清洗验证方案

|  |  |
| --- | --- |
| 起草人 ： |  |
| 审核人 ： |  |
| 批准人 ： |  |
| 批准日期： | 年 月 日 |

清洗验证方案

1 目的

清洗验证是保证产品质量的一个非常重要的环节，为了保证清洗后产品满足公司及国家的法律法规要求，通过验证清洗后产品的微粒污染指数以及初始污染菌来确定清洗效果。

2 范围

2.1 验证对象：A注射水清洗：针座、固定翼、基座、基座帽、针护套；B 纯化水清洗：调节阀、旋转翼。

2.2 清洗后产品贮存条件：根据我公司生产条件，将半成品储存于洁净区相应区域内。

3 验证内容

验证内容包括2.1中提及的所有材料。

4 检验依据

《医疗器械生产质量管理规范 附录 无菌医疗器械要求》

GB/T 19973-2015 《医疗器械的灭菌微生物学方法 第1部分：产品上微生物总数的测定》

GB 15980-2009《一次性使用医疗用品卫生标准》

YY/T 0328-2015《一次性使用动静脉穿刺器》

GB 8369-2005《一次性使用输血器》

《中国药典》-2015

5 验证人员及职责

表1 验证人员表

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 姓名 | 职务 | 职责 |
|  |  | 负责验证方案的批准实施、验证报告的批准，验证方案、 验证报告的起草并负责验证过程中现场的监控及取样及验证实验。 |
|  |  | 负责动力提供及其他辅助工作。 |
|  |  |  |

6 文件准备和培训

检查验证所需的各类文件资料，应齐全；相关的文件草案是否已具备。

表2 文件准备

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 文件编码 | 文件名称 | 存放部门 |
|  | 清洗验证方案 | 质量部 |

6.2 人员培训

验证报告起草人在方案批准后（且在验证实施前）对本次验证相关人员进行培训。培训记录见附件1。

7 验证条件

7.1仪表量器经过确认和校验，且在有效期内；

7.2 培养基及试剂

7.2.1 试剂试液

0.9%氯化钠配制记录见附件2。

7.2.2 培养基

表3 培养基

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 序号 | 培养基名称 | 生产厂家 | 批号 |
| 1 | 胰酪大豆胨琼脂培养基 | 杭州百思 | 20170306001 |
| 2 | 沙氏葡萄糖琼脂培养基 | 杭州百思 | 20170406001 |
| 3 | 硫乙醇酸盐流体培养基 | 杭州百思 | 20170406001 |

具体培养基配制见附件3。

7.3 验证用仪器及相关设备

表4 仪器及相关设备

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 序号 | 仪器或设备名称 | 型号 | 生产厂家 | 检验日期 | 有效期 |
| 1 | 压力蒸汽灭菌器 |  |  |  |  |
| 2 | 生化培养箱 |  |  |  |  |
| 3 | 电热恒温培养箱 |  |  |  |  |
| 4 | 电热恒温培养箱 |  |  |  |  |
| 5 | 电子天平 |  |  |  |  |
| 6 | 微粒检测仪 |  |  |  |  |

将所有的平皿和稀释剂都应该严格按照相关的灭菌程序消毒，以确保其对试验的结果没有影响。

8 初始污染菌和微粒检测方法及可接受标准

8.1 抽样方法和抽样规律

以每一个清洗批为产品抽样批，A类原材料，随机抽取样品10件记为1个单位(其中基座帽取样品1件记为1个单元，其他均相同)，共抽取3个批次90件，进行微粒测试；B类原材料，随机抽取1件记为1个单元，共抽取3个批次9件，进行微粒测试。

以每一个清洗批为产品抽样批，随机抽取样品1件记为1个单位，共抽取3批9件，进行初始污染菌试验。

微粒污染与初始污染菌测试均进行不低于三个清洗批次的测定。

8.2 供试液制备

8.2.1初始污染菌测试用供试液的制备

1）取0.9%的生理盐水溶液10ml，盛于已灭菌的试管或其他合适的洁净容器内；

2）将1件样品依次投入试管或其他洁净容器，用超声设备超声5分钟。

8.3 接种与培养

1）取上述供试液1ml加入9ml生理盐水溶液，稀释成1:10；取上述稀释液2ml，分别注入2个已灭菌的平皿内（每个平皿注入1ml）；

2）同时取1ml加入盛有9ml生理盐水溶液的试管中，稀释成1:100，再取此稀释液2ml，分别注入2个已灭菌平皿内（每个平皿注入1ml）；

3）用已灭菌的胰酪大豆胨琼脂培养基或沙氏葡萄糖琼脂培养基，融化待冷却到40-50℃，分别倾注15ml上述4个平皿，盖好上盖，并以顺时针或逆时针方向快速转动平皿，使供试液与培养基充分混匀。

4）以上平皿做好标记，以免混淆。

5）待培养基凝固后，将平皿移入相应的培养基中培养规定的时间，胰酪大豆胨琼脂培养基于30-35℃，培养不低于48h；沙氏葡萄糖琼脂培养基于20-25℃，培养不低于5天。

说明：若经实验无需稀释到100倍，则只需进行8.3中的1）操作，无需第二步操作。

8.4 菌落计数

1）当菌落数大于300cfu时，应将原液稀释成1:10，即取供试液1ml加入0.9%的生理盐水9ml中，然后重新接种及培养。

2)当细菌生长呈片状，花点样菌落，该平皿不以计数。

3）若片状菌落不到平皿中的一半，而其余一半中菌落数分布有很均匀，则可将此半个平皿菌落计数后乘以2，以代表全平皿菌落数。

4）菌落数/件数=(平均数值乘以稀释倍数)/件数

a）首先选取平均菌落数在30-300之间的平皿，作为菌落总数测定的范围。

b）如只有一个稀释级平均菌落数在30-300之间，则菌落数为该稀释级的菌落数乘以稀释倍数。

c）如有两个相邻稀释级的平均菌落数在30-300之间，则先计算两稀释级菌落数的比值。

比值=高稀释级的平均平板菌落数乘以稀释倍数/（低稀释级的平均平板菌落数乘以稀释倍数）

当比值小于等于2时，则以2个稀释级的平均菌落数均值报告。当比值大于2时，则以低稀释级的平均菌落数乘以稀释倍数报告。

d）如各稀释级平均菌落数均在300以上，则按最高平均菌落数乘以稀释倍数报告；如各稀释级平均菌落数均在30以下，则按最低平均菌落数乘以稀释倍数报告。

e）如各稀释级平均菌落数均不在30-300之间，则以最接近30或300的稀释级平均菌落数乘以稀释倍数报告。

f）如各稀释级平均菌落数均无菌落生长或最低稀释级平均菌落数小于1时，应报告菌数为10cfu/件。

g）如有3个稀释级平均菌落数均在30-300之间，则以后2级计算级间比值报告。

h）菌落计数的报告，菌落数在10以内时，按实有数值报告。大于100时，采用二位有效数字，在两位有效数值后面，应以四舍五入法计算。在报告菌落数为“不可计”时，应表明样品的稀释度。

表5 例子

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 例次 | 不同稀释度的平均菌落数 | | | 两相邻稀释度菌数之比 | 菌落总数cfu/件 | 报告方式/件 |
| 10-1 | 10-2 | 10-3 |
| 1 | 1365 | 164 | 20 | - | 16400 | 16000 |
| 2 | 2760 | 295 | 46 | 1.6 | 38000 | 38000 |
| 3 | 2890 | 271 | 60 | 2.2 | 27100 | 27000 |
| 4 | 不可计 | 4650 | 513 | - | 513000 | 510000 |
| 5 | 27 | 11 | 5 | - | 270 | 270 |

i）总稀释倍数计算时应包括取样时的10ml，即已稀释10倍。

8.5 微粒污染试验

8.5.1 检验液制备

对于A类原材料（其中基座帽按照B类原材料的方法进行），取1个单元样品用导管或其他适宜的管材分别把10件样品连接起来，并用100ml、流速为1L/h的恒流泵冲洗内腔不低于5min，作为微粒污染检验液使用。同时做空白对照。

对于B类原材料，取样品置于100ml纯化水中的取样杯中，搅拌不低于5min。接着静置2min脱泡，测试。同时做开白对照。

8.5.2 微粒污染试验要求

微粒污染测试方法按照2015版药典进行待检液量的制备，测试方法按照GB8369-2005《一次性使用输血器》中提及的方法进行，要求为微粒污染指数不大于90，其中基座帽、调节阀及旋转翼微粒污染指数不大于120。

8.5.3 微粒污染试验测试过程要求

检验液置于取样杯中，静置2分钟或适当时间脱气泡；开启搅拌，使溶液混合均匀（避免气泡产生），依法测定不低于4次，每次取样体积不低于5ml，弃第一次测试数据，取后续测定数据的平均值作为测定结果。

8.6 判定标准

1个单元微粒污染指数不大于90，其中基座帽、调节阀及旋转翼微粒污染指数不大于120。初始污染菌不大于100cfu/件。

所有验证记录均以附件形式附于文件后面，详见附件。

记录格式如表6所示。

8.7 说明

当清洗验证无3批样时采用清洗后储存一段时间的同种原材料所测数据替代。当储存一段时间后的所测初始污染菌及微粒污染合格时则清洗方法必然可行，即清洗验证有效。

验证过程中如果微粒污染指数Na小于等于9时，Na-Nb可能存在误差，即小于零情况，此时均记为0。

9 验证记录

表6 清洗后的验证结果

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 序  号 | 分类 | 检验物  名称 | 组别 | 初始污染菌/  cfu/件 | 微粒污染  评价 |
| 1 | B纯化水清洗 | 调节阀  （批号： ） | 第一组 |  |  |
| 第二组 |  |  |
| 第三组 |  |  |
| 平均值 |  |  |
| 是否合格 |  |  |
| 旋转翼  （批号： ） | 第一组 |  |  |
| 第二组 |  |  |
| 第三组 |  |  |
| 平均值 |  |  |
| 是否合格 |  |  |
| 2 | A注射水清洗 | 针座  （批号： ） | 第一组 |  |  |
| 第二组 |  |  |
| 第三组 |  |  |
| 平均值 |  |  |
| 是否合格 |  |  |
| 基座  （批号： ） | 第一组 |  |  |
| 第二组 |  |  |
| 第三组 |  |  |
| 平均值 |  |  |
| 是否合格 |  |  |
| 固定翼  （批号： ） | 第一组 |  |  |
| 第二组 |  |  |
| 第三组 |  |  |
| 平均值 |  |  |
| 是否合格 |  |  |
| 基座帽  （批号： ） | 第一组 |  |  |
| 第二组 |  |  |
| 第三组 |  |  |
| 平均值 |  |  |
| 是否合格 |  |  |
| 针护帽  （批号： ） | 第一组 |  |  |
| 第二组 |  |  |
| 第三组 |  |  |
| 平均值 |  |  |
| 是否合格 |  |  |
| 验证人： | |  |  | 日期： |  |
| 复核人： | |  |  | 日期： |  |

10 偏差处理

验证的数据产生的任何偏差应及时进行偏差调查，按照《化验室偏差管理规程》进行处理并如实记录，给出合理的偏差处理措施并上报验证领导小组记录备案。根据处理措施进行相应的处理，对处理的过程、结果进行记录和跟踪。

11验证结果与评价

评价人：\_\_\_\_\_\_\_\_

日期： 年 月 日

12 验证报告批准

检验人：\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ 日期： 年 月 日

审核人：\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ 日期： 年 月 日

批准人：\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ 日期： 年 月 日

13 验证文件归档

验证结束，全部验证文件（验证方案、验证报告、验证记录等）归档质量部。

14 附件

14.1 验证前确认记录

14.2人员培训记录

14.3 验证结果记录 等

附件1

清洗验证培训

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 日期： | 培训地点： | 主持人： |
| 参加人员： | | |
| 培训内容：  1. 微粒污染检测规程；  2. SOP标准操作规程；  3. 初始污染菌检测规程。 | | |

培训人：

日期：

附件2

0.9%氯化钠配制

取9g氯化钠，加入991g蒸馏水中，混合均匀，于121℃灭菌30min。

附件3 培养基配制

培养基的配制按照厂家说明书操作。

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 序号 | 培养基名称 | 配制方法 |
| 1 | 硫乙醇酸盐流体培养基 | 取本品29.3g于1000ml蒸馏水加热至溶解，分装试管，每管10ml，经过121℃灭菌30min。临用前隔水煮沸10min，以驱除培养基中溶解的氧气，迅速冷却，备用。（培养基只能加热一次） |
| 2 | 胰酪大豆胨液体培养基 | 取本品29.8g加热完全溶解于1000ml蒸馏水，分类试管或者三角瓶，121℃灭菌15min。 |
| 3 | 胰酪大豆胨琼脂培养基 | 称取40g，加入1000ml蒸馏水，搅拌加热 |
| 4 | 沙氏葡萄糖琼脂培养基 | 称取本品65g，加入1000ml蒸馏水，搅拌加热煮沸完全溶解，分装三角瓶，121℃灭菌20min，不要过分加热。 |

附件4 验证前确认记录

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| 验证前仪器仪表确认 | | | | |
| 序号 | 名称 | 编号 | 上次校验时间 | 是否在有效期内 |
| 1 |  |  |  |  |
| 2 |  |  |  |  |
| 3 |  |  |  |  |
| 4 |  |  |  |  |
| 5 |  |  |  |  |
| 6 |  |  |  |  |
| 7 |  |  |  |  |
| 8 |  |  |  |  |
| 9 |  |  |  |  |
| 10 |  |  |  |  |
|  |  |  | 确认人： | 日期： |

附件5 清洗后的验证记录

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 序号 | 分类 | 检验物名称 | 组别 | 初始污染菌/cfu/件 | 微粒污染评价 |
| 1 | B纯化水清洗 | 调节阀  （清洗批号： ） | 第一组 |  |  |
| 第二组 |  |  |
| 第三组 |  |  |
| 平均值 |  |  |
| 是否合格 |  |  |
| 旋转翼  （清洗批号： ） | 第一组 |  |  |
| 第二组 |  |  |
| 第三组 |  |  |
| 平均值 |  |  |
| 是否合格 |  |  |
| 2 | A注射水清洗 | 针座  （清洗批号： ） | 第一组 |  |  |
| 第二组 |  |  |
| 第三组 |  |  |
| 平均值 |  |  |
| 是否合格 |  |  |
| 基座  （清洗批号： ） | 第一组 |  |  |
| 第二组 |  |  |
| 第三组 |  |  |
| 平均值 |  |  |
| 是否合格 |  |  |
| 固定翼  （清洗批号： ） | 第一组 |  |  |
| 第二组 |  |  |
| 第三组 |  |  |
| 平均值 |  |  |
| 是否合格 |  |  |
| 基座帽  （清洗批号： ） | 第一组 |  |  |
| 第二组 |  |  |
| 第三组 |  |  |
| 平均值 |  |  |
| 是否合格 |  |  |
| 针护帽  （清洗批号： ） | 第一组 |  |  |
| 第二组 |  |  |
| 第三组 |  |  |
| 平均值 |  |  |
| 是否合格 |  |  |
| 验证人： | | 日期： | 复核人： | 日期： |  |

附件6 清洗后的验证记录

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 序号 | 分类 | 检验物名称 | 组别 | 初始污染菌/cfu/件 | 微粒污染评价 |
| 1 | B纯化水清洗 | 调节阀  （清洗批号： ） | 第一组 |  |  |
| 第二组 |  |  |
| 第三组 |  |  |
| 平均值 |  |  |
| 是否合格 |  |  |
| 旋转翼  （清洗批号： ） | 第一组 |  |  |
| 第二组 |  |  |
| 第三组 |  |  |
| 平均值 |  |  |
| 是否合格 |  |  |
| 2 | A注射水清洗 | 针座  （清洗批号： ） | 第一组 |  |  |
| 第二组 |  |  |
| 第三组 |  |  |
| 平均值 |  |  |
| 是否合格 |  |  |
| 基座  （清洗批号： ） | 第一组 |  |  |
| 第二组 |  |  |
| 第三组 |  |  |
| 平均值 |  |  |
| 是否合格 |  |  |
| 固定翼  （清洗批号： ） | 第一组 |  |  |
| 第二组 |  |  |
| 第三组 |  |  |
| 平均值 |  |  |
| 是否合格 |  |  |
| 基座帽  （清洗批号： ） | 第一组 |  |  |
| 第二组 |  |  |
| 第三组 |  |  |
| 平均值 |  |  |
| 是否合格 |  |  |
| 针护帽  （清洗批号： ） | 第一组 |  |  |
| 第二组 |  |  |
| 第三组 |  |  |
| 平均值 |  |  |
| 是否合格 |  |  |
| 验证人： | | 日期： | 复核人： | 日期： |  |

附件7 清洗后的验证记录

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 序号 | 分类 | 检验物名称 | 组别 | 初始污染菌/cfu/件 | 微粒污染评价 |
| 1 | B纯化水清洗 | 调节阀  （清洗批号： ） | 第一组 |  |  |
| 第二组 |  |  |
| 第三组 |  |  |
| 平均值 |  |  |
| 是否合格 |  |  |
| 旋转翼  （清洗批号： ） | 第一组 |  |  |
| 第二组 |  |  |
| 第三组 |  |  |
| 平均值 |  |  |
| 是否合格 |  |  |
| 2 | A注射水清洗 | 针座  （清洗批号： ） | 第一组 |  |  |
| 第二组 |  |  |
| 第三组 |  |  |
| 平均值 |  |  |
| 是否合格 |  |  |
| 基座  （清洗批号： ） | 第一组 |  |  |
| 第二组 |  |  |
| 第三组 |  |  |
| 平均值 |  |  |
| 是否合格 |  |  |
| 固定翼  （清洗批号： ） | 第一组 |  |  |
| 第二组 |  |  |
| 第三组 |  |  |
| 平均值 |  |  |
| 是否合格 |  |  |
| 基座帽  （清洗批号： ） | 第一组 |  |  |
| 第二组 |  |  |
| 第三组 |  |  |
| 平均值 |  |  |
| 是否合格 |  |  |
| 针护帽  （清洗批号： ） | 第一组 |  |  |
| 第二组 |  |  |
| 第三组 |  |  |
| 平均值 |  |  |
| 是否合格 |  |  |
| 验证人： | | 日期： | 复核人： | 日期： |  |

附件8 结论

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 序号 | 检验物名称 | 清洗效果 | 备注 |
| 1 | 调节阀 |  |  |
| 2 | 旋转翼 |  |  |
| 3 | 针座 |  |  |
| 4 | 基座 |  |  |
| 5 | 固定翼 |  |  |
| 6 | 基座帽 |  |  |
| 7 | 针护帽 |  |  |
|  |  |  |  |
|  |  |  |  |
|  |  |  |  |
|  |  |  |  |
|  |  |  |  |
|  |  |  |  |
|  |  |  |  |
|  |  |  |  |
|  |  |  |  |
|  |  |  |  |
|  |  |  |  |
|  |  |  |  |
|  |  |  |  |
|  |  |  |  |

检验人： 日期：

批准人： 日期：

