

医疗器械洁净室（区）检查要点指南（2013版）

随着无菌医疗器械和体外诊断类产品的发展,我国相继颁布实施了《医疗器械生产质量管理规范》和《体外诊断试剂生产实施细则》等法规要求,以提高医疗器械产品生产总体水平,以保障医疗器械产品的安全性、有效性这一基本准则为出发点,与国际标准相接轨,督促指导医疗器械生产企业进行规范化、标准化和规模化生产。法规规定,医疗器械的生产首先要具备满足要求的基础设施和工作环境,对于无菌医疗器械、体外诊断试剂产品而言,洁净室(区)的硬件条件必不可少,因此对于洁净室(区)的环境控制要求得到了行业的普遍关注。

洁净室(区)是无菌医疗器械、体外诊断试剂产品生产过程中不可缺少的生产环境,其环境控制水平直接或间接的影响着医疗器械产品的质量。本检查要点指南旨在帮助北京市医疗器械监管人员增强对医疗器械洁净室(区)相关过程的认知和把握,指导全市医疗器械监管人员对医疗器械生产企业洁净室(区)控制水平的监督检查工作。同时,为医疗器械生产企业在洁净室(区)环节的管理要求提供参考。

本指南主要以现行医疗器械法规、标准中对于洁净室(区)的规定为基础,尤其是以《无菌医疗器械生产管理规范》(YY0033-2000)的相关要求为主,部分借鉴了《医药工业洁净厂房设计规范》(GB50457-2008)、《洁净室及相关受控环境 第3部分:检测方法》(GB/T 25915.3-2010)等国家标准的相关要求。不同产品生产企业

可结合自身实际情况遵照执行。当国家相关法规、标准、检查要求发生变化时，应重新讨论以确保本指南持续符合要求。

一、适用范围

本指南可作为北京市药品监督管理局组织、实施的《医疗器械生产企业许可证》核发、变更、换证等现场检查、医疗器械质量管理体系考核、医疗器械生产质量管理规范无菌医疗器械实施细则、医疗器械生产质量管理规范植入性医疗器械实施细则检查、体外诊断试剂生产实施细则检查、医疗器械生产监督检查等各项涉及洁净室（区）检查的参考资料。

二、检查要点及流程

以下检查要点的表述主要分为对现场情况和文件资料的检查两部分，但在实际检查过程中应特别注意现场查看、询问、记录的情况与企业的规定、文件、记录的符合性。

1. 现场观察企业生产、检验洁净室（区）环境

(1) 洁净室（区）内人流、物流走向是否交叉。

(2) 进入一更是否进行换鞋、脱外衣，洗手，是否设置感应龙头、长把龙头或脚踏开关龙头、是否设置烘干器，是否设置门档和防昆虫设施，是否张贴洗手步骤。

(3) 进入二更是否进行穿洁净工作服（鞋）或无菌工作服（鞋）、口罩、帽子、手消毒。手消毒剂是否定期更换，以防止产生耐药菌种。

(4) 二更是否设置整衣镜、方便穿洁净工作服或无菌工作服设施，是否张贴更衣流程。是否设置存衣、挂衣设施。二更中暂存的洁

净工作服和工作帽是否有防污染措施。洁净工作服和工作帽是否有效遮盖内衣、毛发；对于无菌工作服还能包盖脚部，并能阻留人体脱落物。一更使用的鞋是否与洁净室（区）使用的鞋有效分隔。

（5）是否设置缓冲间或风淋室，洁净室（区）工作人员超过 5 人的，风淋室旁是否设置旁通门。风淋室是否有防止门同时开启的措施。

（6）洁净室（区）内工作人员是否穿拖鞋，化妆及佩戴饰物等，是否将个人物品带入洁净室（区）。

（7）洁净室（区）内是否设置洁具间、洗衣间、工位器具间以及中间库等辅助功能间。洗衣间是否布置了整衣晾衣区域，是否具备了洁净工作服或无菌工作服消毒灭菌措施，是否确定了洁净工作服或无菌工作服存放方式。洗衣间洗衣设施配备是否合理，以满足洗衣、洗鞋需求。衣服和鞋是否分别清洗。不同洁净度级别洁净室（区）使用的洁净工作服或无菌工作服是否定期在规定级别洁净环境中分别清洗、干燥、整理和保存，并区别使用。洁净工作服和无菌工作服清洗是否按要求使用工艺用水。

（8）洁具间、洗衣间、工位器具间以及需要使用工艺用水的功能间是否设置了必要的水路管道、水池，是否标识工艺用水的种类和流向。是否设置地漏（万级及以上洁净室（区）不宜设置地漏），地漏是否具有防倒灌措施。地漏是否及时清洁、消毒。

（9）是否设置了与产品生产工艺相对应的专用功能间或区域，如注塑间、干燥间等，其送回风管理和配置的设备是否符合法规、标

准规定和工艺的要求，必要时是否设置了缓冲间或气闸室。注塑间内是否设置了模具存放区域，并采取有效的防护措施。

(10) 是否设置了物料入口，入口处是否采用风淋或传递窗，是否进行净化处理，是否有防止窗同时开启的措施，门窗是否密封良好。

(11) 洁净室（区）内是否设置了独立的成品出口。

(12) 生产无菌和植入性医疗器械生产企业，对于新建实验室的，生产企业是否分别建立万级下局部 100 级的无菌检验室、微生物限度室和阳性对照室（包括人流、物流相对独立）。对于实验室改造中确有较大难度的，无菌检验室、微生物限度室可共用（但应进行清场），阳性对照室应配备百级洁净工作台；阳性对照室如处于非受控环境，应提供验证资料，并配备生物安全柜。生产体外诊断试剂的生产企业是否建立了微生物实验室，用于环境和水质监测。

(13) 洁净室（区）的墙面、地面、顶棚表面是否平整、光滑、无裂缝，无霉迹，各接口处是否严密，无颗粒物脱落，不易积尘，便于清洁，耐受清洗和消毒。洁净室（区）内的管道、墙上设施与墙壁或顶棚接触部位是否密封。

(14) 洁净室（区）内是否使用无脱落物、易清洗、消毒的清洁卫生工具。

(15) 洁净室（区）内不同洁净度功能间之间，门的开启是否向着洁净度级别高的方向，门是否密封良好。洁净室（区）内回风口是否被遮挡。

(16) 洁净室（区）内是否设置了安全门，是否具有敲击工具。

(17) 洁净室（区）内是否使用漆面或木质材质物品。操作台是否光滑、平整、无缝隙、不脱落尘粒和纤维、不易积尘并便于清洗消毒。

(18) 相邻不同洁净级别功能间之间是否设置了压差表，压差表是否贴有计量校准标识。压差表零点精度是否符合要求。相同洁净度级别洁净室（区）间的压差梯度是否合理。

(19) 洁净室（区）内是否合理设置了温湿度计，是否贴有计量校准标识。

(20) 洁净室（区）内是否设置了空气消毒装置，如设置紫外线灯，是否设置总开关。紫外线灯管是否定期更换。

(21) 产品生产工艺需要使用工艺用气的，是否设置了工艺用气通道，工艺用气通道是否设置了净化处理装置，空气压缩机是否能有效防护。

(22) 洁净室（区）内特殊生产工序需要 100 级洁净环境的，是否配备层流罩、洁净工作台等设备。体外诊断试剂阳性物质处理是否在万级环境下阳性间进行，并配备生物安全柜。阳性间是否具备灭活设施、原位消毒设施，生物安全柜的使用不得对洁净环境造成污染，对于进行危险度二级及以上的病原体操作的，空气是否经除菌过滤后排出。

(23) 是否配置了洁净室（区）环境监测设备及配套用实验用设备，如尘埃粒子计数器、风量罩或风速仪、以及用于沉降菌或浮游菌检测的培养箱（培养细菌或真菌、霉菌）设备和培养皿、配制所用试

剂等。

(24) 空调机组设置是否合理，压差表是否进行计量校准，是否标明初、中效位置及气流走向。使用臭氧方式进行环境消毒的，是否配置臭氧发生器。对于有干燥要求的，是否配置除湿设备。

(25) 不同空气洁净级别区域之间的物料传递如采用传送带时，是否进行分段传送。

2. 查阅企业洁净室（区）有关的管理文件、记录

(1) 是否提供了洁净室（区）平面图，是否与实际情况一致，是否标识了不同产品、不同工序对应的洁净环境，是否避免了人流物流交叉。

(2) 是否制定了人员卫生管理规定。

(3) 是否提供了工作人员进出洁净室（区）的记录，当外来人员检查或参观时，是否提供了人员登记记录。

(4) 是否提供了第三方体检机构出具的洁净室（区）工作人员定期体检证明，以控制特殊疾患人员进入洁净室（区）直接接触产品。

(5) 是否提供了洁净室（区）工作人员手消毒记录。

(6) 是否提供了洁净室（区）工作人员手细菌总数的检测记录。

(7) 是否对进行洁净室（区）内工作人员进行了微生物知识等方面的培训，是否保留培训记录。

(8) 是否制定了物料净化管理规定。

(9) 是否制定了洁净（无菌）工作服管理规定。

(10) 是否提供了洁净（无菌）工作服清洗、消毒灭菌记录。

(11) 是否制定了洁净室（区）卫生管理规定，包括设备、工装模具及工位器具清洁存放规定；操作台、场地、墙壁、顶棚清洁规定以及清洁工具的清洁及存放规定；消毒剂选择、使用的管理规定；空气消毒规定；清场管理规定以及洁净环境日常监测管理规定等。

(12) 是否提供了工位器具清洗、消毒灭菌记录。

(13) 是否提供了洁净室（区）卫生清洁记录。

(14) 是否提供了洁净室（区）空气消毒记录。

(15) 使用紫外线灯进行洁净环境消毒的，是否提供了紫外线灯使用记录。

(16) 是否提供了洁净环境清场记录。

(17) 是否提供了洁净室（区）沉降菌（或浮游菌）监测布点图。

(18) 是否提供了洁净环境日常监测记录。

(19) 如果空调系统不是连续开启，是否提供了空调系统开关时间和洁净室（区）使用时间的记录。

(20) 是否提供了工艺用气检测记录。

(21) 是否提供了洁净环境第三方检验机构监测记录、检测设备计量证书。

(22) 是否提供了空调机组中效清洗、高效更换、压差监测等维护记录。

参考资料

目 录

第一部分 洁净室（区）基本知识

- 一、洁净室（区）的定义
- 二、洁净室（区）的预期用途
- 三、洁净室（区）适用的产品
- 四、洁净室（区）的构成
- 五、洁净室（区）的洁净度级别和设置原则
- 六、洁净室（区）的日常监测项目
- 七、影响洁净室（区）洁净度的主要因素

第二部分 洁净室（区）管理要求

- 一、洁净室（区）总体要求
- 二、洁净室（区）设计和装修要求
- 三、洁净室（区）环境控制要求
- 四、洁净室（区）验证要求
- 五、洁净室（区）运行管理和日常维护要求

第一部分 洁净室（区）基本知识

一、洁净室（区）的定义

洁净室（区）是指将一定空间范围内的空气中的尘粒、微粒子、有害空气、细菌、微生物等污染物排除，并将室内温度、洁净度、室内压力、气流速度与气流分布、噪音振动及照明、静电控制在某一需求范围内，而所给予特别设计的房间。其建筑结构、装备及其作用均具有减少该房间（区域）内污染源的介入、产生和滞留的功能。不论外在空气条件如何变化，其室内均能具有维持原先所设定要求的洁净度、温湿度及压力等性能的特性。对于医疗器械而言，洁净室（区）包括生产区域和检验区域。

《无菌医疗器械生产管理规范》（YY0033-2000）标准中对洁净室（区）定义有了明确的规定，即需要对尘埃及微生物含量进行控制的房间（区域），其建筑结构、装备及其作用均具有减少对该房间（区域）内污染源的介入、产生和滞留的功能。

《洁净室及相关受控环境 第1部分：空气洁净度等级》（GB/T 25915.1-2010）中规定，洁净室（区）是指空气悬浮粒子浓度受控的房间或专用空间。洁净区可以是开放的或封闭的，可在也可不在洁净室内。

二、洁净室（区）的预期用途

洁净室（区）最主要的作用在于控制产品所接触大气的洁净度及温湿度，使产品能在一个良好的环境空间中生产、制造和微生物检验，

此空间我们称之为洁净室（区）。

三、洁净室（区）适用的产品

（一）适用于通过最终灭菌的方法、通过无菌加工技术使产品无任何存活微生物的医疗器械以及体外诊断试剂产品的生产，如血管内支架、骨科植入物、体外诊断试剂等。

（二）需要控制初始污染菌的医疗器械品种，如透析粉（液）等。

（三）与产品直接接触的单包装。

四、洁净室（区）的构成

一般情况下，洁净室（区）是指医疗器械生产和检验所需的工作环境，对于生产环节，应包括与生产产品工艺流程相对应的功能间，如注塑间、干燥间等；对于检验环节，应包括与检验有关的功能间，如阳性对照间、无菌检验间和微生物限度间等；为生产服务的辅助功能间，如洗衣间、洁具间等以及连接各功能间的缓冲过渡通道。

五、洁净室（区）的洁净度级别和设置原则

（一）洁净度级别

洁净度：洁净环境内单位体积空气中含大于或等于某一粒径悬浮粒子的允许统计数。

依据《无菌医疗器械生产管理规范》（YY0033-2000）标准，洁净室（区）的环境级别分为 30 万级、10 万级、万级和 100 级。

表 1 《无菌医疗器械生产管理规范》（YY0033-2000）中空气洁净度等级

洁净度级别	尘埃最大允许数，个/m ³		微生物最大允许数	
	≥0.5 μm	≥5 μm	沉降菌，个/皿	浮游菌，个/m ³
100 级	3, 500	0	1	5

10, 000 级	350, 000	2, 000	3	100
100, 000 级	3, 500, 000	20, 000	10	500
300, 000 级	10, 500, 000	≤60, 000	15	—

《医药工业洁净厂房设计规范》(GB50457-2008) 中对洁净度等级也作出了相关的规定。

表 2 《医药工业洁净厂房设计规范》(GB50457-2008) 中医药洁净室(区) 空气洁净度等级

空气洁净度等级	悬浮粒子最大允许值 (个/m ³)		微生物最大允许值	
	≥0.5 μm	≥5 μm	浮游菌 (cfu/m ³)	沉降菌 (cfu/皿)
100 级	3, 500	0	5	1
10, 000 级	350, 000	2, 000	100	3
100, 000 级	3, 500, 000	20, 000	500	10
300, 000 级	10, 500, 000	60, 000	—	15

(二) 设置原则

除了上述标准之外, 国家食品药品监督管理局 2009 年发布的《医疗器械生产质量管理规范》(试行) 中分别规定了植入性医疗器械洁净室(区) 设置原则和无菌医疗器械洁净室(区) 设置原则, 《体外诊断试剂生产实施细则》(试行) 中也规定了相应产品生产环境级别要求, 生产企业应结合相应法规要求和技术标准要求识别并确定本企业洁净环境级别, 并验证后执行。医疗器械法规和标准没有规定的, 生产企业可参照上述要求确定产品生产洁净级别, 或自行验证并确定产品的生产洁净级别。

洁净室(区) 洁净度级别设置原则:

1. 采用使污染降至最低限的生产技术, 以保证医疗器械不受污染

或能有效排除污染。倡导技术进步，建议用先进的生产技术。包括先进的生产工艺、先进的设备、工装和设施等。在生产过程中尽量减少人为因素，最大程度地使产品不暴露在操作环境中，尽可能避免人与产品的直接接触。

2. 植入和介入到血管内器械，不清洗零部件的加工，末道清洗、组装、初包装及其封口，不低于万级。植入到人体组织、与血液、骨腔或非自然腔道直接或间接接触器械，（不清洗）零部件的加工、末道清洗、组装、初包装及其封口等，不低于 10 万级。与人体损伤表面和粘膜接触器械，（不清洗）零部件的加工、末道精洗、组装、初包装及其封口，不低于 30 万级。

与无菌医疗器械的使用表面直接接触、不清洗即使用的初包装材料，宜遵循与产品生产环境的洁净度级别相同的原则，使初包装材料的质量满足所包装无菌医疗器械的要求。若初包装材料不与无菌医疗器械使用表面直接接触，不低于 30 万级。对于有要求或无菌操作技术加工的，在万级下的局部 100 级洁净室（区）内。洁净工作服清洗、干燥和穿洁净工作服室、专用工位器具的末道清洗与消毒的区域的空气洁净度级别可低于生产区一个级别。无菌工作服的整理、灭菌后的贮存应在万级洁净室（区）内。

医疗器械法规规定，高风险生物活性物料（如强毒微生物、芽孢菌制品、激素类试剂组分、放射性物质）的操作应使用单独的空气净化系统，与相邻区域应保持负压，排出的空气不应循环使用；阴性、阳性血清、质粒或血液制品的处理操作应当在至少万级环境下进行，

与相邻区域保持相对负压，并符合防护规定；生产激素类试剂组分的洁净环境应当采用独立的专用的空气净化系统，且净化空气不得循环使用；强毒微生物操作区、芽胞菌制品操作区应与相邻区域保持相对负压，配备独立的空气净化系统，排出的空气不得循环使用。酶联免疫吸附试验试剂、免疫荧光试剂、免疫发光试剂、聚合酶链反应（PCR）试剂、金标试剂、干化学法试剂、细胞培养基、校准品与质控品、酶类、抗原、抗体和其他活性类组分的配制及分装等产品的配液、包被、分装、点膜、干燥、切割、贴膜、以及内包装等工艺环节，现场核实，至少应在 10 万级洁净环境中进行操作，无菌物料的分装必须在局部 100 级洁净环境下进行。

无菌实验室原则上应设 3 间万级下的局部 100 级洁净室（区），用作无菌室、阳性对照室和微生物限度室。无菌检测实验室原则上应当和洁净生产区分开设置，有独立的区域、单独的空调送风系统和专用的人流物流通道及实验准备区等。阳性对照室应配备百级洁净工作台；如阳性对照室处于非受控环境，应提供验证资料，并配备生物安全柜。

企业可在启用的洁净室（区）入口处张贴洁净室（区）平面图，标识洁净室（区）布局、环境控制级别以及人流物流走向等。

六、洁净室（区）的日常监测项目

依据《无菌医疗器械生产管理规范》（YY0033-2000）标准，洁净室（区）的监测项目包括温湿度、压力、风速、换气次数、尘埃粒子数、沉降菌或浮游菌。

表3 《无菌医疗器械生产管理规范》(YY0033-2000) 中环境监测项目

监测项目	技术指标				监测方法	监测频次
	100 级	10, 000 级	100, 000 级	300, 000 级		
温度, °C	(无特殊要求时) 18~28				JGJ 71	1 次/班
相对湿度, %	45~65					1 次/班
风速, m/s	水平层流≥ 0.4 垂直层流≥ 0.3	—	—	—		1 次/月
换气次数, 次 / h	—	≥20	≥15	≥12		1 次/月
静压差, Pa	不同级别洁净室(区) 之间≥5 洁净室(区)与室外大气≥10					1 次/月
尘埃 个 /m ³	≥ 0.5 μm	≤3, 500	≤350, 000	≤3,500,000	GB/T 16292	1 次/季
	≥5 μm	0	≤2, 000	≤20, 000		
浮游菌数, 个 /m ³	≤5	≤ 100	≤ 500	—	GB/T 16293	1 次/季
沉降菌数, 个 /皿	≤1	≤ 3	≤ 10	≤ 15	GB/T 16294	1 次/周

七、影响洁净室(区)洁净度的主要因素

- (一) 医疗器械产品自身特性
- (二) 医疗器械生产工艺
- (三) 人员、设施卫生要求

由于患者或工作人员自身带菌而污染或由于和非完全无菌的用具, 器械和人的接触而污染

- (四) 大气环境

由于空气中所含细菌的沉降、附着或被吸入而污染

- (五) 其他

由于昆虫等其他因素而污染细菌还可能产生毒性物质、色素等代谢产物

表4 污染物来源

污染类型	示例	来源：(举例)	处理方法：(举例)
非活性 (粒子)	金属斑点 —服装纤维	—设备 —员工服装 —外界空气 —水供应	—浮游粒子通过HEPA过滤 —接触地方清洗和灭菌 —水纯化系统
活性 (微生物)	—细菌 —发酵菌	—人员 —水 —外界空气 —设备, 工具	—浮游粒子通过HEPA过滤 —液体无菌过滤 (0.2um) —组分蒸汽灭菌或辐射灭菌
内毒素 (通常和浮游细)	—来自某种生物 (通常为水生) 的细胞壁残渣	—暴露一段时间之后的湿设备更换零部件或者容器/密封装置	—热苛性钠溶液 —高温 (>200°C) 根据时间决定

第二部分 洁净室（区）管理要求

一、洁净室（区）总体要求

无菌医疗器械和体外诊断试剂产品生产在条件可能的情况下，厂区应尽可能的选择在空气清新、含尘含菌量低、无有害性气体等周围环境较为清洁和绿化较好的地区，不要选在多风沙的地区和有严重灰尘、烟气、腐蚀性气体污染的工业区。若条件不允许，必须位于工业污染或其它人为污染、灰尘较严重的地区时，要在其全年主导风向的上风侧。厂区内的主要路面、消防车道等应平整宽畅，尽量选用坚固、不易起尘以及防火的材料建造。洁净室（区）应尽量远离铁路、公路、机场等交通干道，且与交通主干道之间的距离不宜小于 50m。不论是新建或改建的洁净车间周围都要进行绿化，四周应无积水、无垃圾、无杂草等。对于洁净室（区）的总体布局应遵循以下原则：洁净室（区）位置要尽量设在人流物流较少的地方。洁净室（区）内布局人流方向要由低洁净度级别的洁净间向高一级别的洁净间过渡。在不影响生产工艺流程的情况下，要按照产品实现过程的顺向布置，并尽可能将洁净度要求相同的洁净室（区）安排在一起。为了减少交叉污染和便于系统布置，在同一洁净室（区）内，应尽量将洁净度要求高的工序布置在洁净气流首先到达的区域，容易产生污染的工序布置在靠近回、排风口的位置。在相关设备布局方面，洁净室（区）内只布置必要的生产工艺设备，容易产生灰尘和有害气体的工艺设备应尽量布置在洁净室（区）的外部。

生产企业为了控制污染，或将这种污染的可能性降至最低，必须要有整洁的生产环境及与所生产的产品相适应的洁净室（区）设施，包括洁净室（区）以及相配套的洁净空气处理系统、电力照明、工艺用水、工艺用气、卫生清洗、安全设施等，如洁净室（区）内使用的设备，其结构型式与材料不应对洁净环境产生污染，应有防止尘埃产生和扩散的措施。设备、工艺装备与管道表面应光洁、平整、无颗粒物脱落，并易于清洗和消毒或灭菌。生产设备所用的润滑剂、冷却剂、清洗剂及在洁净室（区）区内通过模具成型后不清洗的零配件所用的脱模剂，不应对产品造成污染。洁净室（区）内所用的消毒剂或消毒方法不应对设备、工艺装备、物料和产品造成污染。消毒剂品种应定期更换，防止产生耐药菌株等。这些都是无菌医疗器械和体外诊断试剂产品生产所必需的环境保证条件。《无菌医疗器械生产管理规范》（YY0033-2000）标准对洁净室（区）与设施条件做了具体要求。生产企业为了防止来自各种渠道的污染，应采取多方面降低污染的控制措施，以形成综合性的洁净技术系统来作为无菌医疗器械和体外诊断试剂产品生产控制污染的重要组成部分。

二、洁净室（区）的设计和装修要求

此部分不作为本指南介绍重点，生产企业应选择有洁净室（区）设计资质的单位和合法的施工单位进行洁净室（区）的建设，具体可参照《洁净厂房设计规范》（GB50073-2001）、《洁净室施工及验收规范》（GB50591-2010）、《医药工艺洁净厂房设计规范》（GB 50457-2008）以及《无菌医疗器具生产管理规范》（YY0033-2000）执行，注意识别

法规对洁净室（区）设计和装修的要求。

三、洁净室（区）环境控制要求

我们首先介绍一下空气净化过程主要涉及的几方面内容：

一是利用过滤器有效地控制送入室内的全部空气的洁净度，由于细菌都会依附在微粒上，微粒过滤同时也滤掉了细菌；

二是利用合理的气流组织排除已经发生的污染，由送风送入洁净空气，使室内产生的微粒和细菌被洁净空气稀释后强迫其由回风口进入系统的回风管路，在空调设备的混合段和从室外引入的经过过滤的新风混合，再经过进一步过滤后又进入室内，通过反复的循环就可以把污染控制在一个稳定的水平上，这个水平就应该低于相应的洁净度级别；

三是通过调整，使不同级别洁净室（区）室内的空气静压大于5帕（包括与非洁净室（区），与室外大气大于10帕，防止外界污染或交叉污染从门或各种缝隙部位侵入室内。

下面将着重介绍洁净室（区）环境的控制要求：

（一）洁净室（区）的微生物控制

《无菌医疗器械生产管理规范》（YY0033-2000）标准规定了无菌医疗器械的生产和与产品接触的包装材料的生产均应在相应的洁净室（区）域内进行。为了对尘埃及微生物的污染进行控制，要求其洁净室（区）的建筑结构、设备及其使用的工位器具应有减少对该区域污染源的介入、产生和滞留的功能，因此在医疗器械生产过程中控制环境中的尘埃，对产品的实现过程是至关重要的。特别是尘埃的存在

可以导致热原反应、动脉炎、微血栓或异物肉芽肿等，严重的会致人死命，直接危及人们的生命安全。在设计医疗器械洁净室（区）时，必须对可能产生微粒、尘埃的环节，如室内装修、环境空气、设备、设施、容器、工具等做出必要的规定，此外还必须对进入洁净室（区）的人员和物料分为人流通道和物流通道并进行净化处理。然而，无菌医疗器械和体外诊断试剂产品生产企业对生产环境洁净度的控制还不仅限于尘埃，鉴于产品的特殊作用，在生产环境中除了对尘埃要加以限制外，还必须对活性微生物做出必要的控制规定。因为它们对产品的污染要比尘埃更甚，不加以控制则对人体造成危害的更为严重。由于微生物在温度、湿度等条件适宜的情况下会不断的生长和繁殖，所以不同环境中微生物数量也不相同，因此，它是“活的粒子”。因而对这些“活的粒子”微生物的控制尤为重要，也更为棘手。正是这些问题和原因的存在，洁净室（区）必须要同时对生产环境中的尘埃和微生物加以控制。对尘埃、微生物污染的控制，从洁净技术要求的角度而言，有四个原则：

一是对进入洁净室（区）的空气必须进行充分地除菌或灭菌；

二是使室内微生物颗粒迅速而有效地吸收并被排出室外；

三是不让室内的微生物粒子积聚和繁殖；

四是防止进入室内的人员或物品散发细菌，如不能防止，则应尽量限制其扩散。

举例来说，人眼可见最小颗粒为 30 微米，坐着不动能产生 100,000 个颗粒，行走能产生 5,000,000 个颗粒，跑动能产生

15,000,000 个颗粒；一个字母“D”的发音可产生 30 个颗粒，说话 1 分钟可产生 15,000~20,000 个颗粒。

对于洁净室（区）微生物污染的控制，是与严格的科学管理和限制人员并采取有效的除尘、除菌技术有着密切关联的。良好的除尘、除菌措施，控制人流、物流及生产过程中带来的各种交叉污染等均是洁净技术中十分重要的内容。

（二）洁净室（区）的压差控制

为防止外界污染物随空气从围护结构的门窗或其它缝隙渗入洁净室（区）内，以及防止当门开启后空气从低洁净室（区）倒流向高洁净室（区），必须使洁净室（区）内的空气保持高于邻区的静压值，这是空气净化中的又一项重要措施。

洁净室（区）正压是通过使净化系统的送风量大于回风量和排风量的方法来达到。维持洁净室（区）正压所需的风量，要根据洁净室（区）密封性能的好坏来确定。当洁净室（区）正压为 5pa 时，已经能满足洁净度对正压的要求，但这是最低限度的正压值。

表 5 洁净室（区）正压装置及特点

名称	特点	备注
回风口装空气阻尼过滤层	<ol style="list-style-type: none"> 1. 结构简单，经济适用。 2. 室内正压有些变化，随着阻尼层阻力逐渐增加而有引起上升。 	<ol style="list-style-type: none"> 1. 适用于走廊或套间回风方式。 2. 阻尼层一般用厚 5-8mm 泡沫塑料或无纺布制作。一般 1-2 个月清洗一次，以维持室内正压不致过高
余压阀	<ol style="list-style-type: none"> 1. 灵敏度较高。 2. 安装简单。 3. 长期使用后，关闭不严。 	<ol style="list-style-type: none"> 1. 当余压阀全关时，室内正压仍低于预定值，则无法控制。 2. 位置一般设在洁净室（区）下风侧的墙上

压差式电动风量调节器	<ol style="list-style-type: none"> 1. 灵敏度高，可靠性强。 2. 设备较复杂。 3. 主要用于控制回风阀和排风阀。 	当正压低于或高于预定值时，可自动调节回风阀或排风阀，使室内正压保持稳定。
可开式单层百叶回风口（配带调节阀）或竖向百叶风口	<ol style="list-style-type: none"> 1. 结构简单、安装简单。 2. 调节方便可靠。 	位置一般设在洁净室（区）下风侧的墙上，使室内正压保持稳定。

针对洁净室（区）内不同洁净级别和洁净室（区）对非洁净级别洁净室（区）的房间而言，《无菌医疗器械生产管理规范》（YY0033-2000）标准规定其静压差应 $\geq 5\text{Pa}$ （ $0.5\text{mmH}_2\text{O}$ ），以及洁净室（区）与室外之间应 $\geq 10\text{Pa}$ （ $1.0\text{mmH}_2\text{O}$ ）。

对于体外诊断试剂产品而言，《体外诊断试剂生产实施细则》规定，阴性、阳性血清、质粒或血液制品的处理操作区域应与相邻区域（房间）保持相对负压。对于无菌医疗器械而言，同级别洁净室（区）内，针对不同生产工序也应区别对待，如注塑间与相邻同级别功能间应有压差梯度，以防止污染。

（三）洁净室（区）的气流组织形式与换气要求

为了特定目的而在室内造成一定的空气流动状态与分布，通常叫做气流组织。一般来说，空气自送风口进入房间后首先形成射入气流，流向房间回风口的是回流气流，在房间内局部空间回旋的则是涡流气流。为了使工作区获得低而均匀的含尘浓度，洁净室（区）内组织气流的基本原则是：要最大限度地减少涡流；使射入气流经过最短流程尽快覆盖工作区，希望气流方向能与尘埃的沉降方向一致；使回流气流有效地将室内灰尘排出室外。可见洁净车间与一般的空调车间相比是完全不同的。洁净室（区）的气流组织形式和换气次数的确定，应

根据热平衡、风量平衡以及净化要求计算而得到，并取最大值。

洁净室（区）的气流组织形式是实现洁净环境的重要保证措施。一般气流组织形式有非层流方式或层流方式两种。用高度净化的空气把车间内产生的粉尘稀释，叫做非层流方式（乱流方式）。用高度净化的气流作为载体，把粉尘排出，叫做层流方式。层流方式有垂直层流和水平层流两种。从房顶方向吹入清洁空气通过地平面排出叫垂直层流式，从侧壁方向刮入清洁空气，从对面侧壁排出叫水平层流式。乱流方式由于换气次数的变化洁净度也随之变化。

洁净室（区）的气流应满足洁净度和人体健康的要求，如关键工作操作点应位于洁净空气流的上风侧，对散发有害物质的工作点，人的头部应避免在其空气流正对的下风侧。应使洁净室（区）气流流向单一。非单向流洁净室（区）内设置操作台时，其位置应远离回风口。产品也不应摆放在回风口附近，因为回风口处的洁净度比较差。回风口应均匀布置在洁净室（区）的下部，高度应低于工作台面。洁净室（区）内有局部排风装置时，其位置应设在工作室气流的下方，以免气流短路。

表 6 《无菌医疗器械生产管理规范》(YY0033-2000) 中有关换气次数的规定

监测项目	技术指标			
	100 级	10,000 级	100,000 级	300,000 级
换气次数, 次/ h	—	≥20	≥15	≥12

下面简单介绍一下不同气流组织形式的优缺点。

1. 非单向流方式：

(1) 优点：

- 1) 过滤器以及空气处理简便;
- 2) 设备投资费用较低;
- 3) 扩大生产规模比较容易;
- 4) 与洁净工作台联合使用时, 可以保持较高的洁净度。

(2) 缺点:

- 1) 室内洁净度易受作业人员的影响;
- 2) 易产生涡流有污染微粒在室内循环的可能;
- 3) 换气次数低, 因而进入正常运转的时间长、动力费用增加;

2. 垂直单向流方式:

(1) 优点:

- 1) 不受室内作业人数作业状态的影响, 能保持较高的洁净度;
- 2) 换气次数高, 几乎在运转的同时就能达到稳定状态;
- 3) 尘埃堆积或再飘浮非常少, 室内产生的尘埃随气流运行被除去, 迅速从污染状态恢复到洁净状态。

(2) 缺点:

- 1) 安装终滤器以及交换板麻烦, 易导致过滤器密封胶垫破损;
- 2) 设备投资费用较高;
- 3) 扩大生产规模困难。

3. 水平单向流方式:

(1) 优点:

- 1) 因涡流、死角等原因, 使尘埃堆积或再飘浮的机会相对减少;
- 2) 换气次数高, 因而自身净化时间短;

3) 洁净室(区)内洁净度不大受作业人数和作业状态的干扰。

(2) 缺点:

1) 受风面近能保持高洁净度,但接近吸风面,洁净度则随之降低;对人员环境易造成污染;

2) 扩大生产规模困难;

3) 设备投资费用较高;

4) 需要完善的衣帽间、工作服清洗间、更衣室、风淋室等缓冲系统。

从上述分析可以看出:若把操作室全部净化系统设计成上述层流的方式,则设备和附加工程投入费用较高,因此,在这种情况下可以考虑采用局部层流净化方式。这样对洁净车间大面积的环境洁净级别就可以不需要那么高,而且实际上要使一个洁净车间的全部洁净度均都达到 100 级是很困难的。

控制微粒污染的途径主要为三个方面:

一是有效地阻止室外的污染侵入室内(或防止室内污染逸出室外),最主要途径是控制室内的压力等;在门窗关闭的情况下,防止洁净室(区)外的污染由缝隙渗入洁净室(区)内;在门开启时,保证有足够的气流向外流动,尽量削减由开门动作和人的进入瞬时带进来的气流量,并在以后门开启状态下,保证气流方向是向外的,以便把带入的污染减小到最低程度。

二是迅速有效地排除室内已经发生的污染,最主要途径是控制气流组织形式;

三是控制污染源，减少污染发生量。在较好的气流组织下，足够的净化送风量不仅能保证洁净室（区）的正压，同时对洁净系统的自净时间影响很大。而自净时间将直接影响洁净室（区）的动态性能——“恢复能力”。最主要途径是涉及发生污染的设备和管理和进入洁净室（区）的人与物的净化。一般来说 ≥ 100 级：人员/面积的比例不大于0.1（即10平方米1个操作者）；若不大于100级，则应人员/面积的比例不大于0.25（即10平方米2.5个操作者）。

表7 气流组织形式

空气洁净度		100级		10,000级	100,000级	300,000级
气流组织型式	气流流型	垂直单向流	水平单向流	非单向流	非单向流	非单向流
	气流组织型式	主要送风方式	1. 顶送(高效过滤器占顶棚面积 $>60\%$) 2. 侧布高效过滤器, 顶棚设阻尼层送风	1. 侧送(送风墙满布高效过滤器) 2. 侧送(高效过滤器占送风墙面积 $>40\%$)	1. 顶送 2. 上侧墙送风	1. 顶送 2. 上侧墙送风
主要回风方式		1. 格栅地面回风 2. 相对两侧墙下部均布回风口	1. 回风墙满布回风口 2. 回风墙局部布置回风口	1. 单侧墙下部布置回风口 2. 走廊回风(走廊内均布回风口或端部集中回风)	1. 单侧墙下部布置回风口 2. 走廊回风(走廊内均布回风口或端部集中回风) 3. 顶部布置回风(室内粉尘量大或有有害物质时除外)	1. 单侧墙下部布置回风口走廊回风(走廊内均布回风口或端部集中回风) 2. 顶部布置回风(室内粉尘量大或有有害物质时除外)

在洁净室（区）内一般采用上送下回的回风方式。上送上回的回风方式

送回风方式虽然在某些空态测定中可能达到设计的洁净度级别的要求，但是在动态时很不利于排除污染，所以是不宜推荐的方式，主要有以下几个原因：

一是上送上回容易形成某一高度上某一区域气流趋向停滞，当使微粒的上升力和重力相抵时，易使大微粒（主要是 $5\mu\text{m}$ 微粒）停留在某一空间区域，所以对于局部100级情况下不利于排除尘粒和保证工作区的工作风速；

二是容易造成气流短路，使部分洁净气流和新风不能参与室内的全部循环，因而降低了洁净效果和卫生效果；

三是容易使污染微粒在上升排出过程中污染其经过的操作点。导致给产品带来交叉污染。

但是在洁净室（区）走廊中由于没有操作点，如用上送上回则一般不存在这种危险。另外在洁净室（区）其两边房间之间没有特别的交叉污染的条件下，或在30万级的低要求洁净室（区）采用上送上回方式也是可以允许的。

（四）洁净室（区）的空气净化处理

洁净室（区）的头等重要任务就是要控制室内空气中浮游的微粒及细菌对生产的污染，使室内生产环境的空气洁净度符合工艺要求。一般采取的空气净化措施主要有三个：首先，是空气过滤，利用过滤器有效地控制从室外引入室内全部空气的洁净度，由于细菌都依附在悬浮颗粒上，在微粒过滤掉的同时也过滤掉了细菌；其次，是组织气流排污，在室内组织特定形式和强度的气流，利用洁净空气把生

产环境中产生的尘埃污染物不断稀释并排除出去；再次，是形成室内空气静压，防止外界污染空气从门及各种缝隙部位侵入室内。

进入洁净室（区）的洁净空气不仅要有洁净度的要求，还应要有温湿度的要求，洁净室（区）温度一般控制在 18~28℃（无特殊要求时），相对湿度为 45%~65%之间。为了保证人员的生理要求，洁净室（区）的新风比不应小于 15%，但针对不同地区的独特气候特点或排风要求较高的净化空调系统中可适当提高新风比。在空气净化系统中从吸入新风开始，一般分为三级过滤。第一级使用初效过滤器，第二级使用中效或亚高效过滤器，第三级使用高效过滤器。特殊情况下也可能分为四级，即在第三级之后再增加一级高效过滤器，通常情况下是把不同效率的过滤器配合使用。洁净度为 10 万级或高于 10 万级的空气处理应采取初效、中效、高效空气过滤器三级过滤。等于或低于 10 万级（30 万级）空气净化处理，也可采用亚高效空气过滤器代替高效空气过滤器。一般设计初、中效两级过滤器于中央空调机组中，高效过滤器位于洁净室（区）内，送风口把进行高效过滤后的洁净风送入洁净室（区）内。

下面介绍过滤器的各自作用：

初效过滤器：主要是滤除大于 10 微米的尘粒，用于新风过滤和对空调机组作保护，滤料为 WY-CP-200 涤纶无纺布，初效过滤器用过的滤材可以水洗再生重复使用。

中效过滤器：主要是滤除 1~10 微米的尘埃颗粒，一般置于高效过滤器前，风机之后，用于保护高效过滤器。一般为袋式中效过滤器，滤材

为 WZ-CP-2 涤纶无纺布。

亚高效过滤器：可滤除小于 5 微米的尘埃颗粒，滤材一般为玻璃纤维制品。（一般不选用）

高效过滤器：主要用于滤除小于 1 微米的尘埃颗粒，一般装于净化空调通风系统末端，即高效送风口上，滤材为超细玻璃纤维纸，滤尘效率为 99.97% 以上，高效滤器的特点是效力高、阻力大。高效滤器一般能用 2 年左右。

表 8 空气过滤器的名称和性能

过滤器名称	材质	过滤粒径	额定风量下的过滤效率 η %
粗效过滤器	玻璃纤维、无纺布等	$\geq 5 \mu\text{m}$	$\eta \geq 20$
			$\eta < 80$
中效过滤器	玻璃纤维、无纺布等	$\geq 1 \mu\text{m}$	$\eta \geq 20$
			$\eta < 70$
高中效过滤器	玻璃纤维、无纺布、滤纸等	$\geq 1 \mu\text{m}$	$\eta \geq 70$
			$\eta < 99$
亚高效过滤器	滤纸	$\geq 0.5 \mu\text{m}$	$\eta \geq 95$
			$\eta < 99.5$
高效过滤器	滤纸	$\geq 0.5 \mu\text{m}$	$\eta \geq 99.99$

表 9 各种过滤器性能

类别	过滤对象	滤材	滤除率	阻力 mm H ₂ O	滤速 M/S 和安装位置
初效	>10	涤纶无纺布	<20%	<3	0.4-1.2 新风过滤
中效	1-10	涤纶无纺布	20-50%	<10	0.2-0.4 风机后
亚高效	<5	玻璃纤维、短纤维滤纸	90-99.9%	<15	0.01-0.03 洁净室（区）送风口
高效	<1	玻璃纤维、合成纤维	>99.91%	<25	0.01-0.03 洁净室（区）送风口

因空气过滤器是当前空气净化中最重要的手段，正确选用初中高效过滤器是洁净度达标的重要因素，据国外最新研究资料显示，高效

滤器对细菌（1 微米以上的生物体）的穿透率为 0.0001%，对病毒（0.3 微米以上的生物体）的穿透率为 0.0036%，因此对细菌的滤除率基本上是 100%，即通过合格高效过滤器的空气可视为无菌。空气过滤器的性能主要有风量、过滤效率、空气阻力和容尘量，它们是评价空气过滤器的四项主要指标：

1. 风量：通过过滤器的风量=过滤器截面风速（m/s）×过滤器截面积（m²）×3600m³/h

2. 过滤效率：在额定风量下，过滤器前后空气含尘浓度 N₁、N₂ 之差与过滤器前空气含尘浓度的百分比称为过滤功率 A。

用公式表示为：

$$\alpha = \frac{N_1 - N_2}{N_1} \times 100\% = \left(1 - \frac{N_2}{N_1}\right) \times 100\%$$

用穿透率来评价过滤器的最终效果往往更为直观。穿透率 K 是指过滤器后与过滤器前空气含尘浓度的百分比。

用公式表示为：

$$K = 1 - \alpha = \frac{N_2}{N_1} \times 100\%$$

K 值比较明确地反映了过滤后的空气含尘量，又同时表达了过滤的效果。例如：两台高效过滤器（HEPA）的过滤效率分别是 99.99% 和 99.98%，看起来性能很接近，实则其穿透率相差一倍。

3. 阻力：空气流经过滤器所遇的阻力是 HVAC 系统总阻力的组成部分。阻力随滤速的增高而增大。评价过滤器的阻力须以额定风量为前提，过滤器的阻力又随容尘的增加而升高；新过滤器使用时的阻力叫初阻力，容尘量达到规定最大值时的阻力叫终阻力。一般中效与高

效过滤器的终阻力大约为初阻力的 2 倍。

4. 容尘量：是在额定风量下达到终阻力时过滤器内部的积尘量。

因为尘埃粒子常作为细菌的载体，就这个意义来说，空气中尘粒愈多，细菌与之接触的机会也愈多，附着于其上的机会当然也就多了，所以洁净室(区)中除菌的措施主要靠空气过滤。控制减少洁净室(区)的微生物提高洁净度应尽量减少涡流，避免将工作区以外的污染带入工作区，防止灰尘的二次飞扬，以减少灰尘对工作环境的污染机会，为了稀释空气中的含尘浓度，要有足够的通风换气量；工作区的气流要尽量均匀，风速必须满足工艺和卫生要求，当气流向回风口流动时，要使空气中的灰尘能有效地带走。总的来说，洁净室(区)的灰尘主要来源于人员，约占 80%~90%，来源于建筑物是次要的仅占 10%~15%，来源于净化送风系统的就更少了。

除了上述影响空气过滤器的主要指标之外，这里还要介绍 2 个概念，一是送风量，二是滤网寿命。

1. 送风量及 FFU 数量计算：

(1) 洁净室(区)的新鲜送风量应取以下两项中的最大值：

1) 补偿室内排风量和保证室内正压值所需空气量之和 Q_1 ；

2) 保证洁净室(区)工作人员所需足够的新鲜空气量 Q_2 (依据《洁净厂房设计规范》每人每小时新风量不小于 40m^3)；

$$Q=\text{Max}(Q_1\&Q_2) \text{ 或 } Q=\text{Max}(Q_1\&Q_2)+Q_{\text{泄漏量}} \quad Q_{\text{泄漏量}}=\mu A(\Delta P)^{0.5}$$

μ -泄漏系数, A -泄漏面积, ΔP -压差；

(2) FFU 数量= $Q_s/Q_{\text{FFU 额定风量}}$ 。

$$Q_s = V \cdot ACH \quad (V\text{-房间体积; } ACH\text{-换气次数.)}$$

2. 滤网的使用寿命:

当过滤网达到额定容尘量的时候即需要更换。

$$T = P / N_1 \cdot 10^{-3} Q t \eta$$

T-过滤器使用寿命; (d)

P-过滤器容尘量; (g)

N_1 -过滤器前空气含尘浓度; (mg/m^3)

Q-过滤器的风量; (m^3/h)

t- 过滤器一天的工作时间; (h)

η - 计算过滤器的计重效率.

此外、在下列任何一种情况下, 应更换高效空气过滤器:

1. 气流速度降到最低限度。即使更换初效、中效空气过滤器后, 气流速度仍不能增大。
2. 高效空气过滤器的阻力达到初阻力的 1.5~2 倍。
3. 高效空气过滤器出现无法修补的渗漏。

(五) 洁净室(区)的消毒控制要求

医疗器械生产洁净室(区)与其他工业洁净室(区)有所不同, 应按照国家不同产品的工艺流程和对产品的风险控制要求来确定洁净室(区)的消毒方法, 特别是在无菌操作生产过程中, 不仅要控制空气中的悬浮状态粒子, 还要控制活性微生物数, 即提供所谓的“无菌操作”环境, 当然“无菌”只是相对的, 它可以用无菌保证水平来表示。

在医疗器械实际生产过程中, 因洁净室(区)的地面、墙面、顶

棚、机器、人体衣服表面等都可能存在活性微生物粒子，当温湿度适宜时，细菌即在这些表面进行繁殖，并不停的被气流吹散到室内。另外由于机器的运行、人员的进出，建筑物的表面均会产生尘粒，从而滋生细菌并极易被再吹落，特别是人员的污染几乎是唯一的细菌来源，因此要定期的对洁净室（区）进行消毒灭菌。洁净室（区）的室内建筑材料、洁净工作服的洗涤、晾干、包装等必须在相应地洁净环境中进行。无菌操作工作衣要经过高温消毒灭菌；人员、设备、仪器等其他物资进入洁净室（区）应进行严格的清洁、消毒和灭菌处理。

常见的表面消毒灭菌方法有紫外灯照射、臭氧接触、过氧乙酸、环氧乙烷等气体熏蒸和消毒剂喷洒等方法。消毒灭菌是驱除微生物污染的主要手段，但必须保证消毒灭菌的彻底性，因此生产企业必须制定消毒灭菌规程，并要定期对其效果进行验证。

1. 紫外灯灭菌

紫外线灭菌灯为生产企业普遍采用，主要用在洁净工作台、层流罩、物料传递窗、风淋室乃至整个洁净房间的消毒，当紫外线波长为136~390nm时，以253nm的杀菌力最强，但紫外线穿透力极弱且存在照射死角，只适用于表面杀菌。一般情况下，国产的紫外线灯的寿命为2000小时。

2. 臭氧消毒

臭氧广泛存在于自然界中，臭氧的消毒原理是：臭氧在常温、常压下分子结构不稳定，很快自行分解成氧（ O_2 ）和单个氧原子（ O ），后者具有很强的活性，对细菌具有极强的氧化作用，臭氧氧化分解了

细菌内部氧化葡萄糖所必须的酶，从而破坏其细胞膜将它杀死。臭氧不但对各种细菌（包括肝炎病毒、大肠杆菌、绿浓杆菌及杂菌等）有极强的杀灭能力，而且对杀死霉菌也很有效。消毒时，直接将臭氧发生器置于房间中即可。空气中使用臭氧消毒的浓度很低，只有几个ppm，可根据房间体积及臭氧发生器的臭氧产量来计算得到。

对臭氧消毒效果的验证中需确认和校正的臭氧发生器技术指标，主要有：臭氧产量、臭氧浓度和时间定时器，并通过验证检查细菌数来确定消毒时间。

3. 气体灭菌

对环境空气的灭菌传统做法是采用某种消毒液在一定的温度条件下让其蒸发产生气体熏蒸来达到灭菌目的。目前常用的消毒液有甲醛、环氧乙烷、过氧己酸、石碳酸和乳酸的混合液等。在所有的消毒液中，甲醛是最常用的，当相对湿度65%以上，温度在24~40℃时，甲醛气体的消毒效果最好，甲醛消毒灭菌的气体发生量、熏蒸时间、换气时间等应以验证结果来最后确定。但采用甲醛消毒时，会因甲醛聚合而析出白色粉末附着在建筑物或设备表面上，容易对产品造成污染。所以消毒前要做好生产清场工作。另外，要特别关注甲醛对人体的危害性，熏蒸后应及时通风换气，并严格控制其残留量。

4. 消毒剂灭菌

洁净室（区）的墙面、天花板、门、窗、机器设备、仪器、操作台、车、桌、椅等表面以及人体双手在日常生产时，应定期进行清洁并用消毒剂喷洒。常见的消毒剂有丙醇（75%）、已醇（75%）、戊二醛、

新洁尔灭等。采用喷洒方法是将消毒剂放在带有时间控制的自动喷雾器中，在下班后或周末，待室内无人时进行喷洒，其喷洒量和喷洒时间可以设定，在喷洒期间空调系统应停止工作。无菌室用的消毒剂必须用 $0.22\ \mu\text{m}$ 的滤膜过滤后方能使用。消毒剂应定期轮换使用。

（六）洁净室（区）的排水控制要求

洁净室（区）排水系统系指室内排水系统。室内排水系统的任务是把零件清洗与卫生器具和生产设备排除的污水迅速排到室外排水管道中去，同时需防止室外排水管道中的有害气体、臭气、害虫等进入室内，产生微生物污染。因此洁净室（区）的排水系统也是极其重要的。无菌医疗器械企业所产生的污水一般有两类：

一是生活污水，包括卫生洁具、洗手设施、淋浴设施及其他日常生活等排出的污水；

二是生产废水，是指生产过程中所产生的污水和废水，包括产品零件清洗，工装设备及工位器具和容器的清洗用水、工艺冷却用水等。

无菌医疗器械生产洁净室（区）内排水必须遵守有关规定，采取的措施主要有：

1. 100 级的洁净室（区）内不宜设置水斗和地漏，10,000 级的洁净室（区）应避免安装水斗和地漏，在其它级别的洁净室（区）中应把水斗及地漏的数量减少到最低程度；

2. 洁净室（区）内与下水管道连接的设备、清洁器具和排水设备的排出口以下部位必须设计成水弯或水封装置；

3. 洁净室（区）内的地漏，要求材质内表面光洁不易腐蚀，不易结垢，有密封盖，开启方便，能防止废水、废气倒灌，必要时还应根据产品工艺要求，灌以消毒剂进行消毒灭菌，从而可以较好地防止污染；

4. 生产中产生的酸碱清洗废水亦应设置专用管道，应采用耐腐蚀的不锈钢管道、PVC 塑料管或 ABS 工程塑料管中引至酸、碱处理装置。

总之，洁净室（区）应尽量避免安装水斗和下水道，而无菌操作区则应绝对避免。如确实需要安装，则应在工程设计时要充分考虑其安装位置并便于维护、清洗，使微生物的污染降低到最小的程度。

（七）洁净室（区）环境监测项目及指标要求

本部分中关于洁净室（区）环境监测项目应依据《无菌医疗器械生产管理规范》（YY0033-2000）标准，第三方检测机构也应按照《无菌医疗器械生产管理规范》（YY0033-2000）标准出具洁净室（区）环境检测报告。

1. 温湿度和静压差

一般情况下，温湿度和静压差是日常监测项目，在产品生产过程中应随时检查温湿度、静压差是否在规定的范围内。

值得注意的是，温湿度的要求在《体外诊断试剂生产实施细则》中没有明确规定，主要考虑因体外诊断试剂的种类繁多，生产工艺过程中可能存在有在不同温度或湿度环境要求下进行生产的情况，如胶体金试剂、酶联免疫试剂的工序中可能存在的干燥环境，且《体外诊

断试剂生产实施细则》中的第二十九条也规定了“对空气有干燥要求的操作间内应当配置空气干燥设备，保证物料不会受潮变质。应当定期监测室内空气湿度。”所以，如何具体规定洁净间里的温湿度，生产企业应充分考虑产品生产工艺的需要。

《无菌医疗器械生产管理规范》(YY0033-2000)中规定：空气洁净级别不同的相邻房间之间的静压差应大于 5Pa，洁净室(区)与室外大气的静压差应大于 10Pa。但要注意，对于同级别洁净室(区)内，针对不同生产工序也应区别对待，如注塑间与相邻同级别功能间应有压差梯度，以防止污染。

2. 风速和换气次数

风速的要求在《体外诊断试剂生产实施细则》中也没有明确规定，是考虑不同试剂的生产环境以及不同级别的洁净环境需要的风速有不同的要求。如阴阳性血清试剂的生产需在万级下进行生产，而金标试剂等则需在 10 万级洁净环境下生产，那么为达到万级或 10 万级的监控项目指标的要求(从体外诊断试剂生产实施细则附录 A 的第一条对万级和 10 万级的尘粒和沉降菌数的指标中可以看出，二者间存在明显的区别，而要达到这些指标，与换气次数即新送风量有密切的关系)，换气次数就有区别；而换气次数与风速间存在转换关系，则风速就有区别。所以，如何具体规定洁净间里的风速(换气次数)，满足其洁净级别的需要是首要因素。

换气次数与风速的转换关系如下：

$$\text{换气次数 (次/小时)} = \frac{\text{风速 (m/s)} \times \text{送风口面积 (m}^2\text{)} \times 3600}{\text{-----}}$$

3. 尘埃颗粒数、沉降菌和浮游菌

《洁净厂房设计规范》(GB50073-2001) 标准对洁净室(区)的尘埃颗粒数及微生物菌落数的检测都规定了相关的要求,正常情况下洁净室(区)状态一般分为空态、静态和动态三种:

空态: 已经建造完成并可以投入使用的洁净室(区)。它具备所有有关的服务和功能。但是,在设施内没有操作人员操作的设备。

静态: 各种功能完备、设定安装妥当,可以按照设定使用或正在使用的洁净室(区),但是设施内没有操作人员。

动态: 处于正常使用的洁净室(区),服务功能完善,有设备和人员从事正常的生产工作。

洁净室(区)建设完工后应对整体工程项目进行验证,以确认是否达到规定的设计要求。无菌医疗器械生产洁净室(区)的验证通常是由安装确认、运行确认、性能确认组成的,其中设备安装、仪器仪表的校正属于安装确认,性能确认是作最后的判断。在生产环境验证中性能确认是对净化系统是否能达到规定的洁净级别做出判断;医疗器械工业洁净室(区)的洁净度主要包括尘埃和微生物两个方面,因此洁净度的测定主要是对尘埃粒子和微生物菌落数的测定。

(1) 悬浮粒子的测定

悬浮粒子的测定可参见《医药工业洁净室(区)悬浮粒子的测试方法》(GB/T16292-2010)标准,其基本内容如下:

1) 悬浮粒子的测定方法主要有显微镜法及自动粒子计数法。

a. 显微镜法: 显微镜法是用抽气泵抽取洁净室(区)内的空

气，把在测定用的滤膜表面上捕集到的粒径中大于 $5\ \mu\text{m}$ 的粒子，按悬浮状态连续计数的方法测定。用显微镜法测定的直径为粒子的最大直径。

b. 自动粒子计数法：自动粒子计数法是把洁净室（区）中粒径大于 $0.5\ \mu\text{m}$ 的粒子，按悬浮状态连续计数的方法测定。

2) 悬浮粒子洁净度监测的采样点数目及其布置应根据产品的生产及关键工序设置。一般在高效过滤器末端层流罩下的工作区离地 $0.7\sim 1\text{m}$ 处设置测点即可。

3) 悬浮粒子洁净度测定的最小采样量和最少采样点数目及洁净度级别的结果评定参见《医药工业洁净室（区）悬浮粒子的测试方法》（GB/T 16292-2010）标准的规定。

（2）微生物菌落数的测定

对微生物菌落数测定目的是确定浮游的生物微粒浓度和生物微粒沉降密度，以此来判断洁净室（区）是否达到规定的洁净度。因此微生物菌落数的测定有浮游菌和沉降菌两种测定方法。

1) 浮游菌的测定

a. 浮游菌的测定是通过收集悬浮在空气中的生物性微粒子，通过专门的培养基，在适应的生长条件下，让其繁殖到可见的菌落进行计数，从而判定洁净环境中单位体积空气中菌落数的多少。

b. 浮游菌测定需有专门的采样器、真空抽气泵等设备，浮游菌采样器常用撞击法中的狭缝式采样器。

c. 采用的浮游菌采样器必须要有流量计和定时器，并严格按

仪器说明书的要求定期进行校验和操作。

d. 浮游菌测定的采样点及数目与悬浮粒子测定相同，即在同悬浮粒子相同的测定点采样。

e. 浮游菌测定的最小采样量和最少采样点数目及浮游菌结果评定参见相关标准的规定。

2) 沉降菌的测定

a. 沉降菌测定的设备主要是 $\phi 90 \times 150$ 玻璃培养皿和各种培养基，常用普通肉汤琼脂培养基。

b. 沉降菌测定其培养皿应布置在具有代表性的地方和气流扰动最小的地方，其最少采样点数目见下表。

表 10 最少采样点数目

面积 m ²	洁净度级别			
	100	10, 000	100, 000	300, 000
<10	2~	2	2	2
$\geq 10 \sim < 20$	4	2	2	2
$\geq 20 \sim < 40$	8	2	2	2
$\geq 40 \sim < 100$	16	4	2	2
$\geq 100 \sim < 200$	40	10	3	3
$\geq 200 \sim < 400$	80	20	6	6
$\geq 400 \sim < 1000$	160	40	13	13
$\geq 1000 \sim < 2000$	400	100	32	32
≥ 2000	800	200	63	63

注：表中的面积，对于单向流洁净室（区），是指送风面积；对于乱流洁净室是指房间的面积。

c. 采样方法及培养：将培养皿按要求放置后，打开平皿盖，使培养基表面暴露 30 分钟后，将平皿盖盖上，然后在 30~35℃ 的条

件下（可用恒温培养箱）培养 48 小时后计数。

在满足最少测点数的同时，还要满足最少培养皿数。不论面积大小，作为一个被测对象，都应该满足这个要求。

表 11 最少培养皿数

洁净度级别	最少培养皿数（Φ90mm）
100	14
10, 000	2
100, 000	2
300, 000	2

表 12 沉降菌合格界限

洁净度级别	沉降菌落数(CFU/皿)
100	平均≤1
10, 000	平均≤3
100, 000	平均≤10
300, 000	平均≤15

我们对无菌医疗器械与体外诊断试剂产品在洁净室（区）环境要求及监测项目方面进行了比较。

表 13 洁净室（区）环境要求及监测项目表

	监控项目		监控指标		监控频次	
	无菌	IVD	无菌	IVD	无菌	IVD
1	温度	相同	18-28℃	参照执	1 次/ 班	参照 执行
2	相对温度	相同	45-65%	行或根	1 次/ 班	
3	风速	相同	无	据验证	1 次/ 月	
4	换气次数	相同	10 万级：≥15 次	结果执	1 次/ 月	
5	静压差	相同	不同洁净间≥5Pa；	行	1 次/ 月	

			与外界 $\geq 10\text{Pa}$		
6	尘埃粒子数	相同	$\geq 0.5\ \mu\text{m}, \leq 3,500,000$	相同	1次/季
		相同	$\geq 5\ \mu\text{m}, \leq 20,000$		
7	浮游菌数	无	10万级 $\leq 500\text{CFU}$	无要求	1次/季
8	沉降菌数	相同	10万级 $\leq 10\text{CFU}$	相同	1次/周

(八) 检测设备

生产无菌、植入性医疗器械和体外诊断试剂生产企业应当具备环境监测能力，具有相适应的检测设备，检测设备一般包括尘埃粒子计数器、风速仪、温湿度计、压差表等。环境监测应由本企业独立完成，不得委托检测。

(九) 检测状态

一般情况下，生产企业可在静态环境下进行环境监测，必要时进行动态监测。

(十) 检测周期

一般情况下，生产企业应定期委托第三方检测机构进行环境监测，当影响产品的主要因素，如工艺、工装、质量控制方法、主要原辅料、主要生产设备发生改变时，生产一定周期后，以及进行了洁净室（区）改扩建，均应进行重新验证或确认。

(十一) 检测方法

检测前洁净室（区）至少运行 30min，如开紫外灯等除菌设备应在检测前 15min 关闭。

1. 检测首先进行温度、相对湿度和静压差，应该不超过 30min；
设备：数字式温湿度计、数字式压差计；

方法：《无菌医疗器械生产管理规范》（YY0033-2000）；

检测点：根据洁净室（区）级别和面积确定。

2. 检测风速（100级）和换气次数（其余级别）；

时间：100级，应该不超过30min；

其余级别，每个洁净室（区）需测量所有下风口风量，根据风口数量定；

设备：温度补偿式风速仪、风量平衡测试仪；

方法：《无菌医疗器械生产管理规范》（YY0033-2000）；

3. 检测尘埃数

设备：激光尘埃粒子计数器；

方法：《无菌医疗器械生产管理规范》（YY0033-2000）；

检测点：根据洁净室（区）级别和面积确定。

4. 沉降菌或浮游菌检测，需30min；

设备：琼脂培养皿；

方法：《无菌医疗器械生产管理规范》（YY0033-2000）；

检测点：根据洁净室（区）级别和面积确定。

（十二）检测注意事项

在进行测试之前，应先确定待测区域、测试状态、仪器设备、测试规程、采样点位置、评价标准以及相关注意事项；建立环境监测程序，这样才能证实设备以及产品的接触环境是洁净和卫生的，并可以确定潜在的污染物是否能被控制到适当水平；所有仪器设备在未进入被测区域时，应保证其符合性、有效性和已完成清洁，或在相应的洁

净室（区）内准备和存放（用保护罩或其它适当地外罩保护仪器）；测试人员在测试时必须穿戴符合被测环境级别的洁净工作服或无菌工作服；在测试时应避免肤屑、微生物或人体皮肤上的油造成潜在的污染。

四、洁净室（区）验证要求

洁净室（区）的验证应包括室内系统及设施，如净化空气、工艺用水等系统及设施的安装确认，运行确认和性能确认。系统及设施的安装确认包括各分部工程的外观检查和单机试运转，系统及设施的运行确认应在安装确认合格后进行，内容包括带冷（热）源的系统联合试运转，并不应少于8小时，洁净室（区）的综合性能确认要求见下表。

表 14 洁净室（区）综合性能评定检测项目

序号	检测项目	单向流	非单向流
1	系统送风、新风、排风量	检测	
	室内送风、回风、排风量	检测	
2	静压值	检测	
3	截面平均风速	检测	不测
4	空气洁净度等级	检测	
5	浮游菌、沉降菌	检测	
6	室内温度、相对湿度	检测	
7	室内噪声级	检测	
8	室内照度和均匀度	检测	
9	流线平行性	必要时检测	
10	自静时间	必要时检测	

具体验证要求可参考《医药工业洁净厂房设计规范》（GB

50457-2008) 标准附录 C。

五、洁净室(区)运行管理和日常维护要求

总体要求:空气净化调节系统向洁净室(区)输送洁净空气,以控制和调节洁净室(区)内的温度、湿度、新鲜空气量、静压差、尘埃数、菌落数等环境参数。各级别洁净度的空气净化处理一般应采取初效、中效、高效过滤器三级过滤。空气净化调节系统设计时应合理布置送风口和回风口。凡工艺过程中产生大量有害物质或气体的生产工序不应利用回风,还应设局部排风装置,排风装置应有防倒灌措施。送风、回风和排风的启闭应联锁,系统的开启程序为先开送风,再开回风和排风机,关闭时联锁程序应相反。回风口必须有初效过滤器,以防止在关闭风机时,外界空气中的尘埃倒灌入洁净室(区)。空气净化调节系统新风口处应无障碍物、粉尘及有害气体,保证空气清新,流通。初、中效过滤器的滤材应视情况定期清洗,晾干后可重复使用;高效过滤器如发现风速降至最低限,经清洗或更换初、中效过滤器后风速仍不能提高,或出现无法修补的渗漏应予以更换。

(一) 洁净室(区)运行管理

1. 空调系统的使用规定:

应包括工作前的开机时间、中断一定时间的再使用的自净时间的规定—必要时具备验证报告。

2. 确定环境检测的项目、指标、频次、方法;

内容参见《无菌医疗器械生产质量管理规范》(YY0033-2000)。

3. 洁净室(区)的卫生(清洗、消毒)管理规定;

应包括车间里的空气、墙、台面、工位器具、周转箱等的清洗或消毒方法和频次以及洁具的管理。

4、洁净室（区）的物流管理规定：

应包括物料进出洁净室（区）的规定。

5、净化车间里的人员卫生管理规定：

应包括人员进出以及在净化车间中的卫生管理规定以及服装清洗消毒的管理。

（二）洁净室（区）日常维护

1. 定期进行空调机组设备的维护和保养；

包括空调系统的检修、以及相关部件的维护管理,如可能的电机、传感器等。

2. 定期对空调机组的功能进行检测和保养：

对初、中、高效过滤器的保养，包括清洗、更换。

3. 空调机组功效的维护：

可通过送风量的大小（换气次数）进行监测。

4. 配套空调机组使用的其他设备的管理：

如空气净化器、臭氧消毒器等的管理。

5. 洁净室（区）的排水

具体验证要求可参考《医药工业洁净厂房设计规范》（GB 50457-2008）标准附录 B。

注：采用无菌加工技术生产医疗器械的企业，在洁净室（区）管理方面除符合上述要求外，还应满足《医疗产品的无菌加工 第 1 部

分：通用要求》(YY/T0567.1-2005) 标准的相关要求。

参考文献

1. 《医疗器械生产企业质量管理规范（试行）》，国家食品药品监督管理局（2009年）
2. 《体外诊断试剂生产实施细则（试行）》，国家食品药品监督管理局（2007年）
3. 《关于实施〈医疗器械生产质量管理规范（试行）〉及其配套文件有关问题的通知》（2011年）
4. 《医药工业洁净厂房设计规范》（GB50457-2008）
5. 《无菌医疗器具生产管理规范》（YY0033-2000）
6. 《洁净厂房设计规范》（GB50073-2010）
7. 《洁净室施工及验收规范》（GB50591-2010）
8. 《医药工业洁净室（区）悬浮粒子的测试方法》（GB/T16292-2010）
9. 《医药工业洁净室（区）浮游菌的测试方法》（GB/T16293-2010）
10. 《医药工业洁净室（区）沉降菌的测试方法》（GB/T16294-2010）
11. 《洁净室及相关受控环境 第1部分：空气洁净度等级》（GB/T 25915.1-2010）
12. 《洁净室及相关受控环境第2部分 证明持续符合 GB T 25915.1-2010 的检测与监测技术条件》（GB T 25915.2-2010）
13. 《洁净室及相关受控环境 第3部分：检测方法》（GB/T 25915.3-2010）
14. 《洁净室及相关受控环境 第4部分：设计、建造、启动》

(GB/T 25915.4-2010)

15. 《洁净室及相关受控环境 第5部分：运行》(GB/T 25915.5-2010)

16. 《洁净室及相关受控环境 第6部分：词汇》(GB/T 25915.6-2010)

17. 《洁净室及相关受控环境 生物污染控制 第1部分：一般原理和方法》(GB/T 25916.1-2010)

18. 《洁净室及相关受控环境 生物污染控制 第2部分：生物污染数据的评估与分析》(GB/T 25916.2-2010)

19. 《医疗产品的无菌加工 第1部分：通用要求》(YY/T0567.1-2005)

20. 《无菌医疗器械生产与质量管理讲义》，国家药品监督管理局(2000)

21. 《药品生产企业洁净技术与卫生管理》，南京出版社(1993年)

22. 《药厂洁净室设计、运行与GMP认证》，同济大学出版社(2002年)

23. 《无菌医疗器械质量控制与评价》，苏州大学出版社(2012年)

24. 《无菌医疗器械生产与洁净厂房的建设》，CMD(2009年)