

无菌工艺

广州倍绣生物技术有限公司
2016-03-31

无菌工艺

- 背景
 - 无菌工艺是什么以及不是什么？
 - 法规综述
 - 无菌工艺体系的形成
- 无菌工艺体系介绍
 - 目的
 - 范围
 - 职责
 - 要求
- 分享与探讨

无菌工艺

背景

无菌工艺体系

-背景

- 无菌工艺是什么以及不是什么？
- 法规综述
- 无菌工艺体系的形成

无菌工艺体系 -背景

无菌工艺的定义

“在受控的环境内操作无菌的产品、容器和/或器械, 该受控环境的空气、材料、设备和人员都受管控以保持无菌性”。

-ISO13408-1

在实际中它是各无菌部件的组合过程, 该过程不会造成无菌部件的重复污染

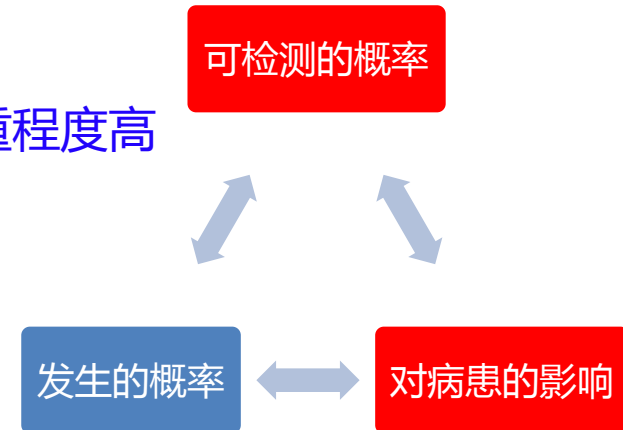
无菌工艺的特性

无菌工艺不能再加工去除污染 (有异于终端灭菌产品)

无菌产品特性

无菌产品污染的可检测性本身就极低, 但影响的严重程度高

要将污染发生减至最低, 必须有赖于严格的无菌操作和环境控制才能保证产品最终无菌



无菌工艺体系 -背景

应用

无菌分装

隐形眼镜产品
药品

- 瓶子
- 袋子
- 预灌装的注射器

无菌转移

生物心脏瓣膜

无菌生产

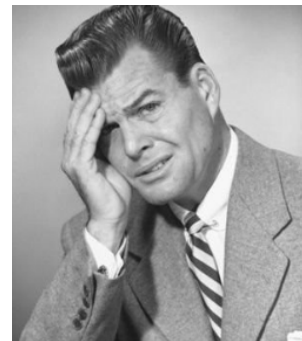
活性药物成分

无菌工艺体系 -背景

关于无菌工艺的说法

- 无菌工艺达到 10^{-3} 的无菌保证水平
- 因为每个单元都是不同的，不能像讨论终端灭菌产品无菌保证那样讨论无菌工艺的无菌保证
- 无菌工艺是将重复污染降至最少，其工艺保证仅能通过对运营实践的监测进行推断

这意味着什么？

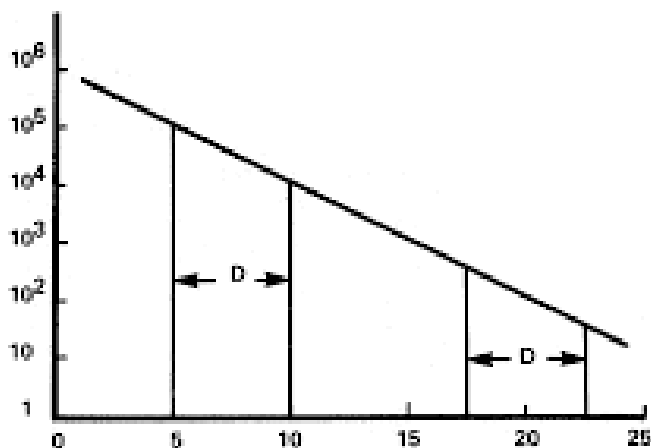


无菌工艺体系 -背景

每个单元都接收一个**可测量的致死率**

每个单元都接收到一些**不同的随机的处理**

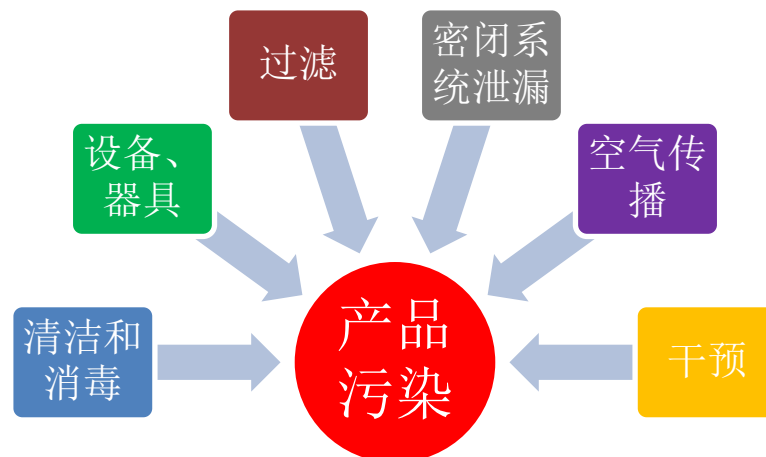
存活数量



灭菌温度条件下的时间 (分钟)

无人员

终端灭菌



人员

无菌工艺

无菌工艺体系 -法规综述



ISO 13408 - 医疗保健产品的无菌工艺.

- 第一部分: (2008) 通用要求
- 第二部分: (2003) 过滤法
- 第三部分: (2006) 冻干法
- 第四部分: (2005) 在线清洁技术
- 第五部分: (2006) 在线灭菌
- 第六部分: (2005) 无菌隔离系统
- 第七部分: (2012) 医疗器械和组合产品的可选择的加工工艺



欧盟: 在欧盟对医用产品的管控法律法规, 第四卷 药品生产质量管理规范 指南, (橙色指南), 附件1 (2009年3月更新)

美国 : 指导方针 – 通过无菌工艺生产的无菌药品 - FDA . (2004)



中国 – 2010 GMP 附录《无菌药品》



无菌工艺体系 -法规综述

“指导文件！”

- 法规要求
- 指南
- 其他信息

可能是相互矛盾的或令人困惑的

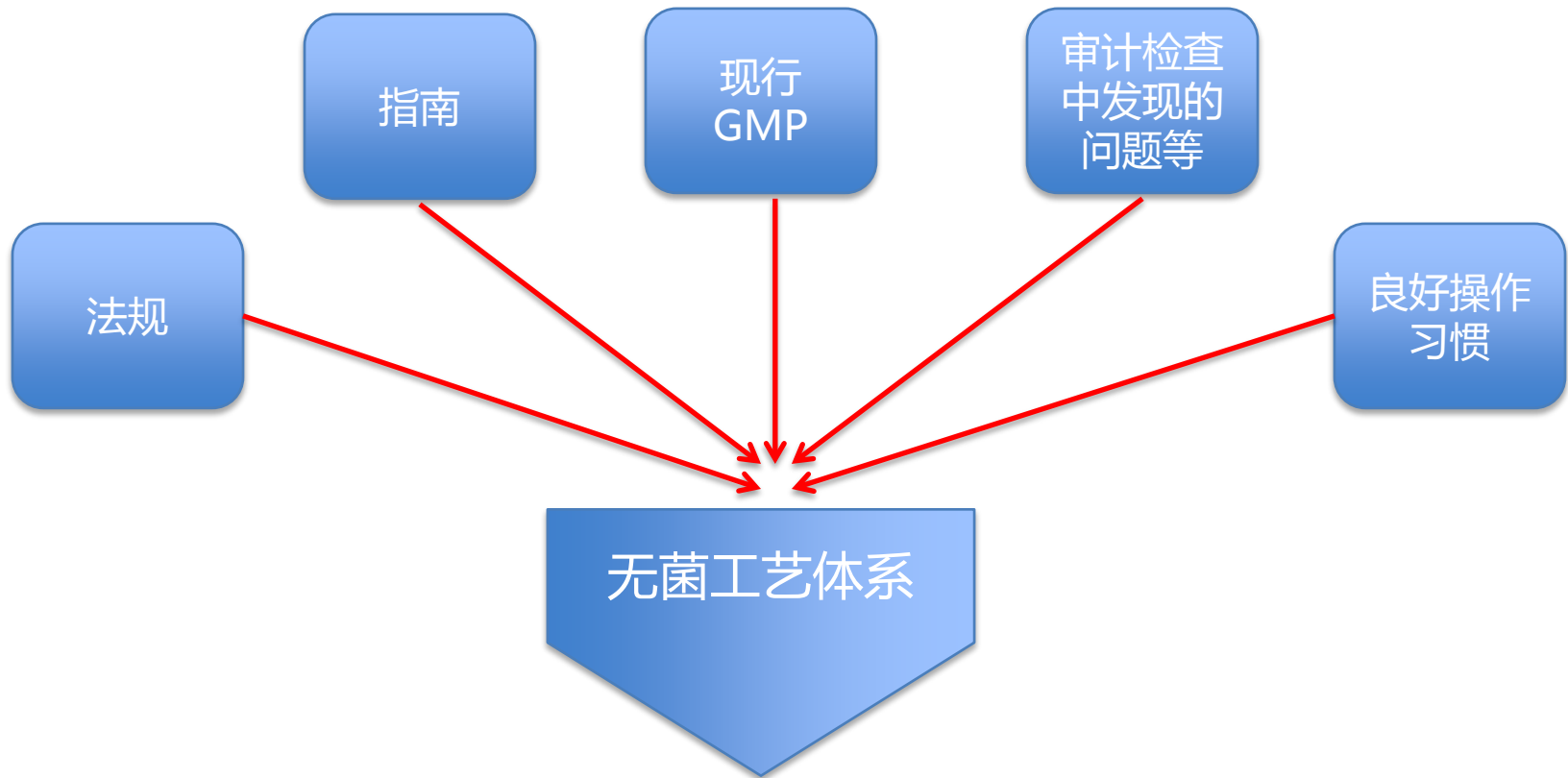
法规部门的解释

也可能是相互矛盾或令人困惑的



最后一片锯子是我们基于对现行法规思考和行动的智慧

无菌工艺体系 -体系的形成



无菌工艺

无菌工艺体系介绍

无菌工艺体系

- 目的
- 范围
- 职责
- 要求

无菌工艺体系

-目的

- 最终**确保**产品的**无菌**
- **符合**各相关**法规**、指南或其他信息（如审计发现的问题，主要是基于**风险**的考量）的要求
- **标准化**
确保每个运作单位达到同样的要求

无菌工艺体系 -范围

- 适用于从产品研发、无菌工艺设计、厂房设施和设备的设计、安装与应用、无菌工艺生产过程、物料来源、产品储运分发、产品上市及上市后的监控（包括对使用本企业品牌、商品名、商标的任何产品的上市后监督），直至退役的**整个产品生命周期全过程**
- 当执行质量体系要求的**角色和职责属于企业外部时**，必须起草和批准**质量协议**以确保符合本企业的无菌工艺体系的要求

无菌工艺体系 -范围（续）

- 包括
 - 以无菌工艺生产的无菌药品和医疗器械和组合产品
 - 成品
 - 中间体
 - 组件
- 不包括*
 - 以终端灭菌生产的无菌药品和医疗器械和组合产品
 - 终端灭菌的中间体和组件
 - 非无菌的原料
 - 无菌测试
 - 在洁净/洁净室条件下生产的非无菌产品

**可以作为一个良好的实践借鉴，并不要求强制遵从。*

无菌工艺体系 -职责

管理层应负责：

- 提供充分的资源支持有效运行无菌工艺体系的要求

质量负责人应负责：

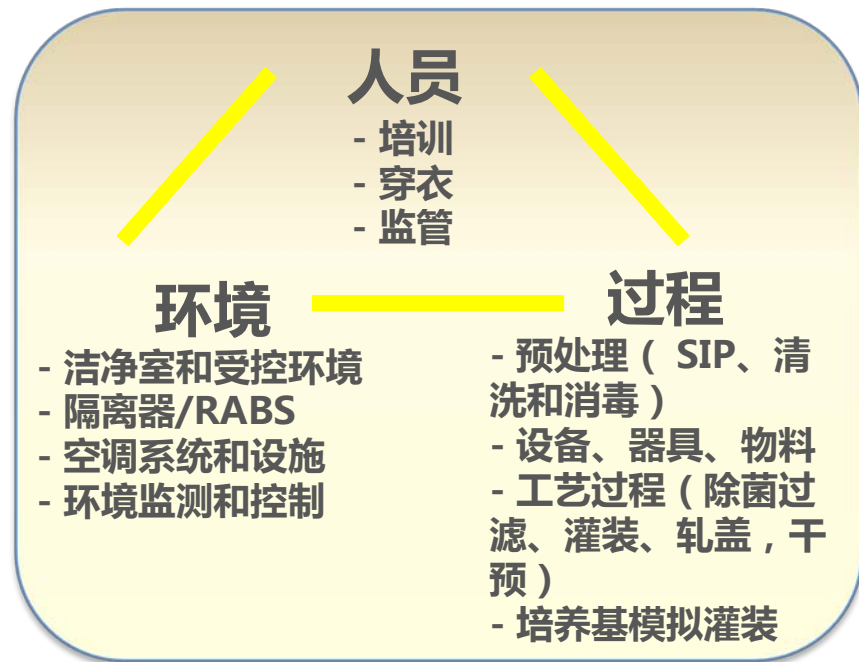
- 为业务部门建立体系和程序以满足无菌工艺的要求
- 维护相关文件使本体系与当地法规要求一致
- 确保业务部门能够按照本体系和相关程序要求来建立操作程序和实施
- 以及按照计划的时间间隔来审核体系的适用性，以确保本体系的有效性和识别改进的机会

无菌工艺体系 -要求

无菌工艺体系的要求是建立在贯穿于产品的整个生命周期的风险管理的基础上的

因为无菌工艺并不可以消除尘埃粒子和微生物的污染，所以对无菌工艺的**风险**影响因素的充分**评估**，并对这些风险因素进行**控制**显得尤为重要，因此无菌工艺体系对这些风险因素（归纳为：人-机-料-法-环）提出了明确的要求：

- 人员
- 无菌工艺环境
- 无菌工艺过程（包含了“机-法-料”）



无菌工艺体系 -要求

具体归纳在以下8个章节中

一， 人员

- 培训
- 更衣
- 监管

二， 无菌工艺环境

- 洁净室和受控环境
- 缓冲区域
- 更衣室
- 物料传递窗

三， 隔离器和限制进出的隔离系统 (RABS)

- 无菌工艺的隔离器
- 限制进出的隔离系统(RABS)



无菌工艺体系 -要求

四， 空调系统和设施

- 设计和确认
- 风速和气流模型
- 维护
- 空气过滤器完整性
- 房间空气交换次数
- 压差
- 外部测试和维护
- 设施

五， 洁净室和受控环境的验证和监测

- 验证
- 监测 – 设计
- 监测 – 程序
- 监测 – 培养基及培养条件
- 监测 – 空气和人员监测与鉴定
- 监测 – 警戒限和行动限， 以及趋势分析



无菌工艺体系 -要求

六， 无菌工艺过程

- 无菌工艺的预处理
(微生物控制、清洁消毒)
- 无菌工艺中的设备、器具、以及物料
(包括直接或间接接触产品的气体)
- 无菌工艺过程
(除菌过滤、灌装、轧盖，干预)
- 培养基模拟灌装

七， QA和QC对无菌工艺及产品的控制

- 对无菌工艺过程的监控
- 对无菌工艺产品的控制

八， 无菌产品生命周期的管理

- 研发阶段
- 日常过程
- 放行上市后的监控

无菌工艺体系

-要求

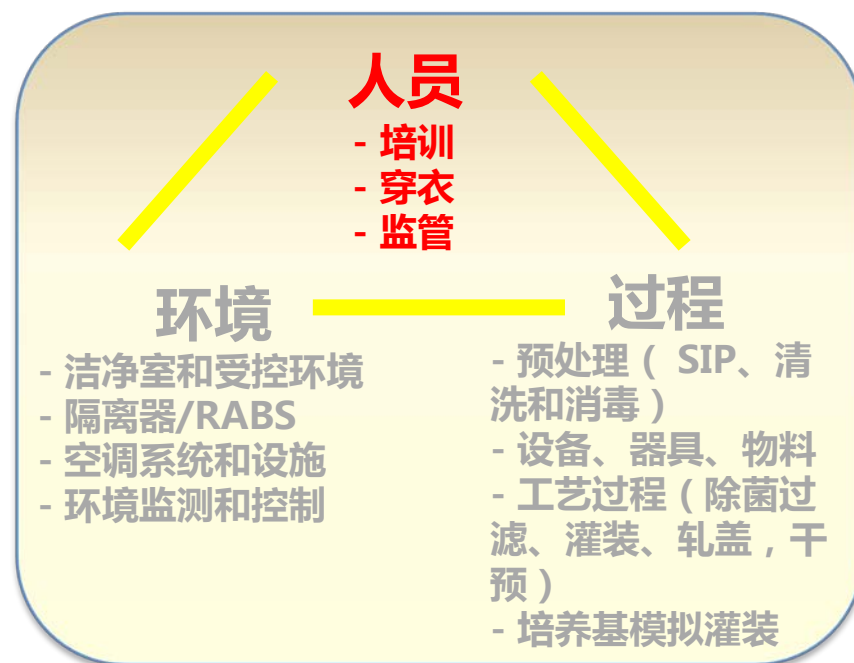
一， 人员

因为在无菌工艺当中人是最大的污染源，因此人员是最关键的因素 – 这就是为什么把这条放在第一章节的原因。必须在无菌工艺操作人员的（定期再）培训、考核上岗，以及着装考核方面建立相应的体系和程序

人员不良行为所产生的污染:

当有如下行为时将相应增加微粒的产生量:

- 吸烟者的呼吸	500%
- 喷嚏	2000%
- 搓手	200%
- 行走	200%
- 跺脚	5000%



无菌工艺体系 -要求

一， 人员

- 培训 --- 不是随机的培训，而是有体系和有针对性的

- 培训课程

培训重点应关注微生物背景知识、以及规范的无菌操作方面的要求，同时结合日常生产的观察和分享对无菌工艺及其操作人员进行评价

- 年度再培训（与年度培养基模拟灌装要求结合）

无菌工艺体系 -要求

一， 人员

- 更衣 --- 人员穿衣的方法和他们所穿衣服的质量将是防御最主要污染源的**第一道防线！**
 - 每次进入级别A / B区域使用新的洁净服**以避免污染**
 - 定义使用期（进入A / B级前的C级的为一个班次以**降低污染的风险**）
 - 洁净服的控制（材质；清洗、消毒/灭菌及其验证；清洁/无菌有效期；避免交叉污染和交互损伤（如玻璃）；**不要忘记眼镜！**）
 - 定期再培训和考核（结合模拟灌装）确保人员**始终符合**
岗位操作的要求



无菌工艺体系 -要求

一， 人员

- 监管

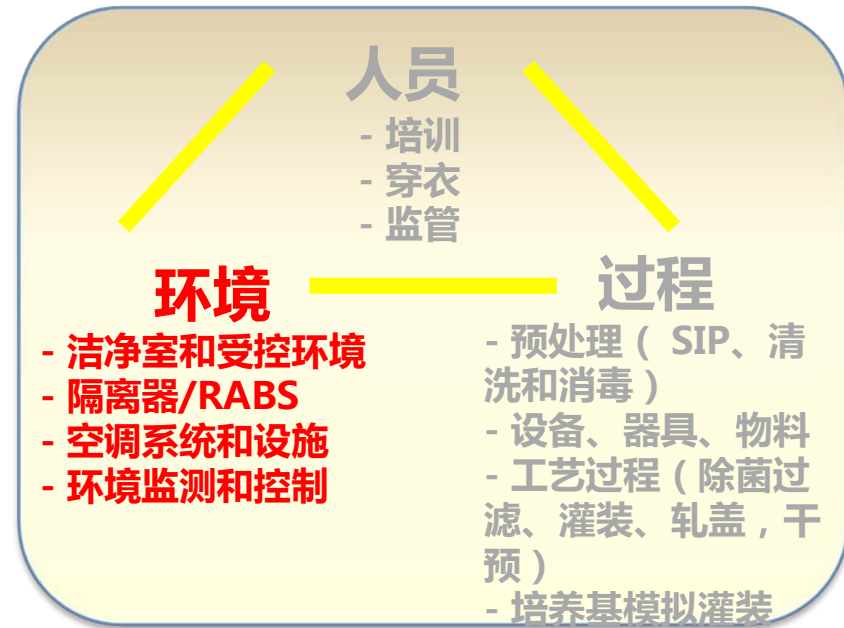
- 生产管理人员应该通过日常实际操作对每个操作人员是否遵从程序要求进行**观察和评估**（如无操作时的手势、操作时的动作速度和幅度），以**确保符合验证时的状态**
- 同时质量保证部门应该通过定期监督来确认生产操作是否符合程序要求和无菌操作要求



无菌工艺体系 -要求

二， 无菌工艺环境

环境是无菌工艺的主要影响因素，可能直接或间接地给无菌工艺产品带来污染的风险，所以在无菌工艺操作区域的洁净及缓冲区域、以及无菌屏障系统的设计、确认和控制，无菌操作区域人员数量的确定，人流和物流走向设计等，都必须满足无菌工艺的要求，使无菌工艺过程受环境影响的程度降至最低，从而确保无菌产品的无菌



无菌工艺体系 -要求

二， 无菌工艺环境

- 洁净室和受控环境

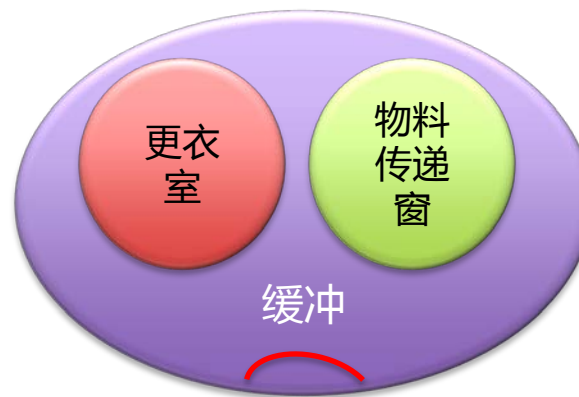


- 根据无菌工艺需求来设计、安装并确认（包括气流模型）可行的符合GMP的洁净室和受控环境，洁净级别应符合GMP附录一《无菌药品》关于无菌药品生产所需洁净区的要求
- 相应的系统（如BMS / EMS）监控以确保洁净环境始终符合无菌工艺的要求；
- 进出的控制（如：门禁；同时考虑进出设备和物料的控制）
- 可视化的监控 - 窗户 / 摄像机（许多公司由于没有采用窗口或通过闭路电视对无菌操作进行全面监控而被质疑。也有公司由于允许闭路电视录影被覆盖，却无证据表明质量部门在对批产品放行时已确认而被质疑）
- 应定义适当数量的操作人员，以确保操作规范并保持一致

无菌工艺体系 -要求

二， 无菌工艺环境

- 缓冲
 - 人流（更衣室）和物流（传递窗）的缓冲必须**分开**以避免**交叉污染**
 - 用于物料从A / B级区域传出的传递窗必须**设计和确认**可以**防止污染物进入**



无菌工艺体系 -要求

二， 无菌工艺环境

- 更衣室
 - 禁止用于传递材料
 - 预防进出洁净室带来交叉污染
 - ✓ 区分入口和出口
 - ✓ 进入A / B级区域前应设立C级区域
 - 进出的记录
 - 有利于控制，异常的调查，以及数据完整性

无菌工艺体系 -要求

三，隔离器和限制进出屏障系统（RABS）

隔离技术的使用减少人员在加工区域的干预，从而显著降低环境对无菌工艺生产产品的微生物污染风险。 - EU 附件1（2003）

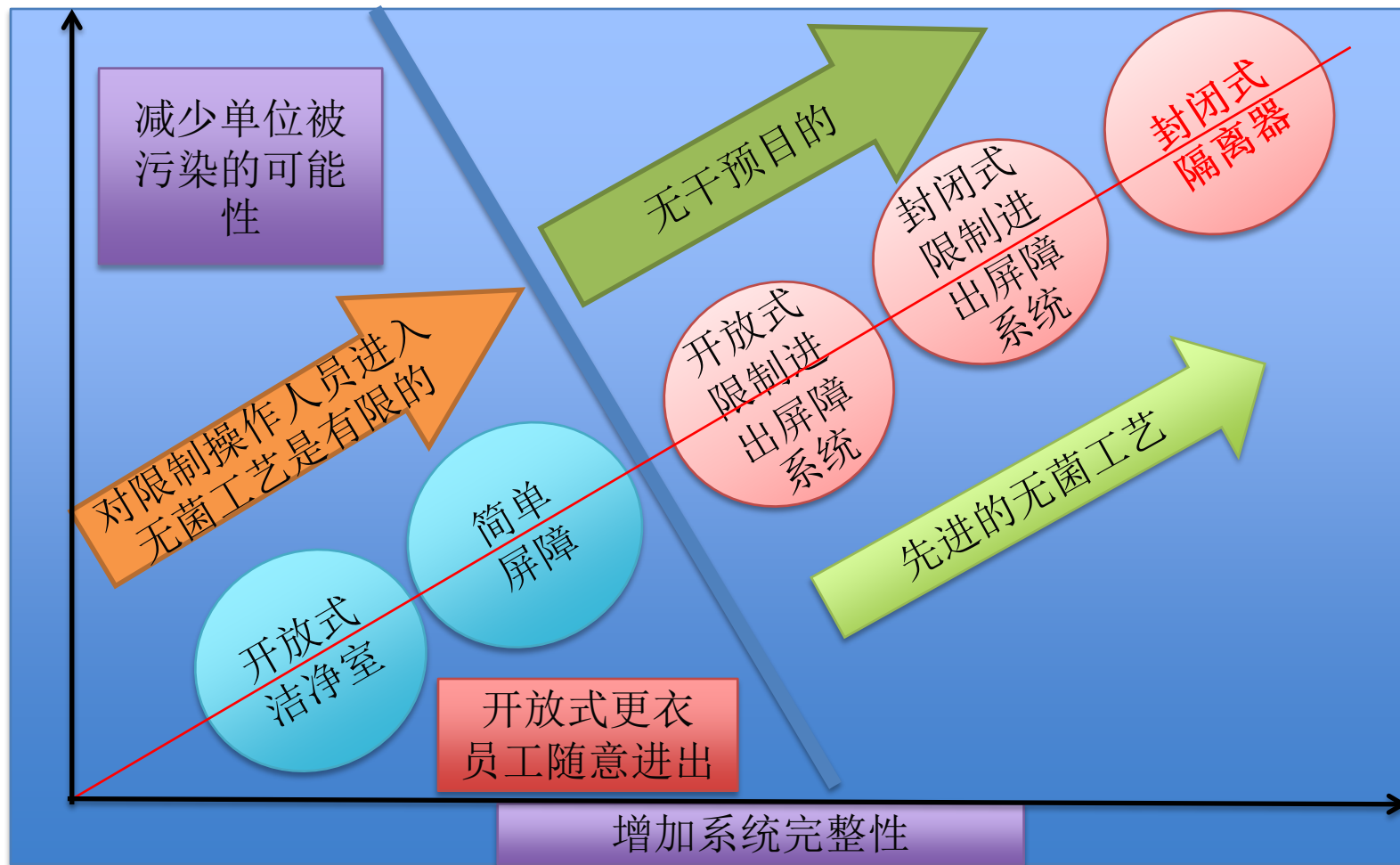
一个精心设计，并且有充分关于维护，监测，控制的程序支持的正压隔离器，会比传统的无菌工艺更有优势，其中包括更少的微生物污染可能性。 - FDA 无菌工艺指南（2004）

十年前这些期望都已经清晰出现



无菌工艺体系 -要求

三，隔离器和限制进出屏障系统（RABS）



传统无菌操作系统、RABS和隔离器的关键特征

	传统无菌操作系统	开放式限制进出屏障系统 ORAB	封闭式限制进出屏障系统 CBAB	Isolator
空调系统	与背景房间共享	专用 或与背景房间共享	专用	专用
排气方式	工作面以下排气	工作面以下排气	管道排气	内循环，不排气
是否保持过压	否	否	否	是
是否具备手套端口	否	是	是	是
物料传递方式	打开屏障进入操作	打开屏障进入操作	封闭式传递系统，如RTPs和灭菌通道	封闭式传递系统，如RTPs和灭菌通道
生产操作方式	在评估过风险（内部或外部干扰）后，能打开门	在评估过风险（内部或外部干扰）后，能打开端口和门	保持密闭，专用物料必须通过RTP或持续灭菌系统进入	保持密闭，专用物料必须通过RTP或持续灭菌系统进入

无菌工艺体系 -要求

三，隔离器和限制进出屏障系统（RABS）

• 隔离器

隔离器至少被安置在D级区域 ----- FDA 指南 (FDA 2004) 建议 “10万级（ISO 的动态8级）的背景环境是常用的”。等级D没有尘埃粒子标准，如作为隔离器的背景环境，应符合ISO的动态8级的尘埃粒子标准（3,250,000 / 立方米），参考附录 1

附录1：洁净室浮游菌和尘埃粒子标准									
EU 等级	静态		动态						活动
	尘埃粒子每立方米		尘埃粒子每立方米		浮游菌				
	0.5微米	5微米	0.5微米	5微米	浮游菌 cfu/m3	沉降菌 cfu/4 hours	表面接触 cfu/plate	手套 cfu/glove	
A	3,520	20	3,520	20	<1	<1	<1	<1	高风险生产区域- 产品暴露区域
B	3,520	29	352,000	2900 (2930)	10	5	5	5	这是作为无菌灌装等级A区域的背景环境
C	352,000	2900 (2930)	3,520,000	29000 (29300)	100	50	25	-	灌装溶液准备区域
D	3,520,000	29,000 (29,300)	未定义 3,520,000	未定义	200	100	50	-	当作为隔离器的背景环境时，作为生产中处理清洗过的配件区域尘埃粒子的要求

无菌工艺体系 -要求

三，隔离器和限制进出屏障系统（RABS）

- 隔离器（续）

- 表面净化（不是灭菌）

- ✓ 在最难净化的材料和区域上至少减少 10^6 (6个log)的嗜热脂肪土芽孢杆菌孢子
 - ✓ 净化程序应该每年进行再确认或变更时评估是否需重新确认



无菌工艺体系 -要求

三，隔离器和限制进出屏障系统（RABS）

- 隔离器（续）

- 隔离器完整性

- ✓ 净化程序前隔离器和手套物理测试
- ✓ 每次灌装后手套的物理测试
- ✓ 每次使用前外观检查
- ✓ 密封件的日常维护和更换
- ✓ 合理更换手套
- ✓ 建立手套泄漏时的处理措施
- ✓ 建立有微孔泄漏趋势时的处理措施



无菌工艺体系 -要求

三， 隔离器和限制进出屏障系统（ RABS ）

- 限制进出屏障系统



不是所有的系统都是限制进出屏障系统
传统无菌操作系统是不具备手套端口的



无菌工艺体系 -要求

三，隔离器和限制进出屏障系统（RABS）

- 限制进出屏障系统（RABS）

因为限制进出屏障系统不是所要求的完全的隔离系统，因此需要更高级别的环境等级 – **B级作为背景**，而且

- 操作人员穿着覆盖全身的**无菌洁净服**
- 已**灭菌的手套**
- 屏障打开时要有最大程度的保护（如门打开的区域也是**A级区域**）

- 类型

- 封闭式限制进出屏障系统（C-RABS）一旦关闭，就和隔离器一样运行
- 开放式限制进出屏障系统（O-RABS）



无菌工艺体系 -要求

三，隔离器和限制进出屏障系统（RABS）

- 限制进出屏障系统（RABS）

- 限制进出屏障系统完整性

- ✓ 以B级区作为背景环境的限制进出屏障系统，物理测试不是强制性的
- ✓ 手套和整个系统的**外观检查**
- ✓ 密封件的日常**维护和更换**
- ✓ 合理**更换**手套



无菌工艺体系 -要求

四， 空气调节系统和设施

洁净空调系统和设施是符合无菌工艺环境要求的保障，所以其设计、（再）确认、维护和监测（包含监测的方法、限度的制定，微生物的鉴定和定期的趋势分析，以及必要的纠正和预防措施）都必须符合无菌工艺体系的要求，包括了风速和气流模型、空气过滤器的完整性、房间换气次数、压差、以及公共设施等方面的规范要求



无菌工艺体系 -要求

四， 空气调节系统和设施

- 风速和气流模型



- 风速

- ✓ 风速测定应在工作面上进行（若在过滤器表面进行简单测量风速，那么在工作表面可能就不再足够了）
- ✓ 关键操作区域的风速应有实时动态监测
- ✓ 每年测定两次（在线监测的也需要离线测定）

- 气流模型

- ✓ 气流模型是阐明气流（高效过滤器下方设置了均流膜，以防止出现紊流）在关键的区域是有效地保护生产活动 --- 使用高质量的发烟测试来显示初始的气流模型，且气流模型不会因为生产活动受到影响，并用文件记录（附有视频记录）的形式来说明无菌工艺关键操作区域是置于单向流的保护
- ✓ 对于A / B级的环境，每年重新评估*两次

*重新评估 – 用于解释说明为何重复测试是不必要的
(通常3-5年重复一次测试，或者在可能对气流模型产生影响的变更时进行测试)

无菌工艺体系 -要求

四， 空气调节系统和设施

- 气流模型（发烟测试）

- 发烟测试较难实施，但是它非常便于**检测出气流模型受轻微影响而导致的**变化
- 气流模型验证方案要详细，**明确测试时每个动作的设计**（基于风险分析和正常操作的所有动作，包括**环境监测的动作**也是要设计涵盖的）



发烟测试视频



无菌工艺体系 -要求

四， 空气调节系统和设施

- 维护

- 禁止在A / B区域区域维修HEPA过滤器

- 过滤器表面的风速不均匀、或气流模型可能受到不良影响的时候必须及时更换HEPA过滤器

- 一个区域HEPA过滤器不能挪用至另外一个区域

- 完整性测试

- 对于A / B区域的环境每年重新评估两次

- 应用行业普遍接受的PAO泄漏测试方法进行测试（并非简单的粒子扫描）



四、空气调节系统和设施

- 外部测试和维护
 - 当空气调节系统和设施测试由外部供应商执行，**企业自身**应对定义设备标准，测试方式和接受标准**负责**
 - 供应商出具的确认报告应该由工艺负责人和质量部**一起审核**
 - 外部供应商应**按照合同遵守**本企业的无菌工艺体系要求

“你可以让别人帮你工作，但不能让别人帮你承担责任”



无菌工艺体系 -要求

五， 洁净室和受控环境的验证和监测

- 验证
 - 必须精心**设计**，完成安装和**确认**，并妥善维护来满足特定的限度
 - 根据**验证**结果和**风险评估**来**建立日常监测程序**

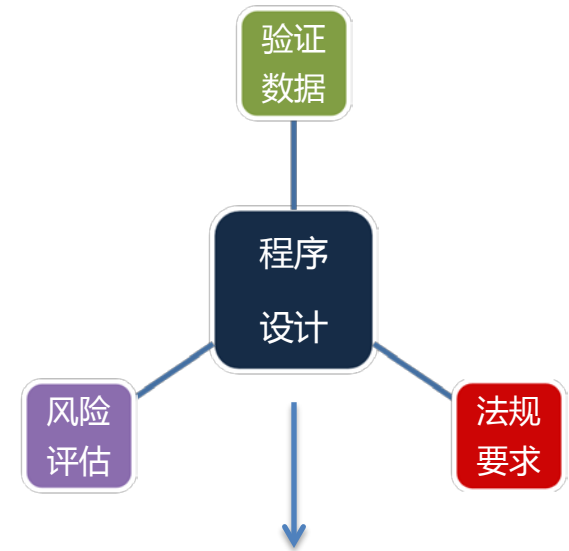


无菌工艺体系 -要求

五， 洁净室和受控环境的验证和监测

- 监测 - 设计

如：在A级区域执行尘埃粒子测试 --- 需要在整个关键操作过程的周期内，要有适当的测试频率和样品量来帮助我们及时发现所有的干预、瞬间异常事件、以及任何的系统恶化



科学性的决定,合理的方法

无菌工艺体系 -要求

五，洁净室和受控环境的验证和监测

- 监测 - 程序
 - 接受标准
 - 清晰的指引和明确的技术方法
 - 明确的取样位置
 - 特定的取样者
 - 如果测试样品需要运送传递，必须考虑运送过程中的保护条件
 - 审核数据和采取行动，不应只局限于超过限度、或趋势不良时
 - 动态环境监测纳入批产品放行



无菌工艺体系 -要求

五， 洁净室和受控环境的验证和监测

- 监测 - 培养基及培养条件

- 合适的培养基及合适的培养条件（应经确认能测试可能存在的微生物：细菌、霉菌和真菌；同时还要考虑工艺和可能出现的微生物的特性，如成品是厌氧条件的，更应着重监测厌氧菌，这是一个基于风险的考虑）
- 每批培养基需进行促生长试验
- 在A / B级区域中使用无菌的培养基



无菌工艺体系 -要求

五，洁净室和受控环境的验证和监测

- 监测 - 空气监测（微生物和尘埃粒子）
 - **动态** (使用空气采集器测试**浮游菌**) 和 **静态** (使用沉降碟测试**沉降菌**)
 - 要基于**法规**符合性、**风险**评估和**验证**结果确定**监测点**和**测定点数量**、**监测频率**和**监测时限**，以及**监测的方式**（动态和 / 或静态，A级区除外）



无菌工艺体系 -要求

五， 洁净室和受控环境的验证和监测

- 监测 - 人员监测 (*没有监督的情况下，就不能对自己采样监测*)
 - A / B级区域操作人员
 - 操作人员*穿衣确认*时
 - 在生产操作*结束后*监测
 - 在*重大干预*措施后的手套表面
 - 针对*每个操作人员的趋势分析*，必要时进行再培训、再确认，甚至取消上岗资格



- 双手手指 (2)
- 口罩 (1)
- 双肩 (2)
- 双手前臂 (2)
- 双手手腕 (2)
- 眼罩 (1)
- 双腿膝盖 (2)

无菌工艺体系 -要求

五，洁净室和受控环境的验证和监测

- 监测 - 鉴定

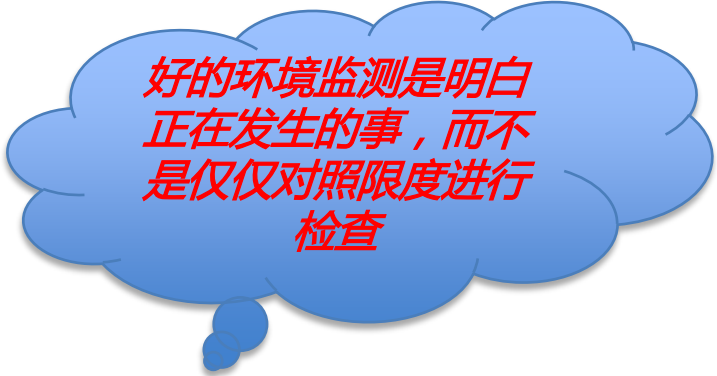


- 对**潜在的变化**进行鉴定，并非超标时才进行
- 从A / B级区域分离的微生物应尽可能使用**基因测序**的方法**鉴定到种**
- 从异常调查和鉴定中积累**建立污染菌库**（不是强制的，但却是好的规范）
- **有经验的微生物专家**是至关重要的

无菌工艺体系 -要求

五，洁净室和受控环境的验证和监测

- 监测 - 警戒线和行动限，以及趋势分析
 - 应用SPC (统计过程控制) 工具 (如正态分布的数据可以利用平均值 \pm 2和3个西格玛作为警戒限和行动限) 建立警戒限和行动限
 - 不同的区域有各自的限度
 - 新的系统的限度的建立应参考法规、行业规范 (50% / 75%规则) 以及运行充足时间后的数据统计
 - 限度不应随着时间而改变，除非有明确的变更

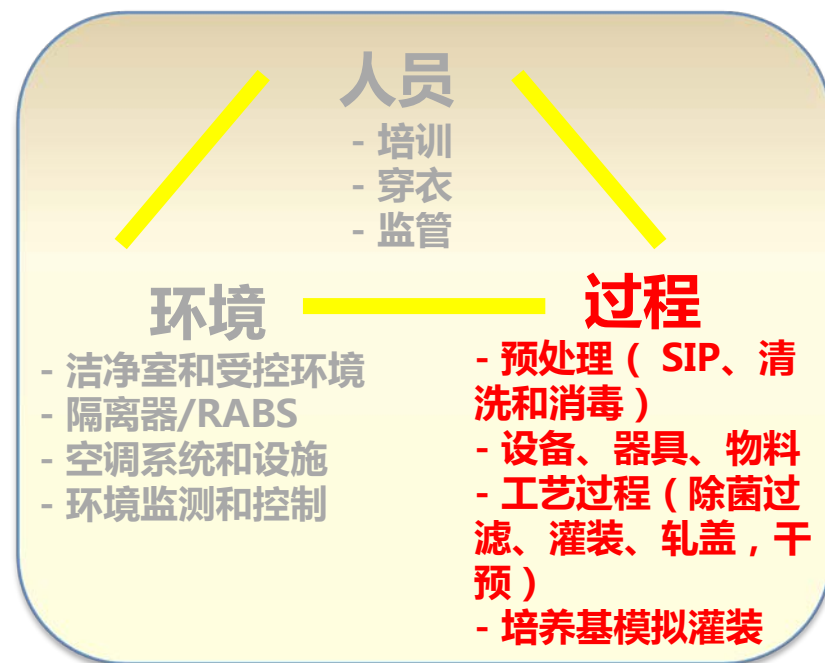


好的环境监测是明白
正在发生的事，而不是
仅仅对照限度进行
检查

无菌工艺体系 -要求

六， 无菌工艺过程（机-法-料）

- 无菌工艺的预处理（微生物控制、清洁消毒）
- 无菌工艺中的设备、器具、以及物料（包括直接或间接接触产品的气体）
- 无菌工艺过程
（除菌过滤、灌装、轧盖，干预）
- 培养基模拟灌装



无菌工艺体系 -要求

六， 无菌工艺过程

- 无菌工艺预处理（微生物控制、清洁消毒）
 - 控制灭菌前生物负荷（微生物污染水平）是非常重要的，因为这涉及到“灭菌有效性”和“内毒素控制”
 - ✓ 除菌前微生物污染水平检测的警戒限和行动限，以及趋势分析
 - 清洁消毒 --- 是无菌工艺前重要的微生物控制措施
 - ✓ 清洁消毒必须经过有效的实验室研究、确认
 - ✓ 清洁剂及消毒剂的选择和轮换
 - ✓ 清洁及消毒的方法与频率
 - ✓ 清洁前的滞留时间，清洁消毒后至使用、灭菌前的滞留时间，以及灭菌后的有效期

无菌工艺体系 -要求

六， 无菌工艺过程

- 无菌工艺预处理（清洁消毒）

- 清洁消毒（续）

- ✓ A / B级区的消毒剂、洗涤剂 and 清洁/消毒设备在使用前应是**无菌的**
 - ✓ 清洁/消毒设备及材料应**很少粒子脱落**
 - ✓ 杀孢子剂应**周期性地轮换使用**来预防抗性微生物带来的不利趋势
 - ✓ **审核**COA/COC来确定消毒剂的**灭菌**是否符合接受标准
 - ✓ 难以清洁消毒的**死角**应考虑**熏蒸灭菌法**
 - ✓ 消毒程序应有明确的**程序**，且应由质量人员**批准**



无菌工艺体系 -要求

六， 无菌工艺过程

- 无菌工艺中的设备
 - 定置管理需要明确其用途和合适的数量
 - 确认和维护的批准必须由有资格的人员审批
 - 尽可能专用于无菌区域
 - 移出后返回必须清洗消毒或灭菌，并获批准



无菌工艺体系 -要求

六， 无菌工艺过程

- 无菌工艺中的器具



- 可能的话，应考虑**一次性使用**
- 重复使用的器具应考虑应用CIP和SIP技术
- 重复使用的器具应考虑无需或尽量**减少其灭菌后的处理**，如灭菌前的预装配，或无菌连接技术（如使用alpha 和beta接口），以尽可能减少灭菌后装配过程带来的**污染风险**
- 器具**不允许接触非无菌的表面**，只允许暴露在**A级区**，以防间接**污染无菌产品**
- 器具的转移应**避免交叉污染**（如利用双层包装转移）
- 器具的清洗后灭菌前的**干燥区应用层流保护**（主要是为了避免外来**颗粒污染**）
- **已灭菌器具**应该通过灭菌器**直接传递进入A级或B级区域**
- **灭菌后的卸载区应用层流保护**

无菌工艺体系 -要求

六， 无菌工艺过程

- 无菌工艺中的物料
 - 应尽可能避免无菌工艺过程中所使用物料产生微粒污染
 - 没有多余的不必要的物料
 - 物料的转移应避免被污染，同时也应避免其包装对A级区的污染（如利用双层包装转移）
 - 物料的可追溯性是常规的GMP要求，但可帮助解决问题



无菌工艺体系 -要求

六， 无菌工艺过程

- 无菌工艺中的物料（直接或间接接触产品的气体）
 - 无菌工艺所使用的气体（用于冻干机及容器通风的气体，或灌装到产品中的气体，还有用于灭菌器的压缩空气 等）是可能直接给无菌产品带来污染，或通过无菌工艺所使用的器具间接给无菌产品带来污染的影响因素，因此应考虑：
 - ✓ 在无菌核心区域中使用的气体必须是**无菌**的
 - ✓ 气体除菌过滤器的**选择、确认**
 - ✓ 考虑对关键应用点（产品接触）采用双重过滤 –靠近出口的过滤器
 - ✓ 过滤器需干燥并保持干燥
 - ✓ **重复使用**的过滤器的**定期灭菌**
 - ✓ 过滤器的定期**更换**和**完整性测试**
 - ✓ 最终的气体过滤器**接近使用点**



无菌工艺体系 -要求

六， 无菌工艺过程

- 无菌工艺过程（除菌过滤、灌装、轧盖）

➤ 除菌过滤

- ✓ 除菌过滤器的选择和确认
- ✓ 除菌过滤器完整性测试
- ✓ 宜安装第二只已灭菌的除菌过滤器再次过滤药液，最终的除菌过滤器应当尽可能接近灌装点
- ✓ 关键控制指标
 - a. 药液混合和开始过滤之间的时间
 - b. 最长过滤时间
 - c. 除菌过滤器前后压差 ΔP
 - d. 除菌过滤器的灭菌参数
 - e. 除菌过滤前的微生物污染水平



无菌工艺体系 -要求

六， 无菌工艺过程

- 无菌工艺过程（除菌过滤、灌装、轧盖）

➤ 灌装

- ✓ 无菌原料药材料（例如，在原料药贮罐和容器中）在原料药制造商转移和无菌灌装/完成之间，材料的无菌应由以下措施确保：
 - a. 合适的容器设计来维护转移和储存时的密封完整性
 - b. 灌装罐的密封性
 - c. 转移过程须通过验证来证明其完整性、或采用过压保护
 - d. 用已验证的泄漏实验方法测试容器和无菌呼吸器在使用前后的完整性
 - e. 记录转移前后的用于维护完整性的过压数据



无菌工艺体系 -要求

六， 无菌工艺过程

- 无菌工艺过程（除菌过滤、灌装、**轧盖**）

➤ 轧盖

- ✓ **轧盖前产品视为处于未完全密封状态**
- ✓ 根据已压塞产品的密封性、**轧盖设备的设计**、铝盖的特性等因素，轧盖操作可选择在**C级或D级背景下的A级送风环境中进行**
- ✓ 小瓶**压塞后应当尽快完成轧盖**，轧盖前离开无菌操作区的，应当采取适当措施防止产品受到污染（GMP附录一《无菌药品》）



无菌工艺体系 -要求

六， 无菌工艺过程

- 无菌工艺过程（干预）

基本要素

- 利用过程**风险评估**尽可能**减少**实际**干预**次数
- 设备和工具的**设计**应有助于**减少干预的影响**，例如，人机工程学，减少手工处理（小设备包装的打开和装配），使用较长的器具等
- 干预措施应使用公认的**无菌技术**原则



无菌工艺体系 -要求

六， 无菌工艺过程

- 无菌工艺过程（干预）

- 无菌干预生命周期管理

- ✓ 要对无菌生产前的设置和无菌操作中的固有/常规的，或纠正/非常规的干预进行**识别和分类**
 - ✓ 规范各项干预，并用书面程序定义（**SOP**），对所有的无菌操作人员进行**培训和考核**（理论和实证）以确保有效的执行
 - ✓ **气流模式（发烟测试）证明**单向流不会因为规范的干预操作而受到干扰
 - ✓ **过程模拟（培养基模拟灌装验证）表明**按照程序执行的干预能防止微生物引入敞开暴露的产品当中



无菌工艺体系 -要求

六， 无菌工艺过程

- 无菌工艺过程（干预）

- 无菌干预生命周期管理

- ✓ 日常操作执行期间

- » 操作人员进行干预时应受到**监视**， 并应接受定期的**审核**以确保符合无菌操作规范
 - » 应依据实际发生情况和模拟灌装验证的结果建立各类干预允许发生次数的**警戒限和行动限**

- ✓ **变更管理**应用于新的干预，需要通过**气流模型**研究和/或**模拟灌装验证**来确定对现有程序是否产生影响
 - ✓ 任何在之前的模拟灌装验证中没有涵盖的**新的干预**，必须严格按照**偏差**来处理，由生产主管和质量部门**评估其影响**，并且根据干预严重性，增加额外的控制措施



无菌工艺体系 -要求

六， 无菌工艺过程

- 培养基模拟灌装
 - 包括所有的生产线及产品配置
 - 如果过程**自动化**，不需要在整个工艺过程时间持续灌装，系统保存培养基进行**间歇**灌装即可
 - 若是**手动**过程，应该**模拟完整的操作过程**
 - 对于**每条生产线和每班**（如换班可能影响性能），**每年重复两次**
 - 涵盖工艺过程风险评估识别的**污染的风险**，以及可能在日常操作中出现的**最糟糕情形**
 - **变更时应评估**是否需要**进行培养基模拟灌装**

无菌工艺体系 -要求

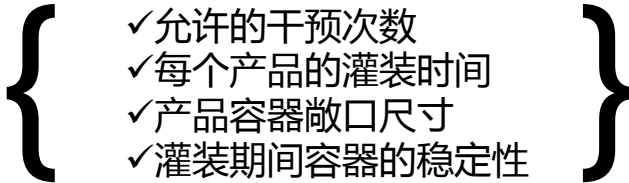
六， 无菌工艺过程

- 培养基模拟灌装
 - 尽可能模拟常规操作
 - ✓ 设备安装和工艺的开始
 - ✓ 批的灌装时间
 - ✓ 最大和最小的灌装速度
 - ✓ 允许的干预次数
 - ✓ 每个产品的灌装时间
 - ✓ 产品容器敞口尺寸
 - ✓ 灌装期间容器的稳定性
 - ✓ 最多人员数
 - ✓ 运作中断、换班
 - 适当时可考虑矩阵组合法和替代方法



无菌工艺体系 -要求

六， 无菌工艺过程

- 培养基模拟灌装 --- 矩阵法和替代方法（**均需要详细的风险评估和判断**）
 - 矩阵法 --- 对基于以下（但不限于）这些参数进行最糟糕情形的组合进行模拟，以有效减少多品规时一些不必要的重复的模拟
- 
- 替代方法 --- 如果常规方式不适用于模拟，可使用代用品或在工艺过程结束时直接进行培养基接触（参考 ISO 13408-7）

注意:

风险评估中评估为高风险的活动应消除 ----- 一个成功的过程模拟操作结果不应该用来说明高风险活动的可接受性

无菌工艺体系 -要求

七，QA和QC对无菌工艺及产品的控制

- 对无菌工艺过程的监控

因为无菌工艺是最终确保产品无菌状态的最为关键的生产过程，所以质量管理部门应对其运行状态始终**保持监控**，以及时**发现**其中所存在的**风险**并加以**评估和纠正**，以确保无菌工艺的**持续有效性**和得以**持续改善**，从而确保无菌产品的质量

- 无菌工艺监督/监控的**书面程序**
- 应考虑用**摄像系统**来记录关键操作的执行情况，以便**回顾、分析和改善**



无菌工艺体系 -要求

七，QA和QC对无菌工艺及产品的控制

- 对无菌工艺产品的控制

无菌测试的局限性，不可以单独通过无菌检查来放行无菌产品，所以除了按照法定标准确认微生物相关的检查结果（如：无菌检查、内毒素检查）以外，还必须在产品放行前对无菌工艺生产过程的最为关键的影响因素进行审核，确认其符合既定的要求

- 除菌过滤器的完整性测试结果
- 无菌工艺生产环境的监测结果
- 水系统的监测结果
- 清洁消毒状态
- 人员的资质
- 设备的计量和验证、及其维护状态（EOM）
- 偏差、或批生产当中出现的不良趋势
- 无菌检查样品的采集时机（批的前、中、后；以及高风险的时间点，如重大干预后）
- 内毒素检查样品的采集时机（基于风险识别，有可能还要求是在成品制备之前）
- 无菌工艺过程数据趋势、偏差和CAPA的回顾和分析

无菌工艺体系 -要求

八， 无菌工艺产品生命周期的管理

- 研发阶段

必须按照本体系的要求，通过风险评估来设计其生产工艺、设备和设施，以及操作规程，将产品的无菌保证的考虑始于设计阶段

- 日常过程

涉及到影响无菌工艺和产品无菌状态的变更，除按照常规的变更控制流程评估，还必须按照本体系的要求来对变更的内容和相应的风险加以评估和控制，以确保无菌产品的质量始终符合设计的要求

- 放行上市后的监控

对于涉及无菌工艺产品的无菌状态的任何不良反馈和信息，应按照无菌工艺体系识别的风险因素，对无菌工艺的整个管理过程进行回顾，以及时发现潜在的影响产品无菌状态的风险，并加以改进预防

分享与探讨

Back up Slide