

# 制药洁净空间的空气净化技术

武法文 王志祥

(中国药科大学制药工程教研室,江苏 南京 210009)

**摘要:**以空气净化技术的理论研究为基础,介绍了纤维过滤材料、空气净化的基本流程、洁净空间微生物的控制、空气净化系统的测试与验证等技术,同时还叙述了其他新型空气净化技术。

**关键词:**空气净化,制药洁净空间,GMP

我国的空气净化技术研究始于20世纪50年代,伴随着电子、航空、精密机械、制药、食品等行业的发展及对空气洁净程度要求的不断提高,空气净化技术获得快速发展。目前常用的空气净化技术有纤维过滤技术、吸附法、非平衡等离子体技术、静电除尘技术、生物过滤法、负离子法、膜分离技术等,在具体应用上,可以是采用某一种方法,或几种方法耦联来去除空气中的固体微粒、微生物和有害气体,达到净化空气的目的<sup>[1~3]</sup>。

近些年我国的制药工业发展迅速,在制药企业的GMP改造和认证中,空气净化系统占有重要位置,其硬件建设和改造是企业资金投入的重点方向之一。GMP对药品生产洁净室(区)的空气净化系统设置、空气洁净度等级、压差、温湿度等都有明确规定。因此,药品生产过程中须采取一定的空气净化措施,以达到一定的洁净度。

空气中含尘浓度是指单位体积空气中所含浮游尘粒的数量。洁净度是指空气中含尘量的多少。含尘浓度越高,则洁净度越低。另外,微生物数量也是医药工业洁净厂房污染控制的主要对象。在中国GMP标准新修订稿(2009年)中,充分借鉴欧盟GMP标准,特别是对无菌药品生产区空气洁净等级提出了更高要求。无菌洁净室(区)是指医药工业洁净厂房中用于无菌作业的洁净室(区),如无菌冻干粉注射剂、无菌分装注射剂、无菌原料药等生产的关键操作区,无菌药品的取样、称量和质量检验室的无菌检查、微生物限度检测等区域。

目前在医药生产领域空气净化工程中广泛采用的是纤维过滤技术,当空气中的尘埃粒子随气流作惯性运动,或作无规则布朗运动,或受某种场力的作用移动而碰到其他物体时,物体表面间存在的范德华力使它们粘在一起。微小粉尘间相互碰撞也会凝并成容易沉降的大颗粒,所以空气中粉尘的颗粒度相对稳定。进入过滤介质的粉尘有更多机会撞击介质,一旦撞上介质就会被粘住。因此采用一定等级的过滤材料就能控制粉尘粒度。

## 1 空气净化技术的理论研究

空气过滤理论的研究始于20世纪,1936年Kaufmann首先把布朗运动和惯性沉淀的概念一同应用到纤维过滤理论中,推导出过滤作用的数学公式。随后Langmuir和Davies等对过滤理论进行发展,最终形成主要以“单一纤维模型”为基础的经典理论,认为过滤效率由惯性效应、截留效应和扩散效应3种机制决定,整个颗粒的捕集是多种效应的结合<sup>[1]</sup>。

现代过滤理论证明了惯性沉淀的正确性和最大穿透力粒子的存在,认为过滤效率是截留效率、布朗扩散效应、重大效应、沉淀效应与压力效应的集合<sup>[4]</sup>。1992年Payet等考虑了气体在单一纤维上的滑动,对经典理论引入修正系数,使理论与实验数据更好地吻合。1995年Rosnert提出了分散在单一纤维体表面的颗粒以不规则

的分布和常形成树枝状结构为特征,建立了最新改善的理论和颗粒在单一纤维体上的空间分布。2001年,Thomas等<sup>[5]</sup>对过滤器在产生阻塞的情况下进行了空气过滤的理论及实验研究,提出了过滤器在滤饼存在的情况下,过滤效率及压力损失的计算模型。

捕集效率和压力损失是评价过滤效果的两个最重要指标。因此在过滤理论的研究过程中,必须把压力损失和过滤效率都表示为微粒特性、分散介质和过滤器的参数的函数,研究压力损失和过滤效率与其他参数的关系,努力提高过滤器过滤效率及降低过滤器压力损失是过滤理论及实验研究的核心任务。

## 2 纤维过滤材料

在控制空气中粉尘粒度的同时也需注意空气的流量问题,因此过滤材料的选择依据是既能有效地拦截尘埃粒子,又不对气流形成过大的阻力。常用的过滤材料是各种非织造布(无纺布),其杂乱交织的纤维形成对粉尘的无数道屏障,纤维间宽阔的空间允许气流顺利通过。为了达到良好的过滤效率,过滤介质中的纤维数量要尽可能多;而为了减小气流阻力,纤维要尽可能细。此外,作为过滤材料的纤维介质应安全、不易老化、成本低。目前广泛使用的材料有玻璃纤维、聚丙烯纤维、聚酯纤维、植物纤维等。实验研究也表明<sup>[6]</sup>,纤维材料的过滤性能与其生产工艺密切相关,荷电纤维滤料具有阻力低、过滤效率较高的特点。不带有荷电的纤维滤料过滤效率比较低,熔喷滤料过滤效率比较高,但滤料阻力也比较大,尤其是过滤风速变大时阻力增加明显。

一般洁净室空调系统需设置3道纤维过滤器,即粗效、中效和高效过滤器。粗效过滤器多采用玻璃纤维,PP、PET、金属丝网等材料,能滤去 $5\mu\text{m}$ 以上的尘埃;中效过滤器除金属丝网外,其他材料与粗效类似,不过其

纤维直径更小,能将 $1\mu\text{m}$ 以上的尘埃粒子除去;高效过滤器(HEPA)主要用超细玻璃纤维和PP材料做成。

## 3 空气净化的基本流程

制药生产洁净空间的空气净化流程如图1所示。即由送风口(装高效过滤器)把经过净化处理的来自送风管路系统的洁净空气送入洁净室,室内产生的尘菌被洁净空气稀释后强迫其由回风口进入回风管路系统,在空调机组的混合段与从室外引入的经过初步过滤的新风混合,再经空调机组初、中效和送风口高效3级过滤后又送入洁净室。洁净室空气经过如此反复循环,就可以在相当一段时期内把污染控制在一个稳定的水平,保持一个适宜的洁净度等级。在洁净空间净化设计及实施过程中,还需考虑室内气流流向、换气次数和气流速度等因素的影响。

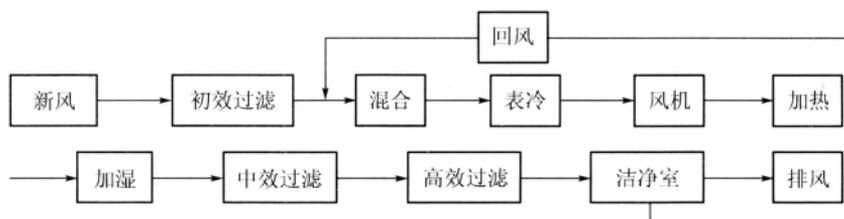


图1 制药洁净空间的空气净化流程

### 3.1 气流组织

洁净室的气流组织主要有3种形式:乱流式、层流式和局部层流式<sup>[7]</sup>。

乱流式气流组织是依靠气流的混合作用,把室内尘粒逐渐排出直至达到平衡。由于是乱流,室内产生的尘粒可以向任一点扩散,其所能达到的洁净度有一个界限。其设计要点是保持正压。优点:简单、方便、费用低;缺点:室内洁净度易受作业人员干扰,易产生涡流。

层流式又分垂直层流和水平层流2种形式,层流洁净室内以平行气流为主方向气流,几乎没有横向之间混掺,平行气流形成一个“活塞”,迅速排除室内产生的污染。优点:不受室内作业人员干扰,能保持高洁净度。换气次数非常多,几乎在运行同时成稳定状态;缺点:费用

高、安装麻烦、扩大规模困难。

局部层流式是集乱流和层流的优点而避免其不足,具体做法是在乱流洁净室内加局部层流或加洁净工作台或加层流罩以满足生产工艺所需要的局部层流,而大面积乱流可以使结构简单、费用减少。在药品制剂生产中使用较多的就是这种气流组织形式。

此外,对于固体制剂车间,由于散尘较多,不宜采用常用的顶送顶回的气流组织形式,因为这样做既容易引起气流的短路,又容易使本已离开工作区的粉尘又重新回到工作区,即形成二次粉尘的飞扬;现在工程中比较常用的做法是采用双层墙的形式顶送侧下回,代替了原来利用内走廊回风的做法<sup>[8]</sup>。后者虽然系统简单且投资少,但由于内走廊相对于各房间为负压,便容易使某些散尘房间粉尘通过内走廊产生交叉污染。为防止交叉污染,还需控制各级压强差,阻止室外或邻室污染空气的侵入,为此,各级洁净区域压差至少保证5 Pa的正压,洁净区与室外的压差保证在10 Pa以上,使空气的流向必须是从关键区或更清洁的区域到环绕区域或低级别的区域。

### 3.2 换气次数

洁净度水平的高低,除由净化空调系统3级过滤效果控制外,还由换气次数控制。在净化系统处于稳定状态时,洁净室内的洁净度与发尘量成正比,与进风量成反比。当空气过滤器效率很高时,进风量越大,微尘经稀释,室内洁净度也越高。换气次数是通过室内的洁净空气量相当于房间体积的倍数(单位是次/h)来表示的。换气次数越大,洁净度级别越高,相应能耗也越高。《洁净厂房设计规范》和GMP(1998)给出了动态下的最低换气次数:1万级20次、10万级15次。

### 3.3 气流速度

气流速度对洁净度是一个重要的影响因素,因为室内微粒污染为均匀分布,净化过程是洁净空气与微粒混合稀释后清除的过程。低流速的有序状态不利于室内微尘的清除,适当的返混是必要的。我国GMP(1998)规定对于100级洁净室,垂直层流为0.3 m/s,水平层流为0.4 m/s。

## 4 洁净空间微生物的控制

作为医药工业洁净厂房污染控制对象的微生物,一般为细菌。细菌形体大小不一,多数在1~10 μm,个别小于1 μm。由于细菌需要水分和营养,所以通常依附于尘粒才能生存,有实验证明空气中浮游菌的含量及变化规律与3~5 μm的尘粒变化规律具有相关性,即细菌的当量直径相当于3~5 μm。实验表明,多种滤材过滤器的除菌效率,粗效为31.5%~81.6%,中效为50%~93.8%,亚高效为94.7%~100%<sup>[9]</sup>。但在微生物的控制上长期存在一个误区,认为只要提高过滤器效率就能达到洁净度等级要求,实际上洁净室空气中的细菌并不完全来自新风,净化空调系统可能积聚细菌,并有可能穿过滤器进入洁净室。另外,生产所用的物料、设备以及生产过程中操作人员都可能携带、产生大量微生物,这些微生物除一部分进入洁净室空间,由空气净化措施处理外,大部分沉积在设备、容器具及人体表面,对于这部分微生物,空气净化措施却无能为力。因此,单靠3级过滤是解决不了细菌污染问题,必须采取清场、清洗、消毒、灭菌等专门技术。对于可搬出洁净室的容器具则送入清洗室清洗、消毒、灭菌,大部分不能移动的设备、生产线,必须在洁净室内进行清洗和灭菌,并定期对空调风管系统进行臭氧灭菌处理。

## 5 空气净化系统的测试与验证

为保证空气净化系统的安全有效实施,确保洁净空间的空气质量,需定期检测以下几个重要指标。

### 5.1 过滤器的完整性

包括过滤器的过滤效率和泄漏测试2个环节,完整性测试是证明高效过滤器满足制药洁净室要求的物理性测试,适用于高效过滤器更换后的确认和确定高效过滤器满足要求的周期性测试。测试前对洁净室及其洁净空调系统进行彻底清洁,在洁净空调系统正常运行时间

不少于30 min后开始测试。采用尘埃粒子计数器对高效过滤器整个断面及连接处进行扫描。测试用气溶胶可以是单分散或多分散液体或固体物质,目前常采用多分散气溶胶,通过测试上下游侧粒子浓度值来评估<sup>[10]</sup>。

$$P(\text{穿透率}) = \frac{\text{上游浓度值}}{\text{下游浓度值}} \times 100\%$$

$$E(\text{过滤效率}) = 100\% - P$$

### 5.2 风量测定、气流流向和房间微压差的测定

(1)风量测定:采用风速×截面积法,送风口的风量由测定的截面积与流经该截面上的气流平均速度相乘求得。

(2)室内气流流向的检测:应考虑好测点布置,对不同的气流组织形式应选择相应的测试点。测定方法:用发烟器或悬挂单丝线的方法逐点观察和记录气流流向,并在有测点布置的剖面图上标出流向。

(3)房间微压差:测定前将所有门关闭,空调系统正常运行,使用倾斜式微压差计、微压表等仪器测量不同房间的静压差,此外还可以通过薄纸条、丝线、或烟雾隔着门缝测试不同房间的气流流向,以判定正负压。

### 5.3 房间洁净度的测试

#### 5.3.1 悬浮粒子的测定

悬浮粒子的测定必须在洁净区风量测定、高效过滤器完整性测试、房间压差测试合格后方可进行。悬浮粒子的测定必须在洁净区空气净化系统正常运行30 min后进行,选择合适的测点,将采样器置于测点,操作者离开测试区,用粒子计数器至少检测3次该点粒子浓度,洁净区各点粒子浓度的平均值为该洁净空间的悬浮粒子的测试结果,每个采样点的平均粒子浓度必须低于或等于规定的级别界限,全部采样点的粒子浓度平均值的置信上限必须低于或等于规定的级别界限。

$$\text{置信上限}^{[11]} UCL = M + t \times SE$$

式中  $UCL$ ——平均值均值的95%置信上限,个/ $m^3$ ;

$M$ ——平均值的均值,个/ $m^3$ ;

$SE$ ——平均值均值的标准误差,个/ $m^3$ ;

$t$ ——95%置信上限的t分布系数,如表1所示。

表1 95%置信上限的t分布系数

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

注:采样点数>9时不需要计算UCL。

#### 5.3.2 微生物的测定

微生物的检测是洁净空间洁净度测试的主要指标,包括沉降菌、浮游菌和物体表面微生物的测试3部分。

(1)沉降菌测试:采用沉降法,即通过自然沉降原理收集空气中的生物粒子于培养基皿中,经若干时间,在适宜的条件下让其繁殖到可见的菌落进行计数,以平板培养基皿中的菌落数来判定洁净环境内的活微生物数,并以此来评定洁净室(区)的洁净度。(2)浮游菌:浮游菌浓度是指单位体积空气含浮游菌菌落数的多少,以计数浓度表示,单位是个/ $m^3$ 或个/L,检测仪器为浮游菌采样器,一般采用撞击法机理的采样器(狭缝式采样器或离心式采样器)。(3)物体表面微生物的测试:一般用棉签间接取样后培养和直接接触法2种测试方法,其中接触法使用Rodac培养皿,测试方法是将培养皿直接接触需要采样的物体表面,培养长出菌落后,计数。

## 6 其他新型空气净化技术

### 6.1 CosaTron技术<sup>[12]</sup>

CosaTron(Control of Secondary Airelectronically)技术,是针对空间粒子运动的特性,在过滤器前设置一组激励电场发生器,形成高压—高频复合交变电场,在风机的导流作用下,空间的尘埃微粒经过这组激励电场,动量增大,并呈电中性,在空间内碰撞、捕捉其他尘埃粒子,从而凝聚增大体积,而后随气流循环,被低效率的过滤器所捕集。运用CosaTron技术能有效改变循环空间中小颗粒数量,提高过滤器对尘埃、臭气及刺激物的捕集效率,从而不断提高环境的洁净度,与普通电除尘器相比,具有节能、高效的特点。

## 6.2 膜分离技术

膜过滤技术与传统过滤方法主要的区别为:后者所依据的是深层过滤的机理,前者则是以表面过滤为机理,其过滤过程只在膜表面发生。以超滤膜作为过滤介质的空气过滤实验显示<sup>[13]</sup>,由于集聚在膜表面的粉尘颗粒很容易被清除,且在每次反吹后,压降均能恢复到初始状态,从而大大延长了膜过滤器的使用寿命。同时由于粉尘完全被截留在膜表面,而超滤膜面较光滑,粉尘容易脱落,过滤阻力有保持定值的趋势。因此,在达到标准的情况下,选择孔隙率大的膜作为过滤介质会使过滤阻力降低,从而节约能源。在保证达到过滤所要求的效率的同时选择大孔径的膜材料,更利于过滤过程的进行。

此外,由于超滤膜的孔径为几百nm,在去除固体粉尘的同时,还能有效除去空气中的大部分细菌等微生物<sup>[14]</sup>。

## 7 结语

制药洁净空间采用一定空气净化技术的目的是控制或去除污染物质(微粒和微生物)对药品的污染,即通过除菌过滤提供洁净无菌空气,采取合理的气流组织形式,控制压差,设置区域控制等综合手段来保障洁净空间达到所需的洁净等级要求。自空气净化技术引入医药工业洁净厂房后,由于认识不足,至今仍把提高空气洁净度等级作为确保药品质量的主要依托,使GMP实施陷入误区。空气洁净技术是一项综合性技术,在选择合适的净化技术手段的同时,还需合理设计空气净化系统,坚持日常维护、监测与管理,强调生产全过程控制,加强净化系统的验证工作等,以确保药品质量。正确对待医药工业洁净厂房中的空气净化措施,客观评价空气净化技术的作用,将有助于我国GMP的深化实施。

### [参考文献]

[1] 吴忠标,赵伟荣.室内空气污染及净化技术.北京:化学工业出版社,2005

- [2] 丁照兵等.室内空气净化技术研究综述.微量元素与健康研究,2008,25(2):63
- [3] 王元元,张立志.室内空气净化技术的研究与进展.暖通与空调,2006,36(12):24
- [4] 付海明,沈恒根.空气过滤理论研究与发展.过滤与分离,2003,13(3):20
- [5] P Thomas, P Penicot, D conta. Clogging of fibrous filters by solid aerosol particles experimental and modeling study. Chem.Eng.Sci., 2001, 56:3549
- [6] 王华英等.净化颗粒物用空气过滤材料性能测试与对比.建筑热能通风空调,2004,23(2):73
- [7] 陆士冰.略谈生化药厂实施的空气洁净技术.生化药物,1994,15(4):302
- [8] 周向阳,熊国华.固体制剂车间空气净化研究.华东交通大学学报,2001,18(3):103
- [9] 缪德骅.正确认识空气净化措施在医药工业洁净厂房中的作用.医药工程设计,2007,28(5):1
- [10] 高岩,朱宏吉.制药工厂空气净化系统的测试和验证.医药工程设计,2006,27(6):26
- [11] 刘春雁等.药厂洁净室空气洁净度的检测.洁净与空调技术,2003(1):38
- [12] 徐利生.一种新型空气净化系统在30万级洁净室中的应用.科技信息,2007(29):20
- [13] 王庚等.膜的微观结构对空气过滤的影响.环境保护,2003(11):46
- [14] 汤崇正等.空气净化除菌的超滤膜.化工新型材料,1993(4):14

收稿日期:2009-10-09

作者简介:武法文(1976-),男,博士,讲师,主要从事制药工程方面的教学及科研工作。