

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2020.04.005

药品包装过程污染源及防控措施

孙秀芳

(常州四药制药有限公司,江苏 常州 213003)

摘要:目的 减少药品包装过程污染,提高药品质量。方法 分析药品包装过程中污染引入途径,并按《药品生产质量管理规范》(GMP)要求,从企业开展药品包装工作的角度,阐述如何有效防控包装污染。结果 企业可从人员污染、包装材料污染和空气污染3个方面防控。结论 药品包装过程是药品生产过程中药品质量与质量安全风险最高的环节,防止污染的发生极其重要。

关键词:药品包装;污染;防控;药品质量

中图分类号:R954

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2020)04-0015-03

Source and Prevention of Pollution in Drug Packaging Process

SUN Xiufang

(Changzhou Siyao Pharmaceutical Co., Ltd., Changzhou, Jiangsu, China 213003)

Abstract: Objective To reduce pollution during drug packaging process and improve the drug quality. **Methods** The way of contamination in the process of drug packaging was analyzed; the effective method to prevent and control packaging pollution was stated according to the requirements of the Good Manufacturing Practice for Drugs (GMP) and from the perspective of the enterprises' drug packaging work. **Results** The enterprise could prevent and control pollution from three aspects: personnel pollution, packaging material pollution and air pollution. **Conclusion** The drug packaging process has the highest risk for drug quality and safety in the drug production process, and it is extremely important to prevent the occurrence of pollution during this process.

Key words: drug packaging; pollution; prevention and control; drug quality

药品包装是药品生产的最后一个环节,也是药品质量风险最高的环节,污染是其中影响药品质量安全的最大风险源。世界各国的《药品生产质量管理规范》(GMP)都对该环节污染的防范进行了严格规定,但药品包装环节不只是药品从原料到成品的“物料的转化”,还涉及包装材料的引入、处理及使用等许多操作细节,其中任何一个细节的疏忽,都可能导致污染,从而产生不合格药品。受污染的药品不仅导致生产成本的上升,还严重威胁患者的健康和生命。企业必须对药品包装过程中污染产生的原因进行认真分析,形成对策。

药品包装按对环境的要求分为内包装和外包装。包装的对象涉及无菌原料药、非无菌原料药、口服制剂、注射剂等。药品外包装主要是要防差错和防混淆,本文中探讨药品包装过程的污染防控主要是指原料药(含无菌原料药)内包装、口服固体制剂等净化区进行的内包装过程。

1 污染种类及特点

我国 GMP 对污染的定义是:“在生产、取样、包装或

重新包装、贮存或运输等操作过程中,原辅料、中间产品、待包装产品、成品受到具有化学或微生物特性的杂质或异物的不利影响。”据此,可将污染分为以下三大类^[1-2]。

异物污染:以尘埃、尘土、液滴(混合物)的形式普遍、大量存在。该类污染物颗粒大小不一,差异很大,给分类去除带来很大困难。

化学污染:以单纯的化学物质,并以该类物质的分子或分子混合物,如烟、雾、气等形式表现出来。污染物极其微小,能与空气和工艺用水相溶,流动性强,难以通过物理过滤的方式除去,给防范带来很大困难。

微生物污染:以活的、具有生命的方式普遍、大量存在。只要条件许可,就能超高速繁衍。其本身或其代谢物一般有毒性或高毒性。

在药品生产(包装)过程中,人员管理,生产涉及的环境、厂房、设备等硬件管理,以及生产包装操作规程等软件管理的不严密、不科学,都会导致上述污染单独或同时发生。由于国内药品生产企业或多或少具有品种多、工艺多、包装装备与技术落后、工作现场控制不严密

第一作者:孙秀芳,女,大学本科,工程师,经济师,研究方向为国际业务发展兼质量合规,(电话)0519-88804418-8062(电子信箱)syrasophia@126.com。

- [11] 黄宗银,范晓炜. 急性有机磷农药中毒阿托品及氯磷定应用分析[J]. 河北联合大学学报(医学版),2011,13(3): 515-516.
- [12] 石浩强,吴燕,张立群,等. 合理控制不同药物的静脉滴速以保证用药安全[J]. 上海医药,2011,32(9):431-434.
- [13] 郑解元,邵志宇. JCI 思维下的输液滴速管理[J]. 中国医院

- 药学杂志,2015,35(18):1698-1700.
- [14] 杨春梅. 150 种注射剂说明书调查与评估[J]. 北方药学,2014,11(10):104-106.
- [15] 李改素,张淑红. 影响输液速度的常见原因分析及对策[J]. 护理学报,2005,12(7):53-54.

(收稿日期:2019-07-05)

等特点,药品包装过程中,防不胜防的污染可能对药品质量安全构成严重威胁^[3-8]。

2 污染引入途径

2.1 人员污染途径

员工进入药品包装车间,会引入异物与微生物污染。此外,人本身也是污染源,每人每天脱落的皮屑颗粒可达1 000万颗,这些颗粒随着人暴露在外部的皮肤与器官的各种振动散发出来,尤其是活动时散发的颗粒比静止时多5~10倍^[11,9]。对人员途径所导致的污染进行深入分析非常重要。

人员引入的污染有3种因素:一是个人健康及卫生情况不佳,如有传染性疾病、皮肤病,不勤洗澡、不勤剪指甲、留胡须等,精神面貌差、化妆、戴首饰,以及带入其他与工作无关的物品等。二是洁净服的质地与卫生情况不佳,如洁净服脱落或吸附颗粒,产生静电,不便洗涤、灭菌等;滞留颗粒,未全部覆盖,不便于穿着等;未进行标准洗涤,无消毒、杀菌的环境、设施与设备,无保存、传送、摆放的环境、设施与设备等。三是人员现场动作不规范,如无具体操作规程或规程不完整,人员未执行或执行不到位等;洁净服穿戴不正确;大声喧哗,动作幅度过大,裸手操作,人员数量超标等^[10-13]。

2.2 包装材料污染途径

二(多)次污染:药品包装材料是其他企业生产的,且大多数未经药品生产企业处理(实际上企业也基本没有能力处理)而直接用于药品包装。在包装操作前经运输、储存、取用、传送、摆放等系列过程,如果处理不当,就会发生各类污染,成为污染携带者。包材进入生产环境后,需要进行必要的处理,如切割、清洗等,在物理、化学或生物因素作用下生成新的污染物(二次污染物),会对生产包装环境产生再次(多次)污染。其分类及产生原因见表1。由于二次或多次污染可控性差,通常形成机制也较复杂,给防范带来困难^[14-16]。

表1 二(多)次污染类别及产生原因

类别	原因
异物污染	由于设施、设备在切割等过程中碰撞、旋转、挤压等运动,造成包装材料释放各类颗粒、油污等,在生产环境中漂浮
化学污染	由于某些一次污染物性质不稳定,在一定条件如温湿度、光解等因素作用下,发生化学反应而产生新的污染物
微生物污染	包装材料处理的异物或设备所用润滑剂、清洁剂在微生物作用下腐败、霉败成污染物

交叉污染:是指药品包装过程中,由于2个或2个以上产品同时同一生产环境中进行包装,造成彼此相互影响的情况,构成交叉污染。

生产、储运污染:包装材料本身的生产、运输、储存等环节若管理不当,也会引入污染^[17-18]。其分类及产生原因见表2。

表2 包装材料生产、储运过程引入污染情况

过程	原因
生产	包装材料生产企业未按药品性质选用材料,或在生产过程中控制不当
运输	未按标准严格控制运输环境,如温度、光线、洁净度,甚至造成包装泄漏,导致包装材料变性或污染等
储存	环境控制不适当,存取过程不适当,如温度、光线、开口封口等处理不当

其他:在药品生产过程中,包装材料需经特定的传送通道进入药品生产场所,且进入药品生产环境后需进行暂存,有的药品生产企业还会进行进一步处理,如管理不当、暂存环境控制不达标、操作不当,也会引入污染。详见表3。

表3 包装材料在传送、暂存和处理过程中引入污染情况

项目	原因
传送过程	传送通道不符合洁净要求,清洗灭菌不标准
暂存环境	暂存环境控制不适当,尤其是洁净度受到影响
包装材料处理	如切割、清洗、消毒、灭菌等,操作控制不适当

2.3 空气污染途径

空气可将前述污染物通过人流、物流、空调通道带入包装工作场所。与上述通道的设置及管理存在问题,如未设立有效的气闸、缓冲、风淋等以阻止污染物的进入有关。其污染情况见表4。

表4 空气引入污染通道(进入)情况

通道	污染情况
人流	污染物随工作人员体表、洁净服进入或生产所用工具、洁具等进入
物流	污染物随包装材料通道、包装所用容器器具、清洁物、废弃物等进入
空调	污染物随空调净化系统通风管道进入,随不合理压差梯度或通道设计进入,或因空调净化系统本身不洁净,携带污染传入

3 污染防控措施

3.1 人员污染防控

个人卫生:做好个人清洁,理须发,剪指甲;定期体检,确保无传染病及皮肤病;生产前不吃挥发性强、刺激性强的食品。

操作卫生:不化妆,不戴首饰,不裸手接触生产包装材料、药品和生产器械器具;不大声喧哗,肢体不做大幅度动作;严格按照规定进行更衣、消毒和穿戴洁净衣帽;精神状态良好。

洁净服卫生:严格按照规定挑选材质和式样,清洗消毒,存放、传送及穿戴。

3.2 包装材料污染防控

3.2.1 生产前控制

即包装材料自身的生产、运输、储存等环节的控制。其中,包装材料企业检查控制内容包括:包装材料生产经营企业资质的审查;生产企业生产现场检查;审核足量的包装材料产品检验报告等。运输条件控制内容包括:包装材料包装检查;运输车辆、设施、器具检查;运输时间及运输期间运输环境的控制,如温度、湿度、光照等

条件的管控等。存储条件控制内容包括:包装材料接收的管控;包装材料存储环境,如温湿度、光照等的控制;存储时限,包装材料在库定期或不定期检查、检验等。

3.2.2 传送控制

包装材料运送到包装车间后,与该车间相连,应有专门的脱包装材料外包的区域。这个区域环境应受控,洁净级别应与包装车间一致,应当有清洁、消毒和灭菌等设备设施,便于在脱外包时进行必要的清洁、消毒和灭菌。脱外包区域和包装车间要有缓冲设施,如气闸、缓冲,缓冲间的门要有连锁,若包装材料是经传递窗进入包装车间,传递窗要有连锁和消毒灭菌装置。

3.2.3 使用控制

包装材料进入包装车间后,要有专门的处理间进行存放,其环境要受到严格控制。处理区域只能允许一种包装材料产品处置,如果存放其他包装材料时,要有明确的状态标识,并进行严格定置。所有处理完毕等待使用的包装材料,须在规定时间内使用完毕,消毒灭菌须在规定时间内完成及使用完毕,剩余包装材料必须在规定时间内退库或作其他处理。

3.3 空气污染防控

3.3.1 药品生产企业的环境控制

药品生产的环境包括两部分:一是药品生产企业所在环境;二是药品生产活动,包括包装工作所在企业内部环境。如果仅仅从 GMP 实施的技术因素考虑,药品生产企业应避免设置在潮湿或干旱、少雨或沙尘暴频繁的地区。药品生产企业应选择空气条件良好、无水土污染和污染排放源的地区,所选地区的水源应满足生产用基础用水的质量标准要求,并远离空气中含二氧化硫和氯气等工业废气较多的工业区、化工区、闹市区和交通繁杂区域。同样,药品包装工作区域应当设置在企业受污染影响最小的区域。

3.3.2 空气通道的控制

人流通道:前室环境要有足够空间的缓冲室,气闸等;要有气流控制,压差(10 Pa 以上)、连锁门等装置。

物流通道:设置环境受控的包装材料外包清洁处理区域;设置有足够空间的缓冲室,清洁消毒室;设置气闸、连锁门(窗)等装置;要保持 10 Pa 以上的空气压差等。

空调系统通道:按规定程序定期或不定期进行通道检修及管道检漏、清洁,分别对系统和管道进行清洁、灭菌或部件更换;对动力设备和风机等进行性能测试;进风应当有空气过滤器,排风应当有防止空气倒流装置^[19]。

洁净厂房:按规定程序,定期或不定期对厂房的密闭性进行检测及对包装车间内表面要进行清洗、灭菌和消毒,对包装车间或区域的温湿度、压力、粒子浓度进行监测等^[20-21]。

4 结语

药品的包装是其生产的最后一道工序,对药品质量

有重要影响。避免药品包装环节污染是一个动态管理的过程,对涉及药品包装的每一个环节都须进行严格管控。药品包装现场的 GMP 管理是药品生产中保证质量的措施,GMP 作为对药品生产过程的科学控制规范,每个企业都应强制遵守。因此,在药品的包装环节,要求企业的各级管理负责人和生产操作者高度配合,理解 GMP 内涵,对药品质量的最后环节进行把控。

参考文献:

- [1] 金晓庆,梁毅.药品生产过程中污染进入的原因分析及对策[J].中国现代药物应用,2009,3(9):208-209.
- [2] 张军.HM 公司药品包装材料研发质量风险控制研究[D].济南:山东大学,2010.
- [3] 梁毅.论药品生产过程中的污染成因与防范[J].中国药房,2011,22(41):3847-3849.
- [4] 周庆凯,孙巍,曹凤兰,等.关于药品 GMP 生产设备的清洁验证的探讨[J].海峡药学,2011,23(12):258-260.
- [5] 陈雯秋.清洁验证中的分析方法验证[J].中国药业,2005,14(4):17-19.
- [6] 廉鲁.美国医药包装工业现状及我国的差距[J].中国包装工业,2005(3):12-13.
- [7] 庾莉萍.我国医药包装行业的现状及存在的问题[J].湖南包装,2005(1):3-5.
- [8] 赵建权,范成高.如何防范药品在生产环节中的污染和交叉污染[J].重庆中草药研究,2013(2):9-13.
- [9] 严瑾.药品包装的现状以及对未来之展望[J].现代食品与药品杂志,2007,17(5):28-31.
- [10] 杨文展,王恕.药品包装与用药安全性的思考[J].中国药房,2000,11(6):246-247.
- [11] 李晓燕,马军.药品生产及包装洁净车间空气净化系统设计[J].包装工程,2004,25(3):76-79.
- [12] 吕素贤.青霉素生产车间清场方法的研究[D].天津:天津大学,2007.
- [13] 谢敬东.药品生产现场 GMP 管理策略研究[D].沈阳:沈阳药科大学,2008.
- [14] 程艳.制药企业工艺设备的清洁规程及清洁验证[J].中国药业,2006,15(9):19-20.
- [15] 丁静,梁毅.制药企业药品生产过程中污染的控制[J].中国药业,2006,15(17):21-22.
- [16] 朱明.药品包装与质量安全[J].中国卫生产业,2012,9(23):25.
- [17] 黎阳.浅谈药品生产设备清洁验证[J].中国药事,2008,22(8):654-656.
- [18] 郭维图.良好工程设计是无菌药品防污染保安全的重点[J].医药工程设计,2010,31(1):24-27.
- [19] 廖国雄.集中式多个子洁净空调系统改造的二点见解[J].医药工程设计,2009,30(6):51-53.
- [20] 秦峰.制药设备管理与 GMP 相应对策[J].中国制药装备,2010(17):50-52.
- [21] 崔菊霞,赵志宏.无菌药品的洁净室控制[J].中国制药装备,2010(26):21-23.

(收稿日期:2019-05-05;修回日期:2019-08-07)