



# 药品和生物技术制造业环境、健康与安全指南

## 简介

《环境、健康与安全指南》（简称《EHS指南》）是技术参考文件，其中包括优质国际工业实践（GIIP）所采用的一般及具体行业的范例。<sup>1</sup>。如果世界银行集团的一个或多个成员参与项目，则应根据这些成员各自政策和标准的要求执行本《EHS指南》。本《EHS指南》是针对具体行业，应与《通用EHS指南》共同使用，后者提供的指南针对所有行业都可能存在的EHS问题。如果遇到复杂的项目，可能需要使用针对多个行业的指南。在以下网站可以找到针对各行业的指南：<http://www.ifc.org/ifcext/sustainability.nsf/Content/EnvironmentalGuidelines>

《EHS指南》所规定的指标和措施是通常认为在新设施中采用成本合理的现有技术就能实现的指标和措施。在对现有设施应用《EHS指南》时，可能需要制定具体针对该场所的指标，并需规定适当的达标时间表。

在应用《EHS指南》时，应根据每个项目确定的危险和风险灵活处理，其依据应当是环境评估的结果，并应考虑到该场所的具体变量（例如东道国具体情况、环境的吸收能力）以及项目的其他因素。具体技术建议是否适用应根据有资格和经验的人员提出的专业意见来决定。

如果东道国的规则不同于《EHS指南》所规定的指标和措施，我们要求项目要达到两者中要求较高的指标和措施。如果根据项目的具体情况认为适于采用与本《EHS指南》所含规定相比要求较低的指标和措施，则在针对该场所进行的环境评估中需要对提出的替代方案作出详尽的论证。该论证应表明修改后的指标能够保护人类健康和环境。

## 适用性

《药品与生物技术制造业EHS指南》包括的是有关药品与生物技术制造工厂有关的信息。涵盖了活性药物成分的生产与二次加工，包括中间产物、公式化说明、混合与包装，以及相关的活动研究，包括生物技术制造研究与生产。

本指南文件包括以下章节：

- 1 具体行业的影响与管理
- 2 指标与监测

<sup>1</sup>定义是：熟练而有经验的专业人员在全球相似情况下进行同类活动时，按常理可预期其采用的专业技能、努力程度、谨慎程度、预见性。熟练而有经验的专业人员在评估项目可采用的污染防控技术时可能遇到的情况包括（但不限于）：不同程度的环境退化、不同程度的环境吸收能力、不同程度的财务和技术可行性。



### 3 参考文献和其他资料来源

#### 附录 A 行业活动的通用描述

## 1 具体行业的影响与管理

本章概述了与药品和生物技术制造生产有关的 EHS 问题，并提出如何对其进行管理的建议。关于如何管理大多数大型工业活动建造阶段和报废阶段各种常见 EHS 问题的建议包含于《通用 EHS 指南》。

### 1.1 环境

在针对具体项目的风险与潜在影响进行的评估与管理规划中，要对以下环境问题加以考虑。与药品和生物技术制造项目有关的潜在环境问题包括以下方面：

- 大气排放物
- 废水
- 危险废弃物
- 危险物质；
- 生物多样性威胁
- 生物伦理

#### 大气排放物

在药品与生物技术制造生产过程中，会通过点源污染与逸散性排放的形式排放出挥发性有机化合物、酸性气体和微粒。温室气体排放也具有十分重要的作用。

##### 挥发性有机化合物

在化学合成与萃取的生产阶段会排放出大量的挥发性有机化合物（VOC）。在基本药品生产过程中，反应堆通风口、分离程序的过滤系统会产生 VOC 排放，净化槽与干燥剂（包括填充与排料操作）会产生溶剂蒸汽，阀门、反应槽、泵与其他设备（如离心分离机）等处会发生逸散性排放，在自然产物萃取、前发酵与发酵溶剂，以及污水收集与处理装置等方面还会产生其他的溶剂和 VOC 排放。

药品的二次加工阶段产生的 VOC 排放可能来自混合、调配、制粒与制剂（如使用乙醇或异丙醇）过程；涉及到使用溶剂的操作（如制粒）或酒精溶剂（如药片糖衣），以及浮质生产程序。

预防并将溶剂和 VOC 排放降低到最小程度的措施包括以下方面：

- 减少或更换具有高VOC含量的溶剂与其他材料的使用，用具有较低挥发性的产品替代，并转而采用水性薄膜和水性清洁溶剂<sup>1</sup>；

<sup>1</sup> 溶剂的选择是程序开发的一个重点考虑事项。如与苯、氯仿、三氯乙烯等毒性较高的溶剂相比，最好使用乙酸乙酯、酒精和丙酮。《欧盟 IPCC 精细有机化学品 BREF》（第 4.1.3 部分）中有溶剂选择指南的例子。严格的管理要求可能对溶剂的替代有进一步的规定。



- 按照《通用 EHS 指南》的说明（空气排放与环境空气质量：逸散性排放源），实施操作设备 VOC 泄露预防与控制措施；
- 按照《通用 EHS 指南》的说明，在洗滤器和混合程序中，实施 VOC 损失预防与控制策略，包括在程序设备之后安装程序冷凝器，便于气液转变和回收溶剂。程序冷凝器包括蒸馏与回流冷凝器，真空源之前的冷凝器，以及用在剥脱与冲洗操作中的冷凝器；
- 在适当情况下，降低设备的操作温度；
- 进行烘干操作时，在氮保护气氛下采用闭合回路形式；
- 使用闭环液气收集设备来清洁反应器和其他设备。

应使用局部通风排气罩来收集 VOC，以便以后能对点源排放与逸散性排放进行控制。VOC 排放的抽取与控制（特别是在发酵程序中）可能也会减少讨厌的臭气排放。推荐的 VOC 排放控制措施包括以下方面：

- 以通风方式把杀菌室产生的排放物排到控制设备中，如碳吸收或催化式排气净化器；
- 浓缩并蒸馏反应器或蒸馏装置排放出的溶剂。可以安装低温冷凝器，把气流温度降低到零点以下，以达到较高的 VOC 回收效果<sup>1</sup>；
- 安装湿式洗涤器（或气体吸收器），这样可以把 VOC 和其他气体污染物从气流中清除出去<sup>2</sup>，并且还可以在洗涤器中加入次氯酸盐以减少臭气的排放；
- 安装活性炭吸附或破坏性控制装置，如热氧化/焚化、催化焚化装置、封闭式氧化燃烧器，或采用《通用 EHS 指南》中具体规定的其他方法。

### 颗粒物

颗粒由批量生产（如发酵）和二次加工中产生的加工产品组成。在制粉、混合、调配、制剂、制成药片和包装过程中最容易产生颗粒。推荐的颗粒物管理策略包括：

- 根据批号记录要求和工艺特点，用空气过滤装置进行收集，并把颗粒物回收到制剂程序中（如药片灰尘）；
- 在制粒设备上安装专用的过滤系统（有时候需要进行二级过滤）。还需要提供一个清除室，把颗粒物从气体中清除出来，并降低流速；
- 在加热、通风和空调（HVAC）系统中安装高效颗粒气体（HEPA）过滤器，以便从内外两方面控制颗粒物的排放，并预防室内交叉污染。要对空气输送管道进行隔离，以免在不同的程序中发生气体交叉污染，并缓解气流处理压力；
- 通过气体过滤装置收集颗粒，通常是袋式过滤器/织物过滤器；
- 根据排放量和主要颗粒物的大小，可以考虑采取额外的颗粒排放控制方法，如选择湿式洗涤和湿式静电沉淀剂等，特别是在燃烧/热氧化处理后。

### 燃烧源排放

在药品和生物技术制造生产工厂中，需要燃烧气体或柴油为涡轮、锅炉、压缩机、泵和其

<sup>1</sup> 低温冷凝器具有比传统冷凝器高的清除效率（高达百分之九十九），但是具有较高的能量要求。

<sup>2</sup> 洗涤器可以由填料塔、板碟式塔、文氏洗尘器和喷淋塔组成。这些构成元件最适用于具有高度水溶性的 VOC（如酒精）。水、腐蚀性 & 酸性洗涤器被广泛用来减少有机和无机气体排放。可以通过水和腐蚀性洗涤系统（通常是由几个洗涤器构成一个系列）来控制酸性气体的排放。经洗涤器清洗过的污水流还需要进行进一步处理。



他发动机提供动力和热量，从而会产生一些废气，这些废气是工厂主要的大气污染源。《通用 EHS 指南》中提供了有关最高供热能力达 50 兆瓦特 (MWth) 的小型燃烧源排放管理指南，包括针对废气排放的空气排放标准。

### 臭气

主要的臭气排放一般都与发酵活动有关。建议臭气管理策略包括：

- 对新工厂的位置进行考虑，并对工厂到附近居住区的距离和臭气的传播等进行考虑；
- 对通风排放气进行二次燃烧；
- 使用的排气烟囱高度要与《通用 EHS 指南》规定要求相一致；
- 使用湿式洗涤器来清除臭气；
- 对洗涤器上沾附的蒸汽进行冷凝。

### 废水

#### 工业废水

药品与生物技术制造生产中产生的废水流取决于具体的程序，这些废水包括：化学反应废水；产品洗涤水；用过的酸性与腐蚀性废水；杀菌器与玻璃器中产生的冷凝废水；空气污染控制洗涤器爆裂产生的废水；设备与工厂洗涤水，以及卫洁废水。

基本生产（如发酵、化学合成、结晶化、净化与生物/自然萃取）所产生废水中涉及到的主要传统污染物是诸如生化需氧量 (BOD)、化学需氧量 (COD)、总悬浮固体量 (TSS)、氨、毒性、生物降解能力和 PH 值等参数。也可能含有其他化学合成物，这些包括但并不限于溶剂（如甲醇、乙醇、丙酮、异丙醇和甲基乙基酮）、有机酸（如乙酸、蚁酸）、有机卤化物、无机酸、氨、氰化物、甲苯与活性药物成分 (API)。

减少污染源的的建议措施包括：

- 材料替代，特别是在以有机溶剂为基础的材料（如在药片糖衣上）上采用能进行生物降解的水性材料；
- 回收使用过的溶剂和氢氧化铵，这一冷凝与分离程序包括：
  - 通过分馏从废水中分馏出低沸点化合物；
  - 通过惰性气体脱模和冷凝从废水中回收挥发性化合物；
  - 从有机化合物中进行溶剂萃取（如具有高熔点或耐高温的卤化化合物与高 COD 物质）；把溶剂废液组合到一起进行最优化处理。

#### 加工废水处理

处理这一领域的工业加工废水包括源头隔离和对浓缩废水进行预处理，特别是那些含有活性成分的废水。典型的废水处理步骤包括：润滑脂分离器、撇乳器、分离油与可漂浮固体的浮滤池或油水分离器；过滤分离可过滤固体；流动与负载均衡；使用澄清器进行沉淀以减少悬浮固体；生物处理，一般是需氧处理，以减少可溶性有机物质 (BOD)；生物营养清除，减少氮和磷；要求消毒时对废水进行氯化；在指定的有害废弃物垃圾填埋处对残留物进行脱水与处理。在以下情况下可能需要进行额外的工程控制：(i) 防止从废水处理系统内各个不同装置操作中清除出来的挥发性有机物发生泄漏，并进行处理；(ii) 采用膜过滤或其他物理/化学处理技术



进行高级金属清除；(iii) 使用活性炭或高级化学氧化去除难降解的有机物和活性成分；(iv) 采用适当技术降低废水毒性（如反渗透、离子交换、活性炭等）；(v) 采用反渗透或蒸发方法减少废水中的 TDS；(vi) 防止臭气泄漏并进行清除。

《通用 EHS 指南》中对工业废水管理和处理方法例子进行了讨论。通过使用这些技术和良好的废水管理实践技术，各个工厂应该能够符合本行业领域文件第二部分相关表格中所注的废水排放指导值。

### 其他废水与用水

《通用 EHS 指南》对公用事业公司运作产生的无污染废水、无污染雨水和清洁卫生污水的管理提供了指南。要把被污染的废水输送到工业废水处理系统中进行处理。《通用 EHS 指南》中提供了减少用水的建议，特别是在水资源有限的地方。

## 危险废弃物

药品行业内的批量生产程序一般都具有耗费原料多、产生成品少的特点，会产生大量的残留废弃物，特别是在发酵和自然产品萃取方面。化学合成加工会产生很多废弃物，这些废弃物中含有使用过的溶剂、反应物、使用过的酸、碱、水溶液或溶剂溶液、底渣、氰化物、液态或浆状金属废弃物，以及可能含有无机盐、有机副产品和金属络合物的滤饼。发酵过程可能会产生用过的固体、中间产物、残留产物，以及含有菌丝体的滤饼、过滤媒介和少量营养物。其他有害物或具有潜在有害性的废弃物可能包括原材料包装废弃物、使用过的空气过滤媒介、不合格与过期产品、实验室废弃物、废水处理程序产生的软泥，以及从空气污染控制系统中收集的微粒。

推荐的污染预防与控制措施包括：

- 通过替代材料减少废弃物的产生（如使用水性溶剂等）；
- 改变工艺（如用持续生产替代分批生产，以减少溢漏和其他材料损耗）；
- 通过蒸馏、蒸发、移注、离心法和过滤等方法，对使用过的溶剂进行回收和再利用；
- 对其他潜在的回收方法进行调查，包括从有机合成操作产生的化学液体中回收无机盐，通过生物萃取和发酵分别回收有机材料和滤饼<sup>1</sup>；
- 在进行最终处理前，应通过杀菌或化学处理使生物技术制造生产过程中产生的潜在致病废弃物失去活性；

要按照《通用 EHS 指南》中相关部分规定来存储、运输和管理有害于无害工业废弃物。

## 危险物质

药品与生物技术生产厂要对使用与处理有害材料的风险进行评估，并采取预防和其他措施，使这种风险最小化。如《通用 EHS 指南》所述，要把这些管理措施的应用以书面形式记录在有害材料管理规划中。这份规划的目的是制定和实施一套系统性的预防行动，预防可能因意外的物质泄漏而对环境、工作人员或公众的健康、安全造成严重伤害，并且在意外泄漏发生

<sup>1</sup> 可以把发酵产生的固体废弃物（如菌丝体）添加到动物饲料中作为营养添加剂，或用作土壤调节剂和肥料。



后，减轻其严重性。

制定有害材料管理规划时<sup>1</sup>，各工厂要：

- 根据过去五年的事故历史进行危害评估、最坏情景与选择性释放分析；
- 明确并实施包括工艺安全、培训、变革管理、事故调查、员工参与、承包商培训与监督在内的管理步骤；
- 实施包括工业危害分析、操作程序、机械完整性、预先检查、工作许可证与合规性审计在内的预防措施；
- 制定并实施包括应急响应程序、应急设备、培训、检查与更新在内的应急响应计划。

## 生物多样性威胁

### 生物勘测

某些制药或生物工业项目可能包括生物收集遗传资源程序（生物勘测），这一程序可能会涉及到不同的生境类型。除了会对这些生境的多样性（还取决于收集活动的物理性质和相关遗传材料类型）产生潜在的负面影响外，生物勘测可能还会涉及到需要当地社区同意的问题，以便使用或分享其自身文化遗产或所提取遗传资源产生的商业化利益。

推荐的管理举措包括：

- 根据相关法律要求，避免对生物多样性产生危害，或使危害最小化；
- 制定并应用符合国际认可标准与指南的生物勘测程序，包括以下方面：<sup>2, 3</sup>
  - 通过采取生物勘测行动来明确国家与地方要求之前，与国家联络人进行协调<sup>4</sup>；
  - 根据生物多样性公约（CBD）的基本原则，在筛选遗传材料方面，必须事先取得 CBD 缔约国的同意（PIC）；
  - 制定并实施分享遗传资源开发与商业化收益的合同协议。

### 生物安全

对涉及到研究、生产或改性活生物体的贸易等项目来说，与其生产、处理、存储、运输和使用相关的风险可能包括因生物体的控制性或非控制性排放而对生物多样性产生的威胁。

推荐的生物安全管理措施包括：

- 制定风险基础措施来确定工艺循环中的关键控制点，包括工厂内的处理、现场外运输，以及改性生物体的使用<sup>5</sup>。评估应该涵盖所使用的工艺以及潜在释放源，这些潜在释放源存在于对生物多样性的保护和可持续的使用（包括生物多样性公约《卡塔赫纳生物安全议定书》附件三中讨论的改性活生物体），同时还要考虑对人类健康所具有的

<sup>1</sup> 见 IFC 有害废弃物管理手册。

<sup>2</sup> 国际认可的指南的例子包括生物多样性公约秘书处（CBD，2002 年）公布的《关于获得遗传资源和公正、公平地分享其利用所产生的惠益的波恩准则》，以及适用于文化行为、环境及社会评估的 Akwe: Kon 指南（也是 CBD 秘书处于 2004 年公布的）。

<sup>3</sup> 私有领域制定的程序例子包括华盛顿特区生物技术产业组织（BIO）公布的从事生物勘测工作 BIO 成员的指南（2006 年）。

<sup>4</sup> 按照生物多样性公约的要求。

<sup>5</sup> 风险评估方法学的例子包括生物多样性公约中《卡塔赫纳生物安全议定书》的附件三；联合国环境规划署的《国际生物技术安全技术指南》；美国农业部动植物健康检疫局（APHIS），以及相关国际生物安全协议网站信息：[http://www.aphis.usda.gov/brs/international\\_biosafety.html](http://www.aphis.usda.gov/brs/international_biosafety.html) 与生物技术服务管理网站的信息：<http://www.aphis.usda.gov/biotechnology/about.shtml> 与 <http://www.aphis.usda.gov/brs/biosafety.html>。



风险<sup>1</sup>；

- 实施工厂内部与运输安全措施，包括专门的人员培训，初级防护（如防护障碍）与二级防护（如密封过渡舱、差别压力、废弃过滤器，以及污染材料与废弃物的处理）<sup>2</sup>，以及排除设备与人员的污染程序；
- 根据所处理的具体生物体类型和适用的国际公约与条约目的，准备并实施交通安全规划；<sup>3, 4</sup>
- 在适当情况下，实施适用于具体有机体控制性释放的风险管理措施，包括进行相关培训、进行活动监测、控制地点的出入情况，以及采用隔离方法<sup>5</sup>。

## 生物伦理

制药或生物技术制造行业面临的伦理问题十分复杂，并且在很大程度上取决于公司的活动情况。这些问题可能包括基因改良食品；基因治疗试验与干细胞研究；人类参与试验；动物测试；遗传信息处理；遗传与生物样本销售；以及创造基因改造动物等<sup>6</sup>。

推荐的生物伦理管理手段包括：

- 已经确定的伦理机制，包括管理职责；专门的内部伦理人员；获取及使用外部专家经验（如顾问与咨询委员会）；内部培训与责任机制；与供应商和外部利益相关方进行联系的通信程序；以及评估与报告机制；<sup>7</sup>
- 坚持适用于基因研究、有关人类参与临床试验，以及有关重大生物伦理问题的所有其他活动的国际认可伦理原则；<sup>8</sup>
- 出于试验和科学目的使用动物要符合行业良好实践的规定，这包括把每项研究使用的动物数目降低到获得有效结果所需的最小绝对数目，并且在可能情况下，改进使用研究动物的模式，使用痛苦小、侵略性最低的程序<sup>9, 10</sup>。要根据国际认可的方法学来设计运作畜牧业、家禽饲养业和企业饲养场<sup>11</sup>。

<sup>1</sup> 进行风险评估还要考虑有机体环境释放的控制或潜在意外性质。

<sup>2</sup> 类似世界卫生组织（WHO）的国际组织和国家机构对生物安全防护进行了分类和说明，如美国疾病控制与预防中心（CDC），美国国立卫生研究院（NIH）。

<sup>3</sup> 联合国生物多样性公约《卡塔赫纳生物安全议定书》。

<sup>4</sup> 联合国《关于危险货物运输的建议》（橙皮书）中有关于良好生物安全举措的例子。

<sup>5</sup> 联合国环境规划署（UNEP）的《国际生物技术安全技术指南》附件五提供有适用于动植物与微生物控制释放的管理举措例子。

<sup>6</sup> Mackie 等人，（2006 年）。

<sup>7</sup> 同上。

<sup>8</sup> 例子包括《生物伦理和人权世界宣言》，以及专业机构特别发表的众多出版物，如国际生物伦理协会（IBC，<http://portal.unesco.org>）；美国国家生物伦理顾问委员会（<http://www.bioethics.gov/>）；以及生物技术产业组织伦理原则声明（<http://www.bio.org/>）。

<sup>9</sup> 本方法的例子是美国农业部的三 R 概念“减少、优化和代替”（国家农业图书馆（<http://awic.nal.usda.gov>））。注意：鉴于目前缺乏技术可行性的情况，“代替”（用非动物性试验代替动物性试验，如数学模型、计算机模拟，以及试管生物系统）通常被认为是一个长期目标。

<sup>10</sup> 参见有关用于试验和其他科学目的的动物保护欧盟 86/609/EC 号指令，以及《实验动物饲养管理和使用指南》（实验动物资源研究所，1996 年）。

<sup>11</sup> 根据国际鉴定机构的要求，如美国实验动物管理鉴定协会（<http://www.aaalac.org/>），应该能够对动物处理方法进行证明。



## 1.2 职业健康与安全

要使用已经制定的方法，根据工作安全性分析或综合危险或风险评估来确定具体工厂的职业健康与安全危害，如危险辨识研究[HAZID]，危险与运作性研究[HAZOP]，或以情景为基础的风险评估[QRA]。

作为一种综合性方法，健康与安全规划应该包括采用系统性与结构性系统来预防与控制《通用 EHS 指南》中所说的物理、化学、生物与放射健康与安全危险。

制药与生物技术制造生产企业在建设与停产期间的职业健康与安全问题与其他工业企业相似，《通用 EHS 指南》中对其管理情况进行了讨论。制药与生物技术制造生产企业在运作阶段发生的最主要职业健康与安全危险主要包括以下方面：

- 热危险
- 化学危险
- 致病与生物危险
- 放射性危险
- 噪声
- 工艺安全

### 热危险

大量加压蒸汽与热水的使用一般都是进行发酵和调配操作，由于暴露于蒸汽中或者直接接触热表面、热排放等原因，很可能会发生火灾。

推荐的管理措施包括：

- 对蒸汽与供热管道采取保温、标记和定期检查的措施；
- 蒸汽通风与减压阀应该远离工作人员出入区域；
- 对高温接触区采取阻隔措施，以防发生肢体烫伤事故。

《通用 EHS 指南》中推荐了避免热排放的管理措施（职业健康与安全）。

### 化学危险

在制药与生物技术制造生产活动中因工作关系接触化学品的风险非常复杂。其中最常见的是化学品接触途径是在以下过程中吸入挥发性有机化合物（VOC），即在回收、隔离与萃取活动中；在烘干操作中处理湿饼；在湿法制粒、调配与包衣操作中；从没有隔离的过滤设备中；从发生泄漏的泵、阀门、歧管等位置（如萃取与净化步骤）。呼吸接触的其他方式还包括化学合成与萃取操作，以及杀菌活动（如像甲醛和戊二醛这样的杀菌剂），还有接触合成激素及其他内分泌干扰物。在医药品二次加工生产中，工作人员在分发、干燥、制粉和混合操作中可能还会接触到通过空气传播的灰尘。

在工厂的日常操作中，要以工作安全性分析与工业卫生调查的结果为基础，并按照《通用 EHS 指南》中有关职业健康与安全指南的要求，对化学品排放的潜在吸入接触进行管理。保护措施包括工作人员培训、工作许可证制度、使用个人防护设备（PPE），以及带有警报的毒气检





测系统。其他推荐措施包括：

- 对工作区进行隔离，并且要具有良好稀释通风与/或气压差条件；
- 处理毒性材料时，要安装薄片式通风罩或隔离装置；
- 生产区要配备符合当前《良好操作规范》（cGMP）协议设计要求的适当暖风通风空调（HVAC）<sup>1</sup>系统，包括在通风系统中使用高效颗粒空气（HEPA）过滤器，特别是在消毒产品生产区；
- 在装卸料操作中对封闭式容器与真空、压力和抽吸系统使用重力作用填料方式，以便使逃逸性排放降到最低；
- 使用带有法兰入口的局部排气通风（LEV），捕捉从开放式传输点释放出来的逸散性灰尘与蒸汽；
- 液体输送、液体分离、固体与液体过滤、制粒、干燥、制粉、混合、压缩工作区必须具有良好的稀释通风与局部排气通风（LEV）条件；
- 把制粒机、干燥机、磨粉机和混合机封闭起来，并通过空调装置进行通风；
- 在药片压制、药片包衣设备与胶囊填充机中使用灰尘与溶剂隔离系统。药片包衣设备要安装有 VOC 排放控制装置；
- 只要有可能，在所有程序中都要把有害制剂的使用降到最低（如消毒程序使用的酒精与氨基化合物）；
- 要把消毒柜放置在隔离区域，这一隔离区域需配置遥控仪器和控制系统、不流通空气和 LEV，以之来抽取排放出的毒性气体。气体消毒室要在真空状态排空，然后再用空气净化，以便把已消毒物品移走之前使工作地点的逸散性排放降到最低；
- 使用带有 HEPA 过滤器的真空吸尘设备和湿抹布，不能在干燥情况下清扫和用压缩空气进行通风排放。

### 火灾与爆炸

溶剂萃取过程中可能会具有火灾与爆炸危险。在高危材料的使用、火灾、爆炸或不受控制的化学反应中，有机合成反应也可能产生重大的加工安全风险，应该通过程序安全设计与控制对此进行控制。

医药品二次加工生产操作（如制粒、混合、调配和干燥）中也会使用易燃液体，可能会产生易燃的或爆炸性空气。另外，某些药品灰尘也具有高度的爆炸性。《通用 EHS 指南》中有推荐的管理举措。

### 致病与生物危险

在实验室对微生物进行隔离和培养时，以及在发酵程序中都有可能接触到病原体。《通用 EHS 指南》中对此提供了建议管理举措。

<sup>1</sup> HVAC 系统的设计要符合产品保护、职业健康与安全，以及环境保护需求。空调系统设计要包括空气的过滤。



## 放射性危险

进行研究与开发时可能会用到放射性材料，因此要根据许可要求对放射性材料进行管理，以防止工作人员受到这些材料的危害。《通用环境健康安全指南》中对放射性危险的管理提供了额外指南。

## 噪声

某些药品与生物技术制造生产区可能会产生非常大的噪声（如化学合成工厂）。生产设备与设施（如压缩空气、真空源和通风系统）都可能会产生高强度的噪声。具体的行业危险与药品和生物技术制造车间模式的典型封闭式设计有关，由于这种设计模式，在生产与包装操作中，工作人员的操作工作通常都离设备非常近。《通用 EHS 指南》中提供了在工作中预防与控制噪声接触的建议管理举措。

## 工艺安全

由于该行业所具有的具体特征，因此要实施工业安全程序，这些特征包括复杂的化学反应，使用有害材料（如毒性与放射性材料，以及易燃或爆炸性化合物）和进行多步骤反应。工艺安全管理包括以下行动：

- 材料与反应的物理危险测试；
- 进行危险分析研究，以检查工艺化学与工程举措，包括热力学与动力学；
- 检查工艺设备与设施的预防维护与机械完整性；
- 工作人员培训；
- 制定操作说明和应急反应程序。

### 1.3 社区健康与安全

与药品和生物技术制造生产厂有关的最重要社区健康与安全危险发生在操作阶段，可以包括因上述火灾和爆炸产生的重大事故威胁，制成品在加工厂外运输过程中的潜在排放。下面的重大危险部分和《通用 EHS 指南》（交通安全；危险材料运输；以及应急准备与反应部分）都对这些问题的管理工作提供了指南。

#### 重大危险。

重大安全影响是由上述固态、液态、与气态物质处理、存储而产生的。根据意外排放化学品的数量与类型，以及反应或事故条件，产生的影响可能包括工作人员面临的接触风险，以及周围社区面临的潜在接触风险，如火灾或爆炸。

应该通过实施工业安全管理程序来预防重大危险的发生，该程序包括《通用环境健康安全指南》中各个部分列出的所有最低要素要求，包括：

- 全厂范围内的风险分析，包括可能超过 10 年以上事故的具体后果分析（如 HAZOP，HAZID，或 QRA）；
- 工作人员操作危险培训；



- 操作变革管理程序、工艺危险分析、机械完整性维护、预先检查、高温作业许可，以及《通用 EHS 指南》中包括的其他工艺安全基本方面；
- 如果项目涉及到原材料或加工材料的运输，还要建立《通用 EHS 指南》中所提供的安全运输管理系统；
- 处理与存储有害材料的程序；
- 应急规划，在规划中至少要包括准备和实施有地方权力机构和潜在影响社区参与的应急管理规划。

## 2 指标与监测

### 2.1 环境

#### 排放与废水指南

表 1 和表 2 介绍了该行业污水排放和废气排放的指南。该行业的工艺排放和污水排放物指导值是各国的相关标准在公认的法规框架内所体现的国际行业惯例。通过上文介绍的污染防控技术，我们可以知道，经过合理设计的装置在正常的操作条件下是可以满足这些指南的要求的。

废气排放指南适用于处理工艺排放物与输入能量等于或低于 50MWth 的蒸汽活动和发电活动相关的燃烧源排放指南在《通用 EHS 指南》中有所体现，而更大量的能源排放则在《热电 EHS 指南》中进行介绍。《通用 EHS 指南》还包含基于总排放量的环境研究指南。

废水处理指南适用于将已处理的废液直接排放到用作常规用途的地表水中。特定场地的排放水平可以按照公共运营的污水回收和处理系统的可行性及特定条件设定；或者，如果废液直接排放到地表水中，排放水平可依据《通用 EHS 指南》中规定的受水区的用途分类设定。在不经稀释的情况下，装置或设备运作的至少 95% 的时间应当计算为年度运作时间的一部分，并且达到规定的水平。在环境评估中应当证明按照当地特定的项目环境对这些水平所做调整的正确性。

表一：药品与生物技术制造生产的空气排放水平

污染物	单位	指导值
活性成分（每一种）	mg/Nm <sup>3</sup>	0.15
颗粒物	mg/Nm <sup>3</sup>	20
总的有机碳	mg/Nm <sup>3</sup>	50
有害的空气污染物	千克/年	900~1 800 <sup>(3)</sup>
A 类总数 <sup>(1)</sup>	mg/Nm <sup>3</sup>	20 <sup>(4)</sup>
B 类总数 <sup>(2)</sup>	mg/Nm <sup>3</sup>	80 <sup>(5)</sup>
苯、氯乙烯，二氯乙烷（每一种）	mg/Nm <sup>3</sup>	1
VOC	mg/Nm <sup>3</sup>	20~150 <sup>(6)</sup> 50 <sup>(7)</sup>



溴化物 (如 HBr)	mg/Sm <sup>3</sup>	3
氯化物	mg/Sm <sup>3</sup>	30
氨	mg/Sm <sup>3</sup>	30
砷	mg/Sm <sup>3</sup>	0.05
乙撑氧	mg/Sm <sup>3</sup>	0.5
致突变物质	mg/Sm <sup>3</sup>	0.05

注意：1. A 类化合物是指那些对人类健康和环境具有重大危害的物质。这些物质包括蒙特利尔协议中规定的那些物质，以及针对在某些活动与工厂中使用有机溶剂而制定的有关挥发性有机化合物排放限制的欧盟 1999/13/EC 指令。A 类化合物的例子包括：乙醛、丙烯酸、氯甲苯、四氯化碳、碳氟化合物、丙烯酸酯、含溴氟烷、顺丁烯二酸酐、三氯乙烯、三氯乙烯和三氯甲苯。

2. B 类化合物是比 A 类化合物具有较低环境影响的有机化合物。这类化合物的例子包括甲苯、丙酮和丙烯。

3. 每年加工质量限制。900：一个程序内所有工艺总通风量的实际的 HAP 排放；1 800：多个程序内所有工艺总通风量的实际 HAP 排放。

4. A 类化合物总量超过 100 克/小时时适用。

5. B 类化合物总量 (用甲苯表示) 超过 5 吨/年或 2 千克/小时中较低的一个时适用。

6. 欧盟 1999/13/EC 指令。溶剂消耗 > 50 吨/年的工厂。适用于废气的数值较高 (150)，因为可以对回收的溶剂进行再利用。逃逸性排放值 (不包括作为产品一部分出售的溶剂和密封容器中的配制品)：新建工厂为 5% 的溶剂投入，现有工厂为 15%。总溶剂排放限制值：新建工厂为 5% 的溶剂投入，现有工厂为 15%。

7. 氧化厂产生的废气：同封闭式污染源的 15 分钟平均值。

表二：药品与生物技术制造生产的污水排放水平

污染物	单位	指导值
pH 值	S.U.	6 – 9
BOD <sub>5</sub>	毫克/升	30
COD	毫克/升	150
TSS	毫克/升	10
油与润滑脂	毫克/升	10
AOX	毫克/升	1
苯酚	毫克/升	0.5
砷	毫克/升	0.1
镉	毫克/升	0.1
铬 (六价的)	毫克/升	0.1
汞	毫克/升	0.01
活性成分 (每一种)	毫克/升	0.05
氨	毫克/升	30
总的氮	毫克/升	10
总的磷	毫克/升	2
酮 (每一种) <sup>(1)</sup>	毫克/升	0.2
氰化甲烷	毫克/升	10.2
醋酸盐 (每一种) <sup>(2)</sup>	毫克/升	0.5
苯	毫克/升	0.02
氯苯	毫克/升	0.06
氯仿	毫克/升	0.013



污染物	单位	指导值	
二氯代本	毫克/升	0.06	
1,2-二氯乙烷	毫克/升	0.1	
胺（每一种） <sup>(3)</sup>	毫克/升	102	
二甲基亚砷	毫克/升	37.5	
甲醇/乙醇（每种）	毫克/升	4.1	
正庚烷	毫克/升	0.02	
正己烷	毫克/升	0.02	
异丁醛	毫克/升	0.5	
异丙醇	毫克/升	1.6	
异丙基醚	毫克/升	2.6	
甲基溶剂剂	毫克/升	40.6	
二氯甲烷	毫克/升	0.3	
四氢呋喃	毫克/升	2.6	
甲苯	毫克/升	0.02	
二甲苯	毫克/升	0.01	
生物测定	对鱼的毒性	T.U. <sup>(4)</sup>	2
	对水蚤的毒性		8
	对海藻的毒性		16
	对细菌的毒性		8

注意：1. 包括丙酮、甲基异丁基甲酮（MIBK）。

2. 乙酸正戊酯、乙酸正丁酯、乙酸乙酯、乙酸异丙酯、甲酸甲酯。

3. 包括二乙基胺和三乙胺。

4. TU = 100/废水的无影响稀释率（%）。要用标准毒性测试来监测“无影响稀释率”（如 CEN, ISO 或 OECD 急性毒性检测标准）。

## 环境监测

无论是在正常操作还是在异常条件下，该行业环境监测项目的执行都应当面向可能对环境产生重大潜在影响的所有生产活动。环境监测活动应当以适用于特定项目的废气、废水和资源利用的直接或间接指标为基础。

环境监测的频率应当足以监测参数提供具有代表性的数据。环境监测应由受过系统训练的人员使用经正确校准的、维护良好的设备按照检测和记录程序进行。监测得出的数据应进行定期分析和检查，并与操作标准进行对比，以便采取合适的矫正行动。《通用 EHS 指南》中介绍了对废气废水监测的抽样和分析方法。

## 2.2 职业健康与安全

### 职业健康与安全指南

职业健康与安全性能应按国际公认的接触风险指南进行评估，其中包括：美国政府工业卫生学家会议（ACGIH）出版的《职业暴露限值（TCV®）指南》与《生物暴露指标



(BEIs®)》<sup>1</sup>，美国国家职业安全与卫生研究所（NIOSH）出版的《化学危害袖珍指南》<sup>2</sup>，美国职业安全健康局（OSHA）出版的《职业暴露允许浓度值（PELs）》<sup>3</sup>，欧盟成员国公布的《指导性职业暴露限值》<sup>4</sup>，或其他类似资料来源的规定。

## 事故与死亡率

各种项目均应尽全力保证项目工人（不管是直接雇佣或是间接雇佣的工人）的生产事故为零，尤其是那些会导致误工、不同等级残疾或甚至死亡的事故。设备生产率可以参考相关机构（如美国劳工部劳动统计局和英国健康与安全执行局）<sup>5</sup>发布的信息，按照发达国家的设备性能设定基准。

## 职业健康与安全监测

相关部门要对具体项目工作环境的职业危险情况进行监测。作为职业健康与安全监测程序的一部分，要由经过认证的专家<sup>6</sup>来设计和实施监测工作。各个工厂还要保持职业事故与疾病，以及危险事件与事故方面的记录。《通用EHS指南》中还提供有职业健康与安全监测程序的额外指南。

## 3 参考文献与其他资料来源

- [1] Association for Assessment and Accreditation of Laboratory Animal Care International. <http://www.aaalac.org/>.
- [2] Biotechnology Industry Organization (BIO). 2007. Guidelines for BIO Members Engaging in Bioprospecting. Washington, DC: BIO. Available at <http://www.bio.org/>.
- [3] BIO. Statement of Principles. Available at <http://www.bio.org/bioethics/background/principles.asp>.
- [4] Council of Europe. 1997. Convention for the protection of Human Rights and dignity of the human being with regard to the application of technology and medicine: Convention on Human Rights and Biomedicine. CETS No.: 164. 4 April 1997, Oviedo, Spain. Available at <http://conventions.coe.int/>.
- [5] Environment Australia. 1998. Emission Estimation Technique Manual for Medicinal and Pharmaceutical Product Manufacturing. National Pollutant Inventory. Canberra: Environment Australia. Available at <http://www.npi.gov.au/>.
- [6] European Medical Evaluation Agency (EMA). Good Manufacturing Practices (GMPs). Available at <http://www.emea.eu.int>.
- [7] European Association for Bioindustries (EuropaBio). 2006. Principles for Accessing Genetic Resources.

<sup>1</sup> 见以下网址：<http://www.acgih.org/TLV/>和 <http://www.acgih.org/store/>。

<sup>2</sup> 见以下网址：<http://www.cdc.gov/niosh/npg/>。

<sup>3</sup> 见以下网址：[http://www.osha.gov/pls/oshaweb/owadisp.show\\_document?p\\_table=STANDARDS&p\\_id=9992](http://www.osha.gov/pls/oshaweb/owadisp.show_document?p_table=STANDARDS&p_id=9992)。

<sup>4</sup> 见以下网址：[http://europe.osha.eu.int/good\\_practice/risks/ds/oel/](http://europe.osha.eu.int/good_practice/risks/ds/oel/)。

<sup>5</sup> 可登陆 <http://www.bls.gov/iif/>和 <http://www.hse.gov.uk/statistics/index.htm>获取相关信息

<sup>6</sup> 经过认证的专家可能包括经过认证的工业卫生学家、注册职业卫生学家，或经过认证的安全性专家或相当专家。



- May 2006. Available at <http://www.europabio.org/>.
- [8] European Commission. 2006. European Integrated Pollution Prevention and Control Bureau (EIPPCB). Reference Document on Best Available Techniques (BREF) for Organic Fine Chemicals. Sevilla: EIPPCB. Available at <http://eippcb.jrc.es/pages/FActivities.htm>.
- [9] European Commission. 2003. Directive 2003/94/EC of 8 October 2003, laying down the principles and guidelines of good manufacturing practice in respect of medicinal products for human use and investigational medicinal products for human use. Brussels: European Commission. Available at <http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/homev1.htm>.
- [10] European Commission. 1999. Council Directive 1999/13/EC of 11 March 1999 on the limitation of emissions of volatile organic compounds due to the use of organic solvents in certain activities and installations. Brussels: European Commission. Available at <http://europa.eu/scadplus/leg/en/s15004.htm>.
- [11] European Commission. 1986. Council Directive 86/609/EEC of 24 November 1986 on the approximation of laws, regulations and administrative provisions of the Member States regarding the protection of animals used for experimental and other scientific purposes. Brussels: European Commission. Available at [http://europa.eu.int/smartapi/cgi/sga\\_doc?smartapi!celexapi!prod!CELEXnumdoc&lg=EN&numdoc=31986L0609&model=guichett](http://europa.eu.int/smartapi/cgi/sga_doc?smartapi!celexapi!prod!CELEXnumdoc&lg=EN&numdoc=31986L0609&model=guichett).
- [12] German Federal Ministry of the Environment, Nature Conservation and Nuclear Safety (BMU). 2002. First General Administrative Regulation Pertaining to the Federal Emission Control Act (Technical Instructions on Air Quality Control – TA Luft). Bonn: BMU. Available at [http://www.bmu.de/english/air\\_pollution\\_control/ta\\_luft/doc/36958.php](http://www.bmu.de/english/air_pollution_control/ta_luft/doc/36958.php).
- [13] German Federal Ministry for the Environment, Nature, Conservation and Nuclear Safety. 2004. Waste Water Ordinance – AbwV. Ordinance on Requirements for the Discharge of Waste Water into Waters. (Promulgation of the New Version of the Ordinance on Requirements for the Discharge of Waste Water into Waters of 17. June 2004.) Berlin: BMU. Available at [http://www.bmu.de/english/water\\_management/downloads/doc/3381.php](http://www.bmu.de/english/water_management/downloads/doc/3381.php).
- [14] Helsinki Commission (Helcom). 1995. Recommendation 16/5. Requirements for Discharging of Waste Water from the Chemical Industry. Helsinki: Helcom. Available at [http://www.helcom.fi/Recommendations/en\\_GB/rec16\\_5/](http://www.helcom.fi/Recommendations/en_GB/rec16_5/).
- [15] International Labour Organization (ILO). Safework Bookshelf. Encyclopaedia of Occupational Health and Safety. 4th ed. Biotechnology Industry. Lee, S.B. and L.B. Wolfe, eds. Available at <http://www.ilo.org/encyclopaedia/>.
- [16] ILO. Safework Bookshelf. Encyclopaedia of Occupational Health and Safety. 4<sup>th</sup> ed. Biotechnology Industry. Pharmaceutical Industry. Taith, K.D., ed. Available at <http://www.ilo.org/encyclopaedia/>.
- [17] Institute for Laboratory Animal Research (ILAR). 1996. Guide for the Care and Use of Laboratory Animals. Washington, DC: ILAR. Available at [http://dels.nas.edu/ilar\\_n/ilarhome/guide.shtml](http://dels.nas.edu/ilar_n/ilarhome/guide.shtml).
- [18] Ireland Environmental Protection Agency. 2006. Draft BAT Guidance Note on Best Available Techniques for the Manufacture of Pesticides, Pharmaceutical and Veterinary Products. V8 September 2006. Dublin:



EPA.

- [19] Liberman, D.F., R. Fink, and F. Schaefer. 1999. Biosafety and Biotechnology.P.300-308 in Manual of Industrial Microbiology and Biotechnology, 2nd ed.Demain A.L. and J.E. Davies, eds. Washington, DC: American Society for Microbiology (ASM) Press.
- [20] Mackie, J., A. Taylor, D. Finegold, A. Daar, P. Singer, eds. Lessons on Ethical Decision Making from the Bioscience Industry. PLOS Medicine , Volume 3 , Issue 5 , May 2006. Available at <http://medicine.plosjournals.org>.
- [21] Paris Commission(PARCOM). 1992. Recommendation 92/5 Concerning Best Available Technology in the Pharmaceutical Manufacturing Industry. Paris: PARCOM. Available at <http://www.ospar.org>.
- [22] Republic of Italy (Repubblica Italiana). Italian Legislative Decree (Decreto Legislativo). 2006. Norme in Materia Ambientale. Decree 3 April 2006, No. 152.Rome: Repubblica Italiana.
- [23] Secretariat of the Convention on Biological Diversity (CBD). 2004. Akwé: Kon Guidelines. Montreal, Quebec: Secretariat of the Convention on Biological Diversity. Available at <http://www.biodiv.org/doc/publications/akwe-brochureen.pdf>.
- [24] Secretariat of the Convention on Biological Diversity(CBD). 2000. Cartagena Protocol on Biosafety to the Convention on Biological Diversity. Montreal, Quebec: Secretariat of the Convention on Biological Diversity. Available at <http://www.biodiv.org/default.shtml>.
- [25] Secretariat of the Convention on Biological Diversity(CBD). 2002. Bonn Guidelines on Access to Genetic Resources and Fair and Equitable Sharing of the Benefits Arising out of their Utilization. Montreal, Quebec: Secretariat of the Convention on Biological Diversity. Available at <https://www.biodiv.org/doc/publications/cbd-bonn-gdls-en.pdf>.
- [26] United Kingdom (UK) Department for Environment, Food and Rural Affairs (DEFRA). 2004. Secretary of State's Guidance for Formulation and Finishing of Pharmaceutical Products. Process Guidance Note 6/43. London: DEFRA. Available at <http://www.defra.gov.uk/environment/airquality/lapc/pgnotes/>.
- [27] United Nations (UN). 1992. Multilateral Convention on Biological Diversity (with annexes). Concluded at Rio de Janeiro on 5 June 1992. New York: United Nations. Available at <http://untreaty.un.org>.
- [28] United Nations Educational, Scientific and Cultural Organization (UNESCO). 2003. International Declaration on Human Genetic Data. October 2003. Paris: UNESCO. Available at [http://portal.unesco.org/shs/en/ev.php-URL\\_ID=1882&URL\\_DO=DO\\_TOPIC&URL\\_SECTION=201.html](http://portal.unesco.org/shs/en/ev.php-URL_ID=1882&URL_DO=DO_TOPIC&URL_SECTION=201.html).
- [29] UNESCO. 2005. Universal Declaration on Bioethics and Human Rights.October 2005. Paris: UNESCO. Available at [http://portal.unesco.org/shs/en/ev.php-URL\\_ID=1883&URL\\_DO=DO\\_TOPIC&URL\\_SECTION=201.html](http://portal.unesco.org/shs/en/ev.php-URL_ID=1883&URL_DO=DO_TOPIC&URL_SECTION=201.html).
- [30] UNESCO. 1999. The Universal Declaration on the Human Genome and Human Rights. November 1999. Paris : UNESCO. Available at [http://portal.unesco.org/shs/en/ev.php-URL\\_ID=1881&URL\\_DO=DO\\_TOPIC&URL\\_SECTION=201.html](http://portal.unesco.org/shs/en/ev.php-URL_ID=1881&URL_DO=DO_TOPIC&URL_SECTION=201.html).
- [31] United Nations Economic Commission for Europe (UNECE). 2004. UN Recommendation on the Transport of Dangerous Goods. 13th revised ed. Geneva : UNECE. Available at





- [http://www.unece.org/trans/danger/publi/unrec/rev13/13files\\_e.html](http://www.unece.org/trans/danger/publi/unrec/rev13/13files_e.html).
- [32] UNEP. 1995. International Technical Guidelines for Safety in Biotechnology. Annex 5. Available at <http://www.unep.org/>.
- [33] United States (US) Department of Agriculture. National Agricultural Library <http://awic.nal.usda.gov>.
- [34] US Environmental Protection Agency (EPA). 1997. EPA Office of Compliance Sector Notebook Project. Profile of the Pharmaceutical Manufacturing Industry. EPA/310-R-97-005. Washington, DC: US EPA. Available at <http://www.epa.gov/compliance/resources/publications/assistance/sectors/notebooks/pharmapt1.pdf>.
- [35] US EPA. 1998. Effluent Guidelines. Pharmaceuticals Manufacturing. Technical Development Document for Final Effluent Limitations Guidelines and Standards for the Pharmaceutical Manufacturing Point Source Category. Washington, DC: US EPA. Available at <http://www.epa.gov/waterscience/guide/pharm/techdev.html>.
- [36] US EPA. 2006. Office of Water, Engineering and Analysis Division. Permit Guidance Document: Pharmaceutical Manufacturing Point Source Category (40 CFR Part 439). EPA 821-F-05-006. Washington, DC: US EPA. Available at <http://www.epa.gov/waterscience/guide/pharm/guidance/pharmaceuticalscover.pdf>.
- [37] US Food and Drug Administration (FDA). Center for Drug and Evaluation Research. <http://www.fda.gov/>.
- [38] US National Bioethics Advisory Commission. <http://www.bioethics.gov/>.
- [39] United States Pharmacopeia (USP). United States Pharmacopeial Convention. Chapter 1116. Available at <http://www.usp.org/>.
- [40] US EPA. Title 40: Protection of Environment. Part 63: National Emission Standards for Hazardous Air Pollutants for Source Categories. Subpart GGG—National Emission Standards for Pharmaceuticals Production. Washington, DC: US EPA. Available at <http://www.epa.gov/epacfr40/chapt-I.info/>.
- [41] US EPA. Title 40: Protection of Environment. Part 439—Pharmaceutical Manufacturing Point Source Category. Washington, DC: US EPA. Available at <http://www.epa.gov/epacfr40/chapt-I.info/>.
- [42] US National Institutes of Health (NIH). 2002. Department of Health and Human Services. Guidelines for Research Involving Recombinant DNA Molecules (NIH Guidelines). Available at [http://www4.od.nih.gov/oba/RAC/guidelines\\_02/NIH\\_Guidelines\\_Apr\\_02.htm](http://www4.od.nih.gov/oba/RAC/guidelines_02/NIH_Guidelines_Apr_02.htm).
- [43] World Health Organization (WHO). 2004. Laboratory Biosafety Manual. 3rd ed. Geneva: WHO. Available at <http://www.who.int/csr/resources/publications/>.

## 附件 A：行业活动的通用描述

药品与生物技术制造由两条主要生产线组成：

- 大量物质（生产化学药物成分）的基本生产。小分子活性医药物成分是从自然资源中合成或提取出来的有机分子或这种分子的盐，以便来生产药物产品。
- 生物技术的主要生产会涉及到各种不同的技术，通过这些技术利用特定细胞系的天然构成与潜在的多细胞机体来生产复杂的生物分子，合成药物产品。



- 二次加工（配制、混合、调配、包装）是对活性成分进行处理，并生成最终产品。生产的产品可以是固态的（如带糖衣或不带糖衣的片剂、胶囊）、液态的（如溶液、乳剂、血管注射剂）、乳膏状的与油膏，或者气雾剂形式。要根据保证产品质量、安全工作环境条件和预防产生环境影响的现行良好生产规范（cGMP）程序，来进行药品和生物技术制造生产<sup>1</sup>。

cGMP 程序要对生产区在颗粒存在与微生物有机体方面的特点进行确定。根据环境要求对各个区域进行分类，然后按照所要求的清洁程度进行每一步操作，以避免产品发生任何颗粒与微生物污染的风险。

医药品研究与开发包括化学合成与试管和活体实验室研究，以便对新化学个体的药效进行评估。生物科技研究主要集中在对医学重组蛋白质的实验室规模生产技术进行辨识、开发和转让。要根据所使用生物与化学试剂的危险情况，认识每个实验室的生物安全与化学安全水平。

## 基础医药品生产

大多数的基础生产产品都是含有活性医药物成分（API）的批量材料，一般是洁净固体盐、有机酸或碱。通过化学合成（多步化学合成）、发酵、酶反应、自然材料萃取，或这些工艺的组合来进行生产。

在反应器（一般是不锈钢制的）中进行化学反应，用混合器、压缩空气把各种试剂混合在一起。反应产品可以是液态的、固态的，或出于不同阶段的都可。通过移注、离心法、过滤或结晶等方法把活性成分从其他材料中分离出来。在这一步使用溶剂或水来加快把产品从反应副产品中分离和净化出来的速度。

可以通过分解、萃取或超滤等方法对产品进行进一步的净化。然后接着进行新的分离获得湿饼，再以相同的方式进行处理（两次或三次），或者可以放入高速搅拌器中，并进行干燥（烘干、喷雾干燥、冻干）。然后再把产品磨成粉，准备包装。反应会产生副产品（溶剂、少量的活性成分），可以对这些副产品进行回收或处理。

## 生物技术制造生产

可以把生物技术制造定义为在技术与工业工艺中应用生物系统。传统生物技术制造是进行典型杂交（即让各种不同的有机体进行杂交，创造出进行工业应用中的新有机体，包括用在食品业、医药品行业、以及污水处理方面）的结果。现代生物技术制造则是把化学与生物科学原则（分子与细胞生物学、遗传学以及免疫学）与科技原则结合在一起，来生产物品和服务，利用酶切断并把遗传信息DNA从一个有机体复制到另一个活体细胞中。然后再把合成的DNA重新引入到主体细胞中，确定是否具有了预期特征。这样产生的细胞称为工程克隆，重组细胞或基因改造有机体（GMO）<sup>2</sup>。一般说来，这样可以用基因工程技术来建立细胞系，然后用在发酵程序中来生产工业规模的生物活性分子。

<sup>1</sup> 各个工厂一般按照现行的《良好生产规范》（GMP）规定，或经欧洲医药评估署（EMA）、美国食品及药物管理局（FDA）或其他适当药品批准机构的规定来进行运作。请参见 2003 年 10 月欧盟委员会的 2003/94/EC 号指令作为例子。

<sup>2</sup> 国际劳工组织（ILO）。《安全工作书架》：职业健康与安全百科全书第四版。生物技术制造行业。



生物技术制造行业可以分为以下四个主要行业领域：

- 生物医学医药品，生物与医疗设备产品；
- 农业食品、基因改造动物、抗病与抗虫植物；
- 通过基因作用效能增强的工业产品（如加酶洗涤剂）；以及
- 污水处理与工业废弃物的净化。

在生物医学领域，在单一生物反应器中对改造细胞或有机体进行培养。在哺乳动物细胞培养基里，细胞会向周围的营养培养基分泌蛋白质产品，并且还可以使用化学分离方法（如大小或亲和色谱法、电泳）来收集和净化产品。

使用埃希氏菌主体进行发酵会在细胞膜内生成想要的产物。随后细胞会破裂来收获这种产物。可以在生产媒介中加入抗生素来提高产量，或为不稳定的基因生产成分（质体）保持选择压力。

必需穿过反应器来提供营养物与氧气、散发出二氧化碳，并对系统进行监测与控制。进行每次穿透操作时都需要进行密封和过滤（0.2 微米），以防培养液受到污染。还必须对废弃进行过滤，以便保护工作环境与外部环境在培养或发酵期间不会产生浮质。根据系统的生物危害潜力，标准措施是采取液态废水生物灭活（一般通过热、蒸汽或化学方法）方式。

在植物生物技术制造中，用来把 DNA 转入到植物细胞（具有坚硬的纤维素细胞壁）中的方法一般不同于用在细菌和生物医学领域所使用哺乳动物细胞系的方法。把改造 DNA 引入植物细胞的方法主要有两种：

- 用粒子枪把 DNA 射入到细胞中；
- 使用改造的根瘤农杆菌把基因盒引入到细胞的基因材料中，这种农杆菌是无害的，不会产生植物瘤。

用任何一种方法进行改造以后，植物细胞被稀释，放在培养板上，在培养器中用选择性组织培养液培养，可以生长相对较长的时间（相对于细菌生长速度来说）。把从处理组织上重新生长出来的植物移植到封闭式培养室内的土壤中，让其继续生长。然后对其进行检查，看其是否具有预期的特点，并在温室中培养几代。

生物技术制造中用到的其他工业包括浓缩与净化（通过过滤或其他方法）。最后的生产步骤可能包括饼制品烘干、把干燥过的产品磨成粉，并进行包装。

## 二次加工

二级加工的目的是把制备好的活性产品转换成可供人们服用的药品。在这一阶段不对 API 进行改造，但是会加入惰性材料（赋形剂），这会最终决定药物产品的物理特点。

对活性材料进行稀释，或与各种不同类型的赋形剂（如乳糖、淀粉、糖、纤维素基础产品等）混合在一起，然后再形成不同的药品形式（如固态、粉末、液态、乳膏与油膏、气雾剂等）。

配制是确定所有生产成分（活性成分、非活性与包装材料）处方的生产步骤。

配药必须在带有 HVAC 系统的控制区进行，并要采取避免产生交叉污染和材料损耗的预防措施。把称好重量的材料装在密闭容器中送往其他房间，以保证产品的完全隔离。

组合：生产固体药品时，根据中间颗粒情况，用一个或两个步骤把活性成分与赋形剂组合



在一起。

**混合：**使用不同类型的机器进行混合操作，通常会使用到旋转箱。

制粒是把粉末材料制成颗粒状（如湿法或干法制粒）。湿法制粒需要使用水或溶剂溶液。使用湿法制粒时，需要有一个干燥阶段，一般使用热气进行烘干。排出的气体中会含有少量药粉，排放到空气之前要进行过滤；如果使用了溶剂，过滤之前还要安装溶剂回收/吸收系统。

固态产品包装可以使用单次剂量袋装或片剂的形式，通过压缩机进行包装。压缩结束时直接包装成片剂或者包糖衣。

为片剂包糖衣可以让产品具有更高的物理化学与机械稳定性，并且还方便进行最后的包装。把水性包衣溶液或溶剂包衣溶液喷在慢慢旋转的产品上。如果使用的是溶剂溶液，还必须采取防爆措施。生产胶囊采取与生产片剂最终产品混合物相同的工艺，然后再把混合好的药物放到硬性与软性的凝胶胶囊中。

液态药品生产可以分为两类：消毒产品（血管注射剂和洗眼剂）和非消毒用产品（糖浆和滴剂）。生产非消毒用产品时涉及到把活性成分溶解，然后再注入到大容量或小容量的容器中（如玻璃、塑料、金属等容器）。

血管注射剂产品的生产要求具有消毒条件。配药与溶液制备要在控制区进行。一般在 WFI（注射液）中对活性成分进行稀释，注射液都经过好几个净化步骤，最后还进行蒸馏或反渗透处理。

液态溶剂包装材料是玻璃或塑料的。如果使用塑料材料（聚乙烯，聚乙烯与聚丙烯），灌注设备是简单紧凑型的。塑料安瓿或塑料瓶是从热塑材料颗粒预制成型的，罐装药液后马上焊死。如果使用玻璃容器（一般为开口式安瓿或小瓶），事先要进行清洗、消毒，并去除掉发热物质。

罐装与焊接操作要在层流条件下进行。焊接时采用纯净燃料（天然气或液态丙烷），以避免产生污染。焊接后的玻璃可能会被污染，一般把这些玻璃收集起来，进行清洗和过滤，然后再作为洁净的玻璃排泄掉。如果使用塑料材料，处理情况与此相似。

必须使用隔离装置来把加工区的人为干预降到最低，并减少无菌加工产品的微生物污染风险。隔离装置的设计是完全密封的，并安装有消毒机制。空气传播环境参数所需的空气类别取决于隔离装置的设计及其应用。要对绝对无尘室/隔离装置进行控制，要达到无菌加工和消毒医药产品生产的国际要求<sup>1</sup>。

作为使用基本玻璃容器的选择性方案，可能需要用到吹风/罐装/密封技术来包装无菌液态产品。这些技术涉及到三个主要步骤，即用热塑材料颗粒形成塑料容器，液体罐装和最终的密封。

在进行最后包装前，只要活性产品不会因高温作用而被破坏，可以用高压灭菌器对产品进行高温处理（121 摄氏度以上）来消毒。

**乳膏与油膏生产：**配药并把活性成分和赋形剂组合到一起后，接下来要对固态物质进行熔

<sup>1</sup> 美国食品及药物管理局（FDA）、药品与评估研究中心、美国药典（USP）第 1116 章；以及 2003 年 10 月 8 日公布的欧盟委员会 2003/94/EC 号指令都对消毒药品生产和绝对无尘室的空气传播环境有具体要求。



化，并加入表面活性剂和水或油。包装前最后的生产阶段要在乳化器中进行。

气雾剂是把液态产品与惰性气体在加压的金属、塑料或玻璃容器中制成的。

## **相关的辅助设施**

### **供水与水处理**

工艺过程中（如稀释）和其他方面都会用到水，这包括冷却水、去除离子水、设备与管道清洁用水等。在生产血管注射剂产品的过程中和需要进行消毒的过程中都会用到注射液（WFI）。通过对去离子水进行蒸馏或双重反向渗透，使水达到所需的纯度。用纯净的氮气或空气来保护储存罐。管道与存储器的温度要保持在 80 摄氏度以上，让水进行持续循环以免发生污染。

### **HVAC（供热、通风、空调）系统**

药品与生物技术制造生产厂必须安装有适当的 HVAC 系统才能运作，要按照 cGMP 协议的要求来设计这种系统。HVAC 系统的设计要满足产品保护、职业健康与安全，以及环境保护的需求。空调系统的设计中还要包括空气的过滤。

### **废水处理**

药品与生物技术制造生产厂一般都有专门的污水处理装置（WWTU），来对不同生产程序产生的液态废弃物进行处理。