

GMP 对原料药生产装备的要求

GMP 是 Good Manufacturing Practice，意即良好的制作实施的意思，目的是严格控制药品的制作过程，以保证药品的质量。GMP 对硬件软件都有严格要求，世界卫生组织（WHO）及各工业发达国家都各有自己的版本以及验证规范。在国外销售药品，其制造者的药品加工过程及设备和质量一样，都要符合进口国执行的 GMP 版本，并由进口国派员核查，原料药装备也是药品生产的硬件，同样要求符合 GMP 标准。

原料药是指药品在进一步加工成针剂、片剂、胶囊等注射或口服剂型前的药品主要成份，原料药包括化学合成药物及生物化学制品等。其主要成份含量、杂质含量等药典均有明确规定。为保证生产的原料药质量不受加工过程的影响，对有关生产装备及过程需要有特殊的设施及要求，以保证药品在加工过程中这些装备及设施不会带来杂质及污染。由于药品生产是严格按批生产及检测的，因此这些设备的大小是以按该工序处理一批物料的量为依据的。这些设备除了要防止外界微生物（杂菌）及其他杂菌混入反应物料之中外，还应具备原位清洗（Clean in place，简称 CIP）、原位灭菌（Sterilization in place，简称 SIP）的功能。原位清洗是指设备不需移动或拆卸即可进行有效清洗，以防止一批物料或其他杂质积存而进入下一批。原位灭菌则是在该设备清洗以后，而这些设备的内壁都必须光洁不存在凹陷结构，所有转角要求圆弧过渡，以利清洗灭菌。所有进入原料药装备有关的物料、介质都要求经过净化并达到有关标准。

由于原料药装备品类较多，各有特点，为此分类叙述如下。

1、发酵罐

发酵罐多数用于抗菌素生产，大型者容积可达 100m³ 以上。若干生物化学反应过程，也采用类似装置但规模都小。

对发酵罐来说其主要任务是完成培养发酵，菌种要经实验室斜面、摇瓶培养后逐步经种子罐、中罐再移种至发酵罐。因此要求在接种以前先对罐中的培养液进行灭菌及冷却至培养温度；同时用经除菌的压缩空气保压；再将种子在无菌条件下输入种子罐，经在种子罐培养结束再逐级移种扩大。在接种及移种过程，要事先对所经过的管道配置蒸汽灭菌的设施，包括蒸汽引入及原管道中存留空气的排出。

对大容积发酵罐的培养液灭菌，常采用连续灭菌法处理。培养液配料搅匀以后，用泵送入连续灭菌器，经过规定温度、压力、及停留时间以后，进入已经灭菌的发酵罐中。其温度、压力及停留时间应严格控制，并经灭菌验。

对机械搅拌轴的轴封，不得采用填料密封。因为密封填料没有彻底灭菌的条件，而被磨损的填料，有可能落入发酵罐中引起污染。采用机械密封也应注意对搅拌系统进行平衡校正，尽量减少轴的晃动。密封面也应有补偿装置来消除因晃动而引起的密封面受压不均而造成泄漏。

2、反应罐

在制药行业特别是合成药物的生产使用大量的化学反应装置。其中多数是罐式反应器，也有连续式或连续—分批相结合的形式。在反应设备中除了反应过程有易污染物料进入以外，一般不需设置蒸汽灭菌设施。如果有易污染物料进入，则应参考发酵罐，增设灭菌管道等设施，而且进入系统的物料需在进入系统以前进行灭菌或除菌。

反应罐的规模应以容纳一个批号物料为基准考虑。

反应罐要求可以原位清洗。

反应罐所配备的搅拌系统应根据不同的反应物系，如液—液、液—固、气—液或气—液—固，配置有效的叶型及搅拌强度，以保证反应达到预期效果。

反应罐也应根据反应所需温度变化配备加热或冷却系统。

3、萃取及浸取系统

萃取及浸取是把有效成份从液相或固相中用另一液相进行混和接触并重行分离，使有效成份转移的过程。此类设备要求其设备本体及所附属之管道不积存料液，并可原位清洗。对浸取设备还应能在每批操作结束，将被浸取固体物料全部排净，并能进行原位清洗。

4、结晶

结晶在制药过程中基本上都是原药纯化的工序。要求结晶设备可原位清洗(CIP)及原位灭菌(SIP)。结晶设备要求配备蒸汽进出管道；蒸汽进入结晶设备以前要经洁净过滤，以防铁锈等杂物进入。其过滤介质应能耐受灭菌蒸汽的温度，其孔径应小于 $\phi 0.22\mu\text{m}$ 。结晶设备底部排料口与底部阀门之间不能有空间，以防在此区域用搅拌不充分而形成不规格结晶，甚至形成堵塞，因此应采用向上开启的底阀。

结晶罐的搅拌也应配置合适的轴封，轴封的磨损端面可能磨脱的颗粒应利用结晶罐的正压操作以及磨损物承接槽(此槽应加设排泄通道，可在清洗及灭菌时得以处理)加以控制，不使此类磨脱颗粒混入成品。

搅拌叶轮及组合应根据结晶工艺要求如颗粒度、晶形等进行对比选配；在冷却结晶过程中也注意叶轮的选用，以防止晶体在器壁形成结晶层。

在减压结晶流程中，要对增设的冷凝器、凝液收集罐等同样配备原位清洗及原位灭菌设施；对复压用压缩空气也须要在进罐前经洁净过滤。其引入管之灭菌与结晶罐同时进行。

5、过滤

过滤是将液相和固相进行分离的单元操作。在原料药生产中有广泛的应用。根据所处不同的工序，即要求洁净的如成品的结晶等；以及除此以外的过滤，分别处理。

在原料药生产过程中有若干为滤除杂物或发酵液除菌丝的操作。这些操作还没有进入洁净处理阶段，因此除了杂菌类极易繁殖的场合以外，不设原位灭菌功能。而充分有效的原位清洗功能则都是必须的。如发酵液过滤中用的鼓式过滤机或板框压滤机等其工作空间以及过滤介质，在每批操作结束，都必须进行彻底清洗，以防止菌类的繁殖。

在进入成品阶段，如在成品结晶以前，其母液以及进入结晶器的其他料液都必须进行洁净过滤。其过滤介质常为能耐受该操作温度下孔径 $<0.22\mu\text{m}$ 的膜滤器。该膜滤器在投入使用前应通过蒸馏水冲刷器内积存物，并经蒸汽灭菌，再降至室温。在结晶完成以后，结晶与母液的分离，是由结晶过滤器完成的。结晶过滤器在过滤晶体以前，要经过该器之原位清洗及原位灭菌。该结晶过滤器所用的过滤介质，必须是能耐灭菌温度的、化学稳定的，不会脱落纤维或颗粒的。该过滤介质也要求不挟持结晶颗粒，以避免这些颗粒混入下一批号的可能。

原料药生产中不少场合都要求将压缩空气、热空气、蒸馏水、液态原料及原料药溶液的无菌过滤等。对于这些不同物料、不同状态、不同温度的过滤，都必须结合具体条件选用合适的过滤介质以及过滤装置的结构，来完成除菌、除颗粒的操作。这是过滤装置也必须具备原位清洗、原位灭菌的条件。其过滤效果均应作有效验证。

6、干燥

在原料药生产中干燥也是常见的操作。有中间体的干燥也有成品的干燥。在干燥过程中都不能有外界灰尘、微生物等杂质侵入。进入系统的热空气、料液等都必须经过除菌过滤；在无菌状态所得的结晶在进入干燥装置时也应保持洁净。分批干燥器的容积以能容纳一个批号药物正常运转为度。药物干燥过程中不允许产生粘壁、结团以及物料受热不均匀等，以保证整批均一性。在连续干燥如喷雾干燥等则应严格控制整个干燥过程的操作指标，使整批物料质量均一。

对喷雾干燥，其热空气系统应以能耐热空气温度的高效过滤器将经加热的空气进行过滤。不允许过滤以后再加热，以免加热器表面氧化物脱落进入药品。雾化器要求采用经净化过滤的压缩空气雾化的气流式雾化器。压力式雾化器因高压泵的洁净程度以及离心雾化器高转速轴的密封不能保证洁净要求，迄今均未能被正常投运。

结晶状原料药常用双锥回转真空干燥器。其特点是干燥温度低、干燥速度较快、物料均一性佳。需特别注意的是排气引出管与一侧旋转轴之间的间隙也应满足原位

清洗及原位灭菌的要求；复压用的压缩空气也要经洁净过滤。如挥发物是有机溶剂应采用低温冷凝器捕集。

沸腾干燥也是固体颗粒的干燥方法。用于药物干燥，热空气也要求在加热以后过滤，并达到洁净要求。在沸腾干燥的同时喷入洁净的药液或有关料液可以完成药物的造粒，为压片作准备。

沸腾干燥所用热空气除要求洁净以外，其风温、风量要求可精确调节，以保证药物的干燥及正常沸腾，以及投料以前沸腾干燥系统的灭菌。沸腾干燥器也要求可原位清洗及原位灭菌。

对于其他形式干燥器用于药物干燥者，包括结晶—过滤—干燥联合机等应注意：

- (1) 传动轴的轴封及轴与壁之间的间隙，要求能清洗及灭菌；
- (2) 与药物接触的器壁，内设件如搅拌器等均不得粘附药物；
- (3) 热空气在接触药物进行干燥以后，不得重复利用。以免所挟带少量药物在经空气加热器受热变质后影响药物质量；
- (4) 与药物直接接触的热空气，应在加热以后进行洁净过滤，以防加热器表面有异物脱落。所用洁净过滤器在操作温度范围内不能脱落过滤介质，如纤维、颗粒等。

7、其他原料药装备

除上述几种原料药装备以外，在原料药生产过程中还有不少其他类设备，这些设备为符合制药要求，应注意以下要求：

- (1) 设计或选用的设备应设有清洗口，设备表面应光洁，易清洁。设备内壁应光滑平整，避免死角、砂眼，并能耐腐蚀；
- (2) 要求从洁净的工序开始，其所用装备均具原位清洗及灭菌的功能；
- (3) 原料药装备所连接的管道应不积存料液，能保证灭菌蒸汽的流通；
- (4) 有旋转轴引入的设备，轴封颈与旋转轴的间隙要能满足原位清洗和原位灭菌的要求，磨擦副可能脱落的颗粒应防止其落入物料；
- (5) 在灭菌区须保温的设备和管道，在保温层外面要用不锈钢包复，并要求能防止保温材料碎屑逸出。