

微生物污染控制策略在无菌注射剂生产中的验证与优化

龚雪*

(齐鲁制药有限公司, 济南 250098)

摘要: 目的 本研究旨在验证并优化无菌注射剂生产过程中的微生物污染控制策略, 以确保产品安全、提升生产质量。**方法** 采用随机试验设计, 于2022年1月至2023年12月期间进行研究, 2022年1月至2022年12月之间采用传统控制策略, 2023年1月至2023年12月之间采用优化后策略。通过对比不同策略下的微生物污染情况, 结合生产环境监控、工艺流程分析以及操作员行为规范评估, 综合评估控制策略的有效性, 并针对性地进行策略优化。**结果** 研究发现, 与优化前相比, 优化后的策略使得产品微生物污染风险大幅减少, 提高了生产效率和产品质量。**结论** 验证与优化后的微生物污染控制策略在无菌注射剂生产中具有显著效果, 为确保注射剂产品的无菌性和安全性提供了有力保障。未来, 将持续监控生产过程, 并根据实际情况对控制策略进行动态调整, 以适应不断变化的生产环境和法规要求。

关键词: 无菌注射剂; 微生物污染; 控制策略

Validation and optimization of microbial contamination control strategies in the production of sterile injections

GONG Xue*

(Qilu Pharmaceutical Co., Ltd., Jinan 250098, China)

ABSTRACT: Objective Therefore, the purpose of this study is to verify and optimize the microbial contamination control strategies during the production of sterile injections to ensure product safety and improve production quality. **Methods** A randomized trial design was conducted between January 2022 and December 2023, a traditional control strategy between January 2022 and December 2022, and a post-optimized strategy between January 2023 and December 2023. By comparing the microbial pollution under different strategies, combining with the production environment monitoring, process process analysis and operator behavior code assessment, the effectiveness of the control strategy is comprehensively evaluated, and the strategy is optimized. **Results** The study found that the optimized strategy greatly reduced the risk of microbial contamination and improved production efficiency and product quality. **Conclusion** The validation and optimized microbial contamination control strategy has significant results in the production of sterile injection, which provides a strong guarantee to ensure the sterility and safety of the injection products. In the future, the production process will be continuously monitored, and the control strategy will be dynamically adjusted according to the actual situation to meet the changing production environment and regulatory requirements.

KEY WORDS: sterile injection; microbial contamination; control strategy

* 通信作者: 龚雪, 工程师, 研究方向为无菌注射剂或者验证。E-mail: 452512807@qq.com

*Corresponding author: GONG Xue, Engineer, Qilu Pharmaceutical Co., Ltd., Jinan 250098, China. E-mail: 452512807@qq.com

0 引言

在当今高度规范化的医药生产领域,确保注射剂产品的无菌性和安全性已然成为了不可或缺的重要一环。这一要求的提出,源于全球医药市场的迅速扩张以及消费者对药品安全性的日益提高的关注^[1-2]。欧盟作为全球医药监管的领军者,其无菌附录中对于无菌生产工艺的详尽指导和明确要求,为全球的医药生产企业提供了宝贵的参考^[3]。无菌注射剂生产过程中的微生物污染控制,无疑是确保产品质量和安全性的核心环节。微生物的存在,不仅可能导致产品的失效,更有可能在使用过程中引发患者的感染,从而带来无法预料的健康风险^[4]。因此,对于制药企业而言,制定并实施一套行之有效的微生物污染控制策略,不仅是对自身产品质量的负责,更是对广大患者生命安全的庄重承诺。在无菌注射剂生产的研究领域,国内外学者及制药企业一直在不懈探索更为有效的微生物污染控制策略^[5-6]。

1 资料与方法

1.1 一般资料

本研究选取了我公司生产线上具有代表性的无菌注射剂作为主要研究对象。这些注射剂涵盖了多种类型,包括但不限于抗生素类、抗病毒类、抗肿瘤类以及其他治疗领域的重要药物。这些无菌注射剂的生产过程均严格遵循了欧盟附录中关于无菌生产的规范和标准,包括空气净化级别、生产环境控制、设备清洁与消毒、人员操作规范等关键要素。

1.2 方法

1.2.1 实施前的措施

在实施优化策略之前,本文首先对现有的无菌注射剂生产过程进行了全面的调查和评估。

①生产环境监控。本文对生产车间的空气洁净度、温度、湿度等关键环境指标进行了持续监控,并记录了相关数据^[7]。同时,定期对生产车间进行沉降菌测试,以评估环境中的微生物污染水平。

②工艺流程分析。详细分析了无菌注射剂的整个生产工艺流程,包括原材料的接收与检验、配料与混合、灌装与封口、灭菌与检验等关键环节。通过流程图的形式,明确了每个环节的操作要点和潜在的微生物污染风险^[8]。

③操作员行为规范评估。对生产线上的操作员进行了无菌操作技能的评估,包括手部消毒、无菌穿戴、操作规范等方面。通过对操作录像进行监督的形式,观察操作员无菌操作的情况。

1.2.2 优化后策略

①微生物污染防控方案的系统性构建。在无菌注射剂生产的复杂体系中,系统地构建一套全面且高效的微生物污染防控方案具有不可忽视的重要性。为确保方案的专业性和实施效果,

应成立一个由企业高层领导、质量监管部门、生产管理部门以及相关技术领域专家组成的微生物污染防控专项团队^[9]。该团队将负责方案的规划、执行及持续监督,确保各项措施的科学性和实效性。

②生产环境调控。在无菌注射剂的生产环境中,空气洁净度的管理具有至关重要的意义。为确保生产空间内空气的洁净度达到既定的标准和规范,首要任务是构建一套高效的空气净化体系。此体系需整合初、中效过滤器以及高效过滤器,以逐步筛除空气中的尘埃颗粒,保障生产空间内的空气达到预定的洁净级别,例如ISO 5级或更高级别^[10-11]。其次,为保持空气净化体系的稳定性和过滤效能,必须执行定期的维护和保养工作。另外,环境的定期消毒对维持洁净区的环境也有良好的帮助,周期性地使用过氧化氢等消毒剂对厂房进行熏蒸,可以控制环境的微生物,对环境的无菌状态维持有一定的作用。

③控制进入洁净区物品的种类、数量以及方式。在无菌注射剂的生产流程中,进入洁净区的物品,器具以及生产设备的表层是潜在的微生物污染源,因此,必须进行详细的评估,一方面对物品进入洁净区的方式以及数量、种类进行控制,另一方面制定详尽的洁净和灭菌操作规范,明确清洁、消毒和灭菌的工序、频次和方法^[12]。针对不同的物品可以采用消毒、辐照、熏蒸、除菌过滤以及干热、湿热灭菌等方式进入洁净区。这通常涉及对需要进入洁净区物品的评估,选择合适的方式,并对效果进行确认。

④操作人员培训。在无菌注射剂生产的复杂流程中,人员被视为至关重要的要素,认识最大的污染源,其举止与操作对产品的品质产生直接而深远的影响。为确保人员能够精准地执行无菌操作,还需构建一套严谨的作业规程与卫生标准,例如合理的更衣流程,按照欧盟无菌附录的要求,为进入洁净区的人员准备专用袜子、隔离衣等,最大限度地减少个人衣物带入洁净区。

⑤生产设备调控。在设备构造的初期阶段,应深入考虑生产流程中的清洁需求及微生物控制要素。设备的构造应追求简洁性,表面设计平滑且避免产生死角与缝隙,从而减少微生物滋生的潜在风险^[13]。同时,选用限制进入隔离系统(Restricted Access Barrier System, RABS)或隔离器生产也是控制污染的一个关键,另外选材方面亦不可小觑,必须选用具备耐腐蚀、易清洁且无毒性的材料。设备的稳定运行是减少干扰的一个重要因素,因此要做好设备的日常维护保养计划,以保障设备的长期稳定运行和产品的安全性^[14-15]。

1.3 选择关键控制点并取样

选择以下四个关键控制点进行微生物取样:人员洁净服表面、生产环境表面、洁净空气、生产设备表面取样。在每个控制点分别取5个样本,共计20个样本。取样后进行微生物培养,

并记录菌落数 (CFU/mL 或 CFU/cm²)。

2 结果与分析

如表 1 所示, 在“人员洁净服表面”这一控制点, 优化前的样本编号从 1 到 5, 对应的菌落数分别为 9、15、13、6 和 14 CFU。优化后的样本编号相同, 但菌落数明显减少, 所有样本的菌落数都减少为 2 CFU。在“生产设备表面”控制点, 优化前的样本编号从 6 到 10, 菌落数在 6 到 14 CFU 之间。优化后, 除了编号为 6 和 9 的样本菌落数为 1 CFU, 以及编号为 7 和 8 的样

本菌落数降为 0 外, 其余样本的菌落数也有所减少。对于“生产环境表面”, 优化前的样本编号从 11 到 15, 菌落数在 5 到 8 CFU 之间。优化后, 大部分样本的菌落数都降到了 2 CFU 或以下。最后, 在“洁净空气”这一控制点, 优化前的样本编号从 16 到 20, 菌落数在 2 到 8 CFU 之间。优化后, 除了编号为 12 和 15 的样本菌落数为 2 CFU, 以及编号为 17 和 20 的样本菌落数为 1 CFU 外, 其余样本的菌落数都降为了 0。总之, 优化后的菌落数普遍低于优化前, 显示了优化措施的有效性。

表 1 优化前后样本菌落数
Table 1 Sample colony number before and after optimization

控制点	优化前		优化后	
	样本编号	菌落数 (CFU)	样本编号	菌落数 (CFU)
人员洁净服表面	1	9	1	2
	2	15	2	3
	3	13	3	2
	4	6	4	2
	5	14	5	2
生产设备表面	6	14	6	1
	7	6	7	0
	8	12	8	0
	9	10	9	1
	10	7	10	1
生产环境表面	11	6	11	1
	12	7	12	2
	13	5	13	1
	14	8	14	0
	15	6	15	2
洁净空气	16	8	16	0
	17	5	17	1
	18	7	18	0
	19	2	19	0
	20	5	20	1

3 讨论与结论

基于上述详尽的数据收集与严谨的数据分析, 本文深入探讨了无菌注射剂生产过程中微生物污染控制策略的验证与优化

问题, 并得出了一系列具有指导意义的结论。

首先, 如表 2 所示, 从优化后和优化前的对比数据中, 可以清晰地看到, 在实施了加强的微生物污染控制策略后, 优化后在人员洁净服表面、生产设备表面、环境表面以及洁净空气

等关键控制点的平均菌落数均明显低于优化前。这一显著的差异充分说明了加强的微生物污染控制策略在无菌注射剂生产过程中

的有效性。它不仅大幅度降低了各环节的微生物污染水平,更为产品的质量安全提供了有力保障。

表2 控制点优化前后菌落数比较

Table 2 Comparison of colony counts before and after control point optimization

控制点	优化前平均菌落数	优化后平均菌落数	t 值	p 值
人员洁净服表面	11.4	2.2	5.77	<0.001
生产设备表面	9.8	0.6	6.28	<0.001
生产环境表面	6.4	1.2	7.07	<0.001
洁净空气	5.4	0.4	4.56	0.001

无菌注射剂在现代医疗体系中占据着举足轻重的地位,其安全性和效用性对患者的生命健康产生着直接影响。本研究针对无菌注射剂生产过程中的微生物污染问题进行了深入探讨,通过构建一套系统的微生物污染防控策略框架,提出了一系列切实可行且高效的控制措施及验证手段。这些研究成果对于提升无菌注射剂的生产品质、减少微生物污染的可能性具有重要价值。

参考文献

- [1] 吕品,陈玲玲,龚虎,等.乳制品及肉制品生产企业微生物污染控制设备的计量管理[J].计量与测试技术,2022,49(12):100-104.
- [2] 孙婷,刘凤娟.室内空气中微生物污染控制方法研究进展[J].环境生态学,2021,3(09):79-82,87.
- [3] 李秀珍,刘凤琴,李婷婷,等.水分活度用于中药饮片微生物污染控制的探讨[J].中国药事,2021,35(05):552-557.
- [4] 胡昌勤.药品微生物控制体系建设现状与展望[J].中国现代应用药学,2021,38(05):513-519.
- [5] 刘诗蝶,陈莹,陈亮,等.化妆品中微生物菌落种类及影响研究综述[J].广东化工,2023,50(06):89-92.
- [6] 甘琴华.微藻污染微生物快速检测及防治技术研究[D].海口:海南大学,2020.
- [7] 陆东华.酿造纯生清酒微生物污染控制研究[J].中外酒业·啤酒科技,2020,(01):36-38.
- [8] 雷元华,孙宝忠,谢鹏,等.畜禽屠宰微生物污染控制技术现状[J].食品安全质量检测学报,2019,10(24):8531-8538.
- [9] 刘祖洁,游兆金,沈亚芳,等.重水堆乏燃料池微生物污染控制的探索与实践[C]//中国核学会.中国核科学技术进展报告(第六卷)——中国核学会2019年学术年会论文集第5册(核材料分卷、铜系物理与化学分卷、同位素分卷、核化学与放射化学分卷).中核核电运行管理有限公司,2019,5.
- [10] 王琛,廖馨,王妍婷,等.四种消毒剂应用于DUWLs微生物污染控制的生物安全性评价[J].口腔医学,2019,39(07):596-600.
- [11] 吴宏扬.探讨中成药微生物污染的影响因素及监测[J].中国卫生产业,2018,15(30):151-152.
- [12] 侯馨怡,陈燕,李彩侠,等.利用防腐剂控制植物组织培养中的微生物污染[J].应用与环境生物学报,2023,29(03):730-735.
- [13] 范涛,邢进,李保文.HZ-100型臭氧灭菌机对实验动物屏障设施熏蒸灭菌效果观察[J].中国药事,2015,29(03):298-302.
- [14] 洪灵康.畜产品加工经营过程中的微生物污染控制[J].浙江畜牧兽医,2011,36(06):40.
- [15] 章真真,陆建林,彭建兵,等.化妆品生产用水的微生物污染控制[J].顺德职业技术学院学报,2010,8(01):16-18.

作者简介



龚雪,工程师,研究方向为无菌注射剂或者验证。