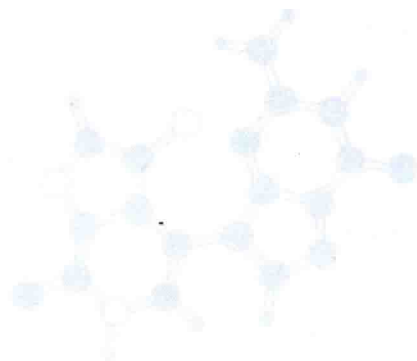
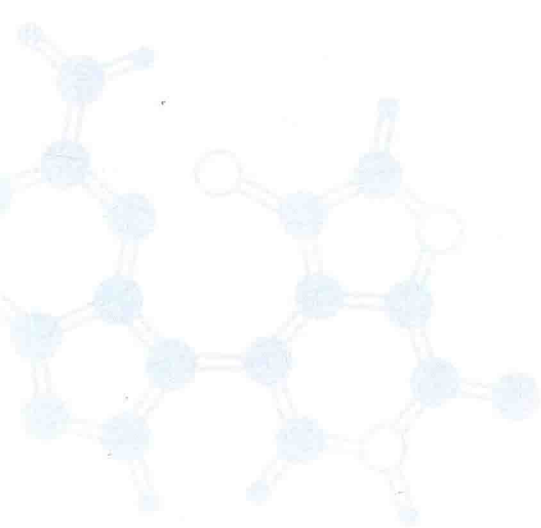


生物与化学制药 综合实训

主编 李小芳



WUHAN UNIVERSITY PRESS

武汉大学出版社

生物与化学制药综合实训

主 编 李小芳

副主编 马金华 花旭斌



WUHAN UNIVERSITY PRESS

武汉大学出版社

图书在版编目(CIP)数据

生物与化学制药综合实训/李小芳主编. —武汉:武汉大学出版社, 2016. 7
ISBN 978-7-307-17734-5

I. 生… II. 李… III. 药物—生产工艺—高等学校—教材 IV. TQ460.6

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2016)第 065111 号

责任编辑:刘小娟

责任校对:王小倩

装帧设计:张希玉

出版发行:武汉大学出版社 (430072 武昌 珞珈山)

(电子邮件:whu_publish@163.com 网址:www.stmpress.cn)

印刷:虎彩印艺股份有限公司

开本:787×1092 1/16 印张:11.75 字数:273 千字

版次:2016 年 7 月第 1 版 2016 年 7 月第 1 次印刷

ISBN 978-7-307-17734-5 定价:31.00 元

版权所有,不得翻印;凡购买我社的图书,如有质量问题,请与当地图书销售部门联系调换。

前 言

2014年6月,国务院印发的《国务院关于加快发展现代职业教育的决定》(国发〔2014〕19号)中要求引导一批普通本科高校向应用技术型高校转型。2014年8月,四川省人民政府印发的《四川省人民政府关于加快发展现代职业教育的实施意见》(川府发〔2014〕48号)中指出采取试点推动、示范引领等方式引导普通本科高校向应用技术型高校转型,推动地方本科高校转型试点。2015年2月,四川省教育体制改革领导小组正式批准西昌学院为本科整体改革发展的试点院校,由此拉开了学校整体转型的序幕。学校明确办学定位为服务地方经济,培养目标为应用型人才,办学特色为校企合作,专业培养内涵为突出实践性等转型发展的核心内容与指标。为进一步落实专业设置与产业需求对接,课程内容与职业标准对接,教学过程与生产过程对接,及时满足应用型教学的需求,我们编写了本书,并力求本书具有如下特点。

(1) 强调实训的基本原理、方法及操作流程

本书紧紧围绕现代生物与化学制药工程基本理论、原理、技术以及生产过程的应用与研发进行编写,重点把握理论知识以必需与够用为原则,突出实训实践的基本技术和基本流程。

(2) 不求高精尖,只求实用、有用

通过行业与企业调研,实训内容以生产一线用得最多、最普遍的大设备、大工艺、大材料为主,教学内容包括实训目的、原理、设备、操作流程等,以期构成系统、完整的实训体系。

本书可作为高等院校生物工程、生物技术、生物制药、化工制药等与生物、化学相关或相近专业的本科生、大专生的教材或教学参考书。

本书由李小芳担任主编,马金华、花旭斌担任副主编,朱静平、吉宁、王雪波担任参编。具体编写分工为:第1章由李小芳、花旭斌编写;第2章由花旭斌、马金华编写;第3章由朱静平、马金华编写;第4~6章由李小芳编写;吉宁、王雪波参与了部分内容的编写与修改工作。全书由李小芳负责统稿。四川大学化工学院副教授兰先秋、彝族医药文化传承人阿子阿越与湖南九典制药股份有限公司颜翔在百忙之中抽出时间对本书进行了审阅,提出了宝贵的修改意见,特此深表感谢!本书在编写中引用了一些文献,参考了一些药品生产企业和制药机械生产企业的有关技术文件,有效地增加了本书的先进性和实用性,由于篇幅原因仅列出一部分,在此谨向作者表示诚挚的感谢!

由于编者的学识和水平有限,书中疏漏与不妥之处在所难免,敬请读者批评并提出宝贵意见。

编 者

2016年1月

目 录

1 生物与化学制药实训的基础知识	(1)
1.1 药品生产管理知识	(1)
1.1.1 GMP 有关内容介绍	(1)
1.1.2 进入洁净室的人净与物净	(3)
1.1.3 药品生产部门相关岗位及职责	(10)
1.2 制药生产的安全实训	(14)
1.2.1 三级安全教育培训	(14)
1.2.2 安全用电常识	(15)
1.2.3 制药设备的安全操作常识	(16)
1.2.4 危险化学品安全知识	(16)
1.2.5 洁净区安全疏散常识	(17)
1.2.6 压力容器安全操作常识	(18)
1.2.7 动火作业安全知识	(18)
1.2.8 罐内作业安全知识	(19)
2 生物药物的制备实训	(21)
2.1 植物药物的制备实训	(21)
2.1.1 白芷中香豆素的制备实训	(21)
2.1.2 黄连素的制备实训	(22)
2.1.3 芦丁的制备实训	(24)
2.1.4 葛根素的制备实训	(25)
2.1.5 大孔吸附树脂分离技术在生物制药中的应用实训	(27)
2.2 动物药物的制备实训	(28)
2.2.1 超氧化物歧化酶的制备实训	(28)
2.2.2 生物药品凝血酶的提取、纯化实训	(30)
2.2.3 猪胰蛋白酶的提取、纯化实训	(32)
2.2.4 细胞色素 C 的提取、纯化实训	(34)
2.2.5 胱氨酸的制备实训	(37)
2.2.6 胆红素的制备实训	(39)
3 化学合成药物的制备实训	(41)
3.1 阿司匹林的制备实训	(41)
3.2 对硝基苯甲酸的制备实训	(43)
3.3 扑热息痛的制备实训	(44)
3.4 苯佐卡因的制备实训	(45)

3.5	贝诺酯的制备实训	(47)
3.6	医药中间体乙酰苯胺的制备实训	(49)
3.7	医药中间体巴比妥酸的制备实训	(52)
3.8	化学合成药物制备实训数据记录及整理	(53)
4	中药制剂的制备实训	(55)
4.1	七厘散的制备实训	(55)
4.2	九味羌活颗粒的制备实训	(58)
4.3	六味地黄胶囊的制备实训	(62)
4.4	复方黄连素片的制备实训	(67)
4.5	复方丹参滴丸的制备实训	(74)
4.6	板蓝根注射剂的制备实训	(77)
5	工业制剂的制备实训	(81)
5.1	固体制剂的制备实训	(81)
5.1.1	散剂的制备实训	(81)
5.1.2	颗粒剂的制备实训	(84)
5.1.3	胶囊剂的制备实训	(87)
5.1.4	片剂与包衣片的制备实训	(90)
5.2	液体制剂的制备实训	(94)
5.2.1	溶液型液体制剂的制备实训	(94)
5.2.2	乳浊型液体制剂的制备实训	(97)
5.2.3	混悬剂液体制剂的制备实训	(100)
5.2.4	注射剂的制备实训	(103)
5.3	半固体制剂的制备实训	(106)
5.3.1	软膏剂的制备实训	(106)
5.3.2	栓剂的制备实训	(109)
5.4	中药制剂的制备实训	(113)
5.4.1	中药前处理实训	(113)
5.4.2	中药中间体的制备实训	(116)
6	药物分析检验仪器操作实训	(127)
6.1	药物制剂分析仪器操作实训	(127)
6.1.1	CS-A 型脆碎度测定仪操作实训	(127)
6.1.2	ZB-1C 型智能崩解仪操作实训	(128)
6.1.3	ZRC-8ST 型智能溶出度测定仪操作实训	(131)
6.2	精称量仪器操作实训	(134)
6.2.1	DT-100A 型单盘电光分析天平操作实训	(134)
6.2.2	SH-10A 型快速水分测定仪操作实训	(136)
6.2.3	BT224S 型电子天平操作实训	(139)
6.3	光学分析仪器操作实训	(141)

6.3.1	7200 型可见分光光度计操作实训	(141)
6.3.2	TU1900 型紫外-可见分光光度计操作实训	(144)
6.3.3	WQF-200 型傅里叶变换红外光谱仪操作实训	(148)
6.3.4	TAS-990 火焰型原子吸收分光光度计操作实训	(152)
6.3.5	WZZ-1 型自动旋光仪操作实训	(155)
6.3.6	阿贝折光仪操作实训	(159)
6.4	色谱分析仪器操作实训	(162)
6.4.1	GC1100 型气相色谱仪操作实训	(162)
6.4.2	Agilent 1100 型高效液相色谱仪操作实训	(165)
6.4.3	KH-3000 型薄层色谱扫描仪操作实训	(168)
6.5	物理分析仪器操作实训	(171)
6.5.1	RD-2C 型熔点测试仪操作实训	(171)
6.5.2	NDJ-8S 型旋转式黏度计操作实训	(174)
参考文献		(177)

1 生物与化学制药实训的基础知识

1.1 药品生产管理知识

1.1.1 GMP 有关内容介绍

GMP 原名为“Good Practice in the Manufacturing and Quality Control of Drugs”,简称“Good Manufacturing Practice”,中文含义是“药品生产质量管理规范”。GMP 作为质量管理体系的一部分,是药品生产管理和质量控制的基本要求,是一种特别注重在生产过程中对产品质量与卫生安全进行自主性管理的制度,旨在最大限度地降低药品生产中污染、交叉污染以及混淆、差错等风险,确保持续、稳定地生产出符合预定用途和注册要求的药品。GMP 是国际贸易药品质量签证体制(Certification Scheme on the Quality of Pharmaceutical Products Moving in International Commerce)不可分割的一部分,是药品进入世界药品市场的“准入证”。

GMP 是从药品生产经验中获取经验教训的总结。人类社会在经历了 12 次较大的药物灾难,特别是 20 世纪最大的药物灾难“反应停”事件后,公众要求制定对药品制剂严格监督的法律。在此背景下,美国于 1962 年修订了《联邦食品、药品和化妆品法案》(*Federal Food, Drug, and Cosmetic Act*)。1963 年美国首先开始实施 GMP 制度。经过了几年的实践后,证明 GMP 确有实效,故 1967 年世界卫生组织(WHO)在《国际药典》的附录中收录了该制度,并在 1969 年的第 22 届世界卫生大会上建议各成员方采用 GMP 作为药品生产的监督制度。1979 年第 32 届世界卫生大会上世界卫生组织再次向成员方推荐 GMP,并确定为世界卫生组织的法规。此后 30 年间,日本、英国及大部分的欧洲国家都先后建立了本国的 GMP 制度。1998 年,中华人民共和国国家食品药品监督管理局颁布《药品生产质量管理规范》,我国目前实施的《药品生产质量管理规范(2010 年修订)》(卫生部令第 79 号)是根据《中华人民共和国药品管理法》《中华人民共和国药品管理法实施条例》制定并自 2011 年 3 月 1 日起施行。到目前为止,全世界一共有 100 多个国家和地区颁布了有关 GMP 的法规。

GMP 可从不同的角度进行分类。

从 GMP 的适用范围角度分类,可将其分为以下三类:①具有国际性质的 GMP,如 WHO 的 GMP、欧洲自由贸易联盟的 GMP、东南亚国家联盟的 GMP 等。②国家权力机构颁布的 GMP,如中华人民共和国国家食品药品监督管理局、美国食品药品监督管理局(FDA)、日本厚生劳动省等政府机关代表国家制定的 GMP。③工业组织或企业制定的 GMP,如中国医药工业有限公司制定的 GMP 及其实施指南、美国制药工业协会制定的 GMP、瑞典制药工业协会制定的 GMP。

从 GMP 的性质角度分类,可将其分为以下两类:①作为法典规定、具有法律效应的

GMP,如中国、美国、日本等国家的 GMP。②作为建议性的规定、不具有法律效应的 GMP,如有些国家或组织的 GMP 只对药品生产和质量管理起指导作用。

GMP 的诞生是制药工业史上的里程碑,它标志着制药业全面质量管理的开始。实施药品 GMP 认证是国家对药品生产企业监督检查的一种手段,是药品监督管理工作的重要内容。GMP 是一套适用于制药、食品等行业的强制性标准,要求企业从原料、人员、设施设备、生产过程、包装运输、质量控制等方面按国家有关法规达到卫生质量要求,形成一套可操作的作业规范,帮助企业改善企业卫生环境,及时发现生产过程中存在的问题,加以改善。即 GMP 要求生产企业应具备良好的生产设备、合理的生产过程、完善的质量管理体系和严格的检测系统,确保最终产品的质量符合法规的要求。

实施 GMP 可防止不同药物或其成分之间发生混淆;防止由其他药物或其他物质带来的交叉污染;防止差错与信息传递的失真;防止遗漏任何生产和检验步骤事故的发生;防止任意操作及不执行标准与低限投料等违章违法事故发生。制定和实施 GMP 的主要目的是保护消费者的利益,保证人们用药安全、有效;同时保护药品生产企业,使企业有法可依、有章可循;另外,实施 GMP 是政府和法律赋予制药行业的责任,也是中国加入 WTO 之后,实行药品质量保证制度的需要。因为未实施 GMP 认证工作,我国的药品生产企业就可能被拒之于国际贸易的技术壁垒之外。

GMP 认证企业实施验证要求关键工艺应该进行前验证或回顾性验证;采用新的工艺规程或新的制备方法前,应验证其对常规生产的适用性;使用指定原料和设备的某一确定生产工艺应能够连续一致地生产出符合质量要求的产品;生产工艺的重大变更都必须经过验证。

遵循对验证的原则要求,企业一般可将以下各条作为本企业的标准。

①必须制订验证总计划,并按计划实施验证。

②有完整的验证文件,并经过批准是质量管理部门准予产品投放市场的先决条件。

③必须根据有关法规及用户的要求建立验证合格的标准,标准应当量化,应当以量化的标准来评估验证的结果。

④验证方案应当包括验证的目标、方法及合格标准,验证方案应经质量管理部门批准后方可实施。

⑤系统、设备、计算机、工艺、公用工程及仪器仪表应根据批准的安装确认方案进行确认。

⑥必须根据批准的运行确认方案对系统、设备、计算机、工艺、公用工程及仪器仪表进行运行确认,运行确认应当有运行时间的要求,运行确认的方案和报告应由质量管理部门审核并批准。

⑦必须根据批准的性能确认方案对系统、设备、计算机、工艺、公用工程及仪器仪表进行确认。性能确认应当在常规生产的环境条件下进行。

⑧除特殊情况,质量管理部门可根据风险评估的结果有权做例外处理外,产品验证的批号一般不得少于 3 个,所生产产品必须符合验证方案中规定的合格标准。此外,产品验证所用的系统、设备、计算机、工艺、公用工程及仪器仪表均须经过验证或确认。

⑨定期进行预防性维修及校正/校验,并有相应记录是进行验证的重要条件,厂房、设

施及各种系统的竣工图应当准确、及时更新。

⑩验证文件应长期保存,验证文档还应符合安全可靠及具有可追溯性的要求。

⑪系统、设备、计算机、工艺、公用工程及仪器仪表均须有批准的操作规程,操作人员须经相应培训方可上岗。

⑫与产品相接触的工具或设备,均应列入清洁验证方案进行验证。

⑬原辅包装材料、半成品及成品的定量试验方法必须经过验证。

⑭已验证系统需做必要变更时,均需由负责再验证的有关人员仔细审核,与变更相关并具有可追溯性的变更审查及批准文件均应归档。

⑮关键系统、设备、计算机、工艺、公用工程及仪器仪表均应定期进行监控、检查/校正、再验证或再确认,以确保其处于持续验证的状态。

1.1.2 进入洁净室的人净与物净

洁净室(clean room),亦称无尘车间、无尘室或清净室,是指将一定空间范围内空气中的微粒子、有害空气、细菌等污染物排除,并将室内温湿度、洁净度、室内压力、气流速度与气流分布、噪音振动及照明、静电控制在某一需求范围内,而所给予特别设计的房间。亦即不论外在空气条件如何变化,其室内均具有维持原先所设定要求的洁净度、温湿度及压力等性能的特性。洁净程度和控制污染的持续稳定性是检验洁净室质量的核心标准,该标准根据区域环境、净化程度等因素,将洁净室分为若干等级,常用的有国际标准和国内区域行业标准,如 GMP 洁净室级别可划分为 A 级、B 级、C 级、D 级,其基本检测指标的要求如表 1-1、表 1-2 所示。

表 1-1

悬浮粒子最大允许数

(单位: m^3)

洁净度级别	静态		动态	
	$\geq 0.5\mu\text{m}$	$\geq 5.0\mu\text{m}$	$\geq 0.5\mu\text{m}$	$\geq 5.0\mu\text{m}$
A 级	3520	20	3520	20
B 级	3520	29	352000	2900
C 级	352000	2900	3520000	29000
D 级	3520000	29000	不作规定	不作规定

表 1-2

微生物最大允许数

洁净度级别	浮游菌 cfu/ m^3	沉降菌($\phi 90\text{mm}$)cfu/4h	表面微生物	
			接触($\phi 55\text{mm}$)cfu/碟	5 指手套 cfu/手套
A 级	<1	<1	<1	<1
B 级	10	5	5	5
C 级	100	50	25	—
D 级	200	100	50	—

洁净技术是一门新兴的综合性科学技术,随着经济和科学技术的飞速发展,洁净技术在近 20 年的发展十分迅速,各种规模、不同洁净度等级的洁净室在电子、精密机械、航天、冶金、生物制药、医疗、食品、化妆品等行业发挥着日益重要的作用,为提高产品质量、开发高新精尖产品都作出了重要贡献。实践证明,洁净室能否发挥预期的作用和为各类产品生产提供一个预想的生产环境,与洁净室的正确设计、精心施工和严格维护管理均密切相关。一个建好的洁净室,即使设计是正确的、合理的,施工建造是高质量的,但若运行中的维护管理不科学、不严格,也将使该洁净室的空气洁净度等级逐渐下降,生产环境不能满足产品生产的要求,从而使产品质量下降、成品率降低,甚至做不出合格的产品。

洁净室的维护管理应包括洁净室内的人员及生产工艺设备、工器具的管理,空气、水、气体、化学品的设备及输送过程的管理,洁净室的清扫、灭菌等。

为了保持洁净室内的空气洁净度,必须建立一套科学、有效的维护管理规定,对于具体的某一洁净室在制定维护管理规定时,必须根据自身的特点、具体的构造、空气洁净度等级、生产工艺要求及配置的系统、设备情况确定,但是都应该以防止洁净室内尘粒、微生物的产生、滞留、繁殖和安全生产为宗旨。

1.1.2.1 洁净室维护管理的原则

通用的洁净室维护管理的原则大体如下:

①进入洁净室的管理,包括对洁净室工作人员进入、物料进入,应经过净化消毒处理;各类设备的搬入及相关设备、管线的维护管理,应不得对洁净室产生污染。

②操作管理技术。洁净工作服的制作、穿着和清洗;操作人员的移动和动作应尽可能地减少、防止洁净室内尘粒、微生物的产生、滞留、繁殖。

③严格各类设备、设施的维护管理,制定相应的操作规程,保证各类设备、设施按要求正常运转,包括净化空调系统,各类水、气、电系统,生产工艺设备和工器具等,以确保符合产品生产工艺要求和空气洁净度等级。

④清扫、灭菌管理,对洁净室内的各类设备、设施的清扫、灭菌以及方法、周期和检查做出明确的规定,防止、消除洁净室内微粒、微生物的产生、滞留、繁殖。

1.1.2.2 洁净室维护管理的内容

通用的洁净室维护管理的内容大体如下:

①人员管理,所谓洁净室的人员管理,应包括制定专职管理人员的职责、洁净室人员的准入制度、人员培训教育规定、进入洁净室人员的“人净程序”管理和退出管理制度等。

②洁净服的管理,包括洁净服的采购和制作(含材料选择)、洁净服的使用管理、洁净服的清洗规定等。

③物流管理,包括进入洁净室的物料准入制度、物料的清理和清扫规定、“物净程序”管理、废弃物管理制度等。

④洁净室内设备及工器具管理,包括设备及工器具的搬入管理、清扫和清洁规定、退出管理等。

⑤洁净室用净化空调系统及设备的维护管理,制定相应的操作规程、维修制度等,包括净化空调系统和洁净室相关的公用动力系统的设备、管线等维护管理,如空气过滤器、

空调机、局部净化设备、冷冻机、水泵、纯水设备、配电设备、安全报警设施等。

⑥洁净室的清扫、清洁和灭菌管理,包括清扫、清洁和灭菌规定,清扫和清洁设备管理,清洗和灭菌设施管理等。

⑦洁净室安全管理,包括安全报警方面的管理制度、洁净室安全管理制度。

洁净室在设计建造、竣工验收后应进行综合性能测试、评价。为了监控洁净室在使用过程中的正常运行和维护,应对洁净室的运行状况及相关的设施进行定期检查,一般定期检查的项目见表 1-3。

表 1-3 洁净室的定期检查项目

项目	检查方法及其他
尘埃数	在规定的地点、时间,用粒子计数器测定控制粒径的微粒数
温度、湿度	在规定的地点、时间测定和核对连续测定记录
菌落数	在规定的地点、时间测定沉降菌数或浮游菌数等
风量	测量净化空调系统的高效过滤器的压差,检查过滤器是否堵塞、安装的密封垫是否完好或是否存在因过滤器损坏而引起的泄漏情况。使用风速计测定局部排风装置的风量
静压差	使用压力表测定风机段内外的静压差、洁净室内外的静压差,检查送风机轴承,送风机运行状态、尘埃和污物,送、回风管道内部和送风口的腐蚀及污垢等情况
照度	使用照度表在规定的地点、时间测定照度值
噪声	使用噪声测定仪在规定的地点、时间测定噪声值
其他	室内是否保持清洁,顶棚和墙面是否有裂缝或腐蚀、涂敷状态,机械和设备内是否有异常现象等,必须逐项列表检查,不能遗漏任何一项。根据产品生产工艺要求所必需的内容进行检查,如微震动、电磁干扰等

1.1.2.3 GMP 药厂洁净室人员管理

洁净室内的尘源主要来自生产设备运转中发生、产品和材料运送过程中发生、洁净室内建筑内表面等的发生和人员产生。来自生产设备运转中的尘粒有的可通过局部排风装置排除。按洁净室的管理规定,产品和材料均应进行清洁,在运送过程中的发生量与人体发生量相比是很少的;洁净室内表面只要严格按照规定进行清扫、清洁,其发生量也可控制到很少。洁净室的尘源主要来自操作人员的产生,即使按“人净程序”对洁净室人员进行了人身净化,洁净室内人员的产生仍是主要污染源。在洁净生产环境内,工作人员的发生量多少与其穿着的洁净工作服种类、形式和洁净工作服的材质类型有关,与工作人员在洁净室内的活动、动作的幅度等因素有关。洁净室内人员所散发的尘粒,也有来自口腔等产生的微粒,曾经有学者对吸烟者呼气所发出的微粒进行测试和调查,结果显示刚吸烟者呼气中 $0.3 \sim 0.5 \mu\text{m}$ 的微粒浓度较高。进入洁净室的人员涂抹化妆品也是不适宜的,因其散到洁净室的空气中,会对产品质量造成很大影响。

1.1.2.4 洁净室专职管理人员及其职责

根据洁净室的规模和工厂的组织机构设置情况,确定洁净室专职管理人员或管理机构,负责洁净室及相关设施的管理。洁净室专职管理人员宜少而精,并应在洁净室投入运

行前就制定洁净室的各项管理制度。洁净室专职管理人员应该熟悉洁净室内设备和相关设施、洁净室构造、保持空气洁净度等级的技术措施、洁净室检测技术、确保产品质量的相关洁净技术措施等;善于管理与维护洁净室及相关设施(含安全报警设施等),具有处理安全事故的能力;必须具有生产环境洁净技术方面的广泛知识,丰富的管理资历、经验和认真负责的工作精神等。洁净室专职管理人员的主要职责和要求如下。

(1)产品质量管理

①应熟知洁净室内生产产品的用途、生产工艺特点。

②为确保产品质量,应与企业技术负责人共同确定洁净室内各生产工序或房间的空气洁净度等级、受控生产环境的各项要求,如温度、相对湿度、压差和产品生产所需水、电、气的供应品质等。

③应熟知洁净室内产品生产所需原辅材料和排出的废水、废气及固体废弃物的数量、性能特点等。

(2)洁净室管理

①熟知本企业洁净室的构造、净化空调系统的技术性能和保持空气洁净度等级的技术措施。

②熟知本企业洁净室产品生产环境所需的水、电、气等供应系统技术性能,以及确保水、电、气等品质的技术措施。

③熟知并掌握洁净室所需各项检查方法,并确定检测评价要求和时间。

④熟知洁净室清扫、清洗和消毒方法,确定清扫、清洗和消毒时间以及检查的要求和时间。

⑤决定洁净室及其相关技术设施的运行或停止,并定期检查运行日志及有关记录。

⑥当洁净室发生故障或出现安全隐患时,决定采取有效处理措施,并发布相关命令直至停止运行。

1.1.2.5 药企生产人员出入洁净室的程序和管理

①人员进入洁净室程序,以进入口服固体制剂(D级洁净区)为例。

a. 更鞋:人员进入更鞋室,坐于鞋柜上,面对外门,脱下生活用鞋,整齐地放入规定的鞋柜内,注意脚不要着地,换上拖鞋。

b. 脱外衣:进入男/女一更,将脱下的生活服、携带的手机等个人物品放入衣柜中。

c. 洗手:取少许洗手液洗手,先用饮用水清洗干净,后用纯净水清洗,注意不要将水溅到地面上。

d. 烘手:伸手掌至烘手机下约8cm的地方,电热烘手机自动开启,上下翻动双手掌,直至手干燥为止。

e. 换洁净鞋、洁净服:进入男/女二更,换上洁净鞋;从洁净工作服袋中取出洁净工作服,戴口罩(罩住口、鼻和下巴),穿连帽上衣(帽子应完全遮住头发),穿上洁净裤,将上衣放入裤内,并面对镜子确认穿戴是否符合要求。

f. 手消毒:进入缓冲间,走到手消毒器前,伸出双手并转动让双掌全部喷上消毒剂。

g. 经洁净区走廊,进入各操作间。

②人员出洁净室程序。从洁净区走廊进缓冲间;进入男/女二更,脱下洁净服放入待

清洁收集桶或洁净工作服袋中,换上拖鞋;进入男/女一更,穿生活服及携带个人物品;进更鞋室脱拖鞋换生活用鞋;进入生产区大厅。要求进出洁净区的每个房间均必须随手关门。

③严格控制进入洁净室的人员数量,由洁净室专职管理人员、企业负责人共同确定洁净室的操作人员数量,一经商定必须严格控制;严格控制临时进入洁净室的维护、检测人员和其他人员,如参观者等,临时进入者必须办理申请、批准手续并佩戴进出标志。

④下列人员不准进入洁净室:

- a. 皮肤有晒焦、剥离、外伤和炎症、瘙痒症者。
- b. 鼻子排出物过多者。
- c. 感冒、咳嗽、冻伤、湿疹等疾病患者。
- d. 过多掉头皮、头发者,有搓皮肤、挖鼻孔、搔头等不良习惯者。
- e. 没有按规定洗去化妆品、指甲油和未穿洁净工作服者;没有及时刮须、剪指甲者。

⑤对洁净室工作人员应按规定进行定期考核、培训;对临时进入人员应进行监督、记录。

⑥进入洁净室的工作人员不准带入下列物件:

- a. 未按规定进行洁净处理的各类材料、设备和仪器等物件。
- b. 纸(包括硬纸和记录用纸)、笔(包括铅笔和钢笔)及墨水、橡皮等。
- c. 工作人员的各种个人物品,如手表、化妆品、手纸、钱包、钥匙、装饰品、食品、香烟、打火机、火柴等。

⑦洁净室工作人员须知。

a. 进入洁净室的人员应该严格执行人身净化制度,任何人不得随意更改。在洁净室内必须按规定着装、换鞋。

b. 作业人员在洁净室内工作时,动作要轻,要严格执行操作规程,不允许跑跳、打闹,不做不必要的动作,不做易发生尘和幅度大的动作。

c. 为不干扰气流,在作业区上游侧不应放物品,生产操作一般应在洁净工作台或气流的上游进行。

d. 不允许将与生产无关和容易产生尘的物品带入洁净室。

e. 严禁在洁净室内吸烟、饮食和进行非生产性活动。

f. 在生物洁净室,特别是生物安全实验室的工作人员,操作完成后,首先脱去防护衣,然后立即洗手、淋浴、洗脸、刷牙等,再做其他事。

⑧进入洁净室的人身净化。

为了保持洁净室的空气洁净度,应尽量减少进入洁净室的人员带入的污染物,所有进入洁净室的人员必须严格地按规定程序进行人身净化。

a. 个人物品全部放到指定的柜子里,洗去化妆品。在更衣室内必须按与空气洁净度等级相应的更衣顺序更衣,并放在规定的衣柜内,再换上指定的服装。

b. 进入更衣室前将鞋脱下放在鞋柜内。

c. 在盥洗室用洗手器洗手。供给洗手器的是与洁净室的空气洁净度等级相适应的洁净洗涤剂 and 洁净水。洗手器阀门的开关宜采用脚踏式,先用洁净洗涤剂洗涤,再用洁净水

冲洗。洗涤后用自动烘干机烘干。为了保护皮肤,烘干后可擦规定的香脂。手是交叉污染的媒介,要常洗。不要用手触及高净化产品和高净化包装材料等,要按规定戴手套和指套。

d. 人员进入洁净室前首先从个人洁净工作服专用柜中或收纳处取出洁净工作服。若洁净工作服尚未开封,需仔细切开包装拿出服装,不粘带包装料碎屑。穿衣时,不要使衣服触及地板、桌子、椅子等物体,不要弄脏袖子和裤腿下摆,姿势要保持直立,按从上到下的顺序穿衣,必要时设置专用的穿衣台。

戴帽子时要把头发全部遮住,头部紧紧地包在兜帽内,直到连身式洁净工作服的拉链口。

e. 穿鞋套时要把裤腿下摆紧紧地裹在鞋套内。

f. 设有吹淋室时,按规定进行吹淋后进入洁净室。

⑨ 洁净室人员退出时应注意的事项。

为了防止再次进入和往返作业对洁净室造成交叉污染,人员在作业中途和作业完毕均应按规定的顺序退出洁净室。

a. 在更衣区之前不得脱掉洁净工作服,进入更衣室先脱洁净室用鞋,放在规定的场所。必要时脱鞋前洗手,脱鞋后再摘掉帽子,放在规定处。

b. 脱洁净工作服时不要触及地板、桌子和其他物品,一般由下至上脱,用衣架挂在规定的处所。

c. 脱去洁净工作服以后,若需再进洁净室,仍需按进入洁净室的顺序进行。

d. 退出洁净室时不需要空气吹淋。

e. 不能穿洁净工作服上厕所(洁净厕所除外),上厕所按上述出入洁净室的注意事项进行。

在生物洁净室,特别是在生物安全实验室工作的人员,操作完毕后,首先脱掉防护服和其他实验室专用内衣(拿出实验室前要灭菌处理),然后立即洗手、淋浴、洗脸等,在洗手之前不得走出实验室或吸烟、吃东西、上厕所,个人佩戴的手表等物品也不得在洗手前戴上,即使使用橡胶手套,在操作完毕后也要洗手,因为手套有小孔、裂隙或由于指甲划伤而可能留下侵入污染的途径。

⑩ 对进入洁净室人员情况的登记。

a. 进入洁净室的人员要限制在最少数量的 A 级或要求更严格的范围内,洁净室人员密度不大于 0.1,要求差于 A 级(100 级)的洁净室,人员密度不大于 0.25 为好。

b. 对上、下午进入洁净室的人数、时间要分别登记。

c. 对正式工作人员以外的人员进入洁净室的数量和时间进行登记。

注:b、c 两条要求的目的在于产品质量有问题时可以核查污染源。

1.1.2.6 GMP 药厂洁净室物料净化管理

各种物件在送入洁净区前必须经过净化处理,简称“物净”。有的物件只需一次净化,有的需二次净化。一次净化不需室内环境的净化,可设于非洁净区内;二次净化要求室内也具备一定的洁净度,故宜设于洁净区内或与洁净区相邻处。物料路线与人员路线应尽可能分开,如果物料与人员只能在一处进入洁净厂房,也必须分门而入,物料并先经粗

净化处理;对于生产流水性不强的场合,在物料路线中间可设中间库;如果生产流水性很强,则采用直通式物料路线。具体来说,平面上的“物净”布置包括脱包、传递和传输。

(1) 物料、工器具等进入洁净区程序

以玻璃器具进入 D 级洁净区为例。

① 清洁:在一般区外清洗干净,在脱外包室用消毒液消毒后(最常用 75%乙醇,容易挥发,无残留),用药用低密度聚乙烯袋装好。

② 从传递窗进入:将玻璃器具放置于传递窗,经紫外线照射 30min 后,除去药用低密度聚乙烯袋进入洁净区。

③ 进入洁净区存放于相应的位置:清洁、取样工具存放于洁洗间,生产用具存放于器存间。

(2) 脱包、传递和传输的基本要求

① 脱包。

脱包室分为脱外包室和脱内包室。脱外包室由于会抖落很多微粒,因此它是最大的污染源,故应设在洁净室外侧,脱包室内应有吸尘装置,吸尘装置的排气口应安有超净滤袋。室内只设排风,或既有净化送风、消毒、排风措施,但都应对洁净区保持负压或零压。如果污染危险性大,则对入口方向也应保持负压。脱内包室一般在洁净区内,应有净化送风,并对洁净区保持负压,有时还可设紫外灯照射消毒。

② 传递。

传递主要是指在洁净室之间作为物件的短暂、非连续的传递。传递主要靠传递窗。传递窗是设在室间墙壁上的两面有门的箱体,可以落地。传递窗的开关造成的空气交换如图 1-1 所示。

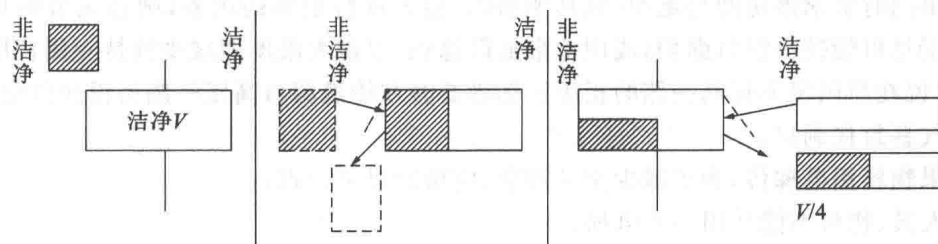


图 1-1 传递窗的开关造成的空气交换

当开左边的窗门时,左边室内最多有 $1/2$ 的空气被右边室内的空气置换,当关上左边的窗、开右边的窗时,左边室内又有 $1/2$ 的空气被置换到右边室内,即有相当于 $1/4$ 左边室内的空气被置换到右边室内。这个空气量大约只有 0.125m^3 。按与缓冲室同样的计算方法,如果右边洁净室的含尘浓度比左边的大 10 倍,即洁净度级别低 1 级,则由于开关传递窗的瞬间使左边室内(设为 25m^3)的含尘浓度增加 1.005 倍,可忽略。

传递窗按构造原理分为一般型传递窗、联锁型传递窗和净化型传递窗。联锁型传递窗又分为机械联锁型传递窗和电子联锁型传递窗,内部都可以设紫外灯。

如果两室间传递的并非异种品种,没有交叉污染的可能,则可用一般型传递窗,有条件时用联锁型传递窗当然更好,但绝不是不联锁的不能用,因为可以用其他措施,用“软

件”或培训的方式,使工人掌握正确的使用方法,即对方窗门未关,本方窗门就不要开,可以通过标识、灯光等加以告诫。

如果在传递中有发生严重交叉污染的可能,则可用净化型传递窗。这种传递窗内有净化空气循环,并对所传递一方保持相对负压。

③传输。

传输主要是指在洁净室之间物料、物件的长时间、连续的传送。传输主要靠传送带及物料电梯。由传送带造成的污染或交叉污染,主要来自传送带自身的“沾尘带菌”和带动空气造成的空气污染。

按照我国 GMP(2010 修订版)的规定,除传送带本身能连续灭菌(如隧道式灭菌设备)外,传送带不得在 A/B 级洁净区与低级别洁净区之间穿越。但为了实现传送,传送带必须在洞口处分段,通过“接力转盘”之类把一边传送带上的物件转移到另一边传送带上去。

强调只有强毒、活毒 B 级生物洁净室(区)以及强致敏性 B 级洁净室(区)的传送带不能穿越低级别的场所,就更具体化了。同样,此 B 级环境中是常设局部 A 级的。此外,对传送洞口有定向气流流动的要求,这符合动态隔离的精神。关于定向气流的速度没有提出具体数字,但正如前面已提到的,依据常规和 ISO 的规定,可以取 0.2m/s 。也就是对于与常开洞口相通的房间,要求其间的压差达标是不现实的,只要保证洞口的速度就可以了。此时通过洞口的流量视洞口的大小而定,有可能较小,也有可能较大。

如果有洞的房间同时有门和走廊相通,但该房间主要防止邻室经过洞口的污染,而走廊的污染属于次要的,则只要保持洞口速度就可以了,不再要求该房间与走廊之间一定有达标的压差。

如果同时要求该房间与走廊(或其他房间)也要保持足够的压差,则必须采取其他措施,如:①尽可能减小洞口面积,或用垂帘加以遮挡,以最大限度地减少维持一侧正压的风量,或者说在原风量下提高一侧的正压。②必要时在传送洞口高压一侧另设送风竖管,以形成空气幕封住洞口。

如果物料用电梯传,为了减少交叉污染,应做到以下三点:

a. 人员、物料不能共用一个电梯。

b. 电梯应设在非洁净区。

c. 如果电梯只能设在洁净区,电梯口应有缓冲室。中国兽药 GMP(修订稿)第十条第 8 款规定:“电梯不宜设在洁净区内,确需设置时,电梯前应设缓冲室。”这一规定中的“电梯”对“物梯”和“人梯”均适用。

1.1.3 药品生产部门相关岗位及职责

(1) 生产技术部的职能

生产技术部的职能是按照生产计划和 GMP 要求组织生产,提高生产工艺水平,保证产品质量符合标准要求。具体工作职责:

负责按 GMP 要求组织药品的生产,确保 GMP 在生产过程中的实施,严格按照批准的工艺规程和操作规程进行操作并记录,以确保药品达到规定的质量标准,并符合药品生