

基于药品生产质量管理规范 对疫苗生产中的生产要素控制研究

平丽芬 朱毅

中国医学科学院医学生物学研究所

摘要: 依照《药品生产质量管理规范》(2010年修订)的相关标准与要求,以疫苗生产中所涉及的生产要素为研究对象,分别对物料、人员、设施、设备4个生产关键要素进行深入探讨,旨在保证疫苗生产过程中避免污染和差错,保证疫苗生产的产品质量,为疫苗的生产操作提供更多具备指导意义的基础理论与工作方法。

关键词: 疫苗生产;生产要素;质量管理;药品生产质量管理规范

1 物料的质量控制要点

在疫苗生产的过程中,物料的使用将影响到疫苗产品的最终质量。为保证最终疫苗产品的有效性与安全性,在疫苗生产管理过程中,对于物料的质量控制应从源头开始抓起,再到各生产环节的使用,全过程均需要进行生产质量的控制。

1.1 物料污染的生产质量控制

在疫苗生产的过程中,一个生产批次的物料可能会在不同的生产环节中使用,或者同一个批次疫苗产品会使用到不同批次的生产物料,这样就会导致这些生产物料在不同的生产工艺环节中混合,这样就可能会造成污染或者交叉污染的风险,导致一些工业微生物传播到不同的物料产品中。

为保证疫苗生产的有效性和安全性,疫苗生产的企业需要建立质量检

测制度和有效性验证的制度,以确保物料符合药品生产质量管理规范(Good Manufacturing Practice, GMP)的要求。

1.2 物料的检测验证

在疫苗生产的过程中,为了确保物料的产品质量,质量检定过程中可以使用聚合酶链式反应(Polymerase Chain Reaction, PCR)技术检测物料中的工业微生物的存在。对于物料的检测验证,疫苗生产企业需要制定相关的内控标准,物料满足相关标准才能够投入生产使用。

1.3 物料的提纯

在疫苗生产的过程中,所使用的物料常包含细胞培养基、牛血清、发酵剂等,这些物料在使用的过程中可能会夹杂着其他的工业微生物,或者在某一个生产的环节中发生性能变化,从而导致最终产品质量的影响,所以对物料进行提纯是十分有必要的。

2 人员

在疫苗生产过程中,人员是洁净区中移动的污染源,同时也是最大的污染源。因为人员的移动和无菌操作

过程中包含着许多的不确定因素,所以人员的生产管理显得很重要。

2.1 人员的培训

根据药品生产质量管理规范(GMP)的要求,疫苗生产人员在进入无菌生产区域前,应进行相关的法规知识、无菌操作技术、行为操作规范、正确更衣程序等知识的培训,培训应进行记录和考核,合格后方可进行疫苗的无菌操作,后期在疫苗的生产活动中还需进行检查监督。

2.2 人员的无菌操作

在人员进行培训合格后,可进入疫苗生产车间进行相关的无菌生产操作活动。洁净服、无菌手套的正确穿戴可以使操作人员与物料、生产区域形成一道隔离屏障。在进行移动时应缓慢进行,远离空调系统送风的单向气流,采用不影响洁净度控制的操作进行疫苗生产。

2.3 人员的监控

疫苗生产的人员包括无菌操作人员、质量检定人员、设施设备保障人员,对于人员的资质应确认为一致。人员需要建立标准的监测程序和制度,对操作

作者简介:第一作者平丽芬,助理研究员,主要研究方向为肠道病毒71型灭活疫苗的研究与生产、细胞培养、实验溶液管理;通讯作者朱毅,工程师,主要研究方向为电气工程、生物医药工程。

者手套、洁净服、区域空间的微生物进行采样与监测，并对采样数据结构进行分析，如有不良趋势需及时进行调查与控制。

3 疫苗生产车间的设计

3.1 车间的设计

疫苗生产车间的设计应顺应对于疫苗产品的工艺流程，布局合理，便于生产活动的顺利开展。

3.2 人员流动的合理布置

人员流动在进入疫苗生产车间时，应进行洗手、更衣和相应的净化程序，防止造成污染与交叉污染，通常不同洁净级别的生产区域应进行不同的更衣程序^[1]。

(1) 一更衣：人员从室外进入疫苗生产车间的一般区域，更换一更衣、一更鞋，进行一更衣后，人员可进入包装区、储存区；

(2) 二更衣：人员从一般区域进入C级、D级洁净区，进行二次更衣和二次更鞋，目的是在人员与区域之间建立一道隔离屏障，确保产品不会被污染，进行二更后人员可以进入清洗区、配液区、细胞区、病毒区等区域；

(3) 三更衣：人员从C级、D级洁净区进入A级、B级洁净区，进行三次更衣和三次更鞋，二次佩戴无菌手套和鞋套，穿着连体衣，佩戴眼罩，进行三更衣后人员可以进入灌装区等区域。

3.3 物流的合理布置

物料的流动过程中会导致空气流动的变化，产生尘埃粒子与微生物，为控制洁净室的洁净度，需要设置专门的物流通道，并且布置在生产区域的合理位置。

(1) 物流通道：物流通道用于物料的日常传递，有缓冲室，可以在物流通道进行缓冲、拆包、稀释后再进入洁净区；

(2) 传递窗：用于洁净区域与非洁净区域之间物品的传递，减少传递产生的污染。

4 生产工艺设备

疫苗生产所使用的工艺设备需满足药品生产质量管理规范(GMP)的要求，符合相对应疫苗产品的生产工艺流程，生产过程中避免因设备而造成对疫苗生产的影响。

4.1 生产设备的功能设计要求

依据药品生产质量管理规范(GMP)的相关要求，对于生产设备的设计要求有以下5点：

(1) 净化洁净功能。生产设备不对生产区域环境及疫苗产品造成污染，这样的设备有层流罩、传递窗、洁净工作台等；

(2) 就地清洗(CIP)功能。在生产设备完成相关的生产工作后，对设备内的物料进行就地清洗是一个避免造成污染、交叉污染的必要环节。与传统的人工清洗进行对比有如下几个优点，①无需拆卸设备，提升清洗效率；②自动化清洗，减小清洗难度；③高效清洁，避免污染；④节约资源，降低清洗成本。这样的设备有配液罐、发酵罐、废水灭菌罐等；

(3) 自动控制功能。疫苗生产设备需要具有连续性且工序传输时间最短的功能与要求，设备的自动控制功能，能够实现设备的联动控制与操作；

(4) 在线监测功能。疫苗生产设备应具有在线监测功能，发现异常能够第一时间反馈到生产管理者，从而避免了生产环节的差错，在线监测的数据还可以对生产环节的操作进行追溯；

(5) 安全防护功能。疫苗生产设备应具有防水、防过载、防漏电、防爆等功能，压力容器的设备还需要配有安全阀。设备的安全防护功能完善，才能提高设备的可靠性，这也是保证产品质量的一项基础保障^[2-3]。

4.2 生产设备的结构设计要求

依据药品生产质量管理规范(GMP)

的相关要求，对于疫苗生产设备的设计要求是不得对产品的性质、纯度、质量产生影响，具体的要求为外形整洁，内部便于清洁，内部结构便于物料的流动，对于与物料相接触的结构件需要保持洁净。

4.3 生产设备的验证

依据药品生产质量管理规范(GMP)的相关要求，设备验证是保证设备能够正常使用的一个技术标准与要求，这也是保证设备性能满足产品工艺产能要求的评判^[4]。

5 结语

综上所述，在疫苗的生产过程中生产要素的控制对疫苗产品的最终质量起着重要的作用。基于药品生产质量管理规范(GMP)的相关标准与要求，以及疫苗产品的生产工艺流程的设计与特点，研究疫苗生产过程生产要素的种类和标准，研究各生产要素之间的相互关系，通过对各生产要素的质量控制与生产管理，对物料、人员、设施、设备4个生产关键要素进行系统的分析研究，为疫苗的生产提供技术支持。

参考文献：

- [1] 杨红斌，朱毅，杜有径，等. 节能理念在某生物疫苗生产厂房设计中的运用[J]. 中国科技纵横，2024，(01):44-46.
- [2] 平丽芬，朱毅. 浅析实验室危化品试剂的安全管理[J]. 机电安全，2023，(05):13-15.
- [3] 平丽芬，林小瑞，朱毅，等. 制药企业实验室安全管理的应用与实践[J]. 现代职业安全，2024，(05):101-103.
- [4] 国家食品药品监督管理局. 药品生产质量管理规范(2010年修订)[S]. 2010.