

## • 中国药典 2020 年版应用 •

### 专栏导读:

《中国现代应用药学》2021 年第 5 期“中国药典 2020 年版应用”专栏第一期已刊出新版药典增修订重点工作情况、修订解析以及相关建议等内容。

本期继续推出“中国药典 2020 年版应用”专栏第二期。本期专栏论文主要涉及微生物、化药、中药。在微生物方面,主要通过对比新版药典抑菌效力检查法与中国药典 2015 年版及各国药典相关内容的主要差异,展现新版药典的科学性,通过分析新版药典无菌检查用隔离系统验证和应用指导原则修订概况,探讨新版药典中的新要求;化药方面,内容主要包括分析新增品种标准修订的思路,展现新增品种起草、审核、公示及确定过程;中药方面,通过对新版药典收载妊娠期中成药的整理和分析,明确相关中成药变化情况,为临床药物咨询相关工作提供参考。通过本专栏内容,期望进一步加深公众对中国药典 2020 年版修订内容的理解和认识,为更好地贯彻、实施新版药典贡献一份力量,由于篇幅和内容所限,其内容难免挂一漏万,错误或不当之处敬请指正。

**致谢:**感谢浙江省食品药品检验研究院洪利娅、陶巧凤、陈碧莲、俞辉、倪维芳、王建、李珏,浙江省药品化妆品审评中心王知坚等专家对“中国药典 2020 年版应用”专栏的鼎力支持和辛勤付出。

## 中国药典 2020 年版无菌检查用隔离系统验证和应用指导原则修订概况

厉高慙<sup>a</sup>, 潘伟婧<sup>b</sup>, 陈钢<sup>a</sup>, 邵泓<sup>a\*</sup> (上海市食品药品检验研究院, a.国家药品监督管理局治疗类单抗质量控制重点实验室, b.国家药品监督管理局化学药品制剂质量分析重点实验室, 上海 201203)

**摘要:**目的 介绍中国药典 2020 年版对无菌检查用隔离系统验证和应用规范的新要求。方法 分别从生命周期内的风险控制、关键性能特点、设备结构和安装要求、增修订确认项目及初次验证体系、应用注意事项等方面探讨中国药典 2020 年版中的新要求。结果 修订后的质量标准基于风险建立了更全面的规范。结论 中国药典 2020 年版可以更好地推进无菌隔离系统在制药实验室的规范应用。

**关键词:**中国药典 2020 年版; 无菌检查用隔离系统; 验证; 风险管理

中图分类号: R953 文献标志码: A 文章编号: 1007-7693(2021)06-0641-05

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2021.06.001

引用本文: 厉高慙, 潘伟婧, 陈钢, 等. 中国药典 2020 年版无菌检查用隔离系统验证和应用指导原则修订概况[J]. 中国现代应用药学, 2021, 38(6): 641-645.

### Overview of the Revision of Guidelines for Validation and Application of Isolator Systems for Sterility Test in Chinese Pharmacopoeia 2020 Edition

LI Gaomin<sup>a</sup>, PAN Weijing<sup>b</sup>, CHEN Gang<sup>a</sup>, SHAO Hong<sup>a\*</sup> (Shanghai Institute for Food and Drug Control, a.NMPA Key Laboratory for Quality Control of Therapeutic Monoclonal Antibodies, b.NMPA Key Laboratory for Quality Analysis of Chemical Drug Preparations, Shanghai 201203, China)

**ABSTRACT: OBJECTIVE** To introduce the new requirements of the Chinese Pharmacopoeia 2020 Edition about validation and application specifications of isolator systems for sterility test. **METHODS** The new requirements in Chinese Pharmacopoeia 2020 Edition were discussed from the aspects risk management in life cycle, critical performance characteristics, equipment structure and installation requirements, added/revised qualification items and initial qualification system and precautions in application. **RESULTS** The revised quality standard established a more comprehensive specification based on

基金项目: 国家药典委员会药品医疗器械审评审批制度改革专项课题(ZG2016-4-01)

作者简介: 厉高慙, 男, 硕士, 主管药师 Tel: (021)50798176 E-mail: ligaoamin\_yjs@smda.sh.cn \*通信作者: 邵泓, 女, 硕士, 主任药师 Tel: (021)50798176 E-mail: shaohong@smda.sh.cn

risk management. **CONCLUSION** The Chinese Pharmacopoeia 2020 Edition can better promote the standardized application of aseptic isolator systems in pharmaceutical laboratories.

**KEYWORDS:** Chinese Pharmacopoeia 2020 Edition; isolator systems for sterility test; validation; risk management

隔离技术起源于核工业,用于对放射性物质进行远程处理。20 世纪 70—80 年代,隔离技术在国外被引进医药行业,用于临床看护,无菌药品生产和检验环境的保障,成为传统洁净室/洁净工作台的有效替代技术。2002 年,美国药典首次以独立通则形式介绍用于药品无菌检查的隔离系统指导原则<sup>[1]</sup>;中国药典则在 2005 年版无菌检查法附录下首次提及可采用无菌隔离系统作为检验环境保障;中国药品 GMP 2010 年版在无菌药品附录下首次提及无菌生产用的隔离操作技术<sup>[2]</sup>。在 GMP 的推动下,以限制进入屏障系统(RABS)、无菌隔离系统为代表的无菌隔离技术在中国无菌药品的生产中开始快速推广。中国药典 2015 年版首次推出通则 9206〈无菌检查用隔离系统验证指导原则〉<sup>[3]</sup>,大量制药质控实验室开始在 2015 年后引进无菌检查用隔离系统作为检验环境的保障平台。但是,在该技术的推广过程中,不少国内用户为初次接触,缺乏经验;同时国产设备的制造水平参差不齐,因此国内用户在选型设计、验证评价和日常应用中暴露了不少问题。为此,国家药典委员会于 2016 年立项了标准研究课题,通过广泛的用户调研、国外标准调研和试验验证数据支持,对通则 9206 进行了重大修订,以期完善规范,引导用户基于风险管理的原则,妥善选择、验证和应用无菌隔离技术,并从用户应用的角度推动国内设备制造水平的进步。

### 1 基于风险控制的完整工作流程

无菌生产和无菌检查过程涉及高风险的暴露操作,容易被外界环境中无处不在的微生物侵入污染,或者在不同产品间发生微生物交叉污染。无菌隔离系统作为传统洁净室的替代方案,虽然安装在生物负荷较重的低洁净级别背景环境中,但要求实现高水平、低风险的无菌保障。因此,无菌隔离系统的验证和应用工作应始终将降低风险作为出发点。

在通则 9206 修订过程中,课题组调研发现不少国内用户由于首次接触无菌隔离系统缺乏经验,从选型制造到后续实验室使用的各个环节暴露了一系列问题,见表 1,因此修订后的通则 9206<sup>[4]509-512</sup>,力图从设计、制造、安装、调试、

确认、使用、监测、维护和周期性回顾等方面,提示用户将风险控制贯穿工作全程。

表 1 用户报告的典型问题和标准修订的应对措施

Tab. 1 Typical problems reported by users and countermeasures proposed by standard revisions

| 典型问题                                 | 问题源头          | 药典 2020 年版通则〈9206〉的修订措施                  |
|--------------------------------------|---------------|------------------------------------------|
| 选型不当;不同设备配置差异大;缺乏必需的仪表和工具;结构设计存在污染风险 | 设计规划          | 增订设计确认(DQ);完善隔离系统结构和组成要求                 |
| 实验室安装条件无法支持顺利运行;无法高效进行无菌检查操作         | 设计规划          | 增订设计确认(DQ);修订安装位置的选择要求,提示风险评估支持          |
| 不同设备类型的差异,不同供应商提供验证计划的差异             | 初次验证          | 增修订检测项目,按 IQ-OQ-PQ 体系制定初次验证计划,提出最基础的验证要求 |
| 部分设备可持续运行能力较差                        | 制造阶段,日常应用,再验证 | 增订日常使用规范,修订完善再验证要求                       |
| 配套仪表和工具太多,关键项目不明确                    | 全工作流程         | 增订关键性能特点提示作为关注核心问题                       |

### 2 关键性能特点

无菌隔离系统将洁净工作室+洁净工作台的无菌保障功能集成到一台数个立方米体积的设备中,并可实现自动化的表面灭菌,以及对无菌工艺操作过程的监测,是一个由大量仪器仪表和工具组合而成的试验平台。来自不同制造商、不同型号的设备在制造水平和系统配置上往往存在客观差异,制造商提供的验证计划和应用建议也存在参差不齐的情况。因此,如何识别关键点,以便在验证和日常应用中制定合理的工作计划,是用户普遍困惑的问题。

修订后的通则在前言中增订了关键性能提示。首先,无菌隔离系统的密闭完整性是其实现内外隔离的物理基础;可验证、可重现的表面灭菌程序是其实现内部环境初始无菌状态的手段;而内部洁净环境的持续维持是其开展无菌生产/检查操作的保障,通则总结的上述三大性能特点可作为用户在设计、制造、验证和应用无菌隔离系统时的关注重点。

### 3 设备结构和安装要求

#### 3.1 设备结构要求的修订

在国外制药业,无菌隔离系统的应用历史已

有近 40 年,已不再是最初仅提供物理屏障和简单介入操作的“手套箱”,目前已发展成为集中净化空气处理系统、灭菌系统、自动化电气控制系统、数据采集和监控系统、无菌试验工具等的试验平台。

修订后的通则完善了隔离系统组成结构的介绍。通则考虑到国内软舱非单向流、硬舱非单向流、硬舱单向流 3 代设备并存的现状,修订了舱体和气流组织的定义及分类,并且将手套半身服等介入工具列入舱体结构而非普通耗材,以提示用户注意这个重要的风险来源点。

课题组在调研中发现国内设备的仪器仪表配置水平参差不齐。为了降低无菌操作风险,实现过程的受控和追溯调查,通则特别强调隔离系统应配置对内部洁净环境和系统运行状况进行监测、报警及记录的设备,并且应保证数据的客观真实。

### 3.2 安装位置的选择

对于无菌生产用隔离系统而言,各国 GMP 一般要求背景环境需保证一定水平的洁净度,至少不低于 D 级洁净区<sup>[2,5-6]</sup>。而对于无菌检查用隔离系统,国外药典和技术指南均认为性能合格的设备可在受控非洁净区(controlled non-classified areas, CNC)背景下安全运行<sup>[7-11]</sup>,中国药典 2015 年版通则 9206 起草时,考虑当时国产设备制造水平差异较大,用户经验有限,建议检查用隔离系统在 D 级区安装。

此次标准修订,课题组根据对国外标准文献的调研、国内用户在 CNC 区与 D 级区使用的实践经验、制造商的反馈,将安装位置规定为两类区域均可。但是不论选择哪类区域,用户都需要考虑隔离系统这样的大型设备和实验室安装背景之间相互影响,做好风险评估并采取必要措施,见表 2。

表 2 在 D 级区和 CNC 区安装时的考虑事项  
Tab. 2 Considerations for installation in class D areas and controlled non-classified areas

| 安装区域            | 考虑事项                                           |
|-----------------|------------------------------------------------|
| 安装在 D 级区和 CNC 区 | 建筑的承重;实验室公用工程的对接;运行的空间;人员的受控出入;灭菌剂的安全排放        |
| 安装在 D 级区        | 房间与隔离系统在送排风、压差维持上的动态匹配                         |
| 安装在 CNC 区       | 温湿度有效控制,以保证汽相灭菌的重现性;表面灭菌前适当的预处理;隔离系统高效过滤器的负担评估 |

## 4 增修订确认项目及初次验证体系

### 4.1 初次验证的 4Q 体系

通则 9206 参考了国外药典,ISO、PIC/S、PDA 关于无菌隔离系统的技术指南<sup>[7-10]</sup>,中国 GMP 指南<sup>[12-14]</sup>,以及不同类型主流设备的验证计划,在原有基础上增/修订了测试项目,并将用户引进无菌隔离系统的首次验证,按照设计确认(Design Qualification, DQ)-安装确认(Installation Qualification, IQ)-运行确认(Operation Qualification, OQ)-性能确认(Performance Qualification, PQ)的流程介绍。

### 4.2 DQ

隔离系统是大量仪器仪表集成的大型平台,影响因素多,其所采用的表面灭菌方法稳定性相对较差,且舱内进行的无菌检查又是手工+半自动的操作过程,不同用户的工作流程差异大,因此若要在相对狭小的密闭空间内顺利实现高效低风险的操作,需要做妥善的规划。

课题组调研发现,凡是反馈隔离系统在日常使用时暴露较严重问题的用户,原因均为在项目规划中考虑欠佳,同时制造商也未能充分理解用户需求,导致设备在设计制造之初就有隐患。基于质量源自设计的理念,通则增订了 DQ,建议用户从项目起始就应关注制造商提供的设计方案,从用户需求出发,对方案进行核查,并应考虑隔离系统可能引入的风险。

### 4.3 增修订的确认试验项目

4.3.1 OQ 中的增修订项目 关于操作 PQ 项目,通则修订提示计算机化控制的隔离系统的注意事项。

而关于隔离系统完整性确认项目,此项涉及到隔离系统的关键性能特点。通则修订中增加了要求,除压差测试外,将系统完整性划分为 3 项测试:已安装高效空气过滤器泄漏测试、舱体完整性及手套-袖套组件和半身服的完整性。

关于已安装高效空气过滤器泄漏测试,通则按单向流/非单向流设备的差异,提示了不同的测试对象和风险评估要求,并引用了国标检测方法。

关于舱体完整性测试,其中采用的压力变化法和恒压法源自核工业标准<sup>[15]</sup>,但原始计算公式适用于泄漏率更严格的核工业隔离系统,而在应用于制药业常见无菌隔离系统时,制造商往往适当简化气压、温度和测试时间等条件。因此,通则

提示测试时应保证稳定的环境以匹配简化的条件。  
关于手套-袖套组件完整性, 通则引用了国标检测方法, 并允许采用其他适宜方法。

而气流测试为此次修订中的增订项目, 这是课题组参考中国 GMP 体系, 国外指南以及主流设备的验证计划而制定的。此项目包括了风速/换气次数测试和气流流型研究。通则提示了设备应具备充分的风速/换气次数, 以在灭菌循环中加速灭菌剂的排残; 同时这也有利于在无菌检查操作期间维持必要的自净能力。而对于设备的气流流型测试有助于研究灭菌剂的分布, 辅助灭菌循环确认和灭菌循环开发工作。

**4.3.2 表面灭菌循环确认和灭菌效果确认** 中国药典 2015 年版通则 9206 作了简要介绍, 将“灭菌验证”(内容实际为表面灭菌效果验证)列在“灭菌循环验证”(内容实际为表面灭菌循环确认)之前。而根据文献报道<sup>[7,16]</sup>, 国外制药业通常把此阶段工作分为 3 个步骤: 表面灭菌循环确认; 表面灭菌程序开发; 表面灭菌效果验证(表 3), 一般将前 2 个阶段设置在 OQ 中, 后一个阶段设置在 PQ 中。

表 3 表面灭菌循环建立和验证的完整 workflow  
Tab. 3 Complete workflow of decontamination cycle establishment and validation

| 工作流程   | 工作内容                                                                    |
|--------|-------------------------------------------------------------------------|
| 灭菌循环确认 | 确认灭菌系统运行功能正常, 设定值与运行值相符, 例如灭菌剂注入精度、风速控制、湿度控制等; 确定舱内物料装载模式; 确认舱内灭菌剂分布情况等 |
| 灭菌循环开发 | 用户现场的生物指示剂 D 值测定, 确定表面灭菌循环的优化参数                                         |
| 灭菌效果验证 | 按照已确定的灭菌循环参数, 连续 3 轮灭菌循环验证对生物指标剂的杀灭效果                                   |

目前最常用的表面灭菌技术为汽相灭菌, 这也是中国药典 2020 年版通则 1421〈灭菌法〉新收录的灭菌方法<sup>[4]204-206</sup>。该灭菌方法容易受到环境温湿度、灭菌剂注入的质量及速率、气流和凝结效果等因素影响, 相较于传统的湿热/干热/气体灭菌方法, 其稳定性较差。课题组在调研中也发现不同制造商设计的控制参数也差异较大。近年来, 国内制药业虽然已经推广了汽相灭菌方法, 但对其原理和控制参数的研究仍起步较晚, 与国外还存在差距, 故通则 1421 中也仅作了原则性的介绍。据课题组了解, 国内目前只有少数案例探索实践

了汽相灭菌循环开发, 其经验仍待积累, 故在此次修订中, 暂未加入包括生物指示剂 D 值测试在内的表面灭菌程序开发要求。

修订后的通则调整了工作流程, 将表面灭菌循环确认列在灭菌效果确认之前, 将 2 项工作分别列入 OQ 和 PQ; 完善了表面灭菌循环确认的介绍; 更正了此前标准中生物指示剂描述的笔误; 将表面灭菌效果要求由 6 个 lg 值修订为 3~6 个 lg 值, 与中国药典 2020 年版通则 9207〈灭菌用生物指示剂指导原则〉的要求一致<sup>[4]512-513</sup>, 但此考虑的前提是用户在灭菌前对生物负荷进行适当的控制, 并不是放松限度。

**4.3.3 PQ 中的增修订项目** 除了对表面灭菌效果确认要求的修订外, 还进行了以下修订。

通则将在原先列在内部洁净度确认项下的灭菌剂残留确认单独列出, 提示用户注意确认舱体内灭菌剂残留, 降低假阴性结果的风险; 同时要注意安装背景环境中的安全残留限度, 降低人员的风险。

而在内部洁净度确认要求上, 通则涉及了应用离线灭菌的快速传递容器的场景, 要求增加相应的采样测试。

5 应用规范和可持续能力的维持

通则提示用户在完成初次验证的隔离系统投入日常使用后, 应制定应用规范, 保障设备按经验证的工作条件稳定运行, 并根据使用情况作周期性回顾和再验证。

5.1 应用规范

此章节为增订, 归纳为 5 个方面的工作。  
通则建议制定完整性检测规范, 此点涉及了关键性能。在日常使用中, 并不涉及高效空气过滤器的安装, 因此与首次验证中的 OQ 不同, 用户日常使用时的完整性检测仅包括舱体和手套-袖套的完整性检测, 可以在每次试验时安排检测, 也可以按风险评估确定检测频率。手套完整性测试除了 OQ 下的物理方法, 也保留了上一版已有的微生物方法。

通则建议制定监测和记录规范, 提醒用户重视监测记录。为确保设备在日常工作中按验证参数运行, 需要对运行状态进行监测, 包括灭菌程序运行情况(关键性能特点: 灭菌程序的有效性), 内部环境指标(关键性能特点: 无菌状态的维持能力), 报警事件等。

通则建议制定日常清洁规范,清洁与表面灭菌效果密切相关,预清洁有利于降低生物负荷,保障表面灭菌效果。

通则建议制定培训与安全规范,除原有内容外,新增了灭菌剂相关电气安全和数据记录安全提示。

通则建议制定维护和周期性回顾规范,提示对设备的预防性维护,常用耗材的更换计划以及定期回顾总结。

## 5.2 再验证要求

通则建议用户定期对设备进行再验证,以保障其在服役期内稳定可控的运行。

通则在原有标准的“仪器仪表的验证”内容基础上增订要求,强调实施再验证的重要性,包括仪器仪表校验和针对整个隔离系统的再验证,并提示了再验证计划的注意点和实施时机。

## 6 小结和展望

中国药典 2015 年版首次收录了通则 9206,实现了零的突破,有力推动了无菌隔离技术在我国制药业的普及。而经过此次中国药典 2020 年版的重大修订,引入了风险控制理念,覆盖规划设计、制造安装、验证确认、日常应用维护和周期性评价的完整工作流程。

此次修订工作借鉴了国外经验,大部分的技术要求已与国外同类标准接轨,甚至更为完善;修订过程也考虑了国情现状,提示用户针对不同类型设备的要求差异,重视 DQ 和风险评估,引导用户规范应用无菌隔离系统。

在表面灭菌程序开发规范上,由于在中国药典 2020 年版中,汽相灭菌法为通则 1421〈灭菌法〉首次收录的方法,且仅作了原则性介绍;通则 9207〈灭菌用生物指示剂指导原则〉亦为首次收录,还有待于业内积累经验;国内用户对汽相灭菌的研究经验相对有限,部分用户对其原理和控制参数的理解仍存在误区;同时汽相灭菌技术还在不

断改进,所以通则 9206 的本次修订未收录灭菌循环开发的规范,建议下阶段可在此领域开展相关研究,为无菌隔离技术的应用提供可靠支持。

## REFERENCES

- [1] USP 25/NF20[S]. 2002: 2247-2249.
- [2] 药品生产质量管理规范(2010 年修订)附录 1[S]. 2010: 6.
- [3] 中国药典. 四部[S]. 2015: 398-400.
- [4] 中国药典. 四部[S]. 2020: 204-206, 509-512, 512-513.
- [5] Eudralex-Volume 4-Good Manufacturing Practice Annex 1[S]. 2008: 5-6.
- [6] Guidance for Industry: Sterile Drug Products Produced by Aseptic Processing-Current Good Manufacturing Practice[S]. 2004: 44-48.
- [7] USP 43/NF 38[S]. 2020: 8113-8117.
- [8] PDA Isolation Technology Task Force. Technical Report No.34: Design and Validation of Isolator Systems for the Manufacturing and Testing of Health Care Products[M]. Bethesda: Parenteral Drug Association, 2001.
- [9] ISO 13408-6 Aseptic processing of healthcare products part 6: isolator systems[S]. 2005.
- [10] Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme. Isolators used for aseptic processing and sterility testing[EB/OL]. Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme, 2007 [2020-10-10]. <https://picscheme.org/docview/3441>
- [11] WHO good practices for pharmaceutical microbiology laboratories[S]. 2011: 88-88.
- [12] 国家食品药品监督管理局药品认证管理中心. 药品 GMP 指南: 无菌药品[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2011.
- [13] 国家食品药品监督管理局药品认证管理中心. 药品 GMP 指南: 质量管理体系[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2011.
- [14] 国家食品药品监督管理局药品认证管理中心. 药品 GMP 指南: 厂房设施与设备[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2011.
- [15] ISO 10648-2 Containment enclosure-classification according to leak tightness and associated checking methods[S]. 2005.
- [16] PDA Biological Indicator Task Force. Technical Report No.51: Biological Indicators for Gas and Vapor-phase Decontamination Processes: Specification, Manufacture, Control and Use[M]. Bethesda: Parenteral Drug Association, 2010.

收稿日期: 2020-10-30

(本文责编: 李艳芳)