



## 高效过滤器DOP检漏法在制药企业中的应用

摘要:本文介绍了制药企业高效过滤器DOP检漏的原来、检测方法、结果判断及处理、检漏周期等内容,并对DOP检漏及其标准间的差别的有关问题进行探讨。

关键词 高效过滤器 DOP检漏 DOP发生器 光度计

高效过滤器(HEPA)一般是指对粒径大于等于0.3 $\mu\text{m}$ 粒子的捕集效率在99.97%以上的过滤器,通常作为制药企业洁净车间的末端过滤装置,用以提供洁净的空气。洁净室是否能达到和保持设计的洁净级别在一定程度上与高效过滤器的性能及其安装有关。因此对洁净车间的高效过滤器进行检漏测试,确保其符合要求,是保证车间洁净环境的重要手段之一。FDA在无菌药品生产指南中也指出在高效过滤器安装后应进行检漏测试,以检查过滤器密封垫、框架及过滤器滤材等处的密封性,对于无菌制剂生产车间应定期进行高效过滤器的检漏试验。

### 1 高效过滤器检漏目的

高效过滤器本身的过滤效率一般由生产厂家检测,出厂时附有滤器过滤效率报告单和合格证明。对制药企业来说,高效过滤器检漏是指高效过滤器及其系统安装后的现场检漏,主要是检查过滤器滤材中的小针孔和其他损坏,如框架密封、垫圈密封以及过滤器构架上的漏缝等。检漏的目的是通过检查高效过滤器及其与安装框架连接部位等处的密封性,及时发现高效过滤器本身及安装中存在的缺陷,采取相应的补救措施,保证区域的洁净度。

### 2 DOP 检漏法原理

高效过滤器的检漏通常采用DOP发生器在滤器上游发尘,使用光度计(photometer)检测滤器上下游气溶胶浓度来判定滤器是否有泄漏。发尘的目的是因高效过滤器上游尘粒浓度较低,仅用粒子计数器在不发尘的情况下检测,较难发现有泄漏,需补充发尘才能明显、容易地发现泄漏。

人工气溶胶DOP已有近40年历史,一段时间以来,因被怀疑对人有致癌作用,现常以DOS(Dioctylsebacate癸二酸二辛脂)亦称DEHS[di(2-ethylexyl)sebacate]及PAO(polyalphaolefin聚 $\alpha$ 烯烃)等代替,但实验方法仍称“DOP法”。大气尘由于其浓度随地点及时间等变化,有时较大,有时较低,一般不用来作为检漏用。FDA指出在进行检漏时,选用的气溶胶应符合一定的理化要求,不应使用会引起微生物污染、造成微生物滋生的气溶胶。

DOP发生器可分为热发生和冷发生两种,热发生器是利用蒸发冷凝的原理,被雾化的气溶胶粒子用加热器蒸发,并在特定条件下冷凝成微小液滴,去掉过大和过小的液滴后留下0.3um左右的雾状DOP进入风道,粒径分布在0.1~0.3um。冷发生器是指利用压缩空气在液体中鼓气泡,经Laskin喷管飞溅产生物态的多分散相DOP气溶胶,最大分布粒径在0.65um左右。在对过滤器进行扫描检漏时,经常使用冷DOP。

检测仪器有两种,一种是气溶胶光度计,另一种是粒子计数器,高效过滤器检漏中常用的检测仪器是气溶胶光度计(以下简称光度计),是一种前散射线性光度计,它由真空泵、光散射室、光电倍增管、信号处理转换器和微处理器等组成。其工作原理是:当气流被真空泵抽至光散射室时,其中的颗粒物散射光线至光电倍增管。在光电倍增管中,光被转换成电信号,此信号经放大和数字化后由微处理器分析,从而测定散射光的强度。通过与参比物质产生的信号的对比,可以直接测量气体中颗粒物的质量浓度,因此其用途十分广泛。而粒子计数器,它的测试值反映的是气流中粒子个数的浓度,并规定粒径范围,其灵敏度较高,对所有尘源气溶胶适用,选择余地较大,但在高效过滤器检漏中较少使用,两种仪器测试结果难以定量对比。

### 3 检测方法

确定高效过滤器本身及其安装是否有明显的渗漏,必须在现场对以下几处进行测试:过滤器的滤材;过滤器的滤材与其框架内部的连接;过滤器框架的密封垫和过滤器组支撑框架之间;支撑框架和墙壁或顶棚之间。

DOP检漏的材料、仪器有:尘源(PAO溶剂)、气溶胶发生器、气溶胶光度计。

我公司使用的气溶胶发生器为ATI TDA-6C手持式Laskin喷嘴型气溶胶发生器,它直接使用空气而不需要压缩气体作为动力。在20Pa工作压力下,气流速度为50~2025f3/min时,可产生10~100ug/mL浓度的多分散性亚微米级油空气溶胶。使用的气溶胶光度计为ATI 2H型光度计,动态测量范围为0.00005~120ug/L,采样流量为1F3/min(28.3L/min)。

#### 3.1 在待测HEPA上游一侧引入PAO气溶胶

对于HVAC系统中的HEPA,为使气溶胶到达HEPA时的浓度均匀,可将气溶胶直接从系统风机的负压一侧引入,如要从风管中引入,则应在距HEPA至少10倍风管直径处引入,并尽量减少拐弯(美国环境科学和技术学会)。一般情况下,保持上游气溶胶达到要求浓度,且浓度波动在一定范围即可。对于层流罩、超净台上的HEPA,气溶胶直接从系统风机的负压一侧引入。

#### 3.2 气溶胶光度计初始化、设定100%、0%参比标准值

按照气溶胶光度计操作要求进行初始化、设定报警值。将UPSTREAM采样管与上游采样口相连,测量上游气溶胶的浓度。按照气溶胶发生器操作要求调节发生的气溶胶浓度,使上游气溶胶浓度达到10~20ug/mL。

### 3.3 扫描检漏

卸下HEPA的散流板,对整个滤器面、滤器与边框之间、边框与边框之间以及边框与静压箱之间的密封进行扫描。扫描时采样头距滤器面约1英寸(约2.54cm),扫描速度不超过5cm/s。扫描按直线来回往复地进行,线条间应重叠。检测过程中,若有报警声(即%LEAKAGE(泄漏率)超过0.01%),表明有泄漏。泄漏处经用硅胶堵漏或紧固以后再进行扫描巡检。检查一个过滤器约为5min左右,在测试的过程中,应经常确认上游气溶胶的浓度,注意在检测过程中应带防护面罩和防护眼罩。

## 4 结果判定及处理

高效过滤器泄漏率应小于等于0.01%。若HEPA在检测过程中,所有点的%LEAKAGE(泄漏率)都不超过0.01%,则判该HEPA合格,若有一处%超过0.01%,则判为不合格,并将该点标记出来,需修补或更换。高效过滤器滤料泄漏处允许用专用胶水修补,但是单个泄漏处的面积不能大于总面积的1%,全部泄漏处的面积不能大于总面积的5%,否则必须更换。

## 5 高效过滤器检漏周期

FDA在无菌药品生产指南中建议对于无菌制剂生产车间每半年进行一次检漏,我国在GMP检查指南中建议通常一年一次。ISO14644对已安装HEPA的泄漏检测,建议的最长时间间隔为24个月。DOP检漏在HEPA安装或更换后都应进行。当环境监测显示空气质量恶化、或当产品无菌试验不合格、培养基模拟灌装试验失败时,都可作为偏差调查的一部分进行检漏。需进行检漏试验的滤器还包括烘干隧道和干烤箱所使用的HEPA。

## 6 问题讨论

### 6.1 高效过滤器效率与检漏

高效过滤器过滤效率是指的滤器本身的效率,随执行的标准及测试方法不同而异。当前对高效过滤器效率的测试方法有:DOP法,以光度计检测,不如粒子计数法灵敏,有关标准可见美国IEST-RP-CC001;粒子计数法,以粒子计数器作为检测仪器,使用单分散或多分散气溶胶,灵敏度高,多用于超高效过滤器,相关标准可见IEST-RP-CC007;最易穿透粒径法(MPPS),采用粒子计数器作为检测仪器,使用的气溶胶同前,此法是欧盟EN1822标准所规定,与粒子计数法的区别是,以

过滤器最易穿透的粒径作为测试用粒径; 钠焰法, 此法采用火焰光度计, 对NaCl燃烧火焰色度作响应, 相关标准见我国“高效空气过滤器GB13554-92”, 灵敏度低, 且NaCl对微电子产品质量有害, 国外已不用。

对制药企业来讲, 高效过滤器检漏主要是现场检漏, 通过DOP法发现滤器本身及运输、安装过程中可能存在的问题。常使用气溶胶光度计及多发散气溶胶, 因其比单分散气溶胶来得经济方便并能满足要求。

## 6.2 气溶胶光度计与粒子计数器

检测仪器可使用气溶胶光度计或粒子计数器。粒子计数器检测的是粒子的数量分布, 常以“粒/L”单位表示, 而光度计检测的是粒子的质量浓度, 以“mg/L”表示。最多数量分布的粒子与最大浓度分布的粒子并不处于同一粒径, 因为粒径与重量成三次方的关系, 大粒径的粒子在浓度分布中占有较大的比重。因此在检测滤器效率时, 使用粒子计数器和光度计得到的结果会有差别。与粒子计数器相比, 光度计灵敏度及精度稍差, 因此不用来检测H13级以上的高效过滤器及超高效过滤器。对于制药企业高效过滤器的现场检漏而言, 因光度计使用方便、检测结果易于判断、对泄漏检测比较敏感而得到广泛应用。

## 6.3 检漏标准

在检漏结果的判定上, 不同的标准也有所差异。美国IEST-RP-CC034规定C、.D级高效过滤器现场检漏透过率(0.3um, 光度计扫描检漏法)为0.01。欧盟EN1822规定检漏测试只要被测过滤器的局部透过率不超过规定的局部值便为合格, H13级高效过滤器对应的局部透过率为0.25%, 但要注意这里的透过率是以0.3um单分散相DOP测试得出的。我国在“洁净厂房设计规范GB50073-2001及高效空气过滤器GB13554-92”中关于已安装过滤器的泄漏测试, 规定使用大气尘或其它气溶胶, 采用粒子计数器测得泄漏浓度, 对于高效过滤器, 穿透率不应大于过滤器出厂合格穿透率的4倍。对于制药企业HEPA的检漏测试, 在实际测试中, 若有泄漏, 光度计数值会明显升高, 易于判断, 高效过滤器泄漏率标准定为小于等于0.01%并不影响实际泄漏的检测。