



## 洁净环境监测及风险控制

讲师：倪坚宏 中国医药教育协会制药技术专业委员会 常务委员

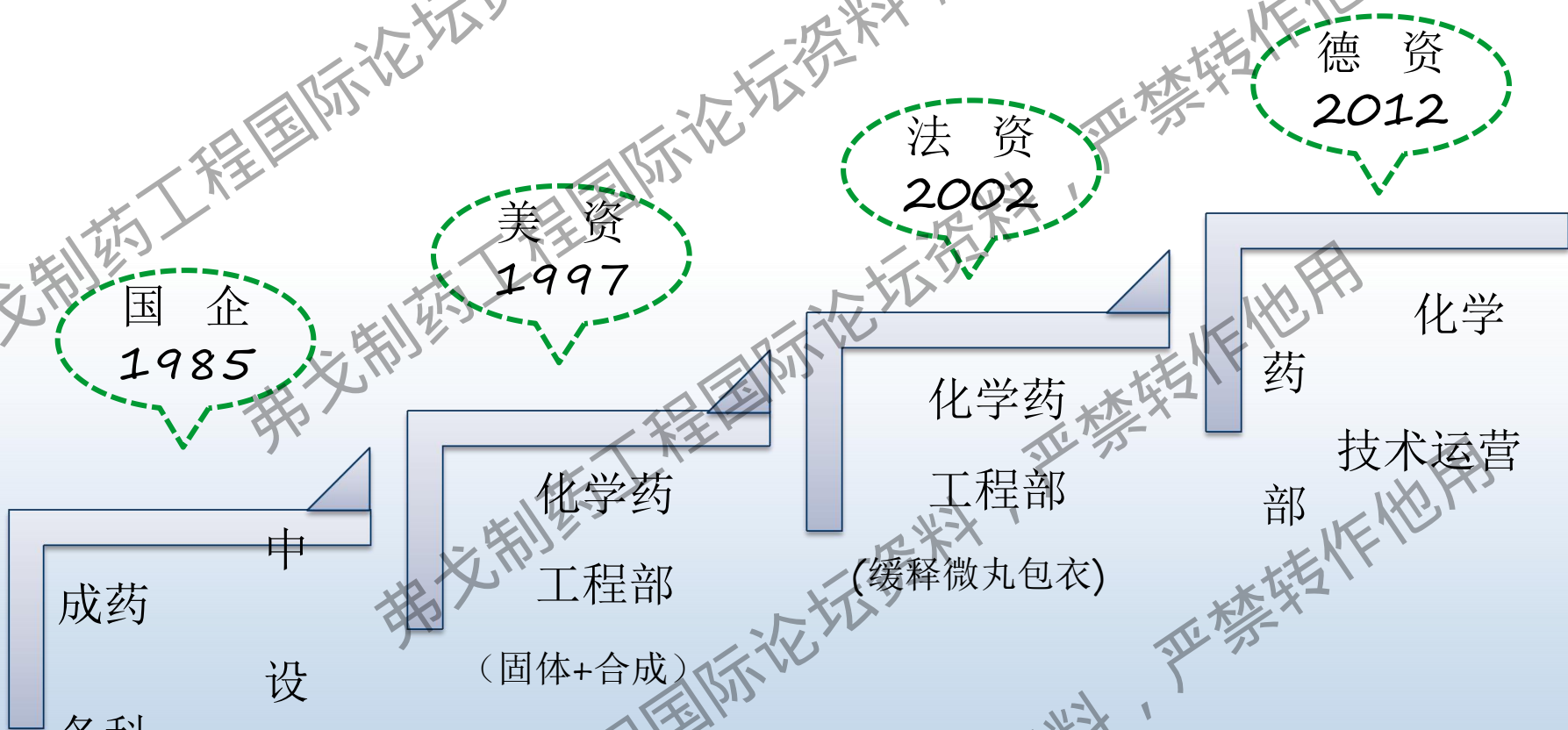
手机（同微信号）：1560-193-6500

地点：泰州

时间：2020-09-21



# 职业历程



# 自我介绍

中国GMP Audit-cGMP

马来西亚国家药监局GMP Audit

菲律宾国家药监局GMP Audit

澳大利亚药品管理局GMP Audit-TGA

法国总部Audit

德国总部Audit

FDA评估

# 索引

## 一. GMP法规标准

### 1.1 cGMP粒子标准

### 1.2 cGMP 微生物标准

### 1.3 EMEA 粒子&微生物

### 1.4 ISO粒子标准

### 1.5 GB温湿度标准

### 1.6 洁净空调系统基本配置

## 二. 洁净环境的监测

### 2.1 粒子监测

### 2.2 温湿度监测

### 2.3 压力监测

### 2.4 微生物监测

### 2.5 报警监控

# 一、GMP法规标准

## 第三章 洁净度级别及监测（附录一、无菌药品）

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。

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。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。

# 1.1 cGMP粒子标准

《药品生产质量管理规范》2010修订版				
洁净度 级别	悬浮粒子最大允许数/立方米			
	静态		动态 (3)	
	$\geq 0.5 \mu\text{m}$	$\geq 5.0 \mu\text{m}$ (2)	$\geq 0.5 \mu\text{m}$	$\geq 5.0 \mu\text{m}$
A级 (1)	3,520	20	3,520	20
B级	3,520	29	352,000	2,900
C级	352,000	2,900	3,520,000	29,000
D级	3,520,000	29,000	不作规定	不作规定

(1) 为了确定A级区的级别，每个采样点的采样量不得少于1立方米。

- A级区空气尘埃粒子的级别为ISO4.8，以 $\geq 5.0\mu\text{m}$ 的悬浮粒子为限度标准。
- B级区（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；
- C级区（静态和动态），空气悬浮粒子的级别分别为ISO7和ISO 8。
- D级区（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 $\geq 5.0\mu\text{m}$ 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。



# 1.2 cGMP微生物标准

《药品生产质量管理规范》2010修订版

洁净区微生物监测的**动态**标准（1）：

洁净度 级 别	浮游菌 $cfu / m^3$	沉降菌 ( $\phi 90mm$ ) $cfu / 4$ 小时 (2)	表面微生物	
			接触碟 ( $\phi 55mm$ ) $cfu / 碟$	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；

# 1.3 EMEA粒子&微生物标准

欧洲药品管理局 (EMEA)				
洁净度 级别	悬浮粒子最大允许数/立方米			
	静态		动态	
	$\geq 0.5 \mu m$	$\geq 5 \mu m$	$\geq 0.5 \mu m$	$\geq 5 \mu m$
A级	3,520	20	3,520	20
B级	3,520	29	352,000	2,900
C级	352,000	2,900	3,520,000	29,000
D级	3,520,000	不作规定	不作规定	不作规定

EMEA GMP第四卷，对无菌药品生产环境洁净等级规定；

生效日期：2009-03-01；

注：

EMEA对微生物限度的要求				
洁净度 级别	浮游菌 cfu / m <sup>3</sup>	沉降菌 ( $\phi 90mm$ ) cfu / 4小时	表面微生物	
			接触碟 ( $\phi 55mm$ ) 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	5
D级	200	100	50	/

EMEA和WHO的GMP规范对无菌药品受控环境的悬浮粒子分别有“静态”和“动态”两种标准，并且规定了系统从“动态”恢复到“静态”的时间限度（生产结束、人员撤离，经过15-20分钟后自净）。



# 1.4 ISO粒子标准

国际标准化组织 (ISO) 对洁净受控环境中悬浮粒子浓度的要求

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)

ISO 级别 (N)	0.1 μm	0.2 μm	0.3 μm	0.5 μm	1 μm	5 μm
ISO 1级	10	2				
ISO 2级	100	24	10	4		
ISO 3级	1,000	237	102	35	8	
ISO 4级	10,000	2,370	1,020	352	83	
ISO 5级	100,000	23,700	10,200	3,520	832	29
ISO 6级	1,000,000	237,000	102,000	35,200	8,320	293
ISO 7级				352,000	83,200	2,930
ISO 8级				3,520,000	832,000	29,300
ISO 9级				35,200,000	8,320,000	293,000

➢ ISO 下属的技术委员会 TC209, 在编号 ISO14644-1 的文件中, 对洁净室受控环境的  
 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3个。

## 1.5 GB的温度、湿度标准

温湿度要求：

药品生产工艺及产品对温度和湿度无

特殊要求时：

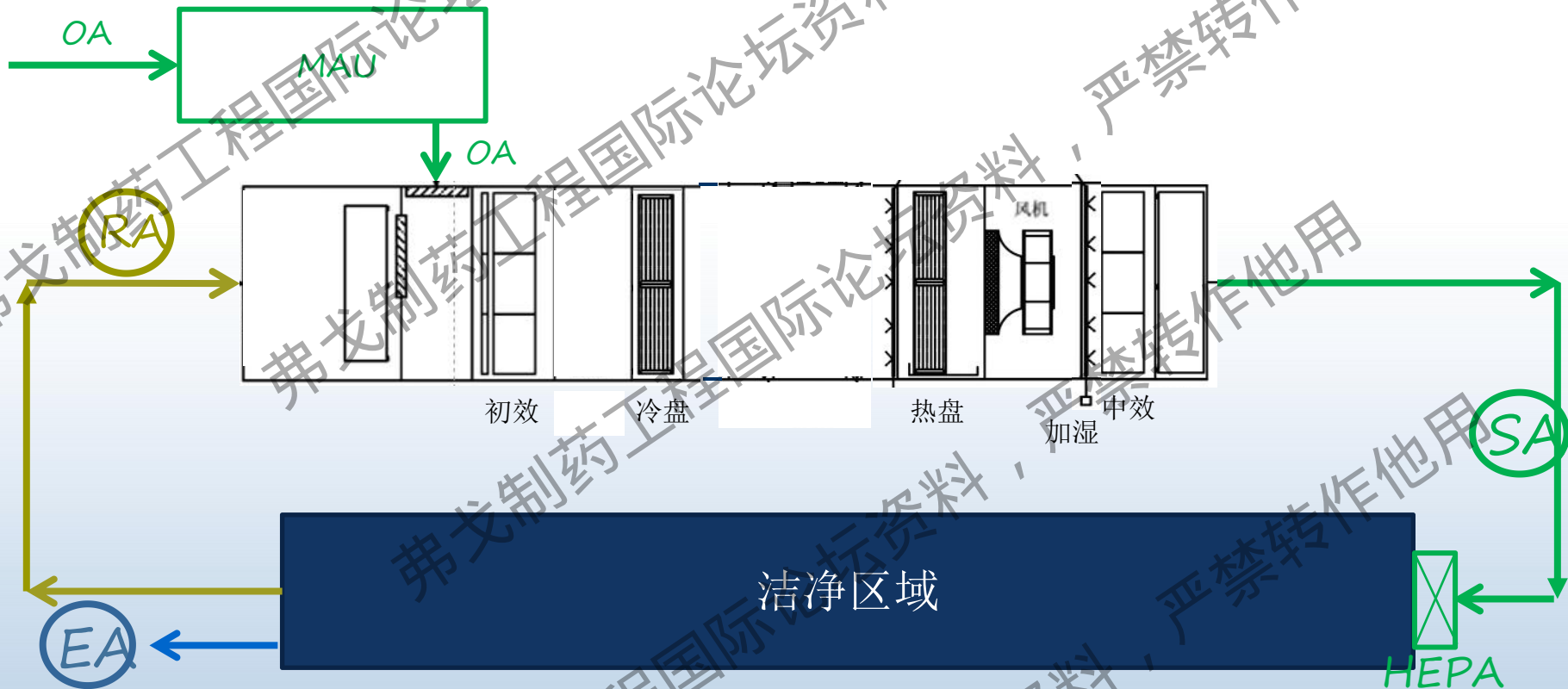
洁净度级别	温度 (°C)	湿度 (%RH)
A级	20-24	45-60
B级	20-24	45-60
C级	20-24	45-60
D级	18-26	45-65

- ✓ 药品生产工艺及产品对温湿度有特殊要求时，应根据工艺及产品要求确定；

仓储区	温度 (°C)	湿度 (%RH)
常温保存	10-30	35-75
阴凉保存	≤20	35-75
凉暗保存 (避免直射光照)	≤20	35-75
低温保存	2-10	35-75

- ✓ 储存物品有特殊要求时，应根据物品性质确定环境的温湿度；

# 1.6 洁净空调系统基本配置



## 二.

# 洁净环境的监测及风险控制

### 2.1.1 监测对象



## 2.1 粒子监测

### 2.1.2 粒子（污染物）来源

人员

设备设  
施工具

水

活性  
(微生物)

辅料、  
活性成  
分

外界空  
气

## 2.1 粒子监测

### 2.1.3 微粒总数与活性微粒

大多数尘埃粒子都不具有生命力，只有小于1%的微粒具有生命力，如细菌和病毒，它们是可以繁殖，因此这些带有微生物的活性微粒通不带微生物的微粒一起运动，由此会污染到其它微粒；

健康人产生的微粒：坐姿时，每分钟释放10W个微粒（粒径 $\geq 0.3\mu\text{m}$ ）；

发热、身体不适的工人，每分钟百万以上的微粒，包括更多的细菌；

◆ 通常在稳态的情况下，房间内的粒子是相对恒定的；

### 2.1.4 定期监测

使用在效期内合格的仪器，定期对洁净生产环境进行检测；

不同的洁净等级，检测（监控）的频次不同；

美国FDA的2004版工业指南规定，在无菌产品生产中，要求每班次均应实施定期监控；

解读法规无菌附录一：

(12) 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。



## 2.1 粒子监测

### 2.1.5 测试方法（要求）

(1) 为了确定A级区的级别，每个采样点的采样量不得少于1立方米。

- A级区空气尘埃粒子的级别为ISO4.8，以 $\geq 5.0\mu\text{m}$ 的悬浮粒子为限度标准。
- B级区（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；
- C级区（静态和动态），空气悬浮粒子的级别分别为ISO7和ISO 8；
- D级区（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 $\geq 5.0\mu\text{m}$ 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；

## 2.2 温湿度监测

### 2.2.1 空调系统的监测



## 2.3 压力监测

### 2.3.1 压差的测量



### 2.3.2 气流方向和压差

#### 气流方向:

指按指定方向沿建筑物缝隙（门缝、墙体贯穿处、导管等）的气流以减少有害微粒的流通。

如无较强干扰气流情况下，介于0.5-1.0m/s之间流速能够控制较轻的粉尘和生物粒子；

#### 压差的作用:

控制气流的方向。

我国GMP不同空气等级之间的DP值规定不小于10Pa；

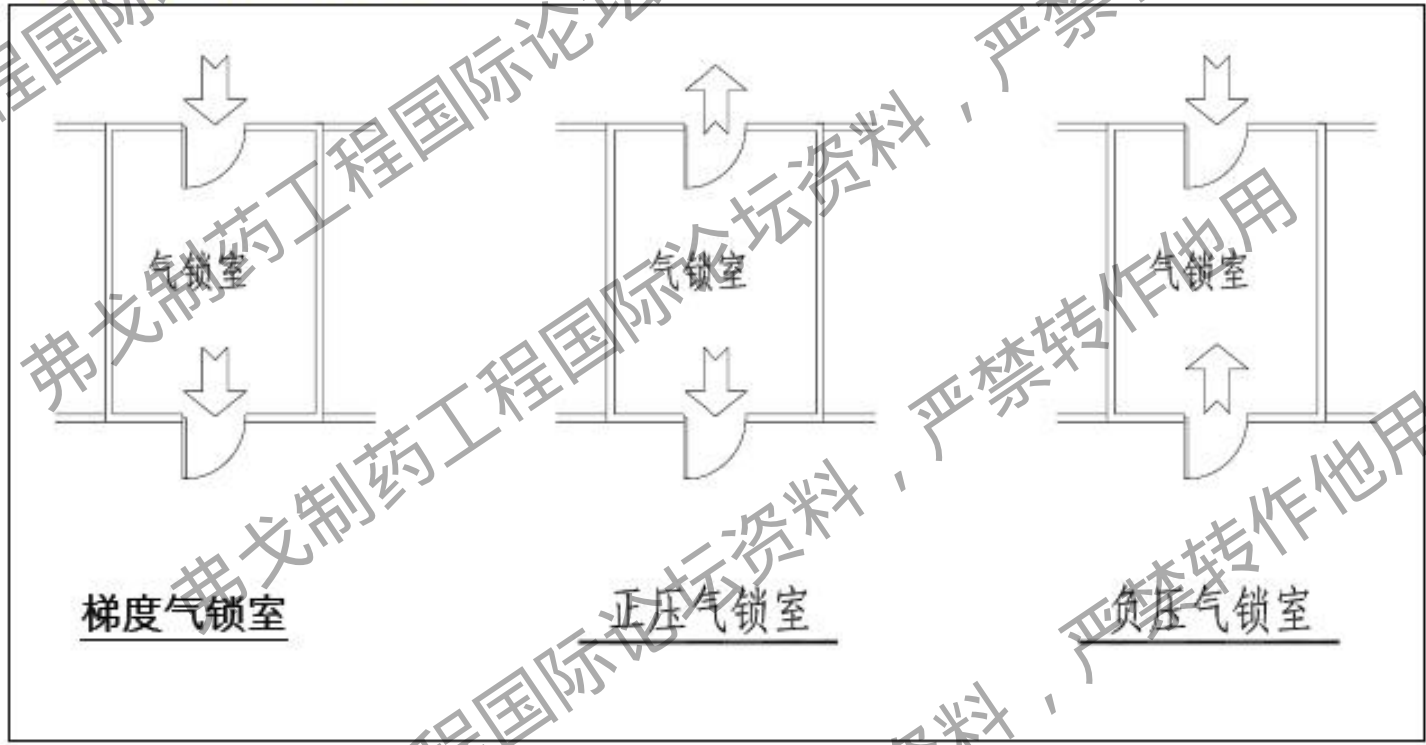
FDA建议值为10-15Pa；

非无菌产品生产区，我国参照D级区的有关规定；

ISPE认为，采取能够测量到压差或气流流速的方式；

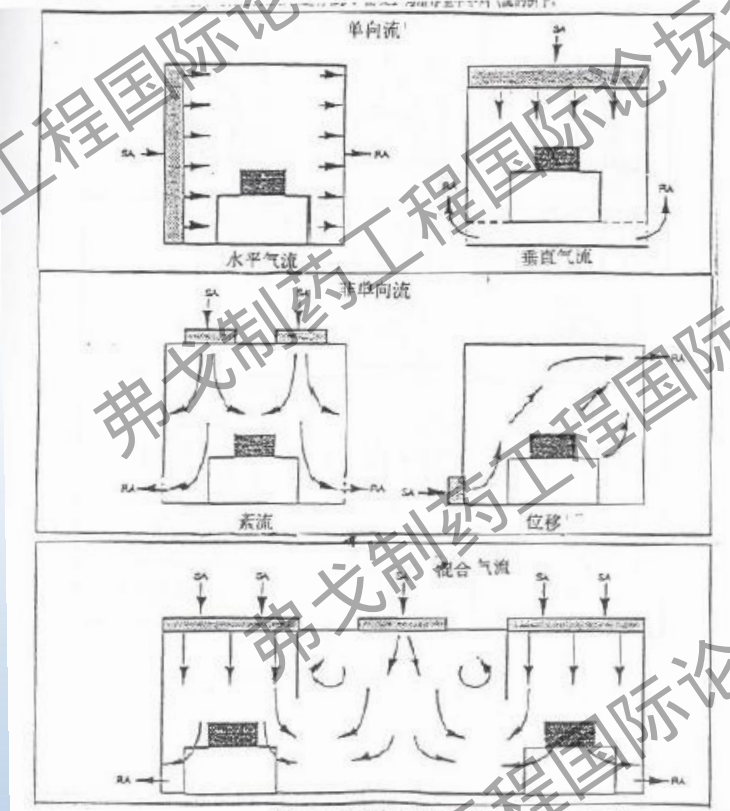
### 2.3.3 气流控制

图 5-9 三种气锁室压力流向图

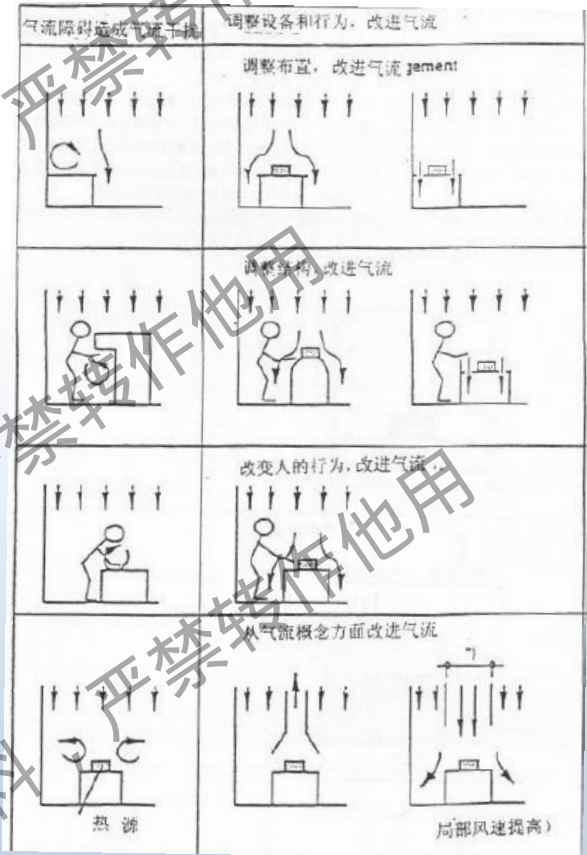


### 2.3.4 气流控制

不同气流对物体的影响



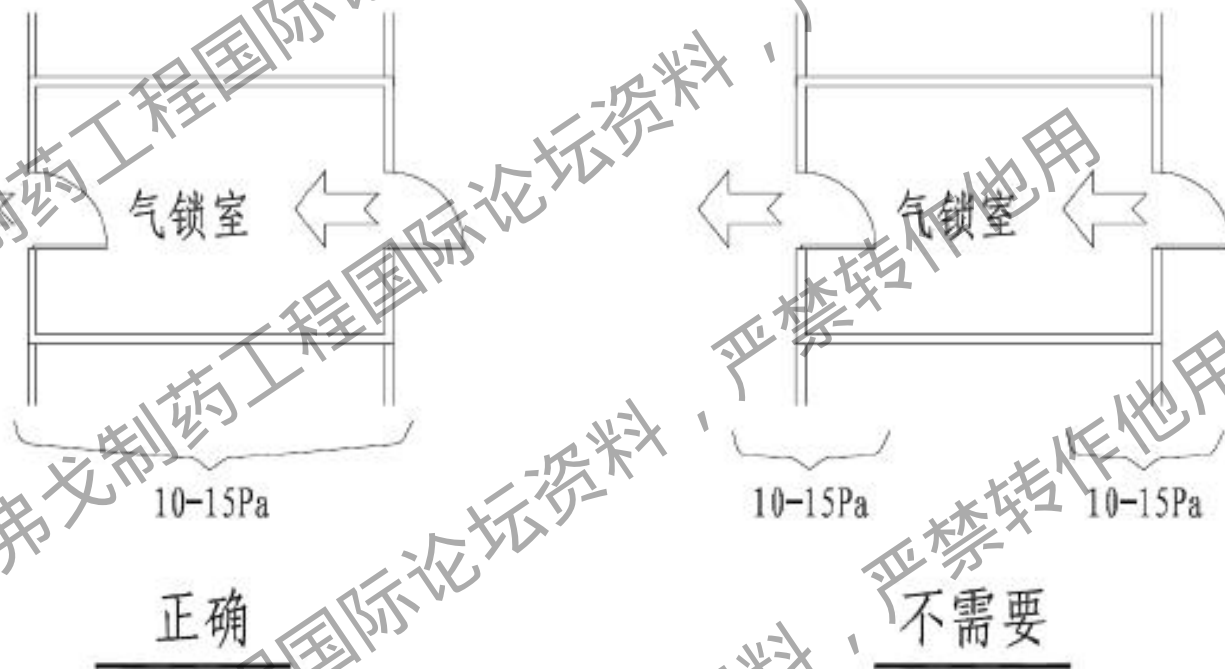
人和物体对单向流的影响





### 2.3.5 压力控制

图 5-10 气锁室压差分布示意图



## 2.3 压力控制

- ✓ ISPE指南 - 无菌产品生产设施和欧盟GMP第四卷附录1“无菌药品的生产”均推荐不同洁净室之间的压差保持在10Pa-15Pa;
- ✓ ISO-14644-4 《洁净室及其相关受控环境 第4部分设计、建造、启动》相邻不同洁净级别的洁净室之间的压差可保持在5Pa-20Pa之间;
- ✓ 美国FDA的《无菌工艺cGMP工业指南》(2004) 推荐无菌生产区与普通区之间的压差保持在12.5Pa;
- ✓ GMP (2010年修订) 第四十八条规定: “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10Pa;
- ✓ **GB50073 《洁净厂房设计规范》** 规定不同洁净级别之间以及洁净区与非洁净区之间的压差不小于5Pa, 洁净区与室外之间的压差不小于10Pa;
- ✓ **GB50457-2019 《医药工业洁净厂房设计标准》**

## 2.3 压力控制

中华人民共和国国家标准

洁净厂房设计规范

Code for design of clean room

**GB 50073-2013**

主编部门：中华人民共和国工业和信息化部

批准部门：中华人民共和国住房和城乡建设部

施行日期：2013年9月1日

中华人民共和国国家标准

医药工业洁净厂房设计标准

Standard for design of pharmaceutical industry clean room

**GB 50457 - 2019**

主编部门：中国医药工程设计协会

批准部门：中华人民共和国住房和城乡建设部

施行日期：2019年12月1日

## 2.4 微生物监测

### 2.4.1 环境监控要求（微生物）

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 <sup>3</sup>	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	—

(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。

## 2.4 微生物监测

✓ GB 16293-2010

《医药工业洁净室(区)浮游菌的测试方法》

静态  
(空态)



测试  
状态

动态

非单向流HVAC系统运行30min

非单向流操作人员离场并有20min自净

测试人员2人

单向流(A)空调正常运行10分钟后开始

单向流(B)操作人员离场并10min自净后开始

须记录生产开始时间及测试时间

✓ 浮游菌浓度、采样点位置、最小采样量。。。详见GB16293-2010

## 2.4 微生物监测

✓ GB/T 16294-2010 《医药工业洁净室(区)沉降菌的测试方法》

静态  
(空态)



测试  
状态

动态

测试人员  
2人

单向流 (A) HVAC系统正常运行10min后开始

单向流 (B) 操作人员离场并经过10min自净开始

非单向流HVAC系统正常运行30min后开始

非单向流操作人员离场并有20min自净后开始

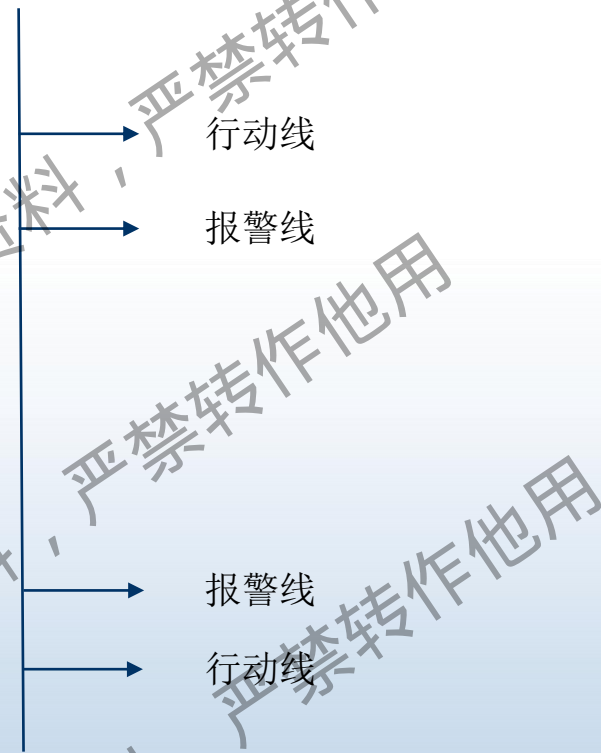
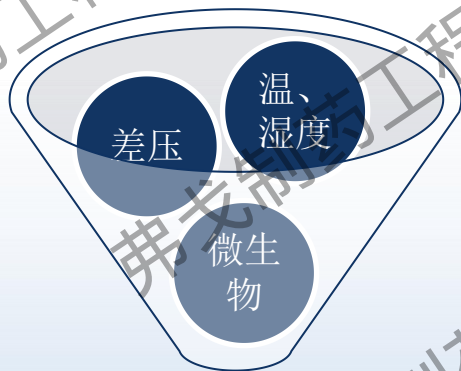
须记录生产开始时间及测试时间

✓ 沉降菌采样点数量及布置、采样点位置和最少采样点数 (参考GB/T16292-2010) 。 。 。 。  
 详见GB16293-2010



## 2.5 报警监控

### 2.5 报警监控



只要努力

一切都没有那么难

