

新 GMP 附录 1 增加在线监测的要求

3.8.1 概述

为确保无菌药品的质量安全，中国 GMP “附录 1：无菌药品”，对无菌药品生产的洁净度级别提出了具体要求，增加了在线监测的要求，特别是提出了对洁净区的空气悬浮粒子要进行静态和动态的监测，对洁净区的微生物要进行动态监测的具体要求。

即使在洁净度最高的洁净环境中，也可能存在短时间的粒子污染。频繁的空气置换确保了生产环境的洁净水平。然而，高的空气置换将短时间存在的粒子污染也吹得无影无踪。偶发的粒子污染事件用常规的测量手段是不能发现的。除非便携式粒子计数器在粒子污染发生时正好在该位置进行着检测，否则，事件没有任何记录，也不会有报警发生。

在线监测系统能够及时发现所有人为干预、偶发事件及系统的损坏。由于在线监测系统可以做到不间断采样，因此系统不会漏掉任何单个的污染事件。通过将尘埃粒子传感器安装在靠近采样点的位置，可以减少采样管道中粒子的损失。在线实时监测软件可以追踪粒子事件发生地点及粒子的数据等诸多信息。

无菌环境在线监测系统主要通过配套的各种传感器——悬浮粒子传感器、温湿度传感器、压差传感器、风速传感器、报警器及微生物采集器等，对生产环境的洁净度、温湿度、压差、风速及微生物等环境参数进行连续监测和采样，对测量数据进行处理进行存储和备份。系统监测的数据一旦超过预先设定的限值，系统将会自动发出报警信号。

3.8.2 相关的标准

在中国 GMP “附录 1：无菌药品”中，对无菌药品生产过程的空气悬浮粒子、微生物限度及其监测等作了具体规定，同时对无菌药品生产各过程的空气洁净度要求，也作了明确说明（详见本指南 2.1 内容）

3.8.3 在线监测系统的设计和实施

A. 系统的组成

在线监测系统主要由以下部分组成。

- 探测器部分：激光粒子传感器、温度、湿度、压差、风速。
- 通讯部分：数据通讯、转换、现场显示、报警器。
- 动力部分：电源、取样。
- 数据测量部分：主控计算机、实时监控软件、数据库。

图 3-31 为无菌药品生产环境在线监测系统的解决方案。

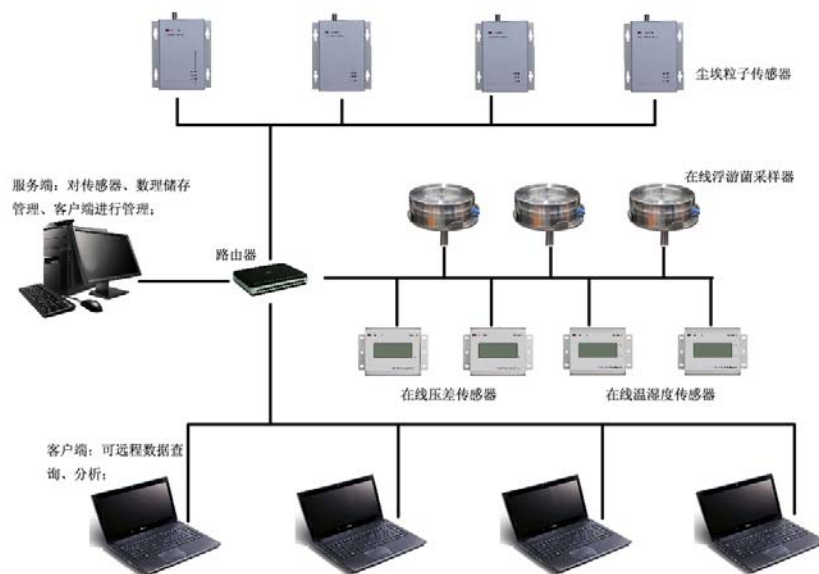


图 3-31 在线监测系统示意图

主计算机通过实时监控软件控制激光尘埃粒子传感器，使其对洁净环境实现不同粒径悬浮粒子的实时动态监测，并将监测的数据通过数据线同步传办输到主计算机，再由系统监控软件对所有点的数据进行记录和处理，可在主计算机管理系统上集中显示，或自动制成表格或生成变化趋势曲线，或集中打印、分别监测数据的完整、安全。当测量的数据超过设定的限值时，报警系统发挥作用，及时提醒人员进行处理。

在线微生物的采样，通过监控软件控制微生物采集器的采集时间和采样量。

系统的监测应该包含活体颗粒和非活体颗粒的计数，所以需要采用尘埃粒子计数器和微生物采集器。

B 系统的设计

在线监测系统的设计时，需要考虑多方面的因素，包括：

- 整个系统需要布置多少个采样点；
- 整个系统采样点的具体位置；
- 整个系统需要配置哪些传感器（温度、湿度、微压差、风速、微生物采集器等）

国家标准 GB 50073-2001《洁净厂房设计规范》和国际标准 ISO 14644-1: 2010《空气洁净度分级》关于采样点的规定是相同的。

洁净室测量时的最少采样点数目按下式计算：

$$N_L = \sqrt{A}$$

式中：N_L-----最少采样点数（四舍五入为整数）

A-----洁净室或洁净区的面积，m²。

ISO 14644-1: 1999 特别注明，在水平单向流时，面积 A 可以看作是垂直运动的空气的截面积。

国内、国外标准都强调采样点应均匀分布于洁净室的整个区域范围内，并位于工作面高度。

ISO 14644-1 还补充说明，如果用户依据对产品的危害性分析属于关键的位置，可考虑设为新增采样位置，但对新增采样点的数量和位置应做出规定。

ISO 14644-1: 2010 最新的修改对洁净区分级需要的监测点数量有所增加，具体情况见表 3-6。

表 3-6 ISO14644-1: 1999 版与 2010 版采样点数量对比

洁净区面积/m ²	1999 版采样点数	2010 版采样点数
2	2	1
4	2	2
6	3	3
8	3	4
10	4	5
24	5	6
28	6	7
32	6	8
36	6	9
52	10	8
56	8	11
64	8	12
68	9	13

洁净区面积/m ²	1999 版采样点数	2010 版采样点数
72	9	14
76	9	15
104	11	16
108	11	17
116	11	18
148	13	19
156	13	20
192	14	21
232	16	22
276	17	23
352	19	24
436	21	25
500	24	26

在线监测系统的采样点数量及位置可参考以上的标准，但两者是有区别的。在线监测系统的数据采集点要明显多于常规的监测手段，两者的使用目的也不完全一样。现有的标准中也没有对连续在线监测系统的采样点的数量和位置做出非常明确的规定。这方面最直接的说明来自美国 FDA 的文件，FDA 建议关键区域内的采样点应设置在暴露于空气中的产品 1 英尺（0.3m）以内的位置。但对于粉末的灌装，采样点可以在超过 1 英尺的范围内测量，或在动态生产时（实际灌装前），进行初始环境的确认，作为环境的基准信息。FDA 的文件和欧盟 GMP 对采样点的数量和位置都没有提供详细的说明。

在线监测系统的最大优点，也是监管部门所要求的关键点使用的目的在于，它可以提供每分钟的空气质量信息，可以将极短时间内发生的颗粒事件记录下来。由于 A 级区的气流是单向流动，速度很快，多数的污染时间虽然很短，但都足以对产品造成污染。如果能够确切地知道颗粒事件发生的时间和地点，就能了解原因并采取相应的措施防止再次发生。很多颗粒事件是由操作人员引起的，因此操作人员的典型位置可以做为确定采样点的参考。

在线监测系统采样点的选择，要考虑加工设备的性质、操作人员的行为以及产品的工艺流程。通过对产品在不同位置发生污染的风险的评估，可以确定在线监测系统最有价值的采样点。

下列因素在确定监测点的时候必须加以考虑。

- 工作地点在何处；
- 工作地点附近，产品暴露在空气中的可能性；
- 生产的过程中，操作人员产生干涉的可能性；

可通过风险评估来确定监测点的位置。

中国 GMP 规定了洁净环境的分级要求。A 级区每个采样点的采样量不得少于 1m³，由于采样管中 5.0um 粒子沉降率高，所以应该采用较短采样管。在单向流系统中，应当采用等动力学的取样头。

中国 GMP 同样定义了洁净环境的监测要求。对于 A 级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。该要求排除了在这些区域中使用顺序监测的可能，采样必须具有连续性。

关于监测系统的采样量，必须注意用于确定洁净环境分级的采样量与用于洁净环境监测的采样量是不同的。洁净环境分级的采样量按照 ISO 14644-1 的分级标准执行。而环境

监测的采样量则必须按照风险分析结果来确定。监测 A 级区的采样量没有必要达到 1m^3 。

在线系统的采样量大小可由系统采用的粒子计数器采样流量来决定。采用 $28.3\text{L}/\text{min}$ 的粒子计数器可以满足整个灌装期间的在线监测系统的要求。

在线监测的关键是能够快速采样，对于粒子的扩散能够及时报警，操作者能够及时知道监测的区域偏离了正常的控制状态。

C. 系统的实施

在线监测系统的实施一般分为设计、制造、安装、调试、验证等几个过程。在熟悉生产工艺，并完成风险分析后，建立客户需求文件（URS）。根据客户需求文件（URS），编写功能设计方案（FDS）。

项目的主要内容包括：

- 项目规划（PLAN）；
- 客户需求书（URS）；
- 功能说明（FS）；
- 设计说明（DS）；
- 工厂测试（FAT）；
- 现场测试（SAT）；
- 安装确认（IQ）；
- 运行确认（OQ）；
- 性能确认（PQ）；
- 培训。

在线监测系统的设计要根据客户需求书（URS）来进行，报告格式等要完全满足 GMP 对文件的要求。在系统的设计阶段，需要将各方面考虑周到，以免在实施过程和项目完成后进行修改，造成不必要的浪费。

D. 系统的安装

系统的安装一般由以下几个部分组成。

（1） 线路部分

线路由电源线、信号线及通讯线组成。

（2） 管路部分

管路分两种。一种是采样管，位于等动力采样头和激光粒子传感器之间。采样管的长度一般不要超过 2m ，过长会增加大颗粒的采样损失。采样弯管的半径应足够大，以降低传输过程中的颗粒损失。另一种是真空管路，位于激光粒子传感器和真空泵之间。如果激光粒子传感器内部有取样泵，就不需要真空管路系统。真空管路的要求是不一样的，真空管路位于激光粒子传感器的后级。

（3） 真空泵

真空泵的大小一般由系统来决定。根据激光粒子传感器的数量及每个传感器的采样流量来确定真空泵的大小。

（4） 传感器部分

激光粒子传感器可以安装在生产设备的内部也可以安装在外部通过采样管进行采样。激光粒子传感器是在线监测系统的关键，通过电源线和数据通讯线汇总到控制柜与电脑相连，真空管道与真空泵相连。

（5） 电脑和控制柜

该部分是系统的控制中心。主控机一般安装在管理部门的办公室，根据需要相关主管可以通过客户端电脑来了解现场的情况。

3.8.4 实例分析

图 3-32 为一个无菌生产区，面积 80m^2 ，按照 ISO 14644-1 标准，车间内的空气必须在大于洁净区域面积平方根（四舍五入取整数）的点数进行监测， $\sqrt{80}=8.94$ ，因此 80m^2 的无菌区域需要至少 9 个测量点。

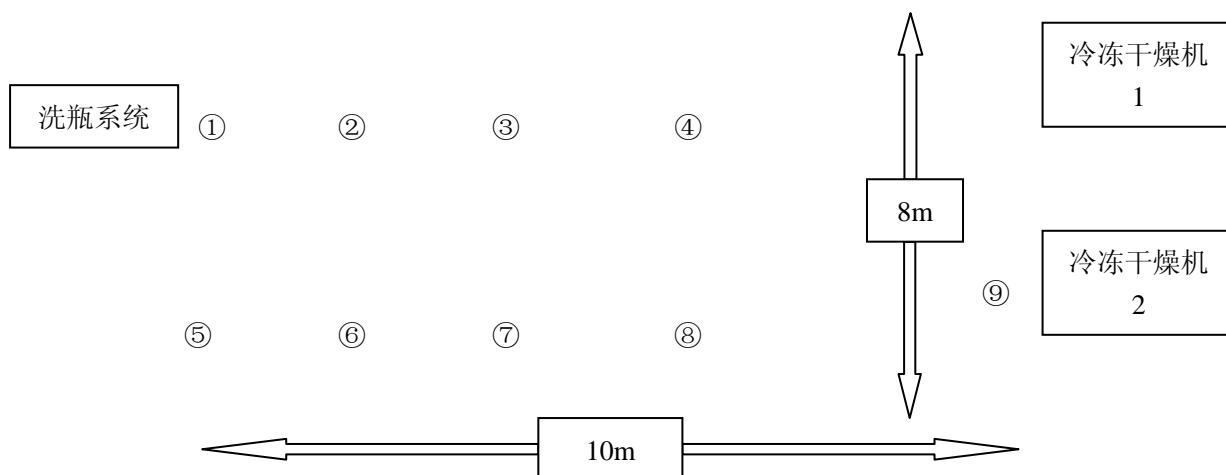


图 3-32 无菌生产区在线监测采样点示意图

实际上，在确定采样点的具体位置时，还应根据实际生产情况，通过对产品在不同位置发生污染风险的评估来加以确定。本实例中，根据设备布置和操作位置，经风险评估，最后确定了 7 个采样点，可以反映无菌生产区的环境状况。

对于冻干生产的灌装线而言，根据灌装操作过程，每条灌装线至少应设置 3 个监控点：

- 进口；
- 灌装点；
- 出口。

灌装后在输送带上，运输车内，冷冻干燥机前设置若干监控点。

灌装线的背景区设置 1~2 个监控点。

图 3-33 为根据上述分析得出的无菌生产区监控点分布图。

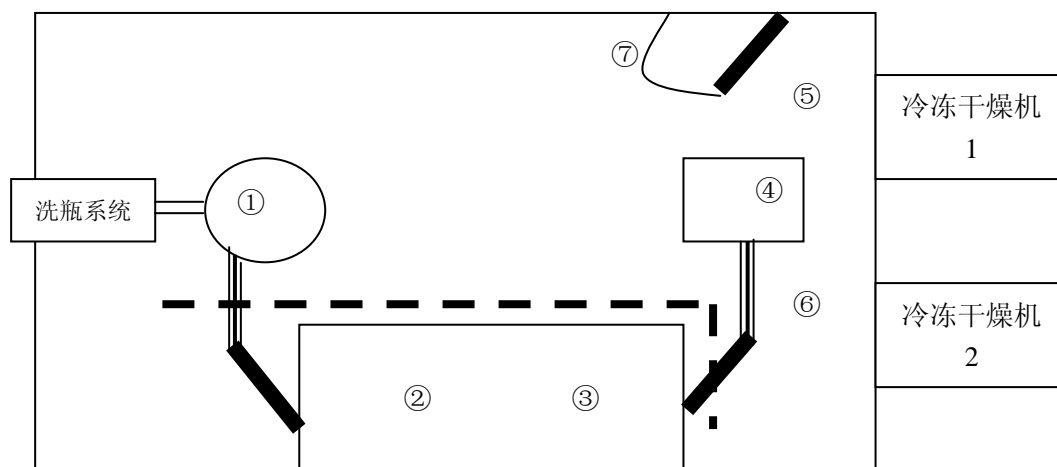


图 3-33 无菌生产区监控点分布图

图 3-33 的说明：

- ① 号点位于转盘处，放置空瓶，经常有人员活动，容易发生粒子污染事处。

- ② 号点是灌装区，该位置是生产的关键点，粒子污染事件将直接影响产品的质量。
- ③ 号点位于封盖区，半胶塞。该位置也是生产的关键点。
- ④ 号点位于产品生产出口，有人员活动，容易发生粒子污染事件。
- ⑤ 号和⑥号的采样点是必须的。冷冻干燥机前，瓶口没有完全封住，需要保证冷冻干燥机的送料区附近的空气质量。
- ⑦ 号点位于门的附近，该采样点可以作为 B 级背景区的参考，同时，当有污染物进入的时候，能够及时发现，有一个预警的作用。

3.8.5 在线监测系统的验证

在线监测系统的验证工作包括安装确认（IQ）和运行确认（OQ），并且由系统供应商负责完成，客户指定专门负责人参加。性能确认（PQ）由客户负责完成。

A. 安装确认

安装确认的目的是提供文件，证明系统是按照规定的步骤进行安装的。系统符合用户需求方案和硬件设计方案。

安装确认（IQ）分以下几部分。

（1）系统文件

- 系统设备清单：确认系统中所有设备在数据表中有记录、确认设备型号、序列号、安装位置。
- 系统图纸：确认系统中图号、图纸名称、是否准确。
- 系统操作手册：确认系统中粒子传感器说明书、在线监测软件使用说明书、真空泵使用说明书、在线浮游菌采样器说明书是否完整、数量多少。
- 功能设计方案：确认功能设计方案通过审核并经过批准。
- 硬件设计方案：确认硬件设计方案通过审核并经过批准。
- 粒子传感器标定记录：确认系统中每一个粒子传感器的标定证书号、标定日期、到期日期、粒子传感器的型号、粒子传感器编号、安装位置。

（2）计算机硬件的安装

- 安装位置：确认计算机位置。
- 计算机硬盘、内存：确认计算机性能、计算机品牌。
- 操作系统版本：确认计算机操作系统是否满足要求。
- 外部设备（打印机等）：确认打印机型号、打印机品牌。

（3）计算机软件的安装

- 应用软件名称、制造商、版本号：确认操作系统、在线监测系统、打印机安装软件是否具备。确认软件安装在哪台计算机上。在计算机中的安装路径。

（4）系统组件的安装

- 粒子传感器：确认粒子传感器的地址（IP 地址或拨号地址）、供电电源、真空度、通讯线路连接是否正常（在线监测系统软件中有该测试功能）、采样管的长度是否满足要求、粒子传感器的安装位置。
- 真空系统：确认真空泵的供电电压、一用一备控制器电压、外观完整没有损坏、真空泵的安装位置。

安装确认的验收标准，以完成所有测试并且测试结果符合预期为准。在完成安装确认进行下一步的运行确认前，错误或偏差必须记录下来，对系统产生的影响要进行评估，需要采取的措施必须完成。

B. 运行确认

运行确认的目的是提供文件证明在线监测系统能够按照规定的程序运行。系统符合用户需求方案、功能设计方案和软件配置方案。

运行确认分以下几个部分。

(1) 计算机操作配置

- 确认计算机开机是否顺利、光驱、鼠标、键盘、打印机是否正常。

(2) 系统软件配置

- 在线监测系统软件配置设置：粒子传感器安装位置名称、地址、采样时间、采样间隔。粒子传感器的选择。浮游菌采样器的配置。
- 安全：确认系统软件通过管理员账户可以修改系统的参数，一般账户只能观察系统的运行情况。
- 报警：确认粒子传感器的预报警、报警设置功能是否正常，如流量报警、通讯报警。
- 浮游菌采样系统控制：确认系统软件中浮游菌采样的采样时间设置。

(3) 登陆控制

- 管理员账户登陆、设置其他账户及其对应密码、登陆、退出。非授权用户能否进入在线监测系统。

(4) 事件记录

- 报警和事件记录：改变登陆账户、记录更改的时间、更改软件的设置、记录对应时间、产生报警事件、记录对应时间。在系统操作日志上体现。

运行确认的验收标准，以完成所有测试并且测试结果符合预期为准。

C. 性能确认

性能确认的目的是提供文件证明在线监测系统能够在实际的生产条件下按照规定的标准和要求运行。

性能确认分以下几部分进行。

(1) 计算机系统

- 计算机操作系统及在线监测软件长时间（24 小时以上）运行稳定性测试。打印机打印结果是否达到要求。

(2) 粒子传感器

- 粒子传感器计数的重复性、清零。

3.9 设计确认

设计确认（Design Qualification,DQ）的目的，是根据相关的文件和记录，证明设计达到了预定的用途和规范的要求。

中国 GMP 对于设计确认提出了如下要求：

<p>药品生产质量管理规范（2010 年修订）↵</p> <p>第一百三十八条 企业应当确定需要进行的确认或验证工作，以证明有关操作的关键要素能够得到有效控制。确认或验证的范围和程度应当经过风险评估来确定。↵</p> <p>第一百三十九条 企业的厂房、设施、设备和检验仪器应当经过确认，应当采用经过验证的生产工艺、操作规程和检验方法进行生产、操作和检验，并保持持续的验证状态。↵</p> <p>第一百四十条 应当建立确认与验证的文件和记录，并能以文件和记录证明达到以下预定的目标：↓</p> <p> (一) 设计确认应当证明厂房、设施、设备的设计符合预定用途和本规范要求；↓</p> <p> ↓</p>
--

欧盟 GMP 附录 15，确认和验证，也有明确规定：

“设计确认

9. 新设施、系统和设备验证后的第一个步骤为设计确认（DQ）。

10. 应证明设计符合 GMP 要求，并有相应记录。”

设计确认不是设计审查和鉴定，后者的主体和设计管理部门，偏重于工程方面的因素，按照预先确定的用户需求（URS），从良好的工程实践（GEP）出发，对设计的方案是否合理有效、采用的技术是否成熟可靠、选用的设备是否先进合理、系统的运行是否安全高效，设计是否符合安全、卫生、劳动保护、环保、节能的法规和标准等方面对设计进行审查和鉴定。而设计确认的主体是药品生产企业，其目的是按照预先根据产品特性所确认的要求（URS），从药品合规性角度出发，确认生产过程中存在的影响药品质量的因素得到了有效控制。

设计确认主要依据的是药品生产质量管理规范（GMP）和根据产品特性所确定的用户需求（URS），确认一系列影响产品质量的环境参数，如温湿度、洁净等级、压差、气流流向等合乎产品要求。设计确认可根据设计过程分阶段进行，由于 HVAC 系统的复杂性，在系统设备、风管等制作安装之前完成设计确认并预先发现问题加以解决，可有效避免施工过程中因变更造成的返工和时间损失，从而有效的控制了变更成本。

设计确认可分为基础设计和详细设计两个阶段，每个阶段的设计确认的要点有所不同：基础设计阶段的设计确认审查要点如下。

- 空调系统关键参数（温湿度、洁净级别、压差及流向）；
- 系统换气次数；
- 系统空气过滤器选择；
- 产品暴露/交叉污染控制；
- 空调机组分区；
- 循环风/直流风系统；
- 系统监测和控制方案；
- 排风过滤器；
- 设备/过滤器规格和维修；
- 空调机房位置大小。

详细设计阶段的设计确认审查要点如下。

除了基础设计阶段审查要点外，还需考虑更多的因素，包括：

- 室外空调参数；
- 室外极端空调参数及其持续时间；
- 空调系统新风入口和排风口位置；
- 空调系统监测传感器数量和位置；
- 空调系统报警策略；
- 单个空调系统失效对生产的影响；
- 回风利用及交叉污染控制；
- 强效药品排风过滤器及其更换策略；
- 室内送风/回风/排风口位置；
- 加湿蒸汽质量；
- 风管材料及风管系统泄漏率；
- 空调设备/过滤器检修可操作性；
- 室外设备维护/更换可操作性；
- 系统工作寿命。