通过在线分析降低制药用水微生物风险

通过在线分析降低制药用水微生物风险——若要生产出满足安全、质量和功效要求的产品，微生物污染是制药企业所要应对的首要风险。

PROCESS-Tip

* 更多信息请登录：pharm.vogel.com.cn
* 反馈编码：211238

制药用水（包括注射用水 WFI 和纯化水 PW）是药物生产过程中的重要组成部分。为保证其达到水质要求，世界各国在药典规范中都制定了相关质量标准。生物污染是制备过程的重点监控内容，需将其控制在规定限值内——只有符合规定限值的制药用水才可供制药企业的生产部门及其他部门使用。

在制药用水系统中，出现微生物污染的原因有很多，包括但不限于：

- 纯化、存储和分配过程存在不足；
- 维护不当；
- 消毒频次不够、消毒方法低效产生的污染风险。

对于制药公司而言，必须要避免制药用水受到污染，否则会：

- 影响产品安全、质量和功效；
- 因产品报废、召回和额外的调查，造成财务损失；
- 触犯法律。

目前，微生物检测通常采用平板培养法，这也是法规认可的可以作为放行标准的方法。同时，也不断会有新的解决方案出现，如加强过程控制，持续监控制药用水系统的状况，提升工艺控制并降低风险的在线解决方案。

平板培养法及其局限性

平板培养技术自诞生以来，已有超过 125 年的使用历史，其原理为：通过从水系统收集水样，使用薄膜培养法检测水样。

监管机构和行业专家均认为该方法存在一定的局限性，因此需要更具创新性的方式来克服这些不足。平板培养法的局限性包括：

人为差错

人为差错通常会影响到培养结果，易造成如假阳性等问题，为对数据作更进一步的判断，需重复实验流程，从而导致实验周期延长。

结果滞后

一般需要 5 ～ 7 天的时间才可获得培养结果，这会导致该水涉及的产品处于风险状态，或者延误相关产品的放行。

方法缺陷

首先，平板培养法计算菌落数的单位（CFU）太过笼统，操作员主观影响较大。其次，很多因素会影响培养结果，这些因素包括培养基配方、培养条件、微生物所处的生长阶段等。有活性但不可培养的微生物（VBNC）是一种常见形态，处于这种状态的微生物不会在标准培养基中形成肉眼可见的菌落。最后，由于微生物的分布不均匀，可能会出现富集现象并形成生物膜，生物膜的形成和迁移是一个非常复杂且无规律过程（如图 1 所示）。取样的方式无法有效捕捉到生物膜对

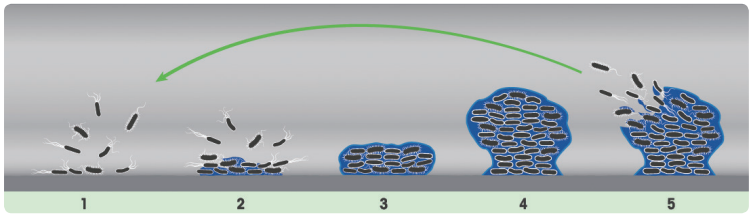

图 1 生物膜的形成与脱落

本文由梅特勒 - 托利多供稿。

制药用水系统的影响。往往发现之后已出现无法挽回的局面。

在线实时过程监控

过程分析技术（PAT）在提出至今已深入制药行业的方方面面。过程控制的引入和应用不但大大节省了人力，提高了生产效率；而且更重要的是，可以大大降低生产制造风险，使人们遭遇异常情况时能够更快速地做出响应，将危害和损失降到最低。

在线微生物监控，利用激光诱导荧光技术（LIF），实时、连续地测量制药用水中微生物数量，无需培养和耗材。几乎可以克服传统培养方法的所有不利因素。

将设备与制药用水系统取样口相连后，水便以恒定流量通过测量池。这时，在线微生物分析仪（如图 2 所示）将使用特定波长的激光对其进行照射，激发微生物的特定代谢物（NADH 和核黄素）产生荧光。然后，通过光学模块检测荧光信号，以确定微生物的最终个数（非 CFU）。

在线微生物分析仪是一种过程控制设备，能够显著降低传统的平板培养法所存在的风险，并消除其局限性，其优势在于：

消除人为差错

作为一种有效的 PAT 工具，可实现全自动运行，因此能够显著降低人为操作导致的误差。

图 2 梅特勒 - 托利多 7000RMS 在线微生物分析仪

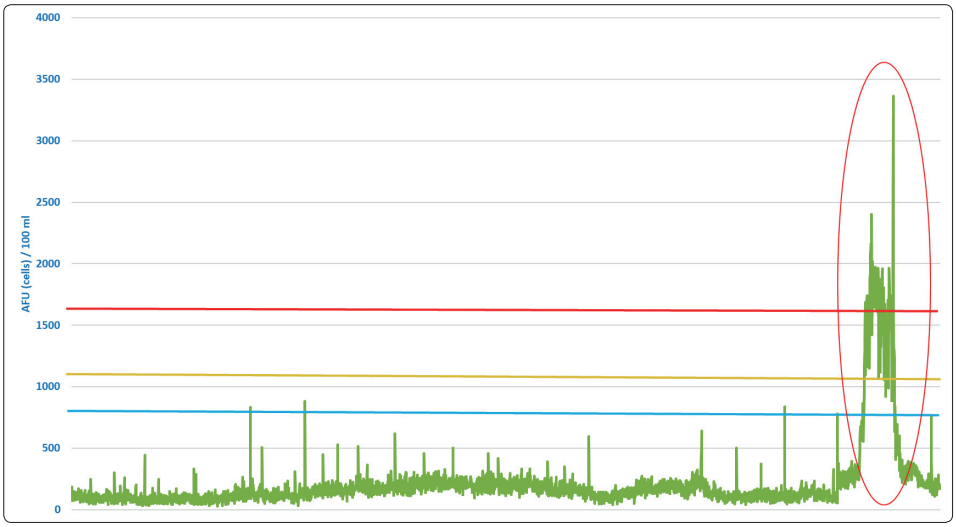

图 3 实时显示微生物限度，直观指示异常情况

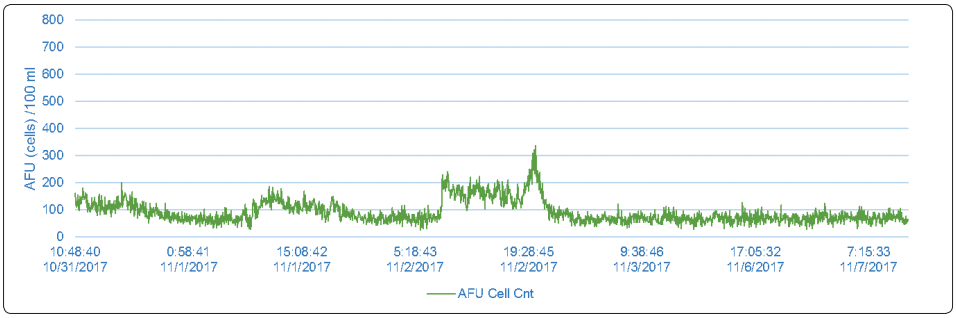

图 4 某用户制药用水系统状态及趋势数据

快速响应污染事件

可以以秒为单位实时更新结果，能够及时发现制药用水系统的异常情况（如图 3 所示），将影响降到了最低。

实时监控

通过持续监控获取完整的微生物趋势，及时了解水系统的情况，进而优化日常操作。某用户制药用水系统状态及趋势数据，如图 4 所示。如果采用传统方法，则获取的数据非常有限。在线分析仪提供的持续数据可帮助客户确保水质的可控性。

高灵敏度

以微生物个数作为单位，替代笼统的菌落数。因此，在线微生物技术可以更加精确地反映制药用水系统中的微生物限度情况。

结论

制药用水系统中的微生物污染会给制药企业带来灾难性的后果。如果药品在安全、质量和功效方面出现问题，不仅会带来巨大的财务损失，还会导致公司面临法律层面的处罚。尽管平板培养法已被制药企业广泛接受，但技术本身存在诸多局限性。在线微生物技术是一种过程控制技术，有助于显著降低制药用水系统的微生物污染风险。这一技术可实现持续监测，并实时报告结果，有利于提升过程透明度。借助在线分析仪，企业可以确保所生产的产品符合法规的安全、质量和功效要求，同时降低遭受财务损失及执法处罚的风险。