

# 新版 GMP 无菌药品生产环境监测分析

吴宏舒

(广西梧州制药(集团)股份有限公司, 广西 梧州 530011)

**摘要** GMP 是药品生产质量管理规范的英文缩写, 在新版实施条例中, 无菌药品生产环境被提出了全新的要求, 药品在生产和加工时需要保持在无菌环境中才能确保其稳定性, 对其生产环境展开检测也是相关工作的重要内容。随着时代的发展, 我国医疗卫生事业也需要紧跟时代的步伐, 提高药品生产质量和整体水平, 防止外界污染可能会对药品性质产生的不良攻击, 从而影响药品的疗效, 甚至会导致药物变性。具体操作时需要按照新版 GMP 的规定和标准, 对生产环节展开严格控制, 对各项致病源和污染物的监测需要掌握正确的方法, 才能达到预期的效果。本文围绕着新版 GMP 无菌药品生产环境监测展开论述, 希望为有关工作者提供参考和建议。

**关键词** GMP 无菌药品; 生产环境; 监测分析

中图分类号: X92

文献标识码: A

文章编号: 2097-3365(2024)04-0097-03

新版 GMP 也叫药品生产质量管理规范, 这份文件是 2011 年 3 月 1 日修订的, 相较于传统的 GMP, 新版 GMP 的调整幅度较大, 它关系到无菌制剂生产环境的相关要求, 清洁度划分等级也变成了四个层次。在环境监测方面, 我国无菌药品的生产大环境需要和国际接轨, 其侧重点上更加注重动态监测和在线管控, 无菌药品生产环境是保证药品生产质量的前提和基础, 如果药品生产车间或厂房存在大量致病菌将会导致质量受损, 影响人民群众的用药健康。环境监测工作至关重要, 它的主要目的是评估生产环境的控制效果。环境监测标准是有效的控制工具, 对无菌药品生产环境的监测应该做好全面监督, 监督的项目和具体事项要包括空气浮游菌、悬浮粒子、沉降菌以及表面微生物等诸多情况。

## 1 新版 GMP 无菌药品生产环境的相关要求

通过环境监测可以达到对药品生产加工环境进行控制的效果, 因此环境监测既是手段, 也是目的, 更是进行评价的重要工具。

在现代医疗行业不断发展的过程中, 无菌生产的环境几乎是必要的门槛, 生产无菌药品需要保持厂房出入区域的清洁, 不受其他外界因素的干扰和影响, 每一个环节都应当接受检测和管理, 使环境达标, 防止出现外界微生物超标或其他因素的影响, 导致药品质量下降。在医药行业中进行无菌药品的环境监测要注意警戒限度和纠偏限度两个概念, 其中警戒限度指的是如果在环境监测时, 有关工作人员发现环境质量

的相关参数已经超过了临界点和正常范围, 但是又没有达到纠偏的临界线, 那么在警戒限度中的环境也需要加强整改, 至少要引起生产管理者在思想上的重视, 着重解决环境问题; 而纠偏限度指的是环境监测之后发现相关参数直接超过了可允许的范围, 需要立刻整改并调查污染源头, 只有确保环境质量达标才可以继续开展生产, 满足生产要求<sup>[1]</sup>。无菌药品的生产监测环境内容是多方面的, 例如设备表面是否存在微生物操作人员、个人的卫生状况如何、在操作过程中是否存在不卫生表现, 还要检查空气悬浮粒子含量是否超标、沉降菌数量如何, 以上这些数据都需要经过测量后记录在表格中加以分析和评估。有关工作者需要建设有效的评价机制, 并依托评价机制对生产环境的各方面要素展开有效规范与全面监督。GMP 无菌药品生产标准更新之后, 新版的 GMP 则要求无菌药品生产厂房必须要达到更高的标准, 生产无菌药品意味着生产环境一定要高度无菌才能保障质量的安全, 因此对生产环境的检测情况也成为药品质量检测的一部分, 无菌药品的参数要求已经和国际要求相互接轨, 也就意味着无菌环境的打造也要跟上时代发展的步伐, 做出全面调整。

## 2 新版 GMP 无菌药品生产环境监测

### 2.1 监测悬浮粒子

悬浮粒子指的是可以悬浮在空气中存在的介于固体、液体之间的物质, 当然有些悬浮粒子也以固体或液体的形式存在, 比如微生物粒子或者非微生物性粒

子,空气悬浮粒子的尺寸范围差不多在 $0.1\mu\text{m}\sim 1000\mu\text{m}$ 左右,这是液体悬浮粒子和固体悬浮粒子的划分范围。测定悬浮粒子的时候经常采用浓度计数法,检测干净环境之内单位体积空气中大于某一标准的悬浮粒子数,以此方式来界定该空气是否清洁,根据洁净度的不同级别做好空气净化器的风险评估,要考虑到药品生产车间或实际生产区域的大小和环境布局,还要考虑到生产车间的使用用途,在实际的加工与生产过程中也要考虑到其他的因素,例如车间加工的工人活动频繁的位置点需要展开重点监测,堆放物品的通道也需要重点考量,要根据距离等要素做好位置取样并展开日常监督<sup>[2]</sup>。A级洁净区由于其要求较高,对悬浮粒子的检测需要采用在线连续系统,在线连续系统可以对生产全过程展开全程监督,防止离线监测或者监测中断可能会对环境清洁造成的忽视或影响。监测的时间、空间在选择过程中应当相对固定,不要调换得过于频繁,在监测空气悬浮粒子时有一些事项需要注意,例如,在单向流系统中可以采用等动力学取样头,保持采样管干净整洁,防止出现渗漏现象,选择合适长度的采样管,长度数据应当根据仪器的允许范围来确定,一般情况下长度需要小于 $1.5\text{m}$ 。粒子计数器需要和其他仪器保持同一气压和工作温度,防止出现测量过程中的数值偏差,如果测量的对象是单向流洁净式采样口,和气流方向要保持同频,如果不是单向流洁净式采样口,需要对上而不能对下。在采样点的布置过程中应当尽可能避开回风口,具体采样时,测试人员要减少人为因素的活动影响,采样结束后粒子计数器需要展开全面清洁。样本的选取非常关键,样本的保存也需要防止其他污染物对其造成不良影响,在检测悬浮粒子时所选择的仪器应当稳稳地放在水平的台面上,接下来再开始采样不同级别的洁净区,在日常监测过程中要保持动态化。在选取样本时,采样点的数量要大于两个,采样次数要大于五次,当然根据不同级别的要求也可以稍有调整。

## 2.2 对浮游菌展开监测

对浮游菌的监测可以按照GB相关标准来收集悬浮空气的活性微生物分子,利用培养基检测在适宜的环境条件下浮游菌的生长和繁殖速度如何,以此来确定菌落群的数量。浮游菌测定可以利用技术浓度方法,也就是收集悬浮空气的生物粒子放置在专门的培养基之中,等待一段时间,让其生长在合适的环境条件下,计算繁殖的菌落总数,以此种方法来判定生产环境是

否清洁,微生物浓度如何。要根据洁净程度和空气净化程度来判定无菌药品生产环境是否存在风险,并对风险展开评估,还要考虑到悬浮粒子之外的影响因素,在实际药品生产与加工过程中是否有其他因素同样可以引起污染,做好变量的控制。微生物容易滋生的位置需要做好定期的杀菌消毒,在定期清洁过程中进行样本的取样并展开日常监测。尤其是对于A级洁净区来说,一定要通过动态在线的方式展开浮游菌检测,防止浮游菌过于繁殖造成微生物大量污染<sup>[3]</sup>。但是浮游菌在采集样本的过程中会受到气流的影响,可以在生产快要结束的时候采集样本。浮游菌检测和采集也有一些事项需要注意:

第一个方面,有关工作者在具体采集样本之前需要检测培养皿的质量是否达标,如果发现培养皿本身具有破损变质的情况,则确定该培养皿有污染物,应当做好变量控制与排除。不同批次的培养皿需要做好对照实验,来检测其是否存在污染情况。一般来说,每一组要设置对照组和实验组,在配置培养皿的时候做好分次取样,采样之后的样本要和培养皿一起放在培养箱中观察微生物的繁殖情况。

第二个方面,需要做好记录,记录的内容包括培养基、实验条件以及其他类型的不同参数。在具体数据计算时,需要观察培养皿的正面和背面的微生物菌落生长情况,要分别微生物菌落和培养基沉淀物,防止造成混淆。如果肉眼观察存在困难,可以采用显微镜辅助。

第三个方面,工作人员在检测浮游菌时需要做好自身的消毒和使用工具的消毒,进入待测房间之前需要消毒采样器的转盘顶盖,还要清洁消毒罩的内外面,等待消毒剂中的酒精含量挥发之后再行样本的采集,防止监测效果受到其他因素的干扰和影响,采样结束之后要再次消毒以上设备。

## 2.3 检测沉降菌

沉降菌的检测可以用GB 16294-2010标准,收集空气中存在的活性微生物颗粒,再将其放置在专门的培养皿之中,检测繁殖的速度及数量。从某种意义上来说,沉降菌的检测和浮游菌的检测原理相通,测定沉降菌的时候可以采用沉降法,利用自然沉降的物理原理在空气中将生物粒子收集在一起,放置在基底培养皿之中,在适当的条件和适当的时间之后观察沉降菌的繁殖数量,判定在清洁环境之内沉降菌的菌落数是多少,以此来测试该区域的洁净程度是否达标。工作人员依然要采用动态方式做好沉降菌的监测,常用

的培养器皿是沉降碟,但是沉降碟监测只能用作定性实验的步骤,所获数据的准确性也不高,但是沉降碟的优势也是显著的,尤其是在层流区域,它不会污染空气环境,使用较为轻便,价值较低,经济性价比较好,也不会干扰气流的流向,不会产生过多的不可控变量,因此沉降碟监测的方法能够被广泛地推广<sup>[4]</sup>。具体使用时,沉降碟的放置时间至少要大于半个小时,小于四个小时,工作人员要确定沉降碟的暴露时间,暴露之后的培养基不能由于失水或其他因素影响到微生物的正常成长。在实验检测步骤中,要做好空气净化数值的风险评估,可以将浮游菌作为对照组,沉降菌作为取样实验组,放置在合适的位置,做好日常监测。沉降菌的数量需要大于最少采样点数,还应当大于最小培养器皿数,A级清洁点采样点数要大于14个。在检测方法上,对于A级洁净区,沉降菌的监测需要展开连续不间断的实时监控,对无菌生产空间微生物的整体状况进行评估,在注意事项方面,沉降菌的监测和浮游菌的监测大体相同,不再赘述。

#### 2.4 检测表面微生物

空气微生物取样的方式可以检测无菌药品生产环境中微生物的总数以及繁殖情况,从而判定污染水平。除此之外,还要做好表面监测和人员微生物的监测,这主要指的是接触到药品生产流程的相关器皿,还包括工作人员。监测方法的选择需要具有典型代表性,所获取的数据也要尽可能精准,基本的检测方式包括擦拭法、冲洗法和接触碟法,以上这几种方式适合检测操作者的衣服、手套、生产车间的工具设备、地面、墙等表面<sup>[5]</sup>。对微生物的检测依然要全过程不间断地进行,为了减少人为操作造成的负面影响,表面微生物和人员微生物的采样需要等到生产工作结束时、人员离场后再进行取样。

具体而言,接触碟法的采样操作起来相对较为容易,并且可以进行定量控制,因此被广泛推荐和采纳。接触碟法可以检测趋向于光滑的表面,例如地面瓷砖、设备表面以及工作人员的衣服、手套,棉签擦拭的方法可以检测表面不太整齐的管道和卫生死角,表面冲洗的方式比较适合大面积的检测区域,比如蓄水罐和清洁池。

#### 3 可选择的纠偏措施

对无菌药品生产环境展开质量监测时,有关工作者需要设定环境的警戒线,同时设置好纠偏限度。在

这一过程中常用的数学工具是正态分布,正态分布的方式可以科学地划分警戒限度和纠偏限度的范围,统计历史数据并展开新的平均数计算,以平均数为基础,加上2倍的标准差,这是警戒限度数值的计算方式。同样,对于统计的历史数据要做好平均分析,用平均数加上3倍标准差便得到了纠偏限度,在监测无菌药品生产环境的时候,如果监测结果多次超过警戒范围之外需要展开纠偏,常见的纠偏方法如下:

第一,需要检测操作人员的技术是否合格,是否能够符合新版GMP的要求,同时还要查看监控录像,了解工作人员更衣、洗手等相关操作是否符合杀菌消毒的要求,还要查看杀菌消毒的方式并做好检查记录。

第二,需要对设备表面的微生物进行监测和擦拭,这一过程需要多次连续进行。

第三,监测过程中如果多次超过警戒限度范围外,需要考虑监测的样本是否具有代表性,样本检测准确性如何,监测结果超出可接受的范畴需要加强对环境问题的重视和检测,发现问题需要及时整改,并找到长期存在的环境原因。

#### 4 结语

按照新版GMP的要求,对无菌药品生产环境展开监测需要选择合适的方式和手段,常见的监测对象包括悬浮粒子、浮游菌、沉降菌,还包括表面微生物的检测,要选择合适的纠偏措施,保持环境的清洁卫生,只有在监测过程中确保环境的整洁并达到相关卫生标准,才能防止污染物的污染和威胁,提高无菌药品的生产质量。

#### 参考文献:

- [1] 王校生. 无菌药品GMP认证后生产现场质量管理探讨[J]. 当代化工研究, 2021(10):170-171.
- [2] 李琴. 无菌药品GMP认证后生产现场质量管理探讨[J]. 科学中国人, 2017(21):79.
- [3] 陈春凌. 新版GMP无菌药品生产环境监测探索[J]. 世界最新医学信息文摘, 2017,17(41):169,171.
- [4] 崔永红. 新版GMP无菌药品生产环境监测探索[J]. 生物技术世界, 2015(06):240.
- [5] 王秀梅. 浅析新版GMP无菌药品生产环境监测[J]. 山东化工, 2013,42(09):186-188.