

## “优良生产操作规程” (GMP) 卫生要求注释 (一)

E. Underwood (英国, 汉普郡惠斯wyeth制药厂)

**编者按** “优良生产操作规程” (Good Manufacturing Practice或称Good Practice in the Manufacture and Quality Control of Drugs, 均缩写为GMP) 亦可译为“药品优良生产和质量控制规范”, 其中心目的是保证药品自原料进厂经过生产、工艺、检验、包装及储存以至成品出厂等环节都要符合安全、有效、质优、稳定及卫生的要求 GMP 不仅联合世界卫生组织 (WHO) 曾制订和发布此文件 (参阅本刊 1983 年第3期P.74的全文介绍), 供世界各国的参考实施, 就是许多会员国也很重视, 分别制定本国适用的 GMP。我国在今年7月1日生效的《药品管理法》中也明确规定药品生产企业必须按照卫生行政部门制定的《药品生产质量管理规范》的要求执行。本文针对GMP中的核心问题—卫生要求, 如何具体去操作和完成, 逐条地、详细地提出一些行之有效的措施和方法, 很值得参考应用。

### 1. 引言

在药物、化妆品和食品制造工业中, 主要的指标之一是有良好的卫生标准。它不仅能够预防因微生物污染引起产品损坏所造成的经济损失, 同时也保护了消费者的利益。

包括水供应在内的原料是微生物主要来源之一, 结果可使环境和制造厂遭到污染。污染也可能由于程序操作人员的不卫生实践或没有遵循洁净和消毒措施所致。通过原料的选择及遵照GMP的原则就能控制微生物的污染, 亦即提供合适的厂房、设备和环境, 并由培训过的人员去执行规定的程序。

与选择微生物质量良好原料同等重要的是创造微生物生长不利的条件以控制环境。欲达此目的, 必须基于技术上的试验以评价去污剂除去污物残留物的能力来达到洁净和消毒目的, 因这会影响到以后消毒阶段是否有效。洁净和消毒应作为制造过程的一部分, 要把此过程写进操作规程中, 并给予足够的时间来正确完成之。

### 2. 洁净剂

可供使用的洁净剂的选择范围很广, 包括碱类、无机酸和有机酸以及阴离子、阳离子或非离子表面活性剂。必须仔细选择以确保选用的洁净剂符合下列标准; 它必须:

- (1) 能适合被清洁的表面, 不会产生腐蚀;
- (2) 清除现有污物后不留有任何残渣;
- (3) 与供水是可配伍的。

一个合适的去污剂必需有充分的湿润性质, 能使溶剂通常是水由于减少表面张力并能透进所有裂缝、小孔和有孔材料而接触到全部表面。此外, 为了使污物易从表面冲洗掉, 洁净剂应能使聚集的污物分散成小粒子, 并保持不溶性物呈悬浮状态。至于去污剂本身必须能被冲洗掉而不会留下任何沉积物在表面。

理论上清洗只能使用软水, 但在不可能办到的情况下, 重要的是当地供应的水源与任何碱性洁净剂可以配合或在水中添加调节剂或掩蔽剂。如果使用很硬的水, 需要在清洁的整个环节中再加一种酸进行淋洗以防产

生水垢。在乳制品工业中，减少“乳积垢”的问题是特别重要的，酸性去污剂最主要功能就是这一用途，同时也是常用洁净剂。

如果要经皂化作用把含油脂残留物转化成“肥皂”或中和酸性成份时，那么选择碱性去污剂，有效碱度是一个重要的标准。要调节用碱的有效碱度和除去污物的最佳pH才能达到保护表面不受腐蚀。

每一类型的表面活性剂有不同的性质；复合有机酸盐阴离子型表面活性剂去污能力好但无杀菌能力；非盐类的有机化合物非离子型表面活性剂有良好的湿润能力；复合有机碱的盐类阳离子表面活性剂有较好的杀菌效能但去污力较差。阳离子和阴离子化合物不能混合使用，但两性化合物却兼而有着这两种性质。

洁净剂通常加热使用更有效果，但消除含油脂薄膜时，温度不应超过95°C，因为去污剂形成的乳剂会破坏。当某些碱性去污剂与硬水共用时，也运用这一温度限制。酸性洁净剂通常是在冷时使用。

在拣选去污剂应用到洁净环节中以前要对其进行评价。研究它的物理性质，如水中的溶解度、有效碱度、反应性、缓冲能力、掩蔽能力及干燥或液态的稳定性。以便根据已定任务来判断它的适用性，但最终的试验必须评价其表面除去污物的效力。除了对残留物进行直观和化学试验外，也可在去污剂使用前，加一种荧光染料于带有污物的物品内，清洁后表面用紫外光照射检查。然而，在紫外光下许多食料也会自然产生荧光，通

常标准的作法是用带有特殊设计的灯具的设备进行检查作为清洁后的复核。

有时把清洁和消毒阶段合并也是可行的，但这只成功地用于存在污物较轻并且需除去的微生物污染相当少。由于水本身常是污染来源之一，因此冲洗用的水添加杀菌剂还是有利的。并非所有的洁净剂和消毒剂都能混合使用的，如果是一种新的混用，必须检查试验。

商业上可用的有三种类型，包括：

- (1) 配方含有效氯化化合物的碱性去污剂；
- (2) 配方含有季铵化合物(QACs)或非离子型表面活性剂的碱性去污剂；
- (3) 含碘附(Iodophors)的酸性去污剂。

洁净剂的控制

原地清洁的有效性依赖于去污剂浓度的控制，则可在整个循环时期的开始和末尾都进行样品检查完成之。如去污剂浓度比试验中已确立的浓度低，那么所有的污物就不能除去；如果较高则需要另外的冲洗以便使其排出厂外，这同样是浪费的。一种最常用的检查方法是可滴定的酸或碱含量。

对所有的设备，特别是一些圆环、垫片和橡胶隔板部位中污物可能积留，故要进行有规则的检查。如污物含有发荧光的物质，则可按上述的用紫外照射灯进行检查。

[Principles and practice of Dsinfection, Preservation and sterilization 《消毒、防腐和灭菌的原理和实践》，221~223, 1982(英文)]

何嵩译 张紫洞校

## 拉脱利癌 (Laetrile) 的管制

英国议会本周已批准1968年《药品法》可以扩充而将苦杏仁甙和拉脱利癌的管制包括在内。新的法令意味着，按重量计凡含有这些物质超过0.1%的产品仅能凭处方配药。

卫生和社会安全部副部长Jhon Patten

在常务委员会中宣布，此项法令把含有苦杏仁甙或拉脱利癌或称之为维生素B<sub>17</sub>的非医药制品也包括在内。下面就是他的发言摘要。

苦杏仁甙和称为拉脱利癌（化学上极为