

## 两种除菌级疏水性过滤器完整性测试方法的比较

柯志鸿, 饶小平, 周承芳, 韩惠强, 陈锦珊\* (解放军第一七五医院, 厦门大学附属东南医院, 漳州 363000)

**摘要** 目的: 比较两种除菌级疏水性过滤器完整性测试方法, 提出适用性的建议及需要把握的要点, 旨在为同行开展此类工作提供参考。方法: 阐述无菌制剂生产过程中除菌级过滤器的法规要求, 较全面地比较起泡点测试法与水侵入测试法的基本原理、影响因素及其在应用中的优劣性。结果: 两种方法基于相同测试原理, 适用限制条件略有不同, 均能有效保证除菌过滤系统的完整性, 降低制药质量风险。结论: 水侵入测试法不需要引入有机溶剂等低表面张力溶液进行润湿, 操作简便, 更适宜于医院无菌制剂生产过程除菌级疏水性过滤器的完整性测试。

**关键词:** 无菌制剂; 药品生产; 疏水性过滤器; 完整性测试; 起泡点测试法; 水侵入测试法; 除菌过滤

中图分类号: R95 文献标识码: A 文章编号: 1002-7777(2018)09-1207-04

doi:10.16153/j.1002-7777.2018.09.008

### Comparison of Integrity Test Method of Two Sterilization Level Hydrophobic Filters

Ke Zhihong, Rao Xiaoping, Zhou Chengfang, Han Huiqiang, Chen Jinshan\* (The 175th Hospital of PLA, The Affiliated Southeast Hospital of Xiamen University, Zhangzhou 363000, China)

**Abstract Objective:** To compare integrity test method of two sterilization level hydrophobic filters, to put forward suggestions for their applicability and the key points to be grasped in order to provide references for peers to carry out similar work. **Methods:** The regulatory requirements for sterilization level filters used in the process of sterile preparations were discussed. The basic principles, influencing factors, as well as advantages and disadvantages of the bubble point test and water intrusion test were compared. **Results:** The two methods were based on the same test principle. The applicable restriction conditions were slightly different. Both methods can effectively guarantee the integrity of the sterilizing filtration system and reduce the pharmaceutical quality risk. **Conclusion:** The water intrusion test does not require the introduction of the organic solvent or other low-surface-tension solvents for wetting. As a result, it is easy to be carried out and more suitable for the integrity test of the sterilization level hydrophobic filters used in the production process of the sterile preparations in hospitals. **Keywords:** sterile preparations; pharmaceutical production; hydrophobic filter; integrity test; bubble point test; water intrusion test; aseptic filtration

在药品无菌制剂生产过程中,过滤作为降低或者去除微生物负荷的一种技术手段,对保证产品质量具有重要作用。目前,除菌过滤工艺已被广泛运用于无菌制剂生产中,除菌级过滤器的无菌过滤效果即截留细菌的能力取决于过滤器的特性及完整性测试的结果<sup>[1-2]</sup>。因此,选择合适的除菌过滤器以及适当的完整性测试方法至关重要,笔者结合工作实践对除菌级疏水性过滤器两种常用的完整性测试方法进行了比较与探讨,供同行参考。

## 1 除菌级过滤器的法规要求

除菌级过滤器是指在工艺条件下每平方厘米有效过滤面积能够截留 $10^7$ cfu的缺陷性假单胞菌的过滤器,且下游滤液(或滤气)无菌<sup>[3]</sup>。我国《药品生产质量管理规范(2010年修订)》(简称新版GMP)无菌药品附录第七十五条规定: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<sup>[4]</sup>。《欧盟药品GMP指南》指出:应该在使用前检查除菌过滤器的完整性,并且在使用后应当立即用适当的方法,如起泡点、扩散流或压力保持试验等方法进行测试确认<sup>[5]</sup>。美国注

射剂协会(PDA)技术报告26版要求过滤器及过滤系统在使用前及使用后均需要进行完整性测试<sup>[6]</sup>。

除菌级过滤器完整性测试包括确认过滤器的正确安装、灭菌消毒前后过滤器完整性、过滤孔径、滤芯损坏程度、滤芯制造规格及其过滤效果<sup>[7]</sup>,检测O形环、垫圈、密封垫是否存在泄漏,以确定过滤器是否完好。因此,除菌级过滤器完整性测试既是制药企业及医院制剂部门内控标准的需要,也是产品质量风险管理的关键点。

## 2 除菌级疏水性过滤器两种完整性测试方法比较

### 2.1 基本原理比较

起泡点测试法基于分子表面张力和毛细管原理,与微生物挑战性试验具有直接相关性。滤膜被润湿液润湿后,液体占据过滤孔,润湿液会被固定在毛细孔内,在已润湿滤膜一侧施加一定压力,气体挤出滤膜最大孔中液体所对应的压力即是起泡点压力。起泡点值是在80%滤膜泡点压力下,计算过滤器上游体积,通过测量在加压补气情况下的气体流量而得到的,可依据气体流曲线判断起泡点拐点<sup>[8]</sup>。原理示意图见图1。

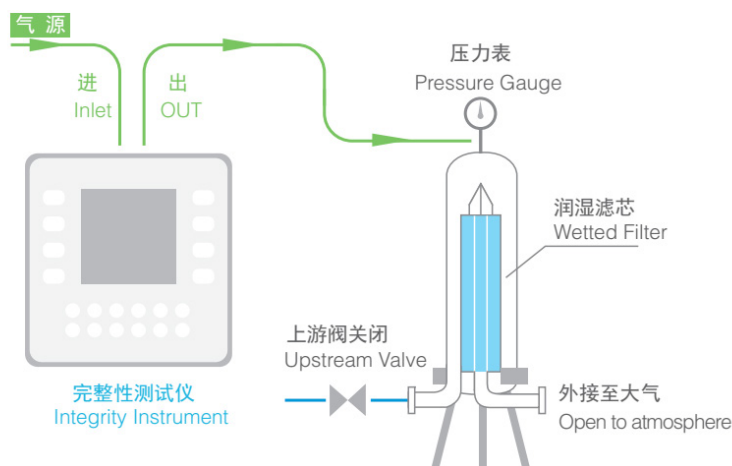


图1 起泡点测试法原理示意图

水侵入测试法,又称挤水法,同样基于分子表面张力和毛细管原理,符合美国食品药品监督管理局(FDA)除菌级疏水性过滤器完整性测试要求,水流指标与微生物挑战性试验关联。水侵入测试法操作步骤类似扩散流测试法,但检测时需在过滤器上游注满水,简单定义为把水挤入疏水性膜最大孔

的最小压力差<sup>[9-10]</sup>,制药企业一般以一定压力测定水流量的方式测试水侵入值。原理示意图见图2。

### 2.2 影响因素及优劣性比较

起泡点测试法与水侵入测试法的影响因素及优劣性各异,见表1。

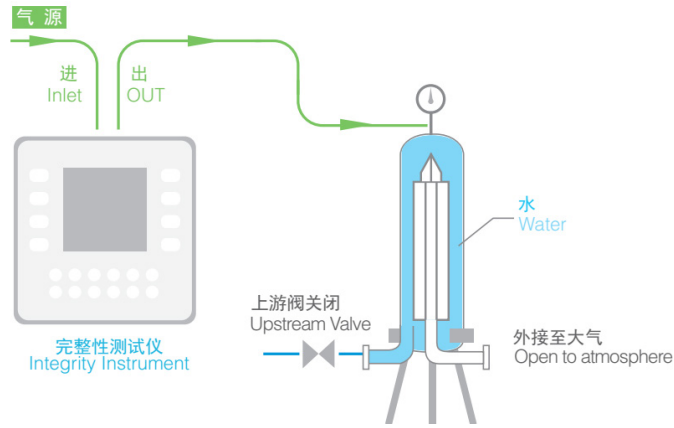


图2 水侵入测试法原理示意图

表1 起泡点测试法与水侵入测试法影响因素及优劣性比较

项目	起泡点测试法	水侵入测试法
测试条件	<ul style="list-style-type: none"> <li>①滤芯需润湿，润湿液表面张力是泡点压力值的决定因素。</li> <li>②润湿液一般为有机溶剂或有机溶剂混合液。</li> <li>③操作环境在(22±2)℃较稳定。</li> <li>④润湿液的更换会改变润湿接触角，产生不同的泡点值。</li> <li>⑤相同孔径但滤膜材料不同，泡点值不同。</li> <li>⑥气源为药用无菌无油压缩空气。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>①水侵入测试法不存在润湿步骤。</li> <li>②充盈液体为符合相关洁净程度要求的去离子水(注射用水或纯化水)。</li> <li>③水温应控制在20~25℃<sup>[11]</sup>。</li> <li>④由于滤膜、水的相对一致性，润湿接触角不变。</li> <li>⑤要求强疏水性且干燥的滤芯。</li> <li>⑥气源为药用无菌无油压缩空气。</li> </ul>
操作注意事项	<ul style="list-style-type: none"> <li>①重新润湿时，可用动态冲洗替代静态浸润并应控制润湿液的温度<sup>[12]</sup>。</li> <li>②需要平稳的加压过程，升压速度不同可致泡点值各异。</li> <li>③要考虑滤膜与润湿液的化学兼容性。</li> <li>④更换润湿液或以产品药液作为润湿液，需要合理的试验设计<sup>[13-15]</sup>，确定其完整性测试的泡点值和测试程序。</li> <li>⑤若滤膜上残留具有一定表面活性剂能力的药液结晶或杂质，可影响表面张力。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>①滤芯因高温在线灭菌可被部分润湿导致测试失败，可烘干重新测试。</li> <li>②要求高灵敏度的压力传感器，需要比较长时间的压力稳定和测试时间。</li> <li>③检测结束后，应及时排气释放滤器中的压力，防止水倒灌，以免造成仪器损坏。</li> <li>④充盈液体时，应注满滤器上游，减小滤器上游容积测量误差。</li> </ul>
优劣性	<ul style="list-style-type: none"> <li>①需配制润湿液、润湿冲洗等，步骤较繁杂，要求安全可靠的设备与测试环境，在线操作性较差。</li> <li>②气压过大容易损坏滤膜。</li> <li>③润湿液含有机溶剂，具有一定腐蚀性、挥发性、可燃性。</li> <li>④润湿液残留涉及清洁验证，同时增加洁净室环境污染风险。</li> <li>⑤润湿液一般为有机溶剂或有机溶剂混合液，成本较高。</li> <li>⑥多芯组件测试时，总扩散流(或总气体流量)可能会掩盖其中某一支不合格滤芯的测试参数。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>①操作较简便，灵敏度高，重现性好，具有良好的在线操作性。</li> <li>②安全性较高，不会对滤芯造成损坏。</li> <li>③去离子水具有良好的物理化学稳定性。</li> <li>④去离子水清洁无污染。</li> <li>⑤充盈液为去离子水，成本低。</li> <li>⑥可同时测试多支滤芯完整性。</li> </ul>

### 3 讨论

#### 3.1 合理选择测试方法

不同测试方法的选择需依据法规要求、技术支持、过滤器特性、测试环境、工艺条件等方面进行综合评估,以达到检测操作上的便捷性和高效性,有效保证除菌过滤系统的完整性,降低制药质量风险。起泡点测试法适用于疏水性偏弱的过滤器,其滤膜包括聚偏二氟乙烯膜(PVDF)、聚丙烯(PP)、聚乙烯(PE)等,为确保测试结果的准确性,滤膜过滤面积应小于 $2000\text{ cm}^2$ <sup>[9]</sup>。润湿液、润湿步骤、清洁验证、在线测试等因素对其在除菌级疏水性过滤器完整性测试的运用上有所限制。水侵入测试法不需要引入有机溶剂等低表面张力溶液进行润湿,在完整性测试结束后稍微烘干即可投入使用,操作简便,更适宜于医院无菌制剂生产过程除菌级疏水性过滤器的完整性测试。但水侵入测试法仅适用于以强疏水性的聚四氟乙烯膜(PTFE)为滤膜的过滤器,对疏水性偏弱的滤膜,因滤膜可部分被润湿,其测试结果存在偏差。

#### 3.2 注意把握四个要点

笔者结合医院制剂工作实践,认为完整性测试在无菌制剂生产过程的运用中,应注意把握以下四点:(1)尽可能采取在线测试,以降低设备对接带来的潜在风险;(2)尽可能采用自动测试,以降低滤器下游污染风险<sup>[16]</sup>;(3)尽可能在相对低级别洁净区测试,适当降低完整性检测仪的消毒清洁标准,以利于仪器的保养;(4)尽可能固定检测区,固定气源水源供给条件,减少操作人员的发尘量,保证洁净室的无菌环境。

#### 参考文献:

- [1] 许真玉. 注射剂过滤除菌工艺的讨论[J]. 首都医药, 2014, (14): 83-85.  
[2] 赵静, 王忠宝. 浅谈除菌滤芯在注射剂生产中的应用

[J]. 机电信息, 2017, (8): 45-48.

- [3] 徐扬. 过滤器的选择及其在制药领域的运用分析[J]. 健康之路, 2017, 16(9): 233-234.  
[4] 卫生部. 卫生部令 第79号 药品生产质量管理规范(2010年修订)[S]. 2010.  
[5] 国家食品药品监督管理局药品认证管理中心. 欧盟药品GMP指南[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2008.  
[6] 郑军, 郑金旺. 除菌过滤器完整性检测及风险评估[J]. 医药工程设计, 2011, 32(4): 30-33.  
[7] 王建军. 过滤除菌工艺与应用探讨[J]. 化工与医药工程, 2016, 37(3): 18-23.  
[8] 陆春宁, 郭宇明. 完整性测试气体泡点(拐点)BP值问题的综合分析[J]. 轻工科技, 2016, (3): 44-46.  
[9] 朱玉洁, 梁毅. 无菌过滤系统完整性测试方法探讨[J]. 机电信息, 2010, (20): 15-19, 26.  
[10] 熊熊, 张捷. 膜过滤器在位完整性测试仪的开发[J]. 医药工程设计, 2008, 29(2): 20-27.  
[11] 郭宇明, 陆春宁. 无菌药品生产除菌过滤完整性测试常见问题的解决方法[J]. 轻工科技, 2016, (2): 30-32.  
[12] 孙莉莉. 除菌级过滤器完整性测试失败解决方案[J]. 化工管理, 2016, (6): 93.  
[13] 田宏伟. 以丁醇为润湿介质的除菌过滤器完整性测试研究[J]. 医药工程设计, 2010, 31(3): 16-19.  
[14] 黄晓丽, 宋雅丽. 以乙醇为润湿介质的除菌过滤器完整性测试研究[J]. 河北化工, 2012, 35(10): 33-35, 41.  
[15] 刘悦. 使用过滤溶媒作为润湿液进行除菌过滤泡点验证[J]. 黑龙江科技信息, 2013, (17): 5.  
[16] 唐敬军. 除菌过滤器完整性检测方案及风险评估[J]. 机电信息, 2017, (20): 15-19, 34.

(收稿日期 2017年9月19日 编辑 王雅雯)