

# 山东省医疗器械洁净室（区）现场检查指南

# 目 录

一、适用范围.....	1
二、洁净室（区）基本知识.....	1
（一）定义.....	1
（二）洁净室（区）的预期用途.....	2
（三）洁净室（区）适用的产品.....	2
（四）洁净室（区）的构成.....	2
（五）洁净室（区）的洁净度级别和设置原则.....	3
1. 洁净度级别.....	3
2. 设置原则.....	3
（六）洁净室（区）环境监测项目.....	7
（七）影响洁净室（区）洁净度的主要因素和控制原则.....	8
1. 主要影响因素.....	8
2. 控制原则.....	8
三、洁净室（区）管理要求.....	9
（一）洁净室（区）总体要求.....	9
1. 厂房的要求.....	9
2. 医疗器械生产工艺布局要求.....	11
3. 人员净化的要求.....	12

4. 物料净化的要求.....	13
(二) 洁净室(区)的设计和装修要求.....	14
(三) 洁净室(区)环境控制要求.....	15
1. 洁净室(区)工作原理简介.....	15
2. 洁净室(区)环境的控制要求.....	15
(四) 洁净室(区)确认和验证要求.....	34
1. 洁净室(区)确认.....	34
2. 洁净室(区)验证.....	35
(五) 洁净室(区)运行管理和日常维护要求.....	36
1. 洁净室(区)运行管理.....	37
2. 洁净室(区)日常维护.....	38
四、检查要点和检查常见问题.....	38
(一) 检查要点.....	38
(二) 检查常见问题.....	46
五、附录.....	48
(一) 相关术语.....	48
(二) 医疗器械洁净室(区)的测试方法.....	50
(三) 参考文献.....	56

# 山东省医疗器械洁净室（区）现场检查指南

为规范医疗器械现场检查，提升检查员现场检查能力，依据《医疗器械监督管理条例》《医疗器械生产监督管理办法》《医疗器械生产质量管理规范》及附录和相关法规、规章、标准及规范性文件制定本指南。

本指南不作为法规强制执行。本指南是在现行法规、标准体系及当前认知水平下制定的，随着法规、标准体系的不断完善和科学技术的不断发展，本指南相关内容也将适时进行调整。

## 一、适用范围

本指南可用于指导山东省内医疗器械生产企业现场检查工作，作为对企业洁净厂房部分现场检查的参考资料。旨在增强检查员对洁净室（区）相关知识的了解和掌握，有助于检查员对《医疗器械生产质量管理规范》及附录无菌医疗器械、附录植入性医疗器械、附录体外诊断试剂等相关条款的理解和掌握，规范全省医疗器械监管人员对医疗器械生产企业洁净室(区)控制情况的检查工作，也可为全省医疗器械生产企业在洁净室(区)设计、施工、控制和验证等方面提供参考。

## 二、洁净室（区）基本知识

### （一）定义

1.洁净室（区）：洁净室（区）是指需要对尘粒及微生物含量进行控制的房间（区域）。其建筑结构，装备及

其使用均具有减少对该区域内污染源的介入、产生和滞留的功能，以避免污染和交叉污染，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。有效地控制医疗器械生产洁净环境，就可以把直接影响产品的质量风险降到最低，从而保证医疗器械的产品质量。

2. 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。

### （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、压差，使产品能在一个良好的环境空间中生产和微生物检验。

### （三）洁净室（区）适用的产品

1. 通过最终灭菌的方法、通过无菌生产工艺使产品无菌的医疗器械以及体外诊断试剂产品的生产，如输注器具、骨科植入物、体外诊断试剂等。

2. 需要控制初始污染菌的医疗器械品种，如透析粉（液）等。

3. 与产品直接接触的不需清洁处理即使用的初包装。

### （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、称量间等；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;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间、洁净走廊等。

## (五) 洁净室(区)的洁净度级别和设置原则

### 1. 洁净度级别

对洁净室(区)的工作环境必须严格控制,才能有效地防止工作环境对无菌医疗器械的污染,保证产品质量和使用者安全。对于需要避免污染又难以进行最终清洁处理的生产过程和加工工序必须在洁净室(区)内进行,并达到规定的洁净度级别要求。

依据《无菌医疗器械生产管理规范》(YY/T0033-2000)标准,洁净室(区)的环境级别见表1。

表1 《无菌医疗器械生产管理规范》(YY/T0033-2000)中空气洁净度等级

洁净度级别	尘埃最大允许数, 个/m <sup>3</sup>		微生物最大允许数	
	≥0.5μm	≥5μm	沉降菌, 个/皿	浮游菌, 个/m <sup>3</sup>
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	—

### 2. 设置原则

原国家食品药品监督管理总局2014年发布的《医疗器械生产质量管理规范》及附录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，生产企业应根据所生产的产品的预期用途、性能要求和所采用的制造方法进行分析，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，并经过验证后实施。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）产品的生产应采用使污染降至最低限的生产技术。在考虑生产环境的洁净度级别时，应与生产技术相结合。当生产技术不能保证产品使用表面不受污染或不能有效排除污染时，生产环境的洁净度应在条件许可的前提下，尽量提高。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）洁净室（区）内有多个工序时，应根据各工序的不同要求，采用不同的空气洁净度级别。在满足生产工艺要求的条件下，洁净室（区）的气流组织可采用局部工作区空气净化和全室空气净化相结合的形式，如万级下的局部百级洁净区。

（3）植入和介入到血管内的无菌医疗器械及需要在万级下的局部百级洁净室（区）内进行后续加工（如灌封等）的无菌医疗器械或单包装出厂的配件，其末道清洁处理、组装、初包装及其封口的生产区域和不经清洁处理的零部件的加工的生产区域应不低于万级。与血液、骨髓腔

或非自然腔道直接或间接接触的无菌医疗器械或单包装出厂的配件，其末道清洁处理、组装、初包装、封口的生产区域和不经清洁处理的零部件的加工生产区域应当不低于十万级洁净度级别。与人体损伤表面和粘膜接触的无菌医疗器械或单包装出厂的配件，其末道清洁处理、组装、初包装及其封口的生产区域和不经清洁处理的零部件的加工生产区域应不低于 30 万级。

（4）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。

（5）对于有要求或无菌操作技术加工的无菌医疗器械（包括医用材料），在万级下的局部百级洁净室（区）内进行。

（6）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，但不得低于 30 万级。无菌工作服的整理、灭菌后的贮存应在万级洁净室（区）内。

（7）生产激素类、操作有致病性病原体或芽孢菌制品的，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；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，应至少在十万级洁净环境中进行操作，无菌物料的分装必须在局部百级洁净环境下进行。

(8) 微生物检验室的布局与设计，建议按照《中华人民共和国药典》(2020年版)四部 9203 药品微生物实验室质量管理指导原则的要求，应充分考虑到试验设备安装、良好微生物实验室操作规范和实验室安全的要求。实验室布局设计的基本原则是既要最大可能防止微生物的污染，又要防止检验过程对人员和环境造成危害，同时还应考虑活动区域的合理规划及区分，避免混乱和污染，以提高微生物实验室操作的可靠性。微生物实验室的设计和建筑材料应考虑其适用性，以利清洁、消毒、灭菌并减少污染的风险。微生物检验室原则上应设 3 间万级下的局部百级洁净室(区)，用作无菌室、阳性对照室和微生物限度室。检验室原则上应配备独立的空气机组或空气净化系统，以满足相应的检验要求，包括温度和湿度的控制，压力、照度和噪声等都应符合工作要求。空气过滤系统应定期维护和更换，并保存相关记录。阳性对照室的空气应采用直排方式，并加装过滤装置。

建议将微生物检验室划分成相应的洁净区域和生物

安全操作区域，同时应根据实验目的，在时间或空间上有效分隔不相容的实验活动，将交叉污染的风险降到最低。生物安全操作区应配备生物安全柜，以避免有危害性的生物因子对实验人员和实验环境造成的危害。

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）环境监测项目

依据《无菌医疗器械生产管理规范》（YY/T0033-2000）标准，洁净室（区）的监测项目通常包括温度和相对湿度、静压差、换气次数或风速、尘埃粒子数、沉降菌或浮游菌。

表2 《无菌医疗器械生产管理规范》（YY/T0033-2000）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				GB/T 16292	1次/月
	洁净室(区)与室外大气 ≥10					
尘埃 个 /m <sup>3</sup>	≥ 0.5 μm	≤3,500	≤350,000	≤3,500,000	≤10,500,000	1次/季
	≥5 μm	0	≤2,000	≤20,000	≤60,000	
浮游菌数, 个/m <sup>3</sup>	≤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

表 3 洁净室（区）的关键控制参数的影响

控制参数	影响
温度(°C)和相对湿度(%)	影响产品工艺条件和细菌的繁殖条件、由操作员舒适度带来的对产品质量的影响
换气次数(次/h)	影响洁净度和人员舒适度
静压差(Pa)	影响洁净度
悬浮粒子(粒/m <sup>3</sup> )	主要影响产品微粒数
微生物限度(cfu/皿)	影响产品质量、交叉污染和无菌程度
照度(lux)	影响产品的工艺条件（如异物检测）
系统自净时间(t)	代表洁净室系统的洁净状态的“恢复能力”

## （七）影响洁净室（区）洁净度的主要因素和控制原则

### 1. 主要影响因素

（1）产品本身：医疗器械产品自身和医疗器械生产工艺产生的污染。

（2）人员污染：由于进入洁净区人员自身携带微生物或微粒而污染。

（3）接触污染：由于和非完全无菌的用具、器械或人的接触而污染。

（4）空气污染：由于空气中所含细菌的沉降、附着或被吸入而污染。

（5）其他污染：由于昆虫等其他因素而污染细菌还可能产生毒性物质、色素等代谢产物产生的污染。

### 2. 控制原则

（1）不带入：

- 1) 无特殊要求时，洁净室（区）内保持正压。
- 2) 建筑物要紧密，供热通风与空气调节系统、过滤器及框架没有泄漏。
- 3) 作业人员须依规定更换洁净服再进入洁净室（区）。
- 4) 机器、材料、工具等须经清洁方可进入洁净室（区）。

5) 非必要之物品禁止携入。

(2) 不产尘:

1) 洁净室(区)内装材料的适当选用。

2) 生产设备的发尘抑制。

3) 生产自动化及人员不聚集、动作轻缓。

4) 洁净服及洁净室专用器具的使用及管理。

(3) 不堆积:

1) 不造成不易清扫的死角,设备、设施要易于清除。

2) 风管及配置要避免露于室内。

3) 实施标准化的清扫工作。

(4) 排除:

1) 洁净室(区)换气次数须足够符合规定。

2) 产尘的污染源须有排气设备直接吸除。

3) 生产后须及时清洁。

4) 气流的形成要设计得当,防止尘埃附着在产品上。

### **三、洁净室(区)管理要求**

(一) 洁净室(区)总体要求

#### **1. 厂房的要求**

医疗器械的生产在条件可能的情况下,厂区应尽可能的选择在卫生条件较好、空气清新、大气含尘及含菌浓度低、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。厂区应远离铁路、码头、飞机场、交通要道以及散发大量粉尘和有害气体的工厂、贮仓、堆场等有严重空气污染

振动或噪声干扰的区域。如不能远离严重空气污染源时则要在其全年主导风向的上风侧。洁净厂房净化空气调节系统的新风口与交通主干道近基地侧道路红线之间的距离宜大于50m。医疗器械生产企业厂区内主要道路应宽畅，路面平整，并选择不易起尘的材料建造。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。《无菌医疗器具生产管理规范》（YY/T0033-2000）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。

## **2. 医疗器械生产工艺布局要求**

洁净室（区）的内表面应平整、光滑、无裂缝，接口严密，无颗粒物脱落，能耐受清洗和消毒，墙壁与地面的交界处宜做成弧形或采用其他措施，以减少灰尘积聚和便于清洁。并有防尘、防污染、防止昆虫和其他动物及异物混入等设施。

洁净室（区）内应按产品形成过程顺向布置，要求工艺流程紧凑、合理，物料传递路线尽量要短，以利于操作和过程控制。人流、物流各行其道，尽可能分开，应避免交叉往复。在满足生产工艺和噪声要求的前提下，空气洁净度等级高的洁净室或洁净区宜靠近空气调节机房。还应配置与洁净度级别相适应的空气调节净化系统。不同洁净度级别的洁净室（区）按从高到低由里及外布置。空气洁净度等级相同的

工序和工作室宜集中布置。

洁净室（区）内要求空气洁净度等级高的工序应布置在上风侧，易产生污染的工艺设备应设置单独的排风系统，也可布置在靠近回风口位置。应考虑大型设备安装和维修的运输路线，并预留设备安装口和检修口。不同空气洁净度等级房间之间联系频繁时，宜设有防止污染的措施。

应有与生产规模相适应的空间存放洁净室（区）内生产的中间产品或产品，且尽可能靠近与其相联系的生产区域，减少运输过程中的混杂与污染。存放区域内应安排待验区、合格区 and 不合格区，有明显标识。

### **3. 人员净化的要求**

医疗器械洁净室（区）内应按工艺流程合理布局，人流、物流分开并固定走向。人员净化室通常包括换鞋室、存外衣室、盥洗室、穿洁净工作服室、缓冲间（气闸室或空气吹淋室）等。

进入医疗器械生产洁净室（区）或无菌操作洁净室（区）的人员应进行净化。人员首先进入净化区域的换鞋处，注意两种鞋不要交叉污染，外出鞋和将要换的鞋应有明显不易随意跨越的界限。在洁净室（区）内不应穿拖鞋。

人员流动应严格遵守从低洁净度区域向高洁净度区域方向流动。气闸室的出入门应有防止同时打开的措施。

凡在洁净室（区）工作的人员应当定期进行卫生和微生物学基础知识、洁净作业等方面培训。临时进入洁净室（区）的人员，应当对其进行指导和监督。

建立对人员的清洁要求，制定洁净室（区）工作人员卫生守则。人员进入洁净室（区）应当按照程序进行净化，并穿戴工作帽、口罩、洁净工作服、工作鞋。裸手接触产品的操作人员每隔一定时间应当对手再次进行消毒。裸手消毒剂的种类应当定期更换。

应制定人员健康要求，建立人员健康档案。直接接触物料和产品的人员每年至少体检一次。患有传染性和感染性疾病的人员不得从事直接接触产品的工作。

应明确人员服装要求，制定洁净和无菌工作服的管理规定。工作服及其质量应当与生产操作的要求及操作区的洁净度级别相适应，其式样和穿着方式应当能够满足保护产品和人员的要求。洁净工作服和无菌工作服不得脱落纤维和颗粒性物质，无菌工作服应当能够包盖全部头发、胡须及脚部，并能阻留人体脱落物。

#### **4. 物料净化的要求**

进入洁净生产区的物料等应有清洁措施，如脱外包装室、除尘室等。物料净化室与洁净室(区)之间应设置气闸室或双层传递窗，用于传递物料和其它物品。如果采用自动上料机，那么上料间环境也应采取措施进行控制，不得对其他区域产生污染。

物料运输、贮存的外包装及易脱落粉尘和纤维的包装材料不得进入洁净室（区）。直接接触产品的初包装材料在运输、贮存和传递中应能有效防止污染，至少两层密封包装。需在洁净室（区）内清洗的器具，其清洁室的空气洁净度级

别应与产品要求相适应。

## （二）洁净室（区）的设计和装修要求

本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》（GB50073-2013）、《洁净厂房施工及质量验收规范》（GB51110-2015）、《洁净室施工及验收规范》（GB50591-2010）、《医药工艺洁净厂房设计标准》（GB50457-2019）、《实验室生物安全通用要求》（GB 19489-2008）以及《无菌医疗器械生产管理规范》（YY/T0033-2000）执行，注意识别法规对洁净室（区）设计和装修的要求。

在确定洁净室的净化级别时，设计者应了解生产产品的类别及特点。洁净室的功能和布局应根据医疗器械产品的特点和工艺要求来确定。医疗器械种类较多，不同产品需要的洁净室也有所不同，如注塑、挤塑车间需要面积较大，机械手臂需求高度较高，同时要考虑设备是否有排风。但不管生产产品的大小难易如何，从洁净厂房整体而言，一般功能区和辅助区域是必不可少的，如二更、缓冲、洁净走廊、洁具间、洗衣间、器具清洗存放间等，这些辅助区域可以更好的保证主操作间的正常运转。

有部分医疗器械生产企业辅助区域不全，如缺少洁净服清洗晾干存放间、器具间及洁具间；有些设计与生产工艺不符，如产尘间没有设置排风等。此外，还需要对洁净厂房内的电路、工艺用水、工艺用气、上料管道、排水等进行统一

的设计与布局。

### **(三) 洁净室(区)环境控制要求**

#### **1. 洁净室(区)工作原理简介**

(1) 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。

(2) 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。

(3) 通过调整, 使不同级别洁净室(区)室内的空气静压大于 5Pa, 洁净区与非洁净区之间压差大于 10Pa, 必要时, 相同洁净级别的不同功能区域(操作间)之间也应当保持适当的压差梯度, 防止污染或交叉污染。

#### **2. 洁净室(区)环境的控制要求**

##### **(1) 洁净室(区)的尘粒、微生物控制**

《无菌医疗器械生产管理规范》中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，严重的会致命/致死，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的危害更为严重。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。

表 4 洁净室操作人员不同活动的产尘量 $\geq 0.3$ 微米

活动程度	微粒数量 (数/人.分 <sup>-1</sup> )	活动程度	微粒数量 (数/人.分 <sup>-1</sup> )
做广播体操	$2 \times 10^6 \sim 3 \times 10^7$	踏步	$2.8 \times 10^6$
头部上下左右活动	$0.63 \times 10^6$	步行, 速度约 0.8m/s	$(0.25 \sim 0.5) \times 10^6$
上体运动	$0.85 \times 10^6$	步行, 110 步/min	$2.6 \times 10^6$
身体弯曲	$2.7 \times 10^6$	身体蹲立或旋转	$(0.7 \sim 3) \times 10^6$

表 5 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 (0.2 $\mu$ m) - 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 $^{\circ}$ C) 根据时间决定

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。

## (2) 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) 内的空气保持高于外界的静压值。

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) 密封性能来确定。

表 6 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	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。	1.适用于走廊或套间回风方式。 2.阻尼层一般用纱网或无纺布制作。一般 1-2 个月清洗一次，以维持室内正压不致过高
余压阀	1.灵敏度较高。 2.安装简单。 3.长期使用后，关闭不严。	1.当余压阀全关时，室内正压仍低于预定值，则需采用其他方法保持室内压差。 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	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	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）内不同洁净级别的房间而言，《无菌医疗器械生产管理规范》（YY/T0033-2000）标准规定其静压差应 $\geq 5\text{Pa}$ ，以及洁净室（区）与室外之间应 $\geq 10\text{Pa}$ 。

对于体外诊断试剂产品而言，《医疗器械生产质量管理规范附录体外诊断试剂》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。

### （3）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单向流和非单向流。单向流过去也成为层流。非单向流（非层流），习惯称乱流。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，通常洁净度要求万级时，换气次数在 $\geq 20$ 次/时；洁净度要求10万级时，换气次数在15~20次/时；洁净度要求30万级时，换气次数在12~15次/时。当洁净度要求百级时，层流方式通常规定了水平层流 $\geq 0.4\text{m/s}$ ，垂直层流 $\geq 0.3\text{m/s}$ 。

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风侧，以免气流短路。

下面简单介绍一下不同气流组织形式的优缺点。

#### 1) 非层流方式:

优点:

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

缺点:

- A. 室内洁净度易受作业人员的影响;
- B. 易产生涡流有污染微粒在室内循环的可能;
- C. 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:

优点:

- A. 不受室内作业人数作业状态的影响，能保持较高的洁净度;
- B. 换气次数高，几乎在运转的同时就能达到稳定状态;
- C. 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。

缺点：

A.安装终滤器以及交换板麻烦，易导致过滤器密封胶垫破损；

B.设备投资费用较高；

C.扩大生产规模困难。

3) 水平单向流方式：

优点：

A.因涡流、死角等原因，使尘埃堆积或再飘浮的机会相对减少；

B.换气次数高，因而自身净化时间短；

C.洁净室（区）内洁净度不大受作业人数和作业状态的干扰。

缺点：

A.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；

B.扩大生产规模困难；

C.设备投资费用较高；

D.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，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百级是很困难的。

在洁净室（区）内一般采用上送下侧回的送回风方式。上送上回的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：

A.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微米）停留在某一空间区域，所以对于局部百级情况下不利于排除尘粒和保证工作区的工作风速；

B.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；

C.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。

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
	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	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 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)

#### (4) 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。

### 1) 空气过滤器的级别和性能:

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℃，相对湿度为 45%~65%之间（无特殊要求时）。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 5 微米的尘粒，用于新风过滤和对空调机组作保护，滤料一般为 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 1~5 微米的尘埃颗粒，一般置于高效滤器前，风机之后，用于保护高效滤器。一般为袋式中效滤器，滤材一般为 WZ-CP-2 涤纶无纺布。

**亚高效过滤器（一般不选用）:** 可滤除小于 5 微米的尘

埃颗粒，滤材一般为玻璃纤维制品。

高效过滤器：主要用于滤除小于 0.3~1 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，高效过滤器的特点是效力高、阻力大。应根据验证和日常检测情况定期进行更换。

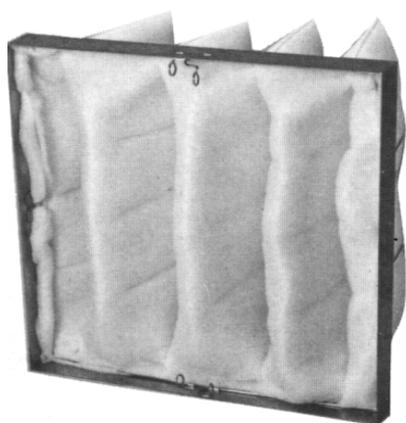


图 1 初效过滤器

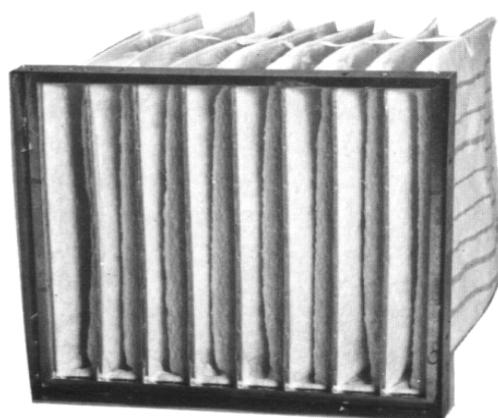


图 2 中效过滤器



图 3 无隔板高效过滤器



图 4 有隔板高效过滤器

表 8 各种过滤器性能

类别	过滤对象	滤材	滤除率, %	阻力mm H <sub>2</sub> 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	> 99.97	< 25	0.01-0.03 洁净室(区)送风口

## 2) 空气过滤器的指标:

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, 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:

A. 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(m<sup>2</sup>)×3600m<sup>3</sup>/h。

B. 过滤效率: 在额定风量下, 过滤器前后空气含尘浓度N<sub>1</sub>、N<sub>2</sub>之差与过滤器前空气含尘浓度的百分比称为过滤效率A。

用公式表示为:

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

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:

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

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。

C.阻力：空气流经过滤器所遇的阻力是供热通风与空气调节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。

D.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微生物的载体，就这个意义来说，空气中尘粒愈多，微生物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）中去除微生物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。

此外、在下列任何一种情况下，应更换高效空气过滤器：

A.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。

B.高效空气过滤器的阻力达到初阻力的 1.5~2 倍。

C.高效空气过滤器出现无法修补的渗漏。

#### (5) 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。无菌工作服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线照射、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) 紫外线消毒

紫外线消毒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。紫外线灯有使用寿命，应按照产品使用要求及时更换。

### 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。臭氧不但对各种微生物（包括肝炎病毒、大肠杆菌、绿脓杆菌及杂菌等）有极强的杀灭能力，而且对杀死霉菌也很有效。对臭氧消毒效果的验证中需确认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、过氧乙酸、石炭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

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%）、乙醇（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。

#### (6) 洁净室（区）的工艺用水和工艺用气的要求

工艺用水与工艺用气在无菌医疗器械生产过程中都普遍使用，这些制水、制气设施虽可以是安置在洁净厂房外的独立设备，但由于产品实现过程中的各种特定条件的要求，其使用点一般均设在洁净室内，并且与产品多次接触，或直

接参与产品的化学、物理和生物检查过程，这些基础设施的清洁程度往往要比空气洁净程度对于产品质量有更加直接的影响。

### 1) 工艺用水的净化

工艺用水分为原水、纯化水(即去离子水、蒸馏水)、注射用水、特殊要求的工艺用水。通常工艺用原水为自来水，它是用天然水在水厂经过凝聚沉淀与加氯处理得到的，但用工业标准来衡量，其中仍然含有不少杂质，主要包括溶解的无机物和有机物、微细颗粒、胶体和微生物等。当生产过程中使用工艺用水时，应当配备相应的制水设备，并有防止污染的措施，用量较大时应当通过管道输送至洁净室(区)的用水点。工艺用水应当满足产品质量的要求

医疗器械洁净室(区)中工艺用水的主要指标有电阻(导)率、pH值、重金属含量、细菌、热原等，应当对工艺用水进行监控和定期检测，并保留监控记录和检测报告。工艺用水的“纯度”是相对而言的，通常多把脱盐水、蒸馏水、去离子水统称为纯化水。纯化水的电阻率(25℃)一般在  $1 \times 10^5 \sim 1.0 \times 10^7 \Omega/\text{cm}$ ，含盐量在  $0.1 \sim 5\text{mg/L}$ ，有一个相当宽的区间。实际上，理想的“纯化水”是不存在的，因为它具有极高的溶解性和不稳定性，极易受到其他物质的污染而降低纯度。去离子水必须以饮用水为水源，经离子交换而制备。蒸馏水可用饮用水经蒸馏而制备。纯化水的制备还可以采取反渗透的方法，但纯化水仍不能去除热原，所以注射用水必须用上述方法制得的纯化水再进一步通过蒸馏而制取。纯化水制备系

统没有一种固定模式，要综合权衡多种因素并根据各种纯化手段的特点灵活组合应用，既要受原水性质、用水标准与用水量的制约，又要考虑制水效率的高低、能耗的大小、设备的繁简、管理维护的难易和产品的成本。

为了保证纯化水的水质稳定，制成后应在系统内不断循环流动，即使暂时不用也仍要返回贮存容器中重新净化后再进行循环，不得停滞。工艺用水的储罐和输送管道应当满足产品要求并定期清洗、消毒。应当制定工艺用水的管理文件，工艺用水的储罐和输送管道应当满足产品要求，并定期清洗、消毒。工艺用水的设施安装完成后要按照相关的要求进行验证确认。具体要求可参考《山东省工艺用水检查指南》。

## 2) 工艺用气的净化

医疗器械洁净室（区）所使用的工艺用气体主要指压缩空气，建议企业选择无油空气压缩机作为供气源。洁净室（区）内使用的压缩空气等工艺用气均应当经过净化处理，与产品使用表面直接接触的气体，其对产品的影响程度应当进行验证和控制，以适应所生产产品的要求。评价工艺用气体洁净度的指标一是纯度，二是气体中夹带的尘粒以及细菌数。空气中的含尘量为 265 ~ 1140 粒/升(0.3 微米)，从气体发生站用管道输出的气体中含尘量大于 600 粒/升( $\geq 0.3$  微米)，而生产用气体一般要求的含尘量不大于 3.5 粒/升( $\geq 0.5$  微米)。因此必须在管道使用的末端安装尘粒过滤器，其过滤器多采用微孔滤膜，常用的滤膜有 0.22 微米、0.45 微米、1 微米、3 微米、5 微米等不同的孔径，选不同的滤膜可以达到所需的压

缩空气净化程度。

### 3) 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。医疗器械洁净室（区）所产生的污水一般有三大类：

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。

三是雨水，包括屋面的雨水及融化的雪水。

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：

A.百级的洁净室（区）内不宜设置水斗和地漏，万级的洁净室（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；

B.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；

C.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；

D 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、碱处理装置或者采取其他符合规定的措施进行处理。

总之，洁净室（区）应尽量避免安装水斗和地漏，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。

#### （四）洁净室（区）确认和验证要求

##### 1. 洁净室(区)确认

洁净室(区)确认应包括洁净厂房设计确认、安装确认、运行确认和性能确认。应根据确认对象提出确认项目、制定确认方案，并组织实施。确认工作完成后应写出确认报告，由确认工作负责人审核、批准。确认过程中的数据和分析内容应以文件形式归档保存。确认文件应包括确认方案、确认报告、确认结论、批准人等。

确认工作贯穿整个过程，包括施工前期设计、工程准备及承包商的选择；以及整个施工周期的监控；项目竣工后静态运行阶段的测试（包括高效过滤器的检漏试验和自净时间等）；实际生产时的动态测试等。确认与验证在医疗器械生产过程中极其重要，并且验证范围和程度是与风险评估相挂钩的，是与整个质量系统的有效运行密切相关的，同时对确认的全过程都有文件化和持续跟踪的要求。

表9 洁净室空气调节系统确认主要内容

名称	所需文件	确认内容
设计确认	<ol style="list-style-type: none"> <li>1、设计及施工说明，包括设计参数、对净化空气调节系统的描述；</li> <li>2、洁净区净化空气调节系统分区图；</li> <li>3、带控制点空气流程图，包括房间风量、压力及空气流向等；</li> <li>4、净化空气调节系统风道及设备平面布置图；</li> <li>5、设备一览表</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1、确认设计方案是否符合预期目标，满足用户需求；</li> <li>2、确认设计内容是否正确合理，符合有关规范及标准；</li> <li>3、设计是否方便施工、调试、运行及维护；</li> <li>4、成本效益是否符合预期要求；</li> </ol>
安装确认	<ol style="list-style-type: none"> <li>1、工程竣工图纸及文件；</li> <li>2、施工、安装文件，包括设计变更文件、竣工报告、竣工验收单等；</li> <li>3、主要设备的出厂合格证、验收证书、操作指南、维修保养手册等；</li> <li>4、各种施工安装记录，包括设备开箱检查、风道及空调机组漏风检查、高效过滤器安装检漏、仪表的检定与校准、风道清洗、管线压力试验记录等；</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1、检查净化空气调节系统、设备、管道、公用工程和仪表的安装是否符合设计要求及有关标准；</li> <li>2、检查所安装设备的技术性能、规格是否符合设计要求；</li> <li>3、主要设备的技术资料、操作指南、施工安装文件是否齐全；</li> <li>4、风道、净化空调设备清洗的检查；</li> <li>5、高效过滤器安装与检漏的检查；</li> </ol>
运行确认	<ol style="list-style-type: none"> <li>1、净化空调设备的运行调试报告；</li> <li>2、洁净室温度、湿度、静压差、噪音记录；</li> <li>3、高效过滤器检漏记录、风速及百级层流空气流型报告；</li> <li>4、净化空气调节系统调试报告；</li> <li>5、悬浮粒子预检报告；</li> <li>6、安装确认有关记录及报告；</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1、净化空调设备的系统运行；</li> <li>2、高效空气过滤器风量；</li> <li>3、室内温度、湿度、静压差或空气流向等净化空调系统调试及空气平衡；</li> </ol>
性能确认	<ol style="list-style-type: none"> <li>1、《医药工业洁净室(区)悬浮粒子的测试方法》GB/T 16292-2010；</li> <li>2、《医药工业洁净室(区)浮游菌的测试方法》GB/T 16293-2010；</li> <li>3、《医药工业洁净室(区)沉降菌的测试方法》GB/T 16294-2010；</li> <li>4、表面微生物测定；</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1、悬浮粒子测定；</li> <li>2、浮游菌测定；</li> <li>3、沉降菌测定；</li> <li>4、表面微生物测定；</li> </ol>

## 2. 洁净室(区)验证

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**。系统设计确认，应包括对满足用户需求的各项设计原理、实施计划做深化的设计审核；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 10 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	自净时间	必要时检测	

具体验证要求可参考《医药工业洁净厂房设计标准》（GB50457-2019）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。在总回风口应当设置防倒灌装置，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。

### **1. 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》（YY/T0033-2000）。

（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。

## 2. 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：具体设计要求可参考《医药工业洁净厂房设计标准》（GB50457-2019）。

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《医疗保健产品的无菌加工 第1部分：通用要求》（YY/T0567.1-2013）标准的相关要求。

## 四、检查要点和检查常见问题

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，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。

### （一）检查要点

查阅企业洁净室（区）相关的文件和记录

1、检查提供的洁净室（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、检查是否制定了人员卫生管理规定，是否对人员清洁、进出洁净区的程序、洁净服的穿戴作出要求。

3、结合现场检查并检查相关文件和资料，对临时进入洁净室的人员(包括外来人员)进出洁净区的指导和监督做出了规定并进行了记录。

4、检查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、检查是否有洁净室（区）工作人员手消毒记录。

6、检查洁净室(区)工作人员数量上限的验证记录，以确认能够满足洁净控制要求。

7、检查培训计划和记录，是否能够证实对在洁净室(区)工作的人员定期进行了卫生和微生物学基础知识、洁净技术和操作等方面的培训。

8、检查洁净工作服和无菌工作服管理文件的规定是否符合洁净环境的要求，是否提供了洁净（无菌）工作服清洗、消毒或灭菌记录。

9、检查是否制定了物料净化管理规定。

10、检查是否制定了洁净室（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。

- 11、检查是否提供了工位器具清洗、消毒灭菌记录。
- 12、检查是否提供了洁净室（区）卫生清洁记录。
- 13、检查是否提供了洁净室（区）空气消毒记录。
- 14、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。
- 15、检查相关文件，是否明确了生产过程的洁净度级别。
- 16、查阅文件规定和洁净区的检测报告，是否一致，是否达到所生产产品需要的洁净度要求。
- 17、检查企业洁净环境日常监测记录。
- 18、如果企业不是自己生产初包装材料，企业应当提供所采购初包装材料的生产环境满足要求的证明。
- 19、检查企业的洁净环境清场记录。
- 20、检查洁净室(区)空气净化系统的确认和(或)再确认记录。
- 21、如果洁净室(区)空气净化系统不连续使用，应当通过验证明确洁净室(区)空气净化系统重新启用的要求，并看每次启用空气净化系统前的操作记录是否符合控制要求。
- 22、如果未进行验证，在停机后再次开始生产前应当对洁净室(区)的环境参数进行检测，确认达到相关标准要求。
- 23、如果洁净室（室）使用工艺用气，检查工艺用气的检测记录是否符合要求。
- 24、对与产品使用表面直接接触的气体是否对产品所造成的影响进行了评价和验证，并根据评价和验证的结果规定了控制措施并实施。

25、检查企业提供的洁净环境检测记录，检测设备的计量证书和有效期是否在有效期内。

26、检查企业的空调机组中效清洗、高效更换、压差监测等维护记录。

27、检查温度和相对湿度装置和日常控制记录是否符合规定的要求。

28、检查企业对所需工艺用水的种类和用量的分析报告或确定制备工艺用水设备等的相关资料。

29、检查工艺用水的种类、使用环节、制备方法、使用过程以及储存的规定，及工艺用水有关的法规文件、技术标准，应有明确的工艺用水的标准。

30、检查相关文件及检测记录，对于直接或间接接触心血管系统、淋巴系统或脑脊髓液或药液的无菌医疗器械，若水是最终产品的组成成分时，应使用符合《中华人民共和国药典》要求的注射用水或用于末道清洗是否是注射用水；对于与人体组织、骨腔或自然腔体接触的无菌医疗器械，末道清洗用水应符合《中华人民共和国药典》要求的纯化水。

31、如果注射用水的用量很少时，检查相关文件确认购买的是符合要求企业生产的灭菌的注射用水。

现场查看企业生产、检验洁净室（区）环境

1、检查洁净室(区)的人流、物流走向是否合理，是否能够避免交叉污染。

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、是否设置烘干机，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、检查洁净工作服和无菌工作服是否由质地光滑、不易产生静电、不脱落纤维和颗粒性物质的材料制作的。

9、现场观察工作人员对洁净工作服和无菌工作服穿着是否符合要求。

10、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。

11、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。

12、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。

13、洁净室（区）内是否设置了独立的成品出口。

14、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百级的无菌检验室、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。

15、现场检查是否配备了指示压差的装置，空气洁净级别不同的洁净室(区)之间以及洁净室(区)与室外大气的静压差是否符合要求。

16、现场检查相同洁净级别的不同功能区域(操作间)，污染程度高的区域应当与其相邻区域保持适当的压差梯度。

17、检查洁净室(区)和非洁净室(区)之间是否有缓冲设施。

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)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。

20、洁净室(区)的管道布置是否便于清洁处理和洁净环境的保持。

21、送、回风口布局是否合理。

22、进入洁净室(区)水、电、气输送线路等与墙体接口处是否密封可靠。

23、照明灯具是否为悬吊式。

24、洁净室(区)内操作台是否光滑、平整、不脱落尘粒和纤维，并不易积尘。是否便于清洁处理和消毒或灭菌。

25、生产厂房是否设置了防尘、防止昆虫和其他动物进入的设施。

26、洁净室(区)内是否设置了安全门，是否具有敲击

工具。

27、洁净室(区)的门、窗及安全门的密封性,洁净室(区)的门的开启方向是否符合要求,洁净室(区)内回风口是否被遮挡。洁净区与非洁净区、洁净区与室外相通的安全疏散门应向疏散方向开启,并应加闭门器。

28、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。

29、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。

30、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。

31、检查工艺用气的净化处理装置及管路设置,工艺用气是否经过净化处理并进行了定期监测。

32、核实现场工作人员数量并查看相关记录,是否超过验证时所确认的人员数量上限。

33、检查工艺用水制备设备是否能满足产品生产中工艺用水的要求,包括材质和结构组成,水的输送方式及其防污染措施等。

34、现场查看工艺用水的储罐和输送管道应当用不锈钢或其他无毒材料制成,应当定期清洗、消毒并进行记录。

35、检查设备、工艺装备、管道设计结构、材质及加工要求是否符合要求,实际工作状况是否满足要求。

36、洁净室(区)内特殊生产工序需要百级洁净环境的,

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原体操作的，空气是否经除菌过滤后排出。

37、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。

38、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。

39、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。

## （二）检查常见问题

1、新员工在上岗前未进行相关的培训（应该包括理论培训和操作培训），未经考核合格直接上岗。

2、对外来人员的指导和监督未能按照相应的规定执行，不能充分和有效，未保存进入洁净室人员的相应记录。

3、进入洁净室（区）的洗手装置与进入洁净室（区）的人员数量不相适应。

4、脱外出衣后穿着会脱落纤维的内衣进入穿洁净工作室，存在交叉污染。

5、利用紫外线灯对洁净工作进行消毒，存在着照射不充分的情况。

6、无菌工作服(接触的产品有热原要求)的末道清洗用水不是注射用水。

7、厂区绿化的植物散发尘粒、纤维，如花粉、絮状物等。

8、与生产区相邻的生活区有物品露天堆放或开放性生活垃圾等物。

9、同一洁净室(区)内不同的生产过程或生产不同的产品，存在交叉污染。

10、同级别洁净区内不同洁净室，存在要求高的与要求低的或有可能产生污染的，其间的压差梯度不合理。

11、外购的初包装材料，未提供出在相应洁净环境下生产的证据。

12、人流、物流存在交叉污染的情况。

13、对洁净室(区)工作人员的上限未进行验证。

14、设备为普通工业生产设备，表面不光滑，且凹凸不平，传动部件(如齿轮、链条、皮带等)暴露在外面。

15、设备上与产品接触的表面为普通油漆表面，且有脱落痕迹。

16、工艺用水的输送管道为普通塑料管。

## 五、附录

### (一) 相关术语

**系统自净时间：**洁净室（区）被污染后，净化空调调节系统在规定的换气次数条件下开始运行，直至恢复到固有的静态标准时所需时间。

**无菌生产工艺：**必须在无菌控制条件下生产无菌医疗器械产品的方法。

**验证：**通过提供客观证据对规定要求已得到满足的认定。

**确认：**通过提供客观证据对特定的预期用途或者应用要求已得到满足的认定。

**沉降菌：**用特定的方法收集洁净室（区）中的活微生物粒子，通过专门的培养基，在适宜的生长条件下，繁殖到可见的菌落数。

**浮游菌：**洁净室（区）内悬浮在空气中的活微生物粒子，通过专门的培养基，在适宜的生长条件下，繁殖到可见的菌落数。

**悬浮粒子：**用于空气洁净度分级的空气悬浮粒子尺寸范围在 0.1 微米 ~ 5 微米的固体和液体粒子。

**微生物：**能够复制或者传递基因物质的细菌或者非细菌的微小生物实体。

**纯化水：**蒸馏法、离子交换法、反渗透或其他适宜的方法制得的，不含任何附加剂，其质量符合现行《中华人民共和国药典》纯化水项下的规定。

**注射用水：**纯化水经蒸馏制得的水，也可以是用超滤法

制备的具有同等要求的水，其质量符合现行《中华人民共和国药典》注射用水项下的规定。

**物料：**指原料、辅料、包装材料、外购（协）零配件等。

**气流组织：**对气流流向和均匀度按一定要求进行组织。

**气流流型：**对室内空气的流动形态和分布进行合理设计。

**单向流（层流）：**具有平行线，以单一通路、单一方向通过洁净室(区)的气流。

**非单向流（乱流）：**具有多个通路或气流方向不平行、不满足单向流定义的气流。

## （二）医疗器械洁净室（区）的测试方法

《洁净厂房设计规范》（GB50591-2010）标准对洁净室（区）的温湿度、尘埃颗粒数及微生物菌落数、风量和风速、静压差等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。

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。

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。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。

### 1、人员的职责及培训

所有的工作人员，包括与检测、维护有关的人员，应该定期接受与洁净室(区)生产有关的培训，其中包含涉及到的

卫生知识和基本微生物知识。如果没有接受过这种训练的外来人员(包括建筑或维护的人员)必须进入洁净室(区),那么必须对他们进行指导和监督。

不参与微生物试验的人员一般情况下不宜进入洁净室(区),除非有相应的严密措施和明确的规程指导。对进入洁净室(区)的人员应有相应的卫生标准,所有作人员应随时报告非正常的污染(身体灰尘或疾病),并进行每年一次的体检。

洁净室(区)的检测人员应进行本专业的培训并获得相应资格后才能履行对洁净室(区)检测的职责。

## 2、仪器设备

(1) 在用的检测仪器必须校验合格,且在使用有效期内,有明确的标识。

(2) 检测仪器必须满足有效操作及使用精度和量程要求,满足检测的重现性,便于推护保养。

(3) 若必需,则为检测仪器安装预警系统,有安全防护措施和明确的标识。

## 3、人员和物料的出入限制

(1) 在洁净室(区)内,所需操作人员在不影响生产的条件下应考虑最小数量,以避免人员的活动对环境的影响。

(2) 应当按照操作规程更衣和洗手,尽可能减少对洁净区的污染或将污染物带入洁净区。

(3) 工作服及其质量应当与生产操作的要求及操作区的洁度级别相适应,其式样和穿着方式应当能够满足保护产品和人员的要求。

(4) 物料进出洁净区域应设置缓冲设施，宜采用气闸或连锁装置。

#### 4、检测指导原则

(1) 在进行检测之前，应先确定待测区域、检测状态、仪器设备、检测规程、采样点位置、检测依据以及相关注意事项。

(2) 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；在测试时应避免肤质、微生物或人体皮肤上的油造成潜在的污染。

#### 5、重新验证或确认

一般情况下，生产企业应定期进行环境监测，生产一定周期后，以及进行了洁净室（区）改扩建等影响车间洁净度的改变，均应进行重新验证或确认。

#### 6、测试方法

##### (1) 悬浮粒子的测定

设备：尘埃粒子计数器



图5 尘埃粒子计数器

方法：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。

## （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

仪器、辅助设备和培养基：浮游菌测试仪、培养皿和生化培养箱和高压蒸汽灭菌器。



图6 浮游菌测试仪

测试方法:

a) 《洁净室施工及验收规范》（GB 50591-2010）附录 E  
E.8 悬浮微生物的检测;

b) GB/T 16293 医药工业洁净室（区）浮游菌的测试方法。

## 2) 沉降菌的测定

仪器、辅助设备和培养基: 培养皿和生化培养箱和高压蒸汽灭菌器。

测试方法:

a) 《洁净室施工及验收规范》（GB 50591-2010）附录 E  
E.8 悬浮微生物的检测;

b) GB/T 16294 医药工业洁净室（区）浮游菌的测试方法。

## （3）温度与相对湿度的测试

设备: 温湿度计

方法: 《洁净室施工及验收规范》（GB 50591-2010）  
附录 E E.5 温湿度的检测。

## （4）静压差的检测

设备: 压差计

方法: 《洁净室施工及验收规范》（GB 50591-2010）  
附录 E E.2 静压差的检测

## （5）检测风速（百级）和换气次数（其余级别）;

设备: 风速仪、风量罩;



图7 风量罩



图8 风速仪

方法：《洁净室施工及验收规范》（GB 50591-2010）  
附录E E.1 风量和风度的检测。

换气次数与风速的转换关系如下：

$$\text{换气次数 (次/小时)} = \frac{\text{风速 (m/s)} \times \text{送风口面积(m}^2\text{)} \times 3600}{\text{房间容积(m}^3\text{)}}$$

### （三）参考文献

1. 《医疗器械监督管理条例》，国务院令 739 号（2021 年）
2. 《医疗器械生产企业质量管理规范》，国家食品药品监督管理总局（2014 年）
3. 《医疗器械生产企业质量管理规范附录无菌医疗器械》，国家食品药品监督管理总局（2015 年）
4. 《医疗器械生产企业质量管理规范附录植入性医疗器械》，国家食品药品监督管理总局（2015 年）
5. 《医疗器械生产企业质量管理规范附录体外诊断试剂》，国家食品药品监督管理总局（2015 年）
6. 《医药工业洁净厂房设计标准》（GB50457-2019）
7. 《无菌医疗器具生产管理规范》（YY/T0033-2000）
8. 《洁净厂房设计规范》（GB50073-2013）
9. 《洁净室施工及验收规范》（GB50591-2010）
10. 《医药工业洁净室（区）悬浮粒子的测试方法》（GB/T16292-2010）
11. 《医药工业洁净室（区）浮游菌的测试方法》（GB/T16293-2010）
12. 《医药工业洁净室（区）沉降菌的测试方法》（GB/T16294-2010）
13. 《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）
14. 《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）

15.《洁净室及相关受控环境 第3部分：检测方法》（GB/T 25915.3-2010）

16.《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）

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

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

19.《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）

20.《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）

21.《医疗保健产品的无菌加工 第1部分：通用要求》（YY/T0567.1-2013）

22.《药品包装材料生产厂房洁净室（区）的测试方法》（YBB00412004-2015）

23.《医疗器械洁净室（区）检查要点指南》，北京市药品监督管理局(2013版)

24.《药厂洁净室设计、运行与GMP认证》，同济大学出版社（2002年）

25.《无菌医疗器械质量控制与评价》，苏州大学出版社（2012年）

26.《无菌医疗器械生产与洁净厂房的建设》，CMD(2009年)

27.《药品 GMP 指南;厂房设施与设备》，中国医药科技出版社(2011年)

28.《医疗器械生产质量管理规范检查指南》，中国医药科技出版社(2019)

29.《洁净厂房施工及质量验收规范》(GB51110-2015)



医课汇  
公众号  
专业医疗器械资讯平台  
WECHAT OF  
HLONGMED



hlongmed.com  
医疗器械咨询服务  
MEDICAL DEVICE  
CONSULTING  
SERVICES



医课培训平台  
医疗器械任职培训  
WEB TRAINING  
CENTER



医械宝  
医疗器械知识平台  
KNOWLEDG  
ECENTEROF  
MEDICAL DEVICE



MDCPP.COM  
医械云专业平台  
KNOWLEDG  
ECENTEROF MEDICAL  
DEVICE