

GMP Aseptic Validation gempex CHINA



无菌工艺验证

海口
2015年3月

於俊 | 2015.03 | © gempex China Page 1

GMP Aseptic Validation gempex CHINA

gempex GmbH 100% 的全外资子公司

gempex

GMP 咨询公司

- 总部在德国
- 10多年经验
- ~ 60多个顾问
- ~ 5百万的销售业绩
- 每年200多个项目
- 提供咨询和执行服务

gempex

CHINA

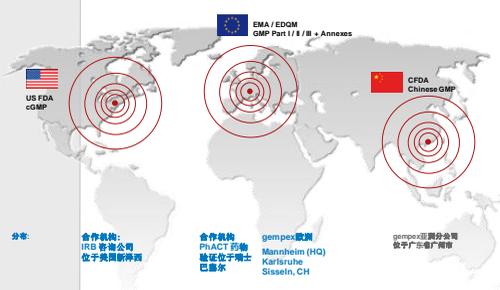
在广东省广州注册
gempex China的前身公司是gemro
从2005年开始作为
gempex的中国代表处

gempex China

於俊 | 2015.03 | © gempex China Page 2

GMP Aseptic Validation gempex CHINA

我们的分布



US FDA cGMP

EMA / EDQM
GMP Part 1 / 8 / 9 + Annexes

CFDA
Chinese GMP

分售:

- 合作机构: IRB 咨询公司 位于美国新泽西
- 合作机构: PRACCT 药物 验证位于瑞士 巴塞爾
- gempex 德國 Mannheim (HQ) Karlsruhe Sisseton, CH
- gempex 亞細亞分公司 快于广东番禺

於俊 | 2015.03 | © gempex China Page 3

GMP Aseptic Validation gempex CHINA

我们的服务

新厂建设和改造
计划与设计
建造与调试
产品上市
日常生产

咨询	设计审核	确认和验证	文件
GMP的要求 基本概念 差距分析 培训	URS 制定 布局规划 技术规划	合理性管理 验证主计划(VMP) 风险管理 确认 (DQ, IQ, OQ, PQ) 验证 (生产工艺, 清洁, 分析方法) 计算机系统 (IT) 验证	DMF / ASMF / CEP SMPs / SOPs 生产流程 维护规程 审计与检查

於俊 | 2015.03 | © gempex China Page 4

GMP Aseptic Validation gempex CHINA

议程

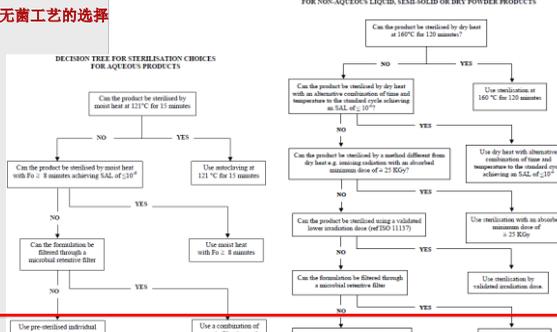
- 无菌生产工艺及其验证流程
- 无菌生产工艺的特点
- 无菌生产工艺相关的确认和验证
- 无菌生产工艺验证体系的建立

於俊 | 2015.03 | © gempex China Page 5

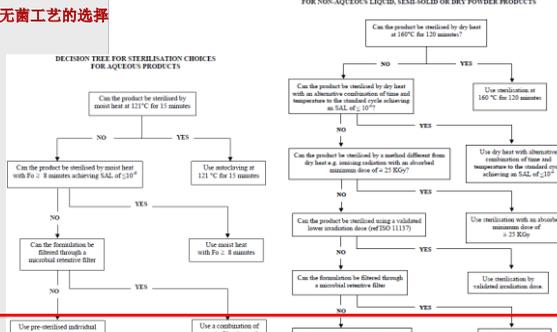
GMP Aseptic Validation gempex CHINA

无菌工艺的选择

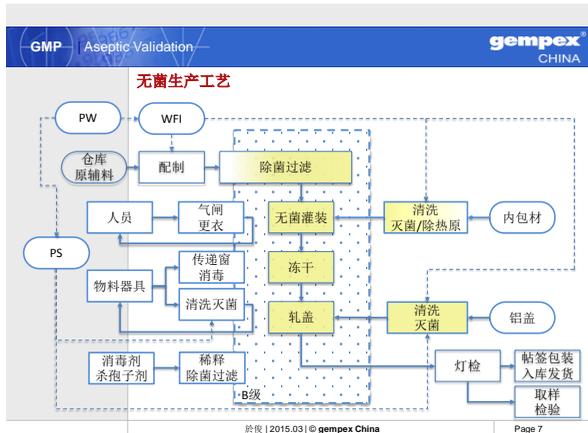
DECISION TREE FOR STERILIZATION CHOICES FOR NON-AQUEOUS LIQUIDS, VISCID LIQUIDS OR DRY POWDER PRODUCTS



DECISION TREE FOR STERILIZATION CHOICES FOR AQUEOUS PRODUCTS



於俊 | 2015.03 | © gempex China Page 6



- GMP Aseptic Validation gempex CHINA
- ### 无菌产品生产的相关要求 (产品知识和工艺知识)
- 产品要求
 - 无异物、颗粒
 - 无菌
 - 无热原
 - 剂量/含量/浓度
 - 杂质可控 (纯度)
 - 渗透压
 - pH
 - 工艺要求
 - 空气净化和洁净室
 - 共用介质净化 (PW/WFI/CA)
 - 灭菌工艺 (SAL)
 - 除菌过滤工艺
 - 除热原工艺 (内包材、产品)
 - 药品配制工艺
 - 灌装工艺
 - 冻干工艺
 - 产品包装工艺
 - 清洁工艺
 - 产品储存要求
 - ...
 - 质量控制要求
 - 化学检验仪表
 - 分析仪器
 - 检验辅助设备
 - 微生物限度检验
 - 无菌检验
 - 分析方法
 - 准确度
 - 精密度
 - 专属性
 - 灵敏度
 - 线性和范围
 - 耐用性
- 於俊 | 2015.03 | © gempex China Page 9

- GMP Aseptic Validation gempex CHINA
- ### 无菌相关的因素
- 洁净和净化 (厂房设施和公用系统)
 - 灭菌/除热原工艺 (工艺设备)
 - 培养基模拟灌装 (关键人员操作技能)
- 於俊 | 2015.03 | © gempex China Page 10

- GMP Aseptic Validation gempex CHINA
- ### 洁净和净化
- 空气净化的建立
 - HVAC和洁净室
 - 空气净化的监测
 - 环境监测系统 (EMS)
 - 空气净化的维持
 - 消毒液配制和过滤系统
 - 介质净化的建立和维持
 - PW/WFI/PS/CA/N₂/冷冻水/工业蒸汽/饮用水等
- 於俊 | 2015.03 | © gempex China Page 11

- GMP Aseptic Validation gempex CHINA
- ### 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)
- 於俊 | 2015.03 | © gempex China Page 12

GMP Aseptic Validation gempex CHINA

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）

於俊 | 2015.03 | © gempex China Page 13

GMP Aseptic Validation gempex CHINA

洁净室过滤器泄漏率检测

PAO测试需要在喷嘴处有压缩空气，可以在天花板上增加管路。

总泄漏率 < 0.003 % @ MPPS

於俊 | 2015.03 | © gempex China Page 14

GMP Aseptic Validation gempex CHINA

HVAC和洁净室确认关注点示例-气流流型

於俊 | 2015.03 | © gempex China Page 15

GMP Aseptic Validation gempex CHINA

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 = 每分钟产生速率
- Q = 每分钟送风体积 (立方米/分钟)

EU 要求动态平衡时的自净时间 15-20分钟

於俊 | 2015.03 | © gempex China Page 16

GMP Aseptic Validation gempex CHINA

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

於俊 | 2015.03 | © gempex China Page 18

GMP Aseptic Validation gempex CHINA

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**关闭、运行和待机**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是需要的，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

於俊 | 2015.03 | © gempex China Page 19

GMP Aseptic Validation gempex CHINA

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、流量)
- C级和D级:**
 - 每年测试
 - 周期波动区间企业内部定义

於後 | 2015.03 | © gempex China Page 20

GMP Aseptic Validation gempex CHINA

环境监测系统 (EMS)

- 浮游菌采集
- 悬浮粒子采集
- 泵的控制
- 数据传输
- 数据的储存、历史趋势、报表
- 温湿度监测
- 压差监测
- 气流流速监测
- 现场报警

於後 | 2015.03 | © gempex China Page 21

GMP Aseptic Validation gempex CHINA

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)
 - 计数器准确性
 - 取样量准确性
 - 样品真实性 (无粒子沉降) - 取样管长度和弯度
 - 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)
 - 取样头适用性 (等动力采样头)

於後 | 2015.03 | © gempex China Page 22

GMP Aseptic Validation gempex CHINA

EMS确认关注点

- 取样管对数据的影响

在粒子计数器安装时，应记录现场安装软管长度，材质，避免取样管过长，弯头过多。

於後 | 2015.03 | © gempex China Page 23

GMP Aseptic Validation gempex CHINA

EMS确认关注点 - 等动力采样头

於後 | 2015.03 | © gempex China Page 24

GMP Aseptic Validation gempex CHINA

EMS建议-报警的管理

於後 | 2015.03 | © gempex China Page 25

GMP Aseptic Validation gempex CHINA

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

於俊 | 2015.03 | © gempex China Page 26

GMP Aseptic Validation gempex CHINA

示例：
产生系统IQ/OQ
储存分配系统IQ/OQ/PQ

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（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）
- 不要忽略了关键区域加湿蒸汽的质量

为什么 →
← 是什么

於俊 | 2015.03 | © gempex China Page 27

GMP Aseptic Validation gempex CHINA

灭菌/除热原工艺（工艺设备）

於俊 | 2015.03 | © gempex China Page 32

GMP Aseptic Validation gempex CHINA

灭菌模式

$$Lg N_F = -F_{(T,z)} / D_T + Lg N_0$$

$$F_{Tref} = d(\sum L_{(Tref,z)}) = d(\sum 10^{(T-Tref)/Z})$$

Process Time (t)	Item Temperature (T)	Lethal Rate (L)	Accumulated Lethality (F _{accum})
d = time interval = 1 minute	Chamber Set Point = 122 °C	Z = 10 °C	F = Σ L × d
Minutes	°C	Minutes at F _{ref} per Minute at T	Minutes
0	30.0	0.000	0.000
1	30.0	0.000	0.000
2	30.0	0.000	0.000
3	40.0	0.000	0.000
4	47.0	0.000	0.000
5	50.0	0.012	0.012
6	72.0	0.133	0.135
7	110.0	0.369	0.444
8	118.5	0.550	0.994
9	120.0	0.776	1.770
10	121.0	0.977	2.747
11	121.5	1.096	3.843
12	121.5	1.096	4.939
13	121.0	0.998	5.937
14	121.0	0.997	6.938
15	121.0	0.998	7.938

於俊 | 2015.03 | © gempex China Page 33

GMP Aseptic Validation gempex CHINA

灭菌模式

$$Lg N_F = -F_{(T,z)} / D_T + Lg N_0$$

於俊 | 2015.03 | © gempex China Page 34

GMP Aseptic Validation gempex CHINA

湿蒸汽的质量

Air Impact on Steam Temperature

於俊 | 2015.03 | © gempex China Page 35

GMP Aseptic Validation gempex CHINA

湿热灭菌 纯蒸汽的质量

温度℃

- 蒸汽干度: >0.9
- 过热值: <25℃
- 不凝性气体: <3.5%
- 冷凝水质量: 根据风险分析, 冷凝水达到注射用水要求。

只是多孔装载、设备灭菌及SIP时, 才有必要

通常欧盟法规检查时才要求

干热潜热=

干湿度=0.5 潜热=1,099

干湿度=1.0 潜热=2,199

508焦耳/g 2,707焦耳/g

於俊 | 2015.03 | © gempex China Page 36

GMP Aseptic Validation gempex CHINA

湿热灭菌 纯蒸汽的质量

图11 干热测试装置

於俊 | 2015.03 | © gempex China Page 37

GMP Aseptic Validation gempex CHINA

洗瓶机影响清洗效果的因素

- 洗瓶机
 - 清洗池水位, 温度和超声功率
 - 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)

於俊 | 2015.03 | © gempex China Page 40

GMP Aseptic Validation gempex CHINA

干热灭菌 除热原隧道的确认

VIAL WASHER STERILIZING TUNNEL RT 100

- 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
- 影响隧道温度的因素, 包括压差、网带速度和加热段温度

於俊 | 2015.03 | © gempex China Page 42

GMP Aseptic Validation gempex CHINA

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)

於俊 | 2015.03 | © gempex China Page 43

GMP Aseptic Validation gempex CHINA

灌装压塞机确认关注点

- 与上下游设备生产节奏的匹配
- 灌装的动作与精度
- IPC (取样与装量控制)
- 压塞高度控制 (受胶塞硅化效果影响)
- 剔除
- 产品缓冲
- SIP (若有)

於俊 | 2015.03 | © gempex China Page 45

GMP Aseptic Validation gempex CHINA

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

於俊 | 2015.03 | © gempex China Page 48

GMP Aseptic Validation gempex CHINA

SIP

示例

- 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
 - 滤芯高点
 - 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
 - B完整性 and 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

於俊 | 2015.03 | © gempex China Page 49

GMP Aseptic Validation gempex CHINA

冻干机验证需要考虑的因素

为什么如此重要?

- 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）
- 需求追溯（针对复杂的设备和系统）

示例

於俊 | 2015.03 | © gempex China Page 51

GMP Aseptic Validation gempex CHINA

除菌过滤工艺验证

我们需要什么样的过滤器??

除菌过滤工艺要求	考虑因素	验证考虑
与系统兼容	过滤器类型、尺寸	IQ
经过灭菌、干燥并保持完整性	灭菌最苛刻条件（最高温度、最长暴露时间、最高灭菌压力/压差）	验证时采用最差条件处理后完整性测试
在一定的工艺条件下	过滤压力 过滤温度 过滤时间	采用最差条件预处理过滤器
过滤特定批量和特定质量的药液	药液最大体积（过滤器尺寸、面积） 不堵塞 药液最苛刻条件（极低的pH、粘度、温度等）	采用最差条件预处理过滤器
不对产品造成污染的	不散落颗粒或纤维 不是放化学物质 不吸附药液成分 安全无毒	检验过滤后药液澄明度、颗粒 检验析出物 检验过滤后药液含量（浓度） 毒性测试
与产品兼容的	过滤系统材质 与产品接触后保持完整性	IQ 化学兼容性测试
能够截留 10^6 CFU/cm ²	药液微生物负荷、尺寸	细菌截留试验 实验过程中确保挑战菌液的浓度和细菌的生长能力

於俊 | 2015.03 | © gempex China Page 60

GMP Aseptic Validation gempex CHINA

培养基模拟灌装 (MF)

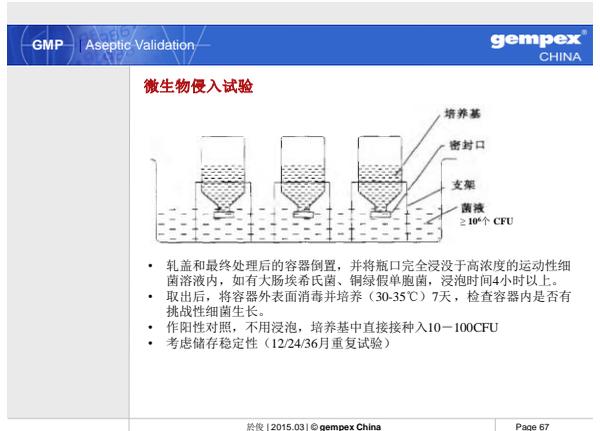
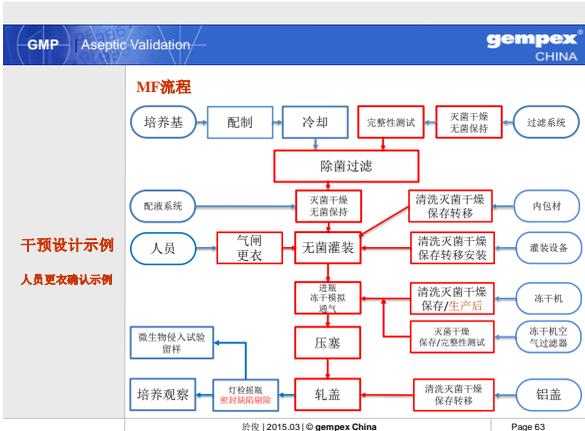
於俊 | 2015.03 | © gempex China Page 61

GMP Aseptic Validation gempex CHINA

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、无菌灌装、惰性气体）
- 干预设计（分类、频率、方式、干预用关键链路的培养）
- 冻干（培养基不冻结、不滴露、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、加无菌输材料）
- 关键区域内最多可以容纳的总人数及人员可能的活动
- 班次切换、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（绿胀杆菌 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

於俊 | 2015.03 | © gempex China Page 62



GMP Aseptic Validation gempex CHINA

如果你想了解更多关于无菌工艺及验证的信息，请与我们联系：

於俊 | Peter Yu | GMP Services Manager
Tel: +86-18665577021
Email: p-yu@gempex.com / yujun_0117@163.com
www.gempex.com

於俊 | 2015.03 | © gempex China Page 72