

## • 药剂学 •

## 大输液生产过程中管路处理效果的验证

吴晓放<sup>1</sup>, 黄福裕<sup>2</sup>, 冯常泗<sup>2</sup>, 潘留华<sup>2</sup>(1. 解放军第 456 医院, 济南 250031; 2. 济南市山泉制药厂, 济南 250031)

**摘要:**目的: 验证大输液生产的管路处理效果。方法: 检测管路经过处理后最终冲洗水中的残留物和微生物指标。结果: 大输液生产的管路按照规定的清洗程序清洗后, 最终冲洗水的指标如下: 管路进出水口的电导率基本一致, 菌落数 < 50CFU/ml, 细菌内毒素数 < 0.25EU/ml。结论: 济南市山泉制药厂大输液生产车间制定的容器设备管道的清洗规程能够达到预期的处理效果。

**关键词:** 管路; 处理效果; 验证; 清洁规程

中图分类号: TQ460.6 文献标识码: A 文章编号: 1006-0111(2001)02-0083-03

## Test and verify of piping cleaning effect in infusion solution productive process

WU Xiao-fang<sup>1</sup>, HUANG Fu-yu<sup>2</sup>, FENG Chang-si, PAN Liu-hua (1. No. 456 Hospital of PLA, Jinan 250031, China; 2. pharmaceutical Factory of shanquan, Jinan 250031, China)

**ABSTRACT: OBJECTIVE:** To test and verify the piping cleaning effect in infusion solution productive process. **METHODS:** Targets of final washing water of pipe were determined. **RESULTS:** Targets of final washing water of pipe were that electrical conductivity of entrance of pipe was equal to that of exit of pipe essentially, limitation of bacteria and endotoxin were as follows: < 50CFU/ml, < 0.25EU/ml. **CONCLUSIONS:** According to the clean rules laid down by pharmaceutical Factory of Shanquan, the desired cleaning effect of the pipe of infusion solution can be achieved.

**KEY WORDS:** pipe; cleaning effect; test and verify; clean rules

我院药厂(济南山泉制药厂)大输液生产车间的管路系统主要由以下两部分组成: ①输送溶媒的管路: 注射用水贮水缸到各个使用点; 纯水贮水缸到各个使用点, 是由不锈钢桶和不锈钢管道连接。②过滤系统的管路: 从配药缸→砂滤棒→粗滤罐→垂熔玻璃滤球→微孔滤膜→灌装器。上述管路通常在配药前和配药后都要进行处理。一般是配药前采用大清洁, 以后每隔 3d 大清洁 1 次, 更换配制品种或停产 1d 以上时必须进行大清洁。在生产中, 每次配完药液后, 对管路都要进行小清洁。为了保证大输液生产的管路系统按照制定的大清洁规程或小清洁规程处理后, 管路中没有来自洗涤剂及上批药液残留液污染的风险, 其微生物达到限定的标准, 确保配制出安全、纯净、合格的药品, 我们开展了对管路处理效果的验证。

## 1 仪器与试剂

**1.1 仪器** DDB-6200 电导率仪、pHs-25 型酸度计均为上海雷磁仪器厂, YJ-875 净化工作台(吴江市净化设备厂), CJ-3A 套入型净化工作台(苏州净化设备厂), 电热恒温水溶箱(上海医用恒温设备厂); 420 型电热恒温培养箱(山东省潍坊医疗器械

厂); 油电两用恒温培养箱(上海医疗器械七厂)。

**1.2 试剂** 鲎试剂和细菌内毒素工作标准品(湛江市海洋生物制品厂); 细菌内毒素工作品(厦门鲎试剂厂); 营养琼脂培养基和硫乙醇酸盐培养基(上海生物制品研究所)。

## 2 验证标准

**2.1 电导率** 管路进出水口的最终冲洗水的电导率基本一致。

**2.2 化学指标** 管路出水口最终冲洗水的 pH 值 5.0~7.0; 氯化物、硫酸盐均符合中国药典 1995 年版注射用水项下的有关规定。

**2.3 微生物限度指标** 管路出水口最终冲洗水的菌落数: < 50 CFU/ml。

**2.4 细菌内毒素** 管路出水口最终冲洗水的细菌内毒素: < 0.25 EU/ml。

## 3 管路的清洁规程

**3.1 设备容器管道的大清洁规程** 配药缸、贮水缸、粗滤罐、灌装器均采用 1% 氢氧化钠热溶液(70℃)进行全面刷洗; 不锈钢管道采用 1% 氢氧化钠热溶液浸泡 30min; 垂熔滤球用铬酸洗液浸泡 24h。将上述容器管道中的清洁剂或残液放掉后, 先

用直径 2cm 的橡胶管用具有一定水压的自来水冲洗 4 次, 每次 3min( 每次冲洗前均要放净上次冲洗的残留液); 再用同法用纯水冲洗 4 次, 每次 3min; 然后用注射用水冲洗 2 次, 每次 3min; 最后用 80℃ 以上的热注射用水冲洗管道一遍, 并从各容器管道的出水口取水样检测, 合格后方可投入。

**3.2 设备容器管道的小清洁规程** 管道、配药缸、灌装器等与药液接触的容器在配完药液后, 及时地先用纯水冲 7 次, 每次 3min, 然后用注射用水冲洗两

表 1 配药缸及相连管道的大清洁效果的验证内容和结果

清洗水	清洗次数	电导率 $\mu\text{s}/\text{cm}$		pH	菌落数 (CFU/ml)	细菌内毒素 ( $< 0.25\text{EU}/\text{ml}$ )
		进水口	出水口			
自来水	第 1 次	365	398	8.05		
	第 2 次	366	389	7.8		
	第 3 次	366	377	7.7		
	第 4 次	365	367	7.5		
纯水	第 1 次	0.47	1.67	6.4		
	第 2 次	0.46	1.33	6.4		
	第 3 次	0.48	0.89	6.45		
	第 4 次	0.46	0.54	6.5	38	合格
注射用水	第 1 次	1.03	1.09	6.4		
	第 2 次	0.98	1.01	6.4		
	最终冲洗水	0.98	1.0	6.4	0	合格

**4.2 垂熔玻璃滤球的大清洁效果的验证**

**4.2.1 垂熔玻璃滤球的清洁, 按照大清洁规程依法进行。**

**4.2.2 垂熔玻璃滤球的清洁效果的验证记录, 见表 2。**

**4.3 配药 1 号缸及相连管道的小清洁效果的验证**

表 2 垂熔玻璃滤球的大清洁效果的验证内容和结果

清洗水	清洗次数	电导率 $\mu\text{s}/\text{cm}$		pH	硫酸盐	菌落数 (CFU/ml)	细菌内毒素 ( $< 0.25\text{EU}/\text{ml}$ )
		进水口	出水口				
自来水	第 1 次	373	402	3.8	不合格		
	第 2 次	374	392	4.0	不合格		
	第 3 次	376	386	4.2	不合格		
	第 4 次	374	380	4.4	不合格		
纯水	第 1 次	0.64	10.5	4.75	不合格		
	第 2 次	0.66	6.09	5.40	不合格		
	第 3 次	0.64	4.31	5.60	不合格		
	第 4 次	0.64	2.15	5.6	合格	46	合格
注射用水	第 1 次	0.98	1.32	6.0	合格		
	第 2 次	0.98	1.17	6.2	合格		
	最终冲洗水	0.98	1.04	6.4	合格	0	合格

表 3 配药 1 号缸及相连管道的小清洁效果验证内容和结果

清洗水	清洗次数	电导率 $\mu\text{s}/\text{cm}$		pH	氯化物	菌落数 (CFU/ml)	细菌内毒素 ( $< 0.25\text{EU}/\text{ml}$ )
		进水口	出水口				
纯水	第 1 次	0.67	10.4	6.3	不合格		
	第 2 次	0.68	8.8	6.35	不合格		
	第 3 次	0.69	4.74	6.4	不合格		
	第 4 次	0.68	2.92	6.4	合格		
	第 5 次	0.68	1.92	6.4	合格		
	第 6 次	0.68	1.45	6.4	合格		
	第 7 次	0.68	1.05	6.4	合格	29	合格
注射用水	第 1 次	0.98	0.98	6.4	合格		
	第 2 次	0.96	0.98	6.5	合格		
	最终冲洗水	0.98	0.98	6.5	合格	0	合格

4.3.1 配药 1 号缸及相连管道, 在配完 0.9% 氯化钠注射液后按小清洁规程依法进行清洗。

4.3.2 配药 1 号缸及相连管道的小清洁效果的验证记录, 见表 3。

5 设备容器管道处理效果的检测记录

表 4 管路中设备容器管道处理效果的检测内容和结果

出水口取样点	电导率 $\mu\text{s/cm}$		pH	氯化物	菌落数 (CFU/ml)	细菌内毒素 ( $< 0.25\text{EU/ml}$ )
	进水口	出水口				
纯水贮液 1 号缸	0.97	1.03	6.4	合格	0	合格
纯水贮液 2 号缸	0.98	1.04	6.4	合格	0	合格
纯水总送水管	0.96	0.98	6.35	合格	0	合格
精洗瓶水管道	0.98	1.02	6.4	合格	0	合格
注射用水贮水缸	0.98	0.98	6.45	合格	0	合格
终淋水管	0.98	1.0	6.4	合格	0	合格
浓配间管道	0.96	0.99	6.4	合格	0	合格
稀配间管道	0.96	0.98	6.4	合格	0	合格
配药缸 1 号缸	0.96	1.04	6.4	合格	0	合格
配药缸 2 号缸	0.96	1.02	6.45	合格	0	合格
粗滤灌	0.96	1.12	6.4	合格	0	合格
垂熔滤球组合管道	0.96	1.08	6.4	合格	0	合格
药液输送管总	0.96	1.05	6.4	合格	0	合格
药液灌装器	0.98	1.06	6.45	合格	0	合格

6 结果分析与评价

6.1 通过对容器管道清洗规程的验证, 以及对管路处理效果的检测表明: 管路经过处理后, 管路中各出水口收集的最终冲洗水的水质其电导率、微生物数、细菌内毒素, pH 值和氯化物指标达到了注射用水的标准<sup>[1]</sup>。说明我院药厂制定的大容量注射剂生产过程中容器设备管道的清洁规程是切实可行的, 对管路的处理达到了预期的效果, 完全能够排除管路对药液的污染。

6.2 从以上的验证原始数据可以看出, 电导率是反映管路冲洗水水质和测定残留物的一个最重要的指标。而且电导率比其它的测定指标(如 pH 值、氯化物、硫酸盐)更灵敏、更方便、更准确。实际上, 当水的电导率在  $3\mu\text{s/cm}$  以下时, 此时水的 pH 值, 氯化物, 硫酸盐等按中国药典 95 年版注射用水项下依法检查均能合格, 其它化学指标也都能合格。因此, 可以把电导率作为验证和检测管路处理效果的一个最重要的物理参数, 其它化学指标仅作为参考。

6.3 由于管路处理效果的好坏直接影响着大输液的质量。大输液往往都是一些营养液体, 如果管路中残留着这些药液, 细菌最易在管路中生长繁殖, 其

按清洁规程对所有的管路系统的容器设备管道等进行一次大清洁, 处理完毕后。我们将注射用水分别通过各管路冲洗, 并在各出口取适量冲洗水, 然后分别进行检测, 其结果见表 4。

结果, 配制出的大输液即使经过高压消毒, 也往往是热原检查不合格, 无法用于临床, 因而造成极大的浪费。而对管路处理效果进行验证和检测, 就可以随时地了解管路处理的效果。掌握配制合格产品的主动权, 防患于未然。同时也为制定或修订容器设备管道的清洁规程提供了科学的依据。

6.4 当一个清洁规程经过验证合格后, 一般不要随意改动, 如有改动, 必须重新验证, 而且以后每年进行一次再验证。平时每次配药前, 当工人按清洁规程对管路进行清洗后, 质检人员必须检查其处理效果。其方法是在各管路出水口收集最终冲洗水对其电导率、细菌内毒素进行检测, 由于菌落数检测时间长, 影响生产, 可不必每次做。发现问题及时处理, 合格后方可容许生产。这样做既能落实清洁规程, 又能保证管路的处理效果。虽然增加了一些工作量, 但能确保配制出合格的产品, 避免浪费, 提高企业的效益。

参考文献:

[1] 叶瑛瑛. 药品生产验证指南[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 1996. 64~ 74.