

# 医药洁净室及相关受控环境标准研究

李笑蕾<sup>1</sup>, 倪明<sup>2</sup> (1. 国家药典委员会, 北京 100061; 2. 中国人民解放军联勤保障部队药品仪器监督检验总站, 北京 100071)

**摘要** 目的: 对国内医药洁净室及相关环境的标准进行比对, 探讨医药洁净环境相关标准存在的问题。方法: 对医药洁净环境的相关标准从检测方法、判定标准等方面分别进行组合、比对、分析和讨论。结果与结论: 国内医药洁净室及相关环境的标准存在相对混乱、滞后等现象, 需标准制定机构协调统一, 建立标准体系; 同时, 应加强环境的检测与监测力度, 共同保障药品生产安全与医疗环境安全。

**关键词:** 空气洁净度; 悬浮粒子; 浮游菌; 沉降菌

中图分类号: R95 文献标识码: A 文章编号: 1002-7777(2020)10-1165-06  
doi:10.16153/j.1002-7777.2020.10.007

## On Standards for Cleanrooms and Associated Controlled Environments

Li Xiaolei<sup>1</sup>, Ni Ming<sup>2</sup> (1. Chinese Pharmacopoeia Commission, Beijing 100061, China; 2. General Station for Drug & Instrument Supervision and Control Joint Logistics Support Force, Beijing 100071, China)

**Abstract Objective:** To compare the domestic pharmaceutical cleanrooms and related environmental standards, and discuss the problems of pharmaceutical clean environment related standards. **Methods:** To compose, compare, analyse and discuss the relevant standards of medical clean environment from aspects of detection methods and determination criterion. **Results and Conclusion:** The domestic Standards for Cleanrooms and Associated Controlled Environments had various questions and problems, including confusion and delay. Related department of Standard-setting ought to coordinate and revise promptly. And it is necessary to establish a standard system. At the same time, environmental testing and monitoring should be strengthened to jointly ensure the safety of drug production and medical environment.

**Keywords:** cleanliness; airborne particle; airborne microbe; settling microbe

洁净室及相关受控环境将空气污染物控制在合适的水平, 以便完成对污染敏感的工作。航天、微电子、制药、医疗器械、食品、医疗等行业的产品和工艺均受益于该控制的应用<sup>[1]</sup>。洁净室是指空气悬浮粒子浓度受控的房间, 可通过特殊的工艺布局、建筑材料、空气净化等方式达到相应的控制级别。医药洁净室是要求空气悬浮粒子和微生物浓度以及温度、湿度、压力等参数受控的医药生产房间或限定的空间<sup>[2]</sup>, 涉及药品、医疗器械生产检验和医疗两个行业, 其性能检测可包含空态、静态和动态3种状态。

近年, 我国医药产业发展迅速, 医药洁净室需求不断增加, 其种类也越来越繁多。目前, 主要包括医药工业洁净厂房、药品洁净实验室、医院手术部及病房、生物安全实验室和负压隔离病房等。医药洁净室的检测越来越受到关注, 《药品生产质量管理规范(2010年修订)》(Good Manufacturing Practices of Medical Products, GMP)规定要求对悬浮粒子和微生物进行动态监控<sup>[3]</sup>; 《中华人民共和国药典》2015年版四部中《9205 药品洁净实验室微生物监测和控制指导原则》(以下简称《中国药典》9205指导原则)中也增加了药品洁净实验室悬

浮粒子和微生物监测周期的指导性意见<sup>[4]</sup>。但是,医药洁净室存在级别分类较复杂、检测与判定标准众多等问题,给标准的选择和检测工作的开展带来较大的挑战。

## 1 不同标准的挑战

据初步统计,国内涉及医药工业洁净厂房、药品洁净实验室、医院手术部及病房、生物安全实验室和负压隔离病房检测的相关标准多达30余份,包含检测方法标准、判定指标标准和二合一的标准,它们之间既可以组合搭配使用,也存在同类标准相互矛盾的情况。

### 1.1 组合适用的标准

#### 1.1.1 检测方法与判定标准组合

洁净室及相关受控环境涉及的标准数量繁多,有的标准仅包含检测方法,有的标准仅提出判定指标,有的标准则二者兼备。针对仅包含检测方法与判定指标的标准,检测人员可考虑二者的适配性,组合使用。

《中国药典》9205指导原则用于指导药品微生物检验用的洁净室的环境检测与控制,明确了监测项目与监测标准,同时给出监测方法按照《医药工业洁净室(区)悬浮粒子的测试方法》GB/T 16292-2010(以下简称GB/T 16292-2010)<sup>[5]</sup>、《医药工业洁净室(区)浮游菌的测试方法》GB/T 16293-2010(以下简称GB/T 16293-2010)<sup>[6]</sup>、《医药工业洁净室(区)沉降菌的测试方法》GB/T 16294-2010(以下简称GB/T 16294-2010)<sup>[7]</sup>的现行国家标准进行。两类标准相辅相成,可在应用中搭配组合完成检测工作。

但是,在标准的搭配组合中仍然存在部分不适配的问题。例如医药工业洁净厂房的微生物指标,检测机构在验收时通常为空态或静态环境,检测方法也多针对静态环境,但目前现行的判定标准均为动态标准,有检测结果但判定困难。调查解决方案,有检测机构检测静态环境,参照旧版《医药工业洁净厂房设计规范》GB 50457-2008(以下简称GB 50457-2008)<sup>[8]</sup>判定;有检测机构检测模拟动态环境,以检测人员模拟工作人员进行。

#### 1.1.2 根据适用范围不同组合覆盖

根据检测对象的不同选用不同的标准,多标准组合,满足客户需求。例如医院内洁净场所种类较多,包括洁净手术部、洁净病房、重症监护

室等,涉及《医院洁净手术部建筑技术规范》GB 50333-2013(以下简称GB 50333-2013)、《医院消毒卫生标准》GB 15982-2012(以下简称GB 15982-2012)等标准。其中,GB 50333-2013专门针对洁净手术部,检测方法与判定标准较为细化,包含细菌浓度(浮游菌、沉降菌)、空气洁净度、末级过滤器检漏、静压差、换气次数、风速、温湿度、噪声、照度等项目;GB 15982-2012检测对象为医疗机构,范围较宽,是强制执行标准,补充了洁净手术部外病房的微生物卫生检测与判定。二者组合可覆盖适用医疗机构全范围。

根据检测对象的不同阶段,选择不同类型的标准(例如设计标准、建筑技术规范类验收标准、日常监测类标准等),多标准相结合,满足不同阶段的检测目的。但是,目前在实际应用中此种标准组合模式同样存在诸多问题。

### 1.2 相互矛盾的标准

#### 1.2.1 级别分类不同

根据种类的不同,医药洁净室有多种分级方式;而按照标准制定时间、制定依据的不同,同类型洁净室的分级方式也有所不同。

医院洁净环境的分级方式按照GB 50333-2013可分为I级、II级、III级、IV级<sup>[9]</sup>;但是GB 15982-2012中又将GB 50333-2013中的4种分级同归为I类环境,其他病房再划分II、III、IV类环境<sup>[10]</sup>。两标准极易混乱,误导使用者。医药工业洁净厂房、药品洁净实验室等药品相关洁净受控环境的分级方式更为复杂。参考国际标准化组织(International Organization for Standardization, ISO)、美国和欧盟,不同的标准采用了不同的分级方式,见表1。

4种分级方式可根据ISO 14644-1《Cleanrooms and associated controlled environments-Part 1: Classification of air cleanliness by particle concentration》(《洁净室及相关受控环境第1部分:空气洁净度等级》GB/T 25915-2010,为ISO 14644-1标准1998版的译文标准,但ISO已于2015年12月15日发布最新2015版,删除了Class 5中“ $\geq 5 \mu\text{m}$ 的粒子”的上限浓度)标准中的Class 5、Class 6、Class 7、Class 8、Class 9近似置换。但实际在粒子数控制上并不能完全对应,即5级 $\neq$ A级 $\neq$ 100级 $\neq$ I级。比对情况见表2。

表 1 不同标准的不同级别分级方式

标准	GB/T 25915-2010	GB 50457-2019	GB/T16292-2010	GB 50333-2013
级别分类	5级、6级、7级、8级、9级	A级、B级、C级、D级	100级、100000级、300000级	I级、II级、III级、IV级

  

洁净度级别	GB 50457-2019		参照 GB 50457-2008		GB 50333-2013			
	洁净度级别	粒子最大浓度限值 / (个/m <sup>3</sup> ) ≥ 0.5μm ≥ 5μm	洁净度级别	粒子最大浓度限值 / (个/m <sup>3</sup> ) ≥ 0.5μm ≥ 5μm	洁净度级别	粒子最大浓度限值 / (粒/m <sup>3</sup> ) ≥ 0.5μm ≥ 5μm		
5级	A级	3520	100级	3500	I级	3500	0	洁净度5级,且相当于原100级
6级	B级	3520	100000级	350000	II级	35200	293	洁净度6级,且相当于原1000级
7级	C级	352000	100000级	3500000	III级	352000	2930	洁净度7级,且相当于原10000级
8级	D级	3520000	300000级	10500000	IV级	11120000	92500	洁净度8.5级,且相当于原30万级

注: 由于 GB/T 16292-2010 中未标注粒子数控制限度, 故参照采用同种级别分类方式的 GB 50457-2008<sup>[3]</sup>。

### 1.2.2 检测方法不同

同一检测对象,不同检测方法,相同判定标准。

《医药工业洁净厂房设计标准》GB 50457-2019于2019年12月1日正式实施,是医药工业洁净厂房环境检测的重要判定标准,包含医药洁净室空气洁净度、环境微生物监测、温度、相对湿度、静压差、照度、噪声(空态)的判定指标,并在“附

录C医药洁净室的验证”中给出需联合执行的标准清单,即《洁净室施工及验收规范》GB 50591-2010(以下简称GB 50591-2010)<sup>[11]</sup>、GB/T 16292-2010、GB/T 16293-2010、GB/T 16294-2010等。但联合执行的标准在浮游菌等检测方法中,培养基的种类、培养温度及培养时间均不同。比对情况详见表3。

表3 GB 50591-2010与GB/T 16293-2010浮游菌检测方法中培养条件

培养条件	GB 50591-2010		GB/T 16293-2010	
	胰蛋白酶大豆琼脂培养基	沙氏琼脂培养基	大豆酪蛋白琼脂培养基	沙氏琼脂培养基
培养基种类	胰蛋白酶大豆琼脂培养基	沙氏琼脂培养基	大豆酪蛋白琼脂培养基	沙氏琼脂培养基
培养温度/℃	35 ~ 37	27 ~ 29	30 ~ 35	20 ~ 25
培养时间	24 h ~ 48 h	3 d	不少于2 d	不少于5 d

注:胰蛋白酶大豆琼脂培养基与大豆酪蛋白琼脂培养基为同种培养基(Tryptic Soya Agar, TSA),沙氏琼脂培养基(Sabouraud Dextrose Agar, SDA)。

试验选择万级洁净实验室,分别按照GB 50591-2010与GB/T 16293-2010标准方法,同时检测浮游菌。结果表明,采样检测的菌落数随培养时间的延长(3 d延长至5 d)而增长,见表4。浮游菌检测方法中,GB 50591-2010中霉菌的培养时间为

3 d,GB/T 16293-2010中霉菌的培养时间为不少于5 d,2种检测方法中培养条件的不同极易影响检测结果。该问题对判定结果的影响性评价仍需大量的实验研究<sup>[12]</sup>。

表4 GB 50591-2010与GB/T 16293-2010浮游菌检测方法的检测试验对比

采样及培养条件	GB 50591-2010		GB/T 16293-2010			
	胰蛋白酶大豆琼脂培养基	沙氏琼脂培养基	大豆酪蛋白琼脂培养基	沙氏琼脂培养基		
采样点数/个	2	2	2	2		
每个采样点平皿数/个	2	2	2	2		
采样量/L	200	200	500	500		
培养温度/℃	35	27	35	25		
培养时间	48 h	3 d	5 d	2 d	3 d	5 d
结果/(cfu·m <sup>-3</sup> )	32	97	118	38	71	104
判定标准/(cfu·m <sup>-3</sup> )	100					

注:TSA与SDA检测日期不同。

### 1.2.3 判定标准不同

同一检测对象,相同检测方法,不同判定标准。

GB 50333-2013与GB 15982-2012标准组合覆盖医疗机构洁净场所,但是也存在矛盾点。例如洁净手术部的微生物指标,GB 50333-2013根据级别

不同、手术区与周边区的不同,对应有不同的细菌最大平均浓度(cfu·m<sup>-3</sup>);GB 15982-2012中I类环境洁净手术部,采用空气采样器法时只有一个统一的最大的空气平均菌落数(cfu·m<sup>-3</sup>),且二者在数值上不对等。比对情况详见表5。

表5 GB 50333-2013与GB 15982-2012中浮游菌判定标准比对

cfu · m<sup>-3</sup>

级别	GB 50333-2013		GB 15982-2012
	手术区	周边区	洁净手术部
I	5	10	
II	25	50	150
III	75	150	
IV	-	-	

试验选择 I 级手术室,按照GB 50333-2013方法检测浮游菌,GB 50333-2013与GB 15982-2012同时判定。结果表明,手术部周边区检测结果为 28 cfu · m<sup>-3</sup>,不符合GB 50333-2013标准(标准规定 10 cfu · m<sup>-3</sup>),但符合GB15982-2012标准(标准规定 150 cfu · m<sup>-3</sup>)。针对同一检测对象采用相同检测方法,不同判定标准,得出不同的结论。

查阅文献发现,目前通用的标准选择方式是采用GB 50333-2013的标准评价洁净室洁净手术部的微生物含量,采用GB 15982-2012作为普通手术室的微生物指标<sup>[13-14]</sup>。有文献认为,GB 15982-2012中要求洁净手术部采样检测和评价标准应按GB 50333-2013执行<sup>[13]</sup>。但笔者认为此种观点仅注意到GB 15982-2012中平皿暴露法“符合GB 50333-2013”的要求,忽略了采用空气采样器法时最大空气平均菌落数≤150 cfu · m<sup>-3</sup>的规定。也有文献指出,GB 50333-2013是验收标准,作为日常监测结果的评价标准可能会导致监测结果合格率偏低<sup>[14]</sup>。

## 2 建议

目前,医药洁净室及相关受控环境的检测存在标准数量多、体系不完善、组合不匹配、矛盾点多等问题。检测机构面对冗杂的标准,为避免检测报告不符合客户或监督部门要求,大量扩项类同的检测能力,耗费人力物力。在检测方法、检测项目、判定标准的选择上也多是依据客户要求、检测经验或行业默认规则等,不同检测机构间标准选择差别较大,缺少系统的标准使用指导。而大量标准的不匹配与矛盾导致同一检测对象因检测方法、判定标准的选择不同而得出不同的检验结论。同时,标准体系的不完善,也为部分受检机构提供了可乘之机,增加了监管难度,加大了环境监控风险。针对以上问题,笔者提出部分建议。

### 2.1 协调组合使用

对现有标准,建议相关部门(例如全国洁净室及相关受控环境标准化技术委员会等单位)可根据标准种类(例如设计标准、建筑技术规范类验收标准,日常监测类标准等)与适用范围(例如医药工业洁净厂房、药品洁净实验室、医院手术部及病房等)等,协调不同标准的制定颁布单位,制定检测方法判定标准的组合使用的指导意见,规范标准的使用,避免检测机构用错标准,出现漏检、错检等现象,也避免部分人员钻标准空子。

### 2.2 统一标准

洁净受控环境相关标准的制定基本是依据ISO 14644为原则,虽然存在诸多矛盾或细节不一致,但存在近似转换的可能,具备协调统一的条件。

级别分类的不同。有领域不同的原因,例如A级、B级、C级、D级分级针对医药洁净厂房及药品洁净实验室,I级、II级、III级、IV级分类方式针对医院手术室及病房。有标准的新旧版本不同的影响,例如,GB 50457-2008在标准更新为GB 50457-2019后,A级、B级、C级、D级的分级方式正式取代了100级、100000级、100000级、300000级,但GB/T 16292-2010、GB/T 16293-2010、GB/T 16294-2010系列标准仍然沿用旧的分级方式,建议在标准更新时对分级方式进行修订,以适应目前检测使用。同时,建议统一不同级别分类中的“粒子最大浓度限值”,将级别对等,以便不同标准可对等使用。

对于检测方法的不同,需增加实验研究以验证方法的差别是否会影响检测结果及影响因子的大小。例如相关实验证明,洁净室静态时沉降菌在地面与0.8 m处检测结果基本一致<sup>[15]</sup>。并根据影响因子的不同,统一检测方法,或特例处理。

对于判定标准的不同,建议可依据标准要求,通过收集的数据和趋势分析,建立自身的洁净室及相关受控环境标准化规程<sup>[6]</sup>,设置警戒限与纠偏限,控制好洁净环境。

### 2.3 建立标准体系

不论是组合使用指导还是统一标准,均为适应市场需求的短期建议,目前可减少洁净环境检测市场的标准混乱问题,但从长期发展来看,建议制定系统的标准体系。

总结现有标准的优劣与实用度,筛选更优检测方法(可包含特例),统一判定标准。建立起一套完整的适用于不同检测对象(医药工业洁净厂房、药品洁净实验室、医院手术部及病房等)的不同阶段(设计、建筑验收、日常监测)的标准体系。

### 2.4 加强检测与监测管理

医药洁净室及相关受控环境是药品生产与医疗工作的重要保障,直接影响到药品安全与患者生命安全。多项研究<sup>[4]</sup>表明,我国目前的洁净受控环境的合格率不高,且级别越高的洁净环境合格率越低。概因洁净室日常管理与维护不足,工作人员无菌操作意识不强,各项管理制度未能完全落实所致。因此,应更加完善我国的洁净受控环境标准,建立符合自身的受控环境标准操作规程,加强对环境的检测与监测,保障药品生产与医院诊疗环境。

## 3 结语

本文对我国现行的主要洁净环境检测标准进行多方面的对比,发现存在标准数量多、体系不完善、组合不匹配、矛盾点多等问题。通过部分实验及查阅相关文献指出这些问题导致的不良后果,并提出了相关建议。

目前,我国的洁净检测市场越来越大,对洁净环境的要求也越来越严格,但相关标准却存在严重的混乱、滞后等问题,急需进行改版、协调统一,建立起适用于我国制药生产与医疗机构的洁净环境检测体系,推动行业标准化进程,满足洁净室及相关受控环境的检测需求。

### 参考文献:

[1] 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. GB/T 25915.3-2010洁净室及相关受控环境 第3部分:检测方法[S]. 2010: II.

- [2] 中华人民共和国住房和城乡建设部. GB 50457-2019 医药工业洁净厂房设计标准[S]. 2019: 6.
- [3] 中华人民共和国卫生部. 药品生产管理规范[S]. 2010附录1: 2.
- [4] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典: 四部[S]. 2015: 396.
- [5] 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. GB/T 16292-2010医药工业洁净室(区)悬浮粒子的测试方法[S]. 2010.
- [6] 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. GB/T 16293-2010医药工业洁净室(区)浮游菌的测试方法[S]. 2010: 3.
- [7] 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. GB/T 16294-2010医药工业洁净室(区)沉降菌的测试方法[S]. 2010.
- [8] 中华人民共和国住房和城乡建设部,中华人民共和国国家质量监督检验检疫总局. GB 50457-2008医药工业洁净厂房涉及规范[S]. 2008: 5.
- [9] 中华人民共和国住房和城乡建设部,中华人民共和国国家质量监督检验检疫总局. GB 50333-2013医院洁净手术部建筑技术规范[S]. 2013: 2.
- [10] 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. GB 15982-2012医院消毒卫生标准[S]. 2012: 3.
- [11] 中华人民共和国住房和城乡建设部,中华人民共和国国家质量监督检验检疫总局. GB 50591-2010洁净室施工及验收规范[S]. 2010. 附录D: 112.
- [12] 谢万勇,杜少平,林创伟,等. 药品生产相关洁净用房浮游菌检测方法探究[J]. 轻工科技, 2018, 34(1): 110-111.
- [13] 祖伟. 手术室空气微生物污染现状及评价方法的研究[D]. 北京: 中国疾病预防控制中心, 2014.
- [14] 王佳奇,沈瑾,孙惠惠,等. 两种采样方法对手术室空气微生物污染状况评价结果分析[J]. 中国消毒学杂志, 2016, 33(6): 521-524.
- [15] 林子琳. 洁净室沉降菌检测采样点高度影响考察研究[J]. 海峡药学, 2017, 29(7): 5.
- [16] 黄启红,熊娟,蔡大川,等. 微生物洁净室管理与检测质量控制规程的探讨[J]. 食品工程, 2018, 2: 5-8.

(收稿日期 2020年3月13日 编辑 郑丽娥)