

# YY/T 0929.3 《输液用药液过滤器 第3部分：标称孔径0.22 μm 药液过滤器液体细菌截留试验方法》行业标准编制说明

## 一、工作简况

### 1.任务来源

根据2022年4月25日国家药监局综合司发布的药监综械注〔2022〕47号《国家药监局综合司关于印发2022年医疗器械行业标准制修订计划项目的通知》文件要求，由全国医用输液器具标准化技术委员会归口，山东省医疗器械和药品标准检验研究院负责修订YY/T 0929.3《输液用药液过滤器 第3部分：标称孔径0.22 μm 药液过滤器液体细菌截留试验方法》，项目号：N2022069-T-jn。

### 2. 标准体系的说明

目前已发布的输液器具用药液过滤器相关的试验方法标准有：

——YY/T 0918-2014《药液过滤膜、药液过滤器细菌截留试验方法》

——YY/T 0929.1-2014《输液用除菌级过滤器 第1部分：药液过滤器完整性试验》

——YY/T 0929.2-2018《输液用药液过滤器 第2部分：标称孔径1.2μm药液过滤器白色念珠菌截留试验方法》

目前已发布的输液器具用空气过滤器相关的试验方法标准有：

——YY/T 1551.1-2017《输液、输血器具用空气过滤器 第1部分：气溶胶细菌截留试验方法》

——YY/T 1551.2-2017《输液、输血器具用空气过滤器 第2部分：液体细菌截留试验方法》

——YY/T 1551.3-2017《输液、输血器具用空气过滤器 第3部分：完整性试验方法》

从标准体系的角度考虑，YY/T 0918-2014《药液过滤膜、药液过滤器细菌截留试验方法》是针对标称孔径为0.22 μm除菌级药液过滤器进行评价的一种方法。目前已发布的药液过滤器体系不像空气过滤器那样是一个系列标准，本次修订调整后药液过滤器也成为一个系列标准，即YY/T 0929系列。将YY/T 0929的总标题设为《输液用药液过滤器》，该标准目前由以下部分组成：

——第1部分：除菌级过滤器完整性试验方法（与YY/T 0929.1-2014《输液用除菌过滤器 第1部分：药液过滤器完整性试验》对应）

——第2部分：标称孔径1.2 $\mu\text{m}$ 药液过滤器白色念珠菌截留试验方法

——第3部分：标称孔径0.22  $\mu\text{m}$ 药液过滤器液体细菌截留试验方法（与YY/T 0918-2014《药液过滤膜、药液过滤器细菌截留试验方法》对应）

本项目为YY/T 0929的第3部分，是对YY/T 0918-2014《药液过滤膜、药液过滤器细菌截留试验方法》的修订。

### 3. 工作过程

在接到标准修订任务后，标准起草工作组对标称孔径 0.22  $\mu\text{m}$  药液过滤器及其选用缺陷短波单胞菌（ATCC19146）进行液体细菌截留试验方法进行了系统梳理，原标准 YY/T 0918-2014《药液过滤膜、药液过滤器细菌截留试验方法》实施近 8 年，对检验过程中出现的各类问题及企业所盼进行了全面总结和反馈，并进行了深入的调研和验证工作，在此基础上，于 2022 年 3 月 4 日秘书处组织召开了首次工作组视频会议。工作组由 4 个单位组成。其中，牵头起草单位：山东省医疗器械和药品包装检验研究院；主要起草、验证单位：杭州安诺过滤器材有限公司；武汉智讯创源科技发展股份有限公司；山东省医疗器械和药品包装检验研究院。武汉智讯创源科技发展股份有限公司和山东中保康医疗器具有限公司提供了标准所需验证样品。通过工作组会议确定了草案稿和验证方案等，并明确分工和下一步的工作安排。分别于 2022 年 5 月 19 日和 2022 年 6 月 27 日参与验证的 3 家单位试验负责人及具体试验人员一起召开两次验证工作技术交流会。在前期工作的基础上起草工作组于 6 月 30 日召开了第二次工作组会议，并确定了征求意见稿及相关附件。

### 二、标准编制原则和确定标准主要内容的论据

用模式细菌评价输液用药液过滤器携带的标称孔径 0.22 $\mu\text{m}$  药液过滤器液体细菌截留能力，不同于使用其他标准物质。细菌是有生物活性的个体，用此对标称孔径 0.22 $\mu\text{m}$  的滤膜进行截留能力评价，才能得到更加真实、可靠的试验结果。试验过程中挑战参数的选择、试验过程的控制，以及各因素对细菌生物活性的影响都至关重要。如果挑战过程中用到的模式细菌的生物活性受到了损害，那么后期的挑战结果就会存在偏差。因此，细菌截留试验中必须考虑采用与模式细菌生物活性相适应的温度、压力、流速、操作时间、培养模式等因素。基于以上考量，针对输液用药液过滤器携带的标称孔径 0.22 $\mu\text{m}$  药液过滤器液体细菌截留能力拟修订部分进行了验证。

本标准修订从模拟临床使用条件的角度出发进行设计，包括适用范围、挑战水平、挑战体积、挑战流量、表征方式等，给出了标称孔径0.22 $\mu\text{m}$ 药液过滤器液体细菌截留试验方法。接种规定数量的挑战微生物—缺陷短波单胞菌（ATCC19146），模拟临床使用条件，在规

定的流速、压力下对供试药液过滤器进行挑战，收集滤出液并进行微生物分析，以此评价供试除菌级药液过滤器的微生物截留能力。

下面对试验方法关键修订设计要素进行说明。

### 1.标准号和适应范围的调整

完善标准体系，拟将标准号由 YY/T0918 修改为 YY/T0929.3，使之成为 YY/T0929 药液过滤器系列方法标准之一，使其与 YY/T1551 空气过滤器系列方法标准相对应。修订后本方法适用于评价标称孔径 0.22  $\mu\text{m}$  输液用药液过滤器液体细菌截留能力，输液用药液过滤膜材液体细菌截留能力的评价可参考本文件，需对膜材通过不同的焊接工艺加工成过滤器方可进行。本文件规定的细菌截留试验方法为通用方法，暂未以特殊种类药液做模拟验证，特殊种类药液有可能破坏滤膜、有可能破坏焊接工艺、有可能对挑战悬液有抗菌作用，从而出现不可控的假阳性和假阴性试验结果。故不适用于药液过滤器对特定种类药品细菌截留能力的验证。此类验证宜采用特定药液或替代溶液在实际临床输液参数下进行。

YY/T 0918-2014《药液过滤膜、药液过滤器细菌截留试验方法》，最初制定理念为细菌截留试验能更直接更真实反映产品的细菌截留性能，但该方法复杂，耗时长，费用高，对检验设施和检验人员要求高，适合作为型式检验项目。随后制定了 YY/T 0929 系列标准，物理完整性试验可间接反映产品的过滤性能，方法简单、耗时短，适合作为产品过程检验项目。滤膜质量和滤膜在壳体中的装配质量决定了过滤器的完整性。药液过滤器的泡点压通常用于评价过滤材料的孔径，如果一个过滤器整体能够承受泡点压，并通过了“泡点压试验”，则表明该过滤器不仅过滤膜完整性（即过滤膜孔径）符合要求，而且装配完整性也符合要求。若产品可以通过液体细菌截留试验则不仅可以说明膜的截留能力，还可以间接证明了膜的完整性。

### 2.简述方法概述部分

简化方法概述部分，具体挑战参数在试验步骤中予以明确，这样试验方法阐述更直观明了。修改为：使规定挑战水平的缺陷短波单胞菌（ATCC19146）挑战菌悬液在规定的挑战流量下对供试药液过滤器进行挑战，收集滤出液并进行微生物分析，以此评价供试药液过滤器的微生物截留能力。

### 3.滤出液微生物分析滤膜选择

原标准中，对滤出液的处理采用由直径 47mm，孔径 0.45  $\mu\text{m}$  分析滤膜，鉴于缺陷短波单胞菌（ATCC19146）是一种革兰氏阴性小杆菌，大小在（0.3  $\mu\text{m}$ ~0.4  $\mu\text{m}$ ） $\times$ （0.6  $\mu\text{m}$ ~1  $\mu\text{m}$ ）。用 0.45  $\mu\text{m}$  处理滤出液，若其中含有大量未被截留的细菌，在过滤时可能有逃逸，

使得采用对数降低值(LRV)进行结果表征时无法得到真实结果,可能存在较大偏差。在进行标准修订时,试验材料由直径 47mm,孔径 0.45 μ m 分析滤膜改用直径 47mm,孔径 0.22 μ m 的分析滤膜对滤出液进行终处理。

#### 4.删除原标准中的意义和用途部分的描述

本文件主要提供了目前公认的除菌级药液过滤器滤膜(标称孔径 0.22 μ m 的药液过滤器)液体细菌截留试验方法。删除 YY/T 0918-2014《药液过滤膜、药液过滤器细菌截留试验方法》标准中 5 意义和用途部分的描述。该部分内容在立项申请和项目建议书等资料都已进行了详细阐述。

#### 5.菌种名称的变更

2018 年 6 月中国医学细菌保藏管理中心发布公告称:将多用于除菌过滤器完整性微生物截留试验,也可用于无菌产品容器密封完整性微生物挑战试验的缺陷假单胞菌

(*Brevundimonas diminuta*) ATCC 19146 / CMCC (B) 10504 更名为缺陷短波单胞菌。故在新修订标准中挑战菌株名称由缺陷假单胞菌(ATCC 19146)变更为缺陷短波单胞菌(ATCC 19146)。

#### 6.细菌挑战原液制备方法的取舍

原 YY/T 0918-2014《药液过滤膜、药液过滤器细菌截留试验方法》在第 9 部分给出了两种细菌挑战原液制备方法,经过细致研究及试验经验积累本次修订时保留了盐水乳糖肉汤制备挑战原液的方法,同时对此方法从操作性角度进行了优化和完善。经验证,在此培养条件下得到的缺陷短波单胞菌(ATCC 19146)菌悬液的浓度可以达到  $9 \times 10^7$ — $1.3 \times 10^8$  cfu/mL 的水平,该浓度可以满足下一步制备挑战悬液的需要,培养后菌体大小、死活比、分散度等指标都能满足试验要求。当然随着培养基优化技术的发展和实践,修订标准不排除其他同等有效更优更新培养方式的采纳。

#### 7.菌种鉴定以资料性附录形式给出

保留 YY/T 0918-2014《药液过滤膜、药液过滤器细菌截留试验方法》中菌落形态、菌种观察、生化特性的鉴定,同时对缺陷短波单胞菌(ATCC 19146)菌落特征修改为:缺陷短波单胞菌的菌落呈米黄色,轻微凸起,边缘完整。同时增加了死活比和分散度的快速观察方法和缺陷短波单胞菌(ATCC 19146)及其污染菌的快速检测方法,以资料性附录 A 的内容给出。

#### 8.试验步骤的优化

原标准 YY/T 0918-2014《药液过滤膜、药液过滤器细菌截留试验方法》中挑战设计主要取自 ASTM F 838，不完全适应于输液用药液过滤器，设计繁琐，不利于挑战设备的创新和优化、不利于技术推广、不利于 ISO 标准的转化。修订标准时，将挑战过程涉及的核心指标如挑战压力、挑战流量、挑战总量、挑战悬液浓度（保证每平方厘米测试滤膜至少经受  $10^7$  cfu 挑战水平活微生物的挑战）等核心试验指标予以规定，但放开试验实现路径和方式，目前参加验证单位挑战设备设计不尽相同，但都满足核心指标要求，对各家提供相同组别样品进行验证试验，从各家验证报告来看，反馈结果良好，试验进展顺利。

## 9.增加空白对照组

### 增加 8.3 空白对照组

8.3.1 将试验仪器的各部分进行灭菌。在无菌条件下按图 1 对实验仪器进行组装，此组不安装任何供试药液过滤器，按照 8.1.1、8.1.2、8.1.3 进行操作。

8.3.2 挑战之后，取收集液用 1 g/L 蛋白胨水进行稀释度，按照《中华人民共和国药典》规定的薄膜过滤法或平板涂布法， $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$  条件下培养 48 h，测定挑战试验过程中挑战悬液的实际挑战活菌浓度。

增加空白对照组的目的是主要保证满足每平方厘米测试滤膜至少经受  $10^7$  cfu 挑战水平活微生物的挑战。同时也将其作为试验有效性确认的重要指标之一。

## 10.方法的准确度和精密度

我们采用标准中规定的试验方法对市售的不同生产厂家的多个标称孔径  $0.22\mu\text{m}$  药液过滤器进行了重复测试，均得到了合格的测试结果。

另外，对市售的不同生产厂家的多个标称孔径  $1.2\mu\text{m}$ 、 $3\mu\text{m}$  和  $5\mu\text{m}$  的多个药液过滤器进行了重复测试，均得到了不合格的测试结果。以上测试在一定程度上说明本方法的准确度和精密度是比较好的。

## 11.其他

本方法较为复杂，不适合于常规检验。常规检验可以参考 YY/T 0929.1-2014 中规定的药液过滤器完整性试验，前提是规定的泡点压下限值已与截留试验建立了关联。关联性研究方法见 YY/T 1648-2019《输液、输血用过滤器的泡点压试验结果与阻菌试验结果建立关联的方法》。

## 三、主要实验（或验证）的分析、综述报告、技术经济论证、预期的经济效果

具体验证结果及分析见验证报告。

**四、采用国际标准和国外先进标准的程度，以及与国际、国外同类标准水平的对比情况，或与测试的国外样品、样机的有关数据对比情况。**

本标准首次从模拟临床使用条件的角度出发进行设计，包括挑战水平、挑战体积、挑战流量、挑战时间等，给出了标称孔径 0.22 $\mu\text{m}$  药液过滤器液体细菌截留试验方法。

**五、与有关的现行法律、法规和强制性国家标准的关系。**

本标准与有关的现行法律、法规和强制性国家标准无冲突和交叉。

**六、重大分歧意见的处理经过和依据。**

无。

**七、行业标准作为强制性行业标准或推荐性行业标准的建议。**

建议作为推荐性行业标准。

**八、贯彻行业标准的要求和措施建议**

需要经培训的具有一定专业技能的技术人员在微生物检测实验室中开展本项试验。标准发布后，秘书处挂靠单位-济南中心将在标准实施日期前采用在网页上开辟该标准宣贯专栏、在中心《标准化简报》上公布标准宣贯资料、召开标准宣贯会等形式对该标准的技术内容进行宣贯。

**九、废止现行有关标准的建议。**

建议废止 Y/T 0918-2014 《药液过滤膜、药液过滤器细菌截留试验方法》。

**十、其他应予说明的事项。**

本项目立项申请及计划下达时，第一起草单位为：山东省医疗器械产品质量检验中心。2021年4月19日，山东省医疗器械产品质量检验中心经中共山东省委机构编制委员会办公室批准，更名为：山东省医疗器械和药品包装检验研究院。

标准起草小组

2022年06月26日

## 参考文献

- YY/T 0918-2014 《药液过滤膜、药液过滤器细菌截留试验方法》
- YY/T 0929.1-2014 《输液用除菌级过滤器 第 1 部分：药液过滤器完整性试验》
- YYT0929.2-2018 《输液用药液过滤器 第 2 部分：标称孔径 1.2  $\mu\text{m}$  药液过滤器白色念珠菌截留试验方法》
- YY/T 1551.1-2017 《输液、输血器具用空气过滤器 第 1 部分：气溶胶细菌截留试验方法》
- YY/T 1551.2-2017 《输液、输血器具用空气过滤器 第 2 部分：液体细菌截留试验方法》
- YY/T 1551.3-2017 《输液、输血器具用空气过滤器 第 3 部分：完整性试验方法》
- YY 0286.1 专用输液器 第 1 部分：一次性使用微孔过滤输液器
- YY/T 1648-2019 《输液、输血用过滤器的泡点压试验结果与阻菌试验结果建立关联的方法》
- GB/T 36118-2018 《气体除菌用聚四氟乙烯微滤膜折叠式微滤芯》
- GB/T 34244-2017 《液体除菌用过滤芯技术要求》
- 中国药典 2020 年版第四部