



Life Sciences

完整性检测原理

Pall Life Sciences

SLS Biotech

Clarence Yu 俞爱敏

M: 18121292400

E : aimin_yu@pall.com

Continuously Improving Bioprocesses

This presentation is the confidential work product of Pall Corporation and no portion of this presentation may be copied, published, performed, or redistributed without the express written authority of a Pall corporate officer.
© 2016 Pall Corporation.

除菌级过滤器定义

- 除菌级过滤器

- 定义：

- 经过适当验证，可以从流体中去除所有微生物，产生无菌滤出液的过滤器。（FDA，无菌药物工业指南，2004）

（对细菌截留验证如何进行，有详细说明。）

- 当用至少达到 $10^7/\text{cm}^2$ 过滤面积浓度的缺陷假单胞菌（*P. diminuta*）进行挑战，可以产生无菌滤出液的过滤器。（FDA，无菌药物工业指南，1987）
 - LRV不小于 $7/\text{cm}^2$ （中国药典，2010）

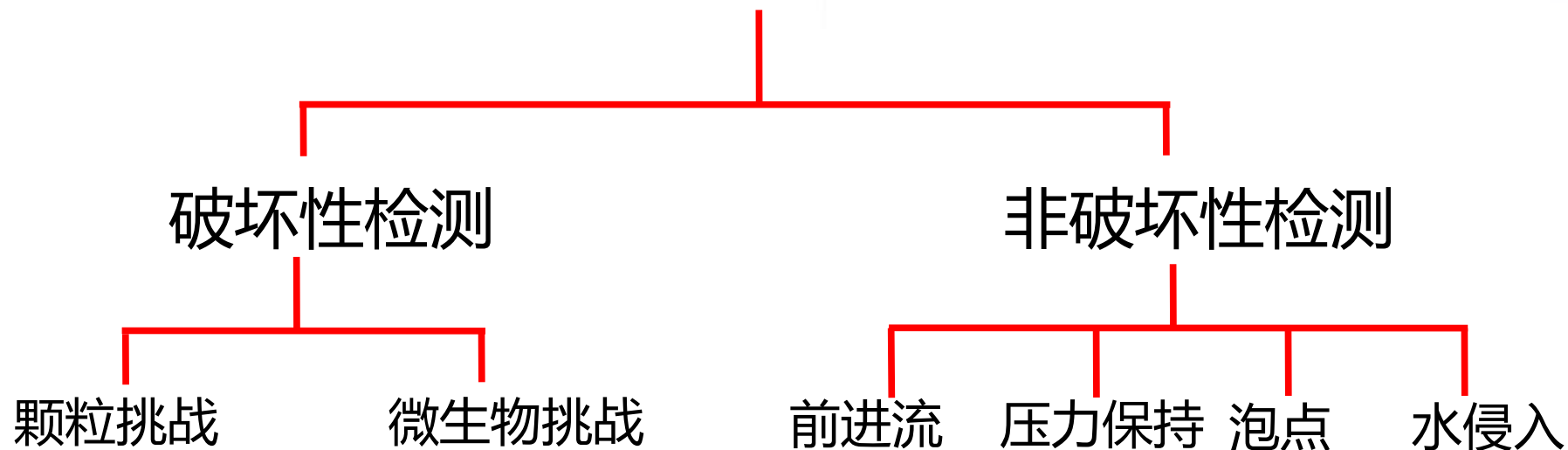
完整性检测目的

- 确认正确安装
- 检测破损
- 确认过滤系统达到验证性能

不是 检测滤膜微孔的“孔径”分布

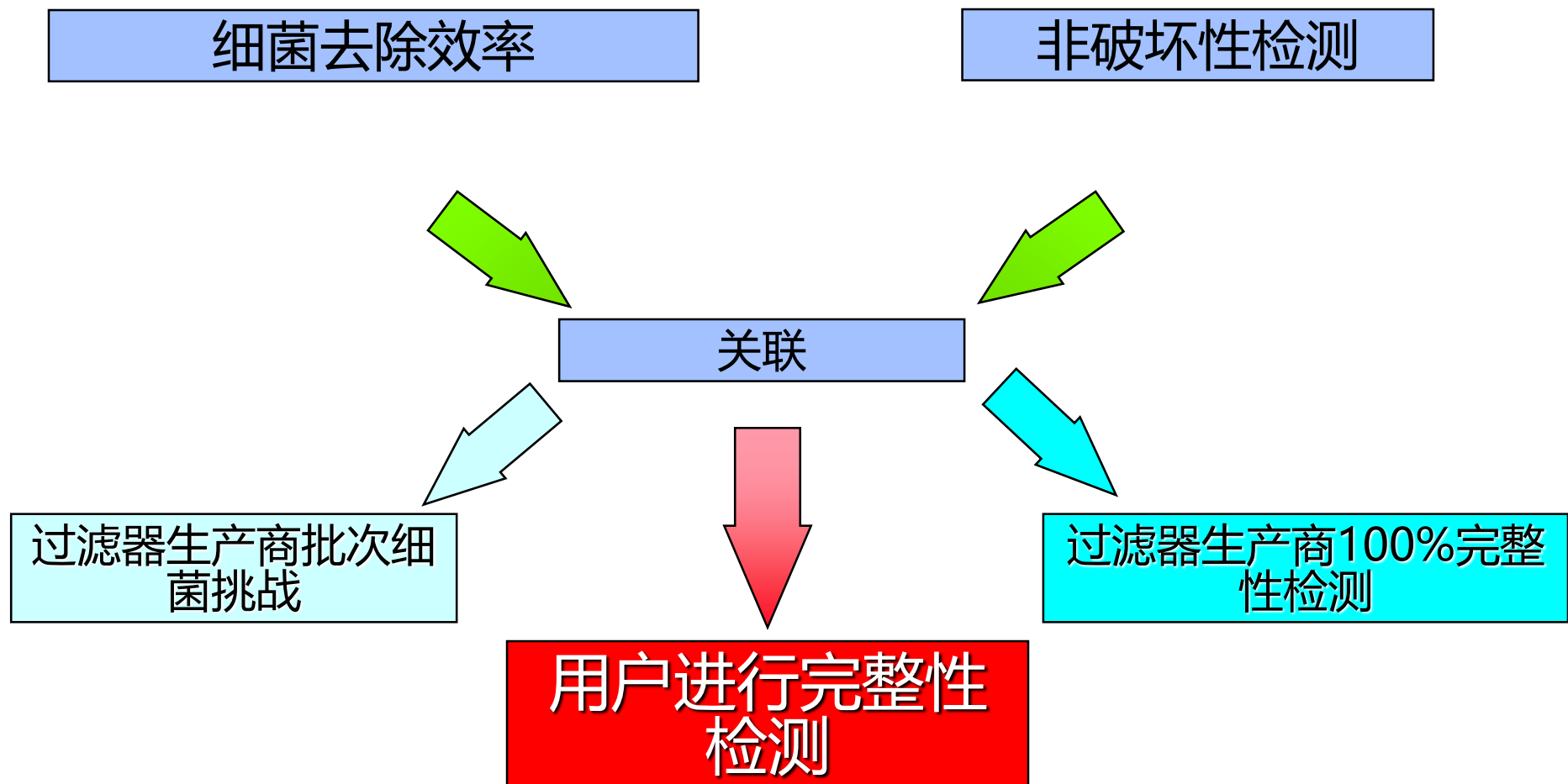
完整性检测对于保证产品质量和批次放行是一项重要的工艺控制步骤

膜过滤器完整性检测类型



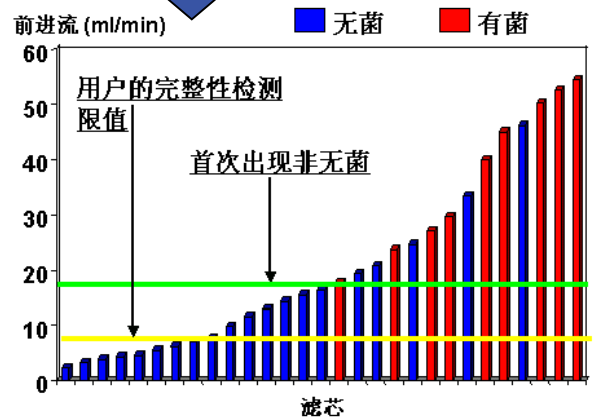
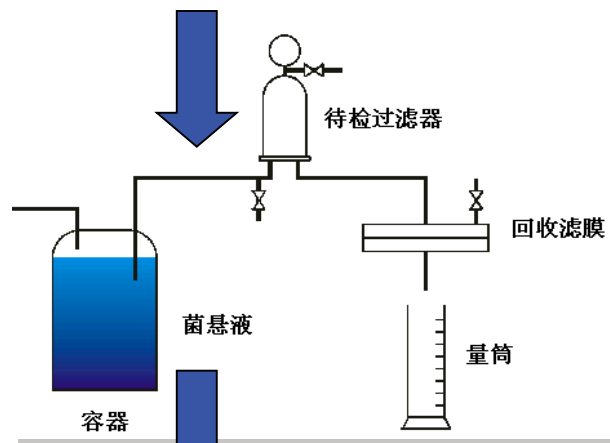
微生物拦截测试是最敏感的确证过滤除菌能力的完整性检测方法
非破坏性完整性检测是对微生物拦截能力的间接反映

非破坏性方法与过滤性能相关联

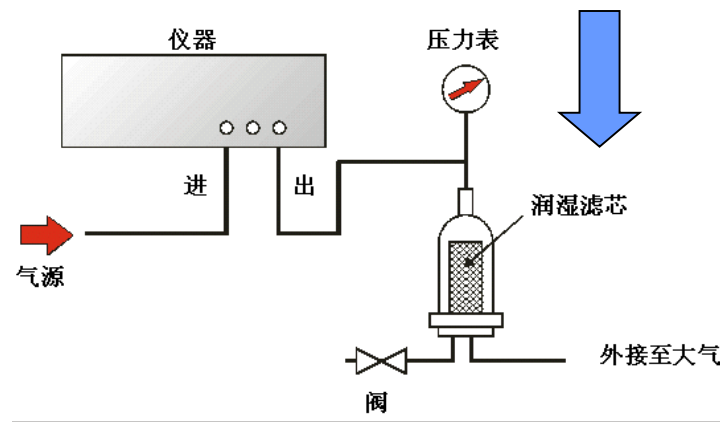


非破坏性方法与过滤性能相关联

破坏性方法 → 细菌挑战



非破坏性方法



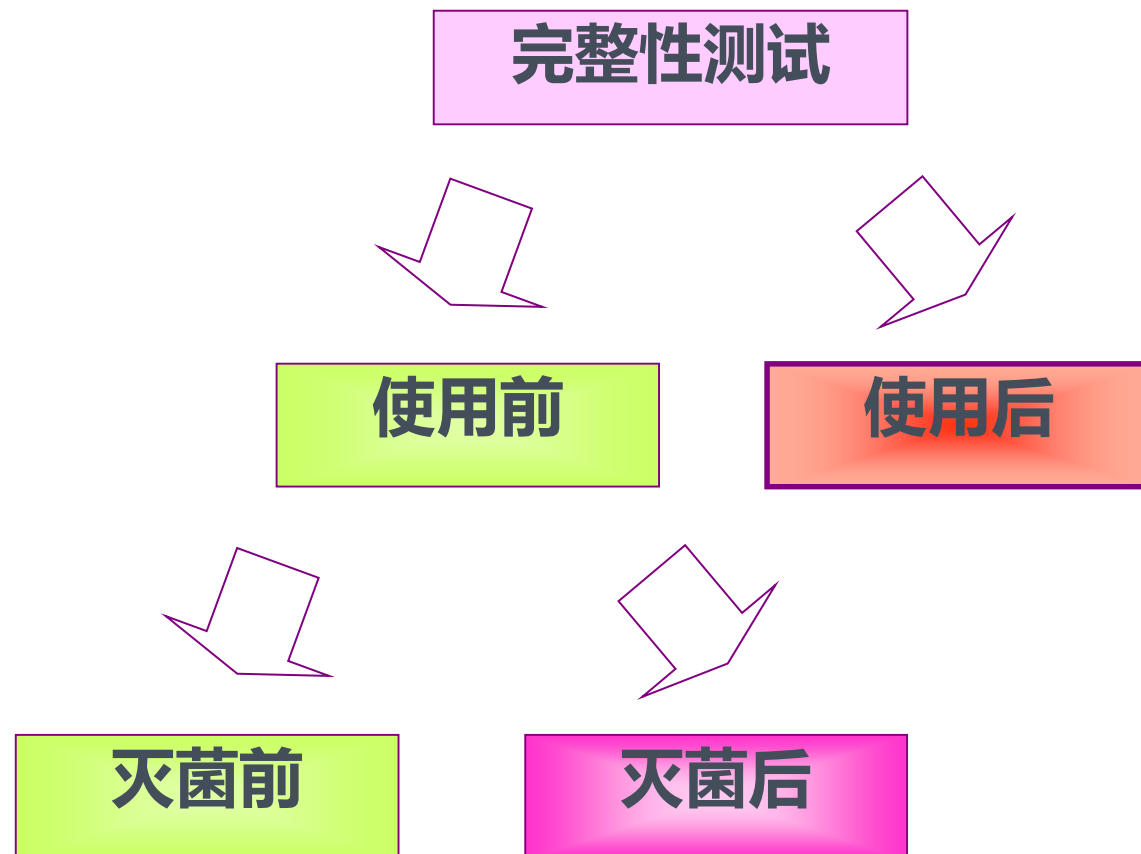
前进流

泡点

水侵入

压力衰减

何时进行完整性检测



中国GMP

附录1 无菌药品

- 第七十五条 非最终灭菌产品的过滤除菌应当符合以下要求：

(三) 除菌过滤器**使用后**，必须采用适当的方法立即对其完整性进行检查并记录。常用的方法有起泡点试验、扩散流试验或压力保持试验。

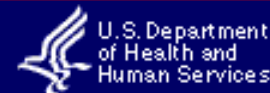
- FDA Guidance for Industry –Sterile Drug Products Produced by Aseptic Processing (Sept. 2004)

FDA无菌药物工业指南 (2004年9月)

- 过滤器的完整性检测可以在使用前进行，并且应当在使用后常规进行。过滤后进行完整性检测是非常重要的，可以探查到过滤器在使用过程中可能发生的任何泄漏或者穿孔。前进流和气泡点，当正确使用时，是两种可以使用的完整性检测方法。成品过滤器的完整性检测规范应当与细菌截留验证研究的数据保持一致。



U.S. Food and Drug Administration



- Annex 1 Manufacture of Sterile Medicinal Products (2008)

无菌药品的生产

- 113. 已灭菌的过滤器的完整性，需要使用适当的方法，在过滤前进行确认，并需要在使用后立刻进行确认，包括气泡点、扩散流或压力保持测试。过滤工艺验证中应确定过滤一定量药液所需时间及过滤器二侧的压力；任何明显偏离正常时间或压力的情况应有记录并进行调查。调查结果应归入批记录。关键气体和空气过滤器的完整性需要在使用后确认。其它过滤器的完整性需要定期进行检测。



■ EMEA Inspections -Good Manufacturing Practice - Questions & Answers

欧盟GMP问题和解答

– 问：如何进行除菌过滤器的完整性检测？

– 答：法规（附录1）.....

.....过滤器应当在使用前，而且在灭菌后，和使用后均进行完整性检测。

另外，检测应当原位进行以确认滤壳内的整体过滤器的完整性。

<http://www.ema.europa.eu/Inspections/gmp/q15.htm>

滤芯完整性检测

完整性检测	亲水性膜	疏水性膜
前进流	√	√
压力衰减	√	√
泡点	√	√
水侵入		√

非破坏性完整性检测原理

前进流 (Forward Flow)

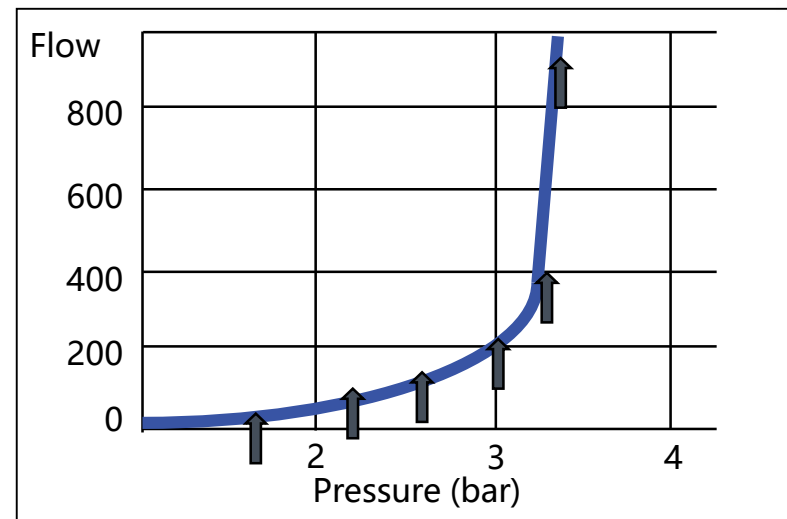
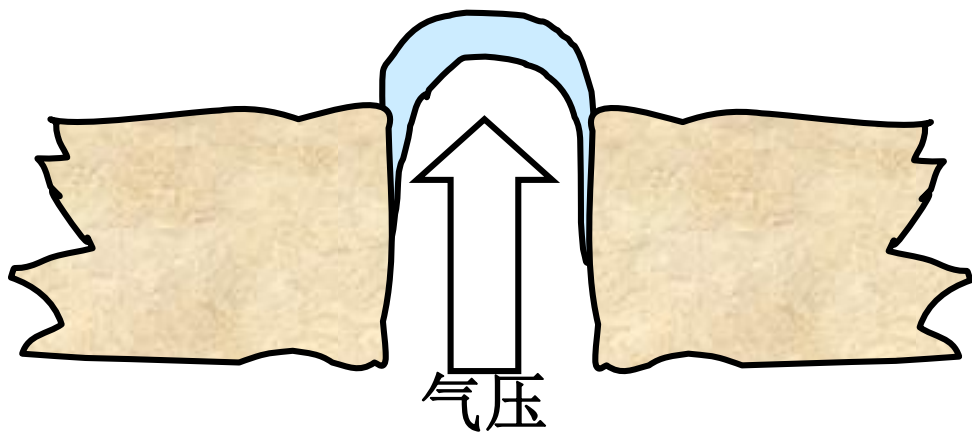
压力衰减/保持 (Pressure Decay/Hold)

泡点检测 (Bubble Point)

-----均源自相同的机理:

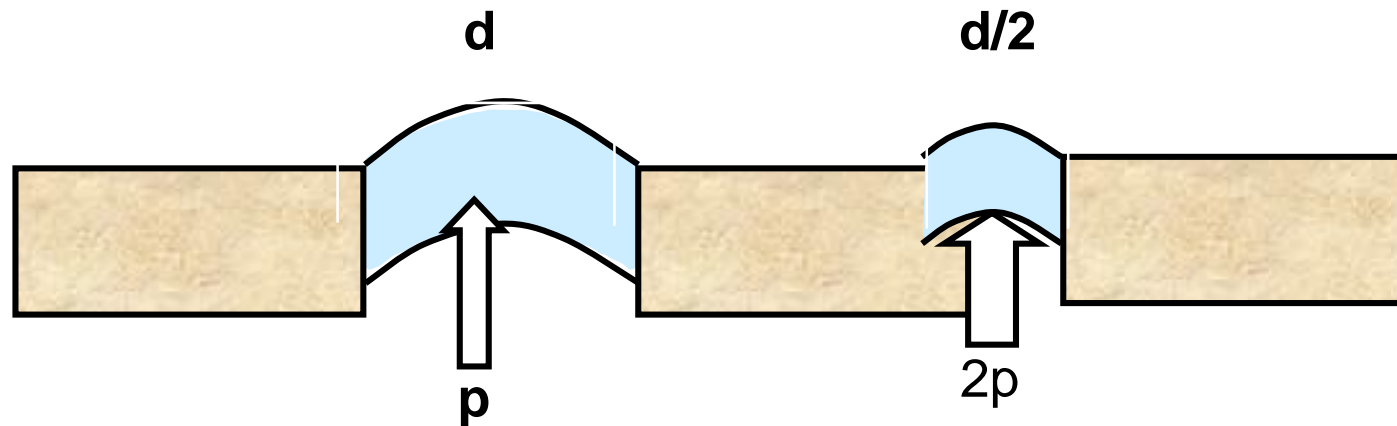
检测或观察：
从润湿滤膜的一侧向另一侧穿透的气体流量

泡点原理



足够大的气体压力下，液体被挤出微孔...
定义为泡点压力 *"Bubble Point Pressure"*

原理 - 泡点压力与孔径

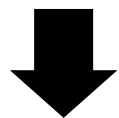


充分润湿的滤膜，泡点压力和开孔孔径成反比

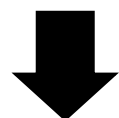
... 意味着越小的孔径，对应越高的泡点

泡点和前进流检测

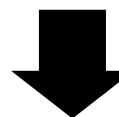
安装过滤器



润湿步骤



过滤器与完整性检测系统连接



选择并执行适当的检测

泡点试验结果

试验参数：
滤芯型号：AB1NF7PH4
润湿溶液：水
试验气体：空气
最小泡点：3180mbar / 46psi

如果试验测试值 **大于** 最小泡点
通过

前进流检测

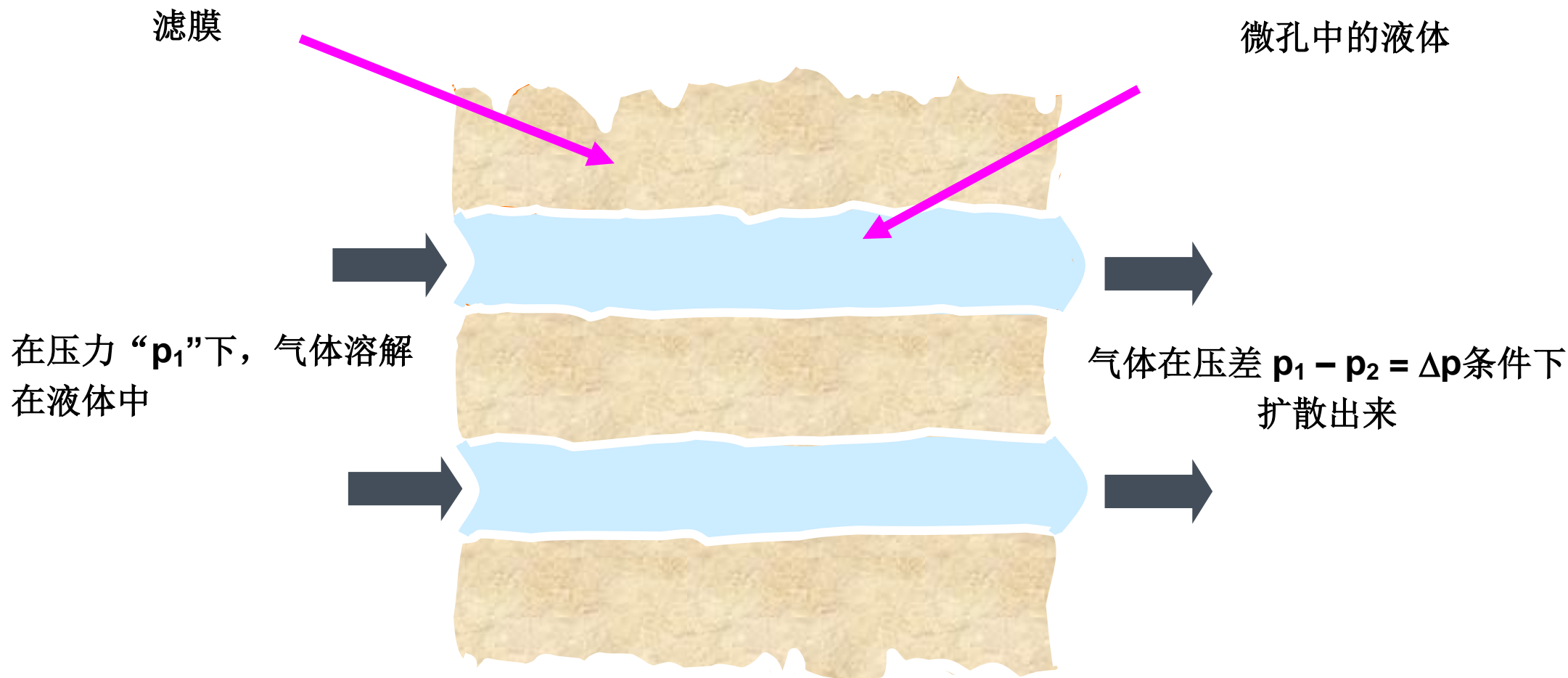
如果将润湿好的滤芯安装在滤壳中 ...

... 并且通入低于泡点的压缩气

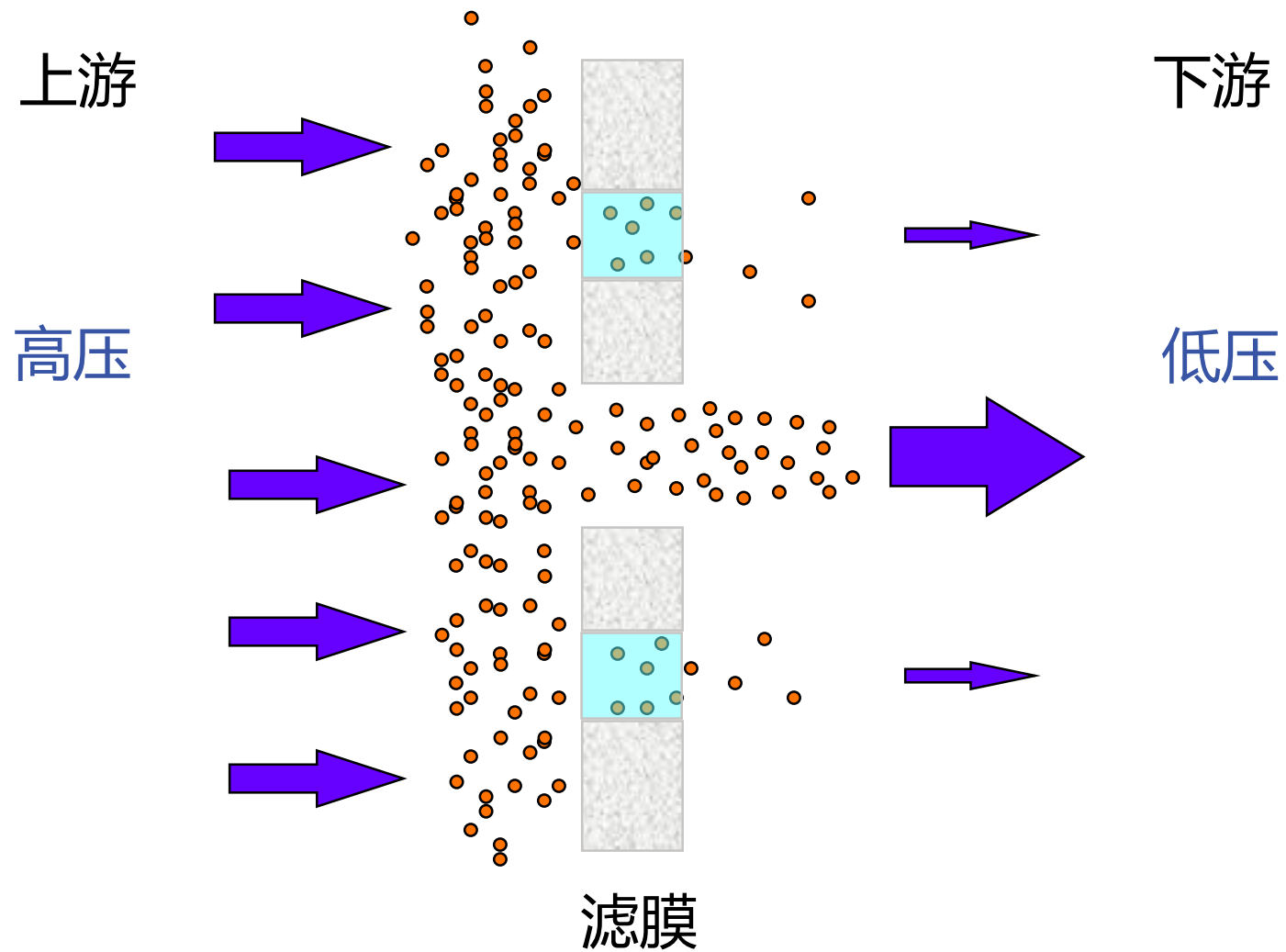
... 将可以在滤出端检测到一个小的气体流量。

流量产生的原因，在于气体透过滤膜发生 “扩散”

原理 - 气体扩散透过润湿的滤膜



原理 - 气体直接穿透滤膜破损微孔



前进流试验结果

试验参数：

滤芯型号：AB1NF7PH4

润湿溶液：水

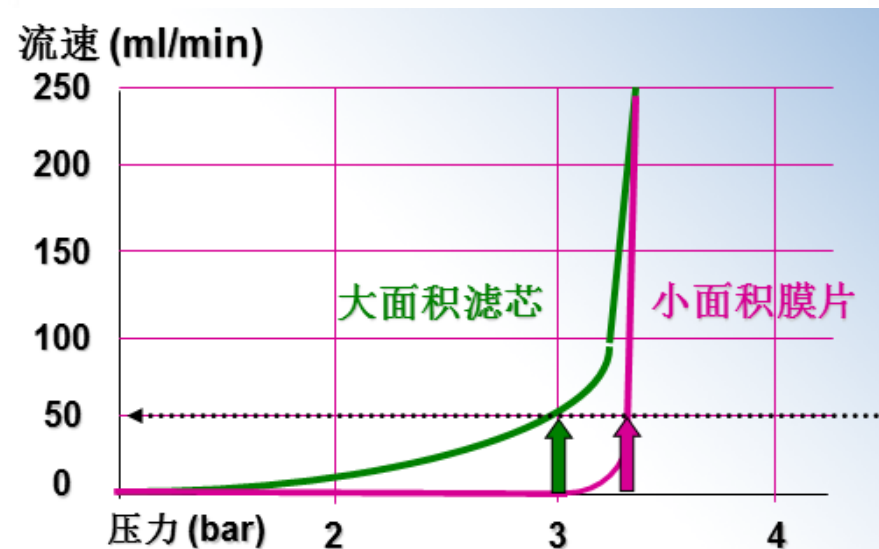
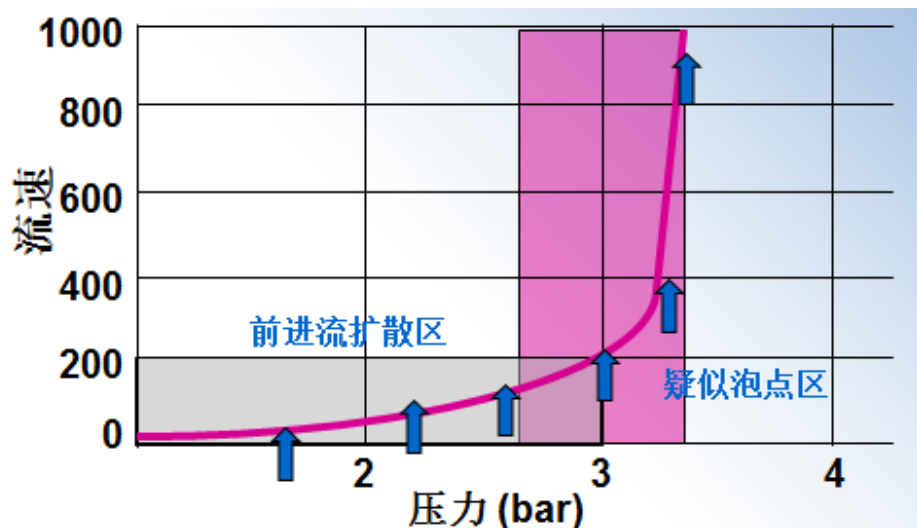
试验气体：空气

试验压力：2760mbar / 40psi

最大前进流：12ml/min

如果试验测试值 小于 最大前进流
通过

泡点 VS. 前进流

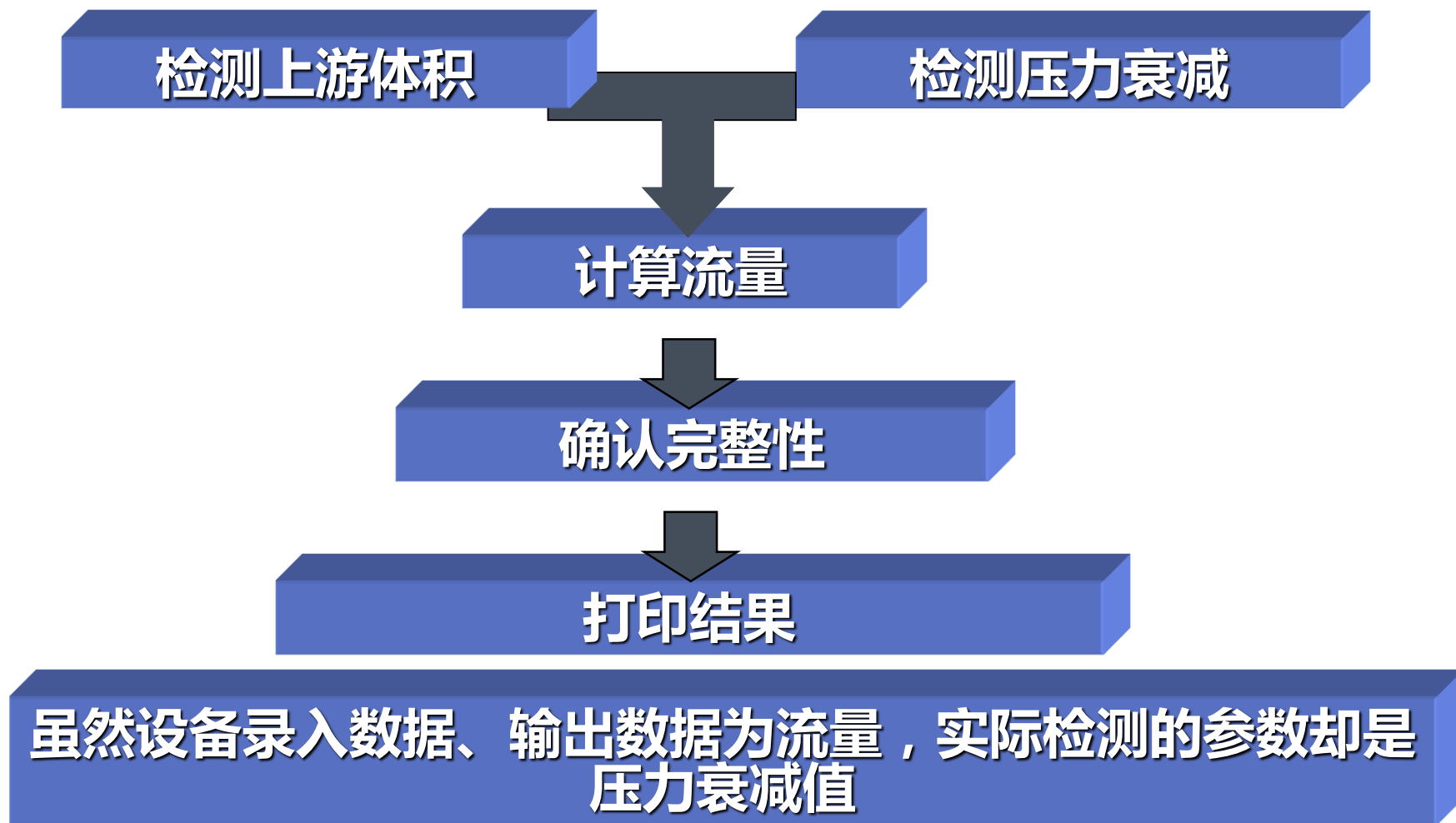


- 泡点适合小面积膜片和滤芯
- 使用0.1 μm 及高精度滤芯压力可能太高
- 大面积、多芯过滤器
 - 空气扩散（前进流）流量干扰判断
 - 泡点曲线较难判断
 - 不反映过滤器面积

上游压力衰减法计算前进流

- 检测上游体积
- 对过滤器通入前进流检测压力
- 在检测压力下隔离上游检测腔体体积
- 测量单位时间内压力衰减值
 - 反映了通过过滤器的全部前进流量（包括扩散、大孔穿透流量）
 - 压力衰减率和上游检测腔体体积成反比
- 基于上游体积、压力衰减率计算获得前进流流量

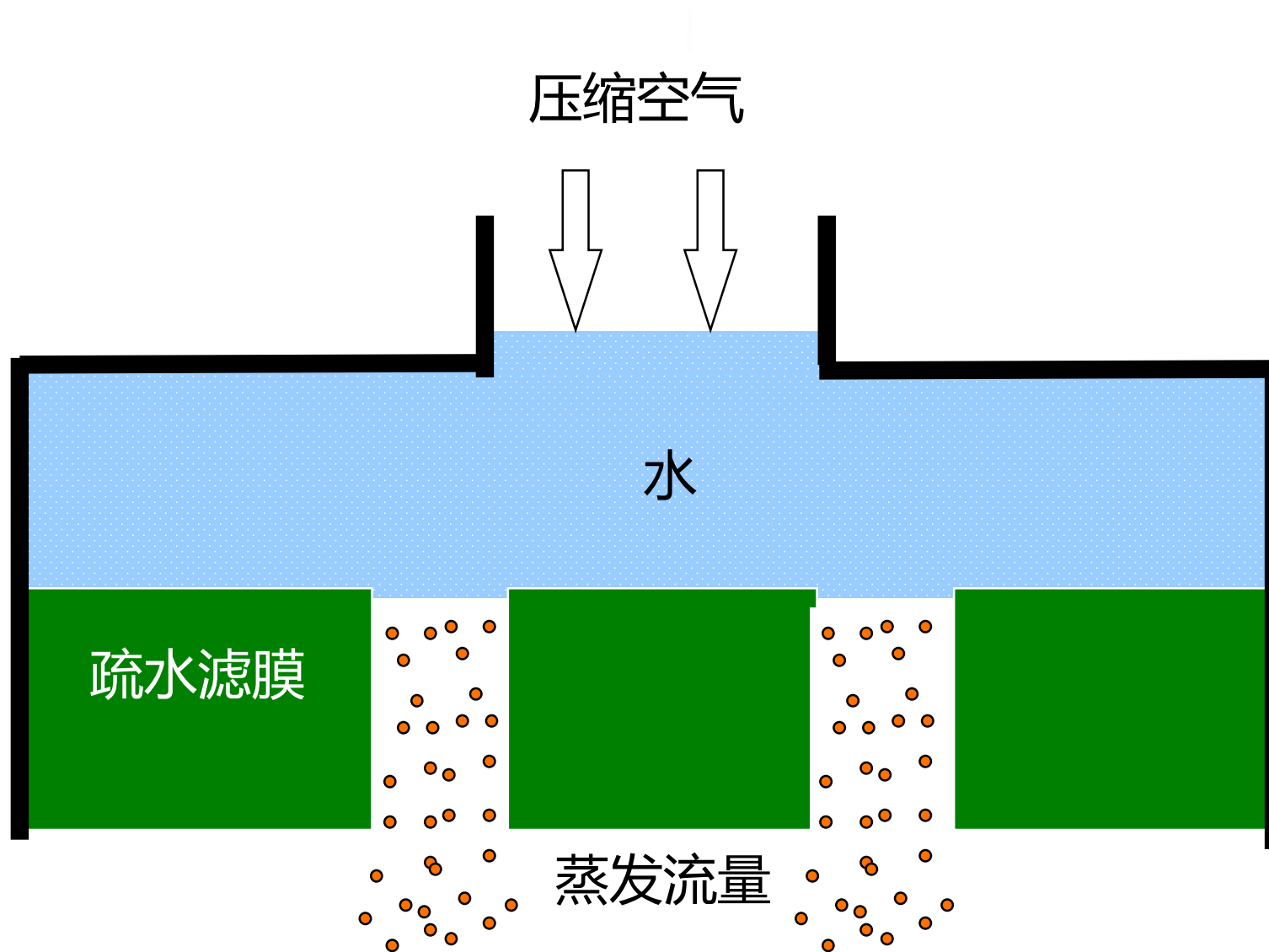
压力衰减如何转换为前进流？



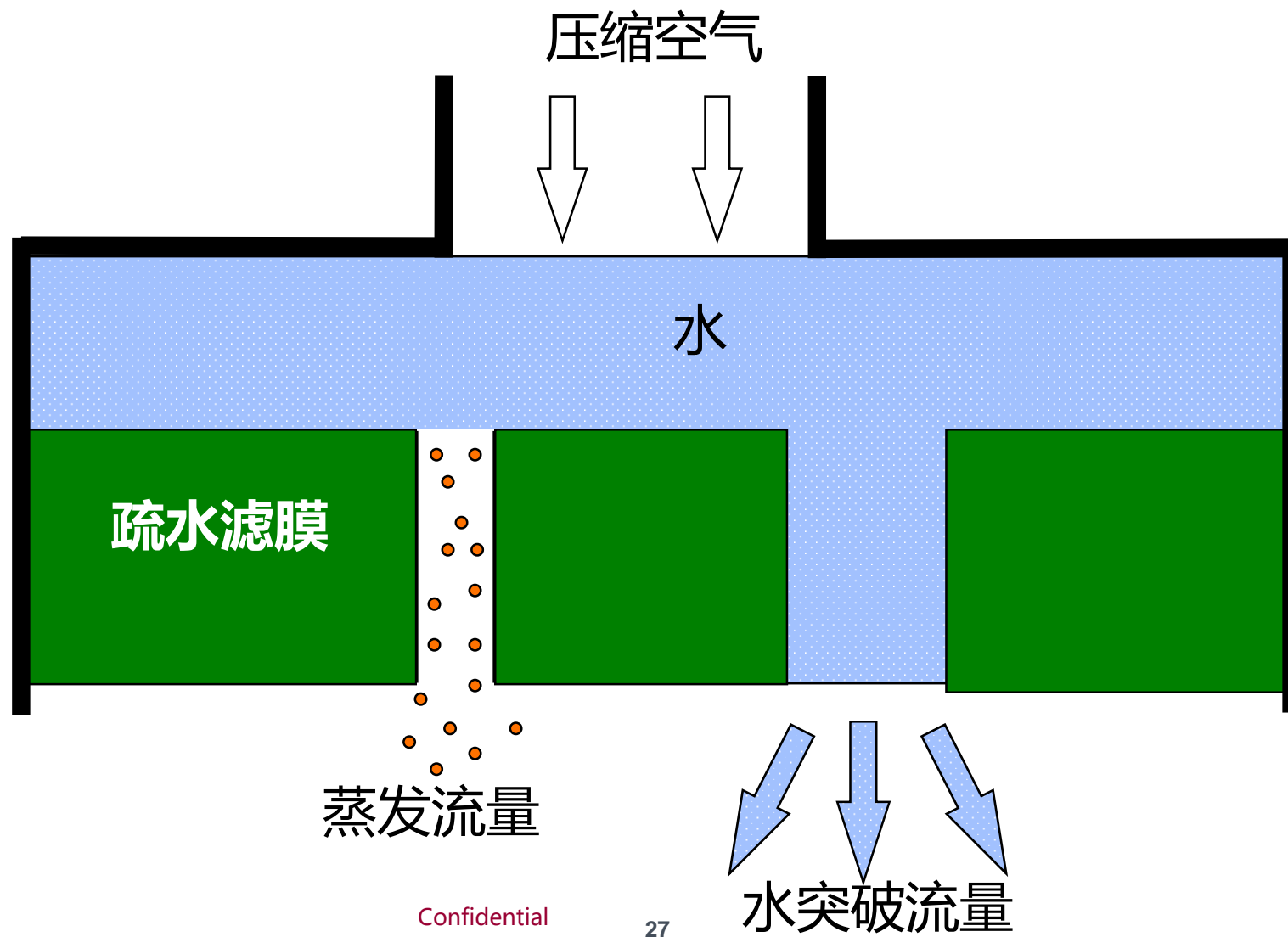
疏水性滤芯的前进流和泡点检测

- 孔需要完全润湿
- 使用低表面张力的溶剂如：乙醇/水混合物
- 检测完需去除有机溶剂
- 注意易燃问题

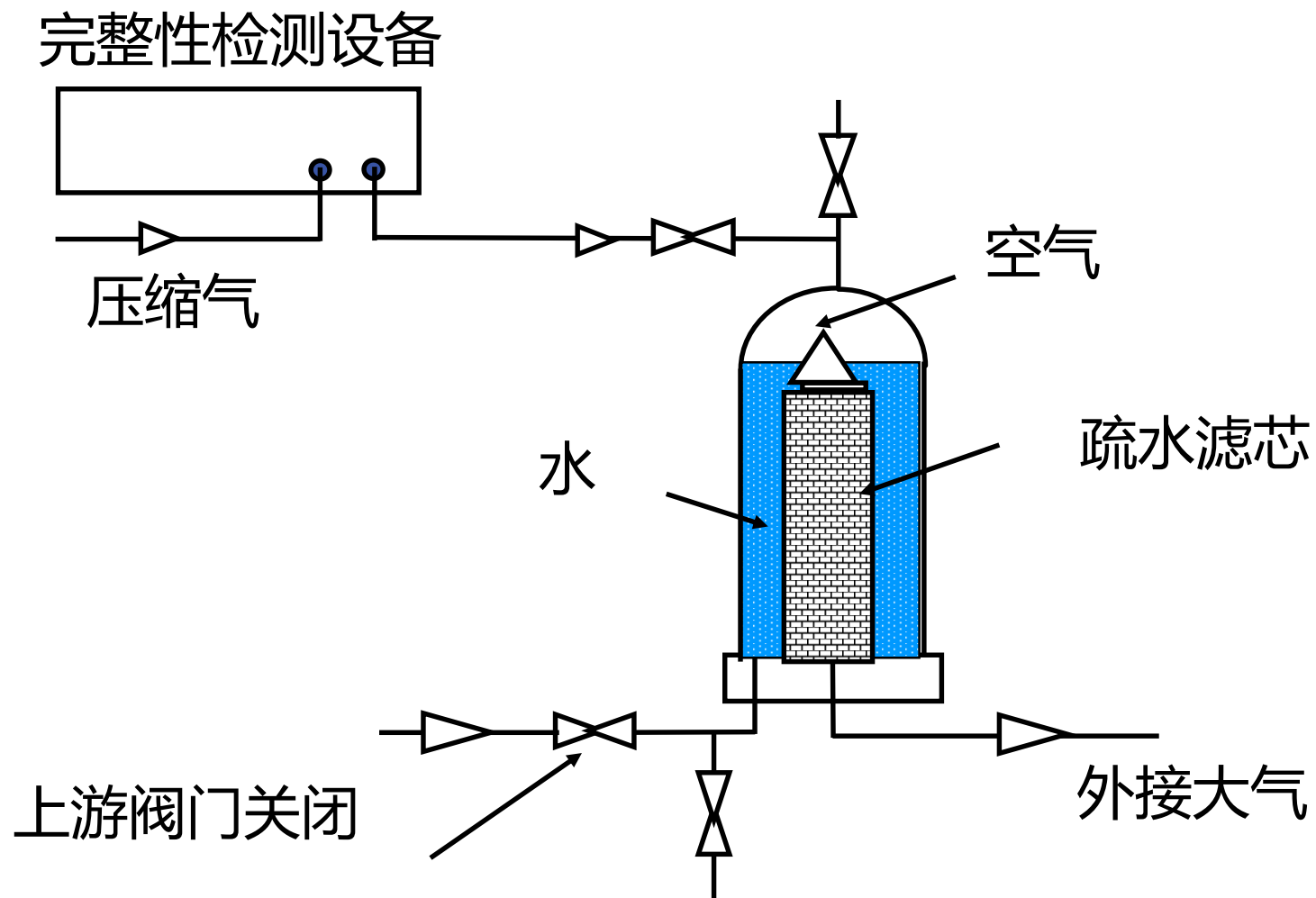
原理 - 水侵入 (1)



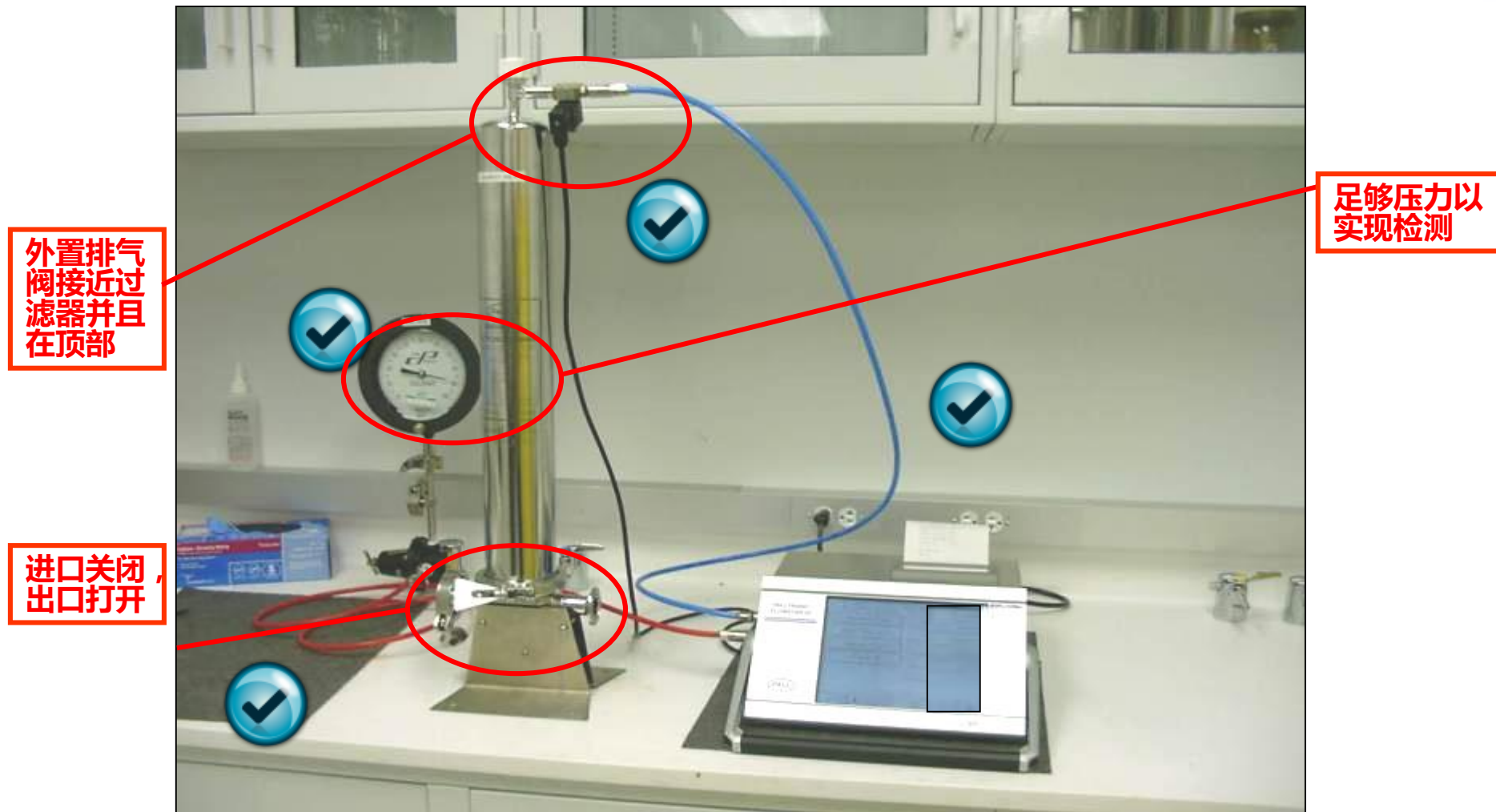
原理 - 水侵入 (2)



水侵入法完整性检测



正确连接



水侵入试验结果

试验参数：

滤芯型号：AB1PFR7PV

试验气体：空气

试验压力：2500mbar

最大水侵入流量：0.33ml/min (20°C)

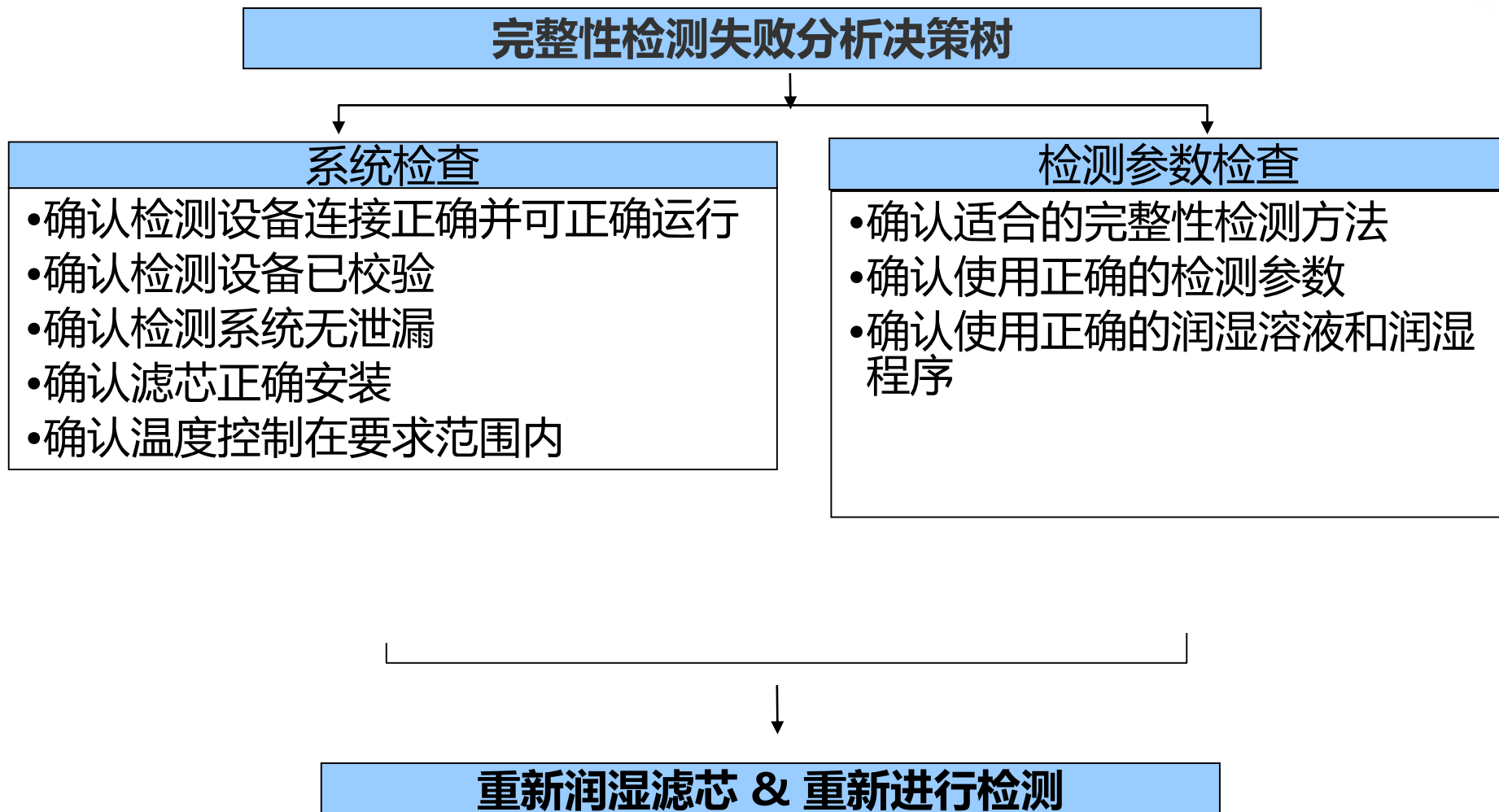
如果试验测试值 小于 最大水侵入流量
通过

水侵入检测应用特点

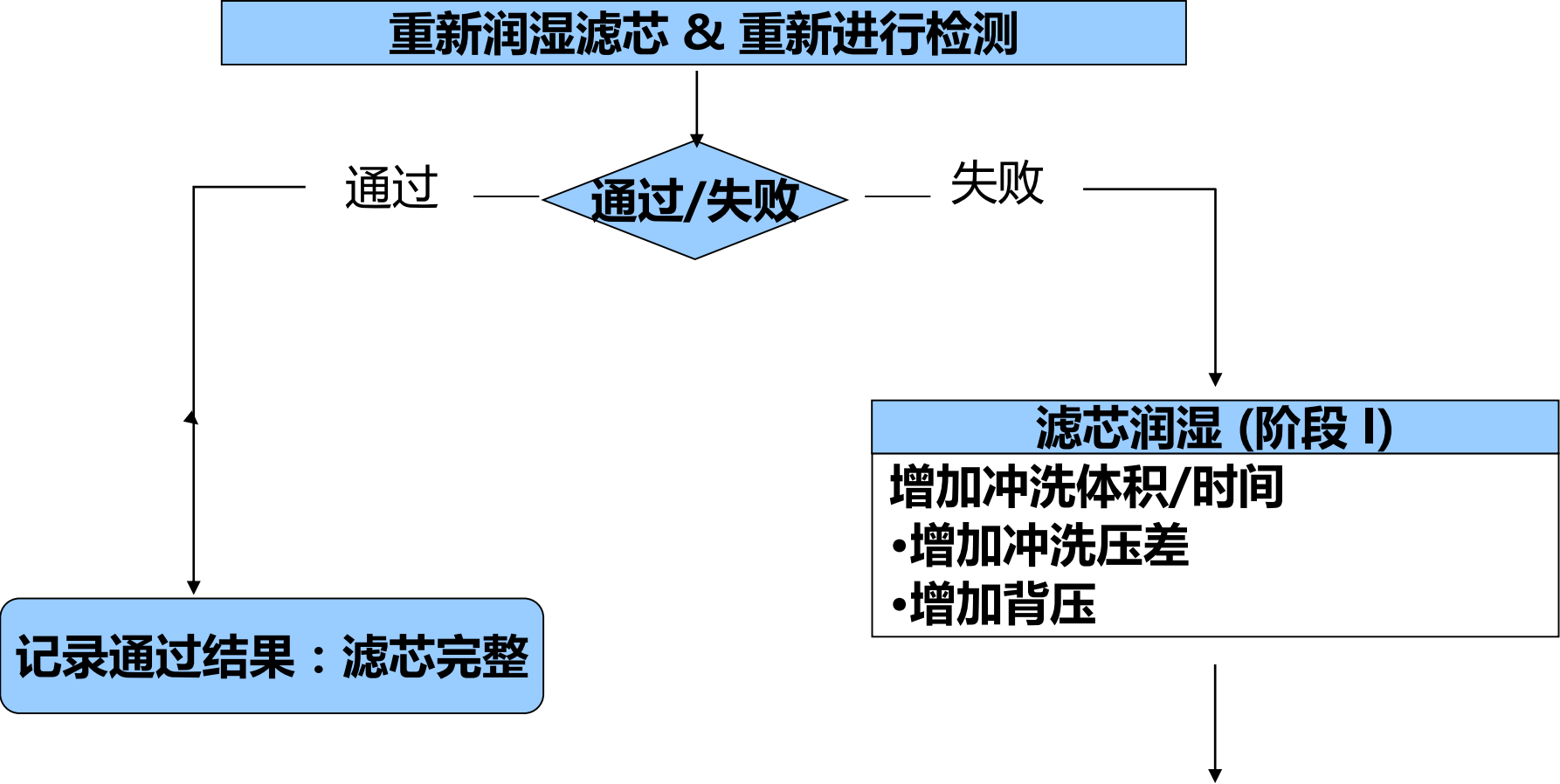
- 过滤器上游检测
- 避免使用有机溶剂润湿滤芯
- 适合在线检测
- 可对灭菌滤芯进行检测
- 检测完毕滤芯可以投入使用
- 可用完整性检测仪实现全自动检测

完整性检测失败，您如何进行下一步？

完整性检测 – 决策树

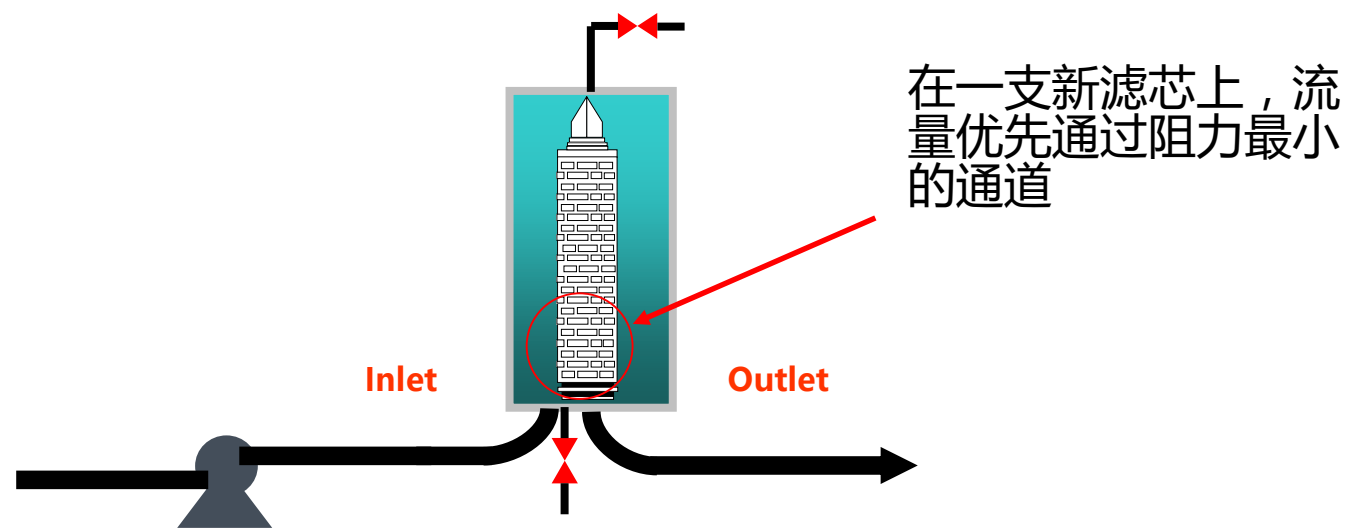


完整性检测 – 决策树



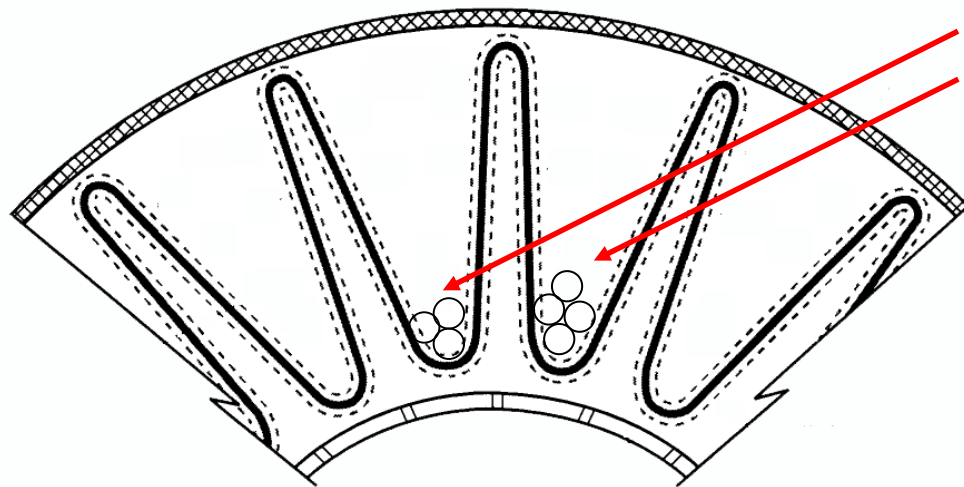
问题解决推荐: 使用前/使用后错误失败

- 问题: 使用前/使用后错误失败的主要原因是润湿不完全
 - 经常出现, 滤芯润湿不彻底:



问题解决推荐: 使用前/使用后错误失败

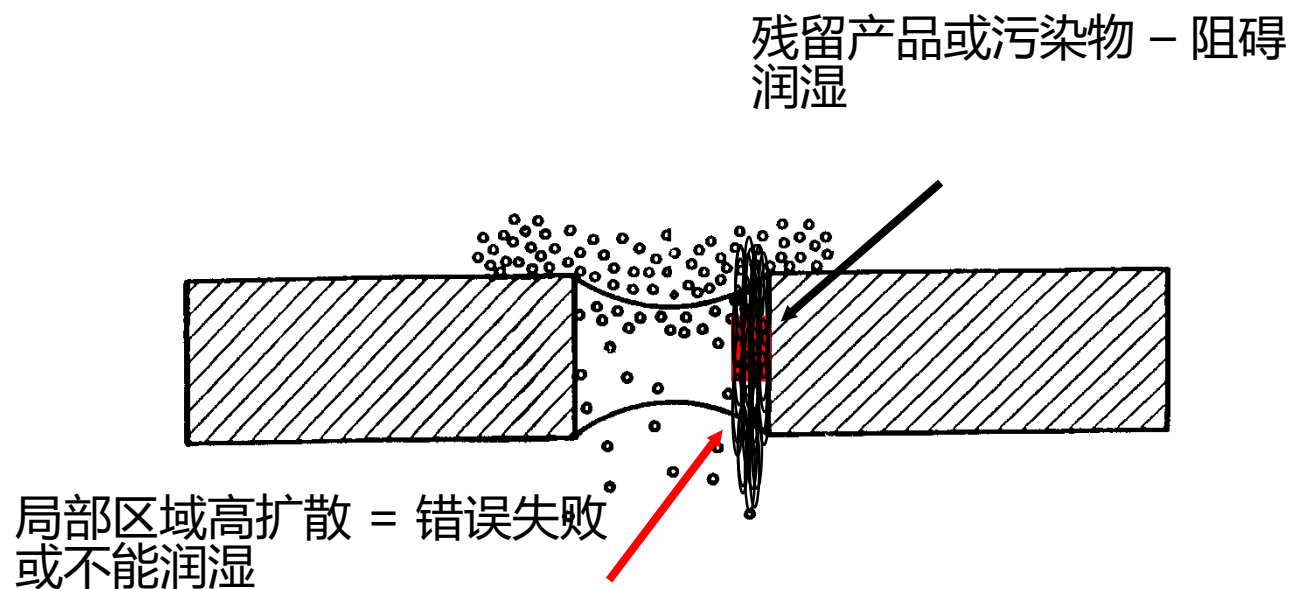
- 问题:使用前/使用后错误失败的主要原因是润湿不完全
 - 气体可能会聚集在膜层之间，有时在排水层和膜之间:



气体聚集在膜层内表明有
部分面积不能被润湿 = 局
部区域高扩散流

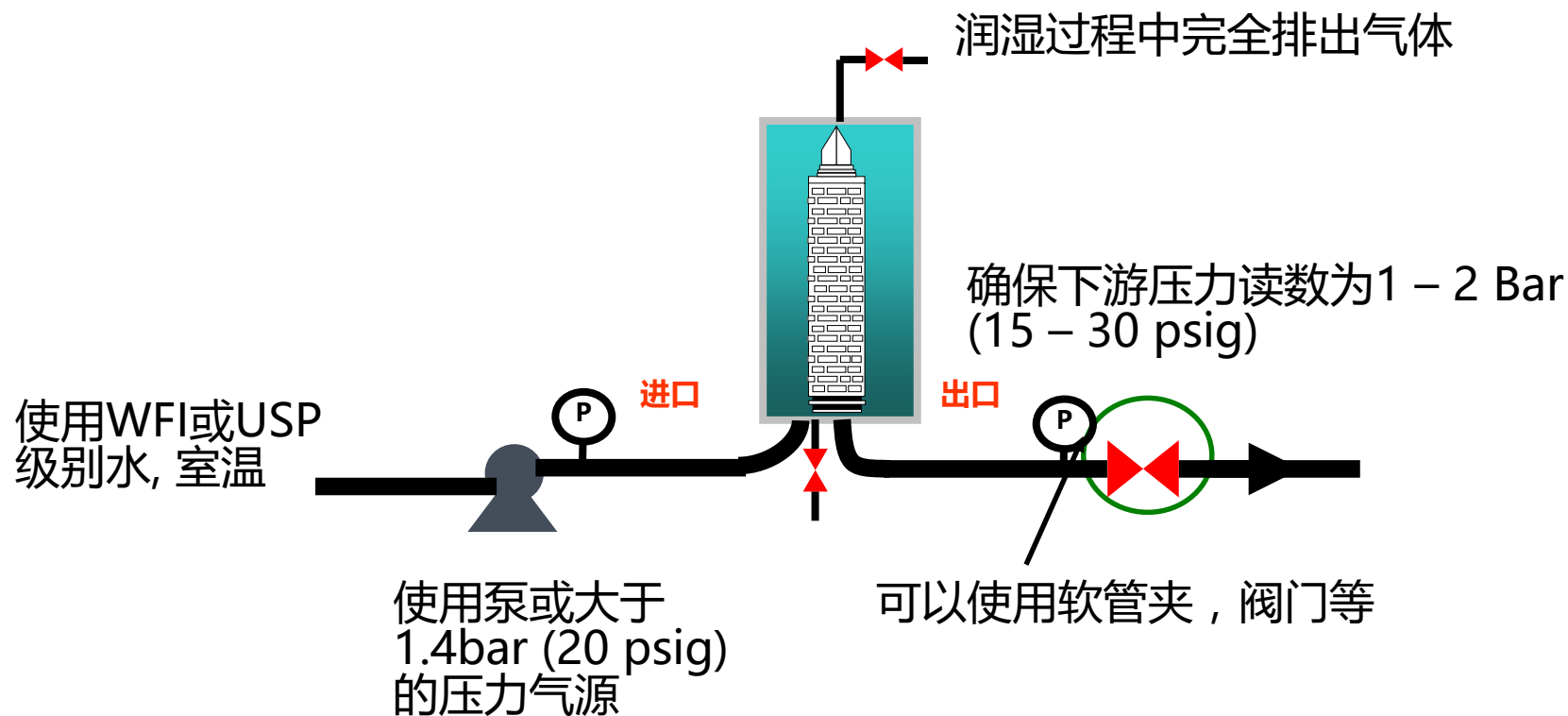
问题解决推荐: 使用后错误失败

- 问题: 使用后错误失败的主要原因是润湿不完全
 - 膜孔中残留产品（使用后）可能是个问题:

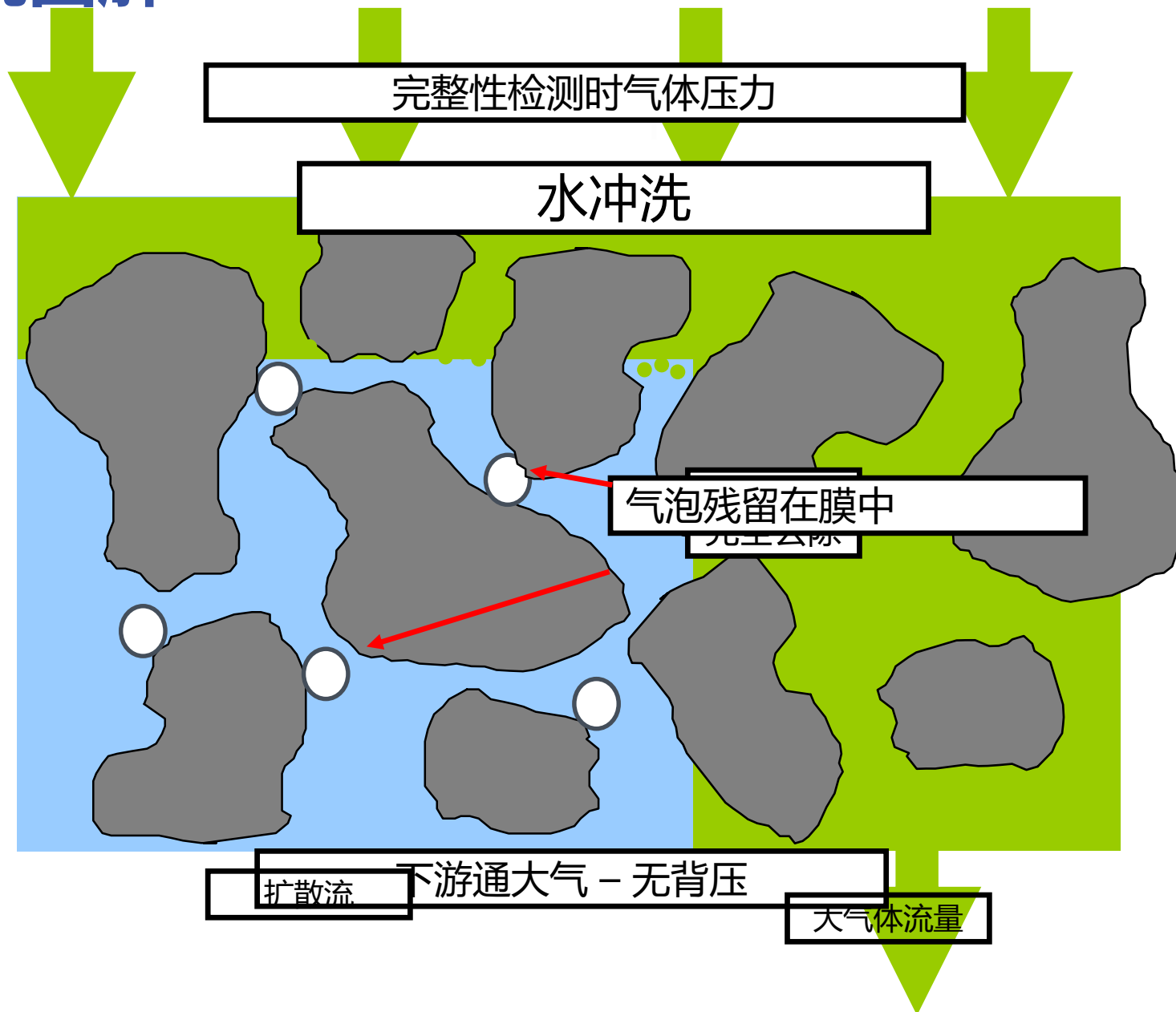


问题解决推荐: 使用前/使用后错误失败

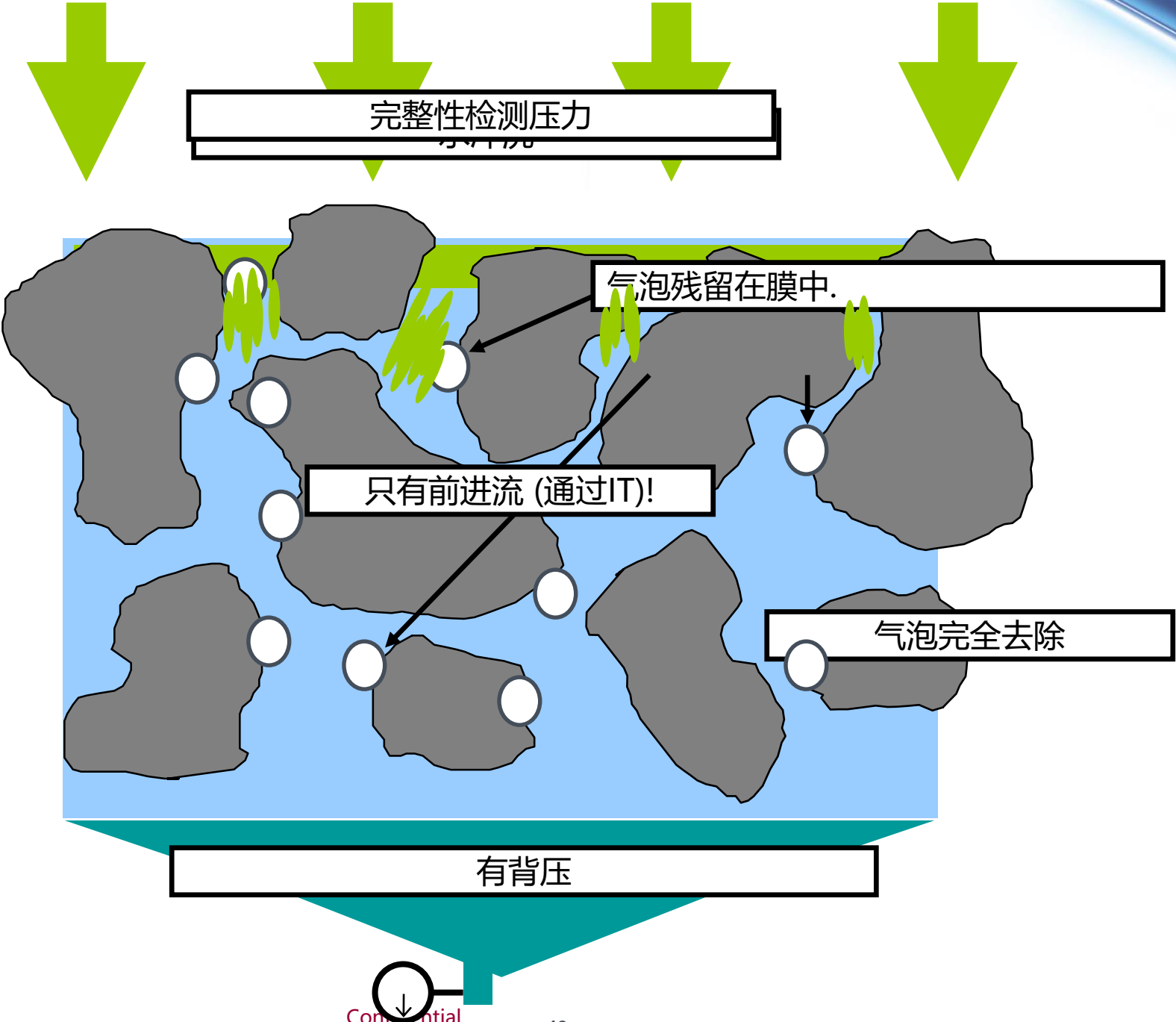
- 解决: 使用背压尽量克服这些问题



冲洗图解



冲洗图解



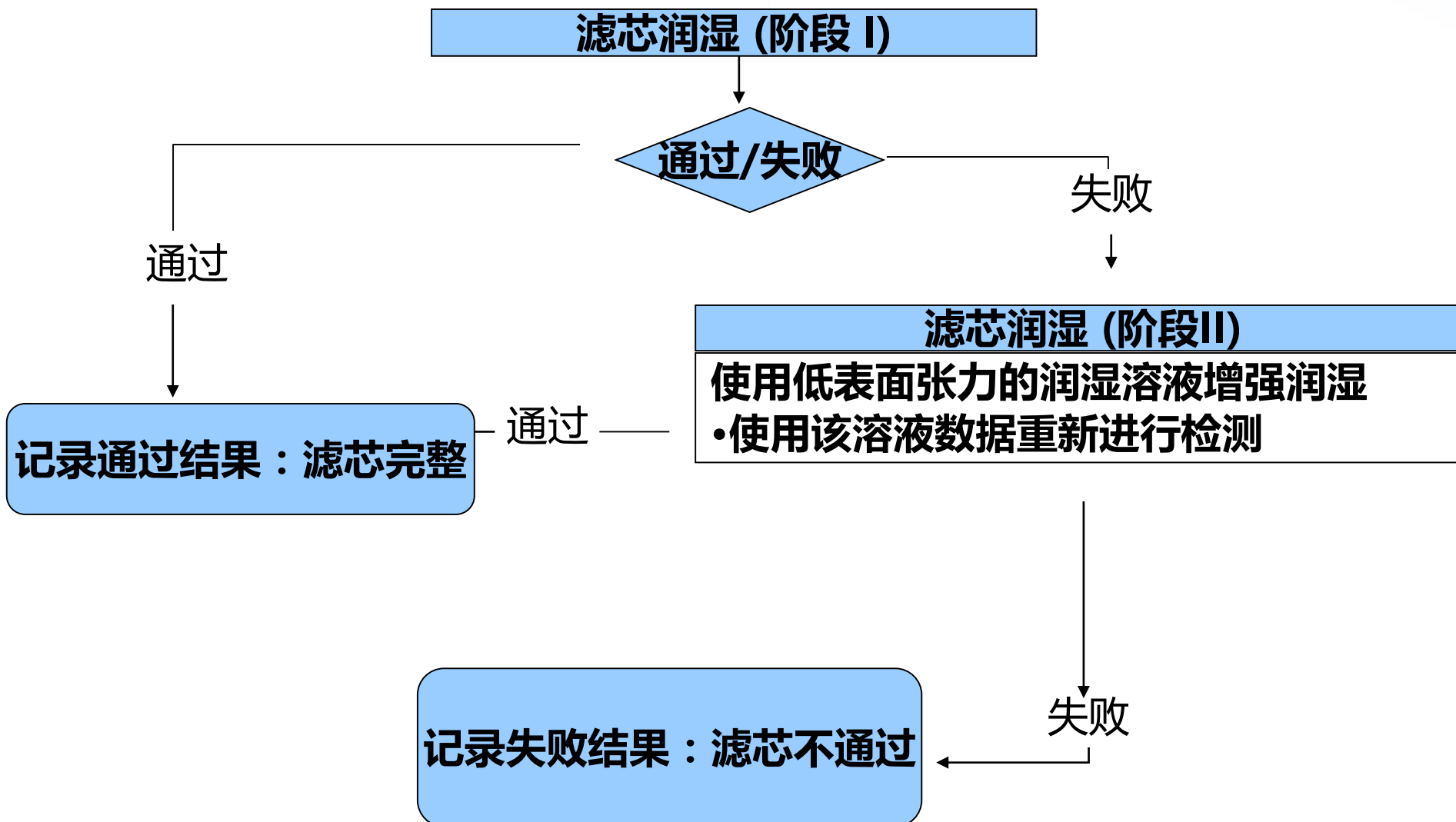
问题解决推荐: 使用前/使用后错误失败

- 使用前和使用后错误失败
 - 增加冲洗时间
 - 增强冲洗流速
 - 使用/提高背压

问题解决推荐: 使用前/使用后错误失败

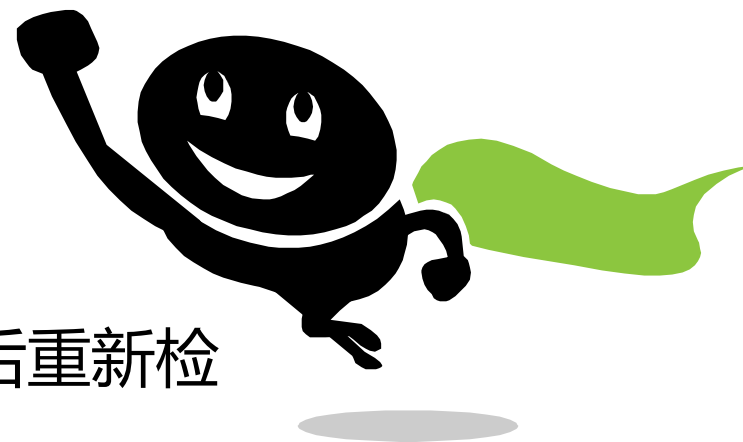
- 一般规则:
 - 0.2 m : 4-8 L/min 每10" 滤芯, 背压为1-2 Bar, 5-10分钟
 - 0.1 m : ≥ 2 L/min 每10" 滤芯, 背压为1-2 Bar, 5-10分钟
 - 对于更小或更大的滤芯, 流速相应的放大或缩小
 - 如, 一支 5" 0.2 μm 滤芯需要 2 L/min
 - 如, 一支 20" 0.2 μm 滤芯可能需要 8 L/min

完整性检测 – 决策树



水侵入检测失败问题解决

- 检查检测参数
- 温度在检测过程中稳定 ($< \pm 1^{\circ}\text{C}$) : 水、环境
- 滤芯干燥
- 重新装满水和重新检测滤芯
- 使用前进流方法进行重新检测
- 使用低表面张力的溶液润湿去除污染物后重新检测

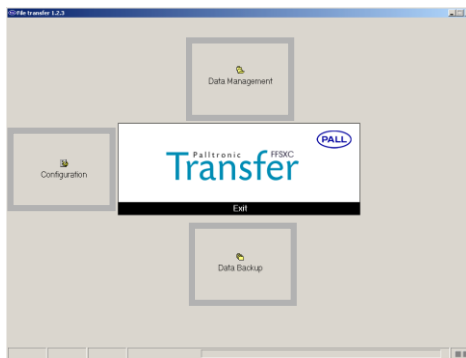
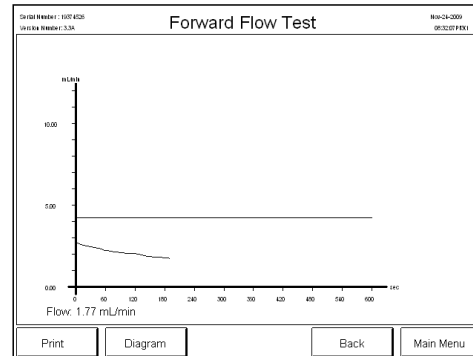


总结

- 完整性检测的定义，目的和意义。
- 非破坏性方法与过滤性能相关联。
- 法规对完整性检测的要求。
- 完整性检测的方法和原理。
- 完整性检测失败的问题解决。



提问?





Thank You

Continuously Improving Bioprocesses