

# 无菌工艺模拟试验指南（无菌制剂）

二〇一八年九月

## 附件 3

# 无菌工艺模拟试验指南（无菌制剂）

## 1. 目的

为指导和规范无菌制剂生产企业开展无菌工艺模拟试验，充分评价无菌制剂产品生产过程的无菌保障水平，确保无菌制剂的安全性，依据《药品生产质量管理规范（2010年修订）》及附录，制定本指南。

## 2. 定义

本指南所述的无菌工艺模拟试验，是指采用适当的培养基或其他介质，模拟制剂生产中无菌操作的全过程，评价该工艺无菌保障水平的一系列活动。

## 3. 范围

3.1 本指南涵盖了无菌工艺模拟试验的基本要求、不同工艺模式的相应要求、试验的基本流程和结果评价等内容，适用于无菌制剂的无菌工艺验证。

3.2 本指南所述条款是在现有无菌工艺技术基础上提出的相关要求，旨在规范企业开展无菌工艺模拟试验活动。在科学的基础上，鼓励新技术、新设备的引入，进一步提高无菌制剂的无菌保障水平。

## 4. 原则

在对无菌生产工艺充分认知和生产经验累积的基础上，应结合工艺、设备、人员和环境等要素定期开展无菌工艺模拟试验，

以确认无菌生产过程的可靠性。开展无菌工艺模拟试验应遵循以下原则：

4.1 对无菌生产过程实施风险评估，识别生产过程风险点。评估结果应在试验方案设计时给予考虑。

4.2 应充分考虑硬件装备水平与无菌风险的关联性，结合无菌生产过程所涉及到的工艺、设备、人员以及操作时限等因素针对性开展模拟试验。尽可能模拟实际无菌生产全过程。应特别关注暴露操作、人工干预等高风险过程。采用良好设计且受控的无菌灌装系统，特别是自动化的系统如吹灌封、隔离器等，污染率可大幅度降低。

4.3 如在同一生产线生产不同剂型和容器规格的产品，应考虑模拟试验方案对各产品无菌工艺过程的适用性。应对有显著差异的无菌工艺过程开展模拟试验。采用风险评估的方式统筹考虑该生产线生产使用的容器类型、规格大小，产品类别，灌装速度、过程中断等环节，进行试验方案的设计。

## 5. 无菌制剂生产工艺及模拟范围

无菌生产工艺通常包含：经除菌过滤或其他方法获取无菌药液或无菌粉末，在无菌条件下进行液体灌装或粉末分装，容器密封。冻干制剂在液体灌装的基础上增加了冷冻干燥过程。

无菌工艺模拟试验应从无菌操作的第一步开始，直至无菌产品完全密封结束。如果在产品制备阶段采用了无菌工艺，此部分工艺也应作为模拟验证的一部分。对于全过程无菌生产（如配制后不能除菌过滤）的产品，无菌工艺模拟还应涵盖原液配制、半

成品配制等无菌操作过程。企业应根据风险评估确定无菌工艺模拟试验的起始工序。

## 6. 模拟试验方案的设计及实施过程要求

模拟试验是一个系统性工程，通过模拟无菌生产工艺全过程，证实生产过程中无菌保障措施的有效性。应从以下几方面关注模拟试验的设计与实施：

### 6.1 无菌工艺模拟试验的前提条件

在无菌工艺模拟试验之前应确认与无菌工艺相关的支持性系统和灭菌系统等验证已完成，并达到了可接受的标准。

6.1.1 工艺设备、公用系统和辅助设施已按照预期完成了设计、安装、运行确认及与无菌生产有关的性能确认。

6.1.2 已对工艺设备、公用系统、辅助设施，如高压灭菌设备、配液罐、隧道烘箱等的灭菌方法完成了相应的验证。物料及厂房、设施所使用消毒剂及消毒方式完成了相关的验证。

6.1.3 药液及产品接触的气体、设备组件、容器、器具等灭菌工艺或除菌工艺的验证已经完成。

6.1.4 无菌生产区域的气流及环境达到了设计要求，并能稳定运行。但不得采用对环境或者器具进行过度灭菌或消毒的方式提高无菌保证水平。

6.1.5 根据无菌生产工艺要求建立了相关受控操作文件。

6.1.6 参与无菌工艺模拟试验的人员接受了药品 GMP、无菌更衣、无菌操作、微生物知识的培训以及通过实施模拟试验资格的确认。

6.1.7 进入无菌洁净区的全部人员通过了更衣程序的确认，并采用文件或其他措施，确认了每位参与者可进入的区域和其所允许的无菌操作项目。

## 6.2 基于风险的方案设计

模拟试验方案设计应结合无菌生产工艺，尽量与实际无菌操作过程保持一致，以求试验结果真实反映生产过程的无菌保障水平。

### 6.2.1 无菌生产工艺的风险评估

无菌生产工艺的设计基于对产品特性、工艺技术和无菌保证措施的认知和经验的累积。设计模拟试验方案前应对无菌生产过程开展系统性风险评估，以充分识别无菌生产过程中潜在风险点。

6.2.2 模拟试验方案设计时，应重点考察和评估高风险的无菌操作过程。无菌生产工艺的暴露操作是影响最终产品无菌特性的重要环节，如设备（或管道）的无菌连接、无菌容器的转运和更换、灌装等关键操作。模拟试验方案设计应考察以上过程无菌保证措施的有效性。

6.2.3 证实人员的无菌操作能力能够满足无菌生产要求，是实施模拟试验的目的之一。进行模拟试验方案设计时，应结合工艺过程中的暴露操作环节，重点考察有人员参与的关键操作，评价人员无菌操作素养和防护措施的可操作性。

## 6.3 模拟介质的选择与评价

### 6.3.1 模拟介质的选择

应结合被模拟产品的特点以及模拟介质的可过滤性、澄清度、灭菌方式等选择合适的模拟介质。不应选择具有抑菌性的模

拟介质，以确保模拟试验结果的可信度。通常可采用的模拟介质包括促进微生物生长的培养基和安慰剂。

### 6.3.2 培养基的选择

6.3.2.1 胰酪大豆胨液体培养基(TSB)是一种广谱性培养基，特别对无菌工艺环境中源自人体的细菌、芽孢和真菌有良好的促生长效果，是无菌工艺模拟试验常用的培养基。

6.3.2.2 如果产品需充入惰性气体、储存在无氧条件，无菌操作在严格的厌氧环境中进行时（即氧气浓度低于 0.1%）。应评估是否采用厌氧培养基，如硫乙醇酸盐液体培养基（FTM）或其他适宜的培养基。在厌氧的无菌工艺环境监控中反复发现厌氧微生物或在产品无菌检查中发现厌氧微生物时，需评估增加厌氧培养基。

6.3.2.3 用于模拟抑菌性产品的培养基，如有必要需评估抑菌性产品残存对其促生长能力及模拟试验结果的影响。

6.3.2.4 对于包含动物来源成分的培养基，应考虑培养基引入外源性病毒污染的风险，如 BSE（可传染性海绵脑病）/TSE（疯牛病）的风险，亦可选用植物来源的培养基。

### 6.3.3 培养基的配制

6.3.3.1 模拟试验的培养基应在适宜区域进行准备，需注意培养基粉尘在环境中的扩散，以及设备表面的残留引发的微生物滋生。通常按照药典要求或厂商提供的配制方法配制培养基。配制后的培养基应尽快灭菌或除菌过滤。

6.3.3.2 培养基在模拟试验前应恢复至室温。即用型无菌液

体培养基储存条件和使用条件可遵循生产商要求。

### 6.3.4 培养基的除菌与灭菌

#### 6.3.4.1 除菌过滤

由于培养基的特性与药液有差异，培养基除菌过滤的滤器型号可与产品使用的过滤器不同。如因颗粒或生物负载较大等原因引起除菌过滤器的堵塞时，可增加预过滤步骤。

需考虑降低非无菌培养基中细菌和霉菌生长的风险，以避免微生物生长导致培养基过滤性能降低。此外除菌过滤的方式无法避免支原体污染，湿热灭菌或辐照灭菌有助于降低该潜在风险，必要时可配合除菌过滤联合使用。

#### 6.3.4.2 湿热灭菌

6.3.4.2.1 在湿热灭菌过程中，应考虑避免受热不均匀或灭菌不充分现象，应对该灭菌方式进行风险评估和验证，亦可使用无菌干粉或液体成品培养基。

6.3.4.2.2 灭菌过程应遵循生产商推荐的灭菌时间和温度的建议，并对灭菌过程予以验证。确保灭菌后培养基的促生长能力，避免过长时间及过热灭菌使培养基碳化造成其促生长性能的降低，应进行促生长能力试验。

#### 6.3.4.3 辐照灭菌

使用辐照灭菌的培养基粉末，在适宜环境下进行配制等操作。辐照灭菌过程应经验证，并在产品质量报告中体现验证中所用的菌种和剂量等信息。

### 6.3.5 培养基促生长能力试验

6.3.5.1 应考虑在无菌工艺模拟试验开始前及 14 天培养后按照现行中国药典方法对培养基进行促生长试验。

6.3.5.2 根据所选择的培养基，按照中国药典要求进行促生长能力试验使用的菌种包括：白色念珠菌（CMCC98001）、黑曲霉（CMCC98003）、枯草芽孢杆菌（CMCC63501）、金黄色葡萄球菌（CMCC26003）、铜绿假单胞菌（CMCC10104）和生孢梭菌（CMCC64941）（必要时）等。除标准菌株之外，还可考虑加入环境监测和无菌检查中发现的典型微生物。促生长试验接种量应小于 100CFU，按照中国药典要求培养，以证明培养基能够支持微生物的生长。

### 6.3.6 其他模拟介质的选择及评价

#### 6.3.6.1 其他模拟介质的选择

无菌粉末产品及特殊剂型产品，如悬浊液、软膏/乳膏/乳液/凝胶等，在无菌工艺模拟试验中会使用其他模拟介质，如安慰剂等。应根据剂型特点、生产工艺及设备选择适当的模拟介质。

模拟介质的流动性应类似于被模拟产品，易于进行灌装/分装等工艺操作。模拟介质还应具有易于灭菌，无抑菌性，易溶解等特性。常用模拟介质有聚乙二醇、乳糖、甘露醇、氯化钠、凡士林等。模拟介质的灭菌过程应经验证并提供相关报告，其内容包括灭菌方式对模拟介质特性有无不良影响，灭菌后的无菌性。模拟介质的包装形式应与被模拟物的包装形式一致或能充分代表该种包装形式。

#### 6.3.6.2 其他模拟介质的评价



在使用模拟介质前应对其适用性进行确认，包括无菌试验、抑菌试验、溶解度试验等。抑菌试验通常使用枯草芽孢杆菌（CMCC63501）和白色念珠菌（CMCC98001）。除此之外，还应考虑加入环境和无菌检查中发现的典型微生物。无菌模拟介质由无菌注射用水分散，然后加入到无菌培养基中，达到模拟工艺选用的浓度范围，然后在每份培养基中接种 10-100CFU。阳性对照接种到不含无菌模拟介质的试管中，参照现行中国药典要求，培养 7 天所有试管应明显浑浊。

#### 6.4 灌装数量及模拟持续时间

6.4.1 无菌工艺模拟灌装数量应足以保证评价的有效性 & 完成模拟方案中设计的各种干预活动。应通过风险评估对所设计的灌装数量、持续时间、模拟方式、预期收率作出合理说明。

6.4.2 生产批量小于 5000 支，模拟灌装批量至少与生产批量相同；产品的生产批量在 5000 支至 10000 支，模拟灌装数量应与产品实际的生产批量相当；大规模生产，即产品的生产批量大于 10000 支，最低模拟灌装数量应不得低于 10000 支；对于超大批量的生产规模，例如大于 100000 支，则应考虑适当增加模拟的灌装数量；如采用密封性生产设备，可适当降低模拟数量。

#### 6.5 容器装量

容器中培养基灌装体积应考虑适宜微生物生长的需要和容器内表面覆盖的要求，灌装体积不必与产品相同，但合适的灌装量既应保证产品通过倒置和旋转接触到所有内表面并有足够的氧气支持微生物的生长，又应利于对培养基的观察。

## 6.6 模拟试验方法的选择

在灌装培养基期间应模拟所有类型 and 规定数量的干预。模拟试验应包含生产的初始、结束阶段和干预发生的时刻。大规模生产时，模拟试验方法可采用但不限于以下几种方式：

### 6.6.1 培养基与空瓶切换

模拟试验的持续时间和实际生产相当，培养基灌装数量少于实际批量，模拟试验在培养基灌装和空瓶运行间切换。在正常生产条件下应模拟灌装足够数量的培养基瓶子，以保证能够准确反映实际生产的污染风险。在不灌装培养基期间，灌装线穿插运行空容器。该方式能全面评估人员、操作和生产环境。

### 6.6.2 培养基与无菌注射用水切换

模拟试验的持续时间和实际生产相当，培养基灌装数量少于实际批量，模拟验证在培养基灌装和注射用水灌装间切换。此种方式比实际生产更复杂，同时存在注射用水稀释部分培养基导致促生长性能下降的风险，应通过促生长试验证明其有效性。

### 6.6.3 培养基灌装与设备空转的切换

模拟试验的持续时间和实际生产相当，培养基灌装数量少于实际批量，模拟试验在培养基灌装和设备空转运行间切换。应模拟足够数量的培养基产品，以保证能够准确反映实际生产的污染风险。在不灌装培养基期间灌装线继续空转运行，模拟正常生产操作状态。该方式也能全面评估人员、操作和生产环境。

### 6.6.4 生产结束后模拟

这是在一批产品生产结束后，直接进行培养基灌装的方式，如果采用该方式应注意相关风险。此方式因存在局限性，可作为一种补充方式，仍应对设备组装、启动和开始灌装等无菌操作进行模拟。对于可能产生抑菌性影响的情况，不推荐使用本方式。

## 6.7 最差条件的选择

最差条件并不是指人为创造的超出允许范围的生产状况和环境。为了确认无菌工艺风险控制的有效性，应通过风险评估并结合无菌生产工艺、设备装备水平、人员数量和干预等因素来设计模拟试验最差条件。包括但不限于以下方面：

### 6.7.1 人员

应充分考虑人员及其活动对无菌生产工艺带来的风险。如模拟生产过程的最多人数，当操作人员数量减少可能导致其他方面污染风险增加时，则此类条件也视为最差条件之一。参与人员应包括日常参与到无菌生产的全部人员，如生产操作、取样、环境监测和设备设施维护人员，同时应考虑以上人员交叉作业、班次轮换、更衣、夜班疲劳状态等因素。

### 6.7.2 时限

在条件允许的情况下，适当考虑模拟实际生产操作过程中房间、设备、物料消毒或灭菌后放置的最长时间及最长的工艺保留时限等，如设备设施、分装容器、无菌器具灭菌后最长的放置时间等。

### 6.7.3 灌装速度

模拟试验应涵盖产品实际灌装速度范围，基于无菌风险的角度分析评价灌装速度对工艺过程及其他方面的影响程度。例如采用最慢的灌装速度、最大的容器用以模拟最长暴露时间；或采用最快的灌装速度、最小的容器时，用以模拟最大操作强度/难度。

#### 6.7.4 环境

无菌工艺模拟试验期间环境的消毒处理应依据正常生产期间的消毒方法进行，避免过度消毒及消毒剂的过度使用。

### 6.8 干预

#### 6.8.1 概念

干预是指由操作人员按照相关规定参与无菌工艺生产的所有操作活动。干预可分为固有干预和纠正性干预。固有干预是指常规和有计划的无菌操作，如装载胶塞，环境监控，设备安装等；纠正性干预是指对无菌生产过程的纠正或调整，如生产过程中清除破碎的瓶子，排除卡住的胶塞，更换部件、设备故障排除等。

#### 6.8.2 原则

应对无菌生产过程中各种允许的干预活动进行文件化管理，明确规定正常生产中允许的干预活动。模拟试验中干预设计应与实际的生产活动保持一致，模拟试验不应挑战不合理的干预，以证明其合理性。在模拟试验方案中应制定干预清单和实施计划，模拟试验时逐一实施并记录。

#### 6.8.3 模拟类型及频次

6.8.3.1 无菌模拟试验方案中应明确规定固有干预、纠正性干预的频次、类型及复杂程度（如简单干预：倒瓶剔除等；复杂干预：灌装机泵及针头装配、设备故障维修等）。

6.8.3.2 固有干预及经常发生的纠正性干预一般应在每次模拟中都实施，偶发性的干预可周期性地模拟，如无菌生产过程意外暂停或重启、无菌状态下设备、设施偶发故障排除等。

6.8.3.3 模拟试验应设计并实施足够数量的纠正性干预。干预频次的设计应考虑实际生产情况，按比例覆盖模拟试验的全过程。

6.8.3.4 对于无菌取样、调整装量过程，均应考虑在分装的前、中、后阶段进行。

#### 6.8.4 人员

实施干预的人员（应包括操作、维修人员等）应经过相关的培训和考核，并能按规定的程序实施各种干预。标准化的、简单的固有干预可由部分操作人员实施并据此评价其他人。对于复杂操作，如装配灌装机等，每个从事该操作的人员都应在验证过程中模拟，操作条件不应优于日常生产的操作条件。

#### 6.8.5 干预后产品（容器）的处理

实际工艺中如明确规定受干预影响的产品（容器）应从生产线上剔除，在模拟试验时也可剔除。模拟试验时产生的这类产品（容器）可不培养，但不培养的容器应予以记录并评估其合理性。如在干预发生前已经密封，在日常生产中按规定不需要剔除的产品，模拟试验时也应保留、培养并纳入评估。

## 6.8.6 记录

模拟试验过程中的所有干预必须记录。纠正性干预记录的内容至少应包括纠正性干预的类型、位置、次数；固有干预记录至少包括干预内容和发生频率。

## 6.9 容器规格

一条灌装线上有多种规格容器时，应进行风险评估选择模拟的容器。一般选择最小和/或最大尺寸的容器进行培养基灌装模拟试验。通常采用无色透明的容器代替不透明或棕色的容器。

## 6.10 培养与观察

### 6.10.1 培养前的容器检查

模拟试验中密封缺陷产品的剔除工艺应采用日常生产的剔除工艺。除密封缺陷的产品外，其他外观缺陷、灌装量异常的模拟产品也应进行培养。

### 6.10.2 培养条件

6.10.2.1 在培养前，一般应对模拟灌装产品进行颠倒、轻摇以使培养基接触所有内表面，或倒置培养培养时间至少 14 天，可选择两个温度进行培养：在 20℃—25℃培养至少 7 天，然后在 30℃—35℃培养至少 7 天。如选择其他培养计划，应有试验数据支持所选培养条件的适用性。在整个培养期间应连续监控培养温度。

6.10.2.2 如实际生产过程中，分装容器内需要填充惰性气体，在模拟试验过程应考虑用无菌空气替代。替代无菌空气应通过与惰性气体相同的管道系统以确保完全模拟惰性气体的使用

过程。如必须采用惰性气体用以模拟厌氧无菌工艺（氧气浓度低于 0.1%）及培养厌氧微生物，应确认惰性气体与培养基的组合是否支持相应微生物的生长。

### 6.10.3 培养后的检查

培养结束后，应对所有模拟灌装产品逐支进行无菌性检查，通常应在合适的照度下进行目视观察。

在培养期间，应定期观察培养基的培养情况，如在培养期间发现异常情况时应做进一步调查。

如在培养后检查中发现密封缺陷的灌装产品，应进行适当的原因调查并采取纠正措施。

当灌装不透明的容器，应考虑将转移至透明容器观察的可能性，以确保阳性容器的发现。

### 6.11 计数与数量平衡

为保证模拟试验结果的准确性，应对各个阶段的模拟灌装产品进行准确计数：包括灌装、培养前检查、培养后检查的数量等。数量应平衡，如发现不平衡，应调查原因并判断本次模拟试验是否有效。

### 6.12 环境（包括人员）监控

#### 6.12.1 环境监控方案设计

应通过风险评估确定日常生产环境监控的各要素，如取样点、取样对象、取样频率、警戒和纠偏标准、实施方法等。

模拟试验时应以日常生产的环境监控方案为基础，模拟生产状况，包括采样仪器、耗材的转移、消毒等，任何异于日常环境

监控的情况都应有说明和记录。

与实际生产工艺相比，模拟试验中的环境监控应考虑增加额外的监测环节，如人员监测。

### 6.12.2 环境监控数据处理

环境（包括人员）监控的数据结果用于评估模拟生产过程中的环境条件是否适宜于生产。当模拟试验出现阳性结果时，环境监测数据可用于进行根本原因的调查。

模拟试验时发生的环境偏差并不是模拟试验成功的否决条件，是否通过试验取决于调查的结果。环境监测结果异常时，即使试验结果成功，也应进行必要的调查和纠正。即使最终决定在环境监控结果超出纠偏标准时无菌工艺模拟试验依然通过，也不意味着日常生产可以在同等环境偏差的条件下进行。

### 6.13 人员因素

所有被授权在生产时进入无菌灌装间的人员，包括操作人员、观察人员和维修人员等，每年至少参加一次成功的无菌工艺模拟试验。

模拟试验方案的设计、实施及微生物污染调查应有具备微生物方面专业知识的人员参与。

### 6.14 不同剂型应考虑的特殊因素

#### 6.14.1 冻干制剂

6.14.1.1 冻干过程的进箱、冻干、出箱操作是冻干制剂无菌工艺一部分，因此应在无菌工艺模拟试验中模拟产品的冻干操作过程。冷冻可能使培养基捕获的微生物受损，影响其生长，因此



方案设计时应给予考虑和评估。如影响明显，则不推荐模拟冷冻过程。模拟冻干时，必须考虑真空度、维持时间及温度。一定温度下的真空度会使培养基沸腾，应避免这种情况的发生。

6.14.1.2 模拟冻干操作过程有以下两种模式，企业应基于风险评估设计模拟的方式。

#### 6.14.1.2.1 缩短维持时间模式

即培养基灌装到容器中，半压塞，将容器转移至冻干机内，在冻干机箱体内部分抽真空，维持真空状态的时间短于实际冻干周期，然后箱体破空（可依据产品特性设计破空次数），在冻干机内完全压塞。应当有预防性措施确保培养基保持在有氧状态以免阻碍微生物生长的情况发生。

此模式关注了风险最大的装载和压塞操作，但模拟冻干的时间较短，可能导致污染风险低于正常生产。

#### 6.14.1.2.2 全程维持时间模式

即培养基灌装到容器中，半压塞，将容器转移至冻干机内，模拟正常的生产的冻干时间，在冻干机箱体内全部或部分抽真空，箱体破空，在冻干机内完全压塞，转移至下道工序密封。

此种模式为全程模拟，和实际生产一致。但应关注长时间真空可能导致培养基水分挥发过度，可能降低微生物回收率，且较为费时。

6.14.1.3 应基于风险评估设计模拟试验时培养基在冻干机内放置的位置。

6.14.1.4 抽真空后，通常应采用无菌空气代替惰性气体平衡

腔室压力，以利于 TSB 培养基支持微生物的生长。

#### 6.14.2 悬浊液

6.14.2.1 悬浊液用于不溶性无菌产品，如一些抗生素、疫苗和皮质激素。悬浊液模拟应包含悬浊液使用的工艺及相应的无菌操作。其他具有特殊工艺的悬浊液，模拟程序应该考虑其特殊性。

6.14.2.2 模拟程序应该包括悬浊液生产的特征步骤，如安慰剂的灭菌，无菌粉末的加入和悬浊液的混合等。与液体制剂模拟差别最大之处在于无菌条件下，将无菌模拟介质粉末加入到液体制剂过程。

6.14.2.3 悬浊液的无菌操作与溶液制剂的无菌操作方法类似，但由于悬浊液剂型配制的步骤，会相应增加搅拌器、缓冲罐、管路以及相应的无菌操作等特别之处。上述步骤均应在模拟试验中体现。

#### 6.14.3 软膏/乳膏/乳液/凝胶

6.14.3.1 无菌软膏/乳膏/乳液/凝胶与溶液或悬浊液产品无菌工艺模拟试验类似。模拟过程应涵盖实际操作的工艺。尽量采用被模拟产品的工艺和无菌操作方式。可增加增稠剂等模拟介质使其更接近被模拟产品特性。

6.14.3.2 无菌软膏的模拟通常不同于西林瓶或安瓿瓶的设备上进行。模拟的基本方法是类似于其他剂型的。

6.14.3.3 对于软膏/乳膏/乳液/凝胶产品的模拟特点在于容器的检查时，模拟介质的转出观察需要特别注意。

#### 6.14.4 粉末制剂（无菌粉末分装）

6.14.4.1 无菌产品配方中加入其他无菌物质的过程应被模拟，例如混合、研磨、分装以及其他工序。

6.14.4.2 粉末灌装设备与液体灌装设备差异很大，模拟时常包含液体和/或粉末两种无菌工艺操作。

#### 6.14.4.3 阴性对照

如粉末模拟试验用到无菌液体和无菌模拟介质粉末两种工艺操作，可采用单独模拟一些液体容器作为阴性对照。

粉末无菌工艺模拟试验中模拟介质的模拟可能引起尘埃粒子检测数据超标，可参考实际生产经验，记录与分析粒子粒径，分析粉末灌装时是否会引起尘埃粒子监测数据浮动。

#### 6.14.5 其他剂型

其他一些不常见的剂型，如吸入剂、气雾剂和植入剂等，可参考本指南提供的设计理念，以满足这些剂型的具体要求。

### 6.15 方案的实施

应依据方案，建立详细的用于实施模拟试验的批记录。批记录的格式应与产品的批生产记录格式相同，包括所有与试验相关信息和操作人员确认签字及原始记录等。方案及批记录应得到质量管理部门的批准，验证实施过程除了严格按照方案及批记录的要求执行外，还应关注以下几方面的因素：

6.15.1 产品容器、胶塞、接触产品的设备和部件应按 SOP 准备。

6.15.2 为了便于偏差调查，可对完成密封后的模拟产品包装单元进行编号，每一组编号用于追溯到无菌工艺模拟试验的时间

及相应的操作。

应对无菌工艺模拟试验过程进行相应的过程监控，确保过程符合方案和批记录的要求。应详细准确记录模拟试验中实施的各种干预，可采取观察或录像（电子采集）等技术对模拟生产的关键过程进行详细记录。

**6.15.3** 无菌工艺模拟结束，应对与模拟介质接触的设备、容器、部件等进行有效清洁，防止模拟介质残留造成微生物滋生。

**6.15.4** 模拟试验的结果、评估和结论应形成书面报告并经质量管理部门批准。根据实施记录，为通过模拟验证的人员颁发确认书并规定有效期限。

## **7. 可接受标准与结果评价**

无菌工艺模拟试验可接受标准应当遵循现行 **GMP** 无菌药品附录中的有关规定。

**7.1** 出现任何阳性均应进行彻底、规范的调查；在科学评估的基础上采取适当的纠偏措施。

**7.2.** 即使每次模拟试验的污染率都符合可接受标准，如果连续进行的模拟试验批中反复出现阳性可能意味着无菌生产工艺存在系统性问题，必须得到有效解决。

## **8. 污染调查及纠正措施**

**8.1** 无菌工艺模拟试验出现的任何污染样品，均可视为偏差并彻底调查，并为改进无菌工艺提供数据支持。污染调查流程及方法应在方案中明确规定。

**8.2** 可通过查看无菌工艺模拟试验的录像或现场记录，还原

模拟试验过程中人员操作行为、干预及设备运行等真实状况。对无菌工艺模拟试验实施过程相关的所有记录进行详细调查，并关注各种偏差、验证、变更等。

8.3 所有偏离原始验证状态情况均应逐一评估并说明。检查所有相关人员的培训和资质确认记录。

8.4 建议对模拟试验中发现的微生物进行鉴别，以便开展污染途径调查，并列入企业微生物菌种库。

8.5 调查的关键是查找污染来源，结合调查需要，应制定一个完整的取样和微生物鉴别计划，调查过程应有记录并归档。调查结果应形成书面报告并得到质量管理部门的批准。

8.6 如调查找到明确的原因，应制定纠正预防措施，并再次进行模拟试验，以证明措施的有效性。如调查无法找到根本原因，应对生产工艺过程的无菌控制开展系统性评估，在现有模拟试验方案的基础上增加取样点和频次，以获得更多数据支持原因调查，同时应适当增加试验批次。

## 9. 模拟试验的周期与再验证

9.1 新建无菌生产线，在正式投产之前，每班次应当连续进行3次合格的模拟试验。

9.2 正常生产期间应当按照每条生产线每班次每半年进行一次试验，每次至少一批。对于因其他原因停产一定周期的生产线，在恢复正式生产前应进行无菌工艺模拟试验。

9.3 如是再验证，日常生产中，针对微生物污染事件而制定了纠正措施，在模拟试验时，可对纠正措施的有效性给予确认。

本指南推荐在某些情况下，可适当考虑挑战无菌生产周期的末端。

9.4 空气净化系统、生产用设备、无菌生产工艺及人员重大变更，或设备的重大维修后，应通过风险评估确定无菌工艺模拟再试验的批次数。

9.5 应充分评估生产线的风险，在发现设施、人员、环境或工艺的持续监测出现不良趋势或无菌不合格时，也应考虑再次进行模拟试验。

## 10. 无菌工艺模拟试验的局限性

10.1 成功的无菌工艺模拟试验是允许正式生产的必要条件，但应注意其局限性。

10.2 以现行药品 GMP 法规要求为准则，评价无菌生产过程的法规符合性，低于规范要求的无菌工艺过程，不能通过模拟试验来证实其无菌控制的合理性。

10.3 虽然可通过培养基模拟灌装试验来评估无菌生产工艺的可靠性。但当产品无菌检查出现阳性时，不能以模拟灌装试验结果，排除生产过程所带来的污染可能性。

## 11. 术语

无菌生产工艺：物料、器具经过灭菌处理，并在无菌防护下加工获得最终产品，且产品装入其最终容器后不再进行任何灭菌处理。

无菌工艺模拟试验：正常生产的灌装程序，用模拟介质代替产品，来模拟无菌生产的试验过程。

**TSB (Tryptone Soy Broth Medium)**：胰酪大豆胨液体培养基，用于真菌和需氧菌培养。

**FTM (Fluid Thioglycollate Medium)**：液体硫乙醇酸盐培养基，用于厌氧菌和需气菌培养。

**最差状况**：一组条件，包括工艺限度和环境限度，也包括那些可能引起工艺或产品失败的机会，但这些条件不一定会引起产品或工艺失败。

**好氧微生物**：微生物能在新陈代谢中利用氧作为最终的电子受体，只有在有氧的存在下微生物才能够生长。

**厌氧微生物**：微生物在新陈代谢中，不能利用氧作为最终的电子受体，只有在缺氧的存在下微生物才能够生长。

**CFU**：菌落形成的个体，有单一或多个细胞形成的可见结果的微生物生长体。

**阳性**：在培养之后，测试的样品出现可以明显发现的微生物生长。

**班次**：工作和生产的预订周期，通常少于 12 小时，工人进行换班。

**安慰剂**：没有促生长作用的其他介质。

## 12. 参考法规与指南

[1] 《药品生产质量管理规范》（2010 版）及附录；

[2] 《中华人民共和国药典》（2015 版）中国医药科技出版社；

[3] PDA technical Report No.22 Revised Process Simulation for Aseptically Filled Products;

[4] PDA technical Report No.28 Revised Process Simulation Testing for Sterile Bulk Pharmaceutical Chemicals;

[5] PDA technical Report No. 44 Quality risk management for aseptic processes;

[6] PIC/S Recommendation on the Validation of Processes;

[7] ICH Q9 Quality Risk Management;

[8] WHO Technical Report Series, No.937.