

血液制品生产容器具清洁效果确认中的风险评估与控制策略

李顺忠 毕道光

国药集团贵州生物制药有限公司 贵州 凯里 556011

摘要：血液制品生产容器具的清洁效果确认是确保血液制品安全性和有效性的关键环节。本研究旨在通过风险评估与控制策略，确保生产容器具清洁效果的可靠性和一致性。首先，采用危害分析与关键控制点（HACCP）方法对生产容器具清洁过程中可能出现的风险进行识别和评估。其次，基于风险评估结果，制定了一系列控制策略，包括优化清洁程序、选择合适的清洁剂、设定严格的清洁参数和监控标准，以及实施定期的清洁效果验证。通过这些措施，能够有效降低污染风险，保证血液制品的质量和安全。结果表明，风险评估与控制策略的应用显著提高了生产容器具清洁效果的确认效率和准确性，为血液制品生产提供了坚实的质量保障。

关键词：生产容器具；清洁效果确认；风险评估；控制策略

1 引言

1.1 血液制品行业的重要性

血液制品行业是医疗健康领域的重要组成部分，对于治疗和预防多种疾病具有不可替代的作用。血液制品包括人血白蛋白、凝血因子、免疫球蛋白等，它们广泛应用于临床治疗，如创伤救治、遗传性血液病治疗、免疫缺陷病治疗等。因此，血液制品的质量和安全性直接关系到患者的生命健康，对整个医疗系统的稳定运行和公共卫生安全具有重大意义。

1.2 生产容器具清洁确认的必要性

在血液制品的生产过程中，容器具的清洁是确保产品质量和安全的关键环节。因此生产用容器具按规定进行清洗后，生产用容器具的允许残留物含量是否达到预先设定的可接受标准，是否消除了在生产过程中产品受到前一次使用遗留物或者清洗剂污染的风险。不同的操作人员都按操作规程进行生产用具清洗，是否获得满意的清洗效果，所以必须对生产容器具的清洁效果进行确认，确保其达到规定的清洁标准，是防止污染和保障产品质量的必要措施^[1]。

作者单位：556000，贵州省凯里市经济开发区，国药集团贵州生物制药有限公司

作者简介：李顺忠，1988年，男，医学助理工程师，本科，研究方向：生物制药，E-mail: 771963537@qq.com（手机号：13595559667）。

通信作者：毕道光，男，医学助理工程师，本科，研究方向：生物制药。E-mail: 1826038526@qq.com。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

1.3 风险评估与控制策略的意义

风险评估是对生产过程中可能出现的风险进行识别、评估和优先排序的过程，而控制策略则是基于风险评估结果制定的预防和控制措施。在血液制品的生产容器具清洁效果确认中，进行风险评估可以帮助识别清洁过程中可能存在的风险点，如清洁剂的选择、清洁程序的设计、清洁效果的监测等。通过制定有效的控制策略，可以最大限度地减少这些风险，确保清洁过程的可靠性和清洁效果的一致性，从而保障血液制品的质量和安全^[2]。

2 血液制品生产容器具清洁效果确认

2.1 生产用器具

药品生产常用的有不锈钢桶与配套的刻度尺、量筒、烧杯、塑料试剂桶、生产用软管、不锈钢盆、投料盘、剪刀等器具，其用途制药用于房间清洁时消毒剂或清洁剂盛装和投料时破袋剪刀的盛装、原料血浆投料用、生产过程取样、原料血浆破袋用、各组分沉淀掏取用、硅藻土干烤和配制量小的试剂配制等。上述每种器具均由人工进行清洁，内表面积越大越不容易清洁，清洁效果确认对象选用每种器具选择内表面积最大的器具进行验证即可。

2.2 生产用具清洁程序

投料盘、不锈钢桶使用时，提前30min以上并于24小时内对不锈钢桶以20%NaOH溶液涂布内外表面，做到均匀无死角，取样提子、不锈钢盆、聚丙烯沉淀铲、投料用剪刀于碱液中浸泡4小时以上并于24小时内。使用前用注射用水反复冲洗容器具内外表面3遍以上，冲洗后用pH

试纸检测终淋水为中性，检测终淋水pH 值应符合药典中pH值的规定，2小时内使用，否则重新进行清洁消毒后才能使用。

沉淀车：各组分压滤前，检查沉淀车是否在涂碱有效期内，若涂碱超过 24小时，需重新对沉淀车内表面平槽及四角用20%NaOH 溶液进行均匀涂布，保持30分钟以上24小时内，用注射用水反复冲洗3遍以上，用pH 试纸检测为中性，检测终淋水 pH值应符合中pH值的规定，用洁净压缩空气吹尽残留水后使用^[3]。

生产用软管连续生产期间使用后，用纯化水反复冲软管内外壁，在连续生产期间，浸泡于4%氢氧化钠溶液中，排出管内气体，使软管内灌满4%氢氧化钠溶液浸泡4~24小时后，将软管从4%氢氧化钠溶液取出，排尽软管内4%氢氧化钠溶液，将一端与注射用水出口链接，打开注射用水阀门，冲洗软管内部、表面，冲洗3遍以上，冲洗至管道内淋洗水pH试纸检测为中性，用洁净压缩空气将软管内残留的水吹干，在24小时内使用，链接至其他管道，随其他管道一并对淋洗水进行内毒素检测。

生产用塑料试剂桶连续生产期间使用后，用纯化水反复冲洗内外壁，再用20%的氢氧化钠溶液均匀涂布内表面，保持30min以上，如需在24小时内使用的，用注射用水反复冲洗内外表面3遍以上，用洁净压缩空气吹扫残留水，用桶盖盖好，挂“容器已清洁”标识牌待用；如涂碱超过24小时的，需重新涂碱后再用注射用水清洁。

玻璃容器连续生产期间使用后，用纯化水反复冲洗内外壁，去除表面可能存在的残留物质及污物，如有异物，用塑料刷或者试管刷刷去后用纯化水冲洗干净，用铬酸洗液浸泡处理保持2小时以上并于24小时内清洁，使用前用注射用水冲洗3遍以上至pH试纸检测为中性后备用。如铬酸洗液处理超过24小时的，需重新用铬酸洗液处理后再用注射用水清洁。

停产期间所有生产用容器使用后用纯化水冲洗干净，再用压缩空气吹干后放入器具存放间干燥保存。于下次恢复生产前重新按上述生产期间使用后清洁步骤重新清洁后保存。

2.3 清洁效果的取样检测方法

擦拭法取样，最难清洗（易污染）部位擦拭取样，取样面积为100cm²，用注射用水洗脱，洗脱液用量40ml/每拭子。

淋洗法取样：清洁完毕后，清洁后的生产用具用注射用水反复冲淋，用注射用水使内壁所有部位淋洗，取样送检。

3 风险评估及风险分析

3.1 鱼骨图分析：

从人机料法环等方面辨识出影响验证对象的主要因素，再根据鱼骨图的因素逐项进行风险分析。

3.2 评估方法：

采用FMEA工具对严重性、可能性、可检测性对确认与验证风险点进行影响性因素评估，对可能存在的风险点，结合鱼骨图从人、机、料、法、环五大GMP要素进行风险识别，并对存在的风险可能产生严重性(SEV是指发生危害后对产品质量的影响程度)、可能性(OCC系指产品生产过程存在的风险发生的几率)、检测性(DET系指产品发生危害后可检测的几率)结合起来进行评估风险等级，从而确认采取的确认与验证措施。

对识别出的风险点严重性、可能性和可检测性级别进行判定。

4 控制策略

4.1 预防措施

4.1.1 清洁程序的优化

为了确保血液制品生产容器具的清洁效果，首先要对清洁程序进行优化。

清洁剂的选择：选择合适的清洁剂，确保其能够有效去除容器具上的残留物，同时不对容器具材质造成损害。

清洁参数的设定：包括清洁时间、温度、压力等参数的设定，以达到最佳清洁效果。

清洁步骤的规范化：制定详细的清洁步骤和操作规程，确保每一步骤都能得到正确执行。

清洁设备的维护：定期对清洁设备进行维护和校准，保证其性能稳定。

4.1.2 操作人员的培训与管理

操作人员的专业技能和操作规范直接影响到清洁效果。因此，需要定期对操作人员进行清洁程序培训，确保他们熟悉并能正确执行清洁规程。

操作规范的强化：通过日常管理和监督，强化操作人员的规范操作意识。

4.2 监控措施

4.2.1 清洁效果的定期检测

为了确保清洁程序的有效性，需要定期对清洁效果进行检测，包括：

目视检查：通过目视检查容器具表面是否有残留物。

微生物检测：定期进行微生物检测，确保无微生物污染。

化学残留检测：使用化学分析方法检测是否有清洁剂或其他化学物质残留。

4.2.2 环境监测与记录

环境监测是确保清洁效果的重要环节,包括:

空气质量监控:定期检测车间内的空气质量,包括尘埃粒子、微生物等。

温湿度监控:监控车间的温湿度,确保其在适宜范围内。

记录管理:详细记录每次清洁的过程和结果,以便追溯和分析。

4.3 纠正措施

4.3.1 不合格清洁效果的处理

一旦发现清洁效果不合格,应立即采取措施:

重新清洁:对不合格的容器具进行重新清洁。

原因分析:分析清洁不合格的原因,采取措施防止再次发生。

改进措施:根据分析结果,对清洁程序进行必要的调整和优化。

4.3.2 应急预案的制定与实施

为了应对可能出现的紧急情况,需要制定应急预案:

应急预案的制定:制定详细的应急预案,包括人员分工、应急物资准备等。

应急演练:定期进行应急演练,确保所有人员熟悉应急流程。

应急响应:一旦发生紧急情况,立即启动应急预案,迅速有效地处理问题。

5 结论

5.1 清洁效果确认的重要性

在血液制品的生产过程中,容器具的清洁效果确认是确保产品质量和安全的关键环节。清洁效果确认的重要性体现在以下几个方面:

产品质量保障:确保容器具无残留物,避免交叉污染,保证血液制品的纯度和安全性。

法规遵从性:符合国内外《药品生产质量管理规范》(GMP)和相关法规要求,确保产品合规上市^[5]。

患者安全:减少因容器具污染导致的潜在健康风险,保障患者用药安全。

生产效率:通过有效的清洁效果确认,减少因清洁不彻底导致的返工和生产延误,提高生产效率。

5.2 风险评估与控制策略的有效性

风险评估与控制策略的有效性是确保清洁效果确认

成功的关键。有效的风险评估与控制策略应包括:

风险识别:识别可能影响清洁效果的因素,如清洁剂的选择、清洁程序的设计、操作人员的培训等。

风险分析:评估这些因素对清洁效果的影响程度和可能性,确定风险等级。

风险控制:制定相应的控制措施,如优化清洁程序、定期监测清洁效果、加强人员培训等,以降低风险。

风险监控:实施持续的监控和评估,确保控制措施的有效性,并及时调整策略以应对新的风险^[4]。

5.3 对血液制品行业清洁生产的贡献

清洁效果确认的风险评估与控制策略对血液制品行业清洁生产的贡献主要体现在:

提升行业标准:通过科学的风险评估和有效的控制策略,提升整个行业的清洁生产标准。

技术创新:推动清洁技术和方法的创新,提高清洁效率和效果。

成本节约:通过减少因清洁问题导致的返工和产品召回,降低生产成本。

可持续发展:促进资源的合理利用和环境保护,符合可持续发展的要求。

综上所述,清洁效果确认的风险评估与控制策略对于保障血液制品的质量和安全性、提升行业标准、推动技术创新以及实现可持续发展具有重要意义。通过不断优化和完善这些策略,可以为血液制品行业的清洁生产做出更大的贡献。

参考文献

[1]袁东洁,杨宁波.浅析药品生产设备的清洗验证[J].科技与企业.2014,(7).

[2]何本霞,成立,张清.药品生产企业清洁验证常见问题探讨[J].广东化工.2020,(24).

[3]柴发永,柏建学,刁兴彬,等.药品清洁残留分析方法有关概念及影响因素的探讨[J].中国药事.2021,(7). DOI:10.16153/j.1002-7777.2021.07.013.

[4]冯继承.药品生产设备清洁验证中风险评估的应用[J].黑龙江医药.2019,(4).DOI:10.14035/j.cnki.hljyy.2019.04.016.

[5]中华人民共和国卫生部.药品生产质量管理规范(2010修订)[S].2010:16