

無菌分裝設備驗證關鍵控制點

主講人：魏華

時間：2026年1月28日

目錄

01 | FDA的檢查討論

02 | 關鍵設計要素及驗證



01

FDA的檢查討論

類別	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024
機構人員	421	387	420	442	450	196	163	273	252	341
廠房設施	350	352	260	215	245	102	82	186	163	185
設備	353	395	352	416	478	232	160	305	326	372
原輔料、藥品 容器及密封物	227	216	210	184	184	68	54	110	133	164
生產及工藝控制	544	473	458	413	487	197	147	309	335	368
包裝及標籤控制	109	105	105	102	104	28	13	47	43	51
存儲及銷售	60	56	62	54	46	16	12	21	35	28
實驗室控制	681	671	629	592	705	251	173	351	335	407
記錄和報告	735	664	703	651	718	314	206	395	359	430
藥品退貨及挽救處理	13	23	7	11	4	0	0	0	2	1

灌裝生產線手動干預存在隱患，曾引發污染及灌裝失敗

2024年4月6日，在貴公司(b)(4)生產線進行生產組裝和灌裝美國市場批次的(b)(4)注射劑。觀察到操作人員進行一項手動干預操作，他們使用(b)(4)來組裝用於將(b)(4)無菌(b)(4)分配到灌裝線上的空無菌小瓶中，在這一調試步驟中，還觀察到操作人員的手臂和上半身越過了生產線，阻擋了層流氣流，這一操作與其他地區(b)(4)注射劑進行生產線組裝時觀察情況一致，在2022年7月進行的培養基模擬灌裝批次(b)(4)過程中也觀察到了類似的干預操作，並且調查確定，該操作導致一個小瓶被污染以及隨後培養基模擬灌裝失敗的根本原因。

在2024年4月7日對美國批次(b)(4)的產品進行無菌灌裝期間，觀察到操作人員使用非無菌的限制性憑證系統，來執行干預操作：灌裝重量調整，在此過程中。(b)(4)被放置在用於將無菌(b)(4)分配到每個小瓶的(b)(4)內部及周圍。在對其他地區的(b)(4)注射劑批次進行灌裝時，也觀察到的同樣的干預行為，且操作方式相同。

灌裝線操作期間的高風險干預

更衣後，B級操作人員需要在兩個位置穿過A級層流區域，即穿過B處（觀察窗一側）和/或穿過A處（操作臺一側），以便進行藥品生產操作。B處的穿越點和A處的穿越點位於A級層流灌裝線內。在灌裝線的設置階段和灌裝操作期間，人員都會在B處和A處穿越點進行穿越。

在組裝和功能操作期間，已滅菌的設備以及容器密封塞會用推車從B級區經B處穿越點和A處傳越點運至工操作工作臺一側。

在B處和A處穿越點，為了讓人員和推車通過，需要在灌裝線內用戴手套的手手動拆卸，並重新組裝藥瓶的護欄和藥品傳送帶。

在灌裝操作的(b)(4)階段，用於中間過程檢測的已灌裝藥瓶通常會放置在B處區域(b)(4)處，該位置在操作期間位於傳送帶下方承受區域對面。

人員經過A點和B點後，層流區域未使用殺孢子劑進行消毒處理。

那些將(b)(4)小瓶導向(b)(4)的位置、經手動拆卸而重新組裝的護欄及傳送帶，在恢復灌裝操作之前未使用殺孢子劑進行消毒處理。

將身體部位伸入無菌核心區

用手或物體阻擋產品暴露口上方的“首過氣流”

將手臂放置在A級區工作臺上

在無菌區上方進行快速、大幅度的手臂揮動

穿越A級進行操作

...



單側操作

操作簡單

無跨越

人體工程學

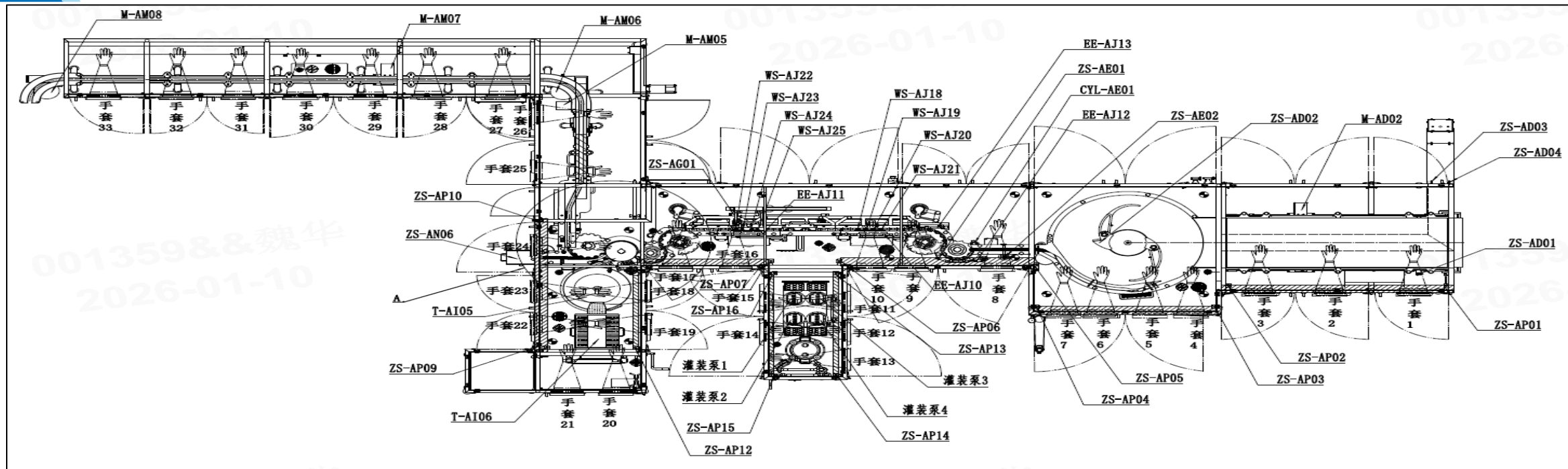
最少化的固有干預

最短的干預路徑

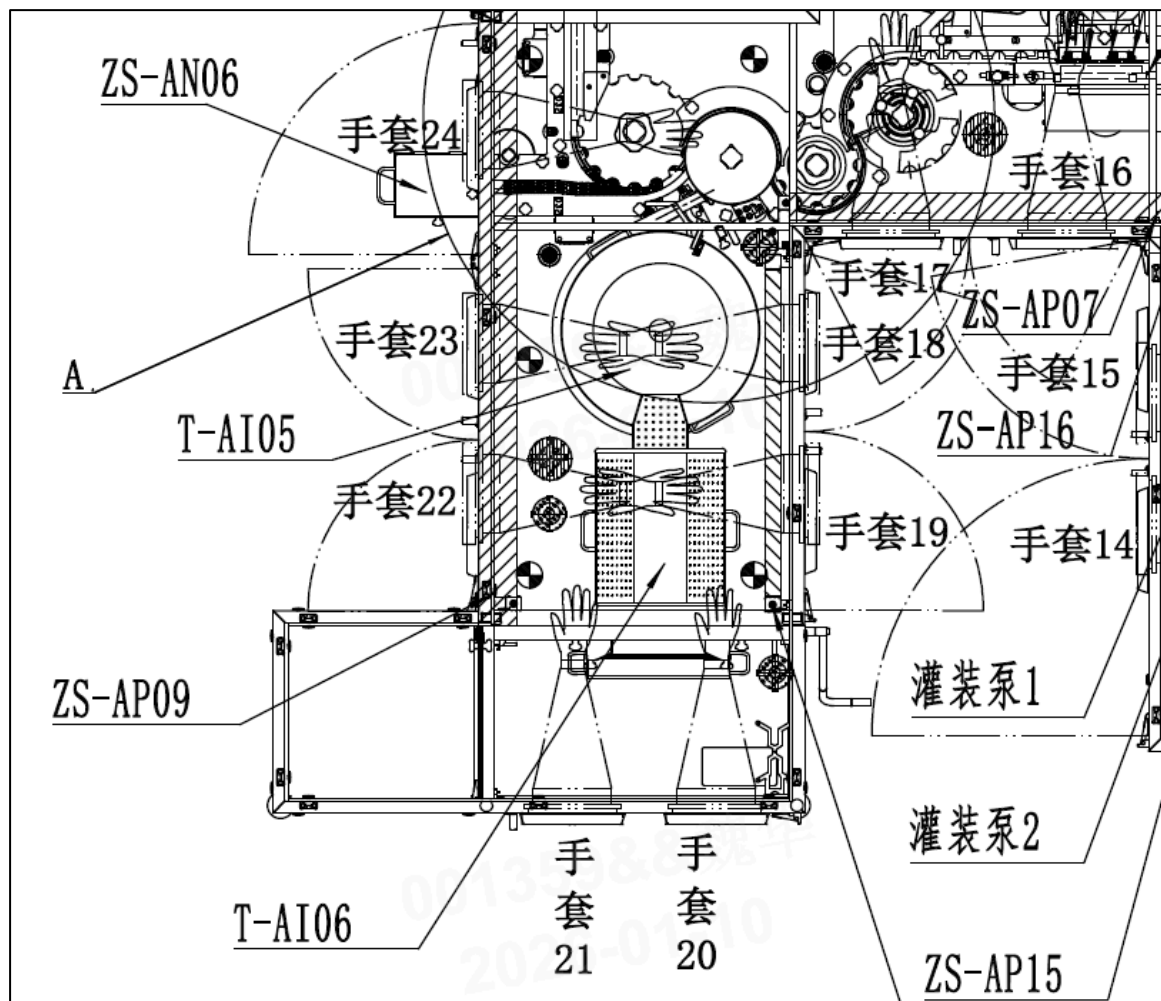
FDA檢查關注點

設計的關注點

干預案例-生產干預清單

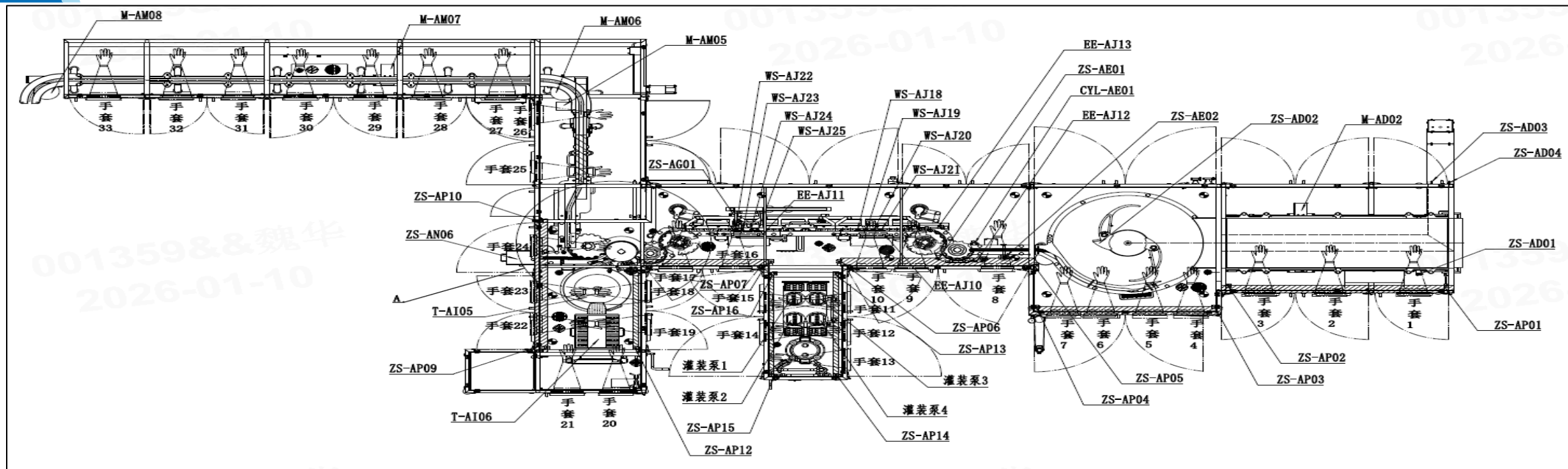


干預編號	干預名稱	干預類型	干預編號	干預名稱	干預類型	干預編號	干預名稱	干預類型
1	翻轉隧道出口過渡板	固有干預	9	藥液排空	固有干預	17	加膠塞	固有干預
2	1號粒子探頭開啟/關閉	固有干預	10	灌裝區滴液處理	糾正干預	18	處理取樣和剔廢口倒瓶	糾正干預
3	處理理瓶盤處卡瓶/倒瓶	糾正干預	11	3號粒子探頭的開啟/關閉	固有干預	19	處理倒瓶及卡瓶	糾正干預
4	2號粒子探頭開啟/關閉	固有干預	12	4號粒子探頭的開啟/關閉	固有干預	20	6號粒子探頭的開啟/關閉	固有干預
5	處理進瓶口倒瓶	糾正干預	13	出瓶扇形塊處碎瓶及漏液處理	糾正干預	21	處理長軌道轉彎處倒瓶和卡瓶	糾正干預
6	皮重天平校準	固有干預	14	5號粒子探頭的開啟/關閉	固有干預	22	壓塞區的漏液處理	糾正干預
7	毛重天平校準	固有干預	15	加塞部件安裝	固有干預	23	灌裝區漏液處理	糾正干預
8	灌裝部件安裝	固有干預	16	料斗安裝	固有干預			



- 1、操作人 A 使用70%酒精消毒雙手後把雙層包裝的膠塞兩面用酒精擦拭後平鋪至43號門的平臺上。
- 2、用掛在旁邊的剪刀劃開膠塞外層包裝的塑膠面，平放在43號裡面的平臺上
- 3、打開20號門把膠塞豎起來露出裡層膠塞袋。
- 4、操作人B使用70%酒精消毒後伸入隔離手套20, 21號。
- 5、操作人B抓住裡層膠塞袋放平臺上，用掛在旁邊的剪刀剪開塑膠面放在翻轉料斗上。操作人 A 把 20 號門關上。（注意操作人A手部和膠塞外層包裝不能越過20號門）
- 6、操作人B用翻轉機構下方的橫杆把膠塞下擺壓住並用機構上的螺絲固定。
- 7、操作人A 在19號門側用翻轉機構的搖杠向上抬起使膠塞進入儲塞鬥。
- 8、操作人B把橫杆上的螺絲鬆開取下膠塞袋，折疊後放到平臺的垃圾收集口中。目視檢查手套完整性後退出隔離手套。

干預案例-RABS系統環境監測



干預編號	干預名稱	干預類型	干預說明	干預編號	干預名稱	干預類型
1	7號門操作沉降碟和浮游菌的放置及更換-進瓶轉檯處	固有干預	浮游菌、沉降菌平皿放置： 1、使用 70%酒精消毒雙手後，將手套戴好，向上插入提起袖管，伸入RABS手套4號和5號，目視檢查手套完整性，可以進行手套相互調整，但需避免越過軌道。 2、手套 5 取整包平皿，4&5 脫包（應儘量在西林瓶進入轉檯前，進行該操作），用5號手套取出呼吸袋，將整包平皿正置於左側支架上。 3、用手套5取1個平皿，手套4取下平皿蓋子，放置在沉降碟架上，手套5將碟子放在蓋子上。 4、用手套4取1個平皿，手套5取下浮游菌採樣頭，手套 4 放置平皿並打開蓋子放置在支架上，手套 5 蓋上採樣頭。	4	19號門操作沉降碟和浮游菌的放置及更換-加膠塞處	固有干預
2	10號門操作沉降碟和浮游菌的放置及更換-灌裝區1	固有干預	浮游菌平皿回收及沉降菌平皿更換： 1、使用 70%酒精消毒雙手後，將手套戴好，向上插入提起袖管，伸入 RABS手套4號和手套 5，目視檢查手套完整性，可以進行手套相互調整，但需避免越過轉盤。 2、手套 5 打開浮游菌採樣頭，手套 4 取浮游菌平皿蓋，手套 4 蓋上平皿取出，手套 4 將平皿倒置於左側置物架，手套 5 放回採樣頭。手套4取完成監測沉降菌平皿，放於手套 5 掌中，手套 4 加蓋，手套 5 將監測後平皿放到左置物架。手套 5 取新平皿，手套4打開新平皿蓋置於架上，將平皿置於上方。	5	21&22號門操作沉降碟和浮游菌的放置及更換-加膠塞處	固有干預
3	15&16號門操作沉降碟和浮游菌的放置及更換-灌裝區2	固有干預		6	35&36號門操作沉降碟和浮游菌的放置及更換-軌道	固有干預

隔離器

滅菌前



滅菌後準備階段



生產階段（正常操作）



生產階段（人工干預）



清場階段

ORABS

Stage 阶段	Process operation 工艺操作	Glove No. 手套序号	Description of glove operation 手套操作描述
Preparation stage after VHP sterilization VHP 灭菌后准备阶段	Preparations before RTP production RTP 生产前准备工作	1102	Close the main valve of RTP1102 and remove the sterilization protective cover. 关闭 RTP1102 主阀，取下灭菌保护罩
		1503	Close the main valve of RTP1503 and remove the sterilization protective cover. 关闭 RTP1503 主阀，取下灭菌保护罩
		1601	Close the main valve of RTP1601 and remove the sterilization protective cover. 关闭 RTP1601 主阀，取下灭菌保护罩
		1805	Close the main valve of RTP1901 and remove the sterilization protective cover. 关闭 RTP1901 主阀，取下灭菌保护罩
	Nitrogen-filled pipeline transfer assembly 充氮管路传递组装	1102	Turn on RTP1102 打开 RTP1102
		1102/1201/1202/1302/1303/1402/1403	The nitrogen filling assembly (filling plate, filling needle, filling filter, manifold, silicone tubing) shall be routed through the RTP1102 valve to the installation location. 将通过 RTP1102 阀传入的充氮管路组件（充氮板、充氮灌针、充氮过滤器、分气管、硅胶管）传递到安装位置
		1302/1303	Prior to assembly, nitrogen-charge the filter, nitrogen-charge the needle, and nitrogen-charge the silicone tubing. 组装前充氮过滤器、充氮灌针、硅胶管。
		1402/1403	Assembled nitrogen-filled filter, nitrogen-filled needle, silicone tubing 组装后充氮过滤器、充氮灌针、硅胶管

預防無菌製劑微生物污染控制的規程中的無菌工藝沒有經過合適的驗證

用於美國市場的(b)(4)無菌灌裝線(b)(4)的氣流視覺化實驗不符合單向且無湍流的氣流驗收標準，或不符合驗實驗方案中已建立的執行說明。

位於敞口容器上方，發現臨近HEPA篩檢程式之間有縫隙存在，這個位置的原始氣流模型研究視頻顯示有湍流和向上的氣流出現，該原始視頻素材並未包含在驗證報告中討論的最終編輯版本的視頻中。

視頻顯示，在灌裝和加塞的RABS內部(b)(4)附近，煙霧是沿著RABS屏障向上流動。該區域在HEPA的篩檢程式邊緣與RABS屏障之間間隙大約(b)(4)下方。驗證報告沒有發現這方面的任何缺陷。RABS屏障和HEPA篩檢程式之間的類似間隙存在位於RABS灌裝屏障的所有側面(b)(4)上。氣流視覺化實驗尚未徹底評估這一縫隙。

視頻顯示了HEPA篩檢程式邊緣和灌裝屏障外部的屏障(b)(4)之間的間隙附近向上的氣流和湍流，在(b)(4)附件。在HEPA篩檢程式的邊緣和RABS屏障之間存在大約(b)(4)的間隙，該等級A分類區域的在機器在組裝和干預期間使用(b)(4)。驗證報告中討論的視頻最終版不包括該缺陷氣流模型的原始視頻片段。

用於打開和裝載空的(b)(4)的(b)(4)屏障具有用於(b)(4)的支撐件，其位於HEPA篩檢程式下方大約(b)(4)。煙霧實驗沒有徹底評估，這種支撐對該區域的氣流影響。

方案針對產線規定的煙霧，需要通過將噴嘴朝上放置引入，並且噴嘴應移動覆蓋篩檢程式整個區域。原視頻檔顯示噴嘴指向下方並固定在某些位置，最終編輯的視頻會顯示從靠近篩檢程式的工作區引入煙霧的過程。

測試項目不充分或測試項目缺失

我們的檢查人員發現你們的煙霧研究不足以評估(b)(4)軟膏無菌生產線上是否存在單向流。

你們的回答表明你們完成了動態氣流研究，並提供了三個簡短的煙霧研究視頻，雖然貴公司說這些研究是在動態條件下進行的，但我們注意到，他們仍然缺乏了對操作條件和無菌干預的評估（例如，重新安裝膠管和軋蓋；灌裝(b)(4)。此外，無菌處理的視野被遮擋，煙霧在足夠長的時間內是不穩定的。

貴公司沒有在“靜態”和“動態”條件下進行煙霧研究，以評估貴公司的RABS的氣流特性，隨後，貴公司放行了無菌生產線上生產的無菌(b)(4)產品，沒有對在生產過程中暴露的無菌產品進行單向流研究。

您在沒有首先進行充分工藝研類比的情況下生產銷售聲稱無菌的這個藥品，具體來說，您對灌裝線(b)(4)的氣流研究（煙霧測試）沒有充分證明在RABS ISO5區域內(b)(4)干預期間的單向流。例如，在(b)(4)干預期間，觀察到氣流向上和向外的流動，然而，模擬並沒有充分描繪氣流（煙霧不可見）以確定HEPA篩檢程式的空氣是否達到關鍵(b)(4)。

設計缺陷導致氣流不合格

在ISO5區域內(b)(4)設備無菌連接的氣流分析(煙霧研究)中，我們的研究人員發現了氣流擾動和湍流。在動態條件下，空氣不能充分地從無菌區掃過和離開，因此在這些條件下生產任何產品的無菌性都可能受到影響。

此外，在我們對煙霧研究的審核中，我們發現了(b)(4)設備在無菌連接期間多次出現無菌操作不符合無菌規範。貴公司設備設計和無菌操作人員的能力似乎是導致氣流缺乏單向性的原因，無菌工藝設備應符合人體工程學，使操作人員能夠重現無菌操作。此外，具備無菌知識和技能的工藝操作人員執行嚴格的無菌技術至關重要，即使是已經成功通過資格確認的操作，也可能會遭受到操作、維護和人員實踐不佳的影響。

檢查人員在審核你們2015年9月在用於無菌灌裝線生產(b)(4)的房間中做的煙霧研究(氣流流行實驗)時發現存在亂流。這種亂流會對你們的產品造成重大污染危害。

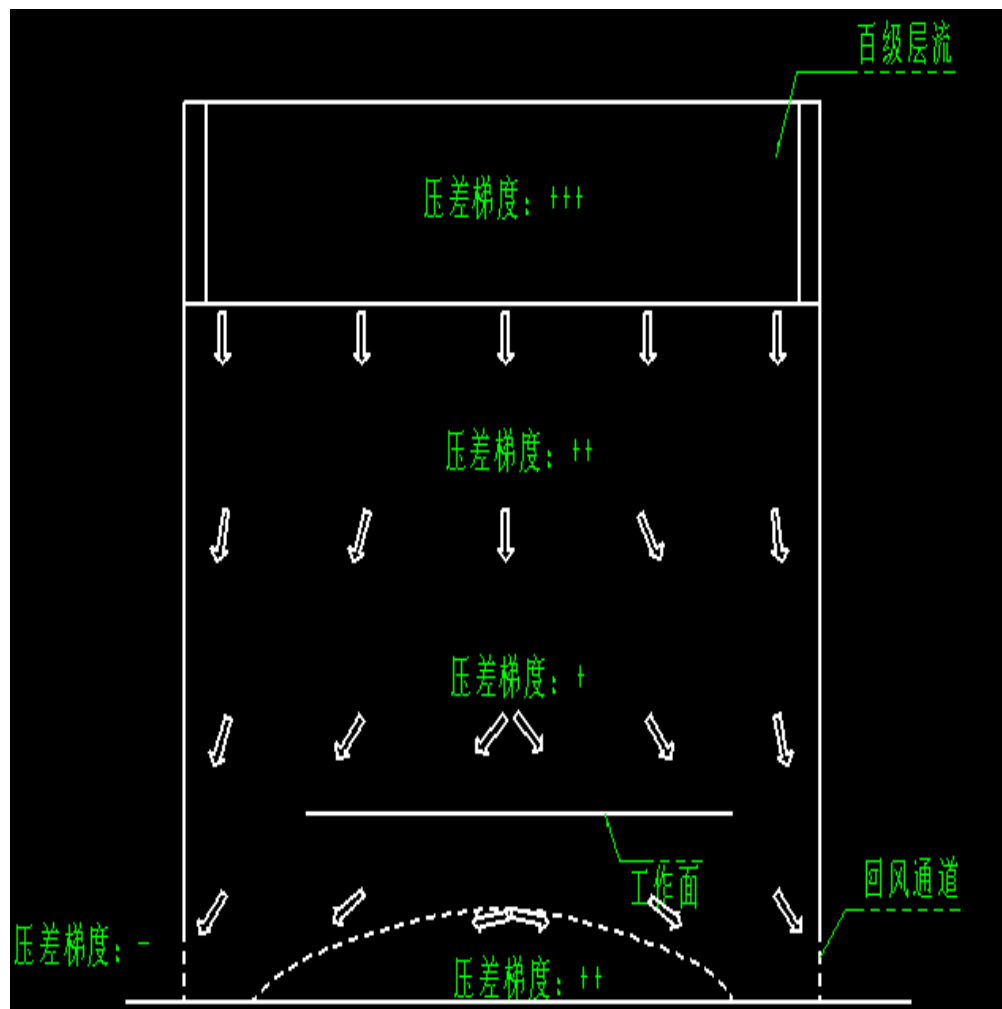
在你們的回復中，你們提交了2016年12月所做的其他氣流流行研究。同你們2015年9月的實驗一樣，2016年12月的煙霧流行研究也顯示，在無菌灌裝線的多個位置存在亂流。

你們沒有為軋蓋操作工位提供單向流，此外，你們的動態煙霧流行研究視頻顯示，當操作員將無菌密封件手工加料至料斗時出現亂流，這種亂流位於灌裝和密封區域外部。操作員將無菌密封件加入料斗時，需要把手伸過料斗以克服現有設備和工藝設計的缺陷，這些操手工操作的人體工程學問題會給無菌操作造成重大風險。

測試方法存在問題

貴公司最近進行的煙霧研究，並不是以準確類比實際生產條件的方式進行的，在2021年9月對該(b)(4)進行的煙霧研究過程中製作的多個視頻記錄顯示，進行干預類比的過程中，負責握住和定位煙霧棒的操作人員站在(b)(4)內部，這些視頻記錄還顯示，第2名操作人員使用(b)(4)進行干擾，例如進更換環境監測沉降皿，而手持煙棒的操作人員身體站在距離干擾位置大約50cm或者更近的地方，根據您的記錄，自從這項業務研究開展以來，(b)(4)批次的(b)(4)成品藥品總計約已在此灌裝(b)(4)瓶並在美國進行銷售。

關注方面	常見的問題	說明
煙霧研究不充分	測試未在“全動態”條件下進行	未類比真實生產中的操作人員、設備運行和干預動作
	未覆蓋關鍵干預	未對設備故障處理、膠塞重裝、物料傳遞等關鍵干預動作進行氣流評估
	測試條件與方案脫節	測試時的操作與批記錄或SOP規定的實際操作不一致。
	忽略線上監測設備的影響	進行煙霧研究時，未開啟線上粒子和微生物監測系統，未能類比它們運行時對氣流的真實影響
煙霧研究中觀測到亂流	關鍵操作點產生湍流	在灌裝、壓蓋、無菌連接等關鍵操作點附近觀察到氣流擾動或渦流。
	設備設計引發亂流	設備（如分裝線關閉裝置）的設計本身就在瓶口等關鍵區域上方產生湍流。
	人員操作破壞氣流	人員手動操作（如越過容器放置部件）直接導致紊流
未證明“首過空氣”保護	氣流未優先掃過產品暴露點	氣流設計或操作導致首過氣流（即從高效篩檢程式送出的最潔淨空氣）未能首先覆蓋並保護產品/容器的開口區域
氣流屏障完整性缺陷	氣流方向錯誤	觀察到空氣從低級別區域流向高級別區域，或從設備（如RABS）內部流出



設計的關注點

序號	情況
1	新設備首次驗證
2	不良的環境監測趨勢
3	設備改造
4	相關重大偏差
5	無菌工藝模擬失敗
6	環境監測採樣位置的修改
7	培訓目的
8	影響氣流的佈局改變
9	HVAC的變更、氣流速度、每小時換氣次數、壓差等等 ¹
10	操作變更，生產線速度、容器變更，操作流程或配置變更

氣流測試評估

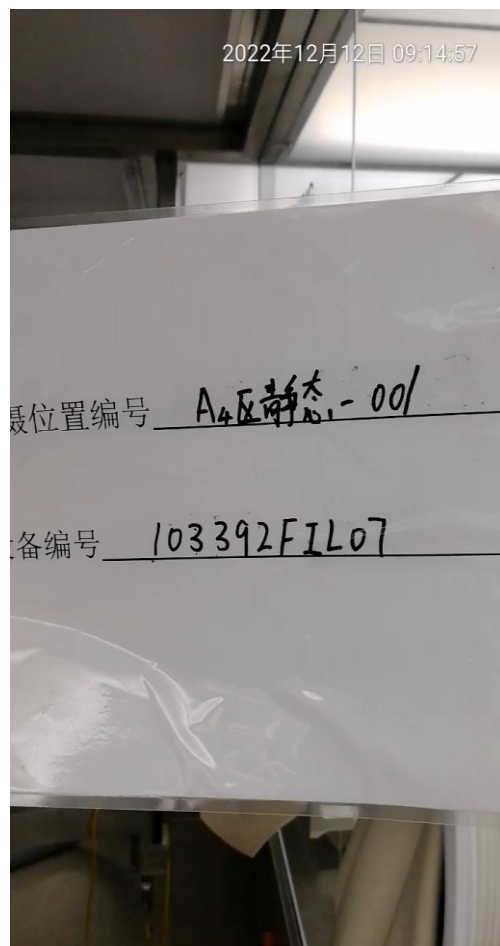
靜態氣流

氣流模式按設計移動(即：以平穩、單向的氣流沖刷設備)，此時沒有正在進行的生產過程或沒有生產人員在場。本研究評估並表徵識別出污染風險的關鍵區域。

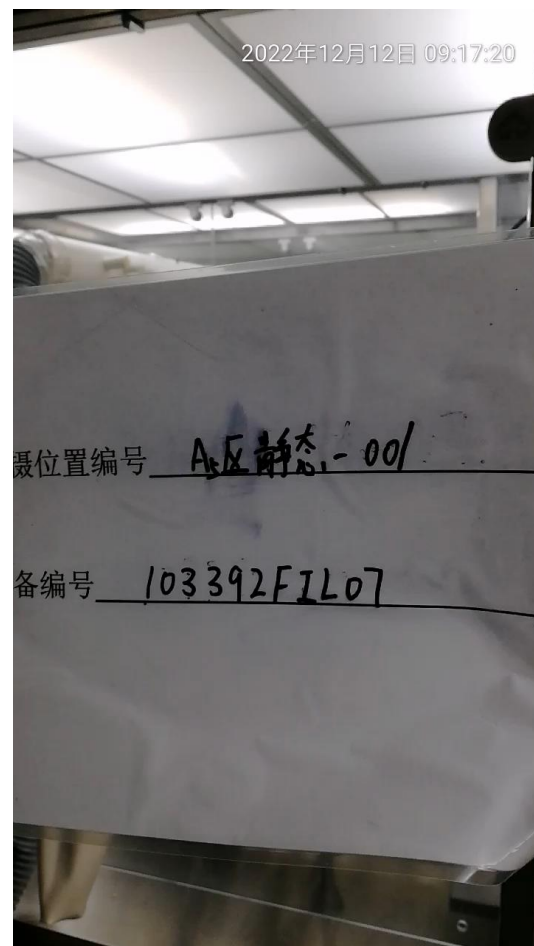
動態氣流

設施以預期的運行方式運行，有規定的最大數量的人員在場，並按照標準化程式工作，且設備在運行。應考慮確保在煙霧研究期間任何會擾亂氣流的設備都在運行，以反映真實的動態條件。可以關閉設備以防止暴露在煙霧顆粒中造成損壞（例如：環境採樣器）或確保操作員安全。該研究應考慮門的打開和關閉等干預活動對關鍵區域氣流模式的影響。

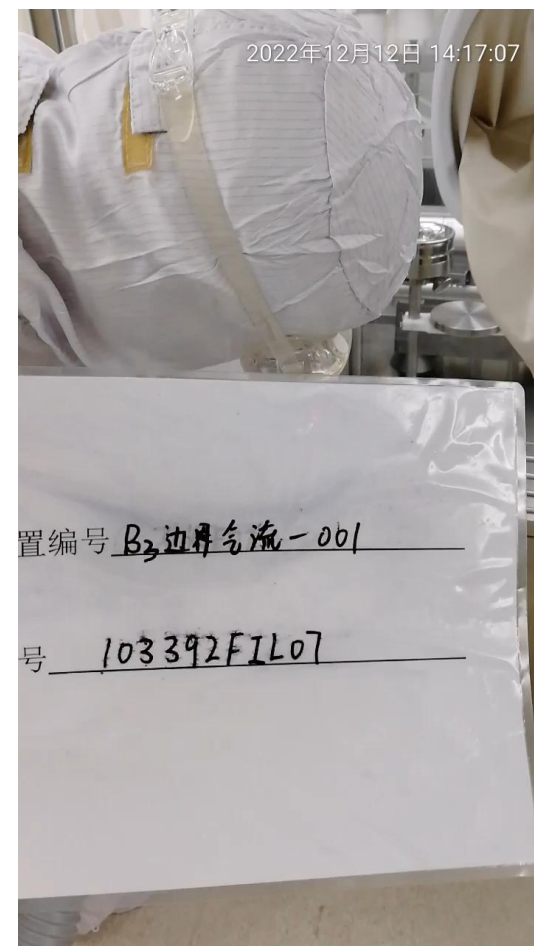
類別	可接受標準
全部	<ol style="list-style-type: none"> 1、視覺化介質(煙霧或氣體)的密度，應足以正確顯示氣流模式，但不應遮擋感興趣的點。 2、首過空氣概念表明，在動態和靜態條件下，在關鍵區域/部位，單向氣流能顯示出對產品上方及遠離產品的清掃作用。
單向氣流確證	<ol style="list-style-type: none"> 1、單向氣流的視頻證據 2、不存在對操作構成污染風險的明顯湍流、渦流或停滯空氣
設備設計與集成	<ol style="list-style-type: none"> 1、在關鍵區域/部位不存在會引入污染的明顯氣流阻塞或氣流擾動/湍流 2、設備的運行不會產生影響關鍵區域/部位的空氣漩渦 3、設備/儀器儀錶和物料的集成，不會對關鍵區域的氣流產生不利影響
從高級別到低潔淨區級別的壓力級聯	<ol style="list-style-type: none"> 1、應保持從高級別到低潔淨區級別的強勁且向外的氣流。不存在首過空氣的回流 2、應進行研究，以證明不存在從低級向高級別區域的空氣侵入
關鍵干預	<ol style="list-style-type: none"> 1、關鍵表面或其附近的干預點的單向氣流的視覺證據 2、在干預期間，不應出現會將污染帶入關鍵區域的湍流。應保持氣流的污染控制效果。不存在低品質空氣的回流 3、氣流模式不表明污染物從操作人員轉移到了關鍵區域/部位 4、視頻中捕獲的工藝干預模擬，能充分代表生產中的干預活動以及無菌工藝模擬(APS)/培養基灌裝中所呈現的情況



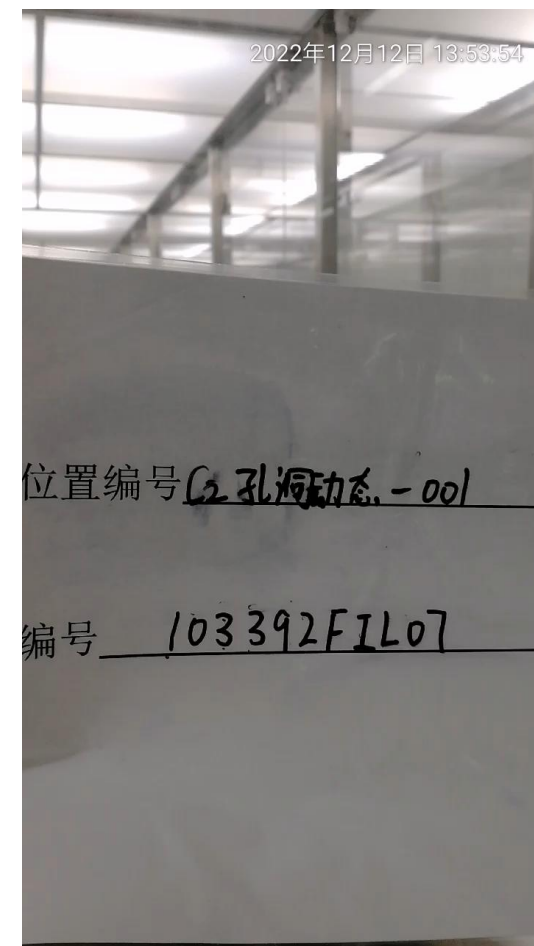
關鍵區域的靜態單向流



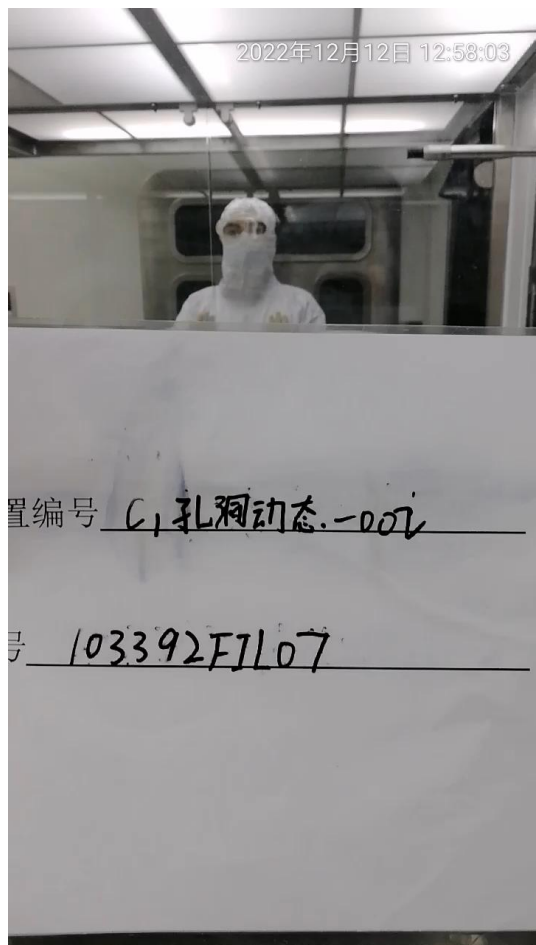
粒子採樣裝置氣流



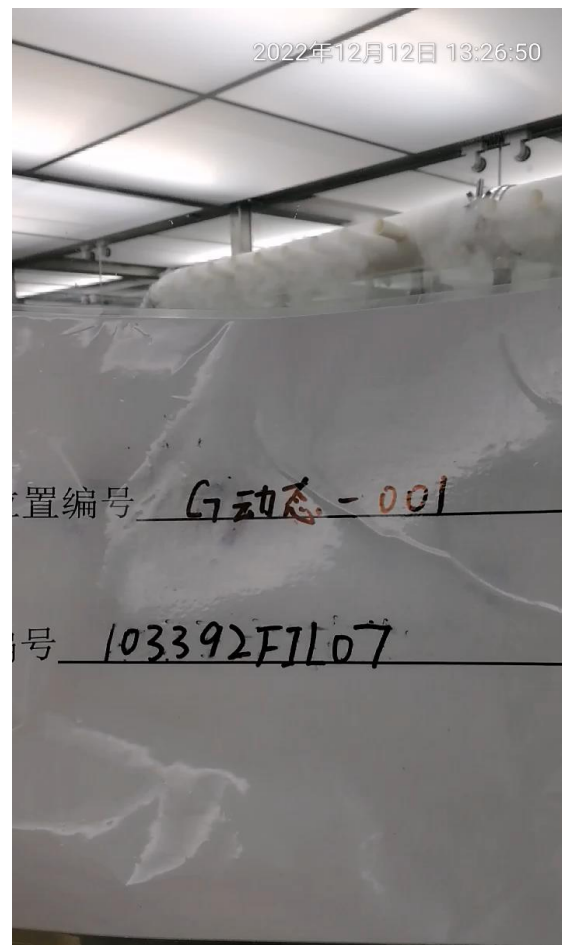
邊界氣流



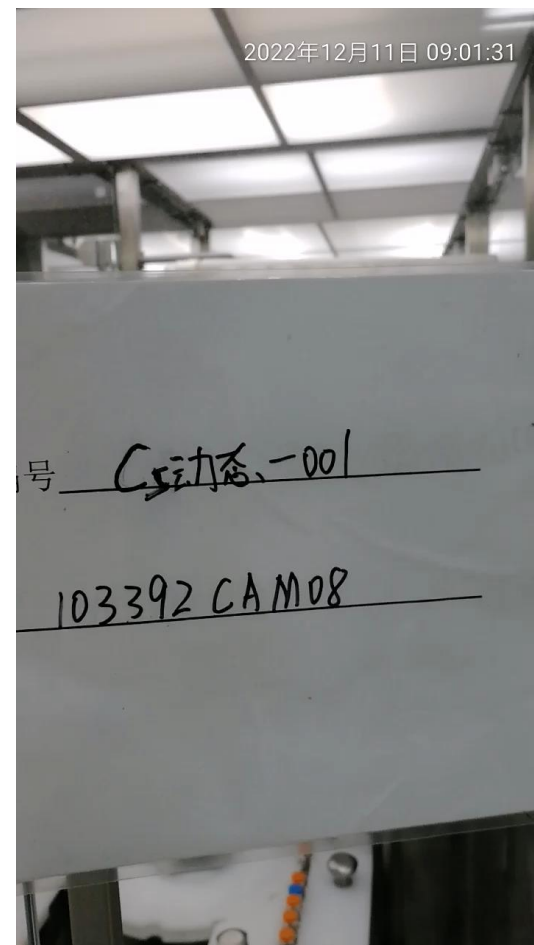
壓差梯度氣流



動態氣流



動態氣流2



動態氣流3



直線導軌氣流方案

中性浮力

ASTM E3379-25a 關鍵氣流視覺化的標準指南中，提出：關鍵氣流研究旨在確證從HEPA釋放的“首過空氣”的單向性，並證明其能夠最大限度地降低污染風險。煙霧研究使用視覺介質(即：示蹤粒子)來觀察氣流模式。所選的發生器應產生恒定、**中性浮力**且無毒的示蹤粒子/煙霧。

發生器類型	氣流視覺化技術的對比		發生器類型	氣流視覺化技術的對比	
乙二醇或甘油基	煙霧產生方法	通過加熱乙二醇和水溶液進行汽化	二氧化碳	煙霧產生方法	二氧化碳和水形成了水霧
	示蹤劑顆粒大小	尺寸通常小於1µm		示蹤劑顆粒大小	10-100 µm
	浮力	中性浮力		浮力	比空氣重
	可見的持續時間	配方相關-可配置為短或長持續時間		可見的持續時間	持續時間短-會蒸發到空氣中
	其他方面	/		其他方面	可能需要氧氣耗盡感測器
水基超聲波	煙霧產生方法	超聲波換能器使水汽化	氮氣	煙霧產生方法	液氮和水的混合物，用於水基霧的形成
	示蹤劑顆粒大小	大於5µm		示蹤劑顆粒大小	2-10 µm
	浮力	比空氣重		浮力	當氮氣離開擴散器時，霧可能比空氣輕。當水蒸氣溫度升高時，霧變得比空氣重。
	可見的持續時間	持續時間短-會蒸發到空氣中		可見的持續時間	持續時間短 - 會蒸發到空氣中
	其他方面	使用高純水時不留下殘留物		其他方面	不留殘留物。對於較小的空間可能可以接受，不適合較大空間。可能需要氧氣耗盡感測器。
油基	煙霧產生方法	礦物油基液體的加熱和汽化	示蹤氣體	煙霧產生方法	從氣瓶輸送氣體
	示蹤劑顆粒大小	0.2-0.3 µm		示蹤劑顆粒大小	原子水準的真實氣體
	浮力	中性浮力		浮力	中性浮力
	可見的持續時間	配方相關的濃霧可配置為長持續時間		可見的持續時間	持續時間短-示蹤氣體將會混入空氣中
	其他方面	通常不用於製藥應用		其他方面	可進行除菌過濾；氣體不會造成污染

不同發煙類型的風險

特性	乙二醇	甘油
可燃性	可燃液體 。閃點較高（約111-116°C），常溫下不易點燃，但加熱或遇明火可燃。爆炸極限：3.2%-15.3%。	可燃液體 。閃點很高（約160-177°C），更不易點燃。
揮發性	揮發性低 。沸點約197°C，常溫下蒸氣壓極低（約8-12 Pa），蒸發緩慢。	揮發性極低 。沸點高達290°C，常溫蒸氣壓低於乙二醇（20°C時約0.4 Pa），幾乎不揮發。
毒性	劇毒 。主要風險是誤食，成人致死量約100mL。也可經皮膚吸收中毒。代謝產物（如草酸）可導致腎衰竭。	低毒。大鼠經口LD ₅₀ 為31500 mg/kg，食用級甘油普遍應用於食品和藥品，非常安全。

特性	二氧化碳	氮氣
風險	在密閉環境中使用需要監控氧濃度，並提供應急措施。	

示蹤氣體法

- 1、利用**紋影攝影**技術投射或顯示背景圖案
- 2、蹤氣體法需要在待研究區域內放置專門的攝像機。影像處理需要專門的光學處理軟體。
- 3、示蹤氣體的光學密度必須與空氣不同，這樣攝像機和軟體系統才能顯示出對比度和氣體流動。
- 4、示蹤氣體可以除菌過濾，無顆粒，適用於示蹤粒子法可能導致設施或設備風險的環境。



帳號許可權問題：設備的許可權管理不善，資料可隨意修改

由於生成放行所需分析資料的實驗室設備缺乏許可權控制，例如公用用戶名和密碼，所有用於都具備管理員許可權，均可以刪除或修改檔。你們沒有機制來審計任何人修改、調整或改動電腦化系統生成的資料。

帳號許可權失控：分析人員可刪改資料且備份不足

用於生成成品藥放行分析資料的實驗室設備缺乏受限訪問和足夠的控制。無法保證您的系統具有適當的控制措施來防止資料刪除和記錄修改。具體來說，目前在美國市場上用於批放行（例如(b)(4)）的電子原始資料已被刪除且無法訪問。您的公司沒有充分維護實驗室設備生產的資料備份。此外，您分析人員對能夠更改和刪除檔的色譜資料系統具有管理許可權，並禁止了某些色譜系統的審計跟蹤。

批記錄管理混亂：記錄缺失、不準確且未有效回應

未為每個批次中間體和原料藥制定並使用生產和檢驗批記錄。

你們品質部門未能保存和找到20批你們的(b)(4)批產品的記錄，包括但不僅限地(b)(4)批和(b)(4)批記錄。在你們的回復中，你們聲稱批記錄“並未丟失”，而是“妥善歸檔保存”了。你們的回復是不充分的，因為你們未提交證據，如已執行批記錄的副本。

人員許可權與設備標識問題：生產設備標識不當，電子簽名不符合規定

所有用於一個批次藥品生產的生產線和主要設備未進行恰當識別以顯示其所適用的批次處理階段。使用了電子簽名，但不符合21CFR第11部分要求，具體來說，你公司在藥品生產中使用的PLC設備，需要一個密碼和使用者來操作，你公司使用了以下生產PLC設備暫無密碼保護。

審計追蹤漏洞：資料審計追蹤缺失且未解釋

在2014年10月之前，你們將氣相色譜儀進樣資料發送到PC，但缺少審計追蹤記錄。在你們公司表示已打開審計追蹤功能之後，儀器日誌記錄上仍審計追蹤未出現審計追蹤記錄，你們回復也沒有對丟失的進樣資料進行解釋，作為對此警告性的回復，並請比較儀器日誌和審計追蹤記錄，並解釋審檢查期間發現差異的原因。

設備警報管理缺失，設備報警功能關閉，且未依規處理

沒有按照既定的程式監控和確認設備報警，例如FDA檢查員觀察到(b)(4)警報在沒有記錄行動的情況下被靜音。穩定性培養的溫度和濕度警報也被禁用，並且在啟用時被觀察到超上限範圍。

電腦系統失控，多設備資料獲取與控制系統未經驗證

貴公司尚未建立足夠的程式控制措施來保護大樓DS製造過程中使用的電子資料獲取和生產控制系統。尤其是，用於控制和收集大樓中的工藝資料的電腦化系統尚未經過驗證，無法保護原始電子記錄和相關中繼資料（例如審計追蹤）。在資料審查過程中，經審查測試結果的最終列印輸出，並不會根據原始電子記錄進行驗證。

安裝在驗證用的筆記型電腦上得資料獲取系統(kaye軟體)未經過驗證。該系統用於從無線資料收集器收集過程資料，以進行環境測繪以及工藝設備的溫度驗證。此外，對於這些系統生成的資料未進行審計追蹤審查，在資料審查期間，只審查的過程結果的最終列印輸出，未對原始記錄進行電子核對。

分類	描述	典型系統	驗證方法
1 基礎設施軟體	分層式軟體 用於管理操作環境軟體	作業系統 資料庫引擎 程式設計語言 網路監控工具	<ul style="list-style-type: none"> ➢ 確認名稱及版本號 ➢ 正確安裝
3 不可配置軟體	可以輸入並儲存運行參數， 但是不能根據業務流程進行配置	給予固件的應用程式 COTS軟體 實驗室分析工作站（GC、HPLC、UV等）	簡化的生命週期方法： <ul style="list-style-type: none"> ➢ 用戶需求 ➢ 基於風險的供應商評估 ➢ 記錄版本、確認正確安裝 ➢ 根據風險評估確定的驗證專案 ➢ 維護和操作規程
4 可配置軟體	通常非常複雜，使用者可進行配置以滿足具體業務流程特殊需求，這種軟體的原始程式碼不能更改	SCADA DCS（提取系統） PLC （各種藥機設備） BMS HMI LIMS MES ERP	生命週期方法： <ul style="list-style-type: none"> ➢ 基於風險的供應商評估 ➢ 供應商的品質管制系統 ➢ 記錄版本號，正確安裝 ➢ 在測試環境中根據風險進行測試 ➢ 在工藝流程中根據風險進行測試 ➢ 具有維持合規性的操作程式
5 定制應用軟體	定制設計和編制原始程式碼以適於業務流程的軟體	內部和外部開發的IT應用程式、工藝控制應用程式、定制固件等	與可配置軟體相同，再加上： <ul style="list-style-type: none"> ➢ 更嚴格的供應商評估 ➢ 完整的生命週期 ➢ 設計和原始程式碼審核

1、完善的基礎確認

基礎架構、硬體環境與軟體環境的確認易被忽視

- 基於設計要求確認軟體版本與硬體版本
- 基礎設施軟體確認
- 安裝環境，如濕度，溫度，電壓，記憶體，處理器等
- 電路確認
- 儀器儀錶安裝及校準確認

Infrastructure environment validation 基础设施环境确认

NO. 序号	Test program 测试程序			Pass/fail 通过/失败
	Name 名称	Required value 要求值	Actual value 测量值	
1	Control cabinet ambient temperature 控制柜环境温度	0~50℃		
2	Environmental humidity 环境湿度	20%~85%		
3	Mains voltage 主电源电压	380V±10% 3P/N/PE 50Hz	L1-L2(V)	
			L1-L3(V)	
			L2-L3(V)	
4	Compressed air pressure 压缩空气压力	0.5MPa~0.7 MPa		

No. 序号	Test contents 测试内容		Acceptance criteria 验收标准	Test results 测试结果	Pass/Fail 通过/不通过
1.	control software 控制软件	HMI program development software version HMI 程序开发软件版本	WinCC Runtime V7.5+SP2(Siemens)		<input type="checkbox"/> Pass 通过 <input type="checkbox"/> Fail 失败
2.		PLC program development software version PLC 程序开发软件版本	Siemens TIA Portal V18.		<input type="checkbox"/> Pass 通过 <input type="checkbox"/> Fail 失败
3.	Application Software 应用软件	HMI program version HMI 程序版本	A1- 250068003_HMI_V1		<input type="checkbox"/> Pass 通过 <input type="checkbox"/> Fail 失败
4.		PLC program version PLC 程序版本	A1- 250068003_PL_C_V1		<input type="checkbox"/> Pass 通过 <input type="checkbox"/> Fail 失败
5.	Operating System 操作系统	Windows10	The Windows 10 edition is Windows 10 Enterprise LTSC Windows 10 企业版 LTSC		<input type="checkbox"/> Pass 通过 <input type="checkbox"/> Fail 失败

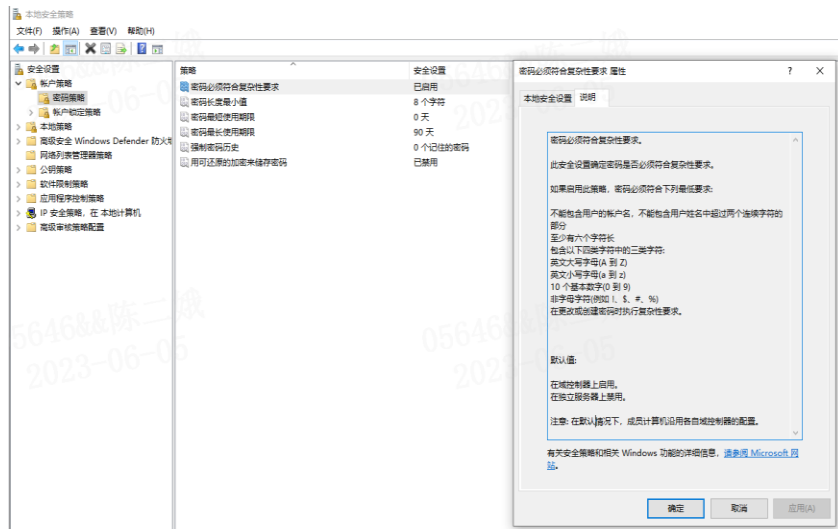
TAG No. TAG 号	Description 描述	Name 名称	Material Code	Type 规格型号	Technical parameter 技术参数	Quantity 数量	Unit 单位	Brand 品牌
PC-AA01	Box PC 箱式PC	BOX Mainframe BOX主机	2000131144	6AG4152-3CC20-0BB1	Processor: Intel Xeon W-11155MLE (1.8/3.1 GHz, 4C/8T), Memory: 16 GB, HDD: M.2 SSD 512GB Eco, Interfaces: 2xRJ45, 4xUSB 3.2, 1xCom (RS232/RS485/RS422) 处理器: Intel Xeon W-11155MLE (1.8/3.1 GHz, 4C/8T), 内存: 16 GB, 硬盘: M.2 SSD 512GB Eco, 接口: 2xRJ45, 4xUSB 3.2, 1xCom (RS232/RS485/RS422)	1	PCS	SIEMENS 西门子
		PC operating system PC 操作系统	N/A	Windows 11 Professional 24H2	Windows 11 Professional 24H2 Windows 11 专业版 24H2	1	PCS	MICROSOFT 微软
		Authorisation 授权	2000172178	6AV6 371-1CB08-1AX0	V8.1 SP2, WINCC/User Profile V8.1 SP2, WINCC/用户档案	1	PCS	SIEMENS 西门子
		Authorisation 授权	2000172356	6AV6 381-2BH08-1AV0	V8.1 SP2 ASIA, WINCC RT 8192	1	PCS	SIEMENS 西门子

TAG No. TAG 号	Description 描述	Name 名称	Material Code	Type 规格型号	Technical parameter 技术参数	Quantity 数量	Unit 单位	Brand 品牌
A-AA01	CPU	CPU	2000034958	6ES7517-3TP00-0AB0	CPU 1517T-3 PN/DP, CPU, with 3 MB working memory for program and 8 MB for data, the first interface: PROFINET IRT with dual port switch, the second interface, Ethernet, the third interface, PROFIBUS, 2 ns Bit-Performance, SIMATIC memory card is required CPU 1517T-3 PN/DP, 中央处理器, 带 3 MB 工作存储器用于程序和 8 MB 用于数据, 第 1 个接口: PROFINET IRT 带双端口交换机, 第 2 接口, 以太网, 第 3 接口, PROFIBUS, 2 ns Bit-Performance, 需要 SIMATIC 存储卡	1	PCS	SIEMENS 西门子
A-AA02	ET 200SP interface modules in racks 机架内 ET 200SP 接口模块	Interface module/接口模块	2000165475	6ES7155-6AA02-0BN0	SIMATIC ET 200SP, PROFINET IM bundle, IM 155-6PN ST, up to 32 peripheral modules and 16 et 200al modules, Single Hot SWAP, the bundle consists of the following parts: interface module (6ES7155-6AU02-0BN0), server module (6ES7193-6PA00-0AA0), bus adapter BA two RJ45 (6ES7193-6AR00-0AA0) SIMATIC ET 200SP, PROFINET IM 捆绑包, IM 155-6PN ST, 最多 32 外围模块和 16 ET 200AL 模块, Single Hot SWAP, 捆绑包由以下部分组成: 接口模块 (6ES7155-6AU02-0BN0), 服务器模块 (6ES7193-6PA00-0AA0), 总线适配器 BA 2个 RJ45 (6ES7193-6AR00-0AA0)	1	PCS	SIEMENS 西门子

2、安全存取控制在所使用的軟體版本中經過確認

可用的角色數量有限導致職責分離不充分；
管理員帳戶被**固定的分配**為具有所有權限

- 基於許可權最小化的原則設計
- BOP明確各級別用戶許可權
- 基於設計要求依次確認介面按鈕，參數等操作許可權
- 確認用戶、密碼策略
- 確認電子簽名策略



Type 类型	Name 名称	Permissions 权限					Audit trail 审计追踪
		Logon_ Operat or	Logon_ Mainte nance	Logon_ Supervi sor	Logon_ Admini strator	Logon_ Review er	
Operati on	Production operation (screen switch) 生产操作 (画面切换)	√	√	√	x	x	0
	Product name 产品名称	√	√	√	x	x	2
	Product specification 产品规格	√	√	√	x	x	2
	Product batch number 产品批号	√	√	√	x	x	2
	Speed setting 速度设定	√	√	√	x	x	2
	Reset 清除	√	√	√	x	x	2
	Production mode (Radio box) 生产模式 (单选框)	√	√	√	x	x	1
	Manual mode (Radio box) 手动模式 (单选框)	√	√	√	x	x	1

No. 序号	Test Procedures 测试程序		Pass/Fail 通过/失败
1	Uniqueness of user name 用户名的唯一性	The login account is unique; only the user name and password can be entered to log in to the system. In order to ensure the user ID is independent, when creating a new user, the system will determine whether the new ID is duplicated with the existing ID. If they are duplicated, a prompt box will pop up to prohibit the operation. When the password is entered, the password is displayed as *. 登录账号唯一；只有输入用户名和密码才能登入系统。为了确保用户 ID 独立，在新建用户时，系统将判断新建 ID 是否与已有 ID 重复，如果重复，则弹出提示框，禁止该操作；密码输入时，密码显示为*。	<input type="checkbox"/> Pass 通过 <input type="checkbox"/> Fail 失败
2	Password policy 密码策略	Set the password length to not less than 8 characters, and include three types of characters in the following four types of characters: English uppercase letters (A to Z), English lowercase letters (a to z), 10 basic numbers (0 to 9), non-letter characters (for example, !, \$, #, %), and are inconsistent within three generations. When creating a new user or changing a password, the system will determine whether the entered password complies with the policy. If it does not, a prompt box will pop up to prohibit the operation. 设置密码长度不少于 8 个字符，且同时包含以下四类字符中的三类字符：英文大写字母(A 到 Z)，英文小写字母(a 到 z)，10 个基本数字(0 到 9)，非字母字符(例如 !、\$、#、%)，且三代之内不一致。在新建用户或修改密码时，系统将判断输入的密码是否符合该策略，如果不符合，则弹出提示框，禁止该操作。	<input type="checkbox"/> Pass 通过 <input type="checkbox"/> Fail 失败
3	User signature policy 用户签字策略	Set that the user cannot log in and is locked after entering the wrong password for 3 consecutive times. 设置用户连续输入 3 次错误密码后无法登陆且被锁定。	<input type="checkbox"/> Pass 通过 <input type="checkbox"/> Fail 失败
4	User policy 用户策略	The screen is without operation for 5 minutes continuously, and it will exit automatically. The time can be set. 设置界面连续 5 分钟没有操作，自动退出；时间可以配置。	<input type="checkbox"/> Pass 通过 <input type="checkbox"/> Fail 失败
5	Account password cycle 账号密码周期	Set a mandatory password change for the first login; the password life cycle is 90 days. A reminder is set 15 days before the password expires, then the account owner should change the password. 设置首次登录强制修改密码；密码生命周期 120 天，密码失效前 15 天设置提醒，届时由账号所属人自行更改密码。	<input type="checkbox"/> Pass 通过 <input type="checkbox"/> Fail 失败

3、審計追蹤在所使用的軟體版本中得到確認

未捕獲與GxP相關的活動；捕獲的信息不足，缺少以下任何內容：使用者標識，日期和時間，操作說明以及新舊值；覆蓋審計跟蹤條目；因為能夠編輯而不安全

- 確認與GxP相關的活動均被捕獲
- 確認審計追蹤5要素
- 確認審計追蹤的資訊不被覆蓋
- 產生無法被編輯的審計追蹤記錄
- 確認時間同步和準確性

TRUKING 立式超声波清洗机

审计追踪		
时间	信息	用户
2025/10/18 13:54:49	手动登录	4
2025/10/18 13:54:58	报警单个确认，通过电子签名，注释：	4
2025/10/18 13:55:09	手动注销	4
2025/10/18 13:55:15	手动登录	2
2025/10/18 13:55:32	确定修改产品批号，新=20251018-4 旧=，通过电子签名，注释：	2
2025/10/18 13:55:36	启动20251018-4批次，产品名称：test，产品规格：30ml，通过电子签名，注释：	2
2025/10/18 13:55:40	点击生产模式按钮	2
2025/10/18 13:55:49	启动生产模式，通过电子签名，注释：	2
2025/10/18 13:55:56	停止生产模式，通过电子签名，注释：	2
2025/10/18 13:56:03	消音，通过电子签名，注释：	2
2025/10/18 13:56:08	报警复位，通过电子签名，注释：	2
2025/10/18 13:56:49	点击查询时间报表按钮	2

No. 序号	Test Procedures 测试程序		Pass / Fail 通过/失败
	Changes or Actions 变更或动作	Audit Trail Data 是否有审计追踪	
1	Use different permission level to log in and log out the system. 使用不同级别的权限登录登出系统。		<input type="checkbox"/> Pass 通过 <input type="checkbox"/> Fail 失败
2	Login as "administrator" and access to "User Management" screen, create a new user or edit a user. 用管理员账户登录并进入“用户管理”界面，新建一个用户或者编辑一个用户。		<input type="checkbox"/> Pass 通过 <input type="checkbox"/> Fail 失败
3	Login as "administrator" and access to "User Management" screen, change a "supervisor" permission to "Administrator" (not the current login "Administrator") or "operator". 用管理员账户登录并进入“用户管理”界面，将一个“主管”用户权限更改为“管理员”（非当前登录管理员）级别或者“操作员”级别。		<input type="checkbox"/> Pass 通过 <input type="checkbox"/> Fail 失败
4	Login as "supervisor" and access to recipe screen, and change the recipe. 用主管账户登录并进入配方界面，并修改配方。		<input type="checkbox"/> Pass 通过 <input type="checkbox"/> Fail 失败
5	Login as "supervisor" and access to alarm screen, and confirm an alarm. 用主管登录并进入报警界面，确认一个报警。		<input type="checkbox"/> Pass 通过 <input type="checkbox"/> Fail 失败
6	Login as "operator" and operating production. 用操作员账户登录并运行生产模式。		<input type="checkbox"/> Pass 通过 <input type="checkbox"/> Fail 失败
7	The content of audit trail includes who, what, when, why, old and new values. 审计跟踪的内容包括了操作人、操作内容、操作时间、操作原因、旧值和新值。		<input type="checkbox"/> Pass 通过 <input type="checkbox"/> Fail 失败
8	Try to disabled, delete and modify the audit trail and verify that the audit trail can not be disabled, deleted and modified. 尝试禁用、删除和修改审计追踪数据，确认审计追踪不能被禁用、删除和修改。		<input type="checkbox"/> Pass 通过 <input type="checkbox"/> Fail 失败

4、備份與恢復在所使用的軟體版本中得到確認

獨立系統發生意外事件時易丟失資料的備份；
異常斷電的資料保持，程式的備份與還原

- 確認異常斷電資料不丟失
- 確認資料庫能的備份還原不會遺失資料
- 確認程式能正確備份與還原

No. 序号	Test procedures 测试程序	Acceptance criteria 接受标准
1	When machine runs properly, cut off the power. 当设备处于正常运行状态，关闭设备电源。	Machine stops when power off. 设备在断电后正常停止。
2	Recover the power supply. 恢复设备的供电。	After power recover, machine will be in stop state. 供电恢复后，设备仍然处于静止状态。
3	Check the data of the equipment by checking the two groups of photographs. 通过核对两组照片检查设备中数据。	Device parameters are not lost due to power outage. 设置参数不会因断电而丢失。 Data records that have been generated will not be damaged and lost. 已经产生的数据记录不会损坏丢失。
4	The equipment is operated manually by humans. 人工手动操作设备。	Machine can run properly without any unexpected conditions. 设备可以正常运行，无任何异常。

No. 序号	Test Procedures 测试程序
1	Prepare a USB flash drive or other mobile storage device. 准备一个U盘或其他移动存储设备。
2	Verify that the program can be backed up to a computer or other storage device by a USB flash drive manually. 确认程序可通过人工备份的方式通过U盘备份到电脑或其他存储设备。
3	Use U disk to copy the backup program package to D disk. 用U盘将备份好的程序拷贝到D盘。
4	Restore the program. 对程序进行恢复操作。
5	Restart the machine and then it is running normally. 重新启动设备，可正常运行。

Data backup qualification 数据备份确认
Backup: WinCC automatic archiving function is adopted for system data, which incrementally backs up data to the archive configuration setting path. The data in this path can be backed up to the customer-specified storage location through removable media tools such as USB flash drive or other means. 备份：系统数据采用 WinCC 自动归档功能，将数据增量备份至归档组态设置路径，可以将该路径下的数据周期性的通过移动介质工具如 U 盘或其他方式备份到客户指定存储位置。
The default setting for the archiving cycle is as follows: a long cycle of 3 months and 45G is uniformly adopted, and a short cycle of 2 days and 1G for archiving. A pop-up window will appear when the disk capacity is less than 10G. 归档周期默认设置：统一采用长周期 3 个月 45G，短周期采用 2 天 1G 归档。磁盘容量低于 10G 会弹窗提示。

Data recovery qualification- 数据恢复确认			
Restore: The backup data archived in the set path or transferred to the specified storage location can be restored through the WinCC alarm screen link to restore the data to be viewed. ↓ 恢复：归档在设置路径下的或转移在指定存储位置的备份数据，可以通过 WinCC 报警画面链接恢复需要查看的数据。			
1 →	The administrator will need to restore and view the backup data and copy it under the set archive path. ↓ 管理员将需要恢复查看的备份数据，恢复在归档路径下。		N/A
2 →	Open the alarm screen of the device under test and link the data that you want to link. ↓ 打开所测设备报警画面，链接想要链接的数据库文件。	According to the recorded batch, query the batch report again, you can query the data, and print the restored batch data report. ↓ 按记录的批次，再次查询该批次报表，可以查询到数据，打印恢复查看批次数据报表。	<input type="checkbox"/> Pass 通过 <input type="checkbox"/> Fail 失败
3 →	Compare the two printed report data before backup and during restoration. ↓ 对备份前和恢复时两次打印的报表数据进行比较。	The batch data report printed twice are consistent ↓ 两次打印的批次数据报表一致。	<input type="checkbox"/> Pass 通过 <input type="checkbox"/> Fail 失败

5、設備工藝邏輯在所使用的軟體版本中得到確認

關鍵的工藝邏輯確認不全面

- 應當進行全面的報警邏輯確認
- 正確的進行關鍵邏輯確認，如生產模式確認，稱重邏輯確認等

Alarm number 报警编号	Name 名称	Active 触发	Response 响应	Solution 措施	Alarm level 报警等级
F00001	Main power failure 主电源故障	When the detector on the electrical control cabinet detects the supply of main power, the alarm is generated in the following conditions: 1、Phase loss 电源缺相 2、Power phase sequence error 电源相序错误	The alarm light is red, the buzzer sounds, the heater stops heating, exits the current mode, and enters an idle state; The alarm information is displayed on the human-machine interface. 报警灯红灯亮、蜂鸣器响，加热器停止加热，退出当前模式，进入空闲状态；报警信息在人机界面上显示。	Check if the phase sequence detection relay is normal; 检查相序检测继电器是否正常； Check if the setting range of phase sequence detection relay is normal; 检查相序检测继电器电压范围设定是否正常； Confirm if the cable inlet power is normal; 确定进线电源是否正常； Check if the circuit breaker of phase sequence detection relay is normal; 检查相序检测继电器的断路器是否正常。 Change the phase sequence of cable connect to relay 对调相序继电器相序 Error clear 故障清除 The alarm should be reset manually. 该报警需手动复位。 After resetting the alarm, select the mode again and enter production 报警复位后，重新选择模式，进入生产。	Serious alarm 严重报警

Site Acceptance Test Protocol 现场验收测试方案	Equipment Name 设备名称	Vial-filling & stoppering machine 西林瓶灌装加塞机
	Project No. 项目编号	A1-250068
	Model 型号	KGSB8A/4
	Version 版本	0.0

6.20→ Reports verification 报表确认	58
6.21→ Screen function and user access verification 界面功能及权限确认	60
6.22→ Audit trail verification 审计追踪确认	62
6.23→ Recipe function verification 配方功能确认	64
6.24→ Alarm verification 报警确认	66
6.25→ Parameter input limit verification 参数输入限值确认	68
6.26→ Data backup and recovery verification 数据备份与恢复确认	70
6.27→ Program backup and recovery verification 程序备份与恢复确认	72
6.28→ Time synchronization verification 时间同步确认	74
6.29→ Power supply failure and recovery verification 断电和恢复确认	76
6.30→ UPS verification UPS 确认	78
6.31→ Manual mode verification 手动模式确认	80
6.32→ Production mode verification 生产模式确认	82
6.33→ Rejection control logic verification 剔除控制逻辑确认	84
6.34→ Sampling control logic verification 取样控制逻辑确认	86
6.35→ Weighing cycle sequence verification 称重周期次序确认	88
6.36→ Filling emptying logic verification 灌装排空逻辑确认	90



02

關鍵設計要素及驗證

立式超聲波清洗機

用途

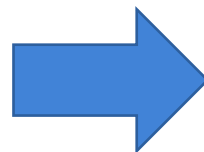
立式超聲波清洗機主要用於製藥行業中西林瓶和安部瓶等小型玻璃瓶的清洗，以**去除容器中的外來雜質**，防止產品污染。它與隧道烘箱、灌裝機、軋蓋機等可組成完整的洗瓶、滅菌、灌封高速自動生產線。

原理

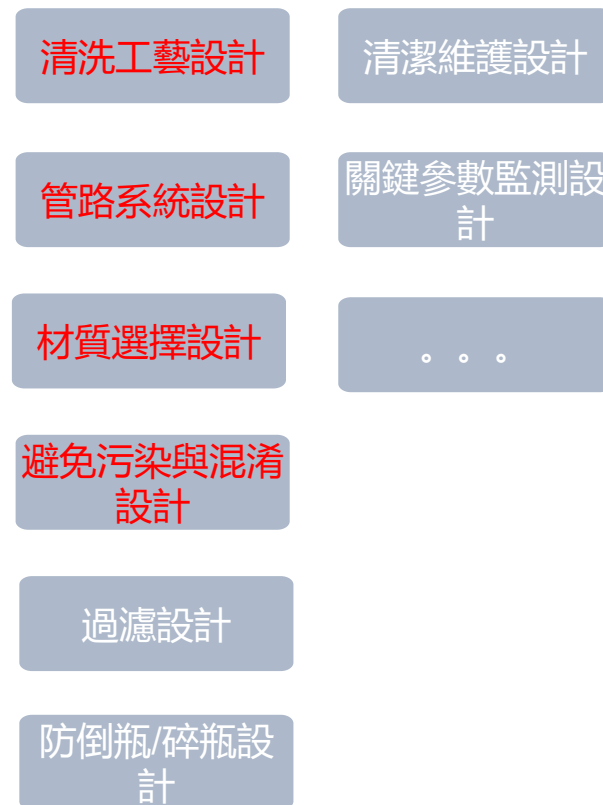
立式超聲波清洗機是通過超聲波粗洗（可選），並使用注射用水和潔淨壓縮空氣通過一系列噴針、噴嘴對玻璃瓶的內壁外壁進行水、氣交替清洗吹幹，從而實現瓶內外壁清洗。



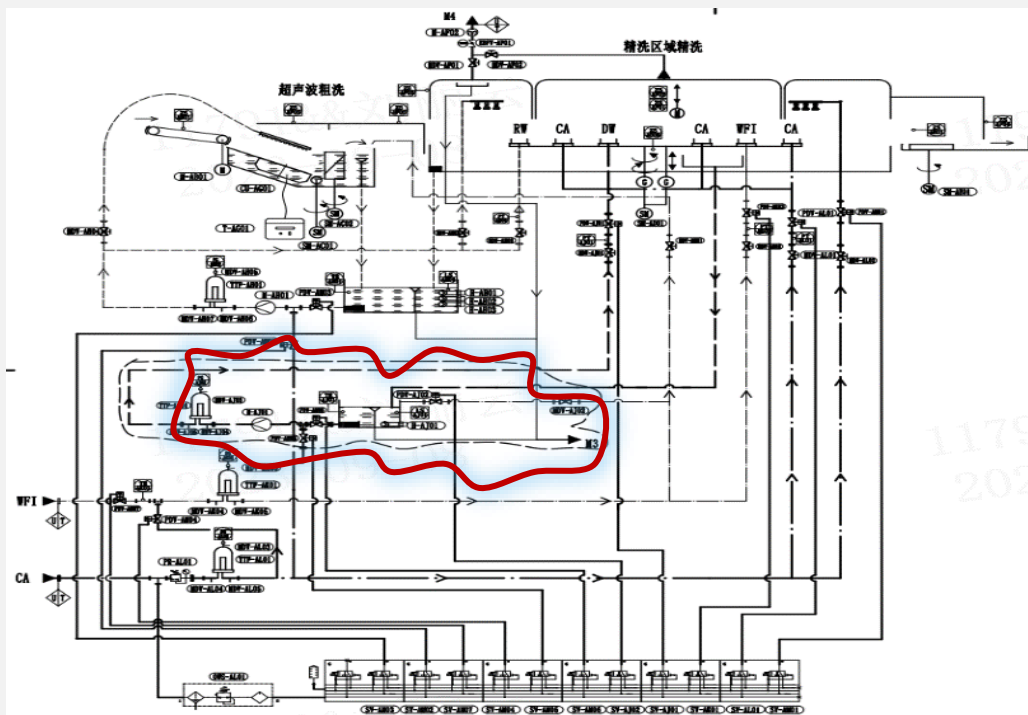
CQA&CPP



關鍵設計要素CDEs



清洗工藝設計



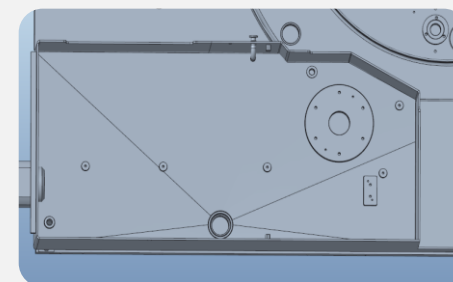
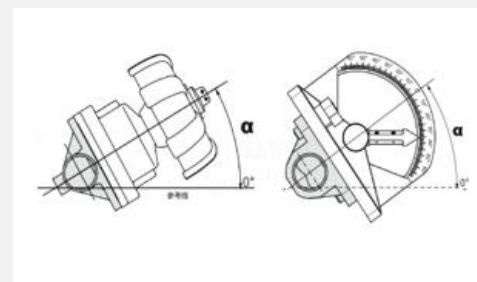
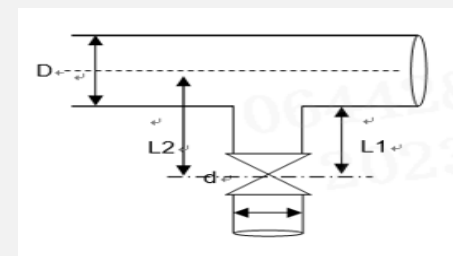
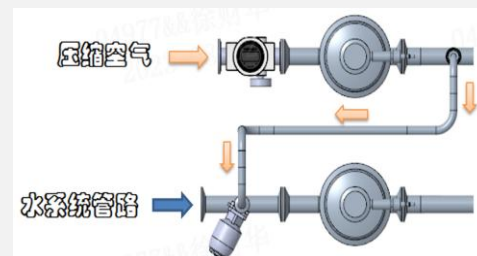
三水四氣清洗工藝：

單水箱：超声波清洗→壓縮空氣內壁→迴圈水內外壁→迴圈水內壁→壓縮空氣內壁→WFI內壁→壓縮空氣內壁→壓縮空氣內外壁

雙水箱：超声波清洗→壓縮空氣內壁→迴圈水內外壁→壓縮空氣內壁→降級水內壁→壓縮空氣內壁→WFI內壁→壓縮空氣內外壁

溫度、壓力等關鍵參數设计与即時監測

管路系統設計



管道坡度 $> 0.5\%$ ，並配置吹氣排空功能，水箱低點排放降低殘留水帶來的污染

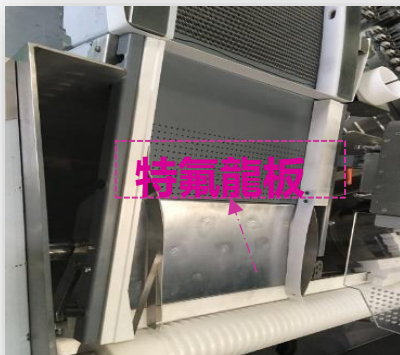
管路死角 $\leq 3D$ ，隔膜閥按照規定的角度安裝，符合ASME BPE要求，避免死水形成，滋生微生物細菌

立式超聲波清洗機

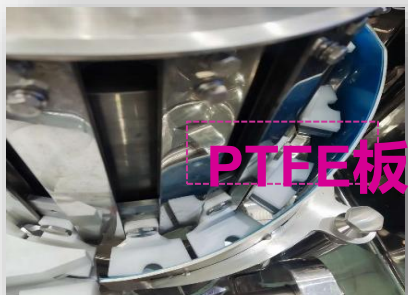
材質選擇設計



UPE擋邊



特氟龍板



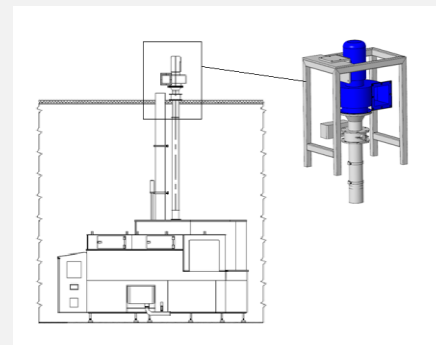
PTFE板



PET

- 與潔淨壓縮空氣、WFI直接接觸的金屬部件採用316L不銹鋼，內表面粗糙度 $Ra \leq 0.4\mu m$ ，運行軟管採用食品級矽膠管
- 非金屬類材質採用POM（絞龍）/高分子聚乙烯（規格件）/解性聚氨酯（夾頭）/PC（防護罩）/矽膠（管道墊片）/EPDM（篩檢程式墊片）/濾芯（PTFE材質等）/隔膜閥膜片（PTFE+EPDM）

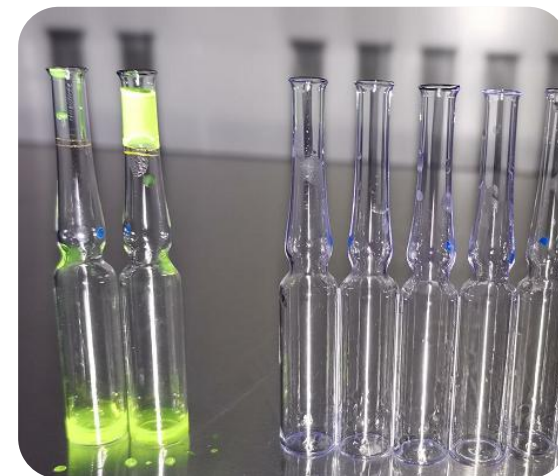
避免污染與混淆設計



- 機械手不伸縮翻轉，杜絕清洗過程中轉盤內油污對迴圈水的污染風險
- 出瓶處設置防護板，防護板設有坡度，確保殘留水不滴入瓶內，降低污染風險
- 配置抽濕防倒灌裝置，降低轉盤中冷凝水二次污染風險

立式超聲波清洗機

測試意圖	測試方法	可滿足標準
粒子去除	可見異物測試	無金屬屑、玻璃屑、長度超過2mm的纖維、最大粒徑超過2mm的塊狀物；靜置一定時間後輕輕旋轉時肉眼可見的煙霧狀微粒沉積物、無法計數的微粒群或搖不散的沉澱，及在規定時間內較難計數的蛋白質絮狀物等明顯可見異物。
粒子去除	不溶性微粒測試	$\geq 10\mu\text{m}$ ，不超過6000粒； $\geq 25\mu\text{m}$ ，不超過600粒（ $< 100\text{ml}$ ）（USP788，中國藥典0903）
化學去汙	核黃素測試	無明顯螢光反應
化學去汙	NaCl測試（澄明度）	硝酸銀滴定，無沉澱物產生
化學去汙	NaCl測試（電導率）	注射用水（25°C）限度為 $1.3\mu\text{S}/\text{cm}$ ，如測定結果大於限度值可進行下一步，劇烈攪拌後測定電導率值不大於 $2.1\mu\text{S}/\text{cm}$ 。
生物去除	內毒素測試	下降3log



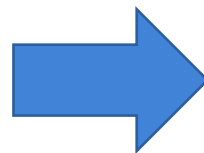
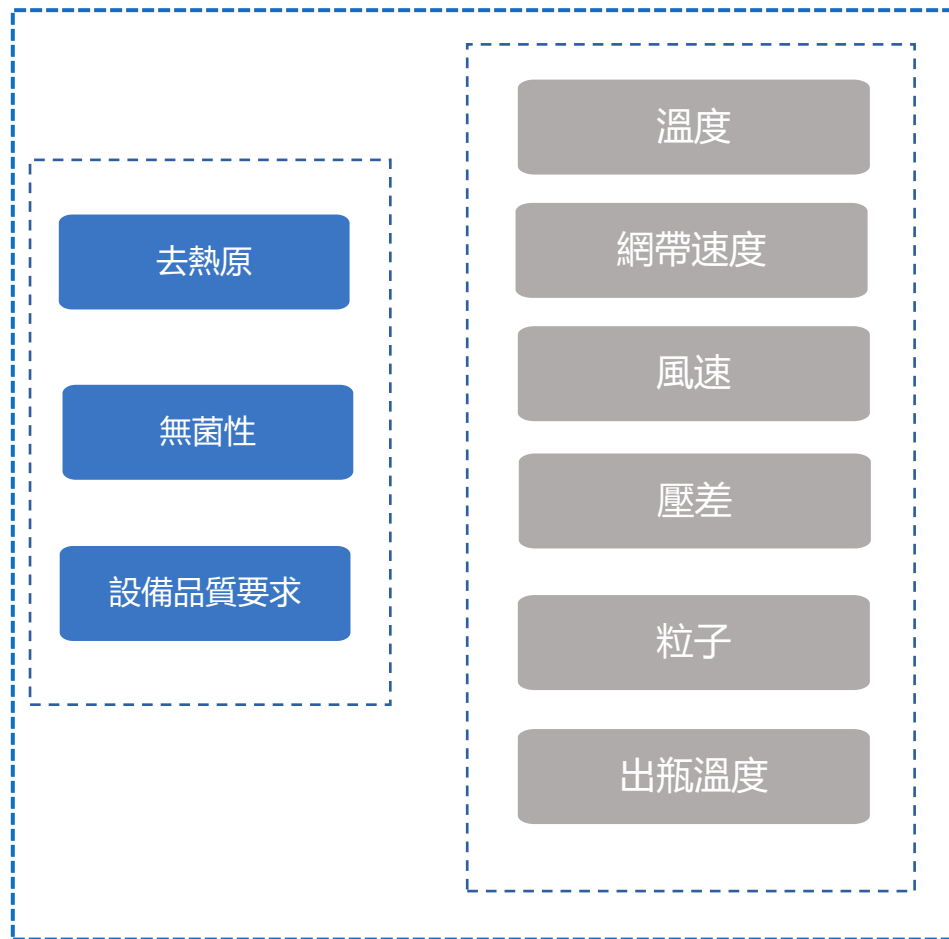
隧道式滅菌乾燥機



隧道式滅菌乾燥機用於玻璃瓶的**乾燥、滅菌、去熱原和冷卻**。採用**層流原理**和**熱空氣消毒工藝**，使玻璃瓶在潔淨度A 級的密封隧道內完成乾燥、滅菌、去熱原和冷卻的無菌生產工藝流程。整個輸送隧道式一個密閉的整體組合件，可單獨運轉，也可與上下有設備聯動運行。

隧道式滅菌乾燥機整體採用模組化結構，操作維護簡單，整機結構緊湊。高溫段採用PID 控制，確保並可調節熱分佈的均勻性、去熱原及滅菌效果。配置風壓自動平衡系統，有效控制隧道式滅菌乾燥機與房間的風壓平衡。

CQA&CPP



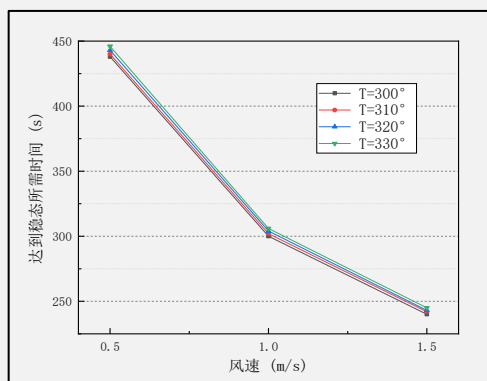
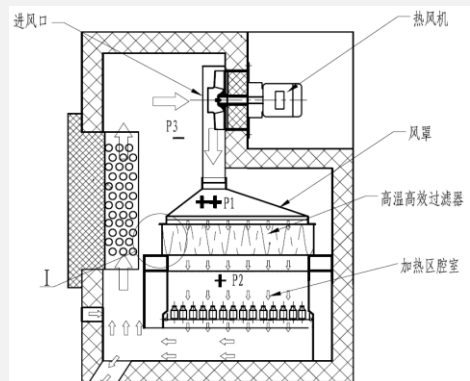
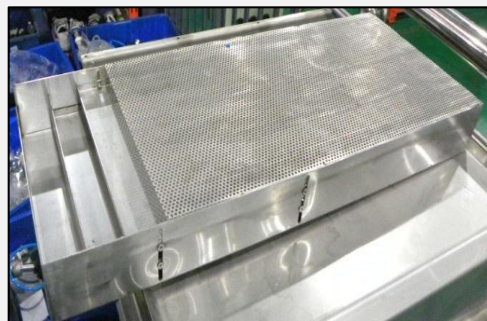
關鍵設計要素CDEs



SIP功能設計

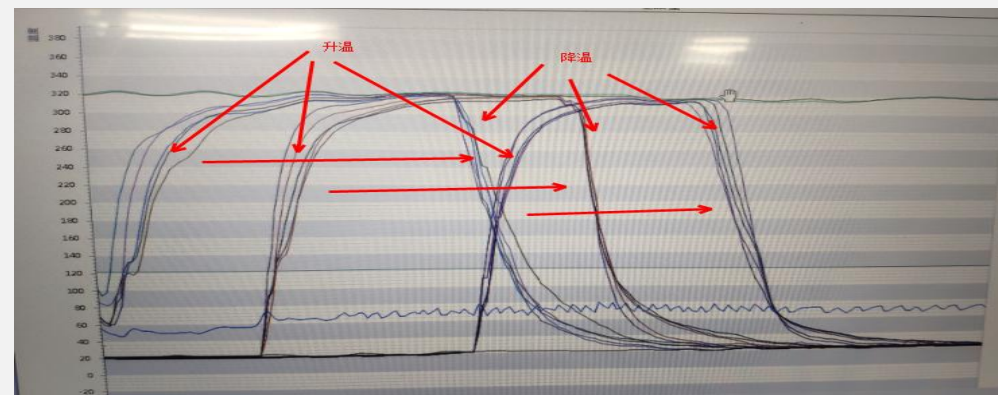
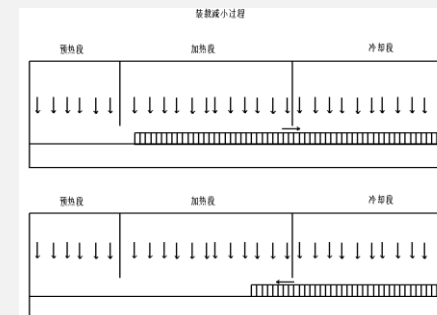
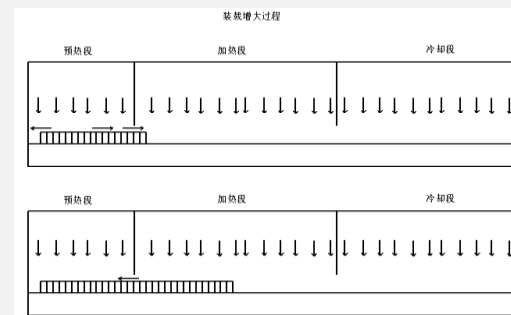
隧道式滅菌乾燥機

环境控制設計



- 高温段在縱向上，高效上方風罩內部設置了多組橫向和縱向的風流隔板，確保進風的均勻性，保證層流風有效均流。設置了等阻力係數回流框，其中回流框有三個通道，每個通道上方的均流網孔板的通風面積不一致，且每個通道的回風面積可調，增強回風性能。確保縱向溫度均勻性空載控制在 $\pm 5^{\circ}\text{C}$ 內，滿載控制在 $\pm 8^{\circ}\text{C}$ 內

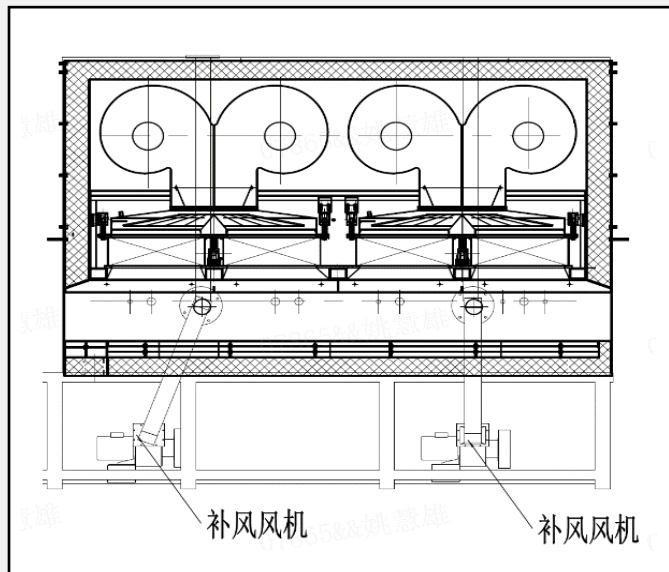
溫度控制設計



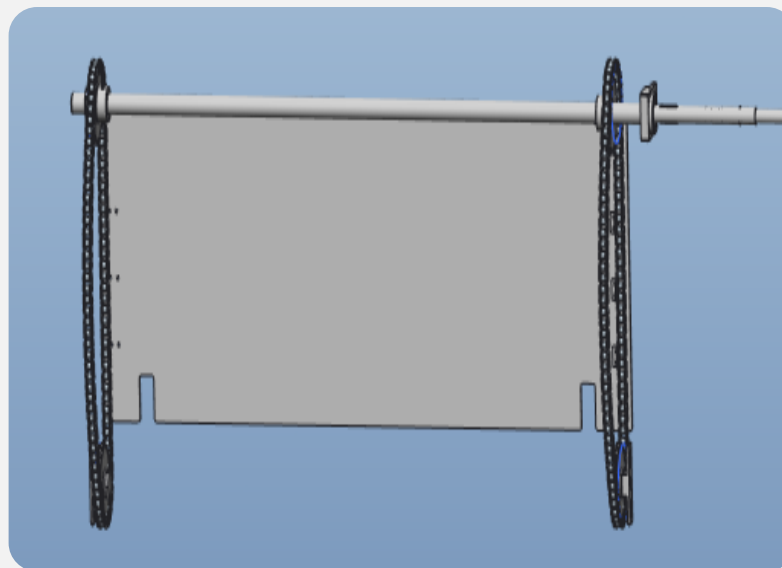
- 三段的升温反馈了在裝載增加情況下，预热段空气侵入加热段，导致升温的时间长，且温度波动大。三段的降温反馈了在裝載减小情況下，冷却段空气侵入加热段，导致降温的波动大，且受到冷却段的空气侵入，导致高温的持续时间短。
- 加长高温段的长度以延长灭菌时间或是增加灭菌温度，以此确保欠载状态保证灭菌效果，需要考虑高温段的冗余过大，长时间的高温对瓶质量的影响

壓差控制設計

強制補風系統



風門隔離系統



風壓平衡系統



三大系統共同確保了預熱段和冷卻段壓差10-25pa，高溫段壓差12-27pa，且壓差穩定波動小

- ◆ 烘箱高溫段由原有的自然補風升級為強制補風，在層流風機頻率不變的情況下增加內部的迴圈風量，繼而提高壓差；
- ◆ 風門隔離系統用於將烘箱各段以及烘箱與外界進行物理隔離，減少烘箱各段與房間以及各段內部的氣流互擾；
- ◆ 冷卻段佈置有排風風機、自動風量控制閥、管道、篩檢程式等集成的風壓平衡排風系統，能結合冷卻段壓力自我調整調節排風量，繼而確保了各段壓差的穩定。

相關法規之滅菌去熱原

◆ USP 1228.1

- 1、干热去热源不在要求250℃持续30min。也不在要求内毒素下降3log，重新定义了干热去热源的标准：當細菌內毒素 $\leq 0.1\text{EU}$ ，則除熱原工藝被認為是可以接受的
- 2、負載溫度分佈的評估可以使用玻璃瓶中放置一組經過校準的感測器 (即有線或無線溫度感測器)並通過隧道來進行。溫度感測器應與容器底部的玻璃物品直接接觸。溫度測量應在玻璃瓶堆的前緣、中間 (最高密度) 和後緣上覆蓋整個隧道寬度。在負載的每個部分, 網帶上應放置不少於 5個溫度感測器。

- ◆ 歐洲藥典:常見的幹熱除熱原迴圈包括將材料放在溫度250℃條件下至少30分鐘, 亦可使用與其他溫度(高於170℃)和時長組合,工藝驗證的標準為可回收細菌內毒素減少至少3個對數值
- ◆ PDA TR03:幹熱除熱原工藝的FH值是用來計算在250℃條件下幹熱產生的致死率或是細菌內毒素破壞效果的時間, 以分鐘標識, FH值的參考溫度設定在250℃, Z值最小為46.4℃

隧道烘箱採用的幹熱滅菌驗證公式:

$$F_H = \int_{t_1}^{t_2} 10^{(T-T_0)/Z} dt$$

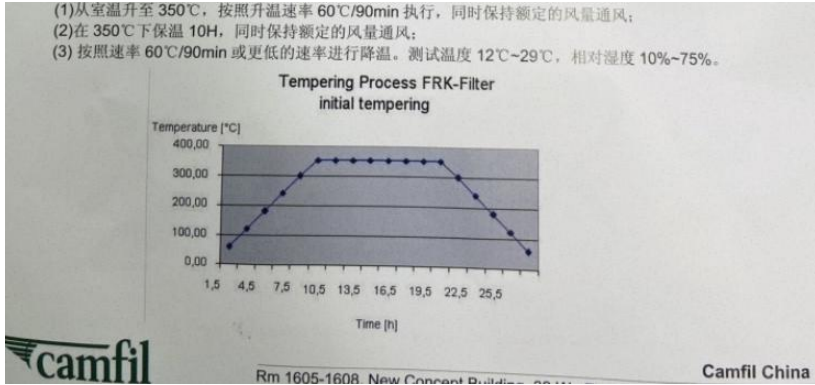
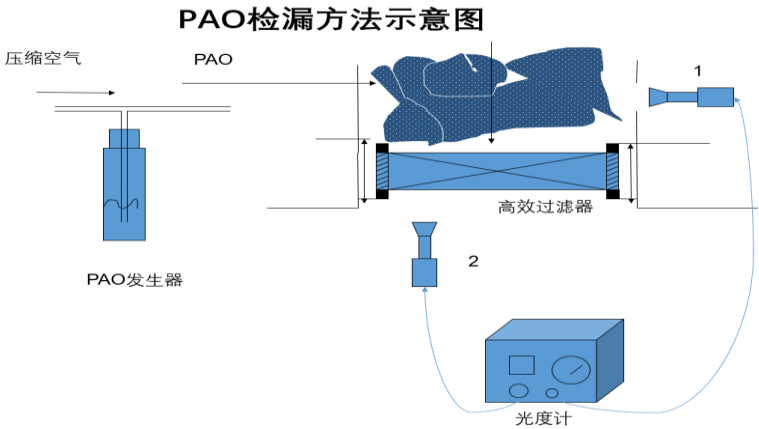
式中:

F0——標準滅菌時間 (min); FH——當量滅菌時間 (min)
T0——標準滅菌溫度 (℃); T ——滅菌溫度 (℃)
t ——滅菌時間 (min); Z ——滅菌溫度係數

標準	條款	Z 值	標準滅菌溫度T0	驗收標準
中國	滅菌	20	170℃	FH>190min
	去熱源	54	170℃	FH>1365min
國際	滅菌	20	160℃	/
	去熱源	50	250℃	FH>30min

隧道式滅菌乾燥機

控制措施點	確認與驗證	備註
環境控制	風速確認	預熱區 > 0.45m/s、加熱區 > 0.55m/s、冷卻區 > 0.45m/s，風速均勻性滿足±20%
環境控制	高效篩檢程式完整性確認	H13洩漏率≤0.05%，H14洩漏率≤0.05% (ISO14644-3)
環境控制	氣流流型確認	進行氣流視覺化研究，證明空氣沒有從較低級別區域進入到較高級別區域（EU GMP 附錄1）
環境控制	高效活化程式確認	加熱區和冷卻區高溫高效根據廠家推薦的程式進行活化
環境控制	懸浮粒子確認	滿足靜態A級≥0.5μm：≤3520 pcs/m ³ ≥5.0μm：≤20 pcs/m ³
壓差控制	壓差確認	壓差滿足：背景房間 < 預熱區 < 加熱區 > 冷卻區 < 灌裝區，設備各區對背景房間的壓差 > 10Pa

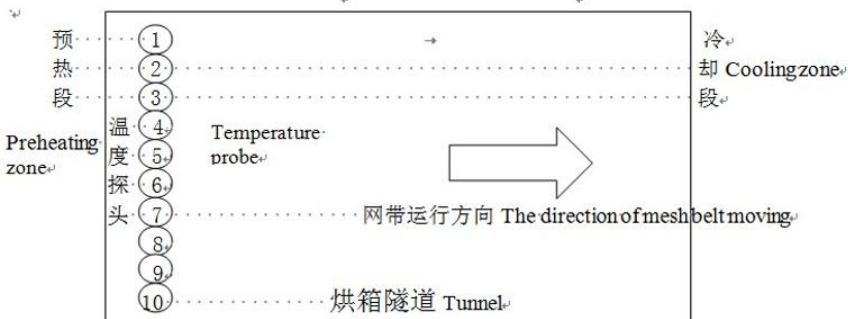
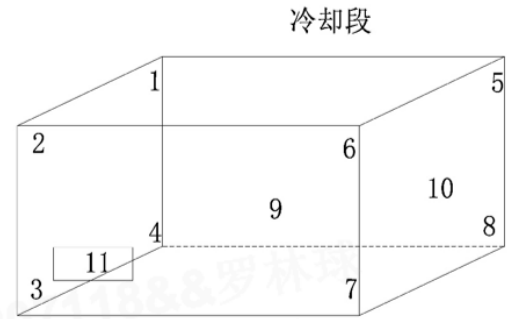
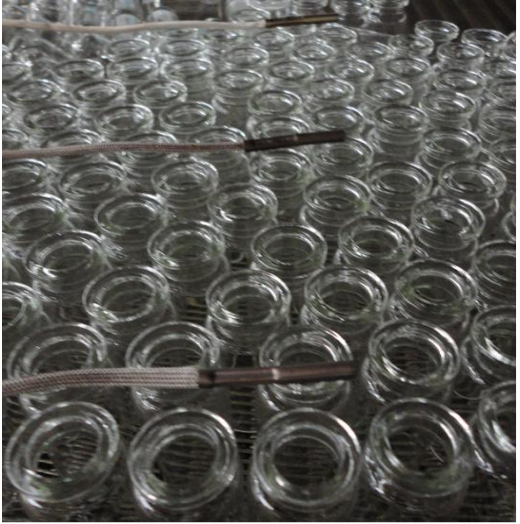


恒温阶段运行数据															
时间	预热区 温度 (°C)	加热区1 温度 (°C)	加热区2 温度 (°C)	加热区3 温度 (°C)	预热区与洗 瓶间压差 (Pa)	加热区与洗 瓶间压差 (Pa)	冷却区与洗 瓶间压差 (Pa)	灌装间与洗 瓶间压差 (Pa)	冷却区1 温度 (°C)	冷却区2 温度 (°C)	冷却区3 温度 (°C)	冷却区4 温度 (°C)	冷却区5 温度 (°C)	冷却区6 温度 (°C)	网带速度 (mm/min)
2025/04/16 16:51:33	30.5	334.0	331.0	330.2	12.0	21.0	15.0	30.3	51.6	30.8	16.0	13.4	11.4	10.2	240
2025/04/16 16:52:33	30.3	333.2	330.9	330.3	12.0	21.2	14.7	31.8	51.5	30.9	16.0	13.4	11.5	10.1	240
2025/04/16 16:53:33	30.6	332.1	330.5	330.3	12.2	21.2	14.5	31.7	51.6	30.9	16.1	13.5	11.5	10.2	240
2025/04/16 16:54:33	30.9	331.1	330.3	330.3	12.0	20.7	14.6	32.3	52.1	31.0	16.4	13.6	11.5	10.2	240



隧道式滅菌乾燥機

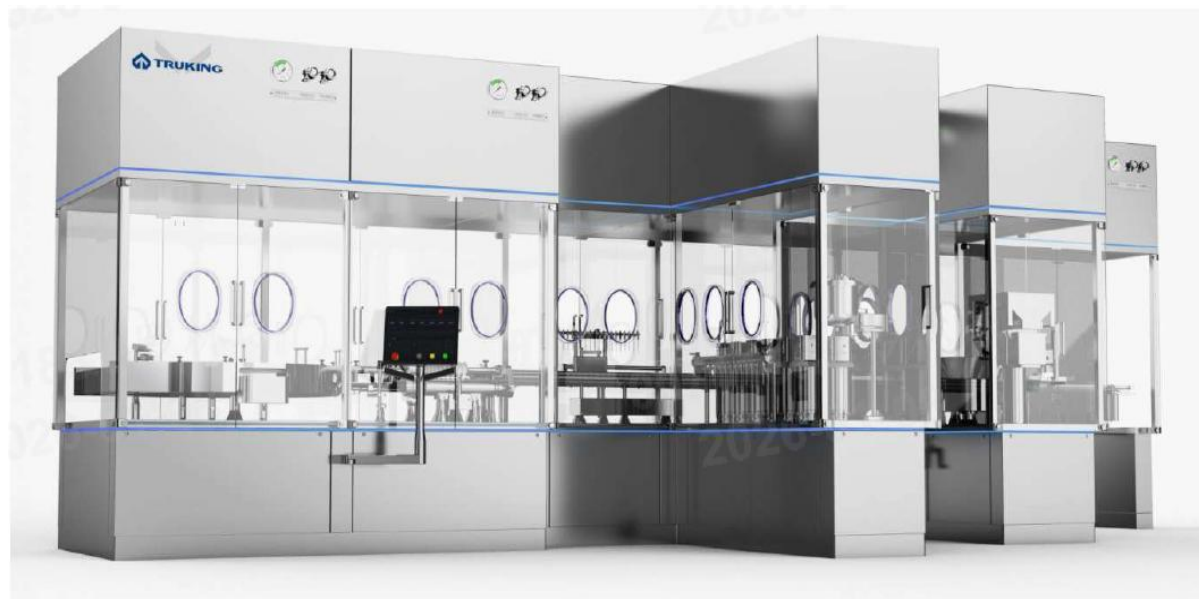
控制措施點	確認與驗證	備註
溫度控制	空載熱分佈、滿載熱分佈確認	當驗證儀探頭溫度都在設定溫度 $\pm 15^{\circ}\text{C}$ 內時，其實測空載熱分佈溫差 $\leq \pm 5^{\circ}\text{C}$ ，空載熱分佈溫差 $\leq \pm 8^{\circ}\text{C}$ （同一時間點同一橫截面溫度感測器和平均值之間的差值）
去熱原效果	網帶速度確認	網帶實際速度誤差 $\leq \pm 5\%$
去熱原效果	滿載熱穿透確認、內毒素挑戰驗證	$\text{FH} > 30$ ，內毒素下降3log
冷卻效果	出瓶溫度確認	$\leq 25^{\circ}\text{C}$
SIP滅菌效果	SIP效力確認、微生物挑戰驗證	溫度分佈溫差 $\leq \pm 15^{\circ}\text{C}$ ，不低於 180°C ，維持60分鐘，萎縮芽孢桿菌下降6log



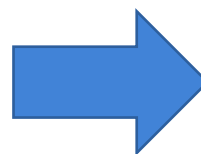
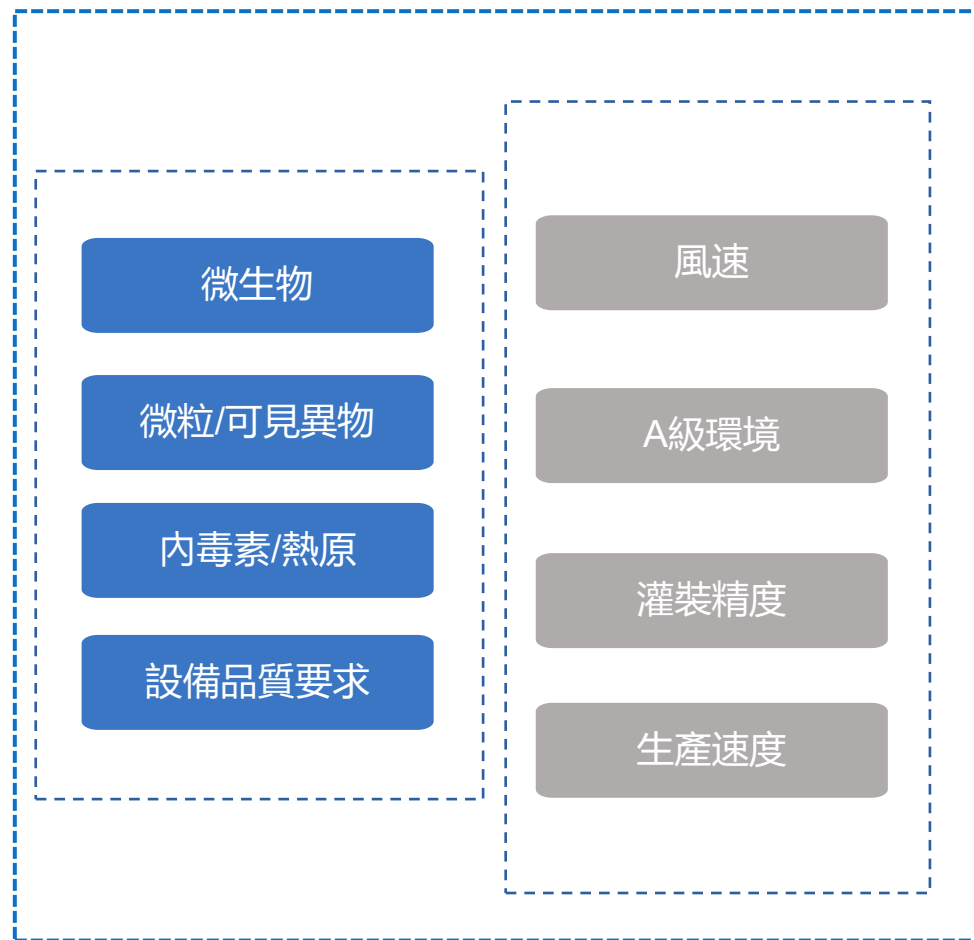
灌裝加塞機

灌裝加塞機是用于西林瓶液体类药物定量分装，并同机完成加塞的机器，作为无菌制剂生产的核心关键设备，专为疫苗、生物制剂、注射剂、冻干粉针等高精度、高洁净需求产品设计，承担着**定量灌装**、**无菌加塞**的核心工序，其性能直接决定药品剂量准确性、密封安全性及生产流程合规性，是保障药品质量与临床用药安全的重要环节。

瓶子的標準有GB、YBB、ISO等標準，一般建議客戶提供包材的圖紙進行設備選型。



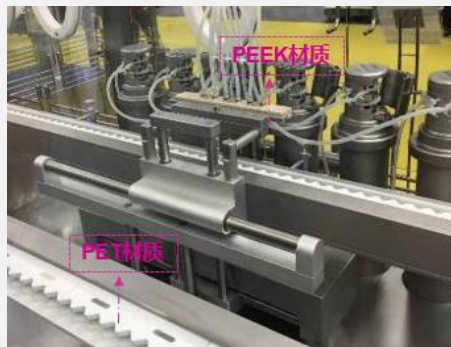
CQA&CPP



關鍵設計要素CDEs



材質選擇設計



- 與藥液、膠塞、氮氣直接接觸的金屬部件採用316L不銹鋼，粗糙度 $Ra \leq 0.4\mu m$ ，如果藥液中含有氯離子，還需要根據相容性選擇合適的材質
- 與藥液直接接觸的軟管採用食品級矽膠管
- 濾芯和隔膜閥膜片採用PTFE或EPDM

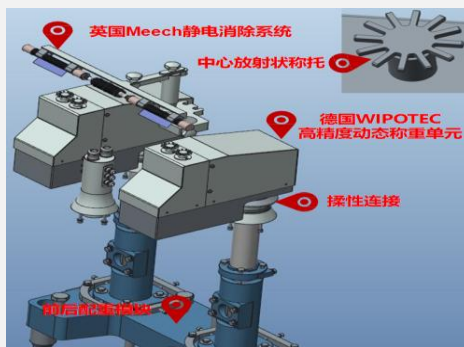
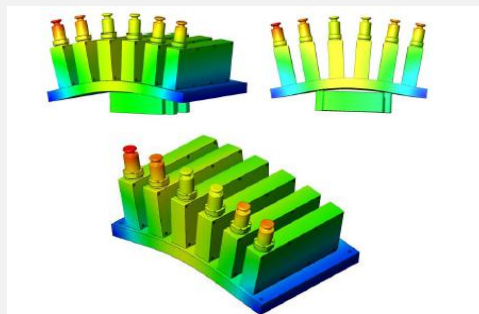
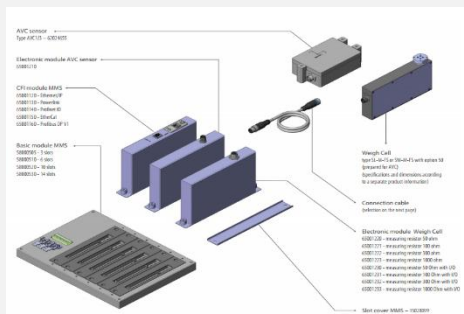
灌裝系統設計



灌裝方式	類似于水	高粘度	蛋白/生物製品	混懸液	高溫/低溫灌裝	易結晶/含糖	最小化產品損失
蠕動泵	++	0	++	+	0	+	+
柱塞泵	++	++	0	0	0	0	0
時間壓力法	++	-	++	++	0	++	++

- 根據不同的藥液特性選擇合適的灌裝方式，例如時間壓力法、蠕動泵、柱塞泵、移動罐、固定罐、分液器、一次性藥液袋、補液泵、攪拌器等不同的組合方式
- 灌裝系統設計：
 - 雙導向杆結構，減少灌裝架的抖動，減少藥液滴漏的風險，
 - 跟蹤和升降伺服系統，兩個伺服閉環控制，杜絕灌針與瓶子錯位產生玻璃屑的風險
 - PEEK自鎖緊結構，灌裝針側進下壓自鎖緊，快速安裝，並杜絕灌裝針尖污染的風險
 - 柔性灌裝曲線控制方式，解決多粘度、多規格、複藥的灌裝問題

稱重系統設計



◇ **層流風**:中心放射狀稱托設計;操作面擋風板設計、減少人為影響因素

◇ **靜電**:塑膠件採用防靜電材料;靜電消除棒

◇ **震動**:稱重模組獨立底座;特殊補償數學演算法

穩定性及運算方式優化，業內最快運算方式300ms，最高稱重精度±5mg，可實現高速穩定取樣。採用**三次稱重兩次灌裝**最高可實現裝量誤差 $\leq \pm 0.2\%$

灭菌部件设计

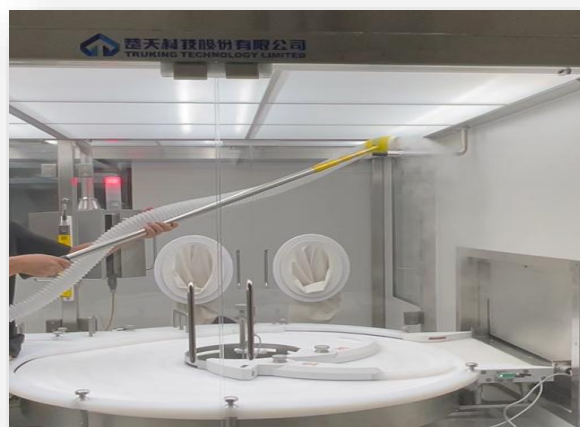


理塞門電動鎖緊、緩衝門真空鎖緊，方便拆卸和組裝

灌針、分液器、柱塞泵、矽膠管、加塞盤、上塞塊等部件設計為快拆方式，方便生產後拆卸**離線濕熱滅菌**，為減少無菌組裝的風險，也可選擇CIP/SIP灌裝系統

灌裝加塞機

控制措施點	確認與驗證	備註
材質選擇	材料證書審核、粗糙度確認	與產品直接接觸或間接接觸的金屬和非金屬部件材質、粗糙度需要滿足FDA要求
環境控制	風速確認	0.36-0.54m/s, 均勻性 $\leq\pm 20\%$ (ISO14644-3)
環境控制	高效篩檢程式完整性確認	H14洩漏率 $\leq 0.05\%$ (ISO14644-3)
環境控制	氣流流型確認	進行氣流視覺化研究，證明通過關鍵區域的首過氣流保護和工藝過程中暴露產品上方和周圍的單向流吹掃保證A級條件 (EU GMP 附錄1)
環境控制	懸浮粒子確認	證明設備內部滿足A級 $\geq 0.5\mu\text{m}$: $\leq 3520 \text{ pcs}/\text{m}^3$ $\geq 5.0\mu\text{m}$: $\leq 20 \text{ pcs}/\text{m}^3$ (EU GMP 附錄1)



灌裝加塞機

控制措施點	確認與驗證	備註
稱重系統設計	稱重校準確認、 稱重邏輯確認、 稱重自動校準確認	稱顯示精度1mg，動態稱重精度≤±6mg； 線上稱重、100%稱重、定時稱重和自動取樣、 手動取樣等多種組合稱重邏輯滿足設計要求； 確認所有灌裝泵都可以根據稱重資料的波動自動調整裝量
灌裝系統設計	灌裝精度確認	使用校驗過的電子天平核對各個泵的灌裝精度 Cpk≥1.33，配置有稱重系統的也可使用線上 稱重資料
加塞密封性	加塞合格率確認 剔廢準確率確認	全加塞、半加塞膠塞高度滿足要求，加塞成功率≥99.99%，對加塞高度不滿足要求的瓶子進行剔廢，準確率≥99.99%
充氮系統	殘氧量確認	對正常充氮、灌裝、加塞後的瓶子取樣，使用 殘氧儀進行測試
灌裝速度	生產能力確認	類比生產狀態，持續運行一定時間，確認生產 速度滿足工藝要求

TRUKING 西林瓶灌裝加塞机

称重统计							
规格上限	13.1300	规格下限	12.8700	规格中心	13.0000	规格公差	0.2600
1#瓶称重合格数据统计报表				2#瓶称重合格数据统计报表			
最小值(g)	12.967	CP上限值	1.53789	最小值(g)	12.983	CP上限值	1.84555
最大值(g)	13.055	CP下限值	1.97574	最大值(g)	13.044	CP下限值	2.52460
平均值(g)	13.016	CP	1.75682	平均值(g)	13.020	CP	2.18507
合格对象标准偏差(g)	0.02467	CPK	1.53789	合格对象标准偏差(g)	0.01983	CPK	1.84555
合格对象统计方案(g)	0.0006084	对象数量	10	合格对象统计方案(g)	0.0003933	对象数量	10
3#瓶称重合格数据统计报表				4#瓶称重合格数据统计报表			
最小值(g)	12.938	CP上限值	2.07652	最小值(g)	12.950	CP上限值	2.37985
最大值(g)	13.011	CP下限值	1.53724	最大值(g)	13.013	CP下限值	1.78970
平均值(g)	12.981	CP	1.80688	平均值(g)	12.982	CP	2.08478
合格对象标准偏差(g)	0.02398	CPK	1.53724	合格对象标准偏差(g)	0.02079	CPK	1.78970
合格对象统计方案(g)	0.0005752	对象数量	10	合格对象统计方案(g)	0.0004320	对象数量	10
瓶称重合格数据统计报表							
最小值(g)	12.938	CP上限值	1.51855				
最大值(g)	13.055	CP下限值	1.51039				
平均值(g)	13.000	CP	1.51447				
合格对象标准偏差(g)	0.02861	CPK	1.51039				
合格对象统计方案(g)	0.0008187	对象数量	40				

TRUKING 西林瓶灌裝加塞机

称重数据					
时间	称重次数	1#净重(g)	2#净重(g)	3#净重(g)	4#净重(g)
2025/10/25 13:27:50	1	12.967	12.983	12.938	12.950
2025/10/25 13:27:52	2	13.004	12.999	12.944	12.964
2025/10/25 13:27:55	3	13.030	13.029	12.968	12.967
2025/10/25 13:27:57	4	13.008	13.019	12.982	13.006
2025/10/25 13:27:59	5	13.042	13.014	12.993	12.974
2025/10/25 13:28:02	6	13.026	13.012	12.981	13.007
2025/10/25 13:28:03	7	12.997	13.018	12.996	12.983
2025/10/25 13:28:06	8	13.055	13.042	12.992	13.013
2025/10/25 13:28:08	9	13.014	13.044	13.011	12.979
2025/10/25 13:28:11	10	13.019	13.042	13.001	12.973

TRUKING 西林瓶灌裝加塞机

生产数据										
时间	生产速度 (vials/min)	进瓶总数(vials)	合格品总数 (vials)	不合格品数 (vials)	取样数(vials)	丢失瓶数 (vials)	未加塞数 (vials)	装量异常数 (vials)	未灌装数 (vials)	其它瓶数 (vials)
2025/11/02 11:34:48	105	4083	4022	0	0	0	0	0	0	0
2025/11/02 11:35:48	105	4188	4127	0	0	0	0	0	0	0
2025/11/02 11:36:48	105	4293	4232	0	0	0	0	0	0	0
2025/11/02 11:37:48	105	4398	4337	0	0	0	0	0	0	0
2025/11/02 11:38:48	105	4404	4404	0	0	0	0	0	0	0
2025/11/02 11:39:48	105	4404	4404	0	0	0	0	0	0	0
2025/11/02 11:40:48	105	4404	4404	0	0	0	0	0	0	0
2025/11/02 11:41:48	105	4404	4404	0	0	0	0	0	0	0
2025/11/02 11:42:48	105	4404	4404	0	0	0	0	0	0	0
2025/11/02 11:43:48	105	4404	4404	0	0	0	0	0	0	0

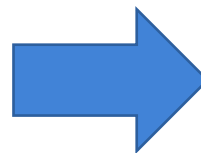
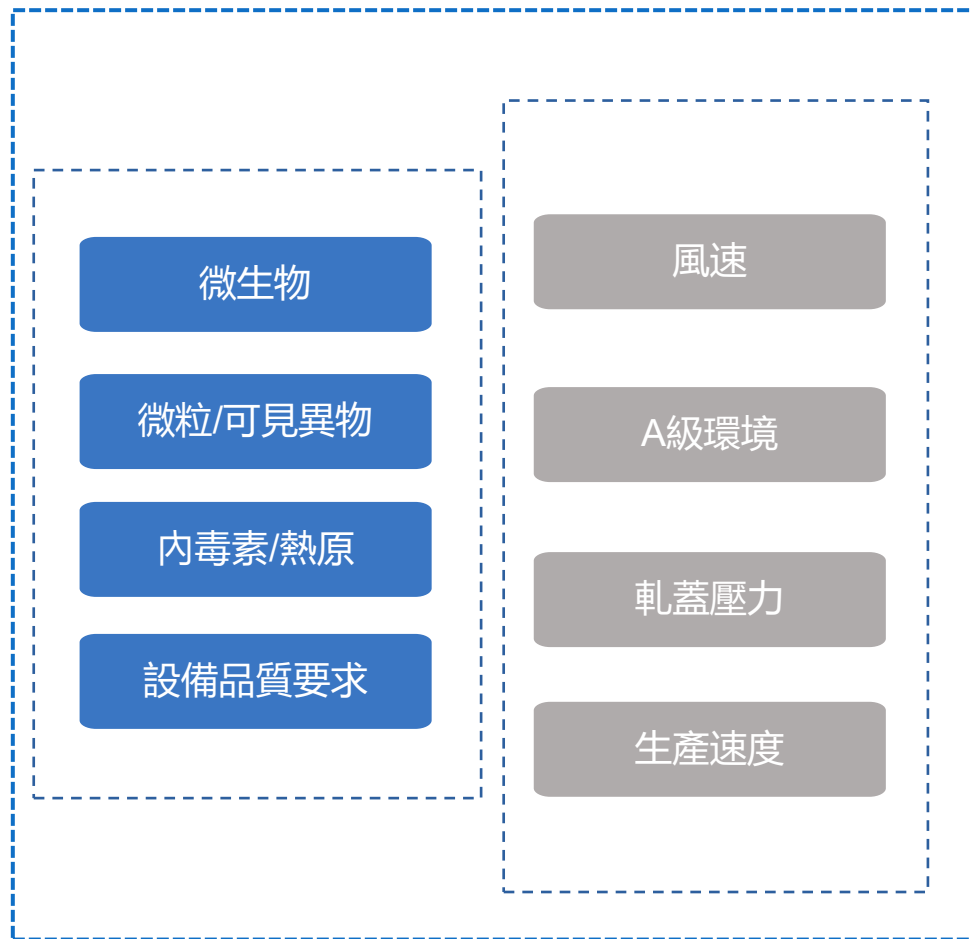
西林瓶軋蓋機

西林瓶軋蓋機主要用於西林瓶的軋蓋封口，核心是通過機械滾壓將鋁蓋（或鋁塑複合蓋）裙邊緊密軋合在瓶口凸緣，軋緊瓶頸處已壓的膠塞，形成牢固密封，防止微生物污染與內容物洩漏，從而保證產品在長時間內的**完整性和無菌性**。

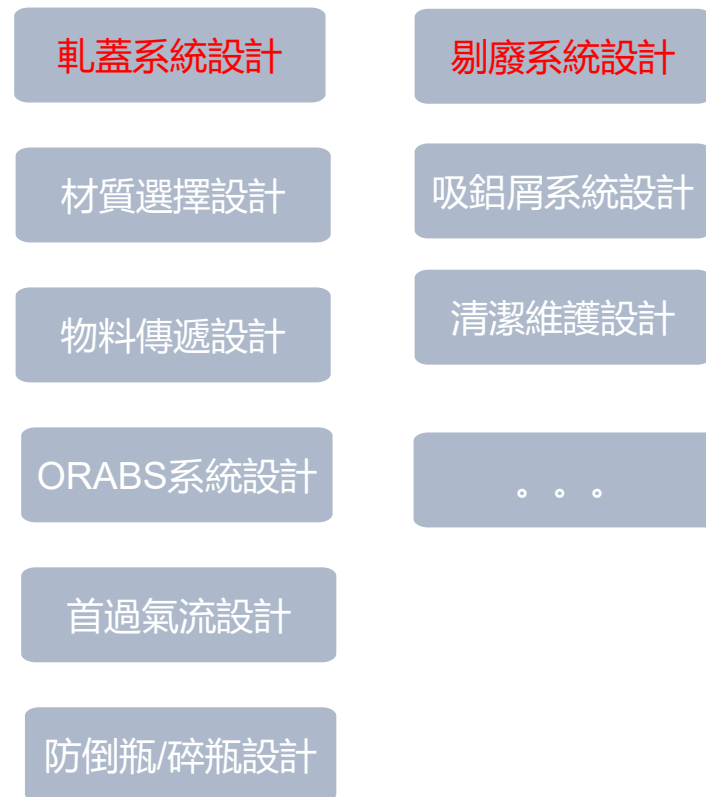
西林瓶軋蓋機可完成理瓶、理蓋、輸蓋、軋蓋、出瓶、剔廢工序，採用柔性結構，可以有效減少鋁屑，提高外觀品質。凡與包裝材料接觸的零件均採用不銹鋼或無毒工程塑料，無污染。操作簡單，自動化程度高。



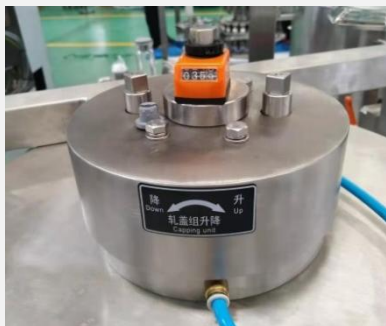
CQA&CPP



關鍵設計要素CDEs

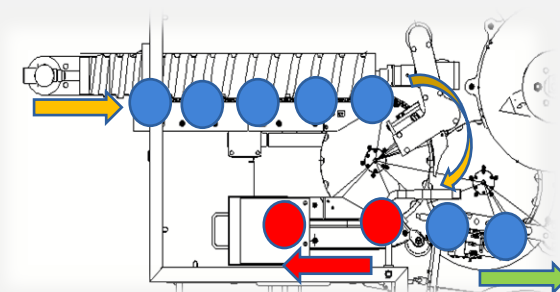
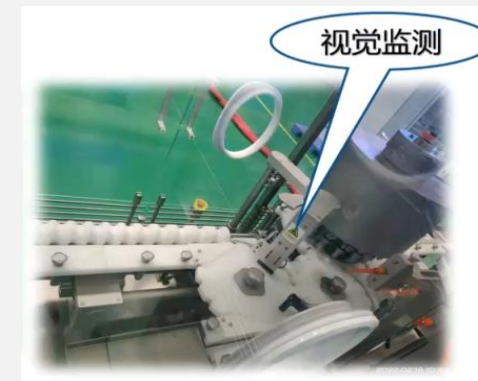


軋蓋系統設計



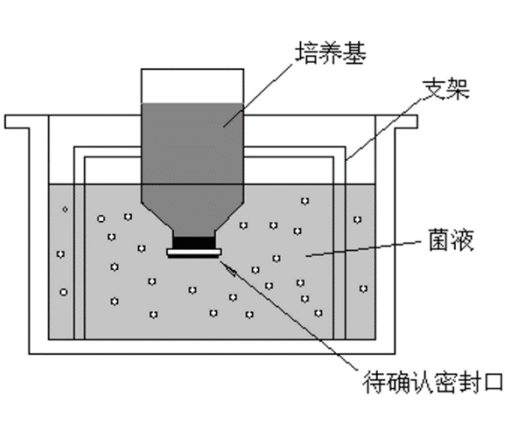
- 採用**真空吸瓶掛蓋技術**將來瓶吸住，保證瓶子與撥輪完全貼合，減少瓶子晃動間隙，**保證掛蓋成功率**
- 瓶托底部採用氣缸支撐，通過調節氣缸壓力來保證所有瓶子受力情況一致，**保證軋蓋效果的一致性**。採用**軋蓋壓力檢測技術**，軋蓋壓力可調節，同時可實現壓力超範圍報警
- 掛蓋組和軋蓋組**整體升降設計**，換規格是操作調節方便可靠

剔廢系統設計

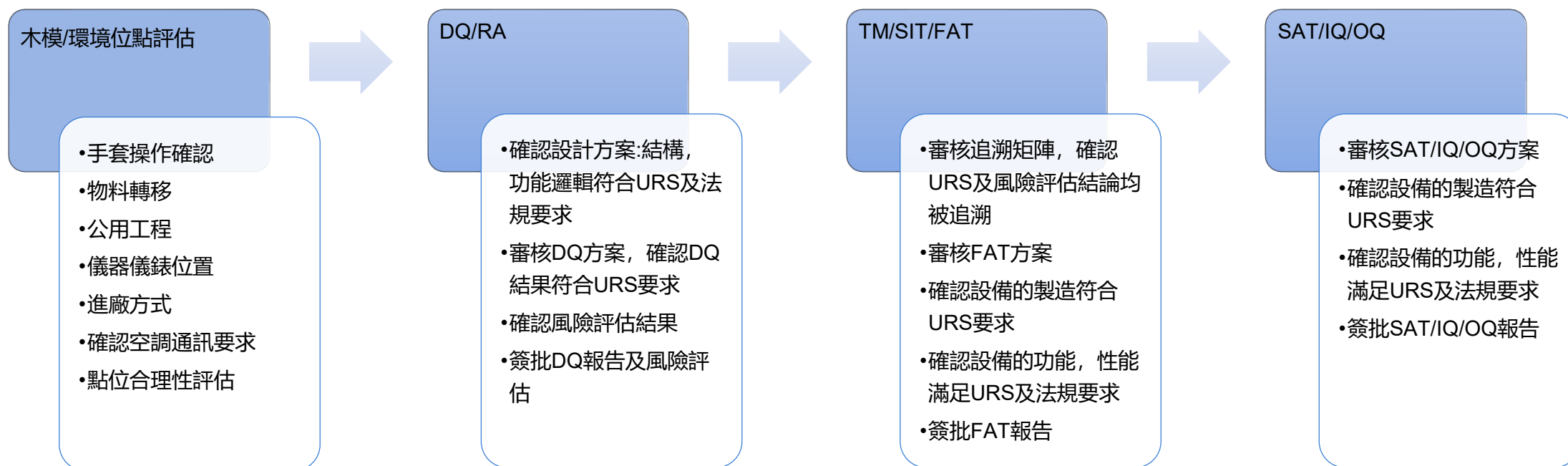


- 潔淨軋蓋工藝情況下，加塞未符合要求的需在軋蓋前剔廢。
- 光纖檢測**：檢測膠塞密封狀態，光電膠塞密封性檢測要求：膠塞高差 $\geq 2\text{mm}$
- 視覺檢測**：智慧相機安裝於設備進瓶撥輪處，即採用一組高速相機對瓶口狀態進行拍照，再通過電腦的影像處理軟體系統對照片進行分析，當發現膠塞上表面高於或低於設定合格數值範圍時，判斷為不良品。**檢測精度為：1mm**

控制措施點	確認與驗證	備註
材質選擇	材料證書審核、粗糙度確認	與產品直接接觸或間接接觸的金屬和非金屬部件材質、粗糙度需要滿足FDA要求
環境控制	風速確認	0.36-0.54m/s，均勻性 $\leq \pm 20\%$ （ISO14644-3）
環境控制	高效篩檢程式完整性確認	H14洩漏率 $\leq 0.05\%$ （ISO14644-3）
環境控制	氣流流型確認	進行氣流視覺化研究，證明通過關鍵區域的首過氣流保護和工藝過程中暴露產品上方和周圍的單向流吹掃保證A級條件（EU GMP 附錄1）
環境控制	懸浮粒子確認	證明設備內部滿足A級 $\geq 0.5\mu\text{m}$ ： $\leq 3520 \text{ pcs/m}^3$ $\geq 5.0\mu\text{m}$ ： $\leq 20 \text{ pcs/m}^3$ （EU GMP 附錄1）
軋蓋密封	剔廢準確率確認	人工製作無膠塞、加塞高度過高、沒有軋蓋的樣品，分別測試剔廢檢測的準確率
軋蓋密封	軋蓋密封性確認	初步對軋蓋後的瓶子外觀進行檢查，整體表面光滑、無裙邊、無毛邊、無尖嘴等情況，使用三指法無法轉動。進一步檢測可使用扭力測試儀對軋蓋後的扭力進行確認，也可使用微生物侵入法、色水法、高壓放電法、真空衰減法、鐳射頂空（USP1207）法等進行密封性檢測



Vial size 规格: 2ml	
Acceptance criteria 接受标准: Torque is in the range of 0.1-0.2N.m 扭矩在 0.1-0.2N.m 范围内	
No. 序号	Torque measurement 扭矩测量值
1.	0.166
2.	0.178
3.	0.130
4.	0.116
5.	0.111
6.	0.151



謝謝！ 後期有問題請扫二维码



攀登 | 创新 | 质量 | 奋斗