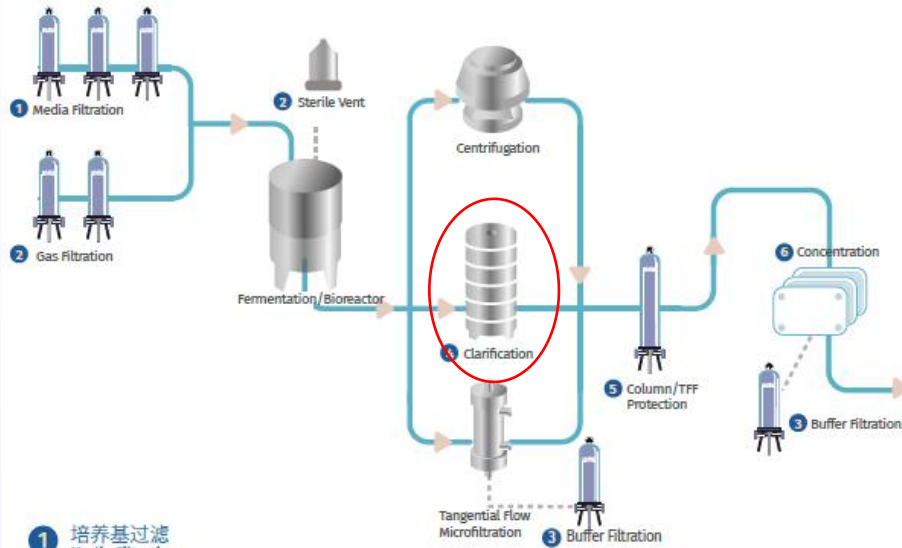


# 生物制药工艺中的过滤技术

Cobetter Life Sciences

朱海烽

### Flow Diagram of Bioprocess



#### 1 培养基过滤 Media Filtration

Bioburden Reduction and Particle Control

- Greclary™ CHV -Glass Fiber
- Purcise® PLE -Double Layer PES
- Corevital® PND -Double Layer PVDF

Sterilizing-grade Filtration

- Purcise® SLE -Double Layer PES
- Purcise® SPS -PES
- Corevital® SND -Double Layer PVDF

Mycoplasma Removal

- Purcise® MLE -Double Layer PES
- Corevital® MND -Double Layer PVDF

#### 2 呼吸器/气体过滤 Vent and Gas Filtration

- Aegivast® AFL -Hydrophobic PTFE
- Aegivast® ACE -Hydrophobic PTFE
- Corevital® APB -Hydrophobic PVDF

#### 3 缓冲液过滤 Buffer Filtration

- Purcise® SLE -Double Layer PES
- Purcise® SPS -PES
- Corevital® SND -Double Layer PVDF

#### 4 澄清过滤 Clarification Filtration

- Roheap™ CDF\*
- \* Being Developed

#### 6 浓缩置换 Concentration and Purification

- Consieve® UET -PES

#### 5 柱前/超滤前保护过滤 Column / TFF Protection

Clarification

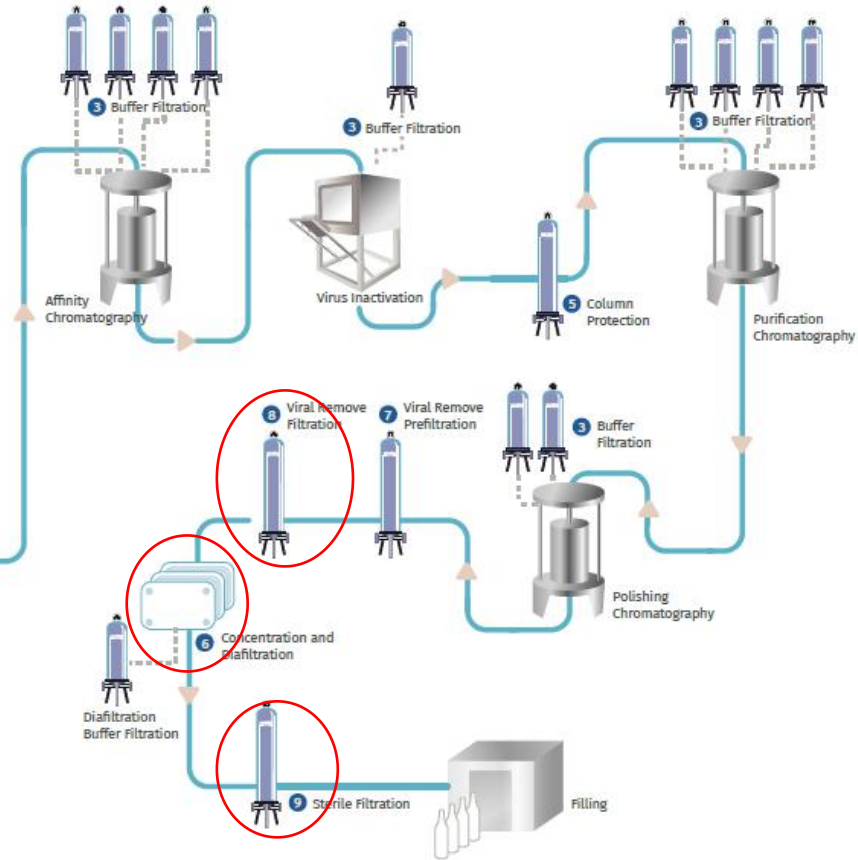
- Greclary™ CHV -Glass Fiber
- Excesal™ CHE -PP
- Excesal™ CHC -PP
- Excesal™ CHT -PP

Bioburden Reduction and Particle Control

- Purcise® PLE -Double Layer PES
- Corevital® PND -Double Layer PVDF

Sterilizing-grade Filtration

- Purcise® SLE -Double Layer PES
- Corevital® SND -Double Layer PVDF



#### 7 除病毒预过滤 Virus Remove Prefiltration

- Purcise® SLE -Double Layer PES
- Purcise® SPS -PES
- Corevital® SND -Double Layer PVDF
- Corevital® MND -Double Layer PVDF
- Purcise® MLE -Double Layer PES

#### 8 除病毒过滤 Virus Clearance

- Viruclear® -PES\*
- \* Being Developed

#### 9 除菌过滤 Sterile Filtration

- Purcise® SLE -Double Layer PES
- Purcise® SPS -PES
- Corevital® SND -Double Layer PVDF



# 目录

contents

1

深层过滤

2

超滤

3

除菌过滤



# 深层过滤

深层过滤是指

尺寸比介质孔道大的颗粒在介质表面形成滤饼，

尺寸比介质孔道小的颗粒，不能在过滤介质表面形成滤饼，这些颗粒便进入介质内部，借惯性和扩散作用趋近孔道壁面，并在静电等作用下沉积下来，从而与流体分离。

深层过滤会使过滤介质内部的孔道逐渐缩小，会逐渐堵塞。

注：穿过过滤介质的澄清液体称为滤液，被截留的固体颗粒层称为滤饼





机械截留



架桥截留



吸附截留



网间截留

1、纤维素基架

2、助滤剂  
硅藻土

3、树脂  
正点  
负点





深层过滤用于粗滤、澄清、精细及微生物降低和去除过滤。适合胶体、超细颗粒及微生物的分离纯化。

表达体系：CHO细胞

除细胞、细胞碎片、DNA、  
HCP等

表达体系：破伤风杆菌

除细胞、细胞碎片、DNA、  
HCP等

过滤前

一级 二级  
过滤 过滤

除细胞、细胞碎片、DNA、  
HCP等

过滤前

过滤前

一级  
过滤

二级  
过滤后

表达体系：Hib

除细胞、细胞碎片、DNA、  
HCP等

肝素钠酸沉淀澄清过滤

过滤前

过滤后

用于疫苗、酶类、血液制品等  
蛋白析出澄清

过滤前

过滤后



# 超濾



超滤是一种介于微滤与纳滤之间的能将溶液进行分离、浓缩、透析的膜分离技术。

切向流超滤（TFF）的工作原理是溶液沿着与膜平行的方向流动，在压力的推动下，小于膜孔的分子透水膜，成为透过液，比膜孔大的分子被截留，成为浓缩液。

跨膜压差（TMP）：膜两侧平均压力差。

$$\text{跨膜压差} = (\text{P 进} + \text{P 回}) / 2 - \text{P 透}$$

通量（Flux）：单位时间单位膜面积透过膜的流体量。LMH, L/(m<sup>2</sup>·h)

标准水通量（NWP: Normalized Water Permeability）：单位压力下，单位时间内通过单位膜面积的水的体积。L/(m<sup>2</sup>·h·bar)

切割分子量（MWCO）：用来描述超滤膜孔径大小，具有90%以上截留率的标定物质的最小分子量。

孔隙率（Porosity）：孔隙体积占膜总体积的百分比。

浓差极化：在超滤过程中，溶质在膜表面形成**累积层**，在临近膜界面区域浓度越来越高，在浓度梯度作用下，溶质又会由膜面向溶液扩散，形成**边界层**，使流体阻力与局部渗透压增加，从而导致通量下降。

超滤系统组成：

罐体（一次性超滤袋）

泵

夹具

其他

定制系统

- 操作更加灵活
- 参数可调控
- 模块化自控组件
- 标准运行程序
- 个性化的规格、品质和验证

- 无死角，保证浓度均一性
- 最小的滞留体积

## 罐体的设计



- 低剪切力，连续稳定地传输液体
- 进液口离泵距离尽量短

## 泵的设计



## 回流管路设计

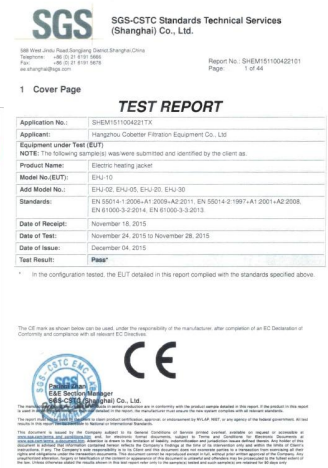
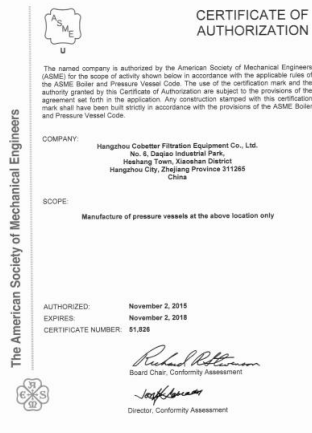
- 贴近罐壁
- 深入罐底
- 利于液体自搅拌
- 减少湍流

## 夹具的设计

- 无死角，保证流体的均一分布

### 系统设计的其他注意事项

- 材质：无毒性、易清洁、无吸附、无溶出、无脱落
- 最小滞留体积和最小工作体积
- 死角最小化
- 避免弯管
- 回收管路倾斜角度
- 温度:罐体夹套
- 微生物控制
- 供应商资质：ASME, PED, CE



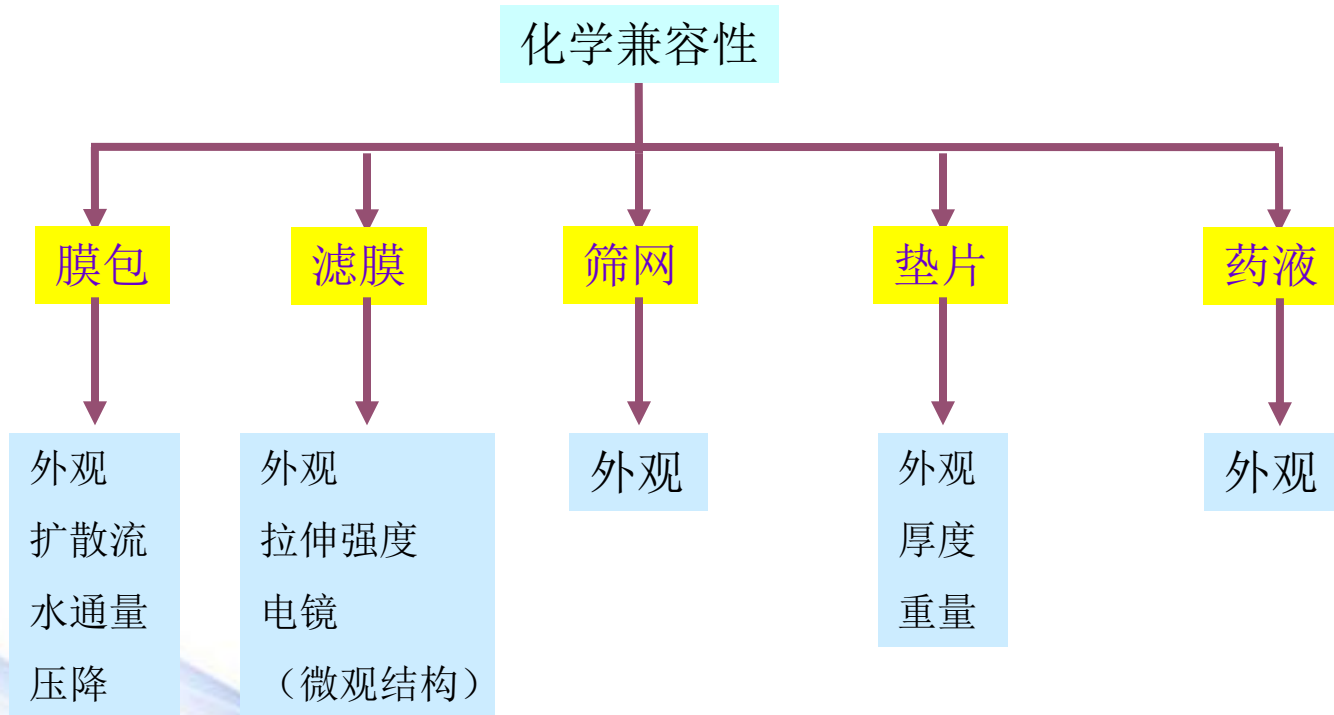
### 定制系统

- 操作更加灵活
- 参数可调控
- 模块化自控组件
- 标准运行程序
- 个性化的规格、品质和验证



滤膜材质	pH范围	相对通量	化学兼容性	蛋白吸附量	切割分子量
聚醚砜 (PES)	1-14	大	好	低	5kD~1000kD
再生纤维素 (RC)	2-13	较小	较好	极地	1kD~1000kD





杭州科百特公司验证服务中心创于2007年，至今已有11年的历史，并通过CNAS（中国合格评定国家认可委员会）认证。每年开发180多项应用实验方法，为全球范围内的制药客户提供超过1200份验证报告，为电子、化工、生命科学客户提供超过1300份技术分析报告和解决方案。



每年为制药客户提供 **1200+**份 验证报告  
每年向各行业客户提供 **1300+**份 技术分析报告

Over 1200 technical analysis reports for customers in the pharmaceutical industry and 1300 technical analysis reports for customers in electronics, chemical, and life science industries annually.



通常用**切割分子量**表征孔径大小，但不同结构的分子即使分子量相同，其分子粒径也有较大的差异。不同厂家使用的标定物质也会不同，因此实际使用时截留率会有一些的差异。

- 希望目标物质透过膜孔，一般选择膜切割分子量为目标物质分子量的**5-10** 倍或以上。
- 希望目标物质充分截留，一般选择膜切割分子量为目标物质分子量的**1/3 - 1/5**。

产品	澄清过滤 /灌流	除内毒素	单抗	胰岛素	血液制品	中药注射剂	疫苗
膜孔径	750kD 0.1μm 0.2μm	5kD 8kD 10kD	30kD 50kD	3kD 5kD 10kD 100kD	10kD 30kD 50kD 100kD	8kD 10kD 50kD 100kD	100kD 300kD 500kD

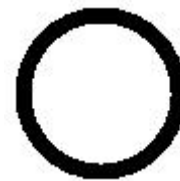
**SPIRAL**

**Ceramic**

膜组件类型	平板膜包	卷式膜	中空纤维
膜面积	小	中	大
清洗难度	中	中	容易
适用范围	中	中	大
剪切力	大	中	小
超滤效率	高	中	低
机械强度	强	中	弱
工作体积	小	大	中
滞留体积	小	大	大

平板膜包

中空纤维



- 优化TMP&CF可以**控制浓差极化**，获得最大的通量且防止堵塞，从而缩短工艺时间，减小膜面积的使用。

注：一般使用最高浓度的料液去做TMP优化实验。





浓缩倍数影响透析效率。优化浓缩倍数可以缩短工艺时间，减小膜面积的使用。

- 产品随浓度变化相对稳定

$$y = -ax^2 + bx$$

(凝胶点 $C_{gel}$ 是通量为0时，产品的浓度。)

$$y = -ax + b$$

- 产品随浓度变化不稳定  
需考虑**工艺目标**、**工艺特点**、**产品特性**等；

## Diafiltration

- 批次透析和等体积透析，优先选择等体积透析。
- 根据质量要求、工艺特点和产品收率，选择合适的透析倍数。

影响收率的因素：

1、**截留率**：膜截留溶液中某组分的能力。

对于生产厂家而言，超滤膜的截留性能是通过**标称分子量限制**（NMWL）来表示的。

对于使用者而言，是通过**收率**情况来评估截留效率。

$$R_p = e^{(R-1)(\ln VCF + N)}$$

R<sub>p</sub>: 回收率  
R: 截留率  
VCF: 浓缩倍数  
N: 透析倍数

截留率对回收率的影响：  
假设10倍浓缩，10倍透析  
99.0%截留率=88.42%回收率  
99.9%截留率=98.78%回收率  
99.99%截留率=99.88%回收率

截留率越高，浓缩倍数越低，透析倍数越低，回收率越高。

对于任何切向流过滤，分子的截留率还受到下列因素的影响：**溶液的组份，浓度，切向流速，压力，温度和pH。**

影响收率的因素：

### 2、滞留体积

滞留体积越小，收率越高。

### 3、吸附

系统和膜组件对产品的吸附越低，收率越高。

- 压缩空气吹、buffer顶洗
- 2倍以上滞留体积的顶洗可实现有效回收。

$$\text{膜面积 (Membranearea)} = \frac{\text{工艺体积 (processvolume)}}{\text{通量 (flux)} * \text{工艺时间 (processtime)}}$$

## 清洗剂

膜材质	清洗剂	浓度	pH	时间 (min)
PES	NaOH	0.1-0.5N	13-13.7	30-60
RC	NaOH	0.1N	13	30-60
PES	NaOCl	200-500ppm	10-11	30-60
PES/RC	SDS	0.1%	5-8	30-60
PES/RC	吐温80	0.1%	5-8	30-60
PES/RC	HNO <sub>3</sub>	0.1N	1	30
PES/RC	H <sub>3</sub> PO <sub>4</sub>	0.1N	1	30
PES/RC	柠檬酸	1%	3	60

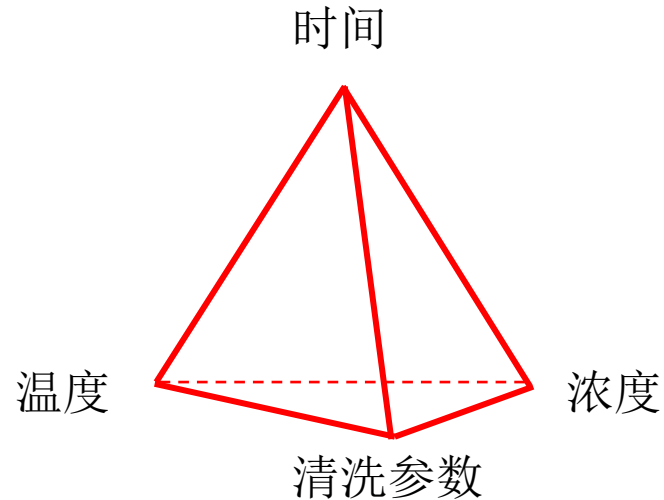
## 选择合适的清洗剂、清洗方法以及验证清洗剂去除的方法

**NaOH:**

水解蛋白  
皂化脂肪  
验证清除 (pH)

**酸:**

水解核酸  
溶解金属离子  
验证清除 (pH)



**NaOCl:**

几乎可以氧化所有的有机化合物  
氧化细胞碎片  
验证清除 (滴定法)

### 清洗后评估:

- 标准水通量 (NWP) 测试

product1: 0.5M NaOH,  
cycle8用0.1M NaOH  
product2: 0.5M NaOH,  
cycle7低于80%, cycle8用1M  
NaOH

- 回流端和透过端取样检测:
  - 微生物限度
  - 内毒素
  - TOC
  - 电导率
  - pH
  - 目标产品含量

- 化学兼容性



## 清洗剂

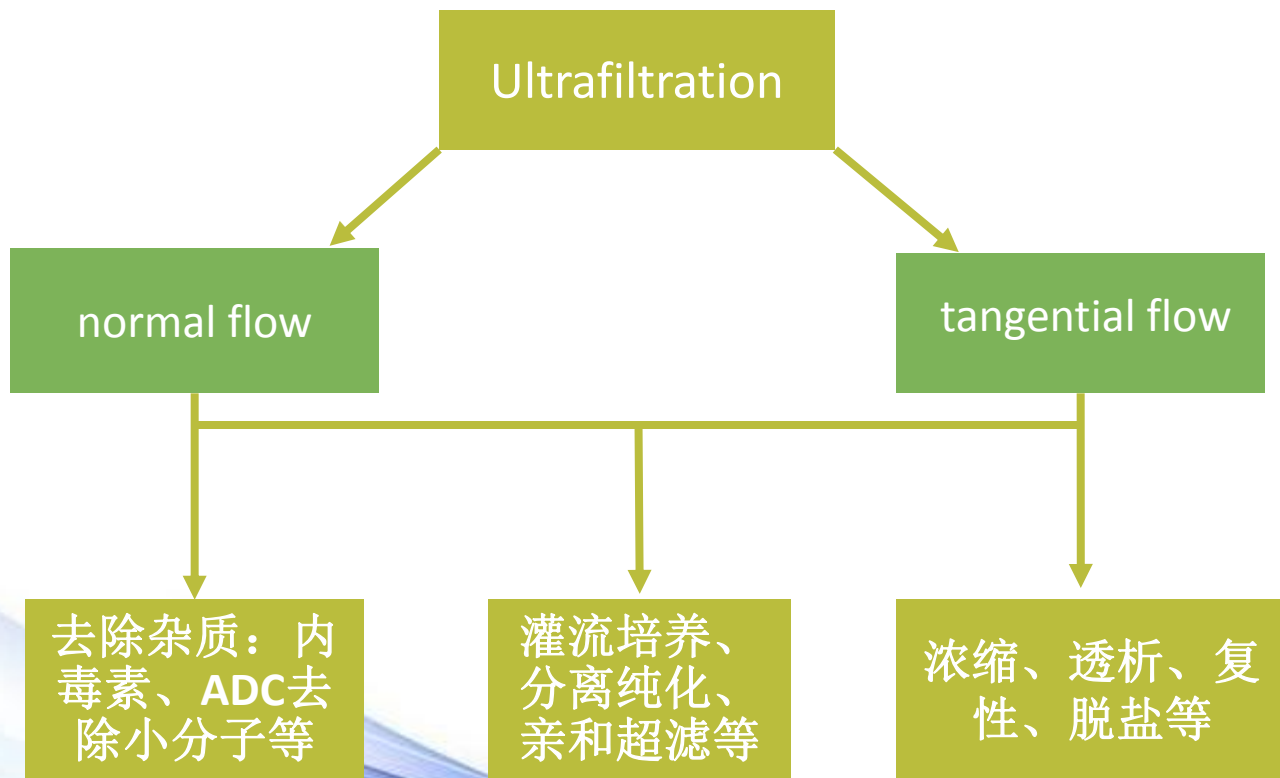
膜材质	保存剂	浓度	pH	时间
PES	NaOH	0.1N	13	6个月
RC	NaOH	0.05N	12.7	6个月
PES/RC	H <sub>3</sub> PO <sub>4</sub>	0.1N	2	6个月
PES/RC	NaHSO <sub>3</sub>	1%	4-8	2个月

检测:

微生物限度

内毒素

TOC





# 除菌过滤

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。

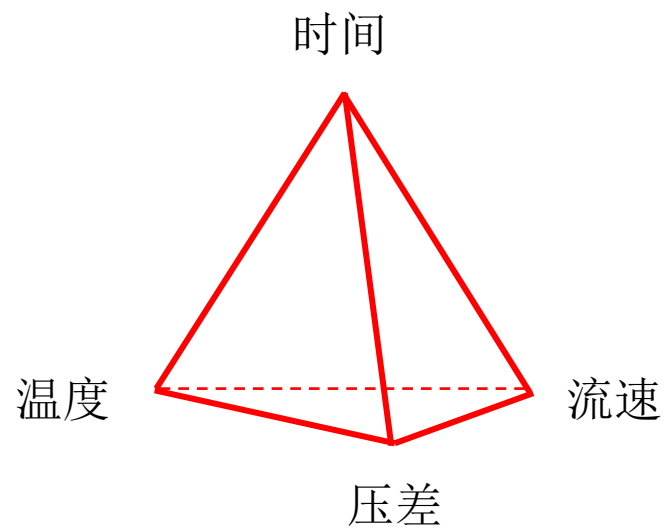
对于最终灭菌产品，在最终灭菌之前，通常有必要采取一定的措施来控制微生物污染水平，过滤就是常用的措施之一。  
(减菌过滤)

对于非最终灭菌产品，通常除菌过滤就是唯一的除菌措施。

除菌级过滤器是指在工艺条件下每平方厘米有效过滤面积可以截留 $10^7$ CFU的缺陷短波单胞菌的过滤器。

较高风险	因素	较低风险
较高水平、小的生物体	微生物污染水平	较低水平、大的生物体
较高	压差	较低
较高	流速	较低
促进生长的	产品	杀菌的，或含防腐剂的
室温或更高	温度	冷藏
较长	时间	较短

工艺参数:



滤器选型：形式、结构、材质、精度、接口、面积

### Bricap® & Brisip™ Series Capsule Filters



#### Bricap®/BriScale® Disc Capsule Filters

Item	Diameter	Max. Length	Inlet/Outlet	Vent
Bricap® V50D	64mm	70mm	6-13 mm (1/4"-1/2") Stepped Hose Barb	N/A
Bricap® V50A	73mm	74mm		N/A
Bricap® V42	56mm	47mm	6-9 mm (1/4"-3/8") Stepped Hose Barb	N/A
BriScale® AS0	64mm	71mm	6-13mm(1/4"-1/2") Stepped Hose Barb	Luer lock



#### Bricap® C/D Series Capsule Filters

Item	Diameter	Max. Length	Inlet/Outlet	Vent/Drain
Bricap® C01		111mm	14 mm (9/16") Sanitary Flange	
Bricap® C02	64mm	131mm	19 mm (3/4") Sanitary flange	6mm Hose Barb
Bricap® C03		179mm	31 mm (1 1/4") Sanitary Flange	
			6-13 mm (1/4"-1/2") Stepped Hose Barb	



#### Brisip™ Series Capsule Filters

Item	Diameter	Max. Length	Inlet/Outlet	Vent/Drain
Brisip™ SP3	81mm	159mm	38 mm (1 1/2") Sanitary Flange	6mm Hose Barb Staubli



#### Bricap® L Series Capsule Filters

Item	Diameter	Max. Length	Inlet/Outlet	Vent/Drain
Bricap® L03		189mm	14 mm (9/16") Sanitary Flange	
Bricap® L05		232mm	19 mm (3/4") Sanitary flange	
Bricap® L10	87mm	357mm	13 mm (1/2") Hose Barb	6mm Hose Barb
Bricap® L20		612mm	14 mm (9/16") Hose Barb	
			16 mm (5/8") Hose Barb	
Bricap® L30		867mm	19 mm (3/4") Hose Barb	
			25 mm (1") Hose Barb	



#### Bricap® T Series Capsule Filters

Item	Diameter	Max. Length	Inlet/Outlet	Gauge Port	Vent/Drain
Bricap® T10		335mm		14 mm (9/16") Sanitary Flange	6mm Hose Barb
Bricap® T20	136mm	590mm	38 mm (1 1/2") Sanitary Flange	38 mm (1 1/2") Sanitary Flange	
Bricap® T30		845mm		No top port	



### Catridge Filters

Nominal Length	Adaptor	Seal Material
5"	Z26/Fin	Silicone
10"	Z26/Flat	
20"	Z22/Fin	EPDM
30"	Z22/Flat	
40"	Double Open End	Viton



### Inlet /Outlet Connections

C-Luer lock\* 母接头



P-Luer 公接头



- K** 14 mm (9/16")  
卫生级法兰
- T** 19 mm (3/4")  
卫生级法兰



- F** 31 mm (1 1/4")  
卫生级法兰
- S** 38 mm (1 1/2")  
卫生级法兰



- H** 13 mm (1/2")  
单级软管倒钩
- V** 14 mm (9/16")  
单级软管倒钩
- X** 16 mm (5/8")  
单级软管倒钩
- M** 19 mm (3/4")  
单级软管倒钩
- D** 25 mm (1")  
单级软管倒钩



- B** 6-13 mm (1/4"-1/2")  
多级软管倒钩接头
- E** 6-9 mm (1/4"-3/8")  
多级软管倒钩接头



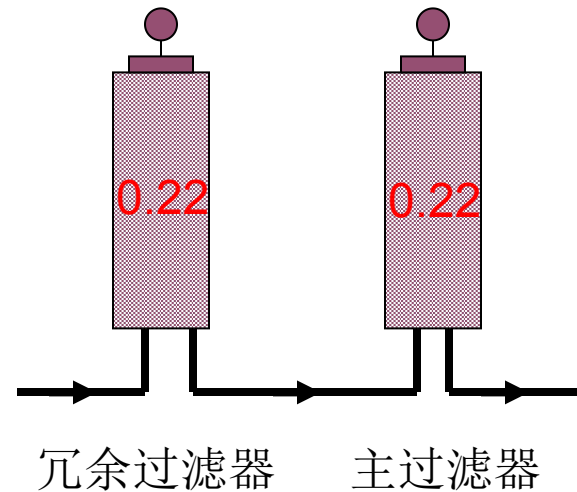
- S-S** 38 mm (1 1/2")  
卫生级法兰  
(仅T型鼻式)



滤膜材质 (型号)	相对膜/ 绝对膜	亲水性/ 疏水性	耐温 (长期用)	耐酸碱	耐有机溶剂	典型应用
PP (HPP、APP)	相对	弱疏水	一般 (80℃)	良好 (pH1~14)	良好	液体&气体预过 滤
PES (SPS、APS)	绝对	亲水好	良好 (150℃)	良好 (pH1~14)	不耐酮、酯 类、醛等	液体除菌过滤
PTFE (LPF、GPF)	绝对	强疏水	优秀 (200℃)	优秀 (pH1~14)	优秀	气体除菌过滤 有机溶剂过滤
PVDF (LHPV)	绝对	亲水	良好 (150℃)	不耐碱 (pH2~10)	不耐酮醛等	生物制品过滤
LHPF	绝对	亲水	优秀 (180℃)	优秀 (pH1~14)	优秀	亲水性有机溶 剂&消毒剂过滤
PA (Nylon) (N6、N66)	绝对	亲水	耐温差 (60~80℃)	不耐酸 (pH6~14)	良好	某些有机溶剂 过滤

- 序列过滤：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。通过两个或以上相同或递减孔径的过滤方式。
- 冗余过滤：两个除菌级过滤器串联，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。

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。



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。

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。

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**。



*Collaboration Makes a Better Future.*

合作创造美好未来

*Thank You!*

victor@cobetterfilter.com

TEL: 0571-28027292

MP: 13362140958

