

浅谈制药行业的无菌隔离技术

汤澍 田雪

(哈尔滨怡康药业有限公司,黑龙江 哈尔滨 150060)

摘要 随着生物医药技术和微电子技术的快速发展,对洁净技术的要求也在不断提高,这就导致传统的洁净室已经不能满足使用者的需求,使得无菌隔离器的应运变的越加普及。然而新版的药品生产质量管理规范对制药企业的无菌隔离技术制定了更高的要求,这就要求相关药品的生产厂商必须对生产环境施行更加严格的标准,由此本文就制药行业的无菌隔离技术进行了系统的分析和探讨,并对新版药品质量的管理规范进行了解读,希望能够对制药企业的实际生产起到理论借鉴作用。

关键词 药品生产;质量风险管理;无菌隔离

自 2011 年开始,新版的药品生产质量管理相关规范开始实施,新规范出台明确提出了质量风险管理的概念,这意味着将药品质量的实现放到从研发、生产到使用的整个完整的过程中来考量。由此接轨国际的一种基于风险管理理念的药品质量管理方法将在我国药品生产中正式拉开帷幕。此次新规范的实施将使得我国制药生产行业获得空前发展,同时给制药企业在无菌隔离技术方面也提出了更严格的要求。

1 无菌隔离技术的概念及分类

1.1 无菌隔离技术的概念。无菌隔离技术是在完全密封的环境下,实现对药品和生物制品的控制并将其处理成无菌状态的一种技术。一个完整的操作过程可能需要若干个隔离器组成的系统来完成,从而将整个流程与可能的污染源彻底分开。无菌隔离技术是根据药品生产质量的管理规范要求,经专门设计制造用于医药保健产品及需要更高级别的环境控制防护的屏障技术,该技术可最大限度的防治产品受到污染,保护操作者的安全,避免受到毒性物质的伤害。这一技术为无菌试验、无菌生产及高致敏性、毒性药物生产防护提供完美的环境控制技术解决方案。

1.2 无菌隔离技术的分类。目前无菌隔离技术主要有 OPEN CLEANROOM(开放式洁净室)、LABS(受限隔离系统)、RABS(限制进出屏障系统)、ISOLATORS(完全隔离装置)。按照 FDA 法规规定污染概率及系统完整性由高至低分别是 ISOLATORS、RABS、LABS、开放式洁净室。1.2.1 开放式洁净室。开放式洁净室是在 B 级区域内通过安装百级层流罩来实现局部 A 级,并依靠屏风及幕帘等装置使 A 级与 B 级分开。此种方法安装简便快捷,而且造价相对来说比较低,但是采取这种方法要求操作人员需要进入 A 级区域进行无菌操作,这就加大了 A 级区域受污染的概率,使得风险可控性较差。1.2.2 受限隔离系统。受限隔离系统是在 B 级区域内通过安装手套箱式的阻隔器进行操作,操作人员已可以与 A 级区形成初步隔离。这种方法安装简便,相对造价也较低,但是与开放式洁净室相比,在 A 级区域污染的概率相对降低,有一定的风险可控性。1.2.3 限制进出屏障系统。限制进出屏障系统是在 D 级或更高级别的洁净环境中通过安装手套箱式的阻隔器,内部通过洁净空气气流来保护并采用手动操作进行消毒与清洁来实现局部 A 级。这一方法安装复杂,造价也较高,但此设计容许在操作过程中进行连续或半连续的物料进出,因此对 A 级区域有一定的污染风险,但此风险可控性非常高。限制进出屏障系统的有被动式的 c RABS、主动式的 c RABS、被动式的 RABS 以及主动式的 RABS。1.2.3.1 被动式的 c RABS 隔离装置。该装置配备有中央 HVAC 设备,环境的空气质量等级可以达到 B 级 (IS07),而层流空气层的等级可以达到 A 级 (IS05)。该被动式的 c RABS 装置可以保证在更换过滤器的滤芯的过程中不会产生交叉污染的现象,在生产过程中过滤的循环空气可以随时清洁循环空气道。1.2.3.2 主动式的 c RABS 隔离装置。该装置可以有效地确保层流的空气流,采用等级为 A 级 (IS05)的循环空气进行循环。该隔离装置同被动式的 c RABS 隔离装置相类似,可以在更换过滤器滤芯过程中避免交叉污染,对空气管道可以随时进行清洁。循环空气设备同灌设备区域的防护罩可以构成整个环境的质量,等级可以达到 B 级 (IS07)。1.2.3.3 被动式的 RABS 隔离装置。该系统的隔离装置配有中央 HVAC。灌设备由层流隔离幕进行隔离,该环境中的空气质量等级可以达到 A 级 (IS05),环境的空气质量等级为 B 级 (IS07)。灌设备工作台上通入隔离空气。1.2.3.4 主动式 RABS 隔离装置。RABS 内部的层流空气幕通过等级为 A 级 (IS05)的循环空

气保证,再加上隔离防护罩的使用,可以构成完整的隔离系统。从室内直接取空气作为输入空气,灌设备区域的工作台同进入灌设备的空气高度相一致,该隔离装置中环境等级为 B 级 (IS07)。1.2.4 完全隔离装置。完全隔离装置是一个完全密闭的系统,在此密闭的环境中通过风机过滤器单元或超高效过滤器和超低穿透率空气过滤器来实现空气的安全交换,达到内部环境中的微粒与微生物的持续受控。采用完全隔离装置技术的优势就是能大幅提高无菌保障水平,使得产品质量及操作人员的安全性提高,能大幅降低污染的风险及运行能耗,减少了供热、通风及空气调节系统的投入。但是,这种方法造价是最高的,安装也最为复杂,这就是一般的制药企业不能采用其的主要原因。

2 解读新版药品生产质量管理规范对洁净等级的划分

无菌隔离技术是通过采用物理屏障的手段将受控空间与外部环境相互隔绝的技术,而无菌隔离器便是采用无菌隔离技术,在突破传统的洁净技术情况下,为用户提供了一个高度洁净而持续有效的操作空间,它不仅能最大限度的降低微生物及各种微粒和热原的污染,还能实现无菌制剂生产全过程以及无菌原料药的灭菌和无菌生产过程的无菌控制。

2.1 洁净等级的重新划分

根据新版 GMP、欧盟 GMP 及 FDA 的规定,将洁净等级划分为 A 级或者 IOS5 级或者动态百级, B 级或者 IOS7 级或者动态万级, C 级或者 IOS8 级或者动态十万级以及 D 级或者 IOS8 级或者静态十万级。等级中所指的动态和静态的含义各不相同。动态是指制药的各生产设备都已经处于运行状态,并按照相应的预设操作运行,同时有相关的操作人员在现场监督及操作。静态是指虽然制药的各生产设备都已经安装完成,但是还没有进行生产也没有相关的操作人员在现场。除此以外,新的 GMP 规定了在生产的过程中都应该检测 A 级区域的微生物以及悬浮粒子的浓度。

2.2 洁净等级的分类

2.2.1 洁净 A 级。A 级主要是指高风险的操作区域,它包括连续操作区域以及与无菌试剂直接接触的敞口容器、灌装区以及放置胶囊桶等。为了维持 A 级区域的环境状态,需要采用单向流操作台,该单向流操作台的风速保持在 0.36~0.54rrgs 之间,要想保证数据的准确性,需要暗转相应的设备来检测数据值。在手套箱内或者某些密闭的隔离区域内,可以适当降低风险值。

2.2.2 洁净 B、C、D 级。B 级主要是指 A 级等高风险区域所处的背景区域,一般指灌装区以及无菌配制区域等高风险区。C 级和 D 级主要指无菌制药过程中所要求的无菌程度较低的操作清洁区。

结束语

综上所述,每种无菌隔离技术都有其自身的优缺点,制药企业只有选择适合自己企业的一项技术才能取得不断发展。另外,制药企业要对新版的 GMP 无菌隔离技术方面做出正确的解读及适用,只有不断提高无菌隔离技术的水平才能顺利通过新版 GMP 的认证,为此企业要加快设备的更新及厂房的改造使得制药设备实现更新换代以适应新时期的要求。

参考文献

- [1]方伟忠.无菌制剂生产技术的发展——隔离技术[J].机电信息,2011(17).
- [2]田耀华.对无菌制剂灌(分)设备隔离化技术可行性探讨[J].机电信息,2010(23).