

实施新版 GMP 技术性问题答疑 500 题

说明：

1、本《答疑》列出的问题，主要由中国医药设备工程协会在成都、长春、济南、长沙、广州召开的实施新版 GMP 专项技术交流会上搜集，四川省医药保化品质量管理协会也提供了部分问题。所有问题的解答先后由国内知名 GMP 专家邓海根、锺光德、姜国明、丁德海、郑晓、葛均友等集体参与讨论确定，由邓海根老师统稿后经参与讨论的专家审定，并由锺光德校订、整理。本解答内容，仅可为解决实际问题时提供一个参考，不作为实施 10 版 GMP 的依据或判定原则；若有与国家食品药品监管部门的解释不一致之处，均应以法定机关的解释为准。任何具体技术问题的解决，都必须紧密结合自身实际并基于科学，正确把握质量风险管理的原则和方法，切忌生搬硬套或脱离 GMP 规范原意。由于版权问题、篇幅及时间等因素，答疑在可能条件下引用了美国注射剂协会的一些要求，也一并供参考。

2、阅读范例：

对所提问题，尽量在规范原文中注明来源以便引导，但标注的条款编号在内容上不一定具备直接准确的对应性，这需要在阅读中加以注意。其拼音缩写的含义如下：

A、TZ-312 (十三)：表示“通则第 312 条第十三款”；

B、FL1-71 (二)：表示“附录 1 第七十七条第二款”；

C、QT，其他。不能获得 GMP 规范对应条款但属于 GMP 相关范畴的具

体问题归入此类。

3、本《答疑》将分次在中国医药设备工程协会网站(www.cpape.org.com)和中国西部医药信息网(<http://www.wrrry.com/>)同时登出。现先登出《无菌药品》部分,包括《通则》《附录》等;《非无菌药品》部分将在随后登出。凡有援引者,务请注明出处并同时登出本《说明》。

4、联系邮箱: cwmi2012@163.com,请注明单位,联系人及联系方式(邮箱)。

无菌药品部分

(一) 通则 (TZ)

答疑内容不仅适用于无菌药品

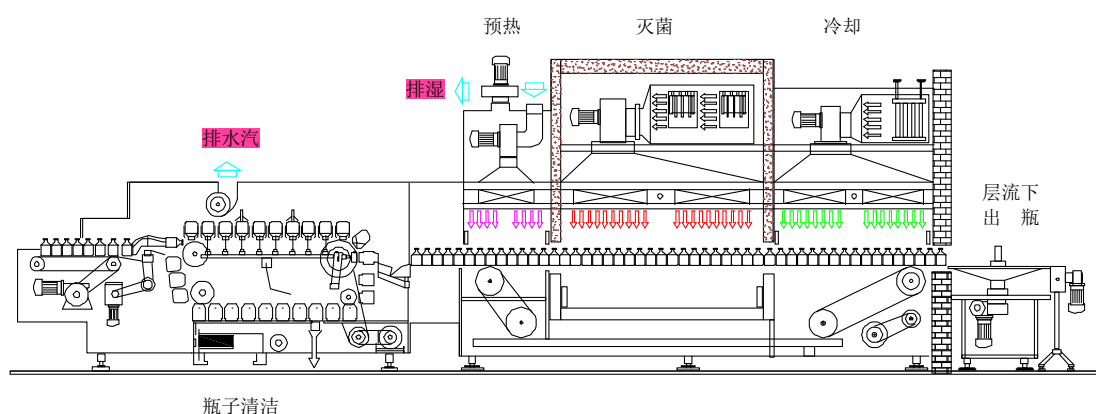
1. 除 GMP 中规定的定期再验证外,其余验证的再验证周期是否由企业结合实际情况而定?如检查方法的再验证?(TZ-38)

答:是的,由企业根据自己的实际情况决定。**延长或缩短视设备、设施的维护状况而定。**

2. 洗烘罐联动线中洗瓶机与灭菌箱的一小段连接,仅用玻璃密封,如何控制尘埃粒子的污染?如采用高效保护,但该处较潮湿,容易破坏高效,应如何处理更好?(TZ-71)

答:不管哪种型号的洗瓶机,在洗瓶过程中有大量的水及水汽,这一个小空间中,已不能用一般洁净区空间的标准去考察空气中微粒问题(不能在高温高湿下测试),此外,如在这一小段采用

空气高效过滤器局部保护，高效过滤器必然长菌，带来更大的风险，因此，不应采用单向流保护。另一方面，如图所示，在排湿气过程中，预热段经高效过滤的空气将流向这个区间，它事实上不断起着清除可能的微粒的作用。



有企业做过这样的试验，在洗瓶机不喷水及隧道灭菌器不加热的条件下，可测得这个区域的空气粒子达到了百级的要求。

3. 冻干机未带蒸汽灭菌功能，能否增加过氧化氢发生器对接冻干机灭菌而达到新版 GMP 的要求？（TZ-311）

答：按质量风险管理的原则，凭数据说话，如能达到在线灭菌同样的要求，按规范通则 311 条，应是可以认可的。

4. 水针生产线（三条线）使用一台空调机组，如何保证符合新版 GMP 要求。（TZ-14）

答：如果只生产一个品种，产量又特别小，也许是可能的。应根据具体情况，通过风险管理获得适当的结论。

5. 请问对原有设备作改造，需要做设计确认吗？只做风险分析够不够？（TZ-138）

答：请注意，不要将风险分析与设计确认分离开来讨论，因为 GEP（优良工程设计规范）中，**风险管理**是它三个关键要素的第一要素，第二要素是**费用控制**，第三即是**项目的管理**。设计确认必须通过风险分析，应将风险管理的理念融入现行质量体系中。2012年3月26日，PICs 分布了一个文件（PI 038-1），它就特别强调将风险管理融入现行质量体系的理念。

再说你的问题，简言之，应做设计确认，然而，是否要请外部专家，还是由企业自己来定，这要根据实际情况确定。如果你只是用一个新型的设备，例如用一个立式的安瓿洗瓶机，来替代老式的安瓿洗瓶机，这样的确认完全可以由企业自己根据供货商提供的信息完成。

6. 粉针剂无菌分装工艺验证需不需要每个品规都进行验证？可不可以以最大产量最长时间做代表进行验证？（TZ-138）

答：通过质量风险管理来确定，因为实际生产中可能因规格不同而采用不同的模具（灌装头、灭菌车等）。

7. 清洗后容器应存放于干燥的区域，如何进行设计使存放的容器达到干燥的条件，同时便于操作？（TZ-85）

答：一般情况是将容器倒置，由于房间有通风，有换气次数，能凉干即可。国外企业有的采用干燥箱，以定时吹热风的形式干燥。当然也可采用带干燥程序的脉动真空柜，洗好后，基本不存放了，不必再过多考虑干燥区的地点及条件。

8. 灭菌柜验证过程中，一定要求每个品种，每个规格都单独做验证吗？（TZ-138）

答：估计提问的人是想问：产品灭菌工艺的验证，是否需要做每个品种，每个规格均为3批？当你对不同灭菌柜的工作原理理解后，你就不会提出这样的问题。对过热水喷淋灭菌柜而言，如是玻瓶，最大及最小规格可能做三批，中间规格可能只做一批，然后作风险评估。许多试验是用模拟品来做的，因为PQ已证实了温度场的分布，证明了设备的可靠性能，每个品种，每个规格都单独做三批验证是没有必要的。蒸汽灭菌及SAM（蒸汽与空气混合物）的情况与此类似。

9. 药厂所有的生产检验用设备，是否都需要做风险分析，如果在风险分析与验证（确认）之间建立关联？（TZ-14）

答：请注意对上一问题的答复。我们需要通过学习，加深对我国规范中风险管理理念的理解。PICs的PI 038-1，可供参考。

10. 无菌药品生产用管道安装需注意的方面？(TZ-50)

答：规范有原则要求，另可参照ASME（美国工程师协会）的技术标准实施。

11. 水系统、空气净化系统的验证周期应如何掌握？（TZ-138）

答：水系统的初期验证一般为三周，由于季节变化可能影响水质，因此，在一年后，须对监测的结果进行回顾分析，如数据显示稳定可靠的结果，则验证合格。准确地说，验证的周期为一年，尔

后才是日常运行及监控阶段。

HVAC 系统也有类似情况，但对初期验证是 5 天还是 7 天，视企业不同情况而定，不作规定。季节的影响主要是温湿度，如产品有特殊工艺要求（如泡腾片生产的湿度通常要低于 20%），HVAC 应能保证生产工艺的正常运行，不给产品带来质量的风险。

12. 物料取样可否使用洁净采样车？无菌制剂所用物料与非无菌制剂物料可否共用一个取样间？(TZ-62)

答：如是非无菌药品，通常可用洁净采样车。如是可最终灭菌产品的原辅料，可在 C+A 条件取样；无菌原料药的取样，应在 B+A 的条件下完成。不同要求的取样间不应共同同一取样间。

13. 在某药厂项目改造中有以下两种情况：a、一条水针生产线，生产两种产品，一种是最终灭菌产品，一种非最终灭菌产品； b、厂房二层为头孢类产品（固体），一层为普通固体制剂，但头孢产品的外包设在一层，此二个方案可行性如何？(TZ-46)

答：GMP 对此没有详细规定，方案 a) 中，将要求相差很大的产品放在一起生产，从质量及费用这二方面看是不合理的，除非一年的产量特别小，厂房闲置率十分高；方案 b) 中，普通固体制剂与头孢的暴露部分已分开设置，头孢的外包放在一层，也不是一个很理想的方法，要看外包装的形式，如是胶囊，出现破损概率较大；如是已装入瓶子的片剂，只是贴签、装箱则风险较小。总之要根据具体情况，作风险评估。如何掌握的解释权在国家局。

14. 老式联动线（小容量注射剂）必须改进才能通过新版 GMP 吗？

（TZ-71）

答：再次说明，GMP 规范只规定管理目标和要求，不规定具体的技术手段。国际上，从来没有哪个版本的 GMP 规定，某型号的设备可通过 GMP，而别的型号则不能通过 GMP。设备的改进通常通过国家标准或行业标准的变更而更新，不是由 GMP 做出规定。问题中的“老”和“新”是个含糊的概念。老联动线也有可能达到新版标准的要求，这要看它对产品及工艺相关的风险而定。

15. 按照 2010 版药典，新建项目厂房的 PQ 中，微生物及尘埃粒子的检测点及取样量如何确定？车间运行一年后，如何进行厂房 PQ 的再确认？（TZ-140）

答：在 HVAC 调试完成后，要验收是否达到设计标准，因此，应按 GB50591-2010《洁净室施工及验收规范》要求验收。厂房的洁净度测试是静态要求，悬浮粒子测试的取样点及取样量要按 ISO 14644-1 的要求去做，因为 ISO 对洁净区的划分不考虑微生物，只考虑微粒。但进入生产设备调试阶段时，则需按无菌药品附录要求测试浮游菌、沉降菌等指标，以便为日常生产制订监控计划奠定基础，这就是厂房 PQ 的实际内容。

日常生产的环境监测计划则需根据工艺的风险分析结果来定，其中微生物测试，可参见国标 GB/T 16292~16294 - 2010《医药工业洁净室/区悬浮粒子、浮游菌和沉降菌的测试方法》。

车间运行一年后，须对高效过滤器作检漏测试（检漏结果及

措施应有记录),将测试结果以及所有环境监测的结果进行年度趋势分析,写成回顾性验证的报告,必要时,对环境监测计划进行调整。如果厂房功能间没有调整/变更/大检修,就没有必要按厂房初始确认那样重新做系统的试验。

16. 灭菌器(使用山东新华的设备)(器具灭菌、安瓿灭菌)的排水是否也是设有空气阻断?(TZ-51、FL-29)

答:这是新版 GMP 中的要求,以前的灭菌柜是否安装,要按规范的要求去检查。

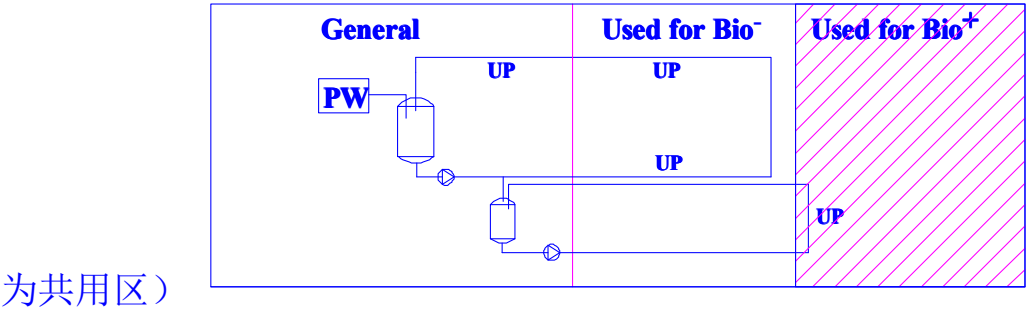
17. 洁净区水池(包括更衣洗手)和工器具清洗池排水与下水连接前,有返水湾,这个返水湾里有水,能起到空气阻断的作用吗?(TZ-51、FL-29)

答:所谓的返水湾即是水封,只能用以隔离来自污水管中的臭气或其它发酵气体,无空气阻断的功能。

18. 纯化水系统,一个二级反渗透机组分别给两个分配系统供水是否合适,如何连续更有利于降低污染风险?(TZ-97)

答:原则上说是可以的,如果分设是为了避免疫苗生产的有毒及无毒区之间污染的风险,还可采用如下所示的设置方式:

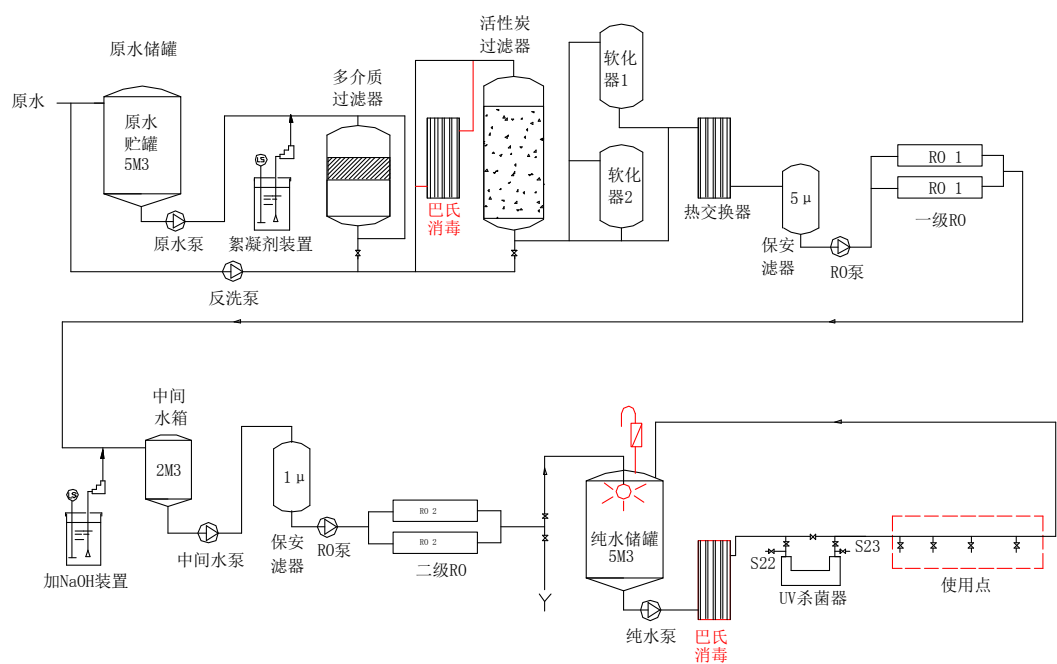
(图中 UP 表示使用点, BIO⁻为无有毒区; BIO⁺为有有毒区,其它



19. 纯化水系统中石英砂是否需要灭菌处理？纯化水系统中的活性炭是否需要消毒或灭菌？不消毒会造成什么后果？（TZ-97）

答：自来水虽然经加氯处理，实际微生物可能在 100 个菌/ml，甚至更多，灭菌没有实际意义。纯化水中的机械过滤器需要定期反冲，但不需要灭菌。

活性炭过滤器有三个作用，一是吸附有机物，包括部分热原；二是去除游离氯，以保护后道的玻璃钢设备，减少氯对不锈钢设备的腐蚀；三是过滤水中的微粒；活性炭柱吸附有机物以后，为微生物的生长提供了良好的条件，因此，活性炭柱需要采用巴氏消毒（例如 80℃ 以上循环 1 小时）或蒸汽灭菌，这样的热处理一则可解吸附，使活性炭再生，二则杀灭微生物，降低生物负荷。在巴氏消毒/或蒸汽灭菌后，往往再进行反冲，将污染物排放。纯化水系统示例图如下：



纯化水处理系统工作流程图

如不采取这类方式处理，后道反渗透的生物负荷太大，细菌内毒素含量也会因此增大，有可能超过反渗透的处理能力，使纯化水的微生物处于失控的状态。在个别沟通中，发现企业确实存在上述情况，他们只是每半年更换一次活性炭，无所述消毒措施，纯化水系统多年存在问题，却找不到原因。对问题的解答给了他们深刻启示。

20. 晚上生产结束后，空调系统应通过变频调节，系统维持适当压差梯度，请问 A 级形式的 FFU 是否可关闭？（ TZ-48）

答：如 HVAC 系统设自动化变频控制，经验证后可采取这种方式。另 FFU 即自循环风机，因只有自循环净化功能，而不影响风量平衡，在无操作人员从事产品生产时，应有可能关闭，总之，要根据风险评价结果来确定。

21. 新版通则第 84 条，已清洁设备最长保存时限及设备生产结束至清洁前所允许最长间隔时限的确定如何验证？（TZ-84）

答：通常指微生物生物指标，通过不同时间取样，检查微生物生长的情况，应控制在相应洁净区关键表面的允许限度。

22. “维修间应当尽可能远离生产区。存放在洁净区内的维修用备件和工具，应当放置在专门的房间或工具柜中。” 在一般区是否可设维修间？（TZ-79）

答：当然可以

23. “应当配备有适当量程和精度的衡器、量具、仪器和仪表”，请问如何确认量程和精度？

答：根据你的工艺和系统的要求来定。离此就无答案。（TZ-75）

24. 生产后立即对设备进行清洗、灭菌需不需要再做“设备生产结束至清洁前所允许的最长时间间隔验证”？（TZ-84）

答：一般也有这个要求，特别是对那些有利于微生物生长的品种，和极易在常温下变质而难清洁的品种，这类品种要尽快清洗。

25. 可采用哪些方法来确认每一包装内的原辅料正确无误？（TZ-110）

答：1、对每个包装内的样品进行鉴别试验（这是欧盟对无菌药品的要求），华瑞就是对每个包装做的。欧盟取样规定的附件是区别对待的，非无菌药不一定要对每个包装作鉴别试验。又如，美国人认可一个托盘的物品，可视作一个包装处理。请见邓海根老师2008年编写的欧盟GMP指南中有关取样的附录。

2、实施条码系统，建立可靠的可追溯性系统

26. 确认与验证的区别是什么？新版 GMP 下达以后，是不是设备的称为确认，操作规程和工艺规程的称为验证？（TZ-139）

答：基本是这样。但也不完全是，验证不局限于设备的检查。如水系统的验证，HVAC 的验证，它们不是一般工艺规程的内容。

27. 如何做配制罐在生产不同品种清洁后上批残留药液对下批药液的影响的验证？（TZ-143）

答：这是由药效及副作用来定的。为了简化，才设定了原则性标准。PDA 有一个专题技术报告，约 70 页。

28. 车间稀配罐内部由于高温引起的腐蚀膜（内部变色）如何证明腐蚀膜脱落物是否对药液有影响的验证？（TZ-83）

答：国外有文献提到，方法是表面钝化，定期清洁；只要设备的材料比较好，一般可不必担心。如 316L 几天就出了锈斑，那就是假货了。材料问题不是简单的组成问题，与金属的结晶和表面处理关系很大，超出了企业的能力。不过，目检能看出假货时，就要更换了。

29. 如何理解独立复核？（TZ-116）

答：独立复核，是指另一个人来复核，但不一定重复称量。

30. 新版 GMP 对水系统的要求，是否必须在贮罐安装在线 TOC？（TZ-100）

答：新版无这类技术性要求。TOC 可以是在线的，也可离线测试。测试应包括贮罐的出水、回水及每天最主要的用水点（主要用水

点可定期测试)。

31. 对吹-灌-封三合一挤出螺杆的材质有何要求？（TZ-71）

答：2010 版 GMP 在设备第五章第七十一条规定 设备的设计、选型、安装、改造和维护必须符合预定用途，应当尽可能降低产生污染、交叉污染、混淆和差错的风险，便于操作、清洁、维护，以及必要时进行的消毒或灭菌。国际上，GMP 基本都遵循这个原则，设备有技术性要求可查阅 ASME（American Society of Mechanical Engineers 美国机械工程师协会）及 BPE（卫生制药设备）类文献。

32. 纯化水贮罐、纯化水使用回路怎样灭菌？注射用水贮罐及其使用管路怎样处理？（TZ-101）

答：纯化水使用回路微生物的日常控制通常采用中压紫外灯，ISPE 第 4 卷建议的照射剂量是 22 毫焦耳 mj/cm^2 ，企业一般可选 30 毫焦耳 mj/cm^2 ，中压紫外灯对微生物细胞的杀灭作用，包括蛋白质、脱氧核糖核酸和酶，它对一些 254nm 不敏感的菌也有很好杀菌效果，此外，它能破坏光活化酶，降低受伤微生物的光复合作用。

紫外的选择、管路变径及流速，均应在设计中解决，才能保证纯化水的水质。纯化水贮罐通常采用巴氏消毒法，即用 85°C 的水循环 1 小时以上。

注射用水系统则采用纯蒸汽灭菌。

33. 我公司新建 GMP 厂房内设有洁净电梯，经与厂家沟通，洁净电

梯的厢体与井道间有约 1cm 的缝隙，井道中未经过滤的空气会进入洁净电梯内，如何实现厢体内的洁净度符合 GMP 的要求？

(TZ-38)

答：现所提问题中提到设计的井道只有 1cm 的缝隙，这种可能性很小，请核实。

洁净电梯（通常是 C 级）是可以实现的，现将大体原理作一阐述：电梯需设小风机，有高效过滤器并安装压差表，保持运行及电梯的洁净区状态；当电梯关闭时，电梯内达到设定洁净要求。此同时，井道设有抽风，以保持井道的相对负压，当电梯门打开时，电梯就成了工艺走廊的组成部分。

34. 水系统因停产关闭，再开启后应做哪些验证？（TZ-139）

答：这要看停产期间系统的检修及其它变更情况，还要看这类变更对系统的影响，根据风险评估的结果做出判断。重大变更需要验证。

WHO 指南通则第 2 条中提到：“…在安装、试车、验证和计划外维护、变更后，水系统应经过质量保证部（QA）批准方可使用。按预先批准的计划进行预防性维护后，不必经批准即可使用”。（参见 WHO 制药用水系统 2007）

35. 水系统确认过程中，对所有使用点进行了全项检测且结果稳定，那么日常监测时是否只需要监测内毒素、微生物（注射用水）或微生物（纯化水）？（TZ-96）

答：为了确保系统始终处于良好的受控状态，注射用水及纯化水

均应定期全检，稳定的系统通常是一个月做一次全检。对注射用水而言，除细菌内毒素、微生物外，此外，注射用水的电导，总有机碳在也应作为日常监测的项目。这些项目是药典的规定，可将它们视作 GMP 的补充；对纯化水而言，日常监测只测试微生物指标。

36. 大输液生产过程中，灌装开始时及灌装过程中出现的装量不合格的产品返回至稀配罐重新灌装，请问此操作是否允许作返工处理？（TZ-312（十三））

答：原则上，灌装开始时及灌装过程中出现的装量不合格的产品应作废品处理，不得返回稀配罐重新灌装，因为这个过程完全由人工完成，有导致额外微生物污染的风险。

37. 大容量注射剂同品种连续生产，批与批之间采用洁净压缩空气将罐底、滤器、管道的残留压净后，请问是否可直接生产下一批？而无需用水冲洗？（TZ-312（二十七））

答：这需要从三个方面来看，一是批的定义，核心是质量特性的均一性；二是产品的稳定性、抗氧化性及促菌生长的能力；三是工艺的特殊性及其对质量的影响。

我国规范通则第十四章，三百一十二条（二十七）批的定义：

经一个或若干加工过程生产的、具有预期均一质量和特性的一定数量的原辅料、包装材料或成品。为完成某些生产操作步骤，可能有必要将一批产品分成若干亚批，最终合并成为一个均一的

批。在连续生产情况下，批必须与生产中具有预期均一特性的确定数量的产品相对应，批量可以是固定数量或固定时间段内生产的产品量。

企业应从以上三个方面综合考虑，进行风险评估，用数据来说明所作抉择的合理性。最常见的简单做法是在批与批之间将贮罐作淋洗，因为它的表面积最大，残留当然也大，而灌装机等管路只是在每天清洗。这是一种平衡风险与收益的做法。各个企业情况不同，不宜照搬某个固定的模式。

38. 小容量注射剂 C 级区清洗洁具是否可以使用饮用水初洗？

(TZ-311)

答：为什么要饮用水洗？须知，饮用水中杂质、微粒是很多的。洗瓶通常是三水+三气，如设置适当的过滤，将水套用，最后一道淋洗水，经过滤后，供第二道用，第二道的水经过滤后供初洗用，因为注射用水是热的，清洗效果会比冷的水好一些。

当然，GMP 并不规定技术手段，你用饮用水作初洗，经最终清洗后，达到了设定要求，也是允许的。请见我国规范-2010 通则第三百一十一条 企业可以采用经过验证的替代方法，达到本规范的要求。

39. 按照 98 版 GMP，设备再验证通过生产 3 批产品来校验设备。

在 10 版 GMP 提到，设备再验证可通过回顾历史，设备运行记录，检修记录，各仪表校验等。这样的话，是否可以通过对设备的回顾历史记录进行设备再验证，就不再通过生产 3 批产品来校验？

(TZ7-144)

答：通过生产 3 批产品来校验设备不是完整的提法。工艺验证是有先决条件的，即所有设备按 IQ、OQ 及 PQ 方案进行，达到要求后，才能进行工艺验证，换言之，IQ、OQ 及 PQ 是工艺验证的先决条件。在正常运行后，如果生产线没有改造，工艺条件也没有变化，就不要再做初始形式工艺验证了，但要对产品的质量情况（包括各种偏差）作回顾分析，如处在受控状态，OK；如发现异常情况，则应找到原因，采取纠正措施，此时，有可能要作某种类型再验证。另有一个问题要注意，说到工艺，就一定是指产品，这也是概念上的问题，配制、过滤、灌装、灭菌，这些均是工艺，你只是更换了灭菌柜的部件，不需要验证，只需要检查/确认；又如，你只是更换了滤芯，如果是同一型号和同一供应商，那也不必验证，只要做常规的完整性检查；更不必从头至尾做三批产品。

40. 按照 2010 版 GMP，内包材如安瓶，因成品已有留样是否可以不再留样？(TZ-225) [GMP22条提到](#)

答：取成品留样即可，不考虑空安瓿瓶的留样。

41. 制剂企业生产所用的原辅料留样是否要模拟上市包装？

(TZ-225)

答：原辅料留样重点在原料，不是所有的辅料都要求留样，如酒精及调 pH 的酸碱，均无留样要求。原辅料的留样所用包装材料，应不影响留样的代表性，可采用模拟上市包装，但模拟不是唯一的方式，例如有些企业的供需方之间有严格的技术协议，发货的

同时，发单独的小样。

42. 按照 2010 版 GMP，仓库与留样室的温度监控是否需 24 小时连续监控？(TZ-225)

答：对常温仓库与留样而言，高温及高湿度季节时，对仓库与留样室有较大影响，其它季节，通常没有多大影响，没有必要强求全年连续监测。如果产品要求阴凉库或冷库，尤其是冷库或冷藏柜时，例如卵磷脂，通常要求在-20℃下保存，温度高了，对产品质量有影响，此条件下，应有适当措施，如温度报警，是否连续测试，无强制要求，这要根据产品及企业的实际情况来定。参见美国药典《1079》章。

43. 不同洁净区域内的洗手池、清洗槽、洗衣机、灭菌柜排放管路是否需要采取空气阻断以及采取何种方式？(TZ-51、FL-29)

答：洗衣机、洗手池通常可取阀门形式；除菌过滤器等的需要浸泡的清洗槽、灭菌柜应取空气阻断的方式。这些完全是根据风险的大小来确定的，具体方法已在讲稿中以示例方式介绍了。注意，对无 SIP 的设备而言，空气阻断是很极为容易实现的。

44. 具有 CIP、SIP 功能，处于 C 级区用于配制各种药液的配液罐，相对应的区域包括 C 级区和 D 级区，其排放管路是否需要采取空气阻断？以及采取何种方式？(TZ-51、FL-29)

答：应当采取空气阻断方式，具体方法已见邓海根老师专稿以示例方式介绍的方案。

45. 具有 CIP、SIP 功能，处于 D 级区生产用罐，其排放管路是否需要采取空气阻断？(TZ-51、FL-29)

答：这些，均应从原理上去考虑。污染及交叉污染不因为设备安装是否在 D 或 C 级而改变，建议采取空气阻断方式(具体方法同上)。

46. CIP 设备碱液罐上的工业蒸汽上冷凝水排放管路是否需要采取空气阻断（其中普通排水和冷凝水排放管路是使用三通加阀门来控制（气动阀））？(TZ-51、FL-29)

答：与产品容器/储罐不直接或间接接触的设备（例如夹套），不需要考虑空气阻断，其它就需要根据风险情况来考虑。例如，产品灭菌柜，容器已密封，水和蒸汽不直接接触产品，但由于产品有可能存在小的渗漏，一般仍采取空气阻断方式，这在欧美已是几十年前的共识。

47. 空气阻断法能解决设备之间的窜气和回水问题，但如何解决回水及排水管道堵塞时，通过阻断位置的缺口漏水至工厂夹层的问题？(TZ-51、FL-29)

答：这是日常维护及预防性维修计划需要解决的内容，与空气阻断无直接相关性。

48. 现有地漏在使用中需要注意什么？(TZ-51、FL-29)

答：请见邓海根老师的讲义，已比较明确。特别要强调的是：注意水封的清洁和维护，许多企业都不注意这个问题，新形式的水

封大大改进，清洁和维护十分方便；另外，要避免双重水封，它很容易造成排水系统的堵塞，反而导致污染的风险。

49. 连续生产周期、未清洁的放置时间、清洁后的保留时间分别用什么指标（标准）进行验证？（TZ-84）

答：按质量风险管理的原则来确定。未清洁的放置时间、清洁后的保留时间的验证至少应包括一个项目“微生物”。（TZ-84）

50. 连续生产周期内的设备清洁应达到什么标准？（TZ-84）

答：题目太原则，按质量风险管理的原则来确定。参见 PDA 技术报告 TR29 《清洁难验证》。（TZ-84）

51. 专用设备需要进行残留的验证吗？如果需要，最大允许残留物量的标准是多少？（TZ-84）

答：根据风险来确定，如产品稳定，则基本不需要考虑残留，如产品易分解，则要根据副产物的毒性来考虑。请参见：PDA 第 29 号技术报告《清洁难验证》。

52. 原辅料取样，在取样车内取是否允许？（TZ-62）

答：如是中草药或一般口服剂，OK，但仍应有适当的清洗间和缓冲道；如是无菌药品，应有适当的取样间。

53. 设备上的非强检的仪表是否都要校准？（TZ-91）

答：企业的仪表通常分为 A、B、C，显示性/指示性仪表不需要校准，只做功能检查，看功能是否正常，是否有损坏，无严格意义的精度要求，例如生产区的湿度和库房的温度，还有自来水的压

力。这类仪表也要定期检查，不叫校准，功能检查的周期可以比较长。另二类仪表：一类是强制校验；另一类是定期校验，均有精度要求。参见 ISO9001 标准。

54. 纯化水/注射水分配系统中回水安装流量计（或流速计）的必要性？是否必须安装？（TZ-99）

答：质量源于设计，在水系统设计时，当主要用水点全部打开时，回水速度应有 1.0 米/秒至 1.5 米/秒的流速，在 PQ 时，应对此通过试验确认。没有强求安装流量计/流速计。

55. 有没有好的防止昆虫、小动物进入厂房的设施？（TZ-43）

答：强化密封措施，特别是库房，另外，务必有适当的类似气锁的缓冲道，还有灭虫灯等，有的企业将办公室设在靠库房的外侧，强化了对库房的保护屏障，这种思路是可取的。现一般企业采用的简单闸板，效果并不理想。

56. 是否所有设备都要做 DQ，包括标准的核心生产设备？如果需要，请问至少要求设备制造商提供哪些文件？由于保密原因，部分制造商不愿提供核心机密的文件。（TZ-71）

答：企业只需要设备能生产出符合要求的产品，无权索取设备制造商的专利或关键技术数据。因此，DQ 的目标应集中在产品和工艺的符合性上，不是设备的运行参数。在编写 URS 时，切忌不要盲目将不同企业的 URS 随意合并，也不要将供货商认为技术保密的内容作为 URS 的内容来处理，这样会使本来简单的问题搞得十

分烦琐，将 GMP 随意扩大到了设备的技术标准是完全没有必要的，设备技术标准应由 GB、及 ASME 和 BPE 等国际标准管辖，它不是 GMP 的范围。这种概念上的混淆应当避免。另设备应有 FAT（设备在供货商的测试），通过 FAT，企业的风险就大大降低了。这是目前企业应努力的方向。

57. 增加批量投产，经验证其原工艺参数均适用，必须另制定一个新的工艺规程吗？（TZ-140(五)）

答：文件的制订应从实际出发，讲究实用性。如处方及工艺参数均无变化，只是批次量可能不同，那么，在工艺规程中，只需要列一个不同批次量的投料用量表，原材料，辅料及包装材料的标准没有必要再重复打印一遍。批生产记录应按不同的批次量制订，避免差错。

另一种办法是有一个基准的工艺规程，批次量不同时，原材料，辅料及包装材料的标准只采用代码（背景是质量标准），避免文件过多重迭。具体方法，由企业根据本企业的情况处理。

58. 待包产品以及包装材料的物料平衡是否一定要达到 100%（因计数器与供应物料的计数难免有偏差）？（TZ-187、215）

答：不必要，因为它以防止混批为目标，一旦出现混批物料平衡就会出现明显的不平衡数据。物料平衡中最关键的是标签的简称，而不是无标识空瓶子，它在清洗前、后的平衡没有实际意义。

59. URS 在认证中是否一定要，没有做 URS 的需要补充？（TZ-3）

答：URS 是设计和改造的前提，已投放运行的多年老设备，没有必要再去写 URS。

60. 纯化水系统再验证期间，能否向生产车间输送纯化水？需要做哪些保障措施？（TZ-139）

答：纯化水系统再验证可采用回顾性再验证的方式，回顾性再验证期间不影响正常使用，除非系统有重要变更。应有纯化水系统日常监控计划，包括项目、取样点、频率、警戒限度和纠偏限度等。检测中发现问题，要按 CAPA 的原则处理。

61. 进行哪些质量活动需运用质量风险管理？（TZ-13）

答：所有活动均应有风险管理的思维方式。在实施质量风险管理时，风险有三种不同的情况：不符合法规要求的，不允许有；风险及后果清楚的，可根据经验做出决策；心中无数的（有什么风险，发生频率及后果均不知道），则应建立风险管理小组，完成风险评估。

62. 无菌制剂的物料取样可否改成 C+A？（TZ-62）

答：问题还不够明确。应是：不可最终灭菌产品物料无菌检查用样品，能否在 C+A 完成？回答是否定的，因为这种条件下出现假阳性的概率增大，而 C+A 不符合无菌操作的条件，因此，它可以成为复检的理由，从而使无菌检查失去意义。

63. 已上药典的检验方法需要验证吗？（TZ-139）

答：药典的规定的检验方法是成熟的方法，检验方法本身不需要验证。要做的是操作人员的培训和资质确认，如是仪器分析，仪器要校准。

64. 实验室使用的玻璃容器可否自行校准？是否一定要强调校准人员的资质（指外部培训取得的资质）？（TZ-91）

答：由于操作比较简单，通常可由本企业有资质的人员自行校准，也可由适当资质的外部人员培训考核后，再由本企业人员校准。

65. 某些包材如玻璃瓶等，一个大批号内可能包含若干个小批号，此种情况应如何制定管理的取样规则？（TZ-120）

答：由于玻瓶的生产实际是连续的，可按供货的批号取样，如供货的质量十分稳定（查 AQL 的水平和实际测试数据），经风险评估后取混合样。建议采用专用量规，以加快检测速度。

66. 持续稳定型样品的考察条件是按该药品的稳定性考察条件还是常规留样条件进行？（TZ-231、232）

答：按标签注明的常规留样条件进行。

67. 空气阻断：如洁净区洗手池漏水不增加单向阀，在排污管出现问题时，水封处水反压造成影响。（TZ-51、FL-29）

答：风险管理要求考虑“问题、概率、后果”，如果我们来考虑几个问题：水能否倒流到人员的手上？单向阀是否达到密封要求？安装的价值何在？那就可得到一个结论，不需要安装单向阀。

68. 无菌室与微生物限度检查室，共用一套空调系统，回风直接排

出，这样是否可以？（TZ-48）

答：独立系统的概念及后果、气体过滤器的过滤机理，均需在处理实际问题中加以考虑。如不考虑品种的特殊性，如青霉素、抗癌药等，共用一套空调系统完全是可以的，这是欧美的常规做法，回风是否必要直排？理由？微生物限度检查及无菌检查的要求是比较高的，直排的必要性是值得考虑的，风险在哪里？阳性接种如不采用生物安全柜，倒十分有必要直排。

69. 洁净区 C 级换气次数达不到效果，这样是否可以增加风机达到效果，还是重新改造好？（TZ-48）

答：加大风机功率，从理论上说是一个方案，但要与设计院或专职人员讨论，因为加大风量时，压力增大，而能耗的增加十分可观（不是简单的线性关系），可能有必要重新改造。

70. 地漏清洁时，是否能打开小封？如何避免相关风险？（TZ-51）

答：是可能需要打开的，但请注意：清洁或消毒时，是不允许生产的，风险是可以避免的。

71. 目前我公司采用的洗瓶机为板式换热器，是否必须改成双管板？（TZ-71）

答：最好更换，因为这并不需要多少投资；如是 DIO 式的（双层板的形式），不强求更换，因为洗瓶不是最终操作，它后边有隧道灭菌或产品灭菌，可解决微生物问题，而微粒污染水平，则是验

证的常规项目。

72. 灭菌整个过程均为正压，灭菌柜的排水管能否硬连接至地漏既无空气阻隔？灭菌柜安装在一般生产区？（TZ-51、FL-29）

答：脉动真空灭菌柜及多种形式的产品灭菌柜，为强化控制污染的风险，欧美均设空气阻断，并在设计中同时考虑了节水和节能，建议从这个方向去考虑，设空气阻断，请注意，当灭菌柜不运行时，排水管中的污染有进入灭菌柜腔室的风险，这是 GMP 不希望看到的缺陷；灭菌柜可安装在一般控制区。

73. C 级区内是否所有排水都需做空气阻隔，包括洗手或冲洗器具的水池排水？

答：关键设备均取空气阻断方式，这是最安全的；洗手或冲洗器具的水池可设专用阀门控制排水，并有相应管理制度。（TZ-51、FL-29）

74. 在仓库的取样间设有洁具间，可否用饮用水为房间的清洁用水，洁净级别为 C 级？（TZ-62）

答：地面、墙壁、不接触产品的工作面，清洗可用饮用水。

75. 西林瓶更换厂家需做哪些准备工作？（TZ-261）

答：风险评估，必要时，要事先考察容器-密封件的完整性。

76. 在风险控制中经常提到可接受标准，如何理解可接受标准？（TZ-15）

答：不同情况下，可接受标准不同，不可能详细阐述。原则：可

接受标准应确保产品和工艺符合注册的要求。

77. 药品 GMP 第 48 条规定“清洁区与非清洁区之间，不同级别洁净区之间的压差应当不低于 10 帕斯卡。必要时，相同洁净度级别的不同功能区域（操作间）之间也应当保持适当的压差梯度。”对于同级别的洁净间，如有压差梯度要求，是否能设置为 20。或行业内有无通用的标准，比如>2psi? 或者是>5psi? (TZ-48)

答：请参见 ISPE 2009 第 253 页，通常约在 7-12 帕。企业可根据风险的大小自己作适当调整。

78. 无菌检查是否仍需按灭菌柜次取样，每批取 20 袋？国家局网站上发布的“药品 GMP 问答（一）”中提到：“同一批产品经多个设备或同一个设备分次灭菌的，企业可根据风险评估（如灭菌工艺，灭菌方式等）的结果，确定从各个/次灭菌设备中抽样的数量（可以少于 20 个样品）。但每批产品用于无菌检查的样品数量不得少于《中国药典》无菌检查附录中规定的数量，无菌检查按批进行即可，不必按每个灭菌柜次单独进行。” (TZ-222(四))

答：对国家局网站上发布意见的理解：1) 取样包括最冷点的位置，每个柜的取样数可少于 20 个单元；2) 由于企业可能用二种大小不同的灭菌柜灭菌产品，如灭菌条件及 F_0 等相同，则基本可按装载的比例数分配样品，合计取样数符合药典要求。

79. 新建的生产线，可以生产同一品种的多个规格的产品，在申请 GMP 认证试生产时，是否每个规格都需要各生产三个批次，还是

只需要生产最大（最小）的一个规格即可？（TZ、QT）

答：确切要求请与主管部门联系。据悉，是正式生产线生产的产品，没有全批次量的要求。

80. 空气阻断方法中，地面上漏斗状地漏不排水时是否要加盖或直接加一个阀门，不排水时关闭，防止地下水管中的气体冲出？

（TZ-51、FL-29）

答：不需要，因为排水管路是有一个水封的，这个水封大体有 2000 帕的压力，下水道的气体要克服这个阻力才能冲出。如果有水冲出，说明可能存在二方面的问题：一是设计/安装问题，设计不合理，管径太小，倾斜度不够，或不方便维护；另一个问题是管路长期使用，堵了，缺乏必要的维护。

81. 大输液生产中使用的活性炭称量，老厂改造时可如何来做？是否一定要采用“负压称量”装置？（TZ-52）

答：你将大量的活性炭加到了产品之中几百克至数公斤不等，此同时，你却又为极微量（若干毫克或更小）的同一物料担心，请问，从临床角度看，活性炭有何生物活性？如是其它活性药物，这倒可以理解，负压称量所解决的，无非是表面的“不雅观”。

这并不是说，称量不要有防止污染的措施，除尘是有益的。重要的问题是要设法改进工艺，从处方中去除活性炭，欧美不认可需要加活性炭的主药，加活性炭，说明原料质量不过关，GMP 不认可使用不过质量关的物料。

82. 在原有的厂房中，空调系统采用回风墙设计，如何进行清洁以保证污染及交叉污染？是否必须改为回风管设计，如何进行清洁消毒？(TZ-53)

答：请注意，回风墙的设计并不必然带来交叉污染的风险，问题的提法本身反映了思路上的偏差。回风墙是一种节约空间的做法，不可简单否认。采用回风管的设计，也是可以的，这由企业与设计单位讨论确定。有一点还要请注意，排污管路中有各种污染及微生物，它造成交叉污染的风险了吗？那么回风管怎么又会造成交叉污染的风险呢？难道送风停了，或回风机停了？至于清洁，清洁只可能是风口附近，清洁时，是不允许生产产品的，这不应成为污染风险的理由。

83. 捕尘除尘系统采用中央集中式，同时车间内也有安排独立式捕尘除尘机，但中央式除尘机在分布到各房间的管路如何清洗？如何防止污染及交叉污染（反流）？如何验证？](TZ-53)

答：这个问题与上一个问题原则相同，难理解的是为什么不从系统的工作原理上去考虑问题，负压怎么能将管中可能的残留物吹到你生产的产品上去？

84. 工艺参数是一个范围，做工艺验证时，要覆盖整个参数范围还是参数范围中的一个点（通常是中值）。(TZ-138)

答：确切点讲，应在研发阶段确立设计空间，工艺验证过程中，只要在设计空间以内，均可认可。但为了挑战苛刻条件，不一定取中间值，而是要取有挑战意义的工艺条件，温度、压力、时间

等等，要用这种思维方式去考虑验证方案。

85. 从普通区进入 D、C 级，是只能加衣服不能脱衣服，还是都可以（如普通区工作服+洁净服；先脱普通区工作服，再穿洁净服）？
(TZ-34)

答：即使有总更，从普通区进入 D、C 级，不脱外衣只加衣服的方法是不妥的（可保留内衣），至少没有普遍适用性，不主张采用此方法。

86. 取样人员要经过授权，应采取怎样的方式来进行授权比较合适？（TZ-12）

答：所谓授权，就是正式批准的概念。可通过培训，使取样员懂得相关规则，并能在实践中应用。通过理论（问答、考试）和实践（看其操作），如符合要求，由质量部门批准即可。

87. 对温度和湿度的要求，产品和工艺不要求在 18-26 度，相对湿度在 45%-65%的范围，如果企业根据产品和工艺自定一个范围，是否需进行验证来确认？如果就定为 18-26 度，相对湿度 45%-65%，还需不需要验证？（TZ-48）

答：对这个条款提问题的单位很多，有时，短期（如一年中有一周的中午）实际超过 26℃实际达 28℃也是可接受的，做 SIP 时，温度超过也是允许的，因此时实际没有生产操作。

88. 经改造和重大维修的设备应当进行再确认，如何界定重大维修？（TZ-81）

答：对工艺参数和产品质量起重要影响设备的维修或改造，则可以“重大维修”论处，具体如何掌握，还是要根据企业实际情况确定。

89. 每个品种的每个批量需有明确的工艺规程，是否需对每个批量分别进行验证？(TZ-140(五))

答：需遵循具体问题具体分析的原则，一个工艺规程可能包括处方相同、浓度不同及相同包装规格等情况，以简化文件，验证试验的设计，也可作适当的调整，不要简单地说工艺验证中，“每个品种的不同规格，均须三批全量验证”。

90. C级区设备排水的 air break 形式？如果用培训材料中的 A 形式，漏斗敞开对房间环境有影响，如果将漏斗用盖密封，又不好检查。(TZ-51、FL-29)

答：这是一种很通用的做法，在国际标准 ASME 和 BPE 中收载，房间保持正压，漏斗以下有水封，请问漏斗对房间有什么影响？不会有不良影响。可从国际标准中找相关内容，加深理解。

91. 中间产品的储存期限的验证应如何开展？考察项目至少包括哪些？是否需分具体品种进行验证或者可以按剂型进行验证？(TZ-138、FL2-20)

答：题目比较原则，应由企业遵循具体问题具体分析的原则处理。

92. 验证是否都应做风险管理评估、分析和管理？(TZ-138)

答：话应当这么说：通过风险评估，决定要验证的系统、重点、

项目、可接受标准、方法等，然后制订验证方案，实施验证。

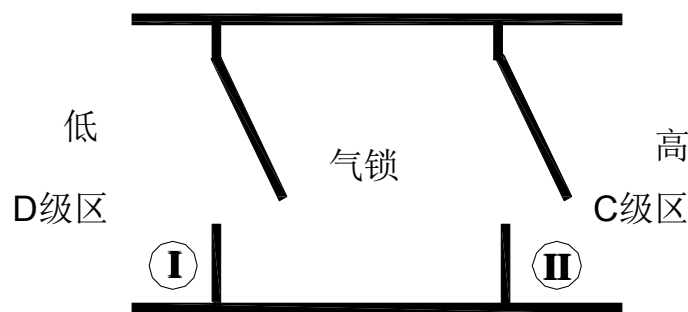
93. 05 条：物料产品运输应满足其质量要求，对运输有特殊要求的，应进行确认。问题：（TZ-105）

1) 对于物料的运输条件是否由供方提供资料，是否可通过质量协议等要求管控？

答：由企业根据自己的情况与供货商商定，不排除质量协议

94. 请问压差计这样安装对吗？即压差计测量的是C级与D级区之间的压差，而不是连锁风闸与D级区之间的压差。（TZ-48）

压差表安装位置及形式



答：如是物料气锁，安装在 I 和 II 的位置均是可行的，也可以安装在气锁以内，要注意的是二点：一是通气软管的连接方式，使它能够反映出二个区间的压差；如果装在气锁中间，则控制的限度值要作调整，因为通常情况下，这是个压差梯度关系，气锁间本身是有送风的，它的压力值在 D 级与 C 级之间。

95. 产品说明书中规定了储存条件，如避光、低温（如 2-8℃ 以下储存）等，是否要求其生产条件也应当与这个要求保持一致？

(TZ-42)

答：不需要，因为产品加工的时间很短，而成品的储存期却很长。况且，储存条件要经过加速及常规储存条件的考察，才能最终确定。

可以冻干产品为例来说明，产品要求避光、低温，实际生产时，药液是在常温下配制的，经除菌过滤以后，即进入冷冻干燥阶段，温度低时，可达零下 50℃，此后温度稍升高，在高真空下一次干燥，再进入二次干燥阶段，温度基本是常温了。这些生产条件，与产品长期储存条件完全不同。

96. 无菌原料的取样室按 2010 版 GMP 是宜设置在无菌注射剂车间，还是应单独在仓库设置？（TZ-62）

答：可根据企业的实际情况来定，我国规范通则第六十二条通常应当有单独的物料取样区。取样区的空气洁净度级别应当与生产要求一致。如在其他区域或采用其他方式取样，应当能够防止污染或交叉污染。并没有必须设在库房的规定。

据悉：有人认为必须单独设置在仓库，建立独立的人流、物流，取样工具、容器与无菌工衣则从车间 B+A 环境下密封后转运到仓库。例：XX 药业公司的粉针剂（头孢）车间在国家 GMP 认证检查过程中要求头孢无菌原料取样室必须设置在仓库，否则不予发证。

企业认为：上述观点不符合规范的条款，取样间设置在粉针剂车间内部 B+A 环境下更为合理，因为它们的无菌取样，约每个

月只取 1-2 次样品，取样间利用率极低。而且无菌原料所需工具、容器、无菌工衣均在车间 B+A 环境，需要转运至库房，取样间 HVAC 运行成本大大增加，操作及污染风险也大为增加，如放在车间，既经济，又合理，而且符合规范六十二条的要求。

还有一种意见认为，取样间设在生产区，就是允许未经检验合格的产品放在生产区，有混淆及差错的风险，不符合 GMP。这种担心是不必要的，因为取样间是 QA/QC 管理的，可在生产区设单独的区域，房间还可上锁，另可规定其它管理措施，使生产人员无法接触取样间的物料。

97. 制剂企业所使用的原辅料的持续性稳定性考察如何执行？

(TZ-231)

答：我国规范有多个条款更提到了稳定性考察，但均是制剂/成品的范畴。制剂企业所用的原辅料在定期的工艺验证中，已进行了 3 批的稳定性考察。新药、仿制药首次生产的前三批工艺验证所涉及的原辅料与制剂应进行稳定性考察。在投入正常生产运行后，没有必要对原辅料作稳定性考察。

有人认为：制剂企业所用的原辅料也应每年进行持续性稳定性考察。这样做没有法规及科学的依据，而且大大加重了企业的负担。

98. 注射用水的用水点，一定都要加换热器冷却吗？(TZ-99)

答：这要根据设备及工艺要求来定，没有必要都安装。通常 LVP 或 SVP 等，只有少数使用点需要。请参考 ISPE 第 4 卷《蒸汽及

水系统》。

99. 称量间如何设置，才能保证不污染其他区域？(TZ-53)

答：这类措施，以示例形式加以说明：整个房间相对负压，通常设单独的 HVAC 机组，有 A 级送风，同时侧面设工艺除尘等。送风不宜过大，不得影响称量的准确性。

100. 2010 版 GMP 第 110 条中：“应当制定相应的操作规程，采取核对或检验等适当措施，确认每一包装内的原辅料正确无误。”执行中，适用的方法有哪几种？(TZ-110)

答：条款的本意是对每一包装进行鉴别试验，避免差错，欧盟对此有专门的规定（见欧盟 GMP 附录）。具体方法，可取拉曼光谱法，也可取化学、仪器法进行鉴别。拉曼光谱适用于有机化合物。

101. 产品单批量很小，最终采用针头滤器过滤，需对针头滤器做那些验证？或用其他方式解决最终除菌的问题？(QT)

答：我们不知道产品的特性，也不了解产品对过滤器的适应性条件，如有效过滤面积有多大，药液的生物负荷情况如何等。但可提一原则标准：除菌过滤器应能达到 7 个对数单位下降的水平，即 $LRV > 7$ 。其它过细的技术性问题无法以简答形式解决。

102. 产品质量回顾分析中可以提出再验证，设备再确认如何体现？(TZ-226(十一))

答：1、设备再确认的概念只是按设备说明书的要求，对设备的系统检查，设备功能不好或有大的变化，当然数据就不可靠了，这适用于制粒、干燥、混合、压片、胶囊填充等等

2、HVAC 系统中高效过滤器的检漏也属于再确认的范围

3、再验证基本则只局限于灭菌柜及灭菌程序/工艺；水系统通常都只需要进行年度数据分析回顾，看是否稳定在受控范围。

103. 1、新版 GMP 要求每个生产批量均有经企业批准的工艺规程，是否将小试、中试和大生产的所有生产批量的工艺规程都单独制定吗？(TZ-168)

2、“每种药品的每个生产批量均应当有经企业批准的工艺规程，不同药品规格的每种包装形式均应当有各自的包装操作要求。工艺规程的制定应当以注册批准的工艺为依据”，

(1) 配制量批与批之间存在差异，会出现批批做工艺验证的情况，可否将工艺验证进行为一定配制量范围内的验证？

(2) 车间在日常生产时出现的配制量只要在这范围内，可否不用再次进行工艺验证？
(比如只进行最大量和最小量验证)

答：1、在欧美是这样的，他们的审批主要是研发和放大，并不在后道的大生产上。

2、目前，我们国内可不这样掌握，只要在生产设备上做就行了，也不需要全批量，因为我们生产的几乎全是仿制品。我们不需要将小试及中试去做单独的工艺规程，因为小试和中试的不确定因素很多，根本不现实，也不必要，欧美也没有这种要求（他们要求的详细的总结材料）。

(1) 将工艺验证作为一定配制量范围内的验证是合理的。不需要因批次量有点小变化就要求做验证并要求稳定性考察。

(2) 一般最大及半批量是比较现实的，但这取决于工艺的复杂程度，不要说死了。我一直将它比喻成解方程的概念，不是四则运算。我们提问题总是从四则运算的高度和母版上去下功夫，思路不对。

104. 关键设备与主要设备的区别？（TZ-82）

答：这要看对质量的影响程度了，按影响大小排列。这需要根据工艺和设备知识来判别。但总体说来，这二种设备对质量都有较大影响。

105. 新版 GMP 要求加入印刷包装材料的实样或复制品，如果加这个包材经常变更，那么工艺规程也要经常修改？可以不修改工艺规程吗？（TZ-108（八））

答：可在工艺规程的变更中说明一下，不需要重新将工艺规程打印一遍。

106. “应当定期检查防止污染和交叉污染的措施并评估其适用性和有效性。”咨询采取何措施，如何实施？（TZ-198）

答：1、这其实是从偏差查起的，出现了污染和交叉污染的问题，找根源，然后评估措施的可靠性和有效性；

2、有经验的人，在车间走一下，看设备安装就能了解可能有风险，这是一般条款解决不了的问题。

107. 由集团公司的其他分公司提取的原料，在分公司已经进行了留样，制剂公司可否不对其进行留样？（TZ-225）

答：这要看集团公司的管理系统的可追溯性，还是视情况而定，如集团公司在国外，而

生产工厂在国内，应留样。

如二者就在一个大院，那就不必了。

108. 对于“委托方应当对受托生产或检验的全过程进行监督”，这一点如何做到？
(TZ-282)

答：这只有在企业之间，或企业与一般院校之间才可能。如是官方机构，体制上不可能做到。

109. 除“有证据证明退货产品质量未受影响外，因质量原因退货和召回的产品，应在质量管理部门监督下销毁，涉及其他批号时，应同样处理”。如果客户将销售计划报错，产品发到客户后，无法进行销售，拒绝收货要求退回公司，或者发车皮时，由于车皮装载量受限装不下，必须退回公司。这两种情况是否需要按退货方式处理？是否需要和质量进行重新检验确认？
(TZ-294)

答：有证据表明符合运输要求的，可不作检验，但要检查一下是否有破损。

(二) 附录 (FL)

110. 通过现在的正负压联合检漏的方式检漏后，是否还需要逐支检漏？(FL1)

答：按规范要求，安瓿需作检漏试验，在正、负压试验操作后，逐支目检是检漏试验必要的组成部分。

111. 若对罐内壁清洁后的最终清洁水的检测，TOC、pH、电导率均合格，能否认为残留物限度是在可接受范围(中药注射剂)？(FL1)

答：不能一概而论，残留与具体产品生理活性相关，而 TOC、pH、电导率并不能确切地体现这一关键要素，应对清洁验证作风险评估。可参见美国注射剂协会技术报告 TR29-1998。

112. 洗衣房（洁净服的清洗）是否改在洁净区内？(FL1-26)

答：10 万级的可在一般区内清洗，其它高要求的则至少在 10 万级清洗。

113. 从B级区到D级区的器具退出通道的缓冲间是设置一个还是二个，该缓冲间是按什么级别管理？（FL1）

答：准确地说，B级区到D级区间不是缓冲，而是气锁，B级区到D级区或C级区，器具退出只设一个气锁。

114. 在洁净区中，B+A，C+A，D+A，这三个级别中的A级有何区别，均检测或控制哪些项目？（FL1）

答：我国无菌药品附录的制订，参照了欧盟、WHO及PICs的要求。在无菌操作的B+A中的A，称A级，我国规范有明确的要求。在非无菌的C+A，D+A中，A称作A级送风，PICs PI032-2（2009年11月24日发布，于2009年12月1日开始实施）对A级送风，有以下明确的界定：

◇静态要求：轧盖机送风，轧盖机运行/不传输小瓶和铝盖，且无操作人员操作条件下测试；

◇检测非活性尘粒，并符合A级要求。探头应位于过滤空气的保护点上方。

◇做烟雾试验，…证明对瓶子的有效保护，是背景环境空气不干扰的保护区

◇应有气流速度的限度标准并说明理由。

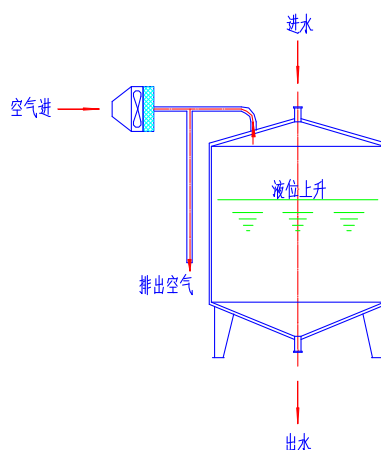
115. 针剂在线灭菌时：（FL-63）

A) 呼吸过滤器如何保证Fo值符合要求

B) 滤芯在灭菌浸湿后，通气效果变差，如何处理有效。

答：呼吸器过滤器是可以作SIP或离线灭菌的，它的要求取决所使用的目的，如纯化水贮罐上用的呼吸器过滤器可采用离线灭菌

法，也可采用下图所示高效过滤器主动送风的形式，在任何情况



下保持贮罐的正压状态。

冻干及其它无菌生产设备上的疏水性过滤器的灭菌，通常采用电加热或压缩空气吹干的方法使其恢复工作状态，但是不同的情况有不同的处理方式，具体可以按供货商规定的要求处理。

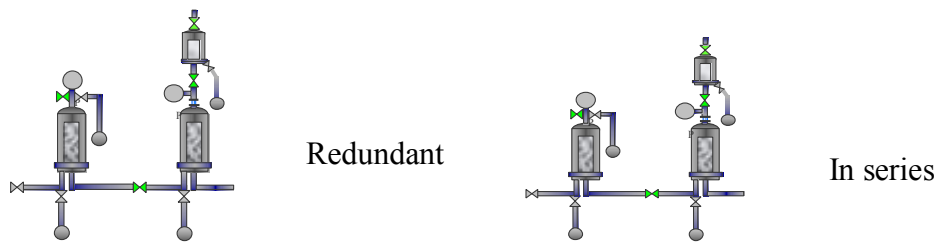
116. 隧道烘箱负载试验怎样保证温度探头进入小安瓿，如何测定？

(FL1)

答：题目并没有说明是干热灭菌还是去热原的目的。如是干热灭菌，可根据不同情况采用不同的方式，例如，将规格相近的西林瓶，瓶壁比安瓿厚，具有更强的挑战性，来替代安瓿；也可将 3 个安瓿扎在一起，将探头置于 3 个瓶中间的位置。取得热穿透的数据。如果用细菌内毒素进行挑战试验，那么，它的效果将比一般干热灭菌高出 10 的 100 次方倍（参见美国注射剂协会技术报告 TR 0381 第 6.3.1 节），温度分布不再是所关注的问题。

117. 两级过滤，是指直接串连两个滤器，还是可以先过滤至下一个密闭容器，再转运至分装点进行第二次过滤？（FL1-75）

答：向你介绍一下情况吧，英文 Redundant 可能与你提的问题相关。



从上图可以看出，这即是除菌过滤通常采用的形式，In series 就是所提到的串连，与 Redundant/冗余的是同一概念。Redundant 可理解为双保险的、增强安全作用的…。在美国注射剂协会技术报告 TR 26 中提到：…。当一个损坏时，另一个可确保药液的无菌…。这二个过滤器不管哪个，只要有一只完好，另一只有问题时，可不必将药液全部重新过滤，这个命题存在的前提是每一只过滤器前的微生物负荷都在控制限度内。

然而，特殊产品可能会采用特殊的方法处理。你所提问题也不够明确。我国规范无菌药品附录中，建议在靠近灌装点再安装第二只过滤器的意见，请考虑这一建议。

118. 灌装时间小于 4 小时，监测沉降菌是否也一定要放够 4 小时？
(FL1)

答：不需要。我们拟对这样的提问方式作一些建议性说明。沉降菌只是监测工艺过程中环境是否受控的手段之一。既然生产工艺已经结束，你再将沉降碟放在那里，那就有点偏离你的目标了。更重要的是，你应当定期进行趋势分析，从大量的数据中，来看你的工艺环境是否处于良好的受控状态，这包括沉降碟和其它监测数据。如有不良趋势，应找出原因，及时采取纠偏措施。

119. 无菌灌装线及产品转移进出冻干机在线监测方案？(FL1)

答：这个问题涉及到多区域的物料转运问题，与你生产线的配置情况关系十分密切。建议你们同供货商商量，再结合 2010 版的要

求设计出合理的方案。

120. 不能进行在线灭菌，在线清洗的配置系统如何控制？如控制清洗的温度、时间、压力？（FL1）

答：情况不明，不便答复。可参见 PDA TR No. 29 清洁验证应考虑的关键（1998）。

121. 不同洁净级别差压梯度如何进行有效控制？（FL1-32）

答：气锁的设置与贵公司的品种及生产布局的具体情况相关。品种不同时，所采取的方法也存在差异。可参见 ISPE 2009 第 8.3.3 节及 WHO HVAC 的附录等资料。

122. 法规规定“防止倒灌”，对配液罐可否采用正压保压取代“空气阻断？”（TZ-51、FL-29）

答：请问，当你投料时，如何保持正压？

空气阻断条款的制订有它特殊的历史背景，七十年代欧美发生了严重的药难事件，直接原因是大容量注射剂的污染，技术原因是多方面的，但生产设备直接接入地漏则是十分重要的原因。FDA 组织了特别调查组，经仔细、严谨的调查采取了这一应对措施——空气阻断。

欧盟无菌药品附录第 50 条、WHO 无菌药品第 11.6 条及我国规范无菌药品附录第 29 条均有明确规定。空气阻断成为美国工程师协会及卫生工艺设备中确定的国际标准已有很多年的历史。法规的要求体现了对风险的特别关注，我们对此法规的要求切不可等闲视之。

123. 大溶剂注射液灌装室按 C+A 配置，A 级采风可否直从侧上方直接采 C 级室内风？（FL1）

答：侧上方是一个不明确的提法，难以回复。一般说来，当灌装机比较小时，单向流由设备自带，但是采风形成的风压点不能低于回风的风压点；当灌装机比较大时，则可能直接从风管直接取单向流设计方式。后一种方式正趋主导地位。这样的技术问题，不是由 GMP 来规定，GMP 只规定要求，却不规定实现目标的技术手段。

124. 非最终灭菌产品的生物负荷受控时，是否可不做起泡点试验？（FL1-75）

答：生物负荷和过滤器的完整性是二个不同的问题。过滤器的完整性是除菌工作的前提条件，当然还可以采用过滤器说明书规定的其他方法证明过滤器的完整性。据专业人员介绍，如果过滤器面积小于 0.2 平方米时，扩散流较难测试；过滤器大于 3 乘 20 英寸（152.4 平方厘米）时，起泡点不容易测试。但这些技术细节不可能由 GMP 来规定。关键是产品的生物负荷有多大？你药液的表面张力是多少？即产品泡点的选择，你采用哪些手段不降低污染，以及你作的起泡点试验是否已与微生物挑战试验建立了相关性。如果没有建立起这种相关性，那么，起泡点试验合格与否并不能说明除菌过滤的有效性。

125. 过度杀灭 LVP，玻璃瓶、胶塞是否可不单独灭菌？（FL1）

答：众所周知，大容量注射剂的玻璃瓶、胶塞是与产品一起灭菌的，软包装的情况相类似。由于胶塞与瓶口的密封部位较难灭菌，有些企业采用将胶塞单独灭菌的方法，但这并非法规的强制要求，最终要靠验证数据来说明。

126. 小容量注射剂灭菌柜热穿透实验怎么做？（FL1）

答：如是安瓿，可采用同一装量规格的西林瓶替代，以方便插入

温度探头，西林瓶壁要厚，如果 F_0 达到了要求，可推断安瓿的热穿透也达到了要求。这只是示例说明，并不排除使用小的无线温度探头的可能性。

127. 药液经除菌过滤并于 105℃ 灭菌，灌装是否可在 C+A？(FL1-13)

答：按规范原则，应在 B+A 完成灌装。

128. 无菌服的样式有什么要求？能否提供正确的更衣标准？一些培训视频比较繁琐。(FL1-24)

答：规范已有比较详细的要求，无菌生产的 B+A 的更衣应十分严格，不应马虎。

129. 直接接触药品的硅胶管如何灭菌？是否有使用寿命上的要求？(FL1)

答：通常均采取湿热灭菌，在脉动真空灭菌柜完成。使用一段时间后，会出现老化现象，这与品种及灭菌次数有关，其使用有效期应由企业自定。

130. 无菌药品的生产设备是否有统一要求标准？(FL1)

答：国际上，无论是 FDA、欧盟、日本或 WHO 的 GMP 中，只提出目标，对实现目标的技术手段不作规定。因此，无菌药品的生产设备不是在 GMP 中有技术性规定，但它们会符合国标或国际技术标准或行业标准的要求。

131. 无菌分装（头孢类）的原料通过 B 级区采取何种灭菌消毒方式？用擦拭臭氧消毒是否可以？(FL1)

答：GMP 并没有规定采用何种方法，目前主要是采用擦拭法。臭氧法消毒时间比较长，且影响因素较多，并不理想。国外采用汽

化过氧化氢是一种发展趋势。不管采用什么方法，都应通过适当的验证，证明经处理后的表面，达到了无菌药品生产可接受的限度。

132. 无菌分装（头孢类）的原料在拆分投料后不为整桶投料（如5kg/桶原料按工艺处方拆分后应投料8.56kg）剩余原料退库还是在下发批生产指令时按整桶原料投料进行分装？（FL1）

答：按批的定义去处理，原则是被分装应是同一批的“无菌原料药”；不应将不同批的原料药，在同一批分装中合并成分装的一个批号。

133. 过滤系统终端过滤芯的完整性测试试验一定需要在线监测吗？而压缩空气系统、制氮系统的滤芯如何测试和清洁？（FL1）

答：GMP 并没对此规定，有条件时建议在线监测，但这不是强制要求。与液体除菌过滤器不同，压缩空气系统、制氮系统除菌过滤器的滤芯可按供货商提供的方法进行测试，定期检查；其前道的其它用处的过滤器，均应按工艺要求及供货商要求处理。详见美国注射剂协会技术报告 No 40.

134. 空气净化系统的加湿蒸汽必须使用纯蒸汽吗？经清洗灭菌后的胶塞用无菌袋进行转运，其无菌袋如何证明其无菌性？（FL1）

答：为防止工业蒸汽中胺、胂、醛类对产品的不利影响，国外通常采用纯蒸汽加湿。如能证明工业蒸汽对产品无不良影响，也可使用工业蒸汽。

胶塞如用呼吸袋密封后灭菌，其灭菌过程需验证，呼吸袋和胶塞是一起灭菌的。至于转移过程是否可能出现污染，取决于操作方式，气流方向等因素。

WHO 6.5 中提到：如果被灭菌品不是装在密封容器中，则应

使用合适的材料将其适当包扎，所用材料及包扎方式应有利于去除空气和蒸汽穿透并能防止灭菌后被污染…，也可使用特别设计的，既可进蒸汽，又可排除空气的可湿热灭菌不锈钢容器。我国规范无菌药品附录第七十一条，也有类似的要求。

135. B 级的无菌服经清洗后进入灭菌柜，需要在无菌服灭菌后从灭菌柜拿出时在灭菌柜的出口处加 A 级保护吗？(FL1)

答：规范没有规定。但应按我国规范无菌药品附录第七十一条要求，防止污染。有些企业的脉动真空灭菌柜设定在室温条件下卸载；另一些企业在 B 级区一侧卸载时，B 区室温在 25℃左右，但卸载温度过高（如 65℃），温差达 40℃，因 B 级的微生物指标在 10 个菌/立方米，有可能因高的温差导致非密封装载的再次污染，因此设单向流。因此，规范虽然没有技术性规定，仍应注意防止再次污染的措施。

136. 小容量注射剂 ($F_0 < 8$) 在线监测是否必须含有浮游菌的检测？(FL1-10)

答：远程监控主要用于微粒（悬浮粒子）的测试，欧盟无菌生产（aseptic processing）要求 A 级区采用，必要时在 B 级区也采用，并没有指浮游菌的在线监测。

WHO 无菌药品没有规定悬浮粒子远程监测的要求。我国规范无菌药品附录第十条（二）中提到：…A 级洁净区监测的频率及取样量，应能及时发现所有人为干预、偶发事件及任何系统的损坏。…可流通蒸汽灭菌的小容量注射剂，由于空气中出现孢子的概率较低，且其耐热性一般比药典提议的生物指示剂要低得多，因此，这类产品无菌保证水平通常会高于单纯的无菌生产产品的水平，其监控要求，应由国家局解释。

137. 自净时间测试。如:C级做自净最差浓度应达到正常的多少倍?

A、B、C三个级别是否需要做自净?(FL1)

答: ISPE HVAC 指南认为, 自净时间比换气次数更能说明 HVAC 的净化能力, 所谓自净时间, 通常是指 0.5 微米悬浮粒子下降二个对数单位所需的时间, ISPE HVAC-2009 P253 页对此有计算公式。由于 A 级区换气次数可达 650 次/h, ~5 秒钟即使被保护区域的气体更换一次, 因此不测自净时间, 只测风速; 其它级别可以测试。

138. 冻干粉针轧盖间设计为 C+A 时, 轧盖间人流通道可以跟 C 级人流通道公用吗?(FL1)

答: 既然同在一个 C 级区, 应可以共用。

139. B 级的人流通道可以通过 C 级人流通道吗?(FL1)

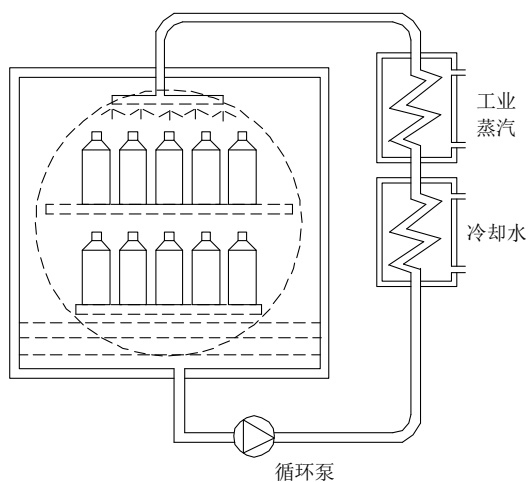
答: 无菌操作区及其辅助区的设计有多种形式, 要根据具体情况分析它的合理性。一般说, 进 B 级区, 前段为 C 级, 进入 B 级区的最后一间静态应达到 B 级的要求, 可参照此原则去判断设置的合理性。

140. 大输液生产过程中罐装及管路的批次清场有何要求? 批与批之间必须在线清洗吗?(FL1)

答: 这是一个比较现实的问题, 清洗的目的是什么, 要解决什么问题? 因为清洗后, 贮罐及管路等会有部分积水, 除非你用压缩空气或氮去吹干, 否则会影响下批初始产品的浓度, 清洗需要操作时间, 也会造成浪费。因此, 如是批-批(同一产品、相同浓度及包装规格)的连续生产, 可能不作清洗, 也可能只需要简单的清洗, 这要看产品是否容易分解、长菌或其它对产品质量可能的不良后果。换言之, 应作风险评估。

141. “灭菌冷却用水要确保无菌，并确保其经过除菌过滤或灭菌”，有何好的办法对冷却水进行无菌保证的监控？（FL1）

答：这取决于所用灭菌柜的形式，国内许多大容量注射剂的过热水灭菌柜，安瓿喷淋灭菌柜，冷却用水是与产品一起灭菌的（见图），不需要担心冷却用水的无菌问题。另有少数蒸汽及空气混合灭菌柜（SAM），在冷却阶段采用加氯的自来水加速装载冷却的旋转灭菌柜，需要控制冷却水的微生物。限度一般在 WFI 的微生物水平。冷却用水量较大，通常不采用除菌过滤的方式。



旋转过热水喷淋式灭菌柜示意图

142. 大输液产品只靠灯检目测的方式检漏可以吗？对于软袋的检漏有何好的设备、设施？（FL1）

答：问题的关键是对产品容器-密封件的完整性（可靠性）要进行验证，FDA 1994 年 Guidance for Industry for the Submission Documentation for Sterilization Process Validation in Applications for Human and Veterinary Drug Products（人用药品及兽药厂上报灭菌验证文件指南）对此有明确规定。我国《药品生产验证指南》2003 第四篇也有详细阐述。产品容器-密封件的完整性经验证后，在日常生产中还要采用目检法抽检，但不得

采用具有破坏性的真空法去检漏，软袋更是如此。可采用高压放电等方法检漏，但长途运输并不能保证 100%无渗漏，因此，软袋通常还采用外袋保护（防止氧化及渗漏），发现渗漏品即不再临床使用。

143. 用于塑料瓶气洗的终端压缩空气滤器完整性实验如何做？怎样才能有好的办法检测到滤芯漏了？（FL1-42）

答：新版 GMP 附录 1 无菌药品 第四十二条 进入无菌生产区的生产用气体（如压缩空气、氮气，但不包括可燃性气体）均应经过除菌过滤，应当定期检查除菌过滤器和呼吸过滤器的完整性。请注意，气体过滤器的截留效率比液体过滤器高出 10~100 倍。国际上，将气体过滤器分为 3 类：

- ◇直接与无菌产品接触（如：无菌灌装中使用的压缩空气）
- ◇不直接与无菌产品接触（如：发酵过程通气过滤器）
- ◇降低微生物负荷(微生物污染水平)（如：HVAC 中的 HEPA=高效过滤器）

所提塑料瓶是用于无菌药品还是非无菌药品生产不明确，可参考 PDA TR40. 2005.

144. 高效过滤器必须做气溶胶检漏吗？用粒子扫描代替可否？有何好的方法和建议能够确保在第一时间发现运行后的高效过滤器漏了？（FL1）

答：在无菌生产的暴露操作区，通常设远程悬浮粒子监测器，可及时发现过滤器的缺陷。欧盟对无菌操作区的 B 级（与欧盟不同，美国 CGMP 指南中没有 B 级的提法，只有动态万级的要求，FDA 不要求对 5 微米的大粒子进行监控），远程悬浮粒子监测只是建议。我国企业可按我国的国家标准 GB50591-2010《洁净室施工及验收

规范》，可采用粒子扫描法。

145. 表面微生物、浮游菌除净化系统验证以外，日常也需要监测吗？周期及取样点有何要求吗？（FL1）

答：规范十分明确，需要日常监测。可参见 USP《1116》及 PDA TR1301-环境监测基础。

146. 洁净室温湿度无特殊要求，对于大输液车间来说，有何好的建议和方法来审评及控制温湿度？有何好的评估手段及控制方法以符合 GMP 要求？（FL1-10（九））

答：我国规范无菌药品附录第十条（九）有原则要求：应当根据产品及操作的性质制定温度、相对湿度等参数，这些参数不应规定的洁净度造成不良影响。LVP 均是可最终灭菌的，工艺对温湿度的要求不是很高，建议冬天及夏天的相对湿度可在控制在 35% 至 65% 之间。温湿度要求可在 HVAC 的用户需求中阐明，另可加自控的要求，以保证满足生产工艺的要求。

147. 洁净区环境消毒只用臭氧行吗？还需要再用一种消毒剂？（FL1-43）

答：国内许多企业已安装了臭氧消毒，主要是用于环境消毒，起到了一定的积极作用。然而，有一些因素影响臭氧消毒的效果，如环境温度、湿度、粉尘土、设备数量、密封程度、空气洁净度、杂物堆放比例等。它对枯草芽孢的杀灭效果较差，且对橡胶制品有致老化的作用。

洁净区的消毒一般需要第二种消毒剂，至少可以说臭氧替代不了酒精，用于擦拭消毒的目的。在关键的无菌操作区，还有必要采用杀孢子剂，它往往需要与酒精配合使用，否则杀孢子对彩钢板表面会有较大的腐蚀作用。

148. 滤芯的完整性测试必须每批生产前、后都要做吗？非在线检测情况下，有何好的方法来防止安装、拆卸、灭菌后在转移安装时污染的风险？水罐的呼吸器滤芯灭菌后安装环境是一般区，有何好的方法来防止其在安装过程中的再次污染？（FL1-75）

答：我国规范无菌药品附录第七十五条（二）要求，应当采取措施降低过滤除菌的风险。宜安装第二只已灭菌的除菌过滤器再次过滤药液，最终的除菌过滤器应当尽可能接近灌装点。接着在（三）中要求，除菌过滤器使用后，必须采用适当的方法立即对其完整性进行检查并记录。常用的方法有起泡点试验、扩散流试验或压力保持试验。换言之，我国规范并没有规定生产前必须做完整性检查。附录七十五条（二）中的要求在国际上即为“冗余过滤（redundant）”，采用了双保险的做法，因此，我国规范的规定并没有错。

然而，过滤器如安装有缺陷或有损坏，进行完整性检查能早期发现，从而进一步降低了重新过滤的风险，企业“何乐而不为”？

防止再次污染有多种连接方式，如有需要，可与 Millipore、Pall 等公司洽谈。在此不作详细阐述。

水罐的呼吸过滤器分二种情况来讨论，一是纯化水，冷系统，微生物限度指标是每毫升不超过 100 个菌，过滤器经灭菌后，在接触面用酒精消毒后，即可安装；另一个是注射用水系统，热系统，微生物限度指标是每 100 毫升水不超过 10 个菌，也可采取类似方式安装，只不过要注意避免滤芯积水或堵塞，可能需要能加热式的过滤器。

149. 可最终灭菌产品 C+ A 用的洁净服是否需要灭菌？（FL1）

答：C 级区中有 A 级送风，这是局部保护的概念，A 级送风有静态微粒测试的要求，但无微生物控制限度标准。衣服灭菌与否，可由企业自己决定。企业在实践中认识到，过多灭菌或用臭氧消毒，洁净工作服易掉屑/纤维，对环境反而不利。工作服经清洗后，要检查一下其表面的生物负荷情况，如微生物数超过相应级别的表面微生物限度，则应考虑改进清洗程序，必要时才考虑消毒或灭菌。总之，凭数据说话，按风险大小处理。

150. 纯化水使用回路、注射水系统应采用什么方法处理，以降低系统的微生物污染水平？注射用水及纯蒸汽系统往往会出现红锈，企业是否有必要每年象设备初始钝化那样，将系统定期钝化？
(FL1)

答：纯化水使用回路，通常可采用中压紫外灯在线杀菌，但紫外的强度要根据流量计算，通常采用 30 mJ/cm^2 作为照射剂量值。此外，可根据微生物污染水平的变化，定期采用巴氏消毒法消毒，例如，在 80°C 以上循环 1 小时。至于注射用水，当停产检修或因故导致微生物超过纠偏限度时，应采用纯蒸汽灭菌。

ISPE 第 4 卷第 11.3.13 节中专门提到红锈-Rouging 问题：在许多水系统，通常是高温…的注射用水及纯蒸汽系统，能看到红锈，它不局限于贮罐及分配系统，在蒸馏水机及纯蒸汽发生器中同样存在。…在某些情况下，水系统运行 1-2 个月即会出现红锈。在另一些情况下，好几年才会观察到红锈。…红锈是行业中的一种普遍现象。在特殊情况下，一个企业的冷注射用水，在钝化和去红锈的一周后，又会出现红锈。系统曾 3 次钝化及去红锈，每次处理一周后，整个系统又出现红锈了…。FDA 还没有就红锈问题提出书面的意见，来阐述高纯水及纯蒸汽中的红锈现象。“红

锈的标准”仍是以符合美国药典的水质标准为依据。可以想象，系统中红锈严重的部位应在系统的高温和汽水分离区，一般企业是不可能对这些部位进行初始钝化的。

红锈产生的必然及反复性，在不影响水质时，没有必要对系统按初期钝化的方法处理。因为钝化并不能彻底解决红锈问题，过度钝化会加大工作量，而且有可能损坏系统。必要时，可在系统使用点加过滤器、定期清洗。也可根据问题的严重程度采用磷酸、柠檬酸、草酸以及柠檬酸铵来处理。

151. 灭菌器（使用山东新华的设备）（器具灭菌、安瓿灭菌）的排水是否也是设有空气阻断？（TZ-51、FL-29）

答：这是新版 GMP 中的要求，以前的灭菌柜是否安装，要按规范的要求去检查。

152. 洁净区水池（包括更衣洗手）和工器具清洗池排水与下水连接前，有返水湾，这个返水湾里有水，能起到空气阻断的作用吗？（TZ-51、FL-29）

答：所谓的返水湾即是水封，只能用以隔离来自污水管中的臭气或其它发酵气体，无空气阻断的功能。

153. 普通传递窗是否有风速要求？设送回风的吹淋式传递窗有风速要求吗？设计时按高级别还是低级别考虑？（FL1-30）

答：普通传递窗是没有送风的，谈不到风速要求，有的企业加了紫外灯，对表面微生物有一定的杀灭作用。参照物料气锁的内涵，它是一过渡区。

有的企业因特殊需要，将传递窗进、出分开设置，但当被当物料较少时，没有必要分开设置，因为将物料传递出时，通常已

在清场阶段，没有产品生产了，少量废弃物传出对产品不构成风险。

吹淋传递窗只有在洁净区要求特别高时才考虑。吹淋传递窗的设置通常采用单向流的方式，因此有送风速度的要求，由于传递窗内没有实际生产操作，理论上应在静态条件下达到所进入级别的要求，基本是一个设计要求，因为它比较小，除风速外，静态的其它指标很难测试。

传递窗级别设置的原则，可参见 规范附录 1 第三十条 …更衣室后段的静态级别应当与其相应洁净区的级别相同。

154. 无菌工作服样式及相关的更衣程序，有没有更适合中国国情和现状的，操作简单、实用性强的？（FL1-24）

答：按规范要求做。现企业存在的普遍性问题是人员的口罩用不透气的洁净服材料做成，有的还与头罩连一起，以反复使用，节约费用。口罩应是一次性的，它的基本功能同初效过滤器一样，能过滤人员讲话时大部分唾沫及呼出的微生物，如采用不透气的材料来做，与设口罩的目的就不一致了。

另有些更衣操作不合理，例如进 C 级区先更换成 10 万级衣，再进一间房又再脱去 10 万级衣，穿上万级衣，二种衣服衣料及式样完全一样；这些做法，似乎严格，但操作过于复杂，加大了人员的活动，反而可能导致污染的风险，企业应根据实际风险情况，合理进行调整。

155. 对流通蒸汽灭菌的安瓿而言，药液生物负荷的样品应在何处取？无菌操作能否取消最终的流通蒸汽灭菌？（FL1）

答：除菌过滤后，当然检不到微生物了，因此，生物负荷的样品是在除菌过滤前取的，不加活性炭的工艺可直接取配制好的药液。

流通蒸汽灭菌是 WHO 及我国规范提到的补充灭菌手段，即使在强化工艺处理的前提下（按无菌生产要求），也不应取消。

156. C 级背景下 A 级（过度杀灭最终灭菌小容量注射剂）是否需要尘埃粒子在线持续监测？（FL1）

答：FDA 的 CGMP-2004 指南及欧盟的远程微粒监控，只针对无菌生产的 A 级区，必要时也可扩大到 B 级区。我国规范引用了国际标准，没对可最终灭菌小容量注射剂设置持续监测的要求。

157. 如何实现附录 1 要求的“应有空调机组送风故障报警系统”？高效过滤器必须安装压差报警系统来确定更换周期吗？（FL1）

答：HVAC 系统可实现计算机系统的管理，报警中是其中的一个比较容易实现的功能，清净区的高效过滤器很多，通常不采用压差报警的方式，而采用恒定送风量自动调控方式，这些均可和有关设计部门在技术沟通后作为设计要求，列入企业的 URS。

158. 冻干粉针车间的设计中，洗瓶、轧盖的人员通道是否要单独设置？（FL1）

答：如轧盖和洗瓶均设在 D 级区，进 D 级区的人员没有必要单独设置，但功能间应分开设置，避免互相干扰。

159. ORABS 产品传送带出口及废弃物出口，是否需在 ORABS 外侧加层流保护？（FL1）

答：无菌生产的 ORABS，在人员站的部位，因在开机前需要调试，在发生故障时需人工干预，因此，此位置一般也安装单向流。在 B 级区传送带出口以外如为 C 级区，不再设单向流保护；废弃物

出口应在清场结束时（无产品生产时）处理，废弃物的传出需通过物料气锁。

160. 若无菌灌装设备的传送带在 A 级与 B 级之间进行了穿越，这与附录 1 第 36 条规定：“除传送带本身能连续灭菌（如隧道式灭菌设备）外，传送带不得在 A/B 级洁净区与低级别洁净区之间穿越。”是否相违背？灌装密封后的产品由 B 级区进入包装区时，穿墙处如何防护才能保护 B 级区？（FL1）

答：所提的问题脱离了一个关键要素，即产品是否完成了最终密封，而离开了这个大的前提，谈 A 级与 B 级之间的所谓传输是没有意义的。我们知道，隧道式灭菌设备分为三段，预热、去热原、冷却，这三段的传输带是不断被干热灭菌的，它有三个独立的风机组。隧道式灭菌器是由 D 级进 B 级的，这与 A 和 B 之间的所谓穿越不能相提并论的。另需注意，A 级区内不直接接触产品的表面也只能消毒，不可能灭菌，当产品没有完全密封时，传送带一直处于 A 级保护之下，所提问题的风险在哪里？

灌装并密封后的产品由 B 级区进入外包区时通常要局部保护（类似 A 级送风），在国际上，一般控制区没有 A 级送风的提法，因此采用了 ISPE 中“局部保护”来表述。不同的产品及设备，风险各不相同，不要简单地用一种技术手段去包括所有的操作，换言之，应通过验证，用数据说话。

161. 2010 版 GMP—附录 1 中第 77 条款规定“熔封的产品（如玻璃安瓿或塑料安瓿）应当作 100%的检漏试验，其它包装容器的密封性应当根据操作规程进行抽样检查。”在“药品 GMP 指南—无菌药品”中指出“限于工业发展的现状和成本较高的原因，除对熔封方式的注射剂要求 100%检漏外，目前对无菌药品的逐瓶完整性

测试设备应用的尚不普遍，国际上普遍接受基于容器密封系统设计—密封组件生产—密封完成—密封完整性验证的质量保证过程，以证明成品的密封性。”那么对于使用 BFS 设备灌装的滴眼剂及使用铝塑复合管包装的眼用凝胶产品，可不必执行 100%检漏的要求，只按要求进行相应的验证即可，这么做是否可行？

(FL1-77)

答：在培养基灵敏度试验中，要接种 5 种至 6 种药典规定的标准菌，其中，有的是致病菌，有的是非致病菌。因此，建议采用生物安全柜，这样同时解决了阳性接种污染风险和从事灵敏度试验人员的安全问题。

162. 2010 版 GMP—附录 1 中第 79 条款规定：“应当逐一对无菌药品的外部污染或其它缺陷进行检查。如采用灯检法……”，那么对于滴眼剂产品是否必须进行 100%澄明度检查（或灯检）？

答：原则上说，滴眼剂也是 100%检漏的；有的品种是浑悬剂，不是澄清液，此情况下，也有必要对产品的外观缺陷作目检。

163. 2010 版 GMP 关于 除菌过滤的相关问题：(FL1-75)

(1) 在新建的生产线上，有多个产品都是采用除菌过滤来保证产品的无菌特性，是否要求每个产品的除菌过滤工艺都通过验证？

答：不同产品的除菌过滤工艺，均应通过验证。

(2) 2010 版 GMP 对于除菌过滤器使用次数是否有规定？

答：规范规定一个工作日内使用，否则应通过验证，过滤次数应通过验证确定。

(3) 2010 版 GMP—附录 1 中第 75 条中的第（2）款规定：“应当采取措施降低过滤除菌的风险。宜安装第二只已灭菌的除菌过滤器再次过滤药液，最终的除菌过滤器应当尽可能接近灌装点。”

如何理解“尽可能接近灌装点”？距离多少为宜？第二只过滤器与第一只过滤器空间关系如何？若产品只能在中间步骤对每种物料进行无菌处理或除菌过滤，成品无法进行终端除菌过滤。该如何处理？

答：距离多少这宜，应根据生产线情况由企业自行确定。这二只过滤器通常是串联的关系（In series）。如产品 C 由中间产品 A 及中间产品 B 分别除菌过滤后制备，则 A 及 B 均应遵循规范 75 条（2）的原则。

164. 若产品的配制中需要使用活性炭（申报工艺要求），配制环境为 C 级，那么活性炭的称量是否也需在 C 级背景下完成？（FL1）

答：在 C 级完成。

165. 2010 版 GMP 对无菌检验背景环境要求何种级别？（FL1）

答：应为 B 级。理由：WHO GMP 附录 2 为 药品微生物实验室规范，要求无菌检查的背景为 B 级，我国规范无菌药品附录规定无菌药品生产为 B+A，如果无菌检查的背景比生产区差，那么，无菌检查的假阳性风险增加，将给无菌检查结果的判断带来许多难以想象麻烦，或将符合要求的产品判为不合格，报废产品。

166. 注射用水的循环管路中，需要使用冷水的用水点，对于冷用水点是集中设置使用一个冷却器，还是必须单点配置冷却器，是否有具体要求？（FL1）

答：如何设置，可由企业根据自己的实际情况确定。在此，ISPE 有一些原则，应予关注，有多个冷注射用水使用点并采用集中设置的换热器时，在最后一个用水点后，通常采用一个集中式换热器，将管路中的水再加热到 70℃ 以上，强化微生物控制的措施。

参见 ISPE 2001 第 4 卷水及蒸汽系统。

167. 对于 A/B 级区使用的无菌乙醇消毒液，其配制环境、除菌滤芯灭菌、完整性测试、滤芯使用次数都有何具体要求？配制环境需防爆？（FL1）

答：滤芯除菌过滤的要求与药液相同，配制环境可在 D 级或 C 级。由于稀释的消毒剂不宜长期存放，因此，配制量不宜过大，这样也就避免了防爆问题。

168. 小容量注射剂培养基模拟灌装，最大批量为 25000 支，企业希望灌 5000 支培养基，其他灌注射用水，培养基按前中后灌装可以吗？另，灌装后可按公司制剂产品中最低 F_0 值灭菌吗？（FL1-47）

答：培养基灌装的合格标准国际上已达成共识，通俗地说，即是万分之一，因此，灌装 5000 支偏少了，建议超过 1 万支，以使模拟灌装有更好的代表性。其它灌装水，灌装水有什么实际意义？你是想将这些水全部除菌过滤，再作无菌检查？须知，这种量大的无菌检查的操作，其污染风险较大，此方法不宜采用。如果经过多次或多年的试验结果表明，无菌生产的无菌保证水平很高，你每次 5000 ~ 6000 支均能做到零污染，那么灌装数量可适当减少，但不宜低于 5000 支。

灌装后不宜按制剂最低 F_0 去灭菌已灌装的模拟品，然后再培养计数，因为孢子只是在不利于生长的条件下才形成，我们生产环境或人员操作所致的污染菌，基本全是营养态菌/生长态菌，巴氏消毒就将它们杀灭了，你的零污染，并不能说明你的无菌工艺水平很高，产品没有受到过污染。

这是一个有研究价值的问题，你可以做一些灭菌试验，只将

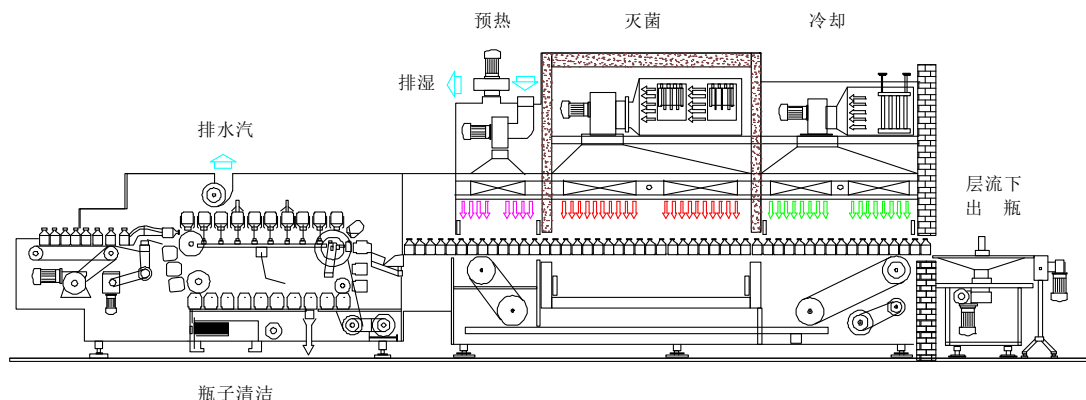
污染品收集起来，分离，接种至新的培养基中，作一次流通蒸汽灭菌，再来培养，看培养的结果。它能从反面说明流通蒸汽灭菌的必要性和有效性：一、流通蒸汽灭菌不能取消；二、有流通蒸汽灭菌的无菌生产工艺，与无流通蒸汽灭菌无菌生产工艺，二者风险不同；三、流通蒸汽灭菌，提高了无菌生产的无菌保证水平，也许能

达到低于 10 万~百万分之一的水平。这正是人们所期望达到的目标。

169. 隧道热风循环灭菌烘箱，各段的差压应怎么控制，预热段，高温段 1，高温段 2，冷却段 1，冷却段 2，预热段与洗瓶机连接，冷却段 2 与灌装机连接。灌装室为 B 级区，洗瓶室为 C 级区？

(FL1-72)

答：隧道灭菌器有三个独立的风机组，预热段设小的抽湿风机，其独立的循环风机的送风速度在 0.6 米/秒左右；干热灭菌段的风速可高达 1 米/秒（不加热时）；冷却段，送风速度与预热段相近，总体上希望能形成 2.5 的正压，且高温段的已灭菌的空气与无菌间的空气间不发生交叉。三个机组的高效过滤器二侧，均设单独的压差表。此设备带自控系统，在一定范围 B 级与相邻区压差的变化，不影响隧道灭菌器的功能。设备示意图如下：



从图可以看出，在运行中，传送带始终处于连续的被灭菌状态。

其它技术性太强的问题，参见产品说明书。

170. 灭菌柜验证(湿热和干热)，验证过程中一定有冷点吗？做了几次，冷点不确定，是设备的问题还是方法的问题？（FL1）

答：灭菌设备及装载方式不同，冷点可能不同，水浴式灭菌柜相对固定，设计及安装良好的喷淋灭菌柜在适当的装载条件下，可能找不到明确的冷点；但不良的设计及安装可能导致热分布差的情况；SAM 灭菌柜也存在同类问题。

脉动真空灭菌柜的冷点在冷凝水的排放口及装载中最容易包藏空气的部位（空气的存在严重阻碍了蒸汽的相变，从而使被灭菌装载升温缓慢）；

总体说来，干热灭菌的温度分布的均匀性总比湿热灭菌柜要差。隧道灭菌器及箱式干热灭菌柜均设有导流器，来改善设备运行中的热分布状态，然而，不同的装载方式对热分布总较大的影响，尤其是箱式干热灭菌柜。

因此，在验证中，应将装载方式作为灭菌程序的组成部分记录在案，不得随意更改。装载方式的变化或公用介质的波动有可能导致温度分布的变化，在形式上看是冷点不确定。

由于灭菌设备种类很多，工作机理也不完全相同，导致灭菌柜冷点的原因需要根据具体情况通过试验确定。

171. 大容量注射剂药液配制后的过滤，是否必须采用 0.22um 的过滤器？（FL1）

答：与无菌生产（aseptic processing）不同，所有大容量注射剂，均应是最终灭菌产品，过滤药液的目的是降低生物负荷的水平，因此，可采用 0.45um，也可采用 0.22um 的过滤器过滤药液，

产品的无菌保证要求是通过灭菌（而不是过滤）实现的。

172. 无菌药品生产中，人员更衣室，是否必须采用进出分开的原则？（FL-30）

答：更衣室的设定也考虑了风险，对无菌生产的 B+A 区而言，有条件时，尽可能采用进出分开设置的办法。新建企业基本都采用了这种方式，这样设置的优点在于人员出 B+A 区更衣时，他们会脱落头发、皮肤屑等，再次进入无菌操作区时，又重新更衣灭菌的无菌衣，但不会将自己的脱落物再带入无菌区，由此降低了污染的风险，换言之，进、出道分开为降低风险提供了有利条件。

（参见：规范附录 30 条…。必要时，可将进入和离开洁净区的更衣间分开设置）。

可最终灭菌的产品，无进出分开设置的要求。

173. 滴眼剂瓶有无经济，可行性高联动灭菌方法？（FL1）

答：滴眼剂无菌要求按照无菌制剂要求，目前没有听说有合适的连续灭菌设备，批次灭菌方式的设备有环氧乙烷灭菌，汽化过氧化氢灭菌。

174. 小容量注射剂灌封后，由 B 级向一般区，是否需 B 级缓冲？（FL1）

答：不需要设单独的送风缓冲夹道，通常可设简单局部“A 级保护”，以有利于隧道灭菌柜压差的控制。

175. 小容量注射液联动线验证，是否任何规格安瓿都要做？（FL1）

答：规格不同，模具不同，运行速度不同，原则上均应分别验证。

176. 冻干机清洗机（西林瓶）可否纯化水？（FL1）

答：无菌操作区是不应引入微生物的，纯化水中的微生物指标为 100 个菌/ml，建议用注射用水清洗。

177. 对百级层流的保护可否用风帘？A 级区下有人员操作的情况下如何进行有效控制？无菌区是否需要将 A 级区与 B 级背景有效隔开，以保证百级层流风向？（FL-1-9）

答：1、除生物安全柜以外，通常不可以，因为国内外尚无这样的技术手段，用于实际生产。

2、人员有时进 A 区是不可避免的，这是国内的装备情况决定的，对策：强化对人员的培训，另要看气流方向，有无明显导致污染产品的风险（FL-1-33 条）

3、用上垂帘就是进步了，现还有许多人员不懂，将高效送风视作单向流，98 版一直就是这样掌握的。

178. 对在线粒子监测装置有哪些要求？（FL-1-10）

答：指示对被保护品的有效保护，但不得干扰操作。

179. 隔离手套系统检漏试验怎么做？（FL1-16）

答：有专门技术，可以查阅。

180. C 级区的主要操作间（如：灌装间）可否设置地漏？（FL1-29）

答：完全可以，而且必不可少，否则你的 SIP 及 CIP 如何做？

181. 水针、大输液车间做工艺验证是否需要做培养基模拟灌装试

验？“培养基灌装的数量应当足以保证评价的有效性”，多少数量为宜，冻干粉针车间现生产批量为 46000 支/批，培养基验证的批量应订为多少？（FL1-47）

答：1、完全不需要。所提问题尚缺乏基础知识。

2、通常要考虑批次量，批次量小了，全部不得长菌；超过了，则一般应接近批次量，或可低一些，不要求一定是全批次量，这还是要看系统和以前的做的结果来定。

182. “应当采取措施保证验证不能对生产造成不良影响”，这一点如何做到？（FL1-48）

答：生产时不验证，验证时不生产；

以培养基试验为例，你多取了环境的微生物样品（表面样），将培养基处理得不干净，成了长菌的良好条件，这种事就应避免。

183. “应当根据所灭菌方法的效果确定灭菌前产品微生物污染水平的监控标准，并定期监控”，生产过程中是否需要监控，还是做工艺验证即可？（FL1-58）

答：这是日常监控的内容，也是灭菌基本理论的基础内容，不做是不合理的，看一下计算公式即可，见 2003 年的药品生产验证指南第三章。

184. 在无菌生产中，工器具的灭菌可否采用流通蒸汽？（FL-61）

答：原则上说，接触产品的不可以，而不接触产品的小车，用消毒剂就可以了。一句话，视风险而定。

185. 所有灭菌的工器具都需要进行包扎吗？如：配制桶、管道等。

(FL1-61)

答：一般均需包轧，主要是因为灭菌后，通常有一个 B 级的工艺走廊，包轧是避免污染的措施。

186. “应当有措施防止已灭菌产品或物品在冷却过程中被污染。除非能证明生产过程中可剔除任何渗漏的产品或物品，任何与产品或物品相接触的冷却用介质（液体或气体）应当经过灭菌或除菌处理。” 小容量注射剂的冷却水循环利用时是否要经过处理？

(FL1-71 (四))

答：小容量注射剂的冷却水虽然不要求无菌，但应有适当控制，例如达到以纯化水的微生物标准。循环利用应从化学（如过多破损）和微生物角度上去作风险评估。

187. 在对工器具进行灭菌时是否需要验证其装载方式？(FL1-71 (二))

答：当然，这是灭菌程序中必须规定的内容，起码的常识。

188. “同一规格和型号的除菌过滤器使用时限应当经过验证，一般不得超过一个工作日。” 过滤器验证都需做哪些具体项目，此处的时限如何理解（是每批还是每班）？(FL1-75)

答：通常可以每班，甚至每天，当然也要根据风险评估来定。

189. 冻干粉针的轧盖室(A/C)与缓冲室(C级)、走廊(C级)这三个房间压差如何设计？(FL1-13)

答：现有专门的轧盖机，设单独的抽风，保持相对负压；轧盖间稍有负压即可（走廊稍有正压）。同一区内，不需要设压差表。这类微粒如不在产品暴露的 A 区，形不成什么大的风险。活性炭的微粒要多得多，它污染了谁？你不是要将它加到产品中去处理

吗？有什么污染可言。

190. 如何将灭菌监控探头至于冷点，而不影响操作？一套监控探头、一套记录采用双芯探头是否合适？（FL1-71（一））

答：先要做热分布，然后做热穿透试验才能定，隧道灭菌柜的探头是不能放在产品中的，根本没有什么影响。其它也有办法，那需通过对照试验实现。

191. 层流车是否按相应洁净级别进行监控？（FL1）

答：需要。

192. 在线监测如悬浮粒子监控除了分装过程，其他如准备、清场过程是否也要监控？（FL1-11）

答：准备时可能需要，生产操作时要，但清场时完全不需要。

193. 车间洁净级别变化如 AB 级变化做验证，是算首次验证还是只做重复验证？（FL1-9）

答：题目没有限定条件，不好直接回答。如 AB 级的厂房或设备有大的改动，当然就需要再验证了。

194. 对于水针联动线洗瓶连续进瓶（利用传送带），灌封连续出瓶应该如何设计？是否必须设置气锁（缓冲间）？如何控制？

（FL1-13）

答：可最终灭菌产品与非最终灭菌产品的风险不同，设置也不同。

灭菌程序 F_0 大于 8 的产品，属最终灭菌产品，一般可在 C+A 实现灌装，并完成密封。由于 C 级对灭菌区保持比较高的压差，从 C 级区往灭菌柜不再设气锁或送风夹道。

对非最终灭菌产品而言，也有多种不同的方式处理。通常的

做法是在 B+A 灌装，但轧盖则可在 C+A 或 D+A 完成，此时，均有单向流保护；不需要轧盖的安瓿，可在产品出 B 级区至接受区位置设一小的类似单向流的设置，这样的设置有助于隧道灭菌区的稳定运行（B 至 D 压差过大时，影响隧道灭菌器高温的保持），并有利于防止倒瓶。

195. 水针配药系统，如果使用在线称量（在线称重），如何定容（确定配制量或配制体积）？（FL1）

答：首先须对称重系统进行校准，然后通过验证，每个品种均应做比重的测试，以使产品符合注册批准的要求。经验证确定相关参数（温度、总体积等）后，不一定每批设药液比重测试的中间控制项目。

196. 无菌制剂的液体过滤的相容性及微生物挑战可否在第三方做，对第三方的要求是什么？国内哪家机构有资质？国外（如颇尔、密理博）可以吗？（FL1）

答：相容性试验应在研发阶段完成，由于历史原因而没有做过此试验的，应设法补做。微生物挑战试验，可委托颇尔、密理博等公司作。如是产品相同，有现成资料，由这类公司供货时，他们所提供的相应证明，即可予以认可。

197. 对于软包装的大容量注射剂灭菌所用蒸汽，如果选用非纯蒸汽，除了考虑锅炉的添加剂和产品的密封完整性外，还需考虑哪些因素？（FL1）

答：为了减少蒸汽及其冷凝水对碳钢管路的腐蚀，工业蒸汽的冷凝水是碱性的，pH 约在 10 左右。灭菌过程中，聚合物之间的间距有可能比常温下增大近千倍，因此尽管容器是密封，仍应在研发阶段考察工业蒸汽添加物对产品的影响。

198. 目前的软包装大容量注射剂有无有效的在线检漏方法？（FL1）

答：国内尚没有适当的在线监测仪器。

199. 任何设备均需用机油进行润滑，对于存放在 B 级区的设备如何进行润滑？润滑的机油如何进行灭菌？（FL1）

答：与产品直接接触的设备需要灭菌，例如注射用水的泵，是以注射用水作为润滑剂的，不必另行加其它润滑油；许多带下搅拌的配液罐，也不加润滑剂，设计加工好的磁力搅拌器，在运行过程中，转子与定子之间几乎是没有任何接触的。

所提问题没有指明什么设备，原则上，我们应避免质量风险管理的误区，即将风险理想化，将零风险作为生产运行的实际目标。在 PDA TR54 号报告（药品及生产制品生产的风险管理）中，有一个定义，称之为“合理接受限”，需要兼顾风险可接受的水平及经济的可行性。英文为 ALARP，即 As Low As Reasonably Practicable，含义是合理降低风险，措施切合实际。如果设备与产品完全不接触，那么，就没有必要考虑它的“无菌特性”和所谓灭菌的问题。

200. 无菌检验时，是否需要动态监测浮游菌？（FL1）

答：规范对此不作呆板的规定，检验与生产运行情况有所区别，原则上讲，测试不得干扰操作。为了监控无菌检查的环境状况，可采用动态测试法，但不一定是每次试验均要同时测试浮游菌，沉降菌、表面微生物等。企业应制订环境监测计划，保证无菌检查的环境受控。

201. 新版 GMP 附录一中洁净级别划分，对于大容量注射剂风险低的可以在 C 级区灌装，如何理解“低风险”？（FL1-13）

答：没有确切的定义，原则上说，装量较小，灌装口较小，有抑菌或抗生素类产品就属于这种低风险的类型。

202. 对于空气净化系统，如果 HAVC 因故障停机，必须证明其符合洁净要求后才能继续生产。(FL1)

此要求仅针对 B+A，还是 B+A 和 C+A 都适用，或适用于所有级别？

答：原则上是这样，在实际掌握上，要考虑风险情况，如停机时间及所生产品种的类型，就非最终灭菌的产品，还要看产品是否可流通蒸汽灭菌或对微生物有抑制作用。不管哪种情况，都应测试，证明达到规定要求后再恢复生产。在故障期间生产的产品，应与正常条件生产的产品分开，经风险评估后再作处理。

1) 那么如因突然停电而非 HVAC 故障停机，是否属于此范畴？

答：是的。故障往往是突然的，不会是计划的。如是计划中的电源切换，则应避免在切换期间生产产品。

2) 如果所有停机均需要证明合格后再生产，那验证自净时间对于实际工作的指导意义是什么？

答：首先要明确自净时间的概念，它是指 $0.5\mu\text{m}$ 悬浮粒子下降 2 个对数单位所需的时间。例如，当换气次数为 20 次/时，从 1 万级到 100 级大概需要 21 分钟；当换气次数为 30 次/时，只需要 9 分钟。在单向流条件下，几乎瞬间能恢复洁净度，因此，单向流是不能随意忽视甚至取消的。在单向流保护区，换气次数约达 650 次/时，由于动静态均为 100 级，如不考虑调试，每更换一个体积所需时间约为 5 秒钟。ISPE 的 HVAC 指南-2009，P257 页。ISPE 的指南还提到，自净时间比换气次数更能体现系统的净化能力。在实际产品生产或试车过程中，积累一些数据，有益于对风险作

出适当的判断。

203. 请介绍粉针剂车间消毒液残留的检测频率及方法。（FL1）

答：这与产品特性、生产的负荷（只是一班，或三班四运转？）、品种的更换以及工艺除尘的能力、清场及清洁的方法相关。GMP并不作具体的规定，企业应以防止交叉污染为目标，自行确定。

技术性参考资料：PDA TR 29-1998（清洁验证）。

204. 关于大输液可见异物的问题，我们在生产过程中应怎样做风险控制及评估？（FL1）

答：这要看你的工艺情况，无非是将可能导致可见异物的各种因素列出，然后根据你的生产经验，将出现的概率及后果的严重性（如不符合药典标准）等排列、分级，最后计算风险排列指数，找出主要矛盾，落实相应措施。可参考 PDA TR54 质量风险管理在药品及生物制品中的应用。

应当指出，不少人往往希望找到一块母板，模仿办理，这不是科学的思维方式，我们需要消除这一误解。正如外国专家来华多次强调的那样，RM does NOT provide the solution but the way to reach the correct solution 风险管理并不提供具体的解决方案，但为获得正确的解决方案给出方向及思路，换言之，质量风险管理能够促进工艺管理、质量管理及知识管理。

205. 大容量注射剂灭菌柜“超大”如何界定？（FL1）

答：没有具体的规定。然而，从管理程序上说，作为无菌药品关键设备的灭菌柜，企业必须提出 URS，而制造商应按 URS 的要求来加工，然后还有 FAT（Factory Acceptance Testing）的工厂测试。灭菌柜大了，相应条件跟不上，制造商的压缩空气及蒸汽的供汽能力不足等薄弱环节，造成了 URS 由制造商代办，确认方

案及验证方案草案均由制造商代办，FAT 也不做等局面，再加仿制国外设备时，对设计的内涵了解不深等，均会带来质量的风险。这些问题，国家局已注意到了，正在逐步扭转。

206. 最终灭菌大输液产品，C 级中 A 级灌装环境是否需要在线检测尘埃粒子？（FL1）

答：法规并无此要求。微粒的在线连续检测是针对非最终灭菌产品而言的。大容量注射剂属最终灭菌产品，不属这一范围。

207. 非无菌药品变成无菌药品，由此增加原料的灭菌：（FL1）

1) 报补充申请？时限（GMP 认证）不够

答：此题不属 GMP 的范围。

2) BFS 设备，国外连续灌装 5-7 天，国内允许这样做吗？

答：GMP 没有技术性规定，企业如果要这样做，需要用数据来证明它的合理性。

208. 安瓿瓶检漏现流行高压电弧检漏，而色水检漏存在风险，但电弧检漏同样存在漏检的风险，生产不同产品时，这两种方式如何选择？（FL1）

答：确实存在这种情况，当药液是完全的澄清液时，我国现行药典规定的目检也不是以零风险作为限度标准；当稍带颜色时，检出率会低一些；当药液颜色较深时，尽管灯检的照明调节到 4000 lux，用色水检漏就很困难了。此时，可取数百支注射用水作为替代品，进行目检，达到药典规定的限度标准，再用高压电弧法测试，达到不低于药典要求的检出水平，那么，就可用电弧法替代药典方法进行测试；当药液是混悬剂时，也可采用类似方式处理。

209. 非最终灭菌的中药产品灌封工序的充氮保护管路是否需要每

批灭菌？（FL1）

答：气体过滤器及此后的软管应灭菌，但处于除菌过滤前端的管路，不需要灭菌/消毒；当连续生产时，如有适当的措施能防止污染，不一定需要每批将充氮保护除菌过滤器灭菌。

210. 粉针剂物料的转运模式有哪几种？（FL1-13）

答：密闭容器，进入无菌生产区前要消毒。消毒方式可用传统的紫外+擦拭法，更好的方法是采用双扉 VHP 灭菌形式，但要特别注意粉针剂原料桶本身的密封性问题，防止灭菌过程中造成产品的氧化。

211. 大输液灌装区为 C+A 级，动态监测悬浮粒子与微生物时，几乎很难有合格的情况，请问 C+A 级区域的环境监测到底如何制订其动态监测标准？（FL1-13）

答：大容量注射剂为最终灭菌产品，单向流是局部保护，降低生物负荷及微粒污染的概念，并不是保证“无菌状态”的硬件要求，换言之，无菌药品附录 B+A 的要求并不适用于大容量注射剂。

212. 输液 A 级层流下悬浮粒子、浮游菌、沉降菌需动态实时监控？（FL1-13）

答：大容量注射剂为最终灭菌产品，风险与无菌生产的品种有很大区别，悬浮粒子不需连续监控；浮游菌、沉降菌则需定期监控。

213. 灭菌冷却过程中为了维持瓶内外压力平衡，需补充压缩空气，请问此使用点的压缩空气是否需要除菌过滤？（FL1-75）

答：为了避免已灭菌产品被再次污染，补充的压缩空气应经除菌过滤。

214. 小容量注射剂灭菌柜 PT100 控制探头，由于不方便放置于安瓿

瓶中，故在热穿透试验中，某区域会不定时出现在灭菌开始后 1-2 分钟才升至灭菌温度点，而在降温过程中该点延时不超 1 分钟，在不影响产品质量的前提下，能否将灭菌时间适当延长？（FL1）

答：你所提的问题并没有说明灭菌的方式，是过热水灭菌还是蒸汽灭菌，也没有说明具体品种和规格，因此，只能作一些原则性的说明。

不管采用什么方式灭菌，你所提到的情况是很正常的，在升温阶段，腔室温度肯定会高于装载中的温度，而在冷却阶段，则正好相反。在蒸汽灭菌中将装载达到设定温度所需的时间称作“平衡时间”，通常在 15-30 秒之间；过热水灭菌时，这个时间差会更大。灭菌时间如何掌握，很大程度上取决于你的产品。说得原则一点，装载的低温点要保证无菌，高温点的 F_0 要保证在产品有效期内各项指标符合法定标准（特别要注意有毒降解产物是否超标）。在此先决条件下，灭菌时间可适当延长。

参考资料：PDA TR No 1 湿热灭菌的验证：灭菌程序的设计，开发，确认和日常监控

2007 年增补，第一卷 NO. S-1 及 TR No 4801. 湿热灭菌系统：设计，试车，运行，确认和维护。

215. 灭菌柜升温过程中若有一个温度探头损坏，不能全部探头都达到灭菌温度，这种情况应该怎么办？（FL1-71（一））

答：我国规范附录 1：无菌药品 第十二章 第七十一条（一）在验证和生产过程中，用于监测或记录的温度探头与用于控制的温度探头应当分别设置；…。从法规的高度指出了解决这个问题的原则。当出现某个温度探头损坏时，一种办法是人工屏蔽，将其

从控制程序中排除，在灭菌结束后，仍可根据记录及其它参数的信息确定产品的无菌保证水平；另一种方式是程序设计中自动删除。

216. 非最终灭菌 B+A 区域使用的直接接触药品的工器具的灭菌是否必须使用纯蒸汽灭菌柜？（FL1）

答：是的，如灌装泵、软管、灌装针等就采用纯蒸汽灭菌，因为工艺蒸汽中有添加物，不可能在明知有添加物的情况下，让产品经受交叉的污染的风险。然而，目前国内有些灌装设备不能灭菌，例如一些可流通蒸汽灭菌小容量注射剂，那么就只能采用适当方式的消毒了，但最终产品应达到所要求的无菌保证水平（见无菌药品附录一 第四十七条）。

217. 灭菌柜验证时，是否每个灭菌柜条件的空载，最小装载和满载、半载均需要做至少三批验证？每年再验证时是否也需要如此？（FL1）

答：让我们来考虑一个问题，空载热分布的实际意义和适用场合。空载热分布主要适用于蒸汽灭菌，因为蒸汽灭菌时，灭菌柜中有空气，而蒸汽本身也含有~3.5%的不凝性气体（空气），它们是造成冷点的关键因素。如是水浴（低压过热水淋）灭菌，空载与装载情况完全不同，装载方式的影响很大，空载试验并无多大意义，它实际上已被热穿透试验所涵盖，可以不做，或只做一次，了解大体情况而已。

并列安装、完全相同的灭菌柜有三台，如果运行稳定，也不需要遵循所谓每年每台至少三批的“规则”，可采用最小装载和满载及灭菌运行适当组合的方式处理，以既减少了工作量，又达到设备运行受控的目的，当然，这些均应以质量风险管理为基础。

218. 无菌制剂按照 2010 版 GMP 无菌附录的要求对在线的尘埃粒子与微生物监测是否仅需考虑 A、B 级的风险控制点，C、D 级非核心区域，是否可不予考虑？(FL1)

答：无菌药品附录没有在线微生物监测的要求；在线的尘埃粒子监测也只是企业的自愿行为和检查员的期望，在法规条款中没有明确规定。在线的尘埃粒子监测只局限于 A 级，基本不考虑 B 级，C、D 级非核心区域不需要考虑。

219. 无菌原料传入→C→B 级，传递窗带臭氧与风淋，是否达到要求？(FLI-46)

答：传输的关键是解决物料表面的微生物及可能的微粒问题，以微生物为主要目标。常见的方法：紫外+消毒剂擦拭，这是我国很多年的实践，不应持否定态度。带臭氧与风淋的传递窗并不多见，因为风淋对微粒污染的控制有些作用，作用不太大，更解决不了微生物问题，而臭氧由于浓度、湿度条件难控制，也不常采用，因为实际效果不佳。如采用传递窗带臭氧与风淋的方法，不是不可，而是要用数据证明它的合理性。质量风险管理的原则是既要保证安全，又要合理使用资源，采用了复杂的设备，效果不好，就不值得采用了。

220. 非最终灭菌产品采用冗余方式进行除菌过滤，采取的方式是 C +A 级区，还是 B +A 级区？(FL1-75)

答：二级过滤均在 B+A 比较好。第一级的接收罐在 B 级，要有密封系统（呼吸过滤器）及 SIP 的手段，C 级区的药液罐不要求无菌；第二级是在灌装区再加一个 B+A 的除菌过滤。

221. 非最终灭菌产品，B 级区域内的物品（如灭菌柜物品转移）采用哪种方式转运到 A 级区域？(FL1-71)

答：基本是二种方式，一种是通过灭菌柜（要有适当的包装及容器，还可用不锈钢容器），见规范附录一第 71 条。另一种是双层/单层呼吸袋的方式，再加外包消毒法。要根据工艺情况来定，GMP 对技术手段，没有死板的规定。

222. 不同洁净区域内的洗手池、清洗槽、洗衣机、灭菌柜排放管路是否需要采取空气阻断以及采取何种方式？(TZ-51、FL-29)

答：洗衣机、洗手池通常可取阀门形式；除菌过滤器等的需要浸泡的清洗槽、灭菌柜应取空气阻断的方式。这些完全是根据风险的大小来确定的，具体方法已在讲稿中以示例方式介绍了。注意，对无 SIP 的设备而言，空气阻断是很极为容易实现的。

223. 具有 CIP、SIP 功能，处于 C 级区用于配制各种药液的配液罐，相对应的区域包括 C 级区和 D 级区，其排放管路是否需要采取空气阻断？以及采取何种方式？(TZ-51、FL-29)

答：应当采取空气阻断方式，具体方法已见邓海根老师专稿以示例方式介绍的方案。

224. 具有 CIP、SIP 功能，处于 D 级区生产用罐，其排放管路是否需要采取空气阻断？(TZ-51、FL-29)

答：这些，均应从原理上去考虑。污染及交叉污染不因为设备安装是否在 D 或 C 级而改变，建议采取空气阻断方式(具体方法同上)。

225. CIP 设备碱液罐上的工业蒸汽上冷凝水排放管路是否需要采取空气阻断（其中普通排水和冷凝水排放管路是使用三通加阀门来控制（气动阀）？(TZ-51、FL-29)

答：与产品容器/储罐不直接或间接接触的设备（例如夹套），不

需要考虑空气阻断，其它就需要根据风险情况来考虑。例如，产品灭菌柜，容器已密封，水和蒸汽不直接接触产品，但由于产品有可能存在小的渗漏，一般仍采取空气阻断方式，这在欧美已是几十年前的共识。

226. 空气阻断法能解决设备之间的窜气和回水问题，但如何解决回水及排水管道堵塞时，通过阻断位置的缺口漏水至工厂夹层的问题？（TZ-51、FL-29）

答：这是日常维护及预防性维修计划需要解决的内容，与空气阻断无直接相关性。

227. 无菌工衣清洗次数怎么确定？（FL1-25）

答：无菌区用的工衣，每用一次就要清洗并灭菌。C级/D级洁净区的衣服，通常一天洗一次。具体由企业根据操作的污染情况来定，如果操作的污染十分严重（粉尘太多），也可能上午及下午均用新清洗的工衣。

228. 无菌模拟分装需是否需要做厌氧菌的培养试验？（FL1-47）

答：人是主要的污染源，人所在的环境是空气，空气中微生物绝大多数为好氧菌，厌氧极少，做厌氧培养基的模拟试验没有代表性，不需要做这种试验。

229. 灭菌柜的装载方式可不可以只做最难穿透的物料最大装载方式？（FL1-66）

答：问题的提法欠妥，如是一个脉动真空灭菌柜，难点可能在软管及过滤器上，不是装载大小和多少的问题，装载少了，空气抽不净，反而影响装载的升温，这通常叫小装量效应（装量小时，对灭菌效果有不良影响）。提的问题表明人员基础知识的缺乏，要

加强培训，请参阅 PDA 的第 1 号和 4801 号技术报告。

230. B 级和 C 级的所有房间是不是每天都要进行沉降菌和浮游菌的连续监测？（FL1-10、11）

答：在产品暴露处，要求有此测试，其它要根据风险情况再定。

参见美国药典《1116》章以及 PDA 技术报告：TR1301 环境监控原理。

231. 无菌附录中，非最终灭菌产品操作示例中，B 级区操作，其中的“完全密封容器”和“密闭容器”的区别，如何理解？（FL1-13[2]）

答：这个是比较难回答的问题，例如，胶塞加密封圈，成了“密闭容器”，但这种做法由人工操作，加在了污染风险，因此，企业可考虑比较切合实际的做法，符合规范附录 71 条的要求（WHO 也是建议采用这一方法），采用适当的不锈钢容器灭菌，不过，卸载时要控制温度，温差大了，B 级中空气吸入容器，会造成污染。

232. 是否认可“单向流车”在 B 级区内进行无菌传递（在两个局部 A 区之间）？能否简介需进行验证项目和标准？（FL1-13[2]）

答：应当可以，但要注意转运过程及装、卸时的气流形式，另应注意消毒，有手套接触的不锈钢部件的表面用火烟消毒（烧一下），其它材料可用酒精消毒。

233. 附录 1 第三十八条中要求空调连续运行。因故停应作确认。正常停机后，重新运行，是否只进行悬浮粒子测试级别确认和动态检测达标（悬浮粒子、微生物）？

答：这还是一个风险管理问题，要分析短时间停电的影响，有可能只需要作微粒的测试和适当的消毒。但长时间停车，应彻底清

洁、消毒、测试微粒后再运行，至于微生物要求，因国内即时微生物测试仪还不普遍，可先取样，正常生产，之后再看微生物结果，不过，这样做，一定要有把握，否则会导致经济损失的风险。

234. 塑瓶生产中洗罐封联动机，由于在焊接过程中会产生烟气，那么是否要在机器上单独加抽风？（FL1-18）

答：请将具体要求向供货商以 URS 的形式提出。控制好温度，通常不可能出现烟气，如出现过热烧焦等问题，那是设备及维护的问题，没有执行好 GMP。

235. 一般从罐装结束至灭菌开始，及稀配结束到罐装结束的时间都有规定并经过验证，那么日常生产中灭菌前的初始菌检查是否可以不做？（FL1-63）

答：这个数据能更好地说明工艺过程微生物污染的受控情况，应作这样的检查。不做这种检查的理由是不充分的，日常生产中初始菌的检查为 F_0 及无菌保证水平的计算提供了计算依据，没有这个数据，只有 F_0 是不够的；如果是过度杀灭的灭菌程序，可不一定每批做这种试验，但仍有必要定期测试。请参见 PDA 第 1 号技术报告，更深入地了解基本原理。

236. 不同区域的物料运转是用传递窗好还是用气锁间的方式好？（FLI-46）

答：二种均可以，这要根据企业的情况来决定。

237. 传递窗一定要用到单向流功能么？只用紫外灯的行不行？（FLI-46）

答：参见第 4 题。如是低级别区之间，不需要单向流及紫外。高级别区，也要考虑必要性及效果。

238. 大容量注射剂玻璃瓶生产线，精洗后的瓶子到罐装前暴露在 C 级条件下是否符合要求，还是要用 A 级单向流罩保护（使用硬帘或软帘）？(FL1-13)

答：用 A 级送风是一个比较好的方案，不建议直接暴露在 C 级环境。

239. 灭菌设备冷点是否必须放穿刺温控探头？是否只要保证灭菌过程中冷点能达到设定的灭菌温度即可？（FL1-第十二章）

答：问题的本身看不出你的产品采用何种灭菌方式，蒸汽、蒸汽与空气混合物或过热水。在前二种情况下，因有蒸汽变成冷凝水的相变过程，冷点通常都在灭菌柜冷凝水的排放口，如在热分布及热穿透试验确认了冷点，那么，这个点达到了设定温度及时间，其它部位的产品无菌能得到保证。设计不良的灭菌柜，还要注意温差情况，防止高温点出现产品稳定性方面的问题。

水淋（Water cascade）或过热水喷淋（Water spray）灭菌柜，排水口没有冷点，但装载的底层可能有冷点，也可能在灭菌柜靠近门的部位有冷点，这需要通过热分布及热穿透试验确认来确认。设计优良的灭菌柜，几乎没有冷点（温差可控制在温度探头的公差范围以内），相反，设计不完善的，其热分布及热穿透可能显示较大的温差，而且冷点位置也可能产生漂移；当公用介质能力不足时，可控性较差。因此，不能简单地作出结论。

240. 无菌药品的灭菌是关键工艺，非三言两语即能说明。建议参考资料：PDA TR No 1 湿热灭菌的验证：灭菌程序的设计，开发，确认和日常监控 2007 年增补，第一卷 NO.S-1 及 TR No 4801. 湿热灭菌系统：设计，试车，运行，确认和维护。

241. A 级单向流下的主要设备是否一定要罩在硬帘下？(FL1-13)

答：灌装机有二种单向流的方式，基本都用硬帘，但加胶塞的地方，可能也会采用软帘；多数情况下，软帘只用在传输轨道等地方。技术问题，没有过死板的规定。

242. 洗衣房的设置：如果要洗 D 级与 C 级的洁净服，洗衣房设置在

什么级别比较好？能否用同一台洗衣机但两个区域的衣服分开洗？（FL1-26）

答：这要看你生产什么？如是全无菌操作的产品，洗衣房宜靠近无菌操作区的位置，即 C 级更衣间附近；如是可灭菌产品，可在 D 级。同一台洗衣机，分批洗 C 级及 D 级的工衣，也是可取的方法。

243. 在洁净区内采风的干燥设备，是否还需对进入干燥设备的空气进行过滤？（FL1-42）

答：提的问题比较原则，通常要求过滤；请注意不同情况，区别对待原则。

244. 非最终灭菌工艺的注射剂生产车间，所有级别系统的 HVAC 都为独立系统，非生产时间可否让 B 级区降频运行。而其他 C 级、D 级区停止运行，利用 B 级区泄露到各级的泄露风量来保持微正压状态？（FL1-9）

答：这种说法是对 HVAC 基本原理的误解，只有采用自动控制系统时，才可能实现节电的目标。利用 B 级区泄露到各级的泄露风量来保持 C、D 的级别是有很大大风险的。如果要做这样的设计，必须用数据来证明它的合理性。

245. 水浴式灭菌柜在使用中要对纯化水质进行监控，监控的执行标准是否只是中国药典的标准？在实际操作中是否会出现灭菌一次后就不合格，需要换水？除在线安装电导仪可以实时监测电导率外，还应监测哪些项目？频次？（FL-63）

答：企业要注意生产的品种和工艺对水的要求，离开产品谈要求不是科学的思维方式。

水浴式灭菌柜的水量及使用时间应有适当控制，通常一天使用

后即应更换，不能无限期使用。注意：当产品为工业蒸汽灭菌时，其冷凝水只是去离子水，欧美过热水灭菌采用去离子水，当然也可采用纯化水，电导控制的说法尚在讨论中，那是某些企业的做法，目前尚无国际标准的依据。

246. 现有地漏在使用中需要注意什么？（TZ-51、FL-29）

答：请见邓海根老师的讲义，已比较明确。特别要强调的是：注意水封的清洁和维护，许多企业都不注意这个问题，新形式的水封大大改进，清洁和维护十分方便；另外，要避免双重水封，它很容易造成排水系统的堵塞，反而导致污染的风险。

247. 轧盖操作在什么情况下可选择 C 级背景下 A 级送风环境中进行？在什么情况下选择 D 级背景下 A 级送风环境中进行？

（FL1-13）

答：先要明确产品的类型，是全无菌操作还是可最终灭菌的产品。如是前者，由企业根据实际情况来确定，没有强制的规定。在国际上，可最终灭菌的产品法规上无 A 级送风保护的要求。

248. 铝盖灭菌采用臭氧合适？采用臭氧灭菌铝盖能否达到无菌要求？铝盖灭菌还可采用其他方法吗？（FL1-第 12 章）

答：不可最终灭菌产品在 B 级区轧盖，铝盖不应用臭氧，而应采用蒸汽灭菌。

249. 无菌生产的隔离操作器可以在 D 级下进行无菌生产吗？

（FL1-14）

答：可以。

250. 最终灭菌工艺小容量注射剂（玻璃空瓶型）在罐装区域加装 A 级单向流保护。以 A 级单向流保护是按静态进行确认，还是要按

动态确认？（FL1-13）

答：这里是 A 级送风，只是静态的要求。

251. BFS 在吹塑时也会有高温，对药液有影响？此种偏差要否作注册工艺变更处理？（FL1-18）

答：吹塑温度对药液影响应在研发阶段完成，以确定设计空间。如温度偏高超过设定运行限度，但仍在设计空间范围以内，则不需要作注册工艺变更来处理。如这项工作根本没有做过，那是研发的缺陷，当生产过程中出现这种情况，可能要报废产品，除非有数据证明产品的安全及有效性。

252. 阳性接种室一定要用生物安全柜吗？（FL1-47）

答：在培养基灵敏度试验中，要接种 5 种至 6 种药典规定的标准菌，其中，有的是致病菌，有的是非致病菌。因此，建议采用生物安全柜，这样同时解决了阳性接种污染风险和从事灵敏度试验人员的安全问题。

253. 空气阻断：如洁净区洗手池漏水不增加单向阀，在排污管出现问题时，水封处水反压造成影响。（TZ-51、FL-29）

答：风险管理要求考虑“问题、概率、后果”，如果我们来考虑几个问题：水能否倒流到人员的手上？单向阀是否达到密封要求？安装的价值何在？那就可得到一个结论，不需要安装单向阀。

254. 无菌检验所用灭菌设备是否须按 2010 年版 GMP 附录 1 第 70、71 条进行配置和管理？

答：这二条是灭菌的基本原则，应按这二条的要求执行。

255. 无菌生产工艺是否包括最终灭菌产品工艺？（附录第 1 条，第 59 条）

答：第一条无菌药品是指法定药品标准中列有无菌检查项目的制剂和原料药，包括无菌制剂和无菌原料药。第五十九条无菌生产所用的包装材料、容器、设备和任何其它物品都应当灭菌，并通过双扉灭菌柜进入无菌生产区，或以其它方式进入无菌生产区，但应当避免引入污染。此问题的提法在概念上不清楚，宜加强对规范条款的学习。无菌生产工艺（Aseptic processing）是不包括最终灭菌产品工艺的，第五十九条是无菌生产的必要手段，即无菌生产工艺生产过程中，会用到灭菌工艺，与最终灭菌无关。

256. 小容量注射剂是否灭菌前后均要进行检漏？（FL1-77）

答：灭菌后检漏，灭菌前不需要检漏。

257. 用 121℃，10min 灭菌的产品，灌装区 A 级单向流下是否必须要装手套，是否需在线连续监测尘埃粒子浮游菌等？（FL1-13）

答：所提问题有概念上的错误，可灭菌产品，不需要 A 级单向流保护（动态要求），只需要 A 级送风（静态要求），手套总是需要的。无在线连续监测粒子的要求。更不需要浮游菌的“在线测试”。即使是不可最终灭菌的产品，也没有浮游菌的“在线测试”的要求。

258. （最终灭菌的 PVC 软袋）可否通过验证找出灭菌柜温度探头插入袋内药液的灭菌温度压力曲线与温度探头插入模拟溶液（如装 100ml 注射用水的玻璃瓶）的灭菌曲线的差异，从而确定对应关系，在日常灭菌时，将温度探头插入模拟溶液中，代替插入产品袋内，这样是否能够通过 GMP 检查？（FL1-70（一））

答：这在欧美是一种常见的做法，在灭菌柜的设计上就有这种先例和实践。如有充分的数据和完善的验证报告，应能通过检查。

259. 生物指示剂是否需要放到软袋药液内，还是放入灭菌柜腔内？

（生物指示剂为 3M 带培养基指示剂）（FL1-63）

答：生物指示剂应放在软袋内，这样更有代表性。

260. 灭菌整个过程均为正压，灭菌柜的排水管能否硬连接至地漏既无空气阻隔？灭菌柜安装在一般生产区？（TZ-51、FL-29）

答：脉动真空灭菌柜及多种形式的产品灭菌柜，为强化控制污染的风险，欧美均设空气阻断，并在设计中同时考虑了节水和节能，建议从这个方向去考虑，设空气阻断，请注意，当灭菌柜不运行时，排水管中的污染有进入灭菌柜腔室的风险，这是 GMP 不希望看到的缺陷；灭菌柜可安装在一般控制区。

261. C 级区内是否所有排水都需做空气阻隔，包括洗手或冲洗器具的水池排水？

答：关键设备均取空气阻断方式，这是最安全的；洗手或冲洗器具的水池可设专用阀门控制排水，并有相应管理制度。（TZ-51、FL-29）

262. 是否需要做 C 级区的气流组织的烟雾测试？（FL1-13）

答：建议在关键点，如投料口做一下，以强化人员操作的管理措施。

263. 空气阻断方法中，地面上漏斗状地漏不排水时是否要加盖或直接加一个阀门，不排水时关闭，防止地下水管中的气体冲出？

（TZ-51、FL-29）

答：不需要，因为排水管路是有一个水封的，这个水封大体有 2000 帕的压力，下水道的气体要克服这个阻力才能冲出。如果有水冲出，说明可能存在二方面的问题：一是设计/安装问题，设计不合

理，管径太小，倾斜度不够，或不方便维护；另一个问题是管路长期使用，堵了，缺乏必要的维护。

264. $F_0 < 8$ 注射剂，灌装是否必须 B+A，C+A 是否可行？C 级进 B 级是否必须经过气闸缓冲再穿无菌衣？（FL1-13）

答：据悉，目前国内是这样掌握的，在 B+A 下完成。从 C 级进入 B 级，通常的做法是先穿无菌衣，经气闸进入 B 级区。人员很少时，穿无菌衣即为气闸式（无菌检查实验室），侧门的开、关有一滞后时间，以加强洁净效果。

265. 按无菌操作设计的小容量洗、烘、灌生产线隧道无菌烘箱冷却段未设在线灭菌，是否可行，需做什么验证？（FL1-70(四)）

答：请考虑这样的事实：当停机时，B 级区对 D 级区有压差，经 HEPA 过滤器的空气，始终从高级别流向低级别区，百级空气保护着冷却段；B 级区的接瓶盘及传输带，只能消毒，不能灭菌。因此，法规对冷却段尚没有提出灭菌的要求。此外，在开机时，有一个稳定时间，一开始没有瓶子，当瓶子从洗瓶机过来时，冷却段的传送带可能已灭菌。总之，可不考虑灭菌的要求。

266. B 级区无菌柜出料上方设置的 A 级单向流罩安装在线监测尘埃粒子，同时还需监测浮游菌吗？（FL1-12）

答：浮游菌的监测要求是，不是在线，而是定期，频率由企业根据验证、监测及风险管理的原则确定。

267. B 级区需做气流在线检测吗？A 级单向流下气流形式检测频率多长？（FL1-8）

答：法规上没有 B 级区需做气流在线检测的要求。气流形式是在设计中考虑的，在确认时需做试验，但没有在线的要求。A 级单

向流气流形式的测试，通常在系统需再验证时才考虑。

268. 对于可最终灭菌产品的洁净空调系统是否要一定有定期的消毒措施，如甲醛熏蒸、臭氧消毒、过氧化氢雾化消毒等？是否要求采用一种以上的消毒方式交替使用？（FL-43）

答：可最终灭菌产品洁净区的 HVAC 是否要用甲醛熏蒸、臭氧消毒、过氧化氢雾化消毒的问题，有过许多次的讨论。这要看环境是否处于有效的受控状态，如是环境监测的结果表明环境始终处于有效的受控状态，那么没有必要对 HVAC 进行消毒。

如果开车、或长期停车，在运行前想用甲醛熏蒸，那要严格控制（对人员的危害），没有必要再采用其它方式。汽化过氧化氢消毒正取得替代甲醛熏蒸，臭氧消毒由于影响较多而呈下降趋势。

请注意，即使在欧美，隔离操作器只用汽化过氧化氢，没有一种以上消毒方式的要求及做法。

269. 对洁净间的温度和湿度有无具体要求，还是企业可以根据品种的特点自行规定？如果可以，与《医药工业洁净厂房设计规范》（GB50457-2008）的要求如何匹配？（药检所进行洁净间检测依据该标准，温度需 18-26 度，相对湿度 45%-65%）（FL1-11（九））

答：设计规范是通则要求，不可能包括所有企业的具体情况，例如，泡腾片的生产，相对湿度要低于 20%，因此，2010 版规范附录一第十一条（九）规定：应当根据产品及操作的性质制定温度、相对湿度等参数，这些参数不应对规定的洁净度造成不良影响。参见本文第 52 题的解释。

270. 附录一第十章 47 条关于培养基模拟试验，如是生产原辅料，管路全是密封的，是否也需要培养基的试验？（FL-47）

答：无菌药用原辅料即是无菌药品化学品，如果是无菌操作生产的品种和工艺(不可作最终灭菌的产品)，应作培养基模拟试验。

参见：PDA 第 28 号技术报告。

271. 《附录 1：无菌药品》第七章厂房，车间的地漏可否用同一条排水管（所有地漏都有装水封）（FL1）

答：GMP 不规定这些技术细节。可根据车间的大小及其它实际考虑是否采用同一排水管路。要注意地漏水封的设计和建造，方便维护，不易堵死。

272. A 级动态监控是否一定要在线监控？（FL1）

答：我国法规没有此要求，因对无菌操作瞬时发生的偏差不方便取样，才采用了在线监控的手段。

273. 无菌检查室的传递柜是否需要洁净单向流？（FL1）

答：通常不需要，因为物料外包装总是要消毒处理的，单向流在这方面起的作用极为微小。加了单向流，作用不大，还要增加投资及检漏等工作量，有些不值得。

274. 铝盖在药厂不适宜清洗（因为清洗会变形），请问目前国内铝盖的清洗方式？有免清洗的吗？（FL1）

答：小规格的铝盖可能可以清洗，大的不宜清洗，因此，如在无菌区轧盖，铝盖通常只灭菌，不清洗；如不是在无菌区使用，则灭菌也不需要。

275. 环境灭菌：甲醛效果好，但致癌，欧美已禁止，还有更好更为可行的方法吗？（FL1）

答：汽化过氧化氢。请注意：如果不是无菌操作区，不需要对环境“灭菌”；如果环境的所有指标表明，生产环境始终处于良好的

受控状态，也不需要环境“灭菌”，人的是环境的主要污染源，因此，关键是控制好人员，要通过各种方式降低环境的污染水平，但不一定要采用汽化过氧化氢来大消毒。

276. 灌装后的西林瓶产品，如何合理的传到“C+A”轧盖区？(FL1)

答：请质量、工艺、工程部门的人与设计院讨论。原则意见：用传送带，设单向流保护，B级区对C级区要保持规范要求的压差10帕。

277. 铝盖在C+A轧盖工艺时可不灭菌，也就是铝盖可以是无菌的，而轧盖前产品视为不密封的，如何保证无菌？(FL1-13)

答：加了胶塞，虽然密封没有最终完成，但它决不是敞口。请注意质量风险管理的基本原则，以及优良设计规范核心理念。没有零风险的产品，就是最终灭菌的产品而言，国际上认可的标准是污染概率小于百万分之一。瓶子已有胶塞，而且对胶塞与瓶的配合要检查，移位或缺胶塞的作废品剔除，然后再轧盖，强化密封，保证运输及整个有效期内的无菌特性。没有必要从文字上将条款前后对立起来，建议你看QRM和GEP，理解其核心理念。

278. 很多药厂在冻干车间改造时，采用单向流小车转运罐半加塞中间体，但从灌装机到单向流小车，和从单向流小车到冻干机之间的转运还是手工转运，这样能否通过GMP认证检查？(FL-13)

答：是否通过GMP检查的问题——不好回答，因为专家意见不是**主管机构的检查判断**。有适当的措施并有适当的气流形式，应能将污染的风险大为降低。不宜对大门冻干机简单地持否定态度，要看措施和实际的结果。

279. C级区设备排水的 air break 形式？如果用培训材料中的 A 形式，漏斗敞开对房间环境有影响，如果将漏斗用盖密封，又不好检查。(TZ-51、FL-29)

答：这是一种很通用的做法，在国际标准 ASME 和 BPE 中收载，房间保持正压，漏斗以下有水封，请问漏斗对房间有什么影响？不会有不良影响。可从国际标准中找相关内容，加深理解。

280. 中间产品的储存期限的验证应如何开展？考察项目至少包括哪些？是否需分具体品种进行验证或者可以按剂型进行验证？(TZ-138、FL2-20)

答：题目比较原则，应由企业遵循具体问题具体分析的原则处理。

281. C+A 无菌药品轧盖是否需“动态”监测 A 级区粒子，风速和浮游菌？(FL1-13)

答：先将概念搞清楚，C+A 中的 A 为 A 级送风，不是 A 级区，不需要动态测试，可参照 A 级的要求，作静态测试。

282. C+A 背景下无菌药品轧盖对加胶塞效果的有效监测有哪几种，除了影像拍照外用光电监测高度是否可行？(FL1-13)

答：无菌生产中，C+A 的轧盖，我国规范及 WHO 无菌药品均无景像检查的要求。这是检查中参照欧盟标准提出的。实际操作也不是照相，而是光电测试法，检查胶塞边与瓶口之间的空隙是否在设定的范围之内，以避免污染的风险。请注意，这类仪器本身有精度要求，例如，在可信度 95% 下，它应能达到万分之一的检出率。否则仪器的安装会失去它的实际意义。

283. 改造项目：自动胶塞清洗机出料口为人工开门，是否可行？（门口有单向流保护，ORABS 接料）。(FL147)

答：ORABS 即是开放式阻止人员接触系统。可行与否，要通过测试凭数据说话。如果培养基灌装能达到低于 1/5000 的水平，平时能够保持这个水平，那当然也可。人员的无菌操作技巧十分关键，因此，要十分重视对人员的培训与考核。

284. B+A 和 C+A 中 A 级区如何消毒（含单向流车）？（FL1-44）

答：采用适当的消毒剂，由于这个区域属核心区，不应采用通常地面、墙壁等用的消毒剂。

最常见的是经除菌过滤的酒精，异丙醇，必要时可用杀孢子剂，它们具有强氧化能力，可杀灭所有微生物，过氧化氢(30-90%不等)、过氧乙酸(18-20%)等。其优点是消毒后在物品上不留残余，但高浓度时可刺激、损害皮肤黏膜、腐蚀物品。其中过氧乙酸常用于被病毒污染物品或皮肤消毒，一般消毒物品时可用 0.5%，消毒皮肤时可用 0.2-0.4% 作用时间为 3min。在无人环境中可用于空气消毒，用 2%过氧乙酸喷雾(按 8ml/m³ 计算)，或加热过氧乙酸(按 1g/m³ 计算)，作用 1 小时后开窗通风。

285. 更衣流程中，手消毒和更衣哪个是需要联锁，原因是什么？手消毒可否做成气井，减少压力增加。（FL1-30）

答：人员气锁的设计，要根据产品及工艺的要求来定，有三种不同形式的气锁：梯度式、负压式及正压式，详见 ISPE-2009 第 8.3.3 节中的内容。联锁也不是只有一种形式，可以在最后一节；如人员少时，可能就在穿无菌衣间的二侧（如无菌检查实验室），但二扇门的开头最好有一个滞后时间，让此间能够自净一下。总之，GMP 对技术手段不作死板的规定，这有利于技术的进步和适应企业的各种不同的需求。

286. 除菌过滤器一个在 C 级，一个在 A 级，距离过长，中间有很多

残留，是否可以变通一下，双 A 或 B+A。(FL1-13)

答：问题不够具体，长，长到多少？另是什么样的产品？原则说来，这二级除菌过滤分别设在 B+A 及 A 级是可行的。

287. 无菌灌装联动线（血袋灌装）真空系统检查要点及技术要求。
(FL4)

答：工艺过程的细节不明，不便回复。

288. GMP 附录 1 第 10 条：有关悬浮粒子的动态监测点。问题：
(FL1-10)

如何确定 A 级区动态监测点？是否通过工艺过程风险评估结果，将高风险的区域而确定在线监测仪的安装点？风险低的位置是否不需考虑安装在线监测仪？

如图：洗瓶机→装瓶→清洗→灌装→上塞→轧盖→传输→外包在哪些点要设在线监测？

答：风险评估的目的是鉴别风险，找出影响质量的关键因素，将其控制在可接受的水平。因此，A 级区微粒的连续监测仪应在关键点上，低风险的点可以不安装，只采用定期监测的手段。设置连续监测点的位置主要在产品或内包材料的暴露点，例如来自自己隧道灭菌器送瓶的入口、灌装点等，要根据产品及工艺的实际情况来看定，这里只介绍一个原则。从以上流程图看，洗瓶、轧盖、传输及外包不需要设在线监测点。

289. 关于无菌注射剂的悬浮粒子与微生物在线监测点如何设置？
(FL-9)

答：第 238 题已作了讨论。有企业提出如下方案：加粉位置，加塞位置，灌装位置，隧道烘箱出瓶处，B 级与 A 级交叉点，人员操作位置。在此方案中，B 级与 A 级交叉点以及人员操作位置的

概念不清楚。请企业与供货商讨论确定。

290. 无菌原料传入 B 级区、A 级区，应通过何种消毒方式？（FL-44）

答：应有不同的方式：1) 无菌原料用纯化水清洗外壁后，消毒剂喷雾，搽试后经传递窗带臭氧与净化传入 B 级区；2) 也可经汽化过氧化氢灭菌后进入 B 级区。

291. 在环境监测中，沉降菌的检出率远远高于浮游菌，浮游菌的采用量宜约多少？采用方式妥否？（FL1）

答：认为沉降菌的检出率远远高于浮游菌采样是值得质疑的，许多企业均没有观察到这种情况。沉降菌、浮游菌二者是互补的关系。通常的取样方式，是撞击法，让空气中的微生物撞击培养碟，经培养后，取得环境污染水平的数据。企业希望，浮游菌的监测点不宜设置过多，以免影响环境。这种意见与规范的原则相一致。

292. “过滤除菌工艺应当经过验证，验证中应当确定过滤一定量药液所需时间及过滤器二侧的压力。”一定量的药液是否为一个批次的药液？（FL1-75）

答：通常是这样。因为一个批次容易比较，当然也可以是一定的量，那就要用计量设备了。其实这还不是什么重点，因为总体上是难以准确测试的。需要用专门仪器（约 10 万元）来测试前进流。

293. 新版 GMP 洁净区的风速，换气次数，温湿度是否有具体指标要求？

答：在新版附录中有指导值，但应注意，不要将指导值看作产品的质量指标，因为对产品的保护有多种因素，气流的方向和人员

的操作位置十分重要，它往往比单纯的风速，换气次数对保护产品免遭污染更有实际价值。

规范附录一第十一条（九）规定：应当根据产品及操作的性质制定温度、相对湿度等参数，这些参数不应对规定的洁净度造成不良影响。据外方专家介绍，湿度通常控制在 35%至 65%范围内。温度可控制在 18 至 28℃，具体要求，企业可根据产品工艺要求，列入 URS。如无特殊工艺要求，则可按设计规范处理。

294. 除菌过滤器对验证的要求是否需要做得如供应厂家所要求的那样，对于现阶段的在制产品验证项目是否可以有其他选择？
(FL1-75)

答：企业常规生产用的除菌过滤要做泡点试验，其它参数试验应在研发阶段完成，包括微生物挑战试验。如以前没有做微生物挑战试验，则可委托供货商做，或获得同类产品的有效性证书，不应在本企业做。

295. 油相和水相是否可以用过滤灭菌？(FL1-75)

答：这是否指乳剂？如是，不可采取除菌过滤的方法。

296. 非无菌生产的铝塑管如何达到无菌？比如：臭氧、环氧乙烷、雾化双氧水、辐照等？(FL1)

答：按理，非无菌药品用的铝塑管，是没有必要无菌的。如是非最终灭菌的产品，灭菌的方法也有多种，但根据产品及工艺的要求，注意灭菌效果、灭菌对包装材料的影响以及企业运行的实际条件。

297. 无菌外用制剂配制和设备清洗是否要求用无菌注射用水和无菌纯化水？(FL1)

答：设备如果分为初洗和精细，显然要求是不同的，最后一道应取无菌注射用水和无菌纯化水。题目比较原则，请按质量风险管理原则处理。

298. 受热不稳定的原辅料是否可以用辐照灭菌？(FL1)

答：先回答一个问题，企业有否研究过辐照灭菌对产品安全性的影响，如果没有，那么如何进行质量风险评估？问题还得从 QbD 说起，研发不做，只是仿制，仿制过程又不清楚细节，这样就赶不上行业发展及新版 GMP 的要求了。

299. 如何理解新版附录一第七十条（三）的要求，当某个温度探头（程序控制用的温度探头）出现故障时，如何处理？（FL1-70（三））

答：新版附录一（三）的条款是：应当监测每种装载方式所需升温时间，且从所有被灭菌产品或物品达到设定的灭菌温度后开始计算灭菌时间。

尽管欧盟无菌药品附录以及 WHO 有关无菌药品指南均无此技术性提法，本条款的本意是低温点达到设定温度后，灭菌程序开始计算灭菌时间，以避免某些点温度偏低而导致产品的 F_0 偏低。它并不是指升温及冷却阶段的 F_0 不予考虑。当某个温度探头出现故障时，例如，产品的实际温度已达了 121°C ，但温度探头误报 118°C ，这种故障有可能会大大延长灭菌时间，导致 F_0 过高，甚至导致产品稳定性方面的问题。因此，有些灭菌柜的设置是以 F_0 来控制程序，不以温度为基准。但温度探头的故障总可可能导致误报。解决这一问题的方法是灭菌柜设多个双芯的温度探头（或在邻近的产品采用 2 个单芯温度探头），一个通往记录仪，另一个控制程序，一旦某点出现偏差，记录仪上为 121°C ，控制探头误报 118°C 时，可将此故障的探头屏蔽掉，让其它几个温度探头控

制灭菌程序，以保证程序的正常运行，保证 F_0 既不偏低，也不会偏高，总在设定的范围以内。

(三) 其他 (QT)

300. 联动线在工作中突然停电，如何保护已灭菌的瓶子？包括灭菌段后的瓶子？(QT)

答：在停电后，通常的做法是将这些瓶子送往前道，重新清洗和灭菌。但是这样做的前提是验证中有这些瓶子的耐热次数数据。

301. 对不能在线灭菌的设备部件，拆卸灭菌后，在隔离系统中无法安装操作的，该如何操作（如胶塞震动斗、分装料斗、料盘等）？(QT)

答：所述设备条件的情况不明确，不便直接回答。无菌药品生产有一项须遵循的基本原则，即不好灭菌的设备部件，须严格进行消毒，符合工艺的要求。

302. 产品单批量很小，最终采用针头滤器过滤，需对针头滤器做那些验证？或用其他方式解决最终除菌的问题？

答：我们不知道产品的特性，也不了解产品对过滤器的适应性条件，如有效过滤面积有多大，药液的生物负荷情况如何等。但可提一原则标准：除菌过滤器应能达到 7 个对数单位下降的水平，即 $LRV > 7$ 。其它过细的技术性问题无法以简答形式解决。

303. 系统改造实行 C、D 分区，C 级、D 级可否共用一套空调净化系

统？（QT）

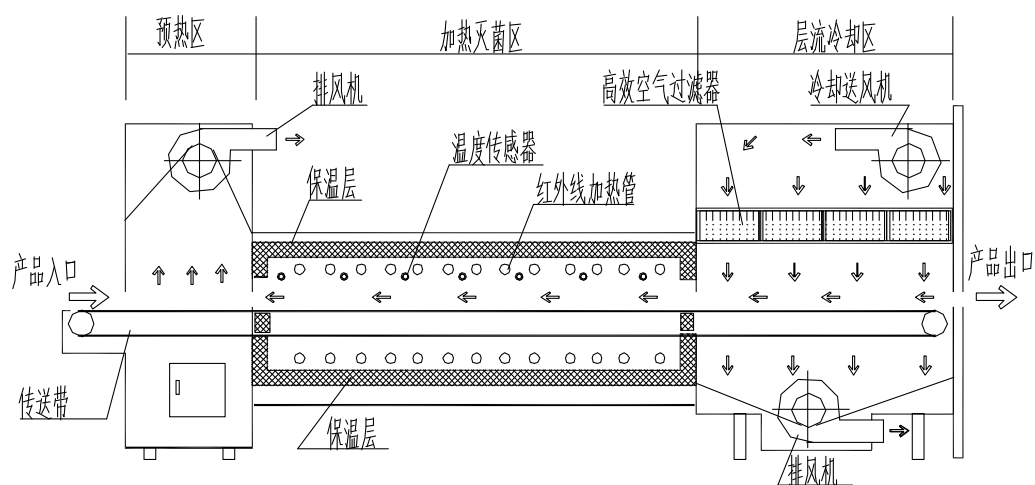
答：缺乏必要条件的说明，不便答复。

304. PAO 测试是否必须依赖第三方测试，药厂可否独立开展验证工作？（QT）

答：没有听说有此要求。按我们理解，可由企业自理，无条件时，则可委托第三方。

305. 请介绍远红外辐射干热灭菌器问题。（QT）

答：有企业认为远红外辐射干热灭菌器应当淘汰，因为在干热灭菌段，温度相差 70-80℃，进及出的部位，单向流很短，加热段没有单向流；传送带生锈严重，因此，经这类设备干热灭菌处理的产品，难以保证产品的微粒污染水平。与会者认为，这类问题确实存在，然而，国际上，主管部门通常的做法是用指南来引导，而不采取行政命令的方式来处理老型号的设备。提出这一建议的企业，也应用数据来说服用户。



306. 能否推荐一个 URS 的模板？(QT)

答：ISPE 网上有示例，例如 GEP 即优良设计规范-2008 附录 C 中可查得《冷库用户需求模板》，又如，从 [JETT - DocumentControl](#) 百度文库可查得：USER REQUIREMENTS TEMPLATE for a SATURATED STEAM AUTOCLAVE（饱和蒸汽灭菌柜用户需求模板）。这些模板只能提供一个思路，绝不能替代本企业对于系统或产品工艺的具体要求。企业必须根据自己产品及工艺等要求，自行制订。

307. 希望能了解药液配制系统（包括药液输送方式）？(QT)

答：各企业情况不同，题目范围太宽，不宜回答。

308. 希望介绍药液的除菌过滤系统，如果药液的粘度比较大，如何提高过滤效率？(QT)

答：这是研发阶段需要解决的问题，在放大生产时，再进行验证。原则上说，可通过过滤器的选择，连接方式以及药液温度的调整等方式来改善过滤效率。

309. 滤芯（膜）的验证（与药液的兼容性要做吗？药厂如何做？）(QT)

答：同上，质量是设计出来的，与药液的兼容性也应在注册前完成。不应将研发阶段应解决的问题拖到正常生产中来解决，给产品质量带来风险。

310. 动物肝脏提取的注射剂不易过滤，是否有更好的方法？(QT)

答：这是研发中的问题。

311. 设备内窥镜的每一个焊接口有什么控制要求？是否需要提供内窥镜的照片？是一张或是全部？（QT）

答：焊接可参照 ASME（美国工程师协会）的技术标准，通常由设备供应商证书即可。

312. 工器具清洗池与容器具清洗池在清洗间同用一个清洗池是否可以？（QT）

答：清洗一般在 D 级区，也有在 C 级区的，如只是取样瓶、装工器具的不锈钢容器等，为什么不能与工器具一起清洗呢？

313. 公用系统（如压缩空气系统、制氮系统）其管道是否需要定期消毒？如何做？（QT）

答：GMP 对此无技术性规定，应按供货商的维修要求处理，管路的清洁应在安装阶段完成。

314. 因个别品种配剂量较小（10-20L），GMP-2010 是否允许采用一次性配液系统作为补充配液方式？（QT）

答：题目不十分明确，且为非技术性问题。

315. 贮水罐的呼吸过滤器或液体过滤器液，在离线灭菌后是否需要做完整性测试？如何避免实验过程中和安装过程中对过滤器的二次污染？（QT）

答：贮水罐的呼吸过滤器，以及药液过滤器通常可离线灭菌。疏水性过滤器的完整性测试目前国际上尚无统一标准，不一定要做完整性测试（参见 PDA TR40. 2005）；但药液过滤器需做完整性

测试。液体过滤器的完整性测试请参阅 PDA 26 号技术报告。

316. GMP-2010 安瓿检漏是否允许用色水？(QT)

答：规范没有作硬性规定。从技术角度看，澄清药液比较容易做，而色深的药液则不一定能用色水检，可采用仪器或其它方法检。

317. 滴眼剂若不采用吹灌封一体技术，塑瓶的无菌采取什么方式比较可靠？(QT)

答：常用的方法是规范灭菌法中提到的环氧乙烷灭菌，可委托专业单位完成，也可由本企业完成。不排除其它适当的灭菌手段。

318. 滴眼剂产品（非创口使用）灌装的洁净环境是否必须为 B+A？(QT)

答：法规要求由国家局解释。

319. 三合一制药设备是否能用于冻干药品？三合一制药设备目前还不能适用于何种剂型药品？三合一制药设备能否在灌封房间内装填制瓶原料？应采取什么应对措施？(QT)

答：估计是指吹-灌-封，如是，不适用于冻干产品，但可用于塑瓶（LVP、SVP 及滴眼剂）。题目阐述不明确，不好明确回答。

320. 大输液灯检可否双手检测？药典中规定可见异物检测方法为 10ml 以下规格可以手持 2 瓶，三次检查时间应在 20” 完成，大输液的灯检 GMP 有规定吗？该参照怎样的标准？(QT)

答：GMP 不规定具体操作性要求。灯检则按药典通则要求处理。

321. 洁净车间的墙角全是直角，是否符合要求（新建厂房）？(QT)

答：98 年标准已完全明确的问题，不应再到新版中来讨论。

322. 完整性测试：GBT25915.3-2010 洁净室？受控环境第三部分。

P27 B6.2.7 验收限制。当读数大于上风向气溶胶浓度的 10^{-4}

(0.01%) 时，就认为有在泄漏，供需双方也可商定其他验收限制。

请问“需双方也可商定其他验收限制”是指 (0.01%) 的基础上还是其他方法。(QT)

答：不好回答。(因为检漏的通用标准就是低于 0.01%，我们没有必要去钻这种不切实际的牛角尖；HEPA 过滤器的安装，往往有许多假阳性情况，主要是过滤器边侧有一小缝，此处存在涡流。我们只要保证产品操作区达到附录的要求就行啦)。

323. 称量室的设计怎么能规避风险？(QT)

答：除正常的 HVAC 系统外，另应考虑工艺除尘，让物料暴露的称量位置有一定的负压，但负压不宜过大，否则影响称量的正确性。

324. 公用工程系统、设备确认的风险评估在哪个阶段做？(QT)

答：当然先是在设计前做，当系统及设备安装完成并经确认投入使用后，风险评估并没有结束，说准确些，风险评估是系统及设备退役前质量风险管理的持续过程。

325. 生产工艺验证是否连续 3 批？如第二批和第三批间插入生产另一品种后再作第三批是否可以？或生产周期长，如第一批生产完一周后生产另两批是否可以？

答：连续三批的验证的目的是证明工艺的重现性，如果公用介质及环境条件等都没有变化，隔一天或拖迟一天对证明重现性有影响吗？放大生产的初期，可能需要分析、总结，以确保数据的代表性，有必要用日期来确定连续与否吗？

326. 车间现有空调系统、水系统、温湿度、环境监测等没有设计成在线实时监控，按新 GMP 应增加在线监控及报警设施。车间现有 FFU 均没有设计成在线监控系统及风机停机报警装置。

对于上述问题，这类装置必须安装实时监控吗？（QT）

答：实际重点只是全无菌操作的微粒检查，其它没有强调，方法可多样化，不一定要全部在线监控及报警设施，人工操作可作为过渡。

FFU 是可以安装粒子监控的。现在的问题可能检漏都无法做（设计及建造有缺陷，PAO 及 DOP 的输入口没有，上游形不成规定的测试浓度，或不可能形成均匀的浓度，而中国传统的扫描法不符合国际标准）。

327. 空调系统和直排抽风系统的风管长期使用后，管道内部如何清洁、消毒或灭菌？（QT）

答：我们在硬件设置中已有规定，细胞毒性等品种用了单独系统；对一般品种而言，不需要清洁，也不能清洗，从风险管理看，HVAC 正常运行时，哪来的风险？

328. 产品质量回顾分析中可以提出再验证，设备再确认如何体现？

答：1、设备再确认的概念只是按设备说明书的要求，对设备的系统检查，设备功能不好或有大的变化，当然数据就不可靠了，这适用于制粒、干燥、混合、压片、胶囊填充等等

2、HVAC 系统中高效过滤器的检漏也属于再确认的范围

3、再验证基本则只局限于灭菌柜及灭菌程序/工艺；水系统通常都只需要进行年度数据分析回顾，看是否稳定在受控范围。

329. 新版 GMP 要求每个生产批量均有经企业批准的工艺规程，是否将小试、中试和大生产的所有生产批量的工艺规程都单独制定吗？

“每种药品的每个生产批量均应当有经企业批准的工艺规程，不同药品规格的每种包装形式均应当有各自的包装操作要求。工艺规程的制定应当以注册批准的工艺为依据”，

（1）配制量批与批之间存在差异，会出现批批做工艺验证的情况，可否将工艺验证进行为一定配制量范围内的验证？

（2）车间在日常生产时出现的配制量只要在这范围内，可否不用再次进行工艺验证？（比如只进行最大量和最小量验证）

答：1、在欧美是这样的，他们的审批主要是研发和放大，并不在后道的大生产上。

2、我认为我们国内不需要这样掌握，只要在生产设备上做就行了，也不需要全批量，因为我们生产的几乎全是仿制品。我们不需要将小试及中试去做单独的工艺规程，因为小试和中试的不确定因

素很多，根本不现实，也不必要，欧美也没有这种要求（他们要求的详细的总结材料）。

（1）将工艺验证作为一定配制量范围内的验证是合理的。不需要因批次量有点小变化就要求做验证并要求稳定性考察。

（2）一般最大及半批量是比较现实的，但这取决于工艺的复杂程度，不要说死了。我一直将它比喻成解方程的概念，不是四则运算。我们提问题总是从四则运算的高度和母版上去下功夫，思路不对。

330. 关键设备与主要设备的区别？

答：这要看对质量的影响程度了，按影响大小排列。这需要根据工艺和设备的知识来判别。但总体说来，这二种设备对质量都有较大影响。

331. 新版 GMP 要求加入印刷包装材料的实样或复制品，如果加这个包材经常变更，那么工艺规程也要经常修改？可以不修改工艺规程吗？

答：可在工艺规程的变更中说明一下，不需要重新将工艺规程打印一遍。

332. “应当定期检查防止污染和交叉污染的措施并评估其适用性和有效性。” 咨询采取何措施，如何实施？

答：1、这其实是从偏差查起的，出现了污染和交叉污染的问题，找根源，然后评估措施的可靠性和有效性；

2、有经验的人，在车间走一下，看设备安装就能了解可能有风险，这是一般条款解决不了的问题。

333. 由集团公司的其他分公司提取的原料，在分公司已经进行了留样，制剂公司可否不对其进行留样？（225）

答：这要看集团公司的管理系统的可追溯性，还是视情况而定，如集团公司在国外，而生产工厂在国内，应留样。
如二者就在一个大院，那就不必了。

334. 对于“委托方应当对受托生产或检验的全过程进行监督”，这一点如何做到？（282）

答：这只有在企业之间，或企业与一般院校之间才可能。如是官方机构，体制上不可能做到。

335. 除“有证据证明退货产品质量未受影响外，因质量原因退货和召回的产品，应在质量管理部门监督下销毁，涉及其他批号时，应同样处理”。如果客户将销售计划报错，产品发到客户后，无法进行销售，拒绝收货要求退回公司，或者发车皮时，由于车皮装载量受限装不下，必须退回公司。这两种情况是否需要按退货方式处理？是否需要质量进行重新检验确认？（294）

答：有证据表明符合运输要求的，可不作检验，但要检查一下是否有破损。

336. 中效过滤器可以作为防止空气倒流装置吗？（QT）

答：这是风机突然停止运行时可能发生的情况，中效不能替代物

料缓冲及更衣室的功能，也不能防止倒灌，以前设计上理念上有误区。

337. 如何证明动态沉降菌 4 小时有效性，此工作是否需要做？(QT)

答：主要是看 HVAC 设定是否有问题，放了 4 小时平碟是否可能出现干燥。由于中国南北温湿度相差大，不同季节情况也不同，可试一下是否有干燥问题，但 4 小时是国际规定的单位，不需要验证时间。

说明：法规上的规定是不要验证的，例如药典规定的检验方法，不要作验证。当然这需有一个学习的过程。4 小时也是不需要验证的，这是通用的计算单位，你只是应用它。

由潘友文主编的《现代医药工业微生物实验室质量管理与验证技术》P110 中指出：沉降菌的测试时间不得少于半小时，但也不宜超过 4 小时，一个沉降菌碟连续放置 4 个小时是不是也可以？当然是可以的。潘友文提的意思也与监控过程相关，如生产过程很短，当然就半小时了，如时间长些，可能就 4 小时了。如时间再长，生产还需要 3 小时，后来的 3 小时有可能出现故障，因此，可能还需再要放个碟子。如果你的 HVAC 能保证适当的温湿度，应是没有问题的。如果不符合条件，那这样的 HVAC 系统就不应当投入生产使用。你的关注点应当在生产过程上，时间，只是满足监控生产过程的要求。

至于空气干燥与否，那是 HVAC 控制了温湿度是否在适当的范围，如你的工艺条件特殊，要特殊的相对湿度，那是可以调节一下放置的时间，但单位计算总是以 4 小时为准。法规的注中也讲了，碟子可更换，就是解决条件的变化。冬天和夏天是不同的，你做的试验，还不可作为以验证论处。也不需要写专门的验证报告。可在测试报告或记录中加注一下即可，这需要记下当时的相对湿度，并阐述生产的持续时间以及培养基配制造后，放置了多少时间等。这是需要从原则上去考虑的问题，不能用条款来一一说明细节。所以，沉降碟的放置，不要专门的验证报告，要注意测试条件，作好相应记录。条件变化时，可作适当调整。

338. 过滤器的适应性（挑战性）验证如何实施，过滤器验证都需做哪些项目呢？（QT）

答：这是研发的内容，在报注册资料时应解决，不是 GMP 的事。

339. 针对新版 GMP 能否提供空调系统的硬件、软件实例？（QT）

答：无菌药品的管理，需要基础知识，不能简单化，否则风险管理无从谈起。

340. B、C、D 及一般区，新版 GMP 是否要求必须 HVAC 系统单独设置？（QT）

答：GMP 规范提出目标和基本要求，不规定技术手段，不会对 HVAC 的设置方式做出具体规定。

341. 与药液直接接触的压缩空气或氮气在系统安装时不进行全面

的验证，日常监测是否可只监测含菌量及粒子？（QT）

答：公用介质通常采用确认，而不称验证。与药液直接接触的介质系统均应确认，未经确认的系统不应投入使用。值得强调的是，含油量是常见的确认项目，应列入确认方案，并在确认中进行确认。

压缩空气和氮均有国家及 ISO/国际标准，网上可查得标准的具体要求。不同产品对这类介质的要求不尽相同，因此，标准由企业根据产品来定，GMP 对这类介质无技术性规定。另外，用于无菌生产（例如冻干粉针）的压缩空气或氮，均应通过除菌过滤。参见 PDA TR No. 40 Sterilizing Filtration of Gases（气体的除菌过滤）。

342. 新版 GMP 宣贯培训时，要求产品合箱操作必须在仓库内进行，但在实际工作中很难做到，是否可以在外包区操作（当然，在合箱操作时，必须进行彻底的清场）？（QT）

答：不建议在包装车间合箱的初衷是防止混淆和差错。有些企业的仓库与外包区相互连接，二个区之间只隔一个柔性有机卷帘门，此情况下，在包装间彻底的清场条件下合箱应是允许的。

343. 在单向流区，高效过滤器送风口风速测试的取样点如何选择？（QT）

答：单向流区通常有二种情况，一种是满布高效灌装间的灌装机上方；另一种是灌装间为非满布高效而灌装机上带 FFU 的设备；WHO 2010 对此的要求是在离散流器 15-30 公分的位置下应均匀送

风，风速为 $0.45 \pm 20\% \text{ m/s}$ （指导值），在工作层面的风速不应小于 0.36 m/s 。这一要求宜与 PICs（药品检查国际合作机构）的 PI032-2 第 120 节的解释一并考虑，立足点应放在合理的气流及有效的保护上。

344. 国家要求有创伤性滴眼液需在 2013 年前通过新版 GMP，请问非创伤性使用滴眼液的通过 GMP 认证的期限是什么时候？（QT）

答：由国家局决定。

345. 对于外用溶液剂的内包装，低密度的聚乙烯瓶是否还允许用？如开塞露的瓶子，即国家包材注册证是否还有低密度聚乙烯的材质？（QT）

答：同上

346. 灭菌设备冷点是否必须放穿刺温控探头？是否只要保证灭菌过程中冷点能达到设定的灭菌温度即可？

答：问题的本身看不出你的产品采用何种灭菌方式，蒸汽、蒸汽与空气混合物或过热水。在前二种情况下，因有蒸汽变成冷凝水的相变过程，冷点通常都在灭菌柜冷凝水的排放口，如在热分布及热穿透试验确认了冷点，那么，这个点达到了设定温度及时间，其它部位的产品无菌能得到保证。设计不良的灭菌柜，还要注意温差情况，防止高温点出现产品稳定性方面的问题。

水淋（Water cascade）或过热水喷淋（Water spray）灭菌柜，排水口没有冷点，但装载的底层可能有冷点，也可能在灭菌

柜靠近门的部位有冷点，这需要通过热分布及热穿透试验确认来确认。设计优良的灭菌柜，几乎没有冷点（温差可控制在温度探头的公差范围以内），相反，设计不完善的，其热分布及热穿透可能显示较大的温差，而且冷点位置也可能产生漂移；当公用介质能力不足时，可控性较差。因此，不能简单地作出结论。

无菌药品的灭菌是关键工艺，非三言两语即能说明。建议参考资料：PDA TR No 1 湿热灭菌的验证：灭菌程序的设计，开发，确认和日常监控 2007 年增补，第一卷 NO. S-1 及 TR No 4801. 湿热灭菌系统：设计，试车，运行，确认和维护。

347. 目前小容量注射剂所用高压灭菌，在公用介质有保证的条件下，能否实现水浴灭菌与蒸汽灭菌在相同灭菌温度时间内的 F_0 值保持一致？即怎样解决由蒸汽柜更换成水浴式灭菌柜因升温过程不同，导致总 F_0 值差异需所需注册工艺变更问题？（QT）

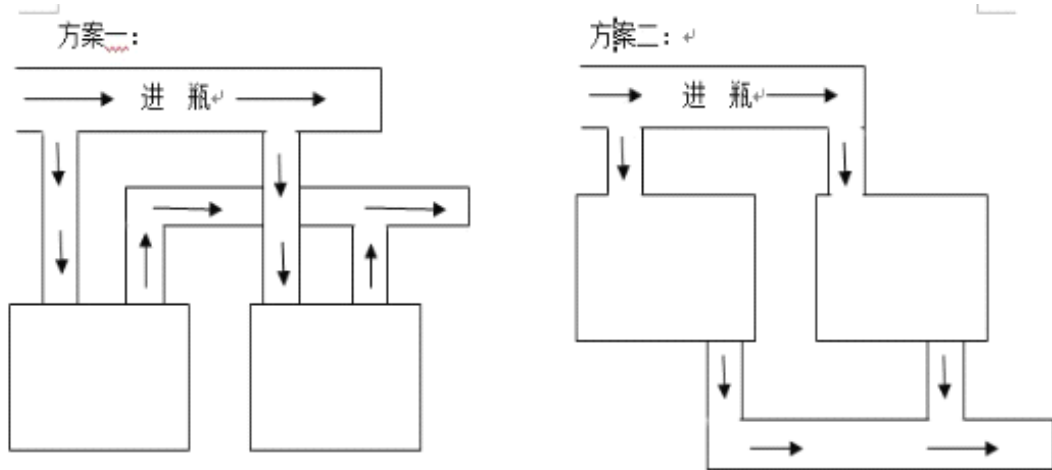
答：注册变更的要求不是 GMP 的范围，但在国内，安瓿占的比例较大，因此，我们在不涉及注册工艺变更问题的情况下来作一些讨论。

由于小容量注射剂是在密封条件下灭菌，因此可采用工业蒸汽，蒸汽的穿透性好，如无特殊原因，没有必要将它改造成水浴式灭菌柜。这种改造增加了投资，也增加了运行成本，因为水浴灭菌，一般采用纯化水（现美国还有将去离子水用于 LVP 的，理由是产品的密封性大大提高了，济南会议上的英国专家 Mark Thompson 提到：Water is heated with plant steam and

recirculated=水经工厂蒸汽加热并不断循环),通过换热器将水加热到所需温度,总有热量的损失,而工业蒸汽,则可直接使用。

348. 多台机器同时布局在一个房间,为联线,进瓶与出瓶一般采用轨道输送,为方便人员操作,往往将出瓶轨道设计到进瓶轨道下方穿过,如图所示,也可设计成不交叉的如方案2,请问哪个方案好?方案1的层流区是否要将出瓶全部包括(如轧盖后出瓶)?
(QT)

答:图所提的问题是冻干还是无菌分装?不管怎么说,关键的问题是分装/或灌装机能否共线,轨道的设置方式处于从属地位。如是二个相同型号的灌装/分装机,在前面共用洗瓶机及配液是允许的,尽管欧盟企业的产量一般小些,不大会采用下图的共线方案。欧盟的专家希望,生产过程有良好的可追溯性,这二个灌装/分装机生产的产品,能否有亚批号或标记,实现成品生产全过程的可追溯性。但我国目前不具备实施欧盟标准的条件,是否允许这类共线,还需由国家局来定。如果允许,则大体说来,方案2要好一些。



349. 洁净装修方面，在 10 版 GMP 讨论稿时期有全自动设计，按 A、B、C、D 级理解，没有严格意义的 A 级，如何改进？(QT)

答：10 版 GMP 已正式发布，不应再考虑讨论稿的要求，请按正式法规文件规定要求处理。

350. 对于冻干设备，目前全自动进出料系统、大小门设计、大开门设计等等，装备水平相差很大，大开门老式冻干机使用厂家不在少数，对于新版 GMP 如何改造？(QT)

答：大小门设计，如是成型设备应无问题。大开门的冻干机，是很难在设备上改造的。国外有自动进瓶车，不需要人工进瓶，但速度较低；国内可考虑进冻干箱用单向流车的方法，或扩大局部 A 级，人员在气流下侧操作，注意用工具操作，避免直接用手操作等。

351. 冻干制剂的生产，很大部分需使用套框的方式进行进出料，有什么合适的方式改进这类操作或如何改造？(QT)

答：这不是 GMP 的问题，技术手段由企业与设备厂商商量。

352. 更衣室洗手用的水龙头，使用手柄打开方式可以吗？是否一定要用感应的？（本企业生产最终灭菌输液）（QT）

答：最终灭菌输液的生产，不强求感应的方式，但手工方式的操作一般要缓慢一些。请注意，感应方式已普遍使用，如采用此形式，更为方便、卫生。

353. 胶塞清洗机是否一定要 SIP？配液罐上的呼吸器一定要有加热夹套吗？（QT）

答：GMP 没有规定胶塞清洗机必须加 SIP，这要看产品和工艺的要求。如果你的胶塞清洗机不是联动式的，产品又是最终灭菌产品，胶塞清洗后，可与产品一起灭菌；如果不是这种情况，通常设备都设 SIP。

配液罐上的呼吸器也没有死板的规定，道理十分简单，配液罐是要投料的，投料口就有人孔那么大，物料与环境的空气一起进入配液罐，加呼吸器并带加热夹套有什么实际意义呢？可以不加呼吸过滤器。如果产品工艺要求配液有较长时间的煮沸过程，有可能要加有加热夹套呼吸器。总之，按风险管理原则处理，不同的情况，需要不同的处理方式，这才是 GMP，才是 QRM。

354. 大容量注射剂在新版 GMP 认证方面与旧版的相比较，主要有哪些改变？特别是硬件方面增加了要求？（QT）

答：这个题目太大，请企业按条款对照本企业的情况处理。

355. 在取样间进行备料，发至车间投料，是否需要数量重新复

核？(QT)

答：这不是一种 GMP 的做法，备料应在库房的称量间或车间的称量间进行。复核是必要的，复核可以取不同的形式，或是称量间不同的人员复核，或称量站称量后，车间复核称量的计算，不一定是重新称量。具体方法，由企业自己确定。

356. 净化车间的消防工程设计？(QT)

答：题目太原则，难以回答。有一点参考建议，消防栓的面板可以是双面采用钢化玻璃的方式，或开窗一侧在低级别区，高级别区采用类似安全门的方式，以方便洁净区的保持和维护。

357. 对于袋装产品，有些会出现微渗漏，有没有可靠的检漏方法？

准确率能达到多少？(QT)

答：高压电检漏法等，由于运输等原因，出厂合格，到用户处有仍可能极个别渗漏。据说，美国的软包装能达到万分之一的水平。为防止出现渗漏，通常采用加外袋的方法，降低运输破损的风险。

358. 产品在灭菌过程中，突然停电该如何处理？(FL1-61 或 QT)

答：在灭菌程序研发中，通常要研究二次灭菌后产品的稳定性，包括包装的完整性，再确定灭菌 F_0 的范围；验证方案设计中也要考察它的安全性。因此，当停电时，可设法尽快修复，并在修复后再次灭菌。如二次灭菌后，产品不符合注册的稳定性要求，则产品应作报废处理，尽管出厂检验仍暂时合格。

359. 灭菌柜用计算机的验证是否由设备生产商（供应商）提供，用

户只进行试运行确认就可以了？（QT）

答：设备生产商可提供帮助，企业自己应通过验证试验确认设备的功能，切不可满足盲目接受供货商文件的做法。

360. 隧道灭菌器的高温高效过滤器如何检漏？在高温下检测如何来证明在工作温度下的完整性？（QT）

答：HEPA 的检漏只能在常温下进行，不得在高温下测试。

361. 压缩空气应确认哪些项目？现场检查中要检哪些指标？如何检查？（QT）

答：在制药企业中，压缩空气常见的二种用处分别是：气动阀的动力源；生产工艺用气体，例如洗瓶的吹干、灭菌柜的补气（特别是灭菌时作软包装的背压）以及配制罐压药液等等。动力源通常只有压力的要求，但工艺用气体要考虑产品的特点，如是无菌分装，对干燥的要求可能会高一点（控制露点）；如是液体产品，则不需要特别干燥，因此，GMP 规范不规定技术要求，现行国家标准为 GB/T13277.1-2008，企业不需制订标准，而是根据工艺要求采用标准中的相关项目，常见项目有油雾、露点（干燥度）、微粒及微生物。检查方法请见国标。请注意，不要离开了产品的工艺要求，去提露点（干燥度）、微粒等限度标准。

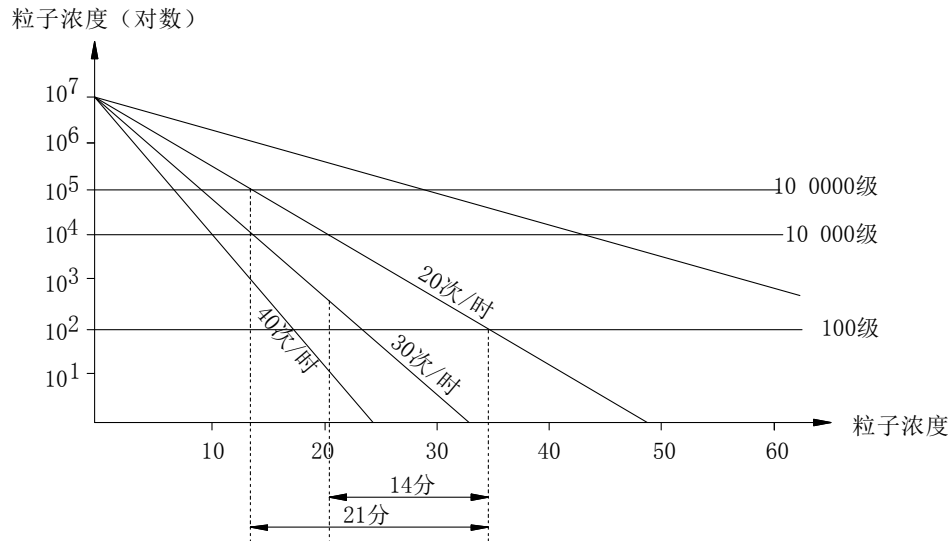
362. 空调系统自净时间验证中，假定自净期间为 15min，但检测结果不合格，需进行 25min 的验证时，是在 15min 的基础上再加 10min 还是等第二天才进行 25min 的验证（因为尘埃粒子计数器检查，

打印时间就要 15-20min)? (QT)

答：自净时间可按 GB 50457-2008 医药工业洁净厂房设计规范中规定方法测试。我国附录一第十条（八）规定：应当按照质量风险管理的原则对 C 级洁净区和 D 级洁净区（必要时）进行动态监测。监控要求以及警戒限度和纠偏限度可根据操作的性质确定，但自净时间应当达到规定要求。在自净时间的风险评估中，通常在 B 或 C+A 条件下，不可能出现问题，况且（七）中规定的时间为 15~20 分钟（指导值）。

从 ISPE 的图（参见 ISPE-2009 HVAC 第 257 页）可以看出，换气次数为 30 时，自净时间约为 14 分钟，换气次数为 20 次/时，约为 21 分钟，现企业 B、C 的操作的灌装间，换气次数比 30 要大得多，自净时间要达到要求是轻而易举的事，D 级区是法定的最低级别，如在 20 左右，也不会的问题，如一次测试不合格，可重新进行测试，如再不合格，则应分析原因，并对结果作风险评估。

从下图可以看出，换气次数为 20 时，自净时间约为 14 分（从 1 万级下降到 100 级）；当换气次数为 30 时，自净时间只需 9 分钟。



ISPE-2009 HVAC P257. 换气次数与自净时间相关性曲线

363. 熔封的玻璃安瓿小针，灭菌测试时如何测试产品的实际温度？

(QT)

答：可用同一规格的西林瓶代替。

364. 安瓶灭菌检漏采用色水检漏是否与第 70 条（四）冲突，如何控制其风险？

答：检漏不属灭菌过程。检漏中检出的缺陷瓶应当丢弃，极微小的漏可能检不出，这是可以接受的。在风险管理中，没有零风险的产品。

365. 纯蒸汽要验证哪些项目？(QT)

答：物理项目包括：干燥度、过热、不凝性气体。请见 The European Standard EN 285。

366. 终端过滤器的滤芯如何去热原、保存（无菌）？(QT)

答：按欧盟及 WHO，除菌过滤器应在一个工作日内使用，否则要

通过验证。不建议重复多次使用。

367. 洁净区自净时间测试方法应选择哪个标准？ISO 还是国标？

答：新规范 GB50591-2010，第 127 页对自净时间的检测有介绍
此外，可参见本文第 85 题及介绍。

368. 最终灭菌产品浓配、稀配工序人员所用的洁净服、工器具和内
包容器（瓶、胶塞）是否需要灭菌？（QT）

答：这些问题，需要根据风险情况来定。通常的做法：灌装机上的工器具是灭菌的；瓶子是不灭菌的，洁净服也不灭菌；胶塞二可，由企业自己确定。瓶子和胶塞不灭菌的理由是将他们和产品一起灭菌了。如将胶塞灭菌，那是一种技术上的强化措施，并非法规要求。

369. PVC 软袋灭菌后完整性测试设备有哪些形式？哪种最好？（QT）

答：高压电测试法，还有的采用抽检（定量加压法），还有其它方法，评估方法是否适当，要同时考虑操作的简便、可靠性和经济性。

370. 最终灭菌的配药罐装管路清、洗灭菌后，管路系统在密闭条件下存有少量的冷凝水行否？或应再次打开，排尽冷凝水自然晾干？还是必须马上吹压缩空气干燥？（QT）

答：按 GMP 要求，管路在不使用时，应能将水排尽，设计上有~0.1% 的坡度。对可最终灭菌的产品而言，SIP 是降低生物负荷的一种

措施，结束后，将冷凝水排空，不必用压缩空气吹干。由于配罐及管路壁总不可能完全干燥，通常的做法是，在下批生产前，需要用一定量的新鲜注射用水淋洗整个系统。

371. 软袋生产中如何保证袋中微粒，因袋膜是外购，经静电除尘后，切膜工位又会产生胶丝或微粒，如何去除？目前行业有什么新装备新方法？（QT）

答：本题是非 GMP 的技术性问题。软袋膜生产中有严格的措施，膜内部微粒的风险极小，切膜工位产生胶丝目前是通过目检剔除的。

372. 软袋口管，产品清外包可否设在原辅料清包处（共用一个外清包）？（QT）

答：软袋口管外包的清洁，因其量小，可考虑与原辅料清外包处共用区域。由企业根据实际情况确定。

373. 软袋检漏有何在线检测措施？（QT）

答：检漏的重点在船形管的熔封点，可考虑用高压电检测法。

374. 软袋焊袋、盖、管口模具是否每天灭菌？（QT）

答：每天清洁，不一定每天灭菌，因为它本身就在高温下运行。

375. 西林瓶材质未变，变更西林瓶供应商，做了 6 个月加速稳定性考察，持续稳定形考察可否与变更后生产的产品同步做，还需做相容性试验吗？（QT）

答：这涉及注册方面的问题。做了 6 个月加速稳定性考察后，持

续稳定性考察与变更后生产的产品可同步做，不需要重复做相容性试验。

376. 不溶性微粒检查可否与微生物限度检查共用人、物流通道及空调系统，细菌内毒素检查也需在洁净检测条件下操作吗？(QT)

答：不溶性微粒检查、细菌内毒素检查均不强求在洁净区做；前者在一般控制区加一个单向流即可；细菌内毒素检查可在一般控制区做。过高的级别要求，不符合风险管理的原则，它不过是不合理地使用

377. 计划新建最终灭菌 C+A 小容量注射剂车间，2 条生产线能否先安装一条，通过新版 GMP 认证后再安装原 GMP 车间的一条生产线，还需要再次认证吗？(QT)

答：原则上说，第一条要认证，第二条要再认证，具体请咨询主管部门。

378. 原 SVP（最终灭菌小容量注射剂）GMP 车间有 2 条生产线，为不影响市场正常供货，能否保持一条生产线生产，拆移一条生产线至新建车间安装，经空调系统验证合格后，再拆迁第二条生产线？(QT)

答：从经营方案上考虑是理性的，水系统、HVAC 及厂房等仍需确认，但认证不太可能是一次性完成的，请咨询当地主管部门。

379. 是否可从穿洁净衣间进出洗衣间？(QT)

答：进出洗衣间需用图表示才方便讨论。穿着洁净衣，在本区内

活动是允许，例如去邻毗的房间接收要洗的衣服，应是允许的；但穿洁净衣走出，到低级别的走廊，那就不应该了，应采用正常的更衣程序。

380. 是否可以在洁具清存间配置消毒剂？（QT）

答：在 B 级区，“洁具间”只保存干燥的清洁用材料，可一起放；在 C 级区，如有适当通风的柜子，应也可考虑，消毒剂应密封保存，使用时再打开。这样的细节问题，仍应考虑风险，但应兼顾实用性。

381. 容器具清洗、干燥、灭菌是否可以在同一操作间？（QT）

答：请从质量风险管理的角度去考虑，冻干的清洗、干燥、灭菌不就是在同一间的吗？要根据企业的具体情况去考虑，不应没有具体情况及数据支持，就做出是否适当的结论。

382. 胶塞、铝盖清洗、灭菌设备是否可以与容器具清洗灭菌设备放在同一操作间？（QT）

答：原则同上。

383. 高效与反渗透膜更换依据，是根据测试结果还是定期更换？（QT）

答：根据监测结果，不宜根据时间，因为生产安排随着市场而变化，同一时间段的产水量及原水的水质也可能不同。

384. 高、中效过滤器的预警和纠偏限度如何制定？是根据历年数据或测试结果？（QT）

答：与水系统及环境监控等情况有所区别，通常更换是根据压力的变化，当达到初始阻力的二倍即更换，不设警戒和纠偏限度；也可根据历年数据或测试结果，定一个比较安全的时间限度。

385. D级洁净区及微检室消毒周期以及消毒剂的品种选择？（QT）

答：企业应有一个消毒剂使用指南，规定不同洁净区通常采用的消毒剂、浓度、配制方法及使用注意事项。消毒剂的种类很多，可分为杀孢子剂如 SPOR-KLENZ® Concentrate，高效消毒剂如 LpH 系列和 Vesphene（酚类消毒剂）、中低效消毒剂，如 70%乙醇、含 0.5%醋酸洗必泰的 70%乙醇液（W/V）、0.1%新洁尔灭、2%（w/v）戊二醛等。低级别的区域通常不用杀孢子剂，因为杀孢子剂对彩钢板的表面层有一定的腐蚀作用，而且该级别区要求比较低。

386. 各种不锈钢材料管道、墙体是否需要定期清洁？（QT）

答：需要定期清洁：一般控制区只使用饮用水，洁净区的表面消毒可采用 230 题中的消毒剂。C 级及 B 级区，有时会使用杀孢子剂，如一月一次或在环境监测结果表明有必要时。洁净区的清洁通常用纯化水，无菌操作区则用注射用水及消毒剂。

387. 阳性微检室排风灭活装置有什么形式？（QT）

答：原则上要使用生物安全柜，生物安全柜自身带高效过滤器，它们能有效截留微生物甚至病毒。不再需要在排风口另外加 HEPA 过滤器了。经微生物试验结束后的废物要用灭菌柜灭活后丢弃。

388. 液位计计量方式误差如何减少？（QT）

答：液位计种类较多，请与供货商联系。

389. 纯化水输送系统是否一定要用隔膜阀，不能用球阀？

答：在制水的前段可用球阀；在使用回路不采用球阀，而采用隔膜阀，以降低微生物污染的风险。

390. 设备清洁验证的新方式以及预防性维护保养的要点？（QT）

答：设备不同，清洁方法也不同，要根据供货商的说明书进行维护及清洁。清洁验证的详细要求和注意事项，请参见 PDA 第 29 号技术报告《清洁验证》。

391. 定期对各车间防止污染和交叉污染的措施的有效性和适用性进行评估，多长时间做一次合适？（QT）

答：需遵循具体问题具体分析的原则，先需要趋势分析的数据，很稳定时，频率低，时间长，例如可一年一次，但不很稳定时，要特别注意查找原因，多长时间，要企业自己根据实际情况作决定。

392. 无菌分装系统，稀配后到罐装前的药液管道如何设计？如何清洗和消毒（非自动配料系统）？（QT）

答：题目太大，只能原则回答。管路安装国外有成熟的标准，即 ASME 和 BPE 标准，请参见标准。

393. 组合式净化空调机组是否需要用纯蒸汽来进行加湿（原来用工业蒸汽）？净化空调系统如何设计消毒后排风？（QT）

答：这要看机组的设计，哪些区域采用了独立系统，这些系统如何控制，用纯蒸汽来进行加湿是为了降低对产品的风险，从这个目标去评估是否用纯蒸汽。

HVAC 消毒的提法本身是不科学的，因为要消毒的是生产环境，即高效过滤器后的部分，不是风管，风管及机组的位置是外部环境，外观清洁即可。

394. 厂房是否要做压差在线监测和报警，需做哪几个点？（QT）

答：由企业根据品种和工艺来确定，通常是 HVAC 运行管理系统的组成部分，这样就需要将压力传感器接入系统。通常只限于关键区 B、C 级以及隧道灭菌器的二侧。

395. 在 B+A 区，因为 A 级区吸用 B 级区的空气，造成 B 级区气流组织混乱，如何解决？（QT）

答：此问题提法不完全对，因为 A 级可以是 FFU 的形式，也可以是单独 HVAC 机组的送风。B 级区不是单向流区，是乱流区。应注意回风尽可能在人员操作而的下游一侧；如 A 级取 FFU 的形式，应注意 RABS 的取风是在背面、侧面，最好是设单独的风管，取风口低于操作面，减少取风对产品暴露区的可能风险。

396. D 级区的洁净车间，空间使用臭氧消毒。请问，臭氧消毒效果验证 PQ 确认中，是否一定要使用生物挑战性实验来确认？（QT）

答：D 级是无菌药品生产的最低的法定级别，动态时，微粒不要

求测试，其空气消毒的必要性可由企业根据风险来定。在 PQ 中，如企业一定想用生物指示剂，通常是将生物指示剂挂在空间，消毒后能下降 3 个对数就足够了。许多企业在厂房确认计划中，不采用生物指示剂（因为生物指示剂的数量很高，实际生产区根本不可能有此水平的污染），其环境测试结果达到规范 D 级的要求即可。

397. 请问如何做“设备里所带 PLC 系统的验证”？能提供样例吗？（QT）

答：设备所带 PLC 系统关键要求是编程要做到防止作假，当你作假时，你的作假过程就自动记录下来了。此外，程序要证明它达到设定的功能要求。需要进行黑盒测试（Black box testing——按照系统需求说明书，设计功能示例，确定输入及输出数据并进行功能测试。白盒测试（White box testing）——根据系统内部结构，设计测试用例，并进行结构或逻辑驱动的测试。还应在正常生产环境下，确认系统运行有效性和稳定性的试验。测试项目应根据系统运行预期的效果来定，测试应重复三次以上。

398. D 级洁净区：高效过滤器检漏的方法？所用到的检测仪器？（QT）

答：参照标准 GB50591-2010《洁净室施工及验收规范》；
GB/T25915-3:2010 洁净室及相关受控环境检测部分；
GB50457-2008《医药工业洁净厂房设计规范》

所用仪器：气溶胶光度计使用进口仪器 TDA-2H，气溶胶发生

器使用 TDA-6C；粒子计数法使用 SX-L310S 高效风口计数检漏仪。

399. A 级区在设计时是否应为下侧回风，冷却和消毒液接收以及设备上是否应下侧回风，洁净厂房的规范中有这样描述。（QT）

答：A 级区在设计时应取下侧回风的提法是对的。如是 B 级区，采用管路传输或传递窗传输消毒液，通常也在工作面的高度。要尽可能避免消毒剂的容器直接接触地面，方便人员操作。这类文字的提法一定要与企业的实际操作联系起来，从工艺风险的角度去评估，只看文字是不够的。

400. 对于设备中关键的不可拆卸的探头等如何计量并符合 GMP 要求（拆卸后的损坏率很高）？（QT）

答：可采用比较法，例如，将已校准的探头放在相近的位置，运行、观察并记录结果，进行统计分析。

401. 抗肿瘤药物排风是否要装高效过滤，电动密闭阀门防止倒灌是否有效？（QT）

答：通常要装高效过滤器，相当于捕尘装置，防止活性物污染外部环境，通常设定压差控制，正常运行时，不会出现倒灌。电动密闭阀门防止倒灌是否有效，这要看它的设计形式，并用数据来说话。细胞毒性药物，应在负压区生产，而这个负压，对外界大气又是正压，设计细节，与设计院讨论。

402. A、B 级区，记录用批记录纸如何做能无菌，是否有必要？（QT）

答：通常不要求灭菌，因为记录纸不会太多，而且可放在气流的下侧方向，它的面积也不会太大，毕竟，它不可能比人有更大的污染风险，也不会超过无菌操作的风险，应抓主要矛盾；当然可采用紫外照射或用可灭菌的纸（类似呼吸袋的材料，这样成本会增加）。

403. 公司设有的计算机系统，它包括空调自控系统、物料管理系统、公司工作评估系统等是否必须验证？(QT)

答：大的计算机系统包括若干模块，均应验证，如 HVAC、物料管理、实验室数据管理等，但公司市场销售及财务等不是 GMP 的范围，这里不加讨论。水系统、HVAC 的通常均可设单独的系统，这样管理可能更加简单。

404. HVAC、水系统的验证，一般多长时间为一个周期，依据是什么？

如空气净化系统验证时一个周期定为 7 天，那么所有监控项目检测是否应在一天内完成？还是可以在一个周期内完成即可？(QT)

答：水系统的初始验证，通常是 3 周，以后持续一年，考察季节变化对系统的影响。HVAC 没有时间的规定，也不要求所有监测项目在一周内完成。季节的影响（冷量的计算、湿度条件），应在设计中考虑，并在年度回顾总结中进行评估及讨论。

405. 水系统验证采用回顾性验证方式，按 2010 版 GMP 是否可行？(QT)

答：水系统投入正常运行以后，如无重大变更，可采用回顾性验

证方式进行再验证。

406. 已存的厂房、设备、仪器是否仍然需做 URS？如需要该如何做？

(QT)

答：只有新项目或改造项目，才需要编写 URS，早已投入正常运行的厂房、设备、仪器没有必要再做 URS 了，需要的是必要的趋势分析。

407. 中间产品储存周期中，储存条件是否要同生产时一致，即温湿度压差等条件是否应一致保持？空调系统是否需要一直开启？

(QT)

答：这种提法不太明确，因为许多注射剂，有“中间产品”，那是药液，无意储存，而是要尽快制成成品，外部条件一样，但加工的温度可能完全与外部的 HVAC 温度无关。又如冻干产品，温度就更不用说了。

如是非无菌产品，大多是同生产条件一致，请根据产品实际情况作风险分析。

408. 我公司原有非无菌产品烧伤软膏，现改为无菌产品，请问用何种工艺进行无菌生产？(QT)

答：工艺条件应是在注册文件中列出的，因如何实现无菌的手段没有介绍，不好评估，建议咨询主管部门。

409. 滴眼剂作为无菌制剂的新成员，臭氧无菌方法是否可以运用于滴眼剂瓶、瓶塞和瓶盖的灭菌生产。2010 版 GMP 对此是否有新的

要求？(QT)

答：国内汽化过氧化氢及臭氧的方法正在取得进展。法规不规定技术手段。目前国家局倡导 BFS+汽化过氧化氢的方式。

410. 98 版 GMP 认证的滴眼剂，其配料系统，洗、灌等设备是否符合 2010 版滴眼剂 GMP 认证的要求？(QT)

答：98 的要求与现行要求不同。配制系统基本可用，平面布局需作适当调整，这里不便详细阐述。

411. 产品的追溯性问题。每个产品是否要追溯到产品的无菌柜次，如果最小市售包装是箱而非单个产品，是否追溯到箱即可？(QT)

答：题目不是很具体、明确。如环氧乙烷灭菌，可能以箱为装载单元。如是 SVP 或 LVP，产品销售以箱为单位，但箱上是有批号的，此批号应能追溯到灭菌柜次，这应在质量系统的设计中考虑。

412. 如果使用的物料均为晶体无机盐或液体物料，日常操作时无肉眼可见粉尘扬起，称量间是否一定要有捕尘装置？(QT)

答：这种提法属特殊情况，可在称量操作时测试，看是否有液珠，结晶细分，凭测试数据作出决定。

413. 对洁净间的湿度、温度有无要求连续监控？每日记录一次是否可行？(QT)

答：质量是设计出来的，HVAC 的设计，考虑了地区及季节的影响，因此，对洁净区环境而言，没有湿度、温度连续监控的要求。如

你的工艺很特殊需要时，可在 URS 中列出。

414. 是否有必要对经审核批准和定期再审核的供应商（尤其是统一集团内部供应商）提供的物料每批全检？是否可以基于风险分析的结果不定期的全检来替代每批的全检？（QT）

答：首先要区分物料对产品质量的影响，进行风险评估。有些物料，如包装材料、试剂、某些辅料，企业不可能，也不必要全检。一般说来，如是主药，同一集团公司的供货商，可不作全检，但要做鉴别试验。对外部的供货商，可以基于风险分析的结果不定期的全检来替代每批的全检。

415. 对于 250ml 玻璃输液瓶使用水溶式灭菌柜时，由于玻璃瓶具良好的密封性，且胶塞密封性通过挑战性验证，此时关注灭菌喷淋水质的重要性，如何解释？（QT）

答：在实际生产中，总会出现破损，玻瓶也可能有小的裂纹，验证试验不能保证每批产品的情况都处于完全相同的条件。因此，喷淋水不宜无限度使用。具体时限，可由企业自己通过风险管理确定。

416. 小容量（2ml）注射剂，水浴灭菌时，如何做热穿透（穿刺）监控？（QT）

答：同 100 题，小容量（2ml）注射剂也可采用蒸汽灭菌。

417. 在不需要纯化水时，制备系统要求自循环吗？进入 RO 膜的水，需要恒温吗？药典或法规有无要求？（QT）

答：优良的设计确实是采用了这种自循环的方式。药典或法规不可能对进 RO 膜的水做出规定，但要注意，当温度过低时，产水率下降。这类技术性问题应与设计单位讨论，列入企业的 URS。

418. 冻干粉针车间改造时遇到问题：冻干机为老式冻干机，没有大小门设计，无法改造成自动进出料，计划采用半身服+隔离系统+手套箱的方法生产。请问半身服在使用时要注意什么？有哪些风险？

答：这个系统比较复杂，请与供货商讨论。（QT）

419. 针对冻干车间无菌转移有什么好的建议？（QT）

答：请见我国规范附录第七十一条，WHO 第 89 条。要特别注意灭菌后卸载时的温度，不要因已灭菌品与 B 级环境温差大而导致污染。

420. 高效过滤器检漏的问题：5B 气溶胶发生器在单向流 HGPA（如：超净工作台）检漏时，上游浓度不易建基准，请问：原因是什么？应选用 4B 的气溶胶发生器？4B 与 5B 的气溶胶发生器用途有何不同？（QT）

答：所述的问题实际是仪器的适用范围。不同的仪器有不同的适用范围，有的只适用于产品出厂检漏（完整性，小风量）；有的适用于安装后的大面积测试（风量要大得多）。从问题看，是采购仪器时，不了解要求和适用范围，也没有适当的 URS。建议与将自己的测试条件和要求明确告诉供货商，商量后再采购。

421. 灭菌柜中冷凝水和不凝气体如何排除？(QT)

答：这里不可能讨论过细的技术细节。总的原则是有适当的管路及适当规格的疏水器，管路有一定的倾斜度，且走蒸汽的管径要大，而走冷凝水的管径可小一些。参见 PDA 技术报告 4801。

(非无菌药品部分，待续)

药标网(yaobw.cn)2015年版中国药典、兽药典质量标准查询，微信公众号：yaobwcn