中华人民共和国医药行业标准

YY/T 0567.2-2019/ISO 13408-2:2017

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

国家药品监督管理局发布

YY

ICS 11.080.01

C 47

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 13408-2:2017, IDT)

(征求意见稿)

（本稿完成日期：XXXX-XX-XX）

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

2019-XX-XX实施

2019-XX-XX发布

目 次

前 言

YY/T 0567总标题为《医疗保健产品的无菌加工》，由以下部分组成：

——第1部分：通用要求；

——第2部分：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相比主要修改内容如下：

——修改了“引言”；

——修改了“范围”；

——增加了“规范性引用文件”；

——修改了部分的术语和定义；

——删除了“通用要求”、“依据过滤器制造商的数据选择过滤器和过滤器组件”、“依据过滤器使用者的数据确定特定流体的选择准则”、“过滤过程”、“过滤系统设计”、“常规过程”、“过程文件”、“维护和更改控制”和“操作者培训”等内容，新增了“质量体系要素”、“除菌过滤器特性”、“工艺和设备特性”、“流体的定义”、“工艺的定义”、“确认”、“常规监测和控制”、“除菌过滤产品放行”、“保持工艺有效性”等要求。

——修改了附录A内容。

本部分使用翻译法等同采用ISO 13408-2:2017 《医疗保健产品的无菌加工——第2部分：除菌过滤》。与本部分中规范性引用的国际文件有一致性对应关系的我国文件如下：

本部分的附录A是资料性附录。

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。

本部分主要起草单位：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。

本部分主要起草人：XXXX、XXXX。

引 言

YY/T 0567.1规定了无菌加工过程的基本要求。由于医疗保健产品的无菌加工过程包括除菌过滤、冻干法除菌、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YY/T 0567.1全部规定。此类规范由YY/T 0567.2至YY/T 0567.7系列标准进行规定。

除菌过滤是无菌生产工艺中的关键步骤。除菌过滤工艺的确认很复杂，通常以工艺和产品特定的方式进行。本部分对于从流体（液体或气体）中进行持续去除而不会破坏过滤器的方法进行了要求。此外，本部分要求依照标准确认的除菌过程条件应该经确认为可靠以及可重复。过滤过程的可靠性和可重复性是必需的，不同于对于过程变量可进行持续监控的灭菌剂灭菌过程，除菌过滤过程中除菌级过滤器的微生物截留和完整性不能进行监控。

在对于除菌过滤器的产品特异性细菌截留可重复性和完整性的关系进行确认时，应当采取适当的非破坏性的方法对使用前和使用后的过滤器完整性进行检测的方式考量整个完整的过滤系统是否有效运转。使用终端灭菌方式时，杀灭动力学在遵照数学理论并可以用无菌保障水平（SAL）进行计算。使用过滤法滤除液体中的微生物时，不能遵照数学理论进行计算，同样也不能使用“无菌保证水平”描述过滤除菌产品。

自本部分2005版颁布以来，生物制药学、生物医疗设备和细胞治疗已经取得显著发展。本版本阐述了通过确认溶液的初始生物负载水平来确认过滤器性能的观点。例如，支原体可在生物医药、生物工艺和生物医疗产品的生产过程造成严重污染。对初始生物负载水平进行确认，可以保障产品研发、确认和灭菌过程管控过程溶液质量。

本部分对于各活动进行了归类并给出要求，但不仅限于这些要求。由于建立和确认的程序相互影响，因此这类活动不一定可以遵循顺序。可能不同活动进行中会包含大量独立个体和/或团体，每一个承担一个或更多活动。本部分对于特定个体或团体开展相关活动不做规定。

本部分的应用指南参考附录A。

修定本标准，将为无菌加工除菌过滤工艺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）中截留微生物而不会对滤液的质量产生负面影响，从而保证除菌过滤工艺的可靠和重复性。

我国《药品生产质量管理规范》、《医疗器械生产质量管理规范》规定了相关要求，企业依据此规范来组织生产并接受监管机构核查。本标准作为推荐性行业标准，将作为相关规范实施过程中关于除菌过滤技术规范的有利补充，为企业提供工艺及确认指导，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本部分规定了医疗保健产品无菌加工中对除菌过滤方面的要求。本标准为无菌加工用户提供有关除菌过滤工艺的建立、确认和常规操作的一般要求的指导。

本标准不适用于病毒的去除。

除菌过滤不适用于含有有效成分粒子大于过滤孔径的流体（例如全细胞菌苗）。

本标准不适用于高效微粒空气（HEPA）过滤器。

本标准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。

1. 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(GB 18278.1-2015,ISO 17665-1:2006, IDT)

GB 18279.1-2015 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 18279.2-2015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 11135-2:2008, IDT)

GB 18280.1-2015 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 11139:2006, IDT)  
YY/T 0287-2017 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 0567.1-2013 医疗保健产品的无菌加工 第1部分：通用要求(YY/T 0567.1-2013,ISO 13408-1:2008, IDT)  
 YY/T 0567.5-2011 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)

1. 术语和定义

YY/T 0567.1-2013、GB/T 19971以及以下术语和定义适用于YY/T 0567的本部分。



细菌挑战试验 bacterial challenge test

评估过滤器(3.5)在规定条件下从菌悬液中截留生物体的能力进行的技术操作。

生物负载 bioburden

产品和/或无菌屏障系统上或其中的存活微生物（3.9）的总数。

注1：出于本文件的目的，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。

化学相容性 chemical compatibility

<过滤器> 在规定的工艺条件下，与工艺流体(3.6)和过滤器材料(3.5) 一起使用时，对流体或过滤器材料均无不利影响的能力。

可提取物 extractable

使用提取溶剂和/或提取条件，可从过滤器(3.5)或物料中释放的物质，预期的提取条件至少与正常使用条件相同。

[来源：ISO 10993-12：2012,3.8，修改——措辞已被修改。]

过滤器 filter

多孔材料的构造，流体（3.6）通过该材料以除去活的和/或非活的颗粒。

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1：进行除菌过滤（3.11）过程的流体滤液可以是产品、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工艺气体（例如从气动阀门释放的气体）。

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。

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。

微生物 micro organism

微观尺寸的实体，包括细菌、真菌、原生动物和病毒。

注1：本文未涉及病毒。

孔径等级 pore size rating

标签中声明和标示的过滤器（3.5）的公称孔径。

注1：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。

除菌过滤 sterilizing filtration

在规定的工艺条件下，流体通过过滤器（3.5）从流体（3.6）中去除活的微生物（3.9），产生无菌滤液。

1. 质量体系要素
2. 总则

应实施YY/T 0567.1-2013第4章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。另外还有4.2和4.3的要求也应被应用。

1. 管理职责

应对操作员实施针对过滤活动的培训并文件记录以下内容：

1. 过滤程序，失效模式和所需的预防措施；
2. 完整性测试理论与实践；
3. 在完整性测试偏差情况下采取的失败调查程序和措施；
4. 过滤器组装程序（如果需要，包括无菌技术）；
5. 过滤器的安装，清洁和灭菌程序。
6. 过滤器的采购
7. 应规定购买过滤器和过滤设备的程序。这些程序应符合YY/T 0287-2017的适用条款或同等质量体系。
8. 过滤器用户和过滤器制造商之间应有书面协议，过滤器制造商将通知过滤器用户可能影响定义的流体和工艺参数的任何过滤器制造条件的变化。
9. 应规定过滤器的识别和可追溯性程序。这些程序应符合YY/T 0287-2017的适用条款或同等质量体系。
10. 除菌过滤器特性
11. 总则

除菌过滤器特性是确定哪些过滤器可能适合作为除菌过滤器用于特定流体除菌过滤的过程。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：

1. 薄膜过滤盘，供使用者组装到过滤器支架/外壳；
2. 筒式过滤芯，供使用者组装到过滤器支架/外壳；
3. 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工艺确认中使用的规范进行调整。

1. 微生物去除效果

5.2.1 应为除菌级过滤器和流体类型的每种组合开发微生物去除效果数据。这通常是通过保留以下一个来证明：

1. 用于液体过滤的产品特异性微生物挑战，和
2. 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：

1. 滤膜特性，如孔径分布，表面化学，膜的结构和聚合物类型（见8.2.1）；
2. 过滤设备特性（见6.4）；
3. 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收影响、pH、粘度、渗透压、表面张力和离子强度（见7.1.2）；
4. 流体生物负载；流体中存在的生物的数量、类型和细胞大小以及可能影响细胞大小的工艺条件或制剂（见7.1.2）；
5. 工艺条件，如批量大小、温度、压差、流速、保持时间和处理时间（见8.3.1）；
6. 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，上述一些可能不适用。

1. 材料的影响

5.3.1 应评估从过滤器中提取或浸出的材料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）。

1. 环境因素

处理使用过的过滤材料的规程应充分考虑过滤材料并确保安全处置。

注：可适用当地对废物的处理要求。

1. 工艺和设备特性

6.1 总则

此活动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YY/T 0567.1-2013中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：

1. 5.2.2 中确定的变量的影响；
2. 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；
3. 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；
4. 与给定流体的除菌过滤过程相关的过滤器再使用的相关风险。

6.2.3 风险管理应包括评估和管理用于除菌的关键无菌部件外包的相关风险，例如，采购无菌过滤器。

对于一次性过滤系统，应包括以下评估：

1. 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；
2. 过滤器的位置，如隔离器的内部或外部；
3. 灭菌后-使用前完整性测试的能力（如果需要）；
4. 组件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；
5. 维持下游的无菌性；
6. 封闭系统的完整性测试；
7. 组件如何影响过滤后的流体。

6.2.4 应确定通过定量方法估算风险和证明风险缓解程序的有效性。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 工艺特性

6.3.1 应规定工艺参数及其限值。这些限值应基于工艺参数组合的认知，以产生可接受的最少微生物去除效果。在该工艺参数范围内的加工应常规生产安全、功能性好的无菌滤液。

过程参数限值的确定应基于过程变量的分析（见第8条）。

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，使用减少生物负载的过滤器）。

6.3.4 除菌过滤后，无菌滤液的无菌处理应符合YY/T 0567.1-2013的规定。

6.4 设备特性

6.4.1 应规定在工艺变量规定的参数范围内以安全方式交付工艺的设备。

6.4.2 规范应包括但不限于设备的物理描述和必要的辅助项目，包括结构材料。

6.4.3 过滤系统部件的选择及其在过滤系统内的相互连接和布置应予以记录并证明其合理性。过滤系统部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：

1. 管道系统和连接件；
2. 阀门；
3. 仪表和/或其他仪器；
4. 垫圈，O形圈和/或填料；
5. 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。

1. 允许在经过确认的过程参数内操作。
2. 保持滤液的无菌性（YY/T 0567.1-2013，第6条）。
3. 确保除菌过滤器的放置已基于风险评估。安装？

为了最大限度地降低过滤后再污染的风险，首选的简单的下游系统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。

1. 确保除菌过滤过程不会污染周围环境，产生不可接受的风险。
2. 允许在必要时进行清洁。
3. 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. 由用户对过滤器组件进行灭菌，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。
4. 允许封闭系统在流体过滤前进行在线完整性测试，指的是灭菌后-使用前完整性测试（PUPSIT）。
5. 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。
6. 描述过滤设备识别的故障。
7. 列出安全功能，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编制，质量管理体系应提供文件证明该软件符合其设计意图。

注：请参见ISO / IEC 90003。

1. 流体的定义

7.1 总则

7.1.1 本活动的目的是确定要除菌的流体。此活动应被视为产品风险评估的一部分（参见YY/T 0567.1-2013）。

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，应规定并保持待除菌流体的下列属性：

* 1. 配方；
  2. pH；
  3. 渗透压；
  4. 离子强度；？
  5. 粘度；
  6. 密度；
  7. 表面张力；
  8. 生物负载；
  9. 颗粒。

注：目的是将预除菌过滤生物负载控制并保持在基本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、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 在应用规定的除菌过滤工艺后，应在流体最具挑战性的工艺参数下确认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，以确保将要除菌的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5.2.2 d），7.1.2 h），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，并经过确认和记录。

注：一些指南可在GB/T 19973.1和药典程序中找到，如欧洲药典（Ph. Eur.）、日本药典（JP）、美国药典（USP）和中国药典所示的“非无菌产品微生物检查：微生物计数法”。

1. 工艺的定义

8.1 总则

8.1.1 本活动的目的是为应用于规定产品（见第7条）的除菌过滤过程制定详细的规范。应通过以下方式实现：

* 1. 选择最合适的过滤器（见第5条）；
  2. 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工艺参数；
  3. 选择过滤系统[见6.4.5 f）]的灭菌方法。

8.1.2 过滤的常规过程应以书面规程进行定义和记录。

8.2 过滤器定义和特性

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。这应包括下列各点:

* 1. 预期流速所需的有效过滤面积；
  2. 过滤器孔径等级；
  3. 过滤材料与过程和/或灭菌温度的热相容性；
  4. 承受过程压差的水力强度；
  5. 过滤器配置（板式VS筒式），冗余过滤器，串联过滤器，并联过滤器；
  6. 过滤器寿命；
  7. 流体生物负载[见5.2.2 d）]。

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

1. 配方和工艺条件对过滤器的化学和物理属性和性能的影响，以及
2. 过滤器和工艺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 对于浸出物，可从过滤器中浸出的材料的特性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，应记录基本原理。

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 应评估工艺流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：吸附是工艺流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至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 待重复使用的除菌级过滤器应符合8.2,8.3和9的规定。如果要重复使用除菌级过滤器，过滤器用户应：

* 1. 评估并记录与给定流体的除菌过滤过程相关的过滤器重复使用风险[见6.2.1 d）]；
  2. 进行并记录有效的确认和鉴定研究，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液质量（见第9条）；
  3. 记录过滤器确认和允许的最大重复使用的周期次数，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；
  4. 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 工艺参数的建立、检验和记录。其中包括：

1. 监测温度、压力、流量、总体积和持续时间等变量，以确保工艺参数保持在规定的限值范围内；
2. 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）；
3. 过滤器配置和设置；
4. 过滤工艺条件及其限值：
5. 流体预过滤保持时间和对生物负载的影响；
6. 必要时用流体对过滤器进行调节；
7. 过滤器用流体冲洗；
8. 过滤时间/过滤器与流体接触的总时间；
9. 除菌过滤器的最大重复使用次数；
10. 流速；
11. 过滤量；
12. 温度；
13. 压差；
14. 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：

* 1. 检查过滤系统部件；
  2. 组装过滤系统；
  3. 清洁、灭菌和/或冲洗；
  4. 清洁和灭菌（如果需要）之间的时间；
  5. 灭菌和使用之间的时间；
  6. 控制测试，包括完整性测试；
  7. 监测温度、压差、流量参数；
  8. 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，包括验收标准和方法，故障调查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记录。

除菌过滤器进行完整性测试之前，应考虑以下几点：

* 1. 完整性测试不得损害除菌过滤器或下游工艺的无菌性；
  2. 完整性测试流体与过程流体的相容性。

8.4.3 如果工艺已被确认为一个串联或并联过滤系统，以达到给定液体的无菌性，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，而不是遵循完整性测试失败。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 如果气体过滤器长时间在线使用，例如通风过滤器，则应在使用前后进行完整性测试。使用时间应根据保持时间、使用时间（持续时间）、处理的数量（灭菌还是除菌？）、流体流量（体积，流速）等来确定。

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

1. 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传递，以获得无菌滤液。 确认包括许多已确定的阶段。

用于液体除菌过滤确认（见9.2至9.5）：

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

用于气体除菌的确认（见9.6）：

1. 在特定条件下标准气溶胶挑战截留的证明；
2. 完整性测试参数的确定；
3. 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，使用至少一个过滤器，每个过滤器不少于三批，连续三次成功。应对所有失败进行调查。

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，以避免危及制造环境的质量。

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。本文件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 为表示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8.3.1 d）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。应记录对流体进行分组和选择最差条件案例的理由。

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：

* 1. 修改待过滤的流体，例如减少或消除抗微生物成分和/或调节pH值；
  2. 模拟流体应尽可能模拟流体配方和以下特征：pH、粘度、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；
  3. 减少流体——生物暴露时间；
  4. 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；
  5. 使用对流体或过程的抗菌性能有抵抗力的微生物；
  6. 在过程流体接触时间内将过滤器暴露于流体中，然后在9.2.1.5 a）或b）中对流体进行修改。

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0.2μm除菌过滤器的挑战生物体应为缺陷短波单胞菌*（Brevundimonas diminuta）*（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（*Brevundimonas diminuta*）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（*Brevundimonas diminuta*））进行使用。培养条件应能产生小细胞。应评估流体对细胞大小的影响。

注： 潜在影响因素包括以下：

* 1. 存在可能影响微生物通过滤膜的材料（例如脂质体）；
  2. 存在已知可穿透过滤器的微生物；
  3. 存在多形性生物体（例如青霉素溶液中的细菌L型、支原体、钩端螺旋体）。

9.2.2.4 如果不能使用缺陷短波单胞菌（*Brevundimonas diminuta*），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1×107菌落形成单位（CFU/cm2）

9.2.3 确认

9.2.3.1 当选择0.1μm除菌过滤器以防止支原体或小于缺陷短波单胞菌*（Brevundimonas diminuta）*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1×107菌落形成单位（CFU/cm2）。

如果0.1μm除菌过滤器仅用于去除等于或大于缺陷短波单胞菌*（Brevundimonas diminuta）*的生物，请参阅9.2.2。

9.2.3.2 挑战试验的微生物必须保证以下几点：

* 1. 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。

* 1. 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数，以证明预期的挑战是在测试期间提供并保持一致和可行；
  2. 确认挑战是在模拟常规处理中允许的最差条件下进行的；
  3. 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（*B. diminuta*）通过0.45μm的滤膜或莱氏无胆甾原体（*A. laidlawii*）通过0.2μm的滤膜。

* 1. 试验方法能够回收少量试验生物。

9.2.3.3 验收标准应包括一项要求，即挑战生物体不得通过三个试验过滤器。在每次试验中，阳性对照应有效。

9.2.3.4 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。

9.2.3.5 过滤器用户应建立常规处理条件，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：

1. 标准润湿液的残余物对要过滤的流体或工艺有不利影响，
2. 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
3. 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 过滤器与工艺流体相互作用的确认

下列各项应合格：

* 1. 浸出物（见8.2.2.2）；
  2. 可提取物（见8.2.2.3）；
  3. 通过吸附从工艺流中去除的物质（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

* 1. 灭菌过程在最低暴露条件下有效，以及
  2. 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 0567.5-2011、GB 18278.1、GB 18279.1-2015、 GB 18279.2-2015或GB 18280.1-2015的原则进行确认。

注：用于过滤系统的典型灭菌过程是用户在线灭菌（SIP）或蒸汽高压灭菌器灭菌，以及提供过滤器或过滤系统的制造商提供的环氧乙烷或辐射灭菌。

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。 几乎没有证据表明载气对除菌过滤过程有影响。 因此，通常不需要进行特定于工艺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工艺。

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工艺。

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。

1. 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，以证明在规定的限值范围内达到工艺参数。

10.4 所有记录应按照YY/T 0287-2017或同等质量体系归档。

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

1. 除菌过滤产品放行

11.1 应规定从除菌过滤中放行产品的程序。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 应记录所有被认为是关键的过滤工艺参数。 文档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）：

1. 流体制备和过滤的日期；
2. 流体的名称和批号；
3. 操作者的姓名；
4. 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；
5. 过滤系统清洁；
6. 过滤系统的灭菌条件；
7. 用于过滤过程中所用组分的灭菌周期；
8. 重复使用周期次数；
9. 过滤工艺条件（例如，压差、上游压力、下游压力、流量、操作温度、时间等）；
10. 过滤器完整性测试结果和评估；
11. 预除菌生物负载测试的结果；
12. 偏差书面程序；
13. 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 0287-2017）。

1. 保持工艺有效性

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YY/T 0567.1-2013 , 4.3.2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YY/T 0567.1-2013，4.1.4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YY/T 0567.1-2013，4.1.4进行记录。

12.4 再鉴定

12.4.1 进行再鉴定的程度应当合理。

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：

* 1. 更换可能导致工艺参数变化的过滤系统的一部分；
  2. 待过滤流体配方的任何变化；
  3. 待过滤流体的生物负载的任何变化；
  4. 除菌过滤器的任何变化；
  5. 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工艺参数的可能性进行评估（见4.3.2）；
  6. 工艺参数的任何变化；
  7. 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]

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

本附件中给出的指南不是评估与本文件一致性的检查表。本指南旨在通过提供解释和可接受的方法来帮助获得对本文件的统一理解和实施，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。可使用指南中给出的方法以外的其他方法，前提是其性能符合本文件的要求。

A.2 关于规范性参考文献的说明

见第2条。

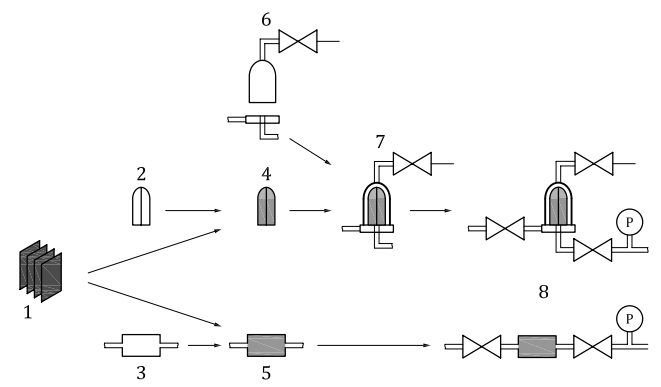
A.3 关于术语和定义的说明

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）是从工艺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制造在支撑单元（2）上以制造筒式过滤芯（4）。然后，使用者将筒式过滤芯安装到过滤器壳体（6）并灭菌。壳体中的筒式过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）。



关键词

1 过滤材料 5 囊式过滤器  
2 筒式过滤芯的支撑单元 6 过滤器外壳  
3 囊式过滤器的支撑单元 7 过滤器组件  
4 筒式过滤芯 8 过滤系统

图A.1 - 过滤术语的图示助手

A.4 质量体系要素

A.4.1 总则

不提供指南。

A.4.2 管理责任

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YY/T 0567.1-2013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

A.5.1 总则

以下基本信息通常可从过滤器制造商获得：

1. 过滤器组件的材料；
2. 亲水/疏水特性；
3. 模型溶剂（例如水）中的可提取物；
4. 一般化学相容性；
5. 推荐的灭菌程序（累积时间，周期次数和灭菌条件）；
6. 耐热性；
7. 颗粒截留性能；
8. 最大可接受压差；
9. 流动特性；
10. 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；
11. 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；
12. 标称孔径等级；
13. 推荐的完整性测试程序；
14. 生物安全性数据。过滤器滤芯的批次特定质量证书可能包含以下信息：
15. 完整性测试结果；
16. 内毒素或热原；
17. 细菌挑战试验结果；
18. 可氧化物质或总有机碳；
19. 可提取物；
20. 纤维和颗粒释放特性；
21. 生物安全性数据；
22. 水流量；
23. 抗水压应力；
24. 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：质量证明书一般适用于滤芯，但也适用于滤盘或滤片。

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 环境注意事项

不提供指南。

A.6 工艺及设备特性

A.6.1 总则

不提供指南。

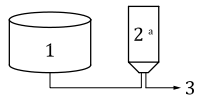
A.6.2 风险管理

A.6.2.1 不提供指南。

A.6.2.2对 6.2.2 b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。

1. 一个工艺流程只有一个通常是0.22μm或更小滤孔的除菌过滤器，见图A.2。



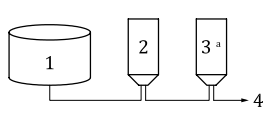
关键词

1 散装材料(非无菌) 3 无菌滤出液

2 除菌过滤器 a 需要进行过滤器完整性测试

图 A.2- 单个除菌过滤器的工艺流程

1. 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的工艺流程(通常是0.45µm或0.2µm)，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 CFU/ 100mL，则应考虑采用这种过滤系统。



关键词

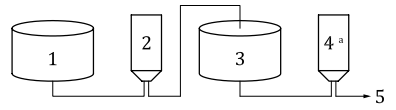
1 散装物料（非无菌） 4 无菌滤出液

2 用于减少生物负载的过滤器 a 需要进行过滤器完整性测试

3 除菌过滤器

图 A.3- 采用减少生物负载的步骤和单个除菌过滤器的工艺流程

1. 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的工艺流程(通常是0.45µm或0.2µm)，见图A.4。该工艺流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。



关键词

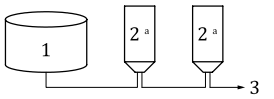
1 散装物料（非无菌） 4 除菌过滤器

2 用于减少生物负载的过滤器 5 无菌滤出液

3 低生物负载中间物料的保存装置 a 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工艺流程

1. 带有两个或多个串联除菌过滤器的工艺，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。



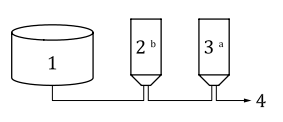
关键

1 散装物料（非无菌） 3 无菌滤出液

2 除菌过滤器 a 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工艺流程

1. 采用将一个相同的除菌过滤器作为备用过滤器的工艺流程(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。



关键词

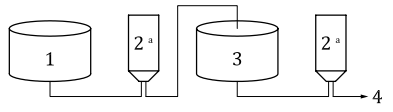
1 散装物料（非无菌） 4 无菌滤出液

2 备用的除菌过滤器（冗余过滤器） a 需要进行过滤器完整性测试

3 主除菌过滤器 b 仅在主过滤器完整性测试失败时进行过滤器完整性测试

图 A.6- 采用一个冗余除菌过滤器的工艺流程

1. 采用两个或多个除菌过滤器的工艺流程，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。



关键词

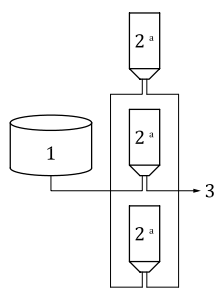
1 散装物料（非无菌） 4 无菌滤出液

2 除菌过滤器 a 需要进行过滤器完整性测试

3 无菌中间物料保存装置

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工艺流程

1. 采用并联除菌过滤器的工艺流程，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。



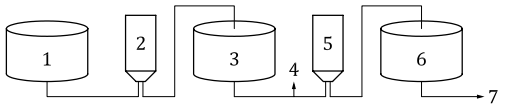
关键词

1 散装物料（非无菌） 3 无菌滤出液

2 除菌过滤器 a 需要进行过滤器完整性测试

图 A.8- 采用并联除菌过滤器的工艺流程

常见过滤系统的例子如图A.9和图A.10所示。



关键词

1 非无菌溶液 5 0.22μm除菌过滤器

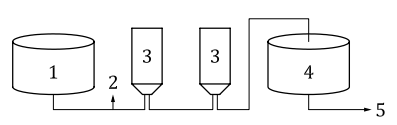
2 减少生物负载的0.45μm过滤器 6 无菌溶液

3 控制生物负载的散装溶液 7 至灌装

4 生物负载取样口

图 A.9- 使用生物负载降低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



关键词

1 非无菌的溶液 4 无菌溶液

2 生物负载取样口 5 至灌装

3 0.22μm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 工艺特性

不提供指南。

A.6.4 设备特性

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。

在串联过滤系统中，在所有处理步骤中，包括过滤器使用前的完整性测试（如果在灭菌后执行）和过滤，保持每个除菌过滤器之间的无菌性是至关重要的。

A.6.4.6 不提供指南。

A.7 流体的定义

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：

1. 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
2. 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 工艺流程定义

A.8.1 总则

不提供指南。

A.8.2 过滤器的定义和特性

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：

1. 细菌截留在水或盐乳糖肉汤中，与完整性测试相关联；
2. 化学相容性和对过滤器完整性的影响；
3. 可提取物；
4. 灭菌方法和对过滤器完整性的影响；
5. 在水或溶剂中的完整性测试；
6. 毒性试验；
7. 颗粒物质；
8. 非纤维释放；
9. TOC和电导率。

A.8.2.2 过滤器和流体之间的兼容性

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 过滤器的使用

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。

流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：

* 1. 不同批次的相同流体被过滤，以及
  2. 过滤流体的总体积不会影响过滤器的容量。

注1：监管机构不禁止液体的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分钟蒸汽灭菌周期时，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8.2.3.2 b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：

* 1. 任何来自过滤器用户工艺流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。
  2. 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。
  3. 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（包括最差工艺条件）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 过滤工艺的定义

不提供指南。

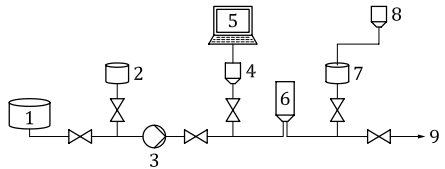
A.8.4 完整性测试工艺的定义

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。

1. 如果使用后完整性测试失败，滤液将被自动拒绝；
2. 工艺流程风险评估允许再过滤。

图A.11和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。



关键词

1 产品 6 0.2μm产品过滤器

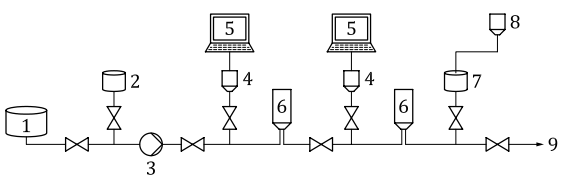
2 润湿/冲洗液 7 湿润和冲洗生物容器

3 泵 8 0.2μm气体过滤器

4 0.2μm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0.2μm过滤器进行完整性测试的典型设备



关键词

1 产品 6 0.2μm产品过滤器

2 润湿/冲洗液 7 湿润和冲洗生物容器

3 泵 8 0.2μm气体过滤器

4 0.2μm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0.2μm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本文件之前的版本要求，其中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值的10%之内。随着过滤器制造的改进，在任何情况下，都可能无法从规范中间获得完整性测试参数>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

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.9.2.3 确认

A.9.2.3.1 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.9.2.3.2 不提供指南。

A.9.2.3.3 不提供指南。

A.9.2.3.4 不提供指南。

A.9.2.3.5 不提供指南。

A.9.3 确认流体除菌过滤器的完整性测试

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 确认过滤系统的灭菌

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

无菌处理中使用气体过滤器来排放无菌处理罐的呼吸，高压灭菌器和冷冻干燥器的真空破坏，氧气敏感产品和吹灌封设备的氮气层。

A.9.6.2 气溶胶截留

流体或气溶胶挑战可用于限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，即使代表使用条件，增强的气体效率，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 气体过滤系统灭菌确认

不提供指南。

A.10 常规监测和控制

不提供指南。

A.11 除菌过滤产品的释放

不提供指南。

A.12 维持工艺的有效性

A.12.1 总则

不提供指南。

A.12.12 重新校准

不提供指南。

A.12.3 设备维护

不提供指南。

A.12.4 再确认

不提供指南。

A.12.5 对变更的评估

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、粘度、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。











参考资料

1. ISO 10993-12:2012, Biological evaluation of medical devices — Part 12: Sample preparation and reference materials
2. ISO 13408-3, Aseptic processing of health care products — Part 3: Lyophilization
3. ISO 13408-4, Aseptic processing of health care products — Part 4: Clean-in-place technologies
4. ISO 13408-6, Aseptic processing of health care products — Part 6: Isolator systems
5. ISO 13408-7, Aseptic processing of health care products — Part 7: Alternative processes for medical devices and combination products
6. ISO 11737-1, Sterilization of medical devices - Microbiological methods - Part 1: Determination of a population of microorganisms on products
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 0.1µm Mycoplasma Reduction Filters, 2016