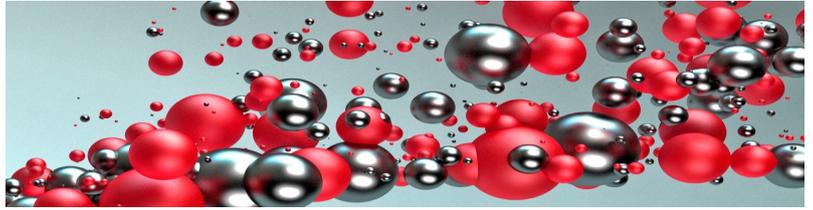


ALP-AN-764

Aramus 一次性袋颗粒测试

Date: 2021.8



摘要：部件或外壳的清洁度对于避免有害的颗粒污染非常重要。一种公认的确定的清洁度的方法是使用液体颗粒计数器来量化暴露于相关部分后水中颗粒的大小和数量。本应用说明解释了如何使用 AccuSizer™ 液体颗粒计数器来鉴定 Entegris Aramus™ 一次性二维袋组件的清洁度

简介

一次性系统 (SUS) 或一次性技术 (SUT) 在生物加工中变得越来越普遍，包括混合、灌装操作和储存等下游步骤。随着 SUS/SUT 组件使用量的增加，对这些组件纯度水平（包括微粒污染水平）的关注也在增加。尚未编写专门针对 SUS/SUT 组件中的颗粒水平的药典或法规指南。最近，生物过程系统联盟 (BPSA) 发布了一份关于此主题的有效文件，“对来自一次性过程设备的颗粒的测试、评估和控制的建议” (1)。BPSA 文件涉及一系列相关主题，包括：

为什么微粒会成为 SUT 的问题？阐明为什么 SUT 中的颗粒可能是污染风险：

- 活性成分和/或配制产品
- 生产该产品的生物细胞
- 接受该产品治疗的患者。

2. SUT 制造过程中如何控制颗粒物？
3. SUT 使用过程中如何控制颗粒物？
4. 如何解决在 SUT 中发现或归因于 SUT 的情况？

在液体测量方法的主题下，BPSA 文件指出“SUT 中游离粒子的液体测量方法已经从用于最终配方的方法发展而来，例如 USP <788> (2)，因为缺少标准或其他方法来更合适地评估 SUT 中的颗粒水平。”

USP 788

注射给患者的肠胃外药物应不含可见颗粒。USP 测试 788，注射剂中的微粒物质，规定了如何定量注射药物中存在的亚可见颗粒并设置颗粒浓度限制。肠胃外药物中的亚可见颗粒使用光阻法颗粒计数器、过滤器上的显微检查或两者进行检测。

大多数 USP 788 测试是使用光学液体粒子计数器进行的，例如 PSS AccuSizer™，图 1。大体积药物 (>100 mL) > 10 μm 的粒子小于 25 个/mL 且 > 25 μm 的颗粒小于 3 个/mL



图 1: PSS AccuSizer SIS

AccuSizer

Particle Sizing Systems 提供的 AccuSizer SIS 系统是可用于 USP <788> 测试的最先进仪器。它通过提供所需 10 & 25 μm 粒子和计数数据满足 USP <788> 中的所有要求，并轻松通过 USP <1788> (3) 中描述的所有系统标准化测试。LE400 传感器的测量范围为 0.5–400 μm，在多达 1024 个尺寸通道中计算结果，并由 AccuSizer 软件操作，该软件可根据 USP 788 自动执行操作并出报告。

Particle Sizing Systems

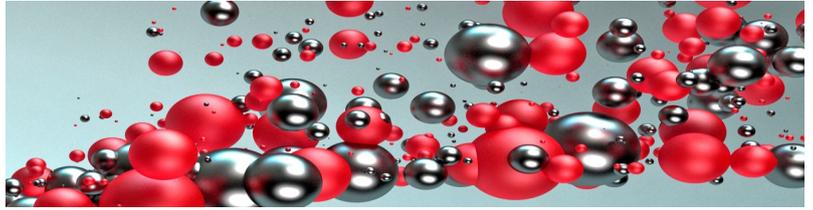
Building solutions one particle at a time.



ALP-AN-764

Aramus 一次性袋颗粒测试

Date: 2021.8



Aramus 一次性袋子

Aramus 一次性2D袋由高级、伽马稳定含氟聚合物制成，可为关键工艺流体和最终产品提供更高的纯度、更大的兼容性和更高的安全性。采用不含固化剂、抗氧化剂、增塑剂或粘合剂的新型单层技术，大大减少潜在污染物的数量。这些组件提供最宽的工作温度范围，使其在冷冻应用中更耐用，而不会对薄膜产生负面影响。Aramus 袋的配置如图 2 所示：

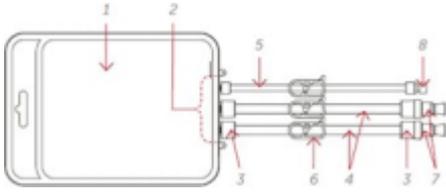


图 2 Aramus 袋配置

粒子测试程序

- 1、Aramus 含氟聚合物薄膜，带用于悬挂的槽
- 2、含3个软管倒钩端口的含氟聚合物“船”配件
- 3、管道连接（BarbLock® 或 Oetiker Step-less® 卡箍）
- 4、1/4" × 3/8" 管（铂金固化硅胶或 C-Flex® 374）
- 5、1/8" × 1/4" 管（铂金固化硅胶或 C-Flex 374）
- 6、夹钳
- 7、CPC MPC 公/母接口带插头
- 8、Luer 公/母接口带插头

用于确定部件上或外壳内颗粒污染水平的基本方法是将部件暴露在干净的水中，增加能量以去除设备中的颗粒，然后使用液体颗粒计数器测量水。外壳测试的标准方法是“晃动或旋转”。在测试 Aramus 袋子的情况下，袋子里装满了干净的水，放在3D摇杆上（图 3）并搅拌一定时间。



图 3 3D 摇杆上的 Aramus 包

使用的步骤如下所示：

- 1、将袋子连接到测试系统管道。
- 2、用超纯水通过 0.45μm 过滤器冲洗工艺管线，绕过一次性袋子。
- 3、将超纯水通过 0.45μm 过滤器泵入一次性袋中。
- 4、使用 3D 摇杆搅拌袋子 2 分钟。
- 5、从流出液中抽取两个 50mL 样品以进行 USP <788> 测试。
- 6、重复下一个样品。

结果

步骤 5 中记录的测量是通过 AccuSizer 液体颗粒计数器进行的。Aramus 一次性袋子通过 USP 788 规范，> 10 μm 的颗粒小于 25 个/mL 和 > 25 μm 小于 3 个/mL。对每个样品进行多次测量以确保统计准确性并记录平均结果。

结论

Entegris 现在既拥有制造 Aramus 一次性袋子等材料 and 组件的能力，又拥有 Particle Sizing Systems 提供的分析技术和经验，确保为我们的客户提供完整的微粒污染解决方案和 Pure Advantage。

Particle Sizing Systems

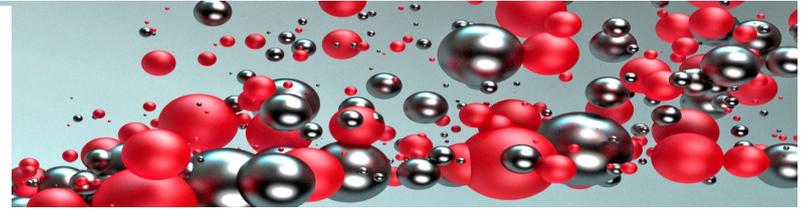
Building solutions one particle at a time.



ALP-AN-764

Aramus一次性袋颗粒测试

Date: 2021.8



对于各种各样的体系，DLS提供了真实PSD的良好“粗线条”图像，对可以近似为高斯形状或充分分离的双峰分布产生可重复的结果。这提供了一种有效的方法来监测各种各样的制造过程，包括油/水乳液的均质化和乳液的聚合。

DLS技术提供了一种快速、可重复的方法来识别这些过程的解决方案。当然，DLS唯一的显著缺点是不能提供关于PSD细节的定量可靠信息。相比之下，SPOS非常适合测量PSD的细微特征，特别是超大的初级粒子的分布或聚集。在一定粒径范围内所含颗粒的绝对体积，以及其占分散相(乳液滴、乳胶珠等)总体积的比例，可以方便、快速、准确地测定。因此，在已经达到所需工艺水平的前提下，组合DLS-SPOS系统中的SPOS部分适合于评估胶体系统的质量。

代表性的结果:

图1显示了体积加权PSD，这是使用DLS检测加入乳化剂后的稀释乳胶乳液(醋酸乙烯)悬浮液所得结果。这个简单的PSD参数是由原始强度加权结果计算出来的，该结果是通过累积量分析得到的。体积加权平均直径为323.6 nm, 标准差为36.9 nm(平均直径的11.4%)。卡方低值(0.287)表明这种简单的高斯拟合是可靠的。

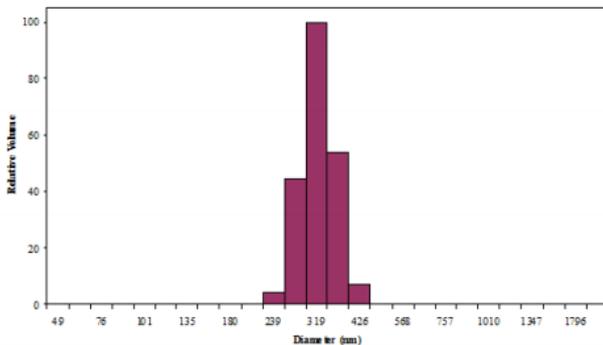


Figure 1: DLS result for a latex made with emulsifier

图2显示了使用带有1e型传感器 (AccuSizer 780, ParticleSizing Systems)的SPOS技术获得的相同乳液(将1ml样品注入100ml水中)的总体PSD结果。这显示了乳胶液滴分布的尾部情况,它定义了PSD的上边界。有58,226个粒径大于1 μ m,占乳胶总量的0.024%,注入到仪器的自动稀释系统中。图2中的衰减直方图表示实际粒子数;它看起来是平滑的,因为在每个通道中计数的粒子数量比统计波动大。

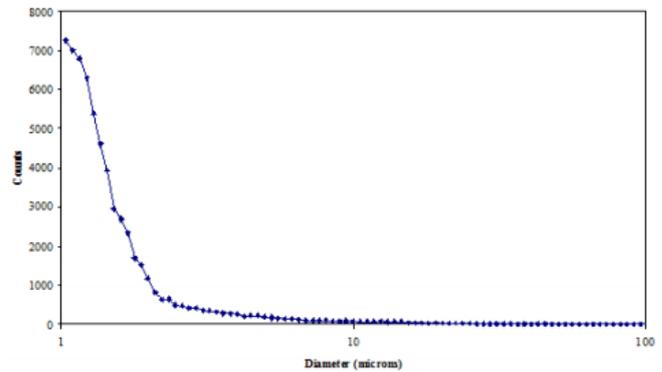


Figure 2: SPOS result for the latex made with emulsifier

图3显示了体积加权PSD，这是由DLS检测相同样品所得结果，只是这一次从批次生产无乳化剂。如预期的那样，由于乳化剂的缺乏，平均直径增加了。因此，与用乳化剂制备的样品(图1)数据相比，有明显的差异。而且，从标准差来看，颗粒已经有了一定程度的凝浆或凝固，因此形成了较大颗粒的总体。

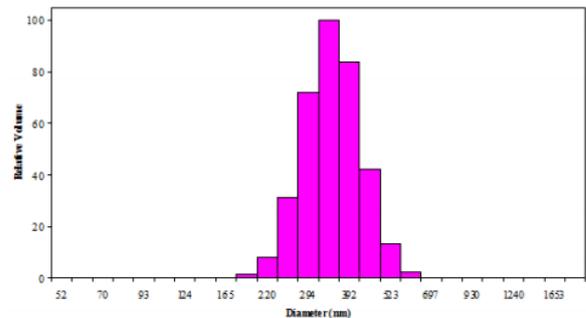


Figure 3: DLS result for a latex made without emulsifier

Particle Sizing Systems

Building solutions one particle at a time.

