

优良生产操作规程 (GMP) 卫生要求注释 (四)

E. Underwood (英国, 汉普郡惠斯Wyeth 制药厂)

6. 设备

全部设备的设计制造必须使得内部各接触点及外部表面都容易洁净。

如不需与产品直接接触,有许多金属适合制造部件,如用铜、铝、铁、锌、镉、铈等,但应避免构成表面。接触表面的首选材料包括不锈钢,但要避免腐蚀酸的存在,还有钛、玻璃,假如温度不高也可用塑料。布或帆布带不能与产品接触,由于它们是吸收剂及难以清洁。塑料和合成纤维布是较优的物料。

每一件设备本身都存在极易繁殖微生物的部位,可以经常检验以查明污染的缺点情况。微生物的类型及生长的程度取决于污染的来源,可利用的营养料和环境条件,特别是pH和温度。

下面几点是适用于多数设备包括医院常用设备的要求,并可作为评价设备的洁净程序和降低微生物繁殖危险的指导通则。

①所有的设备易拆除和清洁。

②与产品接触的所有表面需光滑而平整、无小坑的存在。所有尖锐角要磨平且连接部位需焊接,任何焊接处要光滑。全部接触表面要经常检查其损害程度,这对包有外套的设备及有双壁和衬里的容器显得极为重要,因为表面的任何裂缝或小洞可使产品进入那些使清洁剂和消毒剂无法渗入的区域,而此处可使微生物生长,最终导致成批产品的污染。

③内部不应装有螺纹而所有外部螺纹应易于清洁。

④所有管道和阀门的连接螺帽应能拆除和清洁。

⑤搅拌器片叶最好是带轴的整块以便于清洁。如需放置于座内则通常需做仔细的清洁后检查。

⑥产品应避免接触到活动部件所有的润滑剂。

⑦阀门用塞型优于用隔板型。如要用隔板型则要经常检查和定期更换。破坏了的隔板可使产品渗入阀门密封处,而此处清洁剂和消毒剂无法达到,如果微生物生长则最后成批产品污染。

⑧所有管道应远离产品来源,而全部操作系统及贮藏容器应由自身排水。如有可能,流出阀门应装在容器罐的附近。应避免通过流出阀门检取样品,因为在阀门内留下的任何营养物能使微生物生长有利而污染产品。最好有单独检取样品的入口或旋塞。

⑨使用真空抽滤系统除去制剂瓶内的空气或蒸汽时,所有装置要有规则进行清洁和消毒,以防当冷凝时,残留物转入原容器而促进微生物的生长。

⑩多用途和转移式设备因为产品易受微生物污染的程度是不同的,要仔细安排清洁程序。

(1) 仪器和工具

任何用于产品的仪器和工具,如一些设备的接能部份或检测和取样的工具都应用卫生的及非腐蚀性材料制成,并尽可能设计和结构简单。应避免用空心柄的工具,一件的仪器比有分离手柄的仪器更易清洁。如果仪器有连接处,则焊接后要磨光。有些工作例如取样最好采用预先灭菌而可丢弃的仪器。

(2) 清洁器皿

器皿结构尽可能简单便于清洁。不锈钢

槽和桶是很理想的，因为它们能加热灭菌而其表面不易划破或出现坑凹。抗热塑料也很适用，但不能高压灭菌的以及电镀铁的器皿不适用。此外，所用的扫把和拖把应能加热灭菌。最好清洁布是可丢弃的。如果这些不切实际，那必须能耐煮沸。Colguiff等发现所有用于湿润工作的拖把和布应加热消毒，化学处理是无效的。带有设计较差的槽的清洁机不能排空或加热消毒，在医院已证实可引起污染。

(3) 清洁和消毒

设备应在使用后尽可能快地清洁，恰好在再次使用前进行处理。当两次使用的间隔时间很久，则设备应洗净、灭菌和放置干燥。然后等再度使用时灭菌消毒。槽桶、泵、热交换器和其它设备如不用时则需把内容物排除干净，如管道的连接处可打开，需除去管内湿气。整套设备可就地完整清洁，用于手工拆洗或清洁，常用的是两种方法结合。标准的清洁程序包括预冲洗、洗涤、淋洗和消毒成为一个循环，重要的是书面程序中，要说明所有应用试剂的浓度和再循环的周期。

为便于清洁，通常将管道特殊设计成小段，尽可能再焊接延长，连接要用专门设计的无缝接合法。当清洁剂通过系统中最大管道直径的流速不得少于 1.5m （5呎）/秒。适当清洁剂作用连同流速、可借助冲洗作用除去土壤残渣和存在的微生物。不过，清洁后通常在系统中尚需进行化学消毒。任何交叉连接处、T型管道及空管道尾部须仔细消毒，因为它们可降低系统清洁的有效性并提供微生物隐匿处。

这种清洁系统也可适用板型及管型热交换器、泵、某些均化器和其它设备。然而，阀门、阀门的T管及测量表必须手工清洁。大槽和反应器也可采用旋转喷雾方法清洁和灭菌。一些带孔的喷雾器及特殊设计的喷雾器是很有效的。但对一些固定装置如搅拌

器、管道入口处进口、排气道，喷雾消毒有遮挡，需要手工操作。

许多产品的性质及车间某些设备的设计常常使得完整清洁不便，故设备往往要拆开浸泡和洁净。

将 $30000\sim 40000\text{Hz}$ 频率超声波转化为机械振动，可用于除去很难清洁的小件设备如阀门和带小孔部件的厚层油脂及污物。采用不同的洁净剂如洁尔灭、过氧化氢与超声波结合消毒适用于仪器的冷灭菌。

消毒设备可使用的药剂如卤素类、季铵盐类、酚类（食品工业除外）、甲醛、热水和蒸汽，也可用湿热或干热、暴露于环氧乙烷气体中灭菌。 γ 射线的照射也适用，但通常只限于可丢弃仪器的消毒。

(4) 建筑物和设备的清洁和消毒的监测

清洁过程的有效性可经化学和微生物试验来评定，但通常只能明确污物残渣的肉眼发现。然而，可见的清洁表面的消毒有效性可以通过检查其微生物的存在而评定。

检查表面有三种主要方法：

①从自动清洁循环中的最终洗涤水采样或用无菌稀释剂冲洗表面得到样品，并检查其微生物的存在。

②使用接触琼脂表面去复制存在的菌落，此法的优点是可以定量，但缺点是只适用于硬的平面。经这一试验，残留的营养料也许留在表面。假如表面有观察到的细菌，可用乙烯条从表面将菌落转移到显微镜玻片做仔细检查。

③用藻酸钙纤维棉签或脱脂棉签擦取试验表面的污物转移到混悬基质中，而后检查存在的微生物。若用藻酸钙棉签，其中浸有含 1.0% （W/V）六偏磷酸钠的四分之一浓度的林格氏溶液，这样可溶解棉签的纤维而释放已存的微生物。Trimarchi发现藻酸钙棉签用于刀具的检查优于未脱脂棉签。此法检查也有缺点，除非按照测量指导操作，否则

是不定量的，但它的优点是可用于任何表面如弯曲管道及通道口。此法操作不留有任何遗迹，无需再清洁和再消毒。

7. 水

水中微生物的质量，由于它可作为产品成份的多方面用途，故显得极为重要，如用于洗涤食品和化学品、漂白、冷却和清洁目的。水中原有的微生物是革兰氏阴性、腐生的细菌，其营养要求不高及最适宜生长温度范围很大。水中的其它细菌可来自土壤侵蚀腐烂的植物或污水导致的污染，因此菌丛的变化无法预料，并常含有肠菌。

(1) 原水或自来水

自来水的质量是随着来源及当地规定情况而变化的，水中可能含有绿脓杆菌等其它微生物，但不应含有病原菌和粪便污物如大肠杆菌。长期贮存和在贮水池细菌常常可沉淀析出，在工业周期生产中，贮藏罐用完后保证要翻转过来，否则内容物处理不当就是传染的污染源。夏天的数月中细菌的计数可迅速上升，据知可达 $10^5 \sim 10^6$ /ml。Collins (1964) 研究证明在工业贮藏用水中98%的微生物是革兰氏阴性细菌。

全部供应的水都需定期地进行微生物的检测。所有制备产品用水、洗涤食品和化学品用水以及所有车间的洗涤水最重要是无肠菌污染。水中带有的一些细菌象绿脓杆菌的允许度取决于菌群的生长能力及其污染产品的程度。

用于冷却罐内或瓶内加热操作的产品的的水或在高压消毒器的喷雾冷却液，都需是微生物质量优良的，借以消除由于密封不完全或有缝隙而使操作后受到污染的危险。

自来水的微生物计数同样也要在制备的软化水和去离子水得到反映。

(2) 软化水

软化水制备通常使用钠沸石的碱交换法、钠石灰法或添加六偏磷酸钠方法制得。当使用化学床时必须经常地处理微生物污

染。如用盐水再生化学床，另外一些菌丛如杆菌属、金黄色葡萄球菌可能会被带进。

如用软化水作为冷却剂时，有必要进行预消毒以减少细菌含量。软水作为热交换系统的冷却剂，除非谨慎否则微生物计数迅速上升；交换板或套层管壁产生任何裂缝或损坏，就可导致产品的污染。

不论采用手工或自动化来清洁，用于洗涤设备的水是必须消毒的。

(3) 去离子水或脱盐水

把自来水通过合成的阳或阴离子交换树脂床除去离子而制得去离子水。这样，在去离子水中也存在自来水中的任何细菌，如果树脂床不用强酸和强碱溶液再生，则将迅速遭到污染。去离子水常用于制备药物产品和化妆品以及用于消毒剂的稀释。

(4) 蒸馏水

当蒸馏水离开蒸馏器时是无微生物的，任何污染的发生或是冷却系统或是贮藏或是分配的错误所致。如果冷却系统出差错，水常是在化学上不合格。蒸馏水的菌丛通常是革兰氏阴性细菌，由于它是操作后进入的，故常是一种纯培养，曾报道微生物最大量可达 10^6 。用于注射用产品，通常用特殊设计的玻璃蒸馏制得，其蒸馏后的灭菌阶段包括收集的4小时在内。用此法制得的水在使用前常贮藏在超过65℃温度中，以防微生物生长及可能伴有热原物质的产生。

(5) 反渗透处理水

在制药和化妆品工业中，此法制水与蒸馏水起同样作用。反渗透法是把膜当作分子滤器以自然渗透的反向而进行，因此可阻留盐类、细菌和热原。不过水在贮藏容器中和分配系统中都可能遭到污染。

(6) 贮藏和分配系统

如果微生物在贮藏器移生，那它将作为微生物贮藏所并污染所有通过它的水。因此，所有贮藏器的内容物都须定期地测试。微生物的贮藏所可建立在升压泵、水表及管

道的未用部分。如果正的高压不存在或不能继续维持，那么旋塞和龙头的出口处则可使得微生物进入此系统。

Burman等(1977)进行过有关铝管材料支持微生物生长能力的研究，认为发现用于洗涤器、圆环及隔膜所用的合成橡胶和天然橡胶都是易受影响的。但有些接合、填充和润滑材料象聚四氟乙烯和硅类化合物就比那些天然产品如植物油、纤维素、动物脂肪和石油产品优良。有些塑料特别是塑性化聚氯乙烯和树脂用于制备加固玻璃的塑料则易于受到微生物繁殖污染。

(7) 水的消毒

处理水的两种主要方法是化学法和过滤法，但紫外线照射法对相当慢的水流速度使用已成功。次氯酸钠或氯气是最常用的化学消毒剂，使用的浓度取决于消毒的时间和水中的含氯量。对多数目的，游离氯的浓度是在20分钟的灭菌时间内有 $0.5 \sim 5$ 份/ 10^6 是足够的，但用于冷却操作罐或瓶时，放置相同时间则宜使用浓度为 $4 \sim 10$ 份/ 10^6 。管道、出口处、泵和仪表可用浓度 $50 \sim 250$ 份/ 10^6 处理，但在硬水地区首先加入去垢剂是必要的。

可用次氯酸钠或1% (V/V) 甲醛溶液处理蒸馏水或去离子水系统。去离子系统通常在用甲醛灭菌以前需用盐水将离子床处理，以便防止变成多聚甲醛而失活。

薄膜过滤常用于需水量不大但要维持水的继续循环时是有效的。这样除了排出去的水以外，过滤水可继续流回贮藏罐并重滤。

(8) 监测

检查水的微生物质量最有效技术之一是薄膜过滤，因为这可使少量微生物从大体积的水中浓缩出来。当检试用氯处理的供应水时，必须在检查前加入一种灭活剂如硫代硫酸钠至样品中。虽然水中某些病原菌及粪便污染物内的细菌孵育温度需要 37°C ，但许多特有的菌种在此温度是不能生长的，它通常

在 $20 \sim 26^{\circ}\text{C}$ 孵化温度才能检出。

8. 原料

原料是使含量比例高的微生物进入生产工厂的原因，故选择质量好的微生物原料有助于控制环境中微生物污染的程度。

结合建立一项切实可行的微生物标准，还要注意到保管处理及生产过程等方面。

(1) 资源

农产品的原料可含有大量的微生物，包括病原体、并能导致各种污染问题。处理或精制过的产品由于不正规操作或由于精制过程改变了菌丛平衡，可能比原料污染的程度更严重。因此，热处理的原料可能含有较多的细菌芽胞。半合成和合成的材料通常微生物质量较好，只偶然存在污染物。

(2) 监测

检测原料中的微生物质量要注意四大因素：

1. 原料是否满足法规要求。
2. 是否存在病原菌。
3. 是否有腐败微生物存在。
4. 微生物污染程度是否符合优良卫生标准。

如原料含有病原微生物及其毒素，必须在操作前灭菌或操作中灭菌阶段破坏它。必须注意以防止其它原料或成品之间交叉感染，特别是那些不再进行过程中灭菌的产品。

当原料存在腐败微生物时，可在制备前或制备期间加以消除。如果此法不行，或者寻找无此微生物的代替原料，或是添加能够阻止其生长的防腐剂。产品和其腐败微生物之间的关系是很特殊的，由于形成芽胞的细菌对热有耐受性，因此它在低或中等酸度的食品罐头制造中的含量就很重要，但在中性到碱性反应制备的抗酸药品中就无多大意义，而此外革兰氏阴性细菌污染就成为更严重的问题。原料中存在某些微生物会威胁到全工厂的环境。

通过常规的微生物监测就可对原料供应者的卫生标准的改变检知出来。采取的形式可以用细菌或霉菌的总计数表示或对微生物的特殊检查以指出不符合卫生标准的存在情况。在水和乳制品工业中,大肠杆菌的存在就表明是粪便污染的证据,其它大肠杆菌状细菌的存在亦可作为不符合卫生标准的指标。Hartman (1960) 等研究证明在冷冻情况下,肠球菌作为卫生标准的指标比大肠杆菌状细菌更恰当。

9. 包装

包装材料有双重作用,即起到既能容纳产品又能防止微生物或潮气的进入而防止产品的污染。此外,它还是避光或阻氧的主要屏障,因为后两者的进入会导致产品变质。

为了灭菌的需要,包装材料分成两种类型:在使用前需预先灭菌者以及和产品同时灭菌。

某些包装材料如塑料容器、模制塑料纤维素和金属薄片都有光滑的表面,当在产品制造车间和贮藏区域卫生标准较好时,几乎没有什么缝隙可隐匿微生物。另外如纸、纸板、锡罐及软木塞通常在表面上有较高量的菌丛。某些材料的污染是由于自身的包装品或贮藏期间而引起的,例如玻璃瓶在离开炉膛时是无菌的,而以后又污染了。

当包装干燥材料时,常可能取消包装的预灭菌阶段。但干燥药品需要通过灭菌度的检查,包装材料必须预先灭菌。除非产品已做防腐处理,否则液体和半固体材料通常需要灭菌。

包装材料可用湿热和干热、射线照射和化学灭菌。化学消毒剂通常选择包括次氯酸钠、季铵盐类、过氧化氢以及环氧乙烷和甲醛气体。

除了对包装材料检查微生物外,还需检查包装以保证密封,并且螺帽亦要旋紧以防产品的渗漏及微生物的进入。

产品和包装作为完整的一体可用射线照

射、环氧乙烷气体以及湿热和干热灭菌。此操作过程质量控制检查必须包括整个过操作的评价和灭菌度的试验。

若产品和容器两者均经湿热灭菌而循环中有一冷却阶段,那末必须在操作前检查容器。

10. 工作人员卫生防护衣

全部工作人员都需接受卫生知识的基本训练。其中包括个人卫生、操作中可能带来微生物污染的知识,以及预防交叉感染的注意事项,清洁和消毒常规的重要性。

操作的过程会对穿戴防护衣的类型有影响。总之,在全部制备区域,洁净而非纤维的工作衣和裤、护发帽是必需的。在制备产品时必须戴手套,有些操作还需带面具。在无菌操作中,工作服如单件或两件的套服、鞋子、发帽(包括两腮)、面罩及手套等必须预先消毒。这些服装定期换洗,至少每天换一次清洁衣服。

11. 记录和文档

如前所述,全部清洁和消毒操作、建筑和设备的要求及操作有效性的监测等都需有书面的程序。有些机构已经证明把这些程序由操作者每次完成后写入产品制造过程的报告单上是有益的。这不仅保证清洁和消毒的执行,而且也使它成为整个制备过程的一部份并提供一个永久的记录。这一制度不能用于所有的操作过程,单独的记录也是需要的。

任何大容器和设备要附有标签,标明其目前的状态,如“可使用”、“清洁但未灭菌”及“清洁并已灭菌”。在不同值班的操作者要注意每个执行操作过程是非常重要的。灭菌和消毒检测过程通常是在生产人员和质量保证人员之间联合执行的,但两者必须保存详细记录。最好归存于一个集中场所。

(参考文献28篇略)

[Principles and Practice of Disinfection, Preservation and Sterilization《消毒、防腐和灭菌的原理和实践》, P233~243, 1982(英文)]

何蒭菡译 张紫洞校