

××药厂无菌生产管理设计

第一部分 设计背景

无菌药品作为制药要求最为严格、风险最大的制药项目之一，深受企业及社会的重视。在社会发展过程中，对无菌药品生产的保证要求也越来越重视。近年来越来越多的国内制药企业将原料药出口到世界各地，随着国内制药工业水平的不断发展和生产质量管理水平的提升，无菌原料药出口到欧美已成为一种新的趋势。然而对于无菌原料药的生产欧美国家有更为严格的监管要求,必须符合欧盟 GMP《无菌药品的生产》和 FDA 指南《无菌工艺生产无菌药品》的法规要求。

无菌是指完全没有活的微生物存在。无菌药品直接注入血液或肌肉中,如果被微生物或它们的代谢物(如细菌内毒素)污染,将严重地威胁患者的健康，甚至危及生命。这就要求无菌药品生产企业能保证出厂的无菌产品绝对可靠。无菌药品的无菌保证取决于多种因素；在合理的无菌喷雾工艺流程前提下必须严格控制无菌生产环境，此外，人员的无菌操作技术也是不可或缺的。本设计根据药品生产相关法律法规，基于XX药厂的生产实际条件，设计其无菌生产管理方案。

第二部分 设计依据

1.设计思路

确定设计课题→查找文献，确定设计课题方案→方案总结。

2.设计技术依据

本设计的技术依据文件：《药品 GMP 指南》、《药品生产监管法律法规》、《中华人民共和国药典》、《无菌药品的生产》、FDA 指南、《无菌工艺生产无菌药品》等。

第三部分 实施方案

1.设计目标

为能够保障药厂无菌药品最大限度的降低微生物、微粒及热原的污染，应要求其生产质量和用途的达到标准。而能够保障其目标的关键则是要求生产人员技能、工作态度及工作培训能否达标，其生产过程必须严格遵守工艺流程，最终产品的无菌或质量特性绝能参考最终的质量检测定论。

2.设计任务

保障药厂药品的无菌生产工艺，保证的措施保障无菌药品最大限度的降低微生物、微粒及热原的污染，应要求其生产质量和用途的达到标准。

3.无菌操作管理

3.1 无菌操作要求

3.1.1 料液的除菌过滤

无论灭菌还是除菌,料液含菌量越高给灭菌或除菌带来的难度就越大。因此,料液储罐,料液管道,过滤器,流量计等这些与料液直接接触的设备在使用前都必须按经过验证的清洗方法进行彻底的无死角的清洗。为了保证料液经过 0.22um 无菌过滤器后的喷雾液绝对无菌,首先 0.22um 无菌过滤器使用前做完整性试验是关键点其次喷雾前 0.22um 无菌过滤器用纯蒸汽保压消毒 30min。经过验证;0.22um 无菌过滤器前蒸汽压力控制在 0.12~0.13MPa,0.22um 无菌过滤器后蒸汽压力控制在 0.08~0.09MPa,这样,既能避免使无菌过滤器失效又能保证 $F_0 \geq 20$ 。再次,料液要经过 3 道预处理,第一、用针剂用活性炭的炭脱(可除去热源).第二、0.45um 过滤器的预过滤,第三、切割分子量 10K 的中空纤维过滤器的过滤,最后才经过 0.22um 无菌过滤器的除菌。以上是保证料液系统无菌所必须注意的。从上述工艺流程图中可见,要保证从喷雾塔喷雾出来的产品无菌,还要注意两个系统:空气系统和雾化空气系统。

3.1.2 空气系统的无菌保证

喷雾前,喷雾塔与空气系统经过 150℃ 高温空气消毒 1h,喷雾时,进入塔体的空气经过初效过滤器、中效过滤器和高温高效过滤器的过滤,保证空气无菌,同理高温高效过滤器的完整性试验也是关键点。

3.1.3 雾化空气系统无菌保证

气流式喷雾塔喷雾时料液需经过雾化器雾化成雾状液体。因此,雾化空气系统在喷雾前也需用纯蒸汽保压消毒,验证金属膜过滤器前蒸汽压力要控制在 0.25MPa,金属膜过滤器能保证通过它的空气无菌。

3.2 内包装材料的灭菌及验证

3.2.1 镀膜铝听

铝听在灭菌前先在初洗间进行内外壁冲洗,洗洁剂擦洗,再内外壁冲洗,然后由传递柜传入精洗间用注射用水采用一系列的内外壁冲洗,最终冲洗出来的水取样检测,指标要与洗涤用注射用水相符合。铝听洁净后,须采用干热灭菌,才能进行接粉、分装。

干热灭菌的验证应模拟实际生产中的“最差条件”下进行。包括热穿透性、热分布、枯草杆菌的挑战性实验。验证结果应证明整个过程(包括存放时间)能够使铝听达到无菌状态,并且使内毒素含量降低 3 个对数值。

3.2.2 丁基胶圈

丁基胶圈灭菌前应经过多次洗涤处理(与清洗铝听程序相同),最终冲洗出来水取样检测指标与冲洗用注射用水相符合。灭菌采用纯蒸汽灭菌柜灭菌。纯蒸汽灭菌验证内容与铝听干热灭菌相同。实际灭菌时,可采用“过度热杀”,即能使 D 值不小于 1.0min 的耐热微生物(常指嗜热脂肪芽胞杆菌)至少下降 12 个对数单位的灭菌工艺,此时 $F_0 \geq 12$, SAL 应 $\leq 10^{-12}$ 。

3.3 与生产有关的其它用品用具的灭菌要求

(1) 与生产有关的用品用具如分装瓢、取样用具、取样瓶等,其清洗与灭菌同丁基胶圈。

(2) 无菌衣的洗涤环境应与生产使用时的洁净度级别相一致,无菌衣的灭菌用纯蒸汽灭菌柜,方法同丁基胶圈。

3.4 无菌生产环境及验证要求

3.4.1 HVAC 系统

HVAC 系统的动态监测生产环境包括室外环境和室内环境,室外环境可能影响室内环境的质量,灭菌生产的室内环境主要依靠空调净化系统保障。HVAC 净化系统必须严格按照 GMP 要求及设计规范要求设计施工,确保达到 GBT 的洁净标准,而且最好的应是动态检测,百级须做动态监测。微粒(包括尘埃、水雾、纤维、细菌、病毒等)在空气中巨量存在。微粒可直接污染产品,或是成为微生物的载体污染环境,也污染产品。因此空气过滤,包括百级的除菌过滤是至关重要的,HVAC 净化系统的微粒数量限制、组织气流排污、风速要求、换气次数、微生物数量限制(沉降菌、浮游菌)、压差、缓冲、温湿度、房间气密性、过滤、清洁、消毒等一系列要求都是保障动态达标的必须条件,而且每项要求都要进行验证。特别是房间、设备及操作台等应避免或减少死角产生的涡流(无法达到换气次数要求)。

3.4.2 空气过滤净化系统

任何过滤器均应检验其完整性,包括过滤介质,密封垫圈及组件等,高效过滤器(HEPA)应做挑战性试验,采用 PAO 检漏法。另外过滤上游的预过滤及清洁处理与过滤下游的达标是同等重要的。一般初效过滤每月清洗,每年更换,中效过滤每季清洗、每年更换、高效过滤根据压差、风速风量计算决定是否更换(一般每年更换)。新风、回风均应采用无纺布初效过滤。

3.4.3 HVAC 净化系统的消毒

清洁、过滤、消毒是减少微粒及微生物污染的主要手段,擦剂消毒剂可选用 0.2% 洁尔灭,75% 酒精,2% 强化酸性戊二醛,丙二醇,乳酸,过氧乙酸等,消毒剂应采用两种以上交替使用。每天工作前,对墙、工作台面、顶棚、地面等进行全面擦拭。工作中如有药品粉末掉落,也要及时擦拭。工作结束时还要对墙、工作台面、顶棚、地面等进行全面擦拭。每天下班后开启臭氧发生器用臭氧($4\text{g}\cdot\text{m}^3$)进行消毒。熏蒸消毒剂可选用甲醛加高锰酸钾,熏蒸时要关闭新风,房间密闭循环 10~20min 后关闭过夜。消毒效果必须验证。一是做浮游菌及沉降菌的检测,并且应在消毒周期的最后阶段。二是做生物挑战性试验,采用微生物指示剂(枯草芽胞杆菌),此外还有棉球擦抹法,真空吸引法,培养皿接触法等。

3.4.4 时限要求

微生物无处不在、而且是动态生长的,以几何数裂变繁殖。因此时间限制是控制微生物数量所必要的。注射用水在 24h 内使用;已消毒用品用具在 48h 内使用;洁净区的废弃物不得堆积,及时退出,减少污染。

4. 无菌操作人员管理

(1). 人员及操作从事无菌操作的人员及进入的其他人员必须经过严格挑选,并经过培训,考核合格后方可上岗操作。

(2). 进入员工须有良好的个人卫生习惯(如勤剪指甲、勤洗澡、不抠鼻子不摸脚,不吐痰等)。不得带病上岗(咳嗽、感冒、皮肤或头发感染、外伤等)。

(3). 进入无菌区的人员数量必须限制。

(4). 人员进出、物料进均符合规定程序。流经过净化、消毒(手消毒)等处理,检查合格后进入。人流物分开,,房间传递柜采用双门设计,单门开启使用。

(5). 员工的无工作服(上下衣、口罩、帽子、脚套)应分开清洁消毒,每班经过消毒后使用。穿戴要将人体(包括头发、腕部、足部、个人衣物等全部覆盖包严)裤角、袖口塞入脚套、手套内。

- (6).洁净区员工不得化妆、佩带手表、饰物,不得带入个人杂物。
- (7).喷雾塔停风机,洁净区连接接粉装置时速度要快,保证塔内正压。
- (8).分装要在百级保护下进行,动作要快、准。分装后立即盖上内外盖,及时轧盖; (9).减少在洁净区的人员活动,动作避免挠头抓耳大起大落、快步等;
- (10).产品直接暴露、清洁消毒后的内包材暴露部位是最危险的地区,必须放置百级超净台下,并且暴露时间越短越好,人员操作严格控制,尽量减少。
- (11).分装轧盖后的密封性应逐听检查;裸手不得与无菌粉,内包材接触。
- (12).所有员工都应向领导(可越级)汇报对产品有不利影响的任何情况及质量问题,鼓励员工提出有利于产品的建议。

第四部分 预期结果

目前有众多药企,生产许多的无菌药品。也有不少药企,在美欧等高端市场注册上市无菌药品;在美欧高端市场,药品不良反应的监管度和关注度更高更严格。因此,提升高风险的无菌药品的质量保证,可以保证病人用药安全。无菌药品进入市场,需要的不仅仅是成本优势,更需要可靠和恒稳的无菌质量保证、无菌药品工艺验证和微生物控制的解读,如何理解和实施“基于科学、基于风险”的药品质量管理原则。依据《中华人民共和国药典》、《无菌药品的生产》、FDA 指南、《无菌工艺生产无菌药品》等资料,设计的对药厂无菌生产管理方案,在生产工艺,人员的管理,工艺验证等方面能够达到药厂无菌管理的预期效果。

第五部分 参考文献

- [1]陈西勇.于淑渤.梁宏无菌药品生产发生微生物污染的因素分析(上)[J].首都医药 2009(6)
- [2]梁毅.GMP 教程[M].北京:中国医药科技出版社, 2003:246.
- [3]国家药典委员会编.中华人民共和国药典[S].北京:化学工业出版社, 2010 版, 二部.
- [4]沈晋明, 黄霞.生物洁净技术与微生物控制[J].洁净与空调技术, 2002(2) .
- [5]吴丽辉.无菌药品生产无菌保证的研究[D].海峡要学, 2005 (5) .
- [6]曾旭东, 李贵森.无菌药品生产无菌保证的研究[D].科技与企业.2013 (12):387-387.
- [7]郑明泽. 关于 GMP 在无菌药品生产质量管理中细节问题的应用与分析[J].临床医学文献电子杂志, 2019 (06) .
- [8]刘树林.无菌药品生产企业实施 2010 版 GMP 的策略研究[J].天津大学, 2011 (34) .

- [9]严莉. 无菌药品 GMP 认证后生产现场质量管理方法分析[J].化工设计通讯, 2020 (78) .
- [10].张秋, 汤俊伟. 新版 GMP 实施对无菌药品生产企业是一次大考[J].心理医生月刊, 2012 (56) .