ICS 11.080.01
C 47

878

YY

中华人民共和国医药行业标准

YY/T 0567.3—2011/ISO 13408-3:2006

医疗保健产品的无菌加工 第3部分:冻干法

Aseptic processing of health care products—Part 3:Lyophilization

(ISO 13408-3:2006,IDT)

2011-12-31 发布　　2013-06-01 实施

国家食品药品监督管理局　发布

数码防伪

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3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 13408-3:2006《医疗保健产品的无菌处理　第3部分：冻干法》，与ISO 13408-3:2006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。

本部分由全国消毒技术与设备标准化技术委员会负责解释。

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、山东新华医疗器械股份有限公司。

本部分主要起草人：黄敏菊、郑燕、颜林、黄鸿新、王立山。

引　言

YY/T 0567 的本部分论述了冻干这一用于去除含水系统和不含水溶媒中的溶剂，从而获得产品或材料的稳定性的物理化学干燥过程。冻干涉及冷冻含水系统以及去除溶剂，首先通过升华（初级干燥）然后通过解吸附（次级干燥），从而达到不再支持化学变性或生物活性的水平。一般认为经过这个过程处理的产品既能保持其生物或其他活性，同时又能快速分散和溶解。由于这通常是无菌过程中的最后步骤，对产品的安全性、质量、特性、效能和纯度有直接影响，因此冻干是一个关键的加工工序。

如果已完成冻干的产品要求是无菌的，则所需干燥的含水系统应当已经经过灭菌处理。因此，需要将所有会影响产品或材料无菌的活动视为灭菌产品或材料的无菌加工的延伸。一般来说，确保产品或材料在冻干过程中无菌的主要挑战是预防在灌装操作和冻干过程完成之间的微生物和微粒污染。与设备相关的特别考虑是在冻干箱内保护产品或材料不受微生物污染。

医疗保健产品的无菌加工 第3部分:冻干法

1 范围

YY/T 0567的本部分规定了用于冻干作为无菌加工过程进行控制和确认的设备、过程、规程和程序的专用要求和指南。本部分不对冻干过程的物理/化学目的作论述。

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 19001 质量管理体系 要求(GB/T 19001—2008,ISO 9001:2008,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)

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)

3 术语和定义

YY/T 0567.1中界定的以及下列术语和定义适用于本文件。

3.1

冻干 lyophilization

通过升华和解吸附去除含水和非含水系统溶剂的物理-化学干燥过程。

3.2

泄漏试验 leak test

在可重复的试验条件下进行的能够提供可量化泄漏率的物理试验。

4 质量体系要素

4.1 总则

4.1.1 YY/T 0567.1的要求适用。

4.1.2 应制定并实施冻干机的开发、确认、常规监测、控制和维护阶段的文件化程序。

4.1.3 应由指定人员对本部分所要求的文件进行审核和批准。

4.1.4 应保存开发、确认、常规控制和监测的记录以作为符合本部分要求的证据。

4.2 管理职责

4.2.1 应规定实施和执行本部分所述程序的职责和权限。

4.2.2 若本部分的要求由具有独立质量管理体系的组织承担，应规定各方的职责和权限。

4.3 设计控制

应按照文件化的计划进行冻干机的设计。应在规定的阶段中，计划、实施设计审核并形成文件。用于控制和/或监测的软件应与质量体系的要求保持一致，质量体系应提供文件证据证明软件符合设计规定。

4.4 测量工具和/或测量系统

4.4.1 应为所有测量仪器和/或测量系统的校准制定文件化系统。

4.4.2 应制定所有不合格的测量工具和/或测量系统的控制程序及纠正措施。

5 产品定义

5.1 应定义要进行冻干的产品并形成文件。产品的规范应包括但不限于：

a) 若适用，化学、物理和药物学属性；

b) 器皿及闭合装置。

5.2 产品经过特定的冻干过程后，应证明产品符合相关的安全、质量和性能的要求。

6 过程定义

6.1 冻干过程的规范应形成文件。

6.2 应建立适用于特定产品的冻干过程。应进行过程开发以决定关键过程参数。

6.3 应建立并记录过程参数及其公差，应包括但不限于：

a) 温度和压力的范围；

b) 冷冻速率；

c) 处于指定温度和压力的时间。

6.4 在所有过程中，应对所达到的条件进行监测、保持在规定的公差内并加以记录。

6.5 当在冻干过程之前要求调节产品时，应将其作为冻干过程的一部分加以规定并形成文件。

6.6 应对下列冻干过程的阶段进行评估以决定适宜的最大保持或等待时间：

a) 在灌装开始和冻干周期开始之间的阶段；

b) 冻干周期结束和卸载开始(在打开冻干机箱前、瓶塞未进入设备内的产品容器中时)之间的阶段；

c) 冻干机灭菌和冻干周期开始之间的阶段；

d) 灭菌和使用器皿(如：盘、袋子、放置装置、镊子等)之间的阶段。

6.7 在线清洗(CIP)和在线灭菌(SIP)过程的规范应形成文件。YY 0567.4 和 YY 0567.5 标准适用。

7 用户要求

7.1 总则

7.1.1 相关文件应清晰准确地规定所要求的设备功能和性能，但不考虑关于功能如何设计或实施。这些文件应由用户进行复核和批准。

7.1.2 应在设计冻干机前开发产品/过程的应用。应规定过程条件/参数及其公差，从而通过使用冻干机及辅助设备能生产出可靠和安全的产品。

7.2 设备特性

7.2.1 应建立设备的设计规范并形成文件，使得要求的过程在定义的公差范围内。

7.2.2 应设计、建造和定位设备以利于无菌加工、清洗、灭菌和冻干。对于在线清洗和在线灭菌，YY/T 0567.4 和 YY/T 0567.5 标准适用。

7.2.3 设计应注重例如前加工步骤到装载和卸载的内表面和周围环境，并特别关注设备、人员和关键加工区。

7.2.4 冻干机的设计应可对冻干舱和冷凝器进行有效的清洁和灭菌。

7.2.5 应将冻干过程要求的垫板、吊杆、压板、搁板、托盘等作为过程的一部分加以规定并形成文件。

注：基于温度均一性和机械压力分布(如带瓶塞小瓶的加盖过程中)的理由以及冷热媒的保存，平搁板适合与产品接触。

7.2.6 应规定空气泄漏至冻干机中的最大允许量。

7.2.7 如果允许压缩空气、氮气或其他气体进入冻干机，其纯度和允许进入率不得损害产品的完整性。

7.2.8 关键加工区内的设备控制应降到最低。

7.2.9 应建立对设备及其部件安装位置的要求并形成文件，包括但不限于：

a) 冻干机及其安装区域所要求的服务；

b) 传送至冻干机以及从冻干机传送出来的公用设施的部分的构造材料。

7.3 产品处理

7.3.1 冻干机的传送和冻干机的装载

7.3.1.1 应对冻干机装载(包括冻干舱内装载形式)加以规定并形成程序化文件。

7.3.1.2 应在关键加工区内进行冻干机的传送和灌装产品、器皿或其他设备装载到冻干机内。当辅助设备或容器用于传送，所保持的经确认的条件应与关键加工区等同。

7.3.1.3 由传送装置和有未密封容器暴露的装载区的通风形成的气流模式应维持在关键加工区的条件。

7.3.1.4 应按要求对送到冻干机和冻干机装载使用的可能污染产品的器皿进行灭菌。

7.3.2 冻干机的卸载

7.3.2.1 应制定冻干机卸载的程序并形成文件。

注：通常在卸载前、在冻干机舱内塞上瓶塞。

7.3.2.2 打开冻干机舱之前未完全塞上瓶塞时，从冻干机中取出的产品应在关键加工区内完成接下来的处理。

7.3.2.3 应按要求对冻干机卸载过程和传送过程中使用的器皿进行消毒或灭菌。

7.4 微生物和微粒的环境监测

产品传送和冻干过程中，应规定微生物和环境微粒监测的程序，并形成文件。

7.5 清洗和灭菌

7.5.1 在线清洗(CIP)

按 YY/T 0567.4 进行在线清洗。

7.5.2 手工清洗

7.5.2.1 应制定清洗过程，清洗过程应能确认以提供足够的挑战代表设备在日常操作和清洗中会经受

的最恶劣条件。

7.5.2.2 过程应足以防止产品或材料在冻干过程中的化学和微粒污染，应足以去除会形成灭菌剂和设备表面之间屏障的残留成分。

注：自动化过程更有利于提高一致性、可靠性和人员安全。

7.5.3 在线灭菌(SIP)

7.5.3.1 按 YY/T 0567.5 进行在线灭菌。

7.5.3.2 冻干机应在每次装载前进行灭菌，或在特定条件下在每次运行前进行灭菌。应规定和确认每一次运行中干燥负载的限值。

7.5.3.3 应维持保护冻干机在灭菌后不受污染的条件。保护的功效应进行确认并记录所实行的保护。

7.5.3.4 对于半压塞的闭合系统，适用时，进入冻干箱内的栓塞应进行灭菌。

7.6 通风过滤系统

7.6.1 冻干机在解除真空时，应使用除菌过滤器并保持其完整性。应规定、记录气流或压力增加率并说明理由。

7.6.2 过滤器组件应与冻干机箱体及冷凝器一起进行灭菌，而不造成损坏。

注：过滤器在线灭菌更佳。

7.6.3 应规定过滤器完整性测试的频率并说明理由和形成文件。

7.7 冻干机泄漏试验

7.7.1 冻干机应符合用户定义的泄漏试验程序和限值。

7.7.2 应制定形成文件的程序，并应包括：如常规测试的频率、目标真空度(深度和持续时间)、空气泄漏至冻干舱和冷凝器的最大允许量，以及警报限值和可能采取的纠正措施的原理。

8 确认

8.1 总则

应建立书面的方案规定如何进行确认。确认的方案应通过审核和批准，并规定关键参数和接受标准。应由具备资格的人员根据经批准的方案进行设备设计、安装、运行、性能和过程的确认。应记录、调查和解决任何对方案的偏离。

8.2 设计鉴定

应在确认的第一阶段确定系统设计和所用装备、设施、设备和材料的设计，以证实符合预期用途的要求。

在 GB/T 19001 中所规定的确认活动中需强调设计鉴定。

注：设计鉴定是形成文件的验证，验证所提的装备、设施、设备和系统的设计适宜于预期用途。

8.3 安装鉴定

8.3.1 总则

应根据形成文件的程序进行安装鉴定，该程序同时参照相关的设备和“当安装完成”的规范。

8.3.2 安装

8.3.2.1 应形成文件并验证设备及其位置符合设备规范。

8.3.2.2 应形成文件并验证设备按照安装说明进行安装。

8.3.2.3 应形成文件并验证设备的服务符合规范。

8.3.2.4 应验证用于监测、控制、指示或记录的测量链(包括任何试验工具)的校准。

8.3.2.5 应具备操作说明,操作说明应反映设备在运行确认期间进行操作的方式。

8.3.2.6 8.3.2.4 和 8.3.2.5 所述要求可在开始运行确认时加以确定。

8.3.3 计算机及软件鉴定

计算机控制系统及关联软件应在开始设备运行试验前加以验证以证明其符合规范。

8.3.4 报警系统

应验证报警系统以证明其符合规范,以及证明适当的控制系统得到观察和形成文件。

8.4 运行鉴定

8.4.1 总则

应按照形成文件的程序进行运行鉴定,以证明所安装的设备能够在规定的允许范围内提供特定的运行过程。

8.4.2 泄漏试验

应进行泄漏试验以证明符合规范。泄漏至冻干舱内的空气不应超过规定的限值。

8.4.3 温控系统

应鉴定温控系统,以证明温度控制率和系统临界温度能力符合规范。

注:温控系统用于控制如板层温度、冷凝器温度和夹套温度这些变量。

8.4.4 真空系统

应鉴定真空系统,以证明真空系统的真空率和极限真空能力符合规范。

8.4.5 冷凝器制冷

应鉴定制冷系统能力和变更冷却率以证明符合规范。

运行鉴定是对冷凝器能力的首次检查,可使用参照溶剂(如:水)来进行。

8.4.6 除霜

当规定了除霜周期,应执行运行的序列(程序)以证明符合规范。

8.4.7 冻干周期

应执行冻干周期的运行序列以证明符合规范。

8.4.8 在线清洗周期

应按照形成文件的程序进行运行确认,以证明符合 YY/T 0567.4 的相关要求。

8.4.9 在线灭菌周期

应按照形成文件的程序进行运行确认，以证明符合 YY/T 0567.5 的相关要求。

8.4.10 瓶塞系统

应鉴定瓶塞系统(如有)以证明符合规范。

8.4.11 搁板温度分布

8.4.11.1 应进行搁板温度分布的研究，以识别板内及板与板之间的温度变化；该研究应证明其符合规范。理想情况下，这些研究需在大气压下的舱内进行，包括考虑冻干周期中加热和冷却阶段的温度范围。

8.4.11.2 应规定需使用的温度传感器的数量。

8.5 性能鉴定

8.5.1 总则

应在性能鉴定开始前评审在安装鉴定和运行鉴定过程中产生的数据，从而验证性能鉴定和过程鉴定的要求得以满足。

通常来说用实际产品进行性能鉴定。尽管如此，当有特性良好的模拟产品时，也可使用。

8.5.2 冻干

8.5.2.1 应进行性能鉴定以证明设备对预期产品或过程的适宜性。

8.5.2.2 将与程序要求一致的产品或模拟产品装载至冻干机并运行，证明符合预先确定的周期参数。

8.5.3 在线灭菌

应按形成文件的程序进行性能鉴定，以证明符合 YY/T 0567.5 的相关要求。

8.6 过程确认

8.6.1 总则

应进行过程确认以证明冻干过程带来预期的产品质量和特性。

注：过程确认的子部分为过程模拟、清洗和产品验证模拟常规生产。

8.6.2 清洗确认

冻干机的清洗应进行确认。应根据 YY/T 0567.4 的要求对在线清洗过程进行确认。

8.6.3 过程模拟

注 1：代表冻干产品的无菌加工的过程模拟包括手动操作活动和人为干预相关联的挑战。

注 2：通过操作、清洗、消毒和灭菌方法的组合将微生物介质导入冻干机的影响最小化，使在冻干机中使用液体发酵液是可接受的。

8.6.3.1 冻干产品的过程模拟程序应代表整个无菌加工链——包括灌装、输送、装载、舱内停留、卸载和密封——在规定的、文件化和经认证的条件下代表最恶劣条件的操作参数。

8.6.3.2 冻干机过程模拟应按实际复制除冷冻外的大多数冻干过程，包括部分真空和适用于相关介质

的周期。应避免溶液过沸或实际冷冻。

要考虑的因素包括(当适用时):

a) 使用空气代替氮气;

b) 冻干机每次灭菌之间的最大时间间隔;

c) 在灭菌和冻干之间的最大时间间隔;

d) 最恶劣情况的可量化方面。

注:示例为托盘数量以及装载时间周期(冻干箱向环境敞开)。

8.6.4 产品确认

8.6.4.1 应检测冻干产品以确保预先决定的质量特征符合规范,以及产品对安全、质量、特性和纯度的要求得以满足。要检测的质量特征需包括(但不限于)无菌、稳定性、残留溶剂、重构性、外观、效能和一致性。

8.6.4.2 应按照经批准的抽样计划进行测试。

8.7 确认的复核和批准

应复核在设计鉴定、安装鉴定、运行鉴定、性能鉴定和过程确认中收集或产生的信息是否符合为确认过程中每个因素所制定的接受标准。应记录该复核的结果。

9 常规监控

9.1 总则

常规监控的目的是为了证明已实行了经确认和规定的过程。

9.2 操作人员培训

9.2.1 应根据制定的程序对操作人员进行培训。

9.2.2 应按照形成文件的规程实施特定操作人员培训。培训应证明操作人员:

a) 理解过程的原理,包括操作和结构特点;

b) 具备进行常规操作的能力;

c) 理解如果过程或过程任一部分失效时要采取的措施;

d) 理解系统的安全方面。

9.3 标准操作规程

基于已确认参数而建立并文件化的操作规程应包括但不限于:

a) 分步骤的操作说明;

b) 运行周期参数的接受标准,以及当不能满足这些标准时采取的措施;

c) 责任和职责;

d) 整理、校准和维护说明。

9.4 重新鉴定

9.4.1 无菌过程的重新鉴定应按照文件化的计划中规定的时间间隔进行。

9.4.2 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。

9.5 设备的维护

应按照形成文件的程序计划并实施预防性维护。

9.6 变更控制

9.6.1 对设备、产品、包装、冻干机中的表现或倾向的变更应进行对过程有效性影响的评价。需考虑变更的级别，决定进行安装鉴定、运行鉴定、性能鉴定和过程确认的范围。

9.6.2 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。

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] YY 0287 医疗器械 质量体系 用于法规的要求

[4] U. S. Food and Drug Administration, 21CFR Part 210 and Part 211, Current Good Manufacturing Practices for Finished Pharmaceuticals

[5] U. S. Food and Drug Administration,21CFR Part 11,Electronic records,electronic signature

[6] U. S. Food and Drug Administration,Guideline on the General Principles of ProcessValidation,May 1987

[7] U. S. Food and Drug Administration, Guide to Inspections of Lyophilization of Parenterals, 15. 02. 01

[8] EEC Guide to Good Manufacturing Practice for Medicinal Products,Annex 1,Manufacture of Sterile Medicinal Products

[9] ISPE,GAMP 4. 0. Good Manufacturing Practice Guide for Validation of Automated Systems in Pharmaceutical Manufactuer

[10] FISCHER, T., Lyophilizer Qualification:Some Practical Advice, Drugs and the Pharmaceutical Sciences, Vol. 137, Freeze—Drying/Lyophilization of Pharmaceutical and Biological Products,2nd edition,2004,pp. 517 533,Marcel Dekker

[11] PDA,Process Simulation Testing for Aseptically Filled Products,PDA Technical Report No. 22,1996

[12] JENNINGS,T. A.,Validation of the Lyophilization Process,Validation of Aseptic Pharmaceutical Processes,1986,pp. 595-633,Marcel Dekker

[13] CAMERON, P., Good Pharmaceutical Freeze—Drying Practice, 1999, Chapter 9, Interpharm Press,Denver,CO

[14] JENNINGS, T. A., Lyophilization—Introduction and Basic Principles, 1999, Chapter 8, Interpharm Press,Denver,CO

[15] AUTERHOFF,G.,EG—Leitfaden einer Guten Herstellungspraxis fur Arzneimittel,5th edition, 1998,ECV-Verlag,Aulendorf

[16] OETJEN,G,W.,Gefriertrocknen,1997,VCH Verlagsgesellschaft,Weinheim

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3部分：冻干法
YY/T 0567.3—2011/ISO 13408-3:2006
*
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 20 千字
2013年2月第一版 2013年2月第一次印刷
*
书号：155066·2-24296 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

YY/T 0567.3-2011