

中华人民共和国医药行业标准

YY/T 0033—××××
代替YY 0033-2000

无菌医疗器械生产管理规范
洁净室（区）污染控制要求

Good manufacture practice for sterile medical devices
Contamination control of clean rooms(areas)

（送审稿）

×××××-××-××发布

×××××-××-××实施

国家食品药品监督管理局 发布

前 言

本标准按照GB/T 1.1-2009给出的规则起草。

本标准代替YY 0033-2000《无菌医疗器械生产管理规范》。与YY 0033-2000相比，主要变化如下：

- 修改了标准名称；
- 修改了标准适用“范围”（见第1章）；
- 修改了“规范性引用文件”（见第2章）；
- 将洁净室（区）环境要求作为正文部分的主要内容（见第4、5、6、7章）；
- 引入ISO洁净度等级（见附录A、B、C）；
- 修改了洁净室（区）洁净度的部分指标，引入动态监测指标（见附录B）；
- 将生物污染源指标的监测改为动态监测，增加表面微生物的监测（见附录C）。

请注意本文件的某些内容可能涉及专利。本文件的发布机构不承担识别这些专利的责任。

本标准由全国输液器具标准化技术委员会（SAC/TC 106）归口。

本标准起草单位：山东省医疗器械产品质量检验中心

本标准主要起草人：王延伟、吴平、于晓慧。

本标准所代替标准的历次版本发布情况为：YY 0033-2000，YY/T 0033-1990。

无菌医疗器械生产管理规范 洁净室（区）污染控制要求

1 范围

本标准只涉及无菌医疗器械生产中洁净室（区）的环境污染控制的要求。

本标准不适用于无菌加工医疗器械的污染控制的内容。

注 1：无菌加工医疗器械的污染控制的要求见 YY/T 0567 系列标准。

本标准不包括动物源性无菌医疗器械对病毒污染控制的内容。

注 2：动物源性医疗器械病毒污染控制的要求见 YY/T 0771 系列标准。

2 规范性引用文件

下列文件对于本文件的应用是必不可少的。凡是注日期的引用文件，仅注日期的版本适用于本文件。凡是不注日期的引用文件，其最新版本（包括所有的修改单）适用于本文件。

GB/T 16292 医药工业洁净室（区） 悬浮粒子的测试方法

GB/T 16293 医药工业洁净室（区） 浮游菌的测试方法

GB/T 16294 医药工业洁净室（区） 沉降菌的测试方法

GB/T 19973（所有部分） 医疗器械的灭菌 微生物学方法（ISO 11737，IDT）

GB/T 25915.1-2010 洁净室及相关受控环境 第1部分：空气洁净度等级（ISO 14644-1：1999，IDT）

GB/T 25915.2-2010 洁净室及相关受控环境 第2部分：证明持续符合GB/T 25915.1的试验和监视规范（ISO 14644-2：2000，IDT）

GB/T 25915.3-2010 洁净室及相关受控环境 第3部分：检测方法（ISO 14644-3：2005，IDT）

GB/T 25915.4 洁净室及相关受控环境 第4部分：设计、建造和启动（ISO 14644-4：2001，IDT）

GB/T 25915.5 洁净室及相关受控环境 第5部分：运行（ISO 14644-5：2004，IDT）

GB/T 25915.6 洁净室及相关受控环境 第6部分：词汇（ISO 14644-6：2007，IDT）

GB/T 25916.1-2010 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（ISO 14698-1:2003，IDT）

GB/T 25916.2 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（ISO 14698-2:2003，IDT）

GB 50591-2010 洁净室施工及验收规范

YY/T 0287 医疗器械 质量管理体系 用于法规的要求

3 术语和定义

GB/T 25915.6和YY/T 0287中所界定的以及下列术语和定义适用于本标准。

3.1

预警水平 alert level

为无菌医疗器械洁净区或产品设定的某一参数（如微生物）的量值，超过该值，预示可能偏离正常状况。

注：GB/T 25915.6 称为“预警值”。

3.2

措施水平 action level

为无菌医疗器械洁净区或产品设定的某一参数（如微生物）的量值，超过该值，表明已偏离正常状况，需立即查明原因并采取纠正措施。

注：GB/T 25915.6 称为“干预值”。

4 洁净室（区）环境要求

4.1 洁净区/洁净室分级

4.1.1 洁净室的设计、建造和启动见GB/T 25915.4。

附录A给出了无菌医疗器械产品生产环境洁净度级别应用指南。

4.1.2 组织应按GB/T 25915.1对洁净区/洁净室进行分级，且应按GB/T 25915.2、GB/T 25915.3、GB/T 25915.5及GB 50591对无菌医疗器械的洁净室（区）适宜的占用状态（空态、静态和动态）下的洁净度进行监测。应对微粒污染设置预警水平和措施水平，以持续保证洁净室（区）环境中微粒污染控制在要求的水平之下。

附录B给出了无菌医疗器械洁净室（区）洁净度控制的指南。

4.1.3 组织应按GB/T 25916.1和GB/T 25916.2对环境生物污染进行监视。应对生物污染设置预警水平和措施水平，以持续保证洁净室（区）环境中生物污染控制在要求的水平之下。

附录C给出了无菌医疗器械洁净室（区）生物污染控制的指南。

4.2 污染的风险控制

组织应对可能导致无菌医疗器械受到污染的风险进行识别和控制，如：

- a) 人员卫生和健康；
- b) 人员着衣、饰物（包括纹身）和化妆，
- c) 抽烟、饮食、嚼食、饮用液体和人员服药，
- d) 废弃物的处理和销毁，
- e) 微生物污染。

4.3 虫害控制

应建立并保持一个有效的控制虫害的文件。

4.4 公用设施（辅助服务）

4.4.1 应评定所有公用设施（如空气、气体、蒸汽和水）对无菌医疗器械质量的潜在影响和任何相关风险。应保持评定记录。

评定宜包括其他会偶尔与无菌医疗器械接触的液体（如润滑液、冷却液、液压油等）；

宜根据风险大小，考虑使用液体的控制级别。

4.4.2 如果用水直接与无菌医疗器械或其原材料接触，或用其清洗与产品接触的设备，应规定并且控制其质量。

4.4.3 组织应确保按生产质量管理规范对基础设施进行管理、操作、清洁和保持，以避免产品污染（包括颗粒物质和微生物控制，如适用）。

附 录 A
(资料性附录)

无菌医疗器械产品生产环境洁净度级别应用指南

A.1 无菌医疗器械宜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,宜与生产技术相结合。当生产技术不能保证医疗器械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。

A.2 洁净室(区)内有多个工序时,宜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 ISO 7 级下的局部 ISO 5 级洁净区。

A.3 对于体内植入物、与循环血液、骨腔直接或间接接触的无菌医疗器械或单包装出厂的配件,其零部件(不清洗件)的加工、末道清洗、组装、初包装及其封口等生产区域宜不低于 ISO 8 级洁净度级别。植入和介入到血管内的无菌医疗器械、能在某个局部环境下实现生产、装配、包装全过程的无菌医疗器械,宜在不低于 ISO 7 级(优先选用 ISO 5 级)洁净室(区)内生产。

A.4 A.3 规定以外的无菌医疗器械或单包装出厂的零部件(不清洗件)的加工、末道精洗、组装、初包装及其封口均宜在不低于 ISO 8.5 级洁净室(区)内进行。

A.5 与产品的使用表面直接接触、不清洗即使用的产品初包装,其生产厂房的洁净度级别宜与产品生产厂房的洁净度级别相同(尽可能在同一区域),如初包装不与产品使用表面直接接触,优先考虑在不低于 ISO 8.5 级洁净室(区)内生产。

A.6 对于采用无菌加工技术加工的体内植入无菌医疗器械(包括材料),宜在 ISO 7 级下的局部 ISO 5 级洁净室(区)内进行生产。

A.7 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、灭菌后的贮存宜在 ISO 7 级洁净室(区)内。

注 1: 本附录中的洁净度级别均为静态条件下测得。

注 2: ISO 洁净度等级和英制洁净度等级的概念详见 B.2。

附 录 B
(规范性附录)
洁净室（区）洁净度控制指南

B.1 无菌医疗器械洁净室（区）常用的洁净度等级及控制

无菌医疗器械洁净室常用的洁净度等级和控制见表 B.1。

表 B.1 无菌医疗器械洁净室（区）常用洁净度等级及控制

监测项目		技 术 指 标 ¹⁾				监测方法	监测频次 ³⁾
		ISO 5 级 (英制 100 级)	ISO 7 级 (英制 10 000 级)	ISO 8 级 (英制 100 000 级)	ISO 8.5 级 (英制 300 000 级)		
空气中关注粒径 为≥0.5 μm 粒子 数, 个/m ³		≤3 520	≤352 000	≤3 520 000	≤11 100 000	GB/T 16292 或 GB/T 25915.1-2010 和 GB/T 25915.3-2010 中 B.1	1 次/季
空气中关注粒径 为≥5 μm 粒子数, 个/m ³		0	≤2 930	≤29 300	≤92 500	GB/T 16292 或 GB/T 25915.1-2010 和 GB/T 25915.3-2010 中 B.1	1 次/季
其他项目 ²⁾	温 度 /℃	(无特殊要求时)18~26				GB/T 25915.3 -2010 中 B.8 或 GB 50591-2010 E.5	1 次/班
	相对湿 度/%	(无特殊要求时)45~65				GB/T 25915.3 -2010 中 B.8 或 GB 50591-2010 E.5	1 次/班
	最低照 度/lx	主要操作室≥200, 其他区域≥100				GB 50591-2010 E.7	1 次/月
	风 速 / m/s	水 平 层 流 ≥ 0.40 垂 直 层 流 ≥ 0.30	—	—	—	GB/T 25915.3 -2010 中 B.4 或 GB 50591-2010 E.1	1 次/月
	换气次 数/h	—	≥20	≥15	≥12	用风速、送风口过滤 器总面积和洁净室(区) 内部体积换算。	1 次/月
	压差 /Pa	不同级别洁净室(区)及洁净室(区)与非洁净室 (区)之间≥5				GB/T 25915.3 -2010	1 次/月
		洁净室(区)与室外大气≥10				B.5 或 GB 50591-2010 E.2	
1) 本表中 ISO 级别对应的关注粒径的技术指标均为静态指标。ISO 5 级≥0.5 μm 粒子的动态指标同静态指标, ≥5 μm 粒子的动态指标为 29; ISO 7 级对应的动态指标同 ISO 8 级的指标; ISO 8 级和 ISO 8.5 级对应的动态指标不做推荐。							
2) 其他项目为可选项, 所规定的各项指标均为动态指标。							
3) 表中给出的监测频次适用于新厂房、厂房长期停用或改造后、净化系统有重大维修、更换高效过滤器的情况和关键控制点。当监测数据趋于稳定后, 可延长监测周期, 但不宜超过 GB/T 25915.2-2010 表 1 和表 2 给出的监测周期。							

B. 2 英制洁净度等级和 ISO 洁净度等级的概念

B. 2. 1 英制洁净度等级

用每立方英尺空气中所含粒径大于或等于 0. 5 μ m 的粒子数的限量（空气中的粒子浓度）表示的洁净度等级。比如，≥0. 5 μ m 的粒子浓度限量为 100 个/ft³，其英制洁净度等级为 100 级。

B. 2. 2 ISO 洁净度等级

用每立方米空气中所含粒径大于或等于 0. 1 μ m 的粒子限量的（空气中的粒子浓度）log 值表示的洁净度等级。比如，≥0. 1 μ m 的粒子浓度限量为 100 000 个/ m³（取 log 后等于 5），其 ISO 洁净度等级为 ISO 5 级。

B. 2. 3 与 ISO 洁净度等级对应的空气中不同关注粒径的粒子浓度

空气洁净度以等级编号 *N* 表示。每种关注粒径 *D* 的最大允许例子浓度 *C_n* 由式（B. 1）确定：

$$C_n = 10^N \times (\frac{0.1}{D})^{2.08}$$

(B. 1)

式中：

C_n —— 大于或等于关注粒径的粒子最大允许浓度（以每立方米空气中粒子的个数表示），将 *C_n* 修约为不超过 3 位有效数字的整数；

N —— ISO 等级的数字编号，最大不超过 9。 *N* 的各整数等级之间可以设定最小增量为 0. 1 的中间等级；

D —— 关注粒径，单位为微米（μm）；

0. 1 —— 常数，单位为微米（μm）。

按式（B. 1）计算的洁净室区空气中关注粒径的粒子浓度见表 A. 1。

表 B. 1 洁净室及洁净区空气洁净度整数等级

ISO 等级 <i>N</i>	大于或等于关注粒径的粒子最大浓度限值/（个/m ³ ）					
	0.1μm	0.2μm	0.3μm	0.5μm	1μm	5μm
ISO 1 级	10	2	—	—	—	—
ISO 2 级	100	24	10	4	—	—
ISO 3 级	1 000	237	102	35	8	—
ISO 4 级	10 000	2 370	1 020	352	83	—
ISO 5 级	100 000	23 700	10 200	3 520	832	29
ISO 6 级	1 000 000	237 000	102 000	35 200	8 320	293
ISO 7 级	—	—	—	352 000	83 200	2 930
ISO 8 级	—	—	—	3 520 000	832 000	29 300
ISO 9 级	—	—	—	35 200 000	8 320 000	293 000
注：按测量方法相关的不确定度要求，确定等级水平的浓度数据的有效数字不超过 3 位。						

B. 2. 4 英制洁净度等级与 ISO 洁净度等级的对应关系

在医药行业所关注的粒子浓度为≥0. 5 μ m 的粒子。从表 B. 1 可以看出，英制 100 级、10 000 级、100 000 级洁净度分别与 ISO 5 级、ISO 7 级、ISO 8 级对应。

英制 300 000 级按式（B. 1）计算对应为 ISO 8. 5 级。

附 录 C

（规范性附录）

洁净室（区）生物污染控制指南

宜考虑的洁净环境生物污染源监测项目和监测方法见表 C.1。监测环境包括空气、器械接触表面（如传送带、工作台、手套、洁净服等）。

表 C.1 无菌医疗器械洁净室（区）环境生物污染源控制

生物监测项目		技术指标 ¹⁾				监测方法	监测频次 ³⁾
		ISO 5 级 (静态)	ISO 7 级 (静态)	ISO 8 级 (静态)	ISO 8.5 级 (静态)		
空气 微生物(动态)	浮游菌数, cfu/m ³	≤5	≤100	≤500	—	GB/T 16293	1 次/季
	沉降菌数, cfu/皿 (φ90mm), 0.5h	≤1	≤3	≤10	≤15	GB/T 16294	1 次/周
表面 微生物	器械接触表面 cfu/cm ²	<1	≤5	≤10	—	GB/T 25916.1-2010 附录 C ²⁾	1 次/季
	5 指手套 cfu /手套	<1	—	—	—		

1) 表中各数值均为平均值。空气微生物的指标为对应于静态洁净度级别下的动态监测指标。

2) 表面微生物监测宜在关键控制点操作完成后进行。

3) 对于关键控制点, 可相应增加监测频次。当监测数据趋于稳定后, 可延长监测周期。

参 考 文 献

- [1] GB 50073 洁净厂房设计规范
 - [2] YY/T 0567（所有部分）医疗产品的无菌加工
 - [3] YY/T 0771（所有部分）动物源医疗器械
 - [4] ISO 15378 药品除包装材料 ISO 9001:2008 应用的专用要求，包含生产质量管理规范（GMP）
-