

优良生产操作规程 (GUP) 卫生要求注释 (三)

E. Underwood (英国, 汉普郡惠斯Wyeth制药厂)

4. 建筑物和设备

理论上房屋应用现代化易清洁的材料按卫生标准和用途而设计建造, 坐落的环境不应当有啮齿动物、鸟类和昆虫的隐匿。不符合上述要求的建筑物及地点就应装有精密捉虫的控制系统与室内表面加以修整来达到现行标准。不管房屋的新旧, 为维持一个良好的卫生标准, 必须有一整套设计完整的排废物处理系统。

(1) 厂房设计

厂房的设计要考虑到功用不同的车间和工作人员行走路线的区分及原料和废物对微生物的控制的影响。下面是一些操作过程可影响环境和设施中微生物质量的例子, 故应在初始阶段就要加以考虑。

①大量蒸汽供应 产生大量蒸汽或利用的过程会使空气造成较高的湿度, 因此必须远离干燥物品的生产和填装, 避免用水, 因为湿气的凝结可能使产品腐败。

②废物处理系统 废物排除系统的设计以必须防止由潜在的污染区而流经另一个清洁区来考虑。

③灰尘的产生 产生灰尘的操作通常是导致空气污染的潜在来源。它们包括原料的配制、特别是来自天然产品的粉末物质、糖类和其它干燥物质; 涉及纸板的包装及清洗物脏污的衬里等。这些应该加以机械的分离并装置不同的灰尘控制和空气供给系统, 按其功能均要求一种低的微生物计数。

④原料 存有大量微生物的原料不应通过正在洁净操作的地区。重要的是各区域的微生物计数要低, 这样就能够应用叉式升降

机运载物品, 不致由于各种转向而产生污染。此外, 除非另有规定, 在卫生条件掌握好的工厂可不限使用货盘, 但货盘可能带来微生物和昆虫。

⑤工作人员 在潜在污染区或具有灰尘区内工作人员, 如没有首先冲洗和更换他们衣服时不应进入清洁区。在进行无菌操作的区域, 通常要提供一个隔离的更衣室, 内装有卫生洗涤设备如脚踏或肘操作的龙头和热空气装置, 双手吹干机, 工作人员借此清洁后, 又通过一系列气障室才能进入工作区。进入清洁区的入口处需要装控制污染的垫席, 但必须仔细选择, 保证除去微生物, 同时还能起到一个心理屏障作用。

(2) 楼板和排水道

为减少微生物污染时, 所有的地板必须容易清洁、不透水和构成平面的某些区域地板须朝排水出口处倾斜, 而且坡度不会积水成池。所有地板的连接处都须密封, 楼板和墙壁的连接处应修成凹圆形。

地板的表面与它的用途和操作过程有关。在湿气量小或产品易溅出的区域, 可用熔接的聚氯乙烯板是比较满意的, 但在较湿的区域或经常需要冲洗的地点, 用瓷砖或复有水磨石硬表面的水泥地及其他磨光的表面都比较好。如果地板材料是水泥的需用环氧树脂或代替物加以充分密封保护, 以防酸或碱洁净化合物的腐蚀。在食品和乳品工业中, 因食物酸和清洁酸的腐蚀性, 故不能用普通水泥作为连接处的材料, 而应用抗腐蚀的树脂水泥。此外, 地板较易清洁时, 在潮湿地区要避免特别光滑的表面, 因为这样能

造成滑跤。

在处理很脏及严重污染材料的区域，地板面积中的排水道要占很大的比例，每个排水道必须有一个面向外界的通风口并加有防止啮齿动物的网障。全部地板排水口需装配深封的弯形管道（如P、V或S型，而不是钟型），要容易进行清洗。在干燥和冷藏区域必须有充分的密封装置，并经常检查。

按上所述，来自于污染区的流出物不能流经清洁区，在无菌操作的地方应避免装有排水口。如果必须安装排水道，则应有一个有效的最好带有电控制的加热消毒的排水道。如需地板排水通道必须是可以开启、较浅、易于清洁的，并与清洁区域外的排水道连通。在这些地区内所有排水系统要进行常规的微生物检查。

（3）墙壁和天花板

为了减少微生物的移生污染，墙壁和天花板的内表面必须光滑及不透水的，墙壁和天花板连接处要成凹圆形的减少灰尘聚留。表面要能洗的并不会维持霉菌的生长。能满足上述要求的现代材料是压层塑料，如果涂灰泥的墙壁，可以再涂有一层硬的有光泽涂料加以改进，这样比涂有软的无光泽的油漆更能封住灰泥中的营养物，有效地防止微生物的侵蚀。如果加入五氯酚，8-羟基喹啉或水杨酰苯胺等抑霉菌剂浓度到1%则也是有益的。在湿度较高的区域，已油漆表面可能剥落，故用玻璃砖和瓷砖作为封面更优。如果应用大量蒸汽，天花板就要用通风装置。冷藏库的墙壁选用涂铝或不锈钢作材料是最满意的，对不需有一定负荷的墙壁或隔板结构可选用隔热多孔玻璃作为材料。

为了便于清洁，对于全部电缆和其他公共设施都应安放在深腔的墙壁内或假天花板内，既便于维修，又不会聚集灰尘。通过墙壁或天花板的所有管道必须密封妥当，便于冲洗。墙壁和假天花板的孔洞需有控制啮齿动物和害虫进入的装置。

一些装备和贮藏系统的安放位置要能接近墙壁和天花板以便清扫。在库房区内存放物品的货盘应远离墙壁堆杂，以便清洁和充分控制啮齿动物的破坏。

（4）门窗和设备

如有可能，门和窗应与墙壁同样适于冲洗，不应安装可积留灰尘的壁架。用木头建筑的门和窗要涂上最易洁净的硬光滑涂料。除了维持在气压的地方以外，门应妥善安装以减少微生物的侵入。由于工作的要求需要有正压系统处，应装有压力指示表并定时地检查。

在产品制备区的窗户，应该只允许光线进入而不是用来通风。但如果确需要通风，则应装有防虫的筛网。除了窗户，在无菌技术或进行易受微生物污染的操作的所有地区，必须装有充足的空调设备。

在所有制造区的过热管道应远离设备，以防冷凝水珠和可能的污染物落入产品中。除非大意，否则不锈钢很少促使微生物生长，但如有隔热套的管道，若不用防水外层薄膜密封好并经常进行化学消毒，则这种隔热套的管道会产生污染的问题。

药物产品生产适用的有关建筑物建议和室内装修标准均列在《优良药品生产和质量管理规范指导》，可作为参考。

（5）清洁和消毒

墙、天花板和设备通常只需用热水和洗涤剂洗涤以除去促使微生物生长的营养物及隐留其中的灰尘。必须小心地而不要挖破涂料的表面，以免再提供微生物生长的营养物。若需化学消毒处，除非使用一种卫生洗涤剂，否则必须彻底清洁其表面。除了食品工业外，适宜的消毒剂有季铵化合物和酚类。

楼板的清洁与其结构和用途有关，但在任何情况下，使用工业卫生型的真空吸尘器，使气体排到大气以前就过滤除去微生物，最合适的是梳型能扫去散落微生物和灰

尘。如不可能真空清洁，就用湿法清洁。如使用梳型真空吸尘器应用可加热灭菌的合成材料制成。

在生产操作区的地板包括排水通道口和地漏口，通常要求用热水和清洁剂擦洗，然后再用热冲洗，一般这样就足够了。如有油腻物质存在，排水道经常需用碱处理，以除去促使微生物生长的残污物。如需求消毒剂，卤素化合物、季铵化合物、酚类均可采用。

设备、装置及家俱的外部表面可用含清洁剂的热湿法清洁。去污剂不仅能起到清洁剂作用，而且对于发亮的表面还有湿润作用。对于有可能忽视可见的微生物移生污染或正进行无菌操作的处所，消毒通常是必需的。适合的消毒剂有季铵化合物、酚类、醇类或甲醛，但在使用前必须检查与表面材料的配合性。

对于过热设备经常进行清洁是不切实际的，一般在清洁后可用液体石蜡涂抹一薄层固定作为阻挡灰尘衣，不过必须有计划地清除掉并改涂新的薄层包衣。

建筑物内部和装置的微生物监测方法与仪器使用的要求类似，将在6节4条中叙述。

5. 空气

空气中的微生物数量与环境中的活动，悬浮灰尘的量及处理材料中微生物的载量有关。因此，在开动机械和有活动人员的场所微生物的计数要比静止环境高。某些处理污染材料的工业过程特别是干燥形式会增加空气中微生物的计数，这些过程可包括物料的调配、混合以及敞口容器的添加等。

制备产品区域都要求控制空气中的微生物群落，这可用空气调节来改进。不过在制药和化妆品工业中，有些过程如注射用剂和眼用制剂的制备和包装以及食品工业中无菌灌装和包装都更加要求空气中有极低的微生物计数。

(1) 消毒

过滤和化学消毒可减少空气微生物的计数，而紫外线照射也可减少到一定的程度。过滤是最常用的方法，滤器同由许多材料组成如纤维素、玻璃棉及玻璃纤维混合物或聚四氟乙烯树脂、丙烯酸粘合剂。对于最严格的无菌工作，就有必要除去所有超过 $0.1\mu\text{m}$ 大小的微粒，但对许多操作来说，其标准为每立方英尺中(3.5/升) $0.5\mu\text{m}$ 或更大的微粒少于100个即足够。一般经粗滤阶段或空气通过一静电场除去悬浮物即可达到细滤。为了保持有效，任何空气滤器须保持干燥，否则微生物可沿着连续的湿膜移动或通过一个湿的滤器。

过滤的空气可净化整个房间或进行某一特定区域的清洁，同时结合空气层流的原理，就能允许各种操作在灭菌空气的平静气流中进行。空气流动的方向可以是水平式的或垂直式的，主要取决于使用设备的类型、操作的形式和正在处理的材料。空气的净化要使空气的供给和暴露物品之间没有阻碍作用是很重要的，否则会导致微生物和微粒从非灭菌的表面偏转而引起污染。

化学消毒剂由于刺激性质就限制作为空气消毒剂，但雾化的丙二醇($0.05\sim 0.5\text{mg/l}$)和季铵化合物(0.075%)可以使用。对于能有效密封的区域，甲醛气体是有用的。波长在280到240nm的紫外线照射可用来减少空气微生物计数。

(2) 压缩空气

压缩空气很多应用于直接与产品接触，如运送混悬剂和干燥粉末，发酵及某些如冰淇淋和发泡牛乳糖等产品即是例子，因为其中压缩空气已成为其结构中的一个完整的部分。除非压缩空气采用滤过或同时加热过滤进行预先灭菌，否则会把微生物带进产品中。

(3) 监测空气中的微生物

在进行无菌操作的所有区域都应装有空

气流量表。在层流单元中必须检查是否得到正确的流速，并在整套的过程中经常要使空气从清洁区流向非清洁区。

空气过滤系统的完整性需定期检查。一种方法是计算工作区域或经过滤器表面的微粒数，食品和某些药品需要无菌灌装者常在操作开始前计算微粒数。对复杂管道及终端过滤器表面凹陷的系统，可采用管道鼓风后即导入已知的化学品微粒如邻苯二甲酸二辛酯(DOP)做烟雾试验，并在每个出口处监测。由于终端滤器及管道中任一漏洞都可以检查到，故此试验有双重作用。

检测空气中微粒数量既要迅速又要有效，故它不能取代空气中存活微生物量的检测。常用的检测方法有：

1. 放置含营养琼脂的培养皿于暴露空气中经一定的时间。这要根据落在培养皿表

* * * * *

· 产品介绍 ·

牛 磺 酸

牛磺酸(Taurinum)是我国于一九八一年七月研制成功并投产的新产品。又名牛胆酸、牛胆素。化学名为2-氨基乙磺酸。结构式： $\text{NH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-\text{SO}_3\text{H}$

〔性状〕 本品为白色结晶性粉末，无臭、味微酸。本品在水中溶解，在乙醇、乙醚或丙酮中不溶。

〔作用特点〕 (1). 本品具有镇静、解热、镇痛、抗风湿、抗惊厥以及兴奋呼吸的作用。

(2). 可增强营养物质对细胞的透过性，并具有强心作用。其强心作用与樟脑相似。(3). 对脂质代谢具有重要作用，可使脂肪乳化，并可增强脂溶性维生素、激素的吸收。(4). 可促进胆汁的分泌，具有利胆、保肝及解毒作用。(5). 本品几乎无毒、无不良副作用。

〔毒性〕 急性毒性试验：小鼠腹腔给药的LD₅₀为6.63±0.41g/kg。小鼠灌胃4g/kg，观察三天，无任何异常反应产生。

〔临床应用〕 上呼吸道感染患者口服本品于24小时内退热者占发热病人总数的95%，一般

面的微生物或灰尘粒子的量计算；

2. 使用一种狭缝采样机，此装置作用原理是从环境中抽取一定量的空气，将其冲击在含有营养介质的旋转培养皿或薄膜过滤器，随后添加营养介质而加以培养。此法对于微生物污染低的区域可提供有价值的资料，特别接近在工作区域所采取的样品。

测定压缩空气中的微生物，可使已知体积的气体冒泡通过营养肉汤，然后用薄膜过滤。将滤膜接种到营养琼脂上培养，然后进行活微生物的计数。

〔Principles and Practice of Disinfection, Preservation and Stereization 《消毒、防腐和灭菌的原理和实践》，p、227~233,1982 (英文)〕

何菡蓉译 张紫洞校

* * * * *

平均1~2天内均可退热。对支气管炎、气管炎、肺炎患者平均退热和罗音消失约为三天。

本品滴眼剂试用于200例急性结膜炎、疱疹性结膜炎、病毒性结膜炎患者，结果总有效率为93%。

临床试用证明，本品为目前治疗上呼吸道感染的有效药物之一。

〔适应症〕 主要用于感冒、发烧、头痛、神经痛、扁桃体炎、支气管炎、风湿性关节炎以及药物中毒的治疗。滴眼剂用于急性结膜炎、疱疹性结膜炎、病毒性结膜炎的治疗。

〔用法用量〕 口服，成人每日三次，每次3~4片(1.2~1.6克)，儿童的减或遵医嘱。

〔不良反应〕 本品几乎无毒，无不良作用。

〔贮藏〕 遮光、密闭，在干燥处保存。

〔产品规格〕 原粉25kg桶装。片剂：每片含本品0.4g，100片瓶装。胶囊：每粒含本品0.4g，60、100粒瓶装。

(本刊编辑室)