



中华人民共和国医药行业标准

YY/T 0567.7—2016/ISO 13408-7:2012

医疗保健产品的无菌加工 第7部分： 医疗器械及组合型产品的替代加工

Aseptic processing of health care products—Part 7:
Alternative processes for medical devices and combination products

(ISO 13408-7:2012, IDT)

2016-07-29 发布

2017-06-01 实施

目 次

前言	Ⅲ
引言	Ⅳ
1 范围	1
2 规范性引用文件	1
3 术语和定义	1
4 质量体系要素	1
5 无菌加工定义	1
6 生产环境	2
7 设备	3
8 人员	3
9 产品生产	3
10 模拟生产	3
11 无菌检测	6
附录 A (资料性附录) 无菌加工的风险评定——质量风险管理方法	7
附录 B (资料性附录) 微生物污染测试样品的选择	14
附录 C (资料性附录) 模拟生产测试选项	15
参考文献	17

前 言

YY/T 0567《医疗保健产品的无菌加工》分为以下几部分：

- 第1部分：通用要求；
- 第2部分：过滤；
- 第3部分：冻干法；
- 第4部分：在线清洗技术；
- 第5部分：在线灭菌；
- 第6部分：隔离器系统；
- 第7部分：医疗器械及组合型产品的替代加工。

本部分为 YY/T 0567 的第7部分。

本部分按照 GB/T 1.1—2009 给出的规则起草。

本部分等同采用 ISO 13408-7:2012《医疗保健产品的无菌加工 第7部分：医疗器械及其组合产品可供选择的处理》。

请注意本文件的某些内容可能涉及专利。本文件的发布机构不承担识别这些专利的责任。

本部分由国家食品药品监督管理总局提出。

本部分由全国消毒技术与设备标准化技术委员会(SAC/TC 200)归口。

本部分起草单位：杭州泰林生物技术设备有限公司、国家食品药品监督管理局广州医疗器械质量监督检验中心。

本部分主要起草人：柯军、周文、夏信群、黄鸿新。

引 言

YY/T 0567 是关于医疗保健产品无菌加工的行业标准。从历史上看,无菌医疗产品通常为液体、粉末或悬浮液,通常无法最终灭菌。最近,医疗器械和医疗产品已发展成与含药产品相结合,包括生物活性细胞,这些产品也不能最终灭菌。

YY/T 0567.1—2013 对要求进行模拟生产的医疗器械及组合型产品作出规定。而本部分内容以 YY/T 0567.1—2013 要求为依据,对开发替代方法来模拟医疗器械及组合产品的无菌加工并使其符合质量标准提出了要求并提供指导意见。

YY/T 0567.1—2013 中 10.1.2 规定无法采用传统液体培养基灌装法进行评估的医疗器械或组合型产品,应采用模拟生产替代方法。

通常要求无菌加工的医疗器械及其组合产品可能包括下列,例如:

- a) 不能依照 YY/T 0567.1—2013 采用模拟生产方法和进行最终灭菌的医疗器械:
 - 生物假体(如心脏瓣膜,血管支架等);
 - 生物可降解植入材料(如疝气补片);
 - 人工制造和/或非生物活性基质;
 - 体外处理设备(如免疫吸附器);
 - 植入式渗透泵;
 - 完全密闭的机电设施及部分封闭的电子设施(例如:侵入式及非侵入式诊断设备)。
- b) 组合型产品(包括活性细胞基质组合产品):
 - 覆盖有药物和/或生物衍生物质的植入物(例如:药物支架,携带蛋白质的载体物质,具生长因子的植骨材料,生物降解药物支架);
 - 伤口敷料(例如:含止血剂、组织密封剂或生物制剂的敷料);
 - 经皮或注射缓释系统(例如:含有药物涂层或生物制剂的药物贴片);
 - 由生物制剂或药物成分构成的试剂盒(例如:脱钙骨基质)。

整个产品寿命/生产周期,采用风险管理策略及方法对污染风险进行识别、评估与量化,并采用环境监控以及微生物学研究,评价污染控制及风险控制的有效性。根据风险分析结果设计模拟生产,如模拟生产结果可接受,则表明无菌加工处于污染控制状态(也就是说在无菌加工过程中没有引入外来微生物/微生物污染物)。

本部分可与 YY/T 0567.1—2013 结合使用。

医疗保健产品的无菌加工 第7部分： 医疗器械及组合型产品的替代加工

1 范围

本标准规定了对于不能进行最终灭菌,而且不适用于 YY/T 0567.1—2013 模拟生产方法的医疗器械及组合产品中,无菌加工性能确认的模拟生产替代方法的要求,并提供指导。

本标准适用于在开发无菌加工期间,当加工中不允许直接使用培养基替代产品,或者培养基不能替代实际的无菌加工时,使用风险评定来设计医疗器械及组合产品的模拟生产研究。

2 规范性引用文件

下列文件对于本文件的应用是必不可少的。凡是注日期的引用文件,仅注日期的版本适用于本文件。凡是不注日期的引用文件,其最新版本(包括所有的修改单)适用于本文件。

YY/T 0567.1—2013 医疗保健产品的无菌加工 第1部分:通用要求(ISO 13408-1:2008, IDT)

3 术语和定义

YY/T 0567.1—2013 界定的以及下列术语和定义适用于本文件。

3.1

外来污染 extrinsic contamination

生产过程中,进入的外来物质。

3.2

模拟生产 process simulation

通过模拟整个生产过程或部分生产过程,展示无菌加工过程中防止微生物污染的能力。

3.3

风险管理 risk management

系统运用质量管理政策、程序和实践,来进行分析、评定、控制和监控风险的工作。

[YY/T 0316—2008, 定义 2.22]

3.4

替代产品 surrogate product

模拟生产时,设计与真实产品非常相似的代表产品。

4 质量体系要素

YY/T 0567.1—2013 中第4章适用。

5 无菌加工定义

5.1 概述

YY/T 0567.1—2013 中 5.1 适用。

5.2 风险管理

5.2.1 概述

YY/T 0567.1—2013 中 5.2.1 适用以下附加的要求：

- a) 风险评定应考虑无菌生产所有步骤,根据评估结果决定是模拟一个连续的无菌处理过程,还是分成几个子流程来进行无菌加工的模拟。

风险评定用于评估整个无菌生产所有程序,而不是部分无菌生产程序。

注 1: 成功的模拟生产为特定的无菌过程——产生某个可接受的微生物/微生物学残留风险的能力——提供证据。

注 2: 风险评定方法的选择应适合无菌过程开发的特定阶段。

- b) 在途径易于辨别的案例中,模拟生产的设计可能不需要综合的风险评定过程。但是达成该决议的合理性应形成文件。

5.2.2 微生物污染风险的识别

YY/T 0567.1—2013 中 5.2.2 适用。

5.2.3 污染风险的评定

YY/T 0567.1—2013 中 5.2.3 适用。

5.2.4 污染物的监测与探测

YY/T 0567.1—2013 中 5.2.4 适用。

5.2.5 污染的预防

YY/T 0567.1—2013 中 5.2.5 适用。

YY/T 0567.1—2013 的 5.2 中与风险管理相关的附加要求适用。

5.2.6 商业化生产前用风险评定的方法进行无菌加工工艺的开发和初始鉴定

5.2.6.1 应定义一个可接受的污染风险水平。对无菌加工的开发应进行风险评定。在无菌加工的每一步骤中采取的防止微生物学/微生物污染的风险控制措施应被鉴定。

5.2.6.2 用量化的方法进行风险评定以及验证风险降低程序的有效性应被确定。应使用微生物和尘埃粒子监测方法对产品、人员及环境进行监测。

注: 也可使用定量风险模型。

5.2.6.3 模拟生产研究设计中应该使用风险评定的结果。

5.2.6.4 风险管理应重复实施。在开发期间,风险评定应随着无菌加工的发展和变化进行不断地更新。

5.2.7 商业化生产过程验证中无菌加工模拟生产风险评定的使用

风险评定应被用于模拟生产的设计,该模拟生产用于批量无菌加工过程的验证。风险评定应对那些包括在模拟生产中的操作及其适宜性进行确定。

注: 附录 A 提供了在组合药物/器械的模拟生产设计中风险管理的实际应用案例。

6 生产环境

YY/T 0567.1—2013 中第 6 章适用。

7 设备

YY/T 0567.1—2013 中第 7 章适用。

8 人员

YY/T 0567.1—2013 中第 8 章适用。

9 产品生产

YY/T 0567.1—2013 中第 9 章适用。

10 模拟生产

10.1 概述

YY/T 0567.1—2013 中 10.1 适用。

10.2 培养基的选择和促生长能力

YY/T 0567.1—2013 中 10.2 适用。

10.3 模拟程序

YY/T 0567.1—2013 中 10.3.1 和以下附加的要求适用：

a) 概述

相应的,和风险评定工具的使用一样,对于某个给定的医疗器械或组合产品,其模拟生产方法是基于对整个无菌加工定义的详细了解,包括待机及干预(见 5.2.6、5.2.7)。模拟生产方法应包括在产品的设计/加工审查过程中。

b) 模拟生产策略的开发

1) 对于不能使用 YY/T 0567.1—2013 中常用的模拟生产方法来验证的加工过程,其模拟生产策略应形成文件记录。

注:图 1 中示例为一个模拟生产研究的开发。

2) 如果在 YY/T 0567.1—2013 中列出的模拟生产方法是不可行的,其理由应形成文件记录,包括在产品和过程开发中做出考虑的证据。

——在模拟生产中使用液体培养基作为产品的替代品,或

——过程结束时(比如在无菌屏障系统最终关闭前)直接接触培养基。

3) 整个无菌加工定义应包括在模拟生产策略中。如果将无菌加工过程分为多个子过程进行模拟生产,则每个子过程的累计模拟生产应包括无菌加工过程中的所有步骤。

4) 风险评定应是无菌加工过程生命周期的一部分,并应被用来确定贯穿整个产品/过程生命周期的模拟生产策略。

5) 应选择模拟生产选项,且整个加工过程的模拟生产策略应形成文件记录。

c) 贯穿产品生命周期的模拟生产

1) 最初的模拟生产方法应建立在无菌加工的开发过程中,首次用于人类临床的产品,应在生产前进行第一次模拟生产,以确认可接受的无菌生产条件。

- 2) 由于后期临床样品的无菌加工规模会放大和增强,应该针对无菌加工的变化修改模拟生产方法。

注:早期临床样品的无菌加工通常是手工和/或没有进行优化,或者没有放大到商业化生产规模。

- 3) 为达到商业化生产,模拟生产应作为过程验证的一部分进行设计和执行。
- 4) 无菌加工中,任何可能增加风险的变化,都需要进行额外风险评定,采取纠正措施,并对模拟生产策略重新进行评价,应该也包括过程风险评定的重新评价。

d) 微生物污染测试样品的选择

1) 产品

只要有可能,产品都应进行微生物污染检测。产品检测有多种形式。参见附录 B 中所示。

如果设计的产品不能直接检测,在考虑使用替代产品之前,首先应该评估重新设计产品或生产过程的可能性,以实际产品进行检测。

2) 替代产品

替代产品应与实际产品对维持无菌条件等同或更具挑战的组分。实际产品不适合做测试的原因应在文件中说明,且应描述替代产品测试取样的选择的原因。

如果产品的属性导致无法使用实际产品进行检测,可以使用替代产品进行微生物检测。产品的这类属性可能包括:

- 过大或形状不规则的(如:渗透泵);
- 具有抗菌性能(如:抗生素支架);
- 是罕见稀缺的(如:自体软骨细胞);
- 对检测方法引起物理干扰(如:产品在生长培养基中分解产生颗粒,可能会与微生物生长混淆)。

替代产品的选择和设计应尽可能多地反映实际产品的设计。替代产品的处理应包括应用于实际产品制造过程中所有无菌处理步骤和干预措施。参见附录 B。

e) 模拟生产的检测方法

由于人为干预导致的污染风险,存在于所有微生物污染测试中。测试方法的选择应考虑检测的灵敏度以及干预或操作的数量。在模拟生产研究设计(5.2.6.3)中所进行的风险评估,应该明确在测试过程中引入污染的风险点,以及降低外源性污染可能性的步骤。

检测方法的设计或选择应基于待检的产品(实际或替代产品)。测试方法的建立应考虑合适的测试选项(参见附录 C)。该检测方法应经过验证。

YY/T 0567.1—2013 中 10.3.2~10.3.6 同样适用。

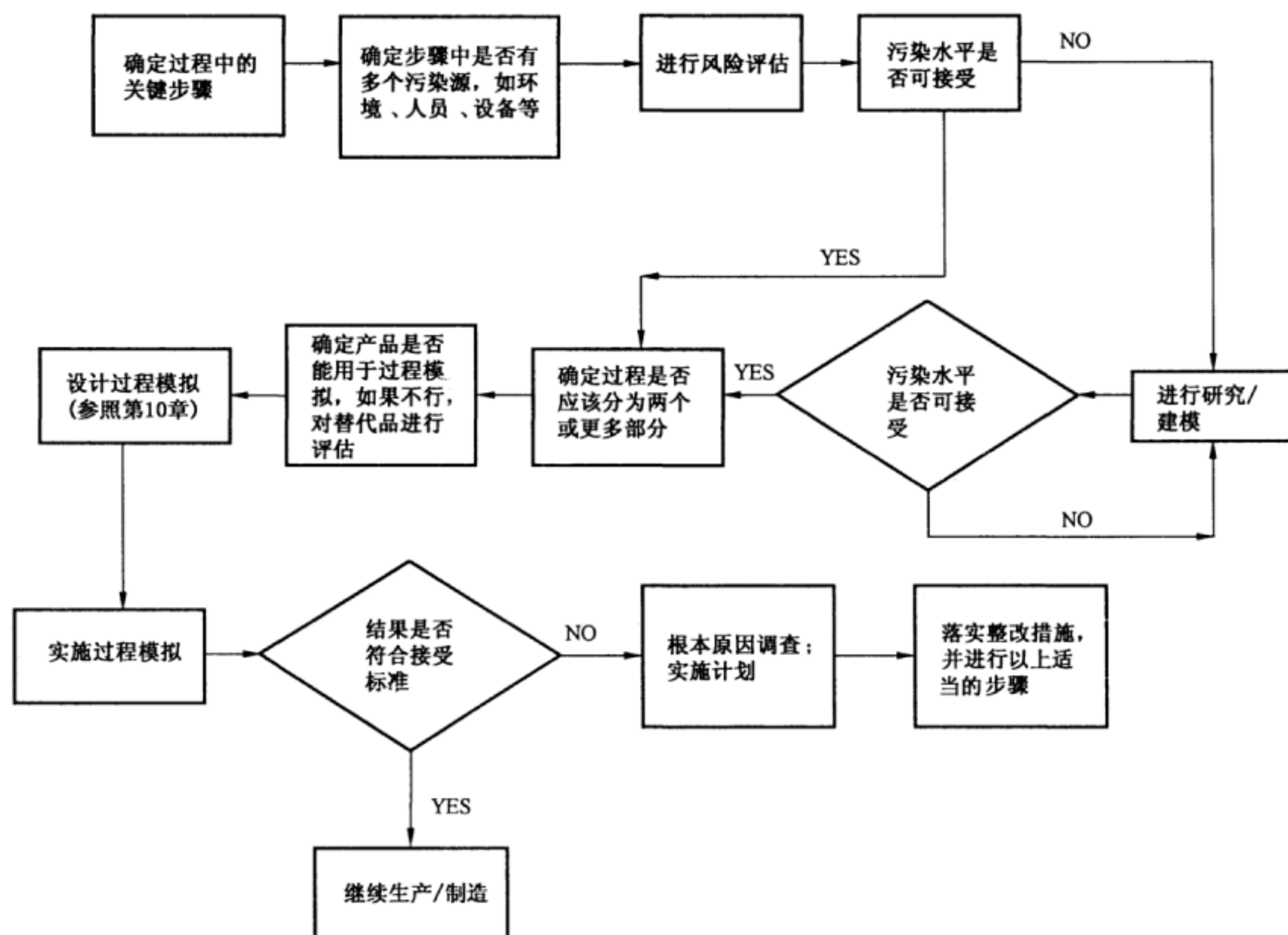


图 1 风险评估流程图

10.4 模拟生产单元的培养及观察

YY/T 0567.1—2013 中 10.4 适用。

10.5 初始性能鉴定

10.5.1 概述

YY/T 0567.1—2013 中 10.5.1 适用。

10.5.2 灌装数量

YY/T 0567.1—2013 中 10.5.2.1 与如下附加要求一同适用。

- 对于生产批量小于 5 000 单位的生产操作, 模拟生产中制造的单位数应至少与生产批量的最大数相等。
- 所有制造用于模拟生产的单元应该测试微生物污染存在的可能性(见 YY/T 0567.1—2013 中 10.4.2)。
- 如果模拟生产分成几个子流程, 那么每个子流程中单元测试的数量也应该是合理的。无菌过程的每个单独子流程应该至少进行三次连续成功的模拟生产。所有子流程中灌装的单元应该检测微生物污染存在的可能性。

YY/T 0567.1—2013 中 10.5.2.2 同样适用。

10.5.3 接受标准

YY/T 0567.1—2013 中 10.5.3.1 适用。

YY/T 0567.1—2013 中 10.5.3.2 与以下附加要求一同适用。

无菌加工分为子流程时,所有子流程的模拟生产污染单元为零,模拟生产才有效。如果一个单独子流程模拟失败,应记录并形成文件以找出失败的根源。如果失败的根源能被调查出来并确定,那么再验证之前需将根源纠正。如果不能确定模拟失败的根源,应当对加工及模拟生产的设计进行审查并进行修改。纠正措施之后,应进行连续三次的模拟测试,而且污染单元为零,那么模拟生产有效。

10.6 定期性能再鉴定

10.6.1 时间/进度要求

YY/T 0567.1—2013 中 10.6.1 适用。

10.6.2 灌装数量

YY/T 0567.1—2013 中 10.6.2 与以下附加要求一同适用。

对于生产批量小于 5 000 单位的生产操作,模拟生产制造的单位数应至少与生产批量的最大数相等。

10.6.3 接受标准

YY/T 0567.1—2013 中 10.6.3 适用。

10.7 初始性能鉴定的重复

YY/T 0567.1—2013 中 10.7 适用。

10.8 模拟生产的文件化

YY/T 0567.1—2013 中 10.8 适用。

10.9 灌装产品的处置

YY/T 0567.1—2013 中 10.9 适用。

11 无菌检测

对于不能根据中国药典、欧洲、美国和日本药典进行无菌检测的产品,应建立一个可替代的测试模式并证明其有效性。见附录 B。

11.1 概述

YY/T 0567.1—2013 中 11.1 与以下附加要求一同适用。

如果某产品含有活细胞,干扰微生物污染测试,应开发合适的替代测试方法进行成品微生物控制。这种测试方法应被证明与被替代的微生物检测方法的灵敏度等同,且能检测更为广泛的微生物。

注:替代测试方法可以包括快速微生物学方法和非生长为基础的测试方法。例如在中国药典中的例子。

11.2 无菌检测中阳性结果的调查

YY/T 0567.1—2013 中 11.2 适用。

附录 A

(资料性附录)

无菌加工的风险评定——质量风险管理方法

A.1 概述

本附录就 YY/T 0567 提出的概念提供实际应用案例。失效模式和影响分析(FMEA)方法为无菌生产中风险评估和制定决策的方法之一,被认为是最基本的方法。

用 FMEA 方法分析的实例[风险优先数(RPN)评分]包含说明前面介绍的概念。这是一个假设情况,风险等级和 RPN 评分仅作为示例。更多细节见 ISO 14971:2007。

A.2 背景

本案例研究侧重于有抗生素涂层器械包装的传统无菌生产。早期临床研究产品的生产方案,通常为手工操作,导致洁净室环境引入许多外来杂质(参见图 A.1),并导致增加潜在污染源的危险性。

商业化无菌生产工艺的优化过程中,FMEA 方法用于验证降低污染风险的纠正措施(见图 A.2 和表 A.1)。

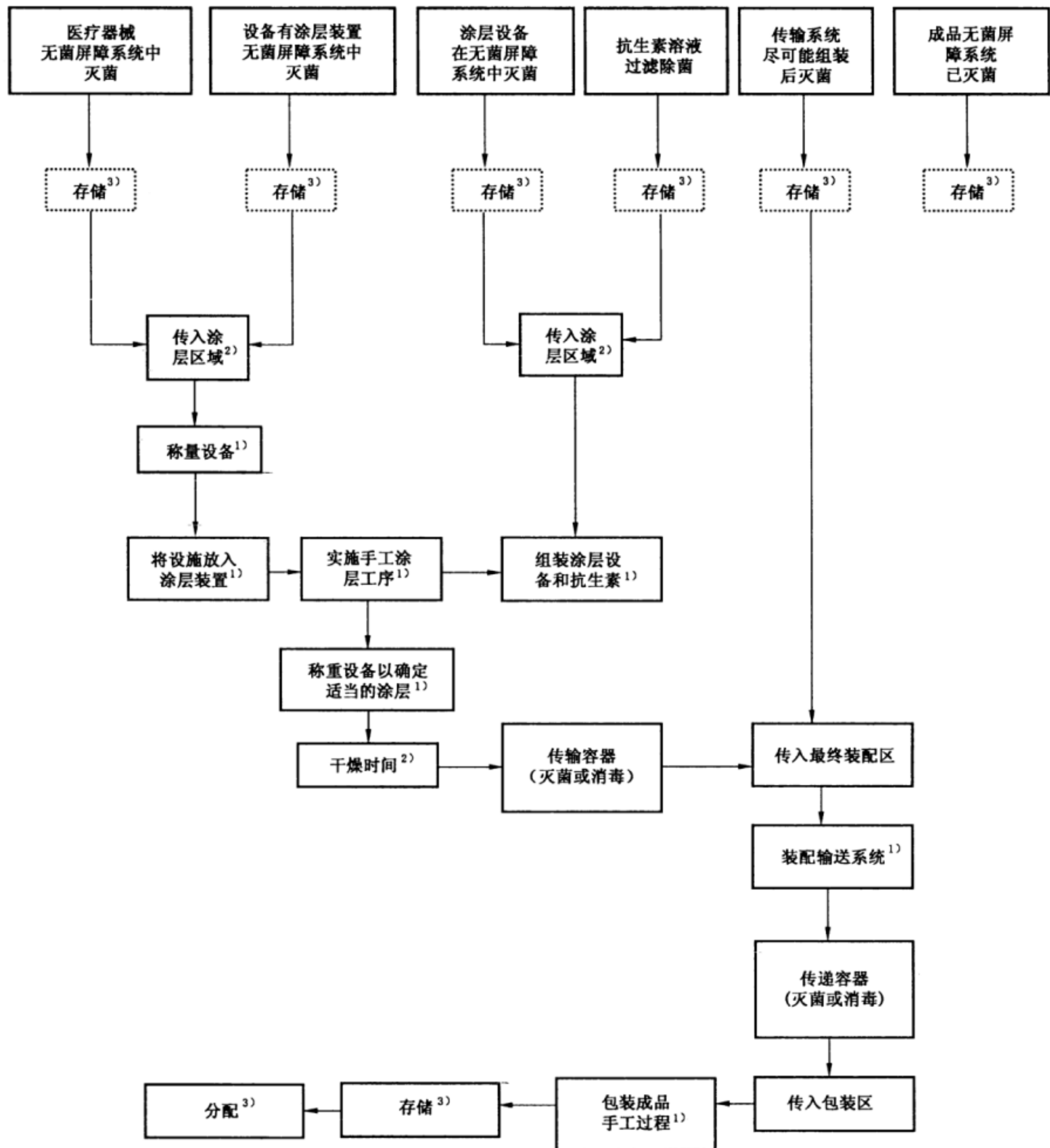
A.3 风险优先数(RPN)的确定

半定量方法常用于评价污染风险,该方法将污染的严重性、发生率和可探测性用数值 1~10 分为 10 级。RPN 计算公式为严重性 $\times$ 发生率 $\times$ 可探测性,意外事件视为产品污染。

在这个例子中,严重性为 10,发生率难以量化。但该方法需要数值来表示发生率(1 表示被污染的可能性低,10 表示污染可能性最高)。同时,不能发现微生物污染的可能性很高,因此可探测性等级值为 8~10(假定环境监测和外来微生物污染测试为相同级别的检测)。

A.4 风险评定

初步评定结果表明,高度人工涂层和包装过程需要大量人为干预,同时存在高污染风险(见图 A.1)。



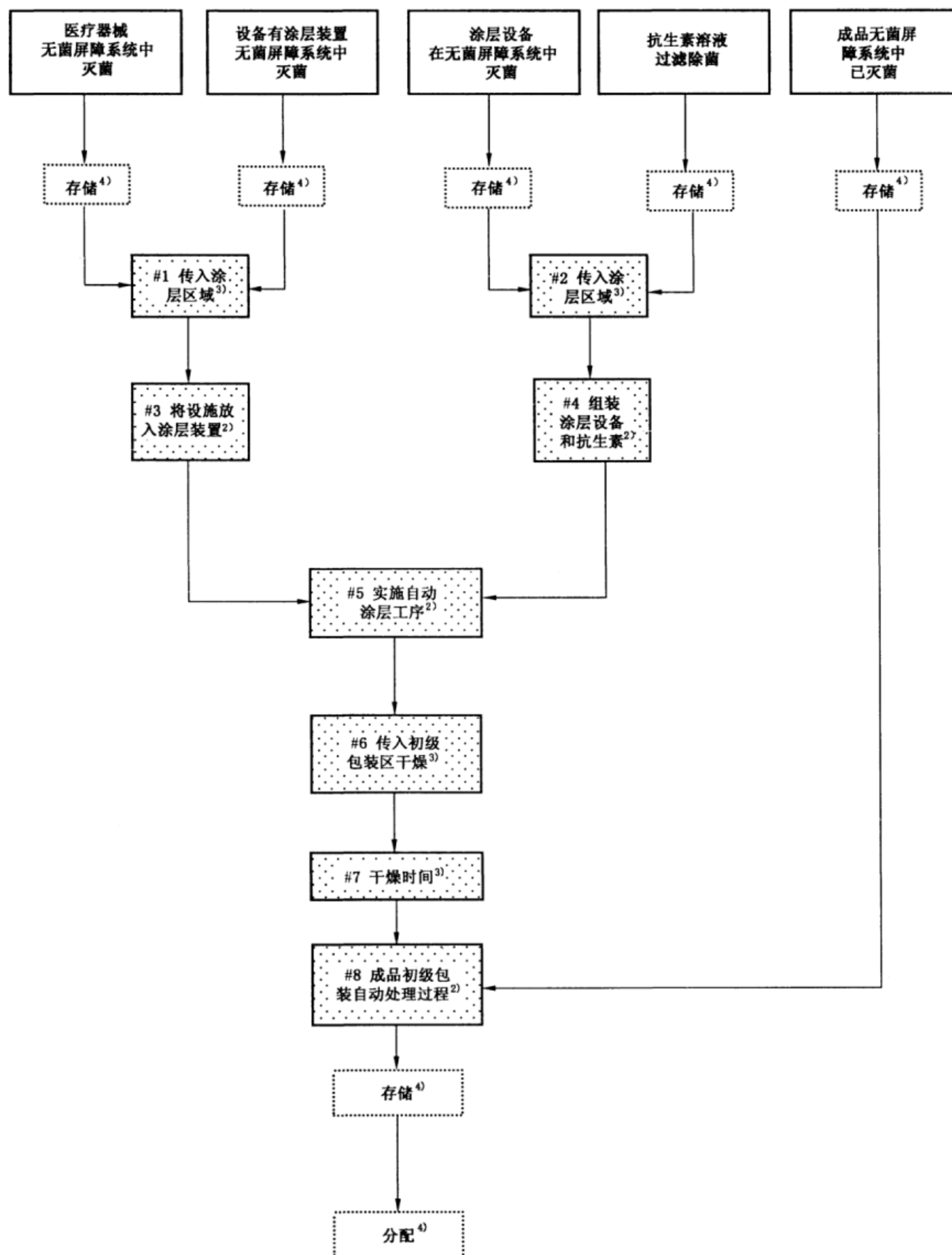
注：

1) 人和环境与产品/部件的相互作用可对制造产生消极影响；

2) 仅环境与产品/部件的相互作用对制造产生消极影响；

3) 对制造影响很小或没有潜在消极影响。

图 A.1 初始过程流程图



注：

- 1) 在 FEMA 中处理的步骤；
- 2) 人和环境与产品/部件的相互作用可对制造产生消极影响；
- 3) 仅环境与产品/部件的相互作用对制造产生消极影响；
- 4) 对制造影响很小或没有潜在消极影响。

图 A.2 后续过程优化流程图

A.5 风险接受

为进行此项评估,把某种情况的 RPN(风险优先数)值定义为初始值 100,作为目标风险接受值。如果 RPN 值超过 100,需采取预防措施(降低措施)以使 RPN 值降低到 100 或更低。无菌生产过程中,为进一步降低微生物污染风险,需定期重新评估风险接受值。

A.6 风险降低

确定降低风险的措施。这些措施包括在限制进入隔离系统(RABS)中进行涂层处理、干燥固定和初级包装程序的自动化操作。

注:解决污染有很多方式,以方法的简便性为主要原则。

与初始无菌工艺过程(见图 A.1)和优化工艺过程(见图 A.2)相关的风险评估如表 A.1 所示。优化程序中实施纠正措施,使其 RPN 降到 100 或更低,并通过污染微生物检测和研究来确定。

A.7 总剩余风险可接受性的确定

根据 FMEA(表 A.1)所描述的污染风险因素(潜在失败原因),确定无菌生产过程总体剩余风险(缺乏污染产品)的可接受性,并设计模拟生产研究方案。

A.8 关键过程参数

以组合型医疗器械/医药产品为例,下面所列内容为其关键过程参数:

- a) 生产过程被设计成最多无菌生产 300 单位终产品(30 个托板,每板 10 台仪器,足量的抗生素溶液淹没 300 个单位的表面),总的工艺时间约 3 h~4 h;
- b) 模拟生产研究中的环境监测是基于 FMEA 进行的。也即高风险区域在无菌过程中应被连续监测。由无菌操作人员执行环境和人员监测;
- c) 在无菌过程区域(APA),同一时间最多允许 4 个无菌操作工进入(通常 2 个人即可)。一个无菌操作工进行无菌工艺第 1~第 5 步操作,另一位则完成第 6~第 8 步操作(根据 A.2)。事实证明,4 个无菌操作工可以完成所有的无菌工艺步骤。

A.9 模拟生产设计

A.9.1 初始无菌过程的模拟生产(手工方法)

A.9.1.1 临床研究初期产品的最大生产规模为 20 单位。因此,初始模拟生产设计包含一批 20 单位替代产品(非完善产品和抗生素溶液安慰剂)的生产。这些替代产品可直接浸泡于微生物生长培养基中进行微生物污染检测。

注:安慰剂抗生素溶液作为替代产品,可作为终产品直接浸入进行微生物污染检测(见 B.2.3)。

表 A.1 项目工作表——失效模式和效果分析

工序(初始过程)	失效模式	SEV	失效的潜在诱因和原理	OCC	现行过程控制(优化过程)	DET	RPN	建议措施	负责人和完成日期	措施结果和效果确认	SEV	OCC	EDT	RPN
初始(手动)工序流程(见图 A.1)	在哪些方面不能符合工艺要求或者设计意图?	人员影响严重性	失效如何发生?可纠正或控制的情况进行逐项描述。尝试识别直接影响失效模式的原因,也就是根本原因	诱因或失效模式怎么发生的?	有哪些现行的控制方法和程序(观察和测试)来防止失效模式的发生或检测失效是否发生?需包含相应的 SOP 号	怎么样察觉原因或 FM?	SEV × OCC × DET	当未知时,有哪些措施可以降低发生频率,或提高检测水平,或识别根本原因?当且仅当 RPN 较高或比较容易确定时才采取措施	建议措施由谁负责?	罗列出完整措施,包括重新估算的 RPN。包括任何变化的实施日期	新工序有多严厉?	新工序能力是什么?	检测限度是否有提高?	措施实施完成后重新计算 RPN 值
物料转入 APA	产品污染	10	操作者或表面污染	1		10	100	A 级环境,三重包装,人员培训						
从托盘移除医疗器械移到操作区,放置于单独的地方(10)	产品污染	10	操作者移动托盘盖时污染一个或多个医疗器械	1		10	100	在 A 级环境中,用无菌镊子和托盘把手移动托盘;人员培训,EM 数据显示托盘表面或器械无污染						
从托盘移除医疗器械移到操作区,放置于单独的地方(10)	产品污染	10	从托盘移动 10 个医疗器械到操作区域,操作者污染 1 个或多个器械	5	培训并在层流罩下固定装置	10	500	A 级环境下用无菌镊子转移;人员培训		进行模拟微生物学研究以确认操作程序不导致污染;所有操作者进行资质认证	10	1	10	100

表 A.1 (续)

工序(初始过程)	失效模式	SEV	失效的潜在诱因和原理	OCC	现行过程控制(优化过程)	DET	RPN	建议措施	负责人和完成日期	措施结果和效果确认	SEV	OCC	EDT	RPN
组装包衣装置,并加上抗生素贮槽	产品污染	10	操作者污染包衣区域临界表面	3	培训并在层流罩下固定装置	10	300	A 级环境下用无菌镊子进行转移;人员培训		进行模拟微生物研究以确认操作程序不导致污染;所有操作者进行资质认证	10	1	10	100
组装包衣装置,并加上抗生素贮槽	产品污染	10	操作者污染包衣区域临界表面	7	培训并在层流罩下固定装置	10	700	A 级环境中使用无菌器具和手套;人员培训		进行模拟微生物研究以确认操作程序不导致污染;所有操作者进行资质认证	10	1	10	100
医疗器械的包衣(自动化过程使用喷雾嘴和旋转装置)	产品污染	10	环境污染	1		10	100	A 级环境;自动化操作						0
使用传输装置传送至相邻的干燥/包装 RBS 单元	产品污染	10	操作者污染产品	1		10	100	在 A 级环境中,使用传输系统进入 RABS (限制进入隔离系统)单元						0
允许 30 分钟空气干燥(RABS 单元)	产品污染	10	环境污染	1		10	100	RABS 单元						0

表 A.1 (续)

工序(初始过程)	失效模式	SEV	失效的潜在诱因和原理	OCC	现行过程控制(优化过程)	DET	RPN	建议措施	负责人和完成日期	措施结果和效果确认	SEV	OCC	EDT	RPN
使用自动装置,转移器械,并装入预灭菌的袋中并封存(RABS单元)	产品污染	10	环境污染	1		10	100	RABS单元;自动控制						0
							0							0
总 RPN 值							100~700	优化后 RPN 值=						100

A.9.1.2 模拟生产中实施所有生产步骤以及相关干预。在本案例中,FMEA 程序识别模拟生产中所有干预。

A.9.2 优化无菌生产的模拟生产

A.9.2.1 模拟生产需连续进行 3 次每次 300 单位替代产品(非完善产品和抗生素溶液安慰剂)的生产。模拟生产中实施所有生产步骤以及相关干预。在本案例中,模拟生产包括以下要素:

- a) APA 中的四名无菌过程操作人员;
- b) 操作过程只有一次人员变动;
- c) 4 小时工艺过程;
- d) FMEA 过程中应确定的所有的过程干预。

A.9.2.2 微生物污染测试单元直接浸入微生物生长培养基中。

A.10 接受标准

当微生物污染检测结果显示污染单位为 0 时,模拟生产可接受。

附录 B

(资料性附录)

微生物污染测试样品的选择

B.1 实际产品

实际产品的测试应遵循以下条款：

- a) 整个产品：进行整个产品测试，证明其无微生物/微生物污染；
- b) 部分产品或产品的部件：当样品太大或形状不规则时，为了测试目的，将其切成片或分解；
- c) 液体通路：如果仅仅是液体通路需要避免微生物污染，只需对通路进行测试；
- d) 外表面：对于完全封闭的产品，如那些要求表面无菌的医疗器械，只需测试外表面。

B.2 替代产品

B.2.1 替代产品可以如下例：

- a) 在尺寸及材料上可代表实际产品的物品；
- b) 实际产品的一个部件或几个部件的组合。

B.2.2 对于太大或者不规则而不能浸泡的产品，可将产品分成几个部分或拆解。如果分解或者拆解过程中可能带来无法估量的污染风险，可以考虑使用替代产品。做为选择，也许无菌加工的替代产品没有充分连接或密封在一起的，以便于未处理的未组装产品的检测。

B.2.3 含有抑菌性能的产品，需确认是否可以去除抗菌活性。（例如：中和、增加培养基比例、过滤）。如果抑菌性能无法除去，考虑采用不含有抑菌剂的替代产品（例如：安慰剂或者惰性材料）。

B.2.4 含有干扰微生物测试的产品，确认是否可设计排除干扰的方法。例如：产品的分布可造成培养基浑浊的，可采用接种培养法（见药典或 ISO 11737-2）。

B.2.5 含有影响微生物/微生物污染检测活细胞的产品，确认该活细胞是否能在检测培养基中生长。如活细胞引起类似微生物生长的培养基浑浊，可以使用不含活细胞的产品作为替代产品。比如包含死亡的细胞或组织的替代产品，或者另一种和包含活细胞的产品同一过程处理的实物。

附 录 C
(资料性附录)
模拟生产测试选项

C.1 测试选项的选择

C.1.1 人为干预导致的污染风险存在于微生物污染的所有测试中。选择测试方法需要同时考虑方法的灵敏度及测试中的干预措施或人为操作的数量。如有可能,选择灵敏度最高且操作步骤最少的方法。

C.1.2 微生物检测评价模拟生产时,对其微生物污染进行风险评估。在隔离器或者隔离屏障系统(RABS)内进行试验操作时,人为干预是最主要污染源。如无法采用隔离器或者先进的屏障系统,测试必须在和生产环境一致或更好的条件下进行。测试中的微生物污染源包括以下方面:

- a) 测试环境、测试台面和测试区域中放置的物料清洁和去污不彻底;
- b) 测试设备、培养基和转移装置灭菌不彻底;
- c) 操作人员着装和佩戴手套不当;
- d) 操作人员培训不足;
- e) 准备转移样品至测试区域期间由于转移用容器或包装发生污染;
- f) 打开转移包装或容器时产生颗粒物导致污染;
- g) 培养基容器上的污染;
- h) 样品转移、切割、切片或表面取样过程中无菌技术欠缺;
- i) 在洗脱或现场培养时,连接管路时无菌技术欠缺。

C.1.3 采样和测试进行的时间间隔应尽可能短。

C.1.4 如果产品或替代产品引起培养基浑浊,建立一个方法用于区分产品本身浑浊和微生物培养生长引起的浑浊。详见 ISO 11737-2 关于微生物污染测试时微生物生长验证的指导意见。

C.1.5 当测试样品和测试方法确定后,需要验证确认检测产品上少量复苏微生物方法的适应性。详见 ISO 11737-2 和药典关于检测产品上复苏微生物方法适用性的指导意见。

C.2 测试方法

C.2.1 培养基直接接触产品

C.2.1.1 概述

首选的检测方法是浸泡整个产品或替代产品。该方法使得培养基和产品表面完全接触,并且涵盖了产品制造的流程、步骤和干预带来的污染风险。

C.2.1.2 直接接种法

如果产品或替代产品能装入无菌液体培养基的容器中,那么产品应完全浸没,并在该容器中进行培养。通过切割或者拆分产品等操作,确保孵育期内产品或替代产品的整个外表面都暴露在生长培养基中。如果产品尺寸或布局使得它无法浸没到无菌培养基中,可将产品破坏或拆解用于测试。如果产品由几个部件组成,那么它可以模拟未装配的无菌生产,而这可能会降低测试过程中不确定的污染风险。

C.2.1.3 患者接触面原位直接接触培养基法

如果产品标明为仅“无菌液路”,可将液体培养基灌装入产品的液路,并直接培养。这个方法中培养

基和受试物直接接触,而受试物作为培养基容器直接使用。

现场检测就是直接将无菌液体培养基加入到产品中,如细胞培养袋,封闭细胞培养袋并培养。观察培养基是否有微生物生长的,如果容器不是透明的,有必要将培养基转移到一个无菌透明的容器中进行检查。

C.2.2 洗脱/移除法 c

对于不适用浸泡法或现场培养法的产品,洗脱/移除法可能是唯一的选择。

冲洗或漂洗:如果产品只能冲洗或漂洗,收集洗脱液至于容器中培养或过滤洗脱液,再将滤膜浸泡培养。ISO 11737-2 包含了这些方法的指导意见。需要验证产品上的微生物移除和复苏的方法的适应性(灵敏度)。

方法对比:选择最合适的方法,并记录选择的理由。每种方法的优势和局限性已在表 C.1 中列出。

表 C.1 测试选择摘要

大类	方法	灵敏度	优势	局限
培养基直接接触	液体培养基浸泡产品或替代产品	高	非常灵敏 药典公布验证方法 监管简单	不适合较大物品; 适用范围受到容器的限制
	现场培养挑战	高	非常灵敏 药典公布的验证方法 监管简单	仅适用于液路的污染监控; 需制造与装配特殊的连接器; 非透明产品难以早期就发现阳性
洗脱和移除法	冲洗或漂洗	可变	不受培养基容器限制 可能是唯一可行的选择	需要验证恢复生长效率; 无法确保有效从产品所有表面移除微生物; 如果内外表面均需无菌,程序与验证可能会非常复杂,需要数据的支持

参 考 文 献

- [1] ISO 11137-2 保健产品的灭菌 辐射 第2部分:灭菌剂量的确定
- [2] ISO 11737-2 医疗器械灭菌 微生物学方法 第2部分:灭菌过程的定义、有效性和维护中进行的无菌试验
- [3] ISO 13485 医疗器械 质量管理体系 管理目标的要求
- [4] ISO 14644(所有部分) 洁净室和相关控制环境
- [5] ISO 14698(所有部分) 洁净室和相关可控环境 生物污染控制
- [6] ISO 14971:2007 医疗装置 医疗装置风险管理的应用
- [7] 委员会指令 2004/23/EC Standards of quality and safety for the donation, procurement, testing, processing, preservation, storage and distribution of human tissues and cells
- [8] 委员会指令 2005/17/EC Plant passports
- [9] 欧盟良好生产规范指令 附件1 Manufacture of Sterile Medicinal Products
- [10] 欧盟药典
- [11] 美国药典
- [12] 日本药典
- [13] EMEA/CHMP/410869/2006 Guideline on Human Cell-Based Medicinal Products
- [14] 全球协调医疗仪器规管专责小组 SG3/N15R8/2005 Implementation of risk management principles and activities within a Quality Management System
- [15] 全球协调医疗仪器规管专责小组 SG3/N99-10 Quality Management Systems-Process Validation Guidance
- [16] 国际协调会议生产指导-Q9 Quality Risk Management, www.ich.org
- [17] 美国湿热灭菌的验证 22(TR22) Process Simulation Testing for Aseptically Filled Products
- [18] 美国湿热灭菌的验证 44(TR44) Quality Risk Management for Aseptic Processes
- [19] 美国湿热灭菌的验证 34(TR34) Design and Validation of Isolator Systems for the Manufacturing and Testing of Health Care Products
- [20] Tidswell, Edward C. and McGarvey, Bernard, Quantitative risk modelling assists parenteral batch disposition. *European Journal of Parenteral and Pharmaceutical Sciences*, 2007; 12(2): 3-7
- [21] Tidswell, Edward C. and McGarvey, Bernard, Quantitative risk modelling in aseptic manufacture. *PDA Journal of Pharmaceutical Science and Technology*, Vol. 60, No. 5

中 华 人 民 共 和 国 医 药
行 业 标 准
医疗保健产品的无菌加工 第7部分：
医疗器械及组合型产品的替代加工
YY/T 0567.7—2016/ISO 13408-7:2012

*

中国标准出版社出版发行
北京市朝阳区和平里西街甲2号(100029)
北京市西城区三里河北街16号(100045)

网址 www.spc.net.cn

总编室:(010)68533533 发行中心:(010)51780238

读者服务部:(010)68523946

中国标准出版社秦皇岛印刷厂印刷
各地新华书店经销

*

开本 880×1230 1/16 印张 1.5 字数 40 千字
2017年5月第一版 2017年5月第一次印刷

*

书号: 155066·2-31497 定价 29.00 元



YY/T 0567.7-2016