

## · 药剂学进展 ·

# 空气洁净技术及其在灭菌制剂室中的应用

海军 414 医院 俞长兴 戴晓燕 李 健

空气洁净技术是研究如何控制空气净度、温度、湿度,以保证产品纯度,提高成品率的一门技术。经研究证明,空气中灰尘粒子及细菌往往是产品污染的最重要因素。

制药工业使用的“洁净室”常称为“无菌室”,环境要求基本相同。近年来在医药方面发展与应用,如:抗菌素的发酵及喷雾干燥中的空气过滤装置,无菌室中的空气净化,采用空气净化工作台做细菌接种和无菌操作,洁净层流空气应用于针剂灌装生产向无菌要求发展。目前注射剂不仅要求没有肉眼可见的微粒(50  $\mu\text{m}$  以上),而且对肉眼不可见的微粒(2~3  $\mu\text{m}$ )也给以一定的限制。因此,用洁净室结合薄膜过滤工艺,给改进注射剂澄明度创造了新的途径。

本文将简要介绍一些空气洁净室技术及其灭菌制剂室中的应用。

### 一、空气洁净室中污染的来源

室内空气污染的来源,一种是外界带有污染物的空气侵入,另一种是由于室内操作人员的衣着、肤屑与头发所散发的粒子。此外,还有室内各种物料产生或附着的粒子。

外界空气的粒子污染,在不同地区,不同气候条件下有所不同,正常情况下 5 微米的粒子可凭重力作用而沉降下来,但空气中大部分粒子大小为 2  $\mu\text{m}$  左右,这种较小的粒子能由空气的对流和布朗运动,可长期悬浮于空气中,细菌一般大小在 1  $\mu\text{m}$  左右,最小的约为 0.3  $\mu\text{m}$ ,大部分都附着在悬浮空气中

的微粒上。因此,除掉空气中微粒,对除去细菌是一种有效措施,从电子显微镜下研究空气中的污染可知,一个市镇上空每立方米空气中粒子总数可达  $10^9$  个,而其中大于 0.5 微米的为  $10^6$  个。室内一个正常坐着又立起的人,每分钟产生的粒子数可达 5~10 万个,当坐着轻微动手腕与头时,每分钟可产生 25~50 万个粒子。

### 二、防止洁净室的环境污染的措施

1. 防止室外空气侵入。除必须做到构筑物少,隙缝填补严密不泄漏,出入口设有锁气设施,还要使室内空气保持正压,一般室内空气压力大于室外空气压力 0.5 mmHg。

2. 室外 30 米内无露土地面,室内做到人流物流分开。

3. 使用洁净室专用工作服,工作人员进入室前,先经淋浴,两次更衣,并经无菌空气吹淋。

4. 做到洁净室内最低限度的尘粒发生。进入洁净室的一切物品需经无菌室空气吹淋,防止有尘粒附着。在生产工艺上要尽量做到减少污染因素,如室内装修材料,生产中用具等都要选用产生尘粒少的材料。

5. 教育操作人员,自觉遵守各项有关影响洁净度的制度,控制操作人员,减少人员流动。

6. 对工艺中所使用的物料。如:压缩空气、煤气、惰性气体,去离子水等,必须进行处

7. 洁净室除采用高效过滤器, 保证供给符合洁净度的空气外, 还必须保持一定的温度(18~26℃)。相对湿度(40~70%), 照度(250~300 Lx), 控制一定的噪音、震动及室内换气次数, 随着洁净度要求愈高。换气次数也愈多。

### 三、洁净室的洁净度标准及尘埃粒子测定

#### 1. 洁净室的洁净标准

按照总部制剂整顿对洁净区标准分三大类:

(1) 100级: 0.5 μm 或更大一些的尘粒总数, 每立方英尺空气中, 不超过 100 个 (每升 3.5 个)。

(2) 10000级: 0.5 μm 或更大一些的尘粒总数, 每立方英尺空气中, 不超过 10000 个 (每升 2.3 个)。

(3) 10万级: 0.5 μm 或更大一些的尘粒总数, 每立方英尺空气中, 不超过 10 万个 (每升 3500 个), 或者 5 微米或更大一些尘粒总数不超过 700 个 (每升 25 个)。

#### 2. 有关制药方面的洁净室技术要求

表 1 物理要求<sup>[1]</sup>

洁净室名称	室外温度 °C	室内温、湿度		允许噪音 标准(分贝)
		°C	RH (%)	
制药	<20	22	35	
压片	20	22	40	
装胶囊	25	23	40	55dB(A)
棉衣间	≤32	最高35		50dB(A)
制粒	≤32	>35	35	
需无菌者	25	23	35~60	50dB(A)

国内对尘粒与菌落关系也有报道<sup>[5]</sup> 试验数据表明尘粒数愈高菌落数也愈多, 二者有密切关系。当室内尘粒数保持在 1 万级以下时, 最高菌数仅为 2 个, 可满足无菌要求, 当室内尘粒保持在千万级以下时, 最高菌落数为 9 个, 可满足半无菌要求, 当室内尘粒数在十万级至几百万级时, 室内若无严格清洁卫

表 2 无菌室微生物清洁度要求<sup>[1]</sup>

工作室	I 级 (无微生物)	II 级 (<100个/米 <sup>3</sup> , 无致病菌)	III 级 (>100个/米 <sup>3</sup> )
配制室		✓	
空瓶室			✓
洗瓶室		✓	
灌封室	✓		
一般无菌室			✓

生制度, 则难以控制菌落数。

#### 3. 洁净室含尘浓度的测定

洁净室空气中的尘粒大小与数量的测定, 有尘埃粒子计数器测定法与滤膜, 显微镜计数测定法两种<sup>[4~6]</sup>。

### 四、灭菌制剂室空气净化设计的基本要求

#### 1. 净化室设计的基本要求

净化室的设计, 目前已发展成为一种综合的建筑设计, 它涉及范围广, 包括: 土建工程、空间附件、管道、下水道、风机、泵、灯光, 以及一些特殊的设备(如高效过滤器)和用具的安装等各方面的技术, 同时还必须掌握工艺流程生产布置、结构材料选择, 加热、冷却、通风、空调、动力供应及震动以及环境的绿化等方面的知识, 这样在设计中才能有有机和系统的考虑设计问题。

无论是新建或改建的制剂室, 一般都要根据不同的生产工艺要求, 可将净化场所分成几个区。对每个区确定它不同的控制污染等级、温度、湿度、照明、震动等条件再进行设计, 这样可以使净化室设计收到合理的经济效果。

#### 2. 生产工艺对净化室的要求

国外制剂生产采用 100 级净化标准的有大输液、抗菌素分装、针剂灌封、冷冻干燥、疫苗、眼溶液和无菌检验等, 用 100~10000 级的有调剂、洗瓶、干燥等。

一般制剂室需要使用较大面积层流空气净化室, 可考虑用水平层流或垂直层流形式

的洁净室,垂直层流比水平层流更为优越。洁净室的面积不宜过大,一般在 100 米<sup>2</sup>左右,几个室串联使用时,在平面布置上注意操作人员进入洁净室前的辅助设施,其中包括:淋浴、二次更衣、风淋等设施。

3. 土建要求 对于大面积净化室,可采用表面光滑的大块建筑材料、接缝处要求严密、平滑,室内有动力设备时要考虑震动与噪音的问题,对面积较小的净化室,可用价格便宜的塑料板为隔墙涂上环氧树脂材料,此外,也可用不锈钢、玻璃板等材料。墙板材料也可用来作为天花板。天花板最好能用音响装置板包于塑料薄膜内,以减少噪音,墙与天花板颜色须易于看出积尘与否,地板须考虑用表面不脱落的乙烯类塑料板,凹角处要易于洁净。

净化室的门窗是控制环境污染的一个因素,因此,要求密角。有双重门,自动开关。净化室的电气设备可装在墙内或嵌在玻璃、塑料的天棚内,并在墙后设维修走廊,以尽量减少维修人员进入净化室内,空调设备应同洁净室保持一定距离,这样可减少震动和噪音。

4. 公用工程要求 照明电力设施、上下水道等,应隐蔽安装在墙壁内和天花板上,注意密闭以免污染室内,一般工作面照明保持 100~150 烛光。

不使用自来水擦洗净化室表面,因自来水蒸发后可能有无机盐固体附在表面上,采用蒸馏水或无盐水。

## 五、净化室的清洁卫生和管理

一个优良的净化室,如果没有净化室的每个工作人员的合作,是难以达到免除污染的。因此,必须使工作人员对净化室的重要性和整个系统的安装有广泛了解。

净化室的操作必须有简单明了的规定,如灭菌制剂室的净化室,只有无菌的物料,才允许放入室内,必须使用杀菌皂与无菌毛巾,妇女不可用粉、眼胶、头发喷雾剂和指甲油之类的化妆品,这些东西会增加污染来源,操作人员应尽量减少讲话和不必要的活动,使用园珠笔而不用铅笔,工作服应限制使用棉织物和不易产生静电者,而采用一种紧密的搭夫绸、涤纶和尼龙织物。这类材料证明其阻止粒子穿透性能好,可高压灭菌。洗后衣服必须在层流空气凉干,进入净化室之前,可使用一种地垫,它具有粘性表面,并经杀菌及抗静电剂处理,可除去各种轮胎和工作人员脚上尘粒。

总之,只有严格执行净化室的清洁卫生和各项管理制度,才能做到免除净化污染。

## 参 考 文 献

1. Drugs made in Gremang 1975; 18 (1): 27
2. Drugs made in Gremang 1970; 13 (41): 138
3. 医药农药工业设计(2)1976; 14-21
4. <空气净化>1971;3:99-115
5. Filtration and separation 1972; 9 (3)
6. 医药农药工业设计(1) 1976; 53: 319-320

## 临床用阿霉素脂质体制备的最佳工艺

李新岗摘译

史志伦校

阿霉素(DXR)是应用较广泛的抗癌药物之一,它对实性肿瘤和造血系统的恶性病

变均有抑制作用,因其性剧毒限制了它的临床应用。为了提高其治疗效率,在过去几年