

## GMP 对药品生产企业厂房与设施的要求

### 一、概述

药品生产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，最大限度地减少任何药品生产所包含的、通过检验最终产品不能消除的风险。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，这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、气体、洗涤与卫生设施、安全设施等。

药品生产企业为了防止来自各种渠道的污染，采取了多方面的污染控制措施，普遍采用洁净技术，并初步形成了综合性的洁净技术体系作为洁净室的主要组成部分。空气净化是极为重要的，它与洁净室的建筑设计有着极为密切的相互依存关系。纯水及高纯工业气体往往是生产过程所必需的，它们虽各有其可以安置在洁净厂房外的独立制备工艺，但往往由于生产中的种种特定条件，其使用点一般均在洁净室内。

关于工业用洁净室方面的指南、规定、标准参考资料、解说和应用实例，我国过去已经发表过许多文献予以介绍。空气中的悬浮尘埃的控制技术，20 世纪 70 年代初期在我国药品生产企业运用时还是先进技术，而现在已从一般尘埃的控制转变到生物微粒的控制，形成了生物洁净技术。

在药品生产企业洁净室的发展过程中，1950 年高效过滤器的研制、1962 年层流（现在称单向流）概念在洁净室方面的应用以及 1963 年美国联邦标准 209 的发表，都是很大的技术革新。高效过滤器的发明和使用、以单位体积空气中  $0.5\mu\text{m}$  悬浮尘粒来规定空气洁净度、层流概念的形成和应用、美国联邦标准 209 标准的修订及推广等，使洁净技术获得了很大的发展。

水与工业气体在药品生产上都普遍使用，它们或者与产品容器相接触，或者直接参与药品的化学、物理过程，甚至是药品的主要原料。它们的纯净程度往往要比空气洁净程度对于产品质量有着更加直接的影响。

### 二、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，制剂所用的原辅料，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，它同时兼顾了诸如电子行业以控制微粒为目的的工业洁净厂房以及医院手术室等以控制微生物为主要目的的生物洁净室的要求。

就控制环境中的微粒而言，对药品生产企业洁净室同样重要。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。大量临床资料表明，如药品被  $7-2\mu\text{m}$  的尘粒污染了，尤其是静脉注射用药，可以导致热原反应、肺动脉炎、微血栓或异物肉芽肿等，严重的会致人死命。粒子进入血管系统对人体的危害，与粒子数量、粒径及理化性质有关。许多国家的药典对微粒污染均有控制标准：美国药典(USP)24 版规定每瓶输液中大于或等于  $10\mu\text{m}$  的粒子不得超过 10000 个，

大于或等于 25 $\mu$  m 的粒子不得超过 2000 个；英国药典（BP）自 1973 年版起规定，每毫升输液中大于或等于 2 $\mu$  m 的粒子不得超过 1000 个，大于或等于 5 $\mu$  m 的粒子不得超过 100 个；我国药典 1985 年版首次对输液不溶性微粒作出限定，规定每毫升中大于或等于 10 $\mu$  m 的粒子不得超过 50 个，大于或等于 25 $\mu$  m 的粒子不得超过 5 个。除输液外，其他注射剂、滴眼剂和口服剂等也都要求在洁净的环境中生产，只是各自要求的洁净度不尽相同。根据这个要求，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。

药品，鉴于它治病救人的特殊作用，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。因为它们对药品的污染比微粒更甚，不加以控制则对人体危害更为严重。微生物多指细菌和真菌，可以在一切地方产生，有很强的繁殖力。空气中的微生物多数附着在灰尘上，也有的以芽孢状态悬浮在空气中。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。由于微生物不断生长和繁殖，因此它是“活的粒子”。不同环境中微生物量也不相同（见表 1-1）。在温度、湿度条件适宜的情况下，它们一昼夜可增殖 10<sup>21</sup>~24 倍，因而对微生物的控制尤为重要，也更为棘手。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。注射药如果被细菌污染，轻则导致患者局部红肿化脓，重则可引起全身细菌性感染性疾病。口服及外用药除了不能有大肠杆菌、绿脓杆菌、金黄色葡萄球菌、活螨和螨卵外，对霉菌和杂菌也要进行限制（表 1-2）。

表 1-1 不同环境中微生物量

环境	土壤	水	空气	人体皮肤	地板
微生物量	10 <sup>4</sup> ~ 10 <sup>10</sup> 个/g	10 ~ 10 <sup>4</sup> 个/g	10 <sup>1</sup> ~ 10 <sup>4</sup> 个/g	1 ~ 10 <sup>4</sup> 个/g	10 ~ 10 <sup>4</sup> 个/g

表 1-2 药品的微生物检查要求

类别	剂型	含细菌量	含霉菌量	附注	
固体	不含生药原料	口服剂	≤ 1000 个/g 或 ml	≤ 100 个/g 或 ml	不得检出大肠杆菌 含动物药或脏器药不得 检出沙门菌，活螨
	含生药原料	片剂	≤ 10000 个/g	≤ 500 个/g	
		丸剂	≤ 45000 个/g	≤ 4500 个/g	
		散剂	≤ 100000 个/g	≤ 500 个/g	
液体制剂		≤ 100 个/ml	≤ 100 个/ml		
外用药	眼药	≤ 100 个/g 或 ml	不得有	不得检出绿脓杆菌	
	阴道、创伤用药	≤ 1000 个/g 或 ml	≤ 100 个/g 或 ml	不得检出破伤风杆菌、绿脓杆菌	

正是因为这些原因，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。国家药品监督管理局（SDA）颁布的《规范》附录中提出的药品生产洁净室（区）的空气洁净度级别（见表 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。

表1-3 药品生产洁净室（区）空气洁净度级别

洁净度级别	尘粒最大允许数/个·m <sup>-3</sup>		微生物最大允许数	
	≥0.5μm	≥5μm	浮游菌/个·m <sup>-3</sup>	沉降菌/个·皿 <sup>-1</sup>
100级	3500	0	5	1
10000级	35000	2000	100	3
100000级	3500000	20000	500	10
300000级	10500000	60000	—	15