楚天科技股份有限公司
TRUKING TECHNOLOGY LIMITED
因为执着 所以卓越

无菌灌装风险分析及对应的设备设计和验证

楚天科技上海技术研究院副院长 陈柏林

目录

- 什么是无菌灌装和为何无菌灌装
- 无菌灌装中的风险
- 怎样的设备设计和验证能消减无菌灌装中的风险
- 一种无菌风险控制的优秀工具—隔离技术

楚天科技股份有限公司
TRUKING TECHNOLOGY LIMITED
因为执着 所以卓越

无菌灌装风险浅析

什么是无菌灌装

“在无菌工艺中，药品、容器和密封件分别进行灭菌工艺处理，然后合在一起，因为在药品进入最终的容器后，后续再没有进一步的灭菌工艺处理；保证容器的灌装和密闭在一个极度高质量的环境中对维持产品的无菌性非常关键。”

为何无菌灌装

- 只有当最终灭菌不合适时，无菌产品才可使用无菌工艺生产，这是一条普遍接受的原则。

- 当由于配方的不稳定性无法通过热力学进行最终灭菌时，应决定是否可以选择可代替的最终灭菌方法，例如：气体灭菌、辐射、E-电子束或无菌过滤

无菌灌装的风险

- 有必要先设定在无菌区域进行操作的操作者是污染源，且是最大的污染源。若从此方面来看各操作步骤，这是长期产品暴露接触污染调查实践得出的普遍共识。
- 人员污染风险的规模-

一个已经更衣后的操作人员将释放：

10,000 CFU / 小时或更多,

数据来自于“受控的第一次使用的衣物以及规定的动作”

(Reinmuller and Ljungqvist; W. Whyte)

- 同时也确认污染的唯一明显的路径是空气传播。

操作者如何带来污染？

- 操作者身体上伴随着大量粒子；
- 粒子中藏着活微生物。

坐姿时每分钟
100,000粒子

步行时每分钟
5,000,000 粒子

跑步时每分钟
15,000,000 粒子

无菌灌装的风险

风险来源= 人员

风险路径= 空气传播分散

无菌灌装的风险

- 风险与人员干预的数量直接相关—
  干预更少=风险更低；

  降低干预风险的方法之一是，将人员排除在无菌灌装区域外；

- 风险的出现包括数量、危险性和干预的距离以及其他工艺风险

无菌灌装的风险

灌装过程的干预：

- 干预总意味着对病人的风险增加
- 最‘完美’的干预是从不发生干预.
- 事实上没有真正“安全的”干预；
  - ISPE说，隔离技术和自动化应用是现有技术条件下最好的减少人员干预的方法

无菌灌装的风险

- 瓶子和胶塞暴露于环境的时间长度
  - 在冻干工艺中，研究数据表明，可清楚看到由于暴露增加而增加了污染风险
- 小瓶子在高速时的灌装是低风险，除非瓶子容易倾倒
- 隔离器和自动操作减低了风险
- 密闭的产品系统大大降低了风险
  - 由操作人员进行的开放式产品转移增加了风险，即使是在A级/ISO5级空气条件下

无菌灌装的风险

- 依赖操作人员技术的复杂组装活动增加了风险
  - 容易组装/减少连接可导致风险明显下降
  - 目标是尽可能少的在线调整和维护
  - 设备操作时尽可能减少堆积—降低药液（产品），或无菌组件的暴露时间

无菌灌装的风险

- 瓶子/胶塞进料时没有堵塞或停顿，减少了干预需求，从而降低风险
- 灌装时的液体或粉末溅出，可能导致滑动或更有可能粘附
- 已密封在容器内的产品风险显著减少
- 无菌未灌装的容器能迅速灌装和重新密封，可减少风险
- 新的操作人员、设备或程序增加了风险，因为没有先前的经验可利用
- 自动化能显著降低操作人员的干预需求

无菌灌装的风险

一个逻辑化的推导，消减风险的办法：

- 一是尽量减少“**OPEN**”暴露时间（药液、瓶子和胶塞，及和药液直接接触的器具的暴露时间）；
- 二是虽然在“**OPEN**”状态下，尽量减少人员的干预；
- 其三，是不得已需要干预，至少要规范和优化干预方式。

无菌灌装的风险

- 干预至少是通过手套箱，屏蔽了操作员和A级环境的直接接触实现的
  - 隔离器不能排除干预；但优化了干预方式，将操作者对A级区域的直接干预变成了间接干预，风险降低很多；
  - 若干预无法避免，隔离器相对于洁净室（LF技术）而言，允许更频繁的手套进入；
  - **oRABS** – 同样的干预相比于隔离器风险更多

- 即使使用隔离器或隔离技术，降低干预的数量是首要的运行理念

楚天科技股份有限公司
TRUKING TECHNOLOGY LIMITED
因为执着 所以卓越

无菌灌装风险控制的设备设计和验证

设备设计(洗瓶机)

洗瓶机：交付干净的瓶子		
与操作相关的风险	风险消减设计特点	验证
• 瓶子没有洗干净	• 超声波 • 热的WFI最终淋洗 • 清洗后的检查和保护	• 可溶的和不可溶的杂质去除 • 内毒素降低
• 来自于洗瓶机的污染	• 循环水箱和管道内没有积水 • 可灭菌的针头	
• 对瓶子的机械损坏	• 清洗前的检查 • 正确的传送机制 • 清洗后的检查可能性	

设备设计(隧道烘箱)

隧道烘箱：交付无菌、无热原的玻璃瓶		
与操作相关的风险	风险消减设计特点	验证
• 没有达到除热原目标	• 均匀的温度穿透和分布 • 传送带变频控制 • 各区域以及与周围环境的压差自动控制	• 加热区域的除热原，热穿透测试，降低3个对数单位 • 确定温度分布均匀
• 已无菌瓶子在冷却段被污染	• 冷却段灭菌 • 冷却段换热器的安装位置和冷凝水排放设计 • 使用隔离器后希望提高整线无菌保证系数？	• 冷却区域的灭菌验证 • 高效过滤器的定期监测
• 粒子和纤维污染	• 传送带上的等动力探头进行粒子检测 • 传送带设计 • 底盘设计	• 静态条件的粒子计数 • 安装的过滤器的完整性检查

设备设计(灌装机)

灌装机：交付准确装量的瓶子，没有装量和密封缺陷		
与操作相关的风险	风险消减设计特点	验证
• 颗粒污染（活性或非活性）	• 小转盘 • 关键区域的活性和非活性粒子的在线监测 • 正确的气流分布，保证单向流并从传送带下排出 • 相邻区域连接处的压差梯度 • CIP&SIP设计 • 可更换部件容易组装 • 需要的物料容易转移 • 轧盖机不能进入灌装区，但同时灌装到轧盖的距离尽可能短或使用鼠洞 • 胶塞和铝盖装载尽可能少的干预 • 灌装和轧盖间隔时间尽可能短	• 静态和动态的气流模式 • 关键规定区域的活性和非活性粒子的在线监测 • 最长可暴露时间 • 正确的容器传送 • CIP和SIP及灭活设计 • 工具尽量少替换 • 容器完整性测试 • 染色渗透测试 • 避免/减少物料传送 • 培养基灌装

设备设计(灌装机)（续）

灌装机：交付准确装量的瓶子，没有装量和密封缺陷		
与操作相关的风险	风险消减设计特点	验证
• 颗粒污染（活性或非活性) (续)	• 减少干预和组装时间（少用工具） • 降低开口容器的暴露时间 • 不间断电源 • 使用隔离技术（RABS /CRABS/ISOLATOR) • VHP生物灭活	• A级参数验证及监测 • VHP灭菌程序开发及验证 • 隔离系统的完整性测试或泄漏率测试 • 手套完整性测试 • 紧急破损状态应急功能
• 装量变化	• 自动 100% 装量检查 • 灌装装置的正确选择（例如旋转泵、蠕动泵或时间压力装置） • 针头应带回吸设计	• 100% 装量检查 • 装量准确性 • 没有滴落（自动回吸）

设备设计(灌装机)（续）

灌装机：交付准确装量的瓶子，没有任何装量和密封缺陷		
与操作相关的风险	风险消减设计特点	验证
• 密封不好及其他物理缺陷	• 胶塞的密封质量 • 铝盖的密封质量 • 密封的照相检查 • 正确的容器传送，避免对容器的机械破坏，保持容器平稳 • 正确的自动剔废装置	• 进瓶的质量检查 • （隧道烘箱后） • 同步验证
• 特定需求	• 充氮需求 • 光敏感产品的钠蒸汽灯 • 残留氧的在线检测 • 灌装环境湿度控制	• 在线或离线氧估算 • 温湿度监测

设备设计（冻干机）

冻干机：获得成功的良好的冻干粉层，及在装料出料期间保证无污染		
与操作相关的风险	风险消减设计特点	验证
• 复融 • 塌陷 • 收缩 • 水分含量 • 破裂或溢出 • 未加塞的瓶子	• 准确控制的冷冻系统 • 层板温度分布 • 层板的平整 • 层板的准确温度控制 • 精确的真空/压力系统和控制 • 带边的层板 • 密封系统的压力开关 • 自动装载和出料系统 • 无线温度监测 • 工艺循环的自动控制	• 冷凝器的制冰能力测试，盘管上的均匀结冰 • 板层温度均匀性测定. • 加热速率 • 冷却速率 • 真空速率 • CIP / SIP • 处方开发和确认
• 装料期间倒瓶和污染 • 出料期间倒瓶和污染	• 自动装卸料技术 • 隔离器或隔离技术 • WIP技术 • VHP灭菌	• 自动装卸料区域的A级参数确认 • 隔离器内清洁验证 • VHP程序开发和验证 • 隔离系统完整性确认

结论：

- 尽可能消除或避免操作人员的干预，最好使用隔离器或其他隔离技术
  - 使用隔离器不意味着风险降低到“0”，除非干预全部排除
- 设备的设计应消减设备操作过程中干预的可能性，使用PAT技术进行在线测试
- 产品暴露于空气中时，设备应提供高度的可清洁性
- 尽可能减少任何种类的暴露时间，包括可能的存放时间、组装时间和缓冲时间；良好的隔离技术应用是实现一定程度的“密闭生产”的有效手段。

监管机构和工业界的推动

- FDA和ISPE认为无菌工艺控制的三大发展方向：
  - 隔离技术应用；
  - 自动化技术应用；
  - 基于持续监测的数据的风险和趋势分析基础上的持续改进。

- 2008年3月，华盛顿，FDA&ISPE论坛

TRUKING

楚天科技股份有限公司
TRUKING TECHNOLOGY LIMITED
因为执着 所以卓越

一种无菌灌装风险控制的优秀工具

----隔离技术的应用

无菌工艺操作中常见的隔离应用

层流单元

可模块化设计（构件制造）预制

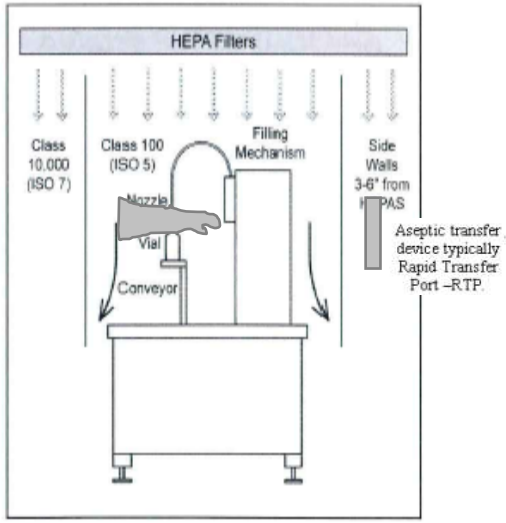
通过PVC软帘或硬墙分隔

通过环境和整个洁净室空气送风系统进行的开放式循环回路

产品保护

有限的过压保护

应用于无菌生产



无菌工艺操作中常见的隔离应用

被动或主动式RABS

模块化设计（构件制造）并带有玻璃面板

通过硬墙分隔

通过现场空调系统洁净送风

在无菌区域和洁净室之间分隔

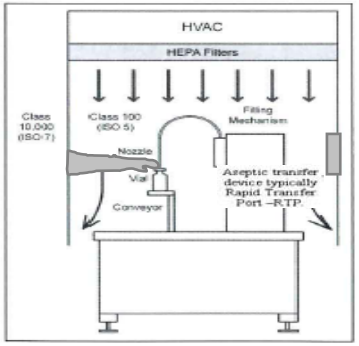
分隔与洁净室天花板无密封

RABS外需要B级洁净空气覆盖

人工操作的手套口和鼠洞等

产品保护（有限的正压保护）

应用于无菌生产



无菌工艺操作中常见的隔离应用

CRABS

密闭的模块化壳体设计（构件制造）

密闭空气循环回路，结合有送风和排风

无菌区域和洁净室之间分隔

区域可能维持不同的正压或负压

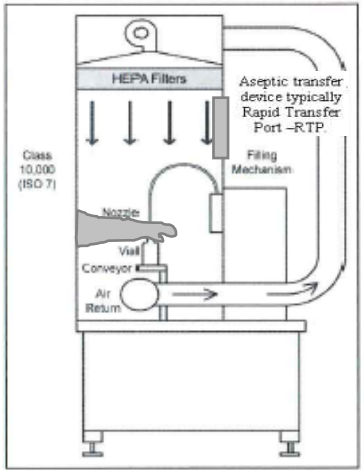
通过充气膨胀密封的门和窗，并通过完整的手套对隔离器内部进行干预

物料传送通过鼠洞、RTP系统或双门传送舱

产品保护和人员防护

有限的正压保护

应用于无菌生产和粉体加工，及同时满足这二者。



无菌工艺操作中常见的隔离应用

隔离器

焊接的气密性不锈钢壳体

带有送风和排风的完整的空气循环系统

几乎不依赖于背景环境

与设备台板连接和密封

区域可能维持不同的正压或负压

通过充气膨胀密封的门和窗及完整的手套进入

物料传送通过RTP系统和或双门互锁系统

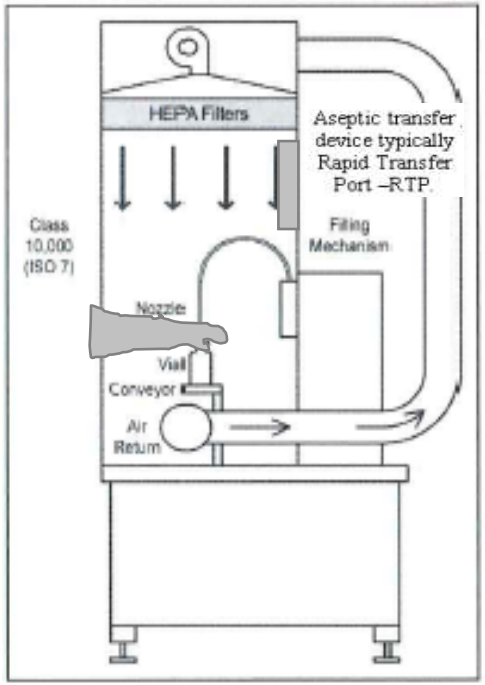
常用双氧水生物灭活

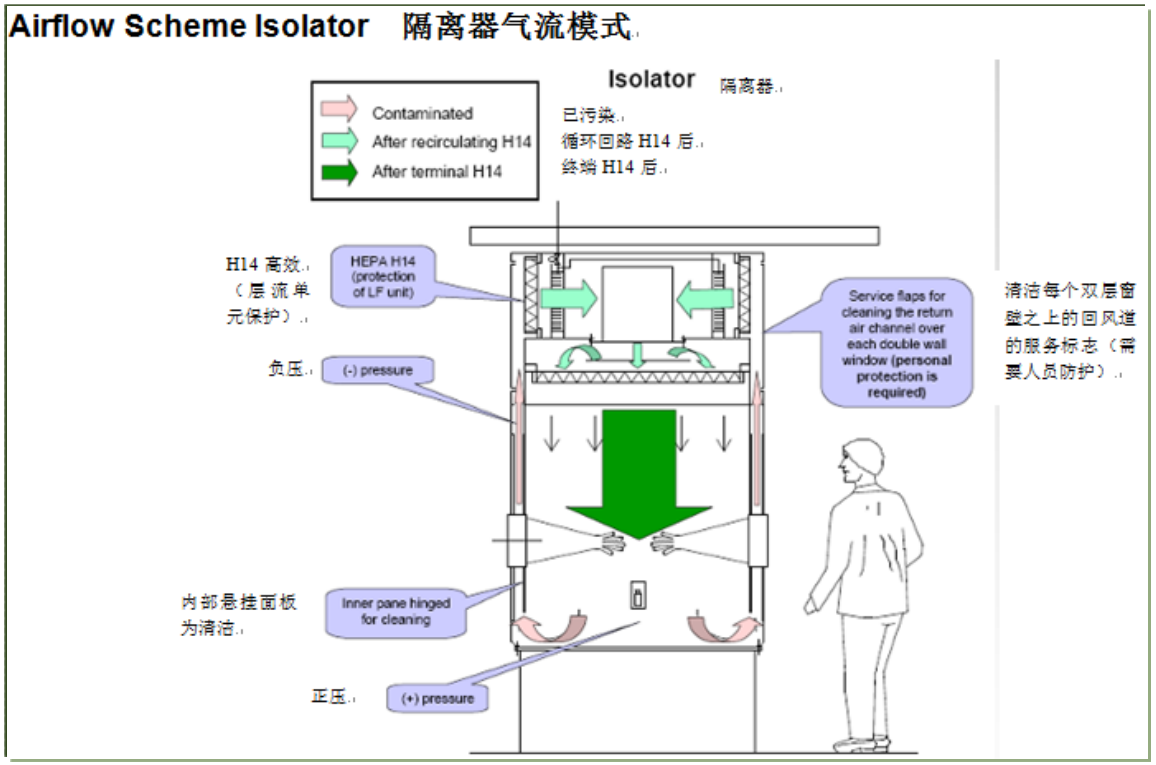
良好的人员保护和产品保护

应用于高毒性或高活性产品，及或无菌生产

无菌工艺操作中常见的隔离应用

一个高频问题：
CRABS和隔离器的主要异同点？





无菌工艺操作中常见的隔离应用

Isolator VS RABS

特点	LF Unit	Open RABS	Closed RABS	Isolator
清洁	手工	手工	手工/自动	自动
CIP – 在位清洁	X	X	X	X
SIP – 在位灭菌	（X）	（X）	X	X
WIP – 在位清洗	NA	NA	X	X
操作者干预	标准	标准	很有限	无
VHP 生物灭活	NA	NA	(X)	X
充氮（非灌装充氮）	NA	NA	(X)	X
过滤器的安全更换	NA	NA	X	X
粒子和微生物监测	手工	手工	系统整合	系统整合
操作者洁净服穿着的简便和舒适性	低	低	低/中	高
员工培训和人员确认	非常高/非常高	非常高/非常高	非常高/高	非常高/低
验证	标准	标准	标准	高
软件和数据管理	标准	标准	高	高

X = 适用　　(X) = 有限适用　　N.A. = 不适用

无菌工艺操作中常见的隔离应用

CRABS和隔离器的主要异同点？

基本原理一致；
均可实现正压负压之间的切换调整；
均可应用于无菌及或毒性生产（CRABS较少）；
均可接受VHP灭菌—生物灭活（此时CRABS复杂化）；
均能对接鼠洞、RTP阀等传递装置；
均能应用气膨胀密封、双层门兼回风等结构；
手套均可在线安全更换；

高效过滤器的单级或双级，或更多；
单风机VS双风机或三风机；
温湿度的调节控制；
背景级别（ISO7,ISO8或更低至CNC）；
过滤器的安全更换；
配合化学灭活的WIP系统；
泄漏率？
隔离器在无菌和高毒性防护方面应用更多。

隔离器的常见关键参数

无菌+防护类型的隔离器为例：

风速；

气流流型；

温湿度；

噪声、照度；

对背景环境压差或对相邻舱室压差；

粒子和微生物指标（浮游菌&沉降菌）；

泄漏率；（整机泄漏率和手套泄漏率）；

发生泄漏时裂隙风速；

人机工程学；

过滤器和手套的在线安全更换。

共同思考：为什么无菌隔离器内部风速可以低至0.1—0.3；及流型可以从层流改为紊流？

隔离器的常见关键参数

- 隔离器的泄漏率和密封性：
  - 正压隔离器：
    - 因需使用杀孢子剂或处理有害物质，其密闭性是重要的。隔离器的任何一点泄漏都可能超过OEL限值，对操作人员产生危害，杀孢子气雾系统可能包含隔离器泄漏测试设施，且最大可接受泄漏率可能取决于杀孢子气雾循环，同时需考虑到所在房间的空气置换率。
    - 层流隔离器，换气次数达到每小时1800次，此时可采用相对较宽松的泄漏率，PDA建议采用每小时1.0%，其原因是，换气次数多则进入空气多，大大稀释了可能进入的内部污染，并且其较快的换气频率使得可能进入的内部污染快速排出。
    - 业内一般采用每小时1.0%的泄漏率（相当于从250Pa开始，每1.5分钟压降25Pa）。
    - PDA也有论述建议每小时0.5%的泄漏率。

隔离器的常见关键参数

- 隔离器的泄漏率和密封性：
  - 特殊的操作期间高压和低泄漏率隔离器：
    - 对于负压隔离器，因环境空气可能进入受控工作区域引起污染从而破坏内环境或无菌，其密闭性也是至关重要的。涡流隔离器的换气次数为每小时20---80，针对OEB5级，采用每小时0.25%的泄漏率。
    - 隔离器生产商应根据泄漏率和换气率估算出污染物进入的速率。
    - 用于III级生物安全柜和核处理手套箱的高度控制型隔离器的泄漏率要求更高，约0.05%每小时。不过这一要求一般不用于制药用隔离器中。

隔离器的常见关键参数

隔离器的泄漏率和密封性：
ISO10648-2的泄漏率等级和几种测试方法：

Class 等级	*Hourly leak rate (h^{-1})* 小时泄漏率	*Pressure integrity* 压力完整性	*Test methods* 测试方法
1	$\leq 5 \times 10^{-4}$	High 高	Oxygen 氧气, pressure change 压力变化 or Parjo 或 Parjo 法
2	$< 2.5 \times 10^{-3}$	Medium 中	Oxygen 氧气, pressure change 压力变化 or Parjo 或 Parjo 法
3	$< 1 \times 10^{-2}$	Low 低	Oxygen 氧气, pressure change 压力变化 or constant pressure 或恒定压力法
4	$< 1 \times 10^{-1}$		Constant pressure 恒定压力法

请注意：

1、温度变化的影响，环境温度变化0.1℃导致压力变化35Pa；

2、背景大气压的变化，需补偿校正。

隔离器的常见关键参数

如使用压力变化方法测泄漏率（假定+200Pa或-200Pa起始压力），建议：

等级	*小时泄漏率*	等效压力变化	适用OEB等级
1	≤5 X 10^{-4}	30分钟内小于25Pa	生物安全三级以上或OEB6(高于0.1ug/m3.8h)
2	<2. 5 X 10^{-3}	6分钟内小于25Pa	OEB5
3	<1 X 10^{-2}	1.5分钟内小于25Pa	OEB4
4	＜1 × 10^{-1}	NA	NA

问题：纯粹的无菌型隔离器，例如无菌检验隔离器如何制订标准？

隔离器的常见关键参数

- 隔离器的泄漏率和密封性：
  - 哪些部件泄漏风险最高：

    袖套、手套和半身服的泄漏比隔离器主体泄漏风险更高
    - 是隔离器上最为脆弱的部件
    - 是最靠近生产工艺和操作人员的接触点
    - 即使不处于使用状态，它们也与工艺过程的关键部件很接近
    - 手套和袖套上的插筒管起到泵的作用，可提高手套袖套内部压力并将截留空气押送到隔离器内

    - 说明袖套、手套和半身服质量完好，可防磨损
    - 制定合适的日常泄漏监控检测程序

隔离器的常见关键参数

隔离器的泄漏率和密封性---检测频率：

常规检漏测试表

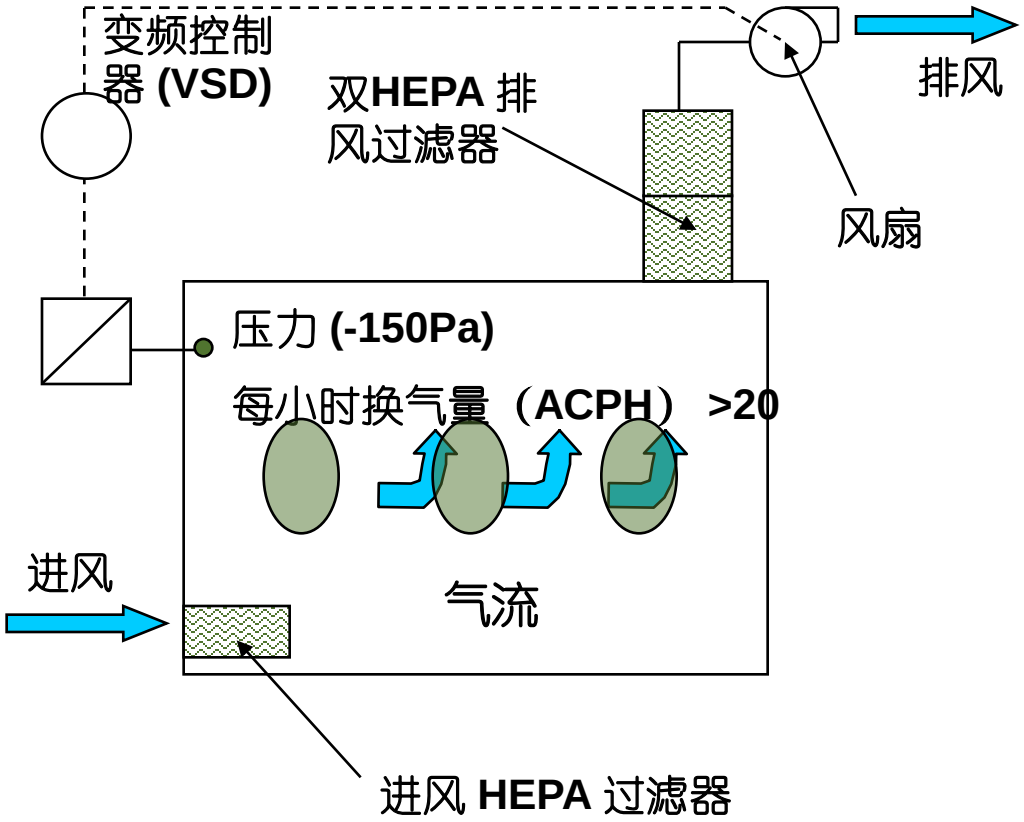
测试	工厂测试	(SAT/OQ) 调试	日常维护测试（再验证）	用户监控
分布式检漏测试，如 DOP 或氦气	Yes	Yes	N/A	N/A
泄漏率测量，如压降测试	Yes	Yes	半年一次	正压隔离器每月一次 负压隔离器每周一次
泄漏测试	FAT 和 SAT 之前或 FAT&SAT 时进行分布式检漏测试		半年一次	
手套袖套，如压降测试	Yes	Yes	半年一次	每班操作前
半身服，如压降测试	Yes	Yes	半年一次	同隔离器本身

注：非常规维修后，完整性可能被破坏，需要进行检漏测试。再调试过程中应进行分布式检漏测试。当泄漏率超过规定时，也需进行泄漏侦测。

楚天科技股份有限公司
TRUKING TECHNOLOGY LIMITED
因为执着 所以卓越

典型的隔离器P&ID简介
----解释“裂隙风速”

防护隔离器(标准的工作状况)



技术要点

负压 (-150 Pa)

一次通过气流系统

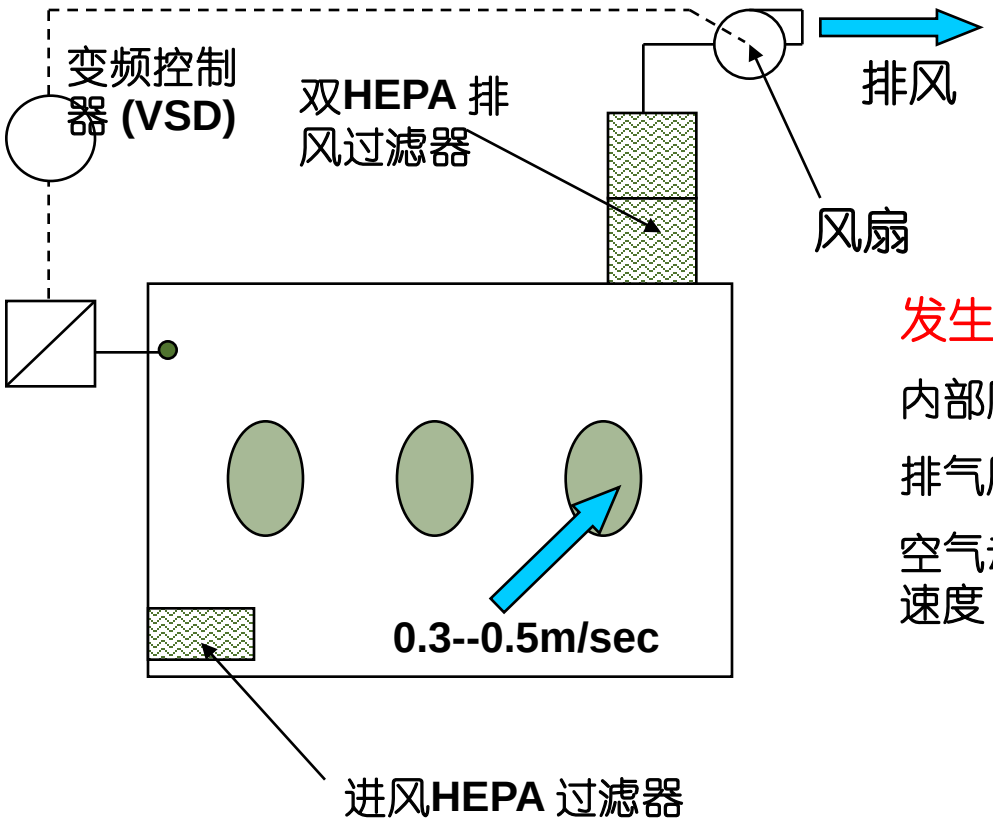
紊流（湍流） (20 ACH)

安全更换型进排风过滤器.

气体处理单元—VSD压力监测控制

压力监测

防护隔离器(密闭破损)



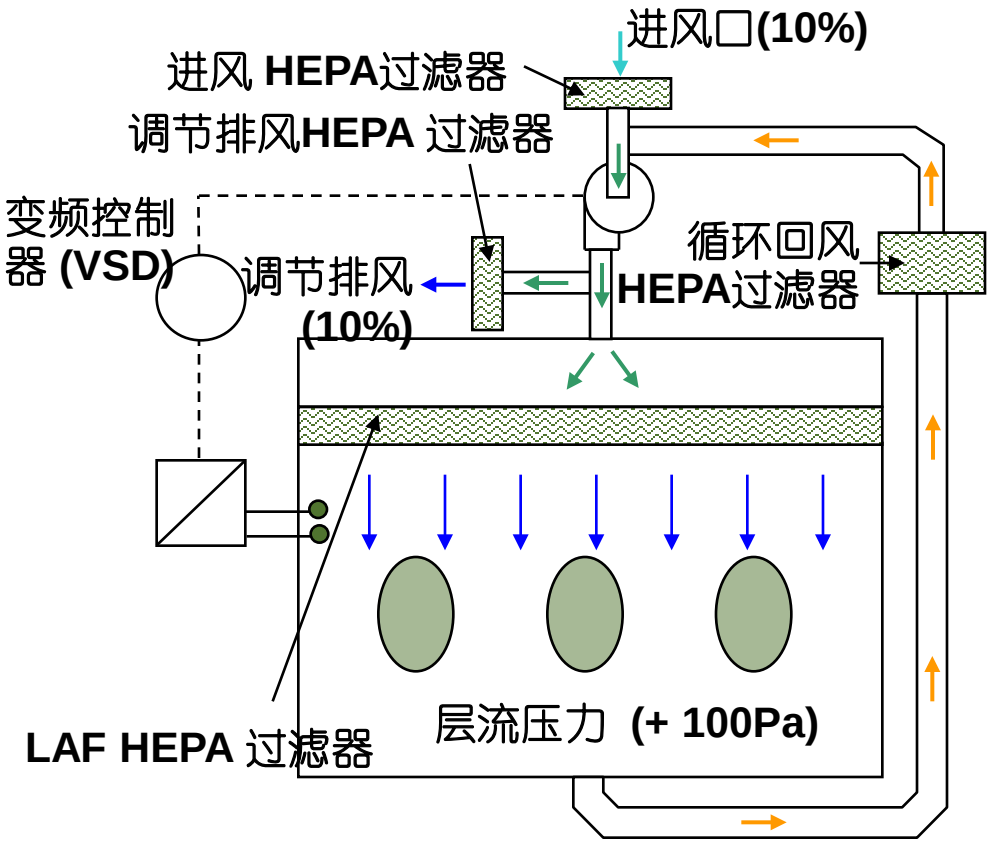
发生破损时

内部压力递减

排气风扇速度递增

空气动力学屏障—紧急状态下空气进入速度 **0.5 – 1 m/s**，或至少**0.3--0.5m/s**。

无菌隔离器
(无毒产品，标准工作状态)



技术要点

正压 (+100 Pa)

90%的气体再循环

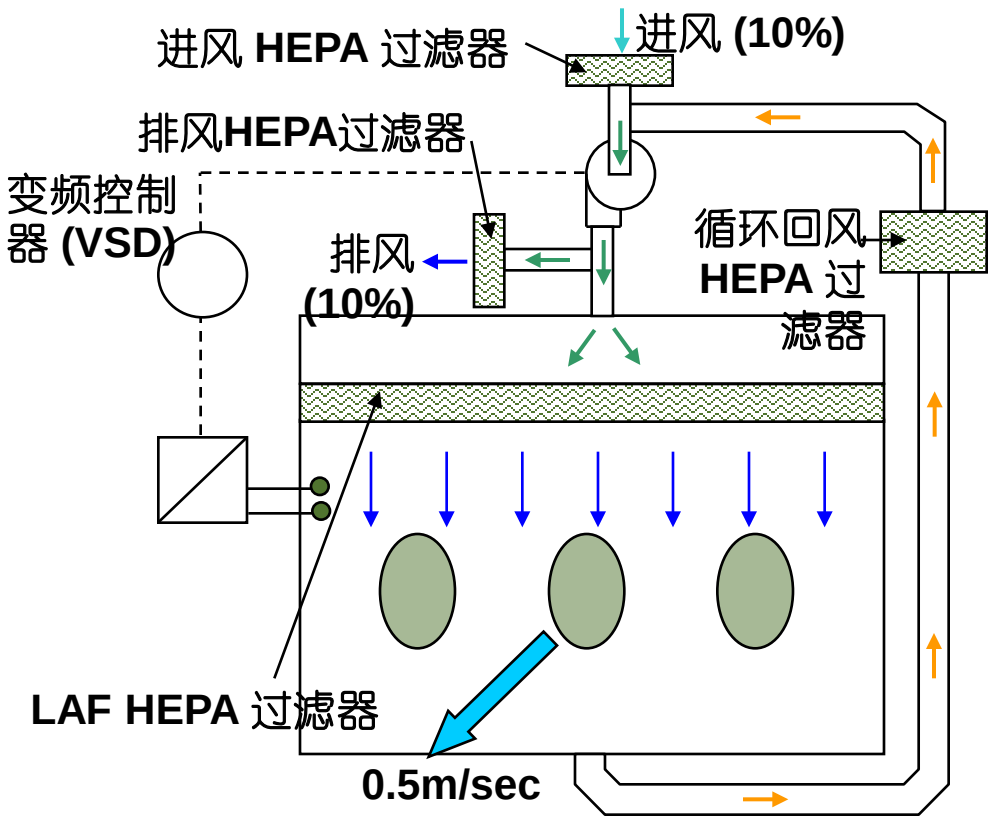
层流 (0,45 m/s)

安全更换型手套

气体处理单元—每个风扇的VSD控制

压力 / LAF 速度监测

无菌隔离器
(无毒产品，密闭破损时)

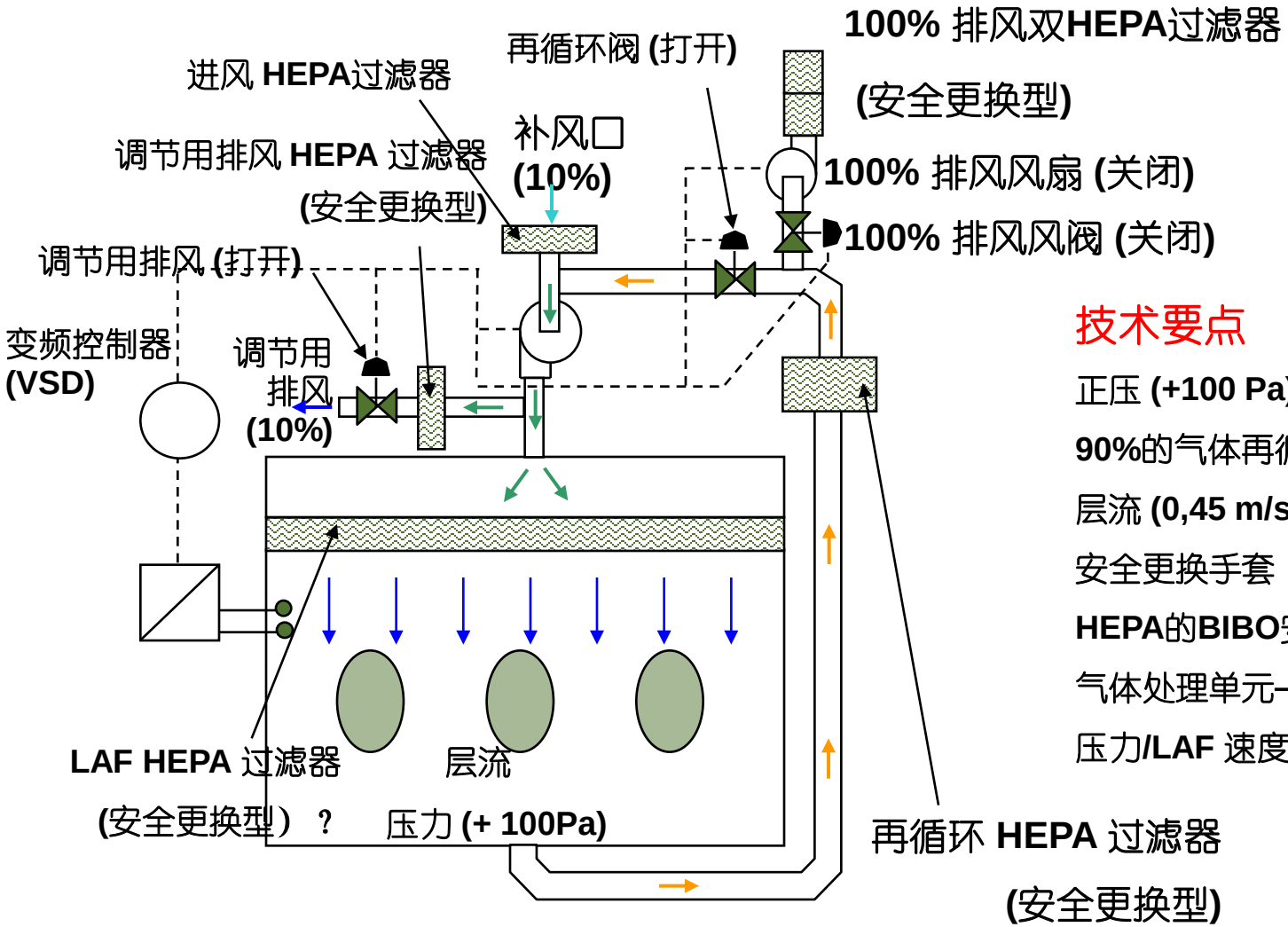


发生破损时

风扇增加气流速度，创造空气动力学屏障.

严重的隔离器破损发生时，应禁止产品放行，因为它可能不再是无菌的。

无菌隔离器
(有毒产品，标准工作状态)



技术要点

正压 (+100 Pa)

90%的气体再循环

层流 (0,45 m/s)

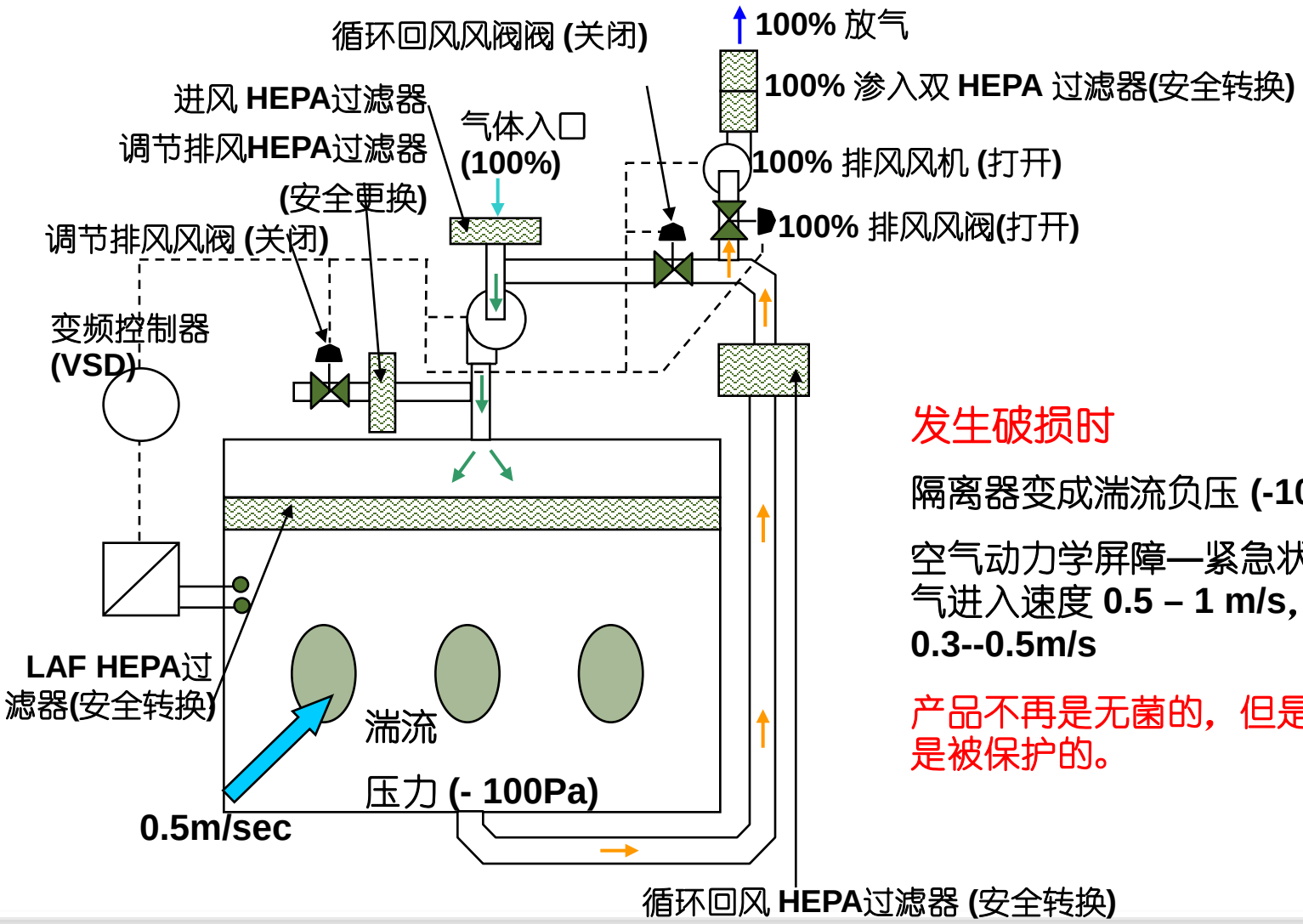
安全更换手套

HEPA的BIBO安全更换

气体处理单元—每个风扇的VSD控制

压力/LAF 速度监测

无菌隔离器
(有毒产品，密闭破损时)



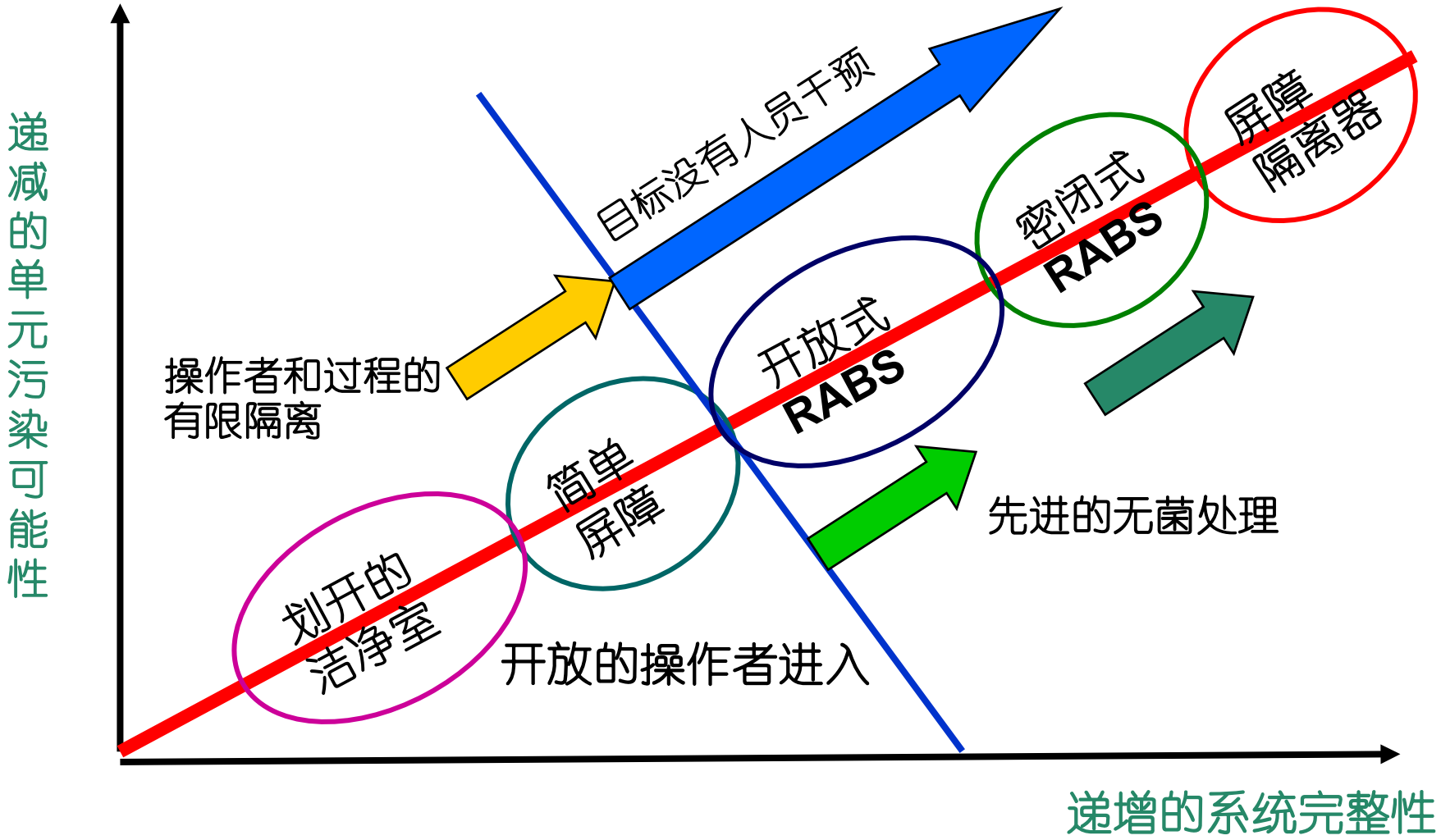
发生破损时

隔离器变成湍流负压 (-100 Pa)

空气动力学屏障—紧急状态下空气进入速度 0.5 – 1 m/s，或至少 0.3--0.5m/s

产品不再是无菌的，但是操作者是被保护的。

隔离器在无菌工艺操作中的应用



采用隔离技术的优点

- 提高生产者的职业安全（高毒性高活性）
- 提高产品的质量安全
- 大幅度提高产品的无菌保障能力
- 提高生产区域密闭处理能力，减少微生物和高毒性污染风险

采用隔离技术的优点

- 降低了对复杂繁琐的洁净服的使用管理和验证需求
- 降低了对洁净室的建造管理和验证需求
- 降低了微生物监测和实验室配套的需求
- 降低了能耗

采用隔离技术的优点

- 降低了生产用原辅材料的消耗和成本
- 降低了对暖通空调系统的需求
- 降低了对生产背景区域的质量要求

Thanks for your attention!

陈柏林
Cell Phone： 13816104976
E-mail： chenbolin1971@126.com