

制药厂洁净室环境监测十大问题解答

2017-08-31GMP 行业新闻

1、问：纯化水系统和注射用水系统，用紫外线定期消毒等是否就可以了？若不行，应该用什么方法？

答：《药品生产质量管理规范（2010年修订）》要求企业应对纯化水、注射用水管道进行清洗消毒，而没有强制要求消毒的方式方法。紫外线消毒效果的影响因素较多，如紫外线波长、强度、照射时间、水层厚度等，不易控制，可作为消毒的辅助手段。

纯化水系统和注射用水的消毒有多重方式，例如：纯化水系统可采用巴氏消毒或纯蒸汽灭菌，注射用水可采用纯蒸汽灭菌或过热水灭菌等。而紫外线仅仅是辅助的方式，可以延长消毒周期，但其效果十分有限。

企业可以根据自身的设备情况以及消毒周期来确定具体的消毒和灭菌方式，并对其进行充分的验证。但一般情况下，不建议纯化水系统和注射用水系统仅仅采用紫外线定期消毒这一种方式。

2、问：洁净区监控，半球型摄像头每次清洗清洁不干净，而且死角清洗不等，非常不卫生环保，请问有什么好的清洁方法？

答：要实现洁净区操作间的多点监控，现有技术条件下，需要增加洁净室的监控摄像头的数量。半球型摄像头安装于天花板，安装位置过高，清理不方便，同时存在卫生死角，加大了洁净室清洁和验收的工作量。

洁净区嵌入式专用摄像头解决了该项难题。洁净区嵌入式专用摄像头安装于洁净区彩钢板墙体上，通过嵌入彩钢板的方式安装，安装高度距离天花板约40-60cm。该摄像头平面为纯平板，嵌入彩钢板后，摄像头平面与彩钢板平面平齐，在利用墙擦清洁墙面的同时实现了摄像头的清洁。同时，摄像头的纯平板零卫生死角，不存在清理不到位的情况。

3、问：药品生产企业洁净厂房空气洁净度环境参数的监测标准与依据是什么？《药品生产质量管理规范（2010年修订）》未明确规定洁净室的技术标准，例如：换气次数、温度、湿度等，那么第三方在对洁净室进行洁净度级别检测确认时应采用何种标准？

答：《药品生产质量管理规范（2010年修订）》第四十二条规定：“厂房应当有适当的照明、温度、湿度和通风，确保生产和储存的产品质量以及相关设备性能不会直接或间接地受到影响”。企业应结合产品和工艺特点确定洁净区的温度和湿度范围。

关于洁净室技术标准，我国有多个国标均有所涉及，如：《医药工业洁净厂房设计规范》（GB50457-2008）、《洁净室施工及验收规范》（GB50591-2010）等。悬浮粒子、浮游菌、沉降菌的检测方法可参考 GB/T16292-2010、GB/T16293-2010、GB/T16294-2010 等国标。

ISO14644 对洁净室的技术标准也有很强参考意义，另外国家食品药品监督管理局药品认证管理中心组织编写的《药品 GMP 指南》中也列出了一些要求，如换气次数 D 级动态标准：6-20 次/h；C 级动态标准：20-40 次/h；B 级动态标准：40-60 次/h 等。

4、问：规范要求的关键操作中对微生物进行动态监测，浮游菌是否需要在全过程进行动态监测？

答：根据药品生产质量管理规范附录一无菌药品第十一条规定，应当对微生物进行动态监测，评估无菌生产的微生物状况。监测方法有沉降菌法、定量空气浮游菌采样法和表面取样法（如棉签擦拭法和接触碟法）等。动态取样应当避免对洁净区造成不良影响。成品批记录的审核应当包括环境监测的结果。

这里强调的是对无菌生产的环境必须进行动态监测来评估微生物状况，这个动态监测并未要求全过程进行。药品生产质量管理规范中还规定了“动态取样应当避免对洁净区造成不良影响”。企业应对采取的监测方法和程序进行评估。尤其要考虑到浮游菌采样过程及相关干预可能会对关键区的气流组织产生影响。所以，在关键操作中对微生物进行动态监测，浮游菌不需要进行全程动态监测。

5、问：原料药专用生产设备（单一品种）在进行清洁验证时，是否还需要检测活性成分的残留量？按目测残留无可见物料为标准是否可行？

答：《药品生产质量管理规范（2010年修订）》第一百四十三条规定：清洁方法应当经过验证，证实其清洁的效果，以有效防止污染和交叉污染。

清洁验证应当综合考虑设备使用情况、所使用的清洁剂和消毒剂、取样方法和位置以及相应的取样回收率、残留物的性质和限度、残留物检验方法的灵敏度等因素。

单一品种原料药生产过程中专用设备的清洁验证，从风险的角度看，专用设备上的活性成分残留对后续生产产品质量影响不大。清洁验证的重点在于确认是否存在相关杂质（降解产物、反应物）的残留，该残留是否能够确保药品的安全性和有效性。

如果为生产单一品种的专用设备，应综合评估原料药（或中间体）在相关设备上的性质，是否有高活性的杂质产生、该杂质在本清洁方式下残留的标准能否达到等。通常情况下，清洁验证需要通过取样检测的方式来证明，不能仅以目测无可见残留为指标。

目测残留无可见物料通常作为每次清洁行为之后的检测标准。

6、问：规范规定“取样区的空气洁净度级别应当与生产要求一致”。如何理解“与生产要求一致”，是与物料将被使用的生产环境一致还是与物料本身生产的环境一致？

答：药品生产质量管理规范的完整要求为“第六十二条通常应当有单独的物料取样区。取样区的空气洁净度级别应当与生产要求一致。如在其他区域或采用其他方式取样，应当能够防止污染或交叉污染。”

药品生产质量管理规范的要求是为了控制在取样过程中引入的污染和交叉污染风险。从风险角度看，取样的条件与被取样物料的生产条件一致不会放大污染和交叉污染的风险，所以取样区的空气洁净度级别应不低于所取样物料将被使用的生产条件是可以接受的。

7、问：非最终灭菌小容量注射剂的洗瓶、灌封、配料的洁净级别如何划分？它们的辅助功能间与其生产操作间的洁净级别一定要相同吗？如操作间是B级背景下的A级，它的辅助间是B级可以吗？

答：对于非最终灭菌小容量注射剂各工艺步骤应处于何种洁净级别，药品GMP附录1第十三条给出了示例，非最终灭菌小容量注射剂洗瓶可设在D级，灌封在B

级背景下的 A 级，可除菌过滤的药液或产品的配制在 C 级，无菌配料应在 B 级背景下的 A 级。无菌药品的生产操作环境可参照该示例进行选择。

应当注意的是，核心区域的布局应合理，尽量减少辅助功能间的设置，如必须设置辅助间，应尽量减少其对核心区域的影响。辅助间的具体洁净级别应根据在该房间内进行的操作或所存储物料和器具的特性确定。

8、问：我公司将小容量注射剂与大容量注射剂的浓配与稀配放在 C 级区，提高了浓配的洁净级别，这是否可行？

答：是否可行，需要考虑浓配工序对稀配工序造成的影响是否可被接受，能否可以采取降低污染和交叉污染的可能性。例如，浓配过程中可能使用大量物料，有粉尘产生，可造成污染或交叉污染（活性炭的称量、配制等）。企业应考虑能否采取相关措施，确保将粉尘污染或交叉污染的风险降低到可以接受的水平。

9、问：规范中没有提及“消毒剂轮换”，是否说消毒剂可以不轮换？

答：药品生产质量管理规范附录一无菌药品第四十三条规定：“应当按照操作规程对洁净区进行清洁和消毒。一般情况下，所采用消毒剂的种类应当多于一种。不得用紫外线消毒替代化学消毒。应当定期进行环境监测，及时发现耐受菌株及污染情况。”

虽然药品生产质量管理规范没有强制规定消毒剂必须轮换使用，但实际上对生产企业提出了更为科学的要求。企业以往通常是按照要求进行消毒剂轮换，而对消毒剂轮换使用对洁净区消毒的效果不做研究。新修订药品 GMP 要求企业对环境监测数据统计分析，进而确定不少于一类的消毒剂如何使用，最终确保消毒剂在洁净区内的消毒有效性。

10、问：规范要求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 10 帕斯卡，如果生产核心区域为 A 级，那么从核心生产区 A 级到非洁净区是否至少会有 40 帕斯卡的压差？如何达到？

答：是的。可由专业的设计院对空气净化系统进行设计，在此基础上，通过送风量与回风量的合理配置以及不同洁净级别的换气次数的差异来达到这一要求。