

# 大型水浴灭菌风险评估项目英国专家答疑

前提:

项目: 大型水浴灭菌器风险评估

体积: 腔室 20~100m<sup>3</sup>, 门 3~6 m<sup>2</sup>, 长度 8~15 米

腔体内材质: 304 不锈钢

数量: 约 10 台, 分别由 4 个厂家制造, 新华、千樱、华菱、环宇

产品: 大输液, 比如氯化钠注射液、葡萄糖注射液

规格: 500ml、250ml、100ml

剂型: 塑料瓶、塑料袋、玻璃瓶

灭菌前状态: 已密封的输液袋、输液瓶, 属于最终灭菌产品

喷淋方式: 有些是上面和两侧都喷水, 有的是只有上面喷水; 有的上面有布水器, 有的只有喷头。

问题: (以下问题均在以上前提的背景下)

1, 灭菌装载物常见的氯化钠溶液、葡萄糖溶液, 或者其他的溶液, 是否灭菌温度越高风险就越小?

答: 这里要注意两个最主要的问题, 一是温度高、产品中氧的含量对 5-羟甲基糠醛 (有毒副产物) 的吸收度 $\leq 0.32$  有何影响? 对稳定性有何影响; 不同浓度产品灭菌前生物负荷的数据? 还要了解不同溶液中微生物的 D 值的差异, 这样才能与生物指示剂验证挂起钩来。

2, 对大型水浴式灭菌柜进行风险评估是否有固定的模式?

答: 风险评估应符合 ICH Q9 的规定, 我们针对水浴式灭菌器采用 FMEA, 与生产商设计建立 FMEA 模式并在终端用户推行。其他关于执行 FMEA 模式的答案需在客户现场进行并用于特定用途。在其他文件中已推荐与之合作的生产企业, 在客户中推行 FMEA 模式之前, 应先于生产企业设计好该模式。

3, 开展风险评估工作前要做哪些准备工作? 需要了解哪些信息?

答: 在执行 FMEA 模式之前, 需要提供以下信息:

a) 工艺描述和功能设计规范 (FDS)

- b) 灭菌器的管道以及表分布图和照片
- c) 产品类型和描述（瓶装、袋装、材料等）
- d) 容器密闭完整性检测数据
- e) 灭菌前的生物负荷数据
- f) 最终检查程序和趋向
- g) 热量和生物验证数据
- h) 灭菌器的 SOP 包括监控、周期回顾和可接受性数据、无菌检测点击 OOS。

4, 灭菌柜腔体内材料（内壁、轨道、传送带、灭菌车）是否可以用 304 不锈钢？

答：对于生产企业和设备周期来说，这不仅仅是个问题。如果腔室和设备未受损以及水的质量保持不变，则可以使用 304 不锈钢。我们会关注喷嘴阻塞情况和喷嘴材料。

5, 喷淋水是 PW，全天运行 4 次灭菌程序，PW 是否可以循环使用，是否每次都得排空？

答：视情况而定，简单来讲每个灭菌批次的水都应是新的，但这比较耗财费时。我们应根据产品类型（瓶装、袋装等）、排空水所用时间、环境条件（C 级或 D 级）及监控数据来定。最终，这取决于产品的完整性（CCI 研究有所描述）。

这是风险管理的关键环节。理想状态下，水经冷却后应是无菌的注射用水，因为注入的 WFI 再加热和灭菌阶段已被有效地灭菌。未达到该程度的情况下，任何情形都需要进行风险评估，由此来进行判断。

6, 灭菌后瓶子或袋子外面很湿，是否有风险？

答：同样，这也取决于产品描述和 CCI 数据。通常无风险，但也常发生。执行 FMEA 模式包括进入灭菌器的产品的描述、灭菌过程及灭菌后的处理检查等。

7, 灭菌后车间内很多蒸汽、地面很湿、有积水是否有风险？

答：你是在问“蒸汽在灭菌器的排水区是否会对室内环境造成影响”吗？需视情况而定，根据范围和灭菌器的体积。同样，这也是风险管理涉及的问题，包括环境级别，监控等；但在该点产品应无风险，我们可将此列在 FMEA 模式中。

8, 冷却温度一般是 60~80℃，如果设置成 20℃是否就不会出现问题 6 和 7？

答：如果产品卸载时的温度偏低，势必会产生问题 6 和 7。在 20℃下下载，会延长周期的时间，同时装载物处在潮湿状态下的时间也会更久，这在检查中会是个问题；如果安装轨道来应对灭菌器卸载过程中的蒸汽/湿度问题，则可维持灭菌周期有效。若产品在 80℃下卸载，灭菌周期更有效且产品干燥更迅速。

9, 如此大的腔室安装 4 支控制探头（其中 3 支达到设定温度就开始计时）是否够用？

答：在 FMEA 模式中会更详细讨论该问题，但我建议不要这样做。我们需要就所使用的装载探头的数量进行讨论并提供一些指南（这是与生产企业共同设计 FMEA 模式的一部分工作）。然而，我建议你不要轻易忽略其中一只探头。

10, 这 4 支控制探头分别安装在设备前门、后门的左下角和右下角，但是有时候验证结果显示底面中间是最冷点，那么有哪些解决办法？（我想到的是最冷点再增加一个探头）

答：在最冷点增加以后只探头是比较困难的，且受不同装载和产品类型的影响，冷点经常发生变动。但，腔室探头在该位置是有可能的。我认为解决装载探头问题的方法是安装更多的腔室探头并在腔室温度和装载温度下产生与 F0 相关的数据。在灭菌器下方安装探头非常困难，尤其是针对大型设备，因此我们需要建立新的解决方案，我会在 FMEA 模式中提出一些想法。

11, 灭菌程序的保温段，因为有泄漏问题，为了防止容器膨胀，会补充压缩空气，但是补压缩空气会造成温度波动超过 2℃，补气程序及温度波动情况不规律，怎样评估风险？

答：所补充的压缩空气应进行质量检测和无菌过滤，且过滤器应定期进行灭菌和完整性检测。补充位置是风险区，在 FMEA 模式中应对该区进行评估和监控。FMEA 可用于识别一些不可接受的风险，这也就需要重新设计模式。

12, 对于 115℃, 30min 的程序，中途有间歇性补压缩空气（5 秒以内补完）验证仪取样频率几秒钟合适？

答：在整个周期中，热量验证数据应每 30 秒钟取样一次。针对以上问题 11，需要在补充压缩空气的位置增加监控时间。

13, 产品一般都是氯化钠注射液或葡萄糖注射液，满载验证是否需要与生产过程同步进行？能否用 WFI 代替产品，反复进行 3 次满载验证？

答：注入 WFI 作为验证装载通常是可行的，需要对此作出判断，关注热量的影响和密度、总量等。这是周期开发和工艺确认的产品矩阵方法的一部分，其中装载量、产品密度和产品影响应考虑到变量，这些变量可用于判断最大量的装载和最差情况。

14, 风险评估与验证有哪些联系？是否需要同时进行？验证后进行评估、整改后是否需要重新再做验证？

答：二者之间有很大关联。应在验证之前进行 FMEA，在一些已知的风险区需进行具体验证。

15, 现在中国验证普遍采用 3 次空载试验、3 次满载热分布实验、3 次满载热穿透试验+生物指示剂挑战实验，部分企业还做 3 次半载热分布实验、3 次半载热穿透试验，是否有必要做这么多次测试？如果柜子体积很大，放置多少只生物指示剂合适？

答：见问题 12，应在 FMEA 模式中规定需验证的装载数量并制定矩阵方法。你提到的方法并不常见，但我们需做以下分析：热电偶和生物指示剂的数量取决于以下几方面：

- a) 起始点的数量为 10 只/m<sup>3</sup>，对于大型灭菌器而言，可能需要 1000 只，这有点不切实际，故只作假设
- b) 装载的 F0 值？灭菌周期的杀灭力度？无菌保障水平？
- c) 产品在灭菌前的生物负荷数据和控制情况
- d) 初始阶段的热量调查，即如何保证热量分布的一致性。

综合以上数据，设备运行几乎无碍（无菌保障水平非常高），良好的热量分布和有效的 FMEA 模式可以说明少量探头可行。但在 1 只/m<sup>3</sup> 的情况下，我尚未见到过使用少量探头的情况。

16, 3 月 20 日讲课时说到每个喷水口都要进行流量监测，目前中国产设备都没有进行这种检测，可否人为堵住一个喷水点，测试喷水点附近温度，如果正常，可以认为风险较小吗？

答：我以流量监控为例说明失效模式影响的不可接受度，但这是解决该问题的一个方法，因为不可能监控每个喷水口。喷水口阻塞测试可被视为设计 FMEA 模式的一个项目，这是我能想到的其中一个测试方法，可用于评估失效模式的影响及解决方法。

17, 国外有没有通过为药厂风险评估并收费的案例或经验,您打算怎么做? 需要我们做哪些准备工作?

答: 当然有, 我曾做过全部工艺的风险评估项目(费用是 7 万英镑)和独立设备的风险评估(约 5 千英镑)。客户有两方面原因开展该项目: 一是日益增加的法规要求, 二是可以提高工艺。在中国, 你比我更了解市场、商务和文化。但我看不出企业的决策意向。就个人而言, 我认为 SFDA 签发警告信是正确的, 我所看到和所听到的风险评估和设备验证的方法很差, 我为此担心。

18, 是否含有安全风险评估, 大型灭菌器是否有爆炸风险?

答: 我不是压力容器类别方面的专家, 我建议风险评估中不包含此项, 这会增加研究的费用和时间并转移重心, 我们的关注点是产品的安全性。

19, 通过风险评估工具打出分数, 事后还需要有降低风险的措施, 其中增加灭菌指示卡属于增加了可检测性, 增加控制监测探头属于增加了可检测性, 还有哪些常用的降低风险的措施?

答: 当然, 有很多其他的设计和操作方法, 这些需在两套 FMEA 模式中制定。我不认为这会增加难度或成本支出, 相反会使设备、工艺和操作得到改进和提高。同时, 也要制定验证方法指南。