

Tofflon

expertise in
pharmaceutical
industry

上海东富龙科技股份有限公司
Shanghai Tofflon Science and Technology Co.,Ltd.

专业技术服务于制药工业
科技提高人类健康生活

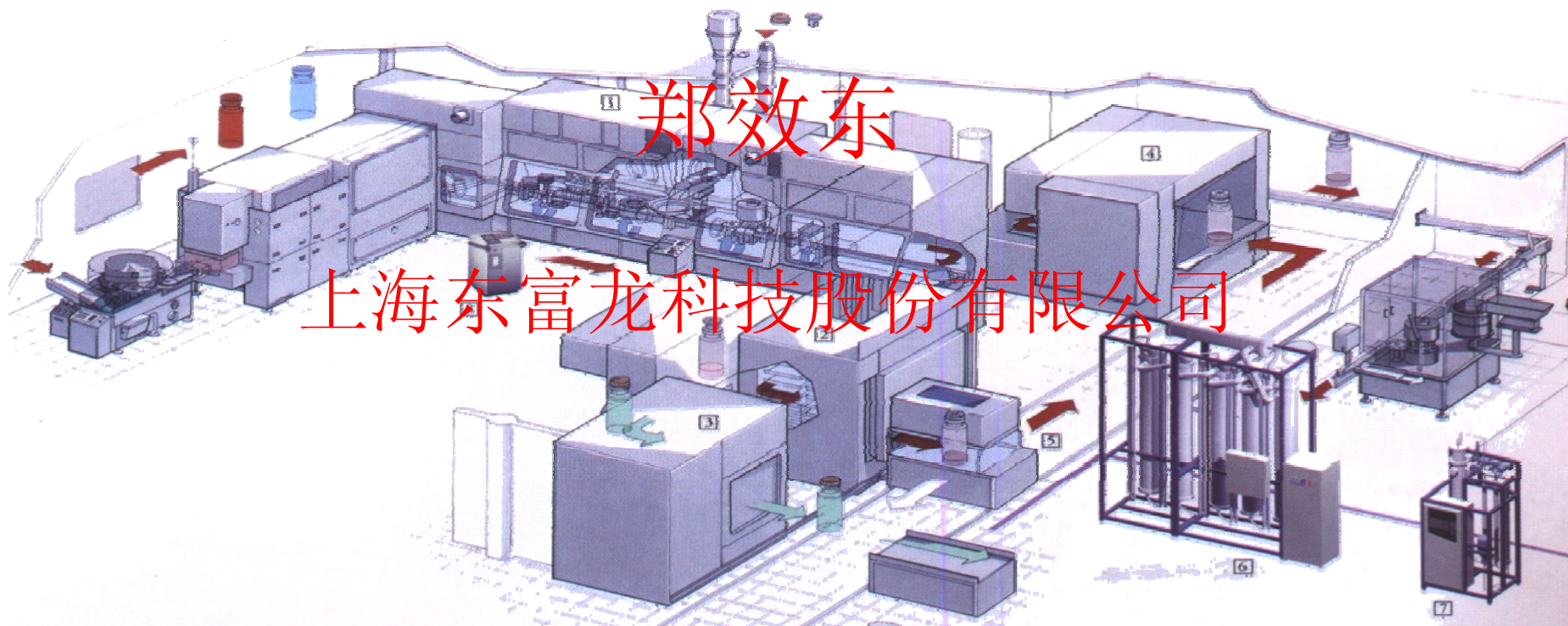
Freeze Drying System Lyophilization

www.tofflon.com
sales@tofflon.com





冻干制剂核心区域系统化实践





冻干注射剂未来的发展方向

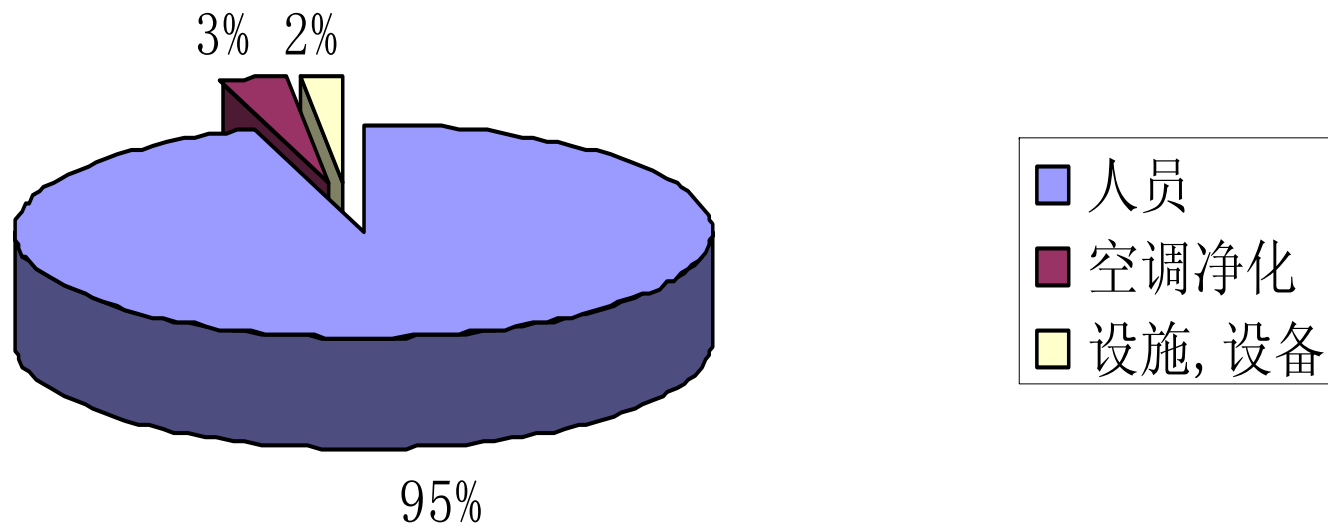
- ◆ 自动化
- ◆ 隔离系统



冻干系统自动进出料装置



无菌室污染原因分析





自动进出料系统增长速度迅猛

- ◆ 1980年至2007年，全世界至少已有100余套自动进出料系统服务于世界各大冻干药厂，其中绝大部分是在近10年中新建的。
- ◆ 2003年以后增长更为迅速，至少已有35套以上的自动进出料系统新增加。
- ◆ 自动进出料系统所占比例，美国约占到60%、欧洲约占到30%、日本约占到10%。



自动进出料优点：

➤减少A级区域操作人员的干预

降低污染的概率

更好地保证产品无菌要求

减少运行成本

➤保护操作人员

➤可被验证，重复性好

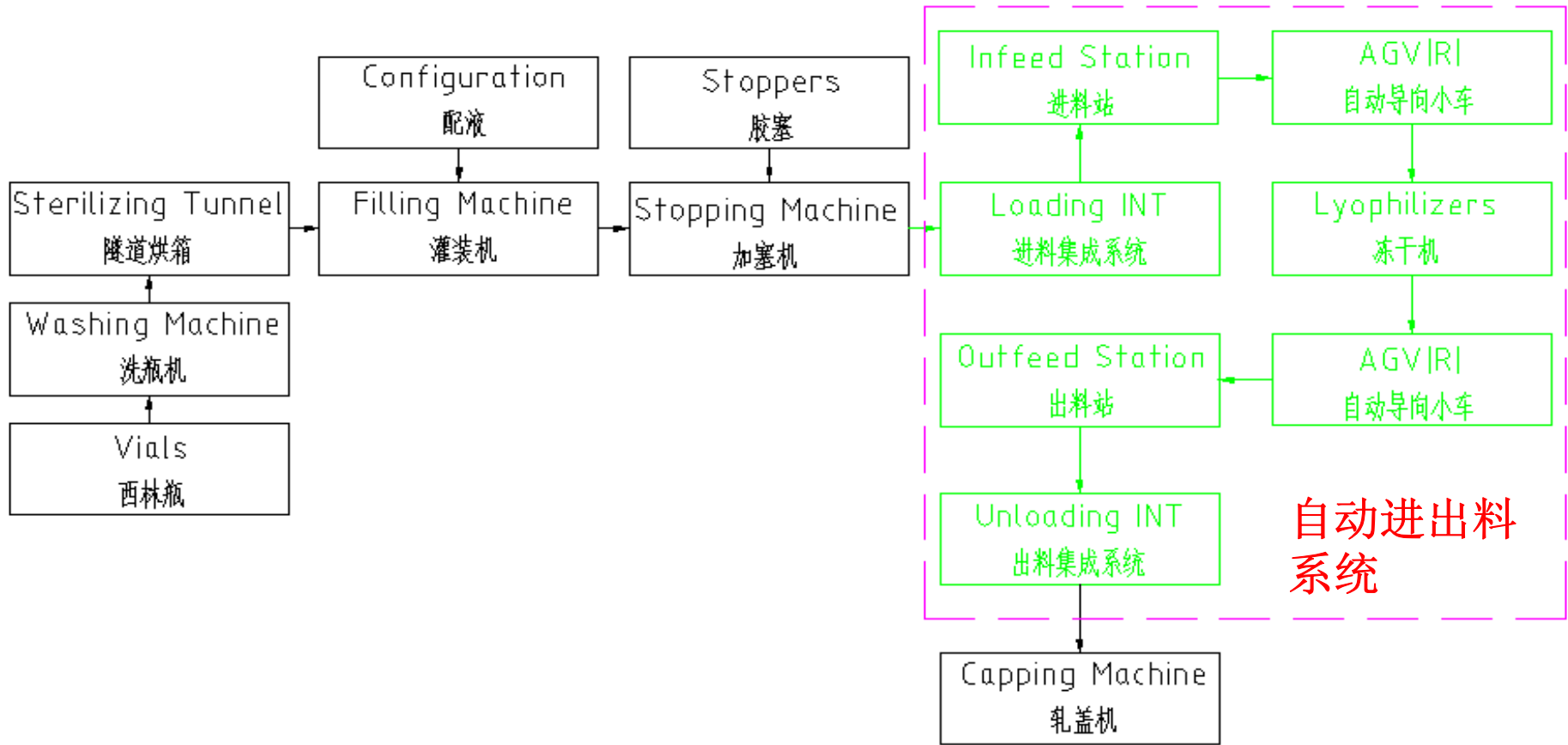
➤实现无人化操作，提高设备的实用性

➤欧美日的发展方向



自动进出料工艺流程

Process of ALUS



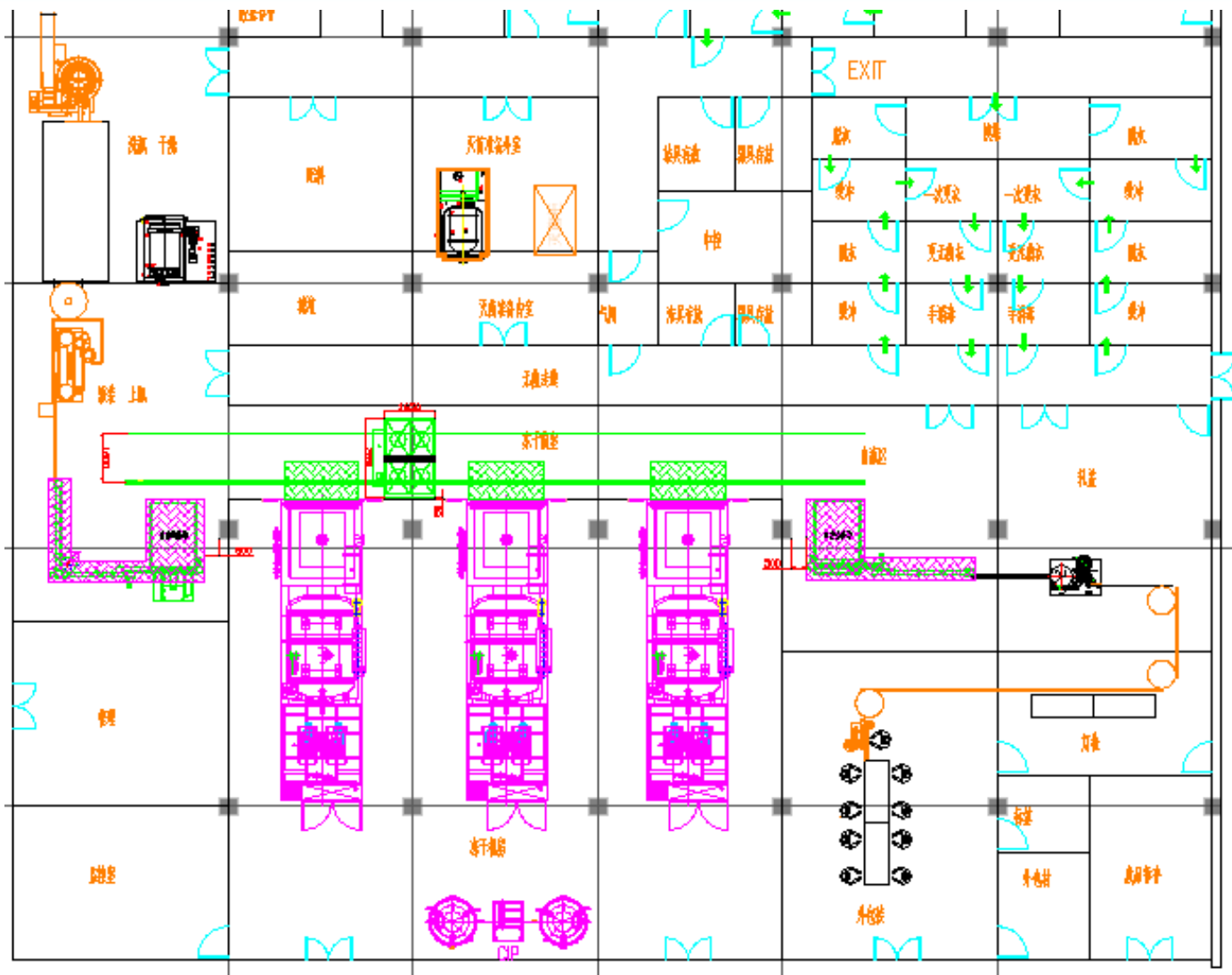


冻干针剂自动进出料 AGV小车形式

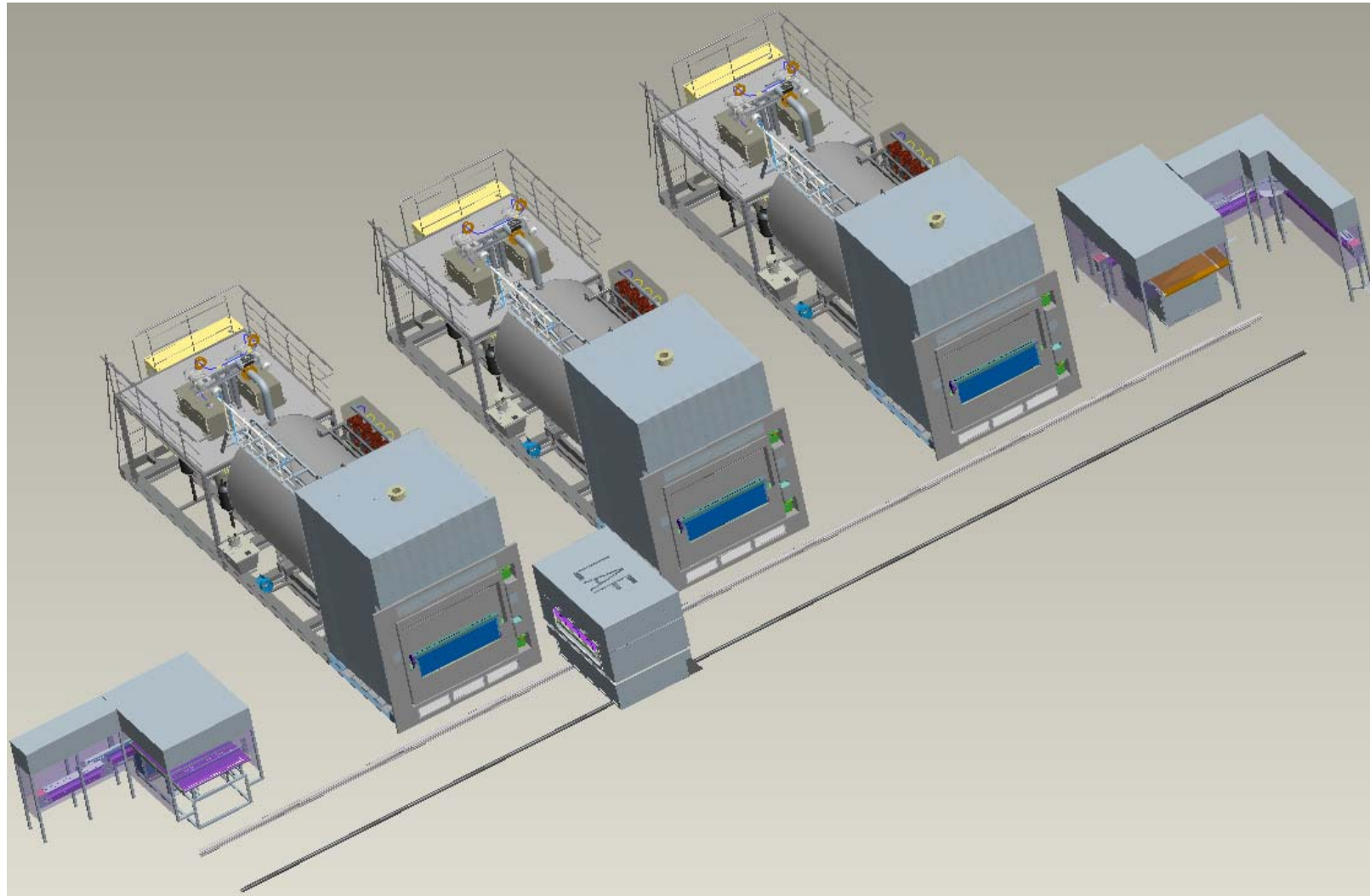


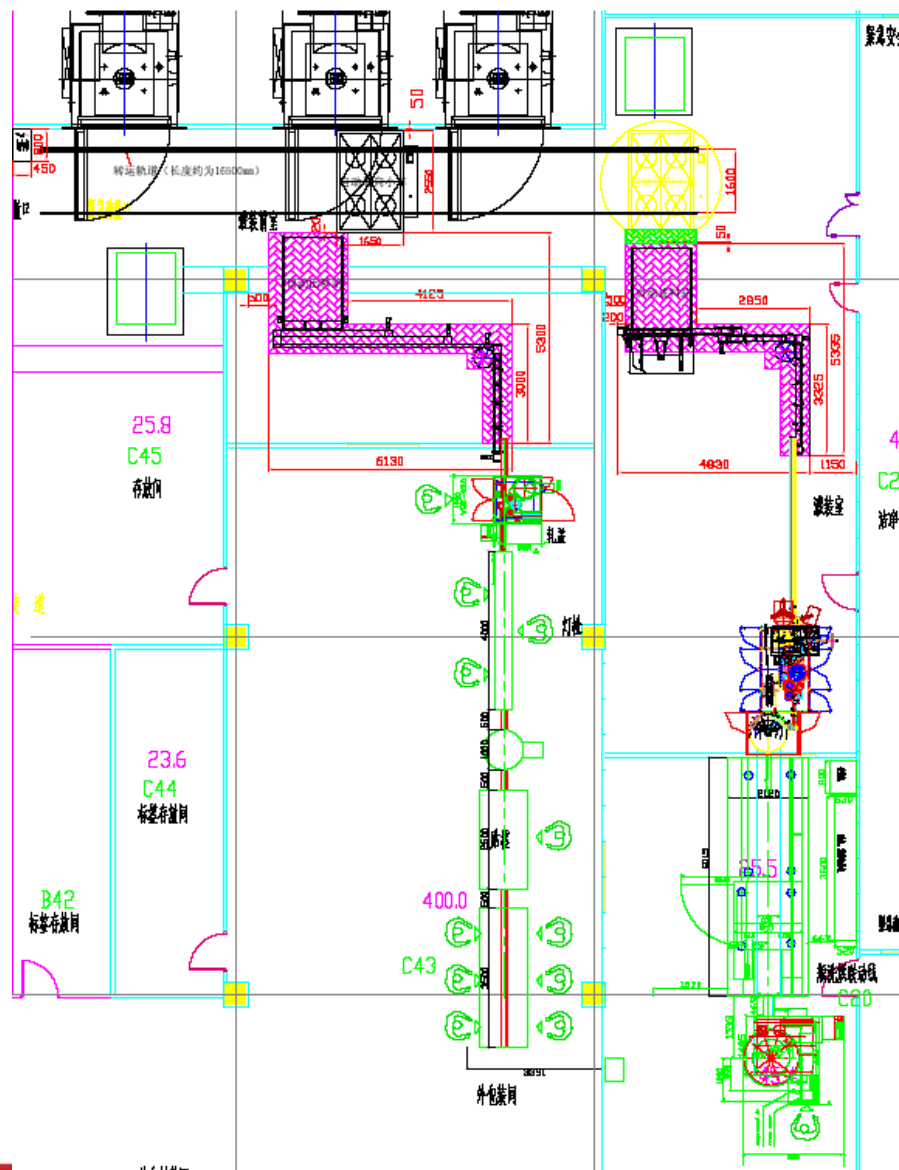
移动式自动进出料（Flexible systems）

- 通常由进料站IS、搬运小车AGV、出料站OS
- 一层板层一次完成进出料
- 适合于2台或2台以上设备
- 单边进出料或者一边进料一边出料
- 适合做LAF、RABS
- 冻干机之间的距离可以更加紧凑
- 冻干机大门通常位于无菌室或机械室

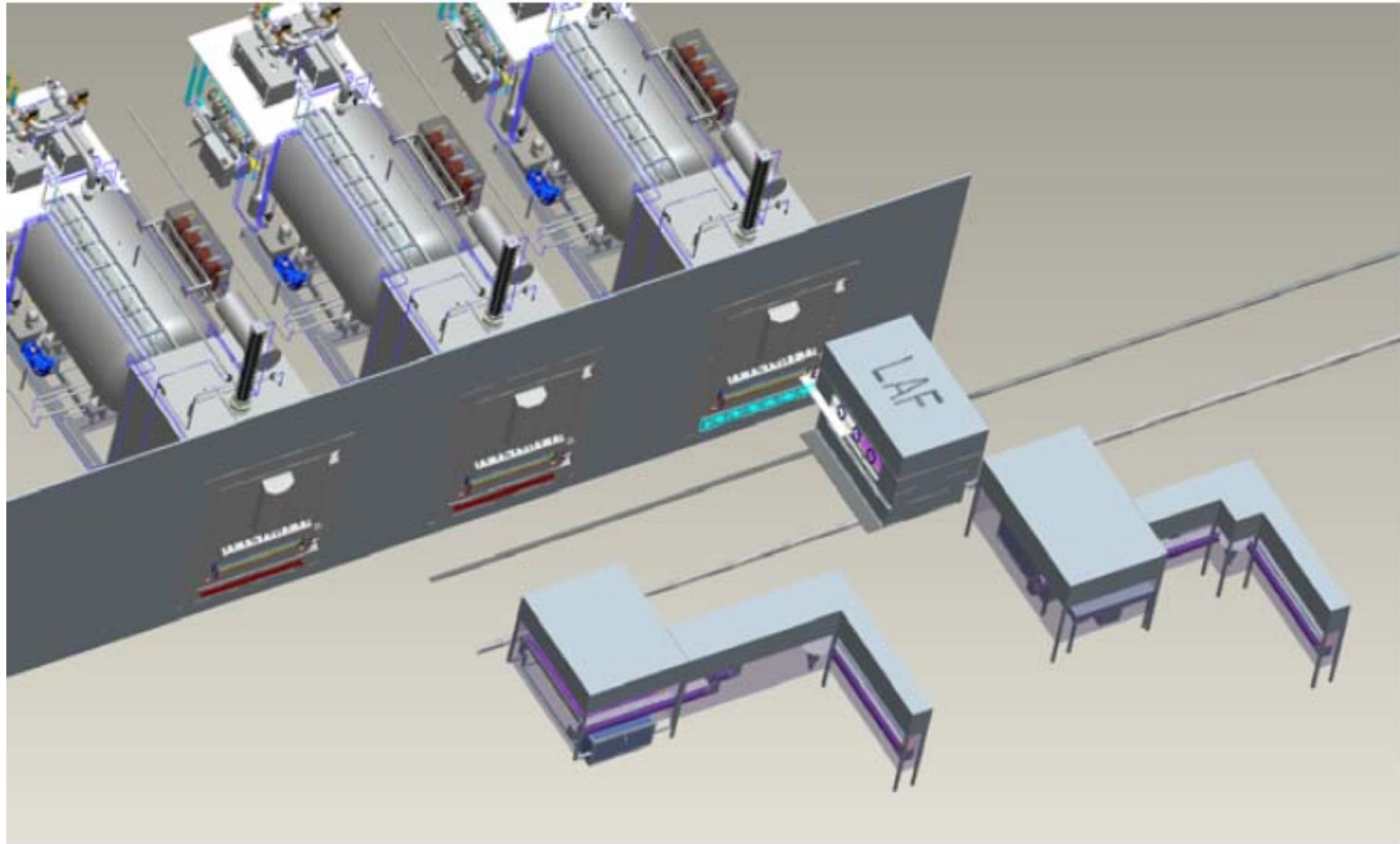


冻干车间平面布置图（同侧）



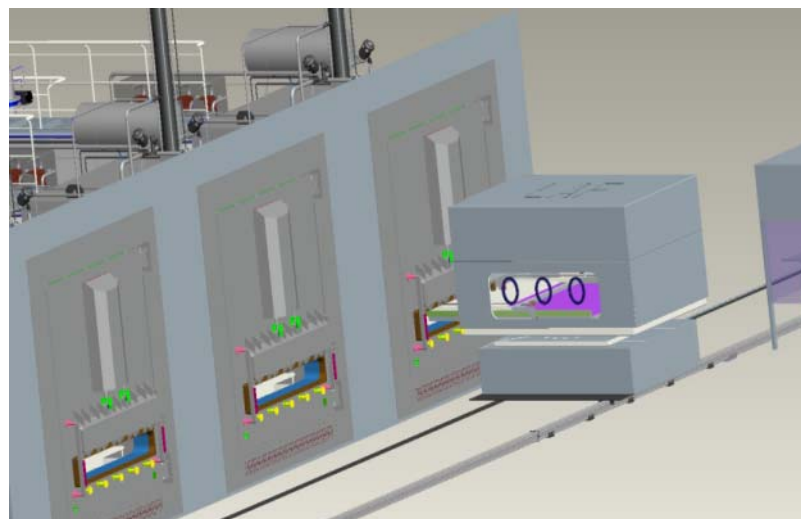
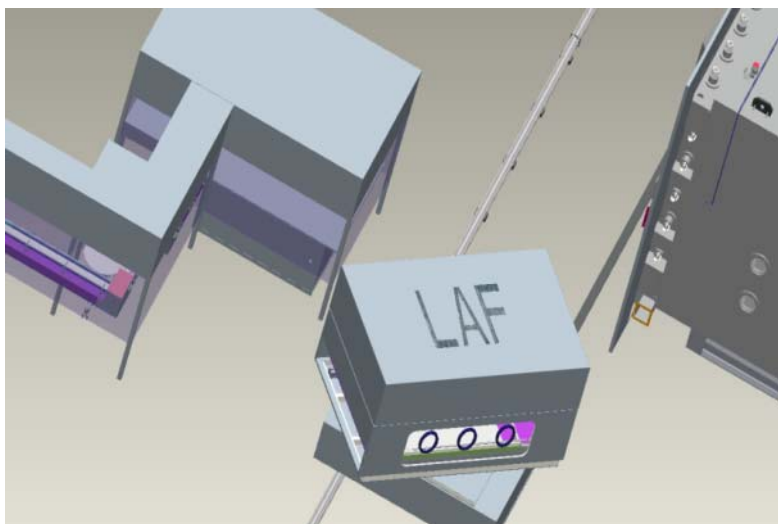
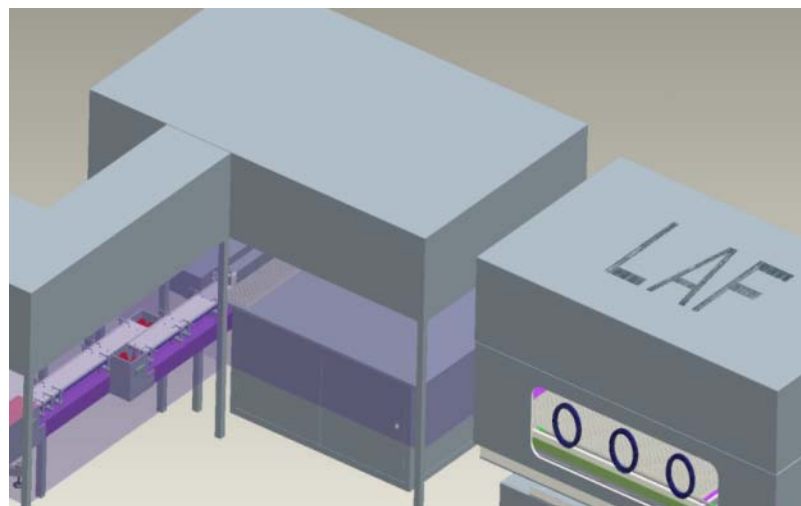
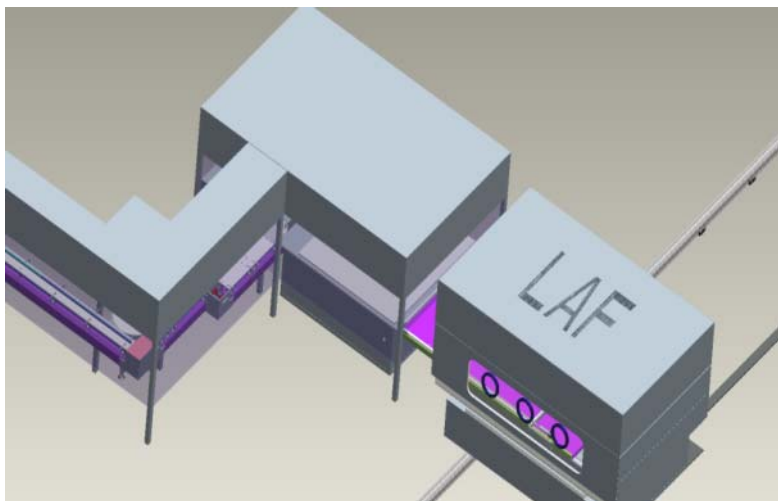


冻干车间平面布置图 (异侧)



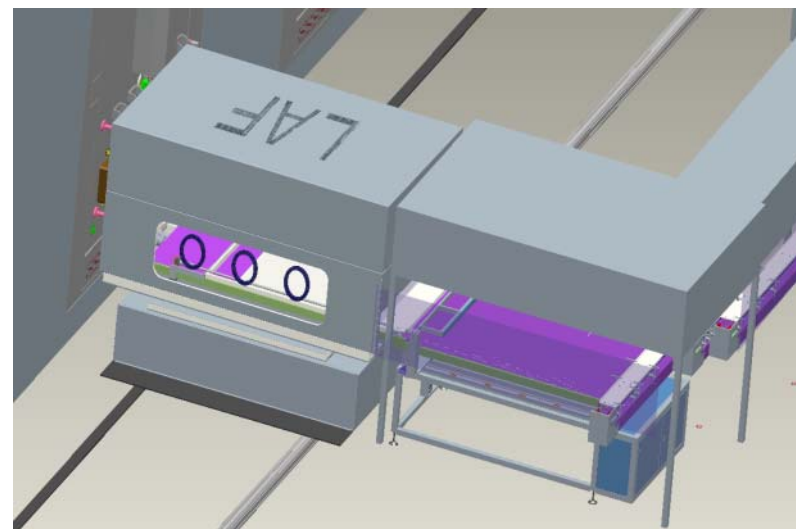
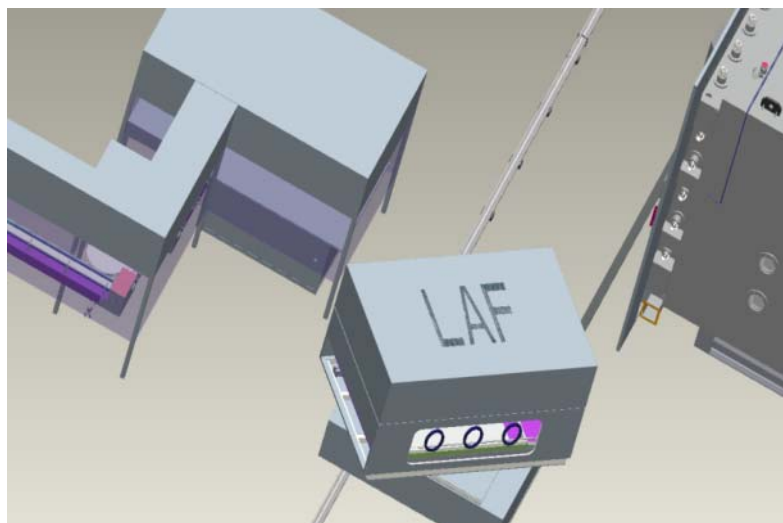
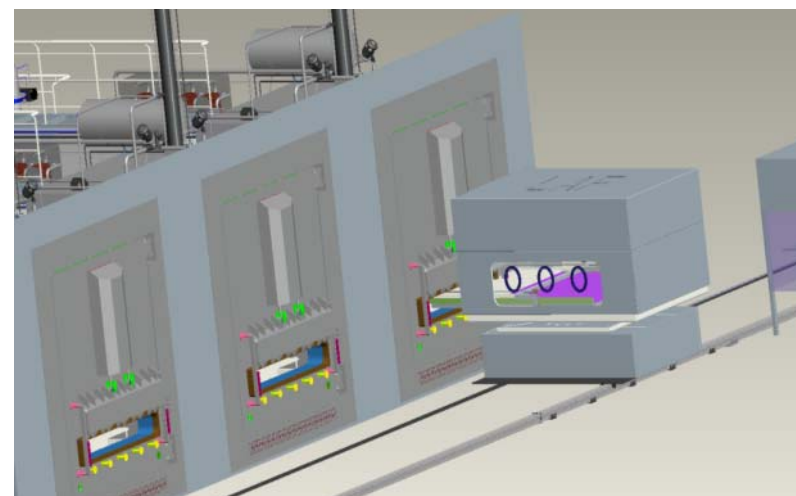
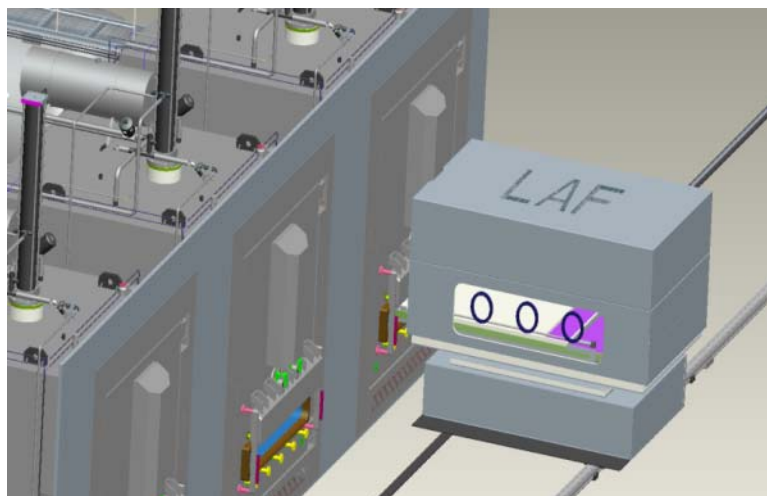


自动导向旋转小车（AGVR）进料过程



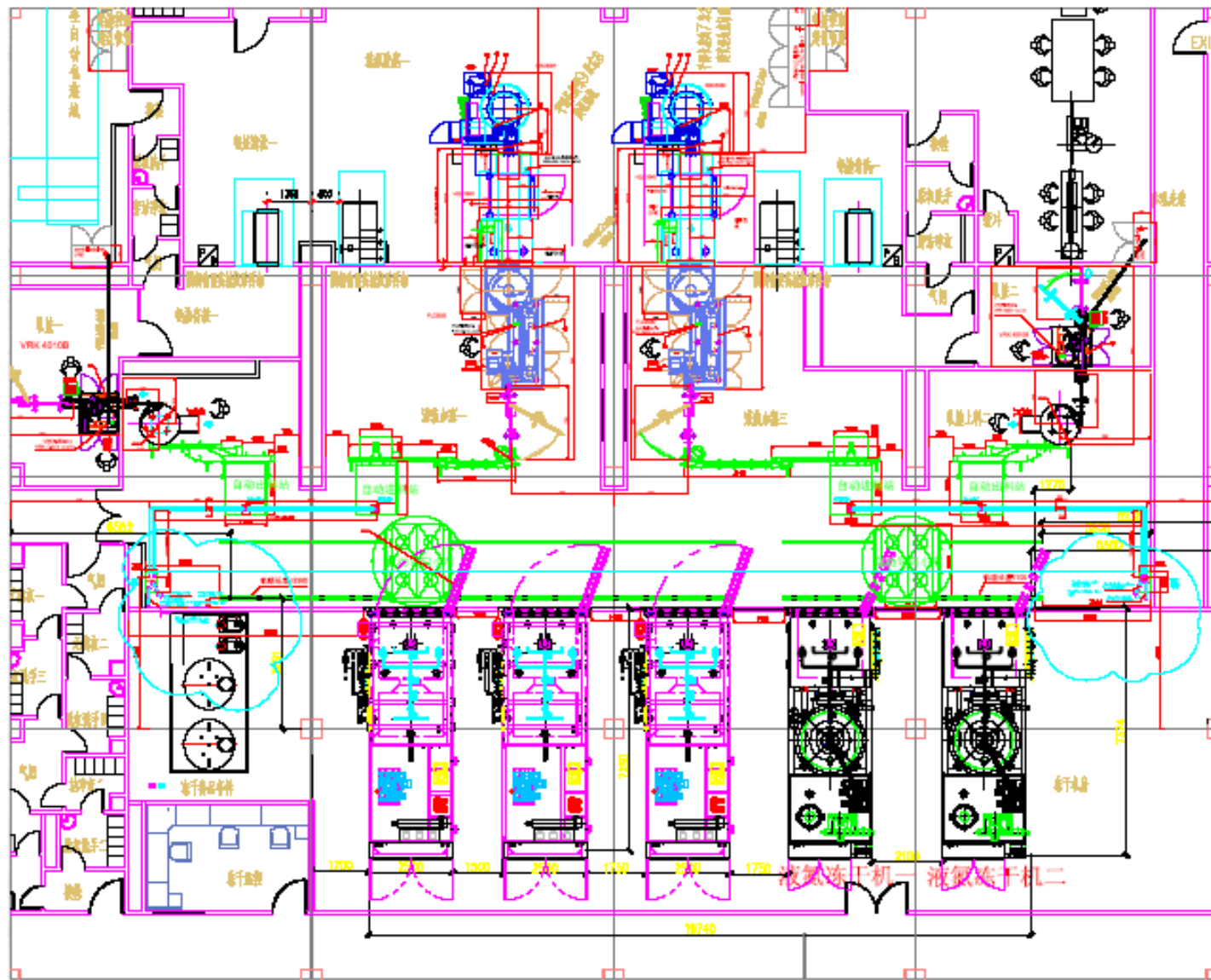


自动导向旋转小车（AGVR）出料过程





自动进出料车间布局图





AGV自动进出料小车





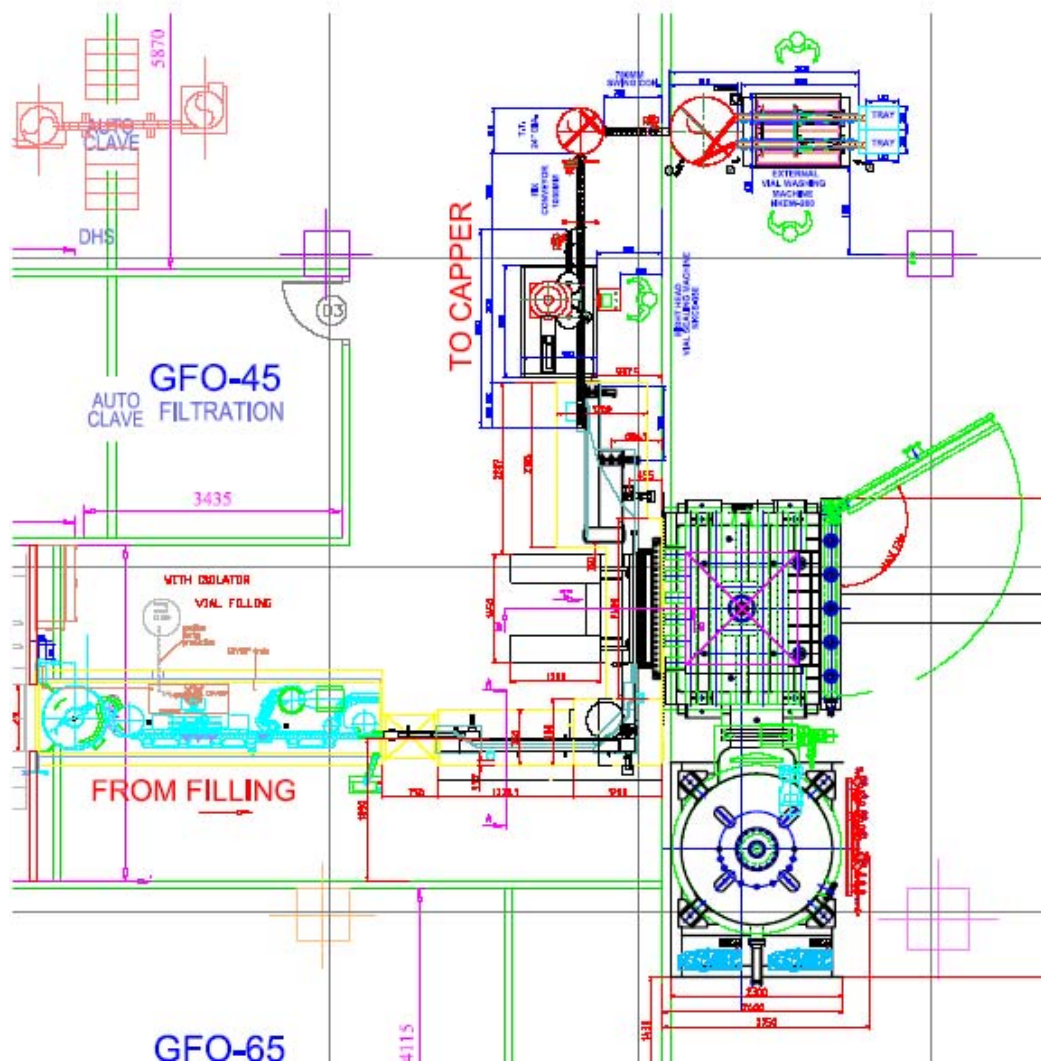
冻干针剂自动进出料

Row by Row形式



固定式自动进出料（Fixed systems）

- 即通常所说的Row by Row
- 逐排进出料
- 适合于1台或最多2台冻干机
- 不适合于2m1 高速西林瓶的自动进出料
- 单边进出料
- 适合做LAF、RABS、cRABS
- 冻干机大门通常位于机械室



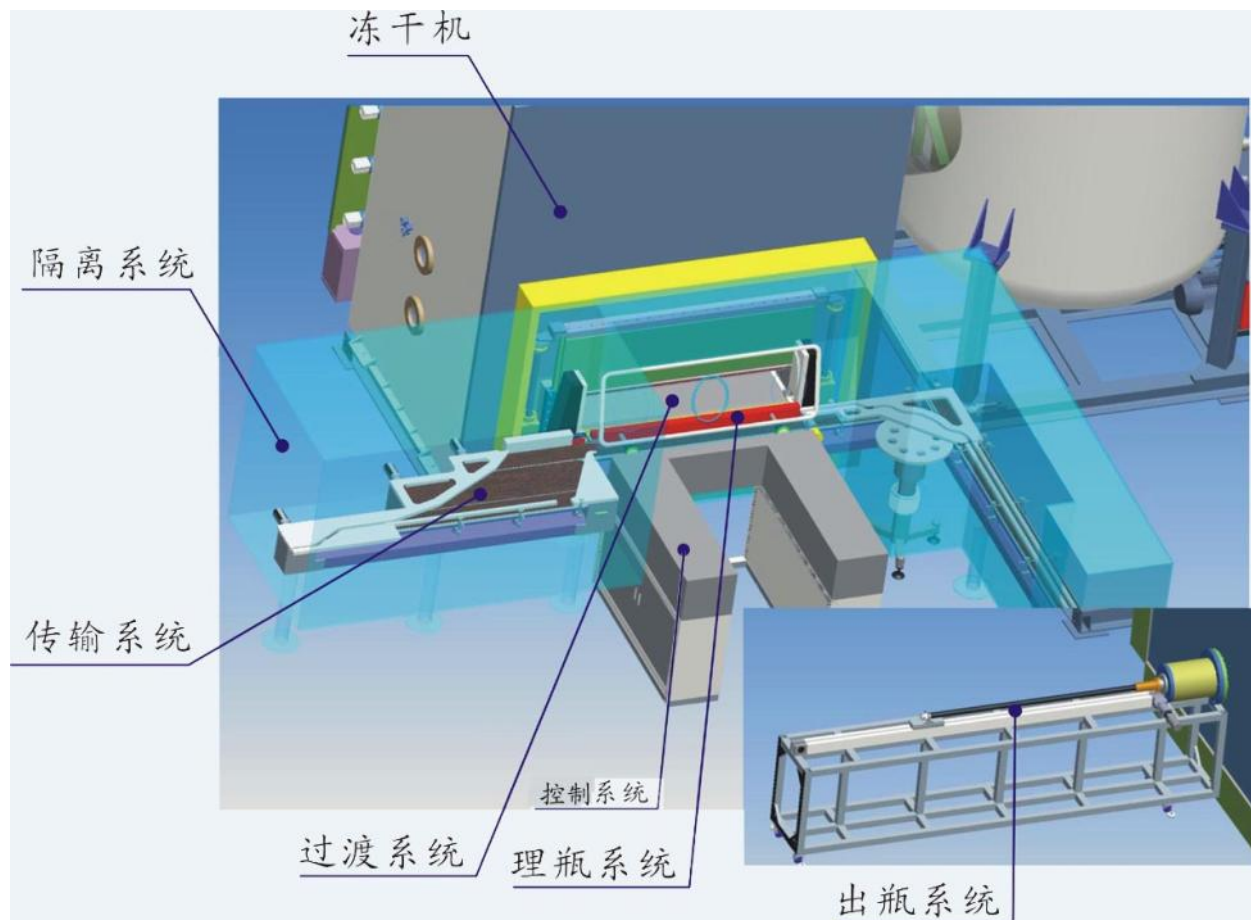
冻干车间平面布置图

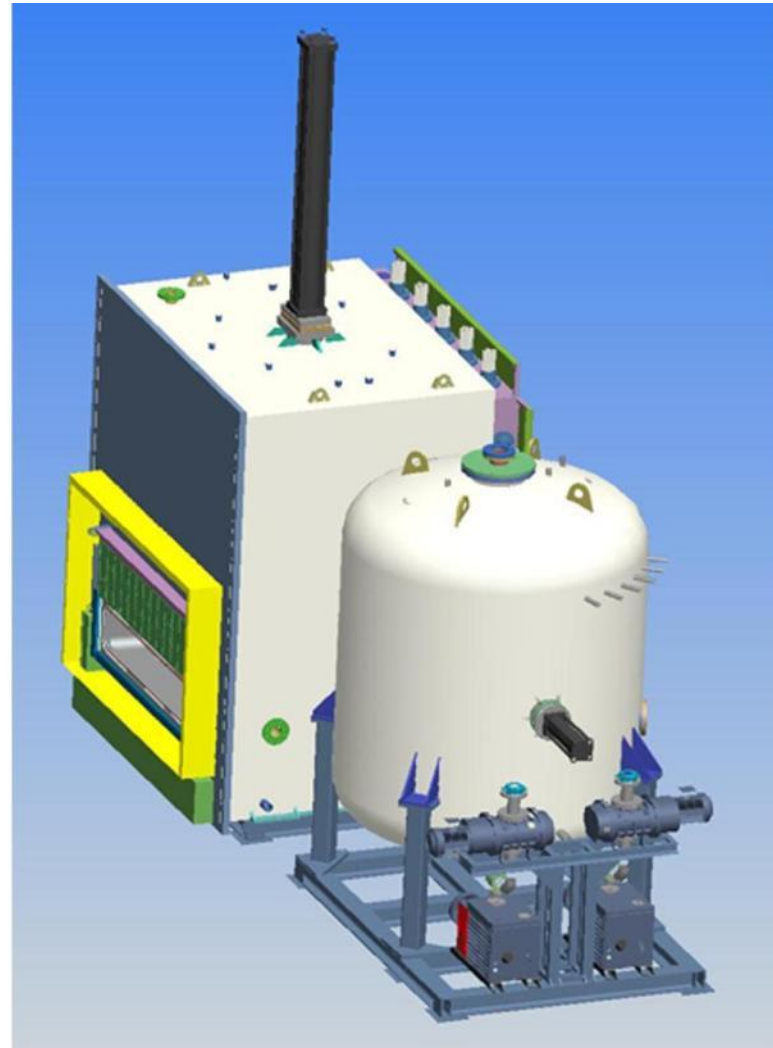
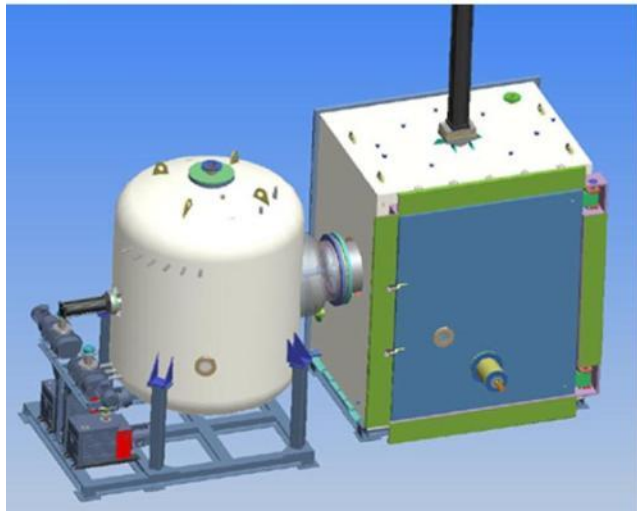
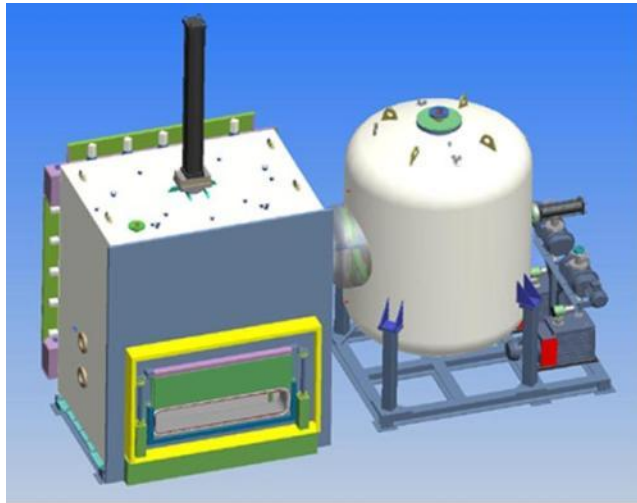
GFO-65

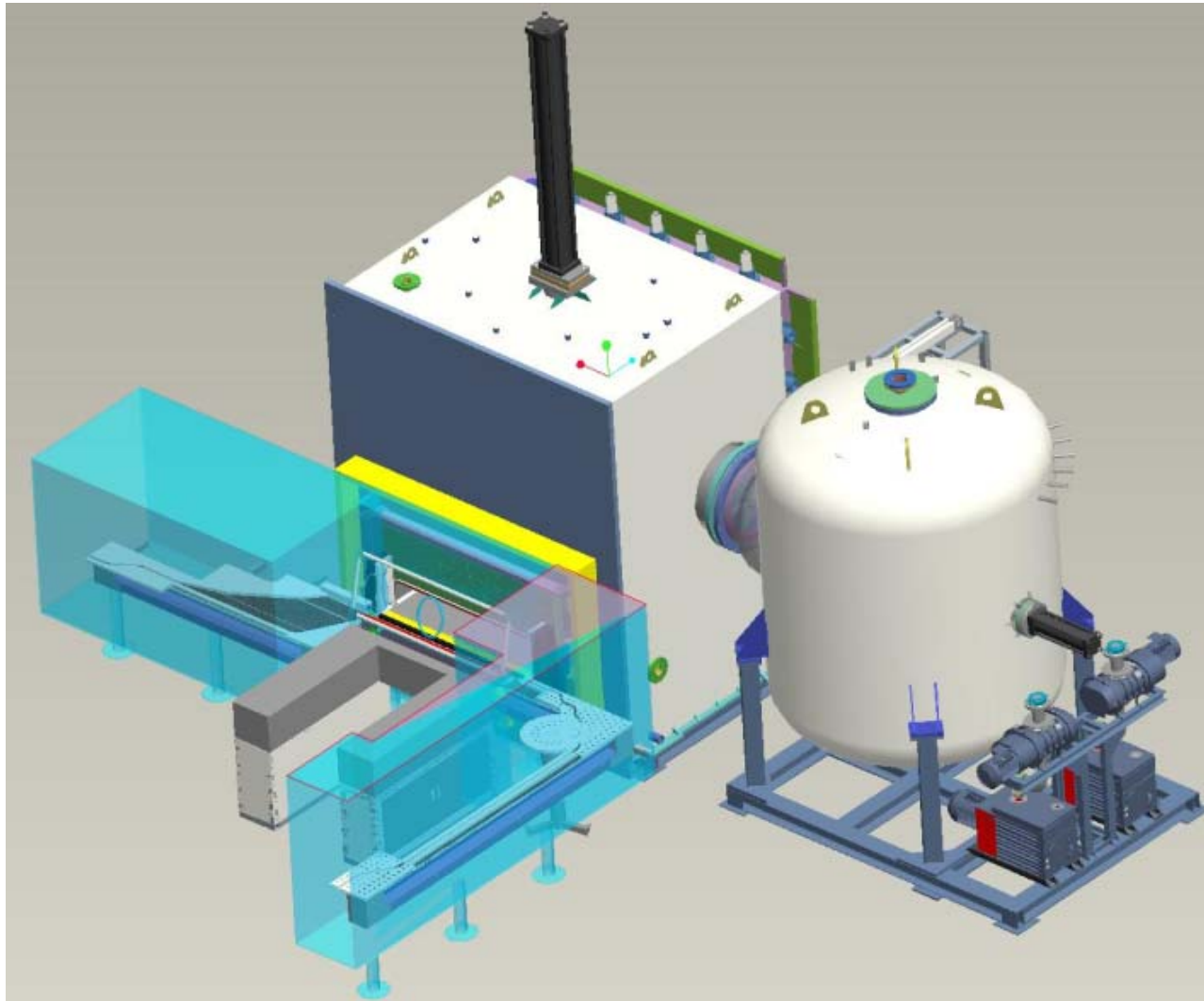


2.固定式自动进出料系统组成及描述

2.1固定式自动进出料系统整体结构









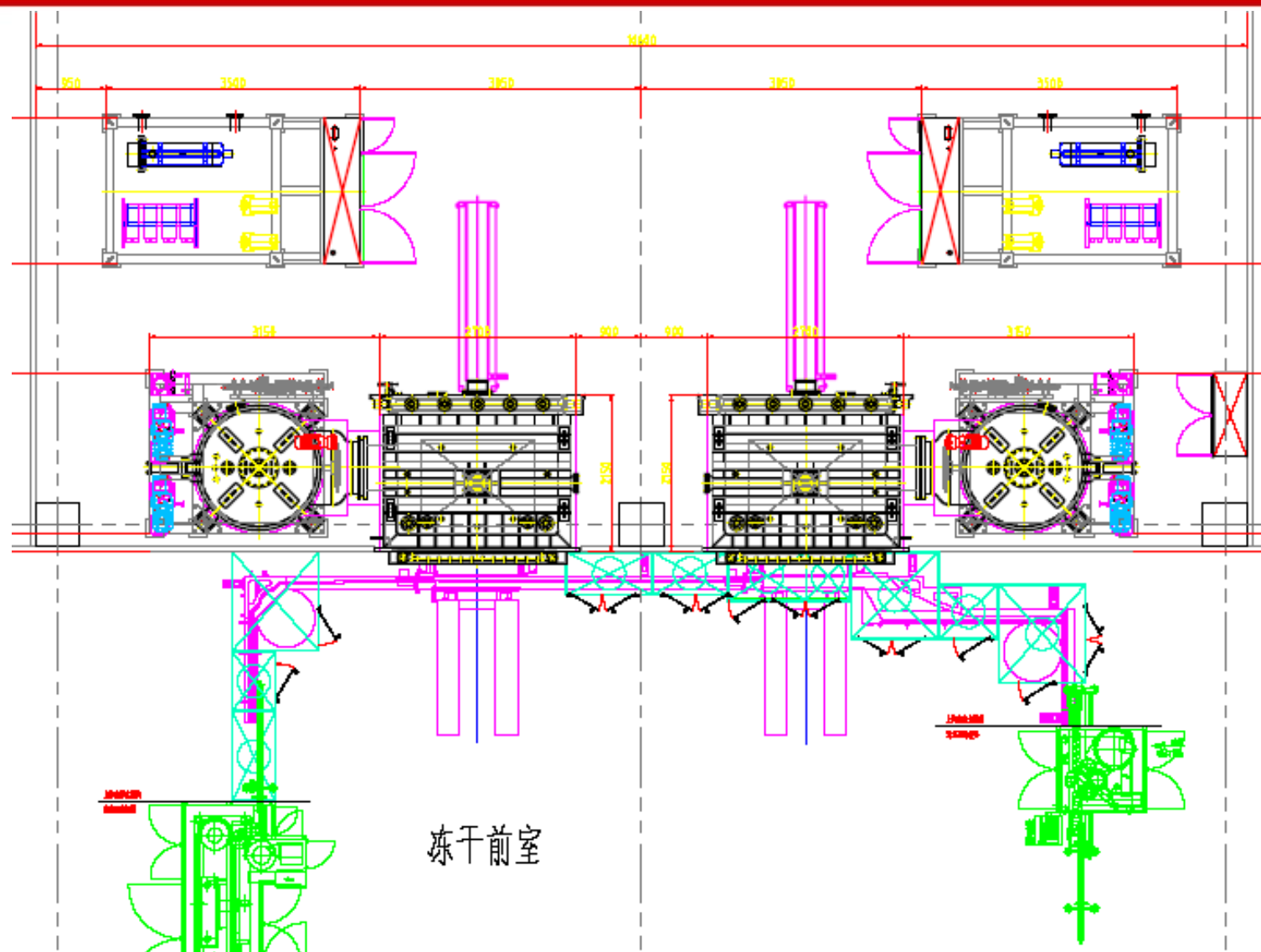
无菌室设计的小门机构





固定式自动进出料系统实景照片

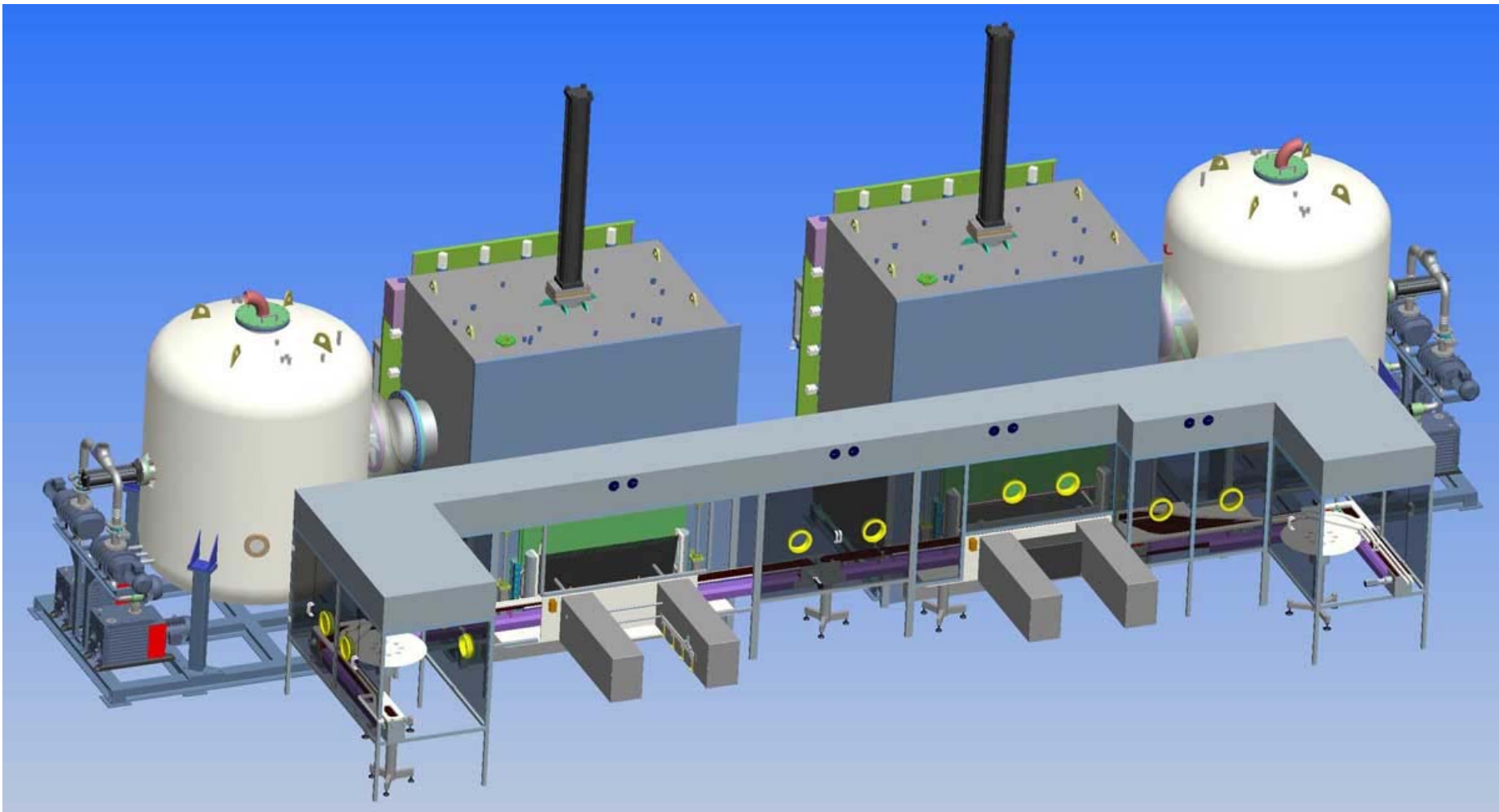




冻干前室

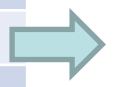


方案三维效果图

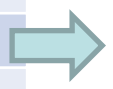


Description	Flexible Loading	Fixed Loading
Product Environment Protection		
Traditional Class A Aseptic Area 传统A级无菌室	+++	+++
Open RABS 开式RABS	+++	+++
Closed RABS 闭式RABS	-	+++
Isolators 隔离器	-	+++
Product Requirements		
Cold Shelf Loading 板层预冻进料	+++	++
Fast Product Freezing after Filling 灌装后快速冷冻	+	+++
Multi-product facility 多种产品	+++	++
Potent Compounds 药性强烈的制剂	-	+++
Production requirements		
High speed filling equipments over 300/min高速线	+++	++
Future production expansion 未来生产扩大	+++	+
Change Over between products 不同产品之间更换	+++	++
Freeze Dryer time utilization 冻干机时间利用	+++	-
Equipment Layout		
Layout flexibility 柔性布局	+++	+
Sterile area space requirement 无菌区域要求	++	+++
Interface with other equipments 与其它设备的连接	++	+++
Cleaning and Sanitization		
Cleaning in place 在位清洗	-	++
VHP Sterilization 过氧化氢蒸汽灭菌	-	-

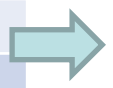
- 不推荐
- + 合适
- ++ 好
- +++ 很好



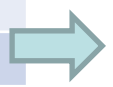
生产环境条件



产品条件



生产条件



设备条件



清洗灭菌条件





从客户的角度来选择使用Fixed还是Flexible主要取决于下列因素：

1. 冻干机的台数
2. 生产线（灌装、轧盖）的速度需求
3. 小瓶的规格范围
4. 洁净室的空间大小
5. 对药物的稳定性影响
6. 洁净室等级
7. 冻干循环周期的长度
8. 灌装机和轧盖机离冻干机的距离
9. 从一边还是直通配置的进料/出料



药用冻干机隔离装置



2008年ISOLATOR统计数据

Filling Barrier Isolators World-Wide

1998	2000	2002	2004	2006	2008
84	172	199	256	304	391





2008年ISOLATOR统计数据

Filling Barrier Isolators Asia Only

1998	2000	2002	2004	2006	2008
11	19	30	42	50	59

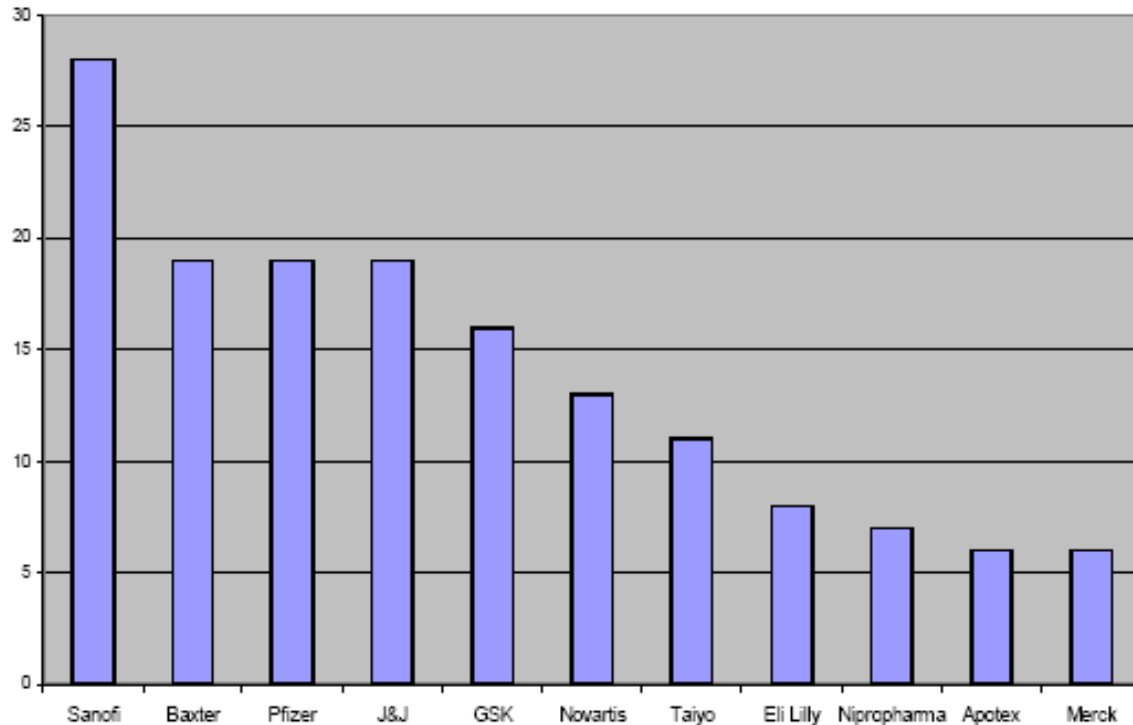




2008年ISOLATOR统计数据

Barrier Isolator Filling Lines Companies with Highest Usage

Companies with more than 5





2009年RABS统计数据

Global Number of RABS Lines

Year	Asia	Europe	N. America	Total
2005	12	37	20	69
2007	23	56	33	112
2009	37	112	52	201





为什么要用隔离技术

1. 相对于最终灭菌的产品而言，非最终灭菌产品的无菌操作工艺存在更大的变数。
2. 每一个操作过程中产生的错误都有可能導致产品的污染。
3. 一些手动或机械的操作在无菌操作过程中存在很大的污染风险。
4. 保护产品和保护操作人员的需要。
5. 法律法规的要求



国际上关于隔离技术的相关法律法规

1. FDA 2004 -Sterile Drug Products Produced by Aseptic Processing (无菌药品生产工艺指南) - cGMP
2. EU GMP 2008 Guideline for Medicinal Products, Annex 1 (欧盟医药产品指南, 附录1)
3. ISO 14644-7: Cleanrooms and Associated Controlled Environments - Separative Devices (洁净室和相关受控环境—隔离装置)
4. ISO13408-6 Aseptic Processing of Health Care Product-Part6:Isolator systems (健康产品无菌工艺-隔离系统)
5. American Glovebox society guideline AGS-G001-2007
6. 各国GMP的相关规定



新版GMP专家讨论稿（摘录）

第四章 隔离操作技术

第十四条 采用隔离操作技术能最大限度降低操作人员的影响，并大大降低无菌生产中环境对产品微生物污染的风险。高污染风险的操作宜在隔离器中完成。隔离操作器及其所处环境的设计，应能保证相应区域空气的质量达到设定标准。传输装置可设计成单门或双门、甚至可以是同灭菌设备相连的全密封系统。

物品进出隔离操作器应特别注意防止污染。

隔离操作器所处环境的级别取决于其设计及应用。无菌操作的隔离操作器所处环境的级别至少应为D级。

第十五条 隔离操作器只有经过适当的验证后方可投入使用。验证时应当考虑隔离技术的所有关键性因素，如隔离系统内部和外部所处环境的空气质量、隔离操作器的消毒、传递操作以及隔离系统的完整性。

第十六条 隔离操作器和隔离用袖管或手套系统应进行常规监测，包括经常进行必要的检漏试验。



国际上各国/组织关于无菌室级别分类比较

Particles / m ³ ≥ 0.5µm	US 209D non-metric	US 209E 1992 metric	EC cGMP Annex I	Germany VDI 2083 1990	UK BS 5295 1989	Japan JIS B 9920 1989	ISO 14644-1
1							
4				0		2	2
10		M 1					
35	1	M 1.5		1		3	3
100		M 2					
353	10	M 2.5		2		4	4
1.000		M 3					
3.530	100	M 3.5	A, B A= unidirectional B= turbulent	3	E or F	5	5
10.000		M 4					
35.300	1.000	M 4.5		4	G or H	6	6
100.000		M 5					
353.000	10.000	M 5.5	C	5	J	7	7
1.000.000		M 6					
3.530.000	100.000	M 6.5	D	6	K	8	8
10.000.000		M 7					

中国新版GMP（专家讨论稿）洁净级别划分标准等同于欧盟标准



常见的隔离系统

➤RABS: Restrictive access barrier systems, 限制通道的屏障系统。

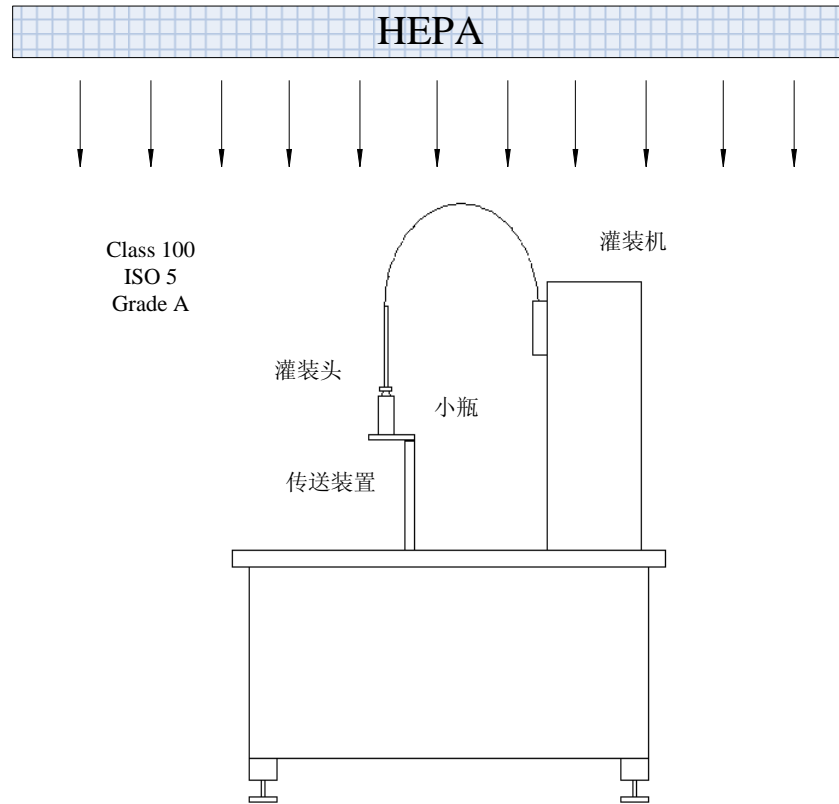
RABS可以分为主动式 (Active) 和被动式 (Passive)

➤C-RABS: Closed-restrictive access barrier systems, 密闭式限制通道的屏障系统。

➤ISOLATOR: 隔离装置

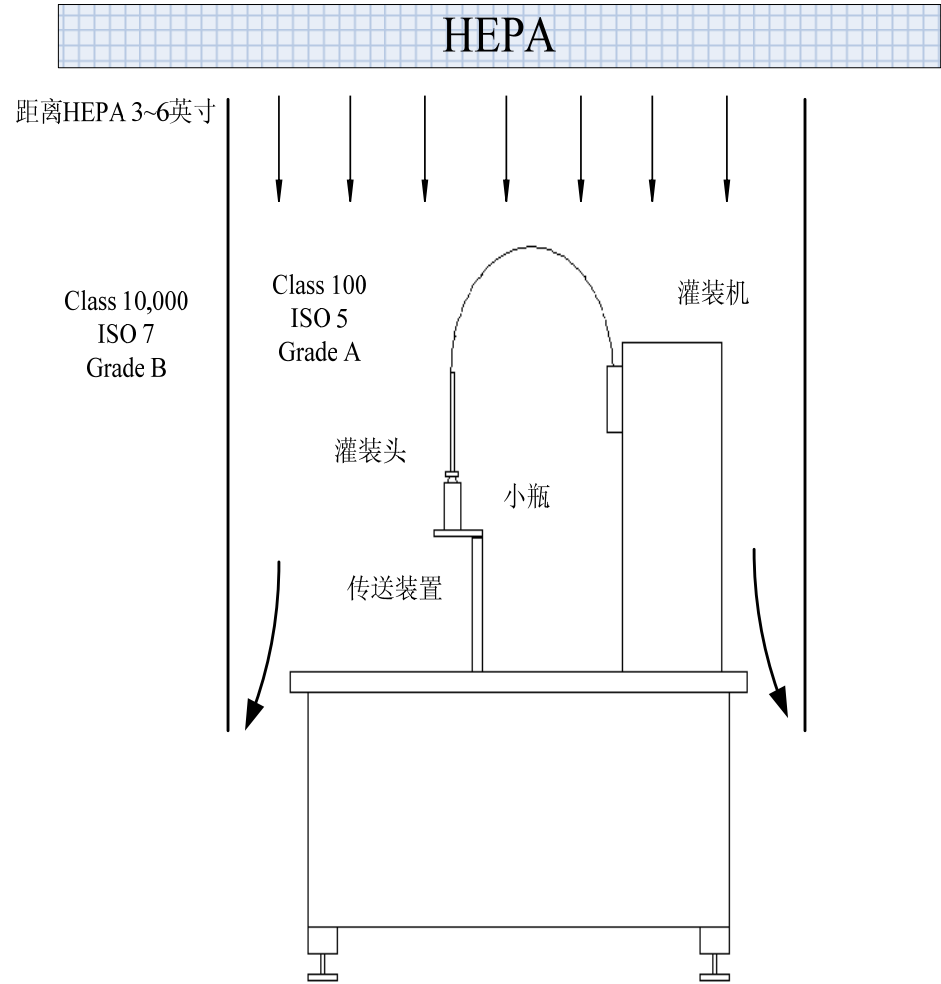


传统无菌室



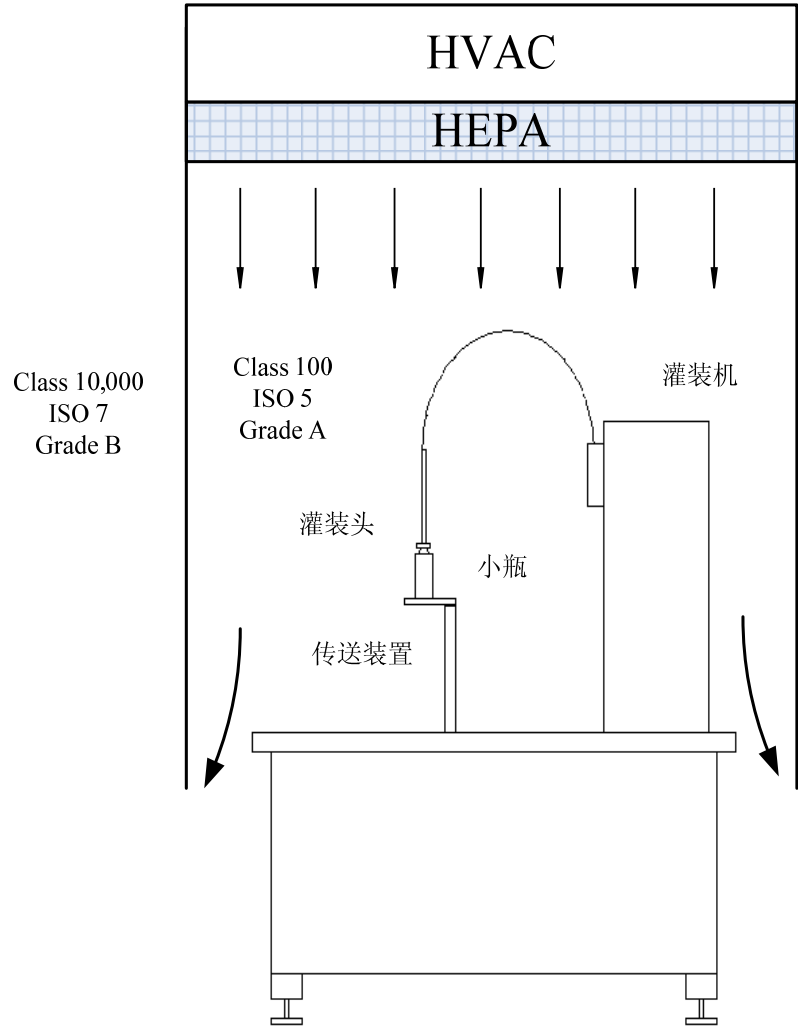


被动式RABS



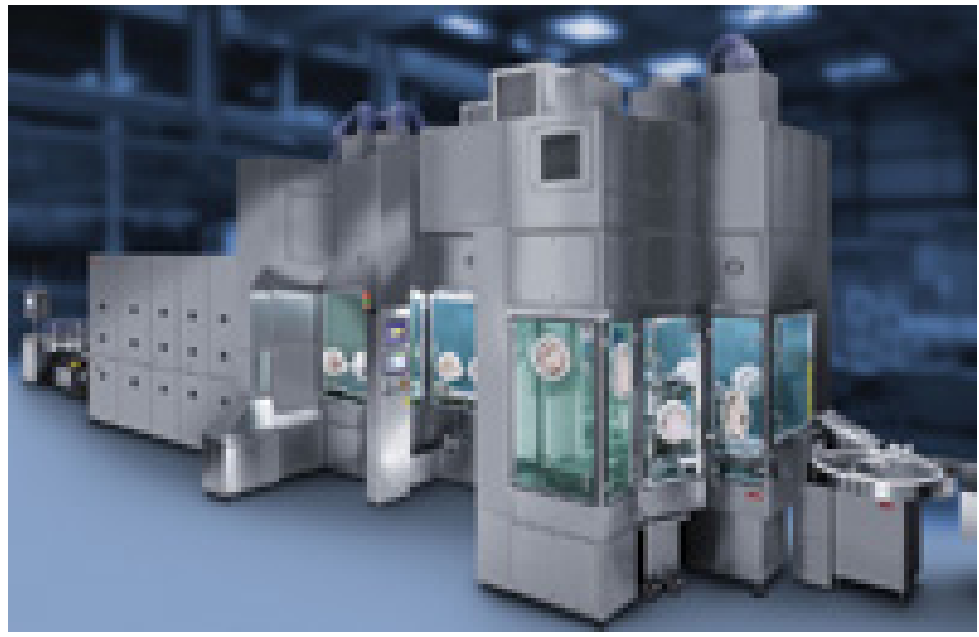
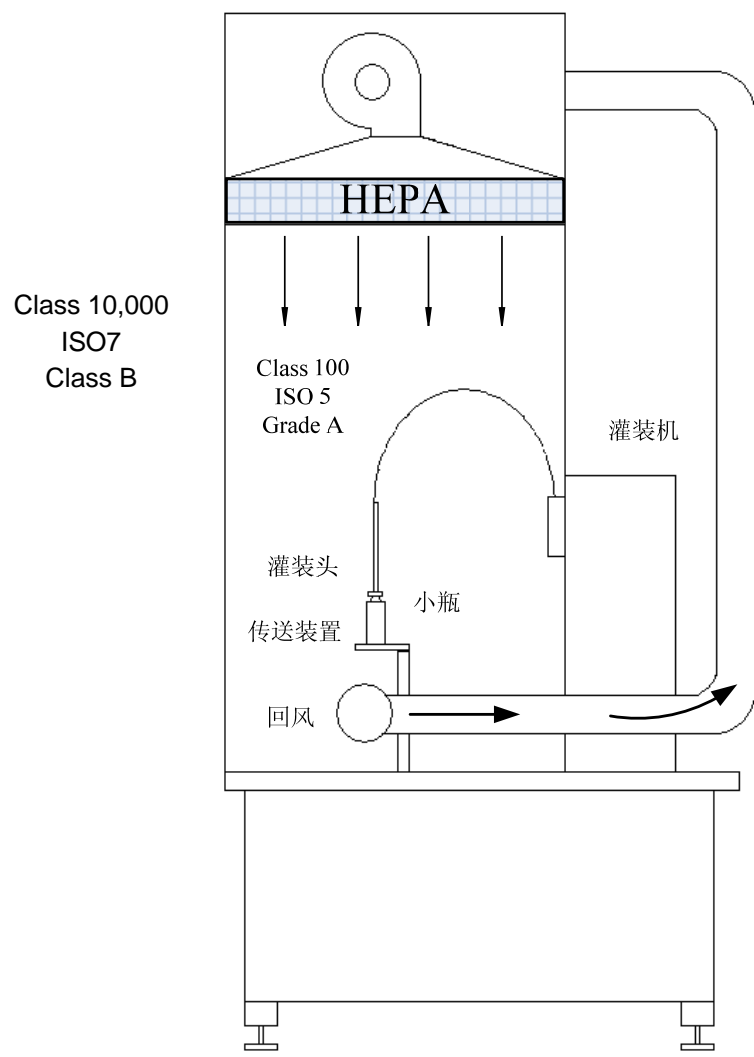


主动式RABS



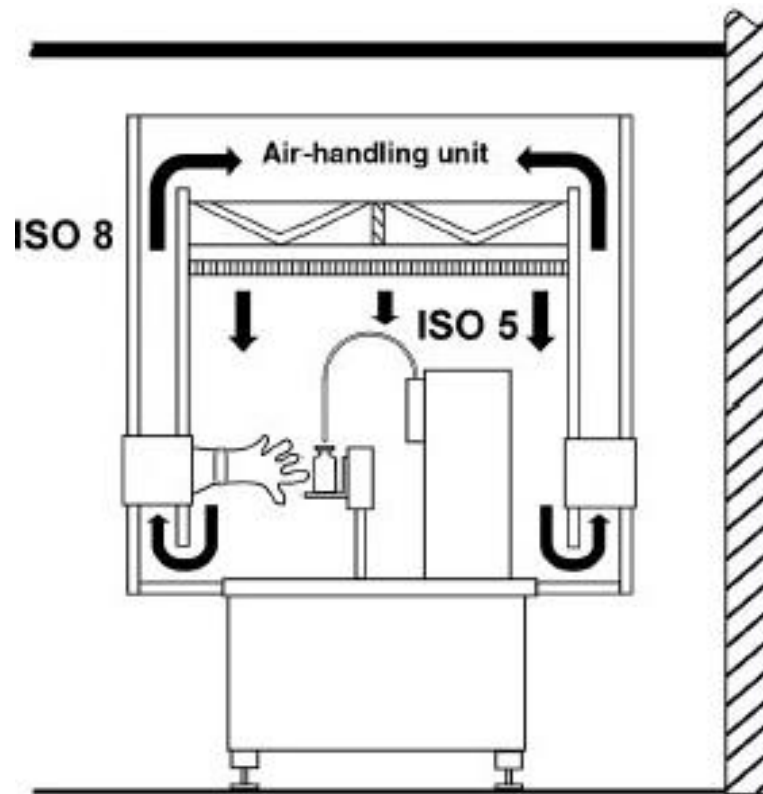


封闭式RABS





Isolator





几种隔离系统的区别

项目	O-RABS	C-RABS	ISOLATOR
与外界环境密封情况	非密闭	密闭	密闭
保护对象	产品	产品和操作者	产品和操作者
气流方向	层流	层流	层流或湍流
内部压力	正压	正压或负压	正压或负压
回风形式	直接房间取排风	自循环	自循环
压力控制	不控制	控制	严格控制
灭菌	手动灭菌	自动VHP	自动VHP
外部环境级别 (EU-GMP)	B级	B级	D级



传统无菌室与无菌隔离系统的比较

项目	传统无菌室	无菌隔离系统
对产品的防护程度	与操作人员有关	完全防护
对操作人员的防护程度	防护小	完全防护
所需能耗	大	小
物料传递	会导致无菌环境变差，与操作人员有关	可以实现在无菌条件下快速传递
工作环境的控制	难以控制	控制方便
工作服的更换	每天至少三次	简单
操作和维护成本	高	低

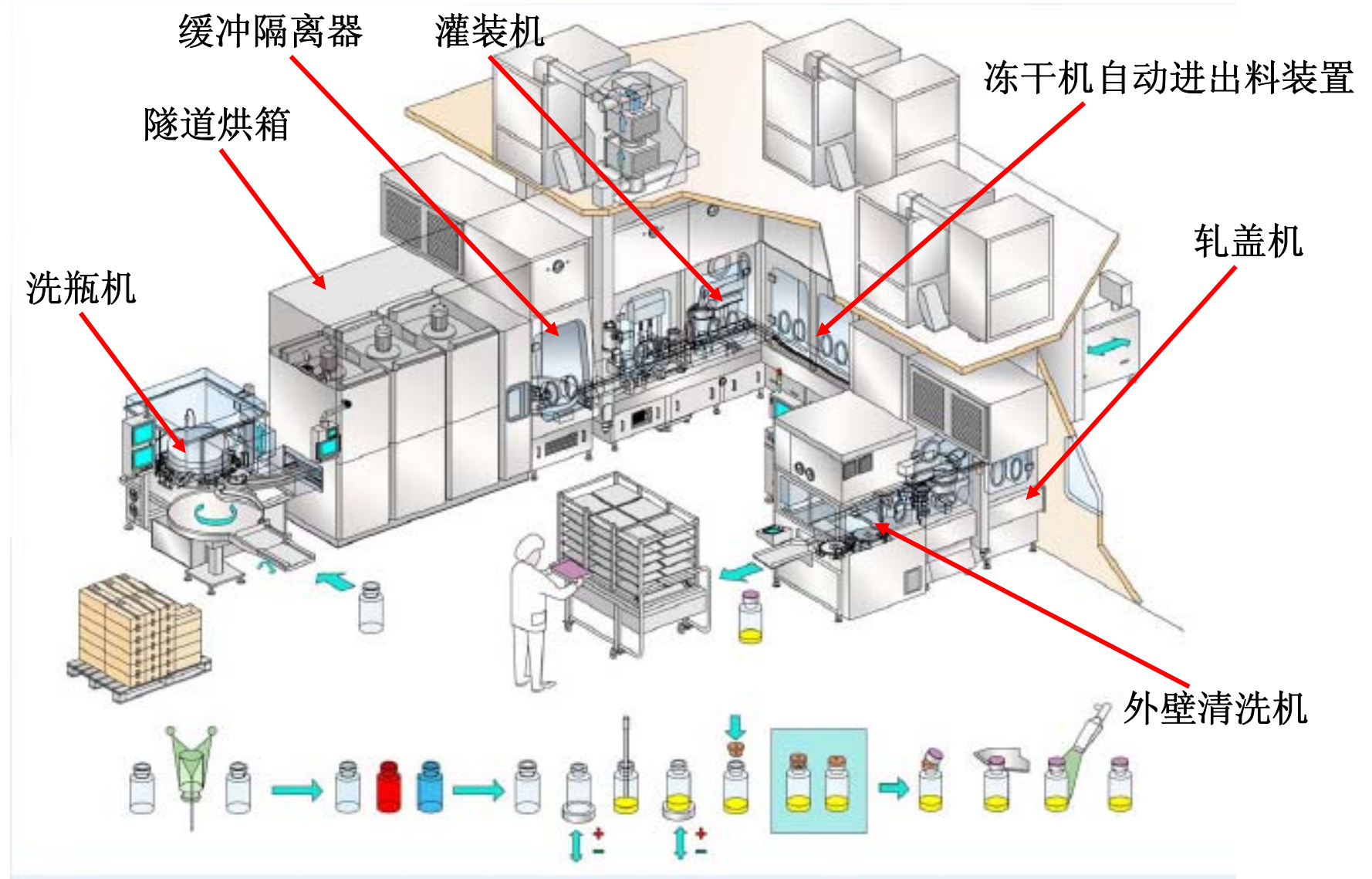


隔离系统所处外部环境最低为D级



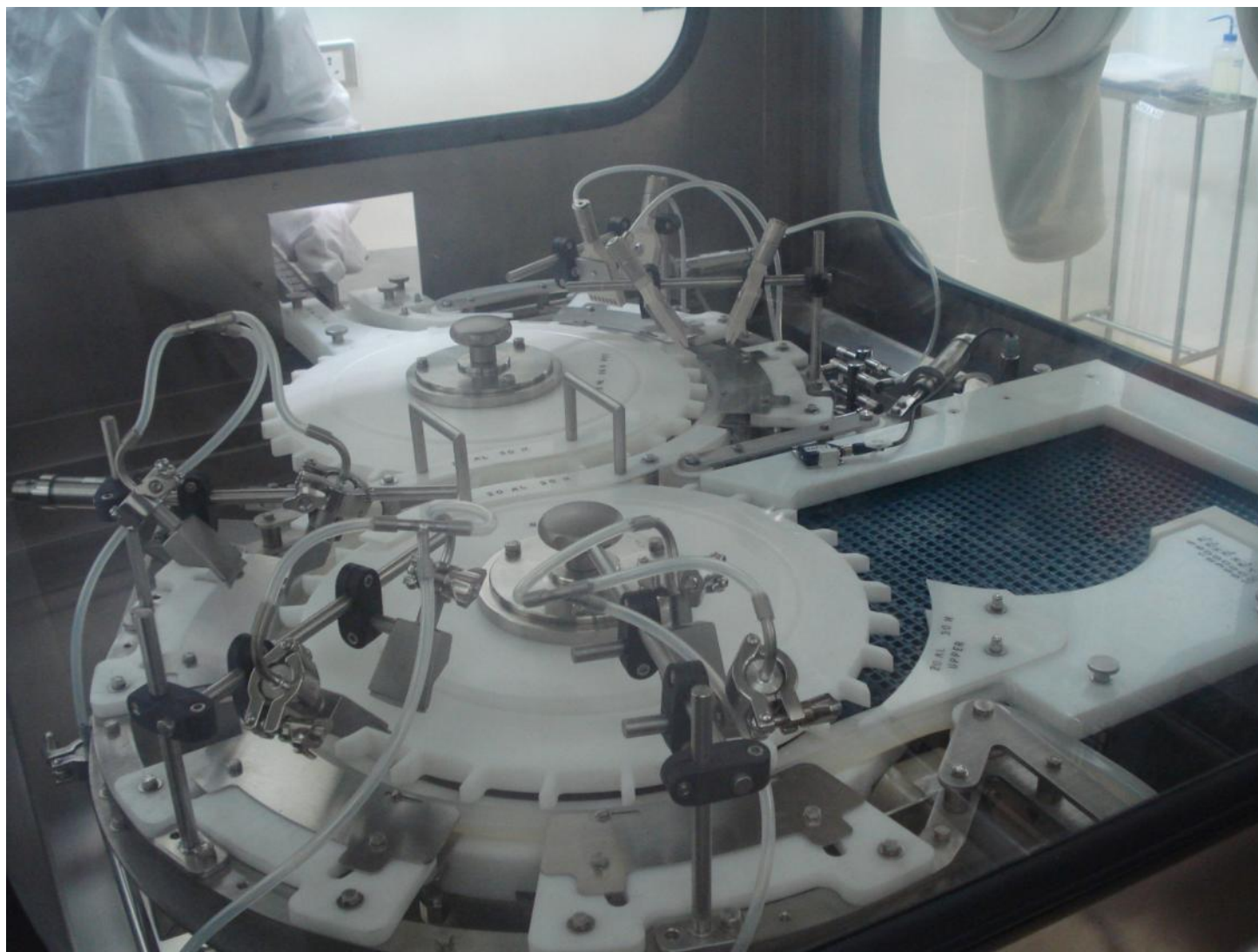


有毒产品冻干生产线隔离装置示意图



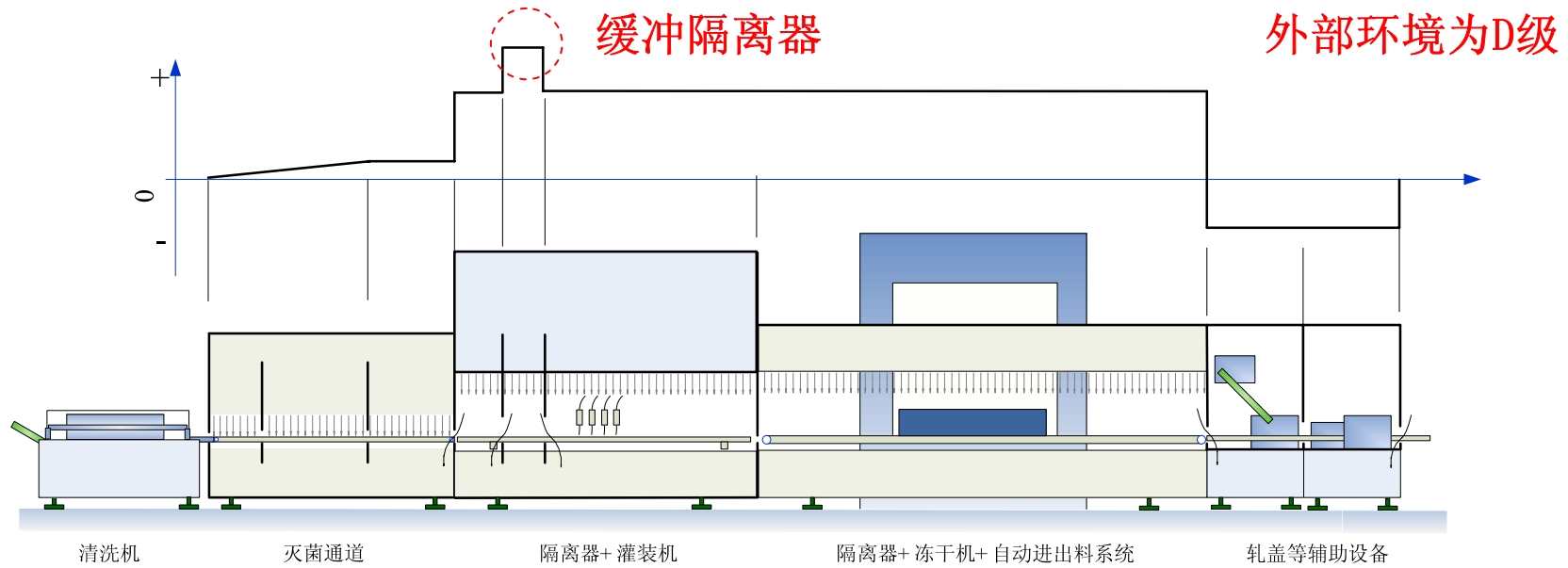


西林瓶外壁清洗机





带冻干机的灌装生产线压力设计 (保护产品同时保护人)





隔离系统在冻干机自动进出料系统上的应用



AGV隔离装置





隔离系统在冻干机自动进出料系统上的应用

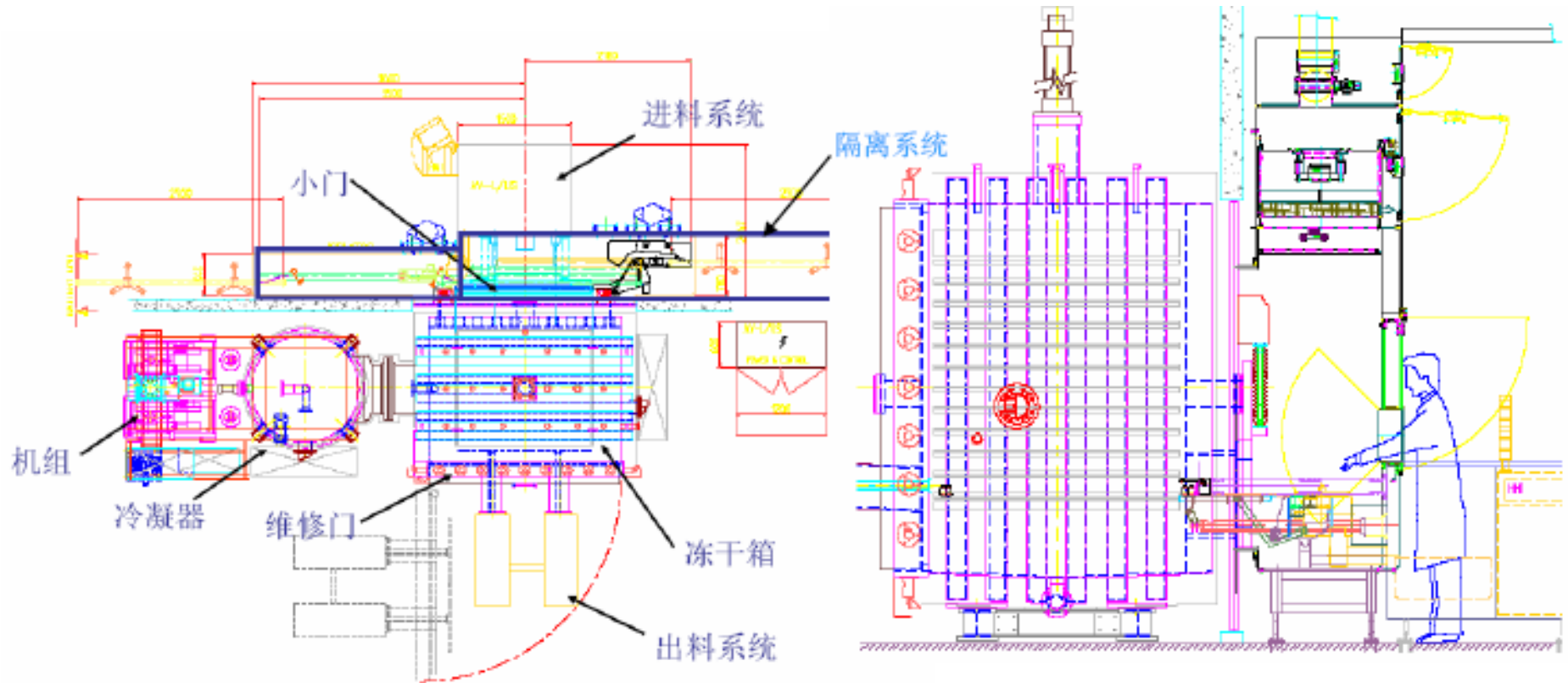


AGV 隔离装置





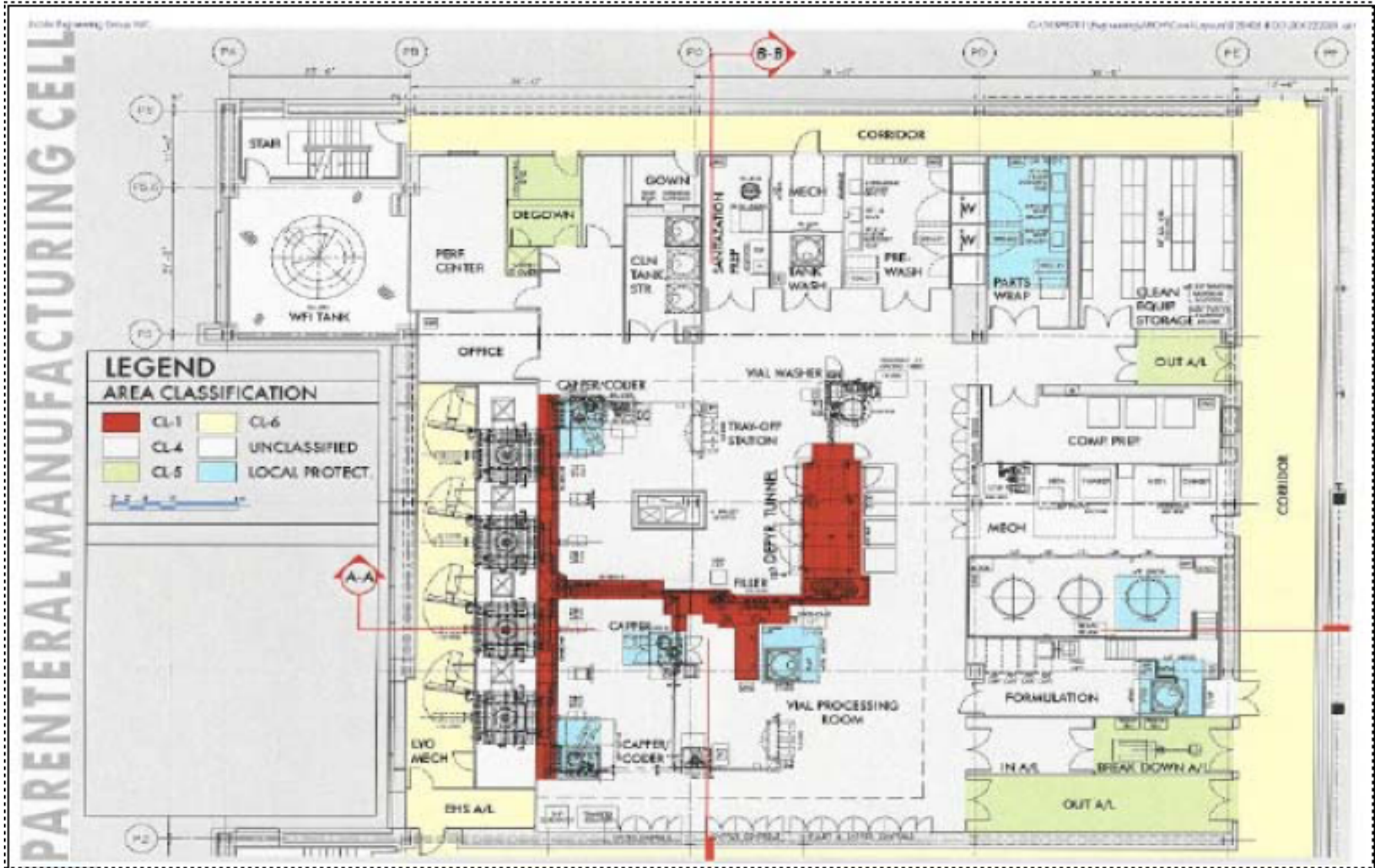
隔离系统在冻干机自动进出料系统上的应用



Row by Row 隔离装置

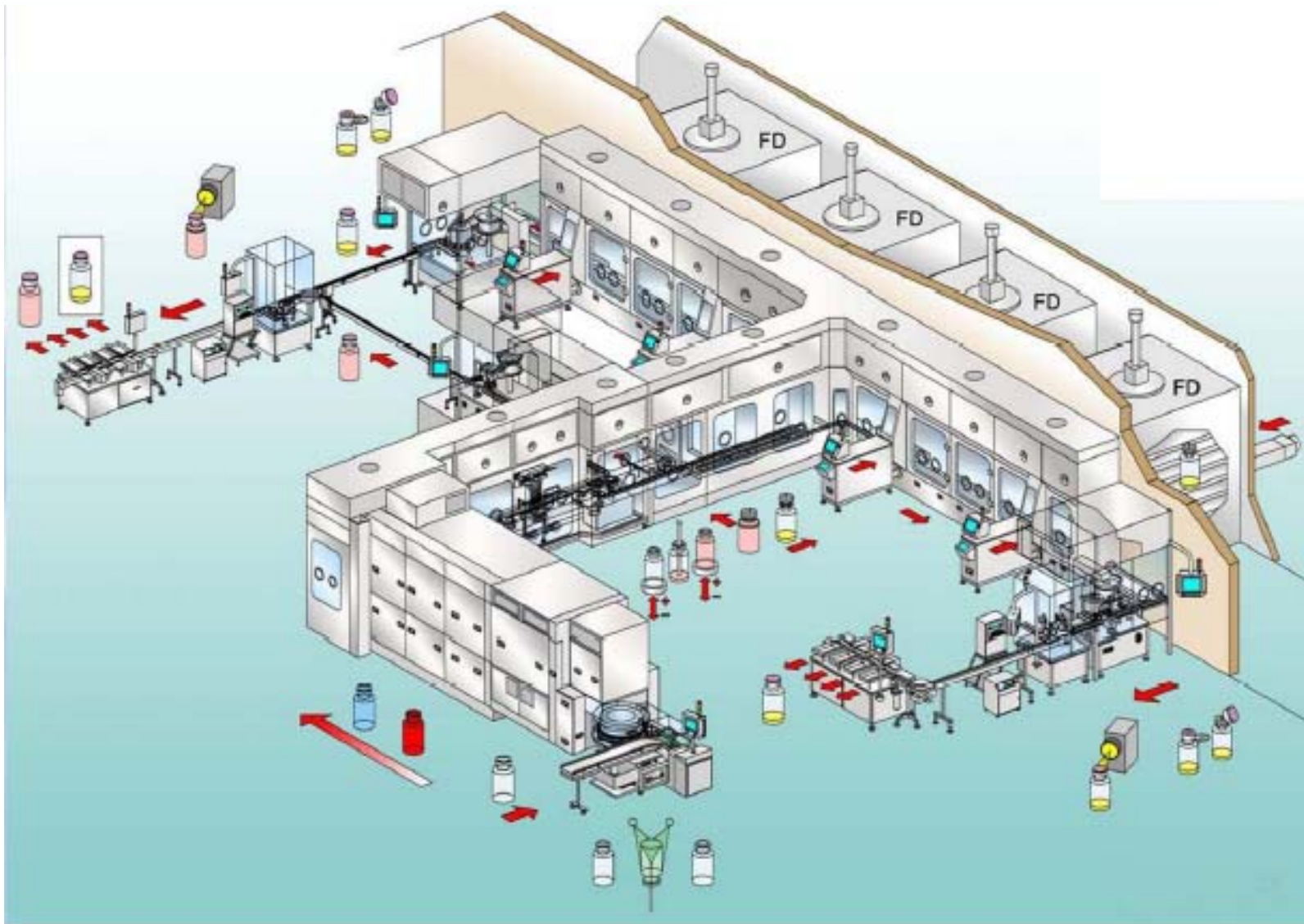


隔离系统在冻干机自动进出料系统上的应用



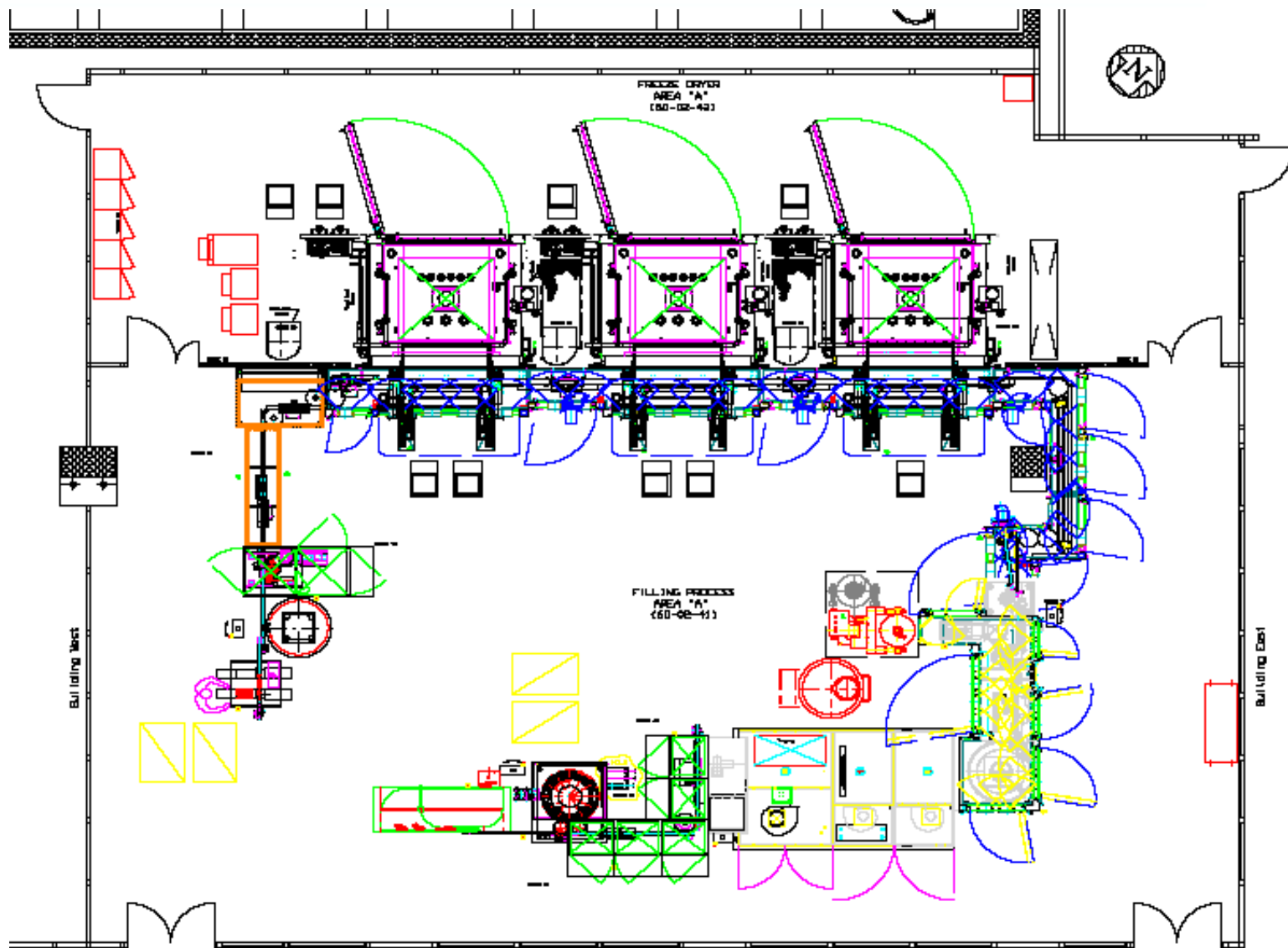


隔离系统在冻干机自动进出料系统上的应用





隔离系统在冻干机自动进出料系统上的应用



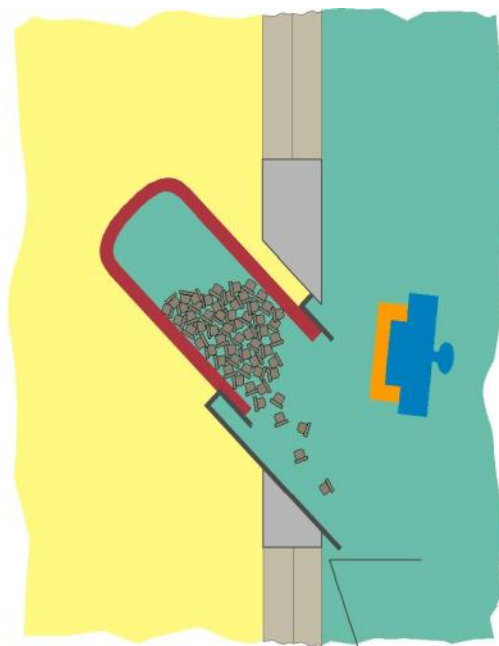
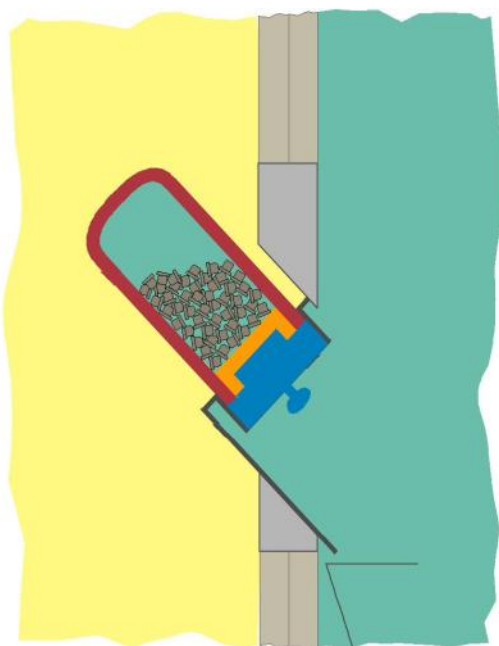
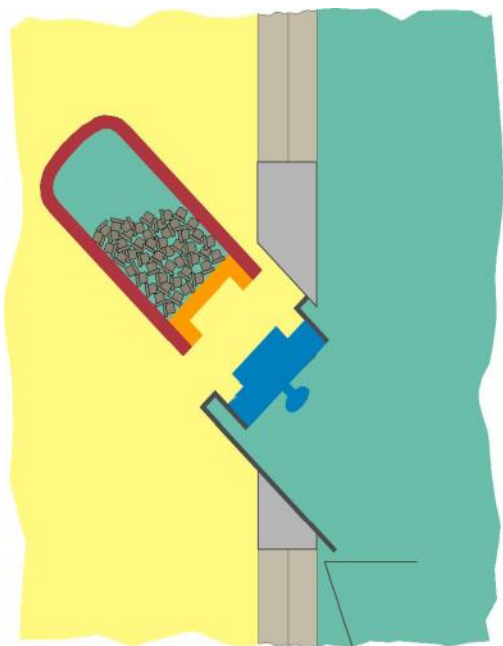


胶塞无菌隔离传输方案-1





胶塞无菌隔离传输方案-1



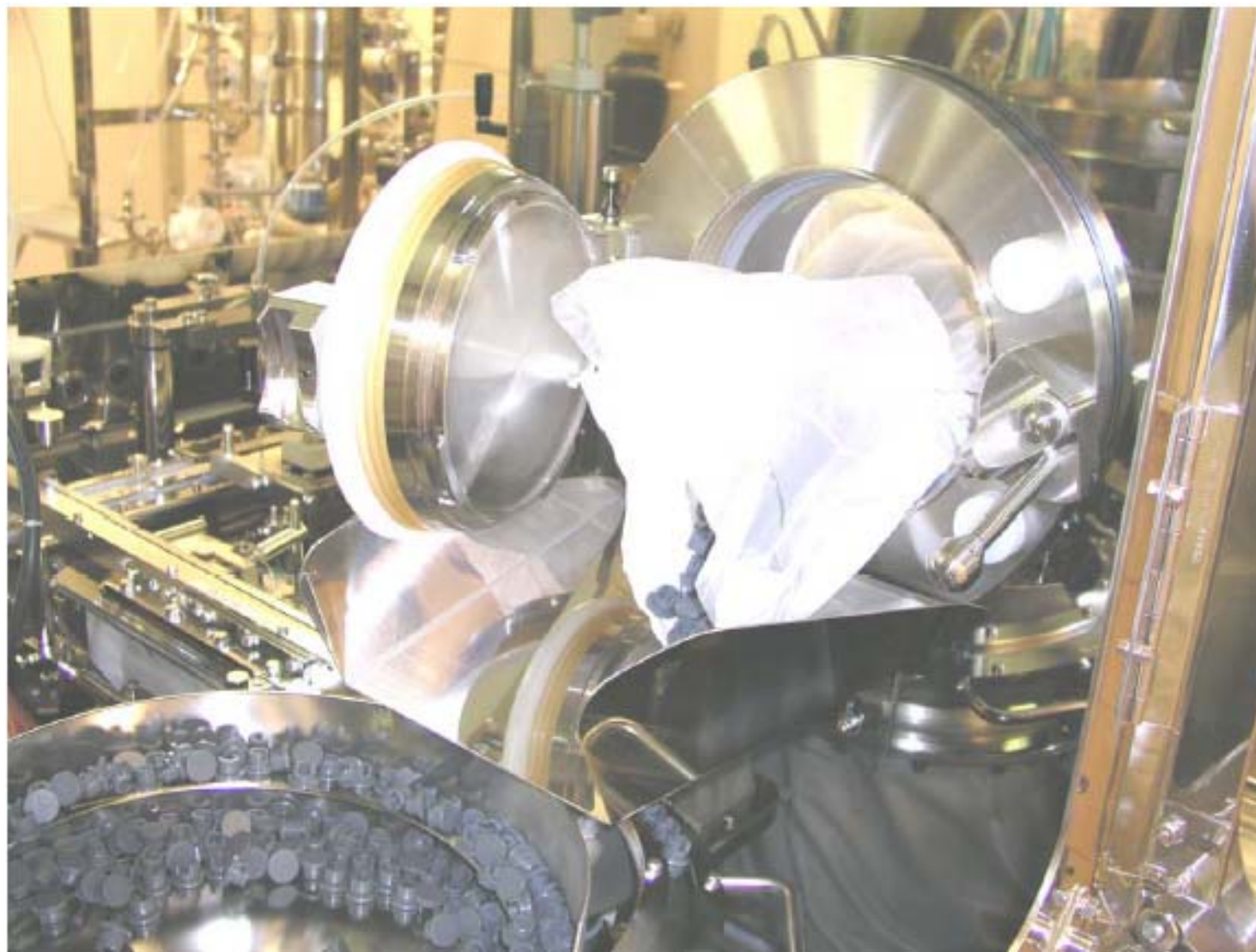


胶塞无菌隔离传输方案-1





胶塞无菌隔离传输方案-1





胶塞无菌隔离传输方案-2



1. 胶塞清洗和灭菌分离的方法，即胶塞清洗后使用蒸汽呼吸袋包装，然后在蒸汽灭菌机内灭菌。
2. 灭菌后胶塞运输至灌装机旁，在RABS胶塞缓冲区内去外包装后进入RABS。
3. 在RABS内用手套开内包装，之后加到灌装机的胶塞加料斗内。



胶塞无菌隔离传输方案-3





胶塞无菌隔离传输方案-3



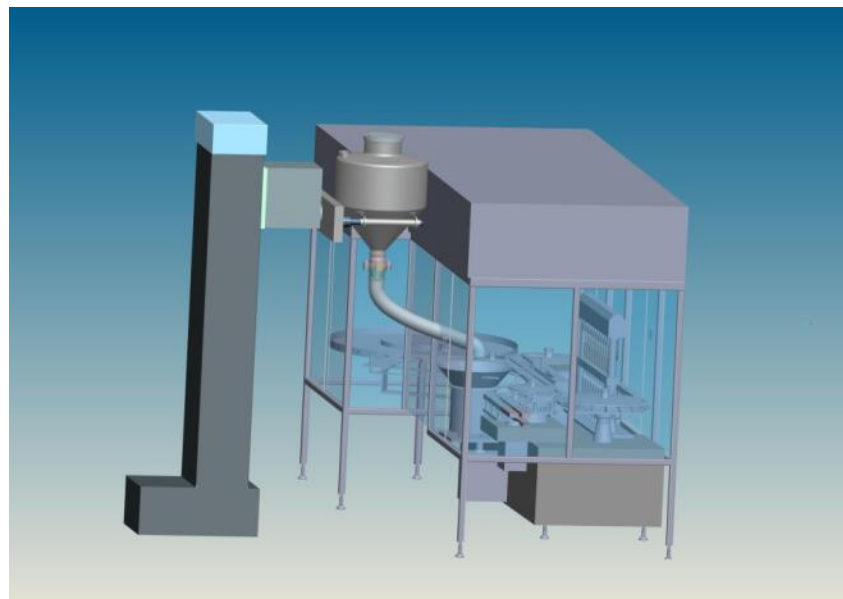
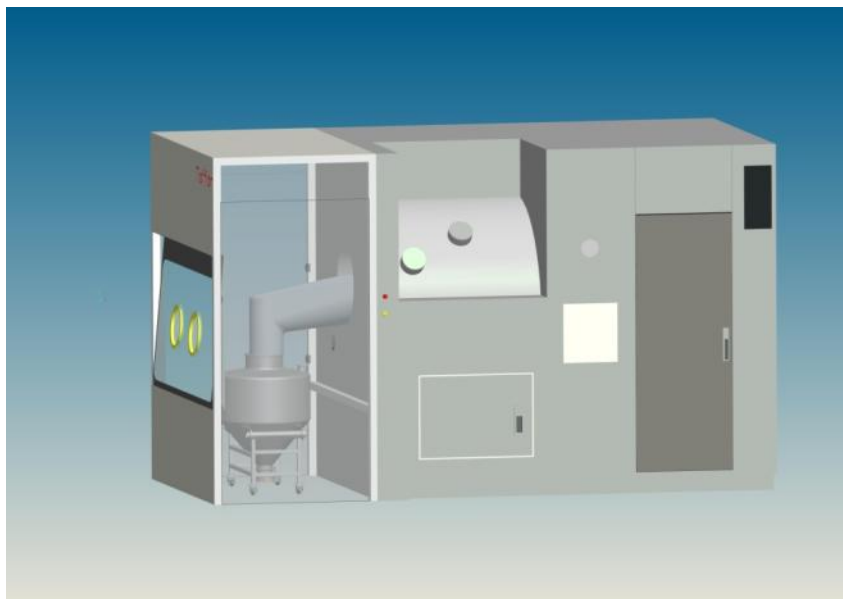


胶塞无菌隔离传输方案-3



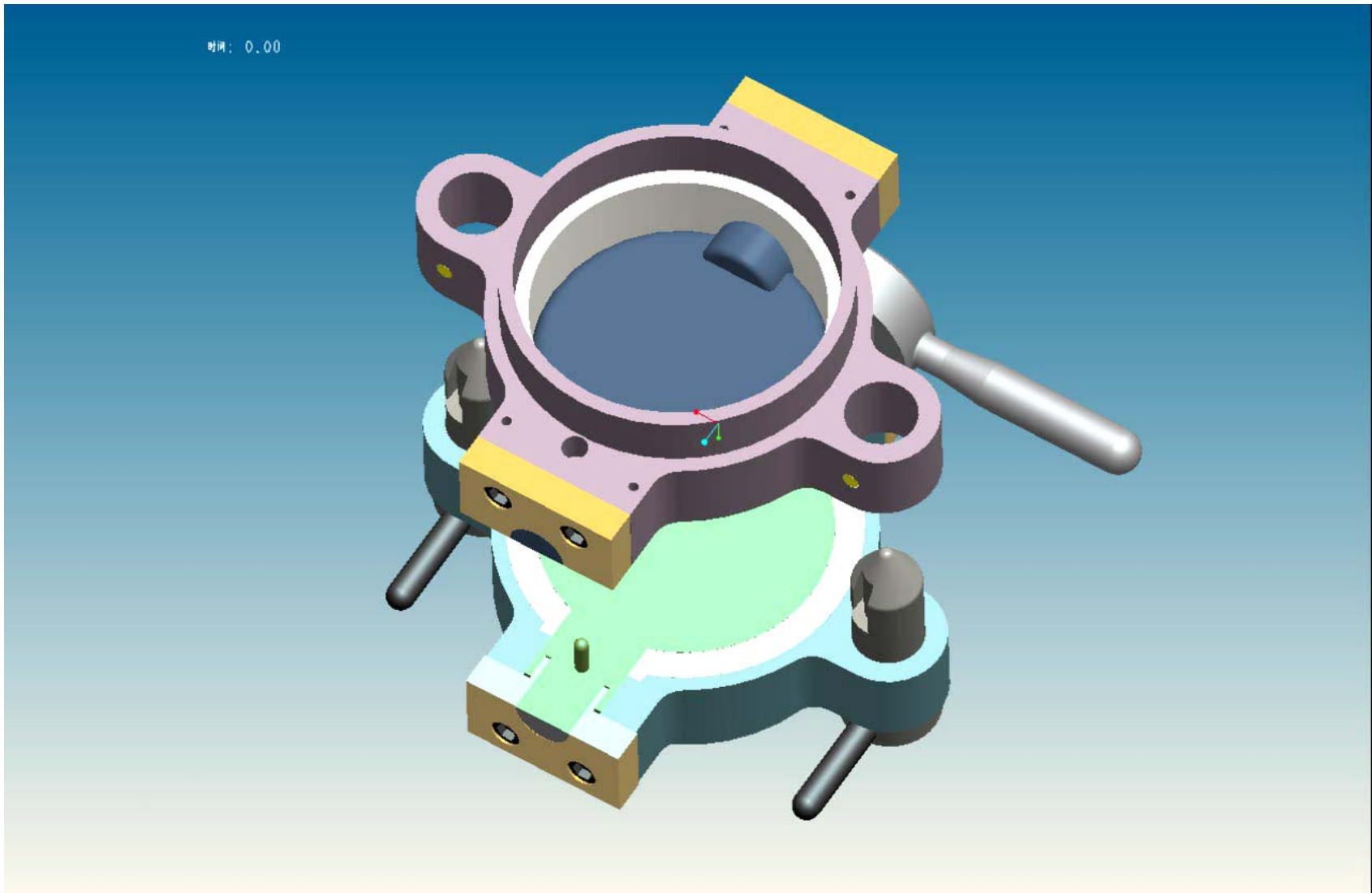


胶塞无菌隔离传输方案-4





胶塞无菌隔离传输方案-4





隔离器结论



提高无菌安全性



提高产品安全性



提高操作人员安全性



隔离器结论



减少无菌服的需求



减少无菌室的面积



减少微生物的监测



减少空调系统的投入



隔离器结论

1. 隔离技术是公认的可以更好的保护产品和保护人的技术。
2. 隔离器技术的开发成功仅**20**年左右，在医药、电子、核工业等部门得到广泛的应用。它具有安装容易、使用可靠、确保操作空间无菌的特点。
3. 成功的隔离装置不但是要有一个完整的隔离系统，而且还要有一个好的验证方案。
4. 隔离器不仅仅是一种设备，更是一种工艺过程。

