

百家药品生产企业洁净检测结果分析

黄伟, 季大伟*

(泰州市药品检验院, 江苏 泰州 225300)

摘要 目的:为药品生产企业洁净环境管理的风险评估和控制提供参考。**方法:**筛选2020、2021两年我院接受委托的101家生产企业洁净检测数据,并参照相关标准,收集洁净室数量及面积、温度、相对湿度、换气次数、静压差、沉降菌、悬浮粒子,并分析现场检测过程中发现的问题。**结果:**共检测洁净区202个,洁净室2874间,其中D级洁净室1723间,C级洁净室862间,A级洁净室289间。各D级和C级洁净室的温度、相对湿度、换气次数、尘埃粒子数均符合要求;有静压差要求的房间分别有202间和279间,静压差在11~20 Pa范围内,均符合要求;分别有323间和92间洁净室检出沉降菌,检出菌数分别以1~2个/皿(325间)及1个/皿(13间)为主,主要为一更间或缓冲间为主。**结论:**生产企业在日常生产过程中,应注重洁净室(区)的设计和施工,加强洁净环境技术参数的监测和设备的日常维护管理,以促进生产的高效运行,保障产品质量。

关键词:分析;生产企业;洁净室;洁净检测

中图分类号:R 921.2

文献标识码:A

文章编号:1009-3656(2023)02-0000-00

doi:10.19778/j.chp.2023.02.00?

Analysis of cleanliness test results of hundreds of drug manufacturers

HUANG Wei, JI Dawei*

(Taizhou Institute for Drug Control, Jiangsu Taizhou 225300, China)

Abstract Objective: It provides reference for the risk assessment and control of clean environment management in drug manufacturing enterprises. **Methods:** The cleaning test data of 71 manufacturers in 2020, 2021 were selected, and the number and area of clean rooms, temperature and relative humidity, ventilation frequency, static pressure difference, number of sedimentation bacteria and dust articles were collected according to relevant standards, and the problems found in the field of cleaning test site were analyzed. **Results:** A total of 202 clean zones and 2874 clean rooms were tested, including 1723 class D clean rooms and 862 class C clean rooms. The temperature, relative humidity, ventilation frequency and dust particle number of each class D and class C clean room met the requirements. Among the class D and class C clean rooms, 202 and 279 clean rooms which static pressure difference met the requirements, and the test results was in the range of 11-20 Pa; 323 and 92 clean rooms were detected with sedimentation bacteria, mainly 1 or 2 each culture vessel (325 clean rooms) and 1 each culture vessel (13 clean rooms) were detected, respectively. The rooms where sedimentation bacteria were detected were mainly two watch rooms and buffer rooms. **Conclusion:** In the process of daily production, manufacturers should strengthen the monitoring of cleaning technical parameters and the maintenance management of equipments, and pay atten-

第一作者简介:黄伟,主管药师;研究方向:药品检验、洁净检测、抽样。Tel:18052616968;E-mail:1920158039@qq.com

*通讯作者简介:季大伟,副主任药师;研究方向:药品检验、微生物学检验、洁净检测、抽样。Tel:1805261697;E-mail:26181548@qq.com

tion to the design and construction of clean room (zone), so as to promote the efficient operation of production and ensure the quality of products.

Key words: analysis; manufacturers; clean rooms; cleaning test

洁净室是空气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、纯水、纯气等。需要同时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)、声(噪声)、光(照度)、温(温度)、湿(湿度)等。洁净室是通过从设计到管理的全过程来体现其质量的,即评价洁净室的质量,设计、施工和运行管理都很重要。对药品、医疗器械行业来说,洁净室(区)的空气净化系统工作状况良好,洁净技术指标符合规定,对于保证产品质量,避免污染环境和物料,以及保护生产工作人员安全具有重要意义。本研究中分析了泰州市药品检验院 2020、2021 两年药品、医疗器械生产企业洁净检测数据及检测过程中遇到的问题,为提高检测工作效率及企业生产运营管理提供参考。现报道如下。

1 资料与方法

筛选 2021 年泰州市药品检验院医疗器械生产企业洁净室(区)的静压差、温度和相对湿度、悬浮粒子、换气次数、沉降菌数等信息。依照 GB 50591-2010《洁净室施工及验收规范》、GB/T 16292-2010《医药工业洁净室(区)悬浮粒子的测试方法》、

GB/T 16294-2010《医药工业洁净室(区)沉降菌的测试方法》、GB50457-2019《医药工业洁净厂房设计标准》和 YY/T 0033-2000《无菌医疗器械生产管理规范》中规定的检测方法和判定标准,分析现场检测过程中发现的问题。

2 结果

2.1 检测总体完成情况

依据上述标准规定检测方法对洁净室进行检测,2020、2021 两年共完成药品、医疗器械生产企业 101 家,包括洁净室 2 874 间,其中 D 级洁净室 1 723 间,C 级洁净室 862 间,A 级洁净室 289 间。

2.2 温度和相对湿度

根据 GB50457-2019《医药工业洁净厂房设计标准》要求药品生产工艺及产品对温度和湿度无特殊要求时,空气洁净度 A 级、B 级、C 级的医药洁净室温度应为 20~24,相对湿度应为 45%~60%;空气洁净度 D 级的医药洁净室温度应为 18~26,相对湿度应为 45%~65%。101 家生产企业有 10 万级和 1 万级洁净室共 2 563 间(不包括因生产工艺对温湿度有特殊要求的 22 间),温度和相对湿度检测结果均符合要求。其中,大部分洁净室温度主要分布在 20~24 区间内(68.20%),相对湿度主要分布在 45%~50% 区间内(65.66%)。详见表 1。

表 1 洁净室温度和相对湿度检测结果($n=2\ 563$)

Tab. 1 Test results of temperature and relative humidity in clean rooms

温度 (temperature)/ $^{\circ}\text{C}$	洁净室数 (number of clean rooms)/间	占比 (percentage)/%	相对湿度 (relative humidity)/	洁净室数 (number of clean rooms)/间	占比 (percentage)/%
18~20	456	17.79	45~50	1683	65.66
20~22	963	37.57	50~55	425	16.58
22~24	785	30.63	55~60	301	11.74
24~26	359	14.01	60~65	154	6.01

2.3 换气次数

根据相关标准要求,D 级和 C 级洁净室(区)换气次数的检测结果均符合要求。其中,多数 D 级洁净室换气次数分布在 15~20 次/h 区间内(56.94%),C 级洁净室换气次数分布在 20~30 次/h 区间内(49.54%)。详见表 2。

现场检测中发现部分洁净室换气次数结果偏大(>50 次/h),主要集中于洁净实验室区域,因该区域内辅助功能间(如一更、二更、缓冲、洁具等)面积往往较小(多数为 2~5m²大小),虽然结果合格,但一是会造成使用成本增加,二是导致环境噪声增大,可能危害工作人员的身体健

表2 洁净室换气次数检测结果

Tab. 2 Test results of ventilation frequency in clean rooms

换气次数 (ventilation frequency)/(次/h)	D级洁净室 (class D clean room)/间	占比 (percentage)/%	C级洁净室 (class C clean room)/间	占比 (percentage)/%
15~20	981	56.94	0	0
20~30	563	32.68	427	49.54
31~40	158	9.17	231	26.80
40~50	16	0.93	148	17.17
>50	5	0.29	56	6.50

2.4 静压差

根据 GB50457-2019《医药工业洁净厂房设计标准》要求,不同级别洁净室(区)之间及洁净室(区)与非洁净室(区)之间的空气静压差不应小于 10 Pa,医药洁净室与室外大气的静压差不应小于 10 Pa。检测合格的 D 级洁净室和 C 级洁净室数量分别为 202 间和 219 间。其中,D 级洁净室的静压差

主要维持在 11~20 Pa 区间内(50.50%),C 级洁净室的静压差主要维持在 11~20 Pa 区间内(47.03%)。详见表 3。

现场检测中发现部分洁净室静压差结果偏大(≥ 40 Pa),主要集中于 C 级洁净区域。静压差较大一是引起哨音,二是表明能耗偏高,另外工作人员也感觉不舒适,关门时可能有安全隐患。

表3 洁净室静压差检测结果

Tab. 3 Test results of static pressure in clean rooms

静压差 (static pressure)/Pa	D级洁净室 (class D clean room)/间	占比 (percentage)/%	C级洁净室 (class C clean room)/间	占比 (percentage)/%
5~10	45	22.28	63	28.77
11~20	102	50.50	103	47.03
21~30	26	12.87	31	14.16
31~40	13	6.44	10	4.57
41~50	9	4.46	3	1.37
>50	7	3.46	9	4.11

2.5 沉降菌

沉降菌属于对环境中微生物限度的监测项目之一,是从时间角度评估环境洁净程度。D 级洁净室中共 236 间检测出沉降菌,以 1 cfu/皿(72 间,

30.51%)及 2 cfu/皿(71 间,30.09%)居多,C 级洁净室中共 236 间检测出沉降菌,以 1 cfu/皿(72 间,30.51%)及 2 cfu/皿(71 间,30.09%)居多,分布情况详见表 4。

表4 检出沉降菌的房间分布情况

Tab. 4 Detection results of sedimentation bacteria

D级洁净室(class D clean room)			C级洁净室(class C clean room)		
房间功能性名称 (functional names)	数量 (numbers)/间	占比 (percentage)/%	房间功能性名称 (functional names)	数量 (numbers)/间	占比 (percentage)/%
一更(first changing)	38	11.76	一更(first changing room)	6	6.52
二更(second changing)	69	21.36	二更(second changing room)	25	27.17
缓冲(airlock)	44	13.62	缓冲(airlock room)	32	34.78
洁净走廊(clean corridor)	36	11.14	洁净走廊(clean corridor)	5	5.43
洁具(cleaning tools)	23	7.12	洁具(cleaning tools)	24	26.09
洗衣整衣(laundry)	25	7.74	洗衣整衣(laundry room)		
其他(others)	88	27.24	其他(others)		
合计(total)	323	100.00	合计(total)	92	100.00

2.6 悬浮粒子

各洁净厂房悬浮粒子检测结果均符合要求,大部分企业洁净室悬浮粒子实测结果均低于标准规定上限一个数量级,有少数企业洁净车间悬浮粒子实测结果虽然符合要求,但数据较接近标准规定上限。

3 讨论

3.1 现场检测过程中发现的问题

洁净室设计不合理:不少企业出于对静压差和换气次数检测结果的担心,在现场检测时将送风风机频率调至满频,导致送风与回风不匹配,轻则有啸声,重则影响整个洁净室密封性;部分企业洁净车间布局改造时未充分适应生产工艺要求,比如注塑车间在生产过程中会产生大量的热废气,对于散热和换气均有较高要求,如不在原有洁净室的基础上进行加高并调整风量,洁净度和温湿度均无法保证;不少企业洁净室面积偏小,根据 GB50073-2013《洁净厂房设计规范》要求,人员净化面积建筑控制指标,按每人 2~4 m²考虑,面积太小,给人员进出、日常工作以及环境维护均会带来负面影响。

洁净室内试验设备不合适、摆放不合理:有的企业购置的超净工作台太小,一旦在里面放置上体积较大的仪器设备,非常影响实验操作,工作台内部气流也无法有效保持单向流通;有企业出于扩大产能以及节约成本考虑,在有限的洁净房间内放置过多的生产设备,导致洁净环境无法保证。

洁净室维护经验不足:不少企业设备维护人员对于空调净化系统不熟悉,对于洁净环境日常监测不够,不能及时有效更换初中高效、调整风量平衡;有企业长期不处于生产周期中,未定期开启风机空调进行通风,一旦经过梅雨季节通风管道极易长霉。

3.2 洁净厂房日常生产和维护建议

企业应建立行之有效的洁净室日保养维护制度,最好对于洁净室的日保养内容、月保养内容以及季度或年保养内容均作出详细规定,从而保证洁净

环境的清洁卫生,设备的良好运行。

对于沉降菌检出率较高的洁净室(如一更、二更、缓冲等),可通过调节风量,适当增加换气次数,缩短自净时间,另外也需加强对进出工作人员的程序管理,尽量减少人为污染因素。

对于换气次数偏高的情况,建议企业请专业人员对洁净系统参数进行调整,保证静压差处于合理稳定水平,减少噪声,降低能耗。

对于悬浮粒子检测数据偏大的洁净室,企业应及时处理,并建立长效机制,做好日常监测。

对于设计不合理的洁净室,应调整布局,并在后续升级改造过程中进行优化。

综上所述,加强洁净室的运行管理,可以确保洁净室内的空气洁净度等级,提高产品质量;加强洁净厂房内的各类设备及相关设施的维护管理,对确保洁净室的安全、稳定运行十分重要。为了保证洁净室内的空气洁净度,必须建立一套科学、有效的维护管理规定,加强人员培训,并设置专人专职负责洁净厂房空气净化系统和硬件系统的维护,共同保障企业生产实验高效运行。

参考文献

- [1] GB50457-2019,《医药工业洁净厂房设计标准》[S]. 2019:6
Standard for design of pharmaceutical industry clean room [S]. 2019:6
- [2] GB50073-2013,《洁净厂房设计规范》[S]. 2013:12
Code for design of clean room [S]. 2013:12
- [3] 梁谋,宣泽,刘欢,等. 医疗器械生产企业洁净检测分析[J]. 中国药业, 2022, 31(6):28
LIANG M, XUAN Z, LIU H, *et al.* Cleaning test for medical device manufacturers [J]. China Pharm, 2022, 31(6):28
- [4] 陈明桥,林铁豪,欧国栋. 国内外药品洁净室悬浮粒子采样点选择及测定结果比对分析[J]. 中国药品标准, 2021, 22(6):536
CHEN MQ, LIN TH, OU GD. Comparison and analysis of sampling points and determination results of suspended particles in drug clean rooms at home and abroad [J]. Drug Stand China, 2021, 22(6):536

(收稿日期:2022-12-08)