

PDA 技术报告 No. 26 (2008 修订版)

液体的除菌过滤

过滤器的选择和特征描述

第4.0节

Celebrating over **65** Years
of Connecting People, Science and Regulation™

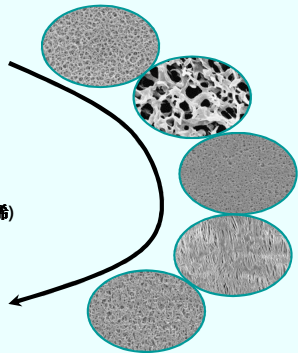
PDA 第4.0节 – 过滤器的选择和特征描述

- ✓ 4.1 过滤器的确认和验证
 - 4.1.1 再验证
- ✓ 4.2 过滤器的洁净度
- ✓ 4.3 过滤器的安全
 - 4.3.1 毒性
 - 4.3.2 动物源性材料
- ✓ 4.4 操作范围
- ✓ 4.5 过滤器与流程的相互作用
 - 4.5.1 析出物和滤出物
 - 4.5.2 化学兼容性
 - 4.5.3 吸附作用

Copyright 2008 Parenteral Drug Association, Inc. Page 2

PDA 典型的无菌级别的膜材料

- ✓ 醋酸纤维素
- ✓ PVDF (聚偏氟乙烯)
- ✓ 聚醚砜
- ✓ PTFE (聚四氟乙烯)
- ✓ 聚酰胺



Copyright 2008 Parenteral Drug Association, Inc. Page 3

PDA 选择标准

- ✓ 根据应用选择, 例如
 - LVP / SVP注射剂
 - 眼科
 - 疫苗
 - 血液制品
 - 抗生素
 - 抗体
 - 培养基
 - 缓冲溶液
- ✓ 驱使选择的因素, 例如
 - 流速
 - 总产量
 - 收率
 - 化学兼容性

Copyright 2008 Parenteral Drug Association, Inc. Page 4



过滤器的支持文档

✓ 过滤器厂商验证指南

- 一般资料
 - 根据相关标准的认证
 - 技术规范
- 评价过滤器性能的测试结果
 - 化学兼容性表格
 - 相关的细菌截留 / 完整性测试值
 - 关于水/溶剂润湿的过滤器部件完整性测试范围的规范
 - 热稳定性 (灭菌)
 - 按照药典方法进行的测试

✓ 质量保证证书

- 对于灭菌级的过滤器：列出了灭菌器组件的编号、批号和放行标准

✓ 过滤器厂商的析出物指南

- 通常使用模型溶液(例如水和乙醇) 对最坏条件下生成的数据进行评价

Copyright 2008 Parenteral Drug Association, Inc.

Page 5



4.1 – 过滤器的确认和验证

评定和验证推荐标准

标准	过滤器使用者	过滤器生产商	
	设备	膜盘	设备
与在水或溶剂中测试完整性相关的细菌，其在水、肉汤培养基 (SLB, 含乳糖) 中的保留	-	Q, L	Q
产品中的细菌保留	V*	-	-
化学兼容性对过滤器完整性的影响	V	Q	Q
析出物	V	Q	Q
滤出物	V		

L = 批量释放标准

Q = 评定

V* = 可以在光盘或设备中执行

V = 过程特异性验证

Copyright 2008 Parenteral Drug Association, Inc.

Page 6



4.1 – 过滤器的确认和验证

评定和验证推荐标准

标准	过滤器使用者	过滤器生产商	
	设备	膜盘	设备
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
完整性测试方法的选择 (产品)	V	-	-
毒性测试	-	Q	Q
细菌内毒素	V	-	Q, L
颗粒物质	E	-	Q
非纤维释放	E	-	Q
总有机碳和电导率	E	-	Q

L = 批量释放标准

Q = 确认

V = 过程特异性验证

E = 对测试需要的评估

Copyright 2008 Parenteral Drug Association, Inc.

Page 7



4.1 – 再验证 (见第6.12节)

✓ 如果验证范围发生改变，需要进行再验证，例如下列情况

- 在指定的过滤面积内过滤量有所增加
- 产品配方发生变化
- 灭菌程序发生变化
- 过滤温度发生变化
- 过滤时间延长 (见第5.5.3节)

✓ 评价对最终药物产品安全存在的潜在影响，可以使用风险评估

✓ 对于与cGMP执行有关的变更，质量机构应予以批准

Copyright 2008 Parenteral Drug Association, Inc.

Page 8



4.2 – 过滤器的洁净度

- ✓ **颗粒的释放**
 - 潜在的来源可能有：过滤器，过滤器的硬件，过滤器安装以及工艺过程
 - 通过颗粒的大小(例如 $> 10\ \mu\text{m}$, $> 25\ \mu\text{m}$)和数量来检查过滤冲洗样品
 - 来自药典方法的评估验收标准
 - 作为非纤维释放的过滤器的确认
 - ✓ **内毒素，有机碳，氧化物**
 - 潜在的来源可能有：表面活性剂，湿润剂，塑料部件生产中的添加剂，生产中的碎片，结构材料。
- ↓
- ✓ **预冲洗过滤器 (通常是完整性测试的一部分) 可能会降低颗粒和污染物的水平**



4.3 – 过滤器的安全

- ✓ **毒性**
 - 根据药典方法的生物活性测试
 - 关于过滤器提取物或实际样品放入动物或细胞培养系统的介绍
 - 对毒理学安全验收标准反应活性的评估
 - 证书是过滤器厂商验证指南的一部分
- ✓ **动物源性材料**
 - 从厂商处得到过滤器生产中动物源性材料的使用资料



4.4 – 操作范围

- ✓ **在过滤器厂商的规格内或在操作限制内评估相容性的变量**

目的	现有的信息来源
进一步在线测试的指导和起点	过滤器厂商验证指南，例如 - 最高操作温度 - 最大正向和反向压力 - 灭菌限制 - 水的流速
验证 - 过滤器使用者进行附加的产品特性研究，包括过滤器设备/工艺条件	例如 - 灭菌方法 (见第8.0节) - 产品和系统设计中的过滤系统操作参数



4.5 – 过滤器与流程的相互作用

- ✓ **关键调查内容**
 - 析出物/滤出物
 - 化学兼容性
 - 吸附作用
- ✓ **过滤器使用者和厂商之间在产品 and 工艺特异性测试方面的协作**



4.5.1 – 评估过滤器析出物和滤出物

✓ 析出物

- 通过人工或大的外力从材料中去除的化合物(例如最坏情况的溶剂、温度、接触时间)

✓ 滤出物

- 在贮存或日常使用的条件下，从接触表面迁移至药物产品或过程液体内部的化合物

Copyright 2008 Parenteral Drug Association, Inc.

Page 13



4.5.1 – 评估过滤器析出物和滤出物

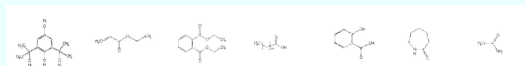
潜在的析出物

✓ 聚合物的添加剂:

- 紫外线保护剂
- 抗老化剂
- 柔软剂，表面活性剂
- 增塑剂
- 抗氧化剂

✓ 产品的衍生物:

- 单体，低聚物
- 聚合物片段
- 过滤器的组成材料
 - 支持层
 - 滤囊外壳
 - 笼
 - 端盖
 - O型环

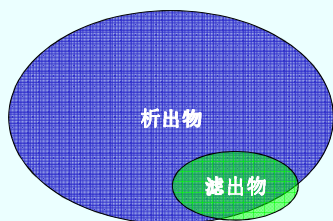


Copyright 2008 Parenteral Drug Association, Inc.

Page 14



析出物和滤出物的关系



✓ 析出物包括:

- 未知的添加剂
- 添加剂和聚合物中的杂质
- 材料与萃取试剂反应的产物

✓ 滤出物包括:

- 未知的析出物
- 通过药物配方进行化学修饰的析出物

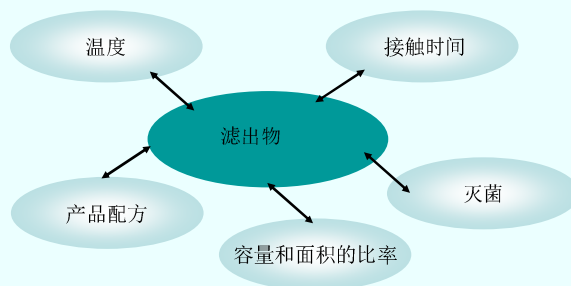
Copyright 2008 Parenteral Drug Association, Inc.

Page 15



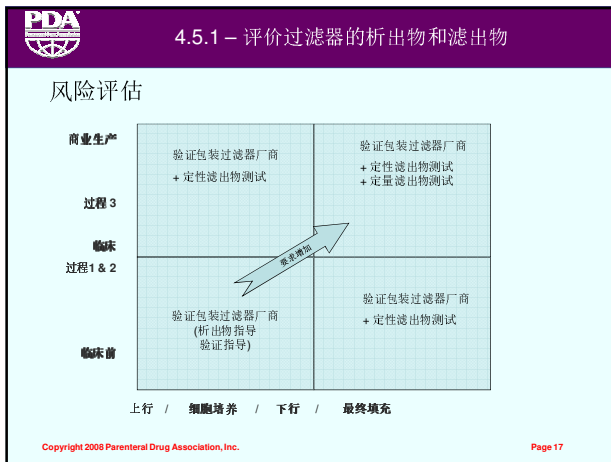
4.5.1 – 评价过滤器的析出物和滤出物

✓ 物质释放的影响参数



Copyright 2008 Parenteral Drug Association, Inc.

Page 16



PDA 4.5.1 – 评价过滤器的析出物和滤出物

风险评估

✓ 滤出物是否检测到了？

否	是	
没有 需要额外的 措施	是什么？ - 高级的分析工作 - 毒理学调查	有多少？ 批量过滤 - 对于大容量 - 稀释度高的话 滤出物的浓度可 能会被忽视 滤液放入安瓿中 - 冲洗方案 - 有多少安瓿被移除了？

Copyright 2008 Parenteral Drug Association, Inc. Page 18

- PDA** 4.5.1 – 评价过滤器的析出物和滤出物
- ✓ 使用之前冲洗过滤器可以减少潜在的滤出物
 - ✓ 用有机溶液过滤会比用水溶液过滤产生更高水平的滤出物
- Copyright 2008 Parenteral Drug Association, Inc. Page 19

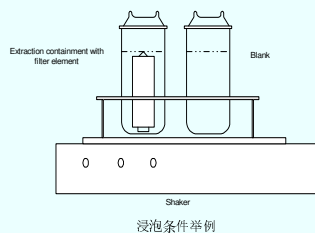
- PDA** 建立滤出物测试方法
- ✓ **测试溶液的选择**
 - 实际过程中的液体 (进行样品准备来处理分析中的干扰)
 - 与过程液体相似的替代溶液
 - 与过程液体具有相同pH值、离子强度、有机组成部分水平的溶液
 - 选择溶液和提取条件的明确原理应记录在案
- Copyright 2008 Parenteral Drug Association, Inc. Page 20



建立滤出物测试方法

✓ 提取条件

- 与生产中使用的过滤器类型相同
- 使用已灭菌过滤器的最坏提取条件 (接触时间、温度)
- 静态浸泡或回流



Copyright 2008 Parenteral Drug Association, Inc.

Page 21



常用分析方法

- ✓ 非特异性 – 测量总的析出物/滤出物
 - TOC – 总有机碳
 - NVR – 不挥发残留物
- ✓ 特异性 – 检测/分类/确定/量化单一化合物
 - HPLC – 高效液相色谱
 - GC – 气相色谱
 - FTIR – 傅里叶变换红外光谱
 - LC/MS – 液/质联用
 - GC/MS – 气/质联用

Copyright 2008 Parenteral Drug Association, Inc.

Page 22



4.5.2 – 化学兼容性

- ✓ 过滤系统中可能存在大量化学反应
- ✓ 对于潜在的过滤器破坏或关键的影响参数

化学 – 产品性质	物理 – 过程条件
例如	例如
• pH • 粘度 • 表面活性剂	• 过滤温度 • 接触时间

Copyright 2008 Parenteral Drug Association, Inc.

Page 23



4.5.2 – 化学兼容性

- ✓ 寻找合适的方法来处理化学兼容性
- ✓ 推荐使用综合的方法

目的	现有的信息来源
指导, 进一步测试的起点	- 化学兼容性表格 (过滤器生产商)
验证 – 过滤器使用者进行附加的产品特性研究, 包括过滤器设备 / 工艺的条件	例如 - 完整性测试 - 拉伸强度 - NVR (不挥发残留物), 析出物 - 颗粒物 - 流速 - 光 / 扫描电子显微镜 (SEM) - 爆破压力 - 膜 / O型圈的厚度

Copyright 2008 Parenteral Drug Association, Inc.

Page 24



4.5.3 – 吸附

- ✓ 对产品成分和浓度有潜在影响的参数

化学 – 产品性质	物理 – 过程条件
例如 • pH值 • 产品浓度 • 防腐剂浓度	例如 • 过滤器材料 (膜, 硬件, 支持材料) • 流速 • 接触时间 • 温度



4.5.3 – 吸附

- ✓ 尽量减少产品与膜的结合

目的	现有的信息来源
指导, 膜的筛选	- 不同膜材料吸附行为的一般信息 (过滤器厂商)
验证 - 过滤器使用者进行附加的产品特性研究, 包括过滤器设备 / 过程的条件	- 由小范围过程建立试验中得到的分析数据 - 预处理步骤(例如缓冲液冲洗, 浸泡)之后的分析数据, 以尽量减少吸附 - 大规模试验中得到的分析过程数据