

## Appendix A: 代表性化合物(含 $\beta$ -Lactam)的化學結構

### $\beta$ -Lactam 化合物

$\beta$ -lactam 抗菌藥品，包括青黴素和非青黴素類，具有基本的化學結構，包括三碳，單氮環酰胺結構，稱為  $\beta$ -Lactam 環。與  $\beta$ -Lactam 環相關的側鏈是一個有助於抗菌活性的可變官能基。(Appendix A 顯示(一些)  $\beta$ -Lactam 化合物的化學結構。)

### ■ $\beta$ -Lactam 抗菌藥品

目前， $\beta$ -Lactam 抗菌藥品含如下類別：

- ☐ Penicillins (e.g., ampicillin, oxacillin)
- ☐ Cephalosporins (e.g., cephalexin, cefaclor)
- ☐ Penems (e.g., imipenem, meropenem)
- ☐ Monobactams (e.g., aztreonam)

非青黴素  $\beta$ -lactam 抗菌藥品與 penicillins 間(進一步)相似之處，如下：

- ☐ 難以定義人體不太可能發生致敏反應的最小劑量 (Dayan 1993; Blanca et al. 1996)
- ☐ 缺乏預測人體敏感性的合適動物或受體測試模型 (Olson et al. 2000)
- ☐ (可能)發生致敏反應的閾值劑量極低，難以用常用的分析方法檢測 (Perez Pimiento et al. 1998; Shepard 1991)
- ☐ 任何一類非青黴素  $\beta$ -lactam 抗菌藥品的製造，皆應與製造(任何)其他人用藥品的區域完全(completely)和全面(comprehensively)分開，含任何其他類別的  $\beta$ -lactam 抗生素。這種分開包括獨立的空氣處理系統。僅限於特定類別的非青黴素  $\beta$ -lactam 抗菌藥品(如：cephalosporins)的製造，通常不會要求為每種藥品提供單獨的設施和空氣處理系統；在每次製程結束後，在同一設施中連續批次的製造(production campaigning)和適當清潔(含證明去除  $\beta$ -lactam 藥品的驗證/qualification)，(可能)足以防止交叉污染。

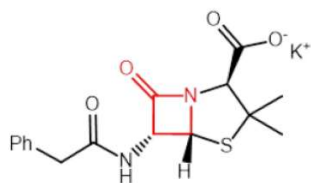
### ■ 非抗菌 $\beta$ -Lactam 藥品

- ☐  $\beta$ -lactamase inhibitors
- ☐  $\beta$ -lactam intermediates and derivatives
- ☐ Other products containing a  $\beta$ -lactam structure

含  $\beta$ -lactam 環的多樣性分子結構 (下圖紅色)皆具(潛在)致敏性。製造(任何)這些化合物時，若發生交叉污染皆(可能)對患者造成(潛在的)危及生命健康的風險。

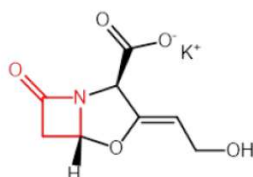
**Penicillin G Potassium (beta-lactam antibacterial drug)**

Monopotassium (2S,5R,6R)-3,3-dimethyl-7-oxo-6-(2-phenylacetamido)-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptane-2-carboxylate



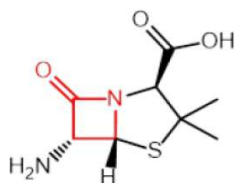
**Clavulanate Potassium (beta-lactamase inhibitor)**

Potassium (Z)-(2R,5R)-3-(2-hydroxyethylidene)-7-oxo-4-oxa-1-azabicyclo[3.2.0]heptane-2-carboxylate



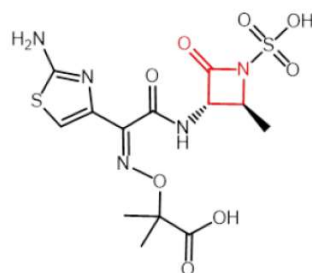
**6-aminopenicillanic acid (intermediate)**

(2S,5R,6R)-6-Amino-3,3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptane-2-carboxylic acid



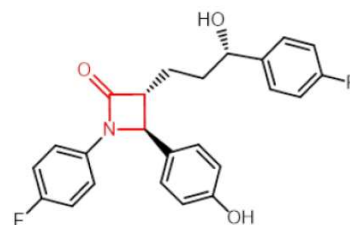
**Aztreonam (non-penicillin beta-lactam antibacterial drug)**

(Z)-2-[[[(2-Amino-4-thiazolyl)][[(2S,3S)-2-methyl-4-oxo-1-sulfo-3-azetidinyl]carbonyl]methylene]amino]oxy)-2-methylpropionic acid



**Ezetimibe (non-antibacterial beta-lactam compound)**

(3R,4S)-1-(4-Fluorophenyl)-3-[[[S]-3-(4-fluorophenyl)-3-hydroxypropyl]-4-(4-hydroxyphenyl)-azetidin-2-one



## APPENDIX B: 防止交叉污染的設計特性和管控<sup>1</sup>

在考量防止與**非抗菌**  $\beta$ -lactam 化合物交叉污染的替代策略時，適當的管控組合(combination)**取決**於各種因素，如：材料狀態(如：液體、粉末)、製造階段(如：進樣、混合、填充和密封)及劑型<sup>2</sup>。但不限於：

- **整合**一系列設計規定和管控措施，形成一個(強大的)整體預防污染系統，而**非**零敲碎打的方式實施管控，或**僅**依賴 1 個單一設計或管控要素。
- 使用**封閉**系統(closed systems)，例如：具自身空氣處理系統(air handling system)的**隔離器**，及使用(足夠的)**灰塵管控系統**(dust control removal systems)將空氣從房間排出，並使用空氣淨化系統(air purification systems)，例如：在排氣管上使用**高效顆粒空氣**(HEPA)濾器(或更好)。
- **分開**和**圍堵**(Separation and containment)不同製程或製程步驟；使用**阻隔**技術(barrier technology)，包括手套箱(glove boxes)。
- 在製造**非抗菌**  $\beta$ -lactam 化合物和**非**  $\beta$ -lactam 藥品的區域間，保持足夠**壓差**，同時使用**氣鎖**(airlocks)。
- 整套的**隔離室**和其他設施設計特性(功能)，以創建冗餘的**分開**(separation)。
- 使用**專用**設備和空氣系統。
- 建立嚴格且**經確效**(validated)的監測、清潔和除污程序，含：使用適當的合格標準(acceptance criteria)對特定**非抗菌**  $\beta$ -lactam 化合物的殘留水平進行常規**表面測試驗證**(verification surface testing)。應使用(適當)敏感的現代(modern)檢測法。<sup>3</sup>
- 使用**去活**(破壞  $\beta$ -lactam 環)措施，以進一步**降低**  $\beta$ -lactam 殘留水平，達**降低**交叉污染風險之目的，殘留水平(可能)**低於**分析方法的檢測限值。
- **專職**人員及**管控**人流/物流(如：人員進/出)。
- 若他們(可能存在  $\beta$ -lactam)跨區作業並於其間移動，**維護**人員和承包商(關於)服裝和去汙**管控**程序。
- 嚴格**管控**人員、藥品、廢棄物、材料和設備的交叉汙染點。
- **檢查**和**檢測**環境是否存在(潛在)交叉污染路線。
- 對**非**  $\beta$ -lactam 藥品進行 QC 檢測，在經由風險評估確定為易交叉污染的製造階段，在(適當的)檢測水平上，檢測(潛在的)  $\beta$ -lactam 汙染；然，檢測藥品或製造環境中是否存在  $\beta$ -lactam 並**不能**取代(適當的)管控系統。
- **管控**程序以**防止**材料和藥品**混淆**。
- **變更**製造藥品/製程、**導入**新藥品及**違反**管控時的**處置**程序，皆應風險評估。

<sup>1</sup> Appendix 旨在作為開發替代設施設計和管控策略的資源，以防止涉及**非抗菌**  $\beta$ -lactam 製程的交叉污染。所討論的(一些)措施亦可為涉及完全(complete)和全面(comprehensive)分開的策略之一部，該策略用於防止涉及**非青黴**  $\beta$ -lactam 抗菌類藥品的製程交叉污染。

<sup>2</sup> 例如：見 ISPE (International Society for Pharmaceutical Engineering) Baseline Guide Volume 7, Risk-Based Manufacture of Pharmaceutical Products (2010)，瞭解有關交叉汙染源，與交叉汙染相關的風險**評估**程序及**減低**(mitigating)風險的策略(含對製程**管控**的選項及分析)及其他討

論。

<sup>3</sup> C Qiu, H Zhu, C Ruzicka, D Keire, and H Ye, 2018, A General LC-MS/MS Method for Monitoring Potential  $\beta$ -Lactam Contamination in Drugs and Drug-Manufacturing Surfaces, AAPS J, 20(4):70, published May 15, 2018, doi:10.1208/s12248-018-0224-7.

若非  $\beta$ -lactam 藥品已(合理可能)被非抗菌  $\beta$ -lactam 化合物交叉污染，則應檢測非  $\beta$ -lactam 藥物是否存在  $\beta$ -lactam 藥品，若發現已達可偵測水平(detectable levels)，則不應銷售。

Reference:

ISPE Non-Penicillin  $\beta$ -Lactam Drugs: A CGMP Framework for Preventing Cross-Contamination, Jun2022 (Ver01)