

药厂洁净室 设计、运行与GMP认证

(第2版)

许钟麟 著

GMP



同济大学出版社
TONGJI UNIVERSITY PRESS

药厂洁净室

设计、运行与GMP认证

(第二版)

田林编 著

GMP

药厂洁净室 设计、运行与 GMP 认证

(第 2 版)

许钟麟 著



同济大学出版社
TONGJI UNIVERSITY PRESS

内 容 提 要

本书是为配合 2011 年 3 月 17 日发布的新 GMP 的宣贯而修订再版的。新 GMP 在硬件、软件各方面提出了新标准、新要求、新理念、新措施。本书详细分析了新 GMP 对药厂总图设计、平面布置、系统划分、防止污染的要求,提出了相应措施,特别对无菌药品生产和空气洁净技术的关系提出了新观点、新办法:A 区气流组织有什么特点? B 区如何实现静态 5 级? 理论依据是什么? 如何实现每点 1 m^3 采样量的等速采样? 建成以后如何验证、确认? 这些都是设计人员、管理人员最关心的热点,书中详细介绍了具体措施和步骤。

全书从 GMP、洁净室的基本特点,讲到设计、运行、维护、确认、检测,共 15 章。可供暖通空调技术人员、药厂空调净化人员、车间生产和管理人员以及行政领导人员阅读和参考。

图书在版编目(CIP)数据

药厂洁净室设计、运行与 GMP 认证/许钟麟著. —2
版. —上海:同济大学出版社,2011. 6

ISBN 978-7-5608-4570-8

I. ①药… II. ①许… III. ①制药工业—质量管理
②制药厂—洁净室—空气净化—技术 IV. ①TQ460.7

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2011)第 090730 号

药厂洁净室设计、运行与 GMP 认证(第 2 版)

著 者 许钟麟

责任编辑 吴味隆

责任校对 徐春莲

装帧设计 陈益平

出版发行 同济大学出版社 www.tongjipress.com.cn

(地址:上海市四平路 1239 号 邮编:200092 电话:021-65985622)

经 销 全国各地新华书店

印 刷 同济大学印刷厂

开 本 787 mm×1092 mm 1/16

印 张 20.25

印 数 1—2100

字 数 505 000

版 次 2011 年 6 月第 2 版 2011 年 6 月第 1 次印刷

书 号 ISBN 978-7-5608-4570-8

定 价 80.00 元

本书若有印装质量问题,请向本社发行部调换

版权所有

侵权必究

前 言

《药厂洁净室设计、运行与 GMP 认证》一书曾于 2002 年初出版,同年 10 月,又进行了第二次印刷,说明我国制药工业的发展及其对空气洁净技术需求的迫切。

本书第一版的目的是为我国实施药品 GMP(1998)尽些微薄之力。同时也是在关于药品 GMP(1998)的多次培训班教材基础上逐步完善的。

由于这些年来国际上药品 GMP 又有新的发展,WHO 的药品 GMP 得到了修订,美国药品 GMP 在现场检查的规定中引进了风险管理的理念,欧盟更是不断更新药品 GMP 版本,在这一国际大背景下,我国从 2006 年就启动了对药品 GMP 的修订工作,终于在 2011 年颁布了新版本。

新版药品 GMP 在涉及空气洁净技术方面提出了一些新标准、新要求。作者也在几年以前就开始了对本书的修订,直至新 GMP 颁布以后。

本书仅针对新 GMP 对空气洁净技术、无菌技术、防止污染与交叉污染技术等提出的要求探讨可能采取的措施,它既不是药品 GMP 条文的简单重复,也不是空调教科书的压缩摘要,更不是空气洁净技术原理中许多概念的堆砌罗列。对于空调净化人员需要的,是掌握涉及药品 GMP 特殊性的操作性较强的空气净化措施,而不是空气洁净技术的泛泛原则;对于药厂生产和管理人员需要的,是掌握涉及空气洁净技术特殊性的药品 GMP 的原则和规定,而不是药品 GMP 内容的平淡宣讲。

虽然这次修订对第一版作了大幅度增改,但除少数章节的名称稍有变动外,其他大部分章节名称不变。新版去掉了附录。

第 2 版新书仍由同济大学出版社出版,并特别感谢同济大学出版社原副社长吴味隆教授的支持。在这里还恳请广大读者不吝赐教。

许钟麟

2011 年 3 月于北京

目录

前 言

第 1 章 GMP 与空气洁净技术的关系	1
1.1 GMP 的概念	3
1.2 我国 GMP 与欧盟 GMP 在内容安排上的比较	4
1.3 GMP 与空气洁净技术的关系	6
1.4 正确认识洁净室	12
1.5 洁净室的分类和作用原理	13
1.5.1 按用途分类	13
1.5.2 按气流流型分类	14
1.6 GMP 定义的空气洁净度级别和菌浓标准	14
1.6.1 级别的内容	14
1.6.2 我国 GMP(2010)所定义的级别	17
1.6.3 分析	18
1.6.4 新 GMP 对净化空调提出的新要求	23
参考文献	25
思考题	25
第 2 章 厂区环境	27
2.1 总原则	29
2.2 环境无污染,厂区要整洁	29
2.3 区间不妨碍,发展有余地	32
参考文献	32
思考题	33
第 3 章 平面布置	35
3.1 总原则	37
3.1.1 关于合理平面布置	37
3.1.2 关于严格划分区域	38
3.1.3 关于防止交叉污染	38

3.1.4 关于方便生产操作	40
3.2 分区	40
3.3 隔离	41
3.3.1 静态隔离	42
3.3.2 动态隔离	43
3.4 人身净化	44
3.4.1 更衣	44
3.4.2 盥洗	46
3.4.3 缓冲	47
3.4.4 面积指标	51
3.5 物料净化	51
3.5.1 脱包	51
3.5.2 传递	51
3.5.3 传输	52
3.6 防止昆虫进入	53
3.7 安全疏散	54
3.7.1 洁净厂房的特点	54
3.7.2 防火分区	55
3.7.3 疏散距离	55
3.7.4 安全出口	55
3.7.5 消防口	56
3.7.6 门的开启方向	56
参考文献	56
思考题	56
第 4 章 设计参数	59
4.1 药厂洁净车间应控制的设计参数	61
4.2 空气洁净度级别	62
4.3 换气次数	65
4.3.1 换气次数与洁净度的关系	65
4.3.2 规范推荐的换气次数	66
4.3.3 自净换气次数	67
4.4 工作区截面风速	69
4.5 静压差	72
4.6 温湿度	73
4.6.1 舒适感	74
4.6.2 工艺要求	75
4.7 照度	77
4.8 噪声	79
参考文献	79

思考题	79
第 5 章 净化空调系统与设备	81
5.1 常用系统	83
5.1.1 常规循环风系统	83
5.1.2 全新风系统	84
5.1.3 有连续局部排风的系统	84
5.1.4 有间歇局部排风的系统	85
5.2 GMP 对系统的要求	86
5.2.1 总原则	86
5.2.2 关于严格区分独立与联合	86
5.2.3 关于严格区分直流与循环	86
5.2.4 关于严格区分正压与负压	87
5.2.5 关于防止污染、有利整洁	87
5.3 从空气净化角度采取的措施	88
5.3.1 系统划分的注意之点	88
5.3.2 需要独立系统的对象	88
5.3.3 不能用循环风的对象	89
5.3.4 需要负压的对象	89
5.3.5 排风需要高效过滤器处理的对象	89
5.4 系统风量的计算	89
5.4.1 送风量	89
5.4.2 新风量	94
5.5 主要零部件和设备	95
5.5.1 新风口	95
5.5.2 排风口	95
5.5.3 回风口	95
5.5.4 风道	98
5.5.5 管件和阀门	99
5.5.6 过滤器	103
5.5.7 送风末端	105
5.5.8 零泄漏过滤器回(排)风口	108
5.5.9 自洁长效型新风净化机组	109
5.5.10 消声器	109
5.5.11 除湿机和加湿器	111
5.5.12 风机	114
5.5.13 空调设备	116
5.5.14 防飞虫吹淋装置	119
参考文献	120
思考题	120

第 6 章 室内气流组织	121
6.1 气流组织	123
6.2 GMP 对气流组织的要求	123
6.3 气流组织的主要形式	124
6.4 气流组织的主要特性	128
6.5 对气流组织的基本要求	129
6.5.1 气流方向要适应微粒自然沉降的方向	129
6.5.2 要保持定向流	130
6.5.3 要避免一种工序处于另一种工序的下风向	130
6.5.4 要避免产生涡流,特别是涡流产生在操作区附近	132
6.6 送风口	132
6.6.1 恰当布置送风口,避免洁净气流短路	132
6.6.2 要有足够的送风口数量	133
6.6.3 送风管布置要有利于气流平衡	136
6.7 局部单向流的送风速度	137
6.8 局部单向流与背景乱流送风口的关系	138
6.9 回风口	140
参考文献	141
思考题	141
第 7 章 针剂和瓶装输液生产的净化措施	143
7.1 关于无菌制剂	145
7.2 针剂	145
7.2.1 工艺特点	145
7.2.2 平面布置特点	148
7.2.3 关键区的确定	148
7.2.4 A 级区净化方式	149
7.2.5 B 级区净化方式	156
7.3 瓶装输液	158
7.3.1 工艺特点	158
7.3.2 净化措施重点	158
参考文献	159
思考题	160
第 8 章 片剂生产的净化措施	161
8.1 工艺特点	163
8.1.1 工艺特点	163
8.1.2 生产工序	163
8.2 片剂车间的除尘措施	164
8.2.1 一般原则	164

8.2.2 物理隔离措施	164
8.2.3 就地排除措施	168
8.2.4 压差隔离措施	174
8.2.5 全新风全排措施	175
8.3 片剂车间的除湿措施	175
8.3.1 除湿要求	175
8.3.2 氯化锂转轮除湿机原理	175
8.3.3 氯化锂转轮除湿机的形式	176
8.3.4 转轮除湿机系统	178
8.3.5 实例	178
参考文献	179
思考题	179
第9章 原料药生产的净化措施	181
9.1 概念	183
9.2 工艺特点	183
9.3 防止异物混入	184
9.3.1 异物种类	184
9.3.2 异物检查方法	186
9.3.3 防止异物混入的措施	186
9.4 净化措施	187
参考文献	188
思考题	188
第10章 生物制品和血液制品的净化措施	189
10.1 生物制品的特点	191
10.2 生物制品与生物学安全(简称生物安全)的关系	191
10.3 生物学危险度	192
10.4 生物制品与血液制品对厂房与设备的要求	195
10.5 不同生物制品的不同生产条件	196
10.6 生物安全实验室	197
10.6.1 分级	197
10.6.2 选址	198
10.6.3 建筑	198
10.6.4 空气净化	198
10.6.5 水、气、电	200
10.6.6 设计参数	201
参考文献	202
思考题	202

第 11 章 药包材生产的净化措施	203
11.1 药包材的概念	205
11.2 药包材对药品质量的影响	205
11.3 对药包材生产环境的总要求	207
11.4 I 类药包材对生产环境的要求	208
11.5 GMP 对药包材的生产环境要求	210
11.6 对药包材净化和防污染措施的其他规定	210
11.7 对药包材物料的管理措施	211
参考文献	211
思考题	211
第 12 章 建筑装饰与系统安装	213
12.1 建筑装饰总原则	215
12.2 对装饰材料的总要求	216
12.3 地面	217
12.3.1 对地面的一般要求	217
12.3.2 水磨石地面施工注意事项	220
12.3.3 粘贴地面施工注意事项	220
12.3.4 涂布地面施工注意事项	221
12.3.5 架空地板施工注意事项	221
12.4 吊顶、墙面及其他	221
12.4.1 吊顶	221
12.4.2 墙面	221
12.4.3 墙角	222
12.4.4 门窗	222
12.5 净化空调系统的制作与安装	223
12.5.1 图纸的审核	223
12.5.2 管道系统要严密	224
12.5.3 不产尘、不积尘、易清扫	225
参考文献	225
思考题	225
第 13 章 厂房与净化空调设施的验证	227
13.1 验证的概念	229
13.1.1 概念	229
13.1.2 内容	229
13.1.3 程序	230
13.2 厂房按 GMP 设计要求的确认	233
13.2.1 平面布置	233
13.2.2 建筑装饰	234

13.2.3	空调净化系统	235
13.3	安装确认	236
13.3.1	一般内容	236
13.3.2	工作程序	236
13.3.3	文件	237
13.3.4	外观	248
13.3.5	分项确认	248
13.4	运行确认	251
13.4.1	一般内容	251
13.4.2	工作程序	251
13.4.3	检查竣工图、设计变更文件	252
13.4.4	检查运行操作规程或手册	252
13.4.5	单机试运转的确认	252
13.4.6	系统联合试运转的确认	252
13.4.7	调整测试内容和结果的确认	252
13.4.8	高效过滤器检漏	254
13.4.9	填写工程验收单	254
13.5	性能确认	255
13.5.1	主要内容	255
13.5.2	工作程序	256
13.5.3	检验报告的信息	256
13.5.4	综合性能检验的必测项目及检验周期	256
13.5.5	综合性能检验的选测项目及检验周期	257
13.5.6	性能评定标准	257
13.5.7	测定方法	261
13.5.8	工况转换的调试	278
13.5.9	动态监测	278
	参考文献	279
	思考题	279
第 14 章	维护管理	281
14.1	概念	283
14.2	效果	283
14.3	人员管理制度	284
14.3.1	GMP 的要求	284
14.3.2	教育是基础	285
14.3.3	十项不准	285
14.3.4	十项规定	286
14.3.5	十项注意	286
14.4	设备管理制度	286

14.4.1	生产设备	286
14.4.2	过滤器	289
14.4.3	空调设备	289
14.4.4	其他用具设备	290
14.5	卫生和安全制度	290
14.5.1	GMP 要求	290
14.5.2	十项注意	291
14.5.3	消毒与灭菌	291
14.5.4	室内清扫	294
14.5.5	安全	295
14.6	日常监测制度	295
14.7	对突发污染事故的处理	296
14.8	参数监控和记录	297
14.9	建立记录	298
	参考文献	298
	思考题	298
第 15 章	药品 GMP 的认证	301
15.1	申报认证前的准备	303
15.1.1	人员准备	303
15.1.2	资金准备	303
15.1.3	培训准备	303
15.1.4	自检准备	304
15.1.5	整改准备	304
15.1.6	关键项目准备	304
15.2	认证申请	304
15.2.1	申请书	304
15.2.2	报送资料	305
15.3	现场检查	306
15.3.1	检查标准	306
15.3.2	自检项目	306
	参考文献	310
	思考题	310



GMP 与空气洁净技术的关系

1.1 GMP 的概念

GMP(是为药品 GMP 的略语)为药品生产质量管理规范(Good Manufacturing Practice)的简称,兽药 GMP 为兽药生产质量管理规范(Good Manufacturing Practice for Animal Drugs)的简称。自美国食品药品监督管理局(FDA)于 1962 年率先颁布了 GMP,到现在全世界已有 100 多个国家和地区相继实行了 GMP 制度。我国自 1982 年中国医药工业公司颁行《药品生产管理规范》之后,陆续颁行的有关法规有:

1985 年,中国医药工业公司的《药品生产质量管理规范实施指南》;

1988 年 3 月,卫生部的《药品生产质量管理规范》(以下简称卫生部 GMP(1988));

1989 年 12 月,农业部的《兽药生产质量管理规范(试行)》(以下简称兽药 GMP(1989));

1992 年 2 月,卫生部的《药品生产质量管理规范》(修订)(以下简称卫生部 GMP(1992));

1992 年,中国医药工业公司的《药品生产质量管理规范实施指南》;

1994 年 10 月,农业部的《兽药生产质量管理规范实施细则(试行)》(以下简称兽药 GMP 实施细则(1994));

1996 年 4 月,国家医药管理局的《直接接触药品的包装材料、容器生产质量管理规范(试行)》(以下简称国家医药局药包材 GMP(1996));

1999 年 8 月,国家药品监督管理局(SDA,成立于 1998 年 8 月 19 日)的《药品生产质量管理规范》(1998 年修订)(以下简称 GMP(1998));

2000 年 4 月,国家药品监督管理局第 21 号令:《药品包装用材料、容器管理办法(暂行)》附件 2——药品包装用材料、容器注册验收通则(以下简称药包材验收通则(2000));

2002 年 3 月,农业部的《兽药生产质量管理规范》(以下简称兽药 GMP(2002))。

2011 年 1 月 17 日卫生部发布了《药品生产质量管理规范》(2010 年修订)(以下简称 GMP(2010))。

所谓 GMP,是指从负责指导药品生产质量控制的人员和生产操作者的素质到生产厂房、设施、建筑、设备、仓储、生产过程、质量管理、工艺卫生、包装材料与标签,直到成品的贮存与销售或召回的一整套保证药品质量的管理体系。是确保药品生产持续稳定符合规定的用途、符合药品注册批准或规定的要求和质量标准的一系列活动。

简言之,GMP 的目的是为了最大限度地降低药品生产过程中污染、交叉污染以及混淆、差错等风险,持续稳定地确保药品的质量。

所以,药品实施 GMP 制度是国家对药品生产企业监督检查的一种手段,是药品监督管理的重要内容,也是保证药品质量的一种科学的先进的管理方法。

1.2 我国 GMP 与欧盟 GMP 在内容安排上的比较

GMP 的基本要求应包含以下内容:

(1) 明确生产工艺,证明其能持续稳定地生产;

(2) 关键生产工艺及其重大变更均应经过验证;

(3) GMP 所需的人员及其培训、场地、设备、原辅料、规章制度、操作说明、各种记录、有效的上市药品投诉和调查召回系统以及贮运条件均已配备。

我国 2010 版 GMP 主要参照欧盟 2005 年、2008 年版 GMP 修订,在具体内容上特别是其软件方面比 1998 版 GMP 大大丰富了,现就章、条构成加以比较,如表 1-1 所列。

表 1-1 两个 GMP 版本章、节、条的比较

中国 2010 修订版 GMP	313 条	欧盟 2005 版 GMP	230 条
第 1 章 总则	4 条	引言 第 1 章 质量管理 原则 质量保证 生产质量管理规范(GMP) 质量控制 产品质量回顾审核	5 条
第 2 章 质量管理 原则 质量保证 质量控制 质量风险管理	11 条	第 2 章 人员 原则 概述 关键人员 培训 人员卫生	20 条
第 3 章 机构与人员 原则 关键人员 培训 人员卫生	22 条	第 3 章 厂房与设备 原则 厂房 概述 生产区 仓储区 质量控制区 辅助区 设备	44 条
第 4 章 厂房与设施 原则 生产区 仓储区 质量控制区 辅助区	33 条	第 4 章 文件和记录 原则 概述 必要的文件 质量标准 原辅料和安装材料质量标准 中间产品和待包装产品的质量标准 成品的质量标准 生产处方和加工指令 包装指南 批生产记录 批包装记录 规程和记录 收料 取样 检验 其他	29 条