

附件 2

世界卫生组织无菌药品良好生产规范

背景

本文件是之前已发表于 2011 年 WHO 技术报告系列第 961 号附件 6, WHO 无菌药品良好生产规范的修订版。本次修订版是与欧盟和药品检验合作计划 (PIC/S) 合作完成的。统一的文本将有利于国家监管机构和制造商, 并节省资源, 从而使患者能获得高质量药品。

| | |
|---------------------------|----|
| 目录 | |
| 背景..... | 1 |
| 缩写..... | 3 |
| 1. 介绍和范围..... | 3 |
| 2. 原则..... | 3 |
| 3. 药品质量体系..... | 5 |
| 4. 前提..... | 6 |
| 屏障系统..... | 9 |
| 洁净室和洁净空气设备资质..... | 11 |
| 消毒..... | 14 |
| 5. 设备..... | 15 |
| 6. 公共设施..... | 16 |
| 水系统..... | 16 |
| 用作直接灭菌剂的蒸汽..... | 17 |
| 气体和真空系统..... | 18 |
| 加热、冷却和液压系统..... | 18 |
| 7. 工作人员..... | 18 |
| 8. 生产及具体技术..... | 21 |
| 最终灭菌产品..... | 21 |
| 无菌制备和加工..... | 22 |
| 无菌产品的完成..... | 24 |
| 灭菌..... | 26 |
| 加热灭菌..... | 28 |
| 湿热灭菌..... | 28 |
| 干热灭菌..... | 29 |
| 辐射灭菌..... | 30 |
| 环氧乙烷灭菌..... | 30 |
| 对不能在最终容器中灭菌的产品进行过滤灭菌..... | 31 |
| 制袋——填充——封口（FFS）..... | 34 |
| 吹灌封（BFS）..... | 35 |
| 冻干..... | 38 |
| 封闭系统..... | 39 |
| 一次性系统..... | 39 |
| 9. 环境和过程监测..... | 40 |
| 通常情况..... | 40 |
| 环境和过程监测..... | 41 |
| 环境监测：总颗粒..... | 42 |
| 环境和人员监测：活粒子..... | 43 |
| 无菌过程模拟..... | 44 |
| 10. 质量控制..... | 48 |
| 术语表..... | 50 |
| 参考阅读..... | 55 |

缩写

| | | |
|--------|---|-------------|
| APS | aseptic process simulation | 无菌过程模拟 |
| BFS | blow-fill-seal | 吹填密封 |
| CCS | contamination control strategy | 污染控制策略 |
| CFU | colony-forming unit | 菌落形成单位 |
| EDI | electrodeionization | 去离子 |
| FFS | form-fill-seal | 成型—充填—封口 |
| GMP | good manufacturing practices | 良好生产规范 |
| HEPA | high-efficiency particulate air | 高效微粒空气 |
| HVAC | heating, ventilation and air-conditioning | 供暖、通风和空调 |
| PIC/S | Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme | 药品检验合作方案 |
| PQS | pharmaceutical quality system | 药品质量体系 |
| PUPSIT | pre-use post-sterilization integrity test | 使用前灭菌后完整性测试 |
| RABS | restricted access barrier system | 限制进出隔离系统 |
| SUS | single-use system | 一次性系统 |
| WFI | water for injection | 注射用水 |

1. 介绍和范围

无菌产品的生产涵盖了广泛的无菌产品类型（如原料药、赋形剂、初级包装材料和成品剂型）、包装尺寸（单单位和多单位）、工艺（从高度自动化系统到手工工艺）和技术（例如生物技术、小分子制造和封闭系统）。本指南提供了用于所有无菌产品生产的场所、设备、公用设施、系统和程序的设计和控制的一般指南。应应用质量风险管理原则，以确保最终产品中微生物、颗粒和内毒素/热原污染的预防。

质量风险管理原则应用于本文件的所有部分，在特定段落中将不提及。如果表明了特定的限制、频率或范围，则应将其视为最低要求。它们是根据历史监管经验提出的，在这些经验中，其中已确定的问题可能影响产品和患者的安全性。

本指南的目的是为无菌产品的生产提供指导。一些原则和指南，如污染控制策略（CCS）、场所设计、洁净室分类、鉴定、验证、监测和人员穿着，可用于支持其他非无菌产品的生产，如某些液体、乳膏、软膏和低生物负荷的生物中间体，其中微生物、颗粒和内毒素/热原污染的控制和减少被认为是重要的。如果制造商选择将本文件中的指导应用于非无菌产品，制造商应清楚地记录哪些原则已被应用，并承认应证明符合这些原则。

2. 原则

2.1

无菌产品的制造有特定的要求，目的是最大限度地减少微生物、颗粒和内毒素/热原污染的风险。至少应考虑以下方面：

i. 场所、设备和工艺应适当设计、合格和验证，如果适用，应根据 GMP 指南的相关章节进行持续验证。应考虑使用适当的技术（如限制进出隔离系统（RABS）、隔离器、机器人系统、快速/替代方法和连续监测系统），以增加对产品的保护，使其免受潜在来源的内毒素/热原、颗粒和微生物的污染，如人员、材料和周围环境，并协助快速检测环境和产品中的潜在污染物。

ii. 人员应受过培训，并具备足够的资格和经验。他们的行为应确保在生产、包装和分销过程中保护无菌产品。

iii. 无菌产品生产的工艺和监控系统应由具有适当工艺、工程和微生物知识和经验的人员设计、调试、鉴定、监控和定期评审。

iv. 原料和包装材料应充分控制和检测生物负荷和内毒素/热原。这些材料应符合其规格并适合使用。

2.2 过程、设备、设施和生产活动应按照质量风险管理的原则进行管理，为识别、科学评价和控制潜在质量风险提供积极主动的手段。在使用替代方法时，应提供适当的理由和科学论证。质量风险管理原则应包括设施、设备和过程的适当设计，以及设计良好的程序，以及监测系统的应用，证明设计和程序已经正确实施，并继续按照预期执行。单独监测或检测并不能保证无菌。

2.3 应在整个设施中实施 CCS，以确定所有关键控制点并评估用于管理药品质量风险的所有控制（设计、程序、技术和组织）和监测措施的有效性。CCS 的联合策略应该为防止污染提供强有力的保证。CCS 应定期进行审查，并在适当情况下进行更新，以推动持续改进。应将其有效性作为定期管理审查过程的一部分进行审查。如果现有的控制系统已经到位并得到了适当的管理，这些控制系统可能不需要更换，但应在 CCS 中引用，并应了解系统之间的相关相互作用。

2.4 为减少微生物、内毒素/热原和颗粒来源的污染风险而采取的污染控制和步骤应包括一系列相互关联的事件和措施。应对这些措施进行评估和控制，并对其效果进行个别和集体监测。

2.5 CCS 的开发需要详细的技术和工艺知识。潜在的污染源可归因于微生物和细胞碎片（如热原或内毒素）以及颗粒（如玻璃和其他可见和不可见颗粒）。

CCS 中需要考虑的要素应包括：

i. 整个工厂和工艺的设计，包括相关文件。

ii. 场地和设备。

- i. 人员。
- ii. 承运工具。
- iii. 原材料控制，包括过程控制。
- iv. 产品容器和封闭件。
- v. 供应商批准，例如关键部件供应商、部件和一次性使用系统（SUS）的灭菌，以及关键服务供应商。
- vi. 管理外包活动和可用性和转移各方之间的关键信息,例如合同灭菌服务。
- vii. 过程风险管理。
- viii. 工艺验证。
- ix. 灭菌过程的验证。
- x. 设备、公用设施和房地的维修（计划内和计划外的维修）。
- xi. 清洁消毒。
- xii. 监测系统，包括评估采用科学上合理的替代方法的可行性，这些方法可以最有效地探测环境污染。
- xiii. 预防机制，包括趋势分析、详细调查、根本原因确定、纠正和预防行动，以及对综合调查工具的需求。
- xiv. 持续改进。

2.6 CCS 应考虑污染控制的所有方面，并进行持续和定期的审查，以便在适当的情况下更新药品质量体系。在实施之前和之后，应评估现有系统的变化对 CCS 的影响。

2.7 制造商应采取所有必要的步骤和预防措施，以确保所生产产品的无菌。对无菌性或其他质量方面的依赖不应放在任何终端工艺或成品测试上。

3. 药品质量体系

3.1 制造商的药品质量体系（PQS）应包含和处理无菌产品生产的具体要求，并确保所有活动得到有效控制，以最大限度地降低微生物、颗粒和内毒素/热原污染的风险。除《世界卫生组织药品良好生产原则：主要原则》正文中详细阐述的 PQS 要求外，无菌产品生产的 PQS 还应确保：

- i. 一个有效的风险管理系统应整合到产品生命周期的所有领域，以最大限度地减少污染并确保生产的无菌产品的质量
- ii. 制造商对所生产的产品以及所使用的可能对产品质量有影响的设备、工程和制造方法有足够的知识和专业知识。

iii. 故障的根本原因分析，包括程序、过程或设备，应正确识别和理解产品的风险，同时确保适当的纠正和预防措施的实施。

iv. 风险管理应用于 CCS 的发展和维持，以识别、评估、减少（或在可能的情况下消除）和控制污染风险。风险管理应形成文件，并应包括与降低风险和接受残余风险有关的决策的基本原理。

v. 高级管理人员应该有效地监督整个设施和产品生命周期的控制状态。风险管理结果应定期进行评审，作为持续质量管理的一部分，在变更期间，在出现重大问题时，以及在定期产品质量评审期间。

vi. 与灭菌产品的整理、储存和运输相关的过程不应损害产品的质量。应考虑方面包括容器完整性，污染风险，以及通过确保产品按照注册的储存条件进行储存和维护来避免降解。

vii. 负责无菌产品认证或放行的人员应适当地获得生产和质量信息，并具备无菌产品生产和相关关键质量属性方面的足够知识和经验。这是为了让这些人员确定无菌产品是否按照注册的规范和批准的工艺生产，以及是否具有所需的质量。

3.2 所有不合格，如无菌测试失败，环境监测偏差或偏离既定程序，应在认证或放行前进行充分调查。调查应确定对工艺和产品质量的潜在影响，以及是否有任何其他工艺或批次受到潜在影响。将一个产品或批次纳入或排除在调查范围之外的原因应明确说明并记录。

4. 前提

4.1 无菌产品的生产应在适当的洁净室中进行，进入洁净室应通过充当气闸的更衣室。洁净室和更衣室应保持适当的洁净度标准，并供应通过适当效率过滤器的空气。控制和监测应科学合理，并应有效评价洁净室、气闸和直通舱口的环境状况。

4.2 组分制备、产品制备和灌装的各种操作应在洁净室或设施内采用适当的技术和操作分离措施进行，以防止混淆和污染。

4.3 RABS 或隔离器可能有助于确保所需的条件，并最大限度地减少与关键区域直接人为干预相关的微生物污染。它们的使用应记录在 CCS 中。使用 RABS 或隔离器的任何替代方法都应该是合理的。

4.4 通常用于生产无菌产品的洁净室或洁净区分为四个等级。

A 级。这是高危操作的关键区域（例如，无菌处理线、灌装区、胶塞锅、开式初包装或在第一空气保护下进行无菌连接）。通常，这种条件由局部气流保护提供，例如 RABS 内的单向气流工作站或隔离器。单向气流的维护应在整个 A 级区域进行论证和合格。直接干预（例如，在没有屏障和手套口技术保护的情况下）由操作人员进入 A 级区域。

B 级。对于无菌制备和灌装，这是 A 级的背景洁净室（它不是隔离器）。在适用的情况下，应连续监测 B 级和相邻区域之间的气压差。可考虑使用隔离器技术的低于 B 级的洁净室（见第 4.20 段）。

C 级和 D 级。这些洁净室用于在无菌填充无菌产品的生产过程中进行不太关键的阶段，或作为隔离器的背景。它们也可用于制备或灌装终端灭菌产品（参见第 8 节，了解终端灭菌活动的具体细节）。

4.5 在洁净室和关键区域，所有暴露的表面应光滑、不透水和不破损，以最大限度地减少颗粒或微生物的脱落或积聚。

4.6 为减少灰尘积聚，便于清洁，不应有难以有效清洁的凹槽。突出的壁架、架子、橱柜和设备应保持在最低限度。门应该设计成避免无法清洁的凹槽。由于这个原因，滑动门可能是不可取的。

4.7 洁净室使用的材料，无论是在房间的建造中还是在房间内使用的物品，都应选择尽量减少颗粒的产生。这些应允许在使用的地方重复使用清洁、消毒和杀孢剂。

4.8 天花板的设计和密封应防止其上方空间的污染。

4.9 A 级和 B 级区域应禁止水槽和排水沟。在其他洁净室，应在机器或水槽与排水管之间安装空气间隙。低级洁净室的地漏应安装疏水阀或水封，以防止回流，并应定期清洁、消毒和维护。

4.10 进出洁净室和关键区域的设备和材料转移是最大的潜在污染源之一。任何可能损害洁净室或关键区域清洁度的活动都应进行评估，如果无法消除，应实施适当的控制措施。

4.11 将材料、设备和部件转移到 A 级或 B 级区域应通过单向过程进行。在可能的情况下，物品应消毒，并通过密封在墙上的双端灭菌器（例如，通过双门高压灭菌器或去热原烘箱或隧道）进入这些区域。如果无法在物品转移时进行灭菌，则应验证和实施达到不引入污染的同目标的程序（例如，使用有效的转移消毒过程，隔离器的快速转移系统或端口，或者对于气体或液体材料，保留细菌的过滤器）。从 A 级和 B 级区域移除物品（如材料、废物和环境样品）应通过单独的单向过程进行。如果这是不可能的，则应考虑按程序对运动（进料或出料）进行基于时间的分离，并采用控制措施以避免对进料的潜在污染。

4.12 气闸的设计和使用应提供物理隔离，并尽量减少不同区域的微生物和颗粒污染，并且应存在于不同等级之间移动的材料和人员。在可能的情况下，用于人员移动的气闸应与用于物料移动的气闸分开。如果这是不实际的，则应考虑按程序按时间隔离移动（人员或材料）。气闸应有效地用过滤空气冲洗，以确保保持洁净室的等级。在静止状态下，最终气闸应与它所进入的洁净室具有相同的洁净度等级（活粒子和总粒子）。使用单独的更衣室进出 B 级区域是可取的。如果这是不实际的，则应考虑按程序按时间划分活动（向内或向外）。当 CCS 指示污染风险较高时，应使用单独的更衣室进出生产区域。气闸的设计应如下：

i. 人员气闸：用于人员进入的清洁度提高的区域（例如，从 D 级区域到 C 级区域再到 B 级区域）。一般情况下，洗手设施只应在第一间更衣室内设置，而不应在直接通往 B 级区域的更衣室内设置。

ii. 物料气闸：用于物料和设备的输送：

-只有已列入批准清单并在转移过程验证中进行评估的材料和设备才能通过气闸或直通舱口转移到 A 级或 B 级区域。拟在 A 级区域使用的设备和材料在通过 B 级区域时应加以保护。任何未经批准的需要转让的项目应作为例外进行预先批准。应根据制造商的 CCS 应用和记录适当的风险评估和缓解措施，并应包括经质量保证部门批准的特定消毒和监测方案。

-直通式舱口的设计应能保护较高等级的环境，例如，根据 CCS 规定，使用适当等级的主动过滤空气进行有效冲洗。

-物料或设备从较低级别或非分类区域移动到较高级别洁净区域时，应进行与风险相称的清洁和消毒，并符合 CCS 要求。

4.13 对于直通舱口和气闸（用于物料和人员），进出舱门不应同时打开。对于通往 A 级和 B 级区域的气闸，应使用联锁系统。对于通往 C 级和 D 级区域的气闸，应至少运行一个视觉或听觉警告系统。在需要保持区域隔离的情况下，应建立并验证联锁门关闭和打开之间的时间延迟。

4.14 在所有操作条件下，洁净室都应提供过滤后的空气供应，该空气供应应保持相对于较低等级背景环境的正压和气流，并应有效冲洗该区域。不同等级的相邻房间的气压差应至少为 10 帕斯卡（指导值）。应特别注意对关键区域的保护。在需要含有某些物质（如致病性、剧毒或放射性产品或活病毒或细菌物质）的情况下，可能需要修改有关空气供应和空气压力的建议。改进可以包括正压或负压气闸，以防止有害物质污染周围区域。某些操作可能需要净化（例如洁净室和供暖、通风和空调系统）和处理离开洁净区域的空气。在密封要求空气流入临界区域的地方，空气的来源应该是相同或更高等级的区域。

4.15 气流可视化研究应展示洁净室和洁净区内的气流模式，以证明没有从较低级别区域进入到较高级别区域，空气不会从较低级别区域（如地板）或操作员或设备上方流动，从而将污染物转移到较高级别区域。在需要单向气流的情况下，应进行可视化研究以证明符合要求（参见第 4.4 和 4.19 段）。当填充和封闭的产品通过一个小出口点转移到相邻的较低级别洁净室时，气流可视化研究应证明没有从较低级别洁净室进入 B 级区域。当空气流动显示对洁净区或关键区域有污染风险时，应采取纠正措施，如设计改进。气流模式研究应在静息和运行中同时进行（例如，模拟操作员干预）。应按照良好的做法录下气流模式，以证明上述情况。录音应保留。空气可视化研究的结果应被记录下来，并在制定设施的环境监测计划时予以考虑。

4.16 洁净室之间和隔离器与其背景之间应安装空气压差指示器。在 CCS 内应考虑设定值和气压差的临界性。确定为关键的气压差应持续监测和记录。应设置警告系统，在空气供应或气压差降低（低于确定为紧急情况的设定限值）发生故障时，立即指示并警告操作人员。未经适当评估，不应取消警告信号，并应制定程序，概述发出警告信号时应采取的步骤。如果设置了警报延迟，则应在 CCS 内进行评估和证明。其他气压差应定期监测和记录。

4.17 设施的设计应允许从 A 级和 B 级区域以外观察生产活动（例如，通过提供窗户或远程摄像机，可以看到该区域和过程的全貌，以便在没有进入的情况下进行观察和监督）。在设计新设施或翻新现有设施时应考虑这一要求。

屏障系统

4.18 隔离器和 RABS 是不同的技术和相关工艺，应设计为通过其 A 级环境和周围环境的分离来提供保护。应尽量减少加工过程中物品进入或取出所带来的危害，并由高能力的转移技术或经过验证的系统提供支持，这些技术可有效防止污染，并适用于各自的技术。

4.19 所使用的技术和工艺的设计应确保在关键区域保持适当的条件，以在操作期间保护暴露的产品。

i. 光电隔离器：

a. 开式隔离器的设计应保证 a 级条件，在关键区域有一级空气保护，在加工过程中有单向气流扫过并远离暴露的产品。

b. 封闭隔离器的设计应确保 A 级条件，在加工过程中对暴露的产品有足够的保护。在进行简单操作的封闭隔离器中，气流可能不是完全单向的。然而，任何湍流气流都不应增加暴露产品的污染风险。如果加工生产线包含在封闭隔离器中，则应确保 A 级条件，在关键区域有一级空气保护，并且在加工过程中单向气流扫过并远离暴

露的产品。

- c. 只有在认为必须对产品进行密封时（例如，放射性药品）才应使用负压隔离器，并应采用专门的风险控制措施以确保不危及关键区域。

i. RABS:

a. RABS 的设计应保证 a 级条件，有单向气流，临界区域有一级空气保护。应保持从临界区到配套背景环境的正气流。

4.20 隔离器和 RABS 的背景环境应确保将污染转移的风险降至最低。

i. 光电隔离器:

a. 开式隔离器的背景环境一般应至少对应 c 级，闭式隔离器的背景环境应至少对应 d 级。背景分类的决定应基于风险评估，并在 CCS 中进行论证。

b. 在对隔离器的 CCS 进行风险评估时，主要考虑因素应包括生物去污方案、自动化程度、手套操作可能危及关键工艺点的一级空气保护的影响、屏障手套完整性潜在损失的影响、所使用的传递机制、以及在对隔离器进行最终生物净化之前可能需要打开门的设置或维护等活动。如果发现了额外的工艺风险，则应考虑提高背景等级，除非在 CCS 中有适当的证明。

c. 应在打开的隔离器的界面上进行气流模式研究，以证明没有空气进入。

i. RABS:

a. 用于无菌处理的 RABS 的背景环境应至少符合 B 级，并进行气流模式研究以证明干预期间没有空气进入，包括门的打开（如适用）。

4.21 手套系统（包括隔离器和 RABS）使用的材料应证明具有适当的机械和化学抗性。手套更换的频率应在 CCS 中定义。

i. 光电隔离器:

a. 对于隔离器，手套系统的泄漏测试应使用证明适合任务和临界性的方法进行。测试应该在规定的时间内进行。通常，手套完整性测试应在每个批次或活动的开始和结束时以最低频率进行。根据已验证的活动长度，可能需要进行额外的手套完整性测试。手套完整性监测应包括与每次使用相关的目视检查，并跟踪任何可能影响系统完整性的操作。

b. 对于生产单个单位或小批量的人工无菌处理活动，完整性验证的频率可以基于其他标准，例如每个生产环节的开始和结束。

c. 隔离器系统的完整性和泄漏测试应按规定的间隔进行。

ii. RABS:

a. 对于 RABS，在 a 级区域使用的手套应在安装前消毒，并在每次生产活动之前通过经过验证的方法进行消毒或有效的生物净化。如果在操作过程中暴露

于背景环境，应在每次暴露后使用批准的方法进行消毒。每次使用手套时应目视检查，并定期进行完整性测试。

4.22 应适当定义和控制去污染方法（清洁和生物净化，以及适用时生物材料的灭活）。在生物净化步骤之前的清洁过程是必不可少的，因为残留的任何残留物都可能抑制净化过程的有效性。还应提供证据，证明所使用的清洁和生物去污剂不会对 RABS 或隔离器内生产的产品产生任何不利影响。

i. 光电隔离器：

a. 内部的生物去污染过程应自动化、经过验证并在规定的循环参数内进行控制，并应包括合适形式（例如气态或汽化形式）的杀孢子剂。手套应适当伸展，手指分开，以确保与试剂全面接触。所使用的方法（清洁和杀孢生物去污）应使隔离器的内部表面和关键区域无活微生物。

ii. RABS：

a. 杀孢子消毒应包括常规应用杀孢子剂的方法，该方法已被验证和证明有效地包括内部表面的所有区域，并确保无菌处理的合适环境。

洁净室和洁净空气设备资质

4.23 用于生产无菌产品的洁净室和洁净空气设备，如单向气流装置、RABS 和隔离器，应合格。每个生产操作都要求在操作状态下有适当的环境清洁度，以尽量减少被处理的材料或产品污染的风险。应保持静息和运行状态下的适当清洁度水平。

4.24 洁净室和洁净空气设备应按照《世界卫生组织良好生产规范：验证指南³》的要求进行方法鉴定。洁净室确认（包括分类）应与运行环境监测明确区分。

4.25 洁净室和洁净空气设备确认是确认一个分类洁净室或洁净空气设备的符合性水平的整体过程。作为鉴定要求的一部分，洁净室和洁净空气设备的鉴定应包括（与装置的设计和运行有关的）：

- i. 安装过滤器泄漏试验和过滤器完整性试验。
- ii. 气流测试——体积和速度。
- iii. 空气压差试验。
- iv. 气流方向试验和气流可视化试验。
- v. 微生物空气和表面污染试验。
- vi. 测温试验。
- vii. 相对湿度试验。

viii. 恢复测试。

ix. 密封泄漏测试。

洁净室和洁净空气设备的确认参考可在《WHO 非无菌药品加热、通风和空调系统指南⁴》和 ISO 14644 系列标准中找到。

4.26 洁净室分级是洁净室鉴定的一部分，是一种通过测量颗粒浓度来根据洁净室或洁净空气设备的规格来确认空气洁净度水平的方法。为了避免对过程或产品质量产生任何影响，应安排和执行分类活动。例如，应在模拟操作期间进行初始分类，并在模拟操作或无菌过程模拟（APS）期间进行重新分类。

4.27 洁净室分级时，应测量大于 0.5 μm 和大于 5 μm 的颗粒总数。最大允许颗粒浓度限值见表 1。

表 1

分级所允许的最大总颗粒浓度

| 级别 | 总颗粒最大限值 $\geq 0.5 \mu\text{m}/\text{m}^3$ | | 总颗粒最大限值 $\geq 5 \mu\text{m}/\text{m}^3$ | |
|----|---|------------------|---|------------------|
| | 静止 | 运行 | 静止 | 运行 |
| A | 3520 | 3520 | 未指定 ^a | 未指定 ^a |
| B | 3520 | 3520 | 未指定 ^a | 2930 |
| C | 352000 | 352000 | 2930 | 29300 |
| D | 3520000 | 未预定 ^b | 29300 | 未预定 ^b |

^a根据 CCS 或历史趋势，可考虑将 5 μm 颗粒进行分类

^b对于 D 级，运行限值不是预先确定的。在适用的情况下，制造商应根据风险评估和常规数据建立操作限值。

4.28 对于洁净室的分类，采样位置的最小数量及其定位可在 ISO 14644 第 1 部分中找到。对于无菌处理区域和背景环境（分别为 A 级和 B 级区域），应考虑额外的样品位置，所有关键的处理区域，如灌装点和容器闭合给料碗，应进行评估。关键加工地点应通过文件化的风险评估和对该区域的工艺和操作的了解来确定。

4.29 洁净室分级应在静止和运行状态下进行。

i. 静止状态的定义是所有公用设备（包括任何功能）的安装完成的条件暖通空调，主要生产设备按规定安装，但没有操作，也没有人员在场。

运行状态的定义是洁净室安装完成，暖通空调系统完全运行，设备在制造商规定的运行模式下安装和运行，有最大数量的人员在场执行或模拟日常操作工作。

ii. 上述表 1 中给出的静止状态下的总颗粒限值应在完成作业和管线清理或清理活动后的清理期后达到。清洁时间（指导值小于 20 分钟）应在房间确认期间确定，并记录下来，如果在操作期间受到干扰，应按照程序恢复合格的清洁状态。

4.30 应在鉴定方案中明确说明单向气流系统提供的空气速度，包括测量空气速度的位置。设计、测量和维护空气速度，以确保适当的单向空气运动在工作位置（例如，发生高风险操作的地方和产品或组件暴露的地方）为产品和开放组件提供保护。单向气流系统应在工作水平提供 0.36-0.54 米每秒（m/s）（指导值）范围内的均匀气流速度，除非在 CCS 中另有科学证明。气流可视化研究应与风速测量相关联。

4.31 洁净室的微生物污染水平应作为洁净室鉴定的一部分来确定。采样地点的数量应基于记录在案的风险评估，以及从房间分类、空气可视化研究和对该区域的工艺和操作的了解中获得的结果。各等级鉴定过程中微生物污染的最大限值见表 2。鉴定应包括静止状态和运行状态。

表 2

鉴定过程中允许的最大微生物污染水平

| 级别 | 空气样本 CFU/m ³ | 沉降板(直径 90 毫米) CFU/4 小时 ^a | 接触板（直径 55mm） CFU/板 |
|----|-------------------------|--|-----------------------|
| A | 没有增长 | | |
| B | 10 | 5 | 5 |
| C | 100 | 50 | 25 |
| D | 200 | 100 | 50 |

CFU=菌落形成单位

^a 沉降板应在操作期间暴露，并根据需要更换，或最多 4 小时后更换。暴露时间应以恢复研究为基础，不应使所使用的介质干燥。

注 1：表中指定的特定等级的所有方法都应用于确定该特定等级的面积。如果未使用所列方法中的一种，或使用了替代方法，则应适当地证明所采用的方法的合理性。

注 2：在整个文件中使用 CFU 应用限制。如果使用不同的或新的技术，导致与 CFU 不同的方式，制造商应科学地证明所应用的限度，并在可能的情况下将其与 CFU 相关联。

注 3: 对于人员工作服的资格, 应适用表 6 中给出的接触板和手套印花的限制。

注 4：抽样方法不应对生产操作造成污染风险。

4.32 洁净室和洁净空气设备的再鉴定应按照规定的程序定期进行。资格再认证至少应包括以下内容：

- i. 洁净室分级（总颗粒浓度）；
- ii. 最终过滤器的完整性测试；
- iii. 风量测量；
- iv. 确认房间之间空气压差；
- v. 空气速度试验。注：对于 B 级、C 级和 D 级，风速测试应根据作为 CCS 一部分的风险评估文件进行。然而，对于单向气流供应的填充区域（例如，当填充终端灭菌产品或背景为 A 级和 RABS 时）则需要。对于非单向气流的等级，恢复测试应取代速度测试。

A 级和 B 级区域重新获得资格的最长时间间隔为 6 个月。

C 级和 D 级区域重新获得资格的最长时间间隔为 12 个月。

在为纠正不符合规定的设备或设施状况而采取的补救行动完成之后，或在适当情况下对设备、设施或工艺进行更改之后，还应进行至少由上述测试组成的适当的再确认。需要重新确认的变更的重要性应该通过变更管理过程来确定。需要重新获得资格的更改例子包括：

- i. 空气流动中断，影响装置的运行；
- ii. 洁净室设计或暖通空调系统运行设置参数的变更；
- iii. 影响装置运行的特殊维护（如更换最终过滤器）。

消毒

4.33 洁净室的消毒尤为重要。应按照书面程序彻底清洗和消毒。为使消毒有效，应在消毒前进行清洁以去除表面污染物。清洁方案应有效去除消毒剂残留物。应使用一种以上的消毒剂，以确保在有不同作用方式的地方，联合使用可有效杀灭细菌和真菌。消毒应包括定期使用杀孢子剂。应定期进行监测，以评估消毒方案的有效性，并发现微生物菌群类型的变化（例如，对目前使用的消毒制度有抗药性的有机体）。

4.44 应验证消毒过程。验证研究应证明消毒剂在特定使用方式和表面材料类型上的适用性和有效性，如果有理由，应支持配制溶液的使用有效期。

4.45

A 级和 B 级区域使用的消毒剂和洗涤剂应无菌。C 级和 D 级区域使用的消毒剂也可能要求在 CCS 中确定为无菌的。如果消毒剂和洗涤剂是由无菌产品制造商稀释或配制的，应以防止污染的方式进行，并应监测其微生物污染。稀释液应保存在事先清洗过的（和灭菌的，如适用）容器中，并应仅在规定的期限内保存。如果提供的消毒剂和洗涤剂是现成的，则可以接受分析证书或符合性证书的结果，前提是成功完成适当的供应商资格认证。

4.46 在对洁净室和相关表面使用熏蒸或蒸汽消毒（例如，蒸汽相过氧化氢）时，应验证熏蒸剂和分散系统的有效性。

5. 设备

5.1 应提供设备设计的详细书面描述（包括适当的工艺和仪表图）。这应该成为初始资格文件的一部分，并保持更新。

5.2 设备监控要求应在开发初期在用户需求规范中定义，并在确认过程中确认。应确认过程和设备报警事件并对其趋势进行评估。评估警报的频率应基于其严重性（紧急警报应立即审查）。

5.3 在可行的情况下，设备、配件和服务的设计和安装应使操作、维护和修理能够在洁净室之外进行。如果必须在洁净室进行维护，而所要求的洁净度或无菌标准无法维持，则应考虑采取预防措施，例如限制特定人员进入工作区域，并制定明确定义的工作协议和维护程序。适当时还应进行额外的清洁、消毒和环境监测。如果需要对设备进行灭菌，则应尽可能在完全重新组装后进行灭菌。

5.4 经过验证的清洁程序应能够：

清除任何可能影响所使用的消毒剂效果的残留物或碎片；

在消毒过程中和消毒前尽量减少产品的化学、微生物和颗粒污染。

5.5 对于无菌工艺，直接和间接与产品接触的部件应进行灭菌。产品直接接触部件是指产品经过的部件，如灌装针或泵。产品间接接触部件是指不接触产品但可能接触到其他灭菌表面的设备部件，其无菌性对整个产品的无菌性至关重要（例如，已灭菌的物品，如塞碗和导轨，以及已灭菌的部件）。

5.6 所有设备，如灭菌器、空气处理系统（包括空气过滤系统）和水系统，都应经过鉴定、监控和计划维护。维修或维修完成后，应批准其恢复使用。

5.7 当对产品无菌性至关重要的设备进行计划外维护时，应进行对产品无菌性潜在影响的评估并进行记录。

5.8 传送带不应通过 A 级或 B 级区与空气洁净度较低的加工区之间的隔断，除非传送带本身

经过连续灭菌（例如在灭菌隧道中）。

5.9 包括取样管在内的粒子计数器应合格。管径和弯曲半径应考虑制造商推荐的规格。除非合理，管道长度一般不应超过 1 米，弯曲的数量应尽量减少。应使用带有短长度样品管的便携式颗粒计数器进行分类。等速采样头应用于单向气流系统。它们应适当定位，并尽可能靠近关键位置，以确保样品具有代表性。

6. 公共设施

6.1 应用于公共设施系统的控制的性质和程度应与与公共设施相关的产品质量风险相称。应通过风险评估确定影响，并将其记录为 CCS 的一部分。

6.2 一般来说，高风险公共设施是指哪些：

直接接触产品（例如，用于清洗和漂洗的水，用于灭菌的气体 and 蒸汽）；

成为最终产品的一部分接触材料；

与产品接触的接触面；

否则直接影响产品。

6.3 公共设施的设计、安装、验收、操作、维护和监控应确保公共设施系统按预期运行。

6.4 对高风险公共设施的关键参数和关键质量属性的结果应定期进行趋势分析，以确保系统能力保持适当。

6.5 公共设备安装的记录应保持整个系统的生命周期。这些记录应包括当前图纸和原理图、建筑材料清单和系统规格。通常，重要信息包括以下属性：

- i. 管道流向、坡度、管径、长度；
- ii. 储液罐及储液容器；
- iii. 阀门，过滤器，排水管，采样点和用户点数。

6.6 洁净室内不应有管道、管道和其他公共设施。如果无法避免，应该在它们不会产生凹痕，未密封的开口和难以清洁的表面的前提下安装它们。安装时应允许对管道外表面进行清洁和消毒。

水系统

6.7 注：关于水系统的主要原则，请参阅世界卫生组织《良好生产规范：制药用水》（附件 3，世界卫生组织技术报告系列 1033，2021）和《通过蒸馏以外的方式生产注射用水》（附件 3，世界卫生组织技术报告系列 1025，2020）；《国际药典》中发表的注射用水专著，以及各国药典中关于注射用水质量最低要求的专著。应设计、建造、安装、调试、合格、监测和维护水处理厂和分配系统，以防止微生物污染，并确保获得质量适当的可靠水源。应采取措施尽量减少颗粒、微生物污染和增殖以及内毒素/热原的存在风险（例如，通过倾斜管道提供完全排

水和避免死腿)。如果系统中包含过滤器,则应特别注意其监控和维护。生产的水应符合相关药典的现行各论。

6.8 在考虑到季节变化的影响的情况下，应对水系统进行鉴定和验证，以保持适当的物理、化学和微生物控制水平。

6.9 在配水系统中，通过管道的水流应保持湍流，以最大限度地减少微生物粘附和随后形成生物膜的风险。在确认过程中应验证流量，并进行常规监测。

6.10 注水井（WFI）的生产用水应符合在鉴定过程中定义的标准，并以最大限度地减少微生物生长风险的方式进行存储和分配（例如，在高于 70℃ 的温度下进行持续循环）。WFI 应通过蒸馏或其他合适的方法生产。这些可能包括反渗透加上其他适当的技术，如电去离子（EDI），超滤或纳滤。

6.11 凡医药用水储罐和 WFI 用水储罐配备疏水细菌保留排气过滤器，过滤器不应成为污染源，并应在安装前和使用后测试过滤器的完整性。控制应到位，以防止冷凝形成的过滤器（例如，加热）。

6.12 为了尽量减少生物膜形成的风险，应根据预先确定的时间表对水系统进行灭菌、消毒、消毒或再生，并作为超出限制或规范结果后的补救措施。用化学品对水系统进行消毒后，应遵循经过验证的漂洗或冲洗程序。水应在消毒或再生后进行检测。化学测试结果应在水系统返回使用前获得批准，微生物（内毒素，如适用）结果应在规格范围内得到验证并获得批准，然后考虑使用该系统中的水生产的批次进行认证或放行。

6.13 应定期对水系统进行持续的化学和微生物监测，以确保水继续满足药典的要求。警报级别应以最初的资格数据为基础，然后根据随后的资格再确认、例行监测和调查期间获得的数据定期重新评估。应对持续监测数据进行审查，以确定系统性能中的任何不利趋势。抽样方案应反映 CCS 的要求，并应在规定的时间间隔内包括所有的出口和使用点，以确保定期取得有代表性的水样进行分析。样品计划应以确认数据为基础，应考虑潜在的最坏情况取样地点，并确保用于生产过程的水每天至少包括一个具有代表性的样品。

6.14 应记录和审查警戒级别的偏差，并包括以确定偏差是单个（孤立）事件，还是结果表明不利趋势或系统恶化的调查。应调查每个动作限位偏移，以确定可能的根本原因和对质量的任何潜在影响。

6.15 WFI 系统应包括连续监测系统，例如总有机碳和电导率，因为这些可能比离散采样更好地指示系统的整体性能。传感器位置应基于风险。

用作直接灭菌剂的蒸汽

6.16 向纯蒸汽（清洁蒸汽）发生器提供的水应适当净化。纯蒸汽发生器的设计、认证和运行方式应确保产生的蒸汽质量符合规定的化学和内毒素水平。

6.17 用作直接灭菌剂的蒸汽应具有合适的质量，不应含有可能导致产品或设备污染的添加剂。对于用于直接灭菌材料或产品接触面（如多孔硬质高压灭菌器负载）的纯蒸汽发生器，蒸汽冷凝水应符合相关药典 WFI 的现行各论（蒸汽冷凝水不强制进行微生物测试）。应制定适当的取样时间表，以确保定期收集分析样本。样品应能代表纯蒸汽。用于灭菌的纯蒸汽质量的其他方面应定期根据参数进行评估。这些参数应包括以下内容（除非另有说明）：不可冷凝气体、干燥值（干燥分数）和过热度。

气体和真空系统

6.18 与产品或主要容器表面直接接触的气体应具有适当的化学、微粒和微生物质量。所有相关参数，包括油和水含量，都应在考虑到气体的用途和类型以及气体产生系统的设计的情况下加以规定，并且，在适用的情况下，应符合现行的相关药典专论或产品质量要求。

6.19 无菌过程中使用的气体应在使用点通过灭菌级过滤器（额定孔径最大为 0.22 μm ）过滤。如果过滤器用于批处理（例如，用于无菌灌装产品覆盖层的气体过滤）或作为产品容器排气过滤器，则过滤器应进行完整性测试，并将结果作为批认证和放行过程的一部分进行审核。位于最终灭菌级过滤器之后的任何输送管道或管道都应进行灭菌。当工艺中使用气体时，应定期在使用点对气体进行微生物监测。

6.20 当来自真空或压力系统的回流对产品构成潜在风险时，应该有一种机制在真空或压力系统关闭时防止回流。

加热、冷却和液压系统

6.21 与液压、加热和冷却系统相关的主要设备应尽可能位于灌装室之外。应该有适当的控制措施来控制与系统流体相关的任何泄漏或交叉污染。

6.22 从这些系统中产生的任何可能对产品造成风险的泄漏都应该是可检测的（例如，使用泄漏指示系统）。

7. 工作人员

7.1 制造商应确保在无菌产品的生产和测试以及现场生产操作中使用的任何特定生产技术方面有足够数量的合格、受过培训和经验的人员。

7.2 洁净室中只应有最少数量的人员。在活动（如初始确认和 APS）期间，应确定、记录和考虑洁净室的最大操作人员数量，以免影响无菌保证。

7.3 人员，包括执行清洁、维护和监控的人员以及进入洁净室的人员，应接受定期培训，并接受与无菌产品正确生产相关的学科的换衣资格和评估。该培训应包括微生物学和卫生学的基本要素（特别关注洁净室操作）、污染控制、无菌技术和无菌产品的保护（对于进入 B 级洁净室或进入 a 级洁净室的操作人员），以及如果产品不是无菌的，对患者的潜在安全影响。培训的水平应以人员工作的职能和领域的重要性为基础。

7.4 进入 A 级和 B 级区域的人员应接受无菌工作服和无菌行为的培训。无菌更衣程序的符合性应通过评估和至少每年一次的定期再评估来确认，并应包括使用监测位置（如戴手套的手指、前臂、胸部和头罩（面罩和前额））进行视觉和微生物评估（预期限值参见第 9.30 段）。在无监督的情况下进入正在或将要进行无菌操作的 A 级和 B 级区域，应仅限于通过更衣评估并成功参加过 APS 的适当合格人员。

7.5 不合格人员不得进入 B 级洁净室或 A 级洁净室进行操作。如果在特殊情况下需要，制造商应建立书面程序，概述不合格人员进入 B 级和 A 级区域的过程。生产厂家的授权人员应监督不合格人员的活动，并评估这些活动对该区域清洁度的影响。这些人员的进入应根据 PQS 进行评估和记录。

7.6 应有基于特定方面的取消人员在洁净室工作或无监督进入洁净室资格的制度，包括持续评估或识别来自人员监测方案的不利趋势或失败 APS 的影响。一旦不合格，在允许操作人员进一步参与无菌操作之前，应完成再培训和再确认。对于进入 B 级洁净室或对 A 级洁净室进行干预的操作人员，此重新确认应包括对成功参加 APS 的考虑。

7.7 高标准的个人卫生和清洁对于防止过度脱落或增加引入微生物污染的风险至关重要。应指示参与无菌产品生产的人员报告任何可能导致异常数量或类型的污染物脱落的特定健康状况或疾病，禁止他们进入洁净室。对于可能造成不当微生物危害的人员，应由指定的主管人员提供卫生条件和采取的行动，并在过程中加以说明。

7.8 从事人类或动物组织材料加工或微生物培养的人员，除了当前制造过程中使用的人员，或任何可能对质量有负面影响的活动（如微生物污染）的人员，不应进入清洁区域，除非遵循了明确定义和有效的去污和入境程序并记录在案。

7.9 手表、化妆品、珠宝、手机和任何其他非必需品都不允许进入清洁区域。洁净室中使用的电子设备（如移动电话和平板电脑）由制造商提供，仅供在洁净室中使用，如果经过适当的设计，允许与其使用等级相称的清洁和消毒，则可以接受。此类设备的使用和消毒应纳入 CCS。

7.10 洁净室的工作服和洗手应遵循书面程序，以尽量减少洁净室衣物的污染或将污染物转移

到洁净区域。

7.11 服装及其质量应与工艺和工作区域的档次相适应。佩戴时应确保产品不受污染。当选择的服装类型需要保护操作者免受产品污染时，它不应损害对产品的保护。在更衣前后，应目视检查服装的清洁和完整性。离开时也要检查长袍的完整性。对于已消毒的衣物和眼罩，应特别注意确保它们已经过消毒程序，并在规定的保存时间内。包装在使用前应目视检查，以确保其完整性。如果发现损坏，应更换可重复使用的服装（包括眼罩），更换频率应在确认研究期间确定。服装的鉴定应考虑任何必要的服装测试要求，包括可能无法仅通过目视检查识别的服装损坏。

7.12 服装的应选择避免由于操作人员的移动而脱落的类型。

7.13 每个洁净度等级要求的典型服装描述如下。

i. B级（包括进入或干预A级）：在穿工作服之前，应穿专用于灭菌服内的适当服装（参见第7.14段）。在穿着灭菌服装时，应戴上经过适当消毒的非粉末橡胶或塑料手套。无菌头饰应包住所有毛发（包括面部毛发），如果与长袍的其他部分分开，应塞进无菌服的颈部。应佩戴无菌口罩和无菌眼罩（如护目镜），以覆盖和封闭所有面部皮肤，防止飞沫和颗粒脱落。应穿适当的消毒鞋（如套靴）。裤腿应该塞进鞋子里。衣服袖子应该塞进第二副无菌手套，戴在穿礼服时戴的那副手套上。防护服应尽量减少纤维和其他颗粒的脱落，并保留身体脱落的颗粒。颗粒脱落和颗粒保持效率的衣服应该在服装资格评估。工作服的包装和折叠方式应使操作人员在穿上工作服时不会接触到工作服的外表面，并防止工作服接触到地板。

ii. C级：头发、胡须和小胡子应遮盖。应穿一件或两件式裤装，在手腕处收拢，高领，并穿适当消毒的鞋子或套鞋。应尽量减少纤维和颗粒的脱落。

iii. D级：头发、胡须和小胡子应遮盖。应穿普通防护服和适当消毒的鞋或套鞋。应采取适当的措施，以避免任何污染物从清洁区域以外的进入。

iv. 在C级和D级区域进行CCS定义的有污染风险的活动时，可能需要额外的防护服，包括手套和面罩。

7.14 洁净室更衣应在适当洁净度等级的更衣间进行，以确保更衣保持洁净。室外衣物，包括袜子（个人内衣除外），不应带入直接通往B级和C级区域的更衣室。在进入B级和C级更衣室之前，应穿单件或两件式工装裤套装，覆盖整个手臂和腿，并穿覆盖脚的工装袜。工装服和袜子不应为更衣区或流程造成污染的风险。

7.15 每个进入B级或A级区域的操作人员应在每次进入时穿上适当尺寸清洁、消毒防护服（包括眼罩和口罩）。在换班期间，灭菌袍可穿的最长时间应被定义为服装资格的一部分。

7.16 操作过程中应定期对手套进行消毒。如果衣服和手套被损坏或有产品污染的危险，应立即更换。

7.17 可重复使用的洁净区衣物应在与生产操作充分隔离的洗衣设施中清洗,使用合格的工艺确保衣物在重复洗衣过程中不被纤维或颗粒损坏或污染。所使用的洗衣设施不应带来污染或交叉污染的风险。不当处理和使用衣物可能会损坏纤维并增加颗粒脱落的风险。洗涤后和包装前,应目视检查服装的损坏和视觉清洁。服装管理过程应作为服装资格认证计划的一部分进行评估和确定, 应包括洗衣和灭菌循环的最大次数。

7.18 对生产过程不重要的洁净区活动应保持在最低限度,特别是在进行无菌操作时。人员的移动应该缓慢、有控制和有条理,以避免由于过度剧烈的活动而导致颗粒和生物体的过多脱落。执行无菌操作的操作人员应始终遵守无菌技术,以防止气流的变化可能将低质量的空气引入临界区域。应限制靠近临界区域的运动,避免单向(第一次空气)气流的路径受阻。回顾气流可视化研究应该被认为是培训计划的一部分。

8. 生产及具体技术

最终灭菌产品

8.1 成分和材料的制备应至少在 D 级洁净室中进行,以限制微生物、内毒素/热原和颗粒污染的风险,使产品适合灭菌。如果产品具有较高或不寻常的微生物污染风险(例如,产品积极支持微生物生长,必须在灌装前长时间保存,或者产品大部分不是在密闭容器中加工),则制备应在至少 C 级环境中进行。软膏、乳膏、悬浮液和乳剂的配制在终末灭菌前应至少在 C 级环境中进行。

8.2 初级包装容器和组件应使用经过验证的工艺进行清洁,以确保颗粒、内毒素/热原和生物负荷污染得到适当控制。

8.3 终端灭菌产品的灌装应至少在 C 级环境中进行。

8.4 如果 CCS 确定产品处于环境污染的异常风险中——例如,当灌装操作缓慢或容器宽颈或在关闭前必须暴露超过几秒钟时——那么产品应该在至少 C 级背景下进行 A 级灌装。

8.5 散装溶液的处理应包括一个带有微生物保留过滤器的过滤步骤,在可能的情况下,在填充到最终产品容器之前减少生物负荷水平和颗粒。应规定配制和灌装之间的最大允许时间。

8.6 表 3 中给出了各等级的操作实例。

表 3

最终灭菌的制备和加工操作的操作示例和等级

| 级别 | 操作 |
|----|------------------------|
| A | ● 在异常风险时灌装产品 |
| C | ● 在异常风险时制备溶液 ● 产品灌装 |

无菌制备和加工

8.7 无菌工艺应明确规定。与无菌工艺相关的风险，以及任何相关的要求，都应该被识别、评估和适当的控制。场址的 CCS 应明确规定这些控制措施的接受标准、监测要求和有效性评审。应描述和实施控制这些风险的方法和程序。应正式记录可接受的剩余风险。

8.8 在无菌环境的准备过程中，在所有的加工阶段（包括批量产品灭菌前后的阶段），直到产品被密封在最终容器中，应根据现场的 CCS，采取尽量减少微生物、内毒素/热原和颗粒污染的注意事项。应尽量减少洁净室中易产生颗粒和纤维的材料的存在。

8.9 在可能的情况下，应考虑使用 RABS、隔离器或其他系统等设备，以减少对关键干预措施的需求，使其达到 A 级，并将污染风险降至最低。机器人技术和过程自动化也可以考虑消除直接的人为关键干预（例如，干热隧道，自动冻干机装载，就地灭菌）。

8.10 表 4 列出了在不同环境等级中进行的工程实例。

表 4

| 级别 | 操作 |
|----|-------------|
| A | • 灌装设备的无菌组装 |

| | |
|---|---|
| | <ul style="list-style-type: none"> •在无菌条件下（暴露灭菌产品接触表面的地方），在最终灭菌级过滤器后制造的连接；这些连接处应该尽可能用蒸汽就地消毒 •无菌复合和混合 补充无菌散装产品、容器和瓶盖 •从灭菌器中取出和冷却未受保护（如无包装）的物品 •在未包装的情况下，在无菌灌装生产线上进行无菌初级包装部件的分期和输送 •无菌灌装，容器密封，如安瓿，小瓶封口，转移打开或部分塞的小瓶 •装载冻干机 |
| B | <ul style="list-style-type: none"> •背景支持等级 A（当不在隔离器中时） •在不受周围环境影响的情况下，将设备、部件和辅助物品输送或分段引入 A 级 |
| C | <ul style="list-style-type: none"> •准备要过滤的溶液，包括取样和分配 |
| D | <ul style="list-style-type: none"> •设备的清洁 •清洗后的部件、设备和配件的处理 •在消毒前，在高效微粒空气（HEPA）过滤气流下组装清洗过的部件、设备和配件 •使用固有无菌连接装置组装封闭和灭菌的 SUS |

8.11 对于最终配方不能过滤的无菌产品，应考虑以下几点：

- i. 所有产品和元件接触设备在使用前应消毒。
- ii. 所有原料或中间体应经过灭菌和无菌添加。
- iii. 散装溶液或中间体应消毒。

8.12 与产品直接或间接接触的灭菌设备、部件和辅助物品的拆封、装配和准备应作为无菌过程处理，并在 A 级和 B 级背景下进行。无菌产品的灌装线设置和灌装应作为无菌过程处理，并在 A 级和 B 级背景下进行。如果使用隔离器，则背景应符合第 4.20 段的规定。

8.13 无菌产品如软膏、乳膏、悬浮液和乳剂的制备和灌装应在 A 级和 B 级背景下进行，当产品和成分暴露在环境中并且产品随后没有过滤（通过灭菌级过滤器）或最终灭菌时。如果使用隔离器或 RABS，则背景应符合第 4.20 段。

8.14 无菌连接应在 A 级和 B 级背景下进行，除非随后在适当位置或进行灭菌内置无菌连接装置，最大限度地减少直接环境的任何潜在污染。内在无菌连接装置应设计为降低污染风险。如果使用隔离器，则背景应符合第 4.20 段的规定。应适当评估无菌连接，并验证其有效性（有关内在无菌连接装置的要求，参见 8.129 和 8.130 段）。

8.15 应尽量减少无菌操作（包括非固有无菌连接装置），通过使用工程设计解决方案，如预

先组装和灭菌的设备。只要可行，产品接触管道和设备应预先组装并就地消毒。

8.16 应有一份授权清单，列出在生产过程中可能发生的允许的和合格的干预措施，包括固有的和纠正的（见第 9.34 段）。干预措施应仔细设计，以确保污染环境、过程和产品的风险有效地降到最低。设计干预措施的过程应包括考虑对气流、关键表面和产品的任何影响。在修井作业期间，应尽可能使用工程解决方案，以尽量减少作业人员的侵入。应始终遵守无菌技术，包括适当使用无菌工具进行操作。列出固有干预措施和纠正措施类型以及如何执行这些措施的程序应首先通过风险管理和 APS 进行评估，并应保持更新。不合格的干预措施只应在特殊情况下使用，应适当考虑与干预措施相关的风险，并得到质量部门的授权。干预措施的细节应根据制造商的 PQS 进行风险评估、记录和全面调查。任何不合格的干预措施应由质量部门进行彻底评估，并在批处理时予以考虑。

8.17 干预和停止应记录在批记录中。每次生产线停工或干预应在批记录中充分记录，包括相关时间、事件持续时间和涉及的操作人员（参见第 9.34 段）。

8.18 无菌制备和工艺各方面的时间应尽量缩短，并限制在规定和验证的最长时间内，包括：

- i. 设备、组件和容器清洗、干燥和灭菌之间的保持时间；
- ii. 灭菌设备、部件和容器在使用前和灌装或装配期间的保存时间；
- iii. 使用前在净化环境（如 RABS 或隔离器）的保持时间；
- iv. 从产品开始制备到灭菌或通过微生物保持过滤器过滤（如果适用），到无菌灌装过程结束的时间（每种产品应考虑其成分和规定的储存方法，规定最大允许时间）；
- v. 灌装前灭菌产品的保存时间；
- vi. 无菌处理时间；
- vii. 灌装时间

8.19 无菌操作（包括 APS）应由具有无菌处理专业知识的人员（独立于无菌操作）定期监控，以验证操作的正确执行，包括操作人员在洁净室的行为，并在发现不适当的操作时进行处理。应保留记录。

无菌产品的完成

8.20 如第 4.20 段所述，打开的初级包装容器应保持在 A 级条件下，并具有适当的技术背景（对于部分塞的小瓶或预填充的注射器，请参阅第 8.126 段）。

8.21 装满的容器应通过适当验证的方法关闭。

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/408045010037007022>