

药品包装材料生产厂房洁净室（区）的测试方法

Yaopin Baozhuangcailiao Shengchanchangfang Jiejingshi (qu) de Ceshifangfa Test for Clean Rooms (Areas) Producing Pharmaceutical Packaging Materials

本标准适用于药品包装材料生产厂房洁净室（区）的测试。

【定义】

(1) 洁净室 clean room 对空气悬浮粒子及微生物浓度受控的房间或区域。它的建筑结构、装备和使用应具有减少室内透入、产生及滞留污染源的功能。室内其他有关参数如温度、湿度、压力等按要求进行控制。

(2) 单向流 unidirectional airflow 指空气朝着同一个方向，以稳定均匀的方式和足够的速率流动的气流。与水平面垂直的叫垂直单向流 (vertical unidirectional airflow)，与水平面平行的叫水平单向流 (horizontal unidirectional airflow)。单向流能持续清除关键操作区域的颗粒。

(3) 非单向流 non-unidirectional airflow 具有多个通路循环特性或气流方向不平行的气流。

(4) 悬浮粒子 airborne particle 用于空气洁净度分级的空气悬浮粒子尺寸范围在 0.1~5.0 μm 的固体或液体粒子。

(5) 洁净度 cleanliness 以单位体积空气中某一粒径粒子的数量来区分的洁净程度。

(6) 隔离操作器 isolator 指配备 A 级或更高洁净度级别的空气净化装置，并能使其内部环境始终与外界环境（如其所在洁净室和操作人员）完全隔离的装置或系统。

(7) *t* 分布 *t* distribution 正态总体中的一种抽样分布，其分布函数为：

$$t = \frac{\text{总体平均值} - \text{样本平均值}}{\text{标准误差}}$$

(8) 置信上限 (UCL) upper confidence limit 从正态分布抽样得到的实际均值按给定的置信度（本标准为 95%）计算得到的估计上限将大于此实际均值，则称计算得到的这一均值估计上限为置信上限。

(9) 菌落 colony forming units 细菌培养后，由一个或几个细菌繁殖而形成的一细菌集落，缩写为 CFU，通常用个数表示。

(10) 浮游菌 airborne microbe 通过收集悬浮在空气中的生物性粒子于专门的培养基，经若干时间，在适宜的生长条件下让其繁殖到可见的菌落计数。单位体积空气含浮游菌菌落数的数量，以计数浓度表示，单位是 cfu/m³。

(11) 沉降菌 settling microbe 通过自然沉降原理收集在空气中的生物粒子于专门的培养基，经若干时间，在适宜的生长条件下让其繁殖到可见的菌落计数。单位体积空气含沉降菌菌落数的数量，以计数浓度表示，单位是 cfu/m³。

(12) 洁净工作区 clean working area 指洁净室（区）内离地面高度 0.8~1.5 m（除工艺特殊要求外）的区域。

(13) 洁净工作台 clean bench 能够保持操作空间所需洁净度的工作台，或与之类似的一个封闭围挡工作区。

(14) 洁净工作服 clean working garment 把工作人员产生的粒子限制在最小程度所使用的发生量少的洁净服装。

(15) 静态 as-rest 指所有生产设备均已安装就绪,但没有生产活动且无操作人员在场的状态。并且生产操作全部结束、操作人员撤出生产现场并经 15~20 分钟(指导值)自净后,洁净区的悬浮粒子应当达到“静态”标准。

(16) 动态 operational 指生产设备按预定的工艺模式运行并有规定数量的操作人员在现场操作的状态。

(17) 检漏试验 leakage test 检查空气过滤器及其与安装框架连接部位等的密封性试验。

(18) 高效空气过滤器(HEPA) high efficiency particulate air filter 在额定的风量下,对粒径大于等于 0.3 μm 粒子的捕集效率在 99.9%以上以及气流阻力在 250 Pa 以下的空气过滤器。

(19) 自净时间 recovery time 洁净室被污染后,空气净化空调系统开始运行至恢复到稳定的规定室内洁净度等级的时间。

(20) 验证 validation 证明任何程序、生产过程、设备、物料、活动或系统确实能达到预期结果的有文件证明的一系列活动。

(21) 再验证 revalidation 为了重新确定工艺的可靠性而重复进行的一部分或全部的验证试验。

(22) 纠偏限度 action levels 对于受控的洁净室(区),由使用者自行设定悬浮粒子和微生物含量等级。当测试结果超过规定等级时,应启动监测程序对该区域的悬浮粒子和微生物污染情况立即进行跟踪。

(23) 警戒限度 alert levels 对于受控的洁净室(区),由使用者自行设定一个悬浮粒子和微生物含量等级,从而给定了一个与正常状态相比最早报警的偏差值。当超过该最早报警的偏差值时,应启动保证工艺或环境不受影响的程序及相关措施。

【人员的职责及培训】 所有的工作人员,包括与测试、维护有关的人员,应该定期接受与洁净室(区)生产有关的培训,其中包含涉及到的卫生知识和基本微生物知识。如果没有接受过这种训练的外来人员(包括建筑或维护的人员)必须进入洁净室(区),那么必须对他们进行指导和监督。

参与动物组织或微生物试验的人员一般情况下不宜进入洁净室(区),除非有相应的严密措施和明确的规程指导。对进入洁净室(区)的人员应有相应的卫生标准,所有工作人员应随时报告非正常的污染(身体灰尘或疾病),并进行每年一次的体检。

洁净室(区)的测试人员应进行本专业的培训并获得相应资格后才能履行对洁净室(区)测试的职责。

【仪器装置】

(1) 在适当的情况下,对洁净室(区)的测试仪器的需求和功能进行评估,减少潜在的测试隐患;

(2) 测试仪器必须满足有效操作及使用精度要求,满足测试的重现性,满足性能与环境条件的关系,满足校验的要求和便于维护保养;

(3) 若必需,则为测试仪器安装预警系统,有安全防护措施和明确的标识;

(4) 在用的测试仪器必须校验合格,且在使用有效期内。

【人员和物品的出入限制】

(1) 在洁净室(区)内,所需操作人员在不影响生产的条件下应考虑最小数量,以避免人员的活动对环境的影响;

(2) 应当按照操作规程更衣和洗手,尽可能减少对洁净区的污染或将污染物带入洁净区;

(3) 工作服及其质量应当与生产操作的要求及操作区的洁净度级别相适应,其式样和穿着方式应当能够满足保护产品和人员的要求,各洁净区的着装要求规定如下:

D 级洁净区: 应当将头发、胡须等相关部位遮盖,应当穿合适的工作服和鞋子或鞋套,应当采取适当措施,以避免带入洁净室(区)外的污染物;

C 级洁净区: 应当将头发、胡须等相关部位遮盖,应当戴口罩。应当穿手腕处可收紧的连体服或衣裤分开的工作服,并穿适当的鞋子或鞋套,工作服应当不脱落纤维和微粒;

A/B 级洁净区: 应当用头罩将所有头发以及胡须等相关部位全部遮盖,头罩应该塞进衣领内,应当戴口罩以防散发飞沫,必要时戴防护目镜;应当戴经灭菌且无颗粒物(如滑石粉)散发的橡胶或塑料手套,穿经灭菌或消毒的脚套,裤腿应当塞进脚套内,袖口应当塞进手套内。工作服应为灭菌的连体工作服,不

脱落纤维或微粒，并能滞留身体散发的微粒。

个人外衣不得带入通向 B 级或 C 级洁净区的更衣室。每位员工每次进入 A/B 级洁净区，应当更换无菌工作服；或每班至少更换一次，但应当用监测结果证明这种方法的可行性。操作期间应当经常消毒手套，并在必要时更换口罩和手套。

洁净区所用工作服的清洗和处理方式应当能够保证不携带有污染物，不会污染洁净区。应当按照相关操作规程进行工作服的清洗、灭菌，洗衣间最好单独设置。

(4) 物品进出洁净区域应设置缓冲设施，宜采用气闸或连锁装置。

【测试指导原则】

(1) 在进行测试之前，应先确定待测区域、测试状态、仪器设备、测试规程、采样点位置、评价标准以及相关注意事项。

(2) 建立环境监测程序，这样才能证实设备以及产品的接触环境是洁净和卫生的，并可以确定潜在的污染物是否能被控制到适当水平，确保消毒剂保持对微生物群的效力，书面的监测程序应有科学的取样时间表，包括采样点位置及频次，此外，最高微生物限度和发现样品超过这一限度时采取行动的明确过程均应确定。

【测试法】

(1) 温度与相对湿度的测试

①测试之前空气净化系统应至少已连续运行 24 小时，且系统处于稳定和正常运行的状态，测试人员在采样时也应注意站在测试仪器的下风侧，并应尽量少活动。

②若局部为恒温恒湿区域，则必须在测试记录中注明，并按规定布置采样点和计算偏差，采样点布置如下：若非恒温恒湿洁净室（区），则采样点为离地 0.8 m、距墙 0.5 m 的室内中心位置；若为恒温恒湿度洁净室（区），则应符合以下规定：

a. 每次测试间隔不大于 30 分钟；

b. 室内采样点布置应包括送回风口处、恒温工作区具有代表性的地点（例如沿着工艺设备周围布置或等距离布置）；

c. 采样点一般应布置在距墙面大于 0.5 m，离地面 0.8 m 的同一高度上，也可以根据恒温区的大小，分别布置在离地不同高度的几个平面上；

d. 采样点数应符合表 1 规定。

表 1 温度与相对湿度采样点数

波动范围	室面积 ≤ 50 m ²	每增加 20~50 m ²
$\Delta t = \pm 0.5\text{ }^{\circ}\text{C} \sim \pm 2.0\text{ }^{\circ}\text{C}$	5 个	增加 3~5 个
$\Delta RH = \pm 5\% \sim \pm 10\%$		
$\Delta t \leq \pm 0.5\text{ }^{\circ}\text{C}$	采样点间距不应大于 2 m，采样点数不应少于 3 个	
$\Delta RH \leq \pm 5\%$		

③采用直接读数法，从而评定该洁净室（区）的温度与相对湿度。若使用电子元件支持的数字式温度与相对湿度计，则仪器开机预热至稳定后，方可按仪器说明书的规定对仪器进行校正，并选定相应的测试量程范围，宜将温度和相对湿度计的测试探头尽量与采样点保持水平面一致，在确认读数稳定后方可开始测试。

④应同时测试室外的温度和相对湿度值。

⑤对于无恒温恒湿要求的洁净室（区），温度与相对湿度的采样数据与标准对比后得出合格与否的结论。对于有恒温恒湿要求的洁净室（区），判断温度与相对湿度是否符合标准应同时满足：室温波动范围与各采样点的各次温度测试数据中偏差控制点温度的最大值一致，占采样点总数的百分比整理成累积统计曲