弗戈制药工程国际论坛 2016

《制药业》

新常态下

无菌药品质量管理

沈菊平 201605

内容

一. 无菌药品质量管理关键要素

二. 新常态下无菌药品GMP检查要点

三. 热点问题讨论

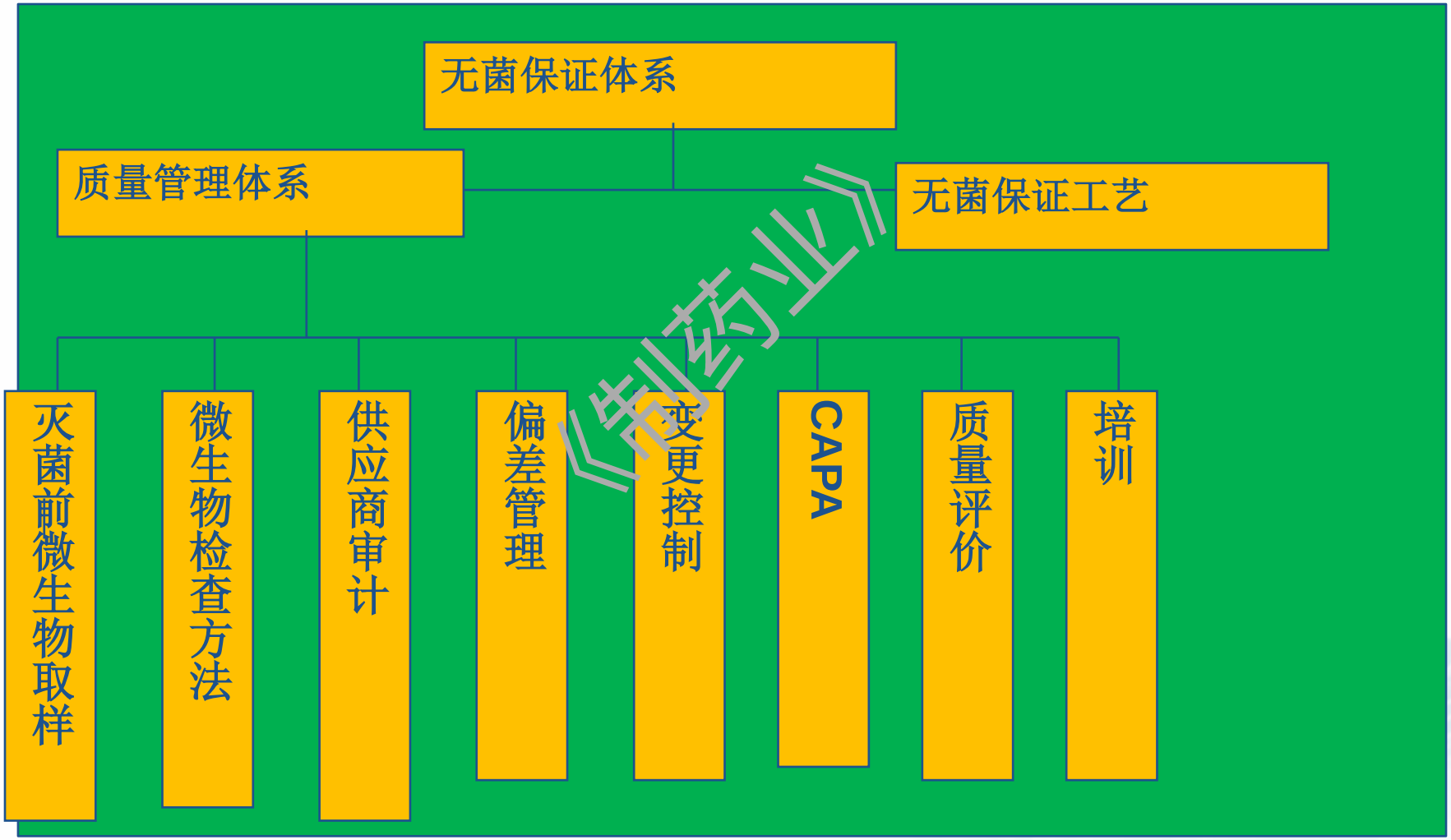
《制药业》

一、无菌药品质量管理关键要素

- 无菌药品分类
  - 最终灭菌工艺
  - 无菌生产工艺
- 无菌药品的特点
  - 无菌制剂
  - 无热原或细菌内毒素
  - 无不溶性微粒
  - 高纯度

《制药业》

无菌保证体系


无菌保证体系
质量管理体系
无菌保证工艺
灭菌前微生物取样
微生物检查方法
供应商审计
偏差管理
变更控制
CAPA
质量评价
培训

《制药业》

无菌保证水平

最终灭菌工艺产品

$SAL = F_0/D - \lg N_0$

SAL:无菌保证值，无菌保证水平（微生物残存概率）的负对数

F_0:灭菌工艺的标准灭菌时间

D：121度下污染菌的耐热参数

No：灭菌开始前的污染菌数

《制药业》

灭菌工艺	灭菌前微生物控制要求	类别
过度杀灭 $F_0 \geq 12$	低，可以不必每批监控污染菌	最终灭菌工艺，无菌保证值≥6
残存概率 $F_0 \geq 8$	高，应每批监控污染菌，尽量加入除菌过滤器，应有原料微生物标准	
$F_0 < 8$	很高，必须采用除菌过滤，每批监控灭菌前污染菌（或过滤前污染菌），每批监控灌装区的环境	非最终灭菌工艺（无菌生产工艺） 无菌保证值≥3

《制药业》

湿热灭菌工艺验证

1. 灭菌工艺验证资料包括
   - 灭菌设备的URS和DQ
   - 灭菌设备的安装确认
   - 灭菌设备的运行确认
   - 灭菌工艺的验证
   - 先对设备温度仪表和验证用仪表进行校准
   - 空载热分布—找到灭菌过程中灭菌设备的最冷点
   - 不同装载形式、不同装量规格产品的热穿透试验—产品获得的F0
   - 生物指示剂（BI）验证-微生物挑战性试验

《制药业》

湿热灭菌验证常用BI

根据灭菌工艺选择合适的BI试剂

菌种名称	D_{121} 值范围 (min)
嗜热脂肪芽孢杆菌 *Bacillus stearothermophilus*	1.5-3.0
枯草芽孢杆菌 *Bacillus subtilis*	0.3-0.7
凝结芽孢杆菌 *Bacillus coagulans*	0.4-0.8
梭状芽孢杆菌 *Clostridium sporogenes*	0.4-1.0

《制药业》

企业内部无菌管理规程

- 根据验证的灭菌工艺，制定无菌保证工艺规程
  - 制定F0值的范围
  - 制定N0的限度
    - 灭菌前微生物取样和监测
    - 微生物耐热性检查
    - 若有耐热菌，需要测定D值和验证用BI进行比较
  - 确定D_{121}的水平

《制药业》

无菌生产工艺产品

- 培养基模拟灌装(生产)试验
  - 使用培养基作为药品的替代品（placebo）进行无菌模生产对无菌生产工艺进行验证。
  - 在某种意义上是挑战性试验，因为几乎在所有情况下，微生物在培养基中的生长和繁殖要比实际产品中更容易。
  - 全面反映整个生产过程采用无菌生产工艺生产无菌产品的能力。

《制药业》

培养基模拟灌装试验合格标准

- **GMP（2010）第48条规定**

  培养基灌装容器的数量应足以保证评价的有效性。对于小批量产品而言，培养基灌装数量应至少等于产品批次量。目标是不长菌并遵循以下原则：

  - **灌装少于5000支时，不应检出污染品**
  - **灌装在5000至10000时：有1支污染需进行调查，并考虑重复培养基灌装试验；2支污染需进行调查，并可即视作再验证的理由**
  - **灌装超过10000支时：1支污染需进行调查；2支污染需进行调查，并可即视作再验证的理由**

《制药业》

内毒素控制

- 原辅料的内毒素控制
- WFI的内毒素控制
- 设备的CIP和SIP
- 控制灭菌前微生物负荷

《制药业》

不溶性微粒

- 洁净环境的控制
- 容器的清洗
- 药液的过滤

《制药业》

高纯度

- 原料杂质控制
- 药液对灭菌温度的敏感性
- 药液对光或氧气的敏感性
- 原料水溶液中的稳定性

《制药业》

新常态下无菌药品GMP检查要点

《制药业》

- 生产处方和工艺与注册资料的一致性评估
  - 差距分析
  - 风险评估
  - 改善措施

《制药业》

- 特别关注无菌保证体系的有效性

《制药业》

- 新法规的挑战
  - 计算机系统验证
  - 数据可靠性检查

《制药业》

数据可靠性检查包含

传统

纸质记录

现代

电子系统

《制药业》

数据可靠性检查包含

从重点关注QC实验室扩展到整个和药品生产、质量管理相关的领域。

ALCOA原则

- A可追溯至数据由谁生成—attributable
- L清晰并持久--legible
- C同步--contemporaneous
- O原始(或真实副本)--original
- A准确--accurate

《制药业》

热点问题探讨-1

讨论：

1. 湿热灭菌、干热灭菌在无菌生产中的运用

2. 对于无菌生产工艺，干热灭菌柜是否必须

《制药业》

热点问题探讨-2

- 无菌药品生产区的环境消毒方式

洁净级别	空间消毒方式	是否需要
B级区	紫外 臭氧 甲醛 VHP	
C级区		
D级区		

《制药业》

热点问题探讨-3

小容量注射剂PST

- 原来是最终灭菌工艺现改变为无菌生产工艺
  - 原因：F0值<8
- 工艺中带有流通蒸汽处理

讨论：

1. 现进行PST时是否需要流通蒸汽/或高温水浴处理？

《制药业》

热点问题探讨-4

无菌药品检验环境

1. 无菌检验
2. 微生物限度检验
3. 阳性对照试验

《制药业》

结束语

数据可靠性是制药质量体系

确保药品质量基石！

《制药》

诚实守信是最基本的行为准则！

- 问题探讨

Q&A

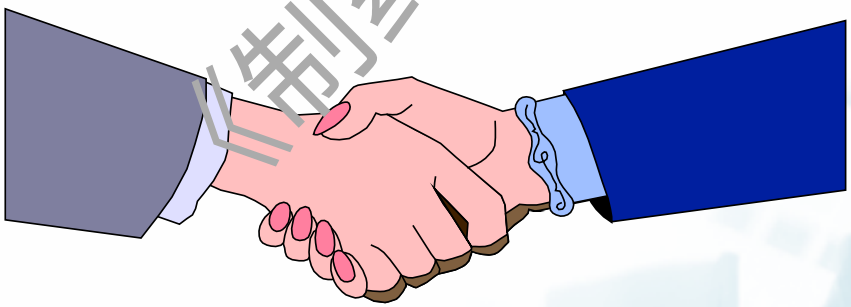
- 联系方式:

E-mail: shenjuping@21cn.com

Mobile: 13921159868

《制药业》

Thanks!



《制药业》