

无菌药品生产车间灭菌系统设计探讨

申志峰

湖南方盛制药股份有限公司 湖南长沙 410000

摘要: 灭菌是无菌药品生产制造的重要生产步骤,依据《药品生产质量管理标准》的规定,融合设计方案案例,对无菌药品生产线灭菌系统软件的设计方案完成了简易的研究和汇总。论述了空气干燥灭菌、湿热灭菌、过滤装置灭菌三种方式的基本原理和危害灭菌实际效果的首要要素,并简要说明了灭菌机器设备的挑选状况。

关键词: GMP 灭菌无菌药; 灭菌系统

Discussion on the design of sterilization system in sterile drug production workshop

Shen Zhifeng

Hunan Fangsheng Pharmaceutical Co., Ltd. 410000, Changsha, Hunan Province

Abstract: Sterilization is an important production step in the production and manufacturing of sterile drugs. According to the provisions of drug production quality management standard, the design scheme of sterilization system software of sterile drug production line is simply studied and summarized by integrating design scheme cases. This paper discusses the basic principles of air-drying sterilization, damp heat sterilization, and filtration device sterilization and the primary elements endangering the actual effect of sterilization, and briefly explains the selection of sterilization machinery and equipment.

Keywords: GMP sterile drug; Sterilization system

引言:

无菌药品是法律规定药品规范中列举无菌检查项目的制剂和原辅料,包含注射液、安有机溶剂、无菌乳膏制剂、无菌显药等。无菌药品的生产工艺流程一般分成最后灭菌加工工艺和无菌生产工艺流程。最后灭菌加工工艺一般规定在优质的工作环境中开展商品添充和罐体的密封性。在最后灭菌前,药品、器皿和密封性构件可以将灭菌前药品的微环境污染水准操纵在较低的范畴内,但无法做到无菌情况。商品需要密封性在最后器皿中,随后开展灭菌解决,才可以达到无菌规定。

1 项目概况

无论选用最后灭菌加工工艺或是无菌生产工艺流程,灭菌剂在无菌药品生产过程里都十分关键,这也是药品生产过程中的关键实际操作,也是确保药品品质的主要方法之一。一般灭菌方式包含空气干燥灭菌法、湿热灭菌法、辐射源灭菌法、室内甲醛灭菌法、环氧乙烷灭菌法、过滤灭菌法等。融合设计方案案例,对无菌药(冷藏粉针)生产厂家灭菌系统软件的设计方案开展探讨和

汇总。

依据无菌药品的制造特性,加工工艺操作过程中涉及到灭菌或除菌解决的药:药、内部结构包装制品、机器设备、器皿、洗洁剂、无菌工作服装、加工工艺管路系统软件等。根据剖析必须灭菌的解决原材料的特性,融合公司的生产制造管理经验,该项目选用空气干燥灭菌、湿热灭菌、过滤除菌三种方式。无菌药品是法律规定药品规范中要求的无菌检查项目制和原辅料,主要包含注射液、眼有机溶剂、移殖剂、无菌膏药、手术治疗用制剂等。

1.1 注射液

注射剂是用药品立即引入人体的制剂,关键由有机溶剂、药品、器皿、添加物(如注射液、注射剂、打点滴等)构成。针剂制剂要立即引入身体,因此要严控针剂制剂、有机溶剂、额外剂、媒介辅材的品质,保证针剂制剂的安全系数和可靠性。

1.2 滴眼液

双眼敏感度强,非常容易遭受有危害的微危害,因

此要确定眼周用制剂是无菌药品。普遍的眼用制剂有眼用膜剂、滴眼液、凝胶剂、药膏剂等。

1.3 种植牙齿和别的无菌剂

假体就是指根据手术治疗植入或注射针注入皮下组织或身体内别的位置的调节释放出来剂。近些年, 假体关键以降低型高聚物为媒介原材料, 彻底摆脱了手术治疗除去假体的艰难。手术治疗提前准备包含骨蜡、止血方法海绵等。创口用制剂就是指烫伤、溃烂位置应用的喷雾器、膏药、有机溶剂等。这种制剂都归属于无菌药品, 务必在无菌标准下到生产制造当场生产制造, 并对这种制剂的器材包装等开展严苛灭菌。

2 空气干燥灭菌

空气干燥灭菌用以运用空气干燥气体杀掉细微化学物质或除去热原化学物质, 以抵御高温, 不容易渗入蒸气的物件的灭菌。在空气干燥灭菌全过程中, 灭菌物件中的病菌关键根据温度使体细胞成份非特异空气氧化而被毁坏。流式隧道烘箱的实际操作依据层流基本原理应用高温无菌气体, 全部小箱子由316不锈钢板做成, 包含供货区、高温、制冷区, 所有由不锈钢板胀大联接。在重要地域, 房间内收集的层流气体最先通过高效过滤解决进到烘干箱, 层流方位立即与西林瓶竖直, 因而可以确保西林瓶在灭菌干燥流程中不会受到环境污染。

流式隧道烘箱有加热段、高温灭菌段(温度3205 min)、制冷段和自动控制系统、高温灭菌段温度320、停留的时间5MIN、输送带速率没经授权调整、温度监测系统配置纸或有纸纪录。整个过程自始至终处在a级层流维护下。可选择性流式隧道烘箱早已获得了较大的技术创新, 主要是进气口、排汽管、磁感应表明构件和过滤装置安装方法发生了转变。风道是内嵌的, 外型好看, 非常容易清理。磁感应表明元器件配备了认证页面, 并具备气压全自动均衡作用。过滤装置应用迅速拆装、迅速拆换、过滤装置全自动泄露检验作用安装。传输网选用一体式构造, 可以调节没经认证的速率。除此之外, 它有着门互锁系统软件、压力检测系统、温度测量、操纵、停止工作等平稳靠谱的互锁自动控制系统, 在所有状况下, 只需操作温度小于设置的灭菌温度, 就可以马上终止警报。

2.1 无菌药品生产线除菌工艺设计

2.1.1 杀菌加工工艺

最后灭菌加工工艺指的是在无菌自然环境下引流方法、电池充电、给药品充电后, 根据最后灭菌对策达到

药品灭菌规定。以生产制造大空间注射液为例子, 设计方案最后灭菌商品的灭菌全过程: 在配置大空间注射液的药水时, 应安装0.22~0.45的微孔膜过滤器开展过滤, 降低药水中的颗粒和少量成分。依照有关要求清理玻璃瓶子和强力胶, 铺满药用玻璃瓶和外盖后, 应用沙浴式灭菌机灭菌添充药品。

无菌生产工艺流程就是指药品、器皿和密封性构件各自通过灭菌解决后结合在一起, 产生最后商品, 不会再必须开展灭菌解决。无菌生产工艺流程注重药品生产过程各部份的无菌解决, 以干冻粉末注射液生产制造为例子, 设计方案灭菌加工工艺: 的药水通过引流方法间三级过滤后, 通过0.22的除菌过滤器, 才可以装进丝氨酸病。西林瓶和瓶塞应各自在清洗瓶灭菌室、洗衣店开展灭菌解决, 西林瓶的灭菌处理一般选用空气干燥灭菌法或灭菌场, 瓶塞的灭菌解决一般选用蒸气灭菌法, 西林瓶和瓶塞灭菌解决后送至充电头电池充电。

2.2 杀菌方法的挑选

(1) 空气干燥灭菌法。这类方式以灭菌方法除去干燥暖空气, 主要运用于热原化学物质。空气干燥灭菌法适用玻璃容器、石蜡、手术室器械、金属制造、耐热物品、原料油等耐热物件和耐湿热灭菌物件的灭菌解决。其配套设施机器设备有流式隧道烘箱、空气干燥灭菌器、净化处理单速干燥家用烤箱等。

(2) 湿热除菌法。该方式以压合灭菌和火苗灭菌为主导, 具备灭菌工作能力强、运用广泛的优势, 适用金属材料、瓷器、夹层玻璃等耐火保温材料物件和气体压力、高温蒸气制剂的灭菌解决, 其配套设施机器设备有压合灭菌场、真空泵工作压力蒸气灭菌场、洪水高粱米浴灭菌场、迅速制冷灭菌机等。

(3) 汽体灭菌法。该办法主要是运用汽体双氧水、环氧乙烷、凡士林、活性氧、室内甲醛等汽体农药杀菌剂开展灭菌解决, 适用环境消毒、机器设备消毒杀菌、耐高温性差的医用器械消毒杀菌等。应用汽体灭菌法时, 应考虑到灭菌汽体残余毒副作用、易燃易爆物品性等特性, 采用相互配合臭氧消毒机、活性氧熏汽、环氧乙烷灭菌器等的防范措施。

(4) 辐射源灭菌法。该办法主要是运用电磁波辐射和电离辐射来达到灭菌规定。电离辐射包含微波加热、红外线和紫外光, 与电磁波辐射对比, 穿透性弱, 发送动能低。无菌药品生产线普遍的辐射源灭菌是辐射灭菌, 适用器皿、协助用具、医疗设备、具备防辐射性的原辅料和制成品灭菌。应用这类灭菌方式时, 要高度重视个

人辐射剂量操纵。配套设施设备是辐射源室、放射性物质、原材料运送设备。

(5) 过滤杀菌方法。该办法主要运用于在商品制造中过滤残渣以除去商品纯净度, 但该方式的过滤精密密度不高。过滤应依据生产制造加工厂灭菌规定挑选过滤物质, 常见强电解质、气、药品饱和溶液等杀菌。例如冷藏粉末状注射液生产制造杀菌、无菌原辅料杀菌、其配套设施机器设备包含竖直融化玻璃过滤器、微孔膜过滤器等。

2.3 无菌机器设备的设计方案和挑选

无菌药品生产厂家的灭菌机器设备应遵循灭菌速度更快、安全系数高、能耗等级好、特性平稳、实际操作便捷的标准, 认证全部灭菌机器设备的灭菌除热原实际效果, 保证灭菌机器设备的适用范围。设计方案和挑选灭菌机器设备时, 应达到灭菌加工工艺规定, 实际反映在下面2个层面: 一是灭菌机器设备的制做应以高质量不锈钢板为关键原材料, 机器设备的设计方案和组装应有利于避免异常和交差环境污染, 具备清理、简易、便于维护保养的特性。灭菌机器设备的氩气瓶电焊焊接务必保证整平光洁, 不可以有盲区和间隙。为了避免尘土颗粒物沉积, 机器设备构造中不可有盲区。第二, 选中的灭菌机器设备需要在灭菌生产工艺流程要求的主要参数区域内运作。例如, 隧道施工式灭菌烘干机应依据灭菌加工工艺规定独立设置每段温度。灭菌加温区要将温控在300~380。高温灭菌区域维持350高温在5min以上。灭菌解决后, 抗菌素玻璃瓶子要做到细菌内毒素为3多数企业、浮尘100级洁净度、未微检验到的灭菌实际效果。再例如, 空气干燥灭菌箱、铝盖和橡胶塞灭菌箱应配置电气设备或PLC控制系统软件, 防护2个不一样的清理地区, 避免操作失误导致的安全生产事故。除此之外, 空气干燥灭菌箱务必在进口和出入口安装高效送风口, 以合理封禁外界环境污染生产制造现场。

3 湿热杀菌原理

工程项目以二种方式安装脉冲真空泵柜和线上灭菌系统, 开展湿热灭菌。器皿、直接接触药物的零配件、进到B级清洁区的专用工具和清洁用具、无菌检测工作服等根据脉冲真空泵场完成湿热灭菌。制冷机组内壁、原材料罐、药液管系统、过滤水管系统、注入自来水管系统根据线上灭菌系统完成湿热灭菌。

3.1 湿热杀菌基本原理

湿热灭菌是由细微的蛋白和DNA转性造成的杀菌。这类转性最先是分子结构中的共价键被断开, 假如共价

键被断开, 蛋白和DNA的内部构造便会被毁坏, 丧失原来的作用。蛋白和DNA的这类转性是不可逆的, 也是不可逆的。假如微多功能性构造被毁坏, 但共价键开裂的总数达不上微杀菌的阈值, 分子结构很可能会修复到以前的形状, 不容易被细微地杀掉。为了更好地使蛋白合理转性, 水蒸汽务必有充足的温度和延续时间, 这对灭菌实际效果尤为重要。高温饱和状态水蒸汽可以使蛋白快速转性, 在规范的使用情况下蛋白质变性的全过程, 是可以预料和反复的。

微衰落合乎一级动力学方程, 微致死率是微耐高温主要参数DT和消灭时间的函数公式。换句话说, 在已知时间衰落的微弱之处依然与存活数正相关。

$$\lg N_t = \lg N_0 - F(T, Z) / DT$$

式中: N_t ——T分钟后 μm 值

N_0 ——原始 μm 值

DT——在特殊温度下略微减少多数企业需要的钟头、分钟

$F(T, Z)$ ——灭菌程序流程是明确温度指数Z的T温度的等效电路灭菌时间

3.2 危害湿热杀菌的要素

(1) 细菌的种类和总数

不一样的病菌, 同样的病菌在不一样的发育过程耐湿性区别非常大, 因而需要的灭菌时间和温度也不一样。病菌总数越少, 需要的灭菌时间就越少。

(2) 原材料特点和杀菌时间

一般来说, 灭菌温度越高, 灭菌时间越少。可是, 充分考虑原材料的可靠性, 在实现合理灭菌的条件下, 尽可能减少灭菌温度或缩短灭菌时间。

(3) 蒸气特点

蒸气有饱和水汽、湿饱和蒸汽和过热蒸汽。饱和水汽的关注度高, 供热穿透性大, 灭菌高效率。湿饱和水汽带水份, 穿透性差, 灭菌高效率低。高温蒸气温度高过饱和水汽, 穿透性弱, 灭菌高效率低。因而, 应尽量应用饱和水汽灭菌。

3.3 脉冲真空泵柜杀菌

工程项目为XG1。3台GMG-2.5B型和XG1。挑选4台GMG-1.2B型脉冲真空泵灭菌箱。脉冲真空泵灭菌柜由灭菌腔、密闭门、操纵系统、管路系统等构成, 联接空气压缩、蒸气、纯蒸汽、机械泵等。灭菌一同配有呼吸阀, 确保灭菌物件的干净和安全性。

3.4 线上杀菌系统

项目设定了制冷机组腔、引流方法筒、药液管系统、

过滤水系统、注入水系统灭菌的线上灭菌系统。在线灭菌系统设计方案中,在高些安装出气口除去气体残余物,在底点安装出水口,立即排出来蒸气冷凝造成的冷凝水。针对灭菌后的器皿和管路系统,根据病菌过滤的隔膜真空泵空气压缩除去系统中残存的体内湿气,与此同时在应用系统以前维持正压力维护情况。

4 过滤杀菌

过滤除菌法是根据停留的方式消除液态或废气中的病菌,以做到无菌检测目地。应用直径联合分布的微孔板膜做为过滤系统,菌膜直径为0.22m,应用过滤装置前应解决整洁,用超高压蒸气灭菌,与管路拼装后开展线上灭菌。在每一个过滤装置拆装前后左右,务必开展过滤装置的一致性检测,即汽泡点检测或工作压力维持检测或汽体蔓延流量测试。在杀菌全过程中确定滤纸的高效性和一致性。除菌过滤器的使用时间不能超过1个工作中,不然要开展认证。根据杀菌法完成无菌检测的商品要紧密检测工作环境的洁净度,过滤装置拼装和过滤工作中都是在A级自然环境中开展。

5 结语

冻干粉针属高危险性药品,灭菌是生产制造运作的核心一部分,灭菌系统是否可以信赖,对生产质量管理起着非常重要的功效,公司和设计企业都需要高度重视,要将公司的工作经验和GMP标准的需求有机化学地结合在一起,不断创新设计构思,能够更好地确保药品安全,确保人民的食品药品安全。

参考文献:

- [1]国家食品药品监督管理局.药品生产质量管理规范[S].2010: 59-60.
- [2]国家食品药品监督管理局认证管理中心.GMP实施指南:无菌药品(第一版)[S].2011: 179-180.
- [3]医药工业洁净厂房设计规范,GB 50457-2008[S].
- [4]张庆芬,江映珠,谢正福,邹毅,蔡伊科,林秀旎,招伟汉.滴眼剂洁净厂房药品GMP初步设计常见问题分析[J].广东化工.2021(09)
- [5]李剑,陈青光,王伟良.刍议原料药生产车间的现场GMP管理细节[J].中国新技术新产品.2020(01)