

生物安全柜的标准分析

1、国内生物安全柜标准分析

随着国内对生物制药行业的逐步重视，对生物危害控制的需要日益迫切，2005~2006年相继发布实施了两个专门针对生物安全柜的重要标准：来自建设部的 JG 170-2005 和来自国家食品药品监督管理局的 YY0569-2005。

我国建设部标准定额研究所于 2005 年发布了建筑工业行业标准一《生物安全柜》(JG170-2005)，是我国第一部生物安全柜的专有标准，该标准的实施结束了长期以来我国在生物安全柜方面缺乏统一标准的局面。该标准主要参考美国 NSF49：2002 和欧盟 EN12469：2000 标准制定，同时也结合了一些相关生产厂家的设计制造经验。

中华人民共和国医药行业标准《II 级生物安全柜》(YY 0569-2011)由国家食品药品监督管理局提出，于 2013 年 6 月 1 日正式实施。该标准是在 YY0569-2005 的基础上修改更新的。《II 级生物安全柜》标准同样也是参考国外标准制定的，从最初的 2005 版到进一步修订更新的 2011 版，修订后的标准更科学、更严谨、更权威。《II 级生物安全柜》也逐步成为目前国内权威性最高、应用最广泛的标准，甚至比国外的标准还要严格，与美国 NSF49：2016 和欧盟 EN12469：2000 一起成为世界最重要最权威的三大生物安全柜标准。

由于国内的两个标准非常接近，本节主要介绍《II 级生物安全柜》(YY0569-2011)标准的相关内容，并对国内两个标准的具体差异进行补充说明。

(1) 生物安全柜材料要求

所有柜体和装饰材料应能耐正常的磨损，能经受气体、液体、清洁剂、消毒剂及去污操作等的腐蚀。材料结构稳定，有足够的强度，具有防火耐潮能力；所有工作区内表面和集液槽应使用不低于 300 系列不锈钢的材料制作；前窗玻璃应使用光学透视清晰、清洁和消毒时不对其产生负面影响的防爆裂钢化玻璃、强化玻璃制作，其厚度应不小于 5mm；高效过滤器以及外框应能满足正常使用条件下的温度、湿度、耐腐蚀性和机械强度的要求，滤材不能为纸质材料。滤材中可能释放的物质应不对人员、环境和设备产生不利影响。外框使用有一定刚度、强度的金属材料制作。

(2) 生物安全柜结构特点

柜体方面，A1、A2 和 B1 型安全柜的所有污染部位均应处于负压状态或被负压区包围，B2 型安全柜的所有污染部位均应处于负压状态或被直接外排的负压区包围；安全柜裸露工作区内三面侧壁板应为一体成型结构，内表面的拼接处须做密封处理；安全柜裸露工作区内表面与外表面的三面壁板间的连接、底部负压风管外壁板与工作区外壁板间的连接，均应密封处理；安全柜工作区内所有的两平面交接处的内侧曲率半径应不小于 3mm，三平面交接处的内侧曲率半径应不小于 6mm；风机/电机维护和高效过滤器

的拆装、更换应从安全柜的前部进行。除了风机、无孔密封或加套的线路和必要的风速传感器，其它可更换的电炉组件不能放置在空气污染区域。所有通过空气污染区域的线路要被密封，所有的插座需提供电炉过载保护。在用简单工具可以打开的盖板内的压力通风系统外区域，需永久贴上一张全部电路组件的接线图，还需提供关于起始电流、运行功率和电路要求的安装说明。

前窗操作口方面，前窗操作口的高度标称值应为 160~250mm。前窗开启与关闭应轻便，在行程范围内的任何位置不产生卡死现象，不应有明显的左右或前后晃动现象，滑动应顺畅。滑动前窗的构造应保证在悬挂系统出故障时不能脱落而给操作者带来危险。应具有报警系统和联锁系统以保证工作只能在规定的前窗操作口高度范围之内进行。滑动前窗及与其贴合的板之间、窗玻璃与框架之间及框架四周的连接处、压紧装置等，均应充分考虑系统的防泄漏。

电机方面，安全柜使用的电机应包括热保护装置，并能在 1.15 倍额定电压值的条件下稳定工作；可以调速且控制稳定，调速控制器应安装于可拆除或可锁控面板的背后。调速器允许的调速范围应达到适当的气流平衡所需的调速范围。

采样口方面，安全柜应预留高效过滤器上游气溶胶浓度测试的采样口。

此外，安全柜必须实时显示工作区的下降气流流速和流入气流流速，下降气流流速和流入气流流速应在下降气流流速和流入气流流速实测值的 $\pm 0.025\text{m/s}$ 之间，并可以校准至实测值。气流流速显示分辨率至少为 0.01m/s 。安全柜还必须具有一定的可清洁性。内部机件、暴露在内面以及其它易遭到溅出液或溢出液污染的内表面，应容易清洁。内部机件、暴露的内面和其它内表面，包括压力通风系统应能进行蒸汽或气体的消毒。最后，安全柜还需要具有一定的可消毒性，安全柜不需移动即可用非火星消毒剂进行熏蒸消毒。消毒时仅用金属板、塑料膜或密封胶带等密封进气口和排气口即可保证消毒气体不溢出安全柜外。如果安全柜配有压力密封阀，则该密封阀应适于消毒，并位于安全柜的洁净区域。

（3）生物安全柜性能

1) 柜体防泄漏。安全柜加压到 500Pa，保持 30min 后气压应不低于 450Pa，或保持安全柜内气压在 $(500 \pm 50)\text{Pa}$ 的条件下，压力通风系统外表面的所有焊接处、衬垫、穿透处、密封剂密封处在此压力条件下应无肥皂泡反应。

2) 高效过滤器完整性。可扫描检测过滤器在任何点的漏过率应不超过 0.01%；不可扫描检测过滤器检测点的漏过率应不超过 0.005%。

3) 噪声要求。安全柜的噪声应不超过 67dB。

4) 照度要求。安全柜平均照度应不小于 650lx，每个照度实测值应不小于 430lx。

5) 振动要求。频率 10~10kHz 的净振动振幅应不超过 $5\mu\text{m}$ (rms)。

6) 人员、产品与交叉污染保护要求。安全柜用 $1 \times 10^8 \sim 8 \times 10^8$ 个/mL 的枯草芽孢、杆菌

芽孢进行实验 5min 后(微生物实验),从全部撞击采样器收集的枯草芽孢、杆菌芽孢菌落形成单位(cfu)数量应不超过 10。狭缝式空气采样器培养皿中枯草芽孢、杆菌芽孢计数应不超过 5cfu,对照培养皿应呈阳性(当培养皿菌落计数大于 300cfu 时,则该培养皿呈阳性)。重复实验三次,每次实验均应符合要求。用 $1 \times 10^6 \sim 8 \times 10^6$ 个/mL 枯草芽孢、杆菌芽孢进行实验 5min 后,在琼脂培养皿上的枯草芽孢、杆菌芽孢应不超过 5cfu,对照培养皿应呈阳性。重复实验三次,每次实验均应符合要求。本系统用 $1 \times 10^4 \sim 8 \times 10^4$ 个/mL 枯草芽孢、杆菌芽孢进行实验 5min 后,有些从实验侧壁到距此侧壁 360mm 范围内的琼脂培养皿中检出枯草芽孢、杆菌芽孢,并用作阳性对照。距被检测侧壁 360mm 外的琼脂培养皿的菌落数应不超过 2cfu。从安全柜的左侧和右侧均各重复实验三次,每次实验结果均应符合要求。

7) 下降气流流速。安全柜下降气流平均流速应为 $0.25 \sim 0.50 \text{ m/s}$;安全柜的下降气流平均流速应在标称值 $\pm 0.015 \text{ m/s}$ 之间。对后续生产的安全柜,若符合⑥的要求则保持安全柜的原型号和尺寸,下降气流平均流速应在下降气流标称值 $\pm 0.025 \text{ m/s}$ 之间。均匀下降气流安全柜,各测量点实测值与平均流速相差均应不超过 $\pm 20\%$ 或 $\pm 0.08 \text{ m/s}$;非均匀下降气流安全柜,厂家应明确各均匀下降气流区的范围和气流流速,各区域实测的下降气流平均流速值应在其区域下降气流标称值 $\pm 0.015 \text{ m/s}$ 之间,各测点实测值与其区域的平均流速相差应不超过 $\pm 20\%$ 或 $\pm 0.08 \text{ m/s}$ 。

8) 安全柜的流入气流平均流速应在流入气流标称值 $\pm 0.015 \text{ m/s}$ 之间。II 级 A1 型安全柜流入气流平均流速应不低于 0.40 m/s ,前窗操作口流入气流工作区每米宽度的流量不低于 $0.07 \text{ m}^3/\text{s}$;II 级 A2、B1 和 B2 型安全柜流入气流平均流速应不低于 0.50 m/s ,工作区每米宽度的流量应不低于 $0.1 \text{ m}^3/\text{s}$ 。

9) 气流模式。安全柜工作区内的气流应向下,应不产生漩涡和向上气流且无死点;气流不应从安全柜中逸出;安全柜前窗操作口整个周边气流应向内,无向外逸出的气流。安全柜的前窗操作口流入气流应不进入工作区。

10) 柜体抗变形。在安全柜背面顶端和侧面顶端中心施加 110kg 重量时,对面上端的形变位移应不超过 2mm。

11) 电机与风机。风机的电机应保证安全柜正常运行而不调整风机的速度控制,经过滤器的风压下降 50%,风机的风量应不增大,下降应不超过 10%。

从结构要求和性能要求两个方面分析《II 级生物安全柜》(YY0569-2011)和《生物安全柜》(JG170-2005)标准的具体差异。

安全柜都要求保证强度,《生物安全柜》标准建议板材厚度不宜小于 1.2mm,《II 级生物安全柜》标准则未规定具体数值,从可操作角度上说《生物安全柜》标准更明确,但《II 级生物安全柜》标准与国际标准更一致,强度不完全是靠厚度保证,需要结合后续一些稳定性测试来整体保证;对于安全柜的风道结构,《生物安全柜》标准没有

要求，而《Ⅱ级生物安全柜》标准则做了规定，要求所有污染部位要处于负压状态或被负压包围，这样污染不会外泄，安全性更高。同时要求风机维护应从前部进行，日常维护需要更换的电路组件也不得安装在污染区域。

安全柜日常的使用和维护非常重要，这样的要求也使得污染风险降到更低，且方便了维护，更适应用户实际安装环境。另外《Ⅱ级生物安全柜》标准还要求预留过滤器测试采样口，方便对过滤器进行检测，随时验证过滤器的有效性。

安全柜的前窗开口高度，《生物安全柜》标准确定为 200mm，而《Ⅱ级生物安全柜》标准的要求是 160~250mm，与 EN12469: 2000 标准一致，而 NSF49: 2016 更是没有规定具体范围。门开高度大小对安全性有一定影响，同时又对操作使用便利性有影响，所以在能保证安全的情况下，门开高度可以根据厂商设计灵活变化。生物安全柜的安全性最重要的就是靠风速来保证，在风速显示报警方面，《Ⅱ级生物安全柜》标准的规定更详细具体，除了规定必须有风速显示外，而且要求波动超过±20%就要报警，而《生物安全柜》标准对此并没有规定，给安全带来一定隐患。其它方面，《生物安全柜》标准有个特别的要求，即安全柜如有开关遥控器，则应在 5m 范围内有效控制。《Ⅱ级生物安全柜》标准 2011 版增加了规定，如安装有紫外灯，则需要保证安全，并且其辐射强度要不低于 400mW/m²。垂直下降风速范围，《生物安全柜》标准规定是 0.25~0.4m/s，《Ⅱ级生物安全柜》标准规定是 0.25~0.5m/s，实际各个厂家在设计产品时都会选择一个最佳的风速值和垂直水平比，目标都是一样的，保证安全，实现三大保护，所以实质上区别并不大。噪声限值，《生物安全柜》标准要求小于或等于 65dB，《Ⅱ级生物安全柜》标准要求小于或等于 67dB，也与 NSF49: 2016 标准一致，而《生物安全柜》标准更加苛刻一点。光照要求，《Ⅱ级生物安全柜》标准规定了光照最小的点要大于或等于 430Lux，国际标准也都有此规定，从一定程度上避免了工作区内光照的不均匀性，提高了使用者的舒适度感受，而《生物安全柜》标准没有规定。《Ⅱ级生物安全柜》标准同时规定了机器温升小于 8℃，也保证使用者不会不适。另外，《Ⅱ级生物安全柜》标准与 NSF49: 2016 标准一样对安全柜的稳定性做了要求，包括抗倾倒、柜体抗变形、抗前倾要求，保证了安全柜的强度稳定性。

2、我国标准与欧洲及美国标准的比较

对于安全柜的柜体结构、性能和测试方面，我国标准充分吸收了欧美标准的优点，采用的是两者中最严格的测试标准。本节将从以下几个方面介绍具体的差异。

（1）柜体结构

EN12469: 2000 和 NSF49: 2016 都是以规范性能为基础，不是通过细节规格要求去规定生产商如何制作安全柜；相反，生产商拥有很大的自由去设计自己的安全柜，只要能符合性能测试标准就可以。而我国的 YY0569-2011 则明确规定了安全柜的柜体结构的设计标准：Ⅱ级 A2、B1、B2 型安全柜的工作区均应该采用四面（左右两面、后部、

底部)双层结构。三个类型安全柜的所有污染部位均应处于负压状态或被负压通道和负压通风系统包围。Ⅱ、Ⅲ级安全柜裸露工作区内三面侧壁板应为一体成型结构,内表面的拼接处必须做密封处理等。可以看出我国的 YY0569-2011 标准相比欧美的标准更加明确规范了安全柜的柜体结构设计,更符合现在生物、化学等方面的实验要求。

(2) 物理性能测试和合格标准

YY0569-2011、EN12469: 2000 和 NSF49: 2016 都详细规定了安全柜的各项测试方法和合格标准,三者的区别和联系介绍如下。

1) 人员、试验品和环境保护的微生物挑战测试。在对人员、产品和环境以及产品的防交叉污染保护项目测试中,三个标准的测试方法、合格标准基本相同,即用微生物挑战法来测试。但在人员保护测试中,我国的 YY0569-2011 标准采用了同欧洲 EN12469: 2000 标准一样的,被认为是在常规微生物挑战测试基础上更为方便快捷的物理测试方案。这种测试方法可以在 1min 内完成检测,远远低于微生物法的 48h 以上的培养所需要的时间,这就使得安全柜的生产厂家对出厂前的每台安全柜都进行检测变成了可能,保证了每台出厂产品的安全性。

2) 下降气流流速测试。下降气流流速对安全柜试验样品保护和交叉感染防护性能起到重要的影响。例如,气流流速太小将导致试验样品失去保护。YY0569-2011 和 EN12469: 2000 都规定了Ⅱ级生物安全柜下降气流流速的许可范围为 0.25~0.5m/s,而 NSF49: 2016 没有给出任何下降气流流速要求。在下降气流流速的测试方法上,YY0569-2011 则采用了和 NSF49: 2016 相似的方法(原理是一致的)。YY0569-2011 和 NSF49: 2016 都规定了多个测试点,这代表更高的测量精度要求;其中 YY0569-2011 使用的是热式风速仪,NSF49: 2016 使用的是温差式风速仪,而 EN12469: 2000 则没有对测量仪器的准确度和类型进行规定。同时,YY0569-2011 和 NSF49: 2016 都通过规范有关测试仪器的精度和型号来提高测试的精度,并且 YY0569-2011 还把安全柜的下降气流分为更细的均匀下降和非均匀下降两种模式,比 NSF49: 2016 的要求又提高一步。这说明在气流流速测试方面 YY0569-2011 要优于美国的 NSF49: 2016,更优于欧洲的 EN12469: 2000。

3) 流入气流流速测试。在流入气流测试方面,YY0569-2011 采用的标准同欧洲 EN12469: 2000 相同,通过外排气流估算流入气流流速,美国标准采用的是直接流入气流流速测试方法。这两种方法测试的原理虽然不同但结果一样。同时 YY0569-2011、EN12469: 2000 和 NSF49: 2016 都对最低流入气流流速有规定。在这里比较 A2 型Ⅱ级生物安全柜和欧洲“普通型”Ⅱ级生物安全柜的要求:YY0569-2011 和 NSF49: 2016 对 A2 型Ⅱ级生物安全柜的最低流入气流速率的要求是 0.5m/s,而 EN12469: 2000 对Ⅱ级生物安全柜的要求是 0.4m/s。

4) 高效过滤器完整性测试。YY0569-2011 和 NSF49: 2016 都规定过滤器完整性测试中

使用的是气溶胶喷发剂(如 DOP、PAO 等); 欧洲 EN12469: 2000 标准(使用一样的测试方法)使用另一种自然气溶胶(自然空气)的测试方法。研究表明使用自然气溶胶测试方法不能确保检测到所有漏隙, 因为使用气溶胶发生器喷发产生的气溶胶颗粒, 在发生器压力的作用下能很容易的抵达和扩散到安全柜内任何规定的位置, 并且能使气溶胶均匀分布在柜内规定的位置, 特别是能完全覆盖到高效过滤器和柜体结合的部位。而靠自然空气使气溶胶在柜内扩散的方法, 由于柜内自然空气比较稳定, 流动性和动力很差, 所以气溶胶不会很均匀的扩散到柜内规定的部位, 从而就可能有过滤器和柜体结合的部位没有被气溶胶完全覆盖的可能导致测试结果不精确。

5) 柜体泄漏的测试方法。在柜体泄漏的测试方法上, YY0569-2011 采用了不同于欧美两个标准的压力衰减法, 这个方法用到了压力计或压力传感器系统来显示柜内压力, 可以定量的检测安全柜柜体的密闭性, 非常具有说服力。而 NSF49: 2016 规定利用皂泡法对所有安全柜进行检测, EN12469: 2000 规定为独立的认证实验室的检测项目, 而不是要求厂家在出厂时进行检测。

6) 其他各类测试。在其它各个类型性能测试上, 这三个标准基本采用了相同的测试方法, 如电动机和风机性能测试、工作区温升测试、柜体稳定性测试(包括柜体抗翻倒、柜体抗变形、工作台面抗变形、柜体抗向前倾倒)等, 这里就不再过多地描述。

总体而言, 尽管这三种标准的实施时间和内容不尽相同, 但是在大体上拥有很大的相似性。在一些关键测试方法上, 我国的标准在吸收了欧美标准中的方法的基础上, 又开发了更精确严密的测试方法, 所以说我国安全柜检测标准是目前世界上最严格的标准。