

主编 | 李 歆

ZHIYAO QIYE SHESHI SHEBEI
GMP YANZHENG FANGFA YU SHIWU

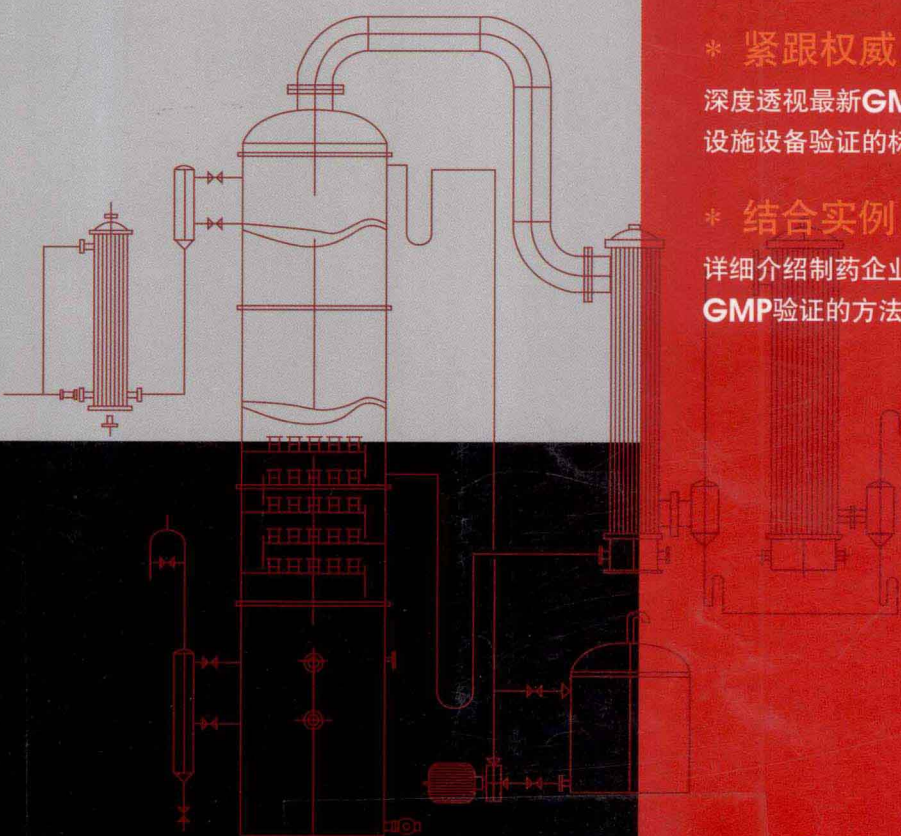
制药企业设施设备 GMP验证方法与实务

* 紧跟权威

深度透视最新**GMP**对制药企业
设施设备验证的标准和要求

* 结合实例

详细介绍制药企业参加设施设备
GMP验证的方法和步骤

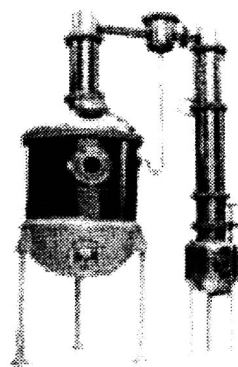


中国医药科技出版社

制药企业设施设备GMP验证方法与实务

ZHIYAOQIYESHESHISHEBEI GMP YANZHENG FANGFAYUSHIWU

主 编◎李 歆



中国医药科技出版社

图书在版编目 (CIP) 数据

制药企业设施设备 GMP 验证方法与实务/李歆主编. —北京: 中国医药科技出版社, 2012. 2

ISBN 978 - 7 - 5067 - 5375 - 3

I. ①制… II. ①李… III. ①制药厂 - 化工设备 - 质量管理体系 - 中国 IV. ①F426. 7

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2011) 第 282929 号

美术编辑 陈君杞

版式设计 郭小平

出版 中国医药科技出版社

地址 北京市海淀区文慧园北路甲 22 号

邮编 100082

电话 发行: 010 - 62227427 邮购: 010 - 62236938

网址 [www. cmstp. com](http://www.cmstp.com)

规格 710mm × 1020mm¹/₁₆

印张 26½

字数 480 千字

版次 2012 年 2 月第 1 版

印次 2012 年 2 月第 1 次印刷

印刷 北京高岭印刷有限公司

经销 全国各地新华书店

书号 ISBN 978 - 7 - 5067 - 5375 - 3

定价 55.00 元

本社图书如存在印装质量问题请与本社联系调换

前 言

中华人民共和国卫生部于 2011 年 2 月 12 日颁布了 79 号令——《药品生产质量管理规范（2010 年修订）》。新规范吸收国际先进经验，结合我国国情，按照“软硬件并重”的原则，贯彻质量风险管理和药品生产全过程管理的理念，更加注重科学性，强调指导性和可操作性，达到了与世界卫生组织药品 GMP 的一致性。新修订的 GMP 于 2011 年 3 月 1 日起施行。自 2011 年 3 月 1 日起，新建药品生产企业、药品生产企业新建（改、扩建）车间应符合新修订的 GMP 的要求。

《药品生产质量管理规范（2010 年修订）》第七章“确认与验证”中规定，企业的厂房、设施、设备和检验仪器应当经过确认，应当采用经过验证的生产工艺、操作规程和检验方法进行生产、操作和检验，并保持持续的验证状态。该规范规定确认和验证不是一次性的行为。首次确认或验证后，应当根据产品质量回顾分析情况进行再确认或再验证。规定应当根据确认或验证的对象制定确认或验证方案，并经审核、批准。确认或验证应当按照预先确定和批准的方案实施，并有记录。确认或验证工作完成后，应当写出验证报告，并经审核、批准。确认或验证的结果和结论（包括评价和建议）应当有记录并存档。可见，新修订的 GMP 中“验证与确认”部分的要求比以往提高了很多，尤其是厂房设施设备的验证与确认方面。

目前，国内大部分制药企业对厂房设施设备的验证方法了解不多，是制药企业参加 GMP 认证的一个薄弱环节。为帮助制药企业顺利通过 GMP 认证，编者根据多年的 GMP 教学和药品生产企业工作的实践经验，深入实地开展调查研究，走访了多家药品生产企业，收集了翔实的资料，根据《药品生产质量管理规范（2010 年修订）》中“确认与验证”的要求，编写了“制药企业设施设备 GMP 验证方法与实务”一书。

本书共十四章，结合大量示例，详细介绍了制药企业生产验证的基本知识、新修订的 GMP 对制药企业厂房与设施的要求，以及厂房和各类设施设备

的验证或确认方法，其中包括厂房的设计确认，计量仪器仪表的校验确认，净化空调系统（HVAC）、纯化水注射用水系统、洁净室（区）空气臭氧消毒效果、过滤器和过滤系统、净化压缩空气系统的验证，以及制药机械（设备）、无菌制剂生产设备、口服固体和液体制剂生产设备、中药丸剂生产设备、中药材前处理提取设备等的确认。

书中内容将新修订的 GMP 要求与验证工作实践紧密结合，时效性强，并且配有大量图表，规范而实用，可为制药企业在厂房设施设备方面达到 GMP 认证标准提供有益指导，是药品生产企业技术人员在验证工作中难得的参考书，也可供高等医药院校教师进行药品生产质量管理理论与实证研究时参阅。

李 歆

2011 年 11 月

第一章 GMP 对制药企业厂房与设施的要求	1
第一节 制药企业生产验证的基本知识	1
一、验证与确认的定义	1
二、我国现行 GMP 对验证的规定和内容	1
三、验证组织、项目和验证文件	2
第二节 GMP 对制药企业厂房与设施的要求	2
一、概述	2
二、我国现行 GMP 对药品生产企业厂房与设施的要求	2
三、药品生产企业洁净室（区）的特点	2
第二章 厂房设计确认	6
一、厂房设计确认要点	6
二、洁净室（区）设计确认要点	7
三、通风与除尘系统设计确认要点	8
第三章 净化空调系统（HVAC）的验证	19
第一节 药品生产环境的要求	19
一、药品生产环境的空气洁净度级别要求	19
二、净化空调系统的空气处理措施	21
第二节 空气净化系统（HVAC）的验证	22
一、系统安装确认（IQ）	22
二、系统运行确认（OQ）	22
三、系统性能确认（PQ）	22
第四章 计量仪器仪表的校验确认	71
一、概述	71
二、仪器仪表的管理	71
三、仪器仪表的周期校准	72

第五章 纯化水、注射用水系统的验证	82
第一节 概述	82
一、水的分类	82
二、纯化水、注射用水系统的基本要求	84
第二节 纯化水、注射用水系统的验证方法及其设备的确认	85
一、纯化水、注射用水系统验证的方法	85
二、纯化水制备系统的确认内容	86
三、纯化水系统的验证	87
四、注射用水系统的验证	110
第六章 洁净室（区）空气臭氧消毒的验证	124
第一节 臭氧消毒灭菌概述	124
第二节 洁净室（区）空气臭氧消毒效果的验证	124
一、臭氧消毒的方法	124
二、净化空调系统臭氧发生器消毒体积的计算	125
三、臭氧发生器的选择，臭氧发生量 W (mg/h) 的计算	125
第七章 过滤器和过滤系统的验证	137
一、过滤技术和过滤设备概述	137
二、过滤器及过滤系统的验证	139
第八章 净化压缩空气系统的验证	151
第一节 公用工程的要求	151
第二节 工业气体的验证	151
一、概述	151
二、验证内容	152
三、压缩空气生产设备	152
四、验证的实施	153
五、过滤器的完整性试验	154
六、压缩空气系统性能确认	154
第九章 制药机械（设备）的确认	165
第一节 GMP 对制药机械（设备）的要求	165
一、现行 GMP 对设备的规定	165
二、制药设备确认的目的	166
三、GMP 对制药设备的要求	166

第二节 制药机械（设备）的分类与标准	167
一、制药机械（设备）的分类与标准	167
二、制药机械（设备）的代码	170
三、制药机械产品的型号	171
第三节 制药机械（设备）的确认内容	172
一、设备的设计确认/预确认（DQ）	172
二、设备的安装确认（IQ）	173
三、设备的运行确认（OQ）	173
四、设备的性能确认（PQ）	173
五、设备验证一般程序	174
六、设备变更的控制	174
七、再验证	174
第十章 无菌制剂生产设备的确认	175
第一节 概述	175
一、无菌制剂的有关概述	175
二、无菌制剂生产设备	177
三、无菌制剂生产设备的确认	178
第二节 冻干粉针剂生产设备确认	178
第三节 大容量注射剂生产设备确认	216
一、洗瓶机	216
二、洗塞机	217
三、灌装机	217
四、加塞机、压盖机	218
第四节 小容量注射剂生产设备确认	228
一、概述	228
二、验证目的	228
三、验证内容	229
第五节 灭菌设备的确认	239
一、概述	239
二、湿热灭菌设备的确认	241
三、干热灭菌设备的确认	247
第十一章 口服固体制剂生产设备的确认	270

第十二章 口服液体制剂生产设备的确认	322
一、预确认/设计确认 (DQ)	322
二、设备的安装确认 (IQ)	323
三、设备的运行确认 (OQ)	323
四、设备的性能确认 (PQ)	324
第十三章 中药丸剂生产设备的确认	352
一、中药丸剂的基本知识	352
二、设备的设计确认/预确认 (DQ)	356
三、设备的安装确认 (IQ)	356
四、设备的运行确认 (OQ)	357
五、设备的性能确认 (PQ)	357
第十四章 中药材前处理、提取浓缩设备的确认	377
第一节 中药材前处理生产设备的确认	377
一、中药材前处理提取基本知识	377
二、设备的设计确认 (DQ)	379
三、设备的安装确认 (IQ)	379
四、设备的运行确认 (OQ)	379
五、设备的性能确认 (PQ)	379
第二节 中药材提取、浓缩生产设备的确认	387
参考文献	414

第一章 GMP 对制药企业厂房与设施的要求

第一节 制药企业生产验证的基本知识

一、验证与确认的定义

什么叫“验证”？验证的英文单词为：Validation，证明、确认的意思。1998 年我国颁布的药品生产质量管理规范（Good Manufacturing Practice, GMP）第十四章附则的用语解释认为，验证是证明任何程序、生产过程、设备、物料、活动或系统确实能达到预期结果的有文件证明的一系列活动。2010 年我国卫生部颁布的 GMP 第十四章附则用语解释给“验证”下的定义是：证明任何操作规程（或方法）、生产工艺或系统能够达到预期结果的一系列活动。“确认”是：证明厂房、设施、设备能正确运行并可达到预期结果的一系列活动。

二、我国现行 GMP 对验证的规定和内容

《药品生产质量管理规范》（2010 年修订）第七章中“确认与验证”规定，企业的厂房、设施、设备和检验仪器应当经过确认，应当采用经过验证的生产工艺、操作规程和检验方法进行生产、操作和检验，并保持持续的验证状态。还规定确认或验证的范围和程度应当经过风险评估来确定。

第一百四十条规定，应当建立确认与验证的文件和记录，并能以文件和记录证明达到以下预定的目标：（一）设计确认应当证明厂房、设施、设备的设计符合预定用途和本规范要求；（二）安装确认应当证明厂房、设施、设备的建造和安装符合设计标准；（三）运行确认应当证明厂房、设施、设备的运行符合设计标准；（四）性能确认应当证明厂房、设施、设备在正常操作方法和工艺条件下能够持续符合标准；第一百四十四条规定，确认和验证不是一次性的行为。首次确认或验证后，应当根据产品质量回顾分析情况进行再确认或再验证。第一百四十五条规定，企业应当制定验证总计划，以文件形式说明确认与验证工作的关键信息。第一百四十六条规定，验证总计划或其他相关文件中应当作出规定，确保厂房、设施、设备、检验仪器、生产工艺、操作规程和检验方法等能够保持持续稳定。第一百四十七条，规定应当根据确认或验证的对象制定确认或验证方案，并经审核、批准。确认或验证方案应当明确职责。第一百四十八条规定，确认或验证应当按照预先确定和批准的方案实施，并有记录。确认或验证工作完成后，应当写出报告，并经审核、批准。确认或验证的结果和结论（包括评价和建议）应当有记录并存档。第一百四十九条规定，

应当根据验证的结果确认工艺规程和操作规程。

三、验证组织、项目和验证文件

为了做好验证工作，企业必须成立验证组织。建立验证委员（验证领导小组）会。由企业主管副总经理、验证经理以及来自质量、工程、研究与开发、生产部门的经理组成。验证委员会主要负责验证的总体策划与协调、验证文件的审核批准，并为验证提供足够的资源。按项目（厂房、公用工程、产品工艺、生产设备、清洁、检验等）成立项目验证小组，验证小组来自各职能部门的代表组成，负责本项目验证文件的制订以及验证活动的协调。

验证文件在验证活动中起着十分重要的作用。它是实施验证的指导性文件，也是完成验证，确立生产运行各种标准的客观证据。验证文件主要包括验证总计划（即验证规划）、验证计划、验证方案、验证报告、验证总结（包括验证小结和项目验证总结）及实施验证过程中形成的其他相关文档或资料。

第二节 GMP 对制药企业厂房与设施的要求

一、概述

制药企业的厂房与设施是指制剂、原料药、药用辅料和直接接触药品的药用包装材料生产中所需的建筑物以及与工艺配套的空气调节、水处理等公用工程。

GMP 要求制药企业消除混药和污染。为达到这一目的，制药企业生产必须具备与其生产相适应的厂房和设施，包括规范化厂房以及相配套的净化空气处理系统、照明、通风、水等，与卫生设施、安全设施等。药品生产企业为了防止来自各种渠道的污染，采取多方面的污染控制措施，采用了洁净技术，形成综合性的洁净技术体系作为洁净室的主要组成部分。空气净化是最重要，它与洁净室的建筑设计有着极为密切的相互依存关系。水及高纯工业气体是生产过程所必需的；空气中的悬浮尘埃的控制、生物微粒的控制，形成了生物洁净技术。在药品生产企业洁净室的设计中，高效过滤器、层流在洁净室方面的应用都是必须的。水与工业气体在药品生产中，它们的纯净程度对于产品质量有着直接的影响。

二、我国现行 GMP 对药品生产企业厂房与设施的要求

现行 GMP（2010 年修订）第四章第三十八条至第四十五条，对厂房与设施规定了八条要求原则，并对生产区、仓储区、质量控制区、辅助区作了明确规定。厂房与设施是药品生产的重要条件，是实现 GMP 的“硬件”；详见现行 GMP（2010 年修订）第四章内容。

三、药品生产企业洁净室（区）的特点

GMP 规定制剂，原料药的精、烘、包，直接与药品接触的包装材料的生产均应

在洁净区域内进行。药品生产企业的洁净室或洁净区系指对尘粒及微生物污染需进行规定的环境控制的区域，其建筑结构、设备及其使用均具有减少对该区域污染源的介入、产生和滞留的功能。因此药品生产企业的洁净室有其自身的特点，它同时兼顾了以控制微粒为目的的工业洁净厂房以及以控制微生物为主要目的的生物洁净室的要求。微粒，特别是尘粒的存在直接影响药品质量，危及人们的生命安全。在设计药品生产企业洁净室时，必须对可能产生微粒、尘埃的环节，如室内装修、环境空气、设备、设施、容器、工具等做出必要的规定，此外还必须对进入洁净厂房的人员和物料进行净化处理，分为人流通道和物流通道。然而，药品生产企业洁净室对环境洁净度的控制尚不仅限于微粒。在生产环境中除了对非生命污染物微粒要加以限制外，还必须对有生命的污染物微生物做出必要的规定。微生物污染是指因微生物产生、附着而给特定的环境带来的不良影响。对制药行业造成污染的主要是微尘、细菌、病毒、热原、过敏性物质。

中国药典 2010 版附录 13 对药品微生物限度标准作了规定（见表 1-1）。

表 1-1 药品微生物限度标准

类别	剂型	细菌数	霉菌和酵母菌数	大肠埃希菌	大肠菌群
无菌制剂	——	符合无菌规定	符合无菌规定	符合无菌规定	符合无菌规定
口服给药制剂	不含药材原粉的制剂	每 1g 不得过 1000cfu。 每 1ml 不得过 100cfu	每 1g 或 1ml 不得过 100cfu。	每 1g 或 1ml 不得检出	——
	含药材原粉的制剂	每 1g 不得过 10000cfu（丸剂每 1g 不得过 30000cfu）。每 1ml 不得过 500cfu。	每 1g 或 1ml 不得过 100cfu	每 1g 或 1ml 不得检出	每 1g 应小于 100 个。每 1ml 应小于 10 个
	含豆豉、神曲等发酵原粉的制剂	每 1g 不得过 100000cfu。 每 1ml 不得过 1000cfu	每 1g 不得过 500cfu。 每 1ml 不得过 100cfu	每 1g 或 1ml 不得检出	每 1g 应小于 100 个。每 1ml 应小于 10 个
局部给药制剂	用于手术、烧伤或严重创伤的制剂	符合无菌规定	符合无菌规定	符合无菌规定	符合无菌规定
	用于表皮或黏膜不完整的不含药材原粉的局部给药制剂	每 1g 或 10cm ² 不得过 1000cfu。每 1ml 不得过 100cfu	每 1g、1ml 或 10cm ² 不得过 100cfu	——	金黄色葡萄球菌、铜绿假单胞菌每 1g、1ml 或 10cm ² 不得检出
	用于表皮或黏膜完整的含药材原粉的局部给药制剂	每 1g 或 10cm ² 不得过 10000cfu。每 1ml 不得过 100cfu	每 1g、1ml 或 10cm ² 不得过 100cfu	——	金黄色葡萄球菌、铜绿假单胞菌每 1g、1ml 或 10cm ² 不得检出

续表

类别	剂型	细菌数	霉菌和酵母菌数	大肠埃希菌	大肠菌群
局部给药制剂	耳、鼻及呼吸道吸入给药制剂	每 1g、1ml 或 10cm ² 不得过 100cfu	每 1g、1ml 或 10cm ² 不得过 10cfu	鼻及呼吸道给药的制剂，每 1g、1ml 或 10cm ² 不得检出	金黄色葡萄球菌、铜绿假单胞菌 每 1g、1ml 或 10cm ² 不得检出
	阴道、尿道给药制剂	每 1g、1ml 或 10cm ² 不得过 100cfu	每 1g、1ml 或 10cm ² 应小于 10cfu	——	金黄色葡萄球菌、铜绿假单胞菌、梭菌、白色念珠菌 每 1g、1ml 或 10cm ² 不得检出
	直肠给药制剂	每 1g 不得过 1000 cfu。 每 1ml 不得过 100cfu	每 1g 或 1ml 不得过 100cfu	——	金黄色葡萄球菌、铜绿假单胞菌 每 1g 或 1ml 不得检出
	其他局部给药制剂	每 1g、1ml 或 10cm ² 不得过 100cfu	每 1g、1ml 或 10cm ² 不得过 100cfu	——	金黄色葡萄球菌、铜绿假单胞菌每 1g、1ml 或 10cm ² 不得检出

说明：1. 含动物组织（包括脏器提取物）及动物类原料药材粉（蜂蜜、王浆、动物角、阿胶除外）的口服给药制剂，每 10g 或 10ml 还不得检出沙门菌；2. 有兼用途径的制剂应符合各给药途径的微生物限度标准；3. 霉变、长螨者以不合格论；4. 中药提取物及辅料参照相应制剂的微生物限度标准执行。

药品生产企业洁净室必须同时对生产环境中的微粒和微生物加以控制。现行 GMP《规范》附录 1“无菌药品”中提出的药品生产洁净室（区）的空气洁净度级别（表 1-2，表 1-3）就体现了这方面的要求，同时也反映出药品生产企业洁净室不同于其他工业洁净厂房的特点。现行又规定高风险的无菌药品，在进行洁净室（区）悬浮粒子和微生物监测时，规定了动态标准和表面微生物的规定，必须达到。现行第四十八条规定应当根据药品品种、生产操作要求及外部环境状况等配置空气净化系统，使生产区有效通风，并有温度、湿度控制和空气净化过滤，保证药品的生产环境符合要求。洁净区与非洁净区之间、不同级别洁净区之间的压差应当不低于 10Pa。必要时，相同洁净度级别的不同功能区域（操作间）之间也应当保持适当的压差梯度。口服液体和固体制剂、腔道用药（含直肠用药）、表皮外用药品等非无菌制剂生产的暴露工序区域及其直接接触药品的包装材料最终处理的暴露工序区域，应当参照“无菌药品”附录中 D 级洁净区的要求设置，企业可根据产品的标准和特性对该区域采取适当的微生物监控措施。并按无菌药品、原料药、生物制品、血液制品、中药制剂五个附录分别提出洁净度要求（非无菌原料药精制、干燥、粉碎、包装等生产操作的暴露环境应当按照 D 级洁净区的要求设置；生物制品见第十章无菌制剂生产设备的验证“生物制品生产操作示例”；血液制品的原料血浆破袋、合并、分离、提取、分装前的巴氏灭活等工序至少在 D 级洁净区内进行；中药制剂的

浸膏的配料、粉碎、过筛、混合等操作，其洁净度级别应当与其制剂配制操作区的洁净度级别一致。中药饮片经粉碎、过筛、混合后直接入药的厂房应当能够密闭，有良好的通风、除尘等设施，人员、物料进出及生产操作应当参照洁净区管理，中药注射剂浓配前的精制工序应当至少在 D 级洁净区内完成，具有针对性。我国现行 GMP《规范》规定了药品生产企业洁净室（区）空气洁净度级别及其适用的生产种类和工序，基本达到了 WHO 及发达国家的 GMP 要求（表 1-4）。无论是国际性的 GMP 还是地区或各个国家的 GMP，其基本目的都在于将人为的差错控制到最低限度，有效地防止药品受到污染，建立起完整的质量保证体系等三个方面。因此，作为药品生产必要条件的厂房、设施、设备等硬件，也必须从这些方面予以考虑，并给以满足。

表 1-2 2010 版 GMP 规定洁净室洁净度各等级别 - 悬浮粒子数

洁净度级别	悬浮粒子最大允许数/立方米			
	静态		动态	
	≥0.5μm	≥5.0μm	≥0.5μm	≥5.0μm
A 级	3520	20	3520	20
B 级	3520	29	352000	2900
C 级	352000	2900	3520000	29000
D 级	3520000	29000	不作规定	不作规定

表 1-3 2010 版 GMP 规定洁净室洁净度各等级别 - 微生物监测动态标准

洁净度级别	浮游菌 cfu/m ³	沉降菌（φ90mm） cfu/4 小时	表面微生物	
			接触（φ55mm） cfu/碟	5 指手套 cfu/手套
A 级	< 1	< 1	< 1	< 1
B 级	10	5	5	5
C 级	100	50	25	—
D 级	200	100	50	—

表 1-4 中国现行 GMP 洁净度级别标准与国外的比较

世界卫生组织 WHO GMP	美国 209E	美国 FDA	ISO/TC (209)	欧盟 EEC GMP	中国 2010 版 GMP
A	3.5	100	ISO 5	A	A
B	3.5	100	ISO 5	B	B
C	4.5	10 000	ISO 7	C	C
D	6.5	100 000	ISO 8	D	D

第二章 厂房设计确认

厂房与设施是药品生产的基本条件，涉及到各种建筑物、给排水、净化空调系统、电气、安全消防等公用工程。我国药品生产企业规范化厂房有关的设计技术法规主要有：《洁净厂房设计规范》、《建筑设计防火规范》、《厂矿道路设计规范》、《工业企业设计卫生标准》、《采暖通风空调设计规范》、《采光设计标准》、《照明设计标准》、《给水、排水设计规范》等。

厂房与设施验证的主要内容就是与药品生产过程有直接联系的建筑物、净化空调系统、水系统以及直接接触药品的工业气体等确实能符合 GMP 规范及药品生产特殊要求的一系列活动。

现行 GMP 第一百四十条规定，设计确认应当证明厂房、设施、设备的设计符合预定用途和规范要求。这里主要讨论厂房设计确认。

一、厂房设计确认要点

厂房设计的依据是现行 GMP 规范及我国政府颁发的各种技术法规。建设单位在委托医药设计院完成了概念设计或初步设计后，要组织工程技术、质量管理、工艺及生产管理，消防安全管理等专业人员对平面图及设计说明书进行确认，并得到有关部门的批准。新开办的药品生产企业及新建、改建、扩建的药品生产车间应组织有关专家对项目进行论证。例如 ×× 省，这个论证工作由 ×× 省医药质量管理协会组织的专家组负责的。药品生产企业在设计上必须符合下面的要求：

（一）降低人为差错

1. 各操作室必须有足够的面积和空间，防止因场地拥挤而造成操作上的差错。
2. 布置上必须设置能区分检验前和检验后之原辅料。半成品和成品的存放区，以便有效地分出待验品、合格品和不合格品。
3. 设置车间称量室。要求称量室的净化级别与生产区相同。

（二）防止药品交叉污染和混杂

交叉污染是指通过人流、工具传送、物料传送、空气流动等途径，造成不同品种药品的成分互相干扰、污染，或是因人、工器具、物料、空气等不恰当的流向，让洁净级别低的生产区的污染物传入洁净级别高的生产区而造成污染。所谓混杂是指因车间平面布局不当及管理不严，造成不合格的原料、中间体及半成品误作为合格品继续加工、包装出厂，或生产中遗漏任何生产程序或控制步骤。

为防止污染，建筑物要求密闭，不使外界未经净化的空气进入洁净厂房，并且要设有“三废”处理设施和防止昆虫、动物进入的措施。洁净厂房操作室内的地面、

墙壁和顶棚等，要使用发尘量小的建筑材料。对于无菌室等洁净级别要求高的房间，所用的装修材料还须经得起消毒、清洁和冲洗。对进入洁净室的人和物要进行净化处理。人流和物流要分开。无菌生产所需的物料经无菌处理后再从传递窗中传送。房间应装有防尘及捕尘设施。生产原料单独存放；青霉素类药品的生产厂房不得与其他药品的生产厂房安排在同一建筑内，室内要保持正压，与相邻房间或区域之间要保持相对负压。激素类、抗肿瘤类化学药品的生产应使用专用设备，厂房应装有防尘及捕尘设施，空调系统应单独立一个系统。产生粉尘等的操作室其他房间或区域之间（走廊）应保持相对负压。

为防止微生物的污染，对最后不能热压灭菌的制剂产品必须在无菌室（A级）内进行生产。现行GMP2010版附录1第二十九条规定，无菌生产的A/B级洁净区内禁止设置水池和地漏。第三十六条规定，除传送带本身能连续灭菌（如隧道式灭菌设备）外，传送带不得在A/B级洁净区与低级别洁净区之间穿越。

（三）厂房的环境

洁净厂房应选在大气含尘浓度低，自然环境好，离空气污染区远，振动、噪声干扰小以及离厂人、物流繁忙地区比较远的位置。

二、洁净室（区）设计确认要点

（一）土建和装修

1. 地面 地面要求能承受得住预定在房间内的生产活动，底层地面构造要防潮。楼面或地面面层材料要求整体性好，平整、无缝隙、耐磨、耐撞击、易清洗，耐腐蚀。

2. 墙壁 洁净厂房的墙壁和顶棚应选用气密性良好且在温度和湿度等变化作用下变形小的材料，表面光洁、平整、不起灰、不落尘、耐腐蚀、耐冲击、易清洗。墙与地面的交界处宜成弧形。

3. 门与窗 门窗与内墙面宜平整，对空气和水汽能密封。内门、内窗以及隔断等均要密封。门框不得设门槛。洁净室内窗采用大玻璃，利于清洁工作。门窗材料选择耐候性好、自然变形小、制造误差小、容易控制缝隙、气密性好的材料。

4. 吊顶 吊顶应与风管、管道、灯具、风口等的安装脱开，做到光滑、无裂缝，易于清洗、维修方便。洁净室（区）内各种管道、灯具、通风口及其他公用设施，在设计和安装时应考虑使用中避免出现不易清洁的部位。

（二）防爆区域的建筑要求

防爆区域除了上述要求外，还要注意地面应采用半导体材料，因为静电会导致火灾或爆炸。地面、吊顶和墙壁的材料应是耐火的，生产设备上无顶部泄爆口的还应设置防爆墙。

三、通风与除尘系统设计确认要点

通风与除尘系统验证时应判断环境是否符合 GMP 规范和环保法规、劳动法规规定的生产条件。非洁净车间在设计图纸审查时应密切注意通风与除尘系统的设置情况：

1. 对于有害气体、蒸汽或粉尘的散发源，均应设置局部排风装置或通风柜；
2. 局部排风系统应考虑生产流程，对于混合后可能引起燃烧、爆炸、结聚凝块或形成毒性更强的有害物的情况，应分设排风系统。局部排风系统排出的空气在排入大气之前，应进行净化处理；
3. 除尘器可根据性质选择布袋、旋风或湿式除尘器，或不同形式除尘器的组合。

【示例 2-1】厂房（非无菌制剂）设计确认

× × 药业有限公司验证文件

一、厂房（非无菌制剂）设计确认方案

题目：× × 药业公司厂房设计确认方案

编号：VDP-SS-007-01/1

起草人： 日期： 审核人： 日期： 批准人： 日期：

颁发部门：质量部 生效日期：

分发部门：工程设备部、生产车间、QA

目录：（略）

正文

1 概述

× × 药业公司由 × × 医药工业设计有限公司设计，× × 第二建筑工程公司按设计图纸施工承建，净化厂房由 × × 克林姆（Clearing room）净化工程公司建设安装，于 × × × × 年 × × 月建成竣工验收，地址在 × × 高新技术产业开发区 × × 路 × × 号。总投资 5000 万元，占地 31 亩，建筑面积 20321 平方米。

公司建筑主要有：中药前处理、提取车间楼房一栋。综合制剂车间（液体制剂、固体制剂）、仓库楼房一栋。综合办公楼一栋及其他辅助工程厂房（动力站、配电房等）、污水处理站、危险品库。

1.1 中药前处理、提取车间楼房一栋，共三层，总建筑面积为 5280 平方米：

一层为酒剂和五金库。其中酒剂车间有净化厂房（10 万级，D）面积 488 平方米。二层为提取和原药材库。原药材库 700 平方米，阴凉药材库 100 平方米。三层为前处理和饮片仓库。饮片库 400 平方米。

1.2 综合制剂车间（液体制剂、固体制剂）、仓库楼房一栋共三层，总建筑面积