

无菌过滤

Sterile Filtration

主 编 [美]Maik W. Jornitz
翻 译 蒋 煜 何 伍
审 校 李茂忠



北京大学医学出版社

无菌过滤

Sterile Filtration

主 编 [美] Maik W. Jornitz

编 者 M. W. Jornitz

R. V. Levy

R. E. Madsen

T. H. Meltzer

O. W. Reif

翻 译 蒋 焯 何 伍

审 校 李茂忠

北京大学医学出版社

Peking University Medical Press

WUJUN GUOLÜ

图书在版编目 (CIP) 数据

无菌过滤/(美)约尼茨(Jornitz, M. W.)主编;蒋煜,何伍译. —北京:北京大学医学出版社, 2013. 4

书名原文: Sterile Filtration

ISBN 978-7-5659-0448-6

I. ①无… II. ①约… ②蒋… ③何… III. ①无菌加工 IV. ①TS205

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2012) 第 215917 号

北京市版权局著作权合同登记号: 图字: 01-2012-0516

Translation from the English language edition:

Sterile Filtration

By Maik W. Jornitz

Copyright © 2006 by Springer Science + Business Media, LLC

All rights reserved.

This translation is published by arrangement with Springer-Verlag GmbH.

This book may not be sold outside the Peoples Republic of China.

Simplified Chinese translation Copyright © 2012 by Peking University Medical Press.

All rights reserved.

无菌过滤

翻 译: 蒋 煜 何 伍

出版发行: 北京大学医学出版社 (电话: 010-82802230)

地 址: (100191) 北京市海淀区学院路 38 号 北京大学医学部院内

网 址: <http://www.pumpress.com.cn>

E - mail: booksale@bjmu.edu.cn

印 刷: 北京画中画印刷有限公司

经 销: 新华书店

责任编辑: 张彩虹 赵 欣

责任校对: 张 雨

责任印制: 苗 旺

开 本: 889mm×1194mm 1/32 印张: 6.5

字数: 188 千字

版 次: 2013 年 4 月第 1 版 2013 年 4 月第 1 次印刷

书 号: ISBN 978-7-5659-0448-6

定 价: 60.00 元

版权所有, 违者必究

(凡属质量问题请与本社发行部联系退换)

中文版序

民以食为天，药以安为先。药品作为维护人民群众身体健康的特殊商品，在民族繁衍和社会和谐稳定中起着重要作用，各国政府和人民群众都给予高度关注。国家药品安全“十二五”规划、国家“重大新药创制”科技重大专项都把提高药品质量、保证药品安全和鼓励药品创新提到了国家战略层面，希望通过监管部门、业界及社会的共同努力，使我国药品质量达到国际先进水平，逐步淘汰落后产能和安全风险高的产品。应该说，这是我国医药企业面临的又一次机遇与挑战。

诚然，药品的安全风险是药品固有的属性，伴随着药品的治疗作用，相生相灭，无法消除。但是，如何最大限度地降低风险、提高疗效，则是所有从事药品研发、生产、使用与管理等仁人志士们共同努力的方向、孜孜以求的目标。特别是注射剂，由于其使用途径的特殊性，更是被视作高风险产品，需要更高的质量标准、更严格的生产管理规范、更科学的技术去把控。稍有疏忽，就会产生严重后果。“齐二药事件”、“欣弗事件”、“甲氨蝶呤事件”等药害事件，无一不是由于生产过程控制不当引发的。虽然随着时光流逝，这些事件离我们渐去渐远，但它给患者及其家庭带来的伤害，以及对社会稳定产生的不良影响依然历历在目，给人警醒。在药品研发、生产和使用中，更严格、更科学地关注和把控注射剂的安全风险，已成为大家的共识，也是药品监管的基本要求。

我有幸拜读了《无菌过滤》这本书。书中，作者系统介绍了药品生产中过滤的类型和用途以及生产控制过程；概括了药品生产中广泛应用的膜过滤技术，如预过滤、错流过滤、超滤和纳米滤膜技术，以及过滤品的生产设计、应用研究和完整性测试等。该书凝聚了作者多年药品生产实践的经验和体会。文化有差异，但科学技术

无国界，在世界经济技术高度融合发展的今天，这本书不仅对作者所在国家制药工业无菌工艺技术提供指导，同样也可为我国的制药产业所参考。特别是在国内还缺少注射剂无菌过滤专业指导书籍的今天，这本书弥显珍贵。本书译者作为国家食品药品监督管理局药品审评中心药学专业高级审评员，本着对事业的高度责任感和满腔热情，凭着多年积累的审评经验以及对药品质量的深刻理解和敏锐的职业洞察力，捕捉到无菌过滤技术对我国制药企业保证药品生产质量的重要性，他们利用业余时间翻译了这本书，期盼能对我国注射剂的研发、生产以及质量再提高起到指导作用。

我愿意把他们的努力和贡献推荐给我从事注射剂研发、生产的专业人士，希望能有所裨益。借用 Maik W. Jornitz 在原著前言的一句话：但愿我们已经成功。

谨以此为序。

李茂忠

前 言

过滤，不论是预过滤还是终端过滤，超滤还是膜过滤，都被广泛应用于生物制药工业中。特别是除菌级别过滤，作为无菌工艺的基本组成部分，随着越来越多生物药品的使用，其重要性日益增加。生物制药过滤的复杂性、可选择过滤器种类的多样性以及用途的广泛性，使从事过滤操作的人员必须接受认真的培训。对过滤器的设计和特性、过滤器操作的依据和结果、过滤器操作指南进行适当的解释，是培训的第一步，上述知识均来自日常实践的经验。监管机构认可的生物制药工艺必须培训的内容之一就是过滤。实际上，FDA 规定，有义务对从事此类工作的人员进行培训。如未履行，监管方则会予以警告或强制执行。

本书描述了各种可获得的过滤技术、分离机理、不同过滤器的生产和设计、注册要求的验证和完整性测试。第一章描述和解释了商业来源的不同过滤种类和方法。重要的是不仅可了解过滤器之间的差别，还可了解这些过滤器的特殊用途。例如，通常对预过滤的要求无需达到与除菌级过滤器相同的程度。不过，由于预过滤可以保护终端过滤器或其他生产步骤，如反渗透或色谱系统，因此是生产过程中降低运行成本的重要步骤。在研发阶段试验不同类型的过滤器有助于找到最佳解决方案。在工艺条件下用产品溶液测试过滤器可以检验过滤器的耐受能力。第二章详细说明了在深层过滤和膜过滤中起作用的不同分离机理。对一种普遍想法，即所有过滤机理仅仅是筛网截留机理进行了探究并澄清了事实，也就是大多数过滤都同时存在多种分离机理。由于分离机理的巨大差异及其影响，需要对产品和工艺条件进行恰当的验证。筛网截留和/或吸附截留由孔径和特定的聚合物所决定。第三章详细描述了生产工艺和不同的聚合物。每种膜或深层过滤器聚合物在一种应用中具有优势而在另

一种应用中则没有优势。通常，可以说没有一种在各方面都最好的聚合物材料适用于所有的用途。同样，需要对过滤器的设计进行恰当评估以明确其性能是否满足用途需要。第四章描述了对特定用途过滤器进行开发和选择时不同的设计和标准。如聚合物，所采用的设计和构造因用途不同而存在差异。空气过滤器的寿命和空气流速最佳，但气体通常仅携带少量微粒，因此空气过滤器的总截留量不高。但是，液体过滤器在某些应用中需要高污垢负载能力，这时其截留量则更大。任何应用都需要使用者进行试验以找到最佳的过滤系统。一旦性能标准符合要求，需要对过滤系统进行验证。需要重复并持续地对过滤性能进行检验和记录以确保符合使用者的标准和注册要求。第五章描述了不同地区和不同管理机构的指导原则和注册要求。由于产品出口到另一个地区需要符合当地的注册要求，因此无论这些指导原则是地区的、国家的还是全球的都需要遵守。此章还描述了用来验证过滤器或过滤系统的各项单个试验。上述试验的详细描述对在工艺中进行过滤验证的人有所帮助，这通常包含参与过滤步骤的所有人员。一旦膜过滤器在特定的应用中通过验证，将需要检测其是否完整，即是否符合性能标准，尤其是耐受能力。第六章描述了不同的完整性测试以及在建立和进行该测试时需要观测的项目。

本书对生物制药工业中的过滤要求进行了概览。过滤器的选择、评估、优化、验证和常规检验并不简单，而是一项复杂的工作。作者试图在过滤系统的选择和应用方面，降低其复杂性并提供实用的指导原则。但愿我们已经成功。

Maik W. Jornitz

Manorville, 2005 年 11 月

致 谢

生物制药工业界、过滤器厂商以及监管机构的同仁和朋友们在本书中分享了多年的经验和发现，并提出了见解和共同意见，我们在此表示衷心感谢。他们在本书中所展示出的技术智慧，现在已经使越来越广泛的公众受益。

我们对为此书提供了卓越贡献的个人——Richard V. Levy 博士、Oscar W. Reif 博士、Theodore H. Meltzer 博士以及 Russel E. Madsen 博士表示感谢，衷心感谢他们花费了大量时间将经验和建议进行综述并整理成文。

将最诚挚的感谢致以 Thomas Scheper 博士、教授，Marion Hertel 博士，Ulrike Kreusel 博士，他们为本书的编辑提供了持续的帮助，提出了有实际意义的建议，并展示了持之以恒的精神。

目 录

过滤类型	Richard V. Levy	Maik W. Jornitz	1
过滤方式	Theodore H. Meltzer		30
微孔滤膜：特征和生产	Oscar W. Reif		78
过滤器构造和设计	Maik W. Jornitz		111
过滤器验证	Russell E. Madsen		131
完整性测试	Maik W. Jornitz		148
中英文词汇对照表			188

过滤类型

Richard V. Levy Maik W. Jornitz

1 过滤类型	2
1.1 预过滤	2
1.2 膜过滤	6
1.2.1 膜生产工艺	6
1.2.2 不对称性或各向异性膜	8
1.2.3 孔径分布	12
1.2.4 纤维或颗粒大小	12
1.2.5 聚合物链的分层效应	13
1.2.6 溶液技术的影响	14
1.2.7 孔隙分布分析	15
1.2.8 孔隙的长度和弯曲性	16
1.2.9 最大孔隙的含义	17
1.3 预过滤与膜过滤的比较	19
1.4 错流过滤	20
1.4.1 设计考虑要点：促进湍流的嵌入	22
1.4.2 液流通路长度	23
1.4.3 液流通路高度	24
1.5 超滤膜	25
1.6 纳米过滤器（病毒截留过滤器）	26
参考文献	28

摘要 生物制药工业会使用大量不同的过滤设计和机理。预过滤器一般通过熔吹随机纤维基质形成过滤绒，然后经折叠或缠绕而得。这些过滤器用于除去液体中高载荷的污染物。预过滤器具有非

常广泛的截留率，适用于所有必需的应用。预过滤器最常规的用途是保护膜滤器。与预过滤器相比，膜滤器更紧密，更具有选择性。膜滤器用于精制或处理无菌液体。这些过滤器需要接受完整性测试以评价其是否符合操作标准。可采用微滤膜或超滤膜完成错流过滤，流动的液体将膜表面的污染物带走，从而保持膜的通透性。这种过滤模式也用于透析或浓缩液流。纳米过滤器常可作为病毒去除过滤器，这种过滤器最常用的截留率为 20 nm 或 50 nm。

关键词 预过滤·膜过滤·多孔性·截留率·孔径·错流·微滤·超滤·病毒过滤·纳米过滤器

1 过滤类型

1.1 预过滤

绝大多数预过滤器采用深层过滤的形式，最常由无纺或熔吹纤维材料构成，如聚丙烯、聚酰胺、混合酯纤维素、玻璃纤维、网状或烧结金属和石棉（现在由于其致癌性而禁止使用）等。这些纤维材料主要通过随机沉积单个或连续纤维的方法形成基质，并通过加压、加热、涂胶、缠绕，或其他固定形式等方法保持永久定位。这种过滤器结构的实际孔隙是由纤维之间的空隙形成的。如图 1 所示，制备过滤器基质过程中纤维的随机沉积形成宽泛的截留分布，导致截留的颗粒粒径范围宽泛。单个纤维的厚度或基质的挤压程度也可影响截留分布。

不同的滤材可导致过滤性质的大范围改变，因此，可根据所需的用途来生产预过滤器。例如，可选择不同性质的聚合物，以确保特定的化学、热力学和机械稳定性，或引入不同的吸附特性。带电荷基质由于可除去烟雾、胶体物质或其他带相反电荷的颗粒，在当今生物技术领域中的应用越来越广。

由于这些过滤器由分散的、不连接的纤维组成，所以认为其可能存在潜在的纤维剥落风险。虽然支持性材料可能有助于消除剥

落，但是最初的液体冲洗不一定能保证完全消除这种剥落。此外，压力的波动也可导致剥落加剧。因此，至少对于注射性药物，在预过滤器后必须再增加一个终端膜滤器。

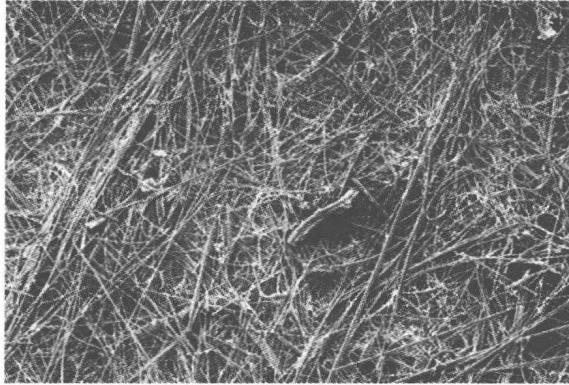


图1 随机深层过滤基质 (Sartorius 集团提供)

深层过滤器设计技术的主要优势是采用熔纺深层过滤器的方式制造，并对纤维过滤绒进行加热稳定。此类深层过滤器通常应符合美国药典或英国药典的要求。另外，这些技术允许将不同纤维大小的纤维过滤绒结构组合生产在一个过滤器基质中。典型的情况是过滤器外层的截留分布与内层相比更加宽泛。上述设计考虑到了预过滤的效果，提高了总流量。这些过滤器主要用于过滤颗粒大小范围较宽泛的污染物，如预过滤水。

另一个优势是引入较长的熔纺纤维，并且在制备过程中进行加热熔融。与纱线缠绕过滤器可发生纤维迁移不同，加热熔融过程可减少纤维变松并进入滤出液中的担忧。

与传统的纱线缠绕技术相比，熔纺过滤器设计还具有其他的优势。首先，采用这种工艺生产的过滤器不使用润滑剂或抛光剂，消除了纱线缠绕过滤器生产中所需的加工助剂。其次，通过挤出工艺生产的纤维的直径分布更可控。虽然在这个工艺中纤维直径分布相对不可控制，但是其纤维平均直径与传统纱线纤维相比更小。更小的纤维平均直径以及密度分级方法可将生产的过滤器截留范围下降

至 $0.5\ \mu\text{m}$ 的额定范围内, 该范围通常以截留 99% 的 $0.5\ \mu\text{m}$ 粒径的颗粒作为标准进行测试, 如亚利桑那微尘挑战试验。

纱线缠绕过滤器滤芯 (图 2) 由内到外通常仅有单一级别的截留率, 因此, 污染物或者停留在过滤器表面, 或者穿过滤器。所以, 这些过滤器可用于截留特定粒径的微粒, 通常被截留在过滤器的外层。这些过滤器一般都非常便宜, 但是由于其总流量不高, 因此与熔吹深层过滤器或褶皱层过滤器相比效率并不是很高。过滤器的表面积相对较小, 建议使用具有相似特定截留率的褶皱层过滤器。褶皱层过滤器可能会贵 8~10 倍, 但可极大地提高总流量。此外, 最常用的纱线缠绕过滤器为双向两端未封闭的过滤器, 意味着存在流体由旁路通过的风险。在多数制药工业应用中, 应首选双向“O”形滤芯接头类型。

预过滤器技术随着第一代熔吹型过滤器的问世而得到发展, 将不同直径的纤维组合使用, 实现了孔隙分级设计。在这个工艺中, 通过多孔模具挤出聚合物, 再采用高流速加热空气流对聚物流进行拉伸和稀释。在过滤器制备过程中, 通过调整空气流速或决定纤维尺寸的其他变量之一 (如温度或聚合物泵出速度), 对纤维平均直径进行调整。因此, 这种设计新颖的过滤器不是基于密度进行加工, 而是采用一系列不同标准的熔吹设备进行制造 (图 3)。

采用分级或改变孔径以提高过滤性能的理念, 是一种可取的方法。这项技术涉及将一系列的预过滤器合并入单一过滤阶段内, 以最大限度地发挥整个过滤器的用途并延长过滤器的寿命 (污垢载荷能力)。这种方式的过滤器结构可使预过滤器获得更宽的微粒截留率范围。实际上, 一些过滤器的额定微粒截留粒径为 $0.5\sim 100\ \mu\text{m}$ 。采用具有不同截留率的不同预过滤器进行试验, 使用户能够找到最佳的过滤器, 以保护更昂贵的膜滤器的性能并延长其使用寿命。

预过滤器也可以含有支持性膜, 常见的材质为纤维素、纤维素混合酯或硼硅酸盐。这些类型的预过滤器可用于除去流体中极微小的微粒或污染物, 特别适用于保护除菌级膜滤器。这些过滤器甚至需要在其之前连接深层过滤器进行保护, 尤其是当孔径等级降低时。Jornitz 和 Meltzer (2004) 对深层过滤器的多样性和实际应用

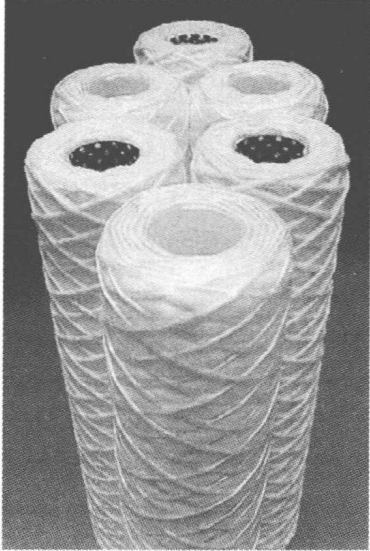


图2 纱线缠绕过滤器滤芯

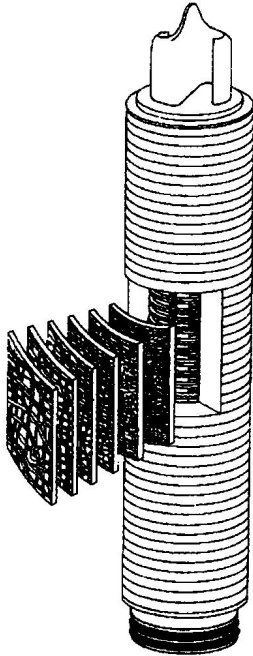


图3 带有逐渐紧密的截留层的熔纺纤维深层过滤器滤芯

进行了综述总结。

1.2 膜过滤

膜滤器一般具有清晰的孔道结构和一致的孔隙率范围（图 4）。虽然深层过滤器在可控条件下制造，但由于纤维性材料的随机性，致使其无法像膜滤器那样具有清晰的孔道结构。微孔膜过滤常称为微滤（microfiltration, MF），这些过滤器孔隙率的可控程度与常规深层过滤器相比要严格得多。微孔膜滤器的孔径等级为 $0.04\sim 8\ \mu\text{m}$ ，最常见的是 $0.2\ \mu\text{m}$ 除菌级过滤器。Jornitz 和 Meltzer（2004）近期对膜滤器的复杂性和实际应用进行了综述总结。

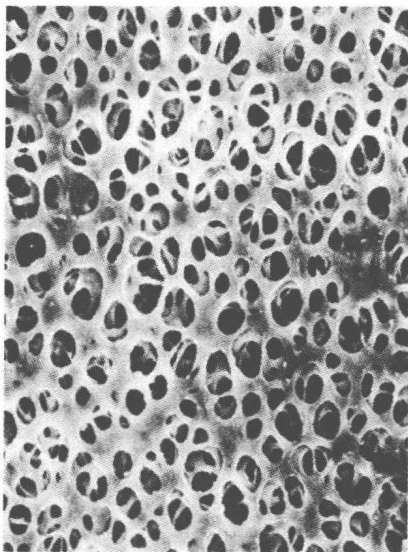


图 4 醋酸纤维素膜多孔结构的扫描电子显微镜图
(Sartorius 集团提供)

1.2.1 膜生产工艺

微孔膜可采用以下四种方法中的任意一种进行生产：蒸发法（气体铸膜法）、淬灭法（浸入铸膜法）、拉伸法或径迹蚀刻工艺法。

1.2.1.1 相转变工艺

预备用于微孔膜制造的铸膜溶液通常不仅含有聚合物，而且含有一定量的高沸点、低挥发性的非溶剂。将含有聚合物分子的上述溶液分散在单一、均匀的液相中。随着溶剂（低沸点物质）的蒸发以及溶剂体积的减少，聚合物链段彼此之间越来越接近。但是，最终可能达到的接近程度被非溶剂的作用所阻止。随着初始溶液中溶剂的挥发，非溶剂物质在剩余溶液组分中的比例越来越高，以至于剩余溶液无法同时溶解非溶剂物质和聚合物，这时即达到该临界点。

如 Kesting (1971) 所述，在该临界点发生相转移，出现两种异质性液体相，一种富含聚合物和溶剂，另一种则富含非溶剂。随着溶剂的进一步蒸发，富集聚合物的液滴将聚集为润湿的凝胶，并使其球面变形为多面体 (Maier 和 Scheuermann, 1960)。(一种相似的观点认为，对于特殊铸膜溶液，可通过温度操作或温度触发，而不是通过溶剂蒸发的方法达到类似的临界点。)

在某些过分简化的工艺中，非溶剂液滴会从溶剂/聚合物溶液中分离，同时聚合物开始从溶液中凝结出来。聚合物从溶液中凝结出来并集中在相界面，从而导致非溶剂液滴被溶胀的聚合物壳所包围。随着溶剂蒸发（或温度降低），越来越多的聚合物从溶液中析出，导致聚合物壳越来越厚。随着聚合物溶液相的消失，聚合物包围的液滴相互接触，形成坚固的集束，并变形成为内部含有残余非溶剂的封闭多面体单元。最后，聚合物在封闭的多面体单元的边缘积累，并导致多面体单元壁变薄和最终破裂。最终形成相互连通、多孔的聚合物连续介质。

随着单元壁的破裂和消失，形成相互连接的孔隙，允许通过清洗或蒸发的方法除去残留的溶剂/非溶剂。但是，由于聚合物链段的存在，多余溶剂的去除并不会导致更显著的空间调整。这种移动可被高黏性的润湿凝胶状态所抑制。

实现相转变不需要涉及非溶剂孔的形成，可使用助溶剂系统处理聚合物溶液，该系统中含有两种（或更多）液体，任何一种都不是聚合物的溶剂，但合并使用则可溶解聚合物。一种液体的蒸发减

少可影响系统的溶解性能，并导致相转变。

聚合物溶液以及溶液中析出的沉淀（相转变）也可以通过温度调节，而非溶剂蒸发进行控制（Hiatt 等，1985）。

1.2.1.2 气体铸膜法，一种蒸发工艺

气体铸膜工艺是将铸膜溶液置于传送带上，在特定的温度、传送带速度和大气条件（空气流速和湿度）下，溶剂由挥发性铸膜溶液中蒸发去除。这种工艺将最终导致相转变，并形成润湿凝胶状微孔膜。铸膜条件和铸膜溶液内在变化的合力将导致不同孔隙结构和孔隙率的形成。溶剂蒸发过程包括两种扩散机理：溶剂在液相中由铸膜内部向表面扩散以及由铸膜表面扩散至周围的空气中。因此，蒸发过程的动力学受铸膜溶液温度、周围空气温度、环境相对湿度和铸膜表面的空气速度的影响。

如果溶剂从铸膜表面向空气中的蒸发扩散速率大于从溶剂内部扩散至铸膜表面的速率，其结果将是“结皮”，即在铸膜表面上形成一层致密层。溶剂蒸发时如果缺少液体从薄膜内部向外部扩散进行适当置换，可导致铸膜液体表面形成一种“糟糕”的溶剂条件，即形成聚合物沉淀。该形成过程的高速率致使非溶剂相液滴无法形成，或至多只能形成非常小的液滴。其结果可能导致表皮层非常难以渗透。然而，这种致密的表皮层将会减缓表皮层下液体层的溶剂蒸发。因此，在这些层中将会发生凝聚，同时铸膜的大部分将会形成微孔。

1.2.2 不对称性或各向异性膜

用于淡化海水而设计的 Loeb-Sourirajan 二醋酸纤维素反渗透膜就是这种形态的膜（Loeb 和 Sourirajan, 1962）。不对称性或各向异性膜具有如下的孔隙排列，其中较大尺寸的孔隙排列在一侧表面，随着朝另一侧表面的逐渐延伸，孔径逐渐变小。实际上，整体结果是形成“V”形的孔道。制造这种滤芯并使膜“V”形孔隙的较大开口端指向上，这种结果使其较大开口区域更易容纳更多的沉积物，获得了更大的污垢载荷能力。

但是，Kesting 建议将术语“不对称性”（asymmetric）一词用