



团 体 标 准

T/CNPPA 3028—2026

输液容器生物负载控制和验证指南

Infusion container bioburden control and validation guidance

2026-02-05 发布

2026-02-05 实施

中国医药包装协会 发布
中国标准出版社 出版



全国医药包装协会平台

目 次

前言	III
引言	IV
1 范围	1
2 规范性引用文件	1
3 术语和定义	1
4 输液容器生物负载控制建立策略	2
5 输液容器生产过程的微生物来源和风险分析方法	3
6 输液容器生产过程生物负载控制的验证	14
7 输液容器生物负载检查方法	18
附录 A(资料性) 手部消毒和管理要求	20
参考文献	21





前 言

本文件按照 GB/T 1.1—2020《标准化工作导则 第1部分：标准化文件的结构和起草规则》的规定起草。

请注意本文件的某些内容可能涉及专利。本文件的发布机构不承担识别专利的责任。

本文件由中国医药包装协会提出并归口。

本文件起草单位：雷诺丽特恒迅包装科技(北京)有限公司、苏州万益特医疗用品有限公司、费森尤斯医药研发(上海)有限公司、四川科伦药业股份有限公司、中国大冢制药有限公司、辰欣药业股份有限公司、河北橡一医药科技股份有限公司、山东齐都药业有限公司、山东威高普瑞医药包装有限公司、武汉滨湖双鹤药业有限责任公司。

本文件主要起草人：张文芳、李凌梅、贺雪峰、金宏、张毅兰、王松、丁海云、张宇澜、董旭、武玉娟、高春丽、郑琳琳、杨志仁、苏雯雯、陈丽丽、刘敏、张金毅、陈红霞、许达、杜小妍、程丽丽、梁炜、龚明涛、位宗兰、吴春明。



引 言

从微生物污染风险控制角度,无菌药品用药包材分为两类产品,一类是预灭菌药包材;另一类是非无菌药包材,该类药包材在包装药品之前存在一定水平的生物负载。

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

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

本文件为药包材企业在输液容器的工艺设计研发阶段、日常生产过程以及质量控制中对于生物负载控制提供了一种基于微生物来源的风险分析思路、方法和控制措施建议,也为制剂企业在使用过程中如何建立对输液容器的生物负载的控制提供了思考方法,本文件不仅是《美国药典》〈1115〉在输液容器的理念应用实践,同时也充分体现了国家药品监督管理局下发的《药包材生产质量管理规范》的过程控制和风险管理的核心思想,提供了更加具体的生物负载的风险管控的方法,为药包材行业整体提升非无菌药包材质量水平提供了基础管理工具和支撑。

时至今日,国内外均没有成文的关于输液容器的生物负载控制的相关标准或指南可以借鉴,因而本文件一定程度上实现了从无到有的标准创新。

输液容器生物负载控制和验证指南

1 范围

本文件给出了直接接触药品的塑料输液容器及其组件生产过程质量控制中对于生物负载的风险分析方法、控制措施和验证策略。

本文件适用于制药企业和药包材企业对于输液容器在研发、生产和使用过程中对生物负载的动态管控。

2 规范性引用文件

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

GB/T 13277.1 压缩空气 第1部分:污染物净化等级
T/CNPPA 3009 药包材变更研究技术指南
中华人民共和国药典 四部

3 术语和定义

下列术语和定义适用于本文件。

3.1

药包材 primary packaging materials for pharmaceuticals
与药品直接接触的包装材料

3.2

塑料容器 plastic container

使用粒料(可添加各种添加剂),经塑化工艺制成一定形制的容器或上述塑料组件通过二次加工形成容器,用于容纳盛装药品,如塑料瓶、塑料袋、泡罩等。

3.3

塑料组件 plastic component

药品包装系统中任何一个塑料组成部分。

注:如通过塑化工艺制成一定形制的组件,如盖、接口等;挤出、压延工艺制成一定厚度的薄片(膜),如硬片、薄膜等;通过复合或共挤工艺制成的薄片(膜),如复合硬片、复合膜、封口垫片、共挤膜等。

3.4

生物负载 bioburden

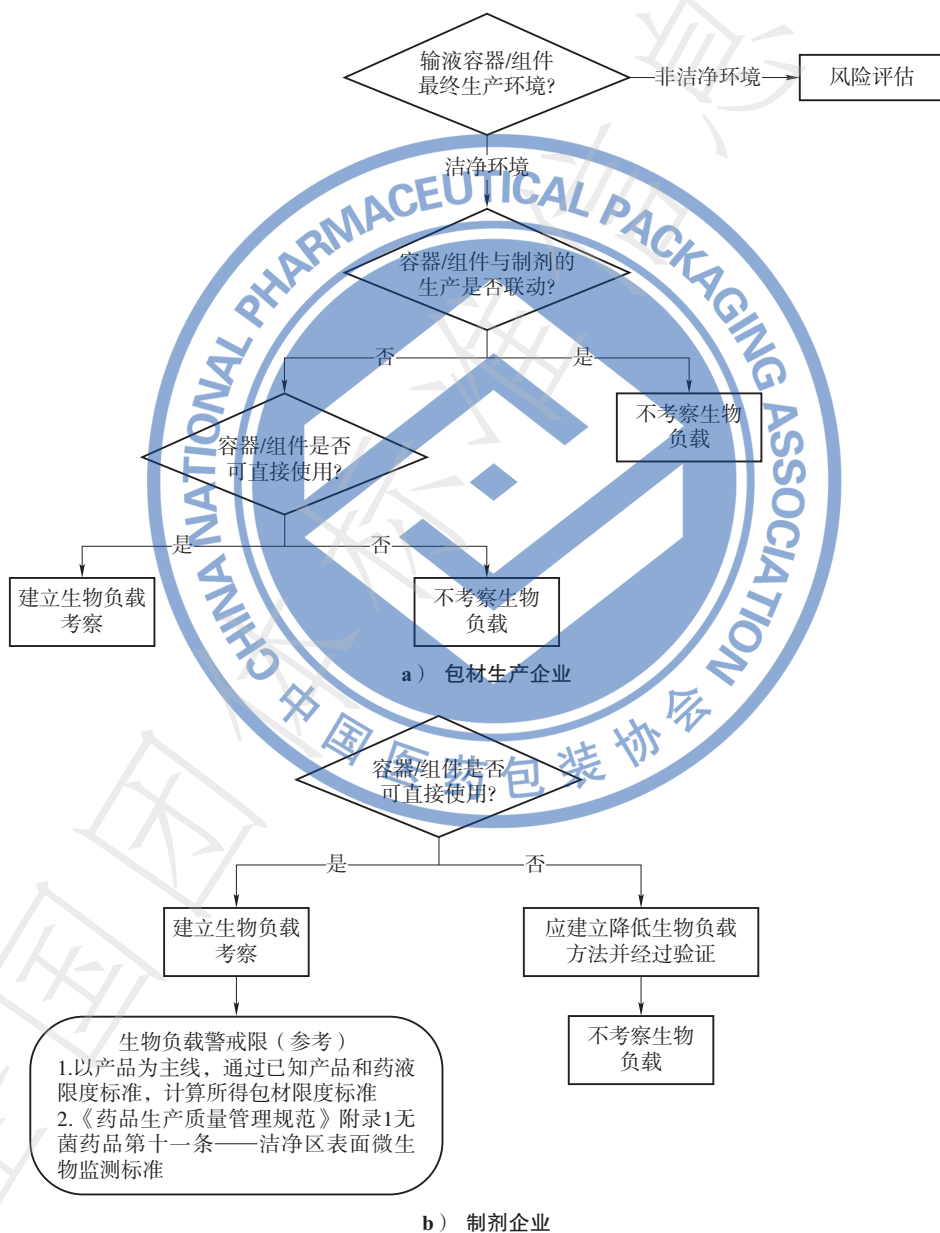
产品表面或内部存活微生物的总数。

注:跟洁净室相关的术语直接采用《药品生产质量管理规范》。

4 输液容器生物负载控制建立策略

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

本文件从风险的角度,给出建立生物负载控制策略的一些思路和建议,具体决策路径可参考输液容器生物负载控制决策树(见图1)。对于生物负载的控制限度,各企业可根据产品和工艺等要求进行制定。



注:联动为药包材和制剂同时进行生产,即包材制备之后立即进行产品灌装的生产模式,如:吹灌封一体生产工艺(BFS)。

图1 输液容器生物负载控制决策树

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

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

当发生变更时,应进行风险评估,根据风险评估的结果以及 T/CNPPA 3009 开展相应的验证。

5 输液容器生产过程的微生物来源和风险分析方法

5.1 概述

输液容器在生产过程中有很多因素会引入微生物,图2是常见的非无菌产品的生产过程对于微生物的影响因素,输液容器属于非无菌产品,本文件梳理了直接接触输液药品的输液容器的工艺用水、压缩空气等公用系统和几种典型的输液容器的生产过程中对于生物负载可能带来影响的各种因素的风险思路和方法,同时列举了生产过程中控制生物负载的关键控制点。



图2 非无菌产品微生物影响的生产因素

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

5.2 输液容器工艺用水系统微生物来源和风险分析方法

5.2.1 概述

工艺用水在输液容器及其组件生产企业中是应用最广泛的公用工程介质,用作产品的清洗、膜表面的冷却、消毒剂的稀释剂、洁净区内清洁用水等。工艺用水系统(软化水或纯化水或注射用水)通常是通

过管道连续流出的,随时取用,其微生物属性等质量指标通常无法连续地实时检测到。工艺用水极易滋生微生物并助其生长,微生物指标是其最重要的质量指标,在工艺用水系统设计、安装、验证、运行和维护中需采取各种措施抑制其生长。

5.2.2 工艺用水系统微生物风险分析和控制

5.2.2.1 水系统微生物风险分析关注要点

微生物控制应从设备的全生命周期进行管理,包括:设备规划、调研、设计、采购、制造、安装、调试、验收、确认、使用、维护、改造、更新、调拨、报废等全过程。按照管道和仪表流程图(P&ID)(常见的纯化水工艺流程见图3),分为:预处理系统、制备系统、循环与分配系统。

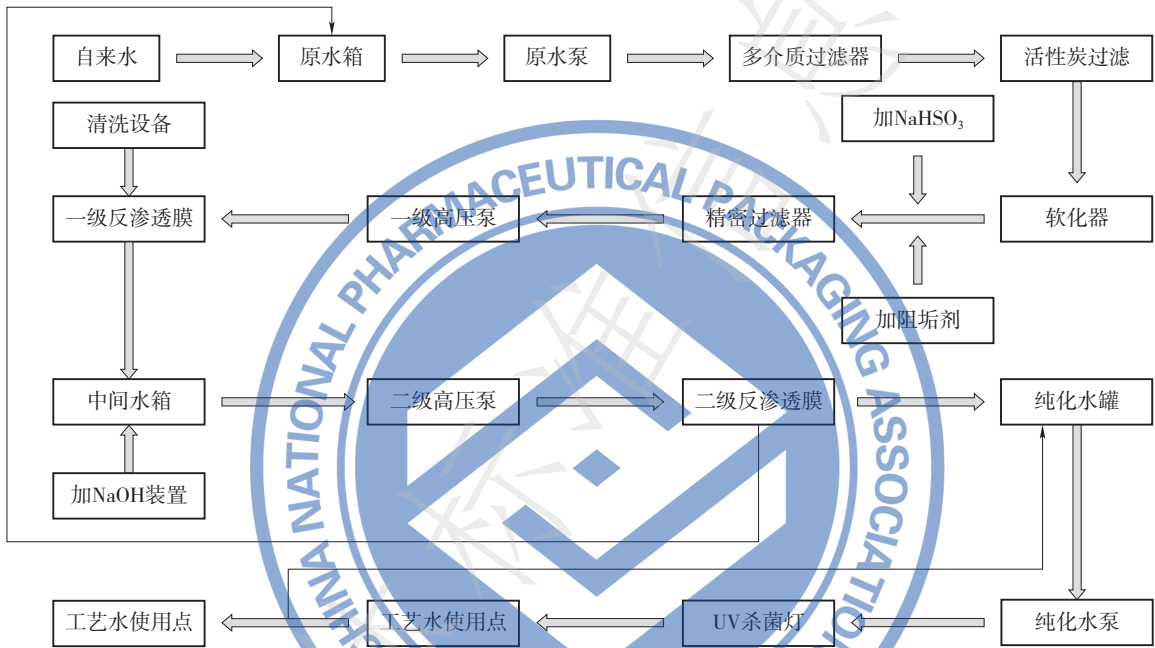


图3 常见的纯化水工艺流程图

5.2.2.2 工艺用水系统微生物风险来源

对于制药用水系统,理解直接影响、非直接影响系统之间的不同非常重要。直接影响系统是指直接影响产品质量的系统或者直接影响关键公用设施系统提供的产品质量的系统;除此以外,都是非直接影响系统。这样的系统一般是由非关键组件和关键组件组成。通常影响评估是对组件逐个评估,确认其是否是关键组件。系统中的组件要有唯一性的标识,通常在P&ID标出。组件可能是系统或设备单元的组成部分,例如:反渗透膜、换热器、泵、紫外灯、电导率仪等。组件也分关键组件和非关键组件,关键组件是指在运作、材料,或结构方式、接触、数据控制、警报,或故障中会直接影响到最终的水质量的组件。在进行风险(影响)评估之前,应该已经定好系统边界[一般情况下,系统边界应在设计阶段定好,并在设计确认(DQ)阶段检查],然后把边界内的所有组件归类为关键或非关键的。确定是否是关键组件的方法参考表1。

表1 用于确定关键组件的表格

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

列出每个组件,逐个对照下述7条,如果符合当中的任意一条,为关键组件;如果不符合任意一条,为非关键组件。

Q1. 组件与最终水产品直接接触。

Q2. 组件用于监控关键性的质量特性或控制关键性的运行参数。

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

Q4. 组件用于调整或校准关键组件,例如辅助测试/运行测试。

Q5. 此组件的信息作为批次产品报告中的一部分记录。

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

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

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

表2 工艺用水系统微生物污染风险分析示例

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

5.2.2.3 为有效控制上述微生物风险来源,需要制定相对应的风险控制措施。工艺用水系统通常应用连续的方法控制微生物,并进行周期性消毒/灭菌。表3就工艺用水系统在预处理、制备、储存分配过程的微生物关键控制点给出了一些控制建议。

表3 工艺用水系统微生物污染控制措施示例

微生物污染风险源	微生物污染关键控制点
原水箱不干净	原水箱内水中的微生物含量,对于整个系统至关重要。微生物含量较多时,会造成系统产水量下降,严重时会造成反渗透膜产水中微生物限度超标。 常见消毒方法:“巴氏消毒”或化学消毒剂进行定期消毒
多介质过滤器微生物超标	预处理系统的头道工序,用于去除水中的泥砂和浮游物。因过滤器内污染物较多,且水的流速相对较小,容易在其内部滋生微生物。除非供水含有微生物控制剂,否则,微生物生长是多介质过滤器的一个关键问题。 常见消毒方法:采用“巴氏消毒”或化学消毒剂进行定期消毒
活性炭过滤器微生物超标	活性炭是通过将氯吸附到碳床上的碳颗粒上来去除氯的,需要定期消毒碳床。因为用碳法去除氯为微生物的生长提供了极好的条件:流速低、温暖的介质以及大量的营养。 常见消毒方法:“巴氏消毒”进行定期消毒

表3 工艺用水系统微生物污染控制措施示例(续)

微生物污染风险源	微生物污染关键控制点
反渗透膜微生物超标	<p>反渗透膜的孔径达0.000 1 μm,因此它不但能将有机物、胶体、微粒、细菌、病毒、热原等脱除,对去除有机物和微生物杂质也是非常有效的。长时间停用时会造成膜表面微生物污染。</p> <p>常见控制方法:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1)短时间停用:每天运行1次,每次2 h; 2)长时间停用:反渗透膜壳内添加封闭液
储存和分配系统微生物超标	<ol style="list-style-type: none"> 1.典型能促进微生物生成的基本条件: <ol style="list-style-type: none"> 1)停滞状态; 2)管道内表面粗糙度较高,容易造成细菌滋生聚集; 3)水系统的分配是用一个循环回路,低流速时会增加微生物的生长或微生物附着在系统表面的机会; 4)储罐是系统中要考虑的微生物污染高风险的一个区域,因为其存在较大的表面区域,低流速、通风的需要,在上部空间存在潜在的“冷点”; 5)死角:存在死水段,容易造成微生物滋长。 2.常见的行业实例 <ol style="list-style-type: none"> 1)停滞状态:普遍的做法是罐的周转率每小时1次~5次,储罐的周转率是为了避免死区。 2)表面光洁度:不锈钢管道系统的内表面的表面粗糙度Ra值典型范围为0.4 μm~1.0 μm,表面光滑可有效降低微生物附着风险、提升系统的可清洁性。 3)循环流速:常见的做法是设计循环回路最小返回流速为0.9 m/s,在用水高峰时段,短时间内回水流速低于0.9 m/s也可以接受。 4)储罐隔离:避免微生物污染的普遍做法是使用0.2 μm疏水性通风过滤器。对于热储存容器,通风过滤器通过加热来减少湿气的冷凝。注射用水储罐和纯化水储罐上一般都装有空气过滤器,防止微粒和微生物进入储存和分配系统。同时建议进行周期性消毒。 5)死角:常见的做法是限制死角小于3倍分管径或更小,这是源于ISPE《基准指南》。

5.3 输液容器工艺用气系统微生物来源和风险分析

5.3.1 概述

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

5.3.2 压缩空气系统的微生物来源分析和评价

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

表4 工艺用气系统微生物污染源风险分析示例

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

5.3.3 压缩空气系统中微生物污染关键控制点

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

GB/T 13277.1规定了7个湿度等级和3个液态水等级。企业应根据产品质量和工艺要求确定合理的等级。压缩空气取样和检测方法具体参照本文件第6章。

表5 工艺用气系统微生物污染关键控制点示例

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

5.4 塑料类输液容器用组件生产工艺过程微生物来源和风险分析方法

5.4.1 概述

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

5.4.2 常见的塑料组件生产工艺过程

以输液容器用聚丙烯组合盖(拉环式)为例,介绍其生产过程所涉及的环节。塑料组件是在注塑机高温高压作用下,将熔融状态下的聚丙烯注塑模具内冷却后成型,再由组装机将药用合成聚异戊二烯垫片、内盖、外盖组装成组合盖,组合盖装袋包装后,最后由纸箱包装完成整个工序的生产,生产流程见图4。

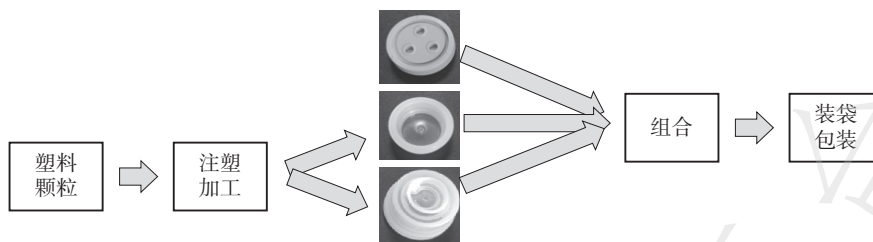


图4 输液容器用聚丙烯组合盖(拉环式)典型生产工艺流程图

5.4.3 塑料组件的微生物污染风险来源和评价

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

表6 塑料组件生产过程中工艺设备可能带来的微生物污染风险评价示例

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

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

表7 塑料组件生产过程的微生物关键控制点示例

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

5.5 橡胶类输液容器组件生产工艺过程微生物来源和风险分析方法

5.5.1 概述

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

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

5.5.2 常见的橡胶组件生产过程

常见的橡胶组件生产工艺流程见图5。

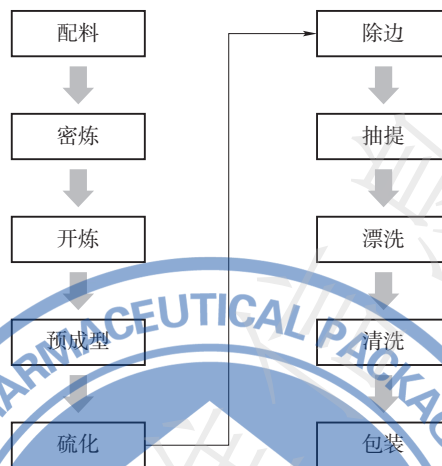


图5 常见的橡胶组件生产工艺流程图

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

5.5.3 橡胶类组件生产过程的微生物污染风险来源和评价

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

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

表8 橡胶类组件生产工艺可能的微生物污染风险评价示例

危险源	严重性	可能性	可检测性	风险级别
设备表面污染	高	高	低	高
清洗用水污染	高	中	低	中
硫化用水污染	高	中	低	中
干燥用空气污染	高	高	低	高
包装容器或袋污染	高	低	低	低
包装区域污染	高	低	低	低

5.5.4 基于以上风险分析和评价结果,为尽可能减少橡胶类组件生产过程中的微生物污染风险,建议根据梳理出来的风险点针对性地制定关键控制点控制措施,具体示例见表9。

表9 橡胶组件生产过程的微生物关键控制点示例

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

5.5.5 塑料输液容器生产工艺过程微生物来源和风险分析方法

5.5.5.1 概述

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

5.5.5.2 常见的塑料输液容器生产工艺过程

以二步法聚丙烯输液瓶为例,介绍其生产过程所涉及的环节。聚丙烯输液瓶是在洁净级别C+A的条件下生产,其生产工艺是通过注塑机对聚丙烯进行注塑形成瓶胚,再用吹瓶机对瓶胚进行吹瓶形成瓶体,焊接塑料输液容器用聚丙烯组合盖后形成塑料输液密闭系统。生产流程如图6。

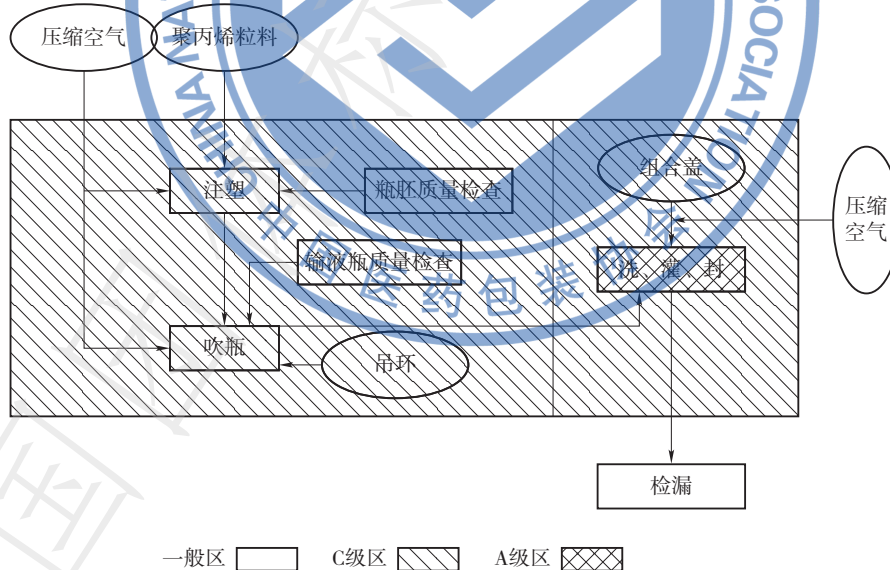


图6 常见的塑料输液容器生产工艺流程图

5.5.5.3 塑料输液容器微生物污染的风险点识别和风险评价

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

表 10 塑料输液容器工艺设备可能带来的微生物风险评价示例

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

根据以上风险分析不难看出生产设备设施直接影响产品质量,因而生产企业应高度重视对设备设施的清洁和防护。具体控制点见表 11。

表 11 塑料输液容器生产过程的微生物污染关键控制点示例

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

5.6 输液容器生产过程洁净环境微生物来源和风险分析方法

5.6.1 概述

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

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

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

5.6.2 环境微生物污染风险来源

环境微生物污染途径通常有以下几种。

- a) 自身污染:由于产品生产过程产生或因工作人员自身携带的污染物产生。如工作服或无菌服。
 - b) 接触污染:由于和非完全无菌的用具、人或器械的接触而产生的污染。如物料、包装材料、工具。
 - c) 空气污染:由于空气中所含细菌粒子的沉降、附着或被吸入附着而污染。如外界空气浮游粒子通过空调系统进入生产区域。
 - d) 其他污染:由于生产设备保养维修、厂房维修等其他因素而污染。如设备腐蚀落有碎屑,昆虫。
- 按照FMEA方法对于生产环境带来的微生物污染源进行分析见表12。

表12 输液容器洁净环境带来的微生物污染风险评价示例

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

根据以上风险分析可以看出,洁净区无论是人员衣着不规范还是器具不洁净或者过滤系统故障、卫生做不到位都将给微生物控制带来危害,企业应高度重视上述各个污染源头控制。具体每个污染源的控制建议见表13。

表13 输液容器生产过程洁净环境微生物污染关键控制点设置示例

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

5.7 输液容器生产过程原材料微生物来源和风险分析方法

5.7.1 概述

输液容器的原材料和辅料是输液容器的重要组成部分,评估供应商、规格、测试、包装选择、运输、储存条件、有效期以及可能的污染或扩散风险因素,这对于减少与这些材料有关的微生物风险都是至关重要的。特别值得注意的是原料和辅料中是否有天然来源的未加工材料,那些具有高水分的材料,或者通

过具有水分离步骤或开放式加工的合成工艺的材料。具有低水分活度、拥有高或低 pH、非天然来源、固有抗菌性或含有抗菌性防腐剂的材料一般不会有微生物扩散的风险。

5.7.2 原材料微生物污染风险来源

在原材料进厂验收时和储存过程中,如果有原材料包装破损或者包装潮湿,需要重点判断是否有微生物侵入。

原材料在上料过程中应确保所有传输和储存等的清洁并有适当的污染控制策略和措施。

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

塑料颗粒原料的微生物污染风险见表 14。

表 14 塑料颗粒的微生物来源和风险分析示例

微生物污染风险源	严重性	可能性	可检测性	风险级别
本身含水量高	高	低	低	低
包装破损	高	低	低	低
储存容器污染	高	高	低	中
初级包装污染	高	高	低	中

5.7.3 不同原材料的微生物污染风险不尽相同,应根据不同材料的具体情况进行具体分析,塑料颗粒原料的关键控制点设置见表 15。

表 15 塑料颗粒微生物污染关键控制点设置示例

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

5.8 输液容器生产过程人员的微生物来源和风险分析方法

5.8.1 概述

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

5.8.2 人员带来的微生物风险主要包括:

- a) 头发和皮肤;
- b) 体液;
- c) 衣着;
- d) 化妆品和首饰;
- e) 人的不当操作。

根据 FMEA 方法,表 16 给出了一些风险分析示例。

表 16 人员带来的微生物风险和风险分析示例

微生物污染风险	严重性	可能性	可检测性	风险级别
衣服不洁净	高	高	高	高
手部未清洁干净、 裸手接触产品	高	高	中	高
眼口部未防护	高	高	高	高
化妆或戴首饰	高	高	低	中
违规操作	高	高	高	高

5.8.3 人员微生物污染风险控制

根据以上风险分析得出的结论,人员可能产生的微生物风险进行关键控制点的设置示例见表 17。

表 17 人员微生物污染关键控制点设置示例

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

6 输液容器生产过程生物负载控制的验证

6.1 概述

输液容器生产过程中生物负载的影响因素比较多,不仅涉及原料(包括塑料颗粒和组件),而且工艺流程也比较长,比如成型、清洗(若有)以及灭菌等,因而企业应在风险识别的基础上建立科学可靠的微生物验证方法,才能实时掌控生物负载的动态数据,做到提前预防并降低风险。基于输液行业内部分企业对于输液生产过程中生物负载的验证实践,对于验证过程中的取样方法、验证周期、验证频率和监测方法等提供了一些建议。

6.2 原材料的生物负载控制的验证

输液容器生产企业对于所使用的各种原材料(包括塑料颗粒和组件),应关注供应商生产、储存、运输过程中微生物污染的风险,基于这些环节的风险识别判断是否有必要对原材料的生物负载参照药典相关微生物指导原则开展相关验证。

6.3 人员生物负载控制的验证

6.3.1 可采用棉签取样法或其他经验证的方法开展人员手部生物负载控制的验证。下面以棉签取样法为例。

- a) 取样工具:具塞无菌锥形瓶、无菌棉球。
- b) 取样溶剂:无菌生理盐水。
- c) 取样方法:
 - 1) 每个样品擦拭面积应为 25 cm^2 。
 - 2) 无菌棉球在生理盐水中润湿,将棉球摁在手缝隙、手表面上,平稳而缓慢地擦拭表面。向前移动的同时将其从一边移到另一边。擦拭过程应覆盖整个表面。翻转棉球,让棉球的另一面也进行擦拭。但与前次擦拭移动方向垂直,见图7。

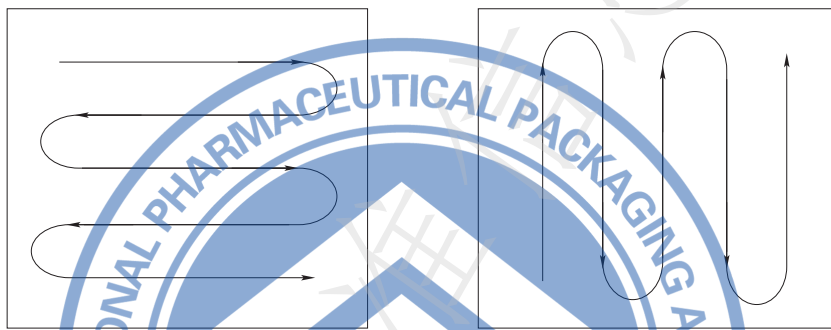


图7 取样示意图

- 3) 擦拭完后,将棉球放入具塞无菌锥形瓶,并用塞子塞紧瓶口,密封,做好标记。用于检测微生物的棉球应在取样后2 h内测定或在冰箱内储存24 h内/经验证时间内测试。
- 4) 将无菌棉球用生理盐水润湿放入具塞无菌锥形瓶,并用塞子塞紧无菌锥形瓶口,密封,做好标记,作为对照样品。将该对照样品与其他样品一起送至化验室。

6.3.2 验证周期与取样频次:

3个验证周期,每个验证周期为1天,每个周期内在2名及以上生产操作人员和1名设备维修人员手消毒后和出洁净区前进行取样监测。

6.3.3 检查方法

向具塞无菌锥形瓶(样品或阴性对照)中加入pH7.0无菌氯化钠-蛋白胨缓冲液50 mL振摇充分后倒入集菌器,滤过。将滤膜取出按《中华人民共和国药典》四部通则(9205)药品洁净实验室微生物监测和控制指导原则中表面微生物监测规定的条件进行培养。

6.3.4 可接受标准

各企业根据自己的实际情况设定合理的控制水平。对照样品不应有菌落生长。

6.4 人员服装的生物负载控制的验证

相关要求如下:

- a) 验证周期与取样频次:建议3个验证周期,每个验证周期为1次/天,企业也可根据风险识别情况进行调整;
- b) 检查位置:操作人员使用培养皿对无菌作业帽、袖口、口罩进行取样;
- c) 试验准备:使用直径55 mm营养琼脂培养基表皿;
- d) 取样方法:将无菌营养琼脂培养基表皿按压到相应取样位置,应保证培养基全面积接触;

- e) 检测方法:《中华人民共和国药典》四部通则〈1105〉;
- f) 判定标准:各企业根据自己的实际情况设定合理的控制水平。

6.5 环境以及设备表面的生物负载控制的验证

6.5.1 验证周期:建议3个验证周期,每个验证周期为1次/天,企业也可根据风险识别情况进行调整。

6.5.2 监测方法参照《药品生产质量管理规范》附录1无菌药品附录B中3.2.2中相关指标的控制标准和检测方法实施。

6.6 水系统的生物负载控制的验证

6.6.1 纯化水或软化水微生物限度

试验步骤如下:

- a) 取样量及方法:先用75%乙醇灯将取样口灼烧,然后将取样口完全打开,放水数分钟后用灭菌锥形瓶在取样口取水200 mL,待验;
- b) 取样周期:每个周期为连续5 d,3个周期;
- c) 取样点:各使用点;
- d) 试验判定标准:各企业可根据产品特点和纯化水的用途来自行确定微生物的控制标准,建议至少应符合《中华人民共和国药典》关于纯化水的微生物限度指标要求,即不超过100 cfu/1 mL;
- e) 试验方法:参照《中华人民共和国药典》四部通则〈1105〉。

6.6.2 纯化水内毒素试验

试验步骤如下:

- a) 样品准备:用合适的方法将取样口消毒,然后将取样口完全打开,放水数分钟后用灭菌锥形瓶在取样口取水200 mL,待验;
- b) 取样周期:每个周期为连续5 d,3个周期,共15 d;
- c) 试验判定标准见表18。

表18 细菌内毒素判定标准

试验项目	标准值
细菌内毒素	每1 mL中含内毒素量应小于0.25 EU

6.6.3 试验方法

参照《中华人民共和国药典》四部通则〈1143〉。

6.7 压缩空气的生物负载控制的验证

试验步骤如下。

- a) 检查位置:对各终端使用点进行取样。
- b) 检验准备:向250 mL三角瓶内注入灭菌水100 mL,加盖,将进气玻璃管通过瓶盖插孔插入生理盐水1/2深度处。用锡纸密封三角瓶上进气口及出气口。经过121℃、30 min湿热灭菌。
- c) 取样方法:使用图8的气体采集瓶,先将气体流量计安装在取样瓶出气口端,以统计取样量。然后将压缩空气出口端用灭菌后软管与取样瓶进气口连接。打开均压空气,用生理盐水洗涤样气的的时间不应少于10 min。注意:样气通气量以排气管不应液泛带盐水为限。

- d) 检测方法:参照《中华人民共和国药典》四部通则<1105>。
- e) 判定标准:根据压缩空气的使用范围不同,各企业自行制定压缩空气微生物的控制标准。直接接触输液容器的压缩空气微生物限度阈值可设定为 $1 \text{ cfu}/\text{m}^3$ 。

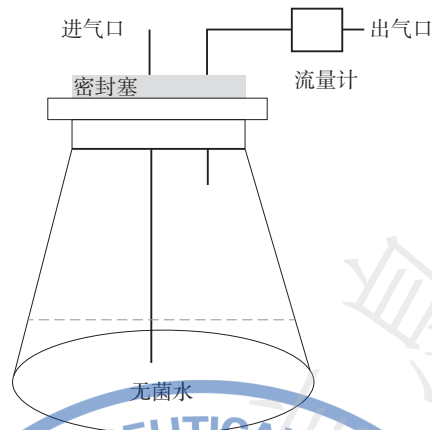


图8 气体采集瓶示意图

6.8 输液容器储存过程的生物负载控制的验证

6.8.1 概述

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

6.8.2 微生物限度

试验步骤如下:

- 取样量及方法:将存放的包材用100 mL无菌水进行冲洗,收集冲洗液进行试验;
- 取样点:根据包材包装方式均匀取样,某一取样点取样3个产品;
- 判定标准:各企业根据客户需求制定企业标准;
- 试验方法:参照《中华人民共和国药典》四部通则<1105>。

6.8.3 内毒素试验

试验步骤如下:

- 判定标准见表19;

表19 细菌内毒素判定标准

试验项目	标准值
细菌内毒素	每1 mL中含内毒素量应小于0.25 EU

- 试验方法参照《中华人民共和国药典》四部通则<1143>。

7 输液容器生物负载检查方法

7.1 概述

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

7.2 试验器材

试验材料和仪器设备如下:

- a) 试验材料:按《中华人民共和国药典》四部通则(1105)非无菌产品微生物限度检查中微生物计数法,选择合适的培养基、洗脱液/缓冲液、滤膜和菌种(用于方法确认);
- b) 仪器设备:天平、压力蒸汽灭菌器、超净工作台、培养箱、生物安全柜、微生物过滤装置等。

7.3 试验环境

应符合《中华人民共和国药典》四部通则(1105)非无菌产品微生物限度检查中微生物计数法的规定。

7.4 微生物采集

7.4.1 组件类产品

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

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

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

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

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

也可采取其他适合的方法采集微生物,但应进行适当的验证。

7.4.2 容器类产品

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

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

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

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

也可采取其他适合的方法采集微生物,但应进行适当的验证。

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

7.5 转移至培养基

按《中华人民共和国药典》四部通则<1105>非无菌产品微生物限度检查中微生物计数法进行操作,优先采用薄膜过滤法过滤,取适量的采集了微生物的供试液通过滤膜(滤膜孔径应不大于0.45 μm),若需要用冲洗液冲洗滤膜,每张滤膜每次冲洗量一般为100 mL,总冲洗量一般不超过500 mL,最多不应超过1 000 mL,然后将滤膜转移至胰酪胨大豆琼脂培养基上。

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

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

也可采用其他适合的方法,但应进行适当的验证。

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

7.6 培养条件

按《中华人民共和国药典》四部通则<1105>非无菌产品微生物限度检查中微生物计数法规定的条件,需氧菌总数的培养条件为:30℃~35℃下培养3 d~5 d。

7.7 计数和报告

按《中华人民共和国药典》四部通则<1105>非无菌产品微生物限度检查中微生物计数法的规定进行计数和报告。

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

7.8 方法确认

应对方法适用性进行确认,可参照下述方法:

生物负载测定的方法确认有两个方面需要考虑。一是评估测试方法的适用性,以证明测试过程对微生物无生长抑制作用;可参考《中华人民共和国药典》四部通则<1105>非无菌产品微生物限度检查中微生物计数法的计数方法适用性试验。二是评估测试方法的回收率,以补偿无法完全从产品和/或微生物培养中采集的微生物数量。生物负载回收率确认一般采用人工接种产品的方式进行,测试数据同时也可作为测试方法不抑制微生物生长的证明。生物负载测定方法确认见GB/T 19973.1及其他相关文件。其他相关文件中规定的方法也可参照使用。

附 录 A
(资料性)
手部消毒和管理要求

A.1 消毒剂原料要求

原料应符合《中华人民共和国药典》或医用级或食品级或其他相应标准的质量要求。

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

A.2 消毒剂种类

A.2.1 75%乙醇,属于中效消毒剂,其杀菌作用较快,可迅速杀灭细菌繁殖体,对化脓性链球菌、淋球菌、伤寒杆菌以及绿脓杆菌,可在1 min内杀死。对真菌有抑制和杀灭作用,能够抑制细菌芽孢发芽,但不能杀灭芽孢。

A.2.2 复方醋酸氯己定消毒液,广谱杀菌消毒液,对革兰氏阳性和阴性菌都有杀灭作用,对于绿脓杆菌也有效。

A.2.3 70%异丙醇,对细菌、真菌和病毒具有快速的抗菌作用。

A.3 手部消毒方法

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

A.4 手部管理要求

A.4.1 根据企业风险评估,应定期通过对每个操作人员手部或手套表面取样,实现对人员的监控。人员在进入无菌生产洁净区应用无菌的消毒剂(如酒精)消毒双手,待消毒剂挥发干后方可进入无菌生产洁净区。

A.4.2 首次更衣后,应在必要时将所戴的无菌手套消毒或更换,以最大限度地降低污染的风险。

A.4.3 人员不应将衣着或手套的任何部位直接接触无菌产品、无菌容器、无菌密封件及关键表面。

A.4.4 每次接触物品后应对双手进行消毒,晾干后进行下一步操作。即使没有接触任何物品,也应定期(如每隔10 min~20 min)对双手进行再次消毒。如果在高风险操作区内进行关键操作(如涉及所有灌装部位、悬浮颗粒及浮游菌取样口操作等)之前进行了其他操作,则应退出该区域重新消毒双手后方可进入该区域进行关键操作。

A.4.5 在无菌生产洁净区中的任何时候,双手都不应接触地面。如果不小心接触了地面,那么必须立即返回更衣室内更换手套后方可进入该区域。

A.4.6 无菌生产洁净区内所有开、关门的操作,应尽量避免用手直接接触,宜使用肘部、前臂、背部等身体部分来完成,避免交叉污染。

参 考 文 献

- [1] GB/T 19973.1 医疗保健产品灭菌 微生物学方法 第1部分:产品上微生物总数的确定
- [2] GB 27950—2020 手消毒剂通用要求
- [3] GB 50029—2014 压缩空气站设计规范
- [4] GB 50591—2010 洁净室施工及验收规范
- [5] 医疗器械工艺用气检查要点指南(2017)
- [6] ISPE良好实践指南:工艺气体(2011)
- [7] ISPE良好实践指南:基于风险分析的调试和确认(2011)
- [8] 21 CFR 211 Good manufacturing practice for finished pharmaceuticals
- [9] ISPE GAMP5 良好自动化生产实践指南(第5版)
- [10] ISPE基准指南 第4卷:水和蒸汽系统
- [11] 欧盟GMP指南
- [12] 药品生产验证指南
- [13] 美国药典<1115>
- [14] 药品生产质量管理规范
- [15] 药包材生产质量管理规范





中国医药包装协会
团体标准
输液容器生物负载控制和验证指南
T/CNPPA 3028—2026

*

中国标准出版社出版发行
北京市朝阳区和平里西街甲2号(100029)

网址 www.spc.net.cn

总编室:(010)68533533 发行中心:(010)51780238

读者服务部:(010)68523946

中国标准出版社印刷

各地新华书店经销

*

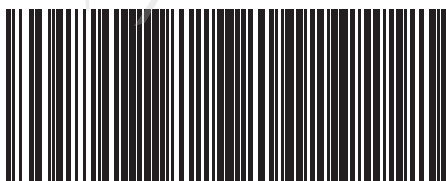
开本 880×1230 1/16 印张 1.75 字数 42 千字
2025年11月第1版 2025年11月第1次印刷

*

书号:155066·5-14322 定价 49.00 元

如有印装差错 由本社发行中心调换
版权专有 侵权必究

举报电话:(010)68510107



T/CNPPA 3028-2026