

一次性使用系统中的微粒污染水平

Aramus™ 冻存袋组件和AccuSizer®SPOS系统

介绍

一次性系统 (SUS) 在制药和生物制药行业的使用继续增长。随着SUS产品的使用越来越多,对一次性组件的纯度问题及其对高价值最终产品的生物制造,储存和运输的潜在影响给予了更多的关注。Aramus™一次性冻存袋组件由单层、高等级、gamma稳定的含氟聚合物制成,可提供高纯度、极低的可萃取和可浸出 (E&I) 特性,卓越的化学相容性以及提高关键工艺流体和最终产品的安全性。并且在通过ISO标准的5级洁净室制造,进行严格质量控制 (QC),采用AccuSizer液体颗粒计数器进行污染颗粒检测。

关注颗粒物含量的原因¹:

- 可能引起微小血管阻塞给患者带来风险
- 干扰细胞生长
- 药品质量、毒性和安全性
- 干扰加工

出于这些原因,冻存袋的制造采用最高的清洁度工艺,并进行了微粒污染测试。由于Entegris同时生产用聚酰胺含氟聚合物冻存袋组件和于质量控制测试的AccuSizer液体颗粒计数器,因此,通过严格的污染颗粒检测和质量把控,可以最大限度地减少一次性组件系统颗粒污染。Aramus冻存袋的亚可见颗粒测试基于USP<788>标准²,并在其他Entegris应用说明中有详细记录^{3,4}。这些测试的重点是在于USP<788>标准规定值,即大于等于10µm的微粒含量小于25颗/mL,大于等于25µm的微粒含量小于3颗/mL。所有测试的冻存袋100%符合USP<788>标准。

mRNA包裹脂质纳米粒的吸附研究

Entegris 与 Precision Nanosystems Inc. (PNI)⁵ 合作使用 lipid nanoparticles (LNPs) 进行了一项mRNA包封研究,以比较Aramus氟聚物袋与常用玻璃瓶和聚丙烯 (PP) 冷冻管在七天储存时间内对mRNA-encapsulated LNP的材料吸附。在不同条件下培养后,评估mRNA-encapsulated LNPs溶液的理化特性,以建立与这三种密封材料接触的mRNA-LNPs稳定性的初始数据。使用PNI专有的脂质混合物和制剂系统配制模型 mRNA (EPO) 并将其封装到LNP中,等分到室温下储存的外壳中,然后在不同的时间点,即配制后的时间零点 (T0)、24小时后和168小时储存后分析mRNA-LNP浓度,如图1所示, mRNA浓度见图2, mRNA-LNP平均粒径见图3。

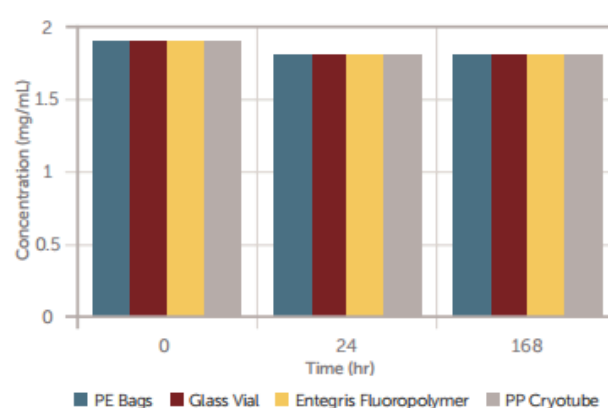


图1. LNP浓度与时间的关系。

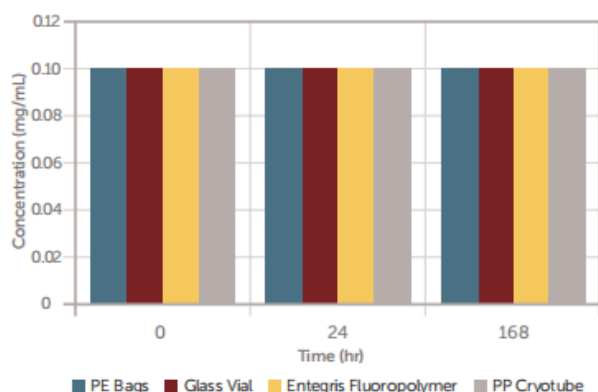


图2. mRNA浓度与时间的关系。

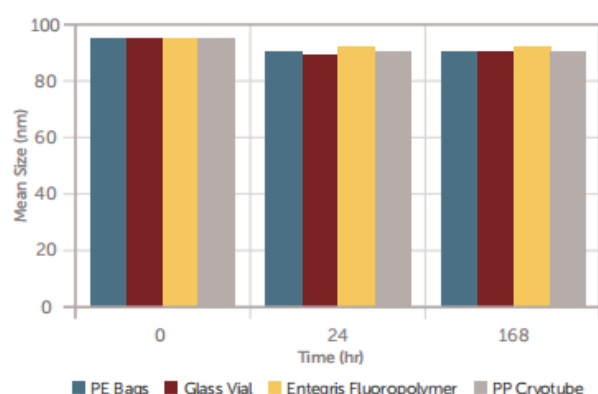


图3. mRNA LNP平均粒径与时间的关系。

如图1至图3所示，在室温下储存168小时后，在工业标准的玻璃瓶、PP冷冻管、PE袋容器中存放的mRNA包封的LNP模型保持了几乎相同的脂质纳米颗粒浓度、mRNA浓度、包封效率和平均粒径，这表明Aramus氟聚合物袋适用于医药用途。

然后将含有LNP悬浮液的冻存袋运送至加利福尼亚州 Entegris Goleta 工厂，使用Nicomp®DLS 和 AccuSizer SPOS系统进行粒度的测试。Nicomp系统数据显示LNP尺寸从96nm增加到134nm，这很可能是由于随着时间的增加而发生的团聚。然后在AccuSizer SIS颗粒计数器测试袋子的颗粒数，检测0.5–400μm范围的颗粒粒度。图4所示的结果绘制了T0和168小时后，Aramus含氟聚合物袋与聚乙烯(PE)袋的颗粒数/mL及其颗粒分布。

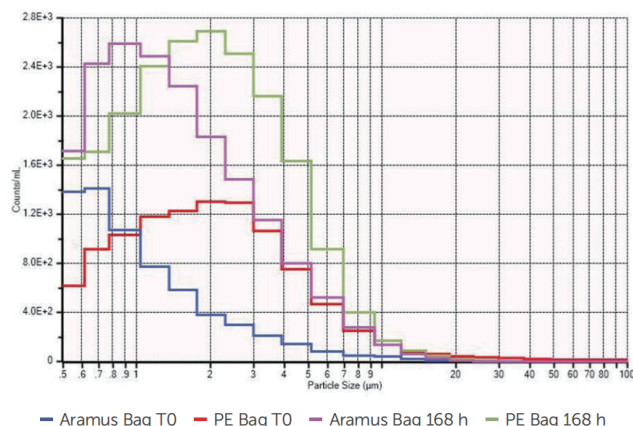


图4. 不同一次性外壳中每毫升的颗粒浓度。

图4中的结果表明在T0和168小时后PE袋中的大颗粒明显增多，这表明LNP可能存在大量团聚的现象，但是这些颗粒是不是PE袋中存在的污染物，由于SPOS无法分析其化学性质故无法确认。但是这里展现的颗粒浓度分布与内在蛋白聚集的展现较为一致⁶。

在审查这些结果时，Entegris决定调查Aramus冻存袋组件与其他SU冻存袋组件亚微米颗粒污染物含量。为了达到颗粒污染的最高洁净度的检测能力，包括测量到10和25μm以下的尺寸。

冻存袋洁净度比较试验

购买了几种市售的SUS袋，并进行了颗粒污染比较研究。

步骤：

- 测试Milli-Q超纯水以建立背景基线
- 用上述Milli-Q超纯水以SA/V=6 cm²/mL的表面积与体积比填充250 mL冻存袋组件(遵循BPOG指导)
- 在轨道振荡器上以40 RPM搅拌冻存袋2分钟
- 将水从冻存袋转移到干净的烧杯中
- 对烧杯中的水进行液体颗粒计数测试

AccuSizer SPOS系统设置：

传感器模式:summation

样品体积:5 mL

重复次数:4

流速:30 mL/min

图5显示了Aramus袋与品牌A的一种EVA袋的比较。

Size	EVA bag	Aramus bag
0.5 – 400 µm	6871.3	1455.3
1 – 400 µm	1222.3	488.3
2 – 400 µm	167.3	109.7
5 – 400 µm	42	22
10 – 400 µm	8.7	1.7
25 – 400 µm	0.3	0.3

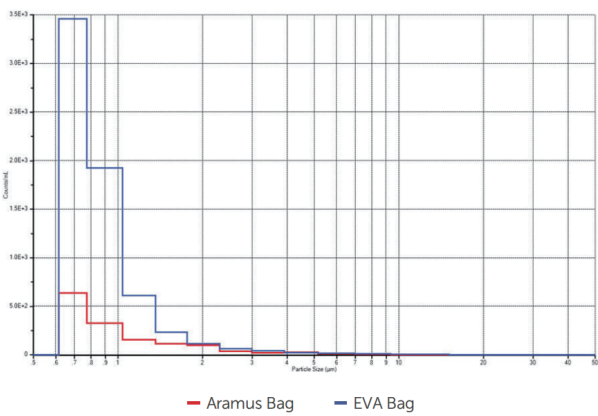


图5. 颗粒浓度/mL, Aramus袋与EVA袋。

这些结果表明, Aramus聚酰胺含氟聚合物袋中的颗粒污染水平低于EVA材料袋。审查完这些数据后, 在马萨诸塞州比勒里卡Entegris工厂继续进行额外的测试, 将Aramus含氟聚合物与两种EVA型袋进行比较。在马萨诸塞州比勒里卡的研究中使用了与上述相同的设置和方案。

如图6所示, 将两种类型的250 mL EVA冻存袋组件与250 mL Aramus冻存袋组件进行洁净度比较。Aramus组件始终符合USP<788>标准, 而两种EVA袋有时超过USP<788>规定的限值。

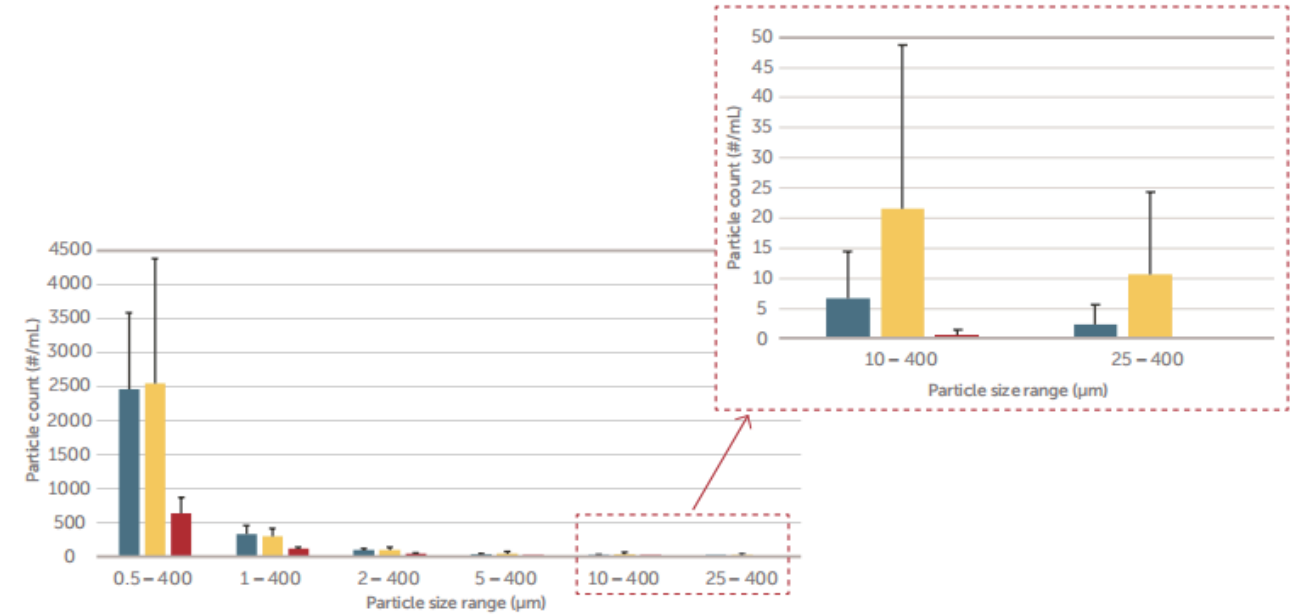


图6. Entegris (红色)、B品牌 (蓝色)、C品牌 (黄色) 每毫升颗粒浓度 (#/mL) 与粒度 (µm)。

图7所示的结果还表明,与品牌B和品牌C的EVA冻存袋相比,Aramus冻存袋组件在 $>0.5\mu\text{m}$ 范围内的颗粒污染水平最低,约为B品牌的一半和C品牌的三分之一。

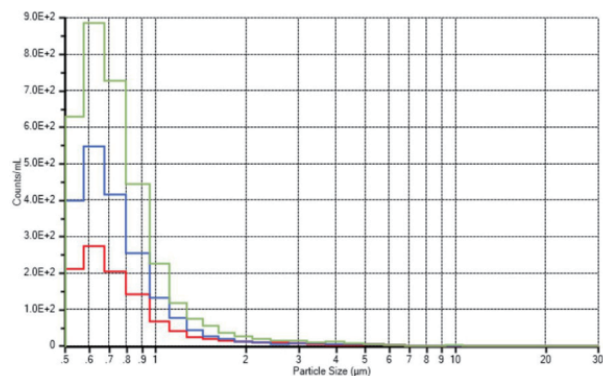


图7. Entegris (红色)、B品牌 (蓝色)、C品牌 (黄色) 每毫升颗粒浓度 (#/mL) 与粒度 (μm)。

结论

这项研究表明,Aramus含氟聚合物袋组件比竞争对手的袋清洁得多。Aramus冻存袋组件始终符合USP<788>标准,而竞争对手的冻存袋有时不符合标准。Aramus冻存袋组件能提供更一致的性能,为客户提供质量保证。我们还观察到,与竞争对手的EVA冻存袋相比,Aramus冻存袋组件在亚微米颗粒范围内的洁净度是其两到三倍,这表明Aramus冻存袋组件是用于生物制药行业应用的一个很好的一次性使用系统。

参考文献

- 1 Recommendations for Testing, Evaluation, and Control of Particulates from Single-Use Process Equipment, BPSA 2014 report
- 2 USP <788>, Particulate Matter in Injections
- 3 Entegris Application Note, Aramus Single-Use Bag Particle Testing, November 2018
- 4 Entegris Application Note, Monitoring Particulate Contamination in Medical Devices, March 2021
- 5 Precision Nanosystems, Inc., www.precisionnanosystems.com
- 6 Chou, K. and Bumiller, M., Opportunities and Pitfalls in the Analysis of Subvisible Particles during Biologics Product Development and Quality Control, American Pharmaceutical Review, August 2020

如需更多信息,请今天致电客户服务中心,了解奥法美嘉能为您做些什么。
访问Alpharmaca.com并选择“联系我们”链接,以找到离您最近的客户服务中心。

销售条款和条件所有采购均服从奥法美嘉的销售条款和条件。



上海奥法美嘉科技有限公司

上海市 闵行区 浦江镇 浦江高科技园F区
新骏环路 588 号 23 幢 402 室

Customer Service
Tel: 400-829-3090
Email: info@Alpharmaca.com



官方公众号



官方服务号