

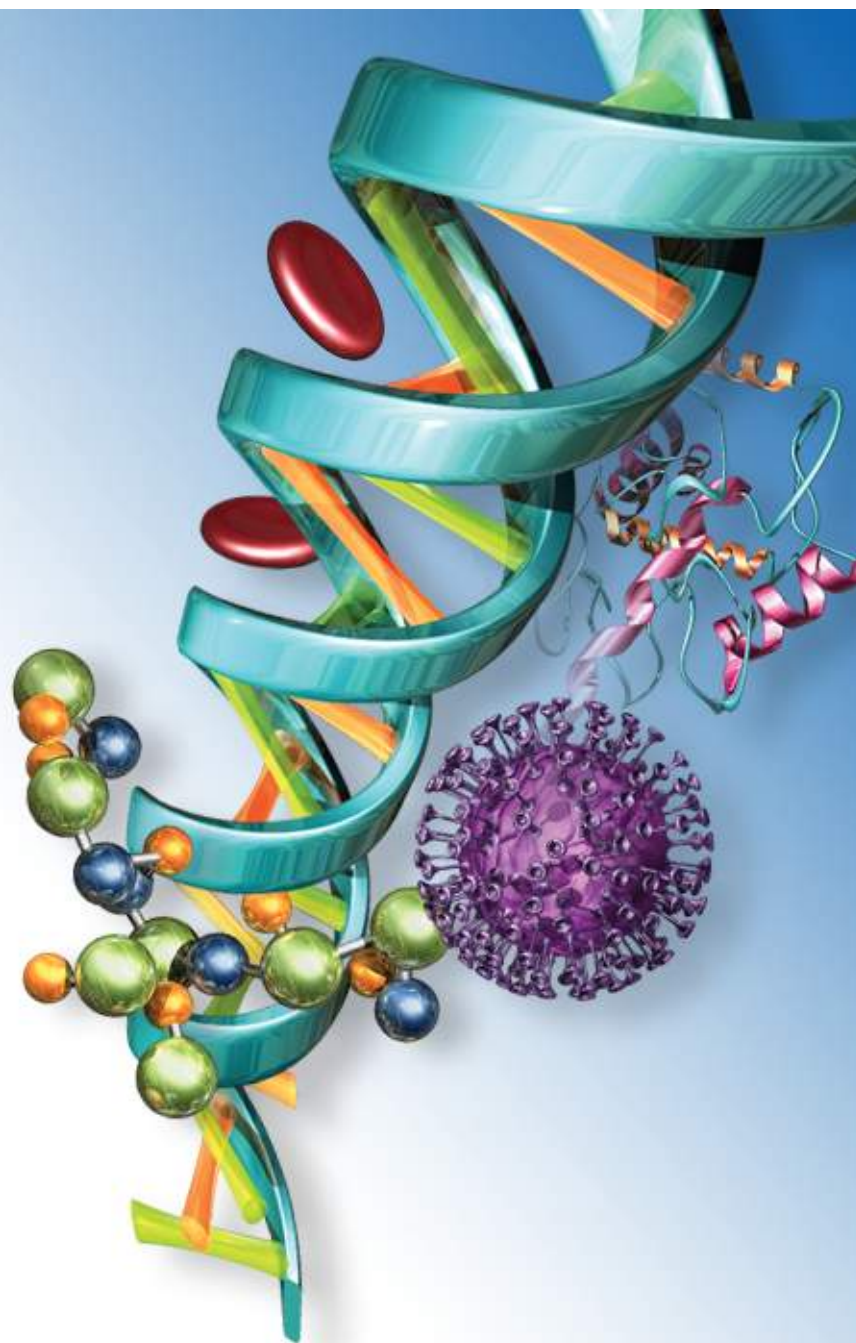
无菌制药工艺中 先进的完整性检测技术

Shelly Xueyun Ren

Zhe Jiang

2011.12

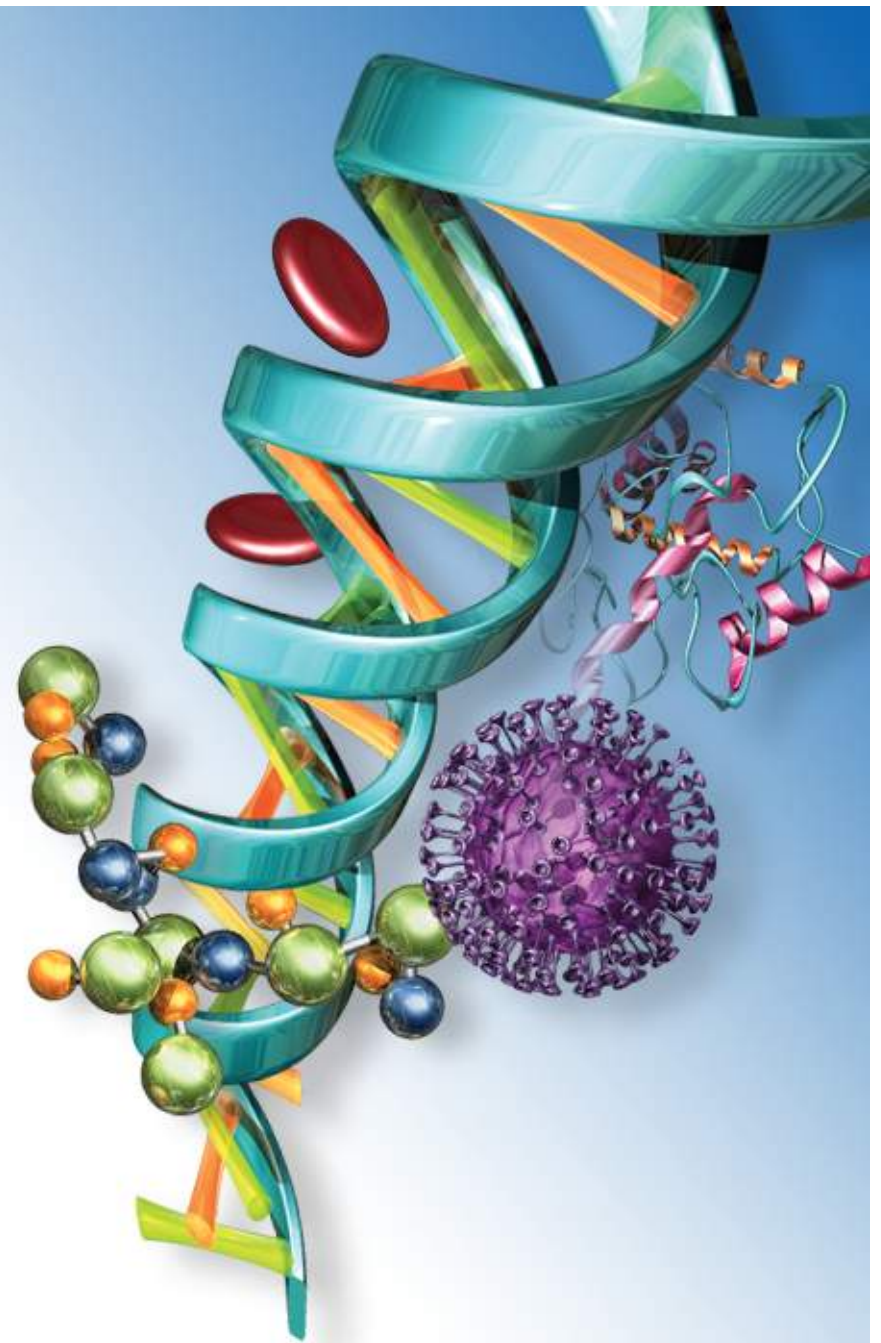
Biopharm Marketing



主要内容

- 1，为什么要进行完整性检测？
- 2，法规对完整性检测的要求
- 3，完整性检测的类型及原理
- 4，完整性检测的操作步骤及注意要点
- 5，Pall 完整性测试仪的特点

为什么进行完整性检测？



完整性检测的目的？

- 确认该过滤器是：
 - 正确安装
 - 未被损坏
 - 符合生产厂家制造说明
 - 与经过制造商验证的过滤器性能相同



不是 检测滤膜微孔的“孔径”分布

完整性检测的重要作用？

- 过滤器使用者：
 - 确认过滤器性能和规格
 - 保证产品质量
 - 批记录文件
 - 工艺验证文件
 - 符合法规要求

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

用户对完整性检测的要求

- 无产品干扰
- 无结构损坏
- 过滤器特性
- 检测操作快速、简单
- 检测结果清晰、明确
- 检测结果文件化

过滤器厂商进行完整性检测的目的？

■ 过滤器制造商：

■ 产品验证

■ 生产质量控制

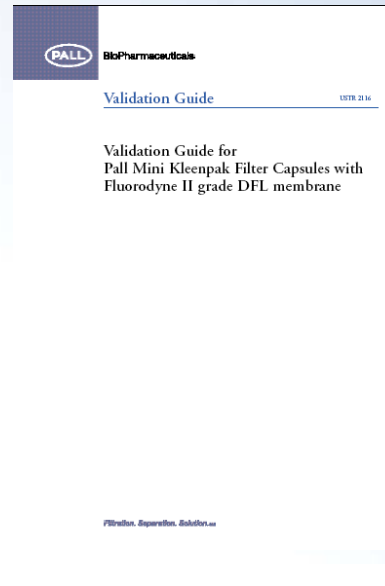
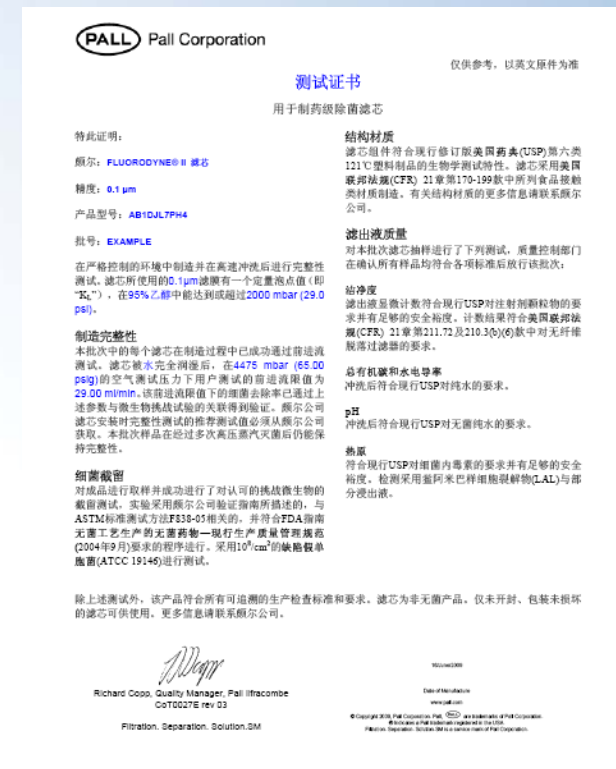


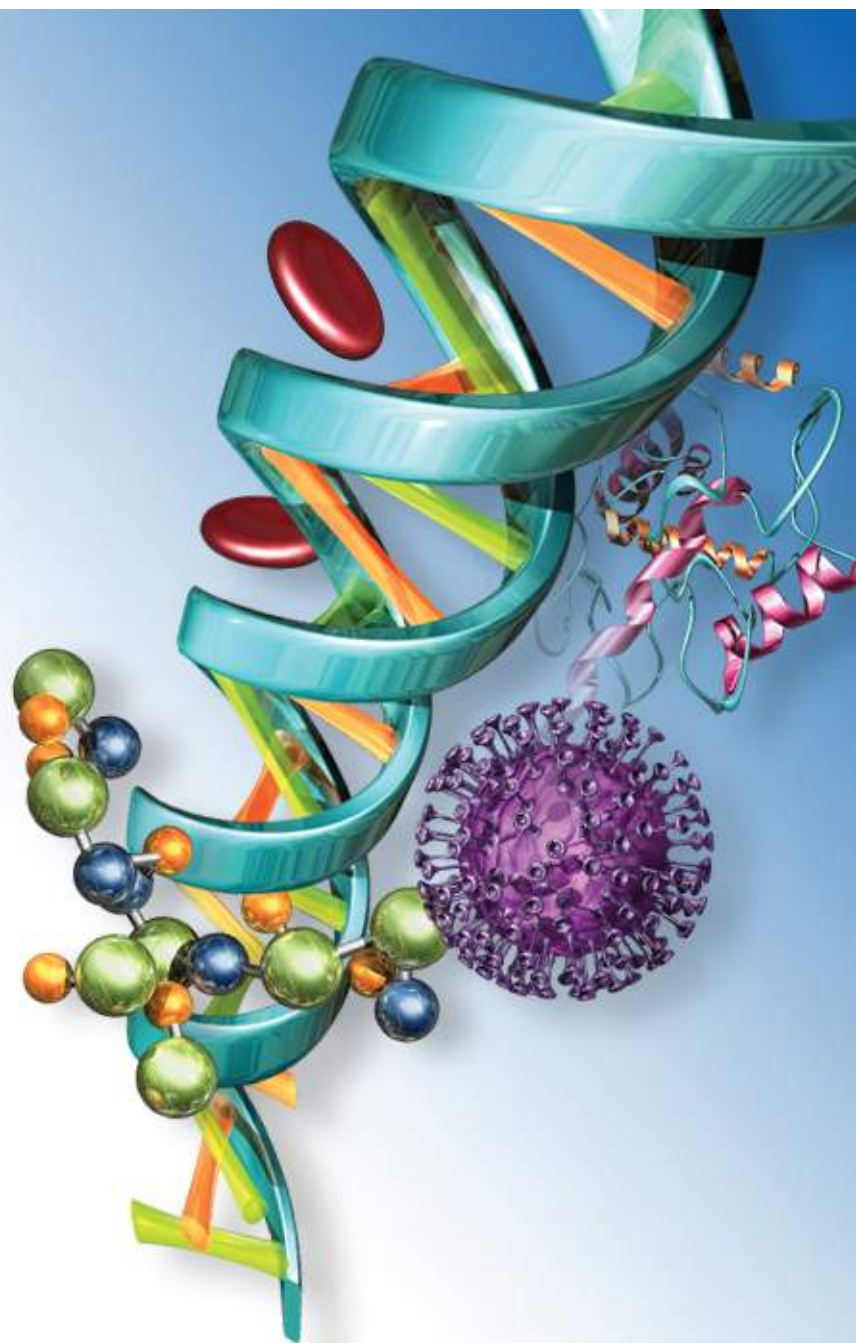
Table 2-1. Correlation of Forward Flow with 0.1 minute retention for Fluorodyne II grade DFL filter cartridges (part number AB10JL7PH)

Pall filter serial number	Forward Flow* (ml/min)	Stoke effluent
W600005	0.0	Yes
W644004	0.6	Yes
W644006	0.6	Yes
W600001	0.7	Yes
W644000	0.6	Yes
W600006	0.0	Yes
W600048	0.0	Yes
W644012	0.0	Yes
W600009	0.0	Yes
W600008	0.0	Yes
W600040	0.1	Yes
W600093	0.1	Yes
W600001	0.2	Yes
W600012	0.2	Yes
W600017	0.2	Yes
W600021	0.2	Yes
W600010	0.3	Yes
W644007	0.5	Yes
W644001	10.6	Yes
W644005	11.1	Yes
W625048	11.8	Yes
W6P3019	12.2	No
W777000	13.2	$T_R = 1.04 \times 10^4$ Recovery 4.000000
W644004	18.5	Yes
W601130	34.1	Yes
W779002	75.0	$T_R = 7.29 \times 10^4$ Recovery 6.49 x 10^4 colorless

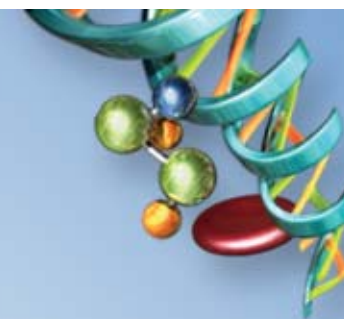
* At test pressure 2750 mbar (40 psi), wetting liquid water.



法规对完整性检测的要求



新版GMP



附录1 无菌药品

第九十四条 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。

第四十三条 进入无菌生产区的生产用气体（不包括可燃性气体）均应经过除菌过滤。用于无菌生产的公用介质（如压缩空气、氮气）的除菌过滤器和**呼吸过滤器的完整性应定期检查。**

美cGMP

- 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。



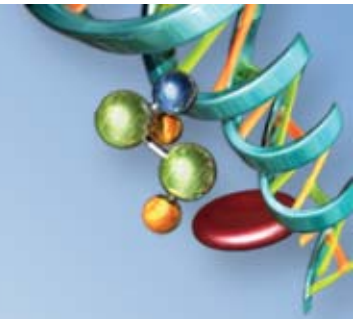
U.S. Food and Drug Administration



Confidential

呼吸器的完整性检测

有关药用高纯水系统的**FDA**指南文件**1996**



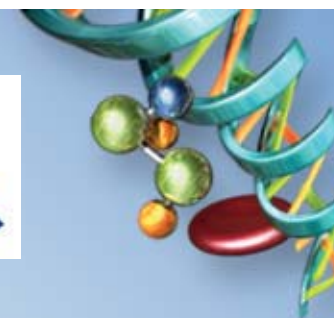
“人们期待着有某种方法可对这种过滤器进行完整性测试，以确保它的完整性。”

“有一些方法可用于呼吸过滤器原位完整性测试。”

欧盟GMP

- 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。

欧盟GMP



■ 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？

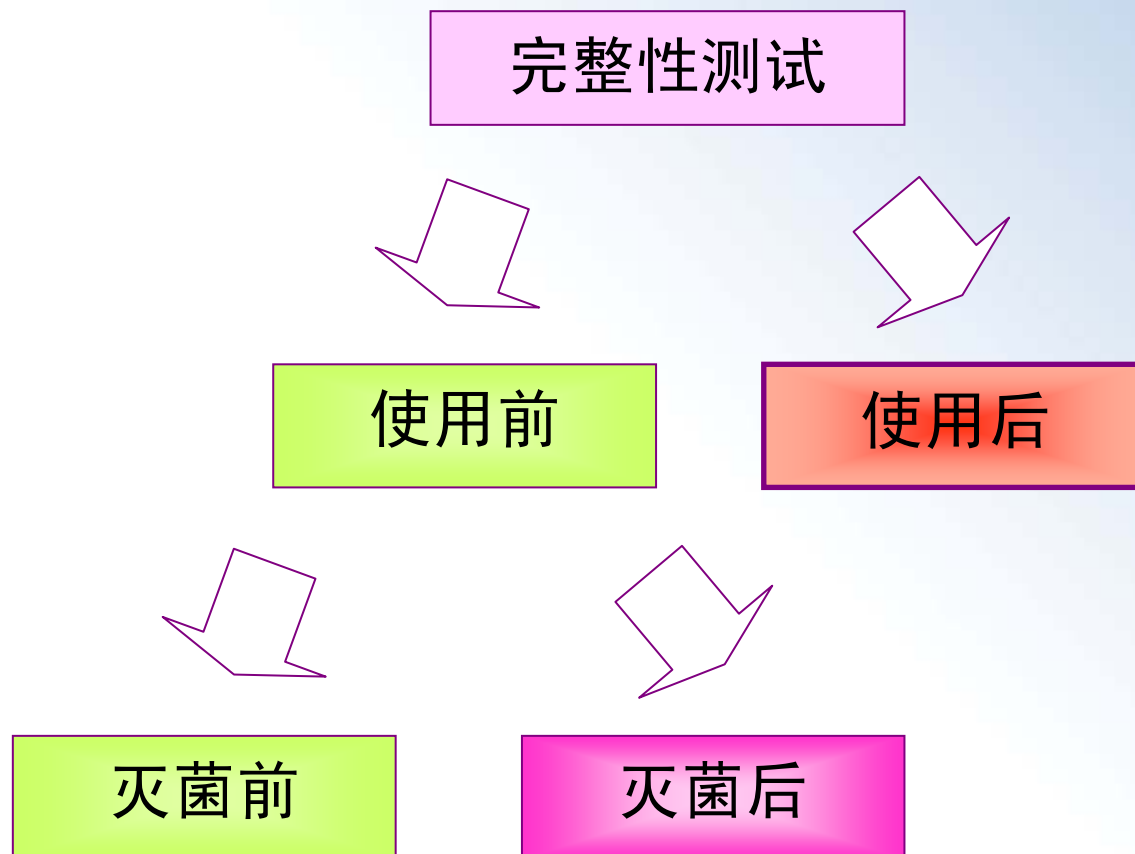
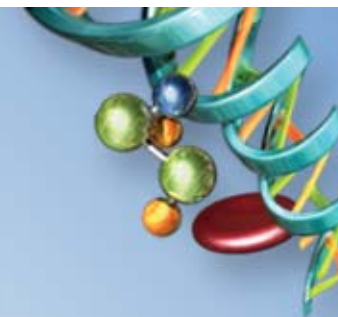
■ 答：法规（附录1）

.....过滤器应当被检测2次，在**使用前**而且在**灭菌后**，
和**使用后**均进行完整性检测。

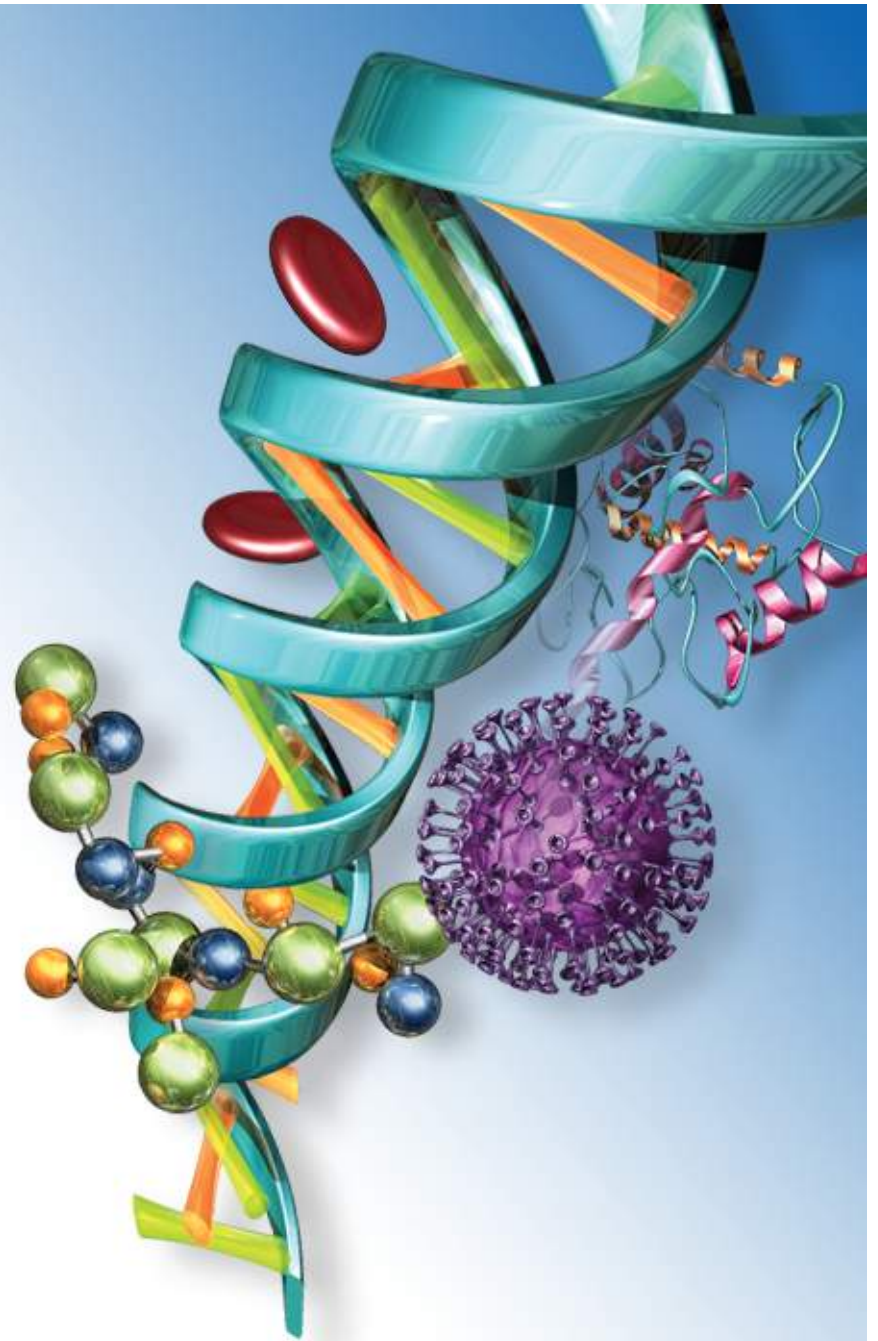
另外，检测应当**原位**进行以确认滤壳内的整体过滤器的完整性。

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

何时进行完整性检测



完整性检测类型



哪种类型过滤器能进行完整性检测？

- 除菌级过滤器
(亲水性、疏水性)
- 除病毒过滤器
- 除支原体过滤器
- 部分预过滤器



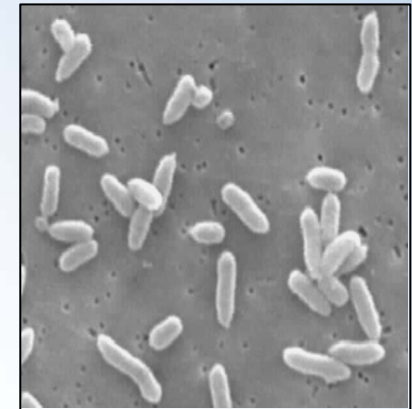
完整性检测通常只用于
膜式过滤器

细菌截留能力

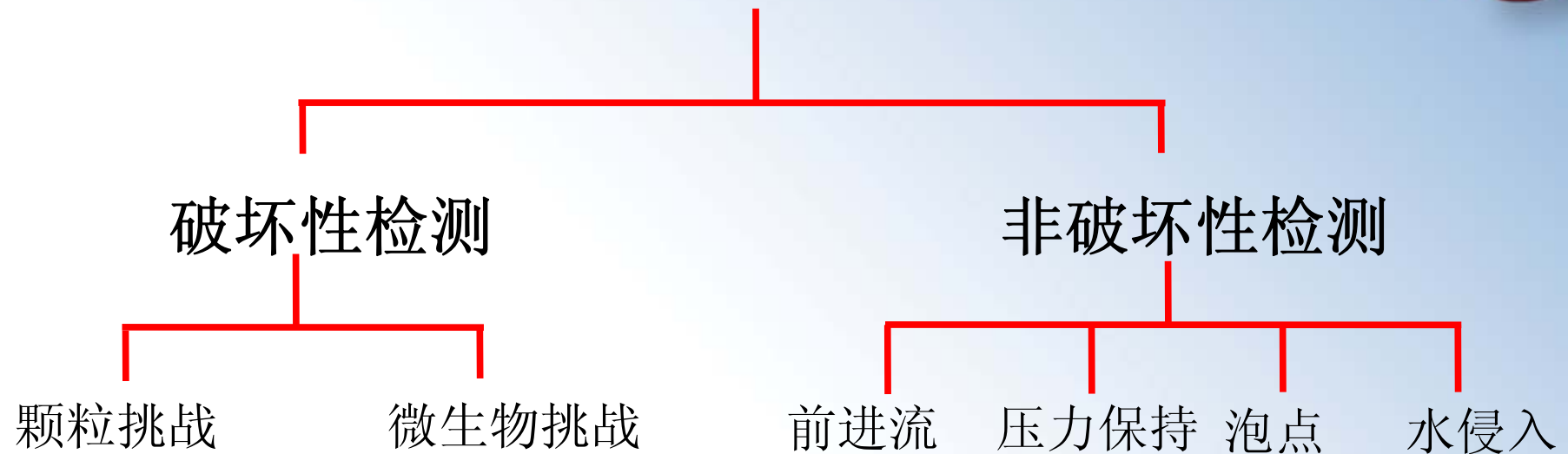
可重复从生产流体中去除所有微生物从而得到无菌流体的滤芯可以称之为合适的除菌级滤芯。这种滤芯孔径一般为0.2 μm 或者更小。

FDA无菌工艺指南2004

对于滤芯生产商来说，0.2 μm 除菌级滤芯应符合 **ASTM**（美国试验材料协会）的方法使用浓度至少为 $10^7/\text{cm}^2$ 假单孢菌细菌挑战试验



膜过滤器完整性检测类型

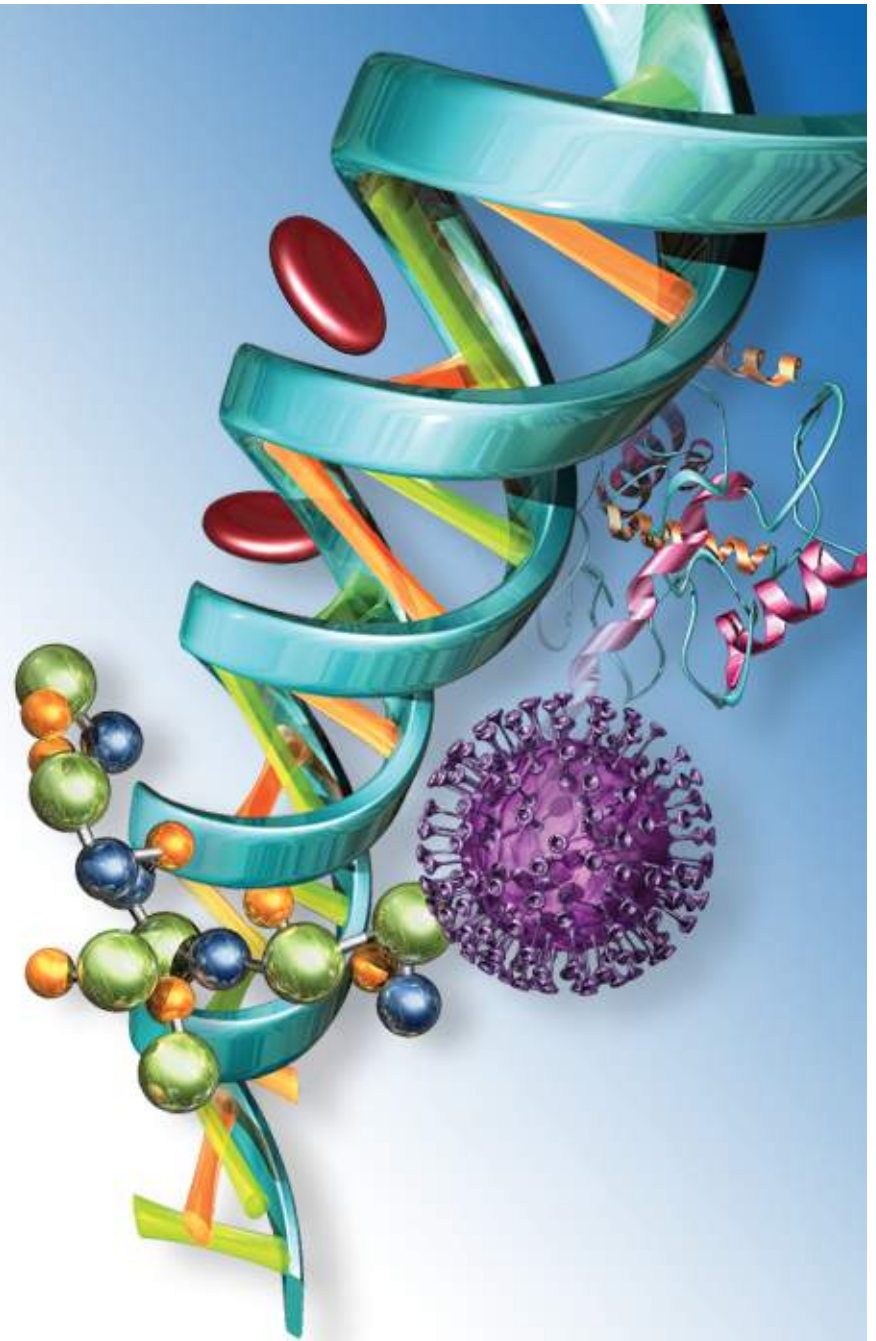


微生物拦截测试是最敏感的确证过滤除菌能力的完整性检测方法

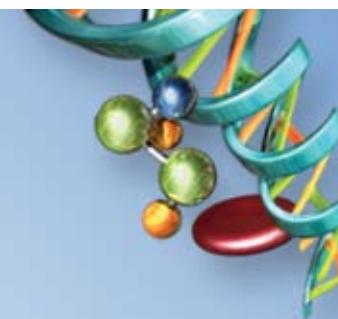
非破坏性完整性检测是对微生物拦截能力的间接反映

非破坏性方法

- 前进流
- 泡点
- 水侵入

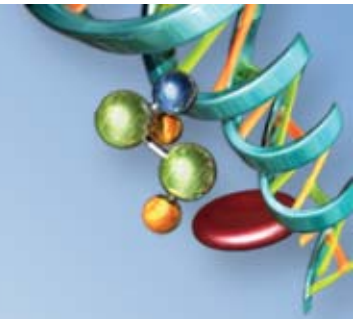


过滤器完整性检测



完整性 检测	亲水性 膜	疏水性 膜
前进流	✓	✓
泡点	✓	✓
水侵入	✗	✓

非破坏性完整性检测原理

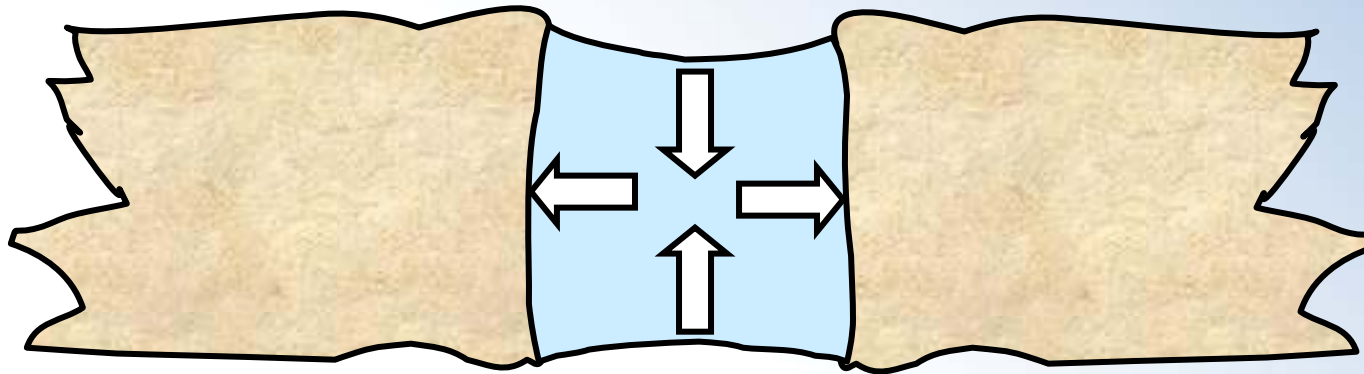
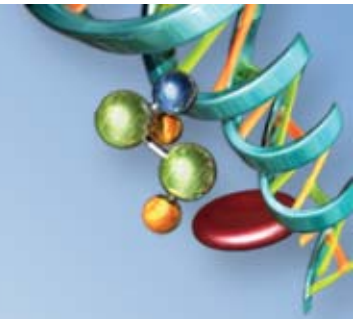


前进流（**Forward Flow**） 泡点检测（**Bubble Point**）

-----均源自相同的机理：

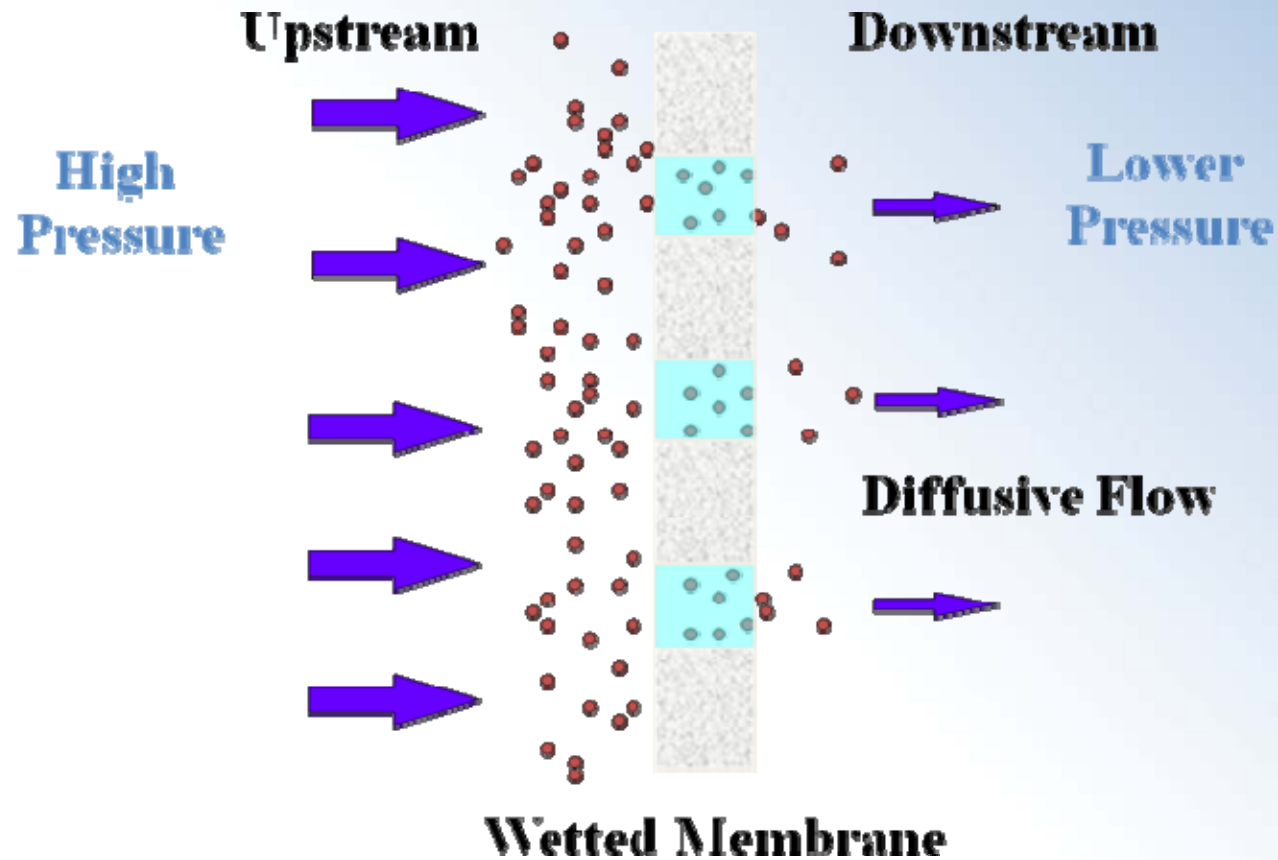
检测或观察：
从润湿滤膜的一侧向另一侧穿透的气体流量

非破坏性完整性检测原理



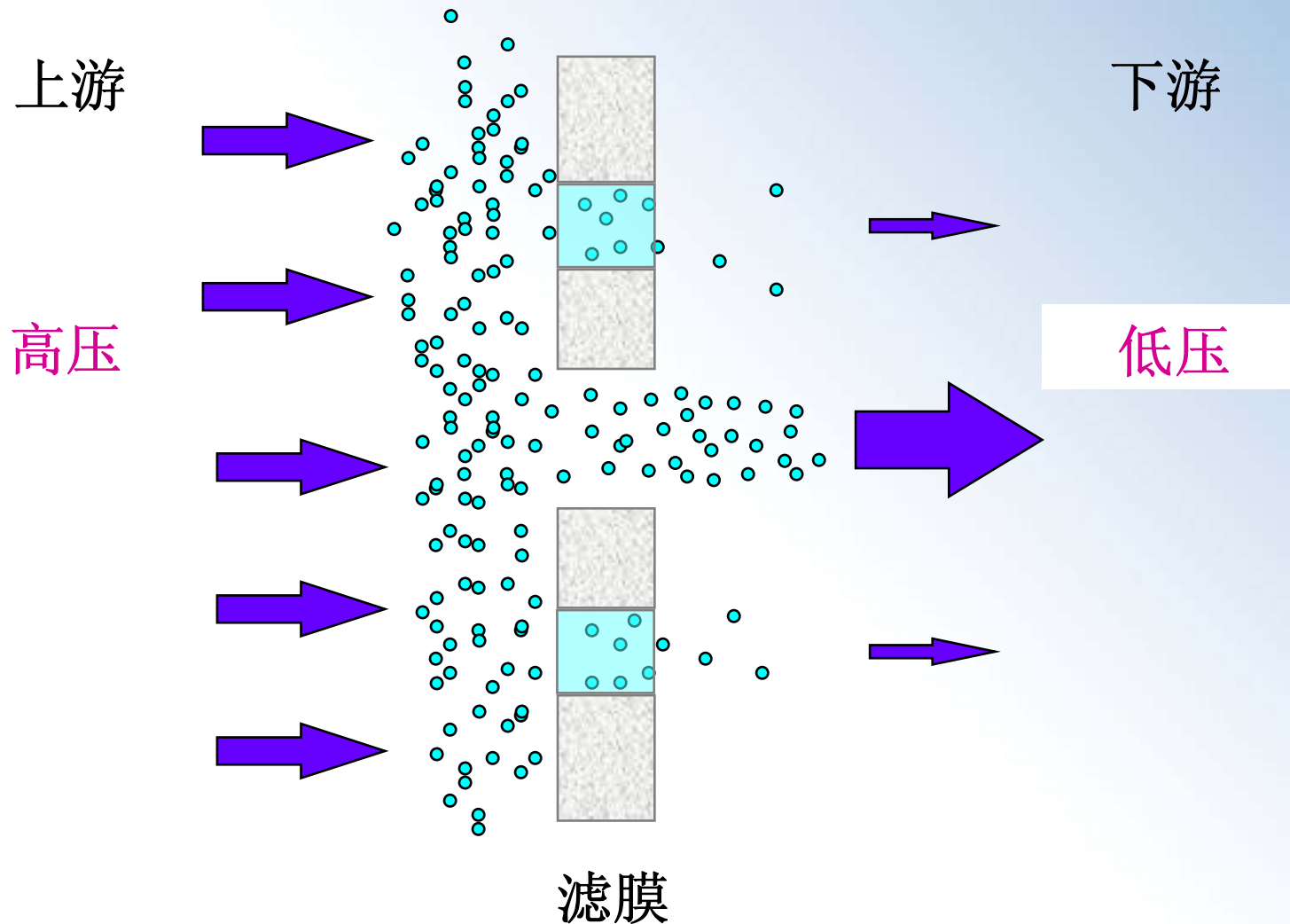
润湿液体通过界面张力的分子引力，
被牢牢锁定在微孔间隙中

原理一气体在湿润滤膜上扩散

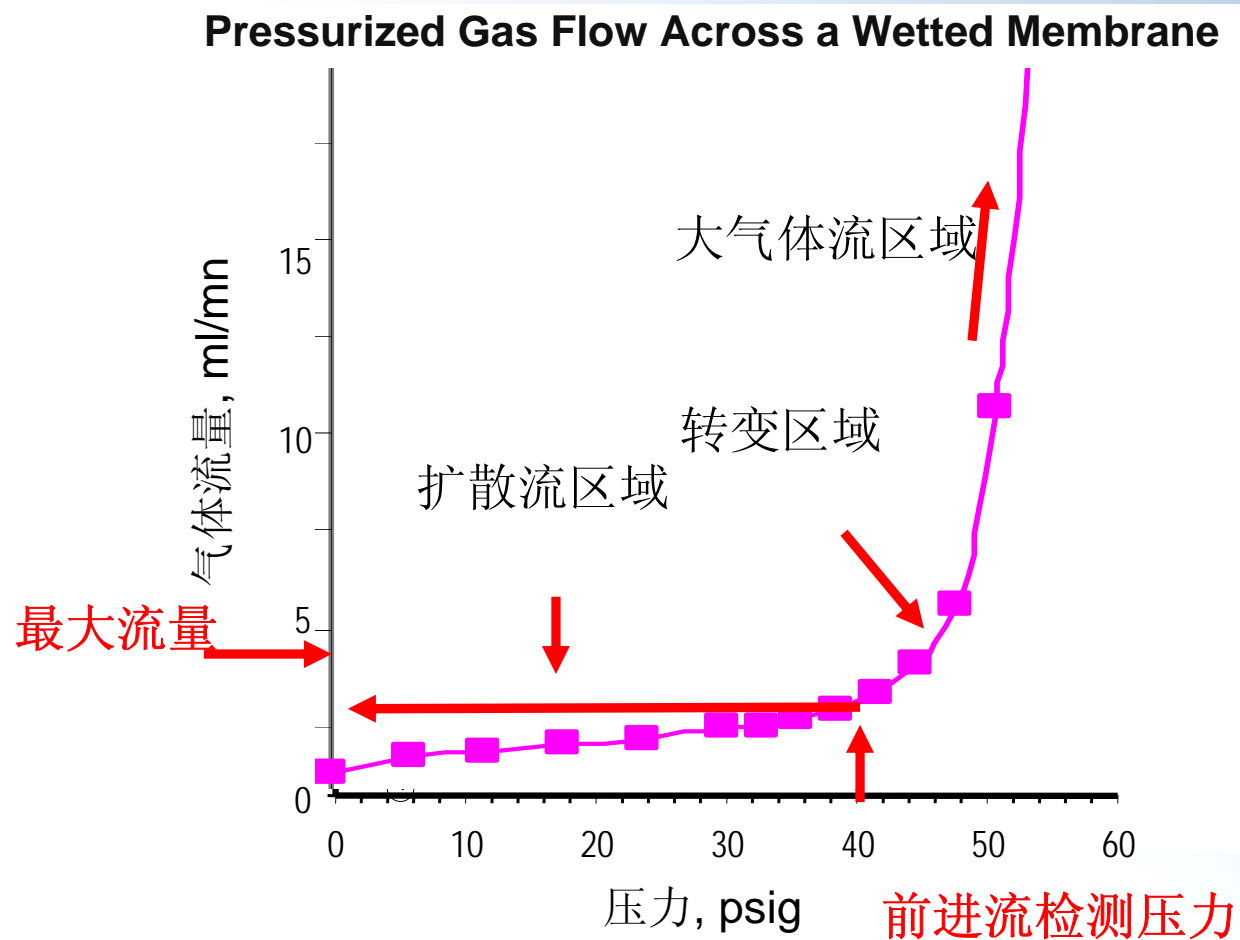


显示了气体在低压下扩散漫过湿润滤膜的孔，而液体在毛细管力的作用下留在孔里，允许“扩散流”通过。

原理一气体直接穿透滤膜破损微孔



压力 vs. 流量曲线



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

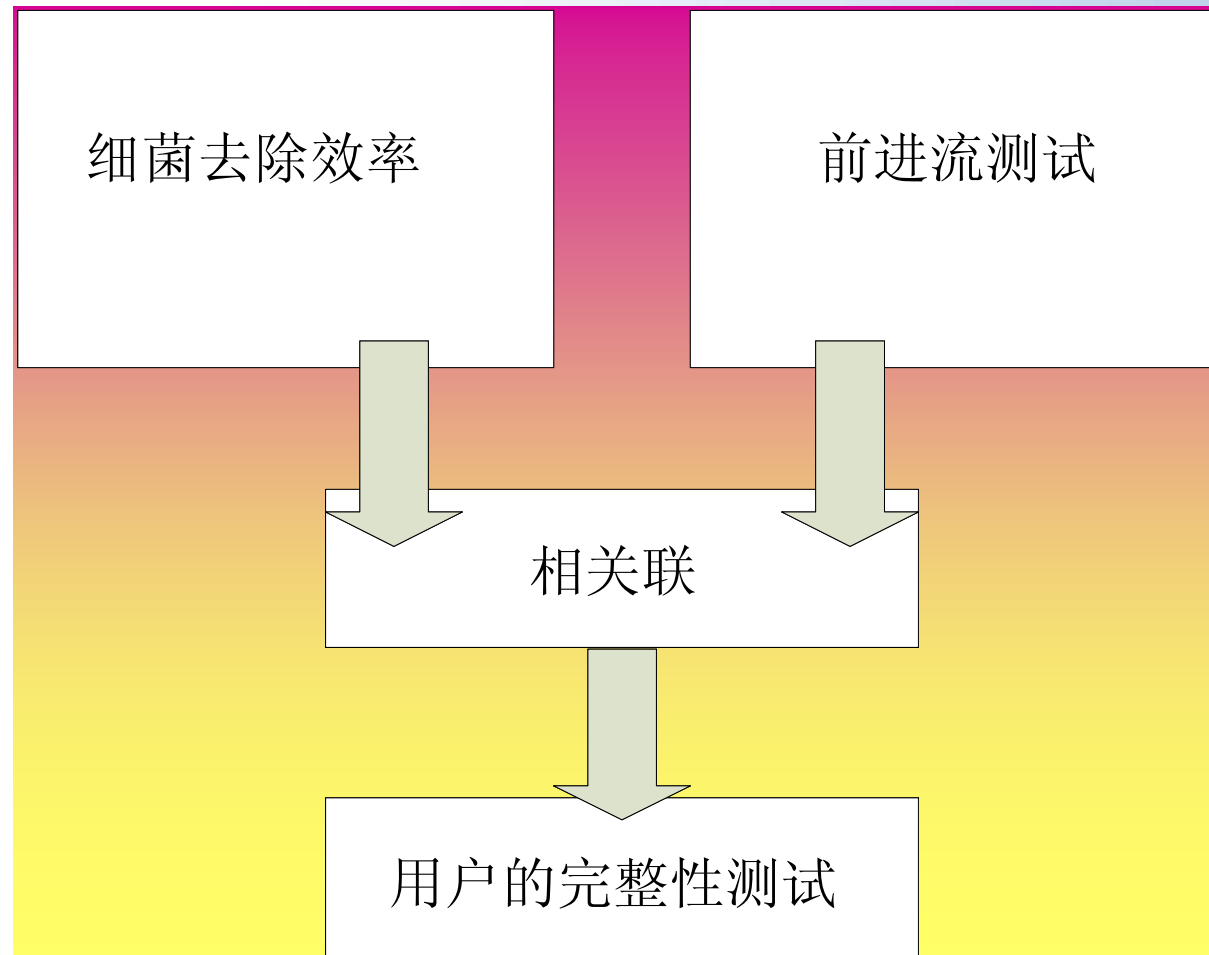
试验压力: **2760mbar / 40psi**

最大前进流: **12ml/min**

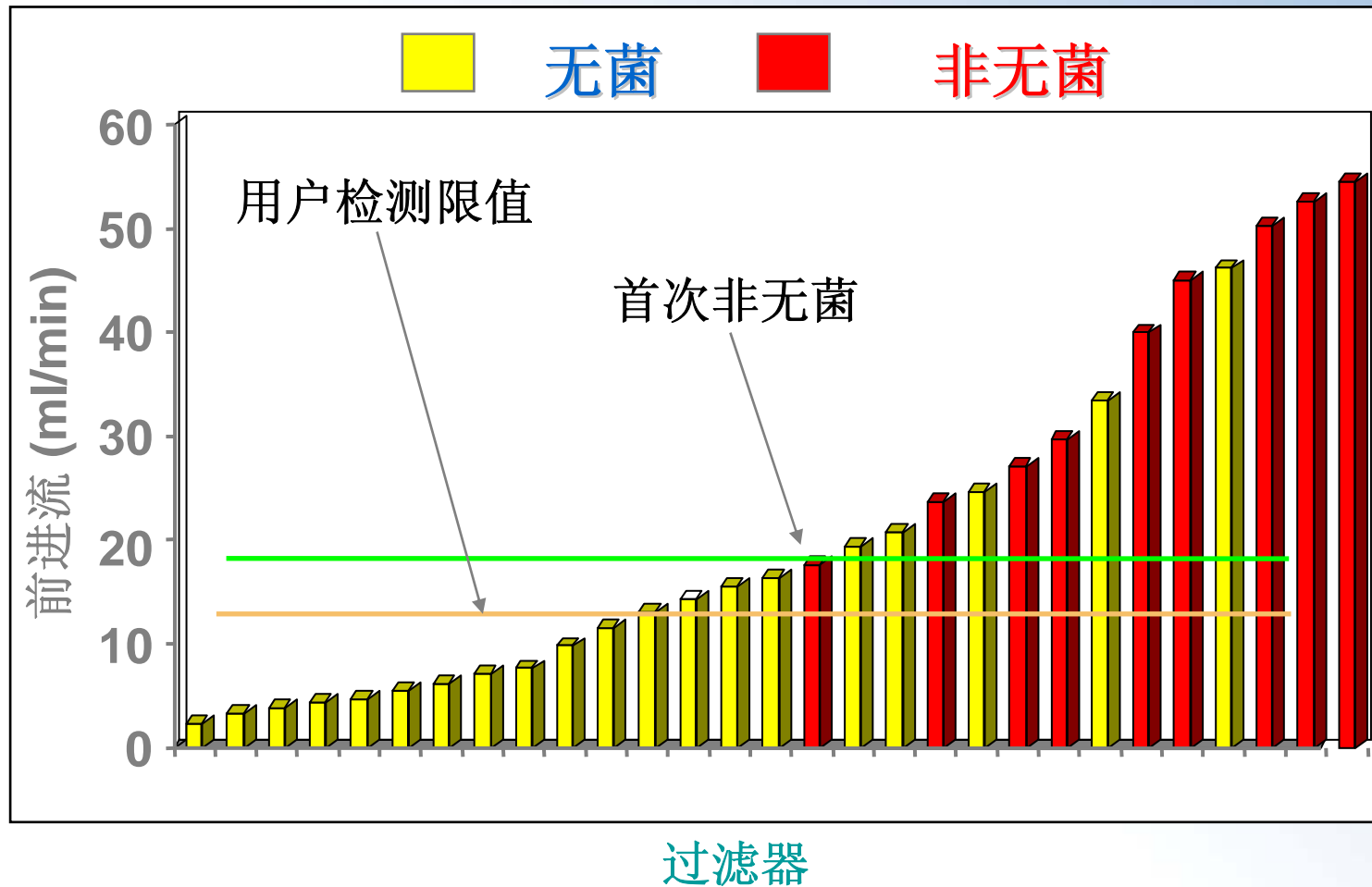
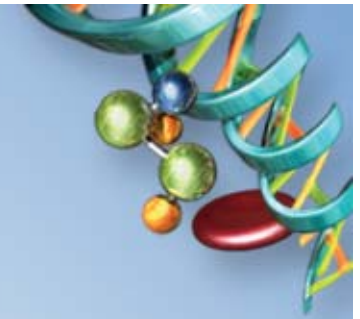
如果试验测试值 小于 最大前进流

通过

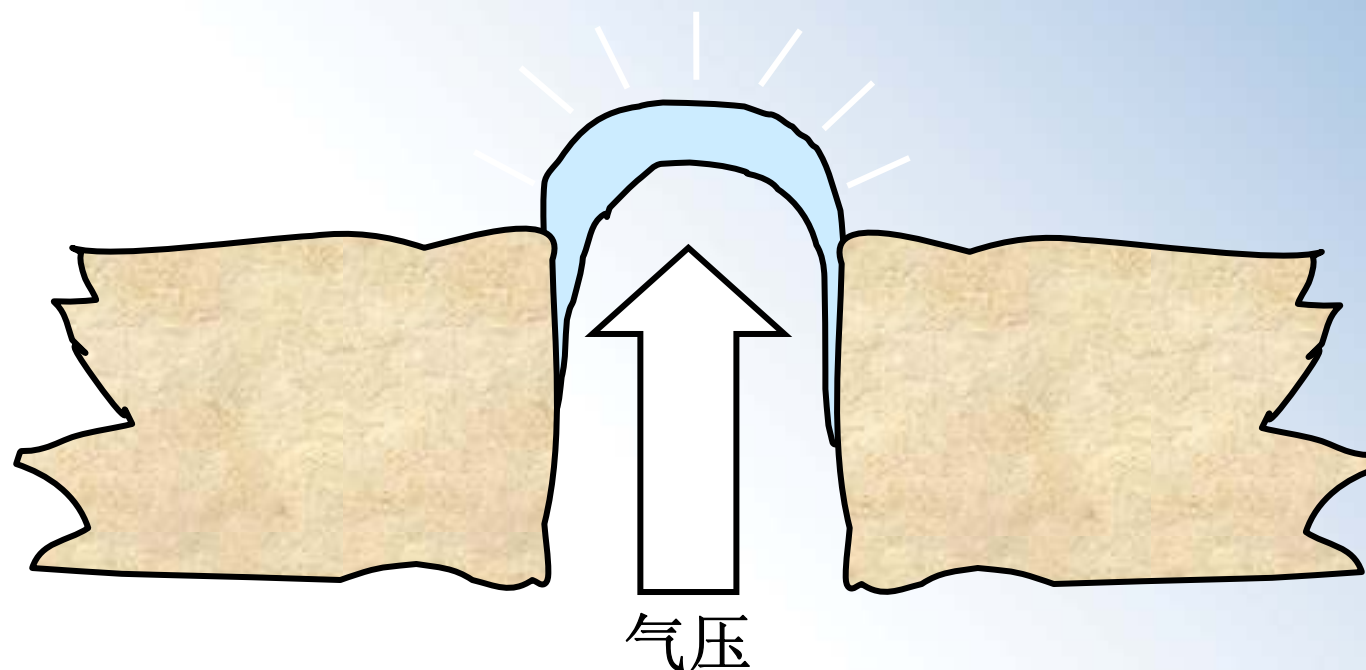
前进流和过滤器性能的关联



前进流数据和缺陷性假单胞杆菌 *B.diminuta* 截留的关联

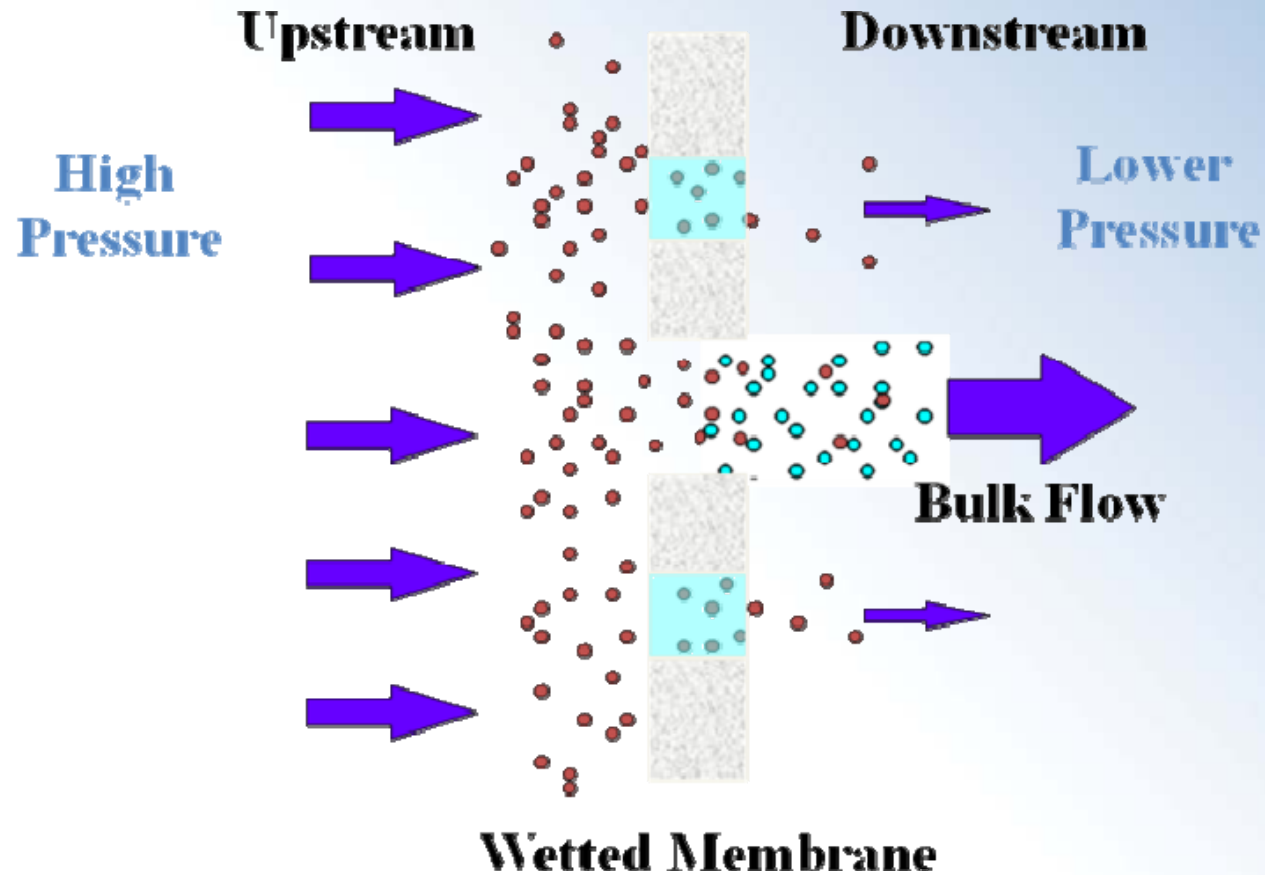


原理一表面张力的作用



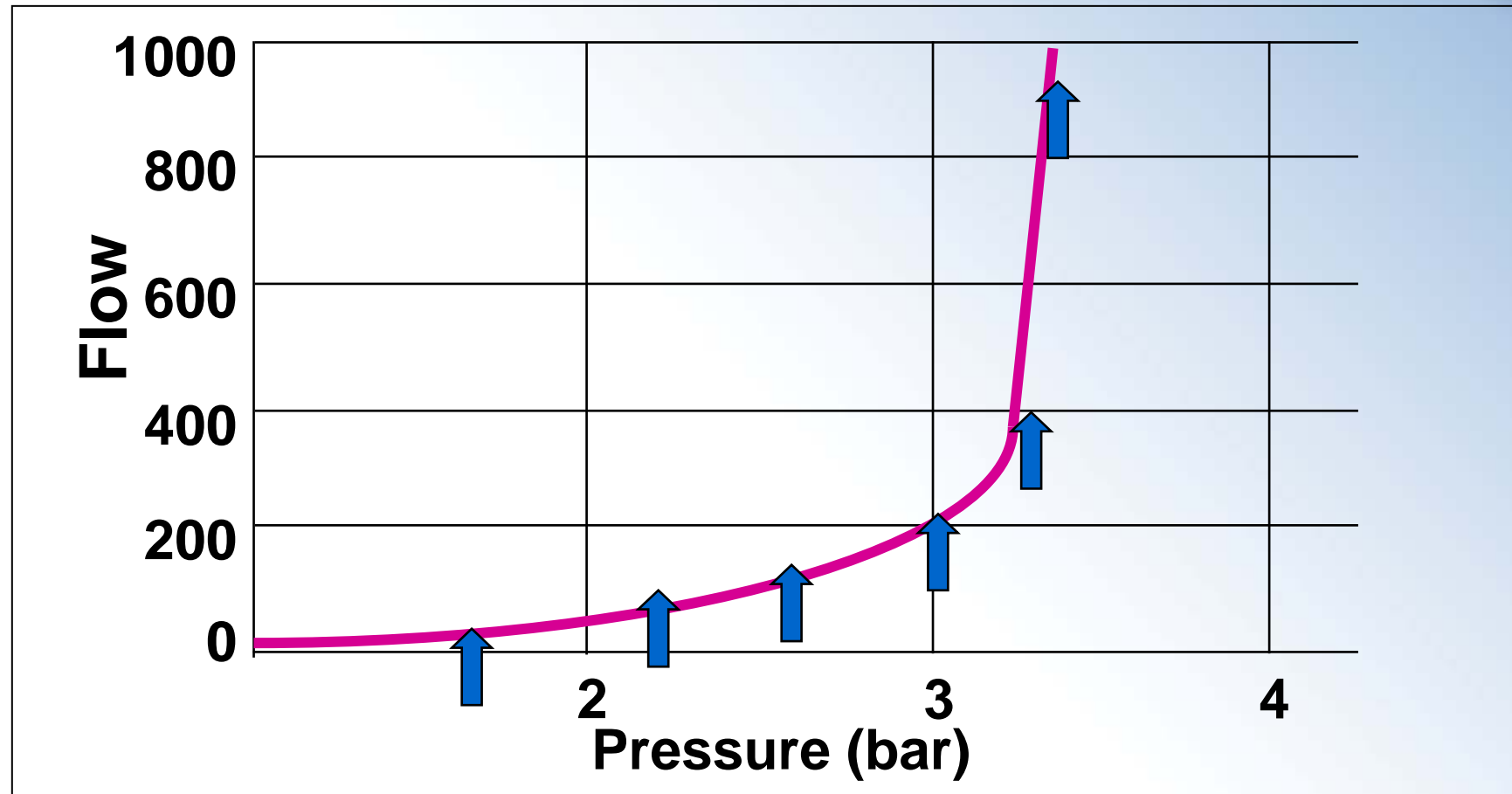
足够大的气体压力下，液体被挤出微孔....
... 定义为泡点压力 **“Bubble Point Pressure”**

湿润滤膜的泡点

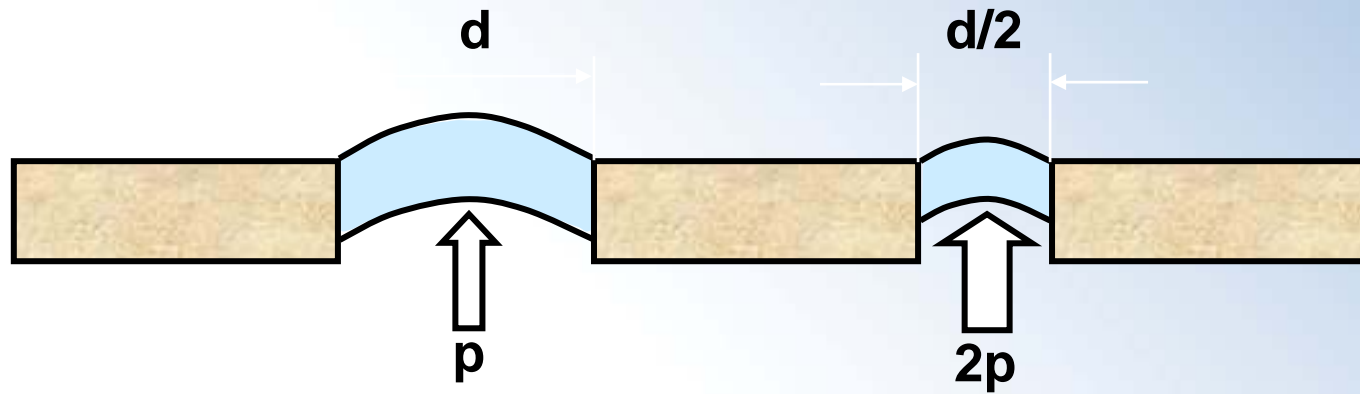


显示了气流在较高压力下穿过湿润滤膜的孔，液膜被挤出较大的那些滤孔，允许“大量气流”通过。

泡点



原理一泡点压力与孔径



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

2.10

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

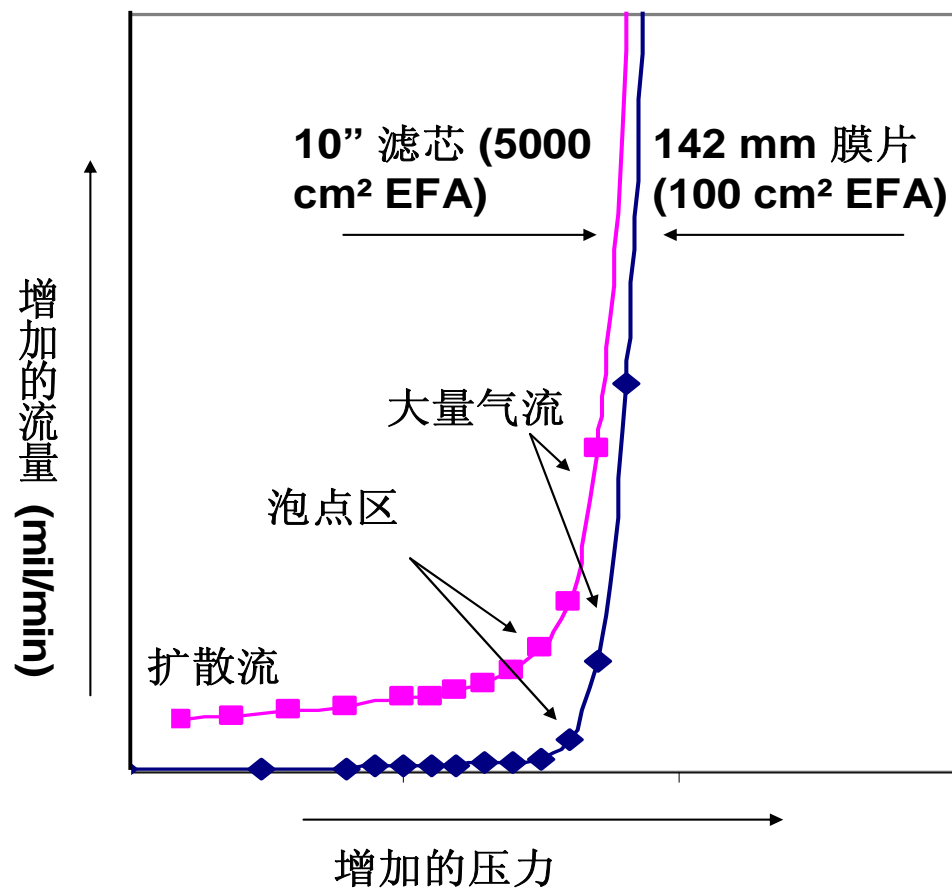
最小泡点: **3180mbar / 46psi**

如果试验测试值 大于 最小泡点

通过

膜特性曲线图

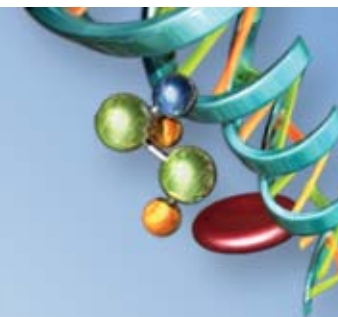
- 测量气体在压力作用下的运动情况



(被测量的气流穿过的湿润滤膜的孔隙率和分布都一样，只是测量面积不同。)

泡点应用的“局限”

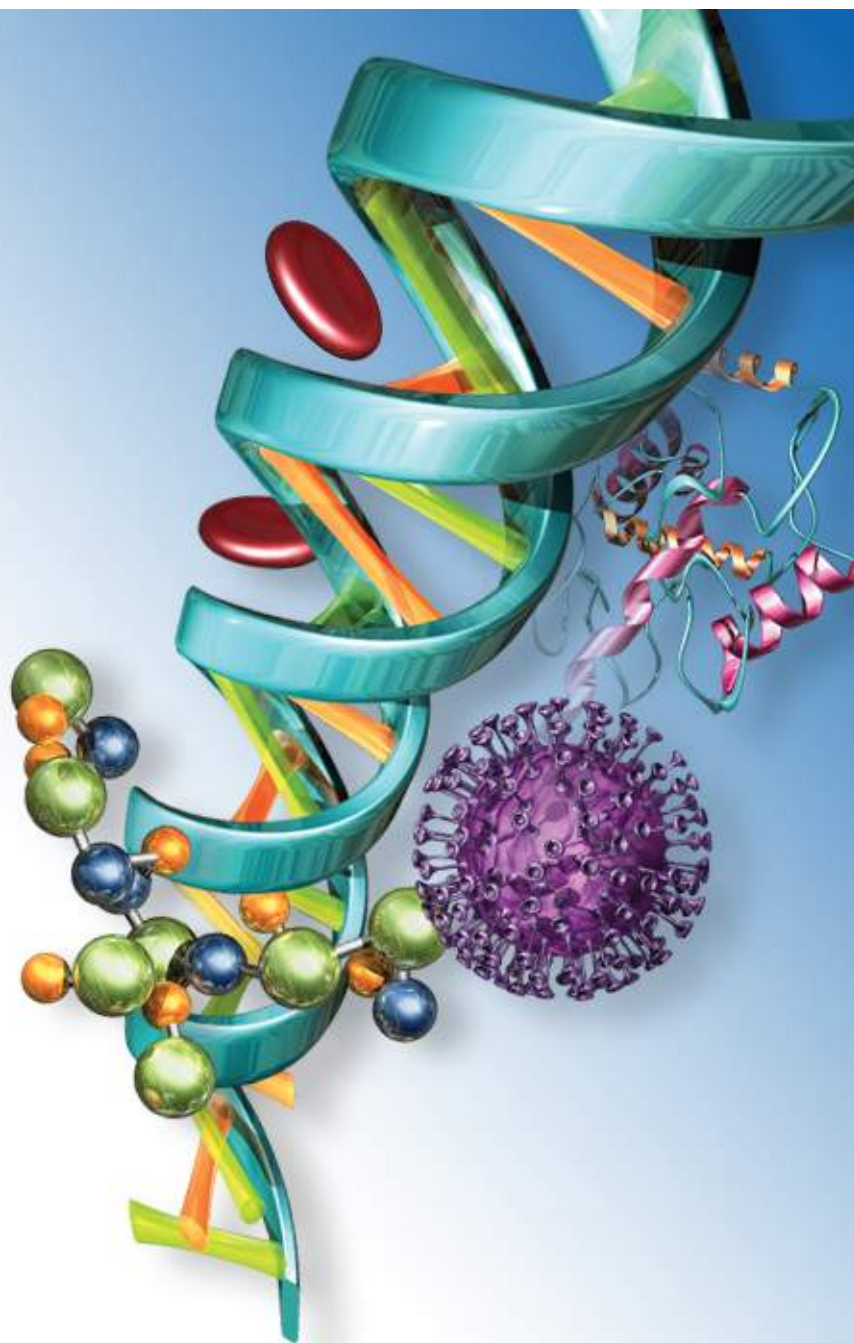
- 适合小面积膜片和滤芯
- 过滤器滤膜泡点很接近限值的情况
 - 检测终点难以确定
 - 可能导致检测误判
- 使用0.1 μm 及高精度滤芯压力可能太高
- 大面积、多芯过滤器
 - 空气扩散（前进流）流量干扰判断
 - 泡点曲线较难判断
 - 不反映过滤器面积



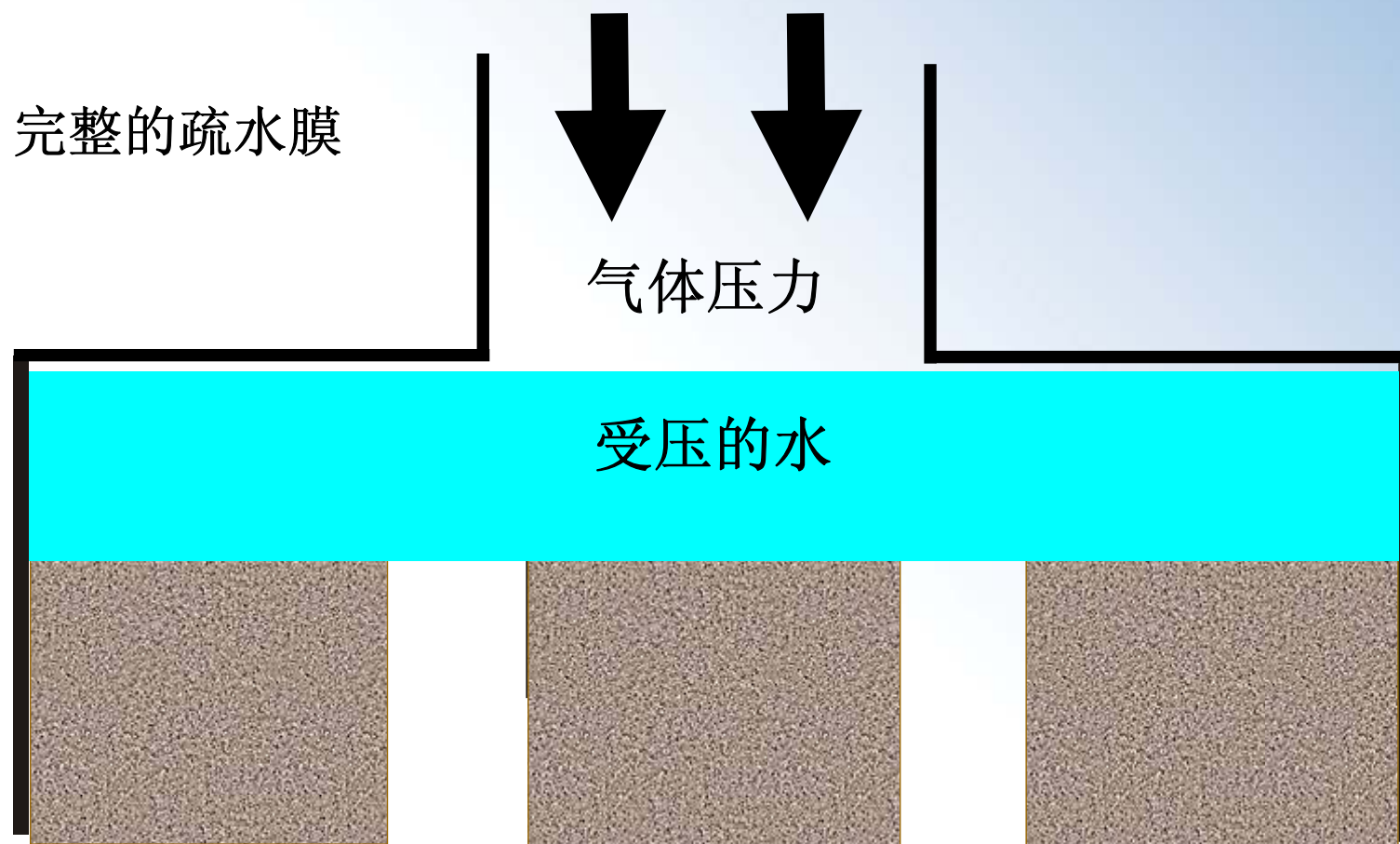


水侵入检测

—疏水性滤芯完整性检测

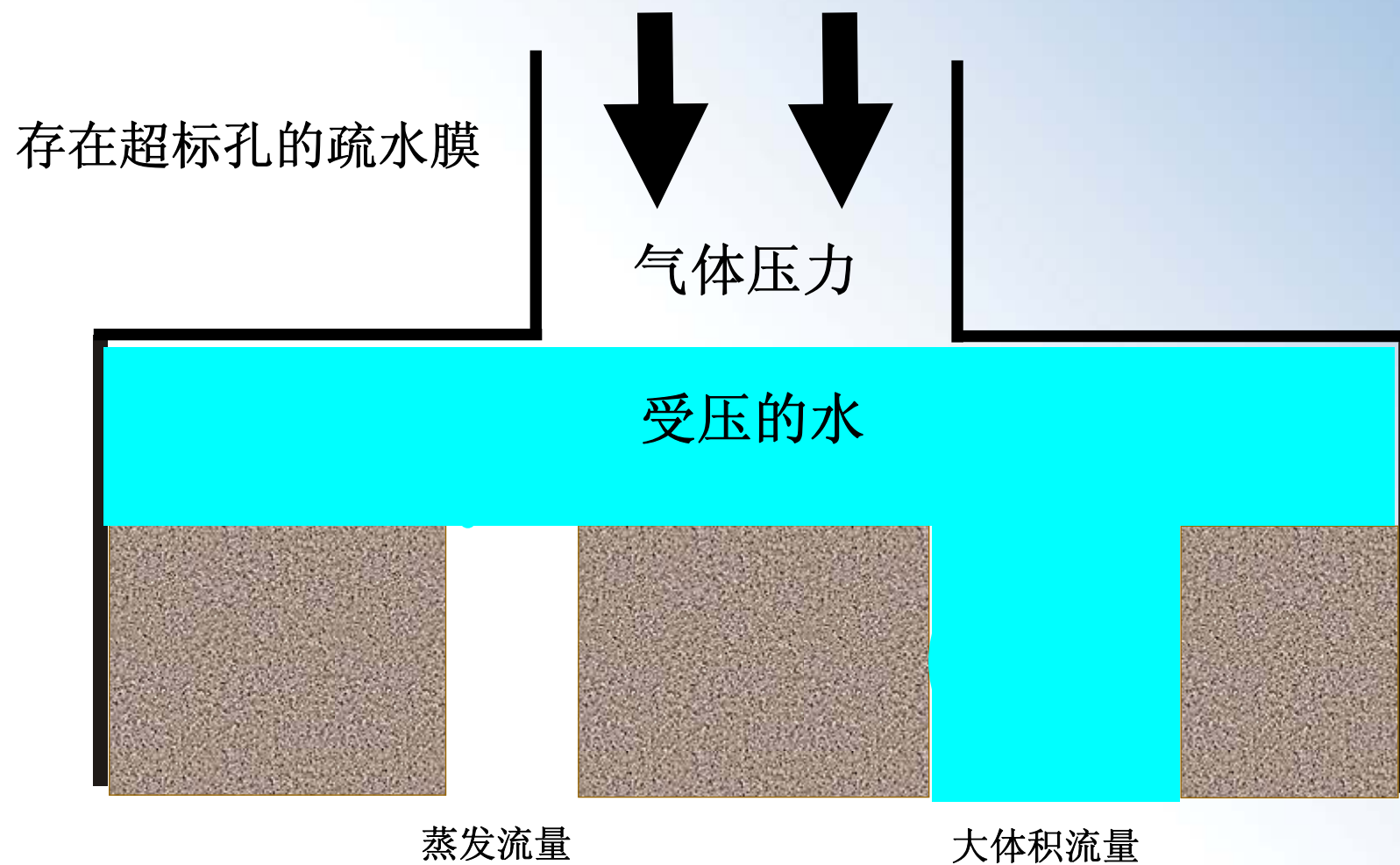


水侵入（WIT）的原理

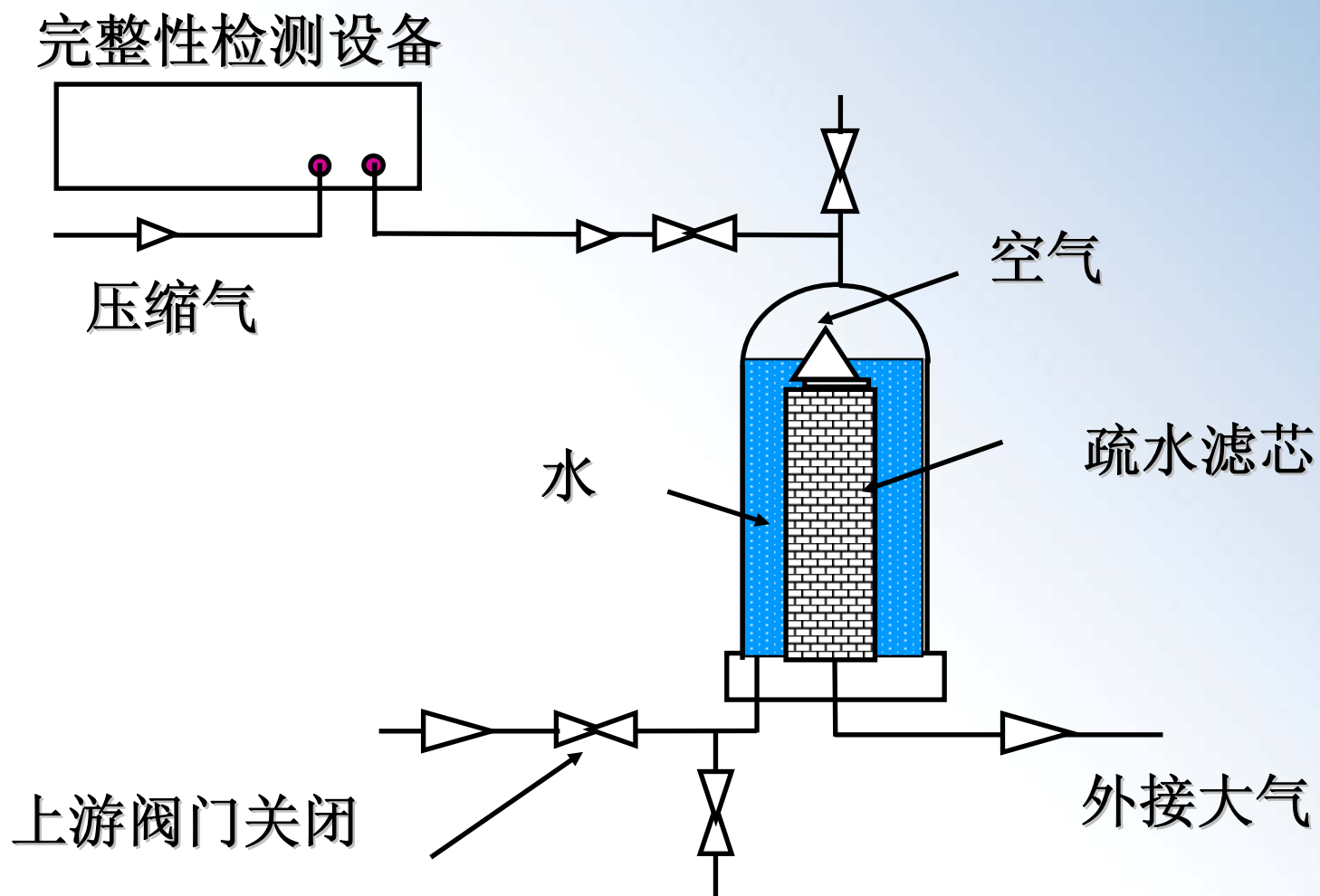


水分子的蒸发流量

水转移机理: 蒸发流量



水侵入法完整性检测



水侵入试验结果

试验参数:

滤芯型号: **AB1PFR7PV**

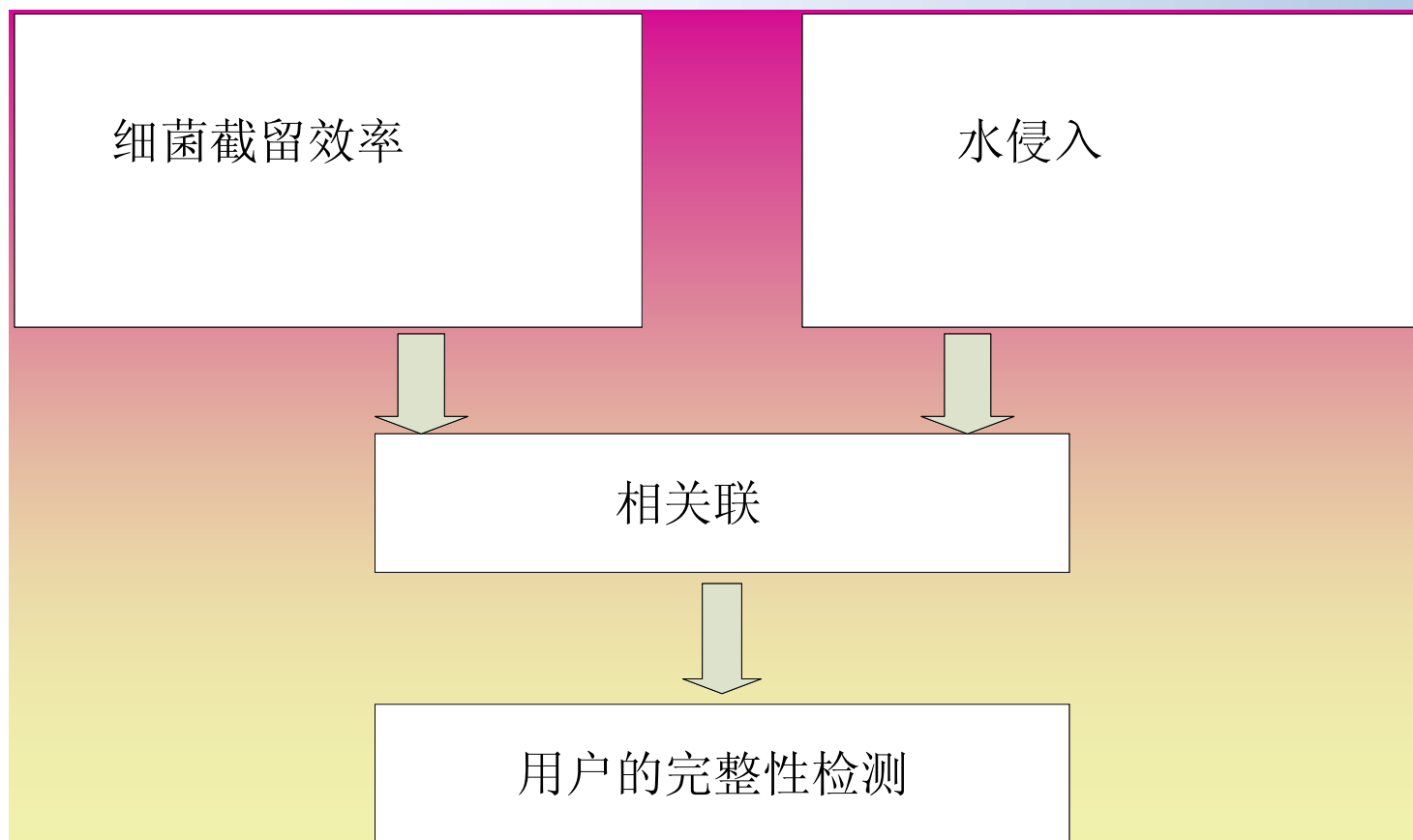
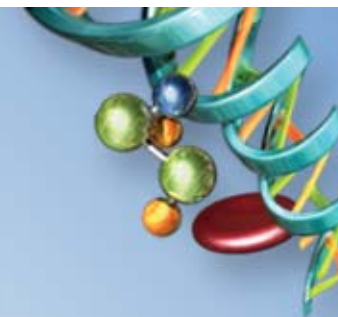
试验气体: 空气

试验压力: **2500mbar**

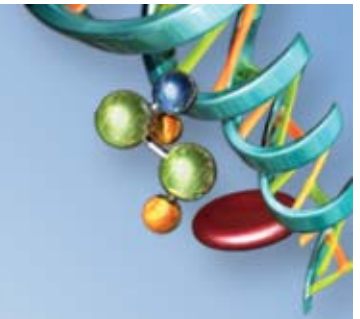
最大水侵入流量: **0.38ml/min (25°C)**

如果试验测试值 小于 最大水侵入流量
通过

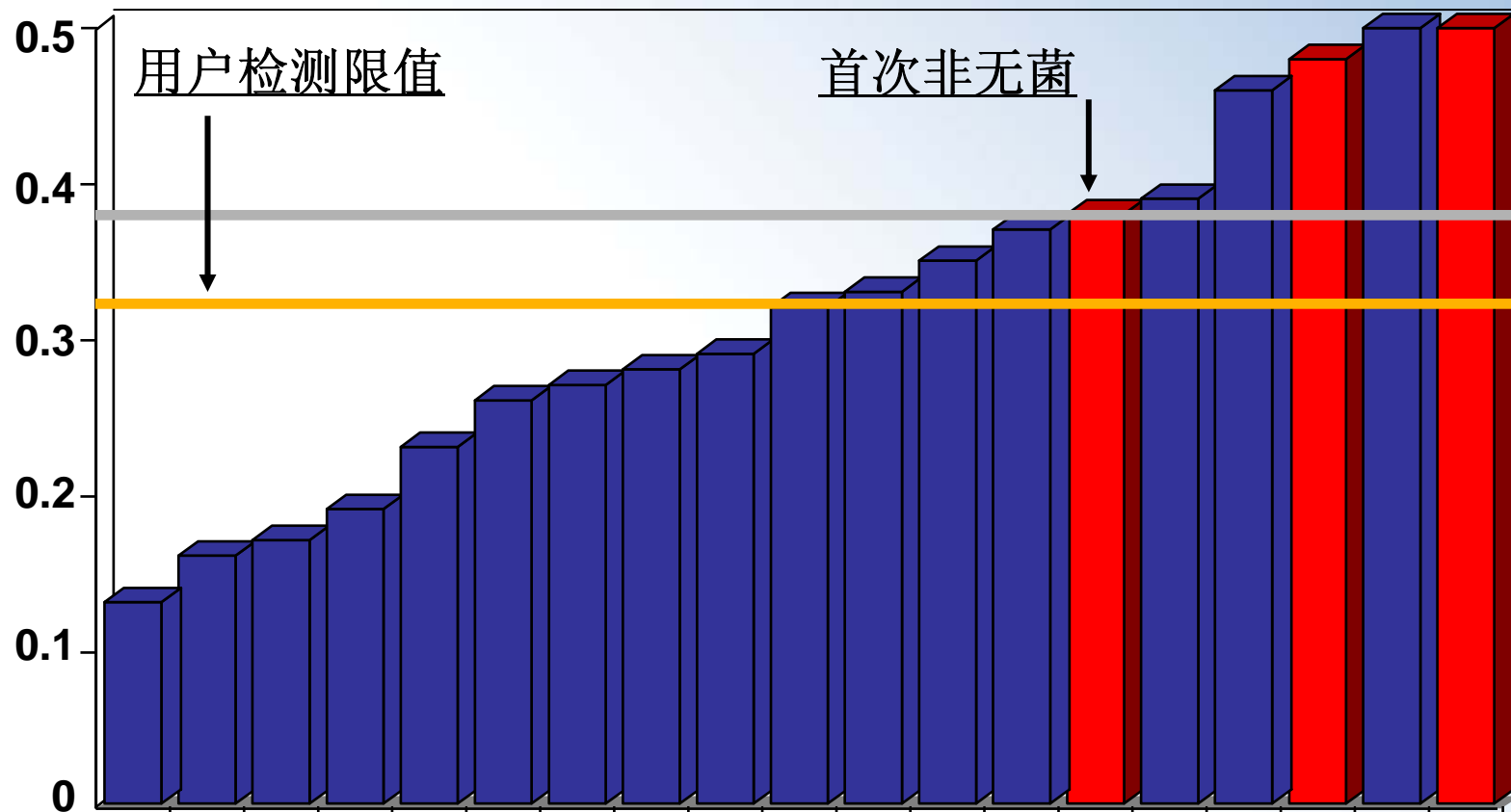
水侵入检测与过滤器性能的关联



水侵入和缺陷性假单胞杆菌 *B. diminuta* 挑战实验的关联



水流量 (mL/min)



水侵入检测

使用要求

- 疏水过滤器的完整性检测方法
 - 适合气体过滤器、呼吸器
- 检测要求
 - 过滤器必须完全干燥
 - 检测用水温度必须在20-25C
 - 过滤器上游不得有泄漏

应用特点

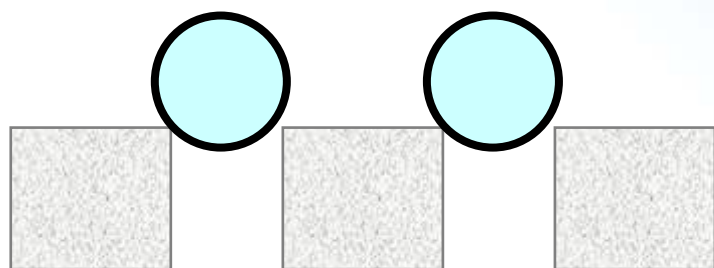
- 过滤器上游检测
- 避免使用有机溶剂润湿滤芯
- 适合在线检测
- 可对灭菌滤芯进行检测
- 检测完毕滤芯可以投入使用
- 可用完整性检测仪实现全自动检测

小结

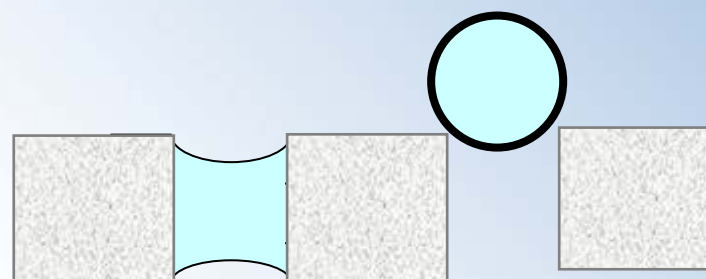
- 前进流和泡点检测是基于类似的物理原理：通过润湿膜的气体流量
- 水侵入检测是基于液态水是否穿透干燥的疏水性滤膜
- 检测结果通过表明该滤芯是完整的
- 与细菌挑战相关联，表明不仅仅是完整性检测本身，同时能反映滤出液品质（无菌性）

完整性检测液体润湿

过滤器被液体润湿程度不同



未润湿



部分润湿



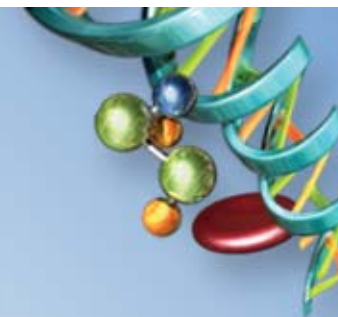
完全润湿

完整性检测润湿液体

- 标准“参考”检测流体
 - 水: 亲水性和疏水性过滤器
 - ◆ 亲水性过滤器FF/BP
 - ◆ 疏水性过滤器 WIT
 - 醇水液体: 亲水性和疏水性FF/BP
- 工艺流体 (衍生值)
 - 产品,缓冲液,等等.



产品润湿完整性检测



优点

- 无需去除水/溶剂
- 无需稀释产品
- 节省时间和成本

局限性

- 特别考虑
 - 低表面张力溶剂
 - 高变异性产品
 - 不稳定产品，如过氧化氢

过滤器润湿

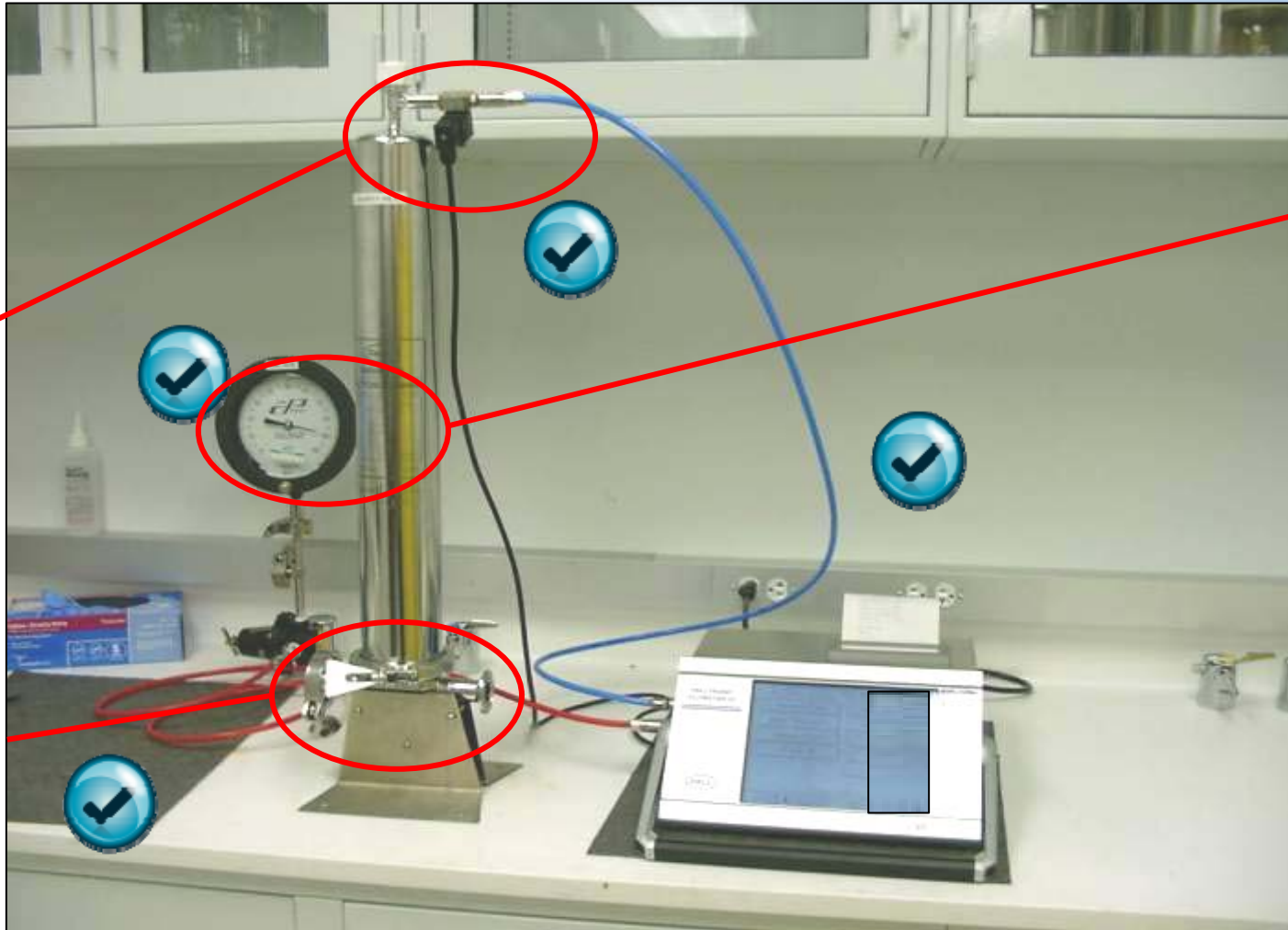
- 动态冲洗
 - 过滤器润湿的最好方法
- 背压
 - 有些情况下进行冲洗时可能需要进行下游限流
- 静态浸泡
 - 可完全润湿某些类型的的滤膜，但不推荐此法

正确连接

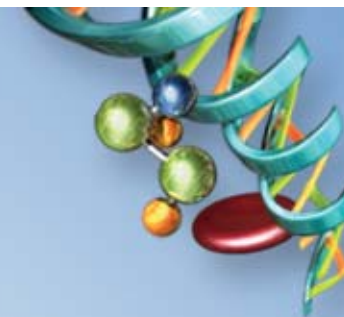
足够的运行
测试压力

外置排
气阀接
近过滤
器并且
置于顶
部

进口关
闭，出
口打开



完整性检测时用户需要考虑以下几点



- 完整性检测流体

- 压力气源

- 温度

- 过滤器供应商提供的标准限值是否与细菌挑战相关联

- 完整性测试仪

常用检测气源:

- 空气

- 氮气

温度

- 标准完整性检测在 20 ± 5 ° C（典型环境温度）进行
- 在测试期间： 温度变化不应超过 ± 1 ° C

谢谢!

Thank You!

Q&A

Tel: 021-61695671

Mobile: 13817545320

Email: Shelly_xueyun_Ren@ap.pall.com



Life Sciences



Life Sciences

Confidential