

GC-MS 有机分析室



验证中心
AVL Center



AVL Center

杭州科百特验证中心经过多年的努力和持续完善，一直致力于为客户提供各类问题的解决方案，2016年顺利通过CNAS（中国合格评定国家认可委员会）认可。设有制药验证实验室，工业实验室和半导体实验室三个分支部门。

占地面积达7000m²，累计投资1.5亿元人民币建立的验证中心，目前下设10+大型实验室，拥有10多位海内外测试专家和350+实验室工程师，其中制药验证实验室已累计为制药客户提供近3万份工艺验证报告，每年为生命科学客户提供超过2500份技术分析报告和解决方案，并接受了北京市药品评审中心、多个省局的现场核查，获得了高度评价！

服务项目 Service items

- 微生物截留验证服务
- 可提取物浸出物研究服务
- 化学兼容性验证服务
- 产品润湿完整性验证服务
- 定制化过滤解决方案
- 过滤工艺流程优化服务
- 超滤工艺优化及验证服务
- 一次性系统解决方案及验证服务
- 颗粒分布以及效率测试
- 污染物分析服务



验证中心专家 武富英俊
曾任日本实验室主任历时30余年



滤芯验证概要指南

除菌过滤过程中的关键设备为除菌(级)过滤器,根据《除菌过滤技术及应用指南》、2023版《药品GMP指南——无菌制剂》的规定对确认和验证项目总结为下表:

	标准	使用者	生产商	
		装置	膜片	装置
针对过滤器整体装置和过滤膜推荐进行的鉴定和确认	水或乳糖肉汤的细菌截留与水或溶剂完整性的关联	—	Q,L	Q,L
	产品细菌截留	V*	—	—
	化学兼容,对过滤器完整性的影响	V	Q	Q
	可提取物	V	Q	Q
	浸出物	E	—	—
	灭菌方法,对过滤器完整性的影响	V	Q	Q
	完整性测试(水或溶剂)	V	Q,L	Q,L
	完整性测试方法选择(产品)	V	—	—
	毒性测试	—	Q	Q
	细菌内毒素	V	—	Q,L
	颗粒物	E	—	Q
	无纤维释放	E	—	Q
	总有机碳(TOC)和电导率	E	—	Q

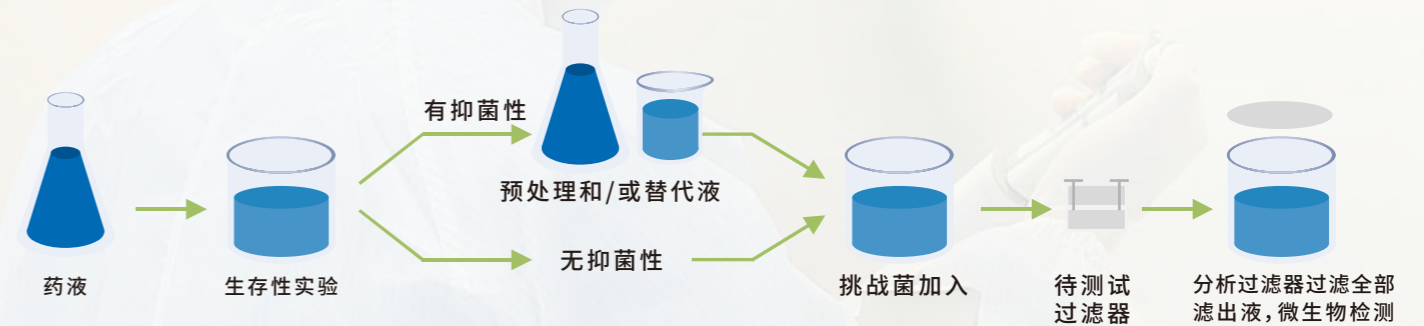
注:L=批放行标准;Q=确认;V=特定工艺验证;V*=可以用膜片或过滤器进行验证;E=评估是否需要进行测试。

	项目	除菌过滤	减菌过滤
过滤工艺验证项目	细菌截留	需要	可选
	化学兼容性	需要	需要
	可提取物/浸出物	需要	需要
	吸附	需要	需要
	产品润湿完整性	可选	可选

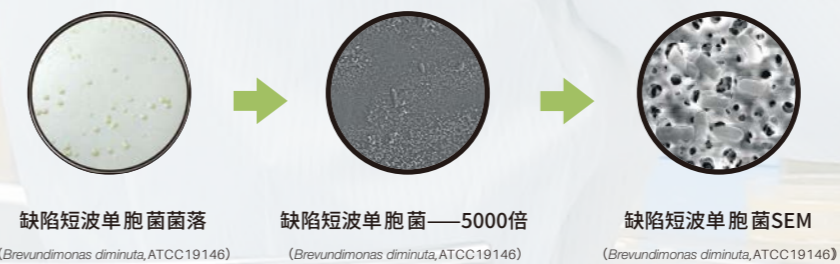
细菌挑战测试 (BCT)

- 除菌级过滤器——指在工艺条件下每平方厘米有效过滤面积可以截留 10^7 CFU的缺陷短波单胞菌 (*Brevundimonas diminuta*, ATCC19146)的过滤器。
- 细菌挑战测试 (*Bacterial Challenge Test, BCT*) 可用于确认过滤器是否为除菌级过滤器。

细菌挑战测试基本流程



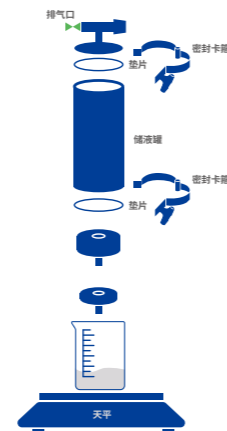
微生物挑战过程分析



我们将科学评估您的产品及工艺对挑战菌的影响,并据此为您量身定制经得起论证的合理的测试方法,为您提供可靠的细菌挑战结果。

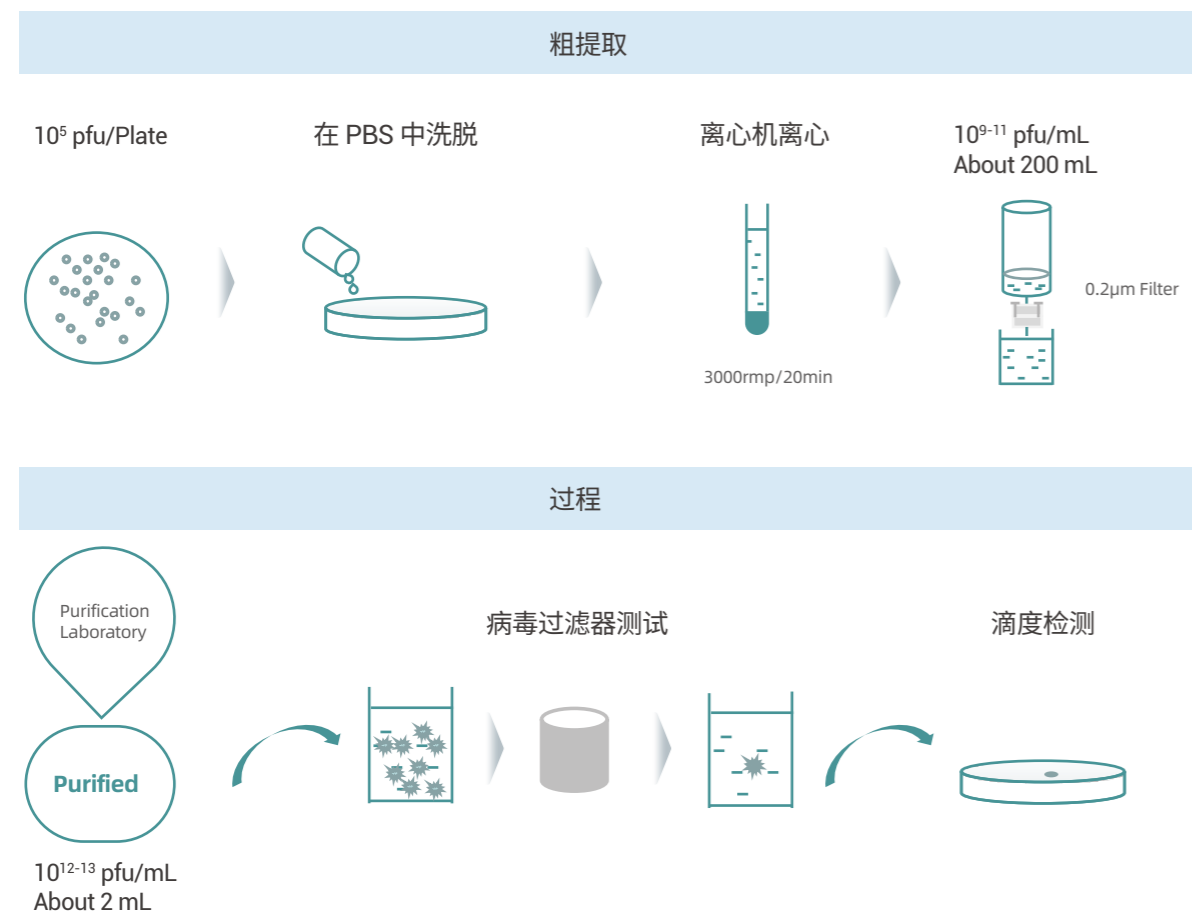
病毒（噬菌体）挑战测试

- 根据PDA Technical Report No.41 "Virus Filtration"病毒过滤以及PDA Technical Report No.47 "Preparation of Virus Spikes Used for Virus Clearance Studies" 病毒清除验证用加标病毒液制备，需要采用噬菌体对滤膜孔径进行标称，包括噬菌体PR772标称第一代大病毒过滤用53nm滤膜建立的PR772-LRF6精度，噬菌体PP7标称小病毒过滤用20nm滤膜建立的PP7-LRF4精度，以及ΦX-174和MS2另外两种可选病毒方案。



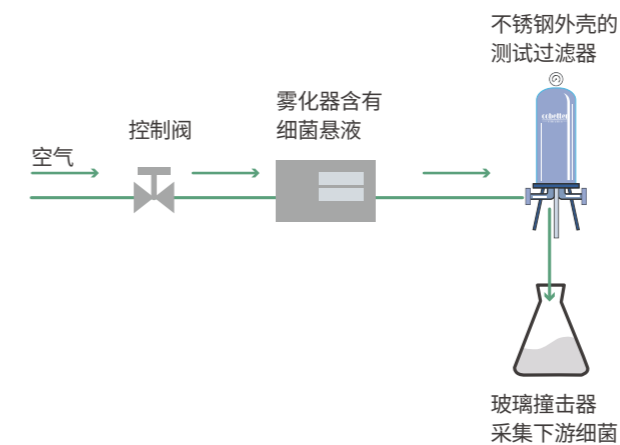
除病毒过滤器组装示意图

噬菌体的培养、纯化、清除和检测过程



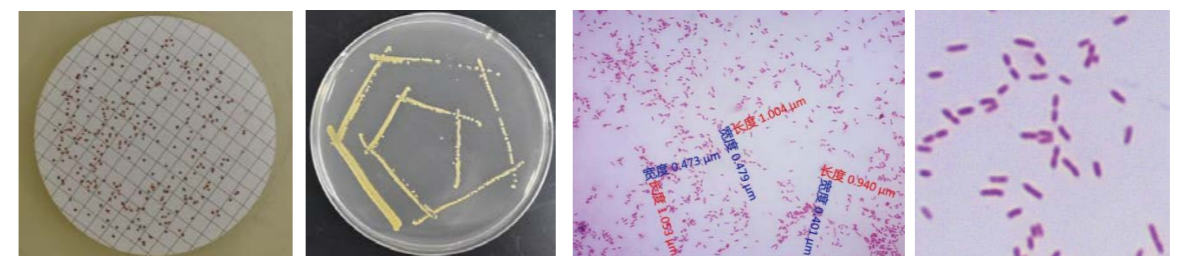
微生物气溶胶挑战验证

- 微生物气溶胶挑战验证可以模拟过滤器的气体过滤工艺，验证空气滤芯在气体应用中对病毒、细菌等微生物的去除效率。气溶胶挑战试验常选用 *Brevundimonas diminuta*（缺陷短波单胞菌，ATCC 19146），*Staphylococcus aureus*（金黄色葡萄球菌，ATCC 6538）等细菌，或ΦX-174, PP7, MS2, T1等噬菌体。



微生物分析-总菌检测及菌种鉴定

- 电子和半导体工业用高纯清洗用水需要开展微生物总量检测，以及基于革兰氏染色法的菌种鉴定，并观察菌落的形态和大小。



微生物总量检测

平板划线

革兰氏染色菌种鉴定

根据客户实际使用情况推荐合适的杀菌剂，一般有酸、碱、氧化物、螯合物和表面活性剂等。同时也可以开展杀菌效果验证。测试菌株一般包括：金黄色葡萄球菌(*Staphylococcus aureus*) ATCC 6538（革兰氏阳性菌）、大肠杆菌(*Escherichia coli*) 大肠杆菌 8099（革兰氏阴性菌）、白色念珠菌(*Candida albicans*) ATCC10231（真菌）、和水样培养菌种。

可提取物浸出物

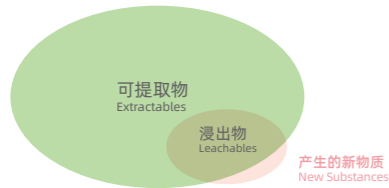
概述

可提取物

在极端条件下(例如有机溶剂、极端高温、离子强度、pH、接触时间等),可以从过滤器及其他组件材料的工艺介质接触表面提取出的化学物质。

浸出物

在存储或常规工艺条件下,从接触产品或非接触产品的材料中迁移进入药物产品或工艺流体中的化学物质。



参考资料	USP <1665>	BPOG
接触时间		工艺流距离
接触温度		接触温度
风险评估维度	工艺流体的化学组成	接触时间
	组件的化学组成	工艺流体相互作用
其他: 清除、临床使用		稀释比例

可委托我们进行安全性评估

可提取物浸出物科百特采用的方法

类型	分析手段	缩写	目标物
有机	顶空-气相色谱-质谱联用	HS-GC-MS	挥发性物质
	直接进样-气相色谱-质谱联用	DI-GC-MS	挥发性、半挥发性物质
	超高效液相色谱-紫外-质谱联用	UPLC-UV-MS	半挥发、不挥发性物质
	高效液相色谱	HPLC	半挥发、不挥发性物质
	总有机碳	TOC	总有机碳
	傅立叶变换红外吸收光谱	FTIR	不挥发性物质
无机	电感耦合等离子体质谱	ICP-MS	无机元素
	非挥发性残留物	NVR	不挥发性物质
有机/无机	紫外光谱	UV	紫外吸收物质
	pH	pH	酸性或碱性物质
	电导率	Conductivity	导电离子

可提取物浸出物质谱解析

概述

- 科百特验证中心配置了具有强大未知物解析能力的软硬件设施,有助于提高物质定性鉴别的置信度和定量的准确性,从而确保制药一次性使用系统的安全性。

专业的人员:

拥有20多名经验丰富的质谱分析人员

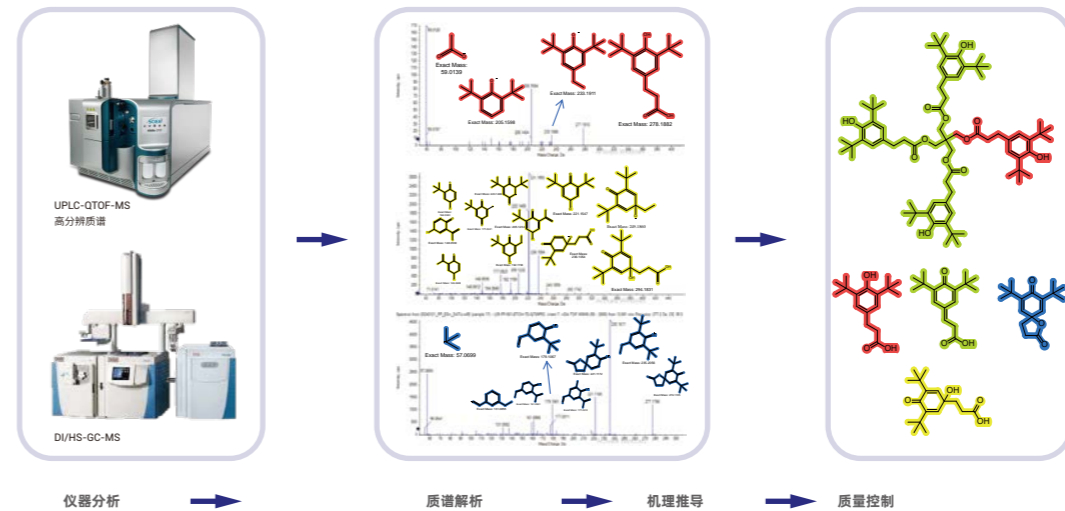
完善的谱库:

- 超4万种化合物的NIST谱库
- 含1000多种塑料添加剂的商业谱库
- 含400多种化合物的科百特自建可提取物&浸出物谱库

先进的仪器:

高分辨率和高灵敏度的仪器

科百特验证中心强大的未知物解析能力



确认未知物的一级质谱图的分子离子峰

谱库检索或文献检索

对候选物质谱图进行解谱确认

计算分子式 $C_nH_xN_yO_z$, 确认有无其他元素

检索化学专业数据库(例如ChemSpider、PubChem等), 软件匹配并解谱确认

获取候选物的实际对照品, 对定性分析结果进行最终确认

产生最终的定性列表。将已定性分析的化合物谱图信息添加至内部谱库。

毒理学风险评估流程

概述

- 毒理学风险评估包括毒性鉴别 (Hazard Identification)、剂量毒性反应评估 (Dose-response Assessment)、暴露量评估 (Exposure Assessment) 和风险表征 (Risk Characterization) 四个阶段，通常基于监管可接受风险，计算得到化合物的每日允许暴露量值 (PDE, Permitted Daily Exposure)。在文献数据不充足的情况下，还可开展定量结构活性关系 (QSAR, Quantitative Structure Activity Relationship) 分析预测。

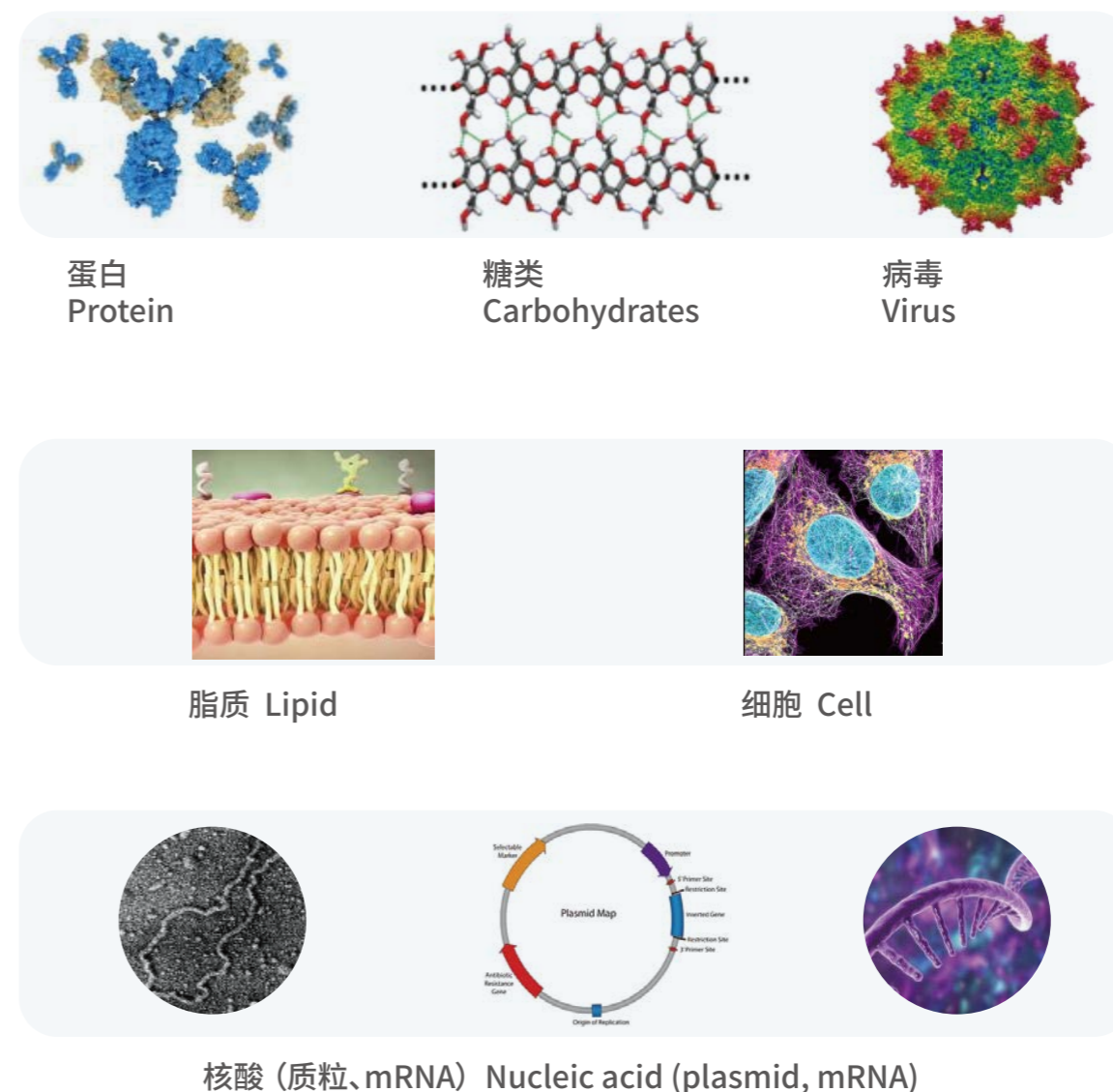
验证中心可使用多种基于专家规则型及统计模型的软件开展QSAR评估；同时，毒理学风险评估团队可进行全面的毒理学风险评估，具有全球注册毒理学家资质，赋能客户全球申报。



生物大分子分析平台

概述

- 生物大分子是生命的基础。生物大分子分析包括聚合物生物大分子的表征，例如蛋白质、糖类、病毒、脂质、质粒、mRNA，甚至细胞水平的研究分析。一些可用的技术包括荧光法、光度法、凝胶电泳、毛细管电泳和高效液相色谱法。质谱在生物大分子的应用也越来越广泛。为此，科百特搭建了生物大分子分析平台，对重组蛋白、血液制品、抗体、疫苗、核酸等生物制品及其生产过程中的副产物与杂质进行深入解析，更好地为生物制药客户解决一次性产品应用中的问题以及由于生物制品本身原因产生的一些疑难问题。



科百特生物大分子分析能力

分析仪器	分析手段	应用
超高效液相色谱-轨道阱质谱联用仪	反相色谱-质谱联用	完整分子量、轻链重链分子量
		亚基、二硫键表征
		肽图、翻译后修饰表征
		宿主细胞蛋白定量
		核酸片段定量和表征、病毒蛋白片段定量和表征
毛细管电泳仪	毛细管等电聚焦	等电点测定、电荷变异体定量
	激光诱导荧光检测	质粒超螺旋结构的纯度分析、mRNA完整性分析、宿主细胞残留DNA片段大小分布、单抗N糖基分析
高效液相色谱仪	离子交换色谱	电荷变异体定量
	体积排阻色谱	分子大小变异体
核酸片段分析仪	毛细管电泳	质粒DNA鉴别、序列确认、含量、纯度、超螺旋比例；mRNA序列纯度、完整性、加帽效率、polyA尾分布；宿主细胞残留DNA片段大小分布
电泳仪	电泳	核酸分子量、蛋白分子量
生化分析仪	光学检测	葡萄糖浓度、IgG浓度、乳酸浓度
全自动荧光细胞分析仪	荧光染色	细胞密度、活率、直径
酶标仪	光电比色	蛋白浓度、总核酸浓度、ELISA
测序仪	二代测序	病原体检测、基因表达水平、转录组测序
流式细胞仪	荧光定量	细胞免疫表型分析、囊泡检测、外泌体检测、抗体筛选
荧光定量PCR仪	荧光信号定量	核酸(DNA或RNA)绝对定量、基因表达水平分析

科百特毛细管电泳分析



毛细管电泳

等点聚焦 电荷异质性

依据等电点差异分离

CIEF

酸碱峰占比及pI值

凝胶电泳 大小异质性

依据分子量差异分离

CE-SDS

非还原 SDS 还原 SDS

激光诱导荧光检测器

- 质粒超螺旋结构的纯度分析
- mRNA完整性
- 宿主细胞残留DNA片段大小分布
- 单抗N-糖型分析

科百特超高效液相轨道阱质谱联用分析



化学兼容性

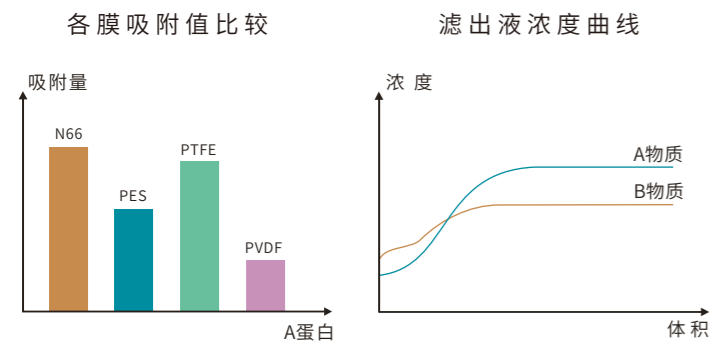
在滤芯选型阶段,我们需要验证过滤器是否与物料兼容。



通过性能参数及显微结构测试,将化学兼容性量化而且直观地呈现出,使您的滤芯选型工作轻松而有效。

产品吸附

在产品生产中,我们需要清楚产品吸附是否对我们的成品产生影响。



可为制药客户提供专业的产品吸附测试指导。

产品润湿完整性

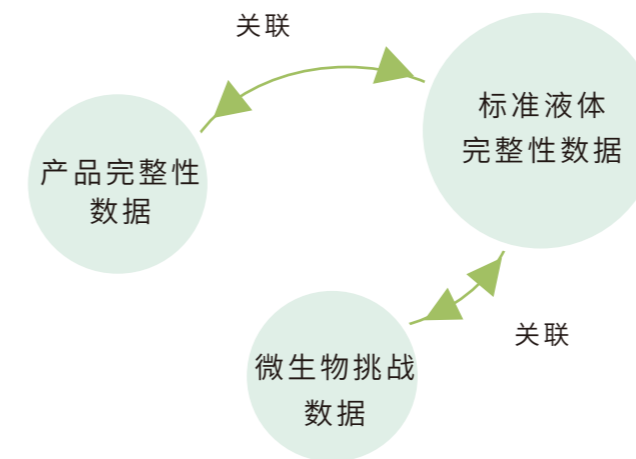
概述

对于液体除菌过滤器,有些情况下,产品是最合适的润湿液体。可在指定温度下,通过对同一滤芯的基础液和药液润湿完整性测试结果对比,取得该款滤芯的产品润湿完整性检测数据,包括扩散检测压力及限值、最小起泡点限值。

适合	不适合
粘性, 不易冲洗产品	高挥发性有机溶剂
含易残留成分产品	极易变质产品
希望节省冲洗时间的产品	常温下不稳定产品

产品润湿的优势:

- 1、过滤后无需复杂的清洗步骤即可测试完整性,过滤后的完整性更易通过;
- 2、一次性系统使用前也可用产品完整性标准来测试,疏水滤芯避免引入非生产同源有机试剂,亲水滤芯避免残留水分对药液浓度的影响;
- 3、一次性系统使用后清洗对废液袋的容量要求较高,完成验证后可省去清洗步骤。



只有建立了完整性与微生物挑战之间的关联,方能通过监控滤芯完整性实现对滤芯除菌性能的监控,您的完整性测试才变得有意义。

第三方病毒清除验证合作平台-纽创生物

纽创生物服务介绍

杭州纽创生物检测有限公司是一家独立运营的第三方检测机构，主要为生物制品生产商提供病毒清除工艺有效性验证研究服务，拥有完善的技术平台、检测方法、质量合规体系，富有钻研精神、经验丰富的团队保证项目的顺利进行，已为数十家药企提供验证研究服务，打造的NGS平台将进一步保障病毒安全。



独立运营的实验室资质

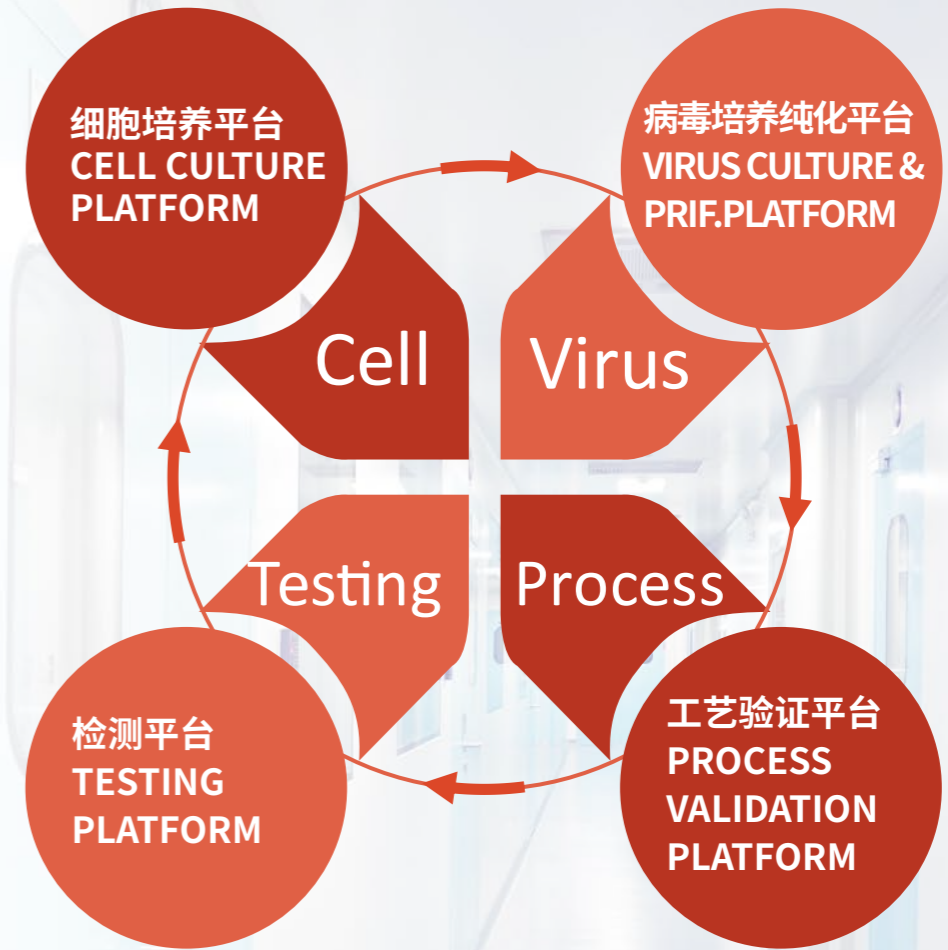
符合FDA/EMA/NMPA审计标准，实验室已通过BSL-2备案、CMA资质认定，CNAS认可及复评顺利完成。

第三方的公共平台

为生物制药产业链提供高效的验证服务，拥有丰富的上市后病毒清除工艺变更及CDE成功申报经验。

符合GLP管理规范

制定规范的质量管理体系，包括四级体系文件600余份，已通过多家药企审计



细胞培养平台 CELL CULTURE PLATFORM

拥有常见的悬浮和贴壁培养细胞系，包括抗体和血制病毒清除验证所需的所有细胞，也拥有用于常见抗体表达研究的相关细胞。

检测平台 TESTING PLATFORM

- 分子生物学：可开展qPCR, PCR, 电泳, Western Blot, Southern Blot, Northern Blot, Elisa, 病毒载体构建等
- 经方法学验证的噬斑法, qPCR定量方法
- NGS用于病毒安全检测

病毒培养纯化平台 VIRUS CULTURE & PURIF.PLATFORM

可培养纯化高滴度高纯度抗体及血制工艺验证常用的病毒，包括MMV, x-MuLV, PRV, Reo-3, PPV, VSV, EMCV, BVDV, HSV等。

工艺验证平台 PROCESS VALIDATION PLATFORM

- 可开展常见的工艺验证，包括LOW-PH, S/D, 层析, 纳滤除病毒清除验证
- 可滤性研究：及时帮助客户确认开发工艺的病毒清除效果，缩短工艺开发周期

验证服务流程



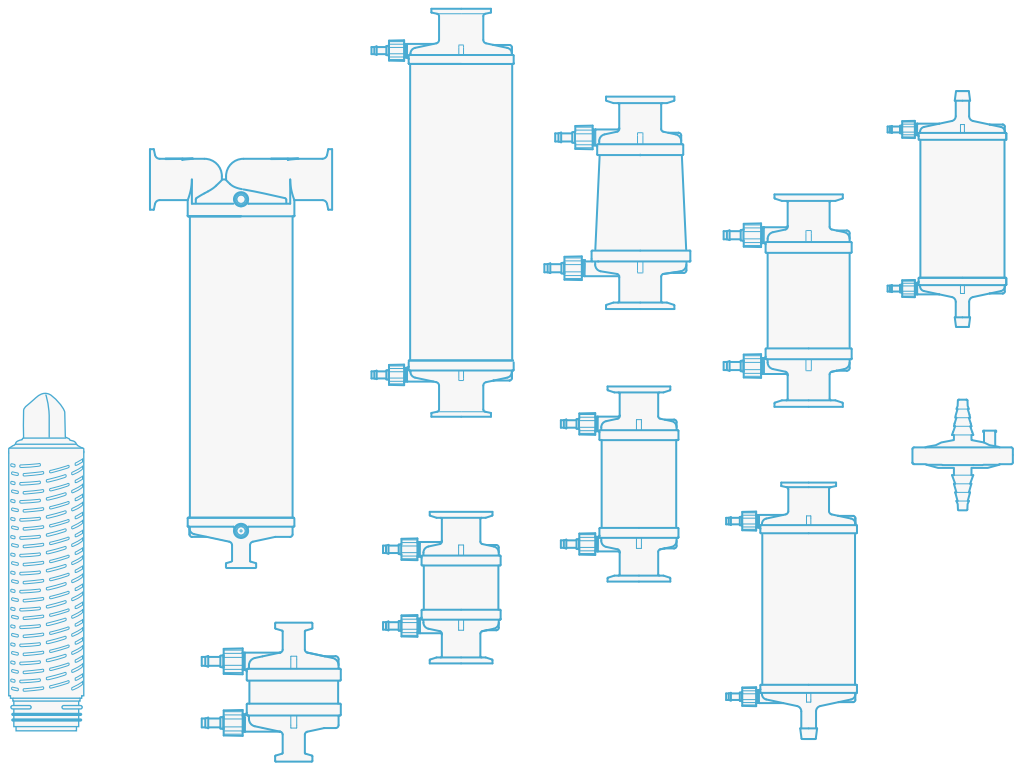
验证服务项目 & 参考资料

验证项目	主要参考的法规和指南
化学兼容性	PDA TR 26、除菌过滤技术及应用指南、药品GMP指南·无菌制剂
可提取物/浸出物	USP <665> <1665>、BPOG、BPSA、PDA TR 26、化学药品注射剂生产所用的塑料组件系统相容性研究技术指南（试行）、除菌过滤技术及应用指南、药品GMP指南·无菌制剂
细菌截留	ASTM F838、PDA TR 26、除菌过滤技术及应用指南、药品GMP指南·无菌制剂
产品润湿完整性	PDA TR 26、除菌过滤技术及应用指南、药品GMP指南·无菌制剂
吸附	PDA TR 26、除菌过滤技术及应用指南、药品GMP指南·无菌制剂

Our Mission

致力于通过极致的产品和持续创新的方案

——帮助客户降低系统成本
提高药品生产的安全性



杭州科百特过滤器材有限公司
Hangzhou Cobetter Filtration Equipment Co., Ltd.

地址: 浙江省杭州市萧山区金城路39号 紫橙国际创新中心 1号楼 13-18层

厂址: 浙江省杭州市萧山区河上新材料产业园科百特园区

Tel 400-070-4266

Fax 0571-87704256

www.cobetter.com.cn