

无菌工艺验证体系

深圳
2014年10月

A Consultancy Joint Venture

一个合资的咨询公司



GMP Consulting Company
GMP咨询公司

- based in Germany
总部在德国
- more than 10 years
超过10年
- ~ 60 Consultants
约60位顾问
- ~ 5 Mio Euro Sales
约500万欧元营业额
- > 200 projects / year
超过200个项目每年
- Providing consultancy and execution services
提供咨询和执行服务



registered in Hong Kong
acting as Chinese agency
of gempex 2005-2014
在香港注册作为gempex
在中国的代理
2005-2014

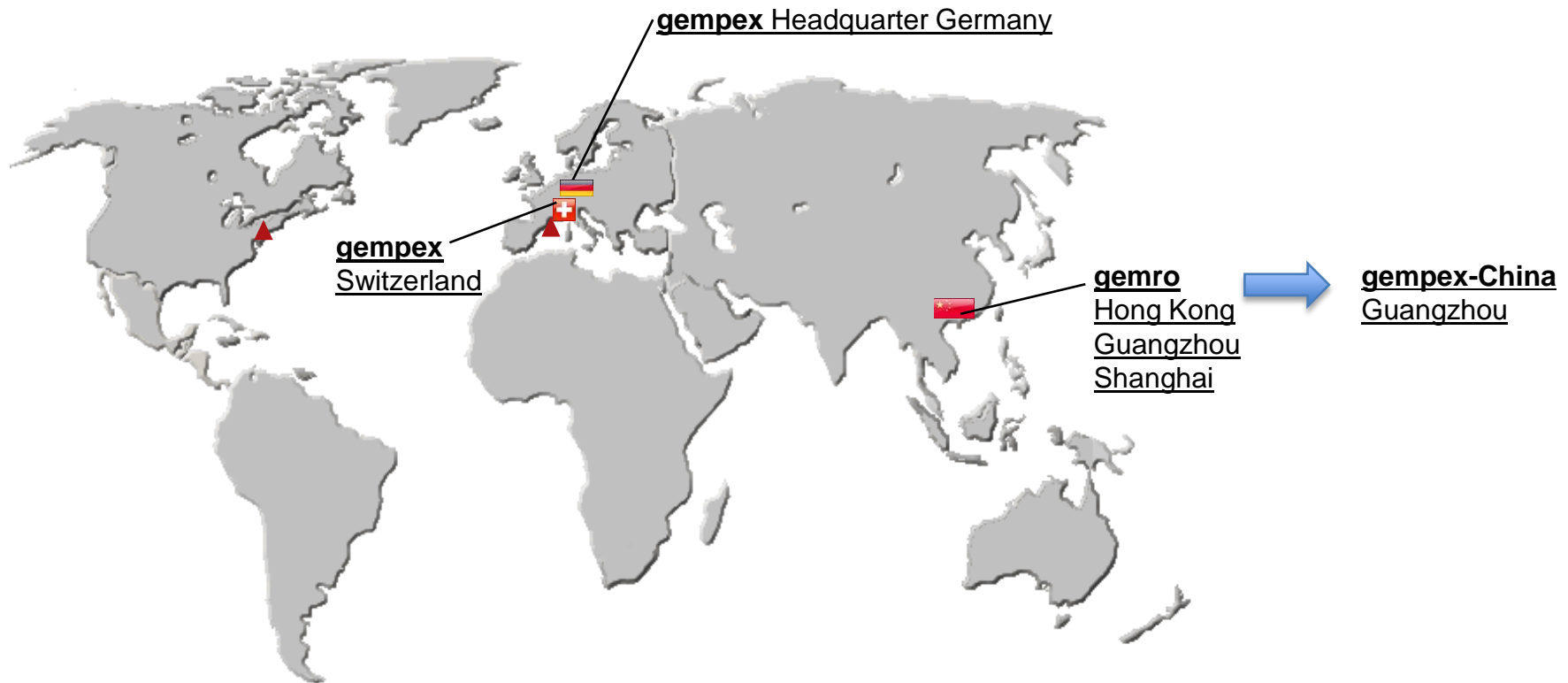


HE-RO CHEMICALS LTD.

Business Consulting Company
商务咨询公司

- based in Hong Kong
设立在香港
- more than 25 years
超过25年
- ~ 50 Consultants
约50位顾问
- American managed company
美国管理的公司
- Interfacing between Chinese manufacturer and end-users in EU and USA
中国生产商和欧美终端用户的对接

Our Locations 我们的分布



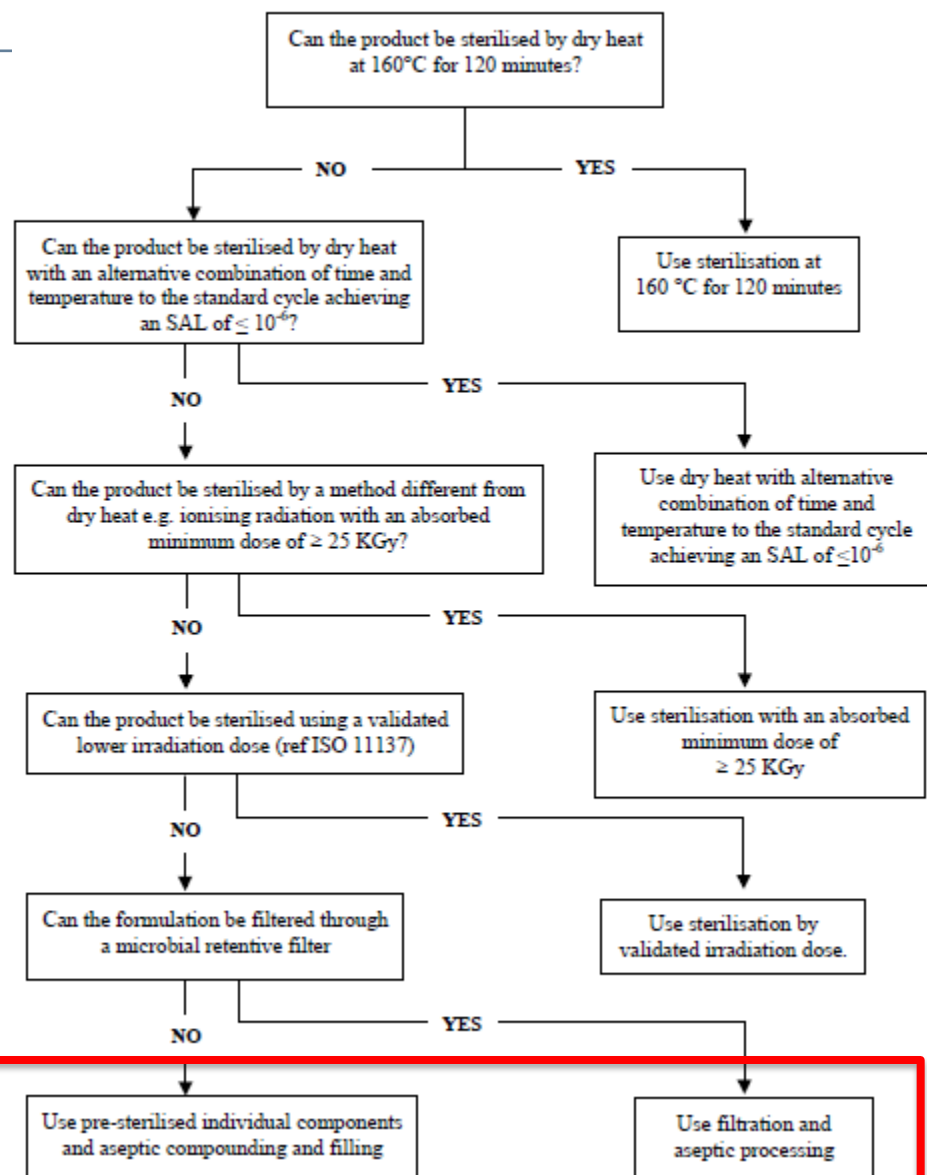
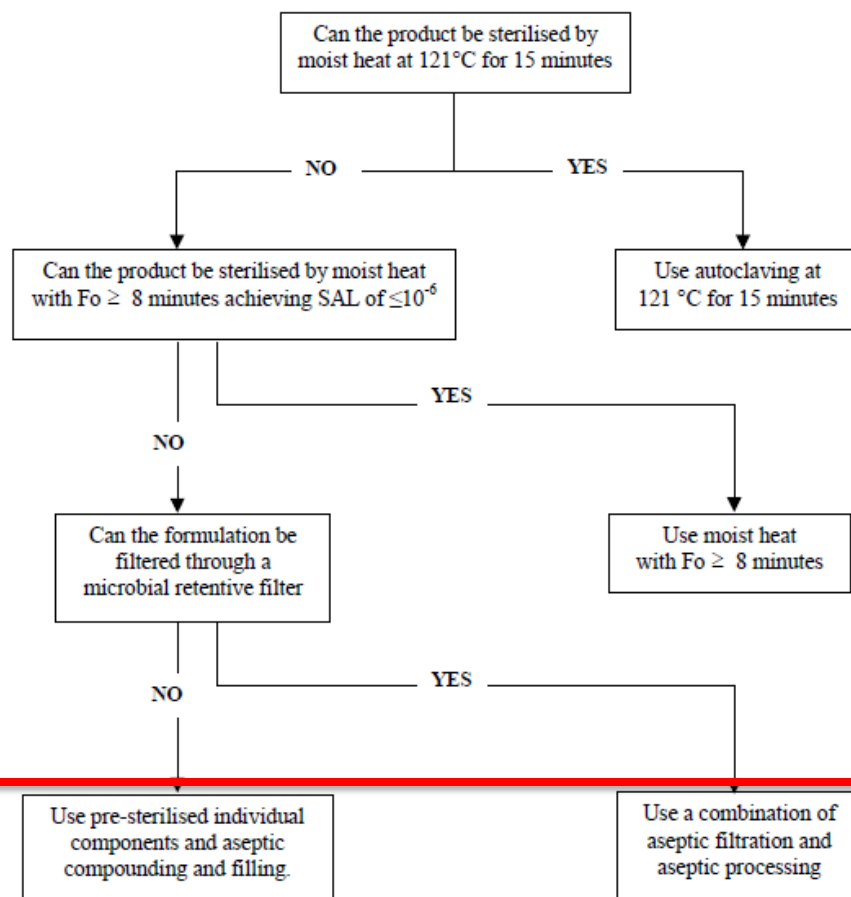
▲ Associates

议程

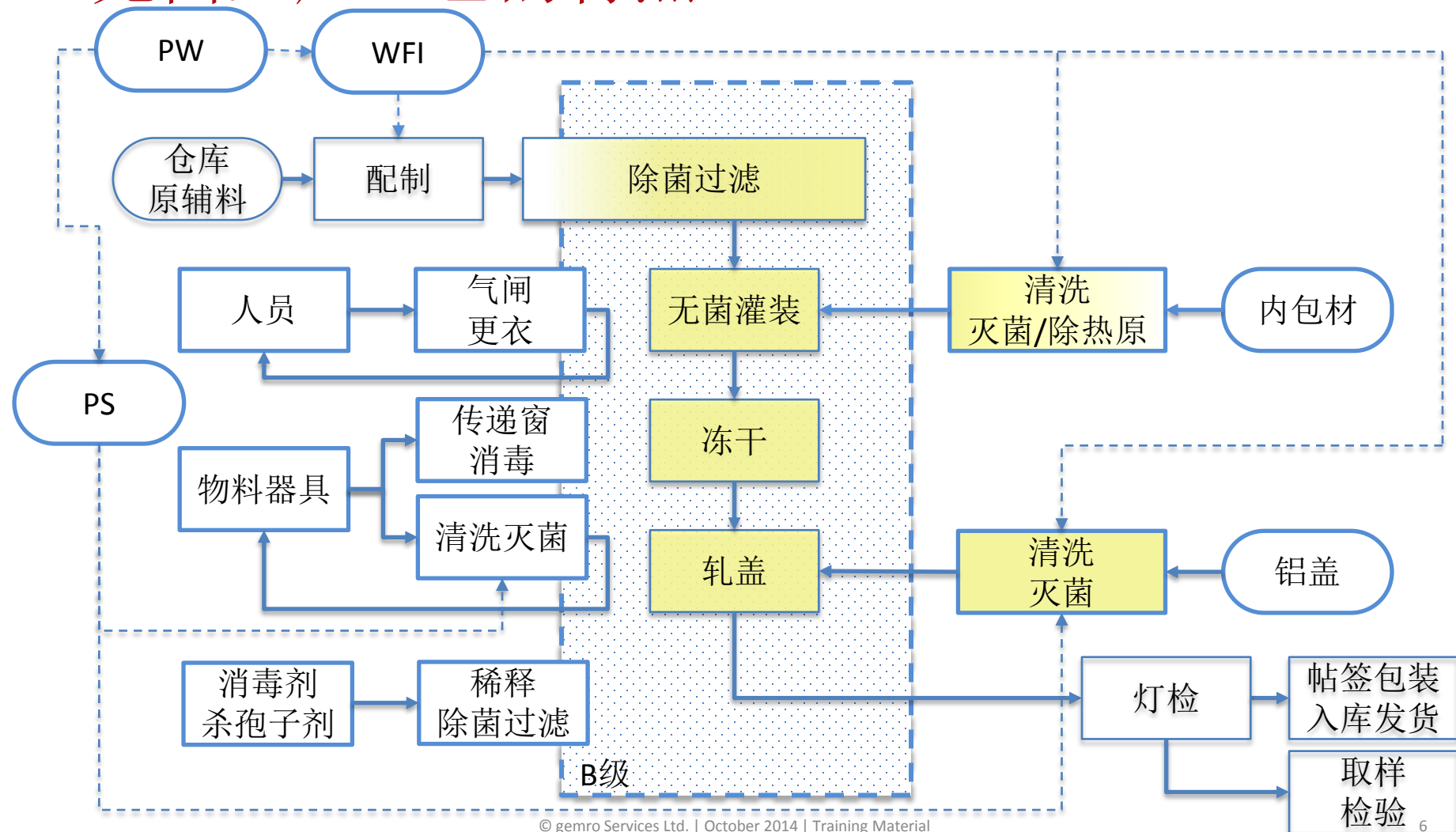
- 无菌工艺的选择
- 无菌生产工艺的特点
- 无菌生产工艺相关的确认和验证
- 无菌生产工艺验证体系的建立

无菌工艺的选择

DECISION TREE FOR STERILISATION CHOICES FOR AQUEOUS PRODUCTS



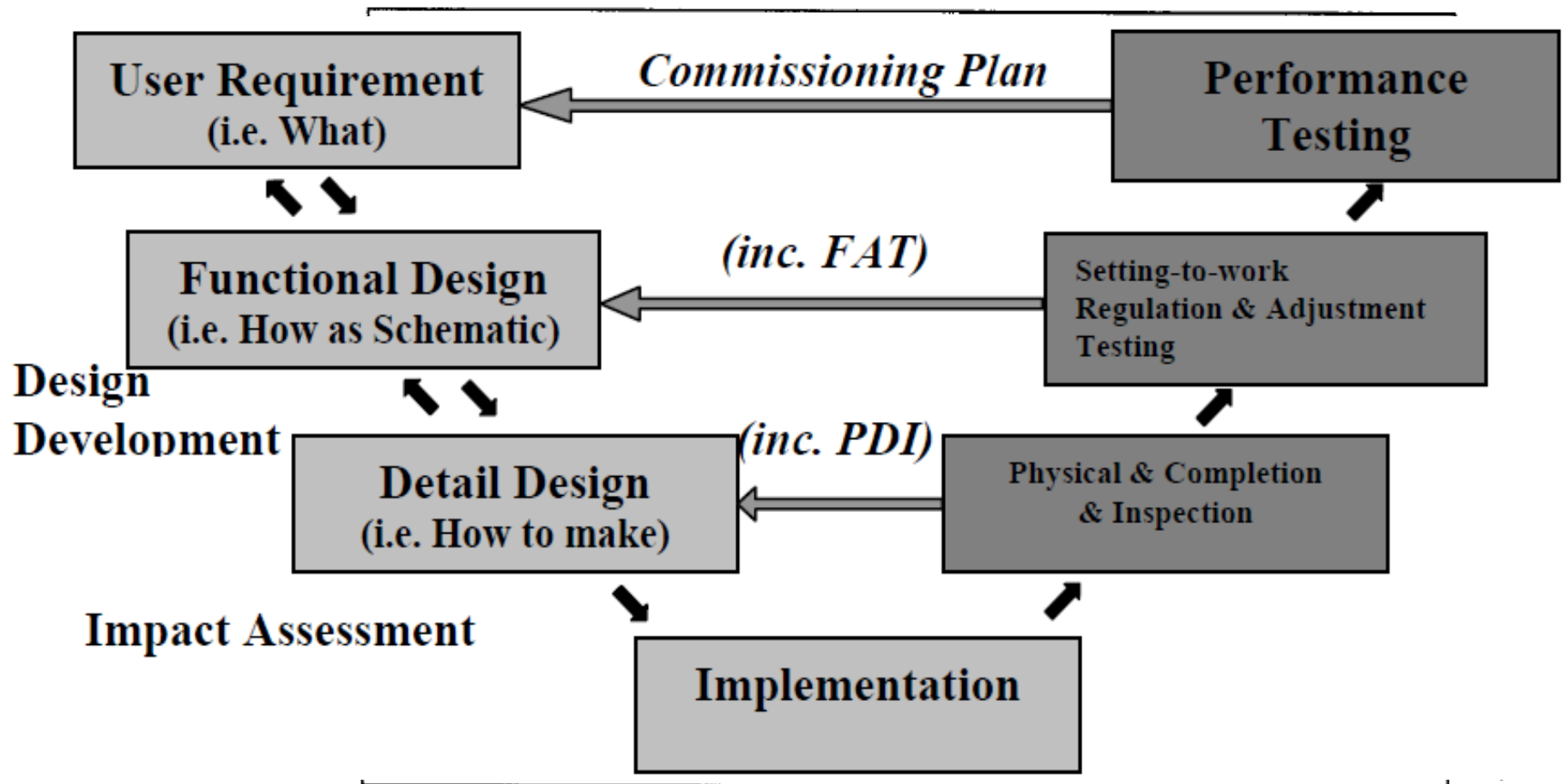
无菌生产工艺的特点



无菌生产工艺验证需要考虑的因素

- 厂房设施和公用系统
- 工艺设备
- 过滤除菌、灭菌、除热原、无菌操作、清洁、消毒等关键工艺以及时限控制
- 良好实验室规范
- 关键人员操作技能的确认
- 产品运输

无菌生产工艺验证流程



无菌生产工艺验证需要考虑的因素一

- 厂房设施和公用系统
 - HVAC和洁净室
 - 环境监测系统（EMS）
 - 消毒液配制和过滤系统
 - PW/WFI/PS/CA/N₂/冷冻水/工业蒸汽/饮用水等
 - 原辅料及成品仓库

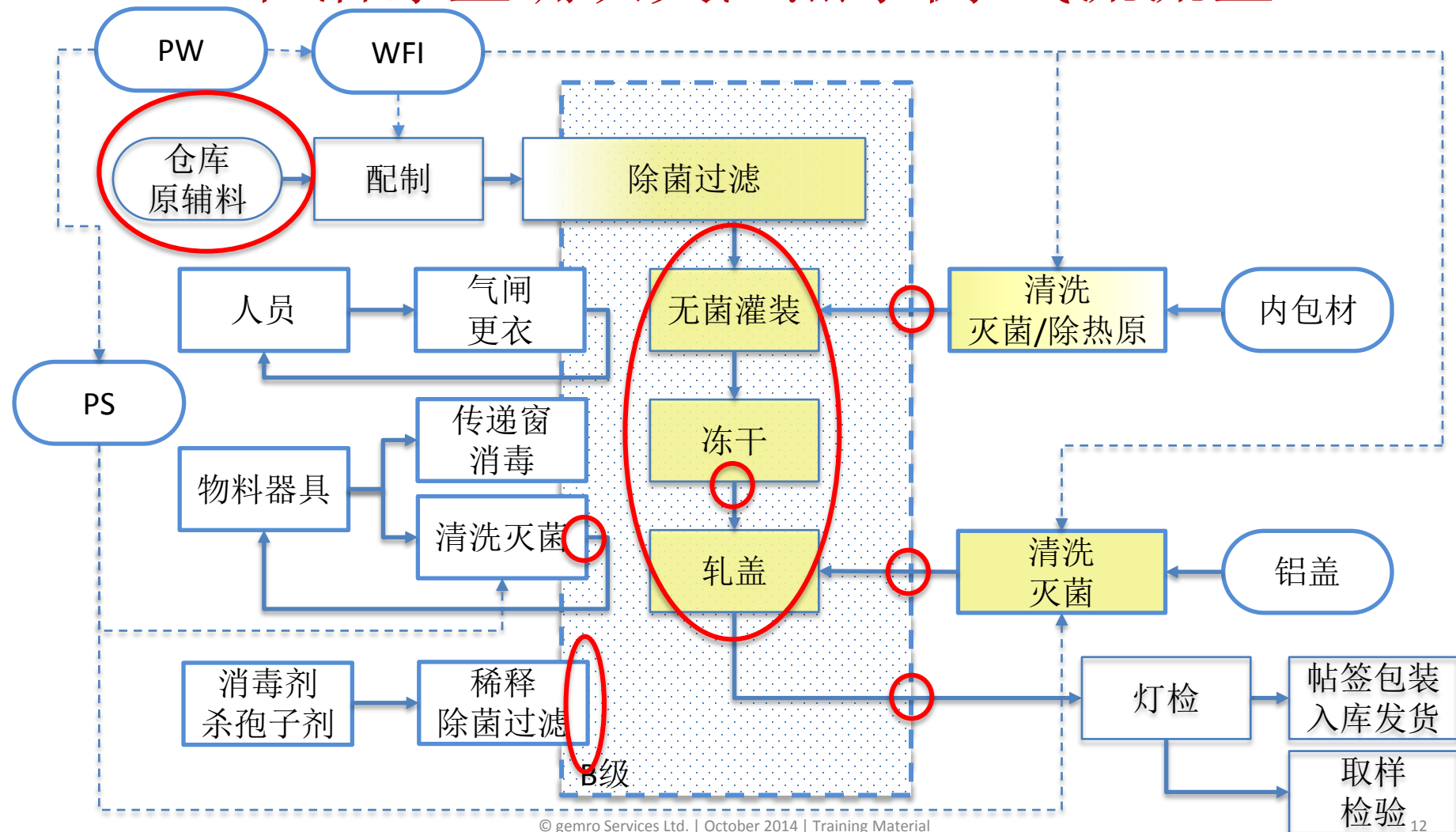
HVAC和洁净室的使命

- 控制影响产品质量和无菌工艺的因素：
 - 房间温湿度
 - 房间空气质量（悬浮粒子和微生物）
- 以上影响因素依靠以下功能实现：
 - 洁净的送风（高效空气过滤）
 - 足够的换气次数（适当的送风、回风和排风）
 - 气流流型（良好的送风、回风和排风布局）
 - 气流保护
 - 有效的隔离（气闸、压差）

HVAC和洁净室确认需要考虑的因素

- 高效过滤器安装后完整性（泄漏率测试）
- 关键区域的流速和气流流型（GMP指导值）
- 洁净区隔离的需要（气闸、压差/静态、动态，GMP附录一指导值）
- 足够的换气次数（ISPE指导值）
- 各区域空气洁净度（悬浮粒子/微生物，GMP附录一）
- 关键房间的自净能力（GMP附录一指导值）
- 必要的温湿度控制（静态、动态）

HVAC和洁净室确认关注点示例-气流流型

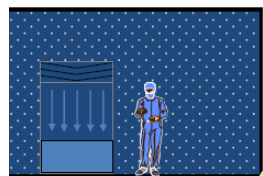


HVAC和洁净室确认关注点示例-自净能力测试

洁净级别的一次近似值:

$$Cr = Cs + PGR/Q$$

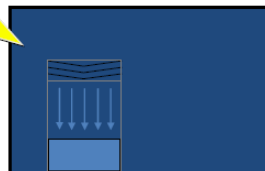
- Cr = 粒子平均值 (C =粒子数/体积)
- Cs = 送风浓度
- PGR = 每分钟产尘速率
- Q = 每分钟送风体积 (立方米/分钟)



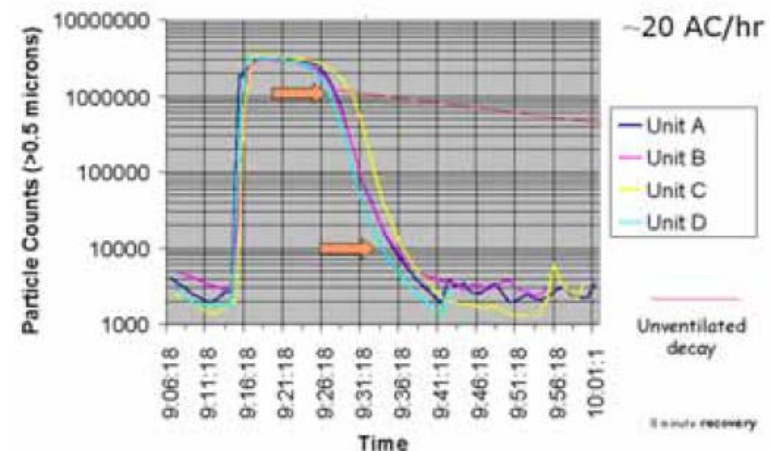
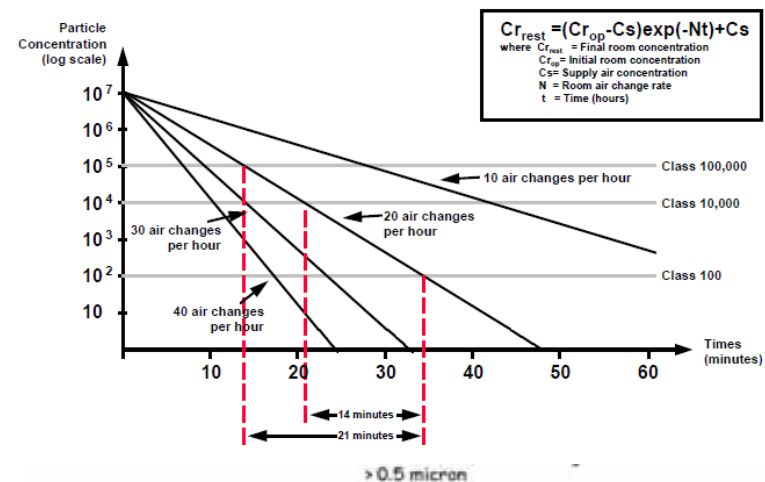
动态

自净时期
(15-20分钟)

静态



EU 要求动态至静态的自净时间为15-20分钟



HVAC和洁净室确认关注点示例-A级送风和D级动态

- A级送风不同于A级环境
- A级送风静态测试满足A级环境要求，测试条件如下：
 - 开启送风
 - 开启轧盖机（空转，无瓶子和铝盖）
 - 开启网带
 - 无人员干预
 - 测试口对着送风的方向
- 应进行流型测试，不要求达到单向流，但需证明瓶子受到有效的保护，周围的空气不会被带入受保护的区域
- 微生物测试的可接受标准可基于风险评估和环境监测的结果（不等同于A级洁净区）
- D级未定义动态粒子限度，企业应基于风险分析和历史数据，建立日常操作的允许限度

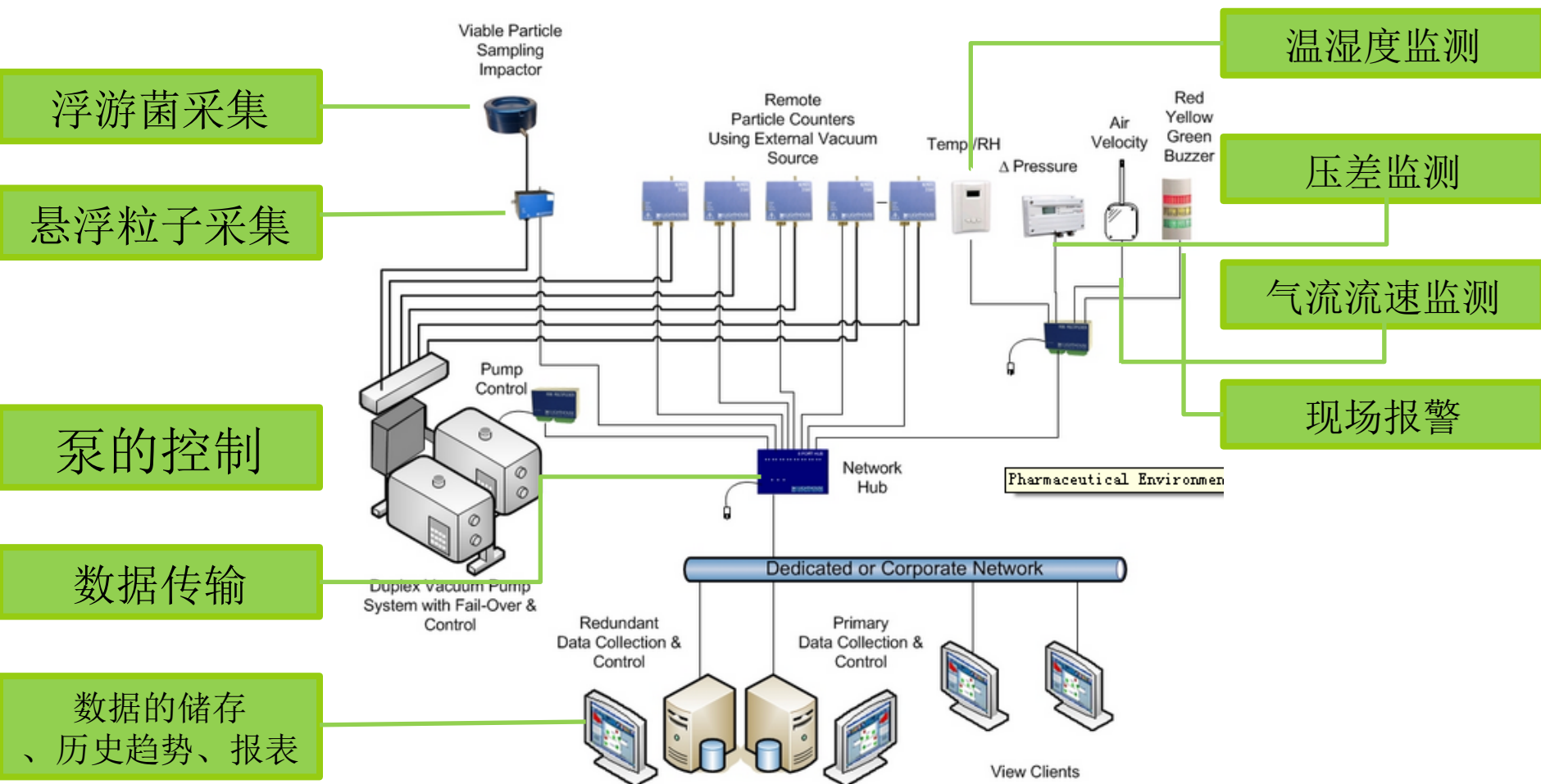
HVAC和洁净室确认关注点示例-HVAC运行模式

- 持续运行的HVAC系统，至少包括静态和动态，而静态时设备运行的状态需要清楚的定义并包括在确认和监测中
- 静态时，需尤其注意排风设备待机和未开启两种状态对洁净室温湿度、压差、气流方向等的影响，确认的范围应包括所有可能情况
- 动态时，除了设备的运行，还需要物料的处理，也即人员在场+设备待机不是严格意义上的动态
- 对于具有切换运行模式的HVAC系统（生产和非生产模式），需对每种模式可出现的情况进行详细的风险评估，评估的目的是识别不同模式对HVAC系统关键功能的影响（压差、温湿度、洁净度、换气次数）
- 必要的确认需实施，以考察切换运行模式的风险，恢复生产前，必要的空气平衡时间需要的，以恢复HVAC的自净能力。
- 原则上，不同生产模式的切换，不能影响HVAC和洁净室原设计的功能

再确认-HVAC（法规期望）

- A级区域（每6个月）：
 - 风速
 - 过滤器完整性
 - 压差
- B级：
 - 每6个月测试静态指标
 - 每年测试动态指标（悬浮粒子、微生物、温湿度、压差、流型）
- C级和D级：
 - 每年测试
 - 周期波动区间企业内部定义

环境监测系统（EMS）

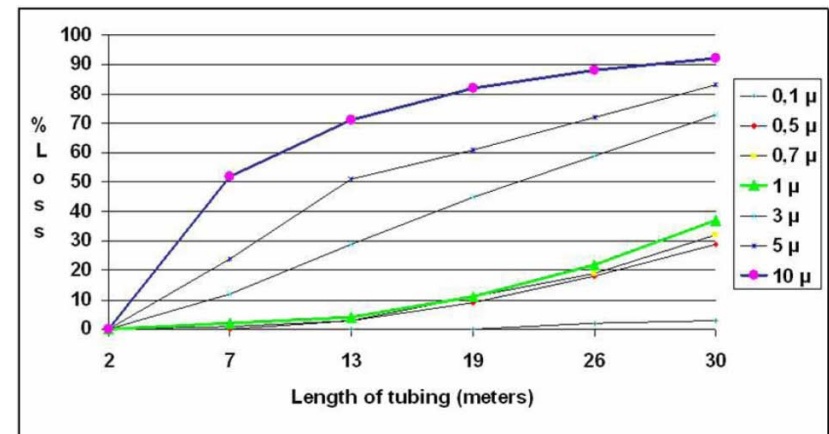
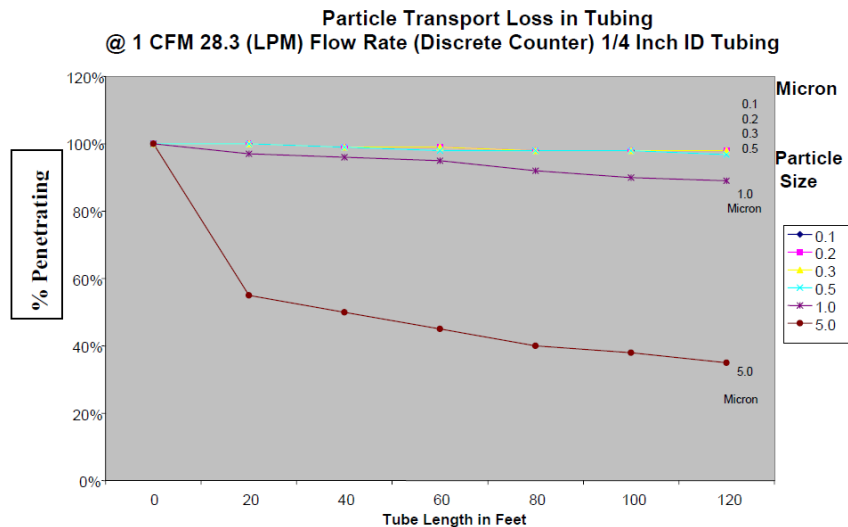


环境监测系统（EMS）

- EMS应视为一个计算机化系统，应按照GAMP5进行系统生命周期的良好管理
- EMS需要关注：
 - 数据监测的准确性（测量的准确性和取样量的准确性）
 - 报警功能
 - 监测数据（电子记录）的完整性、可追溯性、安全性
 - 系统访问的安全性和审计追踪功能（电子签名）
 - 取样管长度和弯度
 - 粒子计数器的等动力采样头

EMS确认关注点

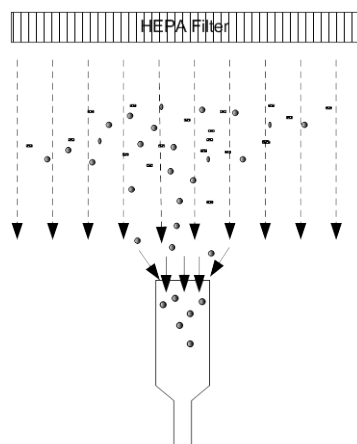
- 取样管对数据的影响



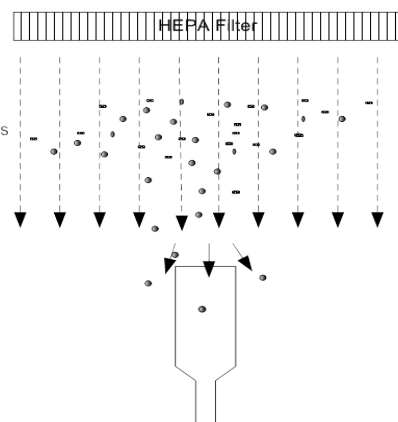
在粒子计数器确认时，应记录现场安装软管的长度，材质，位置和弯头数。
粒子计数器校准时，应使用与现场安装同样长度和材质的软管，应考虑校准时软管的位置和弯头。

EMS确认关注点

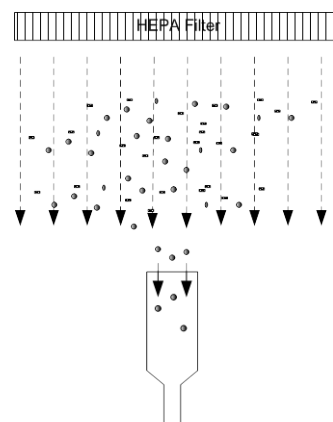
- 等动力采样头



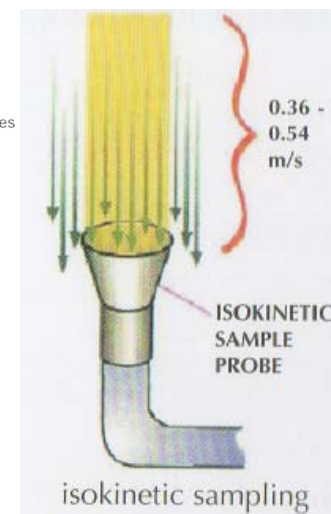
SUPER-ISOKINETIC SAMPLING ERROR:
Overestimate the population of small particles
because the probes flow rate is too high.



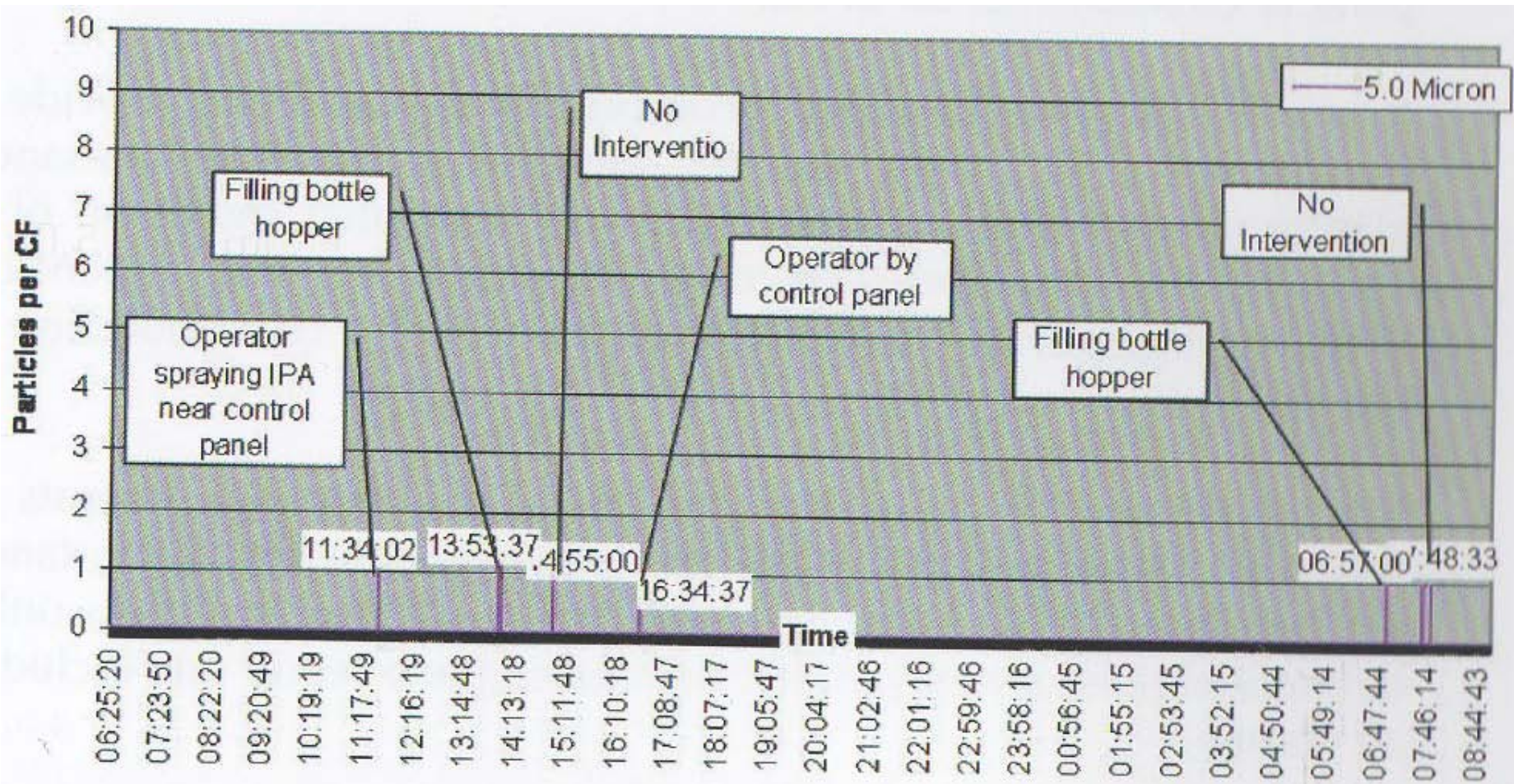
SUB-ISOKINETIC SAMPLING ERROR:
Underestimate the population of small particles
because the probes flow rate is too low.



ISOKINETIC SAMPLING: Inlet velocity and direction
to the sample probe are the same as the air stream
velocity and direction



EMS建议-报警的管理



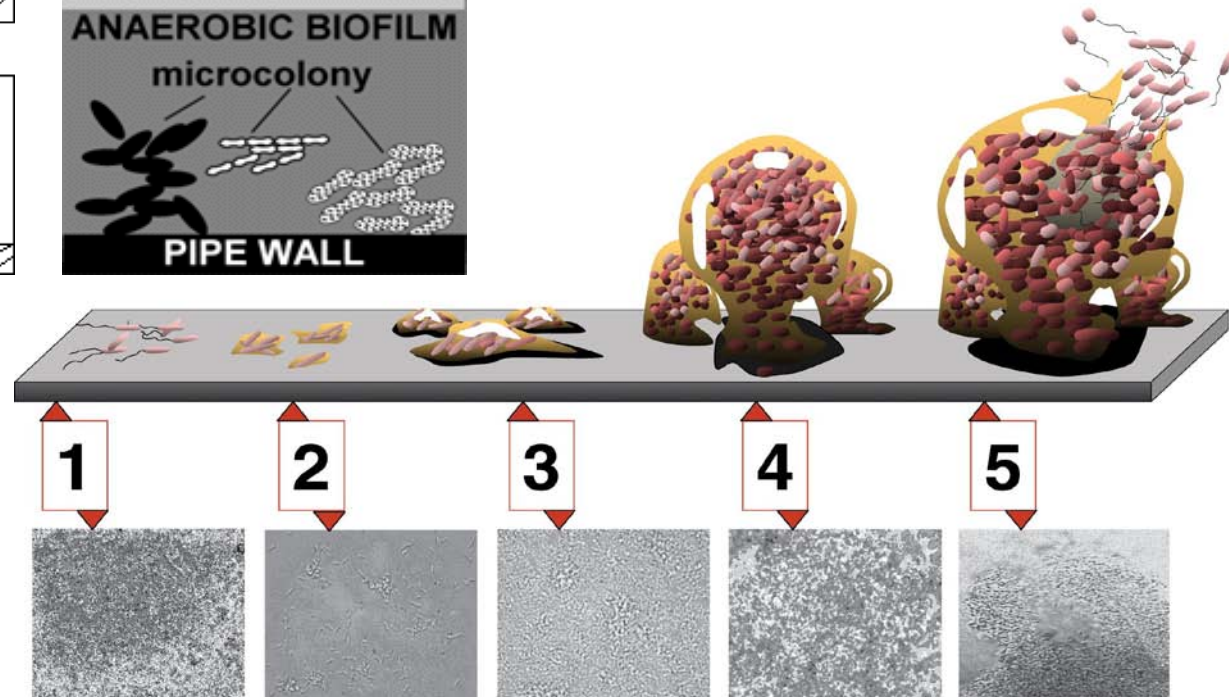
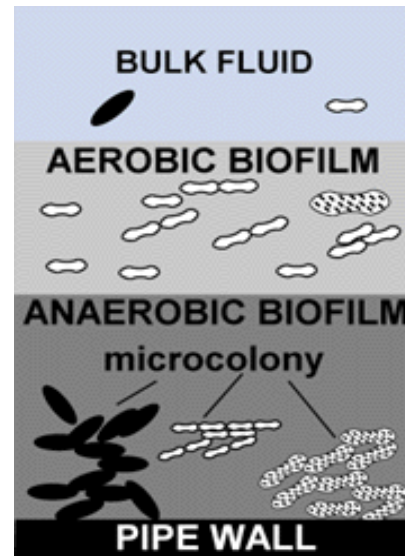
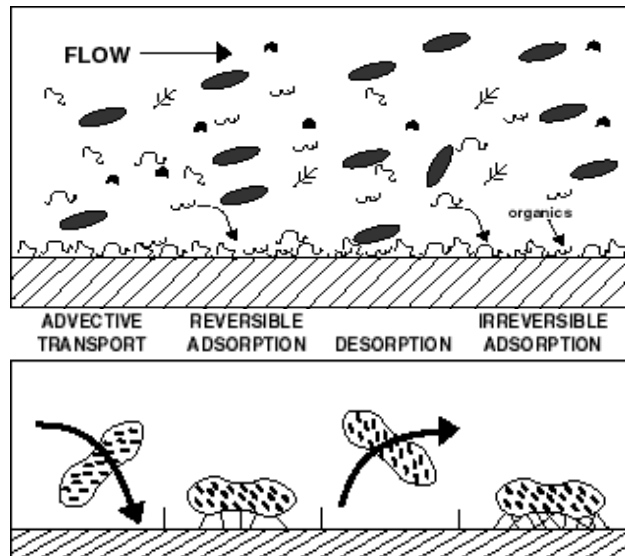
消毒液配制和过滤系统确认

- 消毒剂效果确认（消毒工艺开发过程）
 - 消毒剂的兼容性
 - 消毒剂对菌液的杀灭效果（牛血清载体）（初始的消毒剂浓度和最短接触时间确定）
 - 消毒剂对消毒载体的微生物杀灭效果测试（考虑环境中发现的菌种）（起草消毒操作SOP）
 - 消毒剂现场消毒测试（确定消毒操作SOP）
 - 消毒剂微生物检验方法验证
- 消毒剂过滤系统的确认
 - 建立消毒剂质量标准
 - 确定消毒剂配制和过滤关键参数
 - 消毒剂配置和过滤后有效期确认

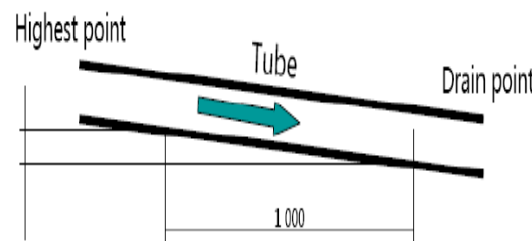
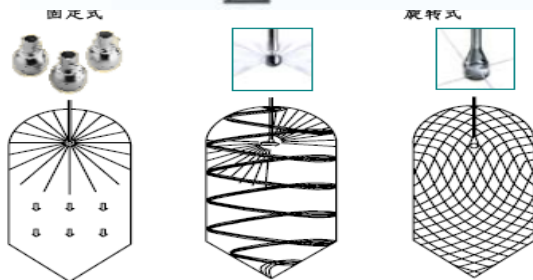
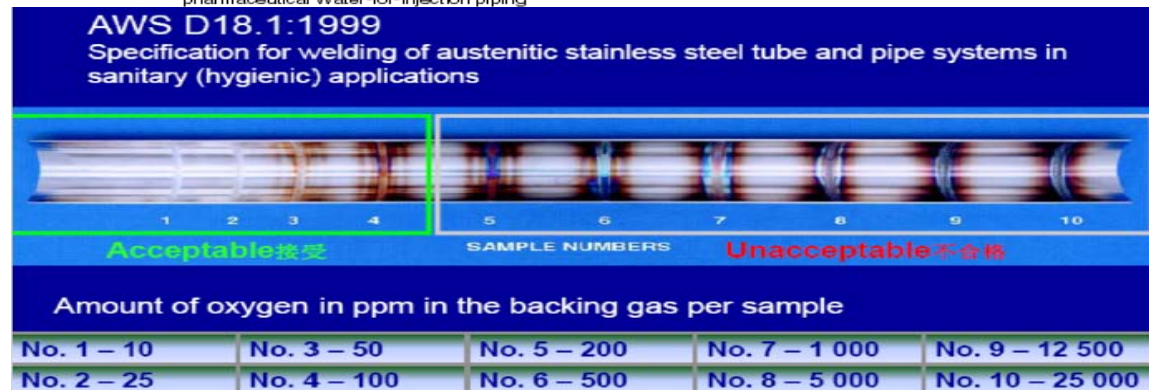
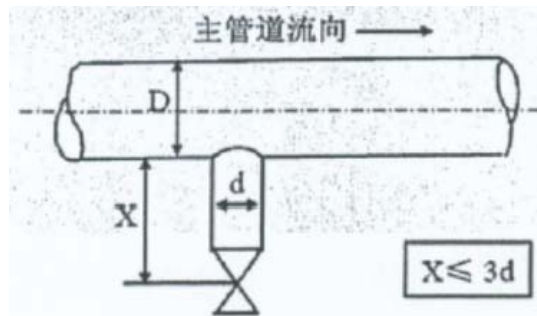
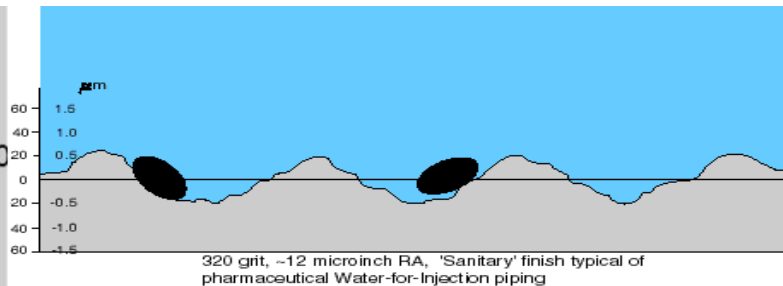
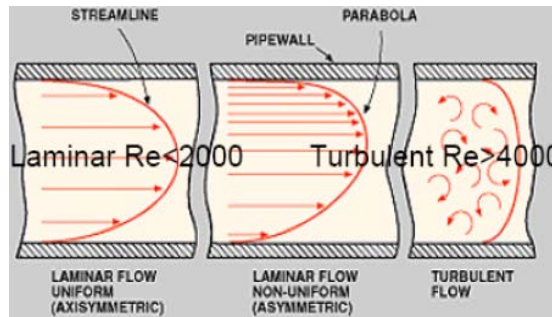
公用系统确认要点

- 原水质量的确认
- 制药用水和气体纯化工艺的确认
- 关键纯化部件的确认
- 在线质量监测仪器的回路校准
- 系统关键部件的材质、焊接、表面处理、钝化、排水性、密封性
- 水系统防止微生物污染措施的确认（流速控制、表面粗糙度、温度控制、死角、清洗消毒灭菌、通气过滤）
- 共用系统的供应能力（流量、压力）
- 制药用水、气质量监测的足够数据

生物膜的形成、防止措施和确认

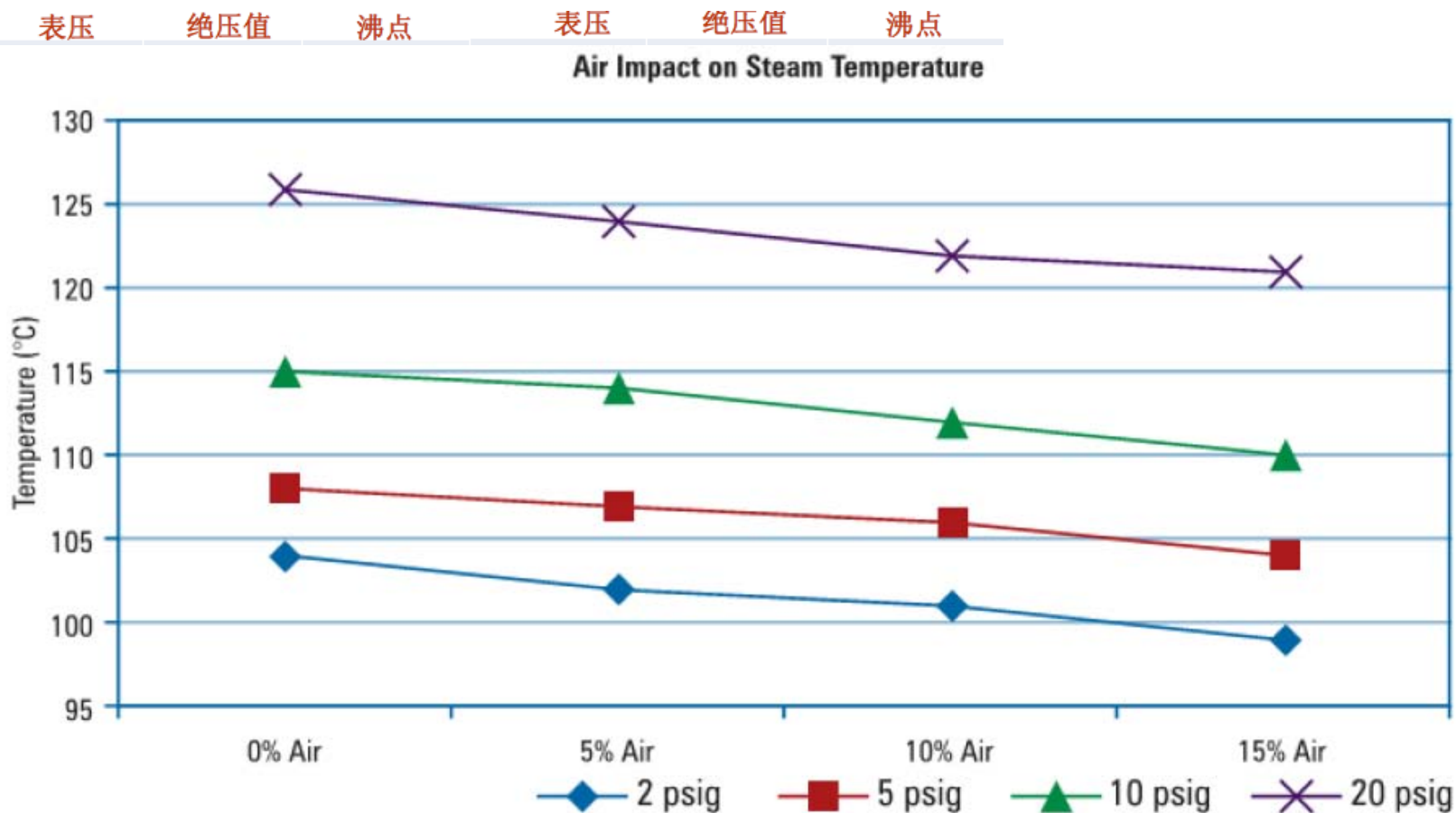


生物膜的形成、防止措施和确认



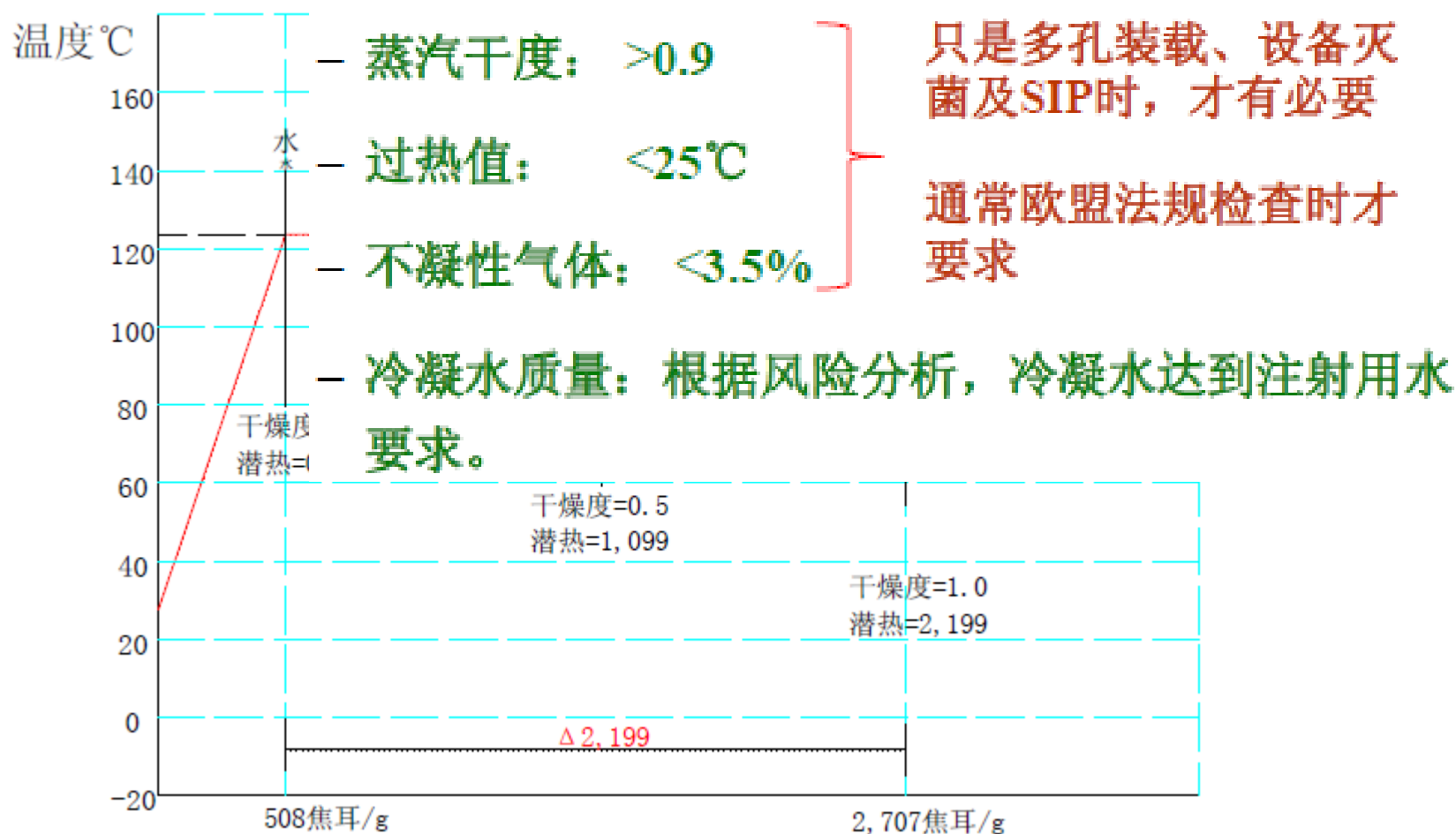
Alloy	C max	Mn max	P max	S max	Si max	Cr	Ni	Mo
304	0.08	2	0.045	0.03	1	18-20	8-11	-
304L	0.03	2	0.045	0.03	1	18-20	8-13	-
316	0.08	2	0.045	0.03	1	16-18	10-14	2-3
316L	0.03	2	0.045	0.03	1	16-18	10-15	2-3

纯蒸汽的质量



，
于
；
体
。

纯蒸汽的质量



纯蒸汽的质量

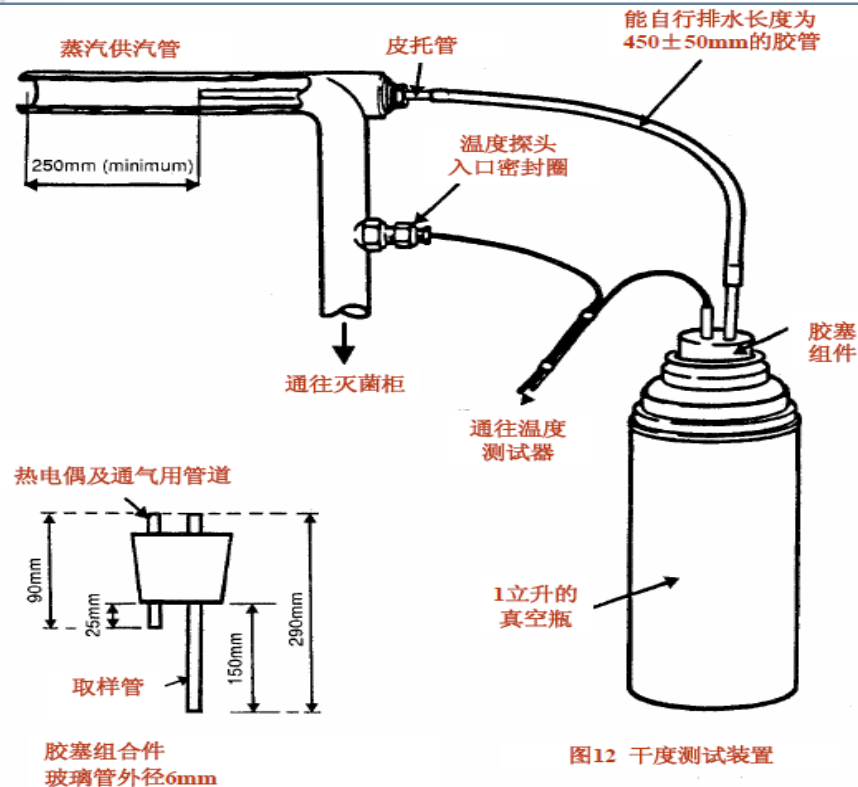
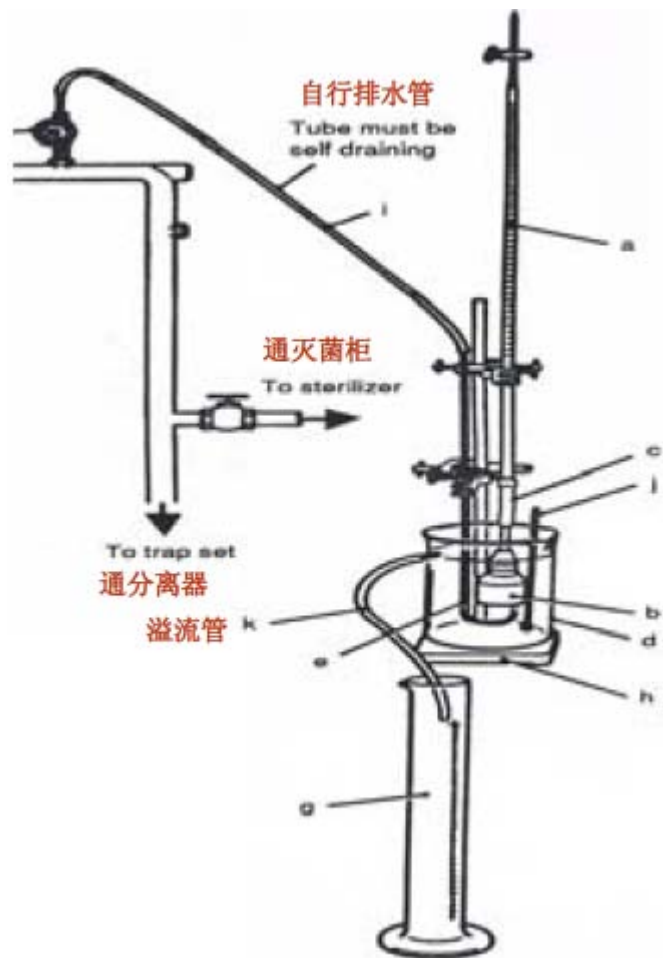
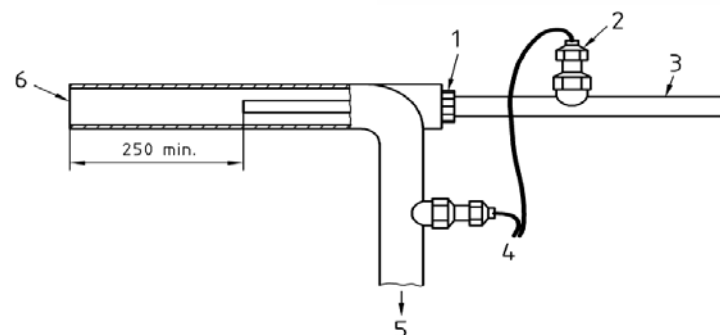


图12 干度测试装置



仓库的确认

- 温度分布测试
 - 测试的时间（考虑生产和非生产期间，约一周）
 - 测试周期（根据当地气候条件）
 - 记录频率（适宜的数据量，10-30min）
 - 布点位置
 - 空气间大小
 - 热源或冷源
 - 向阳面
 - 不规则的空间
 - 高架库温度分层
 - 温度波动大位置
- EMS
 - 基于验证结果的布点
 - 监测数据安全性、完整性和准确性尤其重要
- WMS

无菌生产工艺验证需要考虑的因素二

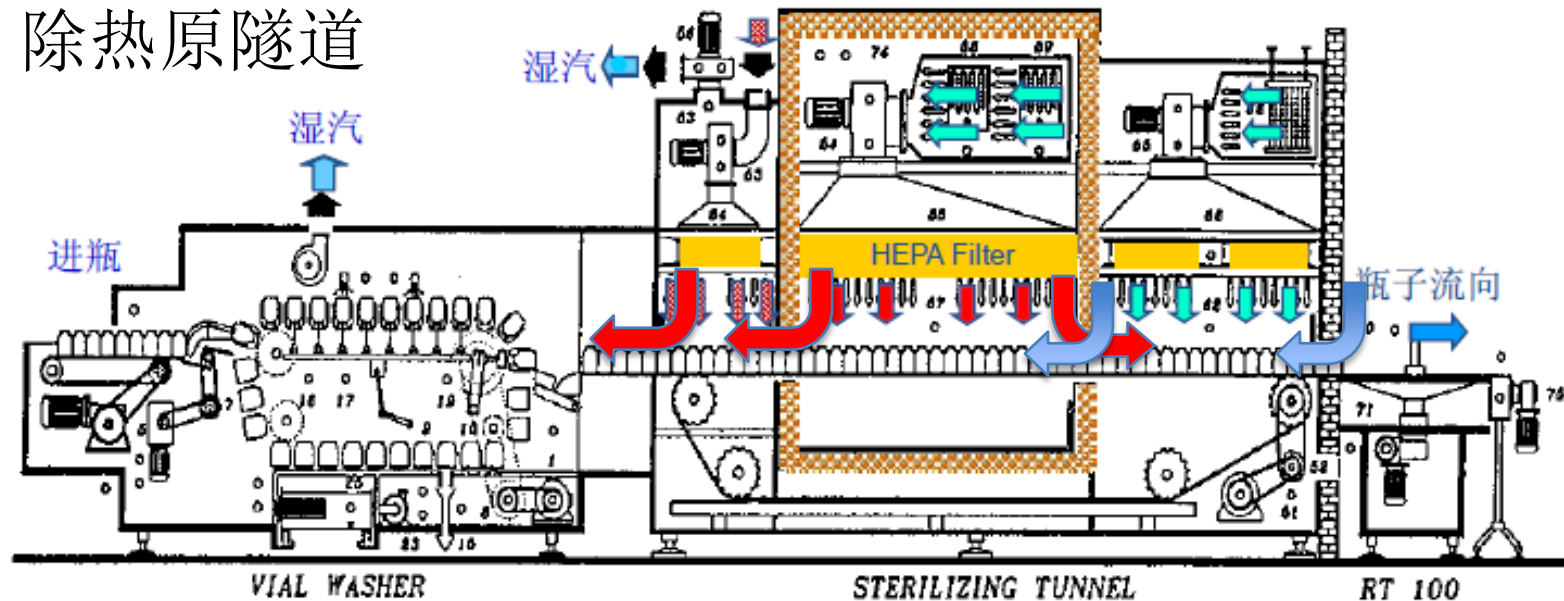
- 工艺生产设备
 - 洗瓶机
 - 除热原隧道
 - 灌装压塞机
 - 配液系统
 - 冻干机
 - 轧盖机
 - 器具和内包材等清洗灭菌设备

洗瓶机影响清洗效果的因素

- 洗瓶机
 - 清洗池水位和温度控制
 - 喷淋的压力和时间（最快生产速度）
 - 清洗后残留水
 - 清洗程序去除颗粒的能力（挑战测试）

除热原隧道的确认

- 除热原隧道

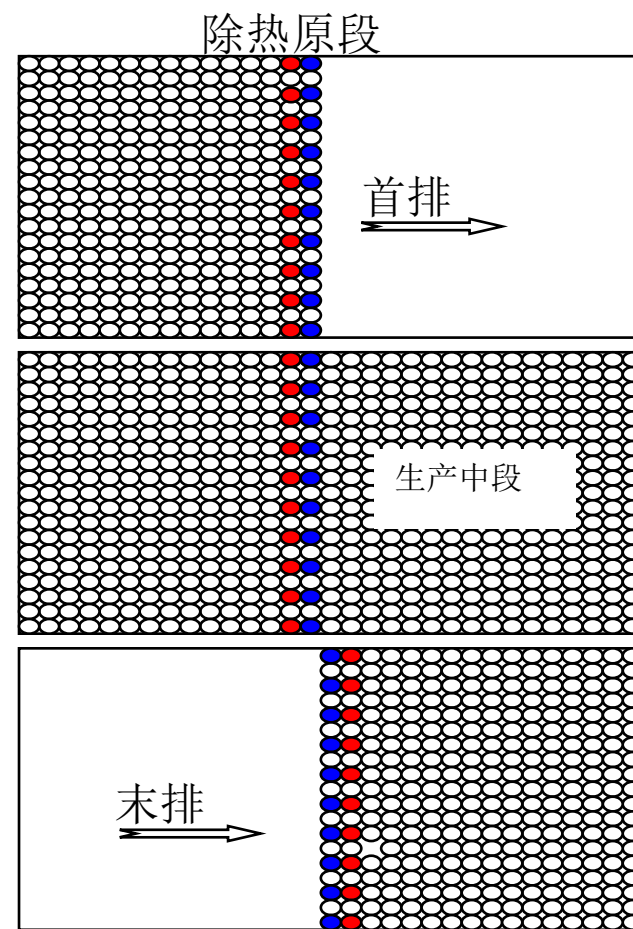
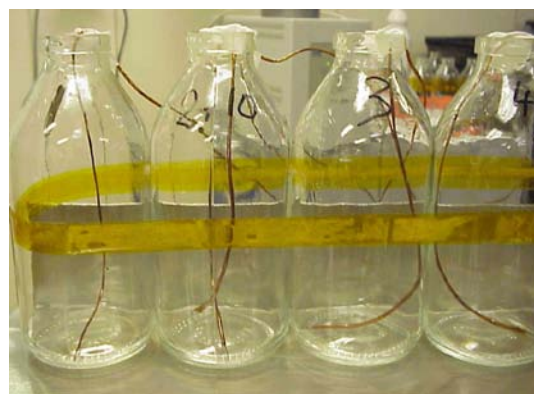
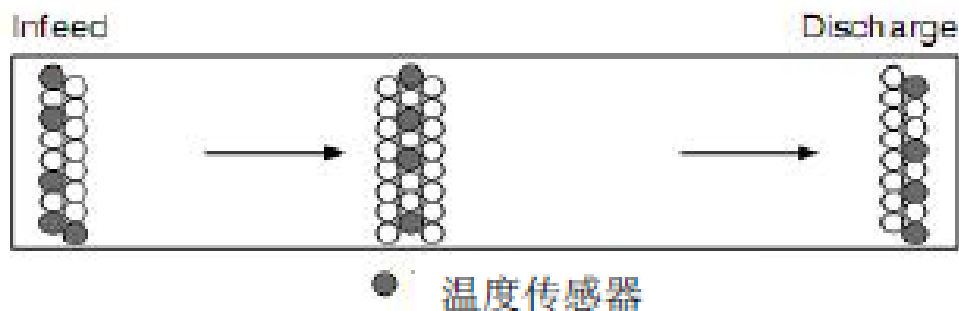


- 洗瓶机和隧道都有排风机，对洁净室压差有影响（关机、待机、生产）
- 洁净室压力波动，设备应有能够自动调节风压平衡的功能
- 影响压差的因素除了风机频率，还有闸门与网带或瓶口的距离

除热原隧道的确认

- 除热原隧道确认主要项目
 - 高效过滤器的检漏（PAO）试验
 - 过滤器出口风速确认
 - 各区域压差确认
 - 隧道烘箱内洁净度确认
 - 灭菌程序设定：
 - 除热原温度（维持网带运行的低限温度）
 - 传送带速度（最快生产速度）
 - 挡板高度
 - 空载热分布的验证
 - 热穿透/隧道出口温度
 - 细菌内毒素挑战试验
 - 玻璃瓶质量（颗粒、内毒素、微生物）

除热原隧道的确认



● = 热电偶(4-6每排) ● = 挑战瓶 (>1000EU)

灌装压塞机确认关注点

- 与上下游设备生产节奏的匹配 ([示意图](#))
- 灌装的动作与精度
- IPC (取样与装量控制)
- [压塞高度控制 \(关联胶塞硅化\)](#)
- 剔除
- 产品缓冲
- SIP (若有)

配液系统确认关注点

- 产品兼容性（储料罐、管道、阀门、软管、垫片、仪器等材质）
- 卫生设计（坡度、焊接质量、卫生接头、死角、表面处理）
- 关键生产工艺参数控制（定容、搅拌、循环、产品输送、除菌过滤、吹扫）
- 过滤器在线完整性测试（润湿、测试、排水干燥）
- CIP（建立CIP关键参数与CV的关联性）
- SIP

SIP

- 物理确认

- 过滤器下游和内芯
- 冷凝水排水口
- 上游蒸汽疏水阀
- 滤壳高点
- 热容量大的表面
- 非保温部分
- 无菌边界
- 盲管
- 温度监测位置

- 生物确认

- 基于F值的挑战
- MAC
- BI完整性和PC
- 评估LR，全灭

- 无菌保存时间

- SIP后完整性测试
- 正压压力衰减
- MF

冻干机验证需要考虑的因素

- 干燥箱（材质、表面处理、排水性能、气密性）
- 冷凝器（材质、补水能力、排水性能、气密性）
- 板层（材质、表面处理、温度均匀性、压塞效果）
- 硅油循环系统（升温、降温速率和极限温度）
- 制冷系统（冷凝器降温速率和极限温度）
- 真空系统（抽气速率、极限真空）
- 排气系统（过滤器WIT）
- CIP系统（喷淋覆盖率、排水能力）
- SIP（腔体和冷凝器SIP、过滤器SIP）
- 液压系统（压塞质量、中隔阀密封性、波纹管密封性）
- 批内质量均一性（水分、不溶性微粒、浊度等）

灭菌柜确认需要考虑的因素

- 回路校准
- 腔体泄漏率测试
- 气体过滤器灭菌
- 温度分布
- 热穿透（评估平衡时间）
- BI
- 灭菌后干燥度检查

无菌生产工艺验证需要考虑的因素三

- 关键工艺

- 除菌过滤工艺
- 除热原工艺
- 灭菌工艺（热力灭菌，辐照灭菌等）
- 无菌生产工艺
- 清洁工艺
- 消毒工艺（洁净室表面化学消毒，物料转移消毒，空间消毒）
- 无菌物料转移工艺
- 工艺时限的控制（料液除菌过滤前后，无菌器具和内包材存放有效期，SIP后有效期等）

除菌过滤工艺验证

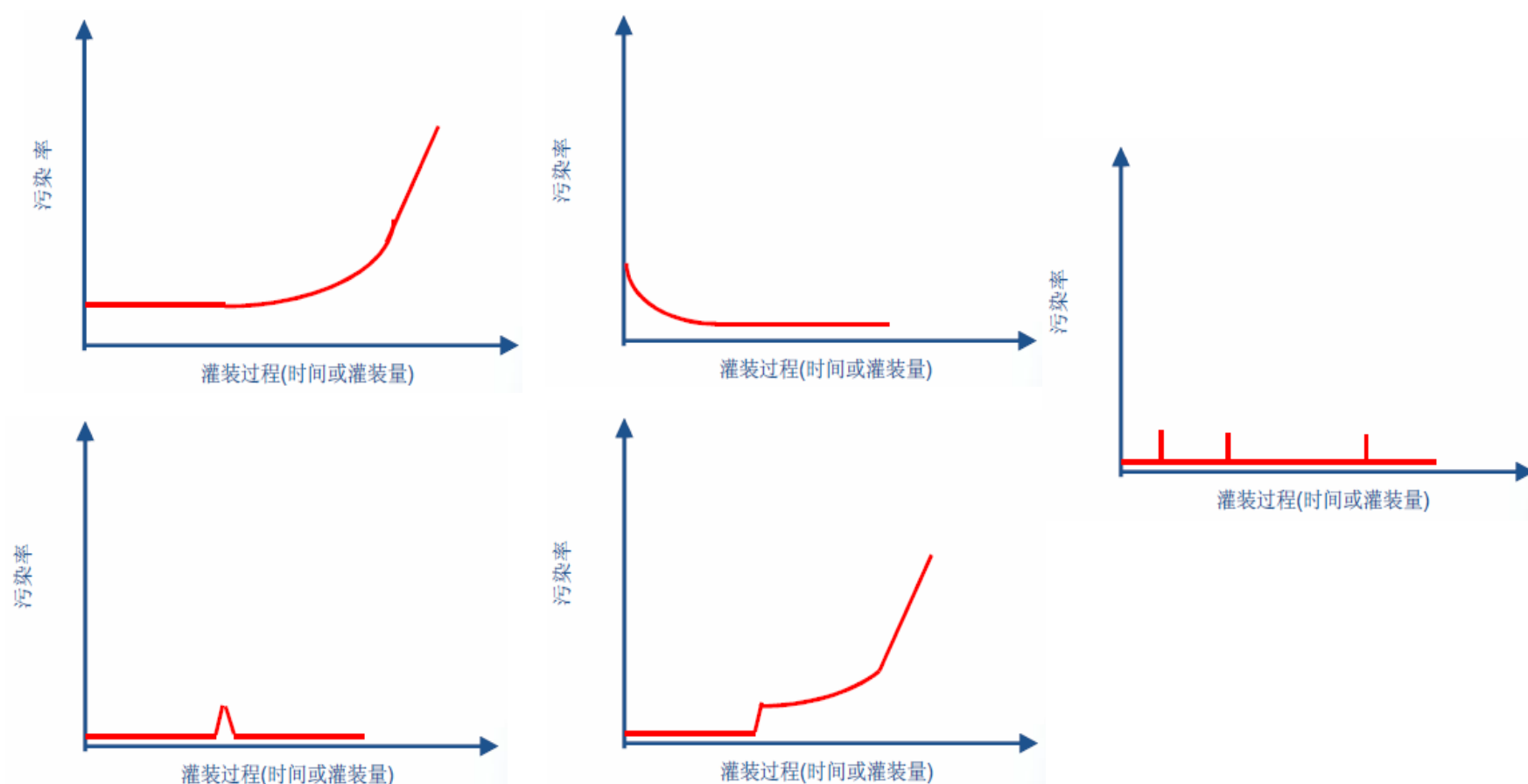
- 过滤器对产品料液的细菌截留能力
 - 过滤器在产品中暴露时间
 - 产品抑菌性
 - 经过SIP处理的过滤器
- 除菌过滤的压差和流量
- SIP和过滤后滤器完整性
- 完整性测试方法（水、有机溶剂、料液）
- 过滤器析出物
- 过滤器对产品的影响（含量、CQA）
- 在线完整性测试对系统无菌性的影响（MF）

无菌工艺模拟测试（MF）需考虑因素

- 配液生产路径、除菌过滤、无菌取样、无菌保持和循环
- 灌装（装量、批量、速度、时间、IPC、无菌组装、惰性气体）
- 干预设计（分类、频率、方式、干预相关灌装瓶的培养）
- 冻干（培养基不冻结、不沸腾、替代惰性气体、厌氧培养基）
- 生产线最长允许运行时间（长时间生产可能导致污染风险增加，例如人员疲劳导致操作失误带来污染）
- 无菌条件下的运输、转移次数（如容器转移、加胶塞、加无菌原辅材料）
- 关键区域内最多可以容纳的总人数及人员可能的活动
- 班次更换、暂停及必要的更衣
- 环境监测方案和取样操作
- 最长的无菌保持时间
- 容器的密封系统（绿脓杆菌 10^6 CFU/ml挑战测试和留样）
- 培养基的选择（澄清、低粘度、较宽浓度范围的非选择性促生长、可过滤性）
- 培养前检查和剔除
- 培养（温度、时间、温度监测、摇晃和倒置）
- 培养后检查人员要求和阳性对照
- 培养基的选择和处理
- 培养基灌装试验频率，关键操作人员初次和持续考核
- 变更控制

无菌工艺模拟测试（MF）需考虑因素

- 调查



无菌工艺模拟测试（MF）需考虑因素

- 调查

- 生产环境监测数据（粒子、浮游菌、沉降碟等）
- 对人员的监测结果
- 高效过滤器的完整性检测数据
- 层流台性能数据（气流流速、压差记录等）
- 生产房间的监控数据（空气流向、工作台面气流方向速度）
- 人员培训情况，操作资质和能力
- 干扰模拟的执行情况
- 无菌室生产用具和其他相关物品的储存情况
- 微生物鉴定结果，至少要鉴定到属。有条件的话可以鉴定到种以帮助确定来源
- 清洁消毒流程的执行情况
- 设备仪器的校验结果
- 生产前后产品过滤器的泄露测试数据
- 设备的cip/sip的情况
- 培养基的培养研究
- 生产线和培养基的历史数据分析
- 生产过程发生的偏差

无菌生产工艺验证需要考虑的因素四

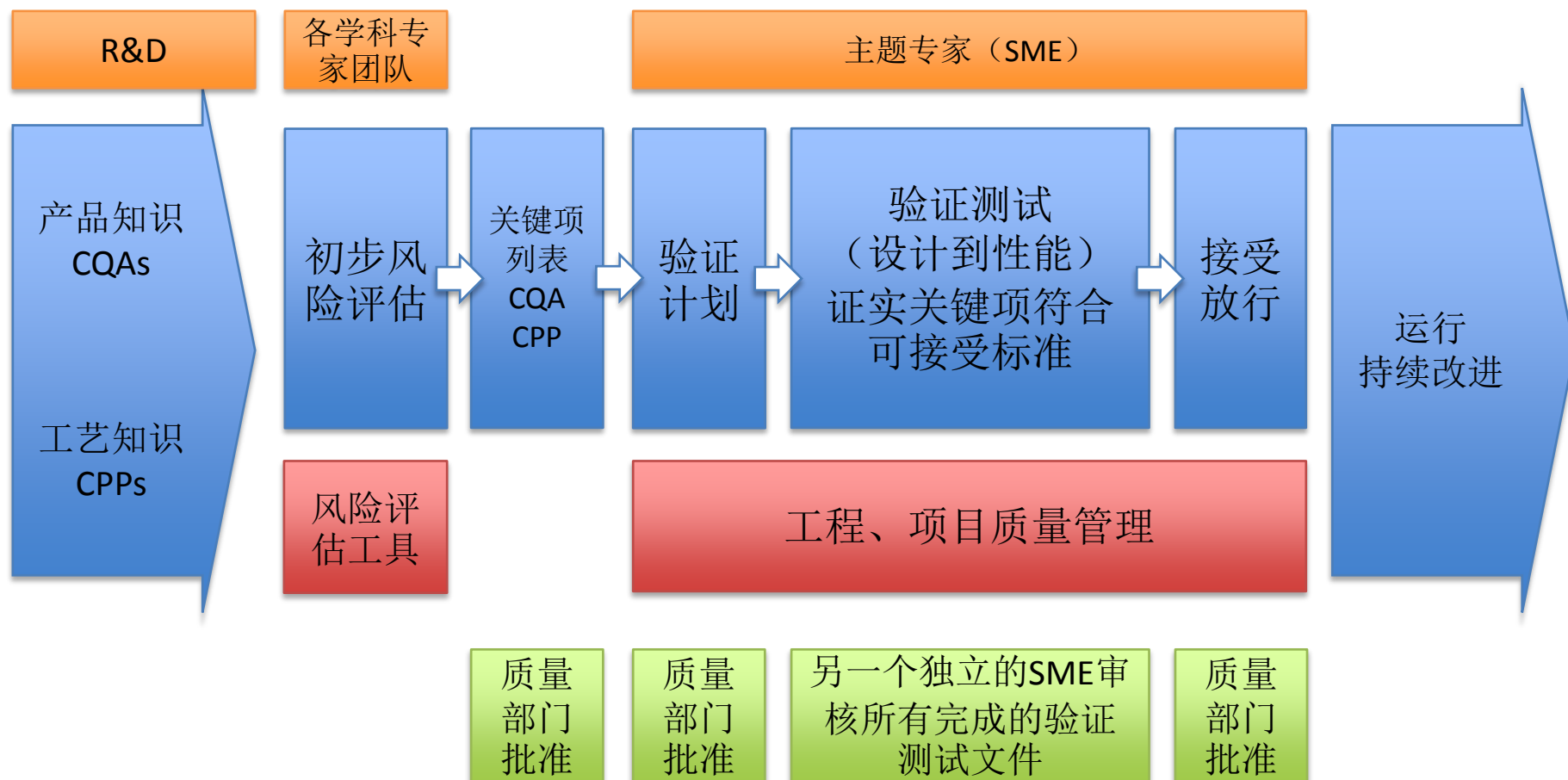
- QC
 - 分析设备的确认和校准（培养箱、HPLC、UV等）
 - 分析方法的确认和验证（药典方法适用性确认和新方法的验证）
 - 无菌检验设施设备确认（HVAC和洁净室确认，无菌检测用隔离柜确认）
 - 无菌检验方法验证
 - 内毒素检验方法验证

无菌生产工艺验证需要考虑的因素五

- 人员
 - 更衣确认
 - MF考核
 - 持续的无菌生产操作确认以及变更控制

- 运输
 - 冷链的确认

无菌生产工艺验证流程





如果你想了解更多关于我们的情况，请及时与我们联系：

於俊/Peter Yu/GMP Services Manager

Tel: +86-18665577021

Email: p-yu@gempex.com / yujun_0117@163.com

www.gempex.com

www.gemro-services.com