

涂光备 等编著

制药工业的 洁净与空调

ZHIYAOGONGYEDE
JIEJINGYUKONGTIAO



中国建筑工业出版社

制药工业的洁净与空调

涂光备等 编著

中国建筑工业出版社

图书在版编目(CIP)数据

制药工业的洁净与空调/涂光备等编著. —北京:中国建筑工业出版社,1999

ISBN 7-112-04060-4

I. 制… II. 涂… III. ①制药厂-空气净化 ②制药厂-空气调节 IV. TU83

中国版本图书馆 CIP 数据核字(1999)第 50485 号

制药工业的洁净与空调

涂光备等 编著

*

中国建筑工业出版社出版、发行(北京西郊百万庄)

新华书店经销

北京云浩印制厂印刷

*

开本:787×1092毫米 1/32 印张:12 $\frac{3}{4}$ 字数:284千字

1999年12月第一版 1999年12月第一次印刷

印数:1—2000册 定价:16.00元

ISBN 7-112-04060-4

TU·3182(9463)

版权所有 翻印必究

如有印装质量问题,可寄本社退换

(邮政编码 100037)

本书为作者 20 多年来在空气净化领域从事科研、教学和工程实践的经验总结,以及近 10 余年来参与了近百项大大小小洁净工程项目的理论与实践相结合的体验。在对制药行业的 GMP(药品生产质量管理规范)建立一个较全面的理解的前提下,介绍了制药工厂空气净化的基本概念和基本方法、洁净标准、厂房设计与施工、净化系统以及空调通风设计,实验动物房空调净化设计,微生物及微粒测定和运行管理与节能。

本书可作为制药行业有关人员以及暖通空调工作者从事生物洁净设计工作中的参考资料,也可作为高校相关专业选修课程的教材。

前 言

编写本书的目的,是希望把二十多年来在空气净化领域从事科研、教学和工程实践中,所获得的些许经验、体会奉献给读者。

略微值得一提的是,近十多年来有幸参与了近百项大大小小的洁净工程项目。其中约半数的是药厂等生物净化项目的设计、检测和咨询,因此,多了一些理论与实践相结合的体验。

本书从暖通空调工作者对制药行业的 GMP 建立一个较全面的理解的前提下,介绍了制药工厂空调、净化设计、施工和管理等各个方面的一些相关知识。本书可作为制药行业有关人员工作中的参考资料,也可作为高校相关专业选修课程的教材。

本书仅就与制药工业关系密切,或具有某些特殊性的空调、净化问题给予了较详细的讲述,其他有关基本知识,可参考其他书刊。

本书是在中国建筑工业出版社吴文侯编审的督促、鼓励下,和几位青年讲师合作,并得到众多的博士、硕士研究生的支援下完成的。限于能力和时间,一些内容不甚理想;疏漏、偏颇之处也不少,希望得到读者的指正。

本书由涂光备撰写第 1、2、3、6、7 章,凌继红撰写第 5 章,杨洁撰写第 4、8 章,常茹撰写第 9、10 章,全书由涂光备构思并统稿。

目 录

前言

第 1 章 绪论	1
1.1 药品生产环境的重要性	1
1.2 GMP 的历史与发展	4
1.3 质量保证和药品生产管理规范	6
1.3.1 质量保证	6
1.3.2 药品生产质量管理规范(GMP)	8
1.3.3 质量控制	9
第 2 章 空气净化化的基本概念与知识	13
2.1 洁净空气与空气净化	13
2.2 空气污染与污染物质	14
2.2.1 气溶胶与粒状污染物	16
2.2.2 气溶胶粒子的粒径	17
2.2.3 平均粒径	20
2.2.4 粒径分布	21
2.2.5 粒状污染物按粒径尺寸的分类	23
2.2.6 按生成过程的分类	24
2.2.7 大气悬浮粒状物质的发生源	25
2.2.8 微生物及其他生物粒子	27
2.2.9 室内污染发生源	30
2.2.10 大气含尘含菌浓度	39
2.2.11 室内含尘含菌浓度	45

2.2.12 空气含尘浓度与含菌浓度的关系	47
第3章 空气净化的基本方法	54
3.1 维持室内空气洁净度的方法	54
3.2 空气的净化处理	55
3.3 空气过滤器的过滤性能	58
3.3.1 空气过滤器的效率及穿透率	58
3.3.2 人工尘计重法	58
3.3.3 比色效率法	63
3.3.4 计径计数法	64
3.3.5 钠焰和 DOP 法	66
3.3.6 空气过滤器的滤菌效率	68
3.4 空气过滤器的阻力及容尘量	75
3.4.1 空气过滤器阻力的构成	75
3.4.2 空气过滤器的初阻力与终阻力	77
3.4.3 空气过滤器的容尘量	80
3.5 不同方法效率测值间的换算	81
3.6 洁净室的气流组织	84
3.6.1 洁净气流的特点	84
3.6.2 洁净室的气流流型	86
第4章 药品生产环境的洁净标准	95
4.1 世界各主要国家 GMP 中的生产环境洁净 标准	95
4.2 我国药品生产管理规范中的洁净标准	110
第5章 医药工业洁净厂房的设计	122
5.1 制药工厂的选址和总图	122
5.1.1 厂址选择	122
5.1.2 总体布置	123
5.1.3 总图设计	124

5.2	工艺布局	128
5.2.1	工艺布局基本要求	128
5.2.2	平面布置图例	129
5.2.3	人员净化	133
5.2.4	物料净化	137
5.3	厂房设施	138
5.3.1	室内装修及材料	138
5.3.2	设备、管道的设计与安装	143
5.4	电气设备	150
5.4.1	电气设备的作用	150
5.4.2	电气照明	151
5.4.3	通讯装置及报警装置	158
5.4.4	洁净室内的配电设计	159
5.5	紫外线杀菌灯的应用	160
5.5.1	紫外线的杀菌作用	160
5.5.2	辐射能量与杀菌效果	161
5.5.3	空气杀菌	162
5.5.4	用具杀菌	167
5.5.5	水的杀菌	168
5.5.6	适用场所	169
第6章 空调净化系统		172
6.1	空调净化系统	172
6.1.1	空调系统的分类	172
6.1.2	集中式全空气空调系统分类	174
6.1.3	净化系统的基本型式	176
6.2	集中式空调净化系统	179
6.2.1	单风机与双风机串联系统	179
6.2.2	双风机或多台风机并联系统	181
6.2.3	新风集中处理的空调净化系统	182

6.2.4	设置值班风机的集中式空调净化系统	183
6.2.5	集中式空调净化系统的划分	184
6.3	分散式空调净化系统	186
6.3.1	分散式空调净化系统的基本型式	186
6.3.2	集中空调与分散净化方式	188
6.4	洁净室的压差控制	190
6.4.1	洁净室的正压值	191
6.4.2	正压控制的方式	192
6.4.3	制药车间的压差控制	196
6.5	排风系统	199
6.5.1	局部排风与全面通风	199
6.5.2	制药工业排风系统的一些注意问题	200
6.6	空调净化系统中的一些辅助设备	204
6.6.1	空气吹淋室	204
6.6.2	物品传递窗	206
第7章 制药工业的空调通风设计		211
7.1	满足室内温、湿度要求所需的送风量	212
7.1.1	空调计算参数	212
7.1.2	满足车间温、湿度要求所需的送风量	214
7.2	满足室内洁净度要求所需的送风量	216
7.2.1	稳定工况简化理论式的假定条件	216
7.2.2	稳定工况理论计算式	217
7.2.3	关于对理论计算式的经验修正	221
7.2.4	按换气次数确定非单向流洁净室的通风量	222
7.2.5	单向流洁净室的通风换气量	230
7.3	消除室内有毒有害物质所需通风量	232
7.4	空调净化系统新风量的确定	235
7.4.1	满足人员卫生要求所需新风量	235
7.4.2	补充排风所需新风量	237

7.4.3	维持正压所需补给的新风量	238
7.4.4	空调净化系统所需补给的新风量	240
7.5	普通净化空调系统的空气处理	241
7.5.1	夏季设计工况空气处理过程	242
7.5.2	冬季设计工况空气处理过程	245
7.6	分散式空调净化系统	248
7.7	冻干车间的空调系统的空气处理	250
7.7.1	维持室内相对湿度的常规空调方式	251
7.7.2	采用去湿机的空调方式	258
第 8 章	实验动物房的空调净化设计	273
8.1	实验动物设施的特殊性	273
8.1.1	实验动物	273
8.1.2	实验动物设施	275
8.2	实验动物房设计	276
8.2.1	实验动物房的室内标准	276
8.2.2	实验动物房设计	287
8.3	实验动物房的运行管理	309
8.4	实验动物房应用实例	314
第 9 章	微生物和微粒的测定仪器和测定方法	326
9.1	微生物的测定方法和测定仪器	326
9.1.1	空气中微生物测定的各种方法	326
9.1.2	落下法或沉降法	329
9.1.3	撞击法	332
9.1.4	碰撞式采样法	337
9.1.5	过滤法	338
9.1.6	大容量法	339
9.1.7	表面菌的测试方法	340
9.1.8	培养基	341
9.1.9	关于微生物采样器的一些问题	343

9.2	悬浮粉尘的测定方法及测定仪器	344
9.3	测定方案	347
9.3.1	空气中微生物的测定	347
9.3.2	最小检测量的确定	348
9.3.3	生物洁净室采用沉降法测定时所需的最小检测 面积	350
第 10 章	医药工业洁净厂房的运行管理与节能	354
10.1	洁净室的运行管理与定期检测	354
10.1.1	洁净室的使用和定期检查	354
10.1.2	洁净室的清扫灭菌	358
10.2	洁净室人员管理	359
10.2.1	操作人员的卫生管理	359
10.2.2	出入制度	360
10.2.3	服装及管理	363
10.2.4	教育训练	365
10.3	设备管理	366
10.3.1	设备管理须知	366
10.3.2	设备的运行管理制度	367
10.4	洁净度的监测	374
10.4.1	目的	374
10.4.2	仪器设备	374
10.4.3	测定步骤	376
10.5	设备费及折旧费	379
10.6	运转费用	380
10.6.1	耗电量及电费	380
10.6.2	滤材更换费用	384
10.6.3	清洗用水量	385
10.7	洁净室的节能	386
10.7.1	设计方面采取的措施	387

10.7.2	节能净化产品的开发与应用	387
10.7.3	运行过程中的注意事项	388
10.7.4	从设备选择方面考虑节能途径	388
补 遗	395

第1章 绪 论

1.1 药品生产环境的重要性

药品是用于预防、治疗疾病和恢复、调整机体功能的特殊商品,其质量直接关系到人的健康和安危。药品质量除直接反映在药效和安全性外,还表现在药品的稳定性和一致性上^[1]。为了保证药品质量,除需遵照药典等有关配方的法定标准外,还需要在符合规定的环境中进行生产。影响药品质量的主要因素可用图 1.1 表述。

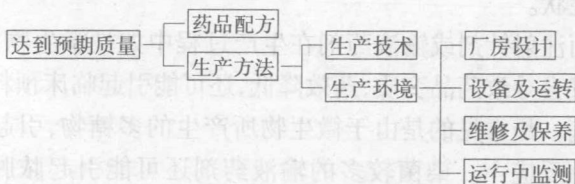


图 1.1 保证药品质量的主要因素

也就是说除去药品配方直接关系疗效外,保证药品质量的重要环节是生产方法。其优劣是由选用的生产技术及生产环境两个主要方面所决定。

这里所说的生产环境是个动态的概念,它是环境控制的各项措施综合作用的结果。其中药厂的建筑设计及装修,空调净化系统的设计与运行、维护占有重要地位。

药厂环境控制的主要目的是为了防止因污染或交叉污染等任何危及产品质量的情况发生^[2]。那么究竟不良的生产环境中所制造的药品,可能对用药的对象造成怎么样的危害呢?

临床经验证明,用于静脉注射和滴眼药等制剂,在生产过程中如被尘埃等微粒所污染,一定数量的微粒等异物随药剂进入人体血液循环系统可能出现以下情况^[3]:

1. 人体约有 300 亿根微血管,最细的仅几微米,某些较大的微粒可能直接造成血管阻塞,引起局部缺水而萎缩或水肿;

2. 如果红细胞聚集在侵入的微粒等异物上,可能形成血栓,导致血管闭塞和静脉炎;

3. 微粒侵入组织,在巨噬细胞的包围和培植下,可能引起异物肉芽肿;

4. 微粒等异物的相互作用,可能引起过敏反应和血小板减少症状。

而注射针剂或输液药剂在生产过程中如被微生物污染,则不仅会导致药品变质,药效降低,还可能引起临床预料不到的疾病。最常见的是由于微生物所产生的多糖物,引起患者的热原反应^[4]。染菌较多的输液药剂还可能引起脓肿败血症及内毒素中毒,其后果严重。

片剂、散剂、胶囊和油膏等普通药剂如生产过程中受到微生物污染,也可能引起临床的感染疾病,国外曾报导过一些感染病症的实例^[5]。

1965~1966 年间瑞典曾发生甲状腺药片沙门氏杆菌污染事故,突发性沙门氏杆菌患者多达 206 人。当时化验药片样品,发现了沙门慕尼黑(*Salmonella muenchen*)和沙门巴富

利(Salmonella bareilly)菌株,1g 化验物中总菌数达到 100 万个。

英国 65 年以来曾报导,由于受绿脓菌污染,双氯苯双胍己烷(洗必泰,Chlorhexidine)引起 7 人尿道感染。同样由于使用绿脓菌污染的生理食盐水造成 15 人患眼疾。又曾报导,由于气管内导管使用的利多卡因润滑药膏(Lidocaine)受微生物污染而引起 4 例肺部感染。

美国曾于 1968 年报导,某医院由于使用了绿脓菌污染的六氯苯酚药剂(ハキサクロロフェノール)发生了 13 例新生儿感染。

因为药品用在病人身上,一般较难确定究竟哪些症状是由于药品中的感染病菌引起的。有时虽然感染原因很清楚,但也很少公开报导,而上述少量实例也证明了微生物对药品污染的严重性。

混药与交叉污染对药品质量的危害是十分明显的。而生产过程中的许多工序,如粉碎、配料等,常有药品及辅料所产生并扩散到空气中的尘粒、气体、蒸汽和雾状物;此外,药品辅料在生产设备、通风管道及建筑壁面的残留物;在操作人员的服装、皮肤上的附着物,都有可能引起偶然的混药与交叉污染。这种危害随污染类型及被污染产品而有所不同。以青霉素类等强致敏药物、某些激素类甾体药物及有毒害药物,即所谓“高毒与高致敏材料”(Highly potent toxic or sensitising materials)所引起的污染最危险。而注射用药、外伤用药、大剂量或长期使用的药品尤忌在生产中发生混药或交叉污染。1965~1966 年,美国曾发生过大量非青霉素药品中混有青霉素而被迫回收的事件^[6]。

国内外多年的实践与研究结果证明,造成药品发生污染、

交叉污染的质量问题,其重要原因是生产环境不符合要求。为确保药品的质量就需要遵照相关规定、标准,采取必要措施,使药品工厂生产环境达到要求水准。

1.2 GMP 的历史与发展

60 年代以来,随着科技进步和医疗水平的提高,来自药品、化妆品等感染病症的问题日益引起关注。当时,欧美各国相继研究和报导了一些药品和化装品的微生物污染以及药品相互交叉污染的案例。鉴于这种情况,世界卫生组织(WHO)应 1967 年召开的第 20 届世界卫生大会(WHA)的 20·39 号决议中所表达的一些顾问的请求,着手编制了《药品生产质量管理规范》,即所谓 GMP(Good Manufacturing Practice)的首版草案^[7]。

1968 年,此草案以《药品和药物的生产和质量控制规范草案》为题,被提交到第 21 届世界卫生大会,并获通过。随后,WHO 药品生产规范专家委员会对上述草案提出了一些修正,并把修正后的版本,作为该委员会第 22 次报告的附件(WHO·TRS418·1969)出版。

1969 年第 22 届世界卫生大会通过了 WHO 所推荐的,以 GMP 作为其重要组成内容的第一版《国际贸易中药品质量签证纲要》,并列入第 22 届世界卫生大会的 WHA22·50 决议中^[8]。

1971 年又略作修改后,作为国际药典第二版的补充材料再次出版。

GMP 一经提出就受到广泛重视,很快被欧、美、日等工业国家所接受。或直接引用,或结合本国具体情况相应陆续制

定了地域性的 GMP。

以日本为例,自 1976 年起,以“日本制药团体联合会”行政公告形式开始推行 GMP。1979 年日本厚生省公布了《医药品的制造管理及品质管理规则》,并于 1980 年 9 月正式施行,把它列入医药法中^[9]。在药品的生产鉴定和批准过程中,从设备和管理两方面进行严格审查。

1987 年 8 月日本中药生药制剂协会公布了《医疗用中药提取物制剂 GMP 细则》,于 1988 年 8 月正式实施。

1988 年 7 月日本医药品原药工业协会、日本制药团体联合会联合公布了《原药 GMP 法》,并得到日本厚生省认可,于 1990 年 2 月正式实施。

我国政府一贯重视人民的健康与卫生。1982 年中国医药工业公司依据国情,同时结合国外的经验制定了《药品生产管理规范》(试行稿),试行 4 年取得了明显成效。此期间内在广泛征求国内有关单位意见的基础上,又汇编了《药品生产管理规范实施指南》,于 1985 年底与经过部分修改后的“规范”一并印发,正式颁布^[10]。

1988 年我国卫生部颁布了名为《药品生产质量管理规范》的 GMP,其精神与前述规范一致。1992 年卫生部颁发了修订后的《药品生产质量管理规范》。

1990 年起,中国医药工业公司、中国化学制药工业协会委托全国医药工业执行规范研究小组着手修订 85 版“指南”,在总结前几年推行“规范”工作的实践经验,结合国内经济、科技以及国外 GMP 的新发展,并参考了国际标准化协会所颁发的 ISO9000 等有关质量管理标准的规定,编写了 92 年版“指南”并于 1993 年 5 月发行。

1993 年 5 月国家医药管理局还以“国药质字(93)第 176