

# 基於無菌藥物工藝屬性的 隔離器應用解析

— 工藝適配 · 風險可控 · 效率提升 —

主講人: 徐哲峰

單位: 楚天科技股份有限公司

## CONTENTS

## 目錄

01

**隔離器核心認知**

定義與價值

02

**無菌藥品工藝核心屬性**

隔離器應用關鍵依據

03

**隔離器應用場景解析**

04

**隔離器應用關鍵控制點**

四大控制支柱

05

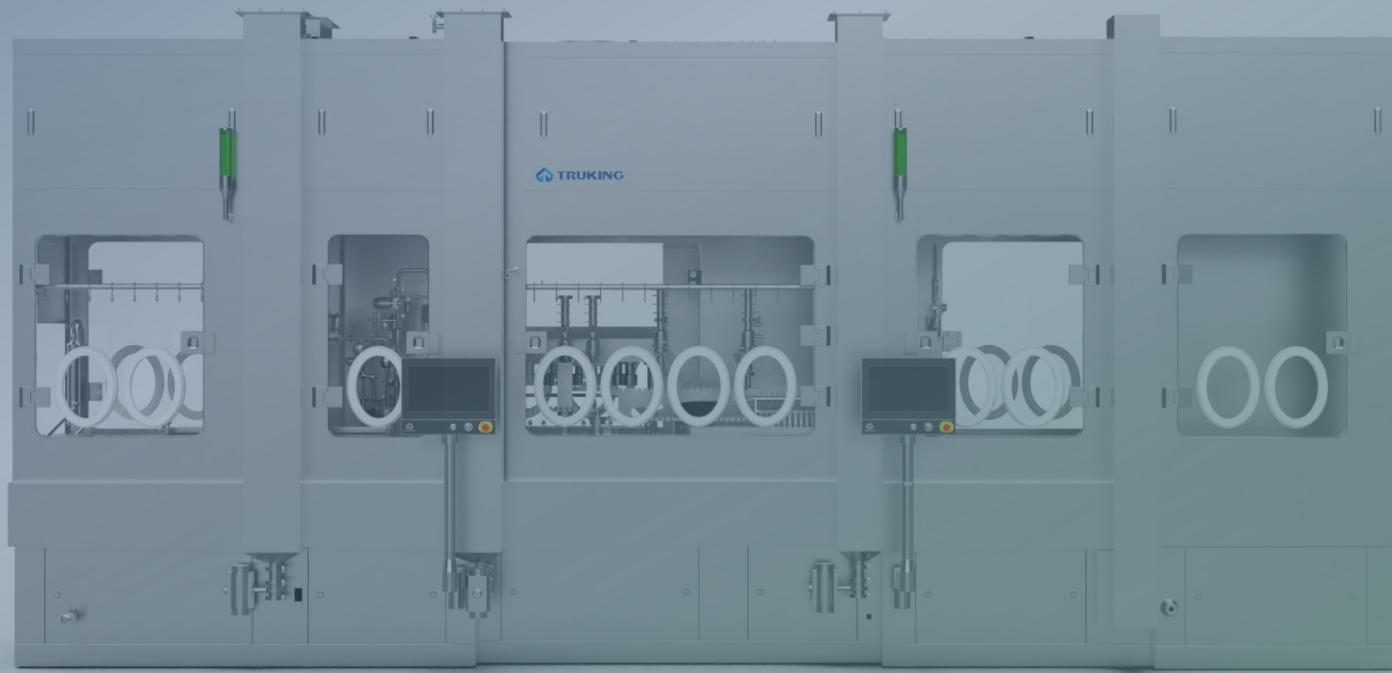
**未來展望**

智能化·模組化·綠色化

# /01

## 隔離器核心認知

定義與價值



# 隔離器核心認知:定義與價值



## 權威定義標準

### 04：2022年EU GMP附錄

**隔離器：**能進行可重複的內部生物淨化的密封體，提供滿足A級條件內部工作區，無間斷、連續隔離內部與外部環境(例如，周圍潔淨室與人員)。開口經過設計(例如，使用持續正壓)以防止外部污染物進入隔離器。



## 隔離器的定義

隔離器以物理密閉為核心，構建起**保障藥品工藝穩定性**、實現**人員防護**、**防控交叉污染**和**確保無菌環境**的四大支柱，是製藥品質管制的戰略選擇。



# 隔離器核心認知:定義與價值



## 價值1、無菌保障

1

物理屏障保護

2

內部維持 ISO  
5 (A級)

3

線上滅菌  
(VHP/SIP)

4

安全物料傳遞

5

環境即時監  
控與報警

6

自動化 + 減少  
干預



### “三位一體” 無菌屏障體系：

1. 生產前: VHP滅菌 → 確保起始無菌;
2. 生產中: 密閉+ISO 5+自動化 → 全程無污染;
3. 生產後: 即時監控+培養基驗證 → 證明無菌有效。



# 隔離器核心認知:定義與價值



## 價值2、保證工藝穩定性

- 1、恒定環境控制
- 2、完全密閉操作
- 3、自動化與集成化
- 4、線上滅菌技術
- 5、標準化物料傳遞
- 6、即時監控與回饋



隔離器通過 “**物理密閉 + 環境恒定 + 自動化 + 線上滅菌**” 四大支柱，從根本上消除了影響工藝穩定性的主要變數（人、環境、操作差異），使關鍵工藝在高度受控、可重複的狀態下運行。

# 隔離器核心認知:定義與價值



## 價值3、人員防護

1

物理屏障保護

2

**壓差控制**

3

高效過濾排放

4

安全物料傳遞

5

可靠手套系統

6

線上去汙滅菌



### “三重屏障”防護體系:



**第一重:** 物理密閉 → 物料不外泄;

**第二重:** 壓差控制+定向氣流 → 泄漏時氣流向內;

**第三重:** HEPA/ULPA 排風過濾 → 即使逸出也被截留

# 隔離器核心認知:定義與價值



## 價值4、交叉污染防控

- 01 不暴露——完全物理密閉
- 
- 02 不接觸——人員物料隔離
- 
- 03 不殘留——滅菌與驗證
- 
- 04 不串通——氣流物料獨立



**不暴露、不接觸、不殘留、不串通**，構建系統化、工程化的零污染風險環境。

# /02

## 無菌藥品工藝核心屬性

隔離器應用關鍵依據



# 無菌藥品工藝三大核心屬性

## “核心設計理念”

“量體裁衣”——隔離器不是通用設備，而是根據藥物工藝屬性  
精准定制的專業解決方案



## 無菌藥品工藝三大核心屬性

**屬性一 無菌**

**核心指標**  
微生物限度、微粒數、無菌保證水準

**適配邏輯**  
A級單向流、HEPA過濾、VHP線上滅菌

**關鍵任務**  
滿足GMP，實現**無菌保證**，更是隔離器選型不可妥協的前提。

**屬性二 無菌+高活性/毒性/高致敏性**

**核心指標**  
OEL值、致敏性、細胞毒性等級

**適配邏輯**  
正壓生產+負壓氣閘，高效密封

**關鍵任務**  
藥品**無菌**與**人員防護**、避免交叉污染，隔離器是實現這些目標的關鍵手段之一。

**屬性三 藥物物理化學特性**

**核心指標**  
吸潮性、厭氧性、光/溫度敏感性

**適配邏輯**  
材質相容、溫濕度/光照精准控制

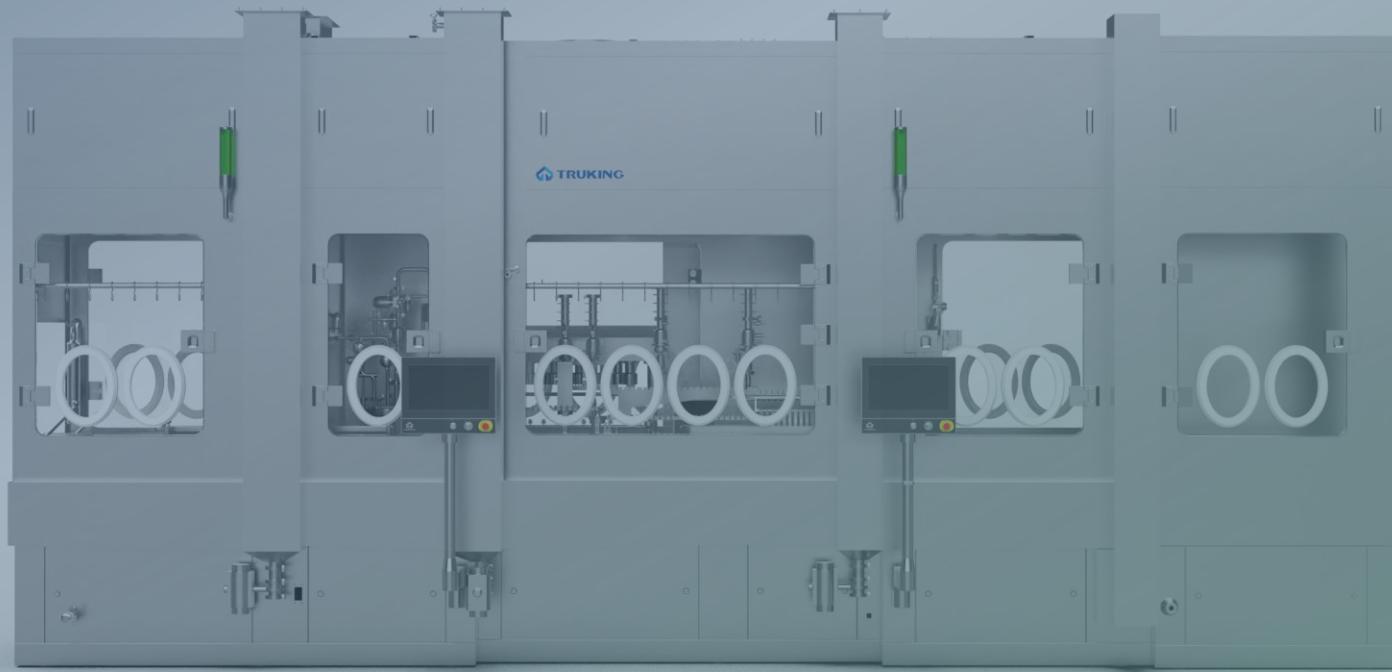
**關鍵任務**  
設計相容性確保長期**穩定性**，隔離器對於保證藥品質量至關重要。

## 深入解析藥品核心屬性，打造專屬隔離方案

# /03

## 隔離器應用場景解析

基於工藝屬性匹配



# 應用場景一：無菌藥物生產



## 適用範圍

### ✓ 注射劑生產

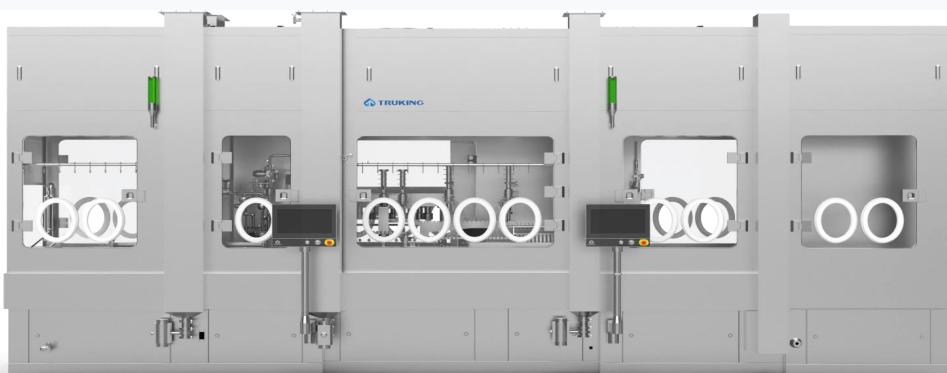
對微生物和微粒控制有極高要求

### ✓ 無菌粉針分裝

嚴格無菌環境下的精密分裝

### ✓ 生物製品

單抗、疫苗等敏感藥物生產



## 隔離器選型關鍵配置

### 1 A級單向流

空氣潔淨度, 風速0.36-0.54m/s

### 2 線上VHP滅菌

SAL $\leq 10^{-6}$ , 智慧控制

### 3 無菌傳遞艙

RTP快速傳遞介面

### 4 即時監控系統

監測, 自動報警

## 三 典型應用環節及價值

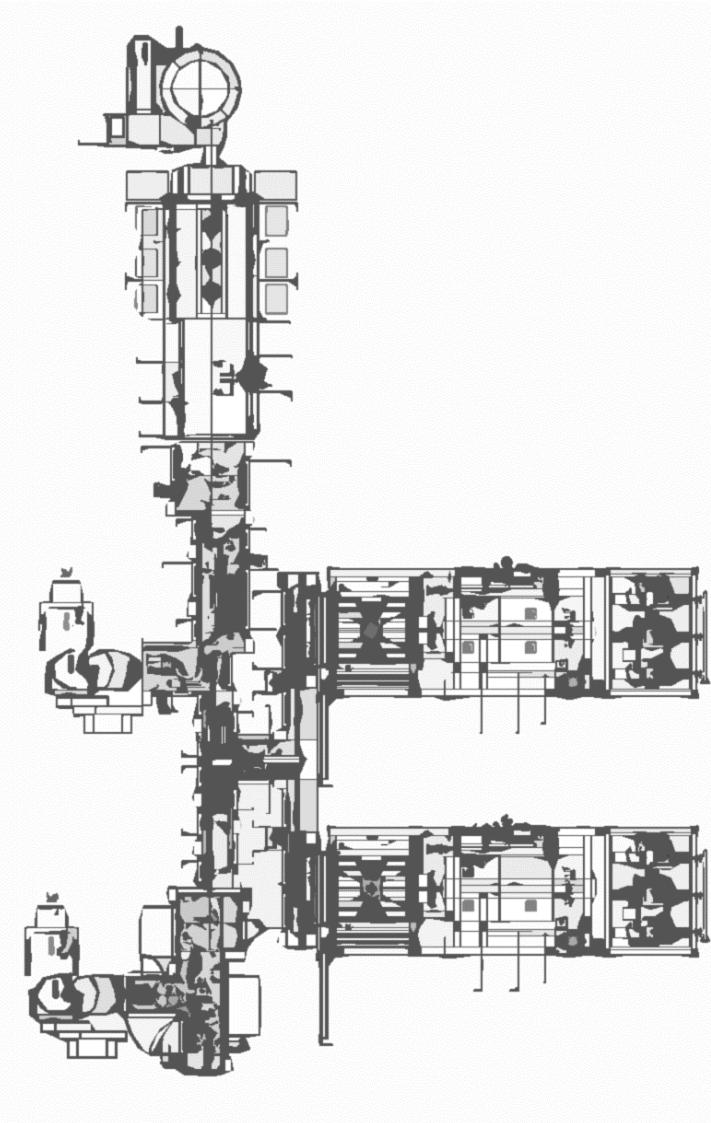
### 應用環節：

無菌灌裝、分裝，這些環節直接影響藥品的無菌品質，需要在嚴格的無菌環境下進行

### 價值：

隔離器為灌裝過程提供了一個嚴格受控的A級空間，確保藥品在灌裝過程中不受污染

# 百濟神州生物製藥有限公司



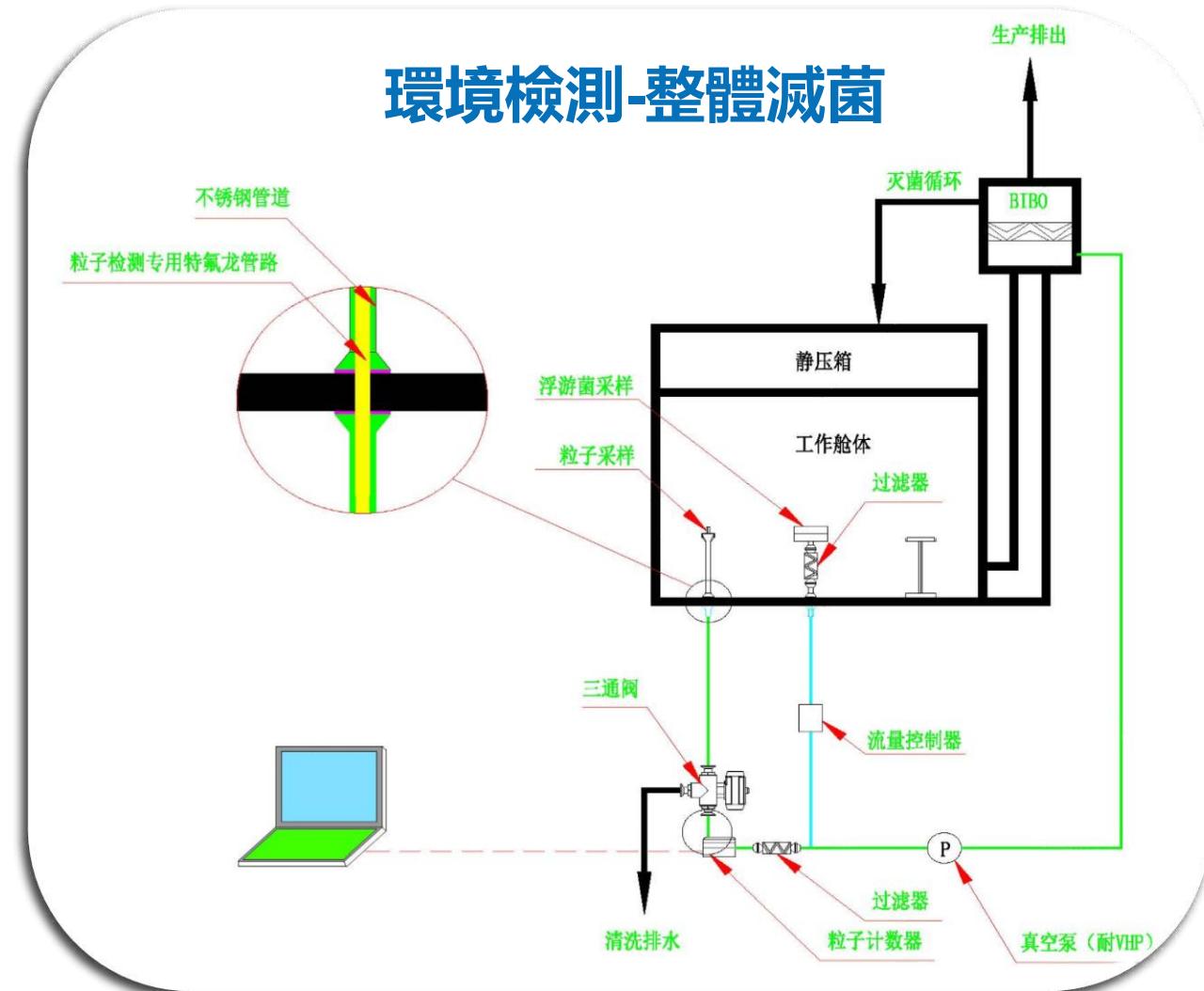
產線名稱	客戶產品	產品類型	設計標準	產能	其他要求
西林灌裝加塞凍幹 軋蓋隔離器	PD-1	無菌	EU GMP	300瓶/min	立式膠塞鋁蓋處理系 統

# 無菌藥品工藝隔離器介紹

## 隔離器設計的關鍵要素



# PART 01 環境監測



## PART 02 VHP



### 隔離器VHP控制的核心

隔離器VHP控制的核心是構建 “**合規為基、參數精準、驗證閉環、風險可控**” 的管理體系。



### 隔離器VHP控制策略

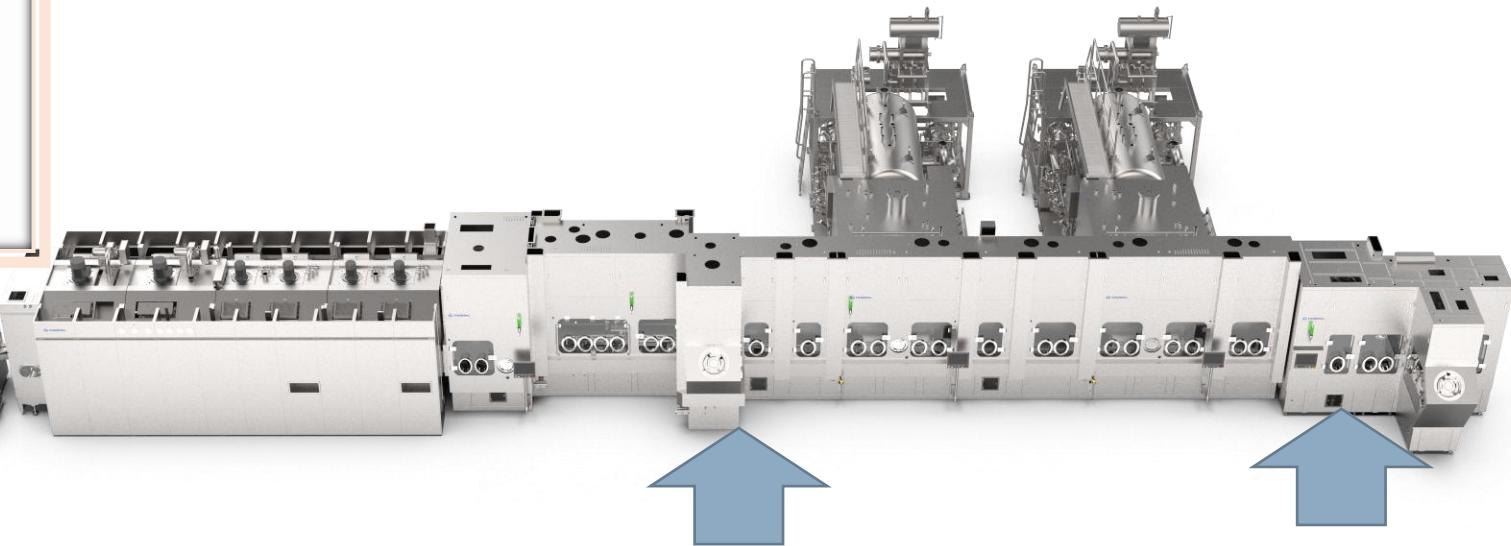
- 1、除濕：** 將隔離器內的溫度、濕度處理到設定的範圍。
- 2、提升：** 通入氣態過氧化氫，通過迴圈元件迅速擴撒到整個隔離器內部。
- 3、維持：** 持續通入氣態過氧化氫，維持隔離器內部的過氧化氫的濃度，以達到生物淨化的效果。
- 4、通風：** 通過隔離器的新風、排風和迴圈風系統通入新鮮空氣置換腔內過氧化氫。

**卓越的滅菌效果，工藝可重現性高，低殘留，安全**

## PART 03 RTP



### 隔離器 RTP 傳輸



## PART 04 手套檢漏



运行前需进行舱体与手套自动泄漏测试

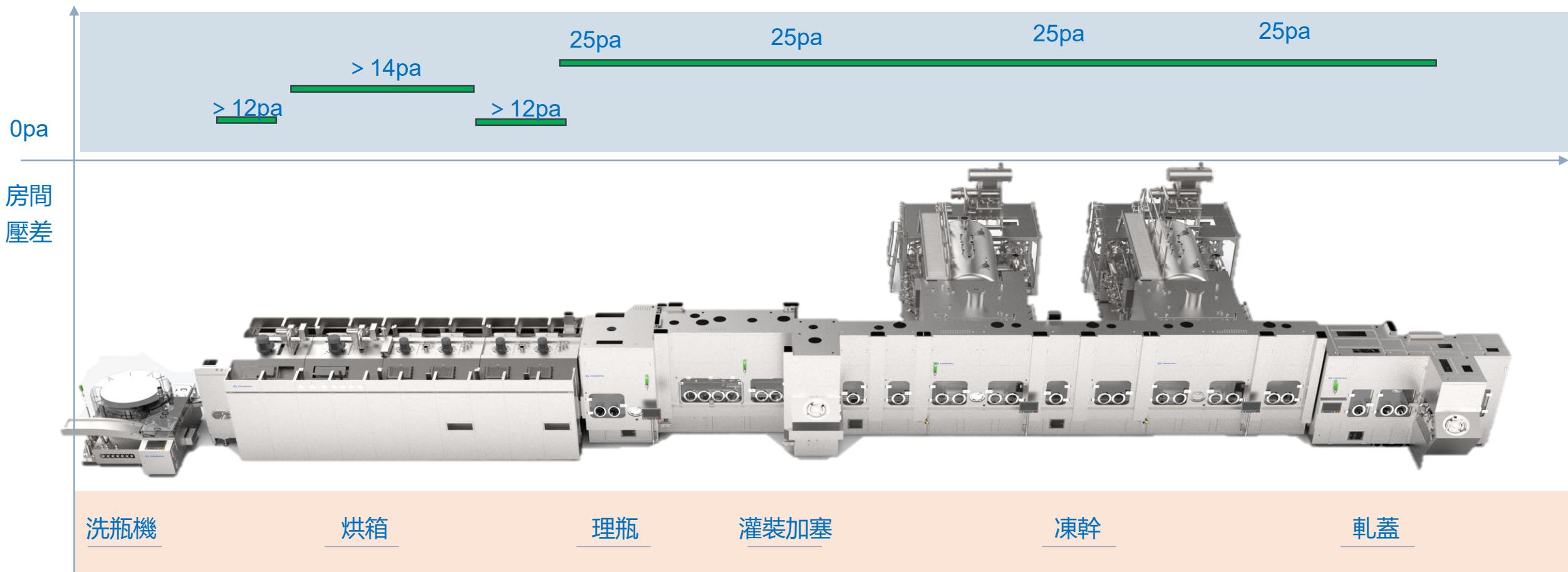


### 隔離器手套檢漏標準

在無菌生產中，手套檢漏儀嚴格遵循 GMP 以及 ISO 14644-7 附錄 E5 相關規範，最小 檢測孔徑可達 $100\mu\text{m}$ ，精度高達0.2%。確 保每一次檢測結果都真實可靠。

**高精度檢測，資料集成與完整性，RFID身份識別**

## PART 05 壓差控制



壓差梯度控制的核心在於 “**穩定、可監控、可追溯、合規**”。通過合理設計、精密控制與持續驗證，確保隔離器始終處於受控狀態，從而保障產品品質與人員安全。

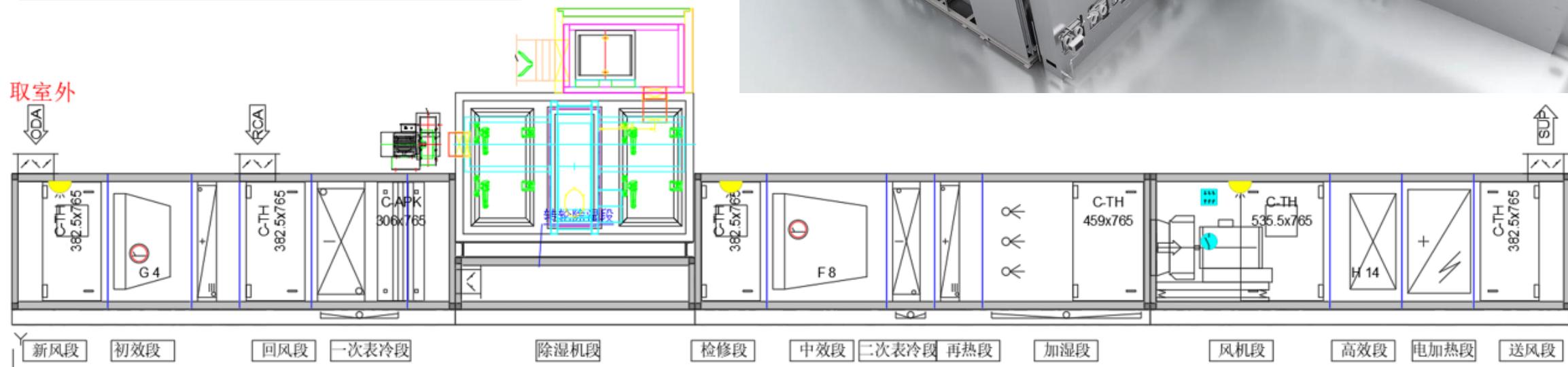
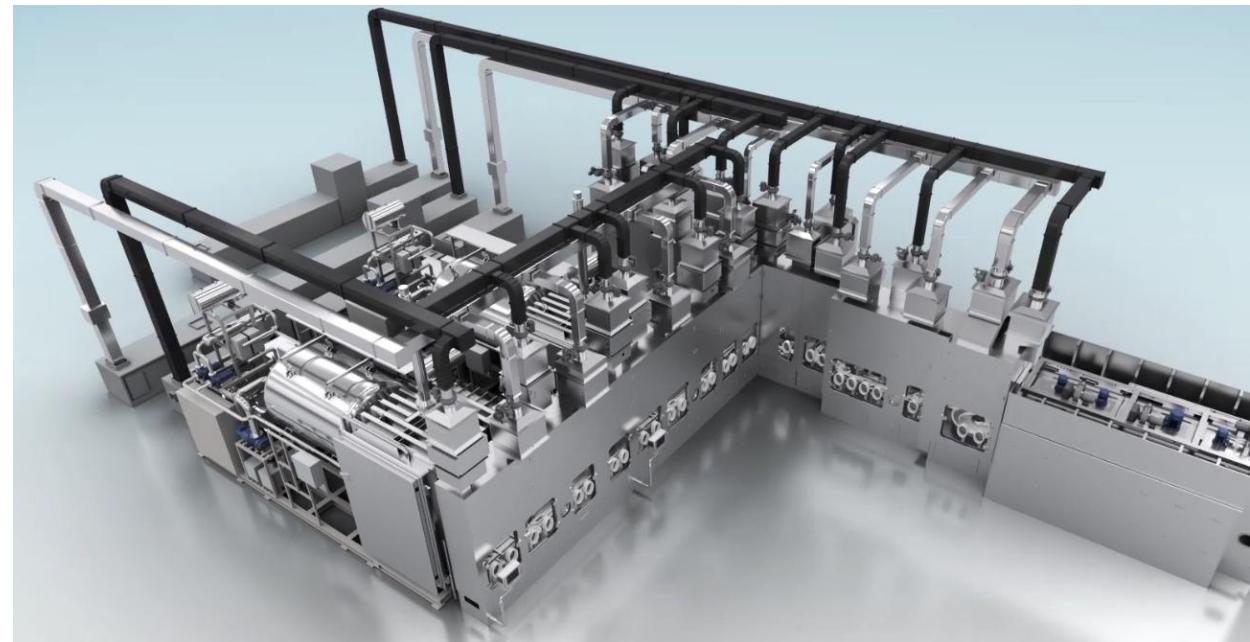
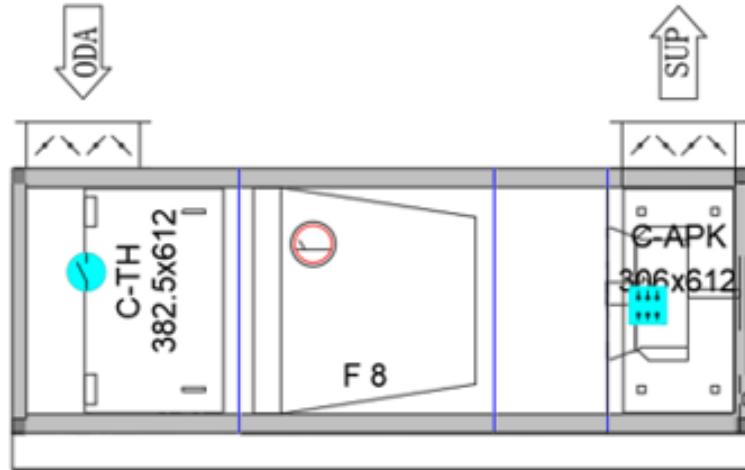
## PART 06 視頻監控

### 視頻追溯系統：設備配置

攝像頭，視頻內容可以在存儲伺服器電腦中查看，也可通過乙太網傳輸至總控室查看。隔離器開機伺服器開機運行，隔離器在非生產和待機狀態伺服器處於待機模式，隔離器切換至生產模式後攝像頭運行開始記錄和儲存視頻記錄。**視頻監控系統與批次進行關聯**



## PART 07 空調系統



空調分區 (佈局可雙層佈局)

## PART 08 控制系統

### 軟體合規性核心



#### 資料完整性

保證資料全生命週期真實、準確、完整、一致和可用，防止篡改與丟失。

#### 審計追蹤

自動記錄所有資料操作(Who, When, What, Why)，確保行為可追溯、不可篡改。

#### 電子簽名

提供與手寫簽名同等法律效力的簽署方式，確保簽名唯一並與記錄綁定。

### 關鍵法規與目標

- 核心法規:**FDA 21 CFR Part 11, EU GMP Annex 11**
- 核心目標:確保電子記錄/簽名的可靠性、完整性與安全性，使其具備法律效力。

### 關鍵實現措施

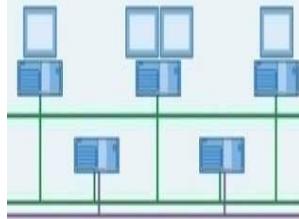
- 系統存取控制:嚴格的許可權管理與密碼策略。
- 資料備份歸檔:可靠的備份恢復與長期歸檔策略。
- 資料關鍵性分類:實施差異化的資料保護策略。

# PART 08 控制系統

## 控制系統整體解決方案介紹

**信息層:**  
集中監控系統

**選配**



藥品生產產線資料監管  
系統 (集中SCADA)

資料集中管理與分析

**操作層:**  

- SIMATIC WinCC V7.5
- 冗餘伺服器
- 報表伺服器
- 客戶機

*Production network Ethernet*

客戶機

客戶機



交換機

IS報表伺服器

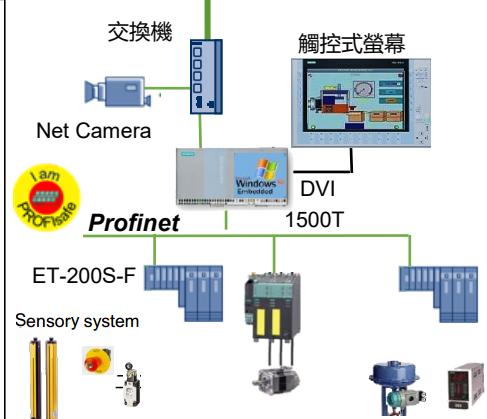
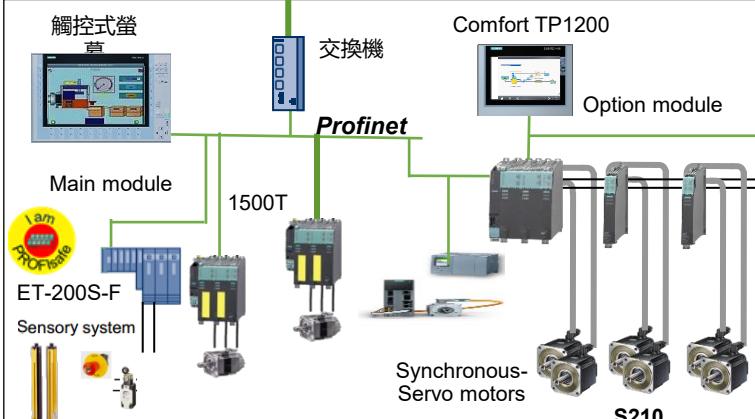
介面UI設計  
模版統一  
許可權統一  
報表統一

**控制層**  

- S7-1200
- S7-1500
- Profinet
- SINAMICS S210

**設備層:**  

- 國際主流電氣物料
- 安全回路設計

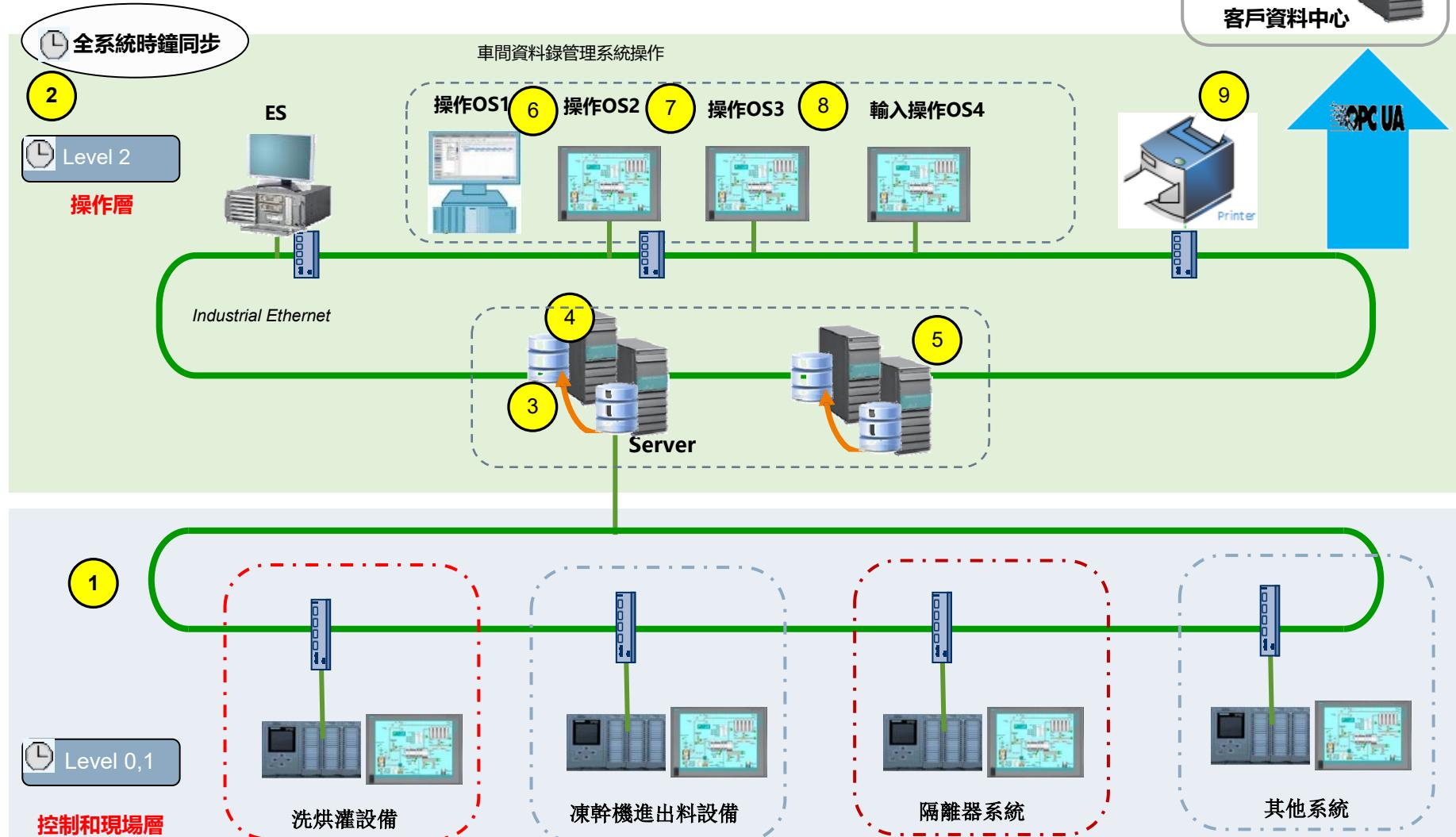


整線互通互連  
程式架構統一

物料歸一  
部件互換  
模版統一  
標準統一

# PART 08 控制系統

## 集中監控架構圖



電子簽名, 審計追蹤

系統冗餘, 系統穩定可靠

全系統NTP時間同步

統一用戶管理

集中資料管理, 數據冗餘

集中配方, 報警管理

集中批次報表管理

符合法規要求

支持WEB發佈

支援資訊推送

支援遠端診斷

序号	模块
1	数据采集/获取
2	时间同步
3	数据备份与恢复
4	系统备份与恢复
5	系统冗余
6	产线数据呈现
7	集中批次与配方管理)
8	集中用户管理
9	集中报表查询与打印

# 應用場景二：無菌+高活/毒性/高致敏性藥物生產



## 防護策略與系統組態



### 正負壓氣閘系統



### 密閉手套操作



雙HEPA  
進風+排風



殘留檢測  
即時監測



防洩漏  
集成化設計

## 典型藥物

### 抗腫瘤藥

細胞毒性化合物

### 激素類

高活性原料藥



## 高致敏性藥物 青黴素類、頭孢類

### 核心風險

痕量殘留即可引發過敏反應，交叉污染防控是重中之重

### 防控措施

- ✓ 獨立屏障：專用正負壓氣閘系統
- ✓ 排風處理：專用排風系統，HEPA過濾

### 目標：零洩漏，零交叉污染



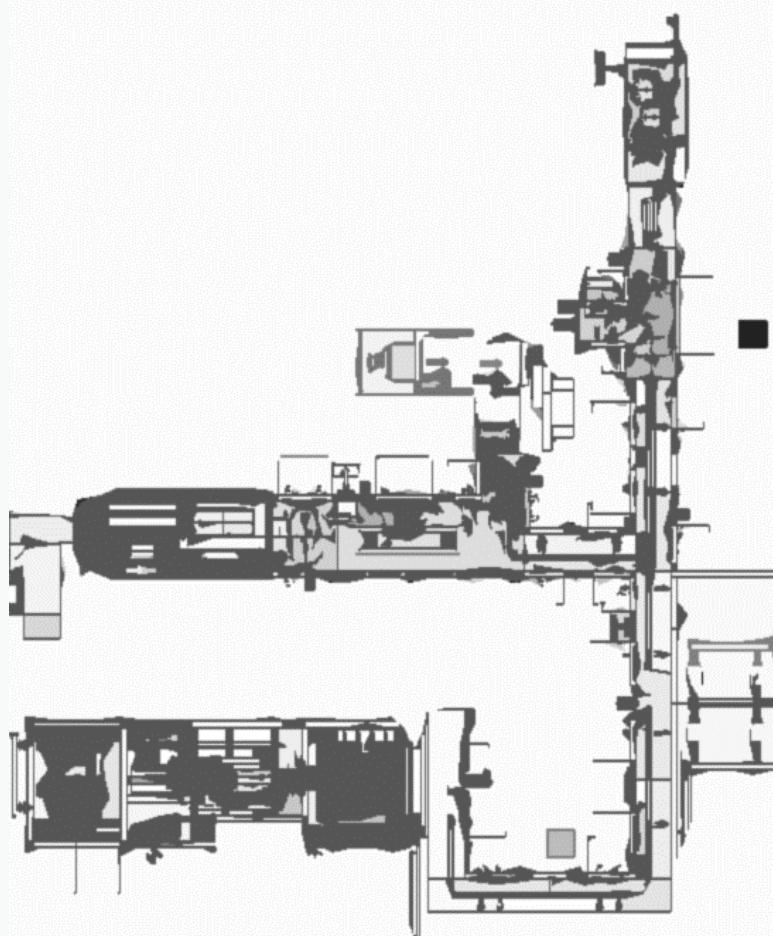
### 應用環節：

製劑灌裝與凍幹軋蓋、API合成、粉碎，這些環節藥物粉塵和揮發物，需要嚴格的隔離和防護措施。

### 價值：

隔離器正壓生產以及正負壓氣閘通過負壓將藥物活性成分限制在內部，同時操作人員佩戴防護手套，確保人員安全。

# 藥明康得生物技術股份有限公司



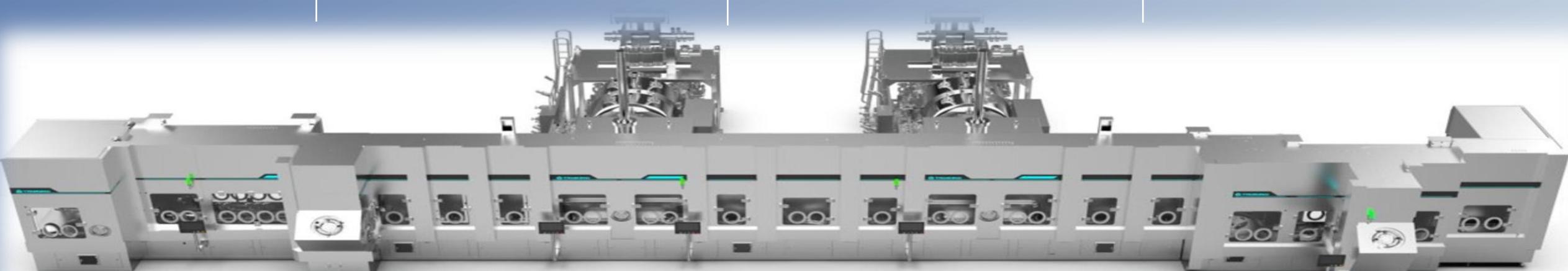
產線名稱	客戶產品	產品類型	設計標準	產能	其他要求
西林瓶灌裝+凍幹隔離器	CDMO	無菌+高活/毒	GMP、FDA	70瓶/min	立式膠塞清洗機

# 無菌+高活/毒性/高致敏性藥物生產工藝隔離器介紹

PART 01  
WIP&噴淋

PART 02  
BIBO系統

PART 03  
壓差控制



# PART 01 WIP&噴淋



## 隔離器WIP&噴淋

本工藝通過“**注射水清洗、氣吹掃、系統烘乾**”的完整流程，系統根除清洗殘留與微生物滋生風險。優化的清洗與吹掃順序確保管路完全潔淨乾燥，最終烘乾程式徹底消除潮濕隱患，全面保障無菌環境。



## 工藝效果

該工藝以智慧流程設計為核心，顯著提升清洗效率與無菌保障水準，有效降低微生物負荷及產品污染風險，實現了隔離器清洗過程的高度可重現、全乾燥與高可靠性。

## PART 02 BIBO介紹

### 1.取出舊篩檢程式

拆防護門 + 松旋鈕  
展更換袋  
松壓緊裝置 + 拉舊濾器



### 2.舊篩檢程式封口

封口夾夾緊袋體  
熱熔剪切斷 + 氣密



### 3.裝入新篩檢程式

新濾器入袋 (把手朝內)  
裝墊圈 (內側凹槽)  
推濾器 + 壓緊固定

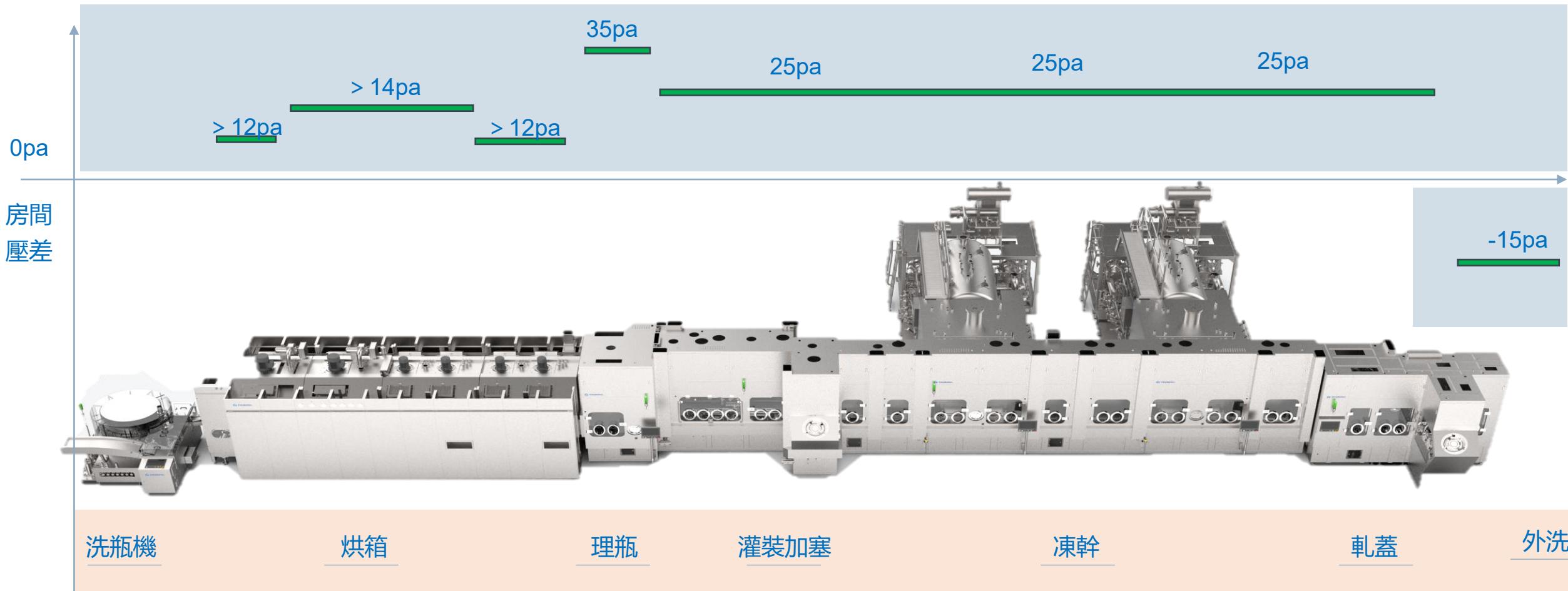


### 4.新更換袋封口整理

墊圈滑外側凹槽  
卷袋固定  
裝防護門 + 緊旋鈕



## PART 03 壓差控制



壓差梯度控制的核心在於 “通過正負壓氣鎖，使藥物密閉在隔離器內”。通過合理設計、精密控制與持續驗證，確保隔離器始終處於受控狀態，從而保障產品品質與人員安全。

## 應用場景三：特殊藥物生產



### 特殊物化屬性藥物

吸潮/厭氧性/光敏/溫控

#### 吸潮性藥物

RH≤10%, 集成除濕系統, 材質優化

#### 厭氧性藥物

全程充氮保護

#### 光敏性藥物

黃光/紅光,

#### 溫度敏感性

高低溫控制

# 杭州多禧生物科技有限公司



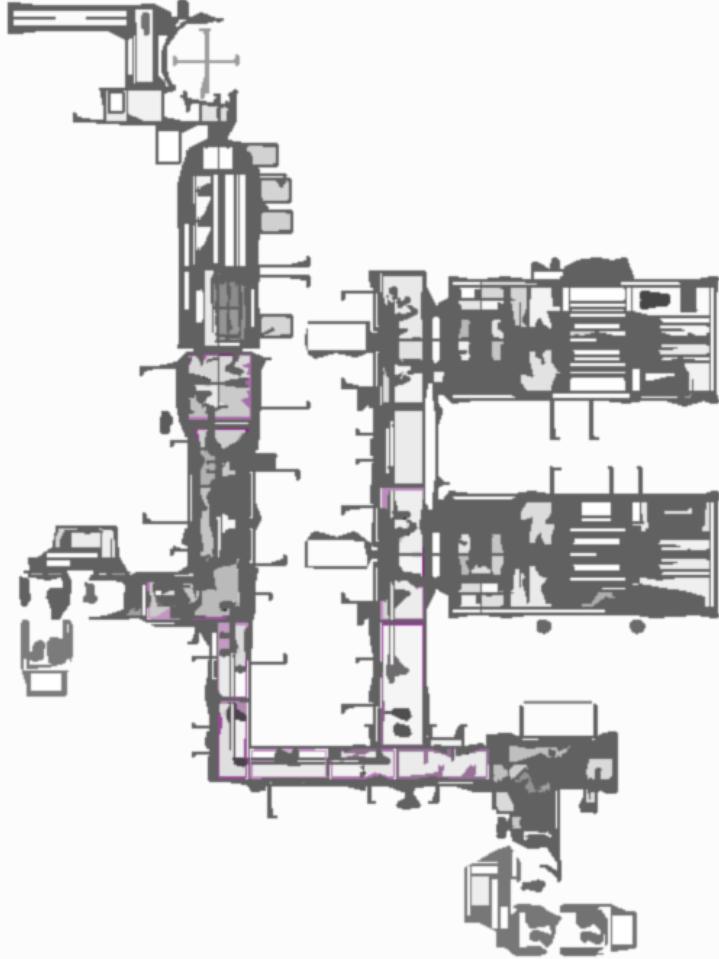
產線名稱	客戶產品	產品類型	設計標準
西林瓶灌裝+凍幹隔離器	CDMO	無菌+高活/毒	GMP、FDA、EU

# 成都健進製藥有限公司



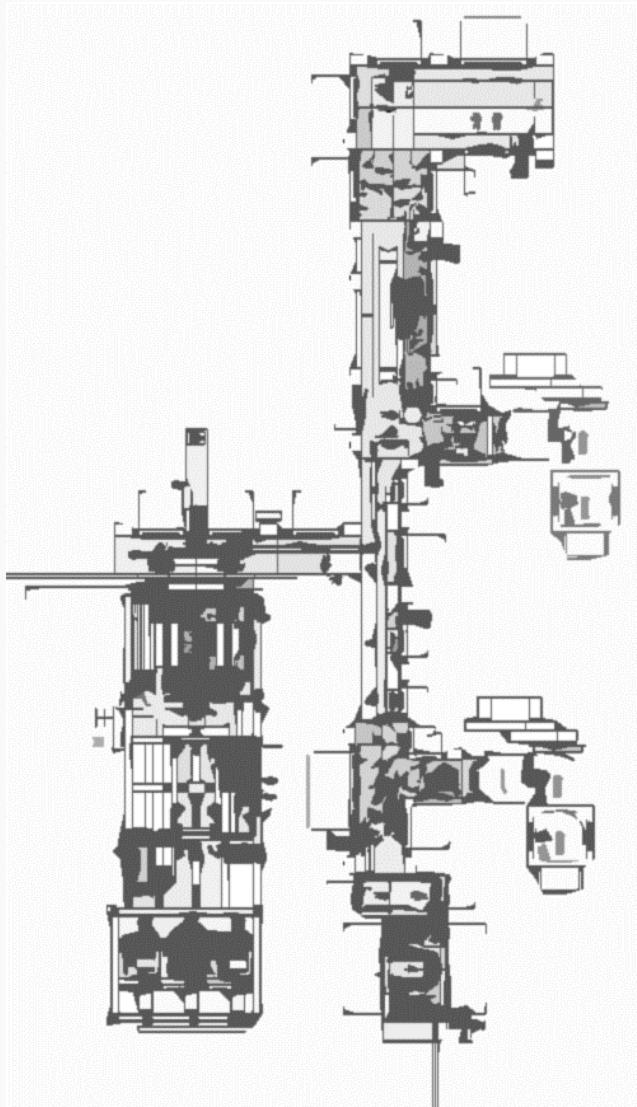
產線名稱	客戶產品	產品類型	設計標準
西林瓶灌裝+凍幹隔離器	CDMO	無菌+高活/毒	GMP、FDA、EU

# 四川源泉生物科技有限公司



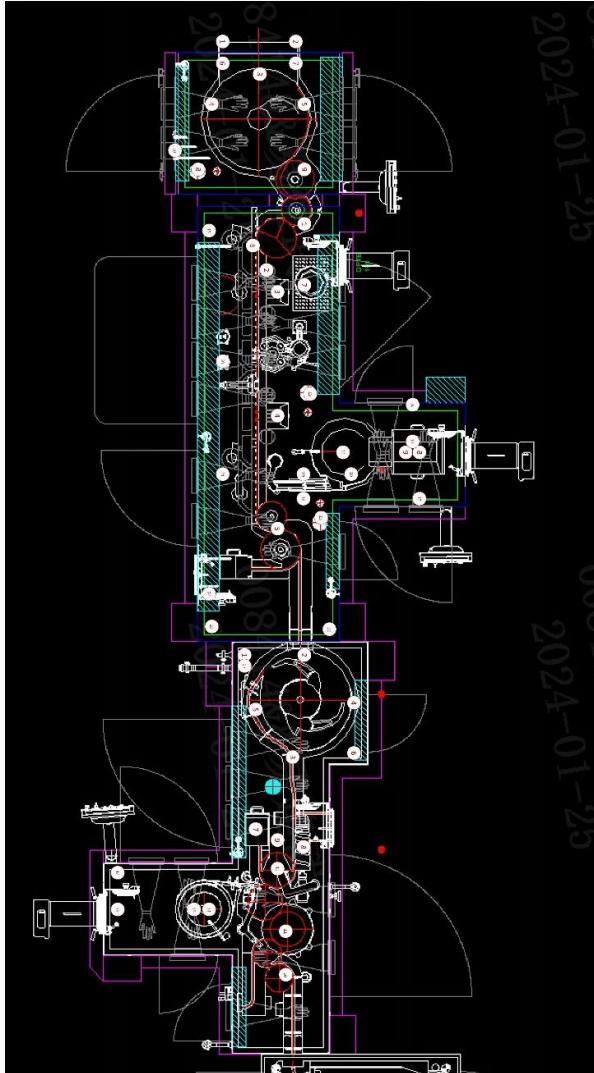
產線名稱	客戶產品	產品類型	設計標準	產能	其他要求
西林瓶灌裝+凍幹隔離器	造影劑	無菌	GMP、FDA、EU	300瓶/min	55°C±5°C

# 貴州益佰製藥股份有限公司



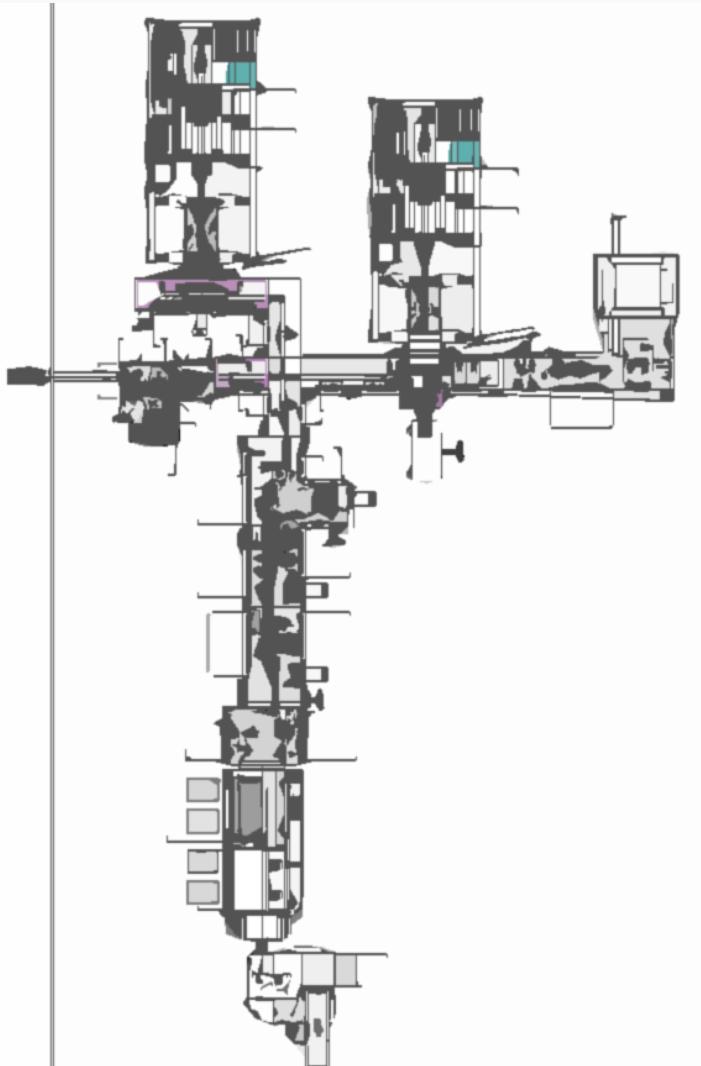
產線名稱	客戶產品	產品類型	設計標準	產能	其他要求
西林瓶灌裝+凍幹隔離器	阿紮胞苷	無菌+高活/毒	GMP、FDA、EU	300瓶/min	2~8°C

# 山西嘉源生物醫藥有限公司



產線名稱	客戶產品	產品類型	設計標準	產能	其他要求
西林瓶粉末分裝隔離器	亮丙瑞林 微球	無菌+高活/ 毒	GMP	100瓶/min	低濕

# Amneal Pharmaceuticals Pvt. Ltd

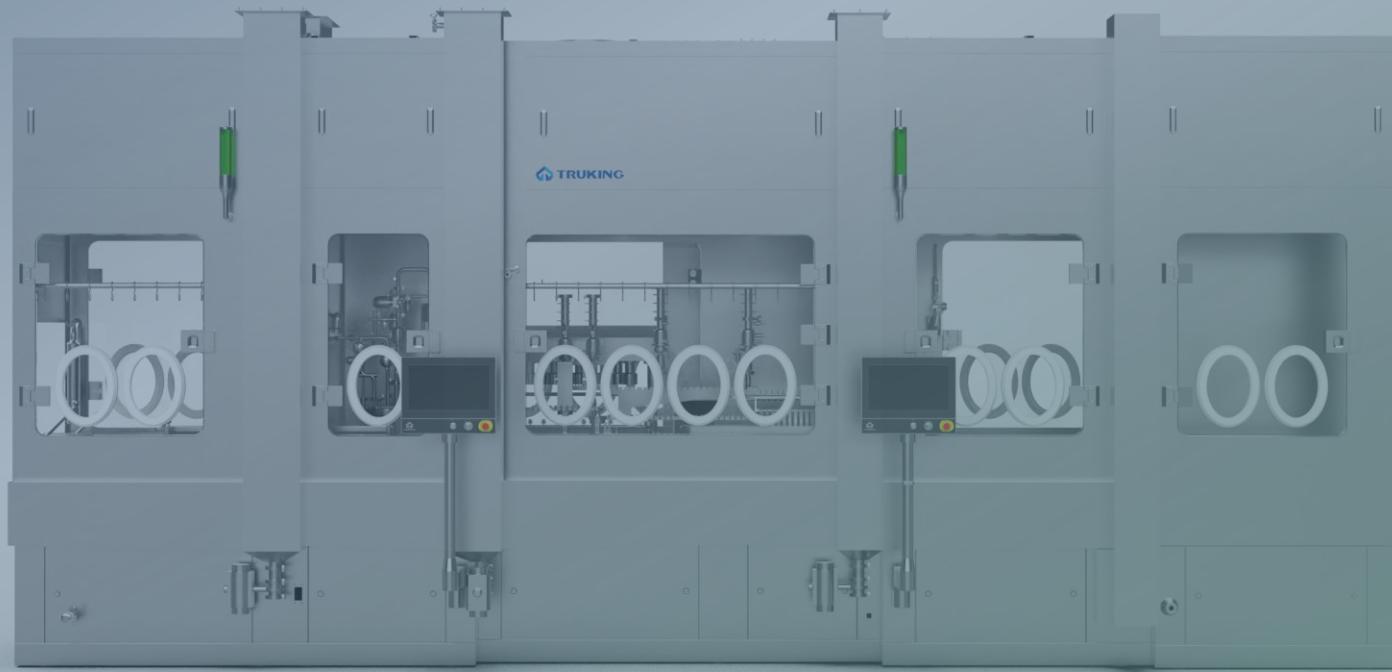


產線名稱	客戶產品	產品類型	設計標準	產能	其他要求
西林瓶灌裝+凍幹隔離器	腫瘤注射劑	無菌+厭氧	FDA	200瓶/min	低氧 (< 1%)

# /04

## 隔離器應用關鍵控制點

四大控制支柱



# 隔離器應用的關鍵控制點

## 關鍵控制點



### 4、操作干預與無菌模擬試驗

- 核心指標：手套完整性、操作動作規範度、培養基類比灌裝成功率

### 3、內部環境與氣流控制

- 核心指標：壓差、換氣次數、氣流流型、潔淨度

### 2、滅菌與除污染

- 核心指標：生物指示劑挑戰結果、過氧化氫濃度、濕度、除殘時間

### 1、密閉性與完整性

- 核心指標：洩漏率

### 5、自動清洗

- 核心指標：清洗時間、微生物監測結果

### 6、控制系統與資料完整性

- 核心指標：控制系統穩定性與合規性，資料完整性

### 7、驗證與合規性

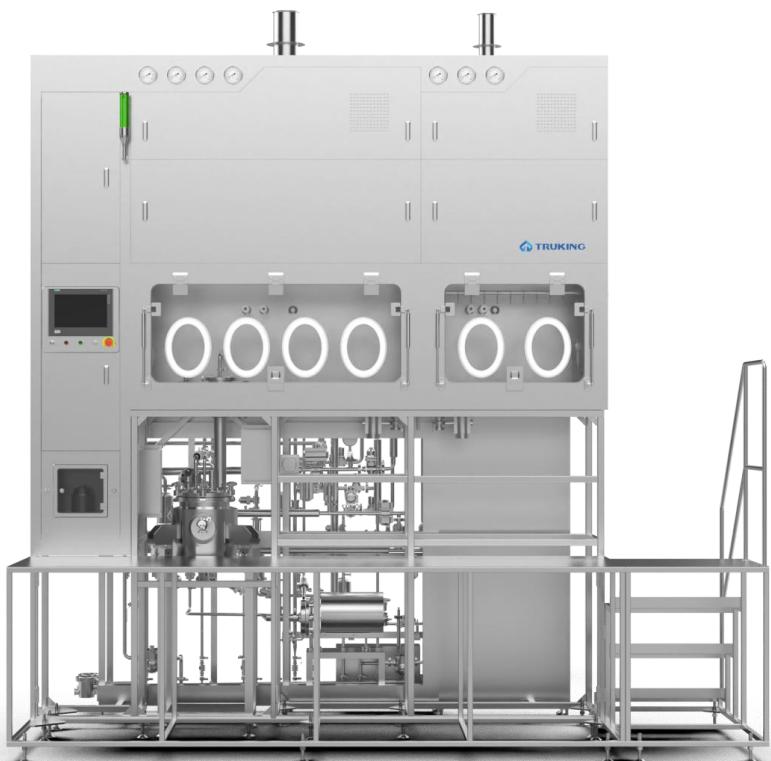
- 核心指標：合規性

# 隔離器應用的關鍵控制點

## 控制點1：密閉性與完整性

### 核心指標：洩漏率 (Leak Rate)

“如果物理屏障失效，隔離器就退化為普通的 RABS 或層流罩。”密閉性與完整性：隔離器的“靈魂”。



### 控制措施



#### 線上壓力衰減測試

工作壓力兩倍壓力下保持3分鐘，衰減率  $< 1\%/\text{小時}$ 。  
。壓力衰減值需符合 ISO 10648-2



#### 手套/袖套完整性

每次使用前後必須檢漏，確保無針孔等微小洩漏。



#### 傳遞艙管理

雙扉互鎖邏輯，確保任何時候僅有一側門可開啟。

# 隔離器應用的關鍵控制點

## 控制點2：滅菌與除污染

### 核心指標

-  生物指示劑 (BI) 挑戰結果
-  過氧化氫濃度
-  濕度



### 控制措施

-  **滅菌週期開發 (Cycle Development)**  
滿載運行，使用BI驗證，確保達到  $SAL 10^{-6}$  的無菌保證水準。
-  **濕度控制 (Humidity Control)**  
嚴格控制在  $< 85\% RS$ ，避免冷凝或滅菌失敗。
-  **除殘 (Aeration)**  
將  $H_2O_2$  濃度降至 OEL 以下（通常  $< 1ppm$ ），保障安全。

# 隔離器應用的關鍵控制點

## 控制點3：內部環境與氣流控制

### 核心指標

-  **壓差 (Differential Pressure)**
-  **換氣次數 (ACPH)**
-  **氣流流型 (Airflow Pattern)**
-  **潔淨度 (Cleanliness Level)**



### 控制措施

-  **壓差控制**  
維持正壓(+20~50Pa)防污染或負壓防洩漏。
-  **單向流**  
核心區風速0.36-0.54 m/s，快速帶走污染物。
-  **HEPA篩檢程式完整性**  
定期PAO氣溶膠挑戰測試，確保無洩漏。

# 隔離器應用的關鍵控制點

## 控制點4：操作干預與無菌模擬試驗

### 核心指標

#### 手套完整性

確保物理屏障的完整性，杜絕直接污染途徑。

#### 操作動作規範度

減少不必要動作，降低交叉污染風險。

#### 培養基模擬灌裝成功率

驗證無菌保障體系有效性的最終標準。



### 控制措施

#### 手套箱設計

符合人體工程學，提升操作靈活性與舒適度。

#### 快速轉移介面 (RTP)

密閉轉移物料，減少開門操作帶來的污染風險。

#### 嚴格的更衣與操作 SOP

標準化流程與培訓，確保無菌操作的一致性。

# 隔離器應用的關鍵控制點

## 控制點5：自動清洗

### 核心指標



#### 清潔劑殘留

確保清洗後無任何化學殘留



#### 消毒劑接觸時間

保證消毒劑作用時間充足



#### 微生物監測結果

驗證消毒效果是否達標

### 控制措施



#### 自動化清洗 (WIP)

集成水槍、自動噴淋球，實現360°無死角覆蓋，確保所有表面清潔。



#### 接觸時間 (Contact Time)

確保消毒劑在表面保持潤濕的時間足以殺滅微生物。



#### 材質相容性 (Material Compatibility)

化學試劑需與316L不銹鋼、PTFE等材料及密封件相容。

# 隔離器應用的關鍵控制點

## 控制點6：確保關鍵參數被準確控制、記錄與追溯

### 核心指標



#### 關鍵參數可控性

確保隔離艙、通風、壓差等關鍵工藝參數 (KPP) 被精准控制與即時記錄



#### 資料不可篡改性

確保審計追蹤記錄完整、無法被篡改，滿足資料追溯要求



#### 風險預警及時性

確保異常發生時能及時觸發報警與聯鎖，防止事故擴大

### 控制措施



#### PLC/SCADA 系統

採用可程式設計邏輯控制器 (PLC) 或監控與資料獲取 (SCADA) 系統，實現關鍵工藝參數的自動控制與即時記錄



#### 審計追蹤功能

所有關鍵操作事件、參數變更、報警資訊都有完整的審計追蹤記錄，確保記錄無法被篡改，以便在發生偏差或品質問題時進行根本原因分析



#### 報警與聯鎖機制

系統必須設置完善的報警和聯鎖功能。例如，當壓差異常、VHP 濃度超標時，系統應能立即觸發報警，並自動採取保護措施（如關閉閥門、停止程式），防止事故擴大

# 隔離器應用的關鍵控制點

## 控制點7：驗證與合規性

### 核心指標



#### 全生命週期驗證

確保從設計到運行的所有階段 (DQ/IQ/OQ/PQ) 均經過系統性驗證。



#### 驗證狀態持續有效

通過執行再驗證計畫，保證系統性能在整個生命週期內持續滿足要求。



#### 資料與檔合規

所有驗證活動的資料、記錄和報告均符合 GMP 法規，確保完整、真實、可追溯。

### 控制措施



#### 執行全生命週期驗證 (DLV)

遵循設計確認 (DQ)、安裝確認 (IQ)、運行確認 (OQ) 和性能確認 (PQ) 的四步驗證法，覆蓋從專案啟動到日常運行的全過程。



#### 制定並執行再驗證計畫

定期（如每年）或在系統發生重大變更、關鍵部件更換後，重新評估並執行必要的確認或驗證，以維持其驗證狀態。

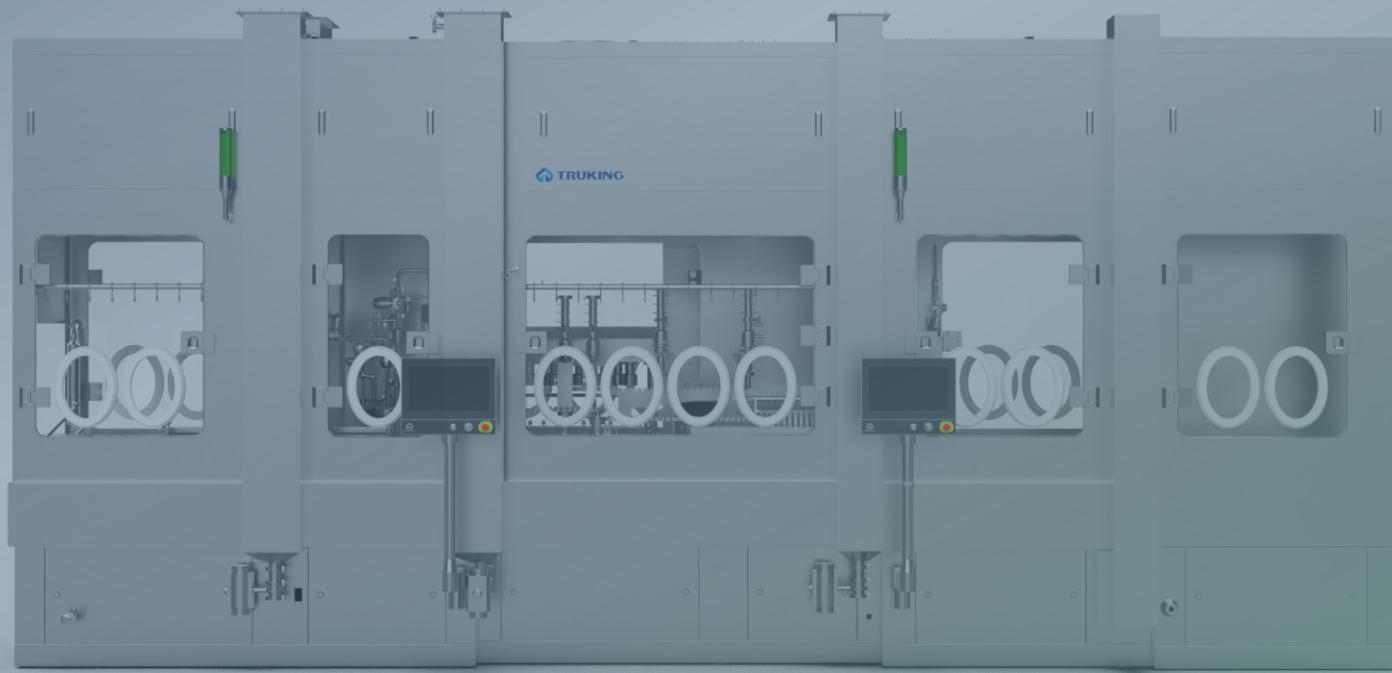


#### 建立合規的文件體系

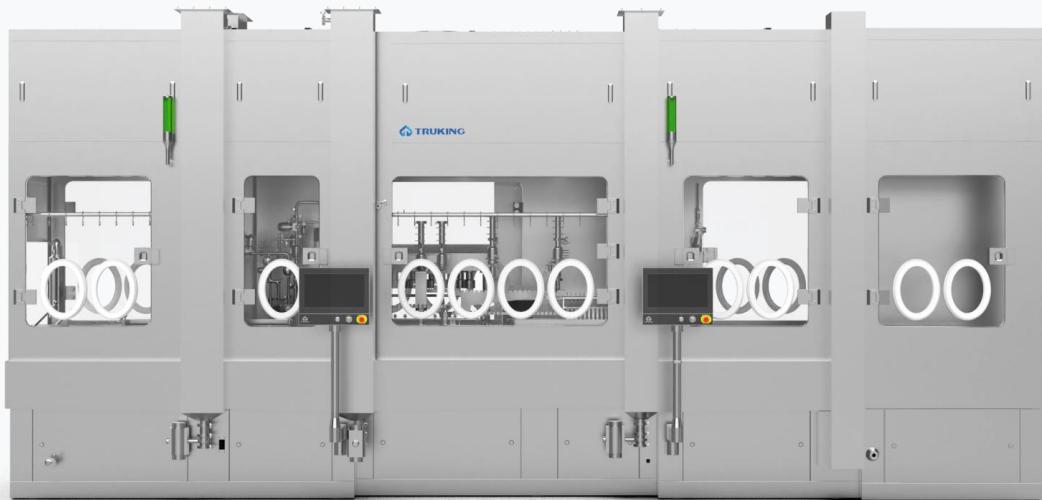
所有驗證活動都必須有詳細的方案和報告，並建立完整的檔案。檔內容需真實、準確、完整，滿足審計追蹤要求。

# /05 未來展望

智能化·模組化·綠色化



# 未來展望



## 未來展望



### 智能化升級

集成**AI監控系統**, 即時採集資料, 實現參數預警與自動調節, 提高智慧化水準和運行效率



### 模組化與柔性化

開發**可快速切換的模組化隔離器**, 靈活組合, 實現多品種小批量生產, 提高通用性和適應性



### 綠色化改進

研發**低能耗、低減菌劑殘留的環保型隔離器**, 採用節能技術和環保滅菌劑, 契合可持續發展趨勢



# 感謝聆聽

希望本次彙報能讓大家對隔離器在藥物生產中的應用有更深入的瞭解

歡迎大家提出問題和建議，共同探討



主講人

**徐哲峰**



+86 18962730566



公司

**楚天科技**



歡迎交流與合作