

## 空调系统换气次数对药品生产环境影响的讨论

詹星星<sup>1</sup>, 陈王露<sup>2</sup>

<sup>1</sup> 杭州尚健生物技术有限公司 浙江杭州

<sup>2</sup> 浙江惠迪森药业有限公司 浙江杭州

**【摘要】** 无菌药品生产过程中, 洁净室和空调系统是无菌保障的关键点。换气次数则直接影响制药环境的自净和除污速率和能力, 对制药环境的保障至关重要。目前 GMP 法规、国标规范、ISO 指南等都没有对换气次数进行强制要求, 各参考文献之间标准也不一样。本文将从环境控制要点和实际案例来探讨换气次数的选择。

**【关键词】** 无菌; 洁净环境; 换气次数; 控制要点

### Discussion on the influence of air-conditioning system on the environment of pharmaceutical production

Xingxing Zhan<sup>1</sup>, Wanglu Chen<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Hangzhou Shangjian Biotechnology Co., Ltd. Hangzhou, Zhejiang

<sup>2</sup> Zhejiang Huidisen Pharmaceutical Co., Ltd. Hangzhou, Zhejiang

**【Abstract】** In the production process of sterile drugs, clean room and air-conditioning system are the key points of sterility assurance. The number of air changes directly affects the self-purification and decontamination rate and ability of the pharmaceutical environment, which is crucial to the protection of the pharmaceutical environment. At present, there are no mandatory requirements for the number of air changes in GMP regulations, national standard specifications, and ISO guidelines, and the standards are also different between references. This article will discuss the selection of the number of air changes from the main points of environmental control and practical cases.

**【Keywords】** Sterile; Clean environment; Ventilation frequency; Control points

#### 1 引言

换气次数=房间总送风量 L/房间体积 V, 由于房间体积固定, 所以换气次数反应房间送风量的大小, 气流速度的快慢。换气次数直接影响制药环境的自净和除污速率和能力, 尤其是产尘或者人员活动密集的区域; 另外也会影响房间温湿度控制, 尤其是产热产湿的区域。所以换气次数对制药环境的保障至关重要, 对药品的有效性、稳定性、安全性产生直接影响。需要对空调系统换气次数进行验证和监控。

换气次数到底取多少合适呢? 是否越大越好? 答案是否定的。换气次数越大风速越高, 风压越大, 不利于房间气流方向, 容易造成紊流; 换气次数越大, 相对应的能耗越高。所以我们需要适合自己药品生产

区域的换气次数。本文将从环境控制要点和实际案例来探讨换气次数的选择。

HVAC 系统主要依靠空气净化过滤单元来进行空气中微粒子、细菌等的净化去除。通过 HVAC 系统可将清洁风送到各个生产区域, 从而维持药品生产所需的清洁环境。HVAC 系统由洁净气体处理单元、热源、冷源等多部分组成, 一般情况下的系统图详见图 1: HVAC 系统的组成<sup>[1]</sup>。

#### 2 法规文献对换气次数的定义

在各国的洁净室标准中, 相同级别的非单向流洁净室的经验换气次数并不相同<sup>[2]</sup>。我国《洁净厂房设计规范》(GB50073-2013) 中提出了不同级别的气流流型和洁净室送风量计算所需的经验换气次数如下。

ISO1464-4 和《医药洁净厂房设计规范》也对换气次数进行了建议, 见图 2。同时药品生产最重要的法规文件《药品生产质量管理规范》(2013 年修订) 没有对换气次数提出明确的规定。在实际洁净室设计过程中, 一般都会参照 1000 级洁净区换气次数  $\geq 50$  次/h, 10000 级洁净区换气次数  $\geq 28$  次/h, 100000 级洁净区换气次数  $\geq 15$  次/h。个别人员活动密集, 散热高湿的房间适当增加换气次数, 以降低微环境负载风险。这是目前制药行业比较普遍的做法。也有国际知名药企对换气次数的要求为无菌车间  $\geq 20$  次/h。这样做的好处就是在保证环境要求的前提下, 能大大降低能耗, 空调系统是制药工厂的能耗大户。对于空调系统和洁净室的新建和改造项目都需要对其进行详细的验证确认。主要包含风量及换气次数、气流组织、温湿度、压差、自净时间、悬浮粒子、

微生物、空间消毒等。

空气洁净度等级	气流流型	平均风速 (m/s)	换气次数 (h <sup>-1</sup> )
1~3	单向流	0.3~0.5	—
4,5	单向流	0.2~0.4	—
6	非单向流	—	50~60
7	非单向流	—	15~25
8,9	非单向流	—	10~15

图 1 气流流型和送风量

空气洁净度等级	GB 50073-2001	ISO/DIS 14644-4	医药洁净厂房设计规范
6级 (1000级)	50~60次	25~56次	--
7级 (10000级)	15~25次	11~25次	$\geq 25$ 次
8级 (100000级)	10~15次	3.5~7次	$\geq 15$ 次
9级 (1000000级)	10~15次	3.5~7次	$\geq 12$ 次

图 2

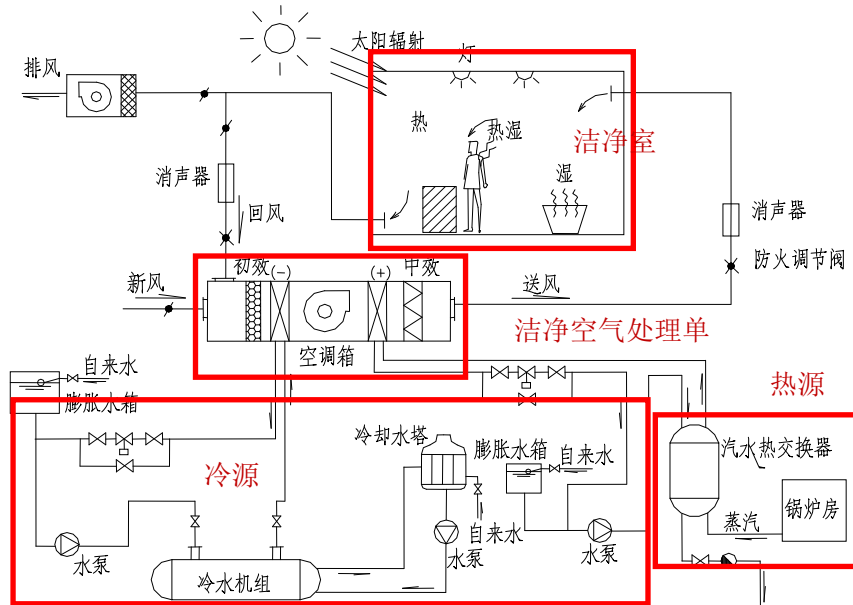


图 3 HVAC 系统的组成降低换气次数实际案例

我们以一个成功降低换气次数的无菌冻干车间为例, 将原 B 级区换气次数从 50-60 次/h, 降低到 20-30 次/h; C 级区从 28-35 次/h 降低到 20-25 次/h; D 级区从 15-20 次/h 降低到 10-15 次/h。该车间洁净区面积为 1025 平方米, 其中 B 级区 250 平方米, 整个洁净区共分为 4 个空调机组。变更前总风量 91000m<sup>3</sup>/h, 变更后总风量 61000m<sup>3</sup>; 变更前风机运行总电流 254.1A, 变更后风机运行总电流 174.7A; 同时蒸汽和冷冻水耗量相对应减少。变更后空调系统运行费

用每年降低 50 万。同时对洁净室进行了重新验证, 验证结果良好; 对消毒验证进行重新确认; 最后进行培养基模拟灌装挑战, 所有测试项目有都顺利通过。经过一年的正常生产运行, 该车间洁净室环境趋势良好。说明该换气次数的变更符合使用要求。

### 3 变更可行性评估

对前期日常环境检测的数据进行分析, 环境监测数据平稳, 且明显低于警戒值, 说明目前空调系统运行良好, 有调整换气次数的有利条件。另外统计分析

发现人员才做行为规范才是洁净室长菌的最主要原因,提升人员行为规范能大大降低微生物风险,也为变更提供了技术支持。现有洁净室自净时间都小于10分钟,说明洁净室恢复能力很强。通过各方面评估,提起降低换气次数的重大变更。

#### 4 换气次数调整

根据自控系统显示送风量调整风机频率,风量稳定后,调整房间大致压差。然后用风量罩对房间高效风口进行风量测试,如有偏离再进行微调,直至风量符合要求。人员活动较多、高温高湿房间适当增加换气次数,如更衣室、走廊、灌装间、无菌接收间、灭菌间等。

风量调整后,通过回排风手阀粗调和执行器精确调整房间压差。使回排风阀们基本能维持在30%-70%位置,确保后期有可调整余地。

#### 5 验证和确认

对变更的洁净室和空调系统进行重新验证,包含运行确认关键项目(自净时间、风量和换气次数、压差、温湿度、洁净级别、气流流型)、性能确认、VHP空间消毒程序和培养基模拟灌装实验。验证过程重点关注洁净级别、自净时间、气流流型和性能确认。

##### 5.1 自净时间

自净时间即为环境从动态转变为符合静态要求标准所需的时间。100:1的自净时间测试法是目前进行自净时间测试的主要方法,表1前后自净时间进行对比,可以看出换气次数的变化对自净能力的影响。

表1 前后自净时间进行对比

房间	变更前自净时间 (min)	变更后自净时间 (min)
B级更衣室	5	7
称量间	6	9
无菌接收间	8	9
灌装间	7	13
灭菌间	8	6
轧盖间	7	6

自净时间测试的时候建议对每个房间都进行测试。从实际对比来看,适当降低换气次数,对自净时间影响不大,完全符合自净能力要求。若有自净时间明显延长的可以适当增加送风量。

##### 5.2 风量和换气次数测试

对变更的洁净室和空调系统验证和确认的关键

项目之一即为房间的换气次数和风量。需确保其符合设计的基本要求。一般采用风量罩风速测试一体的测试仪进行风量测试。通过测试面风速,计算送风量。根据单位时间内的送风量,并结合房间的体积计算换气次数。

房间换气次数按下式来计算:

$$n = \frac{L_1 + L_2 + \dots + L_n}{V}$$

式中 n——换气次数(次/h)

$L_1$ 、 $L_2$ 、…… $L_n$ ——房间 n 个高效送风口的风量( $m^3/h$ )。为保证风量均匀性,需保证每个风口的实际送风量与设计风量的偏差 $\leq 15\%$ 。

V——房间体积

对于含有层流的房间,在算定房间换气次数时房间体积应扣除层流体积。房间换气次数确认符合变更预期的要求。

##### 5.3 房间压差测试

使用离线压差计或者在线 HVAC 自控系统对各个房间与外界的压差进行测试。确保相邻房间压差、相隔房间压差等均符合设计要求,并达到 GMP 标准。

##### 5.4 温湿度测试

对各个房间动静态状态下的温湿度进行准确测试。目前 GMP 尚无针对房间温湿度的明确要求,对于房间温湿度的测试,原则上以符合产品的生产工艺,确保人员的舒适度为基础标准。尽量减少污染、交叉污染的可能性。没有特殊需求的通常会选择  $18^\circ C$  -  $26^\circ C$ , 45%-65%。

##### 5.5 气流流行的测试

对于乱流的洁净室,气流流行应该明确标识出房间的气流从出风口送出,经过房间的乱流形式,最终从回风口离开房间的整体趋势。在体积较大的设备(如罐子等)附近,也需进行气流流行测试。对于单向流的设备,气流流行需要明确的显示出单向流的形态:气流方向为直线型,各点风速均匀,没有死角和湍流。气流流行一般采用烟雾发生器在出风口进行发烟,观察气流流行,从送风到排风的气流要清晰;送风口气流往下送,回排风口吸入。并用摄像机对过程进行摄像,刻录光盘后和验证文件一起存档。

##### 5.6 洁净级别的确认

根据中国 2010 版 GMP 标准无菌附录相关要求,需要根据实际生产工艺的需求,在相对应要求洁净级

别的环境中进行。对于生产工艺洁净级别的确认需处于静态条件下, 洁净级别的确认需要符合 ISO-14644-1 中规范流程进行。检测结果符合各级别的粒子标准要求即为达到相应的洁净级别<sup>[4]</sup>。

### 5.7 性能确认

对于性能确认需要客户自己执行确认, 需在动态和静态两种状态下分别进行性能确认。静态性能测试时, 除外空调系统、设备层流系统开启外, 其他相关设备均已安装就绪。此环境下房间内无操作人员, 未开展任何生产活动。考虑到测试需调试人员进行调试, 静态测试时房间内可有不超过两个的调试人员。

在静态测试之前, 需要先进行空调系统的调试, 确认其处于运行模式下, 操作程序已经获得批准并且执行。OQ 已经检查、确认并完成相关问题的整改和文件的审批。静态测试完成后, 需要进行连续性的动态测试。动态测试时, 需要在生产活动模式下进行。房间内按照正常生活所需最大人数安排操作人员进场, 开展模拟生产活动, 必要时可以和培养基灌装验证同步进行动态测试。

压差测试、温湿度测试、悬浮粒子测试、微生物项目的测试是对于性能确认的主要内容。微生物的监测项目包括接触碟、沉降菌、浮游菌。悬浮粒子和微生物的监测取样点应该结合风险评估确认最差条件的取样点进行监测<sup>[5]</sup>。

### 5.8 空间消毒确认和培养基模拟灌装

洁净室空间消毒一般采用 VHP 或者空间干雾形式消毒, 都和空调系统的运行相关。所以在正式投用前需要确认空间消毒验证。

所有的相关验证结束后需要进行培养基模拟灌装确认, 已确认之前所有的验证都最终符合要求。

## 6 环境监控

环境的日常监测在环境性能确认动态测试后就将开始进行, 结果同时可以作为洁净厂房的定期回顾性验证。日常环境监控策略中需要包括下面这些内容: 监测点、监测频率、监测方法、监测标准、监测结果的处理等关键内容。按照中国 2010 版 GMP 的要求和相关指导原则, 结合风险评估, 对监测点位和监测频率进行合理设置。

测试方法可以按照 ISO14644 中的详细的测试标准流程进行。监测的标准一般包括了法定限度、行动限度和警戒限度。本项目变更后年度的环境监测数据趋势良好, 与变更前趋势基本一致。

## 7 总结

本项目是作者亲自主导的变更项目, 风险评估、项目变更、项目实施、验证确认、培养基模拟灌装、以及一年正常运行的环境监测。所有过程和数据都符合药品生产法律法规。该车间变更换气次数后运行良好, 同时年降低能耗 50W。

## 8 结术语

本文通过实际案例讲述了换气次数对制药洁净厂房的影响和洁净厂房的验证过程以及日常环境监测的基本制定策略, 洁净环境是确保无菌产品生产的重要影响因素。

我们可以发现 GMP 法规、国标规范、ISO 指南等都没有对换气次数进行强制要求。结合实际案例, 在符合各项环境指标的情况下, 换气次数可根据实际生产环境进行设置。在保证药品生产环境的前提下, 适当降低换气次数, 可为企业提供可观的经济收益。企业应该更加关注国内外的各种 GMP 的法规、标准、指南中对洁净厂房和空调系统的要求的不断更新。追求高质量标准, 也要追求高质量发展。

## 参考文献

- [1] 陆亚俊.暖通空调.建筑工业出版社,2005年: 25-60
- [2] 洁净厂房设计规范 GB50073-2013, 中华人民共和国住房和城乡建设部, 2013
- [3] 药品生产质量管理规范(2010年修订) [S]. 卫生部令第79号, 2011.
- [4] ISO. 14644, Cleanrooms and associated controlled environments, Biocontamination control [E]. Switzerland: ISO, 2015.
- [5] ISO. 14698, Cleanrooms and associated controlled environments [E]. Switzerland: ISO, 2015.

收稿日期: 2021年3月9日

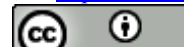
出刊日期: 2022年6月17日

引用本文: 詹星星, 陈王露, 空调系统换气次数对药品生产环境影响的讨论[J]. 国际机械工程, 2022, 1(1): 16-19

DOI: 10.12208/j. ijme.20220005

检索信息: 中国知网(CNKI Scholar)、万方数据(WANFANG DATA)、Google Scholar 等数据库收录期刊

版权声明: ©2022 作者与开放获取期刊研究中心(OAJRC)所有。本文章按照知识共享署名许可条款发表。<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



OPEN ACCESS