

2020年3月11日

关键词或短语：

GMP, 药品生产质量管理规范；

GLP, 良好实验室管理规范；质量体系；合规性；移液

您的移液操作是否合规？ 确保遵循GLP和GMP要求的合规指南

Paulus Artimo¹*, Joni Åke¹, Emilia Varhimo¹

¹Sartorius Biohit Liquid Handling Oy, Laippate 1, 00880 Helsinki, Finland

*通信联系

电子邮件: paulus.artimo@sartorius.com

摘要

您在开发或测试医疗器械时，总会存在这样的问题：是否遵循了现行良好实验室管理规范(cGLP)或现行药品生产质量管理规范(cGMP)的方法？本实用指南整理出一份列表供您参照执行，助您安心解决合规性问题。

质量体系 and 标准对药品、医疗器械的产品研发和生产过程，以及临床研究方法都有管理规定，如GLP、GMP和ISO 9000系列。要求所有仪器遵守适用的、技术上有效的标准操作规程(SOP)，定期对其进行维护和校准并记录存档。

本指南提出的工具和原则，可帮助您满足这些严格要求，特别是与移液操作相关的要求。



图1. 屏幕显示Picus® Nxt 密码保护选项

确保遵守标准操作规程

确保遵循适用的、技术上有效的SOP是GLP和GMP合规性的一项核心要求。对实验室的实际工作而言,这意味着重复执行既定的工作指令,不能出现偏差。

工作场所中的许多其他流程已实现全自动化或半自动化,实验室工作也应如此进行。电动移液器,如赛多利斯Picus® Nxt,能够将SOP整合到可编程移液方案中,从而简化和加快工作流程。激活后,每完成一个步骤,程序会自动调整参数。

这样可以降低手动调整移液器参数时出现明显人为错误的可能性。可设置密码保护程序(图1)以提高安全性,确保其遵循正确的移液方案。电动移液器的使用符合人体工程学设计,能够帮助新手和中等经验操作者,将移液准确性和分液的可重复性提升至专业人员水平(图2)。

根据ISO 8655,受用户影响的移液错误最多可以将标准偏差增加2%。电子活塞移动可确保操作的一致性,因此,使用电动移液器能够有效避免此类错误发生。

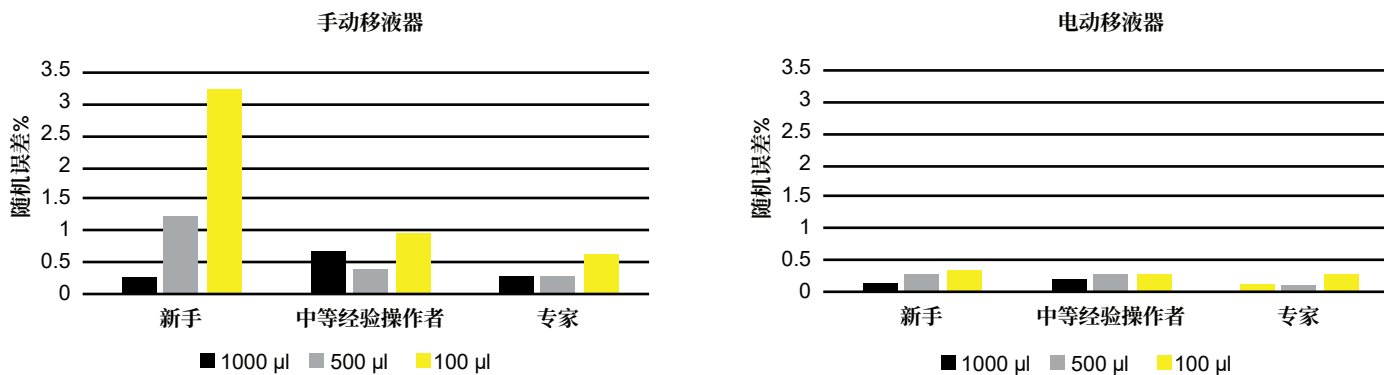


图2.由赛多利斯进行测试,新手、中等经验操作者和专家使用1000 µl 手动移液器或电动移液器分别移液1000 µl、500 µl和100 µl出现的随机误差。ISO 8655标准认为操作人员为主要的误差和偏差来源。电动移液器由活塞执行精确一致的移液操作,相比之下,手动移液器移液时更易受操作人员影响而产生变化。手动移液器依靠手动操作活塞,导致活塞移动和节奏不均一,被称为移液“手法”。实验室人员可能认为自己是移液专家,但按照GLP工作时,电动移液器是有效避免操作人员间差异的最佳工具。

2. 应根据标准操作规程定期检查、清洁、维护和校准研究中所使用的仪器。并保存这些活动的记录。校准应在适当情况下可溯源至国家或国际测量标准。

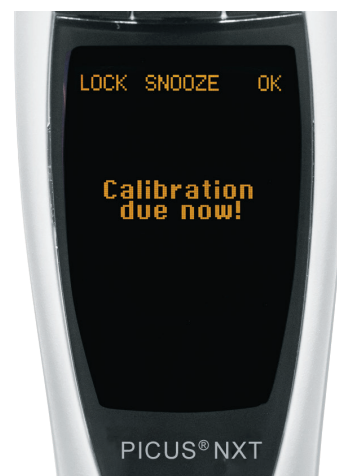


图3. 屏幕显示Picus® Nxt 校准提醒

如何确保仪器经过校准?

您实验室中是否有人忘记在SOP规定的校准截止日期之前校准移液器?大多数实验室选择在移液器上粘贴标签,但这种方式对您的提醒远不如您在记录其他重要日期时所使用的日历通知。

某些电动移液器,如赛多利斯Picus® Nxt,可通过校准提醒选项设置来执行正确的校准周期(图3)。借助提醒功能,您可以了解实验室中的移液器校准是否过期,从而避免工作或计划被耽搁,比如有时您必须延迟工作去寻找已校准的移液器。

经过培训的服务人员在移液器软件中记录最后一次校准日期,您可以设置校准周期,移液器需要校准时会向您发出通知。

不再为粘贴标签而烦恼,因为有一种更可靠的方法能确保按时校准移液器。

什么是正确的校准和维护周期?

这是一个比较常见的问题,但并不是全部。实验室需要有文件证明移液器质量控制程序,以满足法规和质量体系的要求。

用户负责根据ISO 8655(活塞式容量测量仪器标准)制定计划。该计划应描述实验室内的清洁和测试程序、校准和维护周期以及如何确保对实验室人员进行持续教育。

通过以下指南,我们建议您制定一个双重程序,可确保对移液偏差进行持续监测:

- 实验室内的清洁和测试程序,在实验室内定期(例如,每天、每周或每月)检查移液器的性能。
- 在经认证的服务实验室定期(每年、每半年或每3-4个月)校准和维护移液器。

制定质量计划的人员应了解,第一步可能具有挑战性,但是为了帮助您开始,我们已在补充材料中添加相关指导。

您对移液容量是否确定？ 人为因素

为了确保您的测量结果符合研究计划和相关的SOP, 您的移液器应具有简单、清楚且数字清晰的容量显示窗(图4)。这样便于轻松设置容量值, 只需快速浏览一下即可确认您正在使用的目标容量设置, 从而让您专注于实验。

如果选用手动移液器, 请确保容量显示窗能清晰显示所有数字, 避免因容量设置和检查而使您分心。



图4. 从左至右: 赛多利斯Picus® Nxt 电动移液器显示窗、赛多利斯Tacta® 手动移液器四位数字容量显示窗、A厂商手动移液器三位数字容量显示窗以及B厂商三位数字容量显示窗。赛多利斯的移液器可清晰显示所选容量值。A厂商和B厂商移液器的容量显示窗用红黑颜色表示小数点分隔符, 最后一位数字用刻度指示。

总结

移液器是一种精密的测量仪器, 对您的实验结果有较大的影响, 但它也可以成为您的伙伴, 帮助您确保实验合规。

根据行业最佳实践, 通过制定移液质量控制程序, 并为实验室配备Picus® Nxt 电动移液器, 可轻松实现合规性移液操作。该电动移液器可根据SOP 和操作说明进行编程, 并提醒用户进行定期维护和校准。

为了更好地实施, 应将质量程序记录在案, 并通过针对实验室人员的SOP 进行控制。SOP 应涵盖程序的所有方面, 包括对人员进行移液器和移液操作的持续培训。

补充材料1

实验室内测试程序

实验室内测试程序包括定期检查实验室中所有移液器是否存在系统误差和随机误差。

1.测试方法是什么？

使用天平或光度计检查移液器, 根据结果计算系统误差和随机误差, 与可接受限值进行比较并记录结果。

该测试可由移液器的实际操作人员完成, 但结果应由独立部分(如质量管理人员)进行检查和记录。

2.测试周期是多久？

根据移液器使用的相关风险确定测试频率——如果移液器不符合要求, 测试周期应与您所能损失的工作量成比例。

每个实验室的做法各不相同, 但常见的测试例程为每月或每周一次, 有时甚至每天一次。

每次移液器或移液器部件高压灭菌后, 还需要对移液器进行检查。如果移液器掉落或怀疑有物理性损坏, 也需要对其进行性能检查。

3.需要准备什么？

实验室测试时, 需要准备以下物品:

- 配备移液器校准设置(如蒸发皿或光度计系统)的四位数或五位数十进制天平
- 用于计算和记录结果的软件
- 与所用移液器兼容的一次性移液器吸头
- 如果使用光度测定法, 则使用去离子水或染料溶液
- 温度计和气压计
- 标准操作规程文件, 描述了实验室测试程序和移液器不符合验收标准的处理程序。

4.应采用何种验收标准？

应按1-2个容量点检查移液器, 每个量程测量4-10次。应将系统误差和随机误差与移液器制造商或ISO 8655规定的限值进行比较。

5.测试结果包括哪些内容？

内部测试程序应提供以下可交付成果:

- 实验室所有移液器的历史记录, 包括测试周期、测试日期, 以及是否符合验收标准的结果。
- 应将不符合验收标准的移液器明确标记并停止使用, 然后转交维护和校准人员加以解决。

补充材料2

校准和维护计划

大多数实验室的质量体系都要求具有针对移液器的定期校准和维护程序。

如今,实验室通常使用外部服务提供商来执行这项需要高度复杂质量体系劳动密集型工作。

1.校准和维护方法是什么?

应按照制造商说明对移液器定期维护。维护工作包括清洁和润滑移液器,以及更换易损部件。

2.校准和维护周期是多久?

根据移液器使用的相关风险确定测试频率。维护周期受移液器频率、移取液体、使用年限以及移液器型号等因素的影响。

建议维护周期至少为一年,每年进行一次或多次校准,如每3-6个月一次。如果移取挥发性液体或溶剂,则应更频繁地进行维护。

3.需要准备什么?

如需全面维护和校准移液器,所用的校准实验室应至少具备:

- 完全符合ISO 8655 标准,包括温度、振动和湿度方面的受控环境
- 根据ISO 17025 标准认证,测量结果可追溯至国际标准
- 至少五位数和六位小数的天平,配备蒸发阱或防风罩
- 用于记录数据的软件
- 经过专业培训的技术人员/工程师,了解移液器技术和规范性移液操作,以及法规和质量体系的要求。

4.应采用何种验收标准:

使用2-3个容量点测量移液器,每个容量点测量4-10次,计算系统误差和随机误差,并与可接受限值进行比较。建议使用ISO 8655 或移液器制造商规定的限值。

5.校准结果包括哪些内容?

维护和校准程序至少应包括以下内容:

- 移液器的所有维护和维修活动文件记录
- 校准证书,包括移液器标识,如序列号和校准时间、所用吸头、测量条件、测量设备和测量人员
- 计算并记录随机误差和系统误差,以及验收标准,如通过/未通过限值。

补充材料3

制定移液质量控制程序规范

按照良好实验室管理规范开展工作, 应制定用于移液器质量控制的标准操作规程(SOP)。以下是SOP 中至少应描述的内容, 用于指导实验室人员完成该过程:

1.实验室内测试程序应确定以下内容:

- a.测试频率
- b.测试设备和环境
- c.测试人员的资质
- d.测量体积和等分试样数量
- e.验收标准
- f.如何记录和保存结果
- g.如何分开和标记不符合验收标准的移液器
- h.故障对移液器工作影响的评估程序

2.维护和校准程序应确定以下内容:

- a.对校准实验室的要求, ISO 8655 和ISO 17205 为最低要求
 - i.测试设备、环境和程序
 - ii.维护和校准人员的资质
- b.维护和校准频率
- c.移液器在维护前的去污程序
- d.测试容量和测量次数
- e.验收标准
- f.记录和文件系统
- g.如何分开和标记不符合验收标准的移液器
- h.故障对移液器工作影响的评估程序

3.对于实验室人员的持续教育, 应确定:

- a.关于正确的移液技术和人体工程学的人员培训计划
- b.移液器和移液操作相关的质量体系和标准培训
- c.人员培训的文件和资质认定计划

销售与服务 联系方式

更多联系信息，请访问

www.sartorius.com.cn

赛多利斯（上海）贸易有限公司

邮箱 lab.cn@sartorius.com

服务热线 400 920 9889 | 800 820 9889

上海

上海市浦东新区张江高科技
园区金科路 4560 号 1 号楼
北楼三层, 201210
电话 +86 21 6878 2300

北京

北京市顺义区空港工业区 B
区裕安路 33 号, 101300
电话 +86 10 8042 6300

广州

广州市越秀区水荫路 117 号
1105 单元, 510075
电话 +86 20 3761 7284

苏州

苏州市虎丘区科技城锦峰路
158 号 101park-28 幢 201,
215163
电话 +86 512 6616 0490

成都

成都市上东大街 246 号新良
大厦 2406 室, 610012
电话 +86 28 8666 6877

西安

西安市和平路 118 号和平银
座 1107 室, 710001
电话 +86 29 8751 2305

