

T

团 体 标 准

T/ZAPA 0001—2020

医药洁净厂房运行维护技术规范

TECHNICAL SPECIFICATION FOR OPERATION AND MAINTENANCE OF
PHARMACEUTICAL CLEAN WORKSHOP

郑州市空气净化协会 发布

目 次

前 言.....	II
1 范围.....	3
2 规范性引用文件.....	3
3 术语和定义.....	3
4 一般要求.....	4
5 生产区域的日常维护.....	55
6 设备的运行与维护.....	5
7 无菌药品生产区域的控制要求.....	7
8 特殊性质药品的生产要求.....	8
9 无菌室的消毒要求.....	9
10 设备故障的处理.....	9
11 检测技术要求.....	9

前 言

本标准按照 GB/T1.1《标准化工作导则 第1部分：标准的结构和编写》给出的规则起草。

本标准由郑州市空气净化协会提出并归口。

本标准起草单位：郑州市空气净化协会、河南纳科建设集团有限公司、河南盛川净化工程有限公司、河南省米净环境科技有限公司、山东清逸净化工程有限公司、河南省医药质量管理协会、郑州科林净化设备有限公司、郑州科净环境工程有限公司、河南省恒净净化工程有限公司、亿联鑫工程科技有限公司、河南省康利检测技术有限公司、郑州市昊泰彩钢板业有限公司、郑州宝莲科技有限公司、河南麦润环保科技有限公司、河南省医药设计院、遂成药业股份有限公司、天方药业有限公司、河南润弘制药股份有限公司、河南羚锐制药股份有限公司、郑州源创吉因实业有限公司、河南郑净环境科技有限公司

本标准主要起草人：曾延锋、李志峰、周建平、张树芳、黄海超、赵卫东、林锋、姬广盛、余荣献、赵伟、车福亮、李苏梅、车森、云鹏、王军辉、罗琦、李俊霞、巩玉荣、石勇志、李磊、赵辉

医药洁净厂房运行维护技术规范

1 范围

本标准规定了医药洁净厂房运行维护的一般要求、术语和定义、生产区域的日常维护、设备的运行与维护及检测技术要求。

本标准适用于医药洁净厂房及相关企业的生产运行维护。

2 规范性引用文件

下列文件对于本文件的应用是必不可少的。凡是注日期的引用文件，仅所注日期的版本适用于本文件。凡是不注日期的引用文件，其最新版本（包括所有的修改单）适用于本文件。

GB/T 16292 医药工业洁净室（区）悬浮粒子测试方法

GB/T 25915.3/ISO 14644-3 洁净室及相关受控环境 第3部分：检测方法

GB/T 25915.9/ISO 14644-9 洁净室及相关受控环境 第9部分：按粒子浓度划分表面洁净度等级

GB/T 29469 洁净室及相关受控环境性能及合理性评价

GB/T 36066 洁净室及相关受控环境体测技术分析与应用

GB/T 36306 洁净室及相关受控空气化学污染控制指南

GB/T 36370 洁净室及相关受控环境空气过滤器应用指南

GB/T 36372 洁净室及相关受控环境组合式围护结构通用技术要求

GB/T 33555 洁净室及相关受控环境静电控制技术指南

GB 50457 医药工业厂房设计规范

GB 50591 洁净室施工及验收规范

ISO 14644-1 洁净室及相关受控环境 第1部分：空气洁净度等级

SN/T 3080.1 洁净度和相关受控环境 生物污染控制 第1部分：通则和方法

SN/T 3080.2 洁净度和相关受控环境 生物污染控制 第2部分：生物污染数据的评定和解释

QJ 2214 洁净室（区）内洁净度级别及评定

3 术语和定义

GB 50457及GB/T 36066 界定的术语和定义适用于本文件。

3.1

医药洁净厂房 Clean Pharmaceutical plant

空气悬浮粒子和微生物浓度，以及温度、湿度、压力等参数受控的厂房或限定空间。

3.2

维护保养 Maintenance

维护保养是指对设备、器材等的检查、试验、修理、配装、分级、回收等

3.3

维护保养运营人 Maintenance operator

是指从事医药洁净厂房维护保养服务的个人、组织或者企业。

3.4

静态 static state

指的是生产设备已安装好并能运行且无操作人员，同时又是指指在操作完成后无人状态下，经过（15~20）min的短暂自净清洁后的状态。

3.5

动态 dynamic state

已处于正常生产状态，设备在指定的方式下进行，并且有指定的人员按照规范操作。

3.6 **洁净度 air cleanliness**

以单位空气体积中空气某粒子和微生物的数量来区分的洁净程度。

3.7

悬浮粒子 airborne particles

用于空气洁净度分级的空气中悬浮粒子尺寸范围在（0.5~5）um的固体和液体粒子。

3.8

HVAC heating、ventilation and air conditioning

HVAC是heating、ventilation and air conditioning的英文缩写词，意为供热通风与空气调节。

4 一般要求

4.1 医药洁净厂房应符合 GB 50457 和 GB 50591 的要求。

4.2 医药洁净厂区应制定和落实安全防范管理制度，制定维护保养的规章制度，建立维护保养工作的长效机制和应急预案，保证系统能有效运行。

4.3 医药洁净厂区的维护保养技术资料应包括各系统的使用说明书、运行记录、维护保养记录、系统集成记录、系统改造申请报告及改造细则记录、故障处置记录等，且所有记录单应标注详细日期。

4.4 医药洁净厂区应配备专业维护保养人员，专业维护保养人员应定期定时参加业务和技能培训，考核合格后方可上岗。

4.5 不具备维护保养能力的企业，可以委托维护保养运营人对医药洁净厂房进行维护保养。

- 4.6 维护保养运营人应具有独立法人资质、具备完善的保养服务体系、取得维护保养相关资质，且应配备与维护保养工作相适应的器具、设备和仪器仪表等。
- 4.7 维护保养运营人可根据系统运行情况及工作需要，向医药洁净厂提出体系系统设备升级改造的建议。

5 生产区域的日常维护

5.1 基本要求

- 5.1.1 每月对洁净厂房的外围（包括门窗、辅助用房内的灯具、风幕机、灭蝇灯、驱鼠器等）设施进行检查，发现问题应及时报修并做好记录。未经质管部门批准，不得随意开启安全门。
- 5.1.2 每月对洁净厂房技术夹层、彩钢板结构、密封门、窗和传递窗、水池、地面环氧层等进行检查，发现渗漏脱胶、门窗变形漏风、地面破损等情况及时报修并做好记录，对无法停止使用的设施。应安排在工厂休息时进行维护。
- 5.1.3 每周应对洁净厂房的照明、应急灯具、超净台、风淋室、消毒器等设备进行检查，发现问题及时报修并做好记录。
- 5.1.4 洁净厂房内的消防及监控系统应每个月进行例行检查，发现问题及时报修并做好记录。

5.2 组合式结构维护

医药洁净厂房内的组合式结构维护应符合 GB/T 36372 规定。

5.3 生物污染控制

洁净区内的生物污染控制应符合 SN/T 3080.1 规定，其中包括压缩气体、房内空气、制造设备、监控/测量装置、存储容器、人员数量、人员的未防护表面、个人服装、防护服、墙壁/天花板、地面、门、工作台、椅子及其它来源进入的空气等；应对上述内容进行检测及维护。数据测量值应符合 SN/T 3080.2 规定，且应按规定做好记录。

5.4 化学污染控制

洁净区内的空气化学污染控制应符合 GB/T 36306 规定，其主要包括作业人员（汗水、K 离子、PVC 手套等）、制造过程中所用的化学原料（清洁剂、特殊气体的泄露等），以及洁净区内用材的“释气”和设备泄露（各类密封胶、塑料材质和机台维修等）。应定期对空气进行检测，检测方法参照 GB/T 36306 标准附录 B 中的 B.1、B.2 和 B.3 规定。控制措施参见 GB/T 36306 标准的第 6 条款。数据测量值应符合标准规定，且应做好记录。

5.5 静电控制

- 5.5.1 静电控制及控制方法应符合 GB/T 33555 规定。
- 5.5.2 控制的相对温度和湿度分别为 $(23^{\circ} \pm 2^{\circ})\text{C}$ 和 $(50 \pm 10)\%$ 。

6 设备的运行与维护

6.1 HVAC 系统日常运行维护

6.1.1 洁净空调机组包括过滤器、风机运行（启停、频率）、异常声音、轴承润滑、皮带松紧程度、阀门开度（湿度、温度、风量等）。在平常运行中，应观察机组运行是否正常，是否有异响，皮带是否有松动现象，阀门的开度是否正常。

6.1.2 冷却系统包括温度、压力、异常声音、润滑、皮带松紧程度、水质管理，每个工作日要注意观察冷却系统的温度是否正常，压力是否在正常值内，系统运转时是否正常，皮带的工作状态是否符合要求，水质是否达标，水泵应没有异常声音。

6.1.3 每3个月需定期检查风机、电机的轴承。检查电机轴的密封圈密封情况，如有必要更换应立即更换；定期检查安装连接处是否松动；通过监听异常噪声，振动检测，监控用油量或轴承测振元件等来检查轴承运行情况。如有异常发生，应立即停机，检查原因并及时排除。

6.1.4 处理超标的湿空气时，可使用除湿机处理超标的湿度，湿度的检测使用湿度计测量。

6.1.5 生产间单独控制温度系统应符合设计要求，应按厂商提供的使用说明书进行操控。在生产前，应对所有排风送风与空调箱的接口处进行检测，检测接口处是否有漏气，接口处是否平整；检查空调是否工作正常；所有检测正常后，方可进行生产。

6.1.6 系统运行后，每年清洗一次风管，用吸尘器除去风管内表面灰尘。应定期冲洗机组表冷器盘管、去除盘管外积灰；盘管使用2至3年后，应清洗管内水垢，如有条件，机组盘管用冷、热水宜采用软化水进行清洗。

6.1.7 新风系统

6.1.7.1 新风系统在使用过程中，需要专业人员对系统进行定期检查，并调节风量，保证新风系统的正常运行效果。

6.1.7.2 定期对风口和滤网进行清洗，必须使用专业的清洁药剂对新风系统的风口以及滤网进行清洗，并将灰尘全部清理干净，以免影响新风系统的正常使用；注意观察风速系统的风速是否达标。

6.1.7.3 定期对主机连线进行检查，如出现老化或松动情况，要及时处理，以免带来不可预料的后果。

6.1.7.4 由专业的维修人员定期对管道的气密性以及控制面板进行检测与维护，发现问题要及时处理，以改善新风运行效果。

6.1.8 新、回风混合系统包括低湿度工艺和带消毒排风系统，在生产前要对湿度及消毒排风系统进行以下检测：

——低湿度工艺是否符合设计要求，湿度是否达到设计标准；

——消毒排风系统是否达到设计要求，消毒排风是否达到设计标准。

6.2 HVAC 系统的监控

6.2.1 洁净区内的房间静压（压差）应符合 GB/T 33555 标准规定。

6.2.2 系统的温、湿度应达到设计和生产环境的需求。

6.2.3 粒子的浓度划分表面洁净度等级及测试应符合 GB/T 25915.9/ISO 14644-9 规定。

6.2.4 注意观察风速系统的风速是否达标。

6.3 过滤器的类型及性能要求

6.3.1 空气过滤器应符合 GB/T 36370 要求。其中过滤器分为普通过滤器、预过滤器、末端过滤器。

6.3.2 普通过滤器

普通过滤器分为粗效、中效、中高效、亚高中效、高效和超高效，其中高效及超高效设置在末端，其要求应符合GB/T 36370规定，过滤效率规格不应低于ISO 35 H级。检测过滤效率值应达到以下要求：

- 初效过滤器：5 μm 颗粒过滤效率在（20~80）%；
- 中效过滤器：1 μm 颗粒过滤效率在（20~70）%；
- 亚高效过滤器：0.5 μm 颗粒过滤效率在（95~99.5）%；
- 高效和超高效过滤器（HEPA）：0.3 μm 颗粒过滤效率大于99.99%。

6.3.3 预过滤器

预过滤器是为保护下一级过滤器或末端过滤器，其过滤率应不低于90%。应符合GB/T 36370规定。

6.3.4 末端过滤器

末端过滤器的过滤效率不应低于ISO 35 H级，其过滤率不应低于99.95%，应符合GB/T 36370规定。

6.4 过滤器的更换与维护

6.4.1 过滤器应有简单实用的阻力监测装置，并能较准确直观给出更换预过滤器信息，宜可根据供货商或空调设计师的建议进行更换。

6.4.2 高效过滤器应定期进行PAO检漏测试，检查是否有泄漏，当过滤器压损达到初阻力的2倍时，则需要更换。还应定期检测风速、风量，如果不能满足要求时，就需要进行更换。

6.4.3 用PAO测试方法对高效过滤器进行完整性测试。

6.4.3.1 静止检测时，透过率高于0.01%即为漏点。

6.4.3.2 尘，分为热发尘和冷发尘。热发尘由气相物质凝结成的单分散相气溶胶；冷发尘：由有压缩空气通路的喷嘴雾化得到多分散相气溶胶。

6.4.3.3 测试条件，按下例要求执行：

- a) 气溶胶适宜浓度（20-80） $\mu\text{g/L}$ ；
- b) 风速为设计风速（80-120）%之间；
- c) 气溶胶质量中径（0.5-0.7） $\mu\text{g/L}$ 。

6.5 评定标准

渗漏指认为探头静止不动时的标准透过率为0.01%，在静止检测时，若透过率高于0.01%时即为漏点。

7 无菌药品生产区域的控制要求

7.1 根据无菌药品的生产规定，药品生产洁净区分区分为A、B、C和D四级。

7.2 洁净度等级测试

7.2.1 根据无菌药品生产规定，生产洁净区的洁净度等级测试应符合表1中的要求。

表 1 生产洁净区的洁净度等级测试

洁净度级别	悬浮粒子最大允许数量/m ³			
	静态		动态	
	≥0.5 μm	≥5.0 μm	≥0.5 μm	≥5.0 μm
A级	3520	20	3520	20
B级	3520	29	352000	2900
C级	352000	3900	3520000	29000
D级	3520000	29000	不做规定	不做规定

7.2.2 洁净区内的悬浮粒子的洁净度、浓度限值的测试应按 ISO 14644-1 标准规定；测试采样点、位置次数、测试方法及所需用的测试仪器应按 GB/T 16292 的规定。

7.2.3 根据洁净度级别和空气净化系统确认的结果及风险评估，确定取样点的位置并进行日常动态监控。

7.3 单向流的系统在其工作区域必须均匀送风，截面风速为 (0.36-0.54) m/s (指导值)。应有数据证明单向流的状态并经过验证 (注：A 级为单向流，B、C、D 级为乱流)。

7.4 为保持生产区环境的洁净度，标定送风量，其根据热、湿负荷计算确定送风量。应满足 (15~20) min 洁净室自净的时间所需的风量。

7.5 压差控制

7.5.1 在洁净区与非洁净区之间、不同级别洁净区之间的压差应不低于 10Pa，保持适当的压差梯度，以防止污染和交叉污染。

7.5.2 压差的基准应考虑如下的因素

——在门关闭时，防止非洁净区的空气由门缝渗入洁净区；

——在门开启时，保证有足够的气流向外流动，尽量削减由于开门动作和人员进入的瞬间而带进来的气流，并在门开启状态下，保证气流方向是由高级别向低级别的流向，以便将污染减小到最低程度；

——无菌室的门自动关闭；

——更衣室应有足够的换气次数。更衣室后段的静态级别应与其相应洁净区的级别相同；

——在压差重要的相邻之间安装压差表，且定期记录压差数据。

7.6 防止室外空气倒灌的措施

7.6.1 室外空气倒灌是洁净厂房在非生产时间，净化系统停止运行时，洁净室失去正压，周围环境的脏空气会通过风道或其它建筑孔洞倒灌入室内，为防止此情况发生，应降低未处理或经充分处理的空气再次进入生产区污染的风险，在排风口处应增加排风止回阀。

7.6.2 采用机械连锁传输物料的设备，应用正压气流保护并随时监测压差。

7.6.3 无菌区与非无菌区传送带应有正压气流保护，并备有密封挡板。

8 特殊性质药品的生产要求

8.1 生产特殊性质的药品，必须采用专用和独立的厂房、生产设施和设备，定期对生产设施及设备进行测试及维护。

8.2 药品产生量大的操作区域应当保持相对负压，每日应对操作区域进行测试，应达到设计要求。

8.3 生产 β -内酰胺结构类药品、性激素类避孕药品必须使用专用设施（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，定期对环境、设施和设备进行测试，应达到设计要求。

8.4 生产某些激素类、细胞毒性类、高活性化学药品应当使用专用设施（如独立的空气净化系统）和设备，每日应对其进行测试，以符合相关标准的要求。

8.5 上述的空气净化系统，其排风应当经过净化处理，且应定期对其进行维护与保养。

9 无菌室的消毒要求

9.1 应按操作规程对洁净区进行清洁和消毒。一般情况下，所采用消毒剂的种类应多于一种。不用紫外线消毒替代化学消毒。应定期进行环境监测，及时发现耐受菌株及污染情况，并做好记录。

9.2 应随时监测消毒剂和清洁剂的微生物污染状况，配制后的消毒剂和清洁剂应存放在清洁容器内，

存放期不得超过规定时限。A/B级洁净区应使用无菌的或经无菌处理的消毒剂和清洁剂，消毒后应对环境进行检测，达到要求后方可进行生产。

9.3 必要时，可采用熏蒸的方法降低洁净区内卫生死角的微生物污染，应验证熏蒸剂的残留水平。

9.4 最终灭菌无菌药品生产车间通常使用化学气体熏蒸对区域进行灭菌，亦称大消毒，消毒后应对消毒、

环境进行检测，达到要求后方可进行生产。

9.5 灭菌介质

——石碳酸与乳酸混合气体(1:1)；

——气化双氧水；

——臭氧、紫外线。

9.6 通过室内化学气体残留测试验证系统是否满足工艺要求的灭菌周期。

10 设备故障的处理

10.1 无菌药品生产的洁净区空气净化系统应保持连续运行，维持相应的洁净度级别。因故停机再次开启空气净化系统时，应进行必要的测试，以确认仍能达到规定的洁净度级别要求。

10.2 在洁净区内进行设备维修时，如洁净度或无菌状态遭到破坏，应对该区域进行必要的清洁、消毒或灭菌，待监测合格后方可重新开始生产操作。。

11 检测技术要求

11.1 检测条件

11.1.1 已装的过滤系统检漏合格（注：过滤器出厂前应检漏合格）。已装过滤系统检漏可以作为单项列入检测项目。

11.1.2 净化机组系统完成吹扫和调试，风速、风量及压差应符合设计要求。

11.1.3 技术准备按 GB/T 36066 规定执行。

11.2 检测仪器受控

11.2.1 检测仪器应受控，并在标定的有效期内能正常运转，辅料应在使用有效期内使用。

11.2.2 仪表量程、灵敏度/分辨率应满足检测项目要求。

11.2.3 仪表准确度/测量不确定度应满足检测项目要求。

11.3 检测作业人员要求

11.3.1 应经过上岗培训，工作时应穿戴洁净室等级要求的洁净服装，应对进入洁净区作业的人数进行控制，以降低污染风险。

11.3.2 检测作业时，严格执行仪器/仪表的正确操作规程，按 GB/T 36066 规定执行。

11.4 检测项目

——风量、风速、压差检测；

——过滤器安装更换后应进行检漏测试；

——洁净度检测；

——噪声、照度、温度、相对湿度项目检测；

——菌落数的检测，系统灭菌、消毒后，运行 24h 后，用沉降菌的方法取样，并及时送实验室培样。

——气流平行度测试。

11.5 数据整理，确保采集数据的真实性，无修改，且应保留原始记录并存档。

11.6 每次完成测试后，应形成报告，其内容包括合同要求的检测项目和相关要求、执行的相关技术标准、检测使用的仪器仪表清单（型号、规格、编号、校准/标定日期）、检测布点图、检测数据、检测数据分析（根据专项要求，按照检测结果对设施的性能进行评价，并提出整改措施）。

11.7 常用检测仪器仪表、压差的调试和测试、自净检测及已装过滤系统检漏测试均应符合 GB/T 36066 规定。