

Introduction of Design of Quality Control Laboratory for an Active Pharmaceutical Ingredient

Yuanyuan Zhang*, Rendu Sun, Xiangyang Xu

Shanghai Green-Valley Shengmingyuan Pharmaceutical Co. Ltd., Shanghai
Email: zhangyuanyuan1227@163.com

Received: Aug. 1st, 2016; accepted: Aug. 15th, 2016; published: Aug. 24th, 2016

Copyright © 2016 by authors and Hans Publishers Inc.
This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY).
<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

Abstract

According to relevant regulations, this paper briefly introduces the design and layout principles of quality control laboratory for an active pharmaceutical ingredient. In this paper, we describe the layout of the physics and chemistry laboratory and microbiology laboratory respectively, including design ideas, exhaust system, risk control and other factors, and provide reference for the design of modern quality control laboratory.

Keywords

Quality Control Laboratory, Principle, Layout, Exhaust System

某原料药质量控制实验室设计简介

张媛媛*, 孙仁弟, 徐向阳

上海绿谷生命园医药有限公司, 上海
Email: zhangyuanyuan1227@163.com

收稿日期: 2016年8月1日; 录用日期: 2016年8月15日; 发布日期: 2016年8月24日

*通讯作者。

文章引用: 张媛媛, 孙仁弟, 徐向阳. 某原料药质量控制实验室设计简介[J]. 现代管理, 2016, 6(4): 129-135.
<http://dx.doi.org/10.12677/mm.2016.64017>

摘要

本文根据相关法规要求,对某原料药质量控制实验室的设计原则与布局进行了简要介绍,分区对理化控制室与微生物控制室进行了布局阐述,包括设计思路、排风系统、风险控制等因素,为现代化质量控制实验室的设计提供了参考依据。

关键词

质量控制室, 原则, 布局, 排风系统

1. 前言

药品作为一种特殊的商品,其质量与人类用药安全息息相关。在药品生产过程中,影响药品质量的主要原因是差错、污染和交叉污染[1]。这些因素不仅高发于生产过程,更常见于生产前和生产后的所有过程,如原辅料和药品的检验过程。为确保生产全过程质量,药品生产企业应设立质量控制部门对药品生产过程以及原辅料、包装材料、半成品和成品等进行检定和检验,以保证这些物料和产品的成分、含量、纯度和其他性状符合已经确定的质量标准。

质量控制实验室作为药品生产企业质量管理的主要技术支撑部门,是风险最大的 GMP 管理环节之一。作为控制产品质量的重要关口,质量控制实验室检测能力的高低对市售药品的安全性、有效性有着直接的、举足轻重的作用。国内外先进制药企业往往配备有实力强大的质量控制室,其对于企业自己生产药品的实际检测能力往往要高于监管机构,基本能够实现将药品质量安全隐患控制在生产环节。

质量控制实验室作为药品生产过程中不可缺少的一部分,其整体设计是否合理、科学,对提高实验室的效率、保障检验质量、降低样品交叉污染概率及提高环境质量等都有特别重要的意义。

目前,质量控制实验室建设在国内尚属新兴产业,由于缺乏专业化、针对性的设计建设指导,部分设计不科学,甚至建好的质量控制实验室因存在安全隐患而无法使用,造成了不必要的资源浪费,因此亟需以科学的理论指导进行实验室建设工作[2]-[4]。质量控制实验室设计及建设是其管理的重要组成部分,而质量控制实验室管理的实施则依赖于良好的实验室设计及建设。只有根据设计及建设的需要,按照有关标准要求建设的质量控制室,才能实现其建设的初衷,并使质量控制实验室硬件的作用得到充分发挥[5]。

GMP 对质量控制实验室的设计,虽有严格要求,但作为指导原则,并无明确、具体要求,如微生物限度检测室的洁净级别。原料药质量控制室的设计,应根据我国现行 GMP 有关条例的要求,结合生产规模及企业内部质量标准来设计,达到规范、科学、美观合理的效果。

本文以某原料药质量控制实验室为对象,此原料药为药材经提取、浓缩、沉淀、大孔树脂吸附洗脱、再浓缩、干燥粉筛等工序制成的中药原料药,质量控制实验室所检测的有药材、辅料、中间体、成品。质量控制实验室的设计充分考虑到检测项目的需求,从总体思路对实验室设计建设方法进行研究,简要介绍了某原料药质量控制实验室的设计原则及主要功能区域的设置,使其符合我国现行 GMP 及相关规范的要求,并具有安全、环保、实用、耐久、美观、经济等特点。

2. 质量控制实验室的布局

2.1. 规划布局及设计思路

质量控制实验室规划设计主要是根据实验室性质,进行需求分析,研究实验室建设性质、目的依据及规模、建筑物要求及内容、参考资料、抗震防控措施、公害处理、建筑面积等,这些内容在实验室设

计建设之前必须先确定，是整个实验室设计建设方案的基本依据[6]。

目前，在欧美等发达国家，实验室设计与建设已经逐渐成为一种日益成熟的综合技术。实验室设计及建设的重点是满足检测产品和检测项目的需求，同时考虑实验室的服务特征、实验室的发展定位等因素，为员工和顾客提供良好认知的空间[7]。通常实验室的使用者重点关注仪器设备，设计者仅依据行业通用准则进行设计并指导施工，导致部分设施难以与实验室仪器设备相契合，只有将“专业的使用者”、“专业的设计者”、“专业的建设者”三方有机结合，才能在实验室建设的全寿命周期内，系统考虑实验室设计及规则需求，形成“专业的使用 + 专业的设计者 + 专业的建设者 = 现代化实验室”的模式[6]。

2.2. 总体布局

实验室总体设计以选址布局和功能规划为主，是整体设计流程的第一步，非常关键，实验室设计建设的很多关键内容，如公害预防与处理、灵活性规划等，若在总体设计中缺乏考虑，在后期细节设计过程中则无法改进，造成实验室设计建设的缺陷[8]。

欧盟 GMP、WHO 均指出“质量控制实验室通常应与生产区分开。实验室设计应确保其适用于预定用途。实验室应有足够的空间以避免混淆和交叉污染，同时应有足够的适合样品和记录保存的区域……”。

GMP [9]规定：“为了质量管理部门对产品质量和质量相关问题独立做出决定，企业应设独立的质量管理部门，履行质量保证和质量控制的职责”。“质量控制包括相应的组织机构、文件系统以及取样、检验，确保物料或产品在放行前完成必要的检验，确认其质量符合要求”。

以上可以看出，质量控制既是独立于生产的一个质量管理部门，又与生产部门紧密相关，负责药品生产过程中质量控制和检验。

GMP [9]第六十三条：质量控制实验室通常应当与生产区分开。生物检定、微生物和放射同位素的实验室还应当彼此分开。根据某原料药的检验项目及规范要求，将质量控制实验室分为理化、仪器分析检验区和微生物限度检验区以及辅助区域，其中理化、仪器分析检验区位于二楼，微生物限度检测区位于三楼，辅助区域位于二楼夹层部位。为规范管理，每层楼均设置门禁管理系统，非相关人员未经许可不得随意进入。质量控制实验室的布局为长方形中间内走廊形式，以最大限度的利用自然光照。质量控制实验室非洁净区域的门和窗采用磨砂钢化玻璃，整齐美观。三楼微生物区域采用彩钢板结构，整体硅胶密封，内表面平整光滑、无裂缝、无颗粒物脱落，墙壁与地面交界处成圆弧状，避免积尘，便于有效清洁消毒。整个质量控制区域与主体车间采用联体设计风格，既与生产区域分开，又方便物料的传输，使得生产与质量控制相互独立，互不干扰。

2.3. 理化、仪器分析检验区

2.3.1. 理化、仪器分析检验区主要功能间设计

理化、仪器分析检验区主要用于运用物理、化学方法对原料、辅料、包装材料、中间体及成品等进行的鉴别、含量测定和其它检验，以保证其质量符合法定要求和企业内部质量标准。

根据某原料药的检验项目，理化、仪器分析检验区大致可以分为仪器分析室、气相室、红外室、热室、理化分析室、收样分样室、标化室、天平室、标准品室和清洁室等，其具体分布见图 1。

理化分析室主要用于检测原辅料、成品等理化性质，是分析检测的主要场所，占地面积相对较大。为方便操作，理化分析室与热室、天平室、标化室、仪器室相邻近。实验台采用荷兰 Trespa 千思板的材质，具有防滑、耐酸碱、表面易于清洁的优点，且具备一定的缓冲作用，不易引起玻璃容器的破碎。仪器分析室主要是使用高效液相色谱仪检测中间体与成品的含量，使用频率高，检测量大，也是分析检测的主要场所。为送样检测方便，仪器分析室应与通往生产区域的通道相邻近。根据 GMP [6]第六十五条：必要时，应当设置专门的仪器室，使灵敏度高的仪器免受静电、震动、潮湿或其他外界因素的干扰。本

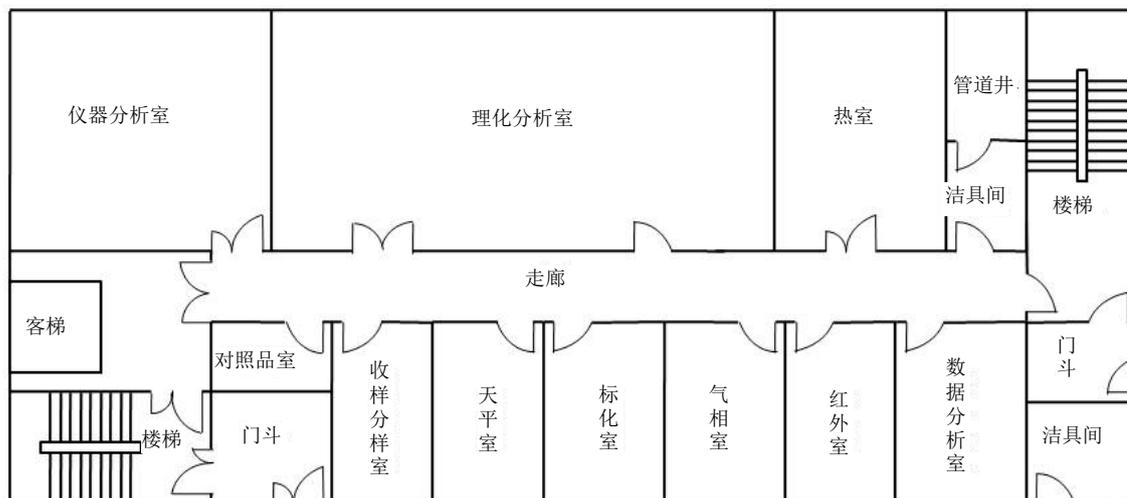


Figure 1. The layout of physics and chemistry, instrumental analysis inspection area
图 1. 理化、仪器分析检验区布局

区域设置专门的天平室，避免静电、震动、潮湿、电磁干扰等外界因素影响仪器的检测结果，防止偏差的产生。热室主要放置烘箱及马弗炉等高温设备，该房间远离试剂间，设有温感烟感报警器和机械排风装置，且该房间位于实验室北侧，设有窗口，与室外相通，便于散热。

2.3.2. 理化、仪器分析检验区排风系统设计

质量控制实验室内往往存在许多不利于人体健康的化学物质污染源，特别是有害气体，将其排除非常重要。对于实验室的通风系统，科学实验建筑设计规范(JGJ 91-93) [10]指出，对于工作时间连续使用排风系统的实验室应设置送风系统，间歇使用且排风换气次数大于 2 次/h 的应设置有组织的自然进风。

理化分析实验室在进行实验时可能会散发有害气体，此时应设立局部排风系统。局部排风系统有两种类型，第一种是上排风，即在实验台上设置局部排风罩；第二种是下排风，即排风管从下一层吊顶穿过楼板，接实验台上的“万向”排风罩。上排风系统的排风罩要覆盖整个实验台面，下排风系统中的小排风罩只需覆盖实验台上做实验处的小局部空间[11]。

根据某原料药的检测项目，整个理化、仪器分析检验区域采用排气扇，换气次数一般为 5 次/时。为了保证有毒试剂及灼灼残渣的有毒烟雾不会对人健康造成影响，该实验室采用上排风系统，在理化分析室配备两个通风厨。对高效液相色谱仪配备专门的排风罩，为确保排风效果，液相与排风罩一一对应，以降低有机溶剂挥发对人员健康的危害。

2.3.3. 理化、仪器分析检验区控温系统设计

理化、仪器分析检验区域采用中央空调控制环境温湿度，其中仪器分析室、气相室、红外室、天平室等房间采用独立的空调控制系统，避免温湿度对精密仪器检测性能的影响，确保数据的准确性。

2.3.4. 理化、仪器分析检验区水系统设计

仪器分析室及理化分析室均通入纯化水管道，满足实验器具的清洗用水以及检测用水要求。并配有电热水器，便于冬季清洗所需，为了整体美观，热水器均悬于吊顶之内。

2.4. 微生物限度检验区

2.4.1. 微生物限度检验区主要功能间设计

微生物限度检验区主要用于鉴定包装材料、成品的微生物污染情况及洁净生产区环境的微生物状况。

2015 版《中国药典》第四部药品微生物实验室质量管理指导原则中指出：微生物实验室的布局与设计应充分考虑到试验设备安装、良好微生物实验室操作规范和实验室安全的要求。实验室布局设计的基本原则是既要最大可能防止微生物的污染，又要防止检验过程对人员和环境造成危害，同时还应考虑活动区域的合理规划及分区，避免混乱和污染，以提高微生物实验室操作的可靠性[12]。微生物限度检验区主要有准备间、微生物检测室、空调机房、阳性对照室、培养间和废液间等，具体分布见图 2。

2.4.2. 微生物限度检验区洁净区域设计

人和物是洁净区的主要污染源，为避免交叉污染，实行人流、物流分开管理。人流：非洁净区→换鞋脱外衣→更洁净衣→气闸→洁净区；物流：非洁净区→传递窗→洁净区。传递窗采用上下分体结构，与单体传递窗相比，可同时容纳更多物品，既增加了传递窗的利用率，又可以将进出物品分开传递，降低交叉污染、假阳性结果和假阴性结果出现的风险。同时在准备间与更洁净衣间之间设置了一个小尺寸传递窗，设置于靠墙实验台的上方，用于洁净服的传递，既不影响整体布局及美观，又避免了洁净服随人员带入洁净间带来污染的风险。洁净区域配备两个微生物检测室，既可以同时进行不同样品的检测，提高工作效率，又可以避免交叉污染。根据 2015 版《中国药典》规定，微生物限度检测应在不低于 D 级背景下的 B 级单向空气流区域进行。为了更好的控制环境，降低检测结果偏差出现的风险，微生物检测室采用 C 级背景下 A 级单向空气流。A 级层流罩采用微负压方式控制，更好的保护人员健康与环境洁净度。紫外灯消毒采用室外远程控制方式，便于人员操作以及减少人员进出对环境造成污染的风险。

2.4.3. 微生物限度检验区非洁净区域设计

阳性对照室配备生物安全柜、高压灭菌器，本区域所使用的阳性菌及相关器具、衣服等就地灭菌后再出此区域，以避免危害性的生物因子对实验室人员和实验环境造成的危害。菌种间独立设置于阳性对照室内，采用双人双锁管理模式。

洗消间与准备间相邻，便于器具清洗灭菌。废液间单独设立并远离准备间，避免交叉污染。为最大限度利用建筑空间、合理布局，将留样室、稳定性实验室、试剂间、易制毒与剧毒品间均放于该区域，其中易制毒间与剧毒品间均公安局联网，双人双锁控制，进出有摄像头监控，符合法规要求。GMP [6]第六十四条：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，应当有足够的区域用于样品处置、留样和稳定性考察样品的存放以及记录的保存。

2.4.4. 微生物限度检验区空调系统设计

洁净区域配有独立的空调净化系统，采用全排，并采用“竖井”式回风，单阀单控，保证压差。为尽可能减少非生产区域的占地面积，洁净走廊采取顶送顶回的送回风方式。空调机房与洁净区域相邻近，缩短了送回风管路。

2.5. 辅助区

辅助区主要包括：更衣室，QC 办公室，QA 办公室、会议室、资料室等，根据 GMP [6]第六十八条：休息室的设置不应当对生产区、仓储区和质量控制区造成不良影响。此区域位于二楼夹层，独立于检验区域，避免对检验区造成不良影响。更衣室和盥洗室方便人员的进出，并与使用人数相适应。办公室单独隔离一个小房间作为打印复印室，用于放置此区域所有打印机、复印机等易产生油墨污染的设备，避免人员长期与油墨接触产生不良影响。资料室作为重要的辅助功能设施之一，用于存放检验记录、资料及档案，其存储空间与实际需求相适应，内部标识清晰，便于查阅，同时该房间具有烟雾检测和防火功能，并能避免照射、温湿度变化、水灾、虫害等因素对文件和记录储存的不良影响。具体分布见图 3。

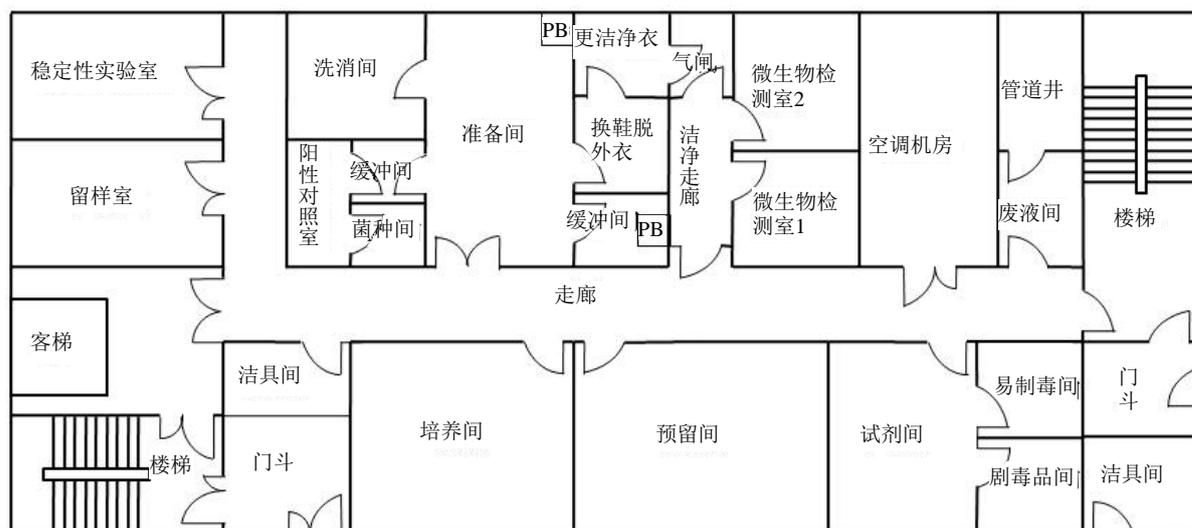


Figure 2. The layout of microbial inspection area
图 2. 微生物限度检验区布局

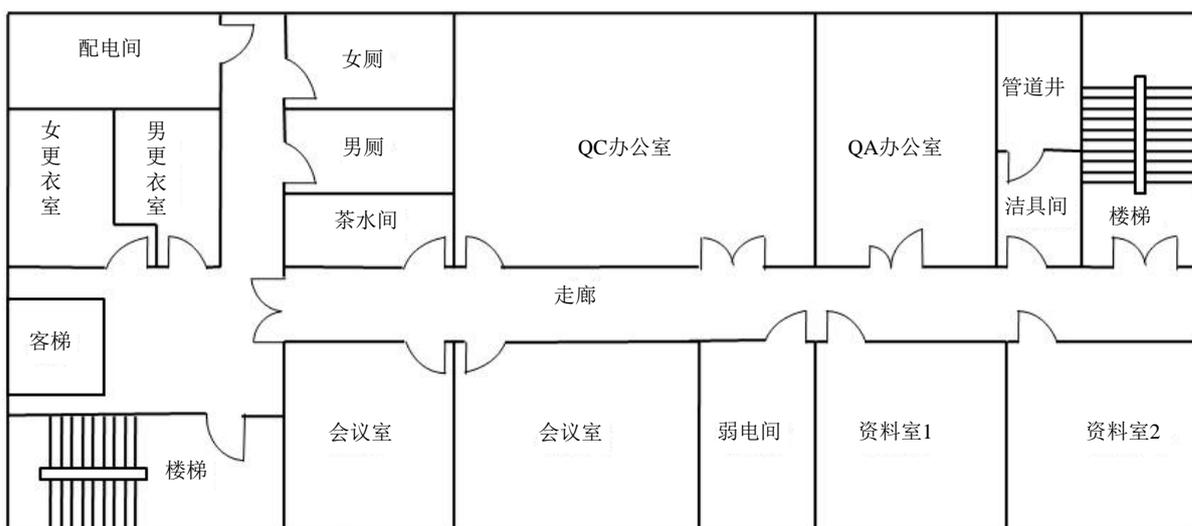


Figure 3. The layout of auxiliary region
图 3. 辅助区布局

3. 结束语

质量源于设计，质量控制实验室的布局一定要根据所检样品的特点做专门的设计，符合法规要求是前提，其次以精益生产为指导思想，要充分考虑到实验流程的合理性，避免出现因布局不合理而导致的动作浪费。另外还要考虑日后运行的成本问题，合理布局使之既能满足需求又不造成浪费。设计一个好的实验室要把握几个原则：合规、安全、环保、实用、耐久、美观、经济！

参考文献 (References)

- [1] 沈琰. 药厂质检中心功能间设置和环境净化级别的设计[J]. 医药工程设计, 2008, 29(6): 21-24.
- [2] 邢根溪, 潘蕾. 浅议实验室标准化建设的思考[J]. 实验室研究与探索, 2005, 24(5): 87-89.
- [3] 李焕春, 郝选明. 基于实验室认可制度下的高校实验室建设[J]. 实验室研究与探索, 2009, 28(8): 165-166, 175.

- [4] 张东方, 许可, 陈松泉, 詹福建. 高校实验室废弃物排放与管理探讨[J]. 高校实验室工作研究, 2009(3): 66-68.
- [5] 何积秀, 张建英, 倪吾钟, 汤曙明. 高校实验室废弃物污染的现状与防治措施[J]. 实验技术与管理, 2008, 25(9): 160-162.
- [6] 张桂玲, 王成城, 李思远. 检验检测实验室设计建设标准研究与探索[J]. 实验室研究与探索, 2015, 34(4): 233-235.
- [7] 李春萍. 理化检测实验室标准物质的控制与管理[J]. 检验检疫科学, 2008, 18(2): 36-38.
- [8] 王辉, 李秀杰, 董晶. 理化实验室的设计与建设[J]. 化学分析计量, 2012, 21(4): 90-93.
- [9] 国家卫生部. 药品生产质量管理规范[S]. 北京: 人民卫生出版社, 2011.
- [10] 北京建筑设计研究院. 科学实验建筑设计规范(JGJ 91-93)[S]. 北京: 中国建筑工业出版社, 1993.
- [11] 张伟伟. 化学实验室通风设计相关问题分析[J]. 建筑热能通风空调, 2010, 29(1): 97-100.
- [12] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2015.

期刊投稿者将享受如下服务:

1. 投稿前咨询服务 (QQ、微信、邮箱皆可)
2. 为您匹配最合适的期刊
3. 24 小时以内解答您的所有疑问
4. 友好的在线投稿界面
5. 专业的同行评审
6. 知网检索
7. 全网络覆盖式推广您的研究

投稿请点击: <http://www.hanspub.org/Submission.aspx>