

高职高专“十三五”规划教材

药厂空气净化与 水处理技术

张素萍 康彦芳 主编

YAOCHANG KONGQI JINGHUA YU
SHUICHULI JISHU



化学工业出版社

高职高专“十三五”规划教材

药厂空气净化与水处理技术

张素萍 康彦芳 主 编

胡 能 先新文 副主编



化学工业出版社

· 北 京 ·

本教材主要介绍制药生产过程中空气净化与水处理技术，根据高职高专教材的特点和生产的要
求，全书分为三个部分，主要内容为药厂空气净化技术、制药用水制备技术和实训环节，通过全方位培养和训练，使学生掌握中药制药所需的知识和技能。

教材运用教学合一，任务驱动的教学模式，使学生在完成项目任务过程中学习理论知识和岗位技能，体验生产岗位的一种新的教材编排形式。

教材适用于高职药物制剂技术专业、药学专业及制药专业的教学。

图书在版编目 (CIP) 数据

药厂空气净化与水处理技术/张素萍，康彦芳主编．
北京：化学工业出版社，2016.2
高职高专“十三五”规划教材
ISBN 978-7-122-26070-3

I. ①药… II. ①张…②康… III. ①制药厂-洁净室-空气净化-高等职业教育-教材②制药厂-水处理-高等职业教育-教材 IV. ①TQ460.8

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2016) 第 011561 号

责任编辑：于 卉	文字编辑：周 侗
责任校对：程晓彤	装帧设计：关 飞

出版发行：化学工业出版社（北京市东城区青年湖南街 13 号 邮政编码 100011）
印 装：三河市延风印装有限公司
787mm×1092mm 1/16 印张 17¼ 字数 469 千字 2016 年 4 月北京第 1 版第 1 次印刷

购书咨询：010-64518888（传真：010-64519686） 售后服务：010-64518899
网 址：http://www.cip.com.cn
凡购买本书，如有缺损质量问题，本社销售中心负责调换。

定 价：38.00 元 版权所有 违者必究

前言

为了适应新形势下全国高等学校高职制剂技术类专业教育改革和发展的需要,依据药品生产企业培养从事生产一线技术工作的高素质技能人才的需要,在全国石油和化工高职生化技术及制药类专业委员会的指导下,开发了制剂技术类专业《药厂空气净化与水处理技术》高职规划教材。

本次编写教材最大的特点是校企合作,与制药企业生产第一线高级技术人员根据岗位群任职要求,共同确定课程体系和教学内容,全书分为三个模块,其中模块三为岗位综合实训,编写上更注重学生职业技能的培养;在内容设计上,注重知识学习与岗位工作“对接”,编写中参考了很多制药企业标准岗位操作规程,使教材内容具有实用性和适用性。为使教材体现高职教育的特点,教材中除主体教学内容外,还设有“知识链接”、“知识拓展”、“能力提高”等小模块,即增加教材的丰富性和趣味性,又拓宽学生的视野和应用能力。

全书共设三个模块,模块一中任务一到任务四由天津渤海职业技术学院康彦芳老师编写,任务五到任务九由贵州工业职业技术学院胡能老师编写;模块二中任务一到任务七由贵州工业职业技术学院张素萍老师编写;模块三中实训一到实训四由贵州神奇制药集团金桥制药厂先新文厂长编写,实训五由张素萍和先新文合编,实训六由贵州柏强制药厂吴永平编写,实训七和实训八由张素萍和吴永平合编。全书由张素萍老师统稿、校稿,本书在编写过程中还得到其他制药企业的大力支持,在此深表谢意。

本书可供各类普通医药高职院校制药技术、制剂技术及相关专业教学使用,也可作为制药企业相关岗位的岗前培训和生产培训教材或参考书。

由于编者水平有限,书中疏漏和不足之处在所难免,敬请广大读者批评指正。

编者

2015年10月

目 录

模块一 药厂空气净化技术

任务一 基础知识学习	1
一、空气洁净的概念	1
二、洁净室	4
【知识拓展】 洁净室建筑特点	8
【能力提高】 外国法规对药品生产环境的要求	11
目标检测	14
任务二 认识洁净室的污染物	15
一、污染物种类及污染源	15
二、污染源	18
三、污染物浓度表示方法	21
目标检测	23
任务三 空气净化单元与设备	24
一、空气过滤器	24
二、高效过滤器送风口及风机过滤器单元	33
三、洁净工作台	36
四、自净器	40
五、洁净层流罩	41
六、空气吹淋室	43
七、传递窗	46
目标检测	47
任务四 净化空调系统	48
一、净化空调系统的特征	49
二、净化空调系统的分类	50
三、净化空调系统装置	50
【知识拓展】 净化空调系统与一般空调系统的区别	67
四、典型净化空调系统	67
五、净化方案	76

目标检测	77
任务五 车间平面布局	78
一、厂区总体布置	78
二、分区及隔离	81
三、洁净车间的布置	82
【知识链接】交叉污染	84
四、洁净车间环境参数及控制	85
五、虫害鼠害的防护	90
六、洁净厂房的清洁和消毒	90
目标检测	91
任务六 人员与物料净化技术	92
一、人员净化	92
【知识链接】洁净服的式样	92
二、物料净化	96
目标检测	98
任务七 原料药生产的空调净化系统	99
一、生产环境净化要求	99
二、穿越不同级别前的处理	101
三、洁净车间参数的控制	101
【知识链接】关键参数的确定	103
四、净化措施	103
五、典型 HVAC 系统	104
目标检测	106
任务八 口服固体制剂的空气净化系统	107
一、生产环境净化要求	108
二、洁净车间关键参数的控制	108
三、危险环境的排风	111
四、房间空气系统	112
五、HVAC 系统的清洁和维护	113
六、典型 HVAC 系统	113
目标检测	118
任务九 无菌药品生产的空调净化系统	119
一、无菌药品生产环境标准	119
二、无菌生产环境关键参数及控制	120
三、监控与控制	122
四、HVAC 系统的清洁与维护	123

五、典型的 HVAC 系统 124

目标检测 128

===== 模块二 制药用水的制备技术 =====

任务一 制药用水的基础知识 130

 一、认识工艺用水的原水 130

 二、学习制药工艺用水的分类与应用 132

【知识链接】国外制药用水的分类 132

 三、制药工艺用水的质量标准 133

【知识拓展】国外药典对纯化水和注射水检验项目及要求 134

 四、制药用水制备方法选定原则 136

 五、GMP 对制药用水系统的要求 137

目标检测 138

任务二 纯化水的制备 140

 一、典型的纯化水制备系统配置方式 140

 二、常用的纯化水制备技术 141

【知识链接】膜分离技术的应用 143

【知识拓展】反渗透系统阻垢剂 146

【知识拓展】市场常用的典型的膜操作参数 147

 三、典型的纯化水制备工艺流程 149

【知识拓展】反渗透设备前为什么多选软化而不是加阻垢剂 151

 四、药厂常用纯化水制备工艺的比较 152

目标检测 153

任务三 注射用水的制备 155

 一、注射用水制备方法 155

 二、多效蒸馏水机 157

【知识拓展】双管板结构 158

 三、多效蒸馏系统的基本要求 159

【知识拓展】电抛光的优点 160

 四、多效蒸馏水机运行控制要求 160

【知识拓展】警戒限度与纠偏限度 160

目标检测 161

任务四 纯蒸汽的制备 163

 一、纯蒸汽制备的方法 163

 二、纯蒸汽发生器的工作原理 163

 三、纯蒸汽主要检测指标 163

四、制药工艺用蒸汽的选择	164
【知识链接】描述清洁蒸汽的术语	165
五、技术要求	166
目标检测	166
 任务五 制药用水储存与分配系统	167
一、储存与分配的基本知识	168
二、水的储存和分配系统总体要求	168
三、制药用水分配形式	169
四、有储罐和无储罐的注射用水系统比较	171
五、制药用水储存与分配系统组件	172
【知识拓展】特殊要求的制药用水系统储罐的隔离	174
六、材质选用	177
【知识链接】制药用水的储存	178
目标检测	178
 任务六 微生物的污染与控制	180
一、制药用水系统微生物污染的来源	180
二、温度对微生物的生长与存活的影响	181
三、制药用水系统微生物污染的预防	182
【知识链接】生产中可能出现长死水段的部位	184
四、制药用水系统的消毒与灭菌	186
【知识链接】经典的巴氏消毒的应用	187
【知识链接】臭氧的毒性	189
【知识拓展】电解水臭氧发生器	189
【知识拓展】CIP、COP 和 SIP 的概念	196
五、纠偏	196
目标检测	197
 任务七 制药用水系统的运行、维护与保养	199
一、纯化水制备——系统安全操作、维护与保养标准操作规程	199
【知识链接】污染指数	201
【知识链接】化学需氧量 (COD)	207
二、纯化水分配系统安全操作、维护与保养标准操作规程	208
三、注射用水系统安全操作、维护与保养标准操作规程	212
四、生产中常见故障及解决方案	216
目标检测	219

模块三 岗位综合实训

实训一 洁净生产区（室）控制参数的监测	221
一、实训目标	221

二、实训岗位	221
三、实训目的	221
四、取样监测方法确定	222
五、空气洁净度超过标准时的纠正措施	222
六、微生物警戒限度回顾、修订周期	222
七、监测内容及标准	223
八、洁净区动态监测功能间的选择与取样点设置风险评估	224

实训二 洁净区（室）沉降菌的监测 226

一、实训目标	226
二、监测依据	226
三、检测原理	227
四、仪器及实验前准备	227
五、监测要求	227
六、采样	228
七、培养	229
八、菌落计数	229
九、计算结果	229
十、结果与判定	229
十一、记录	229

实训三 洁净区（室）浮游菌的监测 230

一、实训目标	230
二、监测依据	230
三、仪器及实验前准备	230
四、浮游菌采样器的原理	231
五、监测要求	231
六、采样	232
七、培养	233
八、菌落计数	233
九、计算结果	233
十、结果评定	233
十一、记录	233

【知识拓展】浮游菌采样器的安全操作和维护保养标准操作规程 234

实训四 洁净区（室）表面微生物的监测 235

一、实训目标	235
二、检测方法	236
三、仪器及试剂	236
四、测试点的选择	236
五、测试时间	236
六、操作步骤	236

七、结果与判定	237
实训五 洁净区（室）悬浮粒子的监测	237
一、实训目标	237
二、监测依据	237
三、仪器与原理	238
四、监测要求	238
五、采样	238
六、测试步骤	239
七、计算结果	239
八、结果与判定	240
九、记录	240
【知识拓展】 Y09-550 激光尘埃粒子计数器的安全操作和维护保养 标准操作规程	241
实训六 纯化水的制备操作	246
一、实训目标	246
二、实训岗位	247
三、系统简介	247
四、系统运行前的准备	249
五、系统运行	251
六、运行记录	253
七、生产质量控制要点	253
八、生产管理要点	253
九、常见故障与排除方法	253
实训七 反渗透与 EDI 系统清洗与消毒	255
一、实训目标	255
二、反渗透系统清洗和消毒	255
三、EDI 的清洗及消毒	257
实训八 污染密度指数（SDI）的检测	259
一、实训目标	259
二、检测目的	259
三、测定原理	259
四、测试仪器的组装	259
五、检测步骤	259
六、计算结果	260
七、注意事项	260
目标检测参考答案	261
参考文献	273

模块一

药厂空气净化技术

任务一 基础知识学习

知识目标：

- ☆ 掌握洁净空气、空气净化、空气洁净度、洁净室、工业洁净室、生物洁净室等的概念；掌握洁净室的特点、等级、类型及应用。
- ☆ 理解、熟悉中国法规、外国法规对药品生产环境的要求。
- ☆ 了解空气洁净技术的由来与发展，了解空气洁净技术的应用领域。

能力目标：

- ☆ 学会空气净化技术的基础知识，能将学到的理论知识运用到生产实际中。
- ☆ 能用学到的理论知识解决药厂空气净化中的实际问题。

一、空气洁净的概念

（一）洁净空气与空气净化

“空气洁净”可以从两方面来理解：一是指干净空气所处的洁净“状态”；二是空气净化，表示空气洁净的“行为”。

空气洁净的目的是使受到污染的空气被净化到生活、生产所需的状态，或达到某种洁净度。

空气洁净度是指洁净对象——空气的清洁程度。洁净度通常用一定体积或一定质量空气中所含污染物质的粒径、数量或质量来表示。例如，每立方米空气中，含有大于或等于 $0.6\mu\text{m}$ 的悬浮微粒有 X 个，即洁净度为 $\geq 0.5\mu\text{m}$ ，颗粒为 $X\text{pc}/\text{m}^3$ （pc 为粒子个数的缩写）。

空气净化是指采用某种手段、方法和设备使被污染的空气变成洁净的空气。由于空气净化的对象和目的不同，净化的方法、内容和衡量标准也各不相同。从空气净化的对象来看，有的是要解决大气污染的问题，有的则是以洁净室为对象。大气污染的净化主要是各种气体废弃物的处理问题，是以高浓度污染空气为对象。而各种洁净室面临的是室内送风的净化问题，是以超低污染浓度空气为对象的。超低污染浓度的空气，就是指日常认为比较干净的空气。然而，对于高精密度机械制造、电子、宇航、某些制药厂房、医疗用房等一些对生产环境要求严格的工艺过程或房间而言，这种相对比较干净的空气依然不符合要求，仍需要进一

步净化。

（二）空气洁净技术的由来与发展

在科学研究和工业生产中，产品的精密化、高质量、高纯度和高可靠性要求具有一个能够控制尘埃粒子污染程度的生产环境。20 世纪 20 年代，美国航空业在陀螺仪制造过程中最先提出了生产环境的洁净要求，为了消除空气中尘埃粒子对航空仪器的轴承、齿轮的污染，他们在实验室和制造车间建立了“控制装配区”，将轴承的装配工序等与其他生产、操作区分隔开，供给一定数量的过滤后的空气。飞速发展的军事工业，要求提高原材料纯度，提高零件加工与装配精度，提高元器件和整机的可靠性和寿命等，这些都要求有一个“干净的生产环境”。

20 世纪 50 年代初，高效空气粒子过滤器（high efficiency particulate air filter, HEPA）在美国问世，标志着洁净技术的第一次飞跃，这一成就使美国在人造卫星制造及军事工业领域成功建立了一些洁净室；日本从 20 世纪 50 年代开始便在半导体制造工厂中应用空气洁净技术；前苏联也在同时期编制了其所谓的“密闭厂房”典型设计。

20 世纪 60 年代初，工业洁净室在美国得到广泛应用。人们通过研究发现，在工业洁净室空气中的微生物浓度和尘埃粒子浓度，已远远低于洁净室外空气中的浓度，于是人们尝试利用工业洁净室进行要求无菌环境的实验。同时，人们对尘菌共存的机理进行研究后发现，空气中的细菌一般以群体存在，而且是附着在尘埃粒子上。通过研究还发现病毒也同样是附着于尘粒并借助于尘粒为媒介传播的。因此，在对空气中的尘粒进行控制的同时，也必将控制附着于尘粒上的微生物。

20 世纪 70 年代开始，美国等国家大规模地把以控制空气中尘粒为目的的工业洁净室技术引入到防止以空气为媒介的微生物污染的领域，诞生了生物洁净室，例如在食品工业、制药工业、医疗部门的手术室、特殊病室和生物安全实验等方面的推广应用，使同人们健康密切相关的食品、药品、生物制品等产品质量大为提高，确保人们的治疗、手术环境的洁净和抗感染的有效控制。

随着科学技术的发展、工业产品的日新月异，特别是军事工业、电子和生物医药等工业的发展，空气洁净技术得到了不断发展。空气洁净技术的发展已成为评价现代工业生产和科学实验发展水平不可缺少的重要标准之一。

20 世纪 60 年代，空气洁净技术在美国、欧洲等国家得到了广泛应用，是空气洁净技术的大发展时期。美国在 1961 年颁布了国际上最早的洁净室标准，即美国空军技术条令 203，1963 年底颁布了第一个军用部分的联邦标准 FS-209，此标准成为国际通行的洁净室标准。1961 年单向流洁净技术和 100 级洁净室的建立，更促进了空气洁净技术的进一步发展。

20 世纪 60 年代以来，随着医疗水平和人民生活质量的提高，来自药品的不良反应和病症感染问题日益引起人们重视。研究发现，要确保药品的质量，除了应遵照药典规定的特定要求和配方外，还应具有符合要求的生产环境，以防止生产过程中的微粒和微生物的污染及交叉污染。为此需要制定必要的规范、标准，以控制药品生产环境，确保药品质量。世界卫生组织（WHO）关于《药品生产质量管理规范》（Good Manufacturing Practice, GMP）的首版于 1968 年讨论通过，随后，相关国际机构和各国均相继制定了各自的 GMP 规范。

我国在 1988 年颁布了《药品生产质量管理规范》，1989 年颁布了《中国兽药生产质量管理规范（试行）》，1996 年颁布了《中国医药工业洁净厂房设计规范》，来控制药品生产环境，保证药品质量。

生物洁净室是在工业洁净室的技术基础上发展起来的，美国宇航局最早开始对生物洁净

室进行探索。为了防止地球上的微生物传播到外层空间,以及防止从外层空间采集到的样品中的未知物扩散到地球或被地球上的微生物所污染,科学家们开展了一系列的研究工作。《单向流手术室的设计与建造》、《生物洁净手术室使用指南》等技术资料的发表,对发展、指导生物洁净室起到了积极作用。

药品是用于预防、治疗疾病和恢复、调整机体功能的特殊商品,它的质量直接关系到人类的健康。药品质量除直接反映在药效和安全性上外,还表现在药品质量的稳定性和一致性上。一些药品在制造过程中由于受到微生物、尘粒等的污染或交叉感染,可能会引发预料不到的疾病或危害。混药和交叉污染对药品质量的危害和造成的严重后果更是非常明显,这种危害随药品品种和污染类型的不同而异,青霉素等高致敏性药、某些激素类甾体药物所引起的污染最危险。1965~1966年,美国曾发生非青霉素药品中混有青霉素而被迫回收的质量事故。为了杜绝此类质量事故的发生,各国的《药品生产质量管理规范》(GMP)中对药品生产的空气洁净度都做了严格规定。

我国空气洁净技术的研究与应用开始于20世纪50年代,第一个洁净室于1965年在电子厂建成使用,同一时期我国的高效空气过滤器研制成功并投入工业生产。20世纪60年代是我国洁净技术发展的起步时期。

20世纪70年代末,我国洁净技术随着各行业引进技术和设备的兴起,取得了迅速发展。20世纪80年代我国空气洁净技术和洁净厂房建设取得了显著成果,在建设大规模集成电路工厂、研究所以及制药工厂洁净厂房的同时,建成了一批ISO5级(100级)、ISO6级(1000级)的洁净室,这批洁净工程的相继建成并投入使用,标志着我国的洁净技术发展进入了一个新的阶段。

(三) 洁净技术的应用

空气洁净技术经过几十年的发展,其应用范围越来越广泛,技术要求也越来越高。目前,它的主要应用领域有医药工业、微电子工业、生物技术工业及食品工业等。

1. 医药工业

我国的《药品生产质量管理规范》(GMP)已在全国范围内实施,对药品生产工艺过程及生产环境提出了不同洁净级别的要求。合理设计、建立的洁净厂房和有效的管理在药品生产中至关重要,通过对墙体、屋顶、地板、照明、管线、通风和温度、湿度等的设计,使内部环境达到洁净的要求;通过空气的三级过滤,使进入洁净室的空气符合规定要求;通过人员和物料的净化程序隔绝或消除外来污染;通过气流组织、压差和换气次数等参数的实现,抑制微生物的污染。通过严格工艺的纪律,达到避免交叉感染的目的。

2. 医院

现代医院纷纷建造洁净手术部,使术后感染率大大降低,并且可以不用或少用抗生素,减轻抗生素对患者的伤害。烧伤病房、外科手术室、白血病的治疗室、早产儿保育室、重症病监护室、传染病人隔离室等采用空气洁净技术,以防止空气中细菌感染,对治疗环境起到控制作用。

3. 微电子工业

微电子工业是对洁净室要求最高的行业,随着大规模和超大规模集成电路的发展,对微尘控制要求越来越高。此外,液晶、光纤等的生产,同样有洁净度的要求。

4. 食品工业

食品工业中使用洁净技术最具有代表性的是无菌装罐。食品的无菌包装在保持食品色、香、味、营养等方面大大优于高温杀菌的罐装食品。此外,空气洁净技术在食品发酵中对菌种的培养、分离、接种、扩种以防止菌体等污染及提高产品质量也有重要作用。

5. 生物实验

在生物分子学、遗传工程、药品及病理检验等方面常常需要在无菌无尘的环境中进行操作，一方面要求试件不受其他微生物污染，另一方面又要求所研究的材料，如高危险度病原菌、肿瘤病毒、放射性物质等不外溢而危害操作者的健康及污染环境。因此这类实验要求两级隔离，第一级常用生物安全工作柜，使工作人员与病原体等危险试件隔离；第二级是将实验工作区与其他环境隔离。这类实验室与一般洁净室不同，其处于负压状态。

6. 实验动物饲养

为了保证食品、药品长期试验的安全性，以及病理等方面研究结果的可靠性，要求实验动物在洁净环境中饲养。从控制微生物的角度出发，可将医学及生物学等实验所用的实验动物饲养环境分为三类：隔离系统、半隔离系统和开放系统。前两类系统所饲养动物要求无菌，或者仅允许带有已知的几种微生物，或者不允许带有某些特定的致病菌等。

此外，空气洁净技术还广泛应用于精密机械、宇航、精细化学等生产行业中。

二、洁净室

(一) 洁净室(区)的概念

洁净室(区)是指空气悬浮粒子浓度和含菌浓度受到控制，达到一定要求或标准的房间(限定的空间)。房间(空间)的建造和使用方式要尽可能减少引入、产生和滞留粒子(包括尘粒和菌粒)等，房间(空间)内其他相关参数，如温度、压力和相对湿度按要求进行控制。洁净室的作用在于控制产品所接触的大气的洁净度及温度、湿度，使产品能在一个良好的环境中生产，确保产品质量达到要求。

空气悬浮粒子是指尺寸范围在 $0.1\sim 5\mu\text{m}$ 的固体和液体粒子，有的有生命(如细菌、病毒等)，有的无生命(如尘粒)，它用于空气洁净度的分级。

为了达到规定的洁净度级别，有效地控制微粒的污染，使人们在洁净室中从事生产和科学实验活动，洁净室绝不是仅限于“洁净”，而必须是一个对冷热、噪声、照度、静电等都有相当要求的多功能综合体，是集建筑装饰、空调净化、纯水、纯气、电气控制等多种专业技术于一体的综合产物。

(二) 洁净室的特点

洁净室内的空气净化是通过空调净化设备、输送空气的管路系统和过滤装置来实现的。作为空气净化技术主体的洁净室有以下三个特点。

(1) 洁净室是空气的洁净度达到一定级别的可供人活动的空间，其功能是能控制微粒和微生物的污染。

洁净室的洁净不是一般的干净，而是达到了一定空气洁净度级别。洁净室达到一定的空气洁净度级别还不够，还必须具有控制微粒与微生物污染、抵抗外界干扰的能力。这就需要有一个合理的满足实用要求的自净时间。

(2) 洁净室是一个多功能的综合整体，需要多专业配合——建筑、空调、净化、纯气、纯水等。

药典规定，对注射用水或纯水的使用按其工艺要求供应；工艺用气体也必须要经过净化处理，才能符合生产工艺要求。

例如，在一次性注射器生产厂的注塑车间，由于涉及的工艺用压缩空气没有经过特殊的净化处理，每次产品成型时，机器排出大量未净化的压缩空气，使车间内的空气不能满足要求，就污染了成型的产品。所以，与药品直接接触的干燥空气、压缩空气和惰性气体应经过净化处理，使其符合生产要求。

其次还需要对多个参数进行控制，例如：空气洁净度、细菌浓度以及空气的量（风量）、压（压力）、光（照度）、声（噪声）、温（温度）、湿（湿度）等。

(3) 评价洁净室的质量，洁净室的设计、施工和运行管理都很重要，即洁净室是通过从设计到管理的全过程来体现其质量的。

(三) 洁净室（区）洁净度级别及监测

空气洁净度是指洁净环境中空气所含悬浮粒子数量多少的程度。通常空气中含尘浓度高则空气的洁净度低，含尘浓度低则空气洁净度高。按空气中悬浮粒子浓度来划分洁净室及相关受控环境中空气洁净度等级，就是以每立方米（或每升）空气中的最大允许粒子数来确定其空气洁净度等级。

按国际标准 ISO14644-1（洁净室及其相关受控环境，第一部分——空气洁净度等级），空气中悬浮粒子洁净度等级以序数 N 命名，各种被考虑粒径 D 的最大允许浓度 C_n 可用下式确定：

$$C_n = 10^N \times \left(\frac{0.1}{D}\right)^{2.08}$$

(1-1-1)

式中 C_n ——被考虑粒径的空气悬浮粒子最大允许浓度， C_n 是以四舍五入至相近的整数，通常有效位数不超过三位数， pc/m^3 ；

N ——分级序数，数字不超过 9，分级序数整数之间的中间数可以作规定， N 的最小允许增量为 0.1；

D ——被考虑的粒径， μm ；

0.1——常数， μm 。

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。
静态是指设施已经建成，生产设备已经安装，并按业主及供应商同意的状态运行，但无人员。

动态是指设施以规定的状态运行，有规定的人员在场，并在商定的状况下进行工作。
中国的《药品生产质量管理规范》（GMP）（2010 年修订）及其附录，规定了药品生产车间空气洁净度标准，见表 1-1-1。

(1) 无菌药品生产所需的洁净区可以分为以下四个级别：

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 $0.36\sim0.54\text{m/s}$ （指导值）。应当有数据证明单向流的状态并经过验证。

在密闭的隔离操作器或手套箱内，可使用较低的风速。

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见表 1-1-1。

表 1-1-1 各级洁净室（区）空气洁净度空气悬浮粒子的标准

洁净度级别	每立方米悬浮粒子最大允许数			
	静态		动态 ^①	
	$\geq 0.5\mu\text{m}$	$\geq 5.0\mu\text{m}^{\text{②}}$	$\geq 0.5\mu\text{m}$	$\geq 5.0\mu\text{m}$
A 级 ^①	3520	20	3520	20
B 级	3520	29	352000	2900

续表

洁净度级别	每立方米悬浮粒子最大允许数			
	静态		动态 ^①	
	≥0.5μm	≥5.0μm ^②	≥0.5μm	≥5.0μm
C 级	352000	2900	3520000	29000
D 级	3520000	29000	不作规定	不作规定

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 1m³。A 级洁净区空气悬浮粒子的级别为 ISO 4.8，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 ISO 5，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 ISO 7 和 ISO 8。对于 D 级洁净区（静态）空气悬浮粒子的级别为 ISO 8。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“最差状态”下进行动态测试。

(2) 应当按以下要求对洁净区的悬浮粒子进行动态监测：

药品生产质量管理规范（2010 年修订）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 ≥5.0μm 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。

(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 ≥5.0μm 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，这些参数不应对规定的洁净度造成不良影响。

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。

药厂洁净室是生物洁净室，GMP 所定义的洁净度级别既包括微粒总数也包括微生物的数量。只有微粒总数和微生物总数都达到标准的规定，才能判断其达到某一个空气洁净度级别。

(3) 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（如接触碟法和棉签擦拭法）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。

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，可以在系统验证、清洁或消毒等操作完成后增加微生物监测（表 1-1-2）。

表 1-1-2 各级洁净室（区）微生物监测的动态标准^①

洁净度级别	浮游菌/(cfu/m ³)	沉降菌(φ90mm) /(cfu/4h) ^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	—

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 4h，同一位置可使用多个沉降碟连续进行监测并累积计数。

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。操作规程中一定详细说明结果超标时需要采取的纠偏措施。

(4) 无菌药品的生产操作环境可以参考表 1-1-3、表 1-1-4 中的示例进行选择。

表 1-1-3 最终灭菌产品生产操作示例

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

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。

表 1-1-4 非最终灭菌产品的无菌生产操作示例

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