

医药工业洁净厂房设计标准

Standard for design of pharmaceutical industry clean room

2019 – 08 – 12 发布

2019 – 12 – 01 实施

中华人民共和国住房和城乡建设部
国家市场监督管理总局

联合发布

中华人民共和国国家标准

医药工业洁净厂房设计标准

Standard for design of pharmaceutical industry clean room

GB 50457 - 2019

主编部门：中国医药工程设计协会

批准部门：中华人民共和国住房和城乡建设部

施行日期：2019年12月1日

中国计划出版社

2019 北 京

中华人民共和国住房和城乡建设部公告

2019 年 第 232 号

住房和城乡建设部关于发布国家标准 《医药工业洁净厂房设计标准》的公告

现批准《医药工业洁净厂房设计标准》为国家标准,编号为 GB 50457—2019,自 2019 年 12 月 1 日起实施。其中,第 3.2.1、3.2.2、5.1.6、5.1.7、5.1.8、5.1.11、6.4.1、6.4.2、6.4.3、6.4.4、6.4.5、6.4.6、7.2.12、8.2.1、9.2.4、9.2.7、9.2.8、9.2.12、9.2.18、9.6.1、9.6.2、11.2.8、11.3.4、11.3.7、11.4.4 条为强制性条文,必须严格执行。原《医药工业洁净厂房设计规范》(GB 50457—2008)同时废止。

本标准在住房和城乡建设部门户网站(www.mohurd.gov.cn)公开,并由住房和城乡建设部标准定额研究所组织中国计划出版社出版发行。

中华人民共和国住房和城乡建设部

2019 年 8 月 12 日

前 言

根据住房和城乡建设部《关于印发〈2013 年工程建设标准规范制订、修订计划〉的通知》(建标〔2013〕6 号)的要求,标准编制组经广泛调查研究,认真总结实践经验,参考有关国际标准和国外先进标准,并在广泛征求意见的基础上,制定本标准。

本标准的主要技术内容是:总则,术语,生产区域的环境参数,厂址选择和总平面布置,工艺设计,工艺管道,工艺设备,建筑设计,空气净化,给水排水和电气设计等。

本标准中以黑体字标志的条文为强制性条文,必须严格执行。

本标准由住房和城乡建设部负责管理,由中国医药工程设计协会负责日常管理,由中国石化上海工程有限公司负责具体技术内容的解释。执行过程中如有意见或建议,请寄送中石化上海工程有限公司(地址:上海市张杨路 769 号,邮政编码:200120)。

本标准主编单位:中石化上海工程有限公司

本标准参编单位:中国医药集团联合工程有限公司

中国医药集团重庆医药设计院

中国电子系统工程第二建设有限公司

本标准主要起草人员:杨丽敏 杨 军 杨一心 王福国

顾继红 陈宇奇 姚益民 蔡 炜

缪 晔 陈芩晔 高志刚 刘 元

李忠德 吴 霞 陈泽嘉 施红平

吴丽娟

本标准主要审查人员:宋炎江 雷继峰 王立军 张海飞

裴志华 陈荣华 郝孝铭 张长银

卢浩荣	吴晓军	秦学礼	晁 阳
马立新	沈 晴	郑金旺	刘伟强
顿 昕	张 平	甘益民	龚吕君

目 次

1	总 则	(1)
2	术 语	(2)
3	生产区域的环境参数	(6)
3.1	一般规定	(6)
3.2	环境参数的设计要求	(6)
4	厂址选择和总平面布置	(9)
4.1	厂址选择	(9)
4.2	总平面布置	(9)
5	工艺设计	(11)
5.1	工艺布局	(11)
5.2	人员净化	(15)
5.3	物料净化	(17)
5.4	工艺用水	(17)
6	工艺管道	(19)
6.1	一般规定	(19)
6.2	管道材料、阀门和附件	(19)
6.3	管道的安装、保温	(20)
6.4	安全技术	(21)
7	工艺设备	(22)
7.1	一般规定	(22)
7.2	设计和选用	(23)
8	建筑设计	(25)
8.1	一般规定	(25)
8.2	防火和疏散	(25)

8.3	室内装修	(27)
9	空气净化	(30)
9.1	一般规定	(30)
9.2	净化空气调节系统	(30)
9.3	气流流型和送风量	(37)
9.4	风管和附件	(38)
9.5	监测与控制	(39)
9.6	生产特殊性质药品医药洁净室的要求	(40)
10	给水排水	(42)
10.1	一般规定	(42)
10.2	给水	(42)
10.3	排水	(42)
10.4	消防设施	(43)
11	电气设计	(45)
11.1	配电	(45)
11.2	照明	(45)
11.3	通信	(46)
11.4	静电防护及接地	(47)
附录 A	药品生产环境的空气洁净度级别举例	(49)
附录 B	医药洁净室的维护管理	(54)
附录 C	医药洁净室的验证	(56)
	本标准用词说明	(58)
	引用标准名录	(59)
	附:条文说明	(61)

Contents

1	General provisions	(1)
2	Terms	(2)
3	Environmental specification of production area	(6)
3.1	General requirements	(6)
3.2	Specification of design requirement	(6)
4	Location selection and general layout of plant	(9)
4.1	Location selection	(9)
4.2	General layout	(9)
5	Process design	(11)
5.1	Process layout	(11)
5.2	Personnel purification	(15)
5.3	Material purification	(17)
5.4	Process water	(17)
6	Process piping	(19)
6.1	General requirements	(19)
6.2	Piping material, valve and fitting	(19)
6.3	Piping installation and insulation	(20)
6.4	Safety technology	(21)
7	Process equipment	(22)
7.1	General requirements	(22)
7.2	Design and selection	(23)
8	Architecture	(25)
8.1	General requirements	(25)
8.2	Fire protection and evacuation	(25)

8.3	Interior decoration	(27)
9	Air purification	(30)
9.1	General requirements	(30)
9.2	Clean air conditioning system	(30)
9.3	Air flow pattern and supply airflow rate	(37)
9.4	Duct and accessories	(38)
9.5	Monitoring and control	(39)
9.6	Requirement for high-potent pharmaceutical clean room	(40)
10	Water supply and drainage	(42)
10.1	General requirements	(42)
10.2	Water supply	(42)
10.3	Drainage	(42)
10.4	Fire fighting system	(43)
11	Electric	(45)
11.1	Power distribution	(45)
11.2	Illumination	(45)
11.3	Communication	(46)
11.4	Electrostatic protection and grounding	(47)
Appendix A	Example of classification of air cleanliness for pharmaceutical clean room	(49)
Appendix B	Maintenance and management of pharmaceutical clean room	(54)
Appendix C	Validation of pharmaceutical clean room	(56)
	Explanation of wording in this standard	(58)
	List of quoted standard	(59)
	Addition;Explanation of provisions	(61)

1 总 则

1.0.1 为在医药工业洁净厂房设计中贯彻执行国家有关方针政策,做到技术先进、安全可靠、确保质量、节能环保,制定本标准。

1.0.2 本标准适用于新建、扩建和改建的医药工业洁净厂房设计。生物制品、毒性药品、精神药品、麻醉药品以及放射性药品的生产和质量检验设施除应执行本标准外,尚应符合国家有关的监管规定。

1.0.3 医药工业洁净厂房的设计应为施工安装、系统设施验证、维护管理、检修测试和安全运行创造必要的条件。

1.0.4 医药工业洁净厂房的设计除应符合本标准外,尚应符合国家现行有关标准规范的规定。

2 术 语

2.0.1 医药洁净室 pharmaceutical clean room

空气悬浮粒子和微生物浓度,以及温度、湿度、压力等参数受控的医药生产房间或限定的空间。

2.0.2 医药工业洁净厂房 pharmaceutical industry clean room

包含医药洁净室的用于药品生产及质量控制的建筑物。

2.0.3 人员净化用室 room for cleaning personnel

人员在进入医药洁净室之前按一定程序进行净化的房间。

2.0.4 物料净化用室 room for cleaning material

物料在进入医药洁净室之前按一定程序进行净化的房间。

2.0.5 受控环境 controlled environment

以规定方法对污染源进行控制的特定区域。

2.0.6 悬浮粒子 airborne particles

用于空气洁净度分级的空气悬浮粒子尺寸范围在 $0.1\mu\text{m}$ ~ $1000\mu\text{m}$ 的固体和液体粒子。

2.0.7 微生物 microorganisms

能够复制或传递基因物质的细菌或非细菌的微小生物实体。

2.0.8 含尘浓度 particle concentration

单位体积空气中悬浮粒子的数量。

2.0.9 含菌浓度 microorganisms concentration

单位体积空气中微生物的数量。

2.0.10 空气洁净度 air cleanliness

以单位体积空气中某种粒径的粒子数量和微生物的数量来区分的空气洁净程度。

2.0.11 气流流型 air pattern

空气的流动形态和分布状态。

2.0.12 单向流 unidirectional airflow

通过洁净区整个断面、风速稳定,大致平行的受控气流。

2.0.13 非单向流 non-unidirectional airflow

送入洁净区的空气以诱导方式与区内空气混合的一种气流分布。

2.0.14 混合流 mixed airflow

单向流和非单向流组合的气流。

2.0.15 气锁 airlock

在医药洁净室出入口,为了阻隔室外或邻室气流、控制压差而设置的房间。

2.0.16 传递柜(窗) pass box

在医药洁净室隔墙上设置的传递物料和工器具的窗口,两侧装有不能同时开启的窗扇。

2.0.17 洁净工作服 clean working garment

医药洁净室内使用的专用工作服。

2.0.18 空态 as-built

设施已经建成,所有动力接通并运行,但无生产设备、物料及人员。

2.0.19 静态 at-rest

所有生产设备已经安装就位,但没有生产活动且无操作人员在现场的状态。

2.0.20 动态 in-operation

设施以规定的状态运行,有规定的人员在场,并在商定的状态下工作。

2.0.21 高效空气过滤器 high efficiency particulate air filter

在额定风量下,按最易穿透粒径(MPPS)粒子的捕集效率在99.95%以上的空气过滤器。

2.0.22 医药工艺用水 process water

医药生产工艺过程中使用的水,包括生活饮用水、纯化水、注射用水。

2.0.23 纯化水 purified water

蒸馏法、离子交换法、反渗透或其他适宜的方法制得的,不含任何附加剂,供药用的水,其质量符合现行《中华人民共和国药典》纯化水项下的规定。

2.0.24 注射用水 water for injection

纯化水经蒸馏制得的水,其质量符合现行《中华人民共和国药典》注射用水项下的规定。

2.0.25 自净时间 cleanliness recovery characteristic

医药洁净室被污染后,净化空气调节系统在规定的换气次数条件下开始运行,直至恢复到固有的静态标准时所需时间。

2.0.26 恢复时间 recovery time

医药洁净室生产操作全部结束、操作人员撤出现场,空气中的悬浮粒子达到静态标准时所需时间。

2.0.27 无菌 sterile

没有活体微生物存在。

2.0.28 无菌药品 sterile product

法定药品标准中列有无菌检查项目的制剂和原料药。

2.0.29 非无菌药品 non-sterile product

法定药品标准中未列有无菌检查项目的制剂和原料药。

2.0.30 无菌生产工艺 aseptic processing

必须在无菌控制条件下生产无菌药品的方法。

2.0.31 无菌生产核心区 core(critical) area of aseptic production

无菌生产工艺过程中,药品和与药品直接接触的包装材料暴露于环境中从而需要特别保护的区域。

2.0.32 无菌生产洁净室 aseptic processing room

采用无菌生产工艺进行药品生产,并且环境参数受到严格控

制的医药洁净室。

2.0.33 灭菌 sterilize

使产品中微生物的存活概率(即无菌保证水平, SAL)不高于 10^{-6} 的过程。

2.0.34 浮游菌 airborne viable particles

医药洁净室内悬浮在空气中的活微生物粒子,通过专门的培养基,在适宜的生长条件下,繁殖到可见的菌落数。

2.0.35 沉降菌 sedimental viable particles

用特定的方法收集医药洁净室内空气中的活微生物粒子,通过专门的培养基,在适宜的生长条件下,繁殖到可见的菌落数。

2.0.36 验证 validation

根据现行《药品生产质量管理规范》(GMP)的原则,证明任何程序、方法、生产工艺、设备、物料、行为或系统确实能导致预期结果的有文件证明的一系列活动。

2.0.37 确认 qualification

证明厂房、设施、设备能正确运行并达到预期结果的一系列活动。

3 生产区域的环境参数

3.1 一般规定

3.1.1 药品生产区域的环境参数应符合现行《药品生产质量管理规范》的规定。

3.1.2 医药洁净室应以微粒和微生物为主要控制对象,同时尚应规定环境的温度、湿度、压差、照度、噪声等参数。

3.1.3 环境空气中不应有异味以及影响药品质量和人体健康的物质。

3.2 环境参数的设计要求

3.2.1 医药洁净室的空气洁净度级别划分应符合表 3.2.1 的规定。

表 3.2.1 医药洁净室空气洁净度级别

洁净度级别	悬浮粒子最大允许数 (个/m ³)			
	静 态		动 态	
	≥0.5μm	≥5.0μm	≥0.5μm	≥5.0μm
A 级	3520	20	3520	20
B 级	3520	29	352000	2900
C 级	352000	2900	3520000	29000
D 级	3520000	29000	不做规定	不做规定

3.2.2 医药洁净室环境微生物监测的动态标准应符合表 3.2.2 的规定。

表 3.2.2 医药洁净室环境微生物监测的动态标准

洁净度级别	浮游菌 cfu/m ³	沉降菌 (φ90mm) cfu/4h	表面微生物	
			接触(φ55mm) cfu/碟	5 指手套 cfu/手套
A 级	<1	<1	<1	<1

续表 3.2.2

洁净度 级别	浮游菌 cfu/m ³	沉降菌 (ϕ 90mm) cfu/4h	表面微生物	
			接触(ϕ 55mm) cfu/碟	5 指手套 cfu/手套
B 级	10	5	5	5
C 级	100	50	25	—
D 级	200	100	50	—

3.2.3 药品生产有关工序和环境区域的空气洁净度级别,应符合现行《药品生产质量管理规范》和本标准附录 A 的规定。

3.2.4 医药洁净室的温度和湿度设计参数应符合下列规定:

1 药品生产工艺及产品对温度和湿度有特殊要求时,应根据工艺及产品要求确定;

2 药品生产工艺及产品对温度和湿度无特殊要求时,空气洁净度 A 级、B 级、C 级的医药洁净室温度应为 20℃~24℃,相对湿度应为 45%~60%;空气洁净度 D 级的医药洁净室温度应为 18℃~26℃,相对湿度应为 45%~65%;

3 人员净化及生活用室的温度,冬季应为 16℃~20℃,夏季应为 26℃~30℃。

3.2.5 不同空气洁净度级别的医药洁净室之间以及洁净室与非洁净室之间的空气静压差不应小于 10Pa,医药洁净室与室外大气的静压差不应小于 10Pa。

3.2.6 医药洁净室的照明应根据生产要求设置,并应符合下列规定:

1 主要工作室一般照明的照度值宜为 300lx;

2 辅助工作室、走廊、气锁、人员净化和物料净化用室的照度值宜为 200lx;

3 对照度有特殊要求的生产岗位可根据需要局部调整。

3.2.7 非单向流医药洁净室的噪声级(空态)不应大于 60dB(A),单向流和混合流医药洁净室的噪声级(空态)不应大于 65dB(A)。

3.2.8 仓储区的温度、湿度和照明应符合下列规定：

- 1 常温保存的环境，其温度范围应为 $10^{\circ}\text{C} \sim 30^{\circ}\text{C}$ ；
- 2 阴凉保存的环境，其温度范围应为小于或等于 20°C ；
- 3 凉暗保存的环境，其温度范围应为小于或等于 20°C ，并应避免直射光照；
- 4 低温保存的环境，其温度范围应为 $2^{\circ}\text{C} \sim 10^{\circ}\text{C}$ ；
- 5 储存环境的相对湿度宜为 $35\% \sim 75\%$ ；
- 6 贮存物品有特殊要求时，应按物品性质确定环境的温度、湿度参数。

4 厂址选择和总平面布置

4.1 厂址选择

4.1.1 厂区位置的选择应经技术经济方案比较后确定,并应符合下列规定:

- 1 应设置在大气含尘、含菌浓度低、自然环境较好的区域;
- 2 应远离铁路、码头、机场、交通要道,以及散发大量粉尘和有害气体的工厂、仓储、堆场,远离严重空气污染、水质污染、振动或噪声干扰的区域;不能远离以上区域时,应位于其全年最小频率风向的下风侧。

4.1.2 医药工业洁净厂房净化空气调节系统的新风口与交通主干道近基地侧道路红线之间的距离宜大于 50m。

4.2 总平面布置

4.2.1 厂区的总平面布置应符合国家有关工业企业总平面设计要求、满足环境保护的要求,同时应避免交叉污染。

4.2.2 厂区应按生产、行政、生活、辅助等不同使用功能合理分区布局。

4.2.3 医药工业洁净厂房应布置在厂区内环境清洁,且人流、物流不穿越或少穿越的地段,应根据药品生产特点布局。

兼有原料药和制剂生产的药厂,原料药生产区应位于制剂生产区全年最小频率风向的上风侧。三废处理、锅炉房等有较严重污染的区域,应位于厂区全年最小频率风向的上风侧。

4.2.4 青霉素类等高致敏性药品的生产厂房,应位于其他医药生产厂房全年最小频率风向的上风侧。

4.2.5 多条生产线、多个生产车间组合布置的联合厂房,应合理

组织人流、物流的走向,同时满足生产工艺流程的要求和消防安全的要求。

4.2.6 厂区内设动物房时,动物房宜位于其他医药工业洁净厂房全年最小频率风向的上风侧。

4.2.7 厂区内应设置消防车道。消防车道的设置应符合现行国家标准《建筑设计防火规范》GB 50016 的有关规定。

4.2.8 厂区内主要道路的设置应符合人流、物流分流的原则。医药工业洁净厂房周围的道路面层应采用整体性好、发尘少的材料。

4.2.9 医药工业洁净厂房周围应绿化。厂区内空地应采用绿化、碎石或硬地覆盖。厂区内不应种植易散发花粉或对药品生产产生不良影响的植物。

5 工 艺 设 计

5.1 工 艺 布 局

5.1.1 医药工业洁净厂房的工艺布局应满足下列基本要求：

- 1 应满足药品生产工艺的要求；
- 2 应满足空气洁净度级别的要求。

5.1.2 工艺布局应防止人流和物流之间的交叉污染，并满足下列基本要求：

1 应分别设置人员和物料进出生产区域的出入口。对在生产过程中易造成污染的物料应设置专用出入口。

2 应分别设置人员和物料进入医药洁净室前的净化用室和设施。

3 医药洁净室内工艺设备和设施的设置应满足生产工艺和空气洁净度级别要求。生产和储存的区域不得用作非本区域内工作人员的通道。

4 输送人员和物料的电梯宜分开设置。电梯不宜设置在医药洁净室内。当工艺需要必须在医药洁净室内设置物料垂直输送的装置时，则应采取措施确保医药洁净室的空气洁净度级别不受影响，并避免交叉污染。

5 医药工业洁净厂房内物料传递路线应符合工艺生产流程需要，短捷顺畅。

5.1.3 在符合工艺条件的前提下，医药工业洁净厂房内各种固定技术设施的布置应根据净化空气调节系统的要求综合协调。

5.1.4 医药洁净室的布置应符合下列规定：

1 在满足生产工艺和噪声要求的前提下，空气洁净度级别高的医药洁净室宜靠近空调机房布置，空气洁净度级别相同的工序

和医药洁净室的布置宜相对集中；

2 不同空气洁净度级别医药洁净室之间的人员出入和物料传送应有防止污染的措施。

5.1.5 医药工业洁净厂房内,宜靠近生产区设置与生产规模相适应的原辅料、半成品和成品存放区域。存放区域内宜设置待验区和合格品区,也可采取控制物料待检和合格状态的措施。不合格品应设置专区存放。

5.1.6 高致敏性药品(青霉素类)、生物制品(如卡介苗类和结核菌素类)、血液制品的生产厂房应独立设置,其生产设施和设备应专用。

5.1.7 生产 β -内酰胺结构类药品、性激素类避孕药品、含不同核素的放射性药品生产区必须与其他药品生产区严格分开。

5.1.8 炭疽杆菌、肉毒梭状芽孢杆菌、破伤风梭状芽孢杆菌应使用专用生产设施生产。

5.1.9 某些激素类、细胞毒性类、高活性化学药品生产区应使用专用生产设施。特殊情况下,当采取特别防护措施并经过必要的验证,上述药品制剂则可通过阶段性生产方式共用同一生产设施。

5.1.10 下列药品生产区之间应分开布置:

- 1 中药材的前处理、提取和浓缩等生产区与其制剂生产区;
- 2 动物脏器、组织的洗涤或处理等生产区与其制剂生产区;
- 3 原料药生产区与其制剂生产区。

5.1.11 下列生物制品的原料和成品,不得同时在同一生产区域内加工和灌装:

- 1 生产用菌毒种与非生产用菌毒种;
- 2 生产用细胞与非生产用细胞;
- 3 强毒制品与非强毒制品;
- 4 死毒制品与活毒制品;
- 5 脱毒前制品与脱毒后制品;

- 6 活疫苗与灭活疫苗；**
- 7 不同种类的人血液制品；**
- 8 预防类与治疗类制品。**

5.1.12 原辅料取样区应单独设置,取样环境的空气洁净度级别应与被取样物料的生产环境相同。无菌物料的取样应满足无菌生产工艺的要求,并应设置相应的物料和人员净化用室。特殊药品的取样区应专用。

5.1.13 原辅料称量室应专门设计,产生量大的称量操作应具有粉尘控制的措施。称量室的空气洁净度级别应与生产环境相同。

5.1.14 直接接触物料的设备、容器及工器具的清洗间的设置应符合下列规定:

1 清洗间应单独设置,清洗间的空气洁净度级别不应低于 D 级。空气洁净度为 A/B 级的医药洁净室内不得设置清洗间。

2 不便移动的设备应设置在线清洗、在线灭菌设施。A/B 级医药洁净室内的在线清洗、在线灭菌设施的下水及蒸汽凝水必须排出本区域外。

3 清洗后的物品应在清洁干燥通风的条件下存放。A/B 级医药洁净室内使用的物品清洗后应及时灭菌,灭菌后的存放应保证其无菌状态不被破坏。

5.1.15 医药洁净室的清洁工具洗涤、存放应设置单独的房间,其空气洁净度级别不应低于 D 级。A/B 级医药洁净室内不应设置清洁工具的洗涤间,清洁工具不宜在 A/B 级医药洁净室内存放。在 A/B 级区域内存放的清洁工具必须经过灭菌处理。

5.1.16 洁净工作服洗涤、干燥和整理应符合下列规定:

1 洗衣间宜单独设置。洁净工作服的洗涤、干燥和整理室,其空气洁净度级别不应低于 D 级;

2 不同空气洁净度级别的医药洁净室内使用的工作服,应分别清洗、整理;

3 A/B 级医药洁净室内使用的工作服洗涤干燥后,宜在 A

级送风保护下整理,并及时灭菌。

5.1.17 无菌生产洁净室应专用于采用无菌生产工艺的药品生产,不应用于其他药品的生产。

5.1.18 无菌生产洁净室应根据无菌生产工艺要求,确定核心生产区并设置必要的防护措施,避免生产过程受到污染。

5.1.19 无菌生产洁净室的人流、物流设计必须合理,减少不必要的交叉影响。无菌生产洁净室内不应设置与无菌生产无关的房间。

5.1.20 无菌生产洁净室应设置物品传递的通道。传入无菌生产洁净室的物品应有灭菌和消毒设施。

5.1.21 无菌生产洁净室内不应设置地漏和水斗。无菌生产洁净室所用的水应经过灭菌处理。无菌生产洁净室内的设备/器具使用完毕后应移出本区域清洗,并经过灭菌后进入。采用在线清洗/在线消毒的生产设备,其下水/凝水应直接排出无菌生产洁净室外。

5.1.22 无菌生产洁净室内设备通气口应设置除菌过滤器。灭菌产生的水蒸气应排出无菌生产洁净室。

5.1.23 无菌生产洁净室应设置环境消毒/灭菌设施,以降低环境的微生物负荷。无菌生产洁净室内使用的清洗剂/消毒剂应经过灭菌/除菌处理。

5.1.24 无菌生产洁净室的净化更衣设施应满足本标准第 5.2.2 条、第 5.2.4 条的要求。

5.1.25 质量控制实验室的布置和空气洁净度级别应符合下列规定:

1 质量控制实验室应与药品生产区严格分开。无菌检查、微生物检查、抗生素微生物检定、放射性同位素检定和阳性对照实验室等应分开设置。

2 各微生物实验室的设置应符合下列规定:

1) 无菌检查实验应在 B 级背景下的 A 级单向流洁净区域完成,或在 D 级背景下的隔离器中进行;

2)微生物限度检查实验应在 D 级背景下的 B 级单向流洁净区域进行;

3)阳性对照试验和抗生素微生物检定试验应根据所处理对象的危害程度分类及其生物安全要求,在相应等级的生物安全实验室内进行;

4)各微生物实验室应根据各自的空气洁净度要求,设置相应的人员净化和物料净化设施,并应有效避免互相干扰。

3 有特殊要求的分析仪器应设置专门的仪器室并有相应的措施。

4 实验动物房应当与其他区域严格分开,并应具有独立的空气处理设施和动物专用通道。

5.1.26 医药工业洁净厂房应设置防止昆虫和其他动物进入的设施。

5.2 人员净化

5.2.1 医药工业洁净厂房内人员净化用室和生活用室的设置应符合下列规定:

1 人员净化用室应根据药品生产工艺和空气洁净度级别要求设置。不同空气洁净度级别的医药洁净室的人员净化用室宜分别设置。

2 人员净化用室应设置存雨具、换鞋、存外衣、洗手、更换洁净工作服等设施。

3 盥洗室、休息室等生活用室可根据需要设置,但不得对药品生产造成不良影响。

5.2.2 人员净化用室和生活用室的设计应符合下列规定:

1 人员净化用室入口处应设置净鞋设施。

2 存外衣区域应单独设置,存衣柜应根据设计人数每人一柜。

3 人员净化用室应按气锁设计,脱外衣和穿洁净衣的区域应

分开。必要时,可将进入和离开医药洁净室的更衣间分开设置。

4 人员净化用室的空气净化要求应符合本标准第 9.2.13 条的规定。

5 厕所和浴室不得设置在医药洁净室内,且不得与生产区和仓储区直接相通。

6 青霉素等高致敏性药品、某些甾体药品、高活性药品及其他有毒有害药品的人员净化用室,应采取防止有毒有害物质被人体带出人员净化用室的措施。

5.2.3 医药工业洁净厂房内人员净化用室和生活用室的面积,应根据不同生产工艺要求和工作人员数量确定。

5.2.4 医药洁净室的人员净化用室的设置宜按图 5.2.4-1、图 5.2.4-2 的程序设计。

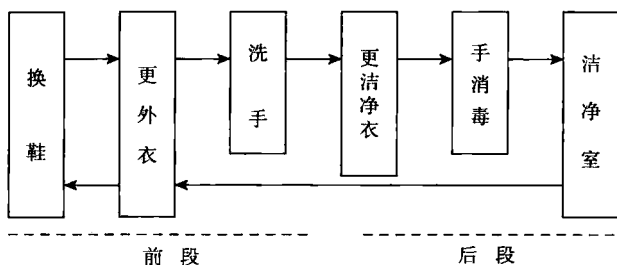


图 5.2.4-1 医药洁净室人员净化基本程序(非无菌生产洁净室)

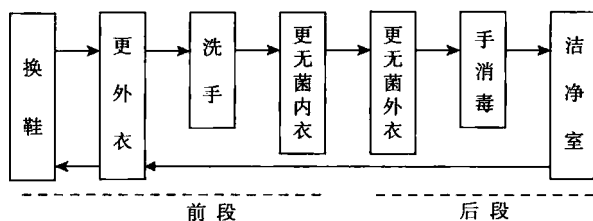


图 5.2.4-2 医药洁净室人员净化基本程序(无菌生产洁净室)

5.3 物料净化

5.3.1 医药洁净室的原辅料、包装材料和其他物品出入口,应设置物料净化用室和设施。

5.3.2 进入无菌生产洁净室的原辅料、包装材料和其他物品,除应符合本标准第 5.3.1 条的规定外,尚应在出入口设置供物料、物品灭菌用的灭菌室和灭菌设施。

5.3.3 物料清洁室或灭菌室与医药洁净室之间应设置气锁或传递柜。气锁的静态净化级别应与其相邻高级别医药洁净室一致。

5.3.4 传递柜应密闭良好,并应易于清洁。两边的传递门应有防止同时被开启的措施。传递柜的尺寸和结构应满足传递物品的要求。传送至无菌生产洁净室的传递柜应有相应的净化设施。

5.3.5 医药洁净室产生的废弃物应有传出通道。易产生污染的废弃物应设置单独的出口。具有活性或毒性的生物废弃物应灭活后传出。

5.4 工艺用水

5.4.1 饮用水的制备和使用应符合下列规定:

1 饮用水的制备方式应保证其水质符合现行国家标准《生活饮用水卫生标准》GB 5749 的有关规定;

2 饮用水的储存和输送应符合本标准第 10.2.1 条和第 10.2.2 条的规定。

5.4.2 纯化水的制备、储存和分配应符合下列规定:

1 纯化水的制备方式应保证其水质符合现行《中华人民共和国药典》纯化水标准的规定。

2 用于纯化水储存和输送的储罐、管道、管件的材料,应无毒、耐腐蚀、易于消毒,并应采用内壁抛光的优质不锈钢或其他不污染纯化水的材料。储罐的通气口应安装不脱落纤维的疏水性过滤器。

3 纯化水输送管道系统宜采取循环方式。设计和安装时,不应出现使水滞留和不易清洁的死角。循环干管的回水流速不宜小于 1m/s , 不循环支管长度不宜大于支管管径的 3 倍。纯化水终端净化装置的设置应靠近使用点。

4 纯化水储存和输送系统应有清洗和消毒措施。

5.4.3 注射用水的制备、储存和使用应符合下列规定:

1 注射用水的制备方式应保证其水质符合现行《中华人民共和国药典》的注射用水标准的规定。

2 用于注射用水储罐和输送管道、管件等的材料应无毒、耐腐蚀、耐高温灭菌,并应采用内壁抛光的优质不锈钢管或其他不污染注射用水的材料。储罐的通气口应安装不脱落纤维的疏水性除菌过滤器。

3 注射用水输送管道系统应采取循环方式。设计和安装时,不应出现使水滞留和不易清洁的死角。循环干管的回水流速不应小于 1m/s , 循环温度可保持在 70°C 以上,不循环支管长度不宜大于支管管径的 3 倍。注射用水终端净化装置的设置应靠近使用点。

4 注射用水储存和输送系统应设置在线清洗、在线消毒设施。

6 工 艺 管 道

6.1 一 般 规 定

6.1.1 工艺管道的干管应敷设在技术夹层或技术夹道中。需要拆洗和消毒的管道应明敷。可燃、易爆、有毒、有腐蚀性的物料管道应明敷,当需穿越技术夹层时,应采取可靠的安全措施。

6.1.2 工艺管道在设计和安装时,不应出现使输送介质滞留和不易清洁的部位。

6.1.3 在满足工艺要求的前提下,工艺管道宜短。

6.1.4 工艺管道系统应设置吹扫口、放净口和取样口。

6.1.5 输送纯化水的管道应符合本标准第 5.4.2 条的规定,输送注射用水的管道应符合本标准第 5.4.3 条的规定。

6.1.6 工艺管道不宜穿越与其无关的医药洁净室。

6.1.7 输送可燃、易爆、有毒、有腐蚀性介质的工艺管道,应根据介质的理化性质控制物料的流速,并应符合本标准第 6.4 节的有关规定。

6.1.8 与药品直接接触的工业气体净化装置应根据气源和生产工艺对气体纯度的要求选择。气体终端净化装置的设置应靠近用气点。

6.2 管道材料、阀门和附件

6.2.1 管道、管件和阀门等应根据所输送物料的理化性质和使用工况选用。采用的材料和阀门应满足工艺要求,不应吸附和污染物料。

6.2.2 输送无菌介质的管道材料应采用内壁抛光的优质不锈钢或其他不污染物料的材料,输送纯化水的管道材料应符合本标准

第 5.4.2 条的规定,输送注射用水的管道材料应符合本标准第 5.4.3 条的规定。

6.2.3 输送工艺物料的干管不宜采用软性管道,不得采用铸铁、陶瓷、玻璃等脆性材料。当采用塑性较差的材料时,应有加固和保护措施。

6.2.4 引入医药洁净室的明敷管道,应采用外抛光不锈钢,或其他不污染环境、外表不易积尘的材料。

6.2.5 工艺管道上的阀门、管件材质,应与所连接的管道材质相适应。

6.2.6 医药洁净室内工艺管道上的阀门、管件除应满足工艺要求外,尚应采用拆卸、清洗和检修方便的结构形式。

6.2.7 管道与设备宜采用金属管材连接。采用软管连接时,应采用金属软管。

6.3 管道的安装、保温

6.3.1 工艺管道的连接应采用焊接连接。不锈钢管应采用对接氩弧焊。

6.3.2 管道与阀门连接宜采用焊接连接,也可采用法兰、螺纹或其他密封性能优良的连接件。接触工艺物料的法兰和螺纹的密封圈应采用不易污染物料的材料。

6.3.3 穿越医药洁净室墙、楼板、顶棚的管道应敷设套管,套管内的管段不应有焊缝、螺纹和法兰。管道与套管之间应有密封措施。

6.3.4 医药洁净室内的管道应排列整齐,宜减少阀门、管件和管道支架的设置。管道支架应采用不易锈蚀、表面不易脱落颗粒性物质的材料。

6.3.5 医药洁净室内管道的绝热方式应根据所输送介质的温度确定。冷保温管道的外壁温度不得低于环境的露点温度。

6.3.6 医药洁净室内的管道绝热保护层表面应平整光滑,无颗粒性物质脱落。

6.3.7 医药洁净室内的各类管道,均应设置指明输送物料名称及流向的标志。

6.4 安全技术

6.4.1 存放及使用可燃、易爆、有毒、有腐蚀性介质设备的放散管应引至室外,并应设置相应的阻火装置、过滤装置和防雷保护设施。放散管的设置应符合有关规定。

6.4.2 可燃气体和氧气管道的末端或最高点应设置放散管。可燃气体放散管的设置应符合现行国家标准《石油化工企业设计防火标准》(2018年版)GB 50160的有关规定,氧气管道放散管的设置应符合现行国家标准《氧气站设计规范》GB 50030的有关规定。引至室外的放散管应采取防雨和防异物侵入的措施。

6.4.3 输送甲类、乙类可燃、易爆介质的管道应设置导除静电的接地设施。

6.4.4 下列部位应设置可燃、易爆介质报警装置和事故排风装置,报警装置应与相应的事故排风装置连锁:

1 甲类、乙类介质的入口室;

2 管廊、技术夹层或技术夹道内有甲类、乙类介质的易积聚处;

3 医药工业洁净厂房内使用甲类、乙类介质的场所。

6.4.5 医药工业洁净厂房内不得使用压缩空气输送可燃、易爆介质。

6.4.6 各种气瓶应集中设置在医药洁净室外。当日用气量不超过一瓶时,气瓶可设置在医药洁净室内,但应有气体泄漏报警和消防等安全措施。

7 工 艺 设 备

7.1 一 般 规 定

7.1.1 医药洁净室内使用的制药设备和设施应具有防尘和防微生物污染的措施。

7.1.2 制药设备的生产能力应与其生产批量相适应。

7.1.3 用于成品包装的机械应性能可靠、操作方便、不易产生差错。当出现不合格、异物混入或性能故障时,应有报警、纠偏、剔除、调整等功能。

7.1.4 制药设备上的仪器仪表应计量准确,精度应符合要求,调节控制应稳定。

7.1.5 制药设备保温层表面应平整光洁,不得有异物脱落。安装于医药洁净室内的保温层外应采用不锈钢或其他不污染洁净室的材料制作的外壳保护,并且能耐受日常清洗和消毒,并不得与消毒剂发生化学反应。

7.1.6 当设备在不同洁净度级别的医药洁净室之间安装时,应采用密封隔断措施。

7.1.7 空气洁净度 A/B 级的医药洁净室内使用的传送带不得穿越较低级别区域,除非传送带本身能连续灭菌。

7.1.8 医药洁净室内的各种制药设备均应选用低噪声产品。对于噪声值超过医药洁净室允许值的设备应设置专用降噪设施。

7.1.9 制药设备与其他有强烈振动的设备或管道连接时,应采取主动隔振措施。安装有精密设备、仪器仪表的区域应根据各类振源对其影响采取被动隔振措施。

7.2 设计和选用

7.2.1 制药设备应结构合理、表面光洁、易于清洁。装有物料的制药设备应密闭。与物料直接接触的设备内表面,应平整光滑、易于清洗和消毒灭菌,并耐腐蚀。

7.2.2 与物料直接接触的制药设备内表面,应采用不与物料发生化学反应、不释放微粒、不吸附物料的材料。生产无菌药品的设备、容器、工器具等应采用优质不锈钢,或其他不会对药品质量产生影响的材料。

7.2.3 制药设备的传动部件应密封,并应采取防止润滑剂、冷却剂等泄漏的措施。润滑剂不得对药品或设备造成污染。

7.2.4 需清洗和灭菌的制药设备零部件应易于拆装,不便移动的制药设备应便于进行在线清洗和在线灭菌。

7.2.5 药液过滤材料不应与药液发生化学反应,不应吸附药液或向药液内释放物质而影响药品质量。不得使用石棉材料。

7.2.6 对生产中发尘量大的制药设备应设置捕尘装置,排风应设置气体过滤和防止空气倒灌及粉尘二次污染的措施。

7.2.7 与药品直接接触的干燥用空气、压缩空气、惰性气体等均应设置净化装置。经净化处理后,气体所含的微粒和微生物数量应符合药品生产环境空气洁净度级别的规定。直接排至室外的设备出风口应有防止空气倒灌的装置。

7.2.8 甲类、乙类火灾危险场所的制药设备应符合现行国家标准《爆炸危险环境电力装置设计规范》GB 50058 的有关规定。压力容器尚应符合现行国家标准《压力容器》GB 150 的有关规定。

7.2.9 医药洁净室内设备的安装方式应确保不影响洁净室的清洁、消毒,不存在物料积聚或无法清洁的部位。

7.2.10 制药设备应设置满足有关参数验证要求的测试点。

7.2.11 直接接触无菌药品的生产设备应满足灭菌的要求。

7.2.12 特殊药品的生产设备应符合下列规定:

1 青霉素类等高致敏性药品、 β -内酰胺结构类药品、放射性类药品、卡介苗、结核菌素、芽孢杆菌类等生物制品、血液或动物脏器、组织类制品等的生产设备必须专用；

2 生产甾体激素类、细胞毒性类药品制剂，当无法避免与其他药品交替使用同一设备时，应采取防护和清洁措施，并应进行设备清洁验证。

7.2.13 难以清洁的特殊药品的生产设备应专用。

8 建筑设计

8.1 一般规定

8.1.1 医药工业洁净厂房的建筑平面和空间布局应根据医药工艺的生产要求确定,并应具有适当的灵活性。主体结构宜采用框架结构体系,选用合理柱网,不宜采用砌体结构体系。

8.1.2 医药工业洁净厂房主体结构的耐久性应与室内装备和装修水平相适应,并应具有一定的耐火、抵抗温度变形及不均匀沉降的性能。建筑变形缝不宜穿越洁净室;当必须穿越时应采取保证洁净室气密性的措施。洁净度级别为 A 级、B 级、C 级时,变形缝不应穿越洁净室。

8.1.3 建筑围护结构的材料应满足保温、隔热、耐火、防潮等要求。

8.1.4 医药洁净室应设置技术夹层或技术夹道。穿越楼层的竖向管线需暗敷时,宜设置技术竖井。技术夹层、技术夹道和技术竖井的形式、尺寸和构造,应满足风管、动力管线、工艺管道及辅助设备的安装、检修和防火要求。

8.1.5 医药洁净室内的通道宽度应满足物流运输、设备搬运及人员疏散的要求,物流通道宜设置防撞构件。

8.1.6 当厂房包含一般生产和洁净生产时,其平面布局和构造处理应避免一般生产对洁净生产产生不利影响。

8.2 防火和疏散

8.2.1 医药工业洁净厂房的耐火等级不应低于二级。

8.2.2 医药工业洁净厂房的火灾危险性类别及防火分区划分,应符合现行国家标准《建筑设计防火规范》GB 50016 的有关规定,并

应满足下列要求：

1 当一座厂房内存在不同的火灾危险性生产时，宜按其火灾危险性将厂房分隔为不同的防火分区，各防火分区可按各自的火灾危险性类别进行防火设计。

2 当厂房的一个防火分区内存在不同火灾危险性生产时，应按现行国家标准《建筑设计防火规范》GB 50016 确定该防火分区的火灾危险性。

3 同一防火分区内不同类别的生产区之间应做防火分隔，甲类、乙类生产区和其他生产区之间应采用防火、防爆隔墙完全分隔。当必须与其他生产区连通时，连通处应设门斗。

8.2.3 厂房内每一防火分区的最大允许建筑面积，应符合现行国家标准《建筑设计防火规范》GB 50016 的有关规定。

8.2.4 医药生产区的顶棚和墙板及其夹芯材料应为不燃烧体，且不应采用有机复合材料。顶棚和墙板的耐火极限不应低于 0.5h，疏散走道顶棚和墙板的耐火极限不应低于 1.0h。疏散走道上窗的耐火极限不宜低于 0.5h。

8.2.5 技术竖井井壁应为不燃烧体，其耐火极限不应低于 1.0h，井壁上的检查门应采用丙级防火门。竖井内各层楼板处，应采用相当于楼板耐火极限的不燃烧体作防火封堵。穿越防火分隔墙的管线周围空隙，应采用耐火材料封堵。

8.2.6 同一厂房内，按本标准第 5.1.7 条必须严格分开的药品生产区之间的隔墙宜采用实体墙分隔至上层楼板底，隔墙的耐火极限不应低于 2.0h。

8.2.7 医药工业洁净厂房安全出口、安全疏散门的设置应符合下列规定：

1 厂房的每个防火分区、一个防火分区内的每个楼层以及每个相对独立的洁净生产区的安全出口或安全疏散门的数量应符合现行国家标准《建筑设计防火规范》GB 50016 的有关规定。

2 安全出口或安全疏散门应分散布置，并应设明显的疏散标

志。从生产地点至安全出口不应经过曲折的人员净化路线。安全疏散距离应符合现行国家标准《建筑设计防火规范》GB 50016 的有关规定。

3 除甲类、乙类生产区外,当洁净区的面积不大于 100m^2 ,且同一时间的生产人数不超过 5 人时,人员净化路线可兼做疏散路线,净化路线上连锁门的连锁装置应同时解除。

4 甲类、乙类生产区的安全疏散门应采用平开门,并应向疏散方向开启。洁净度级别为 A 级、B 级的医药洁净室,安全疏散门中的一个可采用钢化玻璃固定门。

8.2.8 有爆炸危险的甲类、乙类生产区应布置在靠建筑外墙或建筑顶层,并应采取防爆泄压措施。

8.2.9 医药工业洁净厂房应在每层外墙设置可供消防救援人员进入的窗口。窗口的设置应符合现行国家标准《建筑设计防火规范》GB 50016 的有关规定。

8.2.10 医药工业洁净厂房内应设置防排烟设施。当采用自然排烟时,排烟窗宜同时设置手动和电动开启设施,电动开启设施应与火灾报警系统联动。

8.3 室内装修

8.3.1 医药工业洁净厂房的建筑围护结构和室内装修材料,应选用气密性好,且在温度和湿度变化作用下变形小的材料。饰面材料不应释放对药品质量产生不良影响的物质。

8.3.2 医药洁净室的内表面装修应符合下列规定:

1 应平整、光滑、无裂缝、接口严密、无颗粒物脱落、易清洁、耐消毒。

2 门窗、顶棚、墙板、楼地面的构造缝隙及施工缝隙应采取密封措施。

3 墙面与地面的交界处应成弧形。踢脚不应突出墙面。

4 洁净室不宜采用砌体抹灰墙面。当必须采用时,抹灰层应

有防开裂、防脱落措施,饰面层应易清洁、耐消毒。

8.3.3 医药洁净室的楼面、地面应符合下列规定:

- 1 应满足生产工艺的要求;
- 2 应整体性好、平整、不开裂、耐磨、耐撞击、防潮、不易积聚静电;
- 3 地面应设防潮层,基层宜采用混凝土并设置钢筋网;
- 4 有爆炸危险的甲类、乙类生产区,地面应有不发火、防静电措施。

8.3.4 医药洁净室的窗应符合下列规定:

- 1 洁净室和人员净化用室不宜设置外窗。当必须设置时,应采用断热型材中空玻璃固定窗。
- 2 洁净室观察窗宜与内墙面齐平,不宜设置窗台。无菌生产洁净室的观察窗宜采用双层玻璃,玻璃表面与墙面齐平。

8.3.5 医药洁净室的门应符合下列规定:

- 1 门的尺寸应满足生产运输、设备安装维修、人员消防疏散的要求。
- 2 门扇及其夹芯材料应采用不燃烧体。
- 3 门应设闭门器。无窗生产洁净室的门宜设视窗,视窗宜采用双层玻璃,玻璃表面与门扇齐平。
- 4 门宜向洁净级别高的方向开启,同一洁净度时,宜向空气压力高的方向开启。
- 5 不同洁净级别房间之间的门应具有良好的气密性。洁净室的门不应设置门槛。

8.3.6 技术夹层的设计应符合下列规定:

- 1 技术夹层的墙面、柱面和顶面应平整。当高效过滤器需在技术夹层内更换时,其墙面、柱面和顶面宜采用涂料饰面。
- 2 采用轻质顶棚的技术夹层,宜设置检修走道。

8.3.7 建筑风道和回风地沟的内表面装修,应与整个送风、回风系统的洁净要求相适应,并易于清洁。

8.3.8 医药洁净室内的色彩宜淡雅柔和。顶棚和墙面的光反射系数宜为 0.60~0.80,地面的光反射系数宜为 0.15~0.35。

8.3.9 室内装修材料的燃烧性能应符合现行国家标准《建筑内部装修设计防火规范》GB 50222 的有关规定。

9 空气净化

9.1 一般规定

9.1.1 药品生产环境空气洁净度级别的确定应符合本标准第 3.2.1 条和第 3.2.2 条的规定,医药洁净室内有多种工序时,应根据生产工艺要求,采用相应的空气洁净度级别。

9.1.2 医药洁净室的气流流型应根据空气洁净度级别确定,并应符合本标准第 9.3 节的规定。

9.1.3 医药洁净室内温度、湿度、压差、噪声等环境参数的控制,应符合本标准第 3.2 节的规定。

9.1.4 医药洁净室内的新鲜空气量,应取下列两项中最大值:

- 1 补偿室内排风量和保持室内正压所需新鲜空气量之和;
- 2 保证供给室内每人新鲜空气量不小于 $40\text{m}^3/\text{h}$ 。

9.1.5 医药洁净室与周围的空间应按生产工艺要求维持相应的正压差或负压差。

9.1.6 医药洁净室内不应采用散热器供暖。

9.1.7 医药洁净室内的空气监测和净化空气调节系统维护要求可按本标准附录 B 的规定。

9.1.8 医药洁净室内净化空气调节系统的确认可按本标准附录 C 的规定。

9.2 净化空气调节系统

9.2.1 医药洁净室空气净化处理应根据空气洁净度级别要求合理选用空气过滤器。

9.2.2 空气过滤器的选用和布置方式应符合下列规定:

- 1 中效空气过滤器宜集中设置在净化空气处理机组的正

压段。

2 高效空气过滤器宜设置在净化空气调节系统的末端。服务于无菌药品生产的净化空气调节系统空气过滤器应设置在系统的末端。

3 在回风和排风系统中,高效空气过滤器及作为预过滤的中效过滤器应设置在系统的负压段。

4 空气过滤器应按小于或等于额定风量选用。

5 设置在同一医药洁净室内的高效过滤器运行时的阻力和效率宜相近。

6 高效过滤器的安装位置与方式应密封、可靠,易于检漏和更换。

9.2.3 净化空气调节系统的设置应符合下列规定:

1 净化空气调节系统与一般空气调节系统应分开设置;

2 无菌与非无菌生产区的净化空气调节系统应分开设置;

3 含有可燃、易爆或有害物质的生产区应独立设置;

4 运行班次或使用时间不同时宜分开设置;

5 对温度、湿度参数控制要求差别大时宜分开设置。

9.2.4 净化空气调节系统在下列生产场所中的空气不应循环使用:

1 生产中使用有机溶媒,且因气体积聚可构成爆炸或火灾危险的工序;

2 三类(含三类)危害程度以上病原体操作区;

3 放射性药品生产区。

9.2.5 净化空气调节系统设计应合理利用回风。但下列生产场所的空气不应循环使用:

1 生产过程中散发粉尘的工序,当空气经处理仍不能避免交叉污染时;

2 生产过程中产生有害物质、异味、大量热湿或挥发性气体的工序。

9.2.6 生产过程中散发粉尘较集中的设备或区域应设置除尘设施。采用单机除尘时,除尘器应设置在靠近发尘点的机房内;机房门向医药洁净室方向开启的,机房内环境要求应与医药洁净室相同。间歇使用的除尘系统,应有防止医药洁净室压差变化的措施。

9.2.7 净化含有爆炸危险性粉尘的除尘系统,应采用有泄爆和防静电装置的防爆除尘器。防爆除尘器应设置在排尘系统的负压段,并应设置在独立的机房内或室外。

9.2.8 医药洁净室的排风系统应符合下列规定:

1 对于甲类、乙类生产区的排风系统,应采取防火、防爆措施;

2 当废气中有害物浓度超过国家或地方排放标准时,废气排入大气前应采取处理措施;

3 特殊性质药品生产区的排风系统应符合本标准第 9.6.2 条的规定。

9.2.9 医药洁净室的排风系统尚应符合下列规定:

1 应采取防止室外气体倒灌的措施;

2 对含有水蒸气和凝结性物质的排风系统,应设置坡度及排风口。

9.2.10 净化空气调节系统应为医药洁净室的消毒灭菌提供必要的手段和设施。当医药洁净室的消毒灭菌方式需利用净化空气调节系统作为通风设施时,应配置相应的消毒排风设施。

9.2.11 不同净化空气调节系统的排风系统、散发粉尘或有害气体区域的排风系统宜单独设置。

9.2.12 下列情况的排风系统应单独设置:

1 排放介质毒性为《职业性接触毒物危害程度分级》中规定的中度危害以上的区域;

2 排放介质混合后会加剧腐蚀、增加毒性、产生燃烧和爆炸危险性或发生交叉污染的区域;

3 排放可燃、易爆介质的甲类、乙类生产区域。

9.2.13 人员净化用室应送入与医药洁净室净化空气调节系统相同的洁净空气。人员净化用室应符合下列规定：

1 人员净化用室之间应保持合理的压差梯度。除有特殊要求外,应确保气流从洁净区经人员净化用室流向非洁净区的空气流向。

2 人员净化用室后段静态级别应与其相应洁净区的级别相同。前段应有适当的洁净级别,换鞋和更换外衣可以设在清洁区。

3 人员净化用室应有足够的换气量。

4 特殊性质药品生产区,为阻断生产区空气外泄,人员净化用室中应按需要设置正压或负压气锁。

9.2.14 送风、回风和排风的启闭应连锁。正压洁净室连锁程序为先启动送风机,再启动回风机和排风机;关闭时连锁程序应相反。

9.2.15 无菌药品生产的洁净区净化空气调节系统应保持连续运行,维持相应的洁净级别。在非生产期间,净化空气调节系统可以采用低频运行等模式,但仍应保持医药洁净室相应级别和对周围低级别洁净区的正压。因故停机再次开启空气净化系统,应当进行必要的测试以确认满足其规定的洁净度级别要求。

9.2.16 医药洁净厂房中散发各类可燃、易爆气体的甲类、乙类生产工序的通风和净化空气调节系统设计应符合现行国家标准《建筑设计防火规范》GB 50016、《工业建筑供暖通风与空气调节设计规范》GB 50019 的有关规定。

9.2.17 散发有害气体或有爆炸危险气体的医药洁净室应设置事故排风装置,并应符合下列规定：

1 事故排风区域的换气次数不应小于 12 次/h;

2 事故排风系统的通风构件和设备应满足相应的防腐或防爆要求;

3 事故通风机的电器开关应分别设置在洁净室内和洁净室外便于操作的地点,当设置有害或可燃气体检测、报警装置时,事

故通风系统宜与其联动,并保证事故通风系统电源可靠性;

4 设有事故排风的场所不具备自然进风条件时,应同时设置补风系统,补风量应为排风量的 50%~80%,补风机应与事故排风机连锁。

9.2.18 医药工业洁净厂房防排烟设计应符合下列规定:

1 高度大于 32m 的高层厂房(仓库)内长度大于 20m 的疏散走道,其他厂房(仓库)内长度大于 40m 的疏散走道应设置排烟设施。排烟风量应按走道面积计算;

2 丙类厂房内建筑面积超过 300m² 的房间应设置排烟设施;

3 厂房设置机械排烟时,应同时设置补风系统,补风量不应小于排烟量的 50%,补风空气应直接从室外引入,且机械送风口或自然补风口应设在储烟仓之下;

4 医药洁净室内的排烟口及补风口应有防泄漏措施,与其相连通的排烟及补风系统的进出风口处应设防止昆虫进入的措施。

9.2.19 厂房中的空调、通风、冷冻等机电用房可不设排烟设施。

9.2.20 净化空气调节系统噪声超过允许值时,应采取隔声、消声、隔振等措施,消声设施不得影响医药洁净室的净化条件。

9.2.21 医药洁净室的压差应符合本标准第 3.2.5 条的规定。净化空气调节系统应采取维持系统风量和各房间压差的措施。

9.2.22 下列医药洁净室应设置指示压差的装置:

1 洁净室与非洁净室之间;

2 不同空气洁净度级别的洁净室之间;

3 相同洁净级别生产区内,需要保持相对负压或正压的较重要的操作间;

4 物料净化用室的气锁、人员净化用室各不同洁净级别的更衣室之间,用以阻断气流的正压或负压气锁;

5 采用机械方式连续传送物料进出洁净室之间。

9.2.23 下列医药洁净室应与相邻医药洁净室保持相对负压:

1 生产过程中散发粉尘的医药洁净室;

- 2 生产过程中使用有机溶媒的医药洁净室；
- 3 生产过程中产生大量有害物质、热湿气体和异味的医药洁净室；
- 4 青霉素类等特殊性质药品的精制、干燥、包装室及其制剂产品的分装室；
- 5 三类(含三类)危害程度以上的病原体操作区；
- 6 放射性药品生产区。

9.2.24 质量控制实验室空气调节系统的设置应符合下列规定：

- 1 实验室空气调节系统应与药品生产区分开。
- 2 无菌检查室、微生物限度检查室的空气洁净度级别，应符合本标准第 5.1.25 条的规定。
- 3 放射性同位素检定室不应利用回风，室内空气应经过滤后直接排至室外。
- 4 无菌检查室、微生物限度检查室、抗生素微生物检定室当各自单独设置空调系统时可各自单独回风；若合用空气调节系统时，微生物限度检查室、抗生素微生物检定室需直排，不应回风。
- 5 阳性对照室不宜利用回风。

9.2.25 中药生产中参照洁净区管理的工序，其空气调节和通风设计应符合下列规定：

- 1 应采取通风措施或设置空气调节系统；
- 2 送入生产区域的空气应经过粗效、中效空气过滤器两级过滤，室内应保持微正压；
- 3 生产过程中散发粉尘、有害物的房间应设置除尘或排风系统。

9.2.26 洁净度级别为 A 级区的单向流装置应符合下列规定：

- 1 应覆盖无菌药品生产的暴露工序及本规范附录 A 规定的全部区域。
- 2 当单向流装置面积较大，且采用室内循环风运行时，应采取减少空气洁净度 A 级区域与室内周围环境温差的措施，空气洁

净度 A 级区域内的温度不应超过室内设计温度 2°C ，并不应高于 24°C 。

3 空气洁净度 A 级的单向流装置应采用侧墙下部或地面格栅回风。

4 局部空气洁净度 A 级的单向流装置外缘必要时宜设置围挡，围挡高度宜低于操作面。

5 当单向流装置采用风机过滤器机组或层流罩组合时，送风量应能调节。其终阻力的叠加噪声应符合本标准第 3.2.7 条的规定。

6 单向流装置的设置应便于安装、维修及更换空气过滤器。

9.2.27 净化空气调节系统的空气处理机组应符合下列规定：

1 空气处理机组应有良好的气密性，机组内静压保持 1kPa 时，漏风率不得大于 1% 。

2 空气处理机组内表面应光滑、耐腐蚀和易于清洁。

3 空气处理机组应有良好的绝热性能，外表面不得结露。

4 空气处理机组的送风机应按净化空气调节系统的总风量和总阻力选择。风机选用风量应在系统计算风量上附加 $5\%\sim 10\%$ ；计算系统总阻力时，各级空气过滤器的阻力应按其初阻力的 $1.5\text{ 倍}\sim 2.0\text{ 倍}$ 计算。

5 空气处理机组中的送风机宜采用自动调速装置。

6 空气处理机组的整体结构应有足够的强度，在运输、安装及运行时不得出现机组外壳变形。

9.2.28 医药洁净室净化空气调节系统应保证其充分的运行可靠性，置备必要的备品备件。服务于无菌生产洁净室的净化空气调节系统宜按二级负荷提供电源。

9.2.29 对于有多套空气处理机组集中布置并同时运行的净化空气调节系统，宜采用新风集中处理的方式，并应设置避免各空气调节系统的新风量在运行中相互干扰和影响的措施。

9.2.30 服务于无菌生产核心区域的净化空气调节系统，其空气

处理加湿用蒸汽源宜采用纯化水制备的纯蒸汽。

9.3 气流流型和送风量

9.3.1 气流流型的设计应符合下列规定：

1 气流流型应满足空气洁净度级别的要求，空气洁净度为 A 级时，气流应采用单向流流型。

2 空气洁净度为 B 级、C 级、D 级时，气流应采用非单向流流型。非单向流气流流型应减少涡流区。

在混合气流的医药洁净室内，气流流向应从该空间洁净度较高一端流向略低一端。

3 医药洁净室气流分布应均匀。气流流速应满足生产工艺、空气洁净度级别和人体卫生的要求。

9.3.2 医药洁净室气流的送风、回风方式应符合下列规定：

1 医药洁净室气流的送风、回风方式应符合表 9.3.2 的规定。

表 9.3.2 医药洁净室气流的送风、回风方式

医药洁净室空气洁净度级别	气流流型	送风、回风方式
A 级	单向流	水平、垂直
B 级	非单向流	顶送下侧回、上侧送下侧回
C 级	非单向流	顶送下侧回、上侧送下侧回
D 级	非单向流	顶送下侧回、上侧送下侧回、顶送顶回

注：上侧送下侧回仅适用于在高大房间顶送下侧回不能满足送风要求时。

2 散发粉尘或有害物质的医药洁净室不应采用走廊回风，且不宜采用顶部回风。

9.3.3 医药洁净室内各种设施的布置，除应满足气流流型和空气洁净度级别的要求外，尚应符合下列规定：

1 单向流区域内不宜布置洁净工作台，在非单向流医药洁净室内设置单向流洁净工作台时，其位置宜远离回风口；

2 易产生污染的工艺设备附近应设置排风口；

3 有局部排风装置或需排风的工艺设备,宜布置在医药洁净室下风侧;

4 有发热量大的设备时,应有减少热气流对气流分布影响的措施;

5 余压阀宜设置在洁净空气流的下风侧。

9.3.4 医药洁净室的送风量应取下列各项计算所得的最大值:

1 维持洁净度级别要求所需的送风量。送风量根据室内产生的微粒数计算确定。

2 维持洁净度级别所需的“恢复时间”确定的送风量。

3 根据室内热湿负荷计算确定的送风量。

4 向医药洁净室内供给的新鲜空气量。

9.4 风管和附件

9.4.1 风管断面尺寸应满足对内壁清洁处理的要求,并宜设置清扫口。风管应采用不易脱落颗粒物质、不易锈蚀,且耐消毒的材料。

9.4.2 净化空气调节系统应按需要设置电动密闭阀、风量调节阀、防火阀、止回阀等附件。各医药洁净室的送风、回风管段应设置风量调节装置。

9.4.3 下列情况的通风、净化空气调节系统的风管应设置温度为70℃的防火阀:

1 穿越防火分区处;

2 穿越通风、空气调节机房的房间隔墙和楼板处;

3 穿越重要或火灾危险性大的场所的房间隔墙和楼板处;

4 穿越防火分隔处的变形缝两侧;

5 竖向风管与每层水平风管交接处的水平管段上。

9.4.4 服务于爆炸危险场所的风管穿越甲类、乙类生产区的隔墙或防爆隔墙时,应设置防火阀和止回阀。厂房内用于有爆炸危险场所的排风管道,严禁穿过防火墙和有爆炸危险的房间隔墙。

9.4.5 医药洁净室净化空气调节系统的风管和调节阀,以及高效空气过滤器的保护网、孔板和扩散孔板等附件的制作材料和涂料,应根据输送空气洁净度级别及所处空气环境条件确定。

9.4.6 医药洁净室内排风系统的风管、调节阀和止回阀等附件的制作材料和涂料,应根据排除气体的性质及所处空气环境条件确定。

9.4.7 用于医药洁净室的送风管、排风管、风阀及风口的制作材料和涂料应耐受消毒剂的腐蚀。

9.4.8 在空气过滤器前、后应设置测压装置。在送风管、送风、回风和排风总管上应设置风量测定装置。各系统末端的高效空气过滤器均应设置检漏孔,且各系统末端高效空气过滤器设置的压差计不宜少于2个。

9.4.9 风管、附件及辅助材料的耐火性能,应符合现行国家标准《洁净厂房设计规范》GB 50073的有关规定。

9.5 监测与控制

9.5.1 医药工业洁净厂房应设置净化空气调节系统自动监测与控制装置,包括参数检测、参数与设备状态显示、自动调节与控制、工况自动转换、设备连锁、自动保护与报警、能量计量以及中央监控与管理等。系统设置应优先满足生产工艺要求,并应根据建筑物的功能与标准、系统类型、设备运行以及节能要求等因素,通过技术经济比较确定。

9.5.2 在净化空气调节系统运行中,应对静态、动态条件下的医药洁净室的空气洁净度,温度、湿度,室内压差值,单向流速度及流型等与运行有关的参数进行监测和记录,并应设置关键参数超限报警。

9.5.3 无菌生产洁净室的空气悬浮粒子应进行静态和动态监测,微生物应进行动态监测。

9.5.4 无菌生产的关键操作区应对空气悬浮粒子进行动态连续

监测。连续监测系统宜与净化空气调节系统的控制系统分开设置。

9.5.5 医药工业洁净厂房中的供暖系统、通风系统、除尘净化系统、空气调节系统、空气调节冷热源和空气调节水系统的监测和控制,传感器、执行器的选择和使用应符合现行国家标准《工业建筑供暖通风与空气调节设计规范》GB 50019 的有关规定。

9.5.6 净化空气调节系统风管内或医药洁净室内的传感器、执行器应根据环境条件选用防尘型、防腐型或防爆型等。

9.5.7 净化空气调节系统的正常生产模式、非生产模式、消毒模式之间宜自动切换。

9.5.8 净化空气调节系统的电加热及电加湿应与送风机连锁,并应设置无风和超温断电保护。采用电加湿时应设置无水保护。加热器的金属风管应接地。

9.5.9 防排烟系统的检测、监视与控制应符合国家现行有关防火规范的规定;与防排烟系统合用的通风空气调节系统应按消防设施的要求供电,并在火灾时能切换到消防控制状态;风道上的防火阀应具有位置反馈功能。医药洁净室的净化空气调节系统不宜兼作机械排烟系统。

9.6 生产特殊性质药品医药洁净室的要求

9.6.1 服务于下列特殊性质药品生产的净化空气调节系统应独立设置,其排风口应位于其他药品净化空气调节系统进风口全年最小频率风向的上风侧,并应高于该建筑物屋面和净化空气调节系统的进风口:

- 1 青霉素类等高致敏性药品;**
- 2 卡介苗类和结核菌素类生物制品、血液制品;**
- 3 β -内酰胺结构类药品;**
- 4 性激素类避孕药品;**
- 5 放射性药品;**

6 某些激素类药品、细胞毒性类药品、高活性化学药品；

7 强毒微生物和芽孢菌制品等有菌(毒)操作区。

其中第 1 款～第 5 款药品生产线(车间或区域)的空气调节系统机房应独立设置。

9.6.2 特殊性质药品生产区排风系统的空气均应经高效空气过滤器过滤后排放。

9.6.3 特殊性质药品生产区排风系统的空气过滤器宜采用袋进袋出安全型高效过滤器。

9.6.4 二类(含二类)危害程度以上的病原体操作区,应将排风系统的高效空气过滤器安装在医药洁净室内的吸风口,且对高效过滤器进行原位消毒和定期检漏。

9.6.5 特殊性质药品的生产区应采取防止空气扩散至其他相邻区域的措施。

10 给 水 排 水

10.1 一 般 规 定

10.1.1 医药洁净室的给水排水干管应敷设在技术夹层、技术夹道、技术竖井内,或地下埋设。

10.1.2 医药洁净室内应少敷设管道,与本区域无关管道不宜穿越,引入医药洁净室内的支管宜暗敷。当明敷时,应采用不锈钢管或其他不影响洁净要求的材质。

10.1.3 医药洁净室内的管道外表面应采取防结露措施。防结露外表层应光滑、易于清洗,不应对医药洁净室造成污染。

10.1.4 给水排水支管穿越医药洁净室顶棚、墙板和楼板处应设置套管,管道与套管之间应密封,无法设置套管的部位应采取密封措施。

10.2 给 水

10.2.1 医药工业洁净厂房应根据生产、生活和消防等各项用水对水质、水温、水压和水量的要求,分别设置直流、循环或重复利用的给水系统。

10.2.2 给水管材的选择应符合下列规定:

1 生活给水管应选用耐腐蚀、安装连接方便的管材,可采用塑料给水管、塑料和金属复合管、铜管、不锈钢管及经防腐处理的钢管;

2 循环冷却水管道宜采用钢管;

3 管道的配件材料应与管道材料相适应。

10.2.3 医药工业洁净厂房周围宜设置洒水设施。

10.3 排 水

10.3.1 医药工业洁净厂房的排水系统,应根据生产排出的废水

性质、浓度、水量等确定。有害废水应经废水处理,达到国家排放标准后排出。

10.3.2 医药洁净室内的排水设备以及与重力回水管道相连的设备,应在其排出口以下部位设置水封装置,水封高度不应小于50mm。医药洁净室的排水系统应设置透气装置。工艺设备的排水口应设置空气阻断装置。

10.3.3 排水立管不应穿过空气洁净度 A 级、B 级的医药洁净室;排水立管穿越其他医药洁净室时,不应设置检查口。

10.3.4 医药洁净室内地漏的设置应符合下列规定:

1 空气洁净度 A 级、B 级的医药洁净室内不应设置地漏;

2 空气洁净度 C 级、D 级的医药洁净室内宜少设置地漏,需设置时,地漏材质应不易腐蚀,内表面光洁、易于清洗、有密封措施,并应耐消毒灭菌;

3 医药洁净室内不宜设置排水沟。

10.3.5 医药工业洁净厂房内应采用不易积存污物并易于清扫的卫生器具、管材、管架及其附件。

10.3.6 排水管道材料的选择应符合下列规定:

1 排水管道应选用建筑排水塑料管及管件,也可选用不锈钢管及管件和柔性接口机制排水铸铁管及管件;

2 当排水温度大于 40℃ 时,应选用金属排水管或耐热塑料排水管。

10.4 消防设施

10.4.1 医药工业洁净厂房消防设计应符合现行国家标准《建筑设计防火规范》GB 50016 和《消防给水及消火栓系统技术规范》GB 50974 的有关规定。

10.4.2 医药工业洁净厂房消防设施的设置应根据生产的火灾危险性分类、建筑耐火等级、建筑物体积以及生产特点等确定。

10.4.3 医药工业洁净厂房消火栓的设置应符合下列规定:

1 消火栓宜设置在非洁净区域或空气洁净度级别低的区域。设置在医药洁净区域的消火栓应嵌入安装。

2 消火栓的栓口直径应为 65mm,配备的水带长度不应大于 25m,水枪喷嘴口径不应小于 19mm。

10.4.4 当医药工业洁净厂房内设置自动喷水灭火系统时,除应符合现行国家标准《自动喷水灭火系统设计规范》GB 50084 的有关规定外,尚应符合下列规定:

1 当设置自动喷水灭火系统时,宜采用湿式自动喷水系统;

2 空气洁净度在 B 级及以上医药洁净室,不宜设置喷头。

10.4.5 医药工业洁净厂房的设备层及可通行的技术夹层和技术夹道内应设置消火栓和灭火器。

10.4.6 医药工业洁净厂房配置的灭火器应符合现行国家标准《建筑灭火器配置设计规范》GB 50140 的有关规定。

10.4.7 医药工业洁净厂房内放置贵重设备仪器、物料的场所设置固定灭火设施时,除应符合现行国家标准《建筑设计防火规范》GB 50016 的有关规定外,尚应符合下列规定:

1 当设置气体灭火系统时,不应采用卤代烷以及能导致人员窒息的灭火剂;

2 当设置自动喷水灭火系统时,宜采用预作用式自动喷水装置。

10.4.8 消防给水管道材料的选择应符合下列规定:

1 消火栓系统应采用热浸镀锌镀锌钢管等金属管材及相应的管件;

2 自动喷水灭火系统应采用内外热镀锌钢管,也可采用铜管、不锈钢管和相应的管件。

11 电 气 设 计

11.1 配 电

11.1.1 医药工业洁净厂房的用电负荷等级和供电要求,应根据现行国家标准《供配电系统设计规范》GB 50052 的有关规定和生产工艺确定。净化空气调节系统用电负荷、照明负荷宜由变电所专线供电。

11.1.2 医药工业洁净厂房的电源进线应设置切断装置。切断装置宜设置在医药洁净区域外便于操作管理的地点。

11.1.3 医药工业洁净厂房的消防用电设备的供配电设计应符合现行国家标准《建筑设计防火规范》GB 50016 的有关规定。

11.1.4 医药洁净室内的配电设备应选择不易积尘、便于擦拭和外壳不易锈蚀的小型加盖暗装配电箱及插座箱。医药洁净室内不宜设置大型落地安装的配电设备,功率较大的设备宜由配电室直接供电。

11.1.5 医药工业洁净厂房内的配电线路宜按生产区域设置配电回路。

11.1.6 医药工业洁净厂房通风系统的配电线路宜根据不同防火分区设置配电回路。

11.1.7 医药洁净室内的电气管线宜敷设在技术夹层或技术夹道内,管材应采用非燃烧体。医药洁净室内连接至设备的电线管线和接地线宜暗敷。明敷时,则电气线路保护管应采用不锈钢或其他不污染环境材料,接地线应采用不锈钢材料。

11.1.8 医药洁净室内的电气管线管口,以及安装于墙上的各种电器设备与墙体接缝处均应密封。

11.2 照 明

11.2.1 药品生产区内的照明光源宜采用高效荧光灯。当生产工

艺有特殊要求时,也可采用其他光源。

11.2.2 药品生产区内应选用外部造型简单、密封良好、表面易于清洁消毒的照明灯具。

11.2.3 医药洁净室内的照明灯具可采用吸顶明装或嵌入顶棚安装的方式,灯具与顶棚之间应密封可靠,密封材料应能耐受洁净室的日常清洁和消毒。灯具的检修和更换应避免对洁净室环境造成不利影响。

需设置紫外线消毒灯的房间,其控制开关应设置在房间外。

11.2.4 医药洁净室应根据实际工作的要求设置照明,并应符合本标准第 3.2.6 条的要求。

11.2.5 医药洁净室主要工作室,一般照明的照度均匀度不应小于 0.7。

11.2.6 有爆炸危险的医药洁净室,照明灯具的选用和安装除满足洁净室的要求外,尚应符合现行国家标准《爆炸危险环境电力装置设计规范》GB 50058 的有关规定。

11.2.7 医药工业洁净厂房内应根据需要设置备用照明,并应满足所需场所或部位活动和操作的最低照明。

11.2.8 医药工业洁净厂房内应设置消防应急照明。在安全出口和疏散通道及转角处设置的疏散标志,应符合现行国家标准《建筑设计防火规范》GB 50016 的有关规定。在消防救援窗处应设置红色应急照明灯。

11.2.9 医药工业洁净厂房的技术夹层内宜按需要设置检修照明。

11.3 通 信

11.3.1 医药工业洁净厂房内应设置与厂房内外联系的通信装置。医药洁净室内应选用不易积尘、便于擦拭、易于消毒灭菌的洁净电话。

11.3.2 医药工业洁净厂房可根据生产管理和生产工艺的要求设

置闭路电视监视系统。

11.3.3 医药工业洁净厂房的生产区(包括技术夹层)等应设置火灾探测器。医药工业洁净厂房生产区及走廊应设置手动火灾报警按钮和火灾声光报警器。

11.3.4 医药工业洁净厂房应设置消防应急广播。

11.3.5 医药工业洁净厂房应设置消防控制室。消防控制室不应设置在医药洁净室内。消防控制室应设置消防专用电话总机。

11.3.6 医药工业洁净厂房的消防控制设备及线路连接、控制设备的控制及显示功能应符合现行国家标准《建筑设计防火规范》GB 50016、《火灾自动报警系统设计规范》GB 50116 和《火灾自动报警系统施工及验收规范》GB 50166 等的有关规定。医药洁净室内火灾报警联动控制消防设备,应采用两个独立报警触发装置报警信号的“与”逻辑组合实施联动触发。

11.3.7 医药工业洁净厂房中可燃、助燃气体和可燃液体的储存、使用场所、管道入口室及管道阀门等易泄漏的地方,应设置可燃气体探测器。有毒气体的储存和使用场所应设置气体检测器。报警信号应联动启动或手动启动相应的事故排风机,并应将报警信号送至控制室。

11.4 静电防护及接地

11.4.1 医药工业洁净厂房应根据工艺生产要求采取静电防护措施。

11.4.2 医药洁净室内的防静电地面,其性能应符合下列规定:

1 地面的面层应具有导电性能,并应保持长时间性能稳定;

2 地面的表层应采用静电耗散性的材料,其表面电阻率应为 $1.1 \times 10^5 \Omega \cdot \text{cm} \sim 1.1 \times 10^{12} \Omega \cdot \text{cm}$ 或体积电阻率为 $1.0 \times 10^4 \Omega \cdot \text{cm} \sim 1.0 \times 10^{11} \Omega \cdot \text{cm}$;

3 地面应采取导电泄放措施和接地构造,其对地泄放电阻值应为 $1.0 \times 10^5 \Omega \cdot \text{cm} \sim 1.0 \times 10^9 \Omega \cdot \text{cm}$ 。

11.4.3 医药洁净室的净化空气调节系统宜采取防静电接地措施。

11.4.4 医药工业洁净厂房内产生静电危害的设备、流动液体、气体或粉体管道应采取防静电接地措施,其中有爆炸和火灾危险的设备和管道应符合现行国家标准《爆炸危险环境电力装置设计规范》GB 50058 的有关规定。

11.4.5 医药工业洁净厂房内不同功能的接地系统的设计应符合等电位联结的规定。

11.4.6 接地系统宜采用综合接地方式,且应符合现行国家标准《交流电气装置的接地设计规范》GB/T 50065 的有关规定。医药工业洁净厂房的防雷接地系统设计应符合现行国家标准《建筑物防雷设计规范》GB 50057 的有关规定。

附录 A 药品生产环境的空气洁净度级别举例

表 A 药品生产环境的空气洁净度级别举例

药品分类		生产工序举例				
		A 级(背景 B 级)	A 级(背景 C 级)	B 级	C 级	D 级
无菌药品	最终灭菌无菌药品	—	高污染风险的产品灌装(或灌封)	—	1. 产品灌装(或灌封); 2. 高污染风险产品的配制和过滤; 3. 眼用制剂、无菌软膏剂、无菌混悬剂等等的配制、灌装(或灌封); 4. 直接接触药品的包装材料和器具最终清洗后的处理	1. 轧盖; 2. 灌装前物料的准备; 3. 产品配制(指浓配或采用密闭系统的配制)和过滤; 4. 直接接触药品的包装材料和器具的最终清洗

续表 A

药品分类		生产工序举例				
		A级(背景B级)	A级(背景C级)	B级	C级	D级
无菌药品	非最终灭菌 无菌药品	1. 处于未完全密封状态下产品的操作和转运,如产品灌装(或灌装)、分装、压塞、轧盖^④等; 2. 灌装前无法除菌过滤的药液或产品的配制; 3. 直接接触药品的包装材料、器具灭菌后的装配以及处于未完全密封状态下的转运和存放。	—	1. 处于未完全密封状态下的产品置于完全密封容器内的转运; 2. 直接接触药品的包装材料、器具灭菌后处于密闭容器内的转运和存放	1. 灌装前可除菌过滤的药液或产品的配制; 2. 产品的过滤	直接接触药品的包装材料、器具的最终清洗、装配或包装、灭菌

续表 A

药品分类		生产工序举例				
		A 级(背景 B 级)	A 级(背景 C 级)	B 级	C 级	D 级
非无菌药品		—	—	—		1. 口服液体药品的暴露工序; 2. 口服固体药品的暴露工序; 3. 表皮外用药品的暴露工序; 4. 腔道用药的暴露工序; 5. 直接接触以上药品的包装材料最终处理工序
原料药	无菌原料药	1. 无菌原料药的粉碎、过筛、混合、分装; 2. 直接接触药品的包装材料、器具灭菌后的装配	—	直接接触药品的包装材料、器具灭菌后处于密闭容器内的转运和存放	—	直接接触药品的包装材料、器具的最终清洗、装配或包装、灭菌

续表 A

药品分类		生产工序举例				
		A 级(背景 B 级)	A 级(背景 C 级)	B 级	C 级	D 级
原料药	非无菌原料药	—	—	—	—	1. 精制、烘干、包装的暴露工序； 2. 直接接触药品的包装材料、器具的清洗、装配或包装
生物制品		1. 同非最终灭菌无菌药品各工序； 2. 灌装前不经除菌过滤产品的配制、合并、加佐剂、加灭活剂等	—	同非最终灭菌无菌药品各工序	1. 同非最终灭菌无菌药品各工序； 2. 体外免疫诊断试剂的阳性血清的分装、抗原与抗体的分装	1. 同非最终灭菌无菌药品各工序； 2. 原料血浆的破袋、合并、分离、提取、分装前的巴氏消毒； 3. 口服制剂其发酵培养密闭系统环境(暴露部分需无菌操作)； 4. 酶联免疫吸附试剂等体外免疫试剂的配液、分装、干燥、内包装

续表 A

药品分类	生产工序举例				
	A 级(背景 B 级)	A 级(背景 C 级)	B 级	C 级	D 级
中药	浸膏的配料、粉碎、过筛、混合等与其制剂操作区一致				1. 采用敞口方式的收膏、喷雾干燥收料; 2. 中药注射剂浓配前的精制

- 注:1 最终灭菌无菌药品在 C 级背景下的 A 级保护区的高污染风险操作是指产品容易长菌、灌装速度慢、灌装用容器为广口瓶、容器需暴露数秒后方可密封等状况。
- 2 最终灭菌无菌药品在 C 级背景下的 A 级保护区的高污染风险操作是指产品容易长菌、配制后需等待较长时间方可灭菌或不在密闭系统中配制等状况。
- 3 非最终灭菌无菌药品在轧盖前视为处于未完全密封状态。
- 4 根据已压塞产品的密封性、轧盖设备的设计、铝盖的特性等因素,非最终灭菌无菌药品的轧盖操作可选择在 C 级或 D 级背景下的 A 级送风环境中进行。A 级送风环境应当至少满足 A 级区的静态要求。

附录 B 医药洁净室的维护管理

B.0.1 医药洁净室的使用应符合下列规定：

1 人员应按本标准第 5.2.4 条的净化程序出入医药洁净室，限制非本区域人员的进入。

2 物料、工器具、设备等进入医药洁净室前必须净化，进入无菌生产洁净室前还须消毒灭菌。物料、工具器具、设备等净化和消毒灭菌后，应经传递窗或气锁进入医药洁净室。

3 医药洁净室的净化空气调节系统应保持洁净室内相应洁净度级别和正压，并有防止室内结露的措施。

4 当医药洁净室采用高度真空吸尘器进行清扫时，必须定期检查吸尘器排气口的含尘浓度。

B.0.2 医药洁净室空气监测应符合下列规定：

1 应对医药洁净室空气定期监测。监测项目和频次应符合表 B.0.2 的规定。特殊要求的医药洁净室另行规定。

表 B.0.2 医药洁净室空气监测项目和频次

监测项目	监测频次			
	A 级	B 级	C 级	D 级
温度、湿度	2 次/班	2 次/班	2 次/班	1 次/班
风量	—	1 次/月	1 次/月	1 次/年
单向流速	1 次/周	—	—	—
单向流型	1 次/周(关键点)	—	—	—
压差值	1 次/周	1 次/周	1 次/周	1 次/周
悬浮粒子	关键点(动态) 1 次/月(静态)	关键点(动态) 1 次/月(静态)	1 次/月	1 次/月

续表 B.0.2

监 测 项 目	监 测 频 次			
	A 级	B 级	C 级	D 级
恢复时间	—	1 次/月	1 次/季	1 次/半年
沉降菌	1 次/班	1 次/班	1 次/月	1 次/月
浮游菌	1 次/周	1 次/季	1 次/半年	1 次/半年
表面微生物	每班	每班	—	
HEPA 完整性	1 次/半年	1 次/半年	1 次/半年	1 次/年

注：设有在线监测系统时，日常监测频次可减少。

2 下列情况应更换高效过滤器：

- 1) 气流速度降低，即使更换初效、中效空气过滤器后，气流速度仍不能增大时；
- 2) 高效空气过滤器的阻力达到初阻力的 1.5 倍～2 倍时；
- 3) 高效空气过滤器出现无法修补的渗漏时。

B.0.3 医药洁净室的维护应符合下列规定：

1 医药洁净室的维护管理应包括对净化空气调节系统、生产设备、设施和操作人员的管理。应建立相应的管理制度和记录。

2 使用具有腐蚀、易燃易爆等有毒有害物品的医药洁净室应有相应的安全措施。

3 应建立医药洁净室计划检修制度，对净化空气调节系统实行定期检修、保养制度，检修、保养记录应存档。

附录 C 医药洁净室的验证

C.0.1 医药洁净室的验证应包括下列内容：

1 医药洁净室的验证,应包括室内系统及设施,如净化空气、工艺用水等系统及设施的设计确认、安装确认、运行确认和性能确认;

2 系统设计确认,应包括对满足用户需求的各项设计原理、实施计划做深化的设计审核;

3 系统及设施的安装确认,应包括各分部工程的外观检查和单机试运转;

4 系统及设施的运行确认,应在安装确认合格后进行。内容应包括带冷(热)源的系统联合试运转,并不应少于 8h;

5 医药洁净室的综合性能确认,应包括表 C.0.1 项目的检测和评价。

表 C.0.1 医药洁净室综合性能评定检测项目

序号	检测项目	单向流	非单向流
1	系统送风、新风、排风量	检测	
	室内送风、回风、排风量	检测	
2	悬浮粒子	检测	
3	浮游菌、沉降菌、表面微生物	检测	
4	室内静压值	—	检测
5	气流组织	—	必要时检测
6	单向流平均风速	检测	—
7	单向流流线平行性	检测	—
8	单向流气流均匀性	检测	—

续表 C.0.1

序号	检测项目	单向流	非单向流
9	室内温度、相对湿度	检测	
10	恢复时间	必要时检测	必要时检测
11	HEPA 完整性	检测	
12	室内噪声级	检测	
13	室内照度和均匀度	检测	

C.0.2 医药洁净室的验证,应符合下列现行国家标准的有关规定:

- 1 《洁净室施工及验收规范》GB 50591;
- 2 《医药工业洁净室(区)悬浮粒子的测试方法》GB/T 16292;
- 3 《医药工业洁净室(区)浮悬菌的测试方法》GB/T 16293;
- 4 《医药工业洁净室(区)沉降菌的测试方法》GB/T 16294;
- 5 《表面微生物测试方法》;
- 6 《药品生产质量管理规范》(2010 年修订);
- 7 《中华人民共和国药典》(2015 版)。

C.0.3 医药洁净室的验证应包括下列文件:

- 1 医药洁净室主要设计文件和竣工图;
- 2 主要设备的出厂合格证书、检验文件;
- 3 设备开箱检查记录、管道压力试验记录、管道系统吹洗脱脂记录、风管漏风记录、竣工验收记录;
- 4 单机试运转、系统联合试运转和医药洁净室性能测试记录。

本标准用词说明

1 为便于在执行本标准条文时区别对待,对要求严格程度不同的用词说明如下:

1)表示很严格,非这样做不可的:

正面词采用“必须”,反面词采用“严禁”;

2)表示严格,在正常情况下均应这样做的:

正面词采用“应”,反面词采用“不应”或“不得”;

3)表示允许稍有选择,在条件许可时首先应这样做的:

正面词采用“宜”,反面词采用“不宜”;

4)表示有选择,在一定条件下可以这样做的,采用“可”。

2 条文中指明应按其他有关标准执行的写法为:“应符合……的规定”或“应按……执行”。

引用标准名录

- 《建筑设计防火规范》GB 50016
- 《工业建筑供暖通风与空气调节设计规范》GB 50019
- 《氧气站设计规范》GB 50030
- 《供配电系统设计规范》GB 50052
- 《建筑物防雷设计规范》GB 50057
- 《爆炸危险环境电力装置设计规范》GB 50058
- 《交流电气装置的接地设计规范》GB/T 50065
- 《洁净厂房设计规范》GB 50073
- 《自动喷水灭火系统设计规范》GB 50084
- 《火灾自动报警系统设计规范》GB 50116
- 《建筑灭火器配置设计规范》GB 50140
- 《石油化工企业设计防火标准》(2018 年版)GB 50160
- 《火灾自动报警系统施工及验收规范》GB 50166
- 《建筑内部装修设计防火规范》GB 50222
- 《洁净室施工及验收规范》GB 50591
- 《消防给水及消火栓系统技术规范》GB 50974
- 《压力容器》GB 150
- 《生活饮用水卫生标准》GB 5749
- 《医药工业洁净室(区)悬浮粒子的测试方法》GB/T 16292
- 《医药工业洁净室(区)浮游菌的测试方法》GB/T 16293
- 《医药工业洁净室(区)沉降菌的测试方法》GB/T 16294

中华人民共和国国家标准

医药工业洁净厂房设计标准

GB 50457 - 2019

条文说明

编制说明

《医药工业洁净厂房设计标准》GB 50457—2019,经住房和城乡建设部 2019 年 8 月 12 日以第 232 号公告批准发布。

本标准是在《医药工业洁净厂房设计规范》GB 50457—2008 的基础上修订而成,上一版的主编单位是中国石化集团上海工程有限公司,参编单位是中国医药集团武汉医药设计院、中国医药集团重庆医药设计院,主要起草人是缪德骅、王福国、汪征颢、吴天和、刘琳、陈宇奇、李安康、唐晓方、顾继红、俞有财、杨丽敏、陈岑晔、杨军、杨一心、韩立新、黄金富、刘元、吴霞。

本标准修订过程中,编制组进行了广泛的调查研究,总结了我国医药工程领域设计、建设、生产运行等方面的经验和体会,以及我国药品生产和监管领域的法律、法规及实施情况,在保留原规范基本内容和章节编排的基础上,以卫生部颁布的《药品生产质量管理规范》2010 年修订版的原则要求为基础,充实完善各章节各条款内容,在此基础上吸收和借鉴国外药品 GMP 的新理念,体现医药洁净行业新技术、新装备的发展趋势。在体现医药工业洁净厂房特点的同时,与国家现行的工程建设法律法规和技术标准保持一致,对原设计规范中的一些不足和错误之处加以更正和完善。

为便于广大设计、施工、科研、学校等单位有关人员在使用本标准时能正确理解和执行条文规定,《医药工业洁净厂房设计标准》编制组按章、节、条顺序编制了本标准的条文说明,对条文规定的目的、依据以及执行中需注意的有关事项进行了说明,还着重对强制性条文的强制性理由做了解释。但是本条文说明不具备与标准正文同等的法律效力,仅供使用者作为理解和把握标准规定的参考。

目 次

1	总 则	(67)
2	术 语	(68)
3	生产区域的环境参数	(69)
3.1	一般规定	(69)
3.2	环境参数的设计要求	(69)
4	厂址选择和总平面布置	(74)
4.1	厂址选择	(74)
4.2	总平面布置	(75)
5	工艺设计	(78)
5.1	工艺布局	(78)
5.2	人员净化	(94)
5.3	物料净化	(101)
5.4	工艺用水	(102)
6	工艺管道	(109)
6.1	一般规定	(109)
6.2	管道材料、阀门和附件	(110)
6.3	管道的安装、保温	(111)
6.4	安全技术	(111)
7	工艺设备	(114)
7.1	一般规定	(114)
7.2	设计和选用	(115)
8	建筑设计	(119)
8.1	一般规定	(119)
8.2	防火和疏散	(120)

8.3	室内装修	(123)
9	空气净化	(126)
9.1	一般规定	(126)
9.2	净化空气调节系统	(128)
9.3	气流流型和送风量	(150)
9.4	风管和附件	(154)
9.5	监测与控制	(156)
9.6	生产特殊性质药品医药洁净室的要求	(159)
10	给水排水	(161)
10.1	一般规定	(161)
10.2	给水	(162)
10.3	排水	(162)
10.4	消防设施	(165)
11	电气设计	(168)
11.1	配电	(168)
11.2	照明	(169)
11.3	通信	(171)
11.4	静电防护及接地	(174)

1 总 则

1.0.1、1.0.2 本标准为全国通用的医药工业洁净厂房设计的国家标准。适用于新建、扩建和改建医药工业洁净厂房的设计。医药工业洁净厂房是指药品制剂、原料药、生物制品、放射性药品、药用辅料、直接接触药品的药用包装材料等生产中有空气洁净度级别要求的厂房。对于含有药用成分的非医药产品、非人用药品、医疗器械、医疗机构配制的制剂等生产中有空气洁净度级别要求的厂房设计,可参照本标准执行。

药品分类复杂,制剂剂型众多,生产工艺对环境要求各不相同,加之现行《药品生产质量管理规范》(GMP)的不断发展和完善,都会给设计提出新的要求。为了更好地体现国家标准的原则性和通用性,使其条款相对稳定而不必随着技术的进步而频繁修改,因此本标准所列各项规定均为医药工业洁净厂房设计的基本要求,使用时应首先准确、完整地执行本标准。

另外,生物制品、毒性药品、精神药品、麻醉药品和放射药品等特殊性质的药品,针对其生产、储存、安全、环保等,国家均颁布了相关的技术标准和管理规定,因此这些药品的生产和储存设施除满足本标准要求外,尚需符合国家针对这些特殊药品的安全监管规定。

2 术 语

2.0.1 为保证药品质量符合法定标准,我国 2010 年版《药品生产质量管理规范》(GMP)中对无菌药品生产环境的空气洁净度级别规定了悬浮粒子浓度和微生物限度两项指标,非无菌药品参照执行。这是医药洁净室与其他行业如电子工业、航天工业洁净室仅控制悬浮粒子浓度指标的最大不同。本标准提到的洁净室,如不做特别说明,均指医药洁净室。

另外,由于医药生产活动可以在单个封闭的空间(房间)内进行,也可以在多个房间构成的相对封闭的区域内进行,这些房间(区域)的环境空气参数均受控。

为与其他规范标准名称保持一致,如现行国家标准《洁净室施工及验收规范》GB 50591,以及《洁净室及其受控环境》ISO 14644 等,所以本标准修编时,将“医药洁净室(区)”统一改为“医药洁净室”,它包括用于药品生产及检验的环境参数受控的房间或限定的空间。

2.0.15 医药洁净室的人员或物料的出入口,为防止因开门时间过长,压差失去而使洁净度下降造成污染,必须在出入口设置缓冲房间,该房间的两个门具有机械或电子连锁功能,不能同时开启,以维持相邻区域具有一定的压差。气锁根据其用途不同又分为人员气锁和物料气锁。

3 生产区域的环境参数

3.1 一般规定

3.1.2 空气中影响药品质量的污染物质不只是微粒,另一个重要的污染物质是微生物。虽然大多数微生物对人无害,致病菌只是其中少数,但微生物的生存特点使得它对药品的危害性比微粒更甚。微生物多指细菌和真菌,在空气中常黏附于微粒或以菌团形式存在。

药品受微粒和微生物污染后会变质,一旦进入人体将直接影响人体健康,甚至危及人的生命安全。因此与其他工业洁净厂房不同,医药洁净室应以微粒和微生物为环境控制的主要对象。

3.2 环境参数的设计要求

3.2.1、3.2.2 《药品生产质量管理规范》是国际通行的药品生产和质量管理的基本准则,英文名称为 Good Manufacturing Practices,简称 GMP。世界上主要发达国家和国际组织都制定了相关的 GMP 标准。如世界卫生组织(WHO)的 GMP、欧盟 GMP、美国 FDA 的 cGMP 等。我国的 GMP 最早于 1988 年由卫生部颁布,并经过了多次修订,现行版为卫生部 2010 年修订版,简称药品 GMP(2010 年修订)。

本标准中涉及的医药洁净室的空气洁净度级别标准直接引自现行国家标准《药品生产质量管理规范》(2010 年修订)中的规定,包括悬浮粒子浓度标准和微生物限度标准。这两条为强制性条文。

3.2.3 现行国家标准《药品生产质量管理规范》(2010 年修订)对药品生产主要工序环境的空气洁净度级别提出了明确的要求,其

中第四十八条,附录1“无菌药品”第十三条,第十四条,第十七条,附录2“原料药”第三条,附录3“生物制品”第十四条,附录4“血液制品”第十四条,附录5“中药制剂”第十一条,第十三条,第十四条等,对药品生产各工序的环境洁净度级别提出了明确要求。本标准附录A即根据这些要求整理出了典型的药品生产工序环境洁净度要求。未包括在本标准附录A中的药品生产工序,其空气洁净度级别可参照确定。

3.2.4 现行国家标准《药品生产质量管理规范》(2010年修订)第四十二条提出:“厂房应当有适当的照明、温度、湿度和通风,确保生产和贮存的产品质量以及相关设备性能不会直接和间接地受到影响。”

当生产工艺对温度和湿度有特殊要求时,应根据工艺要求确定。比如,某些抗生素的无菌粉针剂、口服片及泡腾片等极易吸湿,而且吸湿后会降低效价,甚至失效,生产区必须根据工艺要求确定相对湿度;软胶囊制备过程中的冷却成型工序,需要保持较低的湿度以加快定型,保持外观质量等。再如大多数生物制品,不能采用最终灭菌的方法,必须通过生产过程的无菌操作来确保产品无菌,并用低温、低湿方式抑制微生物的繁殖。因为微生物的代谢可能导致产品中细菌内毒素的增加,受细菌内毒素污染的药品一旦注入人体后会产生热原反应,严重的会危及生命。因此需要将空气洁净度级别要求高的医药洁净室环境温度、湿度控制在较低的范围。

对于工艺或产品本身无特殊要求时,环境的温度和湿度主要根据操作人员的舒适度而确定。医药洁净室内人员均身穿洁净工作服,并戴头套和手套工作,以降低人体散发的微粒和微生物污染药品的风险。对于无菌药品的生产操作,所穿戴工作服的防护性能更好,这样操作人员的体感会非常不舒服,在这样的环境下长时间操作,会使人的情绪和操作的准确性受到影响。因此对于空气洁净度级别为A级、B级、C级的主要进行无菌药品生产的医药洁

净室,其温度和湿度范围控制更加严格。

3.2.5 为了保证医药洁净室在正常工作或空气平衡暂时受到破坏时,气流都能从空气洁净度高的区域流向空气洁净度低的区域,使医药洁净室的空气洁净度不会受到污染空气的干扰,所以医药洁净室之间以及医药洁净室与非洁净室之间必须保持一定的压差。

压差值的大小应选择适当。压差值选择过小,洁净室压差很容易被破坏,空气洁净度就会受到影响。压差值选择过大,会使净化空气调节系统的新风量增大,空调负荷增加,同时使中效、高效空气过滤器使用寿命缩短,经济性降低。因此医药洁净室压差值的大小应合理确定。

目前,国内外有关洁净厂房和医药洁净室相关技术标准中,对洁净室的压差都有明确规定。如国际标准化组织(ISO)的《洁净室及其相关受控环境 第4部分设计、建造、启动》ISO 14644-4 中规定相邻不同洁净级别的洁净室之间的压差可保持在 5Pa~20Pa 之间;国际制药工程协会(ISPE)基本指南——无菌产品生产设施和欧盟药品 GMP 第四卷附录 1“无菌药品的生产”均推荐不同洁净室之间的压差保持在 10Pa~15Pa;美国 FDA 的《无菌工艺 cGMP 工业指南》(2004)推荐无菌生产区与普通区之间的压差保持在 12.5Pa;我国的《洁净厂房设计规范》GB 50073 规定不同洁净级别之间以及洁净区与非洁净区之间的压差不小于 5Pa,洁净区与室外之间的压差不小于 10Pa;而我国药品 GMP(2010 年修订)第四十八条规定:“洁净区与非洁净区之间、不同级别洁净区之间的压差应当不低于 10Pa。”

本标准规定的压差值是根据我国药品 GMP(2010 年修订)的数据而制定。

需要说明的是,对某些需要设置相对负压以防止污染物扩散的医药洁净室,其相对室外压力也必须保持正压,正压值按本标准的要求不小于 10Pa。

3.2.6 根据现行国家标准《建筑照明设计标准》GB 50034 的规定,制药工业、一般试验室的工作面处照度标准为 300lx(离地 0.75m),物料流转通道的照度标准值为 200lx(地面),空调机房、冷冻站的照度标准为 100lx~150lx。本标准即参照此要求确定各医药洁净室的照度设计标准。

需要说明的是,原规范中人员和物料净化用室的照度标准为 150lx,由于这两个区域对于医药洁净室的人员通行和物料运输必不可少,特别对人员净化用室,洁净工作服的穿戴有一定的程序和要求,而对于进入无菌洁净室的人员更衣要求更高,更衣完毕还需对照镜子检查是否符合防护要求,因此更衣环境必须保持足够的照明。但是由于这些房间往往面积不大,同时吊顶上还设有送风高效过滤器,吊顶上用于安装照明灯具的位置有限,如照度过高,照明灯具数量增加会造成吊顶风口、灯具布置困难。由于实际生产中,人员净化更衣过程和物料净化操作时间并不长,同时考虑节能效果,这两类房间的照度并不按照主要工作室的标准,而是按照辅助工作室的照度要求设置。

对于照度有特殊要求的生产岗位,如水针生产过程中的人工灯检,需要降低室内背景照度,增加灯检岗位局部照明,以方便对安瓿的澄明度检查。又如胶囊生产中的选丸间,除房间保持正常照明外,选丸工作台局部照度要加强。鉴于此,本条修改为“可根据需要局部调整”。

3.2.8 本条为新增条款。

仓库虽然不是直接药品生产区,不属于医药洁净室,但作为药品生产必不可少的组成部分,承担着生产所需的原料、辅料、中间品、待检品、成品、不合格品、退货品,包装材料的接受、取样、贮存、分配等功能,因此良好的贮存条件是保证医药生产正常进行和确保药品质量的必要条件。

我国药品 GMP(2010 年修订)第五十八条提出:“仓储区的设计和建造应当确保良好的仓储条件,并有通风和照明设施。仓储

区应当能够满足物料或产品的贮存条件(如温度、湿度、避光)和安全贮存的要求,并进行检查和监控。”

仓库的贮存温度、湿度和照度条件应符合原辅料、包装材料和产品的质量标准。现行的《中华人民共和国药典》根据药品的性质,对贮存温度分别规定了“常温”“阴凉”“凉暗”“冷处”等不同的储存条件,并做了明确说明。另外,《药品经营质量管理规范》GSP(2016年版)第八十三条要求:“企业应当根据药品的质量特性对药品进行合理储存,并符合以下要求:……(二)储存药品相对湿度为35%~75%”。本条款即按此要求确定仓储区的贮存温度、湿度条件。而对于有特殊贮存要求的物品,如空胶囊壳等,需按其性能确定储存条件。

必须指出的是,本条款所指的仓储区,仅指用于贮存一般药品生产所需的原辅料、包装材料和成品的区域,不包括纳入《危险化学品目录(2015版)》中的危险化学品。此类物品的存放区域除满足本标准的要求外,尚应根据其理化性质、危险程度和储存要求,按相关国家标准进行设计。

4 厂址选择和总平面布置

4.1 厂址选择

4.1.1 洁净厂房与其他工业厂房的主要区别在于洁净厂房内的生产工艺有空气洁净度要求。医药工业洁净厂房与其他洁净厂房相比,其空气洁净度级别还包含对微生物的控制要求。其中,无菌药品对生产环境的微生物控制更为严格。而室外大气中含有大量尘粒和细菌,有关资料表明,不同区域环境的大气含尘、含菌浓度有很大差异(见表1)。因此医药工业洁净厂房应选择在大气含尘、含菌浓度较低、环境良好,周围无严重污染源的地方,环境综合指标符合现行国家标准《环境空气质量标准》GB 3095 中二类以上的标准,这是建设医药工业洁净厂房的前提。当不能远离空气污染源时,应选择位于其全年最小频率风向的下风侧,尽可能减少污染源对医药工业洁净厂房的影响。

表1 国内室外大气含尘、含菌浓度

区域	含尘浓度 粒径 $\geq 0.5\mu\text{m}$ (个/ m^3)	含菌浓度 微生物(cfu/ m^3)
工业区	$(15\sim 35)\times 10^7$	$(2.5\sim 5)\times 10^4$
市郊	$(8\sim 20)\times 10^7$	$(0.1\sim 0.7)\times 10^4$
农村	$(4\sim 8)\times 10^7$	$<0.1\times 10^4$

原条文为“应位于其全年最大频率风向的上风侧”,考虑到我国地域广大,大部分地区全年不同季节风向各异,有的地区次大频率风向正好与最大频率风向相对,当处于次大频率风向时,污染源对洁净厂房仍存在较大的影响,故此次修订采用“全年最小频率风向的下风侧”,较为合理。

4.1.2 根据现行国家标准《洁净厂房设计规范》GB 50073 中的“环境尘源影响范围研究报告”，道路灰尘“严重污染区”位于道路下风侧 50m 范围内，100m 外为“轻污染区”。确定洁净厂房与城市交通主干道之间距离时，应综合考虑以下因素：洁净厂房与交通干道之间的上下风向关系，交通主干道的实际车流量（“环境尘源影响范围研究报告”测试时，车流量约为 800 辆/h），交通主干道与洁净厂房之间的绿化状况和其他阻尘措施等。

考虑到交通干道对洁净厂房的污染主要由厂房的净化空气调节系统新风口传入，因此规定新风口与交通主干道近基地侧道路红线的距离宜大于 50m。

近年来，医药工业生产呈集约化、园区化建设趋势，医药生产企业周边的交通干道大多为园区道路，车流量相对较少，对洁净厂房的环境影响一般处于可控状态。对洁净厂房可能产生不利影响的交通主干道主要是高等级、大流量的交通道路。本条所述交通主干道主要指高速公路和现行行业标准《城市道路工程设计规范》CJJ 37 所定义的快速路及主干路。

4.2 总平面布置

4.2.2 生产、行政、生活和辅助的功能各不相同，如布置不合理、不相对集中，会造成功能区之间的相互干扰和影响，增加产生污染的风险，最终影响药品的质量。这条规定同样适用于将这些功能区同时组合在一栋建筑物内的情况。

4.2.3 制剂和原料药的生产方式不同，制剂生产是物理加工，全过程需要在洁净厂房内完成；原料药生产的前段工序大多属于精细化工生产或生物合成等，“三废”多，污染严重，一般仅精制、干燥和包装等工序具有洁净要求。因此，兼有原料药和制剂生产的药厂，应将污染相对严重的原料药生产区置于制剂生产区全年最小频率风向的上风侧，以减少对制剂生产的影响。

不同的药品生产具有不同的特点，生产过程中产生的污染程

度不同,产品对环境的洁净要求也不尽相同,它们的相对位置也应予以合理安排。如青霉素类、某些甾体类、生物活性类、有毒有害等特殊药品的生产厂房应位于其他医药工业洁净厂房全年最小频率风向的上风侧;中药前处理、提取厂房也应置于制剂厂房全年最小频率风向的上风侧,以降低产品之间交叉污染的风险。

同时,应妥善处理厂区内洁净厂房与非洁净厂房、洁净厂房与其他严重污染源之间的相对位置关系。“三废”处理、锅炉房等厂区内较为严重的污染区域宜相对集中,并置于厂区全年最小频率风向的上风侧,是降低洁净厂房污染风险的有效措施。厂区内应合理安排废液、废渣的运输路线,不使运输过程污染环境及路面。

4.2.4 青霉素类药品是非常特殊的药品,它疗效确切但致敏性极高,使用者在皮试时就过敏休克的情况也不乏其例。为此,国内外GMP对这类药品的生产、管理都有严格规定。为了使青霉素类等高致敏性药品生产对其他药品生产所引起的污染危险性减少到最低程度,其生产厂房应独立设置,并应位于其他厂房全年最小频率风向的上风侧。

4.2.5 本条为新增条文。近年来,规模较大的制剂生产企业,倾向于通过连廊将多个车间及仓库组合成体量较大的联合厂房,便于日常运行维护管理,同时可缩短公用工程管线,降低能耗,节约用地。需要指出的是,联合厂房的人流、物流相对复杂,应合理组织,避免交叉污染;同时,大体量的联合厂房,其防火分隔和安全疏散等均存在不利的因素,应特别注意消防设计,满足防火安全的要求。

4.2.8 药品生产所需的原辅物料、包装材料品种多、数量大。原料药生产不仅需要大量的化工原料,同时还会产生大量的废料,部分物料可燃、易爆、毒性大、腐蚀性强。因此厂区主要道路应将人流与物流分开,降低运输过程中产生的各种污染危害混入人流进入洁净厂房的风险,必要时,还应考虑废料物流与净料物流的分离。为实现主要道路的人流、物流分流,厂区应分别设置人流、物

流出入口。

4.2.9 绿化有利于降低大气中的含尘、含菌量。厂区绿化宜以种植草坪为主,小灌木为辅。厂区的露土应覆盖,厂区内不应种植观赏花卉及高大乔木。因花朵开放时产生大量花粉,1朵花的花粉颗粒有数千至上百万个,花粉粒径因花而异,小的 $10\mu\text{m}\sim 40\mu\text{m}$,大的 $100\mu\text{m}\sim 150\mu\text{m}$,花的开放还会招惹昆虫。观赏花卉大多为一年生植物,需经常翻土、播种、移植,从而破坏植被,使尘土飞扬。高大乔木树冠覆盖面积大,其下部难以植被,增加了厂区周围露土面积。乔木的落叶或花絮飞舞,都会使大气中的悬浮颗粒增加。

5 工 艺 设 计

5.1 工 艺 布 局

5.1.1 药品生产流程复杂,工艺过程各不相同,特别是药品制剂的生产,属于物料暴露的操作过程,工序复杂、操作步骤多、物料转运频繁,大多需人工干预,药品质量风险较大。因此生产区的布置应按照药品注册批准的生产工艺合理设计,确保不遗漏任何生产步骤,避免交叉污染和混杂。

另外,由于药品暴露的操作过程容易被环境空气所含的微粒和微生物所污染,影响药品最终质量,因此药品生产环境的空气洁净度级别必须满足药品 GMP 的要求,确保空气悬浮粒子及其微生物限度标准符合要求,以确保药品的质量安全。

5.1.2 影响药品生产质量的原因是多方面的,其中最主要的是生产过程对药品的污染和交叉污染,以及原因众多的人为差错造成的混杂。因此最大限度地降低药品的污染和交叉污染,避免混杂是实施药品 GMP 的基本要点,也是医药工业洁净厂房设计的重点。

在工艺布局中合理安排人流、物流,是防止生产过程交叉污染的有效措施。然而根据药品生产的特点,要在工艺布局中将两者决然分开或者设置专用通道都是不现实的。我国药品 GMP(2010 年修订)第四十六条,对厂房、设施和设备的设计,提出了原则性的要求:“为降低污染和交叉污染的风险,厂房、生产设施和设备应当根据所生产药品的特性、工艺流程及相应洁净度级别要求合理设计、布局和使用……”因此为防止人流、物流交叉污染,本条对工艺布局提出 5 项基本要求。

1 人员和物料进生产区域的出入口分别设置,可避免人员

和物料在出入口的频繁接触而发生交叉污染;对易造成污染的原辅料(如某些散装物料)、外包装表面难以清洁的料(如桶装明胶)、生产过程中产生的废弃物(如碎玻璃瓶、中药提取药渣)、动物脏器处理过程中产生的废弃物、生物制品生产中排出的污物等,应就近设置专用出入口,以免污染或影响其他药品生产区。

2 人员和物料进入医药洁净室前,应分别在各自的净化用室中进行净化处理,有利于防止人员和物料的交叉污染。人员净化用室设置要求见本标准第 5.2.1 条~第 5.2.4 条要求,物料净化用室设置要求见本标准第 5.3.1 条~第 5.3.5 条要求。

3 医药洁净室内应只设置必要的工艺设备和设施,以减少无关人员和不必要的设备、设施对药品的污染,确保室内空气洁净度级别。如可设置单独的沸腾干燥机、薄膜包衣机的辅机房、压片机的除尘机房等;工艺布局中要防止生产、储存的区域,如制剂生产区设置的半封闭式中间库,被非本区域工作人员当作通道,使药品受到污染。我国药品 GMP(2010 年修订)第四十四条也规定了“……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。”

4 由于电梯及其通行的井道无法达到洁净要求,轿厢运行时对空气的活塞效应会频繁地改变气流方向,影响医药洁净室原有的气流流向和压差平衡。另外,井道内无法做到彻底清洁,残留药物成分随时间增加而积聚,并随空气流动而扩散,从而使医药洁净室面临污染和交叉污染的风险。所以本次修订时,依然不推荐在医药洁净室内设置物料垂直输送的电梯。但随着工艺技术的提高和制药装备水平的提高,采用立体布置的工艺流程逐渐增多,洁净室内物料跨楼层垂直输送不可避免。除了电梯之外,还可通过层间液压提升机上下输送物料。针对此种情况,本标准提出了“当工艺需要必须在医药洁净室内设置物料垂直输送的装置时,则应采取措​​施确保医药洁净室的空气洁净度级别不受影响,并避免交叉污染”的要求。根据现有工程案例,有工厂在洁净区设置电梯时,

电梯井道设置了净化送风、排风系统,使其始终与洁净区保持相对负压,同时在轿厢内设置空气净化装置,以保持轿厢环境与生产区相同。另外,将电梯间或层间提升机房间按缓冲间设计,防止其运行时对生产区域原有的风量平衡和压力梯度造成不利影响。

5 医药工业洁净厂房内物料种类较多,制剂的生产多属于间歇生产,生产区域内多品种、多批号共存的现象普遍,需特别注意防止交叉污染和混杂,根据生产工艺流程综合考虑物料传递路线,避免不必要的弯绕曲折,以降低传输过程中物料受到污染和交叉污染的风险。

5.1.4 由于不同空气洁净度区域中空气悬浮粒子数和微生物限度标准各不相同,为防止较高空气洁净度区域被污染,高级别区相对低级别区均保持正压,物料在两者之间传送时必须通过气锁(或传递柜),以防止压差被破坏。人员在两者之间穿越则必须更换洁净工作服。

5.1.5 不同的药品品种和规格,使用的原辅料、包装材料各不相同,加之生产中的半成品和成品,每天都有大量的物料需要存放。如果没有足够的储存面积和合理的存放区域,就会造成人为差错及混杂和物料之间的交叉污染。我国药品 GMP(2010 年修订)第四十七条规定:“生产区和贮存区应当有足够的空间,确保有序地存放设备、物料、中间产品、待包装产品和成品,避免不同产品或物料的混淆、交叉污染,避免生产或质量控制操作发生遗漏或差错。”为减少物料从厂区仓库到洁净厂房在运输途中的污染,医药工业洁净厂房内宜设置物料储存区。物料应按规定的使用期限储存,储存面积应根据生产规模、物料品种、存放周期计算确定。储存区内物料按待验、合格和不合格物料分区管理或采取能控制物料状态的其他措施,其中不合格的物料应设置专区存放,并有易于识别的明显标志。对有温度、湿度或其他特殊要求的物料应按规定条件储存。储存区宜靠近生产区域,短捷的运输路线有利于防止物料在传输过程中的混杂和污染。

因生产需要而在生产区域内设置的物料存放区,主要用于存放半成品、中间体和待验品。物料存放周期不宜太长,以免物料堆积过多,占地面积太大。检验周期长的待验品,从管理上可办理手续暂存于仓储区。存放区位置的确定以满足生产为主,宜减少在走廊上的运输路线。存放区可采用集中或分散的方式,视各生产企业管理模式而定。对于集中存放区(又称中间站)从布局上应避免成为无关人员的通道。

5.1.6 由于青霉素类产品的高致敏特性,极易对其他药品造成污染,因此,各国的法规对它的生产、管理都有严格规定。如美国联邦法规 21CFR(美国 FDA 的药品 cGMP)要求“有关制造、处理及包装青霉素的操作均应在与其他人用药物产品隔离的设施中进行”;欧盟药品 GMP(2005)基本要求 I 的第 3.6 条提出“为使由于交叉污染引起的严重药品事故的危險性减至最低限度,一些特殊药品如高致敏性物质(如青霉素类)、生物制品(如活微生物制品)的生产必须采用专用和独立的设施”;我国药品 GMP(2010 年修订)第四十六条(二)规定:“生产特殊性质的药品,如高致敏性药品(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”,附录 3“生物制品”第十七条规定,卡介苗和结核菌素生产厂房必须与其他制品生产厂房严格分开。《中华人民共和国药典》(2015 版)凡例第十二条,明确规定卡介苗与结核菌素生产车间应严格分开。

另外,为防止原料血浆中可能含有的经血液传播疾病的病原体(如 HIV, HBV, HCV 等)污染其他药品生产,我国药品 GMP(2010 年修订)附录 4“血液制品”第十一条明确规定:“血液制品的生产厂房应当为独立建筑物,不得与其他药品共用,并使用专用的生产设施和设备。”

因此,对于青霉素类、卡介苗类、结核菌素类、血液制品类生产厂房必须是独立的建筑物,建筑物内只能有单一产品的生产,不得共用。本条为强制性条文,必须严格执行。

至于微生物活菌制剂,其是否属于我国药品 GMP(2010 年修订)第四十六条所述的“其他活性微生物”,需根据产品的特性及其风险特点,依据《中华人民共和国药典》以及相关的生物制品管理规定,来确定其生产设施是否需独立设置。这些界定工作应由企业或药品研发部门负责。

关于独立厂房,从建筑角度而言,是指一幢单独的建筑物,与其他建构筑物的间距必须满足建筑防火要求。另外,为防止高致敏性药物对其他相邻建筑物的影响,其建筑的位置和间距还需根据项目的环境影响评价结果综合考虑。

5.1.7 β -内酰胺类抗生素(Beta-lactam antibiotic)是一种种类很广的抗生素,包括青霉素及其衍生物、头孢菌素、单酰胺环类、碳青霉烯类和青霉烯类酶抑制剂等。它们的共同点是其化学结构中均包含一个由三个 C 和一个 N 组成的环状氨基 β -内酰胺环。 β -内酰胺类抗生素是现有的抗生素中使用最广泛的一类,具有杀菌活性强、毒性低、适应症广及临床疗效好的特点。其中青霉素作为一种可引起很多人发生过激过敏免疫反应的高致敏性药品已经被广泛认同。而非青霉素 β -内酰胺类抗生素对人体的致敏作用也得到公认。我国食品药品监督管理局(SFDA)于 2006 年 3 月 16 日颁布了《关于加强 β -内酰胺类药品生产质量管理的通知》,明确了各类 β -内酰胺类抗生素产品其生产环境及设备必须专用,并与其他生产区严格分开。美国 FDA 于 2011 年颁布了《非青霉素 β -内酰胺类抗生素风险评价》的 cGMP 框架文件,全面阐述了非青霉素 β -内酰胺类抗生素的产品风险及必须对其生产环境采取有效的措施避免交叉污染的要求。因此与青霉素类产品一样,在生产非青霉素 β -内酰胺类产品时,也必须采取有效措施避免交叉污染,以减少药物引起的危及生命的过敏反应的可能性。我国药品 GMP(2010 年修订)第四十六条(三),也再次明确了“生产 β -内酰胺结构类药品、性激素类避孕药必须使用专用设施(如独立的空气净化系统)和设备,并与其他药品生产区严格分开”的要求。

放射性药品是一种特殊的药品,主要包括临床诊断或者治疗用放射性核素制剂或者其标记药物。放射性药品的生产除了要满足药品 GMP 的要求外,同时还要满足国家有关放射性药品管理的法律、法规。其生产区的设置除了保证药品质量,避免污染和交叉污染,还要考虑避免对其他药品产生放射性污染,包括废气、废水、废渣的排放,原料、中间体、成品的储存和运输,因此其生产区必须与其他药品生产区严格分开。

本条为强制性条文,必须严格执行。与青霉素类等高致敏性药品生产厂房不同,这些药品的生产厂房并不强调必须是独立的建筑物。因此设计时这些药品的生产可设置在同一个建筑物内,并与其他药品生产区之间以实体墙分割成互不关联的区域,其人员和物料的出入通道,所有生产设施如空气调节系统、工艺用水系统、工艺下水系统等均独立设置。但生产所需的公用工程系统如蒸汽、压缩空气、冷冻水、循环水等可与其他系统共用。原规范条文说明提到公用工程系统也必须严格分开,并没有必要,除非各生产区有分开计量的要求。

另外,有些企业由于生产条件限制,采用了多层厂房分层设置的办法来满足独立生产区的要求。但由于这种做法不可避免地存在人员、物料上下联系,工艺和通风管线上下通行,上层下水管线必须穿越下层技术夹层等情况,所以很难做到完全独立。因此不建议采取分楼层设置独立生产区的做法。

关于工艺用水系统,主要是指纯化水和注射用水系统。这些系统大多采用循环方式运行,如果设计不合理,前段使用点流量偏大,造成后段干管缺水产生局部负压现象,此时当该段用水阀门开启则房间空气会进入循环系统从而造成污染的现象。因此除了合理设计确保干管流量满足需求之外,将工艺用水系统独立设置,可避免不同药品之间的交叉污染。如果多个不同生产区的用水量不大,可采用集中设置一套工艺用水制备系统,但循环系统(包括储水罐)分开设置的方式。

5.1.8 本条为强制性条文。本条所述这些细菌的致病性和传染性都很强。为了避免对其他药品生产区产生污染和交叉污染,根据我国药品 GMP(2010 年修订)附录 3“生物制品”第十八条的要求,涉及上述三类微生物的生产应使用专用设施。

5.1.9 本条要求与我国药品 GMP(2010 年修订)第四十六条(四)一致。该规定的出发点是针对少量或微量即可能对人体健康造成较大伤害的特殊药品,如某些性激素类药品、细胞毒性类抗癌药、高活性化学药品等,从标准角度给予一定的要求和建议,旨在最大限度地降低这些药品生产过程中污染、交叉污染以及混淆、差错的风险,确保患者的用药安全。至于具体哪些激素类药品、细胞毒性类药品、高活性化学药品属于该范畴,是否可通过阶段性生产方式共用同一生产设施和设备,则应根据该药品的药理毒理作用、正常使用剂量、已知和未知副反应的严重程度,以及药物的理化性质(如溶解度、挥发度等)、给药途径及吸收方式等诸多方面进行科学研究后,根据对患者可能产生的危害采取相应的控制或防护措施决定。这些界定工作应由企业或药品研发部门负责。

这里所指的专用生产设施,是指独立的生产区,相应的人员净化用室、物料净化用室,以及生产区的空气调节系统。但进入同一建筑物的人员总更衣区、物料仓储区以及生产区域外的人员、物料走廊等仍可合用。生产所需的工艺用水、工艺用气体、公用工程系统如蒸汽、电力、空压冷冻、循环水等均可共用,但可根据使用频率、使用量和计量管理的不同而设置分支系统。

而阶段性生产方式,系指在同一生产区域同一时间段内只进行单一品种的生产。一种产品生产结束时,必须彻底做好清场工作,包括设备清洁和环境清洁,药物残留水平符合要求并经验证后,才能更换生产品种。

5.1.10 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,要使用大量的热水、蒸汽、有机溶媒、酸、碱等,会产生大量的废气、废水、废渣和异味。原料药生产使用多种有机溶媒、有毒

有腐蚀性物料等,这些生产过程会对其制剂生产带来严重影响,不利于有洁净度要求的制剂生产管理,因此其生产区域应分开布置,包括不同的人物流出入通道和独立的空气调节系统。

我国 1998 年版药品 GMP 中有专门针对本条所述生产区设置的要求,虽然在此次药品 GMP 修订时取消了这些相关条款,但考虑到这些生产过程的污染风险依然存在,所以本标准修订时保留了这些要求,但不作为强制性条款执行。

5.1.11 本条为强制性条文。我国 1998 年版药品 GMP 中有专门针对本条所述产品生产区域设置的要求,虽然在此次药品 GMP 修订时取消了相关条款,但这些产品生产过程的污染风险依然存在,所以本标准修订时保留了这些要求,且作为强制性条款执行。

设计时应根据生产企业的具体情况而定。如本条规定的这些生物制品的原料和成品需要同时加工或灌装时,生产区应分开设置;如采用交替生产的,则应在生产管理上进行合理安排,并应采取专用设备和设施等方法,以降低产生交叉污染的风险。

5.1.12 对原辅料和包装材料的取样检验是药品生产质量控制的重要步骤。我国药品 GMP(2010 年修订)第六十二条,对于物料取样区的设置及其取样环境的空气洁净度级别做了明确规定。

为防止取样操作对物料造成污染和交叉污染,取样区应单独设置并靠近仓储区,以方便质检部门对生产用原辅料和包装材料进行抽样检查。由于取样过程中物料必须暴露在环境空气中,因此取样室的洁净度必须与生产该物料的洁净度一致,此要求在 2014 年 6 月 27 日颁布的我国药品 GMP(2010 年修订)的“取样”附录中有明确规定。对于分别采用最终灭菌和过滤除菌的无菌药品生产而言,其原辅料的取样环境可与其配料工序的环境洁净度一致。而对于无菌物料而言,为避免取样引起的微生物污染,使物料的无菌状态受到破坏,取样环境必须满足无菌生产的标准,取样过程必须严格遵守无菌工艺的要求。

另外,取样操作毕竟不同于生产,每次多则几十分钟,少的仅

几分钟,而与其配套的净化空气调节系统则需要全天开启,造成面积、能源的很大浪费。因此对于普通非无菌口服制剂,可在普通取样区域设置一个与生产区空气洁净度级别相同的净化环境或局部单向流装置(层流车),使得取样时物料暴露的环境符合相应要求即可,这样可省去为取样配套的人员、物料净化设施,既符合标准要求,又比较合理。我国药品 GMP 指南(2010 年修订)“厂房设施与设备”和“空调净化系统” 分别对层流车取样方式做了说明。

对于青霉素类、 β -内酰胺类、生物制品、血液制品、激素类、细胞毒性类和高活性化学药品等特殊药品,由于其具有强致敏性、生物活性和化学毒性等,为避免取样过程造成物料和人员的污染和交叉污染,这些物料的取样区应专用。在 2014 年 6 月 27 日颁布的我国药品 GMP(2010 年修订)的“取样”附录中提出了同样的要求。

5.1.13 我国药品 GMP(2010 年修订)第五十二条提出“制剂的原辅料称量通常应当在专门设计的称量室内进行”,第五十三条提出“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,防止粉尘扩散、避免交叉污染并便于清洁”。世界卫生组织(WHO)的技术报告(TRS 961,2011)附录 3“药品生产质量管理规范(GMP)提出“起始物料的称量……应该在各自独立的房间内进行,并且具有粉尘控制措施。这些区域可以是仓储区或生产区的一部分”。由于称量操作时物料暴露于所在环境中,因此称量室的空气洁净度级别应与使用该物料的医药洁净室一致。另外,原辅料称量过程有粉尘散发现象,所以称量室要单独设置,对于粉尘散发较大的原辅料称量室,还需设置粉尘控制措施。这些控制措施可以是局部除尘装置,也可以通过房间气流的控制来实现,如采用称量罩等。

原规范建议称量室宜设置在生产区内,主要目的是避免为称量室再设物料和人员净化用室。但国内外许多大型药厂由于其品种多、产量大,往往在仓储区设置物料分配中心,物料经集中称量

分配后再送到车间使用,因此称量工序的管理应由生产企业的管理体制决定。故本次修订不再对称量区设置地点做规定。

另外,原规范提到备料室的设置要求,依据的是原我国药品 GMP(1998 年修订)的相关条款。此次修订不再设单独条款,但其相关功能仍需考虑,特别是称量前和称量后物料的储存场地应分开,储存面积应足够,避免交叉污染和混杂。

5.1.14 设备、容器及工器具在清洗时会产生污染,有些设备、容器、工器具清洗时,生产尚未结束,因此应设置单独的清洗间,避免对生产过程造成影响。由于清洗的主要目的是去除设备、器具表面的物料残留,避免将其带入下一批物料造成药品交叉污染,其评判标准是清洗后的药物残留是否满足要求,而不是清洗后物品表面尚留多少悬浮粒子。由于原设计标准中规定“……清洗室的空气洁净度级别应与该医药洁净区相同”,容易产生清洗间的环境标准就是使用环境标准的误区,从而人为提高洁净级别,造成不必要的浪费,极端的例子是清洗水池的上方设置单向流罩。本标准修改时,参考了我国药品 GMP(2010 年修订)附录 1“无菌药品”第十三条中关于具体操作工序的洁净级别划分的条款,规定了清洗间的环境空气洁净度级别不低于 D 级的要求,主要是避免清洗过程带入新的污染物。设计时可根据工艺物料、设备布置、生产管理结合清洗要求等进行综合考虑。同时由于清洗过程会用到大量的工艺用水和清洗剂,并产生大量清洗废水,因此清洗间禁止设置在需严格控制微生物限度的 A/B 级洁净室。另外,针对直接入药的中药饮片的生产,根据我国药品 GMP(2010 年修订)附录 5“中药制剂”第十三条的要求,其生产环境为参照洁净区管理,因此其工器具的清洗环境亦可参照洁净区管理。

我国药品 GMP(2010 年修订)第八十四条、第八十五条,对清洗间的设置和清洗过程的管理要求做了明确规定。其中提到“……保护已清洁设备在使用前免受污染的方法……”“已清洁的生产设备应当在清洁、干燥的条件下存放”。为避免清洗后的设

备、容器及工器具再次被污染,清洗间必须合理设计,要有足够的面积和空间,避免清洗前后物品的混杂。对于无菌生产用设备、器具清洗后的暂存区域,有些工厂采用加装单向流保护罩的方法,实际效果如何尚需得到验证。比较有效的方法是清洗后及时干燥灭菌,灭菌后应保持其无菌状态,如密闭储存或在 A 级单向流保护下存放等。如采用双扉灭菌柜的,可在 A 级单向流保护下直接进入无菌生产区。

要考虑清洗间具有合理的气流组织,保持环境通风、干燥,以利水分尽快散发,避免表面微生物的繁殖。

5.1.15 为保持医药洁净室环境清洁,每批生产结束或更换品种时,均需对药品生产区进行彻底的清洁,以消除物料残留,避免污染和交叉污染。室内清洁所用的抹布、拖把、吸尘器等,往往含尘、含菌量较高,其洗涤、存放场所对洁净室而言是一个潜在的污染源,因此原规范提出了尽量不在洁净区内设置的要求。但从方便生产管理以及药品 GMP 认证检查实践来看,在各医药洁净室内设置专门的清洁工具洗涤和存放间是比较普遍的做法。

由于房间的清洗方法、清洗周期、清洗液种类及浓度、清洗效果的评判等均与直接接触物料的设备、工器具的清洗不同,如某工厂其清洗文件规定房间的清洗采用新洁尔灭、碘伏等消毒剂,而生产器具的清洗则采用稀氢氧化钠溶液等,同时为避免人为差错的发生,规定清洗用具如抹布等颜色形状也各不相同。所以清洁工具的洗涤、存放(包括清洁剂的配制、存放)需单独设置。鉴于此,本条款做了相应的修改,取消了原来宜尽量设置在洁净区外的条文,改为清洁工具洗涤及存放间与生产用设备、工器具清洗间应分开设置且环境级别不低于 D 级的要求。清洁工具的洗涤和存放可以在一个房间内,但是需要注意空间合理分配,保证有序存放。

另外,我国药品 GMP(2010 年修订)附录 1“无菌药品”第四十四条规定“……A/B 级洁净区应当使用无菌的或经无菌处理的消

毒剂和清洁剂”，其目的是避免无菌环境被污染，所以进入该区域的清洁工具亦需灭菌（可与其他器具共用灭菌柜，但需单独灭菌）。清洁完毕后，所有洁具需及时传出，A/B 级医药洁净室内不应设置器具洗涤房间。存放间也不宜放在 A/B 级医药洁净室内，以尽量减少 A/B 级洁净区的面积。有的药厂将无菌处理后的洁具和消毒液置于局部 A 级单向流的保护下，实在没有必要，毕竟这些洁具和消毒液是用于洁净室内不与物料直接接触的表面的清洁。

5.1.16 本条对洁净工作服的洗涤、干燥和整理提出了要求。

我国药品 GMP(2010 年修订)第三十四条提出“……工作服的选材、式样及穿戴方式应当与所从事的工作和空气洁净度级别要求相适应”，附录 1“无菌药品”第二十六条规定洁净区所用工作服的清洗和处理方式应当能够保证其不携带有污染物，不会污染洁净区。应当按照相关操作规程进行工作服的清洗、灭菌，洗衣间最好单独设置，由此可知，洁净工作服的清洗场所必须保持清洁，不能对洗衣过程造成不利影响。由于不同的药品生产以及不同的洁净度级别操作人员所穿戴的工作服，其材质、式样、清洗方法、清洗程序、灭菌要求等都各不相同，因此其洗涤过程必须分开进行。洁净工作服的洗涤环境至少满足 D 级的要求，以免洗衣过程带入新的污染物。另外，由于 A/B 级洁净室通常用于无菌药品的生产，其环境对微生物限度有严格要求，所以进入该区域使用的无菌工作服必须灭菌后使用。灭菌前的整理阶段，由于需要将洗涤干燥的工作服进行折叠、整理，为防止环境和操作人员对洗净衣服的二次污染，包扎、整理过程应在局部 A 级单向流保护下进行。整理包装后的衣服应及时灭菌。

对于不同洁净级别的工作服是否必须分房间、分设备清洗干燥的问题，企业可根据所生产的药品性质、生产规模、交叉污染风险、生产管理制度、操作员工数量等综合考虑洗衣房间及设备配置。既可统一设置洗衣房集中清洗，也可针对不同品种、不同洁净级别设置分散式洗衣房，确保清洗过程不会带入新污染物。对于

不同材质、不同清洗周期要求的衣服,应分开清洗。A/B级洁净室所用的工作服,清洗、整理后应及时灭菌。灭菌柜可以专用,也可与器具灭菌柜共用,但必须分批灭菌。灭菌后工作服应妥善保存,取用方便,防止再次被污染。灭菌柜属于压力容器,工作时柜内存在高温高压,因此如选双扉灭菌柜,其出口不应直接置于人员更衣室,以消除安全隐患、避免对人员的潜在伤害。另外,虽然A/B级洁净室所用的工作服需灭菌,但毕竟不直接接触物料,不需要在A级单向流保护下保存。原规范条文说明提到“灭菌后应存放在与使用无菌工作服的无菌洁净室(区)相同空气洁净度级别的存放区待用”,容易使人误以为A/B级洁净室工作服必须在A/B级洁净环境下存放,本次修订取消了此要求。

5.1.17 无菌生产工艺主要是指整个生产过程需要对微生物进行严格控制的操作过程,主要用于非最终灭菌无菌药品的生产。众所周知,由于该类药品不能耐受高温,因此无法采用常规的热力学方法进行灌装后的灭菌处理,对于其最终暴露工序(如药液配制过滤、灌装、加塞、冻干、直接接触最终产品的包装物表面的处理等)必须严格控制微生物的污染,微生物保证措施必须贯彻在整个无菌生产的全过程中。所以采用无菌生产工艺的区域(包括工艺设备)应专用,不能用于其他药品的生产,以杜绝一切可能的污染源的存在。

5.1.18 根据国际制药工程协会(ISPE)基准指南—无菌生产设施,无菌生产核心区的界定,可从以下几个方面加以考虑:

(1)产品的流向:产品如何进入无菌生产区域;产品在哪一点将暴露在环境中;产品如何被装入其最后包装中;产品在最后密闭前,是否已经转运入它的最后包装中;产品在最后密闭前是如何保护的;产品在哪一点已被认为是密封在其最后包装中的;产品是如何离开无菌生产区的;产品在哪一点将变成“无菌”。

(2)容器和包装物的流向:容器/包装物需要怎样的清洗过程;容器/包装物需要怎样的灭菌过程;容器/包装物如何进入无菌生

产区;容器/包装物进入无菌生产区前是否需要冷却;容器/包装物是如何放置在灌装机上的;灭菌后的容器/包装物是如何存放的;容器/包装物在灌装和密闭后是如何处理的。

(3)人员的介入:操作人员在工艺过程的哪一步开始干预产品的;操作人员在工艺过程的哪一步开始干预与产品直接接触的容器/包装物的,干预的延续时间/周期、类型是怎样的;无菌生产区内的容器/包装物和产品是如何运输和处理的;准备区内需要多少操作人员;无菌生产区需要多少操作人员;在一般操作状态下,无菌区域的操作人员是如何站位的。

(4)工艺设备:容器/包装物在灭菌之前是如何清洗的;采用何种灭菌设备将容器/包装物运进无菌区;产品最终容器灭菌后是否堆积存放;设备部件是否会产生较大的微粒;含有暴露的灭菌后设备组件或零件是否需要操作人员的例行干预(组装等);设备是如何进行维护的,是否需要在无菌区内维护。

5.1.19 研究表明,人体表面无时无刻不在产生大量的微粒,人员的呼吸、说话交流也会向空气中传播微生物,因此操作人员是无菌生产洁净室内的最大污染源,是对无菌产品的最大污染风险来源。设计中应合理设计无菌生产洁净室内人流路线,避免穿越单向流保护的核心操作区,同时人员的站位必须合理设计,应处于室内气流的下风向,以防止对产品的污染。同样出于减少无菌生产洁净室内污染的考虑,不必要的人员、不必要的活动(如常规的中间检测)、不必要的房间(如洁具存放)等尽量不要设置。

5.1.20 为了防止无菌生产洁净室内使用后的物品(如工器具、过滤器等),以及产生的废品等造成二次污染,无菌洁净室内应设置物品传递通道(如传递柜等),不能通过传入物品的专用灭菌柜传送。

5.1.21 由于普通自来水或纯化水并没有经过灭菌处理,所以会造成潜在的微生物污染,因此无菌生产洁净室内不能使用普通的未经过灭菌的水。同样下水道也是一个重要的污染源。我国药品

GMP(2010 年修订)附录 1“无菌药品”的第二十九条,也明确规定“无菌生产的 A/B 级洁净区内禁止设置水池和地漏”。

5.1.25 为确保药品检验质量,防止不同检品之间交叉污染,国内外药品 GMP 对质量控制实验室都有严格要求,如世界卫生组织(WHO)的技术报告(TRS 961,2011)附录 3“药品生产质量管理规范(GMP):基本要求”提出:“……实验室与生产区的空气供应系统应分开。用于生物、微生物和放射性同位素分析的实验室应有独立的空气处理系统和其他必要的辅助设施”。我国药品 GMP(2010 年修订)第六十三条规定:“质量控制实验室通常应当与生产区分开”,第六十四条规定:“实验室的设计应当确保其适用于预定的用途,并能够避免混淆和交叉污染”。因此为避免实验结果受到干扰,结论出现偏差,药厂的质量控制实验室应与其生产区域相互独立,并有独立的空气调节系统。考虑到生产管理效率和方便管理,实际总图布置时,质量控制实验室可以作为独立的建筑物,也可以是生产建筑的一部分,方便质量管理和取样分析。后一种情况下,为避免生产的人流、物流对实验室正常运行造成干扰,实验室应具有独立的人员和物料进出通道,并设置具有独立的空气调节系统。

关于微生物实验室的环境空气洁净度分级,《中华人民共和国药典》2015 年版四部通则 9203“药品微生物实验室质量管理指导原则”,提出了无菌检查必须在 B 级洁净背景下的 A 级单向流保护下进行操作,如在隔离器内进行无菌检查,则隔离器的背景为 D 级。而对微生物限度检查,则要求在受控环境下的 B 级单向流环境中操作。

世界卫生组织(WHO)对于微生物实验室的环境级别也有相关要求。在 2011 年颁布的 WHO 技术报告(TRS 961)附录 2“制药微生物实验室指南”(WHO good practices for pharmaceutical microbiology laboratories)的附件 1 中,举例说明了样品接受、培养基准备、无菌检查等的环境要求,见表 2。

表 2 操作环境举例

区 域	安装等级	建 议 等 级
样品接收	不分级	不分级
培养基配制	不分级	不分级
灭菌柜进料	不分级	不分级
灭菌柜出料(在无菌检测一侧)	B 级	ISO 5 级(乱流),且小于 10cfu/m ³
无菌检测——单向流	A 级	ISO 5 级(单向流),且小于 1cfu/m ³
无菌检测——单向流背景	B 级	ISO 5 级(乱流),且小于 1cfu/m ³
无菌检测——隔离器	A 级	ISO 5 级(单向流),且小于 1cfu/m ³
无菌检测——隔离器背景	不分级	不分级
培养箱	不分级	不分级
计数	不分级	不分级 *
灭活	不分级	不分级

注:cfu 为菌落单位。

* 表示关键步骤必须在单向流下进行。

因此本标准对于药品微生物实验室的环境洁净级别,参照《中华人民共和国药典》的相关指导原则而修订。

不同类型的微生物实验室应独立设置,包括独立的人员净化和物料净化设施,以最大限度避免实验过程产生交叉污染,从而影响实验结果的准确性。

对于阳性对照实验室的环境级别,需根据所进行的生物实验类别、所处理对象的生物危害程度和采取的防护措施,依据现行国家标准《实验室 生物安全通用要求》GB 19489 和《生物安全实验室建筑技术规范》GB 50346 的要求,综合确定实验室的生物安全级别。如某企业的阳性对照实验室,其实验对象的生物危害程度为三级,实验室的生物安全级别确定为 BSL-2,配置了Ⅱ级生物安全柜,根据现行国家标准《生物安全实验室建筑技术规范》GB 50346 的要求,其实验室环境可为普通环境,允许开窗操作。但目

前国内许多企业在确定阳性对照实验室的洁净级别时,往往就高不就低,采用C级洁净环境设计并配置Ⅱ级生物安全柜,并设置相应的人员和物料净化设施,造成了投资和运行的浪费。

原规范对抗生素微生物检定实验室和放射性同位素检定实验室的环境做了规定,本次修编取消了这一要求。因为抗生素微生物检定实验本质上属于微生物实验,但属于活性菌的操作。而后者主要是针对放射性药品的放射特性进行检定,包括放射元素鉴别、核纯度、放射化学纯度、放射性活度(浓度)进行检定。因此对于这两种实验室的环境不再做规定。

特殊要求的仪器是指一些高精度的,对环境的温度、湿度、震动、风速比较敏感的实验仪器,如高精度天平等,可设置单独的房间并有相应的环境参数控制措施,如温度、湿度控制,防震动操作台,空调送风口专门设计避免直接吹向仪器等。有些仪器设备工作时需用到一些挥发性溶媒,其散发到环境中会对操作人员健康有一定影响,对此实验室可设置专门的排风装置(如万向抽风罩)等。

5.2 人员净化

5.2.1 在洁净厂房众多污染源中,人是洁净室中最大的污染源。一是人在新陈代谢过程中会释放或分泌污染物,二是人体表面、衣服能沾染、黏附和携带污染物,三是人在洁净室内的各种动作会产生大量微粒和微生物。要确保生产环境所需要的空气洁净度级别,对进入医药洁净室的人员进行净化,限制人员携带和产生微粒及微生物是十分必要的。

本条对医药工业洁净厂房的人员净化用室和生活用室的设置做了规定。

1 根据不同药品生产工艺以及空气洁净度级别的要求,分别设置人员净化用室。以非最终灭菌无菌冻干粉注射剂为例,在生产工序中,玻璃瓶的洗涤、干燥、灭菌,胶塞的前处理等环境空气洁净

度级别为 D 级,药物除菌过滤前的称量、药液配制等环境空气洁净度级别为 C 级,除菌药液的接收、灌装、半加塞、冻干等操作室为无菌洁净室,环境空气洁净度级别是 B 级,产品暴露区域处于 A 级单向流保护。对该产品的生产区应分别设置出入 D 级、C 级和 B 级洁净室等三套人员净化用室,才能满足不同环境工作人员的净化要求。

另外,本标准建议进入上述不同区域的净化更衣区域宜分别设置,以避免人员之间产生污染和交叉污染。

2 换鞋、存外衣、更换洁净工作服是人员净化的基本程序。通过换鞋、脱外衣、洗手消毒、更换洁净工作服,以去除人体、外衣表面沾染、黏附和携带的污染物。因此应根据实际更衣人数提供相应的更衣场所和设施。

3 盥洗室、休息室等生活用室应视工厂所在地区的自然条件、车间规模及工艺特征等具体情况,根据实际需要设置。如车间规模较大、人员集中或操作强度大的医药洁净室宜设休息室。关于厕所、浴室的设置要求参见本标准第 5.2.2 条的规定。

5.2.2 对人员净化用室和生活用室的设计要求说明如下:

1 进入人员净化用室前净鞋的目的是为了保持入口处的清洁,不受到外出鞋的严重污染。净鞋的方法很多,有擦鞋、水洗净鞋、粘鞋垫、换鞋、加鞋套等。为了保护人员净化用室的清洁,最彻底的办法是在更衣前将外出鞋脱去,换上清洁鞋或鞋套。最常用的有跨越鞋柜式换鞋,清洁平台上换鞋等,都有很好的效果。

2 外出服在家庭生活及户外活动中积有大量微尘和细菌,服装本身也会散发纤维屑,故应将外出服及随身携带的其他物品存放于更衣室专用的存衣柜内,避免污染洁净工作服。目前国内药品生产企业大多设置了总更衣室,员工在此将外衣、首饰及其他贵重物品等个人用品集中专柜存放,并换上工作服后,再进入生产区。原规范条文说明中提到洁净衣服也可以一人一柜,或存放于洁净柜中并送洁净风。但现在洁净工作服均洗涤干燥整理后装袋

密封存放,所以不再提出专柜存放。企业可根据自身情况,确定洁净衣服的存放条件及方法。

3 我国药品 GMP(2010 年修订)附录 1“无菌药品”的第三十条,对进入洁净生产区的人员更衣区的设置做了明确规定:“应当按照气锁方式设计更衣室,使更衣的不同阶段分开,尽可能避免工作服被微生物和微粒污染。更衣室应当有足够的换气次数。更衣室后段的静态级别应当与其相应洁净区的级别相同。必要时,可将进入和离开洁净区的更衣间分开设置。一般情况下,洗手设施只能安装在更衣的第一阶段。”该条款从防止污染角度,对人员净化区域的设置提出了四条基本要求:更衣室按气锁设计;更衣的前后阶段应分开;更衣后段的静态洁净级别与其进入的洁净区一致;必要时,设置退出更衣通道。该条款虽然是针对无菌药品的净化更衣要求,但也适用于非无菌药品。

目前国内传统的净化更衣室的做法是将更衣的每一个步骤分开在各自不同的房间内进行,由此造成更衣区房间繁多,人员更衣过程就是不断地从一个门通向另一个门,不但浪费面积,而且由于频繁的开闭门,造成气流混乱、环境不易控制。根据药品 GMP 的要求,只要遵循“更衣的前后阶段分开”的原则,将换鞋、脱外衣与穿洁净工作服两者分开,即可有效避免更衣过程的交叉污染。同时更衣室按气锁设计,主要是将有洁净级别要求的更衣后段按气锁设计,其两道门不同时打开,可有效保持洁净区的正压不被破坏,防止洁净区空气被外界污染。对于无菌洁净室的更衣设置,还可根据实际需要,设置无菌内衣更衣室,并将其与最后的无菌外衣更衣室分开,以保护无菌外衣更换过程,防止污染发生。

对于退出通道设置时如何掌握“必要时”,我国药品 GMP(2010 年修订)并没有给出明确的设置条件。药品生产企业可根据生产品种、工艺过程、操作人数、生产区污染程度考虑是否需将进入和离开洁净区的更衣间分开设置。如有些固体制剂生产区,粉尘散发较大,虽然采取了一定的除尘措施,但洁净服外表面不可

避免地残留有药物成分,如原路返回在穿洁净衣房间脱去工作服,则由于脱衣动作会造成衣服表面药粉的散落,对更衣环境造成污染,影响后续的洁净更衣。有些高致敏性、高活性或高毒性等特殊药品生产区,为了避免将药物活性成分带出洁净室,或对穿洁净衣环境造成污染,需要设置专门退出通道。对于无菌生产区,由于穿无菌工作服的区域属于更衣的后阶段,其净化级别与生产区静态一致(一般为 B 级),如在此脱外衣,则衣服表面以及暴露的人体表面不可避免产生微粒和微生物污染物,使得穿衣环境被污染,所以可设置单独的退出更衣间。国际制药工程协会(ISPE)在其基本指南 3“无菌药品生产设施”第二版(2011)中也提出,对于开放的无菌药品生产工艺,为防止洁净工作服受到生产过程中产生的化学或生物污染,应设置专门的更衣退出通道。

4 人员净化用室的空气净化要求见本标准第 9.2.13 条及其说明。

5 我国药品 GMP(2010 年修订)第六十九条明确提出:“……盥洗室不得与生产区和仓储区直接相通。”由于盥洗室环境潮湿,微生物污染风险较大,因此为避免对药品的生产和储存环境造成影响,本标准要求与药品生产和储存区域不能直接连通。特别对厕所来说,由于潮湿和气味的影响,许多工厂往往将其设置在进入车间的总更衣区之前,生产人员如厕前必须经过总更衣,更换下生产区工作服和工作鞋。但对于较大型的多个生产车间(生产区)联合厂房来说,由于设置了集中总更衣区,其离最远的生产岗位距离很长,操作工人上一次厕所往往要往返几百米,非常不便,此时可在生产区范围内适当位置设置厕所,但必须注意进入前应设置前室缓冲,放置供人员如厕穿用的鞋套。平时应加强管理,保持清洁及通风良好,对生产区保持相对负压,以减少对生产区的污染风险。

手是交叉污染的媒介,人员在接触工作服之前洗手十分必要。洗净的手不可用普通毛巾擦抹,因为普通毛巾易产生纤维尘,最好

的办法是热风吹干,电热自动烘手器就是一种较好的选择。

原规范条文说明中曾有“……操作中直接用手接触药物或药用原辅料的人员……或在医药洁净室内洗手”的说法,由于裸手操作会带来对药品的污染,我国药品 GMP(2010 年修订)第三十七条已明确规定:“操作人员应当避免裸手直接接触药品、与药品直接接触的包装材料和设备表面”。所以此次修订时取消了裸手接触药品的说法。

洁净室内设置厕所和浴室容易使洁净室受到微生物污染,因此本标准明确规定医药洁净室内不得设厕所和浴室。但对某些特殊药品(如高致敏性)生产区为防止污染物带出洁净区而需在人员净化用室内设置浴室时,应采取有效措施防止对人员净化区造成污染,如设置前室、加强排风、限制区域人数、加强清洁管理等措施。

6 青霉素等高致敏性药品、某些甾体药品、高化学活性药品、有毒有害药品以及活性生物制品等特殊药品的生产过程中,操作人员的洁净工作服上会不同程度沾染、吸附这些药品的微粒或药物成分,为防止有毒有害微粒通过净化更衣程序被人体携带外出,以上药品生产区的操作人员在退出人员净化用室前,根据药品特点应分别采取阻止有毒有害微粒带出的措施。

设计中可考虑设置单独的更衣退出通道,进入和退出洁净区的更衣间分别按“正压”和“负压”气锁设计,避免含污染成分的空气在压力梯度作用下通过净化更衣通道外逸。也可在退出通道区域设置淋浴间或水雾喷淋装置,减少污染物扩散风险。对于有生物安全风险的操作区,还需设置衣服的灭活设施,以便脱下的受污染工作服及时得到灭活处理,避免二次污染。

5.2.3 关于人员净化用室建筑面积控制指标,参考现行国家标准《洁净厂房设计规范》GB 50073 按每人 $2\text{m}^2 \sim 4\text{m}^2$ 考虑。当人员较多时,面积指标采用下限;人员较少时,面积指标采用上限。也可根据生产企业实际需要确定。

5.2.4 目前,国内新建或改建的医药工业洁净厂房,人员净化程序一般分为两部分,即总更衣和净化更衣。人员进入生产区之前,先在总更衣室脱下户外穿着的鞋子或套上鞋套,通过换鞋凳进入更衣区,将个人外出服换下并将携带的个人物品存入更衣柜,换上工厂或车间统一的工作服及工作鞋、工作帽后进入一般生产区。需要进入医药洁净室的人员再通过相应的人员净化用室,进一步更换洁净工作服。总更衣区可设置厕所、浴室、茶水间及休息室等生活用房。

人员进入医药洁净室前按规定程序更衣的目的,是为了防止由于人的因素使室内空气含尘、含微生物量增加,因此最大限度地阻留人体脱落物是更衣的关键。实践证明,阻留效果的关键是:工作服的材质,是否起尘、吸尘;工作服的式样,是否配置齐全、覆盖全面;工作服的穿戴方式,是否穿戴完整、按规定程序穿戴等。我国药品 GMP(2010 年修订)也针对净化更衣的过程及材质提出了明确要求,如第三十四条:“任何进入生产区的人员均应当按照规定更衣。工作服的选材、式样及穿戴方式应当与所从事的工作和空气洁净度级别要求相适应”;附录 1“无菌药品”第二十四条:“工作服及其质量应当与生产操作的要求及操作区的洁净度级别相适应,其式样和穿着方式应当能够满足保护产品和人员的要求……”;附录 1“无菌药品”第三十条:“应当按照气锁方式设计更衣室,使更衣的不同阶段分开,尽可能避免工作服被微生物和微粒污染。更衣室应当有足够的换气次数。更衣室后段的静态级别应当与其相应洁净区的级别相同。必要时,可将进入和离开洁净区的更衣间分开设置。一般情况下,洗手设施只能安装在更衣的第一阶段”。

因此对于人员净化用室的设置,应根据药品 GMP 的要求,遵循更衣的前后阶段分开的原则,按照更衣基本程序进行设计。

例如对于非无菌洁净室,可将换鞋、更外衣、洗手作为第一阶段,而穿洁净衣、手消毒作为第二阶段分开设置,穿洁净衣房间按

气锁设计,其净化级别与洁净生产区静态级别一致。而对于无菌洁净室,由于常用的无菌工作服一般分内外两套,内衣为长袖上衣、长裤,以最大限度地阻断人体代谢及携带的污染物,外衣为连体无菌服及无菌鞋。为避免无菌衣服外表面在穿戴过程中被污染,可将无菌内外衣分室更换,更衣内衣与换鞋、更外衣、洗手作为第一阶段,而穿无菌外衣、手消毒作为第二阶段。穿无菌外衣房间按气锁设计,其净化级别与无菌生产区静态级别一致。

目前国内许多工厂的人员净化用房的设计,采用了一个更衣程序/动作对应一个房间的设计,使得更衣的不同程序/阶段互相分开。但这种设计也使得更衣区域的房间设置过多,人员更衣时必须按照顺序从一个房间走向另一个房间,人员开门/关门动作非常频繁,使得更衣区的设计复杂、面积狭小、使用不变、污染风险增大。这是片面理解了更衣程序与更衣阶段的关系。为此,本标准结合近年来国内外药厂人员净化用房设计的工程实践,在确保更衣实际效果的前提下,简化了人员净化更衣用房的设置,把原先按更衣程序/动作为单元的设计改为按更衣阶段进行设计,通过区分人员更衣过程中的“污”和“清”区域,将两者有效分开,从而简化了更衣室的设计,有效地保证了净化更衣的效果。

当同一生产区拥有不同空气洁净度级别的洁净室时,有些工厂采用了套更的方法,即按空气洁净度级别的高低,采用由低到高的递进式更衣程序,以适应不同级别洁净室人员净化更衣的需要。这样不但进入高级别洁净室的人员需多次脱衣、穿衣,使更衣流于形式,同时有些工厂采用在原洁净工作服外再套衣服的方法,使得操作人员穿着多层衣服工作,臃肿而不舒适。而且递进式更衣还造成高级别洁净室的操作人员不必要地穿越无关的低级别洁净室更衣区,容易造成污染和交叉污染。

为此本标准在第 5.2.1 条中提出了不同空气洁净度级别的医药洁净室人员净化设施“宜”分别设置的建议,这是考虑到工程设计中可能存在的困难,如有些改造项目建筑平面布置受限制,有些

生产区规模不大、产量很小、人数不多,或有些工艺过程有特殊联系要求等。但这并不意味着“递进式更衣程序”是不同空气洁净度级别洁净室人员净化程序的合理模式。如条件允许,应优先考虑针对不同洁净级别的医药洁净室分别设置净化更衣设施。

5.3 物料净化

5.3.1 为减少物料外包装上的污染物质对医药洁净室的污染,进入医药洁净室的原辅料,包装材料及其他物品等,应在物料净化用室(通常称为外清)进行外表面清理或剥去外层的包装材料,再经传递柜或放置在清洁托板上经气锁进入医药洁净室。

5.3.2 无菌洁净室是进行无菌操作的生产场所,因此进入无菌洁净室的物品(包括其外包装)均应处于无菌状态。对于可热力灭菌的物品而言,双扉蒸汽或干热灭菌柜是合适的选择。而对于已灭菌的物品(如无菌粉)而言,其外包装的灭菌无法采用热力灭菌。传统做法之一是设置带净化装置的传递柜,柜内设有紫外消毒灯。但此种做法对于消除表面微生物污染物作用有限。紫外线照射不到的地方仍然有微生物污染物存在。目前气态过氧化氢(VHP)是一个很好的选择。它能有效地杀灭细菌芽孢,干燥,作用快,在消毒灭菌过程中过氧化氢被还原成水和氧气,与其他化学灭菌方法相比没有有害的残留,是一种较理想的表面灭菌方式。

5.3.3 为阻隔医药洁净室与物料清洁室或灭菌室的气流,保持医药洁净室的压差,它们之间的物料传递应通过气锁或传递柜。如使用双扉灭菌柜,由于灭菌柜两侧的门可做到不同时开启,所以可不另设气锁。

5.3.4 传递柜与气锁的作用相同,其两边的传递门不能同时被开启。与无菌洁净室相连的传递柜,除上述要求外,为避免无菌洁净室环境被污染,柜内还需设置净化消毒装置,如带高效过滤器的送风装置,紫外消毒灯,以及近来逐渐推广使用的带气态过氧化氢(VHP)发生器的传递柜,后者是得到公认的能有效杀灭物品表面

微生物的灭菌方法。

由于不同洁净级别的操作人员进出同一气锁会产生交叉污染,因此除非气锁采用了有效的灭菌措施(如 VHP 灭菌)或限定人员流向(如人员从无菌洁净区向低级别区单向流动),无菌洁净室的物料进出不宜采用带气锁的房间的传递方式。

5.3.5 医药洁净室生产过程会产生各种废弃物,如废玻璃渣、废内包材、中间质量检查的废弃物、生物发酵或动物细胞培养产生的废液、废弃的组织细胞等。应根据生产工艺和生产规模以及废弃物的性质、数量等来确定是否需设置单独的出口。有些废弃物须及时传出生产区,以免对生产环境造成污染,如水针生产中安瓿拉丝封口后的废玻璃渣,废弃的动物细胞(如鸡胚)等,其数量多,污染大,不易密封,留在洁净区会造成环境污染,所以应设专用废弃物通道及时传出。有些生物制品生产过程产生的有毒和有活性的废弃物,必须灭活后传出,以免造成生物安全事故,对此必须配置相应的灭活设施(如蒸汽灭菌柜等)。

对于规模不大、工艺简单、废弃物数量不多的生产,可结合平面布置及原辅料入口,综合考虑废弃物的传出通道。如可将生产过程中产生的少量废弃物妥善保存并密封包装,在生产结束后通过原料入口气锁或传递柜传出。对于无菌洁净室,如废弃物不多,包装良好,不会产生污染,也可通过相邻低级别区将废弃物传出,而不必从无菌洁净室直接对外设置专用的废弃物传递通道。

5.4 工 艺 用 水

5.4.2 纯化水可直接用于部分药品生产,也是制备注射用水的水源。

1 纯化水的制备方法很多,如蒸馏法、离子交换法、反渗透法等。在确定纯化水制备工艺流程时,应根据药品生产工艺要求,结合当地的水质、供水条件、能源供应、三废处理要求,以及投资控制等因素优化选择,使纯化水质量符合现行《中华人民共和国药典》

各项检查指标。

由于原水中所含的氯化物、硫酸盐、硝酸盐、亚硝酸盐等无机盐会影响纯化水的电导率,所以通过对电导率的监测可反映水质的变化情况。原规范规定了电阻率必须大于 $0.5\text{M}\Omega \cdot \text{cm}$ 的要求,但实际上水的电阻率随着温度的不同而变化,因此本次修订时取消了纯化水的电阻率指标。《中华人民共和国药典》2015 版四部通则 0681:“制药用水电导率测定法”给出了不同温度下纯化水的电导率,见表 3。

表 3 不同温度下纯化水的电导率标准

温度(℃)	电导率($\mu\text{S}/\text{cm}$)	温度(℃)	电导率($\mu\text{S}/\text{cm}$)
0	2.4	60	8.1
10	3.6	70	9.1
20	4.3	75	9.7
25	5.1	80	9.7
30	5.4	90	9.7
40	6.5	100	10.2
50	7.1	—	—

关于纯化水、注射用水的标准,我国药典与美国药典、欧盟药典在电导率(无机杂质控制指标)、总有机碳(有机杂质控制指标)、细菌内毒素、微生物等指标的限度控制方面不尽相同,见表 4,对水质和药品质量存在一定影响。为控制水中各种杂质和微生物量,本标准在管网设计,管路的材质、加工、安装、维护等方面做了较多规定。

表 4 各国药典纯化水和注射用水标准

分类项目	纯 化 水			注 射 用 水		
	中国药典	美国药典	欧盟药典	中国药典	美国药典	欧盟药典
电导率($\mu\text{S}/\text{cm}$)	符合规定	符合规定	<1.3	—	符合规定	<1.1
总有机碳(mg/L)	<0.5	<0.5	<0.5	—	<0.5	<0.5

续表 4

分类项目	纯 化 水			注 射 用 水		
	中国药典	美国药典	欧盟药典	中国药典	美国药典	欧盟药典
内毒素(EU/mL)	—		<0.25	<0.25	<0.25	<0.25
微生物(cfu/mL)	< 100	< 100	< 100	<10	<10	<10

2 中国药典对纯化水有“微生物限度”规定,每 1mL 纯化水中细菌、霉菌和酵母菌总数不得超过 100cfu。水系统设备、管道选材不当是造成水污染的主要原因。水系统的微生物污染还会导致纯化水中“细菌内毒素”增加。细菌内毒素又称“热原”,注射后会患者产生热原反应,严重的会危及生命。细菌内毒素耐热性强,如各种革兰氏阴性菌分离出来的热原,常规灭菌(121℃灭菌 30min)对它并无影响,必须加热至 180℃、4h 才能将它杀灭。因此纯化水储罐和输送管道所用材料应为无毒、耐腐蚀及经得起消毒的材料。

纯化水输送管道的管材选择和管网设计是保证使用点水质的关键。

在纯化水管材选择方面应考虑以下因素:

(1)材料的化学稳定性:纯化水是一种极好的溶剂,为了保证在输送过程中纯化水水质下降最小,必须选择化学稳定性极好的管材,也就是在所要求的纯化水中的溶出物最少。

(2)管道内壁的光洁度:管道内壁粗糙,即使微小的凹凸都会造成微粒的沉积和微生物的繁殖,导致微粒和细菌两项指标均不合格。

(3)管道及管件的接头处的平整度:接头处不平整或垫片尺寸不匹配,会产生水涡流和水滞留,造成微粒的沉积和微生物的繁殖。

如果水系统使用了不适当的材料如 PVC,运行后 PVC 中微量增塑剂会被浸出到水中。采用不锈钢时,要选用焊接良好、内壁抛光的优质不锈钢,并采用自动氩弧焊接,以保证焊接良好、内壁

光滑。由于不锈钢管道焊接后焊缝表面金相组织发生变化,导致比未焊接时更易受到腐蚀,同时焊接还会使不锈钢表面粗糙,容易滞留水中的微生物从而形成生物膜,对清洗和灭菌不利,因此焊接后还必须进行钝化处理,以在不锈钢材料表面形成一层致密的氧化膜层,使它在常温下具有抗氧化和耐腐蚀的能力。

不锈钢管道内壁光洁程度以表面粗糙度 Ra 来衡量。表面粗糙度为 $0.5\mu\text{m}$ 时可视为光滑,粗糙度为 $0.25\mu\text{m}$ 时可视为镜面程度。世界卫生组织(WHO)《药品生产质量管理规范》附录 3“制药用水”中规定制药用水管道如采用不锈钢,其材料级别必须为 316,管道抛光后的内表面的粗糙度的算术平均值(Ra)不得超过 $0.8\mu\text{m}$ [美国机械工程师协会生物工程设备(ASME BPE)2014 规定 Ra 小于或等于 $0.6\mu\text{m}$]。抛光可采用机械抛光或电抛光,而后者有利于改善不锈钢材料表面的抗腐蚀性。

纯化水储罐的通气口是外界含尘、含菌空气侵入水系统的主要途径,因此必须安装效果确切的疏水性呼吸过滤器以防大气中的尘粒、细菌的倒灌。

3 为防止纯化水在输送过程中或静止状态受到微生物的污染,纯化水的输送宜采用循环供水管道系统,并需保持一定的流速,使水流呈湍流状态(雷诺数 $Re > 10000$),以防止管壁形成微生物生物膜。生物膜是某些微生物应变的结果,它能保护微生物,一般的消毒剂很难将它杀灭,它的脱落便成了新的菌落。

管路设计安装时要保持坡度,以利于放净剩水。还应避免出现使水滞留和不易清洗的部位。管道的某些部位流量过低,微生物在这些管道表面、阀门和其他区域容易形成生物膜,成为持久性的污染源。生物膜很难消除,最好是防止它的生成。

4 纯化水储罐和输水系统的定期清洗是保证纯化水水质的重要手段,防止长期运行后,储罐和管道内壁产生沉积物及微生物积聚,使水质下降。纯化水储罐常用的消毒方式有臭氧消毒法和巴氏消毒法,也可使用饱和蒸汽消毒。如采用后者,则纯化水储罐

必须耐压,不要使用不耐压且不宜放尽的平底储罐。

5.4.3 注射用水常用于无菌药品的配料、直接接触无菌药品的包装、器具的最后淋洗以及作为灭菌注射用水的原料等。

1 注射用水的制备可采用蒸馏法、反渗透法和超滤法。由于反渗透法、超滤法均存在一定的缺陷,因此蒸馏法是中国药典确认的唯一制备方式。蒸馏法以纯化水作为原料,通过蒸发、汽液分离、冷凝等过程,去除水中的化学物质、微生物及细菌内毒素,以达到现行《中华人民共和国药典》注射用水的标准。

2 为保证注射用水在储存、输送的过程中不受到二次污染,对储罐、输送管道及管件的材质有特殊的要求,必须使用无毒、耐腐蚀、可消毒灭菌,内壁抛光的优质不锈钢(如 316L 不锈钢)或其他不污染注射用水的材料。使用不锈钢材料时,要求采用内壁抛光的不锈钢管,并采用自动氩弧焊接,以保证焊接良好、内壁光滑。由于不锈钢管道焊接后焊缝表面金相组织发生变化,导致比未焊接时更易受到腐蚀,同时焊接还会使不锈钢表面粗糙,容易滞留水中微生物形成生物膜,对清洗和灭菌不利,因此焊接后还必须进行钝化处理,以在不锈钢材料表面形成一层致密的氧化膜层,使它在常温下具有抗氧化和耐腐蚀的能力。

注射用水储罐的通气口是外界含尘、含菌空气侵入注射用水系统的主要途径。因此,储罐的通气口必须安装 0.22 μ m 疏水性呼吸过滤器,防止微粒和微生物的侵入。

3 为防止储存的注射用水受微生物污染,注射用水可采用 70℃ 以上保温循环的方式。原规范根据我国 1998 年版药品 GMP 的规定,储存方式包括 80℃ 以上保温储存和 65℃ 以上或 4℃ 以下保温循环的方式。根据使用经验,较高的储存温度也是不锈钢表面形成“红锈”的原因之一。故此次修订时,参照我国药品 GMP (2010 年修订)关于注射用水的条款,确定了 70℃ 以上保温循环的方式。药品生产企业可根据生产工艺要求和风险管理原则,通过验证自行确定注射用水的保存方式。

为防止注射用水在输送或静止状态受到微生物污染,注射用水输送系统应采用循环供水方式,循环干管应保持一定的流速,使水流呈湍流状态(雷诺数 $Re > 10000$),以免微生物的再生和细菌内毒素的形成。原规范中规定循环主管水的流速不小于 1.5m/s ,没有考虑到用水量的变化情况。当循环回路中有大用水量点时(如安瓿洗瓶机),使用点后的流量会降低,从而造成流速下降。比较有效的办法是控制循环系统末端的回水流速,从而保证整个循环回路中具有一定的流量,防止水流过慢。《国际制药工程协会(ISPE)制药用水指南》中规定了此流速不应低于 3ft/s ,本标准据此提出了循环系统管道末端的回水流速不应小于 1m/s 。另外,注射用水系统设计及安装时要严格保持坡度,避免出现水滞留及不易清洗的盲管,要求在水系统灭菌前能将管道中的剩水放尽,确保灭菌效果。

关于循环系统中不循环支管段的长度问题,目前有不同的标准。原规范中规定不大于 6 倍,源自《国际制药工程协会(ISPE)制药用水指南》,且其支管长度从主管中心开始计算。而《美国机械工程师协会“生物加工设备”(ASME BPE)2014》中规定, $L/D \geq 2$,其中 L 为从循环主管边计算的非循环支管长度(如有阀门则到阀门密封面), D 为非循环支管的长度。根据制药行业实际经验, $L/D \geq 3$,同时保持循环系统水的湍流状态,可有效避免支管中水的滞留问题,因此本标准修订时采用了不循环支管长度不超过支管直径 3 倍的标准,且长度从循环主管壁计算至支管阀门密封面,如图 1 所示。

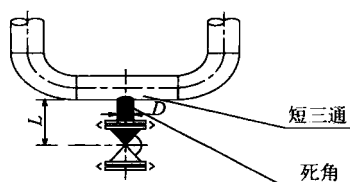


图 1 纯化水、注射用水使用点支管长度示意图

实际使用时,对于支管管径较小(如 $DN15$)的使用点,由于阀门结构原因, $L/D \geq 3$ 较难满足。此时可考虑采用零死角的 U 形弯和阀门组件,或加大支管管径以满足要求。

6 工 艺 管 道

6.1 一 般 规 定

6.1.1 本标准所指的工艺管道,包括医药工业洁净厂房内输送工艺原料、辅料、中间体和成品的物料管道,以及与生产工艺密切相关的饮用水、纯化水、注射用水、纯蒸汽和工艺气体管道,但不包括公用工程管道、给排水管道和消防管道。

根据现行国家标准《工业金属管道设计规范》(2008 版)GB 50316—2000 第 8.1.23 条的要求,B 类液体(即在环境或操作条件下是一种气体或可闪蒸产生气体的液体,这些流体能点燃并在空气中连续燃烧)管道不得安装在通风不良的厂房、室内吊顶和建(构)筑物封闭的夹层内。但对部分医药生产如无菌原料药生产中的精烘包工段而言,其溶解、结晶、离心分离等岗位均属有洁净度要求的生产区,洁净室内均设有技术夹层,生产工艺大多用到可燃、易爆的有机溶媒如乙醇、丙酮等,且工艺设备(如结晶罐、离心机等)分别位于不同标高的楼层(或操作平台)上,含溶媒的工艺物料管道不可避免地需穿越技术夹层。针对这些危险性较大的物料干管的敷设,本条提出了“……当需穿越技术夹层时,应采取可靠的安全措施”的要求,安全措施应包括:

(1)穿越封闭空间的管道采用无缝管道,无焊缝、螺纹、法兰和卡箍连接接口,不设置任何仪表、阀门和管件。

(2)管道外增加套管,管道与套管之间应有可靠的密封措施。

(3)夹层空间设置可燃气体浓度报警系统,并与夹层通风系统连锁。这些措施可最大限度降低穿越部分产生泄漏的危险性。

6.1.4 为方便各种物料、介质管路系统的清扫、清洗、消毒,并能验证清洗、消毒效果,工艺管道系统应设置必要的吹扫口、放净口

和取样口。

6.1.8 将气体终端净化装置设在靠近用气点附近,可以避免输气管道污染,保证与药品直接接触的气体符合药品生产要求。

6.2 管道材料、阀门和附件

6.2.1、6.2.2 药品生产品种多、工艺复杂,需要输送的物料品种繁多,性质各异。选用管道和阀门时,必须根据情况区别对待。原料药在制成粗品前,大多是化工生产或生物合成等,使用较多的是化工原料,酸碱性强、腐蚀性大;制剂生产时,管道输送的物料多为药液、工艺用水等,即使都是药液,由于药品性质不一,对管道和阀门要求也不尽相同。选用的管道材质及内壁粗糙度、阀门形式及材质均应满足工艺要求,不应吸附和污染输送介质,同时也要给施工、维修提供方便。

制剂生产的物料管道宜采用优质不锈钢材料。常用的优质不锈钢有 304、304L、316、316L 等。304、316 钢常用于输送酸性介质、口服液生产中的药液和纯化水等管路。

为确保无菌产品生产工艺的要求,对于输送无菌物料、注射用水的管路,宜采用优质超低碳不锈钢材料(如 316L),管道内壁抛光,并进行钝化处理(参见本标准第 5.4.2 条、第 5.4.3 条及其说明)。

阀门形式和材质的选用同样如此。制剂生产中使用的阀门与化工生产大不相同,它要求严格控制阀门对药品的污染,要求阀体不应成为污染物质积聚的死角。如不锈钢隔膜阀除严密性好外,还具有阀件不直接接触药液、阀体无死角等优点,非常适用于无菌物料的输送,也有利于消毒灭菌。

由于不同的管道、阀门价格相差很大,如 316L 明显高于 316;同一材质内壁处理后的表面粗糙度不同,价格相差也达 1.3 倍~1.6 倍;隔膜阀价格比球阀约高 2 倍。因此管道和阀门的选用要根据具体情况区别对待,这样才能既满足生产工艺要求,又经济合理。

6.2.3 软性管道虽然具有连接方便、长度随意、管道柔软等特点,但它只适用于不固定使用场合,作为工艺物料干管不合适,尤其是非金属软管吸附性强,有一定的渗透性,无法固定安装,不利于清洁,而且易老化变形,造成管道介质渗漏。同样,工艺物料干管也不能使用脆性材料,它易碎、易破损,既不安全,也容易造成环境污染。

6.2.6 管路系统的清洗方式有在线清洗(CIP)和拆卸清洗两种方式。对于后者,管道、阀门、管件的连接可采用快开式结构,如卡箍连接等,以方便拆卸。

6.3 管道的安装、保温

6.3.2 由于普通的法兰、螺纹连接方式容易在连接处积液,滋生污染物,因此对于过滤后的药液、无菌药液、纯化水和注射用水的管路,其与阀门、管件的连接应采用卡箍连接的方式。

接触物料的法兰、螺纹或卡箍连接的密封垫圈,除要使用不易污染介质的材料(如聚四氟乙烯)外,还要求其内径与管道内径大小一致、边缘光滑,以免积液,成为污染源。

6.3.6 管道绝热保护层表面的材料应平整光滑,便于清洁,并不得有颗粒物脱落以免污染洁净室。保护层宜采用不锈钢材料,当采用非金属材料时,则其材料特性必须能耐受洁净室的日常清洁消毒,不能有异物释放。

6.4 安全技术

6.4.1 为了管道系统安全运行,使用可燃、易爆、有毒、有腐蚀性介质的设备必须设置放散管,且放散管必须引至室外,以免对室内环境造成影响。阻火器应装在室外,过滤装置起防止倒灌的作用,并且宜装在靠近设备处。可燃、易爆介质的放散管还需符合现行国家标准《石油化工企业设计防火标准》GB 50160—2008(2018年版)中第5.5.11条的规定。

6.4.2 可燃气体和氧气管道系统发生事故或气体纯度不符合要求时,需吹除置换,这些吹除的气体不能排在室内,所以在管道末端或最高点应设放散管,以便将气体排入大气。放散管的设置应满足安全要求。其中可燃气体的放散管应符合现行国家标准《石油化工企业设计防火标准》GB 50160—2008(2018 年版)中第 5.5.11 条第 2 款的规定,即间歇排放的排气筒或放空管口应高出 10m 范围内的平台或建筑物顶 3.5m 以上,位于排风口水平 10m 以外斜上 45° 的范围内不宜布置平台或建筑物。氧气管道放散管的设置应符合现行国家标准《氧气站设计规范》GB 50030—2013 中第 11.0.14 条的规定,即放散管口应引至室外并高出附近操作面 4m 以上的无明火场所。原规范及其条文说明提到的“放散管……高出屋面 1m”,系引用自现行国家标准《洁净厂房设计规范》GB 50073,由于医药生产特别是原料药的精烘包生产,其火灾危险性与化工生产类似,此次修订时参照现行国家标准《石油化工企业设计防火标准》GB 50160(2018 年版)的要求。放散管设置示意图见图 2。

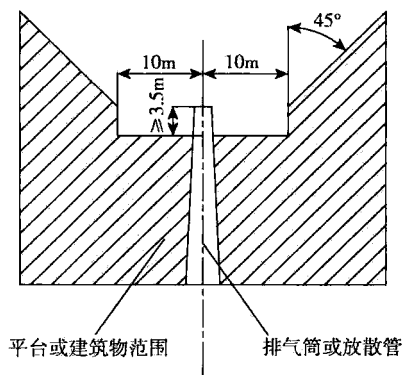


图 2 放散管设置示意图

6.4.3 输送可燃、易爆介质的管道应设置导除静电的接地设施以防止由于静电产生的火花而发生燃烧事故。管道接地线可与车间

接地网连接。有钢支架或钢筋混凝土支架时,也可利用软金属线将管道与钢支架或钢筋混凝土支架的钢筋连通,做接地装置,但接地电阻应符合有关规定。

6.4.4 可燃、易爆介质危险性大,容易发生燃烧爆炸事故,波及面广,危害性大,造成的损失严重。为此本条规定对可能发生可燃、易爆介质泄漏的管道或使用的部位应设置报警探头,一旦出现可燃、易爆介质泄漏达到报警浓度时,便能及时发出报警信号并自动开启事故排风系统,将可燃、易爆介质排除,降低其浓度不至于达到爆炸极限,防止燃烧、爆炸事故的发生,避免财产损失和人员伤亡。

管廊、技术夹层和技术夹道均属于建筑物内相对封闭的空间,如有可燃、易爆介质管道穿越,有可能因泄漏而引起火灾、爆炸等危险。所以这些场合必须有相应的安全措施。

医药洁净室属于医药工业洁净厂房的一部分,所有使用或储存可燃、易爆介质的场所均需设置报警和事故排风装置,因此本次修订时将“医药洁净室”改为“医药工业洁净厂房”。

6.4.6 各类气瓶均为压力容器,有产生爆炸的危险。医药工业洁净厂房大部分是密闭厂房,人员集中,精密设备和仪器多,为了确保安全,气瓶应集中设置在医药工业洁净厂房外,但考虑到有些医药洁净室内用气量很少,为方便使用,故规定日用气量不超过一瓶时可设置在医药洁净室内,但应配置必要的气体泄漏报警和消防等安全措施。同时为保持医药洁净室内的空气洁净度级别,设在医药洁净室内的钢瓶必须具有不易积尘和易于清洁的措施。

本节为强制性条文,必须严格执行。

7 工 艺 设 备

7.1 一 般 规 定

7.1.1 制药设备直接接触药品,它的材料、结构、性能与药品质量关系密切。医药洁净室内的制药设备和设施应具有防尘、防微生物污染的措施。国内外药品 GMP 都有专门章节对制药设备的选用、设计和维护做出了明确规定。这些要求归纳如下:

- (1)应满足生产工艺和质量控制要求;
- (2)应不污染药品和生产环境;
- (3)应有利于清洗、消毒和灭菌;
- (4)应适应验证需要。

7.1.2 药品生产有“批”的概念。我国药品 GMP(2010 年修订)对“批”的定义是:经一个或若干加工过程生产的、具有预期均一质量和特性的一定数量的原辅料、包装材料或成品。不同药品生产的批号划分方法也不一样,如固体制剂在成型或分装前使用同一台混合设备一次混合所生产的均质产品为一批;小容量注射剂以同一配液罐最终一次配制的药液所生产的均质产品为一批;冻干产品以同一批配制的药液使用同一台冻干设备在同一生产周期内生产的均质产品为一批;粉针剂以同一批无菌原料药在同一连续生产周期内生产的均质产品为一批;因此“批”的大小与设备能力有密切关系。一定生产规模下,设备能力越大,其批量也越大,批号就越少。药品检验时按批取样,批号多,则取样量多,工作量大。所以制药设备的生产能力应与其生产批量相适应,以满足生产管理和质量控制方面的要求,并能做到经济合理。

7.1.6 不同空气洁净度级别的洁净室之间需要安装设备(如双扉灭菌柜、传递柜等)时,设备与建筑隔墙之间要采取密封措施,以保

证洁净室的气密性。而对于联动生产设备如液体制剂的洗烘灌联动线和固体制剂的内、外包装联动线等,其设备穿墙处存在物料连续穿越的通道,正常生产状态下无法彻底密封。此时必须保证高洁净度级别洁净室的空气压力始终高于低洁净度级别洁净室,且满足药品 GMP 规定的不同空气洁净度级别之间的压差不小于 10Pa 的要求。这样可防止高洁净级别的洁净室被低级别区所污染的风险。

7.1.7 本条根据我国药品 GMP(2010 年修订)附录 1“无菌药品”第三十六条修改。由于 A/B 级医药洁净室通常用于非最终灭菌无菌药品的生产,其室内空气粒子数和微生物限度严格受控。为防止传送带等设备的穿越而将外界污染物带入,故做出了上述规定。对于液体制剂的洗烘灌联动生产线中的隧道灭菌烘箱等设备,由于其传送履带均经过高温段的灭菌,不会将微生物等污染物带入 A/B 级区域,故允许其穿越。对于其他药品生产场所,可视实际生产需要及风险情况决定传送带是否穿越。如对于青霉素、头孢菌素、细胞毒性类和激素类等特殊性质的药品的内、外包装之间,传送带不宜穿越,以免污染物的扩散。而对于普通药品的内、外包装线、采用机械方式传送的洗瓶机的上瓶轨道,为提高生产效率,其输送轨道允许跨级别穿越。

7.1.8 洁净室内的噪声指标也是衡量洁净室是否达标的一个重要指标。由于医药洁净室是一个封闭的狭小空间,表面平整光洁,设备、物料、包材等操作运输过程中产生的声波会通过多次的反射,声压会叠加放大,使得操作条件恶化。故控制设备噪声首先应从声源上着手,通过选用低噪声设备,或采取隔离封闭等降噪措施,以降低工作场所的噪声值。

7.2 设计和选用

7.2.1 制药设备应合理设计,避免形成不易清洗的死角。设备加工必须施以正确的焊接、抛光、钝化工艺。与物料直接接触的设备

表面应平整光洁,减少微生物在内壁生成生物膜而污染药品的风险,同时也有利于设备的清洗、消毒和灭菌。内壁表面越光洁,达到同样清洗和灭菌效果时所用的时间就越少。设备应能密闭、避免敞口,以免混入异物污染药品,同时也可避免药品污染操作环境。

7.2.2 药品质量关系人的生命安全。设备、容器与药品直接接触,内表面材料与药品起反应、释放的微粒混入药品都会影响生产的药品安全性与有效性。对于不锈钢材料的选用,要根据介质产生腐蚀的情况、材料加工性能、药品工艺要求等因素综合考虑。生产无菌药品的设备、容器和工器具应优先选用含碳量低的优质不锈钢材料,如 316L 不锈钢等,包括:注射用水及纯蒸汽系统的储罐和管路系统,无菌药品生产中接触药液、注射用水的设备、容器和管路系统,需要蒸汽灭菌的设备、储罐和管路,蒸汽加热干燥箱、带 A 级单向流保护的干燥箱等。

另外,随着新材料、新工艺的不断发展,有些生物制品(如抗体药物的原液制备、转运等)采用一次性系统技术(SUT/SUS, Single Use Technology/Single Use System)进行生产,这种方式采用事先灭菌的一次性使用的塑料反应器和周转容器,辅以快速无菌连接组件,所构成的无菌生物反应系统可有效降低微生物污染风险,避免大量清洗灭菌和验证工作,可靠性高,操作方便,是一种理想的生物工程药物制备新方式。当采用这种技术时,必须注意所采用一次性材料与药液的兼容性,对其材料脱落和溶出特性进行充分研究,避免对药品质量产生不利影响。

7.2.3 药品生产中使用的发酵罐、反应罐等带搅拌设备,如密封不良会发生润滑油、冷却剂泄漏并混入药品造成污染的现象,因此必须采用可靠的密封方式,防止泄漏造成污染。由于常用的机械密封结构无法做到零泄漏,所以我国药品 GMP(2010 年修订)第七十七条提出了“应当尽可能使用食用级或级别相当的润滑剂”的要求。对于无菌药品的配料设备,为尽可能降低药品受污染风

险,应首选无泄漏的磁力搅拌器。

7.2.5 本条根据我国药品 GMP(2010 年修订)附录 1“无菌药品”第四十一条的要求制定。药液过滤是去除杂质,提高药物纯度的重要措施,过滤介质的材质选择不当将直接影响药品质量。如过滤介质吸附药物组分就会降低药物有效成分,过滤介质释放异物则会污染药物,从而严重影响药品的有效性和安全性。因此我国药品 GMP(2010 年修订)提出了药液过滤材料的选用标准。同时由于石棉对人体的致癌性已得到证实,所以本条也做出了禁用的规定。

7.2.7 对于生产中有热、湿气体或粉尘产生需要直接排出室外的制药设备,为防止排放口空气倒灌至设备内造成污染,需要设置防倒灌措施如初效和中效过滤器等。对于青霉素等高致敏性药品的排风,为防止污染环境,排风口还需设置高效过滤器。电动单向风阀由于其密封性不太理想,因此不宜将其作为设备出风口的防倒灌装置。

7.2.8 药品生产中使用或产生具有火灾危险的甲类、乙类物质,如固体制剂采用乙醇作为溶剂进行制粒和包衣,软胶囊采用有机溶媒进行洗丸等操作,这些场所的设备设计和选型,除了符合药品生产要求以外,还需符合现行国家标准《爆炸危险环境电力装置设计规范》GB 50058 中有关爆炸危险区域划分的规定。如属于压力容器的,其设备结构、材料选择、制造检验、使用维护等均需符合国家有关压力容器监管的规定。

7.2.10 制药设备验证是对药品生产和质量控制中所使用的制药设备及其系统,在设计、选型、安装和运行上的正确性以及工艺适应性的测试和评估,证实该设备确实能达到设计要求和规定的技术指标。制药设备的验证分为 DQ(设计确认或预确认)、IQ(安装确认)、OQ(运行确认)、PQ(性能确认)等阶段。为确认制药设备在运行和性能方面确实有效,验证工作不是简单地重复常规操作,要考察它在运行中参数的波动性、性能的稳定性、所用仪表的可靠

性、所提供 SOP(标准操作规程)的适用性等。为此,在 OQ、PQ 阶段需要增加一些非常规操作的检测项目和检测手段,设备本体上要根据需要设有可供参数验证的测试孔、测试位置。

7.2.11 为保证无菌药品的质量,直接接触无菌药品的生产设备的结构、材料等必须能耐受相应的灭菌条件,不会造成结构变形,材料变性等不良后果。如采用热力灭菌法,则设备应能耐受高温高压的作用。如采用 VHP 灭菌法或 γ 射线灭菌法,则设备材料本身不能有变形或产生化学反应等后果。

7.2.12 本条为强制性条文。我国药品生产法律法规对高致敏性、高生物活性、高毒性、高污染性等特殊药品的生产设备和设施有专门要求。本条即根据我国药品 GMP(2010 年修订)的相关要求制定。

8 建筑设计

8.1 一般规定

8.1.1 随着科技的发展,医药产品品种、工艺流程及设备在不断地更新、调整和变化,厂房的平面和空间设计应具有一定的灵活性,为生产工艺的调整创造条件。目前大部分的新建厂房均采用框架结构体系,内隔墙可根据需要灵活设置。而砌体结构体系的内墙相对固定,已不予采用。本条提出应根据医药工艺的生产特点选用合理的柱网,是考虑到医药洁净室的隔间虽然数量较多,但平面尺寸相对较小,故柱网尺寸应合理,不宜一味追求大跨度、大柱网,造成建造成本的增加及上部空间的浪费。

8.1.2 本条规定了厂房耐久性、装修装备水平、耐火性等几方面的平衡协调,使建设投资发挥长期作用。

体量较大、体型高低变化较多的建筑受温差或不均匀沉降的影响较易引起结构构件的变形,变形缝设置的目的是为了吸收结构构件的变形量,避免主体结构因变形而开裂破坏,保证建筑安全使用。为满足变形要求,变形缝处的楼面、墙面及吊顶的构造处理必须采用柔性节点,这势必影响围护结构的气密性,且构造节点不易清洁、消毒。本条提出,变形缝不宜穿越洁净室,当必须穿越时,宜将变形缝设置于走道、机房、中转等辅助房间内,不宜设置于生产操作间、清洗间等房间内。为保证高级别洁净室的洁净度要求,本条规定,变形缝不应穿越洁净度级别较高的 A 级、B 级、C 级洁净室。

8.1.3 我国地域广阔,部分地区年温差、日温差较大,洁净厂房的围护结构应选择能适应当地气候条件,满足保温、隔热、耐火、防潮等要求的材料,并重视材料的构造处理。

医药工业洁净厂房对温度、湿度等环境参数的要求较高,属于高能耗的生产建筑,虽建筑围护结构的能耗因素在总能耗中的占比较小,但提高外围护结构的热工性能对保证环境参数、节约能源具有积极意义。医药工业洁净厂房,尤其是制剂类厂房的面积较大,以单层、多层为主,屋面面积相对较大,体型系数较大,所以应特别注意屋面和外墙的保温隔热设计。建筑围护结构热工性能应满足《工业建筑节能设计统一标准》GB 51245 的要求。

8.1.4 技术夹层指以吊顶板等水平构件分隔而成的空间,技术夹道指以墙板等垂直构件分隔而成的空间,技术竖井指以墙板等垂直构件分隔而成同时穿越楼层的空间,这些空间主要用于安装风管、空气过滤器、工艺管道、灯具及其他公用工程管道等设施。技术夹道设检修门时,宜开向非洁净区。当必须开向洁净区时,技术夹道内应设吊顶,其内部装修标准应与所在洁净区要求一致。

8.1.5 医药洁净室的平面布置一般由通道连接各功能房间,洁净区通道应有适当宽度,物流通道净宽度不宜小于 1.40m,人流通道净宽度不宜小于 1.10m。走道宽度除满足生产时物料运输外,还应考虑设备安装、检修时的搬运要求以及人员疏散等因素。

8.1.6 本条为新增条文。有些中药、生物制品等生产流程,包括一般生产及洁净生产两部分,且一般生产的面积占比较大。如某些生物制剂前处理阶段的清洗、提取,某些中药的前处理、提取等,当一般生产伴有废气、废渣、异味等污染物产生时,会对洁净生产带来不利的影响。因此建筑平面布置时应分区明确,设置合理的人流、物流路线,不同生产区域之间的分隔墙宜到顶,将吊顶空间分离阻隔。

8.2 防火和疏散

8.2.1 本条为强制性条文。为了保障生命安全,减少财产损失,同时兼顾经济适用、节约资源的原则,对建筑的耐火等级提出不低于二级的要求。

8.2.2 表5为常见的医药生产区的火灾危险性举例。

表5 医药工业洁净厂房内生产区的火灾危险性分类举例

生产类别	举 例
甲	使用甲类溶媒的生物发酵、化学原料药、生物制品、中药制剂的精制、提取、浓缩、干燥等生产工序 使用甲类溶媒的软胶囊的洗丸干燥、固体制剂的制粒和包衣(及其配浆)、酏剂的配制和分装、贴剂的溶胶、涂布和干燥等生产工序
乙	使用乙类溶媒的生物发酵、化学原料药、生物制品、中药制剂的精制、提取、浓缩、干燥等生产工序 使用乙类溶媒的淀粉、葡萄糖、部分氨基酸和半合成抗生素生产中的粉碎、干燥和包装等生产工序
丙	除甲类、乙类火灾危险区外的生物发酵、化学原料药、生物制品、中药制剂的精制、提取、浓缩、干燥、包装等生产工序 固体制剂、粉针剂、冻干制剂、滴丸的生产工序 大输液、水针、口服液、糖浆的外包装生产工序
丁	大输液、水针、口服液、糖浆的生产工序(外包装生产工序除外)

建筑设计时,应把甲类、乙类生产区控制在既满足生产要求,又尽可能小的范围内。当生产车间包含多个药品生产线时,宜将含甲类、乙类生产区的药品生产线划分为单独的防火分区,尽可能减少甲类、乙类生产区对其他生产区的影响,同时也提高了丙类、丁类防火分区平面布置的灵活性。

在同一个防火分区内,甲类、乙类生产区与其他生产区之间应采用防火、防爆隔墙严格分隔,需连通处应设门斗,以避免危险源扩散到相邻区域,其措施及要求应符合现行国家标准《建筑设计防火规范》GB 50016 的有关规定。

8.2.4 医药工业洁净厂房的生产区主要由三部分组成:有洁净级别要求的药品生产间;未列洁净级别的生产间,如外包装、辅机房等生产用房;人员净化用室、物料净化用室等。平面布置一般由外围普通走道连接各个相对独立的生产区,由洁净走道连接各洁净

生产房间。本条规定生产区顶棚和墙板的燃烧性能及耐火极限要求,是为了避免顶棚和墙板燃烧时产生窒息性气体,同时保证人员安全疏散时间。医药工业洁净厂房的人员疏散方向一般为:工作岗位→洁净走道→普通走道→安全出口。洁净走道和普通走道均是火灾时人员疏散走道。洁净厂房吊顶内管道复杂,若要求疏散走道的隔墙到顶则对管道的布置影响很大,较难实现,故对疏散走道顶棚的耐火极限做了规定,隔墙和顶棚形成闭合空间可保证人员的安全疏散。疏散走道上设置的观察窗宜与墙板的模数相结合,满足巡察、参观等基本要求。

考虑到医药洁净室的门体及其夹芯均要求采用不燃烧体,具备一定的耐火性能,故本条未对疏散走道两侧的门提出耐火要求,避免防火门的特殊构件对洁净区带来不利影响。

8.2.6 本条为新增条文。根据本标准第 5.1.7 条, β -内酰胺类、性激素类的药品生产风险较高,为避免交叉污染,生产区必须与其他药品生产区严格分开。本条强调此类生产区与其他生产区之间的隔墙宜采用实体墙且到顶,同时应满足一定的耐火极限要求,是为了避免不利影响通过吊顶以上空间扩散、传播,当任一侧生产区发生火灾时不至于快速蔓延至相邻区域。

8.2.7 本条对医药工业洁净厂房安全出口及安全疏散门的设置做出了规定。人员进入洁净生产区必须通过人员净化用室,人员净化用室隔间小、转折多,门扇开启后的空间窄小,不利于逃生,所以规定从生产地点至安全出口不应经过人员净化路线。

对于药品生产来说,操作人员是最大的污染源,为尽可能减少污染风险,洁净生产的操作人数受到严格的控制。有些面积较小的洁净区仅有 1 个~2 个工作岗位,如均要求另设安全疏散门,势必增加洁净面积,同时对生产流线的布置带来较大的限制。本条规定,洁净区面积小、人数少时,人员净化用室可作为人员疏散路线,同时应解除门的连锁装置。此条同样适用于质量控制实验室的设计。

医药洁净室的门均设有闭门器,一般开向洁净度较高或压力较高的房间,以保证门扇关闭及时、紧密,有利于维持压差和洁净度。洁净室操作人员较少,每樘门的疏散人数一般不超过 30 人,故除了甲类、乙类生产区外,对安全疏散门的开启方向不做强制性要求。

医药洁净室门的气密性影响洁净室的压差控制,直至影响洁净度。洁净级别 A 级、B 级医药洁净室,主要用于不可最终灭菌无菌药品的生产(如冻干粉针、无菌粉针、无菌眼药水、生物制品等),这些产品由于其不能通过最终热力灭菌的方式除去成品中的微生物,因此生产全过程必须严格保持无菌状态,其对生产环境的洁净级别和微生物限度控制要求非常高。洁净区设计时必须做到围护结构密封良好,严格控制压差,保持正确的气流方向,避免生产环境受到周边低级别区的污染。普通平开的安全疏散门,门框和门扇之间存在的缝隙较难完全密封,存在污染无菌环境的潜在风险。因此本条规定,A 级、B 级无菌生产区的第二安全疏散门可采用钢化玻璃固定门。使用时应设置应急锤,并在玻璃上标明易击碎点。玻璃的宽度、高度尺寸宜控制在 800mm×1800mm 左右,厚度不宜大于 5mm。

8.2.9 本条根据现行国家标准《建筑设计防火规范》GB 50016 修订。消防救援窗的位置应避开高级别洁净区,尽可能减少对洁净生产的不利影响,宜设置于疏散走道处,方便消防队员通过走道到达扑救点。

8.2.10 本条为新增条文。为了防止粉尘及小昆虫的进入,洁净厂房的外窗平时大都处于密闭状态,若采用可开启外窗的自然排烟方式,宜同时设置手动及电动开启装置,并与火灾报警系统联动。

8.3 室内装修

8.3.1 围护结构的气密性是保证室内洁净参数的重要因素。材料在温度、湿度变化时发生变形而产生的缝隙导致空气渗漏和发

尘,所以应选用气密性良好,且在温度、湿度变化的作用下变形小的材料。本条对饰面材料的卫生要求做了补充说明,饰面材料包括密封材料。

8.3.2 洁净室的内表面应尽可能平整,减少凹凸面,减少积尘的可能性,便于清洁、消毒。构造缝隙不易清洁、消毒,往往是细菌滋生地、尘粒躲藏地。所有构造缝隙均应采用中性密封胶严密封堵,墙板、顶板的接缝不宜采用盖缝压条的形式。墙面与地面的交界处应为弧形,便于清洁。顶棚与墙板交界处、墙板与墙板交界处,不强调做成弧形,当采用附加的弧形压条时,应特别注意压条与墙板或顶棚连接处的密封措施。踢脚不应突出墙面,目的也是为了减少积尘面、便于清洁。目前较多采用的踢脚形式有:卷材上翻粘贴于墙板上、附加金属弧形压条、环氧砂浆或涂层等,大都能符合要求。另外,将夹芯墙板的地槽龙骨内收,留出压条或卷材的厚度,使踢脚完成面与墙板齐平,则是一种比较好的构造形式。还要注意避免洁净室顶棚和墙体材料不相同,因材料温度膨胀系数不同而导致交接处产生的缝隙。洁净室不宜采用砌体墙面,当必须采用时,应特别注意抹灰层与基层的结合及饰面层材料的选择。

8.3.3 楼面、地面应平整、光滑、耐磨、易清洁、无裂缝,这是洁净室地面的基本要求,同时还应满足不同生产工艺的要求,如固体制剂生产,物料运输量大,对地面的耐磨性能要求较高;无菌药品生产,要求地面有更好的易清洁、耐消毒性能等。地面垫层应设防潮层,防止地下水经毛细管渗透至地面,产生泛潮、起鼓等现象,破坏面层的整体性和耐久性,影响药品生产。地面基层宜采用混凝土并配筋,是为了保证地面的强度,同时防止地面开裂。甲类、乙类生产间的地面,为防止电火花产生,应不发火、防静电。

8.3.4 与墙面相比较,外窗的热工性能较差,尤其窗框部位。温差可能引起内表面结露,对洁净生产带来污染风险,本条规定外窗应采用断热型材中空玻璃固定窗,较高洁净级别的操作间不应设置外窗。

8.3.5 本条规定生产区的门应设闭门器,使门扇能够及时关闭以保证压差。一般高洁净度房间相对低洁净度房间为正压,门向洁净度高的房间开启较能保证其密闭性。为避免室内灰尘在地面缝隙积聚,同时便于生产运输工具的出入,洁净室的门不应设置门槛。但为设备安装、维修而设的密闭门,以及洁净区通向非洁净区为安全疏散而设的气密门,下部设有金属密封槛条,可在允许之列。

8.3.6 为确保高效空气过滤器在安装时不受污染,对安装环境有一定要求。需要在技术夹层内更换高效空气过滤器时,技术夹层除了要求内表面平整外,宜增刷涂料。

吊顶应能承受维护人员及维修工具的荷载要求。技术夹层内宜设置检修走道,以方便维修人员在技术夹层内移动,避免吊顶因多次踩踏变形产生缝隙,继而影响其气密性。检修走道的吊点应与吊顶的吊点分开设置。当技术夹层的高度大于 3m 时,宜在适当标高设置水平型钢格架层,以承受吊顶层的荷载、缩短吊杆的高度,保证吊顶的整体性。

8.3.8 医药洁净室需借助人工照明采光,为了改善环境,减少室内员工视觉疲劳,较好保持操作工人的情绪稳定,室内装修的色彩宜柔和。室内表面光反射系数的大小,会影响工作面照度,影响室内亮度分布。因此本条对各部位的光反射系数做出了规定。

9 空气净化

9.1 一般规定

9.1.1 我国药品 GMP(2010 年修订)对药品生产主要工序环境的空气洁净度级别提出了明确的要求,是医药工业洁净厂房设计的主要依据。由于药品生产工艺复杂,同一产品各生产工序的空气洁净度级别要求有时不相同,因此根据生产工艺要求,在洁净区域内对不同工序的生产环境应分别采用相应的空气洁净度级别。

9.1.4 医药洁净室的新鲜空气量应根据以下两部分风量之和,与室内人员所需的最少新鲜空气量相比较,取两项中的最大值。

1 室内的排风量,包括工艺设备排风、部分空间热湿、异味、危险气体等的排风;

2 保证室内压力所需压差风量(如对邻室为相对负压时,此风量为负值),压差风量宜采用缝隙法或换气次数法确定。

此外,医药洁净室内必须保证每人新鲜空气量不小于 $40\text{m}^3/\text{h}$ 。

系统的新风比不应简单地按照系统内所需人员的新风总量与总送风量之比,而应核算该系统内人员密度较高房间所需新风量,并调整送风量或新风比后综合确定。

9.1.5 为了保证医药洁净室在正常工作或空气平衡受到短暂破坏时,气流都能从空气洁净度级别高的区域流向空气洁净度级别低的区域,医药洁净室之间应按生产工艺要求设置必要的压差。即使洁净度级别相同,必要时在不同功能区域或操作间之间也应保持适当的压差梯度。

9.1.6 医药洁净室内不应使用散热器供暖,是因为散热器及周围不易做清洁,易积灰,易对药品生产造成污染。

9.1.8 本标准附录 C 中关于医药洁净室的综合性能确认,应包

括表 C.0.1 项目的检测和评价。

(1)表中所列的检测项目不是每次都要测全。

(2)表中规定的“检测”项目,是指不论何种检测都必须有此项检测结果,规定“必要时检测”的项目,是指有设计要求或业主要求,或者因评定、仲裁需要时检测的项目。

(3)检测时按表 C.0.1 排定的顺序和内容进行。“风量”是所测项目的前提,风量不符合设计要求,其他项目达到要求也无意义。“风速”应在静压调整好后测定。至于“流线平行性”和“恢复时间”,检测时要放烟,对空气洁净度、浮游菌和沉降菌、表面微生物、照度、温度和湿度等检测会有影响,应放在最后测。

本标准附录 C 中关于净化空气调节系统确认主要内容见表 6。

表 6 净化空气调节系统确认主要内容

程序	所需文件	确认内容
设计确认	1. 设计及施工说明(包括设计参数、对净化空气调节系统的描述等); 2. 洁净室净化空气调节系统分区图; 3. 带控制点空气流程图(包括房间风量、压力及空气流向等); 4. 净化空气调节系统风道及设备平面布置图; 5. 设备表	1. 确认设计方案是否符合预期目标、满足用户需求; 2. 确认设计内容是否正确合理,符合有关规范及标准; 3. 设计是否方便施工、调试、运转及维护; 4. 成本效益是否符合预期要求
安装确认	1. 工程竣工图纸及文件; 2. 施工、安装文件(包括设计变更文件、竣工报告、竣工验收单等); 3. 主要设备的出厂合格证、验收证书、操作指南、维修保养手册等; 4. 各项施工安装记录,包括设备开箱检查、风道及空调机组漏风检查、高效空气过滤器安装检漏、仪表的检定与校准、风道清洗、管线压力试验记录等	1. 检查净化空气调节系统、设备、管道、公用工程和仪表的安装是否符合设计要求及有关标准; 2. 检查所安装设备的技术性能、规格是否符合设计要求; 3. 主要设备的技术资料、操作指南、施工安装文件是否齐全; 4. 风道、净化空调设备清洗的检查; 5. 高效过滤器安装与检漏的检查

续表 6

程序	所需文件	确认内容
运行确认	1. 净化空调设备的运行调试报告； 2. 医药洁净室温度、湿度、压力、室内噪声级记录； 3. 高效空气过滤器检漏记录、风速及气流流型报告； 4. 净化空调系统调试及空气平衡报告； 5. 悬浮粒子和微生物预检； 6. 安装确认有关记录及报告	1. 净化空调设备的系统运行； 2. 高效空气过滤器风速及房间气流流型； 3. 室内温度、湿度、压力(或空气流向)等净化空调系统调试及空气平衡
性能确认	1. 《医药工业洁净室(区)悬浮粒子的测试方法》GB/T 16292； 2. 《医药工业洁净室(区)浮游菌的测试方法》GB/T 16293； 3. 《医药工业洁净室(区)沉降菌的测试方法》GB/T 16294； 4. 《表面微生物测定》	1. 悬浮粒子测定； 2. 浮游菌测定； 3. 沉降菌测定； 4. 表面微生物测定

医药洁净室空气净化系统的确认是对药品生产中所使用的空气净化系统,在设计、选型、安装和运行上的正确性的测试和评估,证实该系统确实能达到设计要求。

9.2 净化空气调节系统

9.2.1 各种空气洁净度级别洁净室的空气净化处理均应采用初效、中效、高效空气过滤器三级过滤。对于 A/B/C 级洁净室的末端高效过滤器效率应采用大于或等于 99.95%(MPPS/H13)~大于或等于 99.995%(MPPS/H14)。根据国际制药工程协会(ISPE)基准指南—无菌药品生产设施及国外相关文献的描述,单向流系统内的 HEPA 过滤器效率应为 99.99%(IEST/H13/DOP 或 PAO),其完整性扫描检漏通过率必须在 99.99%以上;对于 B 级区至少采用效率应为 99.97%的 HEPA 过滤器,但其完整性扫

漏检漏通过率需在 99.99% 以上。

9.2.2 本条规定了净化空气调节系统中各级空气过滤器设置的几项原则。

1 中效空气过滤器宜集中设置在净化空气处理机组的正压段,因为考虑到负压段来自机组外空气的渗漏,会造成未经中效空气过滤器过滤的污染空气进入系统,增加了空气中的含尘浓度,加大下游高效空气过滤器的过滤负担,缩短其使用年限。

2 净化空气调节系统的 HEPA 过滤器安装位置通常布置在系统末端送风口处或集中设置于 AHU 末端。HEPA 过滤器设置系统末端主要优点是可将送风受到再污染的危险降到最低,所以本条建议 HEPA 过滤器设置于净化空气调节系统末端。

服务于无菌药品的净化空气调节系统,根据国际制药工程协会(ISPE)基准指南一无菌药品生产设施的描述“所有无菌生产分级区 A/B/C 的送风均应经高效过滤器处理,由于系统中 HEPA 过滤器安装的关键在于避免空气再次受到污染,因此对于 B 级及以上的净化级别,送风末端必须设置 HEPA 过滤器”,末端 HEPA 过滤器装置对于保证无菌区域整体性来说是非常重要的。

3 在回风、排风系统中,由于空气中往往带有粉尘等有害物质,为防止未经过滤处理的空气泄漏,污染周围环境,因此应将过滤器设置在回风、排风机的负压吸入端,既起到保护环境的作用,又起到保护风机的作用。

4 空气过滤器的额定风量是在一定滤速下的风量,设计中为了降低净化空气调节系统的系统总阻力,在选择高效空气过滤器送风口时,一般按额定风量的 70%~80% 选用。

9.2.3 本条规定了医药洁净室在划分空气调节系统应遵照的各项要求。

1 净化空气调节系统不能与一般空气调节系统合并,因为净化空气调节系统末端风口上装有高效空气过滤器,而一般空气调节系统风口上无过滤器,高效空气过滤器风口在运行过程中阻力

会增加,而一般空气调节系统的风口运行中的阻力不变,所以随着运行时间的增加,可能出现医药洁净室风量越来越小,并使医药洁净室的房间或区域的空气压力发生变化。同时还考虑到医药洁净室需要良好的密闭性,也不允许通过风道使医药洁净室与一般空调房间连通。

2 由于无菌生产区的洁净度级别,微生物控制,温度、湿度要求,消毒方式与消毒频率等方面较非无菌生产区均有较大差别,所以从工艺操作要求、空调系统的运行管理、维护与节能方面而言,服务于两个不同区域的净化空气调节系统应分开设置。

3 含有可燃、易爆或有害物质的生产区(如原料药生产中的提取、结晶等工序)所占面积较大时,从安全角度考虑,其空气调节系统应与其他空气调节系统分开。但在制剂生产中,遇有布置分散的小面积该类医药洁净室,当系统上采用足够的安全措施后,可合用一个空调送风系统。

5 由于一个净化空气调节系统只有一个送风参数,对于温度、湿度控制要求差别大的医药洁净室,若合并使用同一个空气调节系统,送风参数需要按照温、湿度要求高的确定,才能同时满足参数要求低的区域(除非在送风支管上另设二次空气处理设备),这样会造成不必要的能量耗费,所以对温度、湿度要求差别大的区域,宜设置不同的净化空气调节系统,以提供不同要求的送风参数。而有时系统区域较小,分开设置可能因空气调节系统过多而增加造价,在经过技术经济比较后也可合并设置。

另外,高级别与低级别的医药洁净室(如 A/B 级与 C/D 级)除了在洁净级别,温度、湿度要求不同外,分开设置将有利于医药洁净室净化空气调节系统的运行管理。再者,系统风量较大时,由于总送风回风管、机组体积均占用空间较大,且对机组强度性能、安装及维护运行带来不利因素,建议宜分开设置。

其他因产品类别不同而需独立设置的净化空气调节系统,见本标准第 9.6.1 条。

9.2.4 本条为强制性条文。本条第2款关于病原体操作区的回风利用问题,我国药品GMP(2010年修订)附录3“生物制品”第二十二条规定:“……来自病原体操作区的空气不得循环使用”。按照此条款的要求,凡是涉及病原体操作的生产区域,无论其危害程度属于哪一类,均不能利用回风,由此造成净化空气调节系统能耗的增加,不利节能降耗的原则。

根据《中华人民共和国药典》(2015版Ⅲ部)“生物制品生产检定用菌毒种管理规程”,生物制品生产检定用菌毒种的危害程度,按照《人间传染的病原微生物名录》为基础,根据病原微生物的传染性、感染后对个体或者群体的危害程度,分为四类:

第一类病原微生物:指能够引起人类或动物非常严重疾病的微生物,以及我国尚未发现或已经宣布消灭的微生物。

第二类病原微生物:指能够引起人类或动物严重疾病,比较容易直接或间接在人与人、人与动物、动物与动物间传播的微生物。

第三类病原微生物:指能够引起人类或动物疾病,但一般情况下对人、动物或环境不构成严重危害,传播高风险有限,实验室感染后很少引起严重疾病,并且具备有效的治疗和预防措施的微生物。

第四类病原微生物:指在通常情况下不会引起人类或动物疾病的微生物。

根据现行国家标准《实验室 生物安全通用要求》GB 19489 和《生物安全实验室建筑技术规范》GB 50346 的有关规定,实验室生物安全防护等级(BSL, biosafety level)按所操作的生物因子的危害程度分为四级,其中一级防护程度最低,四级防护程度最高。以此类推,一类病原体操作的生物安全防护等级为BSL-4,二类病原体操作的生物安全防护等级为BSL-3,三类病原体操作的生物安全防护等级为BSL-2,四类病原体操作的生物安全防护的等级为BSL-1。

根据“生物制品生产检定用菌毒种管理规程”及其附录可知,

生物制品生产检定用的菌毒种,均属于第二类、第三类、第四类病原体,其相对应的生物安全防护等级分别为 BSL-3、BSL-2、BSL-1。

根据现行国家标准《实验室 生物安全通用要求》GB 19489—2008 第 6.3.3.3 条的要求:“(BSL-3 实验室)不得使用实验室防护区排出的空气”(BSL-4 实验室按照 BSL-3 执行)。而对于 BSL-1、BSL-2 实验室,则无此要求。

根据世界卫生组织(WHO)2004 年颁布的实验室生物安全手册(Laboratory Biosafety Manual, Third Edition, 2004),关于生物安全等级的要求见表 7。

表 7 生物安全要求汇总表

		生物安全等级			
		1	2	3	4
实验室 ^① 隔离		不需要	不需要	需要	需要
灭活房间密闭		不需要	不需要	需要	需要
排风	内向气流	不需要	最好设置	需要	需要
	可控制通风	不需要	最好设置	需要	需要
	排风高效过滤	不需要	不需要	需要/不需要 ^②	需要
双门进入		不需要	不需要	需要	需要
气锁		不需要	不需要	不需要	需要
气锁带淋浴		不需要	不需要	不需要	需要
前室		不需要	不需要	需要	—
前室带淋浴		不需要	不需要	需要/不需要 ^③	不需要
废物处理		不需要	不需要	需要/不需要 ^③	需要
灭菌柜	在现场	不需要	最好设置	需要	需要
	实验室内	不需要	不需要	最好设置	需要
	双扉	不需要	不需要	最好设置	需要

续表 7

	生物安全等级			
	1	2	3	4
生物安全柜	不需要	最好设置	需要	需要
人员安全监控设施 ^④	不需要	不需要	最好设置	需要

注:①环境及功能与普通区隔离。

②取决于排风位置。

③取决于实验室使用的试剂种类。

④如窗、闭路电视、双向电话。

由表 7 可知,BSL-3 和 BSL-4 实验室要求房间有负压的气流流向,通风系统要有良好的气流组织,排风需经高效过滤处理后排放。BSL-1 实验室没有上述要求,而 BSL-2 实验室希望可以做到房间保持负压和具有良好的气流组织,但并非严格要求。

根据上述规定,对于生物制品生产中用的减毒株以及基因重组菌株等均属于四类病原微生物,所对应的生物安全防护等级为 BSL-1,按照这个要求减毒疫苗的生产就可以利用回风。生物制品生产用的强毒株,如乙型脑炎病毒和检验用攻击毒株狂犬病街毒属于二类病原微生物,对应生物安全防护等级为 BSL-3,此类产品不可利用回风,排风必须经过滤。对于大部分三类致病微生物,企业的惯例都是不利用回风,排风经过过滤。

经综合考虑,本条规定了“三类(含三类)危害程度以上的病原体操作区空气不应循环使用”。

9.2.5 净化空气调节系统应合理利用回风。但在药品生产过程中,如固体物料的粉碎、称量、配料、混合、制粒、压片、包衣、灌装等生产工序或房间,常会散发各种粉尘、有害物质等,为了防止通过空气循环造成药物的交叉污染,送入房间的空气应全部排出。在固体物料的生产中,因许多生产工序均有粉尘散发,所以净化空气调节系统需要较大新风比,甚至高达 60%~70%,能耗很大。若能对空调回风中的粉尘等物质进行充分和有效地处理,使之不再

造成交叉污染,利用回风也就成为可能。图3为某固体制剂车间对回风中粉尘处理后利用的示例,由于减少了净化空调的新风比,明显降低了经常运行费用和初步投资费用。

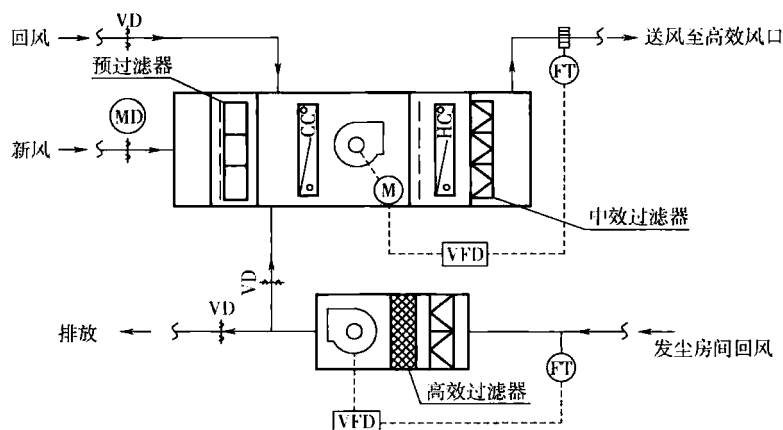


图3 空气流程示意图(带回风处理)

如图3所示回风经处理后利用的方案中,由于回风系统增加了中效和高效空气过滤器,运行中虽节省了冷、热负荷,但增加了更换过滤器的费用,也增加了系统的阻力,是否经济合理,应做技术经济比较而定。如工艺设备状况差,操作中粉尘散发大,则空气过滤器寿命很短,所增加的费用可能会超过直排风的运行费,所以要对工艺及设备的操作和运行情况进行综合考虑,以确定采用回风利用方案是否经济合理。

9.2.6 若将除尘器直接设在生产房间内,可能出现的问题是:噪声大,对操作人员造成影响。进入除尘器的空气在室内循环时,若滤袋有泄漏,上一批物料可能随空气回至室内而造成混药。除尘器清灰时易污染房间地面及周围环境。

所以单机除尘器应设置在靠近需除尘房间的单独小机房内,并将除尘器排风接出,由于除尘器的启闭将影响房间的风量、压力

平衡。因此,在工程设计上还要考虑当除尘器间歇工作时,为维持生产房间压差应采取的措施。

当采用集中式除尘系统时,机房应靠近需除尘房间的中央,以尽可能地缩短管线。

在设计带多个吸尘口和多根分支管的除尘系统时,应避免在水平除尘干管上垂直向下连接支管的做法。主要是为防止在系统启停时,水平干管内粉尘坠落至设备或洁净室而引起交叉污染的风险。排尘罩的设置应紧靠尘源,或与设备排尘风口直接连接,不应远离发尘源。

当机房门开向医药洁净室时,由于除尘器操作人员的进出要通过医药洁净室,应向机房送入净化空气,满足机房空气洁净级别的要求,温度、湿度无严格要求。

9.2.7 本条为强制性条文。对除尘系统的防火防爆要求是根据现行国家标准《建筑设计防火规范》GB 50016 和《爆炸危险环境电力装置设计规范》GB 50058 的有关规定,并结合药品生产的具体情况而制定。

9.2.8 本条为强制性条文。与生产安全和环境卫生有关的医药洁净室排风系统,应按照现行国家标准相关规定执行。

1 甲类、乙类生产区域的排风系统,其输送的介质具有危险性,与危险气体接触的阀门、风管及设备应设置相应的防爆、防静电接地等防火防爆措施,具体做法可参照现行国家标准《工业建筑供暖通风与空气调节设计规范》GB 50019—2015,第 6.9 节“放火与防爆”中的相应条款。

2 排放进入大气的含尘或有害等污染气体应符合国家或地方现行排放标准规定,不满足时,应采取相应的综合处理措施使排放达到现行国家或地方“大气污染物综合排放标准”的要求,排放浓度及排放总量是我国污染排放控制的两项指标,均不能违反。

9.2.9 医药洁净室的排风系统,对于确保医药洁净室内空气洁净度级别、环境卫生和安全具有重要作用。

1 洁净室排风采取防止室外空气倒灌的措施有:

(1)设置中效空气过滤器。由于它对排出空气具有过滤粉尘的作用,是排除含有粉尘的排风首选措施。

(2)设置止回阀。其结构简单、造价低廉,但密封性较差。

(3)设置与排风机相连锁的电动密闭风阀与风机同步开关。

2 为防止热湿空气在排风过程中遇冷冷凝结露后沿排风管内壁倒流至洁净室内造成污染,因此本款规定了沿排风方向设置防凝水倒流的坡度,以及在最低点或积水处设置排放口。

9.2.10 当生产工艺确定洁净室的消毒灭菌方式后,在设计净化空气调节系统时,应考虑配置消毒过程中所需的设施,如切换用电动风阀、消毒排风机等。

如采用熏蒸灭菌的医药洁净室,为在消毒后及时排净残留气体,应设消毒通风设施。具体做法除净化空气调节系统中已设置的排风外,可在净化空气调节系统的总回风道上加设通向室外的排风管道和排风机,使消毒排风量约为总送风量的50%以上(A/B级区可为总风量的30%以上),并在总回风和排风管上设消毒排风切换用风阀。

在消毒运行状态下,洁净区送风仍应保持区域正压状态。

9.2.11 为便于对各净化空气调节系统、各医药洁净室进行风量平衡和压差调整,不同系统的排风应分开设置。

由于散发粉尘和有害气体区域的排风与一般排风的处置方式不同,同时又为了避免产生粉尘和有害气体区域与一般区域相通,故两者的排风系统应分开设置。

9.2.12 本条为强制性条文。本条款规定是参照现行国家标准《工业建筑供暖通风与空气调节设计规范》GB 50019 制定的。

9.2.13 我国药品GMP(2010年修订)对于人员净化用室的洁净要求有了新的规定,本规范条文做了相应的修改:

1 为保证人员净化用室气流由高洁净级别流向低洁净级别,当门处于正常关闭位置时,毗邻更衣室之间需保持一定的压力梯

度。各更衣室之间大体可按以下原则确定其压力梯度:靠近洁净区气锁门两侧为 5Pa;不同级别更衣室之间为 10Pa;相同级别更衣室之间为 5Pa;换鞋区与外走道之间为 0Pa~5Pa。

上述靠近洁净区气锁门两侧压差为 5Pa,是由于考虑到气锁洁净级别与毗邻的洁净室静态级别相同,当气锁只有一扇门被打开时,不同级别更衣室之间仍可保持大于或等于 10Pa 的压差。

2 规定了人员净化用室后段、前段各房间洁净级别的原则。

对于非无菌洁净室,人员净化用室前段为换鞋、更外衣,后段为更洁净服;对于无菌洁净室,前段为换鞋、更换外衣、更换无菌内衣,后段为更换无菌外衣。

上述换鞋、更换外衣可设在有洁净送风的清洁区。

3 由于更衣室体积较小、更衣时动作幅度偏大、发尘量较大,所以更衣室的送风需要维持其级别足够的送风量,使其尽快自净。

4 本条针对特殊药品人员净化用室通道中正压或负压气锁,其气锁的设置应满足下列要求:为阻断生产区空气外泄,在更衣进入通道中,穿洁净外衣(无菌外衣)与洁净生产区之间设正压气锁、气锁压力高于两侧房间;在退出通道中,设脱洁净外衣为负压气锁,空气压力低于两侧房间(两侧房间的洁净级别不得低于负压气锁),以此阻断洁净生产区空气通过人员净化通道扩散。

有关人员净化更衣室的布置、洁净级别划分、房间压力和气流流向、压差计设置,可以参照《药品 GMP 指南——厂房设施与设备》“空调净化系统”中的 5.2.10 净化更衣。

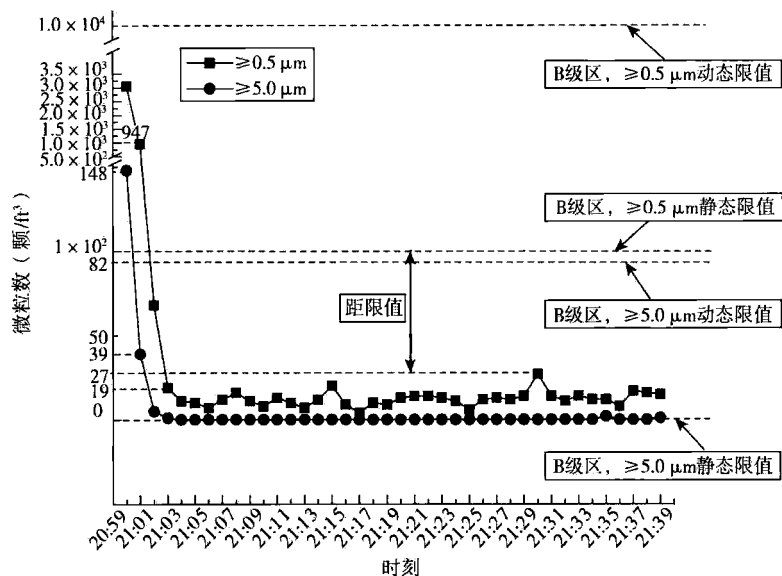
生产厂房的人员总更衣区不属洁净区,其中的换鞋、存外衣、盥洗、厕所、淋浴等房间会产生灰尘、臭气和水汽,所以应设置通风措施。具体的做法可送入经过滤后的室外空气,厕所、浴室单独设置排风并使保持负压。

9.2.15 根据我国药品 GMP(2010 年修订)附录 1“无菌药品”中第三十八条的规定,医药洁净室空气净化系统应保持连续运行,维持相应的洁净级别和对周围低级别区域的正压,维持良好的气流

方向。因故停机再次开启空气净化系统时,应当进行必要的验证以确认其仍能达到规定的洁净级别。

在非生产时间,由于洁净室内主要污染源(操作人员)的撤离,室内的发尘量大大降低,为了节省运行费用,在满足洁净级别和正压的前提条件下,可以采用降低空气净化系统风量的方法。而降低多少风量,需由各生产厂根据运行实践中的不同情况予以确定。

图4为某厂灌封间(B级洁净区)从动态转变为静态恢复时间内室内微粒数的变化曲线图(室内换气次数为55次/h、操作人员6人)。当洁净室由动态转变为静态时,室内微粒数迅速降低,若仍维持动态条件下的55次/h换气次数,室内实测对于大于或等于 $0.5\mu\text{m}$ 、大于或等于 $5.0\mu\text{m}$ 的微粒的静态限值仍有较大空间(如对大于或等于 $0.5\mu\text{m}$,静态实测为27颗/ ft^3 ,而B级的静态限



灌封间(B级区), 20:59人员开始清理房间撤场, 在动态监测处测试

图4 室内含尘浓度变化曲线

值相当于 100 颗/ ft^3),可以认为在非生产状态下减少送风量是完全可行的。

在非生产运行时间,由于风量发生了变化,应设置必要的房间压力控制和监测设施,以维持洁净室对周围区域的正压,这对于 A 级、B 级区内关键房间尤为重要。对于无菌生产核心区建议维持正常生产运行时的关键参数,对于其他医药洁净室需维持的正压值应根据产品特性、生产运行时的情况、QA 部门质量验证的结果及企业自身生产管理水平而定。

对于如一般原料药、中药制剂、口服制剂等非无菌药品生产区的空气净化系统,则需根据药品工艺生产的要求、生产环境的气候条件和操作环境的密闭性等不同情况确定非生产时间下的运行管理方案。

对于非生产时间净化空气调节系统降频运行方案的实施,需有企业的 QA 部门配合做相应的洁净室验证,保证净化空气调节系统恢复正常运行时,满足洁净室所有正常生产所需的环境参数。

9.2.16 本条规定了医药洁净厂房中散发各类可燃、易爆气体的甲类、乙类生产工序的通风和净化空气调节系统应按防爆要求设计,如房间空气不得循环使用、所有设备及阀件均应采用防爆型、送排风设备应单独设置等,现行国家标准《建筑设计防火规范》GB 50016 中已有明确规定。

医药洁净厂房的特点是:甲类、乙类洁净室一般只是整个工艺生产流程中的局部工序,占整个厂房较小面积,生产中使用的溶剂量小、容器大多密闭。在建筑设计上,已对这些工序采用防火、防爆隔墙和防爆门斗等措施与其他生产区相隔离,且对门斗的压力和气流方向做了控制。鉴于上述医药生产特点,与甲类、乙类生产工序相邻的其他生产区,在通风和空调设计上只需按这些生产区所属的火灾危险类别设计。

9.2.17 对于散发有害气体或有爆炸危险气体的医药洁净室应设

置事故排风,本条参照现行国家标准《工业建筑供暖通风与空气调节设计规范》GB 50019 的规定,有关事故通风量、排风口设置位置、有毒有害或有爆炸危险气体检测及报警装置的设置、事故排风系统其供电可靠性等级等要求应根据该规范的相关规定执行。

甲类、乙类医药洁净室均采用直流式净化空气调节系统,需维持房间洁净级别所供给的送风量往往大于 12 次/h 的换气次数,其相应空间的排风量满足事故排风所需通风量,因此可不另设事故排风系统。

在某些医药生产厂房中,有较大面积的甲类、乙类区域,采用了两台通风机并联运行的方式满足事故通风风量的要求,平时通风只使用一台风机,当厂房内易燃、易爆气体浓度达到爆炸下限的 25% 时,通过可燃气体检测仪自动启动另一台风机共同运行,以节省平时运行的费用。并联工作时的系统风量,必须根据管道阻力情况与风机并联工作的特性加以核算。

9.2.18 本条为强制性条文。原条文对于医药洁净室防排烟设计的规定较原则化,在具体实施时,由于对规范的理解不同,在做法上差别很大,显得不尽合理。考虑到医药洁净厂房与民用或公共建筑相比,人员密度较小,厂房密闭性要求高,不应在洁净区吊顶上布置较多与净化设施无关的风口;又由于吊顶内各种管线布置复杂、紧密,为合理设置机械排烟系统,在本次修编中,根据医药洁净厂房的特点,对排烟设计中的几个问题做如下说明:

(1)过去部分工程项目在计算走道排烟风量时,将走道两侧(无可开启外窗)房间面积全部计入走道排烟风量中,这种做法不合适,医药洁净厂房内走道两侧房间面积通常远远大于走道,且洁净室走道四周围护结构的耐火极限不低于 1.00h,内走道两侧房门上均安装闭门器处于能自动关闭状态,可有效阻断烟雾蔓延,区域内人员又远少于公共建筑,所以本条规定了走道机械排烟风量只按照走道面积计算。

(2)类似在药厂制剂车间中手工包装线的大包装房间,虽然面

积不一定大于 300m^2 ,但操作人员密度较大、纸板箱等可燃物较多的场所建议设置排烟设施。

(3)由于医药洁净室围护结构的严密性高,如不设补风系统则可能难以保证设计所需的排烟风量和排烟效果,甚至可能发生开启排烟风机后,由于过高的室内负压而造成房间建筑围护结构遭到破坏的现象,所以本条规定设置机械排烟时,需同时设置补风系统,且室内补风口需设在储烟仓以下部位。

(4)医药洁净室的密闭性将直接影响洁净室的洁净度和房间压力。由于排烟、补风系统直接与室外相通,风口及四周的缝隙可能成为洁净室的污染源,所以应采取措施提高这些风口的密闭性,如采用低泄漏风口、风阀等措施减少空气渗漏。补风系统中近室外侧进风口、排烟系统中近室外侧排风口处,要有有效防止昆虫进入管道的措施。

现行国家标准《建筑设计防火规范》GB 50016—2014 第 8.5.4 条提出了“地下或半地下建筑(室)、地上建筑内的无窗房间,当总建筑面积大于 200m^2 或一个房间建筑面积大于 50m^2 ,且经常有人停留或可燃物较多时,应设置排烟设施”的规定。由于医药洁净室的特点和药品质量监管要求,如在医药工业洁净厂房设计中执行此条规定,可能会增大药品生产环境的风险,进而影响药品生产质量安全,理由如下:

1)医药洁净厂房多数为丙类厂房,且洁净区多数在建筑物内区,没有直接的对外开启窗户,这是为了洁净区免受污染,保证药品生产质量。同时根据医药生产工艺操作需要,医药洁净室的隔墙或门上都设有固定的观察窗。

2)医药洁净厂房内,人员密度低且操作人员熟悉疏散路线,设备及管道材质基本为不锈钢,原料为液体或药粉(多数情况药粉在密闭的不锈钢容器中,不暴露在空气中),墙和吊顶均为不燃材料并有一定的耐火极限要求,因此发生火灾的可能性比一般丙类厂房低。

3)排烟与补风系统的风口通过风管直通大气,即使非火灾时常用的防排烟阀门处于关闭状态,其漏风率也较高,这样势必破坏洁净区的密闭性,导致洁净区被污染的可能性增加。因此排烟与补风系统会给洁净区带来诸多漏点,容易破坏洁净房间的洁净度和正压维持量,从而给药品生产质量安全带来极大的风险。

综上所述,为了提供可控的药品生产环境,降低药品生产质量风险,在建筑防排烟设计时,医药洁净室不按地上无窗房间的定义来执行现行国家标准《建筑设计防火规范》GB 50016—2014 第8.5.4条的规定。

医药洁净厂房中不列入洁净级别的外走道,如有可开启外窗,可作为自然排烟出口或自然补风进风口,但可开启外窗的面积、窗户形式、位置以及对外窗开启装置的要求应符合现行国家标准《建筑设计防火规范》GB 50016 和《建筑防烟排烟系统技术标准》GB 51251 中有关自然通风的规定。

9.2.19 医药洁净厂房中的空调、通风、冷冻等机电用房,一般无人员停留,且其门为防火门,故可不设置排烟设施。

9.2.20 为了对医药洁净室进行噪声控制,需对医药洁净室通风和空气调节系统进行噪声控制计算和降噪设计。在设置消声器时,应采用不易产尘的消声器,如微穿孔板消声器等。

为减小通风及空气调节系统噪声,设计中需注意:

(1)选用高效率、低噪声设备;

(2)风管内风速宜按下列规定选用:总风管为 $6\text{m/s}\sim 10\text{m/s}$,无送风、回风口的支风管为 $4\text{m/s}\sim 6\text{m/s}$,有送风、回风口的支风管为 $2\text{m/s}\sim 5\text{m/s}$;

(3)通风及空调设备应带有减振、隔振装置,必要时需设隔振器和减振基础,设备与风管和配管的连接应设有柔性接管;

(4)风道及阀门等通风构件要有足够的强度,以避免或减低所引起的气流噪声和振动;

(5)风机和设备进出风口处的风管不宜急剧转弯、变径,必要

时弯头等处应设导流叶片；

(6)尽可能降低系统总阻力。

9.2.21 为保证医药洁净室的空气洁净度级别,不同空气洁净度级别洁净室之间、洁净室与一般区、洁净室与室外均应保持一定的压差,本标准第 3.2.5 条规定了最小压差值。

由于房间的压差取决于房间的送风与回风、排风量之差,要使房间的压差保持稳定,首先要使送入和排出房间的风量保持恒定,具体做法较多,如在总风管上设微差压传感器,当风量发生变化时,即可通过变频器改变风机转速,使总风量保持不变;又如在进出房间的风管上设定风量阀(CAV 阀),使进出房间的风量恒定不变,也可采用在洁净室内设差压传感器,当房间差压值偏离时,自动调节设在排风管上的变风量阀(VAV 阀),以使室内压力保持稳定;再如可引入分区控制的概念,在保证系统核心区域稳定的情况下尽量节省投资。先在总管上采用风量平衡系统进行宏观控制,再将系统进一步细分为核心区、非核心区、走廊等子环路,各区域风管相对独立,分别设置远程测控阀。当空气调节系统运行时,各子环路首先自动进行区域风量平衡,减少本区域风量波动对其他区域及整个大系统的影响。提高了系统的稳定性和可控性,也便于各区域的系统风量调试和维护。

同时,应在工程中避免影响或改变房间压差的做法:如在同一净化空气调节系统中,对个别房间进行排风、回风的切换或间歇性使用医药洁净室排风系统(如隧道烘箱、干热灭菌柜等工艺设备的排风),而不采用任何措施进行房间压力保护等,这些做法都会破坏房间的空气平衡而使房间压力发生变化。因此上述情况均应采取防止洁净室压差变化的措施。

一般情况下,A 级、B 级洁净区最高绝对压力不宜超过 50Pa, C 级、D 级洁净区不宜超过 40Pa。因为过高的房间空气压力会增加洁净室空气泄漏,甚至出现建筑构造上的问题,所以只有在十分必要的情况下,再提高洁净室的最高压力限值。

此外,洁净区空气泄漏量的增加同时会增加新风量的补给、增加空气过滤器的负担,也增加了洁净室的污染风险,相对压力过高会增加开门、关门的困难。

9.2.22 本条对医药洁净室压差指示装置设置位置做了规定,对于相同级别洁净室内,凡有气流流向要求的房间,无须每个房间均设,主要设在较重要的功能性操作房间。如散发粉尘的房间应设置,而洁具间就无须设置压差计等。

人员净化要求由于通常包含不同级别要求及不同气流流向要求的更衣室,因此压差计的设置尤为重要。

考虑到压差计阅读上的方便,通常采用房间—房间的测压方式,但这是一种测相对压差的方式,所以每个系统还应在洁净室内至少设一个取自公共参考点的测压点,以测量洁净区的绝对压力。

公共测压点可取自不受室外风影响的部位,如吊顶空间内与洁净室毗邻的一般房间等。

9.2.23 本条所列的生产场所,在作业时均会产生粉尘、可燃易爆气体、有害物质或大量热湿气体和异味,在同一级别的洁净区内,这些房间相对于邻室、走廊或前室应保持不低于 5Pa 的负压,使室内气体不至逸出扩散,并应安装微差压计,以监测这些房间或生产区的压力保持情况。

我国药品 GMP(2010 年修订)附录 3“生物制品”第二十一条“……操作有致病作用的微生物应当在专门的区域内进行,并保持相对负压……”

根据《中华人民共和国药典》(2015 版Ⅲ部)“生物制品生产检定用菌毒种管理规程”,生物制品生产检定用菌毒种的危害程度,按照《人间传染的病原微生物名录》为基础,根据病原微生物的传染性、感染后对个体或者群体的危害程度,分为四类。根据此管理规程,生物制品生产中使用或产生的菌毒种,基本属于第二类、第三类、第四类。由于第三类及以上病原微生物对人、动物构成了危害的风险,所以操作区应保持相对负压,详见条文说明第 9.2.4 条

的相关内容。

对于相邻洁净生产区或周围环境,需要有防止生产区空气通过人流、物流通道或产品传送孔口逸出至周围环境的措施,如图 5 所示。

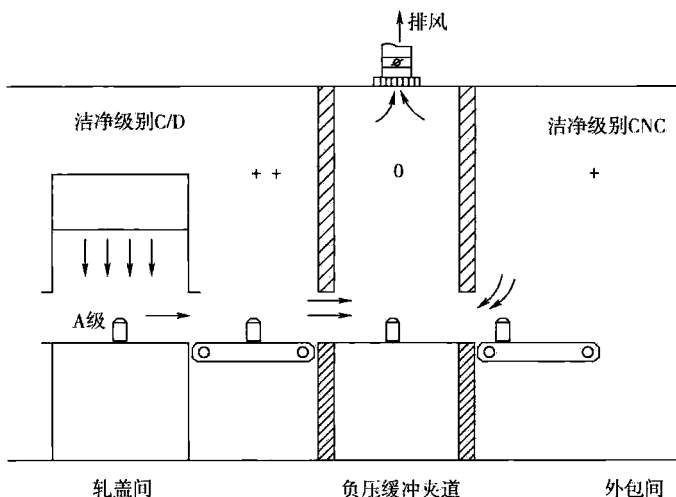


图 5 特殊药品传送墙孔处设负压缓冲夹道示意图

图 5 中由于负压缓冲夹道(或负压缓冲间)相对于两侧房间保持负压,可使特殊药品洁净生产区的空气不会通过传送孔洞逸至外包装房间等。负压缓冲夹道设有排风系统,排风量根据两侧墙孔尺寸和孔两侧压差计算确定。

9.2.24 质量控制实验室要对所有药品生产原料和成品进行检定和检验,为避免通过空气调节系统与药品生产区发生交叉污染,所以质量控制实验室空气调节系统应与生产区严格分开。

各质量控制实验室空气调节系统的设置既要满足工艺要求和布置的灵活性,又要防止各实验室之间通过空气系统产生相互干扰或交叉污染。无菌检查室、微生物限度检查室、抗生素微生物检

定室当单独设置空气调节系统时均可单独回风,但若集中合并设置为一个空气调节系统时,因空气中的抗生素、微生物等可能会影响检测结果的准确性,所以微生物限度检查室、抗生素微生物检定室的空气需直排,不能利用回风。

放射性元素对人体有害,因此放射性实验室的空气不应回风循环,且室内空气经高效过滤器净化后直排室外。

阳性对照实验室送风、排风系统的设计应综合考虑实验条件。当操作涉及有毒、有害物料时,一般应在生物安全柜、隔离设备等能有效控制气体外泄的设备中进行,否则应采用全新风系统。其排风系统的设置应根据阳性对照实验室的生物安全级别,经过风险评估来确定是否需经高效空气过滤器净化处理后排至大气。此部分内容可参见现行国家标准《生物安全实验室建筑技术规范》GB 50346。

对于有全排风要求且合用同一净化空气调节系统的实验室,应设有正压气锁,使实验室保持相对负压,并设有压差监测装置,防止室内空气外泄。合用一个排风系统的,需在各自的排风管路设防倒灌措施,防止各功能实验室在停运时相互干扰。

9.2.25 对于有洁净级别要求的中药生产工序,洁净空气调节系统应按照相应洁净级别要求设置。对中药生产中需要“参照洁净区管理”的区域虽无空气洁净度级别,但要求人员、物料的进出及生产操作应参照医药洁净室管理。在厂房设施上,为防止污染和交叉污染,厂房门窗应能密闭,要有良好的通风、除尘、降噪等设施。本条中的三款措施就是根据这些要求制定的。由于要求厂房密闭,因此厂房内的通风装置是必不可少的。至于是否设置空调或降温装置,要视当地气象条件及作业场所发热发湿情况而定。为满足生产环境的清洁要求,送风系统应经粗、中二级过滤并使室内维持微正压。

9.2.26 本条阐述了 A 级区单向流装置的设置要求。

1 我国药品 GMP(2010 年修订)附录 1 “无菌药品”规定,A

级区作为高风险操作区,如灌装区、放置胶塞桶和与无菌制剂直接接触的敞口包装容器的区域,和无菌配制或连接操作的区域均应采用单向流装置,维持 A 级区的环境状态。本条强调了应将上述生产作业,包括包装容器或半成品待送和短时存放均置于单向流装置的全覆盖下(而不是部分区域)。

2 在以空气洁净度 B 级为背景的 A 级单向流区域的设计中,有时采用单元式单向流装置拼装组合方式,用内置或外置风机做全循环运行。当单向流装置面积较大时,或单向流装置的循环空气无法与 B 级区的空气进行充分的交换时, A 级区内将会引起空气在不断循环过程中的热量积聚,造成 A 级区域内温度高于室温的现象,甚至超过工艺生产要求的环境温度。所以本条规定空气洁净度 A 级区域内的温度不应超过室内设计温度 2°C ,最高不应高于 24°C ;如超过时,就需要采取在单向流装置或循环风系统中引入净化空气调节系统送风或增设干式冷却盘管等措施。

当采用风机过滤机组(FFU)与干式冷却盘管联合使用时,需将冷却盘管设在 FFU 的回风通道上,其冷媒的进水温度不应低于空气的露点温度,通过风速应小于 2m/s 。干式冷却器在正常运行时虽无冷凝水析出,但仍应设置滴水盘等。

3 由于局部 A 级区域的周围为 B 级区域,为使 B 级区域保持上送下回的合理气流组织形式,作为单向流装置回风口的位置应布置在房间的下部。

当单向流装置的回风口在箱体的上部或在工艺设备的上部时,应优先采用通过风道将回风口设在房间的下部的方式。

有些场合下,设有单向流装置的室内环境,如洗衣房内无菌工作服整理台、取样室、质量控制实验室等小范围 A 级单向流区,可以不受下部回风的限制。

当采用侧墙下回风或地面格栅回风时,必须注意回风格栅的设计,应便于开启对格栅及底部风管的有效的清洁工作。

4 局部保护系统的设计需解决潜在的矛盾,包括产品质量的

保护、员工暴露的保护,以及可操作性等。从 GMP 的角度看,产品质量的保护是最重要的保护。但必须找到平衡点,以保护产品不受人员的影响,反之亦然,因此可采用物理隔离装置来解决这一矛盾。空气洁净度 A 级区域内,尤其是与 B 级区相邻边缘区域单向流的空气流型不受干扰或破坏,在单向流装置的外边缘设置透明易操作围挡十分有效。通常可采用透明硬质隔断或 PVC 薄膜,高度宜低于操作面。根据有关试验结果,为确保工作面高度的空气洁净度级别,围挡离地面高度不宜大于 0.5m。

5 正常生产状态时,单向流流速根据规范要求需保持在 0.45m/s,然而在非生产状态时,A 级区下的污染源撤离,可降低流速,维持低频运行,节能减耗,因此建议单向流单元内的风机采用变频调速型。低频运行的具体数值应根据每个单向流单元的情况分别验证,确认其能满足规定的级别要求。

9.2.27 由于净化空气调节系统的特性,服务于净化空气调节系统的空气处理机组不同于服务于一般舒适性空气调节系统的空调设备。本条提出了净化空调设备设计和选用要求。

净化空气调节系统中风机的全压远高于一般空调,因此对空气处理机组的强度和气密性有着较高的要求,当空调箱内静压为 1000Pa 时,漏风率不得大于 1%,设备整体结构需有足够强度,在运输、安装、运行中不得出现任何变形。

通常情况下,净化空气调节系统夏季空气处理露点温度较低,例如,为保持室内干球温度 22℃,相对湿度 50%,空气处理机组应将空气处理至 10℃~12℃;而一般舒适性空调处理设备只需将空气处理至 18℃~22℃,由于两者温差不同,若将一般空调设备保温板壁厚度用于净化空调设备,则有可能在板壁表面出现明显的结露现象,不但耗能,又使设备易受腐蚀。所以对于净化空气处理机组要求有更良好的绝热性能。

本条新增加了:在计算净化空气调节系统总送风量时,应包括空调设备和风道系统的漏风量,约为 5%~10%,这一渗漏风量同

时也包括新风量的增加;因洁净室运行管理和节能上的要求,本标准规定医药洁净室的空调净化系统应采用风机自动调速装置。

9.2.28 对于无菌产品,我国药品 GMP(2010 年修订)附录 1“无菌药品”第三十二条和第三十八条规定了“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”及“无菌药品生产的洁净区空气净化系统应当保持连续运行,维持相应的洁净级别”,因此断电或净化空气调节风机故障引起对洁净区送风无法保证供应时,将对药品质量带来严重风险或造成经济损失。另外,在某些药厂实测数据中得到,通常停电 3 min ~ 4 min 后,B 级区的微粒数的限值会超标,所以本条提出了服务于无菌区域的空气调节系统建议采用二级负荷供电。

国际制药工程协会(ISPE)基准指南一无菌药品生产设施中提到,“HVAC 系统是否需要考虑备用取决于对故障模式的风险评估”。无菌生产区必须始终保持对周围环境的正压,因此对工厂断电或风机皮带失灵等故障所产生的结果必须有所认知。故障模式影响分析是一种比较理想的风险分析方法,业主根据药品的特性及经济价值对故障的影响、故障发生的可能性、故障显现的可能性进行归类,分析故障对环境关键参数的影响,以及选择何种措施应对失去无菌条件的风险。本条所述“采用二级负荷供电”是关键参数中始终维持房间正压的应对措施之一。

使用方应进行故障模式风险评估,并在“用户需求”中确定备用方案。

9.2.29 本条为新增条文,规定对于有多套空调设备集中布置并同时运行的净化空气调节系统,新风宜集中处理,其优点是:(1)有利于降低能源消耗,(2)有利于消除冷热抵消,(3)有利于强化对室外新风的处理。在净化空气调节系统中,常采用 G4 级粗效过滤器处理新风,而新风集中处理时,可按需要对新风采用各等级过滤器的加强处理,或采用化学或活性炭过滤器消除大气中的污染物。

当采用集中新风处理时,为了防止与其连接的各单元空调设备的开停或风量变化对于相邻设备新风量的影响,要设置使各系统新风量保持恒定不变的设施,如采用在新风送风总管上设稳静压传感器和送风机自动变频装置,或设置风量筒和远程控制阀等方法。

9.2.30 根据国际制药工程协会(ISPE)基准指南一无菌药品生产设施的规定,当采用工厂蒸汽时,由于锅炉用水的化学添加物可能对药品质量造成不利影响,所以加湿用蒸汽源宜采用纯化水制备的纯蒸汽。输送管道应采用优质不锈钢,并采用不锈钢制作的带有汽水分离功能和蒸汽夹套的喷管组件。

9.3 气流流型和送风量

9.3.1 对于空气洁净度级别要求不同的医药洁净室,所采用的气流流型也应不同,本条规定了各种空气洁净度级别应采用的气流流型。

洁净室通常有两种气流分布方式,一种是单向流,另一种是非单向流。

单向流气流是送入室内的空气按单一方向流动,经末端高效过滤器过滤过的清洁空气可置换掉洁净室内的悬浮粒子。为有利于迅速有效地排除悬浮粒子,空气洁净度 A 级洁净室的气流流型采用单向流,单向流流速为 $0.36\text{m/s} \sim 0.45\text{m/s}$,且空气流线应保持平行。

采用非单向流流型时,洁净室空气不停地与送风混合,以实现洁净室内部所要求的空气温度、湿度和洁净度。仅从微粒角度而言,洁净室内“脏”的空气与“干净”的空气不断混合,以降低房间内通过紊流混合的空气微粒负荷。

大部分用 A 级、B 级设计的洁净室属于混合流房间的类型,如图 6 所示。高级别区域 A 级通过单向流来实现,背景 B 级的洁净级别可采用非单向流的紊流空气形式。在这种混合流的洁净室

内,气流形态应从该空间洁净度高的一端流向洁净度低的一端,以避免污染风险。我国药品 GMP(2010 年修订)附录 1“无菌药品”第三十三条规定:“应当能够证明所用气流方式不会导致污染风险并有记录(如烟雾试验的录像)”。

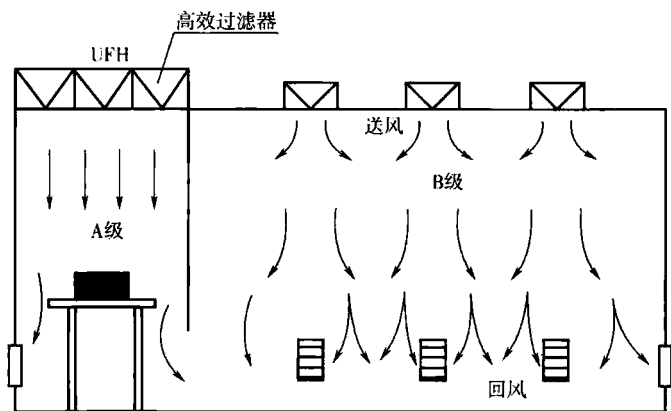


图 6 混合气流形态

9.3.2 医药洁净室的气流流型与送风、回风形式密切相关。对于空气洁净度 B 级、C 级、D 级洁净室应优先采用顶送下侧回的送风、回风形式。从空气净化原理而言,顶送下侧回优于侧送下侧回、顶送顶回风等形式。采用顶送下侧回的送风、回风形式,达到同样的空气洁净度级别所需要的风量可低于其他几种形式。而顶送顶回风形式的最大优点是工程简单、造价低,但此种气流形式空气中悬浮粒子沉降方向与回风的上升气流相逆,影响到空气中尘粒尤其是大颗粒尘埃的及时排出,所以它不适用于空气洁净度级别高的医药洁净室。对于生产中有粉尘散发或存在密度大于空气的有害物质的房间,即使空气洁净度级别不高,也不能采用顶送顶回风形式。

气流的送风、回风形式除满足医药洁净室的净化要求外,还需根据工艺生产情况确定,如医药洁净室室内散发有机溶媒气体或

水蒸气时,宜采用上下排风方式,以免上述气体在房间内积聚。

散发粉尘和有害物的医药洁净室若采用走廊回风,走廊必将成为悬浮粒子沉降和有害物集中的空间,随着人流、物流的流动,与走廊相连的各个房间很容易造成交叉污染,不能符合 GMP 的要求。对于易产生污染的工艺设备,应在其附近设置排风(排尘)口,并不影响操作的情况下,使排风(排尘)口尽可能靠近污染源,以使污染物尽快排走。

9.3.4 由于医药洁净室的送风量除要达到要求的空气洁净度级别外,还有温度、湿度,室内风量平衡(包括补偿室内排风量和为保持正压所需风量)和恢复时间等要求,所以应将各种情况所需的送风量予以比较,并取最大值作为医药洁净室的送风量。

本条规定了医药洁净室的送风量需要通过室内发尘量计算所得,而不是直接按洁净级别对应的换气次数套算所得,是因为决定洁净室送风量多少是与室内总的微粒量及微粒的回收能力有关,而不是直接由洁净级别决定。

医药洁净室送风量对系统成本有重大影响,设计者应仔细地考虑和确定,应避免在整个设计过程中采用随意性的换气次数法,设计者和业主可根据《药品 GMP 指南》中阐述的一系列因素确定需要的送风量:

(1)满足规范要求。根据我国药品 GMP(2010 年修订)附录 1 “无菌药品”第十条(七)的规定,送风量需要满足恢复时间 15min~20min(指导值)的要求;其次,本标准第 9.1.4 条规定洁净室送风量还要满足每人新风量 $40\text{m}^3/\text{h}$ 的需求。

(2)在计算送风量时,还应加入为达到房间要求的压差而需要的空气流量。

(3)能够满足室内冷、热负荷的需求。医药洁净室通常放置于建筑物内区中,室外空气通过外围护结构对洁净室温度、湿度的影响较小,洁净室内的冷、热湿负荷通常容易抵消。

(4)如果某工艺流程在一个很大的洁净室内且产生的微粒量

较少,则为保持微粒水平而需要的换气次数就较少。然而采用换气次数确定的洁净室送风量通常是由房间空间尺寸和空气流量而定,但与室内的微粒数并无直接联系。实际上换气次数与房间微粒回收能力更为相关,而非洁净室级别。

所以送风量的计算必须考虑到抵消室内微粒产生量。室内微粒污染来源于产品、物流和容器、生产设备、操作人员、建筑表面等。生产设备产生的微粒数一般由制造商提供,产品、物流和容器等在运送过程中的发尘量与人体发尘量相比,一般较小可忽略;来自彩钢板等金属壁板建筑表面的发尘量也较少,一般占 10% 以下,任何洁净室中最大的污染源就是人,也是最难控制的污染源之一。操作人员的发尘量的变化,随服装材料、服装式样和人员的动作幅度而不同。

关于非单向流医药洁净室风量可根据非单向流洁净室的系统模型和进入、流出洁净室微粒量平衡原理来计算。计算方法可参照药品 GMP 指南和洁净空调设计的相关手册。

正如上面所列举的各类因素,送风量的计算必须考虑到满足上述“空间产生的热湿量、空间产生的微粒数、维持环境级别所需的恢复时间、房间的风量平衡”四个准则中的最不利情况。

生产区的微粒产生情况差异较大,特别是当有多个操作人员在同一空间操作时。因此净化空气调节系统最小的“洁净”送风量必须足以抵消瞬时增加的微粒数。

因考虑到在初步设计阶段只需对分级洁净室净化送风量做估算,或详细设计阶段缺乏洁净室发尘量计算所需资料时,可参考表 8 计算风量。

表 8 空气洁净度级别和送风量

空气洁净度级别	气流流型	平均风速(m/s)	换气次数(次/h)
A	单向流	0.36~0.54	—
B	非单向流	—	40~60

续表 8

空气洁净度级别	气流流型	平均风速(m/s)	换气次数(次/h)
C	非单向流	—	20~40
D	非单向流	—	10~20

注:1 表中风量包括本标准第 9.3.4 条第 1 款和第 2 款所需风量。

2 表中换气次数适用于层高低于 4m 的洁净室。

3 室内人员少、发尘量小、热源少时应采用下限值。

表 8 中各级别的换气次数包括满足 15min~20min 恢复时间要求,已在对部分生产厂的实测中得到验证,测试表明有些高级别的洁净室,在此风量下恢复时间甚至可小于 10min。

表 8 中规定的各级别所需换气次数主要根据药品认证中心编制的《药品 GMP 指南——厂房设施与设备》空气调节系统第 5.2.1 节,其中 D 级区规定的 6 次/h~20 次/h,取自于世界卫生组织(WHO)的技术报告(TRS 961)和国际制药工程协会(ISPE)指南的建议值,该值包括了口服液等非无菌制剂要求的换气量。根据我国医药洁净室长期运行实践和可靠性,将 6 次/h 的低限提高为 10 次/h。

有实际的工程实例表明,采用合适的房间气流组织和良好的洁净区运行管理,低于 40 次/h 的换气次数也可满足 B 级洁净度级别要求。如北方某合资药厂粉针分装车间,洁净度级别为 B 级,洁净区房间换气次数为 35 次/h,现该车间运行正常,B 级区洁净度各项指标测试数据均达到要求数值,并已通过欧盟 GMP 认证和美国 FDA 认证。

因此洁净室送风量的计算需综合考虑洁净室热、湿负荷,发尘量,房间气流组织,送风的洁净度等多方因素,而不是洁净度和换气次数直接简单的对应关系。

9.4 风管和附件

9.4.2 风道系统应根据需要设置通风附件,如新风管和排风管上

的风阀用于调节新风比,新风管上设电动密闭阀用于防倒灌或冬季防冻,排风管上的止回阀或电动密闭阀是为了用于防室外空气倒灌等。

送风支管上的风阀常用于调节洁净室送风量,排风支管上的调节阀常用于调节洁净室压差值。为便于分别调节各房间的风量和压差,各房间的支管和风阀应单独设置,不应几个房间共用支管和调节风阀。

9.4.3、9.4.4 这两条是参照现行国家标准《建筑设计防火规范》GB 50016 有关条文编写。当建筑内每个防火分区的通风、空气调节系统均独立设置时,水平风管与竖向总管的交接处可不设置防火阀。风管穿过变形缝有三种情况:一是变形缝两侧有防火隔墙,二是变形缝一侧有防火隔墙,三是变形缝两侧没有防火墙。规范条文是按第一种情况两侧设置防火阀。

9.4.5 从不影响空气净化效果及经济两个方面考虑,净化空气调节系统风管与附件的制作材料是随着输送空气净化程度的高低而定。洁净度高选用不易产尘的材料,洁净度低选用产尘少的材料。

空气中含有易燃易爆危险品物质的房间,其送风、排风系统应采用防爆型的通风设备。当送风机布置在单独分隔的通风机房内且送风干管上设置防止回流设施时,可采用普通型的通风设备。

9.4.6 排风系统风管与附件的制作材料应根据输送气体腐蚀性程度的强弱而定。

9.4.7 因医药洁净室需要定期消毒灭菌,如消毒灭菌措施通过净化空气调节系统实施,则送风管、排风管、风阀及风口的制作材料和涂料应耐受消毒灭菌剂的腐蚀。

9.4.8 由于新风管风速小、直段短、含尘量大,在新风管上设风量测定装置难度较大,通常不采用风量测定装置。但对于变新风量的净化空气调节系统,新风量的测定无论是在调试还是运行阶段都是必需的,因此在设计阶段应对新风量进行测定。

各级空气过滤器前后设测压孔或压差计是为了便于运行中监

测过滤器的阻力变化情况,以便及时清洗或更换。而各系统的风口高效空气过滤器因数量较多,没有必要全部设压差计,但不宜少于2个。各系统末端风口高效过滤器均应设检漏孔,以备风口检漏和检测过滤器使用。

9.5 监测与控制

9.5.1 为确保洁净室的环境参数,保障系统的正常运行并有利于节能,医药工业洁净厂房的净化空气调节系统应设置自动监测与控制设施。自动监测与控制设施应包括下列功能:

(1)参数检测:根据管理和控制的需要测量相关参数的数值。

(2)参数和设备状态显示:在集中监控系统或本地控制系统的界面显示或通过打印单元打印某一参数的数值或者某一设备的运行状态。

(3)自动调节:使某些运行自动保持规定值和按预定的规律变动。

(4)自动控制:使系统中的设备及元件按规定的程序启停。

(5)工况自动转换:指在多工况运行系统中,根据参数运行要求自动从某一运行工况转到另一运行工况。

(6)设备连锁:使相关设备按某一既定程序启停或动作互联。

(7)自动保护与报警:指设备运行状态异常或某参数超过允许值时,发出报警信号或使某些设备元件自动停止工作。

(8)能量计量:计量系统的电力使用量、燃气使用量、冷热量、水流量及其累计值等,它是实现系统节能,更好地进行能量管理的基础。

(9)中央监控与管理:是对供暖、通风及空气调节系统的集中监控与管理,既考虑局部,又着重总体,实现各类设备的综合高效运行。

设计时需要根据建筑物的功能和标准、系统的类型、运行时间和医药生产工艺的要求等因素,经技术经济比较确定合理的监测

与控制内容,实现只测不监、只监不控、远动操作、安全保护、自动调节等不同层次的功能。当医药生产工艺需要对供暖、通风与空气调节设备进行检测、监视与控制时,应优先由医药生产工艺的控制系统对供暖、通风与空调设备进行控制,供暖、通风与空调设备的监控系统作为工艺控制的辅助,不能与工艺控制指令矛盾。

9.5.2 净化空气调节系统中设置的监测点,在设计时应根据系统情况加以确定。如无菌生产设施需对下列关键参数进行监测:生产环境洁净度,核心区域内单向流型及其速度(送风的均匀性),保护核心操作区的气流组织,温度、湿度,合理的房间压差,送风风量。

这些“GMP 关键参数”必须被监控和记录,无菌生产需要高度可靠的设计,周全的考虑、符合要求的监控和记录程序,用来最大程度地降低潜在风险。

除上述关键参数外,下列参数也应考虑,可能对关键参数造成直接或间接影响:室外温度、湿度,空调机组送风和回风总管温度、湿度,空气冷却器进出口的冷水温度,加热器进出口的热媒温度和压力,风机、加湿器、水泵、冷冻机组等设备启停状态和故障报警装置。各级空气过滤器及房间压差的检测,应符合本规范第 9.2.16 条和第 9.2.17 条的规定。

9.5.3 本条根据我国药品 GMP(2010 年修订)附录 1“无菌药品”第十条、第十一条制定,明确了洁净区的监测要求。

9.5.4 我国药品 GMP(2010 年修订)附录 1“无菌药品”增加了无菌生产关键操作区的空气悬浮粒子动态监测的要求,并且要求监测的频率和取样量应能及时发现所有人为干预、偶然事件和任何损坏。因此在无菌生产过程中灌装、进出料口等操作关键位置需设置采样点,连续采样监测无菌药品关键生产区环境参数对药品生产全过程的影响。

由于连续监测系统可以做到不间断采样,因此系统不会漏掉任何单个的污染事件。连续监测系统的最大优点在于能提供给药

品质量监管部“关键点的每分钟空气质量信息”，可以将极短时间内发生的颗粒事件记录下来。

无菌环境的连续监测系统主要通过配套的各种传感器——悬浮粒子传感器，温度、湿度传感器，压差传感器，风速传感器，报警器及微生物采集器等，对生产环境的洁净度，温度、湿度，压差，风速及微生物等环境参数进行连续监测和采样，对测量的数据自动进行存储和备份。系统监测的数据一旦超过预先设定的限值，系统将会自动发出报警信号。

连续监测系统通过监控和记录，将“GMP 关键参数”提供给生产人员，从而对系统产生直接的影响，这个系统需要通过确认和验证。这些“GMP 关键参数”监控和记录的系统，最好独立设置，与净化空气调节的控制系统分开，以避免确认过程变复杂，因为净化空气调节的控制系统只需调试，无须验证。

9.5.5 现行国家标准《工业建筑供暖通风与空气调节设计规范》GB 50019 对供热通风与空气调节系统中各类系统的检测参数、监视内容、自动控制要求、运行方式及传感器设置都有详尽阐述，本规范在不影响工艺生产前提下参照执行。

9.5.6 由于医药洁净室使用环境复杂，如固体制剂车间粉尘较多、原料药生产过程中可能有危险的溶媒散发，并且大部分医药洁净室需要经常消毒，所以对洁净室的环境空气有些影响，因此要求传感器和执行器对应不同的生产环境选用与之匹配的防护形式，以避免传感器的测量精度受损。

9.5.7 医药洁净室因生产工艺及药品产量等原因，一般不会 24h 处于连续生产状态，但为了避免在非生产时医药洁净室遭受污染，能维持良好的环境状态，如对无菌要求或湿热地区的洁净室，净化空气调节系统连续运行或采用节能型的低频运行，使洁净室维持正压并避免洁净室内表面结露等。

医药洁净室在进行大消毒时，需要利用净化空气调节系统的设备和风管进行消毒介质循环和熏闷，以及消毒后及时将残留气

体排放等,所以服务于医药洁净室的净化空气调节系统在其生产状态、非生产状态和消毒状态有不同的送风量与之匹配,通过在系统中安装必要的风量调节装置、控制仪表和连锁关系等,实现各状态之间的相互切换。

9.5.8 为防止净化空气调节系统因停转而无风或超温,以及电加湿设备因断水而引起烧干时,造成设备损毁甚至引起火灾,本条规定了电加热、电加湿应与风机连锁,并设超温断电保护,电加湿还应设无水保护。

9.5.9 涉及防火与排烟系统的监测与控制应执行国家现行有关防火规范的规定;兼做防排烟用的通风空气调节设备应能接受消防系统的控制,并在火灾时能切换到消防控制状态,由消防系统控制设备的运行;风道上的防火阀宜设置位置信息反馈,以方便管理与监视。

医药洁净室的净化空气调节系统通常采用上送下侧回的气流组织方式,与火灾时烟气的流动方向不一致,净化空气调节系统的送回风口均不宜兼做排烟口,所以医药洁净室的净化空气调节系统不宜兼做机械排烟系统。

9.6 生产特殊性质药品医药洁净室的要求

9.6.1 本条为强制性条文。本条所列药品都是致敏性高、生物活性强、毒理作用大的特殊性质的药品,所列的七类特殊性质药品是根据本标准第 5.1.6 条~第 5.1.9 条的规定。它们的共同特点是产品对操作人员和室内外环境有害。为了避免药物组分通过空气系统造成污染或交叉污染,本条规定了特殊性质药品的净化空气调节系统和排风系统应单独设置,以避免对其他药品的污染;同样,也应避免排风对净化空气调节系统在引入新风时的污染。上述特殊性质药品的排风口应远离净化空气调节系统的进风口,并使进风口处于上风向,排风口应设在屋面等建筑物的高处,并高于进风口,与进风口保持垂直高差。

对于空调机房的设置:在这些特殊性质药品中除青霉素类药品(本标准第 9.6.1 条第 1 款和第 2 款)生产已在本标准第 5.1.6 条中规定为“独立厂房”外,对于 β -内酰胺类药品(包括本标准第 9.6.1 条中第 3 款~第 5 款),若与普通药品设置在同一建筑物中,其专用的净化空气调节系统也应设置在与一般空调机房相隔的空调机房内。

9.6.2 本条为强制性条文。按本标准第 9.6.1 条所列的特殊性质药品,其生产区排出的空气中含有特殊性质药物的微粒,其散发到室外大气会对环境造成污染,甚至影响人的生命安全,为此这些生产区的排风均应经净化处理(如高效空气过滤器过滤),并符合要求后排放。

9.6.3 过滤器应采用袋进袋出型高效过滤器,因袋进袋出型的特点是安装、更换过滤器时均在 PVC 袋保护下进行,过滤单元不与外界空气接触,保证了人员与环境的安全。生物安全实验室做法可参见现行国家标准《生物安全实验室建筑技术规范》GB 50346。

9.6.5 特殊性质药品生产过程中因暴露产品会产生含有微小药物粉尘的气溶胶,可能对周围环境或相邻生产区造成污染,本条规定对上述生产区应采取防止空气扩散至其他相邻区域的措施。这些洁净生产区的空气与外部相通的部位通常有人流、物流通道和容器、产品的传送孔口等,这些部位需要设置有效阻断气流外逸的措施。尤其对于药物粉尘容易暴露在空间的场所,如无菌产品分装、轧盖室和非无菌产品的内包装等,常有产品传送的墙孔与外部区域相通。为了既保证洁净室的正压气流,又不使室内空气流出,需要在墙孔处设置缓冲间或其他气流控制措施,可参见本标准第 9.2.23 条的条文说明。

10 给 水 排 水

10.1 一 般 规 定

10.1.1、10.1.2 医药工业洁净厂房内给水排水管道的敷设方式直接影响医药洁净室的空气洁净度。为最大限度地减少洁净室内给水排水管道,目前,医药工业洁净厂房的给水排水管道布置,主要有以下形式:

- (1)各种干管应布置在技术夹层、技术夹道、技术竖井内;
- (2)暗装立管可布置在墙板、异型砖、管槽或技术夹道内;
- (3)安装在技术夹道内的管道及阀件可明装也可暗装在壁柜内。壁柜上适当加设活动板,便于检修。

10.1.3 医药洁净室内均为恒温恒湿环境,而管道内的水与周围环境有温差,当管壁温度低于空气露点时便容易引起管道外壁结露,从而影响医药洁净室内的温度和湿度,并且容易滋生微生物,从而污染室内环境。所以对有可能结露的管道要增设防结露保温层,同时防结露层外表面应采用光滑、易清洁、耐腐蚀的材料做保护层。

10.1.4 管道穿越处的孔隙将直接影响医药洁净室内的空气洁净度级别,本条要求主要是防止医药洁净室外未经净化的空气从孔隙处渗入室内,从而对洁净室造成污染。此外,洁净室内的洁净空气向外渗漏,也会造成能量的浪费。因此管道穿越处应采用套管方式加以密封。无法设置套管的部位应采取严格的密封措施,如选用微孔海绵、有机硅橡胶、橡胶圈及环氧树脂冷胶等材料加以密封。

10.2 给 水

10.2.1 医药工业洁净厂房中生产、生活和消防等各项用水对水质、水温、水压、水量、使用时间等会有不同的要求,分别设置将有利于各用水系统的管理和节约运行成本。当生产、生活用水的室外给水管网共用时,为防止生活用水系统被污染,生产和生活用水宜分别进户,生产用水进户主管上宜设置止回阀,同时需满足现行国家标准《建筑给水排水设计规范》(2009 年版)GB 50015 的要求。

10.2.2 管材的选用应从它的耐腐蚀性能,连接的方便可靠,接口的耐久不渗漏,材料的温度变形,抗老化性能等因素综合确定。

10.2.3 医药工业洁净厂房周围设置洒水设施,是为了便于保持洁净厂房周围的环境卫生,方便绿化管理。

10.3 排 水

10.3.1 医药工业洁净厂房的生产排水较为复杂,主要涉及以下几类:

第一类:一般的工业污水和废水(如设备洗涤、地面清洗等),可直接排入工厂废水处理系统进行处理。

第二类:含酸、碱的废水,主要涉及生产工艺中使用酸、碱的设备所排放的废水或离子再生等产生的废水,排放前应进行中和处理,以减少厂区排水管网的泄漏风险,减轻污水处理站的工作负荷。

第三类:高温污废水(排水水温高于 40℃),主要是不回收的蒸汽凝结水或使用蒸汽或热水的设备排放的废水(如蒸汽灭菌柜等),这部分污废水室内排水管道应有防止人员烫伤的措施(保温),应在排至室外后设置简易的降温措施,比如采用水封井或降温池等,防止冒热气。

第四类:含生物活性的生产污废水,比如含流感病毒或头孢类

的生产废水,应在排至污水管网或污水处理站前设置消毒灭活设备设施等。

第五类:带压或高压排水(如蒸汽灭菌柜的总排口,工艺设备的 CIP、SIP 排风口),这部分排水应单独排放至室外废水井,而不能与车间地面下水系统连接,以防止破坏地漏水封造成污水回流从而污染洁净室的风险。

第六类:含甲类、乙类有机溶媒的排水管道,主要是甲类、乙类生产区的工艺排水管道,依照现行国家标准《建筑设计防火规范》(2018 年版)GB 50016—2014 的第 3.6.11 条:“使用和生产甲类、乙类、丙类液体的厂房,其管、沟不应与相邻厂房的管、沟相通,下水道应设置隔油设施。”实际上,隔油池仅对不溶于水的有机溶媒有效,对于水溶性溶媒,隔油设施是没有任何用处的。一般工程实例中通常设置水封井,防止可燃气体互串而增加危险。

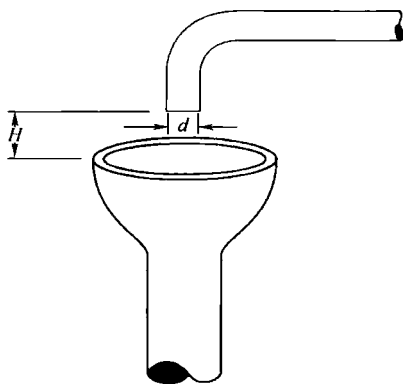
因此医药工业洁净厂房的生产排水需根据排水种类和性质,采取相应的措施加以排放。

10.3.2~10.3.4 医药洁净室内重力排水系统的水封和透气对于维护洁净室内各项指标是极其重要的。洁净室排水系统若不能保持水封,除了臭气会进入外,还会带来细菌等污染物,影响室内环境。另外,如洁净室内设有下水管道检查口,则当管道堵塞需要疏通时,下水道空气会污染洁净室,所以本条提出排水立管的检查口不应设置在洁净室内。水平排水主管上的清扫口应避免设置在医药洁净室。如不可避免时,则应设置在洁净级别较低的区域。A 级、B 级医药洁净室严禁设置清扫口。

对于不经常从地面排水的医药洁净室应不设置或少设置地漏,避免由于地漏的水封干涸造成室内环境受到污染。我国药品 GMP(2010 年修订)在附录 1“无菌药品”的第二十九条对此做了明确规定:“无菌生产的 A/B 级洁净区内禁止设置水池和地漏。在其他洁净区内,水池和地漏应当有适当的设计、布局和维护,并安装易于清洁且带有空气阻断功能的装置以防倒灌”。当生产需

要室内设置地漏,则应采用洁净室专用的带有可靠水封功能的洁净地漏,以避免洁净环境被下水系统微生物污染的风险。

同样道理,为了防止下水管道内空气和污水对生产设备的不利影响,本条提出了“生产设备的排水口应设置空气阻断装置”的要求。在美国机械工程师协会 2014 年出版的“生物制造设备”(ASME BPE 2014)中,也提出了洁净系统排水口防止倒灌的空气阻断装置的做法,如图 7 所示。



说明: $H=2 \times d$ 或 $H=1\text{in}(25\text{mm})$ 当 $d < \frac{1}{2}\text{in}(13\text{mm})$ 。

图 7 空气阻断装置示意图

由于排水沟不易清洁,其潮湿环境容易滋生微生物,所以医药洁净室内不宜设置排水沟。如生产确需设置时,则排水沟内表面应平整光滑,有足够坡度,内设洁净地漏,保持下水畅通,并且下水道与洁净室之间应有可靠的隔离措施。

10.3.5 为防止污染物质在卫生器具内积聚,影响环境卫生,医药工业洁净厂房内应采用不易积存污物、易于清扫的卫生器具、管材、管架及其附件。如可采用白陶瓷或不锈钢卫生器具;选用优质的镀铬或工程塑料制造的,表面光滑、易于清洗的卫生器具配件、

管材、管架及其附件。

10.3.6 厂房内应优先采用塑料排水管。建筑硬聚氯乙烯排水管具有质轻、便于安装、节能、不结垢和不腐蚀等特点。目前常用的橡胶接口机制的排水铸铁管应根据建筑物性质、建筑标准、建筑高度和抗震要求选用。

当排水温度大于 40℃ 时(如加热器、开水器的排水管道),应选用金属排水管或耐热塑料排水管。如采用普通塑料管,则会使其寿命大大缩短,甚至会软化损坏。

10.4 消防设施

10.4.1 根据工业建筑物对消防要求的不断提高和消防技术的进步,现行国家标准《建筑设计防火规范》GB 50016、《消防给水及消火栓系统技术规范》GB 50974 及《自动喷水灭火系统设计规范》GB 50084 等消防设计规范正不断修订完善,所以医药工业洁净厂房的消防设计应首先符合这些最基本的消防规范。

10.4.2 本条是医药工业厂房消防设计的原则。消防设施是医药工业洁净厂房的一个重要组成部分,因为医药工业洁净厂房是一个相对密闭的建筑物,室内房间分隔多,通道狭窄而曲折,使人员的疏散和救火都比较困难。为了确保人员生命财产的安全,设计中应贯彻“以防为主,防消结合”的消防工作方针,除了采取有效的防火措施外,还必须设置必要的灭火设施及消防水排除系统。医药工业洁净厂房消防系统的设置,应根据药品生产的工艺特点、对空气洁净度级别的不同要求,以及生产的火灾危险性分类、建筑耐火等级、建筑物体积、当地经济技术条件等因素确定。除了水消防外还应设置必要的灭火设备,如泡沫灭火系统、干粉灭火器、灭火毯、沙桶等。

10.4.3 为正确、合理设置医药工业洁净厂房内的消火栓,本条对此做了规定。

尽管设在医药洁净区的消火栓采用嵌入式安装,但对医药洁

净室的洁净毕竟会有影响,为此,消火栓尽可能设置在非洁净区域或级别较低的净化区。如必须设置在净化区,则消火栓面板应采用不锈钢材料,并易于清洁。

消火栓系统的设计应完全满足现行国家标准《消防给水及消火栓系统技术规范》GB 50974 关于室内消火栓的具体要求。

10.4.4 医药工业洁净厂房的特点是房间多、走道曲折,当火灾发生时不易及时发现,而湿式自动喷水灭火系统均有反应速度快,可有效扑灭初期火灾,在医药工业洁净厂房设计中得到广泛应用,无不良情况发生。

而对于空气洁净度 B 级及 B 级以上的医药洁净室,由于这些区域大多用于无菌药品的生产,洁净室的温度、湿度,悬浮粒子数和微生物限度严格受控,且室内需要定期的清洁消毒。所以对于这些医药洁净室,为防止由于喷淋系统误操作而影响洁净级别,对药品质量造成潜在污染的不利影响,本条提出了对于 B 级及 B 级以上的高级别医药洁净室不宜设置喷头的要求。

10.4.5 本条主要针对医药工业洁净厂房内安装有生产辅机、空调机组以及公用工程机组的设备层和技术夹层及技术夹道而言。这些场合不属于生产区,但需要设备操作人员的日常监控和维修保养,因此有必要设置消防灭火设施。而对于主要敷设空气调节系统风管、公用工程管道、照明和动力电缆的轻质技术夹层而言,一旦洁净室及其设备系统调试完毕正常运行后,人员无须进入。此类夹层虽然设置有人检修用走道板,也由于夹层内部空间狭小、管线复杂,但主要用于局部的维护作业,整个夹层属于不通行夹层,不需设置消火栓及灭火器。就算设置了这些灭火设施,也由于夹层内部空间狭小、管线复杂,无法发挥应有的作用。

10.4.6 设置灭火器是扑救初期火灾最有效的手段,据统计 60%~80% 的建筑初期火灾在消防队到达之前是靠灭火器扑火。所以医药工业洁净厂房各层、各场所均应按照现行国家标准《建筑灭火器配置设计规范》GB 50140 的规定配置灭火器。

10.4.7 医药工业洁净厂房内有些设备仪器较贵重,药品附加值高。而由于厂房内部分隔多,室内通道曲折,人员疏散不易,因此当采用气体灭火系统时,所采用的灭火剂应避免导致人员窒息死亡。而卤代烷灭火剂除了能造成人员窒息外,还会破坏大气臭氧层,影响生态环境,因此不应采用。

当存放贵重设备仪器、物料的医药洁净室设置自动喷水灭火系统时,采用预作用系统可防止管道泄漏或误喷造成水渍损失,同时还能避免干式灭火系统滞后喷水的现象。

11 电 气 设 计

11.1 配 电

11.1.1 医药工业洁净厂房中工艺设备用电负荷等级应由其对供电可靠性的要求确定。此外,厂房净化空气调节系统的正常运行与药品生产密切相关,医药洁净室空气洁净度对药品质量影响很大。对这些用电设备的可靠供电是保证生产的前提。医药工业洁净厂房一旦停电,室内空气会很快污染,严重影响药品质量。同时,医药工业洁净厂房是密闭厂房,由于停电造成送风中断,室内新鲜空气得不到补充,有害气体不能排出,对人员健康不利。因此,必须保持医药工业洁净厂房净化空气调节系统的正常运行。

医药工业洁净厂房需要高照度高质量照明。为获得良好和稳定的照明条件,除了合理设计照明形式、光源、照度等问题外,最重要的是保证供电电源的可靠性和稳定性。

医药工业洁净厂房照明电源直接由变电所低压照明盘专线供电,把它与动力供电线分开,避免引起照明电源电压频繁的和较大的波动,同时增加供电的可靠性。如医药工业洁净厂房规模较大,厂房内设有变电所,就可满足本条的要求。考虑到一些规模较小的洁净厂房,一般由外部变电所提供一至二回路低压电源进入厂房配电室,此时只要保证净化空气调节系统和照明系统为单独配电回路,也能满足安全可靠的运行要求,并可节约厂区电缆及开关设备的投资,给设计人员留有一定的选择余地。故本条对由变电所专线供电的要求为“宜”。

11.1.2 从洁净厂房发生的火灾事故中了解,电气原因引起的火灾事故占很大比例。为了防止医药工业洁净厂房在节假日停止工作或无人值班时的电气火灾,以及当火灾发生时便于可靠地切断

电源,所以电源进线(不包括消防用电)应设置切断装置。为了方便管理,切断装置宜设在非医药洁净区便于操作管理的地点。

11.1.3 消防用电设备供配电设计有严格要求,并在现行国家标准《建筑设计防火规范》GB 50016 中做了明确规定。医药工业洁净厂房从工程投资规模和厂房的密封性等方面考虑,防火设计更显重要,故把消防用电设备的供配电设计作为单独一条提出。

11.1.4 医药洁净室内的配电设备暗装主要是为了防止积尘,便于清扫。另外,医药洁净室建筑装修要求较高,配电箱应与室内墙体颜色相协调,保持美观整齐。对于大型配电设备,如落地式动力配电箱,暗装比较困难,为了减少积尘,宜放在非洁净区,如技术夹层或技术夹道等。同时 A 级、B 级净化区内不宜设置配电箱。

11.1.5 医药工业洁净厂房内通常根据产品类别划为不同的生产区域,据此设置配电回路,能满足计量及管理方面的要求。

11.1.6 由于药品生产剂型多,品种多,产品规模大小不一,致使通风系统的设备并不一定完全按照不同防火分区独立设置,故本条对按防火分区分别设置配电线路的要求为“宜”。

11.1.7、11.1.8 由于医药洁净室需要经常清洗,有些医药洁净室的墙面、地面还有防腐要求,所以电气管线宜敷设在技术夹层、技术夹道内。考虑防火要求,管材应采用非燃烧体。出于同样原因,连接至设备的电线管线和接地线宜暗敷,如明敷时,电气线路保护管应采用外表光滑、易清洁的不锈钢或其他不易锈蚀、不污染环境材料,接地线应采用不锈钢材料。

当净化空气调节系统停止运行,该系统又未设值班送风时,为防止由于压差而使尘粒通过电线管线空隙渗入医药洁净室,所以医药洁净室与非洁净室之间或不同空气洁净度级别医药洁净室之间的电气管线口应做密封处理。

11.2 照 明

11.2.1 医药洁净室的照明一般要求照度高。但灯具安装的数量

受到送风风口数量和位置等条件的限制,这就要求在达到同一照度值的情况下,安装灯具的个数最少。荧光灯的发光效率一般是白炽灯的3倍~4倍,而且发热量小,有利于空调整能。此外,医药洁净室天然采光少,在选用光源时还需考虑其光谱分布宜接近于自然光,荧光灯基本能满足这一要求。因此目前国内外医药洁净室一般均采用荧光灯作为照明光源。当有些医药洁净室层高较高,采用一般荧光灯照明很难达到设计照度值时,可采用其他光色好、光效更高的光源。由于某些生产工艺对光源光色有特殊要求,或荧光灯对生产工艺和测试设备有干扰时,也可采用其他形式光源。

11.2.2、11.2.3 虽然照明灯具并不是医药洁净室的主要污染源,但如果灯具结构不合理以及安装方式不妥,外界的污染物会通过灯具缝隙渗入从而破坏洁净环境。因此照明灯具应采用造型简单、密封良好、易于清洁的形式。医药洁净室通常采用灯具吸顶安装的方式,这种方式安装简单,顶棚开孔小,且可根据风口布置灵活调整灯具位置,因此在医药洁净室设计中被广泛采用。但是这种安装方式下,灯具的检修和灯管的更换工作均需在医药洁净室内进行。检修人员、工器具和零配件(如灯管)必须携带入洁净室,而这些物品无法做到完全的消毒灭菌,因此洁净环境存在着被污染的潜在风险。对于生产非最终灭菌无菌药品的无菌洁净室而言,由于房间的洁净度及其微生物限度严格受控,所以一旦灯具故障需要检修,由于外界物品的带入,会造成无菌环境被破坏。

由于紫外线对人体皮肤有伤害,因此需要设置紫外消毒灯的房间,紫外灯的控制开关应设在房间外。

11.2.4 照明与药品生产的关系见本标准第3.2.6条的条文说明。医药洁净室照度值执行本标准第3.2.6条的规定。

11.2.5 根据调查,现有医药洁净室的照度均匀度一般都能达到0.7。使用者认为此值能满足要求。

11.2.6 有防爆要求的医药洁净室,其照明器具的选择和安装根据国家有关规定应首先满足防爆要求,同时再考虑满足洁净要求。

11.2.7 医药工业洁净厂房的正常照明如因电源故障停电,可能因误操作而引发火灾、爆炸和中毒等事故,对人身安全、财产会带来危险和损失,本条规定应设置备用照明,就是为了防止上述事故和情况发生,同时也能保证消防工作正常进行。

备用照明应满足所需要的场所或部位进行各项活动和工作所需的最低照度值。一般场所备用照明的照度不应低于正常照明照度标准的 1/10。消防控制室、应急发电机室、配电室及电话机房等房间的主要工作面上,备用照明的照度不宜低于正常照明的照度值。为减少灯具重复设置,节省投资,备用照明可作为正常照明的一部分。

11.2.8 本条为强制性条文。医药工业洁净厂房是密闭厂房,内部分隔多,室内人员流动路线复杂,出入通道迂回,为便于事故情况下人员的疏散及火灾时能救灾灭火,所以厂房内应设置供人员疏散用的火灾应急照明。

火灾应急照明系统一般推荐采用内带蓄电池储能的灯具,其最少持续供电时间及最低照度应符合现行国家标准《建筑设计防火规范》GB 50016 的有关规定。

在安全出口、疏散口和疏散通道转角处设置标志灯以便于疏散人员辨认通行方向,迅速撤离事故现场。在消防救援窗设红色应急灯,以便于消防人员及时进入厂房进行灭火。当应急灯设置在洁净室时,灯具形式应满足净化要求。

有净化环境要求的区域宜采用嵌入式灯具,灯具外形一致,平时作为正常照明的一部分,当突发停电时,自动转入蓄电池供电状态,供操作人员做离开前的善后处理。也可采用部分灯具另设专用照明线路由 EPS 或柴油发电机组集中供电的形式,可视工程具体情况而定。

11.3 通 信

11.3.1 医药洁净室设置与内外部联系的通信装置如电话、对讲

电话等,主要用于正常的工作联系;发生火灾时可与外部联系,及时采取有效的灭火措施;减少非必须人员进入洁净室内所产生的尘粒和微生物。

由于医药洁净室有空气洁净度和微生物限度的要求,生产环境需要定期清洁消毒,因此医药洁净室内应选用表面光滑、不易积尘、便于擦拭并可消毒灭菌的洁净电话。

11.3.2 我国药品 GMP(2010 年修订)附录 1“无菌药品”第十九条提出:“洁净区内的人数应当严加控制,检查和监督应当尽可能在无菌生产的洁净区外进行”。因此为确保生产环境的空气洁净度级别,防止不必要人员进入,防止药品生产受到不必要的污染,医药工业洁净厂房可设置闭路电视监视系统,以对生产过程进行必要的监控。同时闭路电视监视系统的设立,对于保障医药洁净室的安全运行,及早发现火灾、防盗等也起到重要作用。

11.3.3 大多数医药洁净室设有生产用的贵重设备、仪器和价值昂贵的物料和药品,一旦着火损失巨大。同时医药洁净室内人员进出迂回曲折,人员疏散比较困难,火情不易被外部发现,消防人员难以接近,防火有一定困难,因此设置火灾自动报警装置十分重要。

目前我国生产的火灾报警探测器的种类较多,常用的有感烟式、紫外线感光式、红外线感光式、定温或差温式、烟温复合式和线性火灾探测器等。可以根据不同火灾形成的特征选择适当的火灾自动探测器。但由于自动探测器不同程度地存在误报的可能性,手动火灾报警按钮作为一种人工报警措施可以起到确认火灾的作用,也是必不可少的。发生火灾时,火灾报警系统能够及时准确地发出警报,对保障人员的安全具有至关重要的作用。

11.3.4 本条为强制性条文。根据现行国家标准《火灾自动报警系统设计规范》GB 50116 的要求,采用集中报警系统和控制中心报警系统的保护对象,火灾时影响面大,为了便于火灾时统一指挥人员有效疏散,要求在集中报警系统和控制中心报警系统中设置

消防应急广播。

11.3.5 医药工业洁净厂房应设置火灾集中报警系统。为加强管理,保证系统可靠运行,集中报警控制器应设在专用的消防控制室内;根据现行国家标准《建筑设计防火规范》GB 50016 的规定,消防控制室可单独设置,也可附设在建筑物内。消防专用电话线路的可靠性关系到火灾时消防通信指挥系统是否灵活畅通,故本条规定消防专用电话网络应独立布线,设置独立的消防通信系统,不能利用一般电话线路代替消防专用电话线路。

11.3.6 本条规定探测器报警后,强调人工核实和控制,当确认真正发生火灾后,按规定设置的联动控制设备进行操作并反馈信号,目的是减少误报警造成的不必要损失。因为医药洁净室内的生产要求与普通环境不同,对于空气洁净度级别高的医药洁净室,一旦净化空气调节系统关闭后再恢复运行,也必须对室内环境进行测试,达到要求的洁净度标准后才能继续生产。

医药洁净室内火灾报警核实后,消防联动控制设备可按以下程序操作:

(1)启动室内消防水泵,接收其反馈信号。除自动控制外,还应在消防控制室设置手动直接控制装置。

(2)关闭有关部位的电动防火阀,停止相应的空调循环风机、排风机及新风机,并接收其反馈信号。

(3)关闭有关部位的电动防火门、防火卷帘门。

(4)控制备用应急照明灯和疏散标志灯燃亮。

(5)在消防控制室或低压配电室,应手动切断有关部位的非消防电源。

(6)启动火灾应急广播,进行人工或自动播音。

(7)控制电梯降至首层,并接收其反馈信号。

(8)启动有关部位的防烟和排烟风机、排烟阀等,并接收反馈信号。

(9)疏散通道上的所有门禁强制开锁。

11.3.7 本条为强制性条文。医药工业洁净厂房中,有不少使用和储存可燃、助燃气体和可燃液体的生产场所,为防止因这些物质泄漏而引起的火灾爆炸事故,在这些场所设置可燃气体探测器,是十分必要的措施;医药工业洁净厂房中,还有不少生产场所使用和储存有毒气体,在这些场所设置有毒气体检测器,并将报警信号与事故排风机相连,是保障人身安全的重要措施。

11.4 静电防护及接地

11.4.1 医药工业洁净厂房的室内环境中,许多场合存在着静电,从而导致以下危害:

- (1)电子器件、电子仪器和电子设备的损坏,性能下降;
- (2)人体遭受电击伤害;
- (3)引燃引爆易燃易爆物质;
- (4)因尘埃吸附影响环境空气洁净度。

因此医药工业洁净厂房工程设计中要十分重视防静电环境设计。

11.4.2 防静电地面采用具有导静电性能的材料,是防静电环境设计的基本要求。目前国内生产的防静电材料及制品有长效型、中效型和短效型。长效型必须是长时间保持静电耗散性能,时间为10年以上;短效型能维持静电耗散性能3年以内;中效型为3年~10年。医药工业洁净厂房一般为永久性建筑,因此条文规定防静电地面应选用具有长效性静电耗散性能的材料。

本条第2款、第3款中规定的防静电地面的表面电阻率、体积电阻率和地面对地泄放电阻值,是参照现行电子行业标准《电子产品制造与应用系统防静电检测通用规范》SJ/T 10694 制定的。

11.4.3 净化空气调节系统的送风回风口、风管和排风系统的排风管是易于产生静电的部位,因而规定了风口、风管的防静电接地的要求。

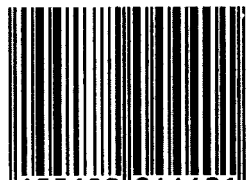
11.4.4 本条为强制性条文。医药工业洁净厂房内可能产生静电

的生产设备(包括防静电安全工作台)和容易产生静电的流动液体、气体或粉体的管道,应采取防静电接地措施,将静电导除。当这些设备与管道处在爆炸和火灾危险环境中时,设备和管道的连接安装要求更加严格,以防发生严重灾害。因此强调执行现行国家标准《爆炸危险环境电力装置设计规范》GB 50058 的规定。

11.4.5 考虑到洁净环境的特殊要求,等电位联结可在吊顶上形成闭合干线回路,支线从吊顶上穿不锈钢管引下。

11.4.6 为了解决好各个接地系统之间的相互关系,接地系统设计时,必须以防雷接地系统设计为基础。除有特殊要求的设备外,大多数情况下各种功能接地系统首先推荐采用综合接地方式,即各类不同功能的接地共用一个户外接地系统。

S/N:155182 · 0444



9 155182 044401

统一书号: 155182 · 0444

定 价: 36.00元