

ADC 制剂生产设备设计与运行中的 CCS

周昀

苏州东曜药业有限公司

摘要: 无菌制剂生产是生物医药领域的关键环节，其核心挑战在于如何在复杂的工艺流程中有效防控污染与交叉污染，确保产品质量与患者安全。抗体药物偶联物（ADC）等高风险制剂的生产对设备设计、环境控制及操作规范提出了更为严格的要求。本文以东曜药业 ADC 制剂生产实践为基础，系统探讨了洗瓶机、隧道烘箱、灌装机、隔离器、冻干机、轧盖机及外洗机等关键设备在设计及运行中的交叉污染控制策略（Cross-Contamination Control Strategy, CCS）。通过分析设备设计、运行中的相关管理措施及创新实践，为行业提供了一套可借鉴的无菌生产解决方案。

关键词: 无菌制剂；交叉污染控制；ADC 生产；隔离器技术；GMP 合规

1 引言

1.1 研究背景

无菌制剂生产过程中涉及高活性成分（如细胞毒性药物、ADC 等），其交叉污染风险不仅影响药品质量，还可能严重威胁患者生命安全。根据 FDA 的统计数据显示，全球约 15% 的药品召回事件与无菌生产中的污染相关。特别是抗体药物偶联物（ADC），由于其复杂的双组分结构（抗体与毒性小分子的结合），在交叉污染控制方面面临双重挑战：既要防止高活性细胞毒性成分的外泄，又要避免药物本身的生物污染。

1.2 研究意义

东曜药业作为中国领先的生物药 CDMO 企业，其 ADC 生产平台覆盖了从研发到商业化的全流程，并配备了 OEB5 级高密闭生产线及年产能 530 万瓶的规模。通过对东曜药业设备设计与运行策略的深入研究，本文可为行业提供以下价值：

- 系统性地总结高风险制剂生产中的 CCS 实施路径；

- 提炼隔离器技术和在线监测等核心技术的优化方向；

- 推动 GMP 规范与智能化技术的深度融合。

2 交叉污染控制的理论框架

2.1 交叉污染的定义与来源

交叉污染是指在生产和储存过程中，不同产品或物料因物理接触或环境传播而导致的非预期混合。其主要来源包括：

- 设备残留：生产设备未彻底清洁导致的批次间污染；

- 人员操作：操作不规范引入的微粒或微生物；

- 物料本身：物料中存在的微生物或颗粒污染；

- 环境因素：HVAC 系统失效、压差失控等；

- 方法流程：操作方法或清洁方法存在缺陷，难以有效去除残留。

2.2 CCS 的核心原则

根据 ICH Q9 及 PDA TR54 指南，

CCS 需基于质量风险管理（QRM），并涵盖以下关键维度：

- 预防性设计：通过提高设备密闭性和采用冗余过滤系统降低污染概率；

- 过程控制：实时监测关键参数（如粒子数、浮游菌、压差）；

- 清洁验证：采用 TOC（总有机碳）分析和微生物限度测试确认清洁效果；

- 应急响应：制定并实施污染事件的标准化处理流程。

3 关键设备的设计与运行控制策略

3.1 洗瓶机与隧道烘箱：清洁和无菌的保障（参见图 1）

3.1.1 设计优化

- 水气过滤系统：采用两级过滤（预过滤 +0.22 μm 除菌滤芯），确保清洗水与压缩空气中的微生物与微粒得到有效控制。针对 ADC 的高活性特性，尾端水汽需通过 BIBO 高效过滤器处理，防止毒性物质扩散；

- 超声波清洗技术：通过空化效

应清除瓶内壁微粒，功率需定期校准（ $\pm 5\%$ 误差限），避免因能量衰减导致清洗不彻底；

- 除湿罩设计：抽掉洗瓶产生的湿气，抽湿风机要避免倒灌；

- 隧道烘箱动态控制：

- ◆ 分段压差设计：预热段（+10 Pa）、灭菌段（+15 Pa）、冷却段（+12 Pa），平衡热原去除与背景环境稳定性；

- ◆ 风速调控：监控隧道烘箱风速，确保除热原效果，同时兼顾层流保护与能耗效率；

- ◆ 在线粒子监测：在冷却段安装激光粒子计数器，实时反馈动态洁净度；

- ◆ 冷却段灭菌：冷却段要配备在线灭菌功能，每批生产前需进行冷却段灭菌。

3.1.2 运行管理

- 清洁：水箱每次使用前执行清洗和吹扫，每次生产结束后清洗并用压缩空气吹扫排空；

- 水、气压力：经清洗效果确认的水、气压力，按照设备确认的最低限设置为报警限；

- 碎瓶应急：破瓶时立即启动“碎瓶模式”，隔离影响区域的瓶子，并做废弃处理；

- 周期性验证：每年进行热分布（Mapping）等测试，确保隧道烘箱除热原效果。

3.2 灌装机：高精度与高风险的平衡（参见图 2）

3.2.1 无菌灌装技术

- 冗余除菌过滤：在必要时采用“双滤器并联”设计，单个滤器的截留效率需 $\geq 99.99\%$ （ $LRV \geq 4$ ），滤器安装位置需靠近灌装针（距离 $< 1\text{ m}$ ），减少管路污染风险；

- 蠕动泵精准控制：通过伺服电动机驱动，实现灌装精度达 $\pm 1\%$ ，同时避免离心泵的剪切力对 ADC 抗体结构的破坏；

- 隔离器集成：在 OEB5 级隔离器内集成粒子监测（ $0.5\text{ }\mu\text{m}$ 和 $5.0\text{ }\mu\text{m}$ 双通道）和浮游菌采样器（每 4 h 取样一次），数据实时传输至 MES 系统。

3.2.2 干预与应急

- 烟雾测试（Smoke Study）：通过发烟装置模拟人员操作，确定干预动作的“安全区域”（如手臂活动范围 $\leq 30\text{ cm}$ ）；

- 爆瓶处理：使用 5% 过氧乙酸灭活简单灭活后，用无尘布覆盖或包裹，待生产结束后清洁和消毒处理；

- 数据追溯：每条灌装线配备电子批记录（EBR），记录干预次数、剔废数量等关键参数，以支持偏差调查。

3.3 隔离器：密闭生产的终极屏障（参见图 3）

3.3.1 设计创新

- 压差梯度控制：隔离器内部维持

合适的压差梯度，如理瓶段 35 Pa、灌装段 25 Pa、轧盖段 15 Pa。配备差压传感器，波动超 $\pm 5\text{ Pa}$ 触发报警；

- VHP 生物净化：先进行 PD 开发（VHP 生物净化程序开发），使用最少过氧化氢用量或最短维持时间达到生物净化效果，再延长维持时间进行 PV。过程中使用生物指示剂 BI（嗜热脂肪芽孢杆菌）进行挑战试验，确保 Log6 减少达标；

- 手套完整性测试：每次使用前对手套进行“压力衰减测试”，充气压力大于 500 Pa，维持一定时间后通过压力降确认手套的完整性；

- 隔离器内抽真空设计：尽量避免使用抽真空设计，如无法避免，则在抽真空处加装 BIBO 过滤器，避免高活物质随抽真空动作扩散。

3.3.2 运行挑战与对策

- 高活物质残留：生产结束后，隔离器开门前需对隔离器内部进行喷淋冲洗，再用压缩空气吹扫。回风管路每周执行 WIP（在位清洗），使用注射用水喷淋清洗，消除 ADC 毒性小分子吸附；

- 人员培训：操作人员需通过虚拟现实（VR）模拟考核，确保动作标准化，减少手套磨损导致的泄漏风险。

3.4 冻干机：工艺执行的尖端设备

3.4.1 冻干机设计与运行

- 双真空计：配备电容式和电阻式



图 1 洗瓶机及隧道烘箱



图 2 灌装机

双真空计，能有效根据二者数据判断冻干过程中一次干燥的终点；

- 双级过滤器：通过滤器采用双级除菌过滤器，灭菌后在线进行完整性测试，确保生产过程中通入气体的无菌性；

- 生产前准备：生产前需要进行冻干箱体在线清洗和在线灭菌，以及冻干机箱体泄漏率测试。

3.5 轧盖机与外洗机：终端密封与清洁保障（参见图 4）

3.5.1 轧盖工艺优化

- 压力反馈系统：通过传感器实时监测轧盖压力（目标值：0.2 ~ 0.5 MPa），超限时报警；

- 铝屑控制：在轧刀下方安装负压抽吸装置（风速 ≥ 0.5 m/s），铝屑收集效率 $> 99\%$ ；

- 在线视觉检测：采用 AI 图像识别技术，自动判断压塞高度，误判率 $< 0.1\%$ 。

3.5.2 外洗机的绿色设计

- 清洗效果：采用核黄素确认清洗覆盖率，再用淋洗水或擦拭取样检测清洗后残留；

- 灭活系统：破瓶废水导入灭活罐，通过次氯酸钠等灭活剂灭活，满足 EPA 排放标准；

- 防微生物滋生：水箱采用 316L 不锈钢材质，内壁电解抛光（ $Ra \leq 0.4 \mu\text{m}$ ），

配备压缩空气吹扫功能，减少生物膜形成。

4 东曜药业的 CCS 体系：从理论到实践

4.1 一体化生产平台

东曜药业苏州基地采用“一地化生产”模式，将抗体

生产、ADC 偶联及制剂灌装集中布局，有效减少跨厂区运输导致的污染风险。

其核心设施包括：

- 独立偶联车间：3 个车间物理隔离，其中 2 个用于高活 ADC、XDC 生产，1 个用于无毒偶联药物生产；

- 模块化设计：灌装线可在 24 h 内完成规格切换（2R 至 50R 西林瓶），避免交叉污染。

4.2 智能化监控系统

- 数字孪生技术：通过 3D 建模实时模拟设备运行状态，提前预测过滤器堵塞、压差异常等潜在风险；

- 大数据分析：整合五年生产数据，建立“污染风险预警模型”，预警准确率高达 98%。

4.3 合规与创新并举

- GMP++ 体系：在传统 GMP 基础上，增加“数据完整性审计”与“持



图 4 轧盖机

续工艺验证（CPV）”；

- XDC 平台：采用酶催化偶联技术，替代传统化学偶联，降低毒性小分子暴露风险。

5 行业挑战与未来趋势

5.1 当前挑战

- 高活药物的多元化：PROTAC、核素偶联药物等新型分子对 CCS 提出更高要求；

- 全球化供应链风险：进口设备配件短缺可能影响维护周期。

5.2 技术前瞻

- 连续制造（CM）：通过封闭式连续灌装减少批次间清洁需求；

- 单抗传感器：开发特异性生物传感器，实时检测残留毒性分子；

- 机器人协作：采用 AGV+ 机械臂完成物料转运，实现“无人化无菌室”。



图 3 隔离器

6 结论

无菌制剂生产的交叉污染控制是一项系统性工程，需融合先进设备设计、智能化监控与严格的操作规范。东曜药业的实践表明，通过技术创新（如 XDC 平台、数字孪生）与精益管理（一地化生产、GMP++），可显著提升 CCS 的有效性与经济性。未来，随着生物制药的复杂度升级，交叉污染控制将从“被动防御”转向“主动预测”，为行业可持续发展提供坚实保障。