

By Chris Mento, Geoff Williams,  
Bryan Prince, Ray Ryan, *Flow Sciences, Inc.*

## 简介

制药行业的发展已促使原料药（API）烈性和受体选择性不断增加。虽然这可增加治疗有效性，但是药物烈性增加可使制药实验室的工作人员在更低的暴露水平接触到有害物质的风险增加。这个问题使得我们需要为实验室人员开发更有效的防护措施。<sup>1</sup>

对于工作人员所接触的API中含有的有害物质，存在多种分类系统。国际制药工程协会（ISPE）的一种分类系统使用职业暴露限值（OEL）将化合物分为四类，以衡量该化合物的烈性。<sup>2</sup> I类化合物烈性低，OEL为100  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 或更高。II类包括更高毒性的API，OEL介于20  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  和 100  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 之间。III类化合物为烈性和/或毒性物质，OEL介于5  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  和 20  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 之间。IV类为高度烈性化合物，OEL低于5  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 。

为保护实验室工作人员，必须对API进行合理防护，使之处于受控状态。控制方法应设计为尽可能限制API并让其距离工作人员最远。<sup>1</sup> 对于ISPE有害物质分类系统的II, III, 和 IV类，推荐使用安全防护设备以减少潜在APIs暴露。安全防护设备包括完全隔离设备，如隔离器、柔壁设备以及带有开放通风工作区域的通风安全罩。在步骤操作规程（SOPs）的指导下，接受培训的工作人员可通过低风速通风安全罩对烈性APIs实现有效控制。

本文描述了对美国Flow Sciences 多功能安全罩进行的性能测试，安全罩设计用于防护8小时加权平均（TWA）OEL低于10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 的烈性APIs。工厂验收测试（FAT）包括ANSI/ASHRAE-110测试以及一份安全罩验证评估报告（根据ISPE指南：“评估制药设备的颗粒防护性能”，也称为SMEPAC指南）。在3种不同操作环境下进行采样，然后进行安全罩验证评价，这三种操作环境分别为：公斤级粉末称量操作、筛选操作、流化床干燥器操作。3名不同的操作者进行测试以评估不同操作者使用安全罩的潜在差异。第三方顾问对这个测试过程进行监察。IES Engineer公司的认证工业卫生学家(CIH)遵循下列规范：工业卫生操作规范；联邦职业安全与健康管理局（OSHA）技术手册指导原则中第二章“采样、检测、方法和仪器”；以及上述的ANSI/ASHRAE和ISPE指南。

由具有不同技能水平的3名测试者对三种应用进行的测试结果显示，安全罩在每种操作中都成功地抑制了替代粉末的外逸，浓度低于1 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ，明显低于客户指定的OEL。测试还表明，该多功能安全罩可用于防护ISPE有害物质分类系统中的IV级API

## 安全罩描述

定制的安全罩为一个宽2米，深1米，高1米的设备，由聚丙烯外壁和酚醛树脂底面构成，如图1所示。在安全罩底部的右侧有一个大挡板，通过这个挡板可以将类似大小的滚轮车推入安全罩内，这样可以在安全罩内使用各种设备进行不同的操作。这个设计可使用户在一个安全罩中操作不同的设备进行操作，节省实验室空间，减少设备开支。整个安全罩配备有符合ADA规范的电动控制升降台，可调整安全罩的高度，以获得最佳的位置。

共设计了三种不同的滚轮车配合安全罩使用。每个滚轮车的顶部基底面均设计为可适应不同大小的设备和操作。一个滚轮车的顶部设计可满足公斤级粉末转移操作的要求，在桶升降车的上方放置了一个包含材料的桶，并可滑至公斤级粉末挡板的下方（见图1）。桶升降车将桶抬升通过挡板和一系列封口膜，以防止API从挡板处溢出。另一个滚轮车设计为不锈钢碟状底面，可为Strea-1流化床干燥器提供支持。安全罩下方有内部“trunk”，与流化床干燥器的出口相连，通过室内排污系统将干燥器的废弃物排出。第3个滚轮车设计为适应L1A Fitzmill的要求。在本研究中，使用公斤级粉末滚轮车进行替代粉末测试，完成了包括称量和筛选等操作，另外还使用碟形底面滚轮车进行了流化床干燥器测试。



图 1. Flow Sciences 多用途安全罩。

## 实验设置：

ASHRAE-110 检测方法包括 3 部分：1) 平均迎面风速测量， 2) 烟迹显示测试， 3) 示踪气体测试。所有检测都根据以下指导原则进行：ANSI/ASHRAE 110-1995 文件“实验室通风橱性能检测方法”及 ISPE 发布的指南“评估制药设备的颗粒防护性能—指南”。所有采样均在 IES CHI 的指导下进行。IES CHI 对实验设置和采样操作进行验证。

Dwyer 471 数字风速仪用于检测安全罩内的迎面风速。含四氯化钛的小烟管用于检测局部烟雾发生情况，而大型烟雾发生器用于生成大量烟雾并测定该区域烟雾清除时间。用于实验的示踪气体为 99.95% 纯度的六氟化硫，设置流速为 4.0Lpm。示踪气体喷射系统与 ANSI/ASHRAE-110 标准的喷射系统等效，检测仪器为 Miran 205E SappHIRE 便携式环境空气分析仪。示踪气体测试时使用了正常人体比例的三维人体模型。

被用作替代粉末的乳糖为 313 乳糖，它是喷雾干燥的白色结晶粉末，用 325 孔筛进行筛选，其中 60% 的颗粒小于 45 微米。乳糖不含有任何乳清或乳清产物。使用 Sensidyne Gil-Air 5 泵收集空气样品，并用气泡计测量法进行校准。在每次采样之前，将泵调为  $2.0 \pm 0.1$  LPM。所有空气采样泵的流速在整个采样操作期间均假定保持恒定。这些泵内都含有自动流速故障指示器，当超出设定流速的  $\pm 5\%$  范围时将显示故障。在所有试验中均未出现采样泵故障。采样过滤器为购自 SKC 的带有 PTFE 样品媒介的预装 2 片 25mm 的小盒。

将操作员呼吸区定义为肩前 6-9' 半球区域，大致位于眼部下方与衣领间的部位。每位操作员佩戴 2 个采样泵分别置于左右口袋中，而过滤器则连于操作员衣领的任一部位。每位操作员完成试验后，更换呼吸区过滤器。在每个试验中，4 个区域采样泵放置于操作员周围（见于表 2 采样泵放置）。将采样泵置于小金属架上，放在安全罩外侧 6" 处。第三个泵放置于安全罩下方，接近滚轮车前角和安全罩密封处，安全罩下方 6" 处。第四个泵置于安全罩外壳前 5' 处操作员后方，而一采样泵放置于安全罩内，朝向后方。每位操作员完成同样操作后（称重或者筛选或者流化床干燥），更换 4 个区域过滤器。另一采样泵于试验前一日放置于实验室中央，用于收集背景样品。实验前整晚收集 3 个独立的背景样品。检测出平均浓度为  $0.015 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 。



图2.采样泵在实验室内位置

### 操作描述

在安全罩内进行 3 种操作：1) 公斤级粉末称重操作，2) 筛选操作，3) 流化床干燥操作。在以下章节中将详细描述各个操作：

#### 公斤级粉末称重

操作者开始该项操作，将一桶 25kg 乳糖放置于滚桶升降车中。该车随即滚至可移动的公斤级粉末挡板下方。操作者升高乳糖桶，桶顶顶起橡胶膜。移去乳糖桶盖并将其置于安全罩的右侧。打开双袋结构，并用保护膜和护环保持袋子处于打开状态并确保无内容物溢出。操作者用勺从桶内向塑料袋内转移乳糖，该塑料袋将用天平称重，并被放在安全罩的左边。每位操作者称出 4 袋，每袋包含 250g 乳糖粉的塑料袋，共重 1kg。袋子称重并放置于安全罩左侧后，操作者关上乳糖桶，擦拭表面，将一次性个人防护装备和擦拭垃圾扔入废物槽。

#### 筛选

操作者从称重前的塑料袋中取出 250g 乳糖并将乳糖放置于筛网顶部。然后操作者晃动筛网使细粉收集到槽底部。将收集的粉末转移至另一塑料袋。该过程重复 3 次以上使总共 1.0kg 乳糖经过分选，其含量用天平称量。

## 流化床干燥器

流化床干燥器放置于可拆卸滚轮车的底部并滚动到安全罩的挡板处。将称重前样品 500g 乳糖放入流化床干燥器的容器中。打开流化床干燥器并对热气的流速进行调整，使容器内粉末可升高至容器一半的高度。操作者继续调节流速（30-60%最大流速之间）以获得粉末水平。流化床干燥器使用 10 分钟后将干燥粉末取出容器并转移入塑料袋内。将另一 500g 乳糖样品放入流化床干燥器内，操作步骤同前。然后在天平上称重 1.0kg 的粉末。操作者擦拭工作台表面及流化床干燥器。

以上三种操作的操作员均为 Flow Science 公司的全职员工，且他们都在测试中完成以上所有操作。操作者背景及处理数量见表 1。

操作者	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>
性别	男	男	男
职务	工程师	实验室技术员	质量控制主管
技能水平	中度熟练	不熟练	不熟练
称量总量	1.0 kg	1.0 kg	1.0 kg
筛选总量	1.0 kg	1.0 kg	1.0 kg
流化床干燥器总量	1.0 kg	1.0 kg	1.0 kg

表 1 操作者背景及称量总量

## ASHRAE-110 测试结果

ASHRAE-110 测试结果见下文并总结于表 2

### 迎面风速测试

每 6” 在面部开口处测定一次安全罩的迎面风速。在每一位置取 25 个迎面风速读数，并计算平均值。实验室排风系统设置为 375 CFM，测定的安全罩平均迎面风速为 73fpm。任一位置测得的最大平均读数为 79 fpm，而任一位置测得的最小平均读数为 69 fpm。这表明安全罩迎面风速一致，从而使工作表面具有平稳的层流。

### 气流显示

局部气流显示测试使用烟雾棒表明安全罩开口处具有平稳层流。气流从工作表面侧方通过，未发现气流在面部开口处折返。大量烟雾测试使用大量烟雾发生器，同样说明无气流在面部开口处折返。大量烟雾测试中的烟雾清除速度为 69 秒。

## 示踪气体测试

示踪气体测试期间测得的六氟化硫平均浓度低于 10 ppb。这些结果表明仪器防护水平可接受，远远低于 SEFA 工业标准值 50 ppb。根据测得的浓度，防护安全罩被定为符合制造标准，AM 0.005。

平均迎面风速	73 fpm
室内排气	375 CFM
烟雾清除时间	69 sec
平均示踪气体读数	< 10 ppb
最大示踪气体读数	15 ppb

表 2. ANSI/ASHRAE-110 测试总结

## 替代粉末测试结果

3 名操作者进行公斤级粉末称重操作的测试结果见表 3。每个操作者操作时均连续进行了 4 个区域样品（除外背景样品）的采样，因此结果可代表 3 名操作者的替代粉末总浓度。背景区域样品在评估前一晚收集。所有区域样品的浓度，除外“右前方 6””，均低于 0.050  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 。该错误样品的浓度为 0.414  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 。这表明安全罩右侧，公斤级粉末桶放置处，可能存在乳糖泄漏。

呼吸区域替代粉末的最高浓度在操作者 1 为 0.091 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ，该数值低于 OEL 要求的 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$  水平。操作者 2 为非熟练操作者，其暴露于较高的乳糖浓度，最高值为 2.25 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 。第三名操作者的乳糖暴露值介于两者之间，乳糖峰值为 0.652 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 。所有操作者在整个公斤级粉末称量操作过程中的平均呼吸区域替代粉浓度为 0.733 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ，该数值低于 OEL 要求的 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$  水平。该操作表明暴露程度取决于操作者技术和差异性：当在同一设备中进行同一操作时：非熟练操作者的暴露浓度显著高于经过基本操作和设备培训的操作者。

样品描述	操作者	持续时间 (min)	替代粉末浓度 ( $\mu\text{g}/\text{m}^3$ )
过夜背景值	区域	716	0.010
右前方6”	区域	105	0.414
左前方6”	区域	105	0.010
前方室内背景5’	区域	105	0.045
安全罩下方	区域	105	0.042
操作者左侧BZ	1	28	0.091
操作者右侧BZ	1	28	0.084
操作者左侧BZ	2	26	2.250
操作者右侧BZ	2	26	0.994
操作者左侧BZ	3	24	0.329
操作者右侧BZ	3	24	0.652
空白		<0.029	
平均操作者BZ		0.733	

表 3. 公斤级粉末称重测试结果

筛选操作测试结果见表4。所有区域样品的浓度相近，均低于0.08 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ，这表明任一操作者在进行筛选的过程中均无明显渗漏。操作者1呼吸区域测得峰浓度为0.282  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ，操作者2峰浓度为0.612  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ，而操作者3峰浓度为0.129 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 。所有数值大小相近且远低于OEL要求的10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 。所有操作者在整个筛选操作过程中的平均浓度为0.270 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 。

样品描述	操作者	持续时间 (min)	替代粉末浓度 ( $\mu\text{g}/\text{m}^3$ )
过夜背景值	区域	909	0.012
右前方6"	区域	115	0.026
左前方6"	区域	115	0.042
前方室内背景5'	区域	115	0.075
操作者左侧BZ	1	33	0.067
操作者右侧BZ	1	33	0.282
操作者左侧BZ	2	34	0.429
操作者右侧BZ	2	34	0.612
操作者左侧BZ	3	48	0.129
操作者右侧BZ	3	48	0.103
空白			<0.002
平均操作者BZ			0.270

i

表4. 筛选测试结果

流化床干燥器操作测试结果见表5。所有区域样品显示的浓度相近且均低于0.14  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ，这表明流化床干燥测试中未出现明显渗漏。操作者1呼吸区域测得峰浓度为0.131  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ，操作者2的峰浓度为0.796 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ，而操作者3的峰浓度为0.117 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 。所有数值大小相近且远低于OEL要求的10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 。所有操作者在整个流化床干燥操作过程中的平均浓度为0.270 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 。

样品描述	操作者	持续时间 (min)	替代粉末浓度 ( $\mu\text{g}/\text{m}^3$ )
过夜背景值	区域	716	0.010
右前方6"	区域	125	0.092
左前方6"	区域	125	0.008
前方室内背景5'	区域	125	0.138
安全罩下方	区域	125	0.068
操作者左侧BZ	1	39	0.131
操作者右侧BZ	1	39	0.059
操作者左侧BZ	2	43	0.796
操作者右侧BZ	2	43	0.529
操作者左侧BZ	3	45	0.110
操作者右侧BZ	3	45	0.117
空白			<0.002
平均操作者BZ			0.291

表5. 流化床干燥器操作测试结果

## 结论

Flow Sciences多功能安全罩经证实可为多种操作提供安全防护，包括公斤级粉末称重、筛选、流化床干燥器操作，在OEL低于 $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 的情况下验证了其可用性。采用了ANSI/ASHRAE-110测试方法和使用乳糖作为替代粉末对安全罩性能进行了验证。

进行称重操作时，对操作者呼吸区域的测量发现，中度熟练操作者的OEL为 $0.084 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ，而不熟练操作者为 $2.25 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 。这一暴露水平的差异表明在低流速安全罩中，防护性能与操作者熟练程度、受训练与否、技术等方面相互关联。筛选和流化床干燥器操作也有此种趋势，中度熟练操作者的暴露水平均低于不熟练的2号操作者。

然而，应当注意的是，所有操作者进行任一操作的暴露水平OEL均低于 $3 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ，这表明在所有操作过程中均为安全状态。因此，本评估已验证了Flow Sciences多功能安全罩的功效，它可为低于 $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 的API提供有效的防护。

## 参考

- <sup>1</sup> Walters, D. B., and Ryan, R., “Local Ventilation for Safe Containment in the Pharmaceutical Industry,” *International Journal of Pharmaceutical Compounding*, July/August 2005, Vol. 9, No. 4, 293-298.
- <sup>2</sup> Kaplan, S., “Containment: Reducing Operator Exposure,” *Pharmaceutical Engineering*, March/April 2000, Vol. 20, No. 2, 1-4.
- <sup>3</sup> American Society of Heating, Refrigerating and Air-Conditioning Engineers, “Method of Testing Performance of Laboratory Fume Hoods, ANSI/ASHRAE 110-1995” Atlanta, GA, 1995.
- <sup>4</sup> International Society for Pharmaceutical Engineering, “ISPE Good Practice Guide: Assessing the Particulate Containment Performance of Pharmaceutical Equipment,” First Edition, January 2005.