

药厂微生物实验室的设计与管理

一、相关法规要求

中国药典 2010 年版《药品微生物实验室规范指导原则》中规定微生物实验室应有符合无菌检查法(附录 XIII B)和微生物限度检查法(附录 x IIIC)要求的、用于具有开展无菌检查、微生物限度检查、无菌采样等检测活动的、独立设置的洁净室(区)或隔离系统,且须配备实验准备区、样品接收和贮存区、培养室、污染物处理等区域并显示标识。GMP(2010 年修订版)第六十四条规定,实验室的设计应当确保其适用于预定的用途,并能够避免混淆和交叉污染。

二、微生物实验室设计布局现状及风险

阳性对照室用于菌种的处理,因其污染严重药厂都已单设更衣室和缓冲间分室进行,而无菌检查、微生物限度检查与抗生素微生物检定的实验室未严格分开(公用更衣室及缓冲间)。在 GMP 检查中的 2802 条项中明确规定:生物检定、微生物限度检定和放射性同位素检定等应分室进行,条项解释中提到“无菌室和微生物限度室不可公用更衣室及缓冲间,防止污染无菌室”。公用更衣室及缓冲间势必会污染无菌室,微生物限度室的样品是含菌的,污染无菌室后产品可能出现假阳性的结果,抗生素具有抑菌性,污染无菌室后产品可能出现假阴性的结果,这样根本无法保证无菌检查结果的真实性,也无法就出现的超标结果进行调查,无菌检查也就失去了意义。

无菌检查室、微生物限度室、抗生素微生物检定、阳性对照实验室因送回风系统设置不合理无法调整压差,有的药厂不同实验室的回风共用一道“夹墙”,会造成实验室之间的交叉污染。对于要求无菌的环境(如无菌检查室、微生物限度检查室)应该保持相对正压,防止有菌区空气进入发生污染。对于污染源(如阳性对照室、抗生素微生物检定室)应该保持相对负压,防止污染物质的扩散对实验结果和人员安全造成影响。

微生物检验室通常离生产区较远,且可能设置在楼层上,有的药厂在微生物检验室的洁净区内用饮用水作为清洁用水,用于人员的洗手和房间的清洁,饮用水中含有大量的细菌和不溶性微粒,会对无菌环境造成破坏。有的药厂微生物检验室采用明管排水。微生物检验室洁净区的内表面不平整,如照明灯、压差计未采用嵌入式安装,不易进行清洁和 E1 常擦拭消毒。有菌区和无菌区的洁具混用,带来交叉污染。无菌区的清洁用具没有经过灭菌处理,消毒液没有经过除菌过滤,无菌区的环境从而遭到破坏,影响实验结果。

三、微生物实验室设计要求

微生物实验室的布局、设计和建造应有利于避免交叉污染、便于清洁及日常维护,以保证高洁净度的无菌实验环境;其次,人和物是洁净区的主要污染源。因此,必须对系统的操作人员进行培训,让其充分掌握系统的运行要求,使实验用品、人带来的污

染得到有效控制。在人、物流的设计和管理上，基本原则是不经过净化处理的人、不经消毒灭菌的物品不能进入无菌区域。

1、人员流动

根据 GM2010 版修订版 要求，人、物流分开。4 个实验室拥有独立的更衣系统，避免交叉污染。物品集中通过洁净互锁传递窗传递，对于大容量注射剂检品量大的问题，防止频繁开启传递窗造成无菌检查室环境的破坏，物料经外清缓冲间传入无菌检查室。所有的样品经 75% 酒精在样品准备室擦拭后传入相应实验室，其他器具均需灭菌后传入。

美国药典规定，用于进行无菌检验的设施与用于制药的设施应该是一致的，并规定，用于无菌检验的设施不应比无菌加工生产设施造成更多的微生物污染几率。因此，合理的设计应该包括更衣区域和通过气闸。环境的监测和着装应该与药品生产中相一致。根据风险管理的原则，对于要求相对无菌环境的无菌检查室(B+A)和微生物限度检查室(c+A)基本采用嵌套式设计。

无菌检查室和微生物限度室要求检测环境无菌的，需把操作人员所用洁净服进行包裹以防止污染，无菌检查室和微生物限度室内操作人员不能超过 2 名。无菌服经清洗后装入呼吸袋内在双扉脉动真空灭菌柜进行灭菌，在进入无菌区时装有无菌服的呼吸袋带入。需制定 SOP 对更衣过程中的每一个细节进行规范，更衣的程序为：脱衣-洗手消毒-带手套脱鞋-穿无菌鞋-穿无菌内服-脱手套-带手套-穿无菌外服-带无菌手套。此外，阳性对照室的洁净级别可设计为 C+A，效价测定室的洁净级别可设计为 D 级。

2、物流

进入的物流与人流应严格分开，每个实验室都有单独的传递窗传递样品和实验用具，所有样品必须用 75% 的酒精在样品擦拭区进行擦拭，用于无菌区的实验用具必须经灭菌后才能传入，灭菌的效果应当经过验证，传递窗必须装有紫外灯进行消毒，需定期对其消毒效果进行评价以便及时更换紫外灯管。对于阳性对照实验室可能产生的严重污染物宜通过专用的传递窗传递，并做灭活处理。各实验室的洁具单独存放，防止交叉污染。

3、空调系统整个系统可采用 1 台洁净空调，因无菌检查室和微生物限度室内的空气质量较高可经回风循环利用。为避免交叉污染，抗生素微生物检定室、阳性对照室不回风，采用全排，并采用“竖井”式回风，单阀单控，保证压差。

无菌检查室和穿无菌外衣两个房间须达到 B 级要求，因其操作人员仅限于 1 人，发尘量较少，可参考 ISPE(国际制药工程协会)将换气次数设为 40~60 次 / h，C 级区的换气次数设为 20~40 次 / h，确定层高后可以确定空调的额定风量，但必须考虑风量的损耗。空调系统必须全天 24 h 开启，以维持正压防止污染。因故停机必须验证。

4、水系统

实验室通常离纯化水制水间较远，宜购买小型纯化水机用于无菌区人员洗手、卫生清洁、仪器清洗等，纯化水即制即用，并经除菌过滤后使用。饮用水含有：大量的细菌会对实验室的环境造成破坏。水的输送管线要有一定的坡度，采用步步低的方式，管道残留在设置的最低点进行排放。应设夹层放置排水管线。

5、洁净装修

整个实验室的洁净装修施工必须符合 GB 50591—2010《洁净室施工及验收规范》的要求。

四、微生物实验室管理

按照中国药典 2010 版《药品微生物实验室规范指导原则》要求，微生物实验人员应具备微生物学的教育背景，应经培训并授权方可上岗。在微生物实验室的入口应设置门禁装置，只允许微生物实验人员进入。还应定期对其进行无菌操作后的无菌服表面进行监测，防止人为差错。

1、环境监测

应定期对微生物实验室的环境进行监测，以确保环境处于受控状态，包括沉降菌、浮游菌、尘埃粒子、设备表面监测、高效过滤器检漏，请参照相应的国家标准，设定适宜的监测频率进行环境监测。

2、清洁消毒

微生物实验室中无菌区域应尽量减少“阴阳角”，便于无菌室日常的擦拭消毒，无菌区所用的洁具应经灭菌处理，所用的水消毒剂应经除菌过滤。有菌区和无菌区的洁具不能共用，应在洁具颜色上加以区分。