

410

T6460-8
x79

药厂洁净室 设计、运行与 GMP 认证

许钟麟 著

同济大学出版社

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. —上海: 同济大学出版社, 2002. 1

ISBN 7-5608-2350-5

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

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2001)第 073509 号

药厂洁净室设计、运行与 GMP 认证

作 者 许钟麟 著

责任编辑 吴味隆 责任校对 郁 峰 装帧设计 钱忠麒

出 版	同济大学出版社
发 行	(上海四平路 1239 号 邮编 200092 电话 021-65985622)
经 销	全国各地新华书店
印 刷	同济大学印刷厂印刷
开 本	787mm×1092mm 1/16
印 张	20
字 数	512000
版 次	2002 年 1 月第 1 版 2002 年 1 月第 1 次印刷
书 号	ISBN 7-5608-2350-5/F·234
定 价	48.00 元

本书若有印装质量问题, 请向本社发行部调换

序

药品生产企业实施 GMP,是一项具有专业性的系统工程。在这个系统工程中,即在构成药品生产全过程的诸方面因素中,空气洁净技术的广泛应用已成为一个重要组成部分。

在药品生产中,无菌药品非最终灭菌的原料药,大容量注射液的灌封,生物制品灌装前不需除菌过滤制品的配制、合并、灌封、冻干、加塞、稳定剂佐剂添加、灭活,等等,均需在洁净度为 100 级的洁净室中进行;最终灭菌药品小容量注射液的灌封,注射剂的稀配、滤过,直接接触药品的包装材料的最终处理,等等,均需在洁净度为 10000 级的洁净室中进行;非最终灭菌的无菌制剂的压盖,口服液体药品,一般眼用药品,深部组织创伤外用药品,等等,均需在洁净度为 100000 级的洁净室中进行;非无菌药品需最终灭菌的口服液药品、口服固体药品、表皮外用药品、直肠用药,等等,均需在洁净度为 300000 级的洁净室中进行。总之,空气洁净技术的应用,为药品生产防止尘埃、微生物污染和交叉污染发挥着不可取代的重要作用。

空气洁净度的保持,同样也需要诸多因素的支撑。符合洁净度要求的空气,就是靠控制所有与其相关的因素和因素变化过程来实现的。而控制相关因素需要所有相关人员同一性地严格按 SOP 和 SMP 操作去实现。据此,经过正规培训的、高素质的人是最关键的因素,因为 GMP 的软件、硬件都是靠人去操作的。高素质的人员的最基本的体现应是较高的 GMP 意识在头脑中扎根。从这个意义上讲,GMP 意识是实施中的 GMP 的灵魂。

空气洁净技术在我国已广泛应用于军事、民用、电子、精密仪器等各个领域、各个行业。目前,随着我国药品科研、生产、流通、使用的发展,GMP 认证步伐的加快,以及入世后与世界经济技术接轨的需要,如何将空气洁净技术与 GMP 的实施紧密结合起来,从理论到实践给 GMP 的实施以有力的保证和促进,已成为一个重要课题。各有关方面都正在进行积极探索和实践。

本书的作者许钟麟研究员,长期以来,一直专业从事空气洁净技术的研究和实践,同时,对制药企业实施 GMP 进行了大量调研,多次在国家药品监督管理局有关司局举办的药品 GMP 检查员培训班上讲学,并从国际、国内两个方面的交流上,综合积累了丰富的经验和学识。作者根据这些实践经验和科研成果撰写而成的《药厂洁净室设计、运行与 GMP 认证》一书,全面系统和深入浅出地体现了上述 GMP 精神。希望随着国际、国内空气洁净技术的不断发展,作者为 GMP 的实施研究出更新的成果。



2001 年 11 月 8 日

前言

作者多年来参与原国家医药局、国家药品监督管理局、药品认证管理中心、农业部和建设部等方面举办的 GMP 培训班的讲课,以及主持药厂 GMP 车间综合性能检测评定、指导药厂洁净室工程设计和方案评审等工作,结识了许多朋友,知道他们很需要一本把 GMP 和空调净化技术紧密结合起来的书。它既不是 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边缘学科技术概念的堆砌罗列。对于空调净化人员需要的,是掌握涉及 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 GMP 的原则和规定,而不是 GMP 内容的平淡宣讲。

本着这种精神,作者试图根据自己多年来在 GMP 方面的工作实践与研究工作的体会和成果的总结,写成上述这样一本书,这就是现在奉献在读者面前的《药厂洁净室设计、运行与 GMP 认证》。

该书共 15 章,从 GMP 与空气洁净技术的关系讲到药厂洁净室设计的理论法规基础、性能参数、系统设备,再讲到五种药品剂型洁净车间技术改造的不同措施,以及运行维护和验证认证的可操作细节,尽可能做到简明扼要,适合更多人的需要。

作者期待,这本书只要能对上述精神有所体现,对空调净化人员、车间生产和管理人员以及行政领导人员都有所帮助,就不负作者的初衷了。

为了方便非制药行业读者参考与查对,特将《药品生产质量管理规范》(1998 年修订)及其附录,作为本书附录放在书末。

作者特别感到荣幸的是:国家药品监督管理局药品认证管理中心李武臣主任在百忙中审阅了这本书稿,并为之作序,在此谨致深深的谢意。

作 者

2001 年 11 月于北京

目录

第一章 GMP 与空气洁净技术的关系	1
1 GMP 的概念	3
2 GMP 与空气洁净技术的关系	4
3 正确认识洁净室	5
4 洁净室的分类和作用原理	6
4.1 按用途分类	6
4.2 按气流流型分类	7
5 GMP 定义的空气洁净度级别	7
参考文献	15
思考题	16
第二章 厂区环境	17
1 总原则	19
2 环境无污染,厂区要整洁	19
3 区间不妨碍,发展有余地	23
参考文献	23
思考题	24
第三章 平面布置	25
1 总原则	27
1.1 关于合理平面布置	27
1.2 关于严格划分区域	27
1.3 关于防止交叉污染	28
1.4 关于方便生产操作	29
2 分区	30
3 隔离	31
3.1 静态隔离	31
3.2 动态隔离	32

4	人身净化	32
4.1	更衣	33
4.2	盥洗	37
4.3	缓冲	37
4.4	面积指标	41
5	物料净化	41
5.1	脱包	42
5.2	传递	42
5.3	传输	42
6	防止昆虫进入	44
7	安全疏散	45
7.1	洁净厂房的特点	45
7.2	防火分区	45
7.3	疏散距离	45
7.4	安全出口	46
7.5	消防口	46
7.6	门的开启方向	46
	参考文献	46
	思考题	47

第四章 设计参数 49

1	药厂洁净车间应控制的设计参数	51
2	空气洁净度级别	53
3	换气次数	57
3.1	换气次数与洁净度的关系	57
3.2	自净换气次数	58
4	工作区截面风速	60
5	静压差	62
6	温湿度	63
6.1	舒适感	63
6.2	工艺要求	65
7	照度	67
8	噪声	68
	参考文献	69
	思考题	70

第五章 净化空调系统与设备 71

1	常用系统	73
1.1	常规循环风系统	73

1.2	全新风系统	74
1.3	有连续局部排风的系统	74
1.4	有间歇局部排风的系统	76
2	GMP 对系统的要求	76
2.1	总原则	76
2.2	关于严格区分独立与联合	76
2.3	关于严格区分直流与循环	77
2.4	关于严格区分正压与负压	77
2.5	关于防止污染、有利整洁	78
3	从空气净化角度采取的措施	78
3.1	系统划分的注意之点	78
3.2	需要独立系统的对象	78
3.3	不能用循环风的对象	79
3.4	需要负压的对象	79
3.5	排风需要高效过滤器处理的对象	79
4	系统风量的计算	79
4.1	送风量	79
4.2	新风量	81
5	主要零部件和设备	81
5.1	新风口	81
5.2	排风口	81
5.3	回风口	81
5.4	风道	84
5.5	管件和阀门	86
5.6	过滤器	89
5.7	送风末端	90
5.8	消声器	93
5.9	除湿机和加湿器	96
5.10	风机	99
5.11	空调设备	101
5.12	净化新风机组	105
	参考文献	105
	思考题	105

第六章 室内气流组织 107

1	GMP 对气流组织的要求	109
2	气流组织的主要形式	109
3	气流组织的主要特性	113
4	上送上回的缺点	114

5 上送单侧下回的缺点	115
6 送风口数量过少的缺点	117
7 局部单向流的送风速度	121
8 局部单向流与背景乱流送风口的关系	122
9 药厂洁净室常用气流组织形式	125
参考文献	127
思考题	127
第七章 针剂和瓶装输液生产的净化措施	129
1 针剂	131
1.1 工艺特点	131
1.2 净化措施方式	132
1.3 局部百级装置的注意事项	136
2 瓶装输液	137
2.1 工艺特点	137
2.2 净化措施重点	138
参考文献	139
思考题	139
第八章 片剂生产的净化措施	141
1 工艺特点	143
1.1 工艺特点	143
1.2 生产工序	143
2 片剂车间的除尘措施	144
2.1 一般原则	144
2.2 物理隔离措施	144
2.3 就地排除措施	148
2.4 压差隔离措施	155
2.5 全新风全排措施	156
3 片剂车间的除湿措施	156
3.1 除湿要求	156
3.2 氯化锂转轮除湿机原理	156
3.3 氯化锂转轮除湿机的形式	157
3.4 转轮除湿机系统	159
3.5 实例	159
参考文献	160
思考题	161
第九章 原料药生产的净化措施	163

1 概念	165
2 工艺特点	165
3 防止异物混入	166
3.1 异物种类	166
3.2 异物检查方法	166
3.3 防止异物混入的措施	168
4 净化措施	170
参考文献	170
思考题	170
第十章 生物制品和生物安全的净化措施	171
1 生物制品的特点	173
2 生物制品与生物学安全(简称生物安全)的关系	173
3 生物学危险度	174
4 不同生物制品的不同生产条件	175
5 物理学隔离	178
5.1 污染的途径	178
5.2 一次隔离	179
5.3 二次隔离	179
6 空气净化	181
6.1 洁净度级别	181
6.2 送排风和换气次数	181
6.3 室内静压	181
6.4 过滤器	183
6.5 排风机和排风处理	183
6.6 压差控制	183
7 水、气、电	185
7.1 给水	185
7.2 排水	185
7.3 气体供给	185
7.4 配电	185
8 生物安全洁净室设计运行要点	185
9 生物安全柜	188
9.1 种类	188
9.2 安装	190
9.3 现场检查	192
9.4 国产安全柜性能	192
参考文献	194
思考题	194

第十一章 药包材生产的净化措施	195
1 药包材的概念	197
2 药包材对药品质量的影响	197
3 对药包材生产环境的总要求	199
4 I类药包材对生产环境的要求	200
5 对药包材净化措施的其他规定	201
6 对药包材物料的管理措施	202
参考文献	202
思考题	202
第十二章 建筑装饰与系统安装	203
1 建筑装饰总原则	205
2 对装饰材料的总要求	206
3 地面	207
4 吊顶、墙面及其他	211
5 净化空调系统的制作与安装	211
5.1 图纸的审核	211
5.2 管道系统要严密	212
5.3 不产尘、不积尘、易清扫	213
参考文献	213
思考题	214
第十三章 厂房与净化空调设施的验证	215
1 验证的概念	217
1.1 概念	217
1.2 内容	217
1.3 程序	218
2 厂房按 GMP 设计要求的确认	218
2.1 平面布置	218
2.2 建筑装饰	219
3 安装确认	219
3.1 文件	219
3.2 外观	230
3.3 试运转	230
3.4 安装确认的工作程序	230
3.5 过滤器检漏	230
4 运行确认	232
4.1 调整测试内容	232

4.2 运行确认的工作程序.....	234
5 性能确认	234
5.1 条件.....	234
5.2 性能确认的工作程序.....	234
5.3 综合性能测定项目.....	235
5.4 测定次序.....	235
5.5 测定方法.....	236
5.6 评定标准.....	246
参考文献.....	249
思考题.....	249
第十四章 维护管理	251
1 概念	253
2 效果	253
3 人员管理制度	255
3.1 GMP 的要求	255
3.2 教育是基础.....	255
3.3 十项不准.....	256
3.4 十项规定.....	256
3.5 十项注意.....	256
4 设备管理制度	257
4.1 生产设备.....	257
4.2 过滤器.....	258
4.3 空调设备.....	260
4.4 其他用具设备.....	261
5 卫生和安全制度	261
5.1 GMP 要求	261
5.2 十项注意.....	261
5.3 消毒与灭菌.....	262
6 日常监测制度	266
7 对突发污染事故的处理	268
8 建立记录	269
参考文献.....	269
思考题.....	269
第十五章 药品 GMP 的认证	271
1 申报认证前的准备	273
1.1 人员准备.....	273
1.2 资金准备.....	273

1.3	培训准备	273
1.4	自检准备	273
1.5	整改准备	273
1.6	关键项目准备	274
2	认证申请	274
2.1	申请书	274
2.2	报送资料	274
3	现场检查	276
3.1	检查标准	276
3.2	自检项目	276
4	审批与发证	283
	参考文献	284
	思考题	284
附录		285
	药品生产质量管理规范(1998年修订)	287
	药品生产质量管理规范(1998年修订)附录	296

第一章

GMP 与空气洁净技术的关系

1 GMP 的概念

GMP 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));

2001 年,农业部对原《兽药生产质量管理规范(试行)》组织了修订工作。

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,直至成品的贮存与销售的一整套保证药品质量的管理体系。简言之,GMP 的目的是为了防止药品生产中的混批、混杂、污染和交叉污染,以确保药品的质量。

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。

根据国家药品监督管理局《关于药品 GMP 管理工作有关问题的通知》(国药管安[1998]189 号)^[1]：“将根据我国制药工业发展状况,制定切实可行的实施 GMP 工作规划。在 3 至 5 年内,血液制品、粉针剂、大输液、基因工程产品和小容量注射剂等剂型、产品的生

产要达到 GMP 要求,并通过 GMP 认证。……在规划规定的期限内,对未取得‘药品 GMP 证书’的企业或车间,将取消其相应的生产资格。”

2 GMP 与空气洁净技术的关系

根据 GMP 精神,药品的质量不是靠最后的药品检验检测出来的,而是确确实实生产出来的,所以 GMP 是着眼于生产的全过程,从管结果变为管因素。

空气洁净作为一个大的方面,则是 GMP 的一个大因素。

在空气洁净这一大因素中,同样也有许多具体的环节和因素,空气洁净是靠控制所有与其有关的因素和因素变化过程实现的。

GMP 发展到今天,已不是 GMP 要不要空气洁净技术的问题,而是如何更好发挥空气洁净技术作用的问题。

为了更好发挥空气洁净技术在 GMP 实施中的作用,必须正确处理两者的关系。

(1) 空气洁净技术并不是实施 GMP 的唯一决定因素,而是一个必要条件。有人认为硬件是 GMP 的决定因素,因此有了空气洁净技术这一硬件,实施 GMP 就可以高枕无忧了。这是很危险的看法。

以药品生产工艺和空气洁净技术相比,如果可以用比例来形容的话,前者的重要性将占到 90%,空气洁净技术只占 10%。没有成熟的先进的处方和工艺,再有怎样高的空气洁净度级别,也是生产不出质量好的药品的。

但是,和过去相比,不论是药品的科学技术、工艺条件、厂房设施、设备仪器,还是人的水平等等都大大进步了,就全球来说,只有空气的质量反而降低了(尽管发达国家的环境保护有了很大进步),而对我国来说,这一点尤显突出。1992 年全世界超过世界卫生组织 WHO 推荐标准最严重的城市即北京、加尔各答、新德里和西安,有一半在中国,这种情况几乎每年都有。图 1-1 和图 1-2 是大约 10 年间我国和日本大气尘总悬浮微粒的对比^[2],以 1986 年为

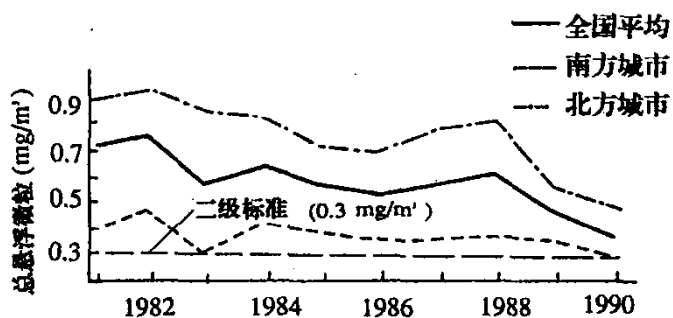


图 1-1 我国大气尘总悬浮微粒 10 年变化

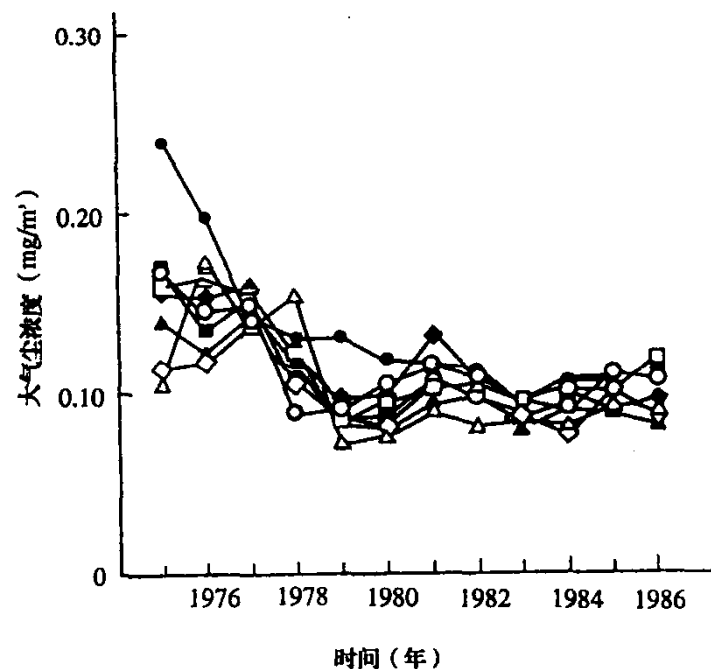


图 1-2 日本东京都地区大气尘 10 年变化

例,我国的全国平均水平高出日本 5 倍以上。但是,经过努力,最近两年,我国主要城市的大气污染状况已有明显改善。

另一方面,因为引进室外新鲜空气、实行空气调节,是现代制药生产车间必要的条件,所以,在对制药过程可能带来的各种尘、菌污染当中,来自室外空气的可达 10^5 粒/L($\geq 0.5\mu\text{m}$ 的微粒)数量级以上,而来自人、建筑等(工艺尘除外)占 3×10^3 粒/L,仅占前者 3%,最多也在 10% 以下。所以各种尘、菌污染中空气的污染是主要矛盾。而在空气之外的污染中,人的发尘发菌又是主要的,活动时每人(穿洁净工作服)发尘($\geq 0.5\mu\text{m}$)约为 0.5×10^6 粒/min(静止时,发尘量相当于活动时的 $1/3\sim 1/5$),发菌量为 $150\sim 1000$ 个/min。人带口罩发菌量与不带口罩发菌量之比为 $1:7\sim 1:14$ 。人的发菌量与发尘量之比约为 $1:500\sim 1:1000$ ^[3]。室内各种表面的发尘量与人的发尘量相比, 8m^2 地面所代表的室内各表面的发尘量相当于一个人静止时的发尘量。所以在空气之外的污染中,人的发尘发菌量将占到 80%~90%,而来源于建筑物是次要的,占 10%~15%。在来源于建筑物的尘菌中,地面当然占绝大数。

上述分析说明了三点:

一是对现代的环境来说,空气的尘菌污染是主要的,所以空气洁净技术是实施 GMP 的必要条件;

二是对生产的内部环境来说,空气净化处理是主要矛盾,其他方面包括建筑装潢等应是其次的;

三是在有了空气洁净技术之后,对人的管理是主要矛盾。

(2) 空气洁净技术的核心——洁净室技术对于 GMP 来说绝不仅仅是“风机+高效过滤器”那么容易,也绝不仅仅是洁净度一个指标问题。

有人把洁净室设计看得太容易,“设计 10 万级可以达到千级,设计 1 万级可以达到百级”。这一方面有概念上的不清(见后面说明),另一方面是因为过去设计规范给出的参数是动态条件的,而现在的检测则是静态的,致使结果很容易达到目标(见后面关于换气次数的说明)。

总之,如果不了解洁净室的原理和实质,相对于 GMP 的其他环节把洁净室看得太容易了,势必丢掉了本质,最终损害了洁净室的质量。

3 正确认识洁净室

GMP 所应用的空气洁净技术,就是由处理空气的空调净化的设备、输送空气的管路系统和用来进行生产的洁净环境——洁净室三大部分构成。

首先,由送风口向室内送入干净空气,室内产生的尘菌被干净空气稀释后强迫其由回风口进入系统的回风管路,在空调设备的混合段和从室外引入的经过过滤处理的新风混合,再经过空调机处理后又送入室内。室内空气如此反复循环,就可以在相当一个时期内把污染控制在一个稳定的水平上。

因此,可以看出,作为空气洁净技术主体的洁净室具有以下三大特点:

(1) 洁净室是空气的洁净度达到一定级别的可供人活动的空间,其功能是能控制微粒的污染。