

文章编号: 1671-7104(2007)05-0371-05

ISO 11607 和 EN 868 医疗器械包装系列 标准要点解读

【作者】 王爱萍¹, 吴平²

1 山东省立医院 (山东, 济南, 250021)

2 国家食品药品监督管理局济南医疗器械质量监督检验中心 (山东, 济南, 250101)

【中图分类号】 T651

【文献标识码】 C

ISO 11607-1: 2006《最终灭菌医疗器械的包装 第1部分: 材料、无菌屏障系统、包装系统的要求》和 ISO 11607-2: 2006《最终灭菌医疗器械的包装 第2部分: 成形、密封和组装过程的确认要求》(以下简称: ISO 11607 系列) 和 EN 868-2~EN 868-10《待灭菌医疗器械的包装材料和系统》系列标准(以下简称: EN 868 系列标准^[1])是国际上公认的涉及最终灭菌医疗器械包装的标准体系。目前, 我国转化 EN 868 系列标准的工作正在进行中, 按 ISO 11607 系列标准对 GB/T 19633^[1]标准进行修订也在考虑中。本文将概要介绍这一标准体系, 目的是使大家能够准确把握主要精神, 也希望能对最终灭菌医疗器械包装的设计和开发有所帮助。

最终灭菌医疗器械包装的基本概念

1.1 包装的基本概念

ISO 11607-1 在协调了各国医疗器械包装术语后, 采用“无菌屏障系统”这样一个术语来表述最终灭菌医疗器械的初包装。由包装材料厂生产的用于医疗器械包装的纸袋和纸塑组合袋等称之为“预成形无菌屏障系统”。作为特例, 设计成由保护套等封口器件和器械的密封性来确保器械预期与液体接触部分无菌的“无菌液路包装”也被认为是“无菌屏障系统”。

包装系统通常由无菌屏障系统和保护性包装两部分组成。无菌屏障系统是为最终灭菌医疗器械提供基本的无菌屏障(器械在这一系统内灭菌); 保护性包装则是为无菌屏障系统提供附加保护的次级包装(如外包装箱或货架包装)。

1.2 包装的重要性和复杂性

在 ISO 11607-1 的引言中描述到: “设计和开发最终灭菌医疗器械包装的过程是一项复杂而艰苦的工作。器械组件和包装系统共同构建了产品的有效性和

安全性, 使器械在使用者手中能得到有效使用。”

ISO 11607-1之所以把最终灭菌医疗器械包装的设计认为是一项十分复杂的过程, 是因为影响器械包装设计因素很多, 医疗器械包装的目标是能够对器械进行灭菌、使用前提供无菌保护, 保持其无菌水平, 使器械在最终能无菌使用。医疗器械的具体特性、预期的灭菌方法、预期使用、失效日期、运输和贮存等外都对包装系统的设计和材料的选择带来影响。ISO 11607-1 用图1来描述最终灭菌医疗器械包装系统、医疗器械和灭菌过程三者之间的关系。

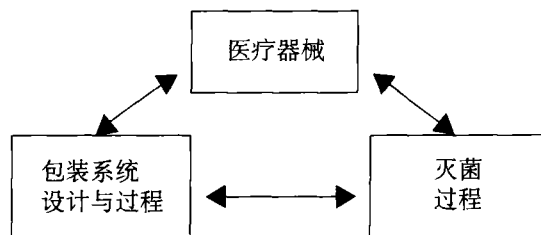


图1 包装、器械与灭菌三者相互关系

概括地讲, 器械设计、包装设计与过程、和灭菌过程三者的关系是: 彼此牵连, 相互制约, 又互为条件。器械在设计过程中, 在考虑器械的各种性能要求的同时, 必须要考虑所采用的灭菌过程和包装。

ISO 11607 系列标准和 EN 868 系列标准区别

2.1 标准层面的不同

ISO 11607-1 的引言中有这样的描述: “符合 EN 868-2 至 EN 868-10 可用以证实符合 ISO 11607 本部分的一项或多项要求”。 “EN 868-2 至 EN 868-10 则规定了常用材料的专用要求”。由此得出以下结论:

1、ISO 11607-1 是最终灭菌医疗器械包装系统的“通用要求”, 而 EN 868 系列标准则是 ISO 认可的“专用要求”。

2、EN 868 系列标准所规定的要求只是用以证实符合 ISO 11607-1 的一项或多项要求, 但不是其全部

收稿日期: 2007-02-14

要求。比如, ISO 11607-1中描述的生物相容性和毒理学特性的要求、无菌屏障系统的完好性要求不包括在 EN 868 系列标准的范围内。

2.2 覆盖范围的不同

EN 868 系列标准所规范的对象是以包装商品的型式在市场上流通的产品。这些包装都是还没有形成密闭的无菌屏障系统的“半成品”, 执行标准的主体是对包装质量负责的责任人。包装作为商品在市场上流通的形式有:

形式1: 包装材料供应给预成形包装厂, 用以生产预形成无菌屏障系统(如纸袋、组合袋);

形式2: 包装材料供应给医疗器械厂, 用以医疗器械在生产过程中形成无菌屏障系统;

形式3: 预形成包装供应给医疗器械厂, 装入器械并封口后形成无菌屏障系统。

形式4: 包装材料供应给医疗机构, 包裹器械后形成器械的无菌屏障系统。

形式5: 预形成包装供应给医疗机构, 装入器械封口后形成无菌屏障系统。

形式6: 重复性使用灭菌容器供应给医疗机构。对医疗机构中的灭菌项目(如型式4所述的包裹后的器械)形成无菌屏障系统。

ISO 11607系列标准所规范的对象是已经装入器械的包装系统(无菌屏障系统)。这时的包装不再作为独立的包装在市场上流通, 而是作为医疗器械商品的组成部分。执行标准的主体是对器械质量负责的责任人。

3 无菌供应器械的无菌屏障系统的常见型式

医疗器械无菌屏障系统一般都是由上、下两部分以及它们间的连接方式组成。为便于使用, 要求无菌屏障系统的密封便于剥开。这种情况下, 可施加一层密封剂, 以能使两层热合到一起。该密封剂涂层通常称之为涂胶层, 传统的方式是将涂胶层施加在透气面上。当今国外许多膜材在其膜结构中加入有密封剂层。ISO 11607-1把常见的无菌屏障系统归纳为以下几种型式:

3.1 预成形底盘和盖的组合包装

这种型式的包装底盘通常是用热成形或压成形工艺使其预成形。盖(有固定的形状)可以是透气的, 也可以是不透气的, 典型的盖有热封层, 可将盖热封于底盘上。这种包装型式一般用于较大和较重的器械, 如整形外科植入物和起搏器和手术盒。

3.2 软性的可剥开的组合袋

组合袋的典形结构是, 一面是膜, 另一面是膜、纸

或非织造布。袋子常以预成形无菌屏障系统的形式供应。袋体除了留一个开口(一般是底部)外, 其他所有的密封都已形成。保留的开口供装入器械后再封口。因组合袋的宽度可以加工成各种规格, 所以很多种器械都可用组合袋作为其无菌屏障系统。这些器械的特点是体积小、重量轻。袋子可以有不同的设计特征。例如, 可以是折边袋(又称立体袋), 适合于装入较厚的器械, 也可以是平面袋。膜的作用是在开封前, 看到里面的器械, 而纸的作用是能使灭菌剂(蒸汽、环氧乙烷气体)进入包装。

3.3 灭菌纸袋

灭菌纸袋只有一种医用级多孔纸制造而成, 经折叠形成一个长的卷筒状(平面的或折边的)。卷筒沿其长度方向用双线涂胶密封, 然后切成所需规格, 一端用一层或多层粘合剂密封, 并多次折叠以提高密封强度。开口端通常设计成有错边(上下两面不一样齐)或一个拇指切(一面有一个半圆形切口), 以便于在装入器械时分开纸袋。袋子的最终闭合在灭菌前形成。

3.4 顶头袋(header bag)

顶头袋主要由两个不透气但彼此相适应的膜面组成, 其中一个膜面通常留出几英寸与涂胶的透气材料结合为一体。透气材料可以用来在最终使用时剥开袋体。顶头袋主要用于装大体积物品, 如器械包。

我国在塑料袋上加透析贴可以视为是顶头袋的一种特殊型式(透气材料小到一个圆孔)。

3.5 成形/充装/密封(又称为三合一, FFS)过程包装

该无菌屏障系统是在三合一生产过程(如, 自动生产线)中生产出来的, 有组合袋形式、预成形底盘和盖的组合形式、也可以有一个软的底膜面压成一定形状。在三合一生产过程中, 上、下包装部分放入FFS机器中, 该机器工作程序是先对下包装面进行成形(form), 再装入(fill)器械并盖上上包装部分, 最后密封(seal)形成无菌屏障系统。

3.6 四边封过程包装(4SS)

4SS是流水包装线上不间断的包装过程。最为常见的是它使用一种旋转密封设备来形成密封。在4SS过程中, 将下包装部分和上包装部分放在4SS机器中, 先将产品放在下包装上, 然后将上包装部分放于产品上, 最后对四边密封。手套和创面敷料的包装便是采用4SS的例子。

注: 四边封袋(4SS)与三合一包装(FFS)的区别在于四边封袋没有成形过程。

3.7 无菌液路

无菌液路的医疗器械可直接在器械的液路端口处采用无菌液路包装系统。这可包括保护套、塞子或盖子、或其他器械的专用闭合设计。在这些情况下,产品的初包装可以是以上讨论的几种型式之一,但可不要求为器械提供无菌屏障系统。

3.8 医疗机构中灭菌器械的无菌屏障系统的型式

医疗机构需要对重复性使用的器械进行灭菌。要保证灭菌后器械的安全有效,也要在器械灭菌前对其建立无菌屏障系统,医疗机构对灭菌器械建立无菌屏障系统的形式有:

- 组合袋(自封或热封);
- 纸袋(自封或热封);
- 灭菌包裹材料(卷材或片材);
- 重复性使用容器。

4 ISO 11607-1 对无菌屏障系统的基本要求

4.1 体系要求

众所周知,无菌供应的医疗器械的无菌保证水平为 10^{-6} ,这也要求包装的无菌保证能力达到“百万无一失”的水平。这意味着若依靠检验来证实这一水平,就需要对百万件产品的包装进行检验,这显然是不现实的。因此,除了使用经确认的灭菌过程和对灭菌进行常规控制外,还要对包装的成形建立完善的质量体系,包装过程的有效性需要进行确认(包括:设备的安装鉴定、运行鉴定和性能鉴定三部分内容,见ISO 11607-2:2006),“质量体系”是“质量保证”的前提,ISO 11607-1规定,无菌医疗器械包装的生产、组装应在一定的质量体系下运行(但不一定要取得第三方质量体系认证)。

4.2 性能要求

无菌屏障系统应评价的特性有很多,ISO 11607-

1 把这些要求归纳为个以下五个方面的特性:

- 微生物屏障特性;
- 生物相容性和毒理学特性;
- 物理和化学特性;
- 与成型和密封过程的适应性;
- 与预期灭菌过程的适应性。

在上述无菌屏障系统的特性中,微生物屏障特性是最为人们关注的风险。包装系统的微生物屏障特性由包装材料的微生物屏障特性和接合处的微生物屏障特性两方面组成。我国护士习惯在使用输液器之前用手挤压输液器包装来检查包装是否有泄漏的过程,就

是一种评价包装系统是否具有完好的微生物屏障特性的一种简便易行的方法,这也是建立在我国普遍采用全塑料包装形式的基础之上的方法。然而,对于国际上普遍接受的透气式包装,这种检验方法就失去了效力。在近来推广透气式包装系统中,企业经常对此感到迷惑或遭受使用方的质疑,什么样的透气包装符合微生物特性要求?其符合性又如何证实?

在ISO 11607-1中描述到:“最好是采用标准化的评价无菌屏障系统完好性的试验方法。但在没有适用的评价无菌屏障系统完好性试验方法时,可通过评价材料的微生物屏障特性和密封和闭合的完好性来确定系统的微生物屏障特性”。可见,国际标准中承认,目前国际上还不能对透气式包装系统的微生物屏障特性给出便捷的直接评价的方法,只能采取分别评价材料的微生物屏障特性和密封或闭合的完好性的方式来间接评价包装系统的微生物屏障特性。在此,有必要重点介绍一下ISO 11607和EN 868系列标准给出的评价包装系统的微生物屏障特性的方法。

包装系统微生物屏障特性的评价方法

5.1 材料的微生物屏障特性的评价

5.1.1 对不透性材料的微生物屏障特性的评价

对于不透性材料(塑料膜),证实了材料是不透性材料,就意味着满足微生物屏障要求。ISO 11607:2006附录C规定,无菌屏障系统的不透气材料应按ISO 5635-5(对应的国家标准是GB/T5402-2003^[2])进行透气性试验(试验仪器如图2示)。

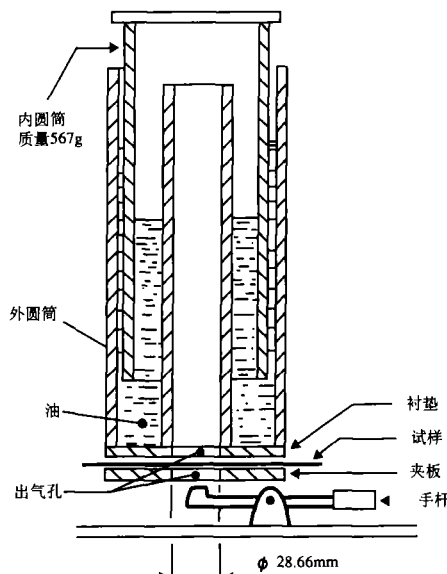


图2 透气性试验

ISO 11607-1 给出的试验指标: 不少于 1h 后, 内圆筒应无可见移动, 允差为 $\pm 1\text{mm}$ 。

5.1.2 对透气性材料的微生物屏障特性的评价

对于透气性材料 (又称多孔材料) 的微生物屏障特性评价, 直接的试验方法是, 在规定的试验条件下 (通过材料的流速), 使携有细菌芽胞的气溶胶 (如参考 ISO 22611^[3] 规定的对手术衣的阻带菌气溶胶的试验方法) 或携有细菌芽胞的微粒 (如参考 ISO 22612^[4] 规定的对手术衣的干态阻菌试验) 流经样品材料, 从而对样品进行挑战试验。在此规定的试验条件下, 用通过材料后的细菌或微粒的数量与其初始数量进行比较, 来确定该材料的微生物屏障特性。由于这些微生物挑战试验十分复杂, 试验条件要求苛刻, 试验费用昂贵, 未得到各国际上的普遍认同。ISO 11607 中描述到, 经确认的物理试验方法, 只要与经确认过的微生物挑战法进行过对比, 其所得的数据也可用于确定微生物屏障特性。

对于纸质透气材料, 在 EN 868 系列标准中规定, 可通过测量透气纸的孔径 (即泡点法, 详见 EN 868-2 附录 C) 来间接评价透气性材料的微生物屏障特性。如果透气纸孔径符合要求, 就意味着满足微生物屏障特性要求。在 EN 系列标准中, 透气性包装分为袋 (纸袋和纸塑组合袋) 用纸和其他包装用纸, 前者的有效孔径控制在 $\leq 50\mu\text{m}$, 其他用纸的有效孔径则控制在 $\leq 30\mu\text{m}$ 以下。

对于非织造布透气材料, EN 868 系列标准中不是以等效孔径 (直径), 而是以材料的阻水性和疏盐水性来评价其微生物屏障特性。

5.2 包装结合处完好性评价

在 ISO 16886 系列标准或 EN 868 系列标准中, 把无菌屏障系统的上、下两个部分连接为一体的过程称为包装系统的装配过程。常采用的形式有: 粘合、热合或熔封。对于预成形无菌屏障系统, 其密封分为两部分, 一部分是在供方完成的, 其完好性由供方负责, EN 868 系列标准对其质量有相应的规定; 另一部分是装入器械后形成的, 其完好性由器械责任人 (器械厂或医疗机构) 负责。由于产品的结构型式的多样性和复杂性, ISO 11607-1 只给出了对其评价的基本原则, 而不能给出明确的评价方法。器械责任人应对其确定相应的评价方法并经确认后使用。对于三合一包装和四边封包装, 所有接合处 (密封或闭合) 都是在器械厂完成, 密合的完好性完全由器械厂负责, 按 ISO

11607-1 的原则进行评价 (下面将进一步详述)。

6 包装系统的设计与开发

6.1 包装系统设计中的性能试验和稳定性试验

ISO 11607-1 中规定, 在包装系统的设计与开发中要进行性能试验和稳定性试验, 并由对器械质量负责的责任人开展。性能试验是证实灭菌后的无菌屏障系统的完好性, 稳定性试验则是证实无菌屏障系统在器械的有效日期内始终保持其完好性。两项试验的作用是:

1) 评价包装系统与所经受的灭菌过程的适应性 (性能试验);

2) 评价有效期内包装系统与器械的相适应性 (性能试验和稳定性试验);

3) 确定无菌屏障系统始终保持其完好性的有效日期 (稳定性试验)。

进行性能试验时, 应是在规定的成形和密封极限下、经过所有规定的灭菌过程的最坏状况的无菌屏障系统上进行。

6.2 器械有效日期的确定

如上所述, 包装系统贮存的有效日期是通过稳定性试验来确定的。ISO 11607-1 中明确, 稳定性试验分实际时间老化方案 (采用正常贮存条件) 和加速老化方案 (提高环境温度, 以相应缩短试验周期) 两种。前者是必须进行的, 且两项试验最好同时开展。显然, 实验时间老化试验数据优先于加速老化试验数据。但要得到实际老化试验数据需要很长的时间, 采用加速老化试验方案可使器械投放市场的日期大大提前。

ISO 11607-1 推荐按 ASTM F 1980^[5] 进行加速老化试验。该标准规定的加速老化技术是基于这样的假定, 即材料在退化中所包含的化学反应遵循阿列纽斯反应速度函数。这一函数表述了相同过程的温度每增加或降低 10°C , 大约会造成其化学反应的速率加倍或减半 (Q_{10})。

ISO 11607-1 对加速老化试验数据的有效性给出了以下两点约定:

1) 在实际老化研究的数据出具之前, 稳定性试验的加速老化方案应被视为是标称有效日期的充分证据 (实际老化试验数据出来之前, 加速老化数据对于所代表的产品合法有效)。

2) 当证实产品不随时间与特定的无菌屏障系统相互反应时, 以前形成文件的稳定性试验数据应作为符合“证实无菌屏障系统始终保持其完好性”的充分依据 (若实际老化试验数据进一步支持了加速老化数

据,加速老化数据对于所代表的产品仍然合法有效)。

要提请注意的是,医疗器械的有效日期不是完全由包装的老化试验数据决定的。很多情况下,器械的有效日期是依据器械保持其性能的安全有效性来确定的。在这种情况下,ISO 11607-1规定,性能有效日期的稳定性试验宜与包装稳定性试验一起进行。

7 我国采用 ISO 11607 和 EN 868 系列标准的前景展望

我国无菌医疗器械已走过近三十年的历程,由于没有完善的包装质量标准,使我们在医疗器械包装的认识方面存在一些误区。这是阻碍一次性使用器械发展的主要原因之一。

7.1 对医疗器械包装的属性的认识存在误区

没有把医疗器械的包装视为器械性能的组件部分,这使得无论是生产企业,还是主管部门,都未对最终灭菌器械的包装给予足够的重视。

主管部门对销往医疗机构的包装在认识方面也存在误区。销往医疗机构的包装对医疗机构中的灭菌器械的安全保证至关重要,按国际上最新医疗器械定义,销往医疗机构的包装是医疗器械的范畴,很多国家也是这样掌握的。但我国主管部门还没有将其列入医疗器械管理的范畴,这也是医疗机构中灭菌器械的安全性得不到应有的保证原因之一。

7.2 对包装材料选择上存在误区

ISO 11607和EN 868是建立在这样一个基本点之上的,那就是器械的结构、包装、和灭菌方法必须是确保灭菌过程中灭菌剂(蒸汽、环氧乙烷气体)能到达器械灭菌表面并易于去除。因此,采用环氧乙烷灭菌和蒸汽灭菌的器械,其包装上必然就要有透气材料。正是因为包装中透气性材料的引入,使得包装设计复杂化,从而才有了ISO 11607和EN 868系列标准。然而在我国,由于认识上的误区,透气性材料却一直得不到推广。事实上医疗机构对透气式包装所持的态度也自相矛盾。医疗机构一方面对进口无菌器

械的透气式包装形式采取接受的态度,另一方面又对面大量广的国产器械推行透气式包装采取拒绝的态度。

对于外科敷料类高吸附性器械,国外首选纸袋或纸塑料组合袋用蒸汽灭菌或辐射灭菌,而国内则多用全塑料袋包装和环氧乙烷灭菌,又不采用透气式包装,大量的环氧乙烷残留给医务人员和病人带来毒害。

我国采用环氧乙烷灭菌的全塑料膜包装式设计,要使环氧乙烷灭菌剂有效进出,必然要求塑料膜有足够的透气性。而在ISO 11607系列标准中规定,塑料膜则越不透气越好。这也使得我们在选择塑料膜方面与国际上存在相当大的差异。

7.3 未来展望

以上只是例举了我国诸多认识误区中的几个方面。转变多年来在人们意识形态中形成的传统观念是很难的。学习和宣讲ISO 11607和EN 868系列标准,无疑是消除我国对医疗器械包装认识误区和改变传统的错误观念的一条捷径。为此,业内人士迫切希望尽快转化这一系列标准。可以断言,我国采用ISO 11607和EN 868系列标准,会使我国医疗器械包装技术在较短的时间内有大幅度提高,使最终灭菌医疗器械的安全性产生质的飞跃。

注:EN 868-1由于与ISO 11607-1已经协调为一个标准,不再包括在EN 868系列标准之中。

参考文献

- [1] GB/T 19633-2005 最终灭菌医疗器械的包装
- [2] GB/T 5402-2003 纸和纸板 透气度的测定(中等范围) 葛尔莱法
- [3] ISO /DIS 22611 防传染原衣物 阻微生物污染气溶胶穿透性试验方法
- [4] ISO 22612-2005 防传染原衣物 防护衣料阻微生物污染尘埃穿透性试验方法
- [5] ASTM F 1980 《无菌医疗器械包装的加速老化试验标准指南》
- [6] Hemmerich, Karl.J. "General Aging Theory and Simplified Protocol for Accelerated Aging of Medical Devices," Medical Plastics and Biomaterials. July/August 1998, 16-23.



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