

无菌生产工艺中的无菌过滤



无菌生产工艺中的无菌过滤

研讨会议题

- 国际法规
 - 欧盟药品审评管理局与美国食品及药物管理局相关规范指南
- 无菌过滤的有效性验证*
 - 细菌截留
- 过滤器完整性试验*
 - 理论与实践
 - 论证

* 美国食品及药物管理局与加拿大卫生署培训计划

无菌生产工艺中的无菌过滤

国际法规与规范指南（欧盟药品审评管理局与美国食品及药物管理局）

European Medicines Agency



U.S. Food and Drug Administration

国际人用药品注册通用技术协调委员会协调性三方指南ICH（文本编号:Q7A）-关于原料药生产的质量管理规范指南

C. 适用范畴（1.3）

- 本规范指南适用于人用药品所需原料药的生产，在无菌原料药生产中，原料药达到无菌状态之前，本规范指南的适用性有效；尽管本规范指南中未予涵盖，践行无菌原料药的灭菌与无菌工艺应当遵从当地权威机构规定之药品生产相关质量管理规范。

欧盟药品审评管理局 **EMA**
专利药品评审委员会 **CPMP**

成品剂型生产规范指南
(**CPMP/QWP/486/95**)

1996年4月

European Medicines Agency



7. 特别事项

7.1 灭菌方法

在“药物开发”章节（第IIA部分）中，应诠释选择某种灭菌方法的机理；根据欧洲药典中“无菌药品的制备方法”所述，首选在最终容器中进行最终灭菌；不能在最终容器中进行最终灭菌的，应当在申请文件中论证其合理性。

欧盟药品审评管理局**EMA** 专利药品评审委员会**CPMP**

灭菌方法选择决策图 (**CPMP/QWP/054/98**)

药物开发规范指南附录
(**CPMP/QWP/155/96**)

2000年4月

European Medicines Agency

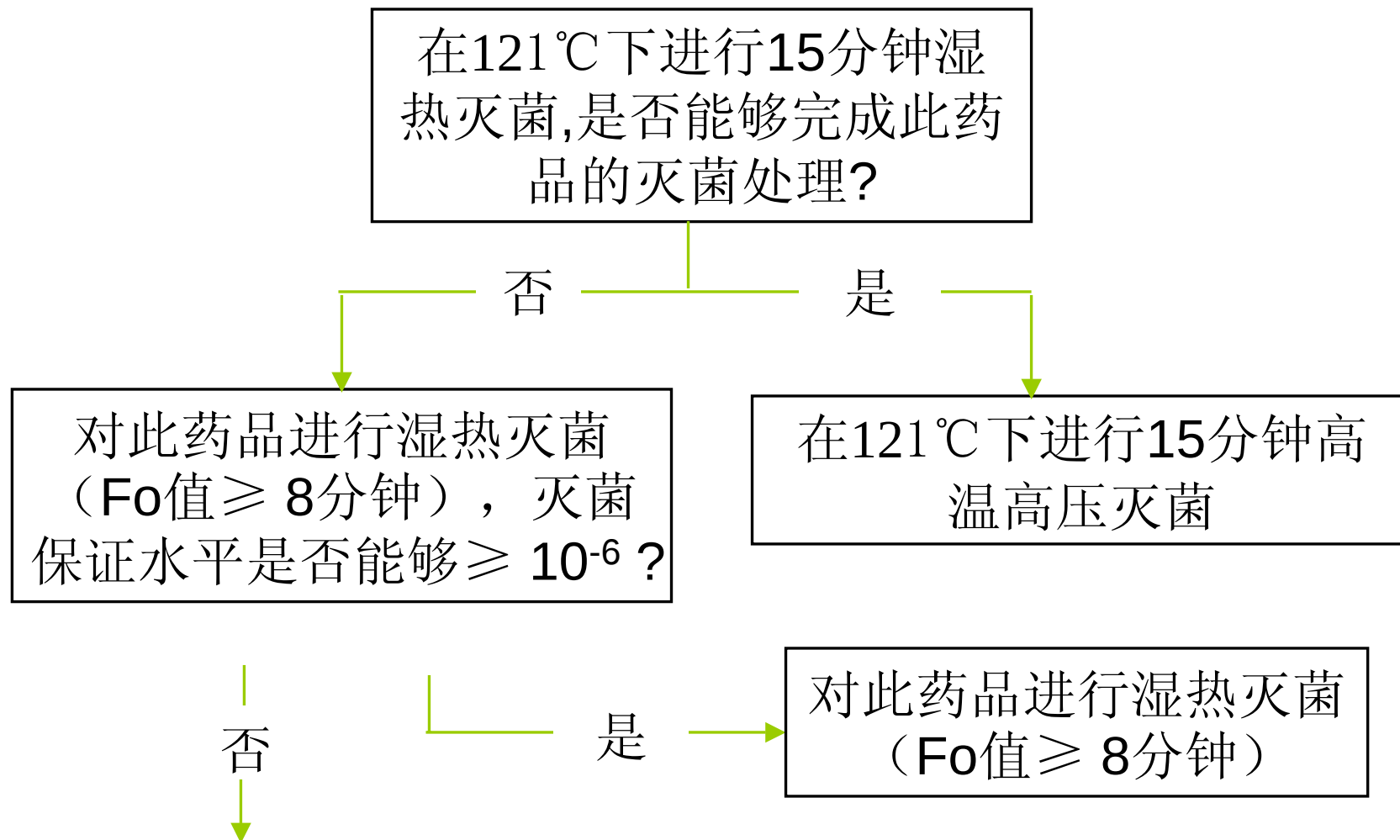


概论

欧洲药典与欧盟药品审评管理局专利药品评审委员会规范指南中明确指出，无菌药品应当在其最终容器中接受最终灭菌处理。

如因药品剂型的不稳定性，不可能通过加热进行最终灭菌，应当做出决策，转用最终灭菌、过滤以及（或）无菌工艺的其它备用方案。

选择灭菌方法的决策图（水溶液药



选择灭菌方法的决策图（水溶液药品）

此剂型是否能够过滤通过微生物截留过滤器？

否

是

对独立部件进行预灭菌处理,采用无菌配料与无菌灌装

组合利用无菌过滤与无菌灌装

选择灭菌方法的决策图（非水溶液，半固体或干粉状药品）

在160℃下进行120分钟干热灭菌,是否能够完成此药品的灭菌处理?

否

是

采用标准灭菌循环之外的备用组合(改变加热时间与加热温度)对此药品进行干热灭菌,灭菌保证水平是否能够 $\geq 10^{-6}$?

在160℃下进行120分钟干热灭菌

否

是

采用备用组合（改变加热时间与加热温度）对此药品进行干热灭菌,确保灭菌保证水平 $\geq 10^{-6}$

选择灭菌方法的决策图（非水溶液,半固体或干粉状药品）

是否能够采用干热灭菌之外的其它方法完成此药品的灭菌处理,譬如:采用电离辐射灭菌法(最小吸收剂量 $\geq 25\text{KGy}$)

否

是

采用通过有效性验证的较低辐射剂量（参考文献:ISO11137），是否能够完成此药品的灭菌处理？

采用电离辐射灭菌法
（最小吸收剂量 $\geq 25\text{KGy}$ ）

否

是

采用通过有效性验证的辐射剂量,对此药品进行灭菌处理

选择灭菌方法的决策图（非水溶液，半固体或干粉状药品）

此剂型是否能够过滤通过
微生物截留过滤器？

否

是

对独立部件进行预灭菌处理,采用无菌配料与无菌灌装

组合利用无菌过滤与无菌灌装

欧盟药品审评管理局 **EMA**
专利药品评审委员会 **CPMP**

成品剂型生产规范指南
(**CPMP/QWP/486/95**)

1996年4月

European Medicines Agency



7. 特别事项

7.1 灭菌方法（续）

在IIB部分中，应当说明实际应用的灭菌工艺。执行任何灭菌工艺，均应遵循欧洲药典的相关指令，在申请文件中，应当对此作出明确声明。根据欧洲药典，任何灭菌程序均应通过有效性验证，并在其具体执行过程中遵循欧共体生产质量管理规范各项法规....

7. 特别事项

对于过滤灭菌而言，必须在申请文件中注明过滤之前容许的生物负载最大值。

大多数情况下，每**100**毫升药品中允许存在**10 CFU**单位的生理微生物群（取决于待过滤药品容积与过滤器直径的相对比例）。

如果达不到上述要求，有必要利用细菌截留过滤器进行预过滤，以获得足够低的生物负载量。

7. 特别事项

在申请文件中，还应当说明细菌截留过滤器的型号及其滤膜的孔径大小。根据欧洲药典，滤膜孔径等于或者小于0.22 mm，在容许之列，而无需进一步论证其合理性。

如果准备使用较大孔径的滤膜，并相应增加一个灭菌步骤，此提案应当通过有效性验证，以证实其有效性，并在申请文件中论证其合理性。

欧共体生产质量管理规范指南 附录I（修订本） 无菌药品的生产

2003年5月

European Medicines Agency



设备

36. 所有设备（如灭菌器、空气处理机组、过滤系统、通气管、气体过滤器、水处理系统、供水、储水以及配水系统等）均需经过有效性验证，证实其有效性，并接受有计划的维护保养；验收合格后，方可恢复使用。

工艺

40. 在工艺流程的各个阶段（包括灭菌前），应采取各种预防措施，将污染程度降至最低。
51. 从开始准备溶液，到灭菌完成（或过滤通过微生物截留过滤器），所需处理时间应当降至最短。

对于各种药品，应考虑其组成与规定的贮藏方法，分别预设各自的处理时间最大值。

工艺

52. 灭菌前，应当监控生物负载。灭菌前一刻，污染物水平应该存在一个工作极限值，这与将使用的灭菌方法的效率相关。

在适当情况下，应监控以确保不存在任何致热原。

所有溶液，特别是大容积输液药剂，必须接受微生物截留过滤器的过滤处理；如果可能的话，应在现场过滤后立即灌装。

工艺

53. 洁净区是进行无菌作业的区域，洁净区中所需的一切物品（零部件、容器、设备以及其它）均应接受灭菌处理，并通过双扉灭菌器（灭菌器与墙之间应当密封）传入洁净区；也可以采取其它程序方法，前提是必须达到同样的目标，即：保证不将污染物导入洁净区。

不可燃气体必须接受微生物截留过滤器的过滤处理。”

灭菌

55. 所有灭菌工艺均需通过有效性验证。如果所采用的灭菌方法在欧洲药典最新版本中并未载明，或者灭菌对象药品并非单纯的水性或油性溶液，其处理应当特别谨慎。

只要有可能，应当尽量首选加热灭菌。在任何情况下，灭菌工艺必须符合药品上市许可与药品生产许可的相关规定。

灭菌

主题

章节

灭菌（概要）	55-61
加热灭菌	62-65
湿热	66-68
干热	69
辐射灭菌	70-75
环氧乙烷灭菌	76-81
对不能在其最终容器中灭菌的药品进行过滤	
82-87	

对不能在其最终容器中灭菌的药品进行过滤

82. 一般认为，如果可能在药品最终容器中对药品灭菌，仅仅利用过滤并不足以达到灭菌目的。在目前可用的灭菌方法中，应当首选蒸汽灭菌。

如果药品不能在其最终容器中接受灭菌处理，可使溶液（或液体）通过标称孔径 ≤ 0.22 微米（或微生物截留特性至少能够与其相当的其它孔径大小）的无菌过滤器，进入预先已经灭菌的容器。这样的过滤器能够去除大部分细菌和霉菌，但是不能完全去除病毒和支原体。

对不能在其最终容器中灭菌的药品进行过滤

82. (续)

应当考虑利用某种程度的加热灭菌补足过滤方法，达到灭菌目的。

83. 与其它灭菌工艺相比，过滤法具有潜在的附加风险，因此，利用经过灭菌处理后的微生物截留过滤器施行二次过滤，随后立即灌装，可能不失为明智之举。一旦完成最终无菌过滤，应当紧随其后，尽可能快地开始灌装。

对不能在其最终容器中灭菌的药品进行过滤

84. 过滤器的纤维脱落特性应为最低。
85. 经过灭菌处理后的过滤器，其完整性应当通过验证，方可投入使用；另外，使用完毕，应当立即利用适当的方法（譬如：起泡点试验，扩散流试验或压力保持试验），对其完整性予以验证。

验证时，应当测定散装溶液（给定容积）过滤所需的时间，以及过滤器中的压差；在日常生产中，发现任何显著差异（与验证所得相应数据对比），应记录下来，然后进行调查。

对不能在其最终容器中灭菌的药品进行过滤

85. （续）

在批记录中，应当记载上述检查结果。

关键的空气/气体通气过滤器使用完毕后，应当验证其完整性；对于其它过滤器，其完整性应该定期予以验证。

对不能在其最终容器中灭菌的药品进行过滤

- 86. 同一过滤器的使用时间不得超出一个工作日（除非此种做法已经通过有效性验证）。
- 87. 过滤器不应去除药品中的成份，或者在药品中引入其他杂质，从而对药品造成影响。

欧盟生产质量管理规范 附录I: 作出修改的建议...修改**52**条款（关于生物 负载的监控）*

标题全文：对环境分类表中条款及其相关文本作出修改的建议-
修改**42**条款（关于培养基模拟灌装试验的验收标准）， 修改**52**
条款（关于生物负载的监控）， 并修改**88**条款中的附加指南
（关于针剂药水瓶的密封）

（EMEA/INS/GMP/318222/2005/修正）

2005年9月

43-51 条款未作变更，而是重新编号为48-56 条款。
57 条款(原52 条款)变更如下：

57.灭菌前，应当监控生物负载。灭菌前一刻，污染物水平应该存在一个工作极限值；对于无菌灌装药品和最终灭菌药品的所有批，均应实施监控。对于最终灭菌药品，如果设定的灭菌参数相当严苛，可能每间隔一段适当的时间才需要对生物负载进行监控。

57. (续)

对于参数放行系统，所有批都应当接受生物负载分析（此分析被视为进程内试验）。

在适当情况下，应监控内毒素水平。

所有溶液，特别是大容积输液药剂，必须接受微生物截留过滤器的过滤处理；如果可能，应在现场过滤后立即灌装。

53-87条款未作变更，而是重新编号为58-92条款。

国际药物工程协会ISPE 2006年4月评论

- 除了污染物与（或）内毒素风险程度较高的原料（譬如：天然产物或微生物源生物）确有需要，要求每批制剂过滤前均需分析其生物负载，令工作更为繁重。
- 假定：经过非常严苛的微生物挑战性试验（ $>10^7/\text{cm}^2$ ），过滤器有效性得以验证；并且，每次使用完毕之后，每只过滤器均通过试验，验证其完整性。那么，预过滤生物负载分析目的何在？另外，又该设定怎样的指标？
- 对于有感染风险的原料，才要求其接受较为频繁的常规生物负载评估；除此之外，其它任何原料仅需定期接受生物负载评估。



国际药物工程协会 **ISPE** 2006年4月评论 (续)

关于：“所有溶液,特别是大容积输液药剂,必须接受微生物截留过滤器的过滤处理；如果可能的话，应在现场过滤后立即灌装。”

- 鉴于悬浮液和疫苗不能在灌装前接受无菌过滤处理，就此而言，此条款令人困惑。



国际药物工程协会 **ISPE** 2006年4月评论-改进建议

- “所有溶液，特别是大容积输液药剂，必须接受微生物截留过滤器的过滤处理；如果可能的话，应在现场过滤后立即灌装。”
- 如果药物成品不能接受无菌过滤，剂型各组分均须完成其灭菌处理，并且在无菌状态下混合调制。”



注射用药物协会PDA评论 (2006年4月)

- 在溶液灌装操作实践中，利用两只串联的灭菌级过滤器，可以加强无菌保障。我们已经建议修订57条款（新版），在其中对上述改进有所涉及。
- 串联使用两只过滤器时，我们认为以下做法是适当的：每间隔一段适当的时间，可能才需要对生物负载进行监控。



美国食品及药物管理局**FDA**产业规范指南— 无菌工艺下的无菌药生产—现行优良药品制 造规范

2004年9月

概述

- 气体过滤
 - 应用、工艺控制、完整性试验
- 液体过滤
 - 有效性验证 - 生物负载监控、微生物挑战性试验、最恶劣条件
 - 操作 - 残余过滤、完整性试验、过滤器用法

气体/通气过滤

- IV. 厂房和设备
- D. 空气过滤
- 1. 滤膜
 - 应用
 - 工艺控制
 - 完整性试验

第1节： 应用

- “压缩气体应当具有一定的纯度（譬如：洁净无油）。过滤之后，对比压缩气体导入环境中的空气质量，压缩气体的微生物学性质与颗粒品质应当与之持平或者胜出。
- 压缩气体（譬如：空气、氮气以及二氧化碳）常常被用于洁净室中，并被频繁地用于清洗或气体保护堆焊工艺。”

第2节： 应用

- “可利用膜过滤器过滤压缩气体，使其达到一定的高品质标准。这些过滤器经常用于生成无菌压缩气体，以执行涉及无菌材料（如零部件与设备等）的操作。
- 举例来说，我们建议将灭菌膜过滤器用于高压灭菌器的空气管路，冷冻真空干燥机的真空断路器，以及容纳灭菌后原料的储罐。”

第2节： 工艺控制

- “灭菌后的存储罐，以及其中容纳的所有液体，必须保持处于正压之下（或密封良好），以防止微生物污染。
- 防护措施必须落实到位，以防止压力变化导致非无菌空气或液体回流，进而造成污染。”

第3节：潮湿

- “气体过滤器（包括通气过滤器）应当干燥。气体过滤器中的冷凝液可能导致使用时发生堵塞，或者助长微生物的滋生。
- 使用疏水性过滤器，并在适当的时候对其进行加热处理，可以避免发生潮湿残留问题。

第3节： 完整性试验

- “我们建议，如果过滤器的作用在于无菌分界，或是供应可能影响制品的无菌气体，其完整性试验应当在安装完毕时立即进行，并在其后定期执行（譬如：使用之后）。
- 同时建议：如果进行的活动可能对过滤器造成损害，应在其后试验过滤器的完整性；如果过滤器未能通过完整性试验，应当调查试验失败的原因；另外，每间隔一段适当的时间，过滤器就应当定期予以置换。”

液体过滤

- IX 无菌工艺以及灭菌的有效性验证
 - 关于常规鉴定与有效性验证研究的建议
 - B. 过滤效率
 - 针对定义、有效性验证、完整性试验以及无菌过滤器用法的特别指南

灭菌级过滤器-术语定义的历史演变

1987年

“在微生物挑战性试验（微生物指示剂为缺陷假单胞菌,其浓度至少不低于 $10^7/\text{cm}^2$ 过滤器表面）中生成无菌滤出物的过滤器”

2004年

“在其有效性通过适当验证后，能够去除液体流中所有微生物，生成无菌滤出物的过滤器”

第1节：基本概念

- “过滤是一种通用的药品溶液灭菌方法。
- 灭菌级过滤器的有效性应当得到验证，从而可再现性地去除生产液流中的活性微生物，生成无菌滤出物。
- 目前，灭菌级过滤器的标称孔径通常是**0.2 μ m***或者更低。”

*一般认为：标称孔径等级为**0.22 μ m**或**0.2 μ m**的过滤器可以互换。

第1节：双重, 有效性验证

- “在许多情况下，都应当考虑使用双重无菌过滤器。
- 使用单只过滤器（或过滤器组合）时的有效性验证应当包括：微生物挑战性试验，以模拟待过滤原料的最恶劣生产条件；完整性试验，其结果用于研究。”

何谓“双重”过滤器？

- 字典解释=多余的，不需要的

用途：过滤器完整性一旦失效，减轻批损失的风险。

- 如果1号过滤器有效，对批放行， 2号过滤器忽略不计
- 如果1号过滤器失效，测试2号过滤器
- 如果2号过滤器有效，对批放行

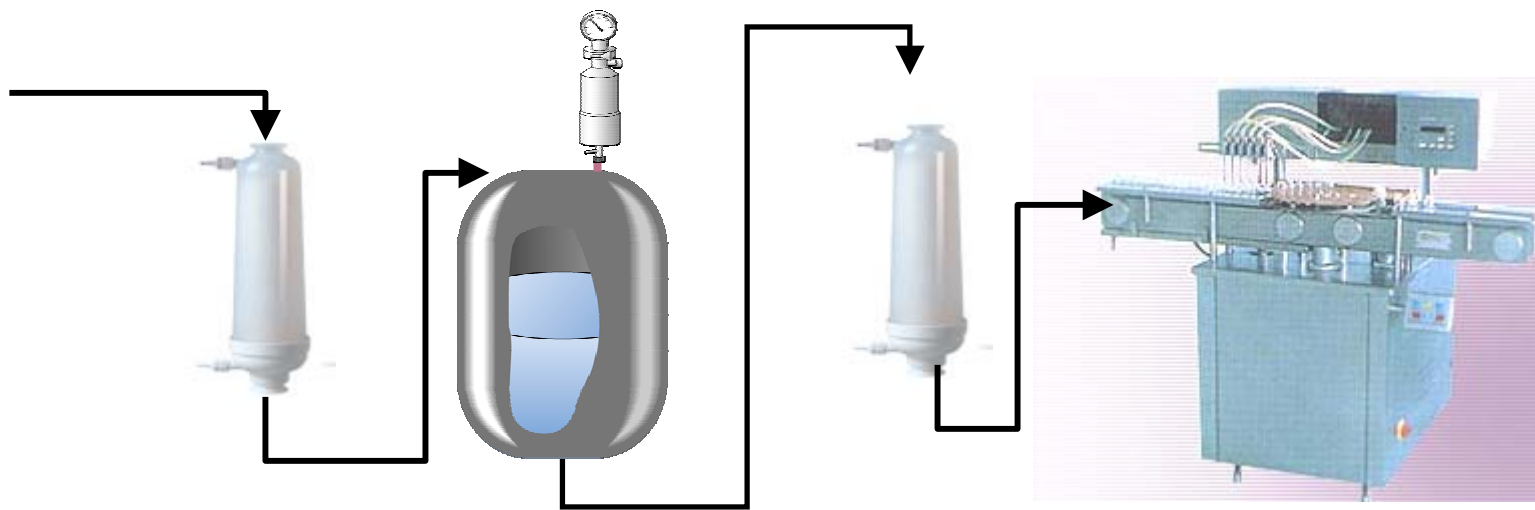
何谓“双重”过滤器？

- “二级”过滤
 - 1号过滤器用途：降低高生物负载，或灭菌（？）
 - 2号过滤器用途：无菌保证。
 - 只有1号和2号过滤器都通过完整性试验，才能对批放行

何谓“双重”过滤器？

- 欧洲药典
 - 生物负载 $<10/100$ ml (=注射用水WFI)
 - 如果生物负载超出以上标准，应在无菌过滤器（其有效性通过验证）前加装用于降低生物负载的过滤器（其有效性通过验证）
 - 同样的过滤器，仅需执行一次有效性验证
 - 1号和2号过滤器的完整性均应有效

何谓“双重”过滤器？



双重过滤器:两只过滤器直接串联（成双）或者在其中间有一只无菌转移罐连接

术语定义 - 生物负载

- 生物负载 – “特定物品灭菌前，其相关微生物的总量”

第1节：生物负载与缺陷假单杆胞菌

- “为挑战性试验选择适合的微生物指示剂时，应对制品的生物负载进行评估以确定：对于此过滤器而言，何种微生物能够表现出最严苛（最恶劣条件下）的挑战水平。
- 作为一种小粒径（平均粒径**0.3 μm** ）的微生物，*缺陷假单杆胞菌* **ATCC 19146**在妥善培养、采集后善加利用，可作为最常用的微生物指示剂，用于**0.2 μm** 级别过滤器的挑战性试验。”

第1节： 生物负载水平及其测定

- “生产工艺控制的设计宗旨： 将未过滤制品的生物负载降至最低。
- 对于未经灭菌处理的散装溶液， 应当测定其生物负载， 以了解生物潜在污染源的特征倾向。”

第2节：挑战性试验生物指示剂

- 如果经过论证，在某些情况下利用生物负载析出物作为生物指示剂的效果等于或优于利用缺陷假单杆胞菌取得的效果，在细菌截留研究中利用生物负载析出物，就可能具有合理意义。
- 在挑战性试验中，微生物的数量非常重要，因为：过滤器中包含的孔隙数量可能大于其标称等级，从而具备容许微生物通过的潜力。

第2节：挑战性试验生物指示剂

- 一般认为，随着待过滤材料中生物数量（生物负载）的增加，如上所述微生物通过的概率随之增大。
- 通常，在挑战性试验中，生物指示剂的浓度应当至少不低于 **$10^7/\text{cm}^2$** 有效过滤面积，这样就不会有任何指示微生物通过。
- 挑战性试验中，用于有效性验证的生物指示剂浓度旨在提供一个安全界限，其严苛程度大大高于实际生产中的预期情况。

第3节：工艺模拟

- “对药物剂型直接接种，可以评估药品对于过滤基质和挑战性试验生物指示剂的影响，从而成为首选方法。
- 然而，直接将*缺陷假单杆胞菌*植入油基剂型（或就此微生物而言，具有先天性杀菌活性的制品）中，将会产生错误结论。”

第3节：工艺模拟

- “经过充分论证，可用其它适当的备用方法评估药物剂型对于滤膜完整性的影响。
- 举例来说，可以设定工艺规格和环境，模拟最恶劣生产条件，然后在此条件下进行药品过滤。”

术语定义

- 最恶劣条件:

“是指这样一组条件，其中包括了极端的环境、工艺极限的上限与下限（标准操作程序之内的相应指标亦涵括在内）；在最恶劣条件下，产品事故或工艺失效的发生概率升至最高（对比理想条件），但未必一定导致产品事故或工艺失效。”

第3节：工艺模拟

- “以上操作完成后，可在同样条件下，将药品适当改性（譬如：去掉抗微生物的防腐剂或其它组分），作为过滤媒介载体，进行相当长时间的挑战性试验
- 在实际的药品和工艺条件下进行模拟试验，存在任何分歧，均应论证其合理性。”

第4节：方案设计

- “可能影响过滤器性能的因素通常包括：
 - (1) 待过滤材料的粘度和表面张力
 - (2) pH值
 - (3) 材料（或剂型各组分）与过滤器本身的相容性
 - (4) 压力
 - (5) 流速
 - (6) 最长使用时间
 - (7) 温度
 - (8) 摩尔渗透压浓度
 - (9) 以及液压冲击效应”

第4节：方案设计

- “设计有效性验证方案时，应当着眼于工艺要素极限值对于过滤器生成无菌滤出物性能的影响，这一点非常重要。”
- 应在最恶劣条件下验证过滤器有效性，如最长的过滤器使用时间、最大的压力（参考：**12**）。

第4节：方案设计

- “无需在实际生产区域进行过滤器有效性验证试验（包括微生物挑战性试验）。
- 然而，实验室试验必须模拟实际的生产条件。
- 应用于工业生产、特定类型的滤膜，应在过滤器有效性验证研究中对其作出评估。”

第4节：方案设计

- “在这些细菌截留有效性验证研究中，使用产品过滤器有诸多优点。
- 过滤器有效性验证试验较为复杂，过滤器用户无力承担时，常常由外部实验室或过滤器制造商进行试验。”

第4节：方案设计

- “然而，对于有效性验证数据（关于过滤器生成无菌滤出物的功效）的复核，过滤器用户负有责任。
- 鉴于使用条件和过滤的产品会有差异，过滤器性能表现同样会有差别，以上数据仅仅针对用户特定的产品和使用条件。”

第5节：使用中的无菌过滤器

- “在对针对特定的产品、工艺和过滤器的过滤工艺的有效性完成正确验证之后，应确保在生产运行中使用同样的过滤器（如同样的聚合物结构、同样的孔径等级等），这一点非常重要。”

第5节：使用中的无菌过滤器

- “单批处理完毕后，无菌过滤器应当定期报废。
- 然而，如果重复使用的合理性能够得到论证，验证无菌过滤器的有效性时应当体现最大数量的待处理批次。”

第5节（续）：完整性试验

- “处理前，应检测过滤器的完整性，并在使用完毕后定期试验。
- 在过滤之后对过滤器完整性进行检测，检测过滤器在过滤进程中可能发生的一切泄漏或穿孔情况，这具有重要意义。”

第5节（续）：完整性试验

- 恰当地利用 *前进流* 以及 *起泡点* 试验这两种方法，可以检测过滤器的完整性。
- 产品过滤器的完整性试验规格应与细菌截留有效性验证研究所得数据一致。

完整性试验对比

- 起泡点
 - 与过滤器面积并不一致
(过滤器圆盘与滤筒)
 - 因此，确认筒式滤芯中膜的起泡点压力 $>$ 膜的最小起泡点压力
 - 确认以上膜的起泡点压力 $>$ 通过验证的滤片膜的最小起泡点压力
 - 试验装置的起泡点压力 $>$ 装置容许的最小起泡点压力

完整性试验对比

- 前进流
 - 流速过低，以致无法在小过滤圆盘上进行测量（不能与筒式滤芯相比）
 - 因此，确认滤筒中膜的起泡点压力 $>$ 膜的最小起泡点压力
 - 确认以上膜的起泡点压力 $>$ 通过验证的过滤圆盘膜的最小起泡点压力
 - 试验装置流速 $<$ 装置容许的流速最大值

概要

- 气体的无菌过滤
 - 疏水性过滤器，冷凝液控制，
 - 定期进行完整性试验，定期置换
- 液体的无菌过滤
 - 双重，生物负载极限及其测定，
 - 在最恶劣条件下，进行工艺针对性的截留有效性验证研究
 - 过滤器工艺完整性试验与截留有效性验证研究一致

美国食品及药物管理局 **FDA** 高纯水系统检验规范指南 (1993年7月)

美国食品药品监督管理局高纯水系统检验规范指南 (1993年)

- “存储罐部件中，由通气过滤器所引发的争议最为突出。”
- “希望有某些方案，可对此过滤器进行完整性试验，以确保其完整性有效。”
- “有很多方法进行通气过滤器在位完整性试验”*

* 可以在位进行的试验中,只有水侵入试验无需将乙醇导入无菌储罐

美国食品及药物管理局产业规范指南（草案）： 新药临床研究-在I期阶段遵从现行优良药品制造 规范的方法

(2006年1月)

新药临床研究-在I期阶段遵从现行生产质量管理规范的方法

- 可以使用众多的技术与资源以更好地达到现行优良药品制造规范的要求，简化产品开发流程。举例如下：
 - 使用一次性装置及工艺助剂，从而减轻清洗负担
 - 使用经过预灭菌的容器，从而无需添置设备，也无需升级现有设备使其达标
 - 使用封闭的工艺设备（即：产品在处理过程中避免暴露在外界环境之中），从而对厂房空气质量等级的要求就不必过于严苛。

参考文献

- FDA Guidance for Industry: Sterile Drug Products Produced by Aseptic Processing: Good Manufacturing Practice, FDA (2004)
 - <http://www.fda.gov/cder/guidance/5882fnl.pdf>
- FDA Guide to Inspections of High Purity Water Systems (1993)
 - http://www.fda.gov/ora/inspect_ref/igs/high.html
- FDA Guidance for Industry: INDs — Approaches to Complying with CGMP During Phase 1
 - <http://www.fda.gov/cber/gdlns/indcgmp.htm>
- (12) Sterilizing No. 26, PDA (

chnical Report



医课汇
公众号
专业医疗器械资讯平台
WECHAT OF
HLONGMED



hlongmed.com
医疗器械咨询服务
MEDICAL DEVICE
CONSULTING
SERVICES



医课培训平台
医疗器械任职培训
WEB TRAINING
CENTER



医械宝
医疗器械知识平台
KNOWLEDG
ECENTEROF
MEDICAL DEVICE



MDCPP.COM
医械云专业平台
KNOWLEDG
ECENTEROF MEDICAL
DEVICE