

Pall[®] Emflon[®] PFR 滤芯验证手册

目录

第一部分. 概述 4

1. 简介 4
2. 结论摘要 4

第二部分. 去除效率研究 6

1. 使用*Brevundimonas diminuta*液体挑战试验进行微生物验证 6

- 1.1 简介 6
- 1.2 方法摘要 8
- 1.3 结果 10
- 1.4 结论 13
- 1.5 其他形式Emflon PFR过滤器的微生物验证 15

2. 使用*Brevundimonas diminuta*的气溶胶细菌截留测试 22

- 2.1 简介 22
- 2.2 方法总结 22
- 2.3 结果 23
- 2.4 结论 24

3. 长期气溶胶微生物挑战测试 25

- 3.1 简介 25
- 3.2 方法总结 25
- 3.3 结果 27
- 3.4 结论 28

4. 噬菌体和孢子的气溶胶挑战测试 29

- 4.1 简介 29
- 4.2 方法总结 29
- 4.3 结果 30
- 4.4 结论 31

5. 氯化钠气溶胶挑战试验 32

- 5.1 简介 32
- 5.2 方法总结 32
- 5.3 结果 33
- 5.4 结论 33

第三部分 物理特性验证 34

1. 蒸汽灭菌耐受性 34

- 1.1 简介 34
- 1.2 方法总结 34
- 1.3 结果 35
- 1.4 结论 37

2. 过氧化氢蒸汽耐受性 38

- 2.1 简介 38
- 2.2 方法总结 38
- 2.3 结果 39

2.4 结论 39

3. 热空气耐受性 40

3.1 简介 40

3.2 方法总结 40

3.3 结果 40

3.4 结论 42

4. 空气流量/压差特性 43

4.1 简介 43

4.2 方法总结 43

4.3 结果 43

4.4 结论 44

5. 水流量/压差测量 45

5.1 简介 45

5.2 方法总结 45

5.3 结果 45

5.4 结论 45

第四部分.溶出物和生物安全性测试 46

1. Emflon PFR过滤器的溶出物测试 46

1.1 简介 46

1.2 方法总结 46

1.3 结果 47

1.4 结论 48

2. Emflon PFR 滤芯组件的生物安全性测试 48

2.1 简介 48

2.2 方法总结 49

2.3 结果 49

2.4 结论 49

附录 1 50

第一部分 概述

1. 简介

该报告提供的是颇尔公司除菌级 Emflon PFR 滤芯的验证数据。Emflon PFR 过滤器采用专利的 PTFE 滤膜，专为空气和气体的除菌应用而设计。Emflon PFR 过滤器也可以适用于一些液体过滤。

本报告旨在帮助过滤器客户达到制药业监管部门的验证要求。

2. 结论摘要

第二部分. 去除效率研究

根据 FDA 指南中关于采用无菌工艺（1987）生产无菌产品的规定，Emflon PFR 过滤器使用 *Brevundimonas diminuta* (ATCC 19146) 进行液体挑战性测试，测试结果表明 Emflon PFR 过滤器对液体的截留效率为每平方厘米 10^7 *Brevundimonas diminuta*。

已证明前进流和水侵入法是适用于 Emflon PFR 过滤器的非破坏性完整性测试法，并且已经建立相关液体细菌挑战性测试的测试参数。

针对典型的生产用过滤器，我们还进行了各种气溶胶微生物挑战试验。这些试验表明 Emflon PFR 过滤器截留高含量的气溶胶细菌、噬菌体、孢子和氯化钠颗粒。气溶胶挑战数据摘要如下：

Aerosol Challenge Suspension	Direction of Flow During Challenge Test	Result
<i>Brevundimonas diminuta</i> (ATCC 19146)	Forward ('out to in')	$T_R^* > 2.29 \times 10^9$
<i>Brevundimonas diminuta</i> (ATCC 19146)	Reverse ('in to out')	$T_R^* > 3.10 \times 10^8$
<i>Brevundimonas diminuta</i> (ATCC 19146)	Forward – 30 day test	$T_R^* > 6.8 \times 10^{10}$
Bacteriophage PP7	Forward	$T_R^* > 2.4 \times 10^{11}$
Bacteriophage MS-2	Forward	$T_R^* > 2.3 \times 10^{11}$
<i>Bacillus subtilis</i> Var niger spores	Forward	$T_R^* > 2.3 \times 10^{10}$
<i>Bacillus subtilis</i> Var niger spores	Forward – 30 day test	$T_R > 2.6 \times 10^{10}$
Sodium chloride	Forward	Data supports a gas rating of 0.003 μm

* 测试过程中观测到 T_R^R 最低滴度降

第三部分. 物理特性验证

蒸汽灭菌耐受性

已证明 Emflon PFR 滤芯在下列条件中，经过反复在线蒸汽循环后仍保持完整性：

Test	Temperature	Steam Flow Direction	Cycle Time	Differential Pressure	Total Steam Exposure
A	142°C (288°F)	Forward	11 hours	< 300 mbar (4.3 psid)	176 hours
B	142°C (288°F)	Forward	1 hour	< 300 mbar (4.3 psid)	165 hours
C	125°C (257°F)	Forward	1 hour	1000 mbar (14.5 psid)	30 hours
D	125°C (257°F)	Reverse	1 hour	500 mbar (7.2 psid)	40 hours

过氧化氢蒸汽耐受性

Emflon PFR 过滤器表现出良好的耐过氧化氢蒸汽性能，因此可以考虑用于需要用过氧化氢蒸汽除菌的应用中。

热空气耐受性

提交的数据显示，Emflon PFR 过滤器可以承受在高温条件下暴露于空气中。蒸汽和热空气的循环接触实验表明 Emflon PFR 过滤器暴露于 60°C (140°F) 的环境中远超过一年之后仍然保持过滤膜的完整性。

空气流量/压差和水量/压差测量

使用典型生产的过滤器在不同的流速和入口压力下研究空气流量和压差之间的关系。通过设定压差，检测通过经酒精润湿的过滤器的水流速。在气体和液体的除菌过滤应用中，这些研究所得数据可作为判断 Emflon PFR 尺寸大小的基础。

第四部分. 溶出物和生物安全性测试

使用典型生产过滤器，用大量溶出液冲洗经高压灭菌后的过滤器，后确定残留物重量。结果摘要如下：

Extraction Fluid	Residue per 25 cm (10") Filter
Deionized water	1 – 3 mg
Isopropyl alcohol	15 – 17 mg
Ethanol	34 – 59 mg
Diethyl ether	382 – 559 mg

结果表明 Emflon PFR 滤芯符合 USP VI 级(121°C) 塑料的要求。

第二部分 去除效率研究

1.使用 *Brevundimonas diminuta* 液体挑战试验进行微生物验证

1.1 简介

FDA 指南有关无菌工艺生产无菌产品(1987)中规定，“每平方厘米过滤面积上，用最低 10^7 浓度的 *Pseudomonas diminuta* (*P. diminuta*) 进行挑战时，下游滤出液无菌。

为了满足该指南的要求，我们采用每平方厘米有效过滤面积上最低 1×10^7 CFU 浓度

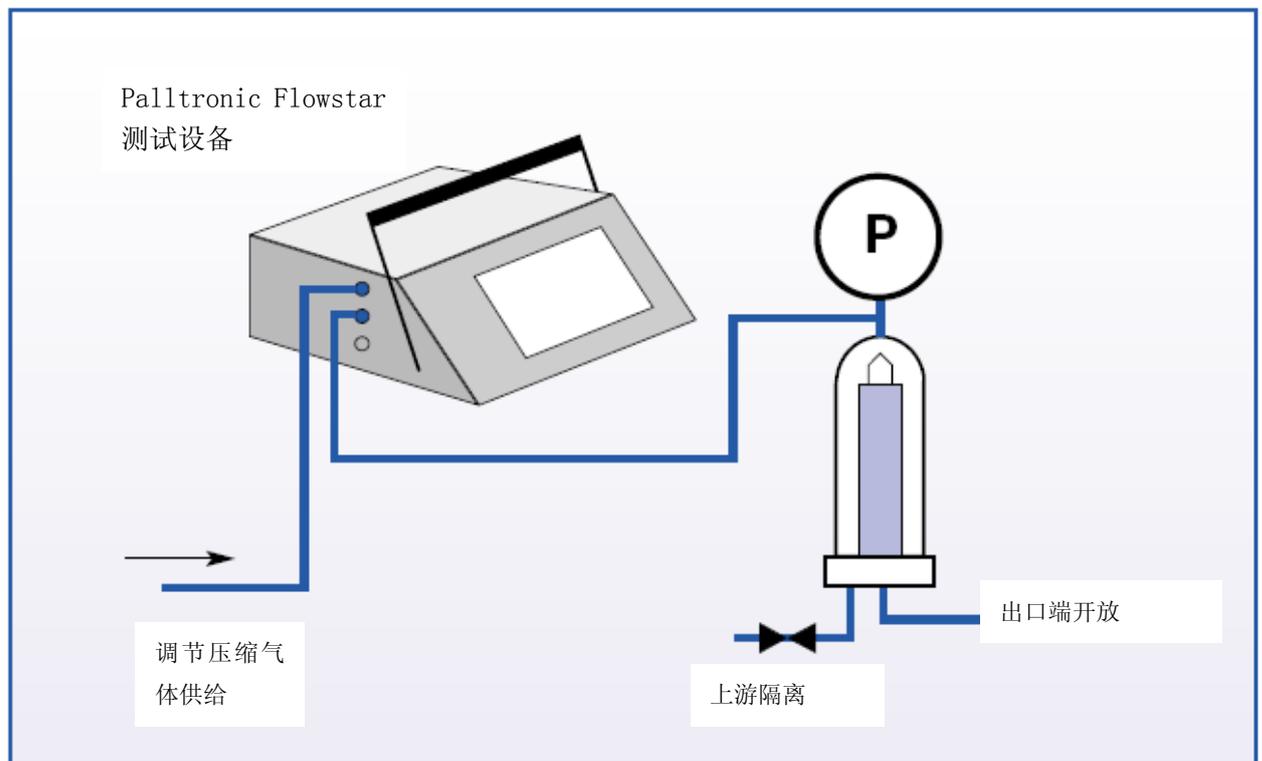
的 *Brevundimonas (Pseudomonas)diminuta* (ATCC 19146), 对 Emflon PFR 滤芯进行液体挑战测试。

微生物截留和非破坏性完整性测试之间的关联也是除菌级过滤器验证的一个重要方面。FDA 指南进一步声明,“对指定产品、工艺和过滤器的过滤工艺进行适当的验证后,应当确保生产运行中置换的同款过滤器(膜或滤芯)也能达到同样效果。实现这一目标的一个方法是将过滤器性能数据与过滤器完整性测试数据相关联。”在该验证研究中使用的完整性测试是前进流和水侵入测试。

前进流完整性测试

在前进流测试中,使用合适的测试液体对过滤器进行润湿,并在过滤器组件的上游端预先设定气体压力。经过一个稳定期后,使用灵敏的流量测量设备,例如 Palltronic® Flowstar 或 Palltronic Aquawit 过滤器完整性测试设备,在下游端或在上游端手动测量通过润湿膜的气流,如图 II-1 所示。

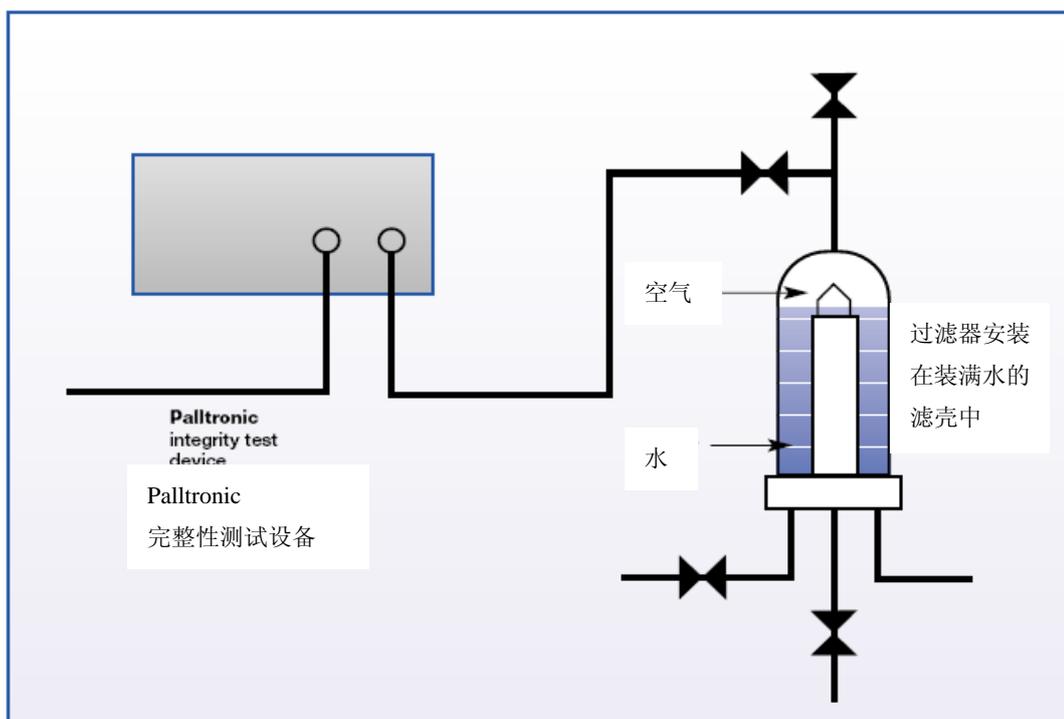
图 II-1 前进流完整性测试



水侵入完整性测试

水侵入试验在干燥过滤器上进行。过滤器组件的上游端装满水，并且使用预定的气压。使用 Palltronic Flowstar 或 Palltronic Aquawit 过滤器完整性测试设备等灵敏的直接流量测量设备在上游端直接测量突破滤膜产生的水流量（如图 II-2 所示）。

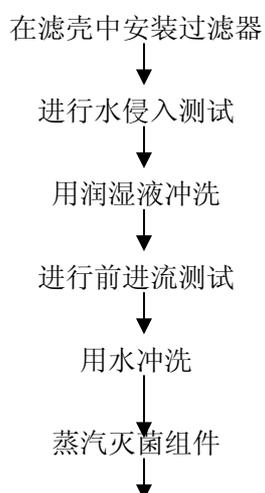
图 II-2 水侵入测试

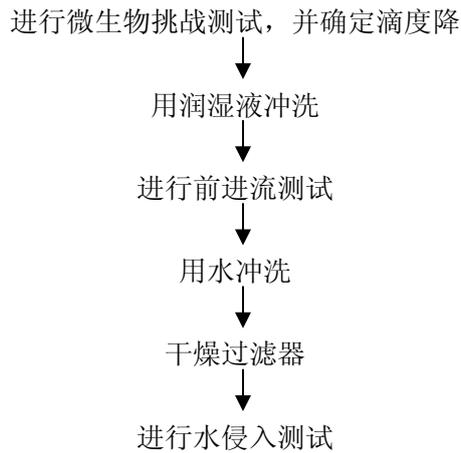


这一系列的测试其目的是：

- 使用 *Brevundimonas diminuta* (ATCC 19146) 确定 Emflon PFR 过滤器在液体挑战测试中的微生物去除效率。
- 将非破坏性前进流和水侵入完整性测试与破坏性挑战试验相关联
- 确定完整性测试参数

1.2 方法摘要

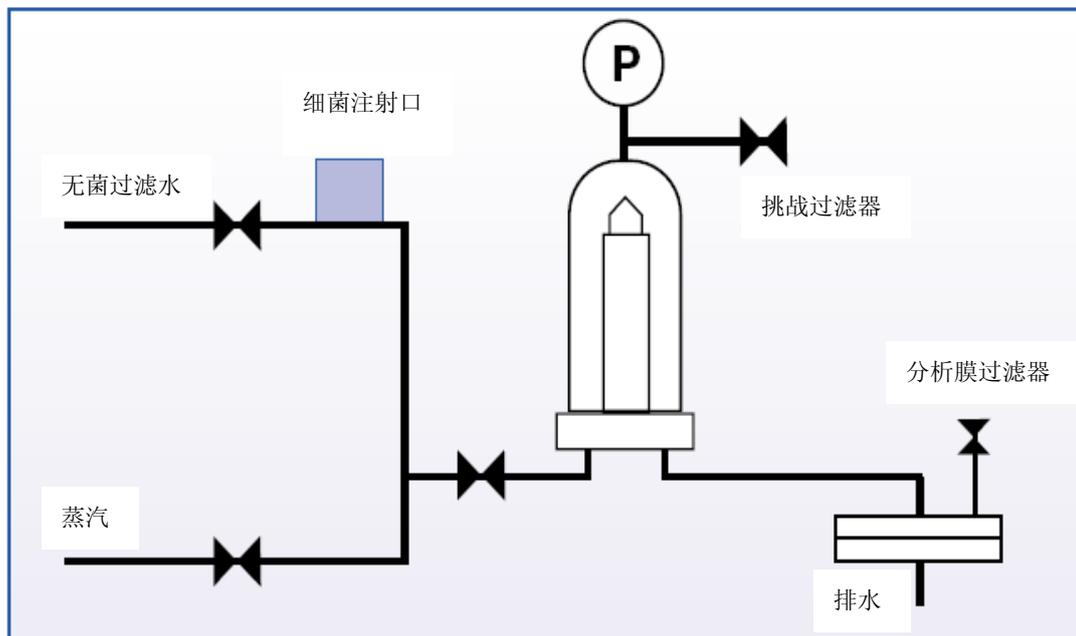




从不同制造批次中选择某一前进流和水侵入值范围内的 Emflon PFR 过滤器（型号 AB1PFR7PVH4），使用 *Brevundimonas diminuta* (ATCC 19146) 水悬浮液进行微生物挑战测试。

在 121°C (250°F) 高压灭菌 60 分钟之前，将样品滤芯安装在滤壳内，采用水侵入和/或前进流方法进行完整性测试。然后，过滤器组件在无菌条件下连接到预先消毒的挑战仪器上，如图 II-3 所示。

图 II-3 微生物挑战仪器



通过过滤器的 *B. diminuta* 悬浮液浓度达到每平方厘米有效过滤面积 $>1 \times 10^7$ 菌落形成单位的(CFU)的挑战水平。所有测试中每支过滤器的总挑战水平 $> 1 \times 10^{11}$ CFU。挑战结束后，进行水侵入和/或前进流测试。

在挑战试验中，所有滤出液都流经安装在过滤器下游端的 0.2 μm 级的分析盘。将该过滤盘在琼脂上培养，之后通过检测以确定挑战过程中细菌是否经过测试过滤器进入下

游滤出液。每支过滤器的滴度降(T_R)确定如下:

$$T_R = \text{进入过滤器的生物体总数} / \text{下游分析盘上记录的菌落数}$$

当下游没有检测到菌落时, 滴度降表示为:

>进入过滤器生物体总数(如. $> 1 \times 10^{11}$)

如果需要了解更多测试方法, 请联系颇尔公司。

1.3 结果

前进流关联

前进流和 *B. diminuta* 截留结果见表 II-1, 并如图 II-4 所示。两个前进流值中显示了较高值, 并且递增形式排列前进流数据。

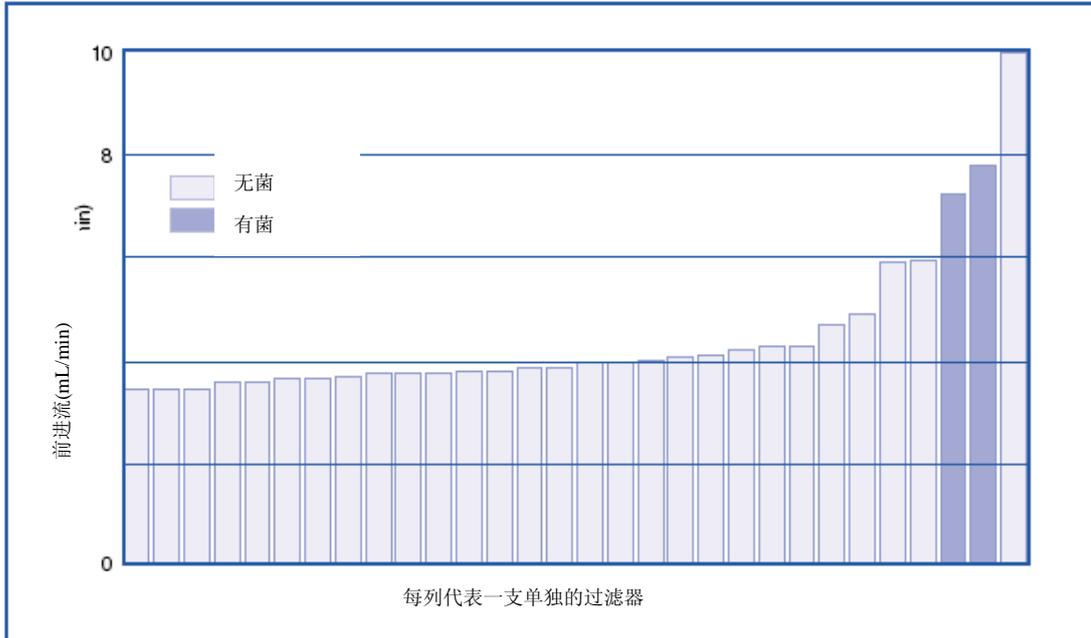
据发现, 当受到 $> 1 \times 10^{11}$ CFU 每支过滤器的 *B. diminuta* 挑战时, 前进流值 ≤ 5.7 mL/min 的 27 支过滤器全部产生无菌滤出液。前进流值在 7.0 和 36.0 mL/min 之间的四支过滤器中, 有一支产生无菌滤出液, 其余三支产生的滴度降在 1×10^5 和 1.51×10^6 之间。

表 II-1 Emflon PFR 过滤器 *B. diminuta* 截留与前进流的关联 (型号 AB1PFR7PVH4)

Filter Serial Number	Forward Flow* (mL/min)	Sterile Effluent	Titer Reduction
PILF309054	3.3	Yes	$> 1.69 \times 10^{11}$
PILF309016	3.3	Yes	$> 1.69 \times 10^{11}$
PILF309029	3.3	Yes	$> 1.69 \times 10^{11}$
IA1516018	3.4	Yes	$> 1.10 \times 10^{11}$
PILF309001	3.4	Yes	$> 1.33 \times 10^{11}$
PILF309026	3.5	Yes	$> 1.69 \times 10^{11}$
PILF309022	3.5	Yes	$> 1.33 \times 10^{11}$
PILF309056	3.5	Yes	$> 1.93 \times 10^{11}$
PILF309052	3.6	Yes	$> 1.69 \times 10^{11}$
IA1516067	3.6	Yes	$> 1.10 \times 10^{11}$
PILF309018	3.6	Yes	$> 1.93 \times 10^{11}$
IA1516006	3.6	Yes	$> 1.10 \times 10^{11}$
PILF309015	3.6	Yes	$> 1.93 \times 10^{11}$
PILF309053	3.7	Yes	$> 1.93 \times 10^{11}$
PILF309021	3.7	Yes	$> 1.33 \times 10^{11}$
PILF309030	3.8	Yes	$> 1.33 \times 10^{11}$
PILF309028	3.8	Yes	$> 1.33 \times 10^{11}$
IA1516052	3.8	Yes	$> 1.10 \times 10^{11}$
PILF309050	3.9	Yes	$> 1.33 \times 10^{11}$
PILF309013	4.5	Yes	$> 1.93 \times 10^{11}$
PILF296035	4.7	Yes	$> 1.44 \times 10^{11}$
IA1516015	5.7	Yes	$> 1.10 \times 10^{11}$
PILF309003	5.7	Yes	$> 1.44 \times 10^{11}$
IA1516002	7.0	No	1×10^5
IA2417003	7.5	No	1×10^5
PILF296012	10.0	Yes	$> 1.51 \times 10^{11}$
PILF296013	36.0	No	1.51×10^6

* 1100 mbar (16 psi)空气测试压力的前进流值，25% (v/v)叔丁醇水润湿

图 II-4 Emflon PFR 过滤器 *B. diminuta* 截留和前进流的关联 (型号 AB1PFR7PVH4)



水侵入关联

水侵入和细菌截留结果见表 II-2，如图 II-5 所示。显示两个水侵入值中的较高值，并以递增形式排列水侵入值（修改同上）。

结果发现，水侵入值 ≤ 0.35 mL/min 的 17 支过滤器全部产生无菌滤出液，当受到 $> 1 \times 10^{11}$ CFU 每支过滤器的 *B. diminuta* 挑战时，水侵入值在 0.37 和 1.61 mL/min 的 9 支过滤器中有 6 支产生无菌滤出液，其余三支的滴度降在 1×10^5 到 1.51×10^6 之间。

表 II-2 Emflon PFR 过滤器 B. diminuta 截留和水侵入的关联 (型号 AB1PFR7PVH4)

Filter Serial Number	Water Intrusion* (mL/min)	Sterile Effluent	Titer Reduction
PILF309015	0.13	Yes	> 1.93 x 10 ¹¹
PILF309006	0.13	Yes	> 1.93 x 10 ¹¹
PILF309056	0.16	Yes	> 1.93 x 10 ¹¹
PILF309013	0.16	Yes	> 1.93 x 10 ¹¹
PILF309018	0.17	Yes	> 1.93 x 10 ¹¹
PILF309053	0.19	Yes	> 1.93 x 10 ¹¹
PILF309030	0.23	Yes	> 1.33 x 10 ¹¹
IA1516067	0.26	Yes	> 1.10 x 10 ¹¹
IA1516052	0.27	Yes	> 1.10 x 10 ¹¹
PILF309022	0.28	Yes	> 1.33 x 10 ¹¹
PILF309050	0.29	Yes	> 1.33 x 10 ¹¹
IA1516006	0.29	Yes	> 1.10 x 10 ¹¹
IA1516018	0.29	Yes	> 1.10 x 10 ¹¹
PILF309028	0.32	Yes	> 1.33 x 10 ¹¹
IA2417039	0.32	Yes	> 2.43 x 10 ¹¹
IA1516015	0.33	Yes	> 1.10 x 10 ¹¹
PILF309021	0.35	Yes	> 1.33 x 10 ¹¹
IA1516002	0.37	No	1 x 10 ⁶
IA2417125	0.37	Yes	> 2.43 x 10 ¹¹
IA2417045	0.37	Yes	> 2.43 x 10 ¹¹
IA2417102	0.38	Yes	> 2.43 x 10 ¹¹
IA2417054	0.39	Yes	> 2.43 x 10 ¹¹
PILF296012	0.46	Yes	> 1.51 x 10 ¹¹
IA2417003	0.48	No	1 x 10 ⁶
PILF309001	0.66	Yes	> 1.33 x 10 ¹¹
PILF296013	1.61	No	1.51 x 10 ⁶

* 使用去离子水在 2500 mbar (36 psig)空气测试压力下的水侵入值

器的要求。

在这些验证研究中，前进流测试参数也是在 60% (v/v)异丙醇水溶液为润湿液情况下测得。这些参数基于两种测试液体物理性质的差异而计算获得。60% (v/v)的异丙醇水溶液的测试参数如下：

AB1PFR7PVH4 过滤器的前进流完整性测试参数

测试压力	1040 mbar (15 psi)
润湿液	60% (v/v)异丙醇水
温度	20°C (68°F) ± 5°C
测试气体	空气
允许的最大前进流值	15 mL/min

请注意：在日常生产测试过程中，要不断审查并监测完整性测试值。测试值由颇尔生命科学和实验室（Pall SLS）提供并控制。如需了解更多详情，请联系颇尔公司。

1.5 其他形式 Emflon PFR 过滤器的微生物验证

在 254 mm (10") Emflon PFR 过滤器设定的完整性测试参数（表 II-1 和 II-2）基础上，其他小型过滤器的前进流和水侵入完整性测试参数设置如下：

前进流完整性测试参数

Wetting Liquid (20°C (68°F) ± 5°C)

Filter Part Number	25 % (v/v) Tertiary Butyl Alcohol in water		60% (v/v) Isopropyl Alcohol in Water	
	Air Test Pressure	Forward Flow Limit	Air Test Pressure	Forward Flow Limit
SBF1PFRP	1100 mbar (15.9 psi)	0.3 mL/min	1040 mbar (15 psi)	0.8 mL/min
MCY1110PFRP	1100 mbar (15.9 psi)	0.4 mL/min	1040 mbar (15 psi)	1.0 mL/min
MCY4440PFRP	1100 mbar (15.9 psi)	1.6 mL/min	1040 mbar (15 psi)	4.5 mL/min
MCY2230PFR	1100 mbar (15.9 psi)	1.0 mL/min	1040 mbar (15 psi)	2.7 mL/min
SLK7001PFRP	1100 mbar (15.9 psi)	1.0 mL/min	1040 mbar (15 psi)	2.7 mL/min
SLK7002PFRP	1100 mbar (15.9 psi)	2.0 mL/min	1040 mbar (15 psi)	5.5 mL/min
KA1PFRP	1100 mbar (15.9 psi)	0.3 mL/min	1040 mbar (15 psi)	0.8 mL/min
KA2PFRP	1100 mbar (15.9 psi)	0.6 mL/min	1040 mbar (15 psi)	1.7 mL/min
AB05PFR2PV	1100 mbar (15.9 psi)	2.7 mL/min	1040 mbar (15 psi)	7.8 mL/min

水侵入完整性测试参数

Test Liquid Deionized Water (20°C (68°F) ± 5°C)

Filter Part Number	Air Test Pressure	Water Intrusion Limit
MCY4440PFRP	2500 mbar (36 psi)	0.10 mL/min
MCY2230PFR	2500 mbar (36 psi)	0.06 mL/min
SLK7001PFRP	2500 mbar (36 psi)	0.06 mL/min
SLK7002PFRP	2500 mbar (36 psi)	0.12 mL/min
AB05PFR2PV	2500 mbar (36 psi)	0.16 mL/min

为了验证完整性测试限值,对这些形式的过滤器生产样品进行如前所述的细菌挑战测试和前进流及水侵入完整性测试。

细菌挑战 and 前进流结果如表 II-3 所示,细菌挑战和水侵入结果如表 II-4 所示。前进流和水侵入结果显示挑战前和挑战后测量的较高值。挑战试验中,所有被测试的过滤器都产生无菌滤出液。

表 II-3 使用其他形式 Emflon PFR 过滤器的细菌挑战 and 前进流结果

Filter Part Number	Filter Serial Number	Forward Flow (mL/min)	Sterile Effluent	Titer Reduction
SBF1PFRPH4	ID3109068	0.25*	Yes	> 1.9 x 10 ¹⁰
	ID3109052	0.28*	Yes	> 1.9 x 10 ¹⁰
	ID3109046	0.32*	Yes	> 1.5 x 10 ¹⁰
	ID3109060	0.33*	Yes	> 1.9 x 10 ¹⁰
	ID3109019	0.40*	Yes	> 1.8 x 10 ¹⁰
	ID3109081	0.46*	Yes	> 1.6 x 10 ¹⁰
MCY1110PFRP	IC9677088	< 0.10*	Yes	> 1.9 x 10 ¹⁰
	IC9677049	0.2*	Yes	> 3.6 x 10 ¹⁰
	IC9677027	0.2*	Yes	> 3.4 x 10 ¹⁰
	IC9677028	0.2*	Yes	> 2.7 x 10 ¹⁰
	IC9677008	0.3*	Yes	> 2.5 x 10 ¹⁰
	IC9677012	0.4*	Yes	> 2.2 x 10 ¹⁰
MCY4440PFRPH4	IB5743035	2.2*	Yes	> 5.6 x 10 ¹⁰
	IB5743059	2.2*	Yes	> 5.6 x 10 ¹⁰
	IB5743016	2.2*	Yes	> 5.6 x 10 ¹⁰
	IB5743041	2.3*	Yes	> 5.6 x 10 ¹⁰
	IB5743013	2.3*	Yes	> 5.6 x 10 ¹⁰
	IB4024062	2.4*	Yes	> 1.2 x 10 ¹¹
	IB5743029	2.5*	Yes	> 5.6 x 10 ¹⁰
	IB4024091	2.7*	Yes	> 1.2 x 10 ¹¹
	IB4024058	2.7*	Yes	> 1.2 x 10 ¹¹
	IB4024097	2.8*	Yes	> 1.2 x 10 ¹¹
	IB4024099	2.8*	Yes	> 1.2 x 10 ¹¹
	IB4024015	2.9*	Yes	> 1.2 x 10 ¹¹

Filter Part Number	Filter Serial Number	Forward Flow (mL/min)	Sterile Effluent	Titer Reduction
MCY2230PFR	IB2473011	1.3*	Yes	> 2.7 x 10 ¹⁰
	IC0182019	1.3*	Yes	> 2.3 x 10 ¹⁰
	IB2473022	1.4*	Yes	> 3.8 x 10 ¹⁰
	IC0182016	1.4*	Yes	> 3.3 x 10 ¹⁰
	IC0182067	1.5*	Yes	> 1.5 x 10 ¹⁰
	IB2473051	1.5*	Yes	> 2.5 x 10 ¹⁰
	IB2473016	1.5*	Yes	> 3.0 x 10 ¹⁰
	IC0182024	1.6*	Yes	> 8.0 x 10 ¹⁰
	IB2473032	1.6*	Yes	> 2.6 x 10 ¹⁰
	IB2473059	1.7*	Yes	> 4.2 x 10 ¹⁰
	IC0182032	2.2*	Yes	> 2.5 x 10 ¹⁰
SLK7001PFRP	IC9879005	1.1*	Yes	> 3.4 x 10 ¹⁰
	IC9878017	1.1*	Yes	> 1.0 x 10 ¹¹
	IC9878075	1.1*	Yes	> 3.7 x 10 ¹⁰
	IC9878082	1.1*	Yes	> 3.7 x 10 ¹⁰
	IC9878087	1.1*	Yes	> 5.3 x 10 ¹⁰
	IC9878073	1.2*	Yes	> 1.0 x 10 ¹¹
SLK7002PFRP	IC0523076	3.1*	Yes	> 6.9 x 10 ¹⁰
	IC0523045	3.4*	Yes	> 8.7 x 10 ¹⁰
	IC0523094	3.4*	Yes	> 6.3 x 10 ¹⁰
	IC0523015	3.5*	Yes	> 5.5 x 10 ¹⁰
	IC0523042	3.5*	Yes	> 7.3 x 10 ¹⁰
	IC0523021	3.6*	Yes	> 7.4 x 10 ¹⁰

Filter Part Number	Filter Serial Number	Forward Flow (mL/min)	Sterile Effluent	Titer Reduction	
KA1PFRP6	PB5410005	0.4*	Yes	> 1.3 x 10 ¹⁰	
	PB5410056	0.4*	Yes	> 1.3 x 10 ¹⁰	
	PB5410054	0.4*	Yes	> 3.6 x 10 ¹⁰	
	IC7919048	0.5*	Yes	> 3.6 x 10 ¹⁰	
	IC7919062	0.5*	Yes	> 3.0 x 10 ¹⁰	
	PB5410034	0.5*	Yes	> 3.6 x 10 ¹⁰	
	PB5410041	0.5*	Yes	> 4.3 x 10 ¹⁰	
	PB5410046	0.5*	Yes	> 6.4 x 10 ⁹	
	PB5410030	0.5*	Yes	> 1.6 x 10 ¹⁰	
	PB5410023	0.5*	Yes	> 1.6 x 10 ¹⁰	
	IC7919077	0.6*	Yes	> 3.0 x 10 ¹⁰	
	PB5410028	0.6*	Yes	> 1.3 x 10 ¹⁰	
	PB5410032	0.6*	Yes	> 1.8 x 10 ¹⁰	
	PB5410051	0.6*	Yes	> 1.3 x 10 ¹⁰	
	PB5410035	0.6*	Yes	> 4.3 x 10 ¹⁰	
	IC7919079	0.7*	Yes	> 1.1 x 10 ¹⁰	
	IC7919065	0.7*	Yes	> 1.1 x 10 ¹⁰	
	IC7919003	0.7*	Yes	> 3.5 x 10 ¹⁰	
	KA2PFRP6	ID1884029	0.6*	Yes	> 5.3 x 10 ¹⁰
		ID1884048	0.6*	Yes	> 5.6 x 10 ¹⁰
ID1884004		0.7*	Yes	> 6.2 x 10 ¹⁰	
ID1884010		0.7*	Yes	> 2.8 x 10 ¹⁰	
ID1884012		0.7*	Yes	> 2.2 x 10 ¹⁰	
ID1884016		0.7*	Yes	> 3.0 x 10 ¹⁰	
ID1884018		0.7*	Yes	> 4.0 x 10 ¹⁰	
ID1884019		0.7*	Yes	> 3.0 x 10 ¹⁰	
ID1884021		0.7*	Yes	> 2.3 x 10 ¹⁰	
ID1884041		0.7*	Yes	> 4.9 x 10 ¹⁰	
ID1884044		0.7*	Yes	> 2.7 x 10 ¹⁰	
ID1884023		0.8*	Yes	> 2.5 x 10 ¹⁰	

Filter Part Number	Filter Serial Number	Forward Flow (mL/min)	Sterile Effluent	Titer Reduction
KA2PFRP6	ID1884037	0.8*	Yes	> 3.5 x 10 ¹⁰
	ID1884038	0.8*	Yes	> 2.4 x 10 ¹⁰
	ID1884002	0.9*	Yes	> 2.2 x 10 ¹⁰
	ID1884033	0.9*	Yes	> 2.4 x 10 ¹⁰
	ID1884049	0.9*	Yes	> 2.4 x 10 ¹⁰
	ID1884057	0.9*	Yes	> 2.6 x 10 ¹⁰
AB05PFR2PVH4	IA8508039	1.2*	Yes	> 8.0 x 10 ¹⁰
	IA9508010	1.3**	Yes	> 8.0 x 10 ¹⁰
	IA8508023	1.4**	Yes	> 8.0 x 10 ¹⁰
	IA8508008	1.8**	Yes	> 8.0 x 10 ¹⁰
	IA8508007	2.0**	Yes	> 8.0 x 10 ¹⁰
	IA8508002	40.0**	Yes	> 8.0 x 10 ¹⁰

*在 1040 mbar (15 psi)空气测试压力下的前进流值，使用 60% (v/v)异丙醇水润湿

**在 1100 mbar (16 psi)空气测试压力下的前进流值，使用 25% (v/v)叔丁醇水润湿

表 II-4 使用其他形式 Emflon PFR 过滤器的细菌挑战和水侵入结果

Filter Part Number	Filter Serial Number	Water Intrusion (mL/min)	Sterile Effluent	Titer Reduction
MCY4440PFRPH4	IB4024062	0.06	Yes	> 1.2 x 10 ¹¹
	IB4024091	0.07	Yes	> 1.2 x 10 ¹¹
	IB4024058	0.07	Yes	> 1.2 x 10 ¹¹
	IB5743035	0.07	Yes	> 5.6 x 10 ¹⁰
	IB5743013	0.07	Yes	> 5.6 x 10 ¹⁰
	IB5743041	0.08	Yes	> 5.6 x 10 ¹⁰
	IB5743059	0.08	Yes	> 5.6 x 10 ¹⁰
	IB5743029	0.08	Yes	> 5.6 x 10 ¹⁰
	IB4024097	0.08	Yes	> 1.2 x 10 ¹¹
	IB4024099	0.09	Yes	> 1.2 x 10 ¹¹
	IB4024015	0.09	Yes	> 1.2 x 10 ¹¹
	IB5743016	0.09	Yes	> 5.6 x 10 ¹⁰
	MCY2230PFR	IB2473022	0.02	Yes
IB2473016		0.03	Yes	> 3.0 x 10 ¹⁰
IB2473011		0.04	Yes	> 2.7 x 10 ¹⁰
IB2473051		0.04	Yes	> 2.5 x 10 ¹⁰
IB2473059		0.04	Yes	> 4.2 x 10 ¹⁰
IC0182019		0.04	Yes	> 2.3 x 10 ¹⁰
IC0182067		0.04	Yes	> 1.5 x 10 ¹⁰
IC0182016		0.04	Yes	> 3.3 x 10 ¹⁰
IB2473032		0.05	Yes	> 2.6 x 10 ¹⁰
IC0182032		0.05	Yes	> 2.5 x 10 ¹⁰
IC0182024		0.07	Yes	> 8.0 x 10 ¹⁰
SLK7001PFRP	IC9879005	0.04	Yes	> 3.4 x 10 ¹⁰
	IC9879082	0.05	Yes	> 6.1 x 10 ¹⁰
	IC9879075	0.05	Yes	> 3.7 x 10 ¹⁰
	IC9879017	0.05	Yes	> 1.0 x 10 ¹¹
	IC9879087	0.05	Yes	> 5.3 x 10 ¹⁰
	IC9879073	0.06	Yes	> 1.0 x 10 ¹¹

Filter Part Number	Filter Serial Number	Water Intrusion (mL/min)	Sterile Effluent	Titer Reduction
SLK7002PFRP	IC0523076	0.9	Yes	> 6.9 x 10 ¹⁰
	IC0523015	0.10	Yes	> 5.5 x 10 ¹⁰
	IC0523021	0.10	Yes	> 7.4 x 10 ¹⁰
	IC0523042	0.10	Yes	> 7.3 x 10 ¹⁰
	IC0523045	0.11	Yes	> 6.7 x 10 ¹⁰
	IC0523094	0.11	Yes	> 6.3 x 10 ¹⁰
KA2PFRP6	ID1884021	0.11	Yes	> 2.3 x 10 ¹⁰
	ID1884002	0.02	Yes	> 2.2 x 10 ¹⁰
	ID1884010	0.03	Yes	> 2.8 x 10 ¹⁰
	ID1884012	0.03	Yes	> 2.2 x 10 ¹⁰
	ID1884016	0.03	Yes	> 3.0 x 10 ¹⁰
	ID1884018	0.03	Yes	> 4.0 x 10 ¹⁰
	ID1884023	0.03	Yes	> 2.5 x 10 ¹⁰
	ID1884029	0.03	Yes	> 5.3 x 10 ¹⁰
	ID1884037	0.03	Yes	> 3.5 x 10 ¹⁰
	ID1884044	0.03	Yes	> 2.7 x 10 ¹⁰
	ID1884048	0.03	Yes	> 5.6 x 10 ¹⁰
	ID1884049	0.03	Yes	> 2.4 x 10 ¹⁰
	ID1884004	0.04	Yes	> 6.2 x 10 ¹⁰
	ID1884019	0.04	Yes	> 3.3 x 10 ¹⁰
	ID1884033	0.04	Yes	> 2.4 x 10 ¹⁰
	ID1884038	0.04	Yes	> 2.1 x 10 ¹⁰
	ID1884041	0.04	Yes	> 4.9 x 10 ¹⁰
	ID1884057	0.04	Yes	> 2.6 x 10 ¹⁰
AB05PFR2PVH4	IA8508007	0.12	Yes	> 8.0 x 10 ¹⁰
	IA9508008	0.12	Yes	> 8.0 x 10 ¹⁰
	IA8508010	0.12	Yes	> 8.0 x 10 ¹⁰
	IA8508023	0.15	Yes	> 8.0 x 10 ¹⁰
	IA8508039	0.15	Yes	> 8.0 x 10 ¹⁰
	IA8508002	1.59	Yes	> 8.0 x 10 ¹⁰

*在 2500 mbar (36 psig)的空气测试压力下使用去离子水的水侵入值

2. 使用 *Brevundimonas diminuta* 的气溶胶细菌截留测试

2.1 简介

这些测试的目的是证明在正向（“从外到内”）和反向（“从内到外”）的气溶胶挑战测试中，Emflon PFR 过滤器对 *Brevundimonas diminuta* (ATCC 19146) 的细菌截留能力。

2.2 方法总结

将标准生产批次的 Emflon PFR 过滤器（产品型号 AB1PFR7PVH4）用于该测试。挑战测试之前和之后，使用前进流测试方法进行过滤器的完整性确认。挑战测试之前，在 50°C (122°F) 的烘箱过夜，去除过滤器中的残留润湿液。

为了进行挑战，将测试过滤器安装在一个不锈钢滤壳里，高压灭菌组件，然后无菌连接到如图 II-6 所示无菌挑战仪器上。*Brevundimonas diminuta* (ATCC 19146) 的雾化悬浮物以 28 L/min 的流速，持续 15 分钟通过测试过滤器。测试组件下游的液体撞击采样器可确保回收所有穿透过滤器的细菌。过滤器先进行反向挑战，再进行正向挑战。

测定细菌的挑战悬浮和缓冲液回收，以分别确定进料挑战和滤出液回收。每支过滤器的滴度降 (T_R) 确定如下：

$$T_R = \text{挑战悬浮的细菌数} \times \text{仪器效率}^* / \text{回收缓冲液测定的细菌数}$$

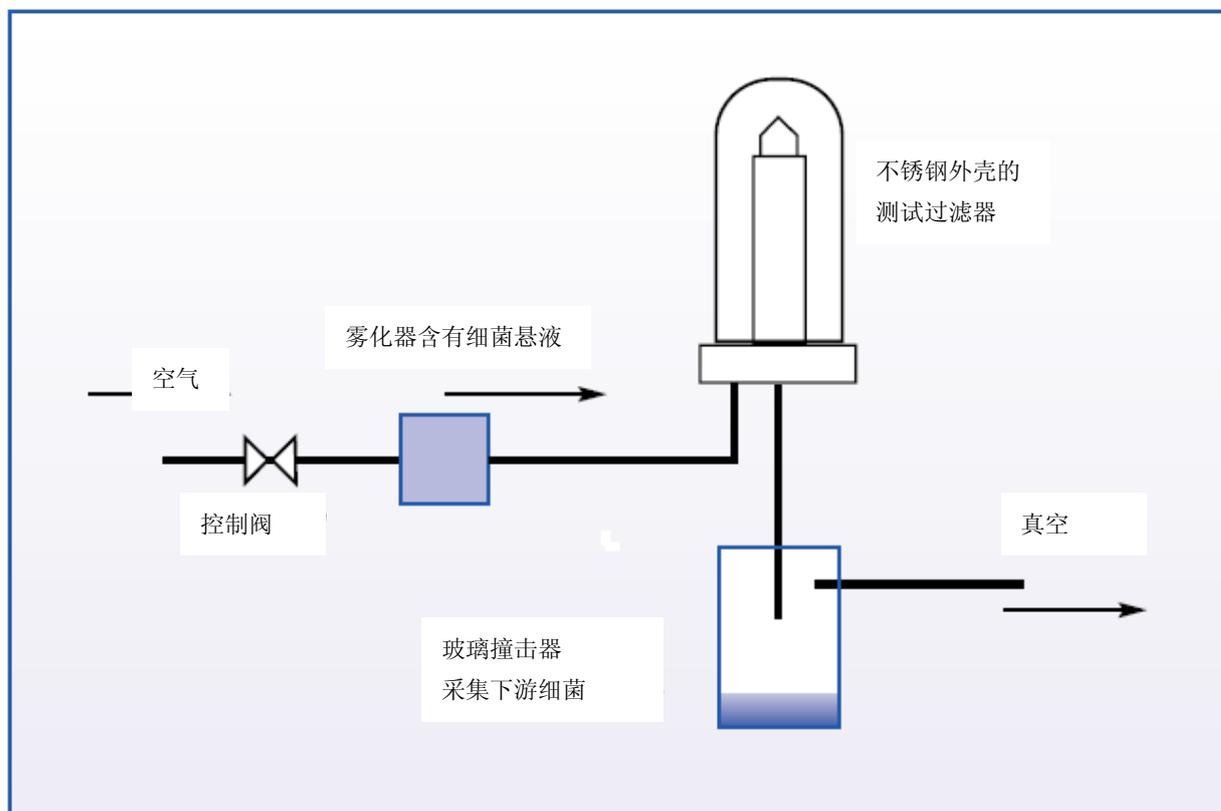
[*仪器效率通过运行无需安装过滤器的挑战和测定下游撞击器里的细菌数来确定]

当过滤器下游没有检测到菌落时，滴度降表示为：

> 生物体进水到过滤器的总数（例如 $> 1 \times 10^9$ ）

如需了解更多测试方法，请联系颇尔公司。

图 II-6 气溶胶挑战仪器示意图



2.3 结果

挑战测试的结果如表 II-5 和 II-6 所示。所有测试过滤器均以正向（“由外到内”）和反向（“由内到外”）两种流动方向进行气溶胶 *B. diminuta* 的截留挑战，挑战水平为每支 25cm (10inch)滤芯在 3.1×10^8 和 5.9×10^9 CFU 之间。在挑战前和挑战后，对所有过滤器进行前进流完整性检测，结果均保持膜完整性。

表 II-5 反向（“由内到外”）流向的气溶胶挑战结果

Filter Serial Number	Sterile Effluent	Titer Reduction
IB6076330	Yes	$> 4.18 \times 10^8$
IB6076333	Yes	$> 8.42 \times 10^8$
IB6076331	Yes	$> 1.02 \times 10^9$
IB6076338	Yes	$> 6.80 \times 10^8$
IB6076321	Yes	$> 4.65 \times 10^8$
IB6076340	Yes	$> 3.10 \times 10^8$

表 II-6 正向（“由外到内”）流向的气溶胶挑战结果

Filter Serial Number	Sterile Effluent	Titer Reduction
IB6076330	Yes	$> 3.66 \times 10^9$
IB6076333	Yes	$> 5.08 \times 10^9$
IB6076331	Yes	$> 5.94 \times 10^9$
IB6076338	Yes	$> 2.29 \times 10^9$
IB6076321	Yes	$> 4.44 \times 10^9$
IB6076340	Yes	$> 4.38 \times 10^9$

2.4 结论

这些数据证实以 *B. diminuta* 为模型挑战菌，标准生产的 Emflon PFR 过滤器在正向和反向两种方向上，对高浓度的细菌气溶胶均有截留能力；。

3. 长期气溶胶微生物挑战测试

3.1 简介

这些测试的目的是对 Emflon PFR 过滤器进行扩展气溶胶挑战测试，以模拟典型制药工艺中排气过滤器可能暴露接触的条件。该气溶胶挑战测试每隔 30 天进行一次，使用两种挑战生物体：*Brevundimonas diminuta* (ATCC 19146)和 *Bacillus subtilis* var *niger* 孢子 (NCTC 10073)。

挑战测试由位于英国威尔特郡波顿镇的应用微生物学研究中心(CAMR)进行。

3.2 方法总结

整合 Emflon PFR 过滤膜的 Pall Novasip™囊式过滤器，用于该项研究（颇尔型号 C3PFRP1, 序列号 ID21824411）。

通常情况下，每天的挑战测试（周一至周五进行）根据以下时间表进行：

08:15	启动加湿空气流通过测试条件下的过滤器
10:00	使用 <i>Bacillus subtilis</i> 雾化孢子悬浮挑战过滤器 整个挑战持续期间对过滤器下游空气采样
10:30	使用 <i>Brevundimonas diminuta</i> 雾化悬浮挑战过滤器 整个挑战持续期间对过滤器下游空气采样
11:00	过滤器下游空气采样 30 分钟
13:30	过滤器下游空气采样 30 分钟
15:30	过滤器下游空气采样 30 分钟
16:15	空气供应关闭，过滤器下游端用无菌盖封闭

对收集撞击器中的液体进行生物体挑战分析，使用标准的微生物技术，挑战水平通过已知重量的挑战悬浮液在没有测试过滤器在线情况下雾化后，测定撞击器中的液体来确定。

如需了解更多测试方法，请联系颇尔公司。

3.3 结果

B. diminuta 和 *B. subtilis* 孢子的日常气溶胶挑战浓度如表 II-7 所示。超过 30 天的总挑战浓度是 6.8×10^{10} 的 *B. diminuta* 和 2.6×10^{10} 的 *B. subtilis* 孢子。这些挑战浓度相当于每平方厘米滤膜的生物体 $> 1 \times 10^7$ 菌落形成单位(CFU)。

实际挑战期和 challenge 间隔期间，都需要在过滤器下游端进行空气采样。该采样制度的目的是确定生物体在挑战时间是否有穿透过滤器，并且它们是否能够在延长的时间下穿透过滤器。在每个工作日抽取的五个下游空气样本中都没有检测到细菌。所有收集的样本都无菌。

表 II-7 日常挑战水平和 *Brevundimonas diminuta* 及 *Bacillus subtilis* 孢子回收

Day	<i>B. diminuta</i> Challenge (cfu)	Recovery (cfu)	<i>B. subtilis</i> Challenge (cfu)	Recovery (cfu)
1	5.74×10^9	0	1.15×10^9	0
2	5.79×10^9	0	1.05×10^9	0
3	2.57×10^9	0	1.01×10^9	0
4	2.94×10^9	0	1.64×10^9	0
7	6.42×10^9	0	1.21×10^9	0
8	2.75×10^9	0	1.14×10^9	0
9	2.79×10^9	0	1.13×10^9	0
10	2.73×10^9	0	1.17×10^9	0
11	2.72×10^9	0	1.49×10^9	0
14	2.74×10^9	0	1.15×10^9	0
15	2.73×10^9	0	1.27×10^9	0
16	3.16×10^9	0	1.07×10^9	0
17	2.55×10^9	0	1.06×10^9	0
18	2.42×10^9	0	1.38×10^9	0
21	2.54×10^9	0	1.08×10^9	0
22	2.60×10^9	0	1.12×10^9	0
23	2.68×10^9	0	1.13×10^9	0
24	2.65×10^9	0	1.18×10^9	0
25	2.68×10^9	0	1.39×10^9	0
28	2.60×10^9	0	1.10×10^9	0
29	2.23×10^9	0	0.98×10^9	0
30	2.27×10^9	0	1.30×10^9	0

6.6×10^{10} 和 2.6×10^{10} 试用生物体的总和

3.4 结论

当受到 *B. diminuta* 和 *B. subtilis var niger* 孢子的气溶胶悬浮的超长时间挑战时，Emflon PFR 过滤器下游的滤出液无菌。这项研究中所使用的条件旨在模拟制药排气应用中典型发生的条件。

在下列条件下 30 天后实现无菌：

- 过滤器最初进行 10 个蒸汽循环操作
- 无夹热套或绝缘材料用于过滤器组件上
- 高湿度空气
- 过滤器上游端保存水
- 高流量和零流量条件
- 使用细菌孢子挑战
- 使用小型细菌挑战
- 30 天期间内过滤器没有重新灭菌

4. 噬菌体和孢子的气溶胶挑战测试

4.1 简介

这项研究的目的是要确定 Emflon PFR 过滤器的典型去除效率，使用以下挑战生物体：

- PP7 噬菌体，直径 25nm
- MS-2 coliphage，直径 23 nm
- Bacillus subtilis var niger* 孢子，通常为 1.0 μ m 到 0.7 μ m

该挑战测试由位于英国威尔特郡波顿镇的应用生物与研究（CAMR）中心进行。

4.2 方法总结

标准生产批次的 Emflon PFR 过滤器（型号 AB1PFR7PVH4）用于该项测试。在挑战测试前和后，使用前进流测试方法确认过滤器完整性。在进行挑战测试之前，通过 50°C (122°F) 烘箱干燥过夜去除过滤器中残留的润湿液。

在每个挑战顺序之前，对挑战装置的部件进行高压灭菌，然后在无菌条件下连接，如图 II-8 所示。

挑战悬浮物被放置在 Collison 喷雾剂中，并放置在室内。悬浮物通过适用压缩空气进行雾化。经过系统的空气流的相对湿度在挑战步骤之前和之后使用相对湿度仪进行检测。在 700 ± 20 L/min 的空气流速下，对经过系统的流速进行测量与测试。

旋风采样器用于收集系统中产生的生物体。无菌收集液被送入到旋风采样器，气流中的颗粒受飞旋的液体离心力作用堆积到设备壁体上。挑战结束后，对收集液体体积进行测量，然后使用适当的技术进行挑战生物体测定。

将 Collison 喷雾剂切换到“关闭”，通过在线的过滤器系统操作测量背景水平，将 Collison 喷雾剂切换到“打开”，通过对移除的过滤器系统操作测量挑战水平。

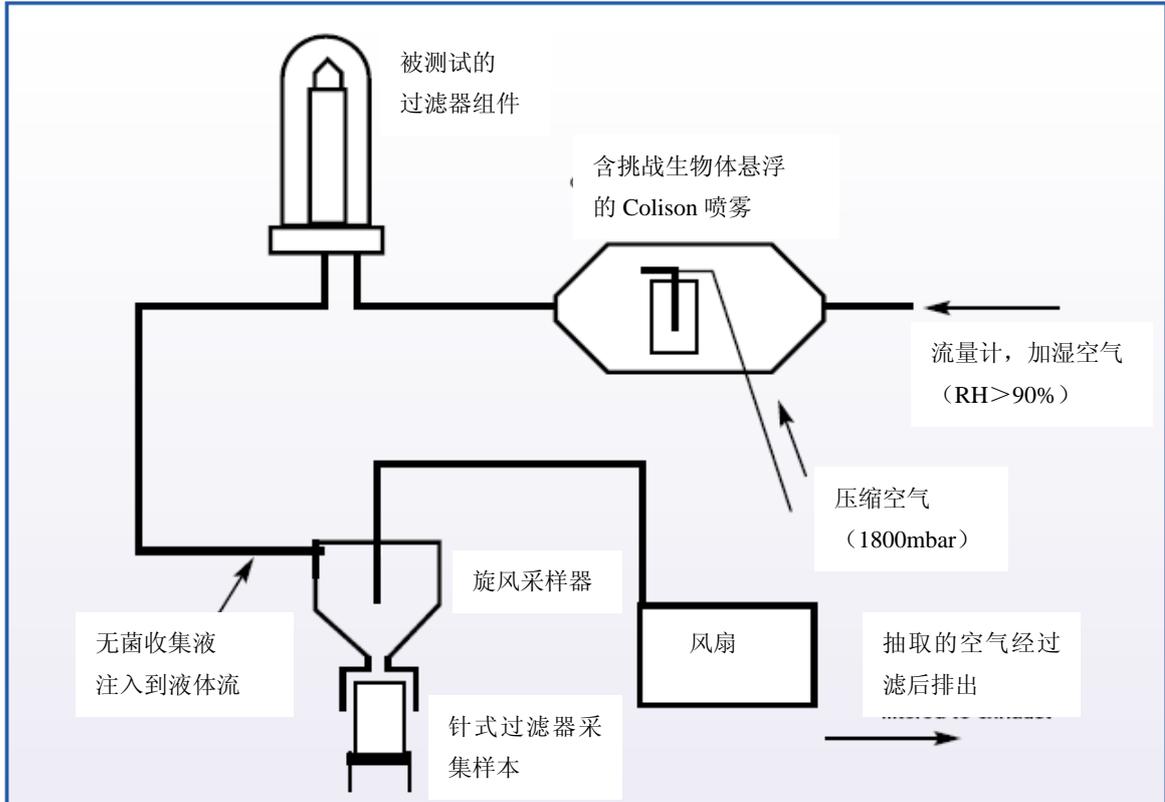
每支过滤器滴度降（TR）确定如下：

TR* = 挑战中细菌数量 / 回收缓冲液中测定的细菌数量

* 滴度降的计算考虑到测定的噬菌体收集液量

当下游没有检测到菌落时，滴度降表现为：
>生物体进入到过滤器的总数(例如 $> 1 \times 10^{10}$)
欲了解更多测试方法，请联系颇尔公司。

图 II-8 挑战仪示意图



4.3 结果

每个挑战生物体对六支标准生产的 Emflon PFR 过滤器（型号 AB1PFR7PVH4）进行测试，结果如表 II-8, II-9 和 II-10 所示。

以高流速(700 ± 20 L/min)和高相对湿度(90%)进行挑战性测试。用于 PP7 和 MS-2 挑战的挑战水平代表每平方米有效过滤面积 $>10^7$ 颗粒。由于 *B. subtilis* 尺寸较大，在这些测试中可能实现的最高挑战水平是每平方米有效过滤面积 10^6 颗粒。

在所有情况下，获得的滴度降都非常高。对于噬菌体 PP7 和 MS-2 而言，获得的滴度降 $\geq 10^{11}$ ，使用 *B. subtilis*，滴度降 $\geq 10^{10}$ 。

表 II-8 噬菌体 PP7 气溶胶挑战结果

Filter Serial Number	Forward Flow* (mL/min)	Sterile Effluent	Titer Reduction
IB1729540	9.5	Yes	$> 2.4 \times 10^{11}$
IB1981325	9.0	Yes	$> 2.5 \times 10^{11}$
IB1981528	9.5	Yes	$> 2.8 \times 10^{11}$
IB3991133	10.0	Yes	$> 2.9 \times 10^{11}$
IB1729541	9.2	No**	2.5×10^{11}
IB3991057	9.5	Yes	$> 2.5 \times 10^{11}$

*1040 mbar (15 psi)空气测试压力的前进流值，使用 60% (v/v)异丙醇水润湿，允许的最大流量为 15 mL/min。

**下游端回收的一个空斑形成单位

表 II-9 噬菌体 MS-2 的气溶胶挑战结果

Filter Serial Number	Forward Flow* (mL/min)	Sterile Effluent	Titer Reduction
IA9955089	10.0	Yes	$> 1.6 \times 10^{11}$
IA9955061	10.0	Yes	$> 2.7 \times 10^{11}$
IA9955189	10.0	Yes	$> 1.4 \times 10^{11}$
IA7179046	12.0	Yes	$> 1.7 \times 10^{11}$
IA8442125	8.9	Yes	$> 1.4 \times 10^{11}$
IA9846177	9.6	Yes	$> 1.4 \times 10^{11}$

*1040 mbar (15 psi)空气测试压力的前进流值，使用 60% (v/v)异丙醇水润湿，允许最大流量 15 mL/min

表 II-10 使用 *Bacillus subtilis* 孢子的气溶胶挑战结果

Filter Serial Number	Forward Flow* (mL/min)	Sterile Effluent	Titer Reduction
IA9955089	10.0	Yes	$> 2.3 \times 10^{10}$
IA9955061	10.0	Yes	$> 2.3 \times 10^{10}$
IA9955189	10.0	Yes	$> 2.3 \times 10^{10}$
IA7179046	12.0	Yes	$> 2.3 \times 10^{10}$
IA8442125	8.9	Yes	$> 2.3 \times 10^{10}$
IA9846177	9.6	Yes	$> 2.3 \times 10^{10}$

*1040 mbar (15 psi)空气测试压力的前进流值，使用 60% (v/v)异丙醇水润湿，允许最大流量 15 mL/min

4.4 结论

显示数据表明，使用 PP7 和 MS-2 噬菌体，标准生产的 Emflon PFR 过滤器对雾化噬菌体非常高挑战水平的截留效率，使用 *B. subtilis* 孢子，Emflon PFR 过滤器对非无性孢子的气溶胶有高截留效率。

5. 氯化钠气溶胶挑战试验

5.1 简介

这项研究的目的是使用氯化钠进行气溶胶挑战测试以确定 Emflon PFR 过滤器对气体颗粒的去除效率，并标定其截留等级。

5.2 方法总结

典型生产的 Emflon PFR 过滤器（型号 AB1PFR7PVH4）用于这些测试。

使用图 II-9 所示的仪器进行氯化钠挑战测试。使用前，将过滤器组件下游的管道从装置中移除，用过滤后的去离子水冲洗，再用 0.003 μm 过滤后的压缩空气干燥。测试过滤器安装在装置中，过滤压缩空气以大约 132.5 L/min 的流速通过系统。

凝结核计数器(CNC)用于计数过滤器组件的下游端空气中的颗粒，样品流速 1.5 L/min。计数器提供所有直径 $\geq 0.003 \mu\text{m}$ 的粒子计数。

一旦系统稳定下来，并且只获得偶尔的背景计数，过滤器开始进行氯化钠颗粒的气溶胶挑战。气溶胶从 0.04% (w/v)氯化钠溶液产生，使用雾化器产生氯化钠气溶胶云。过滤器成功通过挑战，过滤器下游端空气（流速 1.5 L/min）通过 CNC 至少 75 分钟。

氯化钠气溶胶的挑战水平通过运行系统确定，无需过滤器在线。

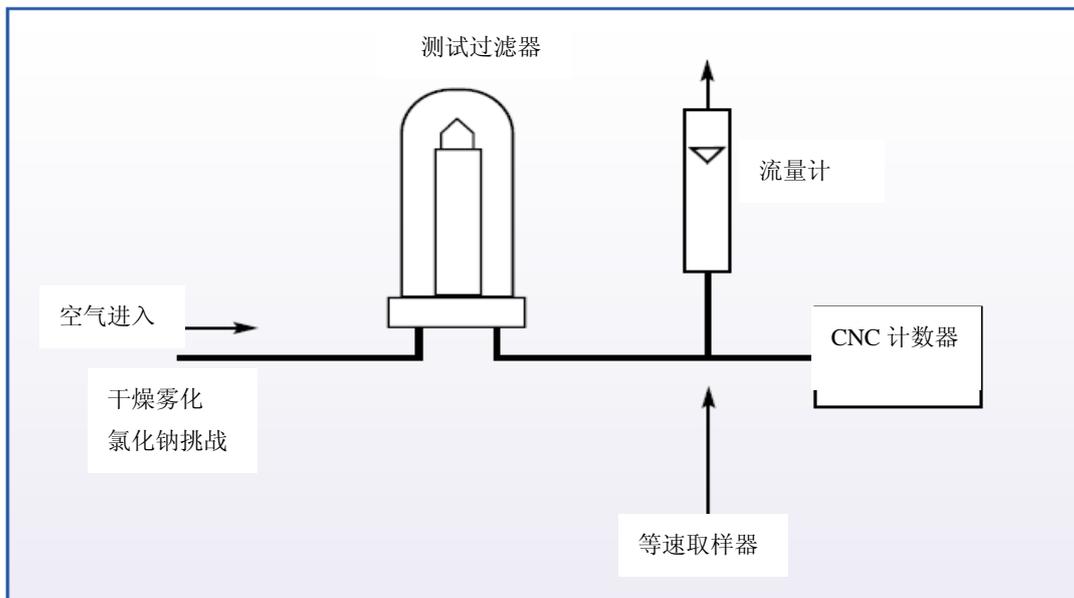
颗粒减少至 132.5 L/min，根据如下公式计算：

颗粒减少量=上游每个单位体积的计数 / 下游每个单位体积的计数

若下游端没有监测到颗粒，则颗粒减少量表示为>进入过滤器的颗粒总数。

如需了解更多测试方法，请联系颇尔公司。

图 II-9 测试仪示意图



5.3 结果

氯化钠气溶胶挑战结果如表 II-11 所示。

表 II-11 氯化钠挑战结果

Filter Serial Number	Upstream Counts (Per Liter)	Downstream Counts (Per Liter)	Particle Reduction up to 132.5 L/min
IA2417119	6.9×10^7	0	$> 6.9 \times 10^7$
IA2417028	7.5×10^7	2.2	3.4×10^7
IA2417015	6.8×10^7	1.8	3.8×10^7
IA2348011	6.3×10^7	1.5	4.2×10^7
IA2348032	5.4×10^7	0.4	1.4×10^8

所有被测试的过滤器都证明了对氯化钠颗粒具有高去除效率。所有情况下，132.5 L/min 的颗粒减少量 $>10^7$ 。

5.4 结论

所得数据均支持，当使用 132.5 L/min 氯化钠进行气溶胶挑战测试时，Emflon PFR 过滤器的过滤精度 0.003 μm 。

第三部分 物理特性验证

1. 耐蒸汽灭菌

1.1 简介

这些测试的目的是确定在线蒸汽灭菌对于 Emflon PFR 过滤器完整性的影响。

1.2 方法总结

这些测试的过程是基于推荐的颇尔刊物 USD805“利用可更换滤芯的颇尔过滤器组件的蒸汽灭菌”中介绍的蒸汽灭菌说明。

在测试过程中，安装在不锈钢滤壳内的典型生产过滤器（型号 AB1PFR7PVH4）用饱和和非冷凝蒸汽进行在线蒸汽灭菌，如图 III-1 所示。

每个系列的测试都进行下列操作：

- 在灭菌期间蒸汽压力和流量保持不变
- 在每个蒸汽在线循环后，通入干燥压缩空气来冷却测试过滤器
- 在适当的时间间隔对测试滤芯进行前进流完整性测试

在表 III-1 所示的条件下进行测试。

表 III-1 蒸汽灭菌试验条件

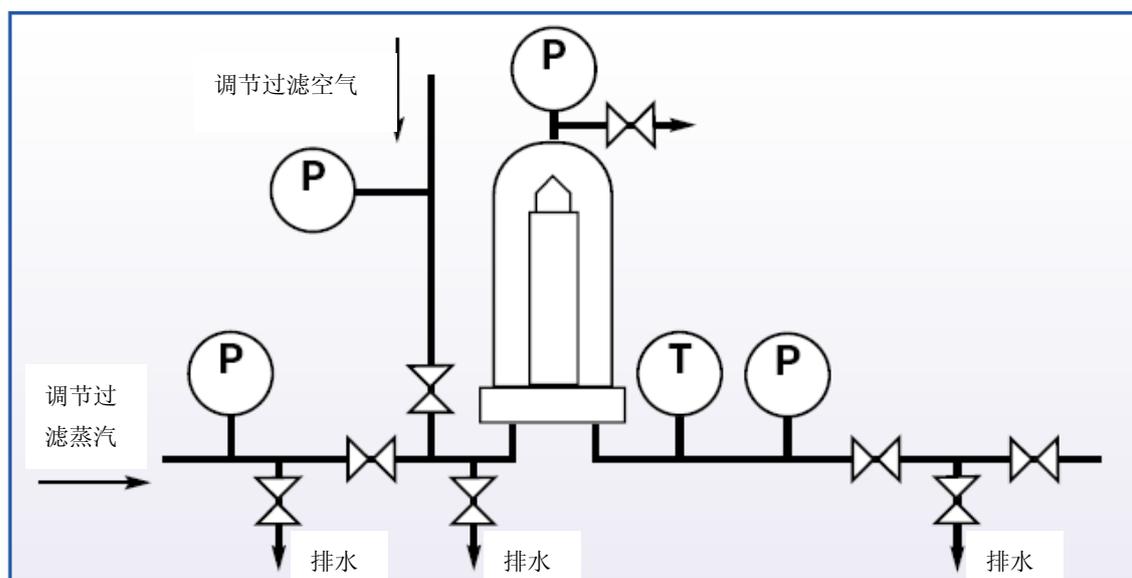
Test	Temperature	Steam Flow Direction	Cycle Time	Differential Pressure	Total Steam Exposure
A	142°C (288°F)	Forward	11 hours	< 300 mbar (4.3 psid)	220 hours
B	142°C (288°F)	Forward	1 hour	< 300 mbar (4.3 psid)	165 hours
C	125°C (257°F)	Forward	1 hour	1000 mbar (14.5 psid)	30 hours
D	125°C (257°F)	Reverse	1 hour	500 mbar (7.2 psid)	40 hours

在测试 C 中，为了在蒸汽循环初始阶段使通过整支过滤器的压差达到高初始压差，在暴露到蒸汽压力前，过滤器使用 60% (v/v) 异丙醇水润湿。这样会产生一个短暂的（大约 5 分钟）1000 mbar (14.5 psid) 的正向压差。

请注意：通常建议在蒸汽之前进行水冲洗，以去除溶剂混合物。

如需了解更多测试方法，请联系颇尔公司。

图 III-1 正向的蒸汽灭菌试验设置



1.3 结果

1.3.1 使用 142° C (288° F) 11 个小时周期的蒸汽灭菌试验（试验 A）

在这项研究过程中，对过滤器进行 142°C (288°F) 11 小时周期的正向（“由外到内”）蒸汽。进行这些测试以确定累计蒸汽接触的影响。测试过程中的压差控制并保持在 < 300 mbar (4.3 psid)。按时间间隔，对过滤器进行前进流完整性测试。数据显示如表 III-2。

经过 176 小时的蒸汽接触后，所有过滤器均通过前进流测试，经过 220 小时接触后，五支过滤器中的两支通过测试。

表 III-2 11 小时蒸汽循环对前进流值的影响（试验 A）

Filter Serial Number	Forward Flow* (mL/min) after the following Number of Hours:					
	0	44	88	132	176	220
IA2417114	3.6	3.9	5.3	3.9	5.0	5.3
IA2417059	3.6	3.4	4.1	3.4	3.5	5.1
IA2417083	4.1	4.3	4.3	4.9	4.5	9.5
IA2417086	4.1	3.8	5.1	5.4	4.9	8.0
IA2417094	3.6	4.5	5.0	5.3	5.4	8.2

* 100 mbar (16 psi)空气测试压力的前进流值，用 25% (v/v)叔丁醇水润湿，限值 5.5 mL/min。

1.3.2 使用 142° C (288° F)一小时循环的蒸汽灭菌试验（试验 B）

在这项研究中，对过滤器进行 142°C (288°F) 一小时循环的正向（“由外到内”）蒸汽。此方案旨在模拟典型工艺条件下的蒸汽灭菌热循环。测试过程中压差控制并保持在 < 300 mbar (4.3 psid)。165 个一小时循环后，对过滤器进行前进流完整性测试，发现全部均通过。结果如表 III-3 所示。

表 III-3 一小时蒸汽循环对前进流值的影响（试验 B）

Filter Serial Number	Initial Forward Flow* (mL/min)	Forward Flow* (mL/min) after 165 x 1 Hour Cycles
IA4294034	4.0	4.0
IA4294036	3.7	3.7
IA4294040	4.1	4.1
IA4294051	4.1	3.9
IA4294074	4.0	3.5

* 1100 mbar (16 psi)空气测试压力的前进流值，用 25% (v/v)叔丁醇水润湿，限值 5.5 mL/min。

1.3.3 使用高压差进行正向的蒸汽灭菌测试（试验 C）

研究过程中，在 125°C (257°F)下使用初始高压差(1000 mbar (14.5 psid)) 对过滤器进行蒸汽。该测试在正向（“由外到内”）进行一个小时循环。通过这些测试来模拟蒸汽条件，即在蒸汽灭菌循环中可能发生的瞬变高压差(> 300 mbar (4.3 psid))。在适当的时间间隔，对过滤器进行前进流完整性测试，结果如表 III-4 所示。

在接触到 30 个一小时蒸汽循环后，所有过滤器都通过前进流完整性测试。

表 III-4 高初始压差对前进流值的影响

Filter Serial Number	Forward Flow* (mL/min) after the following Number of One Hour Steam Cycles:							
	0	1	2	4	8	16	24	30
PILF296004	3.2	4.1	3.0	3.6	4.1	4.0	5.0	5.1
PILF296014	3.5	3.5	3.1	3.6	3.8	3.6	3.6	4.6
PILF296016	3.5	3.6	3.4	3.5	3.6	3.7	3.8	4.5
PILF296022	3.3	3.5	3.1	3.4	3.0	3.5	3.7	3.0
PILF296032	3.4	3.6	3.4	3.8	3.9	3.9	3.9	3.0

* 1100 mbar (16 psi)空气测试压力的前进流值，使用 25% (v/v)叔丁醇水润湿，限值 5.5 mL/min。

1.3.4 使用高压差进行反向蒸汽灭菌测试

在这项研究过程中，在 125°C (257°F)下使用高反向压差(500 mbar (7.2 psid))对过滤器进行蒸汽。该测试进行一小时反向（“由内到外”）循环。通过这些测试来模拟条件，即可能需要反向蒸汽灭菌或反向压差可能出现伴随短暂的高压差(> 200 mbar)。在适当的时间间隔，对过滤器进行前进流完整性测试，结果如表 III-5 所示。

接触 40 个一小时蒸汽循环后，所有过滤器都通过前进流完整性测试。

表 III-5 高反向压差对前进流值的影响

Filter Serial Number	Forward Flow* (mL/min) after the following Number of One Hour Steam Cycles in the Reverse Direction								
	0	5	10	15	20	25	30	35	40
IA2417032	2.8	3.1	2.9	3.0	3.3	3.4	3.5	3.4	3.4
IA2417051	2.9	2.8	2.4	2.6	2.9	2.8	2.7	2.6	2.7
IA2417031	3.6	3.4	2.9	3.0	3.3	3.1	3.0	3.2	3.3
IA2417017	3.7	3.6	3.4	3.6	3.8	3.9	4.0	4.4	5.0
IA2417055	3.2	2.8	2.5	2.5	2.7	3.1	3.0	2.8	2.5

* 1100 mbar (16 psi)空气测试压力的前进流值，使用 25% (v/v)叔丁醇水润湿，限值 5.5 mL/min。

1.4 结论

本节中显示的数据支持以下结论：

- Emflon PFR 过滤器显示良好的累计蒸汽接触耐性，在 142°C (288°F)。
- Emflon PFR 过滤器耐典型工艺条件的反复热循环，通过将过滤器进行 165 个一小时 142°C (288°F)的蒸汽循环证明（最大压差< 300 mbar (4.3 psid)）。
- Emflon PFR 过滤器很稳固，能耐受多个正向压差可能超过 300 mbar (4.3 psid)，125°C (257°F)的蒸汽灭菌循环，通过过滤器接触到高达 1000 mbar (14.5 psid)的高短暂压差证明。
- Emflon PFR 过滤器能够耐受反向蒸汽灭菌条件，包括反向压差可能超过 200 mbar 的应用，通过在 125°C (257°F)蒸汽过程中，过滤器接触到高达 500 mbar (7.2 psid)反向高压差来证明。

2. 过氧化氢蒸汽耐受性

2.1 简介

这一系列的测试目的是确定 Emflon PFR 过滤器对过氧化氢蒸汽的耐受性。

2.2 方法摘要

典型生产过滤器（型号 AB1PFR7PVH4）使用测试装置接触过氧化氢蒸汽，如图 III-2 所示。

上游管道逐渐加热，将压缩空气以一定流速通过过滤器系统。将过氧化氢溶液(35% 浓度)注入到待测过滤器系统的上游。

压缩空气被加热到足够的温度，以确保与过氧化氢溶液接触后可形成过氧化氢蒸汽。因此，将测试过滤器接触 80°C (176°F) 和 85°C (185°F)之间的，空气中过氧化氢蒸汽的气体混合物。

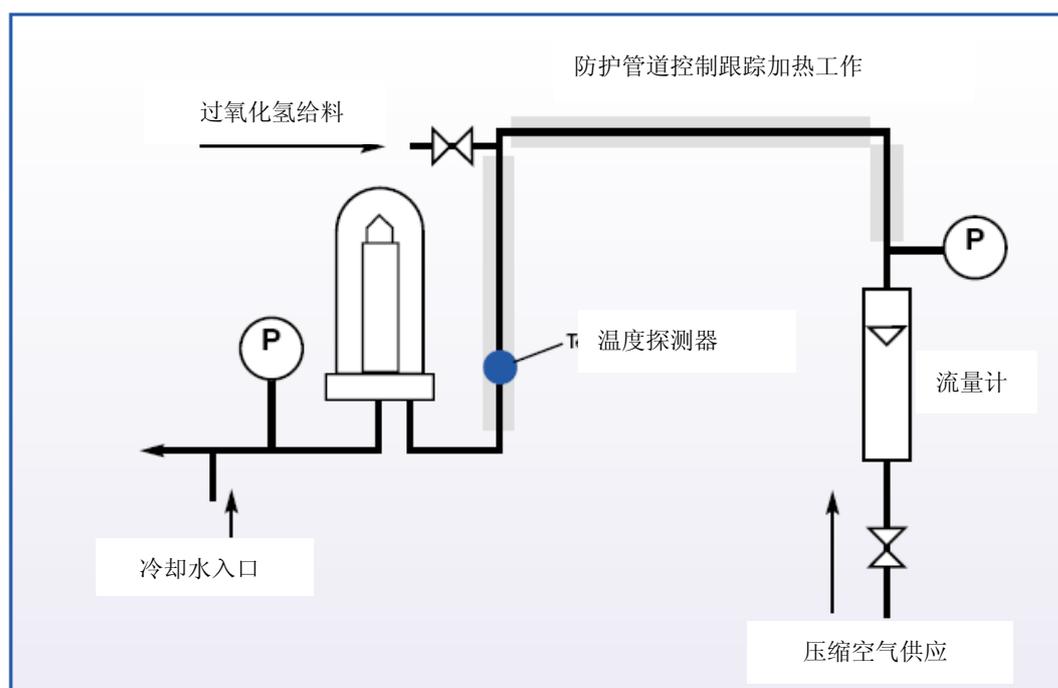
测试过滤器的下游，过氧化氢蒸汽使用冷却水凝结，然后排掉。

接触的过氧化氢蒸汽条件如下：

气体流量体积：	10 m ³ /h
H ₂ O ₂ 注入率：	5 g/min
H ₂ O ₂ 浓度：	8000 ppm
(在空气/水蒸汽质量/质量中)	
温度：	80–85°C
	(176 - 185°F)

过滤器对过氧化氢蒸汽的耐受性是通过前进流或水侵入方法对过滤器进行完整性测试获得的。

图 III-2 试验装置示意图



2.3 结果

结果如表 III-6 所示。三支过滤器全部接触到 8,000 ppm 浓度的 80- 85°C (176 - 185°F) 的过氧化氢蒸汽，在高达 15 小时的接触后，发现全部保留完整性：

表 III-6 Emflon PFR 过滤器接触过氧化氢蒸汽之后的完整性测试

Filter Serial Number	Exposure Time	Integrity Test Results following Exposure to H ₂ O ₂ Vapors:	
		Forward Flow*	Water Intrusion**
IB2827036	100 hours	4.0 mL/min (Pass)	0.25 mL/min (Pass)
IB2827423	40 hours	ND	0.26 mL/min (Pass)
IB1729446	100 hours	ND	0.13 mL/min (Pass)

*1100 mbar (16 psi)空气测试压力的前进流值，使用 25% (v/v)叔丁醇水润湿

**2500 mbar (36 psi)空气测试压力的水侵入值，使用去离子水

2.4 结论

Emflon PFR 过滤器表现出良好的过氧化氢蒸汽耐受性，因此适合用于需要过氧化氢蒸汽灭菌的应用中。

3. 热空气耐受性

3.1 简介

这个系列的测试目标是确定 Emflon PFR 过滤器对反复蒸汽灭菌和高温空气循环接触的耐受性。测试目的是确定长期接触高温对过滤器完整性的影响。

3.2 方法总结

典型生产过滤器（型号 AB1PFR7PVH4）用于该测试。单批过滤器接触蒸汽和热空气循环，如表 III-7 所示。

表 III-7 用于热空气测试 Emflon PFR 过滤器的测试条件

Steam Exposure	Hot Air Exposure			Number of Steam/Hot Air Cycles Performed
	Temp.	Flow Rate	Duration	
142°C (288°F) for one hour	120°C (248°F)	2,832 L/min (100 scfm)	Approx. 24 hours	10 cycles
142°C (288°F) for one hour	105°C (221°F)	2,124 L/min (75 scfm)	Approx. 65 hours	6 cycles
142°C (288°F) for one hour	90°C (194°F)	2,124 L/min (75 scfm)	Approx. 192 hours	6 cycles

每次蒸汽/热空气循环之前和之后，用水侵入法测定过滤器的完整性。一旦完成每个循环，也需目测检查过滤器是否有无物理退化迹象，例如过滤器硬件组件的变色等。

3.3 结果

热空气测试的结果如表 III-8 到 III-10 所示。在所有案例中，过滤器都成功通过水侵入完整性测试，仅有一个例外，其水侵入测试失败，如表 III-9 所示。这一结果归因于测试方法失败，而不是过滤器故障，因为过滤器再次检测时通过了水侵入测试。

所列数据表明，在接触高达 60°C (140°F) 温度远远超过一年后，Emflon PFR 过滤器仍保持完整性。这一结论是基于温度每下降 10°C (18°F) 使用寿命加倍的一般理论。

表 III-8 Emflon PFR 过滤器在反复接触 120° C (248° F) 热空气循环后的水侵入结果

Cycle Number	Exposure to Air 120°C (248°F), 2832 L/min (100 scfm)	Water Intrusion Result** (mL/min)	
		Pre-Steam/ Hot Air Cycle	Post-Steam/ Hot Air Cycle
1	25 hours	0.31	0.30
2	24 hours	0.27	0.26
3	25 hours	0.26	0.29
4	26 hours	0.26	0.29
5	24 hours	0.22	0.30
6	24 hours	0.22	0.26
7	24 hours	0.20	0.26
8	24 hours	0.20	0.27
9	24 hours	0.23	0.28
10	24 hours	0.20	0.24

*颇尔过滤器序列号 IB5354334

**空气测试压力 2500 mbar (36 psi)，允许的最大流量 0.33 mL/min

表 III-9 Emflon PFR 过滤器*在反复接触 105° C (221° F) 热空气循环后的水侵入结果

Cycle Number	Exposure to Air 105°C (221°F), 2124 L/min (75 scfm)	Water Intrusion Result** (mL/min)	
		Pre-Steam / Hot Air Cycle	Post-Steam / Hot Air Cycle
1	65 hours	0.28	0.31
2	72 hours	0.28	Test error,*** Flow too high
3	65 hours	0.27	0.27
4	65 hours	0.24	0.30
5	72 hours	0.25	0.31
6	72 hours	0.25	0.27

*颇尔过滤器序列号 IB6076503

**空气测试压力 2500 mbar (36 psi)，允许的最大流量 0.33 mL/min

***复检过滤器，并通过

表 III-10 Emflon PFR 过滤器反复接触 90° C (194° F)热空气循环后的水侵入结果

Cycle Number	Exposure to Air 90°C (194°F), 2124 L/min (75 scfm)	Water Intrusion Result** (mL/min)*	
		Pre-Steam/ Hot Air Cycle	Post-Steam/ Hot Air Cycle
1	199	0.31	0.30
2	195	0.27	0.31
3	192	0.24	0.30
4	192	0.29	0.31
5	192	0.27	0.31
6	192	0.27	0.30

*颇尔过滤器序列号 IB5949224

**空气测试压力 2500 mbar (36 psi)，允许的最大流量 0.33 mL/min

3.4 结论

所列数据表明 Emflon PFR 过滤器适合在热空气环境中使用。基于循环接触蒸汽和热空气的结果表明，Emflon PFR 过滤器在接触 60°C (140°F)远远超过一年以后仍保留完整性。

4. 空气流量/压差特性

4.1 简介

这些测试的目的是确定不同空气流速不同入口压力下过滤器的压差特性。

4.2 方法总结

标准生产过滤器（型号 AB1PFR7PVH4）安装在专为压缩空气和排气应用而设计的不锈钢空气过滤器滤壳中。当清洁的压缩空气直接通过过滤器组件时，在一定的流速范围和“排气”及“加压”操作条件下，测量整支过滤器组件（过滤器滤壳和滤芯）的压差。

在“排气”条件下，过滤器组件下游端向大气压力开放，通过过滤器的空气流受到上游端控制。在“加压”条件下，在过滤器组件上游保持预先设定的空气压力；通过过滤器的空气流速受到下游端限制流量的控制。

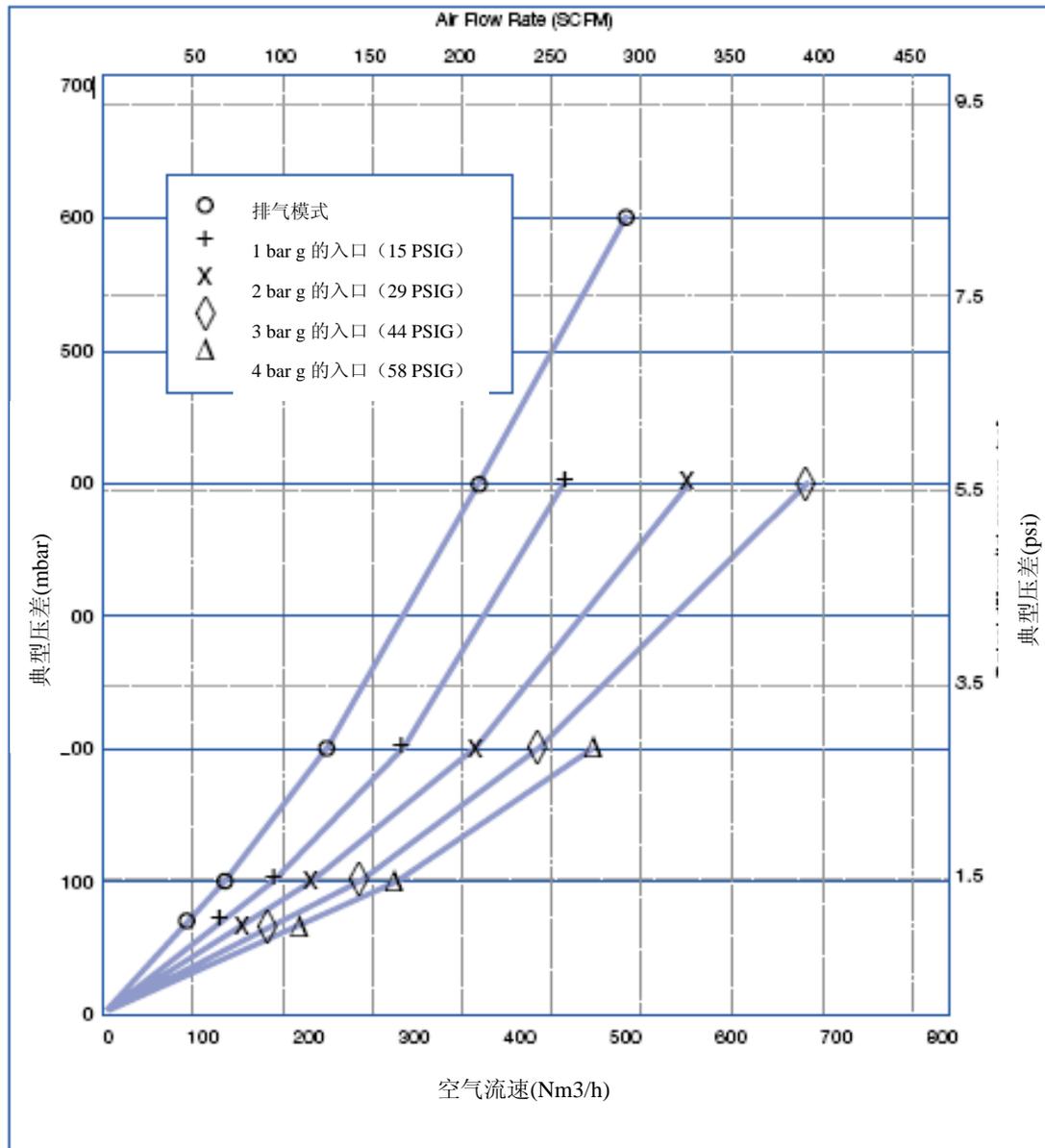
所有空气流量测量校准到标准条件（1013.25 mbar, 20°C (68°F)）。

如需了解更多测试方法，请联系颇尔公司。

4.3 结果

在大气压力和各种应用的上游压力下，流量与压差值如图 III-3 所示。这些数据表明流量和压差之间呈非线性关系。这些数据是 Emflon PFR 过滤器系统的选型基础。

图 III-3 Emflon PFR 过滤器/滤壳系统*的空气流量/压差特性



* 50mm (2"连接) ECS6001G54H4 滤壳, AB1PFR7PVH4 滤芯

4.4 结论

流量和压差之间的非线性关系表明当过滤器内核、接口、滤壳入口/出口端口等的压力降低时,会出现湍流。然而由于通过过滤器矩阵的层流,滤膜组件有望给予线性关系。当进行 Emflon PFR 过滤器系统选型时,必须予以考虑这些属性。

5. 水流量/压差测量

5.1 简介

这些测试的目的是确定设定压力下，通过整个 Emflon PFR 过滤器的水流速。

5.2 方法总结

对标准生产过滤器（型号 AB1PFR7PVH4）进行测试。测试过滤器安装在不锈钢滤壳内，并用异丙醇冲洗湿润滤膜。预过滤去离子水用泵正向（“由外到内”）抽出组件。对测试过滤器滤壳上游和下游端的压力传感器进行监测，以计算不同水流速下的压差。

仅对滤壳进行进一步测量（没有安装过滤器）。仅有滤壳的结果从过滤器组件结果中减去，以提供只有过滤器的流量/压力特性。所有数据校准到 20°C (68°F) 的标准温度。

如需了解更多测试方法，请联系颇尔公司。

5.3 结果

在 300 mbar (4.3 psid) 的压差下，通过典型的 25 cm Emflon PFR 过滤器进行水流量测量，如表 III-11 所示。

表 III-11 通过典型 25 cm (10") Emflon PFR 过滤器的水流速

Filter Serial Number	Water Flow at 300 mbar (4.3 psid) Differential Pressure
IB0584136	36 L/min (9.5 gpm)
IB0584147	38 L/min (10 gpm)
IB0584110	40 L/min (10.6 gpm)

5.4 结论

Emflon PFR 过滤器（型号 AB1PFR7PVH4）在 300 mbar (4.3 psid) 压差的水流速介于 36 - 40 L/min 之间。这些数据可以作为 Emflon PFR 过滤器的过滤系统选型的依据。

注意：引述的压差是对于使用 1cP 粘度的液体。其他粘度的液体压差可以通过乘以 cP 为粘度单位的压差来估计。为了获得整支过滤器组件的总压降，滤壳压降也必须被添加。

如需了解更多信息，请联系颇尔公司。

第四部分. 溶出物和生物安全性测试

1. Emflon PFR 过滤器的溶出物测试

1.1 简介

这个系列的测试目的是定量当使用水、异丙醇、乙醇和乙醚时，可能从 Emflon PFR 过滤器中溶出的物质。

1.2 方法总结

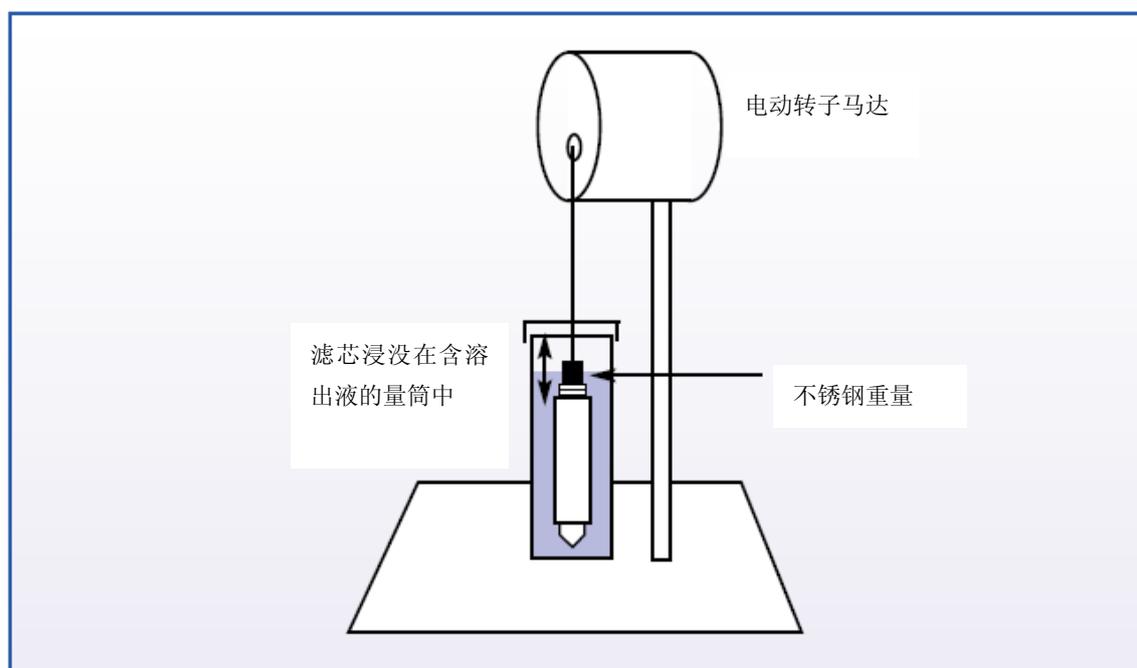
过滤器样品的制备

对典型生产滤芯进行溶出物测试，该滤芯经过高温灭菌以最大限度增加溶出物含量。该滤芯包裹在铝箔中，并在 121°C (250°F) 高温灭菌一小时，使用一个缓慢的排气循环。在进行溶出之前将滤芯内残留的可见水滴在室温下蒸发。

溶出程序

进行动态溶出测试。测试的过滤器浸入在含 1500 mL 溶出液的干净量筒中，如图 IV-1 所示。将过滤器轻轻上下移动，持续四个小时。由于每次滤芯组件被部分移出液面会形成压力，因此这一行为产生通过滤膜的流量。（在用水进行测试中，由于膜的疏水性，通过滤膜的流量没有发生）。

图 IV-1 过滤器溶出设备



溶出物分析

溶出后，1000 mL 的溶出液蒸发至干，对非挥发性溶出物进行重量测定。

使用乙醚溶出的物质通过傅里叶变换红外光谱进行分析。

欲了解更多测试方法，请联系颇尔公司。

1.3 结果

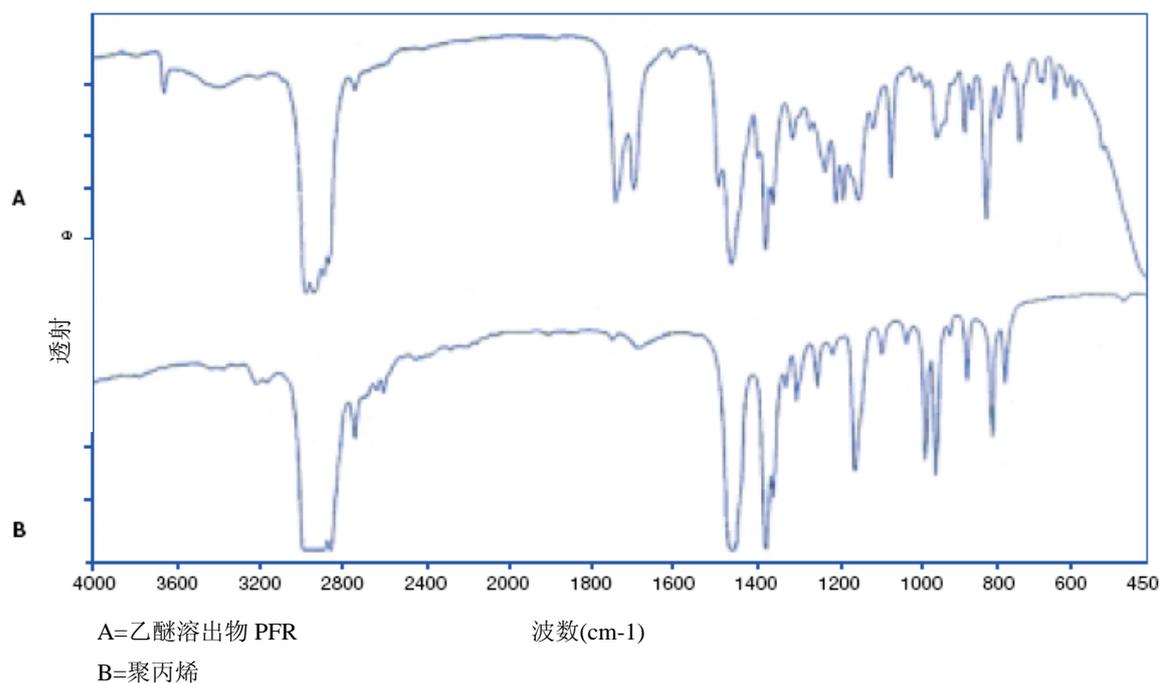
表 IV-1 显示了使用典型生产 Emflon PFR 过滤器（型号 AB1PFR7PVH4）获得的溶出物含量。

Emflon PFR 过滤器的乙醚提取物用红外线光谱（见图 IV-2）分析显示，与聚丙烯材质高度相似。

表 IV-1 使用典型 25 cm (10")Emflon PFR 过滤器的非挥发性溶出物
(型号 AB1PFR7PVH4)

Extraction Fluid	Filter Serial Number	Residue
Deionized water	IA3651072	3 mg
	IA3651008	1 mg
Isopropyl alcohol	IB1729537	16 mg
	IB1729538	17 mg
	IB1729543	15 mg
Ethanol	IB5354328	59 mg
	IB5354340	34 mg
	IB5354497	41 mg
Diethyl ether	IB5354001	382 mg
	IB5354523	509 mg
	IB53547081	599 mg

图 IV-2 Emflon PFR 过滤器的乙醚提取物红外线光谱



1.4 结论

Emflon PFR 过滤器确定的溶出物级别依赖于所用的溶剂。对于大多数测试溶剂，重量溶出物检测到的含量极低。这个报告结果对常见生产工艺来说是比较典型的。

实际服务将施以不同的条件，如不同的接触时间、温度、液体纯度等。因此还建议在工艺条件下进行评估验证。

2 Emflon PFR 滤芯组件的生物安全性测试

2.1 简介

这些测试的目的是评估 Emflon PFR 过滤器结构材料的生物适用性。Emflon PFR 过滤器结构材料如下所示：

过滤介质：	双层 PTFE 膜
支撑/排水层：	天然无色聚丙烯均聚物
封盖/接口：	天然无色聚丙烯均聚物
核心/笼罩：	天然无色聚丙烯均聚物

2.2 方法总结

根据现行美国药典描述的 VI 级塑料 (121°C) 生物体内反应测试进行试验。该测试由新泽西州 07079 South Orange 拉克万纳广场 380 South Mountain 实验室完成。

在 USP 中描述的测试程序包括：

- 塑料材料溶出物的注入
- 将固体材料植入动物组织中

USP 中列举的四种溶出介质可以模拟肠道外溶液和体液。这四种为：

- 氯化钠注射液
- 含 1 比 20 酒精的氯化钠注射液
- 聚乙二醇 400
- 植物油（麻油或棉籽油）

USP 规定溶出制备有三种条件，选任一种即可：50°C (122°F) 的 72 小时，70°C (158°F) 的 24 小时，或 121°C (250°F) 的 1 小时。建议使用不会造成塑料物理变化的最严格条件，因此过滤器在 121°C (250°F) 下进行溶出。

急性全身性注入测试

进行急性全身性注入测试，以评估单次注入溶出物产生全身毒性的可能性。氯化钠注射液和含 1 比 20 酒精的氯化钠注射液通过静脉注射。植物油溶出物和聚乙二醇 400 溶出物通过腹腔注射。

皮内测试

进行皮内测试，以评估单次注射溶出物产生组织刺激的可能性。上述列举的四种溶出物都被用于这些测试。

植入测试

另外，需要进行植入测试，以使结构材料满足 USP 中列出的最严格条件。Emflon PFR 膜滤芯的每个组件都需要被分别植入。

2.3 结果

Emflon PFR 膜过滤器通过所有指定的测试。附件 1 是该测试证书的复印件。如需该测试报告的复印件，请联系颇尔公司。

2.4 结论

Emflon PFR 膜过滤器符合 USP VI (121°C)级塑料的要求。

附件 1

SOUTH MOUNTAIN LABORATORIES, INC. 380 LACKAWANNA PLACE SOUTH ORANGE, NJ 07079		
DATE:	December 1, 1995	SM #9503964
SPONSOR:	Janet Mathus Pall Corporation 25 Harbor Park Drive Port Washington, NY 11050	
PRODUCT:	Pall Emflon PFR Filter P.O. #98016	
RE:	CLASS VI PLASTIC - 121C	
REQUIRED:	Systemic Injection Test Intracutaneous Test Implantation Test	
METHOD:	U.S.P. XXIII	
EXTRACTS:	1. Sodium Chloride Injection 2. 1 in 20 Solution of Alcohol in Sodium Chloride Injection 3. Polyethylene Glycol-400 4. Sesame Oil	
RESULTS:	Systemic Injection Test MEETS the requirements. Intracutaneous Test MEETS the requirements. Implantation Test MEETS the requirements. The data for each test is attached.	
Analyst:	David A. Heath	12/1/95
Reviewed by:	Barbara Palason	12/1/95
pa		