



中华人民共和国医药行业标准

YY/T 0567.2—2021
代替 YY/T 0567.2—2005

医疗保健产品的无菌加工 第 2 部分：除菌过滤

Aseptic processing of health care products—Part 2: Sterilizing filtration

(ISO 13408-2: 2018, MOD)

2021-03-09 发布

2022-04-01 实施

国家药品监督管理局 发布

目 次

前言 I

引言 III

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 3

5 除菌过滤器特性确定 3

6 过程和设备特性确定 4

7 流体定义 6

8 过程定义 6

9 确认 8

10 常规监测和控制 11

11 除菌过滤产品放行 12

12 保持过程有效性 12

附录 A（资料性附录） 标准使用指南 14

参考文献 25

前 言

YY/T 0567《医疗保健产品的无菌加工》由以下 7 部分组成：

- 第 1 部分：通用要求；
- 第 2 部分：除菌过滤；
- 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 2 部分。

本部分按照 GB/T 1.1—2009 给出的规则起草。

本部分代替 YY/T 0567.2—2005《医疗产品的无菌加工 第 2 部分：过滤》，与 YY/T 0567.2—2005 相比，除编辑性修改外主要技术变化如下：

- 修改了“范围”(见第 1 章, 2005 年版的第 1 章)；
- 修改了“规范性引用文件”(见第 2 章, 2005 年版的第 2 章)；
- 修改了术语和定义中的“生物负载”内容(见 3.2, 2005 年版的 3.2)、“化学相容性”内容(见 3.3, 2005 年版的 3.3)、“过滤器”内容(见 3.5, 2005 年版的 3.6)、“流体”内容(见 3.6, 2005 年版的 3.12)、“完整性试验”定义修改为“过滤器完整性测试”并修改内容(见 3.7, 2005 年版的 3.14)；
- 删除了术语和定义中的“纤维”(见 2005 年版的 3.4)、“脱落纤维过滤器”(见 2005 年版的 3.5)、“过滤器组件”(见 2005 年版的 3.7)、“滤筒”(见 2005 年版的 3.8)、“过滤装置”(见 2005 年版的 3.9)、“过滤”(见 2005 年版的 3.10)、“过滤系统”(见 2005 年版的 3.11)、“流体除菌过滤器”(见 2005 年版的 3.13)、“公称孔径率”(见 2005 年版的 3.16)、“最差情况”(见 2005 年版的 3.17)；
- 增加了术语和定义中的“可浸出物”(见 3.8)、“孔径等级”(见 3.10)、“除菌过滤”(见 3.11)；
- 删除了“通用要求”(见 2005 年版的第 4 章)；
- 增加了“质量体系要素”(见第 4 章)；
- 修改了“依据过滤器制造商的数据选择过滤器和过滤器组件”，改为“过滤器的采购”和“除菌过滤器特性确定”并扩展了内容(见 4.3、第 5 章, 2005 年版的第 5 章)；
- 修改了“依据过滤器使用者的数据确定特定流体的选择准则”，改为“过程和设备特性确定”和“流体定义”(见第 6 章、第 7 章, 2005 年版的第 6 章)；
- 修改了“过滤过程”，改为“过程定义”并扩展了内容(见第 8 章, 2005 年版的第 7 章)；
- 修改了“过滤系统设计”，改为“确认”并扩展了内容(见第 9 章, 2005 年版的第 8 章)；
- 修改了“常规过程”，改为“常规监测和控制”并扩展了内容(见第 10 章, 2005 年版的第 9 章)；
- 删除了“过程文件”(见 2005 年版的第 10 章)，将部分相关内容置于标准正文中；
- 增加了“除菌过滤产品放行”(见第 11 章)；
- 修改了“维护和更改控制”，改为“保持过程有效性”并扩展了内容(见第 12 章, 2005 年版的第 11 章)；
- 删除了“操作者培训”(见 2005 年版的第 12 章)，将部分相关内容置于标准正文中；
- 删除了附录 A“滤筒的基本信息和质量证明”(见 2005 版的附录 A)，将部分相关内容置于标准正文中；
- 增加了附录 A“标准使用指南”(见附录 A)。

本部分使用重新起草法修改采用 ISO 13408-2:2018《医疗保健产品的无菌加工 第 2 部分：除菌过

滤》。

本部分与 ISO 13408-2:2018 的技术性差异及其原因如下：

——对范围进行了修改，以适应我国国情(见第 1 章)。

——关于规范性引用文件，本部分作了具有技术性差异的调整，以适应我国的技术条件，调整的情况集中反映在第 2 章“规范性引用文件”中，具体调整如下：

- 用等同采用国际标准的 GB 18278.1 代替了 ISO 17665-1(见 9.5.2)；
- 用等同采用的医疗器械国家标准 GB 18279.1 和 GB/T 18279.2 代替了 ISO 11135(见 9.5.2)；
- 用等同采用国际标准的 GB 18280.1 代替了 ISO 11137-1(见 9.5.2)；
- 用等同采用国际标准的 GB/T 19971 代替了 ISO 11139(见第 3 章)；
- 用等同采用国际标准的 YY/T 0287 代替了 ISO 13485(见 4.3 和 10.4)；
- 用等同采用国际标准的 YY/T 0567.5 代替了 ISO 13408-5(见 9.5.2)。

——增加了 7.2.2 中的《中国药典》，以增强本部分在我国生产和质量监管领域应用的可操作性。

本部分做了下列编辑性修改：

——ISO 13408-2:2018 的 8.2.3.2a)中“见 6.2.1d)”笔误，更正为“见 6.2.2d)”。

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。

本部分由国家药品监督管理局提出。

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：广东省医疗器械质量监督检验所、浙江泰林生物技术股份有限公司、杭州德柯医疗科技有限公司、强生(苏州)医疗器材有限公司、苏州市倍咏医疗科技有限公司。

本部分主要起草人：苗晓琳、王花、周志龙、刘雪美、徐星岗、赵振波、徐静、邵南、钟静。

本部分所代替标准的历次版本发布情况为：

——YY/T 0567.2—2005。

引 言

ISO 13408-1 规定了无菌加工过程的基本要求。医疗保健产品的无菌加工过程包括除菌过滤、冻干法、在线清洗技术、在线灭菌、隔离器系统、医疗器械及组合型产品的替代加工等方面,由于其项目繁杂,不能由 ISO 13408-1 全部规定。此类规范由 ISO 13408-2~ISO 13408-7 系列标准进行规定。

除菌过滤是无菌生产过程中的一个关键步骤。除菌过滤过程的确认很复杂,通常以过程和产品特定的方式进行。本部分描述了要求,如果符合,将提供从流体(液体或气体)中持续去除微生物而不会对滤出物的质量产生负面影响的除菌过滤过程。此外,符合该要求可确保除菌过滤过程是可靠的和可重复的,以便能够合理地确定除菌级过滤器在规定的操作条件下提供无菌滤出物。这(过滤过程的可靠性和可重复性)是至关重要的,不同于微生物可被灭活的灭菌工艺,其过程变量可被持续监控。

如果过程确认中除菌级过滤器的产品特定细菌截留能力和该过滤器的物理完整性之间建立了可重复的关系,则使用适当的非破坏性的使用前和使用后过滤器完整性测试来确定是否成功地进行了全面的除菌过滤过程。最终灭菌期间灭活的动力学遵照数学理论并可以计算无菌保证水平(SAL)。使用过滤去除流体中的有机体时,不能遵照这样的数学理论进行计算,所以也不能使用术语“无菌保证水平”描述使用过滤除菌的产品。

自本部分 2005 年版颁布以来,生物制药学、基于生物学的医疗器械和基于细胞的医疗保健产品的开发和可用性已经显著提高。本版本强调了全面理解使用过滤除菌的流体固有的生物负载性质的重要性,包括其与用于确定除菌级过滤器微生物截留能力的测试微生物的关系,例如,支原体可在生物制药、生物技术和基于细胞的医疗保健产品的生产过程中造成严重污染。对固有的生物负载的全面理解,可以在除菌过滤过程的开发、确认和控制过程中实施适当的保护措施,以确保过滤后流体的安全 and 质量。

虽然本部分所需的活动已组合在一起并按特定顺序呈现,但本部分不要求按呈现的顺序执行这些活动。所需的活动不一定是连续的,因为开发和确认的程序可能是迭代的。有可能执行这些不同章节将涉及一些单独的个人和/或组织,每个个人和/或组织承担一项或多项这些活动。本部分没有具体说明开展活动的具体个人或组织。

本部分的应用指南参考附录 A。

修订本部分,将为无菌加工除菌过滤过程提供与国际标准要求相一致的指导规范,确保从流体(液体或气体)中去除微生物而不会对滤出物的质量产生负面影响,从而保证除菌过滤过程是可靠的和可重复的。

本部分作为推荐性行业标准,将作为除菌过滤技术规范的可利补充,为企业提供过程及确认指导,并为监督机构提供技术指南。

医疗保健产品的无菌加工

第2部分：除菌过滤

1 范围

YY/T 0567 的本部分规定了除菌过滤的术语和定义、质量体系要素、除菌过滤器特性确定、过程和
设备特性确定、流体定义、过程定义、确认、常规监测和控制、除菌过滤产品放行和保持过程有效性。

本部分适用于医疗器械生产中除菌过滤过程的建立、确认和常规操作。

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流体(例如全细
胞细菌疫苗)。

本部分不适用于高效空气过滤器(HEPA)。

本部分没有具体说明去除海绵状脑病,如羊痒病、牛海绵状脑病和克雅氏病等病原体的过程的开
发、确认和常规控制的要求。

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。

GB 18278.1 医疗保健产品灭菌 湿热 第1部分:医疗器械灭菌过程的开发、确认和常规控制要
求(GB 18278.1—2015, ISO 17665-1:2006, IDT)

GB 18279.1 医疗保健产品灭菌 环氧乙烷 第1部分:医疗器械灭菌过程的开发、确认和常规控
制的要求(GB 18279.1—2015, ISO 11135-1:2007, IDT)

GB/T 18279.2 医疗保健产品灭菌 环氧乙烷 第2部分:GB 18279.1 应用指南(GB/T 18279.2—
2015, ISO/TS 11135-2:2008, IDT)

GB 18280.1 医疗保健产品灭菌 辐射 第1部分:医疗器械灭菌过程的开发、确认和常规控制要
求(GB 18280.1—2015, ISO 11137-1:2006, IDT)

GB/T 19971 医疗保健产品灭菌 术语(GB/T 19971—2015, ISO/TS 11139:2006, IDT)

YY/T 0287 医疗器械 质量管理体系 用于法规的要求(YY/T 0287—2017, ISO 13485:2016, IDT)

YY/T 0567.5 医疗保健产品的无菌加工 第5部分:在线灭菌(YY/T 0567.5—2011, ISO 13408-
5:2006, IDT)

ISO 13408-1:2008 医疗保健产品的无菌加工 第1部分:通用要求(Aseptic processing of health
care products—Part 1: General requirements)

ISO 13408-1:2008/Amd.1:2013 医疗保健产品的无菌加工 第1部分:通用要求 第1号修改
单(Aseptic processing of health care products—Part 1: General requirements—Amendment 1)

3 术语和定义

GB/T 19971 界定的以及下列术语和定义适用于本文件。

3.1

细菌挑战性试验 bacterial challenge test

用于检验评价过滤器(3.5)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

产品和(或)无菌屏障系统表面或内部存活微生物(3.9)的总数。

[GB/T 19971—2015,定义 2.2]

注：出于本部分的目的,生物负载的定义是指在除菌过滤(3.11)之前流体(3.6)中微生物的数量。

3.3

化学相容性 chemical compatibility

〈过滤器〉在规定的过程条件下,与过程流体(3.6)和过滤器(3.5)材料一起使用时,对流体或过滤器材料均无不利影响的能力。

3.4

可提取物 extractable

使用浸提溶剂和/或在至少与预期使用相同或更严格的条件下浸提时,可从过滤器(3.5)或物料中释放的物质。

注：改写 GB/T 16886.12—2017, 定义 3.8。

3.5

过滤器 filter

多孔材料的构造,流体(3.6)通过该材料以除去活性的和/或非活性的颗粒。

3.6

流体 fluid

在施加的剪切力下不断变形(流动)的物质。

示例：液体、气体、蒸汽或等离子体。

注：进行除菌过滤(3.11)过程的待过滤流体可以是待生产的产品、配方的一部分、用于提供超压的气体或释放到无菌加工区域的过程气体(例如从气动阀门释放的气体)。

3.7

过滤器完整性测试 filter integrity test

与过滤器组件的细菌截留能力相关联的非破坏性物理测试。

3.8

可浸出物 leachable

在正常使用条件下可从过滤器(3.5)或过滤器组件中释放的物质。

3.9

微生物 microorganism

在显微镜下才能看到的微小实体,包括细菌、真菌、原生动物和病毒。

[GB/T 19971—2015,定义 2.26]

注：本部分未涉及病毒。

3.10

孔径等级 pore size rating

标签中声明和标示的过滤器(3.5)的标称孔径。

注：孔径等级由模型颗粒的截留性能决定。孔径等级不一定是根据孔径的物理直径,而是基于可能无法通过过滤器的颗粒尺寸的等级。

3.11

除菌过滤 sterilizing filtration

在规定的过程条件下,流体通过过滤器(3.5)从流体(3.6)中去除活的微生物(3.9),产生无菌滤出物。

4 质量体系要素

4.1 总则

应实施 ISO 13408-1:2008 中第 4 章和 ISO 13408-1:2008/Amd.1:2013 中定义的质量管理体系,以确保控制影响除菌过滤的所有活动。另外 4.2 和 4.3 的要求也应被应用。

4.2 管理职责

应对过滤活动的操作人员实施培训,并对下列活动形成文件化的程序:

- a) 过滤程序,失败模式和所需的预防措施;
- b) 完整性测试理论与实践;
- c) 失败调查程序和完整性测试偏差情况下采取的措施;
- d) 过滤器组装程序(如果需要,包括无菌技术);
- e) 过滤器的安装、清洁和灭菌程序。

4.3 过滤器的采购

4.3.1 应规定采购过滤器和过滤设备的程序。这些程序应符合 YY/T 0287 的适用条款或同等质量体系的规定。

4.3.2 过滤器用户和过滤器制造商之间应有书面协议,当过滤器制造条件的任何变化可能影响定义的流体和工艺参数时,过滤器制造商应通知过滤器用户。

4.3.3 应规定过滤器的标识和可追溯性程序。这些程序应符合 YY/T 0287 的适用条款或同等质量体系的规定。

5 除菌过滤器特性确定

5.1 总则

除菌过滤器特性确定是确认哪些过滤器适合用作给定流体除菌过滤器的过程。这通常由过滤器用户根据过滤器制造商提供的信息进行。

除菌过滤器形式包括但不限于以下内容:

- a) 薄膜过滤片,供使用者组装到过滤器支架/外壳;
- b) 筒式过滤芯,供使用者组装到过滤器支架/外壳;
- c) 由过滤器制造商预先组装的装置(囊式)。

生产中使用的过滤器规范应根据产品和过程确认中使用的规范进行调整。

5.2 微生物去除效果

5.2.1 应为每种组合的除菌级过滤器和流体类型建立微生物去除效果数据。这通常是通过截留试验证明:

- a) 用于液体过滤的产品特异性微生物挑战,和
- b) 用于气体过滤的通用气溶胶挑战。

5.2.2 应确定影响微生物去除效果的变量,以及与该效果相关的这些变量之间的相互作用。这些变量包括但不限于以下内容:

- a) 滤膜特性,如膜的孔径分布、表面化学、结构和聚合物类型(见 8.2.1);
- b) 过滤设备特性(见 6.4);
- c) 流体特性,如表面活性剂或添加剂的作用,包括流体对微生物的吸附作用、pH、黏度、渗透压、

表面张力和离子强度(见 7.1.2);

- d) 流体生物负载,流体中存在的生物有机体的数量、类型和细胞尺寸以及可能影响细胞尺寸的过程条件或配方(见 7.1.2);
- e) 过程条件,如批量大小、温度、压差、流速、保持时间和处理时间(见 8.3.1);
- f) 过滤器的灭菌过程对过滤器性能的影响。

对于通过过滤对气体进行除菌,上述一些变量可能不适用。

5.3 材料的影响

5.3.1 应评估从过滤器中提取或浸出的物质对被过滤流体的影响(见 8.2.2.2 和 8.2.2.3)。

5.3.2 应评估产品或产品组分吸附在过滤材料上的影响(见 8.2.2.4)。

5.3.3 过滤器不应释放纤维。

注:纤维通常被认为是具有纵横比(长宽比)为 10 或更大的颗粒。

5.3.4 如果重复使用过滤器,则应证明拆卸、清洁、冲洗、存储、重新组装、冲洗和灭菌的过程是合理的,应评估这些过程对微生物去除效果和过滤材料的影响(更多细节见 8.2.3.2)。

5.4 环境因素

使用过的过滤材料的处理程序应考虑过滤后的材料并确保其安全处理。

注:可遵循当地对废物的处理要求。

6 过程和设备特性确定

6.1 总则

此章节的目的是确定整个除菌过滤过程,使其既安全又可重复。

6.2 风险管理

6.2.1 适用于 ISO 13408-1:2008 中 5.2 和 ISO 13408-1:2008/Amd.1:2013 关于风险管理的下列附加要求。

6.2.2 在选择过滤器和过滤设备时应进行风险评估。风险评估应包括但不限于以下内容:

- a) 5.2.2 中确定的变量的影响;
- b) 除菌过滤系统的设计,包括在减少颗粒或减少生物负载的过滤器系统中的位置,单个或串联的除菌过滤器,冗余除菌级过滤器或并联除菌级过滤器;
- c) 在进行灭菌后-使用前完整性测试(PUPSIT)时,过滤系统的无菌性风险;
- d) 与给定流体的除菌过滤过程相关的过滤器重复使用的相关风险。

6.2.3 风险管理应包括评估和管理与关键无菌部件(如采购的无菌过滤器)。

对于一次性过滤系统,应包括以下评估:

- a) 供应商的装配设计(包括过滤器用户对单个、串联、冗余或并联过滤器设计的需求)、构造材料、制造和灭菌过程;
- b) 过滤器的位置,如隔离器的内部或外部;
- c) 灭菌后-使用前完整性测试的能力(如果需要);
- d) 组装过程在流体过滤过程中是如何执行的,包括过滤器冲洗或润湿的要求;
- e) 维持下游的无菌性;
- f) 封闭系统的完整性测试;
- g) 组装过程如何影响过滤后的流体。

6.2.4 应确定通过定量方法估计风险和验证降低风险措施的有效性。这些方法可能包括流体的微生物和微粒监测。

6.2.5 风险评估的结果应被用于除菌过滤确认研究的设计。

6.2.6 风险管理应被反复应用。如果在开发和确认过程中除菌过滤过程发生变化,则应根据需要更新风险评估。

6.3 过程特性确定

6.3.1 应规定过程参数及其允差。这些允差是依据产生最小可接受微生物去除效果的过程参数组合的基础上建立的。在该过程参数范围内的加工通常能生产出安全和有效的无菌滤出物。

过程参数允差的确定应基于过程变量的分析(见第8章)。

6.3.2 应确定控制和监控过程变量的方法。

6.3.3 应规定暴露于除菌过滤器前所需的任何液体处理,以确保除菌过滤过程的有效性(例如,使用减菌过滤器)。

6.3.4 除菌过滤后,无菌滤液的无菌处理应符合 ISO 13408-1 的规定。

6.4 设备特性确定

6.4.1 应规定在过程变量规定的参数范围内以安全方式交付过程的设备。

6.4.2 规范应包括但不限于设备的物理性状描述和必要的辅助设施,包括结构材料。

6.4.3 过滤系统组件的选择及其在过滤系统内的相互连接和布置应形成文件并证明其合理性。过滤系统组件不应将杂质带入流体或以其他方式改变流体的质量。这些组件可包括以下内容:

- 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形圈和/或包装;
- e) 过滤材料。

6.4.4 在气体过滤中,应避免过滤器的意外润湿或过滤设备中流体的积聚。

6.4.5 过滤系统的设计应符合下列要求:

- a) 允许在经过确认的过程参数内操作。
- b) 保持滤液的无菌性(ISO 13408-1:2008 中第6章和 ISO 13408-1:2008/Amd.1:2013)。
- c) 确保除菌过滤器的安装已基于风险评估。

为了最大限度地降低过滤后再污染的风险,首选简单的下游系统,该系统应包含最少的接头和垫圈。将除菌过滤器放置在尽可能靠近灌装设备或输送系统的地方也可降低再污染的风险。

- d) 确保除菌过滤过程不会出现污染周边环境的不可接受风险。
- e) 允许在必要时进行清洁。
- f) 允许对过滤材料和所有接触了流体后的过滤部件或表面进行灭菌。

注:灭菌方法可包括:

- 1) 过滤系统在线灭菌;
- 2) 由用户对过滤器装置进行灭菌,然后进行过滤系统的无菌组装,或
- 3) 从批准的供应商处购买无菌组件。
- g) 允许封闭系统在灭菌后及流体过滤前进行在线完整性测试,即灭菌后-使用前完整性测试(PUPSIT)。
- h) 描述监测和控制过滤过程的仪器,包括传感器的特性和位置,以及指示和记录仪器。
- i) 描述过滤设备识别的故障。
- j) 列出安全措施,包括人员和环境保护功能。

6.4.6 用于控制和/或监视过程的软件应按照质量管理体系的要求开发,质量管理体系应提供文件证明该软件符合其设计用途。

注:请参见 ISO/IEC 90003。

7 流体定义

7.1 总则

7.1.1 本章节的目的是确定待除菌流体。此章节应被视为产品风险评估的一部分(见 ISO 13408-1)。

注：此处使用术语“流体”代替术语“产品”。产品通常被认为是除菌后的滤液或无菌处理后的成品。因此，该定义描述了影响过滤过程或需要保留在滤液中的待除菌的流体的特征。

7.1.2 适用时，应规定待除菌流体下列属性的限值并使其维持在限值内：

- a) 配方；
- b) pH；
- c) 渗透压；
- d) 离子强度；
- e) 黏度；
- f) 密度；
- g) 表面张力；
- h) 生物负载；
- i) 颗粒。

注：目的是将预除菌过滤生物负载控制并保持在低于过滤系统的有效截留性能的水平。

7.1.3 应评估可能从过滤器迁移到过程流的化合物(包括可提取物、可浸出物、颗粒和内毒素)相关的风险。

7.1.4 应考虑流体配方或过滤器性质对微生物细胞大小的影响，该影响可能使生物负载微生物通过除菌级过滤器。

7.1.5 应证明在流体最具挑战性的过程参数下，经过规定的除菌过滤过程后，滤液满足规定的安全、质量和性能要求。

7.1.6 如果允许多次过滤周期，则应评估此类加工对流体的影响。

7.2 微生物质量

7.2.1 应规定和维持一个体系，以确保待除菌流体的生物负载是受控的，不会影响除菌过滤过程的有效性[见 5.2.2d), 7.1.2h), 7.1.4, 7.2.2, 8.2.3.1, 8.2.3.2]。

7.2.2 生物负载测定方法应适合其预期用途，经过确认并形成文件。

注：一些指南可在 GB/T 19973.1 和药典方法中找到，如欧洲药典(Ph. Eur.)、日本药典(JP)、美国药典(USP)和《中国药典》非无菌产品微生物检查：微生物计数法。

8 过程定义

8.1 总则

8.1.1 本章节的目的是为应用于规定产品(见第 7 章)的除菌过滤过程制定详细的规范，应通过以下方式实现：

- a) 选择最合适的过滤器(见第 5 章)；
- b) 选择在不影响产品(见 5.2.2)的安全、质量和性能的情况下持续获得无菌滤液的过程参数；
- c) 选择过滤系统[见 6.4.5f)]的灭菌方法。

8.1.2 过滤的常规过程应以书面程序定义并形成文件。

8.2 过滤器定义和特性确定

8.2.1 总则

过滤器用户应提供过滤系统中使用的过滤器的尺寸和类型的证明文件，其中应考虑要过滤的流体和用于过滤的过程。这应包括如下内容：

- a) 预期流速所需的有效过滤面积；
- b) 过滤器孔径等级；
- c) 过滤材料与过程和/或灭菌温度的热相容性；
- d) 承受过程压差的液压强度；
- e) 过滤器结构(板式与筒式)，冗余过滤器，串联过滤器，并联过滤器；
- f) 过滤器寿命；
- g) 流体生物负载[见 5.2.2d)]。

8.2.2 过滤器和流体的兼容性

8.2.2.1 过滤器用户应证明过滤器和流体的兼容性。兼容性研究应包括：

- a) 配方和过程条件对过滤器的化学和物理属性和性能的影响，以及
- b) 过滤器和过程条件对流体相关生物、化学和物理属性的影响。

评估应包括可提取物和浸出物，颗粒和吸附。

8.2.2.2 对于可浸出物，过滤器中可浸出的物料的特征和数量应使用过程流体和与生产相同的过滤器类型确定。在不可能使用过程流体的情况下，可以使用替代物。可以将具有类似特性的流体分组，并选择最差条件代表用于测试。在使用替代流体或分组方法的情况下，应将其原理形成文件。

注：使用前冲洗过滤器可降低潜在的浸出物的水平。

8.2.2.3 对于可提取物，应进行研究以证明可从过滤器中提取的物质不存在任何相关毒性。

注：可提取物的数据和化学兼容性表通常可从过滤器制造商处获得，通常用作确定是否需要进一步测试。

8.2.2.4 应评估过程的流体组分吸附到过滤材料上对过程流体成分和浓度的影响。

注：吸附是过程的流体组分与过滤材料结合的机制，可能会影响滤液的组成。流速、组分浓度、接触时间、温度和 pH 是影响吸附的一些因素。

8.2.3 过滤器使用

8.2.3.1 如果在除菌过滤之前需要减少生物负载，则应考虑在除菌过滤器之前使用预过滤器。

注：8.2.2.1~8.2.2.3 中的标准(如适用)也可根据其预期用途应用于预过滤器。

8.2.3.2 重复使用的除菌级过滤器应符合 8.2、8.3 和第 9 章的规定。如果要重复使用除菌级过滤器，过滤器用户应：

- a) 应对与给定流体的除菌过滤过程相关的过滤器重复使用风险进行评估并形成文件[见 6.2.2d)]；
- b) 应进行有效的确认和鉴定研究并形成文件，以证明对于给定的除菌过滤过程和给定的流体过滤器重复使用不会影响除菌过滤器的性能或滤出物质量(见第 9 章)；
- c) 应对过滤器确认和允许的最大重复使用的周期次数形成文件，并实施控制，以确保过滤器不会在有效的最大周期次数之外重复使用；应保存这些控制的记录；
- d) 实施控制措施，确保被流体或清洁剂残留物污染的过滤器或以任何其他方式被认为有缺陷的过滤器不得用于处理后续批次；应保存这些受控的记录。

8.3 过滤过程定义

8.3.1 过程参数的建立、检验和形成文件，其中包括：

- a) 监测温度、压力、流量、总体积和持续时间等变量，以确保过程参数保持在规定的限值范围内；
- b) 过滤器组件，过滤系统和流体路径的灭菌程序，包括在多次灭菌和重复使用的情况下，在适用的灭菌条件下累积灭菌时间和/或周期次数的允许限值(见 8.2.3.2)；
- c) 过滤器配置和设置；
- d) 过滤过程条件及其限值：
 - 1) 流体预过滤保持时间和对生物负载的影响；
 - 2) 必要时用流体对过滤器进行调节；
 - 3) 过滤器用流体冲洗；

- 4) 过滤时间/过滤器与流体接触的总时间;
- 5) 除菌过滤器的最大重复使用次数;
- 6) 流速;
- 7) 过滤体积;
- 8) 温度;
- 9) 压差;
- e) 使用后过滤系统的清洁程序。

注 1: 过滤器制造商提供的信息可用于设计和确认冲洗程序。

注 2: 总有机碳(TOC)测试或蛋白质特异性测定可用于确定最小冲洗量。

8.3.2 书面程序应包括适用于以下的处理要求:

- a) 检查过滤系统部件;
- b) 组装过滤系统;
- c) 清洁、灭菌和/或冲洗;
- d) 清洁和灭菌(如果需要)之间的时间;
- e) 灭菌和使用之间的时间;
- f) 控制测试,包括完整性测试;
- g) 监测温度、压差、流量参数;
- h) 流体过滤和清洁等之间的时间。

8.3.3 应建立书面完整性测试程序,包括验收标准和失败调查方法和可重复进行过滤器完整性测试的条件(见 8.4)。

8.3.4 应采取措​​施尽量减少除菌过滤前的微生物数量,从而最大限度地减少对除菌过滤器的挑战。

8.4 完整性测试过程定义

8.4.1 用于对流体进行除菌的除菌级过滤器应在使用后进行非破坏性完整性测试,并且不得从其外壳中取出过滤器。测试结果应与确认过程中建立的过滤器的微生物截留能力相关联。

8.4.2 使用前过滤系统的完整性对于确保产品无菌至关重要。如果未检测到过滤器损坏(例如在运输过程中或灭菌过程中),或过滤器筒与外壳的安装不充分,则在使用后完整性测试失败时,会导致产品被拒,因此,应考虑进行过滤前后的完整性测试。省略使用前测试的决定应基于风险评估的结果并形成文件。

除菌过滤器进行完整性测试之前,应考虑以下几点:

- a) 完整性测试不得损害除菌过滤器或下游过程的无菌性;
- b) 完整性测试流体与过程流体的相容性。

8.4.3 如果过程已被确认为一个串联或并联过滤系统,以达到给定流体的无菌性,则过滤系统被视为一个单一的除菌装置,且系统内的所有除菌级过滤器在使用后应通过完整性测试。

8.4.4 在冗余过滤系统中,如果主过滤器使用后完整性测试失败,则应进行风险评估,以确定次级过滤器上使用后完整性测试的性能是否可接受。这应作为完整性测试过程的一部分,而不是被视为完整性测试失败。在冗余过滤系统中,如果主除菌过滤器的使用后完整性测试通过,则不需要在次级(冗余)过滤器上进行使用后完整性测试。

8.4.5 如果气体过滤器延长期限放置,例如通风过滤器,则应在使用前和使用后进行完整性测试。应根据保持时间、使用时间(持续时间)、加工次数(除菌)、气流(体积,流速)。

8.4.6 应建立书面的完整性测试程序,包括验收标准和失败调查方法以及可重复进行过滤器完整性测试的条件。

9 确认

9.1 总则

确认的目的是证明在过程定义(见 8.3)中建立的过滤过程可以有效和可重复地获得无菌滤出物。

确认由若干确定阶段组成。

用于液体除菌过滤确认(见 9.2~9.5):

- a) 流体特异性微生物截留(即过滤介质的除菌能力);
- b) 确定与 9.1a) 相关的流体特定完整性测试参数;
- c) 过滤介质相互作用;
- d) 过滤系统的灭菌。

用于气体除菌的确认(见 9.6):

- a) 在特定条件下标准气溶胶挑战截留的证明;
- b) 完整性测试参数的确定;
- c) 过滤系统的灭菌。

9.2 液体除菌过滤器流体特定微生物截留确认

9.2.1 总则

9.2.1.1 液体除菌级过滤器应在初始过程鉴定期间通过适当的细菌挑战试验进行确认,使用至少 1 个过滤器,每种过滤器不少于 3 批,连续 3 次成功。应对所有失败进行调查。

应在首次过程鉴定过程中,从不少于 3 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: 该测试通常在实验室环境中按比例缩小的模型系统(可包括包含相同过滤介质的不同滤芯或圆盘尺寸)中进行,以避免危害制造环境的质量。

注 2: 过滤器制造商提供的信息可用于设计和确认完整性测试程序。

注 3: 通常情况下,过滤器制造商会公布试验方法和结果,以证明过滤器符合除菌过滤应用的要求。本部分支持但不代替过滤器用户进行的液体过滤性能鉴定研究。

9.2.1.2 为代表最少截留膜的最差条件,细菌挑战试验中使用的膜至少有一批应具有使用前的物理完整性测试值,该值应符合或接近过滤器制造商的验收标准。

9.2.1.3 模拟最差条件生产的挑战性条件的选择应考虑 8.3.1d) 中描述的属性。

9.2.1.4 具有相似特性的液体可以分组,最差条件的案例用于细菌截留研究。应对流体进行分组和选择最差条件案例的理由形成文件。

9.2.1.5 细菌挑战试验的试验液应为过滤液。应评估挑战性生物体在最差条件下试验时间内在液体中的生存能力。如果由于抗菌或其他特性而不能使用过滤流体,则应使用模拟流体或模拟条件的变化。在确定模拟条件时,应考虑以下因素:

- a) 调整待过滤的流体,例如减少或消除抗微生物成分和/或调节 pH 值;
- b) 模拟流体应尽可能模拟流体配方和以下特征:pH、黏度、离子强度、渗透压、表面活性/张力、密度以及流体对挑战生物的影响;
- c) 减少流体-生物暴露时间;
- d) 在过程温度下将过滤器暴露于流体之后,降低挑战期间的流体温度;
- e) 使用对流体或过程的抗菌性能有抵抗力的微生物;
- f) 在过程流体接触时间内将过滤器暴露于流体中,然后在 9.2.1.5a) 或 b) 中对流体进行修改调整。

9.2.2 测试生物体

9.2.2.1 应确定待除菌过滤流体本身的生物负载(见 7.2)。

9.2.2.2 如果流体中不含小于缺陷短波单胞菌(*Brevundimonas diminuta*)的生物体,则 0.2 μm 除菌过滤器的挑战生物体应为缺陷短波单胞菌(即 ATCC 19146)。

9.2.2.3 如果担心本身的生物负载可能包括小于缺陷短波单胞菌或小到足以挑战除菌级过滤器的截留能力的微生物,则应选择合适的挑战微生物,而不是缺陷短波单胞菌进行使用。培养条件应经过确认能

培养出小尺寸的细胞。应评估流体对细胞大小的影响。

注：潜在影响因素包括以下：

- a) 存在可能影响微生物通过滤膜的物质(例如脂质体)；
- b) 存在已知可穿过滤器的微生物；
- c) 存在多形性生物体(例如在青霉素溶液中的 L 型生物体、支原体、螺旋体)。

9.2.2.4 如果不能使用缺陷短波单胞菌,并且尚未确定有可能渗透过滤器的微生物,则用户应证明选择替代挑战微生物是合理的。当培养替代微生物作为挑战生物时,应选择适当培养条件以产生小尺寸的细胞。

9.2.2.5 最小挑战水平应为每平方厘米的有效过滤表面积 1×10^7 菌落形成单位(CFU/cm²)。

9.2.2.6 当选择 0.1 μm 除菌过滤器以防止支原体或小于缺陷短波单胞菌的其他生物体通过时,挑战生物可能是莱氏无胆甾原体(*Acholeplasma laidlawii*, ATCC 23206)或类似^[9]。最小挑战水平应为每平方厘米有效过滤表面积 1×10^7 菌落形成单位(CFU/cm²)。

如果 0.1 μm 除菌过滤器仅用于去除等于或大于缺陷短波单胞菌的生物,请参阅 9.2.2.2~9.2.2.5。

9.2.2.7 挑战试验的微生物应保证以下几点：

- a) 除非抗菌性能要求采用不同的方法,否则挑战性微生物分散在流体体积中,其中总过滤体积代表生产批量大小和有效过滤面积；

注 1：当在按比例缩小的系统中进行挑战测试时,这可能需要再循环流体。

- b) 根据在整个测试期间采集的适当数量的样品确定挑战悬浮液的活菌,以证明预期的挑战是在测试期间提供并保持一致和可行；

- c) 确认挑战是在模拟常规加工中允许的最差条件下进行的；

- d) 所制备的试验生物体尺寸较小；

注 2：可以使用阳性对照来证明挑战微生物体的穿透情况,例如,缺陷短波单胞菌通过 0.45 μm 的滤膜或莱氏无胆甾原体通过 0.2 μm 的滤膜。

- e) 试验方法能够回收少量试验生物。

9.2.2.8 验收标准应包括一项要求,即挑战生物体不得通过 3 个试验过滤器。在每次试验中,阳性对照应有效。

9.2.2.9 细菌挑战试验的截留数据应用于建立生产过滤器的最低完整性试验标准。

注 1：如果确认了除菌级过滤器的流体特定细菌截留能力与该过滤器的物理完整性之间的可重复关系,然后使用合适的非破坏性使用前和使用后过滤器完整性测试来确定是否成功进行了全面的生产过滤过程(见 8.4)。

注 2：这些规范用于确定生产过滤过程是否已成功进行,因为细菌挑战试验是一种对生产过滤器不实用的破坏性测试。

9.2.2.10 过滤器用户应建立常规加工条件,该条件应在确认过程中达到无菌滤液所证明的参数范围内。

9.3 液体除菌过滤器完整性试验的确认

应根据过滤器制造商推荐的标准润湿液(如水和异丙醇溶液)或待过滤流体(如药品、中间体和缓冲溶液)选择用于过滤器完整性试验的润湿液。当选择后者时,应确定适当的试验规范并进行确认。

在以下情况下,应使用待过滤的流体进行完整性测试：

- a) 标准润湿液的残余物对待过滤流体或过程有不利影响，
- b) 使用标准润湿液可能会对过滤过程的无菌性造成风险,以及
- c) 需要使用标准润湿液进行长时间冲洗,以更换过滤器中的流体。

9.4 过滤器与过程流体相互作用的确认

下列各项应合格：

- a) 浸出物(见 8.2.2.2)；
- b) 可提取物(见 8.2.2.3)；
- c) 通过吸附从过程流中去除的物质(见 8.2.2.4)。

9.5 过滤系统灭菌确认

9.5.1 过滤器用户应证明：

- a) 灭菌过程在最低暴露条件下有效,以及
- b) 最大暴露条件不会对过滤系统产生不利影响。

9.5.2 灭菌过程应按照 YY/T 0567.5、GB 18278.1、GB 18279.1、GB/T 18279.2 或 GB 18280.1 的原则进行确认。

注：用于过滤系统的典型灭菌过程是用户的在线灭菌(SIP)或蒸汽高压灭菌,以及过滤器或过滤系统制造商提供的环氧乙烷灭菌或辐射灭菌。

9.6 气体除菌过滤器流体特定微生物截留确认

9.6.1 总则

通常通过使用气溶胶挑战来确认气体的除菌过滤。几乎没有证据表明气溶胶中的气体介质对除菌过滤过程有影响。因此,通常不需要进行特定过程和气体的细菌截留测试。

注：通常情况下,过滤器制造商会公布试验方法和结果,以证明过滤器符合除菌过滤应用的要求。

9.6.2 气溶胶截留

应对过滤器制造商的截留数据进行评估,以确保其适用于规定的过程。

9.6.3 物理完整性测试的确认

9.6.3.1 应对制造商的合格数据进行评估,以确保其适用于规定的过程。

9.6.3.2 物理完整性试验应与过滤器的截留能力相关联。

注：完整性测试数据发布在过滤器制造商的确认指南中。

9.6.3.3 传统的亲水性过滤元件测试方法可用于疏水性滤膜。应根据过滤器制造商推荐的标准润湿液(如异丙醇或叔丁醇溶液)选择用于过滤器完整性试验的润湿液。应规定所用的润湿液和气体,并在过滤器制造商建议的温度下进行试验,或者,可以适当进行水侵入试验。在特定应用中,可以使用气溶胶完整性测试。

9.6.4 兼容性和使用寿命

在实际使用条件下,过滤器的兼容性应通过在暴露于使用条件之前和之后对过滤器进行完整性测试来证明。

应生成数据以证明过滤器在使用期间保持完整性。

注：在大多数应用中,过滤器在灭菌后连续使用或重复使用多次。

9.6.5 确认用于气体过滤系统的灭菌

见 9.5。

10 常规监测和控制

10.1 常规监测和控制的目的是证明已经过确认和规定的除菌过滤过程已经被应用到流体的处理中。

10.2 通过测量应有证据证明除菌过滤过程是在规定的限值范围内进行的。

10.3 应记录数据,以证明在规定的允差范围内达到工艺参数。

10.4 应按照 YY/T 0287 或同等质量体系的规定保存所有记录。

10.5 应确定每批的预过滤生物负载,除非可以证明生物负载始终位于可接受的限度内。

10.6 如果需要,应确定每批的预过滤颗粒污染物(水平),除非制造的所有方面都得到良好控制,并且

之前的测试结果显示颗粒水平始终位于可接受的限度内。

10.7 经过确认的除菌过滤器物理完整性试验应在每次使用后进行一次,不得干扰其外壳中的过滤器。

11 除菌过滤产品放行

11.1 应规定从除菌过滤放行产品的程序。本程序应规定特定的除菌过滤过程符合其规范的标准。

11.2 所有被认为是关键的过滤过程参数应形成文件。该文件应成为批记录的一部分。

11.3 过滤记录应包括以下内容(如适用):

- a) 流体制备和过滤的日期;
- b) 流体的名称和批号;
- c) 操作者的姓名;
- d) 过滤器制造商,过滤器类型和过滤器制造商的批号和/或序列号;
- e) 过滤系统清洁;
- f) 过滤系统的灭菌条件;
- g) 用于过滤过程中所用的灭菌周期信息;
- h) 重复使用周期次数;
- i) 过滤过程条件(例如,压差、上游压力、下游压力、流量、操作温度、时间等);
- j) 过滤器完整性测试结果和评估;
- k) 预除菌生物负载测试的结果;
- l) 偏差书面程序;
- m) 除菌过滤过程批准人的姓名。

11.4 如果无法获得 11.3 中规定的记录,则该产品应视为不合格,并按照书面程序进行处理(见 YY/T 0287)。

12 保持过程有效性

12.1 总则

应证明该系统在确保用于除菌过滤的流体状态方面的持续有效性。

12.2 重新校准

用于控制、指示或记录除菌过滤过程的仪器的准确性和可靠性应定期按照 ISO 13408-1:2008 中 4.3.2 和 ISO 13408-1:2008/Amd.1:2013 进行确认。

12.3 设备维护

12.3.1 应按照书面程序规划和执行预防性维护。应规定每个计划维护任务的程序及其执行频率。维护记录应根据 ISO 13408-1:2008 中 4.1.4 和 ISO 13408-1:2008/Amd.1:2013 进行保留。

12.3.2 指定的维修任务全部完成并记录下来之前,设备不得用于加工产品。

12.3.3 维护计划、维护程序和维护记录应由指定人员定期审查。审查结果应按照 ISO 13408-1:2008 中 4.1.4 和 ISO 13408-1:2008/Amd.1:2013 进行记录。

12.4 再鉴定

12.4.1 进行再鉴定的程度应合理。

12.4.2 应按规定的时间间隔审查过程历史,以确定是否需要再鉴定。

12.4.3 再鉴定要求应被视为个别变更评估和维护后的一部分。

12.4.4 应规定再鉴定程序,并保留再鉴定的记录。

12.4.5 应根据规定的验收标准,按照书面程序审查再鉴定数据。应保留再鉴定评审的记录以及所做的纠正和所采取的纠正措施。

12.5 变更评估

应评估任何对除菌过滤过程有效性变化的影响。需要考虑的变更(如适用)应包括以下内容:

- a) 更换可能导致过程参数变化的过滤系统的一部分;
- b) 待过滤流体配方的任何变化;
- c) 待过滤流体的生物负载的任何变化;
- d) 除菌过滤器的任何变化;
- e) 过滤器制造商报告的过滤器制造条件的任何变化应根据其影响特定的流体和过程参数的可能性进行评估(见 4.3.2);
- f) 过程参数的任何变化;
- g) 新的或修改过的软件或硬件。

评估的结果,包括所做决定的理由,除菌过滤过程的变更程度或再确认要求予以记录。

附录 A
(资料性附录)
标准使用指南

注：为便于参考，本附录中的条款编号与本文主体部分的条款编号相对应。

A.1 总则

本附录中给出的指南不是评估与本部分一致性的检查表。本附录旨在通过提供解释和可接受的方法来帮助获得对本部分的统一理解和实施，以实现与规定要求的一致性。它强调了重要的方面并提供了示例。可使用本附录中给出的方法以外的其他方法，前提是其性能符合本部分的要求。

A.2 关于规范性引用文件的说明

见第 2 章。

A.3 关于术语和定义的说明

提供图 A.1 是为了说明除菌过滤器元件的通用术语。

过滤材料(1)是从过程流体中去除微生物的膜/基质。该过滤材料可由过滤器制造商安装在支撑单元(2)上以生产滤芯(4)。然后，使用者将筒式滤芯安装到过滤器壳体(6)并灭菌。壳体中的筒式滤芯通常被称为过滤器组件(7)。

或者，可以将过滤材料制造在囊式过滤器的支撑单元(3)中以产生预组装的囊式过滤器(5)，该囊式过滤器可以无菌或非无菌地供给使用者。

过滤器组件及其相关的阀门、仪表等被称为过滤系统(8)。

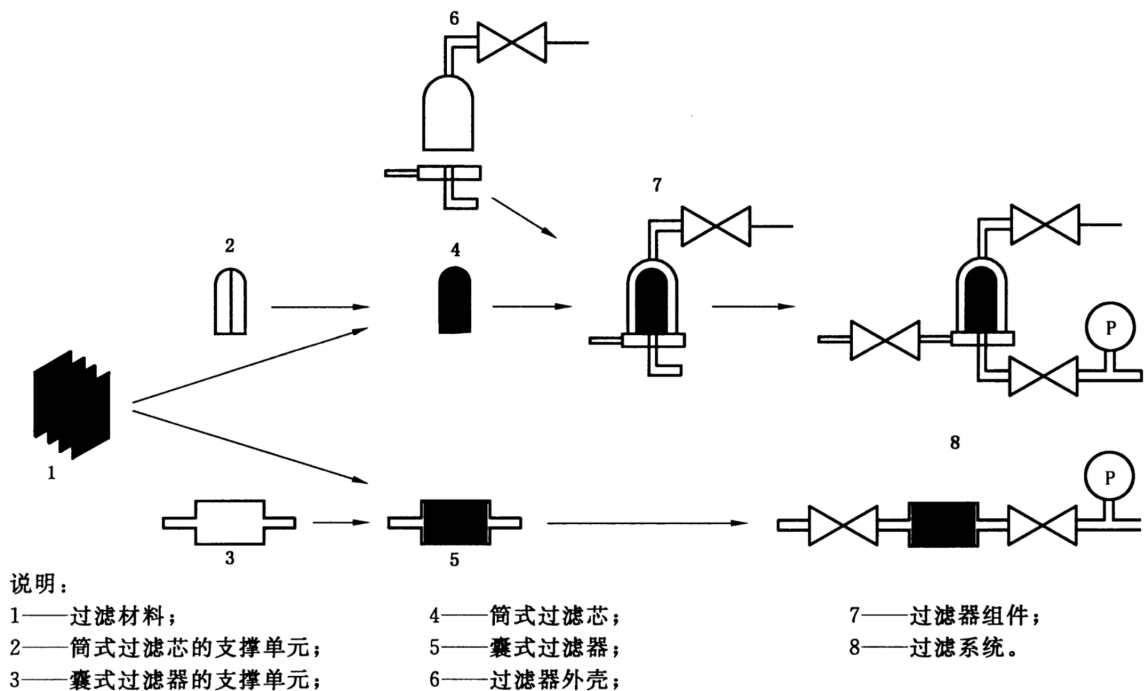


图 A.1 过滤术语的图示

A.4 质量体系要素

A.4.1 总则

不提供指南。

A.4.2 管理职责

不提供指南。

A.4.3 过滤器的采购

注：本条款是指用于产品实现的过滤器和过滤设备的采购要求。通过除菌过滤处理的产品的原料采购控制包含在 ISO 13408-1 中。

A.4.3.1 不提供指南。

A.4.3.2 过滤器用户可以通过审核过滤器制造商来确认是否遵守书面协议。

A.4.3.3 不提供指南。

A.5 除菌过滤器特性确定

A.5.1 总则

以下基本信息通常可从过滤器制造商获得：

- a) 过滤器组件的材料；
- b) 亲水/疏水特性；
- c) 模型溶剂(例如水)中的可提取物；
- d) 一般化学相容性；
- e) 推荐的灭菌程序(累积时间、周期次数和灭菌条件)；
- f) 耐热性；
- g) 颗粒截留性能；
- h) 最大可接受压差；
- i) 流动特性；
- j) 模型溶剂(例如水)中的颗粒和/或纤维脱落(过滤介质迁移)特性；
- k) 在规定的试验条件下,微生物保持截留性能和与完整性试验数据的关联性；
- l) 标称孔径等级；
- m) 推荐的完整性测试程序；
- n) 生物安全性数据；

滤芯特定批次的质量证书可能包含以下信息：

- o) 完整性测试结果；
- p) 内毒素或热原；
- q) 细菌挑战试验结果；
- r) 易氧化物或总有机碳；
- s) 可提取物；
- t) 纤维和颗粒释放特性；
- u) 生物安全性数据；
- v) 水流量；
- w) 抗水压应力；

x) 耐热应力。

注 1: 项目 a)、b)、c)和 d)通常根据每个批次执行的测试进行报告。

注 2: 质量证书一般适用于滤芯,但也适用于滤片或滤板。

A.5.2 微生物去除效果

不提供指南。

A.5.3 材料的影响

A.5.3.1 通常,材料从过滤器中提取或浸出成流体。在特殊情况下可能需要考虑对气体的影响。

A.5.3.2 通常,材料从流体中吸附到过滤器上。在特殊情况下可能需要考虑气体吸附的影响。

A.5.3.3 不提供指南。

A.5.3.4 不提供指南。

A.5.4 环境因素

不提供指南。

A.6 过程和设备特性确定

A.6.1 总则

不提供指南。

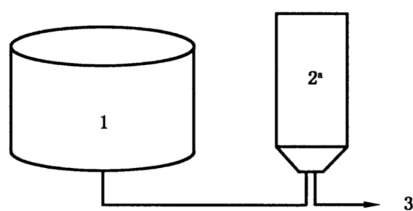
A.6.2 风险管理

A.6.2.1 不提供指南。

A.6.2.2 对 6.2.2b)提供了一个指南。

带有除菌过滤系统的无菌过程存在于许多不同的配置中,可以包括以下内容:

a) 一个过程只有一个通常是 $0.22\ \mu\text{m}$ 或更小滤孔的除菌过滤器,见图 A.2。



说明:

1——散装材料(非无菌);

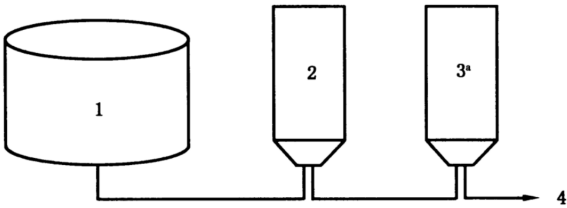
3——无菌流出物。

2——除菌过滤器;

* 需要进行过滤器完整性测试。

图 A.2 单个除菌过滤器的过程

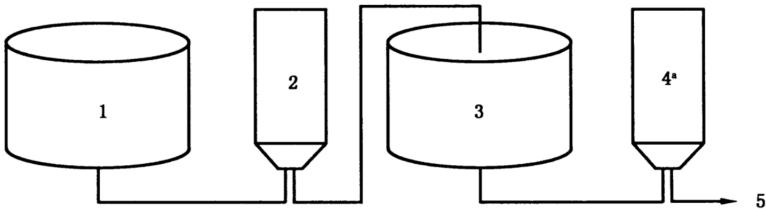
b) 一个关于在除菌过滤器前被用于减少颗粒和/或生物负载的过滤器(通常是 $0.45\ \mu\text{m}$ 或 $0.2\ \mu\text{m}$ 级)的过程,见图 A.3。这个过程最大限度地减少和控制了对除菌过滤器的挑战。如果散装物料的生物负载量大于 $10\ \text{CFU}/100\ \text{mL}$,则应考虑采用这种过滤系统。



说明：
1——散装物料(非无菌)；
2——减菌过滤器；
3——除菌过滤器；
4——无菌流出物。
* 需要进行过滤器完整性测试。

图 A.3 采用减少生物负载的步骤和单个除菌过滤器的过程

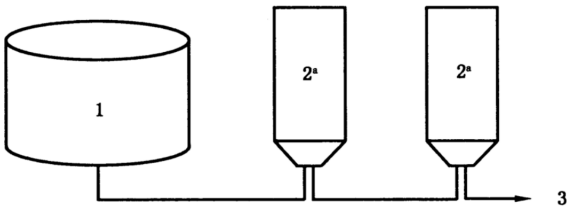
c) 一个关于在除菌过滤器以及低生物负载中间溶液的保存装置前被用于减少颗粒和/或生物负载的过滤器(通常是 0.45 μm 或 0.2 μm 级)的过程,见图 A.4。该过程最小化并控制了对除菌过滤器的挑战。当在灌装期间需要在有限的时间段内保存溶液时,通常使用该过滤系统。最终滤液的无菌性取决于除菌过滤器的完整性。



说明：
1——散装物料(非无菌)；
2——减菌过滤器；
3——低生物负载中间物料的保存装置；
4——除菌过滤器；
5——无菌流出物。
* 需要进行过滤器完整性测试。

图 A.4 采用减少颗粒和/或生物负载的过滤器的过程

d) 带有两个或多个串联除菌过滤器的过程,见图 A.5。在该系统中,流体通过两个或多个相同或串联减小孔径的过滤器过滤(一个接一个)。在这种情况下,过滤系统被认为是一个单一的除菌单元。两个过滤器都必须是一体的,以实现经确认的除菌过程。



说明：
1——散装物料(非无菌)；
2——除菌过滤器；
3——无菌流出物。
* 需要进行过滤器完整性测试。

图 A.5 采用两个串联除菌过滤器的过程

e) 采用将一个相同的除菌过滤器作为备用过滤器的过程(此系统通常称为冗余过滤系统),见图 A.6。在这个系统中,微生物截留率仅用两个过滤器中的一个进行确认。备用的过滤器是一个冗余过滤器,在使用后不需要进行完整性测试,除非主过滤器上的完整性测试失败。在主除菌过

滤器使用后进行的完整性测试失败的情况下,可以使用冗余过滤器来防止滤液的损失。

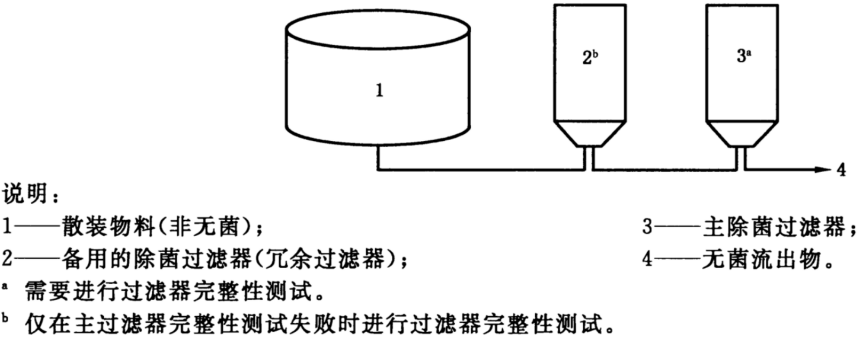


图 A.6 采用一个冗余除菌过滤器的过程

f) 采用两个或多个除菌过滤器的过程,这些过滤器串联在一起,有一个保存中间滤液的步骤。产品经除菌过滤器过滤后进入无菌保存容器中,在输送过程中再经第二除菌过滤器过滤,见图 A.7。该过滤系统通常用于灌装过程中需要长时间保存溶液的情况。中间物料保存装置和最终滤液的无菌性取决于两个过滤器的完整性。

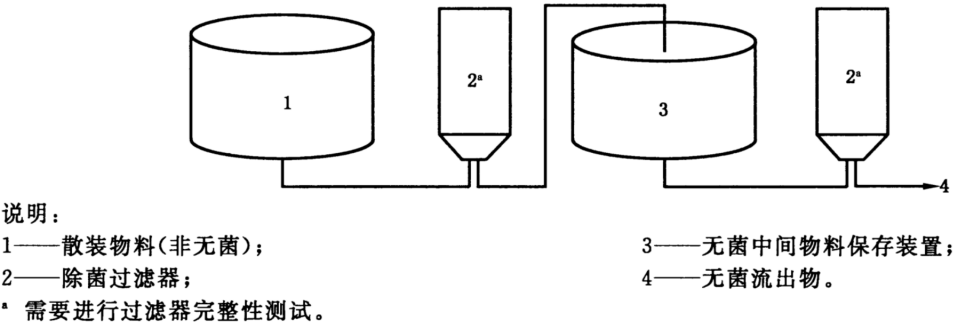


图 A.7 采用带有一个无菌中间物料保存装置的串联过滤的过程

g) 采用并联除菌过滤器的过程,进行分流并通过多个过滤器平均过滤,见图 A.8。这种过滤系统通常用于增加过滤系统的容量或流量——所有的过滤器要求是完整的。

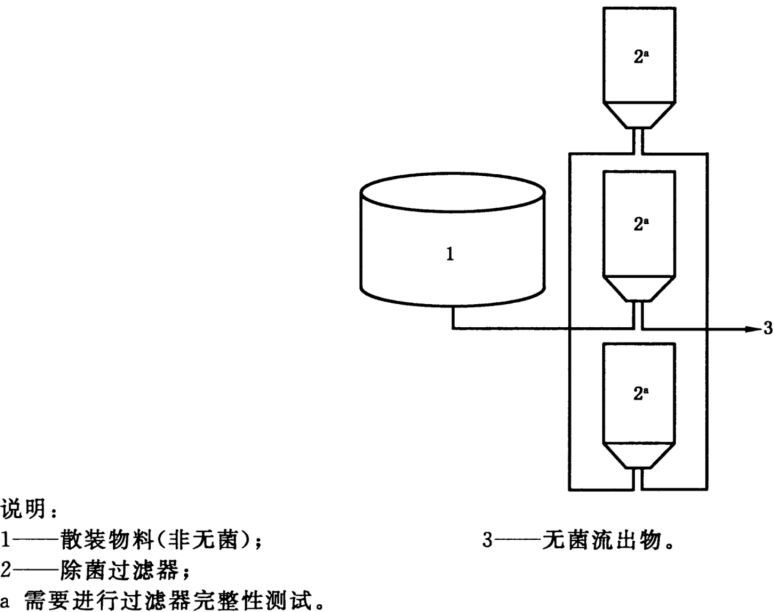


图 A.8 采用并联除菌过滤器的过程

常见过滤系统的例子如图 A.9 和图 A.10 所示。

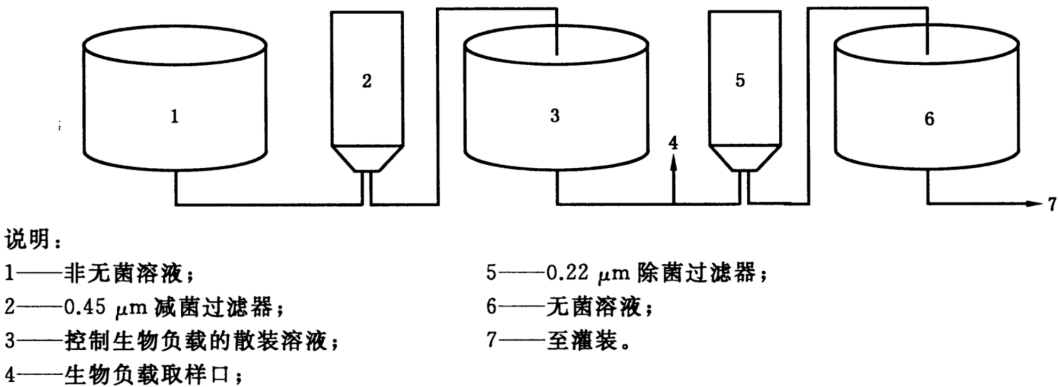


图 A.9 使用减菌过滤器过滤非无菌流体，然后使用可选的生物负载控制的储罐、生物负载取样口，之后是除菌过滤器

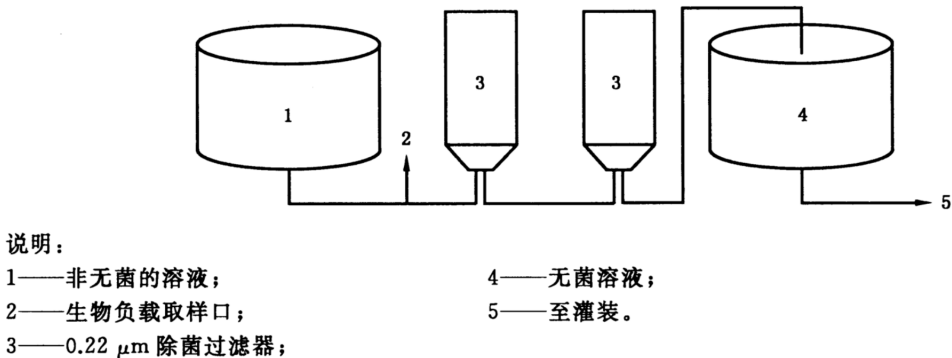


图 A.10 多个过滤器串联配置，用于控制生物负载和微粒或冗余除菌过滤

- A.6.2.3 不提供指南。
- A.6.2.4 不提供指南。
- A.6.2.5 不提供指南。
- A.6.2.6 不提供指南。

A.6.3 过程特性确定

不提供指南。

A.6.4 设备特性确定

- A.6.4.1 不提供指南。
- A.6.4.2 不提供指南。
- A.6.4.3 不提供指南。
- A.6.4.4 不提供指南。
- A.6.4.5 提供一份对 6.4.5 的指南。
- A.6.4.6 不提供指南。

A.7 流体定义

A.7.1 总则

- A.7.1.1 不提供指南。

A.7.1.2 重要的是要除菌的流体是一致的,并且在规定的范围内从一批次到另一批次都是可重复的。基于这个假设对给定流体进行过滤确认。由此确定了适合常规生产的流量、加工时间等,用于常规生产时的设置。

A.7.1.3 不提供指南。

A.7.1.4 不提供指南。

A.7.1.5 不提供指南。

A.7.1.6 不提供指南。

A.7.2 微生物质量

A.7.2.1 应检查原料和中间体(如适用)的生物负载数据和待除菌的流体,以确定在除菌过滤之前通常存在于流体中的生物负载的特征和水平。该检查应包括:

- a) 评估构成流体或原材料的生物负载的微生物是否比用于确定除菌级过滤器微生物截留能力的标准测试微生物要小,以及
- b) 其中生物负载微生物小于用于确定除菌级过滤器微生物截留能力的标准测试微生物时,评估生物负载微生物在受控操作条件下通过一个或多个除菌级过滤器的风险。

应证明该系统对生物负载控制的有效性。

A.7.2.2 不提供指南。

A.8 过程定义

A.8.1 总则

不提供指南。

A.8.2 过滤器定义和特性确定

A.8.2.1 总则

过滤器制造商通常会根据适用的药典方法公布测试结果,以对过滤器进行鉴定。过滤器制造商通常执行的测试包括:

- a) 在水或含盐乳糖肉汤中与完整性测试相关的细菌截留;
- b) 化学相容性和对过滤器完整性的影响;
- c) 可提取物;
- d) 灭菌方法和对过滤器完整性的影响;
- e) 在水或溶剂中的完整性测试;
- f) 毒性试验;
- g) 颗粒物质;
- h) 非纤维释放;
- i) TOC 和电导率。

A.8.2.2 过滤器和流体的兼容性

除菌过滤易受过滤器的不均匀性、过滤介质的化学侵蚀、配置中的机械缺陷、过压、过滤设备的非无菌性和过度的生物负载负荷的影响。过滤器有不同的尺寸、配置和滤膜化学性能。

A.8.2.3 过滤器使用

A.8.2.3.1 不提供指南。

A.8.2.3.2 提供一份对 8.2.3.2 的通用指南。

用于气体的除菌过滤或排气目的的疏水除菌级过滤器在批次或作业之间进行蒸汽灭菌后,经常被重复使用。

液体除菌级过滤器一般用于单批使用或灵活使用(如过滤器可连续使用多批),然而,有些可能会被提供多次重复使用(在分批次之间对过滤器进行清洁和再灭菌)。除非经过适当的清洗和灭菌,可浸出物和吸收物得到确认,否则不应将过滤器用于化学性质不同的流体。

通常不建议重复使用除菌级过滤器,因为在除菌过滤过程的最后一步使用该过滤器来生产无菌滤液。在挑战性液体生物负载较低的情况下,以及在以下情况下,可以认为除菌级过滤器的再利用是适当的:

- a) 不同批次的相同流体被过滤时,以及
- b) 过滤的流体总量不会影响过滤器的容量时。

注 1: 监管机构不禁止液体除菌级过滤器的再利用,但是,由于除菌过滤过程的关键性质,他们一般不提倡无菌处理的做法。重复使用的额外复杂性可能带来合规风险,这可能需要额外的监管审查。

注 2: 在除菌过滤步骤之前,除菌级过滤器可用于过程中的颗粒或生物负载控制。在这种情况下,来自生物负载控制过滤器的滤液不被认为是无菌的。

例如,当过滤器包装说明除菌级过滤器可以经受 25 次 121 °C 20 min 蒸汽灭菌周期时,应谨慎行事。该声明不应自动解释为意味着过滤器可以重复灭菌,并可重复使用多达 25 次来除菌液体。本声明可能仅涉及过滤器的稳定性,即在聚合物降解成为问题之前,过滤器能够安全承受的灭菌周期次数的安全范围。当可能需要重复灭菌时,过滤器处理信息对产品制造商很重要,但是,不应简单地将其外推到重复再灭菌和过滤器重复使用中。

提供一份对 8.2.3.2b) 的指南,如下:

确认和鉴定研究表明,在过滤过程中对给定流体的过滤器重复使用不会影响除菌过滤器的性能或滤液质量,应考虑以下因素,但不限于以下因素:

- a) 任何来自过滤器用户过程的重复使用对过滤器的影响,例如暴露于多个过滤、冲洗、清洁、漂洗、干燥和灭菌过程中。
- b) 重复使用过滤器的储存条件,包括立即使用后的和灭菌后重复使用前。
- c) 来自使用过的过滤器的污染或清洗剂残留的浸出物质。这应该包括细菌内毒素的潜在污染,这是由于细菌细胞从一个批次的生物负载到另一个批次的分解。

应在重复使用的范围内对已暴露于实际生产条件(包括最差过程条件)的过滤器进行细菌截留确认研究。这些研究是必要的,因为在没有细菌截留研究的情况下,使用后完整性测试不足以确定多次重复使用是否会对除菌过滤器的截留能力产生不利影响。

A.8.3 过滤过程定义

不提供指南。

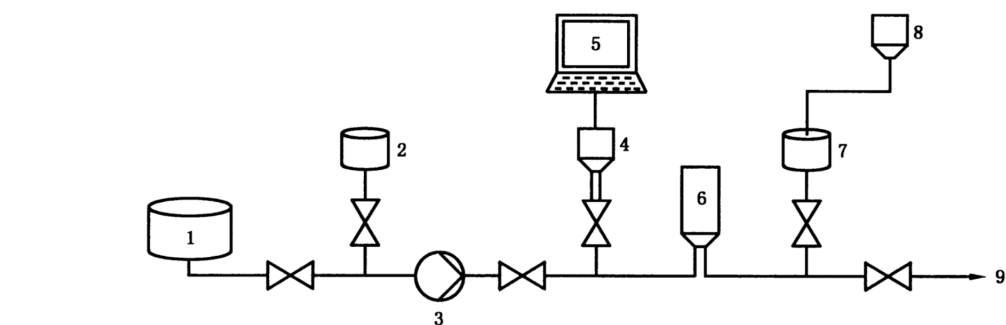
A.8.4 完整性测试过程定义

A.8.4.1 不提供指南。

A.8.4.2 过滤前的完整性测试可能会被忽略。

- a) 如果使用完整性测试失败,滤液将被自动拒绝;
- b) 过程风险评估允许再过滤。

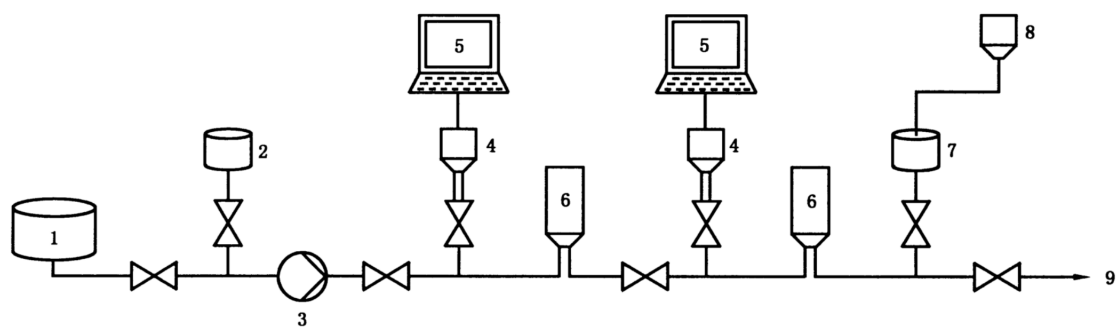
图 A.11 和图 A.12 是为保持系统无菌而设计的除菌后使用前的完整性测试方法的示例。



说明：

- | | |
|------------------|------------------|
| 1——产品； | 6——0.2 μm 产品过滤器； |
| 2——润湿/冲洗液； | 7——湿润和冲洗生物容器； |
| 3——泵； | 8——0.2 μm 气体过滤器； |
| 4——0.2 μm 气体过滤器； | 9——无菌连接器。 |
| 5——完整性测试仪； | |

图 A.11 使用过滤器前对预灭菌的一次性系统中的单个 0.2 μm 过滤器进行完整性测试的典型设备



说明：

- | | |
|------------------|------------------|
| 1——产品； | 6——0.2 μm 产品过滤器； |
| 2——润湿/冲洗液； | 7——湿润和冲洗生物容器； |
| 3——泵； | 8——0.2 μm 气体过滤器； |
| 4——0.2 μm 气体过滤器； | 9——无菌连接器。 |
| 5——完整性测试仪； | |

图 A.12 使用过滤器前对预灭菌的一次性系统中的两个 0.2 μm 过滤器进行完整性测试的典型设备

A.8.4.3 不提供指南。

A.8.4.4 不提供指南。

A.8.4.5 不提供指南。

A.8.4.6 不提供指南。

A.9 确认

A.9.1 总则

不提供指南。

A.9.2 液体除菌过滤器流体特定微生物截留确认

A.9.2.1 总则

A.9.2.1.1 不提供指南。

A.9.2.1.2 本部分以前的版本所要求测试的一个过滤器的完整性测试结果应在制造商的物理完整性测试参数限制的 10% 之内。随着过滤器制造的改进,在所有情况下,可能无法再从完整性测试参数中获取超过 40% 的过滤器。

A.9.2.1.3 不提供指南。

A.9.2.1.4 不提供指南。

A.9.2.1.5 不提供指南。

A.9.2.2 测试生物体

A.9.2.2.1 不提供指南。

A.9.2.2.2 不提供指南。

A.9.2.2.3 在培养缺陷短波单胞菌时,培养条件可能会导致尺寸减小和更大的过滤器渗透。

通常对环境监测、原料和预过滤生物负载分离物进行审查,以识别设施中的小生物和原料。在适当的情况下,将分离物在待过滤的流体中筛分,并与缺陷短波单胞菌进行比较。

使用不在自消毒条件下操作的系统中的水可能会导致小型生物的存在。

A.9.2.2.4 不提供指南。

A.9.2.2.5 不提供指南。

A.9.2.2.6 在 TSB 中生长的莱氏无胆甾原体可能导致非常小的细胞百分比的明显增加,但是这些细胞的渗透性可能低于在其他条件下生长的细胞。补充 10% 马血清的生长培养基可能会产生更多的穿透细胞(不一定是最小的细胞)。

A.9.2.2.7 不提供指南。

A.9.2.2.8 不提供指南。

A.9.2.2.9 不提供指南。

A.9.2.2.10 不提供指南。

A.9.3 液体除菌过滤器完整性试验的确认

不提供指南。

A.9.4 过滤器与过程流体相互作用的确认

不提供指南。

A.9.5 过滤系统灭菌确认

A.9.5.1 考虑除菌级过滤器的灭菌过程应包括过程可能对过滤器或过滤系统造成损害,例如,在线蒸汽灭菌用于消除或减少无菌连接,然而,由于在高温下通过过滤器的动态流动,可能存在损坏过滤膜的风险。在静态过程中,例如辐射灭菌或蒸汽灭菌器中的湿热灭菌,对过滤膜造成物理损坏的风险较小,但是,使用这些过程可能需要使用更多的无菌连接。

A.9.5.2 不提供指南。

A.9.6 气体除菌过滤器流体特定微生物截留确认

A.9.6.1 总则

气体过滤器用于无菌处理以排出无菌处理罐的呼吸,高压灭菌器和冷冻干燥器的真空破坏,氧气敏

感产品的氮气层和吹灌封设备。

A.9.6.2 气溶胶截留

流体或气溶胶挑战可用于鉴定气体过滤器的截留能力。液体细菌挑战代表最差条件,因为液体中的截留效率远低于气体。相反,在气体中提高效率,即使提供使用条件的细菌气溶胶挑战也不如液体挑战严格。

A.9.6.3 物理完整性测试的确认

不提供指南。

A.9.6.4 兼容性和使用寿命

不提供指南。

A.9.6.5 确认用于气体过滤系统的灭菌

不提供指南。

A.10 常规监测和控制

不提供指南。

A.11 除菌过滤产品放行

不提供指南。

A.12 保持过程有效性

A.12.1 总则

不提供指南。

A.12.2 重新校准

不提供指南。

A.12.3 设备维护

不提供指南。

A.12.4 再鉴定

不提供指南。

A.12.5 变更评估

如果要过滤的流体发生变更(例如原材料的变更、化学成分、浓度、黏度、加工条件的变更),有必要对变更进行评估,看它是否会对除菌级过滤器的性能产生不利影响,或它是否可能使现有的过滤器确认研究无效。

参 考 文 献

- [1] GB/T 16886.12—2017 医疗器械的生物学评估 第12部分:样品制备与参照材料
- [2] GB/T 19973.1—2015 医疗器械的灭菌 微生物学方法 第1部分:产品上微生物总数的测定
- [3] YY/T 0567.3—2011 医疗保健产品的无菌加工 第3部分:冻干法
- [4] YY/T 0567.4—2011 医疗保健产品的无菌加工 第4部分:在线清洗技术
- [5] YY/T 0567.6—2011 医疗保健产品的无菌加工 第6部分:隔离器系统
- [6] YY/T 0567.7—2016 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
- [7] ISO/IEC 90003 Software engineering—Guidelines for the application of ISO 9001:2008 to computer software
- [8] Lee S-H, Lee S-S, Kim C-W Changes in the Cell Size of *Brevundimonas diminuta* Using Different Growth Agitation Rates. PDA J. Pharm. Sci. Technol. 2002, 56 pp. 99-108.
- [9] Parenteral Drug Association. PDA Technical Report No. 75 (TR 75) Consensus Method for Rating 0.1 μm Mycoplasma Reduction Filters, 2016.
-