

培养基模拟灌装试验相关缺陷分析与改进建议

毛红

(重庆市药品技术审评认证中心, 重庆 401120)

摘要:目的 帮助生产企业和药品生产质量管理规范(GMP)检查员了解培养基模拟灌装试验中的关键点,改进缺陷以符合法规要求。**方法** 分析无菌药品生产企业GMP认证现场检查发现的缺陷中涉及培养基模拟灌装试验的问题,及其产生原因。**结果与结论** 共发现与培养基模拟灌装相关的缺陷项378条,出现频次较高的缺陷分为人员与培训、方案设计、培养基及培养条件、记录缺失、最差条件、干扰设计、偏差调查7个方面。分析其表现及对策,有助于形成培养基模拟灌装试验的关注要点与重点。

关键词: 无菌药品;培养基模拟灌装试验;缺陷分析;改进措施

中图分类号:R951

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2018)18-0080-03

Defect Analysis and Improvement Suggestion of Simulation Test of Culture Media Fill

Mao Hong

(Chongqing Center for Drug Evaluation and Certification, Chongqing, China 401120)

Abstract: Objective To help the manufacturing enterprises and GMP inspectors understand the key points in simulated test of culture media fill and improve the defects to meet the requirements of regulations. **Methods** The problems and causes of defects involved in simulated test of culture media fill were found and analyzed in the GMP certification on-site inspection of aseptic drug manufacturers. **Results and Conclusion** Totally 378 defects related to simulated test of culture media fill were found. Higher frequency of defects were divided into seven aspects: personnel and training, program design, culture media and condition of culture, record missing, worst condition, interference design, deviation survey. The analysis of its performance and countermeasures will help to form the key points of simulated test of culture media fill.

Key words: sterile drug products; simulated test of culture media fill; defect analysis; improvement measure

《药品生产质量管理规范(2010年修订)》^[1](以下简称GMP)及《无菌药品附录》^[2]要求,非最终灭菌药品的无菌工艺验证应进行培养基模拟灌装试验。该试验是指采用微生物培养基替代产品(无菌粉末分装的培养基模拟灌装试验是将产品替代品溶于培养基中)对无菌工艺进行评估的验证技术,它解决了无菌检查不能复检的问题,灌装批量即为无菌检查取样量,更能体现污染率问题^[3-4]。该试验是非最终灭菌药品GMP管理中一项重要的验证工作。2014年至2015年,国家食品药品监督管理总局食品药品审核查验中心在组织的无菌药品生产企业的GMP认证检查缺陷中,共发现与培养基模拟灌装相关的缺陷项378条。本研究中对这些缺陷项进行了分类汇总和梳理,现报道如下。

1 缺陷项目分类及分析

选取近年来收集的与培养基模拟灌装试验相关的378条认证检查缺陷,出现频次较高的缺陷分为人员与培训、方案设计、培养基及培养条件、记录缺失、最差条件、干扰设计、偏差调查7个方面。

人员与培训:无菌药品生产中,人是最大的污染源,操作人员应始终按无菌技术操作,并在日常操作中努力降低风险^[5-6]。检查中人员与培训缺陷主要为试验中未包括所有日常生产人员;模拟灌装前未对人员无菌更衣

效果进行确认,人员更衣不规范;无菌更衣培训记录过于简单,无视频资料;未对进入灌装区域的维修人员、环境监测人员进行表面微生物监测;模拟灌装后培养基的培养结果由灌装车间灯检岗位人员执行,但未对该岗位人员进行微生物学知识和检查技能的培训。人员方面的缺陷对无菌药品最终质量的影响最大。

方案设计:培养基模拟灌装试验要求尽可能模拟整个工艺过程,但也要考虑到培养基的生长条件,避免某些工艺抑制微生物的生长。检查中方案设计缺陷主要为,试验时按照正常生产工艺充氮气保护,未考虑氮气可能对需氧菌的抑菌效果;冻干时真空度过低造成培养基中的水分减少;培养基在冻干箱中温度降低导致微生物生长抑制,未同步进行促生长试验;试验中模拟了开门、停电、停风等会带来污染风险的操作。试验应当经过详细的计划和良好的组织,以保证真实反映工艺中的污染风险^[7]。

培养基和培养条件:培养基和培养条件的选择对于培养基模拟灌装试验的成败至关重要。检查中此类缺陷主要为,未对试验用培养基进行灵敏度试验;培养结束后,未进行培养基促生长能力试验;培养条件未严格按照微生物的繁殖规律,先低温、后高温进行培养,如验证方案规定“灌装后的培养基一半置23~28℃的温度条

第一作者:毛红(1969-),女,大学本科,高级工程师,研究方向为药品GMP检查,(电话)023-60353850(电子信箱)120715625@qq.com。

件下培养7 d,另一半置30~35℃培养7 d,7 d后交换培养”;培养之前未对已灌装好的瓶子进行倒置和旋转操作,而是直接采用将瓶子一半正立一半倒置的装载方式培养,未能确保所有瓶子内的培养基在培养之前均能与瓶壁和胶塞充分接触;培养室设置的温控探头位置与温度分布试验结果无对应关系,设置的温度超标报警系统未进行确认。

记录缺失:GMP要求,所有与质量相关的活动均应当有记录,记录缺失是GMP检查中普遍存在的问题。常见记录缺失缺陷主要为,缺少在线悬浮粒子的监测数据和B级背景沉降菌/浮游菌的数据;未记录操作人员进出洁净区时间和表面微生物的监测情况;未记录维修工模拟了哪些操作,带入了什么工具等;未记录灭菌后的配液系统、工作服、容器具、西林瓶、胶塞等放置多长时间后使用;对灌装过程中模拟干预的动作、频次等的记录不具体;未记录报废品的原因及数量;未记录针头更换、设备维修与停机的时间;未记录所用培养箱的设备编号、培养温度、放入时间、培养数量等信息;未记录模拟产品在冻干机中的装载方式;缺少培养基的批号、配制过程、灵敏度试验及促生长试验记录;操作人员无菌性检查未记录取样时间。

最差条件选择:最差条件是指与正常生产条件相比,更有可能造成工艺或生产失败的条件^[7]。企业在培养基模拟灌装试验中对最差条件常常选择不当,主要存在的缺陷为,没有挑战灌装器具(包含玻瓶、胶塞、工作服、工器具)灭菌后存放的最长时间;未对实际生产时多台分装机同时分装时的情景进行模拟;未根据企业生产实际情况模拟同一品种同一天内更换批号的操作;试验前对环境分别进行了乳酸和甲醛的熏蒸,人为制造了良好的生产环境,导致评估结论不准确。

干扰设计:培养基模拟灌装试验必须模拟所有正常生产中的活动,如取样、加塞等,但生产中还有一些意外情况,如倒瓶、卡瓶、故障维修等,所以应按常规生产情况模拟影响无菌的关键操作和可能出现的各种干预。检查中常见干扰设计缺陷主要为,未考虑理瓶期间分装机隔离门开关次数、装量检查、卡塞,班次更替、维修人员进入等干预;缺少更换轨道和更换灌装头的模拟;实施干预的次数不能反映正常生产状况(如正常生产时,每批加胶塞的次数约为30次,但模拟灌装只设计了12次加塞操作;正常生产时每批产品灌装过程中会有约16次检查装量,但模拟灌装试验只设计了12次);干扰试验中未包括A级区沉降菌更碟等操作;未模拟设备维修、停机等状况。

偏差调查:试验过程中应详细记录出现的偏差,并进行调查,但在检查过程中,常常发现企业缺少偏差调查或偏差调查不充分的情况。常见的此类缺陷问题包

括,对试验中样品染菌情况的调查不充分,不能确认调查结果与染菌的相关性;试验中所使用的胶塞与实际生产用胶塞供应商不一致,未按偏差进行处理;试验完成后未立即进入培养箱培养,而是存放在常温留样室数日,对此偏差未开展评估;动态监测悬浮粒子超过警戒限时未进行调查和处理。

2 改进建议与措施

为指导和规范无菌药品生产企业开展无菌工艺模拟试验,国家食品药品监督管理总局食品药品审核查验中心2016年1月组织启动了《无菌工艺模拟试验指南(无菌原料药)》和《无菌工艺模拟试验指南(无菌制剂)》,并于2016年12月向社会公开征求意见,目前尚未正式颁布。GMP的认证实施,使大部分药品生产企业的管理水平得到了提升,特别是硬件设施的保证有了很大提高。GMP要求企业进行培养基模拟灌装试验,以确保无菌生产过程的可靠性,为企业及时识别风险和改进无菌控制措施提供数据支持^[18-10]。

针对培养基模拟灌装试验相关认证缺陷发生比例较高的7个方面,拟订具体改进措施如下。

人员与培训方面:试验的参与人员应包括日常参与到无菌生产的全部人员,如生产操作、取样、环境监测和设备设施维护人员,且还需通过文件或其他方式确认各人员可以进入的区域和允许的无菌操作项目。只有经过专门培训并经批准的人员方可进入无菌生产洁净区内,只有按照要求参加过培养基模拟灌装试验的人员才能直接参与实际生产,并且无菌生产的培训、人员考核等原则也同样适用于无菌取样、微生物分析人员。

试验方案设计:企业应对无菌生产过程开展系统性风险评估,以充分识别无菌生产过程中潜在的风险点,重点关注操作时限和“开放”操作^[11]。

培养基及培养条件:要注意培养基类型的合理选择及工艺过程中微生物生长的影响,避免出现假阴性结果。培养基一般选用广谱培养基,如果在环境监控中或在成品的无菌检查中发现厌氧微生物,则需要评估增加厌氧培养基,为避免培养基因过度灭菌或其他工艺条件造成促生长性能的降低,均应进行促生长能力试验,试验用菌应包含药典要求的6种试验菌^[12]。

记录缺失:企业应采取上下联动的方式,首先制订出合理的操作性强的试验方案 and 操作规程,还要同时设计出合理的记录表格,便于操作人员填写。完整和准确的记录能保证药品放行责任人完全掌握药品是否能放行的所有信息,便于出现偏差和失败结果时进行事后调查分析和原因查找^[13-14]。

最差条件选择:值得注意的是,最差条件并不是指人为创造的超出允许范围的生产状况和环境,而是可以考虑选择单批产品无菌生产周期末端、间歇式生产的空