

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2022.06.007

医疗器械生产企业洁净检测分析

梁 谋,宣 泽,刘 欢,付彬彬,李 佳,江志杰[△]

(北京市药品检验所·国家药品监督管理局仿制药研究与评价重点实验室·北京市中药成分分析与生物评价重点实验室,北京 102206)

摘要:目的 为医疗器械生产企业的高效生产运行提供参考。方法 筛选2020年71家医疗器械生产企业洁净检测数据,参照相关标准,收集洁净室数量及面积、温度和相对湿度、换气频率、静压差、沉降菌数、尘埃粒子数,并分析洁净检测现场发现的问题。结果 共检测洁净区249个,洁净室2384间,其中十万级洁净室1215间,万级洁净室1169间。各十万级和万级洁净室的温度、相对湿度、换气频率、尘埃粒子数均符合要求;静压差符合要求的房间分别有201间和179间,静压差均以11~20 Pa为主;分别有236间和120间洁净室检出沉降菌,检出菌数分别以1~2个/皿(143间)及1个/皿(56间)为主,检出房间分别以二更间(52间)和缓冲间(40间)较多。结论 医疗器械生产企业在日常生产过程中,应加强洁净厂房洁净技术参数的监测和设备的维护管理,注重洁净室(区)的设计和施工,以促进生产的高效运行,保障医疗器械产品的质量。

关键词: 医疗器械;生产企业;洁净室;洁净检测

中图分类号:R955

文献标志码:A

文章编号:1006-4931(2022)06-0028-03

Cleaning Test for Medical Device Manufacturers

LIANG Mou, XUAN Ze, LIU Huan, FU Shanshan, LI Jia, JIANG Zhijie

(Beijing Institute for Drug Control·NMPA Key Laboratory of Research and Evaluation of Generic Drugs·Beijing Key Laboratory of Analysis and Evaluation on Chinese Medicine, Beijing, China 102206)

Abstract: Objective To provide a reference for the efficient production and operation of medical device manufacturers. Methods The cleaning test data of 71 medical device manufacturers in 2020 were selected, and the number and area of clean rooms, temperature and relative humidity, ventilation frequency, static pressure difference, number of sedimentation bacteria and dust particles were collected according to relevant standards, and the problems found in the field of cleaning test site were analyzed. Results A total of 249 clean zones and 2384 clean rooms were tested, including 1215 class 100 000 clean rooms and 1169 class 10 000 clean rooms. The temperature, relative humidity, ventilation frequency and dust particle number of each class 100 000 and class 10 000 clean room met the requirements. Among the class 100 000 and class 10 000 clean rooms, 201 and 179 clean rooms which static pressure difference met the requirements, and the static pressure difference was in the range of 11-20 Pa, 236 and 120 clean rooms were detected with sedimentation bacteria, mainly one or two each culture vessel (143 clean rooms) and one each culture vessel (56 clean rooms) were detected, respectively. The rooms where sedimentation bacteria were detected were mainly two watch rooms (52 rooms) and buffer rooms (40 rooms). Conclusion In the process of daily production, medical device manufacturers should strengthen the monitoring of cleaning technical parameters and the maintenance management of equipments, and pay attention to the design and construction of clean room (zone), so as to promote the efficient operation of production and ensure the quality of medical device products.

Key words: medical device; manufacturers; clean rooms; cleaning test

洁净室(区)是对尘粒及微生物含量进行控制的房间(区域),其建筑结构、装备均具有减少污染源介入、产生和滞留的功能^[1]。依照法律法规要求,从事医疗器械生产应具有与之相适应的生产场地和环境条件,包括不同功能区总体布局合理,生产环境整洁,厂房与设施满足产品的质量要求,洁净室(区)的洁净度级别设定应充分考虑产品特性、生产工艺和设备条件^[2-4]。空气洁净级别不同的洁净室(区)之间的静压差应大于5 Pa,洁净室(区)与室外大气的静压差应大于10 Pa,相同级别洁净室间的压差梯度应合理,特殊生产区域应与相邻区域保持相对负压^[5-7]。医疗器械生产企业洁净室

(区)的空气净化系统工作状况良好,洁净技术指标符合规定,对于保证产品质量,避免污染环境和物料,以及保护生产工作人员安全具有重要意义。本研究分析了北京市药品检验所2020年医疗器械生产企业洁净检测数据及检测过程中遇到的问题,为提高检测工作效率及企业生产运营管理提供参考。现报道如下。

1 资料与方法

筛选2020年北京市药品检验所医疗器械生产企业洁净室(区)的洁净级别和面积、温度和相对湿度、换气频率、静压差、沉降菌数、尘埃粒子数等信息。依照《洁净室施工及验收规范》《医药工业洁净室(区)悬浮粒子

第一作者:梁谋,男,硕士研究生,主管药师,研究方向为医药工业洁净厂房洁净检测,(电子信箱)lm308021718@126.com。

[△]通信作者:江志杰,男,硕士研究生,副主任药师,研究方向为医药工业洁净厂房洁净检测,(电子信箱)jiangzhijie@126.com。

的测试方法》《医药工业洁净室(区)沉降菌的测试方法》《无菌医疗器械生产管理规范》中规定的检测方法和判定标准,分析洁净检测现场发现的问题。

2 结果

2.1 检测总体完成情况

依据相关检测方法对洁净室进行洁净检测^[8],2020年共完成医疗器械生产企业洁净检测71家,包括洁净区249个,洁净室2384间,检测面积41269 m²。其中,十万级洁净室1215间,检测面积25284.1 m²;万级洁净室1169间,检测面积15984.9 m²,其中包括阳性室56间,微生物限度室59间,无菌室47间。

2.2 温度和相对湿度

根据相关要求,十万级和万级洁净室(区)的温度在无特殊要求时应保持在18~28℃,相对湿度保持在45%~65%。71家医疗器械生产企业有十万级和万级洁净室共2267间(不包括对温度和相对湿度有特殊要求的117间),温度和相对湿度检测结果符合要求。其中,洁净室温度主要分布在20~24℃(64.71%),相对湿度主要分布在45%~50%(64.93%)。详见表1。

表1 洁净室温度和相对湿度检测结果(n=2267)

Tab.1 Test results of temperature and relative humidity in clean rooms (n=2267)					
温度 (℃)	洁净室数量 (间)	构成比 (%)	相对湿度 (%)	洁净室数量 (间)	构成比 (%)
18~20	426	18.79	45~50	1472	64.93
20~22	781	34.45	50~55	381	16.81
22~24	686	30.26	55~60	283	12.48
24~28	374	16.50	60~65	131	5.78

2.3 换气频率

根据相关标准要求,十万级和万级洁净室(区)对换气频率的要求分别为每小时不少于15次和20次。结果各洁净室换气频率均符合规定,其中十万级洁净室换气频率以每小时15~20次最多(41.23%),万级洁净室换气频率以每小时21~30次最多(49.36%)。详见表2。检测中发现少量洁净室换气频率较高(>60次/小时),因洁净室面积小、送风量较大,换气次数较多的洁净室主要包括一更间、二更间、缓冲间、洁具间等。换气次数较多的直接影响是洁净室环境噪音增大,生产运营成本增加。

2.4 静压差

根据相关要求,不同级别洁净室(区)及洁净室(区)与非洁净室(区)之间的静压差应不小于5 Pa。十万级和万级洁净室静压差符合要求的房间数量分别为201间和179间,其中十万级洁净室的静压差主要维持在11~20 Pa(51.74%),万级洁净室静压差主要维持在11~20 Pa(45.25%)。详见表3。

表2 洁净室换气频率检测结果

Tab.2 Test results of ventilation frequency in clean rooms					
换气频率 (次/小时)	十万级洁净室 [间(%)]	万级洁净室 [间(%)]	换气频率 (次/小时)	十万级洁净室 [间(%)]	万级洁净室 [间(%)]
15~20	501(41.23)	0(0)	51~60	26(2.14)	60(5.13)
21~30	453(37.28)	577(49.36)	61~70	12(0.99)	24(2.05)
31~40	142(11.69)	293(25.06)	71~80	8(0.66)	22(1.88)
41~50	56(4.61)	153(13.09)	>80	17(1.40)	40(3.42)

表3 静压差检测结果

Tab.3 Test results of static pressure difference					
静压差 (Pa)	十万级洁净室 [间(%)]	万级洁净室 [间(%)]	静压差 (Pa)	十万级洁净室 [间(%)]	万级洁净室 [间(%)]
5~10	43(21.39)	58(32.40)	31~40	12(5.97)	14(7.82)
11~20	104(51.74)	81(45.25)	41~50	10(4.98)	4(2.24)
21~30	32(15.92)	22(12.29)			

2.5 沉降菌数

沉降菌数为洁净室环境洁净监测的主要指标之一^[9],十万级及万级洁净室每皿沉降菌数分别应不超过10个和3个。十万级洁净室中共236间(19.42%)检测出沉降菌,以1个/皿(72间,30.51%)及2个/皿(71间,30.09%)居多;万级洁净室共120间(10.26%)检测出沉降菌,以1个/皿(56间,46.67%)居多。详见表4。

表4 沉降菌检出情况

Tab.4 Detection results of sedimentation bacteria					
沉降菌数 (个/皿)	洁净室(间)		沉降菌数 (个/皿)	洁净室(间)	
	十万级	万级		十万级	万级
1	72	56	7	4	0
2	71	38	8	10	0
3	16	26	9	1	0
4	28	0	10	10	0
5	11	0	合计	236	120
6	13	0			

十万级洁净室检测出沉降菌的房间主要包括一更间、二更间、缓冲间、洁净走廊、洁具间、洗衣更衣间,占检测出沉降菌洁净室总数的67.80%;万级洁净室检测出沉降菌的房间主要包括一更间、二更间、缓冲间和洁净走廊,其中,缓冲间占检测出沉降菌房间总数的占比最大(33.33%)。详见表5。

2.6 尘埃粒子数

各洁净厂房尘埃粒子数检测结果均符合规定,但个别使用年限较长、硬件环境较差的洁净室尘埃粒子数较高,需引起重视。企业应加强人员培训,保证生产人员净化程序符合规定,适当增加换气频率,强化空气净化硬件系统维修保养,注意洁净室的日常卫生,从而保证尘埃粒子数水平维持在规定范围内。

表5 检测出沉降菌洁净室的房间分布情况

Tab.5 Room distribution of clean rooms with sedimentation bacteria

十万级洁净室检出情况			万级洁净室检出情况		
房间名称	房间数量(间)	构成比(%)	房间名称	房间数量(间)	构成比(%)
一更间	28	11.86	一更间	6	5.00
二更间	52	22.03	二更间	35	29.17
缓冲间	31	13.14	缓冲间	40	33.33
洁净走廊	24	10.17	洁净走廊	5	4.17
洁具间	14	5.93	其他	34	28.33
洗衣更衣间	11	4.66			
其他	76	32.20			
合计	236	100.00	合计	120	100.00

3 讨论

3.1 现场发现的问题

洁净室设计不合理:71家企业中,1家的洁净室内有承重钢梁,钢梁体积较大,且正对洁净室门口,而洁净室面积较小,且内有实验用操作台和仪器设备,导致进出洁净室不方便,影响实验操作;1家的女闸间和女二更间的门设计较窄,现场测量宽度不足0.6 m,进出时易磕碰到门框;1家的阳性室、无菌室和微生物室面积均仅3.7 m²,根据相关要求,洁净室(区)工作人员人均面积应不少于4 m²。洁净室面积小,给人员进出和日常生产操作及维持内部的洁净环境带来了负面影响;2家阳性室的门向阳性室外打开,这是错误的,为防止污染物扩散,门应向阳性室内打开。

洁净室内实验设备存放位置不合理:有的企业在百级洁净工作台内放置体积较大生产用设备,但洁净工作台的台面面积有限,不便于生产操作,也不易使洁净工作台内部气流保持单向流通。

洁净室维护经验不足:个别企业设备维护人员对洁净室空气净化系统不熟悉,不能及时有效地处理洁净室风量调整及相对湿度调节等一般性问题。

3.2 洁净厂房日常生产和维保建议

对于一更间、二更间和缓冲间等检测出沉降菌概率较高的区域,可适当增加换气次数,或加强对生产人员进出洁净室的程序管理,以此降低对洁净环境的负面影响。目前,一些医疗器械生产企业的部分产品实行订单式生产模式,由于生产期限有严格要求,需短期招聘临时工作人员,更需对人员进出洁净生产区、无菌操作洁净生产区及无菌操作等方面进行培训。对于部分洁净室换气频率较高的情况,应请专业人员对送风系统进行调整,保证洁净室间的压差维持在合理稳定水平^[10],在降低洁净室噪音的同时,也可减少生产成本。对于洁净室的不合理设计,应及时调整,有条件的企业可在后续的洁净厂房升级改造过程中进行优化,特别

是个别企业的阳性室、微生物室、无菌室面积不足4 m²的,应增加洁净室面积,以满足操作需要^[11-13]。

综上所述,洁净区空气净化系统的有效运行是保证洁净度的关键,直接或间接影响医疗器械产品的质量,企业应设置专人专职负责洁净厂房空气净化系统和硬件系统的维护,能及时解决运行管理中的常见问题,提高生产过程中安全风险的处理能力^[14-16]。

参考文献

- [1] YY/T 0033-2000, 无菌医疗器械生产管理规范[S].
- [2] 国家食品药品监督管理总局. 关于发布医疗器械生产质量管理规范的公告[EB/OL]. (2014-12-29)[2021-03-07]. <https://www.nmpa.gov.cn/ylqx/ylqxggtg/ylqxqtgg/20141229120001903.html>.
- [3] 中华人民共和国国务院. 医疗器械监督管理条例[EB/OL]. (2014-03-07)[2021-03-07]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/flxzhfg/20140307120001788.html>.
- [4] 国家食品药品监督管理总局. 医疗器械生产监督管理办法[EB/OL]. (2017-11-21)[2021-03-07]. <https://www.nmpa.gov.cn/ylqx/ylqxfgwj/ylqxbmgzh/20171121171401316.html>.
- [5] 国家食品药品监督管理总局. 关于发布医疗器械生产质量管理规范附录体外诊断试剂的公告[EB/OL]. (2015-07-10)[2021-04-07]. <https://www.nmpa.gov.cn/ylqx/ylqxggtg/ylqxqtgg/20150710120001136.html>.
- [6] 国家食品药品监督管理总局. 关于发布医疗器械生产质量管理规范附录无菌医疗器械的公告[EB/OL]. (2015-07-10)[2021-04-07]. <https://www.nmpa.gov.cn/directory/web/nmpa/xxgk/ggtg/qtggtg/20150710020001440.html>.
- [7] 国家食品药品监督管理总局. 关于发布医疗器械生产质量管理规范附录植入性医疗器械的公告[EB/OL]. (2015-07-10)[2021-04-07]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/qtggtg/20150710050001508.html>.
- [8] GB50591-2010, 洁净室施工及验收规范[S].
- [9] 李诗华, 李建新, 刘长富, 等. 洁净室中沉降菌测量不确定度评定[J]. 食品安全质量检测学报, 2019, 10(23): 8115-8117.
- [10] 刘金卯. 医药洁净室压差调试方法及常见问题探讨[J]. 黑龙江科技信息, 2016(10): 39.
- [11] 张林坤, 林佳音. 医药洁净厂房设计中典型问题[J]. 中华建设, 2015(6): 88-89.
- [12] 周永恒. 当前我国洁净工程设计中的若干问题[J]. 工业设计, 2015(8): 98.
- [13] 鲍方名. 2014年苏州94家医疗器械生产企业微生物实验室设计现状调查[J]. 中国药事, 2016, 30(6): 582-587.
- [14] 唐剑, 袁文杰. 医疗器械生产企业空气净化系统监管研究[J]. 中国医疗器械杂志, 2020, 44(1): 71-75.
- [15] 任全华. 医疗器械洁净厂房悬浮粒子检测与运行中的问题[J]. 医疗装备, 2018, 31(7): 36-37.
- [16] 毛升琼. 医药行业洁净室检测维护实用策略初探[J]. 化工管理, 2018(8): 97-98.

(收稿日期: 2021-05-12; 修回日期: 2021-08-21)