

欧盟GMP附录1，2008年更新 空气颗粒计数

Airborne Particle Counting for Pharmaceutical Facilities: Update 2008, EU GMP Annex 1
制药行业空气颗粒计数: EU GMP附录1, 2008年更新.
由太平洋仪器设备有限公司翻译组译, 原文来自于Morgan Polen - VP of Applications
Technology, Lighthouse Worldwide Solutions

在2008年2月14日, 欧盟更新了人和兽用药品良好生产质量管理规范的第4卷附录1: 无菌药物生产。这次更新在2009年3月1日起生效。

洁净室和空气净化设备洁净度级别标准:

正常的洁净室的分级测试应按ISO 14644-1标准执行。另一个主要的更新点是级别应清楚的区分操作状态。

最大的允许的空气颗粒浓度如下表:

级别	最大允许的尘埃粒子数/m ³ 等于或大于			
	静态		动态	
	0.5 μm	5 μm	0.5 μm	5 μm
A	3,520	20	3,520	20
B	3,520	29	352,000	2,900
C	352,000	2,900	3,520,000	29,000
D	3,520,000	29,000	未定义	未定义

比较附录1和ISO 14644-1标准,它们对应的级别及规定数量不是完全相同的.差别列在下表(黑体黄色显示)

级别	静态				动态			
	0.5 μm		5 μm		0.5 μm		5 μm	
	附录1 浓度	ISO14644-1 (级别)浓度	附录1 浓度	ISO14644-1 (级别)浓度	附录1 浓度	ISO14644-1 (级别)浓度	附录1 浓度	ISO14644-1 (级别)浓度
A	3,520	(5) 3,520	20	(4.8) 20	3,520	(5) 3,520	20	(4.8) 20
B	3,520	(5) 3,520	29	(5) 29	352,000	(7) 352,000	2,900	(7) 2,930
C	352,000	(7) 352,000	2,900	(7) 2,930	3,520,000	(8)3,520,000	29,000	(8) 29,300
D	3,520,000	(8)3,520,000	29,000	(8)29,300	未定义		未定义	

在A区洁净室级别证明测试中,在每一个位置最小的 1m^3 取样量应
被测.应该被注意到这是按照ISO 14644-1取样指导来的.

A级区,静态和动态下 $5\mu\text{m}$ 规定的每立方米应是少于20个颗粒,对应的
洁净度级别为ISO4.8级.

B级区,静态下 0.5 和 $5.0\mu\text{m}$ 洁净度级别都是ISO5;但在动态下 0.5 和
 $5.0\mu\text{m}$ 洁净度级别都是ISO7级.

C级区,静态下洁净度级别是ISO7级,但在动态下是ISO8级.

D级区,静态下空气洁净度级别是ISO8级,但没有定义对动态下的洁净
度级别.

同时,对于洁净室或净化设备的洁净度级别测试中,ISO 14644-1定义
了:

- 1.取样位置的最小数量.
- 2.最少取样体积(基于最大颗粒对应的级别的最高浓度).
- 3.评价数据的方法.

取样位置的最小数量

根据ISO 14644-1,最少取样位置按以下计算:

$$NL = \sqrt{A}$$

NL取样位置的最小数量(四舍五入取靠近的整数)

A 指洁净室或洁净区域面积,单位为平方米.

最少的取样体积

按照ISO14644-1标准,最少的取样体积由最大考虑的颗粒粒径来决定.A级区在 $5.0\mu\text{m}$ 是ISO4.8级,这是来自于测试这个位置1立方米的空
气量.ISO14644-1对于最少取样量有如下陈述,要求每一个取样位置,
在指定的ISO级别里最大粒径的颗粒应抽取足够气体以至一个最少20
个颗粒将被侦测到.取样体积和级别的最高浓度关系式如下:

$$V_s = \frac{20}{C_{n,m}} \times 1000$$

1. Vs是每个位置最少取样体积,单位为升.
2. Cn,m是最大粒径颗粒对应的级别的极限浓度(颗粒/立方米).
3. 20是需最小测试到的个数.

按照上式计算,各洁净区域最小取样量(单位为升)如下:

	静态	动态
级别	最少取样体积	最少取样体积
A	1000	1000
B	690	*7
C	*7	*2
D	*2	未定义

*:在这些位置,取样量已很小,但是每个位置仍需最少取2升,最少取样时间为1分钟.

最少的取样体积常描述一个不正常的环境,它的最少取样位置是1.按照ISO14644-1仅仅一个取样位置被需要时,在这个位置测三次最少取样量.如在一个小的A级区,仅仅一个位置被需要,一个最少每次1立方米(三次3立方米)的空气必须被测.

对于级别测试中,因为在取样管里大的颗粒尺寸被丢失,所以往往便携式颗粒计数仪需带一个短的取样管,虽然在附录1没有清楚的阐述,LWS/Pacific推荐取样管长度少于3米.在单向流区域,一个等动能探头必须被用;在非单向流区域,LWS/Pacific推荐用等动能探头.有些洁净级别测试在动态中有可能不能做到的,这个级别可以在一个模拟的操作中被确认.

验证是否符合洁净级别的周期

验证洁净室级别是否长期附合,ISO14644-2提供了相关的信息,验证的周期如下表所示:

级别	最大时间间隔	测试方案
≤ISO Class 5	6个月	ISO 14644-1:1999附录B
> ISO Class 5	12个月	ISO 14644-1:1999附录B
备注:颗粒检测测试通常在动态下执行,根据ISO也可以在静态下执行.		

A级和B级洁净区或净化设备必须每6个月测试一次, C级和D级洁净区

必须最少为每年测试一次。

洁净室和洁净设备监控:

在动态操作过程中监控和测试环境洁净级别有很大的不同。当它们在动态操作中,所有的环境应该都被例行监控。监控位置的选择应基于风险分析或通常洁净度级别测试时的结果。

A级区颗粒监控

在A级区,在关键工序的整个操作颗粒监控都应被执行,包括设备的组装和平台的安装等。除开在这个过程中污染会对颗粒计数器或对人有害,例如当工作中有活体生物或放射性产品的放射性伤害等。

A级区应这样被连续监测,任何在过程中外来的干扰,瞬时的事件,或空调系统的老化都能被侦测到并纪录。同时,合适的报警或警告会产生。

虽然没有在附录1中特别指定,在A级区,专们设计用于固定安装的1分钟取样时间远程颗粒计数器已被验证是合适的。这些设备提供了合适的取样频率去侦测所有发生的事情。

一些工序在动态操作中可能会产生颗粒或液滴,这时大颗粒5.0um的符合标准的确认测试是不可能做到的.附录1阐述了这个可以接受,特别是在灌装点在灌装时.但仍旧必须在静态和安装操作时监控这个位置.

B级区洁净度监控

B级区的监控应该同A级区类似.然而取样的频率可以减少.B级区监控的重要性决定于A级和B级区的隔离程度.B级区应被监控以至颗粒级别变化或系统退化都能被侦测到。当超过级限时报警或警告被产生并被纪录.

颗粒监控

对于颗粒监控系统,固定的远程颗粒计数器或按次序取样系统(Manifold),附上一个颗粒计数器或两者组合都可以用.不管用什么系统,必须考虑合适的监控颗粒的粒径.当用一个系统时,5.0um在取样管中的丢失,取样管长度,弯曲的数量,这些弯曲的半径等都要关注.这个系统还

应考虑用在操作过程中的材料可能带来的风险.例如,活体生物或放射性产品等。

一个自动监控系统取样量可以不和洁净度级别测试中要求的取样量一样.因而在A级级别测试中,需要最少测试1立方米的空气量,但在环境监控中,检测频率较高,少一些取样量也是可以的(一般1CFM或0.1CFM)。

≥5um颗粒监控

≥5um颗粒监控是非常重要的,因为它提供早期的环境失效的指示.由于电路杂音,杂散光或取样管中颗粒的突然释放等原因,偶然的5.0um计数可能是假计数.但在附录1中,阐述连续或定期的5.0um颗粒计数是一个可能被污染事件的一个指示,这个事件应该被调查.这些计数也可能显示一个HVAC暖通空调系统的失败,灌装设备失效或在整个例行操作中或设备安装过程中差的操作。

所有级别区域的自清洁时间

在动态到静态,完成操作后在一个无人的状态下,自清洁时间应是15-20分钟.这个时间是一个指导值。

C级区和D级区的颗粒监控

C级和D级别区域应在动态中被监控,对C级区来说,静态也需监控.这样监控的频率决定于品质风险的管理.警告/动作的极限取决于执行的操作的类型。

以下为各个级别执行操作的例子。

级别	终端灭菌产品生产过程中可进行的操作
A	产品的灌装,通常情况下还是有风险的
B	A级区背景
C	溶液的制备,通常情况下还是有风险的。产品的灌装
D	为灌装作准备,溶液的配制和部件的准备

级别	无菌生产过程中可进行的操作
A	无菌制备和灌装
B	A级区背景

C	用来过滤的溶液制备
D	部件清洗过之后的处理

隔离

隔离环境的背景洁净度级别定于隔离的设计和应用的类型.背景应是一个被控制的环境.对于一个无菌操作过程,它最少是D级.物料进出被认为是最大的潜在污染源.在隔离区域内,仍被认为高风险区域.应当进行日常的监控, 包括对隔离板和手套/袖子系统进行检漏测试.

太平洋仪器设备有限公司

太平洋仪器设备有限公司是一家多年提供污染度分析、监控和解决方案的专业技术团队。自欧、美等先进国家和地区引进各种仪器和设备, 在生命科学领域, 包括提供高效过滤器检漏仪 (美国国家空气技术公司 ATI 公司产品); 尘埃粒子计数仪 (美国 Lighthouse 公司产品) 等。服务内容还包括提供颗粒计数仪在国内的维修、校准等. 具体的产品包括全线的便携, 手握式颗粒计数仪, 在线的远程监控颗粒计数仪, 浮游菌采样仪, 温湿度, 压差, 风速监控, 软件系统集成, 验证, 安装等.

详情请登录: www.pacificinvent.com

Particle Testing Expert
Tel : 86 755 89800403