

符合 EU GMP 交叉污染管控要求的密闭系统与评价

宋振宇 贾晓艳

篇首语

EU GMP 要求采取密闭系统来有效防止交叉污染。

前言

原料药（API）和制剂的生产过程都可能会对产品、操作人员、患者和环境带来风险。因此，各种密闭系统和其他预防控制措施的应用旨在将这些风险降低到最低水平。

法规指南背景

全球药监组织的 GMP 文件中均对防止交叉污染的控制进行了要求。EU GMP 第五章《生产》5.21 更为明确的进行了说明：应根据质量风险管理过程的结果来决定用于控制交叉污染风险所需的技术和组织方面的措施。本文将技术措施摘要如下：

- i. 专用生产设施（厂房和设备）
- ii. 自我封闭生产区域，具有独立的加工设备和独立的暖通空调（HVAC）系统。如果将公用系统与其它区域中分开则更好
- iii. 生产工艺、厂房和设备的设计将生产、维护和清洁过程中交叉污染的机会降至最小
- iv. 使用“密闭系统”进行设备间物料/产品转移
- v. 使用物理屏障系统，包括隔离器，作为密闭措施
- vi. 密闭污染源使除去灰尘受控，例如，通过局部排除
- vii. 专用设备、专用产品接触部件或专用所选择的密闭（例如，过滤器）清洁、专用维护工具

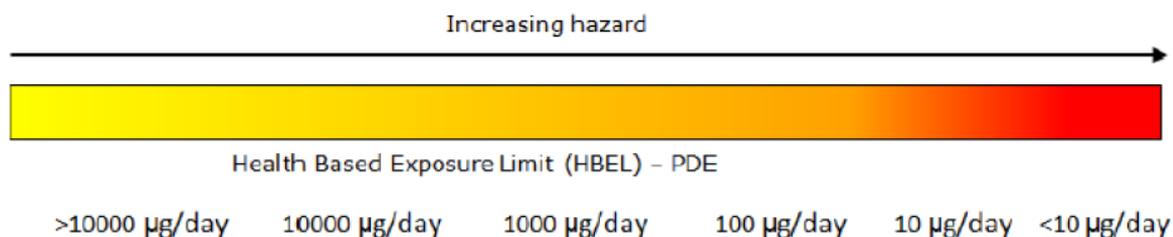
EU GMP 第五章《生产》5.22 项中同时说明：应当按设定规程定期核实防止交叉污染措施及有效性。

中国 GMP 第 197 条，生产过程中应当尽可能采取措施，防止污染和交叉污染，如：采用密闭系统生产。

第 198 条提到：应当定期检查防止污染和交叉污染的措施并评估其适用性和有效性。

产品的暴露限度

EMA 发布的基于风险防止药品生产中交叉污染以及“共用设施中不同药品生产风险识别所用基于健康的暴露限设定指南”实施问答中结合 ISPE 基准指南 7 基于风险的制药产品生产 (MaPP) 提供了一个不同 HEBL (PDE) 值对应的风险水平的模型, 并要求企业针对不同水平的 HEBL (PDE) 值建立相应的风险控制措施。



图中, 产品 HEBL (PDE) 值<10µg/天代表了高风险, HEBL (PDE) 值>10000µg/天为最低风险。

问答中提到: 要认识到药品的危害程度是一个连续的概念, 并无明确的分割点, 风险应在相应水平进行控制。但是, 可以考虑使用上图 (红色代表高危害) 作为广义假设模型来展示产品所呈现的危害水平增长, 相对应在共用设施中防止潜在交叉污染的控制水平也应增加。在 QRM 研究中应使用实际 HEBL (PDE) 值来确定实际所需控制措施。

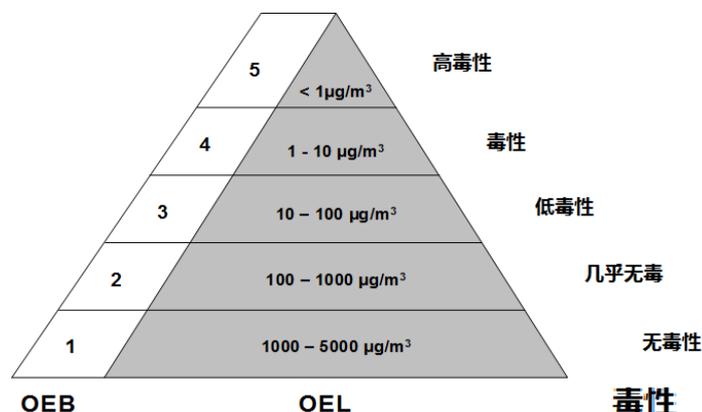
每日允许暴露量 (PDE) 计算目前仍然是企业面临的困难。在 EMA 共用设施指南中, 该方法被用来计算产品原料残留。计算公式如下:

$$\text{PDE 每日允许暴露量} = \frac{\text{NOAEL 无可见有害影响水平} \times \text{Weight Adjustment 体重调节}}{\text{F1} \times \text{F2} \times \text{F3} \times \text{F4} \times \text{F5}}$$

OEL 被定义为呼吸阈值, 因为总的来说吸入污染的空气是在工作场所吸收有害物质的最重要途径。计算公式如下:

$$\text{OEL}(\mu\text{g}/\text{m}^3) = \frac{\text{PDE}(\mu\text{g}/\text{day})}{8 \text{ 小时吸入空气量}(\text{m}^3/\text{day})}$$

OEB 是根据 OEL 划分的几个级别, 各企业或机构有不同的划分方式, 5 级划分是其中常用的一种:



有效密闭防护措施

密闭是产品生产过程中防止污染和交叉污染的重要措施，根据产品的危害程度，采取合适的控制措施。如：一级密闭是从实际生产设备中减少物质的扩散的措施；二级密闭是减少在主要密闭隔离范围之外的物质扩散的措施。密闭系统在控制交叉污染方面起着重要作用，密闭系统的使用是将来制药行业的应用热点。



密闭系统的评价

制药行业的产品逐渐向高毒性、高活性发展，药品接触的限值也越来越低。由于药品会被皮肤和粘膜吸收，任何可能的皮肤接触都需要特别关注。设备的密闭性能变得特别重要。

系统密闭性的评价针对以下三个方面：

1. 药品交叉污染的可能性
2. 药品造成环境污染的可能性
3. 药品损害操作工人健康的可能性

执行系统密闭性能的检测，作用是多方面的：

1. 满足合规要求
2. 满足产品和工艺要求

3. 保证员工的安全
4. 设备出厂前，可以发现存在的问题
5. 提供数据以供未来的项目建设使用



检测方法的设计

检测方法来源于：ISPE Good Practice Guide: ‘Assessing the Particulate Containment Performance of Pharmaceutical Equipment’, 由 SMEPAC 委员会 (Standardized Measurement of Equipment Particulate Airborne Concentration 设备微粒空气浓度测试标准化)编制。SMEPAC 测试方法如下：

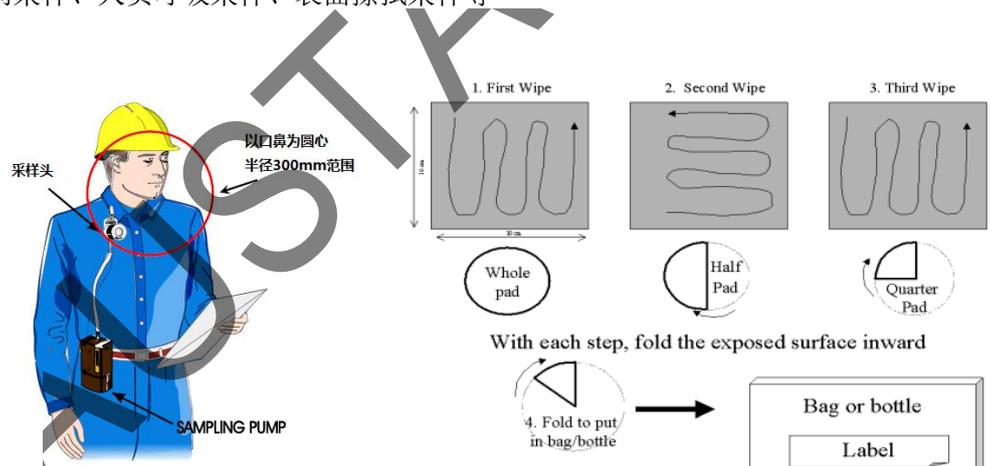
1. 设定目标值：CPT (containment performance target), CPT 一般应小于或等于药物的 OEL 值。
2. 选用合适的代替物料：乳糖、甘露醇、萘普生钠、核黄素等。



3. 测试环境搭建，避免引入污染



4. 测试人员：配备防护，避免引入污染
5. 采样方式：操作空间采样、人员呼吸采样、表面擦拭采样等



6. 采样点布置：依据相关原则，选取取样点、取样时间和次数等。
7. 化验样本，出具报告

Table 1.1 No.	Pump No.	Sample type	Sampling date	Sample location (see Appendix B)	B.V. Cassette No.	Start flow (l/min)	Start time (hrs)	End time (hrs)	End flow (l/min)	Vol. (m ³)	Lactose
ChargePoint PharmaSafe Pro 100 mm extract active SM0439-20-1 valve											
1	EP116	Blank	5.Mar.14	Control	33031902	0.0000	11.19	11.19	0.0000	0.0000	<0.0025 µg/m ³
2	EP117	Static	5.Mar.14	Background 200 cm from valve at 90° to airflow pre-trial	33031904	2.0626	11.22	11.53	2.0428	0.0636	<0.039 µg/m ³
3	EP113	Static	5.Mar.14	Background production hall 130 cm outside test clearroom	33025793	2.0734	11.35	12.11	2.0573	0.0744	0.103 µg/m ³
4	EP116	Personal	5.Mar.14	Operative Mr. M. Avraam run No.1	33031934	2.1111	12.13	12.37	2.1075	0.0506	<0.049 µg/m ³
5	EP114	Static	5.Mar.14	20 cm from left side, centre of docking system run No.1	33025804	2.0859	12.13	12.37	2.0458	0.0496	0.134 µg/m ³
6	EP115	Static	5.Mar.14	20 cm from right side, centre of docking system run No.1	33031922	2.0311	12.13	12.37	2.0110	0.0485	0.085 µg/m ³
7	EP118	Static	5.Mar.14	20 cm from rear, centre of docking system run No.1	33025796	2.0641	12.13	12.37	2.0197	0.0490	<0.051 µg/m ³
8	EP117	Static	5.Mar.14	Background 200 cm from valve at 90° to airflow run No.1	33031914	2.0428	12.13	12.37	2.0403	0.0490	<0.051 µg/m ³
9	EP117	Static	5.Mar.14	Background 200 cm from valve at 90° to airflow pre run No.2	33025802	2.0403	13.44	14.09	2.0387	0.0510	0.140 µg/m ³
10	EP116	Blank	5.Mar.14	Control	33031910	0.0000	14.11	14.11	0.0000	0.0000	<0.0025 µg/m ³
11	EP116	Personal	5.Mar.14	Operative Mr. M. Avraam run No.2	33031918	2.1075	14.15	14.41	2.0706	0.0543	<0.046 µg/m ³
12	EP114	Static	5.Mar.14	20 cm from left side, centre of docking system run No.2	33031921	2.0458	14.15	14.41	2.0649	0.0534	<0.047 µg/m ³
13	EP115	Static	5.Mar.14	20 cm from right side, centre of docking system run No.2	33031907	2.0110	14.15	14.41	2.0010	0.0522	<0.048 µg/m ³
14	EP118	Static	5.Mar.14	20 cm from rear, centre of docking system run No.2	33031926	2.0197	14.15	14.41	2.0478	0.0529	<0.047 µg/m ³
15	EP117	Static	5.Mar.14	Background 200 cm from valve at 90° to airflow run No.2	33025801	2.0387	14.15	14.41	2.0309	0.0529	<0.047 µg/m ³
16	EP117	Static	5.Mar.14	Background 200 cm from valve at 90° to airflow pre run No.3	33031906	2.0309	15.30	15.55	2.0426	0.0509	<0.049 µg/m ³
17	EP116	Personal	5.Mar.14	Operative Mr. M. Avraam run No.3	33031903	2.0706	16.07	16.35	2.0975	0.0584	<0.043 µg/m ³
18	EP114	Static	5.Mar.14	20 cm from left side, centre of docking system run No.3	33031919	2.0649	16.07	16.35	2.0670	0.0579	<0.043 µg/m ³
19	EP115	Static	5.Mar.14	20 cm from right side, centre of docking system run No.3	33031932	2.0010	16.07	16.35	2.0047	0.0561	<0.045 µg/m ³
20	EP118	Static	5.Mar.14	20 cm from rear, centre of docking system run No.3	33031933	2.0478	16.07	16.35	2.0610	0.0575	<0.044 µg/m ³
21	EP117	Static	5.Mar.14	Background 200 cm from valve at 90° to airflow run No.3	33025794	2.0426	16.07	16.35	2.0525	0.0573	<0.044 µg/m ³

1. One charge bag containing 2.2, 2.3 and 2.2 kg of lactose was used per run.
2. The results given in table 1.1 are task based, they are not time weighted averages.
3. The Bureau Veritas (B.V.) cassette number given in column 6 of table 1.1 are the laboratory report reference numbers given in Appendix D.

总结

多产品共线中的交叉污染风险，高活性药品在制药生产过程中需要的密闭环境由密封设备来保证，设备对人员保护也形成了第一道屏障。如果设备密封性能不符合要求，那么不仅会对药品质量造成危害，同时对操作人员的健康也有很大影响。因此，如何保证密封设备的密封能力是制药企业面临的重要问题。

缩略语

- HBEL : health based exposure limits 基于健康的暴露限度
- PDE : Permitted Daily Exposure 每日允许暴露量
- OEL : Operational Exposure Limit 职业暴露限值
- OEB : Operational Exposure Band 职业暴露等级