

全国医药职业教育药学类规划教材

# 药厂空气洁净技术

(供高职高专使用)

主 编 鲍艳霞

副主编 于淑萍 李桂银

编 者 (以姓氏笔画为序)

于淑萍 (天津渤海职业技术学院)

李桂银 (湖南科技职业学院)

张秉强 (天津市中央药业有限公司)

何小荣 (中国药科大学)

鲍艳霞 (中国药科大学)

中国医药科技出版社

# 全国医药职业教育药学类规划教材

## 编写说明

随着我国医药职业教育的迅速发展,医药院校对具有职业教育特色药学类教材的需求也日益迫切,根据国发[2005]35号《国务院关于大力发展职业教育的决定》文件和教育部[2006]16号文件精神,在教育部、国家食品药品监督管理局、教育部高职高专药品类专业教学指导委员会的指导之下,我们在对全国药学职业教育情况调研的基础上,于2007年7月组织成立了全国医药职业教育药学类规划教材建设委员会,并立即开展了全国医药职业教育药学类规划教材的组织、规划和编写工作。在全国20多所医药院校的大力支持和积极参与下,共确定78种教材作为首轮建设科目,其中高职类规划教材52种,中职类规划教材26种。

在百余位专家、教师和中国医药科技出版社的团结协作、共同努力之下,这套“以人才市场需求为导向,以技能培养为核心,以职业教育人才培养必需知识体系为要素、统一规范科学并符合我国医药事业发展需要”的医药职业教育药学类规划教材终于面世了。

这套教材在调研和总结其他相关教材质量和使用情况的基础上,在编写过程中进一步突出了以下编写特点和原则:①确定了“市场需求→岗位特点→技能需求→课程体系→课程内容→知识模块构建”的指导思想;②树立了以培养能够适应医药行业生产、建设、管理、服务第一线的应用型技术人才为根本任务的编写目标;③体现了理论知识适度、技术应用能力强、知识面宽、综合素质较

高的编写特点。④高职教材和中职教材分别具备“以岗位群技能素质培养为基础，具备适度理论知识深度”和“岗位技能培养为基础，适度拓宽岗位群技能”的特点。

同时，由于我们组织了全国设有药学职业教育的大多数院校的大批教师参加编写工作，强调精品课程带头人、教学一线骨干教师牵头参与编写工作，从而使这套教材能够在较短的时间内以较高的质量出版，以适应我国医药职业教育发展的需要。

根据教育部、国家食品药品监督管理局的相关要求，我们还将组织开展这套教材的修订、评优及配套教材（习题集、学习指导）的编写工作，竭诚欢迎广大教师、学生对这套教材提出宝贵意见。

全国医药职业教育药学类

规划教材建设委员会

2008年5月

# 前 言

高等职业技术教育是为各行业培养高等技术应用型人才，与普通本、专科教育模式不同，需要有自身特色。《药厂空气洁净技术》是以适应医药行业对高等职业技术人才培养目标的要求为出发点、以职业技术能力培养为主线、注重学生综合职业技能培养并结合我国药品生产企业对人才的实际需求而编写的。

本书在整体内容的安排上打破了学科之间的界限，以药品生产企业为背景，围绕“够用、实用”这一标准，以药品生产的环境控制为主线，实行内容的模块式组合，将微生物学、卫生学、药品生产质量管理规范、药剂学、空气污染与控制等多学科内容相互融合在一起，使得本书内容更适合高等职业人才培养的需要。

本书系统地介绍了空气洁净技术，空气中的污染物、微生物学基础知识、空调净化系统及空气净化系统、空气洁净室及不同剂型生产车间空气的净化要求。全书注重介绍与药厂空气净化相关的知识。

本书由鲍艳霞担任主编，负责拟定编写大纲，进行全书的修改和统稿，并编写了第一、二、三章；张秉强、于淑萍主要编写第四章内容；何小荣编写第五章内容；李桂银编写第六章内容；鲍艳霞和何小荣编写第七章内容，何小荣还参与了全书的图片整理、加工等工作。在教材的编写过程中，得到各校领导的大力支持，张小娟、黄家利、韩果红等老师和彭寅等同学也为本书的编写与修订做了部分工作，在此一并表示感谢。

本书在编写过程中参考引用了一些相关书籍的内容，参阅了相关的科技文献和现行规范，在此向相关的编者表示衷心的感谢！

本书是药学高职院校实训单元教程“空气净化”课程的第一本教学用书，无类似教材可以借鉴，同时由于编者水平有限，时间仓促，教材难免有疏漏之处，恳请各位专家和读者予以批评指正。

编 者  
2008年3月

# 目 录

第一章 绪论 .....	( 1 )
第一节 空气洁净技术对药品质量的影响 .....	( 1 )
一、GMP 与空气洁净技术的关系 .....	( 1 )
二、空气洁净技术发展史 .....	( 3 )
三、空气洁净技术的应用 .....	( 6 )
第二节 现代制药企业空气净化化的基本措施 .....	( 7 )
一、空气洁净技术对药品质量的保障作用 .....	( 7 )
二、现代制药企业空气洁净的基本措施 .....	( 7 )
第二章 空气中的污染物 .....	( 9 )
第一节 空气污染概述 .....	( 9 )
一、空气污染源及其污染途径 .....	( 9 )
二、大气污染的危害 .....	( 9 )
三、室内污染 .....	( 10 )
第二节 污染物 .....	( 10 )
一、种类 .....	( 10 )
二、危害 .....	( 11 )
三、污染物浓度表示方法 .....	( 11 )
四、空气污染的防护措施 .....	( 12 )
五、空气质量标准与分类 .....	( 13 )
第三章 微生物基础知识 .....	( 14 )
第一节 药物制剂中的微生物 .....	( 14 )
一、药物制剂卫生标准 .....	( 14 )
二、药物制剂可能被微生物污染的途径 .....	( 15 )
三、药物变质的类型 .....	( 15 )
四、常见污染药物制剂的微生物 .....	( 16 )
五、生物因素对微生物的影响 .....	( 16 )
第二节 微生物的限度检查技术 .....	( 16 )
一、概述 .....	( 16 )
二、细菌、霉菌(酵母)总数的测定 .....	( 17 )
三、病原菌检查 .....	( 17 )

第三节 控制微生物的物理方法 .....	( 19 )
一、机械除菌法 .....	( 19 )
二、加热灭菌法 .....	( 20 )
三、辐射灭菌法 .....	( 21 )
四、紫外线灭菌法 .....	( 21 )
五、微波灭菌法 .....	( 21 )
六、其他方法 .....	( 22 )
第四节 控制微生物的化学方法 .....	( 22 )
一、分类 .....	( 22 )
二、化学消毒剂的使用方法 .....	( 23 )
三、消毒剂的消毒原理 .....	( 23 )
第五节 控制微生物的其他方法 .....	( 23 )
一、无菌操作 .....	( 23 )
二、防腐剂 .....	( 24 )
三、个人卫生 .....	( 24 )
<b>第四章 空调净化系统 .....</b>	<b>( 25 )</b>
第一节 概述 .....	( 25 )
一、洁净室空调的作用和特点 .....	( 25 )
二、工作状态 .....	( 25 )
三、分类 .....	( 28 )
四、组合式空调机组的选择 .....	( 30 )
第二节 空调净化系统的安装、运行及维护 .....	( 31 )
一、设计 .....	( 31 )
二、施工与安装 .....	( 34 )
三、运行确认 .....	( 36 )
四、可能出现的问题及解决办法 .....	( 37 )
五、验收 .....	( 39 )
第三节 空调净化系统的验证 .....	( 39 )
一、验证的组成 .....	( 39 )
二、测试仪器的校准 .....	( 39 )
三、安装确认 .....	( 40 )
四、运行确认 .....	( 41 )
五、洁净度测定 .....	( 41 )
<b>第五章 空气净化系统 .....</b>	<b>( 42 )</b>
第一节 空气净化的方法 .....	( 42 )
一、空气过滤 .....	( 42 )

二、气流组织与排污 .....	( 44 )
三、维持合理的室内外空气静压差 .....	( 44 )
四、综合净化措施 .....	( 44 )
第二节 空气过滤器 .....	( 44 )
一、概述 .....	( 44 )
二、空气过滤器及其组合 .....	( 51 )
三、选用原则 .....	( 54 )
四、性能检测 .....	( 56 )
第三节 洁净工作台 .....	( 59 )
一、结构与工作原理 .....	( 59 )
二、分类 .....	( 60 )
三、维护及选用原则 .....	( 60 )
第四节 洁净层流罩 .....	( 61 )
一、结构、原理与分类 .....	( 61 )
二、洁净工作棚 .....	( 61 )
三、洁净移动车 .....	( 62 )
第五节 空气风淋室 .....	( 62 )
一、结构与原理 .....	( 62 )
二、分类 .....	( 63 )
三、性能和要求 .....	( 63 )
四、选用 .....	( 63 )
第六节 传递窗 .....	( 64 )
一、结构与原理 .....	( 64 )
二、分类 .....	( 64 )
<b>第六章 洁净室 .....</b>	<b>( 65 )</b>
第一节 概述 .....	( 65 )
一、特点 .....	( 65 )
二、分类 .....	( 66 )
三、标准 .....	( 68 )
第二节 洁净厂房的设计与实施 .....	( 71 )
一、厂址选择、总图布局、设施及要求 .....	( 71 )
二、设计的标准、原则及注意事项 .....	( 73 )
三、生产车间布局 .....	( 74 )
四、公用工程 .....	( 78 )
五、施工与验收 .....	( 80 )
第三节 微生物量的检测 .....	( 82 )
一、浮游菌的测定 .....	( 82 )

二、沉降菌的测定 .....	( 84 )
第四节 含尘量测试 .....	( 85 )
一、测试仪器 .....	( 86 )
二、洁净室悬浮粒子测试的基本要求 .....	( 87 )
三、测试 .....	( 87 )
四、结果计算与评定 .....	( 90 )
第五节 压差测试 .....	( 91 )
一、工作区截面风速的检测 .....	( 91 )
二、静压差的检测 .....	( 92 )
第六节 环境验证的周期 .....	( 93 )
一、确定洁净室环境验证周期的原则 .....	( 93 )
二、定期测试的项目 .....	( 93 )
<b>第七章 原料药和不同剂型生产的空气净化要求 .....</b>	<b>( 94 )</b>
第一节 原料药的净化措施 .....	( 94 )
一、概述 .....	( 94 )
二、生产工艺与净化要求 .....	( 94 )
三、净化措施 .....	( 95 )
第二节 固体制剂的净化措施 .....	( 95 )
一、概述 .....	( 95 )
二、生产工艺与净化要求 .....	( 96 )
三、净化措施 .....	( 96 )
第三节 注射剂生产的净化措施 .....	( 98 )
一、概述 .....	( 98 )
二、小容量注射剂生产的净化措施 .....	( 98 )
三、输液生产的净化措施 .....	( 100 )
四、针剂生产的净化措施 .....	( 101 )
第四节 生物制剂的净化隔离措施 .....	( 102 )
一、概述 .....	( 102 )
二、生产工艺和净化要求 .....	( 102 )
三、生产中的净化措施 .....	( 102 )
第五节 其他制剂生产的净化措施 .....	( 103 )
一、中药制剂生产的净化措施 .....	( 103 )
二、液体制剂生产的净化措施 .....	( 103 )
三、药品包装材料生产的净化措施 .....	( 104 )
四、其他 .....	( 105 )
<b>附录 I 中华人民共和国国家标准洁净厂房设计规范 GBJ73 - 84 ( 摘抄) ...</b>	<b>( 106 )</b>



附录 II 药品 GMP 认证检查评定标准 (摘抄) ..... (110)

# 第一章 绪 论

## 第一节 空气洁净技术对药品质量的影响

### 一、GMP 与空气洁净技术的关系

#### (一) GMP 简介

药品是用于预防、诊断、治疗疾病和恢复、调整机体功能的特殊商品，它的质量好坏不仅影响到人的健康和安危，还影响到社会的稳定和发展。药品质量除在药效和安全上表现外，还表现在产品的稳定性和一致性。由于“反应停”等事件，各国越来越意识到药品质量的重要性。

我们知道任何药品及药品包装材料质量的形成是研究（设计）和生产出来的，而不是检验出来的。为确保药品的安全性、有效性，1963年美国食品药品监督管理局（FDA）率先实施了“医药品的制造和质量管理规范”（Good Manufacturing Practice），简称GMP。1969年世界卫生组织（WHO）颁布了GMP，规定了为保证药品无菌生产，对生产环境和用水质量的要求。随后各国相继制定了各自的GMP。

GMP是对企业生产过程的合理性、生产设备的适用性和生产操作的精确性、规范性提出强制性要求。几十年的应用实践证明，GMP是确保产品高质量的有效工具。因此，联合国食品法典委员会（CAC）将GMP作为实施危害分析与关键控制点（HACCP）原理的必备程序之一。1969年，世界卫生组织向世界各国推荐使用GMP。1972年，欧共体14个成员国公布了GMP总则。1975年，日本开始制定各类食品卫生规范。随后各国相继制定了各自的GMP。

GMP是一套适用于制药、食品等行业的强制性标准。我国GMP是依据《中华人民共和国药品管理法》和《中华人民共和国药品管理法实施条例》的有关规定而制定的，是从负责指导药品生产质量控制的人员和生产操作者的素质到生产厂房、设施、建筑、设备、仓储、生产过程、质量管理、工艺卫生、包装材料与标签，直至成品的贮存与销售的一整套保证药品质量的管理体系，是药品生产企业对药品质量和生产进行控制和管理的最低要求，是一种特别注重在生产过程中实施对产品质量与卫生安全的自主性管理制度。

#### (二) GMP 与空气洁净技术的关系

GMP强调以预防为主，在生产过程中建立覆盖全过程的质量保证体系，实行全面控制，从而确保产品质量达到标准的要求。

在我国GMP中与空气洁净要求有关的规定如下：

(1) 药品生产企业必须有整洁的生产环境；厂区的地面、路面及运输等不应对药品的生产造成污染；生产、行政、生活和辅助区的总体布局应合理，不得互相妨碍。

(2) 厂房应按生产工艺流程及所要求的空气洁净级别进行合理布局。同一厂房内以及相邻厂房之间的生产操作不得相互妨碍。

(3) 在设计和建设厂房时，应考虑便于进行清洁工作。洁净室（区）的内表面应平整光滑、无裂缝、接口严密、无颗粒物脱落，并能耐受清洗和消毒，墙壁与地面的交界处宜成弧形或采取其他措施，以减少灰尘积聚和便于清洁。

(4) 进入洁净室（区）的空气必须净化，并根据生产工艺要求划分空气洁净级别。洁净室（区）内空气的微生物数和尘粒数应定期监测，监测结果应记录存档。

(5) 洁净室（区）的窗户、天棚及进入室内的管道、风口、灯具与墙壁或天棚的连接部位均应密封。空气洁净级别不同的相邻房间之间的静压差应大于 5Pa，洁净室（区）与室外大气的静压差应大于 10Pa，并应有指示压差的装置。

(6) 洁净室（区）的温度和相对湿度应与药品生产工艺要求相适应。无特殊要求时，温度应控制在 18~26℃，相对湿度控制在 45%~65%。

(7) 生产青霉素类等高致敏性药品必须使用独立的厂房与设施，分装室应保持相对负压，排至室外的废气应经净化处理并符合要求，排风口应远离其他空气净化系统的进风口；β-内酰胺类药品的生产必须使用专用设备和独立的空气净化系统，并与其他药品生产区域严格分开。

(8) 避孕药品的生产厂房应与其他药品生产厂房分开，并装有独立的专用的空气净化系统。生产激素类、抗肿瘤类化学药品应避免与其他药品使用同一设备和空气净化系统；不可避免时，应采用有效的防护措施和必要的验证。

(9) 与药品直接接触的干燥空气、压缩空气和惰性气体应经净化处理，符合生产要求。

(10) 仓储区要保持清洁和干燥。照明、通风等设施及温度、湿度的控制应符合储存要求并定期监测。

仓储区可设原料取样室，取样环境的空气洁净度等级应与生产要求一致。如不在取样室取样，取样时应有防止污染和交叉污染的措施。

(11) 根据药品生产工艺要求，洁净室（区）内设置的称量室和备料室，空气洁净度等级应与生产要求一致，并有捕尘和防止交叉污染的设施。

根据 GMP 要求，药品的生产环境要求控制温度、湿度、尘粒和微生物数。而我们知道，微生物往往附着在尘埃上，而尘埃的多少与种类往往与空气质量密切相关。据测，一个成年人每天至少要吸入 10m<sup>3</sup> 的空气，其中存在着不少于 4500μg 的颗粒物，这些颗粒物会通过肺脏迅速吸收并转移到全身各部位造成危害，引发哮喘、上呼吸道感染、流感等多种疾病。而且这些颗粒物中又存在着大量致病或非致病的微生物。

另外，从室外引进新鲜空气、实行空气调节以保证一定的新风量是现代药品生产车间必要的条件；而制药过程可能带来的各种尘、菌污染当中，来自室外空气的可达 10<sup>5</sup> 粒/L，所以空气污染是空气洁净技术需解决的主要问题。由于各种原因导致的空气污染越来越严重，因此必须控制空气污染。污染控制的主要措施是采用洁净技术，并初步形成了综合性

的洁净技术体系，其中空气洁净技术是核心，而洁净室技术又是空气洁净的关键。

### (三) 空气洁净技术

空气洁净技术是指洁净室（空间）污染控制技术，它包括为创造洁净环境所采取的所有方法，还包括预防性措施。洁净室（区）是指对尘粒及微生物污染规定需进行环境控制的房间或有限空间，房间或有限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（包括粉尘和菌粒）等，房间或有限空间内的温度、相对湿度、压力等相关参数也要求进行控制，其建筑结构、装备及其使用均具有减少对该区域内污染源的介入、产生和滞留的功能。

空气洁净的目的是使受到污染的空气被净化到生产、生活所需的状态，或达到某种洁净度。它可以指空气净化，表示空气洁净的“行为”，也可以指干净空气所处的洁净“状态”。

洁净环境中空气含悬浮粒子量多少的程度称为空气洁净度，在测试时要注意取样点的选择以及测试状态。洁净室的状态分为三种：空态、静态、动态。空态是指设施已经建成，所有动力接通并运行，但无生产设备、材料和人员；静态系指设施已经建成，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；动态系指设施以规定的状态运行，有规定的人员在场，并在商定的状态下进行工作。我国 GMP 要求静态测试、动态监控；日本、美国则要求动态达标，规定了动态测试指标；欧盟对动、静两种状态下的尘粒数均有规定，菌类数只规定了动态测试指标。

GMP 所应用的空气洁净技术系由处理空气的空调净化设备、输送空气的管路系统以及用来进行生产的洁净环境即洁净室三大部分组成。

## 二、空气洁净技术发展史

### 1. 空气洁净技术的诞生

空气洁净技术起源于 18 世纪 60 年代的欧洲医学，当时的理解仅限于经喷洒消毒后可以控制创部感染率的处置室、手术室这类灭菌处理的工作环境。

在第二次世界大战期间，美国生产的飞机导航用气浮陀罗仪以及 20 世纪 50 年代初朝鲜半岛战争期间美国的 16 万台电子通讯设备，它们的质量总是不稳定，经多方分析其原因，最终认为与生产环境不清洁有关。人们认识到空气洁净技术在产品生产中的重要性和迫切性，从而成为了发展空气洁净技术的推动力。

### 2. 现代洁净室

20 世纪 50 年代初美国研制成功的高效空气过滤器应用于生产车间的送风过滤，才真正诞生了具有现代意义的洁净室。随后世界各国相继进行了相关研究并颁布了洁净度标准。

20 世纪 60 年代美国有关科学家提出的当时称之为层流，现称为单向流的洁净空气流组织方案，并应用于实际工程，使洁净室的级别又得到提高。1963 年美国公布了将洁净室划分为三个级别的美国联邦标准 FED - STD - 209，由此形成了洁净室技术的雏形。后来先后颁布了美国联邦标准 FED - STD - 209C、FED - STD - 209D、FED - STD - 209E，其中 FED - STD - 209E 将洁净等级从英制改为米制，洁净度等级分为  $M_1$  至  $M_7$  7 个级别。与 209D 相比，最高级别又向上延伸了半个级别。2001 年发布公告，废止 FED - STD -

209E, 等同采用 ISO - 14644 相关标准。这个决定标志着洁净技术进一步国际化。

### 3. 生物洁净室

20 世纪 70 年代初, 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转向到防止以空气为媒介的微生物污染的领域, 从而诞生了现代生物洁净室。

生物洁净室是无菌手术室、病房、制药车间、化妆品生产车间、医学实验室及要求控制室内细菌含量的无菌洁净场合的总称, 生物洁净室与一般工业洁净室的本质是一样的, 不同的是生物洁净室对细菌的含量要有控制 (见表 1-1)。

表 1-1 工业洁净室和生物洁净室的比较

工业洁净室	生物洁净室
控制微粒污染, 内装修及设备以不产生为原则, 仅需经常擦拭以免积尘	需控制微粒、微生物的污染, 室内需定期消毒灭菌, 内装修材料及设备需耐腐蚀
人员和设备经吹淋或纯水清洗后进入	人员和设备经吹淋、清洗、消毒、灭菌后方可进入;
室内空气含尘浓度可连续检测、自动记录	需经 48h 培养才能测得空气的含菌浓度
室内污染源主要是人体发生	室内污染源是人体发菌

1966 年在美国新墨西哥州建成了世界上第一个垂直单向流的生物洁净技术室。同年还在美国明尼苏达大学建成了世界上第一个水平层流的无菌室。1967 年在美国德州的 M·D·安德逊病院建成了世界上最早的生物洁净白血病室。

1966 年, 英国著名的整形外科专家恰利也建起了称之为洁净房形式的生物洁净手术室。1969 年奥地利的里茨建成了欧洲第一个层流病房, 随后在瑞士、德国先后建成用于医疗的生物洁净室。

空气洁净技术在日本发展得更快。1965 年日本国立公众卫生院建成了采用高效过滤器的生物洁净室用于无菌动物的饲养。1970 年在爱知县职工病院建成了装配式垂直层流白血病病房。1972 年建成了国立大阪医院垂直层流型无菌手术室。至 1977 年底, 病院的生物洁净室已达 131 个。

### 4. 我国空气洁净技术的发展历程

20 世纪 60 年代初是我国洁净技术发展的起步阶段。当时所用滤纸有两种材质, 一种是使用蓝石棉纤维滤纸的 GS 系列高效空气过滤器, 但因生产过程对人体健康不利很快被淘汰; 另一种是使用超细玻璃纤维滤纸的 GB 系列高效空气过滤器, 一直沿用至今。经多次与国外同类产品对比测试, 证明国产高效空气过滤器的主要技术指标达到同期国际标准。在这个阶段内, 与洁净室配套的净化设备陆续试制成功, 从设计制造多种形式的洁净工作台开始, 随后陆续设计制造了吹淋室、气闸室、物料传递窗、余压阀等相关设备。

20 世纪 80 年代的“空气洁净技术措施”起到了规范与推动当时我国洁净室技术的重要作用, 为后来国家标准的制定奠定了基础。尘埃粒子计数器的推广应用, 推动了我国洁净技术的科研、设计和净化设备生产, 沿着自立、自强的道路向前进步。我国参考国际标准先后制定了 GB6166-85 高效滤料性能实验方法, GB6167-85 尘埃粒子计数器性能试验方法, GB6168-85 层流洁净工作台检验标准等多个标准, 对统一与规范试验、测定方法、增强科学性起了很大作用。



1982年我国医药工业公司依据国情与国外经验制定了“药品生产管理规范”（试行稿），将生产环境分为大于100 000级、100 000级的控制区和10 000级及局部100级的洁净区。1985年底又汇编了“药品生产管理规范实施指南”，连同经过部分修改后的“规范”，并正式颁布，为推动制药工业的现代化奠定了基础。

20世纪90年代初以来，洁净技术在制药工厂贯彻实施GMP过程中得到了普及，全国几千家制药厂以及生产药用原材料、包装材料等非药企业，陆续进行了技术改造。其规模之大、范围之广都是空前的。1992年我国医药工业公司、我国化学制药工业协会对1985年颁发的“药品生产管理规范（GMP）实施指南”进行了修订，颁发了新的实施指南。随后在1998年颁布了进一步与国际接轨的、由原国家药品监督管理局组织修订的《药品生产质量管理规范》，即我国1998GMP（1999年8月1日起实施），为加大GMP的推行力度、在医药全行业实施认证体制进一步奠定了基础。

目前，我国最新的GMP是2008年1月1日开始执行的GMP修订版。

### 5. 洁净技术发展的一些主要事件

1940年，美国创建了第一个洁净室，是洁净室的起源。

1950年，高效粒子空气过滤器（HEPA）问世，成为洁净技术发展史上的第一座里程碑。

20世纪50年代，美国由于精密机械、电子工业的需要而发展了污染控制技术。在朝鲜战争中，雷达设备的失效率达70%~80%，应用空气洁净技术后，下降到5%~8%。

1957年前苏联第一颗人造卫星发射成功，刺激了美国加速发展宇航工业，也相应加速制定有关控制标准的工作。

1961年，层流（单向流）洁净室诞生。世界上最早的洁净室标准——美国空军技术条令203形成。

1963年美国颁布了洁净室第一个军用部分的联邦标准209。

1966年美国颁布了修订后的联邦标准209A。

1967年美国又颁布了美国航空宇宙局标准，通常称为生物洁净室标准。

1965年前，多用于航空工业，1968年起开始应用于部分医院。

1973年美国颁布了修订后的联邦标准209B。

20世纪80年代以后，美国和日本分别研制成功过滤对象为 $0.1\mu\text{m}$ ，捕集效率达99.99%的新型超高效过滤器。最终建成 $0.1\mu\text{m}$ （10级）和 $0.1\mu\text{m}$ （1级）的超高级别洁净室，它使洁净技术的发展又进入一个新时期。

GMP最初是由美国坦普尔大学6名教授编写制定，1963年美国国会第一次颁布成为法令。

1974年日本政府颁布GMP，进行指导推行。

1975年世界卫生组织（WHO）正式公布GMP。1977年再次向成员国推荐GMP，并确定为WHO法规。

1978年美国再次颁布经修订的GMP。

1980年日本决定正式实施GMP。

在我国，空气洁净技术的研究始于20世纪60年代中期。GMP在我国是20世纪70年

代末受到各方面的重视。

1984年颁发了《洁净厂房设计规范》(GBJ73-84),2002年进行了修订(GB50073-2001)。

1990年颁发了《洁净室施工及验收规范》(JGJ71-90)。

1997年原国家药品监督管理局颁布了《医药工业洁净厂房设计规范》(GMP-97)。

1998年原国家药品监督管理局颁布了《药品生产质量管理规范》(GMP-98)。

### 三、空气洁净技术的应用

空气洁净技术已经发展了半个世纪,它的应用范围越来越广,技术越来越复杂。目前,它主要应用在微电子、医药卫生、食品等行业。

(1) 微电子工业 微电子工业对洁净度的要求最高,随着大规模和超大规模集成电路的发展,对洁净室相关参数的要求越来越苛刻。

(2) 药品生产 已经实施的《药品生产管理规范》(GMP)对不同生产工艺的生产环境提出了不同洁净要求。原料药制备、生物制品、粉针、片剂等的生产工艺中的洁净标准见相关章节。合理设计、建立的洁净厂房和有效的管理在药品生产中非常重要,它通过对墙体、地板、管线、屋顶、水泥、照明、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的要求;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、微粒的污染;它能够排除由于光、味道、相对湿度等导致的任何质量损害;通过严格的工艺纪律,达到避免交叉污染的目的。

但是,制药厂的洁净技术应用不应盲目追求高洁净度,而是应当根据生产的药品类型、生产规模和中、长期发展规划来进行。过分追求高洁净度有时反而会给企业在运行维护、管理等方面带来沉重的负担。

药品生产中空气净化技术的特点主要有:①洁净室内空气应净化除尘到规定要求;②洁净室应防止微生物污染,并符合菌落数检查要求;③使用有机、有毒溶剂的洁净室要有防爆、防毒措施,一般空调不回风,采用全新风。

(3) 医院 外科手术室、烧伤病房、白血病的治疗室等也必须根据具体条件采用空气洁净技术,以防止空气中细菌感染。

(4) 食品工业 软包装鲜果汁、牛乳等的食品的无菌包装(在洁净环境中完成包装工艺),保存了食品色、香、味、营养。此外,空气洁净技术在食品的酿造、发酵工艺中对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 生物工程、药品及病理检验、国防科研等常常有需要在无菌无尘的环境中进行操作,其目的一是要求试件不受其他微生物污染,二是又为了保证所研究的材料,如肿瘤病毒、高危险度病原菌、放射性物质等不致外溢,危害操作者的健康及污染环境。对于这类实验操作,一般要求两级隔离,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 在药品和相关药物制剂的研究中都离不开动物试验,为保证试

验的安全性和病理等方面研究结果的可靠性,要求在洁净环境中饲养实验动物。从控制微生物的角度出发,对医学及生物学等实验所用的实验动物饲养环境可分为三类: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(包括细菌、病毒寄生虫等),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。

(7) 其他空气洁净技术也广泛应用于宇航、精密机械、精细化学等生产行业中。

## 第二节 现代制药企业空气净化基本措施

### 一、空气洁净技术对药品质量的保障作用

与普通产品不同,药品是关系到人类健康的特殊产品,在生产过程中有着极为严格的要求。从原材料、生产过程、设备、软件到人员操作都有着明确的规范。为防止生产中的药品、包材受到污染,使药品生产的环境控制和规范生产达到药品质量的要求,空气洁净技术必不可少。空气洁净技术的原理就是通过对空气过滤达到一定洁净度,同时以相应的管理保持环境控制系统的有效运转,从而保证药物生产处于符合药品质量要求的环境条件。

空气是污染物的携带者和传播者,含有大量的尘埃微粒和微生物。有研究表明抗生素产品生产中的污染有20%都是由空气系统带入的。尘埃微粒和微生物对产品质量有着直接的影响。中成药污染主要是原料染菌量高、生产流程不合理、水源处理不当等原因造成。某些液体制剂如合剂、糖浆剂染菌超标多是灭菌不当、包装不严所致。大输液产品中如果不溶性微粒超过一定限度会使患者出现浑身发冷、脑血栓、心肌梗死等症状;注射了污染微生物的针剂会导致局部感染或败血症。

### 二、现代制药企业空气净化基本措施

空气洁净技术的应用与药品生产过程密不可分。污染出现并不是偶然的,而是和生产线干扰及无菌手工操作步骤有关。通过采用空气洁净技术可使药品在生产过程中发生污染的危险度降至最低,有效控制生物微粒和非生物微粒。

有关资料显示,洁净室内的尘埃微粒5%来源于建筑物,15%来源于通风换气,80%来源于人。

空气洁净一方面是送入洁净空气对室内污染空气进行稀释,另一方面是迅速排出室内浓度高的污染空气。为保证生产环境或其他用途的洁净室所要求的空气洁净度,需要采取多方面的综合措施才能达到目标。这些综合措施包括以下几个方面:

#### 1. 控制污染源,减少污染发生量

主要系指对发生污染设备的设置与管理,以及进入洁净室的人与物的净化。尽量采用产生污染物质少的工艺及设备,或采取必要的隔离和负压措施,防止生产工艺产生的污染物质向周围扩散;减少人员及物料带入室内的污染物质。例如,根据GMP要求,厂址应设在自然环境和水质较好,大气含尘浓度较低的区域,应远离大量散发粉尘、烟雾、有毒害气体和微生物的区域,并在污染源和全年主导风向的上风侧,且有一定的防护距离。设



置有洁净室(区)的洁净厂房与交通主干道间距宜在50m以上。又如固体制剂的许多工艺中,粉体在干燥状态下进行处理,必然会产生粉尘,为防止其扩散和污染空气,产尘部位常采用局部排风措施。

## 2. 有效地阻止室外的污染物侵入室内(或有效地防止室内污染物逸至室外)

这是洁净室控制污染的最主要途径,主要涉及到空气净化处理的方法、室内的压力控制等。如对于空调送风采用通过粗、中、高效三级的过滤措施,层层拦截,将尘粒阻挡在高效过滤器之前,从而将洁净空气送入室内。又如,GMP要求100级洁净室(区)内不得设置地漏,10 000级、100 000级洁净室(区)内,也应少设地漏;必须设置时,要求地漏材质不易腐蚀,内表面光洁,易清洗,有密封盖,开启方便,能防止废水、废气倒灌,必要时还应根据生产工艺要求消毒。大容量注射剂灌装室的地漏应设在远离局部100级层流的地方。洁净室设置必要的气闸、风淋室、缓冲间及传递窗等,这些都是为了有效地阻止室外的污染物侵入室内。

## 3. 迅速有效地排除室内已经发生的污染

通过对送风口与回风口位置、大小、形式的精心设计,使室内气流沿一定方向流动,防止死角及造成二次污染。根据房间不同的洁净度要求,用不同方式送入经过不同处理的、数量不等的清洁空气,同时排走相应量的携有室内污染物质的空气,靠这样一种动态平衡,使室内空气维持在要求的洁净度水平。

## 4. 流速控制

洁净室内空气的流动要有一定速度,才能防止其他因素(如热流)的扰乱。但又不能太大,流速太大将使室内积尘飞扬,造成污染。

WHO(1992)、中国GMP(1998)、中国兽药GMP(2002)等推荐工作区截面风速见表1-2。

表1-2 洁净室工作区截面风速(m/s)

空气洁净度级别		WHO(1992)	中国GMP(1992)	中国兽药GMP(2002)
100级	垂直	0.3	0.3	≥0.25
	水平	0.45	0.4	≥0.35

## 5. 系统的气密性

不仅要求通风系统本身气密性好,对建筑各部结合处、水暖电工艺管穿越围护结构处也应堵严,防止渗漏。一般看得见的缝隙、裂缝均无法阻止 $0.5\mu\text{m}$ 粒径的粉尘通过。例如GMP规定洁净室的门、窗、隔断等装修材料应选择耐受性好,自然变形小,制造误差小,容易控制缝隙,气密性好的材料。

## 6. 建筑上的措施

包括建筑物周围环境的设计、建筑构造、材料选择、平面布局、气密性措施等设计。例如GMP规定洁净室(区)的内表面应平整光滑、无裂缝、接口严密、无颗粒脱落、防霉、防静电、避免眩光并能耐受清洗和消毒。一般情况下,洁净室的门和窗宜用金属和金属涂塑材料,不得使用木制品,以免受潮长菌。