



中华人民共和国医药行业标准

YY/T 0567.2—2005/ISO 13408-2:2003

医疗产品的无菌加工 第2部分:过滤

Aseptic processing of health care products—
Part 2: filtration

(ISO 13408-2:2003, IDT)

2005-04-05 发布

2006-01-01 实施

国家食品药品监督管理局 发 布

前 言

YY/T 0567 的本部分等同采用 ISO 13408-2:2003《医疗产品的无菌加工——第2部分:过滤》。

YY/T 0567 总标题为《医疗产品的无菌加工》,由以下部分组成:

——第1部分:通用要求;

——第2部分:过滤。

本部分的附录 A 是资料性附录。

本部分由全国医疗器械生物学评价标准化技术委员会提出。

本部分由国家食品药品监督管理局济南医疗器械质量监督检验中心归口。

本部分主要起草单位:山东省医疗器械产品质量检验中心、上海其胜生物制剂有限公司。

本部分主要起草人:黄经春、由少华、顾其胜、王文斌、万敏。

引 言

ISO 在制定 ISO 13408-1:1998 的过程中,发现对于诸如:过滤、冻干和在线蒸汽灭菌等基本要求需要补充信息,但在附录中给出则内容过多。ISO 13408 的本部分包含了用过滤的方式制造无菌医疗产品的要求和指南。

由于 ISO 13408 的本部分替代了 ISO 13408-1:1998 第 20 章的内容,ISO 将在 ISO 13408-2 发布后对 ISO 13408-1:1998 的内容进行修订。

医疗产品的无菌加工

第2部分:过滤

1 范围

YY/T 0567 本部分规定了医疗产品无菌加工中对除菌过滤方面的要求。本部分还为过滤器使用者提供了有关除菌过滤过程的建立、确认和常规操作的指南,用于医疗产品无菌加工。

本部分不适用于病毒的去除。除菌过滤不适用于含有效成分粒子大于过滤孔径的液体(如:全细胞疫苗)。

2 规范性引用文件

下列文件中的条款通过 YY/T 0567 的本部分的引用而成为本部分的条款。凡是注日期的引用文件,其随后所有的修改单(不包括勘误的内容)或修订版均不适用于本部分,然而,鼓励根据本部分达成协议的各方研究是否可使用这些文件的最新版本。凡是不注日期的引用文件,其最新版本适用于本部分。

YY/T 0567.1—2005 医疗产品的无菌加工 第1部分:通用要求(ISO 13408-1:1998,IDT)

ISO/TS 11139:2001 医疗产品的灭菌——词汇

3 术语和定义

YY/T 0567.1、ISO/TS 11139 以及以下术语和定义适用于 YY/T 0567 的本部分。

3.1

细菌挑战性试验 bacterial challenge test

用于检验评价过滤器在规定条件下截留细菌悬液中生物体能力的试验

3.2

生物负载 bioburden

除菌过滤前液体中存活微生物的总数

注:本部分中生物负载的定义比 ISO/TS 11139 中的定义范围要窄一些。

3.3

化学相容性 chemical compatibility

过滤液体不会对过滤器材料和/或过滤器组件的性能产生不良影响的能力,反之亦然

3.4

纤维 fibre

长、宽比大于等于 10 的粒子

[ISO 14644-1:1999,2.2.7]

3.5

脱落纤维过滤器 fibre-releasing filter

即使经过适当的处理,如清洗或冲洗,仍会有纤维脱落到过滤液中的过滤器

3.6

过滤器 filter

能将通过的某种液体或气体中活性和非活性粒子除去的多孔材料

3.7

过滤器组件 filter assembly

将滤筒或过滤器材料安装在过滤器壳体中

注：过滤器组件可由过滤器使用者或过滤器制造者装配，如预组装的过滤器单元型式。

3.8

滤筒 filter cartridge

装配成一个单元的过滤器材料

3.9

过滤装置 filter equipment

连接在过滤器组件上的量具、阀门和其他物品

3.10

过滤 filtration

靠通过一种多孔材料除去液体和/或气体中活性和/或非活性粒子的过程

3.11

过滤系统 filtration system

配有过滤装置的过滤器组件

比较：过滤装置(3.9)

3.12

流体 fluid

液体或一种气体

注：经受过滤过程的流体可以是生产配方、或配方的一部分、或是一种过程流体。

3.13

流体除菌过滤器 fluid-sterilizing filter

在规定的过滤过程条件下，可从某种液体中除去一种规定的挑战微生物的过滤器

注：通常，这种典型过滤器的孔径小于或等于 $0.22\ \mu\text{m}$ 。

3.14

完整性试验 integrity test

与过滤器、过滤器组件的细菌截留能力相关的非破坏性物理试验

3.15

微生物 microorganism

包括细菌、真菌、原生动物和病毒在内的实体

注：本部分中未涉及到病毒。

3.16

公称孔径率 nominal pore size rating

过滤器制造商声称并标示的过滤器的孔径尺寸

3.17

最差情况 worst case

在过程确认中使用的预先确定的最具挑战性的条件和规范

4 通用要求

YY/T 0567.1 中的要求应适用。

5 依据过滤器制造商的数据选择过滤器和过滤器组件

5.1 对最适宜类型过滤器的选择应形成文件，选择时要考虑过滤器制造商确立的过滤器化学和物理

特性。

注：更详细的信息见附录 A.1。

5.2 选择的过滤器应具有质量证明文件。

注：更详细的信息见附录 A.2。

5.3 过滤器应不含有石棉材料且不应脱落纤维。当出于产品需要规定采用脱落纤维的过滤器时，应证实纤维在过滤的下游被除去。

6 依据过滤器使用者的数据确定特定流体的选择准则

6.1 过滤器使用者应结合被过滤的流体和采用的过滤过程，按照形成文件的过滤器评价程序对过滤器特性进行评价。被过滤的流体不应应对过滤器特性造成不良影响；反之，过滤器也不应对产品产生不良影响。应评价流体成分的吸附作用和过滤器组件的浸提率。

6.2 应考虑以下过滤器的特性：

- a) 过滤器和流体间的相容性：
 - 1) 配方和过程条件对于过滤器化学和物理属性及性能的影响；
 - 2) 过滤器对产品生物、化学和物理属性的影响；
- b) 过程特性：
 - 1) 所需的有效过滤面积；
 - 2) 用于减少微粒物质和生物负载的预过滤的要求。

考虑过滤器的预期使用，相容性和过程准则还宜应用于预过滤。

7 过滤过程

7.1 过程参数

7.1.1 过滤器使用者应确定过程参数，使其符合要求和形成文件，并对过程进行确认。需确定或规定的因素包括：

- a) 冲洗过程，包括过滤器和下游管路（或对冲洗的情况进行论证）；
采用的冲洗过程宜确保滤出液符合浸提物、不溶性粒子和氧化物质的可接受限值。
注1：过滤器制造商提供的信息有助于设计和确认冲洗程序。
注2：高锰酸盐消耗试验和/或总有机碳试验的结果有助于设计和确认冲洗程序。
- b) 在多次灭菌和重复使用的情况下的过滤器组件、过滤系统和流体管路的灭菌程序，包括累积灭菌时间的可接受限度和/或适用灭菌条件下的循环次数。
- c) 过滤过程的条件：
 - 1) 流体的预过滤保持时间以及对于生物负载的影响；
 - 2) 过滤器的处理，必要时用流体；
 - 3) 过滤时间、过滤器与流体接触的全部时间；
 - 4) 重复过滤的最大次数；
 - 5) 流量；
 - 6) 过滤体积；
 - 7) 温度；
 - 8) 压差；
- d) 过滤系统的清洗过程。

7.1.2 应建立书面的完整性试验程序，包括可接受准则、调查失败的方法以及能重现过滤器完整性试验的条件。

宜证实该完整性试验程序能用细菌截留试验来予以支持。标准化的细菌截留试验宜采用每平方厘

米有效过滤面积上至少 10^7 菌落形成单位的挑战水平,并使用尽可能接近完整性试验最低要求的有代表性的标准生产过滤器。

注:若气体流经湿化的过滤器时,过滤器制造商提供的信息有助于设计和确认完整性试验程序。

7.1.3 应选择一种或多种适当湿化流体,所选流体应是过滤器制造商推荐的标准湿化流体或要被过滤的流体。在后一种情况下,应建立和确认相应的完整性试验数值技术规范。湿化流体应与被过滤的流体或过滤器组件相容,且不应向其传输杂质。

7.1.4 对于空气和气体过滤器,应确立物理完整性试验的适当频次。

7.2 过滤器对特定流体微生物截留的确认

7.2.1 细菌挑战性试验

7.2.1.1 应在首次过程鉴定过程中,从不少于三个连续生产批的过滤器中各抽取至少一个过滤器进行细菌挑战性试验,对流体除菌过滤作用进行确认。对全部试验失败原因都应进行调查。

注1:该试验通常在实验室环境下在一个缩小比例的模型系统(可包含一种不同大小的滤筒或滤片)上进行,从而避免生产环境的质量受到破坏。

注2:在确认试验不成功时,要根据失败原因调查结果来决定需要进一步采取的措施。

7.2.1.2 应在最差情况条件下用特定流体或流体组对过滤器的细菌截流性能进行确认。应对确认中组合流体的论证加以说明,并形成文件。

7.2.1.3 对于特定流体细菌挑战性试验,试验应使用从过滤器制造商处得到的同样类型的滤膜,该滤膜在过滤器完整性试验中已发现最接近可接受极限(典型的是在10%界限范围内)。

7.2.1.4 为选择试验条件,以模拟生产中的最差情况条件,应考虑以下方面:

- a) pH;
- b) 黏度;
- c) 离子强度;
- d) 摩尔渗透压浓度;
- e) 活性成分和/或赋形剂的浓度;
- f) 表面活性、表面张力;
- g) 流体对挑战菌的影响;
- h) 过程生物体负载的特性;
- i) 过滤时间、过滤器与流体接触的全部时间;
- j) 过滤器每单位面积的过滤体积;
- k) 流经过滤器的流量、通量;
- l) 压差;
- m) 温度;
- n) 灭菌条件;
- o) 重复灭菌(如果有)的影响。

7.2.1.5 在确认过程中,只要过滤器或过滤条件改变超出了最差情况条件,都应重新进行确认。

7.2.2 受试流体和挑战菌

7.2.2.1 试验用流体应是要被过滤的流体。若由于抗菌剂或其他特性的原因无法使用要被过滤用流体时,应在模拟条件下使用一种模拟的流体或替代流体。

确定模拟流体时,应考虑以下方面:

- a) 对要被过滤的流体加以改进(如:降低或除去抗菌成分);
该模拟流体应尽可能模拟接近流体配方和以下流体特性:pH、黏度、离子强度、摩尔渗透压浓度、表面活性、表面张力和流体对挑战菌的影响。
- b) 降低流体-生物体接触时间;

- c) 降低流体温度；
- d) 采用对流体或过程的抗菌性具有抵抗性的小型生物体；
- e) 将过滤器按预期接触时间暴露于流体中，然后经受上述 a) 至 d) 的挑战。

7.2.2.2 除非给出低挑战水平的说明，否则缺陷假单胞菌 (*Brevundimonas diminuta*) 挑战菌 (如：ATCC 19146 或 DSM 1635) 的可接受挑战水平为每平方米有效过滤面积至少 10^7 菌落形成单位。

若考虑可能会有比缺陷假单胞菌更具穿透能力的微生物存在时，则可考虑使用一种适宜的微生物。

注：可能考虑的因素包括：

- 生物材料的存在；
- 使用非自行消毒的制水系统；
- 已知能穿透过滤器的微生物的存在；
- 多晶生物体 (如：青霉素溶液中 L 形支原体) 的存在。

在无法使用缺陷假单胞菌 (*Brevundimonas diminuta*)，又没有鉴别出更具有穿透性的微生物作为挑战菌时，使用者应对替代挑战菌的选择进行论证。

当替代挑战菌经培养作为受试菌时，应选择能得到小型细胞的培养条件 (见 [2] 和 [3])。

7.2.2.3 对挑战性试验微生物方面的确认应保证：

- a) 挑战菌分散在能代表批量大小和适宜过滤面积的一定体积的流体中，由于抗菌剂特性需要采用不同方法的情况下除外；
- b) 测定试验全过程适当数量样品上的挑战菌悬液的活菌数，以表明预期实际交付的活菌数和试验期间截留的活菌数；
- c) 能回收滤出液中可能存在的挑战菌；
- d) 该试验方法能从滤出液中回收小数量的挑战菌。

7.2.3 可接受准则

可接受准则为：在某种挑战菌试验后的滤出液中无该挑战菌生长迹象。

8 过滤系统设计

8.1 过滤系统 (包括空气和气体过滤器) 组件的选择，以及过滤系统内的相互连接和布局应形成文件并进行论证。

8.2 过滤系统不应向流体中传输不允许的杂质或者改变流体的质量，此类组件可包括：

- a) 管道系统和连接件；
- b) 阀门；
- c) 仪表和/或其他仪器；
- d) 垫圈、O 型圈和/或包装；
- e) 过滤器材料 (见第 A.1 章)。

8.3 在对空气和气体过滤时，注意避免过滤器或过滤装置非预期的受潮或受湿。

8.4 过滤系统的设计应使其在确认过的过程参数范围内运行。

8.5 系统的设计应保持滤出液的无菌性。应规定环境条件，见 YY/T 0567.1 第 14 章。

8.6 过滤系统的设计应确保无菌连接件的数量降至最低。

8.7 除菌过滤器的安装应尽量靠近灌装点。

8.8 过滤系统的设计应使得在必要时能运行清洁程序。

8.9 过滤系统的设计应使得在必要时能运行灭菌程序。灭菌程序应得到确认，以确保灭菌保证水平 (SAL) 不小于 10^{-6} 。

注：可接受的灭菌方法包括：

- 在线灭菌；
- 对拆开的组件灭菌后再进行无菌安装。

8.10 过滤系统宜设计成在过滤前能作为一个密闭的系统进行在线完整性试验。

宜注意不影响过滤器的无菌性。

9 常规过程

9.1 过滤的常规过程应以书面程序的形式形成文件。

9.2 书面程序应包括以下方面的处理要求：

- a) 组件的检查；
- b) 过滤系统的组装；
- c) 清洁、灭菌或冲洗；
- d) 清洁和灭菌之间的时间间隔；
- e) 灭菌和使用之间的时间间隔；
- f) 包括完整性试验在内的对照试验；
- g) 温度、压差、流量等参数的监控。

9.3 除非无菌生产的所有步骤均得到良好的控制，而且以前的试验结果表明生物负载较低并恒定，否则应测定每一批产品灭菌前的生物负载。

9.4 所用程序应使除菌过滤前的微生物数量降至最低，从而对除菌过滤器的挑战性降至最低。

9.5 除菌过滤器每次使用后，在不打开滤壳情况下，应进行一次确认过的物理完整性试验。在过滤系统设计允许的情况下，宜在灭菌后且使用前在原处对除菌过滤器进行物理完整性试验。

注意不能影响过滤器的无菌性。

10 过程文件

10.1 所有规定的关键性过程参数均应形成文件，并以报告的形式保留。该文件应作为批记录的组成部分。

10.2 批生产记录应包括(如适当)：

- a) 流体制备和过滤日期；
- b) 流体名称和批号；
- c) 操作者姓名；
- d) 过滤器制造商、过滤器类型以及过滤器生产批号和/或序列号；
- e) 过滤系统的清洁；
- f) 过滤系统的灭菌条件；
- g) 过滤过程的条件(压差、上游压力、下游压力、流量、操作温度和时间等)；
- h) 过滤器完整性试验结果和评定；
- i) 过滤过程中的组件所用的灭菌循环；
- j) 已发生的与书面程序的所有偏离。

11 维护和更改控制

11.1 过滤器使用者应建立、形成文件并执行过滤器和过滤系统及试验仪器的校准和维护程序。应规定一项对过程参数进行任何更改的更改控制程序并形成文件。

11.2 对于过滤器制造商报告的过滤器生产条件的任何改变，应评价其对确定产品和过程参数的潜在影响。见 7.1.1c) 和 7.2.1.4。

11.3 过滤器使用者与制造商之间应有符合这一要求的书面协议。这宜由过滤器使用者通过对过滤器制造商的审核予以验证。

12 操作者培训

应对从事过滤的操作者进行培训并形成文件：

- a) 基本的过滤程序、失败模式和注意事项；
- b) 完整性试验理论；
- c) 完整性试验出现偏离时的失败调查程序和所采取的预防措施；
- d) 过滤器组装程序(包括无菌技术,若需要)；
- e) 过滤器的安装、清洁和灭菌程序。

附录 A

(资料性附录)

滤筒的基本信息和质量证明

A.1 从过滤器制造商得到的典型基本信息如下：

- a) 过滤器组件的材料；
- b) 亲水性、疏水性；
- c) 模拟溶剂(如：水)中的溶出物；
- d) 一般化学相容性；
- e) 推荐的灭菌程序(累计时间、循环次数和灭菌条件)；
- f) 耐热性；
- g) 最大可接受压差；
- h) 流量特性；
- i) 模拟溶剂(如：水)中的粒子和、或纤维脱落(纤维介质的移动)性；
- j) 在标称试验条件下，微生物的截留与完整性试验数据的相关性；
- k) 公称孔径率；
- l) 推荐的完整性试验步骤；
- m) 生物学安全数据。

A.2 滤筒的批质量证明文件可包含以下信息：

- a) 完整性试验结果；
- b) 内毒素或热原；
- c) 细菌挑战性试验结果；
- d) 易氧化物或总有机碳；
- e) 可溶出物；
- f) 纤维和粒子脱落特性；
- g) 生物学安全数据；
- h) 水流量；
- i) 抗液压应力；
- j) 抗热应力

注1：对每批进行的试验一般至少包括 a)、b)、c) 和 d) 项。

注2：质量证明文件通常用于滤筒，但也可用于滤片或滤板。

参 考 文 献

- [1] ISO 14644-1:1999 洁净室和相关控制环境——第1部分:空气洁净度分类
 - [2] ASTM F 838 过滤液体用膜过滤器细菌截流测定的标准试验方法
 - [3] PDA Technical Report No. 26 Sterilizing Filtration of Liquids, PDA J. Pharmaceut. Sci. Technol., 52, No. 3/May-June 1998, Supplement 1
-