注射剂隔离系统的技术组成及应用

汇报人：程佩琪

目录
CONTENTS

因为执着　所以卓越
We strive to achieve excellence through persistence

01 隔离器的定义

02 隔离器的技术组成

03 隔离器技术的应用

01

隔离器的定义

隔离器的定义

原料药的称量配置、分装，控制内部环境，包括温湿度、氧含量，防爆要求等

无菌投料、非无菌投料的防护等

湿法制粒、流化床的防护隔离器，压片、胶囊填充、抛光等

水针、粉针等制剂无菌保证，毒性粉针出料的防护等

QC的无菌检查

隔离器的定义

ISO 14644-7

“Separative device is a generic term defined as “equipment using constructional and dynamic means to create assured levels of separation between the inside and outside of a defined volume”. As example for industrial specific applications the following devices are to be mentioned: LF units, enclosures, glove boxes, isolators and minienvironments.”

隔离装置是一个通用术语，定义为“设备使用结构和动态方法，在规定区域的内侧和外侧创造保证水平的分离”。工业特定应用的例子包括下列装置：层流单元、密闭系统，手套箱，隔离器和微环境。

隔离器的定义

FDA -Barrier Isolator Definition 隔离器定义

“A barrier isolator is a decontaminated unit supplied with HEPA filtered air that provides uncompromised continuous isolation of its interior from the external environment, including surrounding cleanroom air and personnel.”
隔离器是带HEPA过滤空气的除污染单元，它使内部与包括周围洁净室空气和人员在内的外部环境不断持续隔离。

FDA Aseptic Guidance Appendix 1: Aseptic Processing Isolators
FDA无菌指南附件1：无菌加工隔离器
“Aseptic processing using isolation systems seperates the external cleanroom environment from the aseptic processing line, and minimizes its exposure to personnel.”
使用隔离系统的无菌加工使外部洁净室环境与无菌加工线分离，且与人员接触最小化

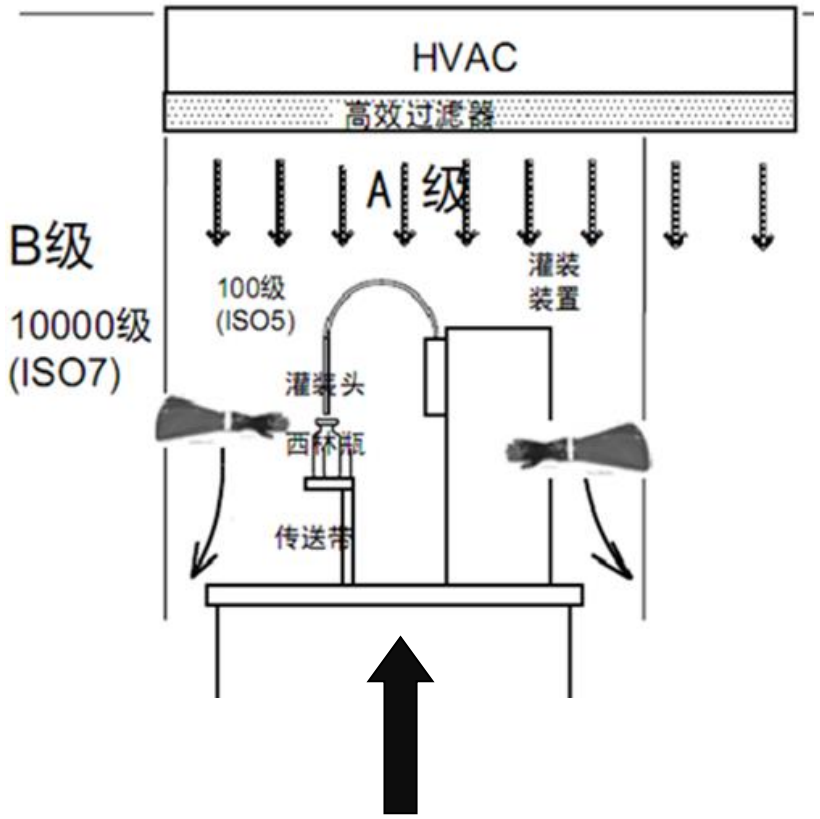
隔离器的定义

PDA TR34

An isolator is sealed or is supplied with air through a microbially retentive filtration system (HEPA minimum) and may be reproducibly decontaminated (1). When closed it uses only decontaminated (where necessary) interfaces or Rapid Transfer Ports (RTPs) for materials transfer. When open, it allows for the ingress and/or egress of materials through defined openings that have been designed and validated to preclude the transfer of contamination. It can be used for aseptic processing activities, for containment of potent compounds, or simultaneously for both asepsis and containment.

隔离器是密封的或者通过微生物过滤系统（至少是HEPA），可以循环净化。关闭时，它只使用净化过的接触面或者快速传递接口实现原料传递。打开时，它允许进入或者让原料从经设计和验证过的特定的开口处进入以排除交叉污染。它用于无菌操作过程、有毒化合物的控制或同时用于灭菌和防护。

隔离器的定义

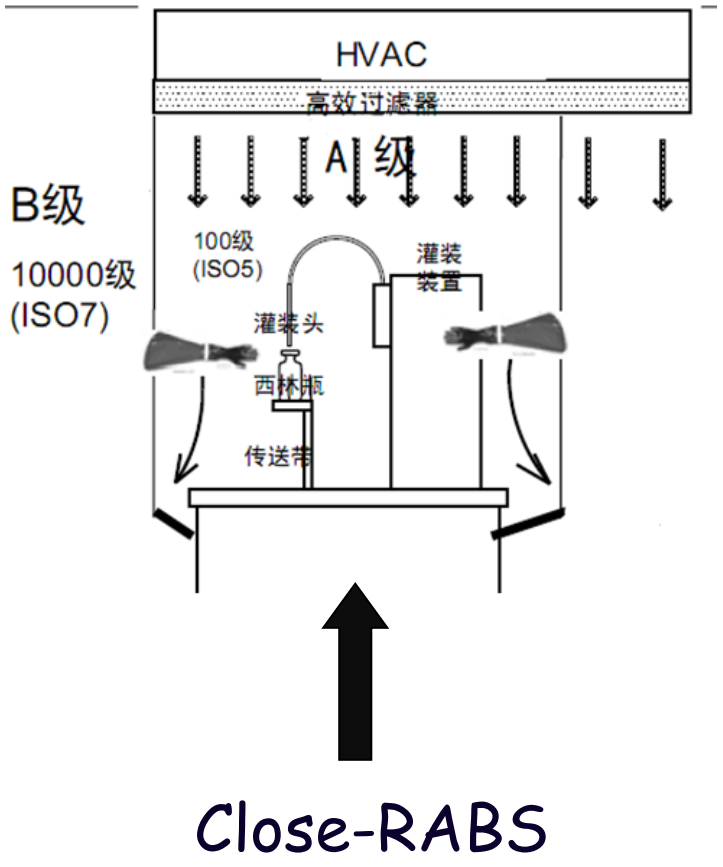


Open-RABS

- B级房间为允许操作人员进入的关键环境
- 关键的A级无菌工艺核心区处于B级房间中
- 操作者通过手套箱进行操作，密封的部件在背景为B级的环境下处理。
- 生物去污：与开放房间相同

  （1、表面局部消毒；2、与房间一起熏蒸）
- 操作者与A级/ISO5无菌核心工艺相隔离。
- 开放式的RABS与开放式洁净厂房相比，气流设计和清洁流程基本相似，但是在生产过程中的干扰采用手套箱进入，能够尽可能的避免污染。

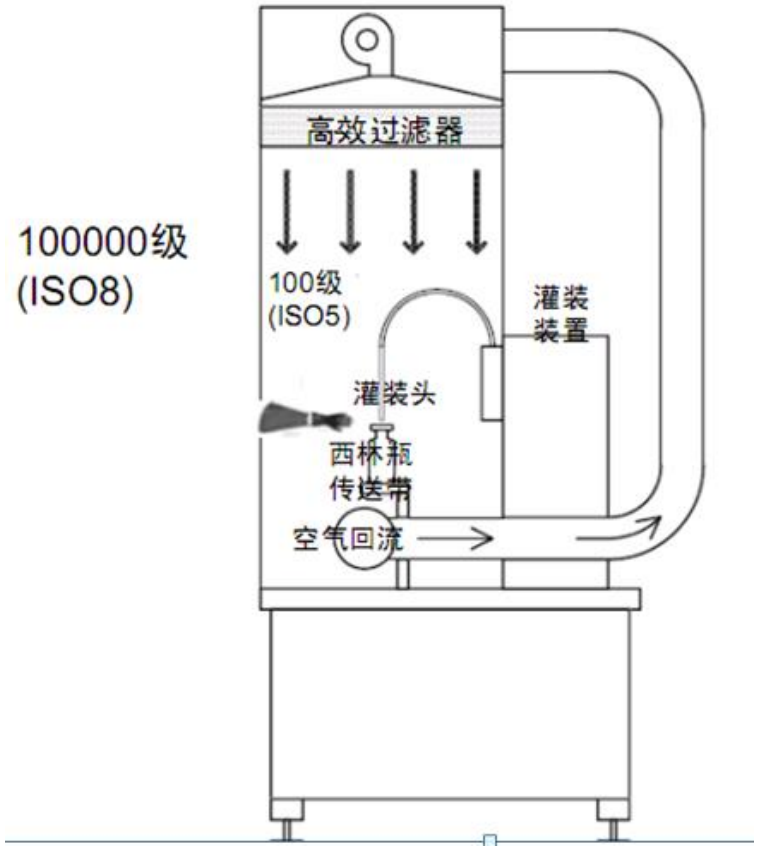
隔离器的定义



- B级房间为允许操作人员进入的关键环境
- 关键的A级无菌工艺核心区处于B级房间中
- 操作者通过手套箱进行操作，密封的部件在背景为B级的环境下处理。
- 生物去污：与开放房间相同

  （1、表面局部消毒；2、与房间一起熏蒸）
- 操作者与A级/ISO5无菌核心工艺相隔离。
- 封闭式的RABS的气流设计、清洁流程和物料转移方式和隔离器基本一致，例如清洁方式一般采用空间灭菌的方式（VHP熏蒸），物料转移方式可以采用RTPs进口进行，但是，对于设备内部压力和密封性的控制隔离器要严于封闭式的RABS，并且隔离器的背景环境的要求和封闭式的RABS不同。

隔离器的定义



- 小的封闭空间，操作者不可进入
- 关键的A级无菌工艺核心区处于D级房间中
- 操作者只在停产期间打开设备。人通过手套箱进行操作，密闭的工艺加料。
- 生物去污：内部表面局部消毒
  内部气雾或蒸汽消毒
- 操作者与无菌核心工艺相隔离。
- 完全密封空间，操作人员不能进入，人通过手套箱进行操作。关键工艺核心区（A级）位于D级背景环境下。
- 操作人员一般只在停产期间打开设备。
- 去微生物污染方式为隔离器内部表面局部消毒，或者更经常在隔离器内部进行喷雾或蒸汽消毒。
- 操作人员与无菌工艺核心相互隔离，隔离器方式为通过隔离罩、隔离窗、隔离手套箱或者部件传递口

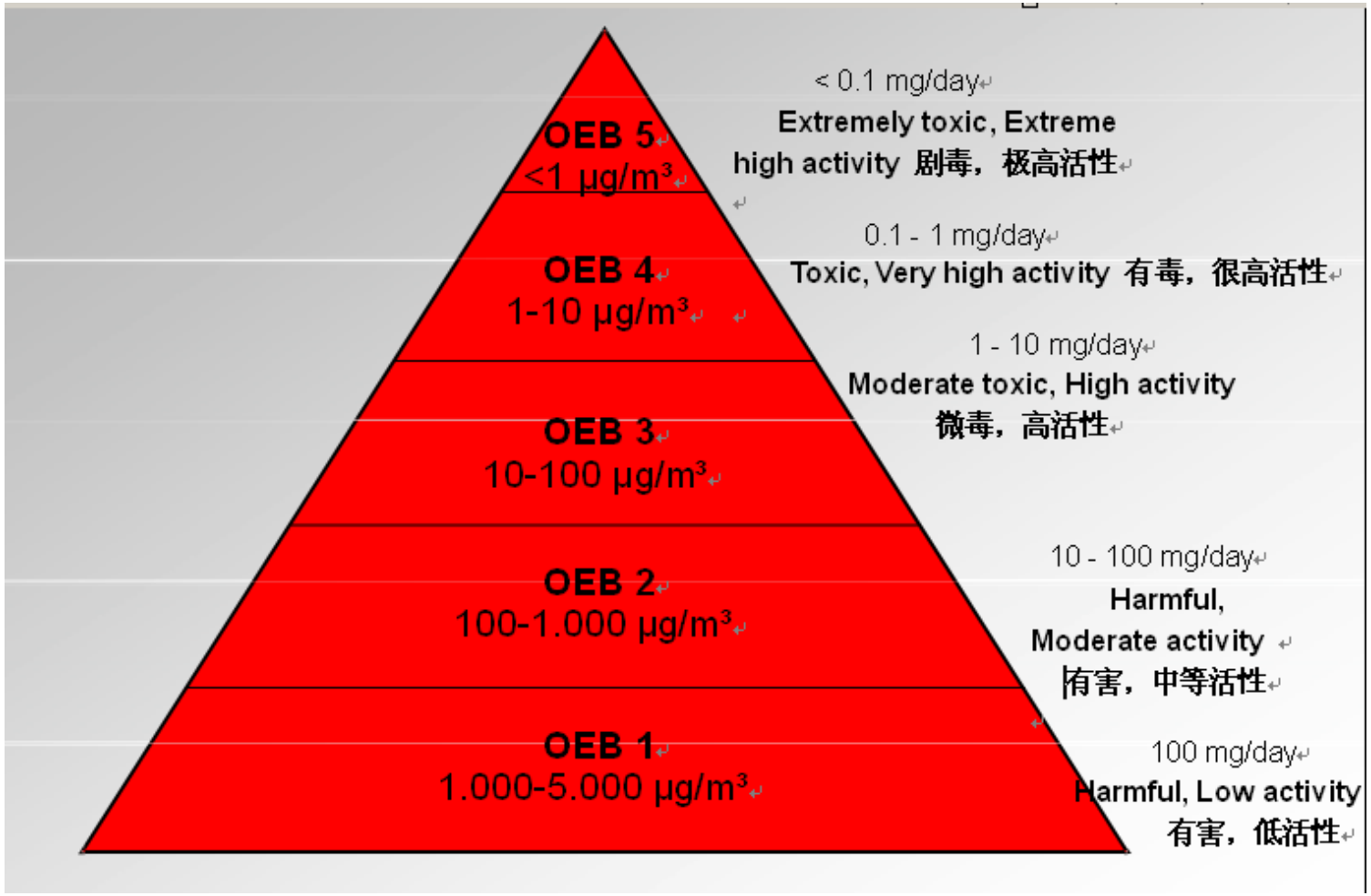
隔离器的定义

◆ **隔离系统的差异 --- oRABS/cRABS/ ISOLATOR**

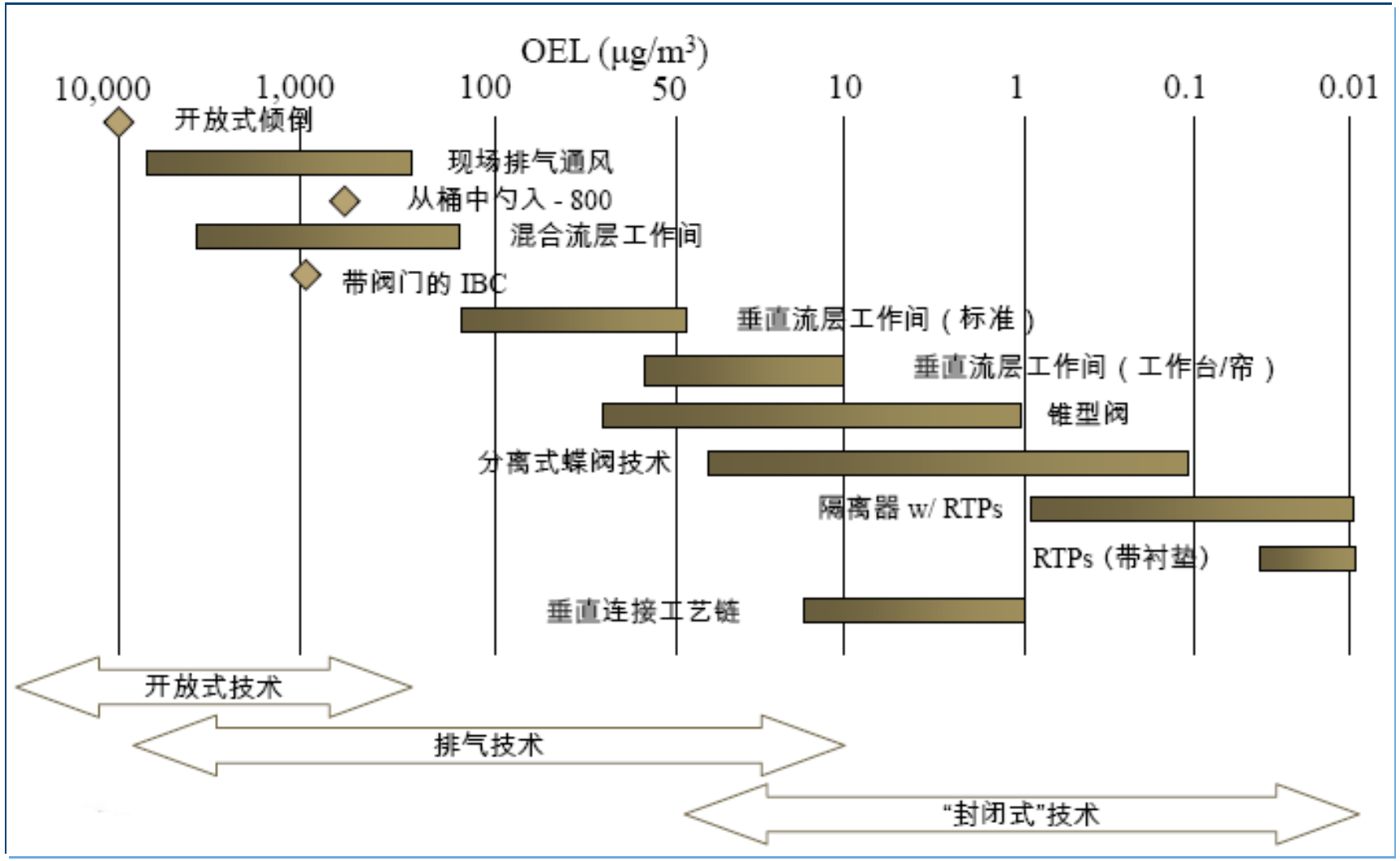
内容	ISOLATOR	cRABS	oRABS
用途	高活性、无菌药物（易发粉尘）	普通药品	普通药品（不发粉尘）
背景	C或D级	B级	B级
保护	产品、操作者、环境	产品与操作者	产品
密闭性	密闭	相对密闭	非密闭
内部压力	正压或负压	正压或负压	正压
气流方向	层流	层流	层流
回风形式	自循环+空调取排	自循环+房间取排	直接房间取排式
泄漏率控制	严格控制	非严格控制	不控制
灭菌	系统自动VHP独立灭菌	系统通常与房间一起灭菌	房间一起灭菌

隔离器的定义

非GMP因素：OEB – Occupational Exposure Band （OEL） 职业暴露等级



隔离器的定义


OEL (µg/m³)
10,000
1,000
100
50
10
1
0.1
0.01
开放式倾倒
现场排气通风
从桶中勺入 - 800
混合流层工作间
带阀门的 IBC
垂直流层工作间（标准）
垂直流层工作间（工作台/帘）
锥型阀
分离式蝶阀技术
隔离器 w/ RTPs
RTPs（带衬垫）
垂直连接工艺链
开放式技术
排气技术
"封闭式"技术

02

隔离器的技术组成

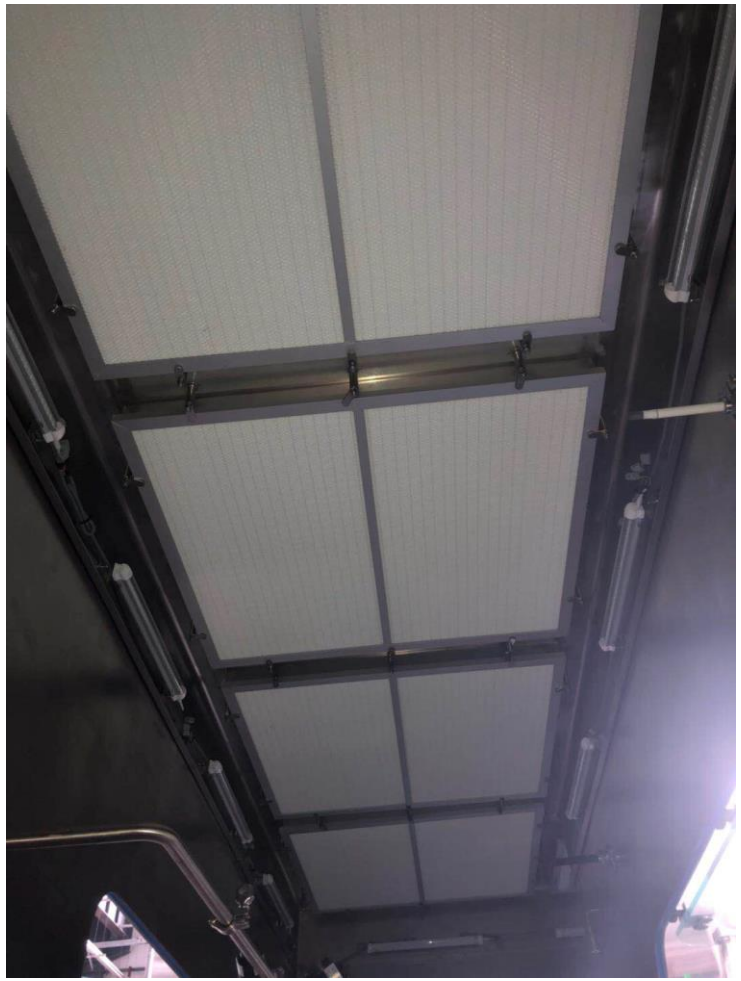
隔离器的技术组成-供气规格

- 换气速率-隔离器不要求每小时20次的换气速率
- 风速- 0.45±20%m/s是指导值，风向可以竖直也可以水平
- 特殊的空气规格-静态和动态
- 静态测试-ISO4级（0.5μm的颗粒每立方小于350个）
- 动态测试- ISO5级（0.5μm的颗粒每立方小于3520个）

另：静态时，要求隔离器尘埃粒子符合美国联邦标准209E 的100 级空气质量要求。动态时，不要求隔离器符合100 级空气质量要求，不要求隔离器内部的空气流速或者空气交换频率。

- 再循环速率- 20%的新鲜空气或80%的再循环空气（CO_2）
- 温度和湿度
- 净化剂的通风-安全排残极限

隔离器的技术组成-供气规格



设计规格

隔离器应配备**可截留微生物的高效空气过滤系统**(或更高级别的过滤系统）。

静态时，隔离器内部环境的洁净度要求应达到我国药品生产质量管理规范（GMP)现行版中**A 级空气洁净度**的要求

无菌维持

内部的洁净环境应进行验证，其悬浮粒子（静态的）和微生物应达到我国现行GMP中A 级空气洁净度的要求。

气流组成

换气速率-隔离器不要求每小时20次的换气速率

风速 - 0.45±20%m/s是指导值，风向可以竖直也可以水平

排残标准

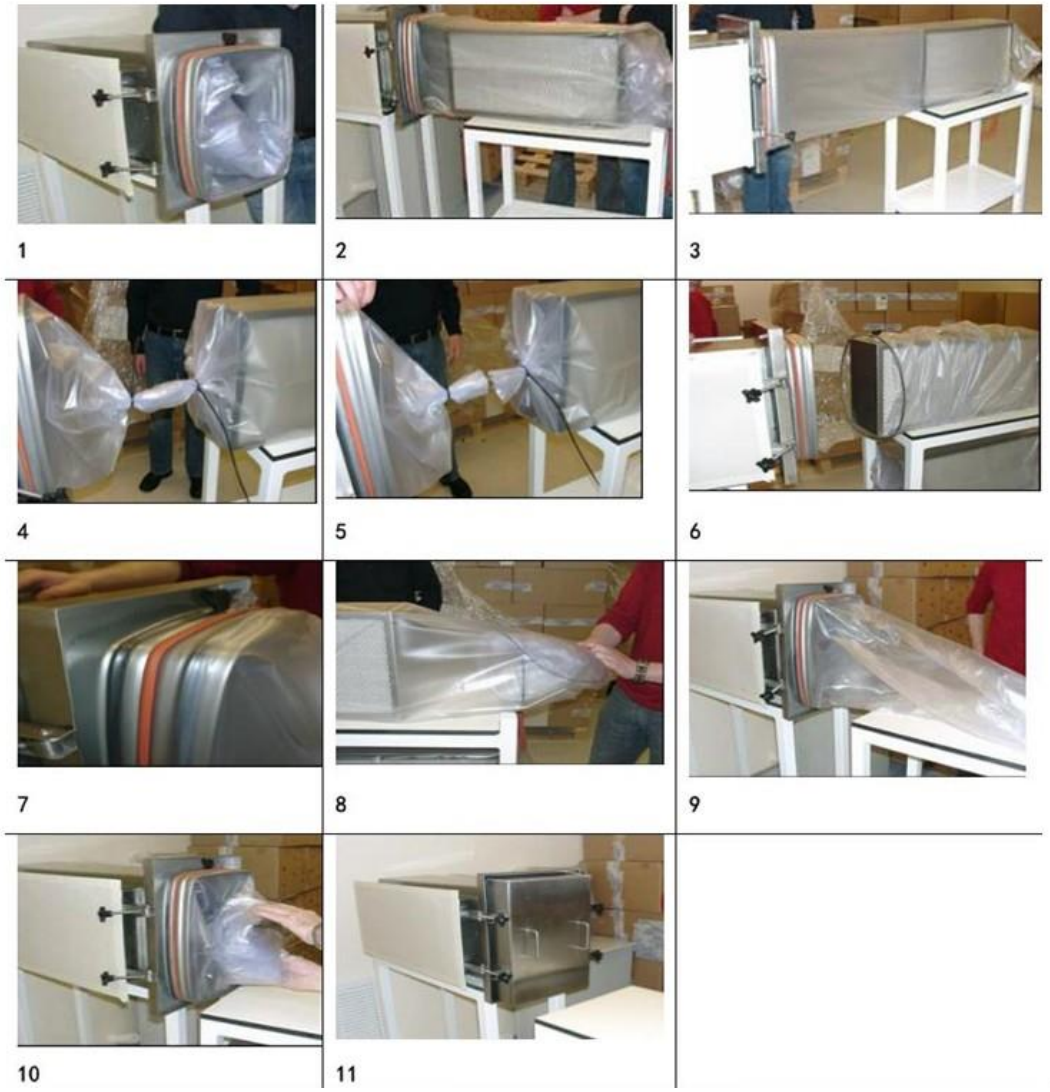
GMP - 灭菌完成后，通过监测灭菌气体的浓度，保证在无菌检测前隔离器内的灭菌气体残留量低于可接受值

OSHA – 1PPM

排残标准

根据产品需求，控制生产区域的温湿度

隔离器的技术组成-供气规格



隔离系统是用于处理粉末、活性药物、气雾剂，则必须考虑防止这些物质通过未经保护的回流进入管道系统。而且，系统的设计必须保证在线清洗(CIP)不会对滤器造成损害。在隔离系统的阻隔污染物应用中，通常考虑在不释放活性物质的情况下更换滤器。　“袋子进/袋子出”过滤系统的设计能够成功达到这个目的。

隔离器的技术组成-泄漏测试

材料之间的加工配合

01 隔离器主体材料为不锈钢和钢化玻璃，辅助以充气密封。

检查泄漏位置的方法

02 常规使用气泡法（刷肥皂泡）、气体示踪法（氨检法、PAO等）

各元器件的密封措施

03 O型圈、航空插座、传板接头的正确使用。

误区：打胶！！！

需要工人装配过程中，始终有泄漏控制的意识概念，知道哪里地方安装的时候，需要控制泄漏量。

团队之间协调配合，设计师设计、安装工人组装、质量人员检查

隔离器的技术组成-泄漏测试

美国手套协会制定了负压防护型隔离器在应用中可接受的关于泄漏率的标准。建议全部的泄漏率每小时不能超过隔离器内部体积0.5%。关键应用中可能要求更低。

每小时泄漏率的定义：按照ISO 10648-2密闭防护，第二部分—密封性和相关检查方法的分类：

$$T_f = \frac{F}{V} \ [h^{-1}]$$

T_f= hourly leak rate 每小时泄漏率
F = hourly leakage of the containment enclosure under normal working conditions (pressure and temperature)在正常工作状态下（压力和温度）密封罩每小时泄漏率
V = volume of the containment enclosure密闭维护空间的体积

隔离器的技术组成-泄漏测试

Class 分类	Hourly Leak Rate 每小时泄漏率 Tf [h-1]	Example 例子
1	< 4 x 10-4	惰性气体状态下装有受控气体的密封罩
2	< 2.5 x 10-3	惰性气体或永久有害气体状态下装有受控气体的密封罩
3	< 10-2	装有永久有害气体的密封罩
4	< 10-1	装有可能有害气体的密封罩
在1级和2级状态下颗粒应用的密封性分类应由设计者，用户和当局决定。通常要求更高的气体纯度时，应使用1级技术。		

- 注：可采用压力递减法和示踪气体探测法

隔离器的技术组成-人机工程

在隔离器设计、工程、制造、运行和维护上，隔离器、隔离器内部的系统和人员的接触面是重要的考虑因素。每个关键操作的接口必须从项目概念设计阶段开始考虑。在执行许多加工时人员安全和舒适度都是很重要的。称为重心的具体功能规格必须具有。不能明确评估有人机工程学要求的地方，应考虑建立模型或做一个完整的实体模型。电脑辅助设计有利于执行人机工程学评估。同样在许多情况下，机械自动化和机器人的使用能减少隔离器的人员操作需要。

所有的操作模式必须考虑到隔离系统人机工程学的设计和优化。可以归纳出两种常用的隔离器操作：常规或非常规。一般隔离器常规生产和测试常规操作模式的例子是生产（测试）、净化、清洗和维护。非常规情形如泄漏、仪器故障、手套失效，涵盖这些的事件都必须考虑到，还有费常规操作时的人员安全。

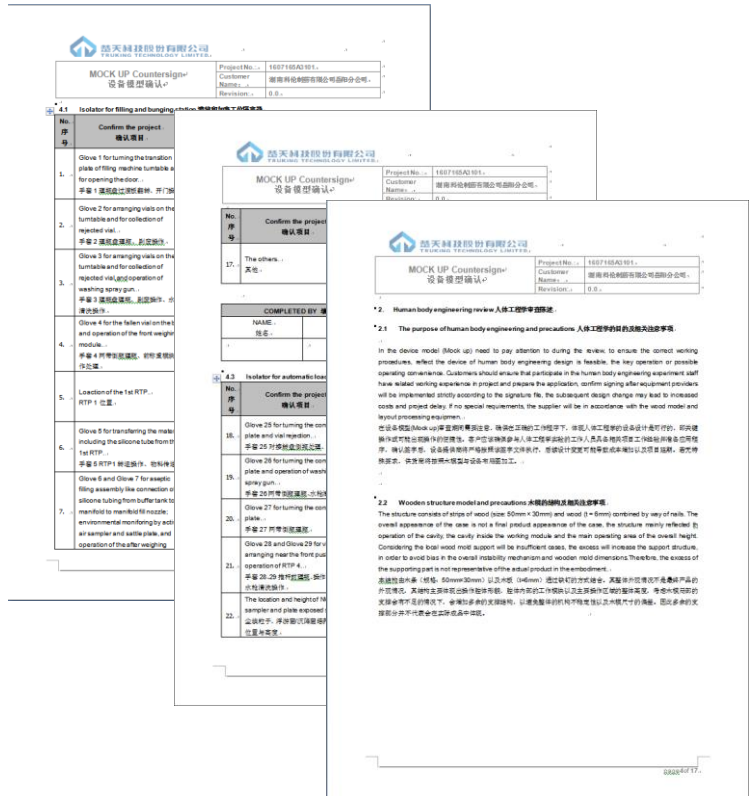
隔离器的技术组成-人机工程学

三合一出料及称量分装隔离器操作木模

OEB5级的三合一出料及分装隔离器实物照片

隔离器的技术组成-人机工程学

因为执着　所以卓越
We strive to achieve excellence through persistence



隔离器的人体工程学研究。

隔离器的木模文件。

隔离器的技术组成-净化方式

早期：
　　擦拭、喷雾、薰蒸
现在：
　　低温气体自动化灭菌技术
灭菌剂：
1）汽化过氧化氢(VHP)　　2）过氧乙酸(PAA)
3）臭氧(Ozone)　　4）二氧化氯(CD)

简易型过氧化氢灭菌系统

臭氧消毒系统

过氧乙酸灭菌系统

隔离器的技术组成-净化方式

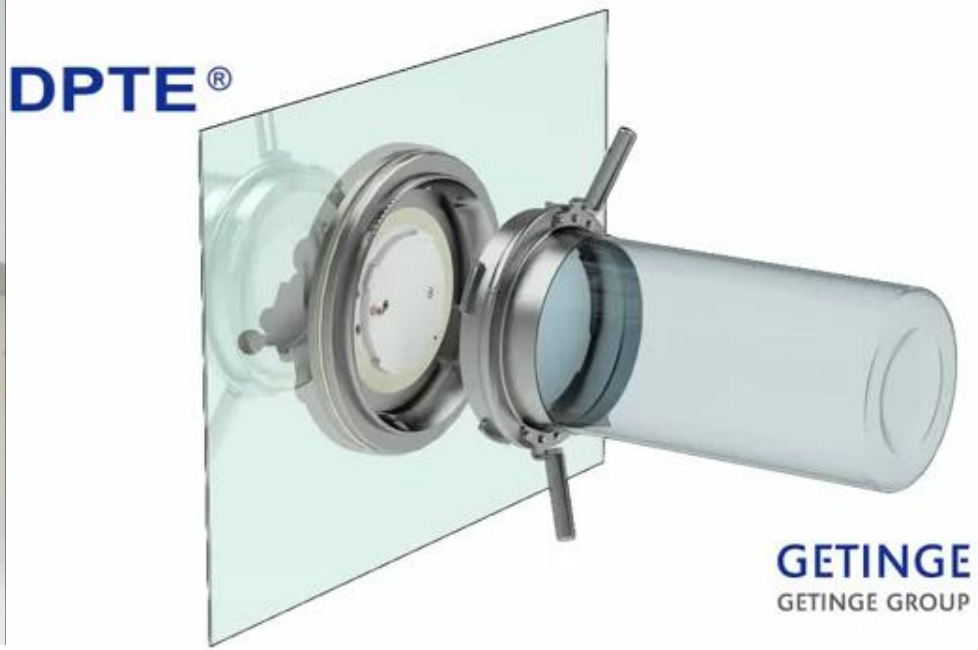
VHP（Vaporized/Vaporous Hydrogen Peroxide)
汽化过氧化氢发生消毒系统
VPHP（Vapor Phase Hydrogen Peroxide）
隔离器循环使用气相参数释放过氧化氢（VPHP）消毒器
HPV（Hydrogen Peroxide Vapor）
过氧化氢蒸气（HPV）的消毒系统
VHPS（Vaporized/Vaporous Hydrogen Peroxide Sterilization）
过氧化氢蒸气（ VHPS ）的消毒系统

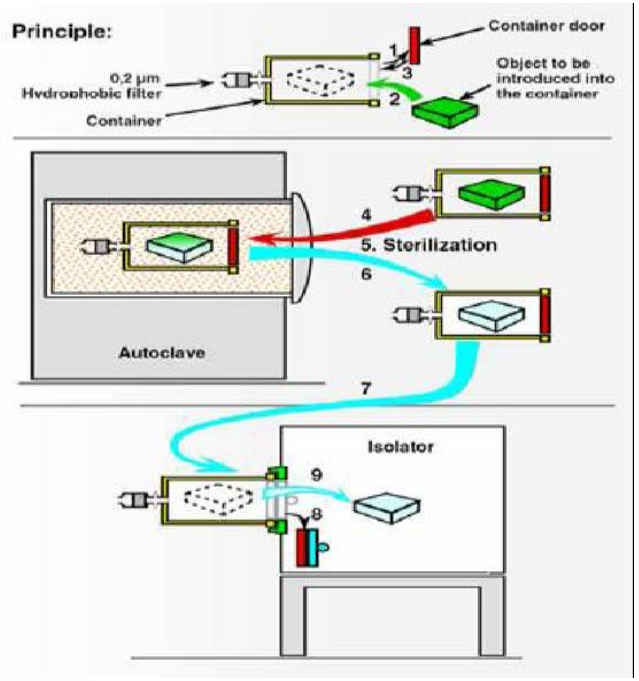
区别?

干法过氧化氢灭菌技术
湿法过氧化氢灭菌技术
等离子体过氧化氢灭菌技术
干雾式过氧化氢灭菌技术

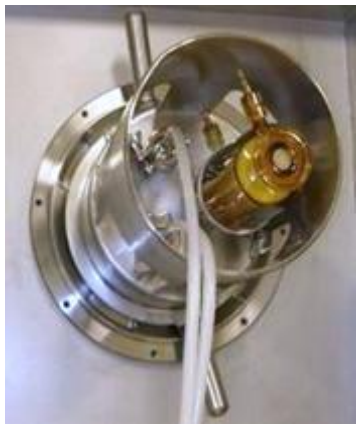
隔离器的技术组成-无菌传递

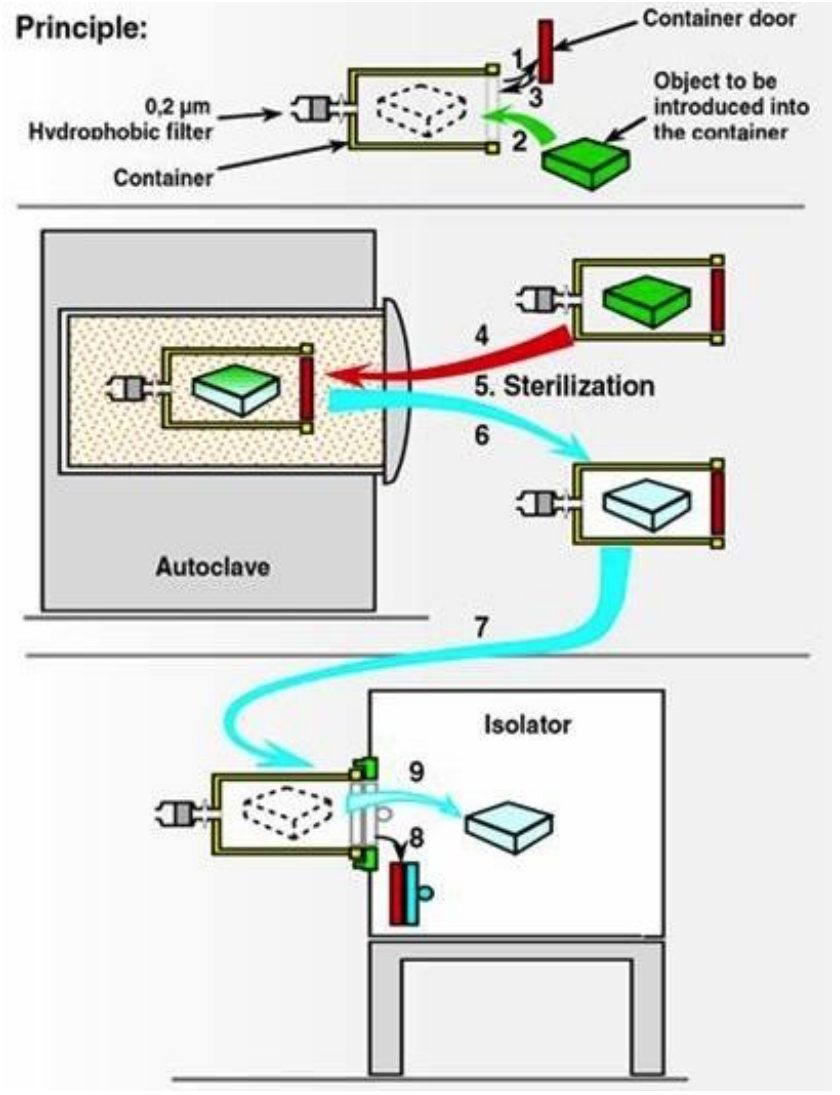
- 隔离器部分区域可以根据使用需求配置RTP阀，RTP阀可实现跨区域的无菌物料的传递，使用者要去确认所选装置的功能可靠性以及与周围环境的密封性。



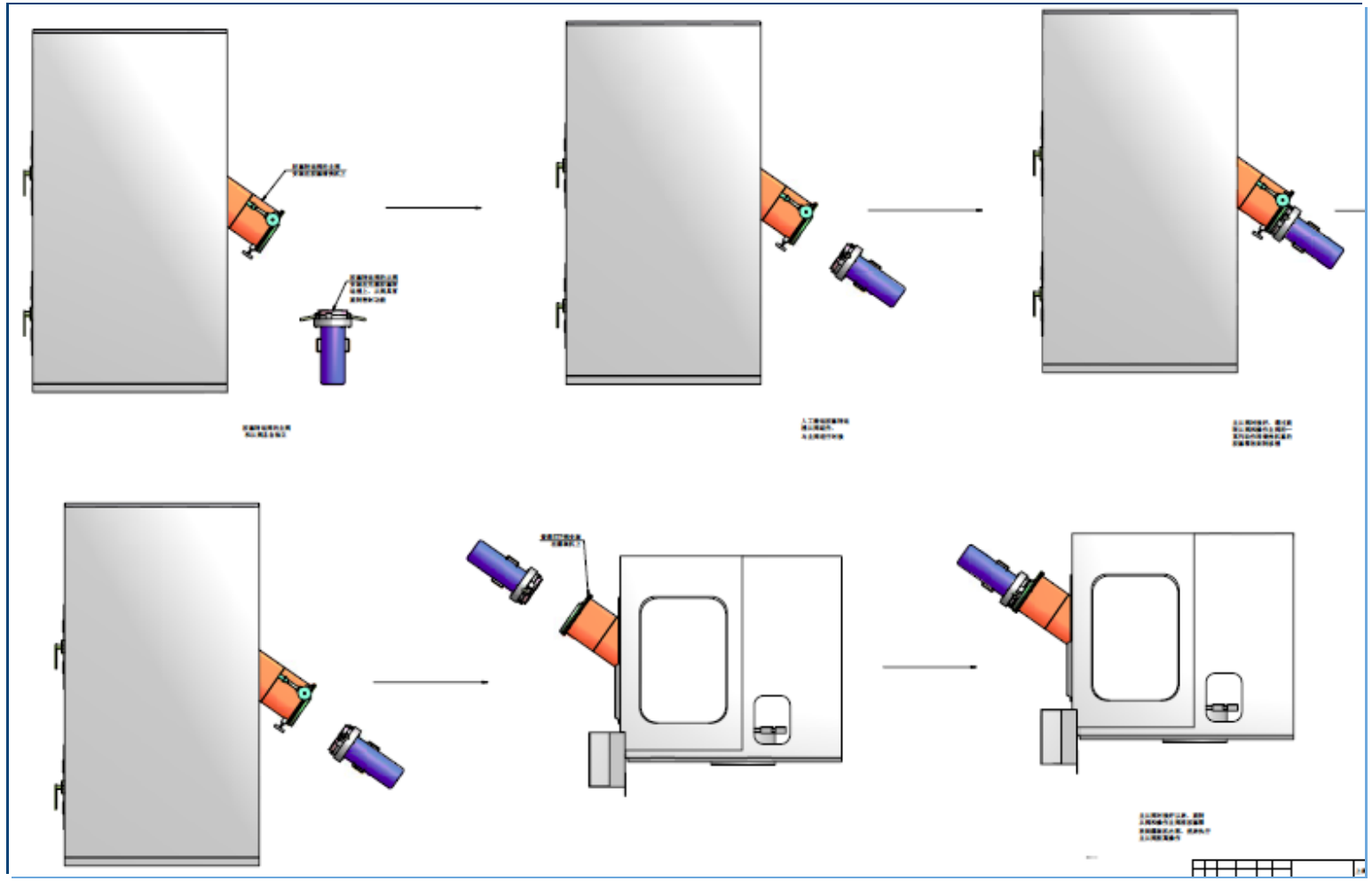


隔离器的技术组成-无菌传递





隔离器的技术组成-无菌传递



从胶塞清洗机转移至灌装机

隔离器的技术组成-无菌传递

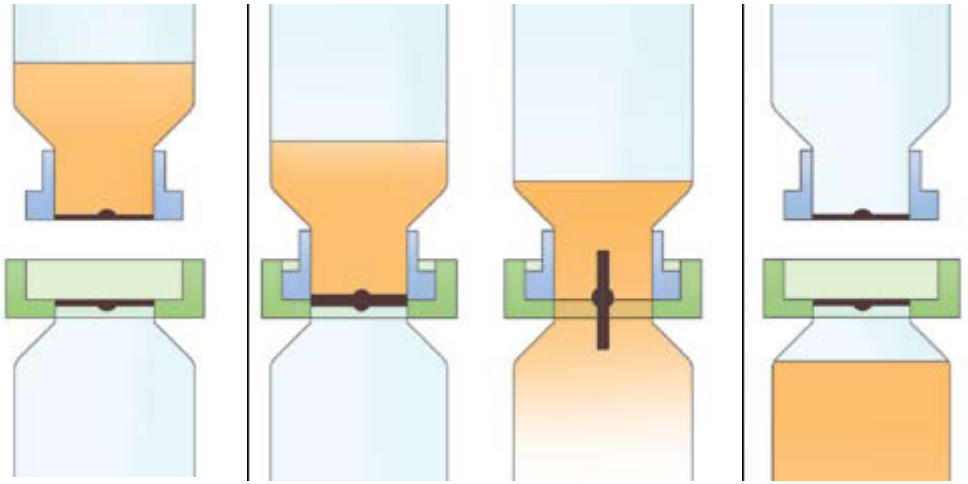
立式胶塞转运技术，最大限度的满足生产需求。

隔离器的技术组成-无菌传递

一次性传递袋的使用，可选择免洗免灭，可选择免洗等。

隔离器的技术组成-无菌传递

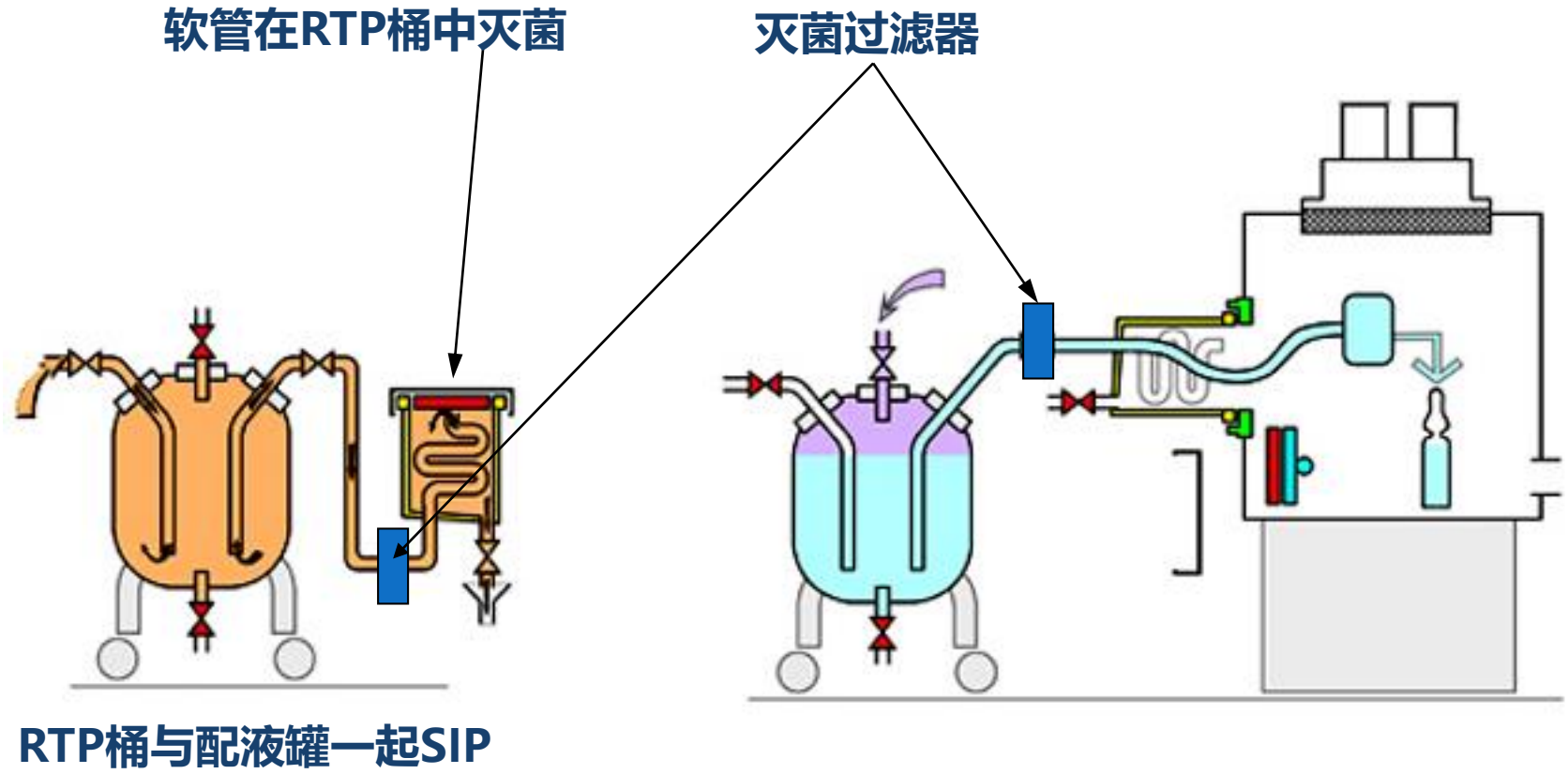
剖分阀大多用于无菌或有毒的粉剂或颗粒的大量传递，用各种类型，手动和自动。密闭范围：10ug/m3 < OEL < 1ug/m3



传递装置—AB阀
使用AB阀时须关注其灭菌方式。

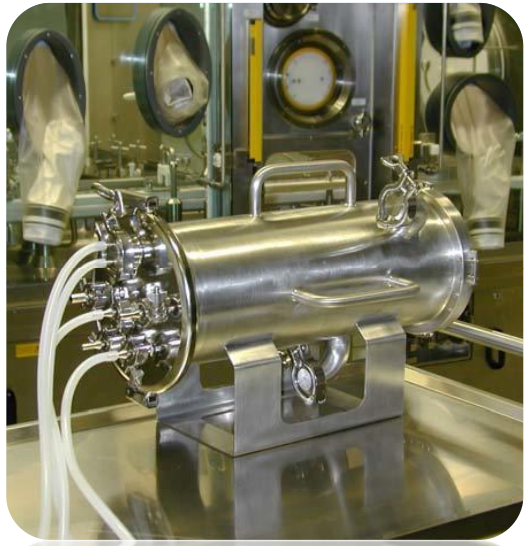
隔离器的技术组成-无菌传递

RTP也可用于液体产品的无菌传递。



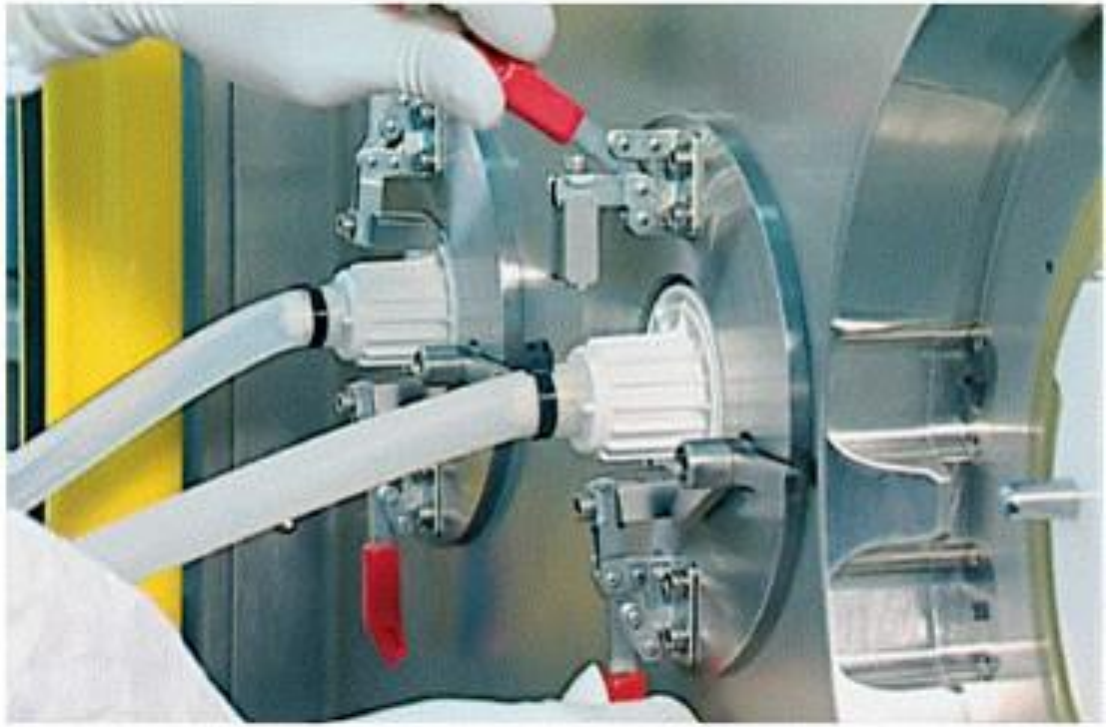
隔离器的技术组成-无菌传递

隔离器外部装置



隔离器内部装置

隔离器的技术组成-无菌传递



SART系统是可以实现不同洁净级别区域之间液体的无菌传输。该系统由一个外部端口、一个内部端口及一次性使用的连接装置组成。可以重复使用5次。使用SART系统，可以多次传输不同体积的液体而无需对系统进行反复灭菌。

隔离器的技术组成-清洁

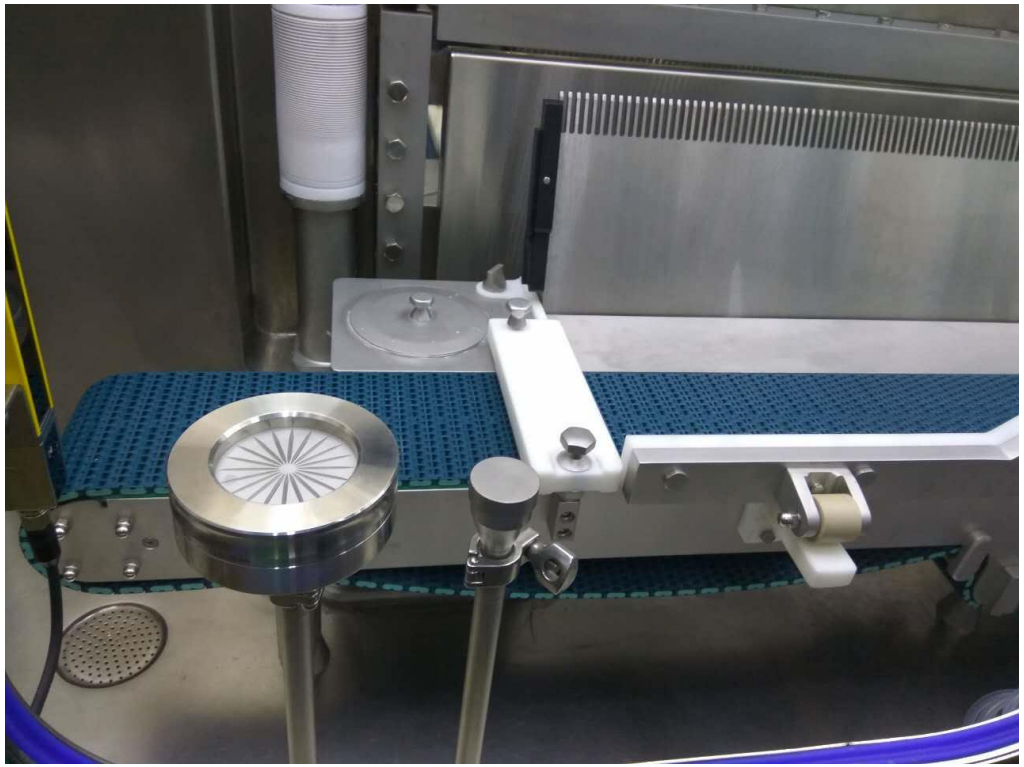
- 隔离器内部多处配置清洗水枪，水枪喷雾可调节扇形和柱形，水枪前端安装L型三通球阀，两根管道分别为水（高活性药品可使用灭活溶剂）和压缩空气，手持式清洗能更大面积的清洗设备的各个区域，使用压缩空气进行舱体内部干燥。

隔离器的技术组成-清洁

- 隔离器循环风管路、排风管路内部可配置在线喷淋系统，喷淋可完全覆盖，外端可安装三通球阀，两根管道分别为水（高活性药品可使用灭活溶剂）和压缩空气，使用压缩空气进行风道内部干燥。

隔离器的技术组成-环境监测

- TSA、TSB、营养琼脂平板等均可使用。
- 最好含卵磷酯等抗VHP的中和剂；所用平板最好用抗VHP包装的经辐射灭菌，以避免VHP残留对培养基灵敏度造成的不良影响。



03

隔离技术的应用

隔离器技术的应用

西林瓶水针-小试　　隔离器配套灌轧一体机

隔离器技术的应用

因为执着　所以卓越
We strive to achieve excellence through persistence

THANKS

请扫描下方二维码关注楚天官微