

缩短完整性测试测试时间而不失准确性与可靠性 — Sartocheck® 4 plus 解决方案



背景简介

除菌过滤器的完整性测试是生物制药生产过程中的一个关键步骤，并且受到强制性监管。制药企业成功地完成这类过滤器的完整性测试需要耗费较长的时间，譬如，完成扩散流、泡点、水侵入等完整性测试通常需要 20 到 30 分钟时间。事实上，只要方法得当，制药企业可以在生产实践中既保证完整性测试结果的准确性和可靠性，又能够有效地缩短测试时间。就此，本文介绍几种高效、可行的方法用以缩短完整性测试时间，借助 Sartochek® 4 plus 完整性测试解决方案，所能够节省的完整性测试时间最多可高达 90%。

决定测试时间的因素

完整性测试由多个不同测试阶段构成，大体而言，可以分为稳定阶段与测试阶段。顾名思义，**稳定阶段**的作用在于为完整性测试提供稳定的测试条件，对完整性测试结果的准确性和可靠性至关重要。具体而言，在完整性测试初期的加压阶段，例如，测试仪增压至系统所设定的测试压力 2500 mbar，会经历一个热力学过程：内置有被测滤芯的滤壳内充满测试气体（如压缩空气等）的过程是一个能量输入测试系统的过程。输入测试系统的能量可以通过测量温度升高数值直接进行量化。加压过后，温度会再次下降，或者讲，过滤器滤壳与环境之间发生温度补偿。这是由于过滤器的滤壳内充满测试气体，且体积保持恒定，因此当温度降低时会相应地导致过滤器的滤壳内压力下降（ $pV=nRT$ ）。此外，完整性测试仪无法判别被测试系统的压力降是由扩散引起的，还是由于温度波动造成的。因此，缩短完整性测试稳定阶段时间总会带来完整性测试不稳定的风险，最终会威胁到完整性测试结果的准确性和可靠性。综上所述，我们从根本上讲，**不推荐单纯为了节省时间而缩短完整性测试稳定阶段的时间。**

相对于完整性测试的稳定阶段而言，随后的**测试阶段**更容易达到恒定的测试条件。这就意味着，在测试阶段会有多种缩短测试时间的可能性。下面将对这些可能性进行更详细地说明：

1. 扩散流测试与水侵入测试

在扩散流测试过程中，根据被测试过滤器的类型，测试系统将压力稳定维持在特定的压力水平。随后，测试系统在恒定压力条件下，检测一定时间内（通常为 10 分钟）所产生扩散流值。整个测试过程中，在非常稳定的条件下，测量结果不会以任何相关方式发生改变。而且，事实证明，过滤器完整性测试的实测值通常明显低于过滤器测试合格标准所允许的限定值。这一事实引出了一个问题，即如果测试在很早的时候已经达到稳定状态（即已得到稳定的测试结果），并且已经可以确定所测试的滤芯能够通过测试，是否真的还有必要继续等待直至测试结束。

下面的例子有助于阐明这一点：采用扩散流测试程序对一支 10 英寸 Sartopore®2 (0.2 µm) 过滤器进行完整性测试，测试压力为 2500 mbar。测试进行不久，扩散流值就稳定在 7.3 mL/min (见图 1)。该测量值的发散程度非常低；从一开始，测量结果就极其稳定。等到最后，整个 10 分钟的测试阶段结束，所获得的测试通过结果实际上早已可以被确认。

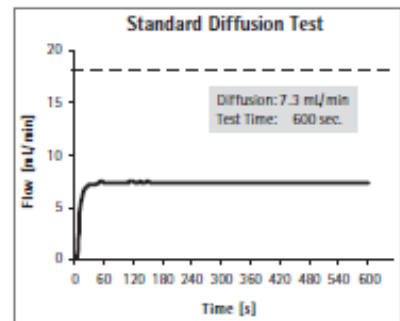
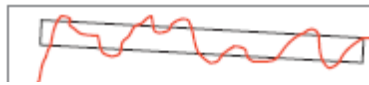
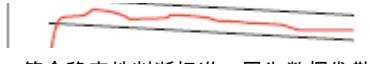


图 1：采用扩散流测试方法，以标准参数（测试压力为 2500mbar，测试时间为 10 分钟），对一支 10” Sartopore®2 (0.2 µm) 滤芯进行测试，测试结果为 7.3 mL/min。显而易见，测试结果从一开始就已经明确，而且很明显处于测试标准限定值（最大扩散流量）所允许的范围之内。在这种情况下，是否真的有必要等待整个 10 分钟的测试阶段时间结束。

就合乎逻辑的稳定性判据而言，测试时间可以被显著地缩短。Sartocheck@4 plus 具有一个特点突出的选项，能够激活这种稳定性判据。在自动测试时间模式运行状态下，当 10 个连续测量值的平均偏差处于限定范围 ($\pm 2\%$) 内时，测试信号被视为稳定。一旦满足上述条件，测试仪会提前终止测试程序，并且给出测试结果为“测试通过”。



不符合稳定性判断标准，因为数据发散性不在定义的限值范围内。



符合稳定性判断标准，因为数据发散性在定义的限值范围内。

图 2：图示说明稳定性判断标准在自动测试时间模式下的作用方式。

下面，我们将在自动测试时间模式下，采用完全一致的测试参数重复对相同的滤芯进行扩散流测试。第一次测试过程中，扩散流测试（测试阶段）耗时为 10 分钟，但是当我们启动自动测试时间时，只需要 65 秒就可以终止测试了（图 3）。该测试被判定为通过；扩散流测试值同样为 7.3 mL/min。因此，这就意味着，测试阶段时间可以缩短 89% (!)，而且可以获得完全相同的测试结果。实际上，测试结果也不是必须完全相同的。这是因为，既然扩散流曲线是随时间衰减的，那么很明显，测试开始阶段的扩散流值要高于测试结束阶段的扩散流值。就这点而言，如前所述的一个重要事实是，实际测试结果明显低于相关标准限值。这一事实表明，缩短测试时间仍旧能够提供准确的结果。

打印结果与/或文件会显示“自动测试时间模式激活”，这样可以读让取结果的人一目了然。自动测试时间模式可以用于扩散流测试、水侵入测试以及水流速测试类型。

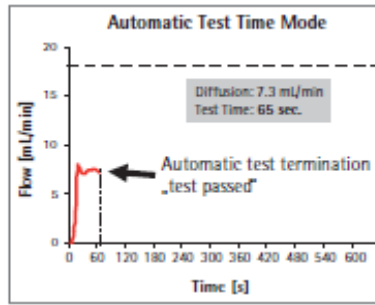


图 3：采用自动测试时间模式对 Sartopore® 2 滤芯（与图 1 滤芯相同）进行的扩散流测试。只经过 65 秒，测试就已成功并终止。这相当于测试时间缩短了 89%。

2. 泡点测试

泡点 (BP) 测试同样也需要花费大量的时间。自动测试时间模式功能不适用于 BP 测试，因为本质上，其测试条件并不是真正的始终保持稳定。更确切地说，BP 测试需要逐渐提高压力，直到达到泡点值的判定标准（气流速度不成比例地增加）。尽管如此，当进行 BP 测试时，采用两种不同的方式同样可以显著减少测试时间。

方法一：预先设定最大泡点值

最小泡点值是唯一作为判定泡点测试结果的关联指标。一旦测试压力水平达到最小泡点压力值，就可以判定该 BP 测试通过，而无需测试仪检测到泡点值进入。同之前所述的扩散流测试相似，泡点测试的实际测试值通常与所设定的标准限值（最小 BP）之间有明显差异。这就意味着，很多时候在最小泡点值与实际泡点值之间会有许多不同的压力水平。每达到一个压力水平都需要占用额外的时间，因此值得考虑的是，实际泡点值这一信息是否真的有必要。只要无需考虑实际泡点值，那么就可以将最大泡点值预先设定得较低，这样可以显著地缩短测试时间。下面以 Sartopore®2 滤芯为例进行详细的说明：

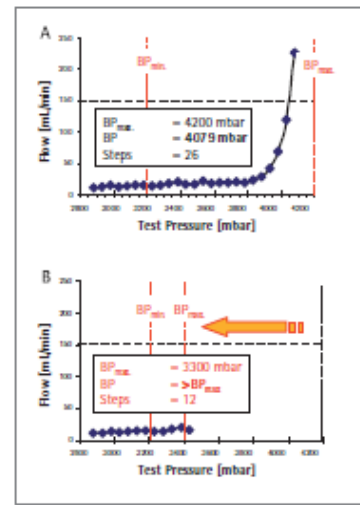


图 4：通过设定较低的最大泡点，缩短泡点测试时间。菱形代表单个测量值（压力水平）。

在第一张图（图 4A）中，预先设定的最小泡点值 BP_{min} 为 3200 mbar，最大泡点值 BP_{max} 为 4200 mbar。在 4079 mbar 时测得泡点，总共需要 26 级压力水平。在第二张图（图 4B）中，将最大泡点值 BP_{max} 降低为 3400 mbar。这就意味着，一旦达到设定的最大泡点值 BP_{max} ，Sartocheck@4 plus 就会终止测试，并显示信息：“测试通过， $BP > BP_{min}$ ”。如上所述，最小泡点值是唯一作为判定泡点测试结果的关联指标；然而最大泡点值 BP_{max} 与测试结果判定毫无关系。实质上，最大泡点值 BP_{max} 仅仅反映了终止测试结果通过的最大测试压力。在上面的例子中，只需要 12 级压力水平；经过换算，即所需的测试时间缩短了 50% 以上。

但是应该指出的是,采用这种方法,任何关于实际泡点的信息都会丢失。此时,由用户决定该方法是否满足他们自身的需求或是否满足他们公司内控标准的需求。无论如何,就法规要求而言,这种方式是合法的。

方法二:改变压力水平

如开始所提到的那样,在 BP 测试过程中,测试压力逐步升高,直至达到 BP 检测标准。在此背景下,显而易见的是,采取较小的压力增加步长会比采取较大的压力增加步长花费更长的测试时间。如果将压力增加步长加倍,则只需要一半的时间就能够达到设定的目标压力。

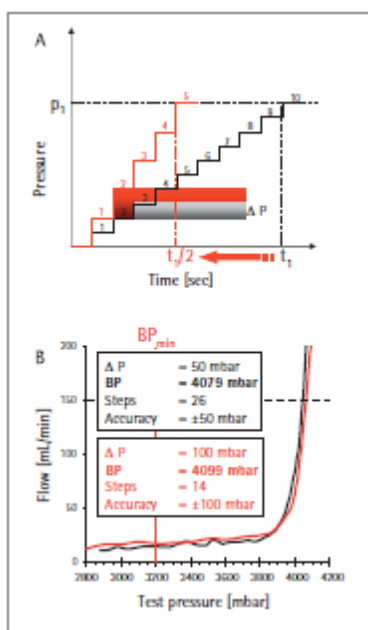


图 5:

改变 BP 测试的压力增量水平,将压力增加步长从 50 mbar 提高至 100mbar,只需要一半的测试时间,就能够分别达到所需的压力。这一事实同样也是以 Sartopore® 2 滤芯为例进行测试确定的。该变化对测试结果的影响可以忽略。

Sartocheck® 测试仪上预设的标准压力增加步长为 50mbar。如果在测试编辑过程中选择非标准测试,即 BP 测试(与图 6 相比较),则可以自由地选择压力增加步长水平。值得注意的是,测试仪技术参数中所声明的泡点测试精度为 ± 50 mbar,只有在测试仪预设的压力增加步长即 50 mbar 条件下才有效。一旦选择非标准方法并改变压力增加步长,例如压力增加步长提高到 100 mbar,那么测试精度也会相应地降低至 ± 100 mbar。如上面的例子所示,在大多数情况下,这一较低的测量精度已经能够满足需要。在这种情况下,当压力增加步长为 50 mbar 与 100 mbar 时,分别在 4079 mbar 与 4099 mbar 压力条件下发现泡点(图 5)两个实例中的测试值均远远高于所允许的标准限值,因此是可接受的。



图 6:

启动缩短测试时间的不同方法,如针对扩散流测试与 WIT 采用自动测试时间模式,或在 BP 测试中改变压力增加步长水平,必须选择非标准测试。接下来,在窗口中会出现菜单项。在菜单项中,可以激活自动测试时间模式,类似地, BP 测试压力增加步长也可以被设置。

结论

本文目的在于阐述借助 Sartocheck® 4 plus 完整性测试仪缩短完整性测试时间的可行性方案。Sartocheck® 4 plus 针对实施扩散流、泡点、水侵入以及水流测试等,提供了高效快速的完整性测试解决方案,完整性测试时间可以显著缩短。本文结合理论与实际测试结果,阐明如何将测试时间显著降低高达 50% 至 90%。事实上,技术上无可挑剔的人性化设计使得您也很难拒绝选择这项独一无二的先进技术,日常工作中明智地选择并使用这些方法,将使您的工作效率事半功倍。

最后,值得关注的是,在采用任何上述用于缩短测试时间的方法之前,您都必须有所取舍,是要达到最高的测量精度,还是要获得最快的测试时间。这样的抉择始终是会存在矛盾的,但是无论如何用户自身都要在满足法规要求的前提下,做出最终的决定。在这方面,Sartocheck® 4 plus 完整性测试仪拥有多种解决方案供用户选择。