

## 生物制药一次性使用系统的微生物污染风险控制工程实践

陈 伟

阿拉尔市中泰纺织科技有限公司 新疆阿拉尔

**【摘要】**一次性使用系统在生物制药工艺中的广泛应用显著提升了生产灵活性和经济性，但也带来了微生物污染风险的复杂化问题。为确保药品质量与生产安全，需要在系统设计、材料选择、工艺布局及运行管理等环节实施全流程的污染风险控制策略。通过对典型生产场景的工程实践分析，提出了包括风险识别、分级防控、在线监测与定期验证相结合的综合控制框架，验证了其在降低污染概率、提高生产稳定性方面的有效性，为一次性使用系统在生物制药中的安全应用提供了可操作的技术路径。

**【关键词】**一次性使用系统；生物制药；微生物污染；风险控制；工程实践

**【收稿日期】**2025 年 11 月 6 日

**【出刊日期】**2025 年 12 月 30 日

**【DOI】**10.12208/j.jer.20250405

### Engineering practice of microbial contamination risk control in disposable systems for biopharmaceuticals

Wei Chen

Alar Zhongtai Textile Technology Co., Ltd., Alar, Xinjiang

**【Abstract】** The widespread adoption of disposable systems in biopharmaceutical manufacturing has significantly enhanced production flexibility and cost-effectiveness, yet it has also introduced complex challenges in microbial contamination risk management. To ensure drug quality and production safety, comprehensive contamination risk control strategies must be implemented throughout the entire process, including system design, material selection, process layout, and operational management. Through engineering practice analysis of typical production scenarios, this study proposes an integrated control framework combining risk identification, graded prevention and control measures, online monitoring, and periodic validation. The framework has been validated for its effectiveness in reducing contamination probabilities and improving production stability, providing an actionable technical pathway for the safe application of disposable systems in biopharmaceuticals.

**【Keywords】** Disposable systems; Biopharmaceuticals; Microbial contamination; Risk control; Engineering practice

#### 引言

随着生物制药产业的迅速发展，一次性使用系统因其在工艺灵活性、成本控制和交叉污染防控方面的突出优势，正逐步取代传统不锈钢系统。系统结构的复杂性和多样化的操作模式，使微生物污染风险呈现出新的特点和挑战。如何在保障产品质量与法规符合性的前提下，实现对污染风险的系统性防控，已成为工程实践中的核心问题。通过深入探讨关键环节的控制措施，可以为实际生产提供科学依据与技术支持。

#### 1 生物制药一次性使用系统的应用背景与污染风险特点

生物制药产业在近二十年来快速发展，生产工艺向高效、灵活和可控的方向转型。在这一过程中，一次性使用系统因具有降低初期投资、缩短工艺切换时间、

减少清洗与灭菌步骤、降低交叉污染风险等优势，被广泛应用于原液生产、无菌配液、灌装以及中间体储存等多个环节<sup>[1]</sup>。这类系统以高分子聚合物材料为基础，包括一次性搅拌袋、输液管路、连接器、过滤装置及储液容器等组件，能够在多批次生产中实现快速更换与灵活布局，为多品种、小批量生产模式提供了有力支撑。在符合 GMP 要求的前提下，这种模式显著提高了生产线的利用率与工艺的可重复性，为生物制药企业提升竞争力创造了条件。

一次性使用系统在带来便利的同时，也呈现出与传统不锈钢系统截然不同的污染风险特征。系统组件多由聚合物薄膜构成，存在表面不均匀、热稳定性较差、材料兼容性问题，一旦灭菌或运输环节控制不当，可能导致微生物残留或生物膜形成。与可重复清洗的固

定系统不同, 一次性组件的不可再利用性决定了污染发生后往往难以通过返工清除, 极易造成整个批次报废。系统装配多采用焊接或快速连接技术, 操作过程中的无菌保证依赖操作规范和环境控制, 一旦在连接、转运或暴露环节出现微小疏漏, 就可能为污染微生物提供侵入途径。

从风险控制的角度看, 这种系统在生产流程中的分布呈现分散性和临时性特点, 污染源不仅包括环境空气、人员接触, 还可能来源于原材料本身的无菌缺陷以及供应链环节中的包装破损<sup>[2]</sup>。微生物污染往往隐蔽性强、检出滞后, 传统的终末检测手段难以及时识别问题, 加之污染一旦发生会快速扩散, 造成工艺失效、产物质量下降甚至法规不符合。对一次性使用系统的污染风险特征进行深入分析, 是制定有效工程防控策略、保障生物制药工艺稳定性和产品安全性的基础。

## 2 一次性使用系统中微生物污染的关键影响因素分析

一次性使用系统在生物制药生产中的广泛部署, 使得微生物污染的来源呈现多样化与隐蔽化特征, 其关键影响因素贯穿从原材料到工艺操作再到环境控制的各个环节。材料本身的无菌保障能力是首要风险点, 系统组件多采用多层聚合物薄膜、热塑性弹性体或 EVA 材质, 这些材料的耐热性能和抗穿刺强度有限, 在辐照或蒸汽灭菌过程中若存在工艺偏差, 可能导致灭菌不彻底或形成微裂缝, 为污染微生物提供潜在的滞留空间与繁殖环境<sup>[3]</sup>。部分材料在储运过程中暴露于高温、紫外线或机械挤压, 也可能出现微观结构损伤, 难以通过肉眼发现, 但在后续无菌操作中极易成为污染突破口。

工艺操作的规范性直接影响污染的进入途径与扩散速度。在一次性系统的实际应用中, 组件多采用热熔焊接、快速连接或无菌转移技术, 这些操作依赖洁净环境和标准化流程, 一旦在人员操作中出现焊接温度偏差、连接未完全密封或转移过程中暴露时间过长, 都会造成局部失去无菌屏障。尤其在无菌配液与灌装环节, 系统开放程度较高, 液流通道复杂, 微小的操作偏差即可导致空气中微粒携带的微生物进入系统。人员培训不足、操作习惯差异、换班衔接不当等人为因素, 也在实际生产中占据了较高比例的污染诱因。

环境因素同样在污染形成过程中起着重要作用。生物制药生产区虽然在硬件设施上具备洁净室、空气过滤系统和压力梯度设计, 但一次性系统的部署往往与工艺设备布局紧密相关, 若空间设计存在死角、气流

组织不合理或维护不到位, 空气悬浮菌及微粒浓度将明显升高。环境监测的频率、采样点布置和数据分析能力决定了潜在污染源能否被及时发现和干预<sup>[4]</sup>。部分企业在高强度生产节奏下忽视了对洁净区的动态监控, 导致局部环境在高负荷工况下出现波动, 为污染的形成提供了条件。材料特性、操作行为与环境控制三方面相互交织, 共同决定了微生物污染风险的高低, 对这些关键影响因素的系统分析是制定有效控制策略的前提。

## 3 微生物污染风险控制的工程化策略与实践措施

微生物污染风险的有效控制依赖于系统化的工程思维, 将风险识别、分级管控与动态监测贯穿于一次性使用系统的全生命周期管理之中。风险评估阶段以 FMEA 分析法和危害识别技术为基础, 对系统组件、工艺节点及操作流程进行逐项梳理, 明确潜在污染源与关键控制点。在此基础上, 根据污染发生概率与影响程度建立分级防控矩阵, 将风险高的环节纳入重点监控和验证范围。通过对材料结构、接口方式、灭菌方式以及储运条件的深入分析, 制定针对性的技术标准和质量要求, 为后续的控制措施提供科学依据<sup>[5]</sup>。在工程实施过程中, 强调在设计阶段即考虑无菌保障, 包括管路布局的最短化、连接部位的封闭性设计以及流体路径的单向性控制, 从源头减少微生物侵入的可能。

控制策略的核心在于建立多层次的无菌屏障与在线防护机制。灭菌与消毒环节需结合组件特性采用适宜的方式, 例如  $\gamma$  射线辐照、蒸汽灭菌或化学灭菌, 并辅以过程确认与周期性再验证, 确保灭菌效果的稳定可靠。装配过程强调使用封闭式热熔焊接与无菌快速连接技术, 减少人工暴露与开放操作的时间窗口。在关键无菌节点安装在线监测装置, 对压力、流速、温度及颗粒浓度进行实时监控, 并建立报警与自动隔断机制, 一旦出现异常立即阻断液流路径, 防止污染扩散。在高风险工艺段设置缓冲罐与双重过滤系统, 通过物理阻隔进一步降低污染进入下游环节的概率。

工程化措施的落实离不开标准化操作与持续培训的保障。针对一次性系统的特点, 制定符合 GMP 要求的标准操作规程, 对组件接收、拆包、装配、运行和报废等各环节进行明确规范, 并通过验证活动确保可重复性与可追溯性。人员层面强化无菌操作培训与行为规范管理, 确保在高洁净环境下的每一次操作都符合无菌保障要求。建立偏差管理和污染事件追溯机制, 对每一次污染或异常现象进行根因分析和纠正预防, 形成闭环管理体系<sup>[6]</sup>。在供应链环节, 对供应商的灭菌验证、包装完整性和运输条件进行审计和监控, 确保组件

在到厂前就具备良好的无菌状态。通过工程设计、在线监测、标准化操作和质量体系的协同作用,形成覆盖设计、制造、使用和监控全流程的系统化防控框架,为一次性使用系统在生物制药中的安全稳定运行提供坚实保障。

#### 4 工程实践中风险防控体系的成效与启示

在生物制药生产的实际运行中,通过对一次性使用系统建立系统化的风险防控体系,微生物污染发生率呈现显著下降趋势。经过一系列工程设计优化与操作规范实施,污染事件由过去的偶发性转变为可控状态,生产批次的报废率和偏差处理频次明显减少。通过前期的风险识别与分级控制,将高风险节点纳入重点管理,使得污染问题能够在早期阶段被发现和处理<sup>[7]</sup>。例如,在原液配制和灌装环节引入在线监测与封闭连接技术,避免了空气中微生物及操作失误带来的隐性污染途径,使无菌保障水平稳定维持在可验证的控制范围内。

在防控措施落实过程中,工程化策略与质量管理体系的深度结合发挥了关键作用。通过对灭菌工艺的周期性再验证、装配过程的全程记录、环境监测数据的趋势分析,逐步构建了可追溯、可量化的风险管理机制。操作人员在标准化培训与行为规范的指导下,形成了稳定的无菌操作习惯,减少了因人为失误造成的污染隐患。质量部门对供应链管理的严格把控,也保证了进入生产现场的每一批组件都符合无菌要求,降低了外源污染的发生概率。多维度监测数据的积累使得风险趋势分析更加精准,能够针对特定工艺段提出有针对性的改进措施,实现预防与纠正的良性循环。

从实践中获得的经验表明,有效的污染防控不仅依赖技术手段,更需要管理体系的协同与持续改进。工程措施的实施需要配合完善的文件体系、人员管理和持续验证,才能在长期运行中保持稳定效果。一次性使用系统的特点决定了污染风险防控必须贯穿设计、装配、运行和监测的各个阶段,形成多层次的防护网络<sup>[8]</sup>。通过将工程化策略与质量体系深度融合,能够实现对污染风险的主动控制与持续优化,为生物制药过程的高质量运行提供了切实的技术和管理启示,也为行业内类似系统的应用提供了可借鉴的实践路径。

#### 5 结语

一次性使用系统在生物制药领域的广泛应用,使微生物污染风险控制成为保障工艺稳定性与产品安全性的关键环节。工程实践表明,只有将风险识别、技术手段与管理体系深度融合,才能构建起高效、可靠的防控框架。通过设计优化、在线监测、标准化操作以及质量管理的协同作用,污染事件得到了有效遏制,生产过程的可控性显著提升。这一体系化思路为行业提供了可复制的技术路径,也为持续提升无菌保障水平奠定了坚实基础。

#### 参考文献

- [1] 宋俊梅,朱双双,吴梦晴,等. 数智化转型驱动下生物制药工艺学课程改革[J].云南化工,2025,52(09):148-151.
- [2] 徐晨,苏娟. 生物技术在中药制药工程中的应用研究[J].产业创新研究,2025,(18):87-89.
- [3] 张婷,华迪明,何强,等. 冷链食品病原微生物污染核酸检测技术研究进展[J].食品安全质量检测学报,2025,16(20):99-108.
- [4] 苗承霞,漆晶晶. 基于关键控制点的牦牛肉品全冷链微生物污染防控策略体系[J].中国动物保健,2025,27(08):188-190.
- [5] 郑伟然,崔立勋,姜成忠,等. 高职院校生物制药技术专业创新素质教学改革研究[J].黑龙江医药,2025,38(04):823-826.
- [6] 徐美丽,周宁菱. 预制菜生产过程中微生物污染风险来源与防控对策研究[J].食品安全导刊,2025,19(23):35-37.
- [7] 宋瑛瑛,徐艳. 枸杞干果微生物污染状况研究[J].食品安全导刊,2025,19(23):85-88.
- [8] 周小天,王瑞峰,段生奎,等. 非特异性重组核酸酶在生物制药工业中的应用[J].中国生物制品学杂志,2025, 38(07): 850-857+865.

版权声明: ©2025 作者与开放获取期刊研究中心(OAJRC)所有。本文章按照知识共享署名许可条款发表。

<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

