药学管理与信息

实施新版欧盟 GMP 附录 1 对制药洁净室设计的影响分析

Analysis of the Impact of New EU GMP Annex 1 Implementation on Pharmaceutical Cleanroom Design

孟　晗[1,2]，孙玉洁[2]，刘俊杰[1*]，王　乐[2]，徐　敬[1]

MENG Han[1,2], SUN Yujie[2], LIU Junjie[1*], WANG Le[2], XU Jing[1]

（1. 天津大学，“室内空气环境质量控制”天津市重点实验室，天津 300072；2. 河北奥恒工程设计咨询有限公司，河北石家庄 050011）

（*1. Tianjin Key Lab. of Indoor Air Environmental Quality Control, Tianjin University, Tianjin 300072;*

2. Hebei Aunity Engineering Consulting Ltd., Shijiazhuang 050011）

摘要：2022 年版欧盟 GMP 附录 1 于 2023 年 8 月正式实施。该修订版相比于 2008 年版有较大调整，将原有的 21 个章节整合并修订为 11 个章节。文章对比分析了新旧两版欧盟 GMP 附录 1 的章节结构变化。针对无菌药品的生产，总结新版欧盟 GMP 附录 1 中对制药洁净室设计影响较大的条款，从气流可视化、环境监测方面分析，提出洁净空调系统压差控制方式、单向流送风方式、粒子监测点位设置等方面的设计建议，为制药洁净室的合规设计提供一定的参考。

关键词：欧盟 GMP 附录 1；无菌药品；制药洁净室；洁净空调系统；气流可视化

中图分类号：R95　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1001-8255(2025)06-0818-10

引用：孟　晗, 孙玉洁, 刘俊杰, 等. 实施新版欧盟 GMP 附录 1 对制药洁净室设计的影响分析 [J]. 中国医药工业杂志, 2025, 56(6): 818-827. DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2025.06.017

欧盟（European Union）GMP 附录 1（以下简称“EU GMP 附录 1”）中的“无菌药品生产”是《欧盟药品管理法规（第 4 卷）－药品生产质量管理规范指南》（EudraLex Volume 4—Good Manufacturing Practice Guidelines）的重要组成部分[1—2]。2022 年 8 月，该部分在 2008 年版的基础上进行修订和完善。目前，国际药品认证合作组织（Pharmaceutical Inspection Convention and Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme，PIC/S）已将 EU GMP 附录 1（2022 年版）整合至其 GMP 指南体系中，而我国正在申请加入 PIC/S，因此深入了解 EU GMP 附录 1 有助于衔接我国 GMP 法规与 PIC/S 及欧盟相关法规，减少因法规差异导致的贸易障碍和监管不一致性[3—4]。

本次修订较旧版有较大的内容调整，主要体现在以下 5 个方面。①范围扩大，将范围从无菌药品改为无菌产品（涵盖了原辅料、内包材、设备灭菌、人员行为等），旧版主要关注最终灭菌和无菌工艺，新版强调全过程控制，从原材料到成品的所有环节均需实施严格的无菌和污染控制措施。②结构调整，将旧版的 21 个章节合并、调整为 11 个章节，内容结构更具有逻辑性。③强调企业应基于质量风险管理的理念制定污染控制策略，并监督实施。④细化洁净区分级和日常环境监测要求。⑤要求气流可视化研究应与风速测定相关联，对 A 级洁净区提出“首过空气”的概念。本次修订大量引用了质量风险管理、药品质量体系和污染控制策略的理念，对制药洁净室影响较大，应引起相关设计工作者的重视。

收稿日期：2024-12-27

基金项目：“十四五”国家重点研发计划项目“生物安全关键技术研究”（2023YFC2605303）

作者简介：孟　晗（1989—），男，博士研究生，专业方向：制药洁净室净化技术。

通信作者：刘俊杰（1969—），男，教授，从事制药空气净化技术的研究。E-mail：jjliu@tju.edu.cn

中国 GMP 附录 1 无菌药品[5]的相关要求，与旧版 EU GMP 附录 1 在过往呈现基本一致的情况。但目前欧盟已推出新版 GMP 附录 1 并开始实施。本文通过对比并梳理新旧两版 EU GMP 附录 1 在制药洁净室要求方面的变化，期望为相关从业人员提供一定的参考。

1 2008 年版与 2022 年版 EU GMP 附录 1 的章节结构比较

EU GMP 附录 1（2022 年版）强调质量风险管理、药品质量体系、污染控制策略，因此较大幅度地修订了相关条款数量、篇章结构和技术内容，具体章节结构变化如表 1 所示。

由表 1 可知，EU GMP 附录 1（2008 年版）包含 21 个章节，EU GMP 附录 1（2022 年版）包含 11 个章节，其中有 3 个章节为新增章节。术语章节主要是针对 2022 年版中首次提出的“污染物控制策略”“首过空气”等概念做出明确解释，公用设施章节主要是针对制药洁净室运行所需的水、气、真空等公用设施提出具体要求。

2022 年版是在 2008 版的基础上进行的修订，变化较大的是将无菌药品改为无菌产品，涵盖了原辅料、内包材。从章节结构的调整可知，2022 年版 EU GMP 附录 1 更具逻辑性，在药品质量体系、制药洁净室建设和运行、人员和设备管理、环境监测

表 1 2008 年版与 2022 年版 EU GMP 附录 1 的章节结构变化对比

Tab.1 Comparison of the Chapter Structure Changes between Revision 2008 and Revision 2022 of EU GMP Annex 1

序号	EU GMP 附录 1（2008 年版）章节名称	EU GMP 附录 1（2022 年版）		调整类型
		章节名称	章节概要	
1	总则	范围	本附录旨在为无菌产品的生产提供指导。产品涵盖多种无菌产品类型（原料药，辅料，内包装材料和成品制剂）	修订 / 新增
2	原则	原则	适用于无菌产品生产的一般原则	修订 / 新增
3	设备	设备	关于设备的设计和运行的一般性指导	修订 / 新增
4	人员	人员	关于具体培训、知识和技能要求的指导，以及关于人员资质确认的指导	修订 / 新增
5	质量控制	质量控制	为与无菌产品相关的一些具体质量控制要求提供指导	修订 / 新增
6	—	药品质量体系	强调适用于无菌产品的药品质量体系的具体要求	新增
7	—	术语	具体术语的解释	新增
8	—	公用设施	关于水、气、真空等公用设施的特殊要求的指导	新增
10	洁净室和洁净通风设备的级别	厂房	关于厂房设计具体需求的一般性指导，以及关于厂房确认的指导（包括屏障技术的使用）	并入 2022 年版的厂房章节（洁净室和洁净空气设备的确认）
11	隔离技术			并入 2022 年版的厂房章节（屏障技术）
12	消毒			并入 2022 年版的厂房章节（消毒）
13	厂房			并入 2022 年版的厂房章节
14	洁净室和洁净通风设备的监测	环境监测和工艺监测	关于对系统设计、行动限警戒限设定以及趋势数据回顾的持续日常监测。	并入 2022 年版的环境监测和工艺监测章节
15	加工			并入 2022 年版的环境监测和工艺监测章节（无菌工艺模拟）
16	吹 / 灌 / 封技术	生产和具体技术	提供关于无菌工艺和最终灭菌工艺采用方法的指导。提供关于产品、设备和包装组件的灭菌方法的指导。还提供了关于具体要求适用的不同技术的指导，如冻干和成型—充填—封口	并入 2022 年版的生产和具体技术章节（吹 / 灌 / 封）
17	最终灭菌产品			并入 2022 年版的生产和具体技术章节（最终灭菌产品）
18	无菌制备			并入 2022 年版的生产和具体技术章节（无菌准备和加工）
19	灭菌			并入 2022 年版的生产和具体技术章节（灭菌）
20	非最终灭菌药品的过滤			并入 2022 年版的生产和具体技术章节（非最终灭菌药品的过滤）
21	无菌产品的最终处理			并入 2022 年版的生产和具体技术章节（无菌产品的最终处理）

和工艺监测、生产和具体技术等方面，对无菌药品全生命周期的生产管理做出了更具针对性的要求。

2　2008 年版与 2022 年版 EU GMP 附录 1 的条款比较

2022 年版 EU GMP 附录 1 相较于旧版有 3 个新增章节和 5 个修订章节。本文总结了这 8 个章节中对制药洁净室设计影响较大的变化条款，具体如表 2 所示。

在 2022 年版 EU GMP 附录 1 中，厂房部分是调整较大的章节，不仅将旧版中的洁净室和洁净通风设备的级别、隔离技术、消毒、厂房 4 个章节并入该部分，还在技术内容上做了较大调整。例如，要求关键区域的压差应进行持续监测和记录；针对关键生产区的气流组织，强调进行气流可视化研究和 A 级区的首过空气保护；关键区域应考虑采用可视化设计，确保从 A 级和 B 级洁净区外可观察生产活动。厂房章节对制药洁净室设计的影响较大，因此将该部分的变化条款进行总结，具体如表 3 所示。

将生产和具体技术、环境监测和工艺监测章节中对制药洁净室设计影响较大的变化条款进行总结，具体如表 4 所示。

3　EU GMP 附录 1 条款变化对洁净室设计的影响分析

EU GMP 附录 1 在无菌药品生产方面给出了详细的指导，涵盖厂房、设备、公用设施、人员、生产和具体、监测等方面。本节重点分析与制药洁净室设计密切相关的条款变化，主要从气流可视化研究、环境监测等方面进行详细分析。

3.1　气流可视化研究

3.1.1　制药洁净室的气流模式

制药洁净室的常见气流模式主要有 2 种，单向流和非单向流 [6]。单向流主要应用于 A 级高风险操作区，如灌装区、放置胶塞桶或与无菌制剂直接接触的敞口包装容器的区域，以及无菌装配或连接操作的区域。上述区域对洁净度要求极高，任何微小污染均可能对药品质量产生严重影响，单向流可提供稳定、洁净的空气环境 [7—8]。B/C/D 级等较低洁净度要求的区域通常采用非单向流气流模式 [9]。

EU GMP 附录 1(2022 年版）的第 4 章厂房——屏障技术部分，要求隔离器的设计应确保关键区域

表 2　2008 年版与 2022 年版 EU GMP 附录的新增与修订部分变化条款对比

Tab.2　Comparison of the Changed Clauses in the Newly Added and Revised Parts between Revision 2008 and Revision 2022 of EU GMP Annex 1

序号	2022 年版			2008 年版		调整类型
	章节	具体要求	出处	具体要求	出处	
1	原则	在整个设施内实施污染控制策略，以界定所有关键控制点，并评估管理药品质量和安全风险所用的所有控制措施（设计，程序性、技术性和组织性措施）以及监测措施的有效性	第 2 章原则 2.3 条	未作规定	—	新增
2	设备	粒子计数器（包括采样管），应经确认。对于管径和弯曲半径，应考虑生产商建议的标准。管长通常不超过 1 m，除非另有论证，应尽量减少弯曲	第 5 章设备 5.9 条	未作规定	—	新增
3	人员	进入 A 级和 B 级洁净区的人员应接受无菌更衣和无菌行为的培训。应通过评估和至少每年定期再评估来确认符合无菌更衣规程，并应包括目检和微生物评估	第 7 章人员 7.4 条	未明确定义评估周期	条款号 37	修订
3	人员	洁净室中使用的电子设备，例如由生产商提供的仅用于洁净室的电话和平板电脑，如果经过恰当设计，以使其可以接受与使用处洁净级别相符的清洁和消毒措施，则可以允许安装。这些设备的使用和消毒应包括在污染控制策略中	第 7 章人员 7.9 条	未作规定	条款号 40	新增
4	质量控制	当监测和 / 或污染物控制分析表明需要控制微生物、微粒和内毒素 / 热原时，原辅料、零部件和产品的质量标准应包括微生物、微粒和内毒素 / 热原限度的要求	第 10 章质量控制 10.2 条	未作定义	—	新增
5	药品质量体系	污染物控制策略的开发和维护中施用风险管理，以识别、评估、减少 / 消除（如适用）及控制污染风险。风险管理评估应有记录，并应记录包括与风险降低和剩余风险可接受性相关决策的理由	第 3 章药品质量体系 3.1 条	未作定义	—	新增
6	术语	—	—	—	—	新增
7	公用设施	—	第 6 章公用设施	—	—	新增

表 3 2008 年版与 2022 年版 EU GMP 附录 1 中厂房部分的变化条款对比

Tab.3 Comparison of the Changed Clauses in the Premises Section between Revision 2008 and Revision 2022 of EU GMP Annex 1

序号	2022 版			2008 版			调整类型
	章节	具体要求	出处	具体要求	出处		
1	厂房	对于无菌制备和灌装，A 级背景的洁净室（非隔离器），应持续监测压差。在使用隔离器技术的情况下，可考虑低于 B 级的洁净室	4.4 条	应在送风机组安装故障报警系统。在压差十分重要的毗邻级别区域之间，应安装压差计。应定期对压差进行记录或用其他方式记录	条款号 55		修订
2	厂房	为了减少灰尘累积并易于清洁，不应有难以有效清洁的凹槽，因此应最大程度减少突出的壁架、搁架、柜子和设备。门的设计也应避免不能清洁的凹槽，因此滑动门是不合适的	4.6 条	为减少粉尘累积并易于清洁，不能有清洁不到的凹处，并使突出架、支架、柜子和设备的数量最少化。门的设计应避免难以清洁的凹处，因此不宜采用滑动门	条款号 47		修订
3	厂房	A/B 级区应禁止使用水槽和排水设施。在其他洁净室中，应在设备或水槽和排水设施之间安装空气阻断装置。较低等级的洁净室的地漏应设置存水弯或水封，以防止倒灌，并定期清洁、消毒和维护地漏	4.9 条	用于无菌生产的 A/B 级洁净区不得设置水池和地漏。在其他洁净区，应在设备或水池与地漏之间应安装空气阻断装置。在较低洁净级的房间，地漏应安装疏水阀或水封，以防止倒流	条款号 50		修订
4	厂房	设备和物料进出洁净室和关键区域的转移是较大的潜在污染源之一。任何有可能损害洁净室或关键区洁净度的活动都应进行评估，如果不能取消这些活动，应采取适当的控制措施	4.10 条	未作规定	—		新增
5	厂房	应通过单独的单向流从 A 级和 B 级区移出物品（例如，物料、废物、环境样品）。如果无法实现，应考虑按规程分时移动（物料进 / 出），并进行控制以避免对进入物品的潜在污染	4.11 条	未作规定	—		新增
6	厂房	应分隔开用于人员移动的气锁和用于物料移动的气锁。如果无法实现，应考虑按规程分时移动（人员 / 物料）。进入和离开 B 级区时各自使用单独的更衣室是可取的。如果无法实现，应考虑按规程对活动（进 / 出）进行基于时间的分隔	4.12 条	更衣室应当设计为气锁间，并用作不同更衣阶段的物理隔离，以便减少防护服装引入的微生物和粒子污染。最好在进入洁净区和离开洁净区时使用不同的更衣室	条款号 51		修订
7	厂房	对于通向 A 级和 B 级区的气锁，应采用互锁系统。对于通向 C 级和 D 级区的气锁，应至少采用视觉和 / 或听觉报警系统	4.13 条	气锁间的两扇门不可以同时打开。应当设有联锁装置，或有声光报警装置，防止两扇以上门同时打开	条款号 52		修订
8	厂房	洁净室在所有动态条件下应供应经过滤的空气，以维持相对于较低级别背景环境的正压和 / 或气流，并应能有效冲洗该区域。不同级别的相邻房间的压差应至少为 10 Pa（指导值）	4.14 条	相邻的不同级别的房间应保持 10 ～ 15 Pa 的压差（指导值）	条款号 53		修订
9	厂房	当已灌封的产品通过一个小的出口转移到较低级别的相邻洁净室时，应通过气流可视化研究证明空气不会从较低级别的洁净室进入 B 级区。在制定设施的环境监测计划时，应记录并考虑空气可视化研究的结果	4.15 条	未作规定	—		新增
10	厂房	洁净室之间和 / 或隔离器与其背景之间应安装压差指示器。应对确定为关键区域的压差进行持续监测和记录	4.16 条	应在送风机组安装故障报警系统。在压差十分重要的毗邻级别区域之间，应安装压差计。压差应定期记录或用其他方式记录	条款号 55		修订
11	厂房	设施应经过设计，以允许人员从 A 级和 B 级区外观察生产活动。通过窗户或远程摄像机，人员可以全方位、有效地观察与监督这些区域和工艺过程，避免人员直接进入	4.17 条	未作规定	—		新增
12	厂房	当生产线包含在封闭式隔离器中时，应确保具有关键区域首过空气保护和工艺过程中单向流扫过暴露产品的 A 级条件	4.19 条	未作规定	—		新增
13	厂房	应在房间确认过程中确定“自净期”（指导值小于 20 min）。	4.21 条	在生产操作全部结束后无人状态，经过 15 ～ 20 min（指导值）的“自净”后，应当达到在表中给出的“静态”悬浮粒子限度	条款号 15		修订
14	厂房	应使用多种类型的消毒剂，并确保这些消毒剂有不同作用模式。同时，消毒应包括定期使用杀孢子剂	4.33 条	应当采用一种以上的消毒剂。应定期进行监测，以检查耐药菌株的生长情况	—		修订
15	厂房	A 级和 B 级区使用的消毒剂和清洁剂在使用前应无菌。如在污染控制策略中有相应规定，C 级区和 D 级区使用的消毒剂也要求无菌	4.35 条	A/B 级洁净区所使用的消毒剂和清洁剂在使用前应是无菌的	—		修订

表 4　2008 年版与 2022 年版 EU GMP 附录 1 中生产和监测部分变化条款对比

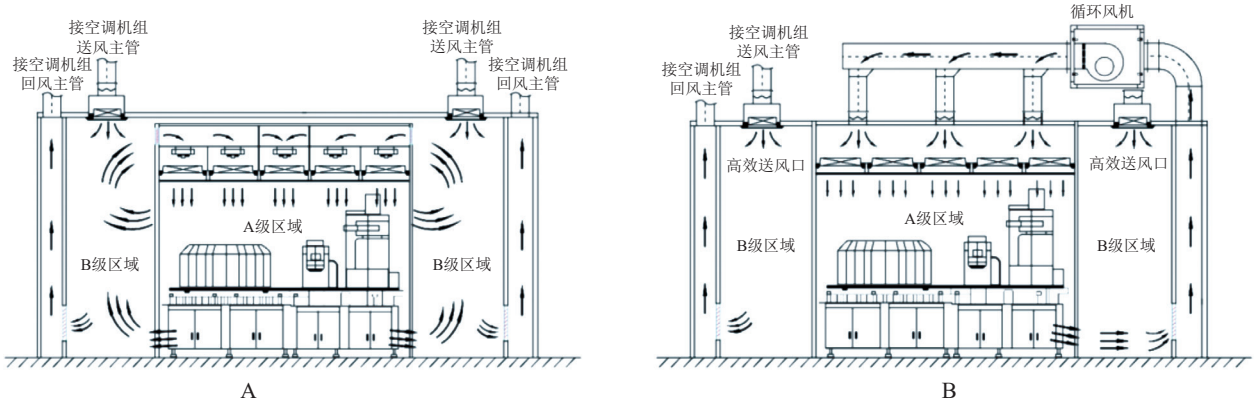
Tab.4　Comparison of the Changed Clauses in the Production and Monitoring Sections between Revision 2008 and Revision 2022 of EU GMP Annex 1

序号	2022 年版			2008 年版		调整类型
	章节	具体要求	出处	具体要求	出处	
1	第 8 章 生产和具体技术	应配置干热灭菌 / 除热原隧道以确保通过保持适当的压差以及经由隧道的气流来保护 A 级灭菌区的完整性和性能，并评估空气压差曲线	8.67 条	未作规定	—	新增
2	第 8 章 生产和具体技术	冻干机和相关产品的转移和装载 / 卸载区域应经过设计，尽可能减少操作人员的干预。冻干机的灭菌频率应根据设计和使用过程中与系统污染相关的风险来确定	8.123 条	未做规定	—	新增
3	第 9 章 环境监测和工艺监测	在关键操作的全过程中，包括设备组装 (无菌安装) 和关键操作，应当对 A 级区进行连续的空气活性微粒监测 (例如空气采样或沉降碟)。对于 B 级洁净室，应基于对无菌工艺影响的风险，考虑类似的方式	9.24 条	当实施无菌操作时，应采用诸如沉降皿法、定量空气法和表面取样等方法，进行经常性监测	条款号 18	修订

的“首过空气”保护，以及工艺中有单向流扫过暴露产品，工作区域的风速控制在 0.36 ～ 0.54 m/s (指导值)，并在开放式隔离器的接口处进行气流模式研究，以证明无空气进入。“首过空气”是 EU GMP 附录 1(2022 年版) 中首次提出的概念，指在接触暴露的产品和产品接触表面之前没有被中断，从而在到达关键区之前不可能被污染的、经过过滤的空气。

图 1 为 2 种 A 级区单向流的设计方式，其中图 1A 为上送上回式空调系统设计，图 1B 为上送侧下回式空调系统设计。

如图 1A 所示，灌装设备布置于隔离器内，隔离器顶部满布风机过滤单元 (fan filter unit，FFU)，为隔离器内提供所需的垂直单向流，背景为 B 级洁净室，房间设置高效送风口。由图 1A 可知，采用上送上回式设计方案无法保证 A 级区的首过空气保护，同时无法保证有持续单向流扫过暴露产品，故不建议采用。图 1B 为上送下侧回式，隔离器顶部的 FFU 改为空气循环机组，隔离器的回风设置在洁净室的回风夹墙内，当洁净室动态运行时，由空气循环机组将洁净空气经高效送风口送入 A 级区域内，回风经隔离器专用的回风夹墙回到空气循环机组。从图 1B 可知，采用这种方式可以较好地保证 A 级区域的首过空气保护，且有持续单向流扫过暴露产品。基于 EU GMP 附录 1(2022 年版) 对于气流流形的要求，采用上送侧下回式空调系统设计方式更符合法规要求。



A—上送上回式；B—上送侧下回式。

图 1　A 级区单向流的设计方式

Fig.1　Unidirectional Flow Designs in Class A Area

3.1.2 EU GMP 附录 1(2022 年版）关于气流可视化研究的规定

EU GMP 附录 1(2022 年版）在第 4 章、第 8 章、第 9 章中均提到气流可视化研究。对于洁净室环境，气流可视化的研究结果应能证明空气未从较低级别区域进入到较高级别区域；对于环境监测，气流可视化的研究结果应作为确定监测计划的依据之一；对于 A 级屏障环境，气流可视化研究结果应证明工艺过程中对暴露产品有充分保护[1]。

气流可视化研究的目的还包括评估新的干预措施以及当前的干预措施是否符合良好的无菌工作原则。干预措施的评估结果应能证明措施合适，且符合首过空气原则[10]。可视化气流模式应在运行（动态）条件下执行，以了解移动部件和人员干预对于实际气流的影响。

EU GMP 附录 1(2022 年版）虽然在多个章节中均提到了气流可视化的要求，但操作位置并未明确，并且在洁净室设计方案中，这部分内容往往也是缺失的。结合新版欧盟附录 1 中提到的污染物控制策略概念，建议采用风险评估法确定关键操作点位，例如灌装区域、加塞区域、轧盖区域、取样区域、上瓶区域等，表 5 为关键操作点位风险评估表，其中只要有 1 个问题的答案为“是”，则定义为关键位置，需进行气流可视化研究。

3.2 环境监测

3.2.1 洁净室的粒子监测

粒子检测包括制药洁净室主要总粒子浓度和活性粒子浓度。EU GMP 附录 1(2022 年版）更新了各洁净级别环境监测的空气悬浮粒子浓度限值（表 6），与 ISO14644-1：2015 保持一致[11—12]。新版中对 A 级区中≥ 5 μm 的粒子浓度限值进行了调整，将最大允许数调整为每 1 m^3 含 29 个粒子。由于电子噪声、杂散光、重叠损失等原因，尘埃粒子计数器偶尔会给出 A 级区域中粒子计数值很高的结果，可以认为这是假计数。这种情况是可接受的。

但这一条款的修订并不意味着放宽对 A 级区域中≥ 5.0 μm 粒子浓度的要求。2022 年版的 9.15 条明确提出，需要通过连续或定期的监测来降低污染事件发生的可能性。在制药洁净室设计方案中，应考虑预留粒子在线监测的点位和设备，并将连续监测的粒子浓度数据同步到环境监测系统（environmental monitoring system，EMS），以保证数据完整性，并通过数据趋势分析来降低污染的可能性。

对于活性粒子浓度的要求，2022 年版将 A 级区的菌落数修订为不得生长。9.24 条规定，在关键操作的全过程中，包括设备组装（无菌安装）和关键操作，应当对 A 级区进行连续的空气活性微粒监测。

对 A 级区的活性粒子进行连续监测，应在设计阶段就考虑设置空气采样或沉降碟，并在设计方案中给出监测位置。这就要求设计人员对无菌制药工艺有较深刻的认识。以无菌灌装为例，制定设计方案时应根据风险因素对无菌区域进行网格划分，建议网格尺寸≤ 0.5 m^2，并根据风险等级确定监测位置[13—14]。

图 2 为典型灌装线活性粒子监测的网格模型。设计方案中需考虑清洗 / 消毒通道、人员的存在和

表 5　关键操作点位的风险评估表

Tab.5　Risk Assessment Table for Key Operation Points

序号	问题	说明
1	该操作是否接近产品暴露区域	距离产品暴露区域 30 cm 以内的操作定义为接近
2	该操作是否接近在线监测区域	距离在线监测区域 30 cm 以内的操作定义为接近
3	该操作是否可能影响“首过空气”原则	指过滤后未受到可能在到达关键区域之前增加空气污染的物体（如操作员）阻碍的空气
4	该操作是否可能造成内外部压差变化	例如隔离器汽化过氧化氢前的开关门操作和限制进入隔离系统（restricted access barrier systems，RABS）的开关门操作，均可能造成隔离器 /RABS 内外部压差的变化。另外，隔离器 /RABS 孔洞的开启也可能会造成内外部压差的变化
5	该操作是否影响气流流向	指任何可能改变静态时气流流向的操作
6	安装的物品、部件是否影响气流流向	安装的物品（通常包括悬挂剪刀、抹布、一次性灌装袋等），安装的部件（通常包括设备部件如胶塞振荡锅、胶塞盘等）。这些物品 / 部件安装后可能改变气流的安装前流向，从而影响产品暴露区域
7	安装部件的运动（或运行）是否影响气流流向	胶塞振荡锅、胶塞盘的运行以及自动机械臂的运动可能影响气流流向

表 6　各洁净级别环境监测的空气浮游微粒浓度限值对比

Tab.6　Comparison of Limits of Airborne Particle Concentrations for Environmental Monitoring at Different Cleanliness Levels

洁净级别	每 1 m^3 悬浮粒子的最大允许数 / 个							
	≥ 0.5 μm				≥ 5 μm			
	静态		动态		静态		动态	
	2008 年版	2022 年版	2008 年版	2022 年版	2008 年版	2022 年版	2008 年版	2022 年版
A	3 520	3 520	3 520	3 520	20	29	20	29
B	3 520	3 520	352 000	352 000	29	29	2 900	2 930
C	352 000	352 000	3 520 000	3 520 000	2 900	2 930	29 000	29 300
D	3 520 000	3 520 000	未作规定	未做规定	29 000	29 300	未作规定	未作规定

流动、物流、靠近开放区的产品或接触材料、人员的干预 / 操作复杂性、干预频率等因素，通过对 6 个风险因素进行评分，在中 / 高风险等级的网格内设定活性粒子连续监测的点位。

依据上述风险因素确定原则，图 2 中的高风险网格为 11，中风险网格为 10 和 12，设计方案中应在这 3 个网格区域内设连续监测点位。设置监测点位时，隧道烘箱的冷却段是易被忽视的监测点位，隧道烘箱与 B 级无菌灌装区是连通的，需保持适当压差。根据 EU GMP 附录 1(2022 年版)8.67 条规定，隧道烘箱应保持适当的压差，以及经由隧道的气流来保护 A 级区的完整性和性能，所以在制定监测点位时，建议将图 2 中的 17 位置设定为监测位置。

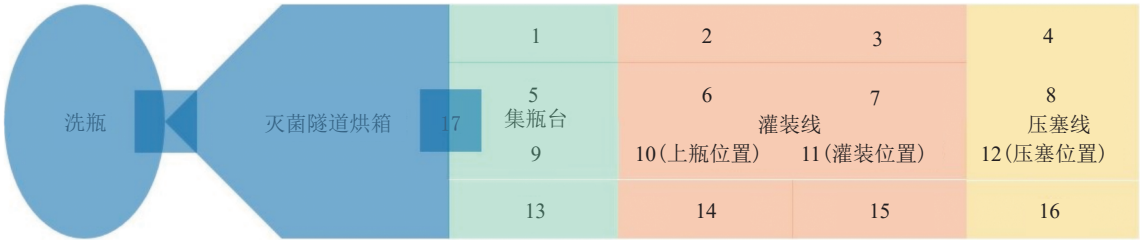
3.2.2　洁净室的压差监测

洁净室压差是评判制药洁净室空调系统性能的另一重要参数，尤其是无菌生产区，洁净室压差对药品质量有直接影响[15]。EU GMP 附录 1(2022 年版)对 A 级区的背景洁净室（非隔离器）要求持续监测，并要求不同级别的相邻房间压差至少为 10 Pa(指导值)。而 2008 年版中对于 A 级区的背景洁净室压差要求定期记录，并要求不同级别的相邻房间压差应为 10 ～ 15 Pa(指导值)。

设计制药洁净室的压差时可以适当降低洁净室之间的压力梯度，避免压力推导至核心灌装区时房间压力过高。过高的洁净室正压值不仅造成空调系统运行能耗的增加，也会导致洁净室围护结构的漏风量增加，影响洁净室的使用寿命[16]。

根据新旧两版的压力梯度指导值设定洁净室压力，并按照压力梯度指导值推导，洁净室各房间的压差值如图 3 所示。

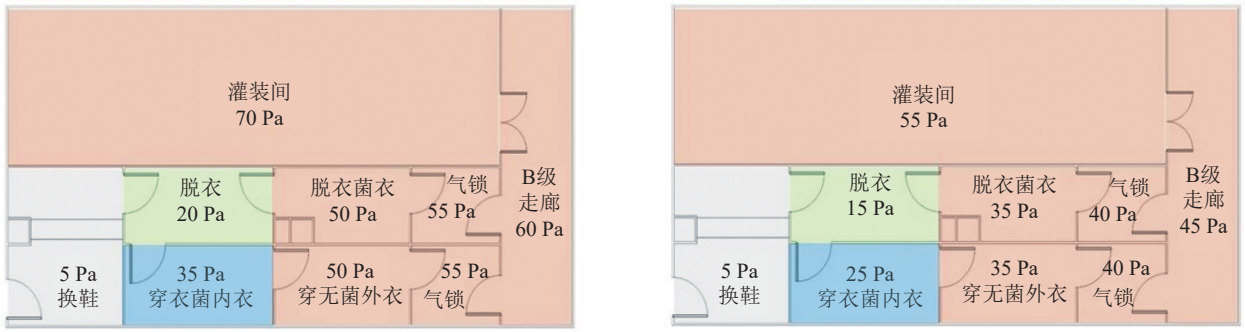
关于洁净室压差的另一重要变化是对 A 级区的背景洁净室（非隔离器）要求持续监测。无菌区的空调系统设计必须考虑洁净室压差的控制措施，并考虑监测结果和电子数据的记录。目前的制药洁净室空调系统设计，控制压差主要通过定送变回的方式[17]。该设计对于无工艺设备排风的房间压差是可以满足要求的，但对于有隔离器排风或其他设备排风的无菌区，工艺设备开启和关闭过程中会引起



注：图中各数字表示灌装生产线被分割成的各个网格。

图 2　典型灌装线活性粒子监测的网格模型

Fig.2　Microbial Monitoring Grid Model of a Typical Filling Line



A B

A—2008 年版压力梯度指导值的压差图；B—2022 年版压力梯度指导值的压差图。

—B 级区；—C 级区；—D 级区；—一般区。

图 3 压差梯度指导值下的洁净室压差对比

Fig.3 Comparison of Cleanroom Pressure Differential under the Pressure Gradient Guidance Values

房间压力的较大波动，而压差波动对于有持续监测要求的 A 级区背景洁净室是不允许的。显然，空调系统常规的定送变回形式已无法满足 EU GMP 附录 1(2022 年版）的要求。因此，仅关注空调系统的设计而不考虑洁净室整体设施运行状况，难以设计出符合要求的洁净室。

下面以洁净室整体作为设计对象，将洁净室分为定风量运行和变风量运行 2 种形式，介绍 2 种空调系统的压差控制方法。

第 1 种为定风量洁净室压差控制法（图 4)。不论工艺排风设备是否开启，洁净室的送风量保持不变，房间的回风或排风视生产工艺而定。

如图 4 所示，送风总管上的定风量阀①保证洁净室始终定风量运行，电动开关阀①和②联锁控制，电动开关阀①开启则②关闭，反之电动开关阀②开启则①关闭，变风量阀①根据房间压力值进行变风量调节。该控制方法的优点是控制逻辑简单，现场调试方便，对变风量阀执行器的调节速度要求不高，一般全行程调节时间为 120 ～ 300 s；缺点是不论工艺排风设备是否开启，洁净室一直处于定风量运行状态，空调系统能耗较高。在设计过程中需对房间进行准确的风量平衡计算，适合工艺排风设备排风量较大的情况。

第 2 种为变风量洁净室压差控制法（图 5)。当

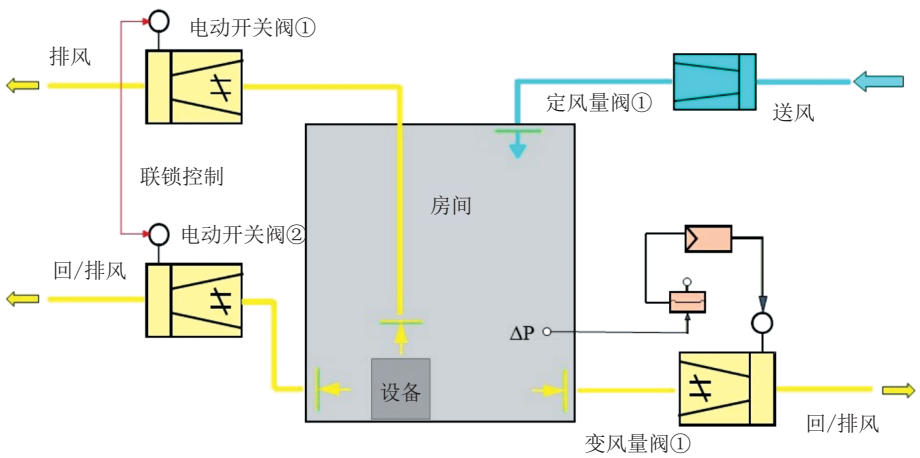


图 4 定风量洁净室压差控制法

Fig.4 Pressure Differential Control Method for Constant Air Volume in Cleanrooms

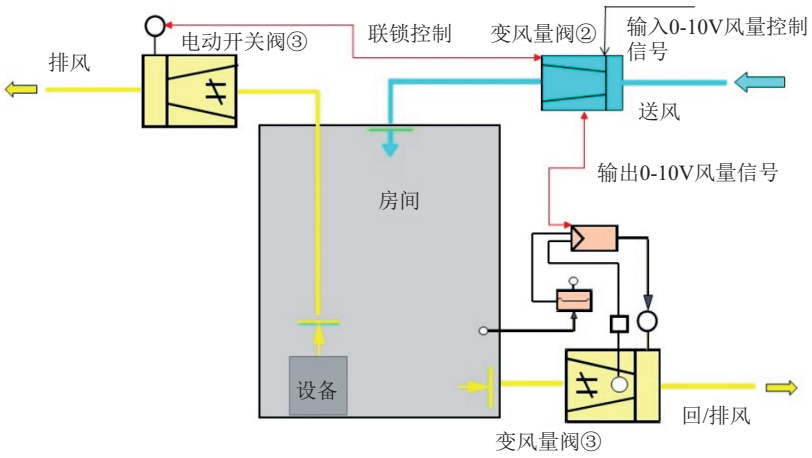


图 5　变风量洁净室压差控制法

Fig.5　Pressure Differential Control Method for Variable Air Volume in Cleanrooms

洁净室以变风量运行时，洁净室的总送风量根据工艺设备排风情况进行动态调整，房间的回风或排风视生产工艺而定。

如图 5 所示，送风总管上的变风量根据工艺设备的排风量设置为 2 种风量值，当工艺排风设备开启时，电动开关阀③的开启信号传输给送风变风量阀②，变风量阀②开度增大至对应开度，回 / 排风总管的变风量阀③根据房间的压力信号进行变风量调节；当工艺排风设备关闭时，电动开关阀③的关闭信号传输给送风变风量阀②，变风量阀②开度减小至对应开度，回 / 排风总管的变风量阀③根据房间的压力信号进行变风量调节。该方法的优点是洁净室的运行风量可视生产情况而定，当工艺设备不排风时，空调系统可低风量运行，降低系统能耗；缺点是控制逻辑较复杂，对回 / 排风总管上安装的变风量阀③执行器调节速度要求较高，通常采用全行程 35 ～ 45 s 的执行器，如果房间的压力梯度控制严格，需采用全行程 2.5 ～ 7 s 的执行器，因此变风量阀的成本高于第 1 种控制方式。

2 种压差控制方法对于有工艺设备排风的无菌洁净室，均可满足压差控制的需求，满足 EU GMP 附录 1(2022 年版）对于压差进行连续监测的法规要求。车间设计产能较大、洁净室面积较大时，采用第 2 种方法，节能效果更显著；而产能较小的车间，采用第 1 种方法成本较低。因此，选择方案需要根据洁净室面积和施工成本来综合考虑。

4　小结

在制药行业的规范体系中，中国 GMP 相关规定与欧盟 GMP 长期保持着基本一致的状态，在保障无菌药品质量方面也有着共同的目标导向。新版 EU GMP 附录 1 已然实施，带来的影响不容小觑，对我国制药行业产生了诸多连锁反应。

本文分析并对比了新旧版 EU GMP 附录 1 的变化，从气流可视化研究、环境监测方面分析变化条款对制药洁净室设计的影响，并提出了应对方案。针对标准中提出的气流可视化研究要求，建议 A 级单向流区域采用上送侧下回的送回风方式，并配空气循环机组。气流可视化研究的监测位置建议通过关键操作点位风险评估表来确定。针对粒子在线监测的要求，本文分析了新旧标准对于 A 级洁净区悬浮粒子浓度限值和活性粒子污染限值的变化，结合工艺生产和人员活动，通过风险评估法确定粒子在线监测位置。针对标准中提出的压差在线监测，提出洁净室定风量和变风量运行 2 种控制方式，采取针对性的设计方案，满足制药洁净室压差控制要求，期望对助力我国制药行业积极适应新版 EU GMP 附录 1 的变化提供一定的参考。

参考文献：

[1]　European Commission. Guidelines for good manufacturing

practice for medicinal products for human and veterinary use, Annex 1: manufacture of sterile medicinal products [EB/OL]. [2022 － 08 － 25]. https://health. ec. europa. eu / system/files/2022 － 08 /20220825_gmp － an1_en_0. Pdf.

[2] 任杏珠. 医药洁净厂房空调系统确认和环境监测取样点选取探讨 [J]. 煤炭与化工 , 2022, **45**(1): 144-150.

[3] 唐文燕 , 张 闯 , 颛孙燕. PIC/S GMP 无菌药品附录对我国无菌药品检查的影响 [J]. 中国药事 , 2023, **37**(5): 499-503.

[4] 郑永侠 , 杜 婧 , 杨 悦 , 等. 国际药品检查组织 (PIC/S) 申请加入程序及对我国的启示 [J]. 中国医药工业杂志 , 2019, **50**(9): 1059-1064.

[5] 中华人民共和国卫生部. 药品生产质量管理规范 (2010 年修订)[M]. 北京 : 中国标准出版社 , 2011: 12-16.

[6] 刘俊杰 , 尹维友 , 刘世超. 非单向流洁净室换气次数的计算方法 [J]. 天津大学学报 , 2012, **45**(11): 987-993.

[7] 中华人民共和国住房和城乡建设部. GB50457-2019 医药工业洁净厂房设计标准 [M]. 北京 : 中国计划出版社 , 2019: 153-154.

[8] HU S C, SHIUE A. Validation and application of the personnel factor for the garment used in cleanrooms [J]. *Data Brief*, 2016, **6**: 750-757.

[9] 刘 炜 , 刘俊杰 , 马 群. 非单向流洁净室洁净度的理论计算与实验研究 [J]. 建筑科学 , 2010, **26**(10): 76-83.

[10] 郑金旺. 2020 版欧盟 GMP 附录 1 草案的主要变化解读及对国内无菌产品生产的影响分析 [J]. 化工与医药工程 , 2020, **41**(2): 65-70.

[11] ISO. Cleanrooms and associated controlled environments: part 1: classification of air cleanliness by particle concentration: ISO 14644-1:2015 [M]. 2nd ed. Switzerland: ISO Copyright Office, 2015: 5-13.

[12] MENG H, SHIUE A, WANG C H, *et al*. Particle and bacterial colony emissions from garments and humans in pharmaceutical cleanrooms [J]. *J Build Eng*, 2024, **97**: 110829.

[13] PIC/S. Revised annex 1 manufacture of sterile medicinal products [EB/OL]. [2022-09-09]. https://picscheme.org/docview/4737.

[14] 陈紫光 , 陈 超 , 曹国庆 , 等. 空气净化器对室内细颗粒物 ($PM_{2.5}$) 净化效果预测模型研究 [J]. 建筑科学 , 2023, **39**(2): 154-161.

[15] HENDIGER J, CHLUDZIŃSKA M, ZIĘTEK P. Influence of the pressure difference and door swing on heavy contaminants migration between rooms [J]. *PLoS One*, 2016, **11**(5): e0155159.

[16] 张彦国. ISO 14644-16: 2019《洁净室及相关受控环境——第 16 部分 : 洁净室和隔离设备的能效》简介 [J]. 暖通空调 , 2021, **51**(11): 1-5.

[17] 孟 晗 , 刘俊杰. 生物洁净室动态环境下多变量耦合的颗粒物浓度预测模型 [J]. 科学通报 , 2024, **69**(7): 866-877.