

药品生产企业消毒管理常见问题分析

张平¹, 游小杰², 颜若曦^{1*}

1. 国家药品监督管理局 食品药品审核查验中心, 北京 100076

2. 重庆市药品技术审评查验中心, 重庆 401120

摘要: 目前药品生产企业在药品生产质量管理规范的实施过程中, 生产场地消毒管理方面存在的问题比较突出。消毒相关缺陷出现频率较高的问题包括消毒策略制定、消毒验证、消毒程序文件、消毒执行、消毒剂管理。对药品生产企业药品生产现场的消毒相关缺陷进行分析, 并提出改进建议, 以期为药品生产企业提升消毒管理提供借鉴。

关键词: 药品生产企业; 消毒管理; 消毒策略制定; 消毒验证; 消毒程序文件; 消毒执行; 消毒剂管理

中图分类号: R954 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2024)10-2699-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2024.10.042

Analysis of common problems in disinfection management of pharmaceutical manufacturers

ZHANG Ping¹, YOU Xiaojie², YAN Ruoxi¹

1. Center for Food and Drug Inspection of NMPA, Beijing 100076, China

2. Chongqing Center for Drug Evaluation and Inspection, Chongqing, 401120, China

Abstract: At present, there are prominent problems in disinfection management of drug production sites in the implementation of GMP by pharmaceutical manufacturers. Disinfection related deficiencies occur frequently, including disinfection strategies formulation, disinfection validation, disinfection procedure documents, disinfection execution, and disinfectant management. This article analyzes the disinfection related deficiencies in drug production sites of pharmaceutical manufacturers and proposes improvement suggestions, in order to provide reference for pharmaceutical manufacturers to improve disinfection management.

Key words: pharmaceutical manufacturer; disinfection management; disinfection strategies formulation; disinfection validation; disinfection procedure document; disinfection execution; disinfectant management

在药品生产质量管理中, 确保人员、物料、设备、环境等不对药品带来污染是至关重要的, 尤其是对无菌药品。我国发布的《药品生产质量管理规范》(GMP) 中将无菌药品、生物制品等高风险产品列为专门附录, 进一步规范和强调污染控制的重要性^[1-2]。世界卫生组织 (WHO) 对于高风险产品建立专门的文件, 用于指导企业和检查员发现污染控制方面的风险^[3]。除灭菌技术外, 使用消毒剂是控制生产场地微生物污染风险的重要措施。发生在我国的“刺五加事件”“欣弗事件”以及 2018 年的

“院内凝胶剂感染事件”等药害事件主要是由微生物污染引起的, 对患者造成了致命的伤害^[4-6]。我国《药品生产质量管理规范 (2010 年修订)》明确规定制药企业在生产过程中要使用消毒剂, 其附录 1 无菌药品第九章中明确要求企业应按操作规程对洁净区进行清洁和消毒, 并规定采用的消毒剂种类应当多于 1 种, 不得用紫外线消毒替代化学消毒, 而且应当对环境进行定期监测以及时发现耐受菌株和污染情况^[1]。消毒主要指用物理和化学方法将微生物污染控制到可接受水平的措施, 通常有物理

收稿日期: 2024-07-09

作者简介: 张平 (1985—), 女, 硕士, 研究方向为药品生产质量管理和药品检查。E-mail: zpping0330@126.com

*通信作者: 颜若曦 (1983—), 男, 主任药师, 硕士, 研究方向为药品生产质量管理和药品检查。E-mail: sssyrx@163.com

消毒和化学消毒剂消毒。由于药品生产过程涉及的物料和工艺过程较复杂,制药企业一般采用多种消毒方法结合的方式^[7]。目前对于药品生产区域的消毒,国外法规如药品检查合作计划(PIC/S)药品 GMP 指南^[8]、欧盟人用药和兽用药 GMP 指南附录 1 无菌药品生产(2022 版)^[9]同样对消毒有详细的要求,主要集中在建立消毒操作规程、建立多种消毒剂互补使用策略并开展验证、消毒剂储存和使用应有规定,并定期确认其污染水平和消毒效果等方面。目前药品生产企业在药品生产质量管理规范的实施过程中,生产场地消毒管理方面存在的问题比较突出。对国内外药品监管和检查机构,包括美国食品药品监督管理局(FDA)、欧洲药品管理局(EMA)、欧洲药品质量监管局(EDQM)、WHO 和国家药品监督管理局食品药品审核查验中心(CFDI)等近几年药品生产现场检查缺陷的收集发现消毒相关缺陷出现比较频繁。通过对收集汇总的 340 条消毒相关缺陷的分类整理发现出现频率较高的问题包括:消毒验证(162 条,占比 47.65%)、消毒执行不到位(101 条,占比 29.71%)、消毒程序文件(76 条, 22.35%)、消毒管理(44 条, 12.94%)、消毒策略制定(16 条, 4.71%) 5 个方面,且由于部分缺陷同时涉及多个方面,故各类缺陷占比总和为 117.36%,表明这 5 方面的缺陷之间关联性较大,由于缺陷合并和组合的原因,一条消毒相关缺陷中涉及多类问题共存的情况^[10]。本文对药品生产企业药品生产现场的消毒相关缺陷进行分析,并提出改进建议,以期对药品生产企业提升消毒管理提供借鉴。

1 消毒策略制定

在制药企业进行消毒剂筛选的初期,需根据实际环境监测趋势结果、工艺和厂房设施设备设计和运行情况、消毒剂效力测试结果、材料兼容性以及 GMP 要求等综合评估进行消毒剂种类筛选和消毒周期制定。只有制定恰当的消毒剂使用策略,才可以有效防止各种污染和交叉污染,保证药品微生物状况在接受限度以内。根据缺陷统计,约 5%的消毒缺陷来源于策略制定存在问题,其中典型缺陷为:生产车间消毒范围未充分评估污染风险,如未明确隧道烘箱冷却段清洁消毒方式、无菌区空间消毒仅采用臭氧熏蒸方式未评估是否需使用杀孢子剂、进入 A/B 级和 C 级洁净区消毒方式均为酒精和新洁尔灭每月轮换使用,未根据风险评估原则对于跨越洁净级别物品传递过程消毒剂的选择进行筛选、未

评估高风险区域消毒操作是否引入新污染、未建立空间消毒策略等。由此可见,大部分生物制品企业能够制定涵盖所有生产环境的消毒策略,但仍有少数企业未能结合污染风险和工艺需求对各消毒环节展开充分评估,对各类消毒措施覆盖范围存在遗漏、高风险区域消毒措施制定不合理的情形。

2 消毒验证

制药企业基于风险初步制定消毒策略后,应开展验证。根据缺陷分析结果,消毒验证存在的问题报告频率最高,近一半的缺陷集中在验证方面,主要可分为以下几类:(1)未对消毒剂消毒效果进行验证或变更后再确认。如采用臭氧对洁净区进行空间消毒,但未验证其效力;仅对 A/B 级采用臭氧消毒的效果进行确认,未根据风险评估识别其他洁净区空间消毒是否需要开展效果确认;消毒剂使用策略变更,更换消毒剂未开展相应验证、仅使用供应商提供的消毒剂杀菌效果验证报告,未结合企业实际状况开展消毒效果确认等。(2)消毒验证方案制定不完善。如消毒效力验证中阳性菌的选择不合理,未选择具有代表性的菌株、未考虑使用环境分离菌;验证未结合无菌生产区和空间消毒接触材料开展;验证未明确消毒剂使用方法(喷洒或擦拭、消毒操作面积、用量、工具处理等);消毒剂残留未验证。(3)对于空间消毒验证,存在共性问题,如未考虑房间对于无菌要求的重要程度评估验证范围和布点科学性、缺少空间消毒验证过程关键数据原始记录、未明确验证的目的和接受标准,部分测试失败后调整策略未进行效果确认。可见在消毒剂杀菌效果验证、车间现场消毒效果确认方面均存在问题,且方案制定考虑不全面将导致后续转化为消毒操作文件面临参数缺失,无法证明实际执行消毒程序的效果等问题。

3 消毒程序文件

消毒验证报告符合接受标准后,应将经验证的消毒措施转化为消毒操作规程或消毒管理程序。根据缺陷统计,22.35%的消毒缺陷为消毒操作文件制定存在问题,典型缺陷有:文件规定消毒操作与验证不一致,如验证时为喷洒消毒,文件规定为擦拭消毒;企业规定跨区域传递物品表面消毒方式为风淋和紫外消毒,实际使用 75%乙醇擦拭;消毒操作文件制定不详细,未明确具体消毒操作,如消毒毛巾更换频率、消毒液使用量、擦拭顺序和擦拭面积,部分特殊设备如隧道烘箱冷却段、A/B 级区转运车

轮等难清洁部位消毒具体操作不明确；部分位置消毒频率规定不详细，如熏蒸消毒频率为必要时使用，或根据 QC 洁净区环境监测结果增加熏蒸消毒频率；文件未规定消毒剂残留的去除方法，实际操作使用无菌注射用水进行擦拭；未明确当出现异常情况（如生产过程漏液染菌、环境采样检出霉菌、环境分离出未出现过的菌种）时如何进行清洁消毒；未规定消毒剂存放条件、效期。文件相关问题与验证关联性强，充分梳理验证输出的消毒方法后建立准确的、详实的、可指导实际操作的消毒操作规程十分必要。

4 消毒执行

制药企业在充分结合产品风险的基础上制定好消毒策略后，完成清洁消毒验证，结合验证结果建立消毒规程，日常严格执行消毒操作并如实记录，以此形成消毒系统闭环管理。只有当日常消毒措施执行符合要求，才能确保完成污染控制措施，防止微生物污染发生。据缺陷统计，约有 1/3 的消毒缺陷属于消毒执行不到位，典型缺陷有：未按要求在生产结束后对 A/B 之间帘帘进行清洁消毒操作、未按照消毒操作规程更换消毒毛巾、未按文件规定使用杀孢子剂、实际使用的消毒剂与文件规定不一致，变更后未及时更新文件、未按文件规定及时对检出霉菌区域和周边区域消毒、部分区域执行消毒不及时（隔离设施手套、隔离系统门、穿越 A 级区轨道、接触 A 级区手套、进入 B 级区人员佩戴眼镜等）、未考虑消毒剂对环境取样培养基的影响等。因此制药企业不仅要能够充分识别污染风险、建立良好的消毒策略并完成验证，还需要持续跟踪消毒措施的执行情况，确保消毒措施操作准确，以达到污染控制的目的。

5 消毒剂管理

消毒策略通过验证、程序转化并得到充分执行之外，另一个十分重要的因素便是使用的消毒剂本身质量是否符合要求。只有当消毒剂在使用时与验证时的质量状态一致，才能确保有效，且不会引入新的污染。共统计出占比为 12.94% 的消毒剂管理问题，典型缺陷有：消毒剂未纳入合格供应商管理（车间多条生产线使用不同消毒剂，未对使用的消毒剂进行系统管理，且消毒剂供应商未纳入供应商管理）、未对即用型消毒剂供应商进行审计评估（车间洁净区使用的一次性消毒片用于洁净区厂房设施消毒，但企业未与该供应商签订质量保证协议，也

未对此供应商进行现场或书面审计）、未对消毒剂进行来料验收和检验（用于洁净区消毒的杀孢子剂等按照非受控物料管理，仅由仓储管理人员对厂家品质保证证明书进行审核入库，缺少质量管理部门审核放行管理的流程）、消毒剂存放存在问题（用于 A 级区消毒用 75%乙醇消毒剂敞口存放于 B 级区、消毒剂开启后使用不超过 1 个月，但无开启标识；消毒剂开瓶后使用时限未确认、储存方法未明确规定；病毒区存放过氧乙酸消毒剂，厂家标签显示储存温度为 20℃ 以下保存，但病毒区温度控制 18~26℃）。

6 改进建议

综合提及的 5 类消毒相关问题可以发现，报告频率最高的消毒验证类缺陷与消毒策略制定、消毒文件、消毒执行存在较高相关性，分析原因主要涉及制定消毒策略时结合实际评估和考量不足，开展验证前未明确拟执行的具体消毒措施和程序，验证后也未及时审核梳理和转化，生产执行消毒操作和验证、文件规程脱节等。因此从提升消毒策略的系统性、科学性，保证消毒验证、程序和执行的关联和一致性，强化消毒有效性定期评估，同时重视消毒剂管理等方面提出的改进建议。

总体上，药品生产企业需结合新发布技术指南，根据实际环境监测趋势结果、工艺和厂房设施设备设计和运行情况、消毒剂效力测试结果、材料兼容性等系统评估和确定消毒剂种类、消毒方法和消毒周期等，制定科学的消毒策略；拟定各区域、设备和人员的消毒措施和程序，据此设定代表性的消毒验证条件和验证方案，实施、记录并输出验证报告；最终根据实际验证的情况和结果输出转化为详实的、可指导消毒操作的标准操作规程，培训并实施。消毒程序实施过程中还应定期回顾，根据环境监测趋势、中间过程控制和厂房设施设备运行情况的变化，必要时及时调整消毒措施，包括更换消毒剂种类和用量、改变消毒方法或消毒周期等，调整后的消毒策略措施在实施前应经必要的验证。

梳理消毒剂使用情形，常见消毒剂主要有醛类（甲醛、戊二醛）、醇类（乙醇、异丙醇）、酚类（苯酚、甲酚皂）、含氯消毒剂（次氯酸钠）、含碘消毒剂（碘伏）、强氧化性消毒剂（臭氧、过氧化氢、过氧乙酸）、杂环类消毒剂（环氧乙烷）、双胍类消毒剂（氯己定）、季铵盐类消毒剂（苯扎溴铵）以及其他消毒剂（乳酸、强氧化高电位酸性水等）^[11]。2022

年发布的欧盟 GMP 附录 1 中对消毒剂的轮换进行了明确阐述,即“应使用多于 1 种不同作用机制的消毒剂,以保证对细菌和真菌都有效”。《药品 GMP 实施指南第 2 版》无菌制剂分册第十三章清洁与消毒中提到消毒剂因其效力强、作用快、使用浓度高的特点,迄今还没有明确论据支持消毒剂耐受性突变菌株的出现。建议企业根据自身情况选择适宜消毒剂及其轮换使用规则。

为了确保消毒剂的适用性和有效性,根据 GMP 等相关标准的要求,需要对消毒剂消毒效果进行验证。药品生产企业可以根据消毒剂实际使用情况,如消毒剂接触的表面材质、空调系统运行情况和洁净区温湿度、洁净室微生物分离情况、选择的消毒剂种类等进行评估,调整杀菌效力实验方法和接受标准,建立更合理的、科学的验证方案^[12]。在进行验证时,试验菌株的选择对于消毒剂的适用性和有效性的评判至关重要^[13]。新建车间时,常规验证方法中仅要求使用标准菌株,但菌种选择范围与药品生产环境菌种的分布存在一定差异,企业可以结合工厂所处地区地理条件和气候对洁净区外一般环境采样建立初步环境菌库。美国药典(USP 2022) <1072>章^[14]、PDA TR70^[15]、药品 GMP 实施指南第 2 版无菌制剂分册等相关标准和技术指南中都有将实际生产环境分离菌株加入验证方案的要求。因此企业在制定消毒剂消毒效果验证方案时,可根据过往环境监控数据,将生产区域高频分离得到的污染菌,以及文献中报道的药品生产环境中易污染、难杀灭的菌纳入验证范围;定期对环境监控数据进行分析,评估污染菌的分布和发展趋势,及时补充并更新消毒剂验证数据,或改进消毒策略,形成消毒体系闭环管理。

企业应根据不同区域、不同风险等级制定消毒策略,梳理使用的消毒剂种类,将消毒剂纳入物料管理体系分等级进行管理。消毒剂供应商应纳入物料供应商管理,签订质量协议,定期进行书面评估或现场审计,企业可依据消毒剂使用目的和对应风险程度评估是否需要现场审计(如用于 A/B 级区的即用型无菌消毒剂);对使用的所有消毒剂建立质量标准,结合消毒剂重要程度建立验收和检验放行策略,对于即用型消毒剂还需定期确认其污染状况;需要自行配制的消毒剂应明确其配制方法,建立配制规程,记录配制过程和结果,定期监测其质量情况,储存条件和有效期均需文件中明确。

7 结语

综合国内外药品生产现场检查所暴露的消毒相关问题,不难发现,药品生产企业在消毒管理方面存在着诸多共性的挑战。药品生产企业应尽可能将人员、物料、环境带来的污染风险在进入生产区域或高级别洁净区之前降低到可接受的水平,为生产的药品质量提供必要的保障。为了在整个生产过程中严格控制污染,企业需要基于系统风险评估明确生产环境、设备和人员的清洁消毒要求,建立并持续完善清洁和消毒程序内容,从而逐步形成一个有效的消毒体系来确保药品质量。企业在开展消毒体系梳理时,可结合自身质量管理体系情况,对比新发布指南文件的要求和文中提到的常见缺陷,不断提升改进消毒体系,同时也希望为药品检查工作提供参考和借鉴,进一步提升对消毒管理、微生物污染控制的检查实效。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 国家食品药品监督管理局. 国家食品药品监督管理局关于发布《药品生产质量管理规范(2010年修订)》无菌药品等5个附录的公告(2011年第16号)[EB/OL]. (2011-02-24) [2024-05-01]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/ypggtg/ypqgtg/20110224164501312.html>.
- [2] 国家药品监督管理局. 国家药监局关于发布《药品生产质量管理规范(2010年修订)》生物制品附录修订稿的公告(2020年第58号)[EB/OL]. (2020-04-23) [2024-04-08] <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/xzhgfxwj/20200426172601351.html>.
- [3] 颜若曦. 世界卫生组织生物制品检查要点与典型问题研究[J]. 中国医药工业杂志, 2022, 53(7): 1049-1055.
- [4] 曹成, 卢玲. 从“欣弗事件”祸因谈灭菌操作要点[J]. 药学与临床研究, 2007, 15(1): 88-89.
- [5] 车斌, 胡荔红. 从系列药品不良反应事件的原因分析浅谈加强医院制剂管理[J]. 中国药房, 2010, 21(5): 441-442.
- [6] Zou Q, Li N, Liu J, et al. Investigation of an outbreak of *Burkholderia cepacia* infection caused by drug contamination in a tertiary hospital in China [J]. *Am J Infect Control*, 2020, 48(2): 199-203.
- [7] 李向梅, 张雪梅, 吴文琦. 制药企业用化学消毒剂的选择及使用方法研究[J]. 药学研究, 2013, 32(5): 307-308.
- [8] PIC/S. PIC/S GMP Guide [EB/OL]. (2018-06-20) [2024-04-19]. <https://picscheme.org/en/publications>.
- [9] EMA. Good Manufacturing Practice (GMP) Guidelines [EB/OL]. (2021-03-25) [2024-01-08]. <https://health.ec.europa>

- eu/medicinal-products/ eudralex/eudralex-volume-4_en.
- [10] 颜若曦. 基于《PIC/S GMP 缺陷分级指南》的药品生产质量管理规范检查缺陷分级研究 [J]. 现代药物与临床, 2023, 38(6): 1509-1516.
- [11] 国家药品监督管理局食品药品审核查验中心. 药品 GMP 实施指南[M]. 第 2 版. 北京: 中国医药科技出版社, 2023.
- [12] 冯丹阳, 肖璜, 丁勃, 等. 制药生产环境用消毒剂国内外标准比对 [J]. 中国药品标准, 2020, 21(5): 403-406.
- [13] 宋明辉, 张宁, 秦峰, 等. 上海市无菌药品生产企业消毒现状与风险分析 [J]. 中国医药工业杂志, 2022, 53(7): 1066-1070.
- [14] USP. 美国药典 (USP) [S]. <1072> 消毒剂与抗菌剂.
- [15] PDA. Technical Report No. 70: Fundamentals of Cleaning and Disinfection Programs for Aseptic Manufacturing Facilities [EB/OL]. <https://www.pda.org/publications/pda-technical-reports>.

【责任编辑 解学星】