

对工艺用水质量控制中 系统设计和系统确认的探讨

北京市药品监督管理局医疗器械技术审评中心(100053)林华 王子佳
北京国医械华光认证有限公司(100011)李元春

摘要: 目的 探讨工艺用水质量控制过程中的系统设计和系统确认。方法 结合FDA对工艺用水的检查指南,重点介绍了系统验证过程的三个阶段、验证要素及典型问题。结果与结论 FDA工艺用水的检查指南对医疗器械生产企业建立质量体系、进行质量控制有参考和借鉴作用。

关键词: 工艺用水; 系统设计; 系统验证; 质量体系

随着我国医疗器械行业的不断发展,特别是医疗机构对无菌医疗器械及体外诊断试剂的需求大量增长,人们开始关注工艺用水对医疗器械质量的影响。医疗器械产品生产过程中工艺用水质量和产品微生物控制密切相关。就产品使用工艺用水的生产过程来说,水是引入微生物污染的最大因素。从风险管理控制的角度来说,水系统的微生物限量是整个系统最大的风险源。工艺用水质量控制包括设备设施、工程设计、使用、运行、维护及标准确立等环节。笔者结合FDA对工艺用水的检查指南,就FDA对工艺用水质量控制过程中的系统设计和系统确认进行了探讨。

1 系统设计

1.1 系统设计考虑 FDA要求在设计水系统时最先考虑的是所生产产品的类型,按产品类型确定用什么水,如使用纯化水或是注射用水。其次考虑的就是系统温度。目前公认高温(65~80℃)系统能够自我消毒。尽管水不易被高污染,但单向水系统的典型问题是存在“死角”,即是否有回路?是否有未循环的储水罐?是否用到卫生阀门?取样点的设置是否合理?长的回路压力在各个角落是否能确保流速?管道的设计(弯管,斜管的角度)是否会有静

止液体产生等。因此,系统是循环的还是单向的也是设计要点。最后要着重考虑风险评估或所期望的质量水平。生产企业应首先认识到不同产品需要不同质量的水,然后根据产品确定水的微生物限值。

1.2 设计源于需求 所有的系统设计均来源于产品的特殊需求,这也是FDA对于系统设计确认的一个基本出发点。好的设计可以防止任何没有必要的污染,这是系统设计最基本的理念。对于企业来说,合理科学的设计可以为企业降低成本、提高效率。

2 系统确认

2.1 系统确认 对于系统确认,FDA做出了验证策略指导,申明验证通常包含了使用合适的微生物挑战试验。但在水系统验证中,不能人为将微生物引入某个在线系统,而应在特殊的检查点安装监控设备,通过定期的微生物学检测确保系统能正确地运行并持续地生产符合质量要求的水。文件系统包括一份水系统的详细描述和系统图纸。其中,图纸应标出系统中从进水到使用点的所有设备,还有取样点及其指定位置,同时每年将其和实际的系统进行核对,以确保图纸的正确性及变更对系统的适用性。

2.2 系统验证

2.2.1 第一阶段系统验证 所有的设备和管道确认安装并按设定要求运行后,就进入到水系统验证的第一阶段。此阶段,生产企业需要确定操作参数、清洗/灭菌的程序和频率;必须在制水单元和每个工艺用水使用点每天取样,持续2~4周。取样程序应参照实际水的使用方法来规定,即如果使用点连有软管,那么取样就应该在软管的末端;如果操作规程中有规定在使用

水前应先冲洗管道,那在这个使用点取样时也要先冲洗管道后再取样。

检查确认后,企业应建立水系统的操作规程。这个阶段是水系统验证的初始阶段,也是数据收集的起始阶段。一般来说,执行4周时间可以给第三阶段的取样间隔留出更多时间。当然也要参考实际数据的稳定性能。这就强调了需要在取样的时候尽可能去模拟实际使用水的方法,也是对遇到最坏情况的考虑。值得关注的是,很多企业会忽视每个制水单元后的取样和分析,且没有针对每个制水单元的功能制订合适的水质标准。例如,对设置了二级反渗透RO的系统,要针对每级RO设定其出水的水质标准,第一个阶段就该监控一级RO出水的水质是否可以达到设计的要求。这种确认类似于设备的性能确认,只不过是连续的过程。据此,可较具体地了解每个制水单元的实际性能,同时修正设计标准,完善对这个系统的理解和控制,从而形成相对实际且稳定的水系统运行规程。

2.2.2 第二阶段系统验证 此阶段是证明当按照标准操作规程(SOP)操作时系统能持续生产出所需质量的水。取样点和取样周期应与第一阶段的一样。该阶段末期的数据应该证明系统能持续生产出所需质量的水。这个阶段其实是对第一阶段结束后制订的水系统运行规程进行确认。如果第一阶段已经建立了系统的波动范围或是警戒线,那么可以参考这个阶段的数据重新计算后制订限度。这样的操作可以在第三阶段完成后再做一次,也可以在将来系统运行后每年做一次。这种对比可以更加科学现实地反馈系统的状态,发现系统的长期趋势。

2.2.3 第三阶段系统验证 验证的第三阶段

化药制剂处方研究中常见问题分析

北京市药品审评中心(100053)张苏 田晓娟 周宏 佟利家

摘要:目的 列举分析常见的化药制剂处方研究存在的问题。方法 结合化药制剂处方研究重点,详解了现场核查中发现原料药和辅料考察、处方设计、筛选和优化方面各自存在的问题。结果和结论 制剂处方研究作为药学研究的重要部分,是药品审评的重点内容,全面、合理、规范的处方研究是保证药品质量的重要基础。

关键词:制剂;处方研究;问题

药物须制成适宜的剂型才能用于临床,制剂处方研究是药物走向临床的关键步骤,包括对原料药和辅料考察、处方设计、筛选及优化等。随着药品监管工作不断深入、药品技术指导原则相继颁布,企

业自主科研意识显著增强,研发水平也逐步提高,但制剂处方研究仍存在一些有待完善的地方。笔者就审评核查时发现的常见问题进行了分析。

1 原料药和辅料

1.1 原料药和辅料研究考察的要点和原则 处方研究首先应对原料药和辅料进行全面深入的考察。原料药的理化性质、生物学特性及相容性等研究结果,可以为处方设计提供依据,辅料可根据制剂剂型特点及给药途径进行选择,所用辅料不应与主药发生不良相互作用,不应干扰制剂中含量及有关物质等项目的测定。对于仿制药或

变更研究而言,应注意原料药质量、辅料来源、规格等与市售品(变更前)是否一致,或考察变更所带来的影响。审核人员现场核查中发现在原辅料的选择上常存在两类问题。

1.2 原料药理化性质研究内容缺失 现场核查中,化药3类、6类注册申请在得到国内外市售品的辅料种类及用量后,原料药与制剂联合申报的,理化性质仅作为原料药申报资料质量研究内容而单独存在;制剂单独申报的,仅附有检验报告书,处方研究原始记录中常无相关内容体现或不完整,无法反映其合理的科研思路。主药的理化性质(包括pH值、密度、粒度分布、

是用来证明水系统按照SOP长期运行后依然可以持续生产出符合指定质量的水。在这个阶段的验证中,可以确认任何可能影响系统运行和最终水质好坏的原水质量波动。取样方法和频率按照常规运行规程执行。对于注射用水系统,应该每天至少取样测试一个使用点,且保证所有使用点每周至少取样测试一次。通常情况下,在企业积累了一年的有价值数据后,水系统的验证就完成了。

此阶段中,FDA仅对注射用水的取样频率做了规范和要求。工艺用水完全参考第一阶段的时间间隔对取样频率进行规范和要求。比如,第一、第二阶段都是做了4周,那么每个月中每个使用点轮到一次就可以了。

通用的规范做法是:具体的时间点和取样点必须安排在验证方案中确认,所有偏差必须真实地被记录,连续明显的趋势(包括异常现象)必须有相关调查,相关的制水单元清洗、消毒和更换对系统的影响要做相关的评估和讨论。

2.3 系统验证要素 虽然上述验证方法不是水系统验证的唯一方法,但包含了水系统验证所需的要素。首先,必须有支持SOP

的数据;其次,必须有证明SOP是合理的且系统能持续生产出符合要求的水的数据。最后,必须有数据证明给水时的季节变化不会影响系统运行和水质。验证的最后部分,就是对数据的汇编,并在最终的报告中下结论。最终的验证报告,必须由负责水系统运行和质量保证的人员批准。

2.4 系统管道中空气污染问题 工艺用水系统验证一个主要考虑的问题是系统管道中空气污染问题。系统排水后未经消毒的空气残留在系统管道中而致非无菌空气污染,这在系统运行不可避免。在一个系统中,当清洗机或软管在冲洗运行操作结束后,潜在的问题就产生了。远离回路的阀门可能也在排水后被关闭,等到第二天或下次系统启动的时候,如果靠近回路系统的阀门先打开,排空后留在管道内的非无菌气体就会污染整个系统。应在操作程序中规定打开靠近回路系统的阀门之前,先打开远离回路的阀门,这样就能保证在使用前管道可以得到有效冲洗。因此,根据实际设计来考虑潜在的污染风险,如果设计和硬件上没有办法修正,就可以考虑在实际操作和文件上规范标准操

作,避免潜在的风险。

2.5 可接受标准的验证和分析 工艺用水系统验证另一个主要考虑的问题,就是可接受标准。在一段时间内得到一致的检测结果,是系统验证首要的因素。可接受标准可以参考产品年度质量审核的方法,运用统计学方法来分析验证中获得的数据,并对其受控范围、变化趋势和异常数据点进行讨论和分析。这些方面的审核,可以进一步提高对系统的认识,维护系统稳定性。

参考文献

- 1 FDA高纯水系统监测指南(英文版)
- 2 国家药典委员会.中华人民共和国药典,2010
- 3 医疗器械质量管理要求和通用要求标准化技术委员会.ISO 13485:2003 医疗器械质量管理体系用于法规的要求

(20111119收稿)

北京市药监局医疗器械技术审评中心

《首都医药》杂志

合办