



高职高专“十一五”规划教材

药物生产环境洁净技术



郑孝英 主编



化学工业出版社

高职高专“十一五”规划教材

药物生产环境洁净技术

郑孝英 主编



化学工业出版社

· 北 京 ·

本书主要介绍了制药洁净厂房须控制的参数及参数设计、空气净化方法及设备、洁净厂房的布置、洁净技术的应用、洁净厂房及净化设备的维护与管理。教材在编写过程中,理论以够用为度,突出工程应用特点,旨在培养高职高专学生的实际应用能力,反映高职高专特色。

本书为高职高专制药技术专业教材,也可作为制药专业成人教育、函授的教材,同时还可作为制药企业技术人员的参考资料。

图书在版编目(CIP)数据

药物生产环境洁净技术/郑孝英主编. —北京:化学工业出版社, 2007. 7

高职高专“十一五”规划教材

ISBN 978-7-122-00635-6

I. 药… II. 郑… III. 制药厂-环境卫生-高等学校: 技术学院-教材 IV. TQ460.8

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2007) 第 086816 号

责任编辑: 王文峡

文字编辑: 郑 直 咎景岩

责任校对: 李 林

装帧设计: 韩 飞

出版发行: 化学工业出版社 (北京市东城区青年湖南街 13 号 邮政编码 100011)

印 装: 化学工业出版社印刷厂

850mm×1168mm 1/32 印张 7 $\frac{3}{4}$ 字数 208 千字

2007 年 7 月北京第 1 版第 1 次印刷

购书咨询: 010-64518888 (传真: 010-64519686)

售后服务: 010-64518899

网 址: <http://www.cip.com.cn>

凡购买本书, 如有缺损质量问题, 本社销售中心负责调换。

定 价: 19.00 元

版权所有 违者必究

前 言

本教材是根据教育部有关高职高专教材建设的文件精神,以高职高专制药技术类专业学生的培养目标为依据编写的。为反映制药企业的生产实际、增强教材的针对性和实用性,在教材编写过程中,到云南施普瑞生物工程有限公司、昆明振华制药厂、龙润药业有限公司、昆明兴中制药有限公司等企业的生产环境洁净技术进行了调研,并得到制药企业专家的指导和帮助。

药物生产环境洁净技术,保证了药物生产环境符合药品质量要求,减少了污染,是保证药品质量的前提。本书主要介绍了洁净厂房须控制的参数及参数设计、空气净化方法及设备、洁净厂房的布置、洁净技术的应用、洁净厂房及净化设备的维护与管理。教材在编写过程中,理论以够用为度,突出工程应用特点,旨在培养高职高专学生的实际应用能力,反映高职高专特色。

本书编写分工如下:昆明冶金高等专科学校郑孝英编写第一章、第五章,担任主编;昆明冶金高等专科学校张润虎编写第六章、第三章第一节,担任副主编;昆明冶金高等专科学校杨文凡编写第七章;云南国防工业职业技术学院杨春燕编写第四章;昆明医学院龙蓉编写第二章;昆明冶金高等专科学校张凤霞编写第三章第三节;文山师范高等专科学校常征编写第三章第二节。

本书在编写过程中得到了昆明冶金高等专科学校高红武、化学工业出版社及相关企业的大力支持,在此一并表示感谢!

由于编者水平所限,时间仓促,书中难免有欠妥之处,欢迎读者批评指正。

编者

2007年5月

目 录

第一章 绪论	1
第一节 药物生产环境的重要性	1
一、药品的特殊性	1
二、药物生产环境的重要性	1
第二节 GMP 与空气洁净技术	2
一、GMP 的基本概念及发展	2
二、GMP 与空气洁净技术	5
第三节 洁净室的特点、分类和作用原理	7
一、洁净室的特点	7
二、洁净室的分类和作用原理	9
习题	13
第二章 生产区域的环境参数	14
第一节 药厂洁净车间应控制的设计参数	14
第二节 环境参数的设计	15
一、洁净度级别	15
二、换气次数	18
三、工作区断面风速	19
四、静压差	21
五、温度和湿度	22
六、照度	24
七、噪声	25
习题	26
第三章 操作单元与设备	27
第一节 通风	27

一、工业有害物质的来源	27
二、局部通风	28
三、自然通风	30
四、全面通风和事故通风	32
第二节 净化空调系统	36
一、净化空调系统的特征	36
二、净化空调系统的分类	38
三、集中式净化空调系统	39
四、分散式净化空调系统	52
五、净化方案	55
第三节 空气洁净设备	58
一、空气过滤器	58
二、洁净工作台	88
三、层流罩	93
四、自净器	95
五、气闸室和空气吹淋室	102
习题	107
第四章 平面布置	108
第一节 车间布置的一般要求	108
一、常用的设计规范、规定和实施指南	108
二、工厂布置	109
第二节 洁净车间的布置	111
一、一般车间布置的要求	111
二、生产洁净区布置的要求	113
第三节 分区及隔离	116
一、交叉污染及防止措施	116
二、分区	117
三、隔离	119
第四节 人身净化	121
一、更衣	122
二、盥洗	124
三、缓冲	124

四、面积指标	126
第五节 物料净化	128
一、脱包	128
二、传递	129
三、传输	130
第六节 防止昆虫进入	130
一、隔离带	131
二、空气幕	132
第七节 安全疏散	132
一、洁净厂房的特点	132
二、防火分区	132
三、疏散距离	133
四、安全出口	133
五、消防通道	134
六、门的开启方向	134
七、排烟	134
习题	134
第五章 洁净技术的应用	136
第一节 注射剂生产的洁净技术	136
一、针剂	136
二、最终灭菌大容量注射剂生产环境洁净技术	144
第二节 片剂生产的洁净技术	148
一、片剂生产工序及各工序要求	148
二、片剂车间的除尘措施	150
三、除湿措施	155
第三节 原料药生产的洁净技术	157
一、生产工序及各工序环境洁净度要求	157
二、净化措施	159
三、防止异物混入的措施	160
第四节 生物制品的净化措施	162
一、生产工序及要求	162
二、安全和净化措施	167

习题	172
第六章 维护与管理	173
一、概念	173
二、效果	174
三、管理的原则和内容	175
四、人员管理制度	177
五、设备管理制度	180
六、卫生和安全制度	186
七、日常监测制度	191
八、突发污染事故的处理	191
九、建立记录	191
习题	193
第七章 GMP 验证与认证	194
第一节 验证概述	194
第二节 厂房的验证	198
一、厂房的验证原则	198
二、洁净室的验证	199
第三节 空气净化系统的验证	202
一、空气净化系统测试仪器	203
二、空气净化系统的安装确认	204
三、空气净化系统的运行确认	206
四、性能确认	206
第四节 认证	209
一、认证概述	209
二、认证检查项目书	210
习题	211
附录一 药品生产质量管理规范（1998 年修订）	212
附录二 药品生产质量管理规范（1998 年修订）（附录）	225
参考文献	239

第一章 绪 论

第一节 药物生产环境的重要性

一、药品的特殊性

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，是关系到人体健康和生命安危的必需品。合格的药品能治病救人，而不合格的药品会损害人体健康，甚至危及生命。要想保证药品的质量，除遵照药典等有关法定标准外，在洁净的环境中进行生产是很重要的一方面。

二、药物生产环境的重要性

药物生产环境包括室外环境及室内环境，室内环境会影响药品的质量，而室外环境又会影响室内环境。

要生产出高效、优质的药品，不仅要有一支过硬的职工队伍，还必须要有与其相适应的良好生产环境、优良的生产工艺作为前提。为防止生产过程中药品、包材受到污染，生产环境必须采取有效的洁净措施，让生产过程中药品发生污染的危险度降至最低。不良生产环境中生产出的药品，对患者会造成很大危害。

临床经验证明，静脉注射剂等制剂，在生产中若被尘埃等微粒所污染，当一定数量的微粒等异物随药剂进入人体血液循环系统时，会产生各种危害，有以下原因。

① 人体约有 300 亿根微血管，最细的仅几微米，当一定数量的微粒等异物随药剂进入人体血液循环系统时，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 如果微粒侵入组织，在巨噬细胞的包围和培植下，可能引起异物肉芽肿；

④ 如果微粒等异物相互作用，可能会引起过敏反应和血小板减少等症状。

大输液产品中如果不溶性微粒超过限度会对患者造成危害，出现浑身发冷、脑血栓、心肌梗死等症状。

注射剂和输液剂在生产过程中如被微生物污染，不仅会导致药品变质、药效降低，还可能引起患者的热原反应。染菌较多的输液药剂还可能引起脓胸败血症及内毒素中毒。

片剂、散剂、胶囊和油膏等普通药剂的生产过程中如果受到微生物的污染，也可能引起临床的感染疾病。如英国曾报道自 1965 年以来，由于受铜绿假单胞菌污染，双氯苯双胍己烷用药后引起 7 人尿道感染；同样由于使用铜绿假单胞菌污染的生理盐水造成 15 人患眼疾；由于使用微生物污染的利多卡因润滑药膏引起了 4 例肺部感染。美国于 1968 年报道，某医院由于使用了铜绿假单胞菌污染的六氯苯药剂发生 13 例新生儿感染。

混药与交叉污染对药品质量的危害也是十分显著的。例如 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。

实践证明，生产环境不符合要求是造成药品发生污染、交叉污染的重要原因。因此，药物生产环境洁净技术，是使药物处于符合质量要求的生产环境的保证，是药品质量的保证。只有药品质量得到保障，患者的安全才能有所保障。

第二节 GMP 与空气洁净技术

一、GMP 的基本概念及发展

1. GMP 的基本概念

GMP 是《优良药品生产标准》的英文“Good Manufacture Practice for Drugs”的缩写,在我国制定为《药品生产质量管理规范》。GMP 是药品生产和质量管理的基本准则,是在药品生产全过程中用科学、合理、规范化的条件和方法来保证生产优良药品的一整套科学管理方法和实施措施。实施 GMP 的目的是为了防止药品生产中出现的混批、混杂、污染和交叉污染现象,以确保药品质量。但又不是仅通过最终的检验来达到目的,而是在药品生产的全过程实施科学的全程管理和严密的监控来获得预期质量的药品。因此,GMP 要求药品生产企业必须从收进原料开始一直到制造、包装、贴标签、出厂等各项生产步骤和操作都制定出明确的准则和管理方法,同时通过严密的生产过程管理与质量管理来对上述各个环节实施正确的检查、监控和记录。GMP 使药品生产企业有法可依,有法必依。GMP 也使药品监督管理部门对药品生产企业的检查有了依据,监督有法可依。

2. GMP 的发展

GMP 起源于美国,在此之前人类社会已经经历了十多次较大的药物灾难,特别是 20 世纪最大的药物灾难“反应停”事件促进了它的诞生。

20 世纪 50 年代后期,联邦德国格仑南苏制药厂生产了一种用于妊娠反应的药物——反应停。该药出售后的六年间,先后在联邦德国、澳大利亚、加拿大、日本以及拉丁美洲、非洲的 28 个国家发现畸形胎儿 12 000 余例。此种畸胎诞生时,产下的畸婴没有臂和腿,而手、脚直接连在躯体上,犹如鱼鳍,形似海豹的肢体,被称为“海豹胎”畸形,同时又有心脏和胃肠道的畸形。这种畸婴的死亡率达到 50%。经调查分析,造成这场药物灾难的原因,一是“反应停”未经过严格的临床试验,二是生产“反应停”的联邦德国格仑南苏制药厂隐瞒了已收到的有关该药毒性反应的 100 多例报告,使“反应停”在许多国家经过改头换面隐蔽下来,继续造成危害。日本直到 1963 年才停用“反应停”,此间已造成了 1000 例畸胎的悲剧。

美国是少数几个幸免此难的发达国家之一。当时的美国食品药品监督管理局（FDA）官员在审批此药时，发现该药品缺乏足够的临床试验资料，故拒绝进口，从而避免了灾难的发生。这场灾难产生的严重后果，激起公众对药品监督和药品法规的重视，导致美国国会于1962年对《食品、药品和化妆品法案》作出重大修改，并于1963年由美国食品药品监督管理局（FDA）颁布了第一部GMP。

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。

1967年世界卫生组织（WHO）出版的《国际药典》（1967年版）将GMP收于附录。1969年在第22届世界卫生大会上，WHO要求会员国执行GMP。1975年WHO提出了修正的GMP，并正式公布。1977年第28届世界卫生组织大会上，WHO将GMP确定为WHO的法规。20世纪90年代WHO又多次对GMP进行了修订。

1973年日本提出了自己的GMP，于1974年颁布试行。1980年日本正式实施GMP。

欧洲经济共同体于1989年公布了第一版GMP；1991年，又对GMP进行了修订，并于1992年1月公布了《欧洲共同体药品生产管理规范》。

到目前为止已有100多个国家实行了GMP。

1982年中国医药工业公司依据国外的经验并结合我国国情制定了《药品生产质量管理规范》（试行本），并开始在某些制药企业中试行。1985年中国医药工业公司汇编的《药品生产质量管理规范实施指南》（1985年版）与修订后的《药品生产质量管理规范》正式颁布。1988年3月卫生部颁布了中国第一部法定的《药品生产质量管理规范》。1992年卫生部颁发了修订后的《药品生产质量管理规范》。1993年发布了由中国医药工业公司、中国化学制药工业协会修订的《药品生产质量管理规范实施指南》。1995年开始GMP认证工作。1998年国务院对我国药品管理体制做了重大调整，将原有卫生部和国家医药管理局对制药及相关企业的双重管理

体制，改制为由新组建的国家药品监督管理局直接对药品生产、流通等方方面面的单一监管。1998 年颁布了由国家药品监督管理局组织修订的《药品生产质量管理规范（1998 年修订）》（以下简称《规范》）。

根据国家药品监督管理局国药管 1998-189 号文件《关于药品 GMP 管理工作有关问题的通知》：“将根据我国制药工业发展状况，制定切实可行的实施 GMP 工作规划。在 3 至 5 年内，血液制品、粉针剂、大输液、基因工程产品和小容量注射剂等剂型、产品的生产要达到 GMP 要求，并通过 GMP 认证。……在规划规定期限内，对未取得‘药品 GMP 证书’的企业或车间，将取消其相应的生产资格。”使 GMP 认证成为药品的市场准入资格认证。

2001 年中国医药工业公司、中国化学制药工业协会修订了《药品生产质量管理规范实施指南》。

实践证明，药品实施 GMP 制度是防止生产中药品混批、混杂、污染和交叉污染，保证药品质量的一种科学的、先进的管理方法。

二、GMP 与空气洁净技术

空气洁净技术是建立洁净环境的技术，是一项综合性的技术。为防止生产中的药品、包材受到污染，使药品生产的环境达到药品质量的要求，空气洁净技术必不可少。空气洁净技术的原理就是通过对空气过滤，使之达到一定洁净度，同时以相应的管理保持环境控制系统的有效运转，从而保证药物生产处于符合药品质量要求的环境条件中。

根据 GMP 精神，药品的质量不是靠最终的药品检验检测出来的，而是确实确实生产出来的，所以 GMP 着眼于控制生产的全过程，从管结果变为管因素。实施 GMP 的目的是在药品的生产过程中防止药品混批、混杂、污染及交叉污染，以确保药品质量。其主要内容是：采用相应的设备，保证适当的环境条件，并根据制造和质量管理方面的各种标准，认真检查和记录质量情况，从而保证药品的质量。

对现代的制药环境来说,空气中的尘、菌是主要的污染。在制药过程可能带来各种尘、菌的污染源中,来自室外空气的尘、菌($\geq 0.5\mu\text{m}$ 的微粒)可达 10^5 粒/L数量级以上,而来自人、建筑等(工艺尘除外)的为 3×10^3 粒/L,仅占前者的3%,最多也在10%以下。所以空气污染是主要的尘、菌污染来源。其次是人的发尘、发菌污染。活动时每人(穿洁净工作服)发尘($>0.5\mu\text{m}$)约为 0.5×10^6 粒/min(静止时,发尘量相当于活动时的 $1/5\sim 1/3$),发菌量为 $150\sim 1\,000$ 个/min。人戴口罩发菌量与不戴口罩发菌量之比为 $(1:7)\sim(1:14)$ 。人的发菌量与发尘量之比约为 $(1:500)\sim(1:1000)$ 。室内各种表面的发尘量与人的发尘量相比, 8m^2 地面所代表的室内各表面的发尘量相当于一个人静止时的发尘量。在空气之外的污染中,人的发尘、发菌量将占到80%~90%,而来源于建筑物的污染较小,仅占10%~15%。药品生产的环境污染源的控制是多方面的:一是环境空气,除了设置净化空调系统外,还要定期对房间进行消毒处理;二是原辅料、包装材料、药液的清洁处理;三是包装容器本身的质量问题和清洗情况;四是制药设备是否符合GMP要求;五是操作人员是否有严格的清洁卫生要求。

《规范》(GMP)对药品制造环境的控制要求可以从厂房与设施、卫生等方面归纳为以下几点。

① 在厂房内提供工艺生产所要求的空气洁净度级别,洁净厂房内空气中的尘粒和微生物数应符合规定;

② 洁净厂房的温度和相对湿度应与其生产和工艺要求相适应;

③ 青霉素、激素及抗肿瘤类药物的生产区域应设置独立的专用空调系统,空调系统的排气要经净化处理;

④ 更衣室、浴室及厕所的设置不得对洁净室(区)产生不良影响;

⑤ 对于产生粉尘的房间要设置有效的捕尘装置,防止粉尘的交叉污染;

⑥ 对仓储等辅助生产室,其通风设施和温度、湿度应与药品生产要求相适应;

⑦ 洁净室(区)应定期消毒,使用的消毒剂不得对设备、物料和成品产生污染,消毒剂品种定期更换,防止产生耐药株。

GMP 所应用的空气洁净技术就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——洁净室三大部分构成的。

首先,由送风口向室内送入干净空气,室内产生的尘、菌被干净空气稀释后强迫其由回风口进入系统的回风管路,在空调设备的混合段与从室外引入的经过过滤处理的新风混合,再经过空调机处理后送入室内。室内空气如此反复循环,就可以在相当一个时期内把污染控制在一个稳定的水平上。

所以,空气洁净技术是实施 GMP 的必要条件。

第三节 洁净室的特点、分类和作用原理

一、洁净室的特点

洁净室是指根据需要对环境中的空气洁净度、温度、湿度、压力和噪声进行控制的密闭空间,并以洁净度等级符合 GMP 规定为主要控制对象。

GMP 规定制剂、原料药的精烘包、制剂所用的原辅料、直接与药品接触的包装材料的生产均应在洁净区域内进行。

洁净室作为空气洁净技术的主体有以下三大特点。

(1) 洁净室是空气的洁净度达到一定级别的可供人活动的空间。其功能是能控制微粒的污染。

① 空气洁净度:空气洁净度是指环境中空气含尘(微粒)多少的程度。含尘浓度高则洁净度低,含尘浓度低则洁净度高。空气洁净度作为物理量本身是无量纲的,但是空气洁净度的高低可用空气洁净度级别来区分。

② 洁净度级别:最初的洁净度级别是出于工业洁净室的需要而定的,用每立方米空气中粒径 $\geq 0.5\mu\text{m}$ 微粒的最大允许数来确定。如每立方米空气中 $\geq 0.5\mu\text{m}$ 微粒数 $\leq 3.5 \times 10^3$ 粒,或每立方

英尺 (1 立方英尺 = 0.0283 立方米) 空气中 $\geq 0.5\mu\text{m}$ 微粒数 ≤ 100 粒, 该环境的空气洁净度即为 100 级。后来美国航天局的标准兼顾了生物洁净室的需要, 第一次将有生命微粒的数量要求也定到空气洁净度级别中。药厂洁净室是生物洁净室, GMP 所定义的洁净度级别既包括微粒总数也包括微生物的数量。只有微粒总数和微生物总数都达到标准的规定, 才能判断其达到某一个空气洁净度级别。

微生物采用浮游菌和沉降菌两个标准。细菌通常看不见, 但可将它们采集或沉降到培养基中培养。细菌培养时, 由一个到几个细菌繁殖而形成的一个细菌团称为菌落数 (cfu)。

沉降菌浓度是指对经过 30min 沉积到培养皿上的细菌培养后生成的菌落数。

浮游菌浓度是指对采集到培养皿或培养基中的细菌培养后得出的菌落数, 用每立方米空气中的菌落数表示。

《规范》(GMP) 将药品生产洁净室 (区) 的空气洁净度划分为四个级别, 见表 1-1。

表 1-1 洁净室 (区) 的空气洁净度级别

洁净度级别	尘粒最大允许数/(个/ m^3)		微生物最大允许数	
	$\geq 0.5\mu\text{m}$	$\geq 5\mu\text{m}$	浮游菌/(个/ m^3)	沉降菌/(个/皿)
100 级	3 500	0	5	1
10 000 级	350 000	2 000	100	3
100 000 级	3 500 000	20 000	500	10
300 000 级	10 500 000	60 000	—	15

注: 1. 《规范》的附录规定, “洁净室 (区) 在静态条件下检测的尘埃粒子数、浮游菌数或沉降菌数必须符合规定, 应定期监控动态条件下的洁净状况。”因此, 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。

2. 空气洁净度为 100 级的洁净室, 室内 $\geq 5\mu\text{m}$ 尘粒的计数, 应进行多次采样, 当其多次出现时, 该测试值方可认可。

3. 测试方法应符合国家标准《医药工业洁净室 (区) 悬浮粒子、浮游菌和沉降菌的测试方法》中的各项规定。

洁净厂房洁净度 (尘埃颗粒数及微生物菌落数) 的测定一般可分为空态、静态和动态三种状态。空态指洁净厂房建好后, 所有设备尚未放入时的状态, 空态一般不含生产设备的动态工况。静态指

无人生产情况下,生产设备机器运转或空转,不带生产状况下的热湿量和产尘量,此时洁净厂房在各处都应达到相应的洁净度级别。动态指生产工况中的状态。生产过程中产品暴露的周围区域应达到规定的洁净度。

(2) 洁净室是一个多功能的综合整体。

① 多专业——建筑、空调、净化、纯水、纯气等。以纯气来说,工艺用气体也是要经过净化处理的。有一家一次性注射器生产厂,在注塑车间,由于外方设计的工艺用压缩空气没有经过特殊的净化处理,每次产品成型时,机器排出大量未净化的压缩空气,使空气洁净度为 100 000 级的车间超过百万级,而且还要污染成型的产品。所以,《规范》规定:“与药品直接接触的干燥用空气、压缩空气和惰性气体应经净化处理,符合生产要求”。

② 多参数——空气洁净度、温度、湿度、压力、风量、噪声和照度等参数。以噪声来说,如果人在一间洁净度达标,而噪声使人不安而产生烦恼的洁净室工作,难保不出差错。就湿度来说,若相对湿度过高,易使洁净室环境长霉菌,相对湿度过低,易使衣物产生静电,并使人体感觉不适。所以《规范》对洁净室内的温度、湿度、压差、噪声、风量等参数都有规定。

(3) 对于一个设计和施工很完善的洁净室(区),如果维护管理和使用不当,同样制造不出优质产品。所以说洁净室本身也是通过从设计到管理的全过程来体现其质量的。

二、洁净室的分类和作用原理

(一) 按用途分类

1. 工业洁净室

工业洁净室以无生命微粒为控制对象,主要控制无生命微粒对工作对象的污染。其内部一般保持正压。它适用于精密工业(精密轴承等)、原子能工业(高纯度、高精度、防污染)、电子工业(集成电路等)、化学工业(高纯度)、宇航工业(高可靠性)、印刷工业(制版、油墨、防污染)和照相工业(胶片制版)等部门。

附着于工业洁净室内各表面上的微粒,一般用擦净的办法就可