

确定生产无菌药品的背景环境 —B 级区换气次数的方法

A method for determining the ACH rate of GMP Grade B area---the
background area for manufacturing sterile medicinal products

中国建筑科学研究院 许钟麟 孙宁 张益昭 冯昕 曹国庆 潘红红

China Academy of Building Research Zhonglin Xu, Ning Sun, Yizhao Zhang, Xin Feng, Guoqing Cao,
Honghong Pan

中国电子系统工程第四建设有限公司 马骏 赵伟 邱济夫

CEFOC, Jun Ma, Wei Zhao, Jifu Qiu

摘要: 用乱流实现 5 级洁净度是国内外空气洁净领域一个新问题。无例可循，无法可算。对于新版 GMP 的实施是不可操作的盲点。本课题通过将国内已有的不均匀分布计算理论和扩大主流区理论相结合并根据情况确定某些参数的办法，可以计算出 B 级区换气次数在 40 次/h 左右，自净时间不超过 GMP 规定的 20min，从 7 级自净到 5 级时间还要短，或者换气次数还要小到 30 次/h 以下。计算自净时间的图解法既简便又能和实测值接近，这也是国内的发明，国外目前还无此法。本课题给出的换气次数将比常规低 60%，并为实测所验证，证明现行 GMPB 级区的净化空调设计是可以非常节能的办法实现的。

关键词: 无菌药品 B 级区 换气次数 不均匀分布计算 扩大主流区

Abstract: Using nonunidirection air flow to provide ISO 5 cleanliness is a new problem faced by the air cleaning industry of both China and the whole world. Very few successful experience could be follow and no well acceptable method could be used for reference. The problem was an inoperable obstacle for the execution of the new GMP regulation. In this project we couple the uneven distribution theory and expanded mainstream theory, and determine some parameters according to specific applications. The calculated ACH rate needed for providing “clean up” period less than 20 minutes required by the GMP regulation is about 40 per hour. If the “clean up” period is defined as the time from operation status of ISO 7 to at rest status of ISO 5, the ACH rate need could be as low as 30 per hour or even lower. Usage of the “clean up” time diagram is method ready to use and agree well with the test results. The diagram is developed totally by Chinese researchers. According to this project, the ACH rate needed for grade B area could be 60% lower than the normal practice, which is validated by field tests. In general, the clean HVAC system for grade B area could be designed in a considerable energy saving way.

Keywords: Sterile medicinal product, Grade B area, Air change rate(ACH), uneven distribution calculation, expanded mainstream

洁净室换气次数是洁净室的核心参数，也是影响节能的重要参数。对于制药界，当前还有一个特殊的问题，就是制药工业的欧盟 GMP 和我国 GMP 对无菌制品的核心区——A 区，规定为单向流 5 级的洁净度，而对于 A 区所在的背景区——B 区，规定为静态 5 级，但并未说用单向流，而是和乱流的 7 级、8 级的其他区域放在一起，说明“为了达到 B、C、D 级区的要求，空气换气次数应根据房间大小、室内的设备和操作人员数来定。”由此可知 B 区一定是非单向流，而非取决于截面风速的单向流。

单向流洁净室换气次数受控制污染的截面风速的制约，不在本课题范围之内。

用乱流实现 5 级洁净度，是国内外在空气洁净领域一个新问题。需要多大换气次数更无例可循，无法可算。可以说，对于工程设计单位来说是没有可遵循的规范，对于企业来说是无菌车间改造存在不确定因素，对于新版 GMP 的实施来说存在不可操作的盲点。所以这一问题受到广泛关注和到了迫切要求解决的地步。

一、理论计算方法

1、换气次数的均匀分布计算方法

洁净室换气次数的计算方法最初只有国外的均匀分布（指尘粒在室内）计算方法和国内改进的均匀分布计算方法^[1]，用这一方法计算 8 级洁净度及以下级别，理论上可能只要 1~2 次/h，计算乱流 5 级则要一、二百次，显然在实际中是行不通的。特别是后者，按此改造和新建 B 级背景下的 A 级，在全国范围内，其投资和能耗都是巨大的。

国际上有关换气次数的标准主要参考经验值未确定。图 1^[2]和图 2^[3]就是这样的参考图。

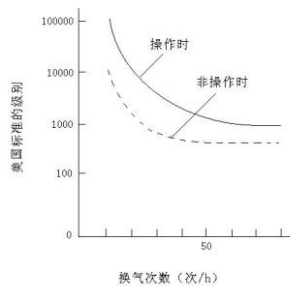


图 1 乱流洁净室换气次数之一

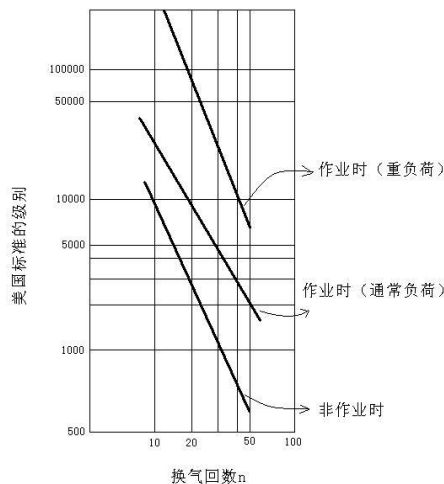


图 2 乱流洁净室换气次数之二

2、换气次数的不均匀分布计算

1979 年提出的三区不均匀分布计算方法^[4]，统一了单向流与非单向流的表述和计算公式，三十余年来在中国被实践证明是可行的简便的计算方法。按照这一方法再考虑确定下限换气次数的几个因素，则计算结果不会出现上述低洁净度级别时只存 1~2 次/h 的现象，而可以得到合理的数值。其次，当时并没有要用乱流去实现 5 级洁净度的要求，所以在该计算方法中也未给出相应的步骤。后来提出的“扩大主流区”理论^[5、6]，即把送风面积扩大（过滤器型号不扩大），但送风气流速度不应小于 0.13m/s，最好减少到一半以下从而虽增加风口但投资不多，可提高房间洁净度延长过滤器寿命。但是也未有研究者把两个方面结合起来去解决乱流 5 级问题。本课题发现，结合起来就很容易解决乱流 5 级的下限换气次数问题。典型的洁净室系统，如图 3 所示。

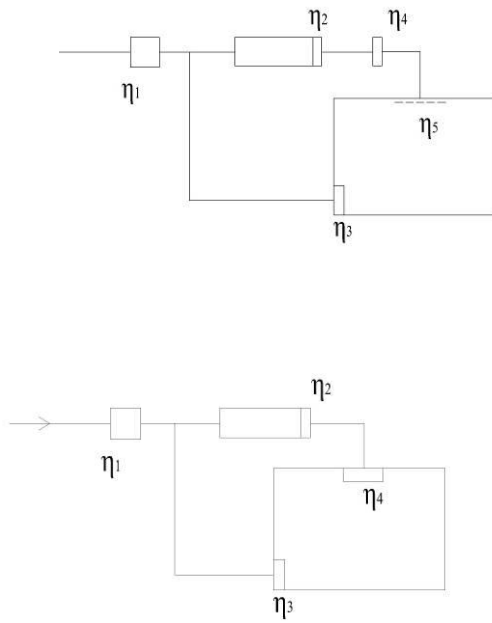


图 3 典型的洁净室系统

图中 η_1 ——新风过滤装置组合效率；

η_2 ——空调机组中预过滤器效率；

η_3 ——回风口过滤器效率；

η_4 ——末级过滤器效率；

η_5 ——阻漏层效率（如设的话）

$$\text{令 } \eta_n = 1 - (1 - \eta_1)(1 - \eta_2)(1 - \eta_3)(1 - \eta_4)(1 - \eta_5)$$

$$\eta_m = 1 - (1 - \eta_3)(1 - \eta_2)(1 - \eta_4)(1 - \eta_5)$$

根据不均匀分布计算方法,静态时室内含尘浓度有:

$$N_v = \psi \frac{60G_m \times 10^{-3} + Mn_v(1-s)(1-\eta_n)}{n_v[1-s(1-\eta_m)]} \quad (1)$$

由于 η_4 、 η_5 为高效过滤组合时, $[1-s(1-\eta_m)] \approx 1$, 所以可写成:

$$\begin{aligned} N_v &\approx \psi \frac{60G_m \times 10^{-3}}{n_v} + M(1-s)(1-\eta_n) \\ &= \psi \frac{60G_m \times 10^{-3}}{n_v} + N_s \end{aligned} \quad (2)$$

$$\text{所以有 } n_v = \psi \frac{60G_m \times 10^{-3}}{N_v - N_s} = \psi n \quad (3)$$

式中 M ——大气尘浓度^[7];

N_v ——不均匀分布时室平均浓度。应取低于级别上限浓度的某个值。对一般洁净室建议取不超过 1/3 上限浓度，对作为背景的 B 级区无人静态建议取不超过上限浓度的某个值即可。

n_v ——不均匀分布换气次数;

n ——均匀分布换气次数;

ψ ——不均匀分布系数^[8];

$$\psi = \left(\frac{1}{\varphi} - \frac{\beta}{\varphi} + \frac{\beta}{1+\varphi} \right) \left(\varphi + \frac{v_b}{v} \right), \quad \varphi \text{ 为引带风量比, } \beta \text{ 为主流区内}$$

发尘量占总发尘量之比, $\frac{v_b}{v}$ 为涡流区体积占室体积之比。也可从表 1 采用。表中换气次

数是按风口内的 484mm×484mm 高效过滤器额定风量为 1000m³/h 计。例如设 100 次换气的风量为 10000m³/h, 则布置此过滤器的风口 10 个时, ψ 值如表所列。如果布置 20 个风口, 就按 200 次选用。

表 1 ψ (限于顶送风口)

名义换气次数 n (次/h)	乱流 (非单向流) 洁净室													
	1	2	3	10	20	40	60	80	100	120	140	160	180	200
送风口均匀布置	>6	4.2	2	1.5	1.22	1.16	1.06	0.99	0.9	0.86	0.81	0.77	0.73	0.64
凡在 120 及以上时风口多且相对集中, 可按主流区原则计算时										0.65	0.51	0.51	0.43	0.43

G_m ——静态时单位容积发尘量;

S ——回风比; (1-S) 即为新风比: 对 B 区来说一般不到 0.1.

η_n ——新风通路上过滤器串联效率;

η_m ——回风通路上过滤器串联效率;

N_s ——送风浓度, 当 M 取 1×10^5 时, 5 级 $N_s = 0.1$ 粒/L。

为了求出下限换气次数, 上述计算公式中有 3 个参数应重新加以确定。

① M

根据理论研究，对于末级过滤器为高效过滤器的洁净室，M 在 10^6 粒/L 以内变化，对不超过 5 级的洁净度没有影响，所以建议 M 取 10^6 。但是我国大气尘浓度的年平均值近 10 年比 70 年代降低了（个别雾霾天气除外），当时三种典型地区平均浓度取 3×10^5 粒/L、 2×10^5 粒/L 和 1×10^5 粒/L。而现在则降为 2×10^5 粒/L、 1×10^5 粒/L 和 0.7×10^5 粒/L，见图 4 [9]。

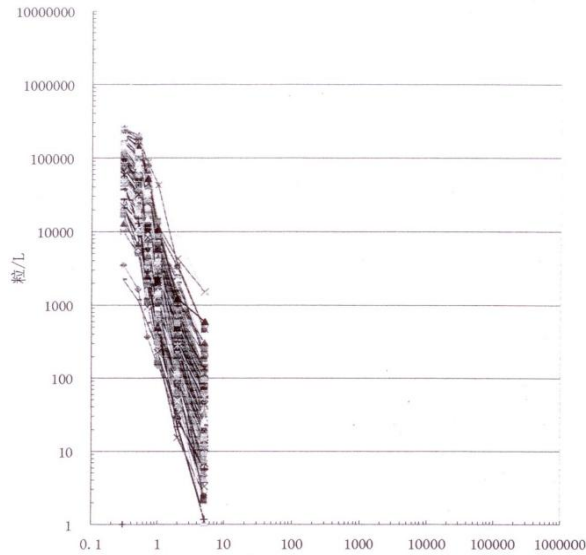


图 4 本世纪初我国大气尘分布

所以，对于乱流 5 级希望寻求换气次数下限的情况，M 仍按 10^6 粒/L 取就不适宜了，尽管这样做不保证率几乎为“0”，但在节能上有欠缺。由于洁净室的选址一般都注意了环境问题，所以本课题建议取上述典型地区的中间值即 1×10^5 粒/L，特殊情况取高值或低值或实际值。据实测，一般均低于此中间值，如在常州某工程所在地实测仅约 0.15×10^5 粒/L。

② G_m

G_m （静态）和 G_n （动态）的值按图 5 [10] 由人员密度 q 查出。

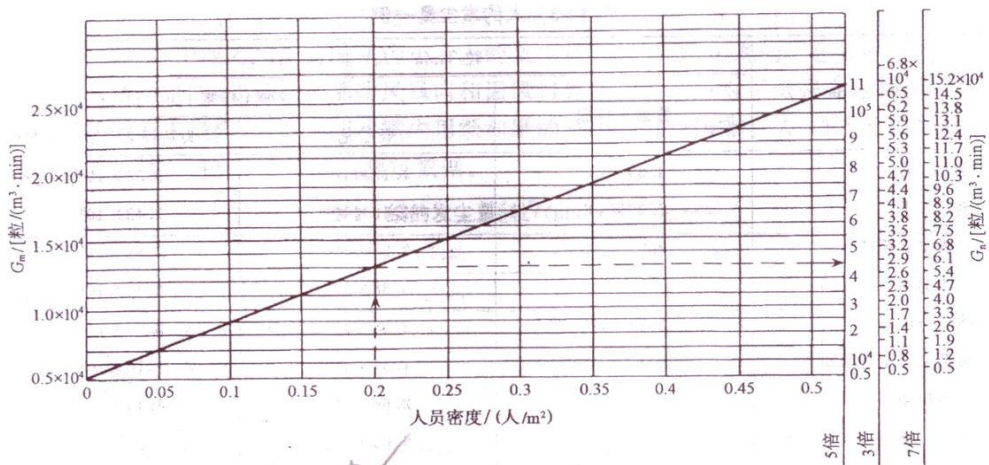


图 5 洁净室单位容积发尘量计算图

过去习惯将静态时的 G_m 按 2 个测定人员计算，但实际上测定时规定人员应处于回风

口位置，尽量不动作，而且如有微粒散发，也可大部分（假设 3/4）被回风吸走。所以， q 可认为是略大于“0”，可设 $q=0.025$ ，则 $G_m = 0.6 \times 10^4$ ；而如前述 GMP 中的 B 级区则是要求静态时（B 区内无人，而运行或未运行的设备位于 A 区）达到 5 级，所以静态的下限换气次数宜按 $q=0$ 考虑，则 $G_m = 0.5 \times 10^4$ 。

③ η_1

η_1 是新风过滤装置组合效率，过去习惯把粗效过滤器作为新风过滤器，这一观念已经发生变化。国内的研究^[11] 早已表明，新风进口能采用粗效、中效、亚高效三级串联，由于大大降低了进入系统的尘粒，从而大大延长了部件（如表冷器、加热器、系统中其他过滤器）的寿命，降低了通过阻力，阻止了传热效率的降低。大气尘浓度远比我国低的欧洲，都加强了新风过滤，欧盟标准 EN13779 根据不同的新风品质，规定的不同新风过滤器级别和段数见表 2。

表 2 EN13779 对新风过滤器的要求

新风品质	推荐级别	最低要求
AUL 1（洁净空气）	F8	F7
AUL 2（含尘）	F5+F7	F7
AUL 3（含其他气体）	F8	F7
AUL 4（含尘和其他气体）	F5+F8	F7
AUL 5（高度污染）	F5+气体过滤器+F9	F5+F7

表中 F8、F7 相当于我国高中效过滤器。

当末级过滤器为高效或相当于高效过滤器效率时， η_1 对换气次数没有什么影响，但对系统其他影响，如前面所述，仍然存在。

现按常规不均匀分布理论具体计算如下：

$$5 \text{ 级: } n_v = \psi \frac{60 \times 0.5 \times 10^4 \times 10^{-3}}{N_v - N_s}$$

前面已说明， n_v 可按略低于级别上限浓度的某个值取用，由于在实测中已约定，达标值取 ≤ 10 粒/2.83L，如 9 粒/2.83L=3.2 粒/L 正好是 10 粒也可以取 1，所以此处取

$$n_v = 3.2 \text{ 粒/L}, \quad n_s = 0.1 \text{ 粒/L}, \quad \text{则}$$

$$n_v = \psi \frac{300}{3.2 - 0.1} = \psi \times 96.8,$$

$$\text{查表 1, } \psi = 0.91, \quad n_v = 0.91 \times 96.8 = 88 \text{ 次/h}$$

显然该换气次数太大。

3、换气次数按扩大主流区理论算法

扩大主流区就是使通过每个风口的风量远小于额定风量，则对于既定的设计风量来说，风口数量增加了。根据表 2，按增加后的风口数的额定风量来确定名义换气次数。当风口的

额定风量相当于 120 次或更大的名义换气次数时，表 2 已表明可按主流区计算，并据此查出 ψ 值， ψ 值相应降低了。

例如当风口数量扩大到相当于 0.3m^2 （1 个 $484\text{mm}\times 484\text{mm}$ 、额定风量 $1000\text{m}^3/\text{h}$ 的过滤器的扩散板面积）负担 $< 2.5\text{m}^2$ 室面积时， $\psi < 0.65 \sim 0.3$ ， $\beta \approx 0.8$ 。^[18]

但对于 B 级区来说，虽然实现 5 级洁净度的核心计算理论和方法在不均匀分布计算方法中已给出，但并没有结合扩大主流区理论直接给出实现乱流 5 级的方法，可以说 B 级区换气次数的计算在迄今的计算方法中存在盲区。

这个问题的特点是在多风口静态条件下实现 5 级。在静态无人条件下（不是检测的有 2 人的状态），是无操作发尘的，等于若有发尘已因风口多、气流笼罩面大而随主流区气流排走，相当于发尘全在主流区中（过滤器出口气流为弱射流，以 11° 角扩散，至 1.7m 后，相当于从 2.5m 高到达 0.8m 工作面，可笼罩约 2.25m^2 ，接近 2.5m^2 ），所以建议 B 区不仅可按主流区计算公式计算，而且一般计算静态按测定有 2 人考虑，但 B 区是 A 区的背景，在长时间不生产期间是静态的条件，因此建议不按 2 人测定考虑，而按整个静态期间无人考虑，以及上述气流笼罩因素，建议 $\beta \approx 1$ 。

设新风比取 0.1，则 n_s 取 0.1 粒/L， G_m 取 0.5×10^4 粒/ $\text{m}^3 \cdot \text{min}$ ， N_v 分别取 3/4 上限浓度为 2.63 粒/L 和 3.2 粒/L（测定时以此值为准，如前述），于是

$$n_v = \psi \frac{60G_m \times 10^{-3}}{N_v - N_s} = \psi \frac{300}{2.63(\text{或}3.2) - 0.1} = \psi \times 119 \text{ 或 } \psi \times 96.8$$

若增加送风口数量使相当于 484mm 过滤器风口的约 0.3m^2 送风面积负担不超过 2.5m^2 室面积。则 ϕ 可取 0.65，

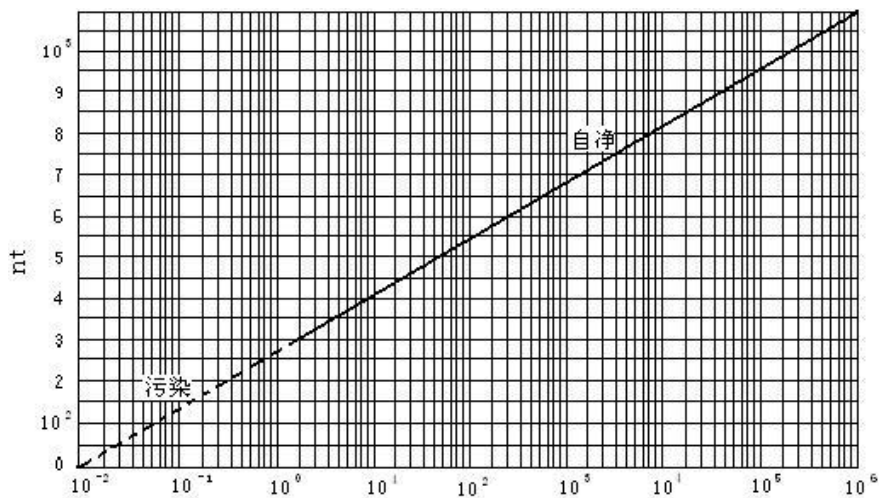
$$\text{故 } \psi = 1 - \frac{1}{1 + 0.65} = 0.39$$

$$\text{则 } n_v = 0.39 \times 119 = 46.4 \text{ 次/h}$$

$$\text{或 } n_v = 0.39 \times 96.8 = 38 \text{ 次/h}$$

4、B 区自净时间的理论计算

自净时间计算早已有图算法^[12]，结果与实际能有较好的吻合。计算图如图 6 所示。



$$1 - \frac{N_0}{N} \longleftrightarrow \frac{N_0}{N} - 1$$

图 6 自净时间计算图

GMP 规定 B 级区从 7 级 (N_0) 自净到 5 级 (N) 的时间不超过 20min, 则

$$\frac{N_0}{N} = 100,$$

查图, $nt = 550$

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

二、实例验证

实测换气次数见表 3

工程	达到 5 级实际的 n (次/h)	达到 5 级计算的 n (次/h)	达到 5 级实测自净 时间 (min)	注
某小容量无 菌注射剂车 间	36.8	38	19	说明实际 n 较适当
	65.8	38	8	说明实际 n 太大
	107.2	38	6	说明实际 n 太大
某新建头孢 粉针车间	19.9	38	25	说明实际 n 小了
	39.3	38	12	说明实际 n 有余量

实测自净时间 (某新建小容量无菌注射剂车间) 见图 7

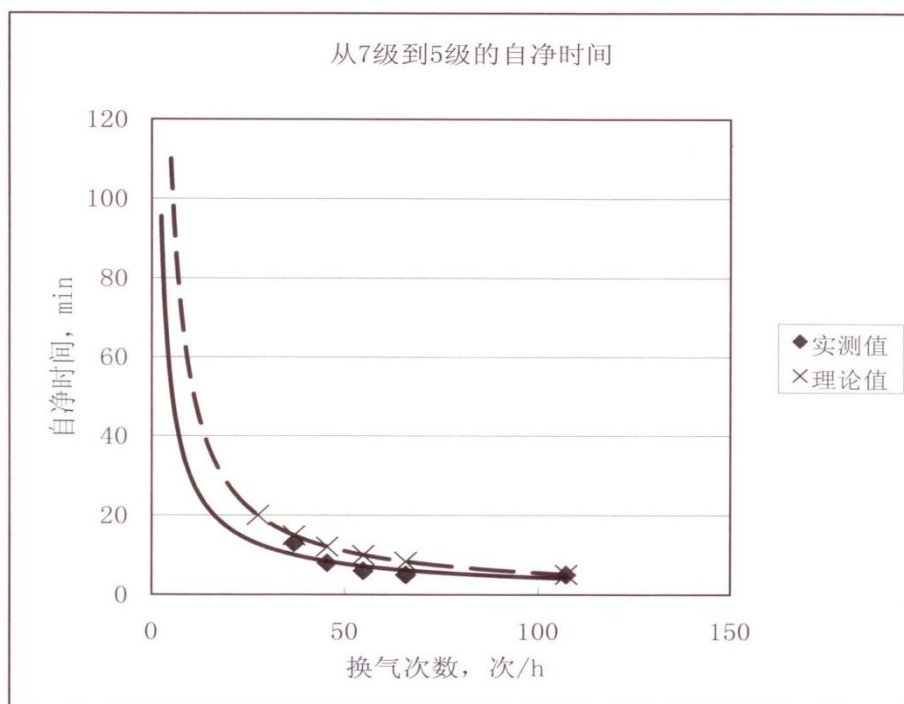


图 7 从 7 级自净到 5 级的自净时间

实测只开 A 级区 (其送风面积达到全室 (A+B) 面积的 1/3) 送风, 结果见表 4

表 4 只开 A 级区的情况

只开 A 级区送风	B 级区浓度	所需自净时间
(n 不好测)	$N_0 = 12808640 \text{ 粒}/m^3$	8min

	$N = 440 \text{粒} / m^3$	
--	--------------------------	--

从以上列表和图可见：①实际换气次数达到 40 次/h 左右可以满足在实际大于 7 级含尘浓度条件下，20min 之内达到 5 级要求；

②换气次数超过 40 次/h，实测自净时间明显低于 20min；

③换气次数只有约 20 次/h，则虽可在实际含尘浓度（370 粒/L 刚过 7 级）下达到 5 级，但自净时间为 25min 属超标。这和上面理论计算从 7 级到 5 级在 20min 之内条件下，需 27.5 次/h 换气次数相吻合；

同样换气次数由 27.5 次增加到 39.3 次（起始浓度 340 粒/L，接近 7 级），自净时间也降下来只有 12min。

④ 理论计算自净时间与实测自净时间很接近，略高一些，偏安全；

⑤ A 级区送风面积比例 \geq 室面积 1/5 时，B 级区不送风也可在规定时间内达到 5 级的分析^[13]得到了验证。

三、结论

- 1、用国内已有的不均匀分布计算理论和扩大主流区理念相结合并根据实际情况确定某些参数的办法，可以计算出 B 级区换气次数，将比常规低 60%，并为实测所验证。
- 2、计算自净时间用国内发明的图解法既简便又能和实测值接近，并且证明只从 7 级浓度降到 5 级浓度仅需要 27.5 次/h 换气。
- 3、如果 A 区送风面积 \geq 1/5 室面积，在能维持正压条件下，B 级区不用送风，或者，由 B 级区维持正压，只需极小的送风量。

总结论是：现行 GMP B 级区的净化空调设计是可以非常节能的办法实现的。

参考文献

- [1] 许钟麟著，空气洁净技术原理（第三版），341，北京：科学出版社，2003
- [2] 田中康雄、室内空气污染とその対策、空气清浄、第一別冊（空气清浄技術講習シリーズ）、10～23、1972
- [3] 日本空气清浄協会編、空气清浄ハンドブック、432、オーム社、1981
- [4] 许钟麟，洁净室的不均匀分布算法，建筑技术通讯（暖通空调），No4，15～21，1979
- [5] 许钟麟、张益昭、张彦国等，洁净空间新型气流分布方式的机理和特性研究（第 59578017 号国家自然科学基金资助项目），暖通空调，Vol 30，No3，1～7，2000
- [6] 许钟麟等，主流区理论——我国医院洁净手术室分级的基础，第五届海峡两岸制冷空调技术交流会论文专辑，2001
- [7] 同 [1]，366
- [8] 同 [1]，395
- [9] 崔磊、许钟麟、王荣等，我国大气尘计数浓度水平，暖通空调，No7，1～5，2008
- [10] 同 [1]，388
- [11] 许钟麟、张益昭，改善室内空气品质的重要手段——新风过滤处理的新概念，暖通空调，No1，5～9，1997
- [12] 同 [1]，352
- [13] 许钟麟著，药厂洁净室设计、运行与 GMP 认证（第二版），157，上海：同济大学出版社