

优良生产操作规程 (GMP) 卫生要求注释 (二)

E. Underwood (英国, 汉普郡惠斯 wyeth制药厂)

3. 消毒和灭菌

对非丢弃性设备和仪器的消毒通常是在加热灭菌和化学药剂之间选择。加热灭菌更为可靠, 在工厂里用于灭菌制备及灌装操作中是首选方法, 但用于大规模的工业机械费用太贵且不实际, 一般应用化学药剂。如有必要, 建筑物、房内设备和装置的处理可用化学灭菌, 但更广泛技术的应用则是水、空气和原料的灭菌。

(1) 化学消毒剂

根据欲处理的材料或表面, 有时依据存在微生物污染的类型来决定消毒剂的选择。

表 1 列出某些化学消毒剂的工业用途。

表 1 化学消毒剂的工业用途

消毒剂	食品工业	制药和化妆品工业
卤素: 次氯酸钠 氯气、碘附	水的供应 设备、包装 工作表面	水的供应、设备 包装、工作表面
季铵化合 物(QACs)	设备、建筑 物内部装置、 工作表面	设备、建筑物、 工作表面
酚类和相 关化合物	不常用	建筑物、内部装置、 工作表面
醇类: 乙 醇、异丙 醇	工作表面、 设备、生产 路线中维护后 小规模处理	工作表面、设备、 生产路线中维护后 小规模处理
过氧化氢	日用工业的塑 料包装、某些 原料	不常用
两性表面 离子活性 剂	皮肤消毒、 设备	皮肤消毒、设备
双胍类	皮肤消毒	皮肤消毒

醛类: 液体 的或蒸气状 的戊二醛	不常用	工艺用水, 某些设备
气状的 环氧乙烷	家禽饲养棚的 薰蒸 某些原料	洁净区及无菌操作 区、包装的薰蒸 原料、最终产品、 包装

(2) 化学消毒剂的控制和检测

除了含卤素的制品外, 多数消毒剂在浓溶液状态贮藏期间是化学稳定的。象次氯酸钠溶液等无机卤素类在贮藏阶段易变质, 如已贮藏, 收货时和使用前需进行含量测定。

所有消毒剂的制备或稀释方法应有文字说明并应指出所用水的来源。选用优良微生物质量的水稀释消毒剂是重要的, 特别是那些能促使水传播的微生物生长的 QACs 一类消毒剂。制备待用的消毒剂贮藏时间要尽可能缩短, 其标签上需清楚标明制备日期和失效期以及含量和稀释因子。已稀释的批量产品不应当用新鲜溶液灌满, 但是在灌装以前容器应当排空并加以洁净。对于象二胍类化合物和 QACs 能促使微生物生长的清毒剂, 所用的容器在使用前应该冲洗干净, 用加热灭菌或有效化学药剂进行消毒。此消毒也适用于喷雾和其它配制的设备。

除了根据所给的任务选择消毒剂以外, 还应有规则地进行应用中的一些试验。例如, 检查消毒过的表面残留微生物含量或检查正被处理仪器和设备中的消毒剂是否存在微生物。

气体消毒是与环境的条件和消毒剂的浓度有关。当用环氧乙烷时, 温度和湿度必须同时监测, 并在消毒物内至少放十个带有枯

草杆菌芽胞的生物指示剂。这些芽胞在铝条或纸带上进行干燥，消毒循环之后检验活细胞。某些商业制品是将带有孢子的纸条和细菌检查的培养基放在一个单独、双壁的装置中，便于过程操作者掌握。甲醛气体需要相对湿度80~90%才有效，监测的方法通常是对已处理过材料的表面残余的存活微生物量加以复检。

应保留化学消毒过程中所有监测的记录，在制药工业中，这些记录要求与处理过产品的每批记录共同保存。

(3) 加热消毒和灭菌

加热可以借助于有湿气 and 无湿气以达到消毒和灭菌，湿压灭菌的优点是需要较低的温度。

①干热灭菌：干热灭菌通常推荐在热空气烘箱内温度全部超过160°以上。在制药和化妆品工业中，可用于设备和一些干燥粉末的消毒。灭菌箱内通常需要装上一个风扇使热气分布均匀，重要的是消毒物品要仔细包装，以防止局部冷点的出现。在装载物可能最冷的部位安装一只探头以记录温度，在空气的进口应装有灭菌过滤器以防被消毒品冷却时造成污染。用此法灭菌的仪器或设备必须包装妥当或适当保护，以防从烘箱中取出时引起污染。

消毒注射制剂用的容器，常常使用的温度比所需杀死微生物的温度要高些，以便达到破坏所有的致热原残留物的存在。

②湿热灭菌：此法是利用高压消毒器在能够破坏所有微生物的温度下，由一定压力形成的热蒸汽进行或者是形成热水或水及蒸汽混合物而消毒的，仅在一定范围内杀灭细菌。此外，带有甲醛的低温蒸汽也用作消毒剂。采用正确的操作方法，热水的低热消毒法也能杀死生长期的所有细胞，但耐热的细菌除外，此法也不能破坏细菌芽胞。

热水低温热消毒法最低有效温度是65℃，此温度维持10分钟可用于消毒一些小物品如容器、易洗的纺织布类物品的微生物。随着温度的增加，最低维持时间也缩短，而当温度超过80℃时，维持时间可能只需1分钟。采用此法消毒的设备在放置时要排空以减少细菌繁殖的危险。但对大设备来说，蒸汽更实用些，并且可以用于无有机物残留在表面上的大罐、管道和其它设备的处理。如有大污物存在，就有烘烤到表面的危

险，于是在微生物周围提供了一层隔热层。为了监测消毒过程，应测量蒸汽冷凝水的温度。为达到有效目的此温度应达95℃，并至少维持5分钟以破坏生长的细菌。此法的一项优点是用灭菌的水冲洗设备。

在制药工业中，设备、仪器和热稳定液体灭菌广泛应用的是在121℃和以上的湿热灭菌。为了保证灭菌、需用能允许空气排出和蒸汽透入的多孔材料包装需消毒的设备和仪器，但要保护它在灭菌后不再污染。在整个灭菌过程中，需对装载品或灭菌室内最冷部位安装探头以记录温度，实际上常是灭菌室的排水处。压力也要记录，但不能用作控制消毒过程的指标。灭菌后的物品当它冷却时注意防止其再污染，故常在空气进口安装一只预先灭菌的滤器。

③加热灭菌过程的监测：检测湿热灭菌和干热灭菌过程常用的四种主要方法：

(I) 无菌试验：检验灭菌后的产品和材料有否微生物的存在。医药产品常按照欧洲或美国药典执行。

(II) 生物指示剂试验：在操作后，用浸透硬脂嗜热杆菌 (*B. Stearotherophilus*) 芽胞 (湿热法) 或特殊的非毒性损伤风杆菌菌株 (干热法) 的纸条检测成活力。

(III) 物理试验：用镍铜合金热电偶放在消毒品的不同位置检测灭菌温度，市面出售特殊的装置适于测定容器内的温度以及旋转湿热灭菌器和固定湿热灭菌器。它们的优点是可显示灭菌物品内到达的温度及维持的时间。干热灭菌时最重要的是保证所有区域内达到正确的温度，而在某些蒸汽灭菌器内就需保证不会出现由于残留空气存在的温度层。

(IV) 化学指示剂：现有下列多种类型可供选用：指示温度和时间两者的 Browne 氏管；热敏感条带通常只能指出某一确定达到的温度而不能指出维持的时间，故不能作为灭菌的保证。不过印有热敏感指示剂的纸灭菌袋，用在工业中内容物需经加热处理时可给操作者一个有效的直观指示。

[Principles and Practice of Disinfection, Preservation and Sterilisation 《消毒、防腐和灭菌的原理和实践》，P.223~227, 1982 (英文)]

何菡菡译 张紫洞校