

滤芯完整性测试仪在超滤膜包完整性检测中的应用

朱华斌 时凯 姜永平 胡国保

国药集团贵州生物制药有限公司 贵州 凯里 556011

摘要:目的: 本文结合滤芯完整性测试仪的特点以及相关的技术依据, 探讨该仪器在超滤膜包完整性检测中的应用。方法: 利用完整性测试仪通过自动测量和手工测量的对比, 比较完整性测试的准确性重复性。结果: 经过测试, 利用仪器测量的结果重复性好, 测量精密度有较大的提高。结论: 利用仪器测量超滤膜包的完整性, 不仅重复性好, 满足了GMP监管要求中审计追踪的功能。

关键词: 完整性测试仪; 超滤膜包; 扩散流

完整性测试仪, 亦称滤芯完整性测试仪 (Filter integrity tester, 简称FIT), 利用的是国际公认的完整性测试技术, 对医药行业中液体, 气体的滤芯进行完整性测试, 通过泡点测试、保压测试、空气扩散法、水侵入测试判断过滤性能的一系列完整性测试^[1]。超滤技术是一种膜分离技术, 其工作原理是利用超滤膜的孔径大小, 在动力的牵引下只允许某些小分子通过, 而将其他物质截留在膜表面, 从而实现物质的分离和浓缩, 广泛应用于药品制造、制剂用水制备等^[2], 超滤膜的完整性直接影响产品的质量及产品收率。目前超滤膜包完整性测试一般采用手动空气扩散法对其进行检测, 随着制药工业生产的进步以及GMP法规要求的提升, 由原来的手工测试逐渐升级为仪器测试已经显得十分迫切和必要, 以满足计算机化系统的数据审计跟踪的要求^[3]。

1 实验仪器与材料

全自动过滤器完整性测试仪 (GSL-842型), 上海格式流体设备科技有限公司有限公司, 超滤膜 (赛多利斯, 聚醚砜10KD), 洁净压缩空气 (国药集团贵州生物制药有限公司)

2 测量原理

本仪器测量的基本原理是测量对完全湿润的过滤介质施加压力时的气流。由于孔结构和孔的大小分布通常是亚微米级的, 因此需要高灵敏度的气体流量传感器, 当对“好”的和“坏”的结构微小差别具有足够灵敏度时, 通过膜孔结构的质量流量 (mass flow) 可被测得。

当在浸润的膜的一边加压, 膜的两边就存在压差,

作者简介: 朱华斌, 1971年, 男, 主管技师, 专科学历, 研究方向: 血液制品研究, E-mail: zmdzhuhuabin@163.com (手机号: 18798521617)

通信作者: 时凯, 男, 主管技师, 本科学历, 研究方向: 血液制品研究, E-mail: shikai1@sinopharm.com

这时气体会溶解在孔中的液体中, 溶解的气体量取决于气体在这种液体中的溶解性和所受的压力。这个现象引起膜受压一侧的高溶解浓度, 以及在低压一侧的低浓度。因浓度梯度气体分子通过孔道扩散到低压侧并从低压侧的液体逸出。所以测得这些迁移的气体的气体流量被称为扩散流。

如图1所示通过一个浸润的微孔过滤介质的气体流量可以归纳分为三个区域。在低压差段, 流量的增加近乎线性, 如以对数/对数坐标作图表示的压差—流量关系; 当压力接近“气泡点”时, 因为越来越多的孔被所加压力穿透, 曲线变为非线性, 如转换流区所示; 一旦全部孔被穿透, 曲线则变为垂直线性, 如对数/对数坐标一大流量区所示。

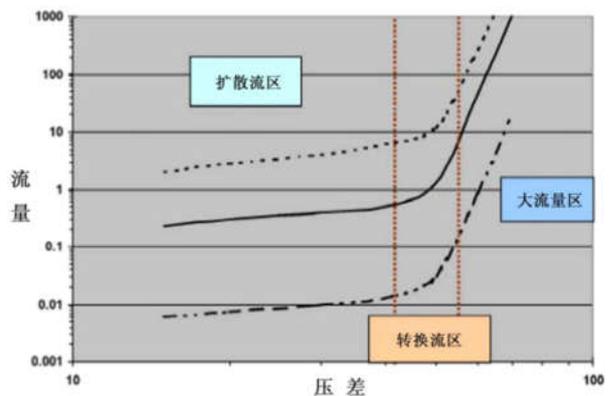


图1 压差—流量的关系

3 超滤膜包完整性测量方法

3.1 用滤芯完整性测试仪自动测量

首先确定超滤系统已经清洗好, 然后用水循环5分钟, 确保超滤膜完全润湿, 将超滤系统内的水排尽。将洁净压缩空气一端连接滤芯完整性测试仪进气端, 测试仪出口端连接超滤膜位置较高的回流端, 同时关闭超滤膜进液端 (F端) 和回流端 (R端) 阀门。如图2所示:

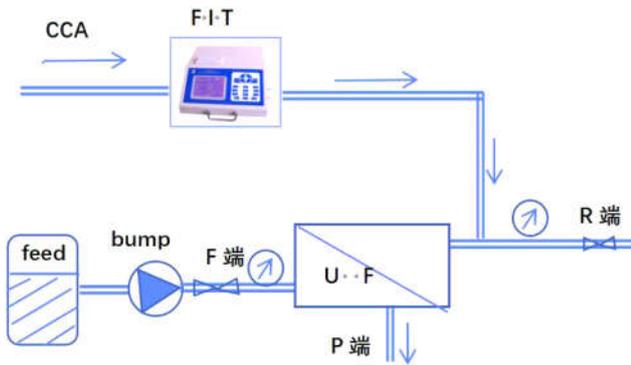


图2 滤芯完整性测试仪检测超滤膜示意图

在完整性测试仪检测选择扩散流的模式下进行参数设置：根据超滤膜包厂家说明书规定的测试压力设定测试压力，根据单块膜包最大扩散流值（ml/min）乘以总膜包块数设定膜包最大扩散流。设置完成后按“启动”键开始检测。检测完成后，系统会自动打印测试结果。

3.2 人工手动测量

按照图2所示连接，润湿超滤膜后排出膜包中的水，根据超滤膜说明书规定的测试压力用减压阀调整进气压

力，当稳定一段时间后，让膜包内残留的水排出。测量并记录气压、温度和从透过端出来的气体流量。气体流量可用气体流量计测量或如图所示测量一定时间内在倒置的灌满水的量筒中有多少体积水被排走。如图3所示：

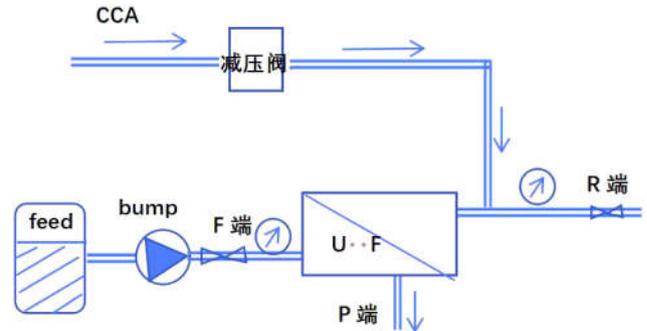


图3 手动完整性检测的示意图

4 检测结果

本次测试超滤器为赛多利斯公司的超滤膜，截留分子量为10KD，共40块，单块膜包最大扩散流值（ml/min）为50（详见表1）超滤膜最大扩散流值（ml/min）为2000。测试结果见表2：

表1 赛多利斯超滤膜技术参数

Sartocube® Ultrafiltration Cassettes

Membrane material	Nominal molecular weight cutoff [NMWCO]	Order number	Effective filtration area [m ²]	pH stability	Thermal sterilization	Maximum p _{feed} [bar] at 20°C	Maximum temp. [°C] for continuous operation	Air diffusion value [ml/min] at p _{feed} = 14.5 psi 1 bar	Integral Frame	Preservation ¹⁾
Polyether-sulfone (PESU)	1 kD	3021460935E-BSW*	3.5	1-14	No	4	50	≤ 50	PVDF	Glycerin
	5 kD	3021462935E-BSW*	3.5	1-14	No	4	50	≤ 50	PVDF	Glycerin
	8 kD	3021463435E-BSW*	3.5	1-14	No	4	50	≤ 50	PVDF	Ethanol
	10 kD	3021463935E-BSW	3.5	1-14	No	4	50	≤ 50	PVDF	Ethanol
	Albumin	302146AL35K-BSW	3.5	1-14	No	4	50	≤ 50	PVDF	Ethanol
	30 kD	3021465935E-BSW	3.5	1-14	Yes	4	50	≤ 50	PVDF	Ethanol
	50 kD	3021465035E-BSW	3.5	1-14	No	4	50	≤ 50	PVDF	Ethanol
100 kD	3021466835E-BSW	3.5	1-14	Yes	4	50	≤ 50	PVDF	Glycerin	
300 kD	3021467935E-BSW	3.5	1-14	Yes	4	50	≤ 50	PVDF	Glycerin	

表2 两种检测方法结果

检测方法	检测结果 (ml/min)					均值	RSD (%)	T值	P值
	1	2	3	4	5				
手动检测	70.48	55.35	66.45	66.15	55.78	62.84	10.92	2.22	0.14
仪器检测	56.45	55.65	56.05	55.86	56.16	56.034	0.54		

从“表1”和“表2”结果表明采用手动检测和仪器检测不存在显著差异，但采用手动检测误差大重现性

差，仪器检测误差小精度高。

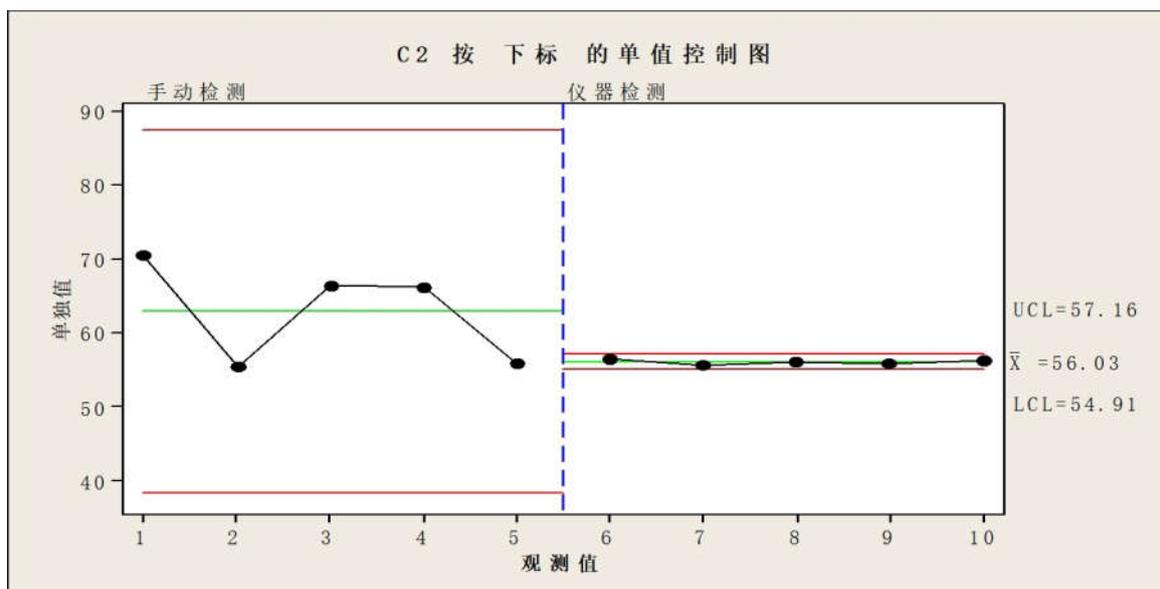


图4 两种检测结果观测值

5 讨论

手动检测的优点是适合超滤膜包面积小的,对比仪器测试操作难度较低。由于存在扩散误差对于相对面积过大的超滤膜包灵敏度低且相对结果误差大,并且结果易受观察者经验,测量熟练程度有关。

仪器检测完整性优点在于它能适用于不同规格的超滤膜包,仪器程序多,检测功能强,仪器可以打印出多种结果能够避免描述性错误,并且实验过程和结果重现率对比手工测试上有明显的提高,同时避免了对下游装置的污染。缺点是对于操作者的操作要求比较高。

综上所述,完整性测试仪对超滤膜包的应用,可以

大大提高完整性测试仪对超滤膜包完整性的精密度和减少了因人为操作熟练程度和失误带来的误差,同时满足了GMP监管要求中审计跟踪的功能。

参考文献

- [1]黎细落.关于完整性测试仪流量校准的探讨[J].电子测试,2022,(01):107-109.
- [2]刘隽湘.《输血疗法与血液制剂》[M].人民卫生出版社,1996:240-244.
- [3]药品生产质量管理规范(2010年修订)[J].中华人民共和国卫生部公报,2011,(02):3-29.