

1510



中华人民共和国医药行业标准

YY/T 1648—2019

输液器具用过滤器的泡点压与细菌截留 能力关联方法

Methods of establishing correlation between bubble point pressure and bacterial
retention ability of filters for medical infusion equipments

2019-05-31 发布

2020-06-01 实施



国家药品监督管理局 发布

前 言

本标准按照 GB/T 1.1—2009 给出的规则起草。

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。

本标准由国家药品监督管理局提出。

本标准由全国医用输液器具标准化技术委员会(SAC/TC 106)归口。

本标准起草单位：山东省医疗器械产品质量检验中心、杭州安诺过滤器材有限公司、杭州科百特过滤器材有限公司、颇尔过滤器(北京)有限公司。

本标准主要起草人：许慧、张俊伟、蒋淑萍、刘红艳、吴平、王文庆、周一青、赵丹。

引 言

输液器具用药液过滤器和空气过滤器的过滤性能试验可采用物理完整性检测法和细菌截留试验两种方法。前一类试验的特点为方法简单、耗时短,但试验结果只能间接反映产品的过滤性能,适合作为产品过程检验项目,其代表性试验为泡点压测试和水突破法试验;后一类试验的特点是能直接反映产品的细菌截留性能,但方法复杂,耗时长,费用高,对检验设施和检验人员要求高,适合作为型式检验项目,其代表性测试方法有液体细菌截留试验和气溶胶细菌截留试验。

需要注意的是,本标准只是给输液器具用过滤器提供了其泡点压与细菌截留能力建立关联的方法,并不要求输液器具用过滤器在进行完整性检测时必须建立泡点压与细菌截留能力的关联性,只有当使用泡点压试验结果作为输液器具用过滤器完整性项目的日常控制标准时,该泡点压试验结果需要按照本标准与细菌截留试验结果建立关联后才能使用。

有关具体试验操作的进一步说明参见附录 A。

输液器具用过滤器的泡点压与细菌截留能力关联方法

1 范围

本标准规定了输液器具(包括输血器具上的输液回路)用药液过滤器和空气过滤器的泡点压与细菌截留能力建立关联的方法。

本标准适用于将输液器具用过滤器的泡点压与细菌截留能力相关联。

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 0918 药液过滤膜、药液过滤器细菌截留试验方法

YY/T 0929.1 输液用除菌过滤器 第1部分:药液过滤器完整性试验

YY/T 0929.2 输液用药液过滤器 第2部分:标称孔径 $1.2\ \mu\text{m}$ 药液过滤器白色念珠菌截留试验方法

YY/T 1551.1 输液、输血器具用空气过滤器 第1部分:气溶胶细菌截留试验方法

YY/T 1551.2 输液、输血器具用空气过滤器 第2部分:液体细菌截留试验方法

YY/T 1551.3 输液、输血器具用空气过滤器 第3部分:完整性试验方法

3 术语和定义

下列术语和定义适用于本文件。

3.1

起泡点 bubble point value (BP_i)

进行物理完整性试验时,随着压力的增加,试验样品上观察到第一个气泡并引导连续出泡时的临界压力值。

注:当靠近起泡点附近时,缓慢施加试验压力更易于获得精确的起泡点压力值。

3.2

起泡点下限值 bubble point lower limit value (BP_0)

过滤器样本中能满足细菌截留要求的所有样本起泡点的最小值。

3.3

关联后的泡点压 correlated bubble point pressure (BP_{min})

用起泡点下限值乘以一个安全系数得出的值。

注:该值是关联研究的最终结果报告值,用来作为过滤器细菌截留是否通过的技术指标。

3.4

总体 population

由包括至少3个批次膜做成的同类型(见表1)的过滤器的全体。

注:3个批次的膜是指制造商相同,且孔径、原料和工艺等均相同的不同批次的膜。

4 关联试验的选择

不同类型的输液器具用过滤器宜按照表 1 的要求选择进行相应试验。

表 1 过滤器相关关联试验的选择

过滤器类型		细菌截留试验标准	泡点压试验标准
药液过滤器	声称 0.22 ¹⁾ μm	YY/T 0918	YY/T 0929.1
	声称 1.2 μm 过滤白色念珠菌	YY/T 0929.2	
空气过滤器	声称 0.22 μm	YY/T 1551.2	YY/T 1551.3
	未声称 0.22 μm	YY/T 1551.1	

5 关联程序

5.1 确定样本量

为了保证最后关联的结果尽可能地贴近过滤器实际的总体分布,细菌截留试验前的泡点压试验的过滤器样本应从有代表的研究总体中随机抽取,样本量(n)应不小于 200。

5.2 样本编号

从过滤器总体中随机抽取 n 个过滤器样本,并采取适宜的方式对它们按 1,2,3, ..., n 进行编号。

5.3 测定各样本的起泡点(BP_i)

采用无菌操作对 n 个过滤器按照表 1 所示方法分别进行泡点压试验,并分别记录各个过滤器对应的起泡点(BP_i)。

注:附录 A 给出了有关具体试验的说明。需保证细菌截留试验前后的泡点压试验润湿液是一致的,否则会直接影响对试验结果的分析判断。

5.4 选取进行细菌截留试验的代表样本

首先将各样的起泡点(BP_i)按照从大到小排序,然后等间隔按照起泡点从大到小的顺序选取 20 个过滤器作为细菌截留试验的代表样本。

注:若样本量 n 为 200,那么选取的 20 个代表性样本分别为(按照起泡点从大到小排序的序号):第 1 个、第 12 个、第 23 个、第 34 个、第 45 个、第 56 个、第 67 个、第 78 个、第 89 个、第 90 个、第 101 个、第 112 个、第 123 个、第 134 个、第 145 个、第 156 个、第 167 个、第 178 个、第 189 个和第 200 个。

5.5 进行细菌截留试验

按照表 1 的要求对选取的 20 个代表性过滤器进行细菌截留试验,并记录每个过滤器对应的试验结果。

注 1:有关具体试验的进一步说明参见附录 A。需保证细菌截留试验前后的泡点压试验润湿液是一致的,否则会直接影响对试验结果的分析判断。

1) 也有标称为 0.2 μm 的。

注 2：考虑到进行气溶胶细菌挑战的空气过滤器必须是干燥的，故在泡点压试验和冲洗结束后，采用无菌操作对待测试过滤器进行无菌干燥处理。

5.6 测定细菌截留后的起泡点(BP_i)

采用无菌操作对 5.5 选取的细菌截留试验后的过滤器按照表 1 的要求分别进行泡点压试验，并分别记录各个过滤器对应的起泡点。

注 1：测定细菌截留后的起泡点是为了确认过滤器在整个试验过程中其完整性是否受到破坏。

注 2：若发现过滤器完整性受到破坏，需要选取其临近样本按 5.5 和 5.6 进行操作。

5.7 确定起泡点下限值(BP_0)

5.7.1 将通过细菌截留试验的过滤器的最小起泡点(细菌截留前)作为样本下限值。

5.7.2 从样本下限值附近两侧等间隔至少各取 3 个样本按 5.5 和 5.6 进行操作，然后将通过细菌截留试验的过滤器的最小起泡点(细菌截留前)与 5.7.1 确定的样本下限值比较，较大者作为起泡点下限值(BP_0)。

注：若样本下限值为第 56 号样本，其附近两侧等间隔各取 3 个样本的编号依次为：47、50、53、59、62、65。

5.8 确定关联后的泡点压(BP_{min})

为保证细菌截留试验的可靠性，宜取不低于 110% 的安全系数 k ，一批过滤器关联后的泡点压 BP_{min} 是临界起泡点 BP_0 的 k 倍。

5.9 绘制关联关系图

根据 20 个过滤器的起泡点与其相应的细菌截留试验结果绘制关联关系图。

注：参见附录 B 中的关联示例。

附 录 A
(资料性附录)
说明

A.1 总则

考虑到临床环境、人为操作等因素,环境中的微生物有可能进入输液系统,进而引起严重的生命安全问题。除菌级过滤器的选用,可显著提高输液器的安全防范性能。除菌级过滤器是指在 10^7 CFU/cm² 有效过滤面积的缺陷假单胞菌(*B. diminuta*, ATCC 19146)挑战水平下,产生无菌滤液的过滤器。YY/T 0918规定的试验方法适用于对标称孔径不超过 $0.22\ \mu\text{m}$ 的医疗器械用除菌级药液过滤膜或者药液过滤器的细菌截留能力进行评价。然而,细菌截留试验(破坏性的)不能用于药液过滤膜、过滤器生产过程中的常规检查。YY/T 0929.1 规定了输液器具用滤膜标称孔径不超过 $0.22\ \mu\text{m}$ 的药液过滤器泡点压试验方法。相同孔径的膜材,可能会有不同的泡点压,任何脱离细菌截留试验数据的完整性测试限值都是不合理的。用于生产过程中的常规检的泡点压测试(非破坏性的)最低限值必须是由和细菌截留试验关联后获得。本标准为如何进行泡点压试验和细菌截留之间的关联提供关联方法。

A.2 药液过滤器

A.2.1 润湿

进行液膜泡点压试验的前提是使滤膜完全浸润,纯水是较为易得和理想的试验介质,但纯水的表面张力较大,20℃条件下的表面张力为 $72.8\ \text{mN/m}$ 。用纯水作为试验介质时,如果滤器不能承受所施加的泡点压,还可以选择其表面张力(γ)比水小的有机溶剂(如异丙醇、乙醇等)作为泡点压试验的试验介质,以降低试验压力)。

但是针对部分产品,考虑到过滤器的耐压极限(壳体本身性质、过滤器加工过程涉及的工艺程序等),完整性试验中所承受的测试压力必须控制在合理范围。而泡点压测试值和润湿液的表面张力呈正相关,可以通过采用低表面张力的溶液(例如,体积分数为 20% 的 IPA)取代水进行完整性检测。若选用了非水系润湿液,必须进行冲洗验证,确保该润湿液不会对后续的细菌截留测试造成影响。

A.2.2 冲洗

液体细菌截留试验必须控制润湿液对后续的测试菌种活性影响,否则造成对细菌截留测试错误判断。故需要对过滤器进行冲洗验证。为了判断残留在滤器中的非水成分对后续的测试菌干扰影响,可以通过收集冲洗后的滤液对试验微生物生长影响来确定。各种验证方案只需要能提供有力的科学数据即合理。

A.3 空气过滤器

A.3.1 润湿

疏水性过滤膜需要被适宜的有机溶剂完全润湿,然后才能做泡点压试验。因此空气过滤器的泡点压试验之前,“润湿”步骤是必不可少的。

由于空气过滤器结构形式各异、大小不等,因此在选择润湿液和设计润湿方案时,推荐直接使用适宜尺寸的空气过滤器的过滤膜片进行。在成功润湿膜片的方案基础上设计空气过滤器的润湿方法。

ASTM F838《测定液体过滤用膜过滤器细菌截留的试验方法》的附录 A 提到,包括水合性的、低表面张力并与被润湿的供试滤膜相容的润湿液(如酒精、异丙醇、含表面活性剂的水)。推荐润湿液最大表面张力为 2 600 mN/cm²。

常见的润湿疏水性过滤膜的有机溶剂有:异丙醇(IPA 或者 2-丙醇)、甲醇、乙醇、叔醇等,或这几种中的一种与水的混合溶液。目前最常用的润湿液是异丙醇水溶液、无水乙醇、叔丁醇水溶液等。

对于既疏水又疏油性的过滤膜,醇类溶剂很难润湿,需要寻找适宜的润湿液,如正己烷、醋酸乙酯等。

过滤器的壳体材料以及过滤器的加工工艺不同,可能选择的润湿液也会不同。有的过滤器使用较高浓度的异丙醇水溶液容易润湿,但可能会造成壳体的侧漏,可尝试在保证充分润湿的前提下降低异丙醇水溶液的浓度进行试验。

泡点压与试验液体的表面张力成正比,如果过滤器不能承受水泡点压力,或者不适宜做水泡点,可以直接使用润湿液(或表面张力比水更小的有机溶剂)代替水进行泡点压试验,还可以减少冲洗的步骤,但须确认润湿液对过滤器完整性的影响。

A.3.2 冲洗

使用纯化水冲洗润湿后的过滤器是为了去除润湿液对水泡点试验的影响。对于一些不溶于水的润湿液,若考虑润湿后继续进行水泡点试验,可首先采用一种溶于水的有机溶剂或其水溶液冲洗润湿液,然后再使用纯化水冲洗。冲洗过程中使用的有机溶剂或其水溶液须经确认不影响过滤器的完整性,还需确认施加的冲洗压力不能影响过滤器的完整性。也可视情况采用其他经确认不影响过滤器完整性的方法冲洗。

直接使用润湿液代替水进行泡点压试验时,过滤器在润湿后可不用冲洗直接进行泡点压试验。但需要注意的是,对于标称滤膜孔径为 0.22 μm 的空气过滤器,该润湿液泡点压试验和与其建立关联的液体细菌截留试验,二者须使用同一种润湿液进行润湿。液体细菌截留试验仍须使用经确认不影响过滤器的完整性的冲洗方法。

附 录 B
(资料性附录)

声称 0.22 μm 的药液过滤器泡点压与液体细菌截留能力关联示例

B.1 确定样本量

细菌截留试验前的泡点压试验的过滤器样本从有代表的研究总体中随机抽取,样本量 n 为 200。

B.2 样本编号

对从总体中随机抽取 200 个声称 0.22 μm 的药液过滤器样本,按照抽取顺序对它们进行编号,从 1 至 200。

B.3 测定各样本的起泡点(BP_i)

采用无菌操作对 200 个声称 0.22 μm 的药液过滤器按照表 1 所示 YY/T 0929.1 的方法分别进行泡点压试验,并分别记录各个过滤器对应的起泡点(BP_i)。

B.4 选取进行细菌截留试验的代表样本

首先将各样本的起泡点(BP_i)按照从大到小排序,然后等间隔按照起泡点从大到小的顺序选取 20 个过滤器作为细菌截留试验的代表样本。选取的 20 个代表性样本分别为(按照起泡点从大到小排序的序号):第 1 个、第 12 个、第 23 个、第 34 个、第 45 个、第 56 个、第 67 个、第 78 个、第 89 个、第 90 个、第 101 个、第 112 个、第 123 个、第 134 个、第 145 个、第 156 个、第 167 个、第 178 个、第 189 个和第 200 个。

B.5 进行细菌截留试验

按照 YY/T 0918 的要求对选取的 20 个代表性过滤器进行细菌截留试验,并记录每个过滤器对应的试验结果。

B.6 测定细菌截留后的起泡点

B.6.1 采用无菌操作对 B.5 选取的细菌截留试验后的过滤器按照 YY/T 0929.1 的要求分别进行泡点压试验,并分别记录各个过滤器对应的起泡点。

B.6.2 挑战过程中发现过滤器泄漏,选取其临近样本按 5.5 和 5.6 进行操作。

B.6.3 最终得到 20 个过滤器的泡点压与细菌截留试验结果见表 B.1。

B.7 确定起泡点下限值(BP_0)

B.7.1 将通过细菌截留试验的过滤器的最小起泡点(细菌截留前)300 kPa 作为样本下限值。

B.7.2 从样本下限值附近两侧等间隔各取 3 个样本按 5.5 和 5.6 进行操作,最终得到的泡点压与细菌截留试验结果见表 B.2。然后将通过细菌截留试验的过滤器的最小起泡点(细菌截留前)与 B.7.1 确定的样本下限值 300 kPa 比较,最后确定 301 kPa(较大者)作为起泡点下限值(BP₀)。

表 B.1 20 个药液过滤器泡点压与细菌截留试验结果

序号	过滤器起泡点/kPa		挑战菌总数 CFU	滤出液中菌落 总数/CFU	挑战菌单位面积 浓度/(CFU/cm ²)	挑战菌 log 降低值	挑战菌单位面 积浓度 log 降 低值(BCL) ^a
	细菌截留 试验前	细菌截留 试验后					
1	380	385	4.88×10^8	0	7.86×10^7	>8.69	>7.90
2	370	380	4.88×10^8	0	7.86×10^7	>8.69	>7.90
3	370	370	4.88×10^8	0	7.86×10^7	>8.69	>7.90
4	370	370	4.88×10^8	0	7.86×10^7	>8.69	>7.90
5	365	365	4.88×10^8	0	7.86×10^7	>8.69	>7.90
6	365	345	4.88×10^8	0	7.86×10^7	>8.69	>7.90
7	360	355	4.88×10^8	0	7.86×10^7	>8.69	>7.90
8	360	360	4.88×10^8	0	7.86×10^7	>8.69	>7.90
9	355	355	4.88×10^8	0	7.86×10^7	>8.69	>7.90
10	350	345	6.05×10^8	0	9.76×10^7	8.78	>7.99
11	330	345	4.88×10^8	0	7.86×10^7	>8.69	>7.90
12	305	305	6.05×10^8	0	9.76×10^7	>8.78	>7.99
13	300	300	6.05×10^8	0	9.76×10^7	8.78	>7.99
14	295	295	6.05×10^8	1	9.76×10^7	8.78	7.99
15	295	255	6.05×10^8	7	9.76×10^7	7.94	7.14
16	290	285	6.05×10^8	26	9.76×10^7	7.37	6.57
17	290	285	6.05×10^8	49	9.76×10^7	7.09	6.30
18	285	285	6.05×10^8	3	9.76×10^7	8.30	7.51
19	280	280	6.05×10^8	2	9.76×10^7	8.48	7.69
20	250	250	6.05×10^8	>300	9.76×10^7	—	—

^a BCL 指细菌挑战水平,即每平方厘米有效过滤面积的对数下降值。

表 B.2 样本下限值附近两侧等间隔各取 3 个药液过滤器的泡点压与细菌截留试验结果

序号	过滤器起泡点/kPa		挑战菌总数 CFU	滤出液中菌落 总数/CFU	挑战菌单位面积 浓度/(CFU/cm ²)	挑战菌 log 降低值	挑战菌单位面 积浓度 log 降低值(BCL)
	细菌截留 试验前	细菌截留 试验后					
1	303	300	5.15×10^8	0	8.31×10^7	8.71	7.91
2	302	303	5.15×10^8	0	8.31×10^7	8.71	7.91
3	301	298	5.15×10^8	0	8.31×10^7	8.71	7.91
4	298	296	5.15×10^8	3	8.31×10^7	8.71	7.91
5	297	295	5.15×10^8	2	8.31×10^7	8.71	7.91
6	296	294	5.15×10^8	0	8.31×10^7	8.71	7.91

B.8 确定关联后的泡点压(BP_{min})

起泡点下限值 BP₀ 为 301 kPa,为保证过滤除菌的可靠性,安全系数取 1.1 倍,除菌级过滤器的关联后的泡点压 BP_{min}为 331 kPa,即

$$BP_{min} = 301 \text{ kPa} \times 1.1 \approx 331 \text{ kPa}$$

B.9 绘制关联关系图

根据 20 个过滤器(包括表 B.1 中除 300 kPa 的 19 个过滤器和表 B.2 中的 301 kPa 的过滤器)的起泡点与其相应的细菌截留试验结果绘制关联关系图,见图 B.1 泡点压与细菌截留关联关系图。

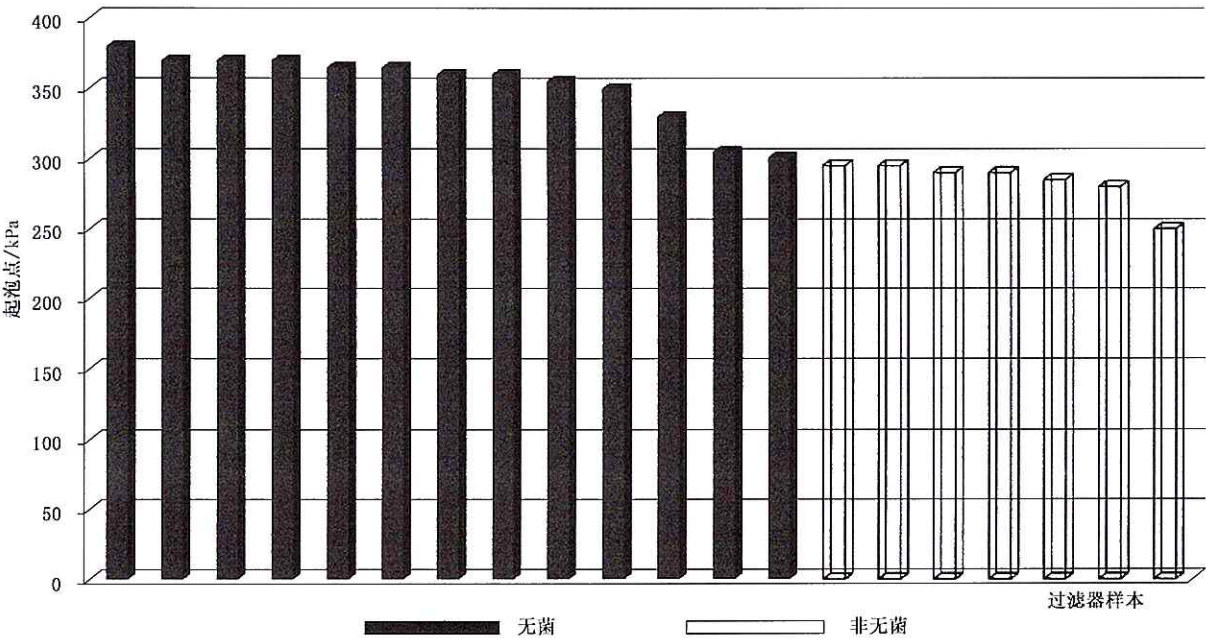


图 B.1 过滤器泡点压与细菌截留关联关系图

参 考 文 献

- [1] GB/T 32361—2015 分离膜孔径测试方法 泡点和平均流量法
 - [2] 美国注射剂协会(PDA)技术报告 No.26
 - [3] 美国注射剂协会(PDA)技术报告 No.40
 - [4] ASTM F838 测定液体过滤用膜过滤器细菌截留的试验方法
 - [5] Filter Integrity Testing in Liquid Applications, Revisited Part II , M.W. Jornitz, J.P.Agal-loco, J.E.Akers, R.E.Madsen, and T.H. Meltzer, Pharmaceutical Technology(2001)24-35
-

中 华 人 民 共 和 国 医 药
行 业 标 准
输液器具用过滤器的泡点压与细菌截留
能力关联方法
YY/T 1648—2019

*

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

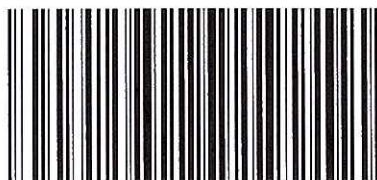
*

开本 880×1230 1/16 印张 1 字数 20 千字
2019年6月第一版 2019年6月第一次印刷

*

书号: 155066·2-34072 定价 24.00 元

如有印装差错 由本社发行中心调换
版权专有 侵权必究
举报电话:(010)68510107



YY/T 1648-2019