

降低配料系统药液残留量生产工艺研究

杨开共, 陈伙德, 黎敏婷, 孙大鹏, 夏春森

(扬子江药业集团广州海瑞药业有限公司, 广东 广州 510663)

摘要: 通过对药液配料系统的研究, 寻找出使药液残留量增加的因素, 为降低药液配料系统的药液残留量提供技术指导。具体方法是: 在实际生产的条件下, 收集药液配料系统的残留, 对系统管路进行分析找出药液残留量增加的原因, 并针对原因采取相应的改善措施。结果表明: 经过工艺改造, 药液配料系统的药液残留量由 3.5 kg 下降到 1.0 kg 以下, 药液配料系统的药液残留量大大降低, 工艺可行, 稳定可靠。

关键词: 配料系统; 药液残留; 降低

中图分类号: TQ914.1

文献标识码: A

文章编号: 1001-9677(2013)21-0139-03

Studies on Reducing Liquid Residue of Proportioning System in Production Process

YANG Kai-gong, CHEN Huo-de, LI Min-ting, SUN Da-peng, XIA Chun-sen

(Guangzhou Hairui Pharmaceutical Co., Ltd., Yangtze Rive Pharmaceutical Group, Guangdong Guangzhou 510663, China)

Abstract: The factors causing the increase of liquid residue through the research of liquid proportioning system were investigated to provide technical guidance on reducing the liquid residue of the system. Collecting residue of liquid proportioning system, the cause of increasing liquid residue was found out by analyzing pipeline system and taking improvement measures accordingly in actual production conditions. Liquid residue of the system dropped from 3.5 kg to 1.0 kg. The liquid residue of liquid proportioning system reduced greatly through process improvement and the process was feasible, stable and reliable.

Key words: proportioning system; liquid residue; reduce

配料环节是冻干粉针剂生产的关键环节, 配料系统药液的残留量将直接影响到产品的得率。我公司冻干粉针车间于 2012 年下半年进行升级改造, 原 100 L 的配料系统升级为 250 L。250 L 配料系统主要由五大部分组成, 分别为 250 L 配料罐、钛棒和滤芯、输送泵、洁净管道以及电气控制柜, 改造后, 新配料系统连续进行了三批产品工艺验证, 其生产批号为: 12110591、12110791、12110991。将此三批工艺验证与改造前生产的五批药品配料系统药液残留量数据进行对比, 统计结果如表 1。

从表 1 可以看出, 三批工艺验证的配料系统药液残留量明显高于改造之前正常生产的配料系统药液残留量, 现配料系统药液残留量平均值 3.5 kg, 约为前配料系统药液残留量平均值 1.1 kg 的 3 倍。配料系统药液残留量的增大, 导致产品得率大大降低, 生产效率也受到一定影响, 结合改造前的药液残留量, 我公司要求把配料系统的药液残留量降低到原来的水平 (1.1 kg) 以下, 将目标值设定为 1.0 kg。

表 1 配料系统改造前后药液残留对比

批号	批量/瓶	配料系统药液残留量/kg	平均值/kg
12072091		1.0	
12072291		1.2	
改造前	12072491	0.9	1.1
	12072691	1.1	
	12072891	1.3	
	28000		
12110591		3.5	
改造后	12110791	3.6	3.5
	12110991	3.4	

1 试验内容与与方法

1.1 相关系统要素

本试验之前, 涉及的计量仪表, 分析仪器设备以及分析方法均经校验或验证, 厂房、HVAC、公共介质、环境消毒、设备、清洁灭菌工艺等验证要素均已验证合格。冻干粉针剂车间已经通过了《药品生产质量管理规范》(2010 年修订) 认证, 药液配制采用的是 250 L 药用配料系统。

1.2 原因分析及要因确认

原因分析: 经车间排查, 现场确认等发现, 在药品生产过程中, 药液残留的因素包括以下几个方面: (1) 配料罐, 缓冲罐表面残留多; (2) 配料系统管路过长、复杂使得药液残留增

作者简介: 杨开共 (1989-), 男, 制药工程学学士, 主要从事药品生产的工艺研究。

多; (3) 阀门处残留无法去除; (4) 输送泵叶轮处残留无法去除; (5) 滤芯材质、规格/尺寸不合理; (6) 过滤器串联方式不合理; (7) 设定的压缩空气压力不足。

要因确认: 根据生产工艺的技术特点对导致配料系统药液残留量增大的影响因素进行排除性筛选, 找出导致药液残留量增大的主要原因。

(1) 配料罐、缓冲罐表面残留过多: 改造之后的配料罐与缓冲罐的罐体均由 316 不锈钢构成, 且内部均做抛光处理, 无任何死角。但是, 配料罐与缓冲罐总表面积接近 3 m^2 , 部分药液会不可避免的吸附在罐体内表面, 通过对配料罐、缓冲罐表面的残留量擦拭取样检验残留量, 合计约有 0.056 kg 药液, 占总药液残留量 (约 3.5 kg) 的 1.6% 。因此, 配料罐、缓冲罐表面残留多为非要因。

(2) 配料系统管路过长导致残留过多: 改造之后的配料系统中, 缓冲罐由之前的离线清洗、灭菌升级为在线清洗、灭菌, 而配料罐与缓冲罐连接的管路也由之前可拆卸的变更为固定的不锈钢管, 而生产过程中只能通过压缩空气吹扫来降低药液残留量, 并且在管路死角处的药液压缩空气无法吹扫到, 而我国 2010 版 GMP 要求“管道的设计和安装应避免死角、盲管”^[1]。经统计, 改造之前配料系统管路总长为 5.1 m , 改造之后的管路系统总长为 16.2 m 。经岗位人员现场测试确认配料系统管路残留量为 1.0 kg , 占总残留量 (约 3.5 kg) 的 28.6% 。因此, 配料系统管路过长使残留量增多为要因。

(3) 阀门处残留无法去除: 在整个管路系统中约有十处阀门为 T 型气动阀, 当药液流经关闭的阀门时, 由于阀门 T 型部位存在短管死角, 导致部分药液残留在死角部位, 并且压缩空气很难吹扫到, 造成了药液在管路中大量残留, 而死角是影响支路清洗的关键因素。^[2] 在对管路以及设备部件的药液残留量进行调查时, 发现在气动阀门处药液残留量约为 0.56 kg , 占总残留量 (约 3.5 kg) 的 16% , 因此, 阀门处残留无法去除为要因。

(4) 输送泵叶轮处残留无法去除: 输送泵的主要作用是药液在管路中的流转提供动力。当药液进入泵时, 通过叶轮的转动, 将药液由低向高输送。当药液进入叶轮时, 由于叶轮一直处于旋转状态, 药液沿着叶轮切线方向流出, 部分药液由于重力作用会沉积在叶轮底部, 这就造成了大量残留。经过对泵的地步药液残留量进行统计, 该处残留量为 1.3 kg , 占总残留量 (约 3.5 kg) 的 37.1% 。因此, 输送泵叶轮处残留无法去除为要因。

(5) 滤芯材质, 规格、尺寸不合理: 药液过滤系统是药液配制结束后进入灌装必不可少的环节。过滤的目的是降低微生物、不溶性微粒和细菌内毒素等, 以保证生产控制产品的稳定性^[3-4]。在药液经过滤芯时, 由于每道滤芯因浸润的原因, 总会有药液的残留。去除这部分药液的主要方法是通过压缩空气的吹扫, 但是为了保证滤芯的完整性, 压缩空气无法完全通过滤芯, 导致这部分药液无法完全排除。然而改造前后所用滤芯的型号、厂家、材质、规格、尺寸基本一致, 变化不大。用减量发对比改造前后药液在滤芯处的残留量相差不大, 约为 0.09 kg , 占总残留量 (约 3.5 kg) 的 2.6% 。因此, 滤芯材质、规格、尺寸不合理致残留多为非要因。

(6) 过滤器串联方式不合理: 改造前, 药液进入钛棒和滤芯的方式为上进下出, 药液可以通过重力作用较少在滤壳周围积蓄, 在通过压缩空气的吹扫, 可以保证此处绝大部分的残留药液被排出; 改造后, 药液进出钛棒和滤芯的方式为左进右出, 这就导致了在滤芯两侧很容易出现药液残留, 经现场确认残留药液约为 0.4 kg , 占总残留量 (约 3.5 kg) 的 11.4% , 并且

在滤芯两侧存在死角, 即使采用较大的压缩空气进行吹扫, 也无法将大部分残留药液排出。因此, 过滤器串联方式不合理为要因。

(7) 压缩空气压力不足: 药液在管路和设备部件中的残留主要通过压缩空气吹扫, 压缩空气的压力越大, 药液的残留越低, 从这个角度考虑, 压缩空气的压力应越大越好。但是, 过大的压缩空气容易将除菌过滤的滤芯吹破。车间曾对滤芯所承受的最大压缩空气压力进行了相关验证, 结果表明, 滤芯两侧所承受的最大压缩空气压力为 2.5 bar , 当超过此规定值时, 滤芯容易破损。因此, 进行压缩空气吹扫的操作时, 车间在相关 SOP 中规定压缩空气压力为 2.0 bar , 并没有超过 2.5 bar 。因此, 压缩空气动力不足为非要因。

综上分析: 药液在配料系统中残留量大的主要原因为以下四个方面:

- (1) 配料系统系统管路过长、复杂致残留增多;
- (2) 阀门处残留无法去除;
- (3) 输送泵叶轮处残留无法去除;
- (4) 过滤器串联方式不合理。

配料系统主要部位的药液残留情况如图 1。

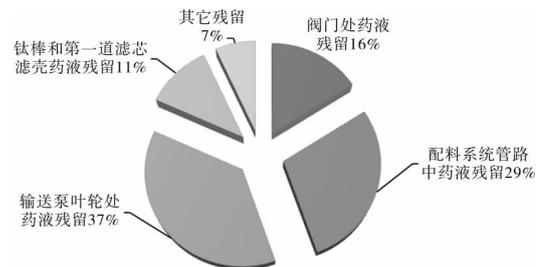


图 1 配料系统主要部位药液残留情况

1.3 解决措施

针对上述的四个问题要因制定相应的解决对策, 并设定目标值来衡量实施对策的效果。

1.3.1 配料系统系统管路过长、复杂致残留增多

解决对策: 修改配料系统设计。

具体措施: 由设备班长、机长和厂家技术人员对配料系统的设计方案重新讨论、修改, 取消小循环回路, 减少上下迂回的管路, 以缩短管路长度, 整改后管路长度约为 10 m 。

实施结果: 通过取消小循环回路, 缩短药液所流经的管路, 使配料系统药液残留减少了 0.52 kg 。

1.3.2 阀门处残留无法去除

解决对策: 更换阀门。

具体措施: 针对阀门残留无法去除现象, 我们将管路中的部分 T 型气动阀变更为直线型气动阀和 GMP 零死角阀。

实施结果: 通过将管路中的部分 T 型气动阀变更为直线型气动阀和 GMP 零死角阀, 使配料系统药液残留减少了 0.42 kg 。

1.3.3 输送泵叶轮处残留无法去除

解决对策: 修改配料系统设计。

具体措施: 通过更改系统设计, 取消输送泵, 改用压缩空气作为输液动力。

实施结果: 通过取消输送泵, 使配料系统药液残留减少了 1.3 kg 。

1.3.4 过滤器串联方式不合理

解决对策: 修改配料系统设计。

具体措施: 针对过滤器串联方式不合理, 滤壳药液残留量

增大现象, 我们调整管路设计, 将药液进出钛棒和第一道滤芯的方式由左进右出改为上进下出。

实施结果: 通过将药液进出钛棒和第一道滤芯的方式由左进右出改为上进下出, 使配料系统药液残留减少了 0.31 kg。

2 实施对策效果检查

经过上述攻关后, 对整个配料系统进行三批产品工艺验证, 并对配料系统的药液残留量进行收集, 结果如表 2。

表 2 攻关后配料系统药液总残留情况

批号	配料系统药液总残留 /kg	药液平均残留量 /kg
13032491	0.89	
13032791	0.93	0.92
13040191	0.94	

我们将攻关前平均药液残留量、目标值、攻关后平均药液残留量的数据进行对比, 具体如图 2。

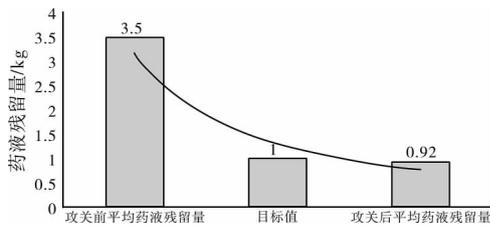


图 2 配料系统药液残留量攻关前后对比

(上接第 130 页)

4 结论

工程实例表明, 运用高效低阻力气体洗涤吸收装置对水膜除尘器进行脱硫改造, 可以做到除尘脱硫效率高, 排放浓度都远低于国家标准, 系统性能稳定且不受锅炉烟气流量波动影响, 脱水效果好, 系统阻力低, 投资和运行成本低, 环境效益非常明显。

该水膜除尘器脱硫改造系统操作管理方便, 运行可靠, 经济效益和环境效益都很高, 可以广泛应用于各种中小型燃煤锅炉烟气的除尘脱硫或水膜除尘器脱硫改造。

参考文献

[1] 王辉. 锅炉麻石水膜除尘器的脱硫改造工艺[J]. 机械工程与自动化, 2005(6): 83-84.

从图 2 可以看出配料系统药液残留量攻关后平均药液残留量由 3.5 kg 下降到了 0.92 kg, 达到了目标要求。大大降低了配料系统的药液残留量, 对提高产品得率, 提高车间效益产生了极大的积极影响。

3 结论

随着经济的发展, 市场对制药行业的要求越来越高, 制药机械也不断更新换代, 作为工艺专业的设计者, 应与时俱进, 精益求精。我公司冻干粉针剂车间对配料系统发的整改, 使配料系统的药液残留量由原来的 3.5 kg 下降到现在的 1.0 kg 以下, 提高了药液的利用率, 为公司创造了经济效益, 同时也进一步增强了我公司人员了节约意识, 充分体现了我公司“求索进取, 护佑众生”企业理念。

参考文献

[1] 国家药品监督管理局. 药品生产质量管理规范(2010 年修订)附录 1 无菌药品[S]. 2010.

[2] 张功臣. 正确认识制药行业洁净流体工艺系统中的“死角”[J]. 中国药物评价, 2012, 29(4): 274-275.

[3] ICH on Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use Consensus Guideline - Quality Risk Management Q9, 2005.

[4] 李芳, 范运, 张俊伟, 等. 注射液生产工艺过程中过滤系统的验证[J]. 中国医药工业杂质, 2012, 43(7): 628-630.

[2] 赵增慧, 梁存珍. 采用花岗岩水膜除尘器燃煤锅炉脱硫和除尘的工艺改造[J]. 电力科技与环保, 2012, 28(2): 29-31.

[3] 王建洪. 中小型燃煤锅炉麻石水膜除尘器脱硫改造技术实践[J]. 能源环境保护, 2005, 19(3): 53-54.

[4] 蒋伟华. 一种高效低阻力气体洗涤吸收装置: 中国, 201110241421.X[P].

[5] 李文忠, 王刚, 贾占峰. 410 t/h 锅炉文丘里水膜除尘器的技术改造[J]. 内蒙古电力技术, 2004, 22(3): 51-52.

[6] 王景文, 崔丽英. 花岗岩水膜脱硫除尘器技术改造[J]. 氯碱工业, 2010(6): 34-35.

[7] 周春, 韩恩江. 水膜除尘器的选型和改进[J]. 新疆钢铁, 1995(03): 23-25.

[8] 傅如心. 湿式除尘机理在文丘里麻石水膜除尘器中的应用[J]. 矿业快报, 2005(9): 61-63.