

医疗器械灭菌包装工艺验证

[关键词] 医疗器械灭菌包装(MDSP); 包装工艺验证

[摘要] 对医疗器械灭菌包装工艺验证做简要介绍

我相信对大多数从事包装相关职业的人来说, 包装工艺验证应该是个非常陌生的名词, 因为它首先不是个理论型的词汇, 所以在一般大学或职业技术学校的教科书里是没有这个名词。而确切的说, 撇开包装工艺这个定语不说, 验证这个概念本身应该是个典型的工业领域的词汇, 常用的工业领域有 IT 半导体行业、制药行业和医疗器械行业。由此可以看的出, 验证是个严谨的词汇, 因而被应用于一些工艺安全性和稳定性相对要求非常高的行业, 这也是为什么包装工业领域了解验证的人少的原因, 因为很明显, 包装工业一直都不是一个对安全性或稳定性非常敏感的行业。但当包装与其内在被包装物结合在一起考虑时, 内在包装物对包装的要求起了决定性的作用, 典型的比如本文的主题- 医疗器械灭菌包装(下文简称 MDSP, Medical Device Sterilization Packaging)。

还是先来看看相关标准法规对 MDSP 工艺验证的规定: 首先是 ISO13485- 2003, 这是个修改继承了 ISO9001 等通用型质量管理体系而专门适用于医疗器械制造行业的综合质量管理体系, 其中明确规定了对那些‘在生产或服务过程中不能由后续的监视和测量等手段加以确认的工艺, 就必须对其进行验证, 但仅包括在产品或服务交付以后问题才显现的工艺’; 很明显, 包装热封封口工艺和灭菌工艺是两个最典型的需要验证的工

艺, 因为他们不能由后续的监视或测量手段确认其符合预期的设计要求, 并且只能在产品或服务被使用的那一刻才能最终确认是否存在问题。

接下来的是欧盟医疗器械指令中关于 CE 认证的部分, 其中明确规定了包装和灭菌之类的工艺验证报告和产品技术图纸和规格类等文件一起, 是组成 CE 技术文件的必不可少的部分, 也就是说, 要想获得 CE 认证, 包装工艺验证是必不可少的, 当然实际情况可能并不如此, 比如你有一系列产品, 按照 ISO11607- 2006 的要求, 你可以选择其中的一个作为最有挑战的产品, 比如最重、尺寸最大、有尖锐突出部分等, 并对其进行包装工艺验证, 然后用一份书面化的文档描述你选择这个最有挑战产品的合理化理由并归档成验证报告的一部分, 就可以证明这一系列产品都是经过包装验证的。

最后一个涉及到医疗器械灭菌包装工艺验证的相关标准是 ISO11607- 2006, 它同时也是一个最直接、最细致的关于 MDSP 工艺验证的标准, 其第二部分明确规定了预成型无菌阻隔系统(PSBS)和无菌阻隔系统(SBS)的生产商要对其生产过程中必要的热封工艺进行验证。然而遗憾的是, 国内目前还没有医疗器械包装供应商还没有对其生产过程中必须的热封工艺进行系统化的验证, 而相关的知识和培训也是非常缺乏的。

虽然上述三个法规都规定了

MDSP 工艺验证的必要性, 但这些标准所给出的有关 MDSP 工艺验证的概念对一般人来说还是比较难理解的, 宽泛的说, 工艺验证被解释成一个文件化的过程, 就是把那些任何和产品包装质量连续稳定性有关系的因素和信息文件化并形成验证报告的这么一个过程。而按照 GHTF (The Global Harmonization Task Force, 全球医疗器械标准和法规协调组织, 主要负责协调欧、美、日、澳等发达国家有关医疗器械的标准和法规的统一和协调) 于 2004 年给出的一份名为《Process Validation Guidance》的文件中所给出的解释, 验证程序就是一个确保工艺流程连续稳定的方案, 但最后还是要以文件化的形式非常系统的给出一份验证报告并有相关的实验数据来支撑这个报告。当然 GHTF 的这份文件是适合许多医疗器械生产中所用到的工艺的, 比如灭菌、注塑等, 不单单只针对包装工艺, 而且 FDA 也推荐这份指导性文件作为医疗器械制造商进行工艺验证的参考。

写到这里, 笔者又不得不来澄清两个在国内业界非常容易混淆的概念, 因为其中涉及到中文和英文的对等翻译问题。第一个是 Verification, 直译的是确认、查证之类的意思, 是个包含范围比较小、强度比较弱的概念, 可以用简单的数据、实验或图纸证明某项设计符合预期的要求, 比如用样品实际的热封强度数据证明其符合预期设定的范围; 第二个是 Validation,

这就是本文提到的验证的概念,是个范围很大的概念,包含一系列收集各类方案、证据和数据用以证明包装工艺的连续稳定性。区别这两个概念是个令人头疼的问题,笔者自己就有这样的经历,本来是把 Verification 译为确认,把 Validation 译为验证,而后来我得知行业某权威公司正好和我相反,我也只能跟随他们的叫法了。但在本文里,验证还是指的是 Validation 的概念,而笔者相信,这也是国内流行的同时又是比较容易被接受的叫法。

介绍完了 MDSP 工艺验证的标准法规要求和基本概念等相关信息后,让我们看看具体该如何开展 MDSP 工艺验证的工作,很明显,要想很好的完成 MDSP 工艺验证这么一项复杂的系统性工作,一份必要的验证方案是必不可少的,这份方案由经验丰富的验证工作组提供。一份合格的包装工艺验证方案最起码应包括以下几点:

1、验证的范围:如包装形式、包装材料和相关热封设备的确定,以及重新验证的条件

2、工艺验证的三个必要组成部分:安装确认(Installation Qualification, IQ)、运行确认(Operation Qualification, OQ)和性能确认(Performance Qualification, PQ),很明显,这里的 Qualification 也被翻译成了确认,但不是那个 Verification 的概念

3、IQ 中的检查清单项目、设备操作培训记录和设备参数校验记录;OQ 中的关键工艺参数和关键检测项目及其接受标准的定义、寻找最佳工艺参数区间方法的描述、相关的样品实验方案和实验数据等;PQ 中的批次界定和相关样品实验方案、实验数据、验证结论等。

由上可以看出,除了验证范围等必要的信息外,剩下的内容都是和 MDSP 工艺验证的三个必要组成部分 IQ、OQ 和 PQ 相关的,下面分别重点介绍一下这三个概念:

首先是安装确认(IQ),它要求明确设备是在合适的地点被正确安装的,其中包括是否留有足够的操作空间、水电等附属供应设施是否齐全合适、设备参数是否校准过、设备是否具有应对生产环境参数波动的能力以及这种能力表现的如何、设备的相关软件是否验证更新过、设备操作人员是否培训过、设备的各类图纸和使用说明书是否齐全等内容,可以列表将上述要求的信息一一填入,并逐项检查是否已经完成,若全部完成,则说明 IQ 完成。其中设备参数校验信息表和操作人员培训表需要以附录的形式在 IQ 部分后面给出。

其次是运行确认(OQ),它要求找到一个可以连续稳定的生产出符合预定目标产品的参数区间(请注意这里强调的是参数区间,而不单单是一个参数点),因而是验证核心,也是因产品或工艺设备不同而内容变动较多的一个。可以先初步确定 OQ 的大致参数范围,而这种初步确定可以依据材料基本特性、以往工作经验和有效经验历史数据;然后需要设计一个实验方案来确认包装这个初步确定的参数的有效性,这个设计实验的过程通常被称为 DOE 过程,即 Design of Experiment,具体的实验方案有很多,要根据不同的包装设计和热封设备来定,当然 MDSP 包装质量的接受标准和项目检测方法也在这个 OQ 里定义的,而值得说明的是,MDSP 包装质量接受标准一般是企业自我定义的,因为现有的包装类细节性标准还是欠缺普遍适用性的,所以一般包装接受标准以企业自我标准为主,公开标准仅为参考;最后是根据这个 DOE 做出样

品并按规定的检测方法检测相关包装项目,常规的为包装完整性、包装保护性、洁净开启性和包装外观等,可能洁净开启性这项检测指标在国内很不受重视,并且人为主观判断的因素很大,但对于手术室里使用的器械来说,这是一项关键的检验指标,美国市场对此尤其严格。如果所有检测项目的结果都达到预定的目标值,则视此参数区间为验证过的参数区间;若无法完全达到预定要求,则可能要微调参数,当然实际执行起来可能会更有技巧些,这里不便过多描述,总之,丰富的经验和对材料的熟悉都非常有助于在 OQ 中的快速的找到最佳的工艺参数区间,这也是工艺开发中经验和知识节约成本的一种体现,因为按照统计,一个完整的工艺验证是非常昂贵的。

OQ 中确定参数区间而非仅仅是一个参数点是必须的,因为对于一般的包装设备,如自动成型-填充-热封机和普通热封机等,热封模具的温度和空气压缩机供给的气压在正常生产的流程中是极易波动的(一定会波动,只是波动区间大小而已),如果仅仅只是给出了一个参数点而不是一个区间的话,当这种正常生产所必定产生的参数波动超出了可以事实上接受的范围,就会出现不合格产品。理论上来说,参数都应该被认为是一个区间而不是一个点,只是这个区间大小不同而已,当区间范围非常小时就接近一个点了,而生产时参数的位置应放在参数区间的中点,这样当有参数波动时也可以有一定的承受空间;但如果仅仅选择了一个点作为参数,假如这个点是选在参数区间的上限或下限时,那么参数有点微小波动就会出现质量稳定性的问题。

最后是性能确认(PQ),它要求明确这个被选定的参数空间是在大批量规模生产时连续稳定的生产出合格产品的。当然 PQ 更像是一个质量

部门意义上的产品质量稳定性控制,和工程技术部门关联性不大,而且其本身也比較容易被理解和执行。通常的做法是在开始连续生产时的头三个批次产品中按照预定好的样品量和接受水平(AQL)取样并按 OQ 中的检测项目和检测方法进行相关样品检测工作,并结合检测数据得出 PQ 报告,从而作为判断整个包装验证过程是否最终完成的依据。

在充分理解了 MDSP 工艺验证的核心 IQ、OQ 和 PQ 并设计出了合格的验证方案后,生产和技术部门的人就可以按照验证方案中的要求去完成设备的检查和确认、工艺参数区间的建立、初始三个生产批次质量连续稳定性的确认等工作,并由质量部门的人负责进行相关数据的检测并反馈到前端,如果一切都符合预期的要求,那么将这些得到的参数信息和实验数据填写到验证方案里,就可以构成一个最终的 MDSP 工艺验证报告。

这样得到的 MDSP 工艺验证报

告(Packaging Process Validation Report)是我们所看到的一份经过这一系列严谨过程后的完整书面记录报告,也是我们对产品包装质量连续稳定性抱有信心的一个强有力的理由。报告因包含充分的方案细节、实验项目设计和最终的实验数据,因而内容一般较多,篇幅一般也很长,在 10 页以上是正常的。笔者给出过的确认报告一般是 20 多页,当然我的合作方是我认为我们这个行业内对包装要求最高的企业,并且报告是双语的。

但值得指出的是,因为包装验证没有固定的模式,也没有非常具有公信力的公司或组织给出过详细的方案模板(笔者曾浏览过很多欧美大公司的包装验证方案,都是一个公司或一人一个样,而且有些也不算非常规范),为了让包装验证的工作标准化,一个医疗器械生产商或其包装供应商应该都要有一份适合他们自己的包装验证方案模板,以规范公司在包装验证上的工作,并统一报告模式。当然,

不同产品在检测项目上的考虑点可能不尽相同,但在 IQ 和 PQ 领域以及 OQ 部分的 DOE 方面是很接近的,所以模板还是有一定的通用性。

目前包装工艺验证还只是应用在 MDSP 领域,但基于对包装行业的深度了解,笔者认为食品和医药的包装因为也很紧密的涉及到了消费者的身体健康,因而包装设计也非常需要包装工艺验证这个程序去确认产品包装的连续稳定性;日化和个人卫生护理类产品的包装保护性和安全性的诉求稍微比上面的产品低一个等级,但如有必要也需进行包装验证;一般工业品以及消费电子类产品的包装工艺流程太过简单,或者说自动化程度低,当然国外的有些自动化装箱设备是很先进的,对包装件完整性或密封性要求不是很严格,而重点强调的是运输流通过程中的缓冲保护性包装,因而基本上不需要很严格复杂的包装验证程序了。总的来说,包装工艺验证是个工程学上的方法论问题,它的执行与否并不涉及到产品包装设计的本质问题,但却对产品包装质量的连续稳定性有积极的帮助,因而值得去实践。

最后还要澄清一下包装验证和包装质量检测的问题,虽然它们都事关产品包装安全性问题,但两者还是有深度上的差异的。包装验证是一个完整的包装工艺流程质量稳定性保证问题,它本身包含了必要的产品包装质量检测实验设计(DOE)和接受标准的描述,并要求在最终的包装验证报告里附上这些检测方案和结果,也就是说包装测试仅仅是包装验证的一小部分而已;而包装测试的最终目的是为了检测经过验证后的工艺参数区间生产出的产品包装是否符合预期设定的目标要求的,说到底,这也就是产品包装质量 Validation 和 Verification

中国水饮料集团收购最大水包装厂商

中国水饮料集团计划收购中国最大水包装生产商——广东国珠吹瓶设备有限公司,以加强控制上游供应链,并降低成本。

日前,记者在中国水饮料集团获悉,它与 HuttonHoldings 达成协议,前者以 900 万美元和 200 万普通股的代价,购得后者的 48%股份,从而间接拥有广东国珠吹瓶设备有限公司(以下简称“国珠”)的股份。中国水饮料集团负责人对本报记者表示,该集团目前正在重组阶段,不便透露更多收购细节。

此次收购和被收购方都是国内多家大型饮料企业的代工生产包装企业。中国水饮料集团(CWD)是美国 OTCBB 市场(场外电子柜台交易市场)挂牌公司。它是目前国内规模最大、配套设施最齐全的饮用水生产加工基地之一,也承担可口可乐纯净水 60%以上的代工生产。该公司在全国设有山东,长春,湛江等四大生产基地。

而国珠则是一家中外合资企业,注册资金 600 多万美元,年产值约 7 千万-1 亿元人民币。公司主要生产 PET 模具、瓶坯和 PET 瓶。该公司占据国内同类产品市场的半壁江山,主要为可



医课汇
公众号
专业医疗器械资讯平台
WECHAT OF
HLONGMED



hlongmed.com
医疗器械咨询服务
MEDICAL DEVICE
CONSULTING
SERVICES



医课培训平台
医疗器械任职培训
WEB TRAINING
CENTER



医械宝
医疗器械知识平台
KNOWLEDG
ECENTEROF
MEDICAL DEVICE



MDCPP.COM
医械云专业平台
KNOWLEDG
ECENTEROF MEDICAL
DEVICE

v.cnki.net