

无菌制剂自净控制的影响因素和实施策略

王 斌¹, 叶 笑², 李武超², 王 丹¹, 曾媛媛¹

1. 陕西省药品和疫苗检查中心, 陕西 西安 710065

2. 国家药品监督管理局 食品药品审核查验中心, 北京 100076

摘要: 在无菌制剂的生产和质量监管中, 污染控制策略是保障药品安全性和有效性的基石。自净控制作为污染控制策略体系中的核心能力之一, 其重要性日益凸显。通过研究无菌制剂灌装区域自净控制的机制及其关键影响因素, 高风险区域的自净控制要求, 以及提高自净效率的策略和方法, 可为无菌制剂生产企业提供可行的参考方案。

关键词: 无菌制剂; 自净控制; 影响因素; 要求; 实施策略

中图分类号: R954 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2026)05-1458-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2026.05.040

Influencing factors and implementation strategies of self-cleaning control in sterile preparations

WANG Bin¹, YE Xiao², LI Wuchao², WANG Dan¹, ZENG Yuanyuan¹

1. Shaanxi Provincial Center for Drug and Vaccine Inspection, Xi'an 710065, China

2. Center for Food and Drug Inspection of NMPA, Beijing 100076, China

Abstract: In the production and quality supervision of sterile preparations, contamination control strategies are the cornerstone of ensuring drug safety and efficacy. As one of the core capabilities in the pollution control strategy system, self-cleaning control is becoming increasingly important. This article study the mechanism and key influencing factors of self-cleaning control in aseptic preparation filling areas, the requirements for self-cleaning control in high-risk areas, and strategies and methods to improve self-cleaning efficiency, which can provide feasible reference solutions for aseptic preparation production enterprises.

Key words: sterile preparation; self-cleaning control; influencing factor; requirement; implementation strategy

污染控制策略在欧盟药品生产质量管理规范新修订无菌药品附录过程中被首次提出^[1], 其生效后被国际药品认证合作组织 (PIC/S) 和世界卫生组织 (WHO) 采纳^[2-3]。在无菌制剂的生产和质量监管中, 污染控制策略是保障药品安全性和有效性的基石。随着无菌保障技术的演进, 自净控制作为污染控制策略体系中的核心能力之一, 其重要性日益凸显。自净控制不仅是洁净设施维持动态受控状态的基础, 更是贯穿于厂房设计、气流组织、人员干预、环境监测全过程中的管理逻辑。本文通过研究无菌制剂灌装区域自净控制的机制及其关键影响因素, 高风险区域的自净控制要求, 以及提高自净效率的

策略和方法, 可为无菌制剂生产企业提供可行的参考方案。

1 自净控制的机制及其关键影响因素

1.1 自净控制原理

自净的核心原理是空调净化系统通过高效过滤器循环过滤去除空气中的微粒和微生物, 并通过合理的气流组织设计确保洁净区内的空气不断更新和净化。微粒和污染物在高速洁净气流的作用下, 向前运动的惯性会导致它们与空气分离而沉积到地面和操作台面上, 气流速度的大小和方向对于落地粒子和微生物的控制十分重要, 可通过气流可视化进行具体研究^[1]。

收稿日期: 2025-12-10

作者简介: 王 斌, 男, 陕西汉中, 副主任药师, 硕士, 主要从事药品检查研究和药品质量管理。E-mail: 649713396@qq.com

1.2 自净效率的影响因素

1.2.1 换气次数 应通过不同洁净级别区域的自净时间要求确定其换气次数标准,以满足其在最短时间内恢复至其洁净标准范围的自净要求。根据现行版《药品生产质量管理规范》附录 1《无菌药品》第十条(七):生产操作全部结束、操作人员撤出生产现场并经 15~20 min(指导值)自净后,洁净区的悬浮粒子应当达到规定的“静态”标准^[4]。

ISPE《制药工程基准指南系列一无菌生产设施》(第二版)在基于空调净化系统洁净送风且气流混合良好的假设条件下提出了洁净室自净时间和换气次数的简化计算模型,如强度与自净时间的量化关系: $t = (-\ln C_t / C_0) / n \times 60$ (其中 C_0 为初始浓度, C_t 为目标浓度, n 为换气次数(次/h))。

典型案例: C 级,根据 ISO 14644-1、GMP: $\geq 0.5 \mu\text{m}$ 粒子最大允许浓度: 3 520 000 粒/ m^3 ; $\geq 5.0 \mu\text{m}$ 粒子最大允许浓度 29 300 粒/ m^3 ; 房间容积(V): 240 m^3 ; 总送风量(Q)为 4 800 m^3/h ; C_0 : 假设在模拟污染后, $\geq 0.5 \mu\text{m}$ 的粒子浓度达到了 C 级标准上限的 100 倍,即 $C_0 = 352\,000\,000$ 粒/ m^3 ; 换气次数为 20 次/h(ISO 14644 和 GMP 对 C 级区 20~40 次/h 要求)^[5]。可以通过计算得 $t = 13.815$ s 的结论。当然这个结论是最优结论,因此在实际测试中,如自净测试时间远长于 14 s,则需要调查气流组织合理性。

1.2.2 气流风速 B 级、C 级洁净级别的房间为非单向气流,其自净过程系一个“空气稀释过程”,即通过空调净化系统输入的洁净空气对洁净室内空气进行稀释而达到自净,故换气次数为评估自净能力的重要参数。而 A 级洁净区为单向气流,其自净能力是一个“空气置换过程”,即通过层流或 FFU 送入单向流动洁净空气对区域内空气进行快速置换而达到自净,如无菌隔离器通常采用垂直单向流设计,风速范围为 0.36~0.54 m/s,通过高效过滤器(满布率 $> 80\%$)形成层流气流,快速排除污染物。同时单向流能确保隔离器内部 A 级环境在动态下持续稳定,避免紊流导致的微生物污染风险。

1.2.3 气流流型组织 合理的气流组织设计(如单向流或非单向流)能够确保洁净空气均匀分布,单向流要求均匀、平行的流线,最大限度避免受到工艺设备布置和位置变动、人员活动情况等干扰形成局部涡流,而非单向流要求气流能够覆盖功能间设施、设备或操作台面上等难以清洁的位置。

定向控制污染扩散原理:通过单向流(层流)或非单向流(湍流)的定向设计强制气流按预设路径流动(如顶送下回、侧送侧回),将污染物从关键区域(如操作台、产品暴露点)带离,避免滞留。

压差梯度阻断交叉污染原理:通过不同功能区之间的压差控制(如洁净走廊 $>$ 操作间 $>$ 一般区),形成空气流动方向屏障,确保气流从高洁净区流向低洁净区(如 B 级区 \rightarrow C 级区)。通常通过负压设计阻止污染外泄至其他区域。

1.2.4 过滤器性能 高效过滤器的截留效率直接影响自净效果,它是洁净室空调净化系统的“最后一道防线”。主要功能是物理性地捕获空气中的微粒(包括尘埃、微生物等)。其截留效率(通常指对 $0.3 \mu\text{m}$ 粒径微粒的过滤效率,如 H13 为 99.95%, H14 为 99.995%)直接决定了经过过滤后送入洁净区的空气洁净度。

1.2.5 污染源种类 气溶胶类($0.1 \sim 1.0 \mu\text{m}$)可长时间悬浮,主要依赖气流稀释和高效过滤器截留清除;大颗粒物($> 5 \mu\text{m}$)受重力沉降主导,沉降速度较快(如 $5 \mu\text{m}$ 粒子在静止空气中 20 min 内基本沉降);微生物、活性粒子常依附于尘埃载体,高效过滤器需结合消毒措施进行去除^[9]。

1.2.6 污染源位置 主流区(送风口下方):气流速度快,污染物易被快速置换,自净时间最短;涡流区(墙角、设备背侧):气流湍流导致污染物滞留,浓度衰减慢;实测自净时间可能比理论值延长;产尘区(设备运行或人员操作):污染源持续释放,自净需平衡新增污染和稀释速率,自净可能无法快速稳定达标。

2 高风险区域的自净控制要求

2.1 B 级区到 A 级区的转移

我国 GMP 附录 1《无菌药品》第 74 条明确要求:“无菌生产的关键操作应在 A 级区进行,物料转移需采用无菌、防污染的方式”,通常采用的做法是在进入 A 级区的物料、包材和使用的设备组件外使用双层包裹的呼吸袋,或采用 A 级层流下保护的方法(如设置局部 A 级层流、A 级层流小车等)。

2.2 A 级区的单向流保护措施

B 级背景下的 A 级单向流保护区域(如 RABS、隔离器内部、开放式灌装线的关键操作区)是产品暴露或进行高风险操作的核心区域。其“自净”策略的核心在于利用单向流(层流)的物理冲刷作用,快速清除操作期间或干预后可能产生的污染物(主

要是微粒和微生物),使其迅速恢复到符合 A 级动态标准的状态。如风速验证(无菌药品附录(征求意见稿)规定:A 级洁净区应当进行风速测试。其他级别洁净区的风速测试应当基于风险评估的决定,且在污染控制策略中进行描述):确保在操作平面上(通常离高效过滤器出风面 15~30 cm)的平均风速达到并持续稳定在 0.36~0.54 m/s(指导值,如 ISO 14644, EU GMP Annex 1)。边界风速通常要求 ≥ 0.45 m/s。并通过定期的气流流型可视化(烟雾试验),确认气流是单向、平行、无涡流或回流,并能有效覆盖整个 A 级保护区,将污染物向下游(回风口)排出^[7]。

采用隔离器技术生产无菌药品,在将物料传入隔离器的过程中,必须绝对避免对隔离器内部的无菌环境造成任何污染。隔离器技术中最常用的物料传递方式就是采用快速传递窗,在物料传递过程中,需要对隔离器内部进行持续送风,并监测粒子、浮游菌、沉降菌,以确认持续的自净过程对污染有良好的控制作用。

2.3 任何涉及气流扰动或气流改变的操作

气流扰动是洁净区(尤其是 A 级保护区)污染控制的关键影响因素。人员操作(快速运动、放置物品、设备调整)、设备启停、物料传递、门开启、干预措施(如扶起倒瓶、夹起胶塞)等操作会导致气流产生湍流/涡流,扬起沉降或附着在设备表面的微粒和微生物,使人员/设备释放的污染物向上游或侧向扩散,而非被单向流直接带走,甚至导致污染物在保护区内滞留时间延长,增加污染概率。应通过粒子挑战试验科学验证“自净时间”,并在每次干预后严格执行该时间,期间保持单向流运行,并通过连续在线粒子监测实时确认自净效果和区域状态。

我国 GMP 规定“无菌生产所用的包装材料、容器、设备和任何其他物品都应当灭菌,并通过双扉灭菌柜进入无菌生产区,或以其他方式进入无菌生产区,但应当避免引入污染”,在国内某无菌药品生产企业检查发现,C 级→灌装区域 B 级传递窗(用于传递环境监测碟、监测设备、记录用纸和笔等)自净时间设置不合理。传递窗(垂直层流,风速设定 0.45 m/s,高度 2 m),其互锁时间设 2 s,不合理。按单向流理论置换时间计算: $t = \text{风速}/\text{高度} \approx 4.4$ s。实际因物料堆放产生涡流,实测自净时间需 20 s 才能恢复 A 级动态标准($\geq 0.5 \mu\text{m}$ 粒子 $< 3\ 520$

个/ m^3)。互锁时间设置为 2 s,存在每次开门后污染物残留进入 B 级灌装区域的风险,引起灌装 B 级区粒子监测频繁超标。

3 提高自净效率的策略和方法

3.1 合理的自净时间设计

基于“最差情况”的粒子挑战测试^[6]。模拟扰动:在验证中主动引入最剧烈的、预期会发生的操作扰动(如快速挥手、模拟设备维修、物料大量传递),并在扰动发生的同时或刚结束时释放高浓度挑战粒子(如 PAO、DOP 或规定粒径的非活性粒子),模拟真实扰动扬起污染物和引入新污染物的双重效果。动态监测:使用在线粒子计数器,在保护区内关键位置(尤其是产品暴露点、操作面、历史监测高风险点、理论涡流区)连续监测粒子浓度衰减过程。判定标准:从停止释放挑战粒子(或扰动结束)开始计时,直到所有监测点的粒子浓度持续稳定低于 A 级动态标准($\geq 0.5 \mu\text{m}$ 粒子 $< 3\ 520$ 个/ m^3)所经历的最长时间,即为验证的自净时间。

3.2 开展气流模式验证

确保自净能力的物理基础,确认在静态和(尽可能模拟的)动态条件下,气流模式能有效支持污染物的定向清除,并识别潜在风险区域^[10]。

3.2.1 可视化烟雾试验 覆盖范围必须包括整个 A 级保护区及其与 B 级背景的界面(如 RABS 开口、隔离器操作手套区域、传递窗附近)。测试状态:静态测试基础要求:确认设计流型(垂直/水平单向流)合理性。动态模拟:在设备运行、模拟人员操作、模拟物料传递、门开启等扰动场景下进行烟雾试验。观察气流是否能有效覆盖所有关键区域(特别是产品暴露点),以及释放的烟雾是否能被快速、直接地扫向预定回风口,并无滞留。

3.2.2 动态环境监测 连续在线悬浮粒子监测,监测点应覆盖关键位置(包括识别出的潜在高风险点)。一旦粒子计数超过报警限(通常远低于行动限),立即发出警报。并在规定的自净时间内,操作员和 QA 人员可以实时观察粒子浓度下降曲线,确认其是否在预定时间内稳定回落到动态标准,整个过程应有完整的、有时间戳的粒子数据记录,用于事件调查、批记录审核、趋势分析、事件追溯。动态微生物监测:通常采取放置沉降碟和安装浮游菌在线监测装备的方法,实时监测自净过程中的微生物沉降风险^[8]。数据关联分析:将粒子超标事件/趋势与同时进行的操作/干预记录相关联,识别高风险

操作,并将微生物数据、粒子数据、清洁消毒记录、操作记录进行综合分析,评估整个污染控制体系的有效性。

4 结语

本文探讨了无菌制剂灌装区域自净控制技术的原理、关键影响因素和实施策略。结果表明,自净能力是维持洁净区动态环境稳定的核心要素,其效能直接关系到无菌药品的微生物和微粒污染风险控制水平。通过科学设计气流组织、合理设定换气次数、优化高效过滤器配置以及实施基于风险的自净时间验证,可显著提升 A 级灌装区等关键区域的环境恢复能力和抗干扰性能。

自净控制已不仅是空气净化系统的性能指标,更是企业污染控制策略在工程设计和运行管理中的具体体现。将自净理念和技术方法全面嵌入污染控制策略体系,是实现药品生产“质量源于设计”和“风险前瞻防控”的有效路径。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] EU GMP Annex 1: Manufacture of Sterile Medicinal Products [EB/OL]. (2022-08-22). https://www.gmp-compliance.org/files/guidemgr/20220825_gmp-an1_en_0.pdf.
- [2] PIC/S PI 007-6: Recommendation on the Validation of Aseptic Processes [EB/OL]. (2011-01-01). <https://www.gmp-compliance.org/files/guidemgr/PI%20007-6%20Recommendation%20on%20Aseptic%20Processes.pdf>.
- [3] WHO Technical Report Series, No. 1033, Annex 3: WHO good manufacturing practices for sterile pharmaceutical products [EB/OL](2021).<https://www.gmp-compliance.org/files/guidemgr/trs1044-annex-2-gmp-for-sterile-pharmaceutical-products.pdf>.
- [4] 国家药品监督管理局. 关于发布《药品生产质量管理规范(2010年修订)》无菌药品等5个附录的公告 [EB/OL]. (2011-02-24). https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/ypgg_tg/ypqtggtg/20110224164501312.html.
- [5] ISO 14644-1: Cleanrooms and associated controlled environments — Part 1: Classification of air cleanliness by particle concentration [EB/OL]. (2015) <https://www.iso.org/standard/53394.html>.
- [6] ISO 14644-3: Cleanrooms and associated controlled environments — Part 3: Test methods [EB/OL] (2019) <https://www.iso.org/obp/ui/#iso:std:iso:14644:-3:ed-2:v2:en>.
- [7] FDA Guidance for Industry: Sterile Drug Products Produced by Aseptic Processing — Current Good Manufacturing Practice [S]. (U.S. Food and Drug Administration, 2004-09).
- [8] 任杏珠. 医药洁净厂房空调系统确认和环境监测取样点选取探讨 [J]. 煤炭与化工, 2022, 45 (1): 144-150
- [9] 王艳, 李望华, 乔建, 等. 无菌制剂灌装区清洁消毒的实施策略及效果评价 [J]. 现代盐化工, 2025, 52(3): 109-111.
- [10] 张平, 周明皓, 李武超, 等. 药品生产企业洁净区气流流型测试关注点及常见问题分析 [J]. 中国食品药品监管, 2024(12): 88-93.
- [11] 马程鹏, 赵福云, 姚奕合. 不同送风条件下静态电子洁净室排污性能研究 [J]. 邵阳学院学报: 自然科学版, 2025, 22(1): 88-97.

【责任编辑 解学星】