

GMP 兽药对企业设计建设

《兽药 GMP》对企业厂区、厂房、设备、净化工程等提出的都是一些原则性的要求，可操作性不强，许多企业在厂址选择、厂区布局、厂房建设、设备选型、工艺设计等方面走了不少弯路，即耽误了时间，又浪费了宝贵的资金。本人根据《兽药 GMP》的规定要求，结合已通过验收企业的实际情况，对兽药 GMP 企业的设计与建设提出一些设想，供大家参考。这些意见与设想是个人看法，不是标准。

1. 总体布置

1.1 厂址的选择①远离矿山、铁路、机场、交通要道、货场产生污染的化工企业等易产生粉尘和有害气体的场所，并应远离居民区、学校、公共娱乐场所以及畜禽饲养场、屠宰加工厂，畜禽交易场所及疫病诊断场所；②厂区周围无影响兽药质量的污染源，在大气含尘、含菌浓度低，无有害气体，自然环境好的区域；③厂区所处位置应交通便利、水、电、气等市政公用设施配套，水质符合饮用水标准，并经环保部门环境评估认可，有环评报告；④洁净厂房与市政交通主干道(车流量约 800 辆/小时)距离不宜少于 50 米。

1.2 厂区布局 ①厂区要有足够的面积，可按企业生产规模每 1000 万元产值 10 亩地概算，适当留有发展余地，一般不少于 20 亩；②厂区应按行政、生活、仓储生产和辅助功能合理布局，并不得互相妨碍；③厂区道路设置要贯彻人流、物流分开的原则，走向合理，主要建筑物四周要有消防通道，道路宽度主道路一般不少于 8 米，次道路不少于 5 米，消防通道不少于 3 米；④洁净厂房应布置在厂区内环境整洁，人流、货流不穿越或少穿越的地方，并考虑产品工艺特点和防止生产时的交叉污染，间距恰当，主厂房之间间距应不少于 10 米；⑤三废处理、锅炉房、动物房等有严重染污的区域，应置于厂区全年最大频率风向向下风侧；⑥兼有饲料、原料药和制剂生产的药厂，饲料和原料厂区应置于下风侧；⑦动物房的设置应符合《实验动物环境及设施》有关规定，有专用的排污和空调设施，与其他区域严格分开，并取得动物实验合格证；⑧洁净厂房周围应绿化，可铺植草坪或种植对大气含尘、含菌不产生有害影响的树木，但不宜种花，尽量减少厂区内露土面积；⑨建筑物、道路及硬化场地、绿地及水池的比例应适当，以单层建筑为例，可考虑三者各占 1/3；⑩厂区内留有水池较好，一是可以解决建筑时的用土，二是可以美化环境、制造小气候，三是可以作为消防备用水；⑪载重 5 吨~10 吨，厚度 8~12cm 的水泥道路 40~60 元/m²，绿地 5~8 元/m²。

1.3 建筑及面积要求 厂区的建筑物主要包括办公用房、生活用房、检验用房、生产车间用房、仓储用房、其他配套工程用房等。综合考虑厂区的布局、美观、实用、方便和建筑成本，行政办公用房宜盖成楼房，其他以单层建筑为宜。按建筑面积算：楼房 600 元/m² 左右，砖混结构厂房 500/m² 左右，钢构厂房 400/m²。

1.4 厂房基本要求

1.4.1 一般生产区 有卫生要求，但无洁净级别要求。①原料药的合成车间；②抗生素发酵与提炼车间③中药提取、流浸膏剂与流浸膏车间；④粉剂、散剂、预混剂车间；⑤消毒剂外用杀虫药车间；⑥注射剂的制水、割瓶、安瓿粗洗、灭菌、灯检、印字；⑦所有车间的包装工序及缓冲走廊。一般生产区的设计应注意以下几个问题：

1.4.1.1 工艺布局 ①布局顺应工艺流程，减少生产流程的迂回、往返；②划分生产区和暂存区，生产区内应设置相对独立的物料贮存、称量配料、中间产品、待验品、成品贮存区；③设独立的洁具清洗及存放间，工具、设备清洗间及工具、设备备件存放室，必要时，设中间产品质控检验室；④更衣室，为通过式，换鞋间与更衣间一般分开。



1.4.1.2 内表面生产区表面（地面、墙壁、天棚）应光滑、平整、清洁、无污迹、不积尘、耐清洗。

1.4.1.3 照明 最低照度不低于 100LX，生产区及通道内应设应急照明。

1.4.1.4 控温、控湿及通风设施 可采用舒适性送风。

1.4.1.5 捕尘 粉碎、过筛、称量配料、混合，粉状固体分装间等易产生粉尘的工序，应设捕尘设施，保持相对负压，并控制尾气排放中的粉尘不超标。

1.4.1.6 窗 能密闭不得开放式生产，有防昆虫、防鼠设施。

1.4.1.7 有防火、防爆、防雷击等安全措施 易燃、易爆、有毒有害物质的生产和贮存应符合国家有关规定。

1.4.2 仓库

1.4.2.1 位置 传统的独立建筑物，与生产区是两个独立的建筑，增加了物料受污染的机会。目前，国内外流行的将仓库与生产区连为一体，物料入仓后，整个物料过程都在一个封闭状态下，直至成品销售出厂。这种设计对化药制剂的生产是合理、实用的，但原料药的生产、中草药的粉碎、提取等生产仓库与生产区分开为宜。仓库一般应靠近厂的货运大门，这样进出物料方便，危险品库应设在相对独立区域。厂房为多层结构时，仓库放在第一层。

1.4.2.2 分类和设置 一般分设①原料②辅料③包装材料④成品⑤危险品（易燃、易爆、强腐蚀）⑥特殊品（毒品、麻醉品、精神药品、贵细品）等仓库。原辅料中的①大宗农副产品（如玉米蕊、米糠、淀粉等）②液体（有机溶媒、酸、碱）③气体（液化气、氧气、氢气、液氮等）应单独设仓库或贮罐。

1.4.2.3 取样室或称量室 需在特殊环境条件下取样的，如青霉素原料应设置，其环境的空气洁净度级别应与生产要求一致。

1.4.2.4 仓库布局 ①即要考虑面积，也要考虑容量，布局上，一是要充分考虑储存、运输、消防空间；二是考虑区域空间，即各种物料及产品的分类、分品种、分批号有序排放，间距恰当；三是状态空间，即各种物料及产品应按待检、合格、不合格的状态分类堆放。

1.4.2.5 仓库建筑设施要求 ①通风，可采用自然通风或机械通风；②防潮，地面及墙面应有隔潮层，平地堆放仓库应有垫仓板，对湿度有特殊要求的应有防潮设施；③照明，危险品库的电气设施应用防爆器材；④地面，耐压、不起尘、无裂缝、易清洁；⑤防火、防爆、避雷、消防通道；⑥危险品应设专库在相对独立区域，特殊品应设专库或专柜；⑦防鼠、防昆虫、防鸟类设施。

1.4.3 质量检验实验室

1.4.3.1 设置 可放在生产区，与车间、仓库为同一建筑物，也可与办公区一起，但都应相对独立分开，也可以是独立的建筑物。各功能室一般分①办公室②资料档案室③留样观察室④称量室⑤理化检验室⑥滴定溶液标定贮存室⑦一般仪器室⑧精密仪器室⑨高温设备室⑩生物测定室（抗生素效价测定，微生物检查）⑪ 中药检验及标本室⑫ 试剂贮存室⑬ 13 实验动物试验室⑭ 实验用水制备及清洗消毒室⑮ 实验废水、实验动物及毒害废弃物处理室。

1.4.3.2 环境设施要求 ①办公室与实验室分开，不应在实验室办公；②更衣设施，接触有毒有害物料、强毒微生物检验工作的，还应有淋浴设施；③防震天平及精密仪器室的实验台；④控温控湿样品贮存室，留样观察室，中药标本室；⑤净化及控温生物测定室⑥电源、稳压电源、大型精密仪器保证接零，重要菌种、实验样本冷冻设备应有备用电源；⑦剧毒品贮存保险箱，双人双锁管理；⑧避免阳光直射，一般不装风扇，如有必要可安装空调；⑨防



火、防爆、防毒害、防污染。

化验室各功能室布局应考虑，有上下水要求的应集中设置(理化室、标定室、准备间)，对环境要求一致的仪器在互不干扰的情况下，可归并到一个房间，企业技术开发部门与质检部门可在同一建筑物内办公，但应相对独立，这样可共享仪器资源。不常用的大型精密仪器，如红外分光光度计，可不必购置，非生物制品企业可以不建动物房，委托有资质的实验室，实验产生的废弃物自己无力处理的可以收集起来委托有资质的单位处理，但都应与对方签订委托合同，委托的检验报告，处理记录凭证等。

1.5 洁净生产区与设施

1.5.1 洁净室 是其空气洁净度达到一定级别(GMP 定在 30 万级以上)可以供人活动的空间，并具有控制污染、排除污染干扰的能力。洁净空气是通过阻隔式过滤的方法把空气中的微粒(含微生物)阻留在各级过滤器上实现的。一般有 5 种方式维持。

①依靠末端送风口的高效或亚高效过滤器的洁净气流稀释或置换室内空气来实现和维持。

②单向流(百级和局部百级)靠有一定速度的洁净气流来实现和维持。

③乱流(万级至 30 万级)靠一定换气次数(洁净空气里相当于洁净室体积的倍数)来实现和维持。

④保持室内外一定压差。相邻洁室静压差大于 5 帕，洁净室与一般区静压差大于 10 帕，洁净室与室外大气(含与室外直接相通区域)的静压差大于 12 帕。

⑤控制室内发尘量。

1.5.1.1 洁净度级别掌握以下原则 ①对无生命微粒和有生命微粒都实行控制；②对 $\geq 0.5\mu m$ 和 $\geq 5\mu m$ 两个粒径的微粒都控制；③沉降菌浓度和浮游菌浓度任选一种控制；④静态作为鉴定、验收标准状态，动态作为日常监控标准状态；⑤应注意的是验收时要有资质单位的洁净度检测报告，这个报告的有效期只有半年。

1.5.2 兽药生产环境洁净度级别的具体要求

1.5.2.1 最终灭菌无菌兽药

①万级背景下的局部百级：大容量静脉注射剂($\geq 50ml$)灌封；

②万级：注射剂的稀配、滤过；大容量非静脉注射剂和小容量注射剂的灌封；直接接触兽药的包装材料最终处理后的暴露环境。

③10 万级：注射剂的浓配或采用密闭系统的稀配，大容量注射剂的轧盖；直接接触兽药包装材料的最后一次清洗。

1.5.2.2 非最终灭菌无菌兽药

①万级下的局部百级：灌装前不需除菌滤过的药液配制；注射剂的灌封、分装和压塞；直接接触兽药材料最终处理后的暴露环境。

②万级：灌装前需除菌滤过的药液配制。

③10 万级：轧盖、直接接触兽药包装材料的清洗。

1.5.2.3 非无菌兽药

①10 万级：非最终灭菌口服液生产的暴露工序，深部组织创伤外用用药、眼用药的暴露工序，除直肠用药外的腔道用药的暴露工序。

②30 万级：最终灭菌口服液的暴露工序；片剂、颗粒剂、胶囊剂等口服兽药的暴露工序；表皮外用用药的暴露工序；直肠用药的暴露工序；非无菌原料的精、烘、包工序。

1.5.3 洁净室的设置



- ①洁净度级别相同的洁净室宜相对集中；
- ②不同洁净度级别的洁净室宜按里高外低布局，并有指示压差的装置或监控报警系统；
- ③高级别洁净室应布置在无关人员最少到达外界干扰最少的区域，并靠近空调机房系统；
- ④不同洁净度级别室之间相互联系(人、物进出)时，应按人净、物净措施处理；
- ⑤原辅材料、半成品、成品存放区域尽可能靠近与其相关的区域，减少混杂与污染；
- ⑥备料室、称量室，取样室需在洁净环境下取样的应在仓库设取样室、无此条件的可以在称量室内取样，级别同初次使用该物料的洁净室；
- ⑦设备及容器具清洗室、存放室。10 万级、30 万级可设在该区内，百级、万级宜在本洁净室外清洗，洗涤后应干燥，级别不低于 10 万级，进入无菌洁净室的容器具应消毒或灭菌。存放室也可以不单设，在清洗室内设存放柜；
- ⑧洁具洗涤、存放室宜设在洁净区外。如设在洁净区内与使用的级别相同，并防污染；
- ⑨工作服洗涤、干燥室，10 万级、万级、百级洁净服的洗涤、干燥，灭菌应在洁净区内(级别不低于 30 万级)，无菌服的整理室、灭菌室应与使用此工作服的洁净室相同。不同级别区域工作服不能混洗，但可用一台洗衣机分开洗。
- ⑩青霉素类、 β -内酰胺结构等高致敏性兽药必须设置独立的洁净厂房，设施及独立空调系统，中药材的前处理、提取、浓缩，以及动物脏器、组织的洗涤或处理必须与制剂严格分开，生物制品应按微生物类别、性质及生产工序不同，设置各自的生产区、贮存区域或贮存设备。

○11 人员净化用室包括换鞋、更衣、盥洗、手消毒按工艺要求设置。

1.5.4 洁净室的工艺布局

应遵循以下原则：一是按工艺流程和各工序要求的洁净级别布局，合理、紧凑、便于生产操作管理；二是工程造价低；三是使用维护费用低。

①人员、物料设各自的净化室和设施；进、出不同洁净级别厂房的人员、物料出入口分别设置，极易造成污染的物料(如有毒有害物料、生产中的废弃物)应设置专用出入口。

②用于生产、贮存区域不得用作非本区域内人员或物料的通道。

③每一洁净区均应设安全出口，一般应在相对方向各设一个，面积较小或人员较少时也可只设一个。

④通向室外的门和安全门应向外开启，其余的向压力大的方向开启。

⑤人净措施及人流

更衣：一般生产区：换鞋→脱外衣→换普通工作服→进入一般区

30 万级和 10 万级：换鞋→脱外衣、洗手→穿洁净服→手消毒→缓冲→进入非无菌洁净区

局部百级和万级：换鞋→脱外衣、脱内衣、洗手脸→穿无菌内衣、手消毒、穿无菌外衣、穿无菌鞋、手消毒→缓冲→进入无菌洁净区或换鞋→脱外衣、脱内衣→淋浴→穿无菌内衣、手消毒、穿无菌外衣、穿无菌鞋、手消毒→缓冲→进入无菌洁净区。缓冲室的设置可设也可不设，一般在强毒生物制品生产中设淋浴式更衣和缓冲室，进入全室百级的无菌洁净区，可以设一个无菌衣罩衣处。更衣室的设置要采取通过式。

⑥物净措施及物流 特殊品种生产的门应不同时开启。

脱外包净化可设在一般区，对洁净区保持负压或零压，脱内包净化应设在洁净区或与洁净区相邻，与洁净区保持负压，配合紫外灯消毒。



传递窗：洁净区与非洁净区之间物料的短暂传递要用联锁型传递窗；

洁净区内的一般室间传递(含级别不同)可用一般型；

无菌和非无菌，强烈污染源和无污染源的室间传递，用联锁型；

非常担心交叉污染的重要场合之间的传递，用净化型。

洁净区内一般不设物料电梯；设传输设备时，不应在万级强毒、活毒生物洁净区以及强致敏性洁净室与低级别洁净室穿越，洞口气流从正压流向负压。

1.5.5 净化系统 包括送风、回风、排风管道及其配件、新风处理设备、空调处理设备和送风末端，广义的把洁净室也包括在内。

①需独立空调系统的对象： β -内酰胺结构类药物；青霉素等强致敏性药物；强毒微生物及芽孢杆菌制品。青霉素分装车间的回风口应设置中效或亚高效过滤器。

②不能用循环风的对象：产生易燃易爆气体或粉尘的场合(动物试验饲养室)。

③需要负压的对象：青霉素等高致敏性药物的精、烘、分装工序；烈性传染病，人畜共患病及芽孢菌制品车间；产尘量大的如固体制剂的粉碎、过筛、配料、制粒、压片等工序。

④排风需高效过滤器的对象：青霉素及强毒微生物操作区的排风，管路上还应装有中效以上过滤器的逆止阀，防倒灌，保护高效过滤器。

⑤净化空调的特点：一是三级过滤，新风口设一级过滤，空调和内机正压段和回风口设二级过滤；送风口设三级过滤。二是末端过滤。三是风量能耗大。

⑥温度和湿度，温度控制在 $18^{\circ}\text{C}\sim 26^{\circ}\text{C}$ ；相对湿度控制在 $30\%\sim 65\%$ 。

⑦噪声(dB,A)，动态测试时百级 ≤ 65 ，万级背景下局部百级局部百级 ≤ 65 ，周连区 ≤ 63 ，万级(10万级、30万级) ≤ 60 。

1.6 室内装修

1.6.1 室内装修和基本要求

①墙壁和顶棚内表面，光洁、平整、不起尘、不落尘、耐腐蚀、耐冲击、易清洗、尽量减少凹凸面。墙，地面相接处易做成半径 $\geq 50\text{mm}$ 的圆角，壁面颜色便于识别污染物。

②地面应平整、无缝隙、耐磨、耐腐蚀、耐冲击，不积聚静电，易除尘清洗，水磨石地面的分隔条采用铜质或其它耐磨耐腐蚀的材料。

③技术夹层的墙面、顶棚易抹灰。需在内部更换高效过滤器的，还应刷涂料饰面。

④送风道、回风道、回风地沟的表面装修应与整个送风、回风系统相适应，并易于除尘。

⑤门窗与内墙面宜平整，尽量不留窗台。如有窗台时，宜呈斜角。门窗不得设门槛。外窗、外门、内窗、内门以及隔断等缝隙都需密封。

⑥室内装饰的基本要求，木材不准外露使用；石膏板不准做表面装饰材料；高级别洁净车间不准有外窗；10万级洁净间如有外窗，必须是双层密闭窗；墙面要选用防霉涂料；百级洁净车间不得设地漏；高级别洁净车间采暖不用散热器；10万级洁净间用散热器必须是光管或平板；输送管道、水电工艺管线均应暗装。装饰材料的选择一般地面用水磨石地面，高级别洁净区(如万级、百级)可用环氧树脂自流平地面，低级别洁净区的墙面用涂料、瓷砖之类即可，高级别洁净区隔断可用彩钢板，但必须要求其蕊材有防火性能。

1.7 工艺用水、工艺管道及给排水系统

1.7.1 各类管道的一般要求 ①工艺用水和工艺物料管道的干管，宜设在技术夹层。干管系统应设置吹扫口、放净口和取样口。给排水干管宜在技术夹层或地下。

②引入洁净室各类管道的支管宜暗设。必须明设的应避免出现不易清洁的部位。

③各类管道不宜穿越与其无关的洁净室、穿越墙、楼板、顶棚的应有套管，套管内的管



道不应有焊缝、螺丝和法兰。管道与套管之间应密封。

④管道的阀门、管件材料应与管道材料相适应，便于拆洗、检修。

⑤各类管道应标明内容物名称及流向。

1.7.2 饮用水的制备和使用

①制备方式，应使其水质符合国家有关标准。

②贮存、输送应符合 1.7.6 中的有关要求。

1.7.3 纯化水制备、储存和分配

①制备方式应使其水质电阻率大于 $0.5\text{M}\Omega\cdot\text{cm}$ ，并符合《中国兽药典》的要求。

②储罐和输送管道材料应无毒、耐腐蚀，一般用不锈钢。储罐的通气口应安装不脱落纤维的疏水性过滤器，贮存宜采用循环方式。

③输送管道避免出现死角、盲管。

④储罐和输送系统，应定期清洁、灭菌。

1.7.4 注射用水的制备、贮存和使用

①制备方式应使其符合《中国兽药典》的要求

②储罐和输送管道所用材料应无毒，耐腐蚀，一般采用内壁抛光的优质低碳不锈钢材料。储罐通气口应安装不脱落纤维的疏水性除菌器。储存可采用 65°C 以上保温循环。也可用 80°C 以上保温或 4°C 以下保温的方式。循环干管流速宜大于 1.5m/s 。

③输送管道应避免死角和盲管，预留清洗口。终端净化装置应靠近使用点。

④储罐和输送系统应能定期清洗、灭菌，宜设置在线清洗、灭菌设施。

1.7.5 工艺管道的安装、保温和安全

①技术夹层(道)中的管道连接，宜采用焊接方式

②管道与阀门的连接宜采用法兰、螺纹等连接件。接触药物的要用聚四氟乙烯密封。

③洁净室的管道应排列整齐，尽量减少阀门、管件和管道支架。

④输送易燃、易爆介质的管道应选用导除静电装置，排放管设阻火装置，通向室外的管道设防倒灌装置。

1.7.6 给、排水系统设置

①根据生产、生活和消防等各项用水要求，应分别设置直流、循环或重复利用的给水系统，排水系统的设置根据废水的性质、浓度、水量等因素确定。

②生活水管可采用镀锌钢管或给水塑料管，冷却，循环给水和回水管宜采用镀锌钢管。

③洁净室的排水设备以及与重力回水管道相连的设备，必须在其排出口以下部位设水封装置。

④百级不设地漏，万级、10 万级洁净室尽量少设地漏，设置时应用洁净地漏。

1.8 电气照明，配电设施

①电源进线(不包括消防用电)应设置切断装置，并宜设在非洁净区便于操作管理的地方。

②配电设备宜选择小型暗装配电箱及插座箱，不宜设置大型落地安装配电设备。

③配电线路按不同级别洁净室设置配电回路，不同洁净级别的设备一般不由同一配电回路供电。

④进入洁净室的主配电线路，均应设切断装置，并设在洁净室内便于操作管理的地方。

⑤电气管线宜设在技术夹层、技术夹道或墙面暗设，管材用非燃烧材料。内接地线宜用不锈钢材料。

⑥电气管线管口，安装于墙上的各种电路设备与墙体接缝处均应密封。



1.9 照明设施

①主要工作室的最低照度不得低于 150LX，其它区域不得低于 100LX，并有应急照明设施。

②照明光源宜采用荧光灯。不宜采用格栅型灯具。

③一般照明灯宜明装，但不宜悬吊。灯具开关宜设在洁净室外。灯具与顶棚接缝处都应密封。

④有防爆要求的洁净室，灯具的选择和安装应符合国家有关规定。

⑤厂房内应设置供疏散用的事故照明，在安全出口、疏散通道及转角处应设置标志。在专用消防口处应设置红色应急照明灯。

1.9.1 其它电气设置

①应设置与厂房内外联系的通讯装置。

②厂房内设置火灾报警系统，主入口设火灾显示屏。报警器设在有人值班的地方。

③当发生火灾时，应有向有关部门发出报警信息及切断相关送风系统电源的装置。

④使用易燃、易爆介质时应设报警装置。

⑤洁净室有爆炸、火灾危险场所内可能产生静电危害的设置，管道应采用静电接地措施。

1.10 施工及验收

①洁净厂房的建筑施工指在主体结构验收后，室内装饰工程、门窗 安装、缝隙密封以及各种管线、照明灯具、净化空调设备、工艺设备等与建筑结合部位缝隙的密封作业。

②水磨石地面应现浇，所有石子直径应在 6~15mm 之间。涂料地面基底的水泥标号不低于 425 号，基层抹平、抹光、不起壳、不起砂。墙面和顶棚用高级抹灰。

③所有建筑的配件、隔墙、吊顶的固定件和吊挂件只能与主体结构相连，不能与设备和管线支架交叉混用。

④地面垫层下应铺设防潮层，混凝土浇筑时的分仓线不宜通过洁净室。

⑤施工中应控制发尘量，特别是吊顶和夹墙内部等隐蔽空间，必须随时清扫。

⑥在已安装高效过滤器的房间不能进行有粉尘的装修作业。

1.11 净化空调系统施工要点

风管和部件板材应采用优质镀锌钢板。风管内必须平整光滑，不能在管内加固。同管咬接应采用单平咬口，接缝必须涂胶密封。风管必须设密闭清扫孔。新风管、总管上应有风量测定孔。高、中效过滤器均应有测压孔、测尘孔。

2. 仪器设备配置

2.1 化验室仪器配置大约需 30 万元左右

①办公室(30 m² 应配备办公桌椅、档案橱、微机等)；

②档案室(30 m² 批生产检验记录、原辅料、包装材料供应商档案及其它技术档案)；

③留样观察室(45 m² 留样橱，如以中药为主，最好设中药标本室)；

④试剂库(15 m² 货架、试剂橱、保险柜，液体、固体试剂应分开存放，易燃、易爆及特殊要求的试剂应单独存放)；

⑤标准溶液配制、存放室(15 m² 通风橱、操作试剂架、试验台，要求有控温、控湿措施)；

⑥天平室(15 m² 1/万+1/10 万精密天平、仪器台应稳固、水平、防震)；

⑦中药显微镜检室(15 m² 显微镜、薄层扫描仪等)；

⑧高温室(15 m² 箱式电阻炉、干燥箱、真空干燥箱)；



⑨理化检验室(45 m² 操作台、试剂架、通风橱、玻璃仪器橱、滴定架等小型仪器、超生波振荡器、水浴锅、普通电炉);

⑩普通仪器室(30 m² 酸度计、永停滴定仪、电位滴定仪、旋光仪、水分测定仪、溶出度仪、熔点测定仪);

○11 精密仪器室(30 m² 紫外分光光度计、高效液相色谱仪、红外分光光度计等);

○12 生物测定室(45 m² 要求环境净化、人净、物净设施分开, 设更衣、缓冲间, 分三部分: 无菌室 15 m², 超净工作台; 半无菌室 15 m², 水平台、水浴锅、培养箱; 准备室 15 m², 操作台、消毒锅、生物效价测量仪);

○13 洁具间、实验废液存放等(15 m²);

○14 实验用水制备室(15 m² 制水设备, 生产车间已有的可不设);

○15 更衣设施(可设置在进入化验室的走廊两侧、鞋柜、衣橱);

○16 水针澄明度检测室(15 m² 澄明度检测设施);

○17 药敏试验室(15 m²);

○18 动物房(根据生产的品种按要求设置)。

2.2 生产设备配置

①预混剂车间应配备: 粉碎机、振荡筛、热风循环烘箱、混合机、分装机、自动定量包装机、真空包装机、封口机(易拉盖、铝箔)、捆包机、打码机以及称量器具、容器等, 大约需 20 万元。

②口服液车间应配备: 乳化机、均质机、配料罐、过滤设备、搅拌设备、计量称量设备、洗瓶机、灌装机、压盖机、双扉式灭菌柜、灯检设施、贴签机等, 大约需 40 万元。

③片剂车间应配备: 粉碎机、电动筛、混合机、颗粒机(或一步制粒机)、干燥机、整粒机、压片机、数片机、计量称重设备, 大约需 40 万元。

④水针车间

a.最终灭菌小容量注射剂应配备: 超声波、洗瓶机、热风循环烘箱、拉丝灌封机、印字包装机、配料罐、过滤设备、高压蒸气灭菌、检漏设施、灯检装置、不锈钢溶液罐、真空泵、无油空压机等, 大约需 80 万元。洗罐封联动生产线大约需 100 万元。

b.最终灭菌大容量注射剂应配备: 洗瓶机、烘干机、定量灌装机、轧盖机、贴签机、配料罐、过滤设备、胶塞处理机、高压蒸气灭菌柜、检漏装置、灯检装置、恒温贮水罐、不锈钢贮液罐、真空泵、无油空压机、铝盖漂洗机、送瓶机、胶塞烘箱、铝盖烘箱等, 大约需 70 万元, 洗灌封联动生产线大约需 120 万元。

⑤粉针车间应配备: 瓶粗洗机、超声波洗瓶机、隧道烘箱、送瓶机、分装机、滚蜡贴签机、捆包机、胶塞清洗机、胶塞烘箱、铝盖漂洗机、铝盖烘箱、轧盖机、洗衣机、洁净服灭菌器、输送带等大约需 100 万元。

⑥中药生产

a.中药材的炮制与粉碎需配备: 中药清洗设备、切药机、炮灸设备、粉碎机、烘干机、混合机、蒸气灭菌柜、球磨机、电动筛、超微粉碎机等, 一般需 20 万元。

b.中药材提取与浓缩需配备: 提取罐, 减压浓缩罐、离心机、渗漉器、浸渍器、过滤器、干燥机等, 一般需 60 万元, 加上管道、安装费等大约需 100 万元。

⑦制水系统应配备: 多效蒸馏水机、纯化水系统、纯化水贮罐、注射用贮罐、管道等, 根据生产能力不同一般需 20~30 万元。

2.3 净化工程造价概算 用彩钢板隔断、净化配套设施, 按建筑面积概算、预混剂、消毒



剂车间每平方米大约需 500 元左右；片剂、口服液车间每平方米大约需 600 元左右，水针、粉针车间每平方米大约需 700 元。如按洁净级别算，一般区 500 元/m²，10 万级区 700 元/m²，万级区 1000 元/m²，百级区 1500 元/m²。

2.4 新建兽药 GMP 企业投资概算

以一个生产企业占地 50 亩，建有预混剂、片剂、口服液、水针(大小容量两条线)、粉针、中药提取、消毒剂(分固体、液体两条线)为例

1.土地：5 万元/亩×50 亩=250 万元

2.厂区配套：3 万元/亩×50 亩=150 万元

3.建筑面积：500 元/m²×7400 m²=370 万元，其中，行政办公及其它 1000 m²，预混剂车间 400 m²，片剂 450 m²，口服液 400 m²，水针(大小容量两条线)600 m²，粉针 600 m²，消毒剂(固体、液体两条线)600 m²，中药提取 500 m²，仓库 2500 m²，化验室 350 m²。

4.彩钢板隔断及净化设施：大约需 200 万元。

5.化验仪器及动物房：50 万元。

6.生产设备(含水处理及空调)510 万元。其中：预混剂 20 万元，片剂 40 万元，口服液 40 万元，水针(大小容量两条线)120 万元，粉针 80 万元，消毒剂(固体、液体两条线)30 万元，中药材炮制、粉碎的需 20 万元，水处理 30 万元，空调机组 30 万元，中药提取 100 万元。

7.办公用品、车辆、锅炉房等 120 万元。

以上总计大约需 1650 万元。

2.5 某通过 GMP 验收企业实际投资

该企业占地 36 亩，建有一两层办公楼，设粉剂(预混剂)、水针(口服液)两个车间三条生产线。全部为新建。以高得分率顺利通过验收。

①征地 36 亩 5.1 万元/亩×36 亩=18.36 万元；

②车间 2 个 3 条线 500 元/m²×1300m²=65.00 万元；

③净化工程 550 元/m²×1300m²=71.50 万元；

④仓库 500 元/m²×550m²=27.50 万元；

⑤化验室 净化、工作台 34.70 万元；

⑥办公楼 54.00 万元；

⑦附设房 35.00 万元；

⑧变压器、锅炉 18.00 万元；

⑨绿化(包两年管理) 15.00 万元；

⑩不锈钢器具 18.00 万元；

11 不锈钢管道 17.50 万元；

12 机井、自来水、电力增容等 12.00 万元；

13 计算机 8 台、复印机 1 台、空调 12 台合计 11.00 万元；

14 大门、厕所、车库(包括前门头 10 间) 22.00 万元；

15 车辆工具 10.00 万元；

16 工艺设备 115.036 万元；

17 化验仪器 30.566 万元；

18 地面硬化 25.00 万元；

总计 851.402 万元。



3. 实施兽药 GMP 应注意的问题

实施兽药 GMP 对兽药企业质量管理水平和综合竞争力的巨大促进作用已被通过 GMP 验收的企业的发展实践所证实。然而不容忽视的是，在对药政部门监督实施 GMP 政策和对 GMP 实质的理解上，多数企业仍存在认识上的误区。如，无力实施 GMP 改造的企业仍存在侥幸心理，认为到 2005 年底政策会变，或标准会降低，仍在等待观望，而不是抓紧寻求出路；部分准备实施 GMP 改造或正在实施改造的企业，对如何利用好有限的资金思路不清，总觉得主动放弃一部分剂型的改造实在可惜；还有个别通过 GMP 验收的企业放松了质量管理，把领取 GMP 证书当作了终点，为了降低成本，又回到了“小作坊”式的管理水平，有的甚至把 GMP 车间闲置起来，还在原来的老车间生产。

3.1 我国目前兽经市场及 GMP 工作情况

3.1.1 化药 按 2003 年全国统计，我国化药市场约 120 亿元，分布到全国 2606 家兽药厂平均不到 500 万元，化药厂通过 GMP 验收的企业大约 180 家，占总数的 7% 左右。

3.1.2 生药 我国原有生物制品生产企业 29 个，除天津、重庆、宁夏、海南之外，其它各省市都有，其中四川和云南有 2 个。中试车间 14 个，包括哈兽研、兰兽研、中药监、青岛动检、江苏兽医研究所、河南兽医研究所、滨州华宏、扬州大学、军需大学等。合资企业 3 个，江西龙马跃、南京梅里亚、黑龙江化血研。共计 46 个。其中，贵州厂因租借转让发生重大质量事故，2002 年被撤消，实际 45 个。另外，在 202 号公告发布前后，申请新建的生药企业有 27 个，我省有近 10 个。原有和备建共计 70 个左右。目前已通过部分车间通过验收的企业 20 个。他们是四川华西(抗体)、四川世红(干扰素)、南京梅里亚(灭活苗)、南京中牧(活苗)、内蒙金字(MFD、AI 和活苗)、哈兽研维科(AI)、兰兽研(MFD)、中药监(活苗)、青动检易邦(AI 和诊断液)、大华农(AI)、化血研(活苗)、陕西杨凌(活苗、灭活苗)、滨州华宏(蜂胶苗、灭活苗)、湖南亚华、云南保山。此外辽宁益康(AI)、郑州中牧(AI)、齐鲁动保(AI)、广东永顺(AI)、四川精华(AI)、兰州中牧(MFD)的部分车间已通过，其它车间还在续建。70 家企业将分割目前全国 700~800 亿头(羽)份产量的 22 亿元市场，平均每个企业 3000 万元。

3.1.3 未来兽药市场预测 据专家预测未来几年内，我国兽药市场能达 180~200 亿元人民币，疫苗产量 1000~1200 亿头(羽)份 20~30 亿元。如果每个 GMP 企业平均销售在 2000 万元，我国通过 GMP 验收的企业应在 1000 家左右(不包括单纯原料药厂)，因此化药 GMP 企业年产值规模设计应不低于 2000~3000 万元。生药 GMP 企业应在 3000~5000 万元。按以上规模，根据投入产出的比例，国际上的基本水平为化药厂投入产出口为 1:1.5~2.0；生药为 1.2~1.5:1。占用土地应该为化药 20~30 亩，生药 40~50 亩。化药投资一般在 1000 万元左右，生药在 3000~4000 万元左右。GMP 企业从开工建设到通过验收，一个周期最快也需 8~10 个月。

3.2 正确理解实施兽药 GMP 的目的，为无力进行 GMP 改造的企业寻找出路 实施兽药 GMP 的目的是限制低水平重复建设、重复生产，提高兽药行业总体水平，淘汰落后的生产能力，提高兽药产品质量，制止恶性竞争。目前，全国有 2600 多家兽药厂，我省有 276 家兽药厂，确实不需要这么多的企业。按照欧盟、美国等发达国家情况，全国有 600 家兽药厂，我省有 60 家兽药厂就足够了。以山东为例，一大半的企业属租用场地、厂房、年产值不到 500 万的企业，要想通过 GMP 验收，必须搬迁新建。而即使新建一个预混剂、口服液两条投资最少的生产线，也需投资 300 万元左右。目前行业平均利润率 10% 左右，如果 2~3 年内不能收回投资，这样的项目就没有必要上。因此，企业目前的销售额不到 1000 万元，或不能在通过 GMP 验收短时间内达到 1000 万元，就没有必要搞兽药 GMP 改造。因为维持一



个 GMP 企业的运行需要有一定规模的企业。企业负责人应审时度势，综合平衡考虑。无论从哪方面考虑，都没有必要也不可能全国所有兽药生产企业都去搞 GMP 改造，那岂不很快就会出现严重的“高”水平重复，造成社会资金严重浪费？低水平重复建设危害严重，高水平重复建设的危害就更严重了。暂时无力进行兽药 GMP 改造的企业出路在哪里呢？一是联合建设，对有一定市场、产品有特色、效益不错的小企业，可以考虑几个企业联合起来，成立股份制企业，联合建设。二是转成专业性的经营企业。实际上，发达国家大的制药企业一般都是或者专业性的搞生产，或者专业性的搞销售，象我国这样的“小而全”的企业模式，很难适应激烈的市场竞争。三是有所取舍、委托加工，对自己的优势品种，委托通过 GMP 验收的企业加工生产。目前，市场上出现的经营企业委托生产单位为自己量身定做产品，在产品包装上印有自己公司总经销或自己的商标。这一情况，国家政策还不明朗，既不提倡，也不禁止。我想主管部门会在这一方面放开并加以规范，毕竟关停并转 80% 的企业不是件容易事。必须为这些企业找出路。委托加工不失为一条好路子。四是关门大吉、主动退出转做别的行业，如饲料行业。

3.3 加强工程设计、图纸审查工作 GMP 认证是一项系统工程，涉及设计、施工、验证、管理、监督等方方面面。其中的每一个环节都应该严肃、依法进行，任何投机取巧、偷工减料的想法、行为都是要不得的。而工程设计作为实施 GMP 的第一步，其重要地位和作用更是不容忽视。目前，兽药行业还没要求专门有资质的设计部门完成工程设计，一般都是一些净化设备公司代劳。当前存在的主要问题是：GMP 设计与 GMP 验收“两张皮”，部分设计人员，尤其是年轻人员缺乏实践经验，对 GMP 认证的条款、条目知之不详，对认证过程中可能出现的种种问题认识不足，设计的成品有时脱离实际，在一些细节问题如人流物流、辅助区、更衣室的设置等方面考虑欠妥，这类问题由于先天不足，验收时，整改难度极大，甚至根本无法整改。二是目前主管部门没有一个权威机构，对图纸进行审查、确认。对一些有争议的问题不能及时召集专家研究决定。如水针和口服液是否可以在同一车间生产，中药散剂和西药粉剂是否可以在同一车间生产。不同剂型的共用工序如片剂、颗粒剂、胶囊剂的粉筛、烘干、配料、混合、制粒等工序相同，可否共用等问题迟迟没有定论，企业无所适从。笔者认为，首先主管部门如农业部兽药 GMP 办公室，各省成立的兽药 GMP 工作机构应承担起图纸审查、确认的职责，对有争议的问题及时研究、解决，以避免给企业造成不应有的损失。二是企业与净化公司及设计单位应密切协作加强沟通。本着“合理、先进、节约”的原则，即设计方案要合理、符合 GMP 要求，采用技术要先进、投资费用要节约，把精力放在设计方案的优化、技术先进性的确定、主要设备的选择上，而不要在费用问题上斤斤计较。切忌为了降低费用而降低标准，偷工减料，使用假冒伪劣材料。

3.4 切合实际、量力而行、忌贪大求洋 一是实施 GMP 改造要有所为，有所不为，即必须选择本企业市场前景最好、最有竞争优势的品种和剂型进行 GMP 改造，如果盲目乱上，则既会浪费宝贵的资金，又会使企业在通过 GMP 认证后仍无法获得市场优势。二是改造设计要切合实际。部分企业总想一次性地设计出一个适合多年发展需要的生产厂房，甚至提出 20 年不落后的要求，在材料上力求高档，在空间上追求大面积，在设备上亦要求全自动生产能力大。其实没有必要。选择材料应以符合 GMP 要求为标准，如在材料的选择上，近年来流行的自流平涂料不失为行之有效的材料。但是对移动搬运频繁、操作强度大，地面受损严重的场所如缓冲走廊、预混剂车间、其它车间的一般生产区等并不适用，还不如水磨石地面，自流平地面的工程造价约为水磨石的 3 倍。第二，对新建或改造的生产车间特别是洁净区的设计要尽量合理，满足当前或近期的生产，适当留有发展余地即可，并不是越大越好。



对辅助区域的设计，如缓冲走廊、更衣室、洗衣房等满足工艺要求即可，有的企业预混剂车间都设缓冲走廊，大房套小房，实在没有必要。对三更的设计，没有必要设男、女两个更衣室，一个男的就够了。百级环境中只允许男操作工进入，这样更符合 GMP 和人性化的要求。第四，选择与生产剂型相适应的洁净级别，并非洁净级别越高越好。第五，不要任意提高洁净区的防火级别，也不要盲目扩大重点消防区域。这样不仅可以降低 GMP 改造中硬件投入的成本，也可以避免因洁净区空间过大，洁净级别过高引起的成本运行过大问题。总之，GMP 企业总的设计要求应遵循以下原则，一是符合 GMP 要求，二是工程造价低，三是维护运行费用低，四是适当考虑发展余地。因所有费用的增加都必须摊到产品的成本上，在产品质量相同的情况下，价格是产品竞争力的最重要筹码。

3.5 软件开发编制 就目前企业 GMP 改造的实践来看，硬件只要是资金充足，就有专门的公司来做。软件，虽然可以花钱买一套，但是毕竟“花钱买一套大学教材，不见得就是一位大学生”。硬件的维护运行全靠软件来规范。因此，软件的开发编制就显得尤为重要，有条件的企业，软件能自己开发编制的尽量自己做，因为编制软件的过程是极好的全员 GMP 培训过程。首先，企业要成立一个兽药 GMP 办公室，由总工程师负责的 3~5 人小组，其中，一个负责机构与人员、厂房与设施、设备、验证、文件，一人负责物料、卫生、质量、管理、自检，一人负责生产管理、产品销售与收回、投诉与不良反应报告。第二，GMP 办列出备审文件清单和具体文件要求。第三，相关人员按照清单要求，自己起草与自己相关的有关文件。第四，GMP 办将文件汇总，修订整理成册。第五，文件下发试运行，联系生产实际修改。第六，GMP 办根据反馈意见再次对文件进行修订、讨论、定稿。第七，按照《兽药 GMP》要求及本企业的软件管理系统对全员进行培训、考核。而目前，山东的许多企业人员素质不是很高，无能力自己开发制作软件系统，可以请人培训指导制作，业内的收费标准基本上是：每个企业起价 1 万元，每增加一个车间，预混剂、口服液等每个车间加收 5000 元，水针、粉针每车间加收 1 万元，根据企业人员素质及工作量的大小可以有适当增减。

