

# 除菌过滤技术及应用指南

二〇一八年九月

## 除菌过滤技术及应用指南

### 1. 目的

为指导和规范除菌过滤技术在无菌药品生产中的应用, 保证无菌药品的安全、有效和质量稳定, 依据《药品生产质量管理规范 (2010 年修订)》及附录, 制定本指南。

本指南不具有法律约束性, 仅作为药品生产企业、工程设计、设备制造以及药品监管单位的人员参考使用。本指南是基于目前的认知与科技水平起草的, 并不限制新技术与新方法的引入。企业可以采用经过验证的替代方法, 达到本指南要求。

### 2. 定义

本指南中的除菌过滤是指采用物理截留的方法去除液体或气体中的微生物, 以达到无菌药品相关质量要求的过程。

### 3. 范围

本指南包括除菌过滤系统的设计、选择、验证、使用等内容, 适用于无菌药品从工艺开发到上市生产的整个生命周期。

### 4. 过滤工艺及系统设计

#### 4.1 过滤工艺的设计

过滤工艺设计时, 应根据待过滤介质属性及工艺目的, 选择合适的过滤器并确定过程参数。

除菌过滤工艺应根据工艺目的, 选用 0.22 微米 (更小孔径

或相同过滤效力) 的除菌级过滤器。0.1 微米的除菌级过滤器通常用于支原体的去除。

对无菌药品生产的全过程进行微生物控制, 避免微生物污染。最终除菌过滤前, 待过滤介质的微生物污染水平一般小于等于 10cfu/100ml。

选择过滤器材质时, 应充分考察其与待过滤介质的兼容性。过滤器不得因与产品发生反应、释放物质或吸附作用而对产品质量产生不利影响。除菌过滤器不得脱落纤维, 严禁使用含有石棉的过滤器。

合理的过滤膜面积需要经过科学的方法评估后得出。面积过大可能导致产品收率下降、过滤成本上升; 过滤面积过小可能导致过滤时间延长、中途堵塞甚至产品报废。

应注意过滤系统结构的合理性, 避免存在卫生死角。过滤器进出口存在一定的限流作用。应根据工艺需要, 选择合适的进出口大小。

选择过滤器时, 应根据实际工艺要求, 确定过滤温度范围、最长过滤时间、过滤流速、灭菌条件、进出口压差范围或过滤流速范围等工艺参数, 并确认这些参数是否在可承受范围内。

药品生产企业在选择除菌过滤器供应商时, 应审核供应商提供的验证文件和质量证书, 确保选择的过滤器是除菌级过滤器。药品生产企业应将除菌过滤器厂家作为供应商进行管理, 例如进行文件审计或工厂现场审计、质量协议和产品变更控制协议的签订等。

## 4.2 过滤系统的设计

在设计除菌过滤系统时，应充分认识除菌过滤工艺的局限性。由于除菌过滤器不能将病毒或支原体全部滤除，可采用热处理等方法来弥补除菌过滤的不足。

尽可能采取措施降低过滤除菌的风险，例如宜安装第二只已灭菌的除菌过滤器，最终的除菌过滤器应当尽可能接近灌装点。通常通过两个或以上相同或递减孔径的过滤方式，统称为序列过滤。序列过滤系统中，如果在最终除菌过滤器前增加一个除菌级过滤器，并且确保两个过滤器之间无菌，以及控制过滤前介质的微生物污染水平一般小于等于10cfu/100ml，这种情况下称为冗余过滤系统。冗余过滤系统中，接近灌装点的过滤器称为主过滤器，其前端的过滤器则称为冗余过滤器。冗余过滤系统使用后，如果主过滤器完整性测试通过，则冗余过滤器不需要进行完整性测试；如果主过滤器完整性测试失败，冗余过滤器必须通过完整性测试。另一种序列过滤系统是指在过滤工艺中经过验证需要一系列（两个或以上）的除菌级过滤器才能达到除菌效果的系统，那么这一系列的过滤器被认为是一个除菌单元，在使用后必须全部通过完整性测试。

过滤器位置设计时应该考虑有菌气体或液体的释放，并且根据产品批量、管路长短、安装和灭菌方便性等，确认过滤器安装的区域和位置。

过滤系统设计时，应考虑过滤器完整性测试的方便性及其给系统带来的微生物污染风险。过滤器灭菌后，接触其下游系统的

气体和冲洗液体必须是无菌的。

除菌过滤系统设计时，应充分考虑系统灭菌的安全性和方便性。使用在线灭菌方式时，应考虑系统内冷空气及冷凝水的排放问题，从而保证系统温度最低点也能达到预期的  $F_0$  值。采用离线方法灭菌时，应充分考虑转移和安装过程的风险。例如：应注意气流方向，操作人员的无菌操作过程，以及可考虑无菌连接器等连接方案。

若采用一次性过滤系统且需进行使用前完整性测试或预冲洗，在设计时需额外考虑如下因素：上游连接管路的耐压性、下游的无菌性、下游能提供足够的空间（比如安装除菌级屏障过滤器或相应体积的无菌袋）进行排气排水。如果使用一次性无菌连接装置，应有文件证明不会有微生物进入污染的风险。

## 5. 除菌过滤验证

### 5.1 除菌过滤验证概述

本指南所述的除菌过滤验证包含除菌过滤器本身的性能确认和过滤工艺验证两部分。除菌过滤器性能确认和过滤工艺验证，两者很难互相替代，应独立完成。

除菌过滤器本身的性能确认一般由过滤器生产商完成，主要的确认项目包括微生物截留测试、完整性测试、生物安全测试（毒性测试和内毒素测试）、流速测试、水压测试、多次灭菌测试、可提取物测试、颗粒物释放测试和纤维脱落测试等。

过滤工艺验证是指针对具体的待过滤介质，结合特定的工艺条件而实施的验证过程，一般包括细菌截留试验、化学兼容性试

验、可提取物或浸出物试验、安全性评估和吸附评估等内容。如果过滤后，以产品作为润湿介质进行完整性测试，还应进行相关的产品完整性测试验证。除菌过滤工艺验证可以由过滤器的使用者或委托试验检测机构（例如：过滤器的生产者或第三方试验室）完成，但过滤器使用者应最终保证实际生产过程中操作参数和允许的极值在验证时已被覆盖，并有相应证明文件。

不同过滤器生产商的验证文件一般是不能相互替代的，同一生产商的同一材质的除菌过滤验证文件往往也不能直接互换，除非有合理的声明或文件支持。如果在生产过程中有两个或以上不同生产商提供同一材质或者不同材质的过滤器，或同一生产商的同一材质（不同的成膜工艺）的过滤器，验证应该分别进行。

## 5.2 细菌截留试验

细菌截留试验的研究目的是模拟实际生产过滤工艺中的最差条件，过滤含有一定量挑战微生物的产品溶液或者产品替代溶液，以确认除菌过滤器的微生物截留能力。

缺陷型假单胞菌（直径大约为 0.3—0.4 微米，长度 0.6—1.0 微米，必须是单一的、分散的细胞），是除菌过滤验证中细菌截留试验的标准挑战微生物。在有些情况下，缺陷型假单胞菌不能代表最差条件，则需要考虑采用其他细菌。如果使用其他细菌，应保证该细菌足够细小，以挑战除菌级过滤器的截留性能，并能代表产品及生产过程中发现的最小微生物。

在除菌过滤验证中使用滤膜还是滤器，取决于验证的目的。

如果微生物截留试验的目的是验证过滤工艺中特定膜材的细菌截留效能，那么使用滤膜是能满足需要的。微生物截留试验中所用的滤膜必须和实际生产中所用过滤器材质完全相同，并应包括多个批次（通常三个批次）。其中至少应有一个批次为低起泡点（低规格）滤膜。为了在微生物挑战试验中实施最差条件，一般需要使用完整性测试的数值非常接近过滤器生产商提供的滤器完整性限值的滤膜（例如不高于标准完整性限值的 110%）。如果在验证中没有使用低起泡点滤膜，那么在实际生产中所使用的标准溶液滤膜/芯起泡点值，必须高于验证试验中实际使用的滤膜的最小起泡点值。

微生物截留试验应选择 0.45 微米孔径的滤膜作为每个试验的阳性对照。挑战微生物的尺寸需要能够穿透 0.45 微米的滤膜，以证明它培养到合适的大小和浓度。三个不同批号的 0.22 微米（或 0.2 微米）测试滤膜和 0.45 微米的对照滤膜都需在一个试验系统中平行在线进行挑战试验。

应尽可能将挑战微生物直接接种在药品中进行细菌挑战。但是药品和/或工艺条件本身可能会影响挑战微生物的存活力，因此在进行细菌截留实验之前，需要确认挑战微生物于工艺条件下在药品中的存活情况，以确定合理的细菌挑战方法，也即活度实验（生存性实验）。如果使用替代溶液进行试验，需要提供合理的数据和解释。对于同一族产品，即具有相同组分而不同浓度的产品，可以用挑战极限浓度的方法进行验证。过滤温度、过滤时间、过滤批量和压差或流速会影响细菌截留试验的结果。

### 5.3 可提取物和浸出物试验

浸出物存在于最终原料药和药品中，通常包含在可提取物内，但由于分离和检测方法的限制以及浸出物的量极小，很难被定量或定性。应先获得最差条件下的可提取物数据，将其用于药品的安全性评估。可提取物反映了浸出物的最大可能，无论是否要做浸出物试验，可提取物的测试和评估都非常重要。

可提取物试验在选择模型溶剂之前必须对产品（药品）处方进行全面的评估。用于测试的模型溶剂应能够模拟实际的药品处方，同时与过滤器不应有化学兼容性方面的问题。通常应具有与产品相同或相似的理化性质，如 pH 值、极性或离子强度等。如果使用了模型溶剂或几种溶液合并的方式，则必须提供溶液选择的合理依据。

可提取物试验可以用静态浸泡或循环流动的方法，其影响因素包括灭菌方法、冲洗、过滤流体的化学性质、工艺时间、工艺温度、过滤量与过滤膜面积之比等。使用最长过滤时间、最高过滤温度、最多次蒸汽灭菌循环、增加伽玛辐射的次数和剂量都可能会增加可提取物水平。可提取物试验应使用灭菌后的滤器来完成。用于试验的过滤器尽量不进行预冲洗。

可提取物和浸出物的检测方法包括定量和定性两类。如非挥发性残留物 (NVR)、紫外光谱、反相高效液相色谱法 (RP-HPLC)、傅立叶变换红外光谱法 (FTIR)、气相色谱-质谱 (GC-MS)、液相色谱-质谱 (LC-MS)、总有机碳分析 (TOC) 等。为了保证分析方法的可靠性，需对分析方法进行验证或确认。选择哪几种分

析方法, 取决于实际的药品和生产工艺以及过滤器生产商对过滤器的充分研究。

在完成可提取物或者浸出物试验后, 应针对过滤器可提取物或浸出物的种类和含量, 结合药品最终剂型中的浓度、剂量大小、给药时间、给药途径等对结果进行安全性评估, 以评估可提取物和浸出物是否存在安全性风险。

#### 5.4 化学兼容性试验

化学兼容性试验用来评估在特定工艺条件下, 待过滤介质对过滤装置的化学影响。

化学兼容性试验应涵盖整个过滤装置, 不只是滤膜。试验的设计应考虑待过滤介质性质、过滤温度和接触时间等。试验过程中的过滤时间应达到或者超过实际生产过程的最长工艺时间, 过滤温度应达到或者超过生产过程的最高温度。

化学兼容性试验检测项目一般包括: 过滤器接触待过滤介质前后的目视检查; 过滤过程中流速变化; 滤膜重量/厚度的变化; 过滤前后起泡点等完整性测试数值的变化; 滤膜拉伸强度的变化; 滤膜电镜扫描确认等。应基于对滤膜和滤器材料的充分了解, 综合选择上述多种检测方法。

#### 5.5 吸附试验

待过滤介质中的某些成分粘附在滤器上的过程, 可能影响待过滤介质的组成和浓度。过滤器中吸附性的材料包括滤膜、外壳和支撑性材料。流速、过滤时间、待过滤介质浓度、防腐剂浓度、温度和 pH 值等因素都可能影响吸附效果。

## 5.6 基于产品完整性试验

应明确过滤器使用后完整性测试的润湿介质。如果采用的润湿介质为药液，则应进行产品相关完整性标准的验证以支持该标准的确定。实验室规模下按比例缩小的研究是产品完整性试验的第一部分。第二部分是在实际工艺条件下定期监测产品起泡点或者产品扩散流的趋势，作为验证的一部分。

## 5.7 再验证

完成过滤工艺的验证之后，还应当定期评估产品性质和工艺条件，以确定是否需要进行再验证。产品、过滤器、工艺参数等变量中任何一个发生改变，均需要评估是否需要再验证。至少（但不限于）对以下内容进行评估，以决定是否需要开展再验证：

- 单位面积的流速高于已验证的流速
- 过滤压差超过被验证压差
- 过滤时间超过被验证的时间
- 过滤面积不变的情况下提高过滤量
- 过滤温度变化
- 产品处方改变
- 过滤器灭菌条件或者灭菌方式改变
- 过滤器生产商改变，过滤器生产工艺的变更，或者过滤器的膜材或结构性组成发生改变

## 5.8 气体过滤验证

除了上述液体除菌过滤的验证，对于气体过滤的验证，过滤器使用者应首先评估过滤器生产商的验证文件是否已经能覆盖

实际生产中的不同应用。应对气体过滤器的使用寿命以及更换频率进行评估。评估应从以下几个方面考虑：过滤器完整性、外观、灭菌次数、工作的温度、使用点等。

### 5.9 一次性过滤系统验证

一次性过滤系统除过滤器外，通常还包含其他组件。在验证时应充分考虑其他组件对工艺和产品的安全性及有效性的影响。

## 6. 除菌过滤器、系统的使用

### 6.1 使用

过滤器安放位置应便于其安装、拆卸、检测等操作并且不能影响其使用功能。过滤器与支撑过滤器的设备、地面、墙面等连接应牢固可靠。过滤器各部件间应接合紧密，密封良好，能够耐受生产操作压力，且无泄漏、变形。滤器、滤膜安装前应确认其规格、型号、外观符合要求。组装过程中，应尽量避免污染。应按照滤器的使用说明进行安装。如果现场有多种规格滤器时，应有第二人对滤器信息进行复核确认，复核应有记录。

为了减少滤器产生的颗粒及其他异物影响产品，可对安装好的除菌过滤系统进行必要的预冲洗。应结合供应商提供的方法进行冲洗。冲洗方法应经过验证。在正常操作时，冲洗量应不低于验证的最低冲洗量。冲洗后应采用适当方法排除冲洗液。

除菌过滤系统应进行风险评估，尽量进行密闭性确认。过滤器上游系统密闭性可通过压力保持和在线完整性测试等方式确认。过滤器下游密闭性可通过压力保持进行确认，相关参数应经过验证。

除菌过滤应在规定的工艺控制参数范围内进行, 为保证除菌过滤的有效性, 应对影响除菌过滤效果的关键参数进行控制和记录。控制项目应包括除菌过滤温度、时间、压力、上下游压差等; 系统的灭菌参数、无菌接收容器的灭菌参数; 以及过滤器完整性测试结果等。

除了过程参数, 还应对滤器的关键信息进行记录(如: 货号、批号和序列号, 或其他唯一识别号), 以利追溯。

应制定企业的培训计划, 除菌过滤器的相关培训应纳入培训计划中。培训内容包括理论知识及操作技能。理论知识培训包括滤器生产商提供的使用说明、工作原理、相关参数及滤芯、过滤系统相关验证要求; 操作技能培训包括相关滤芯使用的标准操作规程, 如完整性测试培训、清洗灭菌、干燥、保存等操作培训、产品除菌过滤工艺培训、系统密闭性测试培训等。应对人员进行理论和实际操作考核, 考核合格后上岗。当系统或参数发生变更, 相关的标准操作规程内容修订后, 应对人员进行再培训。

除菌过滤工艺过程发生偏差时, 应进行深入的调查, 以找到根本原因并采取纠偏措施。对发生偏差的产品应进行风险评估。

## 6.2 灭菌

使用前, 除菌过滤器必须经过灭菌处理(如在线或离线蒸汽灭菌, 辐射灭菌等)。在线蒸汽灭菌的设计及操作过程应重点考虑滤芯可耐受的最高压差及温度。灭菌开始前应从滤器及管道设备中排出系统内的非冷凝气体和冷凝水。灭菌过程中, 过滤系统内部最冷点应达到设定的灭菌温度。在整个灭菌过程中, 滤芯上

下游压差不能超过滤芯在特定温度下可承受的最大压差。灭菌完成后，可引入洁净的空气或其他适合气体来对系统进行降温。降温时应维持一定的正向压力以保持系统的无菌状态。

使用灭菌器进行灭菌时，通常采用脉动真空灭菌方法。灭菌过程应保证滤器能被蒸汽穿透，从而对过滤器进行彻底灭菌。不论采用滤芯加不锈钢套筒还是囊式滤器的形式，滤器的进口端和出口端都应能透过蒸汽。应参考滤器生产商提供的灭菌参数进行灭菌。温度过高可能导致过滤器上的高分子聚合物材质性质不稳定，并可能影响滤器的物理完整性或增高可提取物水平。

除菌过滤中可能会用到滤器、一次性袋子、软管等装置，这些物品可采用辐射灭菌的方式进行灭菌。已被辐射灭菌过的过滤器、袋子及软管等，由于累积剂量效应的缘故，通常不应被多次灭菌。如果再加以蒸汽灭菌，则可能增加可提取物水平，除非对除菌过滤器的辐照和蒸汽重复灭菌进行了验证。

罐体呼吸器采用在线蒸汽进行灭菌时，可采用反向进蒸汽的方式，即蒸汽直接引入罐体，然后从呼吸器滤芯下游穿过滤芯，从上游排出。但应控制滤芯灭菌时的反向压差。此压差应保持在滤芯可耐受压差范围之内。反向灭菌时建议使用带有卡入式接口的滤芯，不建议采用直插式滤芯。

### 6.3 完整性测试

除菌过滤器使用后，必须采用适当的方法立即对其完整性进行测试并记录。除菌过滤器使用前，应当进行风险评估来确定是否进行完整性测试，并确定在灭菌前还是灭菌后进行。当进行灭

菌后-使用前完整性测试时，需要采取措施保证过滤器下游的无菌性。常用的完整性测试方法有起泡点测试、扩散流/前进流试验或水侵入法测试。

进入 A 级和 B 级洁净区的消毒剂，应经除菌过滤或采用其他适当方法除菌。如果使用过滤方法除菌，应评估消毒剂与所选择滤器材质之间的适用性。滤器使用后需进行完整性测试。

用于直接接触无菌药液或无菌设备表面的气体的过滤器，应在每批或多批次连续生产结束后对其进行完整性测试。对于其他的应用，可以根据风险评估的结果，制定完整性测试的频率。气体过滤器的完整性测试，可以使用低表面张力的液体润湿，进行起泡点或者扩散流/前进流的测试；也可以使用水侵入法测试。水侵入法可作为优先选择。

对于冗余过滤，使用后应先对主过滤器进行完整性测试，如果主过滤器完整性测试通过，则冗余过滤器不需要进行完整性测试；如果主过滤器完整性测试失败，则需要对冗余过滤器进行完整性测试。冗余过滤器完整性测试结果可作为产品放行的依据。除菌过滤器使用前，应通过风险评估的方式确定是否进行完整性测试，以及测试哪一级过滤器或者两级过滤器都要进行检测，并确定在过滤器灭菌前还是灭菌后进行。灭菌后的检测，应考虑确保两级过滤器之间的无菌性。

可根据工艺需要和实际条件，决定采用在线完整性测试或者离线完整性测试。但应注意，完整性测试是检测整个过滤系统的完整性，而非仅针对过滤器本身。在线测试能更好地保证上下游

连接的完整性。当无法满足在线测试条件时，可选择进行离线完整性测试。此时应将过滤器保持在套筒中整体拆卸，并直接进行测试，不应将滤芯从不锈钢套筒拆卸单独测试。

考虑到完整性测试结果的客观性以及数据可靠性，应尽可能在关键使用点使用自动化完整性测试仪。自动化完整性测试仪应在使用前，进行安装确认、运行确认和性能确认。应建立该设备使用、清洁和维护的操作规程，以及定期的预防性维护计划（其中应当包含设备的定期校验要求）。

对于标准介质（水或者某些醇类）润湿的除菌过滤器完整性测试，其参数的设定应以过滤器生产厂家提供的参数为标准，且该参数必须经过过滤器生产厂家验证，证明其与细菌截留结果相关联。通常该参数可在过滤器的质量证书上获得。

如果实际工艺中，需要用非标准介质（通常为实际产品）润湿，进行除菌过滤器完整性测试，则完整性测试限值，如产品起泡点或者产品扩散流标准，必须通过实际产品作为润湿介质进行的验证获得。

应建立完整性测试的标准操作程序，包括测试方法、测试参数的设定、润湿液体的性质和温度、润湿的操作流程（如压力、时间和流速范围）、测试的气体、数据的记录要求等内容。

对完整性测试结果的判定，不应该直接看“通过/不通过”，应该对测试结果的具体数值或者自动完整性测试仪报告中的过程数据进行完整记录并审核。

如果完整性测试失败，需记录并进行调查。可考虑的影响因

素有：润湿不充分、产品残留、过滤器安装不正确、系统泄漏、不正确的过滤器、自动化程序设置错误和测试设备问题等。再测试时，应根据分析结果采取以下措施，如加强润湿条件、加强清洗条件、用低表面张力液体如醇类进行润湿，检测系统密闭性、核对过滤器的型号是否正确、检查自动化程序设置和检查设备等。再测试的过程和结果都应当有完备的文件记录。

#### 6.4 重复使用

液体除菌过滤器在设计和制造时，一般只考虑了在单一批次中的使用情况，或者在多批次连续生产周期内使用的情形。但是在实际工作中，有时过滤器被使用在多批次、同一产品的生产工艺中。一般认为“液体除菌级过滤器的重复使用”可以定义为：用于同一液体产品的多批次过滤。以下情况都属于液体过滤器重复使用情况：

- (1) 批次间进行冲洗
- (2) 批次间冲洗和灭菌
- (3) 批次间冲洗、清洗和灭菌

在充分了解产品和工艺风险的基础上，采用风险评估的方式，对能否反复使用过滤器进行评价。风险因素包括：细菌的穿透、过滤器完整性缺陷、可提取物的增加、清洗方法对产品内各组分清洗的适用性、产品存在的残留（或组分经灭菌后的衍生物）对下一批次产品质量风险的影响、过滤器过早堵塞、过滤器组件老化引起的性能改变等。评估应考虑个体化差异，提供充分的验证和数据支持，在使用过程中应持续监测。

## 6.5 气体过滤器特殊考虑因素

由于滤膜的疏水性，气体过滤器可使气体自由通过。但由于系统或环境温度变化而产生的冷凝水则可能会导致气体过滤不畅，严重时会导致系统或滤器损坏。如有必要，应在过滤管线上的合理位置安装冷凝水排放装置。对于罐体呼吸用过滤器，应根据实际情况决定是否安装加热套，以保证气体顺利通过滤芯。

## 6.6 一次性过滤系统

因为一次性过滤系统预灭菌的特殊性，在拆包装时需要确认：外包装是否完好；产品仍在有效期内；包装上具有预灭菌标签且能判断已经过预灭菌处理；以及组件正确性；是否破损、明显的异源物质等。

安装时需注意不能破坏系统下游的无菌性，鼓励采用无菌连接器以降低风险。

在决定一次性过滤系统使用前是否进行完整性测试时，应基于以下因素进行风险评估（但不局限于以下因素）：

- 评估过滤器完整性失败的影响，包括将非无菌产品引入无菌区域的可能性
- 评估额外增加的组件和操作引入污染的风险
- 检测到潜在破损的可能性
- 进行使用前-灭菌后完整性测试时，破坏过滤器下游无菌的可能性
- 润湿液体是否会稀释产品或影响产品质量属性
- 额外增加的时间对于时间敏感型工艺的影响

## 7. 减菌过滤工艺

相对于除菌过滤, 减菌过滤是通过过滤的方法将待过滤介质中的微生物污染水平下降到可接受程度的过滤工艺。

减菌过滤通常设计在: 终端灭菌工艺生产的无菌制剂的灌装前端, 或非最终灭菌工艺生产的无菌制剂的除菌过滤工序前端。减菌过滤的目的是使产品最终灭菌前或除菌过滤前的微生物污染水平符合预期。

减菌过滤系统应采用孔径 0.45 微米或 0.22 (或以下) 微米的过滤器, 以获得可接受的微生物污染水平。过滤系统的设计应以工艺参数和结果可控为目标, 综合考虑: 过滤器的尺寸、过滤药液量、过滤时间、过滤压差、药液的接收和储存的方式和时间等要素。由于过滤前后的药液是非无菌的, 设计时应注意药液中微生物污染水平的变化。

应通过验证来确认减菌过滤器不会对药液产生负面影响。减菌过滤工艺的验证可作为产品工艺验证的一部分。

减菌过滤的正常运行是保证产品最终灭菌前 (或除菌过滤前) 的微生物污染水平符合可接受程度的重要措施。减菌过滤工艺验证应包括化学兼容性, 可提取物/浸出物及吸附等。应建立相应的标准操作规程来规范过滤器的使用, 如安装、系统连接、消毒或灭菌、完整性测试等操作; 应制定减菌过滤工艺的关键工艺参数, 如过滤压差, 过滤时间等。

重复使用过滤器滤芯时, 也应进行清洗效果, 最多灭菌 (或消毒) 次数等验证等。重复使用滤芯应对待过滤介质无不良影响,

不增加产品污染和交叉污染的风险。重复使用的滤芯不得用于不同种类的产品，应制定标准操作规程管理重复使用滤芯的清洗、灭菌、储存、标识等重要事项。

## 8. 术语解释

(1) 微生物污染水平：存在于原料、原料药起始物料、中间体或原料药中微生物的种类及数量。

(2) 吸附：待过滤介质中的某些成分粘附在滤膜（或滤器）上的过程，可能影响待过滤介质的成分和浓度。

(3) 除菌过滤器：根据 ASTM 838-15，用挑战水平大于等于  $1 \times 10^7$  cfu/cm<sup>2</sup> 有效过滤面积的缺陷型假单胞菌对过滤器进行挑战，经过适当验证，可以稳定重现产生无菌滤出液的过滤器。

(4) 有效过滤面积：可用于过滤工艺介质的过滤器总表面积。

(5) 冗余过滤：为降低除菌过滤的风险而采用的一种多级过滤系统。即在最终除菌过滤器之前安装一级已灭菌的除菌级过滤器，并保证这两级过滤器之间的无菌性。在冗余过滤系统中，靠近最终灌装点的一级一般称为主过滤器。前面一级称为冗余过滤器。在符合冗余过滤的条件下，当主过滤器完整性测试失败时，冗余过滤器通过测试，产品仍可以接受。

(6) 序列过滤：通过两个或以上相同或递减孔径的过滤方式。

(7) 完整性测试：与过滤器/过滤装置的细菌截留能力相关的一种非破坏性物理测试。

(8) 无菌连接：在非无菌环境下连接两个或多个独立的系统而不破坏系统无菌性的连接方式。

(9) 屏障过滤器：同时含有疏水性和亲水性滤膜，可同时过滤气体和液体的过滤器。

(10) 化学兼容性试验：过滤器与被过滤介质之间有无不良的反应和相互作用的测试。

(11) 一次性过滤系统：一种过滤工艺设备解决方案，通常由聚合物材料组件装配而成，形成一个完整的过滤系统，用于单次或一个阶段性生产活动，单次使用后即抛弃。

(12) 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。可提取物能够表征大部分（但并非全部）在工艺介质中可能的潜在浸出物。

(13) 最差条件：导致工艺及产品失败的概率高于正常工艺的条件或状态，即标准操作规程范围以内工艺的上限和下限。但这类最差条件不一定必然导致产品或工艺的不合格。

(14) 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。浸出物可能是可提取物的一个子集，也可能包括可提取物的反应或降解后产物。

(15) 模型溶剂：与实际药品成分的物理、化学性质相同或相似的萃取溶剂。实际药品的 pH、合适浓度的有机溶剂和有机溶质均为模型溶剂选择的依据。

(16) 起泡点：气体从被充分润湿的多孔滤膜中的最大膜孔挤出并形成连续稳定或大量的气体时所需要的最小压力。

(17) 扩散流\前进流：施加一个低于起泡点的气体压力，气体分子通过充分润湿的膜孔扩散至滤膜下游的气体流速。

(18) 水侵入法测试：是在一定压力下，测量干燥疏水性滤膜对水润湿的抵抗力。即在低于水突破（水被压通过）压力下，测量少量但可测的液面下降所形成的“表观”水流量。

(19) 多批次连续生产：中间不清洗，不灭菌的连续运行多批次的生产模式。

(20) 最终灭菌：对完成最终密封的产品进行灭菌处理，以使产品中微生物的存活概率（即无菌保证水平，SAL）不得高于 $10^{-6}$ 的生产方式。通常采用湿热灭菌方法的标准灭菌时间 $F_0$ 值应大于8分钟。流通蒸汽处理不属于最终灭菌。

## 9.9 参考法规与指南

[1] 《药品生产质量管理规范》（2010年修订）及附录；

[2] PDA Technical Report No.40, Sterilizing Filtration of Gases;

[3] PDA Technical Report No.26 Revised 2008, Sterilizing Filtration of Liquids;

[4] USFDA Guidance for Industry, Sterile Drug Products Produced by Aseptic Processing-Current Good Manufacturing Practice, 2004;

[5] EU Guidelines to Good Manufacturing Practice, Annex 1 Manufacture of Sterile Medicinal Products, 2008。