



中华人民共和国医药行业标准

YY/T 0567.1—2005/ISO 13408-1:1998

医疗产品的无菌加工 第1部分:通用要求

Aseptic processing of health care products—
Part 1: General requirements

(ISO 13408-1:1998, IDT)

2005-04-05 发布

2006-01-01 实施

国家食品药品监督管理局 发布

目 次

前言	III
引言	IV
1 范围	1
2 术语和定义	1
3 质量管理体系	4
4 人员	5
5 设施设计	6
6 无菌加工区(APA)	6
7 无菌加工区以外的辅助区	7
8 环境空气系统及其控制	7
9 更衣	8
10 无菌加工区的清洁和消毒	8
11 设备、公用设施的鉴定和过程确认	9
12 传递至无菌区的材料和设备	9
13 加工时间	10
14 环境监视规程	10
15 警戒线和措施线	11
16 调查和报告	11
17 培养基模拟灌装(过程模拟试验)	12
18 成品无菌检验	17
19 在线蒸汽灭菌	18
20 过程过滤	18
21 冻干	19
附录 A (资料性附录) 给定数量培养基模拟灌装单元的污染率计算的推导	22
附录 B (资料性附录) 参考文献	24

前 言

YY/T 0567.1 等同采用 ISO 13408-1:1998《医疗产品的无菌加工——第1部分：通用要求》。

YY/T 0567 的总标题为《医疗产品的无菌加工》，由下列部分组成：

——第1部分：通用要求；

——第2部分：过滤。

本部分附录 A 和附录 B 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产品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：王延伟、吴平、顾其胜、王文斌、万敏。

引 言

标示“无菌”的医疗产品必须用适当的和确认过的方法生产。ISO/TC 198 已制定了用于医疗产品最终灭菌的系列标准,如:辐射灭菌(ISO 11137)、湿热灭菌(ISO 11134)、液体化学灭菌剂灭菌(ISO 14160)和环氧乙烷灭菌(ISO 11135)。当一种医疗产品要求无菌却又不能进行最终灭菌时,无菌加工过程为之提供了另一种选择。无菌加工适用于以下两种确定的情形:

- a) 溶液的无菌制备和灌装;
- b) 不能在其容器内进行最终灭菌的固体产品的无菌处理、传输和包装。

对于直接与无菌灌装产品接触的所有产品部件或组件,在无菌加工之前需要进行预灭菌。产品则是在微生物和微粒水平保持在规定水平和人员干预最小的受控区域内进行加工。

无菌加工是一个要求严格的过程。生产厂使用确认过的体系、经适当培训的人员、受控的环境以及完整的文件化加工过程,确保最终产品无菌。

最终灭菌采用已知致死力的过程进行灭菌,而无菌加工的无菌保证只能通过与该过程所相关的设施、设备和人员等因素来推断。还宜保留产品的开发数据,以用来支持无菌生产后的容器和(或)密封系统对无菌状态的保持性。

无菌加工中需要考虑的主要要素包括:

- a) 人员的培训;
- b) 厂房、设备和设施的布局和规范;
- c) 微粒和微生物环境监测规程;
- d) 水、蒸汽、空气及其他过程用气系统;
- e) 生产操作的描述和步骤,包括:人员、材料、物流、溶液制备和相关接受准则;
- f) 灭菌过程的使用和确认,包括消毒;
- g) 培养基模拟灌装和容器/密闭系统的确认方法和数据要求;
- h) 接受准则、调查评审和放行/拒收判定的操作准则。

医疗产品的无菌加工

第 1 部分:通用要求

1 范围

YY/T 0567 本部分规定了用于无菌加工医疗产品确认和控制的过程、规程和程序的通用要求和指南。

本部分包括了无菌加工的总体要求和指南。

注: YY/T 0567 的其他部分将涉及无菌加工的具体方面,包括有关过滤、冻干、在线灭菌、在线清洗、隔离技术和固体医疗器械的各种具体过程和方法的详细信息。

2 术语和定义

下列术语和定义适用于 YY/T 0567 的本部分。

2.1

措施线 action level

〈环境监视〉所建立的微生物或微粒水平,如果超出,需要立即采取跟踪和纠正措施

2.2

措施线 action level

〈培养基模拟灌装〉所建立的阳性培养基模拟灌装单元的水平或数量,如果超出,需要调查原因并确定纠正措施

2.3

警戒线 alert lever

〈环境监视〉所建立的微生物或微粒水平,该水平为正常加工的潜在偏离给出了早期预警,达到这一水平,需要进行跟踪调查,但不一定要采取纠正措施

2.4

警戒线 alert lever

〈培养基模拟灌装〉所建立的阳性培养基模拟灌装单元的水平或数量,达到这一水平,需要对原因进行调查,但不一定要采取纠正措施

2.5

无菌灌装 aseptic filling

将预先灭菌的产品灌入和(或)装入无菌容器中并密封的无菌加工部分

2.6

无菌灌装线 aseptic filling line

对产品容器和(或)装置进行无菌灌装的生产结构或布局

注: 无菌灌装线通常以直线的形式排列,用以对产品容器和(或)装置进行灌装,因此称作“线”。

2.7

无菌加工 aseptic processing

在受控的环境中进行产品容器和(或)装置的无菌灌装。该环境的空气供应、材料、设备和人员都得得到控制,使微生物和微粒污染控制到可接受水平

2.8

无菌加工区 aseptic processing area(APA)

用于无菌加工的受控环境。包括不同的区域,通过控制空气供应、材料、设备和人员,使微生物和微粒污染控制到可接受水平

2.9

批生产记录 batch manufacturing record

用以证明一批产品符合产品生产和质量保证规范的过程形成的文件

2.10

生物负载 bioburden

灭菌前医疗产品/包装上/内的活菌总数

2.11

生物负载 bioburden

进入无菌加工区的材料和设备上的活菌总数

2.12

生物指示物 biological indicator

可追溯到公认的标准菌库(culture collection),并已知灭菌抗力的微生物,用于一个灭菌过程的加工和(或)确认

注:微生物通常与载体一同使用,载体用作试验菌的附着物。

2.13

容器构型 container configuration

表示相同构造的容器,与容积无关

注:由于并非所有的无菌加工产品均可最终灌装到一个容器内,所以本部分还使用“产品/容器构型”这样的表述。

2.14

关键加工区 critical processing zone

无菌加工区域的产品和产品接触表面暴露于外界的地方

注:在关键加工区中进行的无菌操作可包括无菌连接、灌装、加塞和闭合的操作。

2.15

关键表面 critical surface

在关键加工区内,接近无菌操作并能对产品带来潜在风险的表面

2.16

压差 differential air pressure

房间或区域间/内的压力差

2.17

消毒剂 disinfectant

能灭活有生长能力的微生物,但不一定能灭活高抗力孢子的化学或物理介质

2.18

沉降菌 environmental flora

浮游菌 environmental isolate

存在于加工或生产环境中中和(或)能从其中分离出来的微生物

2.19

气体过滤器 gas filter

放置于压缩气体管路上的多孔材料,用于去除直接或间接接触产品的气流中的不可见和(或)可见微粒物质

2.20

医疗产品 health care product

包括医疗器械、医药产品(药品和生物制品)和体外诊断用品

2.21

高效微粒空气过滤器 high efficiency particulate air filter

HEPA 过滤器 HEPA filter

对热生成 $0.3\ \mu\text{m}$ 的 DOP 或特定的气溶胶粒子至少有 99.97% 的收集效率(即:最大粒子透过率为 0.03%)的过滤器

2.22

层流 laminar air flow

平行于空气流动方向的匀速气流

注:层流通常用于柜室和通风橱。

比较:单向流(2.33)

2.23

培养基模拟灌装 media fill

使用微生物生长媒介评价一个无菌加工过程的方法

注:培养基模拟灌装可理解为与生产模拟试验、模拟产品灌装、模拟灌装操作、营养肉汤试验以及营养肉汤灌装等同义。

2.24

其他加工区 other processing zone

关键加工区以外的加工区,在此区域内医疗产品不会暴露在环境中

注:这些区域包括对封装容器内的已灭菌组件、容器和未分装产品进行周转、运输和贮存区域,高压灭菌器卸料区域以及接近关键区域的加工房间。

2.25

产品接触表面 product contact surface

与已灭菌产品或容器/密封件接触的表面

2.26

产品除菌过滤器 product sterilizing filter

额定孔径小于或等于 $0.22\ \mu\text{m}$ 的多孔材料,在规定的挑战性试验和条件下,能截留规定数量的微生物

2.27

鉴定 qualification

设备和(或)过程在批准用于生产之前,医疗产品生产厂用来确保其可靠性和可行性的形成文件的科学过程

注:设备和(或)过程的鉴定通常包括安装鉴定、运行鉴定和性能鉴定。

2.27.1

安装鉴定 installation qualification

用以证实被试验的单元或过程符合所有相关设计准则和安全标准、并被校准的过程

2.27.2

运行鉴定 operational qualification

用于证实设备和(或)过程的功能符合预期要求、设备拥有操作程序、从事设备安装、运行和维护的人员已得到培训的检验

2.27.3

性能鉴定 performance qualification

对系统进行挑战试验以证实系统的有效性和重现性

2.28

班次 shift

计划的工作或生产周期,通常少于12 h,由特定的一组工人操作

2.29

无菌 sterile

无存活微生物的状态

注:现实中无法证实没有微生物存在这种绝对的说法。

比较:灭菌(2.30)

2.30

灭菌 sterilization

用以使产品上无存活微生物的确认过的过程

注:在一个灭菌过程中存活微生物的数量可用概率表示。概率可减少到很低,但不可能到零。

2.31

无菌加工区外的辅助区 support area outside APA

既不是在无菌加工区内,也不是关键加工区或其他加工区的环境控制区域

2.32

最终灭菌 terminal sterilization

产品在其最终容器内被灭菌的过程,在此过程中可进行定量微生物杀灭率的测量和评价

2.33

单向流 unidirectional air flow

单一方向流动的气流,可能包含平行于空气流动方向的匀速气流

比较:层流(2.22)

2.34

通气过滤器 vent filter

进出密闭容器的气体通道内能够去除可见和不可见粒子的多孔材料

3 质量管理体系

应执行适用于操作特性的质量管理体系,确保影响无菌加工的所有活动得到控制。除非采用国家、地区或国际的生产质量管理规范(如:世界卫生组织 GMPs),否则质量管理体系应符合 GB/T 19001 的要求。

注1: GB/T 19001 中给出了质量管理体系的要求。

注2: 除产品、组件和过程规范以外,质量管理体系还可包括以下各项的书面程序和规范:

- a) 无菌加工区(APA)内的环境条件;
- b) 无菌加工区的清洁和消毒;
- c) 产品、设备和容器/密闭系统的灭菌;
- d) 未分装产品的无菌加工,如:冻干、无菌结晶、粉末干燥等;
- e) 无菌加工区或关键加工区物料的进入;
- f) 员工更衣规范;
- g) 过程检验和评价;
- h) 操作人员和技术人员的培训;
- i) 更改控制规范;
- j) 确认。

4 人员

4.1 人员管理

4.1.1 应建立和执行形成文件的无菌加工操作程序,人员培训程序和人员执行规定准则的评定程序。

4.1.2 应在确定的时间间隔内评价这些规定程序的有效性。

4.1.3 应如 4.2 所规定,应对需有资格进入无菌加工区的人员的培训进行管理。

4.2 无菌加工区培训的鉴定

4.2.1 如 4.2.2 和 4.2.3 所述,应对所有进入无菌加工区的人员进行培训,合格后颁发证书。宜按照个人职责以及针对其知识水平进行各项规章和工种的培训。

4.2.2 员工培训计划中应包含人员胜任岗位的结论。在无菌加工区工作的所有人员,包括管理人员和维修人员,均应经过以下相关培训:

- a) 个人卫生,如:手清洗和消毒程序;
- b) 有关使用化妆品或戴首饰的规定;
- c) 无菌技术;如:无菌加工区内工作的员工应避免:
 - 1) 不必要的走动和接触关键表面;
 - 2) 能产生粒子或引起空气湍流的不必要的走动和交谈;
 - 3) 跨过敞开的容器和暴露的产品及组件;
 - 4) 阻滞关键表面上方的气流。
- d) 微生物学的基础知识;
- e) 更衣程序(见第 9 章);
- f) 无菌加工区内无菌产品的生产;
- g) 保护产品质量的应急程序,如:HVAC(供热、通风和空气调节)系统发生故障、停电等。

4.2.3 其他人员,包括管理人员和其他 QA/QC 人员,需要临时进入无菌加工区时,应由符合 4.2.2 经过培训的、有资格的人员全程陪同,并应就以下基本要素进行培训:

- a) 个人卫生;
- b) 有关使用化妆品或戴首饰的规定;
- c) 无菌技术的基本要素;
- d) 微生物学的基础知识;
- e) 更衣程序。

若由于受无菌加工区的特殊限制而无法实现时,宜由有经验的员工对上述人员进行密切观察。

4.2.4 应保持培训记录和评价记录。

4.2.5 对于在关键加工区直接从事无菌产品灌装或制造的所有人员,应至少每年参加一次满足 YY/T 0567 本部分要求的培养基模拟灌装的操作。

4.2.6 关键加工区的新工作人员,批准在关键加工区进行操作前,应至少参加一次实际的培养基模拟灌装,或在培训环境下进行等同的无菌操作。

4.2.7 如必要所有人员应按形成文件的程序,以规定频次针对其工作职能和相关质量体系的要素进行再培训。

4.3 普通员工的健康

4.3.1 应报告可能影响无菌工作的人员健康状况,如:发烧、皮肤损伤、普通感冒和腹泻等。

4.3.2 健康状况对无菌工作有影响的人员,应不允许进入关键加工区内,但可在其他区域内安排工作。

注:宜对从事无菌加工操作的个人进行首次的和周期性的体检。

4.4 人员监视

4.4.1 应按规定的微生物监视规程,对经过培训并持证上岗的无菌加工区工作人员进行监视,该监视

规程还包括对其衣服和手套进行微生物学采样。

注：一般操作是对人员使用后的衣服和手套进行微生物学采样。

4.4.2 应将监视规程的结果用来识别趋势，并评价是否需要再进行再培训。

5 设施设计

5.1 设施设计特性

无菌加工区设计中应考虑的布局 and 结构特性包括：

- a) 墙壁、地板和顶棚表面能易清洗，并耐受清洁剂和消毒剂；
- b) 顶棚得到有效密封；
- c) 避免采用能聚集灰尘和干扰空气流动的凸起以及其他水平表面；
- d) 管道和其他公用设施的安装要避免凹槽和其他难清洗的表面；
- e) 有足够大的空间用于更衣、衣服贮存、污染衣处理以及手清洗和消毒；
- f) 用气闸和传递组件、供应物和器具的传递窗将更衣区和准备区与无菌加工区隔开；
- g) 对产品和关键表面有影响的气流形态；
- h) 适当时，采用窗户或其他方式观察无菌程序；
- i) 适宜压差的维持和监视；
- j) 避免气闸各门同时开启的系统；
- k) 温度、相对湿度(必要时)都保持在规定的允差范围内，并尽可能对其进行持续监视；
- l) 无菌加工区内的设备布局使设施的操作者和维护人员靠近敞开的容器或产品的机会为最小；
- m) 需要操作者频繁操作或频繁维修的设备，其位置要远离关键加工区；
- n) 潜在的交叉污染源。

注1：宜对生产设施中无菌加工区相对于其他区域的位置给予全面的考虑，对确定其位置的理由宜形成文件。

注2：在多功能设施中，无菌加工区宜远离频繁往来区(材料、设备和人员)或用实物屏障进行隔离。

注3：当无菌加工区中加工致敏剂、毒性材料或其他有害材料时，宜考虑设计适当的设施。

5.2 设施设计评审

5.2.1 应执行设施设计的评审规程并形成文件，证实设施设计符合产品的特定要求。当引入新的生产过程或产品类型时，也应进行设施设计评审。

5.2.2 应对现有的设施按这一要求进行回顾性地评审。

5.3 物流

无菌加工设施应设计成便于控制组件和材料的流向，以便：

- a) 保持关键加工区不受微生物污染；
- b) 将来自无菌加工区外部的污染降至最低，并消除此种污染，使其不能到达关键加工区；
- c) 防止洁净物品与非洁净物品混淆。

6 无菌加工区(APA)

6.1 总则

注：无菌加工区由若干个需要分离和控制的区域组成，各区域的空气质量规范取决于所进行的操作的性质。这些区域是指关键加工区和其他加工区。

6.1.1 无菌加工区应是一个能将微生物和微粒污染保持在规定的范围之内的受控环境。

6.1.2 应只限符合4.2要求的、有资格的人员进入无菌加工区。

6.1.3 应使关键加工区和无菌加工区内保持足够的单向流和(或)正压差，防止受到邻近区域的污染。

6.1.4 应建立、执行和保持环境监测规程，并形成文件(见第14章)。

6.2 关键加工区

6.2.1 应对关键加工区进行识别，并应对微生物和全部微粒的规范形成文件。

6.2.2 应采取适当的测量方法,将已灭菌物品、材料或环境的潜在污染降至最低。

6.2.3 关键加工区在运行状态下进行测量时,每立方米空气中含有的直径等于或大于 $0.5\ \mu\text{m}$ 粒子的数量应少于 3 500 个。

注 1: 这一空气质量通常在现行的、通用的国家和国际空气质量标准中被称作 A 级、M3.5 级或 100 级。

注 2: 宜在操作过程中对关键加工区进行有效监视,从而识别环境数据的变化趋势。

注 3: 由于在灌装过程中,产品自身产生的粒子或液体飞溅的影响,在灌装点处可能无法证实微粒的水平是否符合标准的规定。

6.2.4 应对关键加工区存在的微生物,即:沉降菌/浮游菌(14.3.1.1)和尘埃粒子(14.4),进行常规的监视。

6.3 其他加工区

6.3.1 应对其他加工区进行识别,并应对微生物和全部微粒的规范形成文件。

6.3.2 应采取适当的测量方法,将已灭菌物品、材料或环境的潜在污染降至最低。

6.3.3 其他加工区在运行状态下进行测量时,每立方米空气中含有的直径等于或大于 $0.5\ \mu\text{m}$ 粒子的数量应少于 350 000 个。

注 1: 这一空气质量通常在现有的、通用的国家和国际空气质量标准中被称作 B 级、M5.5 级或 10 000 级。

6.3.4 应对其他加工区存在的微生物,即:沉降菌/浮游菌(14.3.1.1)和尘埃粒子(14.4),进行常规的监视。

7 无菌加工区以外的辅助区

7.1 辅助区在运行条件下进行测量时,每立方米空气中含有的直径等于或大于 $0.5\ \mu\text{m}$ 粒子的数量应小于 3 500 000 个。

注 1: 这一空气质量通常在现有的、通用的国家和国际空气质量标准中被称作 C/D 级、M6.5 级或 100 000 级。

注 2: 该区域消毒和环境监视的频率可少于加工区。

7.2 应对辅助区存在的微生物,即:沉降菌/浮游菌,进行常规的监视。

8 环境空气系统及其控制

注: 环境空气系统及其控制程的基本要素宜考虑无菌加工设施的正确设计和控制,包括:相对湿度、温度、空气速率、HEPA 过滤、气流的方向和房间与房间之间的压差。

8.1 温度和湿度

8.1.1 由于温度和湿度(必要时)水平对无菌技术和潜在污染水平有直接影响,应对其进行规定、控制、保持和监视,以确保在保持产品品质的同时使员工感到舒适。

8.1.2 上述要求应能满足所有的操作人员以及所有运行的设备。

8.2 空气

8.2.1 应规定、控制和监视不同区域间的压差。

8.2.2 所有关键加工区的空气应经过 HEPA 过滤,并具有足够的速率以维持各区间所需的级别。

8.2.3 在规定采用单向流的区域,应在确定的时间间隔内,按照规程对每一个 HEPA 过滤器的气流速率进行监视。

注: 速率的显著降低会增加污染的可能性。

8.2.4 应测定气流形式并形成文件,证实气流适用于运行的过程,并应调查空气流过时造成湍流的影响。

8.3 HEPA 过滤器的完整性

8.3.1 证明

HEPA 过滤器应附有供应商的过滤效率的证明。

8.3.2 首次检验和周期性检验

8.3.2.1 安装时,应用适宜的方法进行过滤器的完整性检验。

8.3.2.2 当使用 HEPA 过滤器保持环境条件时,应对设施内的过滤器进行完整性检验,并通过适宜的检验(如:石蜡油,化学气溶胶如 DOP 等)测量后证实。

8.3.2.3 应在规定时间间隔内,检验流经过滤器的气流速率。

8.3.2.4 当采用改变了的气流结构时,应对气流形式进行重新确认。

8.3.2.5 当发生可能影响过滤器完整性的现象或情况时,或者根据环境监视结果,认为过滤器的完整性可能已经受到损害时,应按照形成文件的程序对过滤器进行检验。

8.3.3 过滤器失效

8.3.3.1 在过滤器失效的情况下,应进行调查并形成文件,找出造成失效的可能原因,并应将采取的补救措施形成文件。

8.3.3.2 应按照规定的程序对可能影响产品质量的因素和处置的方法进行管理评审。

9 更衣

9.1 更衣培训

9.1.1 应对员工开展更衣程序的培训,使无菌加工区的外来污染降至最低。

9.1.2 更衣程序培训的有效性应采用微生物学的方法加以验证。

注:也可用粒子总数法表明更衣的有效性。

9.1.3 更衣培训的验证结果应告知员工。

9.2 更衣要求

9.2.1 人员在进入更衣区之前,应穿戴专用工作服和鞋。

注1:人员宜通过有气闸的通道进入更衣区。

注2:人员可在与更衣区毗邻的气闸内更换专用工作服。

9.2.2 辅助区的人员应穿符合该区域微粒要求的外衣。

注:需要时,在气闸内戴上发套和胡须套。还可在专用鞋之外使用一次性的鞋套。

9.2.3 进入无菌加工区的人员应穿经过处理后无活菌以及极少有粒子产生的外衣。

注1:无菌软质护目镜常常戴在无菌帽以外,遮盖眼睛和眉毛。必须注意确保在衣服边缘与人体的接触区(如:腿的下端、手腕和颈部)无可见缝隙和裸露的皮肤。某些洁净室在操作时会要求使用套袖、长筒靴和双层手套,使行动过程中可能产生的缝隙或撕裂性裸露降至最低。

注2:对于已经过微生物污染(见4.4)检验的衣服,在再次清洁前不宜在无菌加工区使用。

9.3 更衣后人员的控制

9.3.1 应执行书面程序,确保人员不会对无菌加工环境造成影响。

9.3.2 应定期检查手套和衣服,以确保合身及其完整性。

9.3.3 在无菌加工区外的辅助区工作的操作者在未执行适当的培训与更衣程序(见4.2)之前,不应进入无菌加工区。

注:无菌加工区内,从事灌装操作的人员在一个班次内不宜与从事其他工种的人员调换。

10 无菌加工区的清洁和消毒

10.1 消毒剂和清洁剂

10.1.1 无菌加工区域应按照书面程序定期进行清洁和消毒。

10.1.2 应只使用经过确认和批准的清洁剂和消毒剂。

10.1.3 消毒剂和清洁剂应无微生物污染。

10.1.4 应制定和保持清洁和消毒记录。

10.1.5 程序应包括:使用经批准的试剂、清洁进程、消毒方法、消毒后的清洁(需要时)、员工安全防护

措施以及清洁剂的保管和贮存。

10.1.6 应对残留在产品表面的消毒剂和清洁剂的去除进行确认。

10.1.7 消毒剂应有明确的失效期。

注1：盛装消毒剂的容器宜彻底清洗，必要时，在再次使用前进行灭菌。

注2：贮存和使用宜按照生产厂的说明书。

注3：在选择使用消毒剂和消毒程序时，宜考虑有关人员安全的国家法规的要求。

注4：由于沉降菌/浮游菌的潜在变化，宜考虑交替和轮换使用消毒剂。

注5：如果环境监测表明有芽孢型微生物、霉菌和真菌存在时，则必须使用能杀灭芽孢的试剂。

注6：在无菌加工区内使用的消毒剂和清洁剂容器以及其他清洁设备宜专门存放。

10.2 消毒程序的确认

10.2.1 作为过程确认的一部分，消毒程序的有效性及其频次应得到确认。

10.2.2 每一设施的现场应有消毒剂使用的评价、批准和控制程序。

注：消毒剂功效的评价宜考虑相对于常规环境监测中表面恢复的微生物种类和数量的减少。

10.3 清洁和消毒有效性的监视

10.3.1 作为总的环境监视规程的一部分，清洁和消毒的有效性应得到确定。

10.3.2 当遇到或持续得到异常的微生物结果时，应进行研究、识别其污染源并形成文件。

11 设备、公用设施的鉴定和过程确认

11.1 总则

11.1.1 应对无菌加工区中所使用的影响产品无菌状态或产品性质的所有过程进行确认。

11.1.2 所有关键设备的操作程序应放在设备现场。

11.2 加工设备的鉴定

诸如灭菌器、部件清洗机、过滤器、灌装机、加塞设备、封口机和冻干机等加工设备应确保适合于其预期用途。

11.3 与产品接触的设备表面灭菌的确认

11.3.1 与产品接触的设备表面应经过灭菌处理。

11.3.2 用于上述设备表面的灭菌过程应经过确认。

11.4 与过程相关的公用设施的确认

应对与过程相关的公用设施，如纯水系统、注射用水系统、医用压缩空气（和（或）其他气体）系统、清洗或注射用水蒸气系统以及在线清洗/在线灭菌系统进行确认，使适用于其预期使用。

12 传递至无菌区的材料和设备

12.1 灭菌

应对无菌过程中每一灭菌部件或材料所用的灭菌过程分别进行确认。

12.2 气体

12.2.1 应对接触产品、容器、塞或产品接触表面的所有压缩空气进行灭菌。

12.2.2 应控制压缩空气中的水分和油污染。

12.3 生物负载

应对通过部件和器具带入无菌加工区中的生物负载周期性地检测其对于灭菌方式的特性和抗力。

12.4 除热原

当采用除热原的过程时，应有数据证实使用该过程能去除部件或产品上所存在的更多的内毒素。

注1：宜能提供数据证实进行除热原处理之前已知晓材料上内毒素的数量。

注2：塑料医疗器械和（或）容器可通过水冲洗过程、和（或）灌装前高温高压和（或）挤出成型的方式除热原。以上各项宜在清洗完成后尽快进行灭菌，防止内毒素污染。

注3：封口胶塞可在最终蒸汽灭菌前，通过反复的清洗和冲洗除热原。

13 加工时间

13.1 应控制未分装溶液的配制，以便防止其微生物和内毒素数量的潜在增加（这在未分装溶液除菌过滤之前都可能会发生）。

注：溶液宜在辅助区（见7.1）的密闭筒内配制，尤其是过滤前需要贮存的溶液。

13.2 产品过滤和灌装操作的总时间，以及过滤后、灌装前的保持时间均应限定在规定的最大限度内。

注：部件清洗和灭菌之间的占用时间宜尽量短，并限定在一个规定的最大时间内。

13.3 对于传递至无菌区的物料和器具，其处置和加工的操作程序应形成书面文件。

14 环境监视规程

注：环境监视规程作为一个确定的、文件化的规程，用于加工区、生产区内尘埃粒子和微生物的常规监视，并包括措施线超标时的纠正措施计划。

14.1 程序

14.1.1 描述环境监视规程的程序应得到建立、形成文件和保持。

14.1.2 程序应描述：

- a) 监视频次；
- b) 监视类型；
- c) 监视点；
- d) 警戒线和措施线；和
- e) 当超过规范要求时采取的措施。

14.2 采样

14.2.1 加工区和采样频次

14.2.1.1 应在灌装操作过程中和（或）灌装操作全部完成后立即对关键加工区内与产品接触和与材料接触的部位进行监视。

14.2.1.2 关键加工区内的采样应采用对产品造成最小污染风险的方式。

14.2.1.3 应以区域的级别和检验数据为依据，以规定的频次对其他加工区进行监视。

14.2.1.4 应以规定频次对无菌加工区以外的辅助区进行监视，但监视频次可少于加工区。

14.2.1.5 应依据环境监视的历史数据以及产品和过程类型，确定监视不同设施的频次。

14.2.2 采样点

采样点宜与确认活动中使用的各点相一致。

注：每一规程的各采样点宜由生产厂酌情判断，以便反映设施/设备设计参数和过程参数的差异。

14.3 环境微生物监视规程

14.3.1 总则

14.3.1.1 应对无菌加工区的微生物（即：沉降菌/浮游菌）进行常规监视。周期性监视中应包括酵母菌、霉菌和其他微生物的监视方法。

14.3.1.2 应使用确认过的恢复方法和校准过的设备。

14.3.1.3 应在部件和产品所暴露的环境中的位置进行样品采集，如：关键加工区和灌装线处。

14.3.1.4 在操作运行开始后，或长期停机以后，或设施变更以后，应进行微生物和微粒的附加监视。

14.3.1.5 应对于产品、初包装容器或与产品直接接触表面的无菌过滤气体周期性地对微生物的监视。

14.3.2 附加微生物定性

微生物环境监视规程应包括沉降菌/浮游菌的周期性定性，以便进行产品的风险评定。

14.3.3 微生物采样技术

应采取体积采样法和其他采样方法(如:沉降皿、药签和接触皿)进行空气采样,从而评价无菌加工区内的微生物的量。

14.4 环境微粒监视规程

应对由于微粒或环境条件的影响,从而影响了产品质量、人员安全或检验准确性的区域或设备执行微粒监视规程。

15 警戒线和措施线

15.1 警戒线和措施线的设立

应对无菌加工区内所有的采样点设立警戒线和措施线。

注1:警戒线和措施线宜由无菌过程确认获得的结果来确定并与之一致。也可用常规监视中的历史性数据设定警戒线和措施线。

注2:对于关键加工区来说,警戒线和措施线常常采用同一水平。

注3:可依据周期性培养基模拟灌装再评价的结果以及对应的环境监视的数据,对警戒线和措施线进行适当的调整。

15.2 数据评审

应针对已建立的设施的警戒线和措施线,定期对所有环境监视的结果进行评审,并应评定对产品质量的影响。

若环境监视规程的数据已超出规定的范围,则宜采取纠正措施。

15.3 环境监视趋势分析

15.3.1 应以常规数据为基础,进行环境数据的趋势分析。

15.3.2 必要时,应根据数据的趋势进行调查。

16 调查和报告

16.1 调查活动方案

16.1.1 异常情况、长期机械故障或超出措施线时,应对其进行调查。

16.1.2 应有书面的调查程序,该程序并应包含对以下方面进行确定或评审:

- a) 需收集的数据;
- b) 问题的严重性;
- c) 对产品或环境控制的影响;
- d) 产品的隔离;
- e) 环境控制是否已达到要求;
- f) 重复检验;和
- g) 责任人的报告。

16.2 调查检验

应设计调查检验,以找出问题所在,并证实其区域、过程或设备重新得到控制。根据调查的结果,可能需要进行再确认。

16.3 调查报告

16.3.1 调查应形成书面报告。

16.3.2 应对调查报告进行评审,经管理批准后分发到所有与无菌加工操作相关的关键人员。

16.3.3 适当时,调查报告应包括拟要采取的纠正措施以及有关产品处置的建议。

17 培养基模拟灌装(过程模拟试验)

17.1 操作控制

无菌操作的控制和保持依赖于经过良好培训的人员、确定的程序以及设计合理的设备和设施(见引言)。与全面环境监测相结合的培养基模拟灌装对于证实无菌溶液、悬液和粉末的无菌加工的预期功效尤为重要。培养基模拟灌装宜尽可能的模拟实际的无菌过程。

注：一个培养基模拟灌装只代表了一个时间点上包括环境、设备和人员在内的无菌加工系统的能力。自然不能用来保证同一条生产线上其他时段生产出来的产品具有相同水平的微生物质量。然而，通过对全部相关过程(如：环境监测、人员鉴定以及清洁和灭菌循环的确认)的控制和确认，使得产品质量能够保持在该培养基模拟灌装规程所证实的水平上成为可能。

17.2 首次性能鉴定

17.2.1 对于每一条新的无菌灌装线和每一个新的产品/容器构型(原来的性能鉴定对其已不再具有代表性)均应重新进行性能鉴定。

17.2.2 性能鉴定应是在能代表实际产品灌装时的产品/容器构型上进行的培养基模拟灌装研究，代表性准则包括：

- 实际的产品/容器构型代表了该灌装线上其他灌装产品；
- 在大小、灌装、容器开口方式、生产线速度和操作过程等方面可合并为一类的两种产品；
- 被认为是最有机会被污染的最坏状态的产品，如：容器的敞口最大和生产线上速度最慢的产品。

17.2.3 性能鉴定的接受准则应满足表1的要求。

表1 首次性能鉴定培养基模拟灌装的接受准则

产品批量 (单元数量)	培养基模拟灌装的 最小数量	总灌装单元 的最小数量	培养基模拟灌装的警戒线 和需采取的措施	培养基模拟灌装 的措施线
< 500	运行次数≥3， 每次运行不少于灌 装单元的总数。	5 000 ¹⁾²⁾	任一运行过程中有 一个(1)污染单元；调查 原因，增加一次(1)运行； (若附加运行再失败，重 新进行性能鉴定)。	在一次运行中有两个 (2)污染单元，或两次运行 中各有一个(1)污染单元； 终止培养基模拟灌装的鉴 定；调查原因；重新进行首 次培养基模拟灌装鉴定。
≥500~2 999	运行次数≥3， 每次运行不少于灌 装单元的总数。	5 000 ¹⁾	任一运行过程中有 一个(1)污染单元；调查 原因，增加一次(1)运行； (若附加运行再失败，重 新进行性能鉴定)。	在一次运行中有两个 (2)污染单元，或两次运行 中各有一个(1)污染单元； 终止培养基模拟灌装的鉴 定；调查原因；重新进行首 次培养基模拟灌装鉴定。
≥3 000 ³⁾	运行3次，每次 运行至少3 000个单 元数量。	9 000	任一运行过程中有 一个(1)污染单元；调查 原因，增加一次(1)运行； (若附加运行再失败，重 新进行性能鉴定)。	在一次运行中有两个 (2)污染单元，或两次运行 中各有一个(1)污染单元； 终止培养基模拟灌装的鉴 定；调查原因；重新进行首 次培养基模拟灌装鉴定。
1) 由一次运行中灌装单元数可能会少于3 000个，不能直接应用表3；但根据积累的经验，若每次培养基模拟运行均无阳性单元，就表明具有低污染水平。 2) 生产批小，生产批或临床批的灌装频次少的相关考虑见17.2.4。 3) 确定培养基模拟灌装操作中灌装单元的数量时，宜考虑生产过程中经常遇到的干预。见17.2.4和17.5.4。				

17.2.4 运行数量和灌装单元的总数量概括如下。下列 a)、b)、c) 各项的培养基模拟灌装单元数量应至少等于最大产品批量。

- a) 生产批量小于 500 个单元时, 应至少进行 3 次培养基模拟灌装运行, 灌装单元总数量至少为 5 000 个。
- b) 生产批小、生产批或临床批的灌装频次少(< 500 个容器, 每年灌装次数少于四次), 其灌装是在受控环境下经过确定的、合格的生产设备上进行时, 应在灌装前先进行三次培养基模拟灌装。
- c) 生产批量在 500 个单元至 2 999 个单元之间时, 应至少进行 3 次培养基模拟灌装运行, 灌装单元总数量至少为 5 000。
- d) 生产批量大于或等于 3 000 个单元时, 应进行 3 次培养基模拟灌装运行, 每次至少 3 000 个灌装单元, 灌装单元总数量至少为 9 000 个。

注: 每次培养基模拟灌装操作的灌装单元的总数量多于 3 000 个, 可能对于适应过程变量和生产过程中经常遇到的干预是有必要的。

17.3 周期性的性能重新鉴定

17.3.1 对于每一种产品/容器构型和每一条无菌灌装线, 应按计划至少每六个月进行一次培养基模拟灌装的重新鉴定。

17.3.2 对于使用间隔超过六个月的无菌灌装线或产品/容器构型, 应重新鉴定并得到可接受的培养基模拟灌装数据。

17.3.3 当培养基模拟灌装的单元正在培养时, 可以先启动产品的生产, 但在获得可接受的培养基模拟灌装数据之前产品不能放行。

注: 在计划的六个月间隔期还没有到时, 若有设施和设备变更、人员更换、环境检验结果异常或终端产品无菌检测结果异常的情况时, 宜考虑对过程或生产线进行培养基模拟灌装重新鉴定。

17.3.4 重新鉴定的接受准则应满足表 2 中的要求。运行次数以及总灌装单元数量概述如下:

- a) 小生产批量(< 500 个容器), 应按最大批量进行 3 次培养基模拟灌装操作。
- b) 生产批小、生产批或临床批的灌装频次少(< 500 个容器, 每年灌装次数少于四次), 应在生产批灌装前, 进行一次培养基模拟灌装运行, 运行所用灌装单元的数量至少等于生产批量。

注: 在进行培养基模拟灌装前, 宜采取必要的措施, 确保灌装线上抗菌剂残留物被灭活或去除。

- c) 生产批量在 500 个单元至 2 999 个单元之间时, 应按最大批量, 至少进行一次培养基模拟灌装操作。
- d) 产品批量大于 3 000, 应进行一次至少 3 000 单元的培养基模拟灌装操作。

注: 每次培养基模拟灌装操作的灌装单元的总数量多于 3 000 个, 可能对于适应过程变量和生产过程中经常遇到的干预是有必要的。

17.4 首次性能鉴定的重新进行

17.4.1 需要时, 应采用 17.1 中规定的相同程序、方法和接受准则重新进行性能鉴定。

17.4.2 当出现以下情况时, 应重新进行无菌过程或灌装线的性能鉴定:

- a) 超出措施线, 被认定为非偶然原因引起的超出措施线除外;
- b) 生产线长期停机达一个预定的周期, 如: 一年;
- c) 有显著变化时。

注: 宜用形成文件的变化控制程序来识别显著变化, 如:

- 直接与未分装产品或产品/容器接触的设备的变化
- 可影响空气质量或气流的设备或设施的变化
- 生产人员较大范围的变化, 如: 新进人员
- 额外生产班次的启用

表 2 周期性重新鉴定培养基模拟灌装接受准则

产品批量 (单元数量)	培养基模拟灌 装的数量	每次培养基模拟灌 装的最小单元数量	培养基模拟灌装 的警戒线	培养基模拟灌装 的措施线
< 500	≥3 ²⁾	最大批量 ¹⁾	在任一运行过程中 有一个(1)污染单元； 调查原因； 重新进行周期性重 新鉴定	在一次运行中有两个 (2)污染单元； 调查原因； 重新进行表 1 的首次鉴 定
≥500 至 2 999	1	最大批量 ¹⁾	在任一运行过程中 有一个(1)污染单元； 调查原因； 重新进行周期性重 新鉴定	在一次运行中有两个 (2)污染单元； 调查原因； 重新进行表 1 的首次鉴 定
≥3 000 ³⁾	1	3 000	若超过表 3 的警戒 值时,重新进行培养基模 拟灌装操作	见表 3 中的最大措施线 数值
1) 由于任一运行过程中灌装的单元数量少于 3 000 个,因此不能直接应用 95%置信限表;但根据积累的经验,若每次培养基运行均无阳性单元,就表明具有低污染水平。参见表 3。 2) 小批量生产、生产批或临床批的灌装频次少的相关考虑见 17.2.4。 3) 确定培养基模拟灌装操作中灌装单元的数量时,宜考虑生产过程中经常遇到的干预。见 17.2.4 和 17.5.4。				

17.5 培养基模拟灌装程序

17.5.1 应在正常工作阶段的时间每隔数日进行培养基模拟灌装。

17.5.2 应列出可能会在无菌加工过程中发生的、允许和禁止的干预事件的一览表。

17.5.3 应在包括“最差情况”的加工条件下(如:最大允许干预次数、生产线停机的纠正、灌装针/管的修理和更换、在线过滤器的更换以及所用人员的数量等)进行培养基模拟灌装。对于已计划有中断灌装的特殊过程,可能需要调整培养基模拟灌装的持续时间。

17.5.4 培养基模拟灌装操作应持续足够长的时间,以包括实际加工中最常发生的操作。

注:若无菌灌装采用的是多种规格、相同的容器/塞构型时,可选用其中的某一规格用于培养基模拟灌装。培养基模拟灌装中宜采用最大敞口直径的容器和最低生产线速度,这可代表最差情况。然而,有时也将小型容器用来代表最差情况,这是因为小型容器在线运行中缺乏稳定性从而需要更多的人工干预。

17.6 培养基选择和促生长

17.6.1 应在特定的培养基模拟灌装操作结束后,对所用培养基的促生长性进行验证。

17.6.2 应使用与培养基模拟灌装单元相同的培养温度。

17.6.3 培养基模拟灌装操作所选用的培养基,应能促进多类微生物的生长,并能有助于微量微生物(如:每个灌装单元中 100 cfu 以下的菌落形成单位)恢复和生长。

注:宜证实生长促进试验单元的试验菌的生长符合药典的要求。可能情况下,此类试验宜在实际培养基模拟灌装所用容器内进行。

17.7 培养基模拟灌装单元的培养和检查

17.7.1 应在加工过程之后,及培养基培养之前,去除泄漏或损坏的培养基模拟灌装评价单元,并对此去除过程进行记录。

17.7.2 培养基模拟灌装的评价单元应至少培养 14 d。

17.7.3 培养温度应适合于无菌灌装区域内可能存在的微生物的生长要求。

注：可利用环境监测数据识别最适宜的培养温度。常用的培养温度范围为 20℃～25℃和 30℃～35℃，或 28℃～32℃。

17.7.4 培养基模拟灌装单元的贮存或处置，应使培养基能与单元内的所有产品接触表面相接触。

17.7.5 培养阶段全部完成之后，应目测检查培养基模拟灌装容器内是否存在微生物生长。

17.7.6 被污染单元内存在的微生物应得到识别，以便确定可能的污染源。

注 1：在培养的早期阶段（培养 3 d 至 7 d）对各单元进行检查，有助于获得初步的结果显示。

注 2：培养基模拟灌装单元宜在批中按顺序号予以识别，这样有助于识别一个受污染单元被灌装的时间。

17.8 接受准则

17.8.1 总则

在不少于 3 000 个单元的培养基模拟灌装中污染率应不超过 0.1%，置信水平为 95%。

注 1：YY/T 0567 本部分给出了评定培养基模拟灌装中污染概率的统计方法。该污染概率是建立在灌装单元数量基础之上的，而该 95% 的阳性置信上限是从培养基模拟灌装操作中产生的实际阳性单元数得出的。

注 2：虽然 YY/T 0567 本部分规定培养基模拟灌装中的污染率为 0.1%，但生产厂家努力达到更低的污染率。自动化的快速灌装线以及被隔离的灌装线的培养基模拟灌装的污染率宜低于 0.1%。但这比较难以被证实。举例来说，要进行 30 000 个单元的培养基模拟灌装方能证实 0.01% 的污染率。

注 3：低于 500 个单元的批次见 17.2.3 和 17.3.4。

不管是否超出表 3 中的数据，任何受污染单元的污染原因以及恢复出的微生物的可能来源都应得到调查。只要恢复出微生物，不管其数量有多少，如果认定该生产环境或产品有风险，就可认为培养基模拟灌装失败。

17.8.2 接受准则表

17.8.2.1 表 1 给出了一个无菌加工生产线的首次性能鉴定的接受准则。

17.8.2.2 表 2 给出了一个无菌加工生产线的重新性能鉴定的接受准则。

17.8.2.3 表 3 给出了大量培养基模拟灌装单元（即：多于 3 000 个单元的培养基模拟灌装）达到 0.1% 的污染率时的警戒线和措施线。

表 3 中的措施线是基于 0.1% 的污染率水平。该值计算方法为培养基模拟灌装单元的数量除以泊松分布公式计算出的存在阳性的 95% 置信上限。

附录 A 中给出了确定 95% 置信水平（CL）上限和设立 0.1% 措施线的描述和推导信息。附录 A 中还举例给出了给定数量的培养基模拟灌装单元的污染频次的计算方法。

注 1：表 A.2 给出了不同数量的培养基模拟灌装所对应的污染单元的数量信息。表 A.2 用来支持表 3 的数据。

注 2：表 3 和表 A.2 不提倡个别公司通过增加培养基模拟灌装单元的数量，从而允许较大的可接受阳性数的做法。

这些表格只用于证实还没有达到 0.1% 污染率。

不论培养基模拟灌装中恢复的阳性数量有多少，生产厂家有责任调查微生物污染的来源，从而确保无菌生产环境和产品均无被污染的风险。

表 3 用于大量的培养基模拟灌装单元的警戒线和措施线

一次培养基模拟灌装试验中的单元数量	警戒线 ¹⁾ （一次培养基模拟灌装操作中污染的单元数量）	措施线 ²⁾ （一次培养基模拟灌装操作中污染的单元数量）
3 000	不适用	1
4 750	1	2
6 300	1	3
7 760	1	4
9 160	1	5

表 3 (续)

一次培养基模拟灌装试验中的单元数量	警戒线 ¹⁾ (一次培养基模拟灌装操作中污染的单元数量)	措施线 ²⁾ (一次培养基模拟灌装操作中污染的单元数量)
10 520	2	6
11 850	2	7
13 150	3	8
14 440	3	9
15 710	4	10
16 970	4	11
注 1: 对任何恢复出的微生物应调查染菌的原因以及其来源(见 17.8.1)。 注 2: 宜有足够多的单元用于培养基模拟灌装,以便经历生产条件过程中可能发生的大多数的干预和最差状态条件(见 17.5.4)。		
1) 这一警戒线基于选择在 0.05% 污染率。 2) $\geq 0.1\%$ 污染率的置信水平 95%。		

17.9 培养基污染

培养基模拟灌装操作中,设施和设备上培养基的污染不应影响设施和设备的质量或随后使用同种设施和设备加工的产品质量。在培养基被清洗、消毒和灭菌(必要时)之后应妥善处置。

注:清洗、消毒和灭菌方法的确认,宜能证实已清除了培养基模拟灌装过程中可能发生的培养基溢出。

17.10 培养基模拟灌装所需数据

所有的培养基模拟灌装操作应全部形成文件,包括以下信息(适用时)并包括或参引每次培养基模拟灌装操作的记录:

- a) 培养基模拟灌装的日期和时间;
- b) 灌装室的识别;
- c) 容器/塞的形式和规格;
- d) 每一容器的灌装体积;
- e) 灌装速度;
- f) 过滤批号和类别号;
- g) 培养基模拟灌装的形式;
- h) 灌装单元的数量;
- i) 检查时被剔除单元的数量和剔除原因;
- j) 培养单元的数量;
- k) 阳性单元的数量;
- l) 每一组培养单元的培养时间和温度,以及是否任一组单元在培养过程中经受两种不同的温度;
- m) 用来模拟实际灌装生产中全部步骤的程序,可包括例如:模拟冻干过程或瓶内顶空气体的置换;
- n) 在培养基模拟灌装开始阶段和运行中获得的微生物监视数据;
- o) 参加培养基模拟灌装的人员名单;
- p) 从灌装容器上取出培养基的促生长结果;
- q) 任一阳性单元微生物的识别,并在培养基模拟灌装过程中对所有污染事件进行调查;
- r) 管理评审;
- s) 过滤前,培养基贮存在储料器中的时间;

t) 灌装完全部容器所需的时间。

17.11 培养基模拟灌装超出措施线

17.11.1 调查

17.11.1.1 当培养基模拟灌装超出措施线时,应对超出原因进行调查,并形成文件。

17.11.1.2 若超出措施线,则应立即对正在进行的培养基模拟灌装和上一次合格灌装间的有关无菌生产的记录进行评审。

调查宜包含,但不限于,以下内容:

- a) 微生物环境监视数据;
- b) 微粒监视数据;
- c) 人员监视数据(手印等);
- d) 培养基、用具和设备的灭菌周期;
- e) HEPA 过滤器的评价(空气中微粒水平、烟雾过滤检验、速率测量等);
- f) 室内空气的类型和压力;
- g) 操作者的技能和接受的培训;
- h) 在培养基模拟灌装过程中发生的非正常事件;
- i) 无菌用具的贮存条件;
- j) 对污染的识别,作为污染来源的线索;
- k) 工艺卫生管理程序及其培训;
- l) 灭菌设备的校准;
- m) 过滤前后的完整性试验数据,和(或)过滤器壳体的安装;
- n) 产品和(或)过程缺陷,和(或)检查过程的限制;和
- o) 最终读数前,造成样品不合格明显的原因的书面文件。

17.11.2 纠正措施

17.11.2.1 对于超出措施线的培养基模拟灌装试验,应按表1或表2的要求采取措施。

17.11.2.2 应在对所有有效信息进行评价的基础上,决定是否对库存的或已发放产品采取措施,并形成文件。

17.11.2.3 该培养基模拟灌装之后的生产线上已生产的所有产品应单独存放,直至培养基模拟灌装合格。

注:不成功的培养基模拟灌装所对应的产品批的评审宜包括:适当的环境监视数据、这期间无菌试验结果的记录、引起当前培养基模拟灌装结果的可能原因以及可能影响产品无菌状态的其他信息。

18 成品无菌检验

18.1 总则

应对每一批的无菌灌装产品进行无菌检验。

18.2 阳性无菌试验的调查

18.2.1 应对呈阳性的无菌试验结果进行评价,并应进行调查,测定污染源,包括试验期内是否因污染而长菌。

18.2.2 应对生产环境、无菌检验室所发现的微生物的类型与失败的无菌检验中分离出来的微生物的类型进行相关性评定。

18.3 抽样方案

18.3.1 用于过程中产品或成品评价的抽样方案的确定应确保能代表整批的产品,并应以统计学原理或其他可接受的概论或法规的要求为依据。

18.3.2 抽样方案应能代表整批产品。

若满足以下要求,则认为样品对该批具有代表性:

- a) 样品是定时(包括起始阶段、中间阶段和最终阶段)取自整个灌装操作过程;和
- b) 样品中含有加工区内操作者干预后收集的单元。

19 在线蒸汽灭菌

19.1 总则

19.1.1 由于规格或构型的原因无法在高压灭菌器中灭菌的设备,应采用经证实其致死率以 10^6 减少的过程进行原位的蒸汽灭菌,并对首次确认和重新确认使用耐湿热生物指示物。

确认过程中耐热微生物的使用,需要有相应的对照,使无菌加工区的潜在污染降至最低。

在线蒸汽允许将整个医疗产品加工系统作为一个整体进行蒸汽灭菌,以免除或减少无菌连接(如:贮液罐、灌装线、输送线、过滤系统和注射用水系统间的连接)。

一旦一个在线蒸汽灭菌过程完成后,需要进行严格的空气和冷凝水的去除程序,并确保系统的完整性。对已确定程序的较小的偏离,可能会导致在线灭菌过程的失败,而这可能不能被检测出来。因此宜对在线蒸汽灭菌系统采取以下措施:

- a) 利用重力或抽真空方法,置换和消除内部的空气;
- b) 在系统所有低位设溢流装置或气水分离器,以消除形成的冷凝水;
- c) 严格执行在线蒸汽灭菌的程序;
- d) 过程结束后,对系统完整性进行适当的维护;
- e) 严格执行过滤器规范中的最高温度、压力和流量的要求;和
- f) 避免在线蒸汽灭菌过程中过滤器上的反压。

19.1.2 在没有自动化在线蒸汽灭菌系统时,应确定并遵守手动程序,并形成文件。

19.2 灭菌后系统的完整性

19.2.1 系统在灭菌过程完成之后,应保持其完整性。

19.2.2 通入整个系统内的气体(空气或氮气)应无菌。

19.2.3 系统应用蒸汽和冷凝水吹扫,并在用前保持正压。

注:通入无菌气体(如:空气或氮气)可在系统投入使用前使系统干燥,这对于无水产品的加工非常重要。

20 过程过滤¹⁾

20.1 过滤器和过滤设备评价规程

20.1.1 在确认和接受过滤器之前,应建立过滤器评价规程,并形成文件。

该规程宜包括下列评价:

- a) 过滤器和过滤器部件(滤膜、滤壳、支撑结构、端盖、衬垫、O型圈材料等)的相关生产数据;
- b) 完整性检验程序;
- c) 过滤器与产品的相容性;
- d) 过滤器浸提物和脱落物。

宜依据过滤器的预计寿命,评价过滤器的脱落或介质迁移特性。⁴

20.1.2 应通过适当的和已确定的细菌挑战性试验,或采用过滤器生产厂提供的产品数据的证据,进行产品除菌过滤器的评价。

注:宜在首次鉴定阶段,进行微生物的评价试验,由于在生产环境下进行此类试验会损害环境的质量,因此,此类试验宜在实验室环境下进行。

20.1.3 应评价过滤器对产品的吸收和吸附作用。

1) YY/T 0567.2 详细规定了过滤的要求。

20.2 过滤器和过滤系统的安全性评价

过滤器和过滤系统的安全性应通过生物学和化学检验的方式使其得到评价,确保过滤器和过滤系统不会向流经的气体和液体中释放杂质。

20.2.1 生物学检验

如果过滤器/过滤系统中使用塑料部件,则宜对每一种塑料材料进行生物学安全性检验。检验也可对整个过滤器/过滤系统进行。宜对过滤器的内毒素的存在进行评价。

20.2.2 化学检验

宜对所有类型的过滤器进行下列检验:

- a) 易氧化物;
- b) 对产品寿命期内稳定性的影响;和
- c) 过滤液或气体所需特殊性能的其他试验。

20.3 物理完整性性能鉴定

20.3.1 过程过滤器在使用后,应在不拆开滤器的情况下,对其进行完整性试验。

过滤器生产厂的检验说明书或建议可用作该确认过的方法的依据。

在过程条件允许的情况下,过程过滤器在使用前宜对其进行的物理完整性检验,可采用“扩散流”、“压力保持”和“泡点”试验以及其他可接受的物理完整性试验。

20.3.2 应测定过滤器或壳体在灭菌和气体/液体流经(包括压力波动和流量变化)时保持完整性的能力。

20.4 灌装线上的过滤

20.4.1 应在装配前检查过滤器组件和衬垫。

20.4.2 应按照过滤器生产厂的说明书装配压滤机、滤膜或柱式滤器和滤壳。

20.4.3 批生产记录中应包含过滤器生产厂的过滤器批号。

21 冻干

21.1 总则

冻干是无菌加工中的一个特别步骤。尽管冻干过程是一个需要复杂技术的过程,但 YY/T 0567 本部分只涉及无菌加工方面的内容。

冻干应在无菌条件下进行。

21.2 确认

21.2.1 应将冻干过程作为整个无菌加工确认的一部分,使其得到确认和鉴定。

冻干操作会引入某些影响最终产品的无菌性、活性、效能和稳定性的因素。这些操作的某些关键方面包括:

- a) 溶液的配方;
- b) 瓶子的灌装和灌装操作的确认;
- c) 冻干机灭菌及其操作工艺;和
- d) 最终产品的检验。

21.2.2 应对冻干过程的以下方面进行确认:

- a) 来回向冻干机传送产品的设备;
- b) 冻干机的灭菌;
- c) 冻干机的完整性(泄漏试验);
- d) 计算机控制系统(适用时);
- e) 传输盒或盘的灭菌;和
- f) 传输柜的消毒。

注：包括常规培养基模拟灌装或肉汤营养液模拟运行在内的监视规程，宜包含这些确认参数。

21.2.3 当过程有显著的改变时(见 17.2)，应进行再确认。

21.3 冻干过程控制参数

由于在冻干过程中，需先从冻干箱内向外排放空气，随后又引入，因此在空气的排放口和进气口均应安装除菌过滤器。若采用其他气体(如：氮气、二氧化碳)填补真空和(或)覆盖产品时，则宜在气体管路上安装除菌过滤器，使气体得到过滤。

宜对产品的最终水分含量进行研究，并形成文件，从而表明设备有能力监视和控制冻干过程(压力、温度、时间)，确保最终产品的水分水平可接受。最终产品的水分含量在可接受水平以外时，会导致产品的效用、活性或稳定性低于标示值。

21.4 工艺流程

与灌装、冻干和封装设备的位置相关的设施设计，应尽可能使产品敞口运输为最小。

21.5 敞口容器和瓶塞

21.5.1 由于在干燥过程中，待冻干产品的容器处于敞口状态，因此在由灌装区传输至冻干机的过程中、冻干箱内以及在干燥过程的终端直至封口为止的全过程中，产品宜得到保护，使其不受污染。

21.5.2 用于冻干产品的瓶塞通常与非冻干无菌过程产品和最终灭菌产品所用的瓶塞在设计上有所不同。瓶在传输至冻干机之前，可能需要将带有通气孔或凹槽的瓶塞轻轻放置于瓶口这样一个特殊的操作。冻干结束后，再用托盘或架压紧瓶塞使形成密封。

21.6 向冻干机传输

21.6.1 灌装后的产品、器具和其他设备向冻干机传输应在关键加工区内进行。

21.6.2 应建立冻干机装载程序。

附加的保护措施举例如下：

- a) 完全闭合或半闭合的传输盒；
- b) 对盒子的传输柜施以经过滤的、单向流或正压；
- c) 装载区上方是层流单元。

自动化或机械化的传输系统优于人工传输方式。

21.6.3 产品来回向冻干机传输的确认应包括：

- a) 采用物理和化学的方法，进行房间及房间内空气过滤罩的鉴定；
- b) 采用微生物学的方法(见 4.2)，对人员进行鉴定；
- c) 培养基模拟灌装或肉汤模拟运行也包括使用生产中的传输方法和传输条件，但不包括冻干过程。

21.7 卸载和传输至封装设备

21.7.1 应建立冻干机的卸载程序。

21.7.2 冻干过程以及冻干循环终点到冻干后卸载之间的时间应尽可能的短。

21.7.3 填补真空应使用符合药典要求并经过膜过滤的无菌介质，如：空气、氮气或其他适宜的气体。

21.7.4 敞口的、冻干产品向封装设备传输应在关键加工区内进行。

注：若封口已在冻干机中完成，则可在其他低于关键加工区的区内传输。

21.8 冻干机的清洗和消毒

冻干机的内表面，包括冷凝水的排放管路，应得到适当清洗和消毒。

21.9 冻干机的灭菌

21.9.1 频次

21.9.1.1 冻干机应定期进行灭菌。

21.9.1.2 灭菌间隔，可依据产品的类型和其他的因素确定，并应采用微生物学确认的方法进行确认。

21.9.1.3 应确定灭菌与冻干开始之间的最高时限。

21.9.2 方法

冻干机使用的灭菌方法应得到确认。

注：冻干机采用的主要灭菌方法是蒸汽灭菌和气体灭菌。

21.10 进气口过滤系统

21.10.1 为保持冻干机的完整性，气体应通过过滤系统填补真空。宜在每一冻干循环后进行过滤器完整性的试验。应避免过滤器两侧的压差过大。

注：对于气体管路被固定的情况，可使用检测气体适用性的检测系统。

21.10.2 过滤系统应设计成可以灭菌。可能情况下，宜在线进行过滤器的灭菌和检验，以免去无菌更换过滤器。

21.11 微生物和微粒的环境监视

应执行产品传输和冻干的微生物和物理监视规程（见第 15 章、第 16 章、第 17 章）。

21.12 涉及冻干的特殊培养基模拟灌装

21.12.1 冻干后的产品会增加培养基模拟灌装的难度，因为其操作量和人员干预次数增加。

21.12.2 清洗、消毒和灭菌的方法的确认，宜能证实已清除了培养基模拟灌装过程中可能发生的培养基溢出。

21.12.3 培养基模拟灌装试验宜模拟实际生产的环境条件和工艺流程，包括：产品灌装、松盖、加罩和传输到冻干机、去罩、向冻干机内装载、抽真空以及用盘或架压紧瓶塞。

21.12.4 在整个过程中，可能会发生人员的干预，如：在装载瓶子和安瓿时需去除腔体顶端或底端的盘，连接热电偶或测温探头的接线口及卸载冻干箱。在策划的培养基模拟灌装过程中应包含所有这些手工干预和操作。

21.12.5 冻干培养基模拟灌装应尽量与实际冻干过程一致，冷冻过程除外，包括对培养基施以相应的真空和持续时间。

21.12.6 应避免溶液的实际冻结。

注：如果是先对未分装产品进行干燥而不是分装后在其容器中或安瓿中冻干，冻干过程中的人员干预的次数将会增加。在此情况下，对整盘材料进行冻干，并且必须经过一个粉碎过程，使其成为均质的粉末后方可进行进一步的无菌加工。这一加工使产品更多地暴露于环境中，会影响到产品的无菌保证水平。

21.13 维护

21.13.1 由于冻干过程中温度和压力变化范围较大，应执行一个预防性维护规程。

21.13.2 应进行定期检查，从而确保阀门在正确的时间以正确的次序开启和关闭。

附录 A
(资料性附录)

给定数量培养基模拟灌装单元的污染率计算的推导

注：本附录 A 的目的是可为某些读者提供有用的信息。这些信息实际上是资料性的、不包含任何要求的指导性信息。

由于灌装容器的数量(N)相对较大,而任何一个容器的污染概率(P)又非常小,因此污染单元的数量可假定为服从泊松分布。对需要试验的培养基单元的数量进行测定,以便获取至少一次失败(X)的95%的检测概率,可采用以下泊松近似值:

$$P(X > 0) = 1 - e^{-NP} > 0.95$$

当 $P=0.001$ (即:0.1%)时, $N=2\,996$ 。也可选用以下更为精确的二项式公式:

$$P(X > 0) = 1 - (1 - P)^N$$

式中: X 为非无菌单元的数量。当 $P=0.95$ 时, $N=2\,995$ 。

真实的(数量)失败率等于或小于所试验所观察到的失败数的确定度为95%,该95%为置信上限(CL)。因此,该CL上限用来对所观察到的失败频次计算“最差状态”的污染率。表 A.1 给出了观察到的培养基模拟灌装失败频次范围的95%置信上限。

利用表 A.1 可计算给定数量的培养基模拟灌装单元的污染频次。举例:

假设灌装 3 000 个单元,有一个污染单元时,95%置信上限的污染率将不超过:

$$4.74/3\,000 \times 100\% = 0.15\%, \text{此结果是不可接受的。}$$

假设灌装 10 000 个单元,且有三个污染单元时,95%置信上限的污染率将不超过:

$$7.75/10\,000 \times 100\% = 0.0775\%。$$

表 A.2 中证实了不同培养基模拟灌装操作数量以及污染单元数量不断增加的上述计算的运用。根据此图表,警戒线确定为 $>0.05\%$ 的污染率,措施线则确定为 0.10% 。此建议的警戒线为图中黑粗体线以内的部分,而措施线为黑粗体线以上和右边的部分。

举例,假设灌装 4 750 个单元,且有一个污染单元时,污染率为 0.0998% 。同样数量的培养基模拟灌装中有两个污染单元时,污染率将为 0.1325% ,这就超过了措施线。

宜对所有微生物污染的事件进行调查,查找原因,不管是否超过表 A.2 中的数值。

表 A.1 泊松变化的 95%置信上限

观测到的培养基模拟灌装失败频次	95%置信上限
0	2.995 7
1	4.743 9
2	6.295 8
3	7.753 7
4	9.153 7
5	10.513 0
6	11.842 4
7	13.148 1
8	14.434 6
9	15.705 2
10	16.962 2
11	18.207 5

表 A.2 在选定数量的一次培养基模拟灌装操作中,污染单元数量不断增加的
95%置信水平的污染率(%)

培养基 模拟灌 装单元 数量	污染单元的数量											
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
3 000	0.099 8	0.158 1	0.209 8	0.258 4	0.305 1	0.350 4	0.394 7	0.438 2	0.481 1	0.523 5	0.565 4	0.606 9
4 750	0.063 0	0.099 8	0.132 5	0.163 2	0.192 7	0.221 3	0.249 3	0.276 8	0.303 8	0.330 6	0.357 1	0.383 3
6 300	0.047 5	0.075 3	0.099 9	0.123 0	0.145 2	0.166 8	0.187 9	0.208 7	0.229 1	0.249 2	0.269 2	0.289 0
7 760	0.038 6	0.061 1	0.081 1	0.099 9	0.117 9	0.135 4	0.152 6	0.169 4	0.186 0	0.202 3	0.218 5	0.234 6
9 160	0.032 7	0.051 7	0.068 73	0.084 6	0.099 9	0.114 7	0.129 2	0.143 5	0.157 5	0.171 4	0.185 1	0.198 7
10 520	0.028 4	0.045 0	0.059 8	0.073 7	0.087 0	0.099 9	0.112 5	0.124 9	0.137 2	0.149 2	0.161 2	0.173 0
11 850	0.025 2	0.040 0	0.053 1	0.065 4	0.077 2	0.088 7	0.099 9	0.110 9	0.121 8	0.132 5	0.143 1	0.153 6
13 150	0.022 7	0.036 0	0.047 8	0.058 9	0.069 6	0.079 9	0.090 06	0.099 9	0.109 7	0.119 4	0.128 9	0.138 4
14 440	0.020 7	0.032 8	0.043 6	0.053 7	0.063 3	0.072 8	0.082 0	0.091 0	0.099 9	0.108 7	0.117 4	0.126 0
15 710	0.019 0	0.030 2	0.040 0	0.049 3	0.058 2	0.066 9	0.075 3	0.083 6	0.091 8	0.099 9	0.107 9	0.115 9
16 970	0.017 6	0.027 9	0.037 1	0.045 6	0.053 9	0.061 9	0.069 7	0.077 4	0.085 0	0.092 5	0.099 9	0.107 2

↑
0.05%

↑
0.10%

注:警戒线: >0.05%污染率(95%CL);措施线: >0.1%污染率(95%CL)。

表 A.2 中的污染水平(%)由公式 $100\% = 100(m/n)$ 得出, m 为 95%置信上限, n 为培养基模拟灌装单元的数量。

附 录 B
(资料性附录)
参 考 文 献

- [1] GB/T 19001—2000 质量管理体系 要求(idt ISO 9001:2000)
 - [2] GB 18278—2000 医疗产品的灭菌 确认和常规控制的要求 工业湿热灭菌(idt ISO 11134:1994)
 - [3] GB 18279—2000 医疗器械 环氧乙烷灭菌的确认和常规控制(idt ISO 11135:1994)
 - [4] GB 18280—2000 医疗产品的灭菌 确认和常规控制的要求 辐射灭菌(idt ISO 11137:1995)
 - [5] ISO 14160:1998 含来源于动物材料的一次性使用医疗器械的灭菌 液体灭菌剂灭菌的确认和常规控制
-