

新版GMP洁净度B级净化区换气次数探讨

陆军

(上海新亚药业有限公司, 上海 201209)

摘要

关于洁净室B级区的换气次数分析计算。

关键词

换气次数; 过滤器效率; 自净时间

中图分类号: TU834.8⁺3

文献标识码: A

文章编号: 1008-455X(2011) 05-0021-03

Discussion of Air Exchange Times for Grade B Cleaning Area Required in New Version GMP

Lu Jun

(Shanghai Xinya Pharmaceutical Co., Ltd Shanghai, 201209)

Abstract: In this article, the calculation method of air exchange times for grade B cleaning area was introduced.

Keywords: air exchange times; efficiency of filter; self-cleaning duration

我国《药品生产质量管理规范》(2010年修订)(以下简称新版GMP)实施以来,关于B级洁净区的送风量、换气次数设计时应取多少?目前还有较大的争论,工程师设计取值差异较大,少的30次/h,多的达到100次/h。笔者就着重B级区的换气次数作一次计算分析和探讨,供大家参考。

新版GMP对于洁净度的要求如表1:

表1 洁净度要求

洁净度级别	悬浮粒子最大允许数 /m ³			
	静态		动态	
	≥ 0.5 μm	≥ 5 μm	≥ 0.5 μm	≥ 5 μm
A级	3520	20	3520	20
B级	3520	29	352000	2900
C级	352000	2900	3520000	29000
D级	3520000	29000	不作规定	不作规定

即: B级洁净区动态时粒子数为一万级,静态时粒子数为百级。

对于分级洁净室,还有洁净室自净时间的要求:“生产操作全部结束,操作人员撤离生产现场并经

15~20 min自净后,洁净区的悬浮粒子应达到表中的“静态”标准。药品或敞口容器直接暴露环境的悬浮粒子动态测试结果应达到表中A级的标准。灌装或分装时,产品的粒子或微小液珠会干扰灌装点的测试结果,可允许这种情况下 $\geq 5.0 \mu\text{m}$ 微粒的测试结果并不始终符合标准。即静态状态下,一定时间自净后要求粒子数达到静态的级别标准,而且对自净的时间有明确的要求。

那么,我们从两方面来看换气次数究竟要多少,一是自净时所需的换气次数,二是B级动态所需的换气次数。首先,看自净所需要的换气次数。

目前,许多设计院设计B级空调净化的过滤器布置流程如下图:

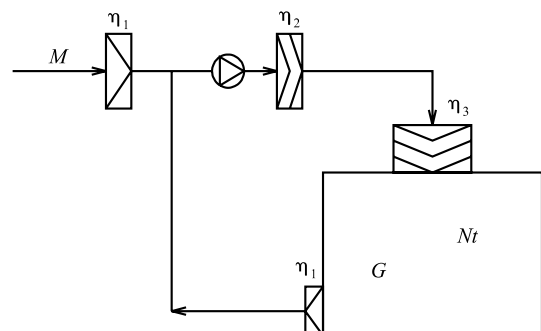


图 B级空调净化的过滤器布置流程

收稿日期: 2011-07-13

作者简介: 陆军(1967—),男,工程师,主要从事项目管理、暖通管理。

Tel: 021-58563780 E-mail: hch6177@126.com

M —大气含尘浓度; (粒/L)

η_1 —初效过滤器效率; (%) (计数效率)

η_2 —中效过滤器效率; (%) (计数效率)

η_3 —末端过滤器效率; (%) (计数效率)

n —换气次数; (次/h)

V —洁净室体积; (m^3)

G —室内单位体积的发尘量; (粒/ $\text{m}^3 \cdot \text{min}$)

Nt —某时间 T (min) 的室内含尘浓度; (粒/L)

N —室内稳定含尘浓度; (粒/L)

N_0 —室内原始含尘浓度, 即 $T=0$ 时的含尘浓度; (粒/L)

S —回风量对送风量之比; (%)

η_n —新风通道上过滤器的总效率, 如果有多个过滤器组合, 可计算总效率; (%)

$$\eta_n = 1 - (1 - \eta_1)(1 - \eta_2)(1 - \eta_3)$$

η_r —回风通道上过滤器的总效率, 如果有多个过滤器组合, 可计算总效率; (%)

$$\eta_r = 1 - (1 - \eta_2)(1 - \eta_2)(1 - \eta_3)$$

根据相关计算公式, 洁净室内瞬时的含尘浓度

是:

$$N_t = \frac{60G \times 10^{-3} + Mn(1-s)(1-\eta_n)}{n[1-s(1-\eta_r)]} \left\{ 1 - \left[1 - \frac{N_0 n(1-s)(1-\eta_r)}{60G \times 10^{-3} + Mn(1-s)(1-\eta_n)} \right] e^{-\frac{nt(1-s)(1-\eta_r)}{60}} \right\}$$

我们就单个房间举例来进行计算, 对 $S \leq 1$, $\eta_r > 99.99\%$, 静态室内条件下, 室内发尘量可以忽略, 可以将上式简化为:

$$\frac{Nt}{N} = 1 + \left(\frac{N_0}{N} - 1 \right) e^{-\frac{nt}{60}}$$

当 $\frac{Nt}{N}$ 为 (1.01, 1.03 等) 我们就可以认为含尘浓度已经基本达到稳定, 进一步可以简化为:

$$nt = 60 \left[\left(\ln \frac{N_0}{N} - 1 \right) - \ln 0.01 \right]$$

如 B 级区为例, $\geq 0.5 \mu\text{m}$ 的粒子数, $\frac{N_0}{N} = 100$, 即动态情况下, 粒子数达到允许的最高浓度的情况下:

$$n = 493/t$$

当 $t = 15 \sim 20 \text{ min}$, 计算得出:

$$n = 25 \sim 33 \text{ 次/h}$$

有关 $\geq 5 \mu\text{m}$ 粒子数的计算也是一样的。

注: 详细计算公式推导见《空气洁净技术原理》。

如果是多个房间组合而成的空调净化系统, 计

算原理也是一样的。事实上, 我们多个房间平均粒子数浓度是不可能高于一万级允许标准的, 设计过滤器组合一般都是偏保守的, 有的系统甚至有二级中效过滤器, 甚至还有 F9 这样的过滤器。(类似我国的亚高效过滤器)

所以, 换气次数的计算应该偏保守的, 是可以接受的。而且大颗粒粒子, 一般都在比较低的水平, 一般都很少, 甚至只有几粒。所以, 国外相关的工程设计 B 级净化区取值一般为 40~50 次/h, 也是有依据的。

我们就某制药厂目前万级房间的二间分装间的自净时间进行了实测。

表 2 分装间自净时间实测

房间	换气次数	动态粒子数 粒/ m^3		达到静态百级时间	理论计算时间
		$\geq 0.5 \mu\text{m}$	$\geq 5 \mu\text{m}$		
分装 1 (一万级)	32	108500	0	15min	13min
分装 2 (一万级)	42	307920	530	11min	12min

从以上比较看出实测和理论计算还是比较接近的。

另外, 比较重要的洁净房间也就是 B+A 级的房间, 比如灌装间, 房间内另有 A 级区 (百级净化装置), 它是单向流, 它具有超强的自净能力, 如果考虑这部分因素, 事实上计算得出换气次数有相当富余量。

另外, 动态 B 级需要的换气次数是多少呢? 显然这和室内的发尘量有关系。

那么假定一间洁净室为 $6 \times 6 \text{ m}$, 层高为 2.6 m 。假定, 目前室内有 4 人, 那么动态时人的发尘量为 $4 \times 5 \times 10^5$ 粒/人·min。

工艺设备的发尘量一般较难计算, 大多为实测。跟据技术手册资料, 一般来讲设备发尘量远小于室内人员的发尘量, 那么我们就假定工艺设备的发尘量和人员发尘量相等, 即为 20×10^5 粒/人·min。

建筑材料的发尘量, 目前已经很少了, 可以忽略不计, 但跟据相关资料取 8 m^2 的地面的室内建材发尘量为一个人静止时的发尘量。那么建材发尘量为 4.5 个人静止时的发尘量, 即为 4.5×10^5 粒/人·min。

$$\text{跟据微粒均匀分布时 } N = N_s + \frac{60G \times 10^{-3}}{n}$$

在不均匀分布时 $N_0 = \Psi N$

N_s —为送风的含尘浓度, 粒/L

Ψ —为不均匀系数

N_0 —为按不均匀分布计算的含尘浓度

N_s 一般取值为 0, 那么 $N = \frac{60G \times 10^{-3}}{n}$, 我们室内的万级浓度标准一般取值为标准的 1/2, 即动态万级 350 粒 / 升的一半。

经计算, $n = 16.3$ 次 / h, 跟据技术手册表格 Ψ 取值为 1.4 左右。

那么 $n = 23$ 次 / h。

也就是说一般来讲, 动态万级所需要的换气次数小于自净所需要的换气次数。

所以, 根据理论计算和工程实测数据, B 级区的换气次数最低建议为 40~50 次 / h, 一般不超过 60 次 / h。否则房间的气流组织比较乱, 回风口难以布

置。气流组织甚至会影响 A 级区域的气流。另外, 计算 B 级区域的换气次数建议可扣除 A 级区域的体积, 如果计算时不扣除, 那就有足够的余量了。当然风量还是要进行负荷的校核计算。如发尘量大的, 还要进行动态的风量计算。

另外, 需要指出的是, 高效过滤器应采用 H13 或以上级别的效率。高效过滤器是经现场 DOP 检漏测试合格。

参考文献:

- [1] 许钟麟, 著. 空气洁净技术原理 [N]. 上海: 同济大学出版社, 1998.



中外药企频频强强联手 共同瞄准开发仿制药市场

今年下半年以来, 中外医药公司频频强强联合, 共同开发国内、国际仿制药市场的趋势已经越来越明显。

继海正药业与美国制药巨头辉瑞制药、先声药业与美国默克公司成立合资公司以来, 9月6日, 复星医药与瑞士龙沙集团在上海成立合资公司, 瞄准中国市场急需的又具有高技术壁垒的仿制药物。

市场人士表示, 跨国企业与本土企业合作, 不仅将有助于提高国内仿制药行业的水平, 还将促使中国医药企业实现产业升级, 并加速国际化。

仿制药市场受青睐

受益于中国经济的快速增长和新医改, 中国医药市场将迎来快速成长的十年。据 IMS 预计, 中国将在 2020 年左右成为全球第二大医药市场。同时, 很多种药品专利到期, 正是中国医药企业进军仿制药市场的好时机。据中国医保商会有关人士介绍, 2011—2015 年全球将有价值 770 亿美元的药品失去专利保护。比如, 2010 年, 辉瑞生产的抗抑郁剂 Effexor 专利到期, 该药曾创下年 38 亿美元的销售纪录; 该公司头号产品一降胆固醇药立普妥的专利将在 2011 年 11 月到期, 在 2010 年辉瑞 678 亿美元的销售中, 立普妥的销售占 107 亿美元。这些药品专利到期将给欧美医药巨头的赢利前景带来巨大压力, 但对国内许多医药企业来说却意味着巨大的市场机遇。

对此, 复星医药高级副总裁李显林向记者表示, 全球专利药物大部分属于跨国制药企业所有, 这些药物通常价格高昂。因此, 复星医药期待通过国际合作, 开发价格更为合理的高端药, 把握市场机遇。

瑞士龙沙集团有 100 多年的专业制药经验, 是全球技术和规模领先的原料药研发和客户定制企业, 在小分子、多肽、组织学等不同领域的制药核心技术研发和生产工艺方面处于全球领先地位。据瑞士龙沙集团管理委员会成员哈里·布特向记者透露, 将与复星医药合作, 通过小分子药品进入仿制药市场。

据悉, 双方首期的投资额达 1 亿元, 各自的出资比例分别为 50%: 50%, 初期研发的药物主要针对抗肿瘤、抗感染以及

心血管等治疗领域。合资公司的目标是 2020 年前成为中国领先的仿制药公司, 向市场提供高端并在价格方面可承受的药品。

哈里·布特指出, 目前中国在全球药品市场的占比不到 2%, 随着中国医药市场的增长, 中国很快将成为世界最大的医药市场。与此同时, 尽管中国也有望成为世界最大的医药生产地之一, 但是目前只有少数企业运用最新技术在生产高端药品, 因此国际合作方面有非常大的潜力可以发掘。

与美国制药巨头辉瑞制药合作的海正药业商业发展副总裁罗家立则告诉记者, 通过成为国际大型医药企业的战略合作伙伴, 可以进一步巩固技术领先的优势。根据海正药业的“十二五”发展规划目标, 该公司将加速从原料药到制剂、从国内市场到国际市场的延伸, 向全球化的仿制药品牌企业转型。

据浙江一家生产原料药的上市公司的相关人士透露, 该公司也正与赛诺非等药企巨头洽谈合资事项, 计划在仿制药方面开展合作。“在专利到期后, 谁能越早实现仿制, 谁的赢利水平也就越高。”该人士表示。

中国药企试水国际化

从目前的情况来看, 医药企业之间的国际合作模式正逐渐被市场接受。海正药业与美国辉瑞制药的合作, 有望为其今年的业绩加分。据介绍, 海正药业过去一直与美国礼来公司 (卷曲霉素等项目) 和先灵葆雅 (恩拉霉素等项目) 有着良好的合作, 今年年初又公布了与礼来公司动物保健品部 Elanco、辉瑞制药兽药保健品部的长期合作协议。目前和辉瑞制药签订长期的全面合作协议, 意味着该公司在进一步深化国际合作, 将有可能承接更多的国际间转移生产订单。

国际化已是中国领先医药企业的发展方向。医保商会的数据显示, 目前国内共有 24 家企业的生产线通过欧美认证, 越来越多的国内制药企业将走向国际舞台。

当然, 国际化的道路并不平坦。现在国内企业对于制剂出口还仅仅停留在建立生产线并进行新药申请的阶段, 这些仅仅是制剂出口的开端, 真正的国际化应是包括海外渠道拓展、自有品牌维护在内的系统工程。(慧聪网)