粉液双室袋制剂生产过程中无菌控制的研究

杨国红
北京锐业制药有限公司 北京 100176

摘 要 粉液双室袋制剂因“系统密闭”的安全性、“即配即用”的便捷性在临床静脉用药领域应用广泛，但其生产过程涉及粉末分装、液体灌装、腔室密封等多环节，无菌控制难度显著高于传统制剂。基于此背景本研究聚焦粉液双室袋制剂生产全流程，系统剖析无菌环境动态监控、关键工艺参数精准调控及包装材料无菌保障等核心技术要点；重点阐述基于物联网的实时数据采集、区块链全生命周期追溯、AI风险预警与智能决策等信息化技术的落地应用，结合行业现状深入梳理系统兼容性、模型泛化性等突出问题，提出标准化建设与数据共享的优化路径，旨在为制剂生产无菌控制与质量管理提供全面技术支撑，推动行业标准化、智能化升级，强化全流程质量管控效能，筑牢临床用药安全屏障。

关键词 粉液双室袋；无菌控制；关键技术；信息化管理；质量管理

Sterile Control in the Production of Powder–Liquid Dual-Chamber Bag Preparations

Yang Guo-hong
Beijing Ruiye Pharmaceutical Co., Ltd., Beijing 100176, China

Abstract Owing to their closed-system safety and “ready-to-mix, ready-to-use” convenience, powder–liquid dual-chamber bag preparations are widely used in clinical intravenous therapy. However, their manufacture involves multiple steps—powder filling, liquid filling, and chamber sealing—that make sterile control markedly more challenging than for conventional dosage forms. Focusing on the entire production flow, this study systematically analyzes the core technical elements of dynamic sterile-environment monitoring, precise control of critical process parameters, and sterile assurance of packaging materials. It highlights the practical deployment of information technologies such as IoT-based real-time data acquisition, blockchain-enabled full-life-cycle traceability, and AI-driven risk warning and intelligent decision-making. Combining these advances with current industry realities, the paper clarifies outstanding issues including system compatibility and model generalizability, and proposes optimized pathways toward standardization and data sharing. The aim is to provide comprehensive technical support for sterile control and quality management in the production of dual-chamber bag preparations, promote industry-wide standardization and intelligent upgrading, strengthen end-to-end quality governance, and fortify the safety barrier for clinical medication.

Key words Powder–Liquid Dual-Chamber Bag; Sterile Control; Key Technology; Information-Based Management; Quality Management

粉液双室袋制剂由独立的粉末腔与液体腔组成，使用前通过挤压腔室间的密封隔离实现粉液混合，可有效避免传统西林瓶分装制剂在配药过程中的污染风险，尤其适用于配液不稳定、毒性较大等对无菌要求严苛的药品。然而，其生产过程需经历原料预处理、双腔同步灌装、热合密封等复杂工序，以及无菌原料分装失控，均可能导致产品不合格，甚至引发临床用药安全事故。据行业数据统计，无菌制剂风险高于普通注射剂1.8%。随着《药品生产质量管理规范（2020年修订）》对无菌药品生产要求的进一步提升，传统依赖人工监控的管理模式已难以满足高效、精准的无菌控制需求[1]。因此，融合信息化技术构建“技术控制+智能管理”的双重保障体系成为粉液双室袋制剂生产企业突破无菌管理瓶颈的关键路径。

1 粉液双室袋制剂生产过程中的无菌控制关键技术

1.1 无菌生产环境的动态监控技术

粉液双室袋制剂生产需在A级无菌区完成原料分装与密封操作，环境中的浮游菌、沉降菌及微粒浓度是无菌控制的核心指标。传统人工采样检测存在滞后性，无法实时捕捉环境波动风险，当前主流技术已转向“在线监测+数据可视化”模式。采用在线粒子激光计数器对A级区进行实时微粒监测，数据通过工业以太网实时传输至中央控制系统，当微粒浓度超出设定阈

值时系统自动触发声光报警，并联动空调净化系统调整风速与换气次数。同时，在原料分装周边布置在线浮游菌采样点，采用撞击法采集样品，通过培养基自动培养与菌落计数装置，实现浮游菌浓度的实时分析，确保A级区浮游菌≤1 CFU/m³。此外，环境监控系统还可记录温湿度、压差等参数，形成连续的环境质量曲线，为无菌风险追溯提供数据支撑。

1.2 关键工艺参数的精准调控技术

粉末分装与液体灌装是粉液双室袋生产的核心工序，工艺参数的微小波动可能导致装量差异或无菌污染，需通过自动化控制系统实现精准调控。在粉末分装环节采用螺杆分装机配合称重反馈系统，可实现随机在线称重控制，数据偏差超过设定值时系统自动调整螺杆转速与分装时间，确保粉末装量精度控制在±1%以内；同时，分装过程中采用氮气保护技术，控制分装腔室内氧含量，防止易氧化粉末原料变质。液体灌装环节则采用蠕动泵灌装系统，通过编码器实时监测泵管转速，结合液体密度参数自动计算灌装体积，精度可达±0.5 mL；针对黏度较高的液体原料在灌装头处设置加热保温装置，将温度控制在25～30 ℃，避免因黏度变化导致的灌装量偏差。此外，双室袋的热合密封工序需严格控制热合温度、压力与时间，通过红外温度传感器实时监测热合处温度，确保密封强度达到焊接的标准，防止腔室间泄漏[2]。

1.3 包装材料的无菌保障技术

粉液双室袋的包装材料（如复合膜、隔离膜）需具备良好的阻隔性与相容性，其自身无菌状态直接影响最终产品质量。包装材料进厂后需经过严格的无菌检验。在生产过程中包装材料通过VHP传递窗进入A级区，传递窗内设置过氧化氢熏蒸消毒装置，消毒时间不少于30 min；同时，采用静电消除技术去除包装材料表面静电，防止微粒吸附。此外，双室袋的密封边缘需进行完整性检测，采用真空衰减法对每批产品随机抽取检测，若泄漏率超过允许工艺值，则判定该批产品不合格，需全检后隔离处理。

2 信息化技术在粉液双室袋制剂质量管理中的应用

2.1 基于物联网的实时数据采集与监控系统

构建覆盖生产全流程的物联网（IoT）数据采集网络，是实现质量管理数字化的基础。在粉液双室袋生产线的关键设备（分装机、灌装机、热合机）上安装传感器，实时采集设备运行参数（时间、温度、压力）、环境参数（微粒数、浮游菌、温湿度）及产品质量参数（装量、密封强度），数据采集频率可达1次/s。通过5G或工业以太网将数据传输至云端数据库，管理人员可通过可视化平台（如SCADA系统）实时查看生产数据，生成动态趋势图。例如，当灌装温度偏离设定范围±2 ℃时，系统不仅会触发设备停机报警，还会自动调取历史数据，分析温度波动的原因（如加热管故障、传感器偏差），并推送维修建议至设备管理终端，实现“问题发现—原因分析—解决方案”的闭环管理[3]。

2.2 区块链技术赋能的产品全生命周期追溯体系

粉液双室袋制剂的质量追溯需覆盖“原料—生产—检验—仓储—运输”全环节，与传统纸质记录区别，区块链技术的去中心化与不可调整特性可有效解决这一痛点。为每批产品分配唯一的“数字身份证”（二维码），将原料供应商信息、原料检验报告、生产过程参数（如灭菌时间、灌装量）、成品检验数据（无菌性、内毒素）及物流信息（运输温度、签收记录）录入区块链系统。监管部门、医疗机构可通过扫描二维码查询产品全生命周期数据，实现“来源可查、去向可追、责任可究”。

2.3 AI驱动的质量风险预警与智能决策模型

利用人工智能（AI）技术对历史生产数据进行挖掘分析，构建质量风险预警模型，可实现从“事后检验”向“事前预防”的质量管理模式转变。收集近3年的生产数据（包括1 200批次产品的工艺参数、环境数据及质量检测结果），采用随机森林算法训练模型，识别影响产品无菌性的关键风险因子（如A级区微粒数超标、热合时间不足）。模型的预测准确率可达92%以上，当某一风险因子的数值接近阈值时，系统会提前发出预警。例如，模型通过分析发现“当浮游菌浓度连续30 min超过0.5 CFU/m³时产品无菌不合格率会上升至5%以上”，因此将浮游菌浓度0.5 CFU/m³设定为预警阈值，当达到该阈值时系统自动增加环境消毒频率，并通知质量管理人员进行现场排查。此外，AI模型还可根据原料特性（如粉末粒度、液体黏度）自动优化工艺参数。例如，针对黏度较高的液体原料模型会建议将灌装温度提高3～5 ℃，降低灌装速度10%，确保产品质量稳定。

3 当前存在的问题与优化方向

3.1 现存问题

1.信息化系统兼容性不足。部分企业信息化建设存在“设备—系统脱节”，IoT设备与SCADA、MES系统多源自不同供应商，数据传输协议（Modbus、OPC UA）与存储格式（CSV、JSON）不统一。例如，分装机传感器采用自定义协议，而SCADA系统仅支持标准Modbus，需额外部署数据转换网关，不仅增加成本，还导致5～10 s的数据延迟，无法满足

实时监控的需求；同时，分散的数据源难以整合为完整的生产质量数据库，部分企业因数据不全，AI模型风险识别漏判率达12%[4]。

2.AI风险预警模型泛化能力弱。现有模型多基于单一企业的固定生产条件训练，参数与特征变量对场景依赖性强。企业更换粉末原料（如青霉素类换头孢类）时，原料粒度（50～80 μm变20～40 μm）、流动性（休止角35° 变45° ）变化导致工艺参数最优区间改变，但模型未纳入相关变量，预测准确率从92%以上降至75%以下；且模型对异常数据处理能力差，传感器故障引发的瞬时微粒浓度骤升（2 000个/m³至10 000个/m³）易被误判为真实风险，触发不必要的停机，此类误报导致生产效率下降[5]。

3.2 优化方向

1.制定信息化系统行业标准。推动行业协会联合监管部门明确技术标准，统一数据采集协议（OPC UA，支持实时与历史数据回溯）、存储格式（JSON，保障结构化与可读性）及接口规范，实现不同品牌IoT设备与管理系统直连。鼓励设备商与软件商开发“硬件+软件”一体化方案，如某厂商智能灌装机组内置标准化数据采集模块，可直连主流SCADA系统，无额外转换设备，数据延迟控制在1 s内；同步开发云原生数据整合平台，支持多源数据实时汇聚与异常剔除，生成标准化生产质量数据集，预计降低企业数据整合成本40%以上[6]。

2.构建行业级质量数据库。由龙头企业牵头联合多方搭建“粉液双室袋制剂行业质量数据共享平台”，收集10余种粉末原料、主流设备型号、多工艺下的脱敏生产数据（5 000批次以上，含200余项特征变量）[7]。采用迁移学习优化模型，基础模型经50～100批次新场景数据微调，预测准确率可恢复至90%以上；新增异常数据识别模块，结合参数波动趋势（如温湿度、压差协同变化）与设备状态（传感器在线、运行时长）区分真实风险与假阳性报警，误判率降至5%以下，提升生产连续性。

4 结束语

总之，粉液双室袋制剂的无菌控制与质量管理是保障临床用药安全的核心，也是行业技术升级的关键抓手。本研究梳理的无菌环境动态监控、工艺参数精准调控等技术，结合物联网、区块链、AI的信息化管理体系，已构建起“技术+智能”的双重保障框架，提升质量稳定性提供了可行路径。尽管当前仍面临系统兼容性、模型泛化能力等问题，但通过行业标准制定与共享数据库建设，未来可进一步突破技术瓶颈。随着信息化与无菌控制技术的深度融合，必将推动粉液双室袋行业向高质量、高效率发展，为临床提供更安全便捷的用药选择，助力医药产业无菌制剂标准化进程。

参考文献

[1]李洪强,石林龙,章春雯,等.无菌制剂制药工艺技术探究[J].流程工业,2025(8):82-86.

[2]王艳,李望华,乔建,等.无菌制剂灌装区清洁消毒的实施策略及效果评价[J].现代盐化工,2025(3):109-111.

[3]何远树.制药企业无菌制剂车间可视化设计和管理探索[J].流程工业,2025(8):32-35.

[4]韩小旭,贾菲菲,杨梦雨,等.吹灌封技术在制药行业的监管现状及发展前景[J].医药导报,2025(7):1079-1082.

[5]张鹏,熊巍,李文丽,等.人血白蛋白注射液包装系统密封完整性研究[J].药物分析杂志,2025(2):275-279.

[6]范子栋,王冠石,岳怀俊,等.多室输液袋腔室几何尺寸对压裂力影响的数值研究[J].生物医学工程学杂志,2021,38(4):716-721.

[7]舒飞,孙蕊,宋凯,等.粉—液双室袋产品的综合评价[J].药学实践与服务,2025,43(2):92-96.

（本文编辑 王 冬）

