

最终灭菌医疗器械的包装验证方案

1、概述

我公司 XXX 和 XXX 的包装采用双向拉伸聚酯/镀铝双向拉伸聚酯/聚乙烯和双向拉伸聚丙烯/真空镀铝流延聚丙烯构成，具有高透气性、灭菌效果好等优点。纸盒用 300g 白卡、腹膜，外箱材料：K=K 双 140 高强，此类包装经在十分苛刻条件下的货架试验，证明能充分保证产品在有效期内的安全使用。

我公司现有星火包装机械有限公司生产的多功能自动薄膜封口机一台，型号为 FR-900。该封口机的工作模式为自动封口，封口机压架下压、恒温封口、保压降温。该封口机为自动控制系统，操作方便，且使用状态良好。

多功能自动薄膜封口机参数：

封口宽度：8mm；

最大封口长度：200mm；

温度最小刻度：1℃

时间最小刻度：0.1s

2、目的

根据 ISO13485：2003 的要求，对包装材料进行有效性验证，以保证医疗器械的持续安全有效。

3、验证小组成员名单

XXX，生产负责人，负责验证方案的起草和验证结果的审核。

XXX，技术负责人，负责按验证方案进行测试、检验和数据的收集。

XXX，质量负责人，负责验证测试实验数据的复核和监督。

XXX，管理者代表，负责验证方案审批、验证结果的批准。

4、确认范围

本确认方案仅适用于对本公司 XXX 和 XXX 的包装过程确认。

5、验证依据及标准：GB/T19633《最终灭菌医疗器械的包装》

6、确认项目

6.1.1 包装材料的物理化学特性

评价目的：可供选择的包装材料基本的物理、化学性能符合产品要求。

评价项目：对包装材料进行物理特性（如外观、克重、厚度、透气性、耐水度、撕裂强度等）、化学特性（如薄膜的溶出物指标、pH 值、氯、硫含量等）的评价。

判定方法：通过确认供应商提供的质量保证书验证。

6.1.2 包装材料的毒理学特征

评价项目：确认包装材料不应释放出足以损害健康的毒性物质。

评价项目：对包装材料进行细胞毒性试验、皮内反应试验、皮肤致敏试验、急性全身毒性试验和溶血试验；

判定方法：通过供应商提供的生物相容性与毒性测试报告验证。

6.1.3 包装材料与成型和密封过程的适应性

评价目的：确认包装材料与成型和密封过程的适应性。

评价项目：外观、热封强度、包装完整性。

判定方法：通过供应商提供的相关测试报告验证。

6.1.4 包装材料的微生物屏障特性

评价目的：确认包装材料对微生物的屏障特性，以确保维持灭菌后产品的无菌性。

评价项目：对灭菌袋（双向拉伸聚酯/镀铝双向拉伸聚酯/聚乙烯和双向拉伸聚丙烯/真空镀铝流延聚丙烯）进行微生物屏障特性试验。

判定标准：按 ISO11607-1:2006 附录 C 测定。

判定方法：通过供应商提供的微生物阻隔测试报告验证。

6.1.5 包装材料与灭菌过程的相适应性

评价目的：确认包装材料与灭菌过程的相适应性。

评价项目：1) 灭菌袋的生物负载量；

2) 灭菌袋的热封强度、灭菌后产品无菌性

判定方法：

A、灭菌袋的生物负载量

验证方法：按 GB15980-2009 附录 D 进行。具体如下：

1.0 样品制备

抽取 10 个灭菌袋放在百级净化工作台上，作为试验样品待用。

2.0 供试液制备

在无菌条件下，将灭菌的浸有氯化钠溶液的棉拭子在灭菌袋内壁涂抹全部表面，然后放在装有 10ml 生理盐水的无菌试管内充分振荡（振荡 80 次以上）待用。

3.0 试验方法

a) 用无菌吸管取出供试液 1ml 放在装有 9ml 生理盐水的无菌试管内，充分混合均匀；

b) 另取一只无菌吸管从 a) 步骤的试管中取出 1ml 供试稀释液放入灭菌平皿，将每样取 5 份平行样；

c) 在以上灭菌平皿中注入约 45℃的营养琼脂培养基约 15ml，混匀，待凝固后，在 37℃±1℃的恒温箱中放置培养 48h。

d) 检验方法参照 GB 7918.2 规定执行。

e) 判定标准

若每组平皿平均菌数≤100cfu，则判供试品合格。

若每组平皿平均菌数 > 100cfu，则判供试品不合格。

B、灭菌适应性

评价项目：灭菌袋的热封强度、灭菌后产品的无菌性。

验证方法：

1) 取 15 个灭菌袋放在百级净化工作台上，在其中的 10 个灭菌袋中转入 10 片生物指示剂（枯草杆菌黑色变种芽胞）和产品。

2) 对上述 15 个灭菌袋按正常工艺封口。

3) 将装有生物指示剂的灭菌袋放入灭菌器中按正常工艺灭菌，同时测量剩余 5 个灭菌袋的热封强度。

4) 灭菌后取出生物指示剂在在 $37^{\circ}\text{C}\pm 1^{\circ}\text{C}$ 的恒温箱中培养 7 天，观察有无菌落生长。同时对其中的 5 个灭菌袋测量热封强度。

注：步骤 3) 和 4) 中的热封强度测试方法参考 EN868-5：1999。

6.1.6 包装材料与标识系统的相适应性

评价目的：包装材料与标签系统在确定的灭菌条件的的适应性。

评价项目：1) 标签系统在灭菌前应保持完整和清晰；

2) 标签系统不会因灭菌过程而导致难以辨认；

3) 标签系统不会引起墨迹向产品迁移。

判定方法：

1) 在产品已完成正常工艺准备灭菌的情况下随机抽取 100 片产品由具有正常视力或矫正视力的检验人员在规定的距离、光照下进行观察，检验灭菌袋是否完整、标签是否完整和清晰。

2) 将此 100 片产品用多孔的袋子装好，和其它产品一同按正常工艺进行灭菌处理。

3) 灭菌后取出此 100 片产品，在规定的距离和光照条件下观察标签是否完整、清晰；

4) 在 10 倍放大镜下观察此 100 片产品灭菌后标签墨迹是否向外迁移。

注：以上观察距离为 25cm ~ 50cm，光照条件为室内照明灯具全开。

6.1.7 包装材料与贮存、运输过程的适合性

评价目的：在规定的贮存、运输条件下，验证包装材料是否能保证其特性。

评价项目：灭菌袋封口完整性。

判定方法: 按照 GB12085-89 标准进行跌落试验，观察灭菌袋封口是否完整。具体操作如下：

1) 试验对象：具有代表性的包装箱，此处为装有 280 片具有外包装产品的包装箱。

2) 试验数量：1 箱；试验高度:1000mm；指定区域：平整的水泥地面

3) 试验：

- A、将包装箱用胶纸牢固、捆好打包带；
- B、徒手抬高试验样品，依照规定的跌落高度、在指定的跌落区域让试验样品进行自由垂直跌落，不能施加任何外力；
- C、取任意的一个角，按照 B) 步骤的要求进行 1 个角的跌落；
- D、取 C) 步骤测试的与角相连的三边，按照 B) 步骤要求进行三个边的跌落；
- E、取前、后、左、右、上、下这六个面，按照 B) 步骤要求进行跌落；
- F、试验完毕后，打开包装箱，检查灭菌袋封口有无破损。

6.1.8 稳定性试验

6.1.8.1 加速老化

评价目的：灭菌袋在有效期内始终能保持产品的无菌性。

评价项目：抗张强度、延伸率、微生物阻隔能力。

判定方法：在灭菌袋加速老化前和加速老化后进行抗张强度、延伸率、微生物阻隔能力测试，进行对比。

6.1.8.2 真实老化

评价目的：灭菌袋在有效期内始终能保持产品的无菌性。

评价项目：抗张强度、微生物阻隔能力。

判定方法：对灭菌袋进行灭菌处理，然后在室温下进行真实老化处理，同时，还对老化前和老化后的抗张强度、微生物阻隔能力进行测试，记录灭菌之前的原始特征。

6.1.8.3 提供的信息

评价目的：标签、说明书、外包装等是否符合相关法律法规的要求，是否能提供规格、批号、有效期、贮存条件、灭菌方式等信息。

评价项目：标签、说明书上的内容及形式

验证依据：ISO11607-1:2006

判定方法：在完成产品包装准备覆膜的外包装盒中随机抽取 3 批各 10 个外包装盒，在规定的范围、光照条件下由具有正常视力或正常矫正视力的检验员观察，确认标

签、说明书、外包装形式等是否符合相关法律法规的要求，标签、说明书、外包装内容是否能提供规格、批号、有效期、贮存条件、灭菌方式等信息。注：以上观察距离为 25cm～50cm，光照条件为室内照明灯具全开。

6.2 包装过程确认（所有试验包装袋中均装有产品进行试验）

6.2.1 安装鉴定

6.2.1.1 设备确认

设备（封口机）确认事项列表

项目	描述	检查结果	完成/状态	未完成/不需要
----	----	------	-------	---------

- | | | | | |
|---|---------------------------------|--|--|--|
| 1 | 设备是否记录在册 | | | |
| 2 | 确认设备安装处预留有足够的空间用以生产以及维护、调节和清洁等 | | | |
| 3 | 检查设备的紧固和松动部件是否安装无误 | | | |
| 4 | 确认主电路开关存在、有标识并运行正常 | | | |
| 5 | 确认加热控制器存在、有标识并运行正常 | | | |
| 6 | 确认当电压有一定波动时设备可以运行正常 | | | |
| 7 | 确认仪器操作者已接受相关培训并给出附有签名和日期的相关培训记录 | | | |
| 8 | 确认设备能否运行正常 | | | |

6.2.1.2 人员资格确认

人员资格确认表

项目	描述	检查结果	完成	未完成/不需要
----	----	------	----	---------

- | | | | | |
|---|-------------|--|--|--|
| 1 | 操作员是否满足岗位要求 | | | |
| 2 | 培训记录是否齐全 | | | |

6.2.1.3 计量器具确认

计量器具确认表

验证目的：确认设备附属量具和检测仪器均经过校验

验证要求：确认设备附属量具和检测仪器均经过校验并在有效期内

验证依据：ISO11607-1、2-2006

序号	量具名称	量具编号	检定单位	检定日期	结论
1					☐ 合格 ☐ 不合格
2					☐ 合格 ☐ 不合格
3					☐ 合格 ☐ 不合格

综合结论：

6.2.2 运行确认（OQ）

6.2.2.1 参数优选试验

6.2.2.1.1 确定因子

通常情况下温度、压力、时间和热封面的平整度（通常假设热封面是平整的，因此不做具体确认）被认为是热封关键工艺参数，吸塑膜和透析纸的涂胶成份对这些参数的选择有重要影响。对本封口设备而言，封口膜厚决定了选用不同的压力值，压力值选定后就不再变化，所以对本设备需要验证的只有温度、加热时间、冷却温度。

6.2.2.1.2 参数区域确定

a) 参数确定

基于对 PE-PP 复合膜的物理化学性能数据的分析和实际生产经验、有价值的历史经验数据和供应商提供的资料信息得出，初始最佳热封参数设定为温度为 100℃、发热体作用时间 0.1s、冷却温度 70℃。

b) 参数区域中值确定

将设备调整为初始的最佳热封参数值，用此参数做 2 个样品观察涂胶转移和盖材撕破情况，若合格，再做四个样品，两个用于热封强度实验（测六个点），两个用于罗丹明溶液测试，若其中任意一个数据（样品）不合格，则继续调节参数直至实验全部合格为止，并假设此参数为最佳参数区域的中值。

注：1、涂胶转移和盖材撕破情况试验、热封强度试验方法见 EN868-5：1999 附录。

2、罗丹明试验见 EN868-1：1997 附录 F.c) 参数区域确定最佳参数区域参照 6.2.2.2.2 的结论，以初始最佳热封参数为基本条件，然后以相应的幅度提高或降低最佳参数中值，并重复 6.2.2.2.2 的中包装完整性测试过程，由此确定初步的完整最佳参数区域。

6.2.2.2 参数确认

6.2.2.2.1 设定方法

确定包装用的材料：PET/PE 复合膜.

设备编号：EG/M-018

日常操作工艺为：温度为 100℃、加热时间 0.1s、冷却温度 70℃。

6.2.2.2.2 实验设计

参照以往的历史工作经验，为实现使用最少实验量的前提下确认此最佳参数区域的有效性，分别在低、中、高参数下各做 40 个样品，进行以下试验（其中低、中、高参数条件下的试验样品对应编号为 A、B、C）：

- a) 纸/塑热封性能的剥离测定，具体实验测试方法参考 EN868-5：1999；
- b) 热封连接处剥离强度测定方法，对于本产品，热封强度值取不小于 1.5 N/15mm。具体实验测试方法参考 EN868-5：1999；

c) 包装完整性检测

指定样品必须通过包装完整性实验，实验方法根据 EN 868-1：1997 附录 F。采用 EN868-1：1997，应保证每个热封面都有罗丹明溶液浸润，在放入 60℃烘箱内烘 15 分钟以确保罗丹明溶液干燥，以没有明显的贯穿整个热封面的溶液通道为通过标准；

d) 胶转移和盖材撕破检查

I. 指定样品必须通过胶转移和盖材撕破检查；用肉眼或放大镜观察，出现大于热封边宽度 2/3 的成片未转移判为不合格；若在撕的过程中出现包装材料撕破现象，也判为不合格。

II. 若出现内容物粘连到盖材也可判该样品不合格。

6.2.3 性能鉴定 (PQ)

6.2.3.1 运行试验

6.2.3.1.1 取样

- a) 参数确认：对照最终确认参数进行设定；
- b) 生产：按确认参数进行灭菌袋封口生产；

c) 取样：随机抽取 3 批产品进行测试，数量 40 片；

6.2.3.1.2 试验

3 批产品编号分别为 A、B、C，且各取 20 片灭菌后在常温下放置 24H 后做灭菌前后对比试验，并做好记录：

a) 纸/塑热封性能的剥离测定，具体实验测试方法参考 EN868-5。

b) 热封连接处剥离强度测定方法，对于本产品，热封强度值取不小于 1.5 N/15mm。具体实验测试方法参考 EN868-5。

c) 包装完整性检测

指定样品必须通过包装完整性实验，实验方法根据 EN 868-1 附录 F。采用 EN868-1，应保证每个热封面都有罗丹明溶液浸润，在放入 60℃烘箱内烘 15 分钟以确保罗丹明溶液干燥，以没有明显的贯穿整个热封面的溶液通道为通过标准。

d) 胶转移和盖材撕破检查。

I. 指定样品必须通过胶转移和盖材撕破检查；用肉眼或放大镜观察，出现大于热封边宽度 2/3 的成片未转移判为不合格；若在撕的过程中出现包装材料撕破现象，也判为不合格。

II. 若出现内容物粘连到盖材也可判该样品不合格

6.2.3.2 加速老化试验

根据 YY/T 0681.1-2009《无菌医疗器械包装试验方法-第 1 部分：加速老化试验指南》可知：

$$AAF \equiv Q_{10} \{ (T_{AA} - T_{RT}) / 10 \}$$

$$AAT \equiv RT_Y / AAF$$

其中：

AAT：加速老化时间 AAF：加速老化因子

RT_Y：预期老化时间 T_{AA}：加速老化温度

T_{RT}：环境温度 Q₁₀：温度增加或降低 10℃的老化因子

根据无菌医疗器械包装试验方法-第 1 部分：加速老化试验指南的附录 A：选择 Q₁₀ 的值为 2.0，环境温度 T_{RT} 为 22℃，AAT 为对应有效期的加速老化实验持续时间。假设：

产品设计的有效期是二年，而预定的加速老化实验是 60°C，加速老化因子 Q10 为 2.0，AAT 计算如下：

$$AAR = Q10 ((60-22)/10) = 13.93$$

$$AAT = 365 \text{ days}/13.93 = 26.2 \text{ days}$$

$$AAT = 26.2 \text{ days/year (注：计算时遇小数点加 1 变整)}$$

所以：模拟五年的老化实验测试时间是 27×2 ，即 54 天

将 3 批各 50 片样品按正常工艺经热封处理后（每批 10 片按下列 e）步骤处理），将其中的 84 片按正常工艺灭菌。然后将待测样品放入 60°C 的烘箱中处理 54 天后，进行如下测试试验：

a) 纸/塑热封性能的剥离测定，具体实验测试方法参考 EN868-5。

b) 热封连接处剥离强度测定方法，对于本产品，热封强度值取不小于 1.5 N/15mm。具体实验测试方法参考 EN868-5。

c) 包装完整性检测

指定样品必须通过包装完整性实验，实验方法根据 EN 868-1 附录 F。采用 EN868-1，应保证每个热封面都有罗丹明溶液浸润，在放入 60°C 烘箱内烘 15 分钟以确保罗丹明溶液干燥，以没有明显的贯穿整个热封面的溶液通道为通过标准。

d) 胶转移和盖材撕破检查。

I. 指定样品必须通过胶转移和盖材撕破检查；用肉眼或放大镜观察，出现大于热封边宽度 2/3 的成片未转移判为不合格；若在撕的过程中出现包装材料撕破现象，也判为不合格。

II. 若出现内容物粘连到盖材也可判该样品不合格。

e) 无菌检验

在百级工作台上，在装有产品的每批样品中取 10 片包装袋放入生物指示菌片（枯草杆菌黑色变种芽胞），在封口机标准参数下，粘合封口。将其中的 8 片放入灭菌器内灭菌，另外 2 片做对照试验。灭菌后取出包装袋，一同进行加速老化试验。加速老化试验到期后将包装袋内的生物指示菌片取出后放入营养汤内，在 $37^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$ 的恒温箱中培养 7 天，做灭菌对照试验，观察有无菌生长。

6.2.3.3 实时老化试验

在仓库中取 3 批 2 年以前封装的产品（同包装但是不同型号的前期注册产品），按 6.2.3.2 中的方法进行 a)、b)、c)、d)测试，e)项无菌试验改为用产品放入营养汤中培养，试验方法见 GB/T14233.2-2005 中 无菌试验。

7.0 重新确认条件

- ★ 影响过程参数的原材料改变
- ★ 设备相关改动，与吸塑、热封部位的维护、改动
- ★ 设备地点的变迁
- ★ 灭菌过程改变
- ★ 每年的重新确认
- ★ 有严重产品相关质量事故发生

8.0 最终评价及验证报告



医课汇
公众号
专业医疗器械资讯平台
WECHAT OF
HLONGMED



hlongmed.com
医疗器械咨询服务
MEDICAL DEVICE
CONSULTING
SERVICES



医课培训平台
医疗器械任职培训
WEB TRAINING
CENTER



医械宝
医疗器械知识平台
KNOWLEDG
ECENTEROF
MEDICAL DEVICE



MDCPP.COM
医械云专业平台
KNOWLEDG
ECENTEROF MEDICAL
DEVICE