Ⅱ级生物安全柜高效过滤器完整性检测能力验证研究

Proficiency Test for the High Efficiency Filter Integrity Testing of Class Ⅱ Biological Safety Cabinets

赵燕君，艾 伦，谢兰桂*，田 霖，吴 慧，赵 霞*

（中国食品药品检定研究院，国家药品监督管理局药用辅料质量研究与评价重点实验室，北京 100050）

ZHAO Yanjun, AI Lun, XIE Langui*, TIAN Lin, WU Hui, ZHAO Xia*

(*NMPA Key Lab. for Quality Research and Evaluation of Pharmaceutical Excipients, National Institutes for Food and Drug Control, Beijing 100050*)

摘要：通过让参加实验室按照《Ⅱ级生物安全柜：YY 0569—2011》标准现场检测 1 台 A2 型Ⅱ级生物安全柜的下降气流高效过滤器完整性，了解和评价我国医药工业洁净环境检测中对Ⅱ级生物安全柜高效过滤器完整性的检测技术水平。将参加实验室对所测高效过滤器完整性的判断结果作为能力验证评价的直接依据。结果显示，17 家参加实验室的结果评定均为“满意”，满意率 100%。

关键词：Ⅱ级生物安全柜；高效过滤器；泄露；能力验证

中图分类号：R95；TU834.8+63　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1001-8255(2025)10-1327-04

引用：赵燕君，艾 伦，谢兰桂，等. Ⅱ级生物安全柜高效过滤器完整性检测能力验证研究［J］. 中国医药工业杂志，2025, **56**(10)：1327-1330. DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2025.10.012

高效过滤器一般是指对粒径大于等于 0.3 μm 粒子的捕集效率在 99.97%以上的过滤器，其功能和作用是保证生产工艺对环境所要求的洁净度等级，通常设置在系统的末端[1]。洁净室能否达到和保持设计的洁净级别，在很大程度上与高效过滤器的性能及其完整性有关[2]。因此，对洁净环境的高效过滤器进行完整性测试（也称高效过滤器检漏），确保其符合要求，是保证洁净环境洁净水平的重要手段之一。国内外很多标准中关于高效过滤器完整性的测试是强制性的，如国内的《洁净室施工及验收规范：GB 50591—2010》[3]、各国 GMP[4—6] 和世界卫生组织技术报告系列第 961 号[7] 等。因此，高效过滤器完整性测试可客观、代表性地反映实验室具备的洁净环境检测能力。

高效过滤器检漏可采用光度计法或尘埃粒子计数器法。光度计法是传统测试方法，是通过在上游人工释放高浓度气溶胶，下游用气溶胶光度计进行扫描检漏。对于光度计法，《洁净室施工及验收规范：GB 50591—2010》[3] 以及国际标准 ISO 14644-3：2009《洁净室及相关受控环境 第 3 部分：检测方法》[8] 推荐的被测过滤器上游气溶胶质量浓度为 20～80 μg/L，美国环境科学与技术研究所标准 IEST-RP-CC034《高效空气过滤器和超高效空气过滤器检漏实验》[9] 规定被测过滤器上游气溶胶质量浓度为 10～90 μg/L。上述 3 种标准均规定过滤器出风面局部测得的透过率高于 0.01%处即为漏点。对于洁净工作台和生物安全柜而言，由于其高效过滤器面积较小，如《洁净工作台：JG/T 292—2010》[10]、《Ⅱ级生物安全柜：YY 0569—2011》[11]、美国《生物安全柜：设计、建造、性能和现场认证：NSF/ANSI 49-2024》[12] 标准、欧盟《生物技术 . 微生物安全柜的性能标准：EN 12469-2000》[13] 等标准规定检漏时上游质量浓度大于等于 10 μg/L 即可，判断泄露与否的标准也是泄漏率小于等于 0.01%。

收稿日期：2025-03-14

基金项目：中国食品药品检定研究院学科带头人培养基金课题项目(2023X9)

作者简介：赵燕君，助理研究员，从事药包材、药用辅料、洁净环境质量研究。

通信作者：谢兰桂，研究员，从事药包材、药用辅料、洁净环境质量研究。

赵 霞，主任药师，从事药包材、药用辅料、洁净环境质量研究。

能力验证是利用实验室间比对，按照预先制定的准则评价参加者能力的活动[14]。利用能力验证，可以识别检验检测机构在质量管理方面存在的问题，还可以找到其检验、检测或校准结果与同行间的差异[15]。国内曾有能力验证提供者组织过高效空气过滤器检漏的能力验证[16]，检验依据为GB 50591—2010[3]、JG/T 292—2010[10]、YY 0569—2011[11]等标准，是采用发放高效过滤器未知样的方式在参加者自己的实验室进行的，主要考察的是参加者对过滤器本身泄露与否的检测能力，国外还没有报道过类似活动。为考察参加实验室对已安装高效过滤器完整性的检测能力，中国食品药品检定研究院按照实验室认可和实验室资质认可的有关要求，开发了高效过滤器完整性测试样品，在全国范围内组织实施了光度计法检测高效过滤器完整性能力验证计划，编号为NIFDC-PT-467。本文介绍了计划的组织实施过程，包括方案设计、样品均匀性和稳定性试验、结果统计等，并对能力验证结果进行了分析。

1　能力验证样品及均匀性、稳定性评估

能力验证样品为1台A2型Ⅱ级生物安全柜的下降气流高效过滤器，高效过滤器尺寸为1 805 mm×570 mm×80 mm。

依据中国合格评定国家认可委员会（China National Accreditation Service for Conformity Assessment，CNAS）《能力验证样品均匀性和稳定性评价指南：CNAS-GL003》[17]对样品均匀性和稳定性进行评价。运行安全柜的风机和灯，去掉过滤器的散流装置和保护盖，安放气溶胶发生器，将气溶胶导入安全柜内，均匀分布在高效过滤器上游。对含有气溶胶的高效过滤器上流气流进行测试，保证上游气溶胶质量浓度不低于10 μg/L。光度计探头在过滤器下游距过滤器表面不超过25 mm处，以小于50 mm/s的扫描速度移动，使探头扫测过滤器的整个下游一侧和每个组合过滤器片的边缘，扫测路线应略微重叠。围绕整个过滤器外围、沿组合过滤器片和框架的连接处，以及围绕过滤器和其他部件之间的密封处仔细检查。每隔20 min测量1次下降气流高效过滤器的最大透过率，若最大透过率小于等于0.01%则判定为未见泄露，连续测量12次，考察其均匀性。连续3 d测量（每天测量10次以上），考察其稳定性。

2　测定方法和结果

2.1　测定方法

能力验证采用现场测试的方式进行。现场测试前，组织者向参加实验室发送了作业指导书、结果报告单、能力验证计划说明等文件。高效过滤器完整性检测方法依据《Ⅱ级生物安全柜：YY 0569—2011》[11]采用光度计法进行检测，检测仪器气溶胶光度计应符合《气溶胶光度计校准规范：JJF 1800—2020》[18]的要求，气溶胶发生器由组织者提供。

现场测试时，参加实验室按随机化编码顺序进场，按作业指导书要求进行现场检测。①按《Ⅱ级生物安全柜：YY 0569—2011》[11]标准的要求，确认检测仪器性能。各参加实验室应提供所用检测仪器在效期内的校准证书复印件。②样品状态确认。各参加实验室在检测样品时，应核实编号是否正确，样品外观、功能是否完好，并确认仪器是否正常运行。③检测。按《Ⅱ级生物安全柜：YY 0569—2011》[11]标准中高效过滤器完整性检测方法进行，限时20 min完成（自开始检测起计时），超出规定时间按不满意记。

测试人员完成试验后，打印数据，提交结果报告单。现场工作人员实施清场，保证后续测试人员的测试独立性。

2.2　结果评价原则

定性结果评价：参加者判断所测Ⅱ级生物安全柜下降气流高效过滤器的完整性，判断正确则为满意结果，判断不正确则为不满意结果。

2.3　参加实验室情况

共17家实验室报名并参加了现场实验。实验室分布情况如表1所示，可见以第三方检验检测机构、省级食品药品检验机构、医疗器械检验检测机构为主。

2.4　能力验证样品的均匀性、稳定性考察结果

1 d内12次重复测量，所得样品的下降气流高效过滤器最大透过率为0.003 9%～0.007 4%，满足高效过滤器最大透过率不超过0.01%的规定，说明样品均匀性良好。

表 1 参加实验室分布情况

Tab.1 Distribution of Participating Laboratories

省（自治区）、直辖市	省级食品药品检验机构	省级医疗器械检验检测机构	药品、生物制品、医疗器械等生产企业	第三方检测机构	其他科研单位及实验室	合计
北京	2	—	—	4	—	6
浙江	1	—	—	1	—	2
广东	—	—	—	1	1	2
黑龙江	1	—	—	—	—	1
湖南	1	—	—	—	—	1
江西	—	—	—	1	—	1
辽宁	—	1	—	—	—	1
四川	—	—	1	—	—	1
天津	1	—	—	—	—	1
云南	—	1	—	—	—	1
合计	6	2	1	7	1	17
比例 /%	35	12	6	41	6	100

连续 3 d 测量（每天 10 次以上重复测量），样品的下降气流高效过滤器最大透过率为 0.001 9%～0.008 0%，满足高效过滤器最大透过率不超过 0.01% 的规定，说明样品稳定性良好。

2.5 能力验证结果

17 家实验室的检测结果（表 2）均为未泄露，均与样品特性一致，满意率 100%。

3 讨论

为客观、科学地评估不同检验检测机构间的技术水平，促进行业检测水平提升，适应生物医药领域的新监管需求和发展趋势，选择用光度计法检测Ⅱ级生物安全柜的高效过滤器完整性作为洁净环境检测领域的能力验证项目，通过现场检测考察参加实验室的仪器操作和检测水平。

表 2 参加实验室检测结果及能力验证结果

Tab.2 Test Results of Participating Laboratories and Evaluations of Proficiency Test

实验室代码	上游质量浓度 /（μg·L^{-1}）	最大透过率 /%	泄露判断	结果评价
618	10	0.005 4	未泄露	满意
441	15	0.006 5	未泄露	满意
264	14	0.008 3	未泄露	满意
869	16	0.003 8	未泄露	满意
138	10	0.000 3	未泄露	满意
355	12	0.004 6	未泄露	满意
937	12	0.003 3	未泄露	满意
780	10	0.001 1	未泄露	满意
001	18	0.000 1	未泄露	满意
062	16	0.004 6	未泄露	满意
265	12	0.008 4	未泄露	满意
709	10	0.001 6	未泄露	满意
153	12	0.003 1	未泄露	满意
767	17	0.003 8	未泄露	满意
521	11	0.004 5	未泄露	满意
691	21	0.000 3	未泄露	满意
000	13	0.004 8	未泄露	满意

测试的高效过滤器最大透过率小于等于 0.01% 判定为未泄露，大于 0.01% 则判定为泄露。最大透过率检测的主要误差来源于仪器、人员和操作环境。气溶胶光度计是很常用的高效过滤器完整性检测设备。其工作原理是仪器以恒定流量分别抽取被测高效过滤器或高效过滤系统上游端和下游端的空气样品，采样单元将空气样品输送到测量单元，测量单元采用前向散射测量空气样品中的气溶胶质量浓度，以数据处理单元分析测量结果并计算两者的比值得出被测系统泄漏率，最后由显示单元输出测量结果[19]。按照《气溶胶光度计校准规范检定规程：JJF 1800—2020》[18] 规定，气溶胶光度计的质量浓度示值误差在低质量浓度（0.01～1 μg/L）时应不超过 ±30%，在高质量浓度（10～100 μg/L）时应不超过 ±20%。各参加实验室的质量浓度示值误差在低质量浓度时为 －14.4%～23.1%，在高质量浓度时为 －17.0%～18.1%，可见气溶胶光度计的质量浓度示值误差本身就很大，而测量的下游端空气样品气溶胶质量浓度约为 0.001 μg/L，误差比校准规范规定的低质量浓度时更大，因此不适合进行定量结果的比较，故本次能力验证采取定性

结果的判定来评价。为尽可能降低人员操作对测定结果的影响，本次能力验证项目制定了详尽的作业指导书，统一规范了现场测试的具体操作细节，且在能力验证实施时间段内，有专人维护操作环境的稳定性，保障了能力验证样品的稳定性。

综上所述，本次能力验证结果显示各参加实验室的检测能力维持良好。但也应注意一次能力验证结果并不一定证明参加者能力或技术水平的优劣，各实验室应综合考虑各种因素，做好风险评估，以便更好地保证该项能力可以被有效开展并持续提升与改进。此次能力验证也提示气溶胶光度计的误差应进一步控制，以尽量真实地反映高效过滤器的泄露率。在检测方法方面，目前高效过滤器检漏还依赖于人工逐点检测，耗时、耗力，ISO 5371: 2023《生物安全设施通风系统用高效过滤装置（草案）》[20]已提出对生物安全设施排气系统的高效过滤器需引入实时传感器动态监测泄露情况。因此，采用动态扫描系统和激光粒子计数器阵列，集成人工智能图像识别技术自动定位泄漏点将是高效过滤器检漏试验的发展趋势。

参考文献：

[1] 潘薪岭, 吴咏东, 汪恩浩. 高效过滤器 DOP 检漏法在制药企业中的应用 [J]. 洁净与空调技术, 2006, (3): 57-59.

[2] 张　磊, 崔俊豪, 马希强, 等. 浅谈疫苗生产洁净室高效过滤器的良好运维及确认 [J]. 洁净与空调技术, 2023, (2): 107-110.

[3] 中华人民共和国住房和城乡建设部, 中华人民共和国国家质量监督检验检疫总局. 洁净室施工及验收规范 : GB 50591—2010 [S]. 北京 : 中国建筑工业出版社, 2010.

[4] 国家药品监督管理局.《药品生产质量管理规范（2010 年修　订）》[EB/OL]. (2011-01-24) [2025-01-12]. https://www. samr. gov. cn/zw/zfxxgk/fdzdgknr/bgt/art/2023/art_d5e1dbaa8f284277a5f6c3e2fc840d00. html.

[5] Food and Drug Administration. FDA Guidance for Industry. Sterile drug products produced by aseptic processin-cGMP [S]. Rockville: Pharmaceutical CGMPs, 2004.

[6] European Commission Enterprise and Industry Directorate General. Manufacture of sterile medicinal products. In: the rules governing medicinal products in the European Union Vol. 4. EU guidelines to good manufacturing practice medicinal products for human and veterinary use. Annex 1 [S]. Brussels: European Commission, 2022.

[7] World Health Organization. WHO Technical Report Series, No. 961-Annex 6 WHO good manufacturing practices for sterile pharmaceutical products [S]. Geneva: World Health Organization, 2011.

[8] International Organization for Standardization. ISO 14644-3, clean rooms and associated controlled environments. Part 3: test methods [S]. Geneva: International Organization for Standardization, 2019.

[9] Institute of Environmental Sciences and Technology. IEST-RP-CC034, HEPA and ULPA filter leak tests [S]. Schaumburg: Institute of Environmental Sciences and Technology, 2016.

[10] 中华人民共和国住房和城乡建设部. 洁净工作台 : JG/T 292—2010 [S]. 北京 : 中国建筑工业出版社, 2010.

[11] 国家食品药品监督管理局. Ⅱ级生物安全柜 : YY 0569—2011 [S]. 北京 : 中国标准出版社, 2011.

[12] American national Standards Institute. NSF/ANSI 49-2024, Biosafety cabinetry: design, construction, performance, and field certification [S]. Ann Arbor: NSF International, 2024.

[13] European Committee for Standardization. EN 12469: 2000, Biotechnology-performance criteria for microbiological safety cabinets [S]. Berlin: European Committee for Standardization, 2000.

[14] 中国合格评定国家认可委员会. 能力验证规则 : CNAS-RL02 [S]. 北京 : 中国合格评定国家认可委员会, 2023.

[15] 中国合格评定国家认可委员会. 能力验证提供者认可规则 : CNAS-RL06 [S]. 北京 : 中国合格评定国家认可委员会, 2018.

[16] 质控样品网. 建科环能科技有限公司建筑环境与能源检测院 2024 年度能力验证计划 [EB/OL]. (2024-02-22) [2025-05-12]. https://www. zhikongyangpin. com/news/pt/63685. html.

[17] 中国合格评定国家认可委员会. 能力验证样品均匀性和稳定性评价指南 : CNAS-GL003 [S]. 北京 : 中国合格评定国家认可委员会, 2019.

[18] 国家市场监督管理总局. 气溶胶光度计校准规范 : JJF 1800—2020 [S]. 北京 : 中国计量出版社, 2020.

[19] 肖　骥, 池顺鑫, 杨古涵, 等. 气溶胶光度计校准技术研究 [J]. 计量科学与技术, 2020, (11): 48-52.

[20] International Organization for Standardization. ISO 5371, containment high efficiency filtration unit (CHEFU) in ventilation system of biosafety facilities [S]. Geneva: International Organization for Standardization, 2023.