



中华人民共和国医药行业标准

YY/T 0567.6—2011/ISO 13408-6:2005

医疗保健产品的无菌加工 第6部分:隔离器系统

Aseptic processing of health care products—
Part 6: Isolator systems

(ISO 13408-6:2006, IDT)

2011-12-31 发布

2013-06-01 实施



国家食品药品监督管理局 发布

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 6 部分。

本部分按照 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 13408-6:2005《医疗产品的无菌加工 第6部分：隔离器系统》，与 ISO 13408-6:2005 相比，主要编辑性修改如下：

- 对于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替换为相应的国家标准号，并在第2章中注明采用关系。

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、林美琼、夏信群、叶大林、吴伟荣、黄秀莲。

引 言

标记为“无菌”的医疗产品应采用适当和经确认的方法制备。当一个医疗产品拟为无菌却不能进行最终灭菌时,无菌加工可以作为替代方法。这适用于溶液、悬浮液、乳剂及固体的无菌制备和灌装,也适用于无菌处理、转移和填充那些不能最终灭菌的产品。

无菌加工是一项严谨的、要求很高的专业技术。至关重要的是,制造商使用经确认的系统、经充分培训的人员、受控的环境和记录完备的系统化过程,以保证生产出无菌的成品。

医疗保健产品的无菌加工

第 6 部分：隔离器系统

1 范围

YY/T 0567 的本部分规定了用于无菌加工过程的隔离器系统的要求，并对用于医疗产品无菌加工的隔离器系统提供了鉴定、消毒、确认、操作和控制指南。

本部分集中于维持无菌条件的隔离器系统的使用，并可能包括有害原材料的应用。

本部分并非取代或代替国家的管理要求，例如生产管理规范(GMPs)和/或部分属于国家或辖区的简略要求。

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/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)

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

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

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

ISO 14644-7:2004 洁净室和相关控制环境 第 7 部分：分离设备(洁净空气罩、手套式操作箱、分离器和微环境)[Cleanrooms and associated controlled environments—Part 7: Separative devices(clean air hoods, gloveboxes, isolators and mini-environments)]

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

生物去污 bio-decontamination

去除微生物污染或者使其减少到可接受水平。

3.2

设计鉴定 design qualification

对设施、设备或系统的拟定指标是否符合预期用途的文件化的验证。

3.3

隔离器 isolator

能通过完整的物理内外阻隔阻止污染物入侵的，并能接受可重复的内部生物去污的密闭空间。

注 1：隔离器的尺寸范围可以小至一个箱体，大到一个大房间。

注 2：物理隔离可以通过将整个内部空间用实体屏障壁彻底包围来实现，实体屏障壁中任何不连续处都被安装了可

以防止污染物入侵的物理阻隔装置。这种物理保护的例子包括使无菌或已生物去污的产品通过气锁,通过HEPA-过滤器(高效微粒空气过滤器)或向内部吹入无菌空气,以及通过极小尺寸孔口的高速外流空气。操作者总是通过一个完全的物理阻隔保持和隔离器内部的完全隔离。

3.4

隔离器系统 isolator system

用于无菌加工的含转移系统和附属设备的隔离器。

3.5

泄漏测试 leak test

在可重复的测试条件下进行的可量化泄漏率的物理测试。

3.6

材料安全性数据表 material safety data sheet

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

3.7

风险评定 risk assessment

包含风险分析和风险评估的综合过程。

[YY/T 0316-2003,定义 2.15]

3.8

隔离装置 separative device

使用构造上或动态的方法在一个规定空间内部和外部之间建立已确认的隔离水平的设备。

注:一些工业特有的隔离装置如洁净风罩、安全密封室、手套操作箱、隔离器和微环境。

[ISO 14644-7:2004,定义 3.17]

示例:对无菌加工工业:鼠洞和冷却区。

3.9

周围环境 surrounding environment

指定的用于隔离器系统确认与运行的受控区域。

3.10

转移装置 transfer device

在最小化不必要物质进出条件下使材料进入或移出隔离器装置的机械。

[ISO 14644-7:2004,定义 3.18]

示例:转移隔离器、转移容器和转移系统。

3.11

转移端口 transfer port

隔离器内部和一个转移装置之间的接口,可以在没有带进或带出不必要物质情况下连接到设备或从设备卸除。

3.12

转移系统 transfer system

在不损害关键加工区的环境质量情况下允许材料进出隔离器的系统。

示例:压力蒸汽灭菌器、烘箱、除热原通道、冻干机。

3.13

最差条件 worst-case conditions

代表最大程度挑战产品完整性和安全性的、在确认和常规生产中可接受的一系列条件。

4 质量体系要素

4.1 概述

- 4.1.1 应符合 YY/T 0567.1 中的要求。
- 4.1.2 隔离器系统开发、确认、常规监控的每一个阶段都应建立文件化的程序,并被实施。
- 4.1.3 YY/T 0567 的本部分中要求的文件必须由指定的人员进行审核和批准。
- 4.1.4 应保持开发、确认、常规监控的记录,作为符合本部分相关要求的证据。

4.2 管理职责

- 4.2.1 实施和执行本部分所描述程序的职责和权限必须加以明确。
- 4.2.2 如果本部分的要求是由具有独立质量管理体系的组织来开展,各方的职责和权限必须加以明确。

4.3 设计控制

隔离器系统的设计应按照形成文件的计划进行。应在规定的阶段,计划、实施设计审核并形成文件。

4.4 测量仪器和测量系统

- 4.4.1 应为所有测量设备和测量系统的校准制定文件化的系统。
- 4.4.2 应制定认定为不合格的所有测量仪器或测量系统的控制程序和纠正措施程序。
- 4.4.3 测量设备的精度和公差应符合被测过程。

5 隔离器系统的设计

5.1 概述

- 5.1.1 ISO 14644-7 适用于隔离器系统的设计,安全密封室的设计原则见 ISO 10648-1。
- 5.1.2 隔离器系统的设计应合理并形成记录,以设定重要的运行参数或关键指标。应包括识别关键步骤的风险评定。

注 1: 设备和材料的转移是隔离过程的最大挑战之一。

注 2: 在既需要无菌状态、也需要保护操作者的应用中,例如生产有生物危害的、细胞毒性的或放射性的产品,隔离器系统的设计将满足隔离器系统的压力(负压或正压)和位置及整体性。基于风险评定的设计一般要考虑位置和周围环境的特定安全要求。

5.2 隔离器类别

5.2.1 封闭式

封闭式隔离器是用来排除外部空气或其他源污染的。室内的空气在进入隔离器前首先要经过一个过滤器,通常是高效过滤器(HEPA)。所有在隔离器内使用的材料应去污或灭菌。操作人员应位于隔离器外部,并间接操作隔离器内的材料。封闭式隔离器在运行中进/出材料时应保持封闭。

5.2.2 开放式

开放式隔离器类似封闭式隔离器,除此以外,开放式隔离器在运行中允许连续或半连续的材料进

出。设计时应考虑隔离器内部环境完整性的保护措施。开口处应采用单向气流和/或过压来保护。

5.3 结构材料

5.3.1 用于结构的材料,包括垫圈材料、风扇、通风系统、管道、观察窗以及相关的连接件等,应与预期的过程、加工材料及其用途保持化学和机械兼容。材料应能耐受清洁剂和生物去污剂并可以清洁。适用时,结构材料应考虑防腐蚀、防降解及耐热/阻燃。适用时,应检查材料的热性能、吸附性、透气性。观察窗(面板)材料应能保持其透明度和抗降解能力,并能允许适当的内部照明。

5.3.2 柔性的舱体应足够厚以防刺穿,且足够柔软使操作人员能安全和有效地工作。

5.4 空气处理系统

5.4.1 换气率

换气率应与具体应用相适应。换气率应能使隔离器充分通风以防止微粒、污染物和热量的累积。

注:换气率的增加一般有助于及时地去除生物去污剂。

5.4.2 气流形式

应证明气流形式能保持隔离器的内部环境质量。

5.4.3 温度/湿度

使用隔离器系统时,温度和湿度应被控制在适合规定生产过程的最大和最小范围内。

注:这些范围视其使用的阶段可以不同(如:运行、生物去污等)。

5.4.4 空气微粒指标

空气质量应符合预先确定的用户要求指标,并且(至少)应经过 HEPA 过滤。

根据 ISO 14644-1:1999,通常关键加工区在静态和动态条件下划为 ISO 等级 5(颗粒大于或等于 $0.5\ \mu\text{m}$)。

某些情况下,可使用串联的过滤器。

5.4.5 空气再循环

隔离器内再循环的空气应至少经过一次 HEPA 过滤后才可重新进入隔离器。

通常排风都应经过 HEPA 过滤。

5.4.6 压差

至少应在运行和生物去污时监测压差,当压差超出范围时,报警或其他警示装置应能通知操作人员。大部分隔离器在正压状态下运行。负压差通常用于处理危险材料的隔离器。

5.4.7 过滤器维护

空气过滤器应进行日常维护。过滤器应定期更换,见 9.6.2。

5.5 操作人员界面

5.5.1 隔离手套/袖套

5.5.1.1 隔离手套和袖套设计应使操作人员工作时灵活和易于活动,但又能抗撕裂和刺穿。隔离手套/袖套应能耐受清洁剂和生物去污剂。隔离手套/袖套应根据使用的频率定期检查以确保其完

整性。

5.5.1.2 为尽可能减少污染物通过裂隙或孔洞进入隔离器系统的可能性,且基于卫生原因,操作人员可以使用双重手套。双重手套是先戴一层手套再戴隔离手套。

5.5.1.3 如果第二层手套是戴在隔离手套上作机械防护,则第二层手套应采用合适的材料并按照经确认的过程进行灭菌。

5.5.2 全身工服/半身工服

5.5.2.1 全身工服/半身工服的设计应使操作人员在工作中舒适、灵活及易于活动。应能防撕裂和刺穿。全身工服/半身工服的材料应与清洁剂和生物去污剂兼容。应根据使用频率定期检查全身工服/半身工服,包括手套的完整性。

5.5.2.2 应清洗全身工服/半身工服,不仅清洁工服的外表面(暴露在隔离器内部的表面),基于卫生考虑,还应清洁内部表面。

5.5.3 隔离器通道

5.5.3.1 设计隔离器时,应考虑材料(包括在加工产品)、设备及其他物品如何进出隔离器。

通常,物品通过转移系统(如:压力蒸汽灭菌器、烘箱、除热原通道、冻干机)和/或转移端口进出隔离器。

5.5.3.2 如果需要,应提供通道端口使监测设备无需整个放入隔离器即可在隔离器运行时使用。这些端口应限制在最小数量。

5.6 辅助设备

5.6.1 便携和可移动设备

5.6.1.1 与隔离器配套使用的便携及可移动设备应设计为能够耐受产品、用品、用具和其他需无菌转移至隔离器的物品在准备过程中所需的清洗、灭菌和/或生物去污程序。

便携和可移动设备包括通过转移端口接在隔离器上的转移装置。

5.6.1.2 废料容器应设计成废料不会重新进入隔离器,且隔离器内部环境不会因为废料容器的移走而被破坏。

5.6.2 转移端口

5.6.2.1 在不破坏隔离器内部环境的情况下,界面的转移端口应能轻松地安装/连接便携和可移动设备到隔离器上。端口应对周围环境具有气密性。

注:转移端口暴露于周围环境时可能会被污染。

5.6.2.2 转移端口应在材料转移前进行消毒/清洁。操作人员应使用无菌操作通过转移端口转移材料,以避免对端口可能的污染和损坏。

6 设施要求

6.1 周围房间等级

6.1.1 安装隔离器系统的房间应是洁净区,且限制人员进出。

按照 ISO 14644-1:1999,一般根据隔离器系统的用途,可使用 ISO 8 级或更高等级。对使用负压隔离器的房间(周围环境)应作特殊考虑。

房间的温度和湿度会影响隔离器的生物去污过程,除非这些因素都受隔离器和/或周围房间特别

控制。

6.1.2 无菌测试的隔离器系统可以放置在限制出入的无等级房间。

6.2 生产公共设施

所有连到隔离器的公共设施应设计为在连接和使用时可以阻止污染。所有液体和压缩空气应使用除菌过滤器。过滤器应定期接受完整性测试并进行更换。当存在真空系统时,应设计为可以防止回流。所有连接生产公共设施的接口应测试泄漏和回流。房间内的电气要求应基于隔离器和辅助设备的要求。

7 用户要求

7.1 产品/过程应用

应在隔离器设计之前开发产品/过程应用。应规定过程条件,以便使用隔离器和辅助设备能生产出安全可靠的产品。应进行风险评估,以确定潜在的可能破坏隔离器系统或产品质量的过程控制或设备因素。

7.2 人体工学

隔离器、操作人员界面和辅助设备的设计应能使操作人员接触所有工作区域,且不破坏产品质量、操作人员安全舒适性或隔离器的完整性。

注:隔离器和其他设备的仿制模型,或使用电脑模拟,能够对人体工学上的评价起辅助作用。

7.3 清洁

7.3.1 概述

所有预定的隔离器内表面应按规定频率清洁。应规定并确认清洁过程,以便在最差条件位置能获得可知的、量化的和可重复的残留物去除效果。

7.3.2 在线清洗

当采用在线清洗(CIP)过程清洁与产品接触的表面时,YY/T 0567.4 适用。

为提高过程可靠性和人员安全,应优先采用自动 CIP 过程而不是人工 CIP。

7.3.3 人工清洗

当进行人工清洗隔离器和设备时,应遵循已确认的清洁方法。应尽可能在不拆卸隔离器的条件下进行清洗。

7.3.4 清洁剂

7.3.4.1 清洁剂应与隔离器系统内使用的所有材料(包括手套、垫圈、内表面等)兼容。应在生物去污前将清洁剂残留物消除到可接受的水平。为选择最合适的清洁剂,最少应考虑:

- a) 可能采用的清洁剂的物理和化学特性;
- b) 与隔离器系统的可兼容性;
- c) 将被去除的清洁剂残留物的物理和化学特性;
- d) 清除残留清洁剂的能力;
- e) 清洁效能。

7.3.4.2 任何剩余的清洁剂残留物都可以被去除,例如通过使用规定质量的水(如:蒸馏水、注射用水)。

7.4 生物去污

7.4.1 概述

7.4.1.1 应为隔离器和所有转移装置开发和确认生物去污过程。

7.4.1.2 对生物去污过程的开发和确认,至少应考虑以下项目:

- a) 隔离器内表面预先清洁和干燥;
- b) 选择合适的生物指示物和染菌载体;
- c) 选择合适的化学指示物;
- d) 温差;
- e) 湿度差和露点;
- f) 暴露时间、浓度和隔离器内部压力;
- g) 生物去污剂可触及并均匀分布至所有表面(尤其是手套、工服和袖套的选择);
- h) 生物污染;
- i) 预定的其他材料的装载模式。

7.4.2 在线灭菌

当应用在线灭菌过程对接触产品表面灭菌时,YY/T 0567.5 适用。

7.4.3 生物去污剂的选择

7.4.3.1 选用的生物去污剂应与隔离器材料、清洁剂、过程应用、负载量和分布,以及隔离器内部环境的生物污染相适应。应评估对人员的安全性。材料安全性数据表(MSDS)应能在生物去污剂使用的现场区域即时提供。

注:最常用的生物去污剂是气态过氧化氢,其他如过氧乙酸、二氧化氯和臭氧。

7.4.3.2 其他需评估的安全事项应包括但不限于:

- a) 为过氧化氢安装特殊的易燃物品贮藏柜;
- b) 使用自给式呼吸器;
- c) 人员防护设备(护目镜、手套、护耳等);
- d) 应急洗眼点应安置在最近的位置;
- e) 具体的生物去污剂在用警示标志;
- f) 设置在房间外的环境噪音水平的警示标志;
- g) 安装在房间内的灭火器的有效性。

7.4.4 生物去污剂的发生和测试

7.4.4.1 应验证生物去污剂的特性、成分和浓度。若可能,应在生物去污过程中验证去污剂浓度。用于分散生物去污剂的设备(发生器)应被视为独立设备并应单独确认。

注:生物去污剂一般通过使用发生器供给隔离器(如液体过氧化氢转化成气体过氧化氢)。

7.4.4.2 生物去污剂的浓度和分布可用化学指示物或其他确认方法来确定。

7.4.5 生物去污参数

7.4.5.1 隔离器内表面应暴露于生物去污剂,应在确认时识别关键参数并在常规生产中监测,这些关键参数应包括但不限于:

- a) 内部气体浓度;
- b) 隔离器温度;
- c) 内部湿度和压力;
- d) 生物去污剂的消耗;
- e) 房间温度和湿度;
- f) 气体流量;
- g) 过程阶段次数。

理想情况下,所有的生物去污剂通过入口管道进入,从排气过滤器排出。

7.4.5.2 可使用风扇或其他方法将生物去污剂分布到整个隔离器内。

7.4.5.3 当参数超出规定时,报警系统应被激活并警示操作者。

7.4.6 通风和残留限值

7.4.6.1 一旦暴露期结束,应采用机械方式或用经 HEPA 过滤的新鲜空气冲洗隔离器系统以去除生物去污剂。应以残留限值为基础确认通风时间。当设定通风时间时,应考虑生物去污剂渗透入材料的可能性。

7.4.6.2 应在生物去污后将生物去污剂的残留物清除至可接受的水平。

7.4.7 芽孢对数减少值

在确认期间,生物去污过程应接受 BIs(生物指示物)和/或染菌载体的挑战性试验。BIs 和/或染菌载体应含有已知的芽孢数量并且所使用的微生物应有规定的抗生物去污剂特性。使用者应设定明确的芽孢对数减少值。应有足够数量的 BIs 和/或染菌载体用来证明该去污剂的统计学重现性和均匀分布。非产品接触表面应通过生物去污过程达到 3~6 的芽孢对数减少值。对产品接触表面,应达到 6 的芽孢对数减少值。

7.4.8 成品表面生物去污

7.4.8.1 成品表面应实施生物去污,尽可能减少生物污染进入隔离器并损害内部环境完整性的可能性。应能证明生物去污剂不会对包装和成品产生负面影响。生物去污过程不应用作替代品或产品的无菌加工。

7.4.8.2 在特殊应用中,对设备的部件可以进行在线生物去污。

7.4.9 无菌产品容器的表面生物去污

对无菌产品容器,应确定生物去污过程没有影响到容器内物品。应证明没有生物去污剂渗透进容器。

8 确认

8.1 概述

8.1.1 隔离器系统的确认应包括设计、安装、运行和性能鉴定。

8.1.2 应形成书面方案规定如何实施验证和确认。应对方案进行评审和批准,并制定关键步骤和可接受准则。设备设计、安装、运行和性能鉴定应按照经批准的方案实施。任何对方案的偏差应加以记录、调查和解决。

该方案可以是过程整体确认主计划的一部分。

注:见 ISO 11139 中的定义。

8.2 设计鉴定

隔离器系统应基于用户需求说明书、遵循预期用途进行设计。系统设计、过程设计及使用的所有设施、设备和材料设计的适当性应在确认的第一阶段加以确定,以符合预期的使用要求。

在鉴定活动中应按相关规定强调设计鉴定(如 GB/T 19001—2000 中的规定)。

8.3 安装鉴定

8.3.1 概述

应实施安装鉴定以表明隔离器系统及其辅助部件(设备)的供应和安装是符合其说明书的。这应包括所有用于隔离器系统运行的设备和其周围环境。

8.3.2 安装

8.3.2.1 安装鉴定应包含,但不限于:

- a) 符合设计规格;
- b) 设备和装置的完整性;
- c) 过滤元件;
- d) 结构材料;
- e) 内表面状况;
- f) 管道系统;
- g) 手套材料;
- h) 操作手册;
- i) 足够的照明条件;
- j) 测量设备供应商证书;
- k) 与仿制模型一致;
- l) 自动化系统;
- m) 图纸完整性;
- n) 断电时的电源供给。

8.3.2.2 应确认:

- a) 设备的位置符合其规范;
- b) 设备是遵循安装规范进行安装的;
- c) 设备的服务符合其规范。

8.3.2.3 对过程起关键作用的、用以监测、控制、指示和记录的所有测量仪器(含任一测试设备)的校准应加以确定。另,校准也可以在运行鉴定开始时进行。

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

8.4 运行鉴定

8.4.1 运行鉴定应在安装鉴定后进行。

8.4.2 应评价系统中对产品质量起关键作用的每一个部件的运行,以表明设备在按照运行程序使用时能在预定的限值内运行。应记录获得的证据。

8.4.3 隔离器系统的运行程序应被确认为符合已设定的要求。这些运行程序应包含,但不限于以下:

- a) 分步操作说明;

- b) 气压差;
- c) 气流率;
- d) 气流形态;
- e) 生物去污剂的分布(如可视喷雾试验);
- f) 温度;
- g) 相对湿度;
- h) 生物去污程序;
- i) 环境监测(活性和非活性的微粒);
- j) 维护程序,包括校准和清洁;
- k) 生物去污剂的残留物;
- l) 转移系统的构成;
- m) 已安装的 HEPA、ULPA(超低穿透性空气过滤器)、膜过滤器的完整性;
- n) 隔离器的泄漏率和完整性;
- o) 手套、袖套、工服的完整性;
- p) 无法获取运行参数时确认故障的方法,及需要采取的措施。

8.4.4 应确定来自测试设备(控制、显示、记录)的结果不合格所带来的后果,而这些设备是装在隔离器系统上的。

8.5 性能鉴定

8.5.1 概述

8.5.1.1 在运行鉴定后,整个系统应进行性能鉴定。应获取并记录相应的证据,这些证据能表明设备是按照运行程序安装和运行、并一直按照预定的条件运作从而生产出符合规范的产品。

8.5.1.2 在性能鉴定期间,应设定并确认清洁/CIP、生物去污和无菌加工的程序。

8.5.1.3 应处理的其他方面包括:

- a) 最大和最小负载配置;
- b) 孔径可探测性的研究;
- c) 为气体交换、压力、微粒和微生物等设立警戒/措施限值;
- d) 在生物去污周期内,应确认隔离器系统所在的房间内对生物去污剂的暴露等级。

8.5.2 清洁

8.5.2.1 应规定并确认隔离器系统的清洁过程,以使由最坏条件场所带来的有代表性的外来物质其最恶劣条件级别达到公认的、量化的、可重复的降低。应记录清洁的方法、频率、设备、清洁剂和材料。

8.5.2.2 应在生物去污之前进行一个已确认的烘干程序,生物去污剂的效能会因为水汽的存在而受影响。应规定清洁和生物去污之间的最大时间限值。

8.5.3 生物去污

8.5.3.1 周期开发的确认过程应包括温度研究、蒸汽分布研究、生物挑战性试验及通风。应对生物去污过程进行规定并确认,以达到对微生物芽孢挑战的一个可重现的规定对数减少值,该微生物芽孢对所使用的生物去污剂具有已知的抗性。应在三个连贯的、可接受的确认研究中确定可重现性。确认期间芽孢挑战性试验的位置应能代表去污剂难以渗透的所有位置,或是关键过程参数(如温度)较难达到的位置。确认应包括生物去污过程关键参数的定位。应证明去污剂的作用和减少达到可接受的水平。

8.5.3.2 应进行化学和微生物测试以确认有包装产品及装有无菌产品的容器的生物去污过程,进行这些确认以表明该过程并不影响已包装产品或去污剂不会穿透容器。它应证明所用的营养培养基的促生长特性不会被生物去污剂影响。

8.5.3.3 在被转移或运送进已生物去污的隔离器前,所有的元件、材料和设备部件应是无菌的/已去污的。

8.5.4 过程模拟测试

8.5.4.1 使用隔离器系统进行无菌加工的确认证应表明该过程持续符合预期的规定。这个确认证应包括设备和材料转移、过程模拟以及隔离器在一个运行周期内的完整性维持。

8.5.4.2 如适用,隔离器系统应表明该过程满足 YY/T 0567.1—2005 第 17 章中关于培养基灌装研究的具体要求。

8.6 确认的评审与批准

8.6.1 应记录在设计鉴定、安装鉴定、运行鉴定和性能鉴定中收集和产生的信息并评审其可接受性。应记录审核的结果。

8.6.2 一个完整的过程规范,包括过程参数和他们的允许的偏差范围应进行确认。这个过程规范还应包括独立过程步骤的合格验收准则。

8.6.3 应生成确认报告。报告应由指定负责编制、审核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设备在进行性能鉴定时在校准期内的核查。

8.7 再鉴定

8.7.1 应在规定的时间间隔和隔离器系统故障时使用规定设备来开展过程的再鉴定。

8.7.2 过程数据应根据文件化程序按照规定的验收准则定期评审。再鉴定的数据评审记录应加以保存。若不符合规定的验收准则,其所采取的纠正措施的记录也应被保存。

8.7.3 再鉴定报告应形成文件并保存。

9 常规监控

9.1 程序

隔离器系统运行的文件化程序应与确认研究中的一致。

9.2 系统完整性

9.2.1 隔离器系统的完整性应定期在每次生物去污前加以证明。对容器外壳的泄漏测试方法,见 ISO 10648-2 和 ISO 14644-7。

9.2.2 手套、工服等的完整性应定期加以证明。完整性可以通过微生物和/或物理方法进行测试。

注:系统完整性对保持无菌状态和在操作人员处理危险材料时或在生物去污期间保护其安全有重要意义。

9.3 生物去污过程监测

应规定和监测日常生物去污循环的相关参数,如时间、温度、湿度及在参考位置确定的气体分布。应监测和记录隔离器系统的关键参数和在运行期间实施的过程。

参考位置是在确认期间被确定为生物去污条件最少触及的位置。

9.4 环境监测

9.4.1 应持续监测空气处理系统,至少包括其压差。应对总的空气微粒进行日常监测。监测的频率应给予确认研究。建议进行连续的检测,这样可以表明空气过滤系统在正常工作。所有监测的参数应记录并设有警报。

9.4.2 微生物监测应在日常运行中按确认决定的特定日程和特定位置实施。这应包括隔离器内表面、手套和进入隔离器的物件。检测到微生物需要调查并可能需要纠正措施。应记录调查的结果。

9.4.3 当转移进隔离器室时,培养基应能在去污过程后支持生长。

9.5 变更控制

9.5.1 应对设备、灭菌剂、过程参数或该设备上加工的产品的变更进行对系统质量和清洁及去污过程有效性的潜在影响及重新确认需要的评估。

9.5.2 应根据变更的规模考虑安装鉴定,运行鉴定或性能鉴定开展的程度。

9.5.3 评估的结果,包括达成决议的理由和必要的确认的范围,均应形成文件。

9.6 维护和校准

9.6.1 应按照文件化程序和安全使用手册计划、实施和记录预防性维护,包括仪器校准。

9.6.2 应定期检查具有特定风险的手套、工服和转移端口。建议按指定的日程安排预防性更换。应在安装时及其后定期检查过滤器。对过滤器的测试应包括过滤器完整性和气流速率。

10 人员培训

10.1 人员应遵循已设定的程序进行培训。

10.2 应建立、实施和记录具体的培训计划。培训计划应陈述:

- a) 手套和工服的正确使用;
- b) 手套、工服和系统本身的生物去污;
- c) 手套、工服和系统本身的完整性测试;
- d) 材料转移进和/或出隔离器系统;
- e) 设备的运行、监测活动和维护程序;
- f) 所使用的试剂安全和人体工学;
- g) 针对过程的标准操作程序;
- h) 清洁和生物去污剂的特性及适用的方法,包括生物去污剂的正确操作方法和存储方法;
- i) 发生器的使用。

参 考 文 献

- [1] GB/T 19001—2000 质量管理体系 要求(ISO 9001:2000,IDT)
- [2] ISO 10648-1 Containment enclosures—Part 1:Design principles
- [3] ISO 10648-2 Containment enclosures—Part 2:Classification according to leak tightness and associated checking methods
- [4] ISO/TS 11139 Sterilization of health care products—Vocabulary
- [5] ISO 14644-1 Cleanrooms and associated controlled environments—Part 1:Classification of air cleanliness
- [6] YY/T 0316—2003 医疗器械 风险管理对医疗器械的应用(ISO 14971:2000,IDT)
- [7] ISO 17665 Sterilization of health care products—Moist heat—Development, validation and routine control of a sterilization process for medical devices
- [8] WAGNER, C. M. and AKERS, J. E. Isolator technology: applications in the pharmaceutical and biotechnology industries. Interpharm Press, 1995
- [9] Biotechnology Industries. Interpharm Press, 1995
- [10] USP 27<1116>, Microbiological evaluation of clean rooms and other controlled environments¹⁾
- [11] IEST-RP-CC006. 2, Testing cleanrooms²⁾
- [12] PIC/S, Draft recommendations on the inspection of isolator technology, www.picscheme.org
- [13] PDA Technical Report 34, Design and validation of isolator systems for manufacturing and testing of health care products, www.pda.org
- [14] ISPE Pharmaceutical Engineering Guide, Volume 3: Sterile Manufacturing Facilities, www.ispe.org
- [15] Meeting the Goals of Increased Sterility Confidence for Advanced Aseptic Processing—Implementation of a Restricted Access Barrier, Davenport, S. M., Presented at the 1994 ISPE Barrier Isolator Technology Conference, Philadelphia, Pa., www.ispe.org
- [16] Is Isolation Technology the only Acceptable Answer to Improving your Aseptic Process?, Davenport, S. M., Presented at the 2001 PDA Annual Conference, Philadelphia, Pa., www.pda.org
- [17] USP 27, <1208> Sterility testing—Validation of Isolator Systems²⁾
- [18] PIC/S, PI 014-1, Isolators used for aseptic processing and sterility testing, www.picscheme.org

1) United States Pharmacopeial Convention Inc., 12601 Twinbrook Parkway, Rockville, MD 20852, USA.

2) Institute of Environmental Science and Technology, 940 East Northwest Highway, Mount Prospect, Illinois 60056, USA.

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 6 部分:隔离器系统

YY/T 0567.6—2011/ISO 13408-6:2005

*

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 1.25 字数 28 千字

2013 年 2 月第一版 2013 年 2 月第一次印刷

*

书号: 155066·2-24300 定价 26.00 元



YY/T 0567.6-2011

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