

洁净室自净时间测试的法规规定和建议

一. 我们先来看看 2010GMP的原型——欧盟GMP Annex 1 Manufacture of Sterile medicinal Products (2008).....	2
二. 再看看我们中国 2010GMP附录 1 第八条、第九节选、十条节选.....	3
三. 那我们来看看ISO14644-3 和等同采用此标准的国标GB25915.3-2010 中对自净时间的规定。.....	4
四. 再看看洁净室测试的另一重要标准NEBB(national environmental balancing bureau): Procedural standards for certified testing of cleanrooms 2009-THIRD EDITION.....	9
五. GB50591-2010 洁净室施工及验收规范P127 的规定.....	10
六. FDA无菌工艺指南限度标准表和GMP实施指南：厂房与设施HVAC部分.....	11
七. 结论.....	13

一. 我们先来看看 2010GMP 的原型——欧盟 GMP Annex 1 Manufacture of Sterile medicinal Products (2008)

3. Clean areas for the manufacture of sterile products are classified according to the required characteristics of the environment. Each manufacturing operation requires an appropriate environmental cleanliness level in the operational state in order to minimise the risks of particulate or microbial contamination of the product or materials being handled.

In order to meet “in operation” conditions these areas should be designed to reach certain specified air-cleanliness levels in the “at rest” occupancy state. The “at-rest” state is the condition where the installation is installed and operating, complete with production equipment but with no operating personnel present. The “in operation” state is the condition where the installation is functioning in the defined operating mode with the specified number of personnel working.

The “in operation” and “at rest” states should be defined for each clean room or suite of clean rooms. For the manufacture of sterile medicinal products 4 grades can be distinguished.

无菌生产的洁净区，按照产品对环境的要求分级，每一步生产操作，在操作状态，对环境有相应的洁净级别的要求，以防止对所处理的材料或产品造成粉尘或微生物的污染。

为达到“动态”的条件，这些区域在设计上要达到“静态”的洁净标准。“静态”指设备已经安装并运行，生产设备就位但是没有操作人员在场。“动态”是指在设备正常运转状态下和有规定的工作人员在场的情况下。（静态和动态的定义。）每个或每套房间都要分别进行“静态”和“动态”的确定。无菌产品的生产有4个环境级别：

4. Clean rooms and clean air devices should be classified in accordance with EN ISO 14644-1.

Classification should be clearly differentiated from operational process environmental monitoring. The maximum permitted airborne particle concentration for each grade is given in the following table.

上述级别的环境的空气中尘埃粒子标准如下：

Grade 空气级别	maximum permitted number of particles/m ³ equal to or above 等于或大于允许最大尘埃粒子数/m ³			
	at rest 静态		in operation 动态	
	0.5µm	5µm	0.5µm	5µm
A	3520	20	3520	20
B	3520	29	352000	2900
C	352000	2900	3520000	29000
D	3520000	29000	未规定	未规定

洁净区和洁净空气设施的级别应该按照EN ISO14644-1划分级别。应将级别的划分与操作工艺环境的监测明确区分开来。在下表中给出了各级别最大允许的空气尘埃粒子浓度。

5. ……For classification purposes EN/ISO 14644-1 methodology defines both the minimum number of sample locations and the sample size based on the class limit of the largest considered particle size and the method of evaluation of the data collected.

EN/ISO 14644-1规定了划分级别的方法，它根据所考虑的最大粒径相应的级别，规定了最少取样点的位置及样本的大小，并规定了对所获得数据的评估方法。

9. ……it is accepted that it may not always be possible to demonstrate low levels of ≥5.0µm particles at the point of fill when filling is in progress, due to the generation of particles or droplets from the product itself.

14. The particulate conditions given in the table for the “at rest” state should be achieved after a short “clean up” period of 15-20 minutes (guidance value) in an unmanned state after completion of operations.

表中的“静态”下的微粒情况，应在操作完成后，人员撤离条件下，经大约15-20分钟“自净”（指导值）后达到。

15. The monitoring of Grade C and D areas in operation should be performed in accordance with principles of quality risk management. The requirements and alert/action limits will depend on the nature of the operations

carried out, but the recommended “clean up period” should be attained.

应按照质量风险管理原则，对 C 和 D 级区进行动态监测。应根据所从事操作的性质来确定监控要求已经警戒/纠偏限度，但应能达到建议的“自净期限”（未在 D 级后面加上“必要时”3 个字，未对 C 级和 D 级加以区别。）

二. 再看看我们中国 2010GMP 附录 1 第八条、第九节选、十条节选

第八条

洁净区的设计必须符合相应的洁净度要求，包括达到“静态”和“动态”标准。

注：未对静态和动态做定义说明。

第九条节选：

以上各级空气的悬浮粒子标准规定如下表：

洁净度级别	悬浮粒子浓度最大允许数/立方米			
	静态		动态	
	$\geq 0.5\mu\text{m}$	$\geq 5.0\mu\text{m}$	$\geq 0.5\mu\text{m}$	$\geq 5.0\mu\text{m}$
A 级	3520	20	3520	20
B 级	3520	29	352000	2900
C 级	352000	2900	3520000	29000
D 级	3520000	29000	不做规定	不做规定

第十条节选：

（二）灌装或分装时，由于产品本身产生的粒子或液滴，允许灌装点 $\geq 5.0\mu\text{m}$ 的悬浮粒子出现不符合标准的情况。

注：除了灌装点（理由充分时）外，其他点动态必须符合标准，生产过程中所允许的最大浓度只不可超过动态标准规定，D 级未对动态标准做规定。

（七）生产操作全部结束、操作人员撤出生产现场并经 15-20 分钟（指导值）自净后，洁净区的悬浮粒子应当达到表中的“静态”标准。

（八）应当按照质量风险管理原则对 C 级洁净区和 D 级洁净区（必要时）（此三个字说明，我国标准制定者对 C 级和 D 级加以区别对待，比欧盟更合理。）进行动态监测。监控要求以及警戒限度和纠偏限度可根据操作的性质决定，但自净时间应达到规定要求。

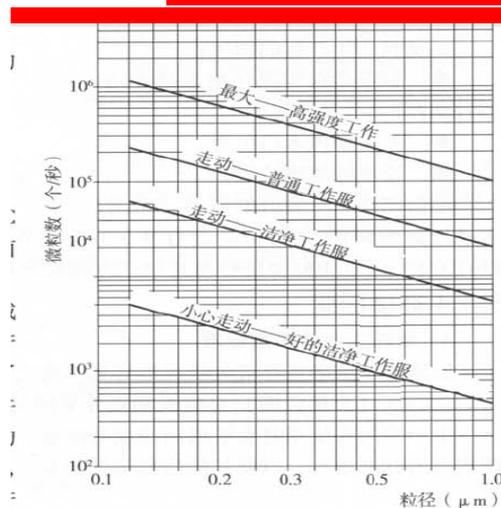


图 3-1 每人每秒钟所产生的微粒数（激光计数法） GMP 实施指南 厂房设施与设备 P261

注：未对自净时间的初始浓度做规定，只规定了时间和最终状态，从字面意思理解，发烟浓度只要达到各等级动态值即可。D 级也应该达到要求值。问题是 D 级动态未规定标准值，按字面意思也不好定初始浓度。我们看看 A=1:1, B=1: 100, C=1: 10, D 无。为什么 A 级是这样呢？个人理解，A 级是层流，内

部气体是活塞流形式运动，所以产生的尘埃在 A 级区停留的时间理论上为产生点位置到层流最低点的距离同层流风速的比值，只有数秒钟而已，很短，故 1:1。B 级区静态浓度限度值同 ISO5 级（层流）限度值相同，但它是乱流而不是层流，所以气体不是活塞流运动，是靠稀释来带走尘埃，从而达到净化的目的。当人在 B 级区进行正常操作时，人是洁净区最大的污染源，其所带来的污染尘埃数量很容易超过 B 级的 10 倍标准(根据上表估算，小心走动-好的洁净服，所产生的 0.5um 粒子约 1000 个/秒=60,000 个/分钟，如果加上操作过程中所使用的工具及房间本身浓度呢？)，所以 B 级的动静比是 100:1。C 级是乱流，动静比=10:1，无需说明。D 级只有静态没有动态规定。原因分析：1. D 级静态标准值已经很大，对于医药洁净室来说，已经是最低容忍限度了（本人曾测试过室外一般灰尘不多的室外环境，尘埃浓度也就在 2 千万左右）。如法规规定最终灭菌可采用 C+A 或 D+A，此时 C 和 D 的区别仅在静态，动态应该没有区别，即 D 级动态也要达到 C 级动态标准，二者一样。FDA 无菌工艺指南中规定的最低动态环境值即为 ISO8 级，在一定程度上也有点这个意思。2. D 级动态可以自己规定（按照推理应小于等于 C 级的动静比，即最大 10: 1，推荐取 3-5:1）。可见无论是哪种 GMP，对于制药行业的洁净室的最低接受标准就是 ISO8，无论静态。3.对 D 级区区别对待，无菌产品生产用 D 级辅助区静动态一个标准，口服制剂 D 级区按照动态 3-10:1 来管理，或 FDA 干脆属于通常所说的只送洁净风，控制但不要求洁净级别的 CNC 或 E 级了。

按照法规字面意思理解和前面的阐述，动态时必须符合动态标准（灌装点特殊情况除外），即生产操作过程中（动态）的粒子浓度应该在动态标准以内，A 级不需要测试自净，B 级静态标准 100 倍初始浓度，C 级 10 倍浓度，D 级不需要自净测试（动静态都必须符合）。

这个理解是否合理呢？虽然 2010GMP 和欧盟 GMP 都没有对自净时间的测试做规定。但是 WHO TRS957 中对自净时间的测试方法有规定。具体请看下面 WHO TRS957 4.7.6。

WHOTRS957 表和 4.7.6:

表 2-4 WHO 对空气悬浮粒子的要求

级别	静态		动态	
	最大允许微粒数/m ³		最大允许微粒数/m ³	
	0.5 ~ 5.0μm	>5.0μm	0.5 ~ 5.0μm	>5.0μm
A 级	3500	0	3500	0
B 级	3500	0	350000	2000
C 级	350000	2000	3500000	20000
D 级	3500000	20000	不作规定	不作规定

4.7.6 The airborne particle conditions given in Table 1 for the “at rest” state should be achieved in the absence of the operating personnel after a short “clean-up” or “recovery” period of about 15–20 minutes (guidance value), after completion of the operations. The particulate conditions given in Table 1 for grade A “in operation” should be maintained in the zone immediately surrounding the product whenever the product or open container is exposed to the environment. The “clean-up” or “recovery” test should demonstrate a change in particle concentration by a factor of 100 within the prescribed time (ISO 14644-3 clause B.12) (6).

注：自净测试应按照 ISO14644-3 条款 B.12 规定的证明浓度达到初始值 0.01 倍（所需要）的时间值进行。

三. 那我们来看看 ISO14644-3 和等同采用此标准的国标 GB25915.3-2010 中对自净时间的规定。

GBT 25915.3-2010 洁净室及相关受控环境第三部分：检测方法（等同采用 ISO14644.3）

4.2.9 自净检测

自净检测是测定设施暂时暴露于空气悬浮粒子源后,能否在有限时间内恢复到规定的洁净度。单向流设施不推荐本项检测。检测规程见 B.12。

使用人工气溶胶时,应注意避免其残留物对设施的污染。

A.2 检测清单

表 A.1 是一份检测项目和器具列表。具体检测顺序应由供需双方议定。

表 A.1 推荐设施检测项目和实施顺序

自净	B.12	离散粒子计数器(DPC)	C.12.1
		气溶胶发生器	C.12.2
		稀释装置	C.12.3

B.12 自净检测

B.12.1 原理

本项检测是测定设施清除空气悬浮粒子的能力。产生粒子的事件发生后,洁净度的恢复性能是设施最重要的能力之一。自净检测仪对非单向流系统重要并推荐采用,因为自净性能与受控区内循环风比例、送风与出风的几何位置、热条件和空气分布特性因素。而单向流系统中,污染被受控气流置换,自净时间只受位置和距离的影响。本项检测应在设施处于空态或静态时进行。

ISO 8 级和 ISO 9 级不推荐此项检测。

若使用人工气溶胶,应防止气溶胶对设施的残留污染。

B.12.2 自净性能

自净性能由 100:1 自净时间或洁净度恢复率来表示。100:1 自净时间的定义是:粒子浓度降低至 0.01 倍初始浓度所需时间;洁净度恢复率的定义是:粒子浓度随时间的变化速率。从上述两个参数可从同一粒子浓度衰减曲线得到。

测量应在粒子浓度以单指数衰减的时间段内进行,此时,在半对数坐标图上(浓度在纵坐标为 X

36

刻度,时间值在横坐标为线性刻度)浓度与时间呈直线关系。此外,检测浓度不应过高,以免造成计数器的重叠误差;也不应过低,以免产生计数偏差。

注:100:1 自净时间检测是首选方法。

B.12.3 自净检测规程

B.12.3.1 用 100:1 自净时间进行评估

若能将初始粒子浓度提高到目标洁净程度的 100 倍或更高时,可直接测量 100:1 自净时间。

应小心避免计数器的重叠误差和污染计数器光学器件的风险。检测前,需要计算检测 100:1 自净时间所需浓度。若计算出的浓度超出计数器的最大可测浓度,可使用稀释装置来降低浓度以避免重叠误差,或以恢复率检测(B.12.3.2)来取代 100:1 自净时间检测。

- 按制造商的说明和校准证书设置计数器。
- 将粒子计数器的采样探头置于检测点,测点位置和测量次数由供需双方议定。计数器的采样探头不应直接位于送风口下。
- 将单次采样体积量调整到测定洁净度级别时用的同一量值。计数器每次开始计数到输出计数结果的延时调整到不超过 10 s。
- 本检测中使用的粒径应小于 1 μm 。建议用计数器上气溶胶浓度读值最高的那个粒径通道作为检测通道。
- 检测时,空气处理设备正常运行,洁净室被测区域充斥气溶胶污染物。
- 将气溶胶初始浓度提高到目标洁净程度的 100 倍或更高。
- 每隔 1 min 进行一次测量,直到粒子浓度达到 $100 \times$ 目标浓度阈值,记录当时的时间($t_{100\%}$)。
- 记录粒子浓度降至目标洁净程度的时间(t_n)。
- 100:1 自净时间为 $t_{0.01} = (t_n - t_{100\%})$ 。

B. 12.3.2 使用恢复率的评估

使用粒子浓度向所需洁净度(见 GB/T 25915.1—2010)衰减的曲线斜率来确定自净性能,如下:

- a) 在坐标图上绘出呈现下降的粒子浓度数据,横坐标为时间,纵坐标为对数浓度;
- b) 曲线的斜率值就是洁净恢复率。

两次相继测量值之间的洁净恢复率由式(B.12)计算:

$$n = -2.3 \times \frac{1}{t_1} \log_{10} \left(\frac{C_1}{C_0} \right) \dots\dots\dots (B.12)$$

式中:

- n —— 洁净恢复率;
- t_1 —— 第1次和第2次测量的间隔时间;
- C_0 —— 初始浓度;
- C_1 —— 时间 t_1 过后的浓度;

$$C_1 = C_0 \exp(-nt_1)$$

一次检测中,获取5~10个恢复率值,求其平均值。

恢复率与100:1自净时间的关系如下:

$$n = -2.3 \times \frac{1}{t_{0.01}} \log_{10} \left(\frac{1}{100} \right) = -2.3 \times \frac{1}{t_{0.01}} (-2) = 4.6 \times \frac{1}{t_{0.01}} \dots\dots\dots (B.13)$$

B. 12.4 恢复率检测仪器和测点

下列检测仪器应具有有效校准证书。

供需双方可议定测点的数量。

B. 12.4.1 气溶胶发生器和人工生成气溶胶

符合 B.6 中规定的特性。

B. 12.4.2 离散粒子计数器

计数效率符合 C.1 和 C.6 的规定。

B. 12.4.3 稀释装置

若必需,见 C.12.3 的规定。

B. 12.5 检测报告

根据供需双方的协议,第5章规定的检测报告及下述信息和数据应记录在案:

- a) 所用测量仪器的型号和校准状况;
- b) 测点数量和位置;
- c) 占用状态。

C. 12 自净检测

C. 12.1 离散粒子计数器

见 C.1.1。

C. 12.2 气溶胶发生器

见 C.6.3。

C. 12.3 稀释装置

见 C.6.5。

C. 1.1 光散射离散粒子计数器(DPC)

可对空气中粒子进行逐个计数和计径的仪器,给出的粒径为光学当量直径。

表 C.1 给出光散射离散粒子计数器的技术要求。

表 C.1 光散射离散粒子计数器技术要求

项 目	技 术 要 求
灵敏度(分辨率)*	0.1 μm~5 μm 范围内粒径分辨率≤10%
测量不确定度	在粒径设定档,浓度误差±20%
校准周期	不超过12个月,或规定的性能验证时
计数效率	最小粒径阈值时(50±20)%,大于或等于最小粒径阈值的1.5倍时(100±10)%
低浓度范围	与实际预期的最低计数相比,伪计数不显著。自净阶段计数在一段时间内等于零(例如,5 min内无计数)
高浓度范围	在使用点,大于设施洁净度上限浓度2倍,且不超过制造商建议最大浓度的75%

* 粒径分辨率大于10%的仪器,给出的粒子计数结果可能有高达1个数量级的波动。

C. 6.3 气溶胶发生器

能够利用加热、液压、气动、超声波、静电等方式,生成适当粒径范围(如0.05 μm~2 μm),浓度恒定的微粒物质。

C. 6.5 稀释装置

按已知容积比(10~100)将气溶胶与洁净空气混合以降低其浓度的装置。

B.13 自净测试

B.13.1 原则

本测试是用来确定设施清除悬浮微粒的能力。产生粒子的事件发生后，洁净度的自净性能是设施最重要的能力之一。本测试仅仅对非单向气流系统是重要的，并建议采用，这是因为自净性能是受控区内空气循环率、入口-出口气流几何图形、热条件和空气分布特性的函数。本测试应该在设施处于空态或静态时进行。

注 如使用人造气溶胶，应该避免残留污染设施。

B.13.2 自净性能或 100: 1-自净时间的定义和测定

用粒子浓度变化率或 100: 1-自净时间来评估自净性能。100: 1-自净时间的定义是以 0.01 倍的因数降低初始粒子浓度级所要求的时间。如果能测量出把粒子浓度降到起始浓度的 0.01 倍以下所用的时间，则应该直接从测得的数据评定 100: 1-自净时间。

不过，有时不可能直接测出，如在不能把初始粒子浓度设定在大于目标洁净度等级的 1 000 倍时，或粒子浓度衰减曲线平滑地并入目标等级时。当目标洁净度等级相对较低时，前者会发生，而当目标洁净度等级非常高时或设施内存在一些粒子源时，后者会发生。

B.13.3 程序

B.13.3.1 用粒子浓度变化率评估自净性能

用粒子浓度变化率评估自净特性。这种评估对各种洁净度等级都是通用的(见 ISO 14644-1)，并且初始的和目标的浓度等级可以任意定义。

a) 评估自净性能的程序

- 1) 除设定初始粒子浓度级外,大部分程序都与直接测量相同(B.13.3.2);
- 2) 初始粒子浓度应该由用户和供应商协商确定。

b) 评估自净性能

用粒子浓度变化率评估的自净性能可以从要求的洁净度等级的粒子浓度衰减曲线的坡度来测定(见 ISO 14644-1),具体如下:

- 1) 在矩形坐标图上,以横坐标上的时间值为线性标度,坐标上的浓度值为对数标度,绘出粒子浓度降低数据;
- 2) 估算出粒子浓度达到目标洁净度等级时粒子浓度衰减曲线的约略切线;
- 3) 切线的坡度值即表示自净性能。

B.13.3.2 直接测量 100: 1-自净时间

在能够把初始粒子浓度设定在大于目标洁净度等级的 1 000 倍时(见 ISO 14644-1),并且得到平滑的粒子浓度衰减曲线时,可以直接测量 100: 1-自净时间。

为避免重复误差和对 DPC 光学器件的潜在污染,建议用有最大粒子读数的 DPC 通道作测试。测试前,要计算进行 100: 1-自净时间测试要求的浓度。如果该浓度超过了所用 DPC 的最大浓度能力,就要把浓度降低到该等级,按该浓度级测定 100: 1-自净时间,或者用自净率测试取代 100: 1-自净时间测试(B.13.3.1)。

a) 直接测量 100: 1-自净时间的程序

- 1) 按厂家说明设定粒子计数器及仪器校准证书。
- 2) 把 DPC 探头置于测试点。应该由用户和供应商协商确定测试点和测量次数。DPC 探头不应直接放在空气出口下方。
- 3) 把单一采样的容积调到与测定洁净度等级相同的值。计数器从每次计数到输出记录的延迟时间应该调整到不超过 10 秒。
- 4) 本测试中用的粒径应与测定洁净度等级(在 B.1 中给出)用的一样。如果划分洁净度等级用的是两个不同的粒径,则应该选择小的。为避免非等速的采样,自净测试最好用小于 1 μ m 的粒径。
- 5) 进行检验的洁净室面积应该在空调设备处于运转时用气溶胶来污染。

b) 计算 100: 1-自净时间

如果用粒子浓度从 100 倍的目标等级降到目标等级要求的时间来测定 100: 1-自净时间(t_{90}),可以从按上面 a)中的程序记录下的时间/浓度图中直接观测到,整个洁净区的自净时间(t_{90})可以计算如下:

$$t_{90} = \frac{N}{\sum(1/t_i)}$$

式中

N 为测试位置数;

62

t_{90} 为整个区的自净时间;

t_i 为各位置的自净时间。

B.13.4 自净的测试仪器

- 气溶胶生成器和空气生成的气溶胶,特性与 B.6 中描述的相同。
 - 离散粒子计数器,效率为 C.1 和 C.6 中的效率。
- 仪器应该有有效的校准证书。

B.13.5 测试报告

按照用户和供应商的协议,应该按本文件中第 5 条的说明记录下述资料和数据:

- a) 仪器操作者或数据收集设施的名称;
- b) 测试仪器的名称及其校准状态;
- c) 测量点的位置;
- d) 占用状态。

ISO14644-3 中对层流不测自净的原因做了解释,但只提到 ISO8 和 ISO9 不推荐此项测试,原因未做解释。我们还可以发现如下信息,有时,100:1 不是 100 倍降低到 1 倍,而是 1000 倍降低到 10 倍标准限,见 B.13.2;如使用气溶胶,应注意气溶胶的污染问题;如初始浓度太高,超过计数器测量范围,应使用稀释器,应选择粒子浓度最高的通道作为测试粒子;采样点数量和测试次数自行协商;不直接在高效下采样。

单次采样量与确认级别相同。

但是,我们 GMP 对洁净室都制定了警戒限和纠偏限,表明洁净室的实际浓度水平远低于标准限度(如 B 级只有 0.5um 正常水平 1500/立方米),即使到了限度标准(3520 个/立方米)附近时,浓度还是有很大下降空间,还是会下降很快的,初始浓度达标准浓度的 100 倍即可,如正常水平是 352 个/立方米,实际浓度比也是 1000 倍。

四. 再看看洁净室测试的另一重要标准 NEBB(national environmental balancing bureau): Procedural standards for certified testing of cleanrooms 2009-THIRD EDITION

5.16 RECOVERY TESTS (Section 11.3)

Shall Data:

Technician Name Test Date(s) Instrument Identification Room Identification Name / Number Initial Particle Counts at Particle Size(s) of Interest Challenge Medium Challenge Concentration Test Results Data: Recovery Time Ending Particle Count at Particle Size(s) of Interest Identify all performance data that exceeds the acceptance criteria as specified in the contract documents or as agreed to between the Owner / Buyer and the NEBB Certified CPT Firm.

May Data:

Owner defined requirements As Found Data Test Occupancy State	Client Name
---	-------------

11.3 RECOVERY TESTS

The purpose of the recovery test is to determine the amount of time that is necessary for non-unidirectional cleanrooms or clean spaces and their systems to reach a specified steady state cleanliness level after a brief particle generation event within the clean space. It is not recommended for unidirectional airflow clean spaces nor in ISO Class 8 areas. This test must be as specified in the contract documents or as agreed to between the Owner / Buyer and the NEBB Certified CPT Firm.

Note: There is potential for residue from the aerosol to be deposited on the surfaces within the cleanroom.

11.3.1 INSTRUMENTATION AND EQUIPMENT

11.3.1.1 An aerosol generator that conforms to the requirements of Table 4-2 or airflow visualization generator

11.3.1.2 A discrete particle counter that conforms to the requirements of Table 4-2. An aerosol photometer may be used as an option

11.3.2 TEST PROCEDURES

11.3.2.1 The number of points and the location of the points is to be determined as specified in the contract documents or as agreed to between the Owner / Buyer and the NEBB Certified CPT Firm.

11.3.2.2 Ensure that the cleanroom HVAC systems are in operation.

11.3.2.3 Set up the particle counter or photometer in accordance with the manufactures instructions.

Note: An aerosol dilutor is recommended when using a particle counter to avoid coincidence loss and contamination of the optics.

11.3.2.4 The sample probe should not be setup directly under the HEPA filter or room air supply. Identify poor airflow areas, turbulent zones, etc. within the test area. The sample probe(s) should be slightly above work surface height or the height of potential product exposure.

11.3.2.5 Up to four sample locations can be measured using one remote instrument. Sample tubing up to 8 m (26 feet) in length can run out of the cleanroom to the particle counter / photometer. Samples will be taken at each location every 15 seconds by sequentially sampling from each tube.

11.3.2.6 Generate a particulate challenge in the cleanroom or clean space to be tested while the air handling units are in operation. Raise the initial particle concentration 1,000 to 10,000 times the target cleanliness level.

11.3.2.7 Stop the aerosol challenge, record the start time, and begin aerosol concentration measurements. Record the aerosol concentration for a 6 second to 12 second sample period for each minute until the particle count is returned to ten times the target cleanliness level. Record and plot the particle concentration versus time for each sample location.

11.3.2.8 The recovery time is the time, in minutes, for the particle concentration to decrease two orders of magnitude, i.e., the time for each location to recover from 1000 times the target concentration to ten times the target. The slowest recovery location in the cleanroom defines the room recovery rate.

11.3.3 ACCEPTANCE

Acceptable recovery times shall then be determined as specified in the contract documents or as agreed to between the Owner / Buyer and the NEBB Certified CPT Firm.

11.3.4 REPORTING

See Section 5.16 for reporting requirements.

注：得出如下信息，层流和 ISO8 不推荐做此测试（意义不大）；

开机状态做此测试，初始浓度 1000-10000 倍，需要稀释器和人工产生粒子；

点和数量，自行协商；

每个房间选取 4 个点，用软管并联在一起，每个点每次采样时间为 6-12 秒，每 15 秒按照顺序方法切换到下一个采样点。结束后画出浓度对时间曲线，自净时间最长的点即为此房间的自净时间。

五. GB50591-2010 洁净室施工及验收规范 P127 的规定

E. 11 自净时间的检测

E. 11.1 自净时间的测定应在洁净室通过与室外相通，并停止运行 24h 以上，室内含尘浓度已接近大气尘浓度 70% 以上时进行。若要求快速测定，可当时发烟。

E. 11.2 若以大气尘浓度为基准，则符合 E. 11.1 的条件后，应先测出洁净室内浓度，立即开机运行，定时读数直到浓度稳定达到最低限度为止，这一段时间为自净时间。若以人工尘为基准，则应将发烟器放在离地面 1.8m 以上的室中心点发烟 1min ~ 2min 即停止，待 1min 后，在工作区平面的中心点测定含尘浓度，然后开机。

E. 11.3 由测得的开机前原始浓度或发烟停止后 1min 的污染浓度 (N_0)、室内达到稳定时的浓度 (N) 和实际换气次数 (n) 查图 E. 11.3, 得到计算自净时间, 再和实测自净时间进行对比。

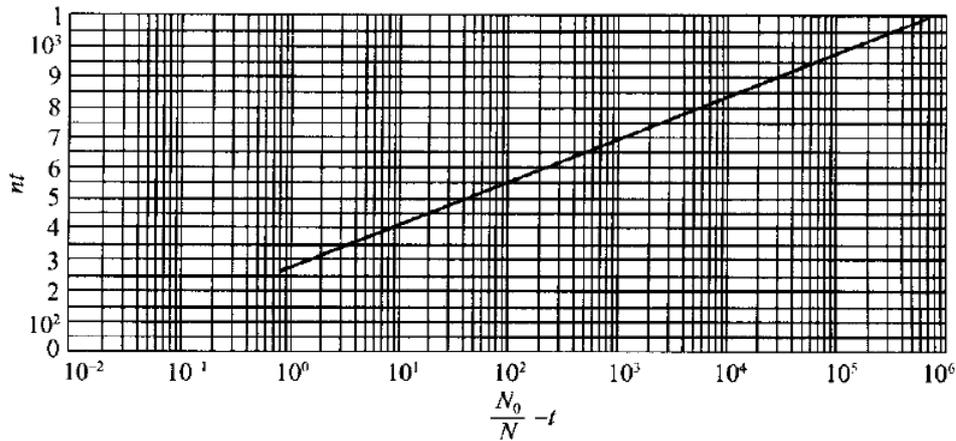


图 E. 11.3 乱流洁净室自净时间计算图
 N_0 —污染浓度 (粒/L); N —稳定时的浓度 (粒/L);
 n —实际换气次数 (次/h); t —自净时间 (min)

127

注: 停机操作不太科学和现实, 发烟方法可采纳, 浓度是否够需要自行摸索, 计算方法太麻烦, 没有 100:1 简单明了, 不推荐采用。

六. FDA 无菌工艺指南限度标准表和 GMP 实施指南: 厂房与设施 HVAC 部分

B. 美国食品和药品管理局 (FDA) 的基本要求

美国食品和药品管理局 (FDA) 《工业指南—用无菌工艺生产的无菌药品》(2004 年 10 月), 对无菌药品的生产环境洁净等级作了规定。

对空气悬浮粒子和微生物限度的要求见表 2-3。

表 2-3 FDA 对空气悬浮粒子和微生物限度的要求

空气洁净度等级 0.5 μm 微粒 个/ ft^3	ISO 分级	大于 0.5 μm 微粒数 个/ m^3	浮游菌行动限 cfu/m^3	沉降菌行动限 ($\phi 90\text{mm}$ 沉降碟) $\text{cfu}/4\text{h}$
100	5	3520	1	1
1000	6	35200	7	3
10000	7	352000	50	5
100000	8	3520000	100	50

注: 上述空气洁净度分级数据均为邻近暴露的物料/微粒处测量的数据。

表 4-5 典型粒子的大致粒径

名称	粒径范围/ μm
病毒	0.002 ~ 0.3
细菌	0.4 ~ 20
植物孢子	10 ~ 40
烟尘	0.01 ~ 1
灰尘	0.01 ~ 1000
试验气溶胶 (DOP, PAO)	0.1 ~ 0.7

统计显示,农村空气中的灰尘浓度大约在 10 万粒/升左右,郊区中的灰尘浓度大约在 20 万粒/升左右,城市中的灰尘浓度大约在 30 万粒/升左右,污染严重的地区可达到 100 万粒/升以上。空气过滤是降低气流污染物浓度的主要方法,同时清洁空气还具有下列优点。



除尘系统必须根据规范设计,表 3-5 给出了典型的除尘管道速度。

表 3-5 粉尘最小推荐输送速度

污染物	粉尘速度/ (m/s)
气体 (非凝结性)	无最小值
蒸汽、烟、烟雾	10
轻/中等密度的粉尘,如锯末	15
平均密度粉尘	20
较重的潮湿的粉尘,会结块	25

表 4-4 不同粒径粒子在空气中的悬浮时间

粒子粒径/ μm	在空气中的大致悬浮时间
小于 1	永久悬浮
1	8.5h
5	20min
10	5min
15	2.5min
30	34s
50	12s
100	3s

注 1: FDA 未对 0.5 μm 粒子和静态加以规定。

注 2: 通过典型粒子粒径表和粉尘最小输送推荐风速可以看出,对于大粒子,洁净室的风根本没有稀释能力,因为风的吹扫力小于尘埃自身重力,HEPA 的送风净化的实际上是小粒子。至于大粒子,主要还是靠减少其产生和人工清洁清扫来清除。有测试经验的人都知道,打扫过卫生后如果 0.5 μm 粒子超标,原因很可能是 HEPA 泄露;5 μm 粒子超标的话大多是因为卫生打扫不够彻底造成。这也在一定程度上印证了上表和本人的想法。

注 3: 通过以上分析得出,自净只需要关注 0.5 μm 这个通道。

七. 结论

通过以上法规分析得出以下结论：

- 1.自净时间测试只针对 B, C 级区；
- 2.房间根据工艺和风险分析来定，挑选有代表性的房间（工艺房间）进行，不需要每个房间都做；
- 3.每个房间选取 1 个以上（推荐在尘埃浓度测量结果中调取最差点，但不超过 4 个点）的点进行；
- 4.空调不停机；
- 5.人工发尘到目标浓度 100 倍即可，使用稀释器测量；
- 6.合格标准为不小于 20min；
- 7.选择的测试粒子为 0.5um 一个通道，不需要考虑 5um 粒子浓度是多少。

注 1：自净是考察乱流洁净室的净化能力，100:1 只针对 1 个粒子通道，只需要判断所选择的那个粒子通道即可。但是 GMP 中规定的是一定时间之后达到静态标准，应该是包括了 0.5um 和 5um 两个通道。所以最好就是以 0.5um 作为判断标准，同时注意最终 5um 粒子也要在静态规定范围内。这样，碰到较真的也不怕推敲了。

注 2：但个人觉得发尘浓度按 B 级 100 倍（100→1），C 级 10 倍（10→1），D 级不做，或按照比 10:1 更低的标准，如 3 至 5 倍（3 至 5→1）（2003 版验证指南提到过动静比按 3-5:1，3 倍浓度正好到 30 万级，呵呵。）区别对待更合理。如果非要做 D 级区自净时间，建议采用降低标准（比 10:1 更低），如 5 倍或 3 倍的浓度来测试，万不可硬套 100:1。浓度太高不但对洁净室有潜在风险，而且在实际操作中也是很难实现的，而且也没有必要应套 100:1 的标准，要具体情况具体对待。

注 3：做自净记得一定要用稀释器，否则尘埃粒子计数器坏的快，稀释器是什么？哪里有买？自己搜索，也可邮件咨询。申明：本人不是设备供应商。

注 4：ISO 对洁净室分级最高到 ISO9，而一般的尘埃粒子计数器的有效量程为 40 万/升，二者匹配。级别越大，其容尘量就越大，换句话说就是对污染的接受能力越强，可以从这方面反过来想，就是我的操作能给洁净室最多带来多少尘埃污染，就发多少尘，以此作为初始浓度，不同级别都要求达到静态标准。比如所有级别全部发到 30 万级标准的尘埃（B:3000-1，C:30-1，D:3-1）或前面说到的动态到静态。



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