

液体制剂生产操作 培训教程

YETIZHIJI
SHENGCHANCAOZUO
PEIXUNJIAOCHENG



费娜◎主编

国家高技能人才培养教程

液体制剂生产操作培训教程

主 编 费 娜

编 者 姜 辉 张懿博 孙 岑



 常州大学出版社

图书在版编目(CIP)数据

液体制剂生产操作培训教程 / 费娜主编. — 郑州:
郑州大学出版社, 2017. 6
ISBN 978-7-5645-4402-7

I. ①液… II. ①费… III. ①液体—制剂—生产工艺—
技术培训—教材 IV. ①TQ460. 6

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2017)第 136522 号

郑州大学出版社出版发行

郑州市大学路 40 号

出版人: 张功员

全国新华书店经销

郑州泰宏印刷有限公司印制

开本: 787 mm × 1 092 mm 1/16

印张: 14.5

字数: 318 千字

版次: 2017 年 6 月第 1 版

邮政编码: 450052

发行部电话: 0371—66966070

印次: 2017 年 8 月第 1 次印刷

书号: ISBN 978-7-5645-4402-7

定价: 39.00 元

本书如有印装质量问题, 由本社负责调换

编审委员会

主 任：张橡楠

副主任：李光勇 李昌勤 贾和平

编 委：王复斌 段昉伟 李 丽 王建涛

丁 辉 樊予惠 杨晓晨 王 颖

郑 珂 费 娜 姜 辉 杨校宁

刘瑞凯 张 敏 程 静 牛四清

董仲生 张晓晨 梁 洁

前言

preface

本书是根据国家职业技能鉴定标准和我校一体化课程实施内容的要求,结合职业教育现状和实际操作情况,以我校药物制剂专业一体化教学参考资料为蓝本编写而成,可供中等职业学校药剂类专业使用,也可作为设备培训参考用书。

GMP,中文含义是“生产质量管理规范”,是一套适用于制药、食品行业的强制性标准,要求企业从人员、厂房和设施、设备、卫生管理、文件管理、物料控制、生产控制、质量控制和销售管理等方面按照国家法规达到一定的要求。本书在 GMP 要求的基础之上,遵循实用的原则,采用模块式、项目式的编写方式,结合生产实际的教学方法,突出技能训练,将专业知识融入项目设计中,使学生在技能训练中掌握相应的理论知识,并能反复理解和熟悉基本理论,使之达到本专业(工种)知识和技能岗位要求的目的。

全书共分为九个模块,主要内容包括:生产前准备、工艺用水制备、洁净压缩空气制备、配液、小容量注射剂的灌装与封口、灭菌检漏、质量控制与灯检、安瓿的印字包装、综合实训等。各个模块内容组成完整的生产工艺,相互衔接并相对独立,授课人员可根据实际情况及现有条件灵活组织教学和讲解。

本书由费娜主编,第一模块、第四模块、第七模块由费娜编写,第二模块由孙岑编写,第三模块、第五模块由姜辉老师编写,第六模块、第八模块、第九模块由张懿博编写。本书在编写过程中,还得到河南医药技师学院制剂工程系各位老师和众多企业技术人员的帮助。由于编者编写水平有限,加之时间仓促,书中难免有疏漏之处,请各位读者批评指正,谨此致谢。

编 者

2017 年 5 月

目 录

contents

模块一 生产前准备	001
项目一 GMP 相关法规要求	001
项目二 了解小容量注射剂生产工艺	002
项目三 掌握小容量注射剂生产区域要求	006
任务一 洁净区域人员净化要求	006
任务二 洁净区生产前准备	012
模块二 工艺用水的制备	016
项目一 GMP 相关法规要求	016
项目二 认识工艺用水	017
任务一 药用水的概念	017
任务二 药用水制备装置	022
任务三 设备调整	031
任务四 实训考核	035
模块三 洁净压缩空气的制备	045
项目一 GMP 相关法规要求	046
项目二 认识压缩空气	046
任务一 压缩空气	046
任务二 制药企业对压缩空气的要求	050
项目三 压缩空气设备操作	054
任务一 压缩空气生产设备	054
任务二 实训目标及要求	057
模块四 配 液	065
项目一 GMP 相关法规要求	065
项目二 配 液	066
任务一 注射剂与配液	066
任务二 配液过程及设备	074

任务三	配液操作	086
任务四	实训考核	091
模块五	小容量注射剂的灌装与封口	099
项目一	GMP 相关法规要求	099
项目二	安瓿的清洗与干燥	100
任务一	认识安瓿	100
任务二	安瓿清洗与干燥设备	102
项目三	安瓿拉丝灌封机	114
任务一	认识安瓿拉丝灌封机	114
任务二	安瓿拉丝灌封机常见故障及解决	121
项目四	灌封操作	126
模块六	灭菌检漏	141
项目一	GMP 相关法规要求	142
项目二	安瓿灭菌检漏	142
任务一	认识安瓿灭菌与检漏	142
任务二	设备介绍	149
任务三	实训操作	154
任务四	实训考核	160
模块七	质量控制与灯检	167
项目一	注射剂的质量控制	167
项目二	了解灯检	178
项目三	实训考核	182
模块八	安瓿的印字包装	185
任务一	印字机工作原理	185
任务二	注射剂的保管	190
任务三	设备调试	191
任务四	实训考核	197
模块九	综合实训	202
项 目	0.9%氯化钠注射液的生产	202
参考文献		224

模块一 生产前准备

知识目标:

1. 掌握 2010 版 GMP 对人员及生产要求。
2. 掌握小容量注射剂的生产工艺流程。

技能目标:

1. 掌握进出洁净区及洁净区生产的相关要求。
2. 掌握小容量注射剂各生产要点的要求。
3. 掌握洁净区域人员净化流程。

进入小容量注射剂生产车间工作,应先接收生产指令,掌握小容量注射剂生产工艺,进行生产前准备,再按工艺规程要求生产小容量注射剂。

生产过程简述如下:按处方进行称量配料,配制在配液罐内并过滤,经管道系统输送至灌封车间;安瓿进行清洗、干燥、灭菌后,传入灌封车间;药液检验合格后即可进行灌封工作;将灌封好的安瓿送入灭菌岗位进行灭菌检漏,再进行灯检级送检,检验合格的产品进行印字包装。

项目一 GMP 相关法规要求

第二十九条 所有人员都应当接受卫生要求的培训,企业应当建立人员卫生操作规程,最大限度地降低人员对药品生产造成污染的风险。

第三十一条 企业应当对人员健康进行管理,并建立健康档案。直接接触药品的生产人员上岗前应当接受健康检查,以后每年至少进行一次健康检查。

第三十二条 企业应当采取适当措施,避免体表有伤口、患有传染病或其他可能污染药品疾病的人员从事直接接触药品的生产。

第三十三条 参观人员和未经培训的人员不得进入生产区和质量控制区,特殊情况确需进入的,应当事先对个人卫生、更衣等事项进行指导。

第三十四条 任何进入生产区的人员均应当按照规定更衣。工作服的选材、式样及穿戴方式应当与所从事的工作和空气洁净度级别要求相适应。

第三十五条 进入洁净生产区的人员不得化妆和佩戴饰物。

第三十六条 生产区、仓储区应当禁止吸烟和饮食,禁止存放食品、饮料、香烟和个人用药品等非生产用物品。

第三十七条 操作人员应当避免裸手直接接触药品、与药品直接接触的包装材料和设备表面。

第八十五条 已清洁的生产设备应当在清洁、干燥的条件下存放。

第八十六条 用于药品生产或检验的设备和仪器,应当有使用日志,记录内容包括使用、清洁、维护和维修情况以及日期、时间、所生产及检验的药品名称、规格和批号等。

第八十七条 生产设备应当有明显的状态标识,标明设备编号和内容物(如名称、规格、批号);没有内容物的应当标明清洁状态。

项目二 了解小容量注射剂生产工艺

一、概述

按照生产工艺划分,可将无菌制剂分为最终灭菌工艺和非最终灭菌工艺。小容量注射剂也称水针剂,指装量小于 50 ml 的注射剂。根据工艺验证结果中 F_0 值的大小选用最终灭菌和非最终灭菌工艺(F_0 值 ≥ 8 采用最终灭菌工艺, F_0 值 < 8 采用非最终灭菌工艺)。

二、了解小容量注射剂生产工艺流程及质量控制点

1. 生产工艺流程

注射剂生产工艺流程见图 1-1、1-2。

其生产过程包括原辅料和容器的前处理、称量、配制、过滤、灌装、灭菌(热处理)、质量检查、包装等步骤。

- (1)物料验收——化验报告、数量、包装、质量及装量等。
- (2)制水——制备纯化水、注射用水及纯蒸汽。
- (3)容器处理——安瓿粗洗、精洗、干燥灭菌后冷却待用。
- (4)称量——复核原辅料名称、规格、数量等,按投料量称量。
- (5)配液——可采用浓一稀配两步法或采用稀配一步法。
- (6)过滤——包括粗滤和精滤。
- (7)灌装——调节好火焰,进行灌装封口。
- (8)灭菌——热压灭菌法或流通蒸汽补充灭菌。

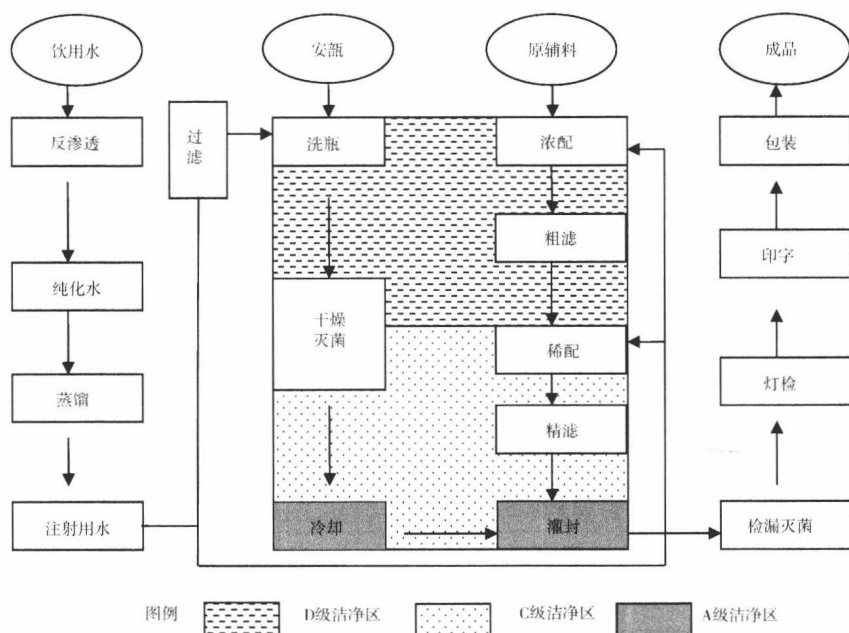


图 1-1 最终灭菌小容量注射剂生产工艺流程图

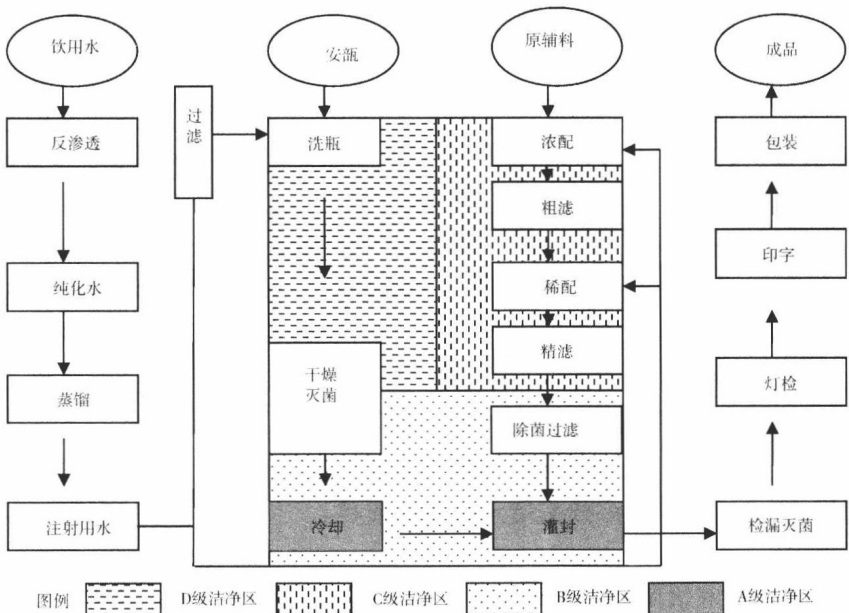


图 1-2 非最终灭菌小容量注射剂生产工艺流程图

(9) 检漏——一般在灭菌柜内通入色水，灯检岗位剔除不合格品。

(10) 灯检——晾干后逐支灯检，既可采用人工灯检，也可采用自动灯检。

(11) 印字包装——将检验合格的安瓿进行印字包装。

配液、粗滤时可在D级(或C级)区域内，精滤则在C级区内进行。最终灭菌产品，灌

②工艺条件

a. 注射用水经检查无可见异物。

b. 洗瓶用注射用水水温约为 50℃, 冲瓶水压控制在 0.15~0.2 MPa。

(4)配液:

①操作过程

a. 按批生产指令, 领取原辅料。

b. 注射剂用原料药, 非水溶媒, 在检验报告单加注“供注射用”字样, 并仔细核对。

c. 根据原辅料检验报告书, 对原辅料的品名、批号、生产厂家、规格及数量进行核对, 并分别称(量)取原辅料。

d. 原辅料的计算、称量、投料, 必须按照双人复核要求, 操作者、复核者均应在原始记录上签名。

e. 过滤前后, 过滤器要做起泡点试验, 应合格。

f. 配料过程中, 凡接触药液的配制容器、管道、用具、胶管等均需做特别处理。

g. 称量时使用经计量检定合格、并标有在有效期内合格证的衡器, 每次使用前应校正。

②工艺条件

配制用注射用水应符合《中华人民共和国药典》(后统称《中国药典》)2015 版二部注射用水标准, 每次配料前必须确认所用注射用水已按照规定检验, 并取得符合规定的结果及报告。

(5)灌封:

①操作过程

a. 将经过处理的灌封机及其部件安装好, 用 0.5 μm 及 0.22 μm 的滤芯过滤的新鲜注射用水洗涤, 调试机器并校正装量, 再抽干注射用水, 根据需要调整管道煤气与氧气压力。

b. 打开药液输送管道, 将最初打出的药液循环到配液岗位, 重新过滤, 同时检查可见异物情况, 合格后即可灌封, 灌封时应每小时进行抽检装量、药液澄清情况各一次, 要求装量差异应符合规定, 并填写在原始记录上。

②工艺条件

检测装量注射器, 准确度 1 ml 注射器为 0.02 ml, 2 ml 注射器为 0.1 ml, 5 ml 注射器为 0.2 ml, 20 ml 为 1.0 ml。已灌装的半成品, 必须在 4 h 内灭菌。

(6)灭菌及检漏:

①操作过程

a. 按批生产指令设定灭菌温度、时间、真空度等数据。

b. 将封口后的安瓿产品根据产品流通卡, 核对品名、规格、批号、数量正确后, 送入安瓿灭菌检漏柜内, 关闭柜门, 按下启动键。灭菌检漏结束后, 打开柜门取出产品, 送入烘房除湿。

②工艺条件

除湿温度 $55 \pm 5^\circ\text{C}$, 约 3 h 左右。若有热不稳定的产品, 应控制除湿温度在 40°C 以下。

(7)灯检:

①操作过程

经干燥后的产品进入灯检室,仔细核对品名、规格、批号及数量等信息,正确即进行可见异物检查,剔除外观不良品、内在质量不合格品及有装量差异品。

②工艺条件

玻屑、白点、黑点、纤维等。

(8)印字包装:

①根据批包装指令,领取相关包装材料。

②按产品流通卡核对品名、规格、批号、数量等,并根据产品名称、规格、批号,安装印字字头,需要注意核对字头品名、批号、规格等。

③核对无误后开机,同时检查印字字迹是否清晰,并将印字后产品逐一装入盒内,每10盒为1扎,同时检查有无漏装。

④需手工包装的产品,每1小盒为1组,每5盒或10小盒为1中盒,每10中盒或20中盒为1箱,最后装入大箱中,由工序质监员核对装箱单和拼箱单内容,放入装箱单和拼箱单,核对品名、规格、数量等无误后封箱。

项目三 掌握小容量注射剂生产区域要求

任务一 洁净区域人员净化要求

一、概述

根据 GMP 中对于人员净化的要求,工作服及其质量;应当与生产操作的要求及操作区的洁净度级别相适应,其式样和穿着方式应当能够满足保护产品和人员的要求。各洁净区的着装要求规定如下。

D 级洁净区:应当将头发、胡须等相关部位遮盖;应当穿合适的工作服和鞋子或鞋套;应当采取适当措施,以避免带入洁净区外的污染物。

C 级洁净区:应当将头发、胡须等相关部位遮盖,应当戴口罩;应当穿手腕处可收紧的连体服或衣裤分开的工作服,并穿适当的鞋子或鞋套,工作服应当不脱落纤维或微粒。

A/B 级洁净区:应当用头罩将所有头发以及胡须等相关部位全部遮盖,头罩应当塞进衣领内;应当戴口罩以防散发飞沫,必要时戴防护目镜;应当戴经灭菌且无颗粒物(如滑石粉)散发的橡胶或塑料手套,穿经灭菌或消毒的脚套,裤腿应当塞进脚套内,袖口应当塞进手套内;工作服应为灭菌的连体工作服,不脱落纤维或微粒,并能滞留身体散发的微粒。

二、具体要求

(一)人员进出 C 级洁净区净化规程

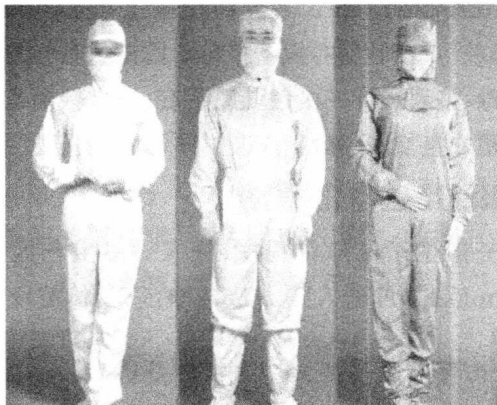
1. 人员按《人员进出一般生产区净化程序》进入一般生产区后,再进入 C 级洁净区,人员需经空调开启 30 min 后,方可进入 C 级洁净区。

2. 换鞋、脱一般生产区工作服

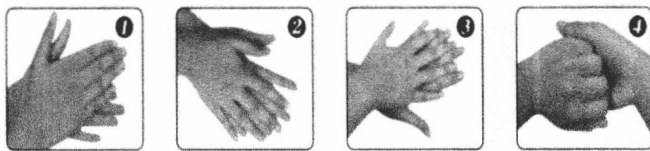
人员通过 C 级洁净区缓冲室进入 C 级洁净区换鞋更衣室,根据工号坐在自己的鞋柜位置上,将一更室鞋脱下,放在标有自己工号的鞋柜内,双脚脱鞋后不得接触地面,抬起双脚,转体 180°,从对应的工号鞋柜里取出拖鞋穿上,到各自固定编号的衣柜前打开衣柜门,脱去一般生产区工作衣,放入衣柜中。

3. 洗手

人员走到洗手池前,用水将双手湿润,使用洗手液揉搓双手,搓洗手心、手背、指缝、手腕,保证手的每一个部位及各指缝都清洗干净,必要时可用毛刷进行清洁,并检查手的各部位是否清洁,如不合格可重新进行清洗(见图 1-3 下)。搓洗合格后用纯化水将双手的洗手液冲洗干净,最后将手在烘手机下烘干,进入到 C 级洁净区更衣间。



七步洗手法



掌心揉掌心

手指交错掌心揉掌心

手指交错掌心揉手背两手交换

两手互握指背



请注意:

- ①每步至少来回洗五次
- ②尽可能使用专业的洗手液
- ③洗手时应稍加用力
- ④使用流动的洁水
- ⑤使用一次性纸巾或已消毒的毛巾擦手

指尖摩擦掌心两手互换 拇指在掌中转动两手互换 一手旋转揉搓另一手的腕部、前臂,直至肘部,交替进行

图 1-3 洁净服(上图)、洗手法(下图)

4. 换洁净工作服、洁净拖鞋

人员进入 C 级洁净区更衣间,先将一次性消毒头套和一次性消毒口罩从密封袋中取出,戴好。再到各自固定编号的衣柜前打开衣柜门,将洁净工作服、洁净袜套从洁净袋内取出,检查洁净工作服、洁净袜套是否完好,编号与本人工号是否相符。先将 C 级洁净区工作服穿好,再将洁净袜套穿好,随手关好柜门;每只袜套穿好后,在分隔线另一侧穿上洁净拖鞋,在此过程中脚不得碰触地面及脱掉的拖鞋。最后将一次性乳胶手套戴好,应将袖口塞进手套内。

5. 整衣、手消毒

上述穿戴好后到整衣镜前进行整衣,检查头发、胡须是否有外露,口罩是否遮盖口鼻处,工作服拉链是否拉好,袖口是否在手套内等。检查合格后到手消毒器处对手部进行消毒,将消毒液均匀地喷涂在无菌手套各表面。

6. 上述过程全部完成后方可进入 C 级洁净区

7. 人员出 C 级洁净区

工作结束后,按更衣程序返回。在二更室将洁净工作服、洁净袜套脱下,放入衣物待清洗桶内,将洁净拖鞋脱下放入清洗桶内,换上拖鞋。由清洁员按规定将洁净工作服、洁净袜套、洁净拖鞋进行清洗、消毒、整理。将一次性乳胶手套、一次性消毒头套、一次性消毒口罩放入专用垃圾桶中。在换鞋更衣室换好一般生产区工作鞋、工作服、工作帽,走出 C 级洁净区。

(二)人员进出 B 级洁净区净化规程

1. 人员按《人员进出一般生产区净化程序》进入一般生产区后,再进入 B 级洁净区,人员需经空调开启 30 min 后,方可进入到 B 级洁净区(具体流程见图 1-4)

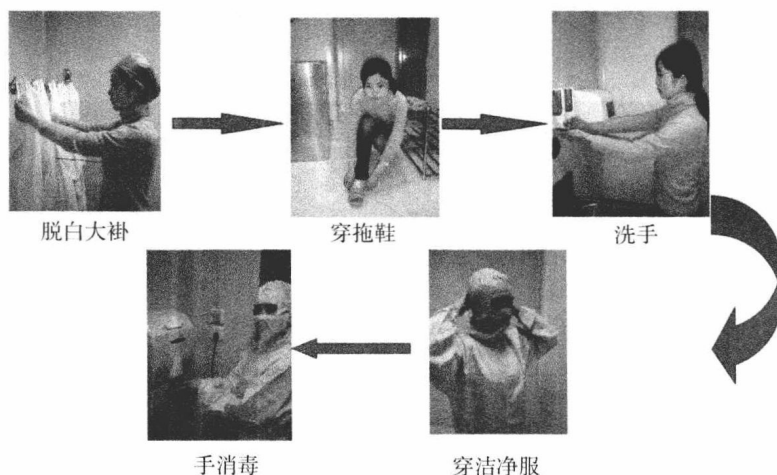


图 1-4 人员进入 B 级洁净区净化程序

2. 脱一般生产区工作服

人员通过 B 级洁净区缓冲间进入 B 级洁净区换鞋更衣室,根据工号将衣物脱放至更衣柜内(除必需的基本内衣),并将洁净鞋根据人员编号进行更换。

3. 洗手

人员走到洗手池前,用水将双手湿润,使用洗手液揉搓双手,揉搓手掌使产生丰富泡沫,搓洗手心、手背、指缝、手腕(搓洗至手腕上 5 cm 处),保证手的每一个部位及各指缝都清洗干净,必要时可用毛刷进行清洁,并检查手的各部位是否清洁,如不合格可重新进行清洗。搓洗合格后用注射用水将双手的洗手液冲洗干净,最后将手在烘手机下烘干,于此区风淋 3 min 后进入无菌内衣更换间。

4. 换无菌内衣、洁净拖鞋

人员进入 B 级洁净区无菌内衣更衣间,先将一次性消毒头套戴好。然后坐到更鞋柜上,将拖鞋脱下,放在自己工号的鞋柜内,双脚脱鞋后不得接触地面,抬起双脚,转体 180°,从对应的工号鞋柜里取出洁净拖鞋穿上。再到衣架前取下自己编号的无菌内衣,将无菌内衣从洁净袋内取出,检查无菌内衣是否完好,编号与本人工号是否相符,衣物检查合格后穿好。

5. 整衣、手消毒

上述穿戴好后到整衣镜前进行整衣,检查头发是否有外露、工作服拉链是否拉好等。检查合格后到手消毒器处对手部进行消毒,将消毒液均匀地喷涂在无菌手套各表面。

6. 穿无菌外衣

人员进入无菌外衣更换间,先将一次性无菌头套、无菌口罩、无菌手套戴好,到衣架前将无菌外衣、无菌袜套从洁净袋内取出,检查无菌外衣、无菌袜套是否完好,编号与本人工号是否相符。人员将洁净拖鞋脱下,坐到更衣凳上,先将无菌外衣穿好,再穿无菌袜套,将裤腿套入无菌袜套内,将袖口塞进无菌手套内。

7. 整衣、手消毒

上述穿戴好后到整衣镜前进行整衣,检查头发、胡须是否有外露,口罩是否遮盖口鼻处,工作服拉链是否拉好,袖口是否在手套内,裤腿是否套入无菌袜套内等。检查合格后到手消毒器处对手部进行消毒,将消毒液均匀地喷涂在无菌手套各表面。

8. 上述过程全部完成后方可进入 B 级洁净区

9. 人员出 B 级洁净区

工作结束后,人员通过退出气锁间进入脱无菌外衣间,将无菌外衣、无菌内衣脱下分别装入衣物回收桶中,将一次性无菌头套、一次性无菌口罩、一次性乳胶手套脱下放入垃圾桶中。再进入换鞋更衣室穿好一般生产区工作服、工作鞋、工作帽,经缓冲间退出 B 级洁净区。清洁员按规定将洁净工作服、洁净袜套、洁净拖鞋进行清洗、消毒、整理。

知识连接:

洁净服分类

洁净服款式有:大褂式、分体式(夹克式)、连体式(二连体式,三连体式,四连体式)。其选择标准是:CLASS 300 000(选择大褂式洁净服)、CLASS 100 000(选择分体式洁净服)、CLASS 10 000(选择二连体式,三连体式洁净服)、CLASS 1 000 级以上(选择三连体式洁净服或四连体式洁净服)。当然其中也跟导电纤维的选择有关系,一般来说采用四连体式的洁净服防尘防菌效果好,但这种款式的洁净服存在问题:工作起来不是很方便,一弯腰就有后背被拉的感觉,这样导致工作不舒服。

三、常见问题

1. 无菌手套的穿戴

由于 GMP 中要求不可裸手接触药品或与药品直接接触的设备表面,因此无菌手套的穿戴对于注射剂的生产尤为重要,当需要佩戴乳胶手套时,多采用一次性医用乳胶手套。需要注意的是,当处于高风险操作区域生产时,务必保证手套的完整性,出现破损时必须更换新的手套(如图 1-5),对所接触的设备或物料进行处理(设备消毒,物料取样留存做无菌检查)。

佩戴方式:双手用 75%酒精消毒后取出新的手套,捏着手套翻边的内侧,让另一只手顺利进入,以同样方式戴另一只手,最后进行整理,将手套完全覆盖包裹洁净服的袖口位置(见图 1-6)。这样的佩戴方式可以防止皮肤、手腕等部位微粒、毛发脱落,对产品质量造成影响。



图 1-5 手套可能出现的问题