



题目：年产 1500 万支注射用头孢哌酮钠

粉针剂生产车间工艺设计

专业及班级：192101 192111

设计组成员：周艺秦（）于佳（）

方济中（）王雨曼（）

陈昊天（）夏彭仁（）

项目提交人：于佳

学号：

指导教师： 陈峻青 老师

东南大学化学化工学院

二〇一三年八月

目录

全	自	动	多	功	能	针	剂	型	装	盒
机		11								

9. 参考文献 15

1 注射用青霉素钠粉针剂工艺概述

粉针剂的生产概述

粉针剂为注射用无菌粉末，是指供临用前用适宜的无菌溶液配制成溶液的无菌粉末或无菌块状物。一般临用前用无菌葡萄糖溶液或生理盐水溶解后注射，该类药品运输及使用

粉针剂的生产有两种方法：一种是无菌分装的粉针剂工艺生产；另一种是利用冷冻干燥法进行粉针剂药品的生产。青霉素、头孢等，这一类粉针常为无菌分装；而其他类的抗生素，如类的注射用加替沙星，则是冷冻干燥。这两者在外形上也有区别，无菌分装的为粉末状，而冷冻干燥粉常为块状。

本设计则是采用无菌分装技术生产制备注射用头孢哌酮钠。

注射用头孢哌酮钠的性质和使用

注射用头孢哌酮钠，英文名 **Cefoperazone Sodium for Injection** |。|主要成分头孢哌酮钠，其化学名为(6R,7R)-3-[[1- 甲基-1H-四唑-5-基)硫]甲基]-7-[(R)-2-(4- 乙基-2,3- 二氧代-1- 哌嗪碳酰氨基)-2- 对羟基苯基-乙酰氨基]-8- 氧代-5- 硫杂-1- 氮杂双环[辛-2- 烯-2- 甲酸钠盐。

本品为白色或类白色粉末或结晶性粉末；无臭，有引湿性；在水中易溶，在甲醇中略溶，在乙醇中极微溶解，在丙酮和乙酸乙酯中不溶；在3位甲 基上以巯基杂环取代乙酰氧基的头孢菌素，此杂环的芳香性及亲水性可提高其抗菌性并显示良好的药代动力学性质，在血中的浓度较高。

对绿脓杆菌的作用较强。临床上用于各种敏感菌所致的呼吸道、泌尿道、腹膜、胸膜、皮肤和软组织、骨和关节、五官等部位的感染，还可用于败血症和脑膜炎等。

现在对注射用头孢哌酮钠的生产采用无菌分装技术，在生产过程中严格按照《GMP》的

该药品一般为肌肉注射或静脉滴注给药，警惕：使用头孢哌酮钠前，应详细询问病人是否有对头孢菌素类，青霉素类或其他药物的过敏史。如病人对青霉素过敏，应谨慎使用本品。对任何曾发生过某种过敏反应，尤其是对药物过敏的病人，使用本品应特别小心。

注射用头孢哌酮钠的生产工序

原料的准备工作

在无菌分装操作前一天，将原料经物料员凭批生产指令从仓库领取后，在缓冲间擦拭干净，由物料员和 QA 检查员依据领料核料单审核原料名称，规格，批号、重量，是否有检验合格证等，审核合格后，由车间生产人员用消毒液揩擦桶外壁后，放到物料传递间原料经净化后传入万级 B 区，用适量的注射用水与原辅料混合配液，喷雾干燥无菌处理，经过检测后，可经传递窗紫外灯照射后传入万级 A 区。原料传入万级 A 区后需对原料铝桶外壁用消毒液擦拭，做好状态标识摆放于后待用。

胶塞的洗涤灭菌与干燥

（1）粗洗：首先经过滤的注射用水进行喷淋粗洗 3~5 分钟，喷淋水直接由箱体底部排水阀排出。然后进行混合漂洗 15~20 分钟即可，混洗后的水经排污阀排出。

（2）精洗：粗洗后的胶塞经注射用水进行 10~15 分钟精洗。

（3）中间控制：精洗结束后从取样口取洗涤水检查可见异物应合格，如果不合格，则继续用注射用水进行洗涤至合格。

4) 灭菌：蒸汽湿热灭菌，温度大于 121°C ，时间大于 15 分钟, $F_0 \geq 15$

(5) 真空干燥：启动真空泵使真空压力不大于抽真空，抽真空后，然后打开进气阀，这样反复操作直至腔室内温度达 55°C 方可停机。

(6) 出料：将洁净胶塞盛于洁净不锈钢桶内并贴上标签，标明品名、清洗编号、数量、卸料时间、有效期，并签名，灭菌后胶塞应在 24 小时内使用。

(7) 打印：自动打印记录并核对正确后，附于本批生产记录中。

西林瓶的清洗和灭菌

(1) 理瓶：将人工理好的西林瓶慢慢放入分瓶区。

(2) 粗洗：瓶子首先经超声波清洗，温度范围 $50^{\circ}\text{C} \sim 60^{\circ}\text{C}$ 。

(3) 精洗：用压缩空气将瓶内、外壁水吹干，用循环水进行西林瓶内、外壁的清洗，再用压缩空气将西林瓶内、外壁水吹干，然后用注射用水进行两次瓶内壁冲洗，再用洁净压缩空气把西林瓶内外壁上的水吹净。

(4) 检查：操作过程中，一定要控制以下项目

——检查各喷水、气的喷针管有无阻塞情况，如有及时用 1mm 钢针通透。

——检查西林瓶内外所有冲洗部件是否正常。

——检查纯化水和注射用水的过滤器应符合要求。

——检查注射用水冲瓶时的温度和压力。

——检查压缩空气的压力和过滤器。

- (5) 洗瓶中间控制：在洗瓶开始时，取洗净后 10 个西林瓶目检洁净度符合要求，要求每班检查两次，并将检查结果记录于批生产记录中。
- (6) 灭菌洗净的西林瓶在层流保护下至隧道灭菌烘箱进行干燥灭菌，灭菌温度 $\geq 350^{\circ}\text{C}$ ，灭菌时间 5 分钟以上，灭菌完毕后出瓶，要求出瓶温度 $\leq 45^{\circ}\text{C}$ 。

铝盖的准备

- (1) 工作区已清洁，不存在任何与现场操作无关的包装材料，残留物与记录，同时审查该批生产记录及物料标签。
- (2) 根据批生产指令领取铝盖，并检查其是否有检验合格证，包装完整，在十万级环境下，检查铝盖，将已变形，破损，边缘不齐等铝盖拣出存放在指定地点。
- (3) 将铝塑盖放于臭氧灭菌柜中，开启臭氧灭菌柜 70 分钟。灭菌结束后将铝盖放入带盖容器中，贴上标签，标明品名，灭菌日期，有效期待用。

工器具的灭菌消毒处理

分装机零部件的处理

- (1) 分装机的可拆卸且可干热灭菌的零部件用注射用水清洗干净后，放入对开门百级层流灭菌烘箱干热灭菌，温度 180°C 以上保持 2 小时，取出备用。
- (2) 分装机可拆卸不可热压灭菌的零部件用注射用水冲洗干净后，用 75% 乙醇擦洗浸泡消毒处理。设备不可拆卸的表面部分每天用 75% 消毒液进行擦拭消毒处理。

-
- 3) 其它不可干热灭菌的工器具在脉动真空灭菌柜中 121℃灭菌 30 分钟,后转入无菌室.

进无菌室的维修工具零件不能干热灭菌的,必须经消毒液消毒或紫外照射 30min 以上方可进无菌室。

纸张、眼镜经紫外照射 30min 以上方可进入无菌室。

无菌分装

- (1) 按下主电机驱动按钮,观察各运动部位转动情况是否正常,充填轮与装粉箱之间有无漏粉,并及时给予调整。
- (2) 调试装量,调整好装量后,每台机器抽取每个分装头各 5 瓶,检查装量情况,调试合格后方可正式生产。
- (3) 西林瓶灭菌后由隧道烘箱出口至转盘,目视检查将污瓶破瓶检出,倒瓶用镊子扶正。
- (4) 西林瓶在百级层流的保护下直接用于药粉的分装,分装后压塞,操作人员发现落塞用镊子人工补齐。
- (5) 装量差异检查,每隔 30 分钟取 5 瓶进行检查,装量应在合格范围。如发现有飘移,在线微调,如检查超过标准装量范围,通知现场 QA 对前一阶段产品进行调查。如发现不合格的应将前 10 分钟的瓶子全部退回按规定处理。
- (6) 在分装过程,发现分装后的产品是有落塞和装量不合格等现象,及时挑出,

作为不合格品处理。				
(7) 分装期间，操作人员要求每 30 分钟用 75%酒精手消毒一次。				
(8) 装量的计算，标准装量				
轧 盖、 灯 检 已 灌 粉	品种	标准装量	装量差异	内控标准
	头孢哌酮钠粉针剂	标准装量<	±7%	±%
	头孢哌酮钠粉针剂	标准装量≥	±5%	±%
盖塞的合格的中间产品随网带传出无菌间，在轧盖间轧盖，要求				
轧盖要平滑，无皱褶、无缺口，并用三手指直立捻不松动为合格，若发				
现轧口松动、歪盖、破盖应立即停机调整。				
逐瓶灯检轧好盖的中间产品，将不合格品挑出，每1 小时将灯检情况记				
录于批生产记录中，在灯检岗位必须查出破瓶、轧坏、异物、色点、松				
口、量差等不合格品。				
包装				

-
- 1) 贴签：将标签装上机，调整高度，开始贴签，将第一张已打码合格的并经班组长及QA核对签名的标签贴于本记录背面。如有倒瓶，将倒瓶扶正，使之进入贴签进料输送带上进行贴签。在贴签过程中，随时检查贴签质量，标签是否平整，批号是否正确、清晰。
 - (2) 装小盒（或中盒）。小盒（或中盒）打印：按批包装指令在小盒（或中盒）上打印产品批号、生产日期和有效期至，并将第一个打码合格并经班长、QA核对签名的小盒（或中盒）附于批记录中。然后在每个小盒（或中盒）上手工盖箱号。装塑托时需装好说明书，装中盒时应贴好封口签
 - (3) 装大箱，打包，单支包装产品需先过塑后装箱，打包。大箱打印：按批包装指令在包材打印记录上打印产品批号、生产日期、有效期至。将包材打印记录交班组长及QA核对签名，附于批生产记录，并正式打印大箱。
 - (4) 将大箱用胶带封底后放上垫板。胶带长度为每边5~10cm（不得盖住打印内容）
 - (5) 装大箱：将包装好的中盒放于大箱内，不得倒置，放入核对正确的产品合格证一张。包装完毕，将包装记录附入本批批记录中。
 - (6) 包装检查：包装质检员对已装箱的每箱产品按要求进行检查。检查完一箱，在产品合格证上签名。全部检查完毕，将包装检查记录附入本批批记录中。
 - (7) 封箱：用胶带对检查合格后的产品封箱，胶带长度为每边 5~10cm（不得盖住打印内容）
 - (8) 打包：平行打包两条打包带，打包带距边 10~15cm，松紧适宜，按顺序码放于托盘

(9) 入库待检：填写成品完工单和请验单，成品入库待检。

注射用头孢哌酮钠的发展及方向

头孢哌酮为第三代头孢菌素，对、克雷伯菌属、变形杆菌属、伤寒沙门菌、志贺菌属、枸橼酸杆菌属等肠杆菌科细菌和铜绿假单胞菌有良好抗菌作用，对产气肠杆菌阴沟肠杆菌、鼠伤寒杆菌和不动杆菌属等的作用较差。流感杆菌、和脑膜炎奈瑟菌对该品高度敏感。该品对各组链球菌、亦有良好作用，对葡萄球菌（甲氧西林敏感株）仅具中度作用，肠球菌属耐药。头孢哌酮对多数革兰阳性厌氧菌和某些革兰阴性厌氧菌有良好作用，脆弱拟杆菌对该品耐药。头孢哌酮对多数 β 内酰胺酶的稳定性较差。该品主要抑制细菌细胞壁的合成。



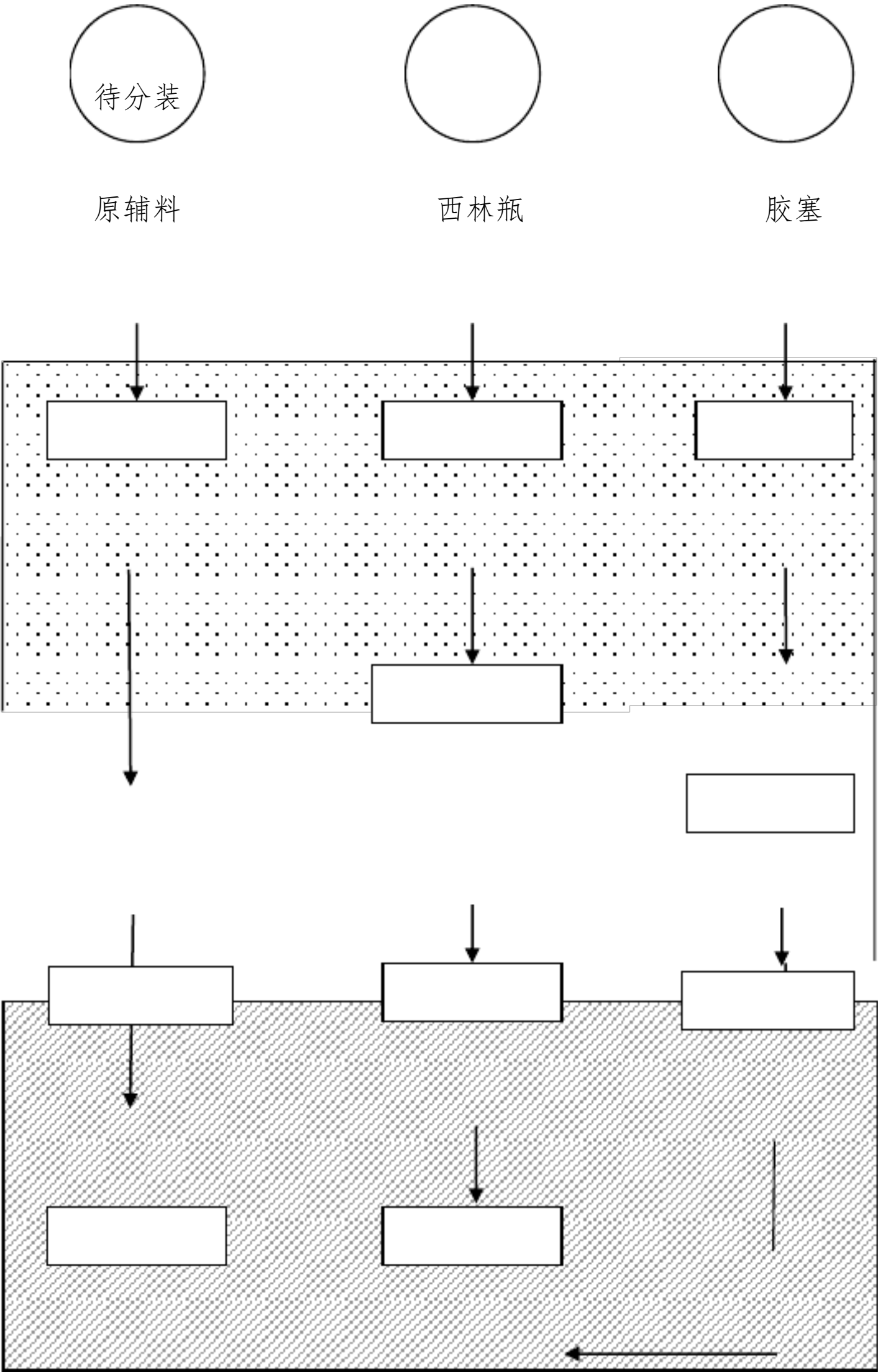
2 生产制度及规模

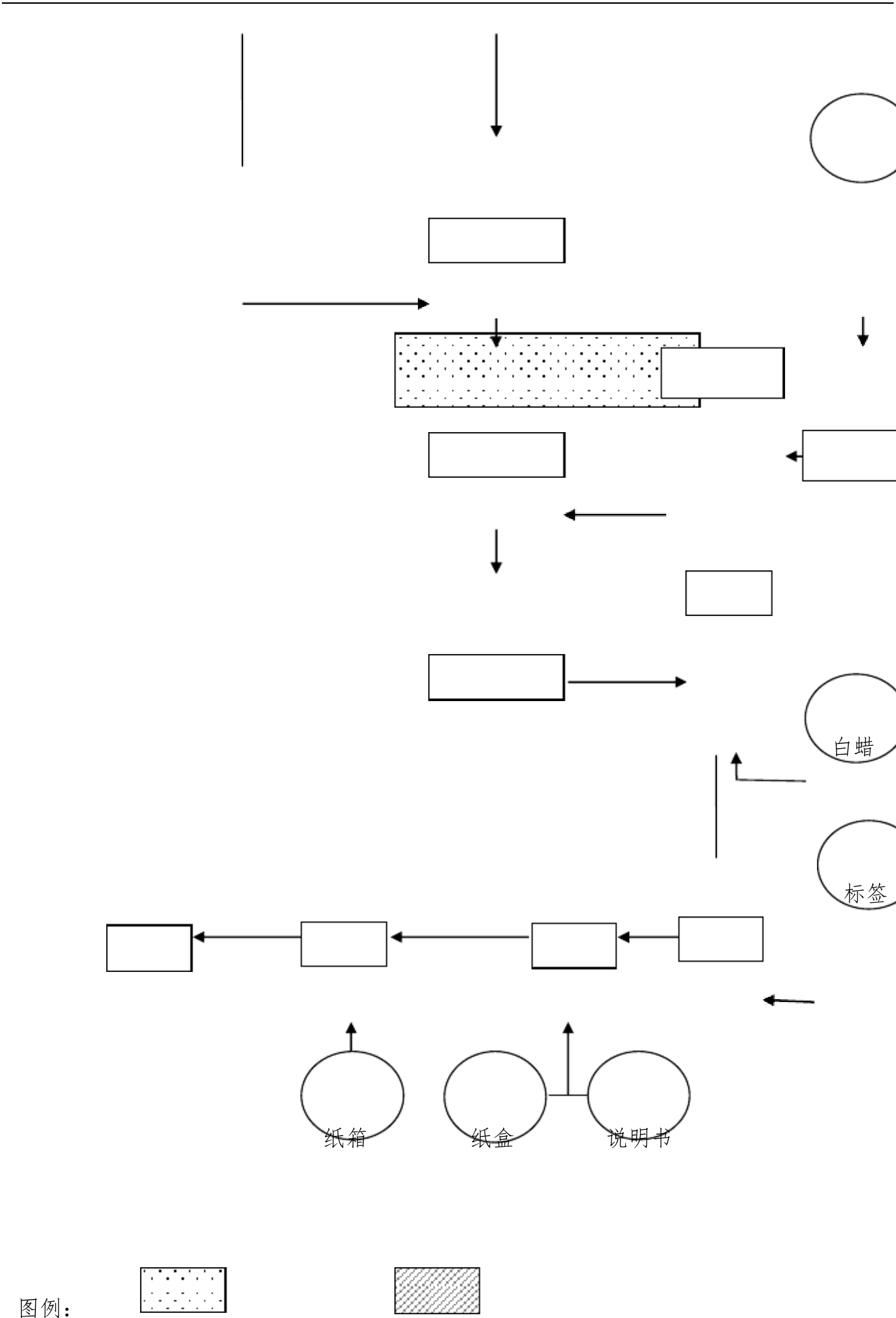
(10) 年工作日：250 天；

(11) 一天一班制生产：每班 8h，每班投产一批；

(12) 生产规模：年产量 1500 万支。

3. 无菌分装粉针剂生产工艺流程设计及洁净区域划分





级区 10 000 级区 * 局部百级

粉针剂工艺流程图及环境区域划分

生产场所和设备

主要操作间的位置和要求

主要操作间	位置	洁净级别	温度要求℃	湿度要求
洗瓶洗塞间	粉针车间	100,000 级	18～26	65%以下
分装间	粉针车间	10,000 级局部 100 级	18～26	50%以下
轧盖间	粉针车间	100,000 级	18～26	65%以下
包装间	粉针车间	控制区	18～26	65%以下
间	粉针车间	10， 000 级	18～26	65%以下

关键生产设备操作规程和清洁规程

以上内容仅为本文档的试下载部分，为可阅读页数的一半内容。如要下载或阅读全文，请访问：<https://d.book118.com/427061005001006102>