维普资讯 http://www.cqvip.com

对药物配制罐和灌装机清洁消毒验证的探讨

谭克辉 （重庆医药高等专科学校，重庆 400030）

[关键词] 药物;配制;清洁消毒
[中图分类号] R927.11 [文献标识码] B [文章编号] 1672-5042(2007)02-0129-01

药品生产的每道工序完成后，对制药设备进行清洁是防止药品污染和交叉污染的必要手段，通常是按照预先制定的清洁规程，从设备特别是直接接触药品的设备的表面清除可见及不可见残留物，使设备中各种残留物（包括微生物及其代谢产物）的总量低至不影响下批产品的规定的疗效、质量和安全性。本文拟就中药口服液的配制罐及灌装机清洁验证过程中清洁规程的优化、可接受标准的确定、检验方法的选择、清洁有效期的确定及再验证等问题进行探讨。

1 清洁方法的优化

中药口服液的配制罐及灌装机是中药口服液生产中最常用的生产设备，这一组设备生产多种产品是很普遍的，而各种产品的性质差异很大，对每个产品分别制订清洁规程进行验证既不必要，也不实际，甚至会出现差错。因此，选择最难清洁的产品为参照产品，以所有产品中允许残留量最低的限度为标准（最差条件）优化设计足以清除该产品以达到残留限度的清洁程序，以此程序为验证对象。当然，从环保和节约费用的角度考虑，如果这样的程序对大多数产品而言过于浪费，也可再选择一个典型产品进行上述规程制定和验证工作；这时，在规程中必须非常明确规定该方法适用于哪些产品，还必须明确为防止选择时发生错误需要采取的必要措施。

2 清洁规程的内容

清洁规程应包括的内容有：清洁的范围和对象、责任人、洁具、清洁剂及消毒剂（名称、成分、规格及配制方法、配制的浓度）、存放地点；清洗、消毒方法和步骤，包括清洗时间、温度、压力、清洁剂用量和流量等参数，清洁过程监控记录；清洁后的检查要求、干燥和储存条件、使用前的检查、洁具的干燥及存放；清洁周期、有效期、超过有效期的清洁处理等。

2.1 参照物质与最难清洁物质的确定

由于一组配制罐和灌装机可能生产多种产品，这些产品的理化性质往往存在差异，而且清洗剂可能不同以及清洁溶液接触设备表面的时间、温度、流速及压力等关键参数有差别，因此清洗方法也应各不同。对于中药口服液，特别是一些各组分含量不确定的口服液及最难清洁的产品，可定义为溶解度最小或颜色最深的产品；如果这些产品中既有最具活性，又有最难清洁的，则可取其中允许残留浓度最低的产品作为代表产品。

2.2 确定最难清洁部位和取样点

凡是死角、清洁剂不易接触的部位如带密封垫圈的管道连接处，压力、流速迅速变化的部位如有歧管或岔管处、管径由小变大处，容易吸附残留物的部位如内表面不光滑处等，都应视为最难清洁的部位。显然，取样点应包括各类最难清洁部位。

3 检测方法的确定

3.1 活性成分检测方法

活性成分检测方法：①定性检测。②定量检测。如果采用棉签擦拭法取样，定量检测前，应当计算取样面积，验证取样过程，计算取样回收率，校正检测结果。残留物转移到棉签和残留物溶出会引起残留物的损失。回收率一般要求在50%以上，多次取样回收率的相对标准差一般不得大于10%，回收率确定实验应进行3次。如不进行回收率试验，可取约定值50%。清洁剂（消毒剂）残留检测配制罐和灌装机都要做清洁剂的残留物限度测定。实际生产中，清洁剂一般采用饮用水、纯化水，因此不需要考虑清洁剂的残留、消毒剂乙醇溶液无残留，其它有机溶剂可用药典中规定的方法加以检测。

3.2 微生物限度检测

配制罐和灌装机清洁消毒后立即用经适当溶剂润湿的无菌棉签擦拭设备表面取样，一般采用菌落计数法对霉菌和细菌进行检测，微生物指标根据法定标准设定。清洁有效期以清洁结束后，按清洁规程草案的规定对设备干燥、贮存，每24 h在最难清洁的部位连续取样，检查微生物限度。当微生物测定结果接近微生物限度可接受标准时，保持清洁的时间即为清洁的有效期。配制罐和灌装机清洁验证试验至少进行三次。三次结果均应符合预定标准，说明清洁规程能达到清洁的要求。如出现个别指标超标，必须查找原因，如因取样、化验失误造成，可将数据从统计中删除，否则应判定验证失败，应当根据化验结果修订清洁规程，再进行新的验证试验，不得采用重新取样再化验直至合格的做法。总之，为保证清洁消毒的有效性，应定期对清洁消毒的条件、方法、所用介质、清洁消毒剂及其浓度、消毒设备、消毒时间及最后的环境监测等内容进行验证。

总之，为保证清洁消毒的有效性，应定期对清洁消毒的条件、方法、所用介质、清洁消毒剂及其浓度、消毒设备、消毒时间及最后的环境监测等内容进行验证。

（编辑：左艳芳）

[收稿日期] 2007-01-10 [修回日期] 2007-02-29