

1、A 级的风速由  $s$  提高到  $\pm 20\%$ , 也就是。

(提高风速, 据说国内的层流都达不到这么高的速度, 我觉得完全是瞎说, 我们的层流常常风速超高, 风速不够, 换一台静压高一点儿的风机就够了, 或者使用单独的空调机组供风, 更有保证)

2、各洁净区压差梯度, 有 5Pa 升为 10Pa, 洁净区与非洁净区、不同级别洁净区之间都是  $> 10 \text{ Pa}$ , 一般会调整到 12-14 Pa。

这个非常简单, 与风量无关, 减少回风、增大新风即可实现。

3、温、湿度没有了范围规定, 原则是根据产品特点和操作性质, 保证药品生产环境要求, 保证药品质量。

没有特殊要求一般以人体舒适为宜。(生产工艺对温度和湿度无特殊要求时, 以穿着洁净工作服不产生不舒服感为宜。空气洁净度 A 级、B 级区域一般控制温度为  $20\sim 24^{\circ}\text{C}$ , 相对湿度为  $45\sim 60\%$ 。空气洁净度 CD 级区域一般控制温度为  $18\sim 26^{\circ}\text{C}$ , 相对湿度为  $45\sim 65\%$ )

4、自净时间有了指导值, 15-20Min。

一般情况下实际 5-10Min 即可达到静态要求。

5、B 级区可以在外部观察到内部的操作。

可以采用观察窗、视频摄像头监控。记住, 洁净区的操作必须轻缓, 必须遵守洁净区行为规范, 必须定期观看视频, 或者定期观察人员操作, 教育培训必须到位, 毕竟 75%污染来自于人员。

6、流型测试, 证明气流不会导致污染风险。发烟、家用电热加湿器都可以观察到流型。

7、送风机组故障报警, 关键房间的压差记录、归档。在线监测空调机组运行参数, 在线监测各区域压差, 电子存档, 实现也很简单, 远程报警到值班室就行了。

8、单独的轧盖区, 适当的抽风装置。

没有严格要求轧盖在人物流单独分开的洁净区。可以在同一个 A 级，分开房间，加缓冲，采取负压控制，足够了。

9、无菌药品生产洁净区空调应保持连续运行，维持洁净度级别。

没有污染源时，可以值班降频运行。因为室内没有操作人员，没有开设备，就没有污染源，空调系统只要不泄露，即使不开空调送风，也可以维持很多天符合要求。

10、B 级区不需要单向流，也就是没必要设计成满布层流，

乱流 B 级即可，不要试图去设置满布层流的 B 级区，出力不讨好的事情。

11、据说国内的设备达不到 A 级生产要求。

A、动态环境监测要求。

（可以自己装或者委托自动化公司来装，很简单，很多小公司都可以做，费用低廉，我自己都可以做。）

B、在线检测与剔废要求。（应该说国内的设备也很完善了，当然和国外有差距）

进口设备极其昂贵，大家都片面夸大了差别，其实这些都可以改造、增加，我们也可以帮助增加，毕竟进口设备上千万，国产设备才百万、几十万。

12、国内外的技术水平差异，主要是理念上的差异，国内厂商想不到，或者想到了不愿意去做，很多国产设备替国外贴牌的，简单改进的，高一两倍、五六倍的的价钱。我原来的公司就是专做国内设备出口的，完全自己改造符合欧美要求，然后高价卖出去，和欧美的设备竞争。

13、按照详细的书面操作规程对厂房进行清洁或必要的消毒。这个无话可说，制定 SOP，严格执行，再说一句，清洁方法不正确，无效的清洁，完全是一种污染，起不到清洁作用，反而越清洁越污染严重，只靠消毒灭菌来控制微生物罢了。

14、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。

尽可能不用，尽可能采用物理方法来实现鼠害蚊虫的杀灭，关键是控制。

15、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。

设计要合理，同时制定人员进出批准程序，可以采取门禁措施，也可以采取人员进出视频自动计数系统。

16、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。

竣工图纸肯定要有，但是以前没有竣工图纸的，需要补画了，要和现场完全一致，要有PID图，最好有成比例的三维图，据说三维图画得好，审计官可以不进去洁净区。

17、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。

这个强制要求的风险评估，你就疯吧，主要从污染与交叉污染的角度吧，关键是清洁验证要做好。

18、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。青霉素类药品产尘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。

这个，严格执行，否则会被枪毙掉。

19、其排风应当经过净化处理。

加中、高效排风过滤。

20、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。

似乎可以生产对药品质量无不利影响的非药用产品哦，中国的语言很神奇，最后还是不知道到底能否生产非药品。。

21、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。

管道暗装到技术夹层，灯具采用上检修式，其它尽可能暗装、洁净区外部检修，插座、开关、电话……采取嵌入式安装，密封胶密封严密，不然和夹层相通，污染就严重了。

22、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。

防止倒灌的装置最好就是气隔断了，存水弯不好管理，容易滋生微生物，需要加消毒液但是会被腐蚀，而且不能有效防止倒灌，如果真空、负压、排水堵塞，就会倒灌，我专门写了文章说这个话题，倒灌气体和倒灌污水，两害相较取其轻。

23、制剂的原辅料称量通常应当在专门设计的称量室内进行。

专门设计的称量室，有专门卖的整体式负压称量室。

24、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。

相对负压或采取专门的措施，比如吸尘。这个大家都很熟练，是高手。

25、仓库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。

取样车似乎是不行了，最好设计成取样室，带人流、物流缓冲，带空气净化。没办法，法规要求的。

26、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。

分开即可。对于阳性室的设置，论坛看帖子去吧。

27、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。

最好设计在区域之外，不要直接或间接相通就好了，隔远一点，负压抽风。

28、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。

与使用人数相适应，要计算。盥洗室不得与生产区和仓储区直接相通。似乎加个缓冲室就可以了，最好保持负压抽风。

29、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。

设备故障需要立刻维修，如果进入洁净区的维修工具需要灭菌，时间长那就影响生产了，所以，B级区一般会备用一些已灭菌的常用工具，放在专门的房间或专门的洁净工具柜中，无菌包装。

30、当建立设备使用、清洁、维护和维修的操作规程，并保存相应的操作记录。

所有设备均有操作 SOP、维护 SOP，预防性维护年度、月度计划、报告，按照设备使用的组合单元制定清洁 SOP，内容要全，要具有可操作性。

31、应当建立并保存设备采购、安装、确认的文件和记录。

URS、招标书、投标书、合同、FDS、图纸、DQ、FAT、IQ、OQ、PQ，都存档呗。

32、设备所用的润滑剂、冷却剂等不得对药品或容器造成污染，应当尽可能使用食用级或级别相当的润滑剂。

建立润滑管理规程，规定润滑部位及油品规格的使用清单，均采用食用级。

33、生产用模具的采购、验收、保管、维护、发放及报废应当制定相应操作规程，设专人专柜保管，并有相应记录。

更换模具和不同规格件，要严格管理，这也是一贯的要求。

34、应当制定设备的预防性维护计划和操作规程，设备的维护和维修应当有相应的记录。

预防性维护年度、月度计划、报告，维护 SOP、维护指令、维护记录。

35、经改造或重大维修的设备应当进行再确认，符合要求后方可用于生产。

改造按照变更流程，评估是否需要再确认，维修按照维修流程，评估是否重大维修，是否需要再确认。“重大”不好判定，可以自行定义，简单的改造，正在变更里做测试就行了，重大的改造、维修，起草确认方案、确认报告吧。

36、主要生产和检验设备都应当有明确的操作规程。

这个可以有，必须滴。

37、生产设备应当在确认的参数范围内使用。

操作 SOP 和相关文件中的设备运行参数必须在确认过的范围内，反过来说，设备系统确认中实际测试的参数范围必须大于计划使用的参数范围。确认完成后修订操作 SOP，对于运行参数给予规定，否则开坏了设备，还不知道咋回事儿，不过目前的设备自动保护、报警实在是太完善了，不敢越雷池一步。

38、应当按照操作规程和校准计划定期对生产和检验用衡器、量具、仪表、记录和控制设备以及仪器进行校准和检查，并保存相关记录。校准的量程范围应当涵盖实际生产和检验的使用范围。

衡器、量具、仪表、记录和控制设备建立台账，分级、分类管理，制定操作 SOP、维护 SOP、校准 SOP，制定年度校准计划、月度校准计划、月度、年度报告。校准范围应涵盖使用范围。

39、应当使用计量标准器具进行校准，且所用计量标准器具应当符合国家有关规定。校准记录应当标明所用计量标准器具的名称、编号、校准有效期和计量合格证明编号，确保记录的可追溯性。

计量标准器的管理。企业不论是否自己内部校准，都必须有自己的校准规程，来源于法定标准，用于对比外校的合理合法性，对于外校证书，企业内部必须签字确认，确认证书的有效性，确认数据的可靠性，确认误差在你应用的可接受范围内，如果校准数据不符合法定标准的误差，符合你的使用标准，就可以将降级使用或者继续使用。

40、衡器、量具、仪表、用于记录和控制的设备以及仪器应当有明显的标识，标明其校准有效期。

现场张贴明显的合格标识，标识必须清晰、正确。

42、不得使用未经校准、超过校准有效期、失准的衡器、量具、仪表以及用于记录和控制

的设备、仪器。  
计量器具偏差处理流程，对于校准不合格的计量器具，尽管校准后调整到了误差范围内，调整前的数据一定要记录，要启动计量偏差调查，分析评估前一段时间的产品是否受到了影响，本条规定的任何不符像，要走偏差流程。

43、在生产、包装、仓储过程中使用自动或电子设备的，应当按照操作规程定期进行校准和检查，确保其操作功能正常。校准和检查应当有相应的记录。

药物的合成、制剂，包装和仓储使用能够正常运作的自动的、机械的、电子的或其他类型的设备，包括计算机和相关系统，这些应用设备应按照书面程序定期校准、检查或复核，其书面记录应予保存。

44、纯化水可采用循环，注射用水可采用 70℃以上保温循环。（没有了 80 度以上保温 4℃以下存放）。

纯化水一定要循环了，注射用水似乎没有了 80℃以上保温 4℃以下存放。

45、应当对制药用水及原水的水质进行定期监测，并有相应的记录。制定日常监测规程，其实验证的第三阶段就是日常监测阶段。

水系统的验证最少应包含三个阶段；

· 阶段 1：前 2-4 周是工厂试运行阶段，要进行 DQ, IQ 和 OQ 的操作。还要设立操作参数，并要确定清洁和卫生规程，包括清洁卫生的频率。每一点都要进行取样。本阶段结束后要升级水系统的操作 SOP、维护 SOP。

- 阶段 2：以后的 4-5 周，要验证系统在控制中，取样仍然要按照第一阶段的方法进行。
- 阶段 3：以后的 1 年中要验证系统在长期的控制中。取样可减少到每周一次，水质量指南中应该包含验证和再验证过程。

46、当按照操作规程对纯化水、注射用水管道进行清洗消毒，并有相关记录。发现制药用水微生物污染达到警戒限度、纠偏限度时应当按照操作规程处理。

维护 SOP、清洗消毒 SOP，监控管理规程（警戒限度、纠偏限度处理流程）

河北峰帆净化工程技术部提供分享

十万级净化车间采用工艺处理措如下：



1、**空调**系统必须经过初效、中效、**高效**三级过滤处理的净化空调系统。保证送入室内的空气是洁净空气，能对**室内污染空气**进行稀释。

2、室内保证一定压力，防止无尘**室内空气**受外界空气干扰。一般工业洁净室要求室内与室外的压差值为 5-10pa。

3、建筑围护结构必须保证气密性良好，建筑表面光滑，不产尘、不积尘、不泄露。gmp 厂房一般有万级，十万级和三十万级，其中以十万级（灌装，内包装）及三十万级最多，十万级较三十万级洁净度卫生要严格很多。详见附件。监测项目 技术要求 监测方法 监测频次。

温度 18~28℃(十万级、三十万级) jgj71-90 1次/班

湿度 45~65%(十万级、三十万级) jgj71-90 1次/班

换气次数 十万级≥15次/小时 jgj71-90 1次/月

三十万级≥12次/小时

静压差 ≥5pa(不同洁净级别洁净室(区)之间 jgj71-90 1次/月

≥10pa(洁净室(区)与室外)

≥5pa(洁净室(区)之间与非洁净室(区))

尘埃粒子 ≥ $\mu\text{m}$  ≥5 $\mu\text{m}$  gb/t16292-1996 1次/季

十万级

≤3500000个/m<sup>3</sup> ≤20000个/m<sup>3</sup>

三十万级

≤个/m<sup>3</sup> ≤60000个/m<sup>3</sup>

浮游菌 十万级≤500个/m<sup>3</sup> gb/t16293-1996 1次/季

**沉降菌** 十万级≤10个/皿 gb/t16294-1996 1次/周

河北峰帆空气净化工程技术部提供分亨