

滴眼剂无菌生产工艺过程控制中的几点思考

张培胜*, 刘江云#, 郝丽莉(苏州大学药学院, 江苏 苏州 215123)

中图分类号 R95 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)25-2311-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.25.03

摘要 目的:为医药企业无菌生产滴眼剂提供参考。方法:参考2010年版《中国药典》和2010年版《药品生产质量管理规范》(GMP)相关要求,基于滴眼剂生产现状,就非最终灭菌滴眼剂的无菌生产工艺,从生产车间洁净度、设备设施、物料、无菌操作等方面进行探讨。结果与结论:现行法规要求所有眼用制剂必须是无菌制剂,2010年版GMP就此要求作出明确规定,如提高了生产车间洁净度要求,设备设施清洗后必须对清洗效果和残留进行验证,与无菌药液接触的设备设施表面必须进行灭菌处理,灌封等关键部位可采用隔离技术,直接接触药液的气体应除菌过滤并定期进行微粒和无菌性检测,原辅料应符合微生物限度标准等。建立并维持良好的无菌环境,对无菌生产工艺过程各个环节进行严格控制,可为生产符合无菌制剂要求的滴眼剂提供有力的技术保障。

关键词 滴眼剂;无菌;生产工艺;2010年版药品生产质量管理规范

Reflections for Aseptic Production Process Control of Eye Drops

ZHANG Pei-sheng, LIU Jiang-yun, HAO Li-li (College of Pharmacy, Soochow University, Jiangsu Suzhou 215123, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To provide reference for aseptic production process of eye drops. METHODS: According to requirements of *Chinese Pharmacopeia* (2010 edition) and *Good Manufacturing Practice* (GMP) 2010 edition, based on the situation of eye drops production, aseptic production technology of non-terminally sterilized products was investigated in terms of production workshop cleanliness, equipment and facilities, material, sterile operation, etc. RESULTS & CONCLUSIONS: Present regulations require that all eye drops are sterile preparation; GMP 2010 edition clearly defines that as follows: improving the requirements of production workshop cleanliness; validating cleaning effect and residual after cleaning equipment and facilities; sterilizing the surface of equipment and facilities which interacts with sterile liquid; adopting isolation technique in key parts as embedment; adopting aseptic filtration and regular particle detection and sterility test for gas that contacted with the solution directly. Establishment of sterile environment and the strict control of aseptic production process can provide technical support for the production to meet the requirements of sterile eye drops.

KEYWORDS Eye drops; Aseptic; Production technology; 2010 edition of *Good Manufacturing Practice*

滴眼剂是指通过药物与适当的辅料配制成的无菌水性或油性的澄明溶液、混悬液或乳状液,供滴眼用的液体制剂;也可以将药物以粉末、颗粒、块状或片状的形式包装,同时另备溶剂,在临用前再配制成澄明溶液或混悬液。2010年版《中国药典》眼用制剂中明确定义“眼用制剂系指直接用于眼部发挥治疗作用的无菌制剂”,并严格规定所有眼用制剂均为无菌制剂,均照无菌检查法进行检查,检查结果应符合规定^[1]。目前,在国内拥有生产眼用制剂批准文号的企业中,多数是在1998年版《药品生产质量管理规范》(GMP)的基础上进行了升级改造。

在实施2010年版GMP时,部分企业又要再次面临改造,包括厂房和设备改造,以及无菌操作、生产管理等软件方面的进一步完善。本文参考2010年版《中国药典》^[1]和2010年版GMP的相关要求^[2-3],基于滴眼剂生产现状,就非最终灭菌滴眼剂的无菌生产工艺进行探讨,以期国内滴眼剂生产企业生产符合2010年版GMP要求的无菌制剂提供参考。

1 滴眼剂无菌生产工艺的意义和特殊性

1.1 滴眼剂无菌生产工艺和流程举例

滴眼剂的无菌生产工艺如无特殊要求,一般要求工艺流

- [4] Matthias DM, Robertson J, Garrison MM, *et al.* Freezing temperatures in the vaccine cold chain: a systematic literature review[J]. *Vaccine*, 2007, 25(20): 3 980.
- [5] Wirkas T, Toikilik S, Miller N, *et al.* A vaccine cold chain freezing study in PNG highlights technology needs for hot climate countries[J]. *Vaccine*, 2007, 25(4): 691.
- [6] Otto BF, Suarnawa IM, Tony Stewart, *et al.* At-birth immunisation against hepatitis B using a novel prepped immunisation device stored outside the cold chain[J]. *Vaccine*, 1999, 18(5/6): 498.

- [7] Sloat BR, Sandoval MA, Cui ZR. Towards preserving the immunogenicity of protein antigens carried by nanoparticles while avoiding the cold chain[J]. *Int J Pharm*, 2010, 393(1/2): 197.
- [8] Zhang J, Pritchard E, Hu X, *et al.* Stabilization of vaccines and antibiotics in silk and eliminating the cold chain[J]. *PNAS*, 2012, 109(30): 11 981.
- [9] 李冰漪. 医药冷链, 如何才能不“断链”: 专访北京中冷信息技术有限公司执行院长、中国医药冷链联盟秘书长刘卫战[N]. 中国储运报, 2013-04-17.
- [10] 赵贤. 中美药品冷链物流体系的比较研究[J]. 中国药业, 2012, 21(16): 15.
- [11] 吴海侠. 试论医药物流人才的培养[J]. 中国药业, 2007, 16(2): 21.

(收稿日期: 2013-09-08 修回日期: 2013-12-06)

* 硕士研究生。研究方向: 无菌制剂的生产工艺管理。电话: 0512-62951703。E-mail: peishengzhang@santen-china.cn

通信作者: 副教授, 博士。研究方向: 天然药物化学。电话: 0512-65884301。E-mail: liujiangyun@suda.edu.cn

程由原辅料称量、药液配制、除菌过滤、灌装、可见异物检查、贴签、包装、检验、入库等工序组成。其中,药液配制所用的注射用水,涉及制药用水的工艺流程;灌装药液所用的内包材(塑料瓶由瓶体、内塞和瓶盖组成),则涉及内包材的成型、包装、灭菌等工艺。本文主要以塑料瓶装水性滴眼剂的无菌生产工艺为例进行探讨,其生产工艺流程见图1。

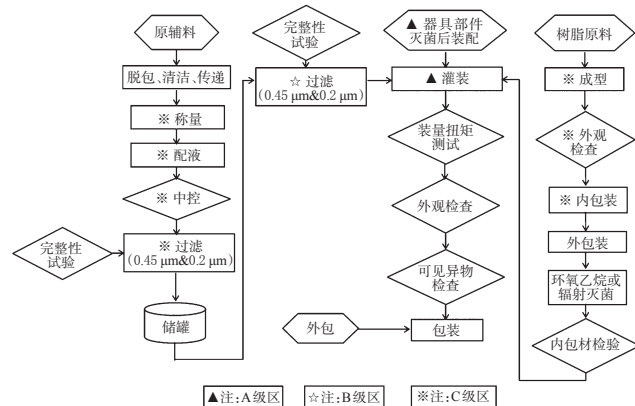


图1 滴眼剂的生产工艺流程

Fig 1 The process flowchart of eye drops

在此流程基础上,本文从生产车间洁净度、设备设施、物料、无菌操作等方面的各项要求进行逐一探讨。

1.2 滴眼剂无菌生产工艺的意义

无菌一般是指滴眼剂中没有活体微生物的存在,为此,需要在滴眼剂的生产过程中采取多种方法来去除滴眼剂中原有的微生物,并要防止滴眼剂受到一些外来其他微生物的再次污染。在滴眼剂的生产过程中,灭菌是指将滴眼剂或生产工艺中的物品受微生物污染的概率降低至某个预期的无菌保证水平(Sterility assurance level, SAL)。《中国药典》规定,最终灭菌的物品微生物存活概率,就是SAL不允许高于 10^{-6} [1]。作为无菌滴眼剂的生产人员,要注意的是灭菌物品的无菌品质是无法简单地依赖无菌检验来保证的,而是要通过严格控制生产工艺中的每个环节、日常GMP管理和无菌保证体系来共同维持。由于无菌滴眼剂自身特性与药液接触的内包材的制约,一般滴眼剂均为非最终灭菌,也就是采用除菌过滤法+无菌生产工艺来保证符合无菌制剂的要求。所以对一般滴眼剂生产企业而言,灭菌主要是对其生产设备、内包材和无菌操作工具等物品而言的,药液本身则是通过除菌过滤来完成的。综上,无菌生产工艺在滴眼剂的生产中具有重要意义。

1.3 滴眼剂无菌生产工艺的特殊性

本文所述的滴眼剂无菌生产工艺的特殊性,即通过无菌生产工艺生产的滴眼剂与通过最终灭菌工艺生产的滴眼剂之间,存在着工艺上的不同点。对可采用最终灭菌工艺生产的滴眼剂产品而言,虽然生产设备、药液、内包材和直接接触药品零部件、无菌操作工具都有高标准的微生物限度控制要求,但这些材料部件仍可能不是无菌状态,所以其较高微生物控制要求则是为了降低过程中的带菌量,提高后续的最终灭菌过程的可靠性。因为最终灭菌工艺是药品生产过程的最后环节,可将半成品置于最终容器中进行灭菌。然而,在滴眼剂的无菌生产工艺中,作为内包材的瓶体、瓶嘴、瓶盖需分别经过灭菌处理、组装后进行灌装,药液经过除菌过滤、装入最终容器后就不能够再对其作进一步的灭菌处理,因此在高度无菌环境下进行灌装和封口,就成为无菌生产工艺的关键。如果将无菌生产工艺与最终灭菌工艺进行对比,通过无菌生产工艺制造出的产品的无菌性将受到更多因素的影响,比如生产

车间洁净度维护水平和无菌维持水平、工艺中使用的设备器具灭菌水平、中间物料无菌保证度、一线生产人员的无菌操作技能和习惯等。如某个因素出现问题,都可能使无菌生产工艺所得的最终产品难以获得高度的无菌保证。综上,对于无法进行最终灭菌的滴眼剂而言,无菌生产工艺有其特殊存在的价值。

2 滴眼剂无菌生产工艺的过程控制

2.1 滴眼剂的生产车间洁净度级别要求

不论是欧盟还是中国GMP,原辅料称量区,对于非无菌的原辅料,可以在C级区域进行;如果是产生尘物料,对产生区域还要采取相对负压的设计或采取全排等专门措施防止粉尘扩散,避免交叉污染危害操作人员和便于清洁。对无菌原辅料的称量,根据国内外的相关规范,均有在B+A级环境下进行的要求;如果采用隔离器操作,至少应在D级环境下进行。药液配制区,对于灌装封口前可除菌过滤的滴眼剂,可在C级环境下进行;如无法除菌过滤,即全部工序都需要采用无菌生产工艺,则应在B+A级环境下进行。灌装区一般要求B+A级的洁净度级别,如果采用隔离器操作技术进行灌装,隔离器内部达到A级洁净度,其背景区域至少达到D级洁净度要求[3-5]。

2.2 滴眼剂无菌生产工艺对设备设施的要求

2.2.1 设备的清洁和清洗。滴眼剂生产线,首先要求设计合理的管路和优良的安装工程,对非特殊成分的滴眼剂,仅用注射用水即可完成其称量器具、配液设备、灌装设备的在线清洗(CIP),这样可省去选择其他成分清洗液以及清洗后清洗液残留的相关验证工作。设备管路已经进行了合理设计,但仅利用注射用水不能彻底清洗的,则必须考虑使用其他清洗液进行清洗,同时对清洗效果和残留进行验证。

2.2.2 设备的灭菌。与除菌过滤后的无菌药液相接触的配管、各种储罐或缓冲罐、密封零件、内包材等表面应无菌。对设备的表面而言,要求设备材质耐高温蒸汽或化学气体的灭菌处理。但纯蒸汽或化学气体可能对设备表面产生腐蚀,所以设备材质要精心选择,例如选择316 L材质并进行相应的表面处理。参与无菌生产的关键设备表面灭菌工艺验证也应与药液除菌过滤、内包材灭菌等工艺的验证受到同等重视。药液配制、药液灌装设备的零部件尽可能进行在线灭菌,避免灭菌后再装配带来的风险。如无法进行在线灭菌,则要注意灭菌包装的密封性以及搬运、装配过程的无菌控制。

2.2.3 无菌隔离技术的应用。对于灌装等关键操作,可采用无菌隔离技术。无菌隔离技术主要有开放式洁净室、受限隔离系统(LABS)、限制进出屏障系统(RABS)、完全隔离装置(ISOLATOR)[6-7]。以上4种系统受污染的概率是依次降低的,但与此相对应的造价也随之依次升高。

开放式洁净室是在B级安装层流罩实现局部A级,并通过屏障等方式使A、B级分开。其特点是安装简便,造价相对较低;缺点是采取该法,一般操作人员根据生产操作需要可能进入A级区进行一些无菌操作的行为,因此增加了人员对A级区污染的概率,使该区域染菌风险增大。如果采用该法的隔离系统,除了硬件上要确保HEPA系统高效过滤器性能和气流方式,尽可能减少障碍物造成的乱流影响;软件上还要建立完善的无菌行为规范,严格教育并监督操作人员执行。

LABS是B级安装手套箱,使操作人员与A级形成初步隔离。其特点是安装较简便,相对造价较低。其与开放式洁净室相比,在A级区域污染的概率相对有一定程度的降低,有一定程度的风险可控性。对空调系统硬件要求同开放式洁净室,同时,隔离操作器和隔离用袖管或手套系统应进行监测和必要的检漏测试,并建立完善的预防和维护程序进行关注和记录。

RABS一般是B级安装手套箱+层流保护,手动进行清洁与消毒,实现局部A级。其缺点是安装复杂,造价高;优点是在操作过程中允许存在连续或半连续的物料进出,虽对A级区域存在一定的污染风险,但此风险具有一定的可控性。

ISOLATOR是在D级或更高级别的洁净环境中的一个完全密闭系统,在此密闭环境中通过除菌高效过滤器单元来实现空气的安全交换,达到隔离器内部环境中的微粒与微生物的持续受控。这种方法的隔离器造价高、安装复杂、完全密闭,所有操作均通过手套箱进行,但操作触及范围有限,这是一般的制药企业不能采用的主要原因。

滴眼剂生产采用开放式洁净室虽已可以实现无菌灌装,但是对人员介入A级区域的无菌操作要求最高。随着隔离系统的密闭性逐渐提高,人员的无菌操作相对降低,亦可综合实现无菌灌装。

2.3 滴眼剂生产中物料的管理

2.3.1 制药用水和用气的要求。采用无菌生产工艺制造的滴眼剂一般采用注射用水进行配制或稀释,这在《中国药典》也有相应规定。直接接触药液的气体要进行除菌过滤,为此,除菌过滤器和呼吸过滤器应定期进行完整性测试。生产现场要注意保持过滤器生产中的干燥状态,有利于防止过滤器堵塞或被微生物穿透。此外,对这些气体进行定期的微粒子和无菌性检测也必不可少。

2.3.2 原辅料的微生物要求。一般滴眼剂的原辅料(除生化类的原液外)多数为固态(粉末状居多)和液态,这些起始物料的微生物污染水平均应进行适当的控制,才可以在药液配制后、除菌过滤前确保整批药液的综合微生物负荷满足除菌过滤器的过滤能力。否则,无菌生产工艺产品可能因使用一个或多个被微生物或细菌内毒素污染的组分(包括活性组分、注射用水及其他组分)而成为污染品,增加了最终产品染菌的风险。因此,有必要建立原辅料的微生物限度标准。

2.3.3 滴眼剂瓶体、瓶嘴、瓶盖等内包材的要求。(1)内包材的生产和灭菌。作为影响滴眼剂无菌性关键要素之一的内包材的灭菌应引起足够重视。目前中国滴眼剂内包材生产企业的生产环境与滴眼剂生产要求存在较大差距,包材生产企业车间环境级别普遍低于制剂生产的环境级别,导致内包材的可见异物、微生物污染的风险较高。内包材生产企业无法避免内包材生产过程中因静电作用吸附到瓶塞或瓶内的可见异物,为此,多数制剂生产企业需要在生产过程中对外购的内包材进行清洗,去除可见异物,这样,又增加了二次污染的风险。为了避免二次污染,建议在灌装前,可安装带有离子风的洁净压缩空气吹瓶装置,通过离子风将瓶内可见异物去除。因材质限制,大部分内包材无法采用热力灭菌,因而内包材企业为满足滴眼剂企业需求多采用辐照或环氧乙烷气体灭菌。采用环氧乙烷灭菌方式时,要注意确认灭菌后的内包材内部或表面残留的环氧乙烷水平,还要确认内包材与药液接触后是否对药液产生负面影响,即是否兼容的问题。采用电子束辐照灭菌方式时,首先要选择合适的材质,考虑到辐照效应、生产过程等,大致应按照以下原则选材:优先选择塑料、抗氧化性强、氧化性低;尽量避免聚丙烯、聚四氟乙烯、乙缩醛等材质。其次要注意辐照的剂量、灭菌效果的验证以及辐照后对内包材产生的辐解方面的确认。(2)内包材的包装及传递。无论是采用辐照或环氧乙烷气体灭菌,灭菌前最好采用3层以上的密封包装,这样灭菌后,便于内包材向无菌区搬运。在一般区域脱外箱,到C级区域脱最外层包装,经过表面消毒后,传入B级区,投料前脱中间层包装,在A级投料时开最后一层包装。这是内包材从一般区域搬入无菌区的逐层脱包的操作顺序。

2.4 滴眼剂生产中无菌操作

2.4.1 建立并维持良好的无菌环境。首先要制订操作规程,规定并严格实施环境清扫消毒。其次要严格规范人员的无菌行为,对入室人员健康等管理和无菌更衣也要严格要求。例如建立员工健康申报制度,确保患有相关疾病的员工不得进入洁净室。更衣和入室方面,要根据生产实际制订详细的无菌更衣操作规程,在规程中限定无菌室进入的人数等。无菌操作中为了减少手套破损带来的风险,一般戴两层无菌手套,戴好内层手套后,再进行更衣;更衣过程中,对无菌衣物外表面尽量避免接触,对有染菌风险的衣物等操作细节也应引起重视。

2.4.2 人员无菌操作技术。对生产和质量管理人员加强2010年版GMP知识、微生物学知识、无菌操作技能、更衣技术、污染控制知识等的培训,使其充分认识无菌操作的重要性,并始终按照无菌操作技术进行各种生产操作。对进入高风险操作区实施关键操作的人员,应进行更衣资质确认,以及无菌区行为规范等一系列理论和实践的考核,待合格后方可独立进行关键操作。定期通过如培养基模拟灌装、日常的微生物监控等进行评估。通过培训和考核,促进企业相关人员建立良好的质量保证意识,规范无菌操作行为,正确认识和处理生产过程中发现的任何偏差等。以不影响产品的无菌性为前提,制订详细合理的无菌操作规程,规定洁净室人员的一切行为必须严格遵守该规程。日常管理中应对操作人员进行反复培训,一旦遇到违反无菌操作方面的问题时,应及时分析原因,并针对原因对操作人员开展无菌操作培训。

3 结语

本文按照2010年版GMP(附录1:无菌药品)要求,首先阐述了滴眼剂无菌生产工艺的意义和特殊性,然后从生产车间洁净度、设施设备、物料、无菌操作等方面,探讨了滴眼剂无菌生产工艺的过程控制要求。理论上,通过无菌生产工艺过程各个环节的严格控制,可为生产符合无菌制剂要求的滴眼剂提供有力的技术保障。

参考文献

- [1] 国家药典委员会.中华人民共和国药典:二部[S].2010年版.北京:中国医药科技出版社,2010:附录I G.
- [2] 国家食品药品监督管理局药品安全监管司,国家食品药品监督管理局药品认证管理中心,国家食品药品监督管理局高级研修学院.药品生产质量管理规范(2010年修订)培训教材[M].天津:天津科学技术出版社,2011:5.
- [3] 卫生部.药品生产质量管理规范:2010年修订[S].2010-10-19.
- [4] PIC/S. PIC/S PE009-10 GMP Guide: Annexes[EB/OL]. (2013-09-20)[2013-09-25]. <http://www.picscheme.org/publication.php?id=4>.
- [5] European Commission. EU guidelines to good manufacturing practice medicinal products for human and veterinary use[EB/OL]. (2008-11-25) [2013-09-25].http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-4/2008_11_25_gmp-an1_en.pdf.
- [6] 国家食品药品监督管理局药品认证管理中心.药品GMP指南:无菌药品[M].北京:中国医药科技出版社,2011:278-305.
- [7] 汤澍,田雪.浅谈制药行业的无菌隔离技术[J].黑龙江科技信息,2013(1):16.

(收稿日期:2013-09-04 修回日期:2013-12-25)