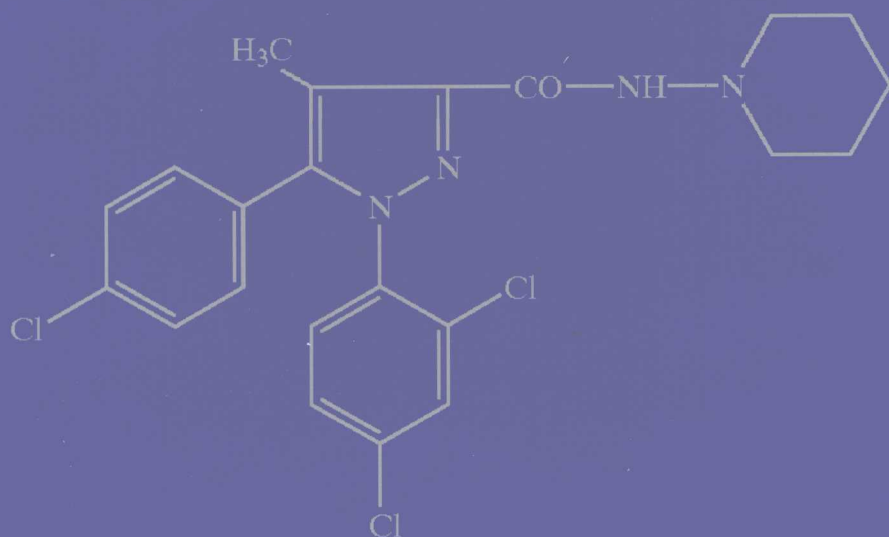


新编药物制剂技术

主编 庄越 凌沛学 庄健



图书在版编目(CIP)数据

新编药物制剂技术 / 庄健, 凌沛学, 庄越主编. — 北京: 人民卫生出版社, 2008.1

ISBN 978-7-117-09231-0

新编药物制剂技术

中国版本图书馆CIP数据核字(2007)第183476号

主 编 庄 越 凌沛学 庄 健

副主编 张天民 徐 斌 贺艳丽
张 烁 张 青 张增敏

编 者 (以姓氏笔画为序)

孔爱民 冯致东 边 玲 毕 勇 庄 越 庄 健
刘美玉 吴 芳 张天民 张 青 张 烁 张增敏
荣晓花 胡红杰 贺艳丽 徐 斌 凌沛学

新编药物制剂技术

主 编 庄 越 凌沛学 庄 健

出版发行: 人民卫生出版社(中国版社) 010-67610688

地 址: 北京市丰台区右安门内大街3号

邮 编: 100078

网 址: <http://www.pwhp.com>

E-mail: pwhp@pwhp.com

印 刷: 010-67602734 010-62564830

印 刷: 010-67602734 010-62564830

印 刷: 010-67602734 010-62564830

开 本: 787×1092 1/16 印张: 41

字 数: 978千字

版 次: 2008年1月第1版 2008年1月第1次印刷

书 号: ISBN 978-7-117-09231-0 R·9233

定 价: 32.00元

人 民 卫 生 出 版 社

(人民卫生出版社北京出版)

图书在版编目(CIP)数据

新编药物制剂技术/庄越等主编. —北京:人民卫生出版社,2008.1

ISBN 978-7-117-09531-0

I. 新… II. 庄… III. 药物-制剂-技术 IV. TQ460.6

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2007)第 183476 号

主 编 庄 越 副 主 编 凌 沛 学

副 主 编 黎 群 另 天 崇 主 审 周 敏

参 审 周 敏 青 崇 敬 崇

(中 国 西 药 学 技 术 人 员 考 试 考 点 考 试 考 点)

主 审 周 敏 副 主 审 黎 群 另 天 崇 主 审 周 敏 另 天 崇

参 审 周 敏 青 崇 敬 崇 另 天 崇 青 崇 另 天 崇

主 编 庄 越 副 主 编 凌 沛 学 主 审 周 敏 另 天 崇

新编药物制剂技术

主 编: 庄 越 凌沛学 庄 健

出版发行: 人民卫生出版社(中继线 010-67616688)

地 址: 北京市丰台区方庄芳群园 3 区 3 号楼

邮 编: 100078

网 址: <http://www.pmph.com>

E - mail: pmph@pmph.com

购书热线: 010-67605754 010-65264830

印 刷: 潮 河 印 业 有 限 公 司

经 销: 新华书店

开 本: 787×1092 1/16 印张: 41

字 数: 978 千字

版 次: 2008 年 1 月第 1 版 2008 年 1 月第 1 版第 1 次印刷

标准书号: ISBN 978-7-117-09531-0/R·9532

定 价: 75.00 元

版权所有,侵权必究,打击盗版举报电话: 010-87613394

(凡属印装质量问题请与本社销售部联系退换)

前言

任何药物用于临床都必须制成适合于患者使用的给药形式,即制成具有一定性状和性质的剂型,以充分发挥药效,降低毒副作用,利于贮存。各种剂型中的具体品种称药物制剂,是药物用于临床的最终形态。它应具备安全、有效、稳定的特点。剂型和制剂是药剂学的核心构成。

近十余年来,在世界范围内兴起的新技术研究,把我们带进了世界科技的创新时代。自入世以来,也是我国国民经济快速发展时期,各行各业、各个领域都发生了巨大的变化。我国制药企业通过研究与开发、引进新的生产技术和工艺,提高产品质量和研制新品种,既为人民群众生产出更好、更多的药品,提高国民健康水平,同时也为制药企业的持续性发展打下良好的基础。在这期间,作为反映制剂先进理论和工艺技术水平的综合性应用学科药剂学,其内容也有了较大变化。国内外新剂型、新制剂、新材料、新技术、新设备层出不穷。药剂专业的领域不断扩展,其分支学科如物理药剂学、生物药剂学、临床药剂学、工业药剂学与制药工程类的内容也在更新和充实。现代药学已涉及到药品研制、开发、生产、质量控制、市场流通、药品贸易、现代管理、监督等诸多方面。

药品生产 GMP 是适应药品生产管理需要而产生的一套系统的、科学的管理制度,是保证产品质量的最有效手段,已成为各国制药企业共同遵循的基本原则。我国自 20 世纪 80 年代起开始实施 GMP。GMP 以生产高质量的药品为目的,要求药品不仅要符合质量标准,而且应对其生产和质量的全过程进行严密的监控,并采取完善和优化质量保证体系等措施。以此实现在管理上与国际接轨,使更多的质优产品进入国际市场,增进国际间药品贸易。

虽然我国医药行业已取得明显的进步,但同时也应看到国内制药(剂)技术水平还较低,尤其是开发具有自主知识产权的新药、研制新品种方面与世界制药先进水平相比还有较大差距。为此,广大药学科技术人员和院校师生都迫切需要现代药剂学参考书,以满足其了解新信息,掌握新技术、新设备的需要。在药学界著名教授、专家的指导鼓励下,我们编写了《新编药物制剂技术》。刘国杰教授生前看过本书初稿后指出:“当前制药企业的发展是惊人的,你们通过剂型和 GMP 两方面重点,介绍国内外药物制剂的先进技术和经验,对于提高药剂学科的整体现代化水平是很有意义的。”

本书的特色如下:

1. 以制剂及各大剂型为主线,面向 21 世纪,重点介绍了常规剂型中片剂、胶囊剂、注射剂、眼用制剂、外用制剂和中药制剂的基本概念、基本理论,理论与实践相结合,应用与实例相结合,突出了药物制剂技术与研究的实用性。还介绍了有关制剂生产新技术、新材料和设备的应用及药品质量控制等内容,基本反映了国内较先进水平。例如:制备注射用无菌粉末、大容量注射剂、眼用制剂、外用制剂等,均是采用先进工艺技术;片剂包衣

广泛应用新型材料,更多的采用高效包衣(程控)设备。使用水分散体的包衣技术进展很快,水性包衣品种增多,工艺技术亦更加成熟,适用于片剂、丸剂,包括缓释、控释制剂包衣。对制剂加工技术如空气净化、灭菌、过滤等单元操作及设备也进行了阐述。

2. 强调了药品生产企业实施 GMP 的必要性。本书介绍了加强 GMP 管理的措施,由于验证是实施 GMP 的基础工作之一,本书还列举实例,对验证的规范化操作进行了说明。

3. 本书还讨论了药物创新,对一些热点剂型如药物在皮肤内转运的经皮给药新剂型(外用缓释透皮制剂)、胃肠外的黏膜给药如眼用制剂新剂型等制备新技术,联系生产实践进行了适当介绍;对缓释、控释制剂如口服缓释、控释制剂(包括片、小丸、胶囊等剂型),结合实例进行了阐述和说明;为落实国家制定的“中医药创新发展规划纲要”,本书还对中药制剂制备、质控新技术等作了较全面的叙述。

4. 对与制剂技术相关的法律、法规作了简介。

书中有多幅插图,图文并茂,利于读者加深对知识的理解。

本书吸取国内外制剂工艺、研究方面的先进内容、近期文献信息,使本书的内容充实、新颖、科学实践性强,能较全面反映现代药剂学学科知识,可供从事教学、生产、质检、研究、监督管理的各类专业人员等参考使用。也适合于职业院校药物制剂专业及相关药专业学生的学习和实践。

本书的编者都是国内富有经验、熟悉先进制剂理论和技术的资深教授学者以及中青年药学教授、博士(导师)、专家等。其中,外用制剂和注射剂(不包括静脉输液)、眼用制剂等章节由山东省生物药物研究院院长、山东博士伦福瑞达制药有限公司总裁,凌沛学教授(博士生导师)及其同事和国内著名生化药学家、山东大学张天民教授等编写。

在这部专著的创作过程中,得到了人民卫生出版社及有关单位领导、教授专家的支持、帮助和指导,在此深表谢意。鉴于药剂学知识的广泛性,由于编者的水平和时间限制,不妥之处在所难免,恳请批评指正。

庄 越

2007 年 12 月

目 录

第一章 净化、灭菌与过滤	(1)
第一节 空气洁净技术及其应用	(1)
一、概述	(1)
二、空气洁净技术常用术语	(2)
三、不同药品、剂型、生产工艺流程与所需的生产环境	(9)
四、洁净厂房的设计	(10)
五、净化空调系统	(15)
六、洁净室(区)空气净化措施	(20)
七、举例	(30)
第二节 灭菌法	(32)
一、微生物的概念	(32)
二、灭菌的含义	(40)
三、物理灭菌法	(42)
四、化学灭菌法	(57)
五、辐射灭菌	(69)
六、过滤除菌	(71)
第三节 过滤	(73)
一、概述	(73)
二、过滤机制及影响过滤的因素	(73)
三、过滤介质	(75)
四、膜分离技术及相关术语	(79)
五、过滤器的分类与选择	(80)
六、过滤设备	(82)
第二章 片剂	(95)
第一节 概述	(95)
一、片剂的特点	(95)
二、片剂的分类与质量要求	(95)
第二节 粉碎、筛分及混合	(98)
一、概述	(98)
二、固体药物粉碎	(98)
三、筛分与混合	(106)

第三节 片剂压缩成形理论	(122)
一、片剂成形的含义	(122)
二、颗粒压制成形的机制	(122)
三、评价片剂的压缩特性的方法	(123)
四、影响片剂成形的因素	(123)
五、片剂压制中可能发生的问题	(124)
第四节 常用固体制剂辅料	(127)
一、制剂的辅料	(127)
二、薄膜衣的材料	(134)
三、增塑剂	(154)
四、溶剂	(157)
五、着色剂和掩蔽剂	(158)
第五节 片剂的制备方法及设备	(159)
一、湿法制粒压片	(159)
二、干法制粒压片	(182)
三、直接压片法	(183)
四、球晶制粒技术	(184)
五、熔融制粒	(184)
第六节 包衣	(185)
一、概述	(185)
二、包衣方法及设备	(187)
三、包衣材料及工艺过程	(197)
四、包衣过程中的可能出现的问题及解决办法	(209)
第七节 片剂新产品试制及举例	(213)
一、处方和工艺设计前工作	(213)
二、拟定处方,确定生产工艺	(213)
三、处方举例	(213)
第八节 片剂的质量检查	(219)
一、外观	(219)
二、质量差异	(219)
三、硬度和脆碎度	(219)
四、崩解时限	(220)
五、含量均匀度	(220)
六、溶出度	(220)
七、片剂的包装、贮存	(220)
第九节 口服缓释与控释制剂	(221)
一、概述	(221)
二、用缓释包衣技术制备口服缓释、控释制剂	(226)
三、骨架型缓释、控释制剂	(237)

第十节 渗透泵型制剂	(238)
一、渗透泵控释制剂的发展过程	(238)
二、渗透泵片的结构分类与释药原理	(239)
三、组成渗透泵片材料	(242)
四、口服渗透泵制剂的制备	(244)
第三章 胶囊剂	(248)
第一节 概述	(248)
第二节 硬胶囊的制备	(248)
一、制备工艺流程及生产车间布置	(248)
二、空胶囊生产	(249)
三、药物的填充	(252)
四、胶囊剂的包装与贮存	(254)
五、举例	(254)
第三节 软胶囊	(255)
一、软胶囊壳的组成和性质	(255)
二、软胶囊剂的处方	(255)
三、软胶囊的制备方法	(256)
第四节 特殊胶囊剂	(257)
一、肠溶胶囊剂	(257)
二、直肠和阴道胶囊	(257)
三、脉冲塞囊	(257)
第五节 口服缓释、控释胶囊	(258)
一、小丸剂及其成形技术	(258)
二、一种控释型颗粒剂	(262)
三、举例	(262)
第六节 胶囊剂的质量检查	(264)
第四章 注射剂	(266)
第一节 概述	(266)
一、注射剂的定义和分类	(266)
二、注射剂的特点	(266)
三、注射剂的给药途径	(267)
四、注射剂的吸收	(267)
第二节 注射剂车间的设计及生产管理	(269)
一、注射剂车间的设计	(269)
二、注射剂车间的生产管理	(271)
第三节 注射液	(271)
一、注射液的溶剂	(271)

二、注射液的附加剂	(276)
三、注射液的容器和处理方法	(278)
四、注射液的配制	(280)
五、举例	(286)
第四节 注射用无菌粉末	(287)
一、概述	(287)
二、生产工艺	(288)
三、举例	(291)
第五节 中药注射剂	(292)
一、定义与特点	(292)
二、中药注射剂的制备	(292)
三、中药注射剂存在的问题及解决方法	(293)
四、举例	(295)
第六节 静脉输液	(296)
一、概述	(296)
二、纯化水的制备	(302)
三、注射用水的制备	(323)
四、输液的制备工艺	(328)
五、举例	(337)
第五章 眼用制剂	(340)
第一节 概述	(340)
一、定义	(340)
二、分类	(340)
三、眼部结构特征与用药特点	(340)
四、眼内药动学	(340)
第二节 眼用制剂的基本要求	(343)
一、生产质量要求	(343)
二、生产技术要求	(344)
三、洁净车间的消毒与灭菌技术	(345)
第三节 常用眼用制剂辅料	(347)
一、pH 值调节剂	(347)
二、渗透压调节剂	(349)
三、防腐剂(抑菌剂)	(355)
四、抗氧化剂	(358)
五、增黏剂与助悬剂	(360)
第四节 眼用制剂生产工艺流程	(361)
一、概述	(361)
二、配制	(362)

三、过滤	(363)
四、灭菌	(364)
五、灌装	(367)
六、包装	(369)
第五节 滴眼剂生产工艺验证	(371)
一、灭菌工艺验证	(372)
二、无菌灌装工艺验证	(375)
三、设备的清洗验证	(375)
四、滤器的完整性验证	(376)
第六节 常用眼用制剂	(378)
一、抗感染类	(378)
二、抗炎及抗过敏类	(384)
三、抗青光眼类	(394)
四、治疗白内障药物	(404)
五、治疗干眼症和抗视疲劳药物	(407)
六、其他	(416)
第七节 新型眼用制剂	(424)
一、眼用脂质体	(424)
二、微乳	(426)
三、环糊精包合物	(427)
四、原位形成凝胶	(428)
五、微粒制剂	(429)
六、眼内插入剂	(431)
第六章 外用制剂	(433)
第一节 概述	(433)
一、外用制剂的吸收	(433)
二、常用外用制剂	(434)
第二节 软膏剂	(435)
一、概述	(435)
二、软膏剂的基质	(436)
三、软膏剂的制备	(437)
四、软膏剂和乳膏剂的生产工艺流程	(437)
五、常用软膏剂	(447)
第三节 乳膏剂	(452)
一、概述	(452)
二、乳膏剂基质	(452)
三、乳膏剂的制备	(453)
四、常用乳膏剂	(454)

(178) 第四节 凝胶剂	(468)
(178) 一、概述	(468)
(178) 二、常用水性凝胶基质	(469)
(178) 三、制备	(470)
(178) 四、质量要求	(470)
(178) 五、举例	(471)
(218)	
第七章 中药制剂的制备与质控	(475)
(178) 第一节 概述	(475)
(178) 一、整理、研究、发展中药剂型是药剂学的重要任务	(475)
(178) 二、中药体系及相关术语	(480)
(178) 第二节 中药材生产、养护与贮存	(481)
(178) 一、中药材生产是基础	(482)
(178) 二、《中药材生产质量管理规范》(试行)简介	(482)
(178) 三、提高中药材产量和品质	(483)
(178) 四、加强中药的管理	(532)
(178) 第三节 中药材浸出技术与制剂	(535)
(178) 一、概述	(535)
(178) 二、浸出原理	(537)
(178) 三、浸出方法与设备	(540)
(178) 四、浸出制剂的制法	(551)
(178) 五、常用中药新剂型	(555)
(178) 六、浸出制剂的质量检查	(567)
(178) 第四节 超临界流体提取技术	(568)
(178) 一、概述	(568)
(178) 二、CO ₂ 超临界流体提取技术在天然产物及中药提取、药物分析中的应用	
(178) 研究	(569)
(178) 三、举例	(572)
(178) 第五节 大孔树脂吸附技术	(575)
(178) 一、含义与特点	(575)
(178) 二、大孔吸附树脂的结构、分离原理及性质	(576)
(178) 三、大孔吸附树脂类型	(577)
(178) 四、大孔树脂规格的选择	(579)
(178) 五、大孔吸附树脂分离纯化中药的研究与应用	(579)
(178) 六、分离精制工艺	(590)
(178) 第六节 吸附澄清技术	(593)
(178) 一、概述	(593)
(178) 二、吸附澄清技术在中药提取精制中的应用	(595)
(178) 第七节 中药细胞级微粉碎技术	(601)

一、中药细胞级微粉碎理论要点	(601)
二、细胞级微粉碎加工工艺与设备	(606)
三、细胞级中药微粉碎及中药微粉制剂的应用与研究	(610)
第八节 中药指纹图谱技术	(616)
一、概述	(616)
二、中药指纹图谱的应用	(617)
三、中药指纹图谱应用展望	(622)
第八章 药品生产管理、验证与法律、法规简介	(626)
第一节 药品生产管理与验证	(626)
一、生产管理	(626)
二、验证	(630)
第二节 法律、法规简介	(637)

第一章

净化、灭菌与过滤

本章主要介绍了空气净化、灭菌(法)与过滤有关理论与操作技术。其他制剂工程单元操作,涵盖于各个章节中,如物料粉碎、筛分、混合、中药超微粉碎、干燥、浸出、制粒、压片、蒸馏、离子交换、反渗透、超滤等,对其工作原理、操作过程、设备及应用分别作了简要的叙述。

第一节 空气洁净技术及其应用

一、概 述

(一) 含义

洁净技术也称玷污(或微玷污)控制技术,国际上常用玷污控制(contamination control)一词。其概念是:对加工或处理对象在加工处理过程中,由于玷污物质的存在,会影响对象的成功率,而对到达对象表面的玷污物质进行控制后,能提高对象的成功率,此有效控制玷污物质(亦包括加工或处理对象带有对人体有害的玷污物质需进行处理及隔离)的技术称为玷污控制或洁净技术。空气洁净技术是一门新兴的综合应用技术,是创造洁净的空气环境(洁净空气室、洁净工作台),以保证产品的纯度,提高产品成品率的一门新技术。它的任务是研究并采取有效的空气调节措施,达到控制生产场所中尘粒浓度和细菌污染以及适当的温度、湿度,以防止对产品质量的影响。药品生产环境包括室外环境及室内环境。室内环境可能影响药品的质量,而室外环境可能影响室内环境的质量。洁净的室内环境,即空气洁净度达到规定级别的可供人活动的空间,其功能是控制微粒的污染,但是由于在洁净的环境中进行的工作具有特殊性,所以对生产环境的品质也往往还有其他要求:例如,对热的方面有空气温度、湿度、表面热辐射,对有关空气方面如气流速度、压力、微粒(生物和非生物的)、有害气体、负氧离子、臭味;有关光的方面有照度、眩光、色彩;电的方面有静电量;有关声的方面有噪声、振动。所以说空气洁净技术就是建立洁净环境的一项综合性技术。

(二) 空气洁净技术的发展史

随着现代化工业和科学技术的发展——宇宙飞船、原子能、电子技术的部件微型化等迅速发展,使得产品零件,复杂化精度和质量有着更高的技术指标,要得到这样高精度的产品必须具备优良的纯化的生产环境。经研究证明:空气中灰尘、细菌使产品污染往

往是其中最重要的因素,另外,医疗、生物学实验、制药也都需要控制空气环境,这就是洁净技术发展的必然性。洁净技术是从 20 世纪 50 年代发展起来以后在世界范围内广泛应用的。1950 年研制了高效过滤器,1962 年层流(现在称单向流)概念用于洁净室,及 1963 年美国联邦标准第 209(1966 年修订为 209A,到 1992 年为 209E)的发表,都是很大的技术创新,对高洁净度的洁净室的发展,起到了十分重要的作用。当时我国就已接触到这一新技术。高效过滤器(HEPA)是空气洁净技术的最基本和最必要的手段,1965 年我国研制生产出作为 HEPA 使用的玻璃纤维纸,由此生产出各种空气净化设备。1974 年用于检测空气净化效果的光散射自动粒子计数器和标准粒子试制成功,表明我国空气洁净技术已提高到了一个新水平。近年来,净化技术已由控制工业性微粒(非生物性微粒)发展到控制生物性微粒。由军工领域走向民用技术,由单一的精密制造工艺转移到医药、卫生、食品、化妆品、电子、光学等诸多行业。而制药行业对空气洁净的应用起步于 20 世纪 70 年代中后期,各国制药界如美国、欧洲共同体等先后制定了药品生产质量管理规范(GMP)来管理药品生产,并以空气洁净技术应用于医药生产,制定出了管理原则。之后我国也将各国的 GMP 管理经验引入国内,制定了《药品生产管理规范》,作为国内医药行业的第一部 GMP,提出了空气洁净技术在医药行业的应用,并付诸实施。如《中国药典》1985 年版规定了注射剂不溶性微粒限度。1988 年由卫生部制定了 GMP,1992 年重新修订并颁布。在这一时期各地根据实际情况和“统筹规则,逐步提高”的原则,规定:凡配制灭菌输液、生物制剂、中(小)针剂、眼用制剂等及新建或改建的制药车间先行使用空气洁净技术,对老车间分步、分期改造,逐步使用空气洁净技术。这是空气洁净技术在制药(制剂)行业普遍推广的快速发展时期。同时,我国洁净设施的生产厂家也逐年增多,满足了医药行业应用洁净设施的需要。在相关科学发展的带动下,以及 1998 年新修订的 GMP 的实施,该项技术又有新的发展和完善。对于药品洁净室涉及的技术其内容是多方面的,包括:洁净室技术研究、开发;洁净室各系统(壁板、吊顶、地板、消毒剂及消毒系统、空调净化系统)以及其他服务系统(如洁净工作服、洁净室专用抹布等消耗品)的研究、开发、安装、运行及管理;高纯水、高纯气体、特种气体、高纯化学品(液)制取、提纯及输送分配系统(上至整体的系统,下至单体设备、组建、管道材质内表面处理、管道附件等)的研究、开发、安装、运行及管理;空气及高纯工艺介质中的各种玷污物质的监测监控系统的开发及其应用;工艺及工艺设备本身的玷污控制研究开发等。

二、空气洁净技术常用术语

(一) 大气环境中浮游微粒(来源)

从宏观角度分析,大气污染物是空气环境污染物的源头。按其存在状态,可分为气溶胶状态污染物和气体状态污染物。

1. 气溶胶状态污染物 气溶胶的定义是指沉降速度可以忽略的固体粒子、液体粒子或固体和液体粒子在气体介质的悬浮体。从控制空气污染及按照气溶胶的物理性质,可将其分为粉尘、烟、飞灰、雾等。特别要注意的是粒状污染物(简称粒子,包括固体和液体颗粒物)。其中与卫生学关系密切的有总悬浮性颗粒物 TSP;粒径为 $0.1\sim 100\mu\text{m}$ 。可吸入颗粒物 IP;粒径 $\leq 10\mu\text{m}$ 的颗粒物。 $5\mu\text{m}$ 左右的颗粒物可吸入滞留在呼吸道不同部位,从而引起慢性鼻咽炎、支气管和肺部炎症。气溶胶状态污染物包括:

(1) 粉尘: 是悬浮于气体介质中的小固体粒子, 可因重力而沉降, 但在一定时间内能保持悬浮状态。粉尘可分为有机的和无机的固体物, 固体颗粒粒径范围一般为 $1 \sim 100 \mu\text{m}$, 但以 $1 \sim 10 \mu\text{m}$ 粒子多见。粉尘的来源十分广泛, 如岩石的风化粉碎、物质因老化后的脱落物、人体皮肤脱落的皮屑、服装的纤维、微生物及其尸体、花粉等; 工业生产材料的切削、机器的运转、部件装配、产品的包装与搬运等, 都会产生大量的粉尘。花粉数量很大, 在空气中下落的速度可因品种不同而不同。因此, 药厂洁净厂房周围应植草坪为宜, 亦可选择绿化效果好、不产生花絮或产生花粉较少的树种。因为化妆品的粒子可造成药品的污染, 所以 GMP 规定“进入洁净区的人员不得化妆和佩带饰物”。

(2) 烟: 一般指由固体升华、液体蒸发、化学反应等过程生成的蒸气, 在空气或气体中凝结成浮游粒子的气溶胶。由冶金产生或为木材、纸、布、油、煤、香烟等燃烧的产物, 其粒径约在 $0.5 \mu\text{m}$ 以下。飞灰是指随燃料燃烧的烟气飞出的分散得较细的灰粉。烟也是不可忽视的室内污染源。吸烟既危害健康也污染环境。

(3) 雾: 悬浮体的总称, 其粒径小于 $100 \mu\text{m}$, 此时相对湿度为 100% 。液态雾是指由蒸气凝结或者化学反应生成的极细液滴, 其粒径一般小于 $10 \mu\text{m}$ 。例如硫酸雾。烟雾通常系指由燃烧产生的能见气溶胶, 包括液态和固态, 既含有分散性微粒又含有凝集性微粒。

2. 气体状态污染物 是以分子状态存在于空气的污染物。常见的有五类, 如以二氧化硫(SO_2)为主的含硫化合物, 以一氧化氮(NO)、二氧化氮(NO_2)为主的含氮化合物, 碳氢化合物(如烷烃、芳烃)、碳氧化合物(主要指 CO 和 CO_2)、卤素化合物(指氯化氢、氟利昂)等。对于气态污染物又可分为一次污染物(原始污染物)、二次污染物(新污染物, 主要是硫酸烟雾和光化学烟雾)。

防治大气污染的重点应放在控制污染源上, 从源点抓起, 制药企业应实行清洁生产, 绿色认证。使用清洁能源(如低污染的石化天然气)。采用治理粉尘污染的技术如除尘技术是从气体中去除或捕集颗粒物的技术, 一般用重力除尘装置、离心除尘装置(旋风除尘器)、过滤除尘装置等。对于气态污染须综合规划、专项治理, 如治理 SO_2 的技术。室外大气污染物进入室内及室内本身存在很多污染源(如 CO_2 、细菌、灰尘、微生物)。一般用细菌总数及空气离子作为判断室内空气质量的指标。

(二) 洁净室内微粒

是包含固态微粒也包括液态微粒的多分散气溶胶, 指大气中的悬浮微粒, 粒径小于 $10 \mu\text{m}$ 的大气尘、烟、雾等。按微粒形成方式不同分为凝聚性微粒和分散性微粒。按微粒的来源不同分为无机性微粒, 如金属尘粒、矿物尘粒、建材尘粒; 有机性微粒如动物毛、发、角质皮屑、化学染料和塑料。还有生命微粒如单细胞藻类、菌类、原生动物、细菌和病毒等。对洁净室来讲, 空气环境中的浮游粒子(气溶胶)及沉降到地面的落尘(沉降尘)均需进行监测。制药企业所要求监控的微粒都是从外部环境带入到洁净室内的, 有的是悬浮在空气中通过管道及通风系统进入洁净室, 有的是黏附在操作人员的体表、衣服、鞋子上随人员流动而被带入洁净室的。还有其他因素被带入洁净室的粒子, 那就是室内人员的流动。由于人员在洁净室移动的速度超过洁净空气的流速, 使得皮肤、头屑产生的微粒, 皮肤表面散发的微粒, 呼吸道呼出的微粒, 沉积在体表的微粒被带入洁净区。这些粒子不受空气过滤系统的影响, 行为是不规则的、随机的, 不符合空气中粒径分布的统计学规则。据统计, 洁净室内发尘量 90% 左右来自人员, 所以, 必须采取隔离人体污染源的卫

生措施。如工作服应定期以溶剂清洗(发尘量只有一般水清洗的 $1/5$)，洗涤洁净工作服不应使用含有颗粒的水。灭菌时不应带入附加颗粒状物质。另外，在人体还散发有活性的微生物，如穿平常衣服时发菌量： $3300 \sim 6200$ 个/min 人。在洁净室内穿无菌服时，静止发菌量：一般为 $10 \sim 300$ 个/min 人，躯体一般活动时的发菌量为 $150 \sim 1000$ 个/min 人。室内微粒污染也来自室内围护结构， 8m^2 的地面发尘量与一个静止的人的发尘量相当。建筑表面发尘量为约占洁净室内总发尘量的 10% 。近年来由于新型装修材料的应用与实施清洗和消毒，使建筑表面的发尘量和发菌量已明显减少。对于洁净室内是否安置地漏水池 GMP 已有明确的规定。此外，微粒还来自设备、容器及物料在运送管道中的发尘，须按照 GMP 要求，制定清洗规程，设立专门的人流、物流通道。在输液等无菌药品生产中，纯化水及注射用水的制备、贮存、分配中均应采取措施，避免微粒的污染和微生物的滋生。

(三) 工业洁净与生物洁净

我国现行 GMP 规定制剂、原料药的精制、干燥、包装、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。

药品生产企业的洁净室或洁净区系指对尘粒及微生物污染需进行规定的环境控制的区域。其建筑结构、设备及其使用均具有减少对该区域污染源的介入、产生和滞留的功能。因此药品生产企业的洁净室有其自身的特点，它同时兼顾了诸如电子行业的以控制微粒为目的的工业洁净厂房以及医院手术室等以控制微生物为主要目的的生物洁净室的要求。控制环境中的微粒，对药品生产企业洁净室同样重要。微粒，特别是较大的尘粒的存在直接影响药品质量，危机人们的生命安全。据有关研究资料表明，人体约有 300 亿根微血管，最细的只有几微米，如果含有大量微粒(粒径几微米到几十微米不等)的输液进入静脉，可以造成局部循环障碍，过多的微粒堵塞，可引发肺动脉炎、微血管栓塞，还使组织缺氧，导致静脉炎，异物侵入组织，由于巨噬细胞的包围和增殖引起肉芽肿等，可以导致热原反应、过敏反应。所以，微粒的危害是潜在和长期的。粒子进入血管系统对人体的危害，与粒子数量、粒径及理化性质有关，为此各国药典都做出限制性规定：美国药典(USP)规定每瓶输液中含 $10\mu\text{m}$ 以上的粒子不得超过 12 粒，含 $25\mu\text{m}$ 以上的粒子不得超过 2 粒。英国药典(BP)规定，采用库尔特计数仪测定每 1ml 中含 $5\mu\text{m}$ 以上微粒不得超过 100 粒，含 $2\mu\text{m}$ 以上的粒子不得超过 1000 个。《中国药典》2005 年版规定了注射液中不溶性微粒检查法，在澄明度检查符合规定后，检查 100ml 以上的静脉滴注输液，每 1ml 中含 $10\mu\text{m}$ 以上微粒不得超过 12 粒，含 $25\mu\text{m}$ 以上微粒不得超过 2 粒。日本药典规定也相同。除输液外，其他注射剂、滴眼剂和口服剂等也都要求在洁净的环境中生产，只是各自要求的洁净度不尽相同。根据这个要求，在设计药品生产企业洁净室时，必须对可能产生微粒、尘埃的环节，如室内装修、环境空气、设备、设施、容器、工具等做出必要的规定，此外还必须对进入洁净厂房的人员和物料进行净化处理，分为人流通道和物流通道。

在生产环境中除了对微粒要加以限制外，还必须对微生物做出必要的规定。因为它们对药品的污染比微粒更甚，不加以控制对人体危害更为严重。微生物多指细菌和真菌，可以在一切地方产生，有很强的繁殖力。空气中的微生物多数附着在灰尘上，也有的以芽孢状态悬浮在空气中。微生物污染是指微生物产生、附着而给特定的环境带来的不

良影响。由于微生物不断生长和繁殖,因此,它是“活的粒子”。不同环境中微生物量也不同见表 1-1。在温度、湿度条件适宜的情况下,它们一昼夜可增殖 $10^{21} \sim 10^{24}$ 倍,因而对微生物的控制尤为重要。对制药行业造成污染主要是微尘、细菌、病毒、热原、过敏性物质。注射药如果污染了细菌,轻则局部红肿化脓,重则可引起全身细菌性感染性疾病。口服及外用药除了不能有大肠杆菌、铜绿假单胞菌、金黄色葡萄球菌、活螨或螨卵外,对真菌和杂菌也要进行限制,见表 1-2。

表 1-1 不同环境微生物量

环 境	土 壤/g	水/g	空 气/ m^3	人体皮肤/ m^2	地板/ m^2
微生物量	$10^4 \sim 10^{10}$	$10 \sim 10^4$	$10^2 \sim 10^7$	$10^3 \sim 10^7$	$10^4 \sim 10^6$

表 1-2 药品的微生物检查要求

类 别	剂型	含细菌量	含真菌量	附 注
固 体	不含生药原料	口服剂 <1000 个/g 或 ml	<100 个/g 或 ml	不得检出大肠杆菌
	片 剂	<1000 个/g	<500 个/g	
	含生药原料	丸 剂 <5000 个/g	<500 个/g	含动物药或脏器药不
	散 剂	<10000 个/g	<500 个/g	得检出沙门氏菌、活螨
	液体制剂	<100 个/g	<100 个/g	
	眼 药	<100 个/g 或 ml	不得有	不得检出铜绿假单胞菌
	外用药	阴道、 创伤用 <1000 个/g 或 ml	<100 个/g 或 ml	不得检出破伤风杆菌、 铜绿假单胞菌

正是这些原因,药品生产企业洁净室必须同时对生产环境中的微粒和微生物加以控制,1999 年 8 月 1 日起实施的新的 GMP 将洁净室划分为 4 级标准见表 1-3,就体现了这方面的要求,同时也反映出药品生产企业洁净室不同于其他工业洁净厂房的特点。即医药工业洁净厂房必须以微粒和微生物二者为控制对象,以区别于只控制微粒的其他工业(如电子、航天、精密机械等)洁净厂房。

表 1-3 我国 GMP 中洁净室空气洁净度标准

洁净度级别	尘粒每 $1m^3$ 的最大允许数/个		微生物每 $1m^3$ 的最大允许数	
	$\geq 0.5\mu m$	$\geq 5.0\mu m$	浮游菌/个	沉降菌/(个/皿)
100 级	3500	0	5	1
10000 级	350000	2000	100	3
100000 级	3500000	20000	500	10
300000 级	10500000	60000	1000	15

(四) 含尘浓度和洁净度

含尘浓度是指单位体积空气中所含浮游尘粒的数量,以 mg/m^3 和个/ m^3 表示。随着现代工业的发展,对实验、研究和生产的环境的要求不仅只限于为温度、湿度、