

药品 GMP 指南

Guidance of Good Manufacturing Practices for Drug

● 厂房设施与设备

Premises, Facilities and Equipment

国家食品药品监督管理局药品认证管理中心 编写



中国医药科技出版社

药品 GMP 指南

厂房设施与设备

(厂房、水系统、空调净化系统)

国家食品药品监督管理局药品认证管理中心 编写

GMP

中国医药科技出版社

内 容 提 要

本书是《药品 GMP 指南》丛书之一,为新修订的《药品生产质量管理规范》的实施提供全面、深入、实用的科学参考。

本书由国家食品药品监督管理局药品认证管理中心编写,紧扣新修订的《药品生产质量管理规范》,并参考美国、日本、欧盟、世界卫生组织等的相关文件。本书由三部分组成,即厂房、水系统和空调净化系统。

厂房部分具体包括厂房设计、设备;水系统部分具体包括定义、内容和法规要求,制药用水及蒸汽系统技术要求,运行和验证,问题讨论;空调净化系统部分具体包括原料药及各种制剂的空调系统设计、调试、确认和运行,常见问题讨论等。

本书内容丰富,实用性强,可供药品生产企业及工程设计、设备制造、药品监管等单位的管理、技术、生产和检查人员参考使用。

图书在版编目(CIP)数据

厂房设施与设备:药品 GMP 指南/国家食品药品监督管理局药品认证管理中心编写. —北京:中国医药科技出版社,2011. 8

ISBN 978 - 7 - 5067 - 5080 - 6

I. ①药… II. ①国… III. ①制药工业 - 产品质量 - 质量管理 - 规范 - 中国 ②制药厂 - 厂房 - 质量管理 - 规范 - 中国 ③化工制药机械 - 质量管理 - 规范 - 中国 IV. ①F426.7 - 65

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2011)第 149779 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

规格 787 × 1092mm $\frac{1}{16}$

印张 26 $\frac{1}{4}$

字数 571 千字

版次 2011 年 8 月第 1 版

印次 2011 年 8 月第 1 次印刷

印刷 三河市腾飞印务有限公司印刷

经销 全国各地新华书店

书号 ISBN 978 - 7 - 5067 - 5080 - 6

定价 219.00 元

本社图书如存在印装质量问题请与本社联系调换

编委会

主 编 张爱萍 孙咸泽
副主编 刘 渊 沈传勇
执行主编 郑 强 孙京林
编 委 (以姓氏笔画为序)

马庆华 王卫兵 王社义 王金戌 王 春 王荣端 闭欢欢
张书娥 李 梅 杨明媚 沈菊平 单红宾 孟 昱 盛 竞
曾 欣 雷继峰

编写人员 (以姓氏笔画为序)

马文忠 马 涛 马 骏 毛 昆 王一凡 王 立 王亚清
王 军 王 欣 王春燕 王荣端 王海彬 王艳东 王 莉
王董明 王 锐 王新峰 王福国 邓 艳 王智华 冯 军文
申景丰 龙立丹 任 民 刘永芬 刘光宇 刘 昀 刘树林
刘燕琳 吕 虹 孙永保 孙玉玮 孙 挺 庄 静 朱友华
朱金林 闭欢欢 吴小勇 吴传彬 吴 强 宋丽婧 宋 彬
张立平 张 丽 张学玲 李为华 李永康 李伟举 李华英
李宏民 李金红 李荣光 李 梅 杨一心 杨 军 杨明媚
杨宪丽 杨海峰 杨爱荣 杨 硕 汪 涛 沈菊平 肖志坚
邴邵同 陈立鸣 陈 建 陈 或 陈 泉 陈起迅 陈 斌
单红宾 周昕燊 周晓华 房亚清 林 宾 罗玉华 罗晓杰
范 君 范建文 范新华 金玉珠 侯少瑞 施玉英 施金金
胡立国 胡仲新 胡燕飞 贺丽红 贺 铮 贺 娜 赵 茜
教庆波 耿佐力 贾明翰 郭从友 郭军亮 郭 昕 高剑锋
崔 铁 崔 强 梁 喜 黄彩河 黄敏霞 黄维清 傅兰清
曾 欣 董 巍 谢红艳 解 馨 赖婉枫 蔡清波 魏云娟
魏 霞 籍利军

审稿人员 (以姓氏笔画为序)

丁开云 丁德海 方秋雯 王卫兵 王永华 王 帆 王宝艺
王董明 刘 晖 刘景起 王向杰 吕东军 孙克刚 孙京林
朱英杰 朱晓敏 毕四新 闭欢欢 吴 军 张书娥 张 华
张爱萍 杨 彬 沈菊平 肖志坚 陈艳华 周 玲 岳 勇
范建文 姜 芳 赵春华 钟光德 徐瑞阳 秦 玉 郭清伍
钱应璞 钱 雪 高福贞 曾翔玲 葛 均 蒋 菁 谢红艳
韩 亮 窦学杰 臧克承 魏 东 军

编写说明

《药品生产质量管理规范（2010年修订）》于2011年1月17日经卫生部令第79号发布，自2011年3月1日起施行。

依法实施《药品生产质量管理规范》（简称药品GMP），是强化国家对药品生产监督管理措施之一，也是促进我国药品生产企业建立与国际标准接轨的质量管理体系、保证上市药品质量和走向国际市场的关键因素，更是我国制药产业健康发展的技术保证。

为切实做好新修订药品GMP的实施工作，国家食品药品监督管理局药品认证管理中心会同北京大学药物信息与工程研究中心组织来自国内外药品监督管理部门及药品生产企业的160余位专家，完成了《药品GMP指南》的编写工作。旨在通过比较、研究国内外已有资料或实施经验，融汇成一套适合推进我国药品GMP实施的综合性指导资料，为新修订的药品GMP的实施提供全面、深入、实用的科学参考。

《药品GMP指南》由“质量管理体系、质量控制实验室与物料系统、厂房设施与设备、无菌药品、口服固体制剂、原料药”六个分册组成。基本涵盖了新修订药品GMP的主要内容，每部分指南从背景介绍、法规要求、技术要求、实施指导、实例分析及要点备忘等方面展开。如在公共系统指南中，对药品生产与质量控制的通用部分内容进行了重点说明，以帮助理解新修订药品GMP中质量风险管理、纠正与预防措施（CAPA）、变更、偏差等新概念。在具体剂型指南中，根据不同剂型的生产工艺、关键质量控制点的不同进行了具体分析。公共系统指南与具体剂型指南各自独立又相互补充，使药品GMP系统性要求与产品风险控制有机结合，为药品GMP的有效实施打下基础。

《药品GMP指南》编写过程中除了紧扣新修订的药品GMP外，还参考、引用了包括US FDA、EMA、WHO、ISO、PIC/S、ICH、ISPE、PDA在内的部分国外药品监督管理机构、国际组织、行业协会以及药品生产企业的相关指导原则、技术标准和文件达290余份。

《药品GMP指南》的研究、编写本身就是科学监管理念指导下的一次实践，也是药品监督管理部门、学术研究机构和药品生产企业在药品监管全球化趋势下的一次合作。希望《药品GMP指南》的出版有助于药品检查员、药品监督行政管理人员、药品生产企业的管理和技术人员从中学习借鉴汲取国际先进管理及技术理念。同时，为对新修订药品GMP的认知和实践，提供一个学习研究的平台。《药品GMP指南》作为对药品GMP的科学理解和实践经验的凝练的技术参考资料，也应随着认识的提高和实践经验的丰富而不断更新和完善。

《药品GMP指南》的编写得到了国家食品药品监督管理局以及相关业务司局的支持和指导；北京大学药物信息与工程研究中心及部分药品生产企业给予全力配合。在此，谨对关心和支持《药品GMP指南》编写的各级领导和专家表示衷心的感谢！

《药品GMP指南》涉及的内容广泛，虽经努力，但因时间仓促、水平有限，错漏之处恳请指正。

国家食品药品监督管理局药品认证管理中心

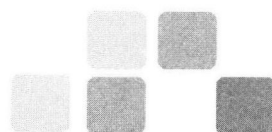
2011年6月

总 目 录

厂房 (1)

水系统 (97)

空调净化系统 (221)



目 录

1 厂房设计	7
1.1 概述	7
1.1.1 厂址选择和厂区总体布局	10
1.1.2 厂房设施的设计和使用要求	12
1.2 生产区	23
1.2.1 生产制造区	23
1.2.2 包装区	30
1.3 仓储区	31
1.3.1 医药仓储区 GMP 风险	31
1.3.2 平面布局、设施设计原则	32
1.4 质量控制区	34
1.5 辅助区	39
2 设备	47
2.1 设备生命周期管理	48
2.2 设备的设计选型	52
2.3 设备技术资料管理	56
2.4 设备维护与维修	57
2.5 设备使用和清洁	64
2.5.1 概述	64
2.5.2 标准操作程序	65
2.5.3 设备状态标识	69
2.5.4 设备使用日志	72
2.5.5 设备清洁清洗	74
2.5.6 生产模具管理	80
2.6 校准	81
2.6.1 概述	81
2.6.2 仪表分类	82

2.6.3 仪表特性	83
2.6.4 校准周期制定	85
2.6.5 第三方校准	85
2.6.6 仪表储存及购买	85
2.6.7 校准文件	85
2.6.8 计量标准器管理	87
2.6.9 校准工作流程图	87
2.6.10 系统校准与系统误差计算	87
参考资料	95
关键词表	96

配图索引

图 1-1	厂区总体布局示例	12
图 1-2	典型的灭蝇灯图示	17
图 1-3	捕鼠笼图示	18
图 1-4	口服固体制剂生产单元逻辑图	29
图 1-5	口服固体制剂平面布局示例	29
图 1-6	口服制剂生产车间物流图示例	31
图 1-7	药厂库房平面布局示例	33
图 1-8	药厂库房整体式取样间示例	34
图 1-9	质量控制区参考总体布局示例	38
图 1-10	微生物实验室布局示例	38
图 1-11	进入 D 级洁净区更衣流程图示例	44
图 1-12	进入 B 级洁净区更衣流程图示例	44
图 1-13	更衣室常用设施示例	45
图 1-14	更衣柜示例	45
图 2-1	设备生命周期管理流程图示例	51
图 2-2	某制药企业预防性维修计划流程示例	61
图 2-3	某制药企业关键设备故障维修流程示例	61
图 2-4	移动罐清洗示例	78
图 2-5	校准范围层次	84
图 2-6	漂移和限度示意图	84
图 2-7	量值溯源关系图示例	87
图 2-8	校准工作流程图	88
图 2-9	仪器标签示例	90

表格索引

表 1-1	药品生产受控环境的分级对比表	14
表 1-2	口服固体制剂生产企业对厂房设施装修实施指导一览表	20
表 1-3	口服固体制剂生产企业对厂房设施装修实施指导一览表 (续)	20
表 1-4	口服固体制剂生产企业对厂房设施装修实施指导一览表 (续)	21
表 1-5	无菌制剂生产企业对厂房设施装修实施指导一览表	21
表 1-6	无菌制剂生产企业对厂房设施装修实施指导一览表 (续)	23
表 1-7	产品特性对生产区域平面布局影响一览表示例	24
表 2-1	设备维修方法选择	52
表 2-2	压片机预防性维修检修内容计划	62
表 2-3	制药企业 × × × × 年关键设备预防性维修计划表 (1)	62
表 2-4	制药企业 × × × × 年 × × 月关键设备预防性维修计划表 (2)	63
表 2-5	制药企业生产设备润滑油选用示例	63
表 2-6	制药企业瓶装生产线设备润滑卡示例	63
表 2-7	电子天平及电子秤使用前检查记录	69
表 2-8	设备分类清单示例	69
表 2-9	设备使用日志配置表示例	74
表 2-10	固体设备、容器具清洗步骤及详细时间表示例	79
表 2-11	固体容器具清洗步骤及详细时间表示例	80
表 2-12	校准台账示例	91
表 2-13	温度变送器校准记录表	93

1 厂房设计

1.1 概述

药品生产质量管理规范（Good Manufacturing Practice, GMP）在药品生产企业的实施包括两方面的内容：软件和硬件。软件是指先进可靠的生产工艺，严格的管理制度、文件和质量控制系统；硬件是指合格的厂房，生产环境和设备。硬件设施是药品生产的基本条件。我国 1998 版 GMP 第三章厂房与设施共 23 条，2010 年修订 GMP 吸收国外发达国家 GMP 相关条款并结合我国药品生产企业现状，第四章厂房与设施条款增加到 33 条，说明厂房与设施作为硬件在药品生产中的重要性。

药品生产企业厂房设施主要包括：厂区建筑物实体（含门、窗），道路，绿化草坪，围护结构；生产厂房附属公用设施，如：洁净空调和除尘装置，照明，消防喷淋，上、下水管网，洁净公用工程，如纯化水，注射用水，洁净气体的产生及其管网等。对以上厂房设施的合理设计，直接关系到药品质量。

GMP 的核心就是防止药品生产中的混淆、污染和交叉污染。本章将从厂区总体布局、生产区、仓储区、质量控制区、辅助区等五个小节，通过质量法规风险和技术风险的评估，设计和实施 GMP 的相关规范条款。

医药工业洁净厂房设施的设计除了要严格遵守 GMP 的相关规定之外，还必须符合国家的有关政策，执行现行有关的标准、规范，符合实用、安全、经济的要求，节约能源和保护环境。在可能的条件下，积极采用先进技术，既满足当前生产的需要，也要考虑未来的发展。对于现有建筑技术改造项目，要从实际出发，充分利用现有资源。

用于药品生产的设施应以满足现行 GMP 为最基本的要求，并在此基础上优化以满足生产的要求及企业的商业利益。优化的设施设计与厂区的实际情况，生产的具体要求，生产方式，设备的选择等紧密相关。因此没有所谓的放之四海而皆准的优化的设施设计。本书阐述的是为满足现行 GMP 的基本要求的一些指南以供设施设计时参考，并提供了一些典型设计来举例说明。

【法规要求】

药品生产质量管理规范（2010 年修订）

第三十八条 厂房的选址、设计、布局、建造、改造和维护必须符合药品生产要求，应当能够最大限度地避免污染、交叉污染、混淆和差错，便于清洁、操作和维护。

第三十九条 应当根据厂房及生产防护措施综合考虑选址，厂房所处的环境应当能够最大限度地降低物料或产品遭受污染的风险。

第四十条 企业应当有整洁的生产环境；厂区的地面、路面及运输等不应当对药品的生产造成污染；生产、行政、生活和辅助区的总体布局应当合理，不得互相妨碍；厂区和厂房内的人、物流走向应当合理。

第四十一条 应当对厂房进行适当维护，并确保维修活动不影响药品的质量。应当按照详细的书面操作规程对厂房进行清洁或必要的消毒。

第四十二条 厂房应当有适当的照明、温度、湿度和通风，确保生产和贮存的产品质量以及相关设备性能不会直接或间接地受到影响。

第四十三条 厂房、设施的设计和安装应当能够有效防止昆虫或其他动物进入。应当采取必要的措施，避免所使用的灭鼠药、杀虫剂、烟熏剂等对设备、物料、产品造成污染。

第四十四条 应当采取适当措施，防止未经批准人员的进入。生产、贮存和质量控制区不应当作为非本区工作人员的直接通道。

第四十五条 应当保存厂房、公用设施、固定管道建造或改造后的竣工图纸。

第四十六条 为降低污染和交叉污染的风险，厂房、生产设施和设备应当根据所生产药品的特性、工艺流程及相应洁净度级别要求合理设计、布局和使用，并符合下列要求：

（一）应当综合考虑药品的特性、工艺和预定用途等因素，确定厂房、生产设施和设备多产品共用的可行性，并有相应评估报告；

（二）生产特殊性质的药品，如高致敏性药品（如青霉素类）或生物制品（如卡介苗或其他用活性微生物制备而成的药品），必须采用专用和独立的厂房、生产设施和设备。青霉素类药品产生量大的操作区域应当保持相对负压，排至室外的废气应当经过净化处理并符合要求，排风口应当远离其他空气净化系统的进风口；

（三）生产 β -内酰胺结构类药品、性激素类避孕药品必须使用专用设施（如独立的空气净化系统）和设备，并与其他药品生产区严格分开；

（四）生产某些激素类、细胞毒性类、高活性化学药品应当使用专用设施（如独立的空气净化系统）和设备；特殊情况下，如采取特别防护措施并经过必要的验证，上述药品制剂则可通过阶段性生产方式共用同一生产设施和设备；

（五）用于上述第（二）、（三）、（四）项的空气净化系统，其排风应当经过净化处理；

（六）药品生产厂房不得用于生产对药品质量有不利影响的非药用产品。

第四十七条 生产区和贮存区应当有足够的空间，确保有序地存放设备、物料、中间产品、待包装产品和成品，避免不同产品或物料的混淆、交叉污染，避免生产或质量控制操作发生遗漏或差错。

第四十八条 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调净化系统，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10帕斯卡。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。

第四十九条 洁净区的内表面(墙壁、地面、天棚)应当平整光滑、无裂缝、接口严密、无颗粒物脱落,避免积尘,便于有效清洁,必要时应当进行消毒。

第五十条 各种管道、照明设施、风口和其他公用设施的设计和安装应当避免出现不易清洁的部位,应当尽可能在生产区外部对其进行维护。

第五十一条 排水设施应当大小适宜,并安装防止倒灌的装置。应当尽可能避免明沟排水;不可避免时,明沟宜浅,以方便清洁和消毒。

第五十二条 制剂的原辅料称量通常应当在专门设计的称量室内进行。

第五十三条 产尘操作间(如干燥物料或产品的取样、称量、混合、包装等操作间)应当保持相对负压或采取专门的措施,防止粉尘扩散、避免交叉污染并便于清洁。

第五十四条 用于药品包装的厂房或区域应当合理设计和布局,以避免混淆或交叉污染。如同一区域内有数条包装线,应当有隔离措施。

第五十五条 生产区应当有适度的照明,目视操作区域的照明应当满足操作要求。

第五十六条 生产区内可设中间控制区域,但中间控制操作不得给药品带来质量风险。

第五十七条 仓储区应当有足够的空间,确保有序存放待验、合格、不合格、退货或召回的原辅料、包装材料、中间产品、待包装产品和成品等各类物料和产品。

第五十八条 仓储区的设计和建造应当确保良好的仓储条件,并有通风和照明设施。仓储区应当能够满足物料或产品的贮存条件(如温湿度、避光)和安全贮存的要求,并进行检查和监控。

第五十九条 高活性的物料或产品以及印刷包装材料应当贮存于安全的区域。

第六十条 接收、发放和发运区域应当能够保护物料、产品免受外界天气(如雨、雪)的影响。接收区的布局和设施应当能够确保到货物料在进入仓储区前可对外包装进行必要的清洁。

第六十一条 如采用单独的隔离区域贮存待验物料,待验区应当有醒目的标识,且只限于经批准的人员出入。

不合格、退货或召回的物料或产品应当隔离存放。

如果采用其他方法替代物理隔离,则该方法应当具有同等的安全性。

第六十二条 通常应当有单独的物料取样区。取样区的空气洁净度级别应当与生产要求一致。如在其他区域或采用其他方式取样，应当能够防止污染或交叉污染。

第六十三条 质量控制实验室通常应当与生产区分开。生物检定、微生物和放射性同位素的实验室还应当彼此分开。

第六十四条 实验室的设计应当确保其适用于预定的用途，并能够避免混淆和交叉污染，应当有足够的区域用于样品处置、留样和稳定性考察样品的存放以及记录的保存。

第六十五条 必要时，应当设置专门的仪器室，使灵敏度高的仪器免受静电、震动、潮湿或其他外界因素的干扰。

第六十六条 处理生物样品或放射性样品等特殊物品的实验室应当符合国家的有关要求。

第六十七条 实验动物房应当与其他区域严格分开，其设计、建造应当符合国家有关规定，并设有独立的空气处理设施以及动物的专用通道。

第六十八条 休息室的设置不应当对生产区、仓储区和质量控制区造成不良影响。

第六十九条 更衣室和盥洗室应当方便人员进出，并与使用人数相适应。盥洗室不得与生产区和仓储区直接相通。

第七十条 维修间应当尽可能远离生产区。存放在洁净区内的维修用备件和工具，应当放置在专门的房间或工具柜中。

1.1.1 厂址选择和厂区总体布局

【实施指南】

一般生产企业总体布局的基本原则和要求是：

- 了解工厂所在地区的地质条件、气候、交通运输的现状和中、长期规划要求，使企业的规划与地区的规划相适应。

避免选择气象灾害和地质活动频繁（例如龙卷风、地震、泥石流、山体滑坡、火山等）的区域；避免选择因采矿等原因地质结构已被破坏的区域。

选址时应了解当地市政规划，包括目前和可预见的市政区域规划，应避免选择当地政府已经规划为其他功能区域（例如房地产开发）的用地。

- 应特别关注环保健康安全法规的影响。近年来我国的环保法规变化频繁，标准提高很快，选址时必须要考虑长远的规划发展，应避免选择河流发源地或其他对公司未来生存、发展具有风险的区域；应考虑该流域的总体排污限额，现有排污限额分配情况以及余额空间；应考虑所在地是否工业园区，是否有园区统一的污水处理设施等；应考察当地是否有特殊的环保健康安全法规，并评估其对企业长远发展的影响。

- 在满足生产、操作、安全和环保的基础上，工艺流程应集中布置，集中控制。
- 道路设计要适应人流、物流合理组织，内外运输相协调，线路短捷、顺畅；避免或减少折返迂回运输。
- 合理配置公用系统。
- 全面考虑远期和近期工厂发展用地预留。
- 建筑群体组合艺术处理。平面布置与空间建筑相协调，厂区建筑与周边环境相协调。

药品生产企业总体布局除要考虑一般工厂建设所应考虑的环境条件之外，还需按照洁净厂房的特殊性，对周边环境和厂区总体布局提出以下要求。

A. 选址

- 医药工厂厂址宜选择在大气含尘、含菌浓度低，无有害气体，自然环境好的区域。如：无明显异味，无空气、土壤和水的污染源、污染堆等。
- 医药工厂厂址应远离铁路、码头、机场、交通要道以及散发大量粉尘和有害气体的工厂、贮仓、堆场等严重空气污染，水质污染，振动或噪声干扰的区域。如不能远离严重空气污染区时，则应位于其最大频率风向上风侧，或全年最小频率风向向下风侧。

B. 厂区总体布局

- 厂区总体布局应符合 GB 50187—93《工业企业总平面设计规范》外，同时应满足新版 GMP 相关厂房设施的要求。
- 厂区按行政、生产、辅助和生活等划区布局。
- 医药工业洁净厂房应布置在厂区内环境清洁，人流货流不穿越或少穿越的地方，并应考虑产品工艺特点，合理布局，间距恰当。
- 兼有原料药和制剂生产的药厂，原料药生产区应位于制剂生产区全年最大频率风向的下风侧。三废化处理、锅炉房等有严重污染的区域应置于厂区的最大频率下风侧。
- 青霉素类高致敏性药品生产厂房应位于厂区其他生产厂房全年最大频率风向的下风侧。
- 动物房的设置应符合 GB 14925《实验动物环境及设施》的有关规定。
- 医药工业洁净厂房周围宜设置环形消防车道（可利用交通道路），如有困难时，可沿厂房的两个长边设置消防车道。
- 厂区主要道路应贯彻人流与货流分流的原则。洁净厂房周围道路面层应选用整体性好，发尘少的材料。
- 医药工业洁净厂房周围应绿化。宜减少露土面积。不应种植散发花粉或对药品生产产生不良影响的植物。

【实例分析】

- 某制药企业厂区总体布局分析（图 1-1）