

基于洗烘灌轧联动线的污染控制策略（CCS）分析

* 祁富海 王一帆 杨一藩 杨金丽 周园 *

兰州生物制品研究所有限责任公司

摘要：依据 GMP 指南、EU-GMP 附录 1 等法规，对西林瓶洗烘灌轧联动线的污染控制策略进行差距对标分析。从设计、性能、洁净状态等多个方面对联动线的污染控制策略进行监测与评估。通过部门间沟通，采取改进措施，并制定相应的污染控制策略风险评估报告（CCS 评估）。在实际操作的可行范围内，最大限度地降低药品生产过程中的污染、交叉污染以及混淆、残留等风险，确保生物制品质量。

关键词：CCS、洁净状态、污染

生物制药生产线最常见的联动线由超声波洗瓶机、干热灭菌隧道、灌装加塞机以及轧盖机组成。工艺流程为西林瓶通过上瓶网带输送到洗瓶机进瓶网带，经过洗瓶机清洗后输送到灭菌隧道预热段，在灭菌隧道中经历高温灭菌并冷却，随后输送到灌装机理瓶台，完成灌装和加塞后，西林瓶通过轨道输送到轧盖机，轧盖完成再通过轨道输送到后序设备。

1 设备自身设计及材质污染风险控制

在设备的设计和制造过程中，对自身可能带来的污染风险进行严格的控制，确保其材质和结构不会对环境或产品造成不良影响。这包括对所有使用的材料进行环保评估，选择无毒的材料，以及确保在生产过程中不会释放有害物质。此外，设备的结构设计应便于清洁和维护，以减少污染的可能。

作者简介：祁富海为本文第一作者，助理工程师，研究方向为生物制品生产；周园为通讯作者，医学生物学高级工程师，研究方向为生物制品的生产及质量管理。

1.1 选择高品质原厂模具及定制模具

为防止设备运行时产生颗粒污染物导致污染或交叉污染，设备外表及装饰部分采用 304 不锈钢；水气管道全部采用 SUS316L 不锈钢自动焊接并经内窥镜检测、水箱采用圆弧过渡且设计和安装应避免死角、盲管；硬管及软管（非运动管路应避免软管）的连接应为快卡方式，避免采用螺纹卡箍连接；与物料接触部分的零件选用聚四氟乙烯、硅橡胶、316L 不锈钢等无毒、无腐蚀材料制作，保证良好的耐磨性、自润滑性以及更长的使用寿命。设备模具均经过大量生产实践证明，能够确保对包材运行的稳定性，在正常工况下能够避免卡瓶、碎瓶的发生，显著减少因开门介入而发生的交叉污染情况。针对特别工位，为了保证更低概率产生颗粒，能有效地维护 A 级生产环境。设备模具采用带有抗静电特性的工程塑料制造，在一定程度上减少因静电产生倒瓶而需纠正干预时可能造成的污染现象^[1]。

1.2 选择可靠性及先进性设备

设备故障时维修人员进行维修过程中最容易引入污染源，发生交叉污

染的风险最大。对于洁净室而言，人是最大的污染源，所有的干预均有风险，没有任何干预是绝对安全或无风险的，完美的干预就是尽量减少干预。减少干预次数的方法是选择高精度自动化设备，使设备能够稳定地运行，部件之间保持良好的匹配性。其次，使用先进的自动化设备，例如采用在线清洁（CIP）、在线灭菌（SIP）程序及铝盖碎屑回吸装置等，最大限度地减少关键区人为干预措施引起的微生物污染。

2 设备性能的污染风险控制

在设备性能的污染风险控制中，需通过预防、监测和纠正措施，确保污染物不会影响设备的功能、精度或寿命，从而保障生产效率和产品质量。以下是系统性控制策略及实施要点。

2.1 洗瓶机风险控制

洗瓶机的运行效果直接影响制剂产品的质量和生产周期。确保超声波清洗机验证的有效性，必须关注流程的选择、工艺管路洁净度、清洗过程的监控及记录、零部件无菌的设计及制造以及碎瓶率的控制这五大关键要

素。为防止空气传播、机械转移及残留等污染途径对生产过程造成污染的风险,必须对洗瓶机的工艺点进行验证。这些工艺点包括压缩空气及水过滤时的压力控制、压缩空气和水的压力控制、压缩空气及水的过滤器滤芯的完整性测试、水温的确认、水循环次数的确认、运行轨迹和夹爪高度确认、根据产量确定的清洗时间以及瓶的洁净度观察(包括不溶性微粒、氯化钠清洗效果、核黄素清洗效果及残余水量检测)。通过验证这些关键因素的工艺点,保证每个容器在进入无菌灌装区域前满足灌装的先决条件。同时,在CCS评估中,这些因素将被重点评估,并且制定出详细的控制措施和改善方案。

2.2 干热灭菌隧道的风险控制

微生物、热原和微粒等污染的控制是无菌药品生产质量管理的核心要点和起点。干热灭菌隧道作为一种工艺设备,被安置在洗瓶间,用作灭菌和去除热原的装置。其工作原理是通过干燥的热风对容器进行加热,以实现快速的灭菌和去除热原。针对干热灭菌隧道建立的一系列控制措施及过程控制方案,需要关注和验证以下几点:

① 高效过滤器的安装与完整性测试(PAO测试)。高效过滤器应采用负压密封方式,无需使用密封条和打密封胶密封,以避免密封条老化脱落带来的产品污染风险;新安装或更换后的高效过滤器应进行完整性测试(PAO测试)并确保通过。高效过滤器的泄漏测试应定期进行,建议每年至少进行2次。

② 过滤器出口风速确认。预热段和冷却段过滤器出口风速为 $0.36 \sim 0.54 \text{ m/s}$,加热段过滤器出口风速为 $0.54 \sim 0.65 \text{ m/s}$,实际风速需根据工艺条件确认。

③ 隧道内的洁净度确认。在预热

段、加热段及冷却段应进行悬浮粒子检测,检测是否符合A级悬浮粒子要求(动态在线监测);同时对冷却段腔体内浮游菌、沉降菌和冷却段表面微生物进行检测,以确认灭菌隧道箱体内部环境达到A级标准。

④ 灭菌程序的设定即网带传送速度和加热段的温度确认。采用物理检测手段和生物指示剂进行验证,确保干热灭菌隧道对西林瓶的所有部位均达到灭菌效果。灭菌程序的设定建议非最终产品灭菌温度在 $300^\circ\text{C} \pm 10^\circ\text{C}$ 之间,根据工艺不同温度可适当调整。控制温度过高会增加低硼硅和钠钙玻璃的瓶子内析出微小颗粒的风险,同时控制温度过高也会增加低硼硅和钠钙玻璃的瓶子受到挤压破碎,造成玻璃碎屑增加^[2]。因此,在CCS控制措施中,进行西林瓶包材的选择时应尽可能使用中硼硅玻璃瓶;如果使用低硼硅和钠钙玻璃瓶,应在设备选型时考虑灭菌隧道的加热段长度加长,通过降低灭菌温度延长灭菌时间的控制方式达到灭菌、除热原的效果,避免温度过高带来可见异物的交叉污染;如果产量过大,应选择功率大且灭菌隧道网带宽度过宽的灭菌隧道(例如1.2 m以上),以避免造成温度的热分布、热穿透性过差^[3]。

⑤ 热(温度)分布的验证。进行空载(连续三次)和装载(一次)的热分布测试,腔体内温度偏差应在 $\pm 10^\circ\text{C}$ 之内;在热穿透测试的冷点周围应确保设有温度传感器和集中规定数量的生物指示剂(至少放置3支生物指示剂)进行微生物检测;热穿透测试冷点FH值必须达到验证的目标值。为满足成功验证,在CCS控制策略中应关注以下几点:对于加热段应设置分流框与控流板,同时建议采用多路PID温控技术,以确保加热段热分布的均匀性;灭菌隧道应设置多通道记录仪,温度探头应为双温度探头;

应确保灭菌隧道生产开始与快结束时欠载状态下的去热原保障措施:开始生产瓶子走满加热段2/3时程序自动控制停留一定时间和结束生产时瓶子剩余加热段1/3时程序自动控制停留一定时间。

⑥ 灭菌隧道腔体内碎屑的处理。隧道烘箱应配置网带超声波清洗装置,输瓶网带应定期进行清洗;高温段网带应设置多个清洁口,并采用模块化设计,确保清洁方便快捷,避免设备只能在大修时才能进行清洁。

⑦ 压差的确认。设置烘箱腔室三段内外压差、灌装间与洗烘间压差的监测;设置高效过滤器上下压差范围监测;隧道烘箱各段之间的风门高度调节应合理(一般设为高于瓶口5 mm);烘箱应配置有风压自动平衡系统,能在生产过程中实现风压的自动平衡。

2.3 灌装机、轧盖机的风险控制

灌装机和轧盖机是行业中的关键的生产设备,其风险控制需聚焦于污染防治、机械故障预防和操作安全。以下是针对两类设备的系统性风险控制策略及实施要点:

① 设备运行稳定性保障。建议采用全伺服控制,即传统机械利用伺服电机替换,以确保设备的运行更加稳定可靠,避免传动过程带来油气污染的风险,同时减少人员干预动作,降低污染风险。

② 隔离系统。目前常见的隔离系统有O-RABS、C-RABS及隔离器(ISOLATORS),隔离器是公认的可以保护产品和保护人的技术,推荐使用隔离器。若采用O-RABS系统,设备应配置有不锈钢支撑架及有机玻璃防护门;FFU中的高效过滤器应采用液槽密封,避免采用密封条密封。同时FFU的取风方式建议采用夹层顶部取风,单独由客户接风管直接送风,在A级区域,操作气流组织通过可视录

像显示单向流效果良好,对 B+A 级房间压差非常小,而且风量损失小,运行成本低。

③无菌组装。灌装轧盖机设计时,避免一侧靠墙布局,以确保有足够的空间供操作人员站位、能够达到彻底有效清洁效果以及对气流不会造成影响。在关键操作工位,安全门的设计应允许使用充足的 RABS 手套进行操作,同时避免因过度拉伸导致 RABS 手套破裂。在组装过程中,应尽量避免开门操作,尤其是与药品直接接触的关键组件及密封件(如分装泵、胶塞料斗、硅胶管等)应尽量减少与人员的直接接触,以尽可能降低组装过程中对 A 级环境的污染风险。

3 设备洁净状态的污染风险控制

在设备洁净状态的污染风险控制中,需通过系统性措施确保设备在设计、运行和维护过程中保持洁净,避免污染产品或环境。关键控制策略具体如下:

①设备内部设计。对于结构材料(MOC)的清洁性而言,正确选择结构材料至关重要,以确保在清洁过程中不会损害设备的完整性。所有与清洁溶液接触的设备应使用不锈钢,玻璃或 CIP 可清洗弹性体等材料制成,这些材料应具有相同耐腐蚀结构,并经过验证适用于预期用途。其次,在关键性部位的设计中应最大程度减少难清洁的区域,避免存在大量难以清洁的网孔及凹槽。设备内表面的光滑度对于辅助清洁和防止微生物污染的黏附和保留非常重要。应规定适当的表面粗糙度(s 级;美国标准:20 μin 对应的 Ra 值为 0.5 μm;中国新标准:20 μin 对应的 Ra 值为 0.4 μm)。

②清洁验证。在清洁验证时应根据设备内部模具的形状、难以清洁的程度以及是否为关键操作工位等因素

进行评估。在评估选择检测项目时,需考虑清洁过程中的关键质量属性,包括外观(设备表面)、清洁剂残留、产品残留、微生物残留、干燥程度、电导率、pH 以及细菌内毒素等。取样点的选择是验证设备内部是否符合洁净状态标准的重要步骤。同时,在清洁验证时应考虑挑战 CHT(从清洁工艺结束至设备再次使用的时间间隔)和 DHT(生产结束至清洁过程开始的时间)^[4]。

③环境设计。药品生产的洁净环境是保证产品质量的基本条件。房间的气流流型和换气次数均会影响到洁净室压力的稳定。如果厂房设计无法达到洁净室四侧回风口,至少也应保证洁净室两侧设置回风口。房间内适度的高压有利于防止交叉污染,但压力过高可能造成反流、湍流情况,反而会影响到房间的自净效果^[5],因此,在必要的房间设置压力监控装置是必要的。例如,如果采用的是 O-RABS 系统,在洗瓶间和灌装间的入口需要设置两个等压的缓冲间;否则在干热灭菌隧道运行时,洗瓶间或(和)灌装间人员进出的开门过程中,洁净室压差发生变化,可能影响到干热灭菌隧道腔体内的三段压差平衡,从而影响到隧道烘箱的 FH 值和除热源以及灌装间 A 级层流内部的气流流型。

4 持续改进

洗烘灌轧联动线污染控制策略的核心是基于可能的污染来源,针对药品生产质量管理相关要素建立的生产控制措施及预防措施,明确产品所有的关键工艺属性和关键工艺参数的控制措施,避免造成产品污染。CCS 控制策略的建立需要全面的技术和工艺知识,通过多个部门评估效果,基于产品和工艺与现有的变更、偏差、年度回顾等管理体系相关联,形成系统性文件,并随着对产品认识的加深,

定期进行回顾和更新,对污染控制措施进行持续改进^[6]。例如,针对上述提到的干热灭菌隧道三段压差或温度变化问题,就需要对产品批次的特定参数进行统计学分析,通过分析趋势图或统计数据变化幅度来分析生产过程中的污染因素或者最佳生产条件。同时借助 PDCA 循环模型,持续不断改进循环,达到降低产品风险、提高产品质量的最终目的。

参考文献:

- [1] 张珩,薛伟明,丰贵鹏,等.制药设备与车间设计[M].化学工业出版社,2024:358.
- [2] 曾凡云.从隧道式灭菌干燥机谈注射剂中可见异物产生的原因[J].机电信息,2015(02):11-16. DOI: 10.19514/j.cnki.cn32-1628/tm.2015.02.005.
- [3] 聂希霖,李茜,宋弘,等.隧道烘箱确认的现场检查发现问题分析及改进对策探讨[J].中国食品药品监管,2024(03):108-113.
- [4] 王亚蕊.多产品共线生产清洁验证评估及实施研究[D].西华大学,2021.DOI: 10.27411/d.cnki.gscgc.2021.000616.
- [5] 钱杨华.非最终灭菌无菌制剂的污染控制策略[J].流程工业,2024(02):32-37.
- [6] 崔翔,王金伟.疫苗生产污染控制策略及检查要点分析[J].广东化工,2024,51(06):78-79+77.