

欧盟 GMP 附录 1:无菌药品的生产 第 5 章 洁净室条款

序号	主题	注意
5.3	<p>对于无菌药品的生产，应确定以下 4 个级别的洁净室：</p> <p>A 级：用于高风险的生产操作，如灌装区、压塞区、容器开口区和进行无菌连接的地方。通常这种情况是带有局部气流保护的，例如层流工作站或隔离器。单向流系统应提供 0.36-0.54m/s（指导值）的均匀气流速度，气流速度的测试点应被明确定义在方案中。在首次确认和再确认时，气流速度可以在靠近终端空气过滤器或工作面高度的位置测试，不管以何种方式测试，需要重点注意的是关键目的是确保气流流型测试需要与气流流速测试相关联，从而证实在高风险操作和产品、原料暴露区域，气流流动能够在操作高度对产品和暴露的原料提供单向流的保护。应证实和验证整个 A 级区域单向流的保持。应通过设施、工艺和程序化设计最大程度减少操作人员进入 A 级区域。</p> <p>B 级：对于无菌制备和灌装，B 级区域是 A 级区域的背景环境。通常情况下，只有 C 级洁净区才能与 B 级无菌生产区域对接。当使用隔离技术时，可以考虑低级别（见 5.19-5.20）。</p> <p>C 级和 D 级：执行无菌产品非关键生产步骤的洁净区。</p>	<p>A 级区定义清晰、细节加强，包括最大程度减少区域人员，对单向风速测量要求，B 级定义已更改为将"界面"房间定义为 C 级区，仅 C 级区和 D 级区定义不变</p>
5.9	<p>应设计和使用气闸以对不同区域提供物理隔离并减少微生物和颗粒污染。物料和人员在穿越不同级别应设置气闸，通常，用于人员穿越的气闸应独立于物料传递的。它们应经过过滤空气的有效冲洗。气闸室的最终状态应是，在静态条件下，与其进入区域的级别相同。通常进入和离开洁净室分别使用独立更衣室是令人满意。 a)人员气闸室，应遵循瀑布原理（例如从 D 级到 C 级到 B 级）。通常洗手设施只能在第一阶段更衣室使用。</p> <p>b)物料气闸（用于物料和设备） i.应避免使用非空气过滤的传递窗。必要时，应有规定和规程以避免任何污染的风险（例如传入物料或进入空气的污染） ii. 对于进入 A 级和 B 级的气闸室，只有已经列入作为确认清单部分的物料和设备才可以被允许通过气闸或传递窗传入 A/B 级区域；当物料从 B 级传入 A 级时，无菌核心区域 A 级应能够连续保持，应考虑罗列允许传入的清单。任何未被允许的物品在需要传递时，均被视为异常。应根据生产商的污染控制策略使用适当的风险评估和减轻的措施并进行记录，风险评估和措施应包括特殊的清洁消毒和监测机制，并经 QA 批准。 iii.物料从洁净未定级区域（CNC）到 C 级应基于质量风险管理原则，通过与风险相当的清洁和消毒。</p>	<p>该条款得到了显著扩展，尤其在物料输送方面，现在包括新的要求，例如:a)人员和物料输送应“通常”通过单独区域；b)单独的入口和出口更衣室的要求从“sometimes”变为“generally”； c)进入时，人员不得跳过区域。d)进入 A/B 级区的物料应予确定并按授权列出。e)物料从未分类区到 C 级区(不通过 D 级区传送)的传递应经过风险评估。</p>
5.12	<p>应证实气流组织不存在污染的风险，例如，应小心确保气流不会将颗粒从产尘的人员、操作或设备上带入高风险区域。A/B 级区域应评估气流是否单向。当无法证实单向时，应采取纠正措施，例如设计方面的改善。在其他区域，应基于风险评估确定哪些区域需要进行气流流型测试。气流流型测试应在动态条件下进行。建议拍摄视频记录。建立厂房的环境监测程序应考虑气流流型测试的结果。</p>	<p>B 级区域是否需要单向流，有待商榷。从风险角度考虑，B 级区只是 A 级区的背景，只要有充分的证据证明 B 级区的空气不会进入到 A 级区即可。</p>

5.28	<p>洁净室应定期再确认，并在设备、设施、工艺变更后基于风险管理原则进行再确认。对于 A 级和 B 级，再确认的最大间隔是 6 个月，对于 C、D 级，再确认的最大间隔是 12 个月。</p>	<p>1.应评估在变更后是否需要进行洁净室的确认； 2.洁净室级别的再确认时间进行了具体要求。</p>
5.31	<p>洁净室的消毒是非常重要的。应根据书面规程全面清洁和消毒（为了使消毒有效，应先进行清洁以清除表面的污染）。应使用至少一种消毒剂，包括定期使用杀孢子剂。应证实消毒剂在其使用期限内有效，考虑适当的接触时间、使用方式及其接触的表面。应定期进行监测以证实消毒程序的有效性并发现耐药菌株或芽孢生长。清洁程序应有效清除消毒残留。</p>	<p>耐药菌及芽孢生长需要定期检测。</p>