

上海波宇净化科技有限公司  
隔离器的应用及概述-无菌控制概述



## 目录

1. 无菌定义.....	3
1.1 无菌定义.....	3
1.2 无菌室.....	3
1.3 无菌操作.....	3
1.4 无菌控制.....	3
2. 哪些产品属于无菌产品? .....	3
3. 关于最终灭菌和非最终灭菌.....	4
4. 无菌控制中的五要素.....	4
5. 无菌隔离系统定义.....	4
5.1 无菌隔离器 (无毒产品) .....	4
5.2 无菌隔离器 (有毒产品) .....	5
6. 无菌控制应用-机篇.....	6
6.1 无菌转移 (从非无菌环境转移至无菌环境) .....	6
6.2 无菌制造.....	7
6.2.1 无菌检查隔离器.....	7
6.2.2 无菌防护隔离器.....	7
6.2.3 无菌配药隔离器.....	8
6.2.4 细胞毒素隔离器.....	8
6.2.5 细胞培养隔离器.....	8
6.2.6 无菌灌装隔离器.....	9
7. 无菌控制一环.....	9

## 1. 无菌定义

### 1.1 无菌定义

它是一种**生物技术**,无菌技术是在制药/医疗的操作过程中,保持无菌物品、无菌区域不被污染、防止病原微生物入侵人体/药品的一系列操作技术。

### 1.2 无菌室

指在无菌操作的过程中,防止一切微生物侵入人体,防止无菌物品,无菌区域被污染的区域。

### 1.3 无菌操作

是指用于防止微生物进入人体组织或其它无菌范围的操作技术,在各种生物实验中,为了防止微生物生长和繁殖影响实验的进行,也要在无菌的环境下进行。

### 1.4 无菌控制

控制的三大对象为微粒、微生物和热原,其中热原主要指细菌内毒素。防止微生物污染、内毒素污染一直是无菌药品生产企业、监管机构关注的重点。

## 2. 哪些产品属于无菌产品?



- 无菌瓶(西林瓶/卡式瓶) -是一个小玻璃或塑料容器或瓶子,用于储存液体、粉末或胶囊形式的药物。它们也可以用作科学样品容器;例如,在分析色谱中的自动进样器设备中。
- 注射器 -注射器是一种用于从体内注射或抽取液体的装置。
- 疫苗 -疫苗是一种生物制剂,可提供针对特定传染病的主动获得性免疫。疫苗通常含有一种类似于致病微生物的药剂,通常由弱化或杀死的微生物、其毒素或其表面蛋白之一制成。
- 肠胃外 -肠胃外药物是指使用非口服给药方式将药物直接注射到体内的药物,通常通过三种常见的给药途径:肌肉注射、皮下注射和静脉注射。
- 生物制品——生物制品包括疫苗、血液和血液成分、过敏原、体细胞、基因疗法、组织和重组治疗蛋白。

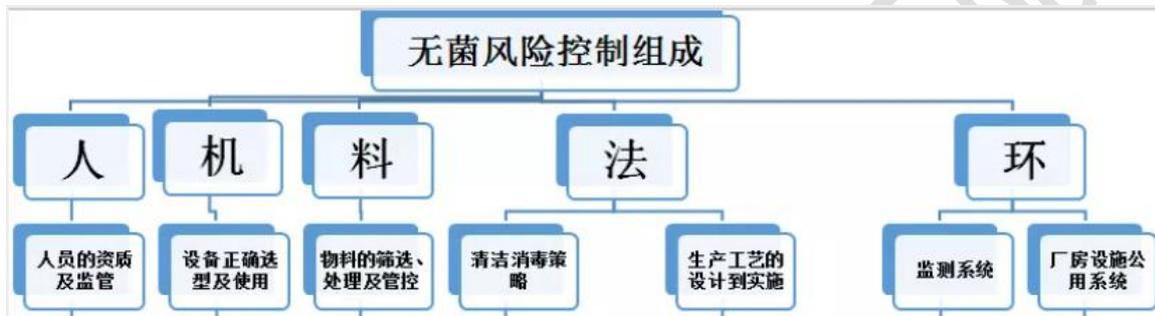
### 3. 关于最终灭菌和非最终灭菌

无菌药品的生产工艺一般分为最终灭菌工艺和无菌生产工艺，后者主要针对热不稳定药品；从过程控制的难易及灭菌彻底性考虑，后者的无菌控制难度远大于前者。

- 最终灭菌是在药物制造完成并使用加热、辐射和/或过滤后进行的，但有可能会对产品及容器产生不利影响。随着配方变得越来越复杂，越来越多的药物产品无法进行最终灭菌，并且在受热或辐射时效果较差。
- 当无法进行最终灭菌时，无菌生产工艺是首选方法。如细胞治疗产品作为无菌产品的一种，因其生产固有的特点，自人体采集细胞后，需要通过全程无菌操作来进行产品的生产，无法通过终端灭菌等方法或技术进行控制。

### 4. 无菌控制中的五要素

作为无菌控制的重要环节，在无菌产品中，将以此为基础，展开讨论：



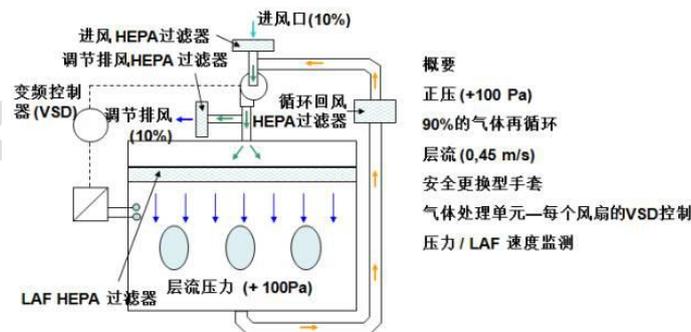
### 5. 无菌隔离系统定义

无菌隔离系统是根据药品生产质量管理规范（GMP）的要求，经专门设计制造，用于无菌产品和环境控制防护的屏障系统，该系统可最大限度的防治产品受到污染，保护操作者的安全，避免受到毒性物质的伤害。为无菌试验、无菌生产及高致敏性、毒性药物生产防护提供完美的环境控制技术解决方案。

#### 5.1 无菌隔离器（无毒产品）

无菌隔离器：无毒产品，正压，用于生产，实验室等环节，无菌产品操作等工作。它是正压的，产品对应要求的A级条件，一般为层流，具备灭菌条件，有风速要求等。

无菌隔离器正常的工作气流模型：



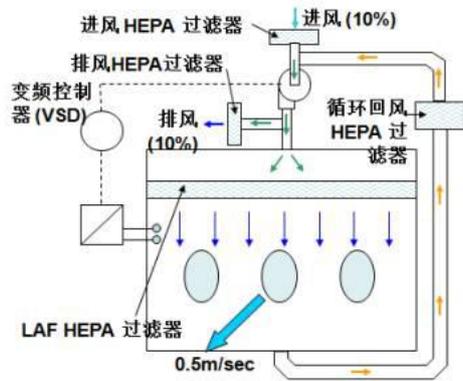
无菌隔离器密闭破损的气流模型：

关键工艺参数 KPP：

无菌类型的隔离器为例：

- 风速；
- 气流流型；
- 温湿度；
- 噪声、照度；
- 背景、相邻舱室压差；
- **VHP 灭菌**
- 粒子和微生物指标（浮游菌 & 沉降菌）；

如果无菌隔离器出现了破损，送风风机会用一个更高的频率实现一个更大的送风风速，强制的从舱内向外排风达到保护舱内的产品，减弱较大破损面情况下可能的外环境洁净级别等级更低的风进入舱内的风险。



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，因为它不再是无菌的。

- 材料相容性
- 泄漏率（整机泄漏率和手套泄漏率）；
- 发生泄漏时裂隙风速；

生物灭活：VHP 程序开发及验证的相关工艺参数。

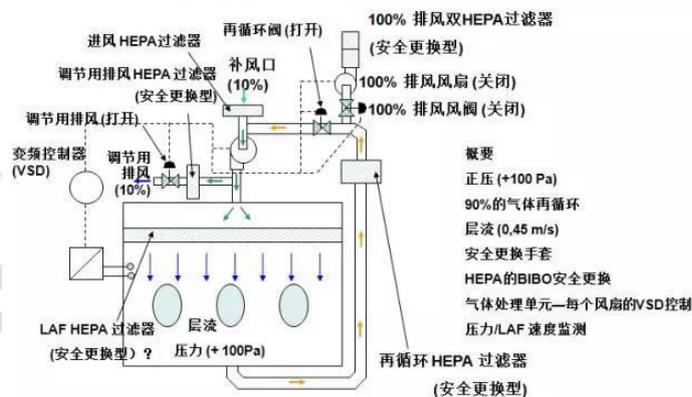
## 5.2 无菌隔离器（有毒产品）

无菌防护隔离器：无菌有毒产品，负压，无菌的隔离器同时又处理高活性的药物，它是负压的，产品对应要求的 A 级条件，具备灭菌条件，需要层流，特别是风速要求等。

在标准状态下，它的各项关键参数和纯粹的无菌隔离器是相似的。另外增加了一些关于防护隔离器类型的指标。

无菌防护隔离器正常的工作气流模型：

可以看到排风的高效是安全更换型。这意味着高活性药物可能会污染到高效过滤器，例如排风过滤器的上游，所以过滤器在维护更换的时候需要切入安全更换的模式。



概要  
 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

关键工艺参数 KPP：

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；
- 背景、相邻舱室压差；
- VHP 灭菌
- 粒子和微生物指标（浮游菌&沉降菌）；
- 材料相容性
- 泄漏率（整机泄漏率和手套泄漏率）；
- 发生泄漏时裂隙风速；
- 过滤器和手套的在线安全更换；

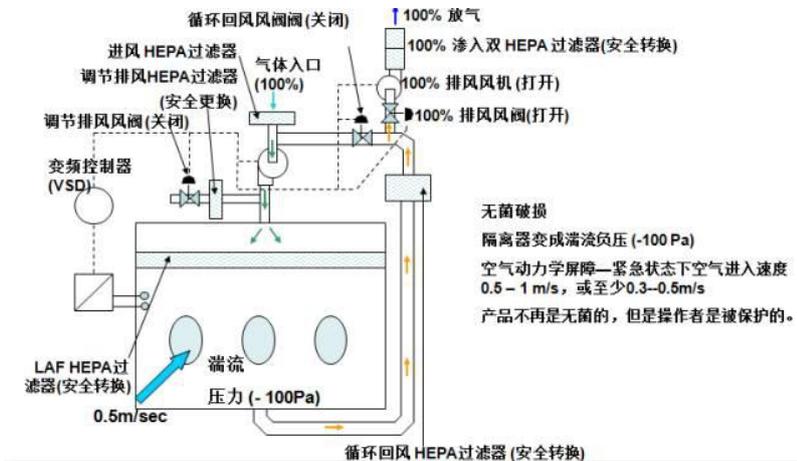
无菌防护隔离器密闭破损的气流模型：

采用是和图示相似的处置方法，在这种情况下，我们不再考虑去保护产品，首先考虑的还是保护人，宁可拼着污染产品的风险。所以风速是裂隙风速是

生物灭活：VHP 程序开发及验证的相关工艺参数；

向内的。一个正压的无菌系统在检测大型泄露之后，会立即改成一个负压防护型的隔离器。从正压快速变成一个负压状态。

化学灭活：WIP 系统设计（如有必要，需考虑清洗方法）；

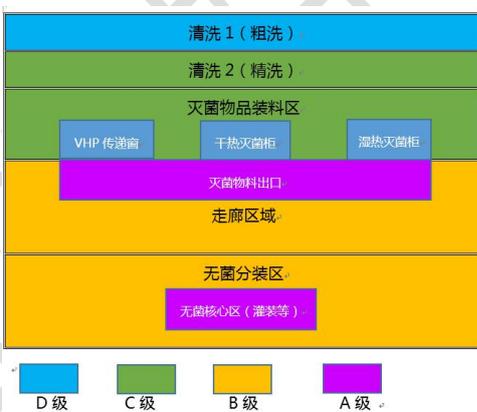


## 6. 无菌控制应用-机篇

### 6.1 无菌转移（从非无菌环境转移至无菌环境）

无菌传递舱用于物料外表面的生物去污处理，以避免物料从无级别区域/低级别洁净区进入 A/B 级关键区域带入污染。可用于无菌生产中需要传递的各类清洁和干燥的物品，如：包装材料外包装、仪器、原辅料外包装、配件、环境监测器材等。

2010 版 GMP 对药品生产环境(洁净区)采用了新的分级标准，而采用传统的物料传递窗送入的方式将难以符合 A/B 级洁净区的环境控制要求，给无菌生产带来了潜在的风险。



典型应用 1：

用于将原料药，工具等物料送入 B 级区

典型应用 2：

用于不耐受高温灭菌的物品进入 A/B 级无菌生产区域的处理

在目前的细胞治疗领域，由于执行的不规范，往往都是“人”与“物”同行，共同进入 Class B 级区域。

必须做到“人”与“物”分离，人员和物料分别通过不同的通道进入 Class B 级区域。

## 6.2 无菌制造

无菌隔离器					
无菌检查隔离器	无菌防护隔离器	无菌配药隔离器	细胞毒素隔离器	细胞培养工作站	无菌灌装隔离器
实验室应用	生产场所	实验室场所	实验室场所	生产场所	生产场所

### 6.2.1 无菌检查隔离器

#### 《中国药典》无菌检查法

无菌检查法系用于检查药典要求无菌的药品、生物制品、医疗器具、原料、辅料及其他品种是否无菌的一种方法。目前无菌检查法一般通过集菌仪定义为**薄膜过滤法**。

- 适用场所：适用于无菌制剂/细胞制备类型的实验室无菌产品质量放行，质量检查。
- 产品特点：Class A 级环境（层流），具备 Class A 级的正压，压差，风速监测等指标，过氧化氢灭菌，智能操控等功能。



### 6.2.2 无菌防护隔离器



- 适用场所：无菌有毒产品，负压，无菌的隔离器同时又处理高活性的药物，它是负压的，产品对应要求的 A 级条件，具备灭菌条件，需要层流，特别是风速要求等。
- 在标准状态下，它的各项关键参数和纯粹的无菌隔离器是相似的。另外增加了一些关于防护隔离器类型的指标。
- 产品特点：Class A 级环境（层流），具备 Class A 级的正压，压差，风速监测等指标，过氧化氢灭菌，智能操控等功能。

### 6.2.3 无菌配药隔离器



- 适用场所: 适用于细胞制备/医疗场所无菌配药和无菌检查的应用场所。
- 产品特点: Class A 级环境(百级层流), 具备 Class A 级的压差, 风速监测等指标, 过氧化氢灭菌, 西门子操控等功能。

### 6.2.4 细胞毒素隔离器

- 适用场所: 无菌有毒产品, 负压, 如用于实验场所的细胞毒素制备。
- 产品特点: Class A 级环境 (百级层流), 具备 Class A 级的压差, 风速监测等指标, 过氧化氢灭菌, 西门子操控等功能。
- 细胞毒素针对无菌配药最大的区别, 就是通风系统的全排功能, 排风设置袋进袋出系统。



### 6.2.5 细胞培养隔离器



- 适用于细胞培养环节。
- 高度集成二氧化碳培养箱, 冰箱, 显微镜等设别。
- 产品特点
- Class A 级环境 (百级层流), 具备 Class A 级的压差, 风速监测等指标, 过氧化氢灭菌, 西门子操控等功能。

### 6.2.6 无菌灌装隔离器

注射产品必须无菌。材料（通常是溶液）的无菌定义是指绝对不含活微生物的材料。

手动灌装：一般通过蠕动泵的形式，结合称重形式，进行无菌手动灌装。

自动灌装：一般通过流水线的形式，进行无菌自动灌装。



- 适用于细胞制备无菌灌装环节。
- 手动灌装：蠕动泵+称重系统+软管等
- 自动灌装：自动灌装机等
- 产品特点：Class A 级环境（百级层流），具备 Class A 级的压差，风速监测等指标，过氧化氢灭菌，西门子操控等功能。



手动灌装



自动灌装

### 7. 无菌控制一环

根据 GMP 无菌药品附录第十四条要求“隔离操作器所处环境取决于其设计及应用，无菌生产的隔离操作器所处的环境至少应为 D 级洁净区”，在目前大多数可以接受的是完全密闭的 Isolator 在 C 级的背景下是可以接受的，也就是通常所说的 C+A。

- 环境环境监测
- 合理的消毒模式.....



所有的无菌隔离设备，都集成了过氧化氢灭菌设备。确保满足 Class A 级标准  
集成过氧化氢灭菌系统，该系统集成在隔离器的操作系统中，根据隔离器内的温湿度，进行灭菌。  
可执行嗜热脂肪芽孢杆菌 Log6 的杀灭率。  
确保隔离器内部的无菌环境。