

无菌药品除菌用滤芯的考察

李 娜 韩建军

(华北制药金坦生物技术股份有限公司 河北 石家庄 050035)

[摘要] 无菌药品通过多种方式来保证其无菌状态,一般分为最终灭菌和非最终灭菌。非最终灭菌药品多数通过使用滤芯通过过滤除菌达到无菌状态。除菌过滤滤芯与最终产品的料液直接接触,其对药品质量起到至关重要的作用。滤芯与药品应通过一系列的试验来考察是否可用于该产品的除菌。主要考察包括细菌截留能力、与药品的化学兼容性、滤芯的可提取物和浸出物、滤芯的安全性评价以及滤芯对药品的吸附性。

[关键词] 除菌滤芯;化学兼容性;吸附性;全性评价;可提取物

《药品生产质量管理规范》规定可采用湿热、干热、离子辐照、环氧乙烷或过滤除菌的方式进行灭菌。每一种灭菌方式都有其特定的适用范围,灭菌工艺必须与注册批准的要一致,且应当经过验证。相比于其他灭菌方式,除菌过滤的风险更高。过滤除菌在重组蛋白、胰岛素等产品生产过程中起着至关重要的作用,是不可替代的。无菌药品的除菌滤芯,根据目的选择 $0.22\mu\text{m}$ 或者更小孔径的除菌滤芯, $0.1\mu\text{m}$ 的除菌滤芯通常用于支原体的去除。对待除菌药品一般进行微生物的控制,过滤前的微生物污染水平应小于等于 10cfu/ml 。滤芯的材质应考虑其不与产品发生反应,释放物质或吸附药品成分而影响药品质量。滤芯与药品通过考察细菌截留能力、与药品的化学兼容性、滤芯的可提取物和浸出物、滤芯的安全性评价以及滤芯对药品的吸附性,以确认滤芯是否可用于产品的除菌。

1 细菌截留能力考察

细菌截留能力考察时是模拟实际生产的工艺流程,在工艺流程的最差条件下,过滤含有足够数量的微生物的产品溶液或者替代产品的溶液,从而确认除菌滤芯的微生物截留能力。细菌截留试验的研究目的是模拟实际生产过滤工艺中的最差条件,过滤含有一定量挑战微生物的产品溶液或者产品替代溶液,以确认除菌过滤器的微生物截留能力。细菌截留试验标准挑战微生物采用缺陷型假单胞菌(美国ATCC 19146或中国CCTCC AB 207649)。

进行细菌截留实验之前应先确认缺陷型假单胞菌在产品中的生存性,以及在细菌截留实验中所用的冲洗方法。在产品溶液中加入一定量的缺陷型假单胞菌,接种以后,一定时间内取样确认活菌数的变化情况,工艺时间内活菌数下降 <1 个log值,则为非杀菌性;如60min内活菌数下降 <1 个log值,同时工艺时间内活菌数下降 ≥ 1 个log值,则为中度抑菌性;如60min内活菌数下降 >1 个log值,则为杀菌性。为了确定截留过滤器上残留的产品是否会抑制细菌的生长而干扰细菌挑战的结果,如为中度抑菌性或杀菌性,则需要对滤芯进行冲洗。将滤芯与产品充分的接触至少工艺时间,用合适的冲洗方法进行冲洗过滤器,之后接种一定量的缺陷型假单胞菌进行培养,同时取另一张未接触产品的滤芯接种同样量的菌进行培养。培养一定时间后,如菌落数与对照无明显差别,则冲洗方法合适。

细菌截留试验,先将滤芯模拟最差的工艺条件进行挑战,用验证过的冲洗方式对滤芯进行冲洗过滤器,同时用 $0.45\mu\text{m}$ 孔径的滤芯做阳性对照,细菌截留能力应达到 $1 \times 10^7\text{cfu/cm}^2$ 。细菌截留试验通常应包括3个批次,且其中一个批次为低气泡点的滤芯。

2 与药品的化学兼容性

与药品的化学兼容性应包括整个滤器装置,包括滤芯、滤壳、管路、O型圈、支撑层等,并且与工艺参数直接相关。滤芯

模拟最差的工艺条件接触最长工艺时间,检测项目一般包括对滤芯或滤膜前后进行目视检查有无变形情况、过滤前后滤芯的完整性等。

3 滤芯的可提取物和浸出物

可提取物的溶剂应为产品或具有相似理化性质(如pH值、离子强度等)的溶剂,溶剂的选择应进行充分的评估。可提取物和浸出物试验通常包括静态浸泡、循环和反复抽提。可提取物试验用滤芯应按照工艺进行预处理,如碱液处理、高温灭菌灯,可以不进行预冲洗。可提取物和浸出物的确认包括定性和定量两种方式。方法包括:傅立叶变换红外光谱法(FTIR)、非挥发性残留物(NVR)、总有机碳分析(TOC)、液相色谱-质谱(LC-MS)等。根据溶出物的类型及量进行安全性评价。

4 重复使用

通常每批使用之后,除菌过滤器是应该丢弃的。若重复使用,应进行充分的风险评估并进行相应的验证。风险评估的内容通常应包括滤器的堵塞、完整性的缺陷、细菌穿透、可提取物增加等。重复使用的验证通常要考虑滤芯的完整性、过滤效果、重复使用的化学兼容性和细菌挑战试验。

5 安全性评价

安全性评价应综合考虑产品的剂型、剂量、规格、给药方式等。查阅相关文献等资料查看各种浸出物的安全阈值,再根据批量、剂量等进行安全性评价。

6 对药品的吸附性

对药品的吸附性一般有产品厂家完成。过滤产品的某些组分可能被过滤器滤芯进行吸附,吸附试验的过滤参数应与生产工艺一致。

7 再验证

验证不是一次性的行为。首次验证之后应定期评估相关参数情况,已决定是否需要再进行再验证。需要进行再验证的情况包括但不限于:单位面积的流速超过已验证的流速、过滤压差超过已经验证过的压差、过滤时间超过已经验证过的时间、过滤面积不变的情况下增加过滤量、过滤温度发生变化、产品的处方发生变化、过滤器的灭菌条件或者灭菌方式发生改变、过滤器的生产商改变、过滤器生产工艺发生变化,或者过滤器的膜材或结构性组成发生变化。

参考文献

[1]FDA.Guidance for industry sterile drug products produced by aseptic processing—Current Good Manufacturing Practice.Section IX.Validation of Aseptic Processing and Sterilization: 20–30 [S].2004.

[2]PDA Technical Report No.26 Sterilizing filtration of Liquids. Revised 2008.