

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





隔离技术在冻干生产核心区域中的应用

上海东富龙科技股份有限公司
郑效东



主要内容

1. 无菌隔离系统在全球发展的现状和趋势
2. 隔离器在我国目前的发展状况和未来发展前景
3. 隔离器的基本概念
4. 隔离技术在无菌冻干生产核心区域中的应用
5. 传统无菌室与隔离器的对比分析



主要内容

1. 无菌隔离系统在全球发展的现状和趋势
2. 隔离器在我国目前的发展状况和未来发展前景
3. 隔离器的基本概念
4. 隔离技术在无菌冻干生产核心区域中的应用
5. 传统无菌室与隔离器的对比分析



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

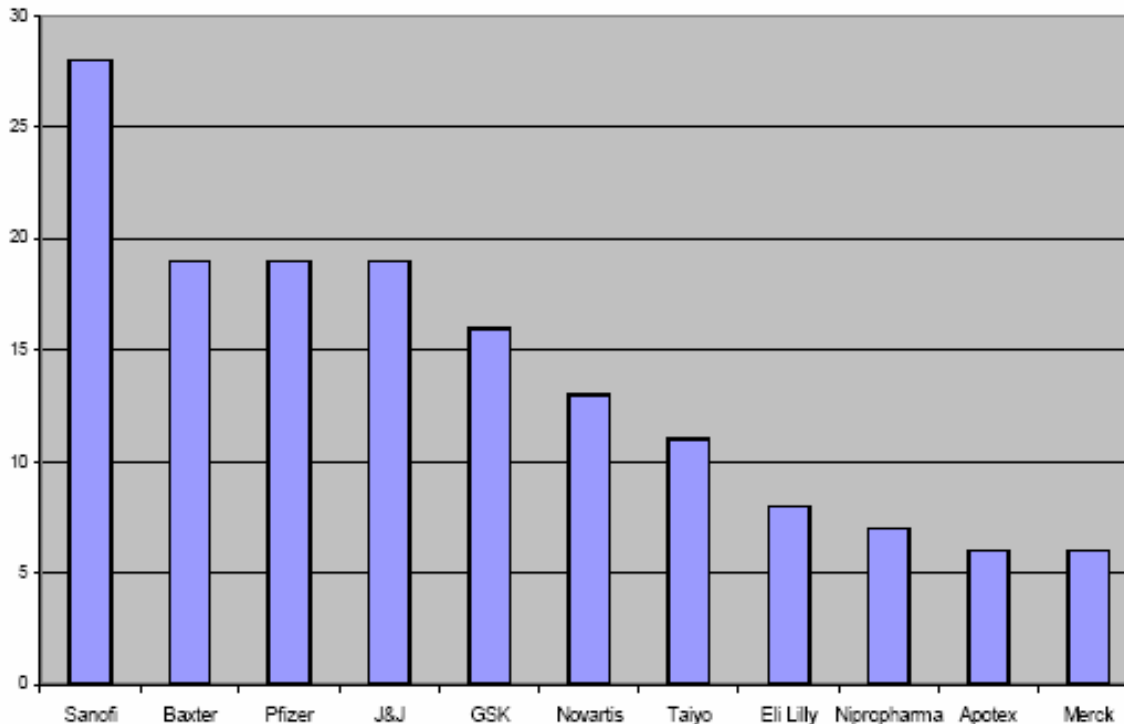




2008年ISOLATOR统计数据

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





主要内容

1. 无菌隔离系统在全球发展的现状和趋势
- 2. 隔离器在我国目前的发展状况和未来发展前景**
3. 隔离器的基本概念
4. 隔离技术在无菌冻干生产核心区域中的应用
5. 传统无菌室与隔离器的对比分析



新版GMP专家讨论稿（摘录）

附录一：无菌药品

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。



隔离器在中国的发展现状和趋势

1. 国内隔离器的发展还是处于初级阶段，有少量的制药厂进口几条隔离器生产线
2. 从世界欧美日制药强国来看，传统开放式的无菌室已经不适合要求越来越高无菌的需求
3. 中国日益提高对操作人员的保护，EHS安全管理势必会推动隔离技术的大力发展
4. 中国是世界上的原料药生产大国，越来越多的出口无菌原料药生产线中会用到隔离器
5. 新版GMP的实施加快隔离器在国内的发展
6. 自动化、隔离化是未来无菌注射剂未来发展的方向

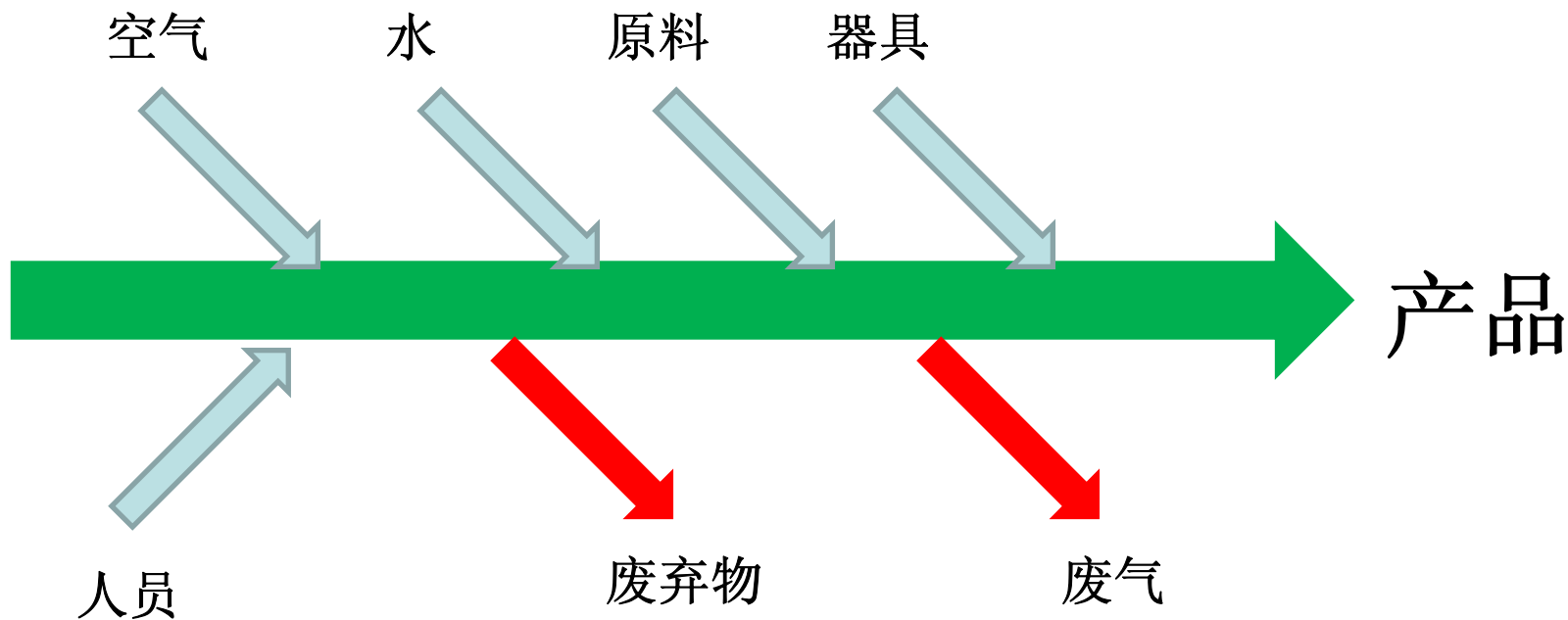


主要内容

1. 无菌隔离系统在全球发展的现状和趋势
2. 隔离器在我国目前的发展状况和未来发展前景
- 3. 隔离器的基本概念**
4. 隔离技术在无菌冻干生产核心区域中的应用
5. 传统无菌室与隔离器的对比分析



什么是GMP?



代表GMP所管辖的，被GMP控制



代表不被GMP所管辖的，被相关的环境保护法控制



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导致产品的污染。
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

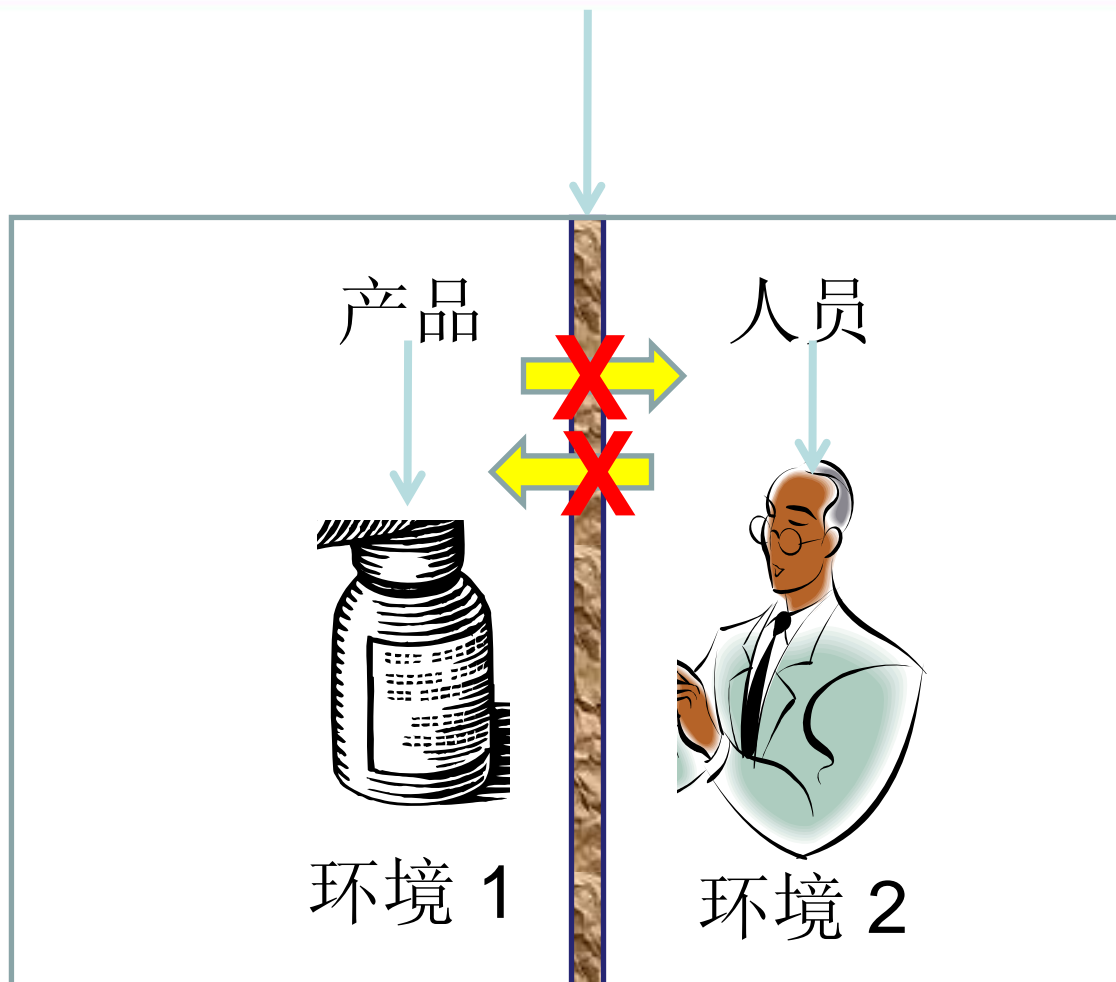


国际上关于隔离技术的相关法律法规

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. PIC/S 014-2: Isolators Used for Aseptic Processing and Sterility Testing (隔离器在无菌过程和无菌测试中的应用)
4. ISO 14644-7: Cleanrooms and Associated Controlled Environments - Separative Devices (洁净室和相关受控环境—隔离装置)
5. ISO13408-6 Aseptic Processing of Health Care Product-Part6:Isolator systems (健康产品无菌工艺-隔离系统)
6. American Glovebox society guideline AGS-G001-2007
7. 各国GMP的相关规定



屏障技术





常见的隔离系统

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

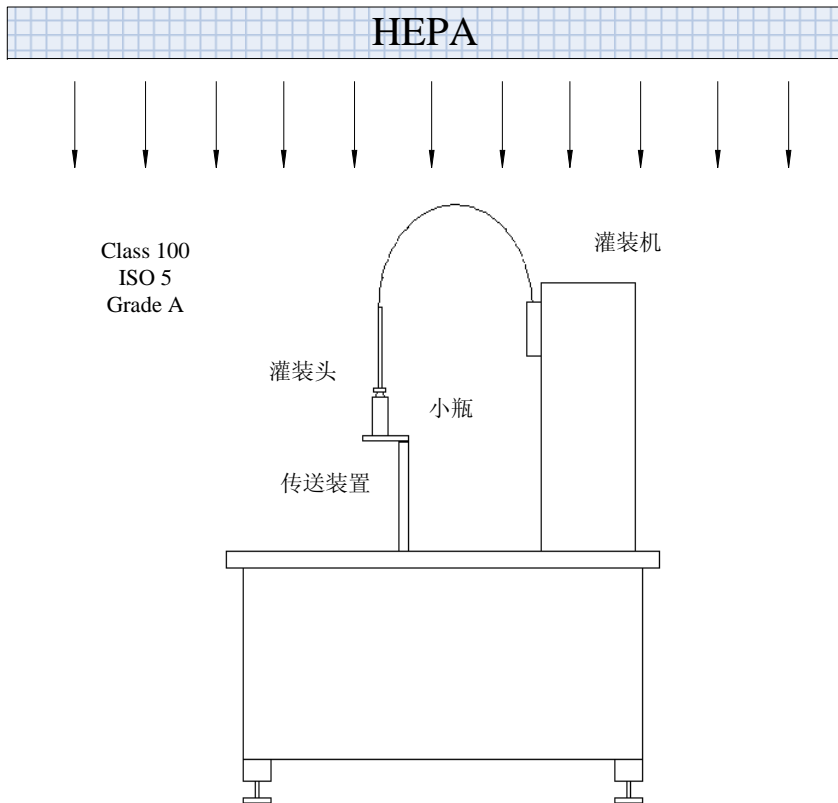
RABS可以分为主动式 (Active) 和被动式 (Passive)

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

➤ISOLATOR: 隔离装置

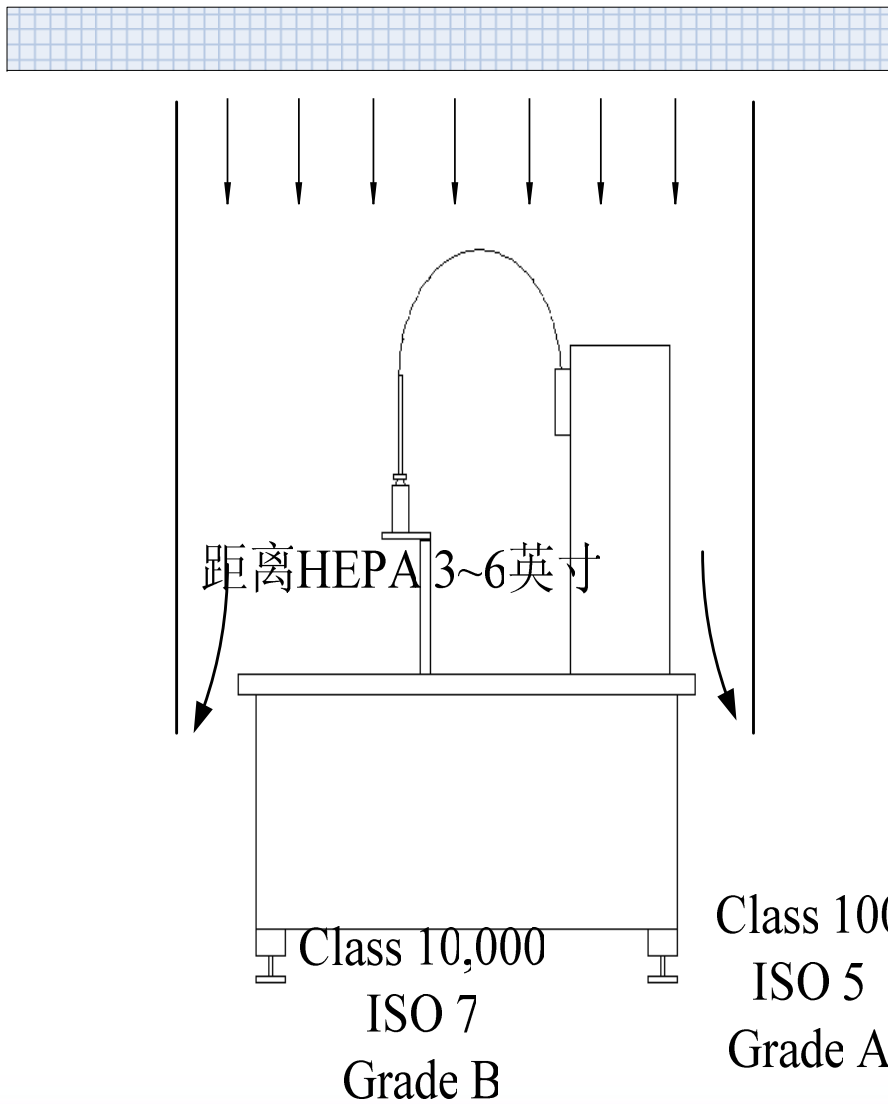


传统无菌室



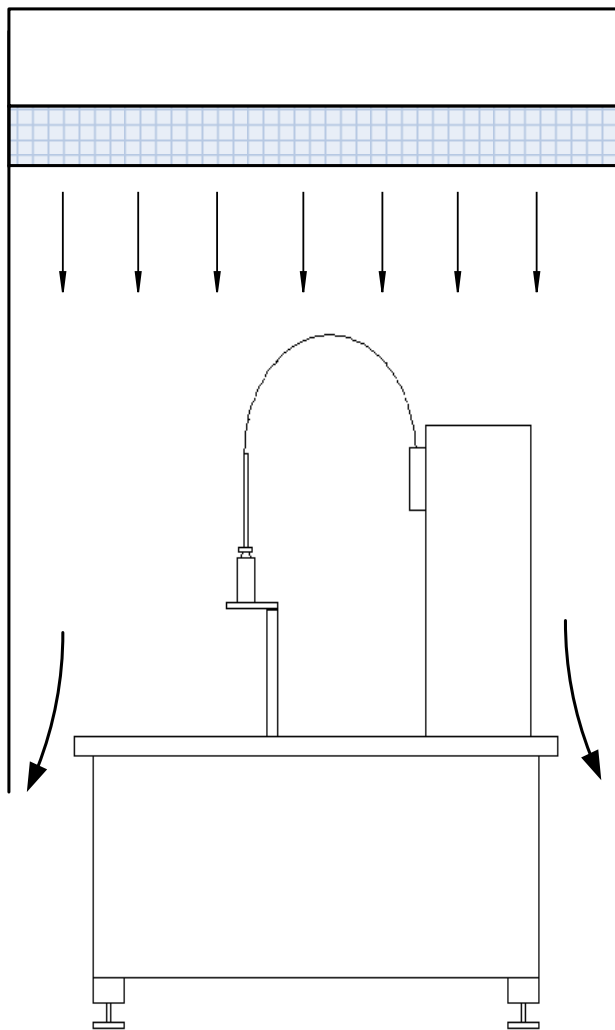


被动式RABS





主动式RABS

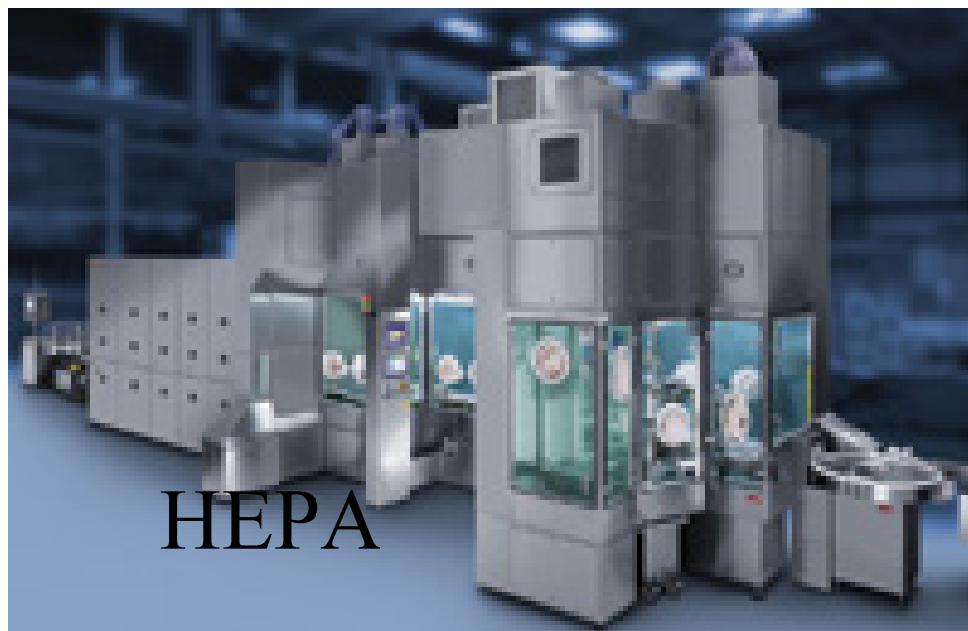
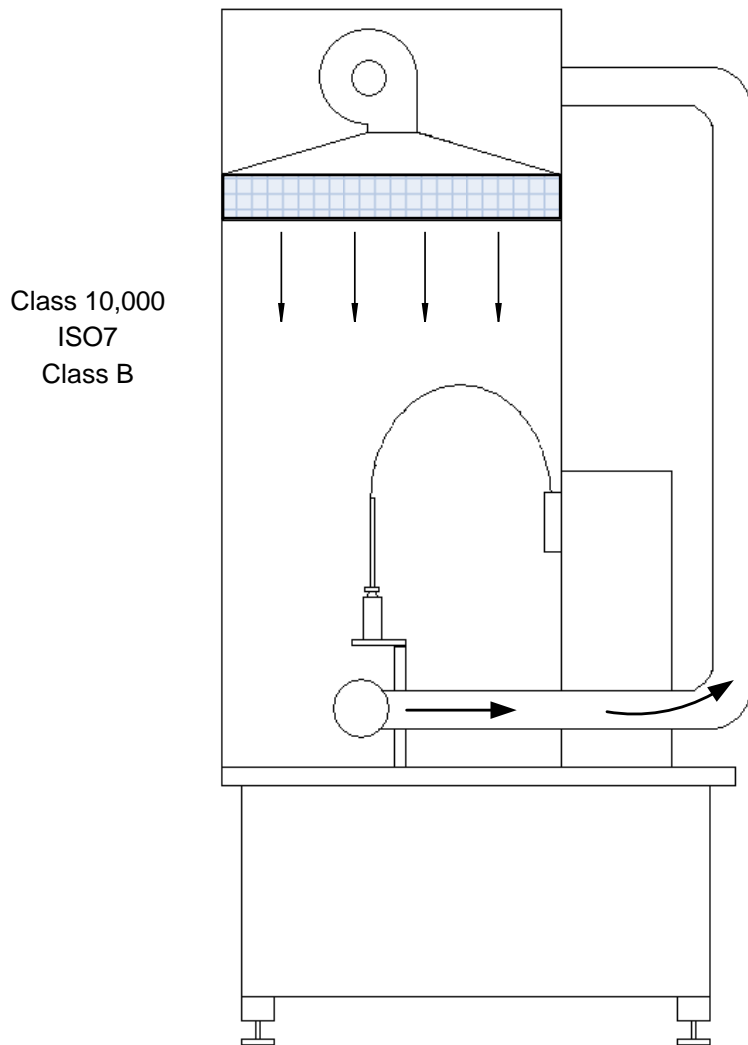


Class 10,000
ISO 7

Class 100
ISO 5



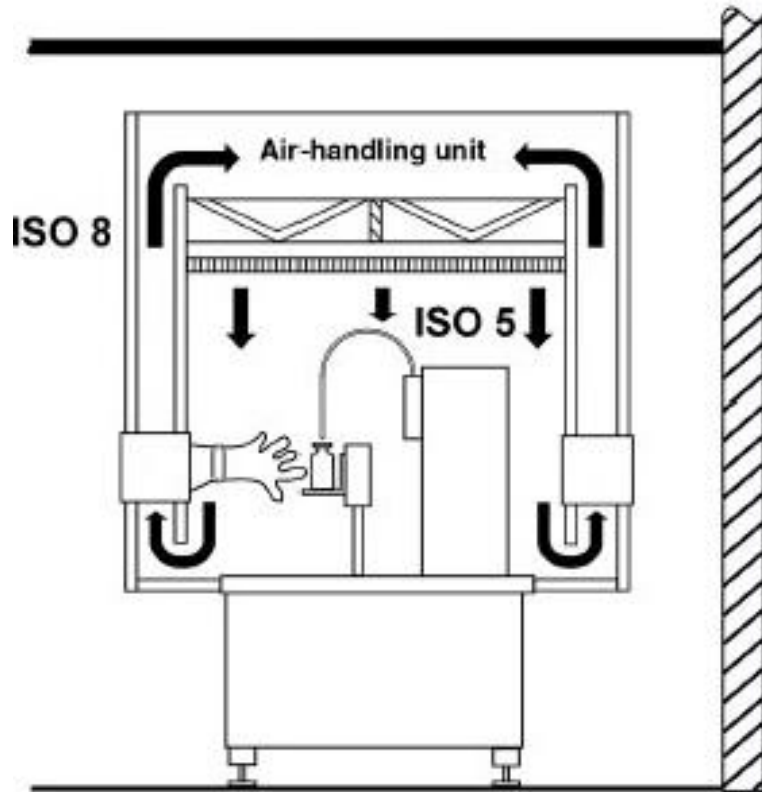
封闭式RABS



Class 100
ISO 5
Grade A



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

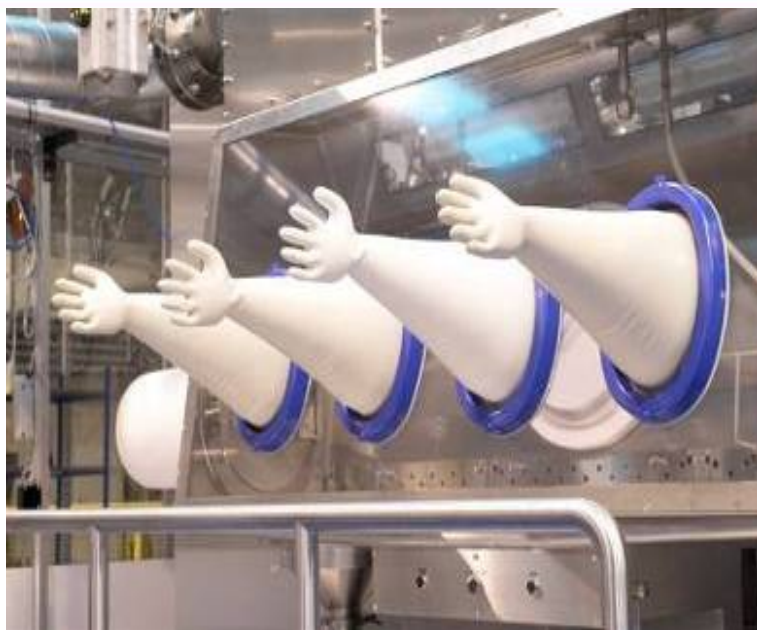


隔离系统所处外部环境最低为D级



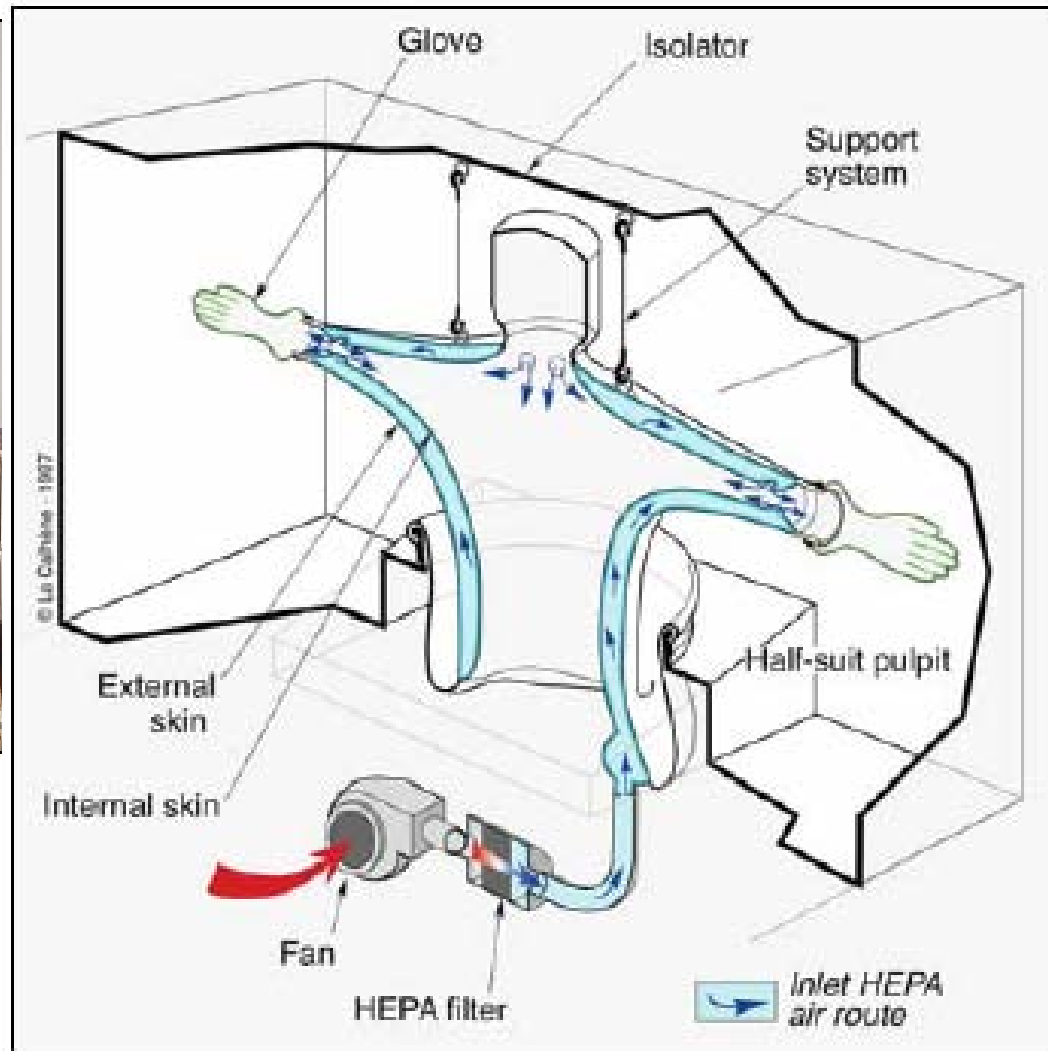


隔离技术关键要素-手套 (Glove)





隔离技术关键要素-半身衣 (Half suit)





隔离技术关键要素-半身衣 (Half suit)





限制人对无菌产品污染（太空服）





限制人对无菌产品污染（太空服）



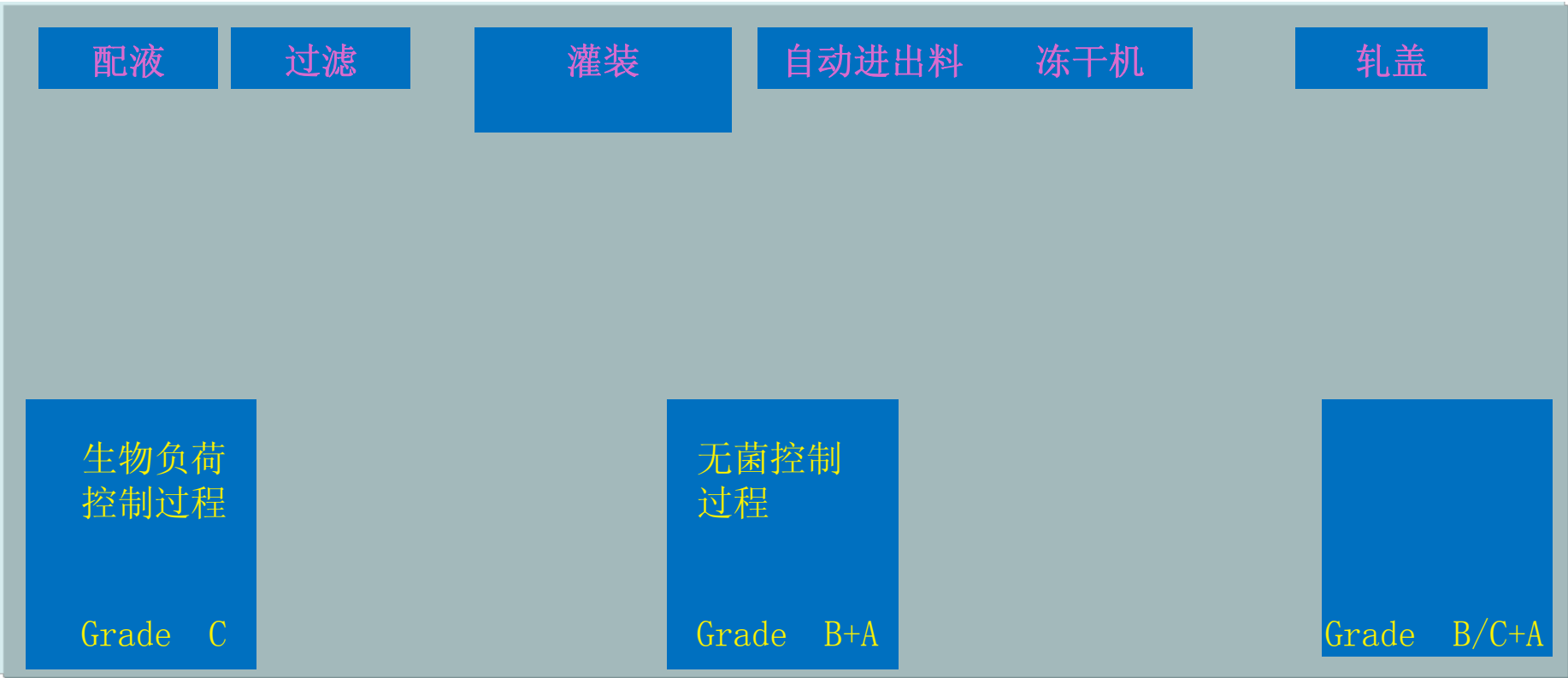


主要内容

1. 无菌隔离系统在全球发展的现状和趋势
2. 隔离器在我国目前的发展状况和未来发展前景
3. 隔离器的基本概念
- 4. 隔离技术在无菌冻干生产核心区域中的应用**
5. 传统无菌室与隔离器的对比分析



冻干注射剂生产流程示意图





隔离器墙体-软墙 (Soft wall)



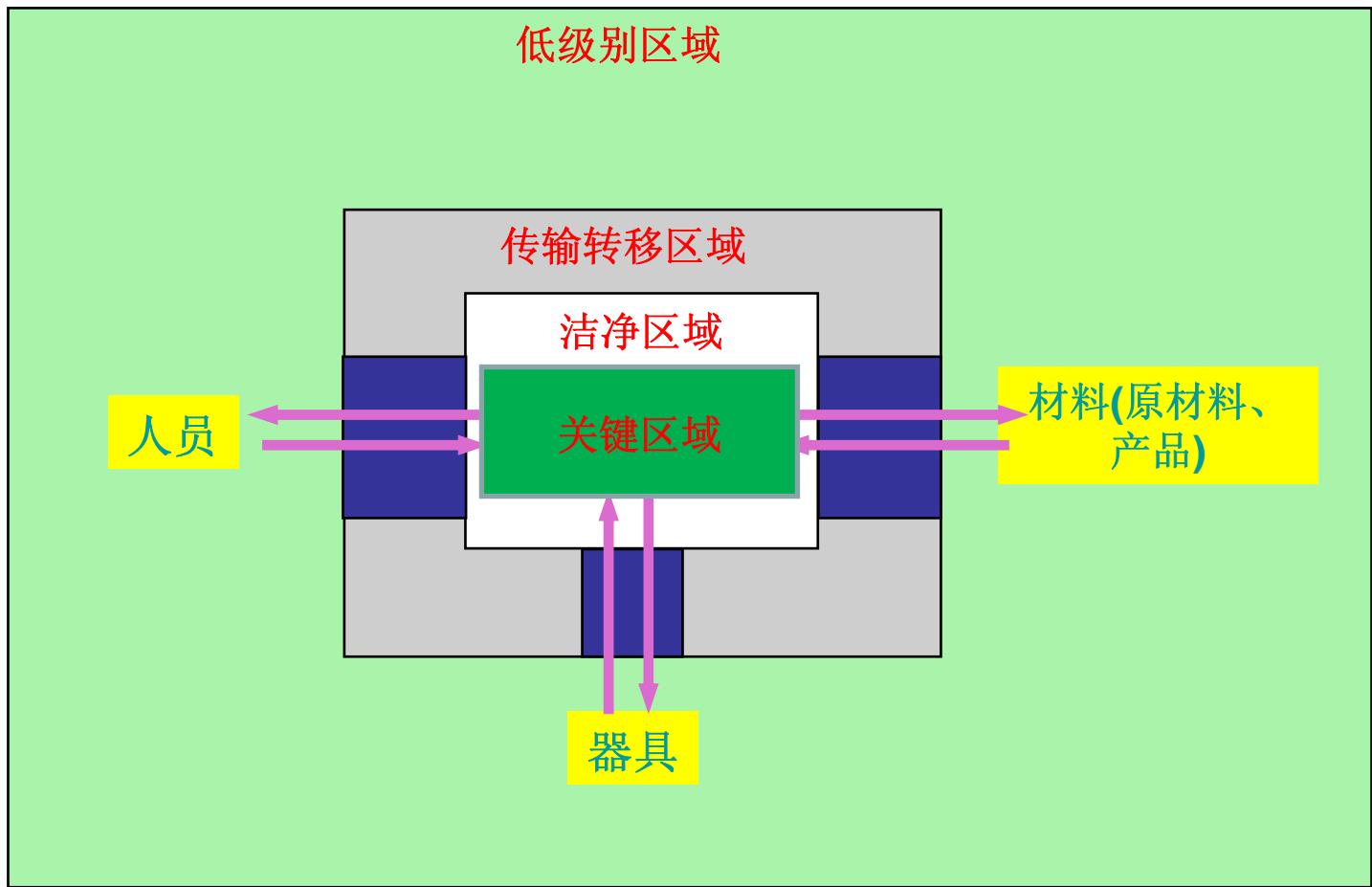


隔离器墙体-硬墙 (Hard wall)



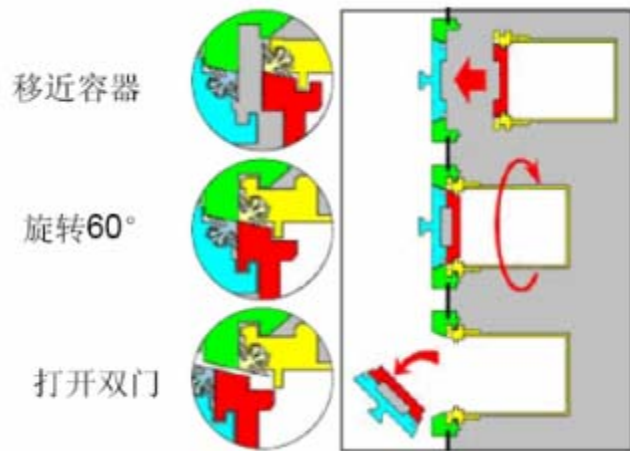


隔离系统中的转移





RTP无菌传输口

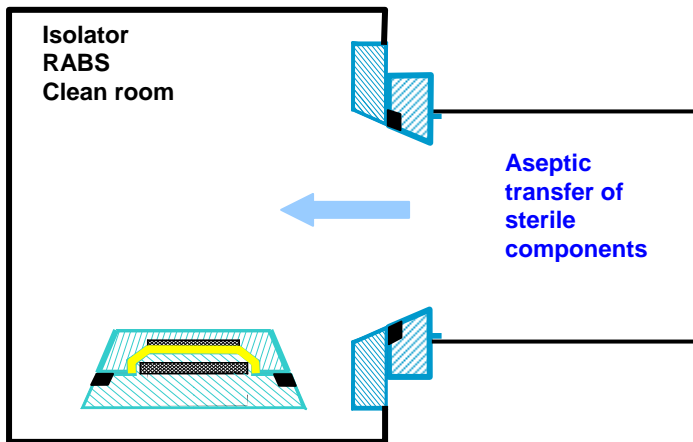
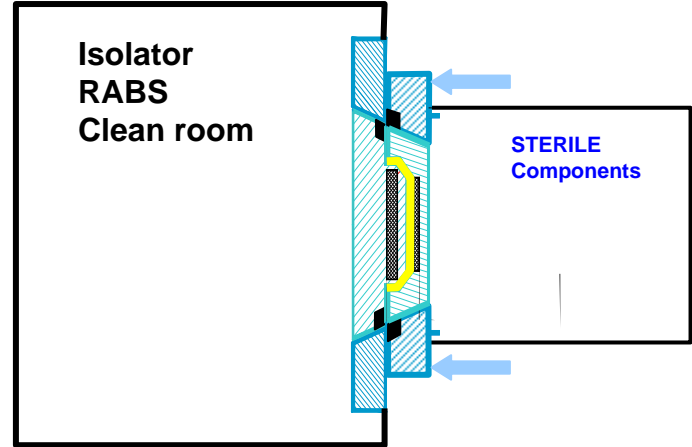
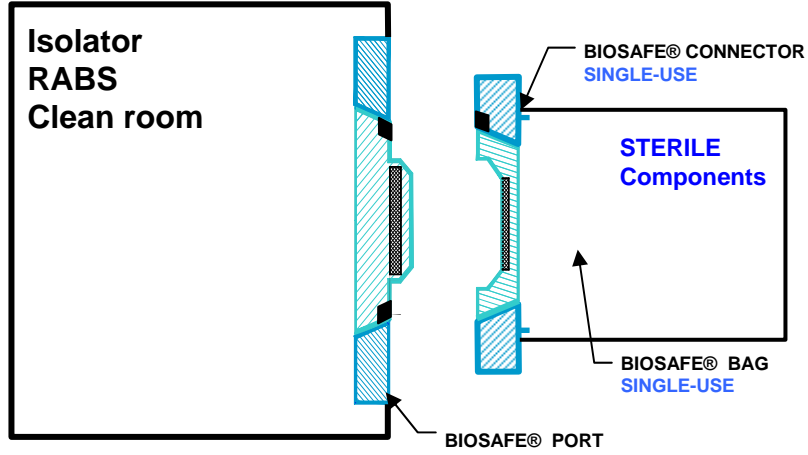


RTP对接原理



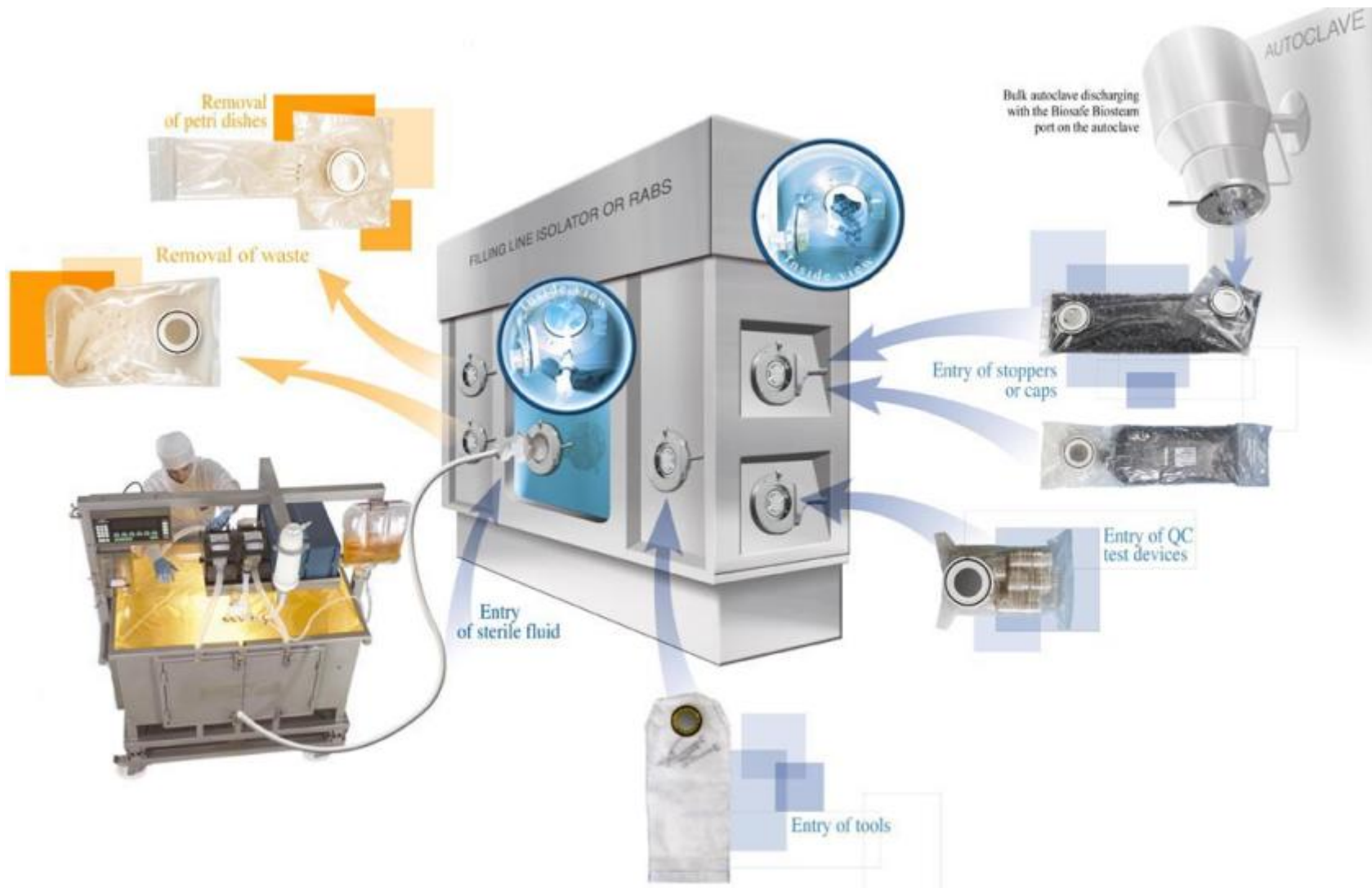


胶塞无菌隔离传输方案-1



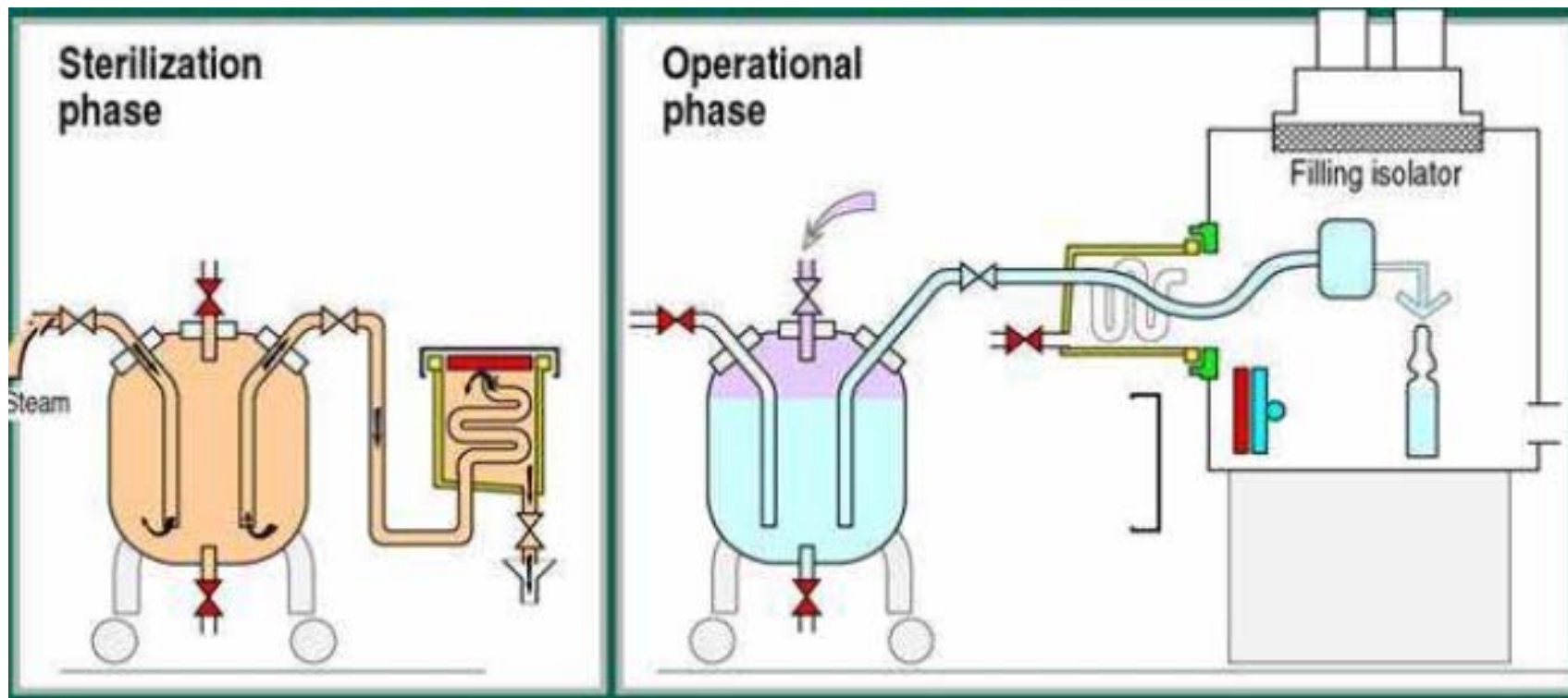


隔离器在灌装线上的应用





灌装液体传输





胶塞无菌隔离传输方案-1



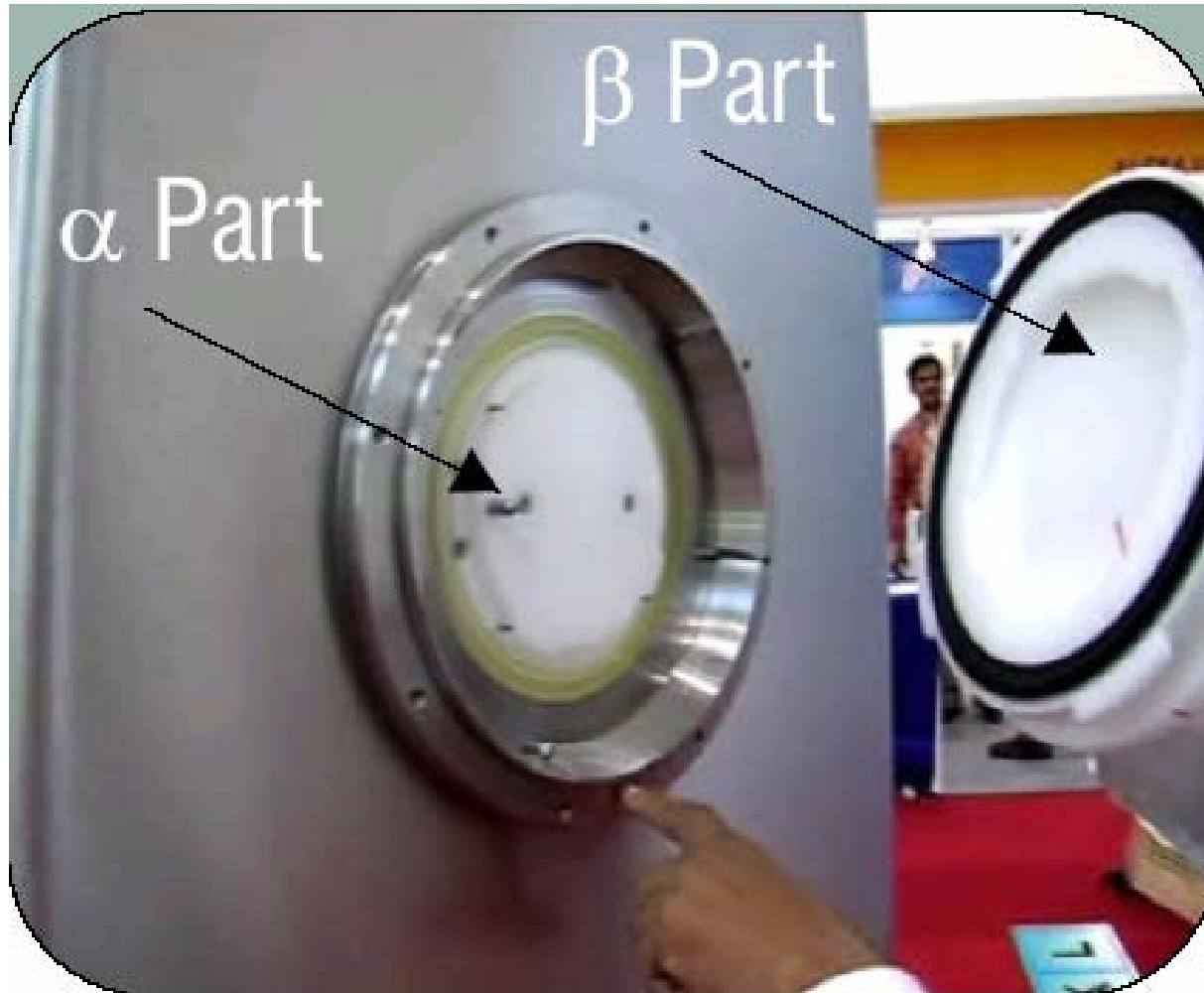


胶塞无菌隔离传输方案-1





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-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。

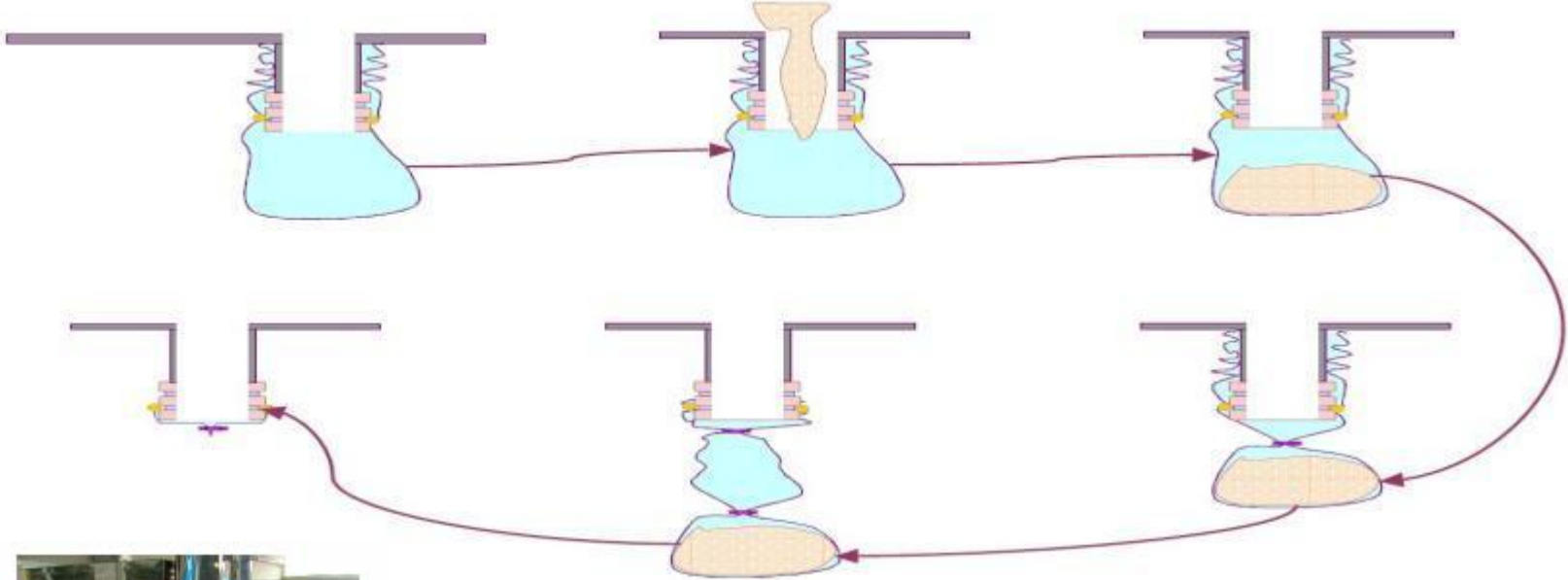


胶塞无菌隔离传输方案-2





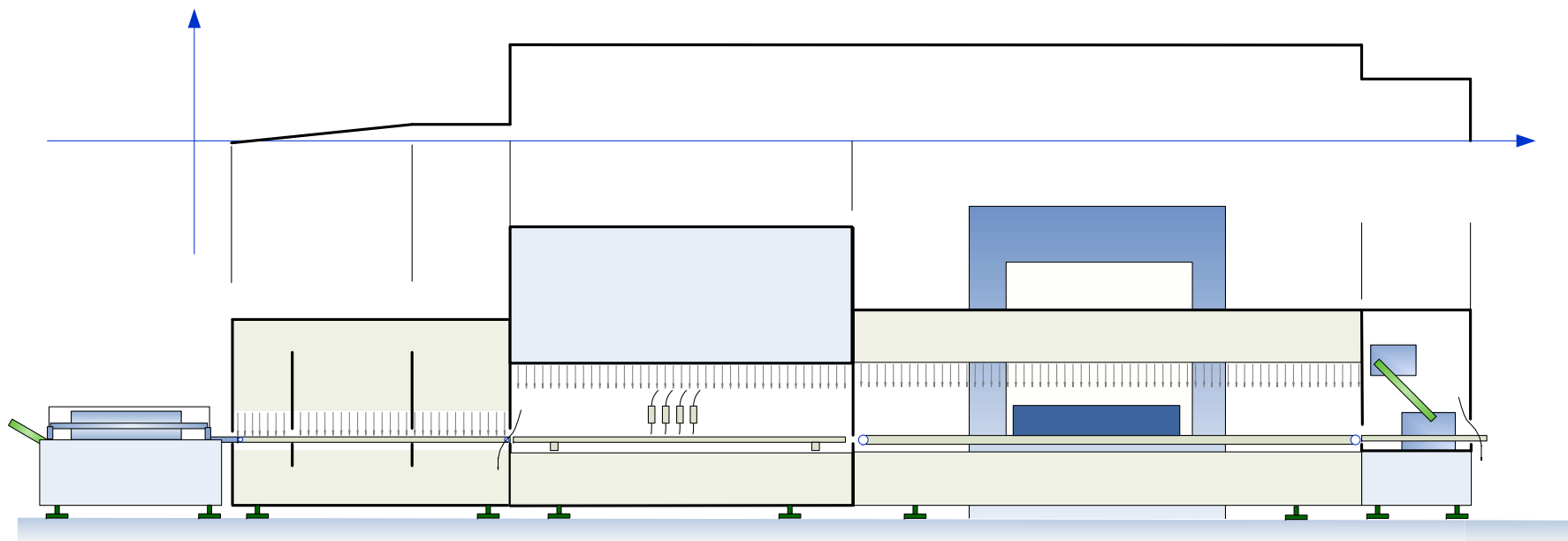
隔离器内部废弃物的去除





带冻干机的灌装生产线压力设计 (仅保护产品/无菌无毒产品)

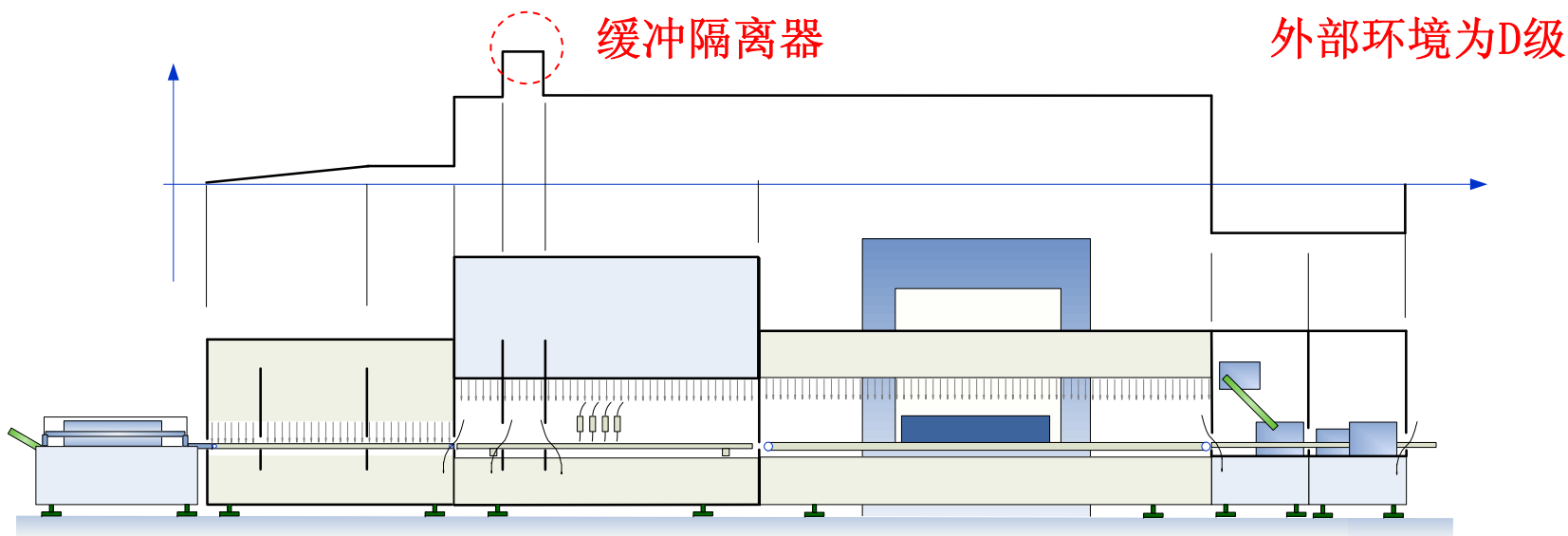
外部环境为D级



+



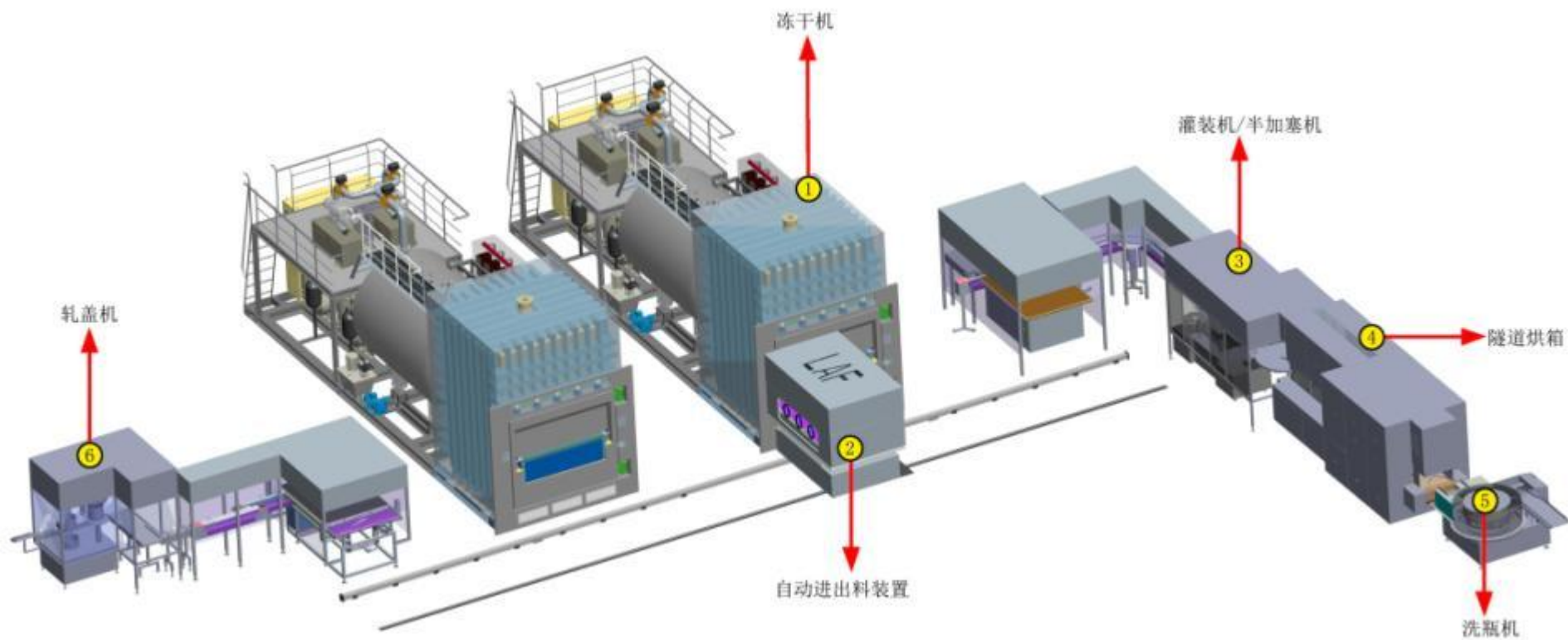
带冻干机的灌装生产线压力设计 (保护产品同时保护人/无菌有毒产品)



+



案例1：移动式自动进出料生产线RABS





AGV自动进出料小车





AGV移动小车生产线





RABS保护下的生产线





隔离系统在冻干机自动进出料系统上的应用



AGV隔离装置



案例2: 定式自动进出料生产线c-RABS



定式自动进出料系统实景





定式自动出料药厂





定式自动出料药厂



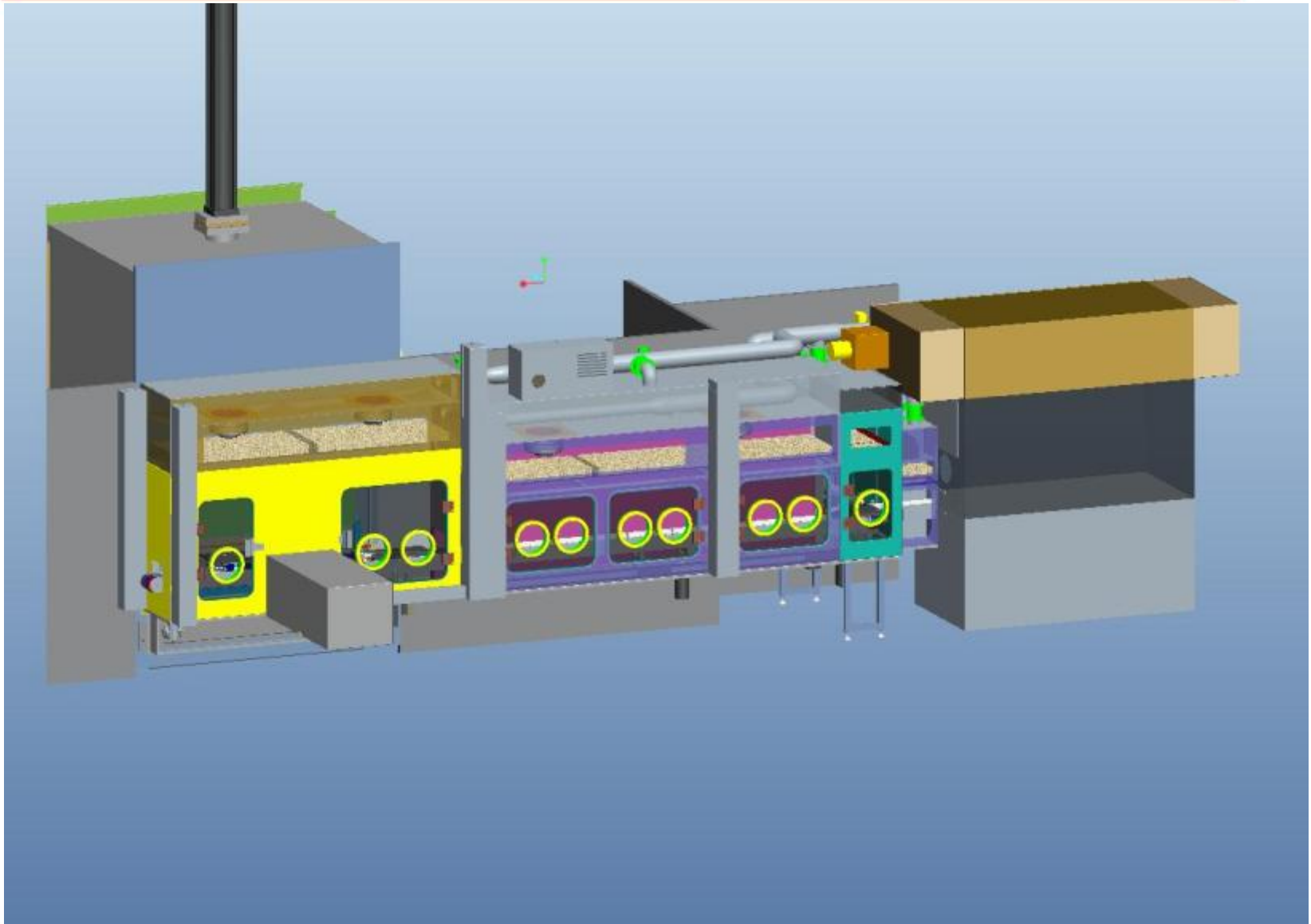


案例3： 定式自动进出料生产线c-RABS



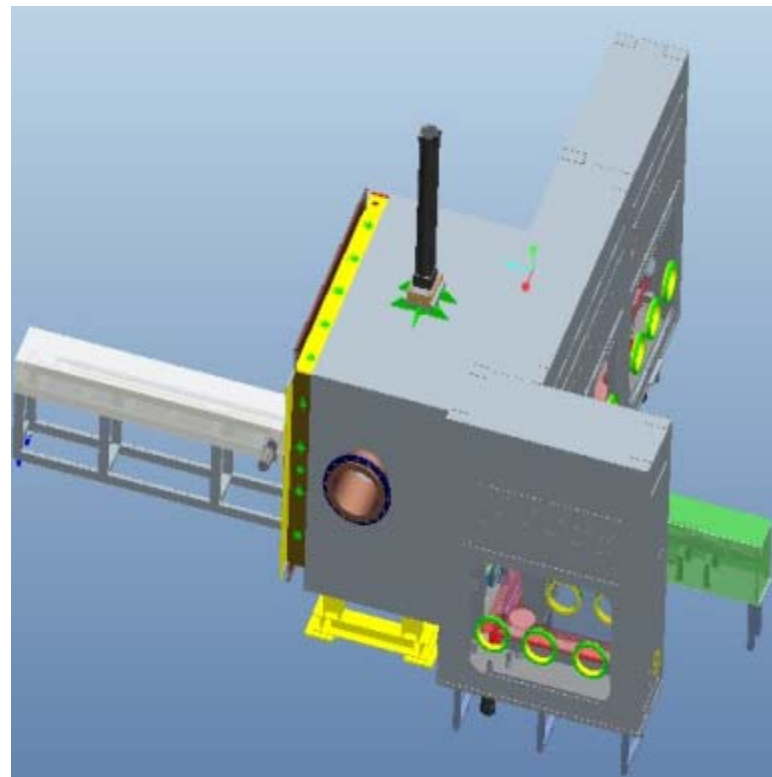
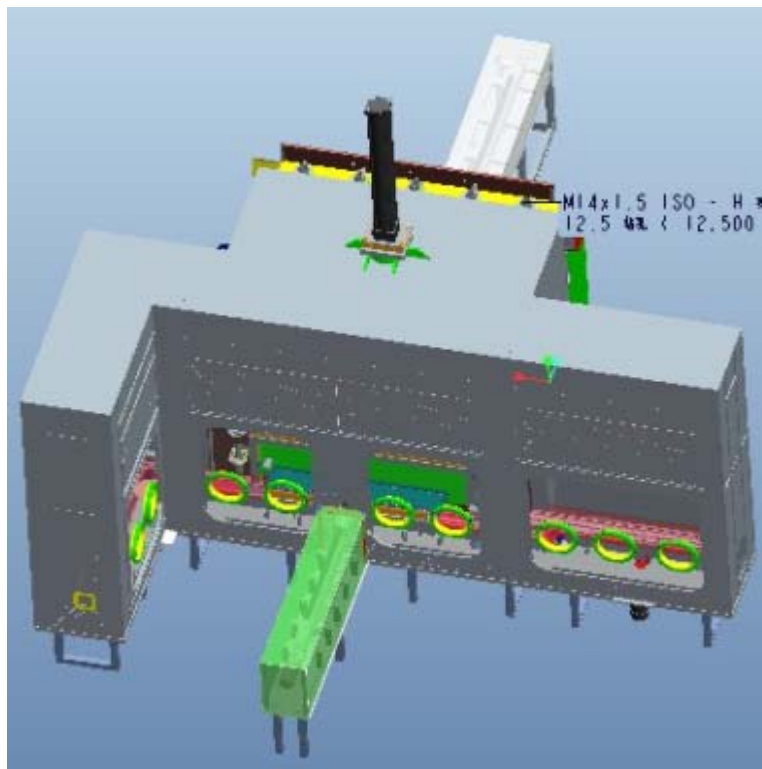


c-RABS三维图





案例4: 定式自动进出料生产线Isolator





Isolator 内部





主要内容

1. 无菌隔离系统在全球发展的现状和趋势
2. 隔离器在我国目前的发展状况和未来发展前景
3. 隔离器的基本概念
4. 隔离技术在无菌冻干生产核心区域中的应用
- 5. 传统无菌室与隔离器的对比分析**



隔离器的

1. 无菌室所需空间少
2. 洁净区的概念更清
3. 背景环境简单，只需D级，或者C级
4. 更衣程 变的简单
5. 更低的运行成本(空 气、无菌服)
6. 更 好的对操作人员进行保护
7. 更 好的保护产品的安全
8. 减少微生物的检测
9. 人员简化

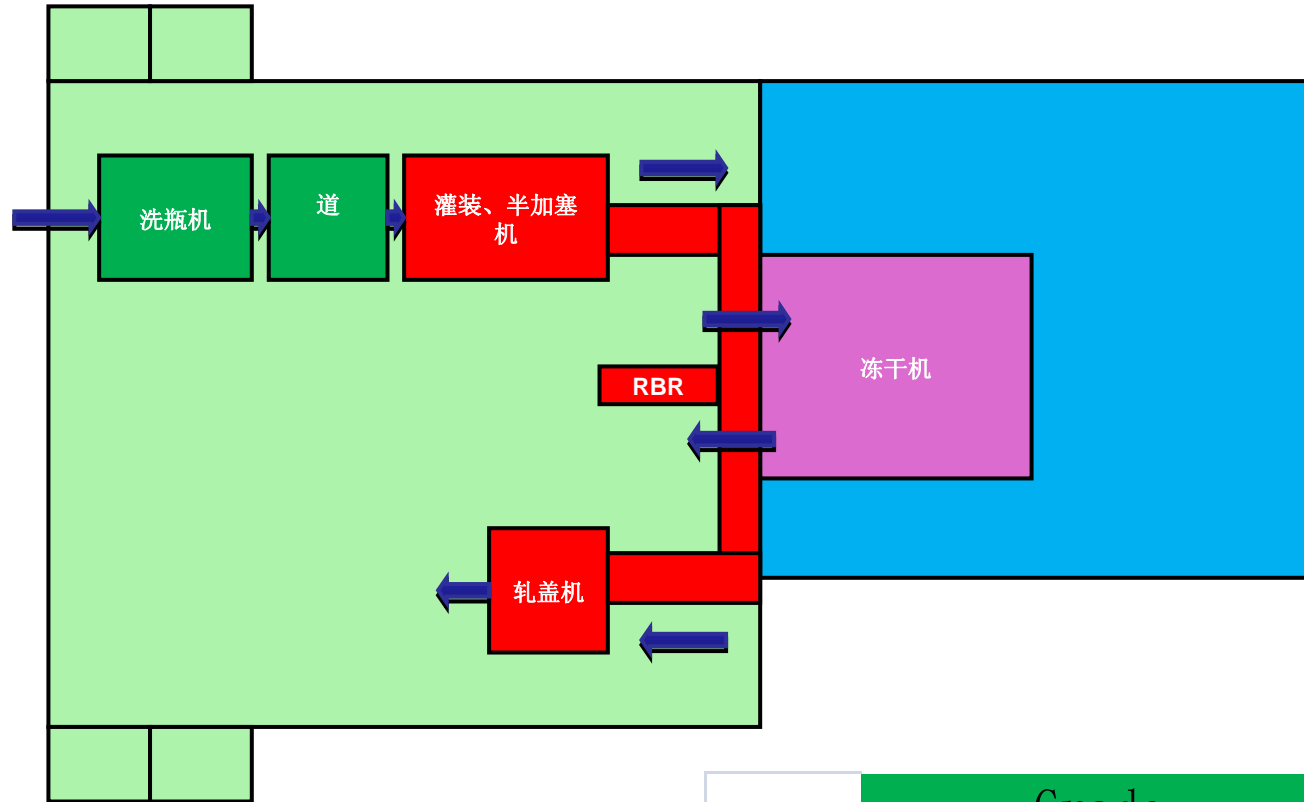


隔离器的

1. 隔离器 需要 于自动化设备，设备一次投成本 加，对于设备的可 性要求提高
2. 隔离器的清洗、灭菌必 被考虑
3. 设计时必 考虑人体工程
4. 手套的完整性检测
5. 微生物的监测
6. 隔离器材料设计必 可以 受H₂O₂的灭菌



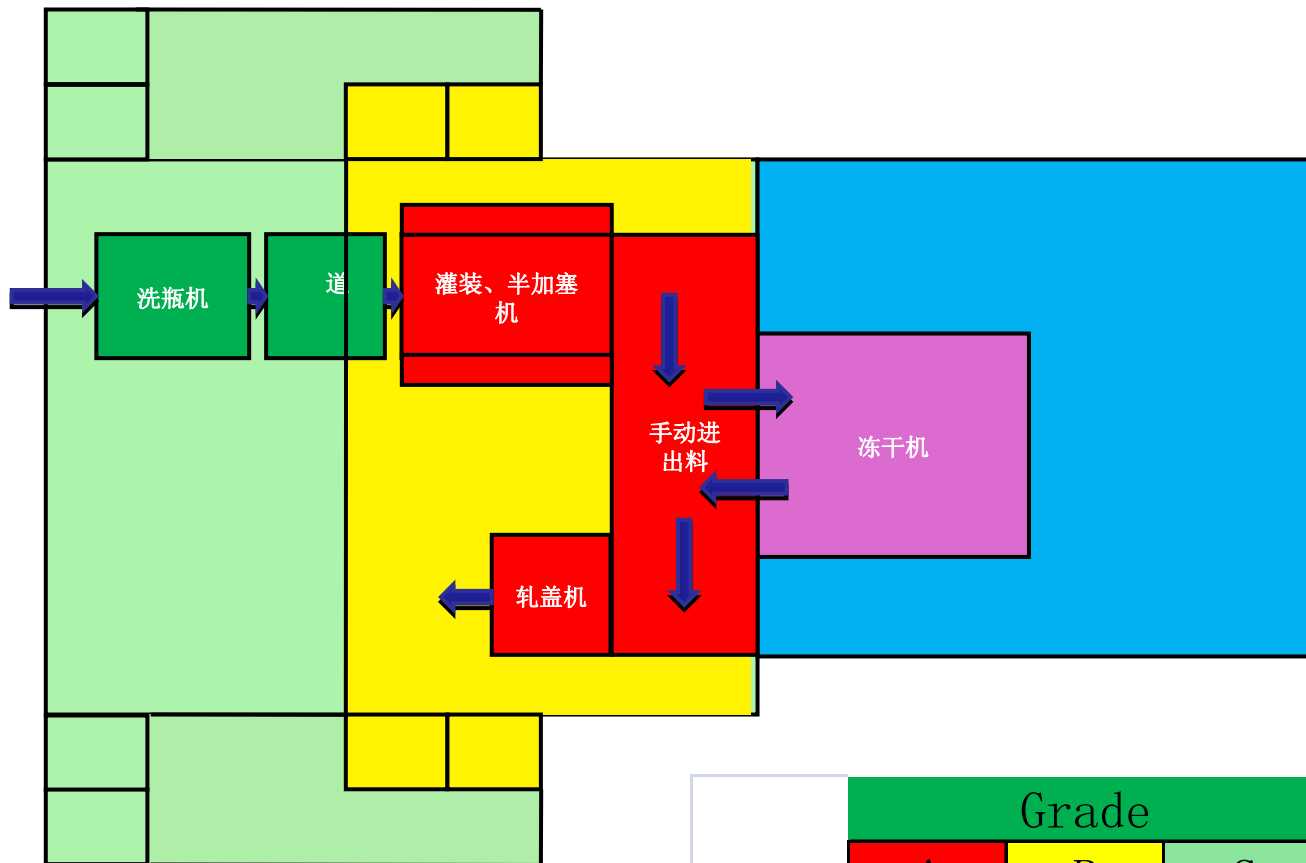
Layout: Isolator



	Grade		
	A	B	C
m ²	10	0	240



Layout: Clean room



	Grade		
	A	B	C
m ²	20	180	320



Clean room与Isolator对比

对比表

m ²	Grade		
	A	B	C
无菌室	20	180	320
隔离器	10	0	240

体 对比表

体 m ³	Grade		
	A	B	C
无菌室	54	486	864
隔离器	10	0	648

定：无菌室高度2.7m，隔离器有效净高度1m

每小时换气量对比表

m ³ /h	Grade			计
	A	B	C	
无菌室	32400	2 160	34560	6120
隔离器	16200	0	25 20	42120

定：A级风速0.45m/s，B级换气次数（ACH）为60、C级ACH为40