

欧盟 GMP 和我国 GMP 标准的对比

GMP 在我国已推行多年，我们有必要重新审视我国与国际先进水平的差距，监管部门也顺应这一形势，正在修订药品生产质量管理规范(即 GMP)。据悉，新版的 GMP 接近欧盟 GMP 要求。下面将从具体阐述欧盟 GMP 与我国现行 GMP 的不同，这些不同主要反映在无菌药品上。

1、欧盟 GMP 与我国现行 GMP 在非无菌药品方面的不同

在欧美国家，洁净级别是对无菌药品而言，因此欧盟 GMP 对非无菌药品类的管理相对宽松，无环境检测的强制规定，只是提到生产区的设计应有适当的气流，并可能达到 10 万级水平，需定期做环境检测。

我国现行 GMP 对非无菌药品规定了 10 万级和 30 万级两个级别。有可能我国新版 GMP 对非无菌药品中 30 万级级别的要求将被取消，全部按 10 万级标准设计，并作静态考核验收。

2、欧盟 GMP 与我国现行 GMP 在无菌药品方面的不同

欧盟对无菌药品生产的管理较严，欧盟 GMP 附录 1 就是针对无菌药品的生产而设立的，共有 93 条，现将其与我国现行 GMP 的不同之处作专门列举。

2.1、生产环境

(1)、欧盟 GMP 将无菌药品生产所需的洁净区分为 4 个级别：

A 级为高风险操作区。如灌装区，放置胶塞桶、敞口安瓿瓶、敞口西林瓶的区域及无菌装配/连接操作的区域，通常用层流操作台(罩)来维护该区的环境状态。层流系统在其工作区域必须均匀送风，风速为 0.36-0.54m/s (指导值)。应有数据证明层流的状态并须验证；

B 级指无菌配制和灌装 A 级区所处的背景区域；

C、D 级指生产无菌产品过程中重要程度较次的清洁操作区。

(2)、洁净区的设计必须符合相应的“静态”标准，以达到“动态”的洁净要求。“静态”是指安装已经完成并已运行，但没有操作人员在场的状态。而“动态”是指生产设施按预定工艺模式运行并有规定数量的操作人员现场操作的状态。

(3)、生产操作全部结束，操作人员撤离生产现场并经 15~20min (指导值)自净后，洁净区应达到表中的“静态”标准。药品或敞开容器直接暴露环境微粒动态测试结果应达到表 1 中 A 级的标准。

(4)、为了达到 B、C、D 级的要求，空气换气次数应根据房间的大小、室内的设备和操作人员数决定。

2.2、洁净区的要求

应根据生产操作的性质来决定此洁净区的要求，表 2 将列出了各级区内示例性生产操作。

2.3、微生物监测

为了控制无菌操作区的生物状况，应对微生物进行动态监测，监测方法有沉降碟法、定量空气采样法和表面取样法等。

2.4、无菌生产的专业技术

(1)、隔离操作技术。采用隔离操作技术能最大限度降低对操作人员的影响，并大大降低无菌生产环境中产品被微生物污染的风险。隔离操作器和传递装置的

设计有多种形式。隔离操作器及其所处环境的设计，应能保证相应区域空气的质量达到设定标准。隔离操作器所采用的材料在某种程度上易被穿刺或易产生渗漏。传输装置可设计成单门的、双门的，甚至可以是同灭菌设备相连的全密封系统。同时，隔离操作器所处环境的级别取决于它们的设计及其应用。无菌操作的隔离操作器所处环境的级别至少应为 D 级。

(2)、“吹灌封”技术。吹气/灌装/密封系统（简称“吹灌封”）是一套专用机械设备，从一个热塑性颗粒吹制成容器到灌装和密封，整个过程由一台全自动机器连续操作完成。用于无菌生产的“吹灌封”设备本身装有 A 级空气风淋装置，操作人员在按 A、B 级区要求着装的前提下，该设备可以安装在洁净度至少为 C 级的环境中。在静态条件下，此环境微粒和微生物均应达到标准，在动态条件下，此环境的微生物应达到标准。而用于生产最终灭菌产品的“吹灌封”设备至少应安装在 D 级环境中。

2.5、最终灭菌产品

原料和大多数产品的准备、配制至少应在 D 级区进行，以降低粒子和微生物污染的风险，并与过滤及灭菌操作的要求相适应。微生物污染风险比较高时，如容易长菌的产品、配制后要等相当长时间方可灭菌的产品或因故主要不在密闭容器内进行配制操作的产品，配制必须在 C 级环境中进行。同时，最终灭菌产品的灌装应至少在 C 级区进行。当产品受环境污染的风险比较大时，例如灌装速度慢或容器是广口瓶、或是产品须暴露数秒钟方可压塞的，这些都必须在 C 级区内局部 A 级条件下灌封。此外，软膏、霜剂、悬浊液以及乳剂一般应在 C 级区配制和灌封，然后作最终灭菌。

2.6、无菌制备

清洗后的物料应当至少在 D 级区处理。除在配制后须灭菌或除菌过滤的产品外，无菌原料、物料的处理应在 B 级区内局部 A 级的条件下进行。在生产加工过程中须无菌过滤的药液必须在 C 级区内配制；配制后不作除菌过滤的产品，药液的配制应在 B 级区内局部 A 级的条件下进行。无菌制备的产品，其处理和灌装必须在 B 级区内局部 A 级的条件下进行。

2.7、人员

除了已规定的人员教育及卫生总体要求外，欧盟 GMP 还有具体要求，如各洁净区的着装要求说明如下：(1)D 级区。应将头发、胡须等相关部位遮盖，应穿普通的工作服和合适的鞋子或鞋套。应采取适当措施，以避免将洁净区外的污染引入本区。(2)C 级区。必须将头发、胡须等相关部位遮盖，应穿手腕处可收紧的连体服或衣裤分开的工作服，并穿适当的鞋或鞋套。这类服装应不脱落纤维或微粒。(3)A、B 级区。应当用头罩将头发以及胡须等相关部位全部遮盖住，头罩应塞进衣领内，应戴口罩以防散发液滴。应戴经灭菌且未上滑石粉的橡胶或塑料手套，穿经灭菌或消毒的脚套，裤管应当塞进脚套内，袖口应塞进手套内。同时，着装应不脱落纤维或粒子，并能滞留身体散发的粒子。

2.8、厂房

除已知总体要求外，还明确：(1)吊顶应作密封处理，防止来自上方的污染；(2)无菌生产的 A、B 级区内禁止设置水池与地漏。在其它洁净区内机器设备或水池与地漏不应直接相连。在洁净要求较低区域的地漏应设水封，防止倒流；(3)应设送风故障报警系统。

2.9、卫生

应监测消毒剂和清洁剂的微生物污染状况，稀释液应存放在事先清洁过的容器内，存放期不得超过规定（经灭菌的除外）。A级和B级区应使用无菌的消毒剂和清洁剂。另外，洁净区的熏蒸有助于降低死角的微生物污染。

2.10、灭菌

欧盟 GMP 非常重视无菌药品生产的最关键工序，附则 1 中有系统阐述：(1) 所有的灭菌工艺都应验证。应特别注意那些在现行的欧洲药典中没有收载的灭菌方法或者被灭菌产品不是一种简单的水溶液或油溶液时所采用的灭菌方法。可能条件下，应尽量采用热力灭菌法。任何情况下，所采用的灭菌工艺必须同时获得注册和安监这两个部门的认可。(2) 任何灭菌工艺在投入使用前，都必须通过物理检测手段和必要时的生物指示剂试验，来验证其对产品的适用性及灭菌效果，即每种被灭菌品的所有部位都达到了设定的灭菌要求。应对工艺的有效性定期进行再验证（1 年至至少 1 次）。设备有重要变更后，应进行再验证。应保存再验证的结果和记录。(3) 应将生物指示剂作为灭菌监控的补充手段。应按供货商的要求保存和使用生物指示剂，并通过阳性对照试验来确认其质量。(4) 使用生物指示剂时，应采取严格措施，防止由其所致的微生物污染。

同时，欧盟 GMP 共记载了热力灭菌、湿热灭菌、干热灭菌、辐射灭菌、环氧乙烷灭菌、非最终灭菌药品的除菌过滤，并明确对环氧乙烷灭菌方法提出“只有在其他灭菌方法不能采用时方可采用本法。对辐射灭菌方法提出紫外光照射，通常并不是一种可行的灭菌方法。”

2.11、无菌产品的最终处理

无菌灌装的抗生素瓶在完成轧盖前，尚未形成完整的密封系统。因此，应在 A 级保护下直到完成轧盖。由于抗生素瓶的轧盖会产生大量的非活性微粒，因此，轧盖机应有单独房间并有适当的排风。轧盖间在动态条件下，可能达不到 A 级的标准，但其微生物指标应符合规定标准。

3、对欧盟 GMP 的探讨

笔者就本人所理解的欧盟 GMP（主要是针对无菌药品的附录 1）的一些要求罗列于此，细看这些要求，就可以看出与我国现行 GMP 之间的差距。从宏观来说，我国现行的 GMP 主要是着重于静态的控制，而欧盟 GMP 着重于动静态控制的结合。要做到动静态控制相结合，对我国现行药品生产现状不仅是一次全新挑战也是一次革命，笔者将从几个方面来探讨：

3.1、净化级别

对于无菌药品的生产环境净化级别，欧盟的要求 A、B、C、D 级。其中：(1) A 级即 100 层流级；(2) B 级是动态要求的万级相当于静态的千级，按动态、静态控制结合，按具体要求设置；(3) C、D 级按需要设置，相当于现行万级（非无菌万级）或 10 万级。

这样看来，C、D 级与现行处理方式差异不大，但如何设置 A、B 级呢？A 级虽是百级层流，但根据笔者所知，国外认证时需要做烟雾探测，对层流的边界层的组织处理也是一个课题；按国外同行的经验，B 级区需按房间内设备发尘量和进入人员数进行具体计算才能得出换气次数，欧盟的 GMP 没有具体的换气次数参考值，要按每个房间分别计算换气次数。鉴于此我们应该有意识地收集一些换气次数与区域空气质量的对应数据，这样才能预先计算出达标的空气净化系统。由

于空气换气次数是维持生产区洁净度的主要手段，而空气换气次数又直接与生产的能耗即成本挂钩，确定合适的换气数是净化设计的关键。

3.2、设备

3.2.1、关于隔离操作与“吹灌封”技术的看法

此前，我国 GMP 未涉及有关隔离操作技术的概念，因此一些实际操作的工况安排也不同，同时在设备上的空白也让一些特殊操作的设计安排成为问题。

制药设备隔离化技术常有以下方法：手套式操作、封密仓、快速交换传递口、充气式密封、空气锁、装袋进出、管路密封输送、机械手等自动控制装置。制药设备隔离化设计永远不要忘记隔离装置只是一道建立在设备与人之间的物理屏障，若在设计的时候没有充分考虑工艺流程的话，那么其可能变成阻碍设备运行的障碍。而制药机械隔离化设计应该以便利操作与维护、且不需破坏设备工艺的整体性为目的。制药机械隔离化设计宗旨便是设备能依靠屏障类隔离系统在两个不同洁净等级环境之间进行隔离，或者通过系统将人与实际生产环境相对隔离开来。

“吹灌封”技术在大容量注射剂中运用较多，近年欧美国家在塑料安瓿水针与滴眼剂中也有较多运用。由于我国 GMP 对此没有具体规定，所以在以前的生产实践中，药厂大都按照设备供货商提出的技术及环境要求和建议，再结合中国 GMP 对药包材操作环境具体净化的不同要求来实施，以至于国内“吹灌封”生产工艺良莠不一。同样，也由于我国 GMP 对此没有具体规定，使得在欧洲运用很广的塑料安瓿水针这一剂型在我国却没能推广。

3.2.2、净化级别与设备

高的洁净度的提出，必然对设备的密封性与发尘率提出新要求。原先的开放型设备进一步密闭，设备的清洗灭菌方法(特别是 CIP/SIP)更简捷可靠，这些问题将是制药设备日后努力的方向，也是提高制药设备技术水平的途径。

随着新标准的实施，对制药设备的要求也会相应提升。如抗生素瓶轧盖机，按欧盟附则 1 的要求，应放在 A 级保护下。由于操作中不可避免会产生微粒，那么如何减少对 A 级及背景环境的影响又是一个课题。又如固体制剂中的类似压片机、胶囊充填机、粉碎机等易产生粉尘的设备如何做到相对密闭并内附真空捕集粉尘？

4、结语

本文介绍了欧盟 GMP 与我国现行 GMP 的不同，着重阐述了这些不同之处在无菌药品方面的表现，继而探讨了应对的着手点。据悉，新版 GMP 还在编审之中，至于未来的正式文稿如何，现在还是个未知数，定稿后的实施过程及相关时间节点也是众所期待的。但可以预见的是新版 GMP 的实施将极大提升制药生产水平，而因此引发的变革也是极大的。可以说，不管将来新版 GMP 怎样，了解与熟悉欧盟 GMP，对我国制药生产与制药装备二行业均有益，这也是笔者写此文的目的所在。