

洁净区悬浮粒子监测标准适用性探讨

制药企业洁净环境监控的要点有二——环境微生物监控和悬浮粒子监控。目前，制药企业洁净区悬浮粒子监测的标准有 ISO 14644-1 与国标 GB/T 16292-2010，但它们都不是强制标准，那么在实际生产中到底应该执行哪个标准？尤其是 ISO 14644-1 在 2015 年修订后，在最少取样点、结果判定等方面有了不同规定，使得标准的适用问题更加突出，本文从标准的历史沿革进行梳理，解决制药企业在标准适用方面的疑惑，以更好地指导实践工作。

文 / 于志深

PROCESS-Tip

* 更多信息请登录：
pharm.vogel.com.cn
* 反馈编码：220730

ISO 14644-1 标准简介

国际标准化组织简称 ISO，是由多个国家联合成立的非政府性国际组织，是世界上最大的国际标准化机构，目前有正式成员国 120 多个，中国也是成员国之一。ISO 的宗旨是在世界范围内促进标准化工作及其有关活动的开展，以利于国际间的物资交流和相互服务，并且发展在科技界及经济活动方面的合作。ISO 制定的标准仅是推荐给世界各国采用，是非强制性标准。但是由于 ISO 颁布的标准在世界上具有很强的权威性、指导性和通用性，对世界标准化进程起着十分重要的作用，所以各国都非常重视 ISO 标准。

本文作者系哈尔滨市香坊区综合行政执法局一级主任科员。

ISO 14644 的总标题是“洁净室和相关受控环境”，其对洁净室的定义为：尘埃粒子数量、浓度受控并被分级的房间，房间在建设 and 使用时需控制室内污染物的引入、产生和滞留。ISO 14644 适用于在产品或工艺完整性的保护方面均需要污染控制的行业，如航天、微电子、医药、医疗器械、保健品及食品行业。ISO 14644 共由 10 个部分组成，其中 ISO 14644-1 是第一部分：根据粒子浓度对空气洁净度分级。ISO 14644-1 采用统一的微粒浓度标准值衡量了不同工业领域的洁净间。药品生产中的洁净室除要对环境中的尘粒进行控制外，还要对房间（区域）内的微生物数量进行控制。我国《药品生产质量管理规范》（以下简称“GMP”）的“无菌药品”附录中对洁净级别确认，

其规定的悬浮粒子测试方法就参照了 ISO 14644-1；另外，欧盟 GMP、美国 cGMP（动态药品生产管理规范）等也都调用了 ISO 14644-1 标准。由此可见，ISO 14644-1 虽是推荐性标准，但仍具有很高的权威性。

ISO 14644-1 根据粒径在 0.1~5 μm 范围的粒子浓度的不同，将洁净室划分为 9 级，现在我国制药行业普遍采用 4 个级别的分法，分别对应 ISO 的 4.8、5、7、8 级。ISO 14644-1 中规定了洁净级别确认时的取样规则，包括最少取样点、最小取样量的确定。ISO 14644-1 最初制定于 1999 年，经过多年应用后，根据 ISO 系统化回顾和用户、专家的反馈，于 2015 年进行了修订，最显著的改变是对取样点的选择和数量采用了一个更加连续的统计方法：评估数据的收集。

ISO 14644-1 : 2015 附录 A “根据粒子浓度对空气洁净度进行分级的基准方法”中对取样点的最小数量用表格进行了规定,不同面积对应不同的最少取样点,取消了原来的计算公式及 95% 置信区间的计算。

GB/T 16292 的历史沿革

GB/T 16292-2010, 即《医药工业洁净室(区)悬浮粒子的测试方法》,也对最少取样点、最小取样量进行了规定;其中对最少取样点的确定提供了两种方法,其中一种是引自 ISO 14644-1 : 1999 的公式法,即对洁净室面积开根号,并对采样点数小于 9 的洁净室计算置信区间;另外一种查表法,即根据不同的洁净区面积和洁净级别由表格给出对应的不同的取样点数目。追溯这一标准的历史,GB/T 16292-2010 的前一个版本是 GB/T 16292-1996,而这一旧版本标准前言中明确说明了“本标准等效采用美国联邦标准 FS-209E-1992《洁净室和洁净区内空气浮游粒子等级》,并参考 JGJ71-90《洁净室施工及验收规范》制定”,上文提到的这两种标准中对最少采样点数目的确定方法是查表法。GB/T 16292-2010 前言中明确说明“本标准参考了 ISO 14644-1《洁净室以及相关环境控制 第 1 部分:空气洁净度等级》和 JGJ 71-90《洁净室施工及验收规范》而制定”,内容中增加了确定最少取样点数的方法,也就是增加了 ISO 14644-1 : 1999 中的公式法。因此可以看出,GB/T 16292-2010 中最少取样点数目确定的依据来源有二,其一是 ISO 14644-1,其二是美国联邦标准 FS-209E。按

照标准引用的惯例,凡是不注日期的引用文件,都应该适用其最新版本。ISO 14644-1 : 2015 是国际标准 ISO 14644-1 的第二版,明确指出此第二版取消并代替了第一版 ISO 14644-1 : 1999,这次技术修订的改动是比较大的。从其最少取样点的确定原则可以看出,与第一版有很大的不同。因此,GB/T 16292-2010 中最少采样点数目确定规章中的第一个方法——依据 ISO 14644-1 : 1999 制定的公式法——应该被新方法代替。

另外,我国 1998 版 GMP 对洁净级别的划分参照了美国联邦标准 FS-209E,分为 100、10 000、100 000、300 000 四级,自 2010 年修订后改为与欧盟 cGMP、世界卫生组织 GMP 相同的 A、B、C、D 四级的分法。而 GB/T 16292-2010 是参照美国标准制定的,因此它在发布后不久便出现了适用问题。GB/T 16292-2010 是 2010 年 9 月 2 日发布,2011 年 2 月 1 日开始实施。GMP (2010 年修订)是 2011 年 1 月 17 日卫生部令第 79 号公布,自 2011 年 3 月 1 日起施行。GB/T 16292-2010 制定时我国 2010 版 GMP 还未公布,而新版 GMP 公布实施后,GB/T 16292-2010 中的第二种方法查表法就已经不适用于药品生产企业了,不过我国的医疗器械行业对洁净级别的划分还是与美国标准相同,因此 GB/T 16292-2010 在医疗器械生产中仍适用。

到 2021 年为止,GB/T 16292-2010 实施已有 11 年,却未见修订,不过 2021 年 8 月 20 日,国家市场监督管理总局、中国国家标准化管理委员会发布了 GB/T 25915.1-2021《洁净室及相

关受控环境 第 1 部分:按粒子浓度划分空气洁净度等级》,代替 GB/T 25915.1-2010《洁净室及相关受控环境 第 1 部分:空气洁净度等级》,并于 2022 年 3 月 1 日起开始实施,制药企业可参考这一新标准。

法规要求

《中华人民共和国标准化法》(以下简称《标准化法》)规定“标准包括国家标准、行业标准、地方标准和团体标准、企业标准。国家标准分为强制性标准、推荐性标准,行业标准、地方标准是推荐性标准”。GB/T 16292-2010 是推荐性国家标准,是“国家鼓励采用”的标准。《标准化法》还规定“国家积极推动参与国际标准化活动,开展标准化对外合作与交流,参与制定国际标准,结合国情采用国际标准,推进中国标准与国外标准之间的转化运用”,ISO 14644-1 也是我国众多行业采用的国际标准之一,并被转化运用为国内标准,如前文提到的 GB/T 16292-2010、GB/T 25915.1-2021。同时,我国的 GMP 是以局令形式发布的部门规章,关于空气悬浮粒子的测定方法,在其无菌附录中被描述为“测试方法可参照 ISO 14644-1”。

标准制定都是建立在科学技术研究成果和社会实践经验的基础上的,科学技术总在不断进步,因此标准也需要不断完善提高,因此我们应与时俱进,使用现行的标准。2016 年 9 月 24 日,国家药品审核查验中心针对企业提出的 ISO 14644-1:2015 出台后版本适用的问题,回复称:企业在进行测试时应使用现行的 ISO

标准进行测试, 基于现行 ISO 标准进行变更控制, 评估变更影响, 制定并落实变更计划。可见国际标准是值得参照执行的合法有效标准。GB/T 16292-2010 与 ISO 14644-1:2015 都不是强制性标准, 但在企业没有更优的标准进行参照时, 还是要选定一个来作为企业的执行标准, 对企业产生强制约束性。

采用不同标准时还需要把握一个原则: 我国的 GMP 附录是强制执行的标准规范, 遇到其他非强制标准与 GMP 附录不一致的情况时, 需执行附录规定。如对洁净区的分级, 我国 GMP 附录中 A 级既要求静态符合规定, 又要求动态符合规定, 既考虑 $0.5\ \mu\text{m}$ 粒径的粒子又考虑 $5.0\ \mu\text{m}$ 粒径的粒子, 而 ISO 14644-1:2015 中对 $5.0\ \mu\text{m}$ 粒径的粒子的规定与我国 GMP 附录不一致, 此时就必须执行 GMP 附录规定。

洁净级别确认与监测

洁净区悬浮粒子的监测可以分为两种情况: 一种是洁净区级别确认, 通常是在洁净区投入使用前对空气净化系统进行验证时, 以及在使用一段时间后进行再验证时需要确认; 另一种是洁净区的日常监测。

欧盟 GMP 附录 1 “无菌药品的生产”中, 将洁净室和洁净通风设备的级别确认与监测分开进行描述, 明确洁净室和洁净通风设备应按 ISO 14644-1 划分级别, 级别的划分应明确区别于工艺的环境监测。我国的 GMP 附录 1 “无菌药品”的第三章“洁净度级别及监测”的第九条讲明了洁净级别的划分, 第十条规定了洁净区悬浮粒子的监测, 虽然我国 GMP 未将这两者区分在不同章节, 但也明确了日常监测的采样量可与进行洁净度级别和空气净化系统确认时的空气采样量有所不同。而在国家食品药品监

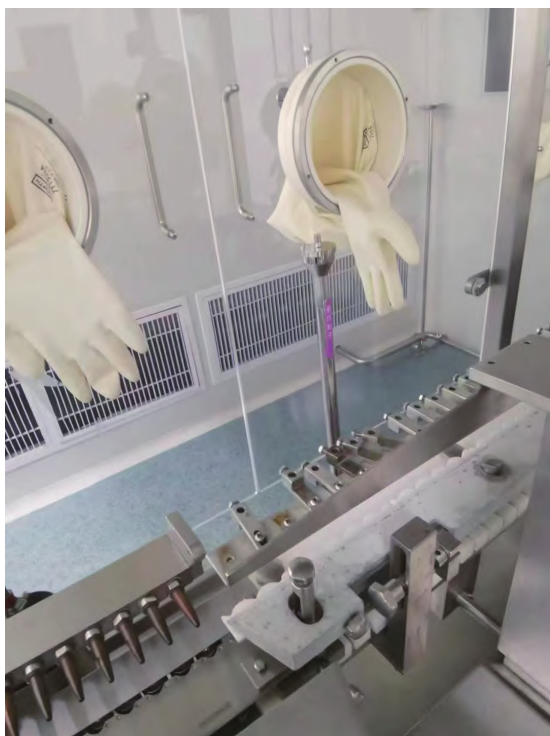
督管理局药品认证管理中心编写的《药品 GMP 指南》无菌药品分册中则明确指出: 洁净区的洁净级别确认是设施验证的一部分, 并需要定期进行再确认; 洁净级别确认和洁净区监测是两个环节, 应该明确予以区分并分别进行管理; 洁净级别的确认可以按照 ISO 14644-1 的有关要求实

施; 洁净区(室)监测中的取样点和取样量可以比进行洁净级别确认时的取样点和取样量少, 应该通过正式的风险分析研究和对监测结果的分析(至少要有 6 个月以上的运行数据作为分析基础), 来确定监测频次和限度; 同时, 监测频次和限度的确定也要考虑到生产工艺因素, 对于监测限度及取样点应该定期进行回顾验证, 以保证监测行为的有效性。

涉及医药洁净厂房监测的标准还有 2020 年 12 月 31 日发布的 T/ZAPA 0001-2020, 即《医药洁净厂房运行维护技术规范》。这一标准由郑州市空气净化协会组织编写, 实施日期为 2021 年 1 月 1 日, 属于我国《标准化法》中规定的团体标准。其引用的文件包括 GB/T 16292、GB/T 25915、ISO 14644-1 等标准, 该标准中规定“洁净区内的悬浮粒子的洁净度、浓度限值的测试应按 ISO 14644-1 标准规定; 测试采样点、位置次数、测试方法及所需用的测试仪器应按 GB/T 16292 的规定”。

结语

综上所述, 洁净区级别确认时悬浮粒子的监测需符合我国 GMP “无菌药品”附录中的规定, 附录未规定的内容则可参照 ISO 14644-1:2015 执行。对于洁净区日常监测, 制药企业可根据生产线的设置情况, 针对不同的洁净级别, 并结合产品生产风险控制要求, 制定合理的取样点数目及布置, 具体可以参照 ISO 14644-1:2015、GB/T 16292-2010 的要求; 同时, 也可以参照执行符合科学性、规范性的其他推荐性标准、行业标准、地方标准及团体标准。



洁净室隔离系统内的悬浮粒子在线监测设备