易清洁，没有会残留污染物的紧固件或缝隙。整个生产区需要定期进行环评样本的取样分析，根据检测结果判断目前设施的完备情况，及时发现泄露点。为防止泄露事故造成人员的伤害，在核心生产区需要配置有呼吸专用的空气气源管道，以便操作人员在发生泄漏或事故状态下可以随时就近取用，同时在人员逃生或通行的通道附近，紧急喷淋洗眼器也需要按照规范保护距离进行设置。

### 3 结束语

总而言之，细胞毒性原料药生产车间工程设计的规范化显得尤为重要。车间工程设计应符合防护性、安全性、隔离性的规范要求，同时需要规范操作标准，避免操作人员的失误和注意疏漏。这有助于确保物质的质量和操作人员的人身安全，并为临床使用提供安全保障。

### 参考文献:

- [1] 《药品生产质量管理规定》（2010 年修订）
- [2] ISPE 制药工程基准指南，第 7 卷 - 基于风险的药品生产，ISPE, 第二版，2017 年 7 月
- [3] EMA/CHMP/CVMP/SWP/169430/2012, EMA/CHMP/CVMP/SWP/169430/2012, 共用设施中不同药品生产风险识别建立基于健康的暴露限度设定指南
- [4] 国家食品药品监督管理局药品认证中心组织编写. 药品生产质量管理规范 (2010 年修订) 指南: 药品 GMP 指南 [M]. 中国医药科技出版社, 2011.

### 作者简介:

陆晓维（1985—）男中级化工工艺工程师研究方向：医药工程设计。