

利用快速净化站加强制药过程中的污染控制

Dr. Birte Scharf¹ Varadharaj Vijayakumar²

1.Franz Ziel GmbH ; 2. WuXi Biologics Germany GmbH

摘要：制药行业在严格的监管标准下运作，以确保无菌药品的安全性和质量。欧盟良好生产规范（EU GMP）附录 1 要求基于科学评估制定污染控制策略（Contamination Control Strategy, CCS），以理解工艺并应用风险管理原则。污染控制的一个重要方面是物料的转移，特别是进入 A 级区域。本文探讨了独立快速净化站（Rapid Decontamination Stations, RDS）在污染控制中的作用，并描述了使用 RDS 对物料进行去污并将其转移到灌装线隔离器中的过程。此外，还提供了从制造应用中获得的见解，涉及物料进出灌装隔离器的转移。RDS 符合不断发展的监管标准，优化的装载配置和严格的循环设计标准确保了有效的净化。自动化控制确保了无菌性，从而实现安全高效的物料转移。

关键词：净化；污染控制；物料转移；无菌生产

制药业的良好生产规范（GMP）法规确保了无菌药品的安全性和质量。欧盟 GMP 附录 1 是管理无菌药品生产的关键文件之一^[1]。在其修订版中，附录 1 引入了新的指导，特别强调了质量源于设计和质量风险管理。制定全面的污染控制策略（CCS）对于制造至关重要。物料转移，特别是进入 A 级 / ISO 14644 5 级区域，对于在更广泛的 CCS 范围内保持污染控制至关重要^[2]。

在 A 级环境中，有几种无菌转移的选择，每种都有其优势和局限性。欧盟 GMP 附录 1 第 4.11 章指出：“物料、设备和组件的转移应通过单向过程进

行。如果可能，物品应进行灭菌 [...]。如果无法在转移时对物品进行灭菌，则应验证并实施一种达到相同目标（不引入污染）的程序（例如，使用有效的转移消毒过程、隔离器的快速转移系统，或对于气体或液体材料，使用细菌截留过滤器）。从 A 级和 B 级区域移除物品（物料、废物、环境样品）应通过单独的单向过程进行 [...]”^[1]。

以下是几种无菌转移技术的特点：

- 双门高压灭菌器：用于对进入洁净或无菌区域的设备进行蒸汽灭菌的壁挂式高压灭菌器。此方法不适用于温度敏感材料。

- 去热原隧道：通过控制暴露于高温来去除溶液或表面的热原。此方法主要用于玻璃容器。

- 使用 vH_2O_2 的快速净化舱（Rapid Decontamination Hatch, RDH）：使用汽化过氧化氢（ vH_2O_2 ）的净化传递箱是一种多功能且高效的物料去污和转移方法。净化舱和传递箱设计用于确保

符合 EU GMP A 级 / ISO 14644 5 级洁净度水平，净化过程是自动化且经过验证的。当这些舱用于将物料转移到灌装隔离器时，它们提供了高水平的无菌保证，并完全符合污染控制策略。净化舱可用于多种物料，但速度较慢，且物料脱气可能是一个问题。

- 电子束（E-Beam）：使用电子束进行表面净化。E-Beam 隧道几乎专门用于将预灭菌的即用型容器从 C 级区域转移到 A 级区域。此方法不用于监测材料、工具和规格件的转移。

- 无接触转移（No-Touch Transfer, NTT）：NTT 是一种将预灭菌的即用型容器从 C 级区域转移到 A 级区域的替代方法。此方法不适用于监测材料、工具和规格件。

- 通过端口封闭转移灭菌产品：封闭转移系统用于转移已灭菌的材料，提供了高水平的无菌保证。一种选择是高压灭菌和封闭转移的组合：耐热材料在特殊的 Beta 容器中进行高压灭菌，然后

作者简介：Dr. Birte Scharf 为 Franz Ziel GmbH GMP 合规部的高级科学家；Varadharaj Vijayakumar 为 WuXi Biologics Germany GmbH（药明生物德国勒沃库森基地）无菌灌装 - 成品 / 冻干机领域的高级主题专家。本文由柯尔柏医药科技（上海）有限公司提供。

通过快速转移端口 (Rapid Transfer Port, RTP) 转移到 A 级区域。此方法不适用于温度敏感材料。另一种选择是通过一次性 Beta 容器转移经过伽马辐照和环氧乙烷灭菌的消耗品和一次性系统。

● 手动表面净化的传递箱：手动表面去污的传递箱涉及手动应用杀孢子剂和恒定的层流。欧盟 GMP 附录 1 强调了物料转移的重要性，指出“在无法使用高压灭菌器的情况下，应强调强大的消毒 / 去污实践”^[1]。因此，传递箱依赖于手动擦拭和喷洒技术，容易受到人为因素的影响。由于 C 级和 A 级环境之间的物料转移最为关键，因此其他选择更符合欧盟附录 1 标准。

1 RDS 的功能和使用

在制药行业中，RDS 作为一种结合并优化了净化舱和通过端口转移的解决方案而出现 (见图 1)。



图 1 安装了 Beta 容器的独立快速净化站 (RDS) 示意图 (白色)

RDS 设计用于使用汽化过氧化氢对物料进行净化。这些物料包括监测材料、清洁材料、工具、规格件和备件。物料必须正确放置在 RDS 的腔室中，并且在物料转移验证期间必须考虑物品装载的各个方面。过氧化氢蒸汽的有效性取决于 RDS 腔室内过氧化氢的总体浓度和均匀分布。汽化过氧化氢无法杀死被屏蔽表面或机器表面覆盖的微生物。因此，

将物品悬挂在腔室中而不是平放可以更有效地分布蒸汽并进行净化 (见图 2)。

使用短时间的 vH_2O_2 气体循环 (循环时间可控制在 45 min 以内) 对负载物品和 Beta 容器的内表面进行净化。实现稳健且自动化的净化需要严格的循环开发和验证标准。这涉及对关键参数 (如温度、湿度、 vH_2O_2 浓度和接触时间) 的精确控制。此外，负载配置至关重要，腔室装载有定义的最大和最小负载限制^[3]。

在成功进行表面净化后，物料在 A 级条件下转移到 Beta 容器中。这些 Beta 容器随后连接到灌装线隔离器的 Alpha 端口，以将所需的净化材料转移到各个制造阶段。从 RDS 的净化循环后的 Beta 容器到灌装线隔离器的转移至关重要，正确安装 Beta 端口是关键。虽然理论上 Alpha/Beta 端口连接错误可能会对无菌条件构成风险，但端口的设计旨在防止此类问题并最小化对隔离器完整性的任何风险。在 RDS 中对 Beta 容器进行仔细的净化和监测，确保其在物品放置时的适当状态，使得通过 Alpha/Beta 端口连接在净化后不太可能导致污染。

使用 RDS 支持隔离器内灌装的优点如下：

● 通过自动化控制确保无菌性：腔室完整性通过自动化泄漏测试确认。自动化手套测试系统用于验证手套完整性。在净化过程中，自动化检查手套扩展器的放置和受控的容器打开协议允许进行全面的表面净化。腔室内的空气流速由腔室内的传感器监测，以确保完全符合 EU GMP 附录 1。因此，防错的自动化措施确保了腔室内的 A 级条件得以维持。

● 减少初始气体循环：使用 RDS 可以减少在灌装隔离器初始气体循环中所需的物料放置，从而减少表面积和脱气。这种方法在初始气体过程中节省了时间，从而减少了生产时间和成本。这对于在灌装隔离器中填充氧化敏感的药品尤其有效，因此需要循环终点 ≤ 100 ppb H_2O_2 。许多塑料材料已知会脱气并延长通风时间。物料可以在 RDS 中独立于隔离器的气体循环进行气体处理 (如在灌装隔离器的设置过程中)，并在达到目标浓度后转移。

● 优化隔离器空间：通过减少在隔离器内存储监测材料、清洁材料和工具

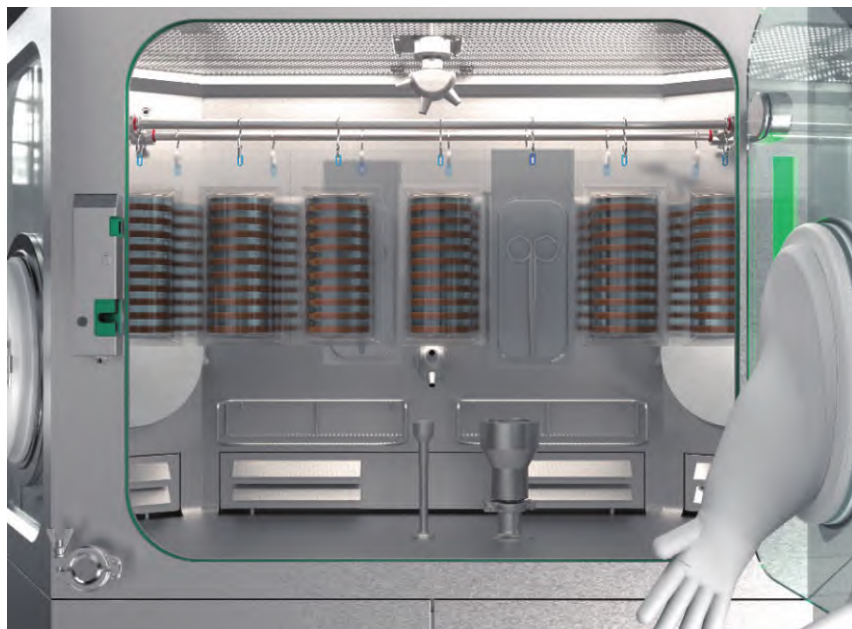


图 2 RDS 腔室装载了用于表面净化的材料。负载悬挂形式以进行 vH_2O_2 适当的表面净化和分布

的需求，RDS 有助于高效利用制造设施内的空间。RDS 内的空间可用作 A 级条件下的存储或处理空间。如果需要材料，可以立即将其转移到指定位置。

- 相对于 RDH 的优势：可以在安装了 RTP 的任何位置进行转移。这与 RDH 形成对比，RDH 固定在一个位置，如果材料需要在另一端使用，则必须通过整个灌装线传递。RDS 中的气体处理与灌装线的气体处理时间无关，而舱门必须在灌装线的初始循环中进行气体处理。

- 相对于高压灭菌和转移的优势：在 RDS 中， vH_2O_2 可用于去污不同类型的材料，甚至包括温度敏感材料，如用于环境监测的琼脂板。

- 连续批次的灌装场景：RDS 在连续批次的灌装中起着关键作用，确保在制造过程中所需的材料能够及时净化并转移。此外，灌装线的材料可以转移到 RDS，确保环境监测皿安全地转移到培养箱。

RDS 的应用可以加强污染控制策略并简化生产过程。

2 RDS 在污染控制中的作用

使用 RDS 将物料转移到灌装线中，确保了符合 EU 附录 1 标准的无菌保证水平。经过验证的自动化净化系统优于依赖于操作员（主观性）的手动擦拭 - 喷洒转移技术。这些技术被广泛认为是无菌转移过程中最薄弱的操作之一。此外，许多物体太大、太小、表面结构不均匀，或者物品太多，操作员无法通过手动消毒 / 净化实践一致地处理。

RDS 在污染控制中的作用如下：

- 从 RDS 向灌装线转移物料：将物料转移到灌装线是污染控制的一个关键方面。RDS 确保了对各种物品的全面净化和无菌转移，在它们进入灌装线的过程中保持了无菌性。特别是在连续批次灌装场景中，使用 RDS 可以支持安全高效地将物料转移到灌装

隔离器中。RDS 在环境监测材料的转移中具有特殊用途。

- 从灌装线隔离器向 RDS 转移物料：对于较大的批次和培养基灌装，还必须考虑将环境监测皿等物料从灌装线隔离器转移到质量控制实验室。暴露的环境监测皿必须在规定的时间内进行培养，因此必须以安全的方式退出 A 级区域。RDS 在此过程中对污染控制起着关键作用。暴露的皿通过 Beta 端口从灌装线隔离器无菌转移到 RDS 腔室中，该腔室先前已进行过净化并且是完整的。这些皿随后被适当排列并检查完整性，然后安全地放入密封的样品袋中以便进一步培养。这些袋子可以转移到微生物实验室进行培养和评估。

- 在 RDS 内存储物料：RDS 内的空间可用作 A 级存储区域，通过提供对净化材料的即时访问来最大化效率。为确保完全符合 EU GMP 附录 1，腔室内的空气流速、湿度和温度由传感器监测。这个专用空间确保存储的物品保持在受控的无菌状态。通过在 RDS 内存储监测工具和规格件等必要材料，制药设施可以优化工作流程并最大限度地减少生产过程中的延迟。这种空间的战略性使用不仅保持了存储期间的无菌性，还可以用作额外的处理区域，允许所有类型的双手套辅助处理，并经过验证的完整性。

- RDS 在纠正干预中的应用：在批次处理过程中，在极少数情况下可能需要纠正干预。纠正干预是在无菌过程执行期间为纠正或调整而进行的干预。示例包括清除组件堵塞、停止泄漏、调整传感器和更换设备^[1]。当需要对灌装线进行故障排除并且需要备件或可更换部件时，使用 RDS 可以提供帮助。在此纠正干预或偏差期间使用 RDS 可以减少停止批次和打开隔离器的需求。RDS 可用于净化和转移需要运送到灌装线隔离器的备件。此外，RDS 可用于净化先前灭菌的包装材料的外部表面，并通过

Beta 容器将其转移到灌装隔离器中。

3 结论

制药行业遵守严格的监管标准，特别是在污染控制领域，这对于确保无菌药品的安全性和完整性至关重要。欧盟 GMP 附录 1 等合规性文件强调了污染控制策略（CCS）在药品生产中的关键作用。

随着制药行业的不断发展，RDS 的多功能和适应性正在证明其是满足监管标准和维护无菌药品完整性的宝贵资产。RDS 通过减少物料转移过程中的污染风险，特别是在 A 级环境中，支持无菌保证和操作效率。

RDS 在生产流程中的实际应用和功能展示了其通过自动化增强现有转移和污染控制方法的潜力。稳健的自动化措施确保了无菌性的维持。RDS 为物料转移到灌装线提供了诸多好处，例如减少气体循环、优化隔离器空间以及处理包括对温度波动敏感的材料在内的广泛材料。

参考文献：

- [1] European Union. (2022). EudraLex - Volume 4 - Good Manufacturing Practice (GMP) guidelines: Annex 1: Manufacture of Sterile Medicinal Products.
- [2] Pharmaceutical and Healthcare Sciences Society (2023) Contamination Control Strategy Guidance. Swindon, UK: PHSS; June 2023.
- [3] Pharmaceutical and Healthcare Sciences Society Bio-contamination Special Interest Group. Bio-contamination Technical Monograph No. 20: Bio-contamination Characterisation, Control, Monitoring, and Deviation Management in Controlled/GMP Classified Areas, Swindon, UK: PHSS; September 2014.