

洁净室及 HVAC 系统验证

2018-01-25 [GMP 行业新闻](#)

一. 缩略语简介

- 1、CFDA 中国国家食品药品监督管理总局
- 2、WHO 世界卫生组织
- 3、EU 欧洲联盟（欧盟）
- 4、EMA 欧洲药品管理局
- 5、ISO 国际标准化组织
- 6、ISPE 国际制药工程协会
- 7、ICH 国际人用药品注册和医药技术协调会议
- 8、PIC/S 药品检查合作计划（药品检查协会）
- 9、FDA 美国食品药品监督管理局
- 10、NEBB 美国国家环境平衡局
- 11、IEST 美国环境科学与技术协会
- 12、AHU 组合式空调机组
- 13、HVAC 供热通风与空调系统
- 14、FFU 风机处理单元

二. 参考文件

- 1、2010 年版 GMP
- 2、欧盟药品法规第 4 卷 GMP（人用和兽用药品）
- 3、欧盟 GMP 的附录 1-无菌药品的生产，2003 版
- 4、欧盟 GMP 的附录 11-计算机化系统增补指南
- 5、欧盟 GMP 的附录 15-验证和确认
- 6、FDA 联邦法规第 21 篇第 210 部分，有关药品生产、加工、包装和贮存的 CGMP 总则
- 7、FDA 联邦法规第 21 篇第 211 部分，成品药的现行生产质量管理规范
- 8、FDA 联邦法规第 21 篇第 11 部分，电子记录和电子签名
- 9、FDA 无菌工艺的无菌药品生产的指南，2004 年 9 月
- 10、NEBB 洁净室认证测试程序性标准 2009 年 第三版
- 11、ISPE 新建和改造的工厂制药工程指南，第 1 卷-化学原料药工厂，1997 年 11 月
- 12、ISPE 新建和改造的工厂制药工程指南，第 3 卷-无菌生产设施，第 2 版，2011 年 9 月
- 13、ICH Q7a：活性药物成分的生产质量管理规范
- 14、PIC/SP1009-1 公用设施的检查
- 15、**ISO14644**、GB/T 25915-2010（ISO14644:1999）洁净室及相关受控环境 **ISO14644-1:2015 已发布：空气洁净度等级（2015-12-15）**

GB/T25915.1-2010(ISO14644-1:1999)空气洁净度等级

GB/T25915.2-2010(ISO14644-2:2000) 检测与监测技术条件

GB/T25915.3-2010 (ISO14644-3:2005)检测方法

16、GB 50073-2001 洁净厂房设计规范

17、GB 50457-2008 医药工业洁净厂房设计规范

18、GB 50591-2010 洁净室施工及验收规范

19、**GB51110-2015 洁净厂房施工及质量验收规范（2016-2-1 实施）**

20、GB 50019-2003 采暖通风与空气调节设计规范

21、GB 50243-2002 通风与空调工程施工质量验收规范

22、GB 14925-2010 实验动物环境及设施

23、GB/T14294-2008 组合式空调机组

24、GB/T19232-2003 风机盘管机组

25、GB/T16292-2010 医药工业洁净室（区）悬浮粒子的测试方法

26、GB/T16293-2010 医药工业洁净室（区）浮游菌的测试方法

27、GB/T16294-2010 医药工业洁净室（区）沉降菌的测试方法

三. 法规要求

1、GMP 第四十六条 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，并符合下列要求：

（一）应当综合考虑药品的特性、工艺和预定用途等因素，确定厂房、生产设施和设备多产品共用的可行性，并有相应评估报告；

（二）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。青霉素类药品产生量大的操作区域应当保持**相对负压**，排至室外的废气应当经过净化处理并符合要求，排风口应当远离其他空气净化系统的进风口；

（三）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；

（四）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；特殊情况下，如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和设备；

（五）用于上述第（二）、（三）、（四）项的空气净化系统，其排风应当经过净化处理；

（六）药品生产厂房**不得用于生产对药品质量有不利影响的非药用产品**。

2、GMP 第四十八条 应当根据药品品种、生产操作要求及外部环境状况等配置空调净化系统，使生产区有效通风，并有**温度、湿度控制和空气净化过滤**，保证药品的生产环境符合要求。

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**10 帕斯卡**。必要

时，相同洁净度级别的不同功能区域（操作间）之间也应当保持适当的压差梯度。口服液体和固体制剂、腔道用药（含直肠用药）、表皮外用药品等非无菌制剂生产的暴露工序区域及其直接接触药品的包装材料最终处理的暴露工序区域，应当参照“无菌药品”附录中 D 级洁净区的要求设置，企业可根据产品的标准和特性对该区域采取适当的微生物监控措施。

3、GMP-无菌药品附录第八条 洁净区的设计必须符合相应的洁净度要求，包括达到“静态”和“动态”的标准。

4、GMP-无菌药品附录第九条 无菌药品生产所需的洁净区可分为以下 4 个级别：
A 级：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及无菌装配或连接操作的区域，应当用单向流操作台（罩）维持该区的环境状态。单向流系统在其工作区域必须均匀送风，风速为 0.36-0.54m/s（指导值）。应当有数据证明单向流的状态并经过验证。**注：A 级单向流应测试风速（对单向流品质做细致确认时，还应做风速不均匀度，应不大于 0.25）、气流流型（气流组织）。**在密闭的隔离操作器或手套箱内，可使用较低的风速。**注：密闭、隔离器。**
B 级：指无菌配制和灌装等高风险操作 A 级洁净区所处的背景区域。
C 级和 D 级：指无菌药品生产过程中重要程度较低操作步骤的洁净区。
以上各级别空气悬浮粒子的标准规定如下表：

洁净度级别	悬浮粒子最大允许数/立方米			
	静态		动态 ⁽³⁾	
	≥0.5 μm	≥5.0 μm ⁽²⁾	≥0.5 μm	≥5.0 μm
A 级 ⁽¹⁾	3520	20	3520	20
B 级	3520	29	352000	2900
C 级	352000	2900	3520000	29000
D 级	3520000	29000	不作规定	不作规定

注：
(1) 为确认 A 级洁净区的级别，每个采样点的采样量不得少于 1 立方米。A 级洁净区空气悬浮粒子的级别为 ISO4.8，以≥5.0μm 的悬浮粒子为限度标准。B 级洁净区（静态）的空气悬浮粒子的级别为 ISO5，同时包括表中两种粒径的悬浮粒子。对于 C 级洁净区（静态和动态）而言，空气悬浮粒子的级别分别为 ISO7 和 ISO8。对于 D 级洁净区（静态）空气悬浮粒子的级别为 ISO8。测试方法可参照 ISO14644-1。
(2) 在确认级别时，应当使用采样管较短的便携式尘埃粒子计数器，避免≥5.0μm 悬浮粒子在远程采样系统的长采样管中沉降。在单向流系统中，应当采用等动力学的取样头。
(3) 动态测试可在常规操作、培养基模拟灌装过程中进行，证明达到动态的洁净度级别，但培养基模拟灌装试验要求在“最差状况”下进行动态测试。

注：
1、每个采样点的采样量不得少于 1 立方米，这里的 1 立方米是指单次。有人会认为如果这个采样点采样 2 次，每次采样 500L 即可，2 次加起来 1000L，这个想法是错误的，参照 GB/T25915.1-2010（ISO14644-1:1999）。
2、关于级别确认时的单次采样量，大家参考 ISO14644-1。

按照上式,以此计算得出ABCD级的单次最少采样量应为1000L、690L、6.9L、0.69L,由于还需满足每个采样点的采样量不少于 2L,因此修正为 1000L、690L、6.9L、2L。如果我们以后使用流量为 100L/min 的尘埃粒子计数器,结合每次采样时间不少于 1min,则单次采样时间设为 10min、7min、1min、1min 即可。

由于 A、B 级单次采样量较大,C、D 级单次采样量较小,因此 A、B 级使用 100L/min 流量的尘埃粒子计数器,C、D 级使用 28.3L/min 流量的尘埃粒子计数器即可(单次采样时间也是 1min、1min)。

3、采样点数和次数:

3.1 采样点数:

3.1.1 参照 GB/T25915.1-2010 (ISO14644-1:1999), 采样点数采用公式计算, A 为洁净室或洁净区的面积,单位为平方米 (m²), N_L为最少采样点数量(修约为整数)

注:有四舍五入制(GB51110-2015 P98)和直接进制,我们一般是采用直接进制。

3.1.2 参照 GBT16292-2010: 医药工业洁净室(区)悬浮粒子的测试方法, 最少采样点数目可采用 3.1.1 的面积法,也可参照表格查阅。对于任何小洁净室(区)或局部空气净化区域,采样点的数目不得少于 2 个。

表 1 最少采样点数目

面积 m ²	洁净度级别			
	100	10 000	100 000	300 000
<10	2~3	2	2	2
≥10~<20	4	2	2	2
≥20~<40	8	2	2	2
≥40~<100	16	4	2	2
≥100~<200	40	10	3	3
≥200~<400	80	20	6	6
≥400~<1 000	160	40	13	13
≥1 000~<2 000	400	100	32	32
≥2 000	800	200	63	63

注:对于 100 级的单向流洁净室(区),包括 100 级洁净工作台(bench),面积指的是送风口表面积;对于 10 000 级以上的非单向流洁净室(区),面积指的是房间面积。

3.1.3 参照 ISO14644-1: 2015, 采样点数有了较大的改变,如下图。总体上来说,采样点数相较之前增加了。

Table A.1 — Sampling locations related to cleanroom area

Area of cleanroom (m ²) less than or equal to	Minimum number of sampling locations to be tested (N_L)
2	1
4	2
6	3
8	4
10	5
24	6
28	7
32	8
36	9
52	10
56	11
64	12
68	13
72	14
76	15
104	16
108	17
116	18
148	19
156	20
192	21
232	22
276	23
352	24
436	25
636	26
1 000	27
> 1 000	See Formula (A.1)
NOTE 1 If the considered area falls between two values in the table, the greater of the two should be selected.	
NOTE 2 In the case of unidirectional airflow, the area may be considered as the cross section of the moving air perpendicular to the direction of the airflow. In all other cases the area may be considered as the horizontal plan area of the cleanroom or clean zone.	

根据左边的面积，对应右边的采样点数。当面积处于两个面积之间时，采用大的面积对应的采样点数。如果超过 1000m²，则按照公式计算，A 代表某洁净室的实际面积。

3.1.4 总结：采样点数如果采用公式



计算是可以满足国内 GMP 的，毕竟 GB/T25915.1-2010 参照的是 ISO14644-1:1999，如果过国际认证，最好采用 ISO14644-1:2015 的方法。

3.2 采样次数

3.2.1 GB/T25915.1-2010 (ISO14644-1:1999)中提到，当仅仅需要一个采样点时，则该点最少进行三次采样。没有针对最小采样点等的要求。

3.2.2 GB/T16292-2010 中提到，对任何小洁净室（区）或局部空气净化区域，采样点的数目不得少于 2 个，总采样次数不得少于 5 次。每个采样点的采样次数可以多于 1 次，且不同采样点的采样次数可以不同。

3.2.3 总结：上述两个论点本身是矛盾的，我们一般采用 GB/T16292-2010 的方法，至少 2 个点，总采样次数不少于 5 次。如果按照 ISO14644-1:2015 来讲， 2m^2 及以内采样点为 1 个，当然面积不大于 2m^2 时，我们也可以测试 2 个点，毕竟 1 个只是最少采样点数目。

5、GMP-无菌药品附录第十条 应当按以下要求对洁净区的悬浮粒子进行动态监测：

（一）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。

（二）在关键操作的全过程中，包括设备组装操作，应当对 A 级洁净区进行悬浮粒子监测。生产过程中的污染（如活生物、放射危害）可能损坏尘埃粒子计数器时，应当在设备调试操作和模拟操作期间进行测试。A 级洁净区监测的频率及取样量，应能及时发现所有人为干预、偶发事件及任何系统的损坏。灌装或分装时，由于产品本身产生粒子或液滴，允许灌装点 $\geq 5.0\mu\text{m}$ 的悬浮粒子出现不符合标准的情况。

（三）在 B 级洁净区可采用与 A 级洁净区相似的监测系统。可根据 B 级洁净区对相邻 A 级洁净区的影响程度，调整采样频率和采样量。

（四）悬浮粒子的监测系统应当考虑采样管的长度和弯管的半径对测试结果的影响。

注：采样管长度在 GB/T16292-2010 中是：除另有规定外，长度不得大于 1.5m。在药品 GMP 指南-无菌药品 P305 规定为 1m 以内。

（五）日常监测的采样量可与洁净度级别和空气净化系统确认时的空气采样量不同。

（六）在 A 级洁净区和 B 级洁净区，连续或有规律地出现少量 $\geq 5.0\mu\text{m}$ 的悬浮粒子时，应当进行调查。

（七）生产操作全部结束、操作人员撤出生产现场并经 15~20 分钟（指导值）自净后，洁净区的悬浮粒子应当达到表中的“静态”标准。

（八）应当按照质量风险管理的原则对 C 级洁净区和 D 级洁净区（必要时）进行动态监测。监控要求以及警戒限度和纠偏限度可根据操作的性质确定，但自净时间应当达到规定要求。

（九）应当根据产品及操作的性质制定温度、相对湿度等参数，这些参数不应应对规定的洁净度造成不良影响。

注：1、日常监测的采样量可与洁净度级别和空气净化系统确认时的空气采样量不同。除了做级别确认、空气净化系统确认时，平时日常监控时（不管是静态还是动态），采样量可以不符合上面的公式或表格要求。

2、应当根据产品及操作的性质制定温度、相对湿度等参数，温湿度指标可以不依据 18-26℃、45-65%的要求来制定，而是着重强调了产品及操作性质。

3、在**关键操作的全过程中**，包括**设备组装操作**，应当对**A级洁净区**进行**悬浮粒子监测**。所以灌装组件组装时、隧道烘箱出瓶、灌装、加胶塞、冻干机进箱、湿热灭菌柜出箱等位置都属于关键操作，风险较大，一般会加装实时监测装置。

6、GMP-无菌药品附录第十一条

应当对微生物进行动态监测，评估无菌生产的微生物状况。监测方法有**沉降菌法**、**定量空气浮游菌采样法**和**表面取样法**（如**棉签擦拭法**和**接触碟法**）等。动态取样应当避免对洁净区造成不良影响。**成品批记录的审核应当包括环境监测的结果。注：成品批记录内应附上动态环境监测的数据在里面，作为产品放行的依据。**

对**表面和操作人员**的监测，应当在**关键操作完成后**进行。在**正常的生产操作监测外**，可在**系统验证、清洁或消毒等操作完成后**增加微生物监测。

洁净区微生物监测的动态标准⁽¹⁾如下：

洁净度级别	浮游菌 cfu/m ³	沉降菌（φ90mm） cfu /4 小时 ⁽²⁾	表面微生物	
			接触（φ55mm） cfu /碟	5 指手套 cfu /手套
A 级	<1	<1	<1	<1
B 级	10	5	5	5
C 级	100	50	25	—
D 级	200	100	50	—

注：

（1）表中各数值均为**平均值**。

（2）单个沉降碟的暴露时间可以少于**4 小时**，同一位置可使用多个沉降碟连续进行监测并累积计数。

7、GMP-无菌药品附录第十二条

应当制定适当的悬浮粒子和微生物监测**警戒限度和纠偏限度**。操作规程中应当详细说明结果超标时需采取的纠偏措施。

注：1、药品 GMP 指南-无菌药品（14.3.1）中提到：

1.1 限度确定可以根据历史数据，结合不同洁净区的标准制订。如采用**数理统计（正态分布法）**的方法，一般可以将**平均值加上 2 倍的标准差**作为警戒限，**加上 3 倍的标准差**作为纠偏限度。

1.2 其他模型基于负二项分布，泊松，韦伯或基于其他指数分布模型也是可以的。对于不同的数据选择不同的模型来确定其限度值。典型的是在**环境控制区域，污染并不属于正态分布**。环境监测数据可进行评估，以确定合适的方法来设定限度值。

1.3 对新厂房而言，可根据**以前的类似设施或工艺**制定这些限度，并且要进行一段时间的环境监测，**根据检测数据来评价**事先确定的警戒线度是否合适，并做出相应调整。

1.4 纠偏限度不得高于相应洁净级别下的参照性限度标准（GMP、国标等规定的环境控制标准）。-就是不能超过法规标准啦。

2、药品 GMP 指南-质量控制实验室与物料管理（18.7）中提到：

2.1 行动值和规定应符合本国 GMP 的规定。关于警戒限的选择没有固定的做法，各企业可以根据本企业的具体情况 & 历史数据自己制定。对已一个**新的系统或系统的历史数据不全**的情况下，**警告值一般设定为行动值的 50%**。例如纯化水的行动值为 100cfu/ml，对于新系统警告值因为 50cfu/ml。

2.2 当根据开始数据（至少一年的数据）设定警告值时，这里推荐一个已经被成功应用于制药企业的常用方法：**阈值法**。

2.2.1 所有历史数据的 **95%**位于警告值以下，而 **5%**大于或等于警告值；

2.2.2 计算的结果不是整数，**取整至下一个整数**；

2.2.3 所有的数据应按照数值从小到大排序；

2.2.4 **警告值必须最低为行动值的 10%，最高为行动值的 50%**。即：如果计算出的警告值低于行动值的 10%，则取行动值的 10%为警告值；如果计算出的警告值高于行动值的 50%，则取行动值的 50%为警告值。（当然，如果计算出的警告值高于行动值的 50%，说明系统有可能存在风险，需要进行调查纠正。）

3、总结：当为新系统时，可以参照已有类似的系统制定标准，或者制定警戒限为行动线的 **50%**。当为旧系统且有足够数据时，如果符合正态分布法，则可以选择平均值**±2** 倍和 **3** 倍的标准偏差作为警戒限和纠偏限，如中间产品质量标准等，如果不符合正态分布，如洁净室污染等，可以采用阈值法。

8、GMP-无菌药品附录第十三条

无菌药品的生产操作环境可参照表格中的示例进行选择。

洁净度级别	最终灭菌产品生产操作示例
C 级背景下的局部 A 级	高污染风险 ⁽¹⁾ 的产品灌装（或灌封）
C 级	1.产品灌装（或灌封）； 2.高污染风险 ⁽²⁾ 产品的配制和过滤； 3.眼用制剂、无菌软膏剂、无菌混悬剂等的配制、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。
D 级	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）和过滤直接接触药品的包装材料和器具的最终清洗。

注：

（1）此处的高污染风险是指产品容易长菌、灌装速度慢、灌装用容器为广口瓶、容器须暴露数秒后方可密封等状况；

（2）此处的高污染风险是指产品容易长菌、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。

洁净度级别	非最终灭菌产品的无菌生产操作示例
B 级背景下的 A 级	1.处于未完全密封 ⁽¹⁾ 状态下产品的操作和转运，如产品灌装（或灌封）、分装、压塞、轧盖 ⁽²⁾ 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； 4.无菌原料药的粉碎、过筛、混合、分装。
B 级	1.处于未完全密封 ⁽¹⁾ 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。

C 级	1.灌装前可除菌过滤的药液或产品的配制; 2.产品的过滤。
D 级	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。

注:

(1) 轧盖前产品视为处于未完全密封状态。

(2) 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,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符合 A 级区的静态要求。

注:应特点注意 A 级和 A 级送风环境的区别,A 级应同时满足静态和动态要求,A 级送风环境只需满足 A 级区的静态要求即可。

9、欧洲药品管理局 (EMA) 对药品生产受控环境的基本要求

(1) 对空气悬浮粒子的要求

表 2-1 EMA 对空气悬浮粒子的要求

洁净度级别	悬浮粒子最大允许数/立方米			
	静态		动态	
	$\geq 0.5\mu\text{m}$	$\geq 5\mu\text{m}$	$\geq 0.5\mu\text{m}$	$\geq 5\mu\text{m}$
A 级 ⁽¹⁾	3520	20	3520	20
B 级	3520	29	352000	2900
C 级	352000	2900	3520000	29000
D 级	3520000	29000	不作规定	不作规定

(2) 对微生物限度的要求

表 2-2 EMA 对微生物限度的要求

洁净度级别	浮游菌 cfu/m^3	沉降菌 ($\phi 90\text{mm}$) $\text{cfu}/4$ 小时	表面微生物	
			接触 ($\phi 55\text{mm}$) $\text{cfu}/\text{碟}$	5 指手套 $\text{cfu}/\text{手套}$
A 级	<1	<1	<1	<1
B 级	10	5	5	5
C 级	100	50	25	-
D 级	200	100	50	-

10、美国食品和药品管理局 (FDA) 的基本要求

对空气悬浮粒子和微生物限度的要求见表 2-3。

表 2-3 FDA 对空气悬浮粒子和微生物限度的要求

空气洁净度分级 $0.5\mu\text{m}$ 微粒 $\text{个}/\text{ft}^3$	ISO 分级	大于 $0.5\mu\text{m}$ 微粒数 $\text{个}/\text{m}^3$	浮游菌行动限 cfu/m^3	沉降菌行动限 ($\phi 90\text{mm}$ 沉降碟) $\text{cfu}/4\text{h}$
100	5	3520	1	1
1000	6	35200	7	3
10000	7	352000	50	5
100000	8	3520000	100	50

注:上述空气洁净度分级数据均为邻近暴露的物料/微粒处测量的数据。

11、世界卫生组织（WHO）的基本要求

(1) 对空气悬浮粒子的要求

表 2-4 WHO 对空气悬浮粒子的要求

级别	静态		动态	
	最大允许微粒数/m ³		最大允许微粒数/m ³	
	0.5~5.0μm	>5.0μm	0.5~5.0μm	>5.0μm
A 级	3500	0	3500	0
B 级	3500	0	350000	2000
C 级	350000	2000	3500000	20000
D 级	3500000	20000	不作规定	不作规定

(2) 对微生物限度的要求

表 2-5 WHO 对微生物限度的要求

级别	空气样 cfu/m ³	沉降碟 (φ90mm) cfu/4h	接触碟 (φ55mm) cfu/碟	5 指手套 cfu/手套
A 级	<1	<1	<1	<1
B 级	10	5	5	5
C 级	100	50	25	
D 级	200	100	50	

12、国际标准化组织（ISO）的基本要求

国际标准化组织（ISO）下属的技术委员会 TC 209，在编号 ISO14644-1 的技术标准中，对洁净室受控环境的悬浮粒子浓度作了规定。

表 2-6 国际标准化组织对洁净受控环境中悬浮粒子浓度的要求

ISO 级别 (N)	大于或等于所示粒径的粒子最大浓度限值 (个/每立方米空气)					
	0.1μm	0.2μm	0.3μm	0.5μm	1μm	5μm
ISO1 级	10	2				
ISO 2 级	100	24	10	4		
ISO 3 级	1000	237	102	35	8	
ISO 4 级	10000	2370	1020	352	83	
ISO 5 级	100000	23700	10200	3520	832	29
ISO 6 级	1000000	237000	102000	35200	8320	293
ISO 7 级				352000	83200	2930
ISO 8 级				3520000	832000	29300
ISO 9 级				35200000	8320000	293000

注：因测量方法具有不确定性，确定级别水平的浓度数据的有效数字不应超过 5 个。

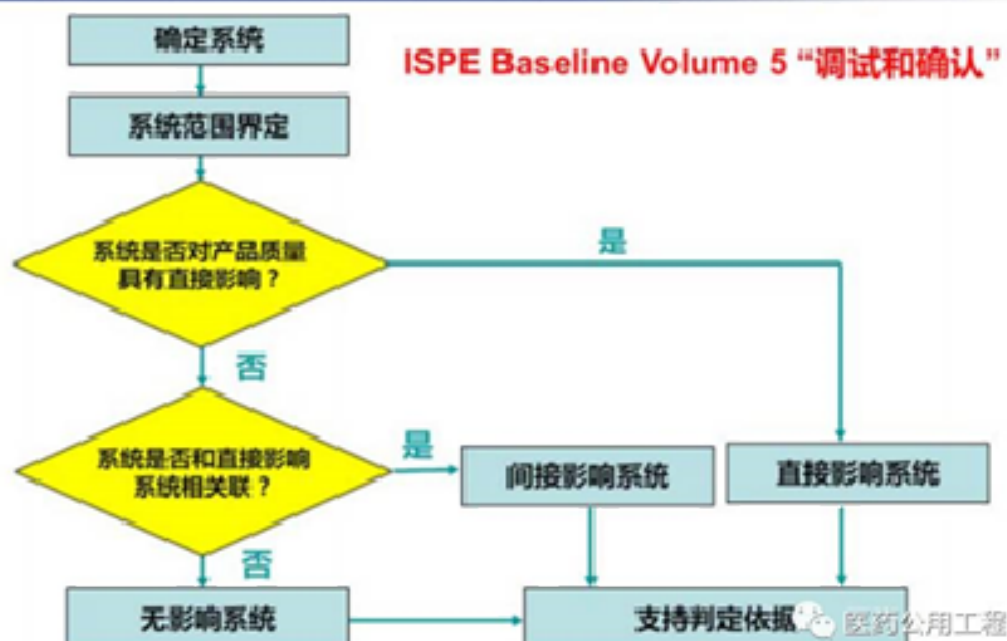
可见，各国/组织对药品生产受控环境的空气悬浮粒子指标，均以 ISO 的分级标准为准。各国的 GMP 仅对 0.5μm 和 5.0μm 两种粒子浓度有规定。EMA 和 WHO 的 GMP 采用 ABCD 分级，并且对应 ISO 相应的等级，而 FDA 的 GMP 标准仍采用每立方英尺 0.5μm 微粒数作为分级标准，并且参考了 ISO 的级别。中国 GMP 与 EMA 的 GMP 在洁净室分级、空气悬浮粒子浓度、微生物限度等指标上完全一致。但中国 GMP 对非无菌药品的生产环境，明确规定参照无菌药品的 D 级标准，而其他相关法规无此要求。

13、GMP 第一百三十八条

企业应当确定需要进行的确认或验证工作，以证明有关操作的关键要素能够得到有效控制。确认或验证的范围和程度应当经过风险评估来确定。

空调系统验证的范围和深度

ISPE Baseline Volume 5 “调试和确认”



直接影响的八个问题

- 1、系统是否直接影响关键工艺参数或关键质量属性？
- 2、系统是否与产品或工艺流直接接触，并对最终产品质量有潜在影响或给患者带来风险？
- 3、系统是否提供辅料或用于生产某一成分或溶剂，而这些物质的质量（或其缺失）可能对最终产品质量有潜在影响或给患者带来风险？
- 4、系统是否用于清洁、消毒或灭菌，并且系统故障可能导致清洁、消毒或灭菌的失败，从而给患者带来风险？
- 5、系统是否提供一个合适的环境（如：氮气保护，温湿度的维护，且这些参数为产品CPPs的一部分时）来控制与患者相关的风险？
- 6、系统是否产生、处理或存储用于产品放行或拒收的数据，关键工艺参数，或21 CFR Part 11和EU GMP Vol. 4, Annex 11中相关的电子记录？
- 7、系统是否提供容器密封或产品保护，如失败将会给患者带来风险或导致产品质量下降？
- 8、系统是否提供产品识别信息（如：批号，有效期，防伪标志）？

所列一～八个问题中任何一个的答案为“是”，系统即必须被评估为直接影响的系统

间接影响问题

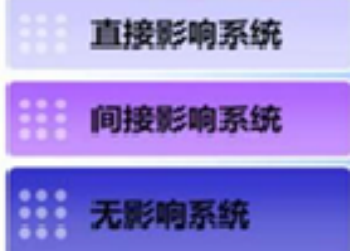
9、系统是否对产品质量没有直接影响，但是支持直接影响系统？

第九个问题中的答案为“是”，系统即间接影响系统；否则系统为不影响系统。

- 厂房设施
- 空调系统
- 其它通风类设备

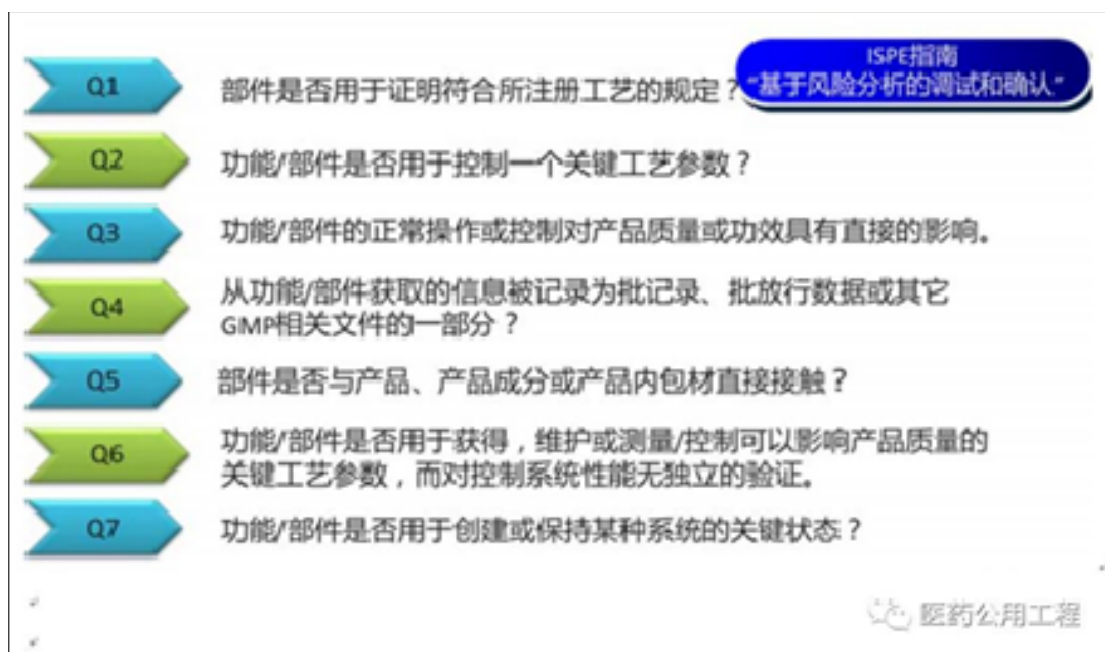


系统影响评估SIA



调试和验证

1. 所有设备设施（或系统）都是需要进行调试工作的。
2. 只有直接影响系统才需要进行验证。



调试验收的参与

试车 Stakeholders

系统影响	Stakeholder 小组
直接	工程、生产、QA、验证、外协、供应
间接	工程、生产、供应、外协
无	工程、生产、供应、外协

注：直接影响系统因为需要做验证或确认工作，**QA** 应参加直接影响系统的调试工作，作为工程的接入点，能够更好地指导验证工作，保证验证工作质量。

四. 空调机组的调试验收（参照 **GB/T 14294-2008** 组合式空调机组）

- 1、文件检查（现行、有效、齐全）
- 2、安装记录检查（监理记录）
- 3、主要零部件检查（规格正确，部件齐全）
- 4、结构和外观检查（符合标准）
- 5、公用工程检查（现场安装与设计保持一致）

6、空调机组漏风量测试

取一外部风机，与空调机组对接，将空调机组其余开口部分封堵严密，使用外补风机对空调机组进行打压，在保压 **1000Pa** 的条件下，测量外部风机送风量。

漏风率 = $L_{\text{送风}} / L_{\text{额定}} \times 100\%$

7、运行前检查（可保证启动）

- 7.1 检查风扇叶片的不平衡度
- 7.2 检查皮带轮矫正情况和皮带的张力，是否满足要求。
- 7.3 检查各风阀是否处于开启状态。
- 7.4 检查各过滤器安装是否符合要求。
- 7.5 检查新风段、表冷端、风机段、加热段、加湿段和出风段是否符合开机条件。

7.6 点动风机，检查风机转向与风扇罩上的箭头是否一致。

8、部件功能测试（可用）

9、运行参数测试

9.1 输入功率测试（ \leq 额定值 $\times 110\%$ ）

9.2 机外静压测试（ \geq 额定值 $\times 90\%$ ）

9.3 风量测试（ \geq 额定值 $\times 95\%$ ）

方法：在空调机组总送风管或空调机组内部选取合适的截面位置。在测量界面上布置测试点，采用风速仪测量所选截面上各点的速度。至少应重复进行三次测量，取三次测试风速的算术平均值，即截面平均风速。

计算：由截面平均风速和面积计算风量： $L=3600 \times A \times V$

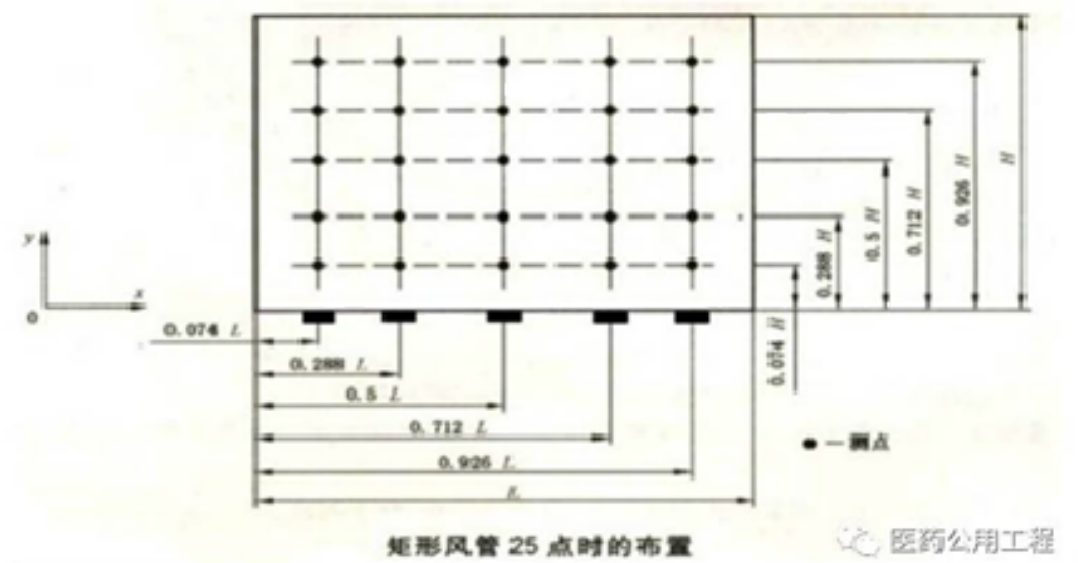
L-风量， m^3/h ；

V-截面平均风速， m/s ；

A-测量风管的截面积， m^2 。

测量截面的位置选择：应选择在机组入口或出口直管段上，距上游局部阻力管件（风阀、管道静压箱、弯头、三通、过滤器等）**2 倍**以上的管径的位置。如不能满足上述要求，其选取原则是测量截面在直管段上，该测量截面到上游气体产生局部阻力管件的距离 L_1 是该截面到下游气体产生局部阻力管件的距离 L_2 的 **2.6 倍**，即 $L_1=2.6L_2$ 。

测试孔的布置方法：



9.4 噪音测试（ \leq 标准值或设计值）

9.5 风机转速测试（能达到而定转速）

9.6 电机温度测试（额定工况运转 2h，外壳 $\leq 70^\circ C$ ，轴承 $\leq 80^\circ C$ ）

10、凝露试验测试（开启冷冻水 4h，无凝露滴下）

11、凝结水排除能力测试（开启冷冻水 4h，排水流畅，无溢出）

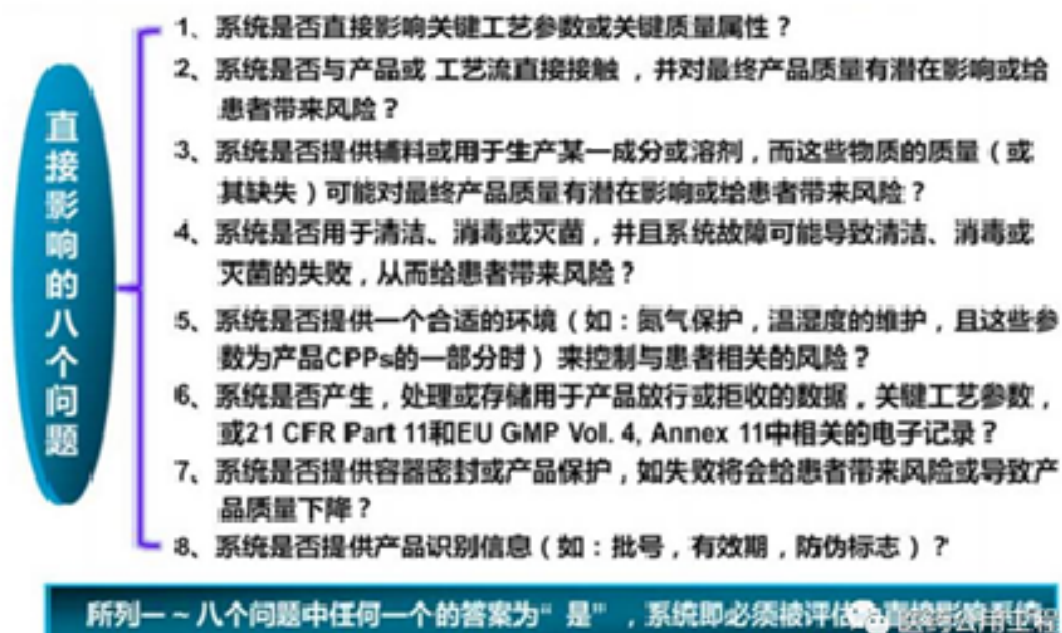
五. 厂房及空调净化系统的确认

1、系统影响性评估（SIA 评估）-参考ISPE指南：调试与确认

1.1 一般会用到以下图纸：工艺设备平面布局图、空调分区平面布局图、空调系统原理图、空调系统PID图。

1.2 一般来说，有洁净要求的洁净厂房及相关的空调净化系统都将被判定为直接影响系统；部分系统虽然无洁净要求，但系统中的部分参数将作为生产工艺的决定性因素，如温度管理系统，包括冷库、温室等，此类系统也在直接影响系统之列。除直接影响系统之外的系统，可按照其具体功能定义为间接影响系统或无影响系统。直接影响系统遵循 GEP 要求设计和调试，并根据 GMP 要求验证，间接影响系统和无影响系统仅遵循 GEP 要求进行设计和调试。

注：个人觉得这个 SIA 其实在放在验证主计划里做即可，它只是为了确认哪些东西需要做验证，哪些东西不需要做验证，或者说验证主计划所有验证项是依据 SIA 来确定的，验证项不得少于 SIA 评估出来的最少项。体现了验证和确认的范围要通过广度来实现。



2、部件关键性评估（CCA 评估）-参考ISPE指南：调试与确认

Q1	部件是否用于证明符合所注册工艺的规定？	ISPE指南 “基于风险分析的调试和确认”
Q2	功能/部件是否用于控制一个关键工艺参数？	
Q3	功能/部件的正常操作或控制对产品质量或功效具有直接的影响。	
Q4	从功能/部件获取的信息被记录为批记录、批放行数据或其它GMP相关文件的一部分？	
Q5	部件是否与产品、产品成分或产品内包材直接接触？	
Q6	功能/部件是否用于获得，维护或测量/控制可以影响产品质量的关键工艺参数，而对控制系统性能无独立的验证。	
Q7	功能/部件是否用于创建或保持某种系统的关键状态？	医药公用工程

2.1 将洁净厂房和空调净化系统的部件/功能分为关键和非关键两种。

2.2 确定部件时应充分考虑 PID 信息和部件清单，**有部件编号的部件都应该评估。**空调系统的主要部件包括：风管、新风阀、送风阀、回风阀、排风阀、静压箱、高效过滤器、回风口等。

2.3 确定功能时应充分考虑有机功能的实现。空调净化系统的功能如下：风量/换气次数、压差、气流流型、自净时间。空调净化系统中的关键部件/功能有：**高效过滤器、风量/换气次数、压差、气流流型、自净时间。**

3、风险评估

针对每一个系统部件或功能参数，使用失效模式影响分析（FEMA）的风险管理工具进行风险评估，并采取措施降低较高等级的风险。下面举例：

表 6-2 空调净化系统风险评估表示例（节选）

序号	关键部件/功能	用途说明	失效事件	最差影响	严重性	可能性	可检测性	风险优先级	控制措施
1	高效过滤器	过滤空气中的悬浮粒子及微生物	高效过滤器过滤效率选择	过滤能力不足，环境悬浮粒子及微生物不合格	中	中	中	中	URS 中提出明确要求，验证过程中对高效过滤器进行确认
			高效过滤器安装方位	过滤能力不足，环境悬浮粒子及微生物不合格	中	中	中	中	施工过程中填写安装记录并过程确认，验证过程中对此项结果进行确认
			框架密封失效，泄露	过滤能力不足，环境悬浮粒子及微生物不合格	中	中	中	中	URS 中提出明确的密封要求，验证过程中对密封形式进行确认，施工过程中填写安装记录，验证过程中对安装结果进行检测
			高效过滤器自燃破损，泄露	过滤能力不足，环境悬浮粒子及微生物不合格	中	中	中	中	供应商提供过滤器提供效率证书，验证过程中对高效过滤器进行检测
			高效过滤器堵塞	送风量不足，环境洁净度不合格	中	中	中	中	验证过程中对送风量进行确认，日常环境监测中，经常复核高效压差及风口送风量
2	风量/换气次数	提供洁净空气，对房间进行空气置换，带走房间产生的部分污染	风量不足，房间污染有残留	悬浮粒子或微生物超标	中	中	中	中	验证过程中对风量/换气次数进行确认
3	压差	防止相邻房间交叉污染	压差紊乱	相邻房间交叉污染	中	中	中	中	验证过程中对压差进行确认
4	气流流型/自净时间	送风带走房间产生的污染，无死角	房间气流流型不合格，存在死角	部分区域无法自净，污染物超标	中	中	中	中	OQ 阶段进行烟雾流型、自净时间测试

注：2 项和 3 项是针对具体设备部件/功能进行风险评估的，找出关键部件/功能以及风险，可放在每个设备的验证方案内，以明确每个验证对象的具体验证项目，或者在验证方案外单独写一份风险评估报告也行。

4、设计确认

4.1 文件的准备

4.1.1 URS

4.1.2 招标文件中的技术章节（等同于 URS，或者直接使用 URS 作为附件）

4.1.3 投标文件中的技术章节（与招标文件中的技术章节响应）

4.1.4 设计院详细设计文件

4.1.5 施工单位二次深化设计文件

4.1.6 施工单位出具的施工说明文件

4.1.7 计划采用的各组件说明资料

4.2 DQ 实施

4.2.1 在施工之前，设计与施工文件都要逐一检查确保满足招标文件、URS 以及 GMP 要求。**DQ 应该持续整个设计阶段，从概念设计到开始采购施工，是一个动态过程。**DQ 的形式是多样的不固定的，会议记录、技术交流记录、邮件等都是 DQ 证明文件。**通用做法是设计文件最终确定后总结一份 DQ 确认报告**，一般包括以下内容：

（1）对 URS 的审核确认：针对设计院设计内容对 URS 提出的要求逐项核对确认；针对施工单位提供的施工方案对 URS 进行确认。

（2）对 GMP 要求的符合性确认：施工图设计的关键参数是否符合 GMP 要求；施工图设计是否可以降低人为差错；施工图设计是否可以防止药品交叉污染。

5、安装确认

目的：应当证明洁净厂房与空调净化系统的建造和安装符合设计标准。

5.1 文件检查

5.1.1 检查内容:

5.1.1.1 设计资料, 包括设计院设计内容和施工单位的二次深化设计内容。

- a.暖通设计总说明、暖通施工总说明;
- b.工艺设备平面布局图;
- c.洁净区照明灯具平面布局图;
- d.洁净区给排水平面布局图;
- e.空调系统原理图;
- f.新风、送风风管平面布局图;
- g.回风、排风风管平面布局图;
- h.送风风口、回风风口平面布局图。

5.1.1.2 施工单位的施工方案

5.1.1.3 施工及验收记录

- a.风管制作清洗记录、漏风、漏光检测记录
- b.空调系统吹扫记录
- c.高效过滤器安装记录

5.1.1.4 系统各部件合格证明材料。

- a.壁板、顶板、龙骨的合格证明文件
- b.洁净门、窗的合格证明文件
- c.地面材料的合格证明文件
- d.水池、地漏合格证明文件
- e.开关、电源插座、照明灯具、紫外灯具等电器元件的合格证明文件
- f.洁净电话、指示灯等通讯原件的合格证明文件
- g.电磁阀、闭门器等控制元件的合格证明文件
- h.风管材质的合格证明文件
- i.各种风阀的合格证明文件
- j.风管消音材料的合格证明文件
- k.静压箱合格证明文件
- l.高效过滤器的合格证明文件
- m.其他部件的合格证明文件

5.1.2 判定标准: 对上述文件资料进行逐项确认, 所有文件资料应齐全、适用。

5.2 平面布局检查

5.2.1 竣工图和施工图应能保持一致, 如不一致, 应能提供已经批准的设计变更文件。

5.2.2 现场的平面布局和竣工图应能保持一致。检查项目包括但不限于:

- A. 洁净区房间布局
- B. 洁净区房门开向
- C. 洁净灯具布局
- D. 电源插座布局
- E. 水池、地漏布局
- F. 空调机组布局
- G. 空调新风、送风、回风、排风风管布局
- H. 洁净室送风、回风风口布局

5.3 部件标准检查

对构成洁净厂房及空调净化系统的各种部件进行检查, 检查部件的型号、规格、生产厂家、安装位置是否与 URS 和施工设计文件一致。

5.4 主要部件安装结果检查

5.4.1 洁净室表面及密封性检查

判定标准:

内表面平整光滑、无裂缝、接口严密、无颗粒物脱落，避免积尘，便于有效清洁，必要时应当进行消毒。

各种管道、照明设施、风口和其他公用设施的设计和安装应避免出现不易清洁的部位，应当尽可能早生产区外部对其进行维护。

排水设施应当大小适宜，并安装防止倒灌的装置。应当尽可能避免明沟排水；不可避免时，明沟宜浅，以方便清洁和消毒。

5.4.2 高效过滤器安装检查

判定标准: 每块高效过滤器均有**过滤效率证书**，所有高效过滤器都被正确安装，保存了完整的**安装记录**。

6、运行确认

6.1 文件确认

6.1.1 检查内容

检查**洁净厂房及空调净化系统 OQ**所需要的 **SOP**、**测试用仪器仪表**的操作 **SOP** 。

6.1.2 判定标准

这些 **SOP** 是否都存在，并确认其处于**已批准或草拟**状态。

6.2 测试用仪器仪表的校准

6.2.1 一些主要测试仪器（参考**2003**版药品生产验证指南、**GB/T25915.3-2010 (ISO14644-3:2005)** 检测方法）

A、测量温度：玻璃温度计、热电偶温度计、电阻温度计、自动记录温度记录器

B、测量相对湿度：普通干湿球温度计、通风干湿球温度计（带小风扇的干湿球温度计）、毛发湿度计、自动记录湿度记录器

注：现在 QC 测试温湿度基本都是一体式的温湿度检测仪了，直接读数和记录。

C、测量风速：叶轮风速仪、转杯式风速仪、热电风速仪（热传式热电风速仪、热球式热电风速仪）

注：一般使用热球式风速仪，带数显的。有的还能测试平均风速，自动计算出平均风速。

表 C.9 热风速仪技术要求	
项 目	技 术 要 求
测量限值/量程	设施检测为 0.1 m/s~1.0 m/s,风管检测为 0.5 m/s~20 m/s
灵敏度/分辨率	0.05 m/s(或满刻度的 1%) ^a
测量不确定度	读数±0.1 m/s 的±(5%) ^a
响应时间	满刻度的 90%时小于 1 s
校准周期	不超过 12 个月
^a 测量灵敏度和不确定度参见 ISO 7726:1998。仪器需要按空气温差和大气压的变化进行修正	

D、测量风量：风量罩

表 C.13 风量罩技术要求

项 目	技 术 要 求
测量限值/量程	风量 $50 \text{ m}^3/\text{h}^*$ ~ $1\,700 \text{ m}^3/\text{h}^*$
测量不确定度	读数的 $\pm 5\%$
响应时间	满刻度的90%时小于10 s
校准周期	不超过12个月
* 常见风量罩的尺寸为600 mm×600 mm。所用风量罩的尺寸决定了测量限值和分辨率。	

E、测量风压：U 性压力计、杯型压力计、倾斜式微压计加毕托管（测压管）、补偿式微压差计

注：一般使用微压差计。

表 C.14 电子微压计技术要求

项 目	技 术 要 求
测量限值/量程	一般小量程为 0 Pa ~ 100 Pa ；一般大量程为 0 kPa ~ 100 kPa
灵敏度/分辨率	量程 0 Pa ~ 100 Pa 时 $1 \text{ Pa}/0.1 \text{ Pa}$
测量不确定度	0 Pa ~ 100 Pa 量程时满刻度的 $\pm 1.5\%$ ； 0 kPa ~ 100 kPa 量程时满刻度的 $\pm 1.5\%$

F、测量噪音：声级计

G、测量照度：照度计

H、高效过滤器检漏用仪器：光度计+气溶胶发生器，尘埃粒子计数器+气溶胶发生器。

注：光度计+气溶胶发生器用得较多。气溶胶包括 DOP（邻苯二甲酸二辛脂）：由于毒性大已弃用、PAO（聚 α -烯烃）、DEHS/DES/DOS（癸二酸二辛脂）、矿物油、石蜡油、PSL（聚苯乙烯乳胶球）。

表 C.17 线性气溶胶光度计技术要求

项 目	技 术 要 求
测量限值/量程	$0.001 \mu\text{g}/\text{L}$ ~ $100 \mu\text{g}/\text{L}$ ；5 级线性 10 进制刻度
灵敏度/分辨率	$0.001 \mu\text{g}/\text{L}$
测量不确定度	$\pm 5\%$
线性度	$\pm 0.5\%$
稳定性	$\pm 0.002 \mu\text{g}/(\text{L} \cdot \text{min})$
响应时间	$0\% \sim 90\%$ ， $\leq 30 \text{ s}$ ； $100 \mu\text{g}/\text{L}$ ~ $10 \text{ g}/\text{L}$ ， $\leq 60 \text{ s}$
校准周期	12 个月或 400 个工作日，以快者为准
采样管长度	最大长度 4 m
粒径	在测量范围 $0.3 \mu\text{m}$ ~ $0.6 \mu\text{m}$
采样流量	额定流量 $\pm 15\%$
采样口	见 B.6.2.4

I、洁净度测试仪器：尘埃粒子计数器



J、微生物测试仪器：浮游菌采样器

K、气流流型检测仪器：示踪线、气流流型检测仪

表 C. 19 示踪线法或注射法使用的材料或粒子

项 目	说 明
示踪线法所用材料	丝线、布条等
示踪剂所用粒子	直径为 $0.5\ \mu\text{m}$ — $50\ \mu\text{m}$ 的去离子水雾或其他液体烟雾。 两点处空气中的中性气泡。 有机或无机试验烟雾
记录可视图像和示踪粒子图像的记录装置	流场显形检查中可使用多种设备,例如:具有高速或帧内同步功能的照相机、摄像机,其他图像记录设备

注:气流显形检查后,一般要重新清洗设施。

表 C. 20 气流显形检查用照明光源

项 目	说 明
气流高对比度观测和成像使用的各种光源	钠光灯、日光灯、卤素灯、碘钨灯、激光光源(He-Ne、氩离子、YAG 激光等),带或不带记录图像用闪光灯或同步装置
对气流图像进行量化测量的图像处理技术	激光片光干涉法,由高功率激光源(氩气或 YAG 激光)、带柱面透镜的光学器件和一个控制器构成,可处理 2 维气流图像

L、空调系统常用仪表：转速表（测量风机、电机等设备的旋转速度）、压力表（初效过滤器、中效过滤器、FFU、层流罩、各房间之间压差表）、温湿度计等等。

6.2.2 判定标准：测试过程中所使用的所有仪器仪表均具有**校准报告**，且在**校准有效期内**，**校准范围应包含我方使用范围（如电子秤）**。

注：按照国标、说明书、供应商要求等定校准周期，强制检定的和无条件自己校准的，应送专门的计量检定机构去完成。

6.3 互锁门功能检查

当打开一扇房门，该房间的其他所有房门都不能打开。

6.4 系统风量平衡测试

6.4.1 目的：确认系统风量平衡情况。

注：一般在调试验收里会做这一项目，但调试验收属于 **GEP** 的范畴，所以个人觉得有必要在 **OQ** 时再确认一下，这是前提条件，只有系统的风量平衡确认了，才能准确测试各房间的风速、风量、换气次数、静压差，后续才能进行气流流型检测、高效过滤器检漏等。

6.4.2 测试方法：参照调试验收里的方法，选取截面风管，用风速仪在总送风口、新风口、回风口测定风速，根据风口截面积计算风量，应符合要求，否则应重新调整相应的风阀直到合格为止。

6.4.3 结果记录：

单位：风速—m/s，截面积—m²，风量—m³/h

某级别空调系统（A：设计风量）

总送风管			新风管			总回风管			b/a (%)	(b+c)/ a (%)	a/A (%)
风速	截面积	风量 (a)	风速	截面积	风量 (b)	风速	截面积	风量 (c)			
											4
确认结论											
检查人/日期						复核人/日期					

6.4.4 判定标准：

- 1、总送风量与设计风量允许偏差应不大于 **15%**。
- 2、新风量应占总送风量的 **10~30%**；新风量与回风量之和与总送风量的偏差应不大于 **10%**。

6.5 房间风速或风量/换气次数测试

6.5.1 目的：确认实际的风速或风量/换气次数是否与设计要求相符，是否符合 **GMP** 规范。

6.5.2 测试方法及判定标准-参考 **GB50457-2008 医药工业洁净厂房设计规范、GB50073-2013 洁净厂房设计规范、GB50591-2010 洁净室施工及验收规范、GB/T25915.3-2010 (ISO14644-3:2005) 检测方法、GB51110-2015 洁净厂房施工及质量验收规范、2010 版 GMP 条款**

（1）单向流洁净室：

测试方法：

GB50073-2013 P37：单向流洁净室测试一般都是测试**风速**即可，使用风速仪，测点位于高效过滤器出风面 **150mm-300mm**。单向流洁净室的空气是置换的，所以没有换气次数一说。垂直气流处的截面作为采样截面，截面上测点间距不宜大于 **0.6m**，测点数不应少于 **4** 点，所有读数的算术平均值作为平均风速。

GB/T25915.3-2010(ISO14644-3:2005)：风速测点距离过滤器出风面约 **150mm-300mm**，测点数量取测量面积（以平方米计）**10** 倍的平方根，且不少于 **4** 个测点。每只过滤器或每台 **FFU** 的出风面上至少要有**一个**测点。为了获得可重复的读数，每点的测量时间应足够长。对多个测点而言，应记录**风速测量的平均时间**。

GB50591-2010 P111: 垂直单向流可以距地面 **0.8m** 的无阻隔面(孔板、格栅除外)的水平截面, 如有阻隔, 在阻隔面上 **0.25m**, 水平单向流距离送风面 **0.5m** 的垂直于地面的截面, 测点间距一般取 **0.3m**。测点数不少于 **20** 个, 均匀布置。

注: 主要区别处在于测量风速的位置, **GB/T25915.3-2010(ISO14644-3:2005)**与 **GB50073-2013** 是一致的, 距离高效过滤器出风面 **150mm-300mm**, 这个做法通用一点, **ISO14644-3** 测点数量更加明确, 以面积法来算, 是以总测量面积来的。

GB50591-2010 分垂直和水平单向流, 如果是水平, 那 **0.8m** 的标准是严格的。点数用 **5** 点法蛮多的, 四角加中心点。

判定标准:

1、风速指导值为 **0.36~0.54m/s (0.45m/s±20%)** -2010 版 GMP 条款

2、平均风速大于设计风速, 不得超过设计风速 **15%**-**GB50591-2010 P79**

截面平均风速不应超过设计值的**±5%**, 各监测点截面风速相对标准偏差不应大于 **15%**。-**GB51110-2015 P30**

注: 其实风速越大肯定是好的, 但是也要考虑对高效过滤器、节能降耗、物料等的影响, 不宜超过设计风速过大, 定一个限度较好。**GB51110-2015** 中是针对设计风速的正负范围, 较合理, 而且考虑了风速不均匀度。

3、风速不均匀度**≤0.25**。-**GB50591-2010 P79**, 适用于对单向流品质做细致确认时的测试项目, 做了肯定更好了。

$$\beta_v = \frac{\sqrt{\frac{\sum (v_i - \bar{v})^2}{n-1}}}{\bar{v}}$$

式中: β_v —— 风速不均匀度;

v_i —— 任一点实测风速;

\bar{v} —— 平均风速;

n —— 测点数。

医药公用工程

(2) 非单向流洁净室:

测试方法: 使用风量罩测试各房间的风量, 再根据公式: 换气次数=送风量÷房间提
及计算出换气次数。

判定标准:

1、实测风量及换气次数应大于各自的设计风量或换气次数, 但不应超过 **20%**。

-**GB50591-2010 P79**

2、室内各风口的风量与各风口设计风量之差均不应超过设计风量的**±15%**。

-**GB50591-2010 P79**

注: 前两条有矛盾。出自 **GB50591-2010 P79**。感觉 **2** 更加合理, 因为设计时就应考虑波动范围, 而不可能设计时以最低风量和换气次数来设计。

3、非单向流洁净室送风量应为设计风量的**±5%**之内, 各风口的风量相对标准偏差不应大于 **15%**。-**GB51110-2015 P31**

4、换气次数:

ISPE 建议（药品 GMP 指南参考的是 ISPE）：D 级 6-20 次/h，C 级 20-40 次/h，B 级 40-60 次/h。

GB50073-2013P21：D 级（ISO8）：10-15 次/h，C 级（ISO7）15-25 次/h，B 级（ISO6）50-60 次/h。

GB50457-2008P33:D 级：10-15 次/h，C 级 15-25 次/h,B 级？。

注：综上所述，如果都要符合的话，可以采用 D 级 10-20 次/h，C 级 20-40 次/h，B 级 40-60 次/h。

6.6 房间静压差测试（OQ 做一次可以）

6.6.1 测试时机：风量平衡、风速、风量/换气次数测定完成是前提条件。

GB50073-2013、GB51110-2015

6.6.2 测试方法：所有房间的门关闭，如有排风，应在最大排风量条件下进行，使用微压差计，宜从平面上最里面的房间依次向外测定相邻相通房间的压差，直至测出洁净区与非洁净区、室外环境（或向室外开口的房间）之间的压差。开口处还应测定流速和流向。

注：1、比较容易忽视的就是只测试了房间的压差，没有测试与室外开口处的压差、流速和流向，可安装压差计，或者测定流向。**GB50591-2010**

6.6.3 判定标准：参照 GMP 法规标准即可，结合设计压差，因为设计时候是考虑了压差梯度、绝对压差。洁净区与非洁净区之间、不同级别洁净区之间的压差应 $\geq 10\text{Pa}$ ，相同洁净度级别的不同功能区域（操作间）之间应保持适当的压差梯度，一般 $\geq 5\text{Pa}$ 。

（GMP2010）

相邻的不同级别的房间要保持 10-15Pa 的压差（指导值）。（EU GMP）

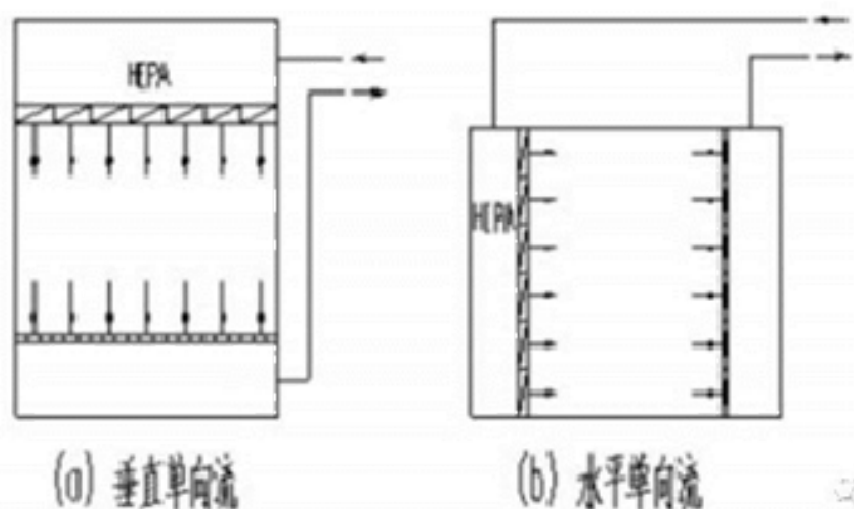
注：以上法规要求数值均指相对压差。

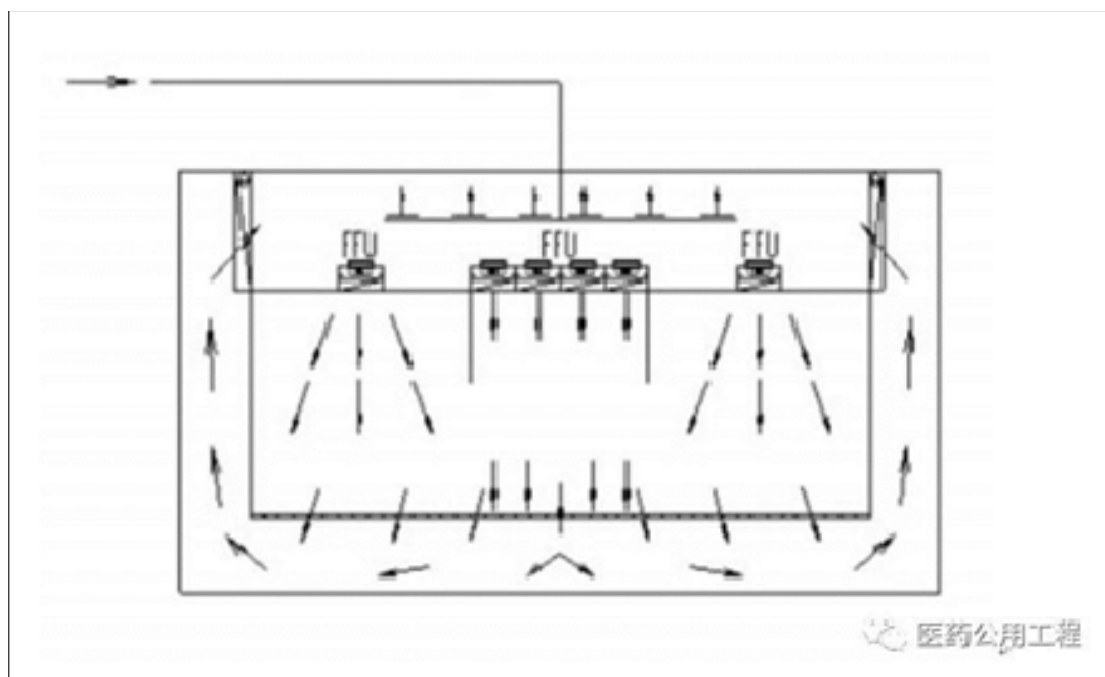
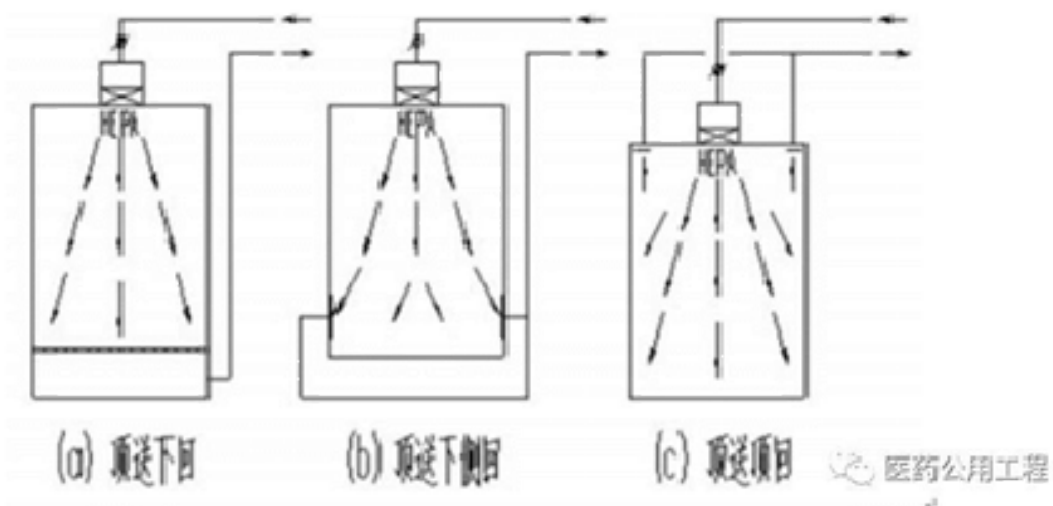
6.7 气流流型的确认（专门针对单向流，GMP 明确要求需要确认气流组织形式，确认一次即可）

6.7.1 测试时机：确认风速、风量、静压差符合设计要求后，即可进行。GB

6.7.2 气流流型的分类及图示

分类：单向流、非单向流、混合流。





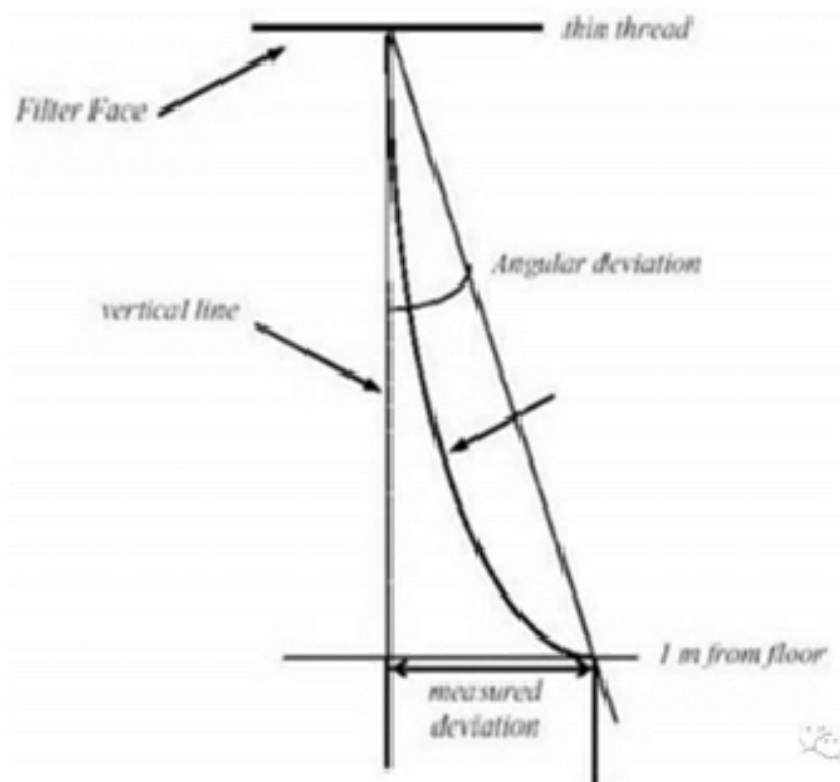
6.7.3 测试方法、判定标准-GB/T25915.3-2010 (ISO14644-3:2005) 检测方法

(1) 示踪线法、示踪剂法

原理：就是利用**丝线和微粒**等示踪物质的运动，凭**肉眼观察**设施中的气流，并使用**摄像机、胶片、磁盘或磁带**记录现场。**丝线**和**示踪微粒物**不应成为污染源，并能准确跟随气流方向。

仪器：示踪粒子发生器、高强度光源等。

方法：示踪线法：直接观察丝线、尼龙单丝、布条或薄磁带等纤细物。将上述物品系在置于气流中的支撑杆顶端或系在金属丝网格的交汇处，直接观察气流方向和波动。有效的照明有助于观察与记录。通过测量两点（例如2m-0.5m）之间的气流偏移来计算**偏移角**。距离地面1m。



医药公用工程

3·测试仪器

1.支架

2.铅垂线

3.Flo-Viz 细线

4·测试步骤

1.用支架设立垂线作为基准线。

2.将细线在室内悬吊，使其自然下垂，细线会随空气流向飘移。

3.在离地 2135mm 处将铅垂线与悬吊相交作为测量起点。

4.在离地 915mm 处测量悬吊线偏移铅垂线的量(mm)。

5.偏移角 $=\tan^{-1}(\text{悬吊线偏移量}/1220)$ 。

6.每 3m×3m 区域量 1 点。

偏移角 $\theta =$

医药公用工程

(2) 采用图像处理技术的气流显形检查

原理：定量演示设施内的风速分布，使用了计算机示踪粒子图像处理技术。

方法：对生成的录像或照片上的粒子图像数据进行处理，给出检测区的二维风速矢量的数量特征。这项技术需要配有适当接口和软件的计算机。

(3) 借助速度分布测量的气流显形检查

原理和方法：在被测观测设施内的几个规定点上放置热风速仪或超声波风速仪等风速测量设备，以测定气流速度分布情况。对测量数据进行处理，可得到气流分布的信息。

注：个人只使用过示踪线法和示踪剂法。目前接触到的公司也都是这两种方法。示踪线法以前用得较广泛，示踪剂法目前用得非常广泛，比如专门的气流流型检测仪就是示踪剂法的典型。

6.7.4 气流流型的几种改进方式



6.8 高效过滤器的检漏（确认一次即可）-GB/T25915.3-2010 (ISO14644-3:2005) 检测方法

6.8.1 前提条件：风量平衡、风速、风量/换气次数、静压差完成后进行。

6.8.2 测试方法：一般选用光度计法，在过滤器上游释放 PAO 气溶胶气雾，气溶胶浓度一般保持在 $20\sim 80\text{mg/m}^3$ ($\mu\text{g/L}$)，在下游距离被检过滤器表面 $2\text{cm}\sim 3\text{cm}$ 处，通过光度计的等动力学采样头以逐行扫描检的方式记录每个过滤器以及安装边框处透出的 PAO 气溶胶烟雾浓度。还有一种粒子计数器法，其实原理和光度计法一样，都是上游发烟，下游测试泄漏浓度，不是指老式的单纯的尘埃粒子计数器直接测试。

注：

1、气溶胶发生器测量范围应具有 $0.001\sim 100\mu\text{g/L}$ 。

2、必须是等动力学采样头，否则会影响气流。进入采样头的风速与被采空气的风速偏差不应超过 20%。

3、注意发烟浓度，低于 $20\mu\text{g/L}$ 会降低检漏灵敏度，高于 $80\mu\text{g/L}$ 长时间检测会造成过滤器污染堵塞。

6.8.3 采样头尺寸的确定

B.6.2.4 确定采样头尺寸

按式(B.2)计算采样头开口尺寸时应考虑仪器采样流量和过滤器出风面风速，以使采样口的风速接近过滤器出风面的风速。采样口为正方形或矩形。此外，还应认真考虑采样口的入口风速分布^[18]。

$$D_s = \frac{q_v}{U \times W_s} \quad \text{..... (B.2)}$$

式中：

D_s ——沿扫描方向的采样口宽度，单位为厘米(cm)；

q_v ——测量仪器的实际采样流量，单位为立方厘米每秒(cm^3/s)；

U ——过滤器出风面风速，单位为厘米每秒(cm/s)；

W_s ——垂直于扫描方向的采样口宽度，单位为厘米(cm)。

注：风速应为：

$$U(1+20\%) \geq U_s \geq U(1-20\%)$$

上述关系也可表示为：

$$1.2U \geq U_s \geq 0.8U$$

式中：

U ——过滤器出风面风速；

U_s ——采样探头入口风速。

$$U_s = \frac{q_v}{D_s \times W_s}$$

医药公用工程

注：PAO 检漏仪扫描采样口均应采用正方形或者矩形。其实就是利用了流量=风速×截面积的原理，看最后一个公式，风速即采样器入口的实际风速，流量采用仪器的采样量，然后截面积就是采样头的长和宽的乘积。采样头入口的实际风速应在过滤器风速的 $\pm 20\%$ 偏差范围内，才能满足等动力学采样头的要求。

6.8.4 确定扫描速度

采样头的往复扫描速度 S_s 应约为 $15/W_s$ cm/s ^[18]。例如，当使用 $3\text{ cm} \times 3\text{ cm}$ 正方形采样头扫描时， $S_s = 5\text{ cm}/\text{s}$ 。

医药公用工程

注：由上式可见，公式的分母是垂直于扫描方向的采样口宽度。

6.8.5 判定标准：

每点的检测穿透率(%)=每点检测 PAO 浓度/上游 PAO 浓度 $\times 100\%$ 。

高效过滤器的穿透率与过滤器效率的关系：

$$K = (1 - \alpha) \times 100\%$$

式中 K —— 高效过滤器穿透率, %;
 α —— 高效过滤器效率, %.



记录每只过滤器及边框的最大穿透率, 如**无特殊规定**, 最大穿透率应**≤0.01%**, 供需双方可以根据项目的需求写上其他标准。

6.8.6 高效过滤器泄漏的补救措施

(1)、边框泄漏一般是安装问题导致, 应重新安装, 一般都使用**液槽密封**, 密封效果好, 机械密封逐渐被淘汰。

(2)、高效过滤器检漏试验中发现泄漏处可以使用专用的胶水进行修补, 但**单个泄露处面积不能大于总面积的 1%, 全部泄露处的面积不能大于总面积的 5%**, 否则必须更换过滤器。

对每只过滤器, 修补**总面积**不应大于过滤器滤芯面积的**1%**, 对于**单点**修补, 修补面积不宜大于 **2cm×2cm**。**GBT 13554-2008 高效空气过滤器标准**

6.9 温湿度、噪音、照度-**GB50591-2010、GB51110-2015、制药工艺验证实施手册**

6.9.1 温湿度

(1) 测试前准备: 待气流均匀性测试完成后进行。

(2) 仪器精度要求: 温度最小刻度宜不高于 **0.4℃**, 湿度最小刻度不宜高于 **2%**。

(3) 测试点和位置要求:

A、无恒温恒湿要求(一般温湿度要求) **房间中间一点**, 应在温湿度读数稳定后记录。距离地面**0.8m**。**GB50591-2010**

/每个温度控制区域或每个房间应至少设**1**个测点, 测试点高度宜为工作面高度。

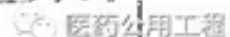
GB51110-2015

B、有恒温恒湿要求(功能温湿度测试)位置一般距离外墙表面 **0.5m**, 距离地面 **0.8m** 的同一高度, 也可以根据面积大小分别布置不同高度。测试点数目如下图: **至少 5 个**。**GB50591-2010**

/将洁净工作区划分为等面积栅格, 每个分格面积不超过 **100m²** 或协商, 每个测点为 **1** 个以上, 每个房间至少 **2** 个。**GB51110-2015**

表 E.5.2 有恒温恒湿要求时的温、湿度测点数

波动范围	室面积 $\leq 50\text{m}^2$	每增加 20~50 m^2
温度波动 $\Delta t = +0.5^{\circ}\text{C} \sim \pm 2^{\circ}\text{C}$	5	增加 3~5 个
相对湿度波动 $\Delta RH = \pm 5\% \sim \pm 10\%$		
温度波动 $\Delta t \leq 0.5 ^{\circ}\text{C}$	点间距不应大于 2m, 点数不应少于 5 个	
相对湿度波动 $\Delta RH \leq 5 \%$		



(4) 判定标准: 符合设计要求即可, 当药品生产无特殊要求时, 一般还是按照 **98 版 GMP** 的要求来实行, 温度 **18-26℃**, 湿度 **45-65%**。当工艺和产品有特殊要求时, 房间温度对于敞口和密闭操作来说都是关键参数, 有时候范围越宽, 暴露时间就只能越短。房间的相对湿度会对暴露的产品或无聊产生影响并使其受潮, 而对含水分

产品几乎没有影响。如泡腾片的湿度要求非常严格，一般控制在 30%以下，或者其他品种的特殊要求以及考虑人员舒适程度，应根据实际情况调整。

6.9.2 噪音

(1) 背景：洁净室的噪音一般不算高，但数据差额较大，相差近 10dB，国内关于噪声对健康影响的研究表明，低于 80dB 的一般工业噪声，对健康的影响不太大。因此，洁净室噪声标准的制订主要考虑噪声的烦恼效应、语言通讯干扰和对工作效率的影响。

(2) 仪器精度要求：声级计的最小刻度不宜低于 0.2dB。

(3) 测试点和位置要求：测点距离地面高 1.1m。面积 15m²以下的洁净室，可只测试中心 1 点，15m²以上的洁净室除中心 1 点外，应在测试对角 4 点，距离侧墙各 1m，测点朝向各角。GB50591-2010

距离地面 1.2m~1.5m，每 100m² 洁净室面积一个点计算，且每个房间至少测 1 个点。GB51110-2015

(4) 判定标准：洁净室内的噪声级（静态），非单向流洁净室不应大于 60dB，单向流、混合流洁净室不应大于 65dB（GB）。动态运行时，建议的噪音不超过 75dB（制药工艺验证实施手册）。

6.9.3 照度

(1) 仪器精度要求：照度计的最小刻度不应大于 2lx。

(2) 测试点和位置要求：测点距离地面高 0.8m，按 1m-2m 间距布点，30m²以内的房间测点距离墙面 0.5m，超过 30m²的房间，测点距离墙面 1m。GB50591-2010

测试点应选择在工作面高度进行，宜为 0.85m，通道测试高度宜为 0.2m，测试点数量可按每 50m² 洁净室面积一个点计算，且每个房间不得少于 1 个点。

GB51110-2015

(3) 判定标准：主要功能间≥300lx，辅助功能间≥150lx。

6.10 洁净度的确认-静态做一次（GB/T25915.1-2010(ISO14644-1:1999)）

6.10.1 背景及标准：根据 GMP2010 版和 EU GMP 的规定，洁净度分级按照悬浮粒子来分为 4 个洁净级别。标准如下图：

洁净度级别	悬浮粒子最大允许数/立方米			
	静态		动态 ⁽³⁾	
	≥0.5μm	≥5.0μm ⁽²⁾	≥0.5μm	≥5.0μm
A级 ⁽¹⁾	3520	20	3520	20
B级	3520	29	352000	2900
C级	352000	2900	3520000	29000
D级	3520000	29000	不作规定	不作规定

1. 2. 3. 4. 5. 6. 7. 8. 9. 10.

6.10.2 技术要求：


- (1) 单次最小采样量、最少采样点、总采样次数、采样时间按照前面列出的法规要求严格执行。**实际测试时，应根据所使用的粒子计数器的流量选择最佳采样时间。**
- (2) 采样高度：一般距离地面为**0.8m**高度均匀布置，采样点多于5个，可以选择离地面**0.8m-1.5m**高度分层布置，但每层不少于5点。
- (3) 所有情况下都需计算采样点平均值的均值。当采样点为**2-9**个时，还应计算**UCL**值。可参考ISO14644-1或者GB16292-2010。其余采样点数，只需计算各采样点的平均值的均值即可。
- 公式：

用式(C. 4)确定总平均值的 95%置信上限：

$$95\%UCL = \bar{\bar{x}} + t_{0.95} \frac{s}{\sqrt{m}} \quad \text{..... (C. 4)}$$

式中：

$t_{0.95}$ —— $m-1$ 自由度时处在第 95%分位上的 t 分布值。



医药公用工程

平均值的均值计算方法：

C. 3. 2 总平均值($\bar{\bar{x}}$)

用式(C. 2)计算所有测点平均值的总平均值。

$$\bar{\bar{x}} = \frac{\bar{x}_{0.1} + \bar{x}_{0.2} + \dots + \bar{x}_{0.m}}{m} \quad \text{..... (C. 2)}$$


式中：

$\bar{\bar{x}}$ ——所有采样点平均值的总平均值；

$\bar{x}_{0.1}$ 至 $\bar{x}_{0.m}$ ——用式(C. 1)计算出的各采样点的平均值；

m ——采样点的数量。

无论某个采样点的样本数是多少，各采样点平均值给予相同加权。



医药公用工程

采样点平均值的标准差计算方法：


C. 3. 3 采样点平均值的标准差(s)

用式(C. 3)确定采样点平均值的标准差。

$$s = \sqrt{\frac{(\bar{x}_{0.1} - \bar{\bar{x}})^2 + (\bar{x}_{0.2} - \bar{\bar{x}})^2 + \dots + (\bar{x}_{0.m} - \bar{\bar{x}})^2}{m - 1}} \quad \text{..... (C. 3)}$$

式中：

s ——采样点平均值的标准差。




医药公用工程

t 分布系数表：

表 C. 1 计算 95%置信上限所用的 t 分布值

采样点的数量/ m	2	3	4	5	6	7~9
t	6.3	2.9	2.4	2.1	2.0	1.9



医药公用工程

注：ISO14644-1:2015 已经颁布，其中一大变化就是将 UCL 的计算直接取消，只需要计算平均值的均值这一项指标即可。目前国标 GB25915 还没根据最新的 IS14644O 进行修改。

6.10.3 判定标准：

(1) 若每个采样点测得的粒子浓度平均值, 以及适用时按照 UCL 公式计算的 UCL 值, 均未超过浓度限值(各级别静态要求), 则认为该洁净室或洁净区达到规定的空气洁净度等级。若监测结果未能满足规定的空气洁净度等级, 可新增均匀分布的采样点进行检测。重新计算结果时, 除了包含新采样的数据外, 还应包括原有采样点的所有数据。对包括新采样点在内的数据进行的重新计算, 其结果是不可更改的。

(2) 异常值的处理: UCL 的计算结果, 可能未达到规定的 ISO 等级。如果未达级是测量差错(由于操作差错或设备不正常)所致或是粒子浓度异常低(由于个别测点空气异常洁净)而引起的单个非随机异常值所致, 则该值可以不计, 条件是:

重新计算时包括所有剩余采样点的数据;

计算中至少还有 3 个测量值;

计算中不计的测量值不得超过 1 个;

记录造成测量差错或低离子浓度的可疑原因, 并得到供需双方的认可。

6.11 自净时间的测试

6.11.1 原理

本项检测是测定设施清除空气悬浮粒子的能力。产生粒子的事件发生后, 洁净度的恢复性能是设施最重要的能力之一。自净检测仅针对非单向流系统重要并推荐采用, 因为自净性能与受控区内循环风比例、送风与出风的几何位置、热条件和空气分布特性因素有关。而单向流系统中, 污染被受控气流置换, 自净时间只受位置和距离的影响。

6.11.2 测试状态

空态或静态

6.11.2 测试方法汇总

方法一: 参考 GB50591-2010

大气尘为基准: 空调停止运行, 打开门窗, 使室内浓度与非洁净区大气尘浓度相近, 室内尘为 70%大气尘以上。然后先测出洁净室内浓度, 立即开启空调机组运行, 定时读数直到浓度稳定达到最低限度为止, 这一段时间为自净时间。

方法二: 参考 ISO14644-3、GB50591-2010

人工发尘为基准(100:1 自净时间-首选方法)

(1) 定义: 粒子浓度降低至 0.01 倍初始浓度所需时间。

(2) 方法: 将发烟器放在离地面 1.8m 以上的室中心点发烟, 直到粒子浓度达到 100×目标浓度阈值, 记录当时的时间。达到规定浓度停止发烟, 开启空调系统, 计数器的采样探头不应位于送风口下, 每隔 1min 进行一次测量, 记录粒子浓度降至目标洁净程度的时间。

(3) 自净时间的计算: 粒子浓度降至目标洁净程度的时间-离子浓度达到 100×目标浓度阈值的时间。

(3) 注意事项: 人工发烟, 如果能够将初始粒子浓度提高到目标洁净程度的 100 倍或更高时, 直接测量 100:1 自净时间。如果浓度超出计数器的最大可测浓度, 可使用稀释装置来降低浓度以避免重叠误差, 或以恢复率取代 100:1 自净时间检测。

使用恢复率: 可以取 5-10 个点数据来计算恢复率 n。

B.12.3.2 使用恢复率的评估

使用粒子浓度向所需洁净度(见 GB/T 25915.1—2010)衰减的曲线斜率来确定自净性能,如下:

- 在坐标图上绘出呈现下降的粒子浓度数据,横坐标为时间,纵坐标为对数浓度;
- 曲线的斜率值就是洁净恢复率。

两次相继测量值之间的洁净恢复率由式(B.12)计算:

$$n = -2.3 \times \frac{1}{t_1} \log_{10} \left(\frac{C_1}{C_0} \right) \quad \text{----- (B.12)}$$

式中:

n —— 洁净恢复率;

t_1 —— 第1次和第2次测量的间隔时间;

C_0 —— 初始浓度;

C_1 —— 时间 t_1 过后的浓度;

$$C_1 = C_0 \exp(-nt_1)$$

一次检测中,获取 5~10 个恢复率值,求其平均值。

恢复率与 100:1 自净时间两者的关系如下:

$$n = -2.3 \times \frac{1}{t_{0.1}} \log_{10} \left(\frac{1}{100} \right) = -2.3 \times \frac{1}{t_{0.1}} (-2) = 4.6 \times \frac{1}{t_{0.1}}$$

注: 1.稀释装置:按已知容积比(10-100)将气溶胶与洁净空气混合以降低其浓度的装置。

2.恢复率计算:发一定浓度的烟,然后比如 1min 测试一次粒子浓度, t_1 就是 1min, C_1 就是第 2 分钟的粒子浓度, C_0 就是第 1 分钟的粒子浓度,以此类推,至少算出 5 组 n , 计算平均值。然后根据 n 和 100:1 自净时间的关系式换算成 100:1 自净时间,即为最终的自净时间。

3.ISO8、9 不建议 100:1 自净时间法,所以 D 级只能选取其他方法测试自净时间了,如计算恢复率、加稀释装置。

方法三: 2010版 GMP:生产结束后由动态转入静态标准的时间。指导值是 15-20min。

注:从生产结束人员撤出即开始检测,直至达到静态标准。

方法四: 美国 NEBB 洁净室第三方检测认证:关闭空调系统,二十分钟后用粒子计数器测试,再打开空调,粒子计数器连续采样,直到洁净度达到标准。

7、性能确认

7.1 前提条件:洁净区完成消毒并进行一次日常清洁消毒处理后进行,分为三个阶段。

7.2 文件确认、测试用仪器仪表的校验检查 (OQ 中一般已经确认过)

7.2.1 OQ 认报告已完成,没有未关闭的偏差或存在的偏差不影响性能确认的进行。

7.2.2 检查空调系统性能确认所需要的 SOP是否都存在,并确认其处于已批准状态

7.2.3 测试用仪器仪表的操作 SOP是否都存在,并确认其处于已批准状态。

7.2.4 测试过程中所使用的所有仪器仪表均具有校验报告,且在有效期内。

7.3 阶段一: 静态测试

7.3.1 前提条件:静态指所有生产设备均以安装就绪,但没有生产活动且无生产操作人员在场的状态。静态测试同一房间内测试人员不得超过 2 人。空调系统及其连锁设备运行,其他洁净区生产及辅助设备均不得开启。每个房间的人员数量要控制,将实际的人员数量记录在测试报告中。**静态中洁净区可不依据清场消毒 SOP 进行日常维护。**

7.3.2 测试项目:温湿度、压差、悬浮粒子、微生物(浮游菌、沉降菌、表面微生物)

7.3.3 测试周期：一般做三个周期，每个周期 3 天，或根据工艺生产周期、消毒剂更换周期、同行业经验、供需双方协商周期等来定每个周期的时间。

7.3.4 测试方法：

- (1) 温湿度、压差、悬浮粒子同 OQ。
- (2) 浮游菌-参照 GB/T16293-2010 医药工业洁净室（区）浮游菌的测试方法

A. 测试所需仪器、辅助设备和培养基：浮游菌采样器、培养皿（Φ90mm×15mm 规格）、培养基（大豆酪蛋白琼脂培养基 TSA、沙氏培养基 SDA 或其他用户经验证了的培养基）、恒温培养箱、高压蒸汽灭菌器。

B、采样量、最少采样点、采样次数、采样位置

5.4.2 最小采样量
浮游菌每次最小采样量见表 1。

表 1 最小采样量

洁净度级别	采样量 L/次
100 级	1 000
10 000 级	500
100 000 级	100
300 000 级	100

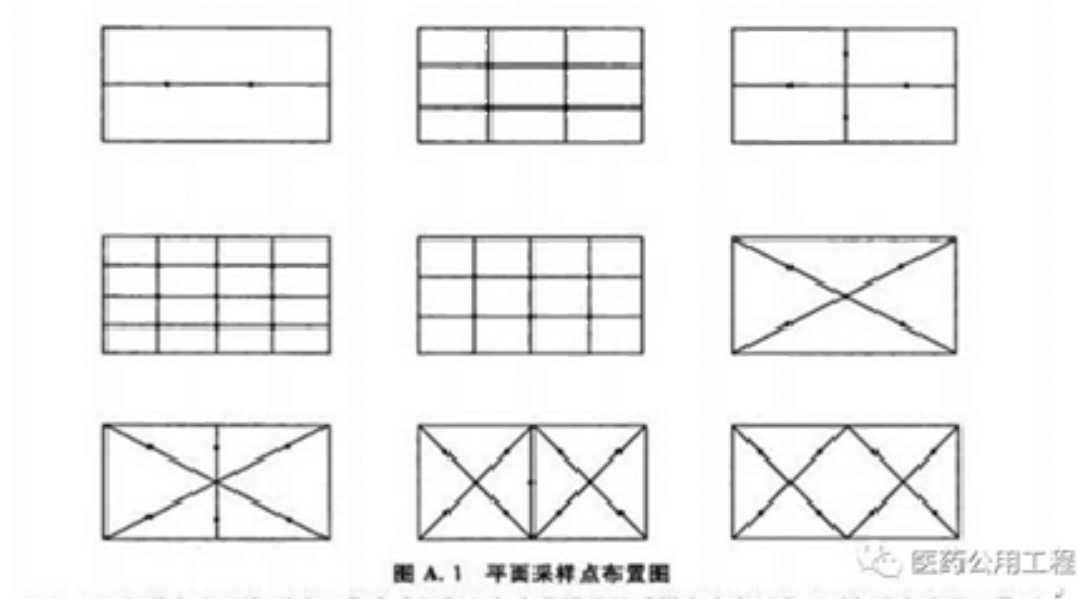
采样量：单次采样量如上表，一般 A 级、B 级单次 1000L，C 级单次 500L，D 级单次 100L。

采样次数：每个点一般采样一次。

最少采样点：同悬浮粒子，详见 OQ。

采样位置：距离地面 0.8m-1.5m 左右（略高于工作台面），送风口测点位置离开送风面 30cm 左右，可在关键设备或关键工作活动处增加测点。

A.1 洁净室(区)采样点布置宜力求均匀,避免采样点在局部区域过于稀疏。下列多点采样的采样点布置图示可作参考(见图 A.1)。



A.2 100级单向流区域, 洁净工作台或局部空气净化设施的采样点宜布置在正对气流方向的工作面上, 气流形式可参考图 A.2、图 A.3。

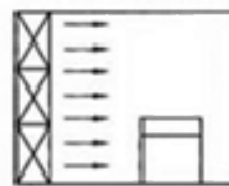
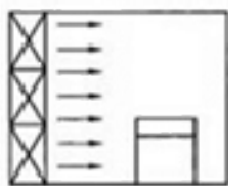
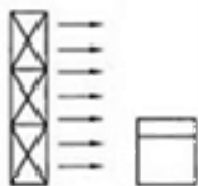


图 A.2 水平单向流的气流形式

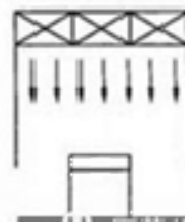
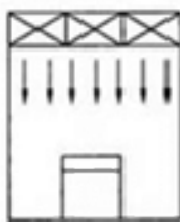
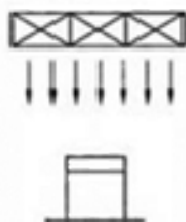


图 A.3 垂直单向流的气流形式

C、测试方法: 测试前仪器、培养皿表面必须**严格消毒**才能传入, AB 级一般事先将采样器置于被测房间内。人员穿戴相应级别洁净服进入。采样仪器消毒后先不放入培养皿, 开启仪器, 使仪器内的**消毒剂蒸发**, 时间不少于 **5min**, 检查流量并设定采样时间。关闭浮游菌采样器, 放入培养皿, 盖上盖子。置于相应采样点后, 开启采样器进行采样。

D、培养及菌落计数:

全部采样结束后, 将培养皿**倒置**于恒温培养箱内培养。采用大豆酪蛋白琼脂培养基 (TSA) 配制的培养皿, 在 **30℃-35℃** 培养箱中培养, 时间不少于 **2d**; 采用沙氏培养基 (SDA) 配制的培养皿经采样后, 在 **20℃-25℃** 培养箱中培养, 时间不少于 **5d**。每批培养基应有**对照试验**, 检验培养基本身有无污染, 可每批选定 **3** 只培养皿作为对照。

用**肉眼**对培养皿上所有的菌落直接计数、标记或在菌落计数器上点计, 然后用 **5-10** 倍**放大镜**检查, 有否遗漏。若平板上有 **2** 个或 **2** 个以上的菌落重叠, 可分辨时仍以 **2** 个或 **2** 个以上菌落计数。

E、结果计算

每个采样点的浮游菌平均浓度的计算为: **浮游菌平均浓度(个/m³)=菌落数/采样量**。

示例 1:某测点采样量为 400 L, 菌落数为 1, 则:

$$\text{浮游菌平均浓度} = \frac{1}{0.4} = 2.5 \text{ 个/m}^3$$

示例 2:某测点采样量为 2 m³, 菌落数为 3, 则:

$$\text{浮游菌平均浓度} = \frac{3}{2} = 1.5 \text{ 个/m}^3$$

F、判定标准: 每个测点的浮游菌平均浓度必须低于所选定评定标准中的界面。若

某测点超标，则应重新采样两次，两次测试结果均合格才能判为符合。

表 18-6 洁净区空气微生物监测限度要求

洁净度级别	浮游菌 cfu/m ³	沉降菌 (φ90mm) cfu/4 小时
A 级	<1	<1
B 级	10	5
C 级	100	50
D 级	200	100

注：

表中各数值均为平均值。

单个沉降碟的暴露时间可以少于 4 小时，同一位置可使用多个沉降碟连续进行监测。

- (3) 沉降菌-参照 GB/T16294-2010 医药工业洁净室（区）沉降菌的测试方法
- A、测试所需仪器：培养皿（一般采用 φ90mm×15mm 规格）、培养基（TSA、SDA 或其他经验证的培养基）、恒温培养箱、高压蒸汽灭菌器。
- B、采样时间、最少采样点、最少培养皿数、采样位置
- 最少采样点数：同悬浮粒子，详见 OQ。
- 采样位置：距离地面 0.8m-1.5m 左右（略高于工作台面），可在关键设备或关键工作活动范围处增加测点。
- 最少培养皿数：满足最少采样点的同时，满足最少培养皿数目。如下图，A 级 14 个，其他均为 2 个即可。

表 1 最少培养皿数

洁净度级别	最少培养皿数(φ 90 mm)
100	14
10 000	2
100 000	2
300 000	2

- 采样次数：每个采样点一般采样一次。
- 采样时间：一般验证时静态 0.5h 以上，动态 4h 以内（单个沉降碟的暴露时间可以少于 4 小时，同一位置可使用多个沉降碟连续进行监测并累积计数）。
- C、测试方法、培养及计数：测试前培养皿表面严格消毒，按照布置图严格放置，然后从里到外逐个打开，使培养基表面暴露在空气中。全部采样结束，将培养皿倒置于恒温培养箱中培养。采用大豆酪蛋白琼脂培养基（TSA）配制的培养皿，在 30℃-35℃ 培养箱中培养，时间不少于 2d；采用沙氏培养基（SDA）配制的培养皿经采样后，在 20℃-25℃ 培养箱中培养，时间不少于 5d。每批培养基应有对照试验，检验培养基本身有无污染，可每批选定 3 只培养皿作为对照。用肉眼对培养皿上所有的菌落直接计数、标记或在菌落计数器上点计，然后用 5-10 倍放大镜检查，有否遗漏。若平板上有 2 个或 2 个以上的菌落重叠，可分辨时仍以 2 个或 2 个以上菌落计数。
- D、结果计算：
- 用计数方法得出各个培养皿的菌落数。每个测点的沉降菌平均菌落数的计算如下：

$$M = \frac{M_1 + M_2 + \dots + M_n}{n}$$

式中：

M ——平均菌落数；

M_1 ——1号培养皿菌落数；

M_2 ——2号培养皿菌落数；

M_n —— n 号培养皿菌落数；

n ——培养皿总数。



E、判定标准：每个测点的沉降菌平均菌落数必须低于所选定评定标准的界限。若超标，则重新采样两次，两次测试结果均合格才能判为符合。

(4) 表面微生物-参考药品 GMP 指南、GMP（2010）无菌药品附录条款

A、采样点选择

表面微生物的采样点一般考虑关键操作附近的厂房、设备和设备表面，同时对关键操作的人员也要进行监测，取样应在关键操作完成后进行。选择采样点时，应考虑实际生产或检验过程中所选择位置被微生物污染的可能性大小以及所选位置残留的微生物对产品污染风险的高低。

一般来说，对于同一个洁净区域，每个相同的取样物体应在其不同的地方采 2 个点，如墙面 2 个采样点，地面 2 个采样点（设施表面：地面、门把手、墙面）。对于人员，一般验证点为每个手套、额头、胸口、口罩、防护眼镜（2 块镜片、B 级生产区）、前臂、肘、靴子与工作裤接口处（左右各 1 点）。设备表面：分装管道、控制面板。

B、测试方法

接触法：适用于对平整的有规则性表面进行取样监测。通常的碟子直径约 55mm，培养基充满碟子并形成圆顶，取样面积一般约为 25cm²。取样时，打开碟盖，无菌培养基表面与取样面直接接触，均匀按压接触碟底板，确保全部培养基表面与取样点表面均匀充分接触，再盖上碟盖。取样后，需要立即用适当的消毒剂擦拭被取样表面，以除去残留培养基。

擦拭法：适用于平皿接触法不适用的设备和不规则表面的取样。棉签的种类可以选择棉质、涤纶等。棉质和涤纶棉签可以浸入到培养基内以提供定性结果。棉签头在取样前应进行浸湿（通常为无菌生理盐水或 0.1% 的蛋白胨溶液约 50ml），取样时，握住棉签柄，以约 30°角与取样表面接触，缓慢并充分擦拭，取样面积约为 25cm²（可用特定的无菌模板确定擦拭面积），然后将取样头折断放入上述溶液内，充分振荡，再用平板法计数。

C、培养与计数

培养：培养基一般选择适合细菌、酵母菌和霉菌生长的培养基，如大豆酪蛋白琼脂培养基（TSA）。培养皿和培养基使用前应进行灭菌。采样后，TSA 培养皿倒置放在 30~35℃ 下培养 2 天（48 小时）；如采用 SDA，在 20~25℃ 培养 5 天（120 小时）。同时每批选用 3 只培养皿作为对照培养。同时每批选用 3 只培养皿作为阴性对照培养。计数同浮游菌和沉降菌。

D、判定标准

7.4 阶段二：动态测试

7.4.1 前提条件：动态是指生产设备按预定的工艺模式运行并有规定数量的操作人员在现场操作的状态。可以理解为工艺设备在按照预定的工艺参数进行试生产或模拟生产活动。所以，在此过程中，除有特殊要求不得开启的设备外，其他洁净区内生产及辅助设备应全部开启。

个房间人数按要求进行实际控制，将人员数量记录在测试报告中，人员行为要按照洁净区人员操作 SOP 进行，尽可能还原生产状态。**动态中洁净区应依据清场消毒 SOP 进行日常维护。**

注：许多公司性能确认时只做三静，并无三动，原因是对于新厂房模拟生产活动需等到设备完全就位调试完毕才能进行，而且模拟生产活动和实际活动差距较大，无可比性。

7.4.2 测试项目：温湿度、压差、悬浮粒子、微生物（浮游菌、沉降菌、表面微生物）

7.3.3 测试周期：一般做三个周期，每个周期 3 天，或根据工艺生产周期、消毒剂更换周期、同行业经验、供需双方协商周期等来定每个周期的时间。

7.3.4 测试方法：同静态测试。

7.5 阶段三：日常监测

7.5.1 根据已批准的 SOP 对生产环境进行日常监控。测试从第一阶段开始持续一年，证明刺痛长期可靠，以评估季节变化对生产环境的影响。

7.5.2 性能确认第一阶段和第二阶段完成后，系统正常投入使用。在阶段三周期中，应周期性进行分析总结，及时查找和排除各种不稳定性因素，使生产环境得到持续保持和改善。

转自：医药公用工程