

中药制剂微生物污染的因素及对策

黄玉兰*, 李镇涛, 吕 谦

四川省泸州食品药品检验所, 四川 泸州 646000

摘 要: 中药制剂微生物污染是导致药品不良反应的重要因素, 从药品生产所用的物料、器具设备、生产环境、公用介质、操作人员 5 个方面浅析产生微生物污染的原因, 并提出相应的预防对策, 确保中药制剂的临床应用安全有效。

关键词: 中药制剂; 微生物污染; 微生物限度

中图分类号: R915 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2011)03-0204-04

Microbial contamination factors and countermeasures of Chinese materia medica preparation

HUANG Yu-lan, LI Zhen-tao, LV Qian

Luzhou Institute for Food and Drug Control of Sichuan Province, Luzhou 646000, China

Abstract: Microbial contamination of Chinese materia medica preparation is the important factors of adverse drug reactions. To analyse the causes of microbial contamination from five aspects such as pharmaceutical production used materials, instruments and equipment, production environment, public media, and operators as well, and put forward the corresponding measures of prevention. To ensure that clinic application of Chinese materia medica preparation is safe and effective.

Key words: Chinese materia medica preparation; microbial contamination; microbial limits

中药制剂系根据国家批准的处方, 将中药饮片粉碎或提取后制成的具有一定规格, 可以直接用于防病治病的一类药品。中药制剂微生物污染的限度是中药制剂临床应用是否安全有效的一项重要参数, 中药制剂微生物限度必须符合《中国药典》的要求^[1-2], 必须针对中药制剂微生物污染的因素, 采取积极的对策进行预防。现结合实际情况, 阐述在中药制剂生产和检验中容易发生微生物污染的几个原因及预防措施。

1 物料

中药生产所用的物料包括中药原料、辅料和包装材料。

1.1 中药原料

中药原料主要是中药材, 大多数为天然野生植物、动物或矿物, 即植物的根、茎、叶、花、果实和动物或其脏器等, 是中药制剂被微生物污染的主要因素之一。原药材本身带有大量的微生物、虫卵及杂质, 在适宜的温度和湿度下, 微生物容易生长繁殖。另外, 中药材在采集、贮藏、运输过程中同

样会受到各种污染, 因此, 生产投料前应对所用药材进行严格的洁净处理, 防止微生物污染。按国家食品药品监督管理局《药品生产质量管理规范》的要求^[3], 用于中药制剂的中药材必须经前处理, 即对原药材进行拣选、整理、剪切、炮制、洗涤、干燥、灭菌处理。前处理应根据药材不同的性质, 分别采取适当的方法^[4]。一般耐热而质地坚硬的药材, 可采用水洗、流通蒸气灭菌、干燥的综合处理方法; 对直接入药的含菌量高的中药材可经粉碎后采用⁶⁰Co照射后再投入生产。如某中药原粉, 经 3 kGy 的⁶⁰Co照射前后各项指标分别为杂菌数 56 000、100 CFU/g, 霉菌数 600、10 CFU/g, 大肠埃希菌检出、未检出, 大肠菌群 100 CFU/g < N < 1 000 CFU/g、N < 10 CFU/g。这些方法一般不影响药材的外观和有效成分的量(除龙胆、秦艽外), 杀灭微生物效果好。再如某中药颗粒剂原料药材, 通过前处理、提取、过滤等单元过程的组合, 得到的提取液于夹层锅中经 105 ℃ 的流通蒸气灭菌 2 h, 经检验细菌数 17 350 CFU/mL, 霉菌数 < 10 CFU/mL, 大肠埃希菌

收稿日期: 2011-02-05

*通讯作者 黄玉兰, 主要从事药品检验工作。

未检出。显然这种灭菌方法不利于控制提取液的细菌数,也不能为下一工序的微生物限度提供保障。而经 115 ℃、1 h 的高压蒸气灭菌后,提取液的细菌数为 85 CFU/mL,霉菌数<10 CFU/mL,大肠埃希菌未检出。说明此种灭菌方法效果佳。灭菌后盛装提取液的容器必须密封,以防止空气中的微生物污染。另外,原药材在采收、加工、运输和贮藏的各个环节,应注意采取水洗、晾晒、通风等卫生措施,使其保持良好的卫生状态。

1.2 辅料和包装材料

辅料、包装材料也是微生物污染的重要因素。中药辅料是指用于生产过程、有助于产品形成、但不构成产品主要实体的材料,如淀粉、糊精、胶囊壳等。这些辅料带有一定数量的微生物,临用前必须严格选择和适当处理使其符合药用标准。

包装材料分为两大类,一类是直接接触药品的包装材料,如安瓿、PVC、PTP、复合膜等。另一类是除直接接触药品包装材料以外的包装材料,如大、中、小包装盒、袋、箱等。药品包装的主要目的是为了保证药物在贮存、运输及使用过程中的质量与稳定性。包装材料是药品包装的物质基础,若选用包装材料的质量不佳、保管不当、使用前灭菌不彻底或灭菌后存放条件不符合卫生标准等,均有微生物污染的可能,亦会造成中药制剂的污染。特别是灭菌后即用于直接接触药品的内包装材料,由于这些材料一般在高温下成型,刚生产之后不会受到污染。但在运输、贮存过程中往往会被微生物污染。因此,包装材料从订购开始,整个过程必须按照药品生产质量管理规范(GMP)规定的卫生要求进行管理。如抽样必须按 GMP 要求在与药品生产环境的洁净度同级别的抽样环境中进行;进入生产区按照物净程序,由物料通道进入。盛装口服液的玻璃瓶必须进行清洁、灭菌处理,并在规定的时限

内使用。

2 器具设备

直接与药物接触的制药设备和容器,如药筛、粉碎机、制粒机、压片机、充填机以及盛装桶等,其表面往往有大量微生物,常见的有芽孢杆菌、各类真菌等,会直接污染药品。设备和容器表面不光洁平整,材质不稳定,选型与生产不配套,维修、保养不及时,生产结束后未进行清洗等会造成药品的污染。所以中药制剂生产时设备的选用应与制剂的生产工艺相适应。设备和用具的表面应光洁、易清洗。与物料直接接触的设备内壁应光滑、平整、避免死角,耐腐蚀,易清洗,设备的传动部件要密封良好,防止润滑剂、冷却剂等泄露时对原料、半成品、成品、包装材料造成污染。设备器具使用后,应尽快清洗干净,保持清洁干燥。清洗程序为先用饮用水初洗,再用纯化水精洗,对于清洗后不易干燥的设备宜用 75%乙醇擦拭,防止微生物滋生。同时应制订有各种设备、器具的清洗制度和清洗要点,有专人负责和工作记录。压片机的清洗要点见表 1。

3 生产环境

洁净的生产环境是中药制剂生产的前提条件,是药品生产质量保证体系的重要组成部分。空气中的微生物主要来自灰尘颗粒,人的皮肤、衣服,由讲话、咳嗽、打喷嚏造成的飞沫。生产车间内空气中微生物的水平与室内清洁度、温湿度以及人员在室内的活动情况有关,如人员频繁走动、清扫、搬动物料及机器的震动都可使飞沫、尘埃、物料粉尘悬浮于空气中,成为空气中细菌、病毒等微生物附着的载体,从而增加空气中的含菌量^[5-6]。这样大大增加了物料、制药用具和设备乃至药品受污染的概率。因此制药生产的全过程必须采取必要的卫生措施,严格控制空气洁净度,以防药品受到尘粒和微生物的污染。

表 1 压片机的清洗要点和注意事项

Table 1 Main points and announcements of cleaning tablet press machine

部件	清洗部位	清洗要点
上冲盘、下冲盘	上冲盘、横圈、固螺、下冲盘	难以洗净的部位,难以脱落的部分应使用刷子充分刷除污垢
压轮转盘	压轮、转盘的下轨道	仔细观察肉眼看不见的部分是否黏附药粉
机台、机器主体等	机台	对直接接触药物的部件可用乙醇润湿的布充分擦拭
上冲、下冲	冲头顶端	注意凸凹部分残留的药物,必要时用超声波振荡器清洗
模圈	模孔	特别要注意清洗肉眼看不见的各个面
饲料斗容器	角落部	注意难以擦拭的部分残留药物
上冲盖、下冲盖、集尘管前端		

中药制剂的生产区应远离发尘量大、交通频繁的道路,周围应无露土地面和污染源、车间布局要合理,环境要整洁、卫生。生产车间的控制区应设有符合要求的人员卫生通道和物流通道,并设有防蚊、防蝇、防鼠、防虫、防尘五防设施。

加强空调净化系统的管理,在日常生产中要保证空调系统正常运行。对洁净区的洁净度定期进行监测,有效地控制空气中的尘埃粒子、沉降菌数量在相应洁净级别的要求之内。初、中效过滤器应定期检查压差,定期清洗、检漏,高三效过滤器应定期检漏、更换,局部发尘量大的工序(如粉碎、制粒、包衣等)应安装吸尘设施,并与其他操作室之间保持相对负压,不得利用回风。对整个送风系统和回风系统应进行灭菌,为防止微生物的耐受性所用的消毒方法应定期更换。

人员和物料进入洁净区应有各自的净化设施。杜绝一切非必要的人员流动,洁净区仅限于该区域生产操作人员和经批准的人员进入,进入洁净区的人员必须经过一系列的净化程序。进入洁净区的原辅料、包装材料等必须有一定的物净程序,具体来说,工艺上的物料净化包括脱包、传递和运输。脱外包装包括采用吸尘器或清扫的方式清除物料外包装表面的尘粒,污染较大,故脱外包间应设在洁净室外侧。在脱外包间与洁净室之间应设置传递窗或缓冲间,用于清洁后的原辅料、包装材料和其他物品的传递。传递窗两边的门不能同时开启,每次只能开启其中的一道。

除了保持室内整洁、人员尽量减少不必要的动作,以及保证空调净化系统正常有序的运转等措施外,还要求对生产环境定期进行有效的消毒,如采用甲醛、戊二醛、乳酸与石碳酸交替熏蒸或 O_3 消毒等方法,可以防止由生产环境引起药物制剂被微生物污染的情况发生。

4 公用介质

公用介质包括工艺用水和压缩空气两部分。

4.1 工艺用水

工艺用水即药品生产工艺中使用的水,按其质量标准及使用的范围不同而分为饮用水、纯化水、注射用水。其中饮用水是制备纯化水的水源,一般用于口服剂包装瓶、设备、容器的初洗,中药材、中药饮片的清洗、浸润和提取等,其微生物限度应符合生活饮用水卫生标准:总菌落数不超过 100 CFU/mL,不得含有大肠埃希菌等致病菌;纯化水

则是制备注射用水的原料水,一般用于原料药的精制,制剂的配料,容器的精洗等,微生物限度应符合《中国药典》纯化水标准:总菌落数不超过 100 CFU/mL;注射用水一般用于注射剂、无菌冲洗剂配料、无菌原料药精制与无菌原料药直接接触无菌原料的包装材料的最后洗涤等,其质量标准应符合《中国药典》注射用水标准。工艺用水是中药制剂非常重要的介质,它贯彻制剂的整个过程,所以必须严格控制其微生物限度。纯化水、注射用水的制备、贮存和分配应能防止微生物的滋生和污染。贮罐和输送管道应选用无毒、耐腐蚀的材料。管道的设计和安装应避免死角、盲管。贮罐和管道要定期清洗和消毒。纯化水预处理流程可根据原水的水质情况配置为防止活性炭过滤器中的细菌、细菌内毒素的污染,应能自动反冲和高温蒸气灭菌。一般采用 O_3 对纯化水及管道定期进行消毒,需要通过验证来确定消毒周期。消毒后的纯化水必须进行循环,以确保水质稳定。注射用水储罐的通气口应安装不脱纤维的疏水性除菌滤器,储存应采用 80 °C 以上保温、65 °C 以上保温循环或 4 °C 以下保温循环。

4.2 压缩空气

压缩空气是通过压缩空气处理系统中的空压机制取的,经过净化处理后为生产工艺提供合格的洁净空气。压缩空气在中药制剂中的应用非常广泛,如包衣、制粒、分装、泡罩等工序都离不开压缩空气,它直接与药品接触,容易发生污染。污染压缩空气的微粒,80%以上小于 2 mm,因此很容易穿过压缩机的进口过滤器。此后微粒在管网中传播,存在于水和油之中,由于有合适的环境,微生物很容易在管道上聚集并且滋生。生产中一旦使用了这种压缩空气,必将对药品产生一定的污染。因此,为了净化和消毒压缩空气,可以在压缩机的进口处安装过滤器,这样可以有效地控制过滤器之后细菌的生长。压缩空气的微生物指标必须与生产企业的生产环境相符合。

5 操作人员

药品生产过程中,操作人员是最主要的微生物污染源。人体的外表皮肤、毛发及鞋、帽和衣物都带有微生物,还有操作人员不良的卫生习惯,都可能给药品造成污染。染菌普查证明,健康人每日排泄的微生物数目达到 10^{14} ,其中约 1/1 000 是大肠埃希菌;操作人员的口罩使用 1 d 后,从内侧检出的细菌约是外侧的 100 倍,食指染菌数为 4 500 个。

因此,为了避免人体所带的细菌污染药品,生产中对操作人员必须有严格的卫生制度。

操作人员要建立健康档案。凡从事药品生产的操作人员每年必须做健康检查,患有传染病或隐性传染病以及体表有伤口、溃疡,感冒、咳嗽、腹泻等患者不宜进入洁净室,更不能在直接接触药品的

岗位上工作。患病痊愈后上班的工人须经医生健康检查确证已经恢复正常状态,才可上岗操作。进出洁净区的人员,严格执行人员净化程序(图1)。

建立严格的卫生制度,养成良好的卫生习惯。操作人员上班不戴手表、饰物,不涂指甲油等,以免污染药品。在生产中不离岗、不串岗,防止把自

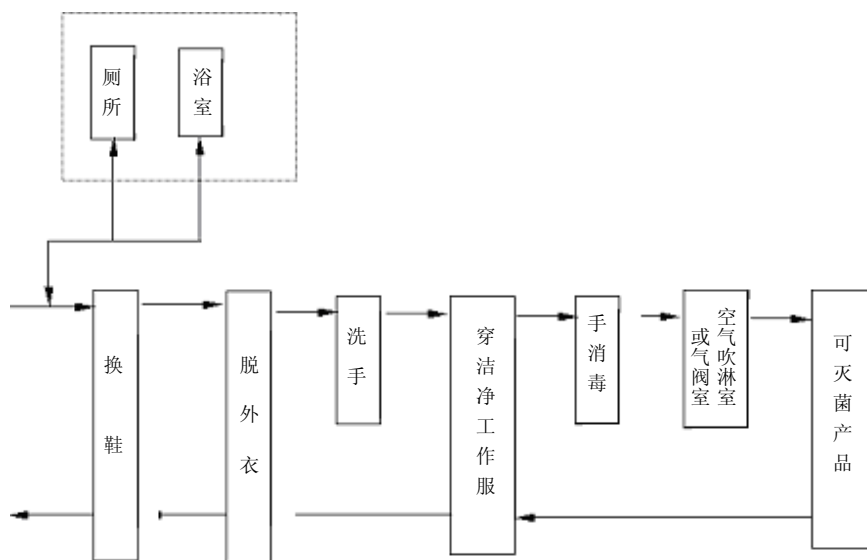


图1 非无菌产品及可灭菌产品生产洁净区人员净化程序

Fig. 1 Clarification procedure of operators in manufacture clean area of non-sterile and sterilizable products

身的污染带到其他作业场所;工作时不要快速走动,操作的动作要轻,幅度要小,讲话要少,声音要低,避免不必要的走动和动作,不要频繁进出洁净室。也不要边生产边高声谈笑,以致唾液横飞,污染药品。养成上岗前、用餐后以及便后洗手的良好习惯。定期洗头理发和男性刮胡子能够减少对药品污染的危险。不得裸手直接接触药品,如不可避免裸手操作时,应每隔15 min用75%酒精擦拭。

工作服应符合要求。操作人员的工作服应光滑,不掉纤维,无静电。洁净服要编号,专人专用,专人保管和发放。使用前发现破损、污染要及时更换。口罩要把口和鼻子盖住,头发不得外露,要全部塞在工作帽中。全部服装应每2 d由专人在控制区内洗涤一次。

6 结语

中药制剂生产过程中微生物污染的因素是较为

复杂的,为预防中药制剂的微生物污染,确保重要中药制剂微生物限度符合《中国药典》的要求,确保中药制剂安全、有效,必须针对微生物污染的诸多因素,采取积极有效的防控措施。

参考文献

- [1] 中国药典 [S]. 一部. 2010.
- [2] 金 灿, 戴新华, 徐 蓓, 等. 中药安全及标准物质研究 [J]. 中草药, 2007, 38(10):1441-1445.
- [3] 国家食品药品监督管理局. 药品生产质量管理规范 [S]. 2010.
- [4] 徐莲英. 中药制药工艺技术解析 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2003.
- [5] 李云飞. 最新药品生产监督管理办法实施手册 [M]. 银川: 宁夏大地音像出版社, 2004.
- [6] 国家食品药品监督管理局培训中心. GMP 知识读本 [M]. 北京: 中国科学技术出版社, 2004.