

团 体 标 准

T/SHPPA 025—2024

切向流过滤膜及膜包/装置 生产质量管理指南

Guidance for the manufacturing quality management
of tangential flow filtration membrane and cassettes/devices

2024-01-05 发布

2024-02-01 实施

上海医药行业协会 发布

目 次

前言 II

引言 III

1 范围 1

2 规范性引用文件 1

3 术语和定义 1

4 生产要求 3

 4.1 人员资质 3

 4.2 厂房与设施 3

 4.3 物料控制 3

 4.4 文件管理 3

 4.5 生产过程控制 3

 4.6 质量管理 4

 4.7 检测放行 4

 4.8 标识与包装运输 5

5 技术要求 5

 5.1 质量要求 5

 5.2 研究和验证 7

6 使用要求 8

 6.1 选型 8

 6.2 水通量测试 8

 6.3 完整性测试 9

 6.4 清洁要求 9

 6.5 寿命验证 9

 6.6 变更考虑要素 9

参考文献 12

前 言

本文件按照 GB/T 1.1—2020《标准化工作导则 第1部分：标准化文件的结构和起草规则》的规定起草。

请注意本文件的某些内容可能涉及专利。本文件的发布机构不承担识别专利的责任。

本文件由上海药品审评核查中心提出。

本文件由上海医药行业协会归口。

本文件起草单位：上海药品审评核查中心、默克化工技术（上海）有限公司、上海乐纯生物技术股份有限公司、上海市生物医药科技发展中心、格来赛生命科技（上海）有限公司、上海医药行业协会。

本文件主要起草人：李香玉、俞佳宁、成殷、韩彬、陈超、廖萍、刘芬、孙程洁、王立志、龚玲莉、李楚倩、史彤、张华、任大伟、秦孙星、赵飞、时涛、王红、王平、王士玥、俞灵菊、朱佳娴、夷征宇、吴耀卫、朱蓓芬、郑玉林。

本文件首批执行单位：上海乐纯生物技术股份有限公司、杭州科百特过滤器材有限公司、赛普（杭州）过滤科技有限公司、艾里奥斯生物科技（上海）有限公司、上海百特医疗用品有限公司、上海君实生物工程有限公司、上海峰林生物科技有限公司。

引 言

生物医药行业是国家战略性新兴产业，近年来受到政策支持、科技进步等因素的影响，我国生物医药行业正在迅速发展。虽然我国生物医药产业发展成果显著，且在药物制造技术方面也在不断进步，但是在切向流过滤膜及膜包/装置领域仍未形成完善的规范体系。

国家海洋局于1999年4月26日发布了《中空纤维超滤膜测试方法》（标准号：HY/T 050-1999）、2002年12月30日发布了《中空纤维超滤膜组件》（标准号：HY/T 062-2002）、2008年3月31日发布了《超滤膜及其组件》（标准号：HY/T 112-2008），2018年5月14日，国家标准化管理委员会发布国家标准《中空纤维超滤膜和微滤膜组件完整性检验方法》（标准号：GB/T 36137-2018），2022年1月11日，中华中医药学会发布团体标准《中药注射剂超滤工艺技术规范》（标准号：T/CACM 1379—2022），这些文件均未针对生物制品使用的切向流过滤膜的生产管理和质量管理有细化的规定，且目前也无相关法规对行业进行更具体的指导。

本文件可用于指导生产制造商及使用方对于切向流过滤膜及膜包/装置的生产质量管理，以确保药品质量安全，更好地促进生物医药产业发展。

本文件第4，第5章以切向流过滤膜及膜包/装置为主体，从制造商的视角阐述了对于切向流过滤膜及膜包/装置的生产制造、质量控制和检测放行方面的要求。亦可为用户筛选、管理切向流过滤膜及膜包/装置及其供应商提供参考。

本文件第6章从使用者视角出发，阐述了在切向流过滤膜及膜包/装置使用和维护过程中的关注重点。

切向流过滤膜及膜包/装置生产质量管理指南

1 范围

本文件规定了切向流过滤膜及膜包/装置的生产制造、质量控制、检测放行和使用要求。
本文件适用于生产制造商及使用方对于切向流过滤膜及膜包/装置的生产质量管理。

2 规范性引用文件

下列文件中的内容通过文中的规范性引用而构成本文件必不可少的条款。其中，注日期的引用文件，仅该日期对应的版本适用于本文件；不注日期的引用文件，其最新版本（包括所有的修改单）适用于本文件。

ANSI/AAMI/ISO 11737 医疗保健产品的灭菌-辐射（sterilization of health care products-radiation）

3 术语和定义

下列术语和定义适用于本文件。

3.1

切向流过滤膜 tangential flow filtration membrane

通过切向流过滤方式实现物质分离过滤的膜。

注：根据孔径通常又可分为切向流微滤膜和切向流超滤膜。切向流超滤膜通常被简称为超滤膜，由超滤膜加工制造的过滤器常被简称为超滤膜包。

3.2

切向流过滤装置 tangential flow filtration device

将切向流过滤膜以一定方式组装成过滤装置。

注：装配有切向流超滤膜的膜包是最常见的切向流过滤装置，通常为平板膜包形式。

3.3

微滤 microfiltration

按照滤膜孔径及去除杂质的种类而给以命名的一种过滤级别。

注：微滤又称为微孔过滤，一般滤膜孔径在 0.01-0.1 μm 以上至 10 μm 之间，可以用于截留、去除气相或者液相料液中的较大的杂质、碎片、菌体及微粒等。

3.4

超滤 ultrafiltration

超滤膜的孔径一般在1nm-100nm（通常对应1kD-1000kD孔径）范围内。溶剂和小分子溶质可以通过超滤膜，大分子溶质或微粒被截留在膜表面，从而达到分离、提纯和浓缩产品的目的。

3.5

截留率 retention rate

衡量膜阻止溶液中特定组分或者物质通过膜的能力的量度。

3.6

压降 pressure drop

切向流过滤膜、膜包/装置进口端压力与回流端压力的差值,通常记作 ΔP 。

3.7

名义标称孔径/截留分子量 nominal molecular weight limit/molecular weight cut off

切向流过滤膜根据选定的滤膜孔径标定方法测定并标称的膜包孔径,也称为膜截留分子量。

3.8

完整性测试 integrity test

通过在润湿后的切向流过滤膜、膜包/装置的上游端引入一定压力的压缩气体,检测泡点值或者透过端扩散流值的方式来检测膜及装置是否存在泄漏或缺陷。

3.9

密封性测试 seal test

通过在润湿后的膜包/装置的上游端引入高压气体,一般采用膜包/装置能够耐受的最大压力值,检测透过端气体扩散流量,来评价膜包/装置的密封件及外壳等部件在其能耐受的最高压力下的密封性能。

3.10

跨膜压力 transmembrane pressure, TMP

切向流过滤膜、膜包/装置上游侧的平均压力与膜下游侧压力的差值。

注:
$$TMP = \frac{P_F + P_R}{2} - P_P$$

式中:

P_F ——为进料端压力,单位为 bar 或者 psi 或者 MPa;

P_R ——为回流端压力,单位为 bar 或者 psi 或者 MPa;

P_P ——为透过端压力,单位为 bar 或者 psi 或者 MPa。

3.11

最大操作压力 maximum operation pressure

切向流过滤膜、膜包/装置所能够耐受的最大操作压力。

注:通常会对最大进口压力、最大 TMP 及耐受的最大反向压力三者中的一项或者多项进行规定。

3.12

反向压力 reverse pressure

当切向流过滤膜、膜包/装置的膜下游的压力大于膜上游的压力时,会产生从滤膜下游到上游的反向驱动力。

3.13

可提取物 extractables

在指定的温度、浓度、时间等苛刻条件下,不同理化性质的溶剂可以从塑性或弹性材料过滤器中提取出的物质。

3.14

清洁 cleaning

通过选取的相应的清洗方式将切向过滤膜、膜包/装置中的杂质或污垢清除的过程。

3.15

可清洁性 cleanability

通过选取的清洗方式清洁切向流过滤膜、膜包/装置,滤膜可被清洁达到特定程度的性能。

3.16

标准水通量测试 normalized water permeability test, NWP

在指定温度和特定过膜压力下，测量单位时间内透过滤膜的水流量，并将其校准到标准温度下的值的方法。

3.17

切向流过滤膜、膜包/装置的使用寿命 the life cycle/maximum reuse numbers of TFF device
重复使用的切向流过滤膜、膜包/装置稳定实现工艺目标及可清洁性能的最大使用次数。

4 生产要求

4.1 人员资质

人员应配备具有切向流过滤膜、膜包/装置相应专业知识的生产、质量、管理人员和技术人员，其中生产管理负责人、质量管理负责人及质量受权人应符合质量管理体系相关人员资质要求，并具有相关专业知识和工作经验，能够在生产、质量管理中履行职责。

4.2 厂房与设施

应设置独立的切向流过滤膜、膜包/装置包生产区域，最大限度地避免与其他产品的交叉污染、混淆和差错。生产环境的级别要求应当根据质量管理要求明确规定。

4.3 物料控制

4.3.1 应当建立物料和产品的管理制度和操作规程，确保物料和产品的正确接收、贮存、发放、使用 and 发运，防止污染、交叉污染、混淆和差错。

4.3.2 物料和产品的处理应当按照操作规程或工艺规程执行，并有记录。

4.3.3 应基于风险评估对物料进行分级管理，对不同等级的供应商进行建立与风险相适应的管理，如不同的审计方式和频率等，并建立特定的质量控制标准，以确保物料质量的可靠性和稳定性。

4.4 文件管理

4.4.1 切向流过滤膜、膜包/装置均应建立相应的生产工艺规程或类似管理文件，其基本内容应包含工艺流程、关键设备操作要求、中间控制方法及质量控制标准、成品控制方法和质量控制标准以及物料平衡计算方法和限度，应制定工艺规程的制/修订、审核和批准程序。

4.4.2 每批产品均应有相应的批生产和检验记录，以记录生产所有原材料来源、用量、工艺参数、物料平衡、中间控制和产品放行等，并可追溯该批产品生产历史及与产品质量相关的情况。

4.5 生产过程控制

4.5.1 原材料及设备

生产材料及生产相关设备、工具等进入生产车间过程需受到控制，有足够措施防止转移过程对环境的污染。应制定相关检验标准及控制方法以确保进入生产车间的生产材料的质量。

4.5.2 生产人员

人员进入生产车间应正确穿着洁净服，应保持洁净服的清洁，以防止潜在污染物引入的风险，应有足够的程序控制人员对车间环境的污染。

4.5.3 生产区域的清洁和消毒

应制定有效措施控制生产区域内的污染风险，生产区域的清洁可包括生产环境清洁、生产中所使用到的加工设备及设施表面清洁，可使用特定清洁剂或消毒剂对设备、环境进行消毒，消毒剂需轮换使用。还应使用清洁剂以清除消毒剂残留。

4.5.4 生产控制

4.5.4.1 应划分产品批次，每批产品应编制唯一的批号。

4.5.4.2 每一批中最小区分单位的产品可制定相应的编号或者序列号予以区分。保持适当记录和标识，确保产品的状态在生产、包装及发货期间可识别。

4.5.4.3 生产过程应建立相应的规程，包含工艺流程及关键设备操作要求、中间控制方法和质量控制标准、成品控制方法和质量控制标准以及物料平衡计算方法和限度等。每批产品应记录生产所有原材料来源、用量、工艺参数、物料平衡等。

4.5.5 产品放行

原材料和产品应经过检验后符合质量控制标准且相关的偏差已被批准关闭后方可放行，应保持适当的记录。

4.5.6 不合格产品处理

经检验为不合格的产品，应根据其影响或潜在影响采取相应的措施。应协调所有涉及到的相关方，确保针对不合格品的调查、根本原因分析及后续行动得以展开。

4.6 质量管理

4.6.1 企业应建立完善的质量保证系统，应当包含但不限于：变更管理，偏差管理，纠正预防措施管理，供应商管理，审计、自查及内审管理，质量回顾分析等方面。

4.6.2 膜包生产商是变更的责任主体，应当建立变更控制管理策略，对相关变更进行有效的管理和控制。变更管理需要遵循变更评估、变更申请、变更实施、变更评价等流程。应建立变更通知程序以向用户传达变更行为的相关信息。

4.7 检测放行

4.7.1 滤膜截留率

4.7.1.1 每种孔径的微滤膜、超滤膜对溶液中的特定物质有其固有截留率或透过率特征。应根据膜孔径的定义方式及指标范围制定与其对应的检测方法。

4.7.1.2 截留率表达式为：

$$R = \left(1 - \frac{C_p}{C_0}\right) \times 100\%$$

式中：

R ——截留率（%）；

C_p ——透过端特定组分或者物质的浓度，单位为 mol/L 或者 g/L；

C_0 ——料液中特定组分或者物质的浓度，单位为 mol/L 或者 g/L。

注： C_p 和 C_0 可用任意浓度单位，但二者单位应相同。

4.7.1.3 超滤膜通常采用特定物质，例如混合葡聚糖、麦芽糊精、蛋白、聚乙烯吡咯烷酮（PVP）等来测定截留率或透过率。对于超滤膜的检测放行应根据取样规程对每一批次的超滤膜进行取样并检测其截留率，与该型号超滤膜的定义标准范围（如截留曲线）进行比对，以评价该批次超滤膜的孔径分布。

4.7.1.4 符合截留率、检测放行标准的膜方可用于后续膜包/装置的生产制造。

4.7.2 完整性检测

4.7.2.1 应对每个型号的膜包/装置制定出厂完整性测试的压力参数及合格判定指标,可设置不同梯度的压力参数进行测试评价。

4.7.2.2 对每个膜包/装置按照规定参数进行完整性检测并判断其完整性,只有通过完整性测试的膜包/装置才能予以放行出厂。

4.7.2.3 不合格产品应当予以剔除并加以标识,防止与合格品混淆。

4.7.3 压降/通量

每个膜包/装置应当检测指定平均切向流速范围内所对应的压降,压降应处于该型号膜包/装置定义的范围。或检测指定压力范围下所对应的流速处于该型号膜包/装置定义的范围才能予以放行出厂。

4.7.4 密封性测试

如果将膜包/装置密封性测试设定为放行指标,则应按照规程规定对膜包/装置进行密封性测试。

4.8 标识与包装运输

4.8.1 标识

4.8.1.1 超滤膜包/装置内外包装应均贴有包含超滤膜包/装置基本信息描述的标签,基本信息包括但不限于:膜材质、孔径、货号、批号、序列号、超滤膜包/装置简略描述、生产日期或过期日期、产地信息等。

4.8.1.2 预灭菌或经过辐照灭菌的超滤膜包/装置内外包装应有相应的标识表明灭菌状态。

4.8.2 包装运输

4.8.2.1 包装需要通过运输测试以证明产品在运输过程中其包装可保持产品本身与外部环境存在完整屏障,以保证产品在整个运输过程中的完整性。

4.8.2.2 运输测试可根据当地或行业标准执行。

4.8.2.3 预灭菌产品涉及无菌包装的,应结合灭菌过程的相关验证进行包装/运输测试。

4.8.3 储存

应保持原包装完整,储存在室温、阴暗干燥的环境,应避免阳光照射、冰冻、极端高温等情形。

5 技术要求

5.1 质量要求

5.1.1 外观

5.1.1.1 切向流过滤膜、膜包/装置应采用真空包装,包装袋在产品周围有紧密的真空,包装袋密封处平整均匀,无缝隙。包装袋无孔洞、撕裂及穿孔。

5.1.1.2 切向流膜、膜包/装置外观没有明显损坏,表面无污垢、油脂及变色,无毛发等其他异常异物。尺寸厚度及加工成型方面无明显异常。

5.1.2 毒性/安全性

5.1.2.1 切向流过滤膜及膜包/装置的构成材料如果包含或者涉及动植物源成分,应当予以说明,且不能包含或者涉及可能会导致传播性海绵体脑炎/牛海绵体脑炎(TSE/BSE)风险的材料。

5.1.2.2 切向流过滤膜及膜包/装置的构成材料应安全无毒性,可对膜包/装置的构成材料开展生物反应性测试,根据风险评估采用体内或者体外测试方法。测试应由具有资质的实验室完成。

5.1.3 名义标称孔径/截留分子量

对于每种孔径的过滤膜、膜包/装置需要明确其名义标称孔径/截留分子量定义方式,并明确标示出其名义标称孔径/截留分子量。应设计标准及质量检测方法,确认滤膜截留能力达到设计指标。

5.1.4 完整性测试

5.1.4.1 切向流过滤膜、膜包/装置出厂前需进行非破坏性完整性测试,确认出厂时没有缺陷。

5.1.4.2 制造商应提供切向流过滤膜、膜包/装置的非破坏性的完整性测试方法及参数指标,供用户检测完整性使用。

5.1.5 密封性测试

密封性测试可以为用户提供在高压下膜包/装置密封件及外壳的密封性能信息。制造商可以根据需要建立密封性测试规程,对膜包/装置进行密封性测试。

5.1.6 压降

应测试切向流过滤膜包/装置进料流道的压降,确认进料流道的阻力处于设计标准内。

5.1.7 最大操作压力

5.1.7.1 切向流过滤膜包/装置应明确最大耐受压力及操作温度范围,例如:最大耐受压为40psi,操作温度范围为5-50℃。

5.1.7.2 应设计试验方案,测试切向流过滤膜包/装置在最大耐受压力及温度条件下的耐受性,以保证其符合质量符合性。

5.1.8 反向压力

5.1.8.1 超滤膜包/装置使用中应注意避免反向压力,以避免超滤膜损伤,影响性能及表现。

5.1.8.2 制造商应明确超滤膜包/装置在一定温度条件下能耐受的最大反向压力,包括连续反向压力、脉冲反向压力中的一种或者两种,保证其暴露于标签或质量证书标识的温度及耐受反向操作压力后仍可通过完整性测试,为用户提供信息参考。

5.1.8.3 连续反向压力的试验设计应明确温度、压力、反向压力持续时间等;脉冲反向压力的试验设计应明确温度、脉冲压力、单次脉冲压力持续时间、脉冲间隔时间及脉冲循次数等。

5.1.8.4 部分切向流微滤膜包/装置也应注意避免反向压力。

5.1.9 pH值耐受范围

应明确切向流过滤膜、膜包/装置在特定温度下能够耐受的溶剂pH值范围。

5.1.10 保存溶液

对于重复使用的切向流过滤膜、膜包/装置,应在使用手册或者其他文件中明确列出推荐的保存溶液和浓度,确认推荐的保存溶液能有效控制微生物生长,并且不对膜包造成损坏。

5.1.11 线性缩放性能

同一材质、孔径或截留分子量的同系列不同面积膜包/装置之间，在其设计定型中，应当对不同面积的膜包/装置的工艺线性缩放性能予以研究。

5.1.12 膜包/装置内部体积

应测量并给出每一个型号切向流过滤膜包/装置的内部体积，包括进料流道及透过流道中的体积。

5.1.13 灭菌

如果切向流过滤膜、膜包/装置出厂前经过辐照灭菌方式进行灭菌，应当贴有辐照灭菌标识，所采用的辐照灭菌方法应当经过验证（验证要求见5.2.6）。

5.1.14 新膜包/装置清洗后总有机碳残留

为了确认合理的冲洗水量能将新的切向流过滤膜包/装置有机保存液残留降至较低水平，应研究新膜冲洗后总有机碳（TOC）残留并制定标准。

5.2 研究和验证

5.2.1 化学兼容性研究

5.2.1.1 切向流过滤膜、膜包/装置会暴露在多种溶液中。为了提供切向流过滤膜、膜包/装置的组件与特定溶液的兼容性信息，为用户选择膜、膜包/装置提供参考。制造商可进行兼容性研究。

5.2.1.2 兼容性研究可参考如下方法：在选定温度条件下将切向流过滤膜、膜包/装置的组件浸泡在待研究的化学溶液中至设定时间。完成浸泡后，干燥测试样品，然后测试浸泡前后组件的硬度变化、重量变化以及颜色变化。

5.2.2 可提取物研究

5.2.2.1 制造商应对切向流过滤膜、膜包/装置进行可提取物研究，为用户评估切向流过滤膜、膜包/装置化学溶出的成分对药品的影响提供参考。

5.2.2.2 研究方法：选用不同批次的切向流过滤膜、膜包/装置在冲洗去除保存液并完成清洁后，用提取溶液切向流过滤膜、膜包/装置循环特定时间，然后在一定温度下静止浸泡24h以上。达到浸提时间后，将浸提溶液再次在切向流过滤膜、膜包/装置内循环以保证浸提溶液的均一性。然后将浸提溶液排出收集，进行分析，分析项目包括非挥发残留物检测，总有机碳检测，红外光谱检测以及反相高效液相色谱检测等。

5.2.3 货架期研究和设定

5.2.3.1 切向流过滤膜及膜包/装置的货架期为在膜包/装置包装密封后推荐的储存条件下，切向流过滤膜及膜包/装置能够保持性能良好，质量合格，可以安全使用的参考时间。

5.2.3.2 货架期的设定基于现有的切向流过滤膜、膜包/装置质量数据和稳定性数据，当数据更新后，货架期也可以更新。货架期研究的质量包括但不限于：目视检测，外包装检测，完整性测试，进液流道压降测试，非挥发性残留物检测，截留能力检测，水通量检测，密封完整性测试，最大进口压力检测，最大跨膜压力检测，最大反压检测等。

5.2.4 可清洁性能研究

5.2.4.1 切向流过滤膜、膜包/装置通常为重复使用，需通过有效的清洁去除污染物，恢复其性能。制造商应为切向流过滤膜、膜包/装置的清洁提供必要的指导和建议，包括清洁剂的选择，清洁的方法和条件等。

5.2.4.2 制造商可开展切向流过滤膜、膜包/装置的可清洁性研究，证实其被特定污染物污染后通过采用推荐的清洁剂及清洁方法，能被有效清洁恢复性能，为用户提供参考。

5.2.5 完整性研究

制造商应对切向过滤膜、膜包/装置进行研究，制定完整性测试方法及通过标准，供出厂放行及用户检测参考使用。

5.2.6 辐照灭菌验证

5.2.6.1 若一次性使用的切向流过滤膜、膜包/装置标识表明可以被辐照灭菌，需通过验证以证明经过辐照后能够实现预期的性能。

5.2.6.2 辐照灭菌验证建议参考ANSI/AAMI/ISO 11137 医疗保健产品的灭菌-辐射（Sterilization of health care products-radiation）文件中关于辐照灭菌的标准进行验证，例如采用VDmax25方法。验证需证明切向流过滤膜、膜包/装置在所标识的辐照剂量下，使用特定方法辐照灭菌后，微生物负荷小于法规规定限值。

5.2.6.3 辐照灭菌服务方应提供每批切向流过滤膜、膜包/装置的辐照灭菌报告或证书，并由制造商质量保证部门确认并纳入过滤器批记录中。

5.2.6.4 应定期对灭菌过程进行剂量审计来确证灭菌剂量及其效果。

6 使用要求

6.1 选型

6.1.1 孔径选择

应根据目标分离物质的大小形状及自身工艺收率及通量需求考虑超滤膜的孔径选择。通常可选择与目标分离物质的分子量大小有3-5倍差异的超滤膜孔径。

6.1.2 材质及型号选择

6.1.2.1 应根据目的产物的吸附性差异选择合适的膜材。

6.1.2.2 应考虑整体过滤装置，包括滤膜筛网及组件，与所处理料液的兼容性，选择合适材质的过滤装置。对于特殊应用（如高温，极端pH条件或有机溶剂等），更应关注兼容性问题，膜包应在实际操作条件下，使用实际产品进行测试以确定其兼容性。膜包化学兼容性可依据膜包与化学溶剂（如重复使用后使用的清洗剂）持续接触后的变化来进行评估，应关注是否有影响膜包尺寸，膜包完整性，水通量或压降等因素。

6.1.2.3 根据不同形式的过滤装置特点不同，如：湍流产生效果，最大耐受压力等，在选择切向流过滤装置时，应结合料液的性质、工艺目标、厂房及设备情况等进行综合考虑。

6.2 水通量测试

6.2.1 应建立标准水通量的测定方法判定每次清洗后切向流过滤膜包/装置的水通量恢复情况，确保清洗后膜包/装置恢复预期的透过性能。

6.2.2 用户应根据切向流过滤膜包/装置制造商的推荐建立相应的水通量测试方法。标准水通量表达式为：
$$NWP = \frac{Flux \times F}{TMP \times A}$$

式中：

NWP ——标准水通量，单位为 升/平方米*小时*巴（L/m²*hr*bar），可简记为LMH/bar；

注：其中压力单位可根据习惯采用“巴（bar）”或者“磅每平方英寸（psi）”或者“兆帕（MPa）”。

Flux——透过速度，单位为升/小时（L/hr）；

F ——温度校正系数；

TMP ——跨膜压力，单位为通常可根据习惯采用“巴（bar）”或者“磅每平方英寸（psi）”或者“兆帕（MPa）”；

A ——膜的面积，单位为平方米（m²）。

6.2.3 当新的切向流过滤膜包/装置被使用时，应测量并记录下初始标准水通量（记为NWP₀），第n次清洗后测定的标准水通量（记为NWP_n）应当与上一次清洗后测定的标准水通量（记为NWP_{n-1}）和初始标准水通量（记为NWP₀）进行比较，用以评估切向流过滤膜包的清洗效果。

6.3 完整性测试

6.3.1 用户应当根据制造商提供的参数建立完整性测试规程，对切向流过滤膜包/装置进行完整性测试。

6.3.2 超滤膜包一般采用空气扩散流的方法进行完整性测试。在规定进口压力下，利用完整性测试仪将空气引入完全润湿的超滤膜上端。当气体压力和流速稳定后，测试超滤膜包透过端的气体流量。当透过气体流量小于标准值，完整性测试通过。

6.4 清洁要求

对于需重复使用的超滤膜包/装置，应根据清洁验证相关指南制定相应的清洁方案，如清洁方法建立、清洁效果评估及分析方法建立等。清洁方法应包括清洁剂的选择，清洁工艺条件（如温度、时间、压力）的建立等。清洁接受标准通常包括以下项目：标准水通量（NWP）、完整性测试，电导率、pH、TOC、残留鉴别、微生物限度和内毒素等。

6.5 寿命验证

对于重复使用的超滤膜包/装置，应进行重复使用次数验证。通过考察工艺一致性、清洗和储存的可靠性及可重复性，结合初期的验证和伴随生产过程中的工艺持续性确认中的对相关参数的监测、分析和评价来确定。

6.6 变更考虑要素

6.6.1 风险评估

6.6.1.1 切向流过滤膜、膜包/装置广泛应用于生物制品（含血液制品和疫苗等）、中药及化药等众多制品的生产工艺中，起到浓缩、透析、置换缓冲液、澄清、纯化及除杂等作用。

6.6.1.2 变更切向流过滤膜、膜包/装置，应根据所应用的过滤物质的性质、产品工艺的特点以及该制品所处的生命周期阶段，从对工艺的影响和对产品质量和安全性的影响的角度出发，开展变更风险的识别、评估及控制。

6.6.1.3 切向流过滤膜、膜包/装置作为生产工艺或者纯化工艺相关设备，其变更可能会导致注册工艺的变更，应当参考相关的变更研究技术指导原则，结合品种特点、所处的生命周期阶段及变更的具体情况

形，经充分研究、评估和必要的验证后确定变更管理类别，并按法规及相关指导原则的要求进行补充申请、备案或者报告。

6.6.2 切向流过滤膜包/装置性质、性能的影响

6.6.2.1 安全性

变更后的切向流过滤膜、膜包/装置需通过测试，以确认其无毒性及安全性的风险，确保符合药物安全性的要求。

6.6.2.2 化学兼容性

切向流过滤膜、膜包/装置发生变更后，应当评估变更后直接接触料液的膜包/装置及滤膜材质与所处理料液的兼容性、pH值耐受范围，及与该工艺步骤中所选取的清洗、消毒和储存溶液的兼容性。

6.6.2.3 可提取物

应当考察变更后的膜、膜包/装置的可提取物的情况，并评估其对于产品杂质特征和安全性的影响，包括可提取物总量及进入到最终产品可能性、量和影响。如果需要进行析出物评估，应评估析出物的种类、含量、及进入到最终产品可能性、量和影响。

6.6.2.4 膜孔径

切向流过滤膜的孔径标定因不同厂家标定方式和范围标准可能存在差异，不应以滤膜厂家标称孔径为唯一孔径判断标准，应通过试验考察对目的产物的截留、收率、纯度、杂质去除等既定指标评估滤膜变更后的膜孔径的适用性。

6.6.2.5 膜包/装置的类型及流道结构

膜包/装置的类型及流道结构会影响料液的传质特征，液压压力特征，剪切等与工艺相关的指标，应当评估变更后膜包/装置的类型及流道结构与所处理料液的适配性。

6.6.2.6 膜包/装置与系统的适用性及对于现有切向流过滤系统的影响

不同的膜包/装置的构造及接口、安装方式或安装扭力存在一定的差异，进行膜包/装置变更时应当考察其与夹具、设备系统的适用性。膜包/装置因其通量差异，变更可能会导致所需要的面积产生变化，应考虑到其对于沿用的现有切向流过滤设备系统的影响。

6.6.2.7 压力耐受

变更后膜包/装置的耐受进口压力、正向TMP、反向TMP的性能应能满足工艺压力需求。

6.6.3 工艺及验证的影响评估

6.6.3.1 工艺参数及表现

应对变更后膜包/装置的工艺参数，包括压力、通量、工艺时间、产品截留/收率、浓度及体积等进行考察和评估。此外，还需要考察变更后已经验证的工艺参数是否超出验证范围。

6.6.3.2 工艺规模及前后关联工艺

应当考察膜包/装置的变更是否会引起工艺规模的变化及影响的程度。应当对膜包变更前后对于前后关联工艺的影响进行评估，例如变更后的膜包/装置对于前序工艺杂质的去除能力，该步骤杂质去除的情况对于后续工艺的影响，前后关联工艺的参数、规模等。

6.6.3.3 验证的影响

应当对膜包/装置变更后对验证状态的影响进行评估，包括但不限于工艺验证，清洁验证，膜包寿命验证等。如变更后的工艺参数超出验证范围，应评估重新验证的必要性、验证的内容和范围、规模和批次要求等。

6.6.3.4 清洁、储存及寿命

膜包/装置变更后其可清洁性、储存条件及最大使用次数等可能会发生相应的变化。应对变更的具体情况评估，决策是否需要变更后的膜包/装置开展清洁、储存及寿命的研究和验证。

6.6.4 对于产品质量的影响

6.6.4.1 应评估膜包/装置变更对产品质量产生的影响，包括但不限于目的产物的纯度、杂质、浓度、pH、电导率及渗透压等工艺指标，产物自身的理化生检测指标及毒性/产品安全性指标。如果是疫苗产品，还需要考虑对抗原或病毒的含量、纯度、滴度等指标的影响。对于中药注射剂和化药还应当考察对于药品有效成分的影响及对已知毒性或者有害物质的去除情况。

6.6.4.2 应结合变更品种特点，预期变更对产品造成的影响，以及变更对产品安全性和有效性潜在影响的评估，根据相关药学变更研究技术指导原则的要求，确定可比性研究的策略和范围。必要时需开展药学变更可比性研究。当药学可比性研究不足以支持变更可比性时，应进行非临床和/或临床的桥接研究，以确认变更前后的产品等同或等效。

6.6.4.3 稳定性研究应根据相关药学变更研究技术指导原则和已获得的变更研究验证数据综合评估，确定变更后的稳定性研究的策略。

6.6.5 变更情形举例

6.6.5.1 不同厂家的膜包/装置间变更

不同厂家的膜包/装置中的滤膜及部件构成材质有较大差异，滤膜孔径亦不能等同视之，流道的结构，传质特征，接口等也存在明显差异。因此变更应从膜包/装置本身的特性包括材质、材质的兼容性，可提取物，孔径，与设备系统的适用性，对工艺及工艺验证的影响，对产品质量的影响等角度全面考察评估变更对工艺及产品质量和安全性的影响。

6.6.5.2 同一厂家不同型号膜包/装置间的变更

同一厂家的不同型号的膜包/装置的变更，当膜包/装置升级换代时，如果滤膜相同，膜包的流道结构相同，接口相同，一般膜包间可以被认为同等设备。由于滤膜材质及孔径相同，因此对于杂质的去除及对于产品的截留可以认为具有相同的效果。膜包/装置构造和流道以及滤膜材质一致，通常可认为具有相同或者相似的传质特征，因此对于工艺参数及表现通常不造成影响。以上可以通过小试研究及生产规模的工艺确认予以评估确认。膜包/装置中可能会存在部分部件材质的细微差异，此时可以考察材质的兼容性及其可提取物的信息，评估其影响。

参 考 文 献

- [1] GB/T 36137-2018 中空纤维超滤膜和微滤膜组件完整性检验方法
 - [2] GB/T 20103-2006 膜分离技术术语
 - [3] GB/T 32360-2015 超滤膜测试方法
 - [4] 已上市生物制品药学变更研究技术指导原则（试行）（2021）
 - [5] 已上市化学药品药学变更研究技术指导原则（试行）（2021）
 - [6] 已上市中药药学变更研究技术指导原则（试行）（2021）
 - [7] 临床试验期间生物制品药学研究和变更技术指导原则（上网征求意见稿）（2020）
 - [8] 疫苗上市后生产工艺变更研究技术指导原则（征求意见稿）（2019）
 - [9] PDA TR15 切向流过滤在生物制药应用中的工艺验证（Validation of tangential flow filtration in biopharmaceutical applications）
 - [10] USP 〈665〉 用于生产医药产品、生物制品及其原料的塑料部件和系统（Plastic components and systems used to manufacture pharmaceutical drug products and biopharmaceutical drug substance and products）
 - [11] USP 〈1665〉 医药产品、生物制品及其原料生产中使用的塑料部件和系统的表征（Characterization and qualification of plastic components and systems used to manufacture pharmaceutical drug products and biopharmaceutical drug substance and products）
-