

• 药事管理 •

非最终灭菌产品用西林瓶洗烘灌联动线检查要点分析

马岩松¹, 娄再飞², 董方¹, 康鹰¹

1. 国家药品监督管理局 食品药品审核查验中心, 北京 100076

2. 星德科包装技术(杭州)有限公司, 浙江 杭州 310018

摘要: 业内对于无菌药品生产的要求日趋严格。针对欧盟、世界卫生组织、国际药品检查合作计划组织、国家药品监督管理局有关法规变化点, 以非最终灭菌产品用西林瓶洗烘灌联动线为切入点, 从监管角度系统剖析洗瓶机、隧道烘箱、灌装机、联动线计算机化系统的检查要点, 为国内无菌药品生产企业、药品检查员响应法规要求提供了方法指导和技术参考。

关键词: 非最终灭菌产品用西林瓶; 洗瓶机; 隧道烘箱; 灌装机; 联动线计算机化系统; 检查要点

中图分类号: R955 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2026)07-2133-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2026.07.041

Analysis of critical inspection items for penicillin bottle vial washing-drying-filling integrated lines for non-final sterile products

MA Yansong¹, LOU Zaifei², DONG Fang¹, KANG Ying¹

1. Center for Food and Drug Inspection of NMPA, Beijing 100076, China

2. Xingdeke Packaging Technology (Hangzhou) Co., Ltd., Hangzhou 310018, China

Abstract: The industry's requirements for sterile drug production are becoming increasingly strict. This article takes the penicillin bottle washing, drying, and filling linkage line for non-final sterilized products as the starting point to systematically analyze the inspection items of bottle washing machines, tunnel ovens, filling machines, and computerized systems of linkage lines from a regulatory perspective, in response to regulatory changes in relevant regulations of the European Union, World Health Organization, the International Drug Inspection Cooperation Program, and the National Medical Products Administration. It provides method guidance and technical reference for sterile drug manufacturers and drug inspectors to respond to regulatory requirements.

Key words: penicillin bottle for non-final sterile product; bottle washing machines; tunnel ovens; filling machines; computerized systems of linkage lines; inspection item

随着 2022 年欧盟、世界卫生组织(WHO)和国际药品检查合作计划组织(PIC/S)的 GMP(Good Manufacturing Practice)无菌药品生产附录的发布, 业内对于无菌药品生产的要求日趋严格。2025 年 3 月, 国家药品监督管理局(NMPA)发布了 GMP 无菌药品生产的征求意见稿, 其内容与欧盟 GMP 基本类似, 这既对国内无菌药品生产企业提出严格的要求, 也对药品检查员提出了新的挑战, 要求检查员的知识和能力同步更新和提升。无菌药品生产按照工艺可以分为最终灭菌工艺和非最终灭菌工艺,

按照产品类型可以分为无菌水针产品生产、冻干产品生产和预灌封产品生产等, 按照生产线类型又可以分为限制进入屏障系统(RABS)生产线和隔离器生产线。以非最终灭菌产品用西林瓶洗烘灌联动线为切入点, 本文剖析洗瓶机、隧道烘箱、灌装机、联动线计算机化系统的检查要点, 为无菌药品的生产、监管提供方法指导和技术参考。

1 洗瓶机的检查要点

1.1 功能

洗瓶机是一类通过注射用水、循环水和洁净压

收稿日期: 2026-01-06

作者简介: 马岩松, 男, 工程师, 硕士, 研究方向为药品 GMP 检查。E-mail: mays@cfdi.org.cn

压缩空气对容器进行冲洗和吹干, 去除容器中的外来杂质、减少玻璃容器在运输过程中带来的污染、防止产品污染的药企常用设备。

1.2 关键工艺参数

洗瓶机的清洗效果受容器规格、玻璃质量、工艺条件、污染源等因素的影响, 因此, 在进行洗瓶机关键工艺参数设定时, 需着重关注: 容器形状尺寸、玻璃厂家、批号、储存条件时间、机器速度、水压、水温、气压、喷洗时间、超声、污染位置、污染源特性等。通过监测压缩空气压力、清洗水压力、超声波功率等确保系统的稳定运行。运行速度需与洗灌封线同步, 并根据生产速度进行最大、最小值的设计。

1.3 检查关注要点

1.3.1 喷针高度 清洗过程中, 喷针深入瓶子底部的深度(高度)会影响清洗的行程和时间。因此, 需要固化每次清洗时的喷针高度和行程, 与验证状态保持一致。对于喷针高度可在设备配方中设定的, 清洗时应确保验证和生产配方的一致性(如配方版本号), 通过激活对应配方即可实现喷针高度调整; 对喷针高度无法在设备配方中设定的, 应记录验证时的喷针高度, 并整合到标准操作规程(SOP)文件中, 每次重新安装后, 需人工确认实际安装高度与验证高度保持一致。

1.3.2 外喷角度 洗瓶机外喷(喷水喷气)角度不一样, 会影响瓶子外壁含水量, 若外壁含水量过高, 瓶子进入隧道烘箱后会影响到加热性能, 从而影响到隧道烘箱的灭菌和除热原效果。因此, 验证时需记录合格的外喷装置角度, 并整合到 SOP 中。每次重新安装后, 需要确认外喷角度与验证状态保持一致。

1.3.3 过滤器使用和维护 关于洗瓶机使用的注射用水是否需要安装过滤器, 行业内一直存在讨论, 其目的是确保进口注射用水的质量。在洗瓶间环境达标、注射用水质量符合要求的前提下, 可无需安装注射用水过滤器。若已安装过滤器, 需重点关注每次生产结束后过滤器的干燥状态, 因潮湿的过滤器在环境中易滋生微生物, 存在污染风险。若生产后较长时间不使用、且过滤器是可重复使用的, 企业需要建立相应维护管理流程, 如生产后需及时取出, 进行干燥处理, 同时定期进行完整性测试。同时对于洗瓶机在停机状态下管路存在死水的情况, 需采取排空等有效措施进行管控, 避免微生物滋生和水质污染, 保障后续生产安全。

1.3.4 清洗效果确认 清洗效果可以基于企业自身情况, 选择合适的介质进行确认。常用的介质包括核黄素、氯化钠和细菌内毒素等。需要注意的是, 即使是同一种规格的包材, 若来源于不同厂家, 生产工艺存在差异, 其清洗效果也会表现出明显不同。如在对相同规格、不同厂家的西林瓶进行清洗后内毒素挑战试验中发现, 内毒素下降水平差异明显, 不同厂家间呈现出近 3 倍的下降差值。因此, 无论是不同规格的包材, 还是规格相同但生产厂家、工艺不同的包材均需逐一进行清洗效果确认。

洗瓶机清洗效果确认后, 还应关注对设备本身的污染情况, 如水箱水质等, 可根据清洗用物料特性选择采用总有机碳(TOC)、电导率、pH 值检测等方法进行监测。

2 隧道烘箱的检查要点

2.1 功能

玻璃容器中的热原多来自微生物菌体裂解后的释放毒素, 干热条件下, 微生物在 $>170\text{ }^{\circ}\text{C}$ 时死亡、形成菌体裂解碎片, 在 $>250\text{ }^{\circ}\text{C}$ 时, 菌体裂解碎片可进一步降解为无害物质。隧道烘箱是通过高温加热去除玻璃容器热原的无菌制剂生产用关键设备, 其旨在通过合理的工艺操作参数设计实现内毒素效价下降 3 个对数单位及以上的除热原效果。结合微生物菌体碎片的热降解特性, 隧道烘箱需要在 $>250\text{ }^{\circ}\text{C}$ 条件下维持足够时间, 实现除热原目的, 其高温段的温度设定应控制在 $250\sim 350\text{ }^{\circ}\text{C}$ 。

2.2 关键参数

通过对隧道烘箱的加热温度、网带速度进行监测报警、校准、确认与验证, 可避免因未严格执行预定除热原工艺而导致的除热原效果不达标; 通过对环境数据进行确认, 即对压差实施监测报警、校准、确认与验证, 可避免使用过程中 C/D 级非无菌空气进入隧道腔室, 进而确保隧道烘箱内部环境的洁净度符合要求。

2.3 检查关键关注要点

2.3.1 隧道压差的维持 合适的隧道压差是防止外界非无菌空气进入隧道腔体、维持隧道环境洁净的关键因素。欧盟 GMP 附录 1 “无菌药品生产”^[3] 中“8.67”项明确指出“干热灭菌/除热原隧道烘箱的配置应能保持适当的压差和气流, 从而保护 A 级灭菌区的完整性和性能。空气压差曲线应经过评估, 并需评估任何气流变化的影响, 以确保维持加热曲线……”。因此在设备运行各种状态下, 隧道

均需要保持正压状态。同时应证明高效空气过滤系统可以提供的无菌环境符合 A 级环境要求,通过设计合理的最小压差以单向流形式持续为容器加热提供洁净空气,以避免气流从脏区倒灌至洁净区。

压差报警值设定时,需考虑压差表本身精度偏差。如部分隧道压差报警低限设定值为 0.5 Pa,而压差表自身精度偏差可达 1.0 Pa,无法有效起到预警作用。因此建议在设定压差低限报警值时,充分考量仪表本身精度范围,确保报警功能有效可靠。

隧道压差的稳定维持需要考虑设备运行的各种状态,包括但不限于启动模式、生产模式、清空模式,这些模式下的压差保持情况均需经过确认验证。同时建议在培养基灌装过程中,对可能影响压差维持的各类动作进行模拟操作并记录,包括但不限于:隧道进瓶段侧门的打开关闭、进瓶段加热段隔板的打开关闭、加热段冷却段隔板的打开关闭、冷却段灌装间隔板的打开关闭、人员进出洗瓶间和灌装间、灌装机 RABS 门的开关等。

2.3.2 温度穿透测试 隧道烘箱在整个生产过程中,根据其本身工艺需求通常包括启动、生产和清空 3 种模式。其中启动和清空模式下,因隧道内瓶子处于非满铺状态,其温度穿透效果相较于生产模式较差。在温度穿透挑战测试中,探头应置于瓶子底部,充分模拟实际生产工艺,挑战最差情况。国内在温度穿透测试中,除热原标准温度一般设定为 250℃,Z 值通常设定为 54℃。

2.3.3 内毒素挑战测试 欧盟 GMP 附录 1 中“8.69”项指出“在验证中应使用含有内毒素的容器,并应进行全面管理。容器应能代表正常生产的物料(涉及包装材料的组成、孔隙率、尺寸、标称容积),还应证明内毒素的定量值和回收率”^[3]。

参照此项规定,在进行干热灭菌设备验证的内毒素挑战测试时,可将内毒素指示剂(如大肠埃希菌内毒素精制品等)直接置于干热灭菌设备中,或加入待去除内毒素的物品中,当内毒素效价下降 3 个对数单位及以上时,即认为达到预期效果。

内毒素挑战测试时,还需考虑产品容器和挑战样品容器的穿透能力,要求挑战样品容器的穿透能力需劣于产品容器。当使用大容量西林瓶时,可将挑战样品容器置于产品容器内进行挑战测试;当使用小容量西林瓶时,因通用的内毒素指示剂样品(安瓿瓶)无法放进产品容器内,需考虑更换挑战样品容器或采用在产品容器表面自行涂布内毒素指示剂的方式。若采用自行涂布内毒素的方式,该涂布方法需要经过验证,确保挑战测试的有效性。

2.3.4 清洁消毒 隧道在首次投入使用前或半年度维修保养后,需进行清洁消毒。隧道腔体的洁净环境需要经过确认和再确认,确认频率可参照美国注射剂协会(PDA)技术报告 03(Technical Report No.3, TR03)“干热灭菌和去热原工艺验证”^[5]中 4.1.3 项“连续式对流隧道”的相关要求进行风险评估,见表 1、2。

表 1 隧道清洁消毒程序
Table 1 Tunnel cleaning and disinfection procedure

类型	频率	清洁方式	消毒方式	备注
腔体	首次投入使用或腔体环境被破坏(如半年度保养后)	手动清洁	手动消毒 自动方式	自动方式一般为自加热或汽化过氧化氢为主
网带	首次投入使用或腔体环境被破坏(如半年度保养后)	手动清洁	自动方式	网带和玻璃容器存在摩擦,易产生颗粒,建议增加清洁频率,如 1 周 1 次的手工擦拭清洁

表 2 隧道腔体环境确认方式
Table 2 Tunnel cavity environment verification method

项目	方式	频率	备注
粒子监测	在线或离线方式	如采用离线方式,适当增加频率,如 1 次/月	根据采样频率评估是否需要预留采样头
浮游菌	离线	建议半年度在高效过滤器确认后,环境恢复后进行	无
沉降菌	无	根据风险,确定监测频率	隧道风速较大,应考虑长时间放置对平皿灵敏度的影响

2.3.5 过滤器完整性测试 隧道烘箱的高效过滤器常用型号为 H13 (过滤效率 99.95%, 一般用于加热段和带冷却段功能的冷却段) 和 H14 (过滤效率 99.995%, 不具有加热功能区域)。目前也已经出现耐高温的 H14 过滤器, 企业应结合自身风险评估结果, 选择合适的高效过滤器。同时高效过滤器在投入使用前, 需关注并记录其前后压差, 为后续过滤器的更换提供基础数据支持, 并根据风险评估的结果制定高效过滤器的更换周期。

根据欧盟 GMP 附录 1《无菌药品生产》要求, 隧道烘箱的高效过滤器应每 6 个月进行完整性测试。测试方法包括气溶胶光度计法和离散粒子计数器法 (LSAPC) [6], 两种方法的测试原理、接受标准一致, 均通过在高效过滤器上方发烟产生气溶胶, 再在过滤器下方扫描微粒的方式进行测试, 测试标准均执行 ISO14644-3-2019。

两种方法的差异主要在于: 气溶胶光度计法可通过光度计直接读取测试数据, 操作相对便捷, 但所需发烟浓度较高, 约为离散粒子计数器法的 100~1 000 倍, 存在气溶胶黏附管道和高效过滤器的风险。因此, 当采用较高浓度的气溶胶进行高效过滤器完整性测试时, 初始使用阶段需确认气溶胶是否在高效过滤器上存在过多渗透或残留, 同时评估检漏完成后的清洁方式, 避免残留气溶胶影响设备运行和产品质量。离散粒子计数器法则需根据粒子扫描结果、扫描前后的上游浓度测试数据计算可接受标准, 虽操作相对复杂, 但所需发烟浓度低, 不会对高效过滤器造成损害。

因此, 建议采用离散粒子计数器法进行高效过滤器完整性测试。该差异在《中国 GMP 指南-无菌制剂》上册 2023 版 10.3.2 章节中有明确说明: “首次加热循环之后, 使用有机溶剂进行高温高效过滤器完整性存在一定的风险, 有可能将气溶胶截留到过滤器上并燃烧, 可能堵塞过滤介质, 并导致过滤器变脆, 因此不建议使用光度计扫描法测试, 而可以采用离散粒子计数器法进行周期性高效过滤器完整性测试” [7]。

3 灌装机的检查要点

3.1 功能

灌装机是无菌灌装环节的关键设备, 集成进瓶、灌装、称重、加塞等功能, 可满足不同品种药品的灌装装量和精度要求。通过对灌装过程中灌装装量实施过程抽测或全称重的方式, 实现对产品装

量的有效控制。

3.2 检查关键关注点

3.2.1 剔废 正常生产过程中, 当出现手套伸入等干预情况时, 灌装机应自动对对应灌装工位的瓶子进行剔废处理; 当灌装工序趋近结束时, 可切换至尾液模式进行灌装, 并通过全称重的控制手段及时识别并剔除装量不合格产品。

培养基模拟灌装过程中, 考虑到培养基的完整性, 需重新评估剔废功能的合理性。建议在培养基灌装前对自动剔废瓶子的功能进行全面评估, 可以参考不同配方的管理模式, 设置专门的培养基灌装配方, 对于因干预活动触发的生产设备自动剔废情况, 首先在培养基灌装时尽量避免剔废, 如无法避免也应尽可能采取有效措施保护剔废样品, 并考虑单独进行培养, 尤其在自动剔除产品比例大于日常实际生产时。对于生产过程中因装量不符合要求而进行的剔废, 在培养基灌装过程中建议调整装量的上下限标准, 不对装量不合格的培养基进行剔废, 以最大限度的维持培养基灌装的完整性。

3.2.2 首过空气 首过空气指在接触暴露的产品或产品接触表面之前, 没有受到任何可能产生污染风险干扰的已过滤空气, 从而避免其在到达关键区域之前被污染。其核心目的是利用新鲜过滤空气保护敞口容器或灭菌部件 (直接接触产品和非直接接触产品), 避免其受到污染。

对于 RABS 而言, 其内的气流流型应为单向流, 气流应垂直向下, 均匀分布, 无滞留、逆流、死角等。RABS 和灌装机设计阶段应充分考虑生产过程、人员操作、物料转运、设备装配等因素对首过空气的影响。进行首过空气研究时, 需兼顾静态研究及动态研究, 其中动态测试研究条件需与生产状态保持一致; 当灌装机外有延展层流时, 也需对其进行首过空气相关测试。

当发现气流从均流膜到达敞口容器或产品接触部件 (灭菌部件) 上方时存在气流阻挡, 即首过空气被中断, 应优化相关部件形状, 确保气流能够顺利达到目标区域, 且优化后部件需能灭菌。对于因阻断首过空气且极难灭菌的部件 (如隧道烘箱与灌装机间的墙板), 需对该中断部件的面积、表面粗糙度、易清洁性, 是否存在干预活动等进行充分的风险评估, 同时制定完善的清洁消毒流程, 并进行确认, 确保风险可控。

此外, 首过空气的影响区域也应进行充分评

估,如有必要,建议更新相应结果或材料,确保其符合首过空气的管控要求。

3.2.3 单向气流单元风速测量 按照欧盟 GMP 附录 1 和 WHO-GMP 附录 2 的相关建议,对于洁净室、洁净空气设备(如单向气流单元)的确认,应参照国际标准化组织(ISO) 14644 系列标准执行,即在终端过滤器或均流膜(板)下方 150~300 mm 进行测试。

结合 WHO 的相关要求,建议明确关键操作水平面的定义,即开展关键操作的区域(包括无菌对接、无菌组装等);尤其重要的是,在洁净空气设备和相关系统设计初期,应通过仿真气流模拟设计均匀稳定的风速,后续应结合可视化气流模型研究,确保整个单向流控制区域均可以达到良好的单向流效果。

需注意的是,不同的法规、不同的指南对风速测量位置的要求不同。PDA 发布的《考虑要点 1: 无菌工艺(2023 年修订版)》主题 A.2 “风速测量”指出:虽然在距离过滤器表面 15~30 cm 处测量($0.45 \pm 20\%$) m/s 的线性风速是建立单向气流的常用推荐范围,但这不应被视为工作水平面的要求^[8]。国际制药工程协会(ISPE) 2023 年出版的“风速确认:在工作位置还是工作水平面”中则指出:空气流速测定的位置应与新版 GMP 附录 1 保持一致,应在工作位置进行测定,即在与质量密切相关的关键工序(如灌装、压塞等)的操作区域^[9]。鉴于各种法规、指南对风速测量的位置要求不同,建议企业在选取风速测量位置时,应参考 PDA 和 ISPE 的相关研究成果,并结合自身生产实际制定合理的测量方案。

3.2.4 关门无菌传递和关门无菌组装 在 RABS 门开启时,单向气流单元的气流会迅速泄露至 RABS 外部,导致灭菌部件失去首过空气保护。因此 GMP 相关规定明确,在生产过程中,RABS 的门应尽量避免开启。参照欧盟 GMP 附录 1《无菌药品生产》,对于需开门进行传递的 RABS,需重点关注气流流向,确保 B 级区域的空气不会进入 A 级环境;对于需开门进行无菌组装的场景,需确认待安装部件是否有首过空气保护,同时确认人员肢体动作不会干扰首过气流。如果人员肢体动作会影响首过空气的保护效果,建议对该区域进行局部改造,升级部件或材料,尽可能地实现核心部件的无菌关门组装。同时操作过程中避免手套直接接触无菌部件,尽可

能使用已灭菌的工具接触灭菌部件,进一步降低污染风险。

3.2.5 A 级关键区域真空系统 欧盟 GMP 附录 1^[3] 中“6.20”项指出:“Where backflow from vacuum or pressure systems poses a potential risk to the product, there should be mechanism(s) to prevent backflow when the vacuum or pressure system is shut off”。当真空系统发生破真空现象且可能产品质量存在影响时,需增加防倒灌装置,以减轻破真空对产品的不利影响。同时需对真空系统破真空和防倒灌装置的有效性开展环境风险评估。此外在设备投资时,考虑在关键无菌区域减少或不使用真空系统。

3.2.6 充氮保护装置 为了减少灌装过程中的含氧量,部分无菌灌装设备会配置充氮功能。使用充氮功能时,氮气应作为无菌空气介质管控,确保氮气的质量符合要求。

3.2.7 干预活动设置和模拟 如图 1 所示,无菌工艺模拟时的干预活动模拟,应与实际生产相结合,并在气流模型研究中进行确认。对于高风险干预动作,应尽量避免或采取相应的风险缓减措施,降低污染风险;对于不包含在已有干预活动清单中的日常生产干预活动,需开展相应的风险评估,根据评估结果确认是否需要增加相应的气流模型研究、是否



图 1 无菌工艺模拟干预活动设置

Fig. 1 Aseptic process simulations intervention activity setup

关于干预活动的风险评估等级和方法,也可参照 PDA 有关文件和研究开展,如 PDA 技术报告 No. 22 “无菌灌装产品的工艺模拟”^[10]、“无菌制造中的干预措施风险评估和管理”^[11],见表 3、4。

3.2.8 柱塞泵灌装系统生产前的润滑 部分使用柱塞泵灌装的生产线,在灌装生产前,需使用灭菌注射用水对柱塞泵进行润滑处理。该润滑操作势必增加无菌操作的污染风险。对此,建议评估柱塞泵是否能更新成其他灌装系统(如蠕动泵灌装),若灌

表 3 风险因素的风险等级定义

Table 3 Definition of risk level for each risk factor

风险等级	持续时间/min	复杂度	接近性	小瓶开启	人员暴露
高	>10	>5 步	操作人员使用非无菌物品接触开放产 品/有关表面时，破坏首过空气	32 mm	开门（接触暴露产品/有 关表面）（A）
中	1<~≤10	2~5 步	操作人员使用无菌物品接触开放产品/ 有关表面时，破坏首过空气	20 mm	开门（接触包裹产品表 面）（B）
低	≤1	1 步	操作人员没有破坏首过空气/不存在产 品暴露/未接触有关表面	13 mm/ 无暴 露的西林瓶	关闭的门（C）

表 4 风险等级和应对措施

Table 4 Risk levels and mitigation actions

风险等级	应对措施
极高风险	不可接受的风险水平，不允许在此类干预措施下进行无菌操作活动，必须立即采取切实有效的措施，以消除干 预或降低风险，使其降至较低水平。
高风险	不可接受的风险水平，应通过减少 1 个或多个风险因素将风险降至更低水平，同时考虑剩余风险或行为的意 外后果。如果无法降低，应取消干预或视为不当。在这种情况下，如果发生干预，可能需要停止无菌操作， 并清理生产线。 在极少数情况下，如果这种风险无法通过实际设计变更或程序控制来降低，并且需要允许存在时，应配合特殊 的额外缓解措施和监督措施，并应纳入纠正与预防措施项目计划，以便及时和永久地解决问题。
中风险	应采取相应措施，通过减少 1 个或多个风险因素，将风险降至更低水平，同时需考虑到剩余风险或行为可能带 来的意外后果。如果风险无法降低，仍可予以接受，但应定期寻找降低风险的方法。
低风险	可接受风险，无需采取额外措施。

装系统无法变更，则需对该动作开展充分的风险评
估，重点关注两方面内容：（1）使用注射用水润滑，
是否会稀释产品，影响产品质量和功效；（2）润滑
操作过程是否符合首过空气管控要求，即气流不允
许先接触到低级别污染源（如手套），再接触灌装泵
无菌表面。

3.2.9 物料转运 “鼠洞”（mouse hole）是开放
式隔离器的重要组成部分，作为隔离器壁上尺寸受
控的开孔，专门用于西林瓶、预灌封注射器等必需
包材穿越隔离器屏障的通道。鼠洞的设置能够满足
大规模生产时物料连续传输的需求，但在开放状态
下不可避免地存在潜在的污染风险。为维持隔离器
内部的无菌环境，需对“鼠洞”两侧区域的压差梯
度和气流控制进行精密设计，重点关注“鼠洞”处
的空气交换和气流方向，防止外部非无菌空气进
入，以维持隔离器内部的无菌环境。

4 联动线计算机化系统的检查要点

4.1 联动线计算机化系统定义和组成

联动线计算机化系统是用于报告或自动控制的
集成系统，包括数据输入、电子处理和信息输出，

一般由硬件（固件）、软件、网络组件、可控制的功
能和相关文件组成。

4.2 电子签名与审计追踪管理要求

计算机化系统应考虑配置电子签名和审计追
踪系统，实现系统的等级权限管理和电子审计追
踪。若部分老旧设备未配备电子签名或审计追踪系
统，应考虑对设备进行适当升级；若无法升级，则需
建立完善的文件系统，以支撑人工审计追踪工作。

4.3 报警分级管理与趋势分析

对于机器产生的报警，应根据是否影响产品质
量，至少区分关键报警和非关键报警。其中关键报
警需进行充分的风险评估，并制定相应的风险缓减
措施。关键报警发生时，应立即确认和评估，确认
对于当前生产产品是否有影响。同时需定期对关键
报警进行趋势分析，对于频发报警，制定针对性行
动措施，减少报警发生频率。

4.4 用户权限与密码管控要求

计算机系统的用户和密码需有完善的 SOP 进
行管控。严禁不同用户共享同一个密码，避免责任
无法追溯。应根据不同层级的员工的岗位职责分配

不同的用户权限进行控制,避免用户权限与能力不匹配,对系统进行不受控修改,规避系统运行风险。

4.5 计算机化系统确认与验证

计算机化系统应经过确认与验证。良好的设计、确认与验证,能够及时发现并缓减计算机化系统存在的风险,保障系统运行的可靠性和合规性。避免出现形式主义的计算机化系统验证,如没有设计文件,报警测试过于简单、流于形式等情况。

4.6 数据备份、还原与灾难恢复

计算机化系统产生的数据(如配方记录、审计追踪记录、报警记录、批记录等)应基于风险评估结果定期进行备份,且数据备份和还原的流程需经过确认。需明确区分数据备份还原和灾难恢复。对于计算机系统(如 PLC 程序、控制系统、PC 系统等)应制定相应的灾难恢复流程,且该恢复流程应经过确认,确保系统出现故障时能够及时恢复,减少生产中断风险。

5 结语

基于近年来无菌药品生产的法规要求,本文以非最终灭菌产品用西林瓶洗烘灌联动线为切入点,从监管角度系统剖析洗瓶机、隧道烘箱、灌装机、联动线计算机化系统的检查关键关注要点,为国内无菌药品生产企业、药品检查员响应法规要求提供了方法指导和技术参考,助力新法规下生物制药行业的发展。

对于 2022 年前投入使用的西林瓶用洗烘灌联动线,建议结合现行法规/指南的要求开展差距分析和评估。评估需要重点关注首过空气、单向流系统、无菌部件组装的要求。

对于新建西林瓶用洗烘灌联动线,需综合考量 GMP 无菌药品生产的要求。应尽可能采用自动化设备和装置,实现人员与联动生产线的有效隔离,减少人员对生产线的干预。同时在设计初期,建议考

虑使用仿真气流动态模拟,生产线建模模拟操作,设计审核等流程,在源头最大限度降低无菌风险。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 何听. 制剂设备洗瓶机常见故障分析及解决措施 [J]. 机电信息, 2022(15): 76-78.
- [2] 张峰. 超声波洗瓶机结构优化设计 [D]. 淮安: 淮阴工学院, 2024.
- [3] Guidelines for Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use, Annex1: Manufacture of Sterile Medicinal Products [EB/OL]. (2024.08.25) [2025-12-31]. <https://health.ec.europa.eu>.
- [4] 邹玉洁. 热风循环隧道式灭菌烘箱流动与升温特性的仿真研究 [D]. 湘潭: 湘潭大学, 2020.
- [5] Parenteral Drug Association. Validation of Dry Heat processes used for sterilization and depyrogenation [R]. Bethesda: Parenteral Drug Association, 2013.
- [6] ISO14644-3-2019 Cleanrooms and associated controlled environments - Part 3: Test methods [EB/OL]. (2019.10.22) [2025-12-31]. <https://www.antpedia.com/standard/1409901267-1.html>.
- [7] 高天兵, 郑强. 中国药品 GMP 指南-无菌制剂上册 [M]. 第 2 版. 北京: 中国医药科技出版社, 2023.
- [8] Parenteral Drug Association. Aseptic Processing [R]. Bethesda: Parenteral Drug Association, 2023.
- [9] International Society for Pharmaceutical Engineering. Air Speed Qualification: At Working Position or Working Level? [R]. ISPE's D/A/CH affiliate Aseptic Processing CoP Steering Committee, 2023.
- [10] Parenteral Drug Association. Process Simulations for Aseptically Filled Products [R]. Bethesda: Parenteral Drug Association, 2011.
- [11] Baseman H, Chakraborty S, Long M A. Interventions risk evaluation and management in aseptic manufacturing [J]. *PDA J Pharm Sci Technol*, 2022, 76(6): 485-496.

【责任编辑 解学星】