

注射剂生产过程中微生物的质量风险控制

桑东菊 张文慧 管 宁

山东丹红制药有限公司 山东 菏泽 274000

摘要：进行药物前，病人必须使用注射液才能直接把药品注入到人体的血浆中，这也就是一般使用的药物，但通常采用的是直接注入的方法，使药物可以进入血液循环从而使其药理作用可以被完全吸收。不过，在灌装中的注射液极易引起细菌的破坏，这样一来便使注射液的使用效率大幅度地下降，最坏的结果便是对人们的身体健康产生危害。但是，在注射时必须根据注射液中的细菌污染的状况采取相应的方法加以控制。

关键词：注射剂；微生物；监控；措施

引言：在现阶段，注射液的制备工艺中对微生物的有效控制是具有很重要的作用的，由于这不仅是能够使注射液的制备效率可以获得有效改善，并且同时还可以使医疗的安全可以获得极大的提高。同时也能够在现代化医疗行业中得到广泛应用，其经济性与社会效益也都得到了良好的。就我国目前的注射液生产过程中的微生物学安全性管理而言，还是存在着不少的缺陷，存在一定的不足，这对药品的质量安全还是存在较大的负面影响的。因此，需要对注射液的制造流程中对微生物学实施相应的技术保护措施，以便可以将相关的质量得以控制。

1 注射剂概述

1.1 注射剂的定义和作用

所谓注射液，也就是平时所说的注射液，通常是指一种由大部分药物所支撑的无菌溶液，而对患者来说在进行治疗的过程中，通过使用注射液则能够让这些药物更直接地通过人机体的血液循环，因而使治疗取得了效果。在现阶段，随着现代医学的不断发展，当人类在采用医疗药物的同时，自身的健康安全问题也是很重要的，而同时由于在人类使用注射液的过程中，基本不会受到酸碱度、酶等因素的影响，因此能够受到人类的大力推广和使用。由于在对注射液进行制备工艺的同时，在安全方面未能做到位，极易引起细菌的危害，产生相应的安全危害。在对注射液的制备工艺中，采用技术手段加以解决能够使注射液的安全与性能方面获得极大的改善^[1]。

1.2 注射剂的特征

现阶段注射剂的使用过程中主要有以下几种特征：

其一，疗效好。由于注射液一般使用的是直接注入的方法，故实际应用过程中，也可以采用血液循环的方法把药品快速的运送到病人身上，从而取得良好的医疗效果。同时在注射液应用的过程中，不要接受酸碱度和

酶等方面的影响因素，使用后药物的有效性就可以获得更强的发挥。另外，还能够在对注射液的应用剂量以及在使用过程中加以适当控制，以保证注射液能够更加的安全可靠。

其二，实用性极强。在对病人实施医疗的时候，有的药品在实际应用过程中不宜用口服的形式，这有可能让病人发生痉挛、昏迷等情况。另外有部分注射液在实际应用的同时也是无法进行服用的，这样也会使该药的自身作用大大降低，从而无法将药品的功效充分发挥起来。所以，在给病人实施药物前，也可以先将上述药品作为注射液，这样也可以使疗效更加有效发挥，从而具有很大的实用价值

其三，储存太久。注射剂与其他的许多常规药物一样，在贮藏的同时通常也会将药品封闭在一种定制的容器内，使得空气基本上无法流入到里面，这也将导致耐贮藏能力受到更进一步的加强^[2]。

2 注射剂药品微生物质量要求

注射剂药品微生物质量控制关键指标包括无菌、热原或细菌内毒素，由于注射液的生产过程是不管怎样，任意存在的细菌都不可以出现在成品中，因此无菌检测结果应当与我国药典的无菌检测质量标准相符合。热原或细菌内毒素是注射剂的检查关键项目之一，因此不管药物制剂是在静脉注射用亦或者脊椎腔中注入，热原或细菌内毒素测试均需要严格执行，以便在与要求相符合后才能投入使用。

3 灭菌效果的验证

在注射剂的制备工艺中的微生物安全问题研究中，除了必须要采用全效可行的生物灭菌方法加以确认之外，在高温和高压的状态下进行生物消毒处理时，也就必须经过对灭菌机的空载和满载状态下的实验、热穿透实验、生物传讯器实验等，并且还可以通过经过进行蒸

汽消毒的生物传讯器实验加以证实^[3]。

3.1 空载、满载分布试验

空载、满载分布试验的主要目的就是测试灭菌器内室的热量分配状态,而灭菌器的内室温度能否达到最冷点就需要加以测试,以及如何才能实现高温和高压下的消毒目的。在进行实验的同时,还必须先把高温探头均匀布置到各个灭菌器的内腔,然后再按时行消毒工作,同时还要在操作过程中,标记好各个高温点^[4]。

3.2 热穿透试验

热渗透试验是建立在对高温实验的研究基础上的,并且对灭菌器内腔中的“最低温度点”也应该确定的好,特别是在该FO值是否能够满足无菌条件的水平上,在进行热渗透实验时,就需要先按照注射液的工艺灭菌温度进行计算,要计算出“最低温度点”之后才能在该处与注射液进行接触,同时还必须要掌握好注射液的温度数值,把这一数值作为今后的试验数据资料,也就是所谓热渗透的实验资料。

3.3 生物指示剂试验

生物指示剂实验可以十分有效的证明监控的消毒有效性。而通过对温分布实验和温穿透实验的研究,目前人类已经可以利用生物指示仪,对被消毒的内室中的“最低温度点”加以检验,并借此来检验证实消毒的有效性。可以使用灭菌仪内室中的“最低温度点”进行杀菌,待消毒后再进行了对无菌梳妆水的过滤试验,并将其温度设定在50~60℃之间观察48个小时,从而记录下了生物指示器的情况,并可以将其和没有经过消毒的注射液进行比较,而后再对消毒的结果加以研究^[5]。所以,注射液在制造的各个环节中应采取有效的保护措施对细菌的适当控制也十分的重要,同时在制造过程中要尽可能的消毒,从而提高注射液的无菌安全性。

4 注射剂生产出现微生物感染的原因

4.1 人员因素

注射液制备过程离不开人,这其中人是微生物传染过程的主要影响因子,是主要的传染源和传播方式。首先,人体自身中的细菌利用各种方法对注射液生产的过程产生影响,如利用咳嗽接触空气、直接接触水的方式影响生产注射液;其次,工作人员在公司厂房内洁净场地与人员的活动,容易促进各类病菌的扩散传染;再加上工作人员作业不规律,容易导致不必要的传染等。所以,一旦员工管理制度不严格,会对注射剂产品中的细菌控制工作带来了很大危害。

4.2 灭菌设备与程序存在不足

目前的杀菌仪器和设备也有相应的问题,杀菌是注

射剂制备流程中的关键,杀菌不完全容易导致各种细菌污染等。以手提式灭菌设备为例,很多都没有灭菌验证接口,也不方便进行验证布点,这样无法对灭菌过程进行控制。另外一些消毒程序并未加以严格检验,如消毒锅载物数量、方法、细菌试验等不能很好的经过检验就直接使用,或者是擅自改变,这些情况都可能造成无法预测的细菌传染现象^[6]。

4.3 清洁消毒过程不到位

清洗和消毒一直是注射剂产品处理过程中的关键因素。但是,目前的清洗和消毒工艺也出现了问题。包括杀菌剂使用时没有结合实际使用、杀菌剂选择错误、过度和少量使用、环境中的温湿度控制不良等。

4.4 生产链传递问题

生产链物流指的是工业生产过程中重要物资和原材料的运送流程,这个流程发生问题时易引起细菌流感爆发。如货物运输路径过长会增加感染风险、运输路线杂乱造成污染、货物运输时交接不正确、货物储存不合要求等,这些情况的存在使注射剂生产在源头阶段就已被影响^[1]。

4.5 注射用水微生物污染

注射用水是注射剂产品中洗瓶、配液、清洗等工序生产的辅剂,直接影响药品质量,需要严格控制注射水中的微生物、细菌内毒素。注射用水储存及分配系统中如果密封不严、系统不连续循环、储存期间水温低于70℃、系统没有经过验证便使用或没有按验证确定的周期和时间定期灭菌,储存及分配系统中的注射用水就会有滋生微生物的风险,从而产生内毒素。

4.5.1 洁净压缩空气微生物污染

清洁压缩空气在注射剂的制造中非常关键,主要用来洁净区器具、装置的干燥情况,从配液到灌装压料,以及灭菌装置的补气等,而一旦清洁后压缩空气中出现了细菌污染就会导致非常严重的结果。压缩空气断路器的细菌污染主要由于压缩后空气断路器中本身也存在着细菌,使得压缩完毕后的压缩空气中也产生了污染物,从而污染产品^[2]。

4.5.2 灭菌设备微生物污染

注射剂直接接触药品的器具、部件、内包材等都是经灭菌后使用,如果灭菌设备没有经安装、运行确认,没有经空载温度分布确认、负载温度分布确认、热穿透实验、生物指示剂挑战实验等,不能保证灭菌效果和设备的性能,对生产的注射剂产品无菌性造成潜在的风险。

5 注射剂生产过程中的微生物控制办法

5.1 加强人员管理

人员的管理也决定了注射剂生产的质量,因此企业应该搞好人员管理,必须做到以下几点:第一,严格清洁区人员出入规定,与产品无关的人员在通常情形下不得进入清洁区,在特殊情形下人员必须进入的时候应当遵守无菌规定,但在与产品有关人员出入时也必须做到任何一个无菌规定,并且严禁人员任意出入;第二,对全公司的所有人员都进行了无菌要求的培养,以掌握无菌原则,使每一名人员都随时防止感染的出现,才能真正从源头上避免了病菌传播;第三,完善人员的更衣流程,强化培训,规范指导,让每一名人员熟悉无菌衣服穿着知识,防止外来细菌从衣服侵入注射剂制造流程^[3]。

5.2 完善设备与程序

完备的制造仪器和流程是注射液的高效制造的重要基础,因此企业也应当对杀菌检验这一问题予以关注。首先,公司对注射剂在制造过程中,所使用的仪器和设备都应该非常方便的进行校验,但针对一些不便于消毒实验的仪器和设备也绝对不得采用,比如在灭菌锅的实际应用中,还必须严格校验其装载量、装载方式、空载满载状况等,不然就很容易造成污染;其次,消毒规程也必须严格按照要求和根据现场情况合理设定,但绝对不能任意修改,例如在对细菌的耐热性进行评估后,各种材料都会影响细菌的D值,甚至有时还会超过生物指数,就需要通过对生产企业的员工、场地、材料和已分离的微生物进行D值检测和对比,进而选择最合理的消毒方式,并严格按照此标准规定进行使用,而不是一味的使用生物指示剂进行对照,从而造成了环境污染现象的出现^[4]。

5.3 做好相关材料的消毒工作

选择符合注射剂产品质量要求的物料,并经质量部门审计合格,物料入厂后严格按内控标准进行检验、审核、放行。

物料流转的净化途径为:通过传递窗、缓冲间、输送带等流入清洁区域,再通过灭菌装置流入清洁区域。

物料内包装外表面用消毒剂消毒后,将物料放入传递窗风淋或缓冲间自净后传入洁净区。不能用消毒剂进行消毒的,如纸质记录、打印纸等,则需紫外灯消毒后传入洁净区,风淋时间、紫外灯消毒时间均需通过验证确定^[5]。

货物在分离点的C类或以上洁净等级范围运送的,除传送带本身为连续灭菌(如隧道式灭菌设备)以外,禁止在

各个清洁等级范围之内通过。

注射剂生产使用的注射用水系统、惰性气体系统、除菌过滤系统按施工规范建设,系统使用前经验证合格后使用。系统按验证确定的方法定期清洗、灭菌,维持系统的验证状态,配液使用的注射用水、惰性气体、除菌过滤系统,末端通过除菌过滤器过滤后使用,过滤滤芯按工艺规定进行完整性检测。

5.4 提高生产链传递效率与质量

提升生产链传递效率和品质,也是在注射剂工业生产过程中微生物控制的重要举措:在材料运送过程中,我们应该尽可能的缩短运送距离,以避免长时间过程中增加环境污染的可能性;选择企业所需要物资运送的专用路径,并严密把控,防止对货物造成的影响;无菌敷料物的转移必须在保证层流环境下完成,同时防止人员接触与长期暴露,规范使用;消毒后的产品设备和原材料转移中要考虑二次污染的问题。因此,企业的生产链效果和品质将明显提高,对微生物也能较有效的进行管理^[6]。

结语

综上所述,通过加强对注射剂微生物质量风险管控工作的监管力度,既能够维护医疗卫生药剂的产业经营的长期稳定与可持续性,同时也能够保障广大人民群众生命财产的卫生安全。所以,相关工作人员在生产过程中,应当对其的灭菌参数标准从严把控,并密切遵循生产特点与标准。另外,生产车间的管理也应当给予充分关注,及时引入新型生产装备,优化注射剂工艺流程,全面推动注射剂的安全风险管理能力的提高。

参考文献

- [1]理广洲,邢妍丽.注射剂生产过程中微生物质量风险控制研究[J].化工管理,2018(05):24+26.
- [2]王卫星.除菌过滤器的选择与小容量注射剂的无菌质量风险[J].机电信息,2010,13(8):215.
- [3]张玉敏.注射剂生产过程中微生物的质量风险控制[J].中国中医药咨讯,2012,04(2):465-465.
- [4]陈传就.浅谈注射剂生产的微生物控制[J].医学信息,2016,29(8):348-349.
- [5]孙沛懋.注射剂生产过程中微生物监控及措施论证[J].魅力中国,2017(52).
- [6]王秀敏.无菌注射剂生产中污染的控制及无菌检查[J].华东科技:学术版,2017(5):429-429.