药学管理与信息

基于国际 GMP 检查视角的观察与实践：洁净室气流模式测试的现状、挑战及未来趋势

Observations and Practices from the Perspective of International GMP Inspections: Current Status, Challenges, and Future Trends of Airflow Pattern Testing in Cleanrooms

宣　泽[1]，姚　瑛[1]，江志杰[1]，庞逸辉[1]，刘　欢[1]，谢兰桂[2*]

（1. 北京市药品检验研究院（北京市疫苗检验中心），北京 102206；2. 中国食品药品检定研究院，北京 100050）

XUAN Ze[1], YAO Ying[1], JIANG Zhijie[1], PANG Yihui[1], LIU Huan[1], XIE Langui[2*]

(*1. Beijing Institute for Drug Control (Beijing Center for Vaccine Control), Beijing 102206; 2. National Institutes for Food and Drug Control, Beijing 100050*)

摘要：随着全球药品监管趋严及无菌生产环境要求的提升，气流流型测试已成为洁净厂房设计与运行验证的核心环节。文章基于国际 GMP 检查要求，系统分析了我国药品生产企业中气流流型检测的现状、挑战与发展趋势，并结合 ISO 标准与行业实践，提出相应的改进建议，同时探讨了相关新技术的应用潜力。在智能化监测系统与风险评估体系深度融合的发展进程中，气流流型检测有望向着更为高效和精准的方向发展，为无菌药品生产提供质量保障。

关键词：气流流型；GMP 检查；烟雾试验；动态验证；气流可视化

中图分类号：R95　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1001-8255(2026)01-0122-06

引用：宣　泽, 姚　瑛, 江志杰, 等. 基于国际GMP检查视角的观察与实践：洁净室气流模式测试的现状、挑战及未来趋势[J]. 中国医药工业杂志, 2026, **57**(1): 122-127. DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2026.01.014

在制药行业，无菌生产环境一直是监管重点关注的核心领域之一。随着《无菌药品生产附录》的更新落地以及污染控制策略（contamination control strategy，CCS）的逐步实施，环境控制作为企业质量体系建设的关键要素，重要性日益凸显。而气流流型测试是验证环境控制效果、确认关键工艺区域洁净级别维持能力的直接手段。

近年来，气流流型测试被认为是保障无菌保证水平的重要组成部分[1]，在诸多国际 GMP 检查案例中出现，已成为当前监管的重点，是合规检查的核心指标之一。

收稿日期：2025-05-10

基金项目：中国食品药品检定研究院学科带头人培养基金（2023x9）、中国药品监督管理研究会研究课题（2025-Y-Y-011）

作者简介：宣　泽，主管药师，从事药品、化妆品生产检查，制药及相关行业洁净环境检测的研究。

通信作者：谢兰桂，研究员，从事药品的过程研究。

1　气流流型测试简介

1.1　气流组织与污染控制

在洁净生产环境中，空气是主要的污染载体，微生物、颗粒、化学残留等污染因子大多依附在悬浮颗粒上随气流运动。气流的方向与速度是动态保护屏障的基础，如果气流方向失控，造成回流、涡流，死角区域出现滞留气团，则可能导致污染聚集，甚至发生逆流而污染产品[2]。

气流流型的设计与控制，直接决定了洁净区内污染物的扩散路径与停留概率，洁净室空气洁净度等级需通过合理的气流组织控制实现。ISO 14644-1：2015《洁净室及相关受控环境 第一部分：根据粒子浓度划分空气洁净度等级》根据洁净区域的空气流动特征，将气流组织分为单向流（unidirectional flow）和非单向流（non-unidirectional flow），具体参数限值要求如表 1 所示。

表 1 气流组织各洁净参数的限值要求

Tab.1 Limitation Requirements for Cleanliness Parameters of Air Distribution Patterns

参数条件	单向流（ISO 5 级）	非单向流（ISO 7 级）
每 1 h 换气次数 / 次	≥ 240	60 ～ 90
悬浮粒子浓度（≥ 0.5 μm/m³）	≤ 3 520	≤ 352 000
沉降菌 /(cfu·m^{-3})	≤ 1	≤ 10
污染扩散速度	可快速带走污染物	污染物扩散缓慢，易滞留
典型应用场景	灌装区、分装区、无菌工作台	辅助洁净区

由表 1 可知，单向流区域对颗粒和微生物控制明显优于非单向流区域。WHO 药品制剂规格专家委员会第四十五次报告发布《WHO TRS No. 961, 2011》（WHO 技术报告丛书 第 961 号，2011 年），明确要求关键区域的气流流型应为单向流，并具备足够的气流速度，可将颗粒带离产品或工艺设备。

1.2 气流流型测试的定位变化

早期，气流流型测试多作为厂房设计验证环节中的“附加测试”，与静态环境的洁净度测试并列进行。然而随着 GMP 不断完善，尤其在 2017 年 FDA 指南《Aseptic Processing: Guide for Industry》提出“气流流型必须确保关键区域受到连续保护”后，这项检查逐渐被提至无菌工艺验证的核心位置。

《WHO TRS No. 961，2011 年》明确要求“气流流型可视化研究必须证明关键区域的空气流动方向始终保护产品免受污染”。欧盟《药品生产质量管理规范 附录 1：无菌药品生产》（EU GMP Annex 1，2022 年版）进一步规定“气流可视化试验必须涵盖‘静态’与‘动态’条件，动态条件需包括所有可能的操作干预场景”。FDA 现场观察记录（inspectional observations），即 FDA 483 表格中的检查实例表明，未充分验证气流流型的动态稳定性，已成为常见的不符合项来源。《洁净室施工及验收规范：GB 50591—2010》规定了洁净室空气流型分类、气流速度、气流分布均匀性指标，为实际测试提供了参考依据。

1.3 气流流型在 GMP 检查中的新动向

气流流型测试是确认并监测设施设备设计和运行情况、操作流程设计与执行情况的重要手段，也是确保产品无菌保障能力的重要技术支撑。近年来，各国 GMP 检查员在审查气流流型测试时，更加关注方案的合理性和完整性、测试执行和记录情况、气流流型测试记录、报告的审核与分析 [3]。

气流流型测试不限于单一的“气流方向判断”，更重视动态场景还原和气流扰动监测。检查人员会重点关注视频资料是否模拟了实际生产中的人流、物流、设备干预等动态，以及是否捕捉到操作干预可能引发的局部涡流、回流风险点等。

近年来，GMP 检查机构（例如美国 FDA）在对无菌药品生产企业的检查中，发现了多起与气流流型相关的不符合项，FDA 483 表格中记录多项不符合项中指出“气流流型研究未能证明动态操作中的单向流保护，导致潜在污染风险”。

2024 年 12 月，FDA 向印度 Indoco 制药有限公司发出警告信，指出其在 ISO 5 级区域进行的烟雾测试视频存在缺陷，过量的烟雾阻碍了气流可视化，无法准确评估气流模式 [4]。2024 年 10 月，FDA 483 表格指出，美国 Boothwyn 药房有限责任公司的烟雾测试视频未能代表实际生产操作，辅助操作员的活动可能影响了气流模式的准确性 [5]。2024 年 8 月，FDA 向印度 Zyus 生命科学有限公司发出警告信指出，在通向限制进入屏障系统（restricted access barrier system，RABS）的通道中，气流（烟雾）从 RABS 流出，并进入其他设备的进气管，由于管线上的气流不可见，无法评估单向气流 [6]。2024 年 7 月，FDA 向我国某公司发出警告信，指出该公司无菌加工区域设计不当。无菌药品生产过程中，A 级和 B 级洁净区之间缺乏足够的物理隔离，可能导致污染风险，且缺乏烟雾研究来验证这些区域之间的气流流型，进一步增加了无菌保证的挑战 [7]。

在对气流流型测试的检查中，常见问题有 2 类。一是烟雾试验考察不全面，测试设计存在局限性或执行过程不到位，未能全面评估气流流型；二是测试气流存在紊乱，未能持续保持单向流，可能导致污染。

随着产品、工艺、监管方面的迭代，检查员对气流流型的关注也不断升级。①产品本身的高附加

值与风险提升。如生物制品、细胞疗法、mRNA 疫苗等产品对无菌环境的依赖极高，一旦污染，产品报废带来的经济损失巨大。②生产工艺复杂化。自动化设备、人机协作、RABS 与隔离器广泛应用，导致气流干扰点增加，静态测试不足以覆盖复杂场景。③检查思路转变。从“合规性证明”转向“质量风险评估”，检查员更关注“为什么这样设计”“是否真的能防止污染”，而不仅仅是“是否做了测试”。

2　测试实施

2.1　测试目标

气流流型测试的目的是确保关键区域始终受到单向流保护，防止污染物进入产品暴露区。在实际操作中，可以考虑以下 3 点。①验证气流方向。确保气流从高洁净度区流向低洁净度区，避免逆流或涡流。②确认气流覆盖范围。关键区域是否始终处于受保护气流覆盖范围内，防止“盲区”出现。③识别干扰点与死角。动态操作中，人流、物流、设备干预是否引发气流扰动，评估潜在污染风险。

2.2　测试方法

根据 ISO 14644-3：2019《洁净室及相关受控环境 第 3 部分：测试方法》，气流流型的测试主要有 4 类方法，示踪线法、示踪剂注入法、通过图像处理技术的气流可视化方法，以及通过测量速度分布的气流可视化方法。在《洁净厂房设计规范：GB 50591—2010》中描述的单丝线法，属于示踪线法，发烟器方法则属于示踪剂注入法[8]。综合人员、设备、技术等多方面因素后，使用超声波雾化去离子水作为示踪剂进行气流流型测试，是目前国内外洁净检测行业通行的方法。

气流流型测试可采用方法的优缺点和适用场景，具体如表 2 所示。

2.3　操作要点

2.3.1　关键细节

发烟介质：烟雾应使用可见性好、扩散性佳、持续时间适中、稳定性强、操作简便，并且无毒、无残留的材料。干冰发烟法易造成局部冷凝，影响气流方向，已被更稳定的电子烟雾发生器替代。去离子水经济易得、性质全面，因而使用广泛。ISO 14644-3：2019 中记录以雾滴粒径 0.5 ～ 50 μm 的去离子水雾为发烟介质，但也有企业采用去离子水、丙二醇、甘油或乙醇的混合物，以获得更好的蒸发率。

发烟位置：在 FDA 483 表格中，部分企业因发烟位置布置不合理，导致气流路径被误导，得出错误结论。因此，应确保发烟点位于关键工位的“污染上游”，避免烟雾本身干扰气流方向。

拍摄与记录要求：拍摄角度要涵盖关键区域（例如灌装口、设备开口、操作员手臂活动区），避免死角。目前，多采用双机位甚至多机位得到完整视频记录，便于回溯分析。

2.3.2　动态场景模拟细节

操作员动作模拟。EU GMP Annex 1（2022 年版）要求动态场景必须覆盖“正常生产干预”和“最差工况”，包括操作员更换配件、调整设备、清洁消毒等高风险动作。操作员的姿势、手臂活动路径均需

表 2　气流流型测试方法

Tab.2　Methods of Airflow Visualization Testing

方法分类	代表性方法	优点	缺点	适用场景
示踪线法	单丝线法	操作简单，易实施、成本非常低	由于线的质量，有可能不能给出气流方向的真实指示	气流方向的初步检测或日常监测
示踪剂注入法	使用去离子水进行的气流可视化测试	直观、较易实施、成本低	依赖操作者经验，难以量化气流速度	动态验证，快速排查气流路径
	使用示踪气体（如 SF_6）进行的气流可视化测试[9]	可定量评估气流速度与稀释效率[10]	仪器成本高，需要专业人员操作，示踪气体可能有安全性问题，分析过程较复杂	污染源路径回溯分析，局部净化装置效果评估
通过图像处理技术的气流可视化方法	颗粒追踪法[11]	能实时追踪颗粒流动路径，评估污染扩散	设备复杂，技术专业性强	高精度研究，复杂场景分析
通过测量速度分布的气流可视化方法	风速矢量图法（多点风速测量）[12]	可提供速度和方向的定量数据，可用于计算流体力学（computational fluid dynamics，CFD）模拟验证	设备要求高，点位布置复杂，分析和后处理工作量大	高风险区域（如灌装区）定量验证，局部层流区域设计优化

纳入观察范围，确保不会干扰保护气流。

物料传递路径。在国际检查案例中，曾有企业因传递口物料挡风导致气流回卷，被判定为严重缺陷。建议在模拟过程中逐一验证生产操作（例如物料传递路径是否存在扰流风险），必要时应调整传递窗风速或加装挡板。

2.4 案例拆解

根据某企业的气流流型测试报告，选取 2 个具有代表性的点位，对气流流型测试整改前后情况进行对比，具体如表 3 所示。

由表 3 可见，通过对某企业气流流型测试案例分析，识别出以下主要问题，并制定了相应整改措施。

①烟雾稀薄问题。测试过程中烟雾浓度不足，导致操作区域气流路径无法清晰观测。整改措施为增加大流量发烟设备，确保烟雾浓度满足可视化需求。

②时间追溯缺失。测试视频缺乏明确的时间记录。整改要求为拍摄前先拍摄标准时间（若摄像机自带时间戳功能，则可免除该步骤）。

③发烟管道干扰。动态操作过程中，发烟管道放置位置不当，挡住了关键区域上方的气流。整改措施包括重新规划发烟管道放置位置及操作员行进路线，确保其动作不干扰保护气流。

④模拟内容不全面。烟雾可视化试验未能覆盖全部动态工况，特别是遗漏了“最差场景”的验证。整改要求为提前规划模拟动作，涵盖日常操作及最差工况。

⑤拍摄视角局限。单一拍摄视角无法全面捕捉整个操作过程。整改措施为采用双视角拍摄，确保所有关键工位和操作干预路径被完整记录。

⑥电子数据管理不足。测试视频等电子数据缺乏系统的保存、下载和销毁管理流程。整改措施包括建立完善的电子数据管理制度，确保数据完整性与可追溯性。

2.5 操作建议

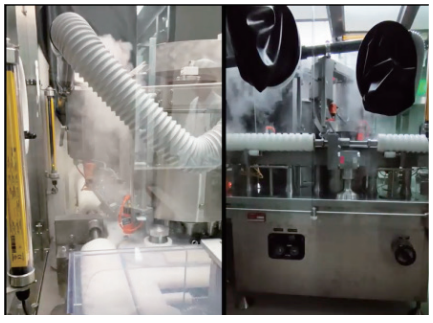
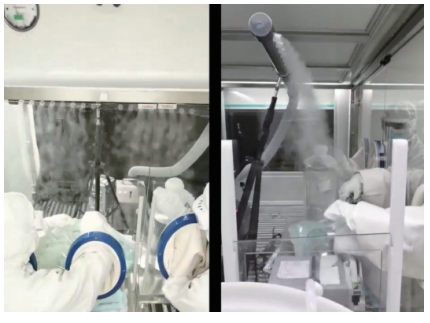
基于上述问题分析与整改措施，依据 ISO 14644-3：2019 和相关文件要求，建议按以下要求制定标准操作规程的设备与材料、操作步骤项目。

2.5.1 设备与材料

气流流型测试所需设备与材料应包括如下。①发烟设备：应选用大流量可控烟雾发生器，其流量需可调，且产生的烟雾浓度需满足可视化要求。②

表 3 某企业气流流型测试整改前后对比

Tab.3 Comparison of Airflow Pattern Test Before and After Rectification in a Certain Enterprise

代表性点位	整改前	整改后
位置 1		
位置 2		

摄像系统：需配备双视角高清摄像机，建议具备时间戳功能或外同步时钟记录能力。③烟雾介质：须使用符合洁净区要求的去离子水或其他流体雾，避免测试过程中产生残留污染。④辅助工具：包括支架、标尺、定位标识贴、深色背景布、辅助照明设备及数据存储设备等。

2.5.2 操作步骤

①准备工作。首先应对可能产生的风险进行评估，识别动态操作中的核心操作环节及最差场景，如人员移动、设备启停、物料传递等。其次进行设备校准。查验烟雾流量均匀性，避免因烟雾过稀或过浓影响观测判定；必要时增加深色背景和局部照明以提升可视性。摄像机设置要注意双视角固定，应覆盖操作区域全貌，建议采用俯视与侧视结合的方式，避免视觉盲区；注意时间戳同步，若摄像机无自带时间戳功能，需在拍摄前手动记录标准时间（如将时钟摄入镜头）；注意对象信息记录，及详细记录测试对象的基本信息，包括名称、位置、状态及测试次数等。②测试实施。在测试过程中若检测到气流紊乱、安全保护功能失效等异常现象，必须立即中断测试，同时详细记录异常表现（如时间、现象描述、设备状态等），并同步启动偏差调查程序，确保问题根源被追溯和解决。

静态气流测试实施时应注意以下几点。在发烟位置及路径规划上，发烟点应避开关键气流路径（如高效送风口正下方），建议采用侧向或平行注入方式。在烟雾控制上，烟雾注入方向应与设备风向垂直；为获得最佳观测效果，可适当调整发烟角度，并完整记录烟雾动态变化过程。在流量控制上，应将烟雾流量调节至稳定可见且不影响气流自然状态的水平，需注意烟雾浓度并非越大越好，而是根据气流特点调整发烟管道的型号及发烟流量。最后，观测时应持续记录烟雾扩散轨迹、涡流区域及回流现象，记录时长应足以确认气流形态的动态变化特征。

动态气流测试需要注意，模拟动作规划应涵盖日常操作和最差场景。其中，日常操作应包括人员走动、物料传递、设备开关、加料、清洁等常见操作；最差场景则应模拟设备故障（如风机降速）、人员密集操作或突发干扰等极端工况。在发烟路径上，应注意发烟管道需固定于非干扰位置；若移动路径会导致不可避免的扰动，应考虑更换操作位置重新进行测试，以确保结果的可靠性。

③数据采集与保存。视频记录应注意保障测试数据的完整性、可追溯性及安全性。对于多视角视频，应确保多路视频的存储完全同步；每个视频文件均应标注清晰的测试日期、测试区域及状态类型（静态或动态）；所有视频文件应统一规则命名，建议格式包含“区域名称 - 日期 - 测试类型”（如“A 区 - 20231001- 动态测试”），同时需在专用服务器和独立备份介质（如硬盘）中双重存储。在数据的权限与审计方面，要对操作人员访问数据进行必要的授权，任何下载、修改操作均需进行权限审批，并且系统应自动生成带时间戳的操作日志以备审查。视频的保留期限不应低于产品有效期，建议在产品有效期上增加 1 年。对于超出保留期限的数据，需经质量保证部门书面批准后，采取“先格式化后物理粉碎”的彻底销毁方式，确保信息不可恢复。

3 面临的挑战与发展趋势

3.1 现行检查方法的不足

尽管目前的气流流型测试方法在一定程度上满足了生产环境检查及确认的需要，但随着洁净室环境和工业生产对气流流型检测要求的提高，传统方法逐渐暴露出精度不足、操作复杂、数据不直观等问题。

烟雾作为介质存在较大的局限性。①主观性强。依赖检查员的经验，易受操作人员判断标准和操作手法的影响，导致结论不够客观。②细节表现差。复杂的生产环境中，烟雾的流动速度和方向难以精确捕捉，尤其是在动态操作的过程中，细微变化不易分辨。③审查效率低。需要花费大量时间检查视频内容。

模拟工况与实际生产有较大距离，现有测试无法模拟极端情况下的气流变化。操作员频繁进出、设备维修、停机时间等均可能改变气流流型，而这些情况往往未纳入测试。另外，动态生产中出现的快速变化，例如机器启动或突然干预，往往会导致气流流型发生剧烈波动，但现有方法难以捕捉短时动态变化。即使气流变化被视频捕捉到，但如何合理评估其风险，以及如何防范，还未形成共识。

此外，以发烟法为代表的主流方法主要依赖视

觉观测，无法提供足够的实时数据分析。

3.2 新技术的应用

新型气流流型检测技术正在逐步突破传统方法的限制。高精度传感器、CFD、示踪气体技术、智能监测系统以及粒子跟踪可视化手段，为工业生产环境提供了更全面、更高效的数据支撑。背景导向纹影（background-oriented schlieren，BOS）照相技术，用中性气体替代传统的烟雾示踪剂，可进行无污染、对生产活动无影响的测试[13]。

粒子图像测速（particle image velocimetry，PIV）技术，用脉冲激光片光源照射切面区域，记录多次示踪粒子图像，通过图像互相关分析获取二维流场速度分布，可瞬时获取高精度流场图[14]。

3.3 发展趋势

随着传感器技术、数据分析算法等不断发展，有望实现更实时、更智能、更精准的气流流型监测和控制。

①智能化与自动化。采用人工智能（artificial intelligence，AI）与机器学习（machine learning，ML）技术分析气流数据。通过深度学习算法，自动识别和预测气流中存在的潜在问题，并根据实时监控数据进行调整和优化。

②检测技术集成化。结合多种先进技术，如气流仿真、示踪气体、BOS 照相等，综合提供气流流型的多维度数据，更全面地评估气流流型的质量，增加复杂生产环境下的处理能力，有效识别潜在问题，确保生产的安全性与合规性。

③数字化、虚拟化。利用虚拟现实（virtual reality，VR）和增强现实（augmented reality，AR），模拟不同工况下的气流流型，进行预判和优化，从而提高风险预警能力。

4 总结

气流流型测试已逐步演变为覆盖整个生产活动的风险评估核心环节。气流流型测试不仅是检测气流是否流畅、洁净区域是否达到标准，还是对生产过程中的污染控制策略和质量保障体系的一次全面体检。

同时，气流流型测试也是检验操作人员、工程团队及质量保障人员对生产流程理解深度和风险意识的“试金石”。优秀的气流流型验证方案，不仅能发现潜在的污染隐患，还能反映团队对工艺布局、人员活动、设备运行等因素的整体把握能力。

参考文献：

[1] LUCA CALISI. Particle measuring systems. airflow visualisation studies: the impact of Annex 1(2022) on sterility assurance [EB/OL]. [2024-12-16]. https://www.pmeasuring.com/docs/annex1-airflow-visualisation.

[2] Cleanroom Industries. Importance of cleanroom airflow uniformity [EB/OL]. [2024-12-16]. https://www.cleanroom-industries.com/en/resources/item/484-importance-of-cleanroom-airflow-uniformity.

[3] 张 平, 周明皓, 李武超, 等. 药品生产企业洁净区气流流型测试关注点及常见问题分析[J]. 中国食品药品监管, 2024, (12): 88-93.

[4] FDA. Warning letter: indoco remedies limited(691594) [EB/OL]. [2024-12-16]. https://www.fda.gov/inspections-compliance-enforcement-and-criminal-investigations/warning-letters/indoco-remedies-limited-691594-072024.

[5] FDA. Form 483: boothwyn pharmacy LLC(FEI: 1000076625) [EB/OL]. [2024-12-16]. https://www.fda.gov/media/185420/download.

[6] FDA. Warning letter: Zydus Lifesciences Limited(685224) [EB/OL]. [2024-12-16]. https://www.fda.gov/inspections-compliance-enforcement-and-criminal-investigations/warning-letters/zydus-lifesciences-limited-685224-082024.

[7] FDA. Warning letter: Jiangsu Hengrui Pharmaceuticals Co., Ltd. (679790) [EB/OL]. [2024-12-16]. https://www.fda.gov/inspections-compliance-enforcement-and-criminal-investigations/warning-letters/jiangsu-hengrui-pharmaceuticals-co-ltd-679790-072024.

[8] RISTIĆ S. Flow visualisation techniques in wind tunnels part Ⅰ—non optical methods [J]. *Sci Tech Rev*, 2007, **57**(1): 39-49.

[13] LaVision GmbH. Gas flow imaging [EB/OL]. [2024-12-16]. https://www.lavision.de/en/applications/gas-flow-imaging/.

[14] 国家内河航道整治工程技术研究中心. 高频高精度粒子图像测速系统 (PIV) [EB/OL]. (2023-08-16) [2024-12-16]. http://nerciwr.cqjtu.edu.cn/info/1013/1580.htm.