

符合新版GMP要求的无菌配液系统设计

陈学明

(上海森松制药设备工程有限公司, 上海 201323)

摘要

依据美国 FDA 21 CFR, 中国 GMP-2010 版等规范要求, 遵循 ASME BPE-2009 及 ISPE 基准指南为设计指导, 对无菌配液系统提出了在设计过程中应采用的几项符合上述法规要求的设计要素, 为制药界同行贯彻执行新版 GMP 规范参考使用。

关键词

无菌配液; 系统设计; 法规符合性; 案例参考

中图分类号: TQ460.8⁺2

文献标识码: A

文章编号: 1008-455X(2012) 01-0045-06

Design of Sterilized Liquid Distribution System Conformed with Requirements of New GMP

Chen Xueming

(Shanghai Morimatsu Pharmaceutical Equipment Engineering Co., Ltd Shanghai, 201323)

Abstract: Based on US FDA 21 CFR and China GMP-2010 and in accordance with ASME BPE-2009 and ISPE Baseline Guide, several key points in design of sterilized liquid distribution system, which are conform to above codes, were proposed in this article. What presented herein can be referenced in execution of new version GMP in pharmaceutical industry.

Keywords: sterilized liquid distribution; system design; conformance to regulation; case for reference

1 前言

在制药企业生产的许多品种均涉及无菌配液工序, 例如: 大小水针剂、输液冻干制剂、无菌滴眼剂以及生物培养工序的培养基配制和纯化工序的缓冲液配制等。为了防止生产过程中的微生物污染、产品交叉污染、混淆和差错, 提高药品内在质量, 本着质量源于设计(QBD)的理念, 一个符合各项规范要求的无菌配液系统设计方案是不可缺少的, 但这也是在众多医药工程项目上所容易被人们忽视的环节。本文依据各项法规要求, 结合多年医药工程项目实践经验, 在学习各种 cGMP 的基础上对如何设计符合新版 GMP 要求的无菌配液系统提出几项肤浅的建议, 供制药企业同行参考。

2 无菌配液系统设计的法规依据

与无菌配液系统设计有直接关联的法规有下列几项:

2.1 美国 FDA《联邦规章典集》第 21 篇 (FDA 21 CFR) ^[1]

Part 11 电子化记录; 电子化签名;

Part 210 制造、加工、包装或者保存药品的现行良好制造规范; 总则;

Part 211 对完成的药品的现行良好制造规范;

Part 211 中 D 章节关于系统设备的规定, 见表 1。

表 1 Part 211 中 D 章节关于系统设备的规定

章节	内容
211.63	● 设备设计, 选型及位置
211.65	● 设备构造
211.67	● 设备清洁及维护
211.68	● 自动化、机械化及电子化设备
211.72	● 过滤器

收稿日期: 2011-11-20

作者简介: 陈学明 (1979—) 男, 工艺设计经理, 主要从事制药系统工程设计和管理工作。

Tel: 021-38112058-6592 E-mail: chenxueming@morimatsu.cn

2.2 中国《药品生产管理规范 2010》^[2]

2.2.1 中国 2010 版 GMP 简介

2010 版 GMP 将“安全、有效、质量可控”的原则系统地融入到药品 GMP 中,适用于所有药品的生产。基本保留了 1998 版 GMP 的大部分章节和主要内容,涵盖了 WHO GMP 的主要原则和欧盟 GMP 基本要求中的内容。旨在最大限度地降低药品生产过程中污染、交叉污染以及混淆、差错等风险,确保持续稳定地生产出符合预定用途和注册要求的药品。

2.2.2 中国 2010 版 GMP 对设备性能的基本要求

- 满足工艺需求的使用性能;
- 简单、方便的操作性能;
- 易于拆装、检修的维护性能;
- 可实现清洁和灭菌的性能。

对设备性能的需求贯穿于设备实现的整个过程,涵盖设计、选型、安装、改造和维护等。

2.3 国际制药工程协会基准指南 (ISPE Baseline Guides)^[3]

与无菌配液系统设计有直接关联的基准指南,见表 2。

表 2 国际制药工程协会基准指南关于系统设备的相关章节

章节	内容
Baseline Guid Vol. 3	无菌生产设施
Baseline Guid Vol. 4	水及蒸汽系统
Baseline Guid Vol. 5	调试及验证
Baseline Guid Vol. 6	生物制药

2.4 美国机械工程师协会标准—生物工艺设备 2009 版 (ASME BPE-2009)^[4]

ASME BPE-2009 是目前世界上较为详尽和完善的生物工艺设备设计标准,当前最新版本为 2009 版,即将发布的版本为 2012 版。

该标准可被选择作为无菌配液系统设计的执行标准,并可作为设备选择和评估的标准。

3 符合 GMP 要求的无菌配液系统设计程序

3.1 完善的系统设计需经历的过程

从客户 URS 到完善的系统设计一般要经历以下几个过程:

沟通—理解—采纳—满足—回顾。

3.2 符合 GMP 规范的无菌配液系统的构成环节

无菌配液系统不一定是充满风险的,依如下环节进行系统构建和实施即可构成一套低风险、风险

可控并且符合 GMP 规范的无菌配液系统。



3.3 无菌配液系统设计

为确保实现优化的工艺路线并将设计风险降至最低,无菌配液系统的设计一般分为以下三个阶段进行:

- 初步设计;
- 基础设计;
- 详细设计(施工图设计)。

4 无菌配液系统设计各阶段的设计要素

4.1 初步设计阶段

4.1.1 确定配液系统安装区域的洁净等级

根据中国 2010 版 GMP 附录 1 无菌药品第三章第十三条的规定,通常无菌配液系统安装区域启始于 C 级区。

根据中国 2010 版 GMP 附录 1 无菌药品第七章第二十九条的规定,不允许在 B 级及以上区域内开放型排气或排水。同时,在其它洁净区内,水池或地漏亦应当有适当的设计、布局和维护,以防止配液系统和排放系统对洁净区域的染污。

4.1.2 确定用户的配液工艺路线

不同的配液工艺需要不同的系统配置方案,以确保最低的系统风险,确定完整的工艺路线信息一般需要确定以下几个方面:

- 配液产品是否属于终端灭菌产品;
- 液—液配料亦或粉—液配料;
- 溶质、溶剂成分及物理和化学特性(至少需要物理和化学特性);
- 溶质、溶剂预处理需求;
- 主要系统设备构成;
- 配液基本操作步骤及控制需求;
- 自动化程度;
- 其它特殊需求(例如:厌氧配液,无菌投料,无菌取样等)。

4.1.3 初步系统平面布置方案规划

合理的系统平面布置可显著地减少系统在空间布置、可操作维护性及排放设计上发生失误的风险。合理的平面布置方案规划一般分以下几步执行:

第一步,根据先前确定的客户配液工艺路线,初步绘制配液系统关键设备平面布置图。考虑到洁

净厂房的空调系统成本,通常厂房空间尺寸较为狭小低矮,因此,配液系统(模块)内部设备外形尺寸需考虑现场实际可利用空间,其布置在考虑操作及维护可能性的同时要尽可能紧凑并尽可能低矮化。

第二步,接到客户提供的厂房平面布置图,需加以研究分析以确定除平面面积外其它实际可利用的空间尺寸。需考虑配液系统(模块)与车间内隔墙、吊顶、门、观察窗、传递窗、柱、进排风口、下一道工序系统在厂房内的相对位置等设施的相对间距,并对人员物料和设备的运输路线,系统(模块)操作和检修空间进行合理的规划和预留。如果研究发现客户提供的厂房车间实际可利用空间不能满足系统(模块)的布置、操作及维护的空间要求,则需与客户进行协商,相应调整厂房车间的空间尺寸(例如:调整车间长、宽、高尺寸,或改变门窗、进排风口等的布置位置)。

第三步,系统(模块)布置需考虑与现场空间的妥协,根据第二步厂房车间平面分析结果,对在第一步中绘制的系统(模块)布置方案进行相应的微调。随后调整配液系统模块整体在厂房车间的布置朝向和定位,以达成合理的布局。

依上述三步操作,即可形成初步系统平面布置方案,为随后的进一步基础设计和详细设计定下总体尺寸和布置的大体框架。案例初步平面布置图见图1。

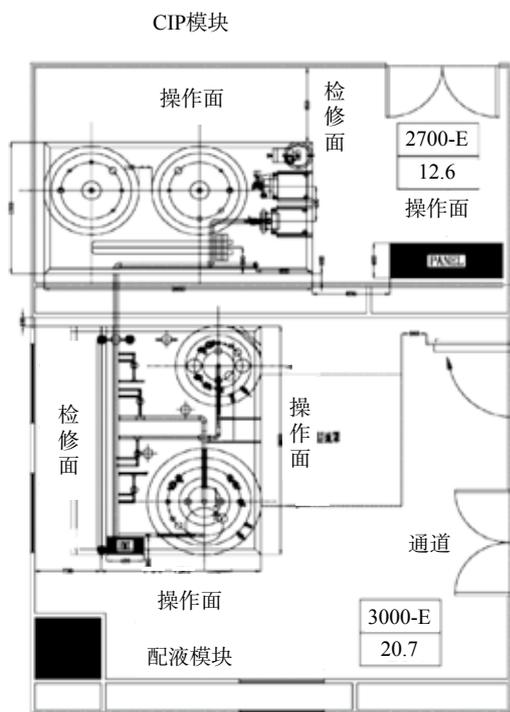


图1 初步平面布置图案例

4.1.4 确定配液系统 CIP/SIP 操作方案

可清洁性是贯穿 GMP 的始终, CIP/SIP 工艺和主生产工艺密不可分,是不能简单拆分的。认为系统 CIP/SIP 仅仅是指设置 CIP 进出口、纯蒸汽及冷凝水进出口的想法是不对的,至少是不准确的。不同的 CIP/SIP 操作方案,需要不同的系统配置、自动化控制方案及操作方案与之相匹配,以降低系统原料交叉污染及染菌的风险。

通常确定配液系统 CIP/SIP 操作方案需要首先确定以下几个方面:

- 容器及管道采用独立 CIP/SIP 还是同时 CIP/SIP;
- 系统内做 CIP/SIP 及 COP/SOP 的范围划分;
- CIP 清洗剂来源确认,固定 CIP 站? 移动 CIP 站? PW/WFI 供给回路?
- CIP/SIP 操作工艺参数及判定标准;
- CIP/SIP 操作的自动化程度要求等。

4.1.5 典型含 CIP 系统的无菌配液系统案例

以系统 CIP 为例, CIP 操作的系统硬件方面通常分为三个子系统:

- (1) 被清洗对象(容器、设备及管道);
- (2) 清洗剂供给循环系统;
- (3) CIP 供给及回流分配系统。

应具体项目要求的不同,这三个系统可以分别独立亦可部分或完全合并到配液系统内,实际项目执行中(1)与(3)两个子系统经常被合并到一起。

成功实现 CIP 操作对三个子系统的基本要求如下:

- 被清洗设备有合适的清洗装置(喷淋球型式、数量、安装位置)及内表面抛光;
- CIP 供给及回流分配系统符合洁净管道配管规范,具有合理的坡度可自排尽,无清洗排放死角;
- CIP 站提供符合需求的 CIP 清洗液(CIPS、CIPR、流量、温度、压力、配比)。

4.2 基础设计阶段

4.2.1 容器定型设计

容器在无菌配液系统中往往是最重要也是最贵的设备,因此,配合合理的生产工艺进行合理的容器定型设计不但可以降低系统制造成本,亦可有效地降低系统生产过程的风险。

● 容器定尺——根据实际配液需求合理选择容器全容器,偏大或偏小都是不利的,但容器定尺设计不仅仅是确定工作容积与充填率,在无菌配液系统设计实务中容器外形尺寸的确定往往受以下因素

表3 容器外形尺寸设计的影响因素

影响因素	容器外形	
	瘦长	矮胖
车间净空高	高	低
车间水平空间	窄	宽
工艺液体发泡性	高	低
最小操作容积	小	大
楼层或结构承重能力	大	小

的影响,见表3。

● 夹套选型——无菌配液容器一般均包含有换热夹套,用于控制配液操作过程中的温度。根据工程实务经验,认为夹套型式一般决定于:容器直径,容器具体换热需求,冷热介质条件及操作工况等。部分根据设计实务经验总结得到的容器夹套选型定性推荐,见表4。

表4 容器夹套选型定性推荐

影响因素	夹套型式		
	传统	半管	蜂窝
要求快速升温或降温	不推荐	可选	推荐
大直径容器	不推荐	推荐	可选
侧壁开口较复杂	推荐	不推荐	可选
需频繁升降温操作	可选	可选	不推荐
夹套设计压力高	不推荐	可选	可选
中等直径容器	可选	可选	可选
无快速升降温要求	可选	可选	可选

● 考虑到 CIP 洁净性及洁净厂房对系统设备的要求,容器的内/外表面均需抛光处理,具体抛光等级需与客户协商确定;

● 对于与工艺物料直接接触的容器附件选用洁净设计的产品;

● 对于小直径的洁净容器,如非必要一般不推荐使用容器本体设备法兰;

● 容器人孔或手孔的定尺及结构设计需考虑具体操作目的、CIP/SIP 及加工制造的可实现性。

4.2.2 符合卫生型设计的各类阀门选择

无菌配液系统中阀门所占的比重极大,尤其在自动化程度高的系统内各种阀门的总量更是接近百个。因此,合理的阀门选择对于确保系统工艺性能和在线清洗灭菌的实现具特别重大的影响。

对于与产品及无菌介质直接接触的阀门原则上要求阀门具有如下特性:可抛光,无物理死角,无残留可自排净,可进行 CIP 及 SIP。对于少部分需进入灭菌柜进行整体灭菌的阀门甚至对阀门的执行

器材质及阀门外表抛光程度亦有一定的要求,以确保阀门在经历整体灭菌后仍能保证正常的操作性能。无菌配液系统实务中常用的卫生型阀门,见表5。

表5 无菌配液系统常用卫生型阀门

名称	用途
直通隔膜阀	用于产品及洁净流体的切断
GMP/SAP 隔膜阀	用于产品及洁净流体的切断、切转、CIP/SIP 介质引入,排放等
罐底隔膜阀	安装于配液罐底,尽可能减小罐内搅拌死角
U形弯/T形隔膜阀	用于注射水、纯化水供水点或洁净液体管道零死角分支引出
洁净自力式减压阀	用于纯蒸汽和无菌压缩气体的减压和自动下游稳压
洁净流体调节阀	用于洁净流体的流量或压力的调节和自动控制

4.2.3 符合规范的配液系统中其它配件的选择

4.2.3.1 过滤器选择

在无菌配液系统中,过滤器选型及对应的灭菌方案的有效性及其风险可控程度将直接影响系统对产品无菌性的保证。在无菌配液系统中,过滤器应根据工作介质的种类、物理性质、操作工况及安装位置合理选择滤壳及滤芯的型号。

在无菌配液系统实务中,一般经常使用的滤壳类型有两种:“T”型及“I”型。

在过滤器使用中需要注意的是,不同的滤壳型式及使用方法需要不同的排气及排凝接口以及配套的 SIP 方案。

与滤壳相配套的滤芯按过滤流体特性分为:亲水型滤芯与疏水型滤芯。这两种滤芯除应用领域不同外,其灭菌方案略有不同,选用前需先确定实际生产工况及系统内可实施的灭菌方案。另外,亲水型滤芯与疏水型滤芯的可采用的完整性测试方案亦有所不同。从操作简便性角度考虑,对亲水型滤芯建议采用“泡点法”和“扩散流法”,而对疏水型滤芯建议采用“水浸入法”,系统设计中需考虑为这两种完整性测试提供必要的供给及排放措施。

4.2.3.2 洁净液体输送泵选择

泵在无菌配液模块中一般用于 CIP、加料、物料转运等,其洁净设计及残留量对生产工艺的实现有重要影响。根据工作介质的种类、物理性质及操作工况合理选择泵的型式、流量、扬程及机封型式。另外,在选洁净泵时建议关注以下几点细节:

● 对于离心泵壳需注意进出口管嘴朝向及泵壳内积液的排放口设置;

- 对于需与工艺物料接触的泵需选用洁净设计的泵头,电机等外部需考虑加装表面抛光不锈钢防尘罩;

- 与工艺物料直接接触的金属及非金属部件需准备提供相关的材质证明,非金属材料应为符合FDA或USP认证的材料。

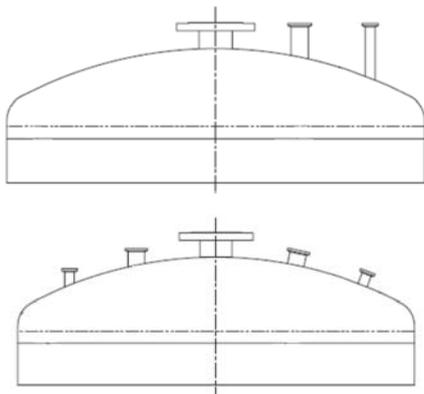
4.2.3.3 换热器选择

4.3 换热器在无菌配液模块中主要用于CIP清洗液加热,WFI冷却,夹套循环冷却或加热等。在无菌配液系统设计实务中,需根据工作介质的种类、物理性质及操作工况合理选择换热器的型式。详细设计阶段阐述如下。

4.3.1 配液系统容器制造安装的设计

根据ASME BPE—2009卫生级容器相关设计细节规定进行无菌配液容器的详细设计,下面通过图例列举一些容器设计的细节。

所有设计细节规定其出发点均为最大限度消除或降低容器内部物料残,确保容器CIP的清洗效果及容器无菌性。



(上图为不推荐方案,下图为推荐方案^[4])

图2 推荐及不推荐的容器管嘴设计方案

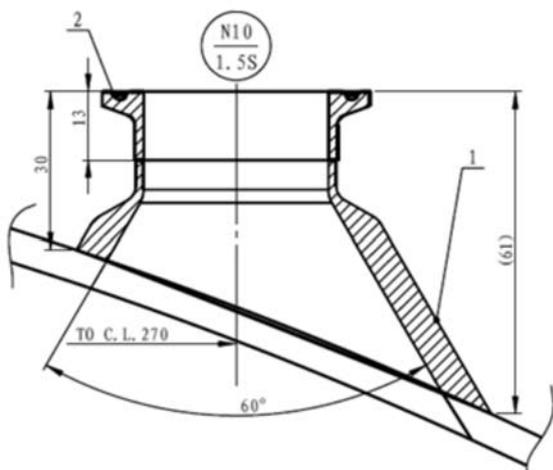


图3 推荐小尺寸管嘴设计方案

对于容器图形设计,推荐采用三维建模软件(例如:SolidWorks)依容器各部件外形轮廓进行容器等比例绘制,这样能够使得设计结果更加准确,并有可能在制造前进行直观的部件装配操作可行性检查,同时,通过软件二次开发,可以实现制造详图自动出图,大大减少设计时间,降低图纸转绘过程中的人员疏忽产生数据偏差的风险。

三维建模软件生成的容器实物模型可以导入到配管三维建模设计软件(例如:PDMS或PDS)中,能大大提高与容器连接管道的设计准确度,避免类似碰撞、对心不准确等常见的系统构建设计中的问题。

4.3.2 配液系统输送分配管道系统的设计

根据ASME BPE中关于洁净管道配管设计细节的规定,合理选择洁净管道连接方式,兼顾洁净需求与操作维护的便利性。

- 根据系统(模块)主要设备的实际外形尺寸在初步平面布置图基础上进行深化和细化调整,兼顾使用性能和整体结构美观;

- 对于配备称重元的系统应合理选用及布置软管并注重软管的安装细节,尽可能降低管道应力称重元的影响;

- 根据规范要求合理设置系统内管道的安装坡度并合理设置排气排凝点,确保管道可实现自排净和无残留;

- 推荐根据系统内所有部件的实际外形尺寸,

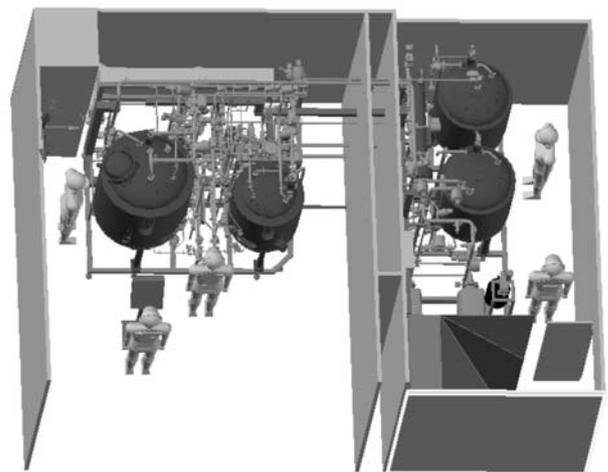


图4 PDMS配液及CIP系统三维设计案例

采用三维建模软件(例如:PDMS)进行系统三维设计建模。

三维设计建模的优势:

- 所见即所得;

- 便于进行系统内部构件的碰撞检查;
- 便于进行管道死角、坡度检查;
- 便于进行系统安装、操作、维护性检查;
- 便于进行系统风险评估;
- 模型准确直观, 便于客户进行上述检查事项的审查工作。

4.3.3 无菌配液系统自动化控制功能的设计

新版 GMP 规范中认为操作人员是最大的风险源, 因此, 无菌配液一般推荐采用自动化操作的配液系统并辅以电子数据记录功能, 通过固化的经过验证的自动化操作程序来尽可能减少配液操作过程中的人员主观因素的干扰, 降低系统操作风险。

自动化的无菌配液系统控制程序的设计, 一般包含如下几个功能:

- 系统准备 (CIP/SIP, 周边设备准备等);
- 产品配制;
- 产品输送;
- CIP/SIP (输送完成后操作);
- 系统控制回路设定 (温度、压力、流量等控制回路);
- 系统故障处理 (报警、系统暂停或请求人员干预等);
- 安全连锁 (自动将系统切换到安全的模式下, 防止系统故障发生时对人员或设备设施安全产生危害);
- 电子数据记录 (如: 配液各成分重量数, 灭菌温度, CIP 清洗流量和时间等与产品组份及清洁无菌性直接相关的一些关键操作参数);
- 人机界面 HMI;

● 持续改进 (随着 GMP 规范的进步, 对系统操作及控制的要求将会越来越高, 越来越细致。因此, 自动化控制程序设计应便于将来实现系统的持续改进和完善)。

为降低控制程序编写中的风险, 一般建议依照 GAMP 5 的标准进行无菌配液系统自动控制系统设计, 而控制系统的设计首先要有一个符合 GAMP 5 规范的系统功能需求描述 (FRS)。

5 结束语

随着新版 GMP 在全国各制药企业的贯彻执行, 粗糙、简单、人工操作的配液系统将逐渐被高标准设计、自动化操作、风险可控的符合中国 2010 版 GMP, 美国 FDA 21 CFR, 欧盟 cGMP 规范要求的新系统所替代。根据多年设计、制造、安装无菌配液系统工程的经验, 结合多个国际规范汇集出上述几点浅显的见解, 与制药界同行进行交流探讨。我们坚信, 为提高药品质量, 保障广大人民群众的健康, 将药品生产中的污染、交叉污染, 尤其是人为污染降到最低, 杜绝药物危害事件的发生, 一个符合新版 GMP 要求的无菌配液系统设计是生物医药工程建设中不可缺少的环节。

参考文献:

- [1] 美国 FDA《联邦规章典集》[S]. 第 21 篇, 第 210 及第 211 部分.
- [2] 《药品生产管理规范 (2010 修订)》[S].
- [3] 国际制药工程协会基准指南 (ISPE Baseline Guide) .
- [4] ASME BPE-2009. 美国机械工程师协会标准—生物工艺设备 [S]. (2009 版) .
- [5] 《药品生产管理规范 (2010 修订)》[S]. 附录 1 无菌药品 .



哈尔滨市将建成省内最大生物医药产业园

来自市发改委的消息,《哈尔滨利民生物医药产业园总体规划》近日获得省发改委批复。规划确定, 利民生物医药产业园拟新建面积 18 平方公里园区, 力争 2020 年主营收入达 1000 亿元, 成为黑龙江省最大、国内一流、世界著名的健康产业基地。

获批复的利民生物医药产业园区规划总面积 20 平方公里, 其中已建成面积 2 平方公里, 拟新建面积 18 平方公里。园区采取“滚动开发, 分步建设”的方式进行建设。拟经 10

年努力, 使园区成为集研究、生产、贸易、医疗和休养于一体, 人才荟萃、科技发达、产业聚集、经济繁荣、生态优美、社会和谐、现代化、国际化园区。到 2020 年, 新规划园区内将建设研究开发区、生产制造区、贸易物流区、健康服务区和综合配套区等 5 大功能区 36 个功能单元。

据了解, 到今年 9 月份, 利民生物医药产业园已签约入园项目 16 个, 其中生产性项目 13 个, 协议投资额 40 亿元。

(摘自 <http://www.cyy123.com>)