

T/CASME

中国中小商业企业协会团体标准

T/CASME XXX—2022

医药工业洁净厂房运行维护技术规范

Technical specification for operation and maintenance of clean workshop in
pharmaceutical industry

（征求意见稿）

2022 – XX – XX 发布

2022 – XX – XX 实施

中国中小商业企业协会 发布

目 次

前言 II

1 范围 1

2 规范性引用文件 1

3 术语和定义 1

4 缩略语 2

5 总则 2

 5.1 通用要求 2

 5.2 人员 2

 5.3 仪器 2

 5.4 文件 3

6 生产区域的运行维护 3

 6.1 通用要求 3

 6.2 温湿度监测 3

 6.3 生物污染监测 3

 6.4 化学污染监测 4

 6.5 静电控制 4

7 设备的运行维护 4

 7.1 HVAC 系统日常运行维护 4

 7.2 HVAC 系统的监控 4

 7.3 过滤器 5

 7.3.1 类型及性能要求 5

 7.3.2 过滤器的更换和维护 5

8 无菌药品生产区域运行维护 5

9 特殊性质药品生产区域运行维护 6

10 无菌室消毒要求 6

11 监测、检测与评价 7

 11.1 通用要求 7

 11.2 检验周期 7

 11.3 检验项目及方法 7

 11.4 性能评价 8

前 言

本文件按照GB/T 1.1—2020《标准化工作导则 第1部分：标准化文件的结构和起草规则》的规定起草。

请注意本文件的某些内容可能涉及专利。本文件的发布机构不承担识别专利的责任。

本文件由朗恒科技集团有限公司提出。

本文件由中国中小商业企业协会归口。

本文件起草单位：朗恒科技集团有限公司、XXX。

本文件主要起草人：XXX。

医药工业洁净厂房运行维护技术规范

1 范围

本文件规定了医药工业洁净厂房运行维护技术规范的总则、生产区域、设备、无菌药品生产区域、特殊性质药品生产区域、无菌室的消毒要求、监测、检测与评价。

本文件适用于医药工业洁净厂房（以下简称“洁净厂房”）的生产运行维护。

2 规范性引用文件

下列文件中的内容通过文中的规范性引用而构成本文件必不可少的条款。其中，注日期的引用文件，仅该日期对应的版本适用于本文件；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)悬浮粒子的测试方法
GB/T 25915.1 洁净室及相关受控环境 第1部分：按粒子浓度划分空气洁净度等级
GB/T 25915.3—2010 洁净室及相关受控环境 第3部分：检测方法
GB/T 25915.9 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 25916.1 洁净室及相关受控环境 生物污染控制 第1部分：一般原理和方法
GB/T 25916.2 洁净室及相关受控环境 生物污染控制 第2部分：生物污染数据的评估与分析
GB/T 33555 洁净室及相关受控环境静电控制技术指南
GB/T 36066 洁净室及相关受控环境 检测技术分析与应用
GB/T 36306 洁净室及相关受控环境 空气化学污染控制指南
GB/T 36370—2021 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 50457 医药工业洁净厂房设计标准
GB 50591 洁净室施工及验收规范

3 术语和定义

下列术语和定义适用于本文件。

3.1

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。

3.2

运行维护 operation maintenance

采用规定的检验方法，依据需方提出的要求，对洁净厂房的运行环境及使用时进行维护的操作。

3.3

人员 people

从事运行维护的人员。

3.4

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。

3.5

静态 at-rest

设施已建成，生产设备已安装好并按需方与供方议定的条件运行，但没有人员的状态。

3.6

动态 operational

设施按规定方式运行，其内规定数量的人员按议定方式工作的状态。

3.7

释气 organic outgas

过滤器制造材料可能释放的气态化合物。

4 缩略语

下列缩略语适用于本文件。

HVAC：供热通风与空气调节（Heating Ventilation and Air Conditioning）

5 总则

5.1 通用要求

5.1.1 洁净厂房的设计、施工、验收应符合 GB 50457 和 GB 50591 的规定。

5.1.2 洁净厂房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。

5.1.3 洁净厂房的维护保养制度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。

5.1.4 洁净厂房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。

5.1.5 不具备维护保养能力的医药企业，可以委托有资质的维护保养公司对洁净厂房进行维护保养。

5.1.6 维护保养公司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。

5.1.7 当运行维护情况不满足本文件规定时，应向公司负责人提出系统设备升级改造的建议。

5.2 人员

5.2.1 未经批准，洁净厂房内不应出现与洁净厂区无关的人员和物品。

5.2.2 应对人员佩戴的珠宝首饰、化妆品及类似物品做出规定。

5.2.3 应对洁净厂房人员的行为方式进行培训与指导。

5.2.4 应就与工作有关的、各种已知的健康和安全风险事项进行培训。

5.2.5 维护维修人员进入洁净厂区应穿戴洁净室等级要求的洁净服装，还应对洁净厂区作业人数进行控制。

5.3 仪器

5.3.1 检测仪器应受控，并在校准/检定的有效期内进行检测，其辅料应在使用有效期内使用。

5.3.2 仪器仪表量程、灵敏度/分辨率、准确度/测量不确定度应符合 GB/T 36066 的规定。

5.4 文件

医药工业的洁净厂房应按本文件制定运行维护程序，内容应包括但不限于：

- 生产区域；
- 设备；
- 无菌药品生产区域；
- 特殊性质药品生产区域；
- 无菌室的消毒要求；
- 监测、检测与评价。

6 生产区域的运行维护

6.1 通用要求

- 6.1.1 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。
- 6.1.2 未发生紧急安全事件，不应随意开启安全门。
- 6.1.3 每月对洁净厂房的技术夹层、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。
- 6.1.4 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。
- 6.1.5 每个月应对洁净厂房内的消防及监控系统例行检查，发现问题及时报修并做好记录。
- 6.1.6 洁净厂房内的组合式结构维护应符合 GB/T 36372 的规定。

6.2 温湿度监测

- 6.2.1 生产区域的温度应控制在 18℃～26℃；相对湿度应控制在 45%～65%。
- 6.2.2 HVAC 系统应能自动调节和控制生产区域的温湿度，并实时显示和记录。

6.3 生物污染监测

- 6.3.1 洁净厂房内的生物污染监测应符合 GB/T 25916.1 的规定，其中包括但不限于：
 - 压缩气体；
 - 空气；
 - 生产设备；
 - 监控/测量装置；
 - 存储容器；
 - 人员数量；
 - 人员的未防护表面；
 - 洁净工作服；
 - 墙壁/天花板；
 - 地面；
 - 门；
 - 工作台；
 - 椅子。
- 6.3.2 洁净厂房内的生物污染监测数据的评估分析应符合 GB/T 25916.2 的规定，并做好纸质记录。

6.4 化学污染监测

洁净厂房内的化学污染监测应符合GB/T 36306的规定，其中包括但不限于：

- 作业人员（汗水、钾离子、PVC手套等）；
- 制造过程中所用的化学原料（清洗剂、特殊气体的泄露等）；
- 洁净室用材“释气”和设备泄露的气体（各类密封胶、塑料材质等）。

6.5 静电控制

静电控制及控制方法应符合GB/T 33555的规定。

7 设备的运行维护

7.1 HVAC 系统日常运行维护

7.1.1 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。

7.1.2 冷却系统包括制冷设备、温度、压力、异常声音、润滑、水质管理，每班要注意观察制冷设备的运行是否正常，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，水质是否达标，水泵应没有异常声音。

7.1.3 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。

7.1.4 空气湿度高于规定上限时，可使用除湿机进行处理；空气湿度低于规定下限时，可使用加湿器进行加湿；湿度的检测使用湿度计测量。

7.1.5 生产间单独控制温度系统应符合设计要求，应按公司制定的设备操作规程进行操控。在生产前，应对所有排风送风与空调箱的接口处进行检查，检查接口处是否有漏气，接口处是否平整；检查空调是否工作正常；所有检查正常后，方可进行生产。

7.1.6 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2~3年后，应清洗管内水垢，机组盘管清洗的用水宜采用软化水进行清洗。

7.1.7 新风系统在使用过程中的检查内容应符合以下规定：

- 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，使新风系统能正常运行；
- 定期对新风口和滤网进行清洗，并将灰尘全部清理干净，以免影响新风系统的正常使用；
- 注意观察送风速系统的风量是否达标；
- 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；
- 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，；
- 新、回风混合系统包括相对低湿度工艺和带消毒排风系统，在生产前要对相对湿度及消毒排风系统进行以下检测：
 - 相对低湿度工艺是否符合设计规定，相对湿度是否达到设计规定；
 - 消毒排风系统是否达到设计规定，消毒排风是否达到设计规定。

7.2 HVAC 系统的监控

- 7.2.1 洁净厂房内的房间静压（压差）应符合 GB/T 33555 标准规定。
- 7.2.2 系统的温度、相对湿度应达到设计和生产环境的需求。
- 7.2.3 粒子的浓度划分表面洁净度等级及测试应符合 GB/T 25915.9 的规定。
- 7.2.4 注意观察送风系统的风量是否达标。

7.3 过滤器

7.3.1 类型及性能要求

- 7.3.1.1 过滤器应符合 GB/T 36370—2021 的规定，普通过滤器分为又分为粗效、中效、亚高效、高效、超高效。其中粗效、中效、亚高效作为预过滤器，保护其后的各种部件的功能和保护高效过滤器和超高效过滤器。
- 7.3.1.2 过滤器规格不应低于 GB/T 36370—2021 规定的 ISO 35 H，其中各级过滤器的过滤效率应符合以下规定：
 - 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：0.3 μm 颗粒过滤效率大于 99.99%。

7.3.2 过滤器的更换和维护

- 7.3.2.1 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。
- 7.3.2.2 高效过滤器应定期进行 PAO 检漏测试，检查是否有泄漏，泄漏时更换高效过滤器。还应定期检测风速、风量，如果不能满足要求时，应进行调整，调整后风速、风量仍不符合规定要求时间，应更换高效过滤器。
- 7.3.2.3 用 PAO 测试方法对高效过滤器进行完整性测试，测试条件应符合以下规定：
 - 气溶胶适宜浓度 20 μg/L~80 μg/L；
 - 风速为设计风速 80%~120%；
 - 气溶胶质量中径 0.5 μg/L~0.7 μg/L。
- 7.3.2.4 静止检测时，透过率高于 0.01%即为漏点。
- 7.3.2.5 过滤器更换后，按 GB/T 25915.3—2010 中 B.6 的规定进行检漏。

8 无菌药品生产区域运行维护

- 8.1 无菌药品生产区域控制应符合药品生产质量管理规范（GMP）的规定，将药品生产洁净区分区分为 A、B、C 和 D 四级。
- 8.2 生产区域内洁净度等级测试应符合表 1 的规定。

表1 生产洁净区的洁净度等级

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	3 520	20	3520	20
B级	3 520	29	352 000	2 900

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
C级	352 000	3 900	3 520 000	29 000
D级	352 000 000	29 000	—	—

8.3 生产洁净区的悬浮粒子的洁净度、浓度限值按 GB/T 29515.1 的规定进行；测试按 GB/T 16292 的规定进行。

8.4 单向流的系统在其工作区域应均匀送风，截面风速宜控制在在 0.36 m/s~0.54 m/s 之间，风量应符合 15 min~40 min 生产洁净区自净的时间所需要的风量。

8.5 压差控制应符合以下规定：

- 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 10 Pa，相同的洁净区之间应保持适当的压差梯度；
- 压差的基准应考虑如下的因素：
 - 在门关闭时，非洁净区的空气不应由门缝渗入洁净区；
 - 在门开启时，应有足够的气流向外流动，并且气流方向应是由高级别向低级别的流向；
 - 无菌室的门应能自动关闭；
 - 更衣室应有足够的换气次数，更衣室后段的静态标准应与其相应洁净区的级别标准相同；
 - 在压差重要的相邻之间安装压差表，并定期记录压差数据。

8.6 防止室外空气倒灌的措施应符合以下规定：

- 应在排风口处增加排风止回阀；
- 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；
- 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。

9 特殊性质药品生产区域运行维护

9.1 特殊性质药品生产区排风系统的空气应经高效空气过滤后排放，空气过滤器宜采用袋进袋出安全型高效过滤器。

9.2 生产 β-内酰胺结构类药品、性激素类避孕药品应使用专用设施(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和维护，并符合 GB 50457 的设计要求。

9.3 生产某些激素类药品、细胞毒性类药品、高活性化学药品等药品应使用专用设施(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，每日对环境、设施和设备进行测试和维护，以符合相关药品生产标准的规定。

9.4 药品产尘量大的操作区域应保持相对负压，应每日记录监控数值，并记录。

9.5 高效过滤器更换前后应进行原位消毒，更换后应检测性能，包含送风高效过滤器完整性测试。

10 无菌室消毒要求

10.1 应按操作规程对洁净厂房进行清洁和消毒。所采用消毒剂的种类应多不少于一种。不应紫外线消毒替代化学消毒。

10.2 应定期进行环境监测，并做好记录。

10.3 配制后的消毒剂和清洁剂应存放在清洁容器内，存放期不应超过规定时限。

10.4 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，达到规定后方可进行生产。

10.5 必要时，采用熏蒸的方法进行消毒，并应验证熏蒸剂的残留水平。

10.6 最终灭菌的生产车间宜用化学气体熏蒸对区域进行灭菌，消毒后应对环境进行检测，达到规定后方可进行生产。

10.7 应通过室内灭菌介质的残留验证系统是否符合生产工艺规定的灭菌周期，灭菌介质宜在下列介质中选择：

- 苯酚与乳酸混合气体（1:1）；
- 气化双氧水；
- 甲醛溶液；
- 臭氧、紫外线。

11 监测、检测与评价

11.1 通用要求

11.1.1 本章节的检测项目和方法适用于洁净厂房定期综合性能检测、评定以及日常例行监测。

11.1.2 洁净厂房在进行定期综合性能检测时应在静态工况下进行。

11.1.3 洁净厂房应由使用方委托具备资质的第三方工程质量检测部门按 GB 50591 的规定进行定期综合性能的检测，作为洁净厂房的背景材料存档。

11.1.4 不应以空气洁净度级别或细菌浓度的单项指标代替综合性能全面评定。

11.2 检验周期

11.2.1 有下列情况之一时，应对洁净厂房进行定期综合性能检测，其结果应符合 GB 50591 的规定：

- 停止使用半年以上重新投入使用；
- 净化空调机组进行大修或更换；
- 每年的定期维护检测；
- 高效过滤器更换后。

11.2.2 日常监测应在每日晨间由专人检查洁净厂房温度、相对湿度、静压差，并记录存档。

11.2.3 洁净厂房的洁净度及细菌菌落总数宜定期进行监测，应根据房间总数，合理安排每次监测房间数量，并在 6 个月内完成对所有洁净厂房的监测。

11.3 检验项目及方法

11.3.1 定期综合性能检测项目应至少包括截面风速（I 级）、换气次数（II 级～IV 级）、洁净度、细菌菌落总数、静压差、温度、相对湿度、噪声、新风量、排风量。当高效过滤器更换后，还应增加对过滤器滤芯及其安装边框完整性的验证。

11.3.2 定期综合性能检测时应符合下列规定：

- 定期综合性能检测项目中的截面风速、换气次数、洁净度、细菌菌落总数、静压差、温度、相对湿度、噪声、新风量、排风量，其检测方法应按 GB 50591 的规定进行；
- 高效过滤器完整性的检测方法应按照 GB 50591 的规定进行；
- 不应以维保方调试结果或日常监测结果代替定期综合性能检测结果；
- 各项目测试时均应保证系统在同一运行工况下进行，当对某一参数进行调整后，应对所有参数进行重新测定。

11.3.3 日常监测项目应至少包括温度、相对湿度、静压差，且测试设备或传感器均应处于检定/校准

有效期内，具体检测方法应符合下列规定：

- 洁净厂房的相邻医药洁净室静压差测试应在作业过程中进行，且各方向的门处于关闭状态下，按 GB 50591 的规定进行；
- 洁净厂房温度和相对湿度的测试应在作业过程中进行，且各方向的门处于关闭状态下实时记录数据。

11.4 性能评价

11.4.1 定期综合性能检测项目及日常监测项目检测结果均应符合 GB 50591 的规定。

11.4.2 对于更换高效过滤器后的定期综合性能检测，应包含送风高效过滤器完整性测试。高效过滤器完整性的检测结果应符合 GB 50591 的规定。
