

输液生产的技术改造

浙江省医药管理局(杭州310006) 苏 伟

输液多用于挽救危重病人,直接输入人体血液,且一次用量较大,一旦质量出现问题,将会造成严重后果,或致病人死亡。为此,国家将实行输液产品生产许可证,有关部门将对输液生产的厂区厂房、设备、人员、生产过程、质量管理等五方面进行验收,并制订了卅六条一百七十五款的验收考核条件。当前输液生产企业受历史条件的限制,与要求有一定的差距。因此正在为实施“药品生产管理规范”(即GMP)而进行硬件方面的改造。然而从已经改造的企业情况来看,仍有不能符合“GMP”要求,且把握不住改造的重点。为使改造能尽量利用国内输液生产新技术、新工艺、新设备、促进企业技术进步,现就改造中的重点、关键和原则问题谈一些看法,供参考探讨。

一、工艺用水的制备

配制生产输液大量是水,改造中不可忽视对水质的控制和注射用水制备的工艺。要分析本地区、本企业周围环境对水质的影响,针对原水质量,采用不同制水工艺,务使注射用水不仅生物纯度能符合要求,化学纯度的各项指标亦能达到规定的标准。当前大部分企业的水源来自水厂,其水质虽应符合饮用水标准,但尚需进行监测,并应考虑强化预处理。如水源不来自水厂,则更应针对水质好坏,采用不同的处理方法。

当前改造中,对此尚未引起重视,一般采用两次蒸馏法制备注射用水,有的尚无水处理措施,致使水质得不到保证,影响了输液质量。某些企业采用锅炉蒸汽作进料

水,由于锅炉给水处理主要是除去钙、镁离子,其含盐量并没有减少。且一般夹带有微沫,因此“GMP”规定不允许使用。有些企业的原水含盐量较高,增加树脂床运行负荷,如含盐量超过500 mg/升,交换出水量只有进水量的一半,树脂再生频繁酸碱用量相应增大。因此应考虑进行树脂交换前采用电渗析以除去大部分盐类,出水电阻率 ≤ 5 万欧姆/厘米,以减轻树脂床的负荷。理想的注射用水制备工艺应采用:(1-3)

原水 $\xrightarrow[\text{明矾或碱式氯化铝}]{\text{加凝聚剂凝聚}}$ 砂滤 $\xrightarrow[\text{检查色度和浊度}]{\text{加活性炭}}$ 离子交换树脂四塔
炭滤 $\rightarrow$ 电渗析 $\rightarrow$ 复床(阳 $\rightarrow$ 阴 $\rightarrow$ 阴 $\rightarrow$ 阳阴混床)
 $\rightarrow$ 纯水(脱盐水) $\rightarrow$ 蒸馏 $\rightarrow$ 冷凝、
冷却 $\rightarrow$ 蒸馏水 $\rightarrow$ 微孔过滤 $\rightarrow$ 注射用水

以上制备工艺所得的注射用水,其电阻率可 ≥ 100 万欧姆/厘米,铵盐、热源亦能符合药典规定的要求。并应于80℃以上贮存备用,其贮存时间不宜超过12小时。

二、车间空气的净化

(1) 空气净化化的必要性 工业中心的大气中含尘粒(粒径以 $\geq 0.5 \mu\text{m}$ 计)达25~30万粒/升,大城市内为12~20万粒/升,农村地区为3~10万粒/升⁽⁴⁾。再加每人一天廿四小时可排放5~15克之多的坏死皮肤细胞、头皮屑、发屑、衣服纤维等。这些尘粒如不加控制,生产时带入输液中使用后将会引起肺炎芽肿、肺梗塞、血栓等严重危害人

体生命的疾患⁽⁶⁾。其危害性是潜在的，长期的，不像热源反应那样明显。据此美英等国家的药典对输液中的微粒都作了限定。为确保输液质量，临床使用安全有效，必需对其生产车间的控制区、洁净区进行空气净化，以保证有洁净的环境。

(2) 空气净化的含义 当前改造中有对净化要求的含义不清，出现有用窗式或立式空调器代替空气净化装置的现象。亦有存在不按工艺要求扩大净化面积或提高、降低净化级别的不合理现象。应了解窗式或立式空调器仅能调节室内温度，使人产生舒适感，而不能去除空气中的尘粒和细菌。空气净化包括过滤和温湿度的调节，是将含尘浓度高的大气通过初、中、高效过滤。将所得的洁净空气置换室内污染含尘的空气，使达一定的洁净级别和温湿度的要求。在改造中就不能以空调器代替空气净化，不能把装修宾馆式的做法用于生产改造上，更不能把“豪华”当作“洁净”。含义不清，关系到改造后的实效，无疑是必需认真对待的关键。

(3) 空气净化的程度 关于空气净化级别的确定，“GMP”所附的“环境控制区域分类表”上已作了明确规定。《药品生产管理规范实施指南》中又按不同剂型进一步具体化。这些都应该作为技术改造时确定洁净级别的依据。规范是为确保产品质量，结合我国实际情况而作出的规定，不能因投资费用而任意降低洁净级别，也不宜任意提高，否则将因增加投资和提高运转费用造成不必要的浪费。实验证明，净化级别和产品质量并不存在线性关系。影响输液质量除生产操作环境外，还与输液瓶、胶塞等原辅物料，包装材料的质量、药液的过滤技术等有关。虽是如此，仍不能忽视空气净化，洁净环境的改造设置。

三、生产厂房和工艺布局⁽⁶⁾

生产厂房的改造或选择主要应使能有效

地防止不受污染以及有合理地与生产规模相适应的厂房和辅助用房。尽管各地各企业情况和环境不一，厂房宜选在大气含尘浓度较低、自然环境和水质较好的地区。当遇不能选离污染源时，则应位于其盛行风向上风侧或上游位。厂房内结构和装修应以无裂纹和缝隙，不渗漏，光洁平整，无颗粒性物质脱落，易清洗消毒为原则。壁面色彩要和谐雅致。工艺布局需合理，要有良好的劳动生产条件。重点应考虑：

(1) 避免人流物流混杂，不得使无关人员或物料通过正在操作的区域。避免人物交叉污染。

(2) 按工艺流程顺向布局 有窗厂房，洁净度高的区域宜布置在厂房内侧或中心部位。若只能安排在外侧，则应有封闭式外走廊作缓冲。

(3) 洁净级别相同的应相对集中 洁净级别不同的在相互联系中应设必要的缓冲间、传递窗、气闸等防污染措施。

(4) 各工序的间隔和缓冲走廊，以半墙装大平板玻璃窗为佳。既可采光，又可供检查与参观各工序操作情况。墙群不宜铺设瓷砖，可采用磨石子或涂刷无光树脂漆。

(5) 对原辅料、中间体和半成品的贮存区在工艺布置时不应忽视。要有一定面积的布置设施，以避免污染或发生差错。

(6) 安排好各种管道的走向，切忌暴露室内，可集中暗设于技术夹层内，并设相应的管窗，以利安装和检修。

(7) 消毒工序宜设有灭菌后产品冷却间，可控制产品冷却速度，有利产品澄明度提高。同时可避免已消毒和未消毒产品的混淆。

四、生产设备的选型

选用先进性的设备是体现以技术进步为主的技术改造的重要标志，这一点往往不被重视。有的虽受到改造资金限制，但亦有将

资金用在不合适或不实用的厂房改造上,而不能化在选用先进节能的设备上。输液生产设备,近年来发展很快,应尽可能选用立足于国内的先进节能设备。

(1) 必需采用输液生产联动线或自动化单机 国内较成熟的SY500型、SY500A型、DSE型等输液生产联动线已被许多企业采用。对降低劳动强度,缩短生产周期,减少污染机会,保证输液质量起到积极作用。但由于设计上存有某些缺陷,运转使用中尚有不够理想之处。联动线生产厂听取使用单位意见,不断改进更新换代,已有较理想的联动线新型号产品可供选用。当前改造中应予以考虑。如采用自动化单机,现国内有多种型号的生产,但定型的不多。如滚动式洗瓶机、旋转式定量灌液机, SJ 100/500型塞胶塞机,旋转式自动定位翻塞机,旋转式双刀轧口机等等。企业可根据改造后产量、厂房、工艺等要求进行选择性能可靠,有助质量提高,并具先进实用。务使在生产设备上能体现技术进步。

(2) 关于蒸馏水器⁽⁷⁻⁸⁾,国家已明文规定对ZS-200型, QCH-200型及ZS-400型等立式蒸馏水器从八九年一月一日起淘汰使用。因此不论改造或扩产均不应再选用这些已淘汰的产品。新推广的型号为TD-200型, ZDS-500/4A型,和DX-1000型等多效式蒸馏水机,并由丹东医疗器械厂,上海、宝鸡制药机械厂负责更新。新型号每吨蒸馏水只需耗70—400公斤蒸汽,而淘汰型号则需耗1000公斤以上的蒸汽,节能效果显著。改造中应予更新。

(3) 灭菌设备 杭州民生药厂设计用自动记录调节仪监视调节和记录灭菌过程中的温度及时间的自动控制输液消毒灭菌箱⁽⁹⁾。蚌埠工业自动化研究所设计了由电动仪表与气动仪表联合组成的WK-1型自动控制输液消毒灭菌箱⁽¹⁰⁾。这些虽比普通灭菌箱较先

进,但GMP对灭菌设备要求能是双扉(前扉进,后扉出)和用F₀值表监控,以避免已灭菌与未灭菌的混淆和确保灭菌彻底。现自动控制记录,并具F₀值显示监控装置的双扉灭菌柜在上海已有生产。改造或更新时可予选用。

(4) 为使能经常检测掌握空气净化是否能达到所规定洁净级别的要求,改造时应配购添置尘埃计数器和风速仪等检测仪器。

(5) 随着对输液质量要求的提高,质量标准中增加微粒和5-羟甲基糠醛的测定。英国药典规定采用库尔特计数器测微粒,改造时亦应对检验所需用之仪器作相应的配备。

结 束 语

按GMP规定要求改造输液生产,势在必行。目前全省有十六个输液生产厂分别正在进行改造,我们希望通过改造,能具有:合格的厂房建设 洁净的生产环境 合理的车间布局 先进的生产工艺 优良的节能设备 精确的检测手段 良好的包装贮存 有效的企业管理。在进行验收时,都能取得生产许可证。

参 考 文 献

- [1] 孙明德:医药工业(8): 1, 1984
- [2] 朱炳尧:医药设计31: 2, 1982
- [3] Pharmaceutical Technology 4(1): 63, 1980
- [4] 赵本樱:医药工业(8): 30, 1982
- [5] Garvan JM et al, Br J Clin Pract, 25(3): 119, 1971
- [6] 汪征麓:医药设计62: 14, 1982
- [7] 黄燕华:医药设计62: 27, 1982
- [8] ZDS-500/4A型多效蒸馏水机, 科学技术研究成果公报1984, 10
- [9] 药学通报(11): 22~23, 1981
- [10] 医药工业(7): 23~26, 1984