

国家计量技术规范规程制订

《生物切向流过滤系统校准规范》

(征求意见稿)

编制说明

南京市计量监督检测院

中国计量科学研究院

南京信息职业技术学院

北京科兴中维生物技术有限公司

2025年3月

《生物切向流过滤系统校准规范》（征求意见稿）

编写说明

一、任务来源

2022年7月，国家市场监督管理总局办公厅下发“关于印发2022年国家计量技术规范项目制定、修订及宣贯计划的通知”（市监计量发〔2022〕70号）文件，批准“生物切向流过滤系统校准规范”立项。该校准规范起草单位为南京市计量监督检测院、中国计量科学研究院，参加起草单位为南京信息职业技术学院、北京科兴中维生物技术有限公司。

二、规范制定的必要性

切向流过滤（Tangential Flow Filtration，简称TFF）是制药工艺中已经被广泛采用的一种过滤操作方式。切向流过滤一般属于分子量水平的过滤模式，通常截留的分子量范围：（1~1000）kD。切向流过滤的概念是相对于常规过滤（Normal Flow Filtration，简称NFF）而言的。常规过滤是液体垂直通过滤膜的一种过滤形式，易造成膜表面形成高浓度凝胶和颗粒层析，流速会急剧下降。与常规垂直过滤不同，在切向流过滤中，液体切向流过膜表面，流体产生的跨膜压力将部分溶液压过滤膜，截留部分则在系统中循环回流。整个过程中液体以一定速度连续流过滤膜表面，过滤的同时也对滤膜表面进行了冲刷，使膜表面不会形成凝胶层，从而使料液中的颗粒不会很快堵塞滤膜，保持稳定的过滤速率。

目前切向流过滤设备应用方向主要在生物制药的下游工艺环节。主要应用有以下几点：①澄清分离：在生物制药生产过程中，切向流过滤可以用于分离细胞及细胞碎片，收集需要的目标产物。②原液浓缩：在生物制药领域，蛋白质生产和纯化过程中，目标产物会被稀释，而最终产品的要求浓度较高，经过切向流过滤，可以将蛋白质液体进行有效浓缩，除去其中的水、缓冲液部分。③缓冲溶液置换：蛋白质层析过后原有的缓冲液体系可能与最终产物的缓冲体系有区别，通过切向流过滤，可以将目标溶液的缓冲体系进行置换。④蛋白分离和纯化：切向流过滤也可以应用于蛋白、多肽、多糖、病毒、内病毒颗粒、核酸、抗体的分离和纯化。⑤其他应用：切向流过滤还可以应用于中药注射剂的热源去除，以及溶液脱盐等应用。

生物切向流过滤效率主要影响在两个方面。1.过滤膜的选择，根据过滤的应

用需求，需要选择相应孔径和原理的滤膜。2.生物切向流过滤系统物理参数的控制。生物切向流过滤系统最关键的物理参数是压力和流速。切向流的压力主要包含进液压力、回流液压力和滤液压力。切向流过滤中主要控制的是压差，也就是进口端压力与出口端压力的差值。跨膜压(TMP)是指滤膜上下游的平均压力差。通过控制压力，可以有效控制流速和溶液的过滤效果。切向流过滤中的液体流速是指溶液在膜表面冲刷的速度，它冲刷掉颗粒防止颗粒在膜表面堆积。通过控制跨膜压，可以增加切向流过滤速度，提高产率；而提高切向流流速可以增加切向流对滤膜表面的“清洗”作用，缓解浓差极化，从而使透过液的流量提高。但是，过高的切向流量也会使产品所受到的剪切力增加，从而可能导致产品的活性下降。此外，切向流过滤中，还有温度、pH、电导、搅拌等多项物理参数需要进行精确控制。

目前，国家还未颁布关于生物切向流过滤设备的计量技术规范，也没有相关的国家标准和行业标准。然而切向流过滤系统作为生物制药的生产工艺中的关键设备已经广泛应用于各种蛋白、多糖、抗体、中药、血液相关研究和生产中，相关设备的市场存有量及使用量也随之迅速增长，计量需求激增，但目前国家规范的欠缺使得生物切向流过滤系统的校准缺乏统一规范的指导，设备主要依赖于厂家即第一方进行验证，缺乏第三方公正客观的评价并且费用较贵。因此，制定与之对应的校准规范，开展相应的计量校准工作，统一生物切向流过滤系统全国的校准方法和溯源一致，满足各使用单位的要求，有利于保证此类设备的量值准确，可以助力于生物制药产业提高产品质量和生产效率，促进相关技术的发展。

三、《生物切向流过滤系统校准规范》制定过程

1、2022年7月 国家市场监督管理总局批准全国生物计量技术委员关于《生物切向流过滤系统校准规范》的立项，由南京市计量监督检测院、中国计量科学研究院承担，南京信息职业技术学院、北京科兴中维生物技术有限公司参加起草，项目正式启动。

2、2023年4月 南京计量监督检测院牵头的《生物切向流过滤系统校准规范》起草组就规范的架构设定、校准项目、具体指标等广泛听取了仪器生产厂家和相关领域专家的建议和意见。

3、2023年6月 根据实验数据，规范起草小组在南京召开中期会议，对规

范的进展进行讨论，最终确定规范主要技术依据和项目指标。

4、2025年3月规范起草小组完成征求意见稿编写，广泛争取各领域专家意见。

四、规范制定的依据

本规范制定以国内实际情况为出发点，力求充分体现科学性、合理性、先进性、实用性。本次规范的制定主要参考和引用了以下标准：

JJG 376—2007 电导率仪

JJG 539—2016 数字指示秤

JJG 705—2014 液相色谱仪检定规程

JJG 875—2019 数字压力计

JJF 1001—2011 通用计量术语及定义

JJF 1265—2022 生物计量术语及定义

JJF 1547—2015 在线 pH 计校准规范

五、规范制定的主要内容及说明

《生物切向流过滤系统校准规范》共分为引言、范围、引用文件、术语和计量单位、概述、计量特性、校准条件、校准项目和校准方法、校准结果表达、复校时间间隔 10 个部分。术语和计量单位、计量特性、通用技术要求、校准项目和校准方法等，原则上与 JJF 1071—2010 国家计量校准规范编写规则保持一致。

5.1 引言

按照 JJF 1071—2010《国家计量校准规范编写规则》要求，编写了引言部分。

5.2 范围

本规范适用于以切向流过滤为原理的生物过滤系统的校准。

5.3 术语与计量单位

术语方面，对切向流过滤、切向流过滤膜给出定义。关于切向流过滤和切向流过滤膜，暂没有其他标准明确给出过相关定义，规范给出的定义是根据该产品及其使用者的一般性理解进行总结而成。

计量单位方面，生物切向流过滤系统校准涉及的物理量包括压力、流量、温度、电导率、酸度（pH 值）、质量，分别对应法定计量单位：帕斯卡（Pa）、升每分钟（L/min）、摄氏度（℃）、毫西门子每厘米（mS/cm）、无量纲、克（g）

以及对应十进倍数单位。

其中需要特别说明的是，市面上生物切向流系统压力显示单位通常采用的是巴 (bar) 或磅每平方英寸 (psi)，但 bar 和 psi 并未被列入我国的法定计量单位。

5.4 概述

在概述部分，主要简述了生物切向流过滤系统的用途、原理和结构，并给出了基本结构示意图。

5.5 计量特性

根据生物切向流过滤系统在实际应用中的主要功能和性能指标，并结合一定数量、具有代表性的不同型号、不同厂家生产的生物切向流过滤系统上的实验，形成本规范确定的计量特性和相关指标要求。

5.5.1 计量特性选择

生物切向流过滤系统（以下称切向流过滤系统）是将切向流过滤膜以一定方式组装而成的过滤装置，其工作原理是通过泵使原料液体沿过滤膜表面切向流动，在压力驱动下根据分子尺寸不同进行过滤分离。

切向流过滤系统可以根据过滤膜孔径与结构、操作模式、系统规模等进行分类，根据系统规模可以分为实验室级、中试/生产级、工业级切向流过滤系统，其主要区别见表 1。

表 1 切向流过滤系统分类

参数	实验室级	中试/生产级	工业级
膜面积	< 0.1 m ²	0.1 m ² ~10 m ²	>10 m ²
处理量	升级 (L)	百升级 (L)	千升级 (m ³)
流量	(0.1~10) L/min	(10~100) L/min	(100~1000) L/min
自动化	手动/半自动	半自动/全自动	全自动 (智能控制)
操作灵活性	高 (灵活更换膜包)	中 (模块化设计)	低 (固定工艺参数)
应用场景	研发、小试工艺开发、 样品浓缩/纯化	工艺放大、临床样品生 产、中试规模纯化	大规模生物制药生产、 食品工业、废水处理

从切向流过滤工艺流程角度来看，主要考虑三大方面的影响：①工艺参数（进液流速、回流比例、进口压力、回流压力、透过压力、跨膜压等），②料液性质（浓度、粘度、pH、电导、温度、分子稳定性等），③过滤膜性质（膜包结构、材料、截留孔径等）。

分别对其中的关键参数进行分析：

1) 切向流速：通过并平行于膜表面的流体速度(单位：L/min)，是切向流过

滤的主动动力，工艺优化的关键参数，一般通过控制泵速和回流阀开度进行调节。提高切向流速可以增加对膜表面的清扫效应，缓解浓差极化，增加透过流量；但高切向流速也会带来较高的剪切力，需考虑样品的耐受性，更大的切向流量需要配置更大的泵和管路，从而增加硬件成本和系统死体积；切向流速与膜包结构和筛网类型也有关，所以供应商会针对膜包特点和过滤要求，给出推荐的切向流速。

2) 跨膜压 (Transmembrane pressure, TMP): 等于进口压力和回流压力的平均值减去透过压力(单位: bar/psi) , 它代表沿流道两侧的平均压差, 是物质跨膜的驱动力, 也是切向流过滤的基本和必要参数。TMP 直接影响过滤通量和膜污染速度, 过高会导致膜堵塞, 过低则过滤效率下降。

切向流速和管路压力是相互关联又相互制约的关系。调节 TMP 的方法包括调节泵速改变切向流速、通过开启/关闭回流阀改变回流压力等, 对于切向流微滤工艺而言, 还可以通过开启/关闭透过端阀, 或透过液泵来调节透过端压力来调节 TMP。在实验过程中, 需要根据具体的过滤要求、目标物质的特性和膜包的性质, 合理控制流体的速度和压力, 以达到最佳的过滤效果。

3) 温度: 温度传感器一般安装于料液储罐、膜组件入口或循环管路位置, 用于监测料液温度, 控制热敏感产物的稳定性(如蛋白质等), 或补偿温度对 pH、电导率测量、扩散系数和膜性能的影响。

4) 电导率: 电导率检测器一般安装于料液循环管路、渗滤缓冲液入口或渗滤液出口位置。用于监测溶液离子浓度, 间接反映溶质浓度变化(如蛋白质浓缩终点), 或用于渗滤 (Diafiltration) 终点判断(如脱盐或缓冲液置换完成), 或检测料液污染、稀释异常等。

5) 酸度 (pH): pH 检测器一般安装于料液储罐或进料口、出料口位置, 用于实时监测过程中料液、滤液的 pH 值, 从而监测过滤效果和产品质量。

6) 过滤膜 (膜包结构、材料、截留孔径等): 过滤膜是切向流过滤工艺的核心器件, 但过滤膜属于可自由选择或更换的实验耗材, 因此在校准切向流过滤系统性能参数时, 过滤膜性质不做讨论。

为了对这些关键参数进行实时测量, 满足对工艺流程的闭环控制, 切向流过滤系统一般都会安装相应的传感单元: 例如, 在进液端、回流端、透过端分别安装有压力传感器用于检测进口压力、回流压力、透过压力; 在循环管路中安装有

pH 检测器、电导检测器、温度传感器用于检测料液或滤液的性质，进而监测和判断过滤进程；在切向流回路（主泵出口）和滤液出口管线中安装流量传感器用于测量进液流量、滤出流量或切向流速等；在进液端、透过端的储液罐处安装称重模块用于液位控制或监测料液量、处理量、滤液量等。

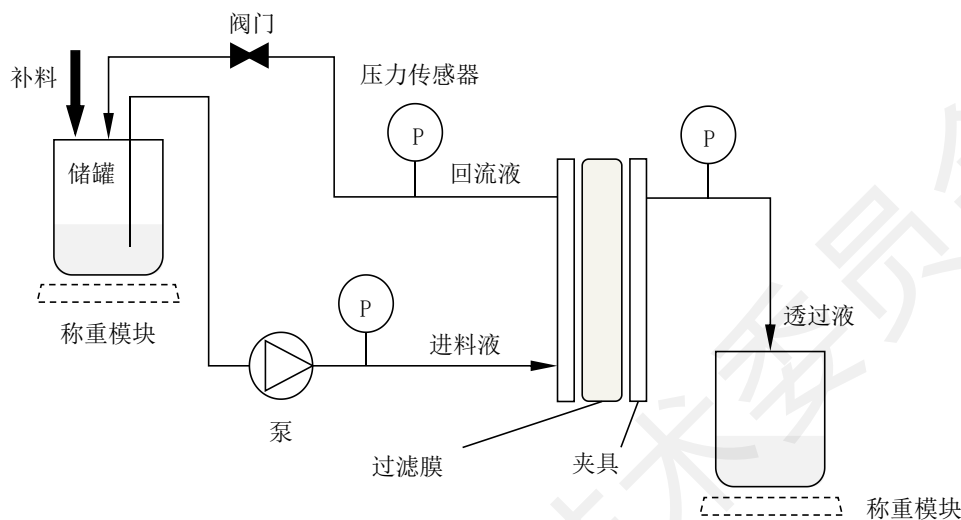


图 1 生物切向流过滤系统基本结构

综上，跨膜压（由进口压力、回流压力、透过压力计算）、切向流速、温度、电导率、pH 值等都是切向流过滤系统测控的重要参数，压力传感器、流量计、温度传感器、电导率检测器、pH 检测器、搅拌称重单元是切向流过滤系统的常见配置，因此，本校准规范拟采用计量标准装置和国家有证标准物质对切向流过滤系统的压力、流量、温度、电导、pH、称量模块进行校准。

5.5.2 计量特性指标

1) 压力示值误差与压力回程误差

经调研，切向流过滤系统管路工作压力范围大致为 $(0.1\sim 10)$ bar，即 $(10\sim 1000)$ kPa，小试或中试系统的常见进料压力最大值为 5 bar（500 kPa）左右，少数高压过滤设备可达 40 bar（4000 kPa）；根据相关产品说明书和实测结果来看，切向流过滤系统压力传感器精度在 $\pm 5\%$ 以内，部分高精度传感器可达 $\pm 0.5\%$ 或 $\pm 0.25\%$ 。因此，规定压力示值误差不超过 $\pm 5\%$ ，压力回程误差 $\leq 5\%$ 。

2) 流量示值误差

切向流过滤系统流量显示数值一般来自于泵速控制或安装的流量计读数，不同切向流过滤系统流量控制范围差别较大，最低可达 0.01 L/min（蠕动泵控制），

常见（0.2~10）L/min。根据相关产品说明书和实测结果来看，切向流过滤系统流量控制误差在±5%以内。

3) 温度示值误差

系统工作温度一般为（2~50）℃，根据产品说明书、工艺要求和实测结果来看，切向流过滤系统温度传感器误差要求一般为不超过±1℃

4) 电导率示值误差与重复性

切向流过滤系统的电导率检测器一般量程为（0~200）mS/cm，根据实验结果，电导率检测器一般可达到2.0级电导率仪性能要求，参考JJG 376-2007《电导率仪检定规程》，规定电导率引用误差不超过±2%FS，测量重复性≤1.0%FS。

5) pH示值误差与重复性

切向流过滤系统的pH检测器一般量程为（1~14）pH，根据实验结果，pH检测器一般可达到0.1级在线pH计性能要求，参考JJF 1547-2015《在线pH计校准规范》，规定pH示值误差不超过±0.1pH，测量重复性≤0.05pH。

6) 称重示值误差

切向流过滤系统处理量常见有1L、10L、50L、100L~3000L（生产型）等，称重模块常见最大秤量2kg左右。根据实验结果，切向流过滤系统称重模块一般可达到III级数字指示秤性能要求，参考JJG 539-2016《数字指示秤》，规定称量示值误差不超过±1g。

以上技术指标不用于合格性判别，仅供参考。实际校准时，指标要求应根据具体被校系统声称误差、配置传感器等级、客户要求、实验需要等因素进行确定。

由于各个切向流过滤系统配置不同，温度、电导率、pH测量、称重通常是设备的选配功能，所以相应参数加*，如仪器适用，可进行该项目的校准。

5.6 校准条件

在校准条件部分，主要针对切向流过滤系统的使用状况，规定了相关使用环境条件，并规定了校准用的测量标准和其他设备。

5.6.1 环境条件

依据设备说明书，切向流过滤系统一般要求使用温度（10~40）℃，相对湿度不大于80%；作为实验室电气设备，需满足周围无剧烈振动，无强电磁干扰，室内应防潮、避光、防热、无腐蚀性物品，通风良好等基本条件。标准装置的使用

用也需要满足上述基本环境要求。经试验，在上述条件下，仪器的校准结果是稳定的。

5.6.2 测量标准及其他设备选择

根据选择的计量特性和确定的计量特性指标，规范中给出了计量器具的相关要求。其中由于切向流过滤系统相关参数范围跨度较大，压力标准器、标准流量计、标准砝码等计量器具难以给出确切的测量范围和误差要求，但为了方便计量机构进行建标和开展工作，规范尽量给出了推荐的标准器范围和指标。

5.6.2.1 压力测量装置

压力标准器测量范围应大于等于切向流过滤系统安装压力计的测量范围，压力标准器的最大允许误差绝对值应不大于被检压力计最大允许误差绝对值的1/3。一般选用压力标准器测量范围（0~1）MPa，最大允许误差不超过±1%。

压力发生器：气瓶、压力（真空）泵、空气压缩机等。

5.6.2.2 流量测量装置

电子天平：最大称量不小于700 g，分度值不大于10 mg， E 级。

电子秒表：最小分度值不大于0.1 s，最大允许误差±0.5 s/d。

液体标准流量计：测量范围应大于等于切向流过滤系统安装流量计的测量范围（或泵的设定范围），液体标准流量计的最大允许误差绝对值应不大于被检流量计（或泵）最大允许误差绝对值的1/3。

纯水：符合GB/T 6682—2008《分析实验室用水规格和实验方法》要求的二级水。

5.6.2.3 温度测量装置

标准温度计：测量范围（0~60）℃，最大允许误差±0.2℃。

恒温槽：温度范围（0~60）℃，温度均匀性不超过±0.2℃，温度波动度不大于0.2℃。

5.6.2.4 电导率测量装置

电导率标准溶液：配置电导率标准溶液，或使用氯化钾电导率溶液标准物质。标准溶液电导率参考值的相对扩展不确定度应小于或等于0.3%（ $k=2$ ）。

恒温槽：温度范围（0~60）℃，温度均匀性不超过±0.2℃，温度波动度不大于0.2℃。

5.6.2.5 pH 测量装置

使用国家有证标准物质，测量范围（3~10），扩展不确定度应不大于 0.01（ $k=3$ ）。

恒温槽：温度范围（0~60）℃，温度均匀性不超过±0.2℃，温度波动度不大于 0.2℃。

5.6.2.6 称量模块测量装置

标准砝码：使用的标准砝码应符合 JJG 99 的计量要求，其误差应不超过切向流过滤系统称量最大允许误差的 1/3，标准砝码的数量应满足称量的校准要求。一般可选用 1 mg~2000 g 的 F2 等级的砝码组。

5.7 校准项目和校准方法

5.7.1 校准前准备及检查

检查待测切向流过滤系统铭牌标识是否完好，开机预热，各传感器工作正常，根据使用说明书完成设备使用前检查。

5.7.2 压力示值误差与回程误差校准方法说明

切向流过滤系统压力传感器通常安装在进液端、回流端和透过端，所有安装的压力传感器均应进行校准。若压力传感器所在管路可方便地被独立出来（传感器两端管路均可开放）则使用专用导压管路和三通接头，将压力标准器、切向流过滤系统的压力传感器、压力发生器连接起来，参考 JJG 875-2019《数字压力计》方法进行校准；若压力传感器难以独立出来，则可将压力标准器串联在系统管路中，将系统本身作为压力源进行测量。

压力校准时，在切向流过滤系统压力全量程范围中均匀取 5 个点（含零点）作为校准点。分别记录标准器测量值和切向流过滤系统的压力传感器示值，计算压力示值误差。取同一校准点正、反行程最大示值之差的绝对值作为被校压力计的回程误差。

5.7.3 流量示值误差校准方法说明

切向流系统流量范围较大，当流量小于 0.2 L/min 时，现有的标准流量计在误差方面或实际管路连接方面难以满足测量需要，针对微小流量测量，一般选择称量法。因此，流量设定值在 0.2 L/min 以下推荐使用称量法，流量设置值在 0.2 L/min 以上使用流量计法。流量校准点应在切向流过滤系统流量设置范围内均匀

选取，或根据客户要求确定。

1) 称量法（参考 JJG 705—2014 《液相色谱仪检定规程》）

使切向流过滤系统的流量控制管路中充满纯水，设定流量值，待压力、流量示值稳定后，在流量计（或泵）后端用合适体积的容器（事先清洗、干燥后称重）分别接收规定时间流出的纯水，使用标准温度计测量其温度，并称量总重量，根据收集纯水质量、收集时间、纯水密度计算得到流量实测值，重复测量 3 次，取平均值与流量设定值进行比较，计算相对误差。

2) 流量计法

以液体标准流量计为标准器，以纯水为介质，将标准流量计串联于流量控制管路中，以设置值重复测量 3 次，根据设定值与实测值计算流量相对示值误差。

5.7.4 温度示值误差校准方法说明

切向流过滤系统的温度传感器分为可被拆卸和不可拆卸两种情况，当切向流过滤系统的温度传感器可被拆卸时，使用直接比较方法进行校准，若温度传感器不可从管路中拆卸，则使用间接比较方法。

1) 直接比较法

将切向流过滤系统的温度传感器从管路中卸下，与标准温度计置于同一恒温槽中，标准温度计应与温度传感器尽量靠近。设定恒温槽温度为正常使用温度（如 10℃、20℃、25℃或其他客户指定的校准点），待温度平衡后，记录标准温度计温度和切向流过滤系统温度显示值，重复测量 3 次，取实测值的平均值计算温度示值误差。

2) 间接比较法

使切向流过滤系统的温度传感器所在管路中充满纯水，设置流量为最大值。通过断开或连接管路相应位置，分别在待测温度传感器所在位置的前端和后端收集纯水，用标准温度计分别测量前、后端收集纯水的温度，以两者的平均值作为温度测量值，同时读取切向流过滤系统温度显示值。重复操作并测量 3 次，取实测值的平均值计算温度示值误差。

5.7.5 电导率引用误差与重复性校准方法说明

切向流过滤系统电导率检测器属于在线电导率仪，校准方法参考 JJG 376—2007 《电导率仪》给出。

选择合适的电导率标准溶液进行测量，将标准溶液放置在恒温槽中，设定恒温槽温度为 25℃，系统温度补偿至 25℃。待温度平衡后，使用待测电导率检测器对电导率标准溶液进行测量，读取电导率显示值，重复测量 6 次。取平均值计算电导率引用误差，计算单次测量标准偏差与满量程的比值，作为电导率测量重复性的表征。

5.7.6 pH 示值误差与重复性校准方法说明

切向流过滤系统 pH 检测器属于在线 pH 计，校准方法参考 JJF 1547-2015《在线 pH 计校准规范》给出。

选择三种标准溶液，pH 范围在 (3~10)，将标准溶液放于 25℃ 恒温槽中，系统温度补偿至 25℃。首先，通过系统自带校准功能利用两种标准溶液进行标定（推荐使用 pH 值 4 和 9 附近的标准溶液），然后使用待测 pH 探头测量第三种标准溶液的 pH 值，记录 pH 显示值。若被校切向流过滤系统无 pH 校准功能，则直接测量标准溶液 pH 值。重复测量 6 次，取平均值计算 pH 示值误差，计算测量标准偏差作为 pH 测量重复性表征。

5.7.7 称量示值误差校准方法说明

切向流过滤系统称量模块类似于数字指示秤（但通常不标注检定分度值、准确度等级等信息），校准方法参考 JJG 539—2016《数字指示秤》给出。

在切向流过滤系统称量的全量程中均匀选择至少 5 个校准点（应包括接近最小称量、最大称量的称量点）。从零点起逐步施加砝码至最大校准点，并以同样方法逆顺序将砝码卸至零点。分别记录各点的载荷和称量示值，依次计算在每个校准点的示值误差。

5.8 校准结果表达

经校准后的切向流过滤系统应填发校准证书，校准证书应符合 JJF 1071—2010 中 5.12 的要求，并给出各校准项目名称和测量结果以及扩展不确定度。在附录 A、附录 B、附录 C 中，规范分别给出了推荐的校准原始记录格式和推荐的校准证书的内页格式，以及切向流过滤系统校准结果的不确定度评定示例。

5.9 复校时间间隔

建议切向流过滤系统复校准间隔一般不超过 1 年。由于复校时间间隔的长短是由仪器的使用情况、使用者、仪器本身质量等诸因素所决定的，因此，送校单

位可根据实际使用情况自主决定复校时间间隔。

5.10 附录

附录 A 校准原始记录格式

附录 B 校准证书（内页）推荐格式

附录 C 测量不确定度评定示例

附录 D 电导率标准溶液制备方法

附录 E 国际温标纯水密度表

《生物切向流过滤系统校准规范》规范制定起草小组

2025 年 3 月