**R0消毒液配制系统性能确认方案**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| 审批 | 职务 | 姓名 | 签名 | 日期 |
| 编写人 | 工程部设备员 | 邹丽 |  |  |
| 审核人 | 工程部经理、设备副总经理 | 彭曙明 |  |  |
| 原料药中心经理 | 王萌 |  |  |
| 质量中心经理 | 李玉林 |  |  |
| 批准人 | 质量管理负责人 | 罗幼娥 |  |  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 变更记录 | | |
| 版本号 | 生效日期 | 修订原因 |
| 01 |  | 新修订 |

**目 录**

[**1、介绍** 3](#_Toc10121)

[**2、目的** 3](#_Toc4812)

[**3、适用范围** 3](#_Toc2370)

[**4、职责** 3](#_Toc11281)

[4.1工程部职责 3](#_Toc25661)

[4.2原料药中心职责 4](#_Toc99)

[4.3质量中心职责 4](#_Toc10911)

[4.4质量管理负责人 4](#_Toc2514)

[**5、缩略语** 5](#_Toc1204)

[**6、法规和指南** 6](#_Toc29708)

[6.1法规 6](#_Toc18876)

[6.2指南 6](#_Toc21107)

[**7、参考文件** 7](#_Toc31786)

[**8、系统/设备描述** 8](#_Toc20448)

[8.1系统/设备用途 8](#_Toc19676)

[8,.2能力 8](#_Toc28028)

[8.3设计和运行特点 8](#_Toc1300)

[**9、文件管理规范** 9](#_Toc20817)

[**10、测试项目列表** 11](#_Toc30011)

[**11、性能确认测试** 12](#_Toc27272)

[11.1先决条件确认 12](#_Toc14003)

[11.2人员确认 12](#_Toc8299)

[11.3文件确认 13](#_Toc16709)

[11.4培训确认 13](#_Toc10918)

[11.5测试仪器仪表校准确认 13](#_Toc6378)

[11.6过滤性能确认 14](#_Toc16134)

[11.7SIP性能确认 14](#_Toc14590)

[**12、偏差处理** 16](#_Toc10829)

[**13、变更处理** 16](#_Toc299)

[**14、性能确认总结** 17](#_Toc25314)

[**15、附件清单** 17](#_Toc5816)

[**16、支持性附录清单** 17](#_Toc3194)

[**17、测试报告** 17](#_Toc25303)

**1、介绍**

江西东风药业股份有限公司拥有多个独立的生产车间，本次进行性能确认的为原料药中心青霉素原料药车间，将在此区域中主要进行普鲁卡因青霉素、苄星青霉素、青霉素钠和青霉素钾等原料药产品的生产及青霉素混粉。

消毒液配制系统主要由配制罐、预过滤和除菌过滤器组成，该系统由上海泓荔洁净科技有限公司安装。安装在原料药中心青霉素原料药车间二层消毒液配制间（房间编号：R22023）。消毒液主要用于设备清洁、环境及手部消毒等。

按照系统影响性评估(SIA)的结果，对评估为直接影响的系统进行性能确认。该消毒液配制系统根据系统影响性评估的方法确定为直接影响系统，系统编号：SIA-R0-XDY-01，见青霉素原料药车间系统影响性评估报告（表）SIA-R0。所有直接影响系统将按照VMP（文件编号：VMP-R0-2014）计划进行确认。

**2、目的**

性能确认为江西东风药业股份有限公司原料药中心青霉素原料药车间前验证的一部分。

本性能确认的目的是提供文件证据证明原料药中心青霉素原料药车间生产的产品所需消毒液配制系统，能基于批准的工艺方法和产品标准，作为组合或分别进行有效的重复的运行。

性能测试应在真实生产条件或模拟生产条件下进行，应收集确认数据并记录在附件的测试报告上。性能确认是正式测试的最后步骤，以及确认需求矩阵中识别为进行性能确认测试的系统正式运行前正确性能的文件证据。当最终性能确认报告批准后，系统可用于正常生产操作或用于工艺验证。

**3、适用范围**

* 设计确认的范围为青霉素原料药车间二层消毒液配制间，系统编号：SIA-R0-XDY-01。主要包括：配制罐、过滤器、管道等。

**4、职责**

4.1工程部职责

4.1.1方案的编写

4.1.2执行前审核本方案

4.1.3保证在执行前所有的先决条件得到满足

4.1.4方案实施

4.1.5报告编写

4.1.6报告审核

4.2原料药中心职责

4.2.1执行前审核本方案

4.2.2方案实施

4.2.3报告审核

4.3质量中心职责

4.3.1方案实施

4.3.2偏差报告编写

4.3.3审核方案、报告

4.4质量管理负责人

4.4.1方案、报告批准

**5、缩略语**

在下面的表格中规定了本方案中使用的缩略语。

| **缩略语** | **定义** |
| --- | --- |
| CCA | Component Criticality Assessment 部件关键性评估 |
| CFDA | China Food and Drug Administration 国家食品药品监督管理总局 |
| GMP | Good Manufacturing Practice  药品生产质量管理规范 |
| ID | Identification  标识 |
| IQ | Installation Qualification 安装确认 |
| ISPE | International Society for Pharmaceutical Engineering 国际制药工程协会 |
| N/A | Not Applicable 不适用 |
| SIA | System Impact Assessment 系统影响性评估 |
| SOP | Standard Operating Procedure 标准操作规程 |
| URS | User Requirement Specification 用户需求说明 |

6、法规和指南

为编写本方案，参考了以下法规和指南：

## 6.1法规

国家食品药品监督管理总局（CFDA），中国，药品生产质量管理规范（2010年修订），2011 年03月

欧盟药事法规 第四卷 药品生产质量管理规范，附录15 验证与确认，2001年9月

EudraLex 第四卷 欧盟药品生产质量管理规范指南 医药产品 人用及兽用，2008年11月

## 6.2指南

ISPE指南第5卷“调试和确认”2001年第一版

药品监管公约，药品监管合作计划，“有关验证主计划、安装和运行确认、非无菌工艺验证、清洁验证的建议”，2004年7月

WHO 关于GMP要求的指南， 第二部分：验证，1997年

（ISPE）新建和改造的工厂医药工程指南，第4卷-水和蒸汽系统，2011年第二版

GAMP5 良好自动化生产实践指南，2008年第5版

**7、参考文件**

为编写本方案，参考了以下文件：

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 文件名称 | 文件编号 | 版本 |
| 青霉素原料药车间R0消毒液配制系统CCA | CCA-R0-XDY-01 | 01 |
| 青霉素原料药车间验证总计划 | VMP-R0-2014 | 01 |
| 青霉素原料药车间 SIA | SIA-R0 | 00 |
| 青霉素原料药车间消毒液配制系统管道仪表图 | HONLY-XDY-P&ID-015 | 1 |
| 设计说明 | DF-XDY-DS | 01 |
| 确认与验证标准管理规程 | SMP/A0/QA02/001 | 01 |
| 变更控制标准管理规程 | SMP/A0/QA00/023 | 00 |
| 偏差处理标准管理规程 | SMP/A0/QA00/022 | 00 |

**8、系统/设备描述**

## 8.1系统/设备用途

消毒液配制系统主要由配制罐、预过滤和除菌过滤器组成，主要用于设备、环境及手部的消毒。安装在原料药车间二层消毒液配制间（房间编号：R22023）。

消毒液配制罐有效体积为500L，主体材质为SS316，内表面粗糙度Ra≤0.4，表面粗糙度Ra≤0.8，光滑易清洗。

两级过滤器外壳和滤芯均由PALL和科百特公司提供，外壳为316L材质，滤芯孔径分别为0.22μm、0.22μm滤芯材质为PES,均为单芯5英寸。

## 8.2能力

该系统配制消毒液配制能力能够满足车间设备及环境的消毒需求。每批配制约500L。

## 8.3设计和运行特点

该系统具备CIP、SIP功能，主体材质为SS316，内表面粗糙度Ra≤0.4，表面粗糙度Ra≤0.8，光滑易清洗。，过滤采用0.22μm预过滤，0.22μm滤芯除菌过滤，保证过滤后消毒液无菌。

**9、文件管理规范**

记录用笔：

* 使用黑色签字笔记录。

签名：

* 被授权的人员才能签署文件。
* 应签全名，除非文件另有规定。
* 签名应始终一致。

填写栏目：

* 所有栏目必须填写。
* 填写内容与上面栏目相同也应重新填写。
* 填写栏目内容，应按照实际测试情况，对测试结果使用对勾“√”填写，只能选择一种测试结果填写。

如下：

|  |  |
| --- | --- |
| 文件名称 | 是否完整可读 |
| 设计确认方案 | √ 是 否 |

* 若有单个栏目不需要填入内容，则在空白处填写英文字母“不适用”的简写“N/A”，表示无此项内容。
* 若有多个栏目不需要填入内容，应用斜线划掉，斜线上方填写“N/A” ，下方签名并注明日期。

如下：

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  |  |  |  |
|  | N/A |  |  |
|  | 签名 日期 |  |  |

更改错误：

* 在错误处划线，填入正确的内容，签名并注明更改日期，确保原先信息仍清晰可识别。

如：2014年01月02日 修改人签名和修改日期

~~2014年01月01日~~

记录日期：

* 年用4位数表示，日和月用2位数表示

如：2014年09月01日

使用缩略语：

* 在术语全称后的括号内注明缩写，然后才可以使用缩写。

书面语及名称：

* 使用规范的书面语及名称。
* 文件前后名称要一致。

**10、测试项目列表**

在下面的表格列出了本方案将要执行的测试。

|  |  |
| --- | --- |
| **测试编号** | **测试名称** |
| 11.1 | 先决条件确认 |
| 11.2 | 人员确认 |
| 11.3 | 文件确认 |
| 11.4 | 培训确认 |
| 11.5 | 测试仪器仪表校准确认 |
| 11.6 | 过滤性能确认 |
| 11.7 | SIP性能确认 |

**11、性能确认测试**

## 11.1先决条件确认

* 目的

确认IQ报告已经完成并审批。如果存在未关闭的偏差，偏差不影响PQ的进行。

确认OQ报告已经完成并审批。如果存在未关闭的偏差，偏差不影响PQ的进行。

确认消毒液配制系统仪器仪表在有效期内。

* 程序

检查消毒液配制系统IQ报告，记录报告名称，报告编号、报告批准日期以及是否存在未关闭的偏差。

如存在未关闭的偏差，需填写偏差名称、偏差编号，对偏差进行简述并判定是否影响PQ执行。

检查消毒液配制系统OQ报告，记录报告名称、报告编号、报告批准日期以及是否存在未关闭的偏差。

如存在未关闭的偏差，需填写偏差名称、偏差编号，对偏差进行简述并判定是否影响PQ执行。

检查消毒液配制系统IQ报告中仪器仪表校准测试报告，检查仪器仪表校准日期。

* 可接受标准

IQ报告和OQ报告已经完成并审批。

消毒液配制系统仪器仪表均经过校准，且在有效期内。

* 测试报告

测试结果填写在测试报告1《先决条件确认》表内，如有偏差记录在偏差报告中。

## 11.2人员确认

* 目的

确认所有执行本方案的人员以及签名。

* 程序

列出所有执行本方案的人员（姓名、公司、部门和职位）。

执行方案人员本人在签名处使用黑色签字笔书写本人签名以及日期。

* 可接受标准

所有执行本方案人员本人使用黑色签字笔正确书写本人签名及日期。

所有执行本方案的人员（姓名、签名、公司、部门、职位和日期）已记录。

* 测试报告

测试结果填写在测试报告2《人员确认》表内。

## 11.3文件确认

* 目的

确认方案涉及文件名称、编号、版本号、发布日期以及是否生效。

* 程序

在测试报告3《文件确认》中列出用于消毒液配制系统性能确认所需要文件名称。

记录文件编号、版本，以及文件审核状态。

* 可接受标准

性能确认所需要的文件都存在。

文件名称、编号、版本号、发布日期正确，且已经生效。

* 测试报告

测试结果填写在测试报告 3《文件确认》表内，如有偏差记录在偏差报告中。

## 11.4培训确认

* 目的

确认所有参与方案实施的人员经过验证活动培训。

* 程序

对方案实施人员进行消毒液配制系统PQ方案培训，记录方案名称、方案编号、版本号，并由培训人根据《培训标准管理规程》（文件编号：SMP/B0/RY/004，版本：00）对方案实施人员培训效果进行评价。填写培训记录。

* 可接受标准

所有方案实施人员已经过消毒液配制系统PQ方案培训，培训效果合格。

培训记录存在。

* 测试报告

测试结果填写在测试报告4《培训确认》表内，如有偏差记录在偏差报告中。

## 11.5 测试仪器仪表校准确认

* 目的

确认PQ测试使用仪器仪表经过校准，且在有效期内。

* 程序

在测试报告5《测试仪器仪表校准确认》中记录消毒液配制系统PQ测试用仪器仪表名称、编号、型号、用途、校准证书编号、校准日期以及下次校准日期，并检查是否能够追溯到中国国家计量基准。

复印检查过的校准证书，签上姓名和日期，附在报告中。

* 可接受标准

PQ测试用仪器仪表均经过校准，且在有效期内。

用于校准的计量标准至少应该能够追溯到中国国家计量基准。

* 测试报告

测试结果填写在测试报告5《测试仪器仪表校准确认》表内，如有偏差记录在偏差报告中。

## 11.6过滤性能确认

* 目的

确认过滤系统过滤、除菌效果满足工艺要求。

* 程序
  1. 对过滤系统清洗灭菌，除菌滤芯完整性测试。
  2. 将配制罐的料液通过除菌过滤系统输入管道系统。压滤过程中从预过滤器前取样400ml，对滤液进行可见异物检测，之后从每个使用点精过滤器后各取样400ml，对滤液进行可见异物检测。
  3. 取样样品应当标示好名称、编号等信息后立即交QC进行测试。
  4. 需连续测试3批。
* 可接受标准

过滤系统的过滤、过滤器完整性测试符合工艺要求。

* 测试报告

检查结果见测试报告6《过滤性能确认》表内。

## 11.7SIP性能确认

* 目的

确认消毒液配制系统SIP效果满足灭菌工艺要求：

灭菌时能按照预期的温度均匀性和稳定性指标运行，灭菌阶段所有测试点的F0值≥15分钟；

所有暴露在灭菌程序中的用于挑战测试的生物指示剂经培养后均无微生物生长迹象。

* 程序
* 温度探头前校准

1. 配置一台温度验证仪，使用11个热电偶用于测试；
2. 使用以下参数对热电偶进行校准；
3. 进行90°C的低点校准，进行130 °C的高点校准，进行121.0°C点的确认；
4. 热电偶稳定基准：三分钟0.2°C；
5. IRTD稳定基准：二分钟0.012°C；
6. 未校准的热电偶偏差标准1.0 °C；
7. 校准的热电偶偏差标准为0.3 °C；
8. 校准后打印校准报告并附在方案后。

* 温度探头后校准

3次测试完成后在121℃的设定温度对热电偶进行后校准确认；

确认后，打印测试报告并将报告附在方案后；

所有热电偶和参考耐热设备温度偏差在0.3℃内；

如果有探头校准失败，需要进行调查后重新测试。

* SIP测试：

1. 热分布测试和生物指示剂挑战测试同步进行；准备11支温度探头用于SIP热分布测试，并将这些温度探头连接到已经过校准的温度验证仪上；对所有温度探头进行编号并贴上标签；编号原则按TC-01、TC-02、TC-03······TC-11；
2. 设置温度验证仪对进行热分布的热电偶的F0值进行计算。F0值由以下数值决定：

F0 = ∑10 (T- T0)/Z：

T0 = 121.1°C z = 10

1. 进行对探头进行前校准；更换不合格的探头，并重新进行校准；
2. 准备20支生物指示剂用于灭菌暴露程序，并准备1支用于阳性对照；用于灭菌暴露程序和用于阳性对照的生物指示剂应分开存放；对所有用于挑战测试的生物指示剂进行编号并贴上标签；消毒液配制系统编号原则为SIP -运行次数-数字编号，例如SIP -1-1，SIP表示稀配过滤系统系的SIP程序，1代表第一次运行；1代表第一个生物指示剂样品；
3. 所有探头都校准合格并且生物指示剂也已准备妥当之后，将探头和指示剂按“附图1-配制系统温度探头与生物指示剂布局图”进行布置，生物指示剂放置在探头附近；
4. 布置好温度探头与生物指示剂后，关闭所有对外的阀门，检查纯蒸汽供给情况；
5. 灭菌温度为121℃，灭菌时间30min；
6. 热分布和生物指示剂挑战测试应连续成功运行3次；
7. 测试结束之后按要求对所有参与测试的温度探头进行后校准；
8. 样品培养：收集所有暴露在灭菌程序中的生物指示剂和阳性对照指示剂，交QC培养；
9. 使用记录仪生成报告，并对SIP过程中的F0值进行汇总。
10. 连续3次测试成功是必须的。

* 可接受标准

在指定温度点，所有温度探头前校准和后校准与标准温度探头的偏差均在0.3℃范围内。

在灭菌阶段，所有测试点温度≥121℃；‘F0值不小于15min。

所有暴露在灭菌程序中的生物指示剂在24h培养后没有生长迹象。

所有阳性控制用的生物指示剂在24h培养后都有生长迹象。

* 测试报告

测试结果填写在测试报告7《SIP性能确认》表内，并将发现的偏差记录在偏差报告中。

**12、偏差处理**

如性能确认执行过程中出现任何偏差之处，需按照《偏差处理标准管理规程》，文件编号：SMP/A0/QA00/022，版本：00处理。对设计确认中出现每个偏差都要给予一个唯一的编号并记录在偏差报告里。在偏差清单（测试报告10）中汇总所有的偏差，并注明解决日期。

如有需要可复印偏差报告。

**13、变更处理**

如性能确认中存在变更，需按照《变更控制标准管理规程》文件，(文件编号：SMP/A0/QA00/023，版本：00)进行控制并提交报告，变更控制表将被收集。

**14、性能确认总结**

14.1执行本方案并完成了纠正措施之后，将生成一份最终报告。将编写对所获得结果的总结，并根据这些结果得出结论。并由负责验证的审核人及批准人做出正式的接受/拒绝验证结果的决定。

14.2PQ报告将包括签批页、测试结果分析、偏差变更处理、验证结论和建议、附件清单、测试记录组成。

**15、附件清单**

在附件清单中记录所有附在本方案中的文件，注明页数和相关的测试报告。

**16、支持性附录清单**

16、1在支持性附录清单中记录所有对测试报告数据进行支持的各类文件，如：培训记录、校准证书、各种图表等文件。应注明附录编号、名称和页数。

16、2附录编号可遵循附录所属附件号码，即所属附件1的附录即为附录1。如附件中仅有一个附录，则以附录所属附件编号表示，例如：附录1，附录4。如一个附件中包含多个附录，可按顺序进行编号，例如：附录1-1，附录1-2。名称为此附录的名称。页数为此项附录所包含所有页数。

**17、测试报告**

按照本方案中的测试项目设置，测试报告为:

**测试报告1**

**先决条件确认**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **目的** | 确认IQ报告已经完成并审批。如果存在未关闭的偏差，偏差不影响PQ的进行。  确认OQ报告已经完成并审批。如果存在未关闭的偏差，偏差不影响PQ的进行。  确认消毒液配制系统仪器仪表在有效期内。 | | | | | | | | | | |
| **程序** | 检查消毒液配制系统IQ报告，记录报告名称，报告编号，报告批准日期以及是否存在遗留尾项。  如存在未关闭的偏差，需填写偏差名称、偏差编号，对偏差进行简述并判定是否影响PQ执行。  检查消毒液配制系统OQ报告，记录报告名称，报告编号，报告批准日期以及是否存在未关闭的偏差  如存在未关闭的偏差，需填写偏差名称、偏差编号，对偏差进行简述并判定是否影响PQ执行。  检查消毒液配制系统IQ报告中仪器仪表校准测试报告，检查仪器仪表校准日期。 | | | | | | | | | | |
| **可接受标准** | IQ报告和OQ报告已经完成并审批。  消毒液配制系统仪器仪表均经过校准，且在有效期内。 | | | | | | | | | | |
| **IQ文件状态** | | | | | | | | | | | |
| **报告名称** | | | **报告编号** | | **批准日期** | | | **未关闭偏差** | | | **确认人签字/日期** |
| R0消毒液配制系统安装确认报告 | | | IQ-VR-R0-XDY-01 | |  | | | □有 □无 | | |  |
| **未关闭偏差分析** | | | | | | | | | | |  |
| **偏差名称** | | **偏差编号** | | | **简述** | | | **是否影响PQ执行** | | | **确认人签字/日期** |
|  | |  | | |  | | | □是 □否 | | |  |
| **OQ文件状态** | | | | | | | | | | | |
| **报告名称** | | | | **报告编号** | **批准日期** | | | **未关闭偏差** | | | **确认人签字/日期** |
| R0消毒液配制系统运行确认报告 | | | | OQ-VR-R0-XDY-01 |  | | | □有 □无 | | |  |
| **未关闭偏差分析** | | | | | | | | | | | |
| **偏差名称** | | | | **偏差编号** | **简述** | | **是否影响PQ执行** | | | **确认人签字/日期** | |
|  | | | |  |  | | □是 □否 | | |  | |
| **仪器仪表校准检查** | | | | | | | | | | | |
| **测试报告名称** | | | | **测试报告编号** | **是否在校准有效期内** | | | | | **确认人签字/日期** | |
| R0消毒液配制系统安装确认报告 | | | |  | □是 □否 | | | | |  | |
| 备注/偏差/支持性文件： | | | | | | | | | | | |
| 结论：  □合格 □不合格 | | | | | | 执行人签字/日期 | | |  | | |
| 审核人签字/日期 | | |  | | |

**测试报告2**

**人员确认**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **目的** | | | 确认所有执行本方案的人员以及签名。 | | | |
| **程序** | | | 列出所有执行本方案的人员（姓名、公司、部门和职位）。  执行方案人员本人在签名处使用黑色签字笔书写本人签名及日期。 | | | |
| **可接受标准** | | | 所有执行本方案人员本人使用黑色签字笔正确书写本人签名及日期。  所有执行本方案的人员（姓名、签名、公司、部门、职位和日期）已记录。 | | | |
| **序号** | **姓名** | **签名** | **公司** | **部门** | **职位** | **日期** |
|  | 王春林 |  | 江西东风药业股份有限公司 | 工程部 | 工程师 |  |
|  | 彭剑锋 |  | 江西东风药业股份有限公司 | 质量中心 | QA |  |
|  | 邹丽 |  | 江西东风药业股份有限公司 | 工程部 | 设备员 |  |
|  | 张敬宇 |  | 江西东风药业股份有限公司 | 原料药中心 | 质量员 |  |

**测试报告3**

**文件确认**

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **目的** | | 确认方案涉及文件名称、编号、版本号、发布日期以及是否生效。 | | | | | |
| **程序** | | 在测试报告3《文件确认》中列出用于消毒液配制系统性能确认所需要文件名称。  记录文件编号、版本，以及文件审核状态。 | | | | | |
| **可接受标准** | | 性能确认所需要的文件都存在。  文件名称、编号、版本号、发布日期正确，且已经生效。 | | | | | |
| **序号** | **文件名称** | | **文件编号** | | **是否生效** | | **确认人签字/日期** |
|  | 消毒剂配制标准操作规程 | | SOP-R0-SC01-002 | | □是 □否 | |  |
|  | 消毒剂配制罐使用标准操作规程 | | SOP-Q0-SB-031 | | □是 □否 | |  |
| 备注/偏差/支持性文件： | | | | | | | |
| 结论：  □合格 □不合格 | | | | 执行人签字/日期 | |  | |
| 审核人签字/日期 | |  | |

**测试报告4**

**培训确认**

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 目的 | | | 确认所有参与方案实施的人员经过验证活动培训。 | | | | |
| 程序 | | | 对方案实施人员进行消毒液配制系统PQ方案培训，记录方案名称、方案编号、版本号，并由培训人根据《培训标准管理规程》（文件编号：SMP/B0/RY/004，版本：00）对方案实施人员培训效果进行评价。填写培训记录。 | | | | |
| 可接受标准 | | | 所有方案实施人员已经过消毒液配制系统PQ方案培训，培训效果合格。培训记录存在。 | | | | |
| 方案名称:R0消毒液配制系统性能确认方案，方案编号 ：PQ-VP-R0-XDY-01，版本号：01 | | | | | | | |
| 序号 | 姓名 | 部门/职位 | | 培训效果确认 | | 是否填写培训记录 | 结果 |
|  | 王春林 | 工程部/工程师 | | □合格 □不合格 | | □是 □否 | □合格 □不合格 |
|  | 彭剑锋 | 质量中心/QA | | □合格 □不合格 | | □是 □否 | □合格 □不合格 |
|  | 张敬宇 | 原料药中心/质量员 | | □合格 □不合格 | | □是 □否 | □合格 □不合格 |
| 备注/偏差/支持性文件： | | | | | | | |
| 结论：  □合格 □不合格 | | | | | 执行人签字/日期 |  | |
| 审核人签字/日期 |  | |

**测试报告5**

**测试仪器仪表校准确认**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **目的** | | 确认PQ测试使用仪器仪表经过校准，且在有效期内。 | | | | | | | |
| **程序** | | 在测试报告5《测试仪器仪表校准确认》中记录PQ测试用仪器仪表名称、编号、型号、用途、校准证书编号、校准日期以及下次校准日期，并附上仪器校准证明。并检查是否能够追溯到中国国家计量基准。  复印检查过的校准证书，签上姓名和日期，附在报告中。 | | | | | | | |
| **可接受标准** | | PQ测试用仪器仪表均经过校准，且在有效期内。  用于校准的计量标准至少应该能够追溯到中国国家计量基准。 | | | | | | | |
| **序号** | **名称** | **编号** | **型号** | **校准证书编号** | | **校准日期** | | **下次校准日期** | **结果** |
|  |  |  |  |  | |  | |  | □合格 □不合格 |
|  |  |  |  |  | |  | |  | □合格 □不合格 |
|  |  |  |  |  | |  | |  | □合格 □不合格 |
|  |  |  |  |  | |  | |  | □合格 □不合格 |
|  |  |  |  |  | |  | |  | □合格 □不合格 |
|  |  |  |  |  | |  | |  | □合格 □不合格 |
|  |  |  |  |  | |  | |  |  |
|  |  |  |  |  | |  | |  |  |
|  |  |  |  |  | |  | |  |  |
|  |  |  |  |  | |  | |  |  |
| 备注/偏差/支持性文件： | | | | | | | | | |
| 结论：  □合格 □不合格 | | | | | 确认人签字/日期 | |  | | |
| 审核人签字/日期 | |  | | |

**测试报告6**

**过滤性能确认测试**

|  |  |
| --- | --- |
| **目的** | 确认过滤系统过滤、除菌效果满足工艺要求。 |
| **程序** | * 1. 对过滤系统清洗灭菌，除菌滤芯完整性测试。   2. 将配制罐的料液通过除菌过滤系统输入管道系统。压滤过程中从预过滤器前取样400ml，对滤液进行可见异物检测，之后从每个使用点精过滤器后各取样400ml，对滤液进行可见异物检测。   3. 取样样品应当标示好名称、编号等信息后立即交QC进行测试。   4. 需连续测试3批。 |
| **可接受标准** | 过滤系统的过滤、过滤器完整性测试符合工艺要求。 |

**消毒液可见异物检测结果**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **测试次数** | |  | | | **测试时间** | |  | |
| **产品名称** |  | | | | **批号** | |  | |
| **项目** | **过程记录** | | | | | **结果** | | **确认人签字/日期** |
| 测试前检查 | 过滤系统已经进行清洗、灭菌；过滤器完整性测试结果： | | | | | □ 合格□不合格 | |  |
| **阶段** | **测试项目** | | **样品编号** | **测试结果** | | **结果** | | **确认人签字/日期** |
| 预过滤后 | 可见异物 | | X-01 |  | | □ 合格□不合格 | |  |
| R11057精滤后 | 可见异物 | | X-02 |  | | □ 合格□不合格 | |
| R11062精滤后 | 可见异物 | | X-03 |  | | □ 合格□不合格 | |
| R11063精滤后 | 可见异物 | | X-04 |  | | □ 合格□不合格 | |
| R31017精滤后 | 可见异物 | | X-05 |  | | □ 合格□不合格 | |
| R31011精滤后 | 可见异物 | | X-06 |  | | □ 合格□不合格 | |
| R22011精滤后 | 可见异物 | | X-07 |  | | □ 合格□不合格 | |
| R22058精滤后 | 可见异物 | | X-08 |  | | □ 合格□不合格 | |
| R22062精滤后 | 可见异物 | | X-09 |  | | □ 合格□不合格 | |
| 备注/偏差/支持性文件： | | | | | | | | |
| 结论：  □合格 □不合格 | | | | 执行人签字/日期 | |  | | |
| 审核人签字/日期 | |  | | |

**测试报告7**

**SIP性能确认测试**

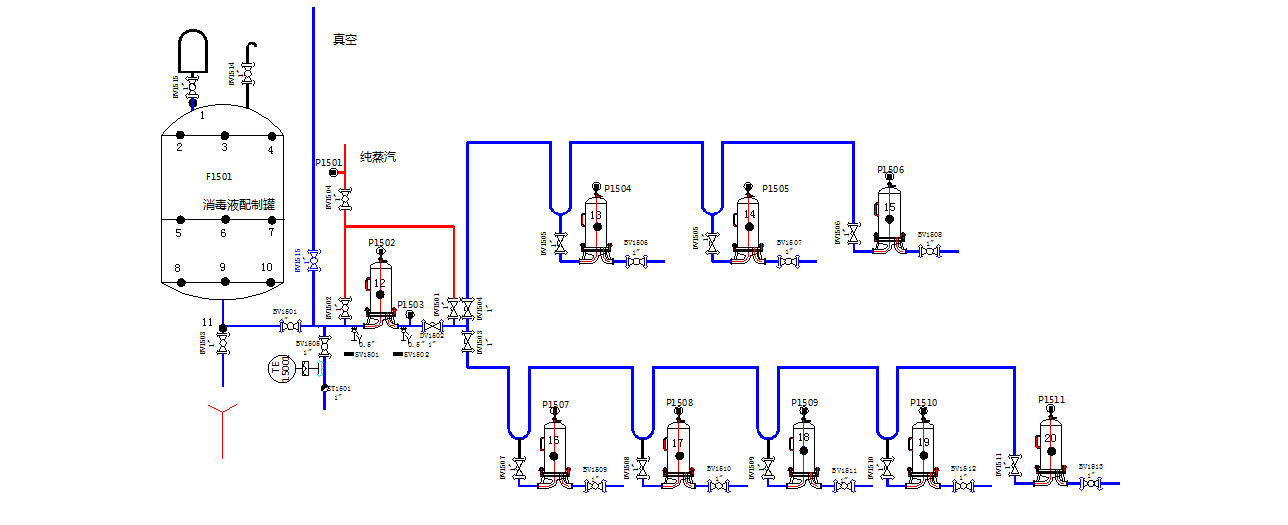
|  |  |
| --- | --- |
| **目的** | 确认配制系统SIP效果满足灭菌工艺要求：  灭菌时能按照预期的设计参数运行，灭菌段F0值≥15；  所有暴露在灭菌程序中的用于挑战测试的生物指示剂经培养后均无微生物生长迹象。 |
| **步骤** | 温度探头前校准   1. 配置一台温度验证仪，使用11个热电偶用于测试； 2. 使用以下参数对热电偶进行校准； 3. 进行90°C的低点校准，进行130°C的高点校准，进行121.0℃点的确认； 4. 热电偶稳定基准：三分钟0.2℃； 5. IRTD稳定基准：二分钟0.012℃； 6. 未校准的热电偶偏差标准1.0 ℃； 7. 校准的热电偶偏差标准为0.3 ℃； 8. 校准后打印校准报告并附在方案后。   温度探头后校准  3次测试完成后在121℃的设定温度对热电偶进行后校准确认。  确认后，打印测试报告并将报告附在报告后；  所有热电偶和参考耐热设备温度偏差在0.3℃内；  如果有探头校准失败，需要进行调查后重新测试。  SIP测试：   1. 热分布测试和生物指示剂挑战测试同步进行； 2. 准备11支温度探头用于SIP热分布测试，并将这些温度探头连接到已经过校准的温度验证仪上；对所有温度探头进行编号并贴上标签；编号原则探头编号进行编号，如TH1，TH1表示探头编号； 3. 设置温度验证仪对进行热分布的热电偶的F0值进行计算。F0值由以下数值决定：   F0 = ∑10 (T- T0)/Z：  T0 = 121.1°C z = 10   1. 对探头进行前校准；更换不合格的探头，并重新进行校准； 2. 准备20支生物指示剂用于灭菌暴露程序，并准备1支用于阳性对照；用于灭菌暴露程序和用于阳性对照的生物指示剂应分开存放；对所有用于挑战测试的生物指示剂进行编号并贴上标签；消毒液配制系统编号原则为R0-XDY-运行次数-数字编号，例如R0-XDY-1-2，R0表示车间名称，XDY表示系统缩写，1代表第一次运行；2代表生物指示剂样品位置编号； 3. 所有探头都校准合格并且生物指示剂也已准备妥当之后，将探头和指示剂按图进行布置，生物指示剂放置在探头附近；其中过滤器内不放探头。 4. 布置好温度探头与生物指示剂后，关闭所有对外的阀门，检查纯蒸汽供给情况； 5. 灭菌温度为121℃，灭菌时间30min; 6. 测试结束后按照消毒液过滤系统SIP方法进行配制罐系统SIP测试和过滤器系统SIP测试； 7. 热分布和生物指示剂挑战测试应连续成功运行3次； 8. 测试结束之后按要求对所有参与测试的温度探头进行后校准； 9. 样品培养：收集所有暴露在灭菌程序中的生物指示剂和阳性对照指示剂，交QC培养； 10. 使用记录仪生成报告，并对SIP过程中的F0值进行汇总; 11. 连续3次测试成功是必须的。 |
| **可接受标准** | 在指定温度点，所有温度探头前校准和后校准与标准温度探头的偏差均在0.3℃范围内。  在灭菌阶段，所有测试点温度≥121℃；F0值不小于15min。  所有暴露在灭菌程序中的生物指示剂在24h培养后没有生长迹象。  所有阳性控制用的生物指示剂在24h培养后都有生长迹象。 |

**配制系统温度探头位置列表**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **位置名称** | **温度探头位置编号** | **位置名称** | **温度探头位置编号** |
| 配制罐-呼吸器 | 1 | 配制罐-罐内中部3 | 7 |
| 配制罐-罐内上部1 | 2 | 配制罐-罐底 | 8 |
| 配制罐-罐内上部2 | 3 | 配制罐-罐底 | 9 |
| 配制罐-罐内上部3 | 4 | 配制罐-罐底 | 10 |
| 配制罐-罐内中部1 | 5 | 配制罐-出料阀 | 11 |
| 配制罐-罐内中部2 | 6 | / | / |

**生物指示剂位置列表**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **位置名称** | **生物指示剂位置编号** | **位置名称** | **生物指示剂位置编号** |
| 配制罐-呼吸器 | 1 | 配制罐-出料阀 | 11 |
| 配制罐-罐内上部1 | 2 | 预过滤器-滤芯内 | 12 |
| 配制罐-罐内上部2 | 3 | R22011房间过滤器 | 13 |
| 配制罐-罐内上部3 | 4 | R22058房间过滤器 | 14 |
| 配制罐-罐内中部1 | 5 | R22062房间过滤器 | 15 |
| 配制罐-罐内中部2 | 6 | R11057房间过滤器 | 16 |
| 配制罐-罐内中部3 | 7 | R11062房间过滤器 | 17 |
| 配制罐-罐底 | 8 | R11063房间过滤器 | 18 |
| 配制罐-罐底 | 9 | R31011房间过滤器 | 19 |
| 配制罐-罐底 | 10 | R31017房间过滤器 | 20 |



|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **热电偶前校准** | | | | | | | | | | | | | | |
| **序号** | | | **步骤** | | | **规定** | | | **实际值** | **合格/不合格** | | | **确认人签字/日期** | |
|  | | | 记录校准低温度。 | | | 90.0°C | | | °C | □合格 □不合格 | | |  | |
|  | | | 记录在低点校准温度，与参考标准RTD的最大偏差 | | | ≤ 0.3 ° C | | | °C | □合格 □不合格 | | |
|  | | | 记录高点校准温度。 | | | 130.0°C | | | °C | □合格 □不合格 | | |
|  | | | 记录在高点校准温度，与参考标准RTD的最大偏差 | | | ≤ 0.3 ° C | | | °C | □合格 □不合格 | | |
|  | | | 记录校准确认温度，与参考标准RTD的最大偏差 | | | 121.0°C | | | °C | □合格 □不合格 | | |
|  | | | 校准的热电偶偏差标准 | | | ≤ 0.3℃ | | | °C | □合格 □不合格 | | |
|  | | | 校准报告已附到方案 | | | □合格□不合格 | | | | | | |
|  | | | 校准失败探头编号 | | |  | | | | | | |
| **热电偶后校准确认** | | | | | | | | | | | | | | |
| **序号** | | **步骤** | | | **规定** | | | **实际值** | | | **合格/不合格** | | | **确认人签字/日期** |
|  | | 记录校准确认温度。 | | | 121.0°C | | | °C | | | □合格 □不合格 | | |  |
|  | | 记录在校准确认温度，与参考标准RTD的最大偏差 | | | ≤ 0.3℃ | | | °C | | | □合格 □不合格 | | |
|  | | 校准报告已附到方案 | | | □合格 □不合格 | | | | | | | | |
|  | | 校准失败探头编号 | | |  | | | | | | | | |
| **测试准备记录** | | | | | | | | | | | | | | |
| **序号** | **名称** | | | **规格/数量要求** | | | **准备情况记录** | | | | | **是否符合要求** | | **确认人签字/日期** |
| 1 | 温度探头 | | | 准备11支校准过的温度探头用于SIP热分布测试 | | |  | | | | | □是 □否 | |  |
| 2 | 生物指示剂 | | | 20支用于挑战测试，1支阳性对照（其中11支用于调配罐系统，9支用于过滤系统） | | |  | | | | | □是 □否 | |  |
| 3 | 温度验证仪 | | | 1台 | | |  | | | | | □是 □否 | |  |
| 4 | 智能电阻式温度传感器 | | | 经过可追溯至国家标准和技术研究所（NIST）的方法校准 | | |  | | | | | □是 □否 | |  |
| 5 | 干井 | | | 1台 | | |  | | | | | □是 □否 | |

**生物指示剂编号及SIP前后摆放位置确认**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **位置序号** | **温度探头编号** | **测试后探头是否在原位** | **生物指示剂编号** | **指示剂放置前是否合格** | **确认人签字/日期** |
| **1** |  | □ 是 □ 否 |  | □ 是 □ 否 |  |
| **2** |  | □ 是 □ 否 |  | □ 是 □ 否 |
| **3** |  | □ 是 □ 否 |  | □ 是 □ 否 |
| **4** |  | □ 是 □ 否 |  | □ 是 □ 否 |
| **5** |  | □ 是 □ 否 |  | □ 是 □ 否 |
| **6** |  | □ 是 □ 否 |  | □ 是 □ 否 |
| **7** |  | □ 是 □ 否 |  | □ 是 □ 否 |
| **8** |  | □ 是 □ 否 |  | □ 是 □ 否 |
| **9** |  | □ 是 □ 否 |  | □ 是 □ 否 |
| **10** |  | □ 是 □ 否 |  | □ 是 □ 否 |
| **11** |  | □ 是 □ 否 |  | □ 是 □ 否 |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **位置序号** | **生物指示剂编号** | **指示剂放置前是否合格** | **确认人签字/日期** |
| 预过滤器-滤芯内 |  | □ 是 □ 否 |  |
| R22011房间过滤器 |  | □ 是 □ 否 |
| R22058房间过滤器 |  | □ 是 □ 否 |
| R22062房间过滤器 |  | □ 是 □ 否 |
| R11057房间过滤器 |  | □ 是 □ 否 |
| R11062房间过滤器 |  | □ 是 □ 否 |
| R11063房间过滤器 |  | □ 是 □ 否 |
| R31011房间过滤器 |  | □ 是 □ 否 |
| R31017房间过滤器 |  | □ 是 □ 否 |

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **配制罐系统热分布数据汇总** | | | | | | **次数：** | | | | | | | |
| 温度验证仪型号 |  | | | | 编码 | |  | | | 校准有效期 | |  | |
| 可接受标准 | 灭菌段各温度≥121℃；灭菌段F0≥15min。 | | | | | | | | | | | | |
| **灭菌段最小温度** | | 对应温度探头编号 | **灭菌段最小F0值** | | | | | 对应温度探头编号 | | | **是否符合要求** | | **确认人签字/日期** |
|  | |  |  | | | | |  | | | □ 是 □ 否 | |  |
| 备注/偏差/支持性文件： | | | | | | | | | | | | | |
| 结论：  □合格 □不合格 | | | | 执行人签字/日期 | | | | |  | | | | |
| 审核人签字/日期 | | | | |  | | | | |

**消毒液配制系统生物指示剂挑战测试结果汇总表**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 指示剂厂家 |  | | | 批号 | |  | | 生物指示剂有效期 | |  |
| 生物指示剂孢子含量 | | |  | | | 生物指示剂D121℃值 | | |  | |
| 生物指示剂编号 | | 标准 | | | 检验结果 | | 是否符合要求 | | 确认人签字/日期 | |
| 阳性对照 | | 有生长（+） | | |  | | □ 是 □ 否 | |  | |
|  | | 无生长（-） | | |  | | □ 是 □ 否 | |
|  | | 无生长（-） | | |  | | □ 是 □ 否 | |
|  | | 无生长（-） | | |  | | □ 是 □ 否 | |
|  | | 无生长（-） | | |  | | □ 是 □ 否 | |
|  | | 无生长（-） | | |  | | □ 是 □ 否 | |
|  | | 无生长（-） | | |  | | □ 是 □ 否 | |
|  | | 无生长（-） | | |  | | □ 是 □ 否 | |  | |
|  | | 无生长（-） | | |  | | □ 是 □ 否 | |
|  | | 无生长（-） | | |  | | □ 是 □ 否 | |
|  | | 无生长（-） | | |  | | □ 是 □ 否 | |
|  | | 无生长（-） | | |  | | □ 是 □ 否 | |
|  | | 无生长（-） | | |  | | □ 是 □ 否 | |
|  | | 无生长（-） | | |  | | □ 是 □ 否 | |
|  | | 无生长（-） | | |  | | □ 是 □ 否 | |
|  | | 无生长（-） | | |  | | □ 是 □ 否 | |
|  | | 无生长（-） | | |  | | □ 是 □ 否 | |
|  | | 无生长（-） | | |  | | □ 是 □ 否 | |
|  | | 无生长（-） | | |  | | □ 是 □ 否 | |
|  | | 无生长（-） | | |  | | □ 是 □ 否 | |
|  | | 无生长（-） | | |  | | □ 是 □ 否 | |
| 备注/偏差/支持性文件： | | | | | | | | | | |
| 结论：  □合格 □不合格 | | | | | 执行人签字/日期 | |  | | | |
| 审核人签字/日期 | |  | | | |

**测试报告8**

**偏差清单**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 偏差编号 | 偏差日期 | 测试报告号 | 描述 | 纠偏措施 | 确认人签字/日期 |
|  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |