

# 冻干甲型肝炎减毒活疫苗设备清洁验证重要性

彭正华

中国医学科学院医学生物学研究所 云南 昆明 650118

**【摘要】**目的：探索冻干甲型肝炎减毒活疫苗灌装设备的清洁验证对保证产品质量的重要性。**方法**：选取2020.1.1-2022.1.1在中国医学科学院医学生物学研究所验辅区2号楼1楼G区楚天西林瓶生产线与产品直接接触的设备，清洁之后，认证次数为3次，工作人员了解制剂活性成分，在产品中如果发现残留物质，还会出现微生物污染，但是需要在可以接受的范围内。**结果**：通过实施3次炎症之后，对甲肝疫苗进行检查，让微生物以及内毒素等检测指标，均能够维持标准范围。**结论**：通过对灌装设备实施清洁，能够促使生产的疫苗更加安全，提升产品质量，避免发生污染，有利于保证产品质量。**【关键词】**：灌装设备；清洁验证；冻干甲型肝炎减毒活疫苗；产品质量

## The Importance of Cleaning and Validation of Freeze-dried Live Attenuated Hepatitis A Vaccine Filling Equipment to Ensure Product Quality

Zhenghua Peng

Institute of Medical Biology, Chinese Academy of Medical Sciences Yunnan Kunming 650118

**Abstract:** Objective: To explore the importance of cleaning verification of lyophilized hepatitis A live attenuated vaccine filling equipment for product quality assurance. Methods: Select 2020.1.1-2022.1.1 equipment directly in contact with Chutian Xylin bottle production line in Area G, Floor 1, Building 2, Inspection Area, Institute of Medical Biology, Chinese Academy of Medical Sciences. After cleaning, the number of certification is 3 times. The staff will know the active ingredients of the preparation, and if residual substances are found in the product, there will be microbial contamination. But it needs to be within acceptable limits. Results: After three times of inflammation, the hepatitis A vaccine was checked, so that the microbial and endotoxin detection indexes could maintain the standard range. Conclusion: By cleaning the filling equipment, the vaccine can be made safer, the product quality can be improved, the contamination can be avoided, and the product quality can be guaranteed.

**Keywords:** Filling equipment; Clean and verified; Freeze-dried live hepatitis A subtractive vaccine; Quality of products

### 前言

想要提升制品生产质量，就需要对制品带装设备进行定期清洁，在清洁阶段，需要根据制定的标准实施<sup>[1-2]</sup>。但是在清洁灌装设备阶段，需要对制品生产机构所制定的清洁标准操作流程进行确认。清洁规程设计良好，能够节约更多的人力物力，同时可以促使清洁效率得到提升，将污染降至最低<sup>[3-4]</sup>。因此在整个过程中，都需要根据规定的清洁方案实施清洁工作。

### 1 一般资料和方法

#### 1.1 一般资料

选择冻干甲型肝炎减毒活疫苗，所研究内容包含清洗空调管道，清洗厂房相关设施。

#### 1.2 研究方法

在结束生产之后，工作人员不仅需要验证设备使用的保存时间，同时还需要验证干净设施设备保留时间。促使清洗工艺最差情况时间能够明确，同时也能够明确清洁之后细菌消灭所存在时间。一般情况下，如果属于半成品原液桶，则在脏设备的保存时间为4小时，干净设备保存时间为6天，如果属于分液器设备，则将设备保存时间为1小时，干净设备保存时间为4小时，如果属于灌装泵，则将设备保存时间为1小时，干净设备保存时间为4小时，如果属于硅胶软管，则脏设备保存时间为半小时，干净设备保存时间为4小时。如果属于胶塞振动盘，则将设备保存时间为1小时，干净设备保存时间为4小时；如果属于脚塞进料

斗，则将设备保存时间为1小时，干净设备保存时间为4小时，如果属于加赛器，则将设备保存时间为1小时，干净设备保存时间为4小时，如果属于罐装针，则脏设备保存时间为1小时，干净设备保存时间为4小时。

在取样过程中，可以采用棉签取样方法，用于检测产品在设备表面的产品是否存在残留。可以使用棉签蘸取少量注射用水，工作人员采用横向擦拭方法之后，翻转棉签，再次进行纵向擦拭，但是工作人员在擦拭阶段，需要将棉签沿一个方向进行擦拭。在使用棉签擦完之后，需要将棉签放入到瓶中进行溶解测试。除此之外，擦拭方法需要与回收率试验保持一致，擦拭面积在25平方厘米左右。采用丛林法取样，设备表面与物料直接接触，但是由于棉签方法无法达到设备需求，在清洗设备完成之后，再次使用氢溶液清洗设备。可以采用领取液进行擦拭。

在选择取样方法阶段，冻干机可以采用冲洗水取样，或者与棉签取样结合方式。如果属于抽吸样和微生物，则可以采用棉签擦拭方法，根据取样规定的位置，实施合理取样。如果属于灌装机，则可以采用棉签取TOC，以及微生物样本。使用冲洗水取PH样本和TOC样本、内毒素样本和微生物样本。使用半成品桶，采用棉签取样方式，抽吸样本。冲洗水取TOC和微生物样本。再取微生物样本过程中，工作人员需要佩戴无菌手套，实施合理操作。

设备在生产完成之后，工作人员需要根据设备保存时间表进行，合理放置设备，根据设备清洗情况进行清洗。

再将其清洗之后,要根据预先确定的取样方式,按照上述所说的取样方法合理取样。在取样之后,需要将样本进行编号,了解样本的规则,工作人员需要做好标记处理,避免出现错误。工作人员要根据相关处理程序,对所选样本中的内毒素以及微生物进行检测,如果预期结果与发生结果存在不符,则需要注射说明,为促使取样方法等检测方法保持重现性和准确性,需要采用三次以上进行验证。

目视检查,建立目视检查SOP,工作人员在清洗之后,将所拆卸设备以及相关部件,如果发现用肉眼观看不到,可以采用灯光进行照射,作为辅助检查方案。TOC标准:可接受标准小于等于500ppb。

### 1.3电导率标准

温度设置在25摄氏度时,将电导率设置为1.3 $\mu$ s/cm。

### 1.4微生物限度

冲淋液:小于等于10CFU/100mL。棉签样:小于等于1CFU/25cm<sup>2</sup>。

### 1.5内毒素限度

工作人员需要将内毒素限度,需要小于等于0.25EU/25mL。

## 2 结果

经过本次研究三次成功验证,中国医学科学院医学微生物研究所验铺区2号楼1楼G区楚天西林瓶生产线灌装设备目视检查、微生物及、内毒素TOC等各项检测都能够达到预期标准。

## 3 结论

甲肝病毒性肝炎是指患者在受到甲肝病毒侵害后导致出现疾病,在世界范围内,有更多人群出现甲肝感染症状,不同国家病毒感染有所不同,我国甲肝病毒携带者更高,每10名健康人群中,就有一人群是甲肝携带者,所以接种甲肝疫苗具有重要意义<sup>[5-6]</sup>。经过规范管理后的社区接种疫苗,规范管理主要包含以下几点。第一,需要强化对疫苗接种人员的培训工作,为疫苗接种工作人员提供学习平台,提升疫苗接种人员整体素质,对工作人员站姿和坐姿进行严格训练,还需要对疫苗接种人员进行技能训练,让其能够熟练掌握专业技能,避免发生接种事故。第二,由于疫苗本身的特殊性质,在运输过程中,容易发生一些风险,所以需要加强对疫苗的管理工作,由专人负责看护疫苗。相关工作人员需要每日对冰箱温度进行检查,冰箱内的疫苗根据不同种类进行分类,合理摆放。第三,重视健康教育工作,由于接种疫苗对儿童具有重要作用,所以接种疫苗工作人员需要重视起对家长的健康教育工作,告知家长接种疫苗的好处和优势,以及需要注意的一些事项。工作人员在生产和检定阶段,所使用的原材料等均需要符合要求。生产所用细胞,使用人二倍体细胞,同时符合规定要求,选择相同批次工作细胞库细胞管,细胞在得到扩增之后,可以用于相同疫苗生产。在制备细胞过程中,通过复苏之后,实施混合培养,使用适宜浓度胰蛋白酶进行消化。选取工作种子种和培养阶段,尽量在35摄氏度左右培养,结合细胞生长情况,需要将牛血清去除,同时可以添加维持液进行培养。在收获病毒物质时,

如果病毒增殖属于高峰期,可以使用浓度较为适宜的胰蛋白酶,将甲肝病毒细胞消化,在经过离心处理之后,可以使用适当方式,将甲肝病毒细胞收集起来。相同细胞批生产的病毒收获物,在通过病毒提取之后,能够和变成相同一批原液,然后对原液进行检定之后保存,原液保存时间根据批准的执行。最后得到半成品,使用疫苗稀释液浆,原液采用相同病毒热度进行配置,同时要添加适量稳定剂,此为半成品。病毒在滴定过程中不能过低,要对所鉴定的病毒收获物进行无菌检查,支原体检查,同时还要鉴定原液。

在无菌检查之后,尽量进行异常毒性检查,要符合规定检查标准。所剩余的牛血清蛋白残余量不能低于50纳克,在保存和运输过程中,尽量避光保存运输。在温度为2摄氏度至8摄氏度之间,自生产之日起所保存、运输的有效时间为18个月。疫苗稀释剂属于灭菌的注射用水,因此也需要符合疫苗稀释剂相关规定。疫苗稀释剂的装量、包装以及有效期、批号和生产企业等均需要得到保障。由于患有甲肝患者数量逐渐递增,给人们的身体健康带来严重威胁,因此甲肝疫苗对民众的健康有重要价值。在疫苗检测等过程中,均需要严格按照标准,避免出现不良现象,尤其是制备过程中,一定要按照规定标准进行疫苗制作。

由于儿童甲肝疫苗接种对社会和民众具有重要意义,因此除健康教育之外,相关部门可以采用以下几点,提升接种概率:(1)强化基层免疫管理工作,在管理流动儿童免疫接种工作中,需要提升管理效率。相关管理人员需要对街道和乡镇组织培训工作,让工作人员能够对免疫计划工作流程充分了解,提升工作人员责任感。让基层工作人员定期到乡镇走访,不仅可以提升儿童免疫接种概率,同时也能够提升流动儿童免疫接种概率。(2)由于部分家长对免疫工作了解不透彻,所以需要强化免疫宣传工作,可以通过网络等媒体进行宣传教育,在条件允许情况下,可以组织儿童家长进行知识讲座,使儿童家长认识到免疫工作的真正内涵和价值,同时还需要讲解预防甲肝疾病知识,可以创建疫苗接种门诊,提升儿童接种概率。相关工作人员要做好流动儿童接种档案,制定科学预防甲肝方法,接种时间需要增加,为儿童接种提供便利。相关工作人员可以在网络,通过视频和图片等方式,宣传接种疫苗的优势,让更多家长能够了解免疫工作重要性质。(3)增加计划免疫效力,相关部门为使儿童免疫计划工作顺利展开,要做到有法可依,有律可循。相关领导需要以制定的规则作为依据,强化甲肝免疫方面管理工作,同时要免疫工作能够落实,可以创建沟通交流平台,让免疫工作人员能够相互交流,提升儿童实施免疫工作的服务质量,使儿童免疫工作能够顺利发展。儿童是祖国的未来和希望,承载着重要负担,因此儿童的健康对社会和国家都有重要意义,作为疫苗接种相关人员,需要承担起自身责任,告知儿童家长接种疫苗重要意义,避免儿童家长由于各种因素,阻碍儿童疫苗接种,提升儿童健康,做好本职工作的同时,还需要承担一些责任。

促使清洁规程更加科学与合理,促使活性成分得到保

证,让微生物控制在能够接受范围之内,对于提升下一批产品质量有重要价值<sup>[7-8]</sup>。相关工作人员在对设备进行清洗阶段,最后一次注射用水之后,需要与取样人员相互交流,工作人员取样阶段,一级炎症取样阶段,需要将微生物样品取出,同时需要将化学样品取出,避免出现微生物污染现象,在选择取样位置过程中,对于一些比较难以清洁的部位,可以采用棉签取样。同时在化学取样和微生物取样不能在相同位置。取样位置有所差异,避免会对研究结果产生不良影响。取样过程中,工作人员需要戴好无菌手套,实时操作,取样阶段一定要应用棉签,避免对取样结果产生不良影响。不足规定取样面积的部件,需要根据

棉签擦拭的范围开展计算。除此之外,在验证阶段,如果有一项与规定标准不符合,则工作人员需要按文件修订的程序,将设备的清洁消毒规程重新修订,并按修订之后的清洁规程,将设备做好清洁,直至验证结果合格,禁止采用反复取样方式,直至检测结果符合要求的方法。验证小组的工作人员,需要严格按照批准的验证方案进行,未经批准不得随意对验证方案进行修改和实施。

综上所述,工作人员对灌装设备实施清洁处理,能够促使生产的疫苗更加安全,有利于产品质量提升,避免发生污染,有利于保证人们安全性。

#### 参考文献:

- [1]徐艳玲,王艺博,侯丽娟,等.新规格冻干甲型肝炎减毒活疫苗的免疫原性及安全性评价[J].中国生物制品学杂志,2022,35(6):654-658.
- [2]王艺博,李勇,侯丽娟,等.冻干甲型肝炎减毒活疫苗规格变更后(复溶后0.5mL/瓶)的稳定性[J].中国生物制品学杂志,2022,35(3):263-266.
- [3]罗正辉,宋天扬,唐军,等.动态浊度法定量检测冻干甲型肝炎减毒活疫苗中细菌内毒素含量的方法验证[J].国际生物制品学杂志,2022,45(3):149-153.
- [4]宋天扬,赵王丽,罗正辉,等.冻干甲型肝炎减毒活疫苗三氯甲烷残留量检测方法的建立及验证[J].国际生物制品学杂志,2022,45(2):97-101.
- [5]杨玫,夏娇慧,马千里,等.冻干甲型肝炎减毒活疫苗上市后的安全性评价[J].中国生物制品学杂志,2021,34(7):853-856.
- [6]董媛媛,王辰皓,徐艳玲.冻干甲型肝炎减毒活疫苗在18~24月龄儿童中接种的免疫原性及安全性评价[J].中国生物制品学杂志,2021,34(12):1456-1462.
- [7]周振歆,易力,常亚军,等.冻干甲型肝炎减毒活疫苗除菌过滤前后产品质量分析[J].中国生物制品学杂志,2021,34(12):1412-1417.
- [8]蒋蕊鞠,殷琼洲,徐明珏,等.冻干甲型肝炎减毒活疫苗与免疫规划疫苗同时接种疑似预防接种异常反应监测数据分析[J].中国药物警戒,2020,17(10):710-714.