

# 除菌级过滤器完整性测试方法及原理

对于关键的除菌级过滤工艺而言，完整性测试是一种必要的手段，以确保过滤工艺的安全性。通过完整性测试，可以确定过滤器自身的完整性及正确安装，可以确保工艺中安装了正确的过滤器，可以确定所安装的过滤器符合制造商提供的标准，还可以确保过滤系统的密闭性等等。同时，进行完整性测试也是各国法规和审计的要求。



总体而言，完整性测试方法分为两大类，破坏性的和非破坏性的，下面将分别进行介绍。

## 破坏性测试

对除菌级过滤器而言，破坏性测试是指细菌挑战测试，该测试方法是证明过滤器能够满足苛刻的除菌级过滤器标准的根本方法。在细菌挑战测试中，需根据统计学原理从每批产品中抽取一定数量的样品，按照标准测试方法（如：ASTM F838-83），利用缺陷性假单胞菌溶液（*Brevundimonas diminuta* ATCC 19146）进行细菌挑战测试，过滤器需要达到至少  $10^7$  CFU/cm<sup>2</sup> 滤膜的细菌截留，才可认为该过滤器为除菌级过滤器。

Merck Millipore 将破坏性完整性测试结果作为每批产品放行的放行标准。而对于客户而言，则需要在除菌过滤器验证时进行细菌挑战测试，测试中采用实际工艺料液并在最差工艺条件下进行。

分类	测试名称	测试实施者
破坏性	细菌挑战测试	制造商以及客户进行验证时进行
非破坏性	起泡点测试，扩散测试，HydroCorr	制造商出厂时及使用用户现场进行

## 非破坏性测试

非破坏性完整性测试方法主要包括基于毛细管原理的起泡点和 HydroCorr（挤水法）测试，以及基于扩散原理的扩散流和保压测试。下面分别做一下简单介绍：

### 起泡点测试

起泡点测试基于毛细管模型。滤膜的结构中充满了微孔流道，



这些微孔流道就形成了很多“毛细管”，当滤膜被润湿液体完全润湿后，液体受到表面张力的作用而保留于滤膜内部，如果要想将液体挤出膜孔就需要外加一个气体压力。能够克服表面张力将膜孔内的液体完全挤出时所需要的最小压力，就是滤膜的泡点值压力，也就是我们常说的起泡点，基于这种原理的测试方法，就是起泡点测试法。这也是应用最为广泛的一种非破坏性完整性测试方法。以下为泡点值计算公式：

P = 泡点压力

d = 孔径

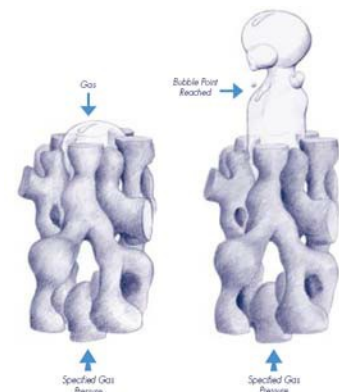
k = 形状修正因子

$\theta$  = 液固接触角

$\sigma$  = 表面张力

$$P = \frac{4k \cos \theta}{d} \sigma$$

泡点值直接与过滤器孔径相关联。对滤膜而言，有很多微孔存在，每个孔的泡点值不一定完全一样，所以滤膜的泡点值指的是该滤膜可能的最大膜孔的泡点值，也即最大直径膜孔的泡点。当达到泡点后，滤膜至少有一个孔会被吹干，气体会迅速通过该干燥的孔吹至膜下游，从下游气体流量的突变可以判断达到泡点了。对大面积过滤器而言，由于扩散流较大，手工完整性测试中可能会影响人为泡点的判断，所以对于大面积滤器手工测试推荐采用扩散流测试；而对小面积过滤器，由于泡点与滤器孔径可以直接关联，推荐采用泡点测试。



## HydroCorr 测试

HydroCorr 测试又称为“挤水法”，“水浸入法”。该测试方法是基于水在疏水性滤膜表面存在表面张力和毛细管现象发展出来的。把水压进最大的膜孔所需要的最小压力称为水侵入压力。进行 HydroCorr 测试时的压力要低于水侵入压力，而对于一个完整的过滤器，将不会有水真正通过过滤膜进入下游。Hydrocorr 测试过程当中测定的是折叠过滤器结构尺寸上被挤压而产生的液面下降，形成的“表观”水流量。

d = 孔径

k = 形状修正因子

$\theta$  = 液固接触角

$\gamma$  = 表面张力

$$IP = \frac{4 \cdot k \cdot \gamma \cdot \cos \theta}{d}$$

HydroCorr 是一种高度灵敏，不用醇类而根据水流量进行疏水性滤膜完整性测试的方法。由于滤膜没有被润湿，几乎是干燥的，所以可以在完整性测试结束后马上投入使用而只需要最少的或不需要干燥工作。



## 扩散流测试

扩散流测试基于溶解—扩散模型。当滤膜被润湿液体完全润湿后，如果在过滤器的上游存在压缩气体，而该压缩气体的压力值又小于泡点压力时，滤膜仍然是完全润湿的。由于压缩气

体一侧的气体浓度会高于常压一侧，此时气体分子会从高压侧溶解到润湿液体中并扩散至常压侧，如果在下游接一根管子会发现气体缓慢流出，这就是扩散流，通过检测扩散流的完整性测试方法称为扩散流测试。气体的扩散符合 Fick 定律，扩散流量与滤膜两侧压差和膜面积成正比，为了消除测试压力不同所带来的影响，扩散流测试都在固定的压力下进行（通常为泡点值的 80%）。以下为扩散流计算公式：

K = 扩散/溶解系数

P1, P2 = 两侧压差

P = 滤膜开孔率

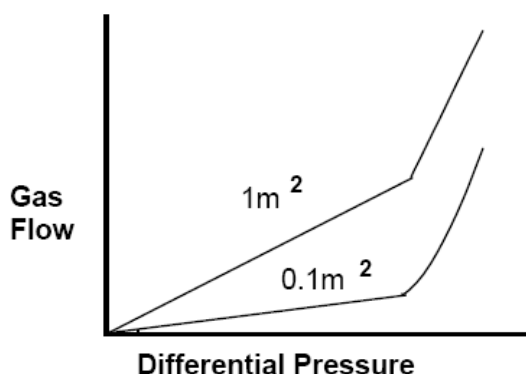
L = 膜有效流道长度

A = 膜面积

DF = 扩散流

$$DF = \frac{K (P1 - P2) A P}{L}$$

通过在测试压力下测量气体扩散流量可以测量扩散流，但是扩散流与滤膜孔径无关。对于大面积滤器而言不会影响扩散流测试结果的判断，所以对于大面积过滤器而言，推荐采用扩散流测试。而对于小面积滤器测试，由于扩散流很小，测量误差可能较大，推荐采用直接与孔径关联的泡点测试。



### 保压测试

保压测试，又称为压力衰减测试，实际上是基于扩散流测试原理的方法，该方法需要利用精密压力表测量过滤系统上游由于扩散流所导致的压力衰减。以下为压力衰减公式：

D = 扩散流量

T = 时间

Pa = 大气压 (1 atm. or 14.7 psi)

Vh = 过滤系统上游体积

ΔP = 压力衰减

$$\text{Pressure Hold Test Formula} = \frac{D (T) (Pa)}{Vh} = \Delta P$$

由于这种方法仅检测上游压力变化，从而避免了在滤器下游进行操作，可以方便的对灭菌后的过滤系统进行检测而不会破坏其无菌性。

需要注意的是，非破坏性完整性测试本身只能反映膜的物理特性。一种非破坏性完整性测试必须和破坏性测试如细菌挑战试验相关联，即通过非破坏性测试的过滤器必须通过破坏性测试如细菌挑战试验的验证进行关联，才可以使非破坏性完整性测试标准与除菌功能相关联。

默克密理博生物制药工艺部  
2013年7月