

中华人民共和国国家标准

GB/T 16292—2010
代替 GB/T 16292—1996

医药工业洁净室(区) 悬浮粒子的测试方法

Test method for airborne particles in clean
room (zone) of the pharmaceutical industry

2010-09-02 发布

2011-02-01 实施

中华人民共和国国家质量监督检验检疫总局
中国国家标准化管理委员会

发布

目 次

前言	III
1 范围	1
2 规范性引用文件	1
3 术语和定义	1
4 测试方法	2
5 测试规则	3
6 结果计算	5
7 结果评定	5
8 测试报告	6
附录 A(规范性附录) 洁净室(区)采样点布置	7
附录 B(资料性附录) 洁净室(区)悬浮粒子的技术要求	8

前 言

本标准参考了 ISO 14644-1《洁净室以及相关环境控制 第1部分:空气洁净度级别》和 JGJ 71—90《洁净室施工及验收规范》而制定。

本标准代替 GB/T 16292—1996《医药工业洁净室(区)悬浮粒子的测试方法》。

本标准与 GB/T 16292—1996 的主要区别为:

- 调整标准规定范围,本标准仅规定测试方法,不对洁净室(区)洁净等级进行评定;
- 取消了滤膜显微镜测试方法,改用激光粒子计数器方法;
- 增加了确定最少采样点数目的方法;
- 增加和提供了更新的资料性附录。

本标准的附录 A 是规范性附录。

本标准的附录 B 是资料性附录。

本标准由国家食品药品监督管理局提出并归口。

本标准起草单位:上海市食品药品包装材料测试所。

本标准主要起草人:徐敏凤、纪炜、魏佳鸣、蔡均、韩晗、冯晓明。

本标准所代替标准的历次标本发布情况为:GB/T 16292—1996。

医药工业洁净室(区) 悬浮粒子的测试方法

1 范围

本标准规定了空气悬浮粒子污染的测试方法。

本标准适用于医药工业洁净室和洁净区,无菌室或局部空气净化区域(包括洁净工作台)的空气悬浮粒子测试和环境的验证。

本标准不能用于表征物理的、化学的、反射线学的,或空气微粒的可繁殖特性。

注:在采样粒径范围内,随着采样量的增加,实际的微粒浓度是不可预见和随时间显著变化的。

2 规范性引用文件

下列文件中的条款通过本标准的引用而成为本标准的条款。凡是注日期的引用文件,其随后所有的修改单(不包括勘误的内容)或修订版均不适用于本标准,然而,鼓励根据本标准达成协议的各方研究是否可使用这些文件的最新版本。凡是不注日期的引用文件,其最新版本适用于本标准。

YY 0033—2000 无菌医疗器械生产管理规范

3 术语和定义

下列术语和定义适用于本标准。

3.1

洁净室(区) clean room (zone)

对尘粒及微生物污染规定需进行环境控制的房间或区域。其建筑结构,装备及其使用均具有减少对该区域内污染源的介入、产生和滞留的功能。其他相关参数诸如:温度、湿度、压力也有必要控制。

3.2

局部空气净化 localized air purification

仅使室内工作区域或特定的局部空间的空气中含悬浮粒子浓度达到规定的空气洁净度级别的方式。

3.3

单向流 unidirectional airflow

沿单一方向呈平行流线并且与气流方向垂直的断面上风速均匀的气流。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)。

3.4

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。

3.5

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 $0.1\ \mu\text{m}$ ~ $1\ 000\ \mu\text{m}$ 的固体和液体粒子。对于悬浮粒子计数测量仪,一个微粒球的面积或体积产生一个响应值,不同的响应值等价于不同的微粒直径。

3.6

洁净度 cleanliness

洁净环境内单位体积空气中含有大于或等于某一粒径悬浮粒子的统计数量来区分的洁净程度。

3.7

置信上限(95%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(此处为 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。

3.8

空态 as-built

洁净室(区)在净化空气调节系统已安装完毕且功能完备的情况下,但是没有生产设备、原材料或人员的状态。

3.9

静态 at-rest

静态 a: 洁净室(区)在净化空气调节系统已安装完毕且功能完备的情况下,生产工艺设备已安装、洁净室(区)内没有生产人员的状态。

静态 b: 洁净室(区)在生产操作全部结束,生产操作人员撤离现场并经过 20 min 自净后。

3.10

动态 operational

洁净室(区)已处于正常生产状态,设备在指定的方式下进行,并且有指定的人员按照规范操作。

3.11

洁净工作台 clean bench

一种工作台或与之类似的一个封闭围挡工作区。其特点是自身能够供给经过过滤的空气或气体,按气流形式分为垂直单向流工作台、水平单向流工作台等。

4 测试方法

4.1 方法提要

本方法采用计数浓度法,即通过测试洁净环境内单位体积空气中含有大于或等于某粒径的悬浮粒子数,来评定洁净室(区)的悬浮粒子洁净度级别。

4.2 人员的职责及培训

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,其中包含涉及的卫生知识和基本微生物知识。

洁净室(区)的测试人员应选择与生产操作的空气洁净度级别要求相适应的穿戴方式,外面的衣服不能带进 100 000 级以上的区域。

4.3 仪器

仪器应采用以下任意一种:

- a) 光散射粒子计数器(用于粒径大于或等于 0.5 μm 的悬浮粒子计数);
- b) 激光粒子计数器(用于粒径大于或等于 0.1 μm 的悬浮粒子计数)。

4.3.1 光散射粒子计数器原理

空气中的悬浮粒子在光的照射下产生光散射现象,散射光的强度与悬浮粒子的表面积成正比。

4.3.2 激光粒子计数器原理

空气中的悬浮粒子在激光束的照射下产生衍射现象,衍射光的强度与悬浮粒子的体积成正比。

4.4 测试要点

4.4.1 必须按照测试仪器的检定周期,定期对测试仪器作检定。应使用检定合格,且在使用有效期内

的仪器。

4.4.2 测试仪器在未进入被测区域时,若必需,则先清洁表面,或在相应的洁净室内准备和存放(用保护罩或其他适当地外罩保护仪器)。

4.4.3 在 100 级洁净室内用纸时,上面应蒙上一张透明不沾尘的覆盖物,在 100 级洁净室内不能用铅笔和橡皮。

4.4.4 使用测试仪器时应严格按照仪器说明书操作。

4.4.4.1 仪器开机,预热至稳定后,方可按测试仪器说明书的规定对仪器进行校正,同时检查采样流量和等动力采样头。

4.4.4.2 采样管口置于采样点采样时,在计数趋于稳定后,开始连续读数。

4.4.4.3 采样管必须干净,严禁渗漏。

4.4.4.4 采样管的长度应根据仪器的允许长度。除另有规定外,长度不得大于 1.5 m。

4.4.4.5 粒子计数器采样口和仪器工作位置宜处在同一气压和温度下,以免产生测量偏差。

5 测试规则

5.1 测试条件

在测试之前,要对洁净室(区)相关参数进行预先测试,这类测试将会提供测试悬浮粒子的环境条件,例如,这种预先测试或可包括:

- a) 温度和相对湿度的测试。洁净室(区)的温度和相对湿度应与其生产及工艺要求相适应(无特殊要求时,温度在 18℃~26℃,相对湿度在 45%~65%为宜),同时应满足测试仪器的使用范围;
- b) 室内送风量或风速的测试,或压差的测试;
- c) 高效过滤器的泄漏测试。

5.2 测试状态

空态,静态和动态三种状态均可进行测试。

空态或静态测试时,室内测试人员不得多于 2 人。

测试报告中应标明测试时所采用的状态和室内的测试人员数。

5.3 测试时间

5.3.1 在空态或静态测试时,对单向流洁净室(区)而言,测试宜在净化空气调节系统正常运行时间不少于 10 min 后开始。对非单向流洁净室(区),测试宜在净化空气调节系统正常运行时间不少于 30 min 后开始。在静态测试时,对单向流洁净室(区),测试宜在生产操作人员撤离现场并经过 10 min 自净后开始;对非单向流洁净室(区),测试宜在生产操作人员撤离现场并经过 20 min 自净后开始。

5.3.2 在动态测试时,则须记录生产开始的时间以及测试时间。

5.4 悬浮粒子计数

5.4.1 采样点数目及其布置

在空态或静态测试时,悬浮粒子采样点数目及其布置应力求均匀,并不得少于最少采样点数目,采样点布置规则见附录 A。在动态测试时,悬浮粒子采样点数目及其布置应根据产品的生产及工艺关键操作区设置。

5.4.1.1 最少采样点数目

悬浮粒子测试最少采样点数目可在以下两种方法中任选一种:

- a)
$$N_L = \sqrt{A} \dots\dots\dots (1)$$

式中:

N_L ——最少采样点;

A——洁净室或被控洁净区的面积,单位为平方米(m²)。

注:在单向流情况下,面积A可以认为是垂直于气流方向上的横截面积。

b) 最少采样点数目可从表1查到。

表1 最少采样点数目

面积 m ²	洁净度级别			
	100	10 000	100 000	300 000
<10	2~3	2	2	2
≥10~<20	4	2	2	2
≥20~<40	8	2	2	2
≥40~<100	16	4	2	2
≥100~<200	40	10	3	3
≥200~<400	80	20	6	6
≥400~<1 000	160	40	13	13
≥1 000~<2 000	400	100	32	32
≥2 000	800	200	63	63

注:对于100级的单向流洁净室(区),包括100级洁净工作台(bench),面积指的是送风口表面积;对于10 000级以上的非单向流洁净室(区),面积指的是房间面积。

5.4.1.2 采样点的位置

采样点的位置应满足以下要求:

- a) 采样点一般在离地面0.8 m高度的水平面上均匀布置。
- b) 采样点多于5点时,也可以在离地面0.8 m~1.5 m高度的区域内分层布置,但每层不少于5点。

5.4.2 采样次数的限定

对任何小洁净室(区)或局部空气净化区域,采样点的数目不得少于2个,总采样次数不得少于5次。每个采样点的采样次数可以多于1次,且不同采样点的采样次数可以不同。

5.4.3 采样量

不同洁净度级别每次最小的采样量见表2。

表2 最小采样量

最小采样量 L/次	洁净度级别			
	100	10 000	100 000	300 000
≥0.5 μm	5.66	2.83	2.83	2.83
≥5 μm	8.5	8.5	8.5	8.5

5.4.4 采样注意事项

5.4.4.1 对于单向流洁净室(区),粒子计数器的采样管口应正对气流方向;对于非单向流洁净室(区),粒子计数器的采样管口宜向上。

5.4.4.2 布置采样点时,应尽量避免避开回风口。

5.4.4.3 采样时,测试人员应在采样口的下风侧,并尽量少活动。

5.4.4.4 采样完毕后,宜对粒子计数器进行自净。

5.4.4.5 应采取一切措施防止采样过程的污染。

6 结果计算

6.1 采样点的平均悬浮粒子浓度 A

采样点的平均悬浮粒子浓度 A 按式(2)计算:

$$A = \frac{\sum_{i=1}^n C_i}{n} \dots\dots\dots(2)$$

式中:

- A ——某一采样点的平均粒子浓度,粒每立方米(粒/ m^3);
- C_i ——某一采样点的粒子浓度($i=1, 2, \dots, n$),粒每立方米(粒/ m^3);
- n ——某一采样点上的采样次数,次。

6.2 平均值的均值 M

平均值的均值 M 按式(3)计算:

$$M = \frac{\sum_{i=1}^L A_i}{L} \dots\dots\dots(3)$$

式中:

- M ——平均值的均值,即洁净室(区)的平均粒子浓度,粒每立方米(粒/ m^3);
- A_i ——某一采样点的平均粒子浓度($i=1, 2, \dots, L$),粒每立方米(粒/ m^3);
- L ——某一洁净室(区)内的总采样点数,个。

6.3 标准差 SE

标准差 SE 按式(4)计算:

$$SE = \sqrt{\frac{(A_1 - M)^2 + (A_2 - M)^2 + \dots + (A_L - M)^2}{L(L-1)}} \dots\dots\dots(4)$$

式中:

- SE ——平均值均值的标准误差,粒每立方米(粒/ m^3)。

6.4 95%置信上限(UCL)

95%置信上限(UCL)按式(5)计算:

$$UCL = M + t \times SE \dots\dots\dots(5)$$

式中:

- UCL ——平均值均值的95%置信上限,粒每立方米(粒/ m^3);
- t ——95%置信上限的 t 分布系数,见表3。

表3 95%置信上限的 t 分布系数

采样点数 L	2	3	4	5	6	7	8	9	>9
t	6.31	2.92	2.35	2.13	2.02	1.94	1.90	1.86	—

注:当采样点数多于9点时,不需要计算 UCL 。

7 结果评定

判断悬浮粒子的洁净度级别应同时满足以下两个条件:

- a) 每个采样点的平均悬浮粒子浓度必须不大于规定的级别界限,即 $A_i \leq$ 级别界限;
- b) 全部采样点的悬浮粒子浓度平均值均值的95%置信上限必须不大于规定的级别界限,即 $UCL \leq$ 级别界限。

8 测试报告

从每一个洁净室(区)得来的测试结果应当被记录,计相一致或不一致的报告也要提交。

测试报告应包括以下内容:

- a) 测试者的名称和地址,测试日期;
- b) 测试依据;
- c) 被测洁净室(区)的平面位置(必要时标注相邻区域的平面位置);
- d) 悬浮粒子的粒径;
- e) 有关测试仪器及其方法的描述:包括测试环境条件,采样点数目以及布置图,测试次数,采样流量,或可能存在的测试方法的变更,测试仪器的检定证书等;若为动态测试,则还应记录现场操作人员数量及位置,现场运转设备数量及位置;
- f) 测试结果;包括所有统计计算资料。

附录 A
(规范性附录)
洁净室(区)采样点布置

A.1 洁净室(区)采样点布置宜力求均匀,避免采样点在局部区域过于稀疏。下列多点采样的采样点布置图示可作参考(见图 A.1)。

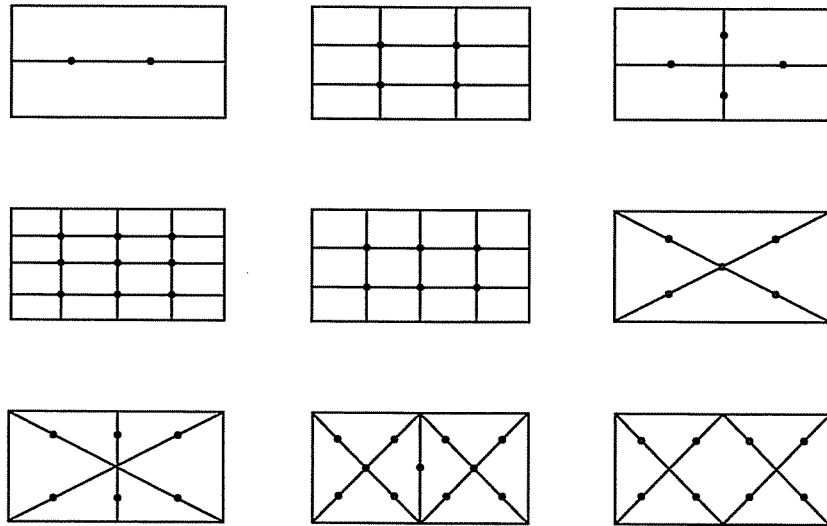


图 A.1 平面采样点布置图

A.2 100 级单向流区域,洁净工作台或局部空气净化设施的采样点宜布置在正对气流方向的工作面上,气流形式可参考图 A.2、图 A.3。

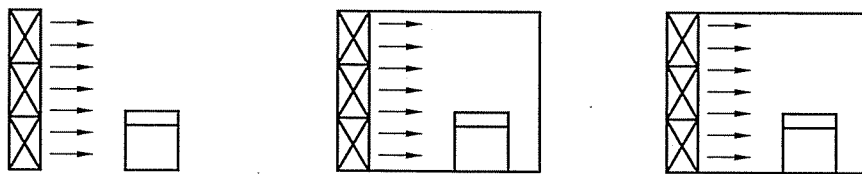


图 A.2 水平单向流气流形式

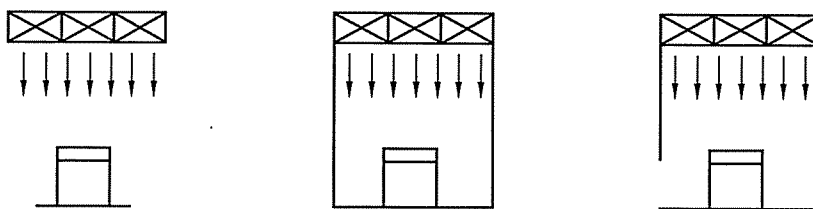


图 A.3 垂直单向流气流形式

最少采样点数目参见 5.4.1.1,采样点一般在工作面上 0.2 m 高度的平面上均匀布置。

附录 B
(资料性附录)

洁净室(区)悬浮粒子的技术要求

B.1 各国医药行业不同洁净度级别对悬浮粒子的技术要求见表 B.1。
表 B.1 洁净室(间)对悬浮粒子的技术要求(四个洁净度等级)

美国药典 USP 32 NF		澳大利亚 TGA CGMP (2002年8月16日)				欧盟 EU CGMP 附录 I (2008年3月)				美国 FDA CGMP (2004年9月)		ISO 14644.1 (1996年9月)				
洁净度级别	未注明测试状态 最大允许数 个/m ³	洁净度级别		静态测试 最大允许数 个/m ³		洁净度级别		动态测试 最大允许数 个/m ³		洁净度级别		动态测试 最大允许数 个/m ³		洁净度级别		
		≥0.5μm	≥5μm	≥0.5μm	≥5μm	≥0.5μm	≥5μm	≥0.5μm	≥5μm	≥0.5μm	≥5μm	≥0.5μm	≥5μm	≥0.5μm	≥5μm	
M3.5	3 530	A	A	3 500	0	A	A	3 520	20	A	100	3 520	—	5	3 520	29
M4.5	35 300	B	B	3 500	0	B	B	3 520	29	B	1 000	35 200	—	6	35 200	293
M5.5	353 000	C	C	350 000	2 000	C	C	352 000	2 900	C	10 000	352 000	—	7	352 000	2 930
M6.5	3 530 000	D	D	3 500 000	20 000	D	D	3 520 000	29 000	D	100 000	3 520 000	—	8	3 520 000	29 300

B.2 我国洁净室(间)对悬浮粒子的技术要求(五个洁净度等级),见表 B.2。

表 B.2 洁净室(间)对悬浮粒子的技术要求(五个洁净度等级)

药品生产质量管理规范 (1998年修订)			YY 0033—2000		
洁净度级别	静态测试最大允许数 个/m ³		洁净度级别	静态测试最大允许数 个/m ³	
	≥0.5μm	≥5μm		≥0.5μm	≥5μm
100	3 500	0	100	3 500	0
1 000	—	—	1 000	—	—
10 000	350 000	2 000	10 000	350 000	2 000
100 000	3 500 000	20 000	100 000	3 500 000	20 000
300 000	10 500 000	60 000	300 000	10 500 000	60 000