

液体的除菌过滤

PDA 第 26 份技术报告（2008 年修订本）

制药科学与技术的 PDA 期刊增刊

2008 年第 62 卷，第 S-5 号

© 2008 PDA



1.0 引言

除菌过滤是从液体流中去除微生物* 而对产品质量没有负面影响的过程。(1-4) 这份技术报告的目的是提供系统的方法, 用于选择和验证液体除菌过滤应用的最适当过滤器。

PDA 的第 26 份原始技术报告发表于 1998 年, 标题为*液体的除菌过滤*, 其中描述了一代制药科学家和工程师对除菌过滤的使用和验证。由于过滤技术的加强以及制药行业近期产生了其他的法规要求, 因而对原始报告进行了修改。修订本涉及到了法规文件、标准以及科学出版物, 其中包含更多的细节和支持性数据。

在 20 世纪 60 年代膜过滤器进入市场, 当时认为 0.45 μm 级别的膜为“除菌级”过滤器且成功应用于注射剂的除菌过滤。使用 *Serratia marcescens* 作为标准菌对这些过滤器进行确认, 确认用于水质质量测试的膜。然而在 1960 年发布的论文中, 美国 FDA 的 Frances Bowman 博士发现 0.45 μm 的“除菌过滤的”培养基可受到一种生物的污染, 在每平方厘米 10^4 - 10^6 以上的挑战水平下少量的这种生物可反复穿透 0.45 μm 级别的膜。(5) ASTM F838 也由此产生, 这是一种标准测试法, 用于评估除菌级别的膜过滤器。(6) 在第 6.4 部分中对挑战生物进行了讨论。

1.1 目的 / 适用范围

工作组的主要目标是开发一份有关除菌过滤的科学的报告。报告不会对区域的法规要求进行过多的描述, 但是提供了最新的科学建议以供业内人士及制定除菌过滤政策的人员使用。这份报告是一份指南性文件, 其目的不是确立强制的除菌过滤标准。报告中提出的概念与一些工艺有关, 在这些工艺中除菌过滤器的性能是不可缺少的, 而且这些概念不能通用于所有过滤工艺(例如, 早期过滤或常规生物负载)。这些概念包括但不限于细胞培养基、缓冲液、无菌工艺中的中间体暂存区、集和最终无菌灌装。

工作组由欧洲和北美药业和法规专家组成, 视角独特, 确保了所提出的方法、术语以及灭菌过滤惯例反应了科学原理且可在全球通用。全球的技术同行耗费了 11 周的时间对这份报告进行了检查, 其中包括从美国、亚太地区和欧洲的反馈信息。

2.0 术语表

以下术语及其同义词在技术报告中使用:

吸收: 在液体接触表面对溶质、悬浮胶质微粒或微生物的截留力, 例如在过滤膜上的气孔表面。

无菌的: 远离致病性微生物。在受控环境中进行操作以防止引进微生物而造成污染。

检验: 用于确定在混合物中的某个物质的纯度或浓度的分析方法。

细菌: 单细胞、且在显微镜下的可见生物, 通常带有细胞壁且外形独特(例如, 圆形、杆状、螺旋状或丝状); 没有固定的细胞核(“原核的”)。

生物负载: 灭菌过滤之前, 液体中活性微生物的数量。(7)

托架法: 这种验证方法测试工艺或产品的极端情况。该方法假设极端情况可代表极端情况之间的所有样品。(同义词: 框架验证。)

泡点: 所测量的气体压差, 在该压差下液体(例如水、酒精、产品)从润湿的多孔的膜的最大的孔中冒出, 且能探测到稳定的气泡流或大量的气流。(同义词: 转化点。)

泡点测试: 该测试指出过滤器的最大孔径。在气体压差下从已经润湿的过滤器中有液体(通常为水)从最大的孔径冒出, 且能探测出均匀的气泡流。使用特定、有效的压力值、润湿液体和温度来测试过滤器的孔径(和类型)。

块状物: 放置在过滤器培养基的上游处的固体。

* 注意: 灭菌过滤的目的不是去除病毒。

囊式过滤器：自含式过滤器装置或部件。

筒式过滤器：使用时需要外罩的过滤器装置。

相容性：在过滤器和过程用液之间没有不利的交互反应发生。

扩散流：在浓度（例如气体压力）差异的基础上，已溶解的气体穿过经液体润湿后的膜的动作。

扩散流/ 顺流测试：确定过滤器完整性的测试。（同义词：扩散流测试，顺流测试。）

直接拦截：阻止直径大于过滤器孔径的微粒穿过过滤器。

过滤器的下游：过滤器的滤出液或出口处。

有效过滤面积：过程用液可用的过滤器总表面积。

流出物：从加工过程中流出的液体。

内毒素：细胞的细胞壁上的脂多糖，其中最有毒的部分源于革兰(氏)阴性的生物。在注射时，会引起发热反应，从而患者有强烈的反应，有时这种反应是致命的。

萃取物：通过使用人力或施加外力（例如溶剂、温度或时间）从物料上去除的一种成分。

过滤器（名词）：这种装置用于从液体工艺流中去除微粒，液体工艺流由多孔培养基和支持性结构组成。

液体或气体通过多孔物料，去除活性和非活性微粒。（6）

过滤（动词）：为了使液体穿过多孔介质，从液体中去除细菌或其它微粒。

过滤性测试：使用某种液体进行测试，以确定过滤器的适用性和尺寸。

过滤器的效率：测试过滤器截留微粒的能力。常以百分比或分数表示。

过滤器元件：基本的过滤器单位，使用这些过滤器单位装配滤筒或滤囊。

滤液：通过过滤器后流出的液体。

过滤：液体穿过多孔物料后，将微粒从液体中去除的过程。

流量：溶液在单位时间内流动的容积量。（如，升/分钟，或克/天）。

流动率：由膜分开的滤出物流的流动速率。

污垢：溶质堵塞膜孔所致。观察可见流动率（在恒定压力下）减少或过滤压差（在恒定流动率下）增加。

伽马辐射：离子化的辐射，可用于物料灭菌。

表压：是某个液体压力和大气压之间的差值。

亲水的：字面意思是“喜水的”。用水溶液将过滤器润湿，允许在低的压差下流动。

疏水的：字面意思是“怕水的”。过滤器排斥水及其他具有高表面张力的液体，因此不能被润湿，除非在高的压差下。若用具有低表面张力的液体预先润湿，例如酒精，膜允许水在低的压差下流动。

流入液：进入工序的液体。（同义词：进料）

完整性测试：是一个非破坏性的物理测试，与过滤器/过滤器装置的细菌截留力相关。（6）

滤出物：是一种化学成分，在储存或正常的使用条件下，它从接触表面移至药品或过程用液中。

质谱法：按照样品的质量和电荷将其气体成分离子分开以确定样品化学成分的分析测试方法。

构成物料：构成过滤器元件的聚合体或其他物料。

介质：在过滤过程中，当液体通过时，这种多孔物料能截流微粒物。

膜：一种薄且带有微孔的介质，用于在压力下从液体流中去除微粒物和微生物。

微生物：一种细菌；是非寄生的生物，体积较小，肉眼不可见。

组件：与滤筒或滤囊组装的过滤器元件。

非纤维释放：指不会脱落纤维至滤液中的过滤器。

微粒：物料结构上的任一离散单位；长度、宽度、厚度、尺寸和外形等质量特性可见。

粒子：与微粒相关，或以微粒的形式出现。

渗透性：在特定压力和温度条件下，液体可通过多孔物的程度。

气孔：液体通过膜的通道/路径。

多孔性：过滤器介质的气孔容积与总容积的比率。

预过滤器：在最终过滤器的上游放置的过滤器。

压力：指在每个单位面积所用的力，通常以 psi、mbar、kPa 或 kg/cm^2 表示。

反压

在过滤器或其他设备的下游使用的压力。

压差

过滤器的上游（进料或流入液）和下游（流出液）之间的压力差。（可使用以下术语修饰：应用压差、可用压差、洁净压差、不洁净压差、初始压差或最大压差。）（同义词： ΔP 、psid 或压力下降）

进口压力

进入过滤器的上游的应用压力。（同义词：流入液、上游或线路压力）

出口压力

从过滤器的下游出来的压力。（同义词：流出液或下游压力）

冗余过滤：是一种连续过滤，如果主要除菌过滤器出现故障，可使用另一个后备除菌过滤器加以支持。

连续过滤：使用两个或更多的具有相同或递减的孔径的过滤器一个接着一个连续过滤。

灭菌：用于生产出不具有活性微生物的有效工艺。

注意：在灭菌工艺中，通过指数函数来计算微生物的死亡或减少。因此，可表示在灭菌工艺中存活的微生物的概率。即使存活概率减少至很低的水平，也不会为零。

除菌过滤器：这种过滤器可从工艺流中重复去除测试微生物，产生无菌滤液。

表面张力：在一定条件下液体表面有缩小至最小面积的趋势。表示为达因/厘米。

表面活性剂：是可溶的化合物，可减少液体的表面张力，或减少两种液体之间的界面张力（引起胶态离子的形成），或减少液体和固体之间的界面张力。

生产量：通过过滤器的溶液数量。可表示为通过膜的容量。（同义词：容量）

上游：过滤器的流入液或入口。

验证：一种文件记录的项目，高度保证了一个特定工艺、方法或系统能持续生产与预定的可接受标准相符的生产结果。

挥发物：容易挥发；易从液体转化至气体。

3.0 过滤器的工作原理

大家普遍认为过滤器的工作原理是让液体经过滤孔，截留住无法通过这些孔径的过大微粒。这种截留或捕获微粒的机制称为滤网截留、物理捕获、直接拦截、粒径排除等。这种观点是基于立体几何的原理——不适合滤孔的过大微粒是不可能穿过滤孔的。粒径排除是在过滤器内将表面筛选和捕获相结合的方法。

如果挑战过滤器的每个微粒过大而不能通过滤孔，则问题不在于微粒数量；没有微粒能够穿过滤

器。只要压力不会使微粒或滤孔变形，造成滤网截留失败，过滤器的功效不受应用压差的影响。

另一个去除液体中微粒的机制是吸附隔离。小至足以进入滤孔的微粒仍有可能被过滤器捕获，说明微粒截留可能依赖于其它影响过滤的操作条件。(8) 当细菌比孔径小的情况下，这些作用非常重要。(9-11)

吸附隔离的作用依赖于在应用过滤条件下过滤器的表面化学性质和微粒或微生物的类型。诸多不同的操作条件决定了过滤器对微粒的吸附移除能力，包括应用的压差、流速、微粒的数量和与表面张力有关的液体媒介组成、pH 值和离子强度。在过滤器的验证过程中必须考虑和了解全部的因素。

3.1 孔径等级

过滤器的等级一直存在着争议，主要原因是生产商在测量孔径方面缺乏一致性。(12) 通过孔径等级能够预测微生物截留或物理完整性试验值，或提供不同材质和生产商之间进行对比的有限值。

由于根据孔径来划分除菌级过滤器的工艺具有有限值，所以根据细菌截留能力来定义过滤器的等级。(13, 14) 一般而言，在规定的条件下，在有效的过滤器表面积内每平方厘米截留 *B. diminuta* ATCC 19146 的能力达到 10^7 cfu 的过滤器定义为除菌级过滤器。(12)

4.0 过滤器的选择及其特性

根据孔径、结构（如平板、滤囊、滤筒）和膜的化学性质的不同，有多种过滤器供用户选择，用户根据其的使用目的可选择最合适的一款。常用的膜的化学性质包括聚偏二氟乙烯、聚砜树脂、聚醚砜、尼龙、纤维素脂、聚四氟乙烯、聚酯和聚丙烯。不同的化学性质不但可以带来不同的液流性质和过滤性能，在以下方面也会有影响：萃取物和滤出物水平、过滤器的热性质和物理性质以及与工艺流的相互作用（通过相容性测试确定）。一旦膜的尺寸最终形成，就要对它的有效过滤面积、温度和压力的操作限度、滤出物及其与将要过滤的产品流的相容性方面进行评估。

由于除菌过滤器是任一无菌工艺的重要部分，过滤器厂商要进行大量的测试和文件记录以证明其过滤器的性能。过滤器的支持文件可包括验证指南、编号、产品说明书、规格说明书、技术小册子和使用的注意事项。对于制药过滤器，通常提供单独的证书，其中列出了过滤器部件、批号和放行标准。

这一小节回顾了过滤器厂商提供的主要信息以供过滤器用户在选择除菌过滤器时参考。由于细菌挑战测试和过滤器的完整性测试是两大信息块，在第六、七节中分别对其进行了说明。

4.1 过滤器的确认和验证

过滤器厂商按照药典方法进行测试以确定过滤器适用于药物生产，并发布测试结果。作为工艺验证的一部分，该确认文件支持但不可代替性能确认，过滤器用户开展工艺验证。表 4.1-1 列出了厂商开展的膜和仪器的确认和批放行测试，过滤器用户进行验证。

表 4.1-1 确认和验证建议

标准	过滤器用户	过滤器厂商	
	仪器	膜的圆盘	仪器
在水或盐乳糖肉汤(SLB)中的细菌截留，与在水中或溶剂中的完整性测试相关	-	Q, L	Q, L
在产品中的细菌截留	V*	-	-
化学相容性，对过滤器完整性的影响	V	Q	Q
萃取物	V	Q	Q
滤出物	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
非纤维释放	E	-	Q
总有机碳（TOC）和电导率	E	-	Q

L=批放行标准

Q=确认

V=工艺验证

V*=可在圆盘或仪器中进行

E=评估测试需求

有关表中测试的其他信息如下所示：

- 过滤器生产商在盐乳糖肉汤、水或其他适当的载液中确认过滤器的细菌截留力，之后由过滤器用户在工艺条件下再次确认。
- 过滤器生产商确定过滤器与产品间的化学相容性。过滤器的用户有必要进行测试以确认在操作条件下工艺用液与过滤器的相容性。完整性测试和细菌截留力测试可用于评估化学相容性。
- 过滤器生产商使用溶剂模型和特定的实验室条件对萃取物进行确认，对于具体的产品用液，过滤器用户也可确认萃取物。
- 过滤器生产商进行过滤器安全性测试（例如生物反应），过滤器用户无需重复测试。
- 过滤器用户应确定和评估潜在的萃取物，确保其不会对所过滤的产品造成危害。
- 过滤器生产商确认过滤器的灭菌耐受力 and 灭菌条件。过滤器用户负责验证在该工艺中使用的灭菌方法。*
- 过滤器生产商确认颗粒物、非纤维释放、氧化物、TOC、电导率测试和流量。由于工艺条件有所差异，过滤器用户应确定是否需要进行额外测试。

4.1.1 再验证

一旦对过滤器的用途进行了验证，只有对限度进行更改时才要求进行下一步的验证。需要再验证的变更包括但不限于：

- 在已知过滤器面积上过滤量的增加
- 产品配方变更，包括产品浓度，ph 或电导率
- 灭菌方法变更
- 滤液的温度

进行风险评估以评估这些变更的潜在影响。这些变更会潜在地影响系统与 CGMP 的一致性，质量单位应支持所有变更。

4.2 过滤器的洁净度

应考虑并评估过滤器、过滤器硬件、过滤器安装和工艺中的颗粒污染，因为每个源头都会在产品

* 注意：使用伽玛辐射对过滤器进行灭菌，一般由生产商验证。

中产生微粒负担。(15) 检查过滤器冲洗流出液样品中的微粒小于 10 微米且大于 25 微米。过滤器冲洗流出液符合药典指南对注射剂中的颗粒物的规定。使用这些标准, 也将过滤器确认为非纤维释放。(16, 17)

除了这些微粒之外, 过滤器也可能是其他污染物的源头, 例如, 内毒素、有机碳或氧化物。潜在的源头可包括在塑料成分生产、生产碎片和构造物料中的表面活性剂、润湿剂和添加剂。预冲洗过滤器可减少微粒和污染物的水平, 在完整性测试之前可作为润湿过程的一个部分操作。

4.3 过滤器的安全性

选择用于生物液体的灭菌的一个重要方面是评估过滤器介质和/或仪器的安全性。过滤器生产商会提供过滤器元件的来源和毒性信息, 包括由动物身上的材料制成的元件的起源。

4.3.1 毒性

过滤器不能将毒性物料带入液体流。过滤器生产商一般按照药典规定的方法进行标准化测试以确认过滤器。(19) 这些测试包括将过滤器萃取物或真正的过滤器样品引入动物或细胞培养系统。从视觉上评估动物或细胞培养物对测试物的反应, 并按照预定的毒理安全的可接受标准进行对比。这些测试结果通常将作为过滤器验证指南的一部分。

4.3.2 由动物身上的材料制成的物料

过滤器生产商一般会提供在过滤器生产中使用的由动物身上的材料制成的物料信息。由牛脂制成的硬脂酸盐的使用不会对可传染性海绵性脑病 (TSE) 和其他疾病的传染造成重大风险。(20, 21) 特别地, 用于生产牛脂和牛脂衍生物的生产工艺是很严格的, 符合或超过安全性要求。(22)

4.4 操作范围

生产商一般指定最大操作温度、压力和灭菌限度, 并提供过滤器的水流量数据。生产商提供最大正压差和反压差限度, 提供适当的安全标准。该信息也可参考不同温度下的限度, 有利于选择与过滤器相符的流量、温度和灭菌方式。第八部分描述了过滤器用户对灭菌选项的选择和验证。

在某个压差下的过滤器系统的流量是膜聚合体和结构类型、孔径、外罩的入口和出口直径、有效过滤面积、液体温度以及粘(滞)性的共同作用的结果。在过滤系统的设计过程中, 应对这些变量与过滤器的操作限度及所选的过滤器面积的相容性进行评估。应注意避免压力峰值超过生产商设定的规范。

4.5 过滤器与过程用汽的相互作用

由于除菌过滤器通常用于制药过程的最后生产阶段, 因此应对过滤器对产成品的影响进行评估。调查范围包括萃取物和滤出物 (参见 4.5.1)、化学相容性 (参见 4.5.2) 以及吸收性 (参见 4.5.3)。由于这些是过滤器与产品用汽之间相互作用产生的影响, 一般使用实际的产品用汽或替代液进行测试。过滤器用户和过滤器生产商可共同开展测试。

4.5.1 评估过滤器的萃取物和滤出物

萃取物是通过人力或外力 (如溶剂、温度或时间) 从物料上去除的任何一种化学成分。滤出物是一种化学成分, 在储存或正常的使用条件下, 它从接触表面移至药品或过程用液中。萃取物和滤出物的潜在来源包括但不限于膜成分 (如可塑剂、表面活性剂、残留溶剂、仪器支承层) 和塑料成分 (即节流阀端盖、外罩、筒套、O 形圈)。影响滤出物的因素可包括过程用汽的化学性质、灭菌工艺、接触时间、温度和容量与面积的比率。(23) 与水溶液相比, 对有机溶液的过滤可产生更高含量的滤出物。

尽管是过滤器验证的一个重要成分, 那些由除菌过滤器产生的能够进入过程用汽的萃取物和滤出物含量相对较低。在使用之前冲洗过滤器可进一步减少含量, 如 TOC 冲洗曲线所示。(23)

可从过滤器生产商处获取萃取物数据或由过滤器用户产生数据。数据一般应包括在工艺条件下在实际的配方中使用过滤器时的萃取物的全面清单。如果有可能, 若在灌装之前的最后一个生产步骤

为无菌灌装，则应对滤出物进行评估。

假设萃取物有多个来源和影响因素的数量，建议用户使用实际过程用液和同种类型的过滤器进行研究（如可能）。如果药品与分析方法或药品的禁止消耗量冲突，则需使用替代液。替代品需与待过滤产品十分接近。另一个办法是使用一些溶液将 PH、离子效力或真实液体的有机成分的含量进行分类。如果使用替代品或归类法，应对溶液和萃取条件的选择原理进行记录。

一旦确定了萃取液（产品、替代品或混合液），应进行萃取研究以模拟与关键变量有关的最差情况下的实际工艺条件，这些变量有温度、时间、PH 和预处理（例如冲洗、灭菌）步骤。可使用静态浸泡或再循环/往复运动进行萃取研究。静态浸泡是在某个温度下将过滤器浸泡在萃取液中一段时间。通过在过滤器中将萃取液再循环一段时间也可产生萃取物。收集提取液并测试过滤器萃取物的存在。

获取提取液之后，使用分析方法确定萃取物的总量和性质。方法可对个别的滤出物进行分离、探测、定性和定量。这些方法包括反相高效液相色谱(法)（RP-HPLC）、液质联用（LC-MS）和气质联用（GC-MS）。非特定的方法用于对滤出物进行定量和界定。这些方法包括非挥发性杂质（NVR）和 TOC。通过挥发溶质和称量残渣来确定 NVR。不包括挥发性滤出物在内，NVR 可对所有的非挥发性和许多半挥发性有机物定量，提供萃取物的总量估值。TOC 只能与不含碳的萃取液一同使用。其他方法诸如傅里叶变换红外光谱学（FTIR）和核磁共振(NMR)可有效确定隔离开的和经浓缩的滤出物。除了确定过滤器萃取物的性质和数量之外，可通过一些常规生物反应测试对安全性进行评估。对过滤器提取物和成分进行测试以证明它们不会对测试对象产生不良反应。

4.5.2 化学相容性

需对过滤器的化学相容性进行评估以避免潜在的过滤器损坏或改变并避免滤出物或微粒对液体造成污染。化学相容性测试包括对整个仪器的测试，它依赖于液体、过滤温度和接触时间。由于过滤器和过程用液或溶剂之间有许多化学反应，由过滤器生产商提供的化学相容性表格常常作为下一步测试的起点。过滤器用户应开展其他研究。常见的化学相容性测试包括完整性、拉力、NVR、萃取物、微粒、流量、扫描电子显微照片、破裂压力和膜/O 形圈厚度。（24）由于单一测试不能探测出微小的不相容，建议结合这些方法进行测试。

4.5.3 吸收性

吸收是产品结构粘在膜上且会影响产品的成分和浓度。吸收性过滤器材料包括膜、硬件和支撑材料。流量、产品浓度、接触时间、贮藏浓度、温度和 PH 是能够影响吸收性水平的部分因素。在过滤过程中，吸收性水平尚可但还是相对较高，在灌装之前有利于集中产品，与在上游处的物料质量相比，所吸收的物料质量是最小的。在工艺开发过程中，一般进行小规模吸收性测试，进行大规模确认。这些测试也能用于确立潜在的预处理（例如缓冲流、浸泡）选项、操作参数或膜聚合物选择。

5.0 过滤器的使用、处理和设计事项

在生物制药中膜过滤器有多种用途。因此，膜过滤器的类型、设计和结构根据其使用目的的不同而有所不同。性能标准包括流量、总产量、热耐受力 and 机械耐受力以及非特定的吸收性。过滤器的有效过滤面积在计算中用于衡量过滤器性能、确定萃取物水平、汇报流量和细菌截留力。由于使用目的不同，理想的过滤器性能也不同。例如，由于在纯化过程中广泛使用的缓冲器是未污染的，具有最大流量的过滤器为最佳。对于含有污垢的溶液，例如介质，最佳的过滤器是具有最高过滤力的过滤器。优选过滤器需要确定关键操作参数和性能要求。

5.1 流量特点

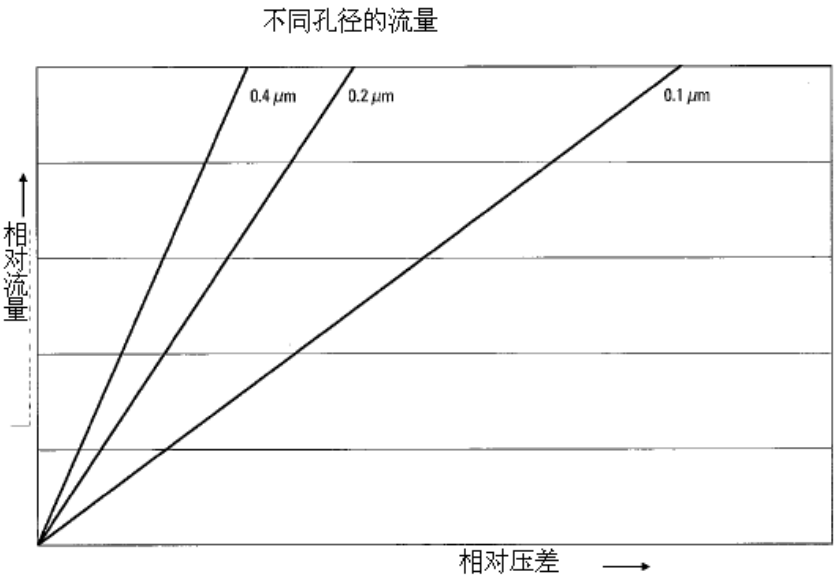
有效过滤面积、膜的多孔性、孔径、厚度、压差、通道设计、液体粘(滞)性和温度对过滤器的流量有影响。表 5.1-1 显示流量与这些参数中的每个参数之间的关系。

表 5.1-1 影响流量的因素

流量较高	流量较低
多孔性高/较大的空隙容积	多孔性低/较小的空隙容积
孔径大	孔径小
膜薄（较低的液压耐受力）	膜厚（较高的液压耐受力）
有效过滤器面积大	有效过滤面积小
压差高（流体力）	压差低
平直的流动通道	曲折的流动通道
粘(滞)性低	粘(滞)性高
高温	低温

这些参数中的大多数由膜或过滤器设计或由液体性质支配。主要参数是压差（即入口压力和出口压力之间的差距）。可在过滤器最高温度/压力范围（由厂商提供）内调整压差来达到理想的流速（图 5.1-2）。

图 5.1-2 过滤器中孔径、压差和流量之间的关系



5.2 过滤器的总产量

过滤器的总产量是测量在特定的工艺条件下在有效过滤面积内能够过滤的总量。它受到多孔性、孔径、非特定性吸收、孔性、过滤面积、压差、污染物装载和产品的浓度的影响。表 5.2-1 列出了影响总产量的潜在因素。

表 5.2-1 影响总产量的因素

总产量较高	总产量较低
多孔性高/较大的空隙容积	多孔性低/较小的空隙容积

孔径大	孔径小
非特定吸收性低	非特定吸收性高
孔形不对称	均匀
有效过滤器面积大	有效过滤面积小
污染物装载低	污染物装载高
不变形的、硬的污染物	可变形的、软的污染物

正如图 5.2-2、5.2-3 和 5.2-4 所示，过滤器阻断机制包括：块状物的形成、孔的完全堵塞以及最常见的孔的逐渐堵塞。所有这些阻断机制都有其各自的等式，通过使用小型的过滤器托盘测试过滤器的总产量，这些等式从理论上可确定所需的操作面积 EFA。（25）若用于过滤性测试的产品的成本较高，则这些测试与测试等式是有帮助的。然而，计算所得的过滤面积无需是实际的 EFA 要求。所以，建议使用小型褶皱过滤器开展确认研究。

图 5.2-2 块状物的形成

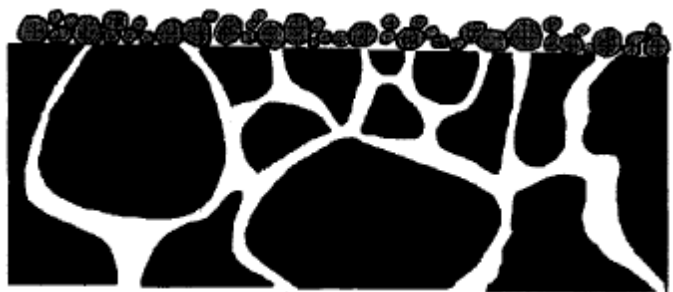


图 5.2-3 孔的完全堵塞

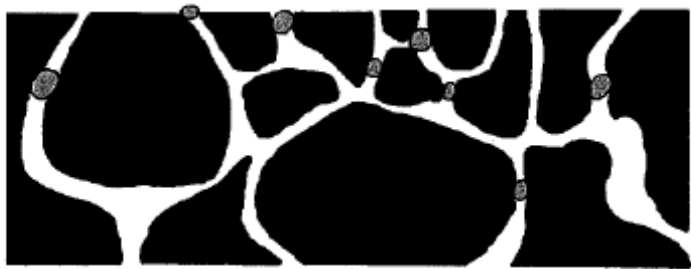


图 5.2-4 孔的逐渐堵塞



5.3 过滤器的放大事项

将实验室用过滤器组件的过滤性能放大至生产规模的系统，其中包含多个滤筒或组件，这对过

滤器的用户构成挑战。这些挑战包括：

- 替代液不能代表实际的过程用液
- 小型过滤器的研究不能代表在生产过程中进行过滤所需的条件
- 用于测试的实验室用过滤器元件不能预示大型过滤器的总产量

为了克服这些挑战，过滤器用户可进行小规模研究以确保成功的过滤操作，它要么十分接近生产系统，要么依赖于“安全因子”。

5.3.1 小型仪器测试

通常在恒压条件下使用安装在固定架（图 5.3.1-2）上的 47mm 的圆盘或圆盘合成物（图 5.3.1-1）进行过滤器筛选。这些测试也有利于确定潜在的预过滤器组合从而使总产量达到最优。对于对产量敏感的使用情况，可经常取滤出液样品以确定非特定性吸收效果。但是，小型的仪器测试不会准确地预测有关流动通道动态和褶皱密度参数的真实工艺情况，因此不能以线形的方式测量。应开展小型的褶皱试验或全面的试验，考虑所有液体动态和操作参数会影响总产量。这就避免了由于扩界引起的过早的阻塞或增加的产量流失。

图 5.3.1-1

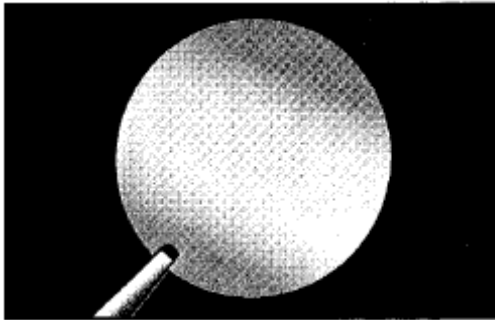
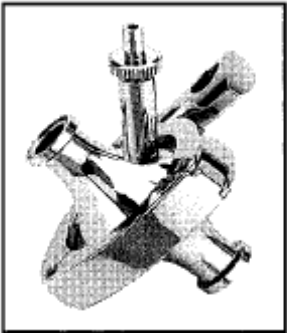


图 5.3.1-2



大多的过滤性测试都是通过保持压力恒定并测量流量的下降进行的。压力设定值应模拟生产压力条件。然而，应使用恒定的流量对某些应用进行评估，例如对介质的过滤。对于恒定流的测试，随着压力不断增加对流量进行控制直到达到最大压力为止。这种测试模式避免了污染物的压缩，污染物存在于膜的表面，从而导致膜污染。不论是恒定流或恒压，可使用过滤性测试来预测生产效果。理论上，应使用能够代表生产工艺的流量和压力条件进行小规模测试。

5.3.2 滤筒设计

有多个尺寸和筒/囊的类型以满足不同的灭菌需要。图 5.3.2-1、-2 和-3 为滤筒、滤囊和组件。

图 5.3.2-1 滤筒

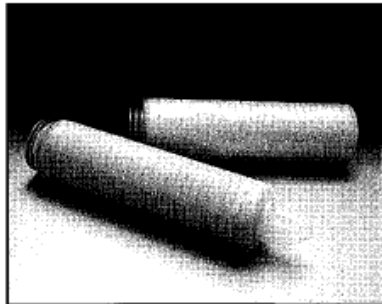


图 5.3.2-2 滤囊

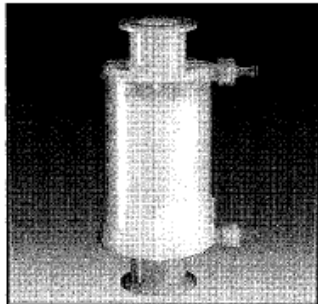
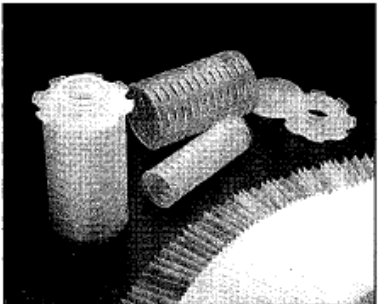


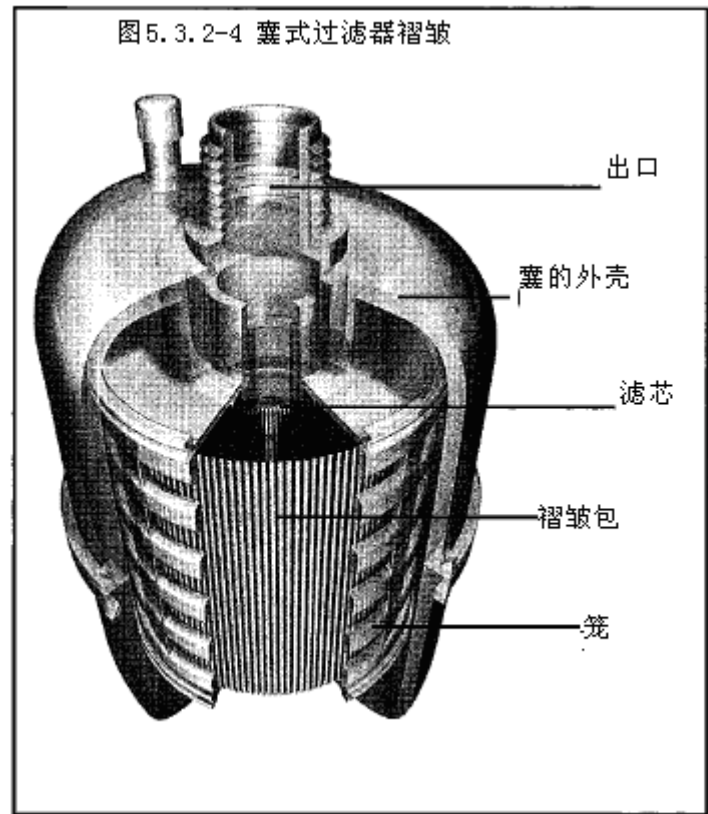
图 5.3.2-3 过滤器组件



对过滤器元件的设计是很重要的，因为诸如膜的褶皱形状和密度之类的设计特点决定了 EFA，

EFA 反过来又对流量和总产量（EFA 越大，流量和总产量越高）产生影响。如果褶皱密度过高，则限制了自由流动通道，流量也随之减少。如果褶皱密度过低，EFA 会很低，且限制了流量。

图 5.3.2-4 是一个剖面图，画出了囊的内部结构。为了观察的方便，将保护褶皱的过滤器外罩和用于压缩过滤器的外壳去除。液体从囊的底部进入，在过滤器组件的外部流动，穿过褶皱的过滤器膜，流至滤芯，之后从顶部流出。



5.4 系统设计效果

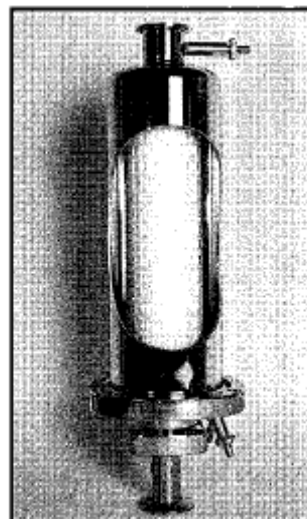
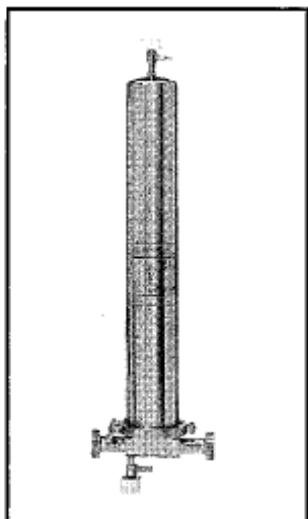
大多情况下使用过滤器元件进行产量测试，因此系统的构型不在过滤性能评估的范围内。但是，生产规模的过滤通常需要安装在不锈钢外壳上的滤筒元件或较大的被包裹的一次性滤囊。在第九部分中对一次性滤囊进行了讨论。由于有多种滤筒设计的选择，也有多种选择以供外罩设计和过滤装配。

不锈钢过滤器外罩有两种构型。T 型和串联型。T 型外罩的底盘上有入口管和出口管，相互邻近（图 5.4-1）。

串联型外罩的入口管位于外罩的接口处，出口管位于底盘（图 5.4-2）。大多数外罩也有通风孔，用于排出在预冲洗或过滤器启动过程中产生的空气。

图 5.4-1 T 型不锈钢过滤器外罩

图 5.4-2 串联型带有滤筒的不锈钢过滤器外罩



除了外罩的类型之外，过滤器元件本身有多种接头选择（图 5.4-3）以将过滤器放置在外罩内。最常见的滤筒接口是双层 O 形圈、双层卡口接口。该接口类型弯至基底板上，确保过滤器元件和外罩基板之间密封。由于外罩基底板上公差会有不同，特定的过滤器和外罩必须在操作(例如在线灭菌、过滤和使用后的完整性测试)过程中确保密封得当。

图 5.4-3 滤筒接口选项



5.5 操作条件

除了滤筒设计和外罩类型之外，操作条件会影响过滤量和流量。特别是，操作参数、温度、过滤时间和预使用冲洗都会对过滤性能产生影响。待过滤液体的类型也会影响过滤量。这部分对操作参数进行了描述，这些参数在过滤工艺中进行测量或控制。

5.5.1 入口和压差

压差 (ΔP) 是过滤器的上游（进料、流入液）和下游（流出液）之间的压力差。

为了确定压差，需使用压力计对入口压力加以测量。如果出口压力与大气压不同，例如，若将液体转移至一个封闭系统，也许使用压力计测量出口压力。在恒定的流量下压差增加表明过滤器有污垢。

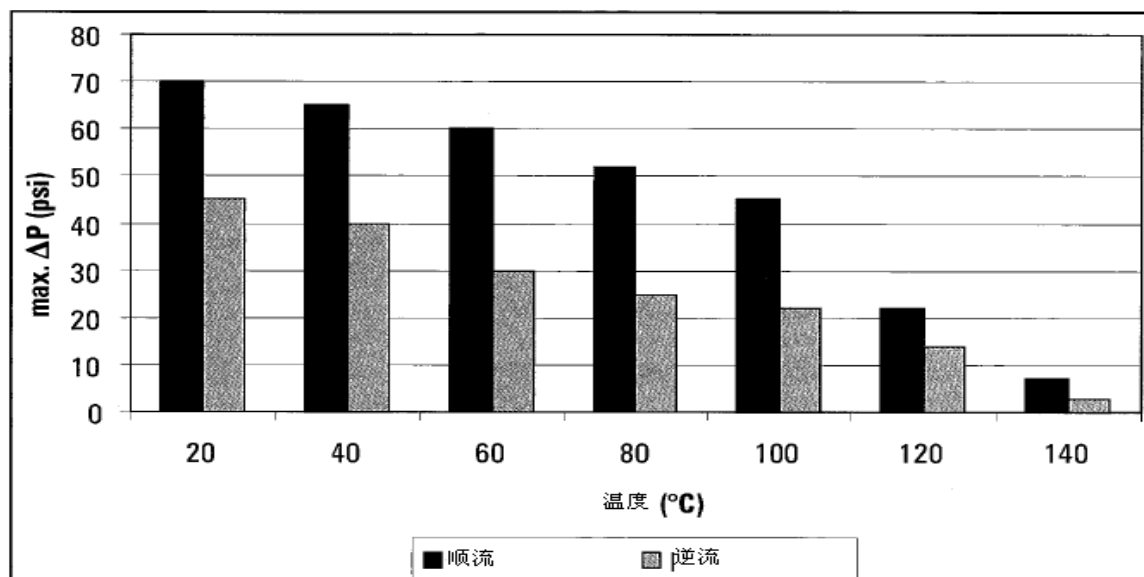
5.5.2 过滤工艺温度

工艺温度对过滤器和液体流有多种影响。升高的温度可减少最大的可允许压差。压力限度通常在顺流和逆流之间变化，逆流为最差情况。在特定工艺温度下的压力限度由过滤器生产商在某类型过滤器的确认文件列出。图 5.5.2-1 中的例子描述了工艺温度和压差之间的关系，即：工艺温度越高，过滤器的压差越低。过滤器用户应仔细监控压差，特别是在工艺温度升高的时候。

除了对压差有影响之外，较高的工艺温度会导致滤出物增多或化学的不相容性增强。化学动力学的一般原理指出温度每升高 10℃，化学反应的速度加倍。通过加热，聚合膜对水解和氧化的交替作用敏感，所以应考虑温度的问题。

对于大多数 Newtonian 液体来说，较高的温度减少了液体粘性并增加了通过过滤器的流量。较高的粘性也需要较高的压差以获得所要求的流量。相应地，需要对这些升高的压差加强监控以避免超过最大可允许的压力条件。

图 5.5.2-1 过滤器压力/温度耐受力的范例



5.5.3 过滤时间（持续时间）

过滤时间是过滤一批生产液所需的时间量。增加过滤时间会增加细菌穿透的可能性。应在预期的过滤时间内或在工艺的最大时间限度内对过滤器的截留性能进行验证。在有效时间之外增加过滤时间需对过滤性能进行再验证，依据液体的性质而定。

应进行风险评估来确定需要模拟的真正工艺。检查批记录确定最差情况工艺时间，其中包括对在过滤之前的最差情况干扰的假定。

5.5.4 冲洗条件/过滤器启动

不论是在完成性测试过程中还是一个单独的操作步骤中，通常在使用除菌过滤器前对其冲洗并启动。使用前进行冲洗可减少滤出物，也可有效减少非特定吸收的水平，这反过来会增加总产量。过滤器启动还可从过滤器外罩中去除空气。根据经验确定每次安装所需的冲洗量。可开展诸如 TOC 和蛋白质检验来确定所需的最小的使用前的冲洗量。

6.0 除菌过滤器验证/细菌截留

细菌挑战测试对过滤器的膜的等级加以验证，并使用代表性的挑战微生物证明完全从产品或产品族中去除微生物。在无菌过滤器验证中应考虑两个主要部分：

- 使用标准化的测试（6）或相应的方法进行细菌挑战，从而对过滤器膜进行分级。
- 过滤器用户或指定的测试者（例如过滤器生产商或契约实验室）通过使用一个代表性的挑战微生物来证明完全从一个产品或产品族中去除微生物。应对每个产品组开发科学原理，并由相应的法规部门在验证测试开始之前进行检查。

这两种过滤器测试概念不能互换，应单独验证。这些测试的目的是证明通过生产过滤工艺所得的流出液是无菌的。

6.1 影响细菌截留的因素

影响细菌截留力的潜在因素包括：

- 过滤器的类型（结构、原料聚合物、表面变体的化学性质、孔径分布、厚度）
- 液体成分（配方、表面活性剂、添加剂）
- 液体性质（PH、粘性、同渗容摩、离子效力）
- 工艺条件（重新使用、灭菌和再灭菌、温度、压差、流量、处理时间）
- 产品中实际的生物负载的特性和水平

除了这些因素之外，应对生物负载进行评估以确定 *B.diminuta* 为相对生物。应根据生物负载特性和风险评估进行评估。需考虑潜在影响细胞大小或其他生理或生态微生物特性的产品配方或工艺条件，这些特性可使生物通过。

6.2 细菌截留验证研究

细菌截留验证研究的目的是通过文件证明过滤工艺能在模拟工艺条件下持续去除在产品或替代液中混悬的高含量的标准菌或相对生物负载隔离群。

可根据研究目的对膜的圆盘或整个工艺过滤器进行测试。如果研究的目的是为了验证某个膜材料的细菌截留效果，则应使用小的测试膜圆盘。由用于确定工艺过滤器的物理完整性的测试方法所得的结果对于细菌截留测试来说应是有意义的。如果使用了不同的测试方法，应证明二者之间的关系。

加工时间和压力下降可影响细菌截留测试结果。在整个加工时间内的细菌挑战可对与时间相关的因素进行潜在评估，诸如过滤器相容性、完整性的维护和穿透的发生率。

在细菌挑战测试过程中测试过滤器周围的压差应满足或超过所允许的最大压差（在过滤器生产商的设计规范内）。在设计挑战条件模型时应考虑到实际的工艺流量。在验证过程中不能同时模拟压差和流量。由过滤器用户确定哪个参数与特定工艺更具有相关性，并开发原理加以支持。

在对膜过滤器进行细菌截留验证时应考虑到以下事项：

- 对过滤工艺进行全面评估，包括溶剂的性质（例如水性、酸性、碱性、有机）、过滤时间、过程压力、流量、温度和过滤器设计规范。

- 产品细菌截留验证研究应包括多种过滤器膜批（一般为 3 批）。在这些情况下，认为产品对膜具有冲击性，过滤器的具体数量和测试设计都根据工艺而定。

- 在用于细菌截留验证研究中的三个膜批次中至少有一个应具有提前研究或提前使用的物理完整性测试值，它应与过滤器生产商的测试标准一致或与之接近。

- 可能不会获取与过滤器生产商的生产限度一致或与之接近的膜。在这种情况下，应从生产批中选择测试膜，该批的完整性测试值与实际值相近。根据膜来确定特定过滤工艺的完整性测试规范，该膜的使用之前的物理完整性测试值与生产商的规范最接近。

- 在测试报告中应包括细菌截留验证研究所得的膜物理完整性测试值。在开展挑战测试之前，应使用符合规范的水、产品或其他润湿液确定物理完整性。

- 如果在产品细菌挑战之后，任一过滤器的下游有测试生物还原，应调查。如果调查证实测试生物穿透过滤器，且过滤器符合其完整性测试规范，那么可再次考虑在这些工艺条件下使用该过滤器。

- 对于具有相同成分、但浓度有别的一类产品，可通过挑战浓度极限并接受中间体浓度来对其进行验证。如果一个产品确定为最差情况，应补充其原理和数据。

- 过滤器的再次使用不现实，或不推荐用于制药行业。但是，如果再次使用了除菌过滤器，应解释说明，并验证再次使用的参数。

6.3 细菌截留验证研究—风险评估

关于工艺过滤参数有不同水平的风险。有的与过滤之前微生物在产品中的繁殖有关，而有的与细

菌通过过滤器的较高风险有关。参见表 6.3-1。

表 6.3-1 工艺风险评估因素

风险较高	因素	风险较低
含量较高，小型生物	生物负载	含量较低，大型生物
较高	压差	较低
较高	流量	较低
促生长	产品	细菌的或贮存的
常温或更高	温度	冷冻
较长	时间	较短

6.4 挑战生物选择标准

在历史上，*P. diminuta*，重新分类为 *brevundimonas diminuta* ATCC[®] 19146[™]，是用于细菌挑战测试的微生物。如果使用了其他细菌，它们应该足够小以对除菌过滤器的截留力进行挑战，且应模拟在生产中发现的最小微生物。（39）或者，如果内在的预过滤生物负载更具关联性，可在验证研究中使用替代挑战微生物。应对内在的生物负载定性和定量，因为这些微生物有可能穿透除菌过滤器。也应考虑隔离开的生物形态。

证明能够通过 0.45μm 级别的膜是对每个挑战的阳性控制，由此可证实挑战微生物的尺寸。在标准培养条件下（参见 6.5）生长的 *B. diminuta* 可穿透在高挑战水平（通常 $\geq 10^7$ ）下的少量 0.45μm 级别的膜。在有些情况下，*B. diminuta* 并不能代表最差情况。如果选择了不同的挑战生物，应提供有文件记录的原理。

6.5 培养物的维护和挑战准备

从美国标准菌库以冻干形式获取 *B. diminuta* ATCC[®] 19146[™]。在按照 ATCC 指导重组微生物之后，按照标准微生物惯例在适当的培养基上冷藏或冷冻。应制定用于挑战研究的工艺隔离种群的保存条件。

SLB 和 FCP 这两个标准技术适用于 *B. diminuta* 的配制和维护以进行细菌挑战测试。这两种方法对生产出直径约 0.3-0.4μm 且长度约为 0.6-1.0μm 的 *B. diminuta* 混悬液有效。（26, 27）

如果其他培养基和培养方法可生产出单一的、单分散性细胞，且这些细胞能够穿透 0.45μm 的膜过滤器，那么它们对 *B. diminuta* 的配制同样有效。应对其他培养方法进行验证。使用光学显微镜筛查细菌挑战培养物的冲击性。如果发现其具有冲击性，在装满凉水的超声清洁浴中浸泡培养物 10 分钟可以分散攻击物。在水浴中有空泡形成对分散细菌细胞有效，而不使其失去活性。应使用光学显微镜、存活物计数（25）和 0.45μm 控制过滤器的还原下游对这一效果加以证实。

在预定的工艺时间内，细菌挑战浓度应提供统一的挑战，由此产生的最终挑战水平至少为过滤器表面积的 10^7 cfu/cm²。在计算细菌挑战浓度时应考虑到操作参数（例如：流量、时间和压力）。

因此，细菌挑战水平 $\geq 10^7$ /cm²是对除菌过滤器的要求（以前过滤器级别为 0.2μm）。这个水平来自于 Bowman 的发现，她发现在大于 10^4 - 10^6 cfu/cm² 的细菌挑战水平上，*B. diminuta* 能够穿透 0.45μm 的膜，而且她建议在 10^7 /cm² 的水平上使用 *B. diminuta* 确认 0.2μm 的膜为“除菌级”，以确保灵敏度保持在最低限度，但足以探测出过大的孔。不应将细菌挑战浓度（cfu/ml）与细菌挑战水平（cfu/cm²）混淆。

应使用适当的还原培养基对 *B. diminuta* 混悬液的活性和滴定度确认，这类培养基有胰蛋白大豆肉汤或水解酪蛋白胨琼脂。在对过滤器进行挑战之前或之后应立即确定细菌挑战混悬液的有效滴定

量。应使用一个可接受的微生物测试方法确定上游细菌滴定量。也可使用相同的培养基对 *B. diminuta* 下游的任何还原进行确定。

6.6 测试方法和文件开发

应使用标准方法来确认进行微生物截留的膜过滤器。(6) 然而, 在水中而不是在特定产品中证明 *B. diminuta* 的截留不足以验证该产品的除菌过滤工艺。在这些情况下, 需要使用其它测试方法。在过滤器生产商提供的验证指南中可找到其它可接受的细菌挑战测试方法。

为了确定适当的挑战测试方法(图 6.6-1), 应在载液(产品或替代液)中直接接种来确认测试生物的活性。为了保持微生物的形态和生理特点, 应按照在挑战测试中使用的方式让微生物生长。在活性研究中使用的测试暴露时间应等于或大于实际的工艺过滤时间。

在确定了测试生物在产品中的活性之后, 应开发挑战方法和文件。细菌挑战测试条件应模拟生产工艺。由于细菌挑战测试一般在实验室中开展, 可相应地调整方法。应将流动率调整至每个单位面积的相应流速, 表示为 $(\text{ml/min}) / \text{cm}^2$ 。如果使用压力对过滤进行调节, 挑战测试压力应至少与最大工艺压力相等。若在文件开发过程中出现了有关测试方法的可接受性的问题, 最好向相应法规部门进行咨询。图 6.6-1 反应了在为特定过滤器和产品/工艺组合选择相应的验证计划时应考虑的关键步骤。

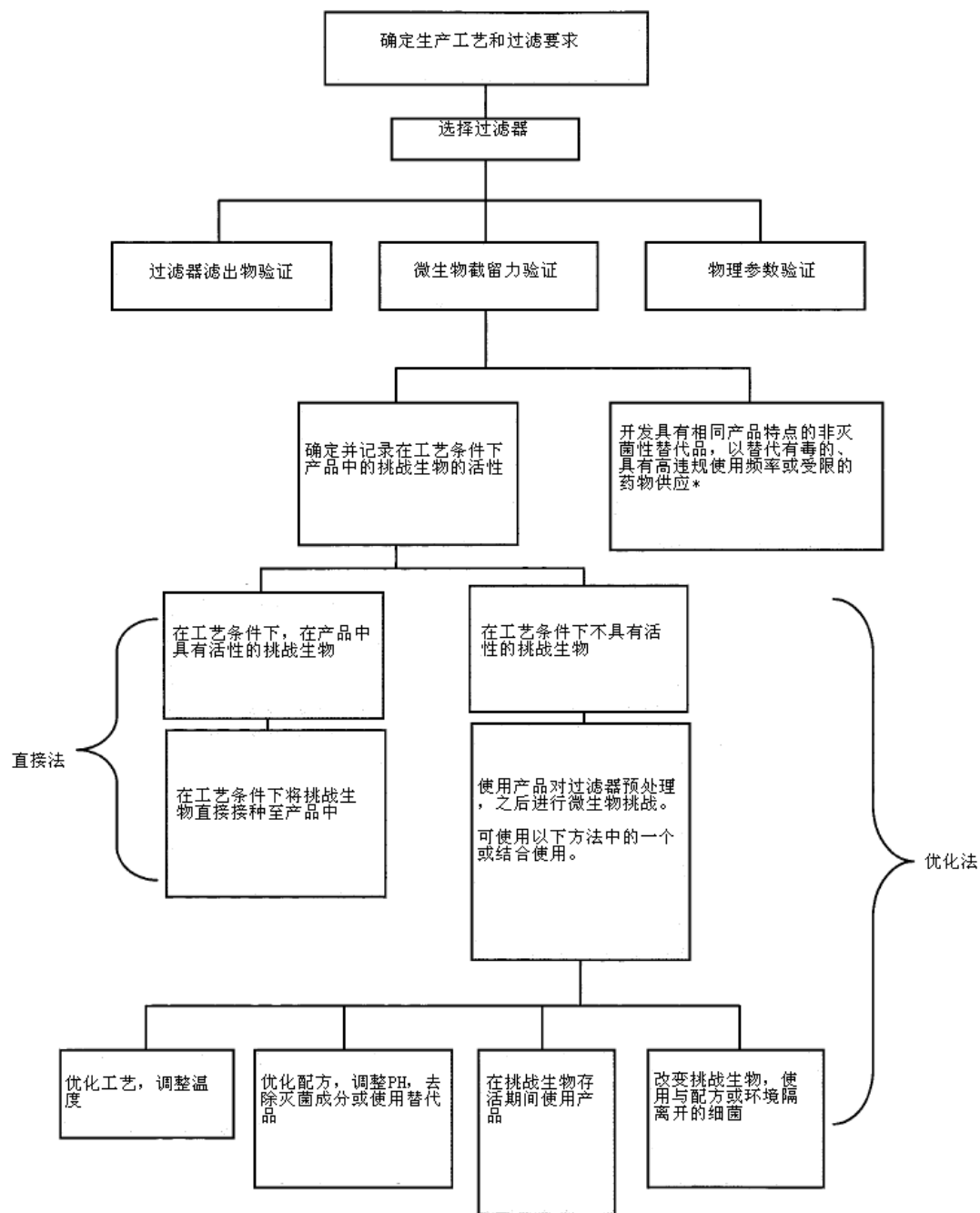
6.7 非灭菌工艺和液体

除菌过滤器的微生物截留力验证的首选方法是使用挑战微生物对产品直接接种。这可用于那些不受到产品或加工条件的灭菌影响的产品和过程用液。对于这些工艺来说, 应在足够的浓度中且在实际的工艺条件下, 包括接种时间、压力、流量和其他关键变量(如温度), 使用挑战生物对产品直接接种。将稀释度降到最低, 避免对产品造成不必要的危害。

6.8 抑菌的/灭菌的/非分散的挑战液

在灭菌产品上进行细菌截留测试, 则更加难以回答关于验证的问题, 例如, 产品对过滤器会产生什么影响、产品对产品内的菌丛会产生什么影响? 在灭菌配方上、或在与微生物活性相反的挑战条件(如温度升高)下进行细菌截留测试不会产生有效的结果。

图 6.6-1 除菌过滤工艺验证策略判断图



为了评估产品/工艺对产品的潜在影响，可在真实的工艺条件下使用产品对过滤器进行预处理，工艺条件包括流量、压力、温度和时间。预处理指在密封圈系统内使产品在测试过滤器内再循环，或一次性穿过过滤器之后进行细菌挑战。本文的 6.8.1 至 6.8.4 部分讨论了可以用于进行该类型细菌挑战测试的测试方法改良。但是，其他改良方法也同样适用。

6.8.1 暴露时间减少

有时在整个过程中挑战生物不一定能在产品中存活。应在预处理阶段接近尾声的时候在适当的浓度中（参见 6.5）使用挑战生物对产品直接接种。重要的是同时包括 0.45 μ m 的阳性控制过滤器和测试过滤器，确保生物大小和活性。

另一种方法是在静态条件下在挑战液中暴露挑战微生物。在工艺温度下在产品中暴露挑战菌并

在模拟工艺条件下将产品再循环以对过滤器进行预处理，在此之后，可以在最差工艺条件下（压差和流量）对过滤器进行挑战。应将挑战时间降至最低，确保挑战微生物在实际暴露、挑战和还原阶段处于活性状态。0.45 μ m 的阳性控制过滤器与测试过滤器一同运行对生物活性进行确认。

6.8.2 修改测试方法参数

修改测试方法参数有益于挑战灭菌产品，这是由于它只改变一个工艺变量，例如温度。这种方法保持了产品与挑战生物之间的相互作用。该方法不会导致所有可能的工艺与产品的相互作用，但应允许使用标准挑战生物。在真实的工艺条件下使用产品对过滤器预处理之后，改变工艺的灭菌部分，并进行细菌挑战。应在适当的浓度中使用细菌挑战微生物对产品直接接种（参见 6.5）。

6.8.3 改变测试产品配方

另一个优化方法是在使用实际产品对过滤器进行预处理之后，从产品中去除灭菌成分以进行细菌挑战测试。这和将 PH 调整至非灭菌范围、去除或稀释灭菌成分或使用替代液一样简单。

应在实际工艺条件下，在适当的浓度中使用挑战生物直接对改良的配方接种（参见 6.5）。应将灭菌剂减少至一个水平，以去除它对挑战微生物的影响。

6.8.4 使用具有耐受性的固有生物负载

虽然有些产品在正常的工艺条件下可杀灭 *B. diminuta*，但是其他微生物可在同样的条件下存活。对灭菌产品的其他细菌挑战方法是使用“固有生物负载”。固有生物负载由生产环境中的细菌隔离种群或在实际的工艺条件下能够存活的产品配方组成。

应在产品中繁殖或平衡固有菌，确保它们的形态和生理特点能够代表工艺隔离种群的特点。应使用最小的或最差情况下的固有生物。请参见 6.5 中对挑战生物的配制和使用的讨论。

如果知道产品中存在小型微生物，可使用它们或一个适当的模拟生物来挑战测试过滤器。例如，使用在应力条件下长大的皮氏罗尔斯顿菌。除了 *B. diminuta* 测试，还进行这些测试。

6.9 滤出液取样

需要对整个挑战流出液进行分析来确定除菌过滤器能够保持细菌挑战。要达到这一点，可直接将待过滤液穿过适当的分析过滤器或安装在测试过滤器下游的膜上，或在无菌器具上收集滤出液后通过分析膜进行过滤。可使用 0.45 μ m 的膜或除菌膜还原 *B. diminuta* 或其他生物负载挑战菌。（13）分析过滤器的安装应避免在测试过滤器周围达到理想的压差。对滤出液的一部分进行取样不足以验证除菌过滤，因为也许有少量的细胞已经穿透了过滤器，它们可能存在于未取样和分析的滤出液中且尚未被发现。

6.10 结果说明

若在 3 个测试过滤器中进行有效的阳性控制后没有发现有细菌挑战通过，则达到除菌性能的可接受标准的要求。若在一个过滤器中发现有通过情况，且不能确定原因，在进行调查和风险评估之后可重新测试（例如，破损膜的批次中的 3 个过滤器）。若确定了失败原因，应对有疑点的过滤器批重新测试。若在达到目标总产量之前过滤器受到污染，应终止细菌挑战测试。应调查并记录污染原因。

6.11 串联过滤器

可使用两个或两个以上的串联过滤器来确保以下事项：

- 流出液具有无菌性
- 至少有一个过滤器通过了完整性测试
- 到达最终过滤器的量不超过 10cfu/100ml

若对除菌过滤器的细菌穿透有怀疑，可使用连续过滤。在这些工艺条件下，两个过滤器都须达到过滤前和过滤后的完整性测试的可接受标准。

6.12 过滤器装置变更

如果满足以下要求，则无需对过滤器装置的变更进行再验证：

- 没有变更过滤器生产商、膜的配方和其他构成材料
- 每个单位面积的流量小于或等于有效参数
- 过滤压力不超过有效参数
- 暴露时间不超过有效时间

7.0 完整性测试

非破坏性物理完整性测试的主要目的是确定是否存在能够影响过滤器截留力的缺陷，而不会损坏过滤器。除此之外，完整性测试确定了在工艺条件下测试过滤器与经过细菌截留挑战的过滤器之间的相似性。测试结果必须与细菌截留相关。细菌截留测试是一个破坏性测试，不能用于确认在生产中所使用的过滤器的完整性。

过滤器的生产商在测试值的范围内进行过滤器的细菌挑战来对每种过滤器类型设置物理完整性测试限度，直到细菌挑战通过为止。

对于完整性测试，在压力范围内对润湿过滤器膜的气流性质进行评估。在整个过滤器膜完全润湿之后，在低压下将气体引入膜的上游。毛细力可防止液体从气孔中排出。若在过滤器的上游加压，气体在润湿液中溶解，沿着润湿的膜扩散开，并在下游流出。随着上游压力的增加，扩散也随之加大。如果测量了扩散至下游的气体数量，可得到某个膜过滤器的膜曲线（图 7.0-3）。在附件 A 中对扩散流理论进行了讨论。

图 7.0-1 解释了在压力下通过润湿膜的气孔的气体扩散，在该压力下，毛细力将润湿液保留在气孔中。

图 7.0-2 解释了在压力大于泡点的情况下通过膜的气流，以及润湿液从最大的气孔中排出。

图 7.0-1 通过润湿膜的气体扩散

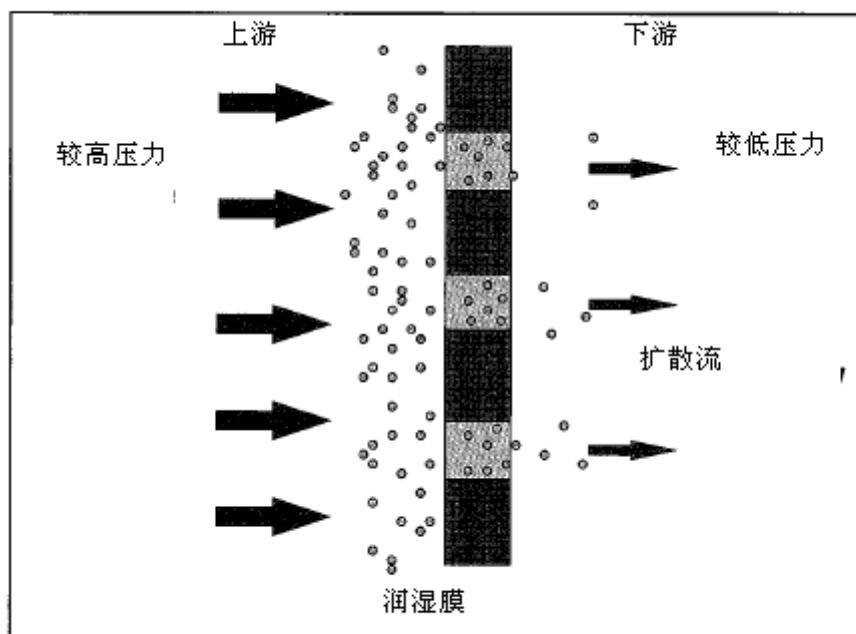


图 7.0-2 通过润湿膜的泡点

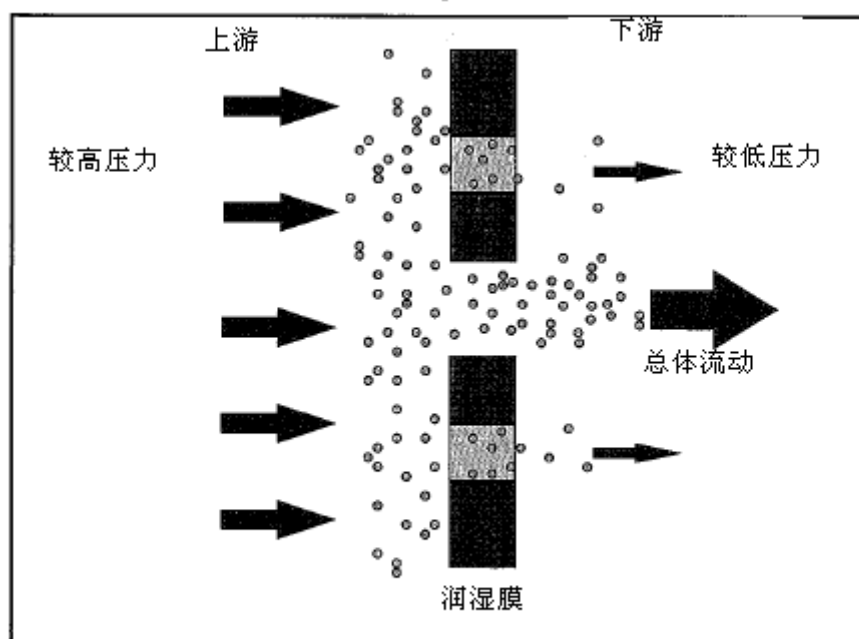
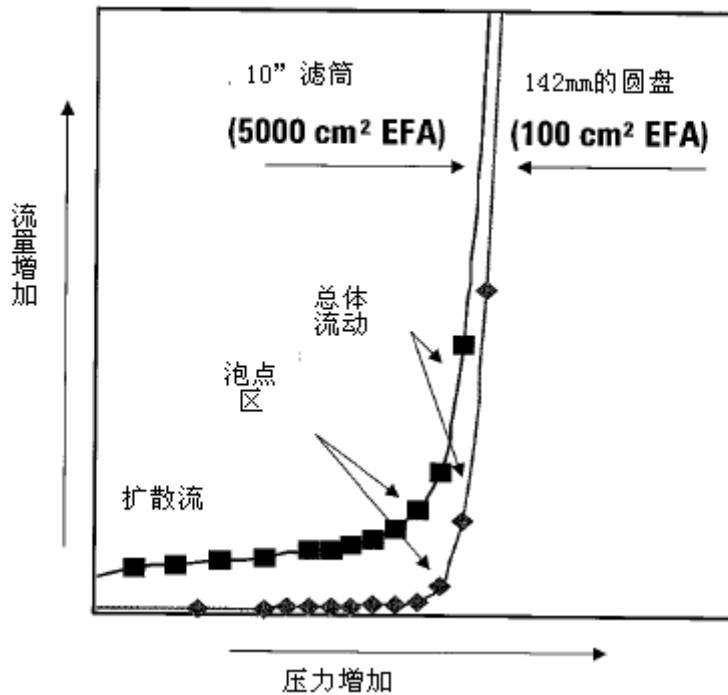


图 7.0-3 解释了具有相当的多孔性的润湿的过滤器膜的测量后气流下游与孔径分布之间的关系，但是面积有所不同。曲线的三个特色部分是膜过滤器完整性测试的基础：

- 压力轴平缓末端的直线部分表明扩散气体流经在膜的气孔处堵塞的液体
- 随着压力增加，曲线出现弯曲，之后呈直线。这个弯曲表示扩散气体流和总流或粘性流之间的转换。
- 超出最大的气孔的泡点后会出总的气体流。高于这一点，自由流动的气体穿过未堵塞的气孔，由此产生大量的气体流；通过仍旧湿润的膜孔扩散可产生少量的气体流。

图 7.0-3 膜曲线



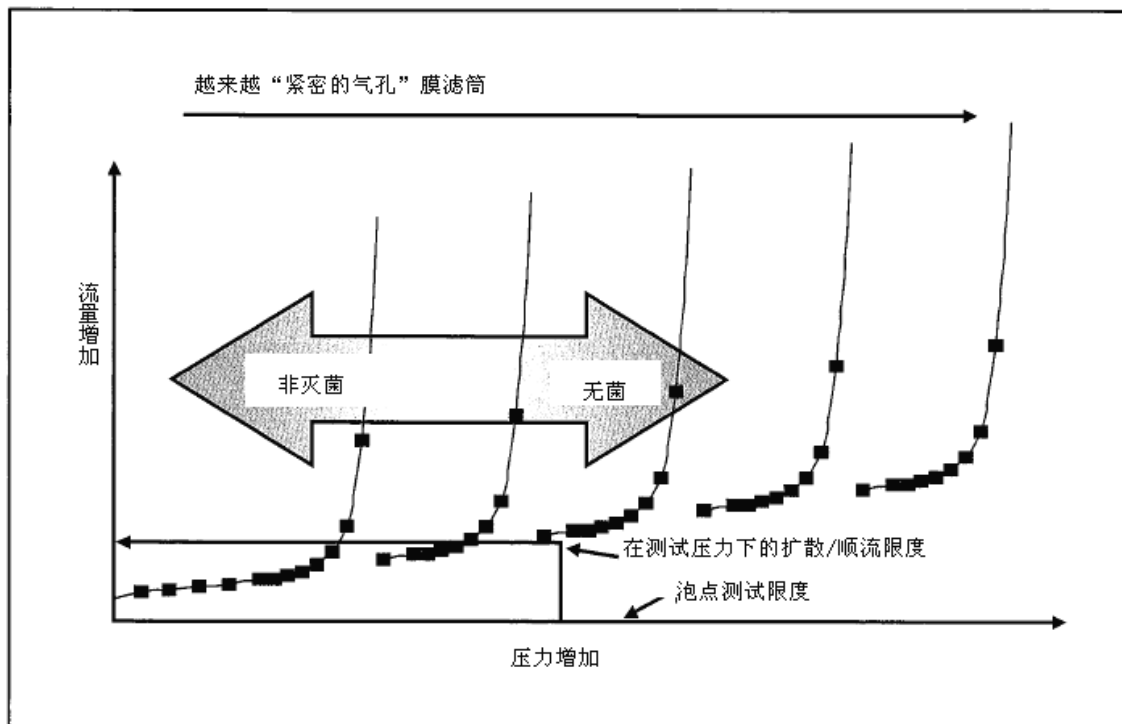
7.1 完整性测试结果与细菌截留之间的关系

物理完整性测试只有与特定过滤器截留特点相关时才是有意义的。对过滤器截留力的验证要求进行细菌挑战测试来探测微生物的通过情况。由于不能在生产用的过滤器中开展这些测试，则在实验室中开展这项破坏性的物理完整性测试。

可在标准化的测试条件下成功挑战结构更加紧密的滤膜样品来对截留力进行评估，并分析细菌通过结果。观察截留模式，可确定物理完整性测试值，高于该值则不能观察到细菌穿透。由此确立的完整性测试值与滤出液的无菌性相关。图 7.1-1 说明了气流概况值与滤出液无菌性之间的关系，滤出液来自于 5 个串联过滤器，其最大孔径递减。

用于确认除菌过滤器完整性的非破坏性的测试包括：泡点、扩散/顺流和压力控制/减弱（扩散/顺流的变异）。这些测试方法可用于亲水性和疏水性膜过滤器，可人工操作或使用自动化的完整性测试工具。每个完整性测试方法都有其优势和劣势。

图 7.1-1 气流概況値和滤出液の无菌性



泡点测试与膜的最大气孔的有效直径以及膜的厚度和孔的弯曲度相关，它们直接影响膜的截留性。随着过滤器面积增加，泡点测试的解析度降低，这是因为低于泡点的扩散气流会遮掩泡点 (28-31)

若扩散与孔径没有直接关系，扩散/顺流测试可提供定量测量，其中过滤器生产商在低于最小泡点值的指定测试压力下确立最大流限。

对多个点进行测试有助于在升高的压力下通过泡点区域在低压下的扩散流中绘制气流曲线。在对孔径分布的描述中, 这些测试结合了泡点和单个点的扩散/顺流的完整性测试的优势。小面积的膜过滤器展现了低的扩散流, 限制了扩散/顺流测试的适用性。(32, 33) 可在参考文献中参阅描述扩散至总体流转换区的数学方法以及用于减少细菌滴定度的数值的关联性。(9)

7.1.1 验证测试

通过验证研究确定了完整性测试结果和细菌截留之间的关系，可作为在生产过滤器使用前后进行的完整性测试的相应参数的确定基础。这一点可通过多点扩散/顺流测量证明，因为它们显示了扩散/顺流曲线的坡度、泡点和任何变更，这些变更是不同润湿液（例如水、产品、替代液）的作用结果。在确立产品润湿的完整性测试参数时常使用这个方法。一旦确立了过滤器类型的关系，可进行个别生产过滤器的单点的完整性测试。

7.1.2 生产过滤器的完整性测试

应选择生产过滤器的完整性测试的方法，根据过滤器、产品和工艺条件的性质提供可靠的结果。可使用泡点、多点和单点扩散/顺流和压力保持进行测试，其中每个都有其优势和局限性，在特殊的测试情况下，必须对优势和局限性进行评估。附录 B 对过滤器完整性测试方法进行了进一步的讨论。

7.1.3 滤出液的无菌性保证

在使用前后对除菌级的生产过滤器进行完整性测试是无菌性保证的一个重要部分。(34-35)然而，单单完整性测试不足以保证滤出液的无菌性。其他方面也要到位：

- 过滤器生产商的生产控制和质量保证系统应到位，确保过滤器膜和过滤器的质量和统一性
- 过滤器用户应进行验证研究，证明产品、工艺条件和除菌过滤器达到细菌挑战测试的要求

- 过滤器用户应确保产品、工艺控制（例如，操作参数、生物负载控制）到位

一旦在这些方面做好准备，将完整性测试的局限性最小化，可使用任一完整性测试。过滤器用户必须确保所有方面到位且持续下去。

7.2 润湿的产品的完整性测试

有时产品也许是最适合的润湿液。应将使用产品作为润湿液所得的完整性测试结果与使用过滤器生产商的推荐的参考润湿液进行对比来确定润湿的产品规范。该规范与膜的细菌截留力有间接联系。

由于在测试气体的溶解性、扩散常量和润湿液的表面张力方面存在差异，因此以产品为润湿液的完整性测试值与参考润湿液的完整性测试值之间存在差异。

缩小研究只是验证的第一部分；第二部分包括获取附加的产品特点数据。这包括定期测量产品表面张力并与标准对比，或定期测量泡点比例。在有些使用情况下，应避免混合过程用液和润湿液，因为产品残渣或液体之间的相互作用也可阻碍过滤器膜的完全且稳定的润湿。

7.2.1 润湿后产品的泡点测试

应使用测试品作为润湿介质，在多个具有已知参考润湿液泡点值的过滤器批上开展泡点测试。润湿液的表面张力和温度对泡点有影响。以下是确定泡点规范的两种方法。参见附录 B 了解更多关于泡点测试的内容。

7.2.1.1 泡点比例法

按以下步骤测试来确定特定产品的泡点规范：

- 选择待测试过滤器膜的多个样品。泡点指与膜的孔径和润湿液的表面张力有关的特定数值，可使用过滤器圆盘。
- 在支架上安装膜的圆盘，并使用参考润湿液冲洗（例如水，酒精）
- 在每个圆盘上开展泡点测试
- 完全干燥过滤器圆盘或使用适量的产品冲洗，确保完全去除在第一次完整性测试中的润湿液
- 使用产品进行泡点测试。研究结果将用于计算以产品为润湿液的泡点限度

使用下列公式计算产品的泡点限度。在该例中使用水作为参考液，它将以产品为润湿液润湿的过滤器的泡点测试数据与过滤器生产上提供的最低的以水为润湿液的泡点值联系起来。

【等式 1】

$$PBP_{\min} = WBP_{\min} \left(\frac{PBP_{\text{avg}}}{WBP_{\text{avg}}} \right)$$

其中：

$PBP_{\min}$ = 以产品为润湿液的泡点，最低值（最低有效的以产品为润湿液的泡点）

$WBP_{\min}$ = 以水为润湿液的泡点，最低值（用于细菌截留测试的过滤器的最低的以水为润湿液的泡点）

PBP_{avg} = 以产品为润湿液的泡点的平均值

WBP_{avg} = 以水为润湿液泡点的平均值

7.2.1.2 泡点统计法

由于对以水为润湿液的泡点的确定具有差异性，可采取统计评估。应对所选择的方法提供原理加以说明。

根据学生的 t 分布，选择适当的单侧 t 值的百分点和置信水平作为相应的自由度。该值将用于计算“校正后的以产品为润湿液的泡点”，并将其作为产品过滤的较低的可接受泡点。这些数据包括测量的差异性以及过滤器、过滤器批和产品批的差异性。

这些差异性的来源也包括在内，因为它们都会影响以产品为润湿液的泡点的测量。

【等式 1a】

$$CPBP = PBP_{\min} - (t_{\alpha, df})s$$

其中：

$CPBP$ = 校正后的以产品为润湿液的泡点（用于生产过滤器的泡点限度）

$PBP_{\min}$ = 以产品为润湿液的泡点，最低值（最低有效的以产品为润湿液的泡点）

$t_{\alpha, df}$ = 学生的 t 分布值表格，与阿尔法和自由度的置信水平相关

s = 标准偏差

附录 C 包含一个校正后的以产品为润湿液的泡点范例

7.2.2 以产品为润湿液的扩散/ 顺流测试

按以下两步确定以产品为润湿液的扩散/顺流测试规范：

- 测试压力的确定
- 在任意两种液体（例如产品和水）中的扩散/顺流测试值的比例的确定

使用以下公式计算以产品为润湿液的扩散/顺流测试的测试压力：

【等式 2】

$$TP_{PW} = MTP_{WW} \left(\frac{PBP_{avg}}{WBP_{avg}} \right)$$

其中：

TP_{PW} = 测试压力，以产品为润湿液（随着表面张力的变化而变）

MTP_{WW} = 生产商的测试压力，以水为润湿液（或其他测试溶剂）；参见附录 B

PBP_{avg} = 以产品为润湿液的泡点的平均值

WBP_{avg} = 以水为润湿液的泡点的平均值

按以下方法确定以产品为润湿液的扩散 / 顺流限度：

• 在过滤器生产商指定的测试压力下在过滤器装置（只要能够准确确定液流就可使用这种小型仪器）上重复几次以水为润湿液的泡点的扩散 / 顺流测试，干燥过滤器并在上一步确定的测试压力下重复进行以产品为润湿液的扩散 / 顺流测试

- 使用以下公式计算扩散/顺流测试限度：

【等式 3】

$$DFL_{PW} = DFL_{WW} \left(\frac{DF_{PW}}{DF_{WW}} \right)$$

其中：

DFL_{PW} = 扩散/顺流限度，以产品为润湿液

DFL_{WW} = 扩散/顺流限度，以水为润湿液

DF_{PW} = 扩散/顺流，以产品为润湿液

DF_{WW} = 扩散/顺流，以水为润湿液

扩散/顺流比例的确定取决于测试气体在这些液体中的扩散常量和溶解系数，而不是液体与过滤器的相互作用。因此，对于扩散/顺流测试而言，可使用一个过滤器（或更多），在参考液（如水）中重复多次测试并说明在测试结果中的潜在差异性，之后对以产品为润湿液的过滤器重复测试。扩散值受测试气体在润湿液中的溶解性和它通过润湿的过滤器时的扩散常量的影响。

7.3 自动化的完整性测试用具

有些人工完整性测试方法要求下游操作，但这会威胁到系统的无菌性。自动化的完整性测试用具从过滤器的上游进行测试，避免了下游污染的风险。使用这些用具确保了在过滤器的完整性测试中不会威胁其无菌性，且比人工测试更具优势。（36）具体如下：

- 通过压力转换器或流量计时的灵敏度增加
- 将操作员的可变性降到最低
- 结果一致
- 自动记录结果
- 软件安全性
- 确保了系统的无菌性（仅在上游连接）

按照 7.5 的描述应对自动化的完整性测试设备加以确认，包括硬件和软件。

7.4 大的、多滤筒外罩中的过滤器完整性测试

扩散/顺流或泡点测试可用于测试大型或小型过滤器装置。但是，随着累计数量增加，在大型装置（例如，大于 30 英寸的过滤器或多滤筒）中出现的扩散流可减少这些完整性测试在实际中的适用性。对于特定工艺应对多种完整性测试方法（如设计的测试系统或扩散测试）进行验证。

测试多个滤筒的一种方法是得出一个装置特定值，该值低于线性的增加限度。开展风险评估证明该方法的适用性。如果装置的扩散气流超过了校正限度，可对过滤器进行单独测试以确认其完整性。

以下是进行泡点和扩散/顺流测试时应考虑的事项：

- 若在多筒装置中接近最小泡点压力，总的累积扩散流可掩盖个别边缘不完整的过滤器组件的泡点转换。所观察到/测量的装置泡点可能比最低泡点的滤筒的泡点高，这有可能导致无法探测出不完整的过滤器而使其通过。
- 在扩散/顺流测试中，在指定压力下，多筒的总的累积气流也会掩盖个别不完整的过滤器的升高的气流。通过在装置中（线性增加的限度）增加个别组件的最大扩散流限度可得一限度值，总的扩散流

仍可以低于该限度值。这也可能导致无法探测出不完整的过滤器而使其通过。

7.5 完整性测试仪器的确认

对完整性测试仪器的确认与对其他工艺测试设备的确认相似。对完整性测试仪器的确认从仪器开发开始，一般由仪器生产商开发仪器。仪器生产商还进行设计确认和仪器开发文件记录。这些文件都包含在过滤器用户的确认文件包内。设备确认应涵盖仪器的主要功能；但是，它不可能涵盖所有的功能及构型。因此，风险评估应包括对关键功能的评估，例如：

- 测试方法是仪器的一个主要功能
- 探测错误条件和信息
- 正确数据输入和输出的数据处理，避免错误词条
- 对测量值本身的确认（准确性和限度）

典型的确认活动可包括：

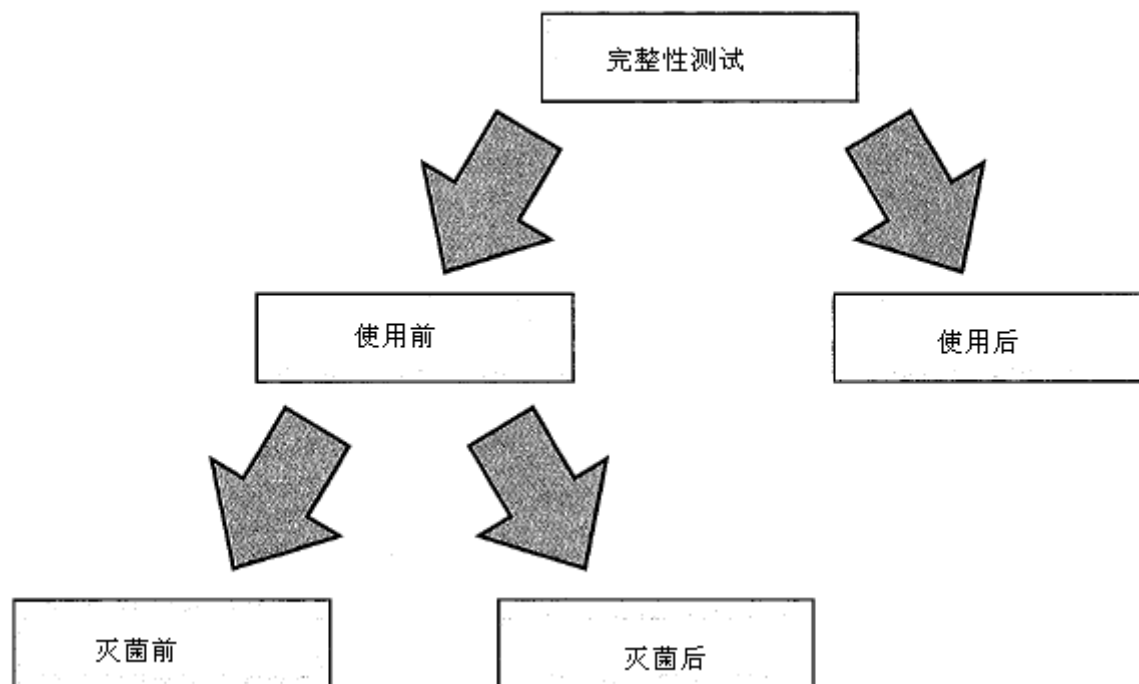
- 软件评估—测试参数、测试方法、设计设备和测试
- 设备灵敏性评估
- 设备的启动
- 设备的校准
- 开展测试
- 完整性测试性能评估（泡点、扩散/顺流、压力保持）
- 其他功能测试（容量的确定、失败模式、排除无效词条）
- 测试打印输出评估
- 电脑软件评估
- 密码保护
- 辅助功能评估（时间、时钟、存储器、清洗）

应使用相关的校准标准对用于测量压力和 / 或气流的完整性测试仪器进行校准，并根据当地规定产生记录。

7.6 何时测试除菌过滤器的完整性

若过滤器的目的是为了灭菌，则应在过滤前后进行完整性测试（参见图 7.6-1）。根据实际的工艺要求来判断是否在线测试过滤器。不同的区域对过滤前和过滤后的完整性测试的规定也有所不同。（34，35）一般来说，过滤前和过滤后的完整性测试的目的是不同的。

图 7.6-1 完整性测试选项



过滤前的完整性测试模拟在细菌截留研究中使用的测试条件，并且测试值与从这些研究中获取的完整性测试数据相关。可在灭菌前进行完整性测试，但最好在灭菌之后进行。灭菌前的测试证明已经正确地将一个孔径适当的、完整的过滤器安装在外罩上。灭菌后的完整性测试不但能提供相同的信息，而且进一步地表明过滤器是否在灭菌过程中受到损坏。应采取措施确保在进行灭菌后的完整性测试时保持系统下游无菌。

过滤后的完整性测试可探测在过滤期间过滤器是否泄露或穿孔。在过滤期间由于大量微粒拦截引起的多孔性变化或当最大的孔被堵塞时出现明显的泡点变化都会对过滤后的完整性测试值产生影响。

(37) 堵塞或流动率减弱可引起这些变化。过滤器的润湿特点的变化也会影响完整性测试值。万一有气孔出现严重堵塞或大的气孔堵塞，重要的是知道过滤器的过滤前的完整性测试值以确定这些现象的影响性，如有。流动率大幅衰减或压力增加以保持流动可证明这些情况。万一在过滤期间过滤失败，这些变化不会影响过滤后的完整性测试结果。然而，在过滤器多孔性或最大气孔堵塞上的重大变化可潜在地掩盖膜的缺陷。如果在过滤前就存在这些问题，则滤出液可能是非灭菌的。扩散流的下降和泡点的增加可分别表明多孔性的下降和最大气孔的堵塞。

7.6.1 使用前开展完整性测试的注意事项

除了在使用后进行完整性测试之外，可在使用前进行完整性测试，在灭菌前或灭菌后测试，正如图 7.6-1 中所描述的。在外罩中在线测试过滤器是最佳选择；但是，有时考虑到工艺的需要，也要进行离线测试。灭菌前的完整性测试可证明过滤器已经安装好，是使用前的必要步骤。风险评估可确定其效用。

在灭菌后进行完整性测试时，应注意不要损害其无菌性。在测试之前，应使用液体冲洗过滤器将膜润湿。在无菌条件下应收集通过过滤器的润湿液。在过滤器的上游进行加压和测量，测试中的过滤器为无菌障碍物。

对于串联过滤器的安装，首先应对第一个过滤器润湿（之后应收集润湿液）并测试。如果该过滤器失败，应测试第二个过滤器。这将更加复杂，因为需要保持两个过滤器之间的空间无菌（测试气体应无菌）。如果要通过第一个过滤器测试第二个过滤器，第一个过滤器应允许有气流自由通过（超过

泡点，将液体从最大的气孔驱除），避免影响测试。

以越过滤膜的压差为基础进行过滤器测试；因此，应将下游端向大气敞开。如果不能达到这一点，下游端应足够大以避免压力增强，或对下游压力进行控制，如果压力明显增大，则测试失败。

7.6.2 过滤后的完整性测试的注意事项

过滤完成后，应及时进行完整性测试。产品残留不能在膜上变干，如果可能去除（使用后使用适当的液体对过滤器冲洗）。如果不能达到这一点，应在冷藏条件下储存过滤器以避免微生物生长。如果在完整性测试之前已经冷藏了过滤器，应使其与大气温达到平衡，之后立刻进行测试。在完整性测试完成并回顾测试结果之前不能丢弃过滤器。应对存储条件和持续时间进行确认，确保它们不会对过滤器的完整性产生副作用。

7.6.3 串联过滤

经验证，如果一个过滤器能够达到无菌效果，则使用之后，单个的除菌过滤器必须成功通过完整性测试。在这些工艺中，串联过滤是一个工艺要求，经验证后能够达到对特定产品灭菌，使用后所有在过滤器行列中的除菌过滤器都能成功通过完整性测试。由于第一个过滤器的无菌下游可能受到损坏，在灭菌后确立串联中的任一过滤器在使用前的完整性具有一定的难度。过滤器生产商已经开发了各种方法对此进行说明并提供建议。

由于主要的除菌过滤器具有失败的可能性，为了防止产品丢失，如果在过滤器序列中放置附加的除菌过滤器，除非主要的除菌过滤器失败，否则不要求对这个附加的过滤器开展使用后的完整性测试。如果主要过滤器失败，第二个或多余的过滤器必须成功通过使用后的完整性测试。（注意：过滤器序列中的主要过滤器应当是序列的最后一个过滤器。）

对于要求连续进行完整性测试的工艺（例如，对两个过滤器连续灭菌），必须对每个过滤器单独测试。应采取预防措施来维持两个过滤器之间的液体通道的无菌性。这包括对使用除菌过滤器从第一个过滤器排出完整性测试气体、并将用于完整性测试的测试气体引入第二个过滤器。为了测试第二个过滤器，它与第一个过滤器之间必须有一个阀门。关闭该阀门可隔离两个过滤器。在第二个外罩中的完整性测试端附加完整性测试软管，照常对第二个过滤器进行完整性测试。如果按照这个方法操作，所有操作都需无菌，并且用于测试的气体应经过过滤器除菌以防止污染两个过滤器之间的连接线路。在除菌期间所有的阀门应完全敞开，允许蒸汽穿透。

7.7 失败分析/故障解决

如果除菌过滤器没有成功完成完整性测试，它可能受到损坏，但是也有其他的失败原因包括错误装配（不完全密封）和不完全润湿（参见 7.7.1）。应在文件中记录过滤器失败调查和再测试方法。

为了区别过滤器损坏和可能的测试问题或人工制品，可采取以下措施；

- 选择适当的完整性测试
- 使用了正确的测试参数
- 使用了正确的润湿液和润湿方法
- 测试系统没有泄露
- 过滤器装置温度稳定，在测试过程中符合标准（例如隔热效应*）
- 对设备进行了合理的校准
- 合理装配了测试结构且运转正常
- 安装了正确的过滤器

*注意：隔热效应是当测试气体进入外罩时的快速扩散，这可引起制冷效应，使得气体在外罩中压缩。这种隔热制冷效应能够导致错误的完整性测试失败，因为在测试时间之外，随着时间的增加，扩散/顺流将持续降低。为了克服这一点，需对这些系统延长稳定和测试时间。

为了证实纠正措施有效，可采取以下再测试措施：

- 按照规范重新润湿过滤器，重新测试（参见图 7.1-1 的第一步）

如果过滤器完整性测试再次失败，可采取如下措施：

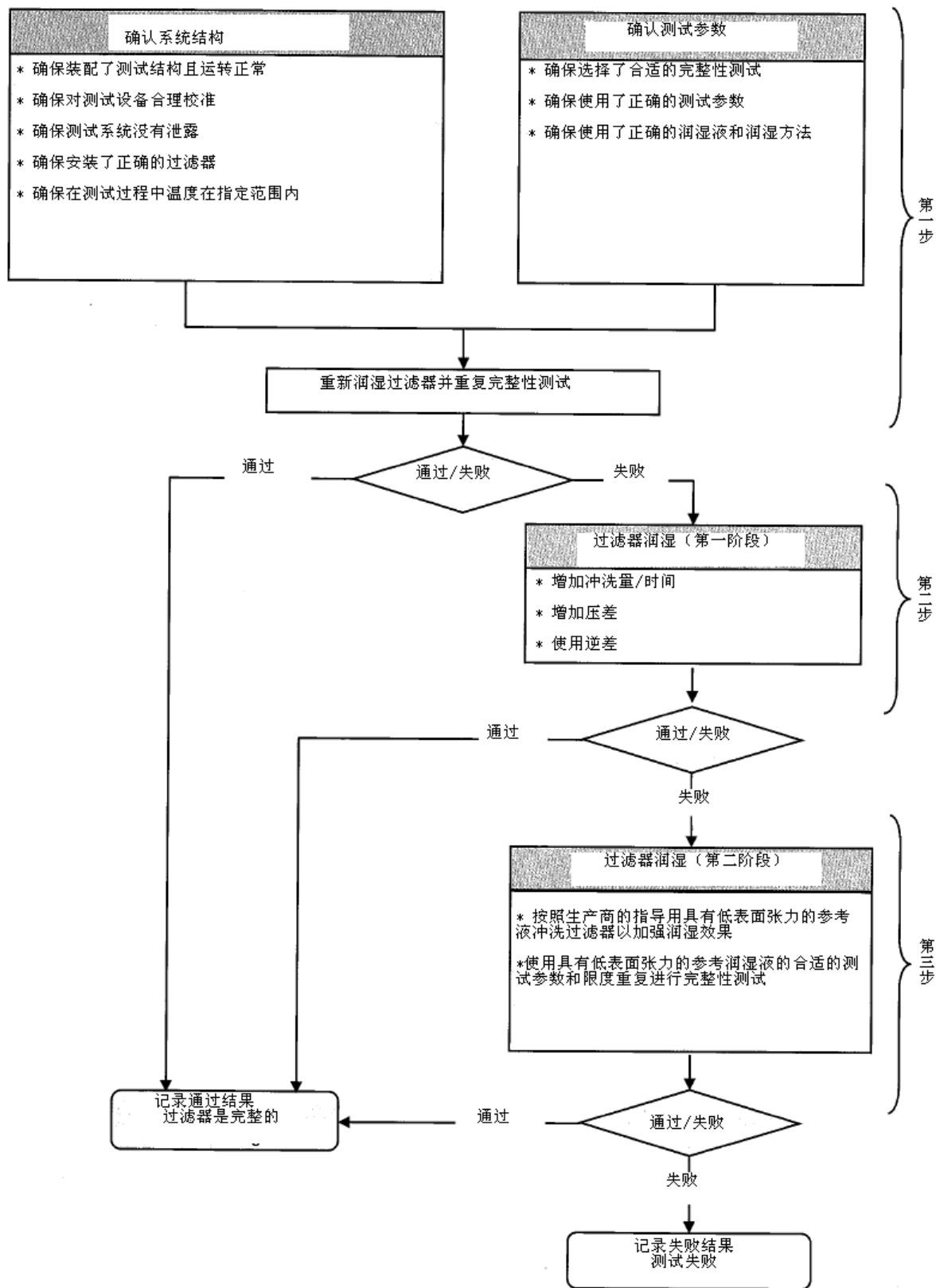
- 通过增加冲洗量/时间、增加压差和/或使用逆压来加强润湿条件（参见图 7.7-1 中的第二步）

如果过滤器完整性测试再次失败，采取如下措施：

- 在表面张力较低的参考液上进行完整性测试来评估独立于过滤器完整性之外的过滤器的可湿性变化（参见 7.7-1 的第三步）
- 如果使用参考液仍然失败，则过滤器没有通过测试。

若在进行失败分析过程中的任一点上过滤器通过了完整性测试，则认为该过滤器是完整的且能够产生无菌液。在图 7.7-1 中提供了一个判断树，它可用于对完整性测试失败进行评估。

图 7.7-1 完整性测试失败分析判断树



7.7.1 润湿不充分的失败分析

一般来说，过滤器完整性测试失败是由于对过滤器的润湿不充分。不完全润湿可能是由于没有对所有气孔进行充分冲洗加以润湿、吸收了疏水性污染物，或是由于存在能够改变滤膜的表面润湿特点的其他配方成分。润湿特点的变化能够影响完整性测试性能。例如，管道材料可滤入产品流中而被过滤膜吸收，从而影响其润湿性质，导致完整性测试失败。

为了获取合理的完整性测试结果，应对过滤器的多孔结构完全润湿，因为完整性测试测量的物理性质根据润湿液层的气流而定。滤膜的润湿可受到以下因素的影响：

膜聚合体：有些聚合体比其他更容易润湿，这取决于膜材料的关键表面张力。

孔径：孔径越小，就越难对孔润湿。

润湿液：有些润湿液可与聚合材料发生反应。

产品残渣或污染物：产品残渣或污染物能改变膜聚合物的亲水性，抵制润湿液或较低的表面张力。

压力条件：应根据生产商的压力建议将膜完全润湿。

温度条件：温度影响润湿液的表面张力。

除了以上内容之外，生产商的使用说明中也许没有对能够影响完整性测试的工艺和使用因素加以说明。7.7 中的故障解决方法和 7.7-1 中的判断树可用于评估完整性测试失败。附件 D 中提供了其他有关故障解决的信息。

8.0 过滤器的灭菌

成功的除菌过滤工艺的一个主要部分就是过滤装置的无菌性。过滤器的灭菌涉及到理化条件的使用，在该条件下，如果没有进行合理灭菌，滤膜和组件容易受到热、机械、化学或物理损坏。过高的温度、高的压差或构建材料的降解都会导致过滤器损坏。因此，建议按照生产商的建议对过滤器灭菌，并且对每个灭菌工艺的用途和其对过滤性质的影响进行验证，例如，稳定性、萃取物和滤出物。在灭菌后开展完整性测试能够证实在灭菌过程中没有损坏过滤器。

8.1 蒸汽灭菌

最常见的灭菌方法是在压力下进行蒸汽灭菌。通常在高压灭菌器中或原位（称为在线灭菌）完成。由于滤器的塑料部分的传热性能很差，过滤结构上的孔洞形成的很大的空体积能滞留空气并使蒸汽的穿透路径崎岖曲折，滤器材质的稳定性受到上升的温度的影响等原因，滤器的灭菌过程很复杂。蒸汽灭菌验证研究应能说明经过灭菌周期能够得到的非灭菌概率 $\leq 10^{-6}$ 。（38）

在设计任何过滤器的灭菌工艺时应谨慎考虑蒸汽灭菌参数。关于温度和压力限度的更多信息，可参照过滤器生产商的说明。

8.1.1 高压灭菌

生产商在至少 121℃ 的温度下，有时可达 130–135℃，对大多数的除菌过滤器的蒸汽灭菌性能进行确认。高于此温度会使许多用于过滤器构造的塑料不稳定，且会影响过滤器的物理完整性或增加滤出物的含量。

用于高压灭菌的过滤器装置的准备很关键。应使用适当的微生物屏障来保护无菌过滤器组件，避免灭菌后的再次污染。然而，该屏障必须允许气流通过过滤器，在灭菌过程中进入过滤器进行灭菌。重要的是确保过滤器的入口和出口敞开，以避免在灭菌过程中压差过大。包裹物品的包裹材料足够即可来保护在饱和蒸汽和空气的自由装换过程中关键表面不受损坏。应尽量减少灭菌带的使用。在灭菌过程中需对过滤器合理支撑，避免滤器变形。在开发高压灭菌周期过程中，过滤器的用户应参照厂商说明书。可以考虑缓慢的排放（例如：液体）周期，避免在冷却阶段对过滤器的压差过大。灭菌周期结束后应立即取出过滤器，防止腔内的热汽的氧化作用使其受损。

在高压灭菌过程中遇到的一个困难是空气的去除。在灭菌周期的初始阶段，使用一系列的真空和蒸汽净化循环可有效去除空气。为了优化空气去除和蒸汽穿透，较大的过滤器装置要求对灭菌参数进行调整，特别是在预真空阶段。(39) 在灭菌周期内，应调整过滤器以排除冷凝物。

8.1.2 在线灭菌

在线灭菌方法(SIP)用于对外罩中的过滤器灭菌，外罩必须能承受 15-30psig (1-2 巴) 的蒸汽压力。除了高温聚酯以外，例如 **polyetherimide**，带有聚丙烯或聚酯外壳的一次性滤囊不适用于原位灭菌。

由于压差很关键，应在过滤器的上游和下游安装压力表。由过滤器生产商确定用于每类过滤器外罩或装置的高温，在高温下不应超出压差限度。自由排水装置的缺少和阻塞的蒸汽流可引起高压差。为了防止对润湿的过滤器造成损害，应在低压力下在顺流中引入蒸汽，对过滤器加热，直到液体蒸发完并形成蒸汽流为止。要达到这一点，可在灭菌之前打开上游排气口和外罩的排水装置，使蒸汽对过滤器加热并使润湿液蒸发。一旦发现下游压力增加，可关闭部分排气口和排水阀来增强上游蒸汽压力至灭菌所需压力。另外，可对系统加以设计，从过滤器的两边引入蒸汽，这样可避免蒸汽压差过高。

在 SIP 工艺的冷却阶段，关键的是空气或其他适当的气体保持正压。如果过滤器的上游的冷却速度大于滤芯的冷却速度，则会出现过大的逆向压差。气体冷区比液体冷却好，因为后者会产生热冲击，对过滤器造成损坏。(40, 41)

8.2 辐照灭菌

过去将含有微球菌 *radiodurans* 或孢子 *Bacillus pumilis* 的生物指示剂用于对辐照灭菌的验证。现在，常用的辐照灭菌工艺是伽玛辐照和电子光。可通过放射量测定法使用生物负载对伽玛辐照灭菌进行验证 (42-47)

有些用于过滤器生产的聚合体对辐照灭菌的耐受力有限。过滤器可由对辐照具有耐受力的材料或聚合物构成，这种聚合物内含有抗氧添加剂，它可以保护聚合物不受过多的由辐照引起的降解。和所有的灭菌方法一样，需对辐照灭菌进行验证来确定无菌性和稳定性。

这种灭菌方法有许多优点：无菌保证水平高、滤器中不存在残留气体、滤器是干燥的、滤器上的包装材料能在最大程度上降低灭菌工艺对过滤系统的影响；但它也有缺点：缺少与高剂量之间的过滤器相容性，且使用年限有限。对以前经过伽玛辐照的过滤器的蒸汽灭菌会增加萃取物和滤出物，且可导致过滤器的完整性受损。

8.3 气体灭菌

最常用的灭菌气体是乙撑氧，可在 100% 的浓度下使用或在载气中稀释使用。除了使用乙撑氧作为杀菌剂所带来的环境影响之外，还有一些安全因素，例如可能形成的 2-氯乙醇和乙二醇产物以及环氧乙烷本身都可能滞留在滤器中。要想使用乙撑氧对过滤器成功灭菌，过滤器应是干燥的、且对其的包裹可使得水蒸气和气体自由进入过滤器。在灭菌之后，包装的设计也应有利于残留气体和其他不需要的副产品的去除。

影响气体灭菌的参数有预处理因素、气体浓度、相对湿度、温度和时间。(48) 由于致死性与灭菌参数的相互关系间没有明确的关联，生物指示剂的破坏是进行验证和工艺监控的最佳方法。*Bacillus atrophaeus* 孢子为该灭菌方法的指示剂。

8.4 过滤器的再灭菌

许多除菌过滤器能够承受多个高压灭菌或在线灭菌周期，以证明其耐用性或为了达到过滤器用户的再过滤要求。由于累积的剂量效应，多个伽玛辐照灭菌周期通常不适用。对辐照灭菌后的过滤器进行高压再灭菌也不太可能。再灭菌工艺的适用性应由过滤器生产商来确认。

若选择了除菌过滤器的再灭菌，过滤器的用户应确保再灭菌工艺和再灭菌周期的数目不会对过滤器或产品产生反作用。应对包括灭菌条件在内的再灭菌、灭菌周期的数目和累积的灭菌次数进行验

证。

在对单个批次加工之后应定期更换除菌过滤器。但是，如果可以重复使用，包括完整性测试在内的无菌过滤器验证、细菌挑战和清洁应将待灭菌批次的最大数目结合起来。

9.0 一次性系统

一次性过滤系统由滤囊、管道系统、装配、袋和各种无菌装置组成。一次性过滤系统比传统的金属外罩具有的优势更多，它们包括：

- 能够预先灭菌
- 设置时间减少
- 无需清洁
- 无需清洁验证
- 没有交叉污染的风险
- 无需维护过滤器外罩
- 由于是封闭系统，减少对操作人员的照射

确认数据只用于装置的组件，由于工艺之间的环境、工艺和液体条件不同，应在具体应用中对装置本身进行确认。

9.1 滤囊

滤囊由预先安装好且封闭在塑料外罩（外壳）中的滤芯组成，它结构紧密且重量相对较轻。一次性过滤器的构型、设计和尺寸多种多样。滤囊的表面积范围为 100cm^2 - 3m^2 。最常用的小型过滤器是在线式构型。大型的滤囊有在线式的和 T 型的，这与不锈钢过滤器外罩相似。使用了一次性滤囊就无需购买、摊销或维护不锈钢过滤器外罩和相关设备。使用一次性过滤器可以减少操作成本和清洁验证支出。另一个优点是将操作人员与潜在危险品的接触机率降至最低。

9.2 用户要求规范

用户要求规范对一次性系统的设计非常有用。滤器用户应详细了解所有工艺操作参数来明确具体装置的要求。某个组件是否适用取决于产品和工艺要求。通常用户要求规范包括以下内容：

- 流量
- 压力条件
- 温度条件
- 构造材料
- 过滤器（孔径，面积）
- 产品量
- 使用工具
- 取样要求
- 系统构型
- 液体性质
- 完整性测试方法和需要
- 文件记录要求

除了第七部分中描述的完整性测试事项之外，使用一次性系统时应考虑以下几点：

- 润湿后使用气体对过滤器的上游加压
- 需要下游的通风过滤器提供气流

- 如有需要，设立一个可以从系统中无菌去除润湿液的机制
- 使用亲水的排水滤器和一个单独的疏水的通风滤器
- 使用亲水/疏水的组合通风滤器

注意：若使用单独的过滤器，可以用水在原位对二者进行完整性测试，而对于组合过滤器就只能用酒精进行离线测试。

9.3 组件和系统确认

应对组件和装置的完整性和耐用性进行确认和验证。厂商大多情况下仅对组件进行严格测试。这些测试包括通常在最差情况下开展的多个物理和化学测试。有必要根据滤器用户的工艺来确认装置的耐用性。

9.3.1 确认测试

由一次性系统组件根据组件本身的特点进行测试。对每个组件都会列一个测试目标清单，在工艺中使用之前应达到这些目标。测试数据应用作产品放行标准。

这些测试包括：

- 生物相容性/毒性
- 内毒素
- 萃取物
- 气体的渗透性
- 效果
- 泄露
- 最大可允许的操作压力
- 最大/最小温度条件
- 湿度的渗透性
- 非特定性吸收
- 微粒
- PH/传导性
- 使用年限
- 无菌性或灭菌工艺验证
- 张力
- 密封性（49）

9.3.2 工艺和功能性测试

在厂商的规定条件下开展 9.3.1 中列出的确认测试。要求在用户的工艺和环境对组件装置进行确认。最好使用产品或模拟（替代液）溶液在实际的工艺条件下进行确认。一次性组件或装置应达到工艺和法规要求。验证操作应保证组件/装置正常运转，且不会对产品特性产生反作用。

10.0 附录

附录 A

扩散流理论

大家都明白需对扩散流理论进行全面的探讨，这可参照参考文献。（31，50-53）。本文仅提供了如下内容以供参考。

测试完全润湿的滤膜的完整性时，要将重点放在扩散流的定量分析上。在压力很低的条件下，实

验气体的运动完全符合扩散定律。当测试气体的扩散流的压强为大气压强时，可以得到最简单的测试压强的函数，如下所示：

[等式 4]

$$N = \frac{DHP}{L}\Phi$$

其中：

N= 测试气体的扩散量

D=从润湿液中逸出的测试气体的扩散率

H= 测试气体在润湿液中的溶解系数

P=实际压差（在环境条件下则为压力表的读数）

Φ = 结构的总孔洞率

L= 润湿层的厚度（经“曲折”因子校正的膜的厚度）

摩尔流量可用单位时间内通过单位面积的分子数量表示。当在环境大气压和温度条件下测定摩尔流量时，可将气体分子转换成体积单位的形式（ml/min 或 cc/min）。由于润湿液、测试气体、滤膜厚度、孔隙率和面积都是固定的，可得到如下的扩散流的体积表达公式：

[等式 5]

$$F = K_1 P$$

其中：

F= 测量容积的扩散流

K1= 均衡性常量

P= 实际压差（在环境条件下则为压力表的读数）

要注意的是若气孔内充满了润湿液，则气体的扩散量不受实际过滤器的孔径的影响。等式 5 反映了在扩散流和实际测试压力之间存在线性关系。当测试压强大于气体取代润湿液所需的压强时，这种线性关系就消失了。一旦达到了最大气孔的泡点压力，除了扩散流之外，还会出现块状或粘性的气流。通过孔洞的测试气体的粘性流符合牛顿的粘性运动定律，而且还能用根据 Hagen-Poiseuille 公式建立的流体在圆柱形管道中的流动模型来解释。

[等式 6]

$$Q = \frac{\pi P d^4}{128 \mu L}$$

其中：

Q= 测试气体的体积流速

ΔP = 实际压差（在环境条件下则为压力表的读数）

d = 孔洞的毛细管直径

μ = 测试气体的粘性

L = 测试气体运动至下游侧所必须经过的距离，或穿越滤膜上润湿的孔洞所需经过的距离

根据圆柱形毛细管作用的拉普拉斯方程，粘性流体通过某指定孔洞的压强可用下面的“泡点公式”计算：

[等式 7]

$$P = \frac{4k\gamma\cos\Theta}{d}$$

其中：

P= 某个气孔敞开所需的压差

k = 孔洞形状的校正因子

γ = 润湿液的表面张力

$\cos \theta$ = 液体和膜之间接触（“润湿”）角度

d = 孔洞直径

等式 7 体现了孔洞直径和使气体自润湿液逸出的测试压强之间的反比例关系，它不仅反映了不同的润湿液对该过程的影响，而且也反映了润湿液与滤器材质之间的相互作用。当润湿液和滤膜表面的化学物质一定时，上面的等式可简化为：

[等式 8]

$$d = \frac{K_2}{P}$$

其中：

d=最大气孔的直径

K_2 =均衡性常量

P=某个气孔敞开所需的压差

K_2 为最大气孔形状的校正因子，也是指定的滤膜/液体组合的润湿特点的校正因子，它是一个常数。在此基础上，可根据经验确定泡点与指定污染物的截留能力之间的关系。

图 7.1-1 中的延长的完整性测试能够最好地对扩散流测试理论加以总结，其中润湿的过滤器的气流性质为实际压力的函数。测试压强较低的时候，图形为直线，对应的是等式 4 或 5 描述的扩散流；而压强较高时的较为陡峭的曲线部分表示此时粘性流为主要的运动机制。由于较大的孔洞中没有润湿液，扩散流向块状流的转变（扩散流加上粘性流）反映了孔径分布的最大值。将测试压强代入用等式 8，可以计算膜的最大孔洞的相对尺寸。

附录 B:

非破坏性物理完整性测试方法

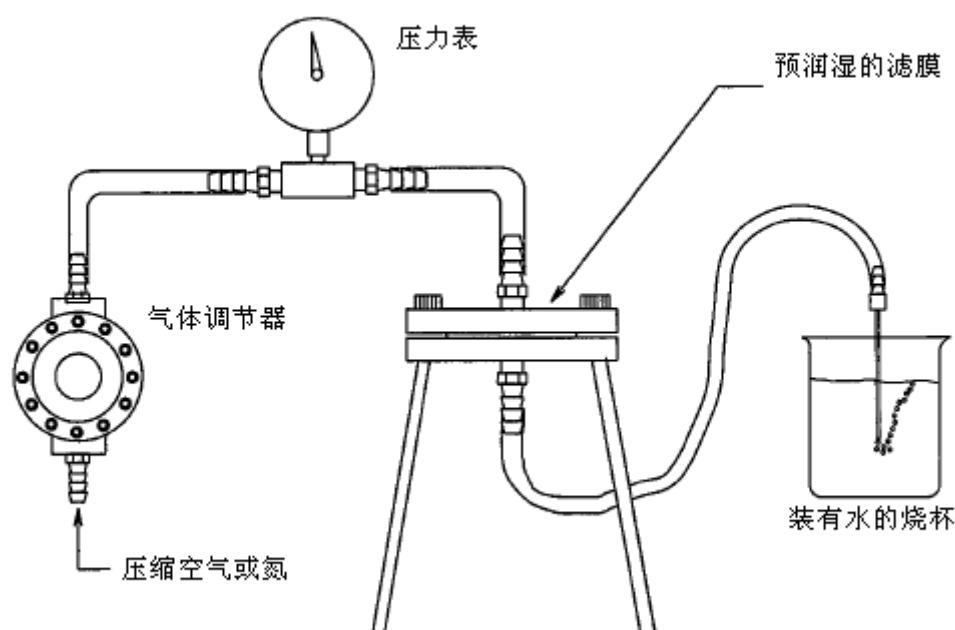
泡点测试

进行膜测试的前提是膜孔具有毛细管的多重性，并且了解在表面应力和其他因素的作用下液体可存在于毛细管中。将液体从气孔中排出所需的最低气压是孔径的直接作用结果。泡点测试用于确定大

量测试液体流通过膜上的最大气孔时所需的压力。由于所观测的泡点是润湿液表面张力、接触角度、气孔形状和孔径的函数，对每个膜聚合物/表面化学、结构、润湿液组合、方法、设备和表面积来说，其结果是特定的。而泡点是最大气孔的表现形式，所以不能直接使用泡点计算气孔直径。泡点测试也不能表明最大气孔的数目，最大气孔会影响细菌截留率（如果生物比气孔小）。

在气体压力下将润湿的过滤器膜放在上游处进行人工测试。将膜的下游处的管道放在液体中浸泡。此时在压差下可观察到持续的泡沫流或出现液体转移，该压差即泡点。进行人工泡点测试的常用测试设备在图 B-1 中列出。

图B-1 常用的人工泡点测试设备



对于盘式过滤器和其他表面积小的膜过滤器来说，人工泡点测试可用于视觉观察，是对脱落膜的质量保证测试。泡点测试可探测微小缺陷和不合规格的气孔，可将其与细菌截留测试联系起来。直到越过膜的扩散流掩盖了通过气孔的液体的流量并替代润湿液为止，对于具有较大的表面积的过滤器来说也是一个可靠的完整性测试。

进行人工泡点测试需考虑的事项：

- 应一步步地缓慢增加压力；
- 在压力增加的每一步都要稳定压力。如果压力增加速度过快，可能会超过真正的泡点值。只有重新润湿膜后才可重复测试。
- 将与下游的连接可能降到最低，避免与下游管道连接。
- 检查系统漏洞。
- 在大量空气流动时清楚地识别泡点。最常见的失误是错误地识别不是由气流产生的泡沫。有些泡沫是由扩散流在润湿的膜上扩散引起的。空气的自由流动只是迹象，并不是第一个泡沫产生。

- 人工泡点测试结果受到主观因素的影响，因人而异。因此操作者在培训后才能操作和解释测试结果。
- 将上游容量降到最低。如果上游容量过高，则每次压力升高时所需的灭菌时间更长。
- 将温度控制在要求范围内。

测试特点

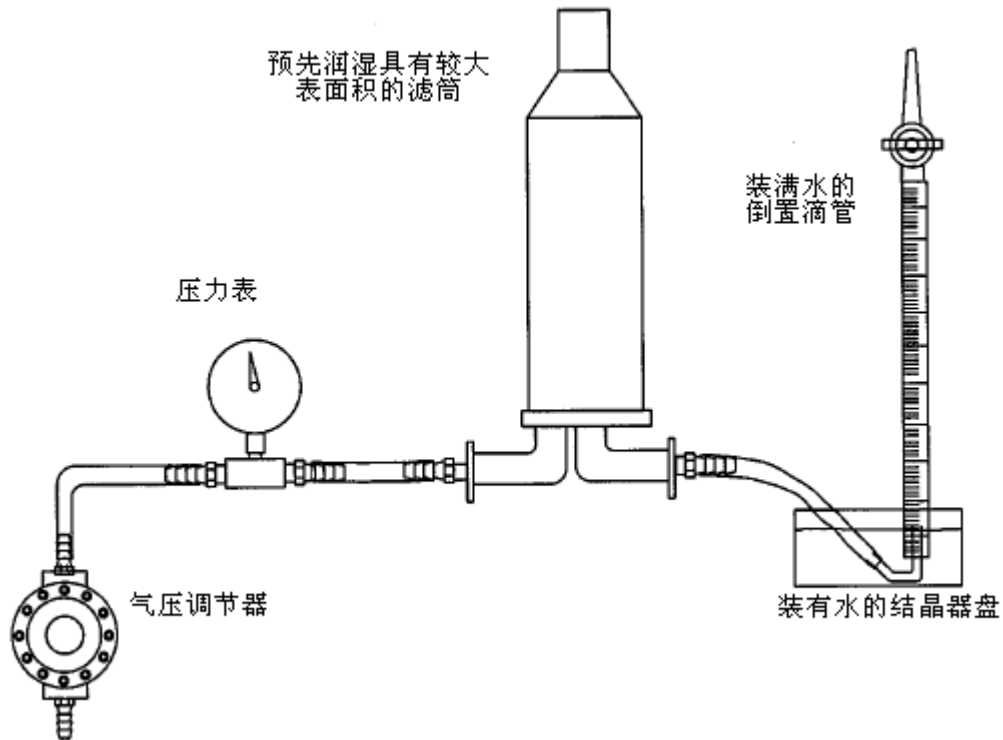
- 快捷（稳定时间短）
- 与膜孔径有直接联系
- 便于人工操作，小面积过滤器由受过培训的人操作
- 易于在细菌截留和物理完整性测试值之间确立联系
- 如果低于泡点的扩散流明显，对于膜面积大的系统，其感应性受限
- 人工方法要求在下流无菌操作

扩散/顺流测试

该测试方法常用于表面积大的膜过滤器系统，例如附带多个滤芯的折叠过滤器系统。在压力下在润湿的膜过滤器中，按照 Fick 扩散规则，气体分子通过扩散过程在低于泡点的压差下穿过充满液体的气孔。过滤器的整个扩散速度与其膜的表面积和测试气体在润湿液中的相容性和扩散率呈比例关系。在表面积小的过滤器中，例如扁平的盘式过滤器，这种气流非常小且无法测量。而在表面积大的过滤器系统中则能够测量，进行完整性测试是很重要的。

扩散流/顺流测试从数量上测量了通过膜和任何敞开的气孔的扩散流的总量。用户应使用厂商推荐的测试方法测试每个过滤器。在恒定的测试压力下可在润湿的膜的下游测量扩散流，或在上游测量需要维持恒定测试压力所需的气流。对膜过滤器操作这些测试，先使用适当的液体润湿过滤器，之后排出多余的液体。对过滤器的上游加压并测量扩散流。图 B-2 对用于扩散流/顺流的完整性测试的测试设备进行了说明，在下游对扩散流测试。可使用适当的气流计来替换用于收集扩散气体的、充满液体的倒置滴管。

图B-2 人工确定扩散流率的常用测试设备



在进行人工扩散流/顺流测试时需考虑的事项：

- 将下游连接可能性和下游容量降到最低
- 避免与下游管道连接
- 检查系统漏洞
- 使用带有适当解析度的容量收集容器
- 使用直径最小和长度最短的下游管道以保证适当的解析度
- 将上游容量降到最低。如果上游容量过高，则必须留有时间使其稳定
- 在测试阶段维持稳定的测试温度
- 在对系统加压后留有足够的平衡时间
- 在厂商的指定压力下进行测试

测试特点

- 在进行人工测试时，膜的表面面积大的系统的灵敏性增加
- 客观地对气流定量
- 与细菌截留有关，在 7.1 中有描述
- 对于温度波动敏感

- 人工测试要求在下游进行无菌测试

压力控制/压力衰减测试

压力控制（或压力衰减）测试间接地对上游扩散流/顺流进行测试。若使用该方法，对过滤器的外罩加压至一个预先设定值，之后与压力源隔离。在一段时间内压力衰减，则可测量通过膜的气体的量。允许范围内的压力下降对于过滤器及系统具有特殊性。该测试与细菌截流率有间接关系。

由于可允许的压力下降对于特定过滤器装置和管道系统具有独特性，计算时应考虑到在特定压力和恒温下的扩散/顺流规范、上游系统容量和测试的持续时间，过滤器厂商没有发布可允许的压力下降值。因此，该测试要求确定系统的上游容量并计算可允许的压力下降值。

对润湿的过滤器施加预先设定的气压，压力控制和压力衰减测试测量了通过所有润湿的气孔的扩散气流（通常是空气或氮气）以及通过较大的未润湿的气孔的大量气流。将气体供应隔离，之后测量在上游的压力衰减。上游的完整性测试在关键液体的应用方面尤其有用，因为可以在不破坏下游系统的无菌性的情况下进行测试。

压力衰减是气流通过过滤器和过滤器系统上游后产生的。压力控制/压力衰减测试将证实整个装备的完整性，包括外壳的密封条。因此，在得出过滤器部件不完整的结论之前需对密封完整性缺失进行失败分析。

如果气压衰减低于最大可允许值，则物理完整性测试成功。如果压力衰减以及伴随的压力下降超过了相关的最大可允许值，则测试失败，且应进行调查（参见 7.7）。

由于测试会受到温度、系统容量和过滤器面积的相互影响，在进行压力控制/衰减测试时，必须保持物理条件恒定。图 B-3 中对压力控制/衰减测试设备进行了描述。通常在过滤器装备的处理之前和灭菌之后进行该测试，在灭菌过滤后重新测试。

在进行压力控制/衰减测试的建议：

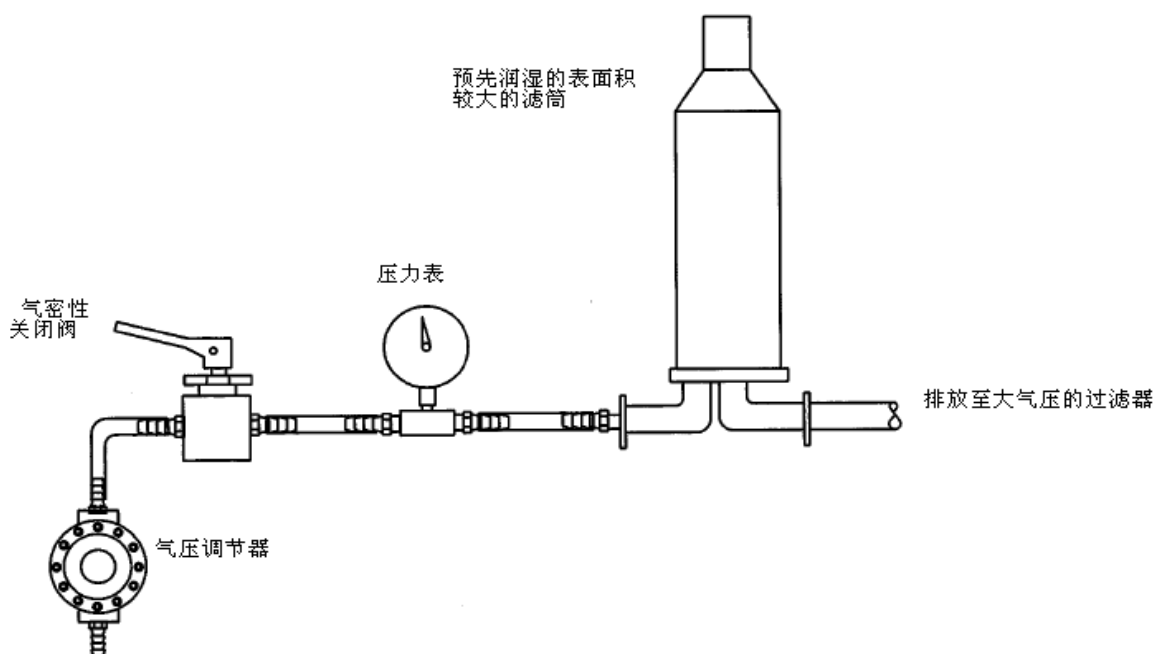
- 系统的上游无漏洞
- 必须对上游容量进行确定或说明，确保计算可允许的压力下降的最大值。建议将上游容量保持最低水平
- 通过过滤器的下游排放口排放至大气中
- 在测试开始之前允许足够的稳定时间；稳定时间随着上游容量和增加的过滤器表面积的增加而增加
- 使用具有一定准确度的压力表和传感器以确定测试过程中的压力下降
- 相对于量表的感应性，如果压力下降速度非常慢，则需要延长测试时间
- 维持特定温度，确保在完整性测试期间温度不会改变。（注意较低的上游容量会导致对温度变化的感应性增加）

测试特点

- 易于操作
- 不需要在下游操作
- 根据 7.1 及以下内容，测试与细菌截留有关

- 随着系统的上游容量上升测试的感应性下降
- 测试的解析度受到所使用的压力感应器的解析度的限制
- 为了保证得到完整性的测试值，必须确定测试的工艺条件，包括温度和用于加压的气体

图B-3 压力控制/衰减测试的常用测试设备



自动化的完整性测试用具

在制药行业可以使用许多自动化的完整性测试用具。自动化的完整性测试部件通过递增的压力控制/衰减测试确定泡点压力值。根据每个用具厂商的运算法则，在升高的压力下进行压力控制/衰减测试，当压力衰变呈非直线时在某些点上识别泡点。自动化的完整性测试部件通过两种方式确定扩散/顺流值，要么通过在指定测试压力下测量压力控制/衰减并使用预先设定的过滤器装置的上游容量的测量值来计算扩散/顺流值，要么通过使用上游的质量流量计或附加的小容量的系统以维持测试期间的恒定测试压来测量直流，这就无需测量上游容量。

不论采用什么技术来确定过滤器泡点或扩散/顺流，必须根据一套参照方法对自动化的完整性测试用具进行确认。

压力控制/衰减和扩散流/顺流之间的联系

通过第一个敞开的气孔的气流形成之前的扩散流可通过以下等式来表示，此等式源于 Fick 法则和 Henry 法则。

[等式 9]

$$V_s = (M/\rho_s) A_F \frac{D(p_2 - p_1)k}{H_c L}$$

由特定的压差引起的扩散流与过滤器膜的微生物截流率相关。

在非破坏性压力控制/衰减测试中测量的扩散流与破坏性微生物挑战测试之间的关系是每个过滤器培养基和每个过滤器配置验证的目标。

等式 9 表明扩散流与测试压力和大气压的差别之间存在比例关系。由于排出物扩散流的原因，扩散流随着上游容量压力的减小而减弱。

气体等式：

[等式 10]

$$p_2 V_{up} = NRT$$

从该等式中可得每段时间 dt 后的变化状态：

[等式 10a]

$$\frac{dp_2}{dt} V_{up} = \frac{dN}{dt} RT$$

根据 [等式 11]

$$-V_s \rho_s = \frac{dV}{dt}$$

和等式 9，等式 10a 可以写为：

[等式 12]

$$\frac{-dp_2}{dt} \frac{V_{up}}{RT} = \frac{MA_F D (p_2 - p_1) k}{LH_c}$$

因此，[等式 12a]

$$\frac{1}{p_2 - p_1} (-dp_2) = \frac{RT}{V_{up}} M A_F \frac{D}{LH_c} k dt$$

综合简化后结果为：[等式 12b]

$$p_{2I} - p_{2II} = (p_{2I} - p_1) \left(1 - \exp \left[- \frac{RT}{V_{up}} M A_F \frac{D}{LH_c} k (t_{II} - t_I) \right] \right)$$

将等式 9 代入 12b，使用 $p_s = \rho_s RT/M$ ，可得压力衰减（在标准状态下受到容量流的影响）等式：

[等式 13]

$$p_{2I} - p_{2II} = (p_{2I} - p_I) \left(1 - \exp \left[\frac{-(t_{II} - t_I) V_s p_s}{V_{up} (p_{2I} - p_I)} \right] \right)$$

如等式 13 所示，由于过滤器膜的截流率与标准容量流有关，所以要确定标准容量流需测量压力和时间。另外，上游容量必须是已知的，且上游容量的温度必须是恒定的。

等式 9-13 中使用的符号：

AF=过滤器的面积

D=气体/液体系统的扩散常量

H_C=Henry 法则系数

k=膜纠正因子

L=扩散道的长度

N=摩尔

M=摩尔量

P₁=大气压

P₂=上游压力

P₂- P₁=压差

P_{2I}=t_I 下的压力

P_{2II}= t_{II} 下的压力

P_{2I} - P_{2II}=压力衰减

P_{2I} - P_I=使用的测试压力

R=理想的气体常量

T=温度

t_{II}- t_I=使用的测试时间

V_{up}=上游容量

V_s=标准容量流

P_s=标准状态下的气体密度

附录 C

对产品润湿液的泡点值的统计调整

以下范例表明如何计算校正后的产品润湿液的泡点，所得泡点可用作生产过滤的产品润湿液的泡

点规范（参见 7.2.1.2）。

和所有分析测试一样，测量的误差水平与产品润湿液的泡点有关。一系列数据的可变性越高，预测最终泡点的不确定性越高。

为了对在计算产品润湿液泡点中的不确定性加以说明，可以采用本例中所使用的统计评估。对于所选择的统计方法应提供原理加以证明。为了开展统计并计算有价值的平均值，表 C-1 提供了一系列的数据点。从这些数据点上可以确定平均比例来设定生产中的使用规范。该例假设数据来自于过滤器用具的批记录，因此每行数据都代表了过滤前（以水为润湿液的泡点）和过滤后（以产品为润湿液的泡点）所测试的单个过滤器。

表 C-1 在 95%的置信水平上使用单侧的学生 t 测试的范例

以水为润湿液的泡点 (psi)	以产品为润湿液的泡点 (psi)	比率
53.1	43.7	0.823
52.8	43.6	0.826
53.1	43.5	0.819
52.1	42.4	0.814
52.1	42.8	0.821
55.3	46.1	0.834
55.4	46.5	0.839
53.4 (平均值)	44.1 (平均值)	0.826 (平均值)

使用以产品为润湿液的泡点平均值除以以水为润湿液的泡点平均值 (0.826) 来计算比率。

如果从微生物截留测试得出的以水为润湿液的最低泡点规范为 51.5psi, 0.826 与以水为润湿液的最小泡点值相乘可得以产品为润湿液的泡点规范。在这种情况下以产品为润湿液的泡点值为 42.5psi (0.826×51.5psi)。

计算第二栏中的以产品为润湿液的泡点值的标准偏差。标准偏差为 1.587psi。

在 95%的置信水平上计算 n=1 的自由度的单侧 t 值。在该例中 n=7，因此可得 $t_{.95,6} 1.943$ 。

t 与标准偏差 s 相乘可得校正因子 3.084psi (1.943×1.587psi)。

使用以下等式计算校正后的以产品为润湿液的泡点：

[等式 14]

$$CPBP = PBP_{\min} - (t_{\alpha,df})s$$

$$CPBP = 42.5 \text{ psi} - 3.084 \text{ psi} = 39.4 \text{ psi}$$

附录 D

完整性测试问题解决指南

在进行手动完整性测试或使用自动化的测试部件进行测试时会出现问题。下表中的问题解决指南有利于进行失败调查。重要的是要注意自动化的测试装置避免了人的主观性，也更加具有再生性。

在对手动完整性测试进行失败调查时，除了表 D-1 中内容之外还应考虑以下事项：

- 对过滤器润湿不充分
- 不适当的润湿介质（例如用溶剂来代替水）
- 错误的过滤器孔径级别

表 D-1 手动的完整性测试问题解决指南

没有测试压力积累	• 过滤器系统泄露（即损坏的封口、阀敞开、错误关闭的夹钳、损坏的过滤器） • 入口阀设置不适当 • 压力表不运转
泡点失败	• 过滤器受损 • 压力升高过快 • 压力表不运转或没有进行适当校准 • 用户的主观性 • 错误的测试气体 • 过滤器中含有产品液的残留或来自于润湿液的外部物质
扩散流失败	• 过滤器受损 • 用户的主观性 • 错误的测试气体 • 在测试时间内的温度转换 • 测试压力设置不适当 • 稳定时间不充足或测试时间错误 • 不适当的下游测试管道 • 过滤器中含有产品液的残留或来自于润湿液的外部物质
压力衰减失败	• 过滤器系统泄露（即损坏的封口、阀敞开、错误关闭的夹钳、损坏的过滤器） • 压力增加过快。压力稳定时测量扩散流 • 压力表不运转或没有进行适当校准 • 用户的主观性 • 错误的测试气体 • 在测试时间内的温度转换 • 测试压力设置不适当 • 稳定时间不充足或测试时间错误 • 过滤器中含有产品液的残留或来自于润湿液的外部物质

表 D-2 列出了对由自动化仪器进行的完整性测试开展失败调查时需考虑的事项。

表 D-2 自动化仪器的完整性测试问题解决指南

没有测试压力积累	• 过滤器系统泄露（即损坏的封口、阀敞开、错误关闭的夹钳、损坏的过滤器） • 不适当润湿的过滤器 • 不适当的润湿介质（例如，用溶剂代替水） • 过滤器中含有产品液的残留或来自于润湿液的外部物质 • 错误的过滤器孔径级别 • 对堵塞的部件供应气体 • 没有正确安装通入过滤器外罩的入口管道 • 过度的温度漂移 • 在测试部件内的阀的非正常运转 • 内部气泄露
部件持续通风	• 内部的阀污染和非正常运转
在稳定阶段测试中止	• 过滤器系统泄露（即损坏的封口、损坏的管道系统、阀敞开、错误关闭的夹钳、损坏的过滤器） • 没有充分润湿的过滤器 • 受到污染的过滤器 • 错误的过滤器孔径级别 • 过度的温度漂移 • 内部气泄露
在上游容量测试期间中止	• 过滤器系统上游容量过大 • 与外部参考容量的不适当连接 • 内部气泄露 • 过滤器故障 • 稳定时间不充分 • 没有充分润湿的过滤器
容量测量错误	• 参考容量的错误输入 • 内部气泄露
泡点失败	• 过滤器受损 • 没有充分润湿的过滤器 • 不适当的润湿介质（例如，用溶剂代替水） • 错误的过滤器孔径 • 过滤器中含有产品液的残留或来自于润湿液的外部物质 • 内部气阀运转不正常 • 没有正确安装通入过滤器外罩的入口管道 • 错误的测试气体 • 错误的测试参数设置 • 错误的测试代码 • 大型的多个滤筒装置
扩散流失败	• 过滤器受损

	• 没有充分润湿的过滤器 • 不适当的润湿介质（例如，用溶剂代替水） • 过滤器中含有产品液的残留或来自于润湿液的外部物质 • 错误的过滤器孔径 • 内部气阀运转不正常 • 没有正确安装通入过滤器外罩的入口管道 • 错误的测试参数设置 • 错误的测试气体 • 在测试时间内的温度转换 • 稳定时间不充足
压力衰减失败	• 过滤器系统泄露（即损坏的封口、阀敞开、错误关闭的夹钳、损坏的过滤器） • 没有充分润湿的过滤器 • 不适当的润湿介质（例如，用溶剂代替水） • 错误的孔径级别 • 过滤器中含有产品液的残留或来自于润湿液的外部物质 • 内部气阀运转不正常 • 没有正确安装通入过滤器外罩的入口管道 • 错误的测试参数设置 • 错误的测试气体 • 在测试时间内的温度转换 • 稳定时间不充足或测试时间错误
没有压力衰减	• 没有正确安装通入过滤器外罩的入口管道 • 下游阀关闭 • 连接器堵塞 • 内部气阀堵塞 • 测试期间的高温
不适当的扩散测试结果	• 过滤器受损 • 没有充分润湿的过滤器 • 不适当的润湿介质（例如，用溶剂代替水） • 错误的孔径 • 内部气阀运转不正常 • 没有正确安装通入过滤器外罩的入口管道 • 错误的测试参数设置 • 错误的测试气体 • 在测试时间内的温度转换 • 稳定时间不充足

11.0 参考文献

1. Carter, J. R.; Levy, R. V. Microbial Retention Testing in the Validation of Sterilizing Filtration. In *Filtration in the Biopharmaceutical Industry*; Meltzer, T. H., Jornitz, M. W., Eds.; Marcel Dekker: New York, 1998.
2. Akers, J. A. Microbial Considerations in the Selection and Validation of Filter Sterilization. In *Filtration and Purification in the Biopharmaceutical Industry*; Meltzer, T. H., Jornitz, M. W., Eds.; Informa Healthcare: New York, 2008.
3. Mittelman, M. W.; Jornitz, M.; Meltzer, T. Bacterial Cell Size and Surface Charge Characteristics Relevant to Filter Validation Studies. *PDA J. Pharm. Sci. Technol.* **1998**, *52*, 37–42.
4. Sundaram, S.; Auriemma, M.; Howard G.H., Jr.; Brandwein, H.; Leo, F. Application of Membrane Filtration for Removal of Diminutive Bioburden Organisms in Pharmaceutical Products and Processes. *PDA J. Pharm. Sci. Technol.* **1999**, *53*, 186–201.
5. Bowman, F. W.; Holdowsky, S. Production and Control of a Stable Penicillinase. *Antibiot. Chemother.* **1960**, *10*, 508.
6. Committee D19. F838-05 Standard Test Method for Determining Bacterial Retention of Membrane Filters Utilized for Liquid Filtration. American Society for Testing and Materials International (ASTM): **2005**.
7. *Aseptic Processing of Health Care Products — Part 2: Filtration, 3 Terms and Definitions* 13408-2:2003(E). ISO: 2003.
8. Tanny, G. B.; Strong, D. K.; Presswood, W. G.; Meltzer, T. H. Adsorptive Retention of *Pseudomonas diminuta* by Membrane Filters. *J. Parent. Drug Assoc.* **1979**, *33*, 40–51.
9. Howard, G.; Duberstein, R. A Case of Penetration of 0.2µm Rated Membrane Filters by Bacteria. *J. Parent. Drug Assoc.* **1980**, *34*, 93–102.
10. Meeker, J.T.; Hickey, E.W.; Martin, J.M.; Howard, Jr., G. Technical Note: A Quantitative Method for Challenging 0.1 mm Rated Filters with *A. laidlawii*. *Biopharm Intl.* **1992**, (March), 30.
11. Roche, K.L.; Levy, R. V. Methods Used to Validate Microporous Membranes for the Removal of Mycoplasma. *BioPharm Intl.* **1993**, (May), 22–33.
12. Mouwen, H. C.; Meltzer, T. H. Sterilizing Filters: Pore-Size Distribution and the 1x10⁷/cm² Challenge. *Pharm. Technol.* **1993**, *7*, 28–35.
13. Carter, J. Evaluation of Recovery Filters for Use in Bacterial Retention Testing of Sterilizing-Grade Filters. *PDA J. Pharm. Sci. Technol.* **1996**, *50*, 147–163.
14. *The Rules Governing Medicinal products in the European Union, Volume 4. Medicinal Products for Human and Veterinary Use: Good Manufacturing Practices. Annex 1 Manufacture of Sterile Medicinal Products.* **2003**.
15. Meltzer, T. H. Some Observations Concerning Filter Validations. *Proceedings of the PDA Second International Congress*, Basel, Switzerland, 1993.
16. Current Good Manufacturing Practice for Finished Pharmaceuticals. *Code of Federal Regulations*, Part 211, Title 21, 2007.
17. Current Good Manufacturing Practice in Manufacturing, Processing, Packing, or Holding of Drugs. *Code of Federal Regulations*. Part 210, Title 21, 2006.
18. <88> Biological Reactivity Tests, *In Vivo*. USP 31/NF 26. The United States Pharmacopeia Convention: Rockville, MD, 2007.
19. <87> Biological Reactivity Tests, *In Vitro*. USP 31-NF 26. The United States Pharmacopeia Convention: Rockville, MD, 2007.
20. Current Good Manufacturing Practice for Substances Prohibited from Use in Human Food. *Code of Federal Regulations*, Part 189, Title 21, 2007.
21. Current Good Manufacturing Practice Requirements for Specific Cosmetic Products. *Code of Federal Regulations*, Part 700, Title 21, 2007.
22. *Note for Guidance on Minimizing the Risk of Transmitting Animal Spongiform Encephalopathy Agents via Human and Veterinary Medicinal Products, Section 6.4, Tallow Derivatives* (EMA/410/01 Revision 2). European Medicines Agency: 2004.
23. Stone, T.; Goel, V.; Leszczak, J.; Chrai, S. Model Stream Approach: Defining Worst Case Conditions. *Pharm. Technol.*, **1996**, *20*(22), 34–51.

24. Reif, O.W. Extractables and Compatibilities of Filters. In *Filtration in the Biopharmaceutical Industry*; Meltzer, T. H., Jornitz, M. W., Eds.; Marcel Dekker: New York, 1998.
25. Clarke, M. E.; Zahka, J. Understanding Membrane Plugging Mechanisms, Microelectronics Application Note MAL 116. Mykrolis, **2000**, White Paper. 1–22.
26. Pennington, Jr. G. J.; Howard, Jr. G. Preparation and Evaluation of Bacterial Stocks for Filter Validation. *PDA J. Pharm. Sci. Technol.* **1997**, *51*, 153–155.
27. Leahy, T. J.; Sullivan, M. Validation of Bacterial Retention Capabilities of Membrane Filters. *Pharm. Technol.* **1978**, *2*(11), 64–75.
28. Meltzer, T. H. *Filtration in the Pharmaceutical Industry*; Meltzer, T. H., Jornitz, M.W., Eds.; Marcel Dekker: New York, 1987.
29. Sundaram S.; Brantley, J.D.; Howard, Jr. G.; Brandwein, H. Considerations on Using 'Bubble Point' Type Tests as Filter Integrity Tests, Part I. *Pharm. Technol.* **2000**, *24*(9), 90–115.
30. Sundaram S.; Brantley, J.D.; Howard, Jr. G.; Brandwein, H. Part II: Effect of Filter Area on 'Bubble Point' Measurements and Implications for the Use of 'Bubble Point' Type Tests as Correlated Tests. *Pharm. Technol.* **2000**, *24*(10), 108–136.
31. Pall, D. B.; Kirnbauer, E. A. Bacteria Removal Prediction in Membrane Filters. Presented at 52nd Colloid and Surface Science Symposium, University of Tennessee, Knoxville, TN, June 1978.
32. Reti, A. R. An Assessment of Test Criteria for Evaluation the Performance and Integrity of Sterilizing Filters. *Bull. Parent. Drug Assoc.* **1977**, *31*, 187–193.
33. Jornitz, M. W.; Brose D. J.; Meltzer, T. H. Experimental Evaluation of Diffusive Airflow Integrity Testing. *PDA J. Pharm. Sci. Technol.* **1998**, *5*, 46–49.
34. *Guidance for Industry Sterile Drug Products Produced by Aseptic Processing-Current Good Manufacturing Practice; Guideline on Sterile Drug Products Produced by Aseptic Processing*. U.S. Food and Drug Administration: 2004.
35. *Guidelines to Good Manufacturing Practice Medicinal Products for Human and Veterinary Use, Annex 1, Manufacture of Sterile Medicinal Products* (Vol. 4) European Union: 2003.
36. Jornitz, M. W., Trotter, A. M., Meltzer, T. H. Integrity Testing. In *Filtration in the Biopharmaceutical Industry*; Meltzer, T. H., Jornitz, M. W., Eds.; Marcel Dekker: New York, 1998.
37. Trotter, A. M.; Meltzer, T. H., et al. Investigation of a Filter Structure by Microbial Retention Studies: A Synthesis and Elaboration of Prior Findings. *PDA J. Pharm. Sci. Technol.* **2001**, *55*, 127–133.
38. Agalloco, J. P. Steam Sterilization-In-Place Technology. *PDA J. Pharm. Sci. Technol.* **1990**, *44*, 253–256.
39. *Technical Report No. 1 (Revised 2007): Moist Heat Sterilization Processes: Cycle Design, Development, Qualification and Ongoing Control*; Parenteral Drug Association: Bethesda, MD, 2007.
40. Myers, T.; Chrai, S. Steam-In-Place Sterilization of Cartridge Filters In-Line with a Receiving Tank. *J. Parent. Sci. Tech.* **1982**, *36*, 108–112.
41. Steere, W.; Meltzer, T. H. Operational Considerations in the Steam Sterilization of Cartridge Filters. *Pharm. Technol.* **1993**, *9*, 98–110.
42. *Sterilization of Health Care Products – Radiation, Part 1: Requirements for Development, Validation and Routine Control of a Sterilization Process for Medical Devices*, 11137-1:2006. ANSI/AAMI/ISO: 2006.
43. *Sterilization of Health Care Products - Radiation - Part 2: Establishing the Sterilization Dose*, 11137-2:2006. ANSI/AAMI/ISO: 2006.
44. *Sterilization of Health Care Products - Radiation - Part 3: Guidance on Dosimetric Aspects*, 11137-3:2006. ANSI/AAMI/ISO: 2006.
45. *Note for Guidance on Development Pharmaceuticals* (CPMP (CPMP/QWP/155/96). European Medicines Agency: 1998.
46. *Decision Tree for Selection of Sterilisation Methods* (CPMP/QWP/054/98 Corr.), Annex to Note for Guidance on Development Pharmaceuticals (CPMP/QWP/155/96). European Medicines Agency: 2000.

47. ANSI. *Sterilization of Health Care Products – Radiation Sterilization – Substantiation of a Selected Sterilization Dose – Method VDMax*, AMI TIR33: 2005 2.
48. ANSI/AAMI/ISO. *Medical devices - Validation and Routine Control of Ethylene Oxide Sterilization*, 11135:1994.
49. BPSA Guidelines and Standards Committee. Bio-Process Systems Alliance Component Quality Test Matrices. *BioProcess Intl.*, **2007**, 5(4), 52–57.
50. Hofmann, F. Integrity Testing of Microfiltration Membranes, *J. Parent. Sci. Tech.*, **1984**, 148-159.
51. Emory, S. F. Principles of Integrity-Testing Hydrophilic Microporous Membrane Filters, Part I, II. *Pharm. Technol.* **1989**, 9, 68–77; 10, 36–46.
52. Jornitz, M. W., et al. Filter Integrity Testing in Liquid Applications, Revisited, Part 1. *Pharm. Technol.* **2001**, October, 34–50.
53. Jornitz, M. W., et al. Filter Integrity Testing in Liquid Applications, Revisited, Part 2. *Pharm. Technol.* **2001**, October, 24–35.



医课汇
公众号
专业医疗器械资讯平台
WECHAT OF
HLONGMED



hlongmed.com
医疗器械咨询服务
MEDICAL DEVICE
CONSULTING
SERVICES



医课培训平台
医疗器械任职培训
WEB TRAINING
CENTER



医械宝
医疗器械知识平台
KNOWLEDG
ECENTEROF
MEDICAL DEVICE



MDCPP.COM
医械云专业平台
KNOWLEDG
ECENTEROF MEDICAL
DEVICE