
空气阻断的法规背景、 常见缺陷及工程解决方案

DH 2011-09-06 BJ

内容

- 风险分类
- **Air break**的背景
- 设计/改造中所见的缺陷
- 工程解决方案

风险分类

- 制药企业的风险大体上可分为两大类：
 - 法规的风险
 - 产品质量的风险
- 法规的条款综合考虑了厂房、设施、工艺，包括了产品风险基本的共性要求
- 对法规条款首先是理解，特别是技术内涵，这样才能避免法规与产品质量的风险

空气阻断条款背景

- 50至60年代，污染的输液曾导致过各种败血症病例的发生
- 1965年7月1日至1975年11月10日间，从市场撤回LVP（大容量注射剂）产品超过600起，410病人受到伤害，54人死亡。
- 1972至1986的15年间，从市场撤回输液产品的事件高达700多起，其中1973年为225起

空气阻断条款背景

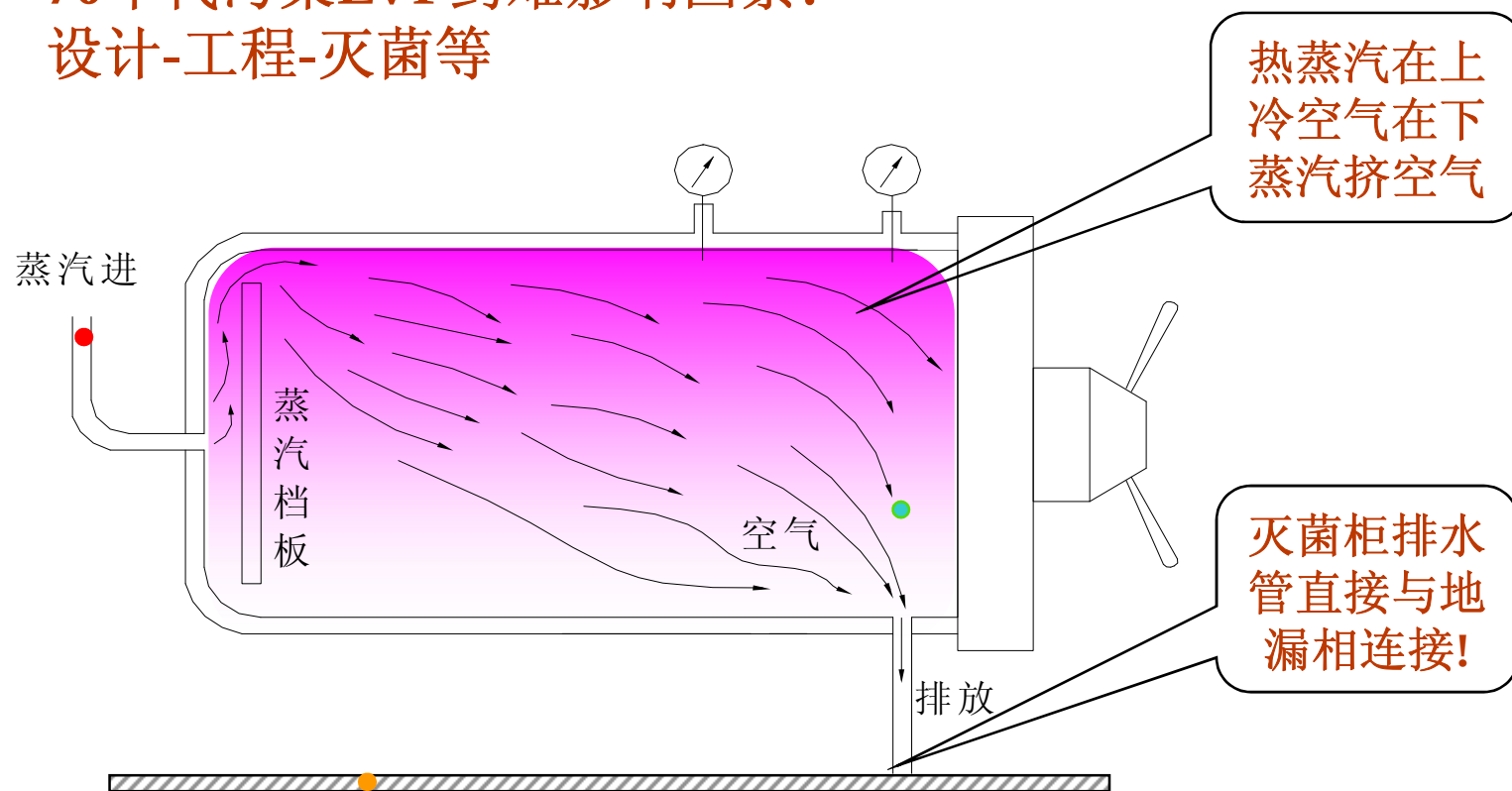
- 1970至76年，爆发的败血症病例：
- 71年3月第一周内，美国7个州8个医院发生了150起败血症病例。一周后，败血症病例激增至350人。
- 71年3月27日止，总数达到405个病例。经查污染菌为欧文氏菌及阴沟肠杆菌。
- 72年，英国德旺波特(Devonport)医院污染的葡萄糖输液导致6起败血症死亡病例。

空气阻断条款背景

- **FDA**成立了由检查员、微生物专家及工程师参加的特别工作组，对污染原因进行全面调查。
- 调查得出的结论
- “生产过程失控”，对策：制药行业需引入验证体系，强化管理—形成的文件是**1976年6月1日**的“大容量注射剂**GMP**规程(草案)”
- 在工程方面，也有不少重要的发现
 - 生产设备与排水管路直接相连，导致污染的风险
 - 灭菌设备温度分布不均等，需通过设计及验证解决

Air Break 历史背景

70年代污染LVP药难影响因素：
设计-工程-灭菌等



欧盟无菌药品指南-2008

- 26. Sinks and drains should be prohibited in grade A/B areas used for aseptic manufacture. In other areas air breaks should be fitted between the machine or sink and the drains. Floor drains in lower grade clean rooms should be fitted with traps or water seals to prevent back-flow.
- 26. 无菌生产的A/B级区内禁止设置水池和地漏。在其它洁净区内，生产设备或水池与地漏不应直接相连。在洁净要求更低级别区，地面排水管路应设隔离装置或水封，防止倒灌。

WHO 无菌药品-2010

- **11.6 Sinks and drains should be avoided wherever possible and should be excluded from grade A and B areas where aseptic operations are carried out. Where installed they should be designed, located and maintained so as to minimize the risks of microbial contamination; they should be fitted with effective, easily cleanable traps and with air breaks to prevent backflow. Any floor channels should be open and easily cleanable and be connected to drains outside the area in a manner that prevents the ingress of microbial contaminants.**

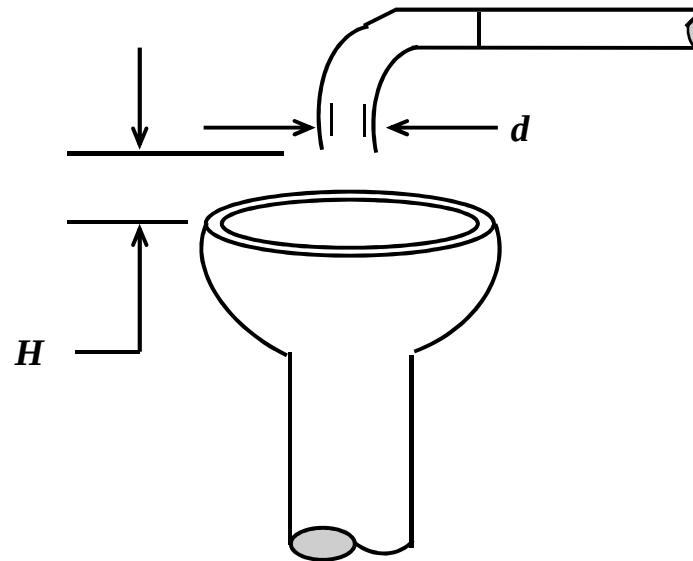
WHO 无菌药品-2010

- **11.6** 应尽可能避免设置水池和地漏，用于无菌制造的A/B级区内不应设置水池和地漏。排水管路或地漏应有适当的设计、布局和维护，以降低微生物污染，并装有易于清洁的水封，有空气阻断装置，可防止倒灌。任何地面引水道应是开放式的（明沟），便于清洁，其同外部排水系统的连接方式应能防止微生物侵入。
- 从技术角度讲，洗手池不需要 **air break**，但应设置水封，防止污染气体从下水道进入洁净区。

排水管路应有空气隔断

- **ASME=American Society of Mechanical Engineers**
美国机械工程师协会

(07) Fig. SD-23-1 Physical Break in Point-of-use piping



General Note: $H=2 \times d$ or $H=1 \text{ in. (25mm)}$ if $d < 1/2 \text{ in. (13mm)}$

对条款及名词的理解

- **Drains** = 排水管路；
- **Air break**=空气阻隔（设备、水池与排水管路之间）；
- **Floor drains** = 地面排水装置≠明沟；非A/B级别，要求有水封；
- **Trap**或**water seals** = 可让水通过，又能防止下水道气体倒流的U形或S形隔臭管 = 水封。
- 欧盟**air break** 设在 **the machine or sink** 和 **the drains**之间。**Machine**可以是生产设备，如配液罐、灭菌柜、冻干机、洗瓶机、洗胶塞机等
- 欧盟的**Sink**是贮水罐、水池、水槽类设备。

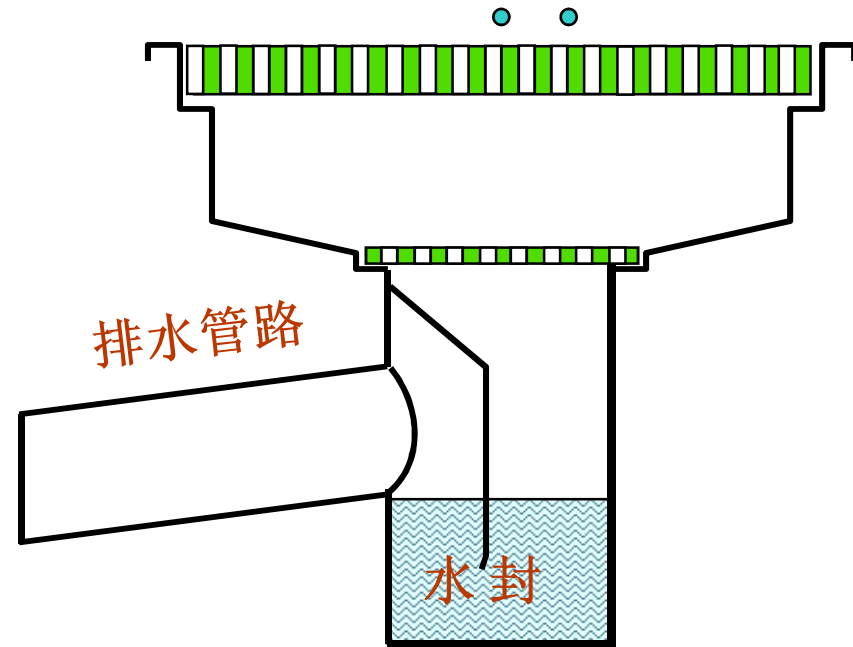
欧盟条款中的sink是什么？



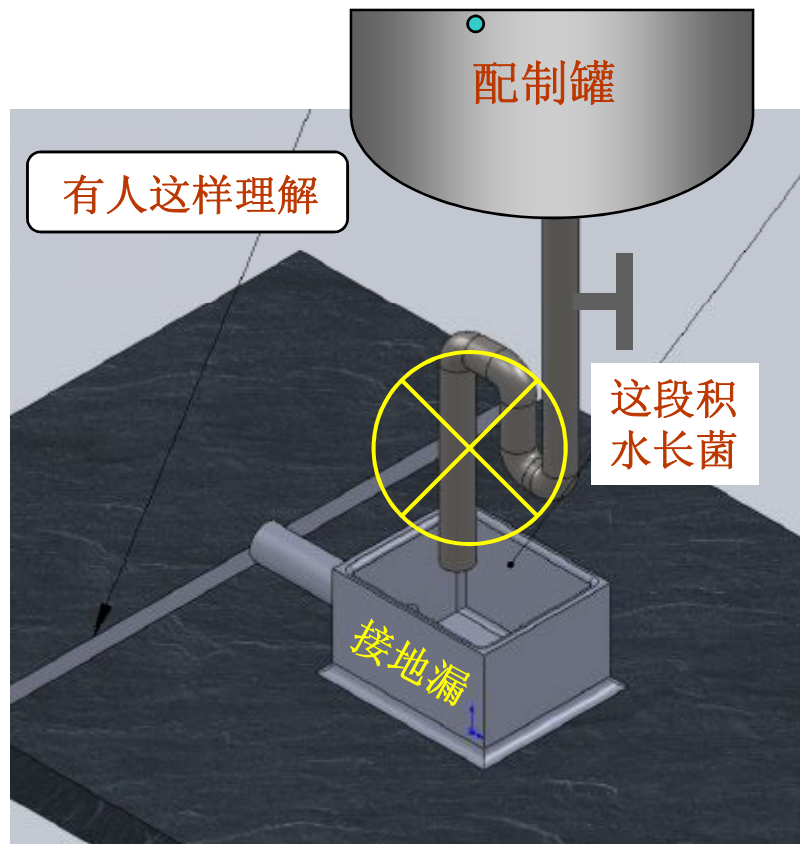
- 欧盟无菌药品50条，中国附录29条
- 左图属欧盟条款中的sink，不是洗手池
- 滤芯及工器具的清洗池，滤芯直接接触药液，又难清洗，应特别考虑防污染的措施

Floor drains=地面排水装置

- 在洁净区通常不会设明沟，左图Floor drains是地面排水形式的一种
- 无菌药品及非无菌药品生产有可能采用此形式
- 自98修订规范就有明确要求：地漏应有水封，将洁净区与外部隔离，但其形式可能不同



如何理解空气阻断功能装置？

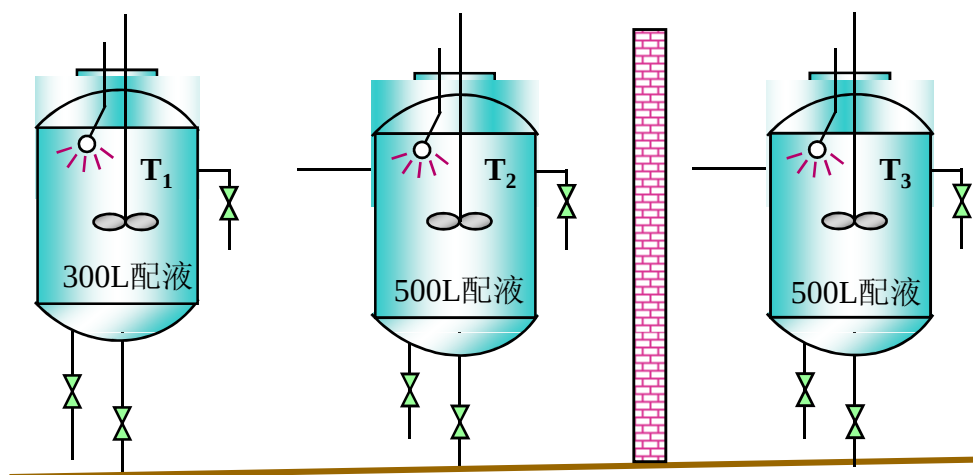


≠



结论应由风险分析获得

风险的识别及评估



必要时采用快接口

Air break

污水管路

低下设水封

- 不同房间的排水，可能是同一总管；不同贮罐可能在不同房间，或同一室内，安装高度可能不同。
- 问：当T₁已清洁待用时，底阀不关，T₃大量的脏水可能经总管路进入已清洁的贮罐，造成污染；贮罐温差也存在同类风险！

缺陷所见-管路连接方式

Machine=贮罐、灭菌柜，冻干机等
Sink，前面已有示意图
将蒸汽管路与排水分开

密封
地漏

疏水器

地漏仍
需水封

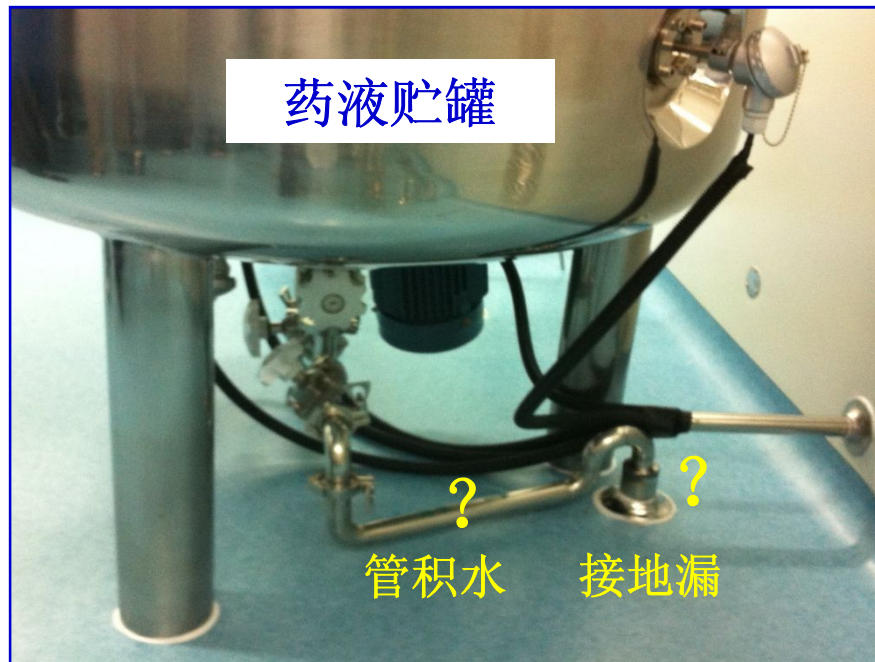
排水管路

Air break在哪体现？
法规的风险！！



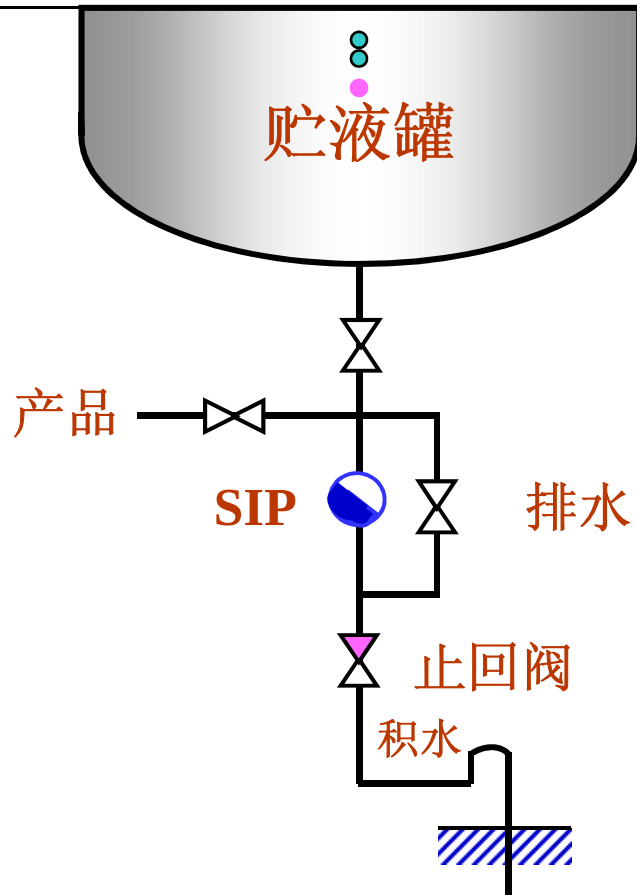
缺陷所见-贮罐管路连接方式

理念的缺失？



- 洁净区的水封直接与地漏相接，如何符合新版29条的要求？
- 贮罐、胶塞洗灭菌机、冻干机、脉动真空灭菌柜等存在类似问题
- 避免重蹈覆辙--70年代欧美LVP败血症的教训

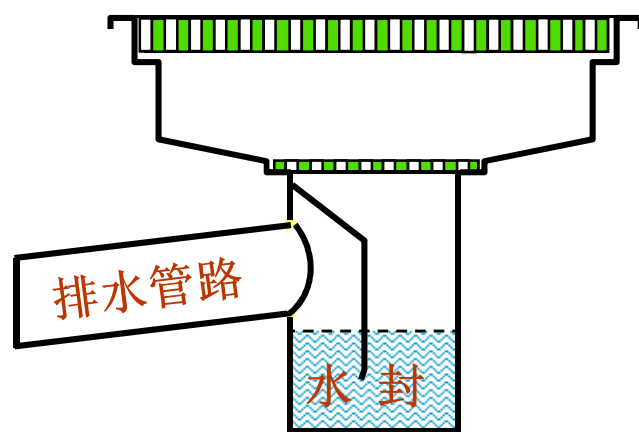
缺陷简化及建议的安装方式



- 功能说明
 - 药液
 - 清洗-CIP
 - 灭菌-SIP
 - 止回阀（防止倒灌装）
- 风险点
 - 平时管路积水
 - 对清洗-灭菌的影响
 - 有倒灌装风险
 - 地漏没有考虑水封
 - 正确做法

因地制宜设置地漏

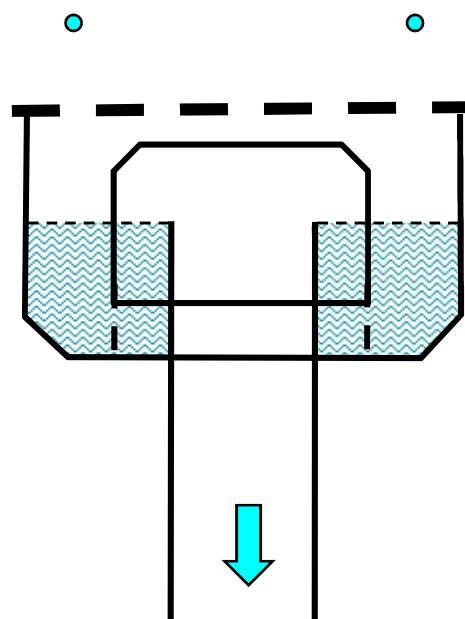
当企业用小型设备
时，地漏可简化



简化示意

或者可取
常见形式

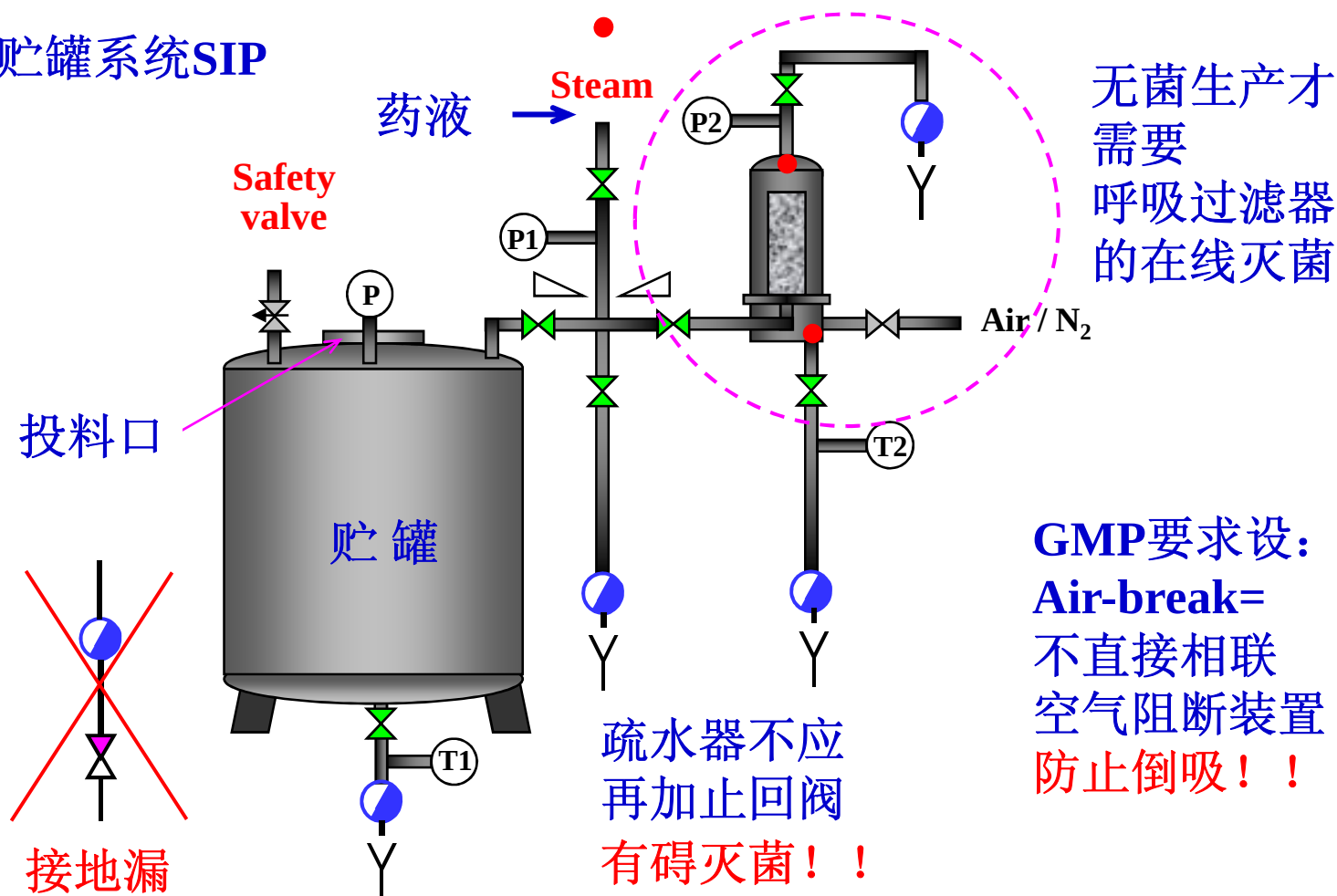
常见形式





为什么要规定蒸汽过热值？

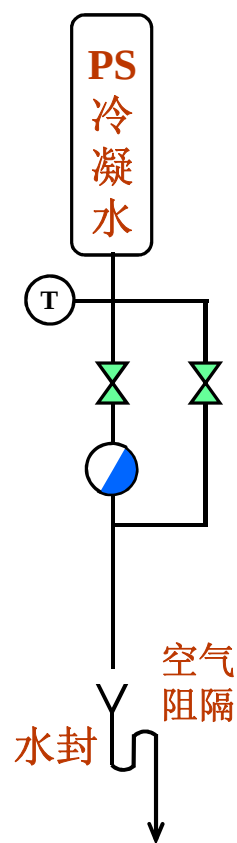
贮罐系统SIP



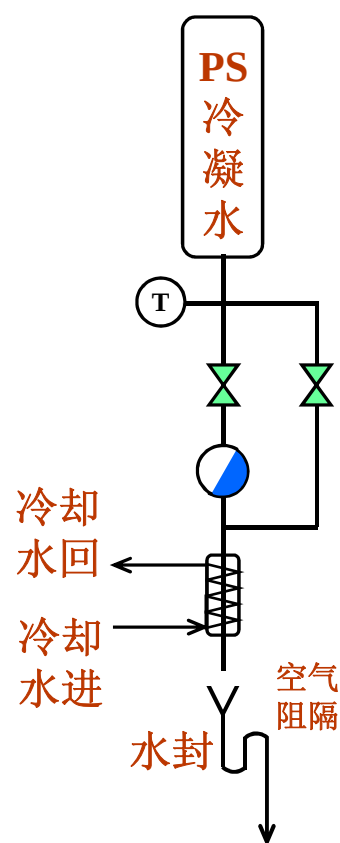
工程解决方案

方案示例

空气阻断安装形式-A

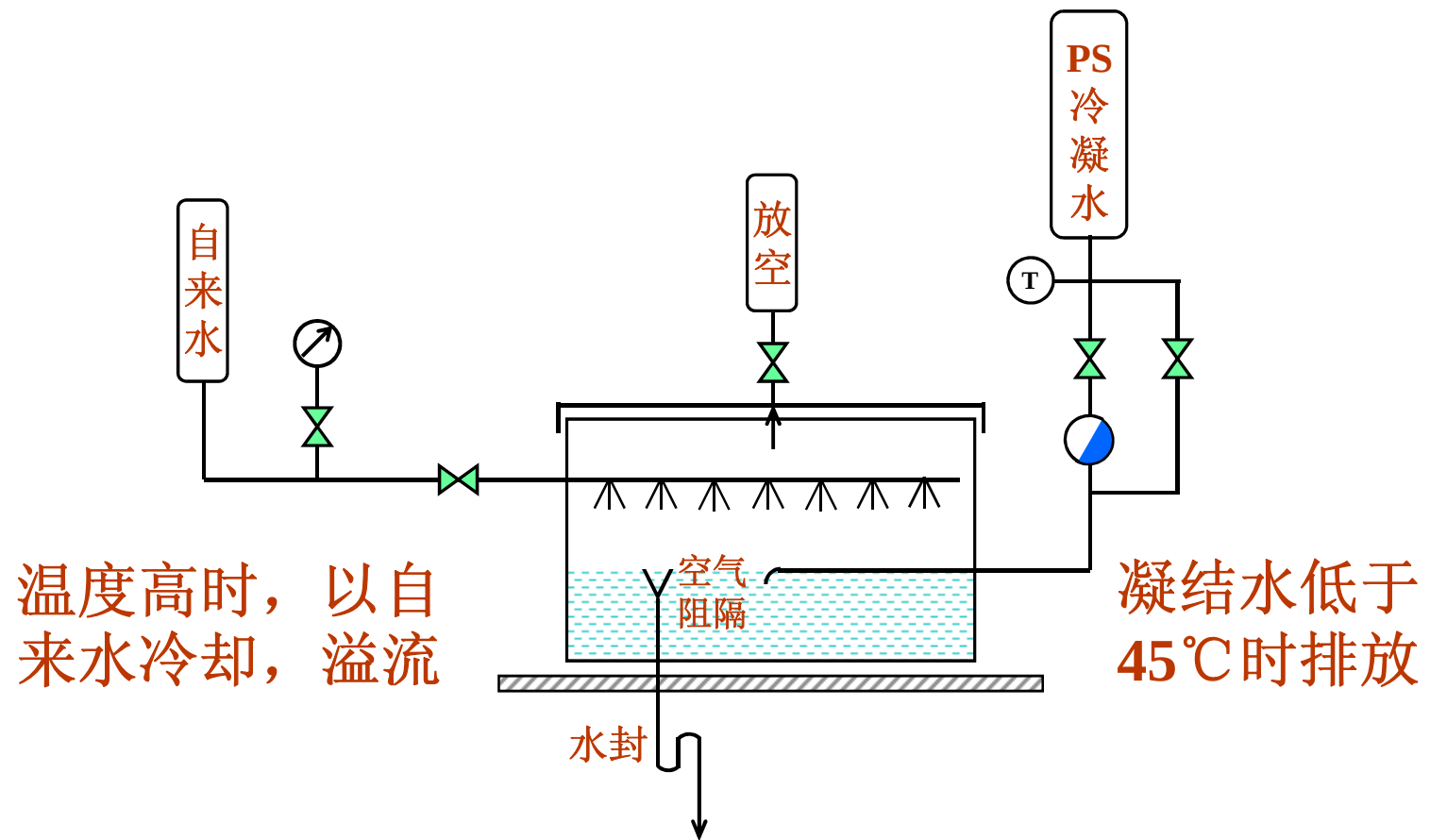


A:
凝结水低于
45℃时直排

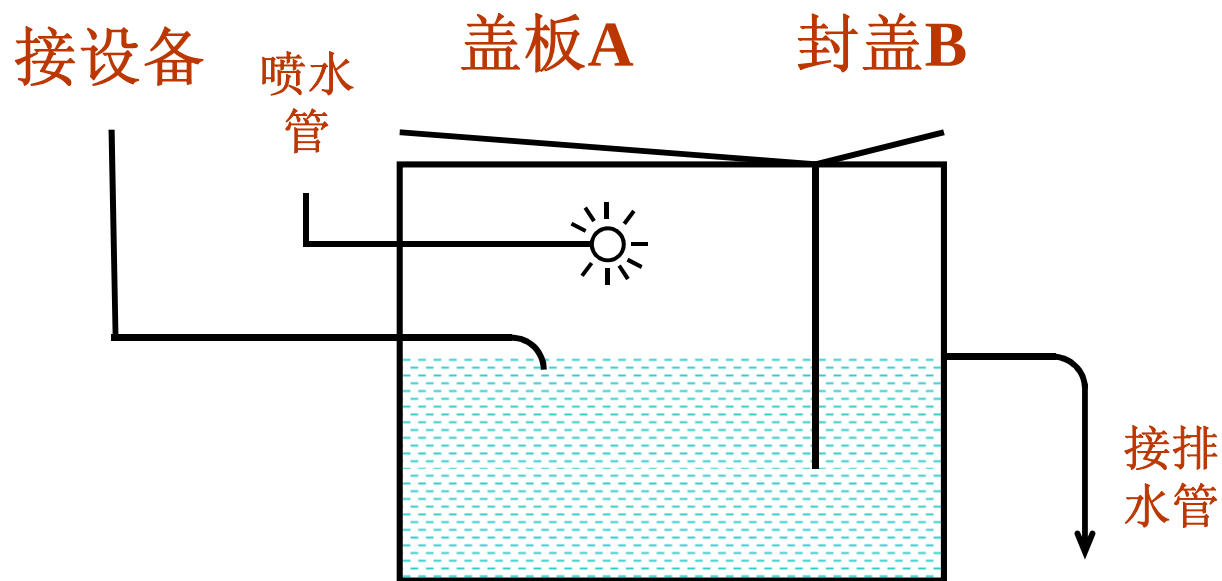


B:
凝结水温度
高时，用换
热器，冷却
至45℃后再
排放入下水
系统

空气阻断安装形式-B

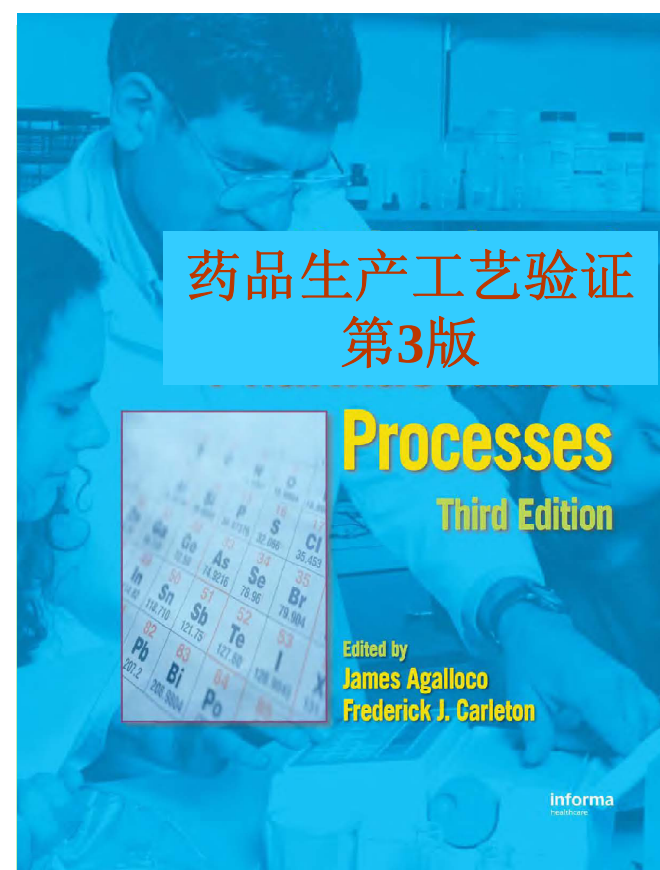
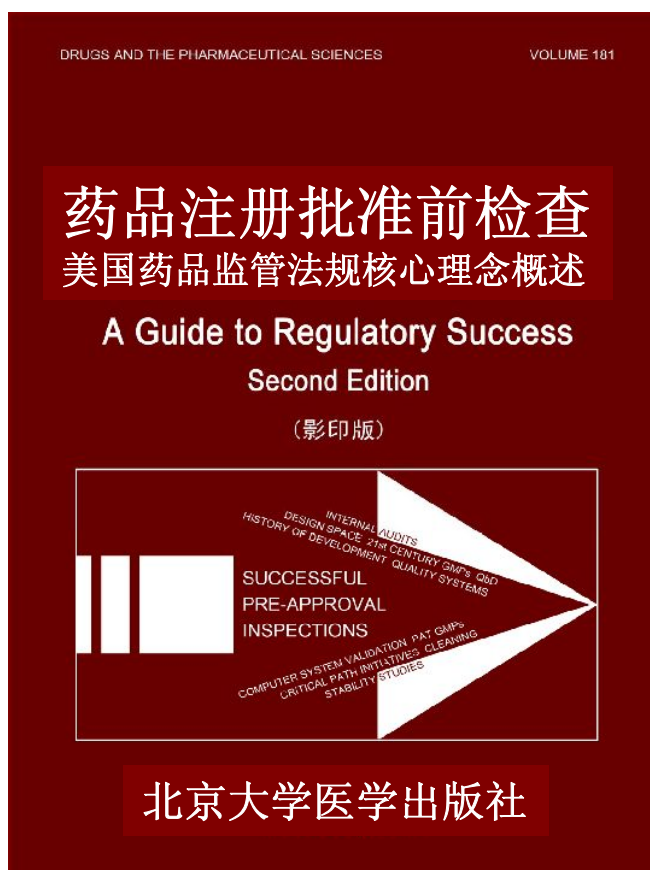


空气阻断安装形式-C



兼水封功能的空气阻断装置

充分考虑质量风险管理理念



必要参考书-PDA

1. **TR No.1-2007 湿热灭菌的验证：灭菌程序的设计，开发，确认和日常监控，2007年增补**
2. **TR4810 湿热灭菌系统--设计/试车/运行/确认和维护**
3. **PDA TR26 液体除菌过滤器**
4. **PDA TR Gas Sterilization 气体除菌过滤器**
5. **TR No. 44：无菌生产的质量风险管理**
6. **TR1301：环境控制原理**
7. **TR No. 3 用于灭菌和去热原的干热工艺验证**
8. **TR29-1998：TR No. 29 清洁验证应考虑的要**