

化学药片剂生产设备清洁方法的验证

柴振平*,高鹏,白亚灵,何丽娟,任文学,黄占周,李杰(石家庄以岭药业股份有限公司,石家庄 050035)

中图分类号 TQ46;R9 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)34-4756-03
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.34.02

摘要 目的:评价化学药片剂生产设备清洁规程的合理性与有效性。方法:选择存在相似生产工艺的几种化学药——琥珀酸美托洛尔缓释片、卡托普利片、单硝酸异山梨酯片、盐酸二甲双胍片中毒性最强的琥珀酸美托洛尔缓释片为验证品种,对其生产设备按清洁规程进行清洁消毒,用棉签擦拭法对最难清洁点进行擦拭取样,验证其擦拭回收率、残留限度的检出限和定量限,评价其结果是否符合规定的限度。结果:经采用棉签擦拭法对最难清洁点进行擦拭取样、检测,结果各取样点均未见可见异物,产品残留量均 $<29.75\ \mu\text{g}/\text{棉签}$ 、微生物限度均 $<50\ \text{CFU}/\text{棉签}$,各检测项目均符合对该药的规定标准。结论:该清洁方法能有效对生产设备进行清洁,防止产品污染和交叉污染,确保下批产品的质量、疗效和安全性。

关键词 化学药;生产设备;清洁方法;验证

Verification for Chemical Medicine Tablet Production Equipment Cleaning Method

CHAI Zhen-ping, GAO Peng, BAI Ya-ling, HE Li-juan, REN Wen-xue, HUANG Zhan-zhou, LI Jie (Shijiazhuang Yiling Pharmaceutical Co., Ltd., Shijiazhuang 050035, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To evaluate the rationality and validity of chemical medicine tablet production equipment cleaning procedure. METHODS: Among several chemical medicines prepared by similar production technology as Metoprolol succinate sustained-release tablets, Captopril tablets, Isosorbide mononitrate tablet and Metformin hydrochloride tablet, Metoprolol succinate sustained-release tablets had strongest toxicity and were included in validation test. The production equipment was cleaned and disinfected according to cleaning procedure. The point which was most difficult to clean could be wiped and sampled by using the cotton swab method. The detection limit and the limit of quantitation of the residue limits were verified as well as the recovery rate of wiping, in order to evaluate whether the results meet the requirements. RESULTS: The cotton swab method is adopted to wipe sample and detect the point which is most difficult to clean. The visible foreign body has not been found in each sampling point. The amount of residual drug is $<29.75\ \mu\text{g}/\text{cotton bud}$, and microbial limits are $<50\ \text{CFU}/\text{cotton bud}$, indicating test items are in line with the standard. CONCLUSIONS: The cleaning method can effectively clean the production equipment, and can effectively prevent product contamination and cross contamination to ensure the quality, efficacy and safety of the next batch of products.

KEYWORDS Chemical medicine; Production equipment; Cleaning method; Validation

对于化学药生产过程中所涉及设备的清洁方法及其验证,我国2010年版《药品生产质量管理规范》(简称“新版

GMP”)第13章第3节第143条作了如下规定:清洁方法应经过验证,证实其清洁的效果,以有效防止污染和交叉污染;清洁



2012(4):50.
[5] 张龙,陈丹楠,陈迪,等.基于杜邦分析法的我国生物医药行业财务状况分析[J].中国药房,2014,25(21):1 924.
[6] 朱宏泉,舒兰,王鸿,等.杜邦分析与价值判断:基于A股上市公司的实证研究[J].管理评论,2011,23(10):152.
[7] Chang KJ, Chichernea DC, Hassabeinaby HR, et al. On the DuPont analysis in the health care industry[J]. *Journal of Accounting and Public Policy*, 2014, 33(1):83.
[8] Dehning B, Stratopoulos T. DuPont analysis of an IT-enabled competitive advantage[J]. *International Journal of*

Accounting Information Systems, 2002, 3(3):165.
[9] 赵桂芹,高奉玉,胡皓南.我国财产保险公司盈利模式的实证研究:基于杜邦分析法[J].上海金融,2013(9):33.
[10] 周运兰.我国高科技上市公司盈利能力、成长性和股权融资比较研究[J].科技进步与对策,2011,28(12):96.
[11] 吴方,施松鹤,贺云.基于层次分析法的我国医药上市公司融资偏好及影响因素研究[J].中国药房,2015,26(22):3 029.
[12] 周开国,徐亿卉.中国上市公司的资本结构是否稳定[J].世界经济,2012(5):106.

* 工程师。研究方向:制剂技术。电话:0311-85901741。E-mail: 908552769@qq.com

(收稿日期:2015-02-08 修回日期:2015-06-20)
(编辑:杨小军)

验证应综合考虑设备的使用情况、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^[1]。不难看出,新版GMP对清洁验证的关键点在于找到适宜的清洁方法,并证明其清洁效果达到了规定的限度,以有效防止污染和交叉污染,保证产品的质量。

设备的清洁是指在某种条件下,用一种或一套清洁方法清除残留在设备上可见及不可见产品组分的过程,并达到残留物检测符合标准的限度。设备的清洁验证,是企业对其制订的设备清洁规程草案的科学性、合理性、合法性(符合清洁标准)进行确认的过程。也即通过对生产设备进行清洁消毒后,使用设备进行再生产时没有来自上批产品及清洗过程所带来污染的风险,从而保障为患者提供安全、纯净、有效的药品^[2]。为了体现化学药在生产过程中对其生产设备进行清洁验证的实施过程,笔者特选择存在相似生产工艺的几种化学药——琥珀酸美托洛尔缓释片、卡托普利片、单硝酸异山梨酯片、盐酸二甲双胍片中毒性最强的琥珀酸美托洛尔缓释片来对其生产设备进行清洁验证,以证明该品种所用设备清洁规程的合理性与有效性。同时,以期为化学药生产企业在生产类似药品时提供参考。

1 清洁验证概述

清洁验证即对清洁规程的效力进行确认,需通过科学的方法采集足够的证据,以证实按规定方法清洁后的设备能始终如一地达到预定的清洁标准^[3]。在清洁验证实施过程中应遵循以下原则:(1)验证品种的选择;(2)关键残留物限度的确定;(3)取样点选择;(4)取样方法的确定;(5)检验方法验证;(6)清洁验证计划及结果^[4]。制药企业可按照这6条原则对制药企业生产设备进行清洁验证,防止产品污染和交叉污染,保证产品质量。

2 清洁验证的实施过程

2.1 验证品种的选择

我国新版GMP对这方面的内容尚无明确规定,根据欧盟2008年版GMP第39条的内容:对于相似产品和相似工艺而言,可从相似产品及工艺中选择一个具有代表性的产品和工艺进行清洁验证^[1]。笔者所选择的几种有相似生产工艺的化学药及其性质见表1(表中,半数致死量用以反映毒性大小)。

表1 几种生产工艺相似的化学药及其性质

Tab 1 Several chemical medicines prepared by similar production technology and their property

产品名称	半数致死量(LD ₅₀),mg/kg	溶解性	已知的清洗问题	颜色、香味与味道
琥珀酸美托洛尔缓释片	100	水中易溶	无	无
卡托普利片	890	水中易溶	无	无
单硝酸异山梨酯片	2 010	水中易溶	无	无
盐酸二甲双胍片	860	易溶于水,在甲醇中溶解,在乙醇中微溶,不溶于乙醚和氯仿	无	无

2.2 残留限度的确定

2.2.1 残留限度的计算方法 在验证方案中,如何确定残留物限度是一个相当复杂的问题。企业应当根据其生产设备和

产品的实际情况,制订科学、合理并能通过适当方法进行检验的限度标准。首先,目测要求不得有可见的残留物;其次,微生物限度设定为<50 CFU/棉签;最后,制订产品残留量限度。残留量限度一般可分为两种:①生物活性限度,是最低日治疗剂量(MTDD)的1/1 000,即依据药物的生物学活性数据——MTDD的1/1 000为残留物限度。②浓度限度,以十万分之一(10 ppm)表示,即在下一产品中的残留物数量级别应不超过10 ppm。从控制微生物污染及热原污染的角度上看,也是比较安全的。设下批产品的生产批量为B(kg),因残留物浓度最高为 10×10^{-6} ,即10 mg/kg,则残留物总量最大为: $B \times 10 \times 10^{-6} = 10B$ (mg)。单位面积的残留物限度为: $L = 10B/SA$ (mg/cm²)(式中,SA为设备的总内表面积,单位:cm²)。为了确保安全,一般应除以安全因子(F),则 $L = 10B/(SA \times F)$ (mg/cm²)^[1]。

2.2.2 确定设备之间的公用表面积 参照品种选择批量较小的单硝酸异山梨酯片。琥珀酸美托洛尔缓释片和单硝酸异山梨酯片的公用生产设备有湿法制粒机、沸腾干燥制粒机、混合机、压片机,SA为153 206 cm²。

2.2.3 计算单位面积上允许残留药品活性成分的限度 结合上述公式,可计算出琥珀酸美托洛尔缓释片的生物活性限度和浓度限度。①生物活性限度:根据生物活性限制计算公式,可得出其生物活性限制标准为2 772 μg/棉签;②浓度限度标准:因批量最小的单硝酸异山梨酯片的批量为180 kg,故按照浓度限度计算公式可得出其浓度为29.75 μg/棉签。因此,选择较低的浓度限度标准(29.75 μg/棉签)作为残留物限度标准。

2.3 验证取样点的选择

验证取样点的选择直接决定验证的结果,一般选择各设备最难清洁的部位作为取样点。凡是死角、清洁剂不易接触到的部位,应视为最难清洁部位。如密封管道连接处、压力和流速迅速变化的部位、歧管或岔管处、管径由小变大处、容易吸附残留物的部位、内表不光滑处等都应视为较难清洁的部位^[5]。

2.4 取样方法

因制剂设备都是单独生产的设备,大都采用手工清洁,所以用表面擦拭法,以便于能取到较难清洁的部位。

2.4.1 产品残留取样法(表面擦拭法) 将处理好的棉签在纯化水中浸润(微生物取样棉签用无菌生理盐水湿润),并将其靠在瓶壁上挤除多余的纯化水。将棉签头按在取样表面,用力使其稍弯曲,平稳面缓慢地擦拭取样表面,向前移动的同时将其从一边移到另一边。擦拭过程应覆盖整个表面。翻转棉签,让棉签的另一面也进行擦拭,但与前次擦拭移动方向垂直^[6](见图1)。擦拭完后,将棉签放入试管中,并注明样品名称、取样时间,将瓶口盖紧。取样量:用棉签擦拭25 cm²区域面积。

2.4.2 微生物限度取样法 同产品残留取样法,同一取样点要先取微生物再取残留物,以免污染,影响到清洁验证的结果。

2.5 检验方法的验证

2.5.1 擦拭回收率试验 取样方法也是验证方案的关键技术难点之一,其过程也需经过验证,通过回收率试验验证取样过程的回收率和重现性^[6]。要求综合回收率一般不低于50%,多

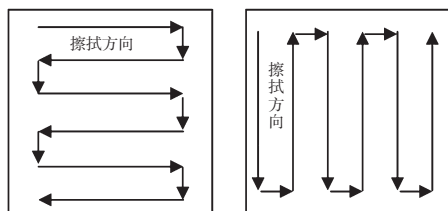


图1 表面擦拭法示意图

Fig 1 Sketch map of surface swab method

取样回收率的相对标准偏差(RSD)不大于20%。具体方法:用200 μl的微量注射器,分别精密吸取琥珀酸美托洛尔缓释片标准品贮备液(0.208 2 mg/ml)50、100、150 μl(相当于50%、100%、150% 3个水平标准浓度的含量)标准溶液点于5 cm×5 cm的不锈钢板上,每个浓度平行取3份,分别点于3个5 cm×5 cm的不锈钢板上,待自然晾干,依法操作。结果回收率约为85%(RSD=8%)^[7],表明回收率稳定,符合检测方法的要求。

2.5.2 检出限(LOD)和定量限(LOQ) 用10%水平的琥珀酸美托洛尔缓释片标准品溶液配制质量浓度递减的系列溶液,定义信号和噪声的比值(简称“信噪比”)在3~5之间的质量浓度为LOD,比值在8~12之间的质量浓度为LOQ^[8]。每个质量浓度溶液进样3次。计算每次的信噪比和每个质量浓度溶液信噪比的平均值。可接受标准:信噪比在3~5之间的质量浓度为LOD;信噪比在8~12之间的质量浓度为LOQ。琥珀酸美托洛尔缓释片LOD约为0.206 2 μg/ml,琥珀酸美托洛尔缓释片LOQ约为0.510 5 μg/ml;质量浓度为0.206 2 μg/ml的溶液,其信噪比为4,满足LOD的信噪比为3~5的要求;质量浓度为0.510 5 μg/ml的溶液,其信噪比为12,满足LOD的信噪比为8~12的要求。

2.6 微生物限度检查

按照2010年版《中国药典》(二部)附录微生物限度检查法(附录XI J)进行检查^[9],参照新版GMP清洁验证中对微生物限度的标准要求^[1],D级洁净区微生物限度标准为<50 CFU/25 cm²,即<50 CFU/棉签。

2.7 取样计划及结果

琥珀酸美托洛尔缓释片每批生产结束后,依设备清洁消毒规程实施清洁、消毒,按列表要求取样,进行连续3个批次的检测^[10]。注意避免取样造成的污染,取样时先取微生物限度检测样本,再取药物残留测定样本^[11];样品应及时贴上标签,并标明取样日期、取样位置号、产品名称与批号及取样目的。车间清洁规程规定,大清场的周期为连续生产3 d,生产结束后待清洁时间为12 h,清洁后的设备最长洁净保留时间为2 d。本次选择在最差条件下验证,生产3 d后大清场用棉签擦拭取样^[12],由车间操作人员严格按照设备清洁规程对各设备进行清洁消毒,然后由质量控制人员取样送检,结果见表2。

3 验证结论

本次验证严格按照验证方案进行。根据生产前、后清洁的各项检测项目的结果来看,在规定的待清洁时间、清洁时间、洁净保留时间内,均可达到验证方案的要求。本验证表明,

表2 检测结果

Tab 2 Results of detection result

设备名称	取样点	目检可见异物	表面擦拭残留量, μg/棉签 (<29.75 μg/棉签)	微生物限度, CFU/棉签 (<50 CFU/棉签)
湿法制粒机	上盖	无	3.62	0
	切刀	无	4.69	12
	搅拌桨下	无	1.23	0
	出料口	无	0.89	0
沸腾干燥器	吸料口	无	2.58	0
	取样口	无	3.21	0
	锅底筛网	无	4.12	12
混合机	上盖内侧	无	3.62	0
	内上壁	无	2.50	0
	出料口	无	3.06	12
压片机	上冲	无	0.35	0
	中模	无	2.61	0
	下冲	无	0.24	0
	加料器	无	2.81	12
	料斗	无	1.86	0

生产设备的清洁规程及方法能有效地清洁化学药残留,避免污染和交叉污染,可保证再生产药品的疗效、质量和安全性^[13]。

参考文献

- [1] 卫生部.药品生产质量管理规范:2010年版[S]. 2010-10-19.
- [2] 梁毅,蔡江波.对中药制剂设备清洁验证的探讨[J].中国药房,2005,16(9):651.
- [3] 张爱琴,虞亚庆.药品生产设备清洁及清洁验证[J].常州实用医学,2009,32(20):316.
- [4] 陈伙德,罗燕平,夏春森,等.冻干粉针剂配制灌装系统的清洁验证[J].中国医药工业杂志,2010,41(9):704.
- [5] 周庆凯,孙巍,曹凤兰,等.关于药品GMP生产设备的清洁验证的探讨[J].海峡药学,2011,16(12):258.
- [6] 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):3 073.
- [7] 刘杰.关于制药设备清洁验证中表面微生物擦拭取样方法和检验方法的验证实验[J].当代化工,2012,41(10):1 009.
- [8] 张婷,孙大鹏,肖俊杰,等.格列美脲片清洁验证分析方法研究[J].北方药学,2012,9(1):9.
- [9] 国家药典委员会.中华人民共和国药典:二部[S]. 2010年版.北京:中国医药科技出版社,2010:附录XI J.
- [10] 陈妍纯,吴岩平.制药设备清洁残留物的分析方法验证[J].中国现代药物应用,2013,7(6):139.
- [11] 秦小强.对中国2010年版《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.
- [12] 刘垣升,胡长丽,丁耀臣,等.药品生产企业清洁验证的现状与监管对策[J].上海食品药品监管情报研究,2014,8(1):115.
- [13] 张海燕,吴亚玲,董俊.浅谈冻干生产线的清洁验证[J].科技视界,2014,36(4):276.

(收稿日期:2015-02-16 修回日期:2015-05-20)

(编辑:杨小军)