

审 批				
	部门	姓名	签名	日期
起草人	品质管理部			
起草人	生产技术部			
起草人	针剂车间			
审核人	针剂车间			
审核人	生产技术部			
审核人	质检中心			
审核人	品质管理部			
批准人	质量负责人			

分发部门：

培养基模仿灌装（小容量注射剂）无菌生产工艺验证小组

### 一、概述

厂区无菌操作生产线，按 GMP 及其附录规定进行设计，是专用于小容量注射剂非最后灭菌产品生产使用。

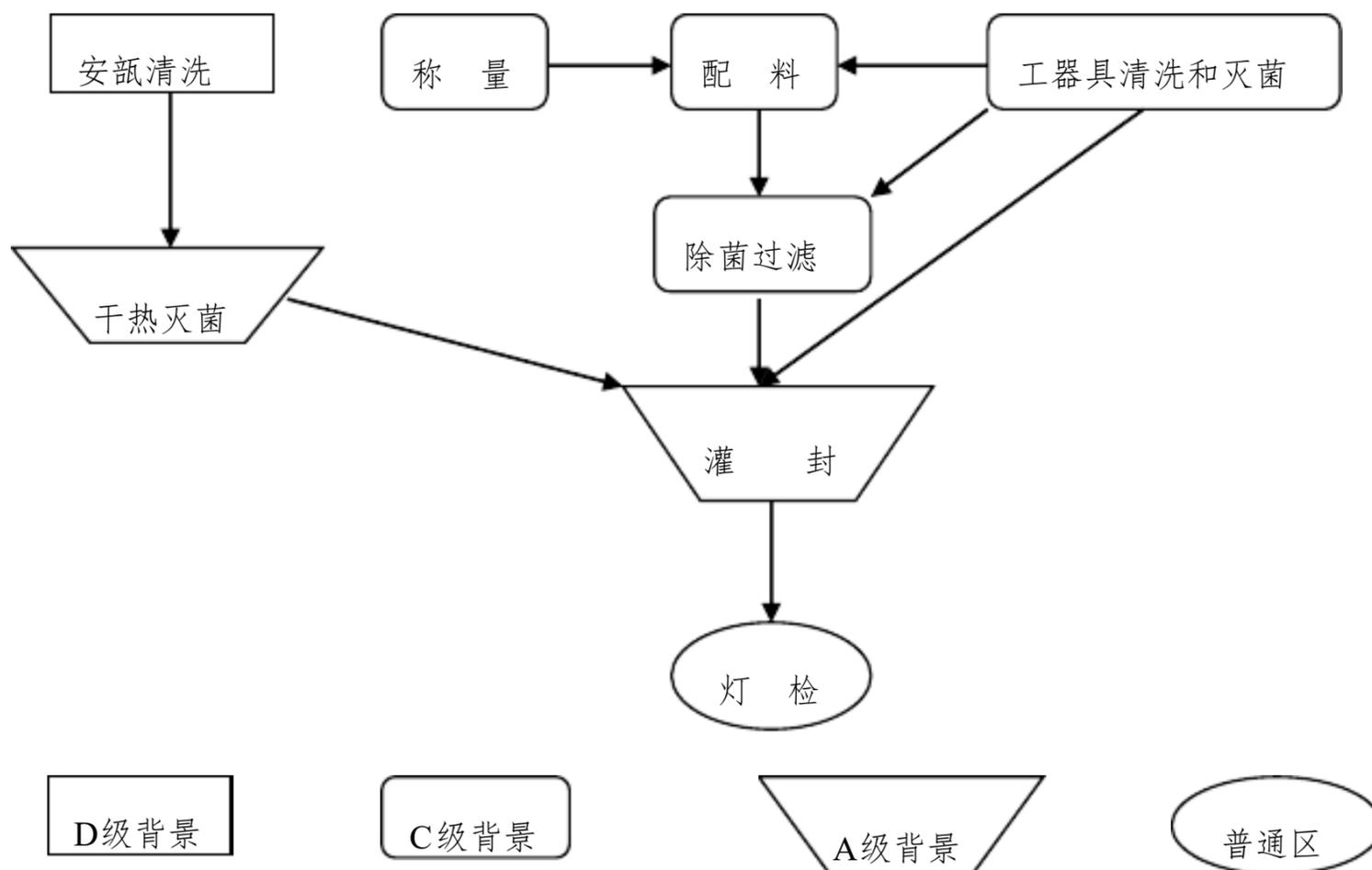
某某产品因无法进行  $F_0 \geq 8$  分钟湿热灭菌，以达到  $SAL \leq 10^{-6}$ ，但处方可以通过微生物滞留过滤器过滤，

故采用除菌过滤和无菌工艺相结合灭菌办法。

无菌生产工艺是制药领域中最难工艺之一，保证产品无菌是该工艺最大难点，减少无菌工艺药物污染风险两项重要办法为：①人员培训 ②无菌工艺验证。

按 SFDA 化学药物注射剂基本技术规定：培养基灌装验证是对设备、环境以及人员操作一种系统验证，是判断无菌保证水平核心手段。故在正式生产前必要按某某产品生产工艺进行培养基模仿灌装验证。

### 1 本次验证核心生产工艺流程图



### 2 验证原理

将培养基暴露于设备、容器密封系统表面和核心环境条件中，并模仿实际生产完毕工艺操作。对装有培养基密闭容器进行培养以检查微生物生长并评价成果，拟定实际生产中产品污染也许性。对于失败验证进行菌种分析并调查，确认并解决也许导致失败因素后，重新进行验证。

### 3 验证次数

按 GMP附录 1 规定因该生产线为新建厂区设施，为培养基模仿灌装实验初次验证，故需进行持续三个批次验证活动。

### 二、验证目

- 1 通过该工艺验证活动证明新设计厂房采用既定无菌生产工艺能保证产品无菌规定；
- 2 通过该工艺验证活动证明无菌操作有关人员资格，减少人员带入无菌风险；

3 通过该工艺验证活动保证生产符合现行 GMP法规规定。

### 三、验证范畴和实行时间

1 本验证方案合用于厂区小容量注射剂车间无菌生产线正式投入使用前某某品种小容量注射剂无菌生产工艺培养基模仿灌装验证活动；

2 筹划验证明行时间为 3 月~4 月持续三个批次。

### 四、验证小组和职责

#### 1 验证小组

依照验证内容和验证管理文献规定，成立验证小组，验证小构成员见下表，小组人员应在最后验证报告中签名确认。在验证明行前，方案起草人应对所有有关参加人员进行验证方案培训，做好培训记录，并将记录附于验证报告后。

姓名	职务	职责
	生产技术部经理	验证小组组长，负责验证文献审核和工作总体安排和实行，组织调查和解决验证过程中浮现异常状况
	技术管理员	负责验证文献起草，提供验证过程中有关技术支持，参加验证异常状况调查工作
	车间主任	安排车间岗位人员配合验证工作实行，对验证过程异常状况进行协助调查，负责验证文献审核
	车间技术副主任	负责验证文献起草，提供验证过程中有关技术支持，参加验证异常状况调查工作
	配料岗位人员	负责配料操作和除菌过滤以及灭菌操作并记录
	洗瓶岗位人员	负责洗瓶和安瓿灭菌操作并记录
	灌封岗位人员	负责灌封操作并记录
	灯检岗位人员	负责灯检操作和产品 7 天和 14 天观测与记录
	维修员	负责验证过程中设备维修工作，参加验证模仿维修活动
	QC	负责验证有关检查工作和检查数据收集记录工作，参加验证过程异常状况调查工作，负责验证结束后培养基灭活解决工作

	QC经理	负责验证文献审核，协调验证有关检查工作，参加验证异常状况调查解决
	QA	负责验证文献审核和文献归档，协调各部门有关工作详细安排
	QA	保证验证活动按方案执行，保证验证活动符合 GMP规定，负责有关取样工作
	QA	负责验证文献起草，组织验证方案有关培训，参加验证异常状况调查工作
	质量负责人	负责验证文献批准，验证证书签发

## 2 各部门职责

### 2.1 品质管理部

协助验证活动执行

参加验证异常状况调查和解决

参加验证文献起草工作

负责验证过程取样

负责生产监督，保证所有数据真实性和完整性

负责验证文献审批和归档

### 2.2 质检中心

协助验证活动执行，提供必要取样工具

参加验证异常状况调查和解决

负责有关检查工作，提供有关检查数据

负责最后培养基解决

### 2.3 生产技术部

负责验证活动执行

负责验证数据收集和有关文献起草

负责组织验证过程中异常状况调查和解决

### 2.4 生产车间

负责验证有关操作活动

参加异常状况调查和解决

参加验证文献起草和审核

## 2.5 工程部

协助验证活动保证其顺利完毕

维修人员参加验证活动实行

## 2.6 物料管理部

协助提供验证活动过程中所需物料

## 五、风险评估分析表

通过风险评估，确认本次验证活动需要验证项目

风险描述	也许性	严重性	可测性	风险指数	风险控制办法	验证项目
环境达不到有关生产规定	中	高	高	高	建立厂房清洁消毒规程，定期环境监测并趋势分析	培养基灌装全程对环境进行动态监测
人员导致污染	中	高	高	高	人员培训并更衣考核上岗，每批对进入无菌区人员取样监控	所有有关人员，模仿生产实际活动后取样，对最多容许人数进行挑战
灭菌后衣服，器具等发生二次污染	低	高	高	高	验证灭菌后储存方式和有效期，操作人员培训考核上岗，生产过程中进行严格监控，生产结束后与产品接触表面取样	有关验证操作与正常生产一致，生产结束后对核心表面取样，储存方式和有效期在有关清洁灭菌验证中完毕
灭菌效果未达到	低	高	中	中	所有灭菌装载和参数须通过验证，按经验证操作方式灭菌	在设备验证中完毕
配液/灌装超过规定期限规定	低	中	低	中	工艺规程中明确规定期限	按照工艺规定工序最大时间挑战进行验证
灌装设备故障并维修	中	中	低	中	人员培训，使用前通过试机，并定期设备维护保养	模仿维修操作进行挑战验证
过滤系统有效	低	高	高	高	过滤后对除菌过滤器进行	在无菌过滤系统工艺验证

性和污染					起泡点测试，使用迈进行清洁和灭菌解决	中完毕，并取过滤后药液进行无菌检查
取样工具，记录等传入污染	中	低	高	高	所有有关工具，记录等进入无菌区随厂房消毒，暂时需要经酒精消毒和紫外加消毒从传递窗进入	在消毒效果验证中完毕
清洁工具和清洁消毒剂使用带来污染	低	高	高	高	清洁工具需灭菌，清洁消毒剂需除菌过滤后进入无菌区	在无菌过滤效果和设备安装验证中完毕
灌封所用安瓿导致污染	低	高	高	高	工艺规程规定安瓿灭菌参数和暂存时间	在洗烘线验证中完毕灭菌效果和单向流保护，动态监测灌封前区域，对灭菌后安瓿进行取样
压缩空气带来污染	低	中	高	高	压缩空气加终端过滤器，并定期确认过滤器完整性，周期性进行压缩空气系统验证和监测	压缩空气系统验证中完毕
生产过程中，异常操作导致风险	中	低	中	中	严格异常操作规定，对于也许污染药物报废解决	模仿中控，倒瓶，倒液，破瓶等状况进行挑战验证
产品暴露过长带来风险	中	低	高	低	严格控制容许灌封速度	挑战工艺规程中容许最慢速度进行灌封

## 六、验证项目合格原则与详细活动

1 保证已完毕下列验证和确认工作：

WFI和 PW系统验证

HVAC系统验证

压缩空气系统验证

过滤系统验证

无菌区人员更衣确认

灭菌系统灭菌效果和储存期确认

洗烘灌联动线确认

无菌区清洁消毒办法验证

恒温恒湿箱确认

配制罐确认

无菌分析办法学验证

2 保证如下文献已有草案或生效

某某品种生产工艺规程

某某品种批生产记录

配料岗位 SOP

工器具解决岗位 SOP

洗烘瓶岗位 SOP

灌封岗位 SOP

各有关设备清洁、操作和维护保养 SOP

3 验证可接受原则

3.1 按照《药物生产验证指南》有关规定：无菌性可置信限度为 95% ，产品容许污染概率不得不大于 0.1%（即无菌分装药物无菌保证水平 SAL 不得低于  $10^{-3}$ ）。其合格原则见下表

模仿灌装数量/瓶	污染控制数量/瓶
2996~4742	≤0
4743~6294	≤1
6295~7751	≤2
≥7752	≤3

3.2 按照《药物生产质量管理规范》附录无菌药物第 47 条有关规定：培养基灌装容器数量应当足以保证评价有效性。批量较小产品，培养基灌装数量应当至少等于产品批量。培养基模仿灌装实验目的是零污染，应当遵循如下规定：

（一）灌装数量少于 5000 支时，不得检出污染品。

（二）灌装数量在 5000 至 10000 支时：

有 1 支污染，需调查，可考虑重复实验；有 2 支污染，需调查后，进行再验证。

(三) 灌装数量超过 10000 支时:

有 1 支污染, 需调查; 有 2 支污染, 需调查后, 进行再验证。

(四) 发生任何微生物污染时, 均应当进行调查。

3.3 综合上述原则, 本次验证数量定在 5000~6294 瓶之间, 灌装量为 2ml, 且其污染数不得超过 1 瓶。

#### 4 验证活动前其他准备工作

经确认合格胰酶酪胺大豆肉汤培养基(TSB)250g×2 瓶, 经湿热灭菌并用橡胶塞封口无菌取样试管 20 支, 接触碟 60 个, 沉降菌培养皿 15 个, 金黄色葡萄球菌、铜绿假单胞菌、黑曲霉、生孢梭菌, 枯草芽孢杆菌和白色念珠菌等各类菌种, API 鉴别菌种试纸, 经灭菌具塞三角瓶 10 个, 8000 支 5ml 规格无色安瓿瓶, 能控制 23~28℃和 30~35℃培养区域以及便于观测和运送中转箱若干。

#### 5 工器具灭菌和准备

将模仿灌装活动中需要用到生产工器具、干净服和设备提前一天进行灭菌, 按有关 SOP 规定储存, 将需要使用消毒剂提前一天进行无菌过滤准备, 将无菌操作区提前一天按清洁 SOP 规定进行清洁消毒, 按生产工艺流程提前一天领取 TSB 和有关包材存储在车间内。

#### 6 配料

配料前取该岗位所需注射用水进行内毒素检查, 保证内毒素检查合格后, 取胰酶酪胺大豆肉汤培养基(TSB)360g 按《配料岗位操作 SOP》加入已清洁灭菌配料罐中, 缓缓加入 60℃以上注射用水 12L, 搅拌 10 分钟使溶成均匀溶液(注: 此处按实际生产工艺操作, 将其中原辅料换成 TSB)。QA 用灭菌具塞三角瓶在配料间取样 50ml, 在瓶身标明取样位置、取样数量、取样时间和样品名称后送质检中心测定溶液中微生物负载。其合格原则应 $\leq 1\text{cfu/ml}$ 。

#### 7 除菌过滤

用经提前一天灭菌(与否使用迈进行完整性测试按新工艺规程定) 0.2 μm 聚醚砜除菌过滤器, 过滤上述培养基溶液。QA 取 50ml×2 瓶过滤完培养基, 在瓶身标明取样位置、取样数量、取样时间和样品名称后送质检中心进行 14 天培养无菌性检查(若有菌生长需对样品进行菌种鉴定), 别的量分装于已清洁灭菌中转储存罐中。滤芯在过滤完后进行气泡点测试, 以确认滤芯完整性。另取经除菌过滤培养基 180ml 分装于 18 支 10ml 试管中, 送质检中心进行培养基微生物生长实验。

##### 7.1 培养基无菌性检查

7.1.1 办法: 其中一只三角瓶样品在 23~28℃培养 14 天; 另一支三角瓶在 30~35℃培养 14 天。

7.1.2 可接受原则: 两只三角瓶中培养基在 14 天内应无任何微生物生长。

## 7.2 培养基微生物生长实验：

7.2.1 办法：质检中心 QC 人员将 QA 所取 18 支样品，在 2 支 10ml 试管中接种枯草芽孢杆菌，接种量 < 100cfu/ 管，另取一支作为空白对照；在 2 支 10ml 试管中接种白色念珠菌，接种量 < 100cfu/ 管，另取一支作为空白对照。其他每 2 支接种金黄色葡萄球菌、铜绿假单胞菌、黑曲霉、生孢梭菌，接种量 < 100cfu/ 管，分别另取 4 支作为空白对照。接种后盖塞、封口并分别在 30~35℃（金黄色葡萄球菌、铜绿假单胞菌、枯草芽孢杆菌、生孢梭菌）和 23~28℃（白色念珠菌、黑曲霉）培养 7 天。

7.2.2 可接受原则：7 天内接种各试管 TSB 培养基中应浮现明显所接种微生物生长，且空白对照管应无菌生长则鉴定该培养基微生物性能生长实验符合规定规定。

## 8 洗烘瓶

生产操作人员将提前一天领取安瓿 8000 只，按《洗烘瓶岗位操作 SOP》和有关工艺规定及时进行清洗灭菌。若洗烘瓶或灌封过程中损耗过大，应及时补充清洗安瓿保证灭菌合格安瓿超过 6294 瓶。

9 灌装加塞：将经隧道烘箱灭菌合格安瓿送入灌装线，启动灌装机，在与实际生产环境相似条件下，将过滤后培养基溶液灌入安瓿内，并封口，调节装量为 2ml/ 瓶，用干净区无菌空气代替惰性气体。无菌灌装时限 5~6 小时（由生产工艺规程定）。全过程，设备慢速运营（灌装速度 120 支/分钟）。控制灌装模式，设立灌装前中后三个阶段，每个阶段约灌装支，别的时间设备正常运营（不走瓶），每灌封一盘及时记录好灌封时间和盘号放在装中间产品盘内。灌封完样品及时传出无菌区。

### 9.1 最差灌装条件模仿：

9.1.1 设备模仿维修：在灌封正常运营过程中，停灌 30 分钟，进行设备模仿维修，保持既有人员在操作间内，维修结束按相应清洁 SOP 消毒后标记设备再次运营后一盘样品（约 230 支），并在记录上做好备注。

### 9.1.2 模仿现场人员最大控制数

在灌装正常运营过程中，模仿现场最多人员容许数，如 7 人，标记该过程中生产出一盘样品（约 230 支），并在记录上做好备注。

### 9.1.3 模仿灌装针/管调节、更换

在灌装正常运营过程中，进行紧急停机，模仿调节、更换灌装针/管 2 支或以上，标记更换针/管后灌装一盘样品（约 230 支），并在记录上做好备注。

### 9.1.4 模仿空瓶倒瓶、破瓶

在灌装正常运营过程中，模仿倒瓶，破瓶状况，停灌解决，解决结束后继续灌装，标记此后灌装一盘样

230支),并在记录上做好备注。

#### 9.1.5 模仿药液瓶破瓶

在灌装正常运营过程中,模仿有药液瓶破碎,停灌解决,解决结束后继续灌装,标记此后灌装一盘样品(约230支),并在记录上做好备注。

#### 9.1.6 模仿中控抽样解决过程

在灌装正常运营过程中,模仿三次抽样测定可见异物、含氧量和装量过程,抽样过程中进行灌封,标记相应三盘,并在记录中做好备注。

### 9.2 灌装过程中间控制

接触碟和沉降菌取样应做好空白对照。

9.2.1 人员表面微生物取样:对进入灌装区域所有人员离开无菌区进行不少于5个位置用接触碟进行表面微生物取样,可选用样部位涉及:手套、眼镜、手臂、额头、口罩和前胸以及取样人员以为也许污染区域。合格原则为每个进入A级区操作人员每人平均数 $<1\text{cfu/碟}(\Phi 55\text{mm})$ ,且每个碟子不得超过 $1\text{cfu}$ ;B级区人员为 $\leq 5\text{cfu/碟}(\Phi 55\text{mm})$ 。

9.2.2 沉降菌动态监测:对灌装全过程中应对灌装A级区域进行全程动态沉降菌监测,每过2h更换取样碟,取样位置设为灌装针头处,出瓶口,和封口处以及取样人员以为也许污染区域。A级区经时间折算后平均值 $<1\text{cfu/4小时/皿}(\Phi 90\text{mm})$ ,且每皿不得超过 $1\text{cfu/4小时}$ 。

9.2.3 对灌装区域悬浮粒子全程动态监测:设备上自带监控系统必要满足所监控悬浮粒子数( $\geq 0.5\mu\text{m}$ ) $\leq 3520/\text{立方米}$ 规定;若为外用悬浮粒子计数器取样,取样部位选定为尽量接近灌装处,合格原则为所监控悬浮粒子数( $\geq 0.5\mu\text{m}$ ) $\leq 3520/\text{立方米}$ 。

9.2.4 对灌装区域动态浮游菌取样:灌封过程中选定灌装针头处,出瓶口,和封口处以及取样人员以为也许污染区域进行浮游菌取样,每个部位取样1立方米,规定其折算后平均值 $<1\text{cfu/立方米}$ 。

9.2.5 操作完毕后对核心设备表面取样:有关操作程序结束后,对核心设备表面进行取样,以排除设备污染,取样部位涉及:灌装针头,出瓶后转盘,暂存药液储罐,A级区过滤器、呼吸器等,规定平均数 $<1\text{cfu/碟}(\Phi 55\text{mm})$ ,且每个碟子不得超过 $1\text{cfu}$ 。

9.2.5 对安瓿取样:在验证过程前、中、后期分别取3支已灭菌安瓿瓶放置在装有足量已灭菌无菌培养基三角瓶内,并做好标记,先后在 $23\sim 28^{\circ}\text{C}$ 和 $30\sim 35^{\circ}\text{C}$ 环境内各培养七天,规定无菌生长。

9.3 所有进入无菌区人员均应登记进出时间。

### 10 灯检检查

以上内容仅为本文档的试下载部分，为可阅读页数的一半内容。如要下载或阅读全文，请访问：<https://d.book118.com/148127121076006132>