

药包材洁净环境相关法规和标准的对比研究

田霖, 杨会英, 孙会敏* (中国食品药品检定研究院, 北京 100050)

摘要 目的: 对比分析国内外药包材洁净环境现行相关法规和标准, 找出目前我国药包材洁净环境存在的问题和需要改善的方面。方法: 通过比较药包材洁净环境相关法规和标准的异同, 发现我国法规和标准有待更新和提高之处, 并参照行业现状, 指出药包材洁净环境现存问题。结果: 我国GMP与欧盟GMP总体保持一致, 但其他标准在一些参数的测试方法和标准上仍存在空白, 我国药包材生产企业在开展日常监控和参数验证等工作中尚存缺陷。结论: 我国药包材洁净环境相关法规和标准已经与国际接轨, 一些条款仍需更新和完善。目前我国的药包材洁净环境仍存在一些问题, 需要进一步推进相关法规和标准的执行, 促进洁净环境整体质量的提升。

关键词: 药包材; 洁净环境; 法规; 标准

中图分类号: R95 文献标识码: A 文章编号: 1002-7777(2020)01-0022-11

doi:10.16153/j.1002-7777.2020.01.004

Comparative Study on Regulations and Standards of Clean Environment for Pharmaceutical Packaging Materials

Tian Lin, Yang Huiying, Sun Huimin* (National Institutes for Food and Drug Control, Beijing 100050, China)

Abstract Objective: To compare and analyze the current regulations and standards on the clean environment of pharmaceutical packaging materials at home and abroad, and to find out the existing problems and aspects for improvement in the clean environment of pharmaceutical packaging materials in China. **Methods:** By comparing the similarities and differences of the relevant regulations and standards, it is found that the regulations and standards in China are to be updated and improved, and the existing problems of the clean environment of the pharmaceutical packaging materials are pointed out with reference to the current situation of the industry. **Results:** Chinese GMP and the EU GMP are generally consistent, but there are still gaps in the test methods and quantity requirements of some parameters in some standards. There are still some defects in the routine monitoring and parameter verification of pharmaceutical packaging material manufacturers in China. **Conclusion:** The regulations and standards of clean environment for pharmaceutical packaging materials in China have been in line with international standards, but some provisions still need to be updated and improved. There are still some problems in the area of clean environment for drug packaging materials in China, so it is necessary to further promote the implementation of relevant laws and standards to promote the overall quality of clean environment.

Keyword: pharmaceutical packaging materials; clean environment; laws and regulations; standards

“药包材”即直接接触药品的包装材料和容器^[1]。作为药品的一部分，药包材本身的质量、安全性、使用性能以及药包材与药物之间的相容性对药品质量有着十分重要的影响^[2-3]。药包材存在的问题，可能会给药物制剂带来微生物污染、可见异物、不溶性微粒超标等安全隐患。药包材生产环境是决定药包材整体质量的一个关键因素。

洁净室是指对空气悬浮粒子及微生物浓度受控的房间或区域，它的建筑结构、装备和使用应具有减少室内透入、产生及滞留污染源的功能。室内其他有关参数如温度、湿度、压力等按要求进行控制^[4]。药品生产的洁净环境是生产质量保证的一个关键和基础，国家药品监督管理局已经发布的关联审评审批技术要求中，对包材辅料的生产环境提出了明确的要求，药用包材辅料的生产环境应与药品制剂生产环境相匹配^[5-7]。药包材生产的洁净环境同样是药品整体质量的一个关键组成部分。

由于药包材生产洁净环境的重要性，多个国家和组织都针对药包材洁净环境发布了法规和相应标准，目前国内外现有的药包材洁净环境标准见表1。我国最早的相关规定是2004年原国家食品药品监督管理局公布的《直接接触药品的包装材料和容器管理办法》（局令第13号）^[1]。2010年，国家发布了《洁净室施工及验收规范》（GB 50591-2010）^[8]，明确了洁净室施工和验收相关标准要求。另有《医药工业洁净室（区）悬浮粒

子的测试方法》（GB/T 16292-2010）、《医药工业洁净室(区)浮游菌的测试方法》（GB/T 16293-2010）和《医药工业洁净室（区）沉降菌的测试方法》（GB/T 16294-2010），分别对洁净环境中悬浮粒子、浮游菌和沉降菌的测试方法作了具体规定^[9-11]。《药品生产质量管理规范》^[12]（GMP）及其《附录1无菌药品》于2010年进行了修订，内容上基本实现与国际先进法规和标准的接轨。2015年，中国食品药品检定研究院发布了《国家药包材标准》，其中有《药品包装材料生产厂房洁净室（区）的测试方法》（YBB00412004-2015）^[4]，对药包材生产厂房洁净室各项的具体测试方法进行了规定。2018年，我国发布了《洁净室及相关受控环境检测技术分析与应用》（GB36066-2018）^[13]，对洁净室及相关受控环境的检测要求、基本仪器配置和技术要求进行了规定。欧盟、美国、日本和澳大利亚等国也有各自的GMP出台^[14-20]，国际药品认证合作组织（Pharmaceutical Inspection Convention and Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme, PIC/S）GMP^[15]是目前全球公认最严谨的制药规范，在2018年6月发布了其修订后的最新版本。国际标准化组织（International Organization for Standardization, ISO）在《洁净室及相关受控环境》（ISO 14644 2005）^[21-23]和《生物污染控制总则》（ISO 14698 2003）^[24-25]中对洁净环境部分参数的测试方法也有体现。

表 1 国内外现有药包材洁净环境检测用法规 / 标准

序号	药包材洁净环境检测用法规 / 标准	发布时间	国家 / 地区或组织	主题
1	《直接接触药品的包装材料和容器管理办法》（局令第 13 号）	2004	中国	技术要求
2	《药品生产质量管理规范（2010 年修订）》及其《附录 1 无菌药品》（GMP）	2010	中国	技术要求 / 测试方法
3	澳大利亚药品良好生产规范（2002 版）	2002	澳大利亚	技术要求
4	无菌药品的无菌加工生产指南：第六章 厂房与设施和第七章 无菌药品加工区（2004 版）	2004	日本	技术要求
5	无菌加工生产的无菌药品 - 现行良好生产规范：第四章 厂房与设施（2004 版）	2004	美国	技术要求
6	人类和兽用药品良好生产规范指南：第三章 设施与设备（2014 版）和附录 1 无菌药品生产（2008 版）	2008/2014	欧盟	技术要求

续表 1

序号	药包材洁净环境检测用法规 / 标准	发布时间	国家 / 地区或组织	主题
7	药品良好生产规范指南 (PIC/S PE 009-14 2018)	2018	PIC/S	技术要求
8	《医药工业洁净室(区)悬浮粒子的测试方法》 (GB/T 16292-2010)	2010	中国	测试方法
9	《医药工业洁净室(区)浮游菌的测试方法》 (GB/T 16293-2010)	2010	中国	测试方法
10	《医药工业洁净室(区)沉降菌的测试方法》 (GB/T 16294-2010)	2010	中国	测试方法
11	《洁净室施工及验收规范》(GB 50591-2010)	2010	中国	测试方法
12	《药品包装材料生产厂房洁净室(区)的测试方法》 (YBB00412004-2015)	2015	中国	测试方法
13	《洁净室及相关受控环境检测技术分析与应用》 (GB/T 36066-2018)	2018	中国	测试方法
14	《生物污染控制总则-第一部分:一般原则和方法》 (ISO 14698-1: 2003)	2003	ISO	测试方法
15	《生物污染控制总则-第二部分:生物污染数据的评价和解释》 (ISO 14698-2: 2003)	2003	ISO	测试方法
16	《洁净室及相关受控环境-第一部分:空气洁净度分级及环境 监测》(ISO14644-1: 2015)	2015	ISO	测试方法
17	《洁净室及相关受控环境-第二部分:环境监测》 (ISO14644-2: 2015)	2015	ISO	测试方法
18	《洁净室及相关受控环境-第三部分:试验方法》 (ISO 14644-3: 2005)	2005	ISO	测试方法

不同法规和标准在洁净区域的检测项目、检测方法以及各参数的标准规定等方面有所不同,现拟从这些方面将现行法规和标准进行比较,以便综合、全面地理解药包材洁净环境的相关要求。

1 检测项目的异同

国内外的药包材洁净环境标准对于洁净环境的基本检测项目均有所涉及,中国与其他国家、地区或组织洁净环境检测项目的异同见表2。其中,我国2010年版GMP与欧盟GMP在检测项目上要求相

同,检测项目比较齐全,均需要检测温湿度、压差、悬浮粒子、浮游菌、沉降菌等共计13个项目。GB 50591-2010中除了表面接触菌没有规定外,其余检测项目均有所涉及。YBB00412004-2015中没有涉及送风量、高效过滤器完整性、自净时间和表面接触菌的测试,而局令13号由于形成时间比较早,除上述四项不涉及外,也没有规定气流流型相关的测试。

表2 中国与其他国家、地区或组织洁净环境检测项目对比

序号	药包材洁净环境检测用标准	国家/地区或组织	温度与相对湿度	压差和压差梯度	悬浮粒子	换气次数	照度	浮游菌	沉降菌	风速	气流流形	送风量	高效过滤器完整性	自净时间	表面接触菌
1	局令第13号	中国	√	√	√	√	√	√	√	√	-	-	-	-	-
2	YBB00412004-2015	中国	√	√	√	√	√	√	√	√	√	-	-	-	-
3	GB/T 16292-2010	中国	-	-	√	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
4	GB/T 16293-2010	中国	-	-	-	-	-	√	-	-	-	-	-	-	-
5	GB/T 16294-2010	中国	-	-	-	-	-	-	√	-	-	-	-	-	-
6	GB 50591-2010	中国	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	-
7	GMP2010	中国	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√
8	GB/T 36066-2018	中国	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
9	欧盟 GMP	欧盟	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√
10	美国 GMP	美国	√	√	√	√	-	√	√	√	√	√	√	-	√
11	澳大利亚 GMP	澳大利亚	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√
12	PIC/S PE 009-14 2018	PIC/S	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√
13	日本 GMP	日本	√	√	√	√	-	√	√	√	√	√	√	-	√
14	ISO14644-1/2:2015	ISO	-	-	√	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
15	ISO 14644-3-2005	ISO	√	√	√	√	-	-	-	√	√	√	√	-	-
16	ISO 14698-1:2003E	ISO	-	-	-	-	-	√	√	-	-	-	-	-	√

注：“√”表示标准中有针对该项目检测的具体规定，“-”表示标准中没有针对该项目检测的具体规定。

2 检测方法的异同

在检测方法上,各法规和标准对于温度和相对湿度、压差、换气次数、照度、高效过滤器完整性、气流流型、自净时间和风速的方法描述基本一致。我国GMP、药包材标准以及GB/T16292/3,和ISO 14698 -1:2003相比,在浮游菌和沉降菌检测方法上的表述没有明显差异。国内外的GMP都明确需要对浮游菌进行动态监测,根据空气净化系统确认的结果和风险评估来确定采样点的位置,并且应当制定适当的纠偏警戒限度和纠偏限度,操作规程中应当详细说明结果超标时需采取的纠偏措施。

对于悬浮粒子的测试,局令第13号中没有具体描述,仅提到在静态环境进行。国内外GMP都明确要求对悬浮粒子进行动态监测,根据空气净化系统确认的结果和风险评估来确定取样点的位置,并应制定适当的纠偏警戒限度和纠偏限度,操作规程中应当详细说明结果超标时需采取的纠偏措施。在测试方法上,我国GMP、GB/T 16292-2010与欧

盟GMP要求一致。ISO14644的2015版本相较于1999版,删除了95%UCL的计算,取消了计算房间面积的平方根作为最少采样点数的方法,而用表格法和补充公式,且对于ISO 5级的 $5\mu\text{m}$ 微粒不作规定,目前国内还没有相应标准同步更新。

3 检测参数限度的异同

空气洁净度是洁净环境检测中的一个比较关键的指标,各标准对于悬浮粒子检测标准的规定有所不同。

PIC/S、日本、欧盟和我国的GMP对于悬浮粒子检测标准的表述一致,见表3。美国GMP对悬浮粒子的标准有详细规定:洁净区域控制参数应当得到验证期间获得的微生物和尘埃粒子数据支持,洁净室的首次验证包括对空态、静态条件下空气质量的评价;区域验证和分级中,要将大部分重点放在动态条件下产生的数据。不同洁净度级别悬浮粒子的标准见表4。

表3 不同等级洁净环境中悬浮粒子最大允许数

洁净度级别	每立方米悬浮粒子最大允许数			
	静态		动态	
	$\geq 0.5\mu\text{m}$	$\geq 5.0\mu\text{m}$	$\geq 0.5\mu\text{m}$	$\geq 5.0\mu\text{m}$
A级	3520	20	3520	20
B级	3520	29	352000	2900
C级	352000	2900	3520000	29000
D级	3520000	29000	不作规定	不作规定

表4 不同等级洁净环境中悬浮粒子最大允许数(美国)

洁净区域级别 / ($0.5\mu\text{m}$ 颗粒 / ft^3)	ISO 级别	$\geq 0.5\mu\text{m}$ 颗粒 / m^3
100	5	3520
1000	6	35200
10000	7	352000
100000	8	3520000

我国GMP和药包材标准、欧盟GMP、PIC/S和日本对于浮游菌、沉降菌和表面接触菌检测标准规定一致，动态标准规定见表5。美国GMP中对于浮

游菌和沉降菌标准规定见表6，美国GMP中没有对于表面接触菌的规定。

表5 不同等级洁净环境微生物允许数

洁净度级别	浮游菌 / (cfu/m ³)	沉降菌 (φ90mm) / (cfu / 4小时)	表面微生物	
			接触 (φ55mm) cfu / 碟	5指手套 cfu / 手套
A级	< 1	< 1	< 1	< 1
B级	10	5	5	5
C级	100	50	25	-
D级	200	100	50	-

注：“-”代表不作规定。

表6 不同等级洁净环境微生物允许数(美国)

洁净区域级别 / (0.5 μm 颗粒 / ft ³)	浮游菌行动限 / (cfu/m ³)	沉降菌行动限 (直径90mm 平板; cfu/4小时)
100	1	1
1000	7	3
10000	10	5
100000	100	50

各标准和法规对于其他参数标准规定的具体内容见表7。PIC/S组织主要由欧洲国家及澳大利亚、加拿大等国家组成，欧盟GMP的附录通常来自于PIC/S推荐的GMP指导文件，澳大利亚也使用PIC/S文件用于指导药品生产^[26]。由于美国不是PIC/S的成员，FDA起草的GMP指导文件通常不会参考PIC/S的GMP指导文件，因此，在各项标准中，欧盟与PIC/S的GMP许多内容一致，但美国则有自己的标准体系。

4 质量控制的异同

培养基模拟灌装试验是无菌药品生产管理的重要组成部分^[27]，在培养基模拟灌装测试的规定方面，我国GMP与欧盟GMP的规定基本一致，要求发生任何微生物污染均应进行调查。美国PIC/S对于培养基模拟灌装测试也均有表述。而我国的局令

第13号和药包材标准在无菌工艺中的培养基模拟灌装方面还是空白。

在洁净环境的验证方面，局令第13号、我国GMP和药包材标准、PIC/S、美国以及澳洲的GMP中均有相关表述。但区别是，国外相关标准和法规已经把验证和确认作为GMP的核心内容，而我国法规和标准的相关表述则仅是为了确认厂房和设备正常运行。

另外，质量风险管理是GMP的精髓，对于质量风险管理的规定，我国和其他各国的GMP关于质量风险管理的表述内容一致，均参照人用药物注册技术要求国际协调会(ICH)指南^[28]。而我国药包材标准是把风险管理结合到了测试项目中进行表述，局令第13号中并未对质量风险管理进行描述。

表7 国内外洁净环境法规和标准对于各参数标准的规定

药包材洁净 环境检测用 国内外标准	发布 年度	国家/ 地区或 组织	温度与 相对湿度	压差和 压差梯度	换气次数	照度	风速	气流流形	送风量	高效过滤 器完整性	自净时间
局令第13号	2004	中国	温度 18~26℃、 相对湿度 45%~65%	空气洁净级别 不同的相邻房 间、洁净室与 室外大气静 压差、洁净室 与非洁净室 压差 -- 大于 5Pa, 有指示静 压差的装置	/	根据生产要求 提供足够照明, 主要工作室照 度 300lux, 对照 度有特殊要求 的生产部位可 设置局部照明, 厂房应有应急 照明设施	垂直接流 ≥ 0.3m/s; 水平层流 ≥ 0.4m/s	/	/	/	/
GMP2010	2010	中国	应当根据产 品及操作的 性质制定 温度、相 对湿度等参 数(不对称 的洁净度 造成不良影 响)	洁净区/非洁 净区、不同级 别洁净区之间 ≥ 10Pa	/	厂房应有适当 的照明, 确保 生产和贮存 产品质量以及 相关设备性能 不会直接或间 接地受到影响	单向流系 统在其工 作区域必 须均匀送 风, 风速 为 0.36~ 0.54m/s, 应当有数 据证明单 向流的状 态并经过 验证	无菌药品生产的人员、 设备和物料应通过气锁 间进入洁净区, 采用机 械连续传输物料的, 用 正压气流保护并监测压 差; 在任何运行状态下, 洁净区通过适当的送风 应当能够确保对周围低 级别区域的正压, 维持 良好的气流方向, 保证 有效的净化能力; 应能 够证明所用气流方式不 会导致污染风险并有记 录	/	需要进行 高效过滤 器完整性 测试	生产操作 全部结 束、操作 人员撤出 生产现 场并经 15~20分 钟自净 后, 洁净 区的悬浮 粒子应当 达到静态 标准

续表 7

药包材洁净 环境检测用 国内外标准	发布 年度	国家/ 地区或 组织	温度与 相对湿度	压差和 压差梯度	换气次数	照度	风速	气流流形	送风量	高效过滤 器完整性	自净时间
YBB 00412004- 2015	2015	中国	/	/	/	主要工作区的 最低照度值 ≥ 300lux, 有局 部照明的除外; 照度均匀度> 0.7	0.36~ 0.54m/s	/	/	/	/
美国 GMP	2004	美国	适应产品 生产、处理、 包装和储存	不同洁净级 别房间的压 差 10~15Pa, 无菌操作间与 非洁净级别的 压差至少保持 12.5Pa	十万级 (ISO8) -- 每小 时 20 次; 万级和百 级需要更 高	/	0.45m/s, 允许上下 20%波动, 高风速对 于产生高 水平颗粒 的操作较 合适	恰当的设计和控制在预 防关键区域的紊流及空 气滞留; 现场空气流动 模式分析应当在关键区 域进行, 以显示动态环 境下层流及气流流过产 品或离开产品时的流向	/	高效过滤 器完整性 测试的 可接受标 准是泄漏 率不大于 0.01%	/
日本 GMP	2004	日本	温度和相对 湿度控制在 适应物料和 产品处理以 及控制微生 物的范围	无菌区和辅助 区域的压差在 10~15Pa 之间	B 不小 于 30 次/ 时; C 不 小于 20 次/时	品检区域 照度范围 2000~3750lux	层流风速 的变化可 能导致气 流流向的 变化, 所 以应通过 日常监测 风速确保 其始终在 一个预设 范围内	气流流型应该被控制维 持关键表面和产品的无 菌性; 层流风速的变化 可能导致气流流向的变 化	/	/	/

续表 7

药包材洁净 环境检测用 国内外标准	发布 年度	国家/ 地区或 组织	温度与 相对湿度	压差和 压差梯度	换气次数	照度	风速	气流流形	送风量	高效过滤 器完整性	自净时间
欧盟 GMP	2008	欧盟	应该由产品 和工艺特性 决定; 保证 人员穿洁净 服后能够保 持舒适	不同洁净级别 房间的压差 10~15Pa	/	照明应合适, 不能对药品的 生产和储藏以 及设备的精确 运行起到不良 影响	/	应模拟演示气流流形以 防止污染的风险, 确保 气流不会将人体、操作 或设备产生的粒子吹向 洁净要求高的区域。	/	/	/
PIC/S PE 009-14 2018	2018	PIC/S	应该由产品 和工艺特性 决定; 保证 人员穿洁净 服后能够保 持舒适	不同洁净级别 房间的压差 10~15Pa	/	品检需要充足 的照明	/	应模拟演示气流流形以 防止污染的风险。确保 气流不会将人体、操作 或设备产生的粒子吹向 洁净要求高的区域。	/	洁净室应 当保持适 宜的洁净 度, 其送 风应当经 过适宜过 滤效率的 过滤器	/

注: “/”表示对于该参数的标准没有具体规定。

5 讨论与建议

国外法规将药品包装材料和药用辅料与所对应的药品生产纳入同一个管理和要求体系, 洁净生产厂房的相关要求一致。我国2010年修订的GMP已与欧盟GMP看齐, 我国药包材标准中的药包材洁净环境测试方法与我国GMP总体保持一致, 在高效过滤器完整性和气流流型等的测试上, 方法标准已经建立, 但是缺少判断标准, 在自净时间和表面接触菌等的测试方法和标准上仍是空白, 也缺乏培养基模拟灌装试验的规定。局令第13号由于形成时间较早, 缺乏一些参数细节上的规定。

国外的相关法规和标准在不断更新, 欧盟已在2017年12月发布GMP附录一“无菌药品的生产”新草案, 目前仍在广泛征求意见阶段, 修改的内容包括强调开发基于风险评估的系统, 明确洁净环境等级确认与日常监测的区别, 细化粒子与微生物的环境和生产监测等, 相较于我国目前的GMP, 内容更加精细和完善。我国技术管理部门应关注国际上药包材洁净环境检测方面的动态, 结合我国药包材行业的发展特点, 对相关法规和标准进行及时的补充和更新。

目前, 我国药包材与药品关联审评审批管理的模式, 也对药包材生产和使用企业的洁净环境提出了更高的要求。企业的洁净室在设计施工时, 即应严格参照GMP的规定, 根据产品特征设计生产车间的洁净环境, 使其建筑装饰、风系统、气体系统、水系统、物料供应系统等符合规范, 生产过程中按照要求使用, 并进行洁净环境的维护^[8, 29]。另一方面, 在实际使用中定期监测才能保证洁净室达到设计指标和使用要求, 但目前许多生产企业在洁净环境中开展日常监控和参数验证工作的频次和程度不够, 在培养基灌装等一些微生物控制上仍存在一定程度的缺陷, 并没有将标准严格执行到位^[6, 30]。根据药包材洁净环境的相关法规和标准规定, 建议药用包材的生产企业根据洁净度级别和空气净化系统确认的结果及风险评估情况, 建立有规律且符合频次要求的动态监控方案, 加强洁净区的日常监控和参数验证的工作。另外, 要对各级别洁净环境的各关键参数设定预警限值, 对于异常情况及时调查和纠偏, 排查原因, 增强洁净环境的综合控制水平^[31]。

现阶段我国洁净环境检测行业的整体水平参

差不齐, 存在对检测标准的执行和实践力度不够的现象。由于技术水平的限制, 在检测过程中也会出现“假阴性”结果, 即无法检测出洁净环境真实存在的问题。该问题提示洁净环境检测行业应加强对相关法规和标准的执行度, 并不断强化检测技术和水平, 推进行业的发展和进步。另一方面, 我国相关监管部门也应加强对药包材生产环境的监管力度, 采取多种形式的抽查和检查, 督促企业提高生产环境洁净级别, 加强其日常监控和验证工作, 尽快做到在与药物制剂相匹配的洁净环境中生产, 最大程度降低或避免对药物制剂质量的影响。

药包材是药品的重要组成部分, 药包材的质量问题会直接增加药品的安全风险, 我国药包材生产的洁净环境, 应在多部门和行业的协作下, 尽快实现真正的高标准、严要求, 成为药品整体质量的一个重要保障。

参考文献:

- [1] 国家食品药品监督管理局. 国家食品药品监督管理局令第13号 直接接触药品的包装材料和容器管理办法[S]. 2004.
- [2] 中国药典: 四部[S]. 2015: 通则 413 (药包材通用要求指导原则).
- [3] 刘恕. 关联审评审批制度下药品生产企业如何做好药包材的质量控制[J]. 中国医药工业杂志, 2018, 49(8): 1191-1194.
- [4] 中国食品药品检定研究院. 国家药包材标准[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2015: 312-323.
- [5] 杨会英, 赵霞, 贺瑞玲, 等. 药包材关联审评审批申报资料技术要求的对比分析[J]. 中国药事, 2018, 32(3): 310-316.
- [6] 孙世昌. 信息化背景下浅谈药厂洁净室污染控制措施[J]. 科学与信息化, 2018(17): 172, 175.
- [7] 国家食品药品监督管理局. 2016年第134号公告 关于药包材药用辅料与药品关联审评审批有关事项的公告[S]. 2016.
- [8] 中华人民共和国住房和城乡建设部, 国家质量监督检验检疫总局. GB 50591-2010 洁净室施工及验收规范[S]. 2010.
- [9] 国家质量监督检验检疫总局, 国家标准化委员会. GB/T 16292-2010 医药工业洁净室(区)悬浮粒子的测试方法[S]. 2010.

- [10] 国家质量监督检验检疫总局, 国家标准化管理委员会. GB/T 16293-2010 医药工业洁净室(区)浮游菌的测试方法[S]. 2010.
- [11] 国家质量监督检验检疫总局, 国家标准化管理委员会. GB/T 16294-2010 医药工业洁净室(区)沉降菌的测试方法[S]. 2010.
- [12] 国家食品药品监督管理局. 药品生产质量管理规范[S]. 2010.
- [13] 国家质量监督检验检疫总局, 国家标准化管理委员会. GB/T 36066-2018 洁净室及相关受控环境检测技术分析与应用[S]. 2018.
- [14] U.S. Food and Drug Administration. Sterile Drug Products Produced by Aseptic Processing-Current Good Manufacturing Practice Chapter 4: Buildings and Facilities[S]. 2004.
- [15] Pharmaceutical Inspection Convention and Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme. PIC/S PE 009-14 2018 Guide to Good Manufacturing Practice for Medicinal Products[S]. 2018.
- [16] Pharmaceutical and Medical Device Agency, Japan. Japanese Guidance on the Manufacture of Sterile Pharmaceutical Products by Aseptic Processing-Chapter 7: Processing Areas for Sterile Pharmaceutical Products[S]. 2004.
- [17] Pharmaceutical and Medical Device Agency, Japan. Japanese Guidance on the Manufacture of Sterile Pharmaceutical Products by Aseptic Processing-Chapter 6: Buildings and Facilities[S]. 2004.
- [18] European Commission Enterprise and Industry Directorate-General. EU Guidelines for Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use - Chapter 3: Premises and Equipment[S]. 2014.
- [19] European Commission Enterprise and Industry Directorate-General. EU Guidelines for Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use - Annex 1: Manufacture of Sterile Medicinal Products[S]. 2008.
- [20] Department of Health Therapeutic Goods Administration, Australian Government. Australian Code of Good Manufacturing Practice for Medicinal Products[S]. 2012.
- [21] International Standardization Organization. ISO14644-3:2005 Cleanrooms and Associated Controlled Environments-Part 3: Test Methods[S]. 2005.
- [22] International Standardization Organization. ISO14644-2: 2015 Cleanrooms and Associated Controlled Environments-Part 2: Monitoring to Provide Evidence of Cleanroom Performance Related to Air Cleanliness by Particle Concentration[S]. 2015.
- [23] International Standardization Organization. ISO14644-1:2015 Cleanrooms and Associated Controlled Environments-Part 1: Classification of Air Cleanliness by Particle Concentration[S]. 2015.
- [24] International Standardization Organization. ISO 14698-2:2003 Cleanrooms and Associated Controlled Environments-Biocontamination Control-Part 2: Evaluation and Interpretation of Biocontamination Data[S]. 2003.
- [25] International Standardization Organization. ISO 14698-1:2003 Cleanrooms and Associated Controlled Environments-Biocontamination Control-Part 1: General Principles and Methods[S]. 2003.
- [26] 张卓光. PIC/S、PIC/S GMP与中国GMP的比较研究[J]. 中国药事, 2010, 24(3): 302-305.
- [27] 吴美杰, 王连群, 张春峰, 等. 培养基模拟灌装试验的结果观察与样品管理[J]. 机电信息, 2018, (29): 46-48.
- [28] 郝赞, 余哲, 王唤雨, 等. 欧盟GMP附录15确认与验证解读[J]. 机电信息, 2017, (11): 1-4, 17.
- [29] 张玉萍. 洁净厂房环境中的给排水体系设计[J]. 四川水泥, 2014, (8): 129.
- [30] 毛红. 培养基模拟灌装试验相关缺陷分析与改进建议[J]. 中国药业, 2018, 27(18): 80-82.
- [31] 袁桂淦. 制药企业洁净室洁净度影响因素分析及控制[J]. 养生保健指南, 2017(48): 173.

(收稿日期 2019年6月25日 编辑 邹宇玲)