

吸入粉雾剂洁净生产车间设计探讨

徐涛

山东京卫制药有限公司，山东省泰安市，271000；

摘要：吸入粉雾剂生产工艺特殊、对厂房设施的需求有别于一般口服固体制剂。本文根据吸入粉雾剂生产工艺技术特点，对吸入粉雾剂生产车间的布局设计、洁净度要求、污染和交叉污染控制、温湿度控制等问题进行探讨。

关键词：医药行业；吸入粉雾剂；洁净厂房；设计要点

DOI：10.69979/3029-2727.24.05.029

前言

吸入粉雾剂系指固体微粉化原料药物单独或与合适载体混合后，以胶囊、泡囊或多剂量贮库形式，采用特制的干粉吸入装置，实现药物肺内沉积、进而发挥药物治疗作用的一类新型制剂。吸入粉雾剂主要应用于哮喘、慢性肺阻塞、肺部感染等肺部疾病的靶向治疗，具有高效速效、毒副作用小、辅料量少、载药量高等特点，在呼吸系统疾病治疗和预防领域大有可为。近年来吸入粉雾剂的研发创新和产业化发展迅速，国内许多药企在进行吸入粉雾剂的商业化生产车间建设。由于吸入粉雾剂产品的若干工艺特性，其车间设计也应结合工艺需求、应采取针对性思路，本文对此进行一些思索和探讨。

1 车间洁净级别的选择

按照中国 2010 版 GMP 第四十八条规定：“口服液

体和固体制剂、腔道用药（含直肠用药）、表皮外用药品等非无菌制剂生产的暴露工序区域及其直接接触药品的包装材料最终处理的暴露工序区域，应当参照“无菌药品”附录中 D 级洁净区的要求设置，企业可根据产品的标准和特性对该区域采取适当的微生物监控措施”。吸入粉雾剂属于非无菌制剂产品，因此其暴露工序的生产可以在 D 级洁净区内进行。但按照 2020 版中国药典四部制剂通则中“0111 吸入制剂”、“1107 非无菌药品微生物限度标准”的要求，吸入粉雾剂对微生物污染和颗粒污染的质量控制要求相对口服固体制剂更加严格（详见下表）。其原因为：

吸入粉雾剂通过呼吸道直接吸进肺部给药，如果药品被微生物污染，很可能引起患者肺部二次感染；如果药品被颗粒异物污染，易造成支气管炎或肺纤维化。因此吸入粉雾剂对微生物和颗粒异物的质量控制相对口服固体制剂更加严格。

口服固体制剂和非无菌的呼吸道吸入给药制剂微生物限度对比表

给药途径	需氧菌总数(cfu/g、cfu/ml 或 cfu/10cm ²)	霉菌和酵母菌总数(cfu/g、cfu/ml 或 cfu/10cm ²)	控制菌
口服固体制剂	10 ³	10 ²	不得检出大肠埃希菌（lg 或 1ml）；含脏器提取物的制剂还不得检出沙门菌（l0g 或 l0ml）
呼吸道吸入给药制剂	10 ²	10 ¹	不得检出大肠埃希菌、金黄色葡萄球菌、铜绿假单胞菌、耐胆盐革兰阴性菌（lg 或 1ml）

因此在设计吸入粉雾剂车间时，要考虑洁净区能实现比普通 D 级区更高的微生物限度保障能力。以下列举两种策略可共参考：

洁净级别设计为 D 级，同时对产品直接暴露的核心区域，如称量、粉碎、混合等操作间，适当增加换气次数。

按照更高的洁净级别设计、如 C 级。

另外、还应考虑配备臭氧、VHP 等气体消毒设备，实现对空调系统、厂房设施的表面和空间消毒、通过定

期消毒控制车间微生物负载。同时还应关注物料和内包材本身的微生物负载，应建立适当的内控标准，控制物料和包材引入的微生物风险。

2 车间布局设计

吸入粉雾剂生产工艺流程与口服固体制剂有类似之处，可结合产品工艺需求、适当参考口服固体制剂车间进行设计。

1. 人物流设计：为避免交叉污染，需将人流和物流

通道分开设置,同时尽量缩短物流路线、提高生产效率。若受到条件限制、必须在相同方向对人流与物流进行设置,一定要尽量保证两者之间要有一定距离,确保人流和物流不会相互影响和妨碍。

2. 常规功能间设计:吸入粉雾剂生产工艺一般包括物料粉碎、称量、混合、胶囊充填、分装等工序,应设置称量间、粉碎间、混合间、胶囊充填间、分装间;并设计原辅料暂存间和中间站,用于原辅料和中间产品的存放。各功能间应按产品工艺流程合理布局,尽量减少往返、迂回;可考虑围绕中间站、按工艺流程顺序设计为U型或L型,各工序之间联系方便,快捷。

3. 特殊布局设计:除常规布局设计外,还应结合吸入粉雾剂的产品特性和工艺要求、考虑其特殊需求。作者试从以下几个方面举例讨论,以供参考。

粉雾剂的单剂量给药量远小于口服固体制剂,通常只有几毫克到十几毫克,且原辅料的种类也很少,其原辅料暂存间可设计的适当小一些、以减少建设成本和能耗,也更利于房间的温湿度控制。

吸入粉雾剂的原料药粒度一般要求达到 $1-10\mu\text{m}$,才能在肺部有效沉积、发挥药效。要达到此粒度,最常见的是采用气流粉碎设备,此外还有采用流化床的喷雾干燥法,以及超临界流体干燥法等工艺,这些设备对操作间层高都有一定要求,应结合设备需求进行设计。

储库型吸入粉雾剂的工艺是将混合好的物料直接装入专用给药装置中。专用装置的单个体积一般可达到几十毫升;因此需要结合车间产能、为其设计专用的暂存间,且应临近分装间和物流通道设计,缩短搬运距离。

泡囊型吸入粉雾剂的分装分为两步:第一步、将混合好的物料充填到长条形铝塑泡囊中密封,第二步、将铝塑条装配到专用给药装置中。第一步生产工序属于内包装,应设计在洁净区内、且宜靠近外包装区;第二步属于外包装工序,可将其设计在外包装区域、与第一步的设备通过轨道实现连线生产。

3 污染和交叉污染

OEB的全称是Occupational Exposure Band意为由职业专业性引发的暴露程度等级范围值。关于OEB分级,ISPE、ICH等国家药事组织的指南文件中均有涉及,但没有统一的划分标准,目前仍属于制药行业内部管理措施。

吸入粉雾剂产品的原料药,按照常见的OEB分级多

属于4-5级。企业应先结合产品药理、毒理数据制定OEB分级标准、确定OEB级别,在厂房设计以及设备选型时,充分考虑污染和交叉污染风险。

本文结合吸入粉雾剂的生产工艺流程和OEB4-5级的防护要求,从污染和交叉污染方面进行以下探讨。

1. 在吸入粉雾剂车间选址时,如果药厂内还包含普通药品制剂车间,吸入粉雾剂车间的选址则需要位于普通制剂车间的下风向,最好是拥有独立的厂房。

2. 吸入粉雾剂的多数工序都为产尘操作,操作间应设计为相对负压,且宜采用全排风设计。空调系统的排风应采用袋进袋出(BIBO)过滤装置,以防止排风粉尘对外界环境造成污染。

3. 由于全排风空调系统没有回风管道,同时考虑到吸入粉雾剂的微生物限度要求比口服固体制剂更加严格,一般要配备臭氧消毒或VHP功能,故需要单独设置一个消毒模式下的空气循环支路。支路应配一个袋进袋出式高效过滤器,一个循环风机,此循环风机只在消毒模式的时候启动,平时关闭。

4. 产尘操作间宜设置独立的物料和人员气闸室,气闸室采用正压式或负压式压差设计,以防止粉尘外溢、对洁净区走廊及其他房间造成污染。如果产尘操作间内有开放式设备,则应进一步提高该操作间的污染控制措施。例如人员出入通道分开、人员出通道设置雾淋室,在操作间内设置独立的清洗间等。

5. 应考虑操作间安装的称量罩、负压隔离器、手套箱等设施的室内采风和排风需求,与空调系统送排风的匹配与干扰问题。例如采用室内采风的层流罩、其采风口如果与操作间内的高效送风口相邻过近,高效送风口的送风会被层流罩采风口直接吸入,形成局部送风回路,从而影响操作间的气流流型。因此在设计时、要避免此情况。

6. 宜配备独立的工作服清洗间、防止与其他区域的工作服清洗产生交叉污染。设置废弃物传出的专用通道/设施,防止高活废弃物对出入车间的正常物料造成污染。

4 湿度控制

吸入粉雾剂对环境湿度有较高的要求,通常相对湿度要求控制在50%左右。环境湿度大,药物粉末吸潮,会影响喷出药物的粒径分布、药物在装置中的停留以及由此引起的递送剂量变化。因此车间设计应特别关注湿

度控制。

1. 配备转轮除湿：车间净化空调系统通常采用表冷除湿，即可满足普通口服固体和液体制剂产品需求。为满足吸入粉雾剂湿度要求，还应考虑增加转轮除湿段，提高除湿能力。转轮除湿需要使用电加热或者蒸汽加热，要考虑空调机房的供电或蒸汽供给负荷。

2. 采用多组小型空调：不同吸入粉雾剂、或同一产品不同工序，对湿度会有不同需求。为实现多工序同时生产、保证商业化生产效率，宜采用多组小型空调，为不同操作间单独送风；或采用同一组空调系统、在操作间送风口安装可以独立的除湿单元。其他对湿度要求不高的辅助房间，如人物流通通道、清等，可设计为共用一套空调系统。

3. 胶囊壳暂存间的湿度控制：胶囊型吸入粉雾剂是将混合好的药物粉末充填到胶囊壳中。胶囊壳自身的水分也可能会对药物粉末产生影响。因此胶囊壳仓储时的湿度也需重点考虑。宜设计专门的胶囊壳暂存间，以避免胶囊壳的存放湿度要求与其他物料不一致的情况。同时、胶囊壳暂存间应与胶囊充填间相邻而设，方便胶囊壳的存放和领用。

5 其他方面考量

1. 房间散热：一般 D 级洁净区的换气次数设计为 15-20 次/小时。但泡囊型、胶囊型吸入粉雾剂的内包装设备产热量较大，房间温度容易变高。一方面影响人员的舒适度；另一方面，温度升高、相对湿度降低。相对湿度的降低、一方面可能无法满足工艺需求；另一方面，胶囊摩擦容易产生静电、容易与保持相互吸附，影响正常操作。因此应考虑增大送风量，将设备产热从操作间及时排出。

2. 粉碎机，所需压缩空气用气量较设备动力压缩空气要大很多；且作为与产品直接的工艺气体，对洁净度、微生物负载、油分、水分有更高的要求。因此，工艺用气和动力用气的空压机及其管道宜分开设计。工艺用气配备无油空压机，并在用气点安装疏水性除菌滤芯，为产品提供高质量压缩空气；设备动力则可采用微油空压机，以降低建设成本。

3. 纯化水系统设计：

1) 交叉污染风险考量：对 $OEB \geq 4$ 的吸入粉雾剂生

产车间，为防止使用纯化水时、用水点被高活粉尘污染，从而污染整个纯化水配水系统，应考虑为吸入粉雾剂的生产车间配备独立的配水系统。

2) 用水点设计考量：对于 OEB4 级的产尘设备，设备应在线手动或自动预润湿、防止粉尘扩散，然后对拆卸部件进行离线清洗。对于 OEB5 级的产尘设备，在位清洗（WIP）是最具安全性，也是现实中可实现的唯一选择。因此、除了清洗间等常规用水点设计外，还应考虑有预润湿和 WIP 需求的操作间用水点设计。

6 结语

综上所述，吸入粉雾剂对微生物污染、湿度控制等都有比较高的要求、且多属于高活和激素类产，其生产车间的设计是一项较为复杂且系统的工作。设计人员应当熟悉吸入粉雾剂的生产工艺和设备，在满足 GMP 法规要求的基础上，才能设计出优秀的吸入粉雾剂车间。本文从车间的洁净级别选择、布局设计、空调系统、湿度要求、污染和交叉污染等几个方面，对具体的设计思路进行探讨研究，期望能够对吸入粉雾剂车间的设计有所帮助。

参考文献

- [1] 国家食品药品监督管理总局，药品生产质量管理规范（2010 年修订）（卫生部令第 79 号）[EB/OL]. [2011-01-17]. https://www.samr.gov.cn/zw/zfxxgk/fdzdgknr/bgt/art/2023/art_d5e1dbaa8f284277a5f6c3e2fc840d00.html
 - [2] 国家食品药品监督管理局食品药品审核查验中心，药品 GMP 指南（第 2 版）：口服固体制剂与非无菌吸入制剂[M]. 北京：中国医药科技出版社，2023.
 - [3] 国家食品药品监督管理局食品药品审核查验中心，药品共线生产质量风险管理指南[EB/OL]. [2023-03-06]. <https://www.cfdi.org.cn/resource/news/15188.html>
 - [4] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典：四部[M]. 北京：中国医药科技出版社，2020：14-15.
 - [5] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典：四部[M]. 北京：中国医药科技出版社，2020：170-171.
- 作者简介：徐涛（1983.04）男，汉、山东省济南市，本科、生产技术总监，药师、药品生产。