



中华人民共和国医药行业标准

YY/T 0567.5—2011/ISO 13408-5:2006

医疗保健产品的无菌加工 第 5 部分：在线灭菌

Aseptic processing of health care products—
Part 5: Sterilization in place

(ISO 13408-5:2006, IDT)

2011-12-31 发布

2013-06-01 实施

国家食品药品监督管理局 发布



中 华 人 民 共 和 国 医 药

行 业 标 准

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

*

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(100013)

北京市西城区三里河北街 16 号(100045)

网址 www.spc.net.cn

总编室:(010)64275323 发行中心:(010)51780235

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 24 千字

2013 年 2 月第一版 2013 年 2 月第一次印刷

*

书号: 155066 • 2-24298 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

前 言

YY/T 0567《医疗保健产品的无菌加工》分为以下几部分:

- 第1部分:通用要求;
- 第2部分: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。

本部分为 YY/T 0567 的第 5 部分。

本标准按照 GB/T 1.1—2009 给出的规则起草。

本部分使用翻译法等同采用 ISO 13408-5:2006《医疗产品的无菌加工 第5部分:在线灭菌》,与 ISO 13408-5:2006 相比,主要编辑性修改如下:

- 对本部分中引用的其他国际标准,若已转化为我国标准,本部分将引用的国际标准号转化为相应的国家标准号,并在第2章中注明一致性程度。

本部分由国家食品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归口并负责解释。

本部分起草单位:国家食品药品监督管理局广州医疗器械质量监督检验中心、杭州泰林生物技术设备有限公司。

本部分主要起草人:柯军、吴伟荣、颜林、叶大林、赵振波。

引 言

在制定 YY/T 0567.1 的过程中,发现某些项目,如过滤、冻干及在线灭菌技术等需要补充大量信息,若在相应附录中说明则内容过多。

YY/T 0567 的本部分包含在线灭菌期间应注意的要求和指引。YY/T 0567 本部分的目的是将生产医疗产品的在线灭菌过程确认和常规控制标准化。

通常情况下,在线灭菌之前先进行 YY/T 0567.4 中描述的在线清洗。虽然在线清洗和在线灭菌的方法在过程上有较大差异,但它们在线处理的概念是类似的。

建立在线灭菌技术需考虑的最重要的问题是,系统的设计应确保它们能成功地将生产设备灭菌至预期的无菌保证水平。

医疗保健产品的无菌加工

第 5 部分：在线灭菌

1 范围

YY/T 0567 的本部分规定了通过无菌加工来生产无菌医疗保健产品的设备的产品接触表面进行在线灭菌(SIP)的通用要求,并提供鉴定、确认、运行和控制方面的指南。

注：SIP 可通过使用蒸汽或其他气体或液体灭菌剂实现。附录 A 给出了最常用的方法——在线蒸汽灭菌的特别指南。

本部分适用于灭菌剂被送入设备的内部表面从而与产品接触的过程。

本部分不适用于设备被拆卸后送至灭菌器的过程。

本部分并不取代或替代国家法规要求,特别是属于国家或地区管辖权限内的要求,如生产管理规范(GMPs)和/或药典要求等。

本部分没有规定海绵状脑病的病原体灭活过程开发、确认和常规控制的具体要求,如羊瘙痒病、疯牛病和克雅病。

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 18281(所有部分) 医疗保健产品灭菌 生物指示物(ISO 11138,IDT)

GB 18282(所有部分) 医疗保健产品灭菌 化学指示物(ISO 11140,IDT)

GB/T 19003 软件工程 GB/T 19001—2000 应用于计算机软件的指南(GB/T 19003—2008, ISO/IEC 90003:2004,IDT)

GB/T 19972 医疗保健产品灭菌 生物指示物选择、使用及检验结果判断指南(GB/T 19972—2005,ISO 14161:2000,IDT)

GB/T 19974 医疗保健产品灭菌 灭菌因子的特性及医疗器械灭菌工艺的设定、确认和常规控制的通用要求(GB/T 19974—2005,ISO 14937:2000,IDT)

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

YY/T 0567.4 医疗保健产品的无菌加工 第 4 部分：在线清洗技术(YY/T 0567.4—2011, ISO 13408-4:2005,IDT)

ISO 17665-1 医疗保健产品灭菌 湿热 第 1 部分：医疗器械灭菌过程的制定、确认和常规控制要求(Sterilization of health care products—Moist heat—Part 1:Requirements for the development, validation and routine control of a sterilization process for medical devices)

3 术语和定义

YY/T 0567.1 界定的以及下列术语和定义适用于本文件。

3.1

盲区 dead leg

在设计中无法让灭菌剂充分触及的区域。

3.2

设计鉴定 design qualification

对设施、设备或系统的规格是否符合预期用途的验证。

[ISO/TS 11139:2006, 定义 2.12]

3.3

材料安全性数据表 material safety data sheet MSDS

详细说明材料属性, 以及其对人类和环境潜在危险效应, 安全的操作和处置该材料的必要的预防措施的文件。

[ISO/TS 11139:2006, 定义 2.23]

3.4

过程参数 process parameter

过程变量的特定值。

注: 灭菌过程的指标包括过程参数及其允许误差。

[ISO/TS 11139:2006, 定义 2.34]

3.5

过程变量 process variable

灭菌过程的条件, 该变化会导致杀菌有效性改变。

示例: 时间、温度、压力、浓度、湿度、波长。

[ISO/TS 11139:2006, 定义 2.35]

3.6

在线灭菌 sterilization in place SIP

对现场设备各部件的内部表面或整个系统不拆卸的情况下, 采用适当的灭菌剂进行灭菌的方法。

注: 在 YY/T 0567.1—2005 第 19 章中使用了术语“在线蒸汽灭菌”, 且该术语有时候也缩写成 SIP。但是, 在 YY/T 0567 的本部分中, “SIP”有更广泛的意义, 不只包含在线蒸汽灭菌, 还包括所有的在现场、在线进行的在线灭菌。在 YY/T 0567 的本部分中, “在线蒸汽灭菌”缩写为“蒸汽 SIP”。

3.7

无菌保证水平 sterility assurance level SAL

灭菌后产品上单个微生物存活概率。

注 1: 术语 SAL 表示一个数量值, 通常是 10^{-6} 或 10^{-3} 。当使用这个数值来确保无菌状态时, 较低的 SAL 值具有较高的无菌保证水平。所以 10^{-6} 的 SAL 可以比 10^{-3} 的 SAL 提供更高的无菌保证水平。

[ISO/TS 11139:2006, 定义 2.46]

注 2: 在 YY/T 0567 的本部分中, 产品是指遵从 SIP 的产品接触表面。

3.8

灭菌过程 sterilization process

达到无菌规定要求所需的一系列措施或操作。

[ISO/TS 11139:2006, 定义 2.49]

3.9

灭菌剂 sterilizing agent

物理或化学实体物, 或各实体物组合, 具有足够的杀菌活力, 能在规定条件下达到无菌。

[ISO/TS 11139:2006, 定义 2.50]

4 质量体系要素

4.1 概述

- 4.1.1 YY/T 0567.1 的要求应适用。
- 4.1.2 应制定和实施 SIP 过程的开发、确认和常规监控每一个阶段的文件化程序。
- 4.1.3 YY/T 0567 的本部分中要求的文件应由指定人员进行审核和批准。
- 4.1.4 应保存开发、确认、常规监控的记录,以作为符合本部分相关要求的证据。

4.2 管理职责

- 4.2.1 应规定实施和执行本部分所描述程序的职责和权限。
- 4.2.2 如果 YY/T 0567 的本部分要求是由具有独立质量管理体系的组织来承担,则各方的职责和权限应加以明确。

4.3 设计控制

灭菌剂、灭菌过程、实施 SIP 的设备和需要进行 SIP 的设备的特性应保证与文件一致。在规定的阶段,应策划、实施设计审核并形成文件。

4.4 测量设备和测量系统

- 4.4.1 应为所有测量设备和测量系统的校准制定文件化体系。
- 4.4.2 在测量的过程中,测量设备应有适当的精确度和公差。

5 过程和设备特征

5.1 概述

- 5.1.1 SIP 过程的规范应包括但不限于:
 - a) 携有灭菌剂的设备和加工条件的相容性;
 - b) 必要时的前期清洁程序;
 - c) 灭菌剂的导入、同质性、分布和接触时间;
 - d) 灭菌剂的物理和/或化学特性;
 - e) 过程效能的证明;
 - f) 灭菌剂的残留物或降解产物;
 - g) 必要时产品接触面的干燥;
 - h) 过程结束后无菌状态的保持;
 - i) 在设备生产产品的过程中形成的任何潜在残留物的可接受程度;
 - j) 物理完整性测试及极限值设定。
- 5.1.2 应规定、记录和复核过程参数及其公差。
- 5.1.3 在生产过程中,应监测已达到的无菌条件并保持在规定的限度,对灭菌过程的全程进行记录并形成文件。
- 5.1.4 虽然在 SIP 中,整个加工系统可以作为一个单独的整体进行灭菌,但可以更进一步地把系统分成几个部分以简化灭菌过程。当一个大的系统被分成几个部分灭菌,这些分段应能交叠以保证系统的所有部分经过充分、有效的灭菌。

5.1.5 在系统的管件中阀门的开和关可能需要复杂的顺序。如果是手动控制的,应详细记录各步骤。如果是自动控制的,使用的电子自动化系统宜谨慎设计和确认。

5.2 在线灭菌(SIP)的有效性

应建立加工过程的无菌保证水平并形成文件,文件中应包含过程参数的设定理由。

5.3 设备

5.3.1 在线灭菌(SIP)的相关设备

5.3.1.1 设备的设计和制造应有利于 SIP,以保证灭菌剂可以进入所有将要灭菌的设备内部产品接触部分(如:过滤器外壳、管道分支、阀门)。

设计考虑因素应包括但不限于:

- a) 设备内部表面的光滑度;
 - b) 灭菌剂可接触的所有相关表面;
 - c) 正确地安置接收灭菌剂的端口,在合适的地方允许灭菌剂的流动以便于其分布;
 - d) 管路系统无盲区;
 - e) 系统的排水能力(如:管道系统的倾斜,以确保彻底清除系统中剩余的液体);
 - f) 正确地放置端口,以容纳过程监测装置;
 - g) 适当的地方,为安全清除气体灭菌剂安置排气口;
 - h) 合适的部位,设备应能承受压力、真空和高温;
 - i) 在参与多个灭菌循环之后,带灭菌剂的构件材料的兼容性(如:管道、箱体、阀门、喷嘴、过滤器、垫圈、传感器);
 - j) 在 SIP 期间和完成之后保持无菌状态的装置(如:升压)。
- 树脂制成的材料,如垫圈,需要特别注意。

系统的罐和/或容器的内角落和肩部应设计成可防止空气滞留,以及由于气团导致的非完全无菌。阀门、接口及其他设备(如:热交换器)应设计成有利于减少死角和空气滞留。

5.3.1.2 设备说明书应包含但不限于:

- a) 设备连同所有必要的辅助物品(包括构件材料和“竣工”图)的物理描述;
 - b) 灭菌剂的说明和它采用的方法,包括所有添加剂或交付使用所需的前体;
 - c) 监控灭菌过程的设备的描述,包括传感器参数及其位置、显示设备和记录设备;
- 注:温度监测一般会在最慢加热区域。
- d) 安全功能描述,包括人员和环境保护部分;
 - e) 适用时,安装要求的描述;
 - f) 用于控制和/或监测过程的软件的书面文件证据是按照质量体系制定的,并且该软件符合其设计意图;
 - g) 概述要灭菌的加工设备的布局流程图,包括阀门顺序。

5.3.2 用于在线灭菌(SIP)的设备

5.3.2.1 设备的设计和制造应能有效地对需灭菌设备进行 SIP 和对 SIP 加以控制。设备在确认中要验证的基本功能应包含但不限于:

- a) 适用时,灭菌剂的生成;
- b) 灭菌剂在受控和安全的方式下进入需灭菌设备;
- c) 需灭菌设备内的灭菌剂的分布;

- d) 贯穿被灭菌设备的有效灭菌条件的保持;
- e) 在规定位置灭菌条件的控制和监测;
- f) 灭菌剂的安全清除;
- g) 设备无菌状态的保持。

5.3.2.2 设备说明应包含但不限于:

- a) 设备连同所有必要的辅助物品(包括构件材料和“竣工”图)的物理描述;
- b) 灭菌剂的说明和它采用的方法,包括所有添加剂或交付使用所需的前体;
- c) 监测、控制和记录灭菌过程的仪表配置的描述,包括传感器参数、误差范围及位置;
- d) 安全功能描述,包括人员和环境保护部分;
- e) 适用时,安装要求的描述。这应包含设备要安装的位置和环境以及 SIP 所需的和 SIP 系统安装的区域所需的维护;
- f) 用于控制和/或监测过程的软件的书面文件证据是按照质量体系制定的,并且该软件符合其设计意图。

5.3.3 故障检测

应有方法确保某个控制功能的故障不会导致过程参数记录失效,从而导致无效的过程被显示为有效。

可以通过使用相互独立的监测和控制系统,或者在控制和监测之间,通过某种识别偏差和示错的互相校核来实现。

6 灭菌剂特征

6.1 灭菌剂的选择

6.1.1 使用的灭菌剂应与设备兼容,不应留下有不良反应的残留物,并且能在规定灭菌参数范围内提供标称的无菌保证水平。

6.1.2 在选择灭菌剂时应适当考虑到与产品残留物之间潜在的相互作用。

6.2 灭菌剂的质量

6.2.1 应有证据能表明灭菌剂的灭菌有效性。

6.2.2 应设定和记录灭菌剂纯度等参数。

6.3 安全与环境

6.3.1 灭菌剂应具有材料安全性能数据或类似的安全信息。

6.3.2 除蒸汽外,其他灭菌剂应提供对环境潜在影响的评估。

7 在线灭菌(SIP)过程

7.1 过程参数

7.1.1 在 5.2 中证明为有效的过程参数包括它们的最低值和最高限值,应被规定和文件化。过程参数应足以确保需要进行 SIP 的设备的灭菌效果。

7.1.2 适当时,这些参数应包含但不限于:

- a) 排空周期数值及其变量;

- b) 灭菌剂浓度；
- c) 湿度、温度、压力；
- d) 灭菌状态下的时间；
- e) 灭菌状态的保持（如不断更换灭活灭菌剂、对通过滤器完整性检测、采用正压）；
- f) 灭菌清洗介质的类型，以及系统组装之后需要清洗和干燥的时间、流量和温度。

7.1.3 应规定和记录监控过程变量的方法。

7.2 周期开发

7.2.1 灭菌过程的必要信息，例如获知微生物挑战的有效性和致死率的确定，SIP 过程应在这些信息的基础上进行设计和开发。

7.2.2 应建立灭菌操作程序和规定满足给定灭菌条件的过程参数。

7.2.3 所有运行程序应形成文件并应遵守。

7.2.4 应确定设备内需要灭菌但最难灭菌的位置，并应表明在这些位置灭菌是有效的并能达到预先设定的可接受水平。

8 确认

8.1 确认方案

应建立书面方案规定如何进行验证和确认。应对规定了关键步骤和验收准则的方案进行评审和批准。设备设计、安装、运行和性能鉴定应按照经批准的方案来实施。应记录、调查并解决任何对方案的偏离。

8.2 设计鉴定

SIP 系统应按预期用途设计。在确认的第一阶段，应对系统设计、过程设计以及所有设施、设备和原材料的设计的正确性进行确定，并证实其满足预期用途的要求。

8.3 安装鉴定

8.3.1 概述

应实施安装鉴定以表明用以实施 SIP 并提供灭菌剂的设备、需 SIP 的设备和所有附属部件均应按它们的规范提供。

8.3.2 安装

8.3.2.1 应被验证的有：

- a) 设备的安装位置符合规范；
- b) 设备按其安装规范进行安装；
- c) 设备的服务符合规范。

8.3.2.2 应确定对过程关键的、用以监测、控制、指示或记录的所有测量仪器（含任一测试设备）的校准。此外，校准也可以在运行鉴定开始时确定。

8.3.2.3 计算机控制系统及其相关软件在安装时应进行确认，以证明符合 GB/T 19003 或其他产品制造相关的指引。

8.4 运行鉴定

8.4.1 运行鉴定应证明安装好的设备有能力在规定的误差范围内实施具体的 SIP 过程。

8.4.2 设备运行程序应按已设定的要求来确认。这些运行程序应包括但不限于：

- a) 分步操作方案；
- b) 能被识别的获取运行周期参数故障的方法，以及要采取的措施；
- c) 整理、校准、维护说明；
- d) 应有方法识别因设备控制、显示和记录引起的错误；
- e) 技术支持的详细联络方式。

8.4.3 设备可能的最难灭菌的位置应在综合考虑每种灭菌剂的物理和/或化学特性及灭菌过程的灭活参数后确定。

注：盲区、罐肩可以认为是可能的最难灭菌的位置。

8.4.4 应形成数据以确认在整个 SIP 系统、在规定误差范围内获取规定的灭菌条件（如：时间、压力、温度、灭菌剂浓度和其分布）。

8.4.5 每一个装入 SIP 系统的测量仪器（控制、显示、记录）的故障造成的后果应在 SIP 过程的重要部分确定。

8.4.6 应规定用于确认的传感器的数量和位置，如温度和压力传感器。应提供文件化证据，该证据应足以证明所使用的传感器数量和位置符合设备 SIP 的要求。

8.5 性能鉴定

8.5.1 通用要求

8.5.1.1 在安装鉴定和运行鉴定中所产生的数据的有效性应在性能鉴定开始前批准。

8.5.1.2 应设定并记录递送设备进行灭菌的方式（见 GB/T 19974）。

8.5.1.3 应形成可证明整个过程中规定的物理和/或化学条件达到规定误差范围内的数据。应有合理的常规检查的位置和装置。这要通过测量在整个过程中代表点位达到规定条件的情况来实现。见 GB/T 19974。

8.5.1.4 性能鉴定应包括过程参数的比对和评估，该参数是在 SIP 系统设计时提供的并在 SIP 过程中测量出的。在设计阶段规定的参数偏差的可接受性应参考现存的数据和测试来确定。

8.5.1.5 应提供文件化证据证明用于性能鉴定的关键参数传感器的数量足以符合设备的 SIP 指标。

8.5.1.6 在性能鉴定中应使用生物指示物或染菌载体。它们应符合 GB 18281.1 和 GB 18281 其他适用的部分（见 GB/T 19974）。应规定生物指示物的数量和位置。应提供文件化证据表明生物指示物的数量和位置足以证明在最具灭菌挑战性的位置是符合设备 SIP 要求的。

8.5.1.7 如果化学指示物作为性能鉴定的一部分来使用，它们应符合 GB 18282.1 和其他适用的 GB 18282 系列标准的其他部分（见 GB/T 19974）。应规定化学指示物的数量和位置。应提供文件化证据表明化学指示物的数量和位置足以证明在最具灭菌挑战性的位置是符合设备 SIP 要求的。

8.5.1.8 性能鉴定应包括一系列不少于 3 次连续和成功的 SIP 过程运行以表明过程的可重复性和有效性。SIP 运行成功与否应通过测量可表明达到必需的杀菌有效性的物理参数和生物指示物或染菌载体的灭活性来确定。

8.5.1.9 如果由于与经确认的 SIP 过程有效性不相关的因素造成运行失败（见 8.5.1.8），这次测试可以记录为与 SIP 过程实施无关，无须再进行 3 次连续成功的运行。

注：这种失败的范例包括但不限于电源故障、缺少维护、或外部监测设备故障（见 GB/T 19974）。

8.5.2 杀灭微生物的有效性

杀灭微生物的有效性的研究应达到下列目的：

- a) 证明灭菌剂对抗性挑战微生物的致死率足以达到 10^{-6} 的 SAL；

注 1：在一个不完全灭菌周期内，可以通过显示某种合适的抗性生物指示物的总的杀灭能力来证明。

一个或更多的生物学模型系统可用于这个周期的有效性确认中。微生物的选择应基于周期特性和最恶劣情况来考虑,应记录测试用微生物的选择依据。

- b) 建立一种规定已确定的抗菌剂的微生物灭活动力学的经验式数学关系,并确认由致死行为可以推测当暴露于规定的处理方法时微生物存活概率;

在特定条件下暴露于灭菌剂时,用于表明过程的灭菌有效性的微生物特征(如:D值、群体数量)应被确定(通过检测或提供证书)并形成文件。测试方法、可接受标准和测试结果都应该记录并形成文件(见 GB/T 19972);

- c) 识别对灭菌剂的杀灭能力产生不利影响的过程变量;
- d) 应对灭菌剂的释放和/或分布产生不利影响的因素进行评估。

注2:这些因素可包括,例如,原材料和残留物、降解物或灭菌剂产生的灭活物之间的相互作用,如蒸汽产生的冷凝水,和因生产、清洁和/或消毒引起的降解。

8.6 确认的复核和批准

8.6.1 在设计鉴定、安装鉴定、运行鉴定和性能鉴定中收集和产生的信息应形成文件并复核其可接受性。应记录复核的结果。

8.6.2 应确定一个完整的过程规范,包括过程参数和它们的允许误差。这个过程规范还应包括指定一个单独的 SIP 过程作为符合可接受准则的准则。

8.6.3 应生成确认报告。报告应由指定负责编制、评审和接受该确认报告的人员按确认方案提供的验收准则进行签署。

8.6.4 确认报告应包括对所有计量器具在校准期内进行性能鉴定时的核查。

8.7 重新鉴定

8.7.1 使用规定设备的过程重新鉴定应在规定的间隔周期和当 SIP 失败时执行。

8.7.2 SIP 过程数据应遵循文件化程序规定的可接受准则定期评审。重新鉴定的数据和在不符合规定的可接受准则时采取的纠正措施的评审记录应予以保存。

8.7.3 重新鉴定的报告应形成文件并保存。

9 常规监控

9.1 在线灭菌(SIP)过程控制

常规监控应在每个 SIP 过程中实施。应记录数据以证明经确认和规定的 SIP 过程参数已被应用到系统中。

9.2 程序

文件化程序应与确认研究中的一致。这些程序包括但不限于:

- a) 分步的操作方案;
- b) 责任和职责;
- c) 运行周期参数的认可准则及如果这些准则不能满足时应采取的措施;
- d) 应有方法识别因设备控制、显示和记录引起的错误;
- e) SIP 过程详细描述;
- f) 整理、校准、维护说明;
- g) 技术支持的详细联系方法。

9.3 在线灭菌(SIP)过程记录

9.3.1 在线灭菌(SIP)过程记录应包含但不限于:

- a) 操作日期;
- b) SIP 过程运行周期数的标识;
- c) 操作人姓名;
- d) SIP 过程参数及其确认。

注:记录可包括,例如,设备打印的关键参数(如:在预先设定位置测量的接触时间、温度和压力)。

9.3.2 可以提供附加证据(通过生物或化学指示物)证明提供的灭菌过程在规定的误差范围内。

9.3.3 SIP 过程记录应在下一批生产前进行审核并得到许可。

9.4 变化控制

9.4.1 应对设备、灭菌剂、过程参数或该设备上生产过程的变更进行评估,这些变更对 SIP 过程的有效性和重新鉴定的必要性有潜在的影响。

9.4.2 在确定安装鉴定、运行鉴定或性能鉴定采取的范围时应考虑变化的大小。

9.4.3 评估的结果包括达成决议的理由和必要的鉴定的范围,都应加以记录。

9.5 设备的维护

应按照文件化程序策划和实施预防性维护。

10 人员培训

10.1 人员应按已建立的程序进行培训。

10.2 应建立、实施和记录具体的培训计划。培训应能确保人员:

- a) 理解 SIP 过程的原理,包括操作和结构特征;
- b) 适当时,进行常规操作、维护或检测的能力;
- c) 对过程或过程的任何部分失效时所采取的措施的理解;
- d) 对灭菌剂和 SIP 系统的安全性的理解。

附 录 A
(资料性附录)
在线蒸汽灭菌

A.1 介绍

A.1.1 本附录包括对在线蒸汽灭菌(蒸汽 SIP)的具体指南。它针对蒸汽 SIP 提出基本考虑因素,但并不详细展开。

A.1.2 本指南对蒸汽 SIP 实际操作加以考虑,从蒸汽 SIP 的设计、构造和控制方面进行编制。建议在设计蒸汽 SIP 过程时考虑新的开发。

A.1.3 必须注意的是,本指南应与本标准所包含适用于蒸汽 SIP 要求的正文部分一起考虑。

A.2 过程和设备特征

A.2.1 蒸汽 SIP 的关键过程参数是时间、温度和蒸汽压力。它们的最小和最大极限值应在整个灭菌周期中明确规定和控制。

A.2.2 蒸汽 SIP 设计应允许:

- a) 完全的气体置换和消除;
- b) 在所有低位排放蒸汽以消除冷凝水的积聚;
- c) 灭菌过程结束后无菌状态的保持。

A.2.3 设计 SIP 过程时应考虑以下因素:

- 蒸汽应以一种便于分配至系统所有部分的方式引入;
- 箱体和/或容器应设计成能防止空气滞留;
- 冷凝水排水口应被安装在系统的最低位置;
- 系统内的阀门、排水口、盲区、低位、气体过滤器和壳体是气体可能滞留和/或冷凝水积聚的位置。这些是蒸汽 SIP 系统典型的最难灭菌位置(“最差位置”也被称为“冷点”);
- 管道应倾斜以排水,使冷凝水能完全的排出。其他可能滞留冷凝水的部分应设计成便于完全排水;
- 用蒸汽进行气体置换应通过良好设计的系统和有策略地布置排气来实现。虽然也可以采用预抽真空,但下排气是用蒸汽进行气体置换的常用方法;
- 一旦气体被排除,放气点应被关闭,除非它也被用来除去冷凝水;
- 在灭菌周期结束后,通常无菌气体(空气或氮气)会在整个系统仍处于正压时通过除菌级过滤器引入系统。无菌气体是用来去除系统内的蒸汽和冷凝水,并保持轻度正压直至准备使用前。由于灭菌后管路会冷却导致真空,所以用经除菌的气体保持正压是重要的。

A.2.4 当采用蒸汽 SIP 对过滤器进行灭菌时,应考虑以下几方面:

- 在每个过滤器壳体的灭菌端和非灭菌端的最低位应安装冷凝水排水口;
- 需要时,蒸汽应在可能导致气体滞留的部位定点排放;
- 在工作温度下通过过滤器产生的压差不应超过制造商的建议值;
- 应监测蒸汽压力和压差;
- 应在过滤器下游测量温度;
- 筒式过滤器的位置应使过滤器表面的两端都能安装冷凝水排水口。

A.3 蒸汽的质量

A.3.1 蒸汽里不凝结的气体、液态水、压缩机的油和其他杂质应根据蒸汽规范进行控制。

A.3.2 蒸汽冷凝水应符合“纯化水”的化学要求。

A.3.3 如果系统用于注射用药物产品(或用于任何其他要求 WFI 规范的操作过程),蒸汽冷凝水应符合注射用水(WFI)规范。

A.3.4 用于蒸汽 SIP 的蒸汽应该是干燥、饱和、非过热的。

A.4 杀菌有效性

通常用一种高抗性孢子来证明蒸汽 SIP 杀菌的有效性,如用一种在部分周期中灭活 10^6 的嗜热脂肪芽孢杆菌的生物指示物。

见 GB/T 19972 和 ISO 17665-1(过度杀灭法)。

A.5 常规监控

记录应包括蒸汽 SIP 的结果打印,内含(不限于)在预先规定的位置测量的时间、温度、压力值。

参 考 文 献

- [1] GB/T 19000 质量管理体系 基础和术语(GB/T 19000—2008,ISO 9000:2005,IDT)
- [2] ISO/TS 11139:2006, Sterilization of health care products—Vocabulary
- [3] ISO 22442(all parts), Medical devices utilizing animal tissues and their derivatives
- [4] 21 CFR—Part11—Electronic records, electronic signature
- [5] EEC Guide to Good Manufacturing Practice for Medical Products, Annex 11, EEC Commission Document III/2244/87 Rev.
- [6] AGALLOCO, J. Steam Sterilization-In-Place Technology, Journal of Parenteral Science and Technology, 44, No. 5, 1990, pp. 253-256
- [7] BERMAN, D., MYER, T. and CHRAI, S. Factors Involved in Cycle Development of Steam-In-Place System, Journal of Parenteral Science and Technology, 40, No. 4, 198, pp. 119-1121
- [8] HAEGGSTROEM, M. New Development in Aseptic Design Relating to CIP and SIP, Blotech Forum Europe 3/92, pp. 164-167, Dr. Alfred Huthig Verlag GmbH, Heidelberg
- [9] MARKS, D. M. and Kirsten, D. E. An Integration Approach to CIP/SIP Design for Bioprocess Equipment, Pharmaceutical Engineering, March/April, 1999, pp. 34-35
- [10] ER, T. and CHRAI, S. Design consideration for Development of Steam-In-Place Sterilization processes, Journal of Parenteral Science and Technology, 35, No. 1, 1981, pp111-115
- [11] MYER, T. and CHRAI, S. Steam-In-Place Sterilization of Cartridge Filters In-line with a Receiving Tank, Journal of Parenteral Science and Technology, 36, No. 3, 1982, pp108-112
- [12] UG, I. J. and KIRSTEN, D. E. Carrying out biological qualification, the control operation of moist heat(steam sterilization) processes for producing sterile pharmaceuticals and medical devices, PDA Journal of Pharmaceutical Science and Technology, 54(2), 2000
- [13] SEIBERLING, D. A. Clean-In-Place & Sterilise-In-Place Applications in the Parenteral solutions Process, Pharmaceutical Engineering, Nov/Dec, 6, No. 6, 1986, pp. 30-35
- [14] YOUNG, J. H., FERKO, B. L. and GABER, R. P. Parameters Governing Steam Sterilization of Dead legs, Journal of Parenteral Science and Technology, 46, No. 4, 1992, pp. 117-123

