

制药工厂空气净化系统的测试和验证

高岩^{1,2} 朱宏吉^{1*}

(1. 天津大学化工学院, 天津 300072 2. 奥思达玛医药(北京)有限公司, 北京 100020)

摘要

药厂空气净化系统的验证是GMP验证的重要组成部分, 本文介绍了药厂空气净化系统测试标准、测试实施和验证的过程, 简述了其中主要环节。

关键词

空气净化 验证

Testing and Verification of Air Cleaning System in Pharmaceutical Plant

GAO Yan ZHU Hongji

(1. College of Chemical Technology, Tianjin University Tianjin, 300072; 2. Beijing Austarpharmaceutical Co., Ltd Beijing, 100020)

Abstract: The verification of air cleaning system in pharmaceutical plant is one important part in GMP verification. The test standard, test process and verification procedure were introduced in this article, and key points in the procedure were briefly described.

Keywords: Air cleaning Verification

1 概述

药厂空气净化系统包括进风, 空气处理, 送风, 排风等环节, 系统单元包括初效过滤器、温湿度控制、中、高效过滤器、回风、排风, 空气净化系统必须周期性检测其质量的特性。本文将安全有效为主题, 针对制药厂房的空气净化系统提出可实施的测试和验证方法, 主要侧重在验证中的空气净化部分指标的测试标准和测试的实施。

我国《规范》(1998年修订)附录中将药品生产企业的洁净室(区)的空气洁净度定为四个级别, 在《规范》(1992)的基础上增加了300,000一级, 制药厂房的空气净化系统提供的空气质量直接影响在该环境中生产药品的微粒和微生物污染的水平, 直接影响药品生产的质量。洁净度取决于生产产品的性质和在区域内的操作性质, 空气净化系统是一动态系统, 需要关注系统的运行状态, 在空气

净化系统中, 有两种的观念, 一是正压控制, 防止外界空气对环境的影响; 二是负压控制, 防止生产过程中产生的微粒的污染的扩散; 空调设计、安装、和运行应满足不同的目的, 所以系统需要严格的测试、控制和验证; 在空调系统中, 验证就是对整个系统的工艺、方法、系统操作的一个确认文件, 证明工艺、方法、系统能始终如一的提供、满足预先设定的标准, 空气净化系统验证由仪器校准、安装确认、运行确认、洁净度测定等几方面组成。

制药工厂的空气净化系统的主要用途是防止产品和洁净区受到微生物的污染, 防止用于制药生产的病毒、致病菌和芽孢菌的扩散和污染, 防止诸如青霉素或者其它高活性药品的扩散和污染, 防止固体粉尘的扩散污染; 在空气净化系统的验证中要重点考虑如下几点: ①空气的流向必须是从关键区或更清洁的区域到环绕区域或低级别的区域; ②为保证区域空气的洁净度和空气流向, 区域的空气的进风和排风必须平衡, 保证空气的换气次数, 气流模型, 压差; ③操作区域的每一个房间应对以下指标进行控制: 送风的位置和数量, 排风的位置和数

收稿日期: 2006-08-20

作者简介: 高岩(1968-), 男, 高级工程师, 从事制药生产和制药工程的技术和管理工作。

Tel: 010-85653399 E-mail: yan.gao@austarpharma.com

量,换气次数,排风比例,产品裸露区域的气流模型,产品裸露点的空气速度;④洁净度的测定,包括悬浮粒子和微生物的测定。

一个制药工厂的空气净化系统的测试和验证也基本上需要遵循上述程序分步进行,下面将详细介绍各指标的测试标准和测试的实施。

2 各指标的测试标准及实施

2.1 过滤器完整性的测试

包括过滤器的过滤效率和泄漏测试两个环节,完整性测试是证明高效过滤器满足制药洁净室要求的物理性测试,完整性测试能发现过滤器、垫片和滤框的泄漏,适用于高效过滤器更换后的确认和确定高效过滤器满足要求的周期性测试。

2.1.1 过滤器完整性测试是以粒子计数器作为检测仪器,测试用气溶胶可以是单分散或多分散液体或固体物质,选择范围较宽,常用多分散气溶胶,如DOP或其替代的DOS等液态物质,现常用的人工气溶胶溶液是:DOP(邻苯二甲酸二辛酯DiocetylPhthalate)亦称DEHP(di-ethylhexyl phthalate),现常以DOS(Dioctylsebacate 癸二酸二辛酯)亦称DEHS(di-ethylhexylSebacate)及PAO(聚 α 烯烃, Polyalphaolefin)等替代,测试用气溶胶检测设备包括粒子计数器,气溶胶发生器及1:1000稀释系统。

首先气溶胶通过胶管从气溶胶发生器引至空调机组的出口,然后检查粒子计数器是否已按照说明书进行校验,打开粒子计数器预热,在粒子计数器入口安装 $0.01\mu\text{m}$ 过滤器,自检测3次,校验后,则上游及下游粒子浓度可采用同一台粒子计数器测量。

上游浓度的测定:将测试用气溶胶管插至空调机组出口,以获得稳定的粒子浓度,由于气溶胶在空调系统中混合效果的变化和自然衰减,在高效过滤器的上游风管上选择有代表性的位置,做为高效过滤器的上游浓度测试点,将测试胶管引至测试点,并连接1:1000稀释系统,当上游 $\geq 0.3\mu\text{m}$ 粒子浓度低于上游最小允许浓度 $8333\text{个}/\text{ft}^3$ ($\geq 0.3\mu\text{m}$)时,调节增加浓度,并重新测试,记录上游浓度值,上游浓度范围最好在 $1.0\times 10^7\sim 2.5\times 10^7\text{个}/\text{ft}^3$ ($\geq 0.3\mu\text{m}$)之间。

下游浓度的测定:用塑料布将高效过滤器及外框与环境隔离,用采样器平行扫描过滤器的表面、滤框、滤垫及与建筑物的接缝,扫描过滤器表面

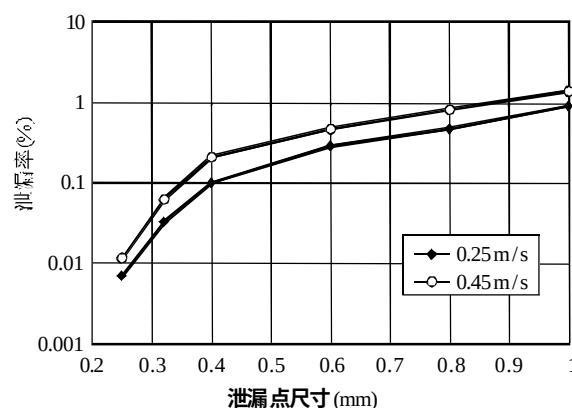
时,每次扫描应稍微重叠上一次扫描,采样器与过滤器表面的距离为2-5cm,扫描速度 $S_r\leq 5\text{cm/s}$ (建议);ISO14644-3(DIS)提出, $< 8\text{cm/s}$, $> 8\text{cm/s}$ 会此起空气扰动而影响结果的准确性,记录下浓度值。

过滤效率 $E^*(\%)$ /穿透率 $P^*(\%)$

$$P^* = \text{上游浓度值} / \text{下游浓度值} \times 100\%$$

$$E^* = 100\% - P^*$$

2.1.2 过滤器的泄漏率的测试方法同过滤效率,测试扫描速度 $S\leq 5\text{cm/s}$,适用于HEPA过滤器,过滤器级别高于H13,可检查出泄漏的规格在 $0.25\sim 1.0\text{mm}$ 等大小的漏点;下图为在 0.25m/s 的气流速度, $0.25\sim 1.0\text{mm}$ 泄漏点的漏率;在 0.45m/s 的气流速度, $0.25\sim 1.0\text{mm}$ 泄漏点的泄漏率;泄漏率同泄漏点的关系曲线,不同的泄漏尺寸有着不同的泄漏率,根据泄漏率判定泄漏点的尺寸后,可针对情况进行修补,修补后进行,修理完后应重新进行完整性测试。



泄漏率同泄漏点的关系曲线

2.2 风量测定和气流流向测定

风量测定采用风速 $\times$ 截面积法,送风口的风量由测定的截面积与流经该截面上的气流平均速度相乘求得,截面积可用尺测得,风速可用页轮风速仪贴近风口处测量,依照定点法的要求,按照风口的截面积大小,把风口划分为若干个面积相等的小块,在其中心处测量,对于尺寸较大的矩形风口可分为9~12个小方格进行测量,对于尺寸较小的矩形风口一般测量5个点即可,而对于条缝形风口,在其高度上最少有2个测点,沿缝方向可取4~6个测点,对于圆形风口可根据风口的直径取4~5的测试点;

风口的平均速度 $V_{\text{平均}}$:

$V_{\text{平均}} = (V_1 + V_2 + \dots + V_n) / n \quad \text{m/s}$

式中： $V_1 + V_2 + \dots + V_n$ 为各测点的风速 m/s ， n 为测点总数；

风口的风量 L ：

$L = 3600 F V_{\text{平均}} \quad \text{m}^3/\text{h}$

式中： F —风口的通风面积 (m^2)；

$V_{\text{平均}}$ —风口的平均速度 (m/s)；

房间的换气次数 N ：

$N = (L_1 + L_2 + \dots + L_n) / A \times H \quad \text{次/h}$

式中： $L_1 + L_2 + \dots + L_n$ 为房间各送风口的风量 (m^3/h)；

A —房间的面积 (m^2)；

H —房间的高度 (m)。

(1) 风量测定采用直接测量法，使用风量罩，直接将罩子套住风口，读数，测量出风量罩断面的动压的平均值然后换算成风速，再计算出风量的原理进行测量；

(2) 气体流向测定：室内气流流型的检测主要要考虑好测点布置，垂直单向流（层流）洁净室选择纵、横剖面各一个，以及距地面高度 0.8m 、 1.5m 的水平面各一个；水平单向流（层流）洁净室选择纵剖面和工作区高度水平面各一个，以及距送、回风墙面 0.5m 和房间中心处等 3 个横剖面，所有面上的测点间距均为 $0.2 \sim 1\text{m}$ ；乱流洁净室选择通过代表性送风口中心的纵、横剖面和工作区高度的水平面各 1 个，剖面上测点间距为 $0.2\text{m} \sim 0.5\text{m}$ ，水平面上测点间距为 $0.5 \sim 1\text{m}$ ，两个风口之间的中线上应有测点，测定方法：用发烟器或悬挂单丝线的方法逐点观察和记录气流流向，并在有测点布置的剖面图上标出流向。

2.3 房间微压差测定

测定前将所有门关闭，空调系统正常运行，使用倾斜式微压差计，微压表等仪器可以测量不同房间的静压差；此外还可以通过薄纸条、丝线、或烟雾隔着门缝测定不同房间的气流向哪个方向吹，但此方法不能确定数量值。

2.4 房间温湿度的测试

温湿度的测试通常是在洁净室有代表性的区域或洁净室的中心。

2.5 洁净度的测定

洁净度的测试适用于洁净间洁净级别的确认以及洁净间的周期性测试，在医药工业洁净室的洁净度包括悬浮粒子和微生物两个方面。

2.5.1 悬浮粒子的测试

悬浮粒子为单位体积内空气中的溶尘量，在 USP, FED-STD209E, ISO, EEC 和中国 GMP 的空气级别对空气中悬浮粒子的规定如下：

表1

微粒 $>0.1\mu\text{m}/\text{m}^3$	微粒 $\geq 0.5\mu\text{m}/\text{m}^3$	ISO 标准	USP 209E	EEC/WHO GMP	中国 GMP
10^2	3.50	ISO class 2	—	—	—
10^3	35.30	ISO class 3	1	—	—
10^4	3.53×10^2	ISO class 4	10	—	—
10^5	3.53×10^3	ISO class 5	10^2	A&B	100
10^6	3.53×10^4	ISO class 6	10^3	—	—
10^7	3.53×10^5	ISO class 7	10^4	C	10,000
10^8	3.53×10^6	ISO class 8	10^5	D	100,000
3×10^8	1.06×10^7	—	—	—	300,000

悬浮粒子的测定必须在洁净区风量测定、高效过滤器完整性测试、房间压差测试合格后方可进行，悬浮粒子的测定必须在洁净区空气净化系统正常运行 30 分钟后进行，测点的布置距离地面 $0.8 \sim 1.5\text{m}$ 为第一工作区，第一工作区的最大浓度为室内悬浮粒子的测试结果。将采样器置于测点，操作者离开测试区，用粒子计数器至少检测三次该点粒子浓度，洁净间各点粒子浓度的平均值为该洁净间的悬浮粒子的测试结果，每个采样点的平均粒子浓度必须低于或等于规定的级别界限，即 $A_i \leq$ 级别界限，全部采样点的粒子浓度平均值的 95% 置信上限必须低于或等于规定的级别界限，即 $UCL \leq$ 级别界限，悬浮粒子最低限度采样点数目同沉降菌测定最少采样点数目规定一致。

2.5.2 微生物的测试

对于一个控制区的微生物的检测通常要进行周期性检测，检测要在正常的生产条件下进行，检测包括房间的空气，进入关键区域的压缩空气，表面，设备，容器，地面，墙壁和操作人员的衣物和手套等；所有数据应进行汇总和分析，并进行趋势分析，各项指标需要建立报警和行动限度；ISO, EU, 中国 GMP 对各项指标的要求见表 2、3、4：

微生物的检测是一个房间的洁净度测试的主要指标，过滤器过滤效率测试，过滤器泄漏测试，风速，空气模型，换气次数，风压等，所有这些指标均能影响洁净区的微生物负荷，对于微生物检测的取样，需要确定空气和表面取样的位置，原则如下：

(1) 接近产品或空气和表面同产品接触或同产品

表2 浮游菌测试合格界限

Class		浮游菌 (CFU/m ³)			
EU	ISO	中国GMP	EU	ISO	中国GMP
A	Class 5	—	<1	3	—
B	Class 5	100	10	—	—
C	Class 7	10,000	100	20	—
D	Class 8	100,000	200	100	—

表3 表面微生物测试合格界限

Class		表面 (CFU/接触式培养皿)			
EU	ISO	中国GMP	EU(55mm)	ISO(24-30mm)	中国GMP
A	Class 5	—	<1	3	—
B	Class 5	100	5	—	—
C	Class 7	10,000	25	5(地面10)	—
D	Class 8	100,000	50	—	—

表4 沉降菌测定合格界限

Class		沉降菌			
EU	ISO	中国GMP	EU	ISO	中国GMP
			CFU, 4h, 90mm	CFU, 0.5h, 90mm	
A	Class 5	—	<1	—	—
B	Class 5	100	5	—	≤1
C	Class 7	10,000	50	—	≤3
D	Class 8	100,000	50	—	≤10

容器接触的表面均视为关键区域, 这些区域需要比不同产品接触的区域进行更多的检测;

(2) 检测的频率取决于关键区域的性质和在关键区域生产产品的后序处理工艺, 表5为常见的关键生产区域建议的检测频率:

表5

取 样 区 域	频 率
100级或高于100级	每班一次
100级的环绕区域	每班一次
其它支持性区域 (100,000级)	每周两次
同产品或产品容器接触的区域	每周两次
其它无菌的支持性区域, 但不同产品接触	每周一次

2.5.2.1 沉降菌的检测

采用沉降法, 即通过自然沉降原理收集空气中的生物粒子于培养基平皿中, 经若干时间, 在适宜的条件下让其繁殖到可见的菌落进行计数, 以平板培养皿中的菌落数来判定洁净环境内的活微生物数, 并以此来评定洁净室(区)的洁净度。

沉降菌测定的主要设备是D=90mm的玻璃培养皿和各种培养基;

沉降菌测定的培养皿的布置在有代表性的地方和气流扰动最小的地方、最少采样量见表6:

表6 沉降菌测定最少采样点数目个

面积(m ²)	洁净度级别		
	100级	10,000级	100,000级
<10	2~3	2	2
≥10~<20	4	2	2
≥20~<40	8	2	2
≥40~<100	16	4	2
≥100~<200	40	10	3
≥200~<400	80	20	6
≥400~<1000	160	40	13
≥1000~<2000	400	100	32
2000	800	200	63

ISO规定的取样标准:

取样数量: $N = A^{1/2}$

N—最少的取样数量

A—房间的面积(m²)。

在满足最少测试点的同时, 还要满足最少的培养皿数, 不论面积的大小, 作为一个被检测的对象, 都应满足以下要求:

表7 最少培养皿数

洁净度级别	所需90mm培养皿数 (以沉降0.5h 计)
100	14
10000	2
100000	2

当每一点检测结果的平均值达到限度内并且达到95%的置信度, 则可认为房间或洁净区符合规定的洁净级别标准; 采样点布置, 洁净室和洁净区采样点的布置力求均匀, 避免采样点在某局部区域过于集中, 某局部区域过于稀疏。

2.5.2.2 浮游菌的检测

浮游菌浓度是指单位体积空气中含有浮游菌菌落数的多少, 以计数浓度表示, 单位是个/m³或个/L, 所用的仪器浮游菌采样器, 宜采用撞击法机理的采样器, 一般采用狭缝式采样器或离心式采样器, 采用的浮游菌采样器必须要有流量计和定时器。

取样体积: 每个取样点空气取样体积为洁净区对应洁净级别所规定的最大颗粒最少检测出20个微粒对应的体积;

$$V = 20/C \times 1000$$

V—最少取样体积(m³);

C—相应级别中最大颗粒每立方米中允许的数量(个/m³)。

表8

面积(m ²)	洁净度级别					
	100		10000		100000	
	验证	监测	验证	监测	验证	监测
<10	2~3	1	2	1	2	—
≥10~<20	4	2	2	1	2	—
≥20~<40	8	3	2	1	2	—
≥40~<100	16	4	4	1	2	—
≥100~<200	40	—	10	—	3	—
≥200~<400	80	—	20	—	6	—
400	160	—	40	—	13	—

采样量根据日常检测及环境验证定, 每次最小采样量见表9。

表9 最小采样量

洁净度级别	采样量, L/次	
	日常监测	环境验证
100级	600	1000
10000级	400	500
100000级	0	100

用浮游菌平均浓度判断洁净室(区)空气中的微生物, 每个测点的浮游菌平均浓度必须低于所选定的评定标准中关于细菌浓度的界限。

2.5.2.3 物体表面微生物的测试一般有棉签间接取样后培养和直接接触法两种测试方法, 接触法使用Rodac培养皿, 测试方法是将培养皿直接接触需要采样的物体表面, 培养后长出菌落。

3 结束语

总之, 空气洁净技术是建立洁净环境的技术, 是一项综合性的技术, 药品生产的污染来源及其控制是多方面的, 包括环境空气, 原辅料、包装材料、药液的处理, 包装容器的清洗, 制药设备符合GMP要求的程度, 人员的控制等等, 本文只是对其中的若干环节进行了简单的描述, 仅供参考。

参考文献:

- [1] ICH. Good manufacturing Practice Guide for Active Pharmaceutical Ingredients. Q7A (March 15, 2000).
- [2] FDA. Guidance for Industry Sterile Drug Products Produced by Aseptic Processing- Current Good manufacturing Practice. September 2004.
- [3] EU. GMP annex: manufacturing of sterile product (1996).
- [4] 《药品生产验证指南》(2003).
- [5] 医药工业洁净室(区). 悬浮粒子的测试方法(GB/T16292-1996).
- [6] 医药工业洁净室(区). 浮游菌的测试方法(GB/T16293-1996).
- [7] 医药工业洁净室(区). 沉降菌的测试方法(GB/T16294-1996).

消息

第11届中国国际医药展览会暨技术交流会在京开幕 ——聚焦专业新视点 共话行业新发展

由中国医药国际交流中心和杜塞尔多夫展览(中国)有限公司共同主办的“第十一届中国国际医药展览会暨技术交流会(CHINA-PHARM2006)”于11月7日在北京中国国际展览中心举行。为期4天的展会上, 来自海内外16个国家和地区的近400家展商将汇聚一堂, 共度CHINA-PHARM盛会, 其中国际参展商近50%, 展出面积21,000平方米, 德国、意大利、日本、韩国等国家展团盛装亮相!

此次CHINA-PHARM展会比上一届规模更大, 专业性、国际性更强, 亮点更多, 活动更为精彩纷呈, 为参展商和观众提供更多学习交流机会和商机。

11年来, CHINA-PHARM紧紧围绕国内正在进行的药品GMP认证工作, 与德国国家经济和技术部、德国机械制造协会、意大利原料药和医药化工厂商协会、意大利自动化机械制造商协会、英国药业加工与包装机械协会等海外机构密切合作, 先后邀请了近20多个国家和地区的制药设备、包装设备、净化设备等企业来华参展, 极大地促进了中国医药企业GMP改造和制药设备的升级换代。与CHINA-PHARM同期举办的“GMP认证成果展览”、“CGMP技术讲座”、“技术交流”等论坛和技交会推动了中国医药工业与世界的交流与合作。