

不同清洗方法对分装器具清洗效果的对比

程露露 李欣

成都生物制品研究所有限责任公司

摘要：本文的目的是为了探讨不同清洗方法对分装器具的清洗效果。通过选取合适的污染物，以人工模拟污染的方式来污染各种直接接触产品的分装器具，然后对手工清洗、机械清洗的清洗流程以及清洗后取样检测总有机碳 (TOC)、电导率、细菌内毒素和微生物限度这 4 项指标进行比较分析。得出的结论为机械清洗的方法更具优越性，不仅提高了分装器具灭菌的质量，也降低了分装器具发生污染及交叉污染的风险。

关键词：清洗方法；直接接触；质量；交叉污染

制药用器具每批次生产结束后，依据药品生产质量管理规范 (GMP) 要求，需要对其进行认真彻底的清洗，并能对清洗程度进行验证^[1]。好的清洗效果是防止污染及交叉污染、控制药品生产质量的重要保障。

目前，药厂对器具清洗采用手工清洗和机械清洗这两种方法。近些年来，自动清洗设备在制药企业的应用越来越广泛，这主要得益于自动清洗设备可以有效地节省人工和清洗时间，另外一个非常关键的因素是自动清洗设备可以很好地执行重复工作，保证清洗效果的重现性。

针对人工清洗分装器具存在的弊端，成都生物制品研究所有限责任公司 208 车间投入使用了 GMP 器具清洗机，以实现可重现的“能被记录和验证”的清洗，新投入的设备完全符合新版 cGMP、美国 FDA 和欧盟 GMP 规范的要求。

本文通过探讨手工清洗、机械清洗对分装器具清洗效果的对比，了解机械清洗的优势，以供大家参考。

1 材料与方法

1.1 材料与设备

1.1.1 材料

分装器具、23% 氢氧化钠溶液（天津成星号科技发展有限公司）、注射用水、纯化水、250 mL 三角瓶（附锡铂纸封口）、100 mL 三角瓶（附锡铂纸封口）、TOC 瓶、棉签（拭子）（深圳市华晨阳科技有限公司）。

1.1.2 设备

Poseidon 600 型 GMP 器具清洗机，供应商为天津语瓶仪器技术有限公司。

1.2 设备确认

确认 Poseidon 600 型 GMP 器具清洗机已完成 OQ、PQ 等相关验证，设备功能正常。

1.3 人员资质确认

确认分装器具的清洗对比由经过培训且合格的人员来执行。

1.4 污染物的选取

一般药品都由活性成分和辅料组成，在清洗验证中通常是考虑残留物中的活性成分；最难清洗产品的选定以药品的活性成分的水溶性为考虑因素，水

溶性最低的定为最难清洗，作为清洗验证的对象^[2]。

成都生物制品研究所有限责任公司 208 车间主要用于 1 人份和 5 人份乙型肝炎减毒活疫苗以及无菌工艺模拟使用的 TSB 培养基的灌装，由于 5 人份乙型肝炎减毒活疫苗半成品的成分以蛋白质、碳水化合物和核酸等有机物为主，成分复杂，在生产过程中相对其他物料更难清洗，因此选取 5 人份乙脑减毒活疫苗半成品为清洁验证的污染物。

1.5 清洗方法

1.5.1 手工清洗流程

预洗 » 冲洗 » 控水或擦干

1.5.2 机械清洗流程及主要参数，如表 1 所示。

1.6 分装器具的污染及清洗

使用 5 人份乙型肝炎减毒活疫苗半成品污染直接接触产品的分装器具，污染完成后，将所有物品送至灭菌器按照相应的程序进行灭活处理，灭活后确保 DHT ≥ 24 h。按以上步骤执行后依次分别进行手工清洗、机械清洗。

为确保结果的可靠性和安全性，按

三十年专注于
 无菌混合与磁力密封
 为您提供卓越的搅拌方案

磁力离心泵

SEDNA Sanitary Magnetic Pump



产品优势

卫生级结构设计，无机械密封泵腔与外界物理隔绝，真正达到卫生级使用要求。

SSP has good safety and hygiene, and has good efficiency when used in pumping hazardous or hygienic liquids, without the leakage or contamination of external pollutants.

应用领域

制药 / 化学 / 水处理

乳制品 / cip 等

Pharmaceutical / F&B / Dairy
 Chemical etc

赛德纳株式会社

中国分公司
 山东赛德纳机械科技有限公司

电话: 0532-67769113

网站: www.sednaeng.com

邮箱: china@sednaeng.cn

地址: 山东省青岛市城阳区荟城路
 506 号 49 号楼办公 1201

表 1 GMP 清洗机清洗流程及主要参数

清洗流程	运行时间 (min)	运行次数	清洗介质	温度
预洗	2	1	纯化水	25℃
主洗	10	N/A	碱液	60℃
漂洗 1	2	N/A	纯化水	25℃
漂洗 2	2	1	注射用水	60℃
漂洗 3	2	1	注射用水	60℃
烘干	25	N/A	N/A	110℃

表 2 采样物品选择和采样数量

工具类型	采样方法	检测项目及数量	选择理由
一套直接接触产品的工具组合 (硅胶管、灌注泵、针头、分液器)	淋洗水冲洗 (用于计算 TOC 的淋洗水面积约 4000 cm ² , 淋洗水量约 4000 mL)	TOC 电导率 内毒素 微生物限度 各 1 个样品	全部是直接接触产品的关键工具, 多为狭小管腔物品, 难清洁。组合成一套完整工具之后取淋洗水可模拟正常生产的产品流。
不直接接触产品的工具 (胶塞振动盘)	擦拭取样 (擦拭面积约 25 cm ²)	TOC 1 个样品	虽不直接接触产品, 但在清洗过程中可能会接触少量残留; 轨道狭窄难清洗。

表 3 清洗残留可接受标准

测试项目	可接受标准
目检	所有物品的可视表面无肉眼可见污渍和水汽
TOC	≤ 2.09 μg/cm ²
电导率	≤ 1.3 μS/cm (25℃)
内毒素	≤ 0.25 EU/mL
微生物限度	≤ 100 CFU/mL (TAMC) 阴性对照的微生物限度应符合注射用水标准, ≤ 10 CFU/100 mL(TAMC)

表 4 手工清洗与机械清洗对比

技术指标	手工清洗	机械清洗
速度	慢	快
温度	低 (人的承受温度能力有限)	高 (可控)
水、化学品消耗	多 (无法合理控制)	少 (机内程序自动设置)
干燥	手动擦干 (关节、齿槽等部位不易擦干, 易生锈)	自动干燥
对器具损伤度及器具寿命	高 (易对器具产生划痕, 使其寿命缩短。)	低 (电脑自动控制, 延长使用寿命)
操作者安全性	低 (操作人员易被水烫伤、器具砸伤)	低
清洗质量和效果	差 (操作人员主观因素影响清洗效果、质量)	高
国家消毒灭菌管理规范	不符合	符合

上述两种方法分别进行 3 次清洗^[3]。

1.7 采样物品选择和采样数量 (见表 2)

1.8 清洗残留可接受标准 (见 3 表)

2 结果与分析

2.1 手工清洗与机械清洗对比分析 (见表 4)

综上所述, 机械清洗方法可提高

表 5 清洗后取样检测结果对比

样品	执行次数	清洗方法	TOC ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	电导率 ($\mu\text{S}/\text{cm}$)	内毒素 (EU/mL)	微生物限度 (CFU/mL)
一套直接接触产品的工具组合 (硅胶管、灌注泵、针头、分液器)	1	手工	0.065	0.753	≤ 0.25	0
		机械	0.032	0.651	≤ 0.25	0
	2	手工	0.028	0.788	≤ 0.25	0
		机械	0.046	0.735	≤ 0.25	0
	3	手工	0.037	0.807	≤ 0.25	0
		机械	0.012	0.866	≤ 0.25	0
不直接接触产品的工具 (胶塞振动盘)	1	手工	0.132	无	无	无
		机械	0.119	无	无	无
	2	手工	0.058	无	无	无
		机械	0.035	无	无	无
	3	手工	0.028	无	无	无
		机械	0.008	无	无	无

工作效率，提升清洗效果的一致性和可靠性，在降低发生污染与交叉污染的同时，保障了分装器具的灭菌质量，而且采用机械化清洗方法是目前制药企业发展的方向，用机器清洗器具代替手工处理方式，值得推广，但仍需要认真检查、核对，只有清洗彻底，才能保证灭菌质量，进而才能提高药品的无菌保障水平。

2.2 检测结果对比分析

2.2.1 目检

对分装器具进行手工清洗和机械清洗后，目测对比发现检查均无异物，但手工清洗之后，分装器具的水分无法完全控干或擦干。相对机械清洗来说，手工清洗在控水或擦干的过程中存在发生交叉污染、混淆差错以及污染的风险。

2.2.2 清洗后取样检测结果对比（参见表 5）

由表 5 可知，按照两种清洗方法分别执行 3 次清洗后对比发现机械清洗与手工清洗后的各项指标均符合“表 3 清洗残留可接受标准”，但从检测项目总有机碳（TOC）及电导率的对比中可以看出机械清洗的效果较优。

3 结论与讨论

随着 GMP 对药品安全生产要求的不断提高，以及考虑到人工清洗存在的

种种弊端，机械清洗应用在制药行业中的重要性逐渐显现，这主要得益于采用机械清洗不仅排除了人工清洗的弊端，也确保了清洗效果的统一，而且易于验证和保存记录，便于药品生产质量的追溯管理。因此，自动清洗设备在制药行业中的重要性不容忽视，它不仅保证了药品生产的卫生安全，还提高了生产效率和产品质量。在 GMP 的严格规范下，自动清洗设备成为确保药品安全生产的关键设备。随着自动清洗设备的应用越来越广泛，采取机械清洗成为制药行业发展的趋势，但不论是以哪种方式对分装器具进行清洗，都需要定期对清洁效果进行检测，以降低清洁过程给药品生产带来的质量风险。

在本文中，对比了手工清洗、机械清洗的清洗流程和各项技术指标，以及以人工模拟污染的方式污染分装器具后对分装器具的清洗效果。结果显示，机械清洗的效果优于传统的手工清洗。检测结果表明机械清洗的效果较优，且机械清洗可确保清洗效果的一致性和可靠性，减少人为操作产生的不确定因素，同时也避免人员在手工清洗过程中造成伤害。由此可知，机械清洗的方法相对较好，降低了分装器具发生交叉污染，混淆差错以及污染的风险，更具有优越

性。

尽管自动清洗设备具备许多优点，但在使用过程中也需要注意一些问题。例如，不同类型和规格的设备需要设定不同的清洗程序和参数。因此，制定合适的清洗方案是保证清洗效果的前提。另外，定期维护和检查清洗设备也是保障其正常工作的重要举措。总之，清洗工作要严格遵守中华人民共和国卫生部清洗消毒及灭菌技术操作规范^[4]，正确使用，规范运行。在对于制药企业来讲，采用合理的可重现且易于验证的清洗工艺，且严格执行清洁规程，才能确保药品的生产质量。随着科技的发展和药品安全生产要求的不断提高，期待自动清洗设备在未来能够实现更高的自动化和智能化水平，为制药行业的发展做出更大的贡献。

参考文献：

[1] 王春峰. 制药用器具自动化清洗工艺 [J]. 中国医药工业杂志, 2016, 47(05):683.

[2] 王著宇. 设备清洗与验证 [J]. 药学进展, 2004(05):236-239.

[3] 《药品生产质量管理规范（2010 年修订）》，第一百四十三条.

[4] 中华人民共和国卫生部. 清洗消毒及灭菌技术操作规范 [S]. 北京：中华人民共和国卫生部，2009.