

高密闭技术在固体制剂生产线中的应用

High containment OSD production solution

迦南科技

江舒适

2020-9-20



全产品链



自动化



数字化



智能化



大健康产业

目录

CONTENTS

一、高密闭概念/High containment concept

- 1、高密闭生产的定义 / Denfinition of high containment production
- 2、应用环境 / Application environment

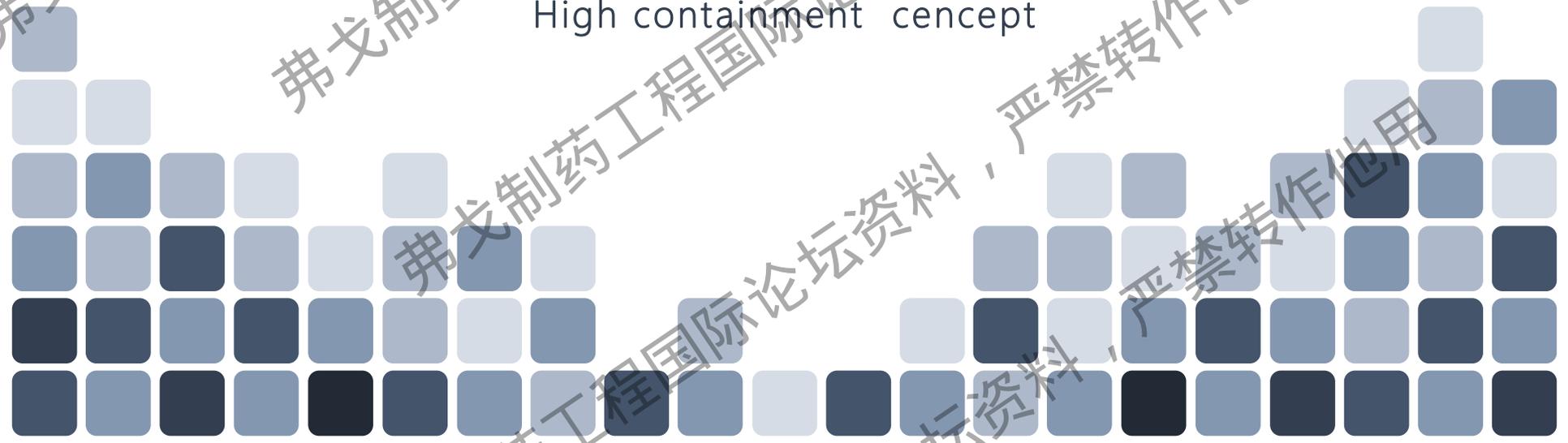
二、高密闭固体制粒线解决方案 / Solution for high containment OSD line

- 1、常用技术 / Common technology
- 2、工艺设备 / Process devices

P A T E N T

高 密 闭 概 念

High containment concept





How to define 如何定义 高密闭生产

职业接触限值



OEL

职业性有害因素的接触限制量值，指劳动者在职业活动中长期反复接触对机体不引起急性或慢性有害健康的容许接触水平。

职业暴露等级

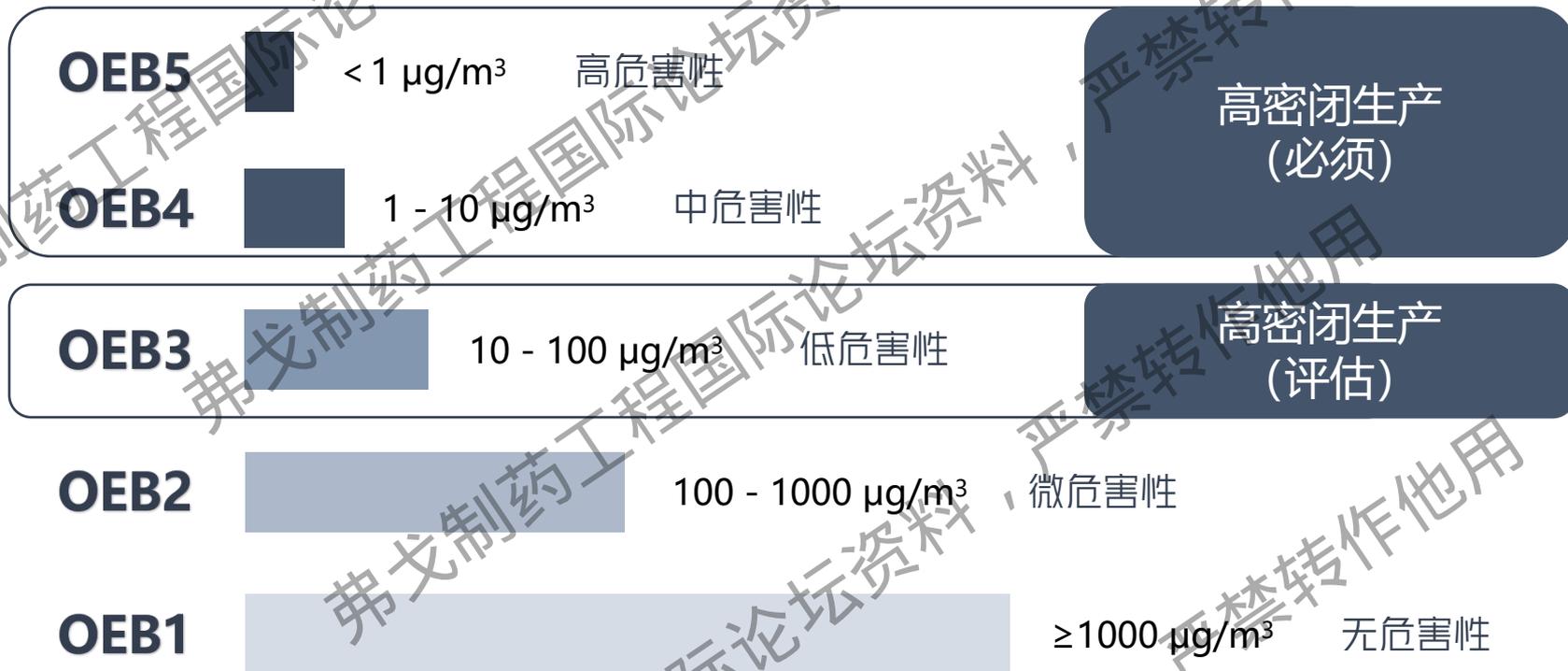


OEB

基于药物活性、药理作用、副作用/毒理作用等因素将OEL按危险类别划分为5个等级，即OEB1~5

高密闭概念

High containment concept

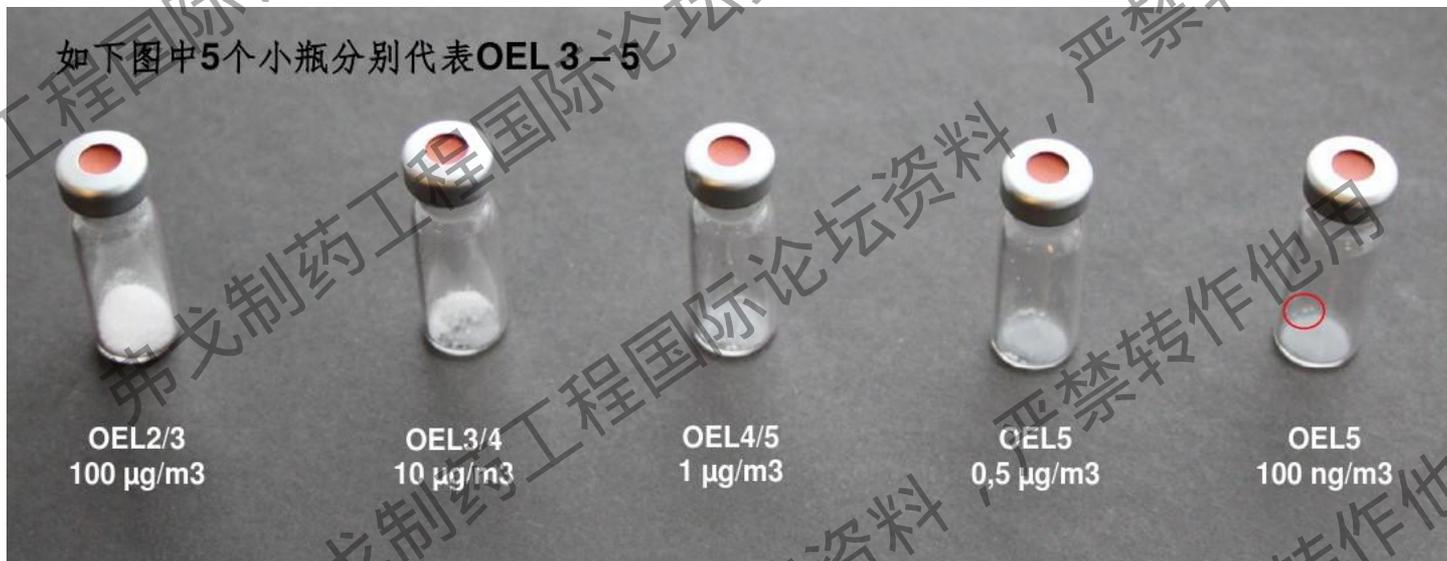


高密闭概念

High containment concept

Canaan 迦南科技

如下图中5个小瓶分别代表OEL 3-5



在50平米、5米挑高的洁净房间内，达到上述浓度仅需要小瓶中容量的十分之一

应用环境

高毒性（高生物有害性）药物

一般是指外源化学物质与生命机体接触或进入生物活体内后，能引起直接或间接损害作用的药物成分，如抗肿瘤药物。

高活性药物

指某种药物成分在极微量的情况下仍具有生物效用，彻底清洁及防扩散较难，如激素类药物。

高致敏性药物

某些药物成分在进入人体后刺激免疫系统产生特异性抗体，使人体处于对该过敏原的致敏状态，如青霉素和部分抗生素。

高密闭生产

High containment
production



暴露风险分析

01

物料称配

API在制粒工序之前多为粉末，在称配过程中粉尘易飞扬，存在较大风险

02

物料转移

使用容器转移物料时，物料可能会因为运动而飞扬，特别是不同容器之间转移时，存在较大风险；
使用真空系统转移物料时，暴露风险相对较低

03

生产过程

制粒、干燥、压片、胶囊充填、包衣等，整个固体制剂的生产过程中物料都在连续运动，存在较大暴露风险

04

过程检测

取样过程中，物料因转移而存在暴露的风险

05

生产后清洁

在用液体清洁之前，设备和容器之内都还有物料沾附，若由人工直接参与清洁过程，会存在较大暴露风险

06

更换配件

更换工艺配件（如筛网、模具等）通常需要打开设备的物料接触区域，若由人工参与更换，在不做防护措施时存在较大暴露风险

P A T T E R N

解 决 方 案

S o l u t i o n



常用技术

Common technology



REPORT
Isolator Containment Performance Assessment for
Canaan

Submitted to:
Zhejiang Canaan Technology Limited
Lin Pu Road, Yongji County, Wenzhou City, Zhejiang Province, China

Submitted by:
Golder Associates Consulting Ltd.
Suite 1201, 555 Building 555 Nanjing Road (W) Shanghai 200041
People's Republic of China

+86 21 6258 5522
188514081 Twk01 R.003

May 19, 2019



Inflatable sealing

充气密封

- 充气密封圈内部中空，基本采用橡胶制作，带有一个或多个充（放）气嘴。
- 根据截面形状不同，可分为圆形，矩形，方形，梯形，D型，C型，V型，M型等类型。
- 常用于密闭腔体的门、管道、接口法兰等部位。

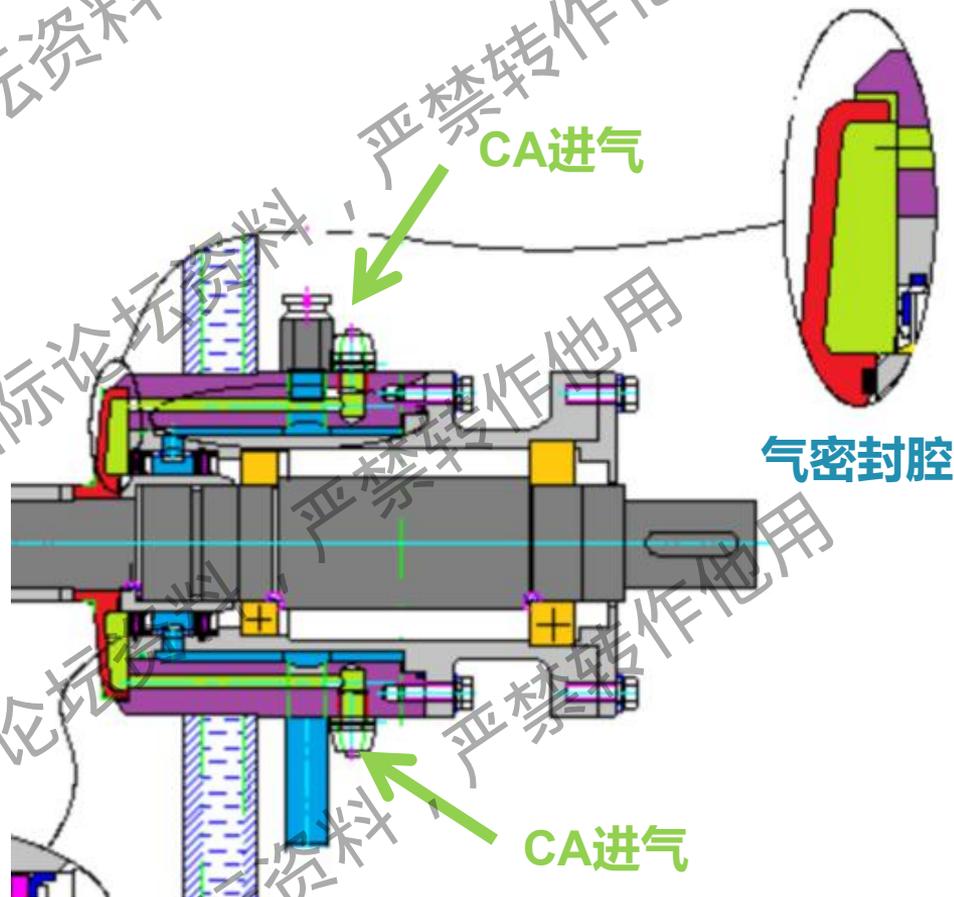


Air sealing

气密封

气密封是一种用于转轴端的非接触式密封形式。

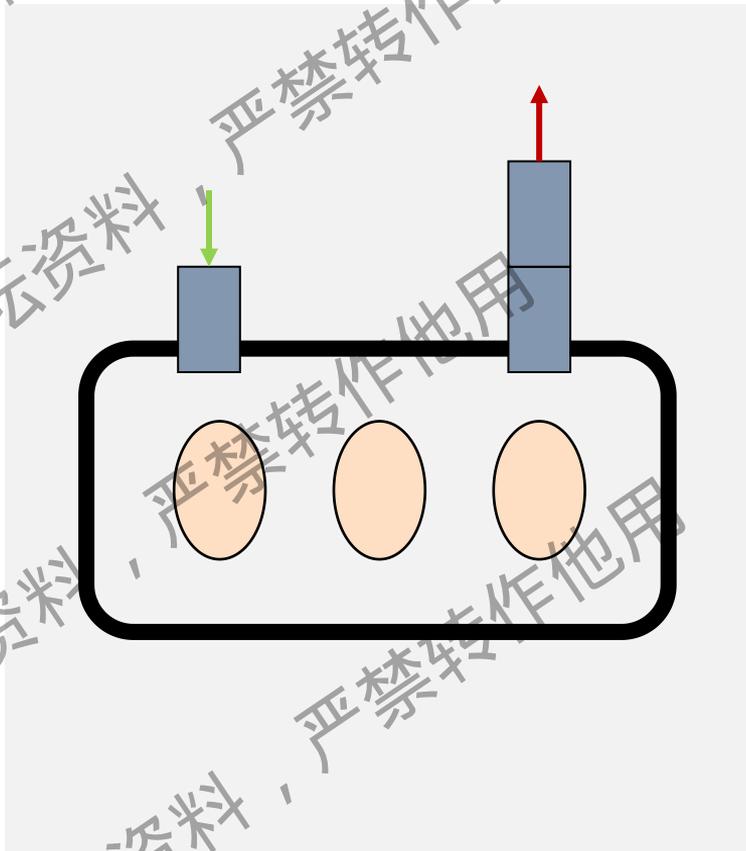
将压缩空气通过特殊的结构输入到密封端面之间，轴侧形成一圈气密封腔，从而阻止介质的泄漏。



Air pressure controling

气压控制

- 通过风机或其他手段，使密封舱室内保持与舱外相对负压的状态，降低舱室内物料泄漏的风险；
- 通常用于需要进行空气交换的工艺设备上。

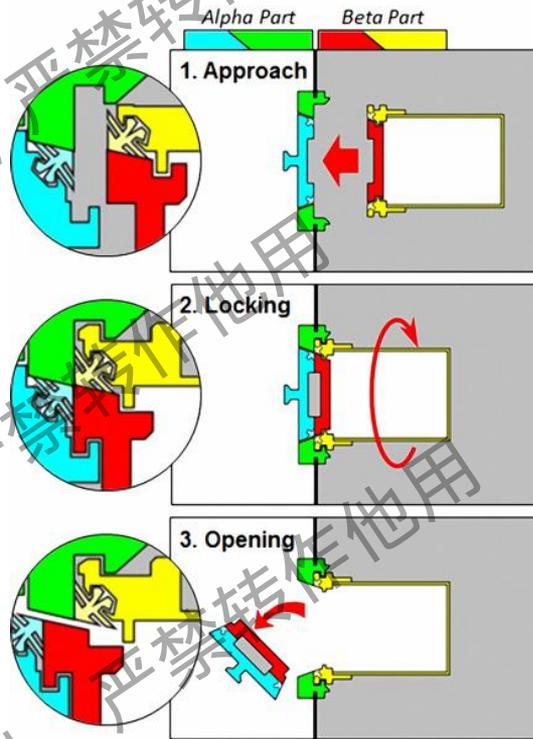


Rapid Transfer Ports (RTPs)

快速传递接口 (RTPs)

RTP同样由主动阀和被动阀构成，但是区别于
剖分蝶阀的设计，RTP能够使阀门完全打开，方便
将物品无障碍地传递到隔离器的内部；

被动阀可以根据需要，连接料桶、塑料袋等。



Split butterfly valve ($\alpha\beta$ valve)

剖分阀 ($\alpha\beta$ 阀)

由主动阀 (α 阀) 和被动阀 (β 阀) 两部分组成, 每一半阀都带有可旋转的阀板, 两部分阀体在分离时都处于密封状态;

当两部分对接时, 阀板及转轴可以拼接为一体, 如常规蝶阀一般打开。



剖分阀工作原理

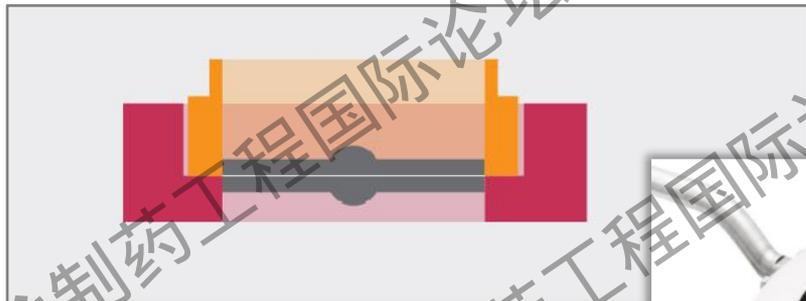


1、对接前，主动阀和被动阀的阀板均处于关闭状态，且无法打开；

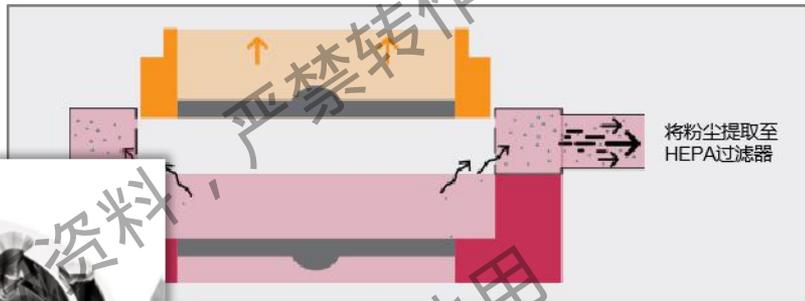
2、对接后，主动阀需与被动阀锁定到位，两部分阀板组成一个整体阀板，此时阀板的开关功能才解锁；

3、拉动把手打开阀板，物料通过阀体输送至对接容器中，此时主/被动阀连接区域均保持密闭，确保物料不会渗入关键区域；

4、阀板关闭到位后，解除主/被动阀的锁定机构，主动阀与被动阀才可分离；此过程可通过增加抽吸装置，以满足更高的OEB等级

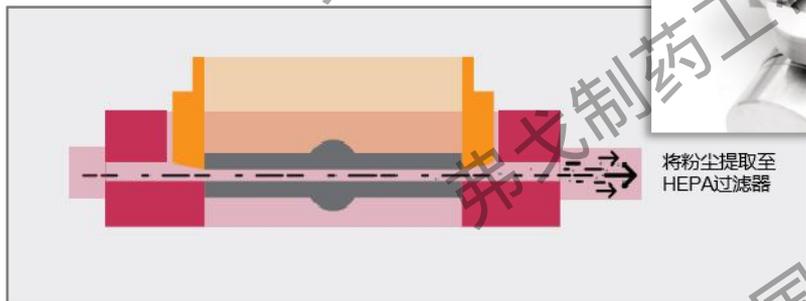


大于 $1\mu\text{g}/\text{m}^3$ / OEB4



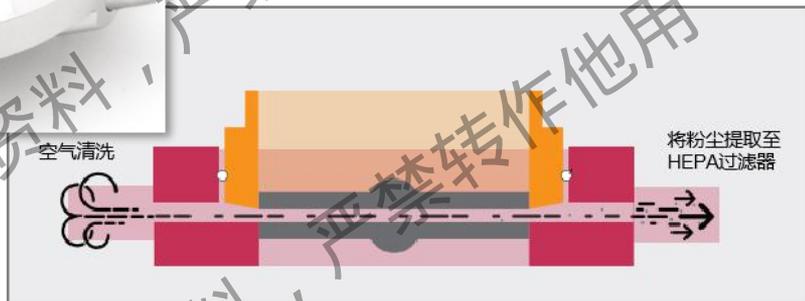
将粉尘提取至
HEPA过滤器

小于 $0.7\mu\text{g}/\text{m}^3$ / OEB5



将粉尘提取至
HEPA过滤器

小于 $0.3\mu\text{g}/\text{m}^3$ / OEB5



空气清洗

将粉尘提取至
HEPA过滤器

小于 $0.1\mu\text{g}/\text{m}^3$ / OEB5

Transfer with continuous bags

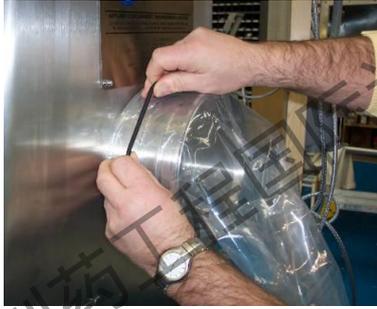
连续袋出

在密闭舱室（通常是带隔离器）的外壁上设置一个出口，并在出口处用橡胶圈或卡箍等固定一段长度的PE袋，将物料或物品转移至PE袋内后，扎紧并剪断PE袋，即实现了将物料（或物品）从舱室内密闭转移的过程。



常用技术

Common technology



BIBO Dust collector

BIBO除尘器

配置中效 (F9) + 高效过滤器 (H13/H14)，部分情况配置双高效过滤器，以达到更好的效果；

过滤器均配置压力监控，并使用脉冲反吹对过滤器进行除尘；在更换过滤器时采用袋进袋出(BIBO)的方式进行安全更换，以隔离有毒粉尘。



Fig. 1

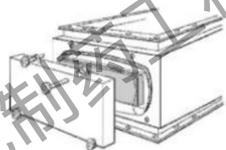


Fig. 2

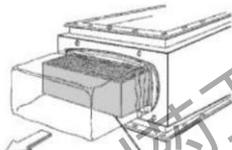


Fig. 3

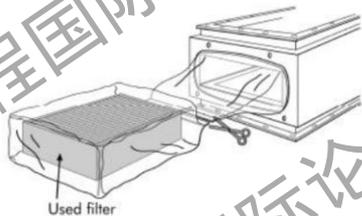


Fig. 4

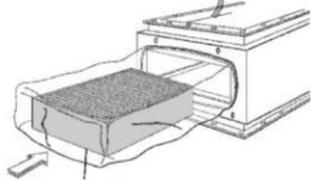
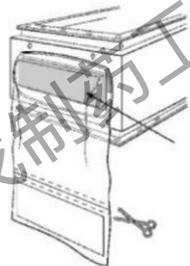


Fig. 5



- 1、取下检修门；
- 2、在密闭套袋内取出需更换的过滤器；
- 3、将过滤器连同套袋整体取下；
- 4、将新过滤器装入套袋内，套袋紧扎在BIBO颈圈后将过滤器装在除尘器上；
- 5、去除多余的套袋部分。

常用技术

Common technology



高密闭生产设备

High containment equipment



Isolation

隔离器

利用物理手段，在操作人员所处的环境与药品生产环境之间形成一道屏障，这就是常说的隔离。

通常用于配合其他工艺设备使用，是一种非常成熟的遏制手段。

隔离器通常分为无菌隔离器、毒性防护隔离器、核防护隔离器等。



Gloves

操作手套

- 可根据操作要求灵活配置数量和位置；
- 一般具备良好的耐化学性和抗静电性能；
- 手套材质柔软，操作灵活；
- 具有防气体、液体、粉体渗透的性能。

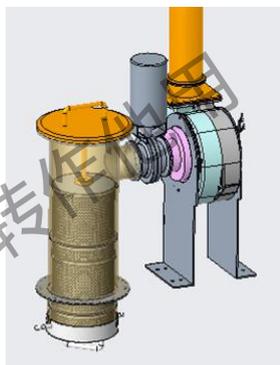
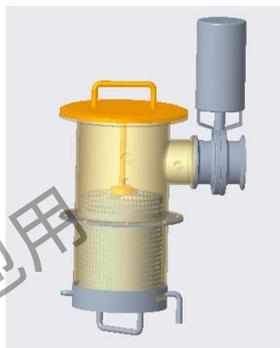
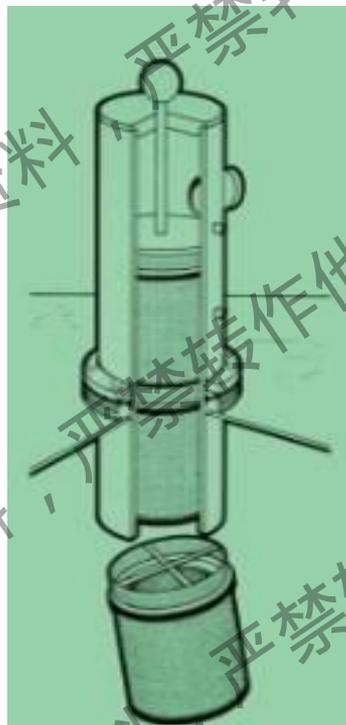


Push-push filter changing system

Push-push 过滤器更换系统

Push-push过滤器更换系统是一种便捷、安全的过滤器更换方式，普遍应用于隔离器中；

将特殊设计的筒式过滤器安装在排气装置中，当需要更换过滤器时，只需要将新过滤器装入排气装置，通过推挤将旧过滤器推出装置即可完成更换。



密闭投料站

Dispensing station with isolator

- 独立空气处理系统
- 操作门充气密封，实时气密检测
- $\alpha\beta$ 阀对接落料
- 触摸屏控制，手套箱辅助操作
- 连续套袋/RTP排废



实验型高密闭制粒一体机

Integrated high containment granulation lab machine

- 集成湿法制粒、一步制粒、沸腾干燥、整粒、混合等功能；
- 隔离器高效密闭，集成新风过滤/排风除尘系统；
- 应用手套箱、 $\alpha\beta$ 阀、RTP、Pushpush、在位清洗等多项技术，可满足OEB5高密闭生产；
- 一体式HMI控制屏，可快速切换控制界面；





REPORT

Isolator Containment Performance Assessment for Canaan

Submitted to:
Zhejiang Canaan Technology Limited
Lin Pu Road, Yentjia County, Wenzhou City, Zhejiang Province, China

Submitted by:
Golder Associates Consulting Ltd.
Suite 1201, 555 Building 555 Nanjing Road (W) Shanghai 200041
People's Republic of China

+86 21 6258 5522

188514081 Task01 R.003

May 19, 2019

密闭效果评估报告

高密闭实验型制粒一体机通过第三方测试机构的密闭效果评估，在完成正常的工艺流程后，有毒物料暴露值小于 $1\mu\text{g}/\text{m}^3$ ，满足OEB5的生产要求。

6.0 CONCLUSIONS AND RECOMMENDATION

Based on field observations and monitoring results, Golder concludes that:

When using lactose as surrogate for the hard-walled isolator during material charging, wet-granulating, drying, fluidized granulating, blending and discharging process:

The measured concentrations were all below the CPT of $1\mu\text{g}/\text{m}^3$ during the operation.

整粒湿法混合制粒机

High shear & mixer with mill

- 全程密闭生产，避免生产过程粉尘暴露
- 缸内负压控制，进一步降低粉尘暴露的风险
- 全覆盖式在位清洗，提供高密闭清洗方案



密闭系统

采用多种结构实现全程高密闭

剖分阀 ($\alpha\beta$ 阀)
Split butterfly valve ($\alpha\beta$ valve)



充气密封圈
Inflatable sealing ring



负压控制
Negative pressure control

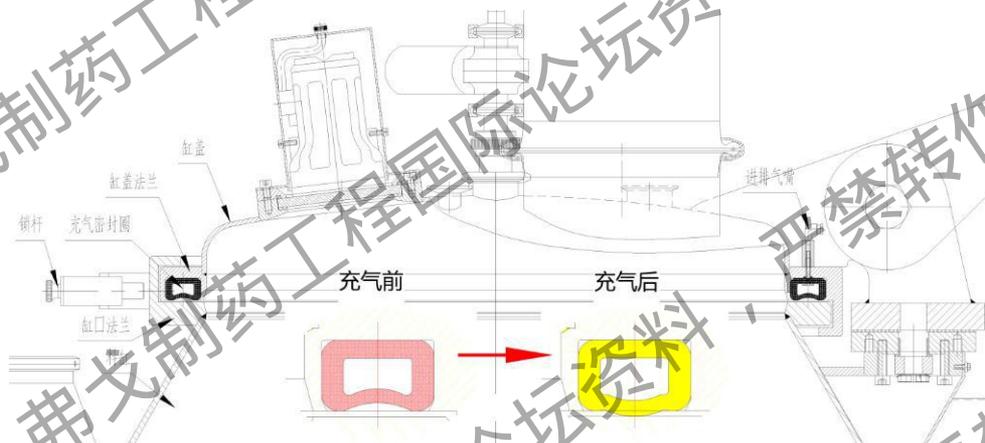


Inflatable sealing

充气密封

充气前

充气密封圈可伸缩部分收缩在缸盖法兰凹型燕尾槽内



充气后

密封圈气囊因受内压力作用而发生变形，可伸缩部分凸起，与料缸缸口法兰面紧密接触；

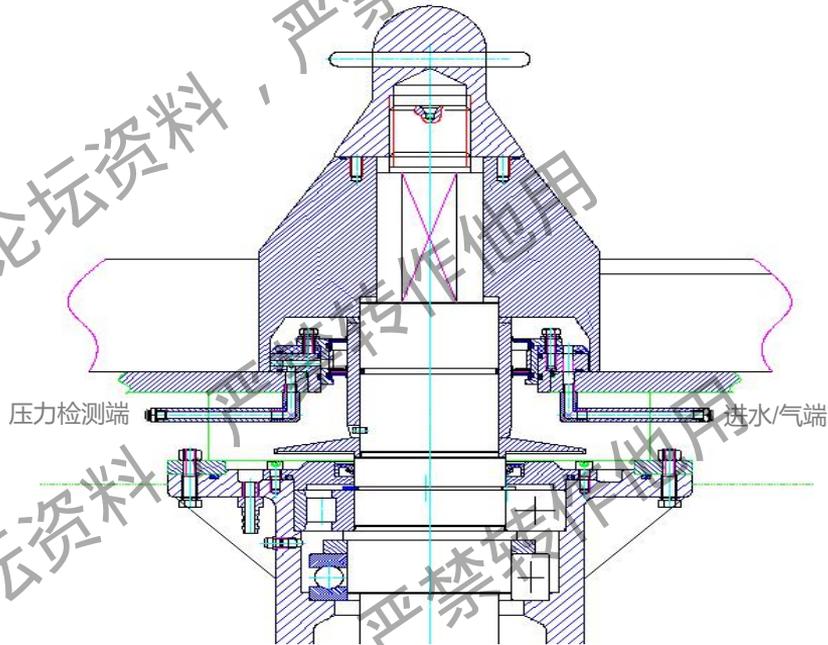
压力开关检测到到位后停止充气，从而达到密封的效果。

Air sealing

气密封

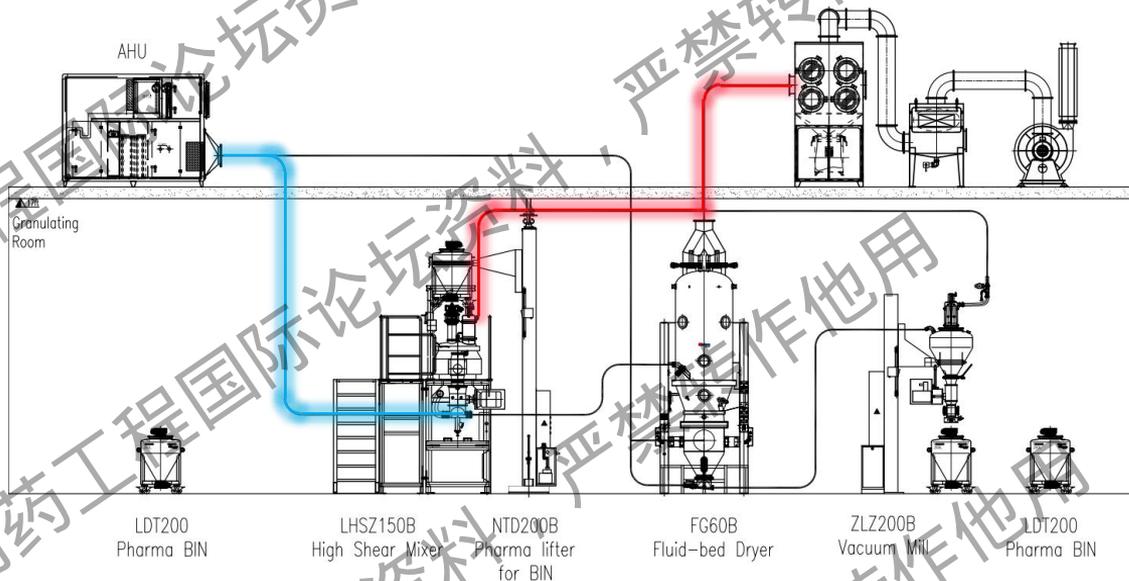
搅拌桨主轴与制粒刀轴的密封系统由气密封和机械密封构成：

压缩空气通过气管进入转轴轴隙，均匀分布后由圆周小间隙排入料缸，抵抗缸内粉尘进到轴隙，旋转轴另一端安装耐磨长寿命反向双唇轴封，密封可靠。



Negative pressure control

负压控制



湿法制粒机的排气过滤器接入带有风机和HEPA的排气系统；

设备运行时，料缸内部始终保持微负压，防止毒性、高活性物料外泄。当检测到缸内压力值接近标准大气压时，系统会自动调整加大抽气量。

WIP System

在位清洗系统

结合多种清洗方式，实现全覆盖式在位清洗
无需开盖或拆管，可对整机内部进行清洗

伸缩式清洗球
Extensible cleaning ball



旋转式清洗球
Rotary cleaning ball



排水机构
Drainage mechanism





整粒机伸缩式清洗球



进料口伸缩式清洗球

伸缩式清洗球

清洗时伸缩式旋转清洗喷头会自动伸出，旋转喷嘴开始工作，开始清洗管道内部物料接触表面。

清洗管无水压时，伸缩杆自动收缩回清洗球腔体内，可以与管内壁齐平，避免物料堆积和清洗死角。

旋转式清洗球

缸盖中心位置配备一个旋转式清洗球，自润滑双轴承设计，具有极佳的旋转效果，最大清洗直径达1.5米，360°清洗无死角，对缸盖、料缸、喷淋杆自身都能彻底清洗。

在出料筒体内同样配备了一个旋转式清洗球，彻底清洗筒体内壁，不留清洗死角。



出料口旋转式清洗球



缸盖顶端旋转式清洗球

传动部件清洗

制粒部件和主轴传动部件内腔结构都具有水气转换的功能，清洗时管路可进清洗液，对进入内腔及缝隙间的少量物料进行清洗，污水排入料缸后，与料缸内的污水一起经出料口排出。

出料部件清洗

在出料筒体的进水管上引出一路清洗液到沸腾干燥机的进料口上，可灌满整根出料管和真空出料器，以达到冲洗和润湿的效果。清洗时补气管上的气动蝶阀会自动关闭，防止清洗液进入补气管内，造成供风系统损害。

沸腾干燥机

Fluid-bed Dryer

- 高密闭结构设计，避免生产过程中粉尘暴露
- 自闭式空气处理系统，防止毒害物质污染环境
- 综合式清洗系统，可实现全覆盖式在位清洗
- 翻板出料结构，最大化出料率



High containment design



高密闭设计

捕扩一体

捕集室与扩散室采用钢板卷曲整体焊接，进一步降低物料暴露的风险。

充气密封

各缸之间采用充气密封，配有压力检测和报警。

Closed sample collector



密闭取样

采用连续袋出的方式进行取样，结合传统的取样机构，使流化床和取样器内的物料均不暴露。

Board-flip discharge

翻板出料



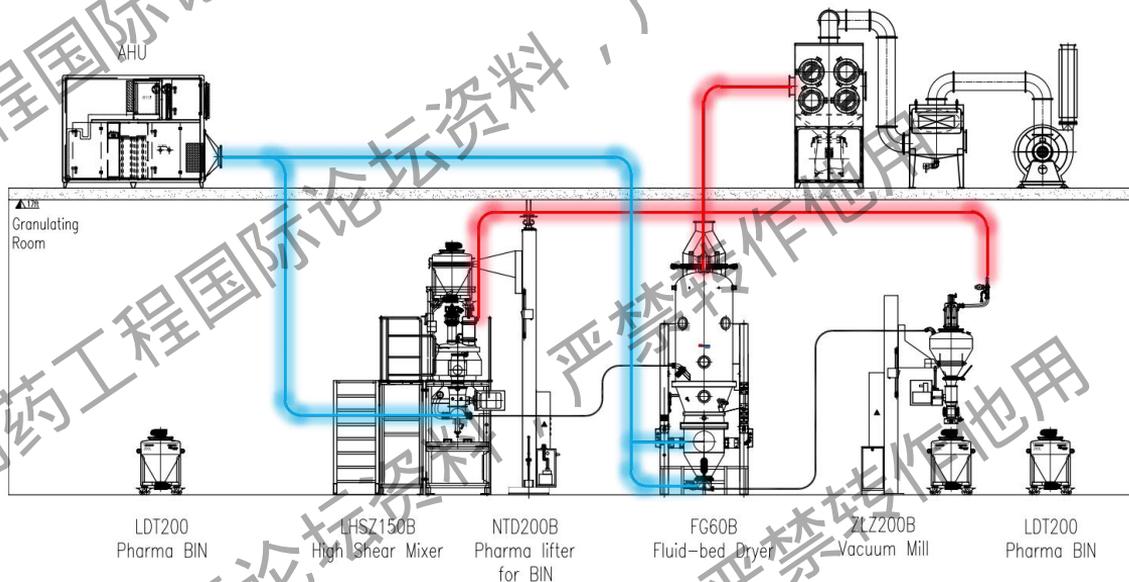
干燥后的物料通过翻板落入到缓存斗内，再被负压抽到下道工序进行整粒，物料转移全程密闭无药粉泄漏。

相较于传统的三通型真空出料；翻板出料同时可以大幅度提升物料收得率。

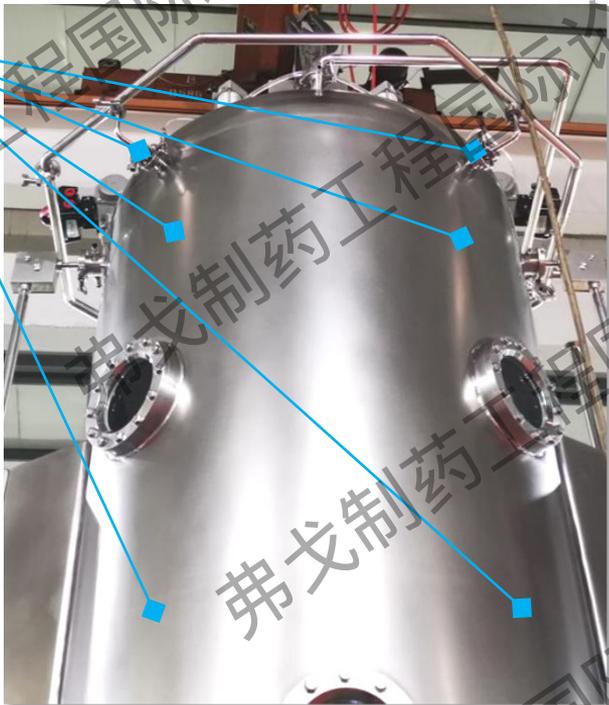
Air handling

空气处理

为保证设备空气处理系统的密闭性，
所有补气接入空气处理单元，排气接入除
尘器内。



清洗点



全覆盖式清洗系统

- 顶部环绕缸体均布4个清洗喷嘴，清洗内壁和捕集袋；
- 扩散室内固定安装2个旋转式清洗球，避免传统流化床需要插入外置清洗枪造成粉尘暴露的问题；
- 基座内装有清洗筛网底部和物料缓冲仓的清洗球；
- 清洗废水从流化床最低点排出。

包衣机

Coater

- 料斗提升上料结合反转出料，实现自动密闭进出料
- 机架整体焊接，结合门采用充气密封，保证密闭效果
- 多清洗点布置，满足全覆盖式在位清洗
- 智能喷枪调节系统，实现无接触式操作
- 密闭取样器，提供密闭取样功能



Contactless operation

无接触式操作



自动进出料结构

19'触控屏

智能喷枪调节系统

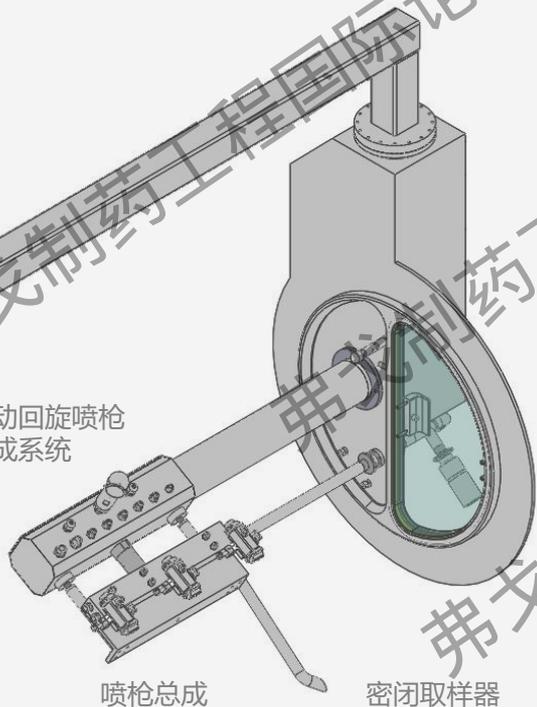
密闭取样器

Intelligent spray gun adjustment system

智能喷枪调节系统

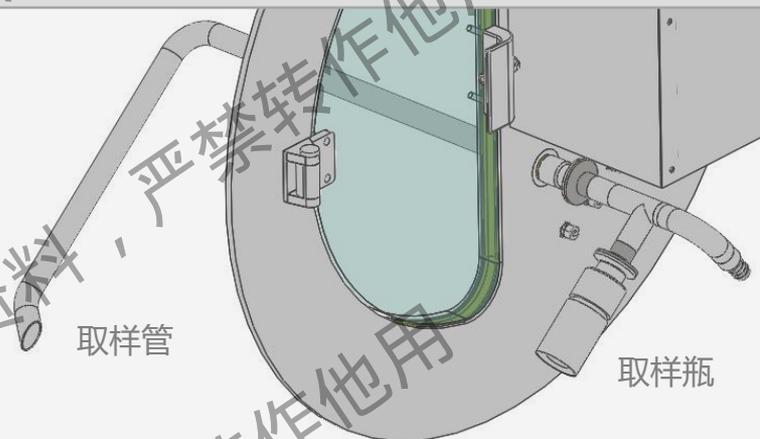
片床的高度和角度采用激光测量和反馈，系统自动调整喷枪与片床处于垂直状态，同时自动调整到设定的片床高度。喷枪的角度、高度等参数都可以通过触控屏自动调节。

自动回旋喷枪
集成系统



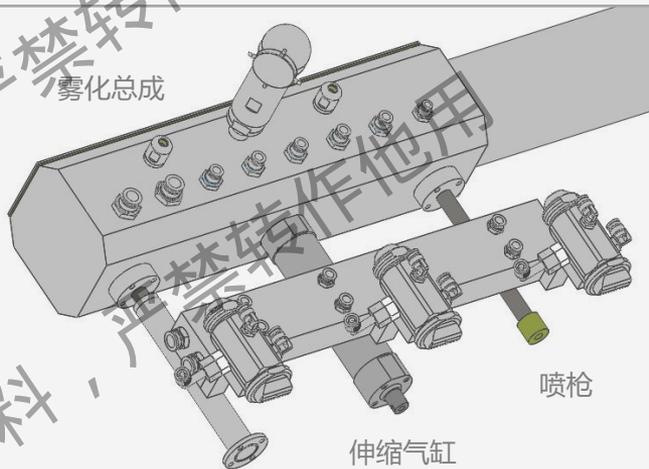
喷枪总成

密闭取样器



取样管

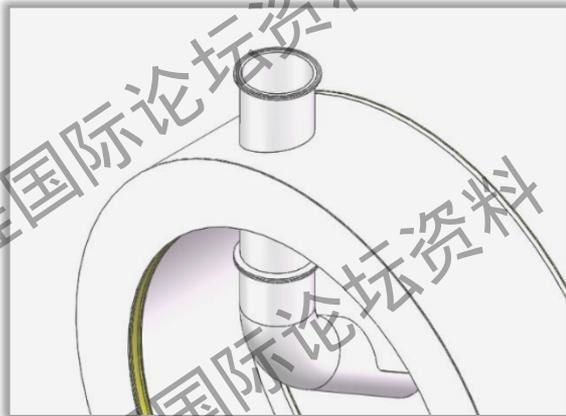
取样瓶



雾化总成

喷枪

伸缩气缸

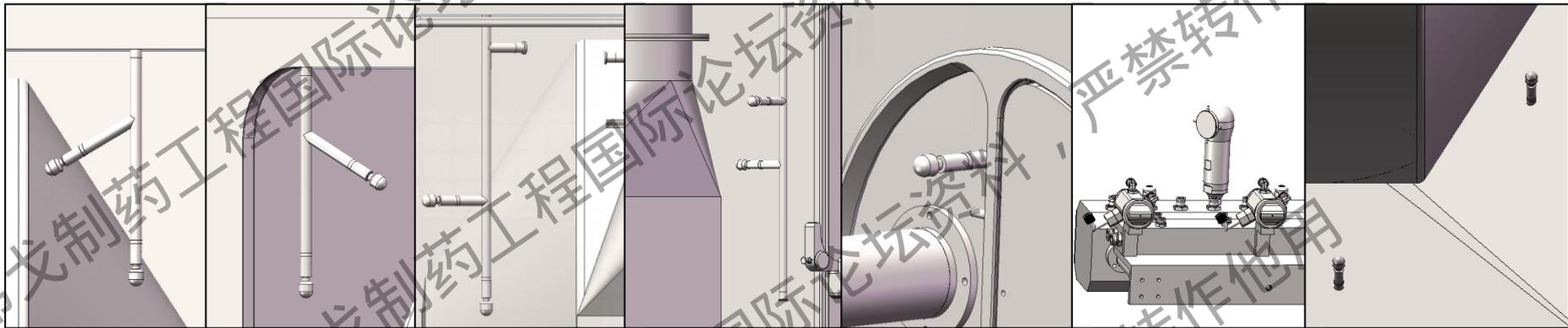


Intelligent spray gun adjustment system

自动进/出料系统

特殊搅拌桨结构设计，代替了传统需手动安装的内、外出料器，可实现全自动出料。

根据需求可在进、出料口安装 $\alpha\beta$ 阀，密闭进/出料。



Full coverage cleaning system

全覆盖式清洗系统

包衣锅内/外、进/出料器、进/排气管道、主机内部等各处布有超过20个清洗点

不留清洗死角

Canaan 迦南科技

Thanks

浙江迦南科技股份有限公司
ZHEJIANG CANAAN TECHNOLOGY LIMITED