

## o-RABSc-RABS 与无菌药品的生产控制研究

鞠勤英 周洪博 郭天睿

浙江亚光科技股份有限公司, 浙江 温州 325025

**[摘要]**在生产无菌药品的过程中, 必然需要使用隔离系统加以处理, 而限制进入隔离系统在近年来的发展中, 也衍生出了两种不同类型的存在, 基于差异性的系统特征, 在无菌药品的生产中具有一定的优劣影响。文中对两种不同的限制进入隔离系统进行详细阐述, 并针对利用 RABS 系统生产无菌药品提出了人员消毒、工艺流程合理化、处理 RABS 生产舱、控制二次污染等控制措施, 以期实现高水平的无菌药品生产效果。

**[关键词]** 无菌药品; 生产控制; 限制进入隔离系统

DOI: 10.33142/cm.n.v2i1.13131

中图分类号: TQ460.82

文献标识码: A

### Research on Production Control of O-RABSc-RABS and Sterile Drugs

JU Qinying, ZHOU Hongbo, GUO Tianrui

Zhejiang Yaguang Technology Co., Ltd., Wenzhou, Zhejiang, 325025, China

**Abstract:** In the process of producing sterile drugs, it is necessary to use isolation systems for processing. In recent years, the development of restricted entry into isolation systems has also given rise to two different types of existence. Based on the characteristics of different systems, there are certain advantages and disadvantages in the production of sterile drugs. This article elaborates on the two different restrictions on entry into isolation systems, and proposes control measures such as personnel disinfection, rationalization of process flow, treatment of RABS production compartments, and control of secondary pollution for the production of sterile drugs using RABS systems, in order to achieve high-level sterile drug production results.

**Keywords:** sterile drugs; production control; restrict access to isolation systems

#### 引言

当前药品市场生产了众多用于广泛用途的无菌药品, 其中最为常见的包括创伤外用剂、眼用药剂、吸入剂以及注射剂等。而在生产众多无菌药品的过程中, 为保障全程无菌无污染, 需要借助于限制进入隔离系统实现, 而受到药品本身差异性的影响, 则可应用多种不同类型的限制进入隔离系统。RABS 系统具有较为领先的设计观念, 且更为方便实用, 包括洁净等级、人料分离处理等均具有较强操作性且成本低, 因此备受好评。

#### 1 RABS 系统概述

##### 1.1 RABS 定义

从上个世纪 90 年代所提出的概念, RABS 与我国国内的隔离器有时可通用, 但是应当注意二者在本质上存在着较大的差异。而从药品生产的总体角度来讲, o-RABS/c-RABS 从字面上能够看出表示为两种不同类型, 其中 o 表示为 open 开放式限制进入隔离系统, c 则表示为 close 封闭式限制进入隔离系统。作为在药品生产中常见应用的防污染系统, RABS 系统能够对人以及物进行隔离, 综合 ISPE 所阐述的宽泛理念, 则可对 RABS 的系统特点进行阐述。一方面, 利用 RABS 系统生产无菌药品, 则其在最大程度上降低人员干预影响, 在操作过程中, 基于全身无菌防护服或是无菌手套箱等进行作业<sup>[1]</sup>。任何进入达到生产舱内的物料等, 均会经过进一步的消毒杀菌处理, 同时避免受到二次污染影响。另一

方面, RABS 系统舱可适应孢子剂消毒处理方式, 在生产过程中可形成更加良好的杀菌处理效果, 并对包括传递物料、灌装等在内的各类器具统一进行消毒杀菌处理, 相较于一般形式的杀菌室, RABS 具有更加明显的优势。

##### 1.2 o-RABS/c-RABS 对比

###### 1.2.1 o-RABS

Open-RABS, 其为开放式限制进入隔离系统, 即表示为非密闭特性, 在生产无菌药品时, 其核心区域可借助于手套箱展开作业, 在生产过程中, 对人员进行隔离, 避免其直接接触无菌核心生产区域, 避免受到外界环境因素干扰造成严重的污染风险, 进而保障无菌药品顺利生产。但是事实上, 基于 o-RABS 的开放特性, 导致其在 B 级无菌区域中设置排风, 利用被动式进风系统, 非专用, 经过室内采风, 若舱内结构的温度以及湿度等变化较为明显, 将会影响空气质量, 室内气体难以进行循环, 则促使 HVAC 的消耗情况较为严重。因此在对药品进行灌装的过程中, 将会受到空气中细菌的影响, 难以保护操作流程。同时若生产的为高活性或是毒性较大的药品, 室内空气流通情况较差, 可能会对操作者的人身安全造成影响。

###### 1.2.2 c-RABS

Close-RABS, 其表示为全封闭状态下的限制进入隔离系统, 包括生产中的排风系统等, 混设置在 A 级无菌生产区域中, 进一步保障药品生产全流程均处于无菌状态。避

免药品对操作人员产生影响的同时,也能够更好地对污染加以控制。相较于 o-RABS 系统来讲, c-RABS 的密闭性更强,深刻践行了 RABS 的人物隔离理念。该系统是经过 o-RABS 逐渐过渡向隔离器所形成的设计,基于排气系统的独立性,保障系统生产中舱内具有正压空气条件,包括毒性较大的药品均可在舱内加以生产。同时可经过专用 HVAC 对生产舱内的温湿度等加以控制。

## 2 无菌药品生产中应用 RABS 的优势与不足

### 2.1 优势

#### 2.1.1 隔离性强

RABS 系统本身具有较强的隔离特性,通过隔离无菌药品生产过程中的人员以及核心区域,确保在药品生产乃至分装过程中对操作人员加以限制,避免其随意接触无菌核心生产区域,降低无菌药品受污染的可能性,确保在无菌生产环节药品质量良好<sup>[2]</sup>。

#### 2.1.2 成本低

通过对比 o-RABS 与 c-RABS 系统来讲,在进一步优化更新过程中,对 isolator 的优势加以吸取,促使全新一代的 c-RABS 具有更加卓越的性能表现,可在无菌药品的生产过程中实现在线杀菌处理,但是与此同时,需要展开更高精度的优化设计,包括材质的选择以及加工工艺的更新等,导致其成本增加。但是 o-RABS 系统在近年来的应用中始终维持着较为简便的设计方案,使用 FFU 空气净化系统,并使用 304 不锈钢对框架进行加工设计,选择有机玻璃或是 PC 板等作为透明可视部件,并使用硅橡胶、传动装置等加以构造应用,这些普遍可购买的部件成本更加低廉,加工成本更低,则促使该系统具有更低的使用成本。

### 2.2 不足

#### 2.2.1 应用局限性

考虑到 o-RABS 系统在应用过程中为开放性特质,难以创建完全独立的密闭空间,则可能会导致周围污染需要使用气流等速以及层流等进行排除,此时系统结构内部难以形成正压状态。因此,在生产无菌药品的过程中,部分具有特殊工艺要求的产品进行分装或是灌装等处理时需要处于高密闭空间内,即要求设备为正压或是负压状态。

#### 2.2.2 灭菌风险

o-RABS 系统生产中存在着一定的灭菌风险,这是由于其在生产过程中利用手工进行解决处理,而这样的方式就无法达到控制器灭菌效果,同时也无法达到可重复灭菌的处理效果。尽管经过严格的人工控制,通过手工灭菌也能够符合无菌药品生产要求,但是由于操作人员具有一定的不定性,在操作处理过程中很可能会受到偶然性误差影响或是疏忽大意等造成杀菌不到位,引发杀菌风险。且对 o-RABS 系统进行杀菌处理,部分结构应当采用离线灭菌的处理方式,在经过离线处理之后,再次向系统内加以转移。完成无菌处理与安装,此时对于无菌设备而言,人员

的安装规范性以及操作习惯等均是引发污染的风险之一。

### 2.3 缺陷处理办法

针对于 RABS 系统在实际应用过程中所存在的不足之处,可通过对应措施加以处理,包括交替使用 o-RABS 与 c-RABS 系统等,从而解决使用局限性的问题。而对于 o-RABS 使用过程中可能出现的杀菌风险性问题,考虑到其主要是受到人为因素的影响,则可通过对人员进行培训的方式,要求其严格执行杀菌处理流程,按照 SOP 规范要求对设备等加以处理<sup>[3]</sup>。集中装置于密闭容器中处理需要离线杀菌的构件,随后使用 A 级层流车将其向等待安装的操作区加以运输,受到移动层流保护,满足无菌安装要求。

### 3 基于 RABS 系统无菌药品的生产控制

以无菌药品中的无菌注射剂为例,在生产过程中,对于杀菌要求较高,尤其是其中 F0<8 类型的产品,应当选择非最终灭菌处理的控制方式,进而在药品生产过程中能够形成更加安全的保障同时,对无菌操作具有一定的难度挑战。因此,在无菌制剂的生产过程中,RABS 系统成为了首要选择,结合当前阶段的 RABS 系统使用以及发展情况而言,均向 isolator 方向逐渐发展。从理论上讲,当前无菌药品的生产环节中,包括生产车间以及设备等均存在着一定的缺陷,这也是造成药品污染风险的主要原因,因此,在利用 RABS 系统生产无菌药品的过程中,应当从以下几个角度加以控制,进而形成更高水平的无菌生产效果。

#### 3.1 人员消毒

在无菌药品的生产过程中,操作人员作为主体,同时也是直接接触药品生产线的核心人员,因此,保障药品实现全过程无菌生产,则应当对所有操作人员展开消毒处理。尽可能减少操作人员与药品物料以及生产设备之间的直接或间接接触情况,这也是无菌药品生产中加以控制的关键所在。除了在药品进入到停产或是设备检修阶段,在任意环节中,均需要避免不必要人员进入到 RABS 系统生产舱当中。若在无菌药品生产过程中,RABS 系统出现故障问题需要短时处理,则应当做好无菌药品的杀菌风险以及二次污染评估。

随后对进入舱内作业的人员展开全面消毒杀菌处理。进入生产车间之前,经过杀菌室更换防护服,并经过紫外线以及气态杀菌喷雾等进行全范围的喷洒杀菌,照射与喷洒时间应当维持在 120~150s 左右,进而满足全面杀菌目标。检验防护服的密封性,确保处理人员整体均保持无菌状态,才能够进入 RABS 系统内部进行检修作业。除此之外,操作人员在生产处理过程中应当做好杀菌风险防控应急预案,针对于无菌药品生产过程中可能出现的污染可能加以控制,实现生产全过程的有效防控。

#### 3.2 工艺流程合理化

利用 RABS 系统生产无菌药品,则应当保障工艺流程合理。尤其是对于注射类药品而言,若由于工艺流程出错,很可能导致灌装前时间增加,提高污染风险。因此,对

RABS 系统生产流程加以优化, 基于该系统在无菌药品的上游生产环节中提供了包括料液浓配、稀释、过滤、除热源、传递料液、灌装以及压塞等处理环节, 同时也满足了微球干燥、乳剂冻干等集成处理需求, 进而可利用多台 RABS 系统协同展开无菌药品的生产作业, 以最大程度控制了药品生产过程中的二次污染问题。

### 3.3 处理 RABS 生产舱

考虑到利用 RABS 系统生产无菌药品, 则在生产过程中应当对 RABS 生产舱加以处理, 避免由于系统内部结构处理不当或是各种不定因素影响等造成药品生产过程受到污染<sup>[4]</sup>。基于此, 最为主要的就是在生产过程中, 所有进入到生产舱内的物件, 均应当去除芽孢或是热源等, 如常见的使用流通蒸汽或是干热杀菌的方式, 对生产舱内的热源进行消除处理。而芽孢等可利用杀孢子剂进行杀菌处理。除此之外, 在 RABS 生产舱内, 包括药品原辅料、成品、设备等, 均应按照不同的处理方式进行杀菌。

其中无菌药品的成品以及其生产设备等, 应通过湿热处理方式进行杀菌, 经过高温蒸汽长达 15min 的杀菌消毒, 方可实现全面杀菌处理。而利用干热处理方式, 常见对玻璃包装物品以及部分生产设备等进行消毒杀菌处理, 常见利用干烤箱, 在高达 800℃ 的条件下展开 30min 的杀菌处理。而药品生产中的原辅料, 为避免经过杀菌处理造成其成分受损, 应当通过除菌过滤的方式加以处理, 同样可应用该方式加以杀菌的为药品成品。

除此之外, 在 RABS 系统生产完毕之后, 应当通过化学消毒以及气体熏蒸等方式, 对生产车间以及系统表面进行消毒杀菌处理。在生产过程中保证 RABS 生产舱内正压, 避免操作流程不规范所引发的杀菌风险问题。且考虑到在生产过程中, 大多数应用 c-RABS 系统, 则利用封闭式的隔离器, 不与外界环境连接, 需要借助于 RTP 快速转移通道或是无菌接口等对物质进行传递, 应当到对该通道进行定时消毒杀菌处理。

### 3.4 控制二次污染

利用 RABS 系统展开无菌药品的生产, 最为关键的核心在于 API 除热源处理, 进而在灌装无菌注射剂之前, 避免受到二次污染。尤其是但对于 DDS 药品而言, 其大多数具有相对较低的溶解度, 难以承受湿热杀菌处理, 若利用加热杀菌处理方式, 则包括卵磷脂在内的众多 API 以及高分子载体等, 均可能会受到不同程度的影响。在除热源处理过程中, 如何保障避免受到热源污染成为了首要难题。

因此在灌装处理之前, 针对于微球或是脂质体等, 展开小批量的灌装处理时, 通常可应用一次性容器进行配置的方式, 确保物料浓度适宜, 并且能够对其中的菌体等进行有效过滤。大多数的一次性容器设计为 50L 左右的体积, 并在其中设置搅拌结构, 则能够在搅拌过程中调节温度,

并为取样检测提供便捷条件, 同时在这样的容器当中, 也相应的设计了传递物料的专用接口。为其配备相适配的除热源装置以及过滤除菌装置等, 满足其杀菌处理需求。

但是根据当前国际上公认的处理方式来讲, 以超滤以及阴阳离子树脂吸附为代表的非破坏性以及非侵入性的除热源处理方式等, 当前仍旧处于尚未成熟阶段, 无法全面适应无菌药品商业化生产处理需求, 并且上述技术在处理过程中并不能形成更高的效率。对于注射剂药品来讲, 在除热源处理中, 国际上已经放弃了传统的活性炭吸附技术, 因此为控制生产过程, 保障达到无菌生产工艺, 应当将转运物料以及生产环节作为关键加以控制, 尤其是在初始加工环节中, 应当控制物料具有 1EU/ml 以下的热源含量<sup>[5]</sup>。

或是使用过滤器去热源处理, 其基本参数为 0.22 μm, 基于该参数条件, 展开完整性验证, 应当实施泡点、扩散流等实验, 但是过滤器在使用过程中对于病原体以及热源的去情况并不理想, 这也是当前过滤器在设计中所面临的缺陷问题。考虑到滤芯材质等在过滤过程中可能会吸附 API, 包括过滤中的压力、时间、流量速度、微生物初始负载、细菌截留情况等, 均考验着过滤性能, 为消除二次污染问题, 应当对工艺参数进行合理界定, 形成更为规范化的效果。

## 4 结束语

作为在无菌药品生产中常见的隔离装置, o-RABS 与 c-RABS 系统均具有显著的应用优势, 尽管在某些层面上存在着一定不足, 但是可利用简单处理方式化解。进而在利用这样的系统生产无菌药品的过程中, 通过对人员进行消毒杀菌处理、工艺流程合理化、处理 RABS 生产舱、控制二次污染等方式, 可充分保障无菌药品的安全高效生产, 为我国制药业发展提供强劲发展动力。

### [参考文献]

- [1] 张林爽, 李珏, 郑小玲. 中国无菌药品生产过程控制回顾与展望[J]. 中国药品标准, 2023, 24(6): 573-578.
- [2] 邓菁释, 赵俭. 无菌药品洁净室确认规范与问题分析[J]. 临床合理用药, 2023, 16(34): 179-181.
- [3] 张帆, 孙洋, 刘福利. 化学药品注射剂的灭菌或无菌工艺现行要求及考虑[J]. 药物评价研究, 2023, 46(12): 2551-2557.
- [4] 王丹, 杨敬鹏. 结合 PIC/SGMP 无菌药品附录修订探讨国内无菌药品生产现场检查策略[J]. 中国生物制品学杂志, 2023, 36(11): 1403-1408.
- [5] 储团结. 无菌药品微生物检验中的常见问题及对策分析[J]. 中国质量监管, 2023(10): 156-157.

作者简介: 鞠勤英 (1985.5—), 毕业院校: 东北石油大学, 所学专业: 化学工程与工艺, 当前就职单位: 浙江亚光科技股份有限公司, 职务: 项目经理, 职称级别: 中级职称。