

枸橼酸钾溶液微生物风险控制的改进与成效

王彪, 张翠莲*, 刘建茹, 周雨佳, 李文瀚, 刘鑫, 唐筱婉, 刘容吉 (中国医学科学院中国协和医科大学北京协和医院, 北京 100730)

摘要 目的: 为医疗机构制剂微生物风险控制提供参考。方法: 回顾性分析我院对枸橼酸钾溶液微生物风险研判的过程, 探索性地采取了生产改进后微生物限度检查结果呈现的效果。结果: 增加着色剂(5%柠檬黄溶液)储备液的终端灭菌措施, 可保证枸橼酸钾溶液微生物检查符合规定。结论: 对着色剂溶液采取终端灭菌措施, 是确保枸橼酸钾溶液微生物限度达标的有效手段。

关键词: 枸橼酸钾溶液; 微生物; 风险控制; 改进措施; 成效

中图分类号: TQ658; R95 文献标识码: A 文章编号: 1002-7777(2017)12-1494-03

doi:10.16153/j.1002-7777.2017.10.021

Improvement and Effects of Microbiological Risk Control of Potassium Citrate Solution

Wang Biao, Zhang Cuilian*, Liu Jianru, Zhou Yujia, Li Wenhan, Liu Xin, Tang Xiaowan, Liu Rongji (Peking Union Hospital, Peking Union Medical College, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China)

Abstract Objective: To provide references for microbiological risk control of preparations of medical institutions. **Methods:** The process of investigating the microorganism risk of potassium citrate solution was retrospectively analyzed. The effects of microbial limit test after improvement were explored. **Results:** Terminal sterilization by adding coloring agent (5% tartrazine solution) could ensure the microbial limit of potassium citrate solution. **Conclusion:** Terminal sterilization for coloring agent was an effective way to ensure the microbial limit of potassium citrate solution.

Keywords: potassium citrate solution; microorganism; risk control; improvement; effects

枸橼酸钾溶液(以下简称:枸钾溶液)具有碱化尿液及补充钾离子的作用。本品作为医院制剂,在全国很多医院生产与使用,自70年代至2014年,先后收录于军队与各级地方制剂标准及中国医院制剂规范^[1-4]。我院生产与使用本品已有50年余年的历史,近年用量达4.8万瓶^[5](200 mL/瓶),按每批30万mL生产量,每年生产约33批次(2013年31批、2014年29批、2015年36批、2016年35批)。在我国,药品微生物限度检验起步于1972年,1978年卫生部颁布了首个药品微生物限度

标准^[6]。自2000年版《中国药典》首次收载微生物限度检查法以来,我院对枸钾溶液的微生物限度检查^[7-8](菌检)按规定批批检验,合格后放行使用。但自2015年1月起,本品曾出现1批菌检经复验合格及2批细菌数与霉菌数接近标准高限(100 cfu·mL⁻¹)的情况。为此,药检室与制剂室共同讨论后,对影响本品的原辅料、包材及生产环境风险进行逐项排查与研判,寻找到主要影响因素为室温放置3~4个月的5%柠檬黄溶液(储备液)中细菌与霉菌数偏高。

作者简介:王彪,主管药师;研究方向:药物分析和药品质量控制;Tel:(010)69156520;E-mali:biaoqq@126.com

通信作者:张翠莲,主任药师,硕士生导师;研究方向:医院药学与药事管理;Tel:(010)69156520;E-mali:zhangcuilian36@163.com

为解决与加强本品生产中的风险管控，经医院制剂质量管理组织研讨决定：“由制剂室对5%柠檬黄溶液生产工艺与流程进行针对性探索改进；药检室对中间产品及成品微生物限度进行检查与跟踪”。本文回顾性地总结与分析了改进生产工艺后生产的3批柠檬黄溶液，历经17个月的使用，共配制49批枸钾溶液的生产实践。通过药检室对枸钾进行微生物限度检查的验证，表明改进措施是成功的，值得与同行分享，以期共同提升防范医院制剂微生物风险与控制能力。

1 资料与方法

1.1 柠檬黄溶液配方与生产工艺

1.1.1 改进前

柠檬黄2.5 g，加10%羟苯乙酯酯1.5 mL (0.15 g)，加纯化水至500 mL，溶解，置于消毒的500 mL玻璃瓶中，备用。

1.1.2 改进后

配方相同。配成溶液后，分装于10 mL西林瓶中，110 ℃、30 min 终端灭菌，备用。

1.2 枸钾溶液处方及生产工艺

每批配制30万mL，枸钾浓度为10%，加5%柠檬黄溶液30 mL作为着色剂，混匀。每瓶装200 mL。

1.3 改进后枸钾溶液微生物限度检查结果统计与成效评估

采用回顾性分析法，调取改进工艺后生产的3批5%柠檬黄溶液对应的枸钾溶液批号与微生物限度检查结果（依据《中国药典》二部附录XIJ微

生物限度检查法规定）。用Excel 2007对每批枸钾批号与对应的5%柠檬黄溶液批号及微生物限度检查结果进行逐一录入。按风险等级将微生物检查结果分成： $<10 \text{ cfu} \cdot \text{mL}^{-1}$ 、 $10 \sim 50 \text{ cfu} \cdot \text{mL}^{-1}$ 、 $50 \sim 100 \text{ cfu} \cdot \text{mL}^{-1}$ 与复检合格等4类进行统计，并根据季节对微生物生长的影响，按季度评价改进后成品微生物的控制成效。

2 结果

2.1 柠檬黄溶液分成小包装终端灭菌后，枸钾溶液细菌与霉菌检查结果

2015年8月18日，根据枸钾溶液风险控制与改进思路及制剂室的生产计划，5%柠檬黄溶液首次改为分成小包装终端灭菌后备用。随后，按照标准操作规程（SOP）进行枸钾溶液安排生产与质控。根据生产需要，2015年12月10日与2016年6月14日又相继用同法制备2批5%柠檬黄溶液。使用改进后的3批柠檬黄溶液配制枸钾溶液49批，其成品微生物限度检查结果除批号20150722与20150831经复检合格外，其余47批次均一次性检验合格。具体情况见表1。

2.2 枸钾溶液细菌与霉菌检查结果呈季节特点

3批终端灭菌后的5%柠檬黄溶液实际使用时间为2015年8月19日至2016年12月30日，对应生产的49批枸钾溶液的微生物限度检查结果见表2。结果表明，二、第三季度的细菌与霉菌数比一、四季度偏高。

表1 柠檬黄溶液批号与枸钾溶液中细菌与霉菌检查结果分布（批次数，n，%）

柠檬黄溶液批号	枸钾生产时间段	枸钾批次数	微生物限度检查结果 /cfu · mL ⁻¹						复检
			< 10		10 ≤ X ≤ 50		50 < X ≤ 100		
			细菌数	霉菌数	细菌数	霉菌数	细菌数	霉菌数	
20150818	20150819–20160105	15	5 (33.3%)	12 (80.0%)	9 (60.00%)	3 (20.0%)	1 (6.67%)	0	0
20151210	20160120–20160722	17	8 (47.1%)	12 (80.0%)	8 (47.06)	5 (29.4%)	1 (5.88%)	0	0
20160614	20160729–20161230	17	10 (58.8%)	14 (82.4)	5 (29.41)	1 (5.9%)	0	0	2 (11.76%)

表2 49批枸橼钾溶液微生物限度检查结果($\text{cfu} \cdot \text{mL}^{-1}$)与占比(%, x/n)

生产季节	细菌检查结果对应批次占比		霉菌检查结果对应批次占比	
	$10 \leq X \leq 50$	$50 < X \leq 100$	$10 \leq X \leq 50$	$50 < X \leq 100$
第一季度	12.50 (1/8)	0 (0/8)	0 (0/8)	0 (0/8)
第二季度	88.89 (8/9)	11.11 (1/9)	44.44 (4/9)	0 (0/9)
第三季度	53.33 (8/15)	13.33 (2/15)	33.33 (5/15)	6.67 (1/15)
第四季度	29.41 (5/17)	0 (0/17)	0 (0/17)	5.89 (1/17)
合计	48.98 (24/49)	6.12 (3/49)	18.37 (9/49)	4.08 (2/49)

3 讨论

3.1 着色剂储备液独立小包装与终端灭菌是枸橼钾溶液微生物限度检查达标的关键环节

近年来, 在我院制剂质量控制与常规微生物限度检查过程中, 发现枸橼钾溶液是内服制剂中存在风险隐患的品种。为了控制微生物污染风险与保证制剂质量, 我院药检室遵循质量追踪与倒查原则, 除确认生产流程与环境控制符合规定外, 还逐一对照枸橼钾溶液的原辅料与包材的微生物限度进行检查。不仅找到了问题的原凶主要为着色剂(5%柠檬黄溶液), 而且探索与实践了相应的改进措施。经过应用3批改进后的5%柠檬黄溶液与相应的49批枸橼钾溶液的微生物限度检查结果验证, 将生产工艺由每瓶500 mL改进为分装成每瓶10 mL并进行终端灭菌备用的措施, 是有效并值得借鉴的。

3.2 枸橼钾溶液微生物控制风险呈季节性态势

本文对49批枸橼钾溶液的微生物检查结果按季度汇总与统计的结果表明: 二、三季度的细菌与霉菌数比一、四季度偏高, 说明本品微生物控制风险呈季节性态势。这与微生物的生长特点受季节温湿度影响相关; 同时也说明, 《中国药典》对细菌与霉菌规定的培养条件是必须做好每日监测与记录的。

3.3 全程质量控制是枸橼钾溶液质量与临床用药安全的保障

微生物控制是药品安全性保障的重要措施。枸橼钾溶液微生物限度不仅受原辅料与包材的微生物影响, 而且还与制剂生产环境控制、人员卫生与各项SOP落实有密切关系。尤其是纯化水的质量更是影响枸橼钾溶液质量的主要因素之一。制剂室需要做

好纯化水的生产与养护, 用水终端出水口的养护与使用前的冲洗也很关键。药检室更要强化日常环境验证与纯化水微生物检查的抽检。全员强化防范与控制微生物污染的风险控制理念, 加强全程质控, 持续改进管理, 医院制剂质量才会得到有效保障。

参考文献:

- [1] 中华人民共和国卫生部药政局.《中国医院制剂规范(第一版)》[M]. 天津: 天津科技翻译出版公司, 1989: 7-9.
- [2] 中华人民共和国卫生部药政局.《中国医院制剂规范(西药制剂第二版)》[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 1995: 7-8.
- [3] 中国人民解放军总后勤部卫生部. 中国人民解放军医疗机构制剂规范[M]. 北京: 人民军医出版社, 1987: 85-85.
- [4] 北京市卫生局. 医疗单位制剂规程[M]. 北京: 1984: 23-24.
- [5] 北京市食品药品监督管理局. 北京市医疗机构制剂规程(2014年版第一册)[M]. 北京: 中国商业出版社, 2014: 94-95.
- [6] 胡昌勤. 药品微生物控制现状与展望[J]. 中国药学杂志, 2015, 50(20): 1747-1751.
- [7] 李嘉, 王彪, 杜小莉, 等. 2013年我院制剂价格调整前后的临床使用分析[J]. 中国药师, 2016, 19(8): 1546-1548.
- [8] 高捷, 范义凤, 李丽, 等. 枸橼酸钾溶液微生物限度检查法验证实验[J]. 现代医药卫生, 2008, 24(11): 1716-1717.

(收稿日期 2017年6月30日 编辑 王萍)