

医院口服中药制剂微生物限度检查的影响因素及改进措施

温玉明¹, 王夏潮^{2△}

(1. 广东省第二人民医院药学部, 广东 广州 510317; 2. 南方医科大学珠江医院药剂科, 广东 广州 510280)

摘要:目的 分析医院口服中药制剂微生物限度检查不合格的原因。方法 分析医院口服中药制剂生产过程中影响微生物限度检查的因素,并制订相应的解决办法。结果 人员、物料、制药用水、工艺及条件、设备、器具、厂房、净化系统及药检因素等均有可能引起医院口服中药制剂微生物限度检查不合格。结论 为保证医院口服中药制剂的质量,应注意提高人员素质,规范物料及生产工艺和条件,做好设备维护。

关键词:医院口服中药制剂;微生物限度检查;影响因素;改进措施

中图分类号:R288

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2018)14-0090-04

Influencing Factors and Improvement Measures of Microbial Limit Test for Hospital Oral Traditional Chinese Medicine Preparations

Wen Yuming¹, Wang Xiachao²

(1. Department of Pharmacy, The Second Provincial Central Hospital, Guangzhou, Guangdong, China 510317;

2. Department of Pharmacy, Zhujiang Hospital of Southern Medical University, Guangzhou, Guangdong, China 510280)

Abstract: Objective To analyze the reasons of unqualified microbial limit test for hospital oral traditional Chinese medicine preparations. **Methods** The influencing factors of unqualified microbial limit test for hospital oral traditional Chinese medicine preparations during the production process were analyzed, and the corresponding solutions were formulated. **Results** It was found that many factors might cause the unqualified microbial limit test for hospital oral traditional Chinese medicine preparations, such as the personnel, materials, pharmaceutical water, process and conditions, equipment, appliances, plants, purification systems, drug testing and so on. **Conclusion** To ensure the quality of hospital oral Chinese traditional medicine preparations, we should pay attention to improving the quality of personnel, standardizing the original materials and production processes, and maintaining good condition of the equipment.

Key words: hospital oral Chinese traditional medicine preparations; microbial limit test; influencing factors; improvement measures

口服中药制剂是最常见的临床剂型,具有使用便捷、疗效确切、制备工艺简便、使用量大等特点。由于中药制剂物料和生产工艺的特殊性^[1],也由于缺乏权威、统一的质量控制标准,以及缺乏成品有效的灭菌方法等^[2],因此医院口服中药制剂微生物限度检查合格率相对较低^[3-4]。微生物限度的控制是保障口服制剂用药安全的核心。医院口服中药制剂微生物限度检查不合格已成为威胁医院中药制剂用药安全和提升医院中药制剂发展水平的制约因素。“药品零加成”制度实行后,医院制剂已成为药剂科创收的有效途径,越来越受重视,因此,提升口服中药制剂的质量尤为重要。本研究总结了医院口服中药制剂微生物限度检查不合格的影响因素,提出了相应改进措施。现报道如下。

1 影响因素

1.1 人员

人员是制剂生产过程中主要的参与者,各个环节均离不开操作人员。由于人体本身就是一个带菌体,皮肤、毛发、呼出的气体等都含有大量的细菌微生物^[5],故应

严格按照要求佩戴口罩及洁净服,未按岗位操作规程操作等不合理行为均能直接或间接地对制剂造成污染。所以人员是制剂生产过程中微生物污染最主要的因素。

1.2 物料

中药制剂的物料主要包括中药材、辅料及内包装材料。中药材包括植物的花、果、根、茎和一些动物类内脏、尸体及某些矿物质。由于这些中药材自身携带大量的微生物和虫卵,如果不经处理就直接使用,会给制剂带来微生物污染,特别是对那些有生药粉直接入药的制剂^[6]。辅料主要包括一些药用蔗糖、药用淀粉、黏合剂和包衣材料等,均为直接入药的辅料,如果这些辅料在运输、贮存、拆零过程中被污染,制剂也将会受到污染^[7]。内包装材料主要为聚乙烯铝箔膜、薄膜、高密度聚乙烯瓶等直接接触药品的包装材料,均是采购后直接使用^[8],如其自身微生物检测就不合格或保存过程中被微生物污染,则制剂也很容易受到污染。

1.3 制药用水

制药用水是中药制剂中的常用溶剂,分为饮用水、

第一作者:温玉明,女,大学本科,中级药师,主要从事医院药事工作,(电子信箱)281818011@qq.com。

△通信作者:王夏潮,男,大学本科,中级药师,主要从事医院制剂工作,(电子信箱)swdadi@163.com。

纯化水、注射用水。制剂生产的每个环节基本上都离不开水,特别是自来水和纯化水,如制药用水在制备、贮存、输送和使用过程中被污染^[9],则制剂也很有可能受到污染。

1.4 工艺及条件

由于口服中药制剂生产工艺环节多,生产周期长,各个环节都有可能使制剂被污染,特别是工艺及条件设计不合理或有缺陷的更容易导致制剂被污染。如在普通环境中进行微粉工艺,饮片及粉末暴露在普通环境中,将导致制剂被污染的可能性增大。

1.5 制药设备及器具

设备包括提取罐、浓缩器、粉碎机、搅拌机、制粒机等,器具包括不锈钢桶、铲、筛网等,均为制剂制备过程中使用最频繁、又直接接触药品的工具。由于设备结构特殊,清洗难度大,其表面磨损不光滑,容易导致药物及辅料残留,加上医院制药设备使用频率相对较低,细菌很容易滋生,造成制剂污染。此外,设备维修保养清洗不及时也容易导致细菌滋生,造成污染^[10]。

1.6 厂房及环境空气

中药制剂生产过程中的部分环节是在普通厂房中进行的,由于工艺的需要,部分厂房长期有积水,如前处理间、提取间、浓缩间等,这些潮湿的地方较易滋生细菌,增加了药材及工具的污染概率。普通厂房的空气中含有大量细菌、霉菌孢子及酵母菌等微生物,对暴露在空气中的药材及器具会造成一定污染。洁净厂房的地面、墙壁、天花板等破损裂痕处,如维修不及时也会导致粉尘吸附残留滋生细菌微生物。

净化系统为洁净间提供洁净的空气,保证洁净间的温、湿度及空气尘埃数、活微生物限度符合相应的级别要求。新风入口至中效过滤器之间的管道和风箱的连接处均可接触外界空气,净化系统在回风过程中带来洁净间的湿气和粉尘也基本截留在此处,而粉尘中的蔗糖粉等都是细菌的营养物质,故在此段中最易滋生微生物,进而导致净化系统受污染。

1.7 药检因素

医疗机构药检室是医疗制剂的把关部门,在制剂检验过程中的各个环节也有可能对制剂检验产生影响。特别是微生物限度检查环节中,药检人员操作不当等会引起制剂微生物污染。

2 改进措施

2.1 人员规范

由于人员是口服中药制剂生产过程中微生物污染最主要的因素,为了防止污染,首先要从人做起,要严格做到以下几点:1)严格按《药品生产管理规范》(GMP)要求进出洁净间,正确穿戴洁净服,禁止携带与配制无关

物品进入操作车间,严禁未经批准的无关人员进入洁净间。2)正确佩戴口罩和洁净衣服,口罩、衣服材质应符合GMP要求,穿过的洁净服应及时清洗,必要时可采用乙醇泡洗或高温灭菌。3)操作期间切勿裸手接触药品,尽量不要频繁走动和交谈。4)建立个人健康体检制度,每年体检1次并记录存档。5)定期对员工进行专业培训,特别是微生物学等相关知识的培训,提升操作人员的专业技能,并提高操作人员的风险控制意识。

2.2 物料规范

中药材是中药制剂中微生物污染的重要途径,药材的前处理对制剂的卫生质量有很大影响。有条件的单位应在中药材前处理后先检查其微生物含量,对于含菌量高、用量大且直接入药的药材应根据其药性进行除菌操作(如微波灭菌、辐射灭菌、酒精喷洒、环氧乙烷灭菌、流通蒸汽和高温烘干等灭菌方法)直至微生物检查达标^[11-12]。本院(指南方医科大学珠江医院,后文同)目前制剂温经通络丸为浓缩丸剂,直接以微粉入药的药材多达50%,在制剂生产前期有成品微生物限度检查不合格情况,后经分析,并查阅相关文献,在药材粉碎前用75%乙醇喷洒后置循环烘箱(60~70℃)烘干,粉碎入药。经改善后的成品微生物限度已完全符合药典要求。原辅料和内包装材料也会造成制剂污染,应从以下环节进行控制:1)采购环节。采购人员应从合法的渠道采购药用标准的原辅料和包装材料,应结合实际情况,做好采购计划,避免积压。原辅料和内包装材料入库时,应由专业技术人员严格按相关标准作业程序(SOP)验货。2)保存环节。按照原辅料的特性进行保存。贮存仓库应有温、湿度控制装备,管理员应每天登记温、湿度。此外,还应备有防蚊、虫、老鼠等的设施。3)使用环节。严格按照“先进先出,近效先出”的原则出库使用。使用前应先检查其是否被污染,如发现被污染,应弃用该批材料。此外,大包装辅料在使用前的拆零应在洁净环境中操作,拆零后的辅料应密闭贮存,且时间不宜过长。

2.3 制药用水规范

制药用水被污染也会造成制剂微生物限度检查不合格,故使用制药用水时应做到以下几点:1)采用合格的自来水源,制剂车间如有蓄水池应定时清洗,避免滋生细菌等微生物。纯化水应现用现制,放置时间不宜超过24h。每天用完后应将剩余纯水排干,避免管道长时间积水而滋生细菌。纯化水应按GMP要求进行相关检查,每月应进行1次全检,以确保纯化水的卫生学标准。2)纯水管道材料及设计应符合GMP要求,且应根据单位实际使用情况定期消毒,可采用化学法或物理法。由于化学法消毒操作不方便,且化学试剂易残留,目前已基本不用。现多采用物理法消毒,如在线巴氏消毒和在

线紫外消毒等^[13]。有条件的单位也可采用多效蒸汽消毒,经本单位验证,其消毒效果较好。3)应保证设备每天运行至少0.5 h,如果要停用设备,则停用时间最长不超过2 d。如遇制水设备要长时间停用的,则应联系厂家填罐保鲜液,避免滤膜滋生细菌导致内源性污染。如2014年春节放假期间,本院制水系统由于长时间未用且未填罐保鲜液,收假后纯水全检中的微生物限度一直处于不合格状态,经厂家处理后才恢复正常。事后经厂家分析,由于设备长时间未用导致滤膜滋生细菌而致内源性污染。4)制水设备应有专人负责操作保养,严格按照操作规程进行操作,及时准确地记录相关运行、故障维修记录,根据使用情况及时清洗或更换各类过滤器。5)应定期对纯水工艺进行验证,以保证设备及相关SOP符合制剂使用要求。

2.4 工艺及条件控制

为了避免工艺及条件对制剂造成污染,应做到以下几点:1)严格按GMP要求制订工艺规程,合理设计符合各生产环节的工艺及条件,保证各工序衔接合理,控制各操作工序及工序衔接时间。不同的制剂采用相应的卫生控制工艺,如有生药粉直接入药,应重点控制药材的含菌量。如肾康丸、温经通络丸在生产过程中均对药材实施了前消毒处理。而浓缩制剂则主要控制辅料的细菌微生物含量;金翘热毒清颗粒为浓浸膏按比例加药用蔗糖粉搅拌均匀后制得,在制剂生产过程中主要控制辅料的含菌量。2)不同的工艺应根据其特性设置相应级别的洁净环境,对于提取、浓缩等无法实现净化级别的工序应在工序交接时采用密闭的管道进行传递,特别是浓缩工艺出膏时应采用密闭管道输送入净化车间,避免收膏时被污染。3)严格执行工艺流程,保证工艺的正确实施,并对生产工艺进行验证。

2.5 制药设备和工具规范

制药设备和工具有可能也会造成制剂污染,所以使用时应注意以下几点:1)设备的使用。使用前应对所用设备及器具按操作规程进行全面清洗及消毒,消毒剂常用75%乙醇和0.1%新洁尔灭^[14],消毒剂应交替使用,避免出现耐菌株。对于沸腾干燥床、干热烘箱等有加热设备的,应清洁消毒后再加热一段时间,以达到高温消毒效果。洁净区工具、器具应置于洁净区内,避免与普通生产区的混用。2)设备的清洗。较难清洗的设备应在生产前后进行拆卸清洁消毒,以免滋生细菌,如本院用的粉碎机,在设备刚购买不久,由于对设备结构不熟悉,使用后未对其拆卸清洗,内部滋生细菌,污染了辅料,导致制剂不合格,经改进清洗方法后问题得以解决。对于提取罐、二效、球形浓缩器等管道较为复杂的应定期进行碱液循环清洗,且每次使用完后应尽量排空管道积水,

以免滋生细菌。3)设备的维护。所有设备应专人负责,定期保养,及时准确地填写相关运行、故障维修保养记录。并根据实际情况定期对设备及相关SOP进行验证,以保证设备及相关操作规程符合制剂生产要求。

2.6 厂房、空气及净化设备规范

为了避免厂房及净化设备等造成的中药制剂微生物限度检查不合格,应注意以下要素:1)严格按GMP要求进行厂房、净化系统的设置,保证不同级别的房间均符合GMP要求。如不同级别压力应大于5 Pa,洁净区与普通区应大于10 Pa,粉碎间应呈相对负压且有除尘设备以保证不发生交叉感染等。2)生产前后应对厂房进行清洁消毒,地面和墙壁可交替使用75%乙醇或0.1%新洁尔灭等,地漏每次清洁后应倒满消毒液。空气消毒可采用臭氧、紫外线、甲醛、戊二醛等。3)定期对厂房进行全面性清洁,特别是门框、门顶、灯罩、回风口和高效出风口周围等平时容易忽略的地方,更应认真清洁消毒。4)应定时清洗新风入口筛网、初效及中效等净化设备。新风入口管道、风箱、出风口及回风口应定期清洁消毒,以免滋生细菌,特别是最易滋生细菌的新风口至中效之前的风箱更应及时清理^[15]。5)厂房及净化设备应由专人进行保养。如厂房地面、墙壁、天花板等有损坏的,应及时维修。净化设备故障维修期间应暂停洁净室内的所有操作工序。6)厂房温、湿度及压差应按要求及时准确记录,对监测项目不合格的应及时反映并查找、解决;厂房清洁卫生消毒及维修记录,净化设备运行清洗消毒维修更换也应及时准确记录,并定期对厂房和净化设备进行验证,以保证设备及相关操作规程符合制剂要求。7)据药典指导精神,厂房洁净环境应定期由药检室或有检验资格的机构进行监测,每半年1次,以确保生产环境浮游菌、沉降菌、表面微生物等监测项目符合要求。

2.7 药检因素规范

药检工作对于制剂的质量控制尤为重要。1)要有适合本机构制剂检验的相关硬件和软件设施,药检室洁净间应符合GMP要求,各类培养基也应符合要求,培养基灭菌应确保能杀死所有微生物。对于无检验条件的应委托合法的机构进行检验。2)药检人员应严格按相关SOP对检品微生物限度进行检验,对检验结果负全部责任。药检人员操作过程中应避免污染检品,应有空白试验避免培养基和操作环境对检品造成影响。3)对微生物限度培养结果不合格的应同制剂室分析原因,对无法确定的应请第三方检验机构重新检验。4)科室应加强对药检人员的培训和监督,提高药检人员的业务水平和职业素质,减少其在检验过程中对检品的污染。

参考文献:

[1] 刘莹,封亮,贾晓斌. 中药制剂质量的影响因素探析[J].