

第

1

章

绪 论

第 1 节 概 述

一、中药药剂学的概念

中药药剂学是以中医药理论为指导,运用现代科学技术,研究中药药剂的制备理论、处方设计原理、生产技术、质量控制与合理应用等内容的一门综合性应用技术科学。

防病治病用的药物在应用以前需制成一定的形式,即药物剂型。中药药剂学重点探讨根据药典或其他有关处方将中药原料药物加工制成适宜剂型的工艺技术和理论,探讨按医师处方合理调配药物,并指导患者正确用药。因此,中药药剂学不仅具有工艺学的性质,即研究药物剂型的生产工艺、设备及质量控制等,而且还密切联系临床医疗实践,即研究制备有效、安全、稳定的药物剂型,以适应临床需要,经过临床实践所得到的信息,反馈到生产实践中,又能不断地改进和提高制剂质量。

二、中药药剂学的学科发展

中药药剂学的重点是研究以中药为原料加工制成适宜的剂型以及合理用药等的有关技术和理论。由于历史条件的限制,中药药剂学直到本世纪初仍未能发展成为一门独立的学科,然而有关中药药剂的技术和理论在历代中医医书、方书、本草及医案等著作中,都有详细的记述,数千年来积累了极其丰富的经验。中华人民共和国成立以来,中药药剂的研究和生产有了较大的发展,在继承中药药剂传统理论和经验的基础上,吸取了现代药剂学中有关理论和技术,从而形成了一门既具有中医药特色又反映当代中药药剂水平的综合性应用技术科学。中药药剂学现已逐渐形成了工业药剂学、物理药剂学、生物药剂学、临床药学及药物动力学等分支学科。各分支学科概念如下:

(1) 工业药剂学(industrial pharmacy)是论述药物制剂工业生产的理论与实践的一门学科。

(2) 物理药剂学(physical pharmacy)是将物理化学的基本原理应用于药剂学的一门学科。

(3) 生物药剂学(biopharmaceutics, biopharmacy)是研究药物及其剂型的物理、化学性质与用药(剂型给药)后呈现的生物效应之间关系的一门学科。

(4) 临床药学(clinical pharmacy)是研究在患者身上合理用药以防病治病的一门学科。

(5) 药物动力学(pharmacokinetics)亦称药动学,是研究药物在体内的动态行为与量变规律,即研究体内药物的存在位置、数量(或浓度)与时间之间的关系。

三、中药药剂学的任务

中药药剂学的基本任务是将中药制成适宜于临床应用、符合各项质量标准的制剂,保证临床应用的安全与有效,其主要任务有:

(1) 学习、继承和整理祖国医药学中有关药剂学的理论、技术与经验,发掘整理传统剂型和品种、制备中成药的理论、技术和经验,使其系统化、科学化,为发展中药药剂奠定基础。

(2) 吸收和应用现代药学及相关学科中有关的理论、技术、设备、仪器、方法等加速中药药剂的现代化。

(3) 在中医药理论指导下,运用现代科学技术,研制中药新剂型、新制剂,并提高原有药剂的质量。为满足临床高效、速效、长效、控释、定位、靶向等用药的需求,研究和开发新剂型和新制剂仍是药剂工作者面临的一项艰巨的任务,特别是如何运用现代药剂学的方法,在继承、整理、发展和提高中药传统剂型的同时,研制开发中药新剂型。

(4) 研究和开发药用新辅料。药用辅料对新剂型的开发和常规制剂质量的提高具有重要意义,无论是速效制剂、控释制剂或靶向制剂,首先必须选择优良的辅料。辅料的研究和开发,在药物制剂领域中的位置显得越来越重要。

(5) 加强中药药剂学基本理论研究,揭示中药药剂的内在规律,如在药物剂型的设计中,正逐步摆脱经验式的摸索方式,普遍应用均匀设计、正交设计、地形图法等数学方法,提高工作效率;运用物理化学中化学动力学的理论和方法对制剂进行稳定性预测。

第2节 中药药剂学的发展

一、古代中药药剂的简况

中药药剂学是在人类与疾病作斗争的长期实践中发展起来的,最初大多是将新鲜动植物药直接使用,经许多年代的医疗实践,认识到为了更好地发挥药效和方便应用,将药物加以修治、加工。随着生产力的发展和长期的医药实践,人们进一步将药物制成剂型,剂型和制剂品种逐渐增加,药剂的制备技术不断提高,药剂的内容也逐步丰富。

汤剂是最早使用的剂型之一,于商代前即已创用。我国现存最早的系统医学典籍《黄帝内经》中记载了药酒的制作法和作用等,除药酒外还收载有汤(饮)、丸、散、丹、涂剂等剂型。

我国现存最早的本草专著《神农本草经》论及了制药理论和制备法则。东汉张仲景所著《伤寒杂病论》中记载有汤剂、丸剂、散剂、膏剂、酒剂、导剂、洗剂、搐鼻剂、粥剂、含化剂、滴耳剂、浸膏剂、糖浆剂及脏器制剂等10多种剂型;并首次记载用动物胶汁、炼蜜、枣肉和淀粉糊为丸剂的赋形剂。晋代葛洪所著《肘后备急方》记有铅硬膏、干浸膏、蜡丸、浓缩丸、锭、条、灸、尿道栓、饼等剂型;并将成药、防疫药剂及兽用药剂列专章论述。

梁代陶弘景编著的《本草经集注》在序列中附有“合药分剂料理法则”,指出药物的产地和采治方法对其疗效有影响;书中考证了古今度量衡,并规定了汤、丸、散、膏、药酒的制作常规,实为近代制剂工艺规程的雏形。宋代《太平惠民和剂局方》是我国最早的一部制剂规范,使药剂的制作按比较统一的规格配制。

明代李时珍编著的《本草纲目》收录了药物剂型近40种,其中除现代剂型中的片剂、注射剂等新剂型外,几乎都有记载,展现了我国医药学中丰富的药物剂型,不仅提供了现代药剂学研究资料,对世界药学的发展也有重大贡献。

二、现代中药药剂学的进展

(一) 现代中药药剂剂型的发展

现代中药药剂剂型的发展可大致分为四个阶段:

(1) 第一代制剂:为普通制剂如片剂、胶囊剂、软膏剂和注射剂等。新中国建立以来,成功地在中药制剂领域引进了片剂、胶囊剂、注射剂等,1954年12月武汉制药厂将柴胡注射剂投入大批生产,成为我国工业化生产的第一个中药注射剂品种。

(2) 第二代制剂:为长效制剂。

(3) 第三代制剂:为控释制剂,包括各种口服控释制剂与透皮给药制剂。

(4) 第四代制剂:为靶向制剂。

目前新剂型的研究,侧重于控制释放制剂与定向制剂。近年来发展的控制释放制剂有骨架片、微型胶囊、渗透泵型片剂、透皮吸收粘贴剂、眼用膜剂、高分子聚合物及阴道用避孕制剂等。

(二) 新技术、新工艺、新设备、新辅料的发展

随着现代药学理论和技术的发展,一些新技术、新工艺与新设备(如微型包囊技术、超滤技术、罐组逆流提取、加压逆流提取、中药动态提取技术、半仿生提取法、超声提取法、超临界流体萃取法、薄膜蒸发、冷冻干燥、喷雾干燥、沸腾干燥等)及新辅料在中药药剂中的应用,对于发展中药新剂型、新制剂,提高制剂的质量、稳定性与生物利用度,降低制剂的刺激性和毒副作用,提高生产效率,简化流程,降低成本等均有积极的作用。

(三) 质量控制的发展

随着我国制药行业的快速发展,为适应国际医药市场的要求,中药制剂质量标准的研究受

到重视,在质量控制分析方法、制订质量标准及稳定性考察等方面有了较大进展。紫外光谱、红外光谱、气相色谱、气相-质谱联用、高效液相色谱、电泳、极谱、原子吸收和原子发射光谱等已广泛应用于质量控制。中药指纹图谱的建立使中药制剂的质量控制又上了一个新台阶。

第3节 药物剂型的分类

一、药物剂型的重要性

药物剂型是药物应用的形式,对药效的发挥起极为重要的作用。剂型的重要性有以下几个方面:

(1) 剂型可改变药物作用的性质:例如硫酸镁口服可作泻下药,静脉滴注能抑制大脑中枢神经,有镇静、镇痉作用。又如利凡诺局部涂敷有杀菌作用,但其1%注射液用于中期引产,有效率达98%。

(2) 剂型能调节药物作用速度:剂型不同,药物作用速度亦不同。如注射剂、吸入气雾剂等,属速效制剂,发挥药效快,可用于急救。丸剂、缓释控释制剂、植入剂等属慢效或长效制剂。应按临床治疗需要选用不同作用速度的制剂。

(3) 改变剂型可降低或消除药物的毒副作用:氨茶碱口服治疗哮喘病很有效,但可引起心跳加快等副作用,若用其栓剂则可消除这种副作用。缓释与控释制剂,能控制药物释放速率并保持稳定的血药浓度,降低副作用。

(4) 某些剂型有靶向作用:具有微粒结构的制剂,在体内能被网状内皮系统的巨噬细胞所吞噬,使药物在肝、肾、肺等器官分布较多,能发挥药物剂型的靶向作用。

二、药物剂型的分类

剂型可直接影响药效 有些剂型特别是固体剂型,其中药物的性质和制备工艺不同会对药效产生影响。药物剂型的种类繁多,为了便于学习、研究和应用,需要对剂型进行分类。

(一) 按形态分类

药物剂型按形态分类可将剂型分为固体、半固体、液体和气体等类。

- (1) 半固体剂型:半固体剂型包括软膏、糊剂等。
- (2) 固体剂型:固体剂型包括散剂、丸剂、颗粒剂、片剂、胶囊剂、膜剂等。
- (3) 液体剂型:液体剂型包括露剂、糖浆剂、合剂、搽剂、注射剂等。
- (4) 气体剂型:气体剂型包括气雾剂、喷雾剂等。

(二) 按制法分类

将主要工序采用同样方法制备的剂型归为一类。例如浸出药剂是将用浸出方法制备的汤

剂、合剂、酒剂、酞剂、流浸膏剂与浸膏剂等归纳为一类。无菌制剂是将用灭菌方法或无菌操作法制备的注射剂、滴眼液等归为一类。

这种分类法有利于研究制备的共同规律,但归纳不全,而且某些剂型随着科学的发展会改变其制法,故有一定局限性。

(三) 按分散系统分类

(1) 真溶液型:真溶液型是指药物分散在分散介质中所形成的均匀的液体分散系统药剂。其中药物是以分子或离子形态存在,直径小于1nm,如露剂、合剂、糖浆剂等。

(2) 胶体溶液型:胶体溶液型系指一定大小的固体颗粒药物或高分子药物分散在分散介质中所形成的不均匀(溶胶)或均匀(高分子溶液)分散系统的液体药剂。分散相质点的直径一般在1~100nm之间,如胶浆剂、涂膜剂、溶胶剂等。

(3) 乳浊型:乳浊型是指液体分散相和液体分散介质所组成的不均匀的液体分散系统药剂。其分散相质点的直径一般在0.1~50 μm 之间。如乳剂、静脉滴注用乳剂和部分搽剂等。

(4) 混悬型:混悬型是指固体药物以微粒分散在液体分散介质中所组成的不均匀的液体分散系统药剂。分散相质点的直径一般在0.1~100 μm 之间,如混悬剂、合剂、洗剂等。

(5) 气体分散型:气体分散型是指液体或固体药物以微粒状态分散在气体分散介质中所形成的不均匀分散系统的药剂。如气雾剂等。

(6) 微粒分散型:通常以不同大小微粒呈液体或固体状态分散。如微球剂、微囊剂、脂质体、纳米球等。

(7) 固体分散型:固体分散型是指药物与辅料混合呈固体状态存在的药剂。如散剂、片剂、丸剂等。

(四) 按给药途径与方法分类

(1) 经胃肠道给药的剂型:有汤剂、合剂(口服液)、糖浆剂、煎膏剂、酒剂、流浸膏剂、散剂、颗粒剂、丸剂、片剂、胶囊剂等。经直肠给药的如灌肠剂、栓剂等。

(2) 不经胃肠道给药的剂型:

- 1) 注射给药:有注射剂(包括肌内注射、静脉注射、皮下注射、皮内注射与穴位注射等)。
- 2) 皮肤给药:有软膏剂、膏药、橡胶膏剂、糊剂、搽剂、洗剂、涂膜剂、离子透入剂等。
- 3) 黏膜给药:有滴眼剂、滴鼻剂、含漱剂、舌下片、吹入剂、栓剂、膜剂及含化丸等。
- 4) 呼吸道给药:有气雾剂、吸入剂、烟剂等。

第4节 药品标准

一、药 典

(一) 药典的概念

药典(pharmacopoeia)是由国家组织的药典委员会编写,并由政府颁布施行,具有法律的约

束力,为一个国家记载药品规格、标准的最高法典。药典中收载药效确切、副作用小、质量较稳定的常用药物及其制剂,规定其质量标准、制备要求、鉴别、杂质检查与含量测定等,作为药品生产、检验、供应与使用的依据。一个国家的药典在一定程度上反映了这个国家药品生产、医疗和科学技术的水平。药典在保证人民用药安全有效,促进药物研究和生产上起到重大作用。

(二) 中华人民共和国药典

新中国成立后,党和政府十分关怀人民的医药卫生保健工作,积极筹划编制新中国药典,于1953年颁布了我国第一部《中华人民共和国药典》,收载药品531种。1957年又出版了《中国药典》1953年版第一增补本。1963年我国编纂出版了《中国药典》1963年版,共分一、二两部,收载药品1310种。一部收载中药材446种和中药成方制剂197种;二部收载化学药品、抗生素、生物制品等及其制剂667种。之后我国又先后出版了1977年版、1985年版、1990年版、1995年版和2000年版《中国药典》。

1995年版《中国药典》增加了搽剂、露剂、颗粒剂、口服液和缓释制剂等剂型,药典中的药名有较大变动,一部大多为天然药物,采用国际上通用拉丁文学名。二部则取消拉丁文药名而改为英文药名,附录中试药的外文名称亦作了相应修改。

2000年版《中国药典》于2000年7月1日起颁布执行,为建国以来的第七版药典。本版药典仍分一、二两部,收载品种有较大幅度增加,共计2691种,其中新增加399种。一部收载中药材、中药成方制剂共992种,其中新增76种,修订248种;二部收载化学药品、抗生素、生化药品、放射性药品、生物制品共1699种,其中新增323种,修订314种。基本形成了以国家药典为主体的药品标准结构。在新增加的品种中,首次收载生物技术产品重组人胰岛素等。本版药典收载的附录,一部为90个,其中新增10个,修订31个,删除2个;二部为124个,其中新增27个,修订32个,删除2个。《中国药典》1995年版收载而本版药典未收载的品种共有83种。制剂通则增加的有巴布膏剂、搽剂、滴鼻剂、滴耳剂、透皮贴剂等,二部片剂通则项下增加了分散片、舌下片等,气雾剂修订为气(粉)雾剂和喷雾剂,增加了有关内容。2000年版《中国药典》二部按照国际惯例,取消了“剂量”、“注意”两项。

(三) 其他国家药典

世界上大约有38个国家有自己的药典,此外还有国际和区域性药典。这些药典无疑对世界医药科学技术和国际贸易有极大促进作用。现对主要药典加以介绍:

(1) 美国药典(Pharmacopoeia of the United States, USP)现行版为24版(2000年)。

(2) 英国药典(British Pharmacopoeia, BP)最近版为2002年版。

(3) 日本药局方(Pharmacopoeia of Japan, JP)现行版为第十四改正日本药局方(2001年)。

国际药典(Pharmacopoeia Internationals, Ph. Int.)世界卫生组织(WHO)为了统一世界各国药品的质量标准和质量控制的方法而编纂的。修订中的国际药典为第三版,共分5卷出版,第1卷1979年出版,第2卷1981年出版,第3卷1988年出版。《国际药典》对各国无法律约束力,仅供各国编纂药典时作为参考标准。

二、其他药品标准

国家药典是药品法典,不可能收载全部已生产、使用的药品。早先的《中华人民共和国卫生部药品标准》(即部颁药品标准)收载经卫生部批准生产的药品及其制剂,均为药典未收载的品种,作为国家药典的补充。凡新研究开发的药物,批准生产时先拟订试行标准,试行期一般为两年,试行期满,必要时对试行标准进行修订后,向国家有关部门申请转为正式标准,转正后的标准进行选择、汇编,如国家药典委员会2000年编的国家药品监督管理局药品标准(即新药转正标准)。随着国家政府机构的改革,国家食品药品监督管理局承担这一工作。美国的《国家处方集》(National Formulary,现行版为NF19,与USP24版合编)、英国的《英国处方集》(British National Formulary)和英国准药典其性质均相似。

三、药典注释

药典注释是由药典委员会主持编写,对药典的内容进行注释或作引申性补充的出版物。例如,1993年出版的《中华人民共和国药典1990年版二部药典注释》,其他国家也有类似书籍,如1986年出版的《第十一改正日本药局方解说书》等。

(黄家利)

第

2

章 中药制剂生产区域的空气洁净技术

第 1 节 概 述

药品应适用于预定的用途、符合药品法定标准的各项要求,且不使消费者承担安全、质量和疗效的风险,这对药品的生产环境提出了很高的要求。在药品生产中,不仅对空气温度、相对湿度有一定的要求,而且对空气中含尘粒和微生物的大小与数量也有相当严格的规定。实施 GMP(药品生产质量管理规范)的目的在于防止药品生产中的混杂、混批和交叉感染,确保药品的质量。药品生产企业为了防止在药品生产中来自各种途径的污染,采用了多方面的污染控制措施,目前普遍采用了洁净技术,并初步形成了综合性的洁净技术体系,其中空气洁净技术是核心,而洁净室技术又是空气洁净的关键。GMP 所应用的空气洁净技术是由处理空气的空调净化设备、输送空气的管路系统和用来进行生产的洁净环境即洁净室三大部分组成。

一、含尘浓度表示方法

洁净室内空气的净化标准是以含尘浓度来划分的,尘粒是空气净化的直接处理对象,它不仅包含固态微粒(粒尘、烟尘等),而且还包含液态微粒(雾等)。在空气净化技术中所指的含尘浓度是指粒径小于 $10\mu\text{m}$ 的悬浮微粒浓度。含尘浓度的表示方法常用以下三种方法表示:

- (1) 计数浓度:每升或每立方米空气中所含尘粒的个数(粒/升或粒/米³)。
- (2) 重量浓度:每立方米空气中所含尘粒的重量(毫克/米³)。
- (3) 粒径颗粒浓度:每立方米空气中所含的某一粒径范围内的尘粒颗粒数(粒/米³)。

二、洁 净 室

(一) 洁净室的特点

洁净室是指空气洁净度达到规定级别的可供人活动的空间,其功能是控制尘粒和微生物

的污染,是集建筑装饰、空调净化、纯水纯气、电气控制于一体的综合体。作为空气洁净技术主体的洁净室具有以下三个特点:

(1) 洁净室是空气洁净度符合要求的活动空间,具有控制微粒和微生物的功能。在制药过程中洁净室不仅达到一定的空气洁净度级别,而且必须具有控制微粒与微生物污染、抵抗外界干扰的能力。

(2) 洁净室是一个多功能的综合整体。洁净室的多功能体现在建筑、空调、净化、纯化水、纯气等多专业的功能上,也体现在空气洁净度、微生物浓度、风量、风速、压力、噪声及照度等参数上,空气洁净度是洁净室的主要参数。

(3) 通过洁净室的设计、施工和运行管理的全过程来体现洁净室的质量。

(二) 洁净室分类

1. 洁净室按用途分类 洁净室根据用途不同分为两类:

(1) 工业洁净室:系指对空气中尘粒、温度、湿度、静压和噪声进行控制的密闭空间,以控制微粒为主要对象,如光纤生产、精密仪器装配等。

(2) 生物洁净室:系指不仅对空间中尘粒、温湿度等进行控制,还必须除去细菌以创造洁净空气的密闭空间,以控制微生物为主要对象。生物洁净室又分为一般生物洁净室(如制药工业生产所需的无菌室)和生物学安全洁净室。

2. 洁净室按气流组织型式分类 洁净室按气流组织型式(即气流流型)来分类,可有以下几种:

(1) 单向流(层流)洁净室:洁净室内洁净空气流向为单一、速度均匀、没有涡流的气流流动,单向流又分垂直单向流、水平单向流。

(2) 非单向流(乱流)洁净室:洁净室内洁净空气为方向多变、速度不均、伴有涡流的气流流动。

(3) 混合流洁净室:在整个洁净室内洁净空气既有乱流又有单向流。

(4) 辐流洁净室:辐流就是风口流出为辐射状不交叉的气流流动。

三、药品生产环境的空气洁净度等级

我国1998年修订的GMP中将药品生产企业洁净室(区)的空气洁净度定为四个级别,因制剂生产厂房属于微生物洁净室,标准中均对活微生物浓度做了明确规定,如表2-1所示。表2-1中洁净级别是指每立方米空气中含直径 $\geq 0.5\mu\text{m}$ 的粒子数最多不超过的个数,例如100级是指每立方米空气中含直径 $\geq 0.5\mu\text{m}$ 粒子的个数不超过3500个,换算到每立方英尺中不超过100个,以此类推。菌落数是指将直径为90mm的双碟露置半小时后的菌落数。根据GMP要求,洁净室(区)空气洁净度的测定要求为静态测试、动态监控,对尘粒和微生物中分别列出的两项测定指标至少各测一项。空气洁净度为100级的洁净室,室内直径 $\geq 0.5\mu\text{m}$ 尘粒的计数,应进行多次采样,当多次出现时,该测试值方可认定。

表 2-1 《药品生产质量管理规范》中洁净度标准

洁净级别	尘粒数/米 ³		活微生物数/米 ³	
	粒径 $\geq 0.5\mu\text{m}$	粒径 $\geq 5\mu\text{m}$	沉降菌/皿($\phi 90, 0.5\text{h}$)	浮游菌
100 级	≤ 3500	0	≤ 1	≤ 5
1 万级	≤ 35 万	≤ 2000	≤ 3	≤ 100
10 万级	≤ 350 万	≤ 2 万	≤ 10	≤ 500
30 万级	≤ 1000 万	≤ 6 万	≤ 15	暂缺

我国的《药品生产质量管理规范》中对药品生产洁净室(区)的空气洁净度级别的规定基本上与美国联邦洁净室 209B 的要求相一致。并对环境参数作了具体规定。

第 2 节 空气的过滤

为使空气含尘量及微生物符合要求,净化方法现多采用空气滤过法。在室内环境中,悬浮于空气中的尘粒粒径绝大多数小于 $10\mu\text{m}$,因此通常把粒径小于 $10\mu\text{m}$ 的粒子作为处理尘粒的主要对象,目前在洁净室技术中以 $5.0\mu\text{m}$ 和 $0.5\mu\text{m}$ 作为划分洁净度等级的标准粒径。

空气滤过法属于介质滤过,可分为表面滤过和深层滤过。

表面过滤系把粒子截留在介质表面上,此时粒子大小必须大于滤过介质的微孔。常用的滤材有醋酸纤维素、硝酸纤维素制备的微孔滤膜,主要用于要求高的无尘、无菌洁净室的末级滤过。

深层滤过系指尘粒的截留过程发生在滤过介质内部,此时尘粒的粒径可能小于介质的微孔。常用的滤材有玻璃纤维、天然纤维、合成纤维、颗粒状活性炭、发泡性滤材及薄层滤纸等。

一、空气滤过机理

制剂生产中常用的空气净化过程多采用各种纤维滤过器,其滤过机理较复杂,主要有以下几种。

1. 惯性作用 当含尘空气通过纤维时,其气流流线发生弯曲而产生离心作用,质量较大或速度较快的粒子由于惯性作用,脱离弯曲流线而与纤维发生碰撞而附着。这一作用随气流速度和粒径的增大而增大。

2. 扩散作用 当含尘空气以较低速度通过纤维时,尘粒随空气围绕纤维表面作布朗运动,因扩散作用使与纤维接触而被附着。这一扩散作用在尘粒越小、滤过速度越低时越明显。

3. 过筛作用 当粒径大于纤维间的间隙时,或尘粉与纤维发生接触时,尘粒即被纤维截留。

4. 静电作用 当含尘空气通过纤维时,由于摩擦而产生静电,使尘粒沉积在纤维表面。

5. 重力作用、分子间范德华力等作用可使尘粒被截留在纤维表面。

在实际中,新的滤过材料与经使用后已形成粉尘黏附层的滤过材料的滤过机理基本相同,粉尘黏附层还具有一定的过筛截留作用。但较厚的粉尘层将会影响滤过效率,必须及时清理。

二、空气滤过的影响因素

空气滤过的有效性与尘粒粒径、滤过风速、滤材纤维直径和密实性以及附尘作用有关。

1. 尘粒粒径 滤过器对尘粒的捕集机理说明,较大粒径的尘粒主要受惯性、过筛、重力沉降作用的影响,较小粒径的尘粒主要受扩散作用的影响。

2. 滤过风速 风速越大,惯性作用增强;风速越小,扩散作用增强。但风速过大,可将已被附着的尘粒吹出,效率反而下降,而且阻力增大。

3. 滤材纤维直径和密实性 纤维越细,越密实,则接触面积越大,惯性作用与过筛作用增强而提高滤过效率,但过于密实则阻力增大,扩散作用减弱,反而不利于滤过。

4. 附尘作用 粉尘黏附层的过筛截留作用和静电捕集作用随着滤过的进行,在纤维表面沉积的尘粒可增加捕集效果,但到一定程度后尘粒有再次飞散的可能,因此有必要定期清洗。

三、空气过滤器的分类

我国的国家标准将空气过滤器按过滤效率高低分为两大类:一般空气过滤器包括粗效过滤器(又称初效过滤器)、中效过滤器、亚高效过滤器;高效过滤器又分为A、B、C、D四类,其中D类为 $0.1\mu\text{m}$ 级高效过滤器(又称超高效过滤器)。制剂生产车间空气净化处理中一般采用粗效、中效、亚高效和高效等四类。其性能指标见表2-2。

空气过滤器一般以单元形式制作,即把滤材装进金属或木材框架内组成一个单元过滤器,使用时在通风管或通风柜内组合。

表 2-2 空气过滤器的分类

类 型	有效捕集 粒径(μm)	计数效率 (对粒径 $\geq 0.5\mu\text{m}$)	滤速(m/s)	容尘量 (g/m^2)	初阻力 (mmHg)
粗效过滤器	>10	20~30	0.4~1.2	450	≤ 3
中效过滤器	>1	30~50	0.2~0.4	450	≤ 10
亚高效过滤器	<1	90~99.9	0.2~0.4	100~250	≤ 15
$0.3\mu\text{m}$ 级高效过滤器	≥ 0.3	≥ 99.91 (对粒径为 $0.3\mu\text{m}$ 的尘粒)	0.01~0.03	>500	≤ 25

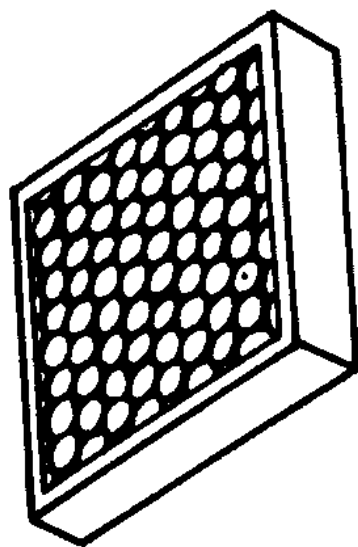


图 2-1 平板式过滤器

1. 粗效过滤器 粗效过滤器是空调、净化系统中的第一级空气过滤器,主要用作对新风及大颗粒尘埃的控制,主要滤过对象是粒径 $10\mu\text{m}$ 以上的尘粒。为了防止中、高效过滤器被大粒子堵塞,以延长中、高效过滤器的寿命,通常设在上风侧的新风滤过处。粗效过滤器的滤材一般由涤纶无纺布(毡)、粗、中孔泡沫塑料等制作。其单元过滤器种类很多,主要有平板式或袋式过滤器(如图 2-1、图 2-2)。这两种过滤器结构简单、易于拆卸、外框可以重复利用、滤材可以定期清洗。

2. 中效过滤器 主要用于滤过粒径 $1\sim 10\mu\text{m}$ 的尘粒,一般置于高效过滤器之前,又称前置式过滤器,主要用作对末级过滤器的预过滤和防护,以延长高效过滤器的寿命。中效过滤器的滤材一般由中、细孔泡沫塑料、涤纶无纺布(毡)以及细玻璃纤维等制作。其单元过滤器的外形结构大体与初效过滤器相似。

3. 高效过滤器和亚高效过滤器 高效过滤器简称 HEPA(high efficiency particle air filter),是一般洁净厂房和局部净化设备的最后一级过滤器。一般装在通风系统的末端(必须在中效过滤器的保护下使用),主要用于滤除 $0.3\sim 1\mu\text{m}$ 的尘粒。高效过滤器的滤材一般以超细玻璃纤维滤纸和超细过氯乙烯滤布等制作。为了提高微米级粉尘的捕集效率,滤材需多次折叠,使其滤过面积达到过滤器截面积的 $50\sim 60$ 倍,并采用 $0.01\sim 0.03\text{m/s}$ 低滤速。其单元过滤器以折叠式过滤器为主,其结构由外框、褶状滤材、波纹分隔板等部分组成(如图 2-3)。外框可用木板、多层板、镀锌铁皮、不锈钢板等多种材料制成;波纹分隔板可

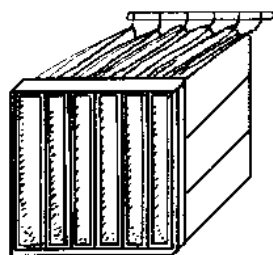


图 2-2 袋式过滤器

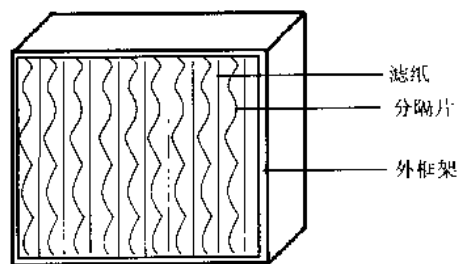


图 2-3 折叠式过滤器

用纸质、铝箔、塑料等材料压制。高效过滤器的滤芯质量很关键,滤芯制作方法大致上分为横向绕制和竖向绕制两种。主要是用波纹板将来回折叠的滤材分隔开,并保持滤材褶与褶之间的间隙,防止滤材变形。组装后的密封胶一定要严密,不能有漏点,这是影响高效过滤器效率的主要原因之一。

高效过滤器不能再生,安装时正反方向不能倒装。

亚高效过滤器的构造与外形均类似于高效过滤器,但滤材的选择不同,亚高效过滤器主要采用玻璃纤维滤

纸或棉短绒纤维滤纸。

四、滤过器的组合

污染空气中所含尘粒的粒度范围非常广,不宜只用一个滤过器同时除掉所有粒度范围的尘粒,因此在洁净技术中通常使用三级组合滤过,即粗效滤过、中效滤过、高效滤过。在组合使用中,粗效滤过器滤除粒径 $10\sim 100\mu\text{m}$ 的尘粒,滤器可以定期清洗、再生使用;中效滤过器滤除 $1\sim 10\mu\text{m}$ 的尘粒,也可以更换清洗;以粗、中效滤过器保护末端滤过器,大大减轻了高效滤过器除尘的负担,不但提高了滤过效率,而且保证了末端滤过后空气的洁净度要求,高效滤过器价格昂贵,不能再生,所以把粗效、中效、高效三者组合起来各自发挥所长,比较经济合理。组合的滤过器级别不同,得到的净化效果亦不同。空气过滤器的布置方式一般按以下方法进行:中效空气过滤器宜集中设置在净化空气调节的正压段;高效或亚高效空气过滤器宜设置在净化空气调节系统的末端。以粗、中效滤过器相组合(第三级中效滤过器也可用亚高效滤过器代替),一般可用于10万级或30万级要求的洁净室。以粗、中、高效滤过器相组合,一般用于100级到1万级洁净室。

第3节 洁净室的空气调节

洁净室内的空气净化主要由空调系统来完成,空调系统指根据需要将空气经过加热或冷却,增湿或减湿、滤过等处理,用合理的气流输送到既定空间,与内部环境的空气之间进行热量和质量交换,从而达到控制空气环境的目的。净化空调系统是空气调节系统与空气净化设施的组合。空调净化系统空气处理的主要措施有四个:一是空气过滤,利用过滤器有效的控制从室外引入室内的全部空气的洁净度;二是气流组织与排污,在室内组织特定形式和强度的气流,利用洁净空气把生产中发生的污染物排除出去;三是压力控制,提高空气静压以防止外界污染空气从门以及各种漏隙部位侵入室内;四是采取综合净化措施,在工艺、设备、装饰和管道上采取相应办法。

一、洁净室的气流组织与换气

(一) 气流组织

为了达到特定目的而在室内造成一定的空气流动状态与分布,通常叫做气流组织。洁净房间组织气流的基本原则是:要最大限度地减少涡流;使气流经过最短流程尽快覆盖工作区;希望气流方向能与尘粒的重力沉降方向一致,并使回流能有效地将室内灰尘排出室外。对于净化空调系统,由末端滤过器送入洁净室内的洁净空气其流向安排直接影响室内洁净度。净化空调系统根据洁净室的要求不同,气流组织形式也有所不同。对全室空气净化化的气体流向有乱流式、层流式及矢流式三种。

1. 气流组织类型

(1) 乱流式:乱流式是气流具有不规则的运动轨迹,习惯上也称紊流式。这种洁净室送风口只占洁净室断面很小一部分。乱流式主要利用洁净空气对尘粒的稀释作用,降低了室内的粉尘浓度,使室内尘源产生的灰尘均匀扩散而被“冲淡”,达到空气净化的目的。室内洁净度与送回风的布置形式有关。图 2-4 表示乱流洁净室多种送回风布置形式。乱流式一般采用上送下回的形式,使气流自上而下,与尘粒重力方向一致。乱流方式由于受到送风口形式和布置的限制,不可能使室内获得很大的换气次数(相对于平行流来说),且不可避免地存在室内涡流,因而室内洁净度不可能很高,可达到 1000 级至 30 万级。在一定的换气次数下,室内洁净度取决于人员的多少及其动作状态。一般认为,A、B、C、D 形式可达到 1 万级以上,E 形式只能达到 10 万级。值得注意的是,室内洁净度还与换气次数有相关性,建议 10 万级洁净度的换气次数大于或等于 15 次,1 万级洁净度的换气次数大于或等于 25 次。

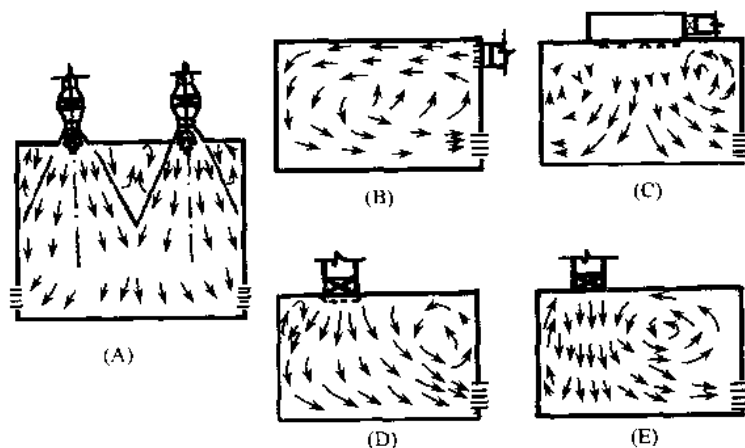


图 2-4 乱流洁净室送回风形式

(2) 层流式:层流式指流线平行、流向单一、具有一定的和均匀的断面速度的气流组织方式。其特点是流线有一定流速、单一方向、相互平行,各流线间的尘粒不易从一个流线扩散到另一个流线上。该气流方式的基本形式类似于汽缸内的活塞动作,它像“活塞作用”那样把室内随时产生的灰尘压至下风侧,再把灰尘排至室外。这种方式是以要求室内断面上有一定风速为前提的,当净化空调系统开动后洁净室能立即(1 分钟以内)达到稳定状态。当室内污染发生时,即能迅速排走,不致扩散而影响洁净度。

层流方式分为垂直层流和水平层流两种。

垂直层流是在天棚上满布高效过滤器。回风可通过格栅地板,气流在过滤器的阻力下形成送风口处均匀分布的垂直向下的洁净气流(如图 2-5)。实现垂直层流的条件是必须提供足够的流速,以克服空气对流。垂直层流的断面风速需在 0.25m/s 以上,故室内换气次数需在 400 次/h 左右。垂直层流的自净能力强,尘埃移动少,可简化人、物的净化设施。在实际生产中,常可以侧墙下部回风口代替格栅地板,气流方式改为“全顶送风侧下回风”,只要回风口位置足够低,则在地面以上 $0.8\sim 1.0\text{m}$ 高度处的气流仍可保持层流特性,为准垂直层流方式。

水平层流高效过滤器送风口布满洁净室一侧墙面,对应墙面为回风口,洁净气流为水平方向(如图2-6)。为克服尘粒中途沉降,断面风速不得小于 0.35m/s ,换气次数约为 $300\sim 500$ 次/h。水平层流造价比垂直层流低,但空气流动过程中含尘浓度逐渐增加。离送风口越近,越能接受到最干净的空气。

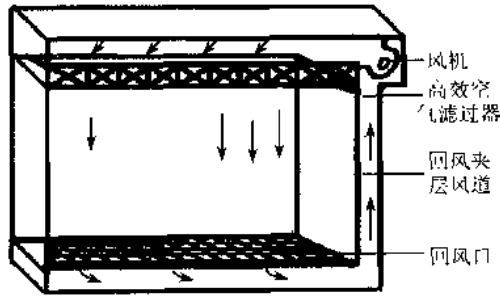


图 2-5 垂直层流

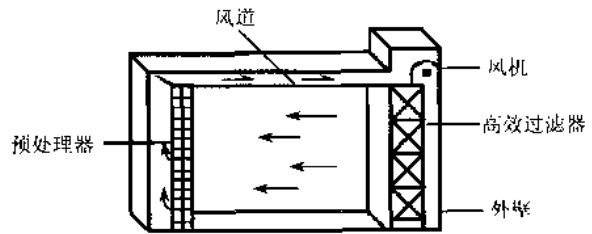


图 2-6 水平层流

(3) 矢流式:矢流式是一种新型的气流组织方式。矢流(也叫辐流、斜流)是采用弧形送风口送风,侧上角送风,对侧下角回风。它的净化功能不同于乱流方式的掺混稀释作用,也不同于层流方式的时均流线平行的活塞作用,而是靠流线不交叉的气流的推动作用,将室内污染物排出室外。矢流方式可以达到100级洁净度,但其弧形送风口面积只为层流方式满布高效过滤器的送风面积的 $1/3$,设备的投资和能耗也大大减少。

2. 气流组织的选择原则 洁净室(区)气流组织选择应符合下述原则:

(1) 当产品要求洁净度为100级时,选用层流流型;当产品要求洁净度为1万~30万级时,选用乱流流型。

(2) 减少涡流,避免把工作区以外的污染物带入工作区。

(3) 为了防止灰尘的二次飞扬,气流速度不能过大;乱流洁净室的回风口最好设在工作区的上部,可在地板上或侧墙下部均匀布置回风口。

(4) 工作区的气流应均匀,流速必须满足工艺和卫生要求;洁净气流应尽可能把工作部位围罩起来,使污染物在扩散之前便流向回风口。

(5) 生产设备布置时要留有一定的间隔,为送、回风口的布置和气流的通畅创造条件;气流组织设计时要考虑高大设备对气流组织的影响。

(6) 洁净工作台不宜布置在层流洁净室内,当布置在乱流洁净室时,宜将其置于工作区气流的上风侧,以提高室内的空气洁净度。

(7) 洁净室内有通风柜时,宜置于工作区气流的下风侧,以减少对室内空气的污染。

(二) 送风方式与换气次数

垂直层流的送、回风方式是顶送下回,水平层流的送、回风方式是侧送侧回;乱流洁净室的送、回风方式为:顶送(双)单下侧回,上侧送下侧回,上送上回。根据制药企业的特点,对不同级别的洁净室(区)所采用的送、回风方式和换气次数可参照表2-3。

表 2-3 洁净室气流组织和送风量

洁净度级别	推荐气流形式	推荐送风方式	推荐回风方式	送风量	
				按房间断面风速(m/s)	按换气次数(次/h)
100级	垂直层流 (单向流)	(1)顶送(高效过滤器占顶棚面积 $\geq 60\%$) (2)侧布高效过滤器,顶棚设阻尼层送风	(1)相对两侧墙下部均布回风口 (2)格栅地面回风	不小于0.25	300~500
	水平层流 (单向流)	(1)侧送(送风墙满布高效过滤器) (2)侧送(高效过滤器占送风墙面积 $\geq 40\%$)	(1)回风墙满布回风口 (2)回风墙局部布置回风口	不小于0.35	300~500
1万级	乱流(非单向流)	(1)顶送 (2)上侧墙送风	(1)单侧墙下部布置回风口 (2)走廊回风(走廊内均布回风口或端部集中回风)		不小于25
10万级	乱流(非单向流)	(1)顶送 (2)上侧墙送风	(1)单侧墙下部布置回风口 (2)走廊回风(走廊内均布回风口或端部集中回风) (3)顶部布置回风		不小于15
30万级	乱流(非单向流)	(1)顶送 (2)上侧墙送风	(1)单侧墙下部布置回风口 (2)走廊回风(走廊内均布回风口或端部集中回风) (3)顶部布置回风口		不小于12

二、洁净室的环境控制

(一) 压力控制

为了维持洁净室的洁净度免受邻室的污染或者污染邻室,在洁净室内维持其一个高于邻室或低于邻室的空气压力,同时为了防止外界污染物随空气从围护结构的门窗或其他缝隙(如灯框)渗入洁净室内,以及防止当门开启后空气从低洁净区流向高洁净区,必须使洁净室对相邻房间或走廊维持一个正的静压差(正压),有时需要维持负的静压差(负压)。洁净室正压一般可通过送风量大于回风量和排风量的方法来达到。

洁净室的压差设计原则主要有:洁净室必须维持一定的正压。不同等级的洁净室之间的静压差,不应小于5Pa,且洁净级别高的房间呈相对正压;洁净区与室外的静压差,不应小于10Pa。如某1万级洁净室相对10万级的邻室来说,其正压值应大于5Pa,但相对于室外及吊顶来说,其正压值应大于10Pa。室外脏空气往往通过吊顶处风口及灯框处的缝隙流入室内而引起洁净室染菌。

工艺过程中产生大量粉尘、有害物质、易燃易爆物质的工序,其操作室对前室或走廊应维

持相对负压(但对室外及吊顶仍为正压)、青霉素等高致敏性药品的分装室相对同一空气净化度级别的邻室应维持相对负压。

(二) 温度、湿度控制

为保证药品质量,其生产环境的空气和相对湿度要求恒定在一定数值范围内,我国 GMP 规定:空气净化级别 100 级、1 万级区域一般控制温度为 20~24℃,相对湿度为 45%~60%;10 万级与 30 万级区域一般控制温度为 18~26℃,相对湿度为 45%~65%。生产特殊品种洁净室内的温、湿度应根据生产工艺要求确定。

(三) 照度(lx)

在主要工作室照度一般不宜低于 300lx,辅助工作室、走廊、气闸室、人员净化和物料净化用室的照度值可低于 300lx,但不宜低于 150lx。

(四) 噪声

洁净室内噪声动态测试时不宜超过 75dB。

(五) 新风量控制

由于对室外新风进行滤过、制冷、加热所需的投资和运行费用较大,故净化空调系统应尽量减少新风量。但是,洁净室内又必须保证供给一定的新风量,其数值应取下列风量中的最大值:①乱流洁净室总送风量的 10%,层流洁净室总送风量的 20%;②补偿室内排风和保持室内正压值所需的新风量;③保证室内操作人员每人每小时的新风量不小于 40 立方米。

对于制剂生产中粉尘、毒性较大药品的车间、有易燃物质等不允许回风的车间需采用全新风系统。在空调系统中不能用循环风的对象有:①产生易爆易燃气体或粉尘的场合(溶剂的原料药精制、烘干,固体物料的加工、压制、灌装等);②产生有毒有害物质的场合(如生产放射性药品、病原体操作或产尘量大的工序);③有可能通过系统混药的场合(如多品种生产的片剂车间);④有可能通过系统交叉污染的场合(如药厂实验动物房饲养室)。

第4节 制剂生产厂房的内部布置及管理

空气净化是洁净技术的一个重要部分,除采用净化空调措施外,还应根据《药品生产质量管理规范》综合采取其他的一些措施,对洁净室内部空间布置、人物净化的管理、洁净室消毒管理等是必要的措施。

制剂生产洁净厂房的内部布置必须根据药品的种类、剂型和工艺流程、生产要求等合理划分区域,即一般生产区、控制区、洁净区及无菌区。