

2010 Pharmaceutical Engineering International Forum

# 无菌灌装生产线设备的设计

JOIN OUR GLOBAL ENGINEERING

Kentaro Nakamura

 **JGC CORPORATION**  
*Engineering for the Quality of Human Life*

# GMP要求事项都有哪些？

# GMP概念

药品质量

确保安全性

防止污染  
防止混淆

(防止交叉污染)  
(防止人为差错)

确保有效性

确保质量均一性

# 保证药品质量

---

仅通过出厂检验，能保证药品质量吗？

*No!*

因为存在工序检查、出厂检验中判定不了的质量上的问题

# 保证药品质量

---

为了消除工序检查、出厂检验中判定不了的质量上的问题



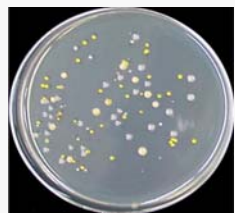
构筑药品生产中  
保证产品质量的方法

**遵守Good Manufacturing Practice**

# 无菌制剂质量的重要性



与口服制剂不同，无菌制剂不通过免疫系统、直接进入人体



如果产品被细菌或异物等污染，就会直接危及到患者的生命

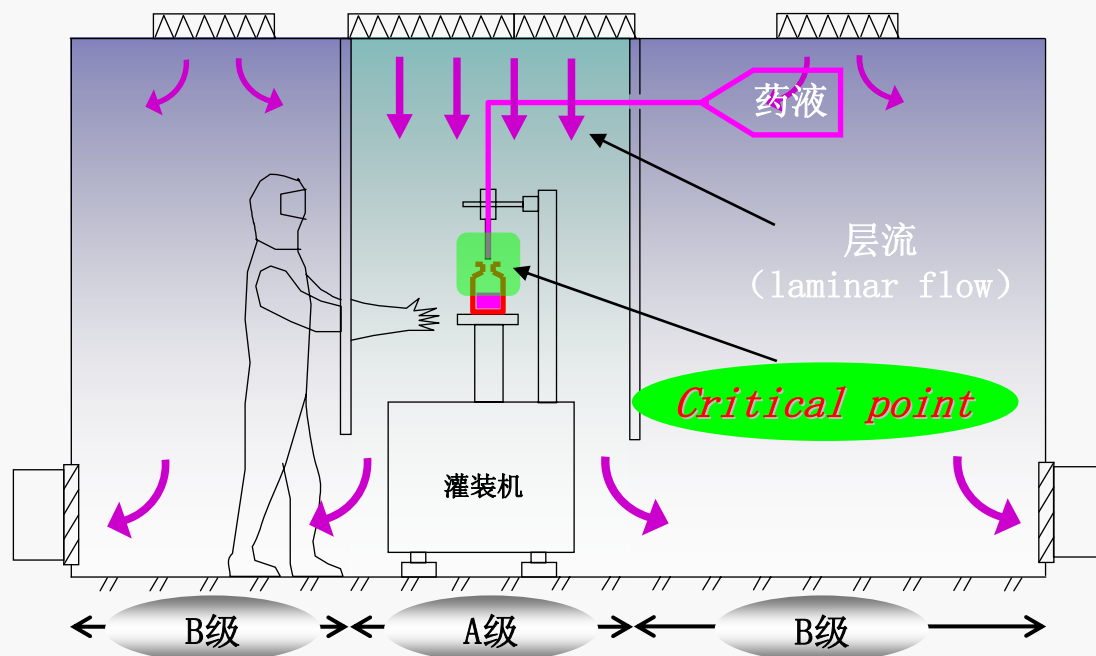


因此，对无菌药品所暴露的、或与其有直接接触可能的场所应进行最严格的管理



# Critical Point/Zone (最重要区域)

- 在Critical Area (A级区域), 生产中允许操作人员存在
- 但是无论在什么情况下, 都存在不允许人介入的区域 (Critical Point)



## 主要Critical Point

- 洗涤、灭菌后的胶塞的搬运
- 高压蒸汽灭菌后的灭菌物的搬运
- 中间产品出入冻干仓库

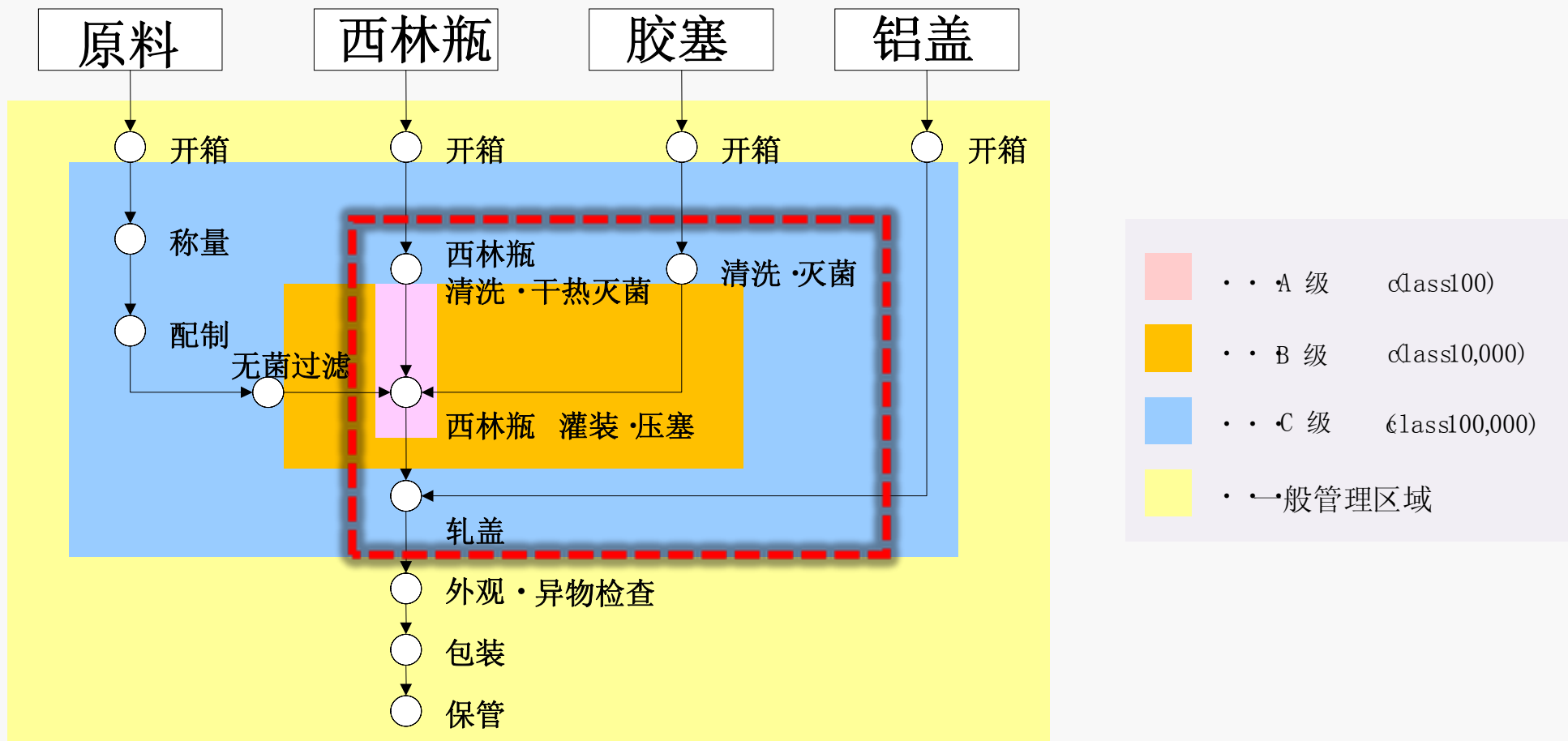
层流下 (Grade A)  $\neq$  Critical Point/Zone (最重要区域)

# 无菌操作法生产工程

## 无菌室+层流罩 (UDAF)



# 西林瓶灌装生产线区域划分示例



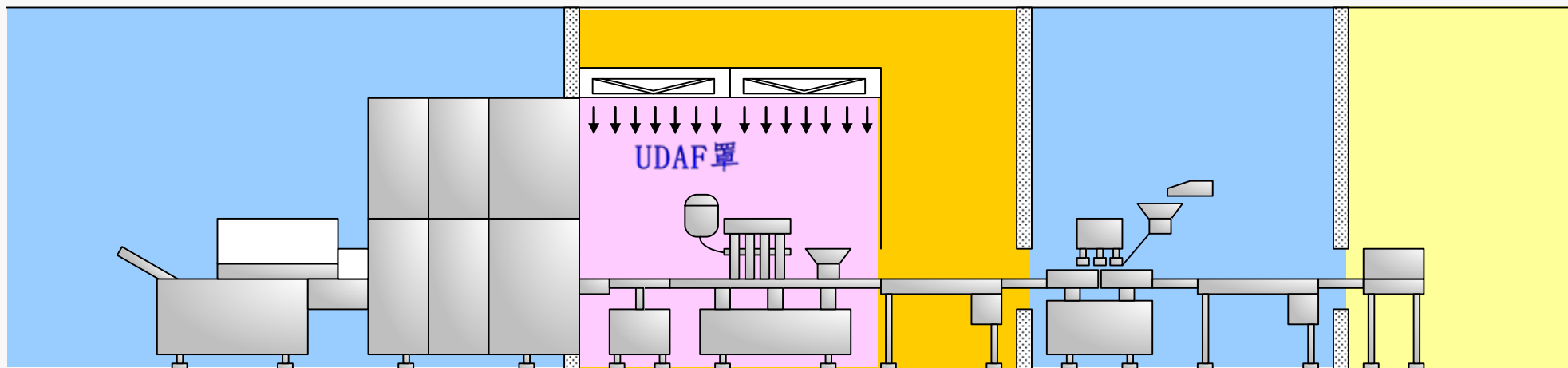
# 西林瓶灌装生产线构成示例

洗瓶机 · 隧道式灭菌器

灌装 · 压塞机

轧盖机

集瓶机



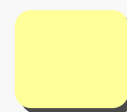
A级



B级



C级 or D级



一般管理区域

# 西林瓶灌装生产线的设备设计

## 洗瓶机、连续式隧道干热灭菌器

- 西林瓶移送至洗瓶机的方法
- 清洗方法・模式  
(清洗水质/清洗用水温度/清洗次数/超音波清洗的有无)
- 防止尘埃附着在清洗后的西林瓶上
- 灭菌条件 (温度/时间)
- 冷却时heat shock 对策
- 与灌装室间的压差

# 西林瓶灌装生产线的设备设计

## 灌装·压塞机、轧盖机

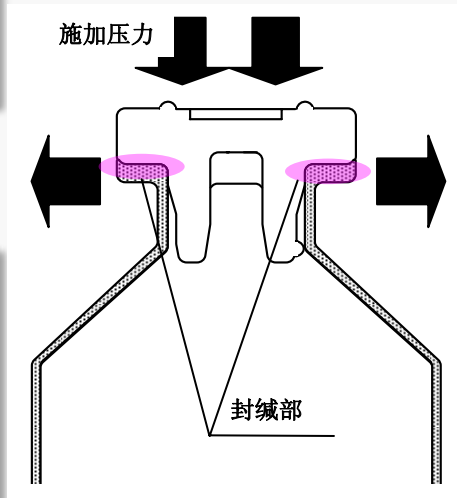
- 确保灌装部与灭菌完了的西林瓶胶塞暴露部（Critical Point）洁净气流的供给、装置的易清扫性
- 胶塞的供给方法、供给途径
- 触液部的洗涤以及灭菌方法（C/SIP or 离线清洗（Offline/Single use））
- 环境监控方法（洁净度/活菌数）
- 无菌区域公用设施供给·排水处理
- 轧盖完整性的保证方法（施压/打滑检测/检漏）
- 轧盖时铝粉尘防止对策

# EU-GMP Annex 1中关于轧盖的记述

118. The container closure system for aseptically filled vials is not fully integral until the aluminium cap has been crimped into place on the stoppered vial. Crimping of the cap should therefore be performed as soon as possible after stopper insertion.

到轧盖之前，容器不是完全封闭的

120. Vial capping can be undertaken as an aseptic process using sterilised caps or as a clean process outside the aseptic core. Where this latter approach is adopted, vials should be protected by Grade A conditions up to the point of leaving the aseptic processing area, and thereafter stoppered vials should be protected with a Grade A air supply until the cap has been crimped.



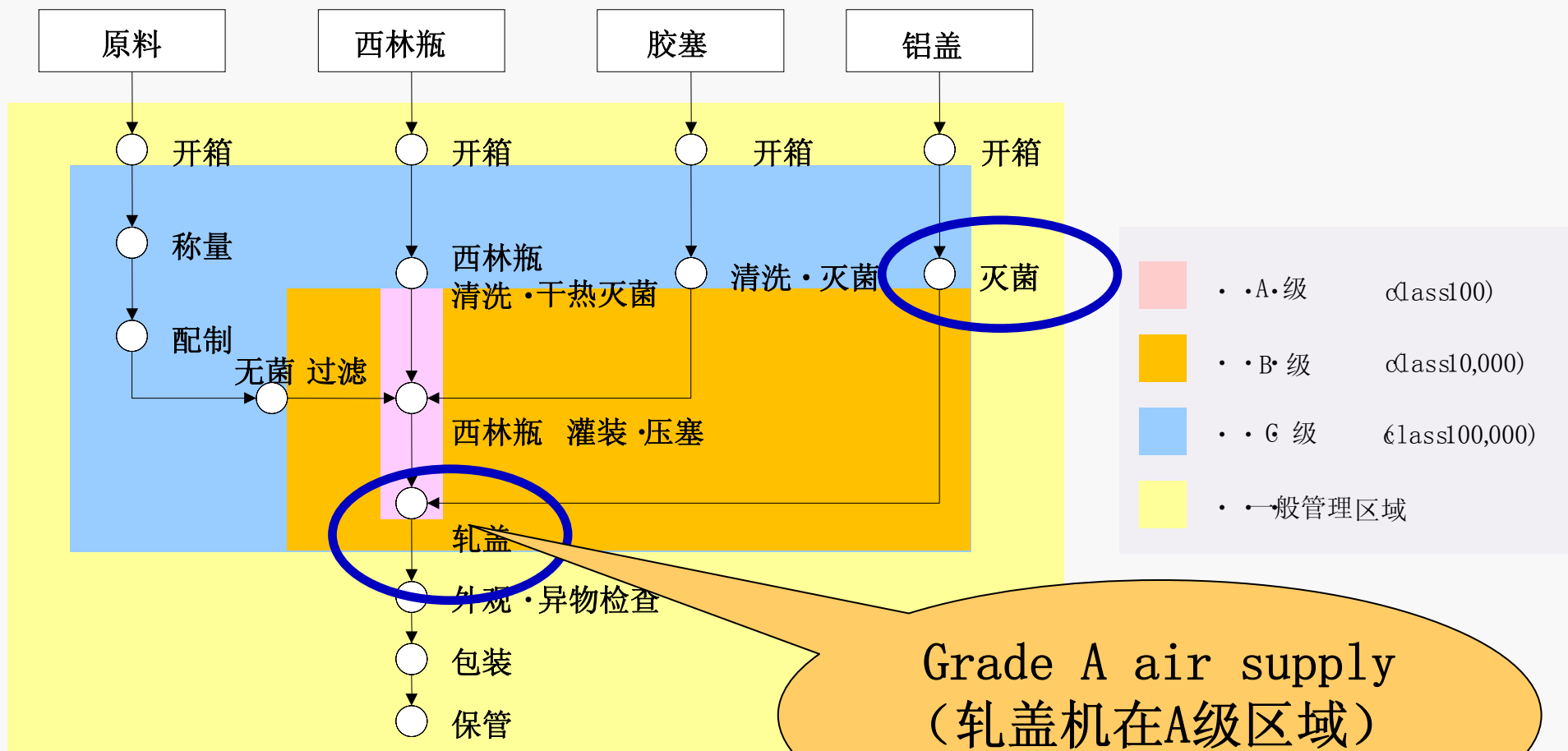
轧盖可在①在无菌工序中实施，或者在②无菌区域外的洁净工序（Clean process）中实施，但是该区域必须通过“Grade A air supply”来保护

Grade A air supply  $\neq$  Grade A zone

PIC/S RECOMMENDATION “GMP ANNEX 1 REVISION 2008, INTERPRETATION OF MOST IMPORTANT CHANGES FOR THE MANUFACTURE OF STERILE MEDICINAL PRODUCTS” (January 2010)



# ①轧盖 (EU-GMP aseptic process)





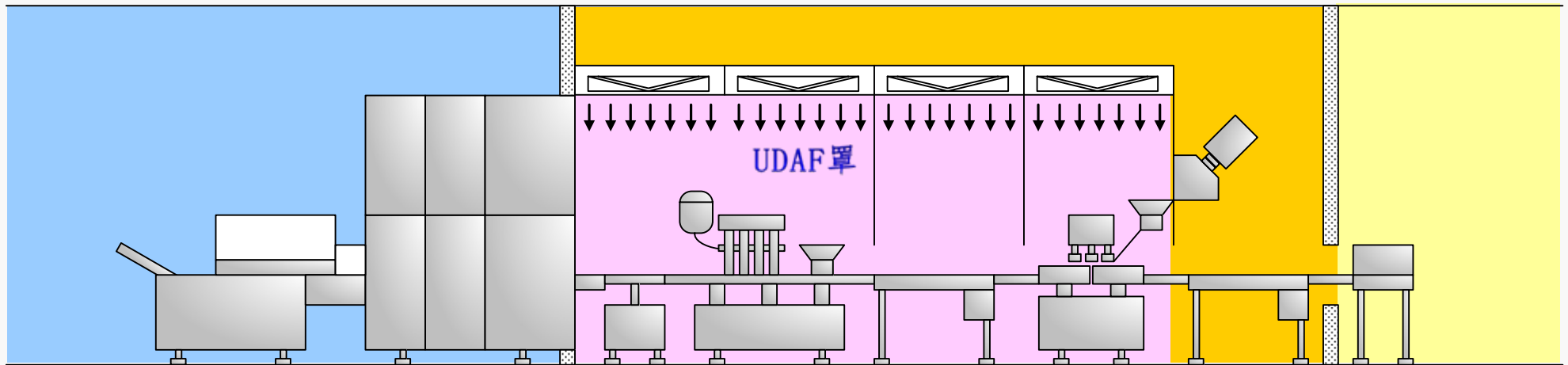
# ①轧盖 (EU-GMP aseptic process)

洗瓶机 · 隧道式灭菌器

分装 · 压塞机

轧盖机

集瓶机



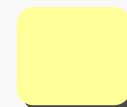
A级



B级

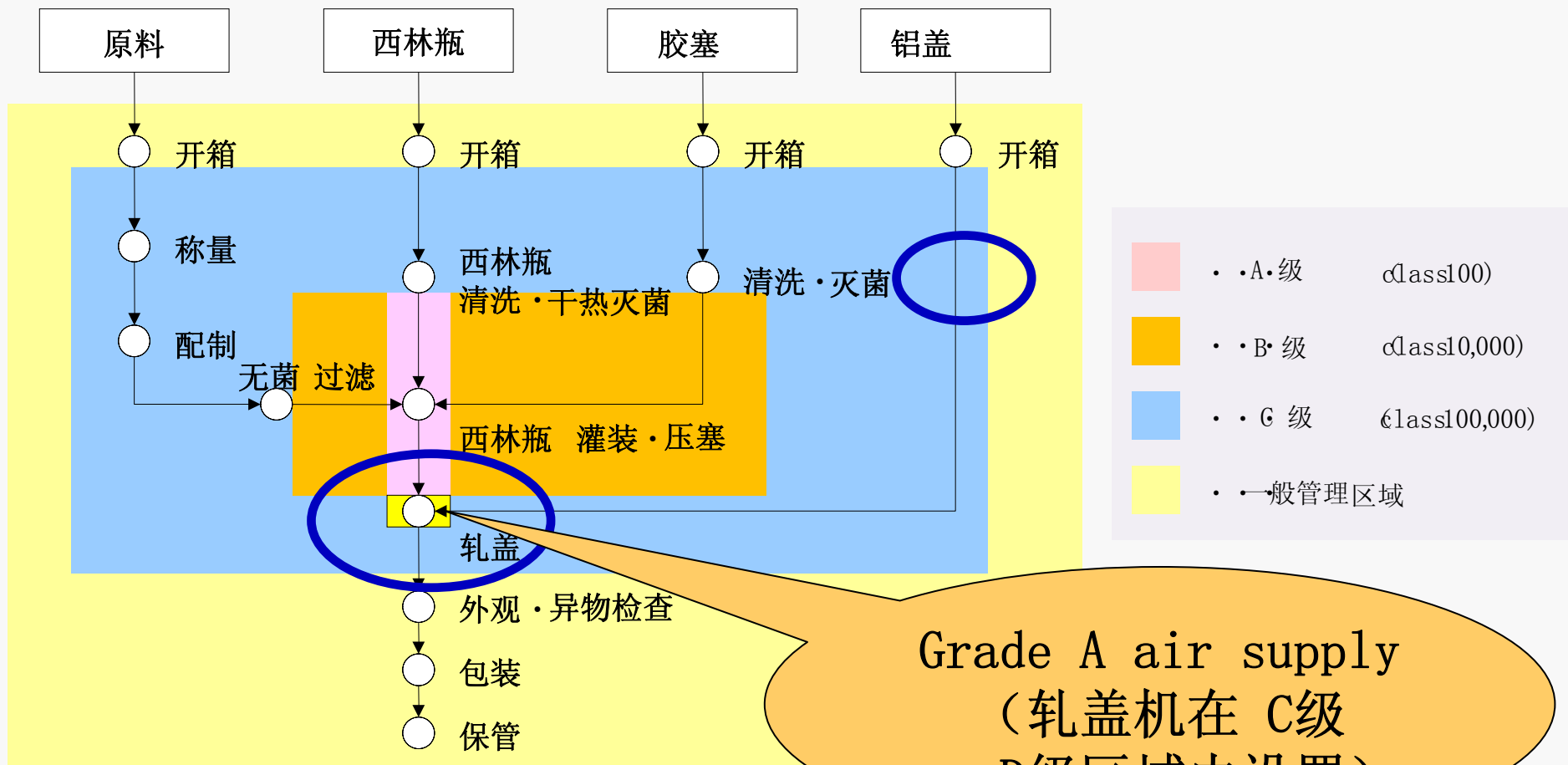


C级 or D级



一般管理区域

## ②轧盖 (EU-GMP clean process outside the aseptic core)



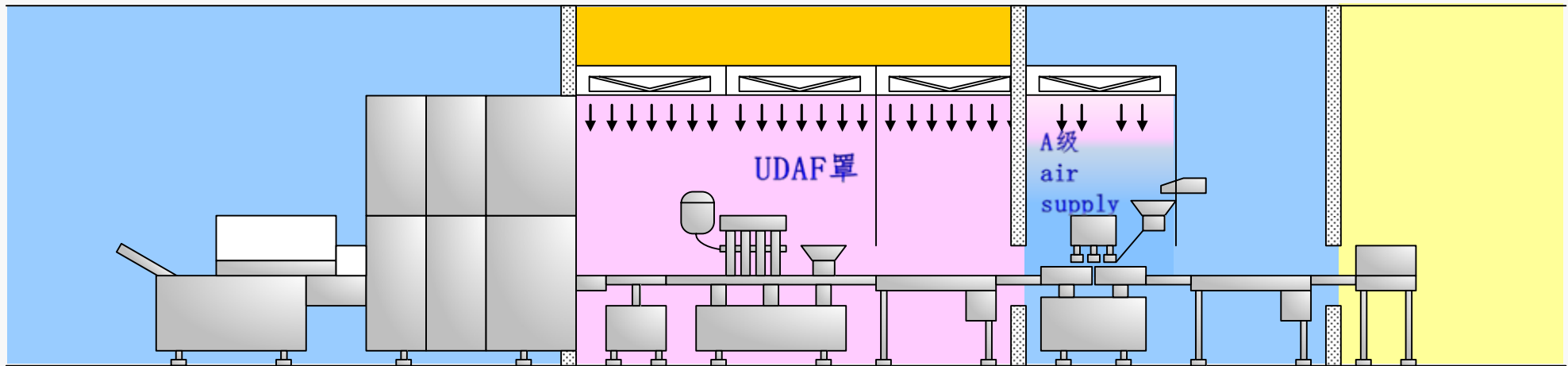
## ②轧盖 (EU-GMP clean process outside the aseptic core)

洗瓶机·隧道式灭菌器

灌装·压塞机

轧盖机

集瓶机



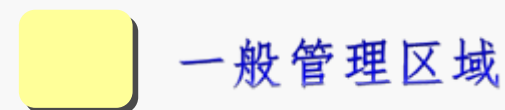
A级



B级



C级 or D级



一般管理区域

# 关于轧盖的环境

## ◆ 药政部门对轧盖的要求

### ■ FDA检查事例

若保证产品已全部进行了全压塞，可允许轧盖在一般生产区域进行。最好设置保护层流。

### ■ 根据无菌操作法生产无菌药品的相关方针（2006日本）

轧盖在C级以上的空气洁净度水平的区域进行，并根据产品的污染风险采取其他的必要的措施。此外，尽可能缩短压塞处和轧盖处的距离以及压塞到轧盖的时间。

# 无菌操作法的生产工程

## 分装用无菌隔离器

# 无菌操作作用隔离器

---

PHOTO

利用隔离器将人和产品分离→质量保证  
(确保高度无菌)



# 无菌隔离器的有效性

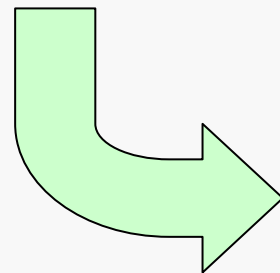
根据FDA的无菌操作法生产的无菌制剂相关指南

(FDA认识到通过导入隔离器是保证无菌性的有效手法。)

## 2002年草案版

A well designed positive pressure barrier isolator,....,appears to offer an advantage over classical aseptic processing,...

认为从微生物污染减少的概念来讲，适当计划的隔离器比向来的无菌室管理手法更为有效。



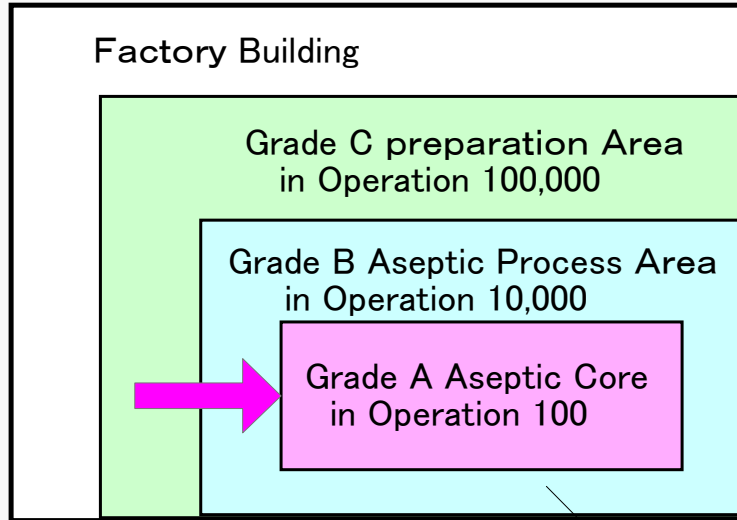
## 2004年 Guidance for Industry

A well designed positive pressure isolator,...., offers tangible advantages over traditional aseptic processing,...

选择合适的隔离器...效果显著。

# 无菌隔离器的分区与菌的管理

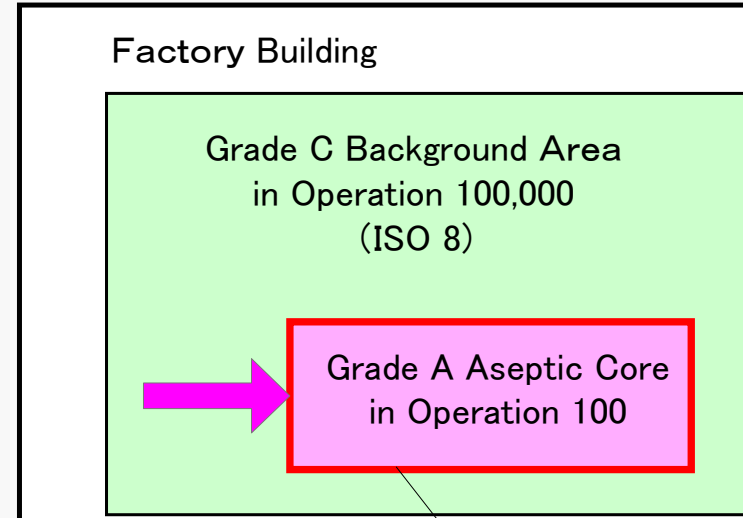
## 使用UDAF的无菌操作



污染的可能性

缓和且复合的屏障複合

## 使用隔离器的无菌操作



坚固且简单的屏障

美国 FDA  
无菌制剂指南  
2004年9月

### APPENDIX 1: ASEPTIC PROCESSING ISOLATORS

#### E. Filling Line Sterilization

To ensure sterility of **product contact surfaces** from the start of each operation, the entire path of the sterile processing stream should be sterilized. In addition, aseptic processing equipment or ancillary supplies to be used within the isolator should be chosen based on their ability to withstand steam sterilization (or equivalent method). It is expected that materials that permit heat sterilization (e.g., SIP) will be rendered sterile by such methods. Where decontamination methods are used to render certain product contact surfaces free of viable organisms, **a minimum of a six-log reduction** should be demonstrated using a suitable biological indicator.

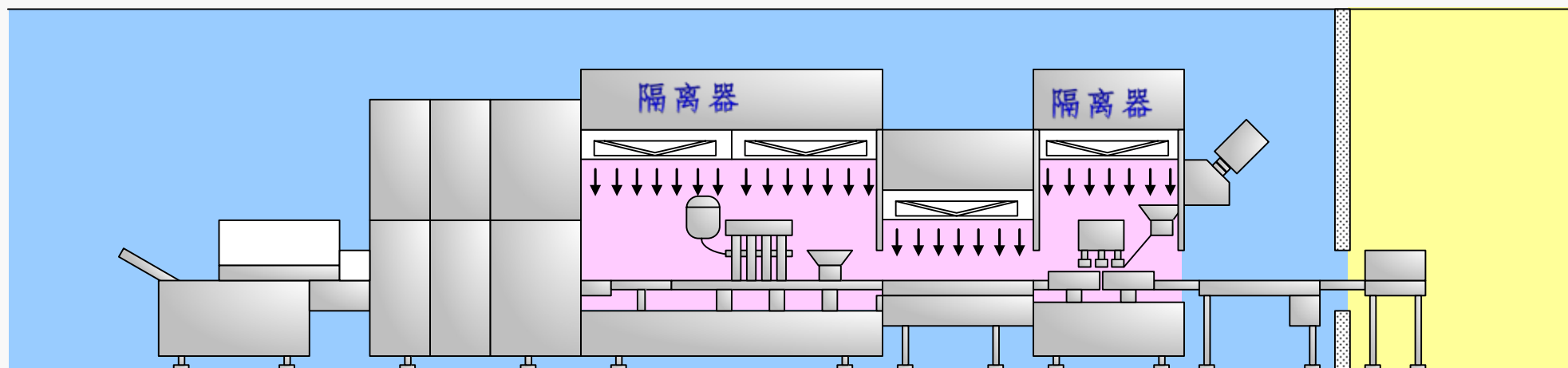
# 隔离器分装线组成实例

洗瓶机 · 隧道式灭菌器

分装 · 压塞机

轧盖机

收集机



A级

B级

C级或 D级

一般管理区域

# 隔离器的设计

目的	设计时的研究课题
维持隔离器内的 无菌性	( 1 ) 确定关键点/区域和确保无菌性
	( 2 ) 除染周期的研发和验证 ⇒ 下一页
防止外部环境 带来的污染	( 3 ) 防止来自链接洞口的污染
	( 4 ) 驱动轴连通部位的轴封
	( 5 ) 防止开闭窗口或手套的渗漏
降低作业负荷	( 6 ) 设备自动化 (C/SIP、分装量的测定、除气)
	( 7 ) 最适手套位置的设计

# 过氧化氢气体除染周期的研发

目的	隔离器的设计要点
使隔离器内部表面温度均匀分布	<ul style="list-style-type: none"><li>• 排除发热体</li><li>• 降低设置的环境温度的影响</li></ul>
使过氧化氢气体的浓度均匀分布	<ul style="list-style-type: none"><li>• 过氧化氢气体的供应路径</li><li>• 隔离器内循环路径</li><li>• 死角的最小化</li></ul>
缩短气化过程	<ul style="list-style-type: none"><li>• 过氧化氢气体排气系统</li><li>• 排气路径 · 气体分解方法的研究</li><li>• 死角的最小化</li></ul>
确保再现性	<ul style="list-style-type: none"><li>• 降低外部环境造成的影响</li><li>• 明确除染开始的条件</li></ul>

# 除染周期研发和验证规程

- 确定除染周期的基本运行动作
- 确定难除染的部位（气流/温湿度测定/CI）
- 调整运行条件（必要时进行硬件改造）
- 假设除染工程的参数（H2O2投入量、时间）
- 检验验证周期的除染效果  
确认 B I （*G. Stearothermophilus* 10E6）的死亡
- 检验实际周期



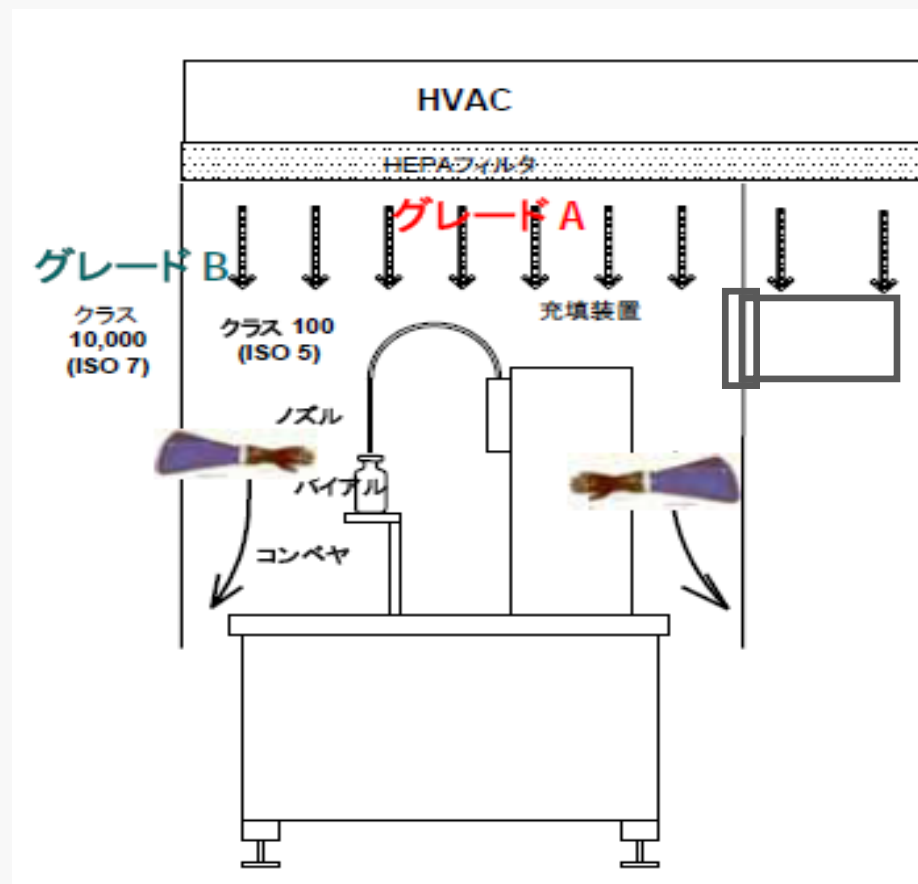


RABS

Restricted Access Barrier System

# RABS的特征

- 设置在B级/ISO7房间里，是重要的 A级/ISO5的无菌工艺的核心（无菌操作的中心部位）
- 工作人员使用手套，从B级/ISO7环境，在封闭的状态下进行生产设备的操作。
  - 聚碳酸酯的门
  - 透明屏障
  - 使用操作手套和物品传递器



# ISPE RABS 定义 (2005)



## Restricted Access Barrier Systems (RABS) for Aseptic Processing ISPE Definition August 16, 2005

### Introduction

Human operators pose the greatest risk to product contamination during "conventional cleanroom" aseptic processing. Many different barriers of varying capabilities have been used to separate operators from critical sites during aseptic processing with the objective of reducing the probability of a contaminated unit. These range from simple flexible curtains used on many traditional aseptic processing lines to advanced aseptic processing in isolators<sup>1</sup>. A Restricted Access Barrier System (RABS) is an advanced aseptic processing system that can be utilized in many applications in a fill-finish area. RABS provides an enclosed environment to reduce the risk of contamination to product, containers, closures, and product contact surfaces compared to the risks associated with conventional cleanroom operations. RABS can operate as "doors closed" for processing with very low risk of contamination similar to isolators, or permit rare "open door interventions" provided appropriate measures are taken.

ISPE RABS Definition (2005)

## <记载内容 (摘选) >

- ★通过硬性的隔离壁，将无菌操作和操作人员分离。
- ★使用灭芽孢剂对RABS的内部表面进行消毒后，无需打开RABS的门窗。
- ★有需要打开门窗的操作时，通过设置RABS外的ISO5（100级）的纵向的单向气流保护RABS内部的环境。
- ★打开门窗后，需使用适当的药物对RABS的内表面进行消毒。
- ★RABS的门窗开放需作为生产过程中的重要事项进行记录。

近年来日本在无菌操作中多采用RABS或隔离器。

# 总结

---

- ◆GMP的概念与无菌制剂的质量保证
- ◆关键点/区域
- ◆无菌分装线的设计和分区
- ◆隔离器的设计
- ◆隔离器的除染周期的研发
- ◆RABS

JOIN OUR GLOBAL ENGINEERING



*Thank you!*