

大容量注射液生产工艺质量控制要点探讨

大容量注射液是一种典型的最终灭菌生产的无菌制剂——具有体积大，容易发生微生物污染、内毒素污染和微粒污染等特点，污染后的产品会对患者造成严重的不良后果。大容量注射液生产工艺流程关键控制点包括公用系统管理、物料管理、配制、过滤、洗瓶、洗胶塞、灌装与压塞、轧盖、灭菌、灯检，以及包装等步骤，涉及的环节较多，风险因素也较多，因此有必要从大容量注射液的生产工艺着手，减少或消除生产过程中潜在的污染源。

文 / 王俊



远大医药（中国）有限公司厂区

公用系统管理

工艺用水管理

大容量注射液配制时的用水、直接接触药品的包装材料和容器的清洗，必须符合注射用水的质量标准。生产过程中必须使工艺

用水（注射用水、纯化水）的电导率、pH 值在合理的工艺范围内，并密切关注是否异常，从而有效控制微生物指标和细菌内毒素水平，减少污染；同时设定企业工艺用水（注射用水、纯化水）内控警戒限度及纠偏限度，以便及时发现异常，及时采取控制措施。注射用水的循环温度，水系统的清洗灭菌周期等都会影响产品质量。巡查制水间时，检查相应的制水运行记录是否及时填写，制水运行参数是否正确。

本文作者就职于远大医药（中国）有限公司制剂分公司。本文审稿人分别系远大医药（中国）有限公司制剂分公司技术管理部经理蔡一聪；湖北舒邦药业有限公司技术质量总监江港；武汉大安制药有限公司大容量注射液车间主任瞿启诚；湖北欣泽霏药业有限公司质量总监陈言德。

空调系统管理

生产大容量注射液时，生产环境中的微生物和微粒可能会对产品带来污染风险，因此空调系统的设计必须达到相应的洁净级别，通过适当的换气次数、压差梯度、合理的气流方向可以降低污染风险。空调系统运行时，应对洁净区的悬浮粒子、沉降菌、浮游菌进行动态监控，监控结果应符合相应的动态标准，同时需要制定适当的悬浮粒子和微生物监控警戒限和纠偏限度，以便及时发现异常并及时采取控制措施。巡查空调间时，检查相应的空调运行记录是否及时填写，空调运行参数是否正确。

物料管理

药企需要对物料供应商的确定与变更进行适当的评估，经过质量管理部门批准后才可以进行采购。物料的运输条件应该满足企业的要求，如果对运输有特殊要求，应该对运输条件进行确认。物料的外包

PROCESS-Tip

* 更多信息请登录：
pharm.vogel.com.cn
* 反馈编码：200629

装应该贴有适当的标签，标签上的信息应齐全规范，必要时需要对物料的包装进行清洁，发现物料的外包装损坏或其他可能影响物料质量的问题，应当向质量管理部门报告并进行调查和记录，同时应建立物料管理规程，以确保物料正确接收、贮存、发放、使用，防止污染、交叉污染、混淆和差错，每次接收时应当进行记录，检查物料生产商是否为合格供应商，生产批号是否在有效期范围内，是否拥有合格的检验报告单，是否在规定的条件下进行储存，物料的性状是否符合要求，以及称量的数量是否正确且经过双人复核。

配制管理

配制工序是发生微生物污染和细菌内毒素污染风险相对较大的环节，该工序除了需要保证产品的含量均匀性和其他理化特性外，还需要考虑如何控制灭菌前微生物污染水平和细菌内毒素水平。对于配制工序，物料中的微生物污染、生产设备、人员操作和微生物在产品中的增加是主要的风险因素。

通常的控制方法是：制定原辅料的质量标准；规定微生物和细菌内毒素限度；确认物料供应商生产过程中对微生物污染、细菌内毒素、

产品混淆和交叉污染风险的控制；对于领取的物料，应核对其品名、批号、数量，以及合格证，并按照生产处方投料；配制时应注意各原辅料之间的配制顺序、配制温度、搅拌时间、脱炭吸附温度与时间，以及配制时限，然后再进行 pH 值、可见异物、含量的检查，待合格后才可以进行下一道工序，现场 QA 应进行全程监控。

过滤管理

大容量注射液是最终灭菌产品，通常用除菌过滤法进行除菌过滤，过滤后将药液的微生物降低到一定的可接收水平范围内。过滤可以有效地降低微生物污染水平，应该在使用前进行过滤器的完整性测试，防止发生泄漏的风险，在使用后对终端过滤器进行完整性测试，以确保过滤效果，应建立过滤器的清洗、安装、完整性测试、灭菌，以及循环使用次数等文件管理规程。对过滤器的使用周期与清洗效果进行确认，防止交叉污染及过滤器老化脱落微粒的污染。生产过程中的最长过滤时间不得超过验证中的最长过滤时间。

洗瓶管理

上玻瓶之前检查原包装玻瓶的合格证、洁净度以及外观，检查洗干净后的玻瓶的清洁度，开始洗瓶之前，取 500 mL 以上的注射用水，然后置于洁净的锥形瓶内，在澄明度观测仪下进行观察，应无可见异物。在生产过程中应随时检查循环水、降级水、注射用水和压缩空气的压力和超声波频率，并每 1 h 记录一次，洗瓶通常采用粗洗-精洗工艺，用超声波进行粗洗，以除去瓶内外壁的各种污染物，精洗采用多道注射用水喷射淋洗，以彻

底去除污染物。应对精洗后的输液瓶进行可见异物检查。

洗胶塞管理

丁基胶塞的主要原料为溴(氯)化丁基橡胶，其生产过程中会有粒子及污染物等，丁基胶塞表面较为粗糙，有很强的静电吸附性，对微生物、热原及其他污染物有很强的吸附力，因此很难清洗，应建立丁基胶塞清洗操作规程，保证胶塞清洗质量。根据批生产指令领出胶塞，在拆外包装室除去外包装，剔除不合格胶塞，将合格胶塞传入洗塞室，洗塞前主要对注射用水进行可见异物检查。丁基胶塞在使用前由洗胶塞机进行清洗，除去各种微粒、污染物等，为了防止胶塞粘连，必要时加入一定量甲基硅油进行硅化，用注射用水对丁基胶塞进行 3 次漂洗，每次 10 min，使其表面的不溶性微粒与污物被水漂洗冲走，对第 3 次漂洗后的注射用水进行可见异物检查。合格丁基胶塞按照物料进出洁净区清洁，消毒传入灌装室，胶塞使用期限需要验证挑战，超过使用期限需重新清洗处理。

灌装管理与压塞管理

应对灌装环境进行动态监控，保证监控数据能够反映洁净区的真实情况，根据环境监测趋势分析，修订环境监测警戒标准和纠偏标准，确保能够及时发现灌装环境不佳的情况，规定环境超标后采取相应的偏差处理措施，定时检查药液的装量及可见异物等项目，确保工艺用气体压力表压力是否在规定的范围内，药液配制结束到灌装结束的时间间隔是否在验证范围内。压塞操作时，将干净的丁基胶塞放在压塞机上，压塞过程中观察有无漏压情况。



工艺用水制水间



生产车间

轧盖管理

需要建立轧盖操作规程，轧盖时会产生大量微粒，会对环境造成污染，应该制定防止微粒污染的措施。铝盖需要消毒后再传入轧盖间，轧盖间对灌装间是相对负压，未轧盖的产品，胶塞可能脱落，对产品产生污染，经过灌装的产品，应尽快轧盖，将盛装铝盖的塑料袋打开，放入到铝盖料桶内，从塑料袋后部分挤压铝盖，将其轻轻滑入料桶内，灌装好的输液瓶从传送带送入到轧盖间，开机上铝盖、轧盖，随时检查轧盖质量，若有轧盖不严的输液瓶须随时挑出。

灭菌管理

轧盖结束后到灭菌开始前存放时间需要验证挑战，轧盖后应尽快在规定的时间内进行灭菌，以防止微生物大量繁殖。灭菌工艺的可靠性是通过灭菌设备的适用性与灭菌工艺的验证来执行的，灭菌设备灭菌时 F_0 值需要符合灭菌工艺规定的 F_0 值范围，灭菌设备的验证是灭菌工艺验证的基础，灭菌设备需要进行相应的 IQ（安全确认）、OQ（运行确认）及 DQ（性能确认），灭菌设备的性能确认需要进行空载热分布试验和满载热分布试验，在最大和最小装载下进行热穿透试验，有多种装量规格的产品时，应至少分别进行最小和最大装量规格产品的热穿透试验。通过微生物挑战试验，能够证明灭菌工艺能将符合预定的灭菌前微生物数量杀灭至预定要求范围内，查看灭菌工艺参数是否与工艺规程相符，

装载方式和数量是否按照验证方式设置，确认灭菌柜是否完好，确认温度、时间、真空度、压力是否符合要求。

灯检管理

大容量注射液的灯检主要靠人工进行，灯检员工的素质及培训效果、灯检台的照度及背景、灯检的时间是影响灯检的主要因素。通过灯检可以剔除有异物的产品，这是防止有异物产品流通上市的最后措施。在灯检时应核对品名、规格、批号和数量，保证正确无误，进行可见异物检查，剔除不合格产品，QA 进行三级抽查，QC 进行四级抽查。建立灯检相关的灯检人员的培训管理规程、灯检设备的维护管理规程、灯检区的清场管理规程、灯检废品的管理规程，以及灯检连续工作时间规定。

包装（印字/贴签、包装）管理

按照批包装指令领取包装材料并核对印字版的品名、规格、批号 and 有效期，经过 QA 确认后方可印字/贴签；包装过程中核对生产该品种的说明书、卡盒、装箱单及大箱的三期；包装过程中 QA 按照规定抽查。产品经过贴标签、装箱后成为成品。包装线上最重要的是防止混淆，应确保批号、生产日期和有效期等信息准确，为了防止混淆，包装区应禁止无关人员进入。

结束语

大容量注射液生产工艺流程涉及环节较多，每一个环节都有其关键控制点，本文通过对生产环节的关键控制点进行介绍，提高生产人员对大容量注射液生产过程中的关键控制点的掌握，从而保证药品质量。

LIBERO

药品运输中的稳定性监测

LIBERO(立倍柔)云无限

完全柔性、可定制的数据库解决方案，基于LIBERO(立倍柔)云。端到端可视化，全过程集成。产品保证，你以前闻所未闻。



LIBERO(立倍柔)云

数据库解决方案，标准化的配置，托管在安全的服务器基础设施上，由ELPRO管理。

把你的冷链过程带入下一代



LIBERO(立倍柔)指示仪

经济、多级指示仪专用于药品整个供应链的温度监测和临床研究。

LIBERO(立倍柔)数据记录仪



我们成熟的PDF数据记录仪系列能够满足药品运输监测的所有常规要求 - 从冷藏到室内温度，干冰和湿度直到低温。

100%
合规

100%
IATA
合规

广告

需要详细资料？请通过sales@hkaco.com联系我们



关注我们



hkaco.com