

· 监管实践 ·

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2019.20.022

制药行业中消毒技术规范应用的问题探讨*

肖 璜,戴 翬,周发友,刘亚茹,马仕洪[△]

(中国食品药品检定研究院,北京 100050)

摘要:目的 探讨现行消毒剂卫生标准(消毒技术规范)在制药行业中的可执行性。方法 针对关键参数考察菌株、实验条件、实验操作等方面分别进行讨论。结果与结论 当前制药行业中,消毒技术规范在实际应用时,缺乏时效性与行业针对性,不能起到有效的指导作用,建立相关标准势在必行。

关键词:消毒剂;制药行业;消毒技术规范;标准;药品监管

中图分类号:R95

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2019)20-0062-03

Problems in the Application of Disinfection Technical Specifications in the Pharmaceutical Industry

XIAO Huang, DAI Hui, ZHOU Fayou, LIU Yaru, MA Shihong

(National Institutes for Food and Drug Control, Beijing, China 100050)

Abstract: Objective To investigate the feasibility of current disinfectant hygiene standards(disinfection technical specifications) in the pharmaceutical industry. **Methods** The key parameters including investigated strains, experimental conditions, experimental operations and other factors were discussed. **Results and Conclusion** In the current pharmaceutical industry, the disinfection technical specifications lack timeliness and industry - specificity when applied in practice, and cannot play an effective guiding role. It is imperative to establish relevant standards.

Key words: disinfectant; pharmaceutical industry; disinfection technical specifications; standard; drug administration

制药行业中,消毒剂常应用于生产和检验领域,起到控制微生物水平和降低微生物污染风险的作用,用于生产领域可保障产品质量合格,用于检验领域可保障检验结果准确,相关要求见现行2010年版《药品生产质量管理规范》(GMP)^[1]和2015年版《中国药典(四部)》^[2]。近年来,制药行业从业人员对消毒剂的应用特别关注^[3-6],但由于缺乏体系性标准引导,同时由于消毒剂效能受种类、消毒表面材质、微生物种群等因素影响,在实际应用中常存在各种问题。本研究中对消毒剂相关标准与应用现状进行梳理,为制药行业中消毒剂标准的建立提供参考。

1 现状

消毒剂更多地应用于传染病防治领域。国内对于消毒剂的管理也正是根源于此类思想。1992年8月31日发布的《消毒管理办法》(中华人民共和国卫生部令第

22号)中明确指出:“为加强消毒工作及消毒药剂和消毒器械的管理,防止疾病传播,保障人体健康,根据《中华人民共和国传染病防治法》《中华人民共和国传染病防治法实施办法》的有关规定制定本办法。”2002年修订时亦明确指出:“为了加强消毒管理、预防和控制感染性疾病的传播,保障人体健康,根据《中华人民共和国传染病防治法》及其实施办法的有关规定,制定本办法。”^[7]可见,消毒管理办法的历史出发点和根本立足点是基于预防和控制感染性疾病的。

基于以上管理条例编制并于2002年发布的《消毒技术规范》(以下简称《规范》),是目前国内消毒剂生产、经营、使用和检验中所应遵循的标准,适用于在中华人民共和国境内生产、经营、使用和检验消毒产品的组织,医疗卫生机构及传染病疫源地和其他一切需要消毒的场所。2018年9月21日发布并要求自2019年3月1日起

*基金项目:国家药典委员会药品标准制修订研究课题[2019Y19]。

第一作者:肖璜,女,硕士研究生,助理研究员,研究方向为药品微生物检验和相关质量标准,(电子信箱)xiaohuang@nifdc.org.cn。

[△]通信作者:马仕洪,男,硕士研究生,主任药师,研究方向为药品质量分析与质量评价,(电话)010-67095990。

染学杂志,2016,26(7):1634-1636.

[11] 王艳芳,杨 飞,时 洁,等. 气管内注入猪肺磷脂注射液治疗新生儿呼吸窘迫综合征的操作配合及护理[J]. 中华危重症医学杂志:电子版,2016,9(5):359-360.

[12] 杨爱民,汪 洋. 肺泡表面活性物质联合鼻塞式持续气道正压通气治疗早产儿肺透明膜病的应用研究[J]. 中国现代医生,2018,56(9):87-90.

[13] 彭 峰,孙智勇. 肺表面活性物质联合经鼻持续气道正压通气治疗早产儿肺透明膜病临床疗效观察[J]. 中国妇幼保健,2015,30(7):1141-1142.

[14] 杜凤玲,董文斌,赵 帅,等. 布地奈德联合猪肺磷脂注射液预防早产儿支气管肺发育不良[J]. 中华实用儿科临床杂志,2016,31(11):846-850.

[15] 桑 旭,武玉猛,彭万胜,等. 不同剂量猪肺磷脂注射液治疗新生儿呼吸窘迫综合征疗效比较[J]. 蚌埠医学院学报,2017,42(12):1609-1611.

[16] 谭 伟,雷瑛媛,姚丽平,等. 不同时间采用肺表面活性物质治疗早产儿呼吸窘迫综合征的疗效比较[J]. 中华妇幼临床医学杂志:电子版,2017,13(4):455-460.

(收稿日期:2018-09-04;修回日期:2019-02-04)

执行的卫生行业强制性标准《消毒产品卫生安全评价技术要求》标准附录 H 中指出:“(消毒产品对杀菌试验结果应写出与产品说明书规定的使用浓度和作用时间一致的结果并作出符合相关标准或规范的评价)该产品 $\times \times \text{ mg/L}$ 作用 $\times$ 分钟对 $\times \times$ 杀灭对数值 > 5.00 , 符合 GB $\times \times \times (\times \times \times)$ 或《消毒技术规范》(2002 年版)或企业标准 $\times \times \times \times$ 的要求。”^[18]可见,《规范》是消毒剂生产和监管领域使用的普适标准。

在卫生防控领域,针对消毒制定了各类标准,如 2012 年发布的《医疗机构消毒技术规范》(WS/T 367 - 2012)和 2016 年发布的《医院医用织物洗涤消毒技术规范》(WS/T 508 - 2016)。而在制药行业,涉及消毒的标准则相对较少。

现行 2010 年版 GMP 无菌药品附录中,对于消毒有 3 条要求。2015 年版《中国药典》在“9203 药品微生物实验室质量管理指导原则”^{[12]388 - 393} 和“9205 药品洁净实验室微生物监测和控制指导原则”^{[12]396 - 398} 中简单涉及,内容主要包含规程制定、监测污染、定期更换、效期内使用等简单文字描述。但从应用种类,效能验证等操作角度的引导性标准在制药行业内目前尚无专门标准。

2 现有标准对制药行业消毒剂的应用针对性不足

2.1 菌株选择

《规范》中规定以表 1 中的菌株作为测试菌株。从测试菌株的选用可见,其主要是基于疾病防治目的,选用的是医院污染环境中较常见和具有代表性的致病菌和病毒。其中,人结核分枝杆菌和病毒,大部分制药企业可能并不具备保存和防控能力。调研发现,在制药行业内的消毒剂检测报告中,发现多以《中国药典》微生物检查中的常用菌株作为考察对象,而并不是表 1 中所列的测试菌株。这些菌株的选择在各企业中具有一定的普遍性。对于实际应用者,如果没有联系自身的环境监测结果,检测往往缺乏一定的针对性,难以用于实际工作的指导。制药行业中环境和人员管控相对严格,日常环境监控中葡萄球菌属、微球菌属、芽孢菌属多见^[9],而微球菌属在表 1 中并未包括。因此在操作中,需要根据环境分离菌株实际情况,增加相应的实验菌株,才能真实反映实际污染情况。

《规范》中确定了以上菌株杀灭实验中选用原则,详见表 2。在实践中,以环境控制为重点环节的制药行业无法自证其消毒水平,操作无法实施。如果能在标准建立中将效能高低、杀灭微生物种类等信息提供给制药行业内人员供参考选用,可能更为妥当。

2.2 实验条件

《规范》出于对疾病防控的目的,较多进行了污染环境干扰物的考察,如以无菌硬水进行稀释并加入有机干扰物。而制药企业实际应用环境中,各环节把控严格,环境有洁净度要求,水质也有相应要求。考察条件转换

表 1 测试菌株信息

菌株名称	菌株编号	菌株代表
金黄色葡萄球菌 <i>Staphylococcus aureus</i>	ATCC 6538	细菌繁殖体中化脓性球菌
大肠杆菌 <i>Escherichia coli</i>	ATCC 8099	细菌繁殖体中肠道菌
铜绿假单胞菌 <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	ATCC 15442	医院感染中最常分离的细菌繁殖体
白色葡萄球菌 <i>Staphylococcus albus</i>	ATCC 8032	空气中细菌
龟分枝杆菌脓肿亚种 <i>Mycobacterium chelonae</i> subsp. abscessus	ATCC 93326	人结核分枝杆菌
枯草杆菌黑色变种芽孢 <i>Bacillus subtilis</i> var. niger	ATCC 9372	细菌芽孢
白色念珠菌 <i>Candida albicans</i>	ATCC 10231	致病性真菌
黑曲霉 <i>Aspergillus niger</i>	ATCC 16404	致病性真菌
脊髓灰质炎病毒 - 1 型疫苗株 Poliovirus - 1		病毒

表 2 杀灭试验中微生物的选择

消毒对象	金黄色葡萄球菌	绿脓杆菌	大肠杆菌	白色念珠菌	黑曲霉	白色葡萄球菌	龟分枝杆菌	枯草杆菌黑色变种芽孢	脊髓灰质炎病毒
手	+		+	+					
皮肤和黏膜	+	+		+					
足	+			+	+				
空气						+			
医疗器械和用品(灭菌与高水平消毒)								+	
医疗器械和用品(中水平消毒)	+	+					+		+
医疗器械和用品(低水平消毒)	+	+		+					

为清洁条件,采用制药企业中普遍应用的纯化水作为稀释剂,更适宜在制药行业中应用推广。同时应注意,特殊品种(抗生素等)可能还需考虑药品残留影响。

2.3 实验操作

《规范》中详尽的实验参数设置和制药企业中现有应用条件不符合。如在验证消毒剂实际用量的实验室细菌定量杀灭实验中,介绍了悬液定量杀菌,载体浸泡杀菌,载体喷雾杀菌 3 种方法,并规定“用于评价消毒剂消毒效果的实验室实验应以悬液定量法为主”,同时规定,“对不宜用悬液定量法评价的消毒剂,如黏稠的消毒剂和冲洗消毒的消毒剂等的实验室实验用载体定量法。在无特殊要求的情况下,以布片为载体”。此考察的设计出发点,更多基于医院等高污染风险区域中与感染部位直接接触材料的应用^[10-12]。而在制药企业的消毒剂应用中,消毒剂更多起到降低环境中微生物水平避免微生物污染的作用^[4,6]。故应考虑不同材质对于杀灭效果的影响,载体定量法可能更为适宜,同时载体扩展至企业常用的 306 或 304 不锈钢、PVC、彩钢板等材质更适宜。

2.4 标准应用与落实

消毒剂品种众多,种类划分多样^[1]。按作用水平分为高水平(高效)消毒剂、中水平(中效)消毒剂和低水平(低效)消毒剂;按化学性质分为醛类、醇类、酚类、含氯、含碘、氧化型、杂环类、季铵盐类、双胍类及其他类消毒剂;按氧化类型分为非氧化性及氧化型消毒剂。《规范》基于市场准入的视角,以普适的方法对所有消毒剂规定统一测定方法,对于如何选用并无相关提示。但在 GMP