

# BioReliance® 验证服务

## 探索一种更简便的方法

凭借我们丰富的专业知识和咨询支持, 助您满足各种监管要求



REGULATORY COMPLIANCE

**BioReliance®**

Pharma & Biopharma  
Manufacturing &  
Testing Services



# 目录

为您提供完备且专业的验证服务：

从 I 期临床试验直至成功上市全程的过程风险管理.....	3
细菌截留试验.....	5
过滤器完整性测试.....	5
可提取物和浸出物.....	6
化学兼容性试验.....	7
验证服务咨询.....	7
探索更便捷的全球合规方式.....	8
加快可提取物风险评估.....	12
除菌级过滤器的性能再验证.....	15

# 为您提供完备且专业的验证服务： 从 I 期临床试验直至成功上市全程的过程风险管理

在全球范围内，已经颁布了严格的相关法规来保障广大患者的安全。生产设备不应具有反应性、添加性或吸附性，以免影响药品的安全性、鉴别、规格、质量或纯度。

在默克，您会极大地受益于我们久经验证的有效方法以及针对最新过滤技术、一次性使用技术和膜技术的既定方案。其中包括对默克产品的详细介绍相关知识，以及对稳健工艺的缩减和最差条件的有效保证。

凭借广泛专家资源，默克集团可以提供一流的项目管理服务和客户支持，以对您的验证过程提供有效协助。在无可挑剔的报告和文件资料的有力支撑下，我们利用在生物制药加工和工艺技术方面所拥有的公认可靠性以及非凡的专业知识，为您提供有效支持。

无论您主要关注的是遵循全球指导原则，还是要依靠咨询专业知识来实施合规、稳妥且有效的验证策略，敬请与默克集团合作以获得以下方面的支持：

- 深层的监管知识
- 在制药 / 生物制药过滤领域所拥有的近 50 年的技术领先经验
- 业界公认的验证服务先锋

## 我们全面的验证服务会为您轻松前进保驾护航

作为验证服务界的先锋，我们拥有开发您的关键验证研究所所需的丰富专业知识：

1987

创立首家提供验证服务的过滤器供应商

5

个分布在  
全球的实验室

800+

次细菌截留试验/  
每年

1,000+

次可提取物和  
浸出物 (E&L)  
评估服务/每年

我们全新的简化流程和价格结构，使您可以轻松准确地获得所需的服务，无论您所需的是以下哪方面的服务：

- 可提取物和浸出物的安全性评估
- 细菌截留试验
- 过滤器完整性测试
- 化学兼容性研究
- 咨询服务

在默克，您可以选择适合自己的有效途径：简单便捷或灵活的多种选择。无论您作出哪种选择，您都会对我们一流的验证专业知识和指导服务充满信心。

## 选择正确的验证服务

### 上游配液罐/搅拌袋

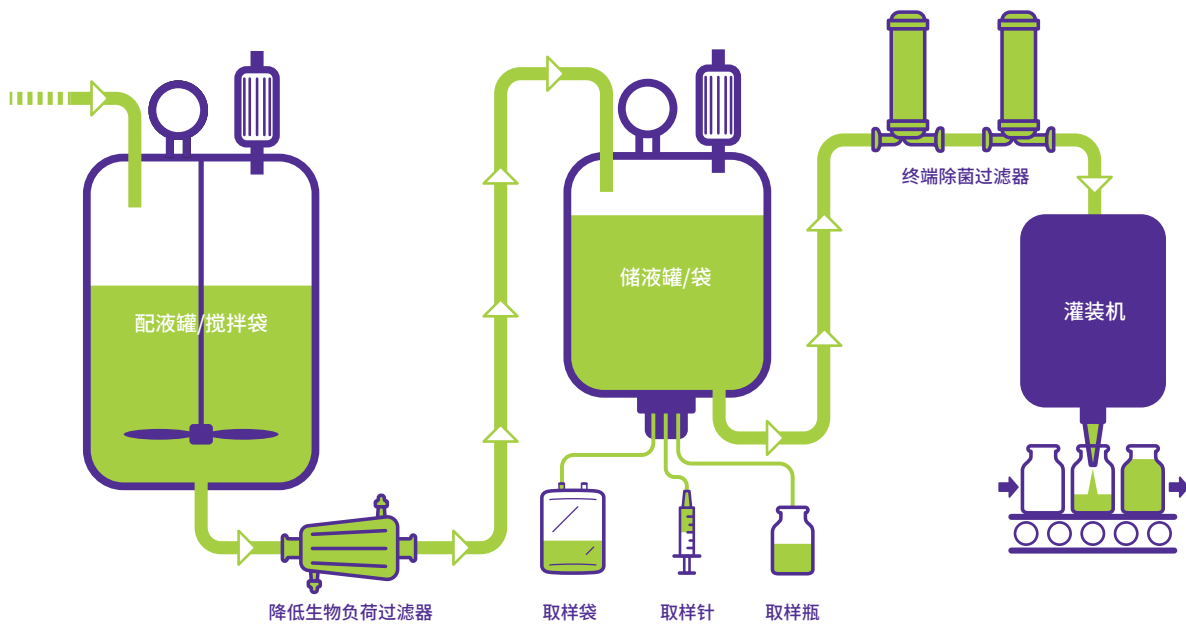
- 化学兼容性
- 可提取物/安全性评估
- UF/DF清洁研究, 降低生物负荷或内毒素

### 终端储存一次性系统

- 化学兼容性
- 可提取物/安全性评估/浸出物
- 无穿透测试

### 终端除菌过滤器和/或一次性系统

- 细菌截留
- 泡点/扩散流
- 化学兼容性
- 可提取物/安全性评估/浸出物
- 吸附研究
- 颗粒物脱落研究
- Vmax 确认



### 降低生物负荷过滤器

- 化学兼容性
- 可提取物/安全性评估
- 泡点/扩散流

### 取样系统

- 化学兼容性
- 功能性测试
- 无穿透测试

### 法规要求

建议项, 基于药物应用及风险评估

我们与您通力合作, 以实施合规、稳妥且有效的验证策略

# 细菌截留试验

## 探索一种测试过滤器性能的更简便方法

除菌级过滤器性能的验证是全球监管机构对过滤器验证要求中的一个关键步骤。在最终用户的最差工艺条件下进行细菌截留试验，试验中至少要有有一个膜达到或接近最低的完整性质量标准，以确保在载有细菌的情况下，过滤器会产生无菌的流出液。在默克，高度专业的验证专家会在管控良好的实验室中，按比例缩小最终用户的最差工艺条件，利用经校准的设备和方法（由可靠的质量体系控制）执行这些试验。

缺陷短波单胞菌 (*B. diminuta*) 是一种常用的试验微生物。根据客户要求，还可以对其他菌株进行评估。

### BioReliance® 验证测试符合全球范围的法规和指导准则

- FDA 无菌工艺生产无菌制剂指南
- 欧盟、日本和中国的药品生产质量管理规范
- 美国注射用药物协会 (PDA) 第 26 号技术报告
- ISO 13408-2 医疗保健产品的无菌加工

# 过滤器完整性测试

## 探索一种建立产品过滤器完整性测试规范的更简便方法

在使用之前或之后测试除菌过滤器的完整性，以检查有无泄漏或损坏，这是生产无菌药品的必要步骤。

默克过滤器质量证书列出了针对使用标准液体（例如水或酒精）润湿后的过滤器所规定的最低完整性测试质量标准。如欲使用其他液体（例如药品、缓冲液或其他冲洗液）进行测试，则必须确定特定的完整性测试质量标准。

为最大限度地减少生产和产品放行的延迟而开发出一种工艺特定的润湿液体测试是非常值得的，因为工艺流体的独特特性可能会

改变完整性测试的结果。如果未彻底冲洗，则可能会出现起泡点异常和误报故障。

我们会帮助您确定水与产品的完整性比率，以确定针对使用您的工艺流体润湿后的过滤器的完整性测试质量标准。我们还可以确定针对使用您的药品润湿并使用您的特定冲洗液冲洗后的过滤器的完整性质量标准。

# 可提取物和浸出物

## 探索一种可以有效表明塑料产品接触材料不会对患者安全产生不利影响的更简单方法

随着该行业对一次性使用技术的依赖，从接触表面材料到药品的化学物释出问题备受关注。为解决这一问题，BioPhorum 运营小组和 USP 精心编制了行业指南，目的是为了实现在标准化方法的有效实施。默克始终都是这些贡献的积极参与方。

依据该行业指南，我们可以有效地帮助您进行风险评估，并推荐基于风险的可提取物和浸出物 (E&L) 试验方法：

1. 首先，我们根据最差条件进行安全性评估：

- 我们提供标准的可提取物 (EXT) 数据：默克已经开发了一个广泛的标准 EXT 数据库，涵盖 700 种组分，可按要求提供
- 或者，如有必要，我们还会进行 EXT 实验研究(例如高有机浓度的脂质制剂)

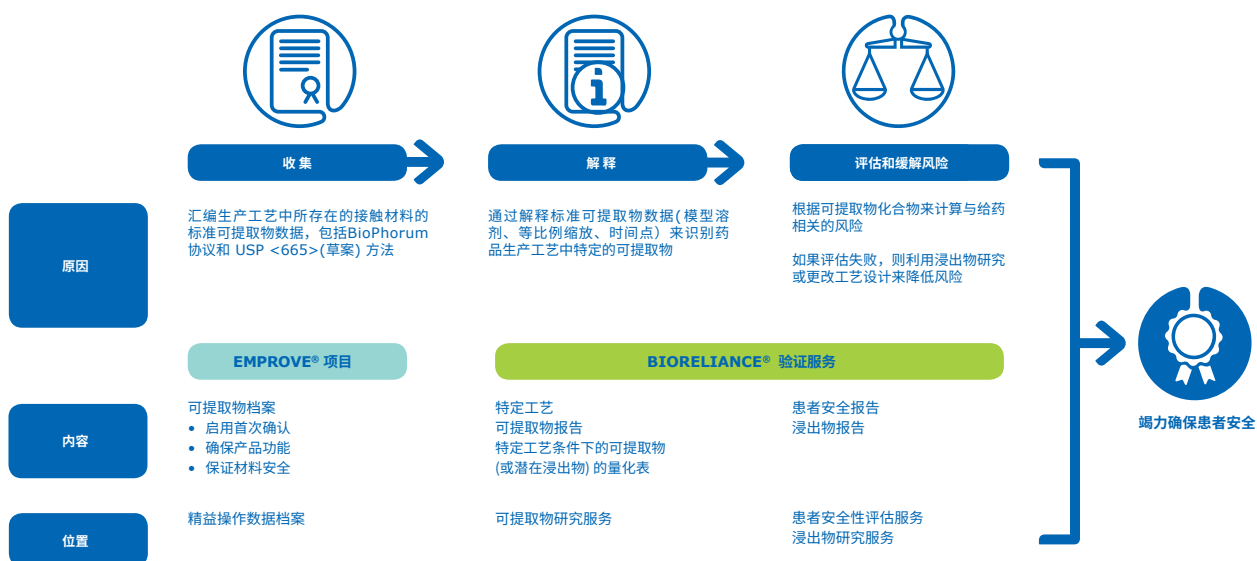
2. 如果微小风险未得以证实，那么我们会根据浸出物进行第二次安全性评估——这一步评估会对实际工艺条件加以考虑

### 探索一种获取标准可提取物数据的更简便方法： Emprove® 档案

Emprove® 项目包括 400 多种原材料和起始原料，以及大约 50 个产品系列，涵盖过滤器、一次性组件以及色谱树脂。Emprove® 档案可以为各种产品组合提供有效支持，该档案可以提供全面且最新的文件资料，以帮助您应对法规挑战，管理风险以及改进生产工艺。

专门用于过滤器和一次性使用系统的 Emprove® 精益操作数据档案，可以有效提供符合行业标准（例如 BioPhorum 相关协议和 USP 通用章节）的标准可提取物数据。

## 实现无缝且稳妥的可提取物和浸出物 (E&L) 评估的更简便方法



# 化学兼容性试验

## 探索一种评估

### 产品与接触组件的化学兼容性的更简便方法

选择和确认过滤器或一次性使用组件的合格性，这意味着需要对与药品接触的所有组件的化学和物理兼容性进行全面评估。生产过程中使用的所有过滤器和一次性使用系统必须证明适合使用、与您的工艺兼容，并且在与药品接触时不具有反应性、添加性或吸附性。

我们遵循全球 GMP 指导原则以及美国联邦法规对以下方面进行评估：

- 过滤器和一次性使用组装材料
- 工艺流体成分

- 工艺条件
- 区域和预期的市场法规

针对与您的产品有接触的我方多种产品，均可以提供化学兼容性研究服务。所推荐的方法可以涵盖从基于现有兼容性数据的兼容性认证报告到过滤器设备的兼容性测试报告，从而对在工艺条件下接触您的产品之前和之后的产品性能属性进行比较。

## 验证服务咨询

### 利用全球最佳的实验室和专家资源

通过遍布全球的优质实验室和所在国家 / 地区内的专家所提供的 BioReliance® 验证服务，您可以在任何需要的地方获得快速响应的本地协助服务。

我们的验证专家会为您制定一套全面且合规的验证服务策略，且该策略完全适用于您进行生产以及目标市场所在的国家 / 地区。我们会确定：

- 递交资料所需的正确服务
- 优化研究所需的正确验证计划

如果情况允许，我们还可提供常规验证服务之外的定制化服务，以满足您的特定需求。

我们为所有默克过滤设备以及一次性使用组件（袋、连接件）和装配件提供支持服务。





地理位置优越且标准一致的验证服务，可以为您提供所需的支持服务

## 探索更便捷的全球合规方式

验证可能涉及多个步骤。选择和组织可以满足全球合规需求的正确验证服务套装，这可能是一项巨大挑战。

### 全新的精简订购和定价，旨在实现更高的价值和更好的体验

在默克，凭借清晰可预测的预算、极大简化的服务选择、全球标准一致的测试以及给予您所需的最大支持，使我们有能力让您的工作更为轻松。同时，通过标准化和简化我们自己的流程，可以使我们更好地计划操作，并为您提供更准确直观的交付时间和报告日期。

一如既往地提供优质的测试、合规性和支持服务是我们不变的承诺。您会从以下方面受益：

- 一种更便捷的方式，帮助您在药物研发的不同阶段和正确的时间选择正确的验证服务
- 一个合作伙伴，确保您的验证满足监管预期
- 正确的服务等级以满足您的需求，包括根据需要提供定制化服务

### 选择 Classic 或 Advanced 等级的服务

为了简化您的选择过程，在一开始我们提供预先定义好的两个服务等级，并将帮助您作出选择。无论您选择哪种服务，我们的验证专家都会一直支持您。

#### Classic

希望获得指导。我们将根据您的要求开展高标准的验证研究。

#### Advanced

一起探讨合作。我们和您一起讨论您的具体要求，并定制适用于您的 Advanced 需求和复杂研究的验证计划。

# 验证服务

## 不同服务等级对应的测试参数

为满足全球的监管要求, 您需要我们提供专业知识和咨询支持。然而选择正确的验证服务包可能是一个挑战。

### 选择Classic或Advanced服务包

因此, 我们采用一开始预先定义好的两个服务等级来简化您的选择过程。以下是每个服务项目不同等级所对应的测试参数。

	Classic	Advanced
满足您适用全球法规监管的期望	●	●
支持解答监管机构的疑问	●	●
在线支持	●	●
项目管理人员的电话支持	●	●
实验定制化 <sup>1</sup>	-	●
细菌截留和化学兼容性验证实验条件	最长工艺时间:48小时 温度条件:低温或者室温	实际最长工艺时间 实际最大工艺温度范围
可提取物实验条件	根据行业指导原则选择标准模拟溶剂	定制化
完整性测试	一个批号产品	三个批号产品
模板化文件	●	-
定制化文件	-	●
文件修订	对特定字段可以进行1次修订 <sup>2</sup>	全文最多3次修订
验证总结报告 <sup>3</sup>	-	●

<sup>1</sup> Classic等级的测试涵盖了既定的工艺条件和测试参数。

Advanced等级的测试提供更高级别的定制化服务, 包括工艺条件, 更多的测试设备/资源以及更复杂的测试需求。

<sup>2</sup> 药物产品和工艺信息相关字段

<sup>3</sup> 当您订购的服务不低于两项时可以提供验证总结报告

## 细菌截留测试参数-适用于除菌级别的过滤器

	Classic	Advanced
活度研究	一种产品/1 个对照+2 种改性溶液 时间点:最多5 个+1 个/每多一天	一种产品/1 个对照+4 种改性溶液 时间点:<24 h:≤6 个 ≥24 h: 6+2 个/每多一天
回收率研究	包含1个回收率实验 1 种溶液/1 个对照 1 种冲洗方案 0.45 μm的纤维素酯膜	包含最多2个回收率实验 1 种溶液/1 个对照 定制化冲洗 所要求的回收膜片类型
低泡点(BP)膜片	3 个批号的测试膜片 包含至少一个低泡点/1 个对照	3 个批号的测试膜片 包含至少一个低泡点/1 个对照
工艺参数(温度, 流速/压力, 过滤/接触时间, 批量)	工艺条件范围: 低温或室温的温度条件 最长48 小时工艺时间	工艺条件
过滤间歇次数	既定的	定制的间歇模式
工艺灭菌条件模拟	-	包含
过滤器重复性使用研究, 序列过滤, 除缺陷短波单胞菌以外的菌种	-	包含

## 可提取物实验条件

	Classic	Advanced
灭菌(高压灭菌, 在线灭菌(SIP))	高压灭菌&在线灭菌SIP: 在过滤器或一次性组件推荐的灭菌参数内	高压灭菌&在线灭菌SIP: 超出过滤器或一次性组件推荐的灭菌参数时
过滤器或一次性组件批号	两个批号	3个批号
模拟溶剂	根据行业指导原则选择标准模拟溶剂	定制化
工艺参数(温度, 时长)与USP <665>的要求一致	温度:40°C 时长:24h, 7天(一次性袋子21天)	温度:定制化 时长:定制化
Gamma辐照	≥40kGy	定制化(如>45kGy)
预处理	-	包含
基于客户信息计算分析评价阈值(AET)	-	包含
质谱分析	GCMS+LCMS	GCMS+LCMS

若数据库中存在能够覆盖客户产品和工艺的最差条件数据,我们将为您提供可提取物证书报告。证书报告中提供的提取条件和模型溶剂可能在BioPhorum或者USP<665>的标准条件之外。

## 浸出物测试参数

	Classic	Advanced
可行性研究	实际产品 包含一种改性的溶液	实际产品 包含两种改性的溶液
工艺参数(温度, 时长)	-20°C, 2-8°C, 室温, 40°C 最大时长 21 天	工艺条件
质谱分析	GCMS和/或 LCMS	GCMS和/或 LCMS
预处理	包含	包含
基于客户信息计算分析评价阈值(AET)	-	包含
浸出物研究(定轨振荡/静态浸泡)	3个批号	3个批号+根据用户需求的预冲洗分析
或		
浸出物冲洗研究(工艺中的过滤位置)	2个批号+最多取8个样+单点半定量	2个批号+取大于8个样+单点半定量

## 化学兼容性测试参数-过滤器

	Classic	Advanced
测试过滤器	3 张膜片+1 支过滤器	3 张膜片+1 支过滤器
过滤器批号	单个批号	单个到3 个批号
兼容性评估方法	流速,重量变化,外观检查,泡点测试 <sup>4</sup>	流速,重量变化,外观检查,泡点测试 <sup>4</sup>
温度	低温或室温的温度条件	工艺温度
工艺灭菌条件模拟	-	包含
接触时间	最长48小时工艺时间	最长工艺时间

<sup>4</sup> 根据质量检验证书COQ

## 化学兼容性测试参数 - 袋子

Mobius® 系统/ Novaseptum® 系统

	Classic	Advanced
测试袋子	(3个1L袋子+1个对照) + (3个50ml袋子+1个对照)	(3个1L袋子+1个对照) + (3个50ml袋子+1个对照)
袋子批号	单个批号	单个到多个批号 <sup>5</sup>
兼容性评估方法	外观检查,重量变化,密封性测试(加压浸泡测试&耐破度测试),红外表面分析,拉伸强度,厚度变化	外观检查,重量变化,密封性测试(加压浸泡测试&耐破度测试),红外表面分析,拉伸强度,厚度变化
温度	低温或室温的温度条件	工艺/储存温度(包含冻融)
灭菌条件	Gamma辐照(25-40kGy)	定制化灭菌条件
接触时间	最长48小时工艺时间	最长工艺时间

<sup>5</sup> 根据可用性

## 化学兼容性测试参数 - 连接器

Mobius® 系统

	Classic	Advanced
测试连接器	3对	3对
连接器批号	单个批号	单个到多个批号 <sup>6</sup>
兼容性评估方法	外观检查,泄露测试,不可拆/启闭测试	外观检查,泄露测试,不可拆/启闭测试
温度	低温或室温的温度条件	工艺温度
灭菌条件	Gamma辐照(25-40kGy)	定制化灭菌条件
接触时间	最长48小时工艺时间	最长工艺时间

<sup>6</sup> 根据可用性

## 完整性测试参数

泡点,扩散流,增强泡点

	Classic	Advanced
测试过滤器	同批号的三支过滤器	1-3个批号的3-9支过滤器
产品	1个批号	1-3个批号
温度	低温或室温的温度条件	工艺温度

# 加快可提取物风险评估

## 我们可提供的产品与服务

### Emprove® 项目

- 与 BPOG 规程和 USP 草案第 <665> 章一致的卓越运营档案
- 全天候在线访问

#### 可提供以下支持：

- 确认、风险评估和工艺优化
- 生成用于过滤和一次性组件的可提取物配置文件

### Bioreliance® 验证服务

- 1987 年建立
- 全球 6 个实验室
- 超过 110 年的 E&L 累积评估经验

#### 可提供以下帮助：

- 编制产品和特定工艺可提取物文档（潜在浸出物）
- 设计并实施定制的可提取物和浸出物研究
- 确定毒理学风险和迁移措施

探索完整的 Emprove® 档案库，为您的运营提供支持



我们的 Emprove® 卓越运营档案仅是我们丰富信息库中的一部分，该信息库将帮助促进材料确认、风险评估和工艺优化。除过滤器和一次性组件外，Emprove® 档案库还提供有关 400 多种原料和起始物料的全面文档，不仅涵盖最新的法规要求，同时还预测了当前法规尚未涵盖的行业趋势。

对于产品组合中的每个产品，皆可提供三个档案：

- 材料确认档案
- 质量管理档案
- 卓越运营档案

这些档案提供有关生产工艺、稳定性数据、元素杂质信息、产品质量报告、可提取物、分析程序等方面的信息。

	材料确认档案 开始物料确认的信息	质量管理档案 回答风险评估期间的问题	卓越运营档案 支持工艺优化
原料和起始物料	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 一般信息</li> <li>• 生产信息</li> <li>• 特性描述</li> <li>• 药物管理</li> <li>• 对应标准</li> <li>• 物料</li> <li>• 包装密闭系统</li> <li>• 稳定性</li> <li>• 符合CTD第三章的质量要求 (适用于药用辅料)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 产品质量自评文件</li> <li>• 审计报告总结</li> <li>• 供应链信息</li> <li>• 稳定性数据</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 产品质量报告</li> <li>• 元素杂质信息</li> <li>• 分析程序</li> </ul>
过滤器和一次性组件	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 一般信息</li> <li>• 生产流程图</li> <li>• 产品表征和确认</li> <li>• 设计和放行准则</li> <li>• 结构材料</li> <li>• 可提取物概述</li> <li>• 法规声明 (动物来源, 双酚 A...)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 产品质量自评文件</li> <li>• 供应商和CMO管理</li> <li>• 监管链</li> <li>• 包装和灭菌验证</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 可提取物报告*</li> <li>• 元素杂质信息</li> <li>• 分析程序</li> </ul> <p>*标准化可提取物规程, BPOG, “制药工程” (发布于2014年11月) 和 USP草案第 &lt;665&gt;章 (发布于2017年5月)</p>

我们尽自己的知识和能力，向客户提供关于应用技术和法规事项的信息和建议，但不承担义务或责任。

在任何情况下，客户均须遵守现行法律和法规。这也适用于任何第三方权利。客户自身有责任检查我们的产品是否适合于所设想的目的，我们的信息和建议并不免除这一责任。

## Emprove® 卓越运营档案

生物制药生产中使用的所有高分子组件，例如过滤器和一次性系统，必须通过评估可提取物和潜在浸出物来评估其安全。可提取物是从这些材料中提取的化合物，而浸出物则是从材料中浸出到药品的化合物。了解可提取物是有必要的，因为它可以帮助确定可能进入工艺流的浸出物。

借助于我们的 Emprove® 项目，编制可提取物配置文件无需再耗费大量时间和资源对海量数据进行汇编。

基于 BioPhorum Operations Group (BPOG) 的标准化测试规程和 USP 草案第 <665> 章所建立的行业标准和准则，我们的 Emprove® 卓越运营档案提供可靠的可提取物数据。

该数据集将通过加快您确定潜在浸出物和患者接触量的能力来促进您的安全风险评估，可以根据工艺条件、与产品批量规模接触的总表面积和最终药品每日最大剂量计算得出。

### Emprove® 项目通过以下方面简化了您的过程：

- 加快批准准备工作
- 促进确认过程
- 支持风险评估、管理和迁移
- 提高供应链透明度
- 节约您的时间和资金

**Emprove® Suite**让您能够全天24小时随时在线访问您的所有档案：

**MerckMillipore.com/ improvesuite**  
**SigmaAldrich.com/ improve-suite**



筒式过滤器



Viresolve® Pro  
解决方案



Pellicon® 囊式过滤器



Opticap® 囊式过滤器



2D与3D储液袋

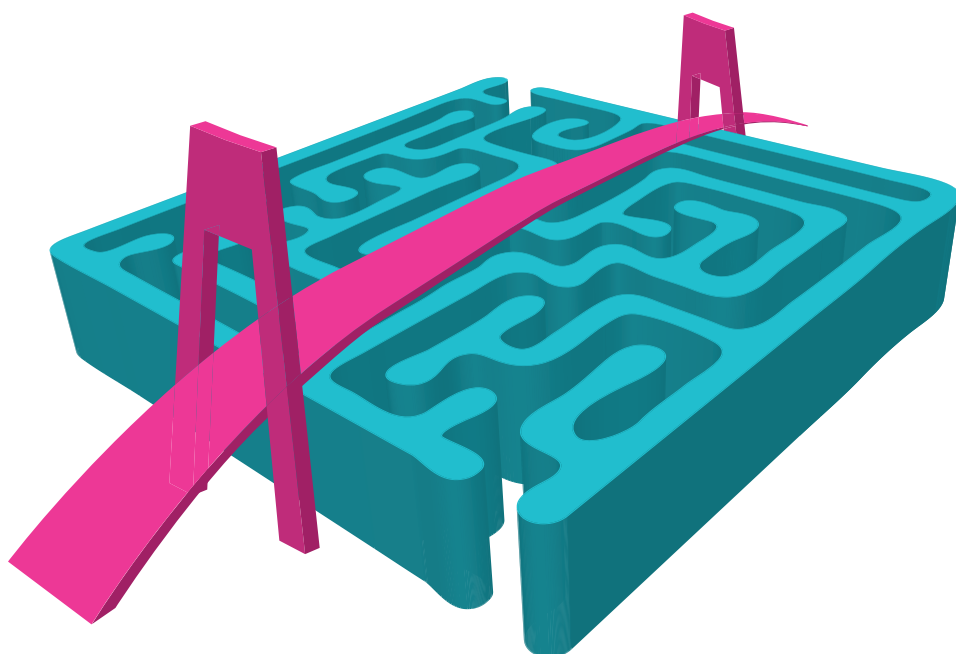
	BPOG要求	USP草案第<665>章 (2019年3月1日)	Emprove® 项目方法
范围	与流道接触的一次性组件 (用于生物制药生产)	与流道接触的一次性和多次使用组件及装置 (用于制药和生物制药生产)	与流道接触的一次性和多次使用组件及装置, 所有相关的现有产品和新产品
溶剂	1)50%乙醇 2)1%聚山梨酯80 3)5M氯化钠 4)0.5N氢氧化钠 5)0.1M磷酸 6)注射用水	7)0.2M氯化钾, pH 3 (C1) 8)0.1M磷酸盐缓冲液, pH 10 (C2) 9)50%乙醇(C3)	= BPOG + USP <665>
分析方法	HPLC-PDA/MS (APCI, ESI, +/-)	参见USP <1663>。方法选择的范围更广	BPOG 附加: 离子层析法
时间点	2-4, 取决于组件类型	1, 取决于组件类型	= BPOG + USP <665>
预处理	组件/过滤器应按照与实际使用中相同的方式进行预处理	组件或过滤器必须以符合预期用途的方式进行调节或处理	<ul style="list-style-type: none"> <li>伽马辐照或高压灭菌预处理的单独测试和报告</li> <li>无需预冲洗, 除非需要 (最坏情况下)</li> </ul>
时间安排	2014年11月/12月发布BPOG纸质版	2019年5月提交第二稿意见	卓越运营档案可用于许多过滤和一次性产品。 即将发布更多

## 实现更稳健的可提取物和浸出物风险评估

通过我们的 BioReliance® 验证服务专家提供的咨询和一系列服务, 可进一步支持从卓越运营档案到最终用户特定产品和工艺的可提取物数据集的详尽解释, 从而对患者进行风险评估和毒理学评估。

我们与我们的验证专家一起, 通过精选表征良好的材料, 确定和分析潜在浸出物 (或特定工艺可提取物) 数据方面的经验以及设计与执行基于需求的浸出物研究方面的专业知识, 提高安全风险评估的信心。

由于每个产品和工艺都是独一无二的, 我们会量身定制我们的方法, 从而提供符合全球行业标准的一流服务和稳健结果, 即使标准还在不断发展。



# 除菌级过滤器的性能再验证

## 介绍

任何可能影响已验证工艺或系统之 cGMP 符合性的产品或工艺变更都应该接受评估，并执行风险评估以评估其影响。需要考虑以下几个关键点。

### 哪些变更可能需要重新验证？

过滤器验证是评估给定产品和工艺的过滤器性能。因此，必须检查这三个变量中任何一个的变化。

#### • 产品变更

- 产品配方的任何变更，包括原料药或辅料浓度和 pH 值的变更，都需要进行全套的重新验证，除非之前对产品变量进行过覆盖测试。对于可提取物，只有当变更会影响模型溶剂的选择或是浸出物研究时，才应该进行新的研究。
- 如果变更影响最差情况下的产品剂量，则可能需要更新患者安全评估。这些变更包括增加药物的每日最大剂量，增加治疗频率和治疗周期，或者改变目标人群。

#### • 过滤器变更

- 如果滤膜和滤膜面积相同，仅装置发生变更，例如从筒式过滤器变为囊式过滤器，则只需重复进行可提取物 / 浸出物研究、兼容性测试、产品扩散率和患者安全评估。
- 如果过滤器滤膜类型发生变更，则需要重复进行所有的过滤器验证研究。

- 如果孔径发生变更，则除了不必对兼容性和可提取物再进行新的研究外，必须进行全套的重新验证。

- 如果变更影响过滤器尺寸从而影响过滤表面积，则在随后的工艺操作参数（例如体积 / 表面积、压力、流速、过滤温度或过滤时间）增加的情况下，可能需要重复细菌截留测试。可能还需要更新可提取物 / 浸出物、产品扩散率和患者安全报告。

- 工艺变更 - 假设所有其他变量（例如过滤器和产品）保持不变：

- 如果关键工艺参数，例如通量（流速 / 表面积）、压力、过滤器 / 产品接触时间或体积 / 表面积增加，超过先前测试的条件，则需要重新验证细菌截留。在特定情况下，可能还需要重复兼容性和可提取物研究。

- 根据 PDA 第 26 号技术报告 (2008 版)，当超过已验证的温度范围时，应重复整个过滤器验证。

- 如果变更影响了灭菌方法或灭菌条件增加（如时间和温度），则需要重新验证可提取物和浸出物。灭菌条件会影响可提取物和浸出物的类型和数量。

- 如果变更减少了通过过滤器处理的体积，包括冲洗量、最小罐体积或批量大小，则可能需要更新患者安全评估。



下表给出了有关测试的一些指示，指示可能需要根据所做的变更进行重新验证。

要考虑的变更		细菌截留	产品起泡点	产品扩散	兼容性	可提取物和浸出物及患者安全
产品	产品配方变更 (浓度、pH值...)	✓	✓	✓	✓	✓
	剂量变更 (剂量、频率)					✓ 可能需要更新患者安全报告
过滤器	过滤器滤膜变更 (结构类型/材质)	✓	✓	✓	✓	✓
	滤膜不变 - 装置类型变更 (例如从囊式过滤器变为筒式过滤器)			✓ 可能需要出具数据声明来更新原始报告	✓	✓
	滤膜不变 - 孔径变更	✓	✓	✓	✓ 可能需要出具数据声明来更新原始报告	✓ 可能需要出具数据声明来更新原始报告
	滤膜不变 - 过滤面积变更	✓* *如果单位面积的过滤体积增加		✓		✓ 可能需要出具数据声明来更新原始报告
工艺	通量增加 即单位表面积的流速增加	✓				
	总过滤器/产品接触时间增加	✓			✓* *如果超过测试期间达到的接触时间	✓* *如果超过原始报告中提供的时间
	控制压力增加	✓				
	批量增加, 过滤器表面积没有按比例增加	✓				
	除菌条件变更, 一般是时间、温度或循环次数增加					✓* *如果新的除菌条件超过原始报告中提供的条件
	过滤温度变更	✓	✓	✓	✓* *如果温度增加	✓* *如果温度增加
	除菌方法变更					✓

## 方法

应有变更控制程序来触发对验证文件的审查。应进行风险评估，以确定对安全有效药物的生产至关重要并最有可能改变验证状态的系统和工艺。

这些设备的验证应当按照例行重新验证计划或者附加的例行验证审查进行。例如，高压灭菌器通常每年进行一次重新验证，而过滤器则不是。但是，过滤工艺变更可能导致验证状态发生变化且会被忽视。定期审查过滤器验证是很重要的，尤其是提出工艺变更或偏移时。

以下是如何评估当前过滤器验证状态的建议：

- 确定所有当前生产的产品。
- 是否经过验证？如果是：
  - 根据当前的工艺条件审查之前的验证。
  - 过滤工艺是否变更？
  - 产品配方是否在验证后变更？（配方变更可被视为“新产品”）。
  - 剂量是否变更？是否存在新的剂量？
- 所有过滤工艺是否均经过验证？





# BioReliance®

Pharma & Biopharma  
Manufacturing &  
Testing Services

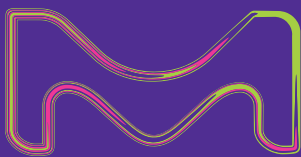
请求报价:

[MerckMillipore.com/validation-quote-request](http://MerckMillipore.com/validation-quote-request)

[MerckMillipore.com/validation-services](http://MerckMillipore.com/validation-services)

电子邮件地址: [info-validation@merckgroup.com](mailto:info-validation@merckgroup.com)

SCAN ME



## 上海

上海市浦东新区东育路227弄3号  
前滩世贸中心(二期)C栋15-18层  
电话: (021)20338288  
传真: (021)50803042  
邮编: 200126

## 北京

北京市朝阳区将台路甲2号  
诺金中心25层  
电话: (010)59072688  
传真: (010)59072699  
邮编: 100016

## 广州

广州市天河区冼村路5号  
凯华国际中心1201-1204  
电话: (020)32255333  
传真: (020)32255380  
邮编: 510623

## 成都

成都市锦江区人民南路二段1号  
仁恒置地广场1706室  
电话: (028)80740222  
传真: (028)80740227  
邮编: 610016



默克工艺解决方案

技术服务热线: 021-61433900-2#  
中国技术服务中心: [china.pstech@merckgroup.com](http://china.pstech@merckgroup.com)  
更多详情, 敬请登录: [www.merckmillipore.com](http://www.merckmillipore.com) [www.sigmaaldrich.cn](http://www.sigmaaldrich.cn)  
资料编号: 09/2021

默克生命科学业务部在美国和加拿大以MilliporeSigma名称运营。  
Merck KGaA  
Frankfurter Strasse 250, 64293 Darmstadt, Germany  
[merckgroup.com](http://merckgroup.com)

© 版权归德国达姆施塔特默克集团 (Merck KGaA) 及其附属公司所有。保留一切权利。  
默克和活力M是德国达姆施塔特Merck KGaA及其子公司的商标。所有其他商标均为其各自所有者的财产。  
商标的详细信息可通过公开访问的资源了解。  
首席执行官: AG Darmstadt HRB 6164 注册办公地址: 达姆施塔特 监督委员会主席: Wolfgang Büchele  
执行委员会和董事会成员: Stefan Oschmann (董事长兼首席执行官), Belén Garjo, Kai Beckmann, Peter Guenter,  
Matthias Heinzel, Marcus Kuhnert