

非最终灭菌无菌制剂 潜在污染的风险分析 上篇

2022年8月25日，欧盟正式发布了GMP附录1《无菌药品生产》指南——该指南多次提及了污染控制策略（Contamination Control Strategy, CCS），并将其定义为：源于现有产品和工艺的理解得出的针对微生物、内毒素/热原和微粒的一系列有计划的控制措施，以确保工艺性能和产品质量。

文 / 王敦品 张耀良 崔吉想 欧阳健

在药品生产中，操作人员，生产设备、物料、工艺及环境均可能造成污染，如图1所示。要想实施控制措施，可从以下方面入手：与原料药、制剂的物料和组分相关的参数和属性，厂房设施设备的操作条件，过程控制，成品质量标准，以及相关方法和监控频次。笔者将按照传统习惯，从人、机、料、法、环这几个方面出发，探讨非最终灭菌的无菌制剂污染控制的风险分析。限于篇幅，文章将分为上篇和下篇，在上篇中，将重点讨论人、机、料方面的污染控制；在下篇中，将分析法、环方面的污染控制，并对整体进行总结。

1. 操作人员

1.1 人员操作

在药品生产中，人员是最大的污染源，人体皮屑等会随着人的肢体活动散发出来，成为污染传播介质。生产区域既要确保在场人员数量足够，又要尽量做到

本文作者均就职于无锡药明生物技术股份有限公司。

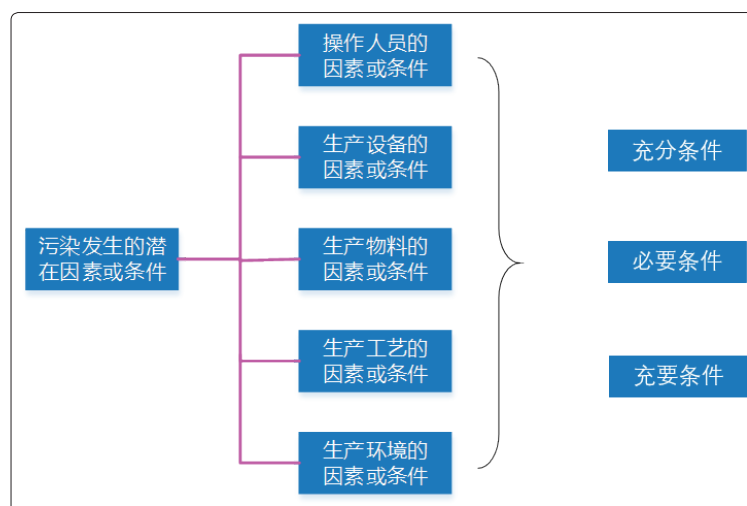


图1 潜在的几个主要污染源

仅保留最低数量的人员在现场。

人员操作不规范、随意离开自己的工作区域而进入其他操作间、在易产生交叉污染的生产区内未穿戴专用防护服、体表有伤口、患有传染疾病等均会导致污染或者交叉污染。

需要强调区域内现场人员的移动要轻缓，没有操作时应主动移位到房间气流的下游，站立于回风口附近（但不能够遮挡回风口），以最大限度地减少人员对区

域环境的影响。必要时，人员的进入和退出通道应分开，以免进出过程中产生交叉污染。

对于人员更衣，需要进行培训和确认，每个受训者事先必须经过无菌操作的培训，如无菌衣穿着的 SOP、接触法取样的方法、污染控制和无菌操作技术等。

进入无菌区前，受训者先要进行更衣的实践，管理人员必须向每个受训者解释更衣表面监控的程序。受训者应通过更衣练习，

达到“会穿衣进入无菌区”的程度。更衣确认要模拟手套或眼罩的更换过程确认，确保更换手套时不会带来无菌服装的微生物污染。

1.2 屏障技术

为了减少人员对灌装核心区域的影响，通常将无菌工艺区（A级）与周围环境隔开，为无菌工艺区提供物理防护隔断。此类系统经常部分或整体使用屏障技术，如限制进入隔离系统（RABS）或隔离器（isolator）。隔离器可以实现“C+A”或者“D+A”，但RABS只能实现“B+A”。RABS的背景需要是B级区域，其要求要比隔离器高很多。RABS和隔离器都是通过手套箱来进行操作，RABS和隔离器的门均不能够打开，首先，这是因为隔离器的背景区域是非无菌的；其次，虽然RABS的背景区域也是无菌的，但在门打开时势必就会受到人的干扰。

传统设计的RABS（B+A）系统，一般都是从B级房间的送风口取风的，这就埋下了一个不可避免的隐患。由于RABS系统内是层流，所以需要风量较大，B级区域送风口的一次风满足不了RABS的需求。因此RABS系统会将其下部排出的风再次从上部吸入，在B级的局部区域引起气流由下往上的流形，这会将操作人员身体上脱落的颗粒物扬起。要避免这一弊端，RABS系统需要直接从设置在B级区域房顶的静压箱取风，不再与B级房间抢风。

如需将物品转移到RABS或隔离器中的系统，为最大程度降低对关键区带来的风险，较为合理的方案是采用具有 α/β 接口的快速转移容器，而且这个转移容器也支持清洁和消毒灭菌。

2. 生产设备

2.1 工器具

对于在生产过程与物料接触的工器具，需要进行清洗、消毒和除热源的处理。工器具的清洗方式有人工清洗和清洗机清洗两种。如果在清洗后不再采用干热法来去除热源，那么在清洗的时候就应该用注射用水来淋洗，以确保去除潜在热源残留的风险。

通过充分清洁和适当储存设备来控制生物负荷，对于确保随后的灭菌或消毒程序获得必要的无菌保证以及控制无菌加工中的热原来说非常重要，单凭设备灭菌过程可能不足以实现热原的显著灭活或去除。

对于在一些操作过程中与物料相接触的工器具，在灭菌后虽然能够保障其无菌的效果，但还需要关注从双扉灭菌柜到使用地点的无菌转运过程：虽然可以使用透气袋套着工器具进行灭菌后的转运，但这些工器具在取出使用时存在风险点，需要通过验证来进行确认评估。



我们把**健康**
传递 到您的手中！
We passed the health of
your hands!

卫生级气动控制阀技术要点：

- 采用全不锈钢材质制造，洁净，无腐蚀；
- 阀体采用自排放角形结构，无流动死角、无凹坑，流道通畅，易清洗，无积液、积垢；
- 完美支持CIP清洗和SIP消毒系统；
- 完美支持灭菌注射用水（WFI）系统；
- 单座密封机构，可严密关闭；
- 所有密封均采用PDA认证密封件，保证洁净工况；
- 阀体内表面经电子打磨，表面粗糙度可达到0.4微米（客户可指定抛光要求）。



浙江派沃自控仪表有限公司

ZHEJIANG PARI WORLD AUTOMATION MATER CO. LTD

地址：永嘉县东瓯工业区张堡东路

电话：0577-67987671 67373556

传真：0577-67373567

邮箱：sales@pwvalve.com 网址：http://www.pwvalve.com

广告

2.2 工艺生产设备

设备的设计、选型、安装、改造和维护必须符合预定用途，应当尽可能降低产生污染、交叉污染、混淆和差错的风险，便于操作、清洁、维护，以及必要时进行的消毒或灭菌。

在无菌制剂的生产过程中，经常会用到加温（湿热和干热）的灭菌设备。在冷却过程中会有倒吸的情况发生，如果呼吸器的无菌处理不好就存在风险。另外，还需要做定期的保压测试，以免设备存在泄漏的风险。

一些用蒸汽直接灭菌的设备如配料罐，其排放是与窰井相连的。在两者中间如果没有设置空气阻断，风险就非常大，在冷却的过程中有可能会发生倒吸。

如果真空或压力系统的回流会对产品构成潜在风险，则应设置机制来防止真空或压力系统关闭时的回流。

隧道烘箱加热段目前普遍采用的是耐腐蚀的不锈钢，其可能并不耐高温。这样在长期加温的过程中，它可能会产生脱落物，进而造成颗粒物的污染。

如果隧道烘箱设计不合理，

在加热段瓶子挤压后出现爆瓶，那么还会有造成玻璃屑污染的可能，需要将烘箱内的瓶子都清理掉。

有些冻干机的进出料系统采用“九节鞭”作为推杆，而它也是需要进入冻干机无菌箱体的，这一部件的无菌保障很容易被人忽视，需要加以重点关注。

2.3 公用工程设备

一些公用工程设备如果运行不正常或者出现宕机，也会间接地给产品带来污染风险，所以有必要提高这类设备运行的可靠性。首先在设计中就应考虑引入这一可靠性的概念，然后再考虑在后续维护中提高设备运行的可靠性。

以可靠性为中心维修(Reliability Centered Maintenance, RCM)，这一概念是由美国航空公司在 20 世纪 60 年代提出的。自提出后，它经历了怀疑、试验、肯定、推广的过程，目前已发展成为国际上流行的、用以确定设备预防性维修需求的一种系统工程方法，也是发达国家军队及工业部门制定军用装备和设备预防性维修大纲、优化维修制度的首选方法。

RCM 应用是一项复杂的系统工程，应该从装备设计时就加

以考虑，即在装备设计时就要以 RCM 理论为基础进行维修分析。以 RCM 在洁净空调箱中的应用作为案例来说，首先要在设计上考虑其可靠性。洁净空调箱的最大风险是宕机，一旦出现宕机，洁净区域内的压差就荡然无存，发生污染和交叉污染的风险巨大。所以对于风机应提出如下的设计要求：

- 采用无蜗壳的直连风机，不再使用传统的皮带风机，这样既能减少设备的产尘、又能增加运行的可靠性；

- 风机的电动机选用 4 极电动机，如此一来满频率运行时电动机的转速便低于 1500 转 / 分钟，也提高了运行的可靠性；

- 由于洁净空调箱内的运行温度不高，所以风机的电动机可以不使用变频电动机，而是采用宽频电动机，这样便少了一个风扇电动机，增加了风机的可靠性；

- 也可以通过采用风机墙的形式，来规避个别风机故障的影响。

从运行维修的角度也需要提高可靠性，按照 RCM 理念，维修可以按如图 2 所示的进行分类。

按照 RCM 的理论，在技术可行和值得去做的前提下，主动性维修中首选的就是视情维修。对于洁净空调箱的风机来说，可利用基于 5G 边缘计算的技术来实现视情维修，这项技术在国内已经非常成熟：采用加速度传感器来检测轴承振动的加速度，结合滚动轴承的时域和频谱特征，通过傅里叶变换、神经网络算法和聚类算法对轴承的分类状态进行识别，从而实现对滚动轴承的实时状态监测，如图 3 所示。

从图 3 中可以看到失效迹象最敏感的是振动、其余的依次是杂音、升温 and 发烟，而电动机的电流

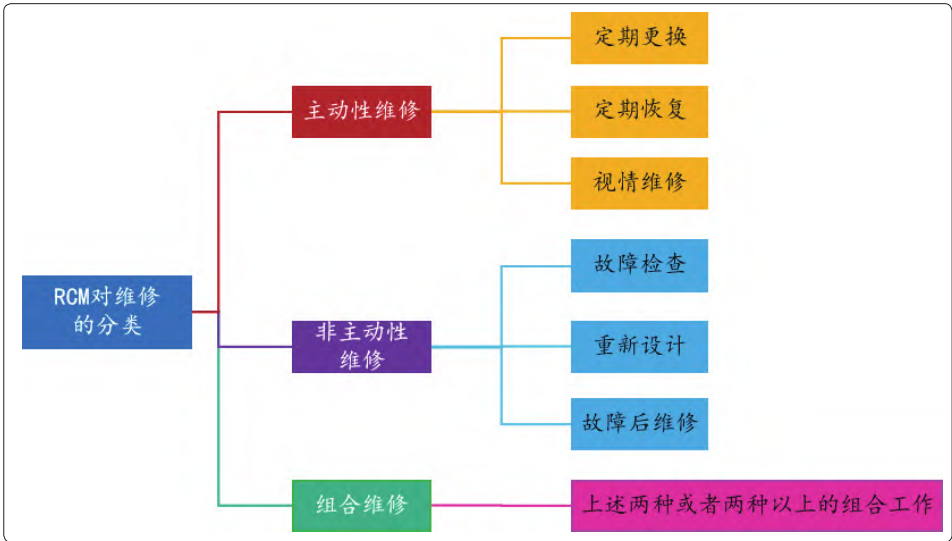


图 2 以可靠性为中心的维修分类示意图

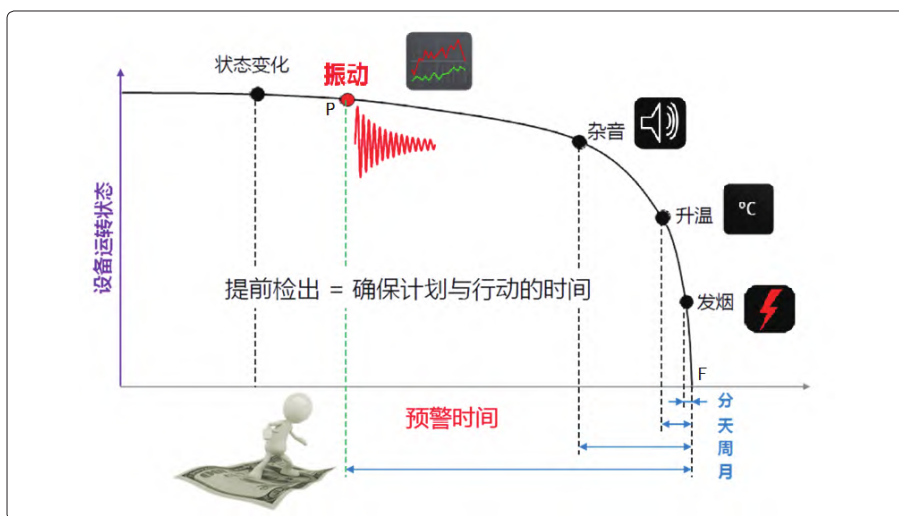


图3 设备运行状态示意图

不能够作为判断的依据。在振动监测发现问题后，距离设备出现故障尚有一段距离，因此可以在这段时间内对设备的部件进行更换或者恢复，这是一个教科书般的RCM运用案例。对风机的监测既可以是现场的，也可以是云端的，它可以提供一个运行状态评估的百分数。

3. 生产物料

3.1 工艺介质

在非最终灭菌无菌制剂的生产过程中，压缩空气和水是普遍使用到的介质。一旦这些介质被污染，那么最终的产品也将受到污染。

工艺压缩空气主要被用来进行压料或者吹扫，对于这些压缩空气，需要进行除油、除水和过滤除菌。如果不是采用无油的空压机，要达到除油的要求几乎不太可能。但无油空压机出气的含水量可能会偏高，要确保在夏季露点空气的含水量也符合要求，有时还需要与冷干机和微热干燥机搭配使用。

在国内许多药厂中，对于非最终灭菌无菌制剂配料用的注射用水，其水系统的电导率和TOC（总有机碳）都已经实现了在线监测。唯独微生物尚未做到在线监测，而且其离线检测结果还要滞后几天才能得出，所以笔者建议在投料时，对内毒素的含量进行检查。

冻干机压塞有全真空压塞和半真空压塞两种工艺，为了保护瓶中的内容物免遭氧化，半真空压塞会采用充氮的方式进行，这也增加了二次污染的可能性。对于全真空压塞的制品，可以用可调节半导体激光吸收光谱技术来检测瓶中的残氧，从而确认其完整性。

3.2 生产物料

某药厂曾在生产物料混淆方面发生过一起惨痛事故：不法供应商将二甘醇冒充药用辅料丙二醇出售给该药厂，致使假冒辅料投入生产，制造出假药“亮菌甲素注射液”并投入市场，最终造成了严重的后果。按照《药品生产质量管理规范》的要求，每件物料都需要做鉴别试验，该药厂的日常管理明显存在漏洞。可见针对生产物料的检测，所有制药企业都必须保持警惕。

对于用于生产注射剂的原料，还需要检测微生物限度。在除菌过程中，虽然能够滤去微生物，但却去除了内毒素，所以需要从原料药就开始控制微生物限度，之前原料药口服级和注射剂级还是区分的。

在物料称量时配备负压称量罩，也是为了避免发生交叉污染。目前国内的负压称量罩的气流流形如果采用的是从上到下的话，能够真正形成负压气流的还不多见。（待续）



产品优势

VINCO制药领域球阀均为全通径球阀

全径球阀打开时，可确保压力降最小，流量最大，做到无菌、清洁、可排净。

设计

弹性阀座设计，减小磨损
低扭矩设计，具备良好的气密性
阀座设有等压槽，阀腔填充式阀座，无死区，减少污染

球体

抛光处理实心球体，良好的密封性，寿命长

资质认证

