

- WHOQOL-old module [J]. Quality Life Res, 2005, 14 (10): 2197-2214.
- [5] 张文彤. SPSS11 统计分析教程高级篇[M]. 北京:北京希望电子出版社, 2002:130.
- [6] EIJJFINGER S C, GERAATS P M. How transparent are central banks? [J]. Eur J Political Economy, 2006, 22 (1): 1-21.
- [7] CABA PEREZ C, LOPEZ-HERNANDEZ A M. Governmental financial transparency in MERCOSUR member countries [J]. Int Rev Admin Sci, 2009, 75(1): 169-181.
- [8] DAPKO J. Perceived firm transparency: scale and model development [D]. Florida: University of South Florida, 2012:1-50.
- [9] 杨春艳,王利军,张新平. 国外药品监管透明度测量研究现状与启示[J]. 中国卫生事业管理, 2015, 32(4): 268-270.
- [10] RAWLINS B. Give the emperor a mirror: toward developing a stakeholder measurement of organizational transparency [J]. J Public Relat Res, 2008, 21(1): 71-99.
- [11] NUNES R, BRANDAO C, REGO G. Public accountability and sunshine healthcare regulation [J]. Health Care Anal, 2011, 19(4): 352-364.

# 液体消毒剂验证管理在制药企业中的应用

徐凌霄<sup>1</sup>, 周国军<sup>1, 2</sup>

(1. 扬子江药业集团有限公司质量管理部, 泰州 225321; 2. 扬子江药业集团江苏海岸药业有限公司质量管理部, 苏州 223111)

**摘要** 液体消毒剂是一类对病原微生物具有杀灭作用的化学试剂, 被广泛应用于制药企业厂房环境、仪器设备和人员卫生的消毒。该文着重介绍制药企业液体消毒剂的遴选原则、消毒效果验证方案制定和实施以及消毒剂存储期限验证的基本要求, 为制药企业中液体消毒剂的规范化管理提供参考。

**关键词** 液体消毒剂; 验证管理; 制药企业

**中图分类号** R953; TQ460.1

**文献标识码** C

**文章编号** 1004-0781(2017)01-0113-03

**DOI** 10.3870/j.issn.1004-0781.2017.01.031

近年来, 随着人们生活水平的提高和卫生意识的增强, 消毒剂的使用越来越普遍, 尤其是在食品安全、医疗卫生和药品生产行业。2010 年版《药品生产质量管理规范》(GMP) 规定对厂房、洁净区、排水系统、设备等清洁后需进行必要的消毒处理, 并且设备消毒需规定消毒的具体方法、消毒剂的名称和配制方法<sup>[1]</sup>。但是 GMP 法规至今没有对制药企业消毒剂管理作详细规定, 笔者结合自身在药企的工作心得和医疗系统相关法规要求<sup>[2]</sup>, 从液体消毒剂遴选原则和消毒效果验证方法两个方面, 探讨液体消毒剂验证管理在制药企业中的应用, 为制药企业的消毒剂管理提供参考。

## 1 液体消毒剂的概念和遴选原则

液体消毒剂是指某些能够起到杀灭病原微生物并达到消毒要求的液体制剂。优质的液体消毒剂应具备杀死多种病原微生物、消毒能力强、作用迅速、无毒、无残留、无腐蚀、无刺激, 对人和动物无害, 对环境污染程度低等特点。医院外科手术最早使用的消毒药水——石炭酸, 是由英国外科医生李斯特在调查污水沟里长满水草和浮萍的原因时意外发现的。此后, 漂白粉、戊二醛、苯扎氯铵、碘酊和乙醇等一系列液体消毒剂相继被发现<sup>[3]</sup>。液体消毒剂在制药企业主要应用于厂房环境消毒、手消毒和生产设备清洁后消毒等方面。

液体消毒剂的遴选原则。一是遴选依据, 2010 年版 GMP 并未对液体消毒剂的遴选做详细的规定, 但为确保药品生产环境、人员卫生符合无菌要求以防止其对药品造成污染, 制药企业的液体消毒剂遴选主要参考了《医务人员手卫生规范》(2009)<sup>[4]</sup>和《医疗机构消毒技术规范》(2012)<sup>[2]</sup>。二是遴选类别, 应当选用目前医药企业内部普遍接受并已证明有效的消毒剂类别。三是消毒剂的生产厂家, 必须是获得国务院或省级卫生行政管理生产许可、并持有生产许可证的厂家。

**收稿日期** 2015-12-07 **修回日期** 2016-02-24

**作者简介** 徐凌霄(1983-), 女, 江苏盐城人, 执业药师, 研究方向: 药品质量管理。电话: 0523-86978859, E-mail: xulingxia@yangzijiang.com。

**通信作者** 周国军(1986-), 男, 安徽绩溪人, 博士, 研究方向: 药品质量管理与生药学。电话: 0512-82869932, E-mail: jxguojun@126.com。

第四是消毒剂产品的外包装,必须标明品名、厂名、生产批号、有效期、批准文号、有效成分、有效浓度和使用方法等信息。

## 2 液体消毒剂的验证管理

验证是指证明按照预先设定的操作规范、工艺或方法能够生产出满足预期结果或者达到相应法规要求产品的一系列活动。2010年版GMP第143条规定制药企业的清洁方法验证过程中应当综合考虑清洁剂和消毒剂、取样方法和位置等内容,证实清洁的效果,有效防止污染和交叉污染的发生;并于2015年颁发了附录11对相关内容做了详细规定。但是对于消毒剂的选择和消毒效果的验证并无明确的规定。为了确保液体消毒剂在制药企业日常生产中的消毒效果,规范其日常管理,使其有效、有序地开展,笔者结合多年来在制药企业的工作经验建议从以下几个方面来开展验证工作。

**2.1 消毒剂有效成分含量的测定** 消毒剂的有效成分是指消毒剂中对细菌孢子、繁殖体、真菌、病毒等具有杀灭作用的成分,决定消毒剂消毒效果的强弱。常见的检测方法有比重法、相对密度测定法和仪器分析法(如色谱、光学和电化学分析方法)<sup>[5-6]</sup>。比重法主要用于仅由水和乙醇组成的消毒剂,如75%乙醇和95%乙醇的配制。相对密度法常用于异丙醇消毒液的配制,如68%异丙醇和70%异丙醇消毒液的配制。而仪器分析法一般用于复方消毒产品的含量测定。

**2.2 消毒剂消毒能力的实验室评价** 消毒剂消毒能力的实验室评价一般选用待评价消毒剂对某一代表性微生物的最低使用浓度或企业常用浓度为实验浓度;以说明书规定最短作用时间的0.5、1.0和1.5倍为实验时间;采用的评价方法包括中和剂实验法和定量杀菌实验法<sup>[7]</sup>。

**2.2.1 中和剂实验法** 中和剂是指既能有效抑制消毒剂杀菌能力又不削弱微生物活力的试剂,可准确反映使用中消毒剂受微生物污染的状况<sup>[2]</sup>,所有消毒剂在使用之前都需做本项检测。中和剂检测中所用的菌种有金黄色葡萄球菌、铜绿假单胞菌、白念珠菌和大肠埃希菌,使用之前都需经过菌种鉴定。首先,配制实验方案所需浓度的消毒剂、中和剂和实验菌株;其次,将实验分成中和剂毒性组(Nc,用于检测中和剂对微生物的抑制/杀灭作用)、中和产物组(Nt,验证中和剂与消毒剂适当比例混合后产物对微生物的抑制/杀灭作用)、空白对照组(No,验证无中和剂/消毒剂条件下反应液中的微生物数量),并按方案要求制备得到相应的反应液;第三,将各实验组反应液涂于无菌培养液上

培养一段时间后,每个实验组选取两个合适浓度梯度(都应处在30~300 cfu之间)平板计数,分别计为a和a1,然后按下式计算:

$$Nc/Nt/No = \log_{10}^{(a+a1)/2*5/d}$$

d为溶液稀释倍数,Nc、Nt和No分别代表中和剂组、中和产物组和空白对照组中菌落数。判定标准为:当 $-0.3 \leq No - Nc \leq 0.3$ 且 $-0.3 \leq No - Nt \leq 0.3$ 时,表明中和剂对消毒剂具有很好的中和作用,但对细菌恢复培养无影响,即认为通过实验。

**2.2.2 定量杀菌实验** 定量杀菌实验是指用消毒剂杀灭悬浮液中一定剂量的细菌繁殖体和孢子,以评价消毒剂的消毒效果。常用的方法有悬液定量法和载体喷雾定量法,其中载体喷雾定量法适用于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。

悬液定量法:首先,可配制一定浓度(如浓度为 $10^9$  cfu·mL<sup>-1</sup>)的金黄色葡萄球菌、铜绿假单胞菌、大肠埃希菌和白念珠菌的实验菌液。吸取各菌液10 μL均匀涂布于已消毒灭菌的不锈钢板上,层流吹干。其次,选取消毒剂使用说明书上的最低浓度以3个不同作用时间(说明书规定最短作用时间的0.5、1.0和1.5倍)对平板进行消毒,平行做对照实验(以0.9%氯化钠溶液代替消毒剂)。第三,将实验组(Kl)和对照组(Kc)进行取样,取样液涂布于无菌培养液上培养一段时间,检测各种菌的生长状况,计算菌落数(N),从而评价消毒剂的消毒效果。

$$KL = \log_{10}^{NKc} - \log_{10}^{NKl}$$

KL为杀灭对数值, $\log_{10}^{NKc}$ 和 $\log_{10}^{NKl}$ 分别为对照组和实验组菌落数的对数值。判定标准为:当KL≥5时表明灭菌效果符合标准。

载体喷雾定量杀菌实验:首先,配制一定浓度(如 $10^9$  cfu·mL<sup>-1</sup>)的金黄色葡萄球菌、铜绿假单胞菌、大肠埃希菌和白念珠菌的实验菌液。其次,分别取3片每种标准菌染后菌片以等边三角形阵列形式均匀排布于一个无菌玻璃板上。第三,用同一浓度消毒剂溶液均匀喷洒于上述菌片上,但不能使菌片湿透和流液。第四,待消毒剂与菌片作用一段时间后,将每个菌片分别放入一个无菌试管内,加入一定量中和剂涡旋20 s,使细菌洗脱入中和液中。吸取洗液1.0 mL于无菌培养皿(每管2个皿)中培养一段时间后计算菌落数(Nk)。以制药用水为对照组做平行实验(Nc)。计算杀灭对数值(KL):

$$KL = \log_{10}^{Nc} - \log_{10}^{Nk}$$

$\log_{10}^{Nc}$ 和 $\log_{10}^{Nk}$ 分别为对照组和实验组菌落数的

对数值。判定标准为:当  $KL \geq 3$  时表明灭菌效果符合标准。

**2.3 消毒效果的现场或模拟现场评价** 现场或模拟现场评价消毒剂在实际使用条件下的消毒效果,主要包括洁净区表面和手消毒两个方面,原则上选择类似物品中最难达到消毒合格的部位(如手的五指屈面),但是对于特指消毒对象时应选择该特指对象进行实验。所用消毒剂浓度和时间一般为产品说明书规定的最低使用浓度和最短作用时间。

**2.3.1 消毒剂对洁净区表面消毒模拟实验** 模拟实验对象应选择常用的材质载体,如彩砂、环氧地坪、不锈钢、彩钢板、聚氯乙烯、玻璃、硅胶、塑料薄膜等;实验菌种与评价的消毒剂有关,如杀孢子剂选择枯草芽孢杆菌,而一般消毒剂可选用金黄色葡萄球菌、铜绿假单胞菌、大肠埃希菌、白念珠菌等。具体步骤如下:首先,准备  $6\text{ cm} \times 6\text{ cm}$  的各材质载体(除塑料薄膜)5 块(实验组 3 块、对照组和空白对照组各 1 块)。实验前清洗并进行湿热灭菌后密封传递至洁净操作区。其次,在实验组、对照组每块平面载体上滴加标准菌种菌悬液( $10^7 \sim 10^8\text{ cfu} \cdot \text{mL}^{-1}$ ) $0.1\text{ mL}$ ,并用接种环平均涂抹于约  $5\text{ cm} \times 5\text{ cm}$  的方形面积内后晾干。对实验组已接种过的平面载体喷洒消毒剂,喷洒应无死角,待消毒剂达到指定作用时间时,对 3 块平面载体进行取样。对照组和空白对照组不做处理,直接擦拭取样。第三,分别取实验组、对照组和空白对照组样品  $1\text{ mL}$  与  $4\text{ mL}$  中和剂混合一定时间后,取  $1\text{ mL}$  接种于无菌培养皿上,置于恒温培养箱内培养,统计菌落数。实验结果应为:空白对照组菌落数为 0,实验组有少量或无菌落生长,对照组有大量菌落生长;且所有样本的杀灭对数值均  $\geq 3.00$ ,可判为消毒合格。

**2.3.2 洁净区手消毒效果验证** 手消毒是人员在洁净区内最频繁的操作步骤,消毒效果的好坏对洁净区环境的维持以及无菌产品质量的保证至关重要。因此,消毒剂正式投入使用前进行手消毒效果验证十分重要。具体步骤如下:首先,选择 3 名裸手受试者,先喷洒  $0.9\%$  氯化钠溶液,双手摩擦  $20\text{ s}$  后用无菌棉签进行擦拭取样。将取样棉签与手接触部位剪去置于  $0.9\%$  氯化钠溶液  $10\text{ mL}$  中作为对照样品。其次,对手进行无死角喷洒消毒, $1\text{ min}$  后用棉签擦拭取样作为

实验组样品。实验过程中擦拭力度、棉签大小和吸取的采样液应保持一致。第三,分别取  $1\text{ mL}$  实验组、对照组和空白对照组( $0.9\%$  氯化钠溶液)样品与中和剂  $4\text{ mL}$  混合一定时间后,各取  $1\text{ mL}$  接种于无菌培养皿上,置于恒温培养箱内培养,统计菌落数,每个实验重复 3 次。实验结果应为空白对照组菌落数为 0,实验组有少量或无菌落生长,而对照组有大量菌落生长;且各样本平均杀灭对数值  $\geq 1.00$  可判为消毒合格。

**2.4 储存期限验证** 消毒剂存储期限的验证主要包括外观检查、有效杀菌成分含量测定和微生物测定。首先,按照消毒剂使用说明书和保存期限要求配制适当液体消毒剂,存储于规定容器中。其次,在保存期限前后和当天分别取样,检测外观应无颜色变化,无沉淀和悬浮物;有效杀菌成分的含量应不低于产品说明书上的最低有效浓度;且消毒剂溶液中应无微生物存在。

### 3 结束语

随着液体消毒剂技术的不断发展和制药企业 GMP 管理推行的不断深入,作为药品生产过程中厂房环境、设备和人员消毒必不可少的液体消毒剂种类将会越来越多,其使用和管理将引起人们的普遍关注。制定液体消毒剂消毒效果的验证管理规程不仅可以规范其使用程序和确保消毒效果,而且又是确保药品生产环境的稳定和无菌,保证药品质量和用药安全,以防污染和交叉污染产生的重要措施。

#### 参考文献

- [1] 卫生部. 药品生产质量管理规范(2010 年修订)[S]. 2010: 25.
- [2] 卫生部. 医疗机构消毒技术规范[S]. 2012: 1.
- [3] 陈福民. 正确认识消毒剂[J]. 化工管理, 2015, 1(2): 68-72.
- [4] 卫生部. 医务人员手卫生规范[S]. 2009: 2-3.
- [5] 杨艳伟, 朱英. 季铵盐类消毒剂及其检测方法的研究进展[J]. 环境与健康杂志, 2011, 28(10): 937-939.
- [6] 王强, 安代志, 王莉莉, 等. 手消毒剂中复合醇鉴定与含量测定[J]. 中国消毒学杂志, 2010, 27(6): 665-667.
- [7] 杨毅, 傅忠, 肖贤明, 等. 稳定型含氯消毒剂消毒性能及毒性观察[J]. 中国消毒学杂志, 2009, 26(1): 41-43.