|  |
| --- |
| **无菌包装封口过程确认检查要点指南（2013版）** |
| 发布时间： 2013年02月28日 |
| 无菌包装的封口过程直接影响到医疗器械的保护、无菌保持、无菌打开和使用等诸多方面，是一个非常重要的特殊过程。本检查要点指南旨在帮助北京市医疗器械监管人员增强对无菌包装的封口过程的认知和把握，指导全市医疗器械监管人员对无菌包装封口过程控制水平的监督检查工作。同时，为医疗器械生产企业在无菌包装封口环节的管理要求提供参考，规范无菌包装封口过程确认工作，保障无菌医疗器械产品的质量。  　　当国家相关法规、标准、检查要求发生变化时，应重新讨论以确保本指南持续符合要求。  **一、适用范围**  　　本指南仅限于无菌包装封口确认的部分，并未包含无菌包装材料微生物屏障、灭菌过程、标签适应性、存储和运输适应性等相关的其他验证内容。  　　本指南可作为北京市药品监督管理局组织、实施的《医疗器械生产企业许可证》核发、变更、换证等现场检查、医疗器械生产质量管理规范无菌医疗器械实施细则、医疗器械生产质量管理规范植入性医疗器械实施细则检查、医疗器械生产监督检查等各项涉及无菌包装封口环节检查的参考资料。  **二、无菌包装封口过程确认**  　　无菌包装封口过程确认的目的是通过一系列试验和文件记录，证实可以持续提供可被接受的无菌包装封口过程。  　　进行无菌包装封口过程确认，首先应组建一个过程确认小组以确保过程确认工作的进行。确认小组的成员一般来自研发、生产、质量控制、采购等部门的工作人员。确认小组应制定过程确认方案并按照方案完成过程确认工作。  　　无菌包装封口过程确认的过程一般应包括安装确认，运行确认和性能确认。  　　（一）安装确认（ IQ）  　　安装确认用来证明设备已被正确安装和计量，保证设备可以保持关键过程受控。一般情况下，安装确认应包含以下因素：  　　1.安装条件，如工作电源等；设备在标称的设计参数下可正常运行，如加热温度、冷却温度、封口速度、压力、预热时间等；  　　2.无菌包装封口过程所在洁净室级别应符合相关法规要求，且不会对其他工序及洁净室环境造成污染；  　　3.封口设备可按照设定参数运行，如加热温度、冷却温度、封口速度、压力、预热时间等；  　　4.若封口设备含有软件，还应对软件进行确认；  　　5.封口设备及无菌包装材料的随机文件，例如图纸，说明书等；  　　6.制定无菌包装封口设备的维护程序、相关监测设备（如温度、压力、时间等）的计量、校准程序，确保过程参数指示仪受控；  　　7.制定具体的包装封口设备操作规程；  　　8.操作人员的上岗培训，一般应包括洁净室相关管理制度、封口操作等方面的内容。  　　（二）运行确认（ OQ）  　　运行确认（ OQ）是获取安装后的设备按程序使用时是在预期确定的限度内的证据，并形成文件的过程。对过程运行参数在上、下极限参数范围条件下进行所有预期生产条件的挑战性试验，建立操作参数、最不利运行状态，证明在极限生产条件下仍然能够确保稳定的生产满足规定要求的无菌包装。  　　1.一般应根据具体的无菌包装材料和封口设备，识别关键过程参数并确定各过程参数的特性曲线，如加热温度、冷却温度、压力、封口速度、预热时间等；建议利用高一级精度的设备对以上参数的特性曲线进行确认；  　　2.对于供应商提供极限参数或根据经验推知极限参数的，应在过程的极限参数及中心值（如：温度上下限及中心值）三个条件下进行包装的试生产；  　　对于未知极限参数的，应通过不同的过程参数组合试验（可以使用正交法确定过程参数组合），直到找到适宜过程参数、可接受的上限过程条件与下限过程条件。在过程的极限参数及中心值（如：温度上下限及中心值）三个条件下进行包装的试生产；  　　每组过程参数一般应至少试验 10个；  　　3.可以使用不包含器械的无菌包装；  　　4.应至少考虑无菌包装灭菌前后完好性和密封两方面的性能；  　　5.对于关键过程参数监控的仪器、传感器、显示器等，应制定校准并有周期性校准计划。  　　（三）性能确认（ PQ）  　　性能确认（ PQ）获取安装后并按运行程序运行过的设备持续按预先确定的参数运行，从而生产出符合其技术规范的产品。性能确认应证实该过程在规定的操作条件下能持续生产可接受的无菌包装。  　　1.应使用带有实际产品或模拟替代物的医疗器械包装；  　　2.应至少考虑完好性、密封性等方面的要求（见附件 1，对于本身具有透气性的材料(如特卫强),不要求胀破/蠕变压力试验），且应在灭菌前和灭菌后分别测试；  　　3.性能确认建议包含实际生产过程中可能遇到的各种情况，例如：设备的设置；模具的更换；设备的启动和重启；电源中断或变动。  　　（四） 回顾性验证  　　对于已使用的无菌包装封口过程，过程确认也可以利用产品试验数据、生产过程记录、产品检验记录等历史数据。这些数据应完整，且一般应：  　　1.建议对至少 20个连续批号的数据，进行有效性的评价；  　　2.检验方法经过验证，检验的结果可以用数值表示并可用于统计分析；  　　3.批记录应符合规定的要求，记录中有明确的过程条件；  　　4.有关的过程变量必须在上下限条件范围，并处于控制状态。如包装材料、生产过程的洁净级别、微生物控制等；  　　5.中间控制检查的结果；中间控制是否是过程检验；  　　6.生产过程中发生的各种偏差情况的说明；  　　7.每批成品检验的结果。  　　如果这些数据只是记录合格或不合格或者未记录必要的过程数据，那么这些数据不宜作为过程确认的依据。  　　（五）重新确认  　　重新确认是指一项生产过程、一个系统或设备或者一种原材料经过验证并在使用一个阶段以后，为证实其验证状态没有发生漂移而进行的确认。一般以下情况下应重新确认：  　　1.生产一定周期后；  　　2.医疗器械产品、灭菌方式、无菌包装材料、封口过程、封口设备发生改变。  　　适当时，可以进行回顾性验证。  　　根据重新确认的情况不同，重新确认可以不要求重复原始确认的所有内容。如对于一台新购买的设备，应重新作安装确认，运行确认和性能确认均可以借鉴已有的数据；对于无菌包装材料发生变更的，可以不再作安装确认，但应重新进行运行确认和性能确认；对于一定周期后进行重新确认的，可以不再作安装确认和运行确认，但应重新进行性能确认，性能确认达不到要求时应重新做运行确认和性能确认。  **三、应形成的文件**  　　（一）经批准的验证方案，其中应至少明确过程确认工作组及其人员分工、验证方案、验证实施计划、可接受标准等；  　　（二）验证过程中应保留的记录（含环境检测的记录）；  　　（三）验证过程中要求获取或保留的制度、说明书等；  　　（四） 经批准的验证报告，其中应至少明确最终确定的过程参数、重新确认周期。    **附件1   无菌包装封口性能测试项目**  　　一、无菌包装完好性的目力检测  　　可参考的标准： GB/T 19633-2005/ISO 11607:2003最终灭菌医疗器械的包装。  　　一般为目力检测，无菌包装外观应不存在下列缺陷 :  　　（一）无菌屏障材料的不规整性，如开裂、裂缝、穿孔或破碎；  　　（二）有外来物质；  　　（三）尺寸精度；  　　（四）密封完好性 (开封或密封不完整)；  　　（五）有湿气、水分或水印；  　　对开启后的包装样品，应检验下列缺陷：  　　（一）外来物质，特别是在器械部件上的外来物质；  　　（二）无菌屏障材料内表面的不规整性，包括开裂、裂缝、穿孔或破碎；  　　（三）密封特性（不规则、不均一、不连续的密封）；  　　（四）有不可接受的湿气、水分或水印。  　　二、密封性  　　应用物理试验来证实密封的不渗透性、连续性和最小密封强度。  　　（一）拉伸密封强度试验  　　可参考的标准： YY/T0681.2-2010无菌医疗器械包装试验方法第2部分：软性屏障材料的密封强度, YY/T 0698.5-2009 最终灭菌医疗器械包装材料第5部分：透气材料与塑料膜组成的可密封组合袋和卷材 要求和试验方法)。  　　该试验通过拉伸测试一段密封部分来测量包装密封的强度。该法不能用来测量接合处的连续性或其他密封性能，只能测量两材料间密封的撕开力。  　　（二）胀破 /蠕变压力试验  　　可参考的标准： YY/T 0681.3-2010 无菌医疗器械包装试验方法第3部分：无约束包装抗内压破坏；YY/T 0681.9-2011 无菌医疗器械包装试验方法　第9部分：约束板内部气压法软包装密封胀破试验。  　　最终包装压力试验是通过向整个包装内加压至破裂点 (胀破)或加压至一已知的临界值并保持一段时间 (蠕变)来评价包装的总体最小密封强度。  　　注 :拉伸强度试验和胀破/蠕变试验间并无相互关系，它们是两个独立的试验，就包装密封强度而言，两项试验所得出的结果具有完全不同的含义。  　　（三）染色渗透试验  　　可参考的标准： YY/T0698.4-2009最终灭菌医疗器械包装材料第4部分：纸袋要求和试验方法。  　　向包装内充人含有渗透染色剂的液体，观察密封区域处是否有通道或包装材料上是否有穿孔 。    **附件2   无菌包装材料选择应考虑的因素**  　　医疗器械的无菌包装直接接触产品，是医疗器械产品的重要组成部分，可对其进行灭菌，可进行无菌操作（如洁净开启），能提供可接受的微生物阻隔性能，灭菌前后能对产品进行保护并且灭菌后能在一定期限内（标注的有效期）维持系统内部无菌环境。因此，无菌包装材料的选择和封口过程直接影响到医疗器械的保护、灭菌效果、无菌保持、无菌打开和使用等诸多方面。选择何种无菌包装材料时，一般应考虑以下几个方面的因素：  　　（一）包装材料的物理、化学特性；  　　（二）包装材料的毒理学特性；  　　（三）包装材料的无菌医疗器械产品的适应性；  　　（四）包装材料与灭菌方式的适应性；  　　（五）包装材料与使用者使用时的要求 (如无菌开启)相适应性；  　　（六）包装材料的与标签系统的适应性；  　　（七）包装材料的与运输、储存的适应性；  　　（八）无菌医疗器械产品的有效期。    **附件3   术语和定义**  　　（一） 医疗器械无菌包装  　　防止微生物进入并能使产品在使用地点无菌使用的最小包装。  　　（二）性能鉴定（ GB/T 19633-2005）  　　在对特定包装材料进行试验的基础上，包装满足无菌包装要求的书面证据。  　　（三）鉴定（ GB/T 19633-2005）  　　所有规定的设计和性能要求被满足的书面证据。  　　（四）再确认（ GB/T 19633-2005）  　　对已确立的确认进行再确定的形成文件的程序。  　　（五）密封（ GB/T 19633-2005）  　　包装层间连接的结果。注 :密封可以采用诸如粘合剂或热熔法。  　　（六） 密封完好性（ GB/T 19633-2005）  　　密封条件至少与包装上的其他部分具有相同的微生物屏障。  　　（七）密封强度（ GB/T 19633-2005）  　　密封的机械强度。  　　（八）确认（ GB/T 19633-2005）  　　通过获取记录和解释所需的结果，来证明某个过程一贯能生产出符合预先确定规范的产品的形成文件的程序。  　　（九）微生物屏障（ GB/T 19633-2005）  　　包装系统在规定条件下，防止微生物进入的特性。  　　（十） 密封强度（ GB/T 19633-2005）  　　密封的机械强度。  　　（十一） 初包装（ GB/T 19633-2005）  　　封装一件医疗器械、形成微生物屏障的密封的或闭合的包装系统。  　　（十二） 特性曲线  　　表明仪器仪表输出量稳态值与一个输入量之间（其它输入量均保持为规定的恒定值）函数关系的曲线。    **参考资料**  　　1.《医疗器械生产质量管理规范无菌医疗器械实施细则（试行）》（国食药监械（ 2009）835号）  　　2.《医疗器械生产质量管理规范植入性医疗器械实施细则（试行）》（国食药监械（ 2009）836号  　　3.《医疗器械生产质量体系考核管理办法》（国家药品监督管理局局令第 22号）  　　4.《最终灭菌医疗器械的包装》（ GB/T 19633-2005）  　　5.《质量管理体系过程确认指南》（ GHTF第3研究组发布） |