

化学药品注射剂灭菌工艺选择及工艺验证常见问题探讨

耿玉茹 李楠

石药集团中奇制药技术(石家庄)有限公司

[摘要]注射剂灭菌是一个关键的流程,注射剂是否严格灭菌会严重影响化学药品效用的发挥,本文将依据日常的技术性评审工作经验,找到存在的问题,从灭菌工艺挑选、工艺验证内容、工艺验证中疑难问题等领域和角度,讨论药品注射剂灭菌工艺挑选和验证中的疑难问题,并找到解决方案。

[关键词]灭菌工艺的挑选;过程验证;疑难问题

[DOI] 10.12252/j.issn.2096-6288.2021.11.811

一、挑选灭菌过程的方式

(一) 湿热灭菌

湿热灭菌可采用高压水汽和热水喷洒的方法,使微生物菌种中的蛋白质的空间结构发生变化、DNA变性,消灭微生物菌种。这类方式除菌功能强,在热学上十分合理,运用普遍。用这个方式灭菌的器皿可以承受高温和强烈的温度差。例如一些药物器皿,培养皿等物品,在自然环境中形变的可能并不大,不容易有很大的改变。假如采用这类方式来灭菌,务必有适度的连载方式。假如分配不太好,例如菌种分配过紧,灭菌的高效性和均匀性就难以确保。应用寒湿灭菌时,还必须确定灭菌柜里不一样物品不同的零点。当这些被摆放在零点时,应用指示仪来确定除菌实际效果。

(二) 气体灭菌方式

在全部灭菌过程中,气体灭菌的使用相对来说比较普遍。在具体应用过程中,根据祛毒的方法产生气体,进而有效地消灭细菌。气体灭菌法中采用的氢毒剂有许多类型,市面上常有的几类消毒剂有活性氧、室内甲醛、汽态、双氧水、环氧乙烷等。尽管与其他类型的灭菌方式相比,这类灭菌方式具备相对较高的实用价值,但它只适用处在气体中相对平稳情况的物件。假如处在不稳定的状态中,应用这类灭菌方法很可能造成质量问题。更主要的是,在应用气体灭菌时,要留意灭菌后的气体是不是具备易燃性、可脱离性和残余毒副作用。环氧乙烷气体灭菌是一种应用几率非常高的灭菌方法,与80%或90%的稀有气体混和后,可适用于各种各样医疗设备和塑胶制品的灭菌。因为本产品不可以高温灭菌,这类灭菌方法能最大幅度的保障设备的使用质量。

(三) 辐射源灭菌法

这一种除菌法就是指将灭菌物件放置在适宜的放射性物质辐射源的放射线或适合的电子加速器产生的离子束中开展电磁波辐射,以消除其中的微生物菌种。医疗设备的辅助设备和未受放射性物质损坏的器皿、原材料、药物、制成品均可使用此方式灭菌。选用辐射源灭菌法对物件开展灭菌,对商品的要求比较高。例如用X射线灭菌时,射线的主要参数务必操纵在一定区域内,以确保辐射剂量,即被灭菌物件能吸附的使用量,在物件的适应能力内,不容易对商品导致内部污染。一般来说,这一使用量必须按照较大可能造成环境污染量的菌种量和物件能承受的辐射能力来确定。可是,当用对应的计量开展辐射源工作中时,应检验灭菌物件的安全系数、实效性和可靠性,以保证这些指标不容易因辐射源的出现而遭到危害。

二、过程验证中的疑难问题

(一) 没有详细的去重复工艺验证材料

有一些申请者在申请办理工艺验证时,只提供了与工艺验证有关的灭菌汇总原材料,而未向有关工作人员提供工艺验证的具体计划方案和汇报方案,造成工作人员在工艺验证过程中没法很好地掌握工艺验证的相关内容,没法进行合理的验证工作。例如,应用终端设备灭菌工艺并开展工艺验证的申请者未搜集和提供工艺灭菌验证的初始温度数据信息,一般来说,应用该工艺标准下的工艺验证工作在每个点耗费的时间不一样,并将该时间的温度数据统计和灭菌趋势图提供给工艺验证工作人员。或是,应用无菌检测生产制造工艺时,只提供简易的汇

总原材料。尽管验证该生产制造工艺的灭菌和过滤装置基本性能的基本资料是委派给经销商的,但申请者还应验证的液体和汇报。

(二) 灭菌过程验证不标准

灭菌验证过程不规范,主要出现在下列五个阶段:微环境污染负载控制试验不标准、负载分派试验过程不科学、灭菌过滤装置适应能力实验不科学、执行规定不科学、未立即剖析和整顿过程验证中存在不足。首先,在操纵微环境污染负载的工作中,尽管从理论上而言,过多讲求技术性可以彻底避免微环境污染,可是为了确保产品的灭菌性,必须提供更高一些的确保值。这时只是把握基础理论是绝对不够的,还要依照卫生管理制度进行实际操作,严控微环境污染在有效区域内。次之,在热渗入试验过程中,要尽可能挑选灭菌商品。假如挑选化学物质或特性类似的商品,必须融合这种商品的热学特性,综合性评定灭菌过程中可能具有的风险,随后挑选科学合理的验证计划方案。在检测和验证存储过滤装置的适应能力方面,假如验证工作人员应用无菌检测生产制造工艺开展具体验证工作,那么就务必对适应能力和具体仿真模拟状况开展进一步的剖析和验证。假如无法实现商品相容性试验和滤纸相容性试验,验证工作人员将难以依据申请者提供的材料综合性分辨药品的溶解性。最终,在工艺验证工作上,对相应的规定要严格实行。例如计量检定20000瓶工艺检定实验试剂时,每小时3000钟头计量检定实验试剂是最大冠状病毒速率。可是为了更好地加快进展,在视频制作工作上必须提高验证速度。

选用无菌检测生产工艺流程的产品要开展详细的培养液仿真模拟电池充电实验和杀菌过滤装置适应性认证实验。一部分申请人没有开展产品-过滤器可用性测试和过滤器-微阻拦能力检测等。在这样的情况下,审计员没法依据申请人给予的信息评定过滤器-液态兼容模式和过滤器-产品中的微阻拦能力等。

三、未对工艺验证中出现问题进行分析和整改

假如在全过程验证过程中发生问题,就需要进行剖析研究,依据有关标准再次验证。例如:公司制造的干燥粉开展工艺验证时,3个商品冷冻干燥时间(总冷冻干燥时间各自为90、72、78小时,在其中2次总干燥时间各自为60、43、22小时)存有较大差别,公司没有实现解析和研究。依据目前的工艺验证材料,没办法证明加工工艺的重要性。

结束语:细菌微生物无处不在,有时会对我们的生产生活造成很大的困扰,在化学药品注射剂上更是如此,我国生物领域不断在参照欧盟标准攻克这一难题,希望我的这篇文章对相关人士会有所帮助。

参考文献:

- [1]王瑞礼,张淑秋.张,药理学与药动学教学实验改革创新与实践活动[J].山西医科大学学报(临床医学版),2007(9)336047-49.
- [2]石清,尚扬,姜黄等.针剂残余物灭菌/衰老工艺资格证书的主要规定及CD[E8/0L]关键科学研究信息内容明细表有关一部分撰写提议,2012-1225.
- [3]陈晓丽,志华玲.针剂灭菌技术性科学研究中具有的疑难问题及思索[J].我国药物残渣,2009,18(9)780-783.