

Cleanroom
and
Air Conditioning
of
Pharmaceutical
Factory

● 涂光备 编著

制药工业的
洁净与空调

(第二版)

中国建筑工业出版社
China Architecture & Building Press

制药工业的洁净与空调

(第二版)

涂光备 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/涂光备编著. —2版.

北京:中国建筑工业出版社,2005

ISBN 7-112-07839-3

I.制... II.涂... III.①制药厂—空气净化②制药厂—空气调节系统 IV.TQ460.8

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2005)第 129321 号

本书是在 1999 年出版的《制药工业的洁净与空调》一书的基础上修订而成的。本书对第一版的内容作了调整和补充,内容更实用,更符合新规范的规定。本书详细介绍了空气净化的基本概念和基本方法、药品生产环境的洁净标准及医药工业洁净厂房的设计,讲解了空调净化系统、制药工业和实验动物房的空调净化设计及微生物和微粒的测定,最后简述了医药工业洁净厂房的运行管理与节能。

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。

* * *

责任编辑:姚荣华

责任设计:崔兰萍

责任校对:关 健 张 虹

制药工业的洁净与空调

(第二版)

涂光备 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

北京千辰公司制版

北京市安泰印刷厂印刷

*

开本:787×1092毫米 1/16 印张:20¼ 字数:507千字

2006年3月第二版 2006年3月第二次印刷

印数:2001—5500册 定价:45.00元

ISBN 7-112-07839-3

(13793)

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)

本社网址:<http://www.cabp.com.cn>

网上书店:<http://www.china-building.com.cn>

第二版前言

本书自 1999 年出版以来,深蒙同行的厚爱与肯定,特别是一些洁净室的设计人员、设备制造与洁净室施工企业的技术人员以及制药企业相关的业务人员,他们以各种方式和作者进行了沟通与交流。有的根据自身工作所遇到的具体问题、具体情况,希望了解更有针对性的应对措施;有的结合自身的经验与体会,希望对书中某些问题能有进一步地理解;有的希望对书中的某些方面内容有更深一层或更宽一些的介绍等等。

特别是本书成稿后,于 1999 年 6 月 18 日国家药品监督管理局颁发了药品生产质量管理规范(1998 年修订版),该规范于 1999 年 8 月 1 日起实施;随后,于 2001 年 11 月 13 日,建设部颁发了编号为 GB 50073—2001 新的“洁净厂房设计规范”,以取代编号为 GBJ 73—84 旧的“洁净厂房设计规范”,并于 2002 年 1 月 1 日起实施。

这两个新规范,都是在认真总结前一阶段洁净厂房设计、建造和运行的实际情况后,在广泛的调查研究和必要测试基础上,特别是考虑了中国加入 WTO 后,相关规范如何与国际进一步接轨的因素,修改原有规范,增添新的内容后出台的。本人有幸作为主任委员参与了 GB 50073—2001 标准“洁净厂房设计规范”的审定工作,因而对规范的新意见多了一些体会。正因为如此,更感到本书需要及时修改和补充。

借近年来可支配时间相对较集中的条件,编者对本书的内容作了些调整和补充,希望它能够跟上形势,继续为本行业的同事、同学们服务。为便于读者总结归纳,在每章之后列出了些思考题做参考。

还期盼读者不断提出新的意见和建议,使本书能够不断推陈出新。

本书修订工作得到中国建筑工业出版社姚荣华副编审的鼎力支持,得到苏州华泰空气过滤设备厂、天津市龙川净化工程有限公司等单位的大力配合,在此一并致谢。

涂光备

2005 年 8 月

第一版前言

编写本书的目的,是希望把 20 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 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,涂光备、杨洁撰写第 4 章,涂光备、凌继红撰写第 5 章,杨洁、涂光备撰写第 8 章,常茹、涂光备撰写第 9、10 章。

涂光备

1999 年 7 月

目 录

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	2
1.3 质量保证和药品生产管理规范	4
1.3.1 质量保证(QA-Quality Assurance)	4
1.3.2 药品生产质量管理规范(GMP)	5
1.3.3 质量控制(QC-Quality Control)	6
思考题.....	6
参考文献.....	7
第 2 章 空气净化基本概念与知识	8
2.1 洁净空气与空气净化	8
2.2 空气污染与污染物质	9
2.2.1 气溶胶与粒状污染物	9
2.2.2 气溶胶粒子的粒径	10
2.2.3 平均粒径	12
2.2.4 粒径分布	13
2.2.5 粒状污染物按粒径尺寸的分类	14
2.2.6 按生成过程的分类	15
2.2.7 大气悬浮粒状物质的发生源	16
2.2.8 微生物及其他生物粒子	16
2.2.9 室内污染发生源	19
2.2.10 大气含尘含菌浓度	24
2.2.11 室内含尘含菌浓度	28
2.2.12 空气含尘浓度与含菌浓度的关系	29
思考题	31
参考文献	31
第 3 章 空气净化的基本方法	34
3.1 维持室内空气洁净度的方法	34
3.2 空气的净化处理	34
3.3 空气过滤器的过滤性能	36
3.3.1 空气过滤器的效率及穿透率	36
3.3.2 人工尘计重法	36
3.3.3 比色效率法	39

3.3.4 计径计数法	39
3.3.5 钠焰和 DOP 法	41
3.3.6 最易穿透粒径法(MPPS—Mast Penetrating Particle Size)	42
3.3.7 空气过滤器的滤菌效率	42
3.4 空气过滤器的阻力及容尘量	45
3.4.1 空气过滤器阻力的构成	45
3.4.2 空气过滤器的初阻力与终阻力	47
3.4.3 空气过滤器的容尘量	48
3.5 不同方法效率测值间的换算	49
3.6 洁净室的气流组织	51
3.6.1 洁净空气流的特点	51
3.6.2 洁净室的气流流型	52
思考题	56
参考文献	57
第 4 章 药品生产环境的洁净标准	59
4.1 世界各主要国家 GMP 中的生产环境洁净标准	61
4.2 我国药品生产管理规范中的洁净标准	68
4.3 药品生产质量管理规范(1998 修订)关于生产环境的具体规定	71
4.3.1 无菌药品	71
4.3.2 非无菌药品	79
4.3.3 原料药	82
4.3.4 生物制品	84
4.3.5 放射性药品	88
4.3.6 中药制剂	90
思考题	94
参考文献	94
第 5 章 医药工业洁净厂房的设计	96
5.1 制药工厂的选址和总图	96
5.1.1 厂址选择	96
5.1.2 总体布置	96
5.1.3 总图设计	97
5.2 工艺布局	99
5.2.1 工艺布局基本要求	99
5.2.2 平面布置图例	100
5.2.3 人员净化	115
5.2.4 物料净化	118
5.3 厂房设施	119
5.3.1 室内装修及材料	119
5.3.2 设备、管道的设计与安装	122

5.4 电气设备	125
5.4.1 电气设备的作用	125
5.4.2 电气照明	126
5.4.3 通讯装置及报警装置	129
5.4.4 洁净室内的配电设计	130
5.5 紫外线杀菌灯的应用	131
5.5.1 紫外线的杀菌作用	131
5.5.2 辐射能量与杀菌效果	131
5.5.3 空气杀菌	132
5.5.4 用具杀菌	135
5.5.5 水的杀菌	135
5.5.6 适用场所	135
思考题	136
参考文献	136
第6章 空调净化系统	138
6.1 空调净化系统	138
6.1.1 空调系统的分类	138
6.1.2 集中式全空气空调系统分类	139
6.1.3 净化系统的基本形式	140
6.2 集中式空调净化系统	142
6.2.1 单风机与双风机串联系统	142
6.2.2 双风机或多台风机并联系统	142
6.2.3 新风集中处理的空调净化系统	143
6.2.4 设置值班风机的集中式空调净化系统	144
6.2.5 集中式空调净化系统的划分	145
6.3 分散式空调净化系统	146
6.3.1 分散式空调净化系统的基本形式	146
6.3.2 集中空调与分散净化方式	147
6.4 洁净室的压差控制	148
6.4.1 洁净室的正压值	149
6.4.2 正压控制的方式	149
6.4.3 制药车间的压差控制	152
6.5 排风系统	154
6.5.1 局部排风与全面通风	154
6.5.2 制药工业排风系统的一些注意问题	155
6.6 空调净化系统中的一些辅助设备	157
6.6.1 空气吹淋室	157
6.6.2 物品传递窗	158
思考题	159

参考文献	160
第7章 制药工业的空调通风设计	162
7.1 满足室内温、湿度要求所需的送风量	162
7.1.1 空调计算参数	162
7.1.2 满足车间温、湿度要求所需的送风量	163
7.2 满足室内洁净度要求所需的送风量	164
7.2.1 稳定工况简化理论式的假定条件	164
7.2.2 稳定工况理论计算式	165
7.2.3 关于对理论计算式的经验修正	168
7.2.4 按换气次数确定非单向流洁净室的通风量	168
7.2.5 单向流洁净室的通风换气量	172
7.3 消除室内有毒有害物质所需通风量	173
7.4 空调净化系统新风量的确定	175
7.4.1 满足人员卫生要求所需新风量	175
7.4.2 补充排风所需新风量	177
7.4.3 维持正压所需补给的新风量	177
7.4.4 空调净化系统所需补给的新风量	178
7.5 普通净化空调系统的空气处理	179
7.5.1 夏季设计工况空气处理过程	180
7.5.2 冬季设计工况空气处理过程	181
7.6 分散式空调净化系统	183
7.7 冻干车间的空调系统的空气处理	185
7.7.1 维持室内相对湿度的常规空调方式	185
7.7.2 采用去湿机的空调方式	190
思考题	197
参考文献	197
第8章 实验动物房的空调净化设计	199
8.1 实验动物设施的特殊性	199
8.1.1 实验动物	199
8.1.2 实验动物设施	200
8.2 实验动物房设计	201
8.2.1 实验动物房的室内标准	201
8.2.2 实验动物房设计	208
8.3 实验动物房的运行管理	220
8.4 实验动物房应用实例	223
思考题	230
参考文献	230
第9章 微生物和微粒的测定仪器和测定方法	232
9.1 微生物的测定方法和测定仪器	232

9.1.1	空气中微生物测定的各种方法	232
9.1.2	落下法或沉降法	234
9.1.3	撞击法	235
9.1.4	碰撞式采样法	238
9.1.5	过滤法	239
9.1.6	大容量法	239
9.1.7	表面菌的测试方法	240
9.1.8	培养基	241
9.1.9	关于微生物采样器的一些问题	242
9.2	悬浮粉尘的测定方法及测定仪器	242
9.3	测定方案	245
9.3.1	空气中微生物的测定	245
9.3.2	最小检测量的确定	245
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	247
9.3.4	悬浮粒子浓度的采样数据计算方法	248
	思考题	248
	参考文献	248
第 10 章	医药工业洁净厂房的运行管理与节能	250
10.1	洁净室的运行管理与定期检测	250
10.1.1	洁净室的使用和定期检查	250
10.1.2	洁净室的清扫灭菌	252
10.2	洁净室人员管理	252
10.2.1	操作人员的卫生管理	252
10.2.2	出入制度	253
10.2.3	服装及管理	254
10.2.4	教育训练	256
10.3	设备管理	256
10.3.1	设备管理须知	256
10.3.2	设备的运行管理制度	257
10.4	洁净度的监测	261
10.4.1	目的	261
10.4.2	仪器设备	261
10.4.3	测定步骤	262
10.5	设备费及折旧费	264
10.6	运转费用	265
10.6.1	耗电量及电费	265
10.6.2	滤材更换费用	266
10.6.3	清洗用水量	267
10.7	洁净室的节能	268

10.7.1 设计方面采取的措施	268
10.7.2 节能净化产品的开发与应用	268
10.7.3 运行过程中的注意事项	269
10.7.4 从设备选择方面考虑节能途径	269
思考题	272
参考文献	272
附录	273
(一)药品生产质量管理规范(1998年修订)	274
(二)药品生产质量管理规范(1998年修订)	283
(三)医药工业洁净室(区)悬浮粒子的测试方法(GB/T 16292—1996)	292
(四)医药工业洁净室(区)浮游菌的测试方法(GB/T 16293—1996)	298
(五)医药工业洁净室(区)沉降菌的测试方法(GB/T 16294—1996)	306

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。

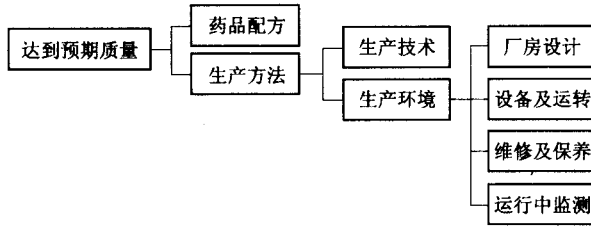


图 1-1 保证药品质量的主要因素

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就是生产方法。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与装修,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。

而注射针剂和输液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,Cholorhexidine)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(ハキサクロンロエン)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

20世纪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妆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]。

作为“药品质量管理规范”,严格来说,其立法依据是1984年由第六届全国人民代表大会常务委员会通过的《中华人民共和国药品管理法》(简称《药品管理法》)。

卫生部根据《药品管理法》着手制定了《药品生产质量管理规范》,并于1988年3月发布施行。随后1992年卫生部颁发了修订后的《药品生产质量管理规范》。

2001年2月28日,第九届全国人大常委会第20次会议审议通过新修订的《中华人民共和国药品管理法》,并于2001年12月1日施行,其精神与前述规范一致。

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ISO 9000等有关质量管理标准的规定后,编写了1992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号文”发布了医药行业推行GMP 8年规划纲要。纲要中提出的奋斗目标是:全国制药企业,直接接触药品的包装材料生产企业,以及药用辅料生产企业到2000年要全部完成GMP改造,并符合GMP的要求^[11]。

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。这也意味着我国依循国际惯例并结合国情,理顺关系,明晰职责,加大了对药品质量监管力度。1998年由国家药品监督管理局组织修订颁布的《药品生产质量管理规范(1998年修订)》,即“GMP(1998)”,就是这项举措的一个重要标志。

1999年6月18日国家药品监督管理局颁发了国家药品监督管理局第9号令,其内容是:1999年3月18日经国家药品监督管理局局务会审议通过了《药品生产质量管理规范(1998年修订)》^[12]。本规范自1999年8月1日起施行。

新的GMP规范(1998年修订)与原有规范(1992)相比,条理更清晰,标准更明确,同时也体现了紧密结合国情、注意与国际接轨的原则。例如,1998版GMP中取消了旧规范中关于通风换气次数的范围规定。因为通风换气次数只是达到车间所需洁净度的重要措施,而不应成为车间空气洁净度的考核指标,国外有关洁净室的各种标准,也都在此前的一些年内陆续取消了与洁净级别相联系的通风换气次数的条款,这也是中国1998版GMP与国际规范日趋接轨的表现。

又如 1998 版 GMP 标准关于洁净室(区)空气洁净度级别的划分指标中,与 1992 版 GMP 标准相比,增加了沉降菌指标,这一点不仅是考虑到实际操作中,沉降菌的测试简单易行,符合中国以往检测习惯,便于洁净室经常性监测,是一种检测生物洁净室空气洁净度的有效方法,同时也与现行国际标准相接轨。

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 年至 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。”按照这个规划,近几年来药厂经历了一个贯彻落实 GMP (1998)的高潮阶段。

推行 GMP 的二十多年来,我国医药工业取得了长足的进步。原有的多数药厂经过技术改造,生产环境和管理制度陆续达到 GMP 要求,一些新建药厂的生产环境和相关设施与国际水平日益接轨。已有一批药厂的多种药品得到国际公认的权威单位美国食品药品监督管理局(FDA)的认证,进入国际药品市场。虽然我国制药工业已具相当规模并取得很大的发展,但由于基础条件差,起步晚,与十多亿人民日益提高的需要以及经济发达国家的先进水平相比,还有一定的差距,任重而道远,在贯彻执行 GMP 方面还有许多工作要做。

1.3 质量保证和药品生产管理规范^{[13]、[14]、[15]、[16]}

《药品生产质量管理规范》是药品生产和质量管理的基本原则,它体现了对药品生产过程的控制要求,它对药品生产企业的要求是属于强制性的。

推行《规范》(即 GMP)的目的,在于确保生产全过程的各个环节都有法规、标准加以约束,从而使药品的质量达到安全可靠、有效和均一。

1.3.1 质量保证(QA-Quality Assurance)

是指为保证产品质量,符合使用要求所实行的一切措施的总和。也就是说,除了《药品生产质量管理规范》(GMP)外,还和诸如产品设计、制造方法等许多因素有关,其共同目标是为了保证药品达到使用目的所要求的质量。

一般认为,如药品根据生产质量管理规范(GMP)及其他相关法规,如实验室管理规范(GLP, Good Laboratory Practice)、药物临床试验管理规范(GCP, Good Clinical Practice)的要求进行设计和开发;在制造方法上已有明确规定并严格执行;同时所生产产品合格的条件下,符合下述要求,则可认为已达到质量保证的目标:

1. 产品含有正确的成分和准确的比例。
2. 按规定的方法,正确地操作处理。
3. 纯度符合要求。
4. 置于合适的容器内。
5. 有正确的标准或有合适的标记或鉴别方法。
6. 在规定期限内产品的贮藏,分发及其后的管理仍能保证其质量。

根据世界卫生组织 WHO GMP(92 年版)、欧共体 EEC GMP(92 年版)、制药工程国际协会

(ISPE, International Society of Pharmaceutical Engineer)(98年版^[17])等内容相近的规定,关于药品生产的质量保证体系,认为应包括以下几个方面:

1. 药品生产应按药品生产质量管理规范 GMP 和新药非临床安全性研究质量管理规范 (GLP)的要求进行设计和制造。
2. 生产和质量控制操作应有明确规定,并采用 GMP。
3. 明确规定管理职责。
4. 安排生产、供应和使用合格的原料和包装材料。
5. 对中间产品及所有的其他加工过程进行必要的检测与验证。
6. 按规定程序,正确地加工和核查产品。
7. 在未取得授权人签发的合格证以前,药品不得出售或供应。每一批产品都应按照销售许可证和其他与药品的制造、检验及发放有关的要求,进行生产和质量控制。
8. 无论在生产厂,在销售中或随后的处理上,药品的储存都应确保有满意的安排,以保证在货架寿命期间药品质量不变。
9. 建立完整的自控和质量审查程序,用于定期评估质量保证体系的有效性和适用性。

1.3.2 药品生产质量管理规范(GMP)

是质量保证(QA)的一部分,用以确保药品的生产保持一致性,符合质量标准,适用于其使用的目的并达到销售许可证的要求。GMP 所制定的条款主要是针对消灭任何药品生产的隐患。这种隐患是无法靠成品检验完全预防的。这种隐患基本上有两大类:交叉污染和混药。GMP 的基本要求是:

1. 所有操作方法均应明文规定,并且可达到预期结果。
2. 提供一切必要装备,包括:
 - (1)资历合格并经过培训的工作人员;
 - (2)合适的厂房及空间;
 - (3)合适的设备及维修服务;
 - (4)合格的材料、容器及标签;
 - (5)经批准的程序和指令;
 - (6)合适的储存和运输设备。
3. 操作方法应书写成文,措词要清楚明了,切忌模棱两可的语言,并应专门适用于所提供的设备。
4. 操作人员经过培训,能正确操作。
5. 生产过程应有记录,以证明所有规定的操作步骤已实施,产品产量与质量均符合预期结果。
6. 每一批产品的完整历程,应该从其制造和分发记录中查阅。记录应清楚易读。
7. 产品应妥为储存、销售。把影响产品质量的危险降低到最低限度。
8. 建立一套完整的体制,可负责在必要时从销售供货处收回任何批号的产品。
9. 分析上市产品的用户投诉,调查质量缺陷原因,提出改进措施和预防措施。

1.3.3 质量控制(QC-Quality Control)

是 GMP 的一部分。质量控制的基本要求如下:

1. 有适当的设施,经过培训的人员和批准的规程,以便对原料、包装材料、中间产品、待包装品和成品取样、检查、测试以及必要时按照 GMP 要求监测环境。
2. 由质量部门批准的人员并使用批准的方法,对原料、包装材料、中间产品、待包装品以及成品进行取样。
3. 对测试方法进行验证。
4. 利用人工和/或记录仪进行记录,以证明规定的取样、检查和测试规程均已完成。记录如出现任何偏差,均应予以调查。
5. 成品所含成分应符合销售许可证规定的定性、定量组成,并具有规定的纯度,成品应密闭于适当的容器中,并有正确的标签。
6. 记录应包括检查结果及物料、中间产品、待包装品、成品依照规格标准进行常规测试的评价结果。产品评价包括有关生产文件的评论和估价,以及对偏离规定规程的评价。
7. 任何一批产品在未获得授权人按照销售许可证的要求签发合格证以前,不得销售或供应发放。
8. 原料及产品应保留足够的参考样品,以备必要时进行产品的进一步检验用。产品应以其最终包装形式保存留样。

综前所述,可见质量保证、GMP 和质量控制是确保药品质量始终如一的一个完整体系,虽然所涉及内容的许多方面似乎与生产环境、空调净化系统并无直接关联,但它们都是确保药品质量这个总目标下缺一不可的组成环节。对质量保证、GMP 和质量控制的方方面面有一个概略的了解和认识,将有助于空调净化系统的策划、设计、施工和运行维护人员恰当地把握生产环境在 GMP 中的重要性、必要性和连续性^{[18]、[19]}。以便在设计中,既严格遵照相关标准,同时又充分考虑节约初投资和运行能耗,防止盲目追求高标准;在设计中还要细致考虑运行维护的可靠、稳定与方便,以及初调试和日常检测、监测和调整的可能性。以便在运行维护中,认真按操作章程执行,及时维护,照章检测和记录,确保空调净化系统的正常运行^[18]。总之,作为 GMP 整体中的一个环节,既不可有任何松懈,又应对其作用给予恰当的分析 and 认识。

随着科学的进步,GMP 的一些具体技术和指标还在不断发展与更新^[20]。同时在各国和国际卫生机构的努力下,正朝着为了全人类的健康,使 GMP 日趋国际一致化的方向前进。

思考题

1. 影响药品质量的主要因素有哪些?
2. 微粒等异物随药剂进入人体血液循环系统可能出现什么情况?
3. 在药品生产过程中哪些环节易造成混药和交叉污染?
4. 《药品生产质量管理规范》的立法依据是什么?
5. 为什么净化行业技术人员应该了解 GMP?