

中药大容量注射剂无菌生产 设计与工程实践

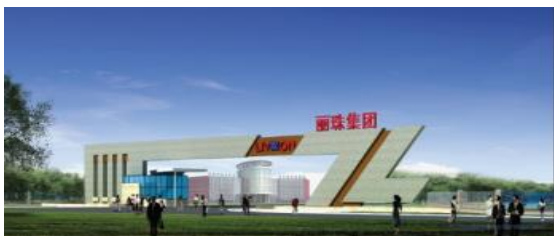
毛小荣

2018.09.19

- 一、企业概况
- 二、产品概况
- 三、风险控制要点
- 四、无菌设计案例

企业概况

- 丽珠集团所属GMP生产工厂9个，GAP中药生产基地3个。
- 涵盖生物药、中药、化药、原料药等领域。

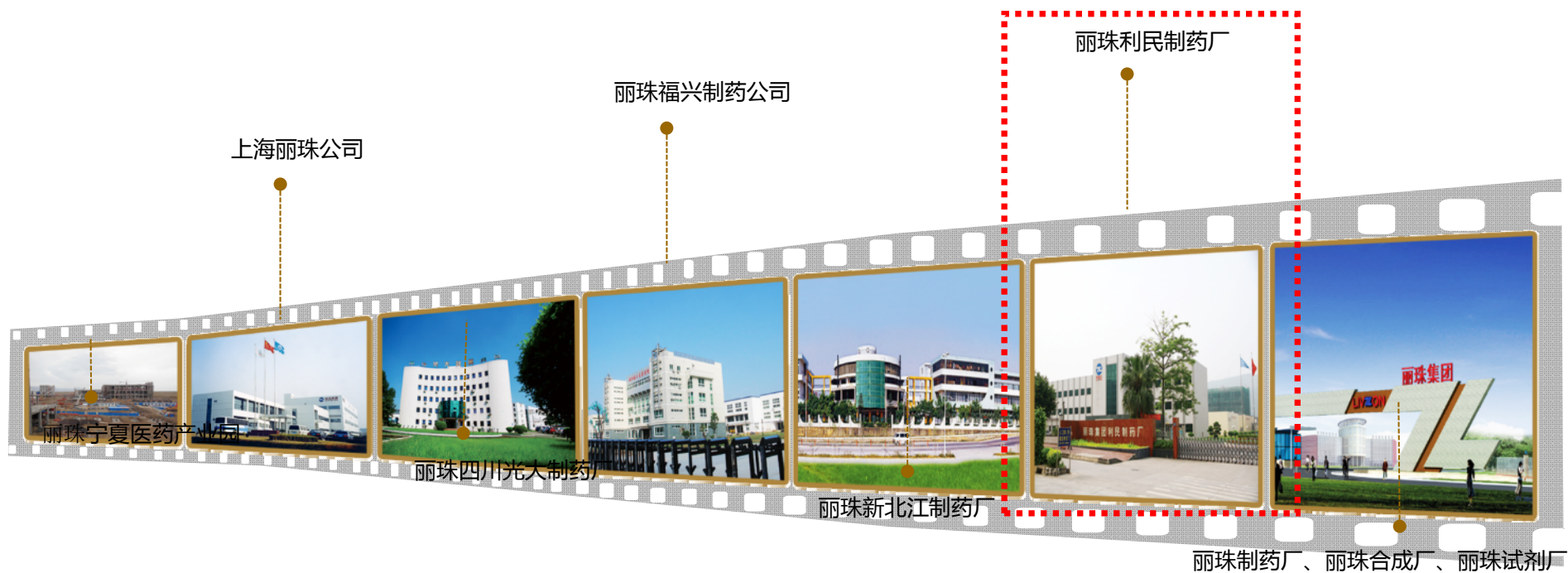


丽珠工业园——中国·珠海



企业概况

- 集团所属的9个生产企业，分别设立在珠海、韶关、清远、福州、成都、上海、宁夏。





利民制药厂创建于1966年8月。原址位于韶关地区仁化县丁板岭。1980年前曾用代号为“八二九”信箱。后改名“广东省利民制药厂”，是省国防工办与中国药品工业公司广州分公司共同出资建设的省属战备药厂。



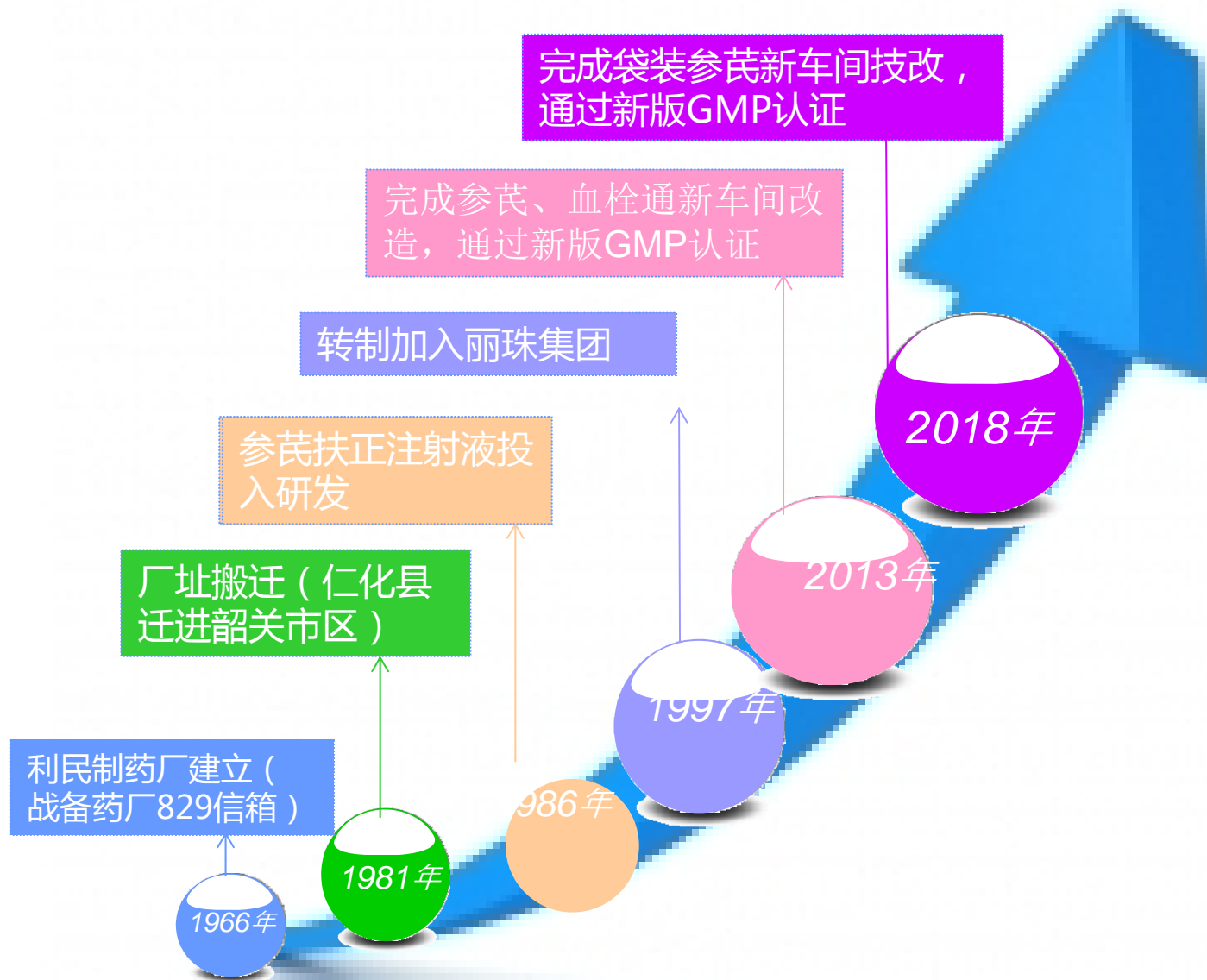
1981年迁至韶关市工业西路，占地面积19.2万 m^2 （300亩）。1997年1月改制加入丽珠医药集团。至今经历了52年的历史。



利民制药厂创建于1966年8月。原址位于韶关地区仁化县丁板岭。1980年前曾用代号为“八二九”信箱。后改名“广东省利民制药厂”，是省国防工办与中国药品工业公司广州分公司共同出资建设的省属战备药厂。



1981年迁至韶关市工业西路，占地面积19.2万 m^2 （300亩）。1997年1月改制加入丽珠医药集团。至今经历了49年的历史。



主要品种

现代中药品种

参芪扶正注射液
血栓通注射液

心脑血管类等品种

低分子右旋糖酐氨基酸注射液
二维三七桂利嗪胶囊
田参氨基酸胶囊
复方阿魏酸钠阿司匹林胶囊
桂利嗪片
磷酸川芎嗪片

参芪扶正注射液

- 国家二类中药新药
- 国家中药保护品种
- SFDA批准的首个也是目前唯一的纯中药澄明大输液品种
- 中药现代化代表品种之一
- 国家现代中药高技术产业化示范工程
- 广东省科学技术一等奖
- 在抗肿瘤中药注射液领域市场销售排名前二名。



中药大容量注射剂无菌生产难点

- 1、国内没有大容量注射剂非最终灭菌的先例
- 2、大容量注射剂玻璃瓶除热原是难点
- 3、大容量注射剂灌封过程无菌风险高
- 4、法规上对无菌生产工艺通常仅限于粉针剂或部分小容量注射剂
- 5、国家对中药大输液监管趋势

无菌生产的核心控制要点

- A、HVAC系统
- B、工艺操作工程
- C、工艺设备及生产工器具
- D、物料
- E、操作人员

核心灌装区域为B/A

A级单向流的空气流速必须在0.36~0.54m/s范围内

无菌生产区的气流组织，送风口和回（排）风口位置、相邻近区域的压差梯度均需经过仔细考虑

B/A区域粒子/微生物在线监控

液体灌装产生的液滴 - 由产品本身产生的液滴对产品不会造成污染；

制袋过程产生粒子-通过去离子风及排风收集装置有效除去；

焊接过程产生粒子-通过专用排风装置有效去除；
焊接工位相对灌装工位负压设计。

轧盖过程产生粒子-相对灌装工位负压，单独的除尘装置。

所有进入核心区的工器具及时移出核心区域清洗，并经有效的灭菌方式灭菌后进入无菌生产核心区；

清洗间设置需紧邻无菌核心区，考虑待洗物品的路径短，传递方便；

灭菌后的物品在A级单向流下存放，如密闭存放，密闭状态必须可靠。

无菌核心区的设备、房间必须定期清洗灭菌。

药液经2级0.2um除菌过滤；

内包材经灭菌，或无菌内包材；

灭菌包材经有效保护实现无菌对接；

工艺气体经除菌过滤，仪表气体排放必须用管道引出无菌区域外排放。

操作人员是无菌生产区内的最大污染源，也是最难控制的污染源；

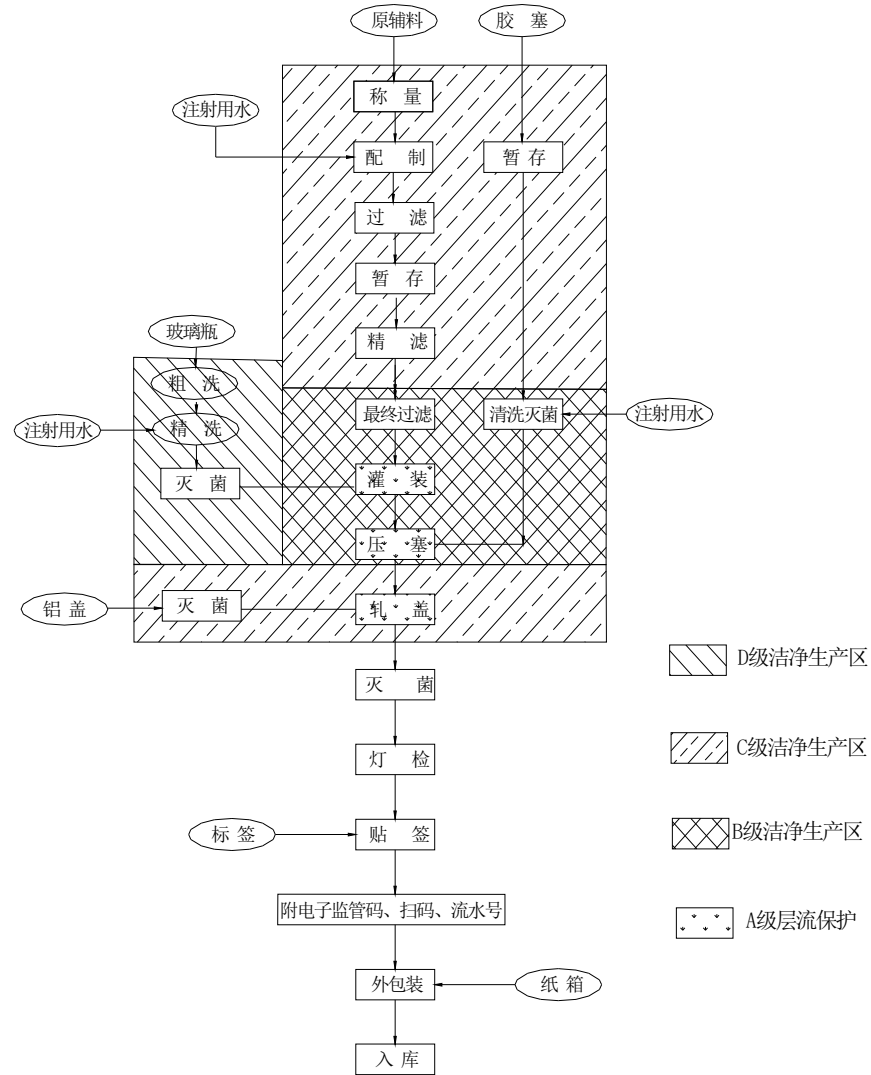
洁净区内的人员控制是最关键的；

人员进出无菌核心区必须遵循严格的更衣程序；

合理的更衣通道设置，无菌外衣更衣间独立设置。

设退更通道，换下的洁净衣服应直接传送至洗衣间

案例1—瓶装无菌大输液工艺设计概念



瓶装车间无菌设备设计概念

1、隧道烘箱：最终灭菌大容量注射剂玻璃瓶不需要灭菌，故国内没有大容量注射剂玻璃瓶灭菌的隧道烘箱，常规的隧道烘箱因大容量注射剂玻璃瓶体积大，干燥灭菌FH值难以达到1365，为此，我们采用加长烘箱，德国定制生产，确保玻璃瓶灭菌FH值大于1365

2、灌装线：采用进口无菌灌装线，确保灌装过程无菌

3、药液采用除菌过滤，系统实施在线清洗/在线灭菌。

大容量注射剂车间

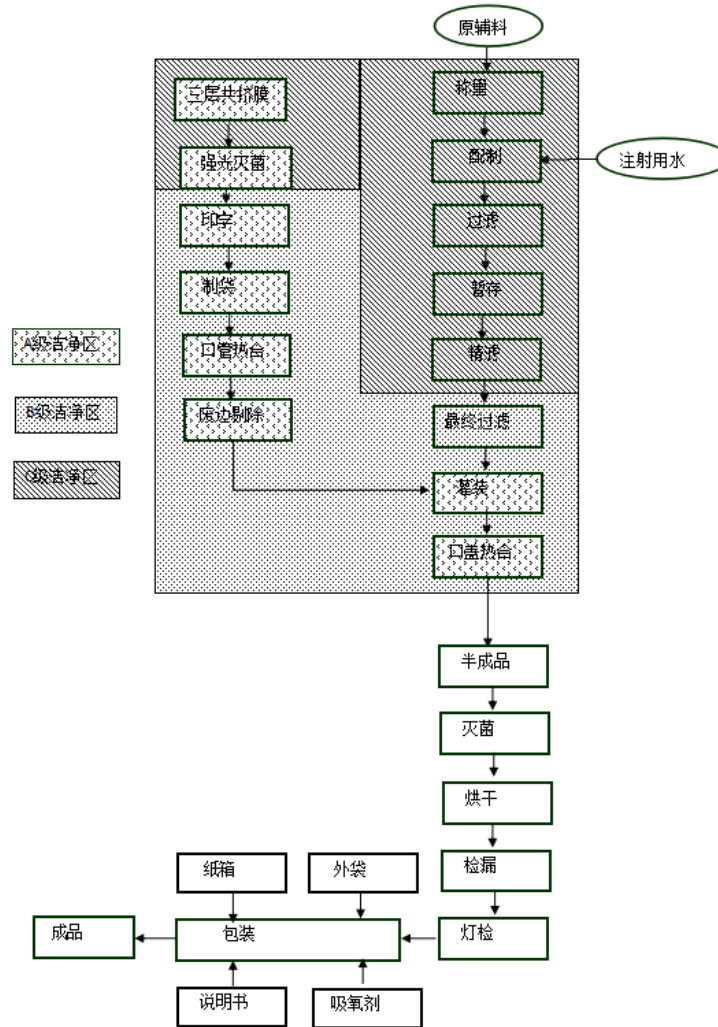
- ① 目前国内第一条无菌大输液生产线
- ② 其硬件设施居于国内领先水平



- ① 德国B+S洗烘灌封联动线
- ② 德国ATEC胶塞清洗机
- ③ 意大利FEDEGARI灭菌柜
- ④ 意大利自动灯检机



案例2--袋装车间无菌工艺设计概念





袋装包材无菌保证

- 1、接口组合盖无菌保证：厂家无菌改造
- 2、膜材无菌保证：厂家无菌改造

袋装车间无菌设备设计概念

软袋无菌灌装线难点：

- 1、没有软袋无菌灌装先例
- 2、常规软袋灌装线结构复杂，无菌风险大

软袋无菌灌装线设计概念：

工艺要求	设计
整线设计	按无菌灌装需求设计一条无菌制袋灌装封口一体机；
	采用直线桌面式设计，所有驱动均在桌面后方或下方，确保核心区域有层流风保护；
	制袋区域与灌装区域采用机器人转移，确保无菌条件；
	制袋工位气缸首次采用下驱动，确保制袋无菌；
	各无菌包材均采用层流送风对接。
产能	一出四设计，产能为3000袋/小时。
去离子风装置	吹膜工位、上膜工位、接口料斗工位、组合盖料斗工位、夹具清洗工位（2个） 共6个去离子风装置
ORABS隔离	上膜缓冲区与解膜区之间、解膜区与印刷工位之间、印刷工位与拉膜工位之间、前后同步带之间、灌装工位前后（2个）、接口供料装置与主机之间、盖供料装置与主机之间 共8个隔离区域
捕尘装置（抽真空）	印刷工位、制袋工位、撕边工位、封盖工位 共4个捕尘工位

袋装车间无菌设备设计概念

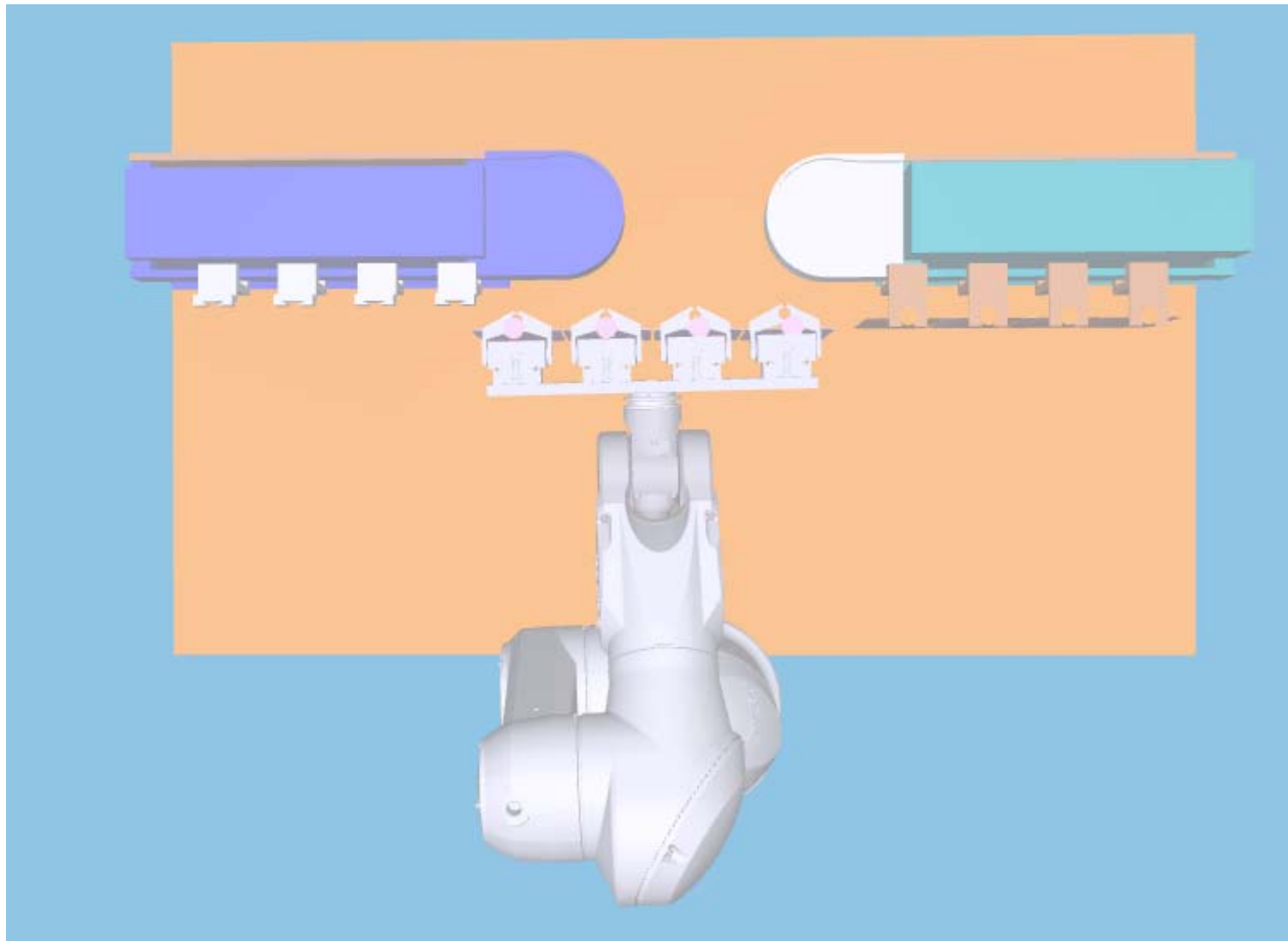
软袋无菌灌装线难点：

- 1、全球没有软袋无菌灌装先例
- 2、常规软袋灌装线结构复杂，无菌风险大

软袋无菌灌装线设计概念：

工艺要求	设计
整线设计	按无菌灌装需求设计一条无菌制袋灌装封口一体机；
	采用直线桌面式设计，所有驱动均在桌面后方或下方，确保核心区域有层流风保护；
	制袋区域与灌装区域采用机器人转移，确保无菌条件；
	制袋工位气缸首次采用下驱动，确保制袋无菌；
	各无菌包材均采用层流送风对接。
产能	一出四设计，产能为3000袋/小时。
去离子风装置	吹膜工位、上膜工位、接口料斗工位、组合盖料斗工位、夹具清洗工位（2个） 共6个去离子风装置
ORABS隔离	上膜缓冲区与解膜区之间、解膜区与印刷工位之间、印刷工位与拉膜工位之间、前后同步带之间、灌装工位前后（2个）、接口供料装置与主机之间、盖供料装置与主机之间 共8个隔离区域
捕尘装置（抽真空）	印刷工位、制袋工位、撕边工位、封盖工位 共4个捕尘工位

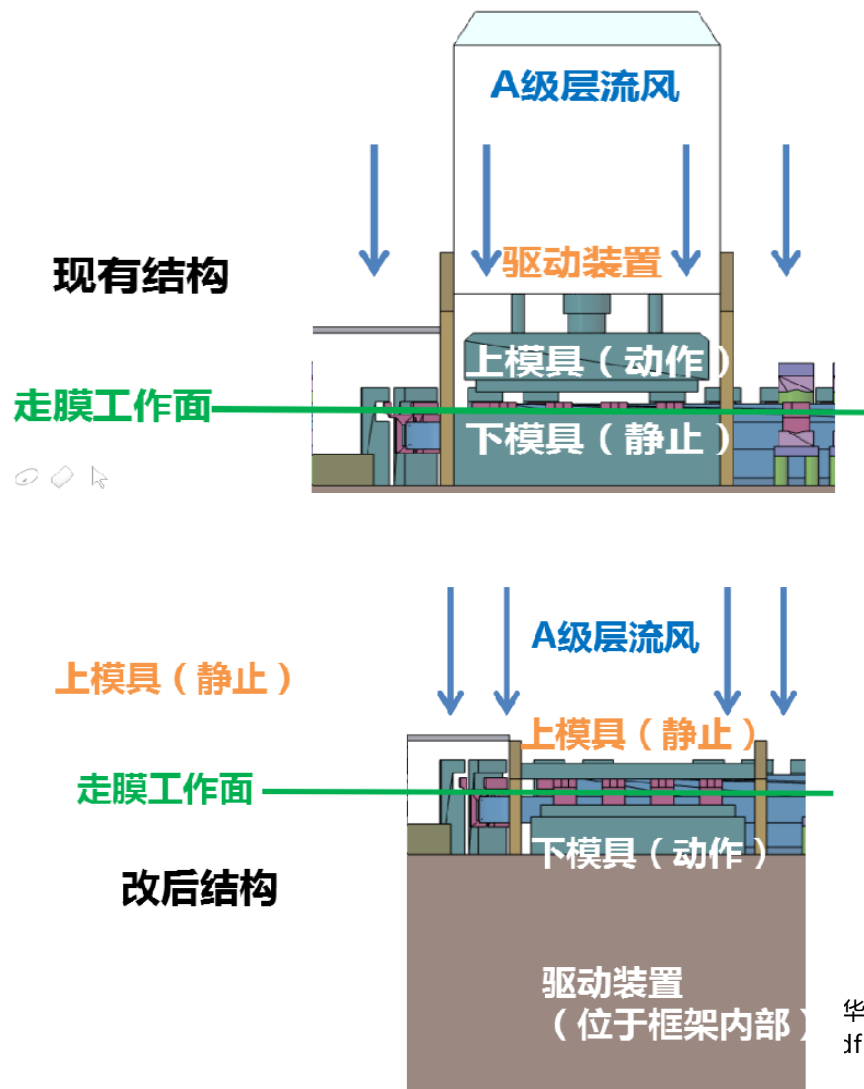
袋装车间无菌设备设计概念-机器人转移

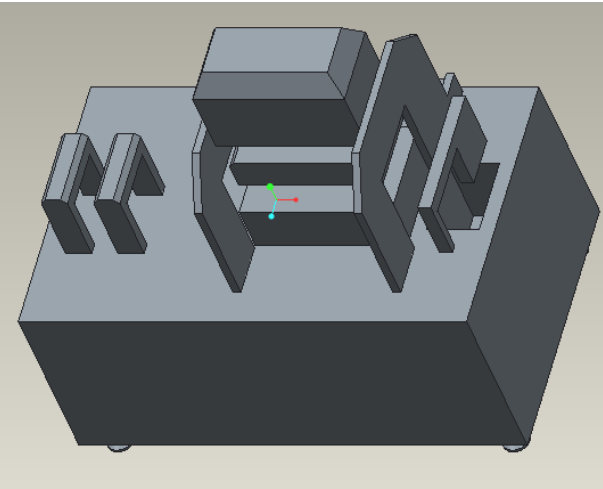
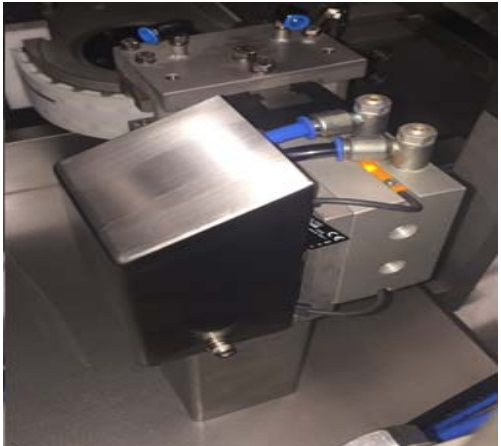


制袋工位改为下部驱动

原设计：结构比较复杂，设备运行时对A级层流风的流向有较大的影响；制袋工位前的一小段膜材处于打开状态，风险较高。

现设计：现将制袋工位的驱动装置改到袋子下方，采用这种结构可以大幅度降低制袋工位的风险，使设备更加符合无菌灌装设备的要求。



工位名称	示意图
<p>印刷工位：</p> <ul style="list-style-type: none">● 简化结构，隐藏管线，消除死角● 主动滚筒采用DD电机，简化结构，减少占用空间● 印版托板自动锁紧，减少人员操作● 色带能满足1批的使用量，生产前安装，生产过程中不需人员干预	
<p>预热工位：</p> <p>驱动装置下移，隐藏管线</p>	

高风险区底部四周增加排风装置

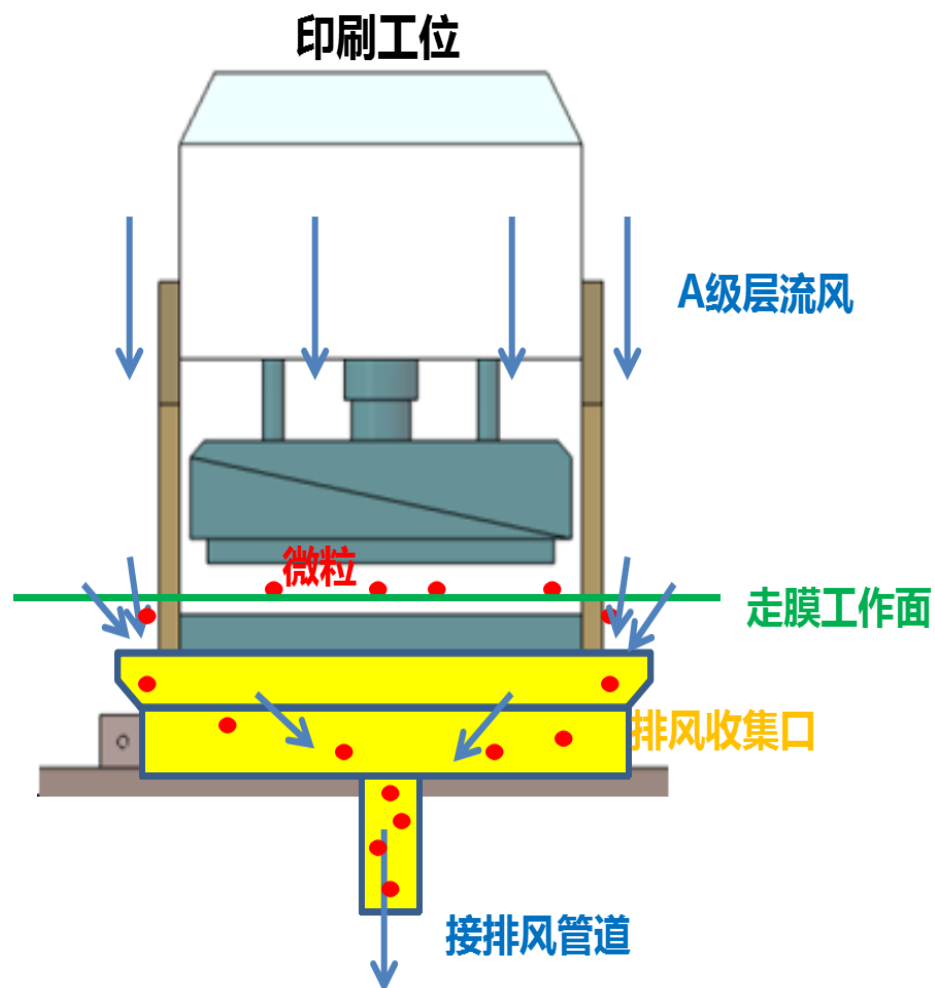
经风险评估，设备主机内共有4处产尘高风险区域，分别是：

印刷工位

制袋工位

撕废边工位

封盖工位



袋装输液车间

- ①目前全球首条软袋大输液无菌生产线
- ②其它硬件设施居于国内领先水平

- ①全自动软袋制灌封联动线
- ②自动抽真空充氮包装机
- ③日本尼卡检漏机



谢谢！