

# 生产无菌药品的背景环境 ——B 级区换气次数实测分析

Field tests and analysis for the ACH rate needed for GMP Grade B area---the background area for manufacturing sterile medicinal products

中国建筑科学研究院 许钟麟 张益昭 孙宁 冯昕 曹国庆 潘红红

China Academy of Building Research, Zhonglin Xu, Yizhao Zhang, Ning Sun, Xin Feng,

Guoqing Cao, Honghong Pan

江苏吴中医药集团苏州制药厂 温念慈

Jiangsu Wuzhong Pharmaceuticals Group, Nianci Wen

苏州市金燕净化设备工程有限公司 沈为民

Suzhou gold-swallow purification equipment co., ltd., Weimin Shen

华北制药股份有限公司 安国红

North China Pharmaceutical Group Corporation, Guohong An

苏州大冢制药有限公司 付智华

Suzhou Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd, Zhihua Fu

**摘要:** 对三处用于无菌药品生产的无菌室进行了实测, 实测中改变换气次数, 或改变系统中某一部分运行状态, 测定洁净度、自净时间、换气次数的变化关系, 并和理论结算项比较, 认为理论计算只需 40 次以下换气次数可实现 B 级区达 5 级的结果在实测中得到验证。

**关键词:** 无菌药品、B 级区、换气次数、灌封

**Abstract:** Field tests were conducted in three facilities used for sterile medicine manufacture. ACH rate and system status was changed to determine the relationship of cleanliness, clean up period and ACH rate. The test results illustrate that the theoretical calculation results of 40 per hour or even lower could satisfy the cleanliness requirements of ISO 5 for Grade B area are validated.

**Keywords:** Sterile medicinal product, Grade B area, Air change rate(ACH), Filling

关于确定生产无菌药品的背景环境-B 级区换气次数的方法以另有文章介绍, 本文给出了实测的分析研究。

## 一、关于某新建小容量无菌注射剂车间的实测

本课题首先选择了新建成尚未正式生产的小容量注射剂车间作为实测工程。该车间年产 1 亿 5 千万瓶小容量注射剂。

整个车间位于二楼, 建筑面积 5000m<sup>2</sup>: 其中灌封室由 A 级+B 级区组成, A 级区为工艺自带顶部层流的灌封机 3 台, 封装到顶, 其约占去天花 12m<sup>2</sup>。

B 级区为灌封室除灌封机外的其他背景环境, 设有系统送风口和自净送风口, 面积约 107.4m<sup>2</sup>, 扣除灌封机占的面积, 约 95.4m<sup>2</sup>, 净高 2.8m, 见图 1。

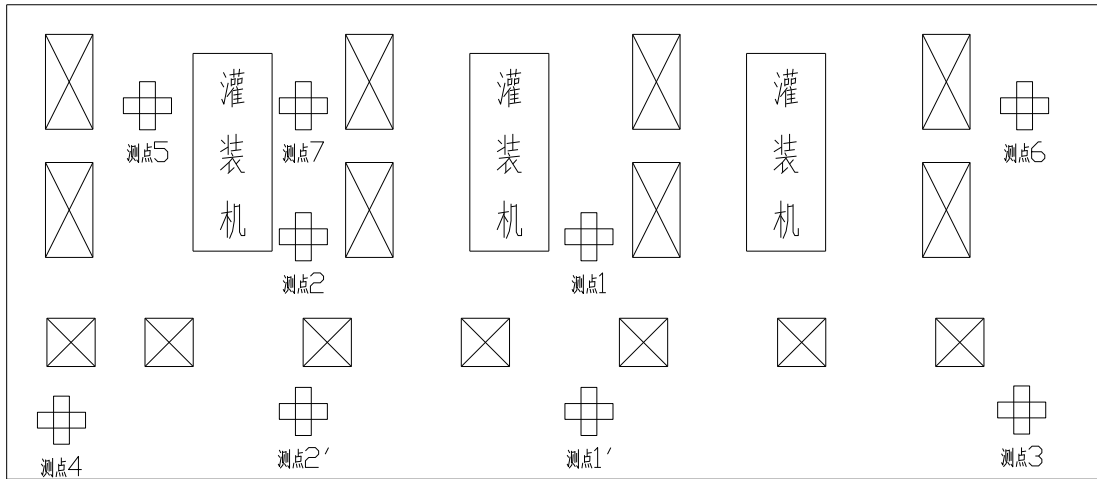


图 1 灌封室平面

图中大送风口为系统高效过滤器（1170×570×80）送风口，额定风量 2000m<sup>3</sup>/h，8 个图中大送风口为自净高效过滤器（610×610×220）送风口，额定风量 1500m<sup>3</sup>/h，7 个测定分以下两种条件：

- a. 灌封机净化系统不运行，灌封室内 B 区自循环系统运行，灌封室净化空调系统（即 B 级区系统）运行测定达到 5 级的自净时间。
- b. 灌封机净化系统不运行，室内自循环系统不运行，只开灌封室系统，测定达到 5 级的自净时间。
- c. 灌封机和 B 级区系统全运行，自循环系统不运行，测定达到 5 级的自净时间。

在 a、b 两种条件下，换气次数由小到大是由只开系统风机或系统风机与自净风机同时开启来控制。目的是验证理论计算和考查不开循环风的节能条件下，也可实现 5 级的换气次数。

测定所用仪器为：

粒子计数器：2.83L/min

风速仪：TS18386A

6 种测定结果汇总于表 1。

自净时间取从第 1 分钟开始至连续 3 次达到 5 级浓度上限（≤10 粒/2.83L 或≤3500 粒/m<sup>3</sup>）的那一次所需的分钟数。并以各测点中最大的一点为准。自 7 级上限浓度下降到 5 级上限浓度的理论自净时间。

表 1 实测自净时间

工况	条件	换气次数 次/h	实测自净时间		由 7 级至 5 级的计算自净时间	
			t <sub>实</sub> min		t <sub>7-5</sub> min	
1	a	107.2	6	平均 10.6	5.2	平均 9.6
2	b	65.8	8 <sup>(1)</sup>		8.4	
3	b	36.8	18		15	
4	c	36.8	16 <sup>(2)</sup>		/	
5	c	45.4	14		/	
6	c	54.8	13		/	

注（1）该开工况第 4 测点曾在第 10min 出现 1 次 41 粒/2.83L，未采用

（2）该开工况第 5 测点曾在第 20min 出现 1 次 32 粒/2.83L，未采用

从上表可见，当灌封机净化系统不开时，即条件 a 和 b，随着室内换气次数的减少（不开室内自循环系统），自净时间延长。当开灌封机净化系统时，即条件 c，也有此倾向，但由于灌封机自净系统对室内净化的贡献无法确定，所以不便进行理论计算。

利用图 2 计算理论自净时间具体结果见表 2

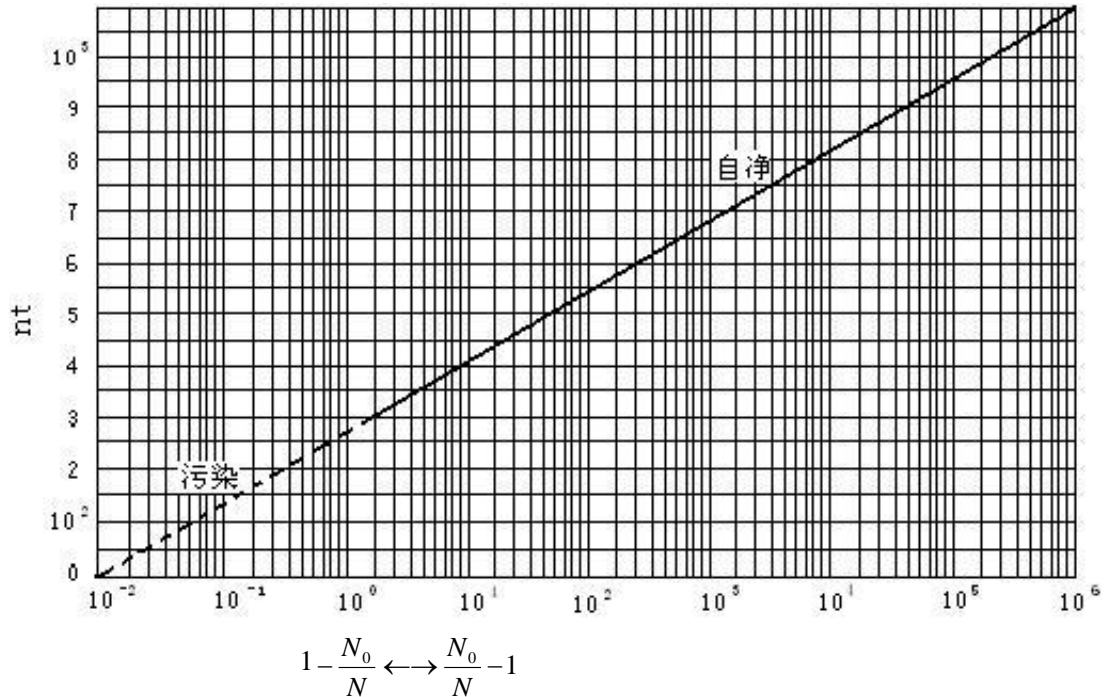


图 2 自净时间和污染时间

图中  $N_0$ ——洁净室原始含尘浓度；

$N$ ——洁净室所在级别的设计浓度；

$n$ ——洁净室现有换气次数（或反之是所求的值）；

$t$ ——要求的自净时间（或反之是实际的或设计的值）。

表 2 自净时间计算

工况	$N_0$ 粒 /2.83L	$N_0$ 粒 /2.83L	$N_0/N$	$nt$	$n$	$t$ 计/min	$t$ 实/min	注
1	4550	8	569	655	107.2	6.1	6	
2	18375	4	4593	770	65.8	11.7	8	
3	48468	3	16156	860	36.8	23.3	19	
4	26476	5	5295	780	36.8		8	开灌封机， 其贡献不 好计算
5	41390	2	20695	880	45.4		14	
6	28556	8	3570	760	54.8		13	

如果将自 7 级至 5 级的自净时间理论值和实测值绘成图 3，可见除如上述的工况 4 为特例外，其余数据均有一定规律，但整个实测 7 至 5 级自净换气次数仍低于理论值，同时可见实现 20min 自净时间，换气次数大约在 30 次/h。（后面理论计算为 27.5 次/h）这是因测点中有 2 点为开灌封机净化系统，显然对降低自净时间有作用，但此一作用不好估计，从曲线上可见，如此两点上移，则曲线将上移，会和理论曲线更接近。

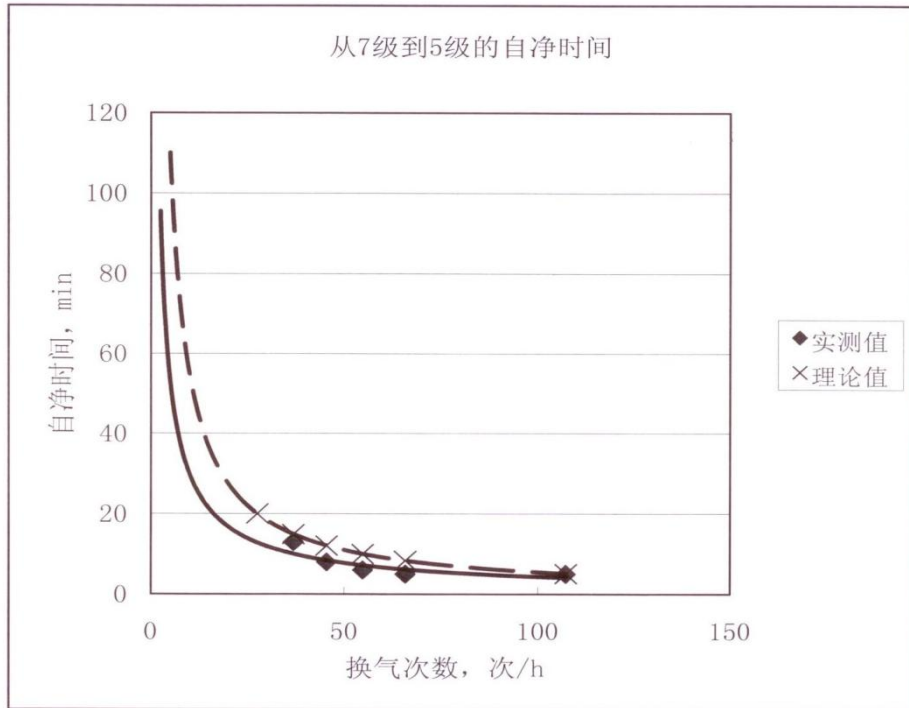


图3 从7级自净到5级的自净时间  
某新建小容量无菌注射剂车间

本例理论5级换气次数计算如下：

已知灌封室设计总风量 34726m<sup>3</sup>/h，新风 3000m<sup>3</sup>/h，所以 1-S=0.09， $N_s$  按 0.1 粒/L

设计。2名实测人员蹲于一角处，可视为无人，

$$G_m = 0.5 \times 10^4 \text{ 粒} / \text{m}^3 \cdot \text{min}$$

按照整理时的约定，N 取 ≤10 粒/2.83L，如 9 粒/2.83L 或 3.2 粒/L。

$$n = \frac{60G \times 10^{-3}}{N - N_s} = \frac{60 \times 0.5 \times 10}{3.2 - 0.1} = 96.8$$

全部 11 个风口内过滤器面积为  $1.17 \times 0.57 \times 8 + 0.61^2 \times 7 = 7.94\text{m}^2$

送风口面积未测，一般大 1.28 倍，则约为  $10.16\text{m}^2$ 。

相当于  $484 \times 484\text{mm}$  过滤器 35.3 个

$$\text{每个风口承担面积为 } \frac{107 - 12}{35.3} = 2.69\text{m}^2$$

则  $\varphi = 0.7$

$\psi = 0.429$ （参见本成果总报告计算方法）

$$\therefore n_v = \psi n = 0.429 \times 96.8 = 41.6 \text{ 次} / \text{h}$$

本例，自7至5级自净换气次数计算如下：

$$\text{已知 } \frac{N_o}{N} = \frac{10000}{100} = 100$$

因  $t \leq 20\text{min}$ ，

$$\therefore n > \frac{550}{20} = 27.5 \text{次/h}$$

同理若洁净度只降 1 级，则

$$\frac{N_0}{N} \approx 10 \quad nt \approx 420$$

$n=21$  次/h

又施工单位自行检测一次数据如下：房间系统和自净器系统均运行，换气次数为 115.6 次/h（按经我们复核为 107.2 次/h），灌封机净化系统也运行。实测室内浓度达到 0.49 粒/L（ $\geq 0.5\mu\text{m}$ ）。现复核如下：

和前面计算同理

$$N_v = \psi \left( \frac{60G \times 10^{-3}}{n_v} + N_s \right) = \psi \left( \frac{300}{115.6} + 0.1 \right) = 0.429 \times 2.7 = 1.16 \text{粒/L}$$

若为 107.2 次/h，则为  $0.429 \times 2.9 = 1.24$  粒/L

实测值所以不足 1 粒/L，因为灌封机净化系统排风经过室内循环回去，其效果不好估计，理论计算未体现出这方面的“贡献”。

从以上结果可以认为

- ① 实测数据与计算结果相当接近。
- ② 实测数据（除一例特殊）反映换气次数越大（不论开否灌装机系统），自净时间越短。在一定换气次数下，（不开灌装机净化系统）不开室内自循环系统也可自净达到 5 级，达到节能目的。
- ③ 在同样换气次数下，如 36.8 次/h，开灌封机净化系统比不开的自净时间要短，说明该运行方式对整个房间有贡献，只是不便于确定。
- ④ 如果以 GMP 要求的自净时间不超过 20min 为基准，换气次数（灌封机净化系统不开）36.8 次/h 的达不到要求，可见在纯室内系统送风条件下，换气次数宜不小于 40 次/h，和计算结果是一致的。
- ⑤ 从 7 级上限浓度开始自净，在上述换气次数下自净时间很短，或者在 20min 自净条件下实际需要更小的换气次数。

## 二、关于某新老头孢无菌粉针灌装室的实例

本课题继续选择了某厂新厂区新建的（已投产）头孢无菌粉针灌装室及其走廊和该厂旧厂区原头孢无菌粉针灌装室及其走廊作为实测工程。

两处灌装室均安有自循环实现 A 级的灌装机，周围由从顶到底的垂帘封闭，自循环风从机器下部出口，上部外侧回风，并在垂帘内吊顶装 FFU，使整个垂帘区内为 A 级。垂帘外的房间其他地区设有系统送、回风，为 B 级区。

A 级区面积约占室面积的 1/3。

在灌封室之外的走廊设顶送下回系统，为 B 级区。

测定分以下三种条件

a 关闭灌封机净化系统及吊装 FFU，只开房间系统送风（B 级区），测定 B 级区达到 5 级的自净时间，主要考察在不生产状态下，是否可关闭 A 级区的所有送风，而仅通过 B 级区背景环境维持受控环境达到 5 级要求，从而降低维持环境所需能耗。

b 关闭房间系统送风（B 级区），只开灌封机净化系统及吊装 FFU，测定 B 级区达到 5 级的自净时间，主要考察当 A 级区所占房间面积比例较大时，是否仅靠 A 级区净化送风就可维持周边背景环境达到 B 级要求。

c 测定走廊达到 5 级的自净时间

图 3 到图 8 为各工况测定曲线。

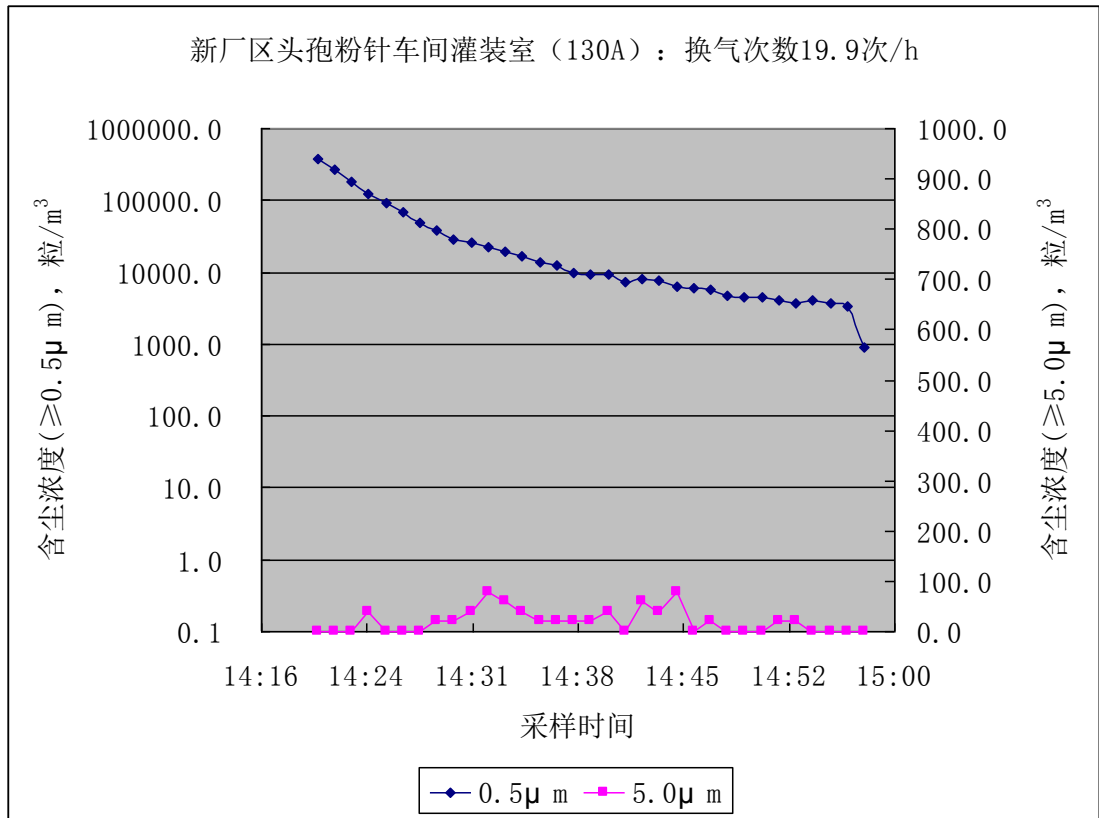


图 3 新厂区头孢粉针车间测定结果之一

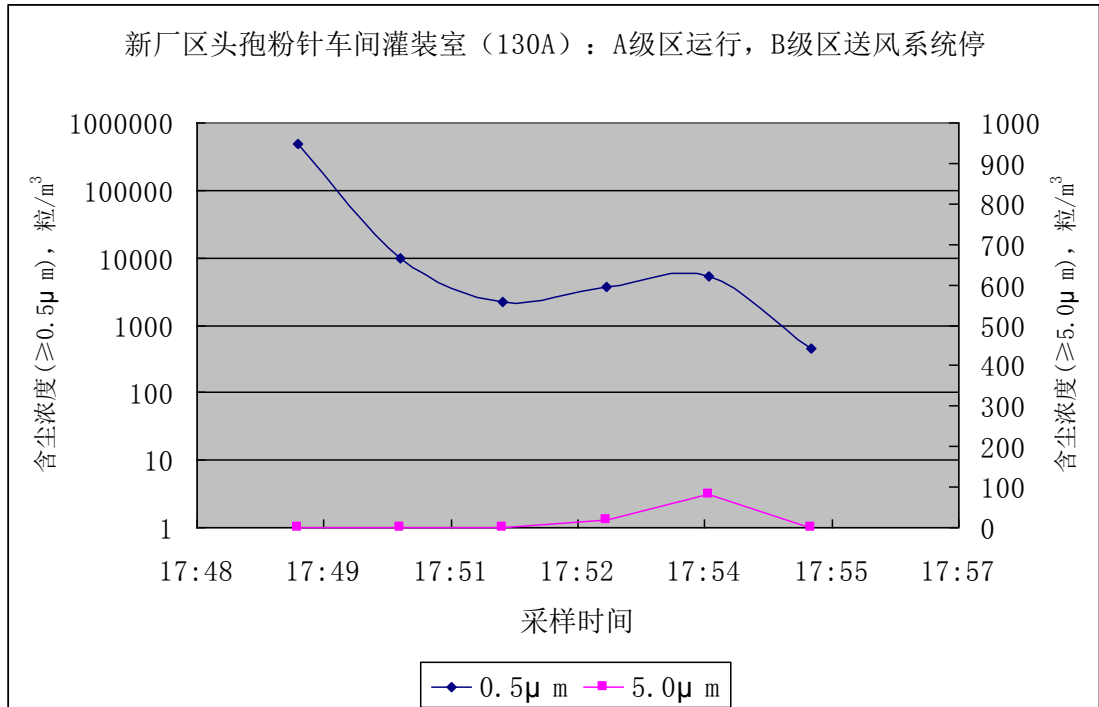


图 4 新厂区头孢粉针车间灌装室（130A）测定结果之二

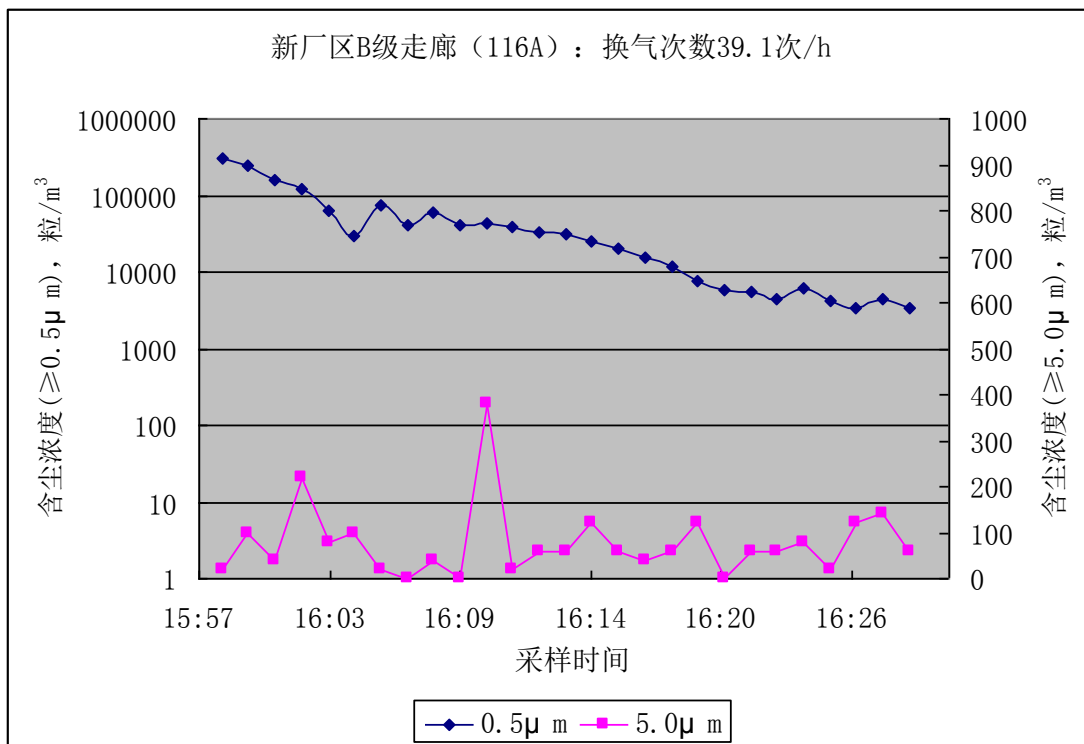


图5 新厂区头孢粉针车间B级走廊（116A）测定结果之一

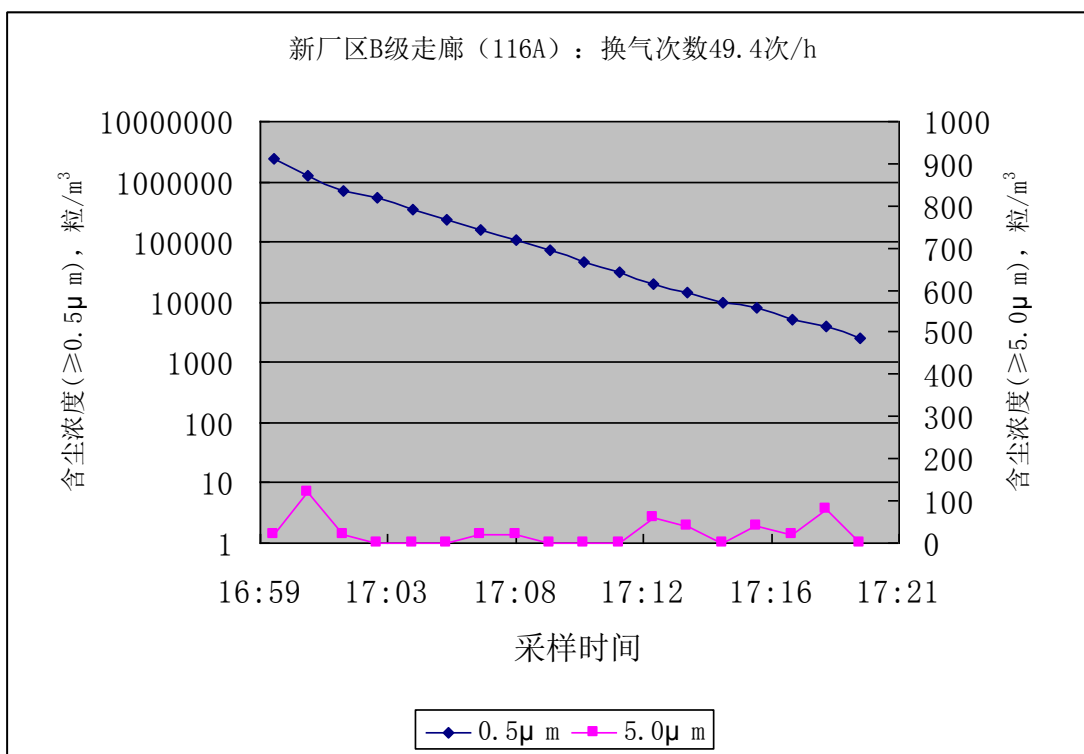


图6 新厂区头孢粉针车间B级走廊（116A）测定结果之二

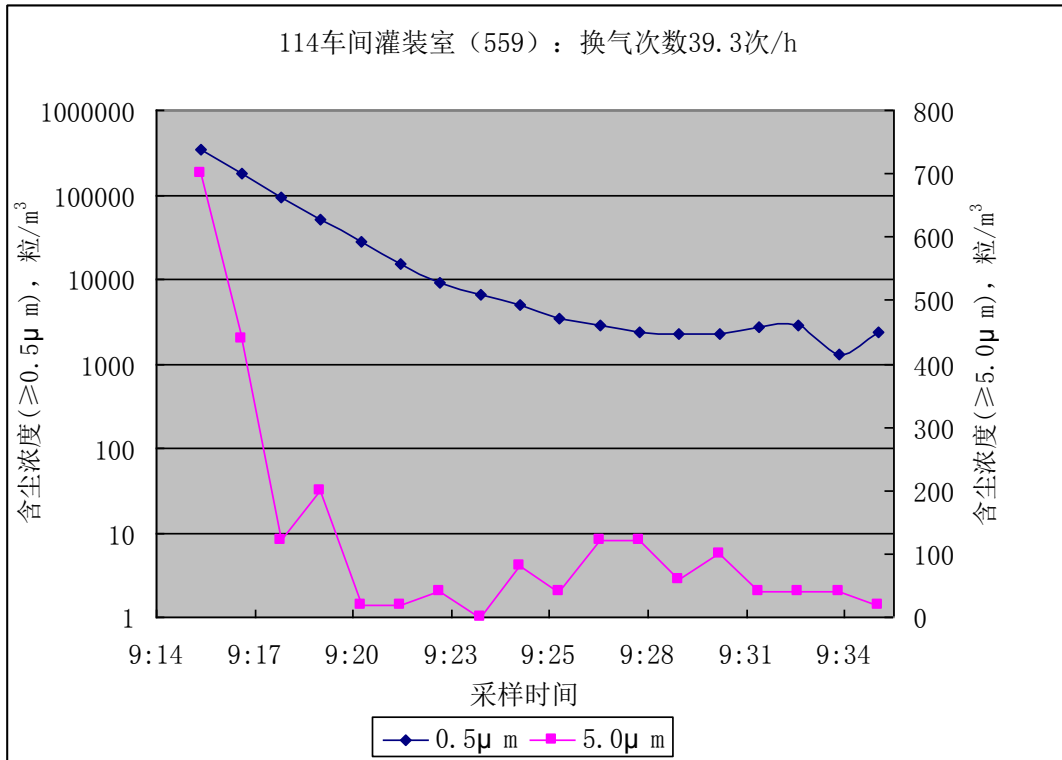


图 7 旧厂区 114 车间五层灌装间（559）测定结果

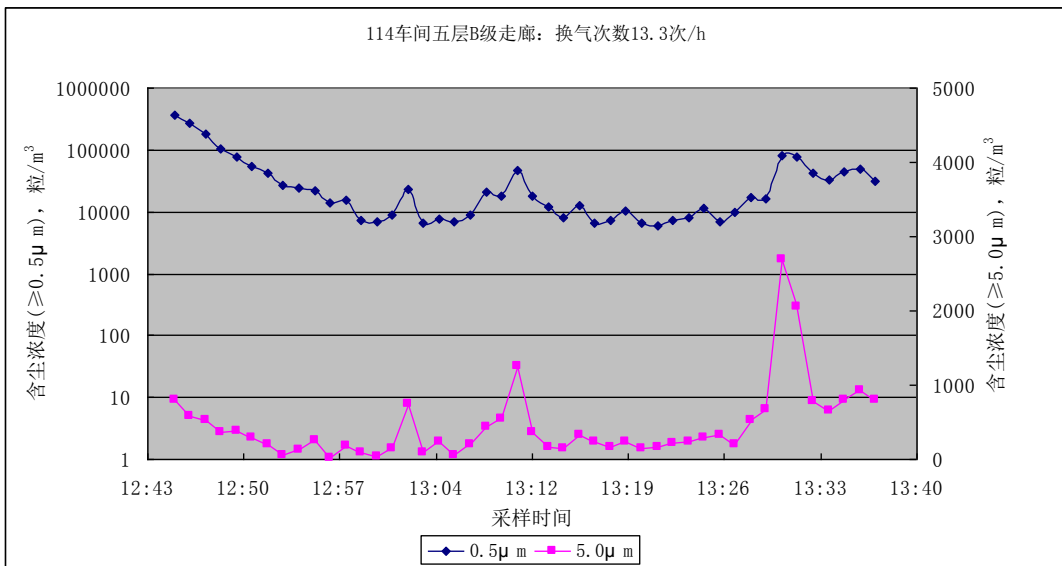


图 8 旧厂区 114 车间五层 B 级走廊测定结果

测定及计算结果汇总于表 3

表 3 实测及计算自净时间

工况	条件	No 粒/m <sup>3</sup>	N 粒/m <sup>3</sup>	No/N	nt	n	t <sub>计</sub> /min	t <sub>实</sub> /min	注
1	a	370260	3320	112	570	19.9	28.7	36	开灌封机系统 不好计算 n
2	b	482140	440					6	
3	c	302760	3300	92	550	39.1	14	27	走廊较脏
4	c	2428560	2520	964	690	49.4	14	19	走廊较脏
5	a	348580	2820	124	575	39.3	14.6	12	

从以上结果可以认为



- ① 和上一实际工程相比，自净时间偏长，且规律性差，主观上认为该厂环境远不如前一个工程，尤其是走廊。
- ② 在仅有 B 区系统运行的条件 a 下，工况 1 和 5 仍表明换气次数加大可降低自净时间，达到 40 次/h 时，从大约 7 级到大约 5 级自净时间只有 12min，则维持 20min 的换气次数将有可能在 30 次左右，和前面的理论计算的 27.5 次比较接近。
- ③ 在走廊条件不好的情况下，50 次时可实现 20min 自净时间，40 次则要 27min，如果条件好，将会在 40~50 次之间即 40 余次实现，这和理论计算吻合。
- ④ 对于只有 A 区净化系统运行的工况 b，只要 6min 自净时间，根据理论计算，当 A 区送风面积达到房间面积 1/5 时，B 区不送风也能达到 5 级，现在这一比例只有 1/3，所以自净时间更小，只有 6min

### 三、关于某无菌药品无菌室的实测

本课题于 2012 年 8 月测定。

该室净高 3.2m，面积 177m<sup>2</sup>，其中 A 级区面积 75m<sup>2</sup>，B 级区面积 102m<sup>2</sup>。

A 级区满布高效过滤器，从房间自循环回风。出口风速约 0.4m/s，风量约 10800m<sup>3</sup>/h，相当于整个房间（两个区）的 190.7 次/h 换气。

B 级区设 11 个 610mm×610mm 高效过滤器送风口，正常运行换气次数 42 次/h，夜间值班换气次数为 22 次/h。

测定分两种条件：

a、A、B 两区正常运行时，换气次数对两区洁净度和自净时间的影响；

b、关闭 A 级区送风，B 级区在夜间值班换气次数下运行，对两区洁净度的影响（新风由 B 级区补充，所以无法测试关闭 B 级区的情况，因此种情况下无正压了）

表 4 A、B 两区正常运行时的洁净度

B 级区换气次数 次/h	7 点平均浓度 粒/L	
	≥0.5μ m	≥5μ m
42.3	0.54	0
38.0	0.33	0
32.5	0.27	0
27.5	0.27	0

所有换气次数下，B 区皆达标，这不足为奇，因为 A 区面积占到全室的 1/2.38，远大于 1/5 的要求。表中换气次数增加，浓度反而下降，估计是随着测定时间的延长，室内越来越干净的原因。

图 9 为自净时间测定结果。

自净时间测定方法是：关闭房间 A、B 两区送风，使用巴兰香发烟，用摇头风扇吹匀。当在选定的接近中心的测点测到含尘浓度高于 7 级上限时，停止发烟，同时开启两区送风，并于该点继续监测浓度的下降。

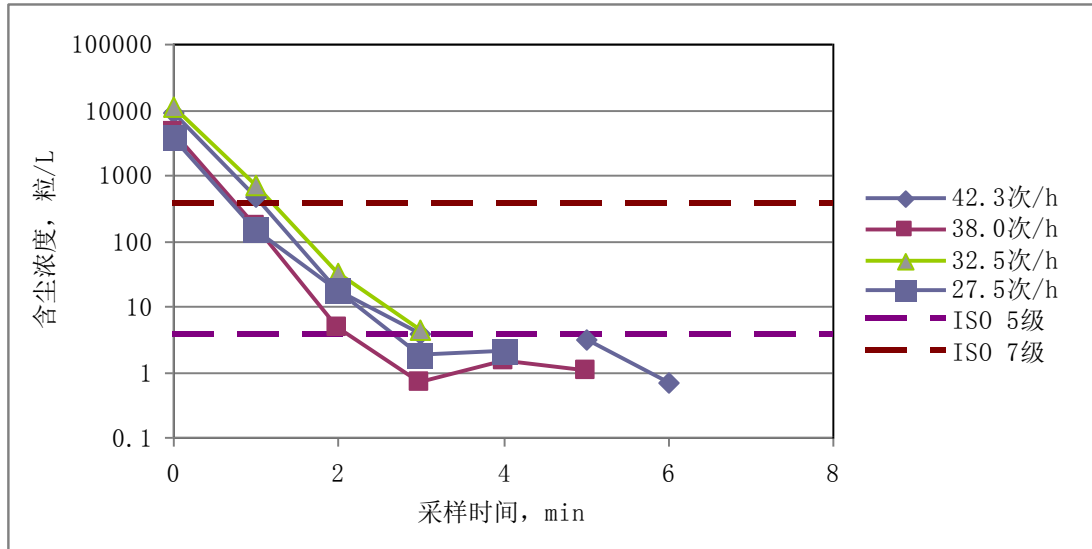


图9 自净时间测到结果（换气次数仅为B区送风）

图9中两条虚横线分别为7级和5级的浓度上限。可见在各次换气次数下，自净时间约2min。

理论计算是：
$$\frac{N_{7\text{上限}}}{N_{5\text{上限}}} = 100$$

查图得  $nt = 550$

$$n_{\max} = 190.7 + 42.3 = 233\text{次/h} \quad , \quad t_{\min} = \frac{550}{233} = 2.36\text{ min}$$

$$n_{\min} = 190.7 + 27.5 = 218.2\text{次/h} \quad , \quad t_{\max} = \frac{550}{218.2} = 2.52\text{ min}$$

与实测结果相当吻合。

表5为对条件b的检验：关闭A区送风，B区只保持最小的值班换气次数和维持室内正压下的两区洁净度结果。

表5 只有B区送值班风（23.8次/h）时的两区洁净度

B区7点平均浓度粒/L		A区7点平均浓度粒/L	
$\geq 0.5\mu\text{m}$	$\geq 5\mu\text{m}$	$\geq 0.5\mu\text{m}$	$\geq 5\mu\text{m}$
0.88	0	0.59	0

可见在达标后停止A区送风，仅维持B区23.8次/h送风，保持正压，防止外接污染入侵，则两区仍可维持极低含尘浓度，按理论分析，即使B区不送风，也完全可达到要求，只是该系统新风加在B区，不能不送风。可以预期，即使A区停止送风后长期不送风，只要B区有不多的风，保持住设计的正压（即维持正压风量，仅需几次换气），则洁净度可以保持下去。

#### 四、结论

- 1、不同场合的实测结果有共同的规律，说明现行GMP的规定可以执行。
- 2、实测结果和理论分析、计算结果很接近，说明可以通过后者指导实践。
- 3、当A级区基本被围挡起来，其经过B级区的回风或灌封机的回风对B级区的贡献很小时，B级区达到5级洁净度约需40次/h的送风。A级区的贡献作为安全因素考虑。
- 4、在1的条件下，B级区从7级到5级的换气次数小于40次/h，或在约40次/h时，自净时间小于20min。

5、当 A 级区送风面积达到室面积 1/5 以上，其回风自下而上通过 B 级区，对 B 级区的贡献较大时，在已有新风保证正压的条件下，B 级区可以不送风，并能在 20min 之内自净到 5 级洁净度。

6、在 3 的条件下，B 级区可以只保留正压换气次数，在 A 级区空调净化系统停止运行后，B 级区正压换气次数可以维持 A、B 两区的原有洁净度。

7、在新风单独供给条件下，可以用自净器实现 1 中的换气次数。