

## 部队卫生

## 医院外用液体制剂配制分装系统的清洁验证

杨八十, 杨丽娜, 叶丽娟, 杨育儒, 陈锦珊

**【摘要】** 文章采用淋洗水法, 确认外用液体制剂配制分装系统清洁方法的可靠性。取最终淋洗水以高效液相色谱法检测聚维酮碘残留物限度并进行微生物限度检查。结果表明我院外用液体制剂配制分装系统的清洁方法是稳定、可靠的。该设备清洁验证法为外用液体生产设备的清洁方法及验证思路提供参考。

**【关键词】** 清洁验证; 配制分装系统; 聚维酮碘溶液; 淋洗水法; 高效液相色谱法

**【中图分类号】** R94 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1672-271X(2018)04-0446-03

**【DOI】** 10.3969/j.issn.1672-271X.2018.04.029

## 0 引言

《药品生产质量管理规范(2010 版)》第一百四十三条规定: 清洁方法应当经过验证, 证实其清洁的效果, 以有效防止污染和交叉污染。清洁验证应当综合考虑设备使用情况、所使用的清洁剂和消毒剂、取样方法和位置以及相应的取样回收率、残留物的性质和限度、残留物检验方法的灵敏度等因素<sup>[1]</sup>。TLPYG-500 配液罐、LT-130 自动定量液体灌装机是我院配制外用液体制剂的重要设备, 对设备进行彻底地清洁, 保证设备的清洁卫生, 关系到共线生产外用液体制剂的最终质量。在制剂配制过程中, 按照制定的标准操作规程进行清洁后, 需要通过验证来判断清洗结果是否符合规定要求<sup>[2]</sup>。本文主要研究配液罐及分装系统清洁规程的可靠性, 为外用液体制剂设备的清洁验证提供参考, 现报道如下。

## 1 材料与方法

**1.1 材料** TLPYG-500 配液罐(500 L, 温州天灵制药机械有限公司); LT-130 自动定量液体灌装机(联腾机械有限公司); 硅胶管、灌装针头; 高效液相色谱仪(Agilent1200)、具塞玻璃瓶(250 mL)、培养皿、恒温恒湿培养箱(LRHS-400-Ⅲ, 上海跃进医疗器械有限公司); 聚维酮碘(海南南杭药业有限公司, 批号: 1605207)、聚维酮碘溶液(医院自制, 批号:

20170426)、胰酪大豆胨琼脂培养基(广东环凯微生物科技有限公司, 批号: 3105542)、R2A 琼脂培养基(广东环凯微生物科技有限公司, 批号: 3102431)。

**1.2 方法**

**1.2.1 验证对象选择** 外用液体制剂配制分装系统是我院外用液体制剂的配制分装设备, 用于聚维酮碘溶液(1%及5%)、苯扎溴铵搽剂、复方苯酚溶液、复方硼砂溶液等外用液体制剂的配制分装。其中, 聚维酮碘为高分子化合物, 在水中溶解速度慢, 为上述所配制剂中最难清洗的活性成分, 且颜色较深对其他制剂的质量影响较大, 因此选择 5% 聚维酮碘溶液作为验证对象<sup>[3]</sup>。

**1.2.2 最终淋洗水取样** 外用液体配制分装系统闲置 14 d 后(规程中待清洁放置时间及清洁后放置时间设为 14 d)配制 5% 聚维酮碘溶液。配制前, 按相关清洁规程进行清洁, 清洁后目视无异物, 分别在配液罐出口及分装出口取最终淋洗水进行微生物限度检查; 配制分装完毕后, 按相关清洁规程进行清洁(每次用 10 000 mL 纯化水冲洗, 重复 3 次), 清洁后目视无异物, 分别在配液罐出口及分装出口取最终淋洗水进行化学残留物限度检查。

**1.2.3 残留物限度检测方法** 聚维酮碘为 1-乙烯基-2-吡咯烷酮均聚物(聚维酮)与碘的复合物, 本试验拟建立测定聚维酮碘溶液中聚维酮的高效液相色谱法, 作为化学残留物限度的检测方法<sup>[3]</sup>, 方法学考察表明, 该法精密度、重复性及稳定性良好(RSD 均<3.0%), 检测限为 8 μg/mL。①色谱条件及系统适用性试验: 色谱柱为 ZORBAX SB-C18 柱(4.6×250 mm, 5 μm); 流动相为乙腈-水(4:96); 流速 1 mL/min; 检测波长 205 nm; 柱温 30℃; 进样量

作者单位: 363000 漳州, 解放军第一七五医院(厦门大学附属东南医院)制剂科(杨八十、杨丽娜、叶丽娟、杨育儒、陈锦珊)

通信作者: 陈锦珊, E-mail: cjs1223@souhu.com

20  $\mu\text{L}$ 。理论板数按聚维酮峰计算不低于 2 500, 分离度 $>1.5$ , 见图 1。②对照品溶液的配制:精密量取聚维酮碘溶液(批号 20170426)适量,用纯化水逐步稀释成浓度为 10  $\mu\text{g}/\text{mL}$  的溶液作为对照品溶液;按聚维酮碘溶液处方<sup>[5]</sup>制备不含聚维酮碘的溶液作为空白对照。

**1.2.4 微生物限度检查方法** 平皿菌落计数法:取最终淋洗水 1 mL,经薄膜过滤法处理,采用 R2A 琼脂培养基,30~35  $^{\circ}\text{C}$  培养 5 d,平行做 2 个平皿;阴性对照:取纯化水各 1 mL,按上述方法同法操作。

**1.3 评价指标**

**1.3.1 化学残留物限度** 参照行业规范将残留物浓度限度定为 10  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ,即上一批产品残留在设备中的物质全部溶解到下一批产品中的浓度不得高于 10  $\mu\text{g}/\text{mL}$ <sup>[6-8]</sup>。聚维酮碘不属于高活性、高敏感性药品,该限度是足够安全的。因此,本试验建立

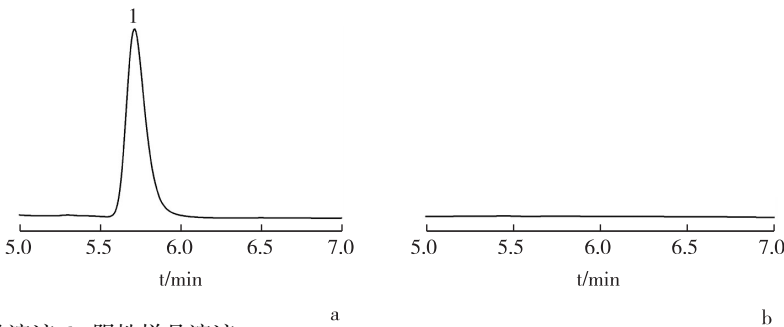
检测标准为最终淋洗水样品中聚维酮碘残留物的浓度 $\leq 10 \mu\text{g}/\text{mL}$ 。

**1.3.2 微生物限度** 外用液体制剂配液罐及分装设备最终采用纯化水清洁,本试验最终淋洗水样品中微生物限度参考《中国药典》(2015 版)纯化水项下有关规定,即最终淋洗水中需氧菌总数不得过 100 cfu/mL<sup>[5]</sup>。

**2 结 果**

**2.1 化学残留物限度检测结果** 取最终淋洗水、对照品溶液及空白对照液,按“1.2.3”项下色谱条件进样分析,检验结果均未达到检测限,符合规定,见表 1。

**2.2 微生物限度检测结果** 取最终淋洗水 1 mL 及对照品溶液 1 mL 按“1.2.4”项下方法操作,检验结果均符合规定,见表 2。



a:聚维酮碘对照品溶液;b:阴性样品溶液

图 1 对照品及阴性样品色谱图

表 1 化学残留物限度检测结果

检查日期	取样点	限度值	检验结果
2017.05.31	配液罐出口	聚维酮浓度为 10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 时的峰面积	未达到检测限,符合规定
	分装出口	聚维酮浓度为 10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 时的峰面积	未达到检测限,符合规定
2017.07.01	配液罐出口	聚维酮浓度为 10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 时的峰面积	未达到检测限,符合规定
	分装出口	聚维酮浓度为 10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 时的峰面积	未达到检测限,符合规定
2017.10. 19	配液罐出口	聚维酮浓度为 10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 时的峰面积	未达到检测限,符合规定
	分装出口	聚维酮浓度为 10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 时的峰面积	未达到检测限,符合规定

表 2 微生物限度检测结果

检查日期	取样点	限度值	检验结果
2017.05.31	配液罐出口	需氧菌总数不得过 100 cfu/mL	符合规定
	分装出口	需氧菌总数不得过 100 cfu/mL	符合规定
	纯化水	需氧菌总数不得过 100 cfu/mL	符合规定
2017.07.01	配液罐出口	需氧菌总数不得过 100 cfu/mL	符合规定
	分装出口	需氧菌总数不得过 100 cfu/mL	符合规定
	纯化水	需氧菌总数不得过 100 cfu/mL	符合规定
2017.10. 19	配液罐出口	需氧菌总数不得过 100 cfu/mL	符合规定
	分装出口	需氧菌总数不得过 100 cfu/mL	符合规定
	纯化水	需氧菌总数不得过 100 cfu/mL	符合规定

### 3 讨 论

**3.1 验证结果分析** 清洁验证是通过文件证明清洁程序有效性的活动,目的是确保产品不会受到来自于同一设备上生产的其他产品的残留物、清洁剂及微生物污染。本试验选择我院外用液体制剂中最难清洗的活性成分聚维酮碘为验证对象,根据清洁验证方案,分别进行最终淋洗水残留物和微生物限度的检测,结果表明按照《TLPYG-500 配液罐操作规程》《LT-130 自动定量液体灌装机操作规程》中清洁程序清洁后,配液罐及分装设备上的残留物及微生物均低于规定的清洗限度要求,不会对共线生产的产品造成交叉污染。因此,对该设备的清洗效果具有良好的稳定性和可靠性。

**3.2 淋洗水法的清洁验证** 常用的清洁验证取样方法分为淋洗水法和擦拭法两种。淋洗水法适用于擦拭法取样,不易接触到的表面,通过预实验及结合我院外用制剂使用配液罐设备属性(内部为光滑不锈钢材质,顶部有喷淋球,清洗时纯化水可以覆盖设备的全表面)考虑,本清洁验证最终采取淋洗水法<sup>[3,9]</sup>。淋洗水法是通过使用适当溶剂对设备表面淋洗之后收集淋洗液的取样方法,其中包括收集清洁程序的最终淋洗水或清洁后使用额外溶剂淋洗的方式。本试验采用收集清洁程序的最终淋洗水,此方法相比于额外溶剂淋洗的方法有以下两点优势:①从配制罐及分装出口取样,更易控制取样部位;②使用纯化水作为最终淋洗水,可避免因引入额外溶剂而造成溶剂残留问题,操作简便且节约成本,可广泛应用于淋洗水能接触到设备全部表面的清洁验证。需要特别注意的是,验证前应确保清洁程序、取样方法及验证方案已经批准,检验分析方法经过验证;其次,应对清洁操作人员进行相关的培训,防止人为因素导致的差错<sup>[10]</sup>;第三,清洁验证至少执行连续三个成功的清洁循环。

**3.3 关于再验证管理** 已验证过的清洁程序应通

过变更管理控制,不得随意更改。当出现以下任一情况时,需对本清洁规程进行重新验证:①当清洁程序发生变更并可能影响清洁效果时,如清洁剂的配方发生变化或引入新的清洁剂或清洁程序参数发生改变时;②当设备发生变更并可能影响到清洁效果时;③当引入新产品且最难清洗的活性成份发生变化;④当日常监测中发现异常结果时;⑤周期性再验证<sup>[11-12]</sup>。

#### [参考文献]

- [1] 中华人民共和国卫生部.药品生产质量管理规范;2010 年版[S].2010-10-19.
- [2] 唐安福,崔恩忠,汤 昊,等.药品生产质量管理规范验证对医院制剂的影响[J].医学研究生学报,2013,26(6):621-623.
- [3] 王守斌,聂 杰,陈如柳,等.浅析药品生产设备的清洁验证[J].天津药学,2014,26(5):72-75.
- [4] 龙佳坤,江洁冰,赵美艳,等.HPLC 法测定聚维酮碘口服液中药维酮的含量[J].中国临床药理学杂志,2016,25(5):300-302.
- [5] 国家药典委员会.中国药典(2015 年版)二部[S].北京:中国医药科技出版社,2015:579,1498.
- [6] 陶雪筠,李伟举,谷雪蕾.总有机碳 TOC 分析在制药设备清洁验证中的应用[J].药物分析杂志,2013,33(3):478.
- [7] 秦小强.对中国 2010 版《药品生产质量管理规范》中清洁验证的分析[J].中国医药指南,2013,11(23):447.
- [8] 马肖梦,黄丽敏,许汉林.关于设备清洁残留物限度验证的探讨[J].湖北中医杂志,2016,38(8):9-72.
- [9] 梁 毅,丁 越.药品生产设备清洁验证关键点的研究[J].中国药房,2012,23(33):3073-3075.
- [10] 宫莉莉.浅谈药品生产设备的清洁规程[J].黑龙江医药,2010,23(6):941.
- [11] 沈惠明,翟美娟,陈伯文,等.医院制剂室配制灌装设备的清洁验证[J].抗感染药学,2016,13(6):1279-1282.
- [12] 邢永恒.药品 GMP 教程[M].北京:化学工业出版社,2015:160-168.

(收稿日期:2018-01-16; 修回日期:2018-03-12)

(责任编辑:刘玉巧)