



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 110325263 A

(43)申请公布日 2019.10.11

(21)申请号 201780087189.4

(22)申请日 2017.11.20

(30)优先权数据

62/461,920 2017.02.22 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2019.08.22

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/US2017/062518 2017.11.20

(87)PCT国际申请的公布数据

W02018/156223 EN 2018.08.30

(71)申请人 EMD密理博公司

地址 美国马萨诸塞州

(72)发明人 S·吉利亚

(74)专利代理机构 永新专利商标代理有限公司
72002

代理人 李振东 过晓东

(51)Int.Cl.

B01D 65/10(2006.01)

G01N 15/08(2006.01)

B01D 61/38(2006.01)

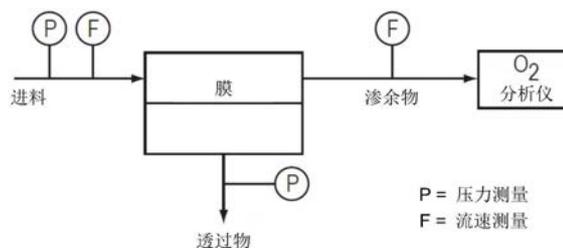
权利要求书1页 说明书6页 附图1页

(54)发明名称

在不接近透过侧的情况下对多孔材料的混合气体完整性测试

(57)摘要

本发明涉及对多孔材料进行完整性测试的方法,其对所测试的材料是非破坏性的。入口气体流包括至少两种气体,其中所述气体中的一种具有与另一种相比不同的在液体中的透过率,例如氧气和氮气在水中。测量在渗余物流中气体的相对透过率,由此避免接近透过物流及潜在地向所测试的材料引入污染物。所述完整性测试能够检测会损害多孔材料的截留能力的过大尺寸的孔或缺陷的存在情况。



1. 对多孔材料进行完整性测试的方法,其包括:
 - 提供待测试的多孔材料,所述多孔材料具有上游侧和滤出液侧;
 - 提供包含至少第一和第二气体的气体流,所述第一和第二气体在用于润湿所述多孔材料的液体中具有不同的透过率;
 - 将所述气体流引入所述多孔材料的所述上游侧;
 - 使所述第一和第二气体流动穿过所述多孔材料;
 - 测量在离开所述多孔材料的所述上游侧的渗余物流中的所述第一和第二气体中至少一种的浓度;及
 - 将所测的浓度与预定浓度进行比较;
 - 其中所述所测的浓度与所述预定浓度之差值指示所述多孔材料是不完整的。
2. 根据权利要求1的方法,其中所述第一气体是氧气,并且所述第二气体是氮气。
3. 根据权利要求1的方法,其中所述第一气体是氧气,并且其中利用氧分析仪测量所述气体之一的所述浓度。
4. 根据权利要求1的方法,其中所述液体包含水。
5. 根据权利要求1的方法,其中所述多孔材料是灭菌级过滤器。
6. 根据权利要求1的方法,其中所述多孔材料包含膜。

在不接近透过侧的情况下对多孔材料的混合气体完整性测试

[0001] 本申请请求享受于2017年2月22日提交的序号为62/461,920的美国临时申请的优先权,在此将其公开的全部内容引入本申请作为参考。

技术领域

[0002] 一般而言,在此所公开的实施方案涉及对多孔介质进行完整性测试的方法。

背景技术

[0003] 例如在生物技术、化学、电子学、药物和食品饮料业领域中,含水介质的高纯度过滤需要使用复杂的过滤器模块,其不仅能够实现高的分离度,而且还趋向于防止污染环境、待过滤的介质和所得的滤出液。其设计用来防止非期望的、经常是危险的生物体,例如细菌或病毒,以及环境污染物,例如灰尘、污垢等,进入工艺流和最终产物。为了确保负责进行过滤的多孔材料的无菌性和/或截留能力不被损害,完整性测试是关键性工艺过滤应用的一个基本要求。

[0004] 例如,FDA指南建议在使用之前及在过滤之后对过滤器模块进行完整性测试。这一测试典型地最初在蒸汽灭菌之后实施,以确保不会损坏过滤器;相应地,必须小心确保过滤器及因此滤出液的无菌性不受损害。后期处理,过滤器完整性测试于原位重新实施,以检测在使用期间过滤器是否被损害。这一信息可用于警告操作人员在处理之后立即存在潜在的问题,并且迅速采取修正措施。此外,FDA指南要求完整性测试文档包含有批次产品记录。

[0005] 存在各种不同的完整性测试方法以检测会损害多孔材料的截留能力的过大尺寸的孔或缺陷的存在情况,包括颗粒挑战测试、液-液孔隙 (porometry) 测试、扩散测试、泡点测试、气-液扩散测试和测量示踪物组分的扩散测试。这些测试中的某一些,例如颗粒挑战测试,是破坏性的,因此无法用作使用前测试。气-液扩散测试由于在这些测试中固有的背景噪声,因而对于检测小的缺陷经常缺乏灵敏度。液-液孔隙和泡点测试可用于确保安装了具有合适的名义孔尺寸的膜,但是对于鉴别少量小的缺陷缺乏灵敏度。

[0006] 在现有技术中还已知二元气体测试,其中驱使两种具有不同透过率的气体穿过润湿的过滤器的液体层。这一测试与单气体扩散测试及其他完整性测试相比允许改善的缺陷检测灵敏度。在膜的上游侧使用二元气体对的扫流,从而在过滤器的上游(入口)侧保持恒定的组成。通过升高入口气体的压力而在过滤器的上游和下游侧之间建立压力差。然后测量在过滤器的下游(透过)侧的气体的浓度(较快透过的气体富集化的),并将这一测量值与来自完整的过滤器的已知的期望值进行比较。与期望值的偏差指示在所测试的过滤器中的缺陷。

[0007] 在现有技术中已经描述了二元气体测试。如上所述,在现有技术中所述的测试依赖于在过滤器下游侧的气体浓度测量。然而,因为过滤器本身会捕获任何潜在的污染物以防止其进入滤出液侧,所以经常期望限制从外部接近过滤器的下游侧以消除引入污染的可能性。基于扩散流或泡点法的自动化的完整性测试仪典型地仅接近过滤器的上游侧,采用压力衰减法,以评估过滤器完整性。

[0008] 不同于下游侧,测量上游侧气体的性质的另一个优点在于,气体在用于润湿过滤器的流体中是不饱和的。在用润湿流体(通常是水)饱和的气体中的蒸汽会干扰流量或组成测量,特别是若发生任何冷凝。在二元气体测试中上游气体经常处于升高的压力,但是出于测量目的,可以将采样的气体减小至较低的压力,由此消除使采样的气体冷凝的风险。

[0009] 现有技术的另一个缺点是,样品尺寸或透过的气体的采样率受到穿过过滤器的气体的扩散流速的限制。可以通过对工艺增加设备和复杂性而在一定程度上克服这一限制。

[0010] 根据传统实践,评估多孔材料的完整性包括:

[0011] a) 用液体润湿多孔材料;

[0012] b) 将多孔材料的第一表面与包含两种或更多种气体的气体混合物接触,其中该混合物中的气体中至少一种与该混合物中的其他气体相比具有在该液体中不同的透过率;

[0013] c) 对多孔材料的第一表面施加压力,使得气体混合物透过多孔材料;

[0014] d) 测量在接近多孔材料的第二表面的区域内在气体混合物透过物中所述气体中至少一种的稳态浓度;及

[0015] e) 将稳态浓度与预定浓度进行比较,

[0016] 其中稳态浓度与预定浓度之差值指示不完整的多孔材料。另一种传统方法将透过侧气体再循环以加速采样时间,还依赖于在透过侧评估气体混合物的浓度。

[0017] 评估多孔材料的下游(透过)侧以测量气体浓度,这出于许多原因可能是成问题的。一个问题是,经常期望避免任何向过滤器的滤出液(产物)侧引入污染物的可能性。在灭菌级过滤器中,例如在开始过滤之前立即在滤出液侧保持无菌性是强制性的。因此若在过滤之前对过滤器进行完整性测试,接近滤出液侧是非期望的。出于这一原因,在气/液扩散完整性测试中经常将上游侧压力衰减法用于测定穿过过滤器的扩散流速。

[0018] 在二元气体完整性测试中的透过气体经常是用用于润湿过滤器的流体(典型地是水)饱和的。用润湿流体蒸汽饱和的气体容易发生冷凝,蒸汽(冷凝与否)会干扰气体浓度和流速的测量。为了避免蒸汽和冷凝对于流量和浓度测量的影响,例如可以减小蒸汽浓度,例如使用干燥剂。然而,添加干燥剂具有其自身的缺点,包括增加成本、复杂性和增大体积。

[0019] 由透过侧进行浓度测量的另一个问题在于,采样率受到穿过膜的扩散流速的限制。用于测量气体浓度的仪器(例如氧分析仪)要求最小流速或样品尺寸以提供精确的结果。在扩散流速比较低的情况下,样品尺寸或流速可能不足以进行浓度测量。

[0020] 鉴于上述情况,存在对过滤器进行完整性测试的方法的需求,其提供以下优点,对多孔材料进行二元气体完整性测试,但是要求仅接近过滤器的上游侧以评估过滤器完整性。由上游侧进行采样具有以下额外的优点,可以容易地控制采样率。

发明内容

[0021] 通过在此所公开的实施方案提出现有技术的问题,其包括对多孔材料进行完整性测试的方法,其消除了由所测试的多孔材料的透过侧进行采样的需求。在某些实施方案中,对于所有气体组成测量,仅接近过滤器的上游侧。在某些实施方案中,将渗余物(非透过)气体的组成用于评估过滤器的完整性。完整性测试能够检测会损害多孔材料的截留能力的过大尺寸的孔或缺陷的存在情况。可以将样品流速设定为独立于透过物流速的期望值。

[0022] 在某些实施方案中,多孔材料是灭菌级过滤器(sterilizing grade filter),即

根据ASTM F838-15a,过滤器能够以 10^7 cfu/cm²的挑战水平截留B.diminuta。

[0023] 在某些实施方案中,完整性测试是迅速、灵敏、非破坏性、廉价、对环境无害并且容易实施的。提供对多孔材料或元件的完整性的灵敏且可靠的评估。

[0024] 所测的气体并不接近其露点,使冷凝的可能性以及对于流量和浓度测量的干扰最小化。可以将样品流量设定为独立于透过物流速的期望值。

[0025] 在某些实施方案中,对多孔材料进行完整性测试的方法包括:提供待测试的多孔材料,多孔材料具有上游侧和滤出液侧;提供包含至少第一和第二气体的气体流,所述第一和第二气体在用于润湿多孔材料的液体中具有不同的透过率;将所述气体流引入多孔材料的上游侧;使第一和第二气体流动穿过多孔材料;测量在离开多孔材料的上游侧的渗余物流中的第一和第二气体中至少一种的浓度;及将所测的浓度与预定浓度进行比较;其中所测的浓度与预定浓度之差值指示多孔材料是不完整的。

附图说明

[0026] 为了更好地理解本发明,参照附图,在此将其引入本申请作为参考,其中:

[0027] 图1是二元气体完整性测试中的流配置的示意图;及

[0028] 图2是根据某些实施方案的完整性测试布置方式的示意图。

具体实施方式

[0029] 在更详细地描述实施方案之前,定义一些术语。

[0030] 除非上下文清楚地另有说明,在此所用的单数形式“a”、“an”和“the”包括复数个所指对象。

[0031] 在此所用的表述“完整的”在涉及诸如多孔单层或多孔膜、多孔多层或多个多孔膜的多孔材料时,是指没有缺陷的多孔材料。

[0032] 在此所用的表述“不完整的”在涉及诸如多孔单层或多孔膜、多孔多层和多个多孔膜的多孔材料时,是指有缺陷的多孔材料。在多孔层或膜中的缺陷的非限制性例子包括,但不限于,过大尺寸的孔、在粘结在一起形成多层元件的多个多孔层或膜之间不适当的粘结(例如,分层或分离)以及在多孔层或多孔膜上的缺陷。

[0033] 在此所用的表述“多孔材料”可以包括,但不限于,一种或多种多孔的膜、片材、棒、圆盘、管、层、过滤器、过滤器元件、过滤介质、容器、圆筒、盒、料仓、柱、碎片、小球、板材、整体块、空心纤维及其组合。多孔材料可以是打褶的、平坦的、螺旋形缠绕的及其组合。其可以是单层或多层的膜装置。所述膜可以是对称或非对称的。多孔材料可以包含在可以具有入口和出口的外壳中。其可以用于过滤非期望的材料,包括污染物,例如传染性生物体和病毒,以及环境毒素和污染物质。多孔材料可以由任何合适的材料组成,包括但不限于聚醚砜、聚酰胺例如尼龙、纤维素、聚四氟乙烯、聚砜、聚酯、聚偏二氟乙烯、聚丙烯、碳氟化合物例如聚(四氟乙烯-co-全氟(烷基乙烯基醚))、聚碳酸酯、聚乙烯、玻璃纤维、聚碳酸酯、陶瓷和金属。

[0034] 在此所公开的实施方案包括对多孔材料包括多孔单层材料、具有多层构造的多孔材料、多孔膜和过滤器进行完整性测试的方法。多孔材料可以在提供有进料或入口侧以及透过或出口侧的外壳中。

[0035] 现在转向图1,示意性地显示了二元气体的完整性测试中的流配置。在二元气体测试中,存在具有至少两种组分的进料(入口)气流,其中所述组分中的一种比第二组分更快地透过液体填充的膜层。进料流进入膜的上游侧。较快透过的组分贫化的渗余物流离开膜的上游侧。较快透过的组分富集化的透过物流离开膜的下游侧。在图1中, Q_F 是进料(入口)流速, Q_R 是渗余物流速, Q_p 是透过物流速, x_f 是在进料流中较快透过的组分的摩尔分数, x_r 是在渗余物流中较快透过的组分的摩尔分数, y_p 是在透过物流中较快透过的组分的摩尔分数。

[0036] 通常通过测量透过物流的浓度来评估膜过滤器的完整性。对于完整的过滤器而言,较快透过的气体的浓度应当在所预期的范围内(通过理论或经验测定)。由入口侧至透过侧的泄漏会导致透过物浓度的变化,较快透过的气体的浓度相对于期望值的这一偏差是泄漏或不完整的膜过滤器的信号。

[0037] 因为二元气体测试是稳态过程,但是根据在此所公开的实施方案,可以仅由上游测量来测定透过气体的浓度。可以通过质量平衡获得透过物的组成:

$$[0038] \quad y_p = (Q_F x_f - Q_R x_r) / (Q_F - Q_R) \quad (1)$$

[0039] 因此,通过仅测量上游入口和上游出口流速和浓度,可以评估膜过滤器的完整性。因为透过气体会被入口气体稀释(较快透过的组分富集化的透过气体与入口侧气体混合),所以存在泄漏(指示不完整的过滤器)会减小在透过气体中较快透过的组分的浓度。对于其中气体在膜的两侧完全混合的系统而言,在完整的膜的透过侧的气体组成由下式给出:

$$[0040] \quad \frac{y_p}{1-y_p} = \frac{\alpha(x_f - Pr y_p)}{1-x_r - Pr(1-y_p)} \quad (2)$$

$$[0041] \quad y_p = \frac{x_f - (1-\theta)x_r}{\theta} \quad (3)$$

[0042] 其中alpha是快的气体的透过率与慢的气体的透过率的比,Pr是透过压力与进料压力的比(P_p/P_f), θ 是已透过所述膜的进料气体的分数(Q_p/Q_f 或 $(Q_F - Q_R)/Q_f$)。可以使用上述三个方程式计算在完整的过滤器中透过物和渗余物流的预期的组成。若存在由过滤器的入口侧至过滤器的透过侧的泄漏,则透过物浓度根据下式减小:

$$[0043] \quad y_{p,ni} = \frac{(Q_F - Q_R)y_p + Q_l x_f}{Q_F - Q_R + Q_l} \quad (4)$$

[0044] 其中 $y_{p,ni}$ 是不完整的透过物浓度, Q_l 是漏率。

[0045] 在某些实施方案中,与所测的浓度进行比较的预定浓度是由完整的多孔材料或装置所预期的浓度。预定浓度可以是计算的在给定的温度和压力下扩散穿过完整的(即没有缺陷的)润湿的多孔材料的气体的浓度,或者可以是在给定的温度和压力下扩散穿过完整的润湿的多孔材料的气体的实际浓度。

[0046] 在某些实施方案中,通过用液体使多孔材料饱和,从而用液体(“润湿液体”)润湿多孔材料。合适的液体包括水、异丙醇及异丙醇与水的混合物。还可以使用其他液体,但是由于成本和/或便利性可能并不是理想的。

[0047] 适合于实施完整性测试的温度在由约4°C至约40°C的范围内,优选为约22-24°C。合适的进料压力在由约15psia至约100psia的范围内,优选为约40-70psia。

[0048] 在某些实施方案中,多种气体,例如低成本二元气体对,例如氧气和氮气,其由压缩空气获得,用作入口气体以进行测试。对于每种气体的合适的量没有特别的限制。所述气体应当具有穿过用于润湿多孔材料的液体不同的透过速率。在气体混合物中较快透过的气体与较慢透过的气体的比例受许多因素影响,包括组成测量的容易性、穿过膜的气体流速以及经济上的考虑。在空气的情况下,组成是通过周围条件固定的。空气基于干基的组成为20.95%O₂、78.09%N₂、0.93%Ar、0.04%CO₂及痕量的其他气体。

[0049] 实施例1

[0050] 上游侧二元气体测试实验装置在图2中显示。所测试的过滤器是来自MilliporeSigma的10英寸打褶料仓规格的灭菌级PVDF过滤器(CVGL Durapore[®] Cartridge Filter 10in.0.22μm)。空气(主要由氧气和氮气组成)由于其成本低、容易获得及安全使用,是方便使用的进料气体。在这一测试中,使用21.38%O₂和余量N₂的合成空气混合物。氧气以约为N₂两倍的速率透过水,因此预期透过气体是氧气富集化的,同时预期渗余气体是氮气富集化的。过滤器用水润湿,并将入口气体以40psig引入过滤器。将透过气体排放至大气。使用计量阀控制渗余物流速,其是使用质量流量计测量的。利用氧分析仪(Servomex model 4100)测量氧气的浓度。对于渗余物侧的测试,使渗余物流速恒定地保持在约88sccm,其适合作为氧分析仪的流速。

[0051] 预先通过现有技术二元气体测试测定为明确地完整的(合格)、轻微不完整的(轻微不及格)和明确地不完整的(不及格)的三个装置根据以上描述和图2进行测试。完整性结果汇总于以下表1中:

[0052] 表1比较现有技术方法和本发明方法的完整性测试结果

[0053]

过滤器 ID	现有技术方法 (接近透过物侧)			本发明 (仅接近入口侧)		
	y _p (%)		确定 完整性	x _r (%)		确定 完整性
	预期完整	测量值		预期完整	测量值	
77	30.7	30.72	合格	20.07	20.08	合格
17	30.7	30.53	轻微不及格	20.08	20.20	轻微不及格
14	30.7	28.35	明确不及格	19.53	20.12	明确不及格

[0054] 在此所公开的实施方案的方法和现有技术的方法对于所有三个过滤器是一致的。在现有技术的方法中,因为 θ 被设定为 $\ll 1\%$,所以预期完整的浓度并不改变。在 θ 接近零时, y_p 作为 θ 的函数接近渐近极限,而 x_r 接近 x_f 。这可以由方程式2-3加以证明。对于现有技术的方法,在 y_p 对于 θ 不敏感的范围内的操作是优选的,因为在小的 θ 的情况下,(由 Q_f 、 Q_r 或 Q_p 的波动导致的) θ 的任何波动对于 y_p 测量的影响最小。对于入口侧测试而言, Q_r 是固定的(在这一实施例中为88sccm),而 θ 允许波动。因此,在 θ 改变时, x_r 根据方程式2-3改变。使用 $\alpha=2.1$ 、 $Pr=0.27$ 及基于 Q_f 和 Q_r 的测量值的 θ ,计算预期完整的浓度。

[0055] 在完整性测试结束之后,采用在ASTM F 838-05中所述的方法对在表1中所列的每个料仓测试细菌截留,在此将其引入本申请作为参考。过滤器截留性能可以对数减小值

(LRV) 进行量化,其定义为:

$$[0056] \quad LRV = \text{Log} (C_i / C_f)$$

[0057] 其中 C_i 和 C_f 分别是在入口和滤出液流中的细菌浓度。过滤器77是完全截留的(在滤出液中没有发现细菌),测定具有 >11.2 的LRV。过滤器17具有7.8的LRV,过滤器14具有5.4的LRV。因此,细菌截留测试与完整性测试结果一致。

[0058] 本说明书并不被在此所述的特定的实施方案限制范围。实际上,除了在此所述的以外,本发明的其他的各种实施方案及其修改对于本领域技术人员而言基于以上说明和附图是明显的。因此,这些其他的实施方案和修改意欲落入本发明的范围内。此外,虽然本发明在此是在特定的环境中出于特定的目的在特定的实现方式的上下文中描述的,本领域技术人员应当认识到其有效性并不被限制于此,本发明可以有利地在任何数量的环境中出于任何数量的目的而实现。相应地,以下权利要求应当依照本发明在此所述的完整的范围和精神加以解释。

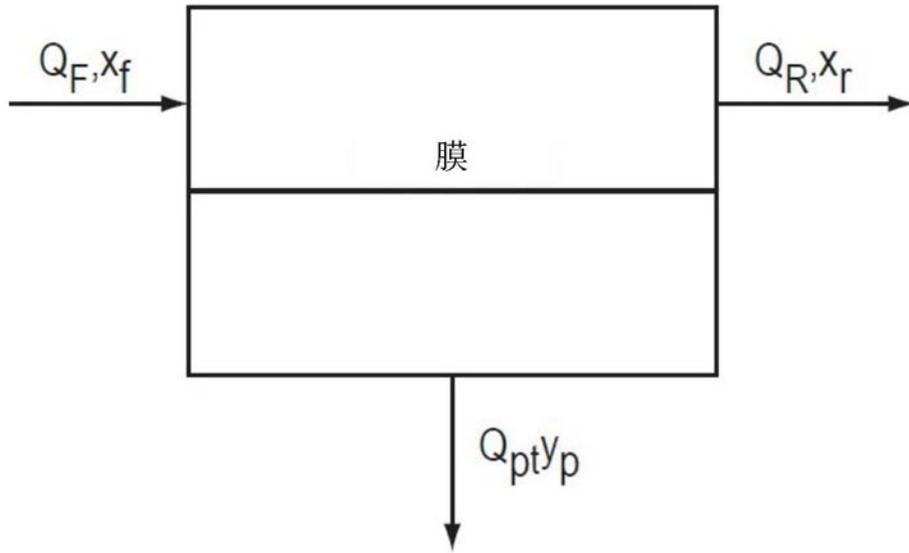
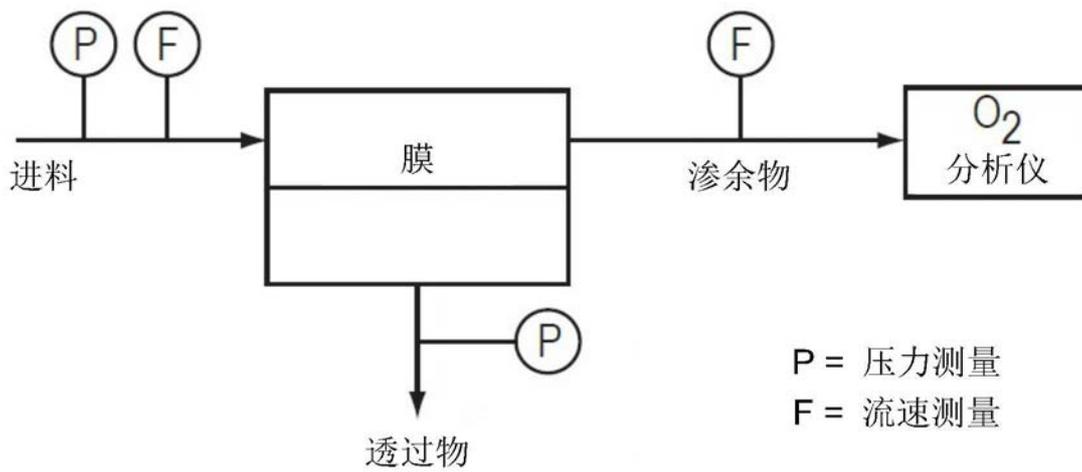


图1



P = 压力测量
F = 流速测量

图2