

新版附录 1 对无菌灌装的影响

Johannes Rauschnabel

星德科

摘要: 2023 年 8 月 25 日对于全球制药行业来说是非常重要的一天,新版 EU GMP 附录 1《无菌药品生产》(以下简称新版附录 1)于这一天正式生效。该文件对无菌灌装操作具有深远影响。对于新版附录 1 的生效,制药生产企业需要思考哪些问题?设备供应商(如星德科)又该如何帮助促进该文件的落实呢?

关键词: 无菌生产;无菌灌装;屏障技术;质量风险管理;污染控制策略

新版 EU GMP 附录 1《无菌药品生产》在前一个版本使用 15 年之后,于 2023 年 8 月 25 日正式生效。单从范围来看,新版附录 1 对无菌生产工艺产生了诸多影响。相较前一版内容,新版附录 1 从 16 页增加到 58 页,其中屏障技术的相关章节篇幅增加了 4 倍之多。新版附录 1 引发的讨论从发布之前一直持续至今。一方面,新版附录 1 留有解读的空间;另一方面,许多制药从业者担心监管过度。

1 具有全球影响力的欧盟指南

总体而言,新版附录 1 在尽可能提高产品质量方面释放了明确信号。新版附录 1 的主要目标是防止产品污染。虽然新版附录 1 留有一年的过渡期,但实际执行起来并不容易;在冻干机进料方面留有 2 年过渡期。不过,相对较长的过渡期也体现了有关当局的预期目标:无论是安装新设备还是对现有设备进行改造,不仅要计划或考虑内容的改变,还要在实践中对变化贯彻落实。

虽然新版附录 1 是欧盟发布的指南,但其影响力波及全球制药业。首



星德科首席制药科学家 Johannes Rauschnabel 博士

先,这些规范会影响进口到欧盟的药品生产工艺。其次,新版附录 1 由 EMA、WHO 和 PIC/C 协同更新和同步发布,说明新版附录 1 具有全球影响力。因此,新版附录 1 引起了世界讨论。尽管它在落地方面可能会有一些具体问题,但是各地检察官在其区域内驱动新要求的落实。

2 关注屏障技术

新版附录 1 的一个基本规则是将无菌生产区域与操作环境相分离。文件首次明确建议使用适当的屏障技术,将隔离器和 RABS(限制进入屏障系统)视为同等技术。因此,为了新产品能够获

批,制药企业至少需要使用 RABS 技术;只有在特殊情况下,采用传统洁净室生产线生产的产品才有可能获批。

在该准则发布后的一年里,为了完全满足新版附录 1 对 RABS 操作的要求,业界掀起了一股传统洁净室生产线升级为 RABS 的热潮,而且这一热潮一直持续至今,这是一项极具挑战性的任务。制药生产企业需要在为新产品改造现有的洁净室生产线或者投资购买使用隔离器(或 RABS)的新灌装设备两者间做出选择。隔离器技术将成为新“常态”,因为自动生物净化过程和操作环境的压差能够使产品更安全。在频繁更换产品和配备经验丰富的操作人员的情况下,RABS 更有可能发挥作用。

3 无菌问题

为了按照新版附录 1 的要求构建并保持无菌状态,制药公司必须进行污染风险分析,并以污染控制策略(CCS)的形式记录风险及相关措施。在这方面,先进设备做出了重要贡献。在新版附录 1 的第二章,标题为“适当的技术”部分强调了自动化和机器人系统。通过使用这些技术,可将屏障系统中的手套和人工干预完全降到最低限度,甚至消除屏障系统中的手套和人工干预。手套问题带来了许多

作者简介: Johannes Rauschnabel 博士,星德科首席制药科学家。

挑战。例如,在长时间的阶段性生产中,还需要额外对手套进行测试,而目前使用的手套测试设备无法在完全不危及无菌室的情况下做到这一点。

新版附录 1 要求手套暴露在 RABS 外环境后立即对它进行严格的消毒。这包括无菌组装和生产过程的中开门干预活动。因为最后的步骤必须在门关闭的情况下进行,这就对消毒过程提出了很高的要求。同时,消毒试剂不能影响包装材料、部件和未密封产品。最佳解决方案是改用带有机器人技术的无手套系统来进行这些操作。例如,星德科用于处理极小批量产品的新型 Versynta microBatch^[1]。这种全自动隔离器生产单元每小时可灌装 120 至 500 个容器,几乎不会造成产品损失,还可实现 100% 的在线称重。这种解决方案不再需要手套干预。

4 “首过空气”是主要挑战

新版附录 1 还对气流提出了明确要求:所有 A 级区域的开放式隔离器和 RABS 都必须采用单向流(UDAF),单向流在进气口和敞口容器之间不得被中断。气流速度($0.45 \text{ m/s} \pm 20\%$)及其测量位置在“工作区域”。工作区域并不是指垂直位置(“工作高度”),而是指机器上与质量相关的关键工序区域,如灌装、封口和充气工位。UDAF 的任务是带走产品可能存在的任何残留颗粒。在产品高度中,较低的风速也能顺利实现这一目标^[2]。

值得注意的是,欧洲 GMP 准则中首次提及“首过空气”原则,给制造企业带来了新的挑战。“首过空气”指的是经过过滤的空气在接触暴露的产品和产品接触表面之前不被中断或者阻挡,确保空气在到达产品时不会产生紊流或污染。但这种持续的空气流并非随处可见。灌装针和灌装针架就是典型的例外。为了实现顺利灌装,灌装针和灌装针架必须准确地放置在



新版附录 1 的一个基本规则是将无菌加工区域与操作环境相分离。新版附录 1 首次明确建议使用适当的屏障技术

开放、预灭菌的包装材料上方。预期目标是这些部件的设计符合空气动力学原理,可将紊流降至最低,同时这些部件可实现灭菌和无菌组装。

5 从最初阶段就考虑质量风险管理和污染控制策略

新版附录 1 还涵盖了质量风险管理(QRM)和前文提到的污染控制策略(CCS)等重要主题,旨在为制药商提供更多选择和优化其产品生产工艺。总体而言,新指南更加注重以风险为基础的整体方法。污染控制策略不仅包括为防止成品中出现微生物、微粒和内毒素/热原污染而制定的直接生产过程中的工作规范,还覆盖了从原材料、部件和包装材料到成品药的整个生产链。

从质量风险管理而言,机器制造商也有其相应的责任。需要设计出良好的机器、设备和工艺来符合新版附录 1 的要求。星德科等供应商在这方面提供了广泛支持:根据质量风险管理原则,可主动识别、科学评估和控制潜在的质量风险。确认和验证措施可证明设计和程序均已正确被执行,并符合预期要求^[3]。

6 展望未来

新版附录 1 将对无菌灌装产生巨大变化。许多新的、强制性的具体要求需要采用创新的解决方案,而自动化技术的进步能够进一步优化无菌灌装工艺。此外,新版附录 1 中引入的污染控制策略和质量风险管理能够为特定产品解决方案留有监管空间。在指南生效后不久,从制药公司到检察官和设备供应商的所有业内人员都在相互交流和学习。毕竟,新版附录 1 的生效和应用是不争的事实。尽管存在一些挑战和矛盾,但新版附录 1 的目的很明确:为全球患者提供高质量药品。

参考文献:

- [1] <https://www.syntegon.com/solutions/pharma/microbatch-processing/>
- [2] 气速要求:在工作位置还是工作高度?《制药工程》,2023 年 9 月/10 月, <https://ispe.org/pharmaceutical-engineering/september-october-2023>
- [3] <https://www.syntegon.com/services/expert-services/qualification-and-validation/>