

药品生产中膜过滤工艺的典型问题分析和应对措施

朱 珠, 刘向萍*, 赵嵩月, 蒋周芹

云南省食品药品审核查验中心, 云南 昆明 650000

摘 要: 过滤作为实现物系分离的核心关键手段, 在药品生产全过程中发挥着不可替代的作用。药品生产中常见的膜过滤工艺有液体除菌过滤、气体过滤、超滤。对药品生产中 3 种常见的膜过滤工艺的分离特性进行分析, 梳理工艺应用阶段的典型问题, 并提出相应的应对措施和建议, 旨在为制药企业优化过滤工艺、提升合规保障水平提供参考。

关键词: 药品生产; 液体除菌过滤; 气体过滤; 超滤; 典型问题; 应对措施

中图分类号: R95 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2026)09-2704-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2026.09.035

Analysis of typical issues and countermeasures in membrane filtration methods in pharmaceutical production

ZHU Zhu, LIU Xiangping, ZHAO Songyue, JIANG Zhouqin

Center for Food and Drug Inspection of Yunnan Province, Kunming 650000, China

Abstract: Filtering, as the core and key means of achieving system separation, plays an irreplaceable role throughout the entire process of drug production. The common membrane filtration process in drug production include liquid sterilization filtration, gas filtration, and ultrafiltration. This article analyzes the separation characteristics of three common membrane filtration methods in drug production, sorts out typical problems during the process application stage, and proposes corresponding countermeasures and suggestions, aiming to provide reference for pharmaceutical manufacturers to optimize filtration processes and improve compliance assurance levels.

Key words: pharmaceutical production; liquid sterile filtration; gas filtration; ultrafiltration; typical issue; countermeasure

过滤作为实现物系分离的核心关键手段, 在药品生产全过程中发挥着不可替代的作用。其应用主要集中于澄清、除菌、浓缩、分离等关键工艺环节, 合理的过滤工艺不仅能够显著提升分离效率、降低生产成本, 同时对于严格控制药品中各类杂质限度、保障药品质量安全性具有重要意义。药品生产中常见的膜过滤工艺有液体除菌过滤、气体过滤、超滤。本文对药品生产中 3 种常见的膜过滤工艺的分离特性进行分析, 梳理工艺应用阶段的典型问题, 并提出相应的应对措施和建议, 旨在为制药企业优化过滤工艺、提升合规保障水平提供参考。

1 液体除菌过滤的分离特性和典型问题

液体除菌过滤指在不对过滤液体质量造成有

害影响的情况下, 用物理截留的方法将其中的微生物去除, 以获得符合无菌要求液体的过程^[1]。液体除菌过滤主要应用场景包括: 配制后的中间产品、缓冲液、培养基、A 级 B 级使用的消毒剂、A 级 B 级与产品直接接触设备的最终冲洗液、注射用水等的过滤, 以及针对药品生产中的药液除菌过滤。

1.1 液体除菌过滤的分离特性

液体除菌过滤使用的滤膜具有微孔结构, 孔径通常小于 0.22 μm 。当液体通过滤膜时, 尺寸大于孔径的微生物 (如细菌、真菌等) 无法通过孔隙, 被截留在滤膜上游表面, 实现物理分离, 这是除菌过滤的核心机制, 可以确保大多数微生物被有效拦截。要达到除菌过滤的分离要求, 需要控制的关键

收稿日期: 2026-03-24

作者简介: 朱 珠 (1990—), 女, 中级, 本科, 制药工程专业。E-mail: maybe116@126.com

*通信作者: 刘向萍, 女, 制药工程专业。E-mail: lxpyc@126.com

环节,包括除菌过滤系统的设计和选择、除菌过滤验证、灭菌与使用、完整性测试 4 个阶段。

1.1.1 设计和选择 在除菌过滤系统的设计时,需根据实际工艺确定关键工艺参数及其范围,且安装位置应尽可能的靠近灌装位置。如在设计无菌药液的除菌过滤时,需明确要记录的过滤温度、时间等参数范围;药液经 0.22 μm 除菌过滤器双级串联过滤,第二级(终端)过滤器应装在灌装机分液器入口,且放置位置尽量位于 A 级层流下。过滤器选型时,材质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,过滤膜一般选用亲水性膜材,如亲水性聚偏二氟乙烯、聚砜、聚醚砜、尼龙、纤维素酯等;有机溶媒的过滤建议使用疏水性聚四氟乙烯^[2]。

1.1.2 除菌过滤验证 除菌过滤验证包含过滤器的性能确认和过滤工艺的验证,过滤器的性能确认一般由过滤器生产商完成,主要内容包括细菌截留、完整性、化学兼容性、生物安全、流速、多次灭菌、可提取物等测试^[3]。过滤工艺验证除上述项目外还应包括吸附性评估,验证项目应模拟实际药液和最差工艺条件。如化学兼容性试验时尽可能选择动态循环的最差条件进行验证;细菌截留验证时应模拟最长工艺时间,因为长时间的接触可能会影响滤膜的物理性能,或增加微生物穿透的风险。

1.1.3 灭菌与使用 除菌过滤器在使用前必须经过灭菌,灭菌过程要经过验证确保灭菌工艺能够达到预期的无菌保障水平,滤芯应在耐受的压差和温度范围内灭菌,并注意灭菌后至使用前的储存、安装与环境保护;除菌过滤器使用时应对待过滤介质的微生物负荷进行监测,并对关键参数(如压差、过滤流速)进行记录;使用后及时对过滤器进行清洗,如过滤器需重复使用,则应开展相应的验证^[1]。

1.1.4 完整性测试 完整性测试是为了确认滤膜完整、安装正确、密封良好,我国现行无菌药品附录规定除菌过滤器使用后,必须采用适当的方法立即对其完整性进行检查并记录^[4],但未规定使用前必须进行完整性测试,可根据风险评估来确定是否需要,而欧盟 GMP 附录 1、WHO、PIC/S 等众多国际法规都明确要求在无菌药品生产中应进行使用前、灭菌后完整性测试,即 PUPSIT^[5]。

常见的完整性测试方法有泡点测试、扩散流测试和水浸入测试。通常参考滤膜面积、滤芯材质进行选择,尽可能采用自动化在线完整性测试^[1]。泡

点测试是基于毛细管的原理,主要应用于较小面积的亲水性过滤器;扩散流测试的气体扩散流与滤膜孔径无关,更适用于大面积滤器;水浸入测试基于水在疏水性滤膜表面的张力和毛细管现象,主要应用于疏水性过滤器^[6]。

1.2 液体除菌过滤的典型问题

1.2.1 工艺设计不合理 工艺设计阶段未通过工艺摸索和验证确定除菌过滤温度、流速等关键工艺参数限值,相关参数控制范围未纳入工艺设计内容;未从设计源头规划药液除菌过滤前微生物取样点位、取样规则和检测频次,取样方案无设计支撑。

1.2.2 验证不完善 未对除菌过滤系统进行化学兼容性、细菌截留、可提取物和浸出物、吸附性验证,或验证过程中的部分项目不合理;当生产条件改变时未进行评估是否需重新验证;未对第三方提供的验证报告的适用性和符合性进行确认。

1.2.3 使用与灭菌管理薄弱 滤芯重复使用未进行评估或缺乏数据支持,如企业规定除菌过滤滤芯的使用次数在厂家提供的最大灭菌次数基础上进行一定的减少,该次数的制定未考虑滤芯多次使用、清洗、干燥等过程可能对其寿命有影响,也未规定滤芯的使用年限;未收集过滤压力、过滤器上下游压差、过滤流速和过滤药液温度等关键除菌过滤参数,难以确认实际生产的工艺参数和验证确定的工艺参数是否一致;未规定滤芯灭菌至使用的存放时限,且无验证数据的支持;未明确除菌过滤器离线灭菌时的组装方式和在灭菌柜中的装载位置,且未对蒸汽能否穿透滤芯的内部做确认。

1.2.4 完整性检测不规范 (1) 操作不规范,如检测前未对滤芯进行充分润湿,导致泡点测试结果不准确;未记录测试滤芯的具体编号、序列号等信息;(2) 未对完整性检测不通过的情形建立合理的处理程序,如检测失败时未记录失败次数,且失败后无限次的进行检测,未按程序处理;(3) 对使用特殊溶剂检测或有异常趋势时评估不充分,如部分检测使用有机溶剂进行润湿,但未考虑滤芯重复使用有机溶剂可能会对产品产生影响;多批次滤芯完整性检测结果呈现逐批下降趋势,但未对该异常趋势进行分析;(4) 电子数据管理不足,完整性检测的电子数据未定期备份和审核,账户和权限管理设置不合理。

2 气体过滤的分离特性和典型问题

进入到无菌生产区的生产用气体也与液体一

样需进行除菌过滤，特别是与最终无菌产品或与产品直接接触的关键表面（如设备内表面）发生接触的气体，包括呼吸空气、保护氮气、压缩空气和冻干机用气体^[2]。针对直接接触产品或与相关设备的重要表面接触的气体过滤主要应用场景包括：制药用水储罐、生物反应器、药液储罐、冻干机等设备的呼吸器；灌装操作中所涉及的保护气体（如氮气、二氧化碳）以及灌装机、灭菌柜、冻干机所使用的压缩空气的过滤。

2.1 气体过滤的分离特性

气体除菌过滤采用疏水性滤膜实现微生物截留，在选择气体除菌过滤器时，过滤膜通常选用聚四氟乙烯、疏水性聚偏二氟乙烯等疏水性膜材。在气体除菌过滤器选型过程中，需结合气体过滤的分离特点，考虑截留能力、完整性测试、过滤流速和通量、材料和构造、水阻塞的清除、是否有控制冷凝水的设计等因素^[2]。因气体过滤器选用的疏水性膜材质和应用特性的原因，其可承受的灭菌能力较液体过滤器更长，通常结合供应商提供的使用温度、验证数据确定气体过滤器的更换周期，如制药用水储罐使用的空气过滤器在外层加上电加热套以确保滤器不受水蒸汽影响，但滤芯长期处于高温状态下，寿命大幅下降，比其他药液储罐的滤芯更换周期短。

2.2 气体过滤典型问题

2.2.1 未对应除菌过滤的气体进行除菌过滤 部分直接接触产品或与相关设备的重要表面接触的气体（如灭菌柜灭菌结束后降温使用的压缩空气）未进行终端除菌过滤，也未在终端进行微生物检测；直接接触产品的高纯氮未进行入厂检验，且未能提供其除菌结果相关数据。

2.2.2 管理不规范 未依据风险评估原则对直接接触产品或与相关设备的重要表面接触的气体滤芯、呼吸器进行管理，也未对压缩空气使用点和空气除菌过滤器进行定期检测；滤芯或呼吸器未规定使用次数或次数未经评估，如灌装时的空气滤芯仅规定了半年使用，未规定使用次数或未对使用次数进行评估，使用后也不做完整性测试。

3 超滤的分离特性和典型问题

超滤是以压力为驱动力，利用机械筛分的原理选择性地从溶液中分离出大粒子溶质的分离过程，超滤膜的孔径在 1~100 nm，主要用于制剂的分离、浓缩和精制，可去除药液中的大分子杂质，提高有

效成分纯度。目前使用的超滤膜材主要有醋酸纤维素（CA）、聚砜（PS）、聚醚砜（PES）、聚丙烯腈（PAN）、聚偏氟乙烯（PVDF）、聚氯乙烯（PVC）、聚酰胺（PA）等^[7]。

3.1 超滤的分离特性

超滤依靠膜孔径的机械筛分机制赋予其独特的工艺特点，超滤过程无相变、能耗低，特别适合对热敏性成分的分离、浓缩；不使用有机溶剂，利于环境保护和安全生产；能最大限度地除去高相对分子质量非药效成分或低药效成分，从而可以降低服用剂量、改善制剂的口感和成品性质，提高制剂质量^[8]。与传统的分离技术相比，超滤膜包的成本较高，且通常适用于单一品种的生产；其次，在实际应用中，需根据待分离物质的相对分子质量选择合适的超滤膜规格，但由于多数制剂组成复杂，给超滤膜的精准选择带来了较大难度；再者，超滤过程中的浓差极化、膜污染问题都会引起膜性能的改变^[9]；因此，受限于成本因素、膜选择的复杂性、膜性能改变的问题，超滤膜包在制药工业中的应用相对有限，目前主要集中于制药用水和生物制品的制备领域。超滤前需对药液进行前处理，除去大部分杂质以提高超滤膜的使用寿命，如王晴等^[10]研究了减压抽滤、活性炭脱色、低速离心、高速离心、壳聚糖絮凝等预处理方法对活血通络水提液在超滤过程中膜通量变化、有效成分保留率和膜污染的影响，发现壳聚糖絮凝法效果最理想。

3.2 超滤典型问题

3.2.1 验证不完善 使用的膜包未完成工艺验证或膜包的使用次数未进行验证，如 SOP 规定膜包品牌为 A、B 或 C，但目前仅使用品牌 A 的膜包完成工艺验证，其他两个品牌的膜包未进行过相关工艺验证；SOP 规定超滤膜包的使用次数比实际验证的次数多；超滤系统清洁验证时只检测回流端淋洗水，未对透过端淋洗水进行取样检测，或在清洁验证时未选取最多使用次数的超滤膜包进行验证。

3.2.2 超滤膜包管理粗放 未制定水通量测试标准或制定不合理，如未根据膜包的初始水通量和验证结果制定水通量测试的标准；不同品种的药液或同一品种不同工序的药液共用同一套超滤膜包，且未对该膜包是否能共用开展合理的评估；未对拆卸后的超滤膜包、清洗至使用时的超滤膜包保存时限进行规定，且未开展相应的评估或验证；未明确超滤膜包使用次数到期后应进行的检测及其要求。

4 应对措施和建议

4.1 强化人员培训, 优化文件管理

人员是药品生产中的重要因素, 人员履职不到位是过滤管理中常出现的关键问题, 如部分设备管理人员培训流于形式、缺乏针对性, 且专业能力较弱, 不能熟练使用过滤设备。近年制药领域的法律法规、技术标准更新速度快, 对从业人员的专业背景、工作经历、行为规范等要求较高, 企业应建立完善的培训机制, 根据岗位特点制定针对性的培训计划, 除理论知识外还应注重实操培训, 建立严格的培训考核制度和定期的再培训, 确保每个岗位的人员熟练掌握本岗位的操作。

文件是质量保证系统的基本要素, 文件和记录管理不足是药品生产检查中最常出现的问题, 如文件描述不完整或操作与文件规定不一致、记录不完整或不规范等。企业应制定与药品生产适应的文件体系, 统一协调文件的编制、修订、批准, 形成长效机制; 在实际生产过程中按照操作规程及时记录, 真正地将文件体系与实际生产结合, 保证药品生产过程中的真实性、规范性和安全性^[1]。

4.2 工艺设计时确定合理工艺参数

在工艺设计阶段, 应根据待过滤介质属性、工艺要求确定过滤工艺参数及其范围^[3], 如药液除菌过滤应重点考虑过滤流速、过滤体积、过滤时间、进出口压差、过滤温度、预冲洗条件等, 同时需考虑后期安装位置、系统灭菌、完整性测试、无菌连接、无菌操作等因素的影响^[1]。且药液在除菌过滤前应监测微生物负荷, 基于除菌过滤所处工艺阶段的风险程度, 评估确定不同工序除菌过滤前微生物的取样位置和检测频次。在气体过滤设计环节, 应对直接接触产品或与相关设备的重要表面接触的气体安装相适应的除菌过滤器。

4.3 完善验证管理

验证的目的是确认工艺的可靠性和稳定性, 保证液体除菌过滤、超滤、气体过滤工艺在预定条件下能够持续、可靠地运行。

应对除菌过滤系统进行化学兼容性、细菌截留、可提取物和浸出物、吸附性等相关项目的验证, 若工艺条件发生改变或过滤器性能发生改变时, 需进行评估是否需要再验证。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(如过滤器的生产者或第三方实验室)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^[12]。

在气体过滤验证过程中, 应重点对气体过滤器的细菌截留能力、完整性测试方法、使用寿命、更换频率进行评估, 评估时可结合以下几个方面进行考虑: 过滤器使用位点、外观、灭菌次数、工作温度、完整性检测条件等^[2]。

超滤工艺验证时, 膜包的验证频次应与实际使用次数关联, 所有使用的膜包均需完成相应的工艺验证。清洁验证过程中, 应对回流端、透过端淋洗水进行全面取样检测, 并严格按照“最差条件原则”选取验证参数, 确保超滤工艺符合 GMP 要求。

4.4 规范完整性检测

完整性检测是验证过滤器截留性能的核心手段, 在构建完整性检测规范性体系时应综合考量以下因素: (1) 规范完整性检测操作, 制定详细的完整性检测管理规程, 明确实施步骤、配套记录表格, 操作时应注意滤芯在使用后立即检测、系统保持密闭、滤芯充分润湿, 以实现流程的标准化控制。(2) 建立检测不通过时的处置程序, 确保失败调查、复测过程均有据可查。若检测失败, 需先排查系统装置和参数, 是否安装正确且使用了正确的润湿液; 若再失败, 重新润湿并重复完整性测试, 提高冲洗体积、时间或提高压差; 再次失败时, 用低表面张力的参考润湿液增强润湿, 使用与低表面张力的参考润湿液对应的参数和极限值再次进行完整性测试^[13]。(3) 对使用特殊溶剂检测、有异常趋势时应建立评估机制。建议定期对测试结果进行统计分析, 系统评估滤液性质、清洁方法等因素对滤芯完整性的影响, 为工艺优化提供数据支持。(4) 需加强对完整性检测仪电子数据管理, 设置合理的管理权限, 管理人员应定期备份和审核。

企业应尽可能选用具备审计追踪功能的完整性测试仪, 设备产生的数据与记录应进行有效管控, 确保符合 ALCOA+原则, 包括数据的采集、计算、审核、备份、归档、恢复^[14]。通过设置操作员、管理员的分级权限实现职责分离, 从而保障检测数据的真实、准确、完整。

4.5 健全日常管理过程

4.5.1 规范液体除菌过滤器的重复使用 在实际生产中, 除菌过滤器常会重复使用, 但法规和指南几乎不建议重复使用除菌过滤器或严格限制除菌过滤器的重复使用, 过滤器供应商会提供在一定条件下过滤器连续灭菌通过的次数, 但企业不能以此

说明该除菌过滤器在实际工艺中可重复使用至此次数。《化学药品注射剂灭菌和无菌工艺研究及验证指导原则(试行)》指出“应进行充分的风险评估,包括细菌的穿透、过滤器完整性缺陷、可提取物的变化、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”^[15]。企业可根据指南的思路对过滤器重复使用进行验证和管理:(1)清洁效果评估,对最终冲洗水进行检测,确保每次使用后的过滤器均能清洗干净,以免残留影响下一批次的重复使用;(2)完成首次和最后一次使用的细菌截留验证,完成重复使用的清洗、灭菌、存储后的化学兼容性实验,并对可提取物和浸出物的变化进行研究;(3)对过滤器重复使用批准、清洗灭菌程序、完整性测试等建立详细可执行的 SOP;(4)对重复使用的过滤器建立台账,能详细记录其使用的批号、使用次数、清洗灭菌和完整性测试情况;(5)做好持续监测,必要时进行再验证。

4.5.2 完善气体过滤器的滤芯管理 气体过滤器中重点对直接接触产品或与相关设备的重要表面接触的气体滤芯进行管理,结合其使用的工作环境、生产厂商提供的使用温度、验证数据等证明材料,确定具体的更换周期,若要重复或长期使用,企业应考虑过滤器可耐受累积灭菌周期和蒸汽的灭菌操作过程,根据实际工艺条件确定使用时长。

4.5.3 强化超滤系统的膜包管理 超滤系统的管理中最重要的是膜包管理,首先要合理的水通量测试合格标准,使用前后均应进行水通量测试。其次不同的药液不能共用同一套膜包,即使同一种药液的不同工序共用膜包也应评估是否会引入其他杂质。再次应对膜包的保存时限进行规定,明确膜包的使用次数。

5 结语

药品生产企业应从全生命周期的角度出发,将过滤工艺的研发、验证与日常管理紧密结合起来,正视技术与管理的协同效应,一方面深化对过滤机制的理解,另一方面严格对标 GMP 要求,强化对过滤系统全生命周期的风险管控和合规执行,从而

筑牢药品生产的质量防线,确保公众用药安全。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 颜若曦. 液体除菌过滤技术检查要点探析 [J]. 中国医药导刊, 2022, 24(6): 613-617.
- [2] 国家药品监督管理局食品药品审核查验中心. 药品 GMP 指南无菌制剂上册 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2023: 348-396.
- [3] 胡敬峰, 许丹, 韩莹. 除菌过滤技术在药品生产应用中存在的问题与对策 [J]. 中国药事, 2020, 34(12): 1384-1388.
- [4] 卫生部. 卫生部令第 79 号 药品生产质量管理规范(2010 年修订) [S]. 2010
- [5] 马岩松, 赵飞. 制药行业除菌过滤的 PUPSIT 合规性检查要点 [J]. 中国医药生物技术, 2025, 20(6): 706-709.
- [6] 党明安, 曹琳琳, 张勇朝, 等. 关于除菌过滤器在线完整性测试的分析及探讨 [J]. 中国医药工业杂志, 2023, 54(9): 1387-1390.
- [7] 程鹏, 武超, 华剑, 等. 超滤膜分离的技术原理及其在中药领域中的应用 [J]. 中国医药指南, 2010, 8(11): 47-50.
- [8] 张跃珍, 林军. 超滤技术在中药液体制剂中的应用 [J]. 中国药房, 2007, 18(9): 704-706.
- [9] 闫治攀, 武瑞洁. 超滤膜分离技术在中药制剂生产中的应用进展 [J]. 中成药, 2018, 40(7): 1571-1575.
- [10] 王晴, 郭立玮. 不同预处理方法对活血通络水提液超滤工艺的影响 [J]. 中国中医药信息杂志, 2008, 15(2): 41-43.
- [11] 漆亮, 洪玲洁, 宋宇. 江西省 2022 年度药品 GMP 检查缺陷分析与研究 [J]. 药品评价, 2023, 20(11): 1301-1305.
- [12] 国家药品监督管理局关于发布除菌过滤技术及应用指南等 3 个指南的通告 [EB/OL]. (2018-7-31) [2026-01-20]. <https://www.nmpa.gov.cn/WS04/CL2050/330190.html>.
- [13] 郭宇明, 陆春宁. 无菌药品生产除菌过滤完整性测试常见问题的解决方法 [J]. 轻工科技, 2016(2): 30-32.
- [14] 颜若曦, 曹轶. 药品生产企业数据可靠性检查概论 [J]. 中国药物评价, 2021, 38(2): 161-163.
- [15] 国家药监局药审中心关于发布《化学药品注射剂灭菌和无菌工艺研究及验证指导原则(试行)》的通告(2020 年第 53 号) [EB/OL]. (2020-12-30) [2026-01-20]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/8a1c258d-ea8798a6c6d6c1e0a14d1c1f>.

[责任编辑 解学星]