

ICS
CCS

CNIPPA

团 体 标 准

T/CNPPA XXXX-20XX

输液容器生物负载控制指南

(征求意见稿)

XXXX-XX-XX 发布

XXXX-XX-XX 实施

中国医药包装协会 发布

前 言

本文件按照 GB/T 1.1-2020《标准化工作导则 第一部分：标准化文件的结构和起草规则》的规定起草。

请注意本文件的某些内容可能涉及专利，本文件的发布机构不承担识别专利的责任。

本文件由中国医药包装协会提出并归口。

本文件起草单位：

本文件主要起草人：



引 言

从微生物污染风险控制角度，无菌药品用药包材分为两类产品，一类是无菌供应药包材，该类药包材不存在活的微生物，一般直接用于无菌生产工艺的无菌药品。另一类是非无菌供应药包材，该类药包材在包装药品之前存在一定水平的生物负载，一般用于最终灭菌工艺的无菌药品。

非无菌供应药包材生物负载应控制在一定水平，过度控制会增加不必要的成本和复杂性，但是不进行控制，放松控制或者控制状态不稳定都会给药品带来巨大的风险，因而研究和确保输液容器生产过程的生物负载水平的稳定受控成为药包材企业控制输液容器质量的重中之重。

由于输液容器的应用场景和使用情况不同，制剂企业应根据具体情况建立适合各自输液制剂产品和工艺特点的生物负载控制的策略。

该指南为药包材企业在输液容器的设计研发阶段，日常生产过程以及质量控制中对于生物负载控制提供了一种基于微生物来源的风险分析思路，方法和控制措施建议，也为制剂企业在使用过程中如何建立对输液容器的生物负载的控制提供了思考方法，该指南不仅是是 USP <1115> 在输液容器应用的具体深化，同时跟国家药监局制定的药包材 GMP (征求意见稿) 以及国家药典的药包材微生物检测指导原则 (征求意见稿) 的大政方向保持一致，可以作为基础管理工具和支撑。



输液容器生物负载控制指南

第1章 适用范围

本指南给出了直接接触药品的输液容器生产过程质量控制中对于生物负载的风险分析方法，控制措施和监测评估方法。适用于制药企业和药包材企业对于输液容器在研发，生产和使用过程中对于生物负载的动态管控，为药包材行业生物负载的控制提供了思路和技术性指导性工具。

第2章 规范性引用性文件

下列文件中的内容通过文中的规范性引用而构成本文件必不可少的条款。其中，注日期的引用文件，仅该日期对应的版本适用于本文件；不注日期的引用文件，其最新版本（包括所有的修改单）适用于本文件。

- 1) 《中国药典》四部
- 2) 美国药典 USP 〈1115〉
- 3) 《药品生产质量管理规范》2010 版
- 4) 《药包材生产质量管理规范》（征求意见稿）
- 5) T/CNPPA 3009 《药包材变更技术指南》
- 6) GB/T132771 《压缩空气第 1 部分：污染物净化等级》
- 7) GB/T19973.1 《医疗保健产品灭菌 微生物学方法 第 1 部分：产品上微生物总数的确定》

第3章 术语和定义

下列术语和定义适用于本文件。

3.1 输液容器：IV container

用于盛装注射液的包装容器，如：输液用塑料软袋；塑料输液瓶等。在本文中的输液容器包括了容器和组件。

3.2 组件 Component

通过不同的加工工艺制成输液容器的各种配件，按照组件所使用的材料类别，可以分为塑料类，橡胶类，玻璃类等，按照形制来分，又可以分为接口、盖、橡胶塞、橡胶垫片、膜、管等

3.3 生物负载：bioburden

产品表面或内部存活微生物的总数。

3.4 联动

药包材和制剂同时进行生产，即包材制备之后立即进行产品灌装的生产模式，如：
BFS

3.5 药包材

在本文中的药包材是指跟药品直接接触的包装材料。

注：1）跟洁净室相关的术语直接采用《药品生产质量管理规范》2010 版

第 4 章 输液容器生物负载控制建立策略

输液容器作为与药品直接接触的包装材料，其生物负载控制水平直接影响无菌药品的无菌保证水平。对于药包材生产企业，输液容器的生产环境有受控环境（洁净环境）和非受控环境，同时生产工艺中也存在清洗/灭菌或免洗免灭的不同。对于制剂企业而言，其应用场景和使用工艺也不尽相同，根据制剂产品特性、工艺要求等，对于输液容器的使用通常分为两种情况，直接使用和清洗/灭菌后再使用。

本指南从风险的角度，给出建立生物负载控制策略的一些思路和建议，具体决策路径可参考如下图 4-1 药包材生物负载建立决策树。对于生物负载的控制限度，各企业可根据产品和工艺等要求进行制定。

如经过对原料来源及性质、生产工艺条件、药品给药途径及微生物污染对患者的潜在危险等因素的综合考虑后，必要时，对特定微生物进行识别和控制。

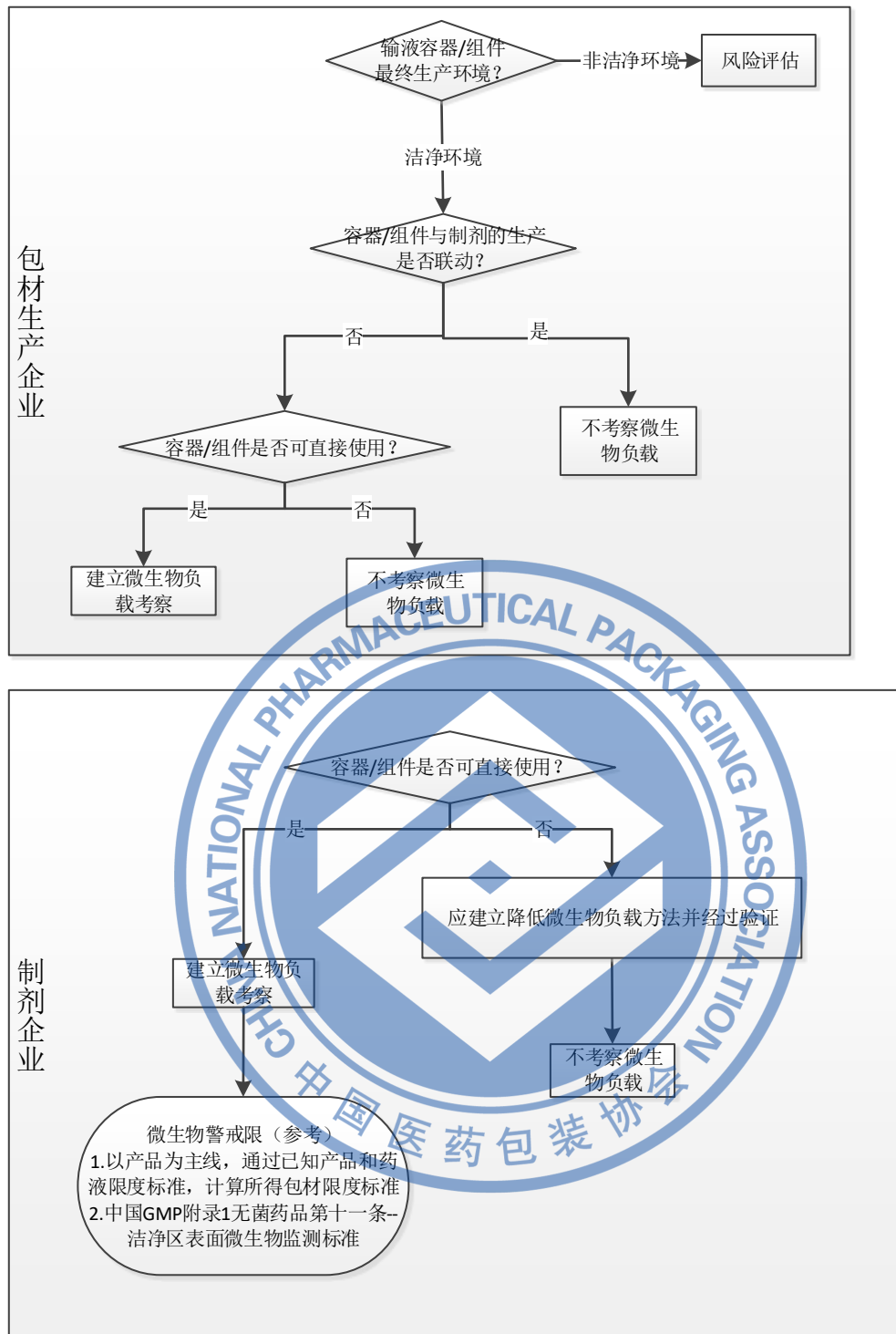


图4-1 输液容器生物负载控制决策树

根据以上决策树，企业根据各自的产品和生产工艺特点，应对有降低生物负载的控制措施开展验证工作。输液容器由于直接跟药品相接触，其本身的生物负载水平跟输液药品的质量密切相关，因而企业应对输液容器的生产以及设备/设施、公用系统、空调系统等带来的生物负载影响开展验证，验证过程应符合《药包材生产质量管理规范》（征求意见稿）的要求。

当发生变更时，应进行风险评估，根据风险评估的结果以及《药包材变更技术指南》开展相应的验证。主要风险分析方法在附录A给出了介绍，供大家参考。

第5章 输液容器生产过程的微生物来源和风险分析方法

输液容器在生产过程中有很多因素会导致微生物的引入，其中有一些因素可能导致微生物污染，下图5-1是美国药典USP〈1115〉关于非无菌产品的生产过程对于微生物的影响因素，输液容器属于非无菌产品，所以本章借鉴美国药典USP〈1115〉的思路梳理了直接接触输液药品的输液容器的工艺用水，压缩空气等公用系统和几种典型的输液容器的生产过程中对于生物负载可能带来影响的各种因素的风险分析思路和方法，同时例举了生产过程中控制生物负载的关键控制点，供大家参考。



图5-1 摘自美国药典USP〈1115〉关于非无菌产品微生物影响的生产因素

由于输液容器和组件的种类繁多，生产工艺过程也各不相同，考虑到输液容器在灌装完毕要跟药品一起进行终端灭菌的，因而各企业可以基于风险分析的方法找到关键控制点并建立适当的控制措施，以确保将输液容器本身的生物负载持续稳定地控制在适当的水平。

5.1 输液容器工艺用水系统微生物来源和风险分析方法

1. 概述

工艺用水在输液容器及其组件生产企业中是应用最广泛的公用工程介质，用做产品的清洗、膜表面的冷却、消毒剂的稀释剂、洁净区内清洁用水等。工艺用水系统（纯化水或注射用水）通常是通过管道连续流出的，随时取用的，其微生物属性等质量指标通常无法连续地实时检测到。工艺用水极易滋生微生物并助其生长，微生物指标是其最重要的质量指标，在工艺用水系统设计，安装，验证，运行和维护中需采取各种措施抑制其生长。详细的工艺用水设计规范和参考建议请见附录 C。

2 工艺用水系统微生物风险分析和控制

2.1 微生物控制应从设备的全寿命周期进行管理，包括：设备规划、调研、设计、采购、制造、安装、调试、验收、确认、使用、维护、改造、更新、调拨、报废等全过程。按照 P&ID 的工艺流程图（常见的纯化水工艺流程图见图 5-1），分为：预处理系统、制备系统、循环与分配系统。

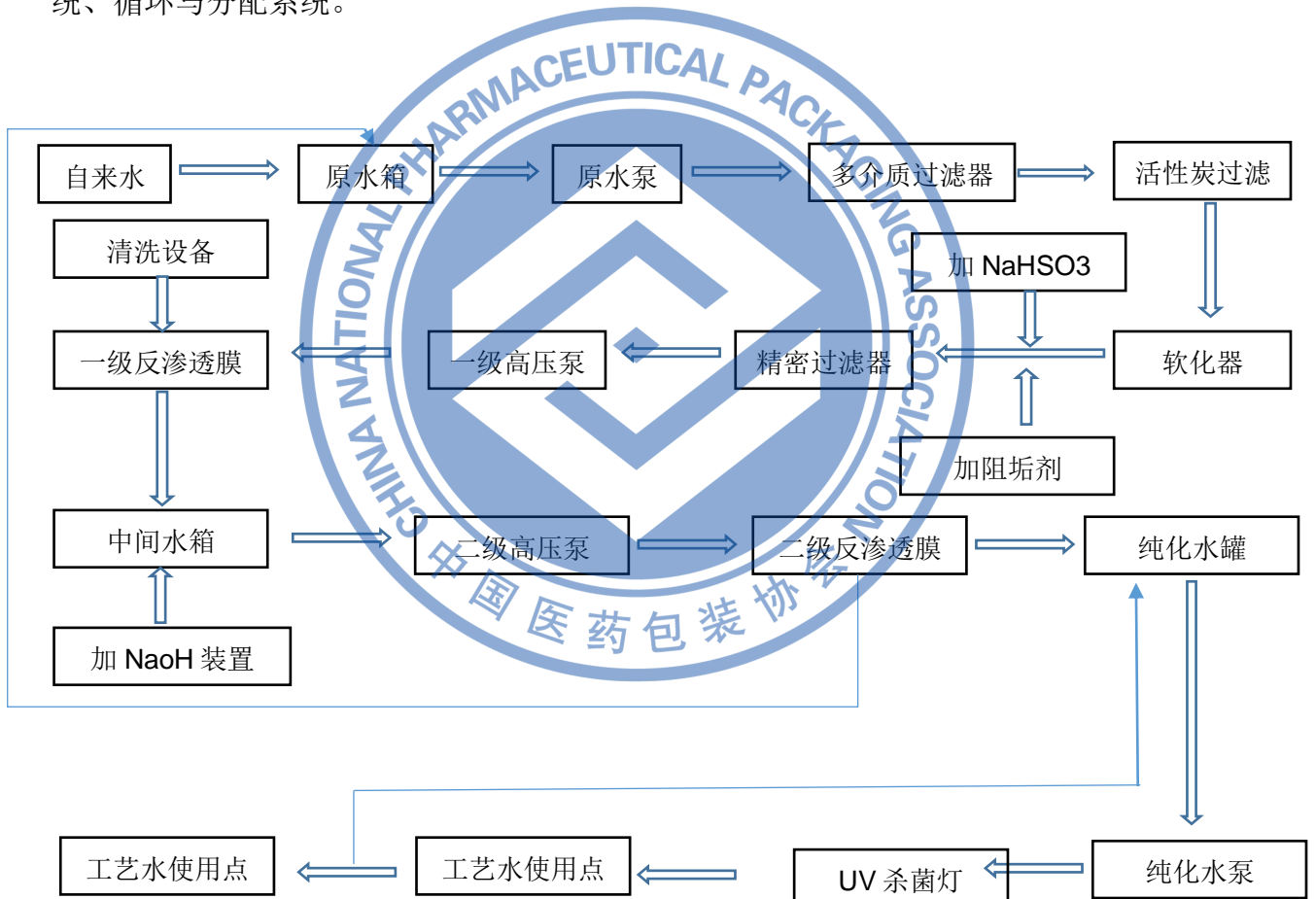


图 5-2 常见的纯化水工艺流程图

2.2 工艺用水系统微生物风险来源

对于制药用水系统，理解直接影响、间接影响、无影响系统之间的不同非常重要。一个系统可以包括不直接影响最终水产品质量的组件，但是它仍可以是一个直接影响系统。对工艺步骤或组件评估同样分间接影响或无影响。通常影响评估是对组件逐个评

估。

系统中的组件要有唯一性的标识，通常在以上 P&ID（管道和仪表工艺流程图）标出。组件可能是系统或设备单元的组成部分，例如：反渗透膜，换热器，泵，紫外灯、电导率仪等。组件也分关键组件和非关键组件，关键组件是指在运作、材料，或结构方式，接触，数据控制，警报，或故障中会直接影响到最终的水质量的组件。在进行风险（影响）评估之前，应该已经定好系统边界（一般情况下，系统边界应在设计阶段定好，并在 DQ 阶段检查），然后把边界内的所有组件归类为关键或非关键的。

确定是否关键组件的方法是制作一个表，具体参考表 5-1

表 5-1 用于确定关键组件的表格

序号	功能/部件	说明/任务	问题							是否关键?	备注
			1	2	3	4	5	6	7		

列出每个组件，逐个对照下述七条，如果符合当中的任意一条，为关键组件，如果不符合任意一条，为非关键组件。

Q1、组件与最终水产品直接接触；

Q2、组件用于监控关键性的质量特性或控制关键性的运行参数；

Q3、组件的故障或警报会对产品水质产生直接影响，且故障或警报不能被在直接影响系统中的其他下游组件检测到；

Q4、组件用于调整或校准关键组件，例如辅助测试/运行测试；

Q5、此组件的信息作为批次产品报告中的一部分记录。

Q6、组件用来控制关键的工艺因素，这些因素影响无独立控制验证的产品的质量，重复性，有效性，耐用性。

Q7、组件用于创建和维护质量对于关键组件，要求低风险，高可靠性。关键组件要求对每个故障都进行故障分析。关键组件应具备：可靠性高、可维护性高、持续改进的能力。

对于关键组件，建议按照失效模式与影响分析（以下简称 FMEA）方法或者其他适用的方法危害分析和关键控制点（HACCP）对于制水系统中可能的微生物来源进行分析，表 5-2 是部分关键组件的风险分析示例，供参考！

表 5-2 工艺用水系统微生物污染风险分析示例

可能的风险	严重性	可能性	可检测性	风险级别
原水箱污染	H	H	H	高
多介质过滤器污染	H	M	H	高
活性炭过滤器污染	H	H	H	高
树脂软化器污染	H	H	L	高
反渗透膜污染	H	L	L	低
纯化水罐污染	H	H	H	高
分配系统水泵、管道、阀门污染	H	H	H	高

2.3 为有效控制上述为微生物风险来源，需要制定相对应的风险控制措施。工艺水系统通常应用连续的方法控制微生物，并进行周期性消毒/灭菌。具体方法详见附录 C。下表 5-3 就工艺水系统在预处理、制备、储存分配过程的微生物关键控制点给出了一些控制建议，供大家参考。

表 5-3 工艺用水系统微生物污染控制措施示例

微生物污染风险源	微生物污染关键控制点
原水箱不干净	原水箱内水中的微生物含量，对于整个系统至关重要。微生物含量较多时，会造成系统产水量下降，严重时会造成反渗透膜产水中微生物限度超标。常见消毒方法：“巴氏消毒”或化学消毒剂进行定期消毒。
多介质过滤器微生物超标	预处理系统的头道工序，用于去除水中的泥砂和浮游物。因过滤器内污染物较多，且水的流速相对较小，容易在其内部滋生微生物。除非供水含有微生物控制剂，否则，微生物生长是多介质过滤器的一个关键问题。常见消毒方法：采用“巴氏消毒”或化学消毒剂进行定期消毒。
活性炭过滤器微生物超标	活性炭是通过将氯吸附到碳床上的碳颗粒上来去除氯的，需要定期消毒碳床。因为用碳法去除氯为微生物的生长提供了极好的条件：流速低、温暖的介质以及大量的营养。常见消毒方法：“巴氏消毒”进行定期消毒。
反渗透膜微生物超标	反渗透膜的孔径达 0.0001 微米，因此它不但能将有机物、胶体、微粒、细菌、病毒、热原等脱除，对去除有机物和微生物杂质是非常有效的。长时间停用时会造成膜表面微生物污染。常见控制方法：1) 短时间停用：每天运行一次，每次 2 小时。2) 长时间停用时：反渗透膜壳内添加封闭液。
储存和分配系统微生物超标	1、典型能促进微生物生成的基本条件有：1) 停滞状态；2) 管道内表面粗糙度较高，容易造成细菌滋生聚集。3) 水系统的分

	<p>配是用一个循环回路，低流速时会增加微生物的生长或微生物附着在系统表面的机会。4) 储罐是系统中要考虑的微生物污染高风险的一个区域，因为其存在较大的表面区域，低流速，通风的需要，在上部空间存在潜在的“冷点”。5) 死角：存在死水段，容易造成微生物滋长。</p> <p>2、常见的行业实例的法规说明</p> <p>1) 停滞状态：普遍的做法是罐的周转率每小时 1~5 次，储罐的周转率是为了避免死区。</p> <p>2) 光洁度：不锈钢管系统的内表面孔隙（0.4~1.0 微米 Ra）的光滑表面，旨在减少细菌附和提提高清洁度。</p> <p>3) 循环流速 常见的做法是设计循环环路最小返回流速为 0.9m/s，在用水高峰时段，短时间内回水流速低于 0.9m/s 也是可以接受。</p> <p>4) 储罐隔离 避免微生物污染的地方的普遍做法是使用 0.2 微米疏水性通风过滤器。对于热储存容器，通风过滤器必须通过加热来减少湿气的冷凝。注射用水储罐和纯化水储罐上一般都装有空气过滤器，防止微粒和微生物进入储存和分配系统。同时建议进行周期性消毒。具体灭菌方法详见附录 C。</p> <p>5) 死角：常见的做法是限制死角小于 6 倍分支管径或更小，这是源于 CFR212 规范中所提出的“6D”规定。</p>
--	---

5.2 输液容器工艺用气系统微生物来源和风险分析

1 概述

输液容器工艺用气是指产品生产过程中，为满足产品不同工序的质量要求，通过一定的设备和装置制备出供输液容器生产检验过程中使用的各种气体的总称。输液容器洁净室(区)内使用的工艺用气常以压缩空气为主，主要用于输液容器产品的生产工艺过程，比如吹膜，组装，转移和吹扫，直接影响产品的质量和洁净室(区)环境质量。

2 压缩空气系统的微生物来源分析和评价

压缩空气系统中，对于微生物污染有直接影响的关键组件有：终端 0.22 μm 除菌过滤器、活性炭过滤器、除油器、冷冻干燥机或吸附式干燥机和管道系统；压缩空气的微生物污染风险主要有水(包括水蒸气、凝结水)、油(包括油雾、油蒸气)、尘埃粒子、微生物等污染物。如压缩空气中含水份过高会使管道阀门和设备产生锈蚀，水滴锈蚀易滋生细菌进而污染产品。如压缩空气中含油，直接与产品接触会使油分附着于产品外表，形成异物污染。尘埃粒子、微生物是输液容器用压缩空气区别其他行业压缩空气最主要的检验项目，会直接导致对产品本身和所在洁净环境的污染。各企业应根据各自的工艺用气系统的构成分析可能的微生物风险源。表 5-4 给出了一个分析示例，供大家参考。

表 5-4 工艺用气系统微生物污染源风险分析示例

可能的风险	严重性	可能性	可检测性	风险级别
终端过滤器选配不当 或者破损失效	H	H	L	高
除油器除油效果不符合要求	H	H	L	高
干燥机选配不当 或者达不到规定的干燥效果	H	H	L	高
管道系统污染	H	H	H	高

3 压缩空气系统中微生物污染关键控制点

直接接触输液容器的压缩空气对于产品质量有至关重要的作用。根据以上风险源的分析，应根据系统构造情况针对性制定微生物污染控制的关键控制点，表 5-5 给出了一些示例，供大家参考。为确保从设计源头对工艺用气系统的微生物污染源进行有效控制，具体设计要点可参考附录 D。

《压缩空气第 1 局部：污染物净化等级》(GB/T132771-2008)标准规定了 7 个湿度等级和 3 个液态水等级。企业应当根据产品质量和工艺要求确定合理的等级。具体压缩空气取样和检测方法可以参照本指南第六章。

表 5-5 工艺用气系统微生物污染关键控制点示例

风险考虑点	微生物污染关键控制点
干燥机	压缩空气中含水会使管道阀门和设备产生锈蚀，水滴锈蚀易滋生细菌进而污染产品，压缩空气露点温度应控制在-45℃以下。
管道	1) 管道内表面粗糙度较高，容易造成细菌滋生聚集。通常采用卫生级 304 抛光管道，粗糙度 (0.6~1) μm。采用这种方式既可以避免管道内不平之处滋生微生物，又可降低管道输送阻力，从而节约能源消耗。 2) 终端使用点的压缩空气管道应从管道上部或中部取用，尽量避免从管道下方直接取用，避免管道下部的残存水或污物进入终端过滤器。
终端除菌过滤器	空气当中的尘埃，在压缩空气的制备过程中会通过工艺用气点终端点与产品接触并进入洁净区；直接影响产品质量和洁净室(区)环境质量。通常通过安装 0.22 μm 除菌过滤器的方式进行去除。

5.3 塑料类输液容器用组件生产工艺过程微生物来源和风险分析方法

1) 概述:

塑料类输液容器上使用的组件（以下简称塑料组件）是免洗即用的非无菌产品，其在洁净条件下进行生产，在生产过程中存在微生物污染风险。微生物数量应控制在一定的安全水平，过度控制塑料组件的微生物数量会增加控制的复杂性和成本，因此，对塑料组件生产过程中防止微生物污染管理需要考虑到风险和污染控制目标，以实现实用和适当的风险管理水平。

2) 常见的塑料组件生产工艺过程:

以输液容器用聚丙烯组合盖（拉环式）为例，介绍其生产过程所涉及的环节。塑料组件是在洁净级别 C+A 的条件下生产，在注塑机高温高压作用下，将熔融状态下的聚丙烯注塑模具内冷却后成型，再由组装机将药用合成聚异戊二烯垫片、内盖、外盖组装成组合盖，组合盖装袋包装后，最后由纸箱包装完成整个工序的生产，生产流程图如下：



图 5-3 输液容器用聚丙烯组合盖（拉环式）典型生产工艺流程图

3) 塑料组件的微生物污染风险来源和评价

根据塑料组件生产工艺流程特点，应在识别整个生产过程中可能接触到的设备，器具以及各类介质的基础上，按照失效模式与影响分析（以下简称 FMEA）方法或者其他适用的方法危害分析和关键控制点（HACCP）对于生产过程中可能的微生物来源进行分析。表 5-6 是一个按照失效模式和影响分析方法做出的塑料组件生产过程中工艺设备可能带来的微生物风险分析案例，供大家参考。

表 5-6 塑料组件生产过程中工艺设备可能带来的微生物污染风险评价示例

微生物污染风险源	严重性	可能性	可检测性	风险级别
注塑模具污染	H	H	H	高
跟产品直接接触的设备表面污染	H	M	H	高
盛装产品周转器具或包装袋污染	H	H	L	中
跟产品直接接触的压缩空气污染	H	L	L	低

4) 基于以上风险来源，为尽可能减少塑料类输液容器用组件生产过程中的微生物污染风险，可以按照表 5-7 对于梳理出来的风险点设置关键控制点并进行管控：

表 5-7 塑料组件生产过程的微生物关键控制点示例

微生物污染 风险源	微生物污染关键控制点
注塑模具设计和清洁不规范	模具材质和表面的光洁度，清洁用布选择以及清洁效果验证，运输过程的保护
组装机不易清洁 压缩空气不洁净	跟产品接触部位的表面光洁度，清洁方法和频次验证，压缩空气质量控制验证
产品周转器具 和包装袋污染	表面光滑，清洁方法和效果验证，生物负载水平
清洁和消毒用丝绸污染	纤维等异物脱落的控制，生物负载水平

5.4 橡胶类输液容器组件生产工艺过程微生物来源和风险分析方法

1) 概述

橡胶类输液容器组件（以下简称橡胶组件）包括注射液用卤化丁基胶塞、注射用无菌粉末用卤化丁基橡胶塞、药用合成聚异戊二烯垫片、密封垫、活塞、针头保护帽等产品，为非无菌产品。橡胶组件主要用于药用包装系统的配套使用，部分橡胶制品与药品药液直接接触，包括用于塑料输液容器用组合盖、BFS 预灌封系统、注射液或冻干粉末用玻璃瓶等。为了更好地对橡胶组件的生产体系进行规定并监测其有效实施，以保证产品在提交灭菌时的状态及其生物负载在可控范围内，不会危及灭菌过程的有效性，特对橡胶组件的生产过程中的微生物来源进行分析并指导进行控制，根据产品属性、给药途径和目标病人群体，将最终产品的生物负荷控制在适当水平，避免生产过程污染而造成的产品微生物超载现象。

橡胶组件与输液容器其他产品不同，其生产过程与工艺要求具有显著的产品特性，其生产过程较复杂，产品成型与流转周期视产品不同而存在差异。一般情况下，生产过程越复杂、流转周期越长、工艺参数要求越高，则产品受微生物污染的风险越高，如何在正常的生产过程中正确的识别微生物来源、评价其风险并采取措施进行控制，在输液容器生产行业中显的至关重要。

2) 常见的橡胶组件生产过程

常见的橡胶组件生产工艺流程见图 5-4:

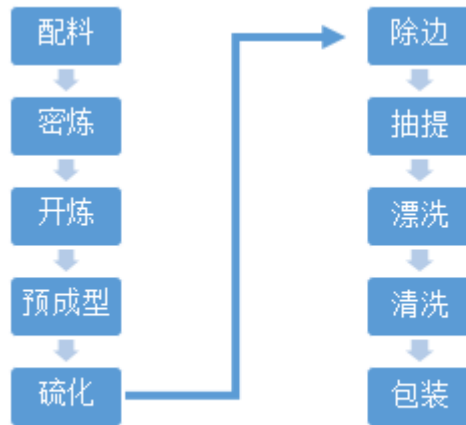


图 5-4 常见的橡胶组件生产工艺流程图

依据其工艺流程与产品特性，其生产过程中涉及到多种生产设备，主要包括：密炼与开炼设备、压延设备、硫化与成型设备、除边设备、抽提设备、漂洗设备、清洗设备、包装设备等。

3) 橡胶类组件生产过程的微生物污染风险来源和评价

根据橡胶件生产的特点，由于产品在硫化工序开始成型，经过除边，抽提（适用时）等工序，最后是清洗，包装，考虑到清洗工序就是用清洗剂和纯水对橡胶件表面的各种污染进行清除，包括微生物污染源的去除，因而本章节重点对清洗工序和后续包装工序进行的微生物污染源进行分析。清洗、分拣和包装工序如下几个环节或者设备部位有可能会对产品带来微生物风险。

表 5-8 是一个按照 FMEA 方法做的橡胶类组件生产工艺过程中可能的微生物风险评价案例，供大家参考。

表 5-8 橡胶类组件生产工艺可能的微生物污染风险评价示例

危险源	严重性	可能性	可检测性	风险优先性
设备表面污染	H	H	L	高
清洗用水污染	H	M	L	中
硫化用水污染	H	M	L	中
干燥用空气污 染	H	H	L	高
包装容器或袋 污染	H	L	L	低
包装区域污染	H	L	L	低

4) 基于以上风险分析和评价结果，为尽可能减少橡胶类组件生产过程中的微生物污染风

险，建议制定根据梳理出来的风险点针对性地制定关键控制点控制措施，具体案例见表5-9。

表 5-9 橡胶组件生产过程的微生物关键控制点示例

风险点	微生物污染关键控制点
设备表面污染	清洗机内壁和分拣机运送轨道等与产品直接接触的设备表面光洁度、材质耐腐蚀性以及是否与所清洗产品发生相互作用
清洗与硅化用水污染	清洗用水和硅化用水应做包含微生物限度的验证
干燥用空气污染	干燥产品所用空气均应做包含微生物限度的验证
包装用器具或者包装袋污染	产品的周转和包装用的容器或者包装袋应进行微生物限度的验证

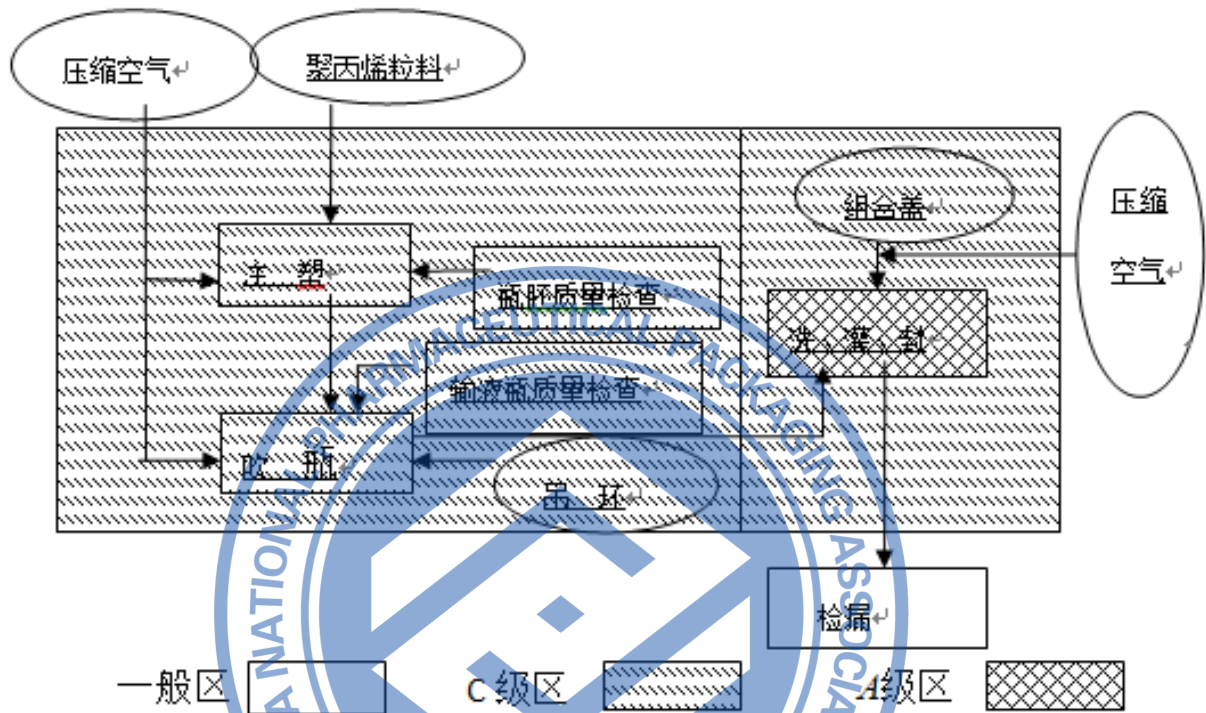
5.5 塑料输液容器生产工艺过程微生物来源和风险分析方法

1) 概述

塑料输液容器是与药品共线生产的非无菌输液容器，其在洁净条件下进行生产，在生产过程中存在微生物污染风险。微生物数量应控制在一定的安全水平，过度控制塑料组件的微生物数量会增加控制的复杂性和成本，因此，对塑料输液容器生产过程中防止微生物污染管理需要考虑到风险和污染控制目标，以实现实用和适当的风险管理水平。

2) 常见的塑料输液容器生产工艺过程

以聚丙烯输液瓶为例，介绍其生产过程所涉及的环节。聚丙烯输液瓶是在洁净级别C+A的条件下生产，其生产工艺是通过注塑机对聚丙烯进行注塑形成瓶胚，再用吹瓶机对瓶胚进行吹瓶形成瓶体，焊接塑料输液容器用聚丙烯组合盖后形成塑料输液密闭系统。生产流程图如下图 5-5：



5-5 常见的塑料输液容器生产工艺流程图

3) 塑料输液容器微生物污染的风险点识别和风险评价：

塑料输液容器在生产过程中与之直接接触的设备(如注塑机、吹瓶机)、模具、器具等方面均存在微生物污染风险，由于各企业设备和工艺可能不同，以下表 5-10 对于常见的塑料输液容器生产工艺过程中可能的微生物风险作为案例。

表 5-10： 塑料输液容器工艺设备可能带来的微生物风险评价示例

可能的风险	严重性	可能性	可检测性	风险级别
注塑模具污染	H	H	H	高
跟产品直接接触的设备表面污染	H	M	H	高
盛装产品周转器具或包装袋污染	H	H	L	低
跟产品直接接触的压缩空气污染	H	L	L	低

根据以上风险分析不难看出生产设备设施直接影响产品质量，因而生产企业应高度重视对设备设施的清洁和防护达到要求。具体控制点可参考见下表 5-11。

表 5-11 塑料输液容器生产过程的微生物污染关键控制点示例

微生物污染可能来源	微生物污染关键控制点	
注塑机带来的污染	模具	注塑机模具的型腔表面光洁度
		模具在维护、保养后装机应检查清洁效果
	清洁规程	制定注塑机清洁规程，其清洁方式、清洁频次与清洁有效期应经过验证其有效性。
	微生物检测	输液容器工艺验证中应设置瓶胚的微生物限度、细菌内毒素检测
吹瓶机带来的污染	清洁规程	制定吹瓶机清洁规程，其清洁方式、清洁频次与清洁有效期应经过验证其有效性。
	压缩空气	对吹瓶用压缩空气应经除油、除水过滤处理，并定期监测微生物水平，定期对抽风过滤网及抽风管进行清洁，检查抽风管的完好性。
	微生物检测	输液容器工艺验证中应设置输液瓶进行微生物限度、细菌内毒素检测
灌封机带来的污染	灌装嘴	灌装嘴表面光洁度，在使用前应对这些关键部位进行清洁和消毒处理，清洁或消毒后应无试剂残留。其清洁方式、清洁频次与清洁有效期应经过验证其有效性。
	工艺验证	对离子风的清洗效果和洗灌封工艺进行验证，减少输液容器在灌装药液前的微生物污染水平。
清洁不彻底或者清洁工具带来的污染		清洁布用于模具、储料盘、轨道、机械手、压头、器具内壁的清洁和消毒，不得产生自身脱落物，不能损坏设备或在清洁过程中造成设备表面破损脱落。
		不同洁净级别使用的清洁工具不能跨级使用。
		在洁净区内使用的清洁布需定期用化学消毒剂进行消毒

5.6 玻璃输液容器生产工艺过程微生物来源和风险分析方法

玻璃输液容器包括玻璃输液瓶，玻璃预灌封包装等形式，由于玻璃输液瓶目前市场使用的比较少，玻璃预灌封包装近几年在疫苗等注射剂中使用的比较普遍，也是未来创新包装的趋势，因而本章节以预灌封包装为例来分析玻璃输液容器生产过程中的微生物控制思路。

1) 概述：玻璃预灌封包装伴随药品生产、流通及使用的全过程，是药品的重要组成部分，玻璃预灌封包装是属于免洗即用的无菌输液容器，其生产工艺过程中应合理控制微生物，旨在最大限度的降低输液容器生产过程中的污染、交叉污染、混淆和差错的风险。特对玻璃预灌封包装生产过程中的针对微生物来源进行风险分析并进行验证指导。

2) 玻璃预灌封包装生产工艺流程如下：

其工艺流程中，涉及到多种生产设备，主要含有玻管成型设备、热处理设备、插针设备、清洗上料设备、清洗设备、灭菌设备等。其中清洗装巢/热封工序、封口工序生产过程是在洁净级别 C+A 级送风条件下生产。

典型的玻璃预灌封包装生产工艺流程图请见图 5-6



图 5-6 玻璃预灌封包装典型生产工艺流程图

3) 玻璃输液容器（预灌封包装）生产工艺过程微生物的来源：

因微生物存在的普遍性，微生物的污染存在多种途径，它可以通过气体、液体、固体等不同的介质进行传播，微生物既可以随着生产的人员、物料、设备对产品产生污染，又可以通过工艺用水、用气和生产环境对产品产生微生物污染。如果这些不做适当的清洁和消毒，他们产生的微生物将直接污染到产品。另外还存在一种二次污染，指在无菌的最终产品由于包装材料的密封性和产品储存条件的问题而使产品被微生物所污染的情况。

按照 FMEA 方法对于玻璃输液容器（预灌封包装）生产过程的微生物污染源进行分析可参考表 5-12

表 5-12 玻璃预灌封包装生产工艺过程的微生物污染风险评估示例：

微生物污染源	严重性 S	可能性 P	可检测性 D	风险优先性
工装模具污染	H	L	H	低
设备表面污染	H	H	L	高
清洗用水	H	M	L	中
硅化过程污染	H	M	L	中
干燥用压缩空气	H	M	L	中
包装容器或包装袋	H	L	L	低
生产区域环境监控	H	L	L	低
人员	H	H	H	高

基于以上分析结论，日常生产管理和控制过程中应建立如表 5-13 所示的对应的微生物污染源头进行控制的关键控制措施。

表 5-13 玻璃预灌封包装微生物污染控制和验证关键控制点示例

微生物可能污染源	微生物污染关键控制点
设备设施带来的污染	设备设施表面光滑度，材质应耐腐蚀、易于清洁消毒、不得与产品发生化学反应、吸附或向产品中释放物质，必要时应进行相关验证。同时设备所用的润滑剂、冷却剂等不得对产品或容器造成污染，应当尽可能使用食用级或级别相当的润滑剂
生产容器带来的污染	生产工艺使用的各容器储存周期，清洁方式、周期，工器具、洁具的选材、使用清洁消毒和更换频次标准等应进行必要的验证或说明，以保证其工艺能够满足日常生产的需要
工艺用水、工艺用气带来的污染	插针、清洗硅化、装巢、热封工序中，所使用工艺用水、压缩空气均应做相关生物负载验证，并进行周期性监测，并对相应过滤器进行定期监测及更换，以保证满足生产所需
工装模具带来的污染	生产用模具的采购、验收、保管、维护、发放及报废都应当制定相应的操作规程。注塑用工装模具，其模具的模腔是直接形成最终产品的接触区域，其对模具的表面设计和加工应尽量光滑平整并易于清洁消毒。模具的日常保养、贮存应进行相应规定，并设有专人专柜保管。洁净区使用的模具，使用时应随设备同步进行清洁消毒，防止污染环境及产品
人员培训不到位	各工序生产过程中所有相关操作人员，应相关岗位操作培训、洁净区微生物及卫生相关知识培训，岗位技能培训等操作培训。人为过失是微生物污染的一个重要原因，所以针对各岗位操作人员应做好相关培训后上岗，并定期进行再培训

5.7 输液容器生产过程洁净环境微生物来源和风险分析方法

1) 概述

输液容器生产应采用使污染降至最低限度的生产技术。考虑生产环境的洁净度级别时，应与生产技术结合起来。当生产技术不能保证输液容器不受污染或不能有效排除污染时，生产环境的洁净度应在条件许可的前提下，尽可能提高。

生产企业可以根据产品的分类和用途确定相应洁净度级别，洁净级别的设置应遵循与所包装药品的生产洁净级别相适应的原则，并结合输液容器的生产工艺进行净化厂房的设计和施工，以保证产品在符合规定的环境中生产。

输液容器生产区域可分为生产控制区和洁净区，其中生产控制区应为密闭空间，具备粗效过滤的集中送风系统，内表面应平整光滑，无颗粒物脱落，墙面和地面能耐受清洗和消毒，以减少灰尘的积聚。

2) 环境微生物污染风险来源

对于环境的微生物污染途径通常有以下几种：

自身污染：由于产品生产过程产生或因工作人员自身携带的污染物产生。如工作服或无菌服

接触污染：由于和非完全无菌的用具、人或器械的接触而产生的污染。如物料、包装材料、工具。

空气污染：由于空气中所含细菌粒子的沉降、附着或被吸入附着而污染。如外界空气浮游粒子通过空调系统进入生产区域。

其他污染：由于生产设备保养维修、厂房维修等其他因素而污染，如设备腐蚀落有碎屑，昆虫。

按照 FMEA 方法对于生产环境带来的微生物污染源进行分析可参考表 5-14

表 5-14 输液容器洁净环境带来的微生物污染风险评价示例

微生物污染风险源	严重性 S	可能性 P	可检测性 D	风险优先性
洁净服/拖鞋选择/穿戴不规范	H	H	L	高
洁净区内器具或者物料污染	H	H	H	高
洁净空气过滤系统出现故障	H	M	H	高
进入人数过多	H	H	L	中
洁净区的卫生做不到位	H	H	M	高
洁净室的设计存在缺陷	H	L	L	低
蚊虫管理不到位	H	M	M	中

根据以上风险分析可以看出，洁净区无论是人员衣着不规范还是器具不洁净或者过

滤系统故障，卫生做不到位都将给微生物控制带来危害，企业应高度重视上述各个污染源控制。具体每个污染源的控制建议可参考表 5-15

表 5-15 输液容器生产过程洁净环境微生物污染关键控制点设置示例

微生物污染风险源	微生物污染关键控制点
洁净服选材、式样以及穿戴方式不规范	制定洁净服管理 SOP，特别是不同岗位洁净服的选材要求和清洁整理干燥灭菌要求，穿戴要求等
进入洁净室人数过多	严格控制进入人数，实行审批制
洁净室设计存在缺陷	建议有 GMP 设计资质的设计院进行设计
洁净室卫生管理不到位	洁具单独存放，窗户，天棚，管道，灯具，风口以及所有连接处密封性检查，不得有任何颗粒性物质脱落
蚊虫管理不到位	建立蚊虫管理 SOP，特别是洁净室密闭性，蚊虫滋生区域管理以及外围打药管理等措施
洁净空气过滤系统出现故障	对洁净空气过滤系统过滤效果开展验证和确认以及周期性监测

5.8 输液容器生产过程原材料微生物来源和风险分析方法

1) 概述

输液容器的原料和辅料是输液容器的重要组成部分，评估供应商、规格、测试、包装选择、运输、储存条件、有效期以及对可能的污染或扩散风险因素，这对于减少与这些材料有关的微生物风险都是至关重要的。特别值得注意的是原料和辅料中是否有天然来源的未加工材料，那些具有高水分的材料，或者通过具有水分离步骤或开放式加工的合成工艺的材料。具有低水分活度、拥有高或低 pH 值、非天然来源、固有抗菌性或含有抗菌性防腐剂的物料一般不会有微生物扩散的风险。

2) 原材料微生物污染风险来源

在原料进厂验收时和储存过程，如果有原料包装破损或者包装潮湿，需要重点取样判断是否微生物浸入进行取样评估。

原料在上料过程中应确保所有传输和储存容器的清洁并有适当的污染控制措施。所有的取样和称重设备都应进行适当的清洁、消毒、储存和识别。为防止微生物定植和扩散而实施的活动和相关控制措施应基于有记录的、前瞻性的风险评估和污染控制策略。

初级包装和中间容器（如桶内衬、塑料袋等）也可能是微生物污染的来源，制造商应考虑其初始质量、储存条件、制备和处理流程。

塑料颗粒原料的微生物污染风险可参考表 5-16

表 5-16 塑料颗粒的微生物来源和风险分析示例

	严重	可能性	可检测性	风险优先性
本身含水分高	高	低	低	低
包装破损	高	低	低	低
储存容器污染	高	高	低	中
初级包装污染	高	高	低	中

3) 不同原材料的微生物污染风险不尽相同, 应根据不同材料的具体情况进行具体分析, 塑料颗粒原料的关键控制点设置可以参考表 5-17。

表 5-17 塑料颗粒微生物污染关键控制点设置示例

微生物污染风险源	微生物污染关键控制点
水分含量高	原料包装潮湿, 需要重点取样判断是否微生物浸入进行取样评估。
包装破损	包装破损直接拒收, 不得投入生产。
初级包装污染	初级包装和中间容器(如桶内衬、塑料袋等)也可能是微生物污染的来源, 应考虑其初始微生物控制、储存条件和处理流程。

5.9 输液容器生产过程人员的微生物来源和风险分析方法

1) 概述

人每 24 小时就会脱落皮肤表面上最外层的皮细胞, 这就等于每天高达 10 亿个细胞的数量。特别是对于不同的人员卫生状况和卫生习惯不同, 带来的微生物风险也各不相同。因而人员是主要的微生物污染源之一。

在输液容器生产过程中, 由于工序复杂, 生产工艺线路比较长, 现场的操作和管理人员相对比较多, 因而人员的管理和控制就更加困难和重要。

2) 人员带来的微生物风险主要包括:

- 1) 头发和皮肤
- 2) 体液
- 3) 衣着
- 4) 化妆品和首饰
- 5) 人的不当操作

根据 FMEA 方法, 表 5-18 给出了一些风险分析示例

表 5-18 人员带来的微生物风险和风险分析示例

	严重性	可能性	可检测性	风险优先性
衣服不洁净	H	H	H	高
手部未清洁干净、 裸手接触产品	H	H	M	高
眼口部未防护	H	H	H	高
化妆或带首饰	H	H	L	中
违规操作	H	H	H	高

3) 人员微生物污染风险控制

根据以上风险分析得出的结论，可以参考表 5-19 对于人员可能产生的微生物风险进行关键控制点的控制。

表 5-19 人员微生物污染关键控制点设置示例

微生物污染风险	微生物污染关键控制点
人员着装	进入生产区的任何人员应该穿跟其操作区域相适应的保护性工作服，其式样和穿着方式应能满足保护产品和人员的要求。
衣服不洁净	应建立洁净服管理 SOP，对于洁净服的选择，设计，收集，清洁，干燥和灭菌，发放等进行控制，可按照第 6 章 6.3 章节要求对洁净服的清洗效果进行验证。
手部未清洁干净、 未消毒到位 裸手接触产品	员工必须保持手部清洁。工作前和每次离开工作场所返回时或当手被弄脏或被污染时，要求用合适的洗涤剂彻底的洗手，并使用安全的手消毒剂对手进行卫生手部消毒。人员手部消毒管理要求可参考附录 B，取样和验证方法可参照第 6 章 6.2 章节进行动态管理和控制。不得裸手接触产品。每班应对员工手部进行微生物限度水平进行抽查。
眼口部未防护	A/B 级区：应用头罩将所有头发以及胡须等相关部位全部遮盖，头罩应塞进衣领内，应戴口罩以防散发飞沫，必要时戴防护目镜。C 级区：应将头发、胡须等相关部位遮盖，应戴口罩。
化妆或带首饰	在洁净区内不准戴手表、首饰和化装。所有生产工人禁止佩戴首饰，包括手表、戒指、项链、挂坠、耳环、耳坠等。不允许留长指甲、涂指甲油。洁净区内不允许戴假睫毛。

第6章 输液容器生产过程微生物动态检测取样和监测评估方法

6.1 原料

1) 概述

输液容器生产企业使用的各种原料，企业应关注上游供应商生产过程以及运输过程中是否会引入微生物污染进行重点关注。

使用过程中如果发现包装破损或者淋湿发霉应隔离不得使用。

在物料传送过程应控制微生物污染。

2) 具体操作

仓库将颗粒料经物流通道送至粒料外清间，在粒料外清间将双层包装的粒料拆除外包装除尘，单层包装的将包装袋外表面用洁净抹布擦拭干净。进入缓冲间用洁净抹布蘸75%的酒精对包装袋外表面进行擦拭消毒，由洁净区操作人员送至粒料暂存间。

6.2 人员手部取样和验证评估

1) 可采用棉签取样法：

1.1 取样工具：无菌具塞锥形瓶、无菌棉球。

1.2 取样溶剂：无菌生理盐水。

1.3 取样方法：

每个样品擦拭面积应为25cm²。

无菌棉球在生理盐水中润湿，将棉球摁在手缝隙、手表面上，平稳而缓慢地擦拭表面。向前移动的同时将其从一边移到另一边。擦拭过程应覆盖整个表面。翻转棉球，让棉球的另一面也进行擦拭。但与前次擦拭移动方向垂直，见取样示意图6-1。

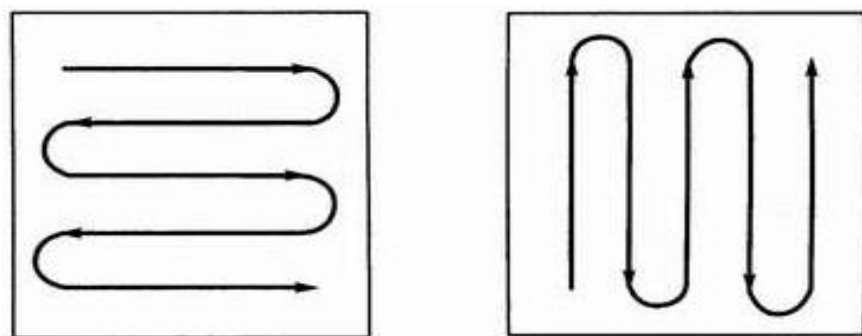


图6-1 取样示意图

擦拭完后，将棉球放入无菌具塞锥形瓶，并用塞子塞紧瓶口，密封。做好标记。用于检测微生物的棉球应在取样后 2 小时内测定。

将无菌棉球用生理盐水润湿放入具塞无菌锥形瓶，并用塞子塞紧无菌锥形瓶口，密封。做好标记，作为对照样品。将该对照品与其他样品一起送至化验室。

2) 验证周期与取样频次：

每种消毒剂分三个验证周期。

手表面：每个验证周期为一天，

取样频次：每天在两个生产操作人员、一个设备维修人员手消毒前、后 30min 进行取样监测。

3) 检查方法

向具塞无菌锥形瓶（样品或阴性对照）中加入 pH7.0 无菌氯化钠-蛋白胨缓冲液 50ml 振荡分钟后倒入集菌器，滤过。将滤膜取出菌面朝上贴于胰酪大豆胨琼脂培养基的培养中，于 30~35℃ 条件下培养 3-5 天，观察记录需氧菌总数；同法操作，将滤膜取出菌面朝上贴于沙氏葡萄糖琼脂培养基的培养中，于 20~25℃ 条件下培养 5-7 天，观察记录霉菌和酵母菌总数。

4) 可接受标准

各企业根据自己的实际情况设定合理的控制水平。对照样品不得有菌落生长。

6.3 人员服装的微生物动态取样和监测

1) 检查位置：操作人员使用培养皿对无菌作业帽、袖口、口罩进行取样。

2) 试验准备：使用直径 55mm 营养琼脂培养基表皿。

3) 取样方法：将无菌营养琼脂培养基表皿按压到相应取样位置，保证培养基应全面积接触。

4) 检测方法：《中国药典》四部通则〈1105〉

5) 判定标准：各企业根据自己的实际情况设定合理的控制水平。

6.4 环境及设备表面的微生物动态取样和监测

1) 压差

1.1 控制标准：不同等级洁净室之间静压差大于 10Pa，洁净区与室外静压差大于 10Pa。

同级别洁净室不同要求房间之间保持适当的压差梯度。阳性菌室对相邻同洁净级别的洁净室（区）应呈负压。

1.2 测试方法：参考《药品生产质量管理规范》2010 版 附录 A 3.2.2 厂房设施

2) 温湿度

2.1 控制标准：洁净区的温度和相对湿度应与其生产和工艺要求相适应。如无特殊要求，温度宜在 18~26℃，相对湿度宜控制在 45%~65%之间。

2.2 测试方法：参考《药品生产质量管理规范》2010 版 附录 A 第三章 洁净度级别及监测

3) 风速/换气次数

3.1 控制标准见表 6-1：

表 6-1 风速/换气次数控制表

洁净度级别		送风量
局部 A 级	垂直单向流	断面风速不少于(0.36-0.54m/s)
	水平单向流	断面风速不少于(0.36-0.54m/s)

换气次数

洁净度级别	换气次数
B 级	/
C 级	不少于 25 次/h
D 级	不少于 15 次/h

3.2 测试方法：分别用风速仪、风量罩测量

4) 悬浮粒子

4.1 控制标准：

表 6-2 悬浮粒子控制标准
(最大允许数/立方米)

洁净级别	$\geq 5.0 \mu\text{m}$		$\geq 0.5 \mu\text{m}$	
	静态	动态	静态	动态
A 级	20	20	3,520	3,520
B 级	29	2,900	3,520	352,000
C 级	2,900	29,000	352,000	3,520,000
D 级	29,000	290,000	3,520,000	/

4.2 测试方法

4.2.1 仪器设备：尘埃粒子计数器

要求：测试前确认仪器计量是否在有效期内，应该按照 ISO14644 标准进行校准合格：

采样管的长度应不得大于 1.0m。

4.2.2 采样点设置

- a. 采样点布置在距离地面 0.8 m 高度的水平面上均匀布置。
- b. 采样点多于 5 点时，也可以在离地面 0.8 m~1.5m 高度的区域内分层布置，但每层不少于 5 点。

5) 沉降菌

5.1 动态控制标准见表 6-3

表 6-3 沉降菌控制标准

洁净级别	沉降菌（ $\Phi 90\text{mm}$ ，4 小时）
A 级	<1
B 级	5
C 级	50
D 级	100

5.2 测试方法

本测试方法采用沉降法，即通过自然沉降原理收集在空气中的生物性粒子于培养基皿中，在适宜的生长条件下经若干时间让其繁殖到可见的菌落并进行计数，从而判定洁净环境内的活微生物数以此来评定洁净室（区）的洁净度等级。

所用的仪器、设备、试剂：

灭菌器、培养箱、培养皿（ $\Phi 90\text{mm}$ ）。

培养基：胰蛋白胨大豆琼脂培养（TSA）。

5.3 采样位置：

- a. 工作区测点位置离地 0.8m~1.5m 左右（略高于工作面）；
- b. 可在关键设备或关键工作活动范围处增加测点。

6) 浮游菌

6.1 动态控制标准见表 6-4：

表 6-4 浮游菌控制标准

洁净级别	浮游菌 (cfu/m ³)
A 级	< 1
B 级	10
C 级	100
D 级	200

6.2 测试方法

所用的仪器、设备和培养基:

浮游菌采样器 (采样体积: 100L/min)、培养皿 (Φ 90mm)、培养箱。

培养基: 胰蛋白胨大豆琼脂培养基 (TSA)。

7) 表面微生物 (设备、墙面及洁净服等)

7.1 动态控制标准见表6-5

表6-5 表面微生物动态控制标准

洁净级别	表面微生物		
	擦拭法 cfu/25cm ²	接触碟 (Φ 55mm) cfu/碟	5 指手套 cfu/手套
A 级	< 1	< 1	< 1
B 级	5	5	5
C 级	25	25	/
D 级	50	50	/

7.2 测试方法

仪器设备及试剂

蒸汽灭菌器、培养箱、微生物检查仪、锥形瓶、培养基 (胰蛋白胨大豆琼脂培养基 TSA)。

7.3 测试类别

7.3.1 接触碟法---用于规则表面、人员手及洁净工作服

7.3.2 擦拭法---用于不规则表面

6.5 水系统的微生物动态取样和监测

1) 纯化水微生物限度

1.1、取样量及方法：先用 75%乙醇灯将取样口灼烧，然后将取样口完全打开，放水数分钟后用灭菌锥形瓶在取样口取水 200ml，待验。

1.2、取样周期：每个周期为连续 5 天，3 个周期。

1.3、取样点：各使用点。

1.4、试验判定标准：各企业可根据产品特点和纯化水使用的用途来自行确定微生物的控制标准，建议至少应符合《中国药典》关于纯化水的微生物限度指标要求，即不超过 100cfu/1ml。

1.5、试验方法：参照《中国药典》四部通则〈1105〉

2) 纯化水内毒素试验

2.1、取样量及方法：先用 75%乙醇灯将取样口灼烧，然后将取样口完全打开，放水数分钟后用灭菌锥形瓶在取样口取水 200ml，待验。

2.2、取样周期：每个周期为连续 5 天，3 个周期。共 15 天。

2.3、试验判定标准见表 6-6

表 6-6 细菌内毒素判定标准

试验项目	标准值
细菌内毒素	每 1ml 中含内毒素量应小于 0.25EU

2.4、试验方法

参照《中国药典》四部通则〈1143〉

6.6 压缩空气的微生物动态取样和监测

1) 检查位置：对各终端使用点进行取样。

2) 检验准备：向 250ml 三角瓶内注入灭菌水 100ml，加盖，将进气玻璃管通过瓶盖插孔插入生理盐水 1/2 深度处。用锡纸密封三角瓶上进气口及出气口。经过 121℃、30min 湿热灭菌。

3) 取样方法：使用图 6-3 的气体采集瓶，先将气体流量计安装在取样瓶出气口端，以统计取样量。然后将压缩空气出口端用灭菌后软管与取样瓶进气口连接。打开均压空气，用生理盐水洗涤样气的时间不得少于 10min。注意：样气通气量以排气管不得液泛带盐水为限。

4) 检测方法：参照《中国药典》四部通则〈1105〉

5) 判定标准：根据压缩空气的使用范围不同，各企业自行制定压缩空气微生物

的控制标准。直接接触输液容器的压缩空气微生物限度阈值可设定为 1cfu/m³

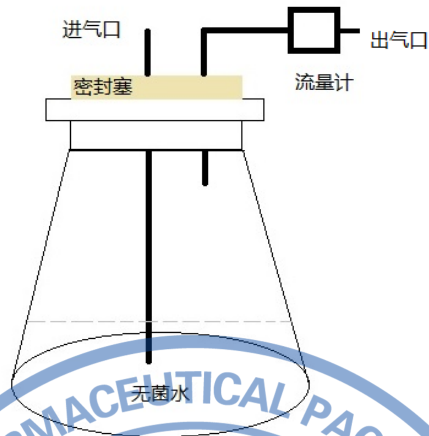


图6-3 气体采集瓶示意图

6.7 储存过程的微生物动态取样和监测

按照包装放置要求密封包材并进行存放，各企业可根据产品特点设定不同的时间间隔进行取样，开展微生物限度和细菌内毒素检测。分析包材从初值到拟定放置最长时限各检测数据的增长趋势和数据。

1) 微生物限度

1.1、取样量及方法：将存放的包材用 100ml 无菌水进行冲洗，收集冲洗液进行试验。

1.2、取样点：根据包材包装方式均匀取样，某一取样点取样 3 个产品。

1.3、判定标准：各企业根据客户需求制定企业标准。

1.5、试验方法：参照《中国药典》四部通则〈1105〉

2) 内毒素试验

2.1、判定标准见表 6-7

表 6-7 细菌内毒素判定标准

试验项目	标准值
细菌内毒素	每 1ml 中含内毒素量应小于 0.25EU

2.2 试验方法

参照《中国药典》四部通则〈1143〉

第7章 输液容器生物负载检查方法

7.1 试验器材

1) 试验材料

按《中国药典》四部通则〈1105〉非无菌产品微生物限度检查：微生物计数法选择合适的培养基、洗脱液/缓冲液、滤膜和菌种（用于方法确认）。

2) 仪器设备

天平、压力蒸汽灭菌器、超净工作台、培养箱、生物安全柜、微生物过滤装置等。

7.2 试验环境

应符合《中国药典》四部通则〈1105〉非无菌产品微生物限度检查：微生物计数法的规定。

7.3 微生物采集

1) 组件类产品

组件类产品包括塑料输液容器用组合盖和接口类产品、医用橡胶塞（垫片）类产品和输液膜类产品。

对于组件类产品，通常选择振摇法（手工或机械方式）进行微生物采集，取规定数量的待检样品，加入装有规定体积的洗脱液/缓冲液的容器中，然后进行振摇，将微生物提取到溶液中，应规定振摇方式（或设备参数）、接触时间、溶液体积等必要信息，具体参数根据实际产品制定。

对于构件复杂或体积较大的部件，可将待检样品拆解/分解，或由厂家提供未组装的样品。

对于输液膜类产品，将输液膜制成袋子，按容器类产品采集微生物；若没有条件将输液膜制成袋子，可采用擦拭子取样，然后按组件类产品进行采集。擦拭子取样：用洗脱液/缓冲液浸润擦拭子，擦拭规定面积的内表面，取样后将擦拭子放入适量的洗脱液/缓冲液中。

洗脱液/缓冲液选择可参照《中国药典》四部通则，比如 pH7.0 氯化钠-蛋白胨缓冲液、0.1%蛋白胨水溶液等。必要时，可在洗脱液/缓冲液中加入表面活性剂，更有利于微生物的采集效率，如 0.1%~1%聚山梨酯 80。

也可采取其他适合的方法采集微生物，但应进行适当的验证。

2) 容器类产品

容器类产品包括塑料输液瓶类（包括 BFS）、塑料输液袋类（包括腹膜透析药液袋）和玻璃输液瓶类。

对于容器类产品，通常选择内部冲洗法，向容器内部加入适合体积的洗脱液/缓冲液，充分冲洗内部腔体表面和管路的内表面，将微生物提取到溶液中，应规定振摇方式（或设备参数）、接触时间、溶液体积等必要信息，具体根据实际产品制定。

若容器中已有内装液体，直接将内装液体作为供试液，如产品中有管路和腔体未接触液体，也应用内装液体充分冲洗。

若产品不适合用内部冲洗法，如容量很小的输液瓶，可以将产品拆解，按组件类产品进行微生物采集。

也可采取其他适合的方法采集微生物，但应进行适当的验证。

根据检验目的，供试品数量应具有代表性，如输液袋生产商放行检查、输液袋使用商入厂验收，或输液袋由生产商自行生产并在制剂生产过程中进行监控时，可选择不同的检测数量和取样位置/阶段。

7.4 转移至培养基

按《中国药典》四部通则〈1105〉非无菌产品微生物限度检查：微生物计数法进行操作，优先采用薄膜过滤法过滤，取适量的采集了微生物的供试液通过滤膜（滤膜孔径应不大于 0.45 μm），若需要用冲洗液冲洗滤膜，每张滤膜每次冲洗量一般为 100mL，总冲洗量一般不超过 500mL，最多不得超过 1000mL，然后将滤膜转移至胰酪胨大豆琼脂培养基上*。

若无法采用薄膜过滤法，比如提取溶液中有不溶物导致滤膜堵塞，无法过滤，也可使用《中国药典》四部通则〈1105〉中规定的平皿法（包含倾注法和涂布法）。

也可采用其他适合的方法，但应进行适当的验证。

为避免洗脱液中的微生物增繁导致数量发生不可预测的变化，采集的含微生物的洗脱液/缓冲液应尽快转移至培养基。

*注：如需检测霉菌和酵母菌总数，按上面步骤操作，选择沙氏葡萄糖琼脂培养基，按《中国药典》中相关方法进行培养。

7.5 培养条件

按《中国药典》四部通则〈1105〉非无菌产品微生物限度检查：微生物计数法中规定的条件，需氧菌总数的培养条件为：30-35° C 下培养 3-5 天。

7.6 计数和报告

按《中国药典》四部通则〈1105〉非无菌产品微生物限度检查：微生物计数法中的

规定进行计数和报告。

菌落蔓延生长的平板不宜计数。每张滤膜上的菌落数应不超过 100cfu。若滤膜上无菌落生长，记为<1 cfu。

7.7 方法确认

应对方法适用性进行确认，可参照下述方法：

1) 《中国药典》四部通则<1105>非无菌产品微生物限度检查：微生物计数法中的计数方法适用性试验；

2) 生物负载测定的方法确认有两个方面需要考虑，一是评估测试方法的适用性，以证明测试过程对微生物无生长抑制作用；二是评估测试方法的回收率，以补偿无法完全从产品和/或微生物培养中采集的微生物数量。生物负载回收率确认一般采用人工接种产品的方式进行，测试数据同时也可作为测试方法不抑制微生物生长的证明。生物负载测定方法确认可参考 GB/T19973.1《医疗保健产品灭菌 微生物学方法 第1部分：产品上微生物总数的确定》及其他相关文件。^{*注1}

3) 其他相关文件中规定的方法。

7.8 方法开放性

本指南中的输液容器生物负载检查方法为推荐性方法，随着微生物学的发展和微生物检查技术的不断应用，相关方亦可采用其他经验证的方法进行输液容器的生物负载检查。

注1——摘自《中国药典》<9653>药包材微生物检测指导原则

- [1] 医疗器械工艺用气检查要点指南，2017 年
- [2] 《压缩空气站设计规范》(GB50029 - 2014)
- [3] ISPE 良好实践指南，工艺气体，2011
- [4] ISPE GAMP5 良好自动化生产实践指南（第五版）CN. part1
- [5] 《压缩空气 第 1 部分：污染物净化等级》(GB50029 - 2014)
- [6] 《洁净室施工和验收规范》(GB50591-2010)
- [7] 21 CFR 211. Good Manufacturing Practice for Finished Pharmaceuticals.
- [8] ISPE 良好实践指南，基于风险分析的调试和确认，2011
- [9] ISPE 水和蒸汽系统 第四、八、十卷
- [10] 《欧盟 GMP 指南》
- [11] 《药品生产验证指南》
- [12] 《手消毒剂通用要求》GB 27950-2020



(资料性)

风险分析方法介绍

可以用于风险分析工具有很多，如：危害分析和关键控制点（HACCP）、危害操作分析（HANOP）、失效模式与影响分析（FMEA）、初步危害源分析（PHA）等。目前在制药企业中应用最广泛的质量风险分析方法为：失效模式与效果分析（FMEA），该方法具有可以实现定性、定量分析的特点。

1 失效模式与效果分析（FMEA）：是确定某个产品或工艺的潜在故障模式、评定这些故障模式所带来的风险、根据影响的重要程序予以分类并且制定和实施各种改进和补偿措施的设计方法。

2 风险：对伤害的一种综合衡量，它是伤害的可能性和严重性的复合体。

3 风险识别：参照风险问题或故障描述，系统地使用信息确定可能的危害（危险）源。

4 风险评估：在风险管理过程中，对用于支持风险决定的信息进行组织的系统化流程。

5 风险分析：对与所确定危害相关风险的评价。

6 风险评价：通过定量或是定性的工具来将所估计的风险与所给定的风险标准进行比较以确定风险的重要性。

7 风险控制：执行风险管理决议的措施。

8 风险降低：采取措施来降低伤害的发生可能性及伤害的严重性。

9 接受风险：决定接受风险的决议。

10 关键性部件风险评估

风险评估表达使用定性描述，如“高”“中”“低”。一个风险的判定依靠风险优先性来定义。

A. Severity 严重性(S)

对失效可能造成的影响进行描述（即使没有失效发生的大的可能性）

低（L）：预计会对产品质量无影响或很微小的影响（质量在标准之内）。

中（M）：预期对产品质量具有较小的影响。（质量不符合标准要求）。

高（H）：预期对产品质量具有显著的影响（质量不符合标准要求）。

B. Probability 可能性(P)

描述失效发生的可能性（依据失效来源的描述）。

低（L）：产品生命周期内不可能发生。

中（M）：产品生命周期内可能会发生。

高（H）：产品生命周期内将会发生多次。

C. Detection 可检测性(D)

描述故障的可检测性。

低（L）：不太可能由操作人员或设备控制系统查到。

中（M）：可由操作人员很容易地查到或具有报警。

高 (H)：通过设备控制系统自动检测并报警，可能自动采取恢复措施。

将把严重性和可能性合在一起来评价风险级别。将采用如下方法来确定风险级别：

风险级别	可能性低	可能性中	可能性高
严重性高	风险级别 2	风险级别 1	风险级别 1
严重性中	风险级别 3	风险级别 2	风险级别 1
严重性低	风险级别 3	风险级别 3	风险级别 2

在此步将对风险优先性进行评价。在进行评价之后，将风险级别和可检测性合并到一起来确定整体的风险优先性。

风险优先性的“高”以“H”表示，“中”以“M”表示，“低”以“L”表示。

通过如下方式对风险优先性进行评价：

风险优先性	可检测性低	可检测性中	可检测性高
风险级别 1	风险优先级别高	风险优先级别高	风险优先级别中
风险级别 2	风险优先级别高	风险优先级别中	风险优先级别低
风险级别 3	风险优先级别中	风险优先级别低	风险优先级别低

评估的目的，是每个关键部件将根据其所执行的功能而确定其最高的风险优先级别。风险等级为中高级必须给出合理建议，并决定适宜的控制方法。

给出建议措施之后再次对可能性、严重性和可检测性进行评估，得到风险优先性。

需对建议风险控制措施进行评论。

11 部件关键性评估

1) 关键性部件风险评估矩阵：根据 2.2 条中识别出得关键组件进行风险评估。

No.	功能/关键部件	潜在失效模式	失效事件	潜在失效后果	S	P	D	风险优先性

2) 关键性部件风险控制矩阵：将中、高风险优先级别制定控制措施，将风险降低至可接受范围内。

No.	功能/关键部件	失效事件	风险优先性	控制措施	S	P	D	风险优先性	责任人及指定日期	评论

(规范性)

手部消毒和管理要求

1) 消毒剂原料要求

原料应符合《中华人民共和国药典》(2015年版)或医用级或食品级或其他相应标准的质量要求。

手消毒剂配方中不得添加激素、抗生素、抗真菌药物及其同名原料成分等各种处方药成分和卫生部规定的禁用物质。

2) 消毒剂种类

- 2.1) 75%乙醇, 属于中效消毒剂, 其杀菌作用较快, 可迅速杀灭细菌繁殖体, 对化脓性链球菌、淋球菌、伤寒杆菌以及绿脓杆菌, 可在一分钟内杀死。对真菌有抑制和杀灭作用, 能够抑制细菌芽孢发芽, 但不能杀灭芽孢。
- 2.2) 复方醋酸氯己定消毒液, 广谱杀菌消毒液, 对革兰氏阳性和阴性菌都有杀灭作用, 对于绿脓杆菌也有效。
- 2.3) 70%异丙醇, 对细菌、真菌和病毒具有快速的抗菌作用。

- 3) 手部消毒方法: 人员按照要求进行更衣操作, 进入洗手间先用纯化水润湿双手, 接取适量(以能除去手中油污为准)的洗手液反复揉擦双手, 直至产生很多泡沫, 并清洁每一手指和手指之间, 着重清除手掌心中的油脂、污垢、皮屑和剔除指甲污垢, 然后用流动的纯化水冲洗双手将泡沫洗净(若不干净再按前述方法清洗直至将手清洗干净), 双手伸入干手器的风口下将手烘干。进入二更更洁净衣后进入缓冲间(手消毒间)进行手消毒。将双手置于装有消毒液的感应消毒器喷嘴的正下方, 消毒器将消毒液以喷雾状喷洒于手部的正反面及手腕处, 两手交叉将消毒液全部覆盖于手的消毒部位。

4) 手部管理要求

- 4.1) 每天或每批生产时, 通过对每个操作人员手部或手套表面取样, 实现对人员的监控。人员在进入无菌生产洁净区应用无菌的消毒剂(如酒精)消毒双手, 待消毒剂挥发干后方可进入无菌生产洁净区。
- 4.2) 首次更衣后, 应在必要时将所戴的无菌手套消毒或更换, 以最大限度地降低污染的风险。
- 4.3) 人员不应将衣着或手套的任何部位直接接触无菌产品、无菌容器、无菌密封件及关键表面。
- 4.4) 每次接触物品后应对双手进行消毒, 晾干后进行下一步操作。即使没有接触任何物品, 也应定期(如每隔10到20分钟)对双手进行再次消毒。如

果在高风险操作区内进行关键操作（如涉及所有灌装部位、悬浮颗粒及浮游菌取样口操作等）之前进行了其他操作，则应退出该区域重新消毒双手后方能进入该区域进行关键操作。

- 4.5) 在无菌生产洁净区中的任何时候，双手都不应接触地面。如果不小心接触了地面，那么必须立即返回更衣室内更换手套后方可进入该区域。
- 4.6) 无菌生产洁净区内所有开、关门的操作，应尽量避免用手直接接触，宜使用肘部、前臂、背部等身体部分来完成，避免交叉污染。



(资料性)

工艺用水系统设计

ISPE 的制药工程指南第 4 卷-水和蒸汽系统中列出了很多跟工艺用水和蒸汽系统的涉及参考，现摘录部分内容供大家参考。

自来水中微生物应满足《生活饮用水卫生标准》(GB5749-2022)要求。制药用水很大的工作在于控制有机物和微生物，需要从几个角度考虑对其控制：进入系统的方式、产生的方式、生长的方式等。有机物可能是随给水进入系统，也可能由系统结构中的非金属物质浸出。微生物可能是随给水进入系统也可能是系统中繁殖生长的，微生物可分为可繁殖和不可繁殖两类。可繁殖的是在一定条件下会增殖；不可繁殖有机物是可繁殖微生物的产物或分解物的衍生物。

1) 水源

通常井水有机物含量不会很大，而地表水可能含有较高水平的有机物，并且有机物的组成和数量可能受季节变化影响很大。市政自来水通常是经氯处理的，因为氯的存在，其中的微生物含量是比较低的，微生物的生长通常也是受到抑制的。

2) 原水箱

原水箱内水中的微生物含量，对于整个系统至关重要。微生物含量较多时，会造成系统产水量下降，严重时会造成反渗透膜产水中微生物限度超标。

一般企业在纯化水系统设计时，会考虑往原水箱中添加氯胺的方式，来控制原水中的微生物。个别企业会考虑在原水泵出口管道上安装板式换热器，采用定期开展“巴氏消毒”的方式进行整个预处理系统消毒的方式来控制原水中的微生物。

预处理系统运行时对微生物控制剂含量监测。氯含量受 PH 影响。一般认为氯含量为 0.2 至 1.0ppm，这足以控制微生物生长，并且一般对预处理设备或性能影响微不足道。

3) 机械过滤器：

常常是预处理系统的头道工序，用于去除水中的泥砂和浮游物。多尺寸石英砂是最普通的介质，但其他介质可给有些供水提供更好的性能。可清除 10 微米的粒状物，并取决于介质的选择。因过滤器内污染物较多，且水的流速相对较小，容易在其内部滋生微生物。除非供水含有微生物控制剂，否则，微生物生长是介质滤清器的一个关键问题。换句话说，在深度滤清器中需要微生物控制（例如：采用加热或化学消毒剂进行定期消毒）

4) 活性炭过滤器

活性炭是通过将氯吸附到碳床上的碳颗粒上来去除氯的。也有一些将氯还原成氯化物的还原作用。去除效率取决于碳床深度、表面速度以及碳的吸附能力。以吸附率为基础进行设计时，在同样的操作下，通常对氯的吸附要比对有机物的吸附快得多。基于去除氯的考虑，对空床体积的设计是床深为 2-3 英尺 (0.61-0.91 m) 以及水流速为 2-4 gpm/ft (270-540 l/min/m)。碳床体积应在吸附能力和更换碳床的频率间平衡。

需要定期消毒碳床。因为用碳法去除氯为微生物的生长提供了极好的条件：流速低、温暖的介质以及大量的营养。消毒频率在每天到每周几次或更少时，热法（要么是蒸汽，要么是 85 度以上的热水，用蒸汽时可用工业蒸汽，但通常是不用的）消毒是有效的。有一个适当的消毒计划，那么碳床的微生物生长是可以控制的。消毒后，在重新启用碳床前，应冲洗碳床以除去粉末状的部分活性炭。

优点：能去除低分子量的有机物；去除颜色；能有效的去除氯；技术不复杂；成本相对较低。

缺点：有很高的增加生物负荷的可能性；介质成本较高；脱落的细粉需要在下游过滤；失效的活性炭需要定期更换。

5) 软化器：

预处理系统设计的关键选择是软化器的位置。在清除供水中的微生物控制剂（通常使用氯气）前或后有两种选择，若要控制微生物生长，给供水增加微生物控制剂。

清除微生物控制剂前设置的软化器：主要优点是用供水中的微生物控制剂保护软化器，以防微生物生长。若微生物控制剂为氯气，则对城市氯气供水中的标准氯气含量树脂寿命和效率只有很小的影响 (<1ppm)。

清除微生物控制剂后设置的软化器：其优点是树脂寿命和能力更好（由于没有微生物控制剂的氯气）。不过，这必须保护防止微生物生长和内毒素含量的软化器进行平衡（即：采用定期消毒法以及有关加热或化学制品、劳力、停机时间和废汽处置等费用）。

6) 制备系统

反渗透 (Reverse Osmosis 简称 RO) 的孔径达 0.0001 微米，因此它不但能将有机物、胶体、微粒、细菌、病毒、热原等脱除，更能将水中的盐类基本上除掉，因此反渗透技术目前在制药行业使用的纯水和超纯水的制备也日益增多。如果在要求去除阴离子和/或阳离子的预处理系统中包括使用 RO 技术，对去除有机物和微生物杂质是非常有效的。其优点及缺点同超滤差不多，但是对氯的耐受性取决于膜本身特性，要考虑是否在进入 RO 系统前将余氯去除。

7) 储存和分配系统

在一个特定的水储存和分配系统中,总是要预想出一些促进微生物生成问题的特定的基本条件。以下几个基本办法可以抑制这些问题。典型能促进微生物生成的基本条件有:

- a、停滞状态和低流速区域;
- b、促进微生物生长的温度(15~55℃);
- c、供水的水质差;

减轻这些问题的一些基本方法如下:

- a、维持臭氧水平在 0.02ppm 到 0.2ppm 之间;
- b、连续的湍流;
- c、升高的温度;
- d、合适的坡度;
- e、细菌滋生聚集最小的光滑和洁净的表面;
- f、经常排放,冲洗或消毒;
- g、排水管道的空气间隙;
- i、确保系统无泄漏;
- j、维持系统正压;

来处理这些关键问题通常适合的方法包括使用趋势分析法。使用这种方法,警戒和行动水平与系统标准有关。因此对警戒和行动水平的反应策略能也应该制定出来。即使是最谨慎的设计,也有可能有些地方形成微生物膜。工程设计规范,如消除死角,保证通过整个系统有足够的流速,周期性的消毒能帮助控制微生物。因此这是在下列情况下储存和分配循环系统中常见的实例:

在大于 70℃或臭氧的自消毒的条件下。

如温度控制在 10℃以下(我国药典附录中提及的是低于 4℃)来限制微生物生长并周期性消毒的情况下。

在常温环境下,消毒是通过验证的方法控制微生物生长。

8) 连续的微生物控制

工艺水系统通常应用连续的方法控制微生物,并进行周期性消毒。本节讨论采用连续的方法控制微生物生长。

8.1) “热”系统

防止细菌生长的最有效和最可靠的方法是在高于细菌易存活温度下操作。如果分配系统维持在热状态下,常规的消毒可以取消。系统在 80℃的温度下操作,有很多的历史数据表明在这种条件下能防止微生物生长。目前,很多公司在 70℃的温度下验证水系统。在较低的温度下操作的优点包括节约能源、对人的伤害风险低、减少红锈的生成。系统在这个范围内的较高温度下操作在微生物污染方面具有更高的安全性。在 80℃以下的有效性必须在实例的基础上用检测数据来证明。

需要注意的是,这个温度范围不会去除内毒素。当内毒素是我们所关注的问题时,必须通

过设计合理的处理系统来去除它。

8.2) “冷”系统

使用术语“冷”这个词的意思是指一个系统维持在足够低的温度下来抑制微生物生长。虽然这被证明是有效的,但是其需要能耗及与其相关的成本,对这种类型的系统总的来说操作成本是很高的。通常情况下,“冷”系统是在 4℃到 10℃(我国药典附录中提及的是低于 4℃)的温度下操作。在 15℃以下微生物的生长率明显降低,因此与常温系统相比,冷系统的消毒频率可能要降低。特定温度下的有效性与否,在任何特殊系统中相关的消毒频率必须在实例的基础上通过统计分析来确定。

8.3) “常温”系统

任何制药用水系统的循环温度都是通过需要达到的微生物标准或需要达到的使用温度来确定的。在行业中,“常温”的纯化水系统通常使用臭氧和/或热水消毒,与“热”或“冷”系统相比,通常需要较低的生命周期成本,并且还减少了能量消耗。然而,在没有提高系统消毒水平的情况下,在储罐和分配循环中缺少温度控制会导致系统内生物膜的形成,偶尔或不可预测地产生微生物不符合规定的水,以及导致不在计划内的水系统停机。

8.4) 臭氧

臭氧能有效的控制微生物。它是一种强氧化剂,与有机体发生化学反应并杀死它们。消灭这些有机物而产生有机化合物,臭氧可能会进一步退化,最后变成二氧化碳。臭氧作为氧化剂其氧化性是氯的两倍,需要不断地加入来维持浓度。

在任何药典规定用水系统和大多数其它应用中,我们希望使用点的水完全没有臭氧。臭氧一般通过紫外线辐射来去除。254 纳米的紫外线能把臭氧转变成氧气。较普遍的设计是维持储罐中臭氧浓度在 0.02ppm 到 0.1ppm 之间,在分配环路的起始端用紫外线辐射去除臭氧。

为了对环路本身进行消毒,紫外线在不用时可以关掉,臭氧会在环路中循环。破坏臭氧所需要的紫外线量一般是控制微生物需要量的 2 到 3 倍。应该做测试来证明在使用点没有臭氧。

8.5) 紫外线

紫外线经证明能减少储存和分配系统中微生物数量。紫外线波长在 200 到 300 纳米的时候有杀菌能力,这个波长范围低于可见光谱。紫外线使 DNA 失去活性来减少微生物。紫外线经常被认为是杀菌装置,但实际上不是。光线的有效性取决于它作用的水的质量、光线的强度、水的流速、接触时间和细菌存在的类型。

8.6) 过滤

与其它的微粒物质一起,细菌和内毒素可以通过过滤去除。过滤的介质可能是微滤(2~0.07 微米)也可能是超滤(0.1~0.005 微米)这样的数值范围。必须保持这些过滤器的完整性。

8.6.1) 微孔过滤

微孔过滤包括使用筒式过滤器,折叠式过滤器,和错流过滤膜元件。这些过滤器能去除 100 微米到 0.1 微米大小的微粒。筒式和折叠式过滤器允许水从垂直于水流方向的滤芯纤维壁流过。由于过滤器的孔径较小,微粒被截留在过滤器的外壁,或在过滤器内部(筒式过滤器)。经过一段时间后,过滤器里充满了微粒,需要更换一个新的滤芯。

8.6.2) 超滤

超滤可以用来从水源中去除有机物和细菌,还有病毒和热源。过滤一般从 0.1 微米到 0.01 微米。错流超滤强制使水平地流过过滤介质,太大的微粒通不过膜元件,在浓水流中排出系统(一般是进水流的 5~10%)。这允许过滤器进行自清洗并消除了要经常更换膜元件的需要。

这种类型的过滤可以应用在特定情况下储罐后面的“维护”措施。一般而言,对于任何的纯水系统而言,不推荐使用储罐后面的过滤。这是考虑到了在过滤器的前面的一侧细菌会繁殖,虽然过滤器的孔径在理论上比细菌的大小要小,但最终在过滤器后面一侧可能还会发现细菌。另外的顾虑是过滤器潜在的滋生物聚集,这可能增加了微生物生长的机会。然而,循环泵后面的过滤器有时应用于水系统当中。系统设计应以所获得的储罐前的水质为基础。不能依靠储罐后面的过滤器对水进行纯化处理。

8.7) 循环

大多数新的水系统的分配是用一个循环回路。循环的主要目的是减少微生物的生长或微生物附着在系统表面的机会。虽然这个方法不被广泛认可,但是我们认为与水的湍流相结合的剪切力可以抑制滋生物的聚集和细菌在表面的附着。要达到此效果的流速通常认为是要超过 3ft/sec(0.9 米/秒)或雷诺数大于 2100。如果在短期内水的使用次数高,流速可能会下降,只要使系统维持在正压下就不会对系统产生影响。在热和冷系统中,循环也是用来使整个系统维持在适当的温度。

研究表明去除生物膜需要的流速要高于实际水系统的流速(高于 15ft/sec)。然而,高的流速(5ft/sec 或更高)结合使用抗菌剂,如臭氧或氯,可能在很长的时间内能有效地去除生物膜。

如果对分支的长度有限制,在短的分支管段的端头可以维持在湍流状态。这个限制的 length 随着分支管段直径的不同而不同,受主管道直径的影响较小。按照经验法则,最大死角是 6 倍分支管道直径。这个经验法则对于在大的主管上有小的分支的情况下可能很难达到,这可能会导致不能接受的长死角。基于超过广泛应用的经验法则上考虑,认识到把死角作为一个关注的区域,并通过采用适当的措施在最初的设计或在如果是不可避免的情况下,实行特别的规定进行说明来防止死角是非常重要的。其他的要考虑的因素包括操作温度,

主管内的流速和使用频率(如果死角是一个使用点)。

9) 周期性消毒/灭菌

通常情况下,储存和分配系统需要进行周期性消毒。基于对系统微生物质量的监测,应该正式地建立所需要的消毒频率。在例行检验中,要响应达到“行动限”,可能也要做消毒。下面讨论了各种周期性消毒的方法:

9.1 化学方法

各种化学品或化学品混合能用于储存和分配系统的周期性消毒。氯溶液的含量在 100ppm 能非常有效地杀死有机物,但是因为对不锈钢的腐蚀问题,一般不用于分配系统。5%的过氧化氢浓度是一个较实际的选择。也可以使用高酸,一般浓度在 1%或更低。许多不同的混合物和其他化学品通常都可以作为消毒之用。

消毒剂的去证明是非常重要的。当清洗水量足够的时候通常可用指示器(测试条或棒)来指示消毒剂是否存在。然后在系统使用之前需要通过清洗水的分析来证明不允许的化学品已经不存在了。

9.2 臭氧

可以周期性地也可以连续地使用臭氧消毒。储罐一般使用连续臭氧消毒,然后在进入分配环路或单个使用点之前通过紫外线辐射来去除臭氧。分配系统可以通过关闭紫外线进行周期性消毒,如果有必要,允许在通过分配环路进行循环时增加臭氧浓度。周期性消毒,特别是要求微生物膜必须被去除时,可能需要臭氧的浓度要达到 1ppm。

9.3 加热

工艺用水系统的周期性加热消毒被认为是非常可靠和有效的,必须进行消毒的频率的变化取决于很多因素:

- 系统设计
- 分配系统大小
- 系统的组件
- 系统中工艺用水的体积
- 工艺用水的使用频率(周转体积)
- 循环工艺水的温度

每个分配系统必须建立其微生物的要求和适合系统的消毒循环和频率。

最直接的消毒方法是加热分配系统中的循环工艺水至 $80^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$,并在验证周期的时间内保持此温度。经证明使用热消毒是非常有效的,如果设计得合适,也是非常经济的。进行消毒循环所需要的控制,可以是手动的或自动的。

因为在纯水系统中发现的细菌类型的特点,不需要使用蒸汽来有效地杀死微生物。分配管道的蒸汽灭菌可能需要安装额外的阀门用来通风和排放,可能需要比采用其他方式更高的压力等级。尽管不要求,但根据储罐的特点,它更容易进行蒸汽灭菌,这种做法也是很普遍

的。

热系统本身就是连续的消毒。因此,消毒的必要性应根据微生物的检测结果而定,或当系统在长期的时间内离线和环路的温度降低到低于验证的温度范围,要进行消毒。

取决于对工艺用水的要求,应当给冷系统指定一个稳妥的起始消毒频率。在通过微生物检测确定系统的操作特点后,可以确定日常的消毒频率。

9.4 初始消毒(常温系统)

蒸汽消毒有成功的历史,可能是最可靠的消毒方法。然而,在纯水或注射用水系统中没有要求用蒸汽消毒。建议用下列程序作为常温系统热水消毒的一个选择。

在钝化后(不锈钢系统),系统应立即用高温工艺水(80℃±5℃)冲洗,所有的阀门要打开,对使用点进行冲洗。冲洗量通常是系统容积的两倍(在电导率读数之后),或如果有要求,通过清洗水的检测表明没有发现钝化化学品。这是系统的初始消毒。

一旦获得中国药典化学检测而确定了工艺水质量的化学特点,然后在每个组件、使用点和储罐后应进行微生物取样。初始的取样应表明分配系统的任何取样点没有可繁殖细菌污染。一旦达到了,系统应降低到它的操作温度,并要稳定温度。

9.5 消毒/灭菌的系统设计

下面的部分强调了与消毒相关的储存和分配系统设计的特殊的方面。

1) 建造材料

使用的消毒方法必须与系统的材料相匹配。目前最广泛使用的储罐和管道的材料通常是316L 不锈钢。这种选择提供了最灵活的关于消毒的方法。加热消毒、紫外线或臭氧实际上可以无限制地用于不锈钢系统。为了避免对不锈钢分配系统的腐蚀,必须小心地处理关于浓度,PH 和温度的化学消毒。

在不锈钢系统中,必须检查所使用的垫片与消毒方法的相容性。广泛使用的垫片材质是PTFE 或 EPDM,这两种材质都有好的热弹性和极好的耐高温、臭氧、化学消毒杀菌剂。其它的垫片材质必须要认真地检查与消毒方法的相容性,确保不会有物质渗漏到水中。

关键是认识到建造材料“不反应、无添加或不吸收,不改变药品安全性、同一性、强度、质量或纯度,从而超过官方或其它建立的要求”。当选择的材料符合要求时,必须考虑消毒的程序。

2) 储罐设计

储罐是系统中要考虑的微生物污染高风险的一个区域,因为其存在较大的表面区域,低流速,通风的需要,在上部空间存在潜在的“冷点”。

罐的选型通常是基于经济性的考虑并结合处理部分的选型。从细菌的立场看,首选的是较小的罐,因为其有较高的周转率,会减少细菌生长的可能性。因为有较小的表面面积,如果储罐是采用臭氧消毒,会使臭氧更容易渗透到水中。

喷淋球可以装在返回环路上用来润湿储罐顶部空间。在热系统中,使用喷淋球可以用来保

持罐的顶部和水一样的温度,避免腐蚀不锈钢和导致微生物生长出现的交替湿润和干燥的表面。上封头的接口(卸放装置,仪表连接等)应与封头中心的距离尽可能地近,从而简化喷淋球的设计和达到喷淋效果。通风过滤器是一个例外,应当离封头中心足够远,避免直接被水喷射而堵塞过滤器。如果封头有向下的插入管道或仪表的突起,可能需要多个喷淋球来避免在喷射中形成“隐蔽区域”。

储罐必须进行通风,这样使水能够注入,在通风口应安装过滤器用来避免空气中的微粒和微生物污染。为了避免过滤器的冷凝问题和潜在的微生物繁殖和生长,用疏水性的通风过滤器通过蒸汽夹套加热或电加热使其维持的温度高于储罐内的温度。

为了避免微生物生长和由于水吸收大气中的气体而导致电导率改变,可能要用储罐顶部充氮的方法,这种方法排除了外部空气通过通风过滤器进入储罐的可能。需要注意的是,通到储罐里的气体应适当地进行过滤以避免不利的污染。

表 3-1 比较储存和分配控制微生物的系统设计

微生物控制方法	安装成本	操作成本	相关的 有效性/可靠性
常温系统,有臭氧的罐,分配	低	低	好
周期性热水消毒的常温系统	低	低	好
周期性热水消毒的连续 “冷”系统(4~10℃) < 我国	中等	高,除非工 艺中有冷水	较好
多个使用点冷却器的连续	高	中等	最好

备注 1: 所有系统都是循环的

备注 2: 操作成本和有效性将随着消毒频率的增加而增加。

3) 纯蒸汽分配系统的设计

纯蒸汽循环分配的常规设计要求:

纯蒸汽输出压力是随着工艺使用要求变化的,在纯蒸汽发生器的输出口安有压力变送器;保证使用点都能够进行纯蒸汽的流通消毒/灭菌。管道内的纯蒸汽流速设计要低于 25 米/秒;建议在每个使用点安装有纯蒸汽冷凝水疏水器,此疏水器的选择要合适,使得在消毒/灭菌过程中产生的冷凝水能够及时排出;在进行消毒/灭菌的容器类设备上要配有合适的安全卸放装置,如安全阀或爆破片等;为了保证消毒/灭菌温度(一般 121℃),在每个使用点都安装有温度传感器或变送器,对温度进行监测;当冷点温度达到消毒/灭菌温度时开始计时;纯蒸汽对储罐进行消毒/灭菌,由于储罐不能像灭菌柜那样做冷点检测,只能在储罐的排放口安装疏水器和温度传感器进行温度监测;管路要有保温措施,要按相关标准实施;分配管道要用足够支撑,避免下垂使冷凝水积聚;

建议的管路的坡度为 0.5~2%(ASME BPE),以便全部排净凝结水;

如果主分配管路在使用点之上, 通往使用点的分支应当在主管的顶端引出, 再返到使用点, 这样可以防止过多的冷凝物在分支积聚, 每个分支还应有存水弯来防止冷凝物积聚; 用汽点阀门建议采用不锈钢 316L 球阀(见 ISPE 指南及 ASME BPE); 建议在管路上安装不凝气体去除装置; 根据系统的用汽量及压力来确定管径的大小; 一般要求管路内表面光洁度 $Ra < 0.6 \mu m$; 如果管线过长, 要考虑热量损失; 管路上要有排凝结水装置, 该装置必须是卫生型的, 以确保系统不会被污染;

9.6. 常见的行业实例

下面的行业实例都是工程设计规范(GEPs), 在过去就发现可以用来降低微生物生长的机会。如果你全部忽略所有这些项, 你就增加了微生物负荷问题的可能性。这些项包括光洁度、储罐方位、储罐隔离、储罐周转率、管道坡度、排放能力、死角和流速。

6.1) 光洁度

系统在常温或不经常消毒的环境下操作可能需要较光滑的表面处理。不锈钢管系统的内表面一般花可观的费用磨削和/或电抛光, 以取得极小孔隙(0.4~1.0 微米 Ra) 的光滑表面, 旨在减少细菌附和提清洁度。

6.2) 贮水箱取向

立式结构是最普遍的, 因为有如下优点:

- 制造成本低
- 较小死水容积
- 简单喷淋球设计
- 需要的占地面积小
- 当厂房高度受限时可采用卧式

6.3) 储罐隔离

对于药典和非药典规定用水, 在担心微生物污染的地方的普遍做法是使用 0.2 微米疏水性通风过滤器。

对于热储存容器, 通风过滤器必须通过加热来减少湿气的冷凝。另一个可行的方法是向罐内充进 0.2 微米过滤的空气或氮气。如果二氧化碳吸收引起注意或防止最终产品的氧化问题, 可以充进氮气来进行保护。

注射用水储罐和纯化水储罐上一般都装有空气过滤器, 防止微粒和微生物进入储存和分配系统。一般用疏水性的 PTFE 或 PVDF 滤芯防止浸湿, 一般标称在 0.1 到 0.2 微米除菌级过滤器。空气过滤器需要注意几点:

- a、滤芯的材料应是疏水性材料, 例如: PTFE、PVDF。
- b、需要有防止蒸汽冷凝水凝结堵塞呼吸器(尤其对于内外温差大的系统), 此项通常用电加热滤壳或蒸汽伴热滤壳解决, 此时把滤壳的温度设定在罐内正常工作温度之上(但

不能超过滤芯的最高使用温度),以防止冷凝。

c、是设计对空气通量的考虑是否足够,如果适用,也要考虑消毒时蒸汽的通量。

d、是安装时是否正确安装。

应该在使用之前和指定周期做完整性测试,应该有相关的例行测试和外观检查的测试,包括拆除之后的完整性测试。完整性测试用来确认在安装在设备上直到从设备上撤换的过程中,没有堵塞或泄漏,也为预防性维护计划和程序提供依据。

对于一些企业来说,可能没有完整性测试的设备和仪器,这种情况下,用滤芯制造商的完整性测试证明书和相关使用寿命技术文件证明其合格性,应该也是可以接受的。对于纯化水系统的要求可能没对注射用水系统的要求严格,尤其对于非无菌产品的企业来说。

验收标准是,安装初期就已经考虑了避免冷凝水的方法和形成冷凝水后能够得到排放,完整性测试已经执行,并且测试结论是通过。这是需在安装确认中体现的内容。

6.4) 储罐周转率

普遍的做法是罐的周转率每小时 1~5 次。

周转率对使用外部消毒或处理设备的系统可能是很重要的。

当储罐处于消毒条件下包括热储存或臭氧,在这种情况下就限制了微生物的生长,此时周转率是不怎么重要的,如冷储存(4~10℃)《我国药典附录中提及的是低于 4℃》,但是必须有文件证明。

有些储罐的周转率是为了避免死区。

6.5) 系统排净能力

用蒸汽进行消毒或灭菌的系统必须要完全排净来确保冷凝液被完全去除。

从来不用蒸汽消毒或灭菌的系统不需要完全排净,只要水不在系统中停滞就可以了。

考虑设备和相关的管道的排放是一个好的工程上的做法。

6.6) 死角

好的工程规范是在有可能的情况下尽量减少或去除死角。常见的做法是限制死角小于 6 倍分支管径或更小,这是源于 CFR212 规范中所提出的“6D”规定。最近,行业方面的专家建议指导采用 3D 或更小,而 WHO 所建议的死角长度是 1.5D 或更小。然而,这个新的指导引起了混乱,因为这个标准的建议者通常是从管道外壁来讨论死角的长度,但是最初的 6D 法规指的是从管道中心到死角末端的距离。显而易见,如果一个 1/2 英寸的分支放在一个 3 英寸的主管道上,从主管道中心到管道的外壁已经是 3D 了。因此,即使是零死角阀门可能都达不到 3D 要求。

为了避免将来造成混乱,本指南建议死角长度从管的外壁来考虑。我们建议避免对于最大可允许的死角做硬性规定。

最后,在不考虑死角长度的情况下,水质必须满足要求。工程设计规范要求死角长度最小,有很多好的仪表和阀门的设计是尽量减少死角的。

我们应该认识到如果不经常冲洗或消毒,任何系统都能会存在死角。

6.7) 正压

始终维持系统的正压是很重要的。我们普遍关注的一个问题是系统的设计如果没有足够的回流,在高用水量时使用点可能会形成真空。这可能引起预想不到的系统微生物挑战。

6.8) 循环流速

常见的做法是设计循环环路最小返回流速为 3ft/sec (0.9 米/秒)或更高,在湍流区雷诺数大于 2100。返回流速低于 3ft/sec (0.9 米/秒)在短时期内可以接受,或在不利于微生物生长的系统内也可以接受,如热,冷或臭氧的环路当中。在最小返回流速的情况下,要维持循环内在正压下充满水。

流速的要求不是法规的要求,只是一个在工程上这样做会更有利于抑制微生物的生长。

管内的流速通常目的是达到湍流的状态,一般要求雷诺数大于 4000。工程实践上常使用的范围是 1m/s 到 3m/s,实际上常常是要求不低于 0.9m/s。一般也不会使用高于 3m/s 以上的流速,因为过高的流速会导致压力损失加大、管道振动、自动阀门开关冲击大等一系列问题。在用水高峰时段,短时间内回水流速低于 0.9m/s 也是可以接受。

6.9) 球阀的使用

球阀曾经大量用于水系统,这是有缺陷的,主要是因为球阀关闭时导致一部分水被封闭在其中,长期会增加微生物风险,再者其阀杆的密封也是一个问题。

但需要说明的是卫生球阀在制药用蒸汽系统中是可以使用的,原因是隔膜阀在蒸汽压力常常会损坏,球阀虽然在卫生程度方面比不上隔膜阀,但它在安全方面的长处让我们可以接受在卫生方面的略有不足。

6.10) 在线过滤器的使用

无论注射用水系统还是纯化水系统都应避免在循环系统中使用过滤器,这主要是因为过滤器本身和其上游会成为微生物的聚集地。还有一些其他问题,比如过滤器避免不了定期更换滤芯,会打破系统的完整性等。

6.11) 在线备用循环泵

本指南不推荐在纯化水和注射用水分配系统中采用在线备用循环泵,因为安装在线备用泵难以避免在备用泵中出现死角的情况,除非两台泵频繁交替使用。与此相比,配备与循环泵完全相同的泵做为库房备用,当需要更换时更换并配以适当的冲洗消毒方式是一种更好的选择。

6.12) 取样阀

取样阀的设置需要注意到:

取样阀的设置应当采用与主阀门一体的阀或注意与管道的连接,避免出现死角。

主循环的取样阀只在需要时设置。

取样阀应当安装在需证明水质符合药典要求的位置。

附录 D (资料性)

压缩空气系统设计和质量管理

1 压缩空气系统的结构组成

现代产业使用压缩空气系统都有一整套设备、设施，这些用于生产、处理和储存压缩空气的设备所组成的系统称为气源系统。典型的气源系统一般包括压缩系统、干燥系统、净化系统和分配系统 4 个部分。主要设备包括空气压缩机、后部冷却器、缓冲罐、干燥机(冷冻式、吸附式)、油水分离器(主要用于除水、油)、过滤器(主要用于除尘、除菌等)、稳压储气罐、自动排水排污器及输气管道、管路阀件、仪表等。上述部件可根据实际需求选择需要的部分组成完整的气源系统，常见的压缩空气系统有油润滑压缩空气系统、无油压缩空气系统，从结构上可分为串联式和一体式。目前行业内应用最广的机型为无油空压机，如：干式无油空压机、水润滑空压机。

1.1 压缩系统

压缩系统主要设备为压缩机。按其工作原理可分为速度式压缩机和容积式压缩机，其中速度式压缩机的主要原理是利用气体在高速旋转叶轮的作用下得到较大的动能，随后在扩压装置中急速降速，使气体动能转化为势能，从而提高压力。速度式压缩机主要有离心式压缩机和轴流式压缩机。为防止负荷过高影响压缩机性能，可在压缩机前增加吸气过滤器，对空气中的颗粒物进行初步过滤；为保证压缩空气的洁净程度可选用无油压缩机；后续再通过干燥及净化过程进行处理；容积式压缩机的主要工作原理是通过直接压缩气体，使气体容积缩小而达到提高气体压力的目的。容积式压缩机主要有活塞式压缩机、涡旋式压缩机、螺杆式压缩机。从压缩机特点来说，螺杆式压缩机结构尺寸小，仅需轻型基础，无脉冲气流，震动噪音低，维修量小，自控水平高，因而通常在压缩系统设计中多被采用。

1.2 干燥系统

干燥系统的目的是分离出压缩空气中的气体水，根据工作原理不同分为冷冻和吸附两种，相应的，压缩空气干燥设备也分为冷冻式干燥机和吸附式干燥机两种类型。冷冻式干燥机的制冷属于压缩式制冷，由制冷压缩机、冷凝器、蒸发器、膨胀阀等四个基本部件组成。通过制冷进行热量交换，将空气中的水气冷凝后排出，达到干燥效果。吸附式干燥机主要通过介质对空气中的水分进行吸附以达到干燥效果。吸附式干燥机的干燥部分一般由吸附操作和再生操作组成，即解吸、脱附。根据吸附剂的选择不同，再生方式分为变温吸附和变压吸附。变温吸附装置对空气的处理量及压力等参数适应范围较宽，

运行周期长，操作简单。因变温吸附装置再生是利用加热方式实现，所以设备材质、干燥塔密封及阀门应当具有相应耐温调控能力。变压吸附装置采用短周期运行方式，与变温吸附装置相比，具有干燥剂用量少，吸附单体尺寸小，设备紧凑、简单、占地面积小的特点。由于压力周期性变化，设备材质、吸附剂性能应当满足强度的要求。

企业可结合实际需求并参考以下原则选择压缩空气干燥工艺：

- (1) 根据待处理空气的湿度、处理量、压缩空气的露点要求选择适宜的工艺，可采用冷冻干燥工艺、吸附干燥工艺或二者组合的工艺。
- (2) 对无热再生及有热再生吸附干燥，选择时应当考虑空气系统供需平衡情况、气源压力、干燥前后的含湿量等参数及用户的要求。

1.3. 净化系统

净化系统的目的是以过滤的形式去除压缩空气中存在的游离状态的灰尘、微粒、以及气溶胶状态的油、烟和雾等。压缩空气过滤器按过滤机理的不同可分为表面过滤器和深层过滤器。表面过滤器主要为滤芯是过滤纸或过滤布的过滤器，因为滤材的空隙直径较大，此类过滤器过滤效率不稳定，可以再生。典型的有布袋除尘器，深层过滤器主要为纤维过滤器，过滤效率高，不可再生。压缩空气的净化装置按照净化目的可分为：除尘过滤器、除菌过滤器、终端过滤器等。压缩空气中常用的过滤器按过滤材质的不同可分为纤维过滤器、微孔过滤器和粒子过滤器。其中微孔过滤器主要是膜过滤器，此类过滤器通常为绝对过滤器，常用在过滤微生物上；粒子过滤器主要是活性炭过滤器，其滤芯由活性炭颗粒组成。可结合实际需求并参考以下原则选择空气净化工艺：

- (1) 应当根据所使用的气源参数如压力、温度、湿度及杂质的组成、含量等，需处理的空气量以及用户对压缩空气的要求，如允许的阻力损失、露点、过滤精度、残余油分等，经综合比较后进行确定，选用适宜的净化工艺及其设备。
- (2) 对干滤精度要求高的净化系统，设置多级过滤器，过滤精度应当符合实际使用要求，以便在满足用户所需要的过滤效率和精度的同时保持并延长过滤器的运行周期和使用寿命。不恰当地选用过滤精度过高的过滤器，不仅增加投入费用，而且运行时增加气流阻力，影响过滤器运行周期和使用寿命。
- (3) 应当选择合适材质和结构的过滤器，以避免过滤元件本身产生的尘埃、内外渗漏而引起二次污染。对于有无菌要求的压缩空气，应当杂的普施涨盈讨滤元件在使用过程中成为污染源，如洗择木自材品具有抑制细菌繁殖的过滤器滤芯。

1.4. 分配系统

企业应当按照《洁净室施工及验收规范》(GB50591-2010)要求，考虑系统材质、传输形式等，压缩空气必须储存在耐压的容器及储罐内。分配系统应当使用符合医疗卫生标准的 304L、316L 不锈钢材质或其他符合标准的管材，使用管道传输压缩空气。

2. 压缩空气系统的设计安装应当考虑以下几个问题：

2.1. 采用冷冻式干燥机时，在冻干机前应当设置过滤器，从而避免压缩空气中含有的水分、油分等污染物直接进入冻干机，影响冻干机使用。同时还应当注意压缩机的排气温度，如果压缩机的排气温度超过冻干机允许进气温度时，应当选用高温型冻干机。

2.2. 采用吸附式干燥机时，在吸干机前应设置除油过滤器，滤除压缩空气中的油分，防止干燥剂“中毒”失效，在吸干机后也应设置过滤器，用于消除干燥剂粉尘等污染。

3 微生物控制

3.1 使用的压缩空气中含水会使管道阀门和设备产生锈蚀，水滴锈蚀易滋生细菌进而污染产品，压缩空气露点温度应控制在-20℃以下。

3.2. 终端除菌过滤器

在工艺用气点终端安装 0.22 μm 除菌过滤器，一般用疏水性的 PTFE 或 PVDF 滤芯防止浸湿。空气过滤器需要注意几点：

a、滤芯的材料应是疏水性材料，例如：PTFE、PVDF。

b、是安装时是否正确安装。

c、应该在使用之前和指定周期做完整性测试，应该有相关的例行测试和外观检查的测试，包括拆除之后的完整性测试。完整性测试用来确认在安装设备上直到从设备上撤换的过程中，没有堵塞或泄漏，也为预防性维护计划和程序提供依据。。

d、对于一些企业来说，可能没有完整性测试的设备和仪器，这种情况下，用滤芯制造商的完整性测试证明书和相关使用寿命技术文件证明其合格性，应该也是可以接受的。

3.3 压缩空气管道采用卫生级 304 抛光管道，粗糙度 $(0.6 \sim 1) \mu\text{m}$ 。采用这种方式既可以避免管道内不平之处滋生微生物，又可降低管道输送阻力，从而节约能源消耗。

3.4 为降低终端过滤器的负荷，过滤器孔径按照 P&ID 流程图中从前到后，逐步减小。

3.5 末端使用点的压缩空气管道应从管道上部或中部取用，尽量避免从管道下方直接取用，避免管道下部的残存水或污物进入终端过滤器。

4. 压缩空气质量管理

4.1 主要污染源

压缩空气主要有水(包括水蒸气、凝结水)、油(包括油雾、油蒸气)、尘埃粒子、微生物等污染物。使用的压缩空气中含水会使管道阀门和设备产生锈蚀，水滴锈蚀易滋生细菌进而污染产品。使用的压缩空气中含油，直接与产品接触会使油分附着于产品外表，形成异物污染。尘埃粒子、微生物是输液容器用压缩空气区别其他行业压缩空气最主要的检验项目，会直接导致对产品本身和所在洁净环境的污染。污染物对保障产品质量是不利的，因此需要进展有效控制。

4.2 检验项目

企业应当对洁净室(区)内使用的压缩空气质量进行检验、评价，以确认其是否满足产品

技术要求。与输液容器直接接触的压缩空气应当检验水分、油分、尘埃粒子和微生物；与输液容器间接接触和与输液容器接触的应当结合其对产品与洁净环境的影响程度进展评估或进展必要的验证，以确认必要的检验项目，但至少应包含尘埃粒子和微生物。企业应当依据产品的工艺要求与压缩空气对产品质量和环境的影响程度，确定适宜的检验标准与方法。

4.2.1 测量压缩空气中微量水分，水分检测方法主要分为定性法和定量法，企业可根据其对产品、环境的影响程度或风险程度自行选定。

1) 定性法。定性法一般采用滤纸目测水分。滤纸目测操作方法：取一些干燥洁净的滤纸，放在压缩空气采样口处，打开开关，持续几分钟时间，目测观察或与另一些干燥洁净的滤纸进展空白对照，要求滤纸干燥，无可见水渍即为合格。

2) 定量法。目前，针对医疗器械使用的压缩空气水分检测尚无明确的质量标准，可参考《压缩空气第1局部：污染物净化等级》(GB/T132771-2008)标准执行。《压缩空气第1局部：污染物净化等级》(GB/T132771-2008)标准规定了7个湿度等级和3个液态水等级。企业应当根据产品质量和工艺要求确定合理的等级。

建议使用：定量法进行水分含量检测，推荐使用德尔格水分管进行检测，达到等级3，压力露点 $\leq -20^{\circ}\text{C}$ 。

4.2.2 油分检测是测量压缩空气中总含油量。油分检测方法主要分为定性法和定量法，企业可根据其对产品、环境的影响程度或风险程度自行选定。

1) 定性法。定性法一般采用滤纸目测油分。滤纸目测操作方法：取一些干燥洁净的滤纸，放在压缩空气采样口处，打开开关，持续几分钟时间，目测观察或与另一些干燥洁净的滤纸进展空白对照，要求滤纸干燥、没有明显的浸渍和变色即为合格。

2) 定量法。目前，针对医疗器械使用的压缩空气水分检测尚无明确的质量标准，可参考《压缩空气第1局部：污染物净化等级》(GB/T13277.1-2008)标准执行。《压缩空气第1局部：污染物净化等级》(GB/T13277.1-2008)标准规定了5个含油量等级。企业应当根据产品质量和工艺要求确定合理的等级。

建议使用：定量法进行油分含量检测，推荐使用德尔格油分管进行检测，达到等级2，总含油量 $\leq 0.1 \text{ mg/m}^3$ 。

4.2.3

尘埃粒子检测是测量压缩空气中的含尘量。检验方法为定量法。应当按照《药品质量管理规范》(2010版)标准进行采样和检测。

建议根据所包装药品的要求设置洁净区尘埃粒子的控制指标。

4.2.4

微生物检测是测量压缩空气中的微生物含量，主要为浮游菌。检验方法为定量法。应当按照《药品质量管理规范》(2010版)进行采样和检测。