



中华人民共和国医药行业标准

YY 1276—2016/ISO 20857:2010

医疗器械干热灭菌过程的开发、 确认和常规控制要求

**Requirements for the development, validation and routine control of
dry heat sterilization process for medical devices**

(ISO 20857:2010, Sterilization of health care products—Dry heat—
Requirements for the development, validation and routine control of
a sterilization process for medical devices, IDT)

2016-03-23 发布

2018-01-01 实施

国家食品药品监督管理总局 发布



目 次

前言 III

引言 IV

1 范围 1

2 规范性引用文件 1

3 术语和定义 2

4 质量管理体系要素 8

5 灭菌因子的特征描述 9

6 过程和设备的特性描述 9

7 产品定义 11

8 过程定义 11

9 确认 12

10 常规监测与控制 14

11 灭菌/去热原的产品放行 16

12 保持过程有效性 16

附录 A (资料性附录) 标准的应用指南 18

附录 B (资料性附录) 基于自然状态下微生物种群灭活的过程定义(基于生物负载的方法) 35

附录 C (资料性附录) 基于参考微生物灭活和生物负载(生物负载/生物指示物)知识的过程
定义 37

附录 D (资料性附录) 基于参考微生物灭活的传统过程确定(过度杀灭法) 39

附录 E (资料性附录) 过程开发 41

参考文献 43

前 言

本标准按照 GB/T 1.1—2009 给出的规则起草。

本标准使用翻译法等同采用 ISO 20857:2010《医疗保健产品灭菌 干热 医疗器械灭菌过程的开发、确认和常规控制要求》(英文版)。与本标准中规范性引用的国际文件有一致性对应关系的我国文件如下:

GB 4793.1—2007 测量、控制和实验室用电气设备的安全要求 第 1 部分:通用要求(IEC 61010-1—2001, IDT)

GB/T 16886.1—2011 医疗器械生物学评价 第 1 部分:风险管理过程中的评价与试验(ISO 10993-1:2009, IDT)

GB/T 16886.17—2005 医疗器械生物学评价 第 17 部分:可沥滤物允许限量的建立(ISO 10993-17:2002, IDT)

GB 18281.1—2015 医疗保健产品灭菌 生物指示物 第 1 部分:通则(ISO 11138-1:2006, IDT)

GB 18281.4—2015 医疗保健产品灭菌 生物指示物 第 4 部分:干热灭菌用生物指示物(ISO 11138-4:2006, IDT)

GB 18282.1—2015 医疗保健产品灭菌 化学指示物 第 1 部分:通则(ISO 11140-1:2005, IDT)

GB/T 19022—2003 测量管理系统 测量过程和测量设备的要求(ISO 10012:2003, IDT)

GB/T 19633.1—2015 最终灭菌医疗器械的包装 第 1 部分:材料、无菌屏障系统和包装系统的要求(ISO 11607-1:2006, IDT)

GB/T 19633.2—2015 最终灭菌医疗器械包装 第 2 部分:成形、密封和装配过程的确认的要求(ISO 11607-2:2006, IDT)

GB/T 19973.1—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估计(ISO 11737-1:2006, IDT)

YY/T 0287—2003 医疗器械 质量管理体系 用于法规的要求(ISO 13485:2003, IDT)

请注意本文件的某些内容可能涉及专利。本文件的发布机构不承担识别这些专利的责任。

本标准由国家食品药品监督管理总局提出。

本标准由全国消毒技术与设备标准化技术委员会(SAC/TC 200)归口。

本标准起草单位:山东新华医疗器械股份有限公司、国家食品药品监督管理局广州医疗器械质量监督检验中心。

本标准主要起草人:刘永保、邱纬宇、王洪敏、胡昌明、朱晓明。

引 言

无菌医疗器械是一种无活微生物的产品。本标准规定了灭菌过程的确认和常规控制的要求,当医疗器械必须以无菌的形式提供时,在其灭菌前应将各种非预期的微生物污染降至最低。即便医疗器械产品是在满足质量管理体系(例如:YY/T 0287—2003)要求的标准制造条件下生产出来的,灭菌前仍会带有少量的微生物,此类产品属非无菌产品。灭菌的目的是灭活微生物,从而使非无菌产品转变为无菌产品。

采用医疗器械灭菌的物理因子和/或化学因子对纯种培养微生物灭活的动力学一般能用残存微生物数量与灭菌程度的指数级关系进行很好地描述。这就意味着无论灭菌程度如何,必然存在微生物存活概率。对于已定的处理方法,残存微生物的存活概率取决于微生物的数量、抗力及处理过程中微生物存在的环境。因此,经过灭菌加工的批量产品中的任一件产品不能保证是绝对无菌的,经过灭菌加工的批量产品的无菌被定义为在医疗器械中存在活微生物的概率。

本标准描述了医疗器械干热灭菌程序的要求;满足了这些要求,就能通过合适的微生物灭菌作用为灭菌医疗器械提供干热灭菌过程;此外,也能确保灭菌作用是可靠的和可重复的,灭菌的结果也是可以预测的,因此,灭菌后存在于产品上的活微生物的概率就很低。无菌保证水平(SAL)由制定法规的主管部门确定,因国家而异(例如 EN 556-1)。

设计与开发、生产、安装与服务等质量管理体系的一般要求见 GB/T 19001—2008,特殊要求见 YY/T 0287—2003。这些质量管理体系标准认为,制造中的有些过程有效性不能完全通过后续的产品检验和测试来确认,灭菌就是这样的特殊过程。因此,应在灭菌前进行灭菌确认,履行常规监测和设备维护。

实施适当的灭菌确认、精确地控制灭菌过程,不是产品无菌及符合预定用途的唯一可靠保证。还应考虑如下方面:

- a) 使用的原料和/或组件的微生物状况;
- b) 用于产品的清洁和消毒程序的常规控制和确认;
- c) 产品制造、装配和包装环境的控制;
- d) 设备和过程的控制;
- e) 人员及其卫生的控制;
- f) 产品的包装方式和包装材料;
- g) 产品的储存条件。

以上方面也用于确保去热原。

灭菌产品的污染类型不同影响灭菌过程的有效性。已经用于医疗保健环境并且能根据制造商的说明(见 YY/T 0802)进行再次灭菌的产品可以作为特例。这些产品尽管进行了清洗,但还是会有潜在的大量污染微生物并有有机或无机污染。因此,在再处理期间的清洗和消毒过程的确认和控制要特别给以关注。

本标准是规范性要求,必须执行。在规范性附录里给出的指南不是规范,不能作为审核员的检查表。指南提供了解释和作为符合要求的适当方法。不在指南范围内的其他方法,若对达到要求有积极作用,也可以使用。

灭菌过程的开发、确认和常规控制包含了数个不连贯但相关的活动,例如:校准、维护、产品定义、过程定义、安装鉴定、运行鉴定和性能鉴定。本标准所要求的活动按照一定的次序组成在一起,但并不要求这些活动实施的顺序与它们在标准中出现的顺序一致。开发和确认过程可能是反复实施的,因此这些必要的活动不一定是连续的。实施不同的活动可能包括数个单独的个体和/或组织,他们中的每一个可能承担一个或多个活动。本标准并不规定某个特定的个体或组织执行某项特定活动。

医疗器械干热灭菌过程的开发、 确认和常规控制要求

1 范围

1.1 适用

1.1.1 本标准规定了医疗器械在干热灭菌过程中的开发、确认和常规控制要求。

注：本标准适用于医疗器械，但这些要求和提供的指南同样适用于其他医疗保健产品。

1.1.2 本标准主要涉及干热灭菌，同时也规定了关于使用干热进行灭菌的去热原过程要求并提供相关指南。

注：干热通常用于设备零件和医疗保健产品的去热原。灭菌和去热原的过程参数为时间和温度。因为去热原条件通常要比灭菌所要求的条件严格，所以在不需要其他确认条件下，对产品去热原进行确认的工艺流程可以保证产品无菌。

1.2 不适用

1.2.1 本标准未规定用于灭活诸如羊痒病、牛海绵状脑病、克-雅病等海绵状脑病病原体的灭菌过程的开发、确认、常规控制的要求。

注：参见 YY/T 0771.1—2009、YY/T 0771.2—2009、ISO 22442-3。

1.2.2 本标准不适用于红外线或微波灭菌。

1.2.3 本标准未详细规定标识为“无菌”的医疗器械，见 EN 556-1 的要求。

注：要注意标识为“无菌”的医疗器械的国家或地方的要求。

1.2.4 本标准未详述医疗器械产品所有生产阶段控制的质量管理体系。

注：本标准并不需要在制造中建立完整的质量管理体系，但质量管理体系中灭菌过程至少要控制的要素参照本标准中适用的条款（详见第4章）。应考虑到质量管理体系标准（见 YY/T 0287—2003）在包括灭菌过程的医疗器械生产全过程中的应用。某些地区和国家对医疗器械的规定中，要求实施完整的质量管理体系，并由第三方审核该体系。

1.2.5 本标准未规定与干热灭菌和去热原设备的设计和操作的相关职业安全要求。

注：操作安全的要求 IEC 61010-2-040:2005 中有详细规定。

2 规范性引用文件

下列文件对于本文件的应用是必不可少的。凡是注日期的引用文件，仅注日期的版本适用于本文件。凡是不注日期的引用文件，其最新版本（包括所有的修改单）适用于本文件。

ISO 10012 测量管理系统 测量过程和测量设备的要求 (Measurement management systems—Requirements for measurement processes and measuring equipment)

ISO 10993-1 医疗器械生物学评价 第1部分：风险管理过程中的评价与试验 (Biological evaluation of medical devices—Part 1: Evaluation and testing within a risk management process)

ISO 10993-17 医疗器械生物学评价 第17部分：可沥滤物允许限量的建立 (Biological evaluation of medical devices—Part 17: Establishment of allowable limits for leachable substances)

ISO 11138-1:2006 医疗保健产品灭菌 生物指示物 第1部分：通则 (Sterilization of health

care products—Biological indicators—Part 1:General requirements)

ISO 11138-4:2006 医疗保健产品灭菌 生物指示物 第4部分:干热灭菌用生物指示物(Sterilization of healthcare products—Biological indicators—Part 4:Biological indicators for dry heat sterilization processes)

ISO 11140-1:2005 医疗保健产品灭菌 化学指示物 第1部分:通则(Sterilization of health care products—Chemical indicators—Part 1:General requirements)

ISO 11607-1 最终灭菌医疗器械的包装 第1部分:材料、无菌屏障系统和包装系统的要求(Packaging for terminally sterilized medical devices—Part 1: Requirements for materials, sterile barrier systems and packaging systems)

ISO 11607-2 最终灭菌医疗器械包装 第2部分:成形、密封和装配过程的确认的要求(Packaging for terminally sterilized medical devices—Part 2: Validation requirements for forming, sealing and assembly processes)

ISO 11737-1 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估计(Sterilization of medical devices—Microbiological methods—Part 1:Determination of a population of microorganisms on products)

ISO 11737-2 医疗器械的灭菌 微生物学方法 第2部分:定义、确认和保持灭菌过程的无菌试验(Sterilization of medical devices—Microbiological methods—Part 2: Tests of sterility performed in the definition, validation and maintenance of a sterilization process)

ISO 13485:2003 医疗器械 质量管理体系 用于法规的要求(Medical devices—Quality management systems—Requirements for regulatory purposes)

IEC 61010-1 测量、控制和实验室用电气设备的安全要求 第1部分:通用要求(Safety requirements for electrical equipment for measurement, control, and laboratory use—Part 1:General requirements)

IEC 61010-2-040 测量、控制和实验室用电气设备的安全要求 第2-040部分:用于处理医用材料的灭菌器和清洗消毒器的特殊要求(Safety requirements for electrical equipment for measurement, control and laboratory use Part 2-040: Particular requirements for sterilizers and washer-disinfectors used to treat medical materials)

3 术语和定义

下列术语和定义适用于本文件。

3.1

批 batch

在确定制造周期中生产的,预期或假设具有相同特征和质量的一定产品的数量。

[ISO/TS 11139:2006,定义 2.1]

3.2

生物负载 bioburden

产品和(或)无菌屏障系统表面或内部存活微生物的总数。

[ISO/TS 11139:2006,定义 2.2]

3.3

生物指示物 biological indicator

对规定的灭菌过程有特定的抗力,含有活微生物的测试系统。

[ISO/TS 11139:2006,定义 2.3]

3.4

校准 calibration

在规定条件下的系列操作,用于确定测量仪器或测量系统的示值,或由实物量具或参考物质所代表的值,与由标准得出的相对应值之间的关系。

[ISO/TS 11139:2006,定义 2.4]

3.5

变更控制 change control

对产品或程序所建议的变更进行适当性的评估和决定。

[ISO/TS 11139:2006,定义 2.5]

3.6

化学指示物(非生物指示物) chemical indicator (non-biological indicator)

根据暴露于某一灭菌过程所产生的化学或物理变化,显现一个或多个预定过程变量变化的测试系统。

[ISO/TS 11139:2006,定义 2.6]

3.7

纠正 correction

为消除已发现的不合格所采取的措施。

注:纠正可连同纠正措施一起实施(3.8)。

3.8

纠正措施 corrective action

为消除已发现的不合格或其他不期望情况的原因所采取的措施。

注 1:一个不合格可以有若干个原因。

注 2:采取纠正措施是为了防止再发生,而采取预防措施是为了防止发生。

注 3:纠正(3.7)和纠正措施是有区别的。

3.9

D 值 D value **D_{10} 值 D_{10} value**

在规定的条件下,灭活试验微生物总数的 90%所需的时间或剂量。

注 1: D 值是指降低 90%的试验微生物所需要的暴露时间。

注 2:改编自 ISO/TS 11139:2006。

3.10

去热原 depyrogenation

清除或灭活致热原材料所设计的确认流程,通过内毒素的灭活来进行监测。

注:对于去热原过程,“灭活”是指使引起热原反应的生物物质丧失其发热能力。

3.11

去热原过程 depyrogenation process

实现热原灭活或清除所需要的一系列行动或操作。

3.12

建立 establish

通过理论评价确定,并经实验证实。

[ISO/TS 11139:2006,定义 2.17]

3.13

暴露时间 exposure time

过程参数保持在规定允差范围内的阶段。

[ISO/TS 11139:2006,定义 2.18]

3.14

F 值 F value

给定 Z 值为 $20\text{ }^{\circ}\text{C}$ 时,灭菌程序在温度 $160\text{ }^{\circ}\text{C}$ 下的等效暴露时间(单位为分)。

注 1: 对于热来说, F_H 是特定灭菌温度 T 和特定 z 值下的 F 值。通常, F_H 是 z 值为 $20\text{ }^{\circ}\text{C}$, 灭菌程序在 $160\text{ }^{\circ}\text{C}$ 的等效暴露时间 T (单位: min)。 F_H 值可通过生物或物理方法确定。

注 2: 温度为 T ($160\text{ }^{\circ}\text{C}$ 除外)时的 F_H 等于温度为 T 的杀菌率乘以温度为 T 的暴露时间。

$$F_H = \Delta t \times L$$

式中:

F_H —— $160\text{ }^{\circ}\text{C}$ 产品暴露时间 t 的等效暴露时间;

Δt —— 温度为 T 的暴露时间;

L —— 温度 T 的杀菌率。

3.15

故障 fault

一个或多个过程参数超出了规定允差范围。

[ISO/TS 11139:2006, 2.19]

3.16

正分数 fraction positive

灭菌达到无菌的有效测试次数与灭菌总次数(有效测试与无效测试之和)的比。

3.17

医疗保健产品 health care product (s)

医疗器械(包括体外诊断医疗器械)或医药产品(包括生物制药产品)。

[ISO/TS 11139:2006, 定义 2.20]

3.18

灭活 inactivation

微生物生长和(或)繁殖能力的丧失。

[ISO/TS 11139:2006, 定义 2.21]

注: 去热原过程的“失活”指的使生物材料失去导致热原反应的能力。

3.19

接种载体 inoculated carrier

染上一定数量测试微生物的支撑材料。

3.20

安装鉴定 installation qualification

证明设备已按规范要求提供和安装, 获得并形成文件化证据的过程。

[ISO/TS 11139:2006, 定义 2.22]

3.21

杀灭速率 lethal rate

L

当温度为 T 时, 相对参考温度 T_{ref} , 单位时间内使微生物失活的能力。

注 1: L 是参考温度 T_{ref} 下的暴露时间(单位为 min)。

注 2: 任何温度时的杀灭速率都可用方程式计算:

$$L = 10^{(T-T_{\text{ref}})/z}$$

式中:

T —— 实际的温度;

T_{ref} —— 参考温度;

z —— D 值改变 10 时温度的改变。

3.22

医疗器械 medical device

制造商的预期用途是为下列一个或多个特定目的用于人类的,不论单独使用或组合使用的仪器、设备、器具、机器、用具、植入物、体外试剂或校准物、软件、材料或其他相似或相关物品。这些目的是:

- 疾病的诊断、预防、监护、治疗或者缓解;
- 损伤的诊断、监护、治疗、缓解或者补偿;
- 解剖或生理过程的研究、替代、调节或支持;
- 支持或维持生命;
- 妊娠控制;
- 医疗器械的消毒;
- 通过对取自人体的样本进行体外检查的方式来提供医疗信息。

其作用于人体体表或体内的主要设计作用不是用药理学、免疫学或代谢的手段获得,但可能在这些手段参与并起一定辅助作用。

[YY/T 0287—2003,定义 3.7]

3.23

微生物 microorganism

在显微镜下才能看到的微小实体,包括细菌、真菌、原生动物和病毒。

[ISO/TS 11139:2006,定义 2.26]

注:在确认和/或常规控制中,特定标准可能不要求证实灭活上述定义中识别的所有类型的微生物的灭菌过程的有效性。

3.24

运行鉴定 operational qualification

证明已安装的设备按运行程序使用时能在预定限值内运行,获得并形成文件化证据的过程。

[ISO/TS 11139:2006,定义 2.27]

3.25

参数放行 parametric release

根据能证明过程参数在规定允差范围内的记录,声明该产品无菌。

[ISO/TS 11139:2006,定义 2.29]

3.26

性能鉴定 performance qualification

证明已按操作程序安装和运行的设备,可持续地按预定规范生产出符合规格的产品,获得并形成文件化证据的过程。

[ISO/TS 11139:2006,定义 2.30]

3.27

预防措施 preventive action

为消除潜在不合格或其他潜在不期望情况的原因所采取的措施。

注 1:一个潜在不合格可以有若干个原因。

注 2:采取预防措施是为了防止发生,而采取纠正措施是为了防止再发生。

3.28

过程挑战装置 process challenge device;PCD

设计成对灭菌过程具有确定的抗力,用于评估过程性能的装置。

[ISO/TS 11139:2006,定义 2.33]

3.29

过程参数 process parameter

过程变量的规定值。

灭菌过程规范包括过程参数及其允差。

[ISO/TS 11139:2006, 定义 2.34]

3.30

过程变量 process variable

灭菌过程的条件,其变化可影响杀灭微生物效果。

示例:时间、温度、压力、浓度、湿度、波长。

[ISO/TS 11139:2006, 定义 2.35]

3.31

产品 product

过程的结果。

[ISO/TS 11139:2006, 定义 2.36]

注:对于灭菌标准来说,产品为可触及的,可以是原料、半成品、部件和医疗保健产品。

3.32

产品族 product family

以相似属性区分的,例如:质量、材料、结构、形状、管腔、包装系统,和对灭菌过程提供相似挑战的产品集合或子集合。

3.33

再鉴定 requalification

为证实某一规定过程持续合格而重新进行的部分确认活动。

[ISO/TS 11139:2006, 定义 2.40]

3.34

规定 specify

在批准的文件内详细阐明。

[ISO/TS 11139:2006, 定义 2.42]

3.35

芽孢对数减少值 spore log reduction

SLR 值

规定条件下进行灭菌,生物指示物表明芽孢数量的减少值(以 10 为底的对数)。

注:SLR 可用生物指示物初始芽孢量的对数减去终末芽孢量的对数计算获得,公式如下:

$$SLR = \lg N_0 - \lg N_u$$

其中, N_0 是初始量, N_u 是终末量,如果 N_u 为 0,那么不能得到正确的 SLR 值。如果为了计算,假设 N_u 为 1,SLR 值比 $\lg N_0$ 更大。

3.36

无菌的 sterile

无存活微生物的。

[ISO/TS 11139:2006, 定义 2.43]

3.37

无菌屏障系统 sterile barrier system

为了产品在使用时保持无菌,防止微生物进入的最低限度的包装。

[ISO/TS 11139:2006, 定义 2.44]

3.38

无菌状态 sterility

无微生物存活的状态。

实践中无法证实没有微生物存在的这种绝对说法。参考灭菌(3.40)。

[ISO/TS 11139:2006,定义 2.45]

3.39

无菌保证水平 SAL sterility assurance level

灭菌后产品上存在单个活微生物的概率。

注：术语 SAL 为一定数量值，通常为 10^{-6} 或 10^{-3} 。当采用这个数据来确定无菌时，SAL 为 10^{-6} 时虽然为低数值，但比 SAL 为 10^{-3} 具有更高的无菌保证。

[ISO/TS 11139:2006,定义 2.46]

3.40

灭菌 sterilization

经确认的使产品无存活微生物的过程。

注：在灭菌处理中，微生物的灭活特性用指数函数表示。因此，任何单件产品上活微生物的存在可用概率表示。概率可以减少到很低，但不可能降到零。见无菌保证水平(3.39)。

[ISO/TS 11139:2006,定义 2.47]

3.41

灭菌负载 sterilization load

采用给定灭菌过程，同放在一起待灭菌或已灭菌的物品。

注：干热处理时，在给定的灭菌系统(见 3.43)中，对灭菌装载物品进行去热原(见 3.10)处理。

[ISO/TS 11139:2006,定义 2.48]

3.42

灭菌过程 sterilization process

达到无菌规定要求所需的一系列动作和操作。

注：这一系列操作包括产品预处理(如果需要)，在规定的条件下暴露于相应灭菌因子和需要的后处理，灭菌过程不包括灭菌前的清洗、消毒或包装等过程。

[ISO/TS 11139:2006,定义 2.49]

3.43

灭菌系统 sterilization system

进行灭菌过程的灭菌器及其附加设备。

注：干热过程中，灭菌系统可能用于去热原(3.10)。

3.44

灭菌因子 sterilizing agent

在规定的条件下，具有充分的杀灭活力以达到无菌的物理或化学物质，或其组合。

[ISO/TS 11139:2006,2.50]

3.45

存活曲线 survivor curve

显示在规定条件下随暴露于灭活因子的递增而变化的微生物总数的灭活情况的图表。

[ISO/TS 11139:2006,定义 2.51]

3.46

最终灭菌 terminal sterilization

对无菌屏障系统中的产品进行灭菌的过程。

[ISO/TS 11139:2006,定义 2.52]

3.47

确认 validation

为确定某一过程可持续生产出符合预定规格产品所需结果的获取、记录和解释的文件化程序。

[ISO/TS 11139:2006,定义 2.55]

3.48

z 值 z value

D 值改变 10 倍数量级所需的温度变化。单位为℃。

注：z 值测量的是微生物对热处理是如何随着温度的改变而改变的。z 值可用如下方程式计算获得：

$$z = \frac{T_2 - T_1}{\lg D_1 - \lg D_2}$$

式中：

T_1 ——温度最小值；

T_2 ——温度最大值；

D_1 ——温度为 T_1 时的 D 值；

D_2 ——温度为 T_2 时的 D 值。

4 质量管理体系要素

4.1 文件

4.1.1 应规定灭菌过程的开发、确认、常规控制和产品放行程序。

4.1.2 本标准相关的文件和记录应由指定人员评审和批准文件，文件和记录应符合 ISO 13485 的适用条款。

4.2 管理职责

4.2.1 应对实施且满足本标准要求的职责和权利加以规定。按照 ISO 13485 的适用条款，这种职责和权利应授予有能力的人。

4.2.2 如果本标准的要求由多个具有单独的质量管理体系的团体承担实施，则应规定每一方的职责和权利。

4.3 产品实现

4.3.1 应规定采购程序。这些程序应符合 ISO 13485 的适用条款。

4.3.2 应规定产品的识别及可追溯性程序。这些程序应符合 ISO 13485 的适用条款。

4.3.3 应规定用于满足本标准要求的包括用于测试目的的仪器工具的所有设备的校准程序，该程序应符合 ISO 13485 或 ISO 11027 的适用条款。

4.3.4 用于灭菌过程的开发、确认和常规控制的剂量测量应溯源到国家或国际标准并确定剂量测量不确定度的水平。

4.4 测量、分析和改进——不合格品的控制

应规定不合格产品的控制和纠正、纠正措施及预防措施的程序。这些程序应符合 YY/T 0287—2003 的适用条款。

5 灭菌因子的特征描述

5.1 灭菌因子

本标准的灭菌因子应为干热空气。

5.2 灭菌有效性

应全面记录干热灭菌效果及其使用的灭菌过程,并可在公布的文献资料中查阅到。例如,Pflug 和 Holcomb^[28]。若在标准规定范围之外使用干热,灭菌无效。

5.3 材料影响

对暴露在干热条件下的材料应按照第 6 章和第 7 章的要求对其物理和/或化学特性及生物安全的影响进行评价。在整个评价阶段,应确定过程温度的变化范围和速率。

5.4 环境考虑事项

通常认为干热不会对环境产生重大影响,不过应对灭菌过程操作环境的潜在影响进行评估,并对保护环境采取必要的措施。此评估应形成文件,包括潜在影响(若有)和控制措施(若已识别)。

6 过程和设备的特性描述

6.1 过程特性

应规定干热灭菌过程。规定应包括:

- a) 过程参数及允差;
- b) 灭菌前的预处理要求(若产品需进行预处理以确保灭菌过程的效能);
- c) 温度参考测量点位置。

6.2 设备特性

6.2.1 设备说明

应对灭菌系统进行详细说明。

6.2.2 识别

应使用用户接受的语言对灭菌系统进行永久且不能消除的标注,至少应包括以下信息:

- a) 制造商名称和地址;
- b) 序列号或其他标识符号;
- c) 工作温度范围;
- d) 检验钢印和容器识别标志(若适用)。

6.2.3 安全

灭菌系统的安全应遵守 IEC 61010-1,IEC 61010-2-040:2005 和其他标准及国家的相关规定,应用文件记录。

6.2.4 手册和操作指南

灭菌系统至少要包括以下信息:

- a) 便于安全和有效安装的操作指南；
- b) 结构材料清单；
- c) 操作指南应包括工作温度范围和安全保护措施；
- d) 设备维护手册和维护时间表；
- e) 维护手册和说明书；
- f) 主要配置、硬件、管路和控制系统的图纸；
- g) 重要零部件清单；
- h) 设备操作和维护必需的流程控制逻辑和/或软件文件。

6.2.5 公用设施

6.2.5.1 应明确说明灭菌气体不会对产品的安全和质量造成损坏且灭菌系统可以按照预期运行。

6.2.5.2 应规定对电源的要求。

注：通常由灭菌器制造商或所选用辅助设备的制造商规定电源要求。在安装确认期间对此进行鉴定(安装鉴定)(见 9.2)。

6.2.6 元件

灭菌系统的材料和元件不会对灭菌系统造成微生物或化学污染。

6.2.7 附件

6.2.7.1 灭菌系统中盛放产品的载体应确保均匀热穿透和热传递；并保持灭菌装载物品的完整性。

6.2.7.2 应规定灭菌系统的冷却方式和排气方式。

6.2.7.3 如果灭菌系统与受控环境相通或安装于受控环境中，应规定进气和排气的过滤。

6.2.7.4 如果灭菌系统有强制空气循环装置，应规定空气循环方式。

6.2.8 控制和记录系统

6.2.8.1 灭菌系统应装有仪表，用来对以下过程变量进行控制、监测和记录：

- a) 温度(干热灭菌器和/或灭菌装载，若适用)；
- b) 暴露时间；
- c) 输送系统速度，若适用；
- d) 压力和气流，若适用；
- e) 温度变化率，若影响产品完整性。

6.2.8.2 程序控制和记录系统是相互独立的，如果用于测量的过程参数和用于记录的过程参数之间的差异超过设定值，应报警。

6.2.8.3 控制和记录用的传感器应合并在一起，用以检测传感器故障。

6.2.8.4 应提供一种方法，防止对设定过程参数的未授权变更，确保选择正确的灭菌过程。

6.2.8.5 应通过版本标识对软件进行识别，并有文件记录来支持其确认。

6.2.8.6 应规定在开发、确认、常规监测和控制中所使用仪表的精度，以满足过程要求。

6.2.8.7 选择、安装和使用温度、气流或压力传感器，应确保其标定精度及有效期。

6.2.9 控制程序

6.2.9.1 如果使用微处理器或机电程序来执行并控制灭菌程序，应对他们进行文件记录并进行确认。要证明在模拟和实际使用中程序逻辑的正确性。

6.2.9.2 应对此程序变更进行评估并记录(见 4.1.2 及 12.5)。

7 产品定义

7.1 概述

注：产品定义的目的是为了定义被灭菌/去热原的产品，包括灭菌/去热原前产品的质量、包装方式以及灭菌/去热原的方式。

应规定被灭菌/去热原的产品，并规定产品、包装或包装内产品形态的变化(见 12.5.2)。

7.2 产品安全和性能

7.2.1 应规定在灭菌/去热原过程前对产品的处理，例如清洁、清洗、润滑或消毒。

7.2.2 应确认产品及其包装满足灭菌/去热原过程的安全、质量和性能用途。如果允许暴露在多种灭菌/去热原过程中，要对产品及其包装的工艺影响进行评估，确保无副作用。

在整个医疗器械的生产过程中，应采用符合 ISO 13485 的质量管理体系来完成，或在灭菌前通过采用确定和可控的清洁流程及消毒流程(如果规定)来实现，以防止医疗器械的再污染。

注 1：颁布了很多关于在清洁和消毒医疗器械中所使用设备的标准(ISO 15883 系列)，也包括证明清洁和消毒流程的方法。

注 2：可重复使用医疗器械的医疗保健用户应遵循制造商的后处理说明。

7.3 包装考虑事项

7.3.1 应规定包装材料和流程。

7.3.2 如果在灭菌/去热原时使用包装材料，包装材料应与灭菌/去热原过程条件相适应。

7.3.3 包装应保护产品不遭受物理损坏，并使产品在使用前保持无菌。

7.3.4 包装应该符合 ISO 11607 的规定。

7.3.5 对于贴有无菌标签的产品，包装应至少包括一层无菌保障系统。

7.4 微生物特性

7.4.1 应规定和维持确保灭菌/去热原中控制产品的清洁度处于受控状态且不会降低灭菌/去热原过程的有效性的系统。

7.4.2 应证明 7.4.1 规定的系统的有效性。对于一次性使用医疗器械，该证明应包括按照 ISO 11737-1 在规定时间内进行的生物负载估计。对于重复性使用医疗器械，该证明应包括对规定清洁和消毒方式有效性的评估。包括评估有机污染或无机污染。

注：ISO 17664 给出了可重复灭菌器械的再处理需提供信息方面的要求。考虑到原材料和产品的性质以及灭菌器生产或再处理流程，应保证稳定的生物负载。

7.5 产品族

如适用，应规定产品族的划分依据，应记录产品及其包装系统归类的产品族(见 4.1.2)。

7.6 生物学安全评价

应按照 ISO 10993-1 对在灭菌过程中暴露的产品进行生物学评价。

注：通过产品制造商来对医疗器械的生物相容性或生物安全性进行评价。

8 过程定义

注：在不会降低产品安全、质量和性能进行的情况下，过程定义的目的是为了获得应用于规定产品的灭菌/去热原

过程的详细说明(见第7章)。

8.1 应规定建立灭菌过程所使用的方法。此方法应该是附录 B、附录 C、附录 D 中描述的任何一种或相应的其他方法。此方法的应用为实现规定的灭菌过程和预先选择的无菌保证水平(SAL)提供依据。

应规定建立去热原过程的方法。此方法的应用为实现规定的去热原过程和去热原所要求的等级提供依据。

8.2 应规定灭菌/去热原过程的过程参数及其允差。温度下限应该以所建立的最小有效过程参数为基础。选择温度上限来确保产品安全,并保持其质量和性能。

注:某些产品由在干热过程温度下具有耐高温的材料构成(如玻璃、金属)。因此,该产品的过程参数的允差范围较大。

8.3 应规定通过灭菌过程实现的无菌保证水平(SAL)。

8.4 基于生物负载灭菌过程,应按照 ISO 11737-1 对生物负载进行检测,并对生物负载中的微生物的抗力进行测定。应规定生物负载的检测频率,确保检测到的生物负载有显著变化。当对生物负载中的微生物的抗力进行测定时,应按照 ISO 11737-2 执行无菌检测。

8.5 如果生物指示物用于灭菌过程,应符合 ISO 11138-1:2006 和 ISO 11138-4:2006 的规定。

8.6 如果化学指示物用于灭菌过程,应符合 ISO 11140-1:2005 的规定。

8.7 如果灭菌过程挑战验证装置用于灭菌过程,应对过程挑战装置的适用性进行证实和记录(见 4.1.2)。

8.8 在建立灭菌过程中如果实施无菌检查,该检查应符合 ISO 11737-2 的规定。

8.9 按照 ISO 10993-17 应进行健康风险评估,识别并规定与灭菌过程相关的残留物范围。

8.10 如果干热过程也用于去热原,应对减少到指定水平的内毒素进行证实。并对用于去热原开发或确认的内毒素挑战水平的适用性进行证实。

注:要注意关于内毒素减少的国内或国际要求(见 A.8.10 及 A.9.4.4 附加指南)。

9 确认

9.1 概述

9.1.1 应规定确认程序,并执行安装鉴定、运行鉴定和性能鉴定。

9.1.2 用于测量和/或记录过程参数的设备应进行校准(见 4.3.3)。

9.2 安装鉴定

9.2.1 安装鉴定应证明灭菌系统已经按照说明进行了安装。

该证明应包括:

- a) 安装后设备符合说明;
- b) 符合供给/公用工程要求(见 6.2.5)。

9.2.2 另外,应对以下内容进行审核、批准并记录:

- a) 设备设计;
- b) 文件、图纸和说明书;
- c) 软件,若适用;
- d) 校准、定期检修和清洁程序。

9.3 运行鉴定

9.3.1 运行鉴定应该对所安装的灭菌系统包括控制和记录系统以及控制程序进行证明,并可以按照说明进行操作。

9.3.2 适用空载或负载来执行运行鉴定。运行鉴定应该包括:

- a) 证明过程参数(例如:温度、时间、气流和压力)在规定的范围内;
- b) 证明所编程的灭菌循环可以按照规定进行操作;
- c) 证明设备可以按照规定执行,例如报警、设定点控制器、安全装置、监控系统和门锁;
- d) 确定设定的控制数值和测量的过程参数之间的关系;
- e) 审查灭菌系统的操作流程文件。

9.4 性能鉴定

9.4.1 概述

9.4.1.1 执行性能鉴定时灭菌系统中应有灭菌装载物品。

除非已经证明与先前确认的产品、包装、装载方式或设备具有等效性外,在产品、包装、装载方式、设备或过程参数发生改变时,应进行性能鉴定。

9.4.1.2 性能鉴定要证明灭菌过程(若适用,也包括去热原过程)已经应用于产品。

9.4.1.3 用于性能鉴定的灭菌装载物品应能代表最具挑战的灭菌物品和常规使用的灭菌物品。

9.4.1.4 用于性能鉴定的产品应按照与常规处理相同的方式进行包装。

9.4.1.5 性能鉴定应至少包括产品的三次成功灭菌/去热原过程,并在规定的允差范围内,以证明过程的再现性。应对超出规定的允差范围的性能鉴定结果进行审查,并在开始新的灭菌之前确定纠正措施。

应连续执行3次的成功灭菌。去超出规定允差范围的结果与要进行确认过程的有效性无关,由于这些结果与灭菌/去热原过程性能无关,应对这些结果进行记录。

9.4.2 性能鉴定——物理

9.4.2.1 物理性能鉴定要证明灭菌/去热原过程可以在常规处理条件内重复进行。物理性能鉴定应包括:

- a) 证明设定控制值和灭菌装载物品内测量的过程参数之间的关系;
- b) 证明整个灭菌装载物品的温度均匀性;
- c) 识别灭菌装载物品中的状态与常规监控位置处的状态之间的关系;
- d) 证明不同装载方式的可接受性;
- e) 如果过程不通过灭菌装载物品温度的测量值来控制,在处理前应证明产品最低可接受的工作温度;
- f) 证明灭菌装载物品产品内部结构的可接受性;
- g) 证明构成灭菌装载物品模拟产品的适宜性,若使用;
- h) 证明灭菌、去热原或再灭菌后符合产品和包装说明,若适用。

9.4.2.2 如果使用化学指示物作为性能鉴定的一部分,则应符合 ISO 11140-1:2005 要求。

9.4.2.3 应规定温度传感器的数量和位置,并能够对整个灭菌装载物品中的温度进行测量。

9.4.2.4 应记录物理性能鉴定的结果(见 4.1.2)。

9.4.3 性能鉴定——微生物

9.4.3.1 除物理参数测量外,以生物负载为基础或通过微生物方法进行确认的干热灭菌,要执行微生物性能鉴定,来证明灭菌过程在常规处理条件范围内能够实现适当的微生物灭活。微生物性能鉴定应:

- a) 证明生物指示物或其他过程挑战装置及与生物负载关系的适合程度;
- b) 识别灭菌前产品的最大可接受生物负载水平;
- c) 识别物理参数与微生物杀灭率的对应关系;
- d) 证明在生物指示物或顽固生物负载隔离群的灭活,所对应的杀灭率比用于常规处理的杀灭率

要少；

- e) 证明已经达到整个灭菌装载物品所需要的杀灭率。

9.4.3.2 用于微生物性能鉴定的产品,应用与常规处理的相同方法进行包装。

9.4.3.3 应规定生物指示物或其他过程挑战装置的数量或位置(若使用)。所规定的位置应包括灭菌装载物品中最难实现灭菌的位置。

9.4.3.4 如生物指示物作为微生物性能鉴定的一部分来应用,则应符合 ISO 11138-4:2006 的第 5 章和 9.5 的要求。

9.4.3.5 应记录微生物性能鉴定结果(见 4.1.2)。

9.4.4 性能鉴定——去热原

9.4.4.1 对于去热原过程来说,性能鉴定应证明:在要处理物品的最慢加热位置实现所需要的内毒素灭活(见 8.10)而规定的过程参数。

9.4.4.2 对于去热原过程来说,应规定内毒素挑战装置的数量和位置。

9.5 附加灭菌系统

实施灭菌/去热原过程的灭菌系统与通过先前合格灭菌系统提供的灭菌/去热原过程相同,应通过以下方法中的其中一种执行性能鉴定:

- a) 与原有灭菌系统使用相同的方法;
- b) 使用简化的性能鉴定来证明在灭菌装载物品内达到了所需要的过程参数及微生物杀灭率所需要的水平(若适用)。要对简化的性能鉴定原理进行记录(见 4.1.2)。

9.6 确认的审核和批准

注:本活动的目的是执行对确认数据文件记录的审核,来确认灭菌过程的可接受性并对确认报告和过程说明进行批准。

9.6.1 应将安装鉴定,运行鉴定和性能鉴定期间收集或产生的信息用文件进行记录,并对其可接受性进行审核(见 4.1.2)。记录该审核结果。

9.6.2 应记录并批准确定的产品或产品族的过程参数及其允差范围的过程说明。过程说明应规定用于特别灭菌装载物品的灭菌/去热原过程标准。说明应包括:

- a) 装载到灭菌系统中的灭菌负载所需要的最低温度(除非通过负载温度来控制过程);
- b) 装载方式;
- c) 达到灭菌温度的时间;
- d) 暴露时间;
- e) 循环(气流);
- f) 如果 F_H 被用于:
 - 1) F_H 监控位置;
 - 2) 最小 F_H ;
 - 3) 灭菌装载物品内的可接受范围。

10 常规监测与控制

10.1 常规控制

10.1.1 应规定灭菌过程的常规监测程序。

10.1.2 应规定灭菌负载和负载配置。

- 10.1.3 灭菌过程应在过程规定的误差范围内使用。
- 10.1.4 应记录整个灭菌过程的过程参数。
- 10.1.5 应确定灭菌系统的额定负载。
- 10.1.6 应规定确保能够明确区分处理和未处理产品的体系。
- 10.1.7 若生物指示物或过程挑战装置用于常规监测,应符合 8.5 或 8.7 的要求(若适用)。
- 10.1.8 应规定生物指示物和过程挑战装置的数量和放置位置。

注:通常用于常规监测的生物指示物或过程挑战装置比用于确认的要少。

- 10.1.9 若化学指示物用于常规监测,应符合 ISO 11140-1:2005 的规定。

10.2 常规监测

- 10.2.1 灭菌过程的记录应至少包含以下内容:

- 日期;
- 灭菌系统的标识;
- 灭菌过程标识;
- 产品和负载配置;
- 操作员和签名;
- 若适用,产品进入灭菌器前的温度;
- 若适用,灭菌负载的升温和冷却的特征;
- 常规监测位置的温度;
- 暴露时间或传送带的速度;
- 若适用, F_H 值;
- 若适用,气流速度;
- 若适用,故障识别。

- 10.2.2 表 1 规定了在过程定义、运行鉴定和性能鉴定期间需评估的参数,以及应在日常工作期间进行监测的过程变量。

- 10.2.3 记录的保存应按 4.1.2 中的规定。

表 1 监测的过程变量

过程变量	确认	日常工作
程序逻辑验证(若适用)	是	否
负载标识	是	是
负载配置	是	是
进入灭菌器前的负载温度 ^a	是	是
灭菌器温度升温时间	是	是,若 F_H 用于放行
负载升温时间	是	否
气流设定(若适用)	是	是
气流(若适用)/(m/min)	是	是
风机转速(若适用)	是	否
传送带速度(若适用)	是	是
灭菌温度	是	是

表 1 (续)

过程变量	确认	日常工作
温度分布	是	否
暴露时间	是	是
灭菌压力(若适用)	是	是
灭菌器冷却时间	是	是,若 F_H 用于放行
负载冷却时间	是	否
灭菌器的累积 F_H 值(若适用)	是	是
负载的累积 F_H 值(若适用)	是	否
^a 除非过程是由负载温度或其他已经证实过的可替代的控制方式(例如,灭菌前的平衡时间,标准存储和/或制造条件)来控制的。		

10.3 过程监测位置

在灭菌系统中,灭菌过程应在具体指定的典型性的位置进行监测[见 9.4.2.1 c)]]。

11 灭菌/去热原的产品放行

11.1 灭菌/去热原产品放行,过程参数应符合过程说明。如果使用微生物/内毒素挑战的数据应可接受。

11.2 参数放行时,过程参数不仅要进行规定和控制,还应直接监测。

11.3 应保留符合规范的灭菌/去热原过程的记录(见 4.1.2)。

11.4 如不满足 11.1 的规定,产品应视为不合格,应执行文件控制程序(见 4.4)。

12 保持过程有效性

12.1 概述

应证明确保灭菌或去热原产品条件体系(见 7.4)的持续有效性。应包括产品生物负载的常规监测和/或监测清洗过程的有效性。

12.2 再校准

为保证用于控制和监测灭菌过程的仪器仪表的准确性和可靠性,应定期进行校准(见 4.3.3)。

12.3 设备维护

12.3.1 定期维护应按照程序文件进行计划和执行。应规定每个计划中的维护任务和执行的频率,并保留维护记录。

12.3.2 设备在所有规定的维护任务圆满完成之后或按照质量管理体系的风险管理方式来处理方可加工产品。

12.3.3 维护计划、维护规程和维护记录应由专人定期审核,并记录审核结果(见 4.1.2)。

12.4 再鉴定

12.4.1 为定义产品和专用设备进行的灭菌或去热原过程的再鉴定,应按规定时间定期进行,并规定再鉴定的范围。

12.4.2 应规定再鉴定程序并保留其记录(见 4.1.2)。

12.4.3 再鉴定数据应按指定的验收标准进行审查,并保留再鉴定数据的审查记录,如果不满足指定的验收标准,也应保留采取的审核和更正措施记录(见 4.4)。

12.5 变更评估

12.5.1 应评估可能影响到灭菌系统中的灭菌或去热原过程的变更。如果灭菌或去热原过程受到影响,应重复进行部分或全部的安装鉴定,运行鉴定或性能鉴定(见第 9 章)。应记录评估结果,包括做出决定的依据(见 4.1.2)。

12.5.2 灭菌或去热原产品的包装或产品发生任何变更时,应评估灭菌/去热原过程的效果。应记录评估结果,包括作出决定的依据。并根据变更的性质来决定是否进行过程定义(见第 8 章)或性能鉴定(见 9.4)。

附 录 A
(资料性附录)
标准的应用指南

A.1 范围

A.1.1 适用

无指南提供。

A.1.2 不适用

A.1.2.1 无指南提供。

A.1.2.2 无指南提供。

A.1.2.3 无指南提供。

A.1.2.4 已确定的文件化程序的有效执行对于医疗器械灭菌过程的开发、确认和常规控制是必须的。通常认为此类程序是质量管理体系的要素。通过标准化地参考医疗器械质量管理体系标准 ISO 13485,本标准识别并规定了质量管理体系的要素,这些要素对于灭菌过程的有效控制是必要的。本标准既不要求执行符合 ISO 13485 的完整的质量管理体系,也不要求第三方机构评估本标准规定的质量管理体系的要素。应当注意在某些国家和地区现存的医疗器械制造的质量管理体系及第三方机构对此类体系的评估的法规要求。

A.1.2.5 无指南提供。

A.2 规范性引用文件

规范性引用文件给出的要求是本标准的要求,但引用程度仅在于本标准引用部分;引用部分可能是整个标准或仅限于特定条款。

A.3 术语和定义

无指南提供。

A.4 质量管理体系要素

A.4.1 文件

A.4.1.1 无指南提供。

A.4.1.2 ISO 13485:2003 中 4.2.3 和 4.2.4 分别规定了文件和记录的控制要求。在 ISO 13485:2003 中,文件的要求涉及文件(包括规范和程序)和记录的产生、控制。

A.4.2 管理职责

A.4.2.1 ISO 13485:2003 中 5.5 规定了职责和权利方面的要求,人力资源方面的要求见条款 6.2。ISO 13485:2003 中,管理职责的要求涉及管理承诺,以顾客为关注焦点、质量方针、策划、职责、权利和

沟通,以及管理评审。

A.4.2.2 灭菌过程的开发,确认和常规控制可以包括许多独立的团体,每个独立的团体负责某些要素。本标准要求定义承担特定职责的团体,同时要求这些定义形成文件。权利和职责的定义要在团体的质量管理体系中形成文件。要求承担本标准规定要素职责的团体指派这些要素给有能力胜任的人员,这些人员的能力通过合适的培训与获得相应资格予以证明。

A.4.3 产品实现

注:ISO 13485 中,产品实现的要求涉及产品生命周期,包括顾客要求的确定、设计和开发、采购、生产控制和监测与测量设备的校准。

A.4.3.1 采购要求见 ISO 13485:2003 中 7.4。特别需要注意的是 ISO 13485:2003 中用于采购产品确认的条款 7.4.3 适用于来自组织之外的一切产品和服务。

A.4.3.2 在 ISO 13485:2003 中 7.5.3 规定了标识和可追溯性的要求。

A.4.3.3 在 ISO 13485:2003 中 7.6 规定了监视和测量装置的要求。

A.4.4 测量,分析和改进——不合格产品的控制

不合格品控制程序和纠正措施程序分别见 ISO 13485:2003 中 8.3 和 8.5.2。

在 ISO 13485:2003 中,测量,分析和改进的要求涉及过程监测,不合格品控制,数据分析和改进(包括纠正措施和预防措施)。

A.5 灭菌因子的特征描述

A.5.1 灭菌因子

无指南提供。

A.5.2 灭菌有效性

灭菌因子特性的目的是为了证明灭菌因子的有效性,评估灭菌因子对物料的灭菌效果,并确定人员安全及环境保护的要求。

干热的灭菌有效性在文献中有描述。

A.5.3 材料影响

通过暴露在高温下一段预定时间,干热对材料的影响包括:

- 物理变化:如软化、破裂、变形或形状改变;
- 化学变化:如分解、气体生成、无毒化合物的聚合或形成;
- 对成对部件造成损坏的膨胀率的差别;
- 对材料功能或产品性能的改变。

干热是见效相对较慢的灭菌因子,通常需要比其他灭菌方式更高的温度。但是,干热的其中一个明显特点是它可以穿透不同类型的材料,如油、凡士林油膏和蒸汽不能穿透的密封容器。

微生物破坏率受温度、灭菌期间加热介质的均匀性、加热介质对包装材料的渗透性、器具或液体到达加热介质的可达性以及产品相关生物负载的生理状态影响。

A.5.4 无指南提供。

A.6 过程和设备的特征描述

A.6.1 过程特征

医疗保健产品干热灭菌循环的开发必须考虑过程敏感性对装载器具、装载物品的初始温度和装载

单元比热的显著差异。表 A.1 中列出了影响医疗保健产品的干热灭菌的因子。

表 A.1 影响医疗保健产品干热灭菌的因素

变量	因子	注意事项
包装	密度 密封 多孔性 标签	热穿透 密封强度 无菌保持 过程中产品标签的保留
装置或元件	构成 复杂性	耐热性 设计 热降解 无菌性的维持 功能丧失
灭菌器	灭菌器装载密度 (例如:满载或部分装载灭菌器)	装载物品中热穿透率 灭菌后冷却率

尽管灭菌过程在明显低温时就可以进行并进行确认,但是规定干热灭菌过程温度不低于 160 ℃,去热原过程温度不低于 250 ℃。

根据所使用的设备不同,灭菌过程应规定不同的过程参数。

过程参数和允差:典型干热灭菌过程的高温限制了用于产品和包装材料。产品稳定性评估、构成材料、制造商数据或开发确认研究,决定了灭菌最高温度、暴露时间和所允许的重复灭菌次数。相反地,与其他灭菌过程相比,所使用材料对温度相对不灵敏,其过程参数允许更大偏差。

在过程开发或确认期间确定灭菌或去热原的最低温度。通过灭菌过程的控制能力和灭菌物品材料来确定过程参数的允差。玻璃和金属产品可以承受更高的温度,并允许更高温度和加热时间偏差。见 A.6.2 关于批次和连续式灭菌器的讨论。对于连续式干热灭菌器来说,通过输送机速度来确定此温度的时间。当输送机速度可调时,一旦设定维持速度的严格允差,应适当提供机械和控制系统功能。输送机速度的允差应包括在灭菌或去热原所要求的最小时间内。

在干热灭菌器中,时间通常为容易控制的参数。应确定适当的允差。如果 F_H 用于计算暴露时间,则必须控制温度变化范围。

在干热灭菌中使用的气态加热介质为低热容量。以下因素影响灭菌器中的温度分布:

- 装载物品(装载宜该与确认期间所使用的装载物品一致);
- 气流速率和分布(例如气流调节器);
- 风机转速;
- 加热器的运行;
- 对于连续式灭菌系统来说,临近区域的温度(或隧道入口和出口的大气温度)和通过隧道的输送机移动速率;
- 对于一个特殊循环来说,一般不能调整与灭菌系统相关的机械元件。确保这些元件(例如:风机、气流调节器和加热器)的性能。

如果产品调节对于确保灭菌过程的效果是必须的,则在确认期间必须考虑灭菌前对产品调节的要求。

参考测量点的位置和过程监控位置:在过程确认期间确定温度监控装置的位置。此位置必须是装

载物品内(或灭菌器)的最坏情况位置(最低温度和/或最慢加热区域)。应使用与本区域相关的便利位置,随后在确认期间确定。如果使用便利位置,要设定灭菌(或去热原)时间来确认接受所需要时间的最坏情况位置。

记录灭菌器温度而不是装载物品温度是很典型的方法。在连续系统中,不能对装载物品温度进行测量。对于常规生产循环来说,建议至少使用两个温度测量装置,这些装置可以同时放在所选择的位置。如果分开放置两个装置,应确定装置间所允许的差异。

如需要,宜在输送机表面或最接近输送机表面的位置对输送机速度进行监控。这样的监控可以检测驱动机构发生的任何问题。否则,要对驱动机构进行评估,且驱动机构确保代替位置可以代表输送机速度,应确定代替速度的位置(也就是传动轴旋转)。

如果要控制灭菌器中的压力,压力监控位置代表灭菌器泄漏的最坏情况位置。例如,如果灭菌器增压到可以维持无菌环境且无密封,则压力监控器要放置在外部环境的开口处。

当执行密封容器的干热灭菌时,有必要把外部压力增加到高于大气压力,来平衡由于液体膨胀和气体蒸汽压力造成的内部压力。

A.6.2 设备特性

A.6.2.1 设备说明

有两种类型的干热灭菌系统:批干热灭菌系统和连续干热灭菌系统(连续系统通常被称为“隧道”或“输送机”灭菌系统)。连续灭菌系统通常用于无菌灌装容器的灭菌或灭活。在这些情况下,不使用任何包装,且要在无菌环境对产品进行灭菌,输送到无菌区域(批干热灭菌系统也用于此功能)。

A.6.2.2 识别

无指南提供。

A.6.2.3 安全

宜有书面说明警告用户与设备使用相关的潜在危险。

灭菌器宜符合国家安全规定。

对于批灭菌系统来说,宜提供除灭菌器门关闭、密封和锁紧外系统不会意外运行的方法,如果对灭菌器进行加热或增压,灭菌系统宜有防止门解除密封的方法。除非标明一种故障状态,灭菌系统门只有在灭菌循环结束时才能解除密封、解除锁定并打开。

如果装载、卸载或维护操作需要进入到灭菌系统(可以是批灭菌系统,也可以是连续灭菌系统),要提供一个程序和装置,除工作人员来执行外,灭菌系统不能运行。

开发卸载程序用来防止损坏包装和防止热材料危害到工作人员。灭菌器装载物品要从灭菌器中移走,并在处理前进行进一步的冷却。该平衡发生在无气流和受约束气流区域。

A.6.2.4 手册和操作指南

宜提供能够进行灭菌系统安全和正确的安装、操作和例行维护的如下信息:

安装说明书宜包括:

- 外形尺寸和质量;
- 电源、电压、频率和功率类型;
- 空气流量和压力;
- 噪声;
- 冷却系统,如果适用。

安全和有效系统操作说明宜包括：

- 应用范围、装载物品类型以及包装种类；
- 灭菌器容量；
- 可用灭菌循环；
- 控制和指示装置；
- 安全装置；
- 排放系统，若适用；
- 安全说明；
- 故障处理。

维护和修理手册和说明宜包括：

- 维护操作步骤；
- 建议的维护间隔、时间表或计划表；
- 电器示意图和电路；
- 液压平面图和电路；
- 备件清单。

提供对于操作和维持设备控制系统所必须的流程控制逻辑和/或软件文件，并具有确认证明。

可以通过独立的单位或软件生产商来执行此确认，并符合 GB/T 19001—2008 的相关要求。

A.6.2.5 公用工程

A.6.2.5.1 所设计的灭菌系统与无液态水的空气或其他加热介质气体一起运行，空气或其他加热介质气体无液态水、过滤到 $5\ \mu\text{m}$ 且空气含有不超过 $0.5\ \text{mg}/\text{m}^3$ 的油。如果灭菌器需要无菌环境，则加热介质宜通过除菌过滤器。

对于密封产品，不必对进入到灭菌器的空气进行除菌过滤。在高热量条件下，均能穿透包装，在正常条件下不会出现微生物渗透。

A.6.2.5.2 灭菌系统的采购说明应该包括在安装现场适用的电源要求。制造商检测并规定所需要的电压。所设计的灭菌系统通过电源运行，可以同时把所有极点从主电源隔离，并单独熔合每一个极点。电气装置安装应该符合适用于地区、国家或地方的法规。

A.6.2.6 部件

在灭菌系统中使用的材料应能够承受高温，且不会导致加热介质质量的劣化或不会释放对健康有害的有毒物质。对温度高于 $70\ ^\circ\text{C}$ 的管路系统和工作人员接触到的其他表面进行保温。要有温度或其他检测探头插入的连接点，可以对温度分布和产品热穿透进行检测。部件（如高效过滤器或其他过滤器）放置位置必须方便更换，且灭菌系统安装要便于检修。

A.6.2.7 附件

A.6.2.7.1 所设计的托盘、架子、车子及输送机（若适用）宜确保所有产品能够与加热介质均匀接触，并确保不会损坏产品和包装，不会危害到产品的无菌性。他们要保证产品安全，并预防由于气流或输送机的移动而导致产品移动。

A.6.2.7.2 热排放气体应安全排放。

A.6.2.7.3 过滤器（若使用）要适合于预期用途。定期对过滤器进行检测或更换。如果使用高效过滤器和指定的任何冷却系统，则至少每 6 个月进行一次检测和确认，并根据相关标准对其进行控制。

A.6.2.7.4 无指南提供。

A.6.2.8 控制和记录系统

A.6.2.8.1 通过一个具有一个或多个预设灭菌循环的自动程序来控制灭菌循环。记录系统对贯穿整个灭菌循环的特定流程参数进行永久、清晰记录,记录温度和时间变化速率、传输机速度和暴露时间。

A.6.2.8.2 无指南提供。

A.6.2.8.3 无指南提供。

A.6.2.8.4 通过特殊钥匙、代码、工具或其他管理和用户访问权限来限制控制程序的选择和变更。

A.6.2.8.5 宜对监控和控制仪表进行确认。测量设备宜符合 ISO 10012 测量管理系统的一部分。

以下所建议的仪表功能已经很充分,但可能会根据灭菌设备的测量流程和功能的要求而改变。

温度控制装置宜:

——精度为量程的 $\pm 1\%$;

注:精度对于证明是否符合说明已经足够了。

——灭菌温度精度 $\pm 0.5\text{ }^{\circ}\text{C}$;

——在没有拆卸仪表的情况下,可以通过钥匙、代码或工具在现场进行调整。

压力控制装置(若使用)量程 $0\text{ kPa}\sim 300\text{ kPa}$ (3 bar)精度为量程的 $\pm 1.6\%$,且在没有拆卸仪表的情况下,可以通过钥匙、代码或工具在现场进行调整。

时间控制精度: $>5\text{ min}$,精度为 $\pm 1\%$; $\leq 5\text{ min}$,精度为 $\pm 2.5\%$ 。

如果可能,通过使用适当的校正系数对系统错误进行量化和纠正。

A.6.2.8.6 无指南提供。

A.6.2.8.7 无指南提供。

A.6.2.9 控制系统

A.6.2.9.1 灭菌系统生产商通常负责所提供软件的质量。由于专利的原因,灭菌系统生产商可能不会公开软件源列表。在这种情况下,生产商应该提供客户一份确认声明,其中包括指示的点、执行确认的标准。也要对控制的电动机械逻辑或其他方法进行确认。

A.6.2.9.2 灭菌器用户负责证实变更的所有确认。

A.7 产品定义

A.7.1 总则

产品定义应包含要进行灭菌医疗器械的基本信息。产品定义包含医疗器械本身、无菌屏障系统和在无菌屏障系统中的所有附件、说明或其他内容。也包括医疗器械的预期功能性描述及生产和灭菌过程,以及产品为新设计还是现有产品系列中的一部分的评估。以下内容要作为产品定义的一部分:

- 医疗器械的物理描述(构成和配置);
- 医疗器械的预期用途;
- 医疗器械是单独使用还是多用;
- 影响灭菌过程选择的设计特性;
- 影响微生物质量的原材料/生产条件;
- 与产品的灭菌过程和灭菌说明兼容;
- 所要求的无菌保证水平(SAL);
- 包装;
- 灭菌装载方式;
- 以上所有文件。

A.7.2 产品安全和性能

A.7.2.1 无指南提供。

A.7.2.2 在医疗器械的设计期间,要注意产品性能、设计公差、产品构成和配置以及包装材料,确保灭菌介质全部传递到产品的各个部分。产品的设计确保暴露在灭菌条件下不会危害到产品的功能性和安全性。

A.7.3 包装考虑事项

A.7.3.1 干热灭菌的包装材料宜:

- 能够承受高温;
- 允许容易的热穿透;
- 为了保证产品的保质期,灭菌后要对微生物隔离;
- 抗撕裂和穿刺;
- 可以充分密封;
- 无毒,不会快速被染色且没有线头。

A.7.3.2 在干热灭菌温度下不能使用可能会熔化或燃烧的包装材料,会对灭菌器和产品造成损害,且可能造成火灾。

保健设施:推荐使用小型的包装或容器,可以尽可能低的减小灭菌器中对空气流量和分布的潜在负作用。

A.7.3.3 已灭菌医疗器械包装的主要功能:允许包装物品的灭菌,在打开包装前保持包装物品的无菌性并在没有污染的情况下移动物品。

A.7.3.4 无指南提供。

A.7.3.5 无指南提供。

A.7.4 微生物性质

当要开发一个干热灭菌循环时,宜注意产品内微生物的残留、生产期间与污染液体接触的产品以及可以促进微生物生长的材料的使用。热处理芽孢的恢复也会随处理和培养之间的时间以及培养条件而变化。因此,要对这些条件进行控制并用文件进行记录。

医疗设施:为确保微生物质量,用过的、可重复使用的医疗器械以及符合医疗器械生产商说明的可重复使用医疗器械清洁流程的确认和控制必需有严格的收集和处理流程。更多详细信息,请参考 ISO 17664 和 ISO 15883-1。在 ISO 17664 出版发行前所使用的仪表,要遵循医疗器械清洁、净化和灭菌的相关指南。另外,要特别注意在医疗器械上使用润滑剂,因为润滑剂可能会增加产品的微生物污染,且会增大无菌穿透的难度。

A.7.4.1 无指南提供。

A.7.4.2 无指南提供。

A.7.5 产品族

产品按所选的灭菌循环、确认方法和干热灭菌常规控制分为不同族。所属产品族取决于产品生物负载、产品及其包装复杂程度、灭菌产品的配置和灭菌装载的密度。一般的方法是将各产品及包装按其相同点进行分类,再评估特定种类在何种情况下的灭菌难度最大。主要产品、相应的产品或模拟产品就可以代表一个产品族。把产品归类的研究或原理应编成文件。

如果对主要产品做的评估表明产品族中的一个比任何其他灭菌难度都大,它就可以代表产品族。有时一个族中的主要产品可以是几种产品,那么这几种产品的任意一种都可作为该族的主要产品。

如果评估表明产品族中各产品类似,那么产品族可以用一组产品代表。等值产品可以任意选择或按既定计划包括类似的产品族进行选择。选择产品族代表时应考虑产品的产量和可用性。

负责灭菌操作的人员应参与产品族定期审核,从而评估任何改动对产品或灭菌过程的影响。这些评估结果和审核过程都必须予以记录。

定期进行正式审核,确保产品族和产品族代表的有效性。

医疗保健产品:医疗保健产品通常把几种产品进行组合。这种组合的产品族需加以定义。通常情况下,属于医疗器械产品族的产品是最难灭菌的。

A.7.6 生物学安全评价

无指南提供。

A.8 过程定义

A.8.1 建立灭菌过程:进行过程定义是对干热灭菌过程的过程参数进行定义,特定产品达到无菌要求的同时不影响产品性能。因此,过程定义至少包括两个部分的工作:其一旨在评估产品及包装过程变量备选值变化范围的效果,其二旨在定义过程参数,确保产品达到无菌要求。

A.8.2 过程参数:灭菌循环时间和温度的选择取决于产品的配置和产品及包装的耐高温能力和总热量输入。干热灭菌过程将开发最窄的温度实际范围。如果生产灭菌器的过程参数一样,可对实验灭菌器进行过程发展研究。

A.8.3 无菌保证水平:无指南提供。

A.8.4 生物负载:生物负载指南见附录 E。

A.8.5 生物指示剂:见附录 C、附录 D、附录 E。

A.8.6 化学指示剂:无指南提供。

A.8.7 过程挑战装置:通常过程挑战装置包括数量已知的枯草杆菌,或对干热抵抗力与芽孢杆菌相同或更强的另一种微生物。过程挑战装置有几种,包括但不限于以下种类:

——接种产品:直接或间接接种数量和抗力已知的芽孢产品。直接接种是在产品上滴液体悬浮液。间接接种是在产品上或产品内及包装内放置接种载体。

注:因为产品对芽孢的吸收程度、表面现象和其他环境因素不同,产品的直接接种会导致培养体的抗力变化。因此,确保接种模拟产品的抗力和自然产品合理相关的确认很重要。接种恢复也必须确认。详细信息,请参考 Gillis 和 Schmidt^[21], West^[32] 和 ISO 11737-1。

——接种模拟产品:模拟产品包括设备的各部分或产品族里最难灭菌的、代表所有产品的部件组合。模拟产品直接或间接接种。

——接种载体:用纸条、盘或其他培养基载体接种数量和抗力已知的芽孢。将接种的载体用于灭菌周期的开发,使接种载体的抗力与接种产品的抗力、模拟产品和自然产品相关联。

——自然产品:生物负载自然产生的产品可用于循环发展绝对生物负载法的微生物挑战系统。使用自然产品,决定灭菌前生物负载的数量、分布和抵抗力,生物负载监控程序宜符合 ISO 11737-1 的规定。

如果模拟产品对灭菌过程的挑战等于或大于产品族其他产品,那么它就可以代表该产品族。模拟产品不用与临床,只用于灭菌循环发展、确认和常规产品灭菌。模拟产品可以是以下产品中的一种:

——就材质、大小、复杂性和包装而言,它和实际产品类似,处理过程也类似(例如,材料用于整个生产过程使用的植入物);

——产品族中产品部件组合,不会联合使用[例如,包含多种过滤器、夹具和活塞(组成产品族中其他产品的部件)的管道组合];

——热传递特性类似。

A.8.8 无菌检测:无指南提供。

A.8.9 风险评估:无指南提供。

A.8.10 去热原:干热(对流、传导或热辐射)导致的热破坏是破坏生物源发热材料最常见、最有效的方法。干热去热原适用于玻璃器具、金属设备器材、耐热化学物、蜡类和油等抗热材料处理。

参考文件和概述所述,去热原的标准方法是在 250 °C 以上灭菌超过 30 min (Sweet and Huxsoll^[30])。超过 180 °C 灭菌不少于 3 h,可有效破坏生物内毒素。干热灭菌温度更低(也就是温度小于等于 175 °C),不足以破坏 2 个对数热原(Akers, et al.,^[17]; Ludwig and Avis^[24])。如在 170 °C 时,内毒素要减少 3 个或 5 个对数,处理时间需大于 1 000 min。

确认要求内毒素减少 3 个对数。一种或多种灭菌物品要经 1 000 USP 国际单位(IU)处理。积极控制(不是热破坏灭菌)灭菌的挑战物品要测量内毒素。内毒素试验是内毒素检测试剂试验。

IU 减少到更低水平,通过对灭菌前物品内毒素的常规控制的程序,确保其不超过确认水平。

进行去热原循环确认时,应考虑内毒素的特性。内毒素破坏比率不同。没有经过过滤器过滤的商用内毒素(也就是乳糖、聚乙二醇)对于热灭菌抗力是最强的,因此被认为是最坏情况挑战(Ludwig and Avis^[25])。内毒素的破坏不遵循均匀芽孢悬浮液灭菌研究所示的对数减少规律。(E.coli, S.typhosa, Serratiamarcescens, and Pseudomonasaeruginosa 内毒素的灭活动力学表明是非线性的二级过程(Tsuji and Harrison^[31])。确保物品灭菌后内毒素可靠恢复对内毒素灭菌或去除研究(Avis, et al.^[18]; Ludwig and Avis^[24])是至关重要的。

去热原应保证烤箱中的物品在规定温度下暴露时间不少于设定值。

A.9 确认

A.9.1 概述

进行确认程序,评估灭菌可靠性或去热原过程(“灭菌”包括去热原)。因此,确认方案宜详细描述测试项目、测试时间和测试方法。方案的主要部分是解释结果。只有在确认前确定并制定了判断灭菌过程的要求,才有可能达到确认目的。符合质量体系(如 ISO 13485)可确保确认明确客观。

仔细关注整个灭菌周期的物理参数和灭菌循环发展时设定值相符合。调节(加热)阶段使装载物品的杀灭率显著。

确认数据分析显示既定灭菌系统的特定灭菌循环会或不会使特定装载物品无菌。因此,确认不仅和灭菌系统有关,还和装载及其配置有关。

装载的均匀性以及装载类型决定了所需温度传感器的个数。混合装载要求增加所用传感器的数量。监控传感器附近至少应放置一个传感器。可能还需要额外的传感器。

进行确认前确定了验收标准,才能对确认结果进行解释。确认要求,确认结果与质量体系或原理对照,确定冲突。如果灭菌过程不在设定范围内,需要有经验的专家解释确认结果并找到导致不符合的问题所在。

确认按照已确认装载的生产运行的测量阶段进行。按计划,确认阶段中断,不会阻碍连续鉴定循环的过程再现性展示。因此,再进行确认循环,宜按照对失败确认循环的调查纠正进行。如果某确认循环因为确认系统外围的未预见故障不合格,那么不能进行新的确认。外围故障包括外监测设备断电、失灵或故障。如果故障原因确实与灭菌过程或设备的控制及性能无关,外围故障记录为不合格,而不是确认测试失败。通常,如果灭菌循环不合格,只要重新安排就可以了。

安装鉴定、运行鉴定、性能鉴定是设计控制过程的组成部分,按照批准的方案进行。

确认结果的可靠度取决于所进行灭菌过程的精确性和再现性。和确认一起进行校验应确保用于确认计量器具以及实现、感应、记录或控制特定过程参数设备的准确性、精密性和灵敏性。确认校验的说

明应包括检测值和精确度、精密度允许误差范围。确认程序包括解决校验期外条款。校验标准按照相关标准。

A.9.1.1 无指南提供。

A.9.1.2 无指南提供。

A.9.2 安装鉴定

安装鉴定方案宜包括确保灭菌系统及其公用工程符合要求,灭菌器安全并适合使用的步骤。

安装鉴定完成后,应准备竣工图,因为实际安装可能和设计或安装图不一致。

A.9.2.1 无指南提供。

A.9.2.2 无指南提供。

A.9.3 运行鉴定

A.9.3.1 运行鉴定方案包括灭菌系统空载进行要求的灭菌程序。装载产品用的车、盘、架都应在灭菌器内。运行鉴定表明所提供灭菌设备和辅助元件安装符合要求。

A.9.3.2 温度传感器应分布在整个装载,分布位置包括:

- 预期的热区(如加热介质入口);
- 预期的冷区(例如近门区或远离加热介质入口的位置);
- 固定温度传感器附近区域;
- 装载的顶部、几何中心、底部应均匀分布。

小装量灭菌器(容积小于 0.28 m^3 ,至少需要 3 个温度传感器,或每 0.028 m^3 一个。容积大于等于 0.28 m^3 至少需要 10 个温度传感器。传感器的数量取决于温度范围和具体要求。灭菌器温度范围越小,所需传感器越少。用最长的暴露时间监控整个灭菌循环的温度。

连续(隧道)灭菌系统,必须监测传送带的温度。传感器固定在带上,包括产品区的边缘和中心区。如果灭菌系统设成不同的温度区,必需监测每个区的温度。监测区域应在装载产品上面。如果温度传感器循环使用(这些区域温度不是同时测量的),需要参考点比较不同区域的温度。如果灭菌器没有分区,应测量加热(入口)区、灭菌区和冷却(出口)区的温度。传感器放置区域应包括装载产品上面及横向区域,还有控制探头附近的区域。至少监测 10 个点的温度。更大的灭菌器,每 2.8 m^3 至少 5 个温度传感器。应在平衡操作条件下,最大暴露时间内测量温度。进行热分布前,灭菌系统必需达到稳定操作温度。

如果要求灭菌器或隧道箱加压,温度测量要在加热气体介质可能泄漏的地方。隧道箱里,泄漏的地方主要是进出口。

确认过程需测量的过程参数还包括:

- 加热介质流速和均匀性;
- 电加热棒的功率;
- 传送带速度。

A.9.4 性能鉴定

A.9.4.1 概述

A.9.4.1.1 性能鉴定显示设备按既定标准运行,生产的产品满足要求。性能鉴定宜在对产品灭菌的设备进行。性能鉴定包括物理鉴定和微生物鉴定。

要鉴定的重要变化包括:

- 包装;

- 产品设计；
- 灭菌负载配置或密度；
- 灭菌设备；
- 灭菌过程。

确定灭菌过程所有阶段这些变化的效果。

A.9.4.1.2 性能鉴定用于证明灭菌过程整个装载在特定范围内是否达到特定物理条件。

A.9.4.1.3 评估不同装载物 and 不同装载量,确定特定灭菌循环可灭菌产品范围、包装类型和密度的可接受范围。

A.9.4.1.4 参考 A.9.4.1.3。

A.9.4.1.5 无指南提供。

A.9.4.1.6 无指南提供。

A.9.4.2 性能鉴定——物理

A.9.4.2.1 灭菌装载的温度曲线由每一种典型的装载形态决定。运行鉴定时空载灭菌器所需温度传感器的数量足够表明装载的属性。产品放入灭菌器前要小于等于限定的最小温度(见 9.4.1),除非灭菌过程是装载温度控制的。温度传感器应分布在整个装载区,并关注可能的冷热区或冷热点。物理性能鉴定时要同时进行内(渗透)外(分布)温度监测。出现空载灭菌器灭菌未预见的问题时,宜建议使用两倍的温度传感器数量。

产品在灭菌(过程参数在上限)后符合安全、质量和性能要求。

A.9.4.2.2 无指南提供。

A.9.4.2.3 标称过程参数下至少进行 3 次灭菌循环表明生产循环的再现性,每次循环都满载。应至少要进行一个最小装量灭菌循环,确认最小装量和最大装量的灭菌参数是一致的。如果装载产品混合,应进行足够多的灭菌循环,确保混合产品的过程参数一致。

A.9.4.2.4 无指南提供。

A.9.4.3 性能鉴定——微生物

A.9.4.3.1 微生物鉴定宜至少包括三次部分循环,各循环可重复灭菌,灭菌器内或隧道箱内最难灭菌产品满载灭菌均匀。这些灭菌循环的杀菌率低于生产过程,可通过减少暴露时间、降低温度,或两者同时降低来达到。

微生物确认的类型(见 8.3 和 8.4)决定了生物指示物或过程挑战装置的类型。如果在常规生产中要使用其他或不同的生物指示物,也要对其进行微生物鉴定。

A.9.4.3.2 无指南提供。

A.9.4.3.3 根据物理性能鉴定所得数据,生物指示物或其他过程挑战装置要放在装载内。

温度范围和要求说明决定了生物指示物数量或过程挑战装置位置。灭菌器温度范围越小,所需生物指示物或过程挑战装置位置就越少。小型批灭菌器(容积小于等于 0.28 m^3),至少要使用 10 个生物指示物或 10 个过程挑战装置位置。大型批灭菌器(容积大于 0.28 m^3),至少要使用 20 个。每个温度传感器都要放在生物指示物或过程挑战装置附近。

连续(隧道)灭菌系统传送带上的杀灭率必须确定。生物指示物或其他过程挑战装置应放在传送带上面的产品里,包括产品周边区域和中心区域。另外,每个循环的开始、中途和最后都要有生物指示物或过程挑战装置。生物指示物或其他过程挑战装置宜放在最难灭菌、通常也是最大的产品里。隧道柜每个循环(共 3 个)的平衡阶段,柜内至少要放置 10 个生物指示物或过程挑战装置。这 3 次循环要分 3 天进行,循环间隧道关闭。进行微生物鉴定前,持续灭菌系统要达到操作温度。暴露时间内要进行微生物监测,通过调节传送带速度获得。每个温度传感器都要放在生物指示物或过程挑战装置附近。灭

菌系统的整个灭菌过程持续监测装载温度是不实际的,但至少要在灭菌循环开始、中途及最后监测装载温度。

A.9.4.3.4 无指南提供。

A.9.4.3.5 无指南提供。

A.9.4.4 性能鉴定——去热原

去热原过程的确认,要使用标准的内毒素挑战代替生物指示物或过程挑战装置。内毒素挑战的数量和放置遵循 A.9.3.3 对生物指示物或过程挑战装置指南。标准内毒素挑战减少 3 个对数单位,提供一个方案将热原水平控制在确认范围内,使对数减少到更低水平。

A.9.4.4.1 无指南提供。

A.9.4.4.2 无指南提供。

A.9.5 其他灭菌系统

候选灭菌过程设备里进行的灭菌过程所得数据与在现有设备中进行的相同灭菌过程所得数据比较,可确定特定灭菌过程等值过程。该比较包括对设备最难灭菌的装载是否符合说明的评估。说明是现有设备灭菌过程性能鉴定中确认过的说明。候选灭菌过程设备和现有设备比较,判断它们的不同之处。审核所有候选设备的安装鉴定和运行鉴定,确保设备可用于灭菌过程。

等值体的评估分三个阶段,包括设计工程评估(阶段 1)、过程分析评估(阶段 2)、微生物评估(阶段 3)。

阶段 1:设计工程评估包括候选灭菌过程系统与现有确认灭菌过程的设备比较。包括以下因素:

- 灭菌器容积;
- 可用容积;
- 灭菌器单位容积的热量;
- 灭菌器循环系统的容量;
- 灭菌器的平衡时间;
- 温度均匀性;
- 总循环时间;
- 传送速度(若适用)。

评估的结果是决定第 2、第 3 阶段性能测试范围的基础。如果评估表明设备不是相似的,仍可以在第 2、第 3 阶段结果基础上建立过程等值。通常,候选设备和现有设备的相似性越大,灭菌阶段进行的测试就越少。

阶段 2:第 2 阶段(建立等值体)分析了候选设备与确认相关过程数据。这些数据当作特定灭菌过程的规定范围。规定范围是在现有设备灭菌过程的初始确认中建立的。规格、验收标准和装载配置都要和初始过程确认一致。评估测试数据集中趋势及其可变度的统计方法可用于该评估。

该评估是比较每台候选灭菌器装载图,用的是现有过程参数。进行评估前,要确定重要的过程参数。这些参数包括整个循环装载温度的分布和控制,产品的加热、冷却次数。

灭菌器运行过程的比较表示这些过程都可以达到现有过程规定格范围和其他验收准则。如果数据分析符合验收准则,应进行简化的微生物性能鉴定来确认候选灭菌器。产生的数据宜分析并制成表格,以便日后过程等值体判定。

如果过程分析和评估不符合验收准则,(即使其他阶段的结果可能相同,)证明过程等值体是不可能的。

阶段 3:过程等值体分析的第 3 阶段是微生物评估的性能。此评估包括可能影响灭菌过程杀灭率的任何因素。

应进行评估的因素包括灭菌位置或生产位置的改变,这些改变可能影响待灭菌产品的生物负载水

平。生产设备和灭菌位置离的越远,生物负载水平就越高,尤其是产品支持微生物生长的情况。即使产品不支持微生物生长,生产环境的不同也会导致生产产品的生物负载水平比之前确认的更高。

结果评估:微生物评估的结果,连同第 1、第 2 阶段的结果,决定是否要进行微生物性能鉴定(见表 A.2)。如果设计工程评估(阶段 1)、过程分析评价(阶段 2)、微生物评估(阶段 3)的结论都是等效的,那么就不必进行微生物性能鉴定。

表 A.2 结果评估

阶段 1:设计工程评估	阶段 2:过程分析和评估	阶段 3:微生物评估	微生物性能鉴定的最少次数
符合	符合	符合	无
符合	符合	符合	1
符合	符合	不符合	1
不符合	符合	不符合	1
不符合	不符合	符合或不符合	3

如果阶段 2 和阶段 1 或阶段 3 结论都表明灭菌过程是等效的,或阶段 2 结论表明过程是等效的,那么至少要进行一次微生物性能鉴定(见表格 A.2)。微生物性能鉴定要足以表明可以获得灭菌过程的无菌保证值,即使设备或微生物评估不等效。

阶段 2 的结论是过程不是等效的,那么过程就是“不等效的”,在使用候选设备前应按照相关标准要求进行全面确认。阶段 1 或阶段 3 的结果不能改变阶段 2 的这个结论。

要进行一次或多次微生物性能鉴定,现有过程确认得到的循环类型、规格范围、杀灭率要求,应用于评估候选设备的性能。微生物性能鉴定进行前,需对规格范围、杀灭率要求和验收准则进行确定。

等效的维护:已知过程等效程序应该规定设备必须满足的要求,产生可重复性能特点。分析宜规定操作参数的验收范围和可变量,使设备每年都等效。文件记录根据分析结果所作的决策,分析结果可判定候选设备是否与待决定分析结果等效。文件至少宜包括以下内容:

- 候选设备的完整说明,全面描述设备、操作说明和范围、参考或提供适用的操作规程、校验步骤和维修计划;
- 设备灭菌能否达到预期效果的证据或评估,包括参考现有运行鉴定;
- 候选过程设备和现有已确认过程的设备的比较结果,比较明确表示所有主要系统和重要参数要进行评估,包括统计分析(若使用);
- 候选设备处理的产品条件证明或评估,表明和现有设备是等效的;
- 可能影响灭菌过程杀灭率的其他因素的评估结果;
- 记录的结果:候选设备与现有确认研究中达到规定 SAL 的设备是等效的,包括或引用补充现有确认的其他测试和经现有确认循环产品确认的进一步测试结果;
- 按组织内常规改变控制要求,要经灭菌专家和其他人员的批准;
- 适用灭菌器操作步骤、批准使用对产品进行常规处理的候选设备的说明列表。

A.9.6 确认的审核和批准

A.9.6.1 通过批准原始方案的相同参数来批准确认报告。

A.9.6.2 确认程序完成时,要把检测结果编辑到确认报告中。确认报告宜该包括或参考以下内容:

- 灭菌物品的详细信息(包括包装和灭菌器中的装载方式);
- 灭菌器说明;
- 安装鉴定/运行鉴定数据;

- 所有性能鉴定运行的物理和生物记录；
- 在性能鉴定期间内所有表、记录仪等都在校验期内的标示；
- 将来审查和再确认规定；
- 确认方案；
- 文件记录所使用的流程；
- 文件记录的操作流程，包括流程控制限值；
- 维护和校验流程；
- 如果出现生物或设备故障，要采取纠正措施。

A.10 常规监测和控制

A.10.1 常规控制

A.10.1.1 在开发和取证阶段，这个过程可视为是能够成立的、可重复的。

评估中的控制变量都是在过程确认文件中提到并确定的。书面规程来自于常规过程的执行与控制的确认数据。在按照存档的规程，在常规灭菌器使用时读取和监控关键控制变量（材料、负载、运行参数等），来确认过程控制及其适用性。

温控器、控制程序（如适用）、灭菌器温度探头和负载温度分布的关系是确定的，以确认灭菌器内所有位置的物品在所需的时间内达到灭菌温度。

计时器应设定为灭菌器最后一个到达最低点的位置的暴露时间。当需要手动计时，温度文档编制的时间间隔应适当以暴露时间的长短为基础。

应对到达设定点（升温时间）所需的时间进行审查，并记录过程控制的每个循环并确保产品的妥善维护。

灭菌器装备的气流设定装置应当有文件记录并遵守规范。灭菌器所装备的压力读取装置也应当审查并记录灭菌器每次运行的读数。

对于连续的系统，应核实传送带的速度，并记录每次灭菌运行。

A.10.1.2 在鉴定阶段应根据已定的负载结构核实负载配置。新的负载规格，可通过确认研究在最小和最大负载区间的温度分布来确定。如果最小和最大载荷的效果相同，可视为介于二者之间的规格都合格。

A.10.1.3 不提供指导。

A.10.1.4 自动化控制系统生成灭菌过程的事件记录。此记录作为已存档的程序和可接受的特殊的确认过程。手工系统的记录使用预定的文件记录格式。记录灭菌器的负载和配置、运行日期和时间的识别、温度、气流及压力读数（如适用）等周期事件。从周期循环或远程监控装置采集信息。

A.10.1.5 不提供指南。

A.10.1.6 不提供指南。

A.10.1.7 不提供指南。

A.10.1.8 不提供指南。

A.10.1.9 不提供指南。

A.10.2 常规监测

不提供指南。

A.10.3 过程监测位置

生物指示物放置在产品负载最难灭菌的位置。相应地，也可使用合适的过程挑战装置。灭菌器内

放置指示物的位置应在最短的时间内完成生物指示物或过程挑战装置温度测试。

如果参数发布已经确定,则不需要进行生物指示物或过程挑战装置的微生物监测和产品灭菌后微生物测试。

A.11 灭菌/去热原的产品放行

A.11.1 如果过程变量超出了规定的界值,则产品不宜放行。产品应按照不合格产品的程序评估。关于产品性能的处理决定宜有文档记录。

对产品和包装的重新消毒和干热灭菌过程中重复暴露对产品性能的影响进行适当的确认测试。如果产品的初次暴露因为超出干热灭菌过程的规范而再次进行灭菌的,应对初次灭菌过程或引用的灭菌文件及批处理文件进行记录。

A.11.2 如果能够有效的重复证明干热灭菌循环在规定的界值内运行,则确定过程参数在规定的范围内可以可靠的循环。参数发布足以证明灭菌器基于直接测试的产品灭菌和物理参数的合理性。同样也需要参数发布的其他样本或指标的测试。

如果用生物指示物或其他过程挑战装置来监测状态解除时的灭菌周期,应评估灭菌过程物理参数和指标测试结果的记录,以证明干热灭菌过程的有效性。生物指示物的选择、应用和解释的标准参见 ISO 14161。

A.11.3 不提供指南。

A.11.4 物理参数不符合或生物指示物和其他过程挑战装置不符合规定要求,导致的灭菌负载被隔离,应调查不合格的原因,并书写调查报告。

A.12 过程有效性保持

A.12.1 概述

此活动的目的是识别和实施定期检查和试验的必要性,以确保指定的灭菌过程在常规过程处理中是可重复的。

为确保灭菌过程在要求的 SAL 范围内,需评估产品和产品包装的改变、灭菌过程和设备的改变。建议使用综合的产品和流程变更控制系统。任何可能导致灭菌负载失活的改变,都必须进行评审。

对于医疗保健产品,处理后可重复使用的医疗器械,清洗过程的有效性应进行定期审查,以确认该过程的有效性,并适当减少重新消毒后的医疗器械的生物负载。净化医疗器械在进行重新消毒之前应目视检查其洁净度。医疗器械洁净度不达标不能进行重新消毒。

A.12.2 再校准

控制和监测设备的校准方案必须要有存档证明,以确保灭菌过程在要求的 SAL 范围内并一直保持性能特点。

必须存档校准和校准频率的流程。所有不属于校准系统部分的仪器仪表都必须明确标记以表明其不需要校准。

校准的频率宜根据制造商的建议,仪表操作的经验,产品放行和风险评估时冗余或次要仪器仪表的使用等制定。

仪器和仪表发现没有校准时,宜鉴定并记录书面报告,根据有关的管理和品质保证方案评估上次校准后这段时间内产品无菌处理失误造成的影响。

执行定期校准方案来评估报告数据、校准频率,对技术人员培训的合理性和系统与质量保证方案的符合性。

A.12.3 设备维护

A.12.3.1 设备的定期维护是系统的重要组成部分,也包含在 SOP 中。这个流程应记录关键设备部件审查的时间表,使用该设备制造商的说明和历史信息。创建设备记录,按时间顺序记录所有定期维护和故障维修事件。通常需要定期维护的设备部件包括(但不限于):

- 门垫圈;
- 加热元件;
- 轴密封件;
- 循环风机;
- 控制设备;
- 空气过滤器;
- 移动带(产品转移);
- 电机;
- 报警;
- 绝缘。

A.12.3.2 灭菌设备不恰当的保养可能导致灭菌周期产生的过程参数记录不准确。如果这些数据是用于解除状态,则可能导致放行的负载没有充分灭菌。

A.12.3.3 维修记录的审查宜侧重于查明:

- 部件故障的趋势;
- 是否需要变更维护计划;
- 是否进行若干维护程序的突发变更;
- 是否需要维修人员进行额外的保养;
- 所采取的行动的有效性。

A.12.4 再鉴定

执行再鉴定是为了确定意外的过程改变不影响灭菌过程的有效性。

确认数据,后续再确定数据和常规处理的数据应至少每年审查一次,以确保不会发生意外的过程改变并表明原来的确认研究仍然有效。宜记录审查规程和审查结果。

如果灭菌系统(硬件或软件)、过程、产品或包装上发生可能影响灭菌效果的显著变化则需要再进行再鉴定。除非性能数据继续有效,否则产生的变化必须再鉴定性能,举例如下(不一定全包括):

- 产品公差:产品材料或设计公差可能影响产品升温速率的显著变化;
- 产品设计:包括产品的材料、成分、或厚度的产品设计可能影响灭菌过程功效的显著变化;
- 包装:可能会影响微生物屏障效果的变化,包装设计的实质性改变或供销商方面可显著影响物理特性和导热的变化;
- 设备:可能会影响到指定的运行参数的变化或大幅影响产品的热传导速率的变化;
- 过程:可能大幅改变过程中参数的读取和控制的方式的变化(例如,过程控制软件的修改);
- 产品负载或密度:在以前审定的负载配置发生可能会影响负载的热传导的变化;
- 产品生物负载:原材料,环境或加工时可能影响到灭菌周期效果的任何变化。

如果判定需要进行再鉴定,应由灭菌专家审查流程的变更。由灭菌专家决定需要进行再鉴定的范围。应书面记录审查和再鉴定的范围。

A.12.4.1 不提供指南。

A.12.4.2 不提供指南。

A.12.4.3 不提供指南。

A.12.5 变更评估

不提供指南。

附录 B (资料性附录)

基于自然状态下微生物种群灭活的过程定义(基于生物负载的方法)

B.1 概述

基于生物负载的方法在灭菌过程对产品影响很小的情况下适用。

这种方法不适合可重复使用的医疗器械,因为生物负载挑战对可重复使用的医疗器械的灭菌过程难以界定。

基于生物负载的方法需要对天然存在于产品生物负载有充分的认识。这种方法需要不间断的对产品生物负载进行列举和描述。代表的产品的生物负载样本应符合 ISO 11737-1。应筛选分离出耐热性的生物负载。抗性由暴露产品样本、分级暴露时间和/或过程温度筛选得到的生物负载决定。该产品的样品或生物负载筛选都取决于微生物测试,以决定存活量或实际暴露后期的分级。当自然发生的生物负载数量和抗性已被确定,过程变量需要达到指定的 SAL 时,产品才可以完成过程定义。

产品的生物负载持续监测方案目的是为了检测生物负载对灭菌过程产生不利影响的任何变化。

Halvorson、Ziegler^[22]、Pflug、Holcomb^[28]、PDA TR3^[16]和 Pflug^[27]等人的著作给出了该方法的指导和讨论。

B.2 取样

用于过程定义研究的产品的选择需要能代表常规产品。

B.3 程序

B.3.1 产品生物负载的确定参考 ISO 11737-1。

B.3.2 为描述抗性,可以通过设备和程序对部分产品样品或生物负载分离群进行处理,将产品暴露于预期灭菌过程的预定时间和温度增量的干热条件中。

注: 尽管上述参考文献都提及生物和/或化学指示物,但提供的指导必须适用于自然产生的生物负载和样品。

B.3.3 增量要确定所需的准确度和精确度,并且干热控制和监测应在界定的范围内。参见 ISO 18472:2006 中 4.7。

B.3.4 干热暴露时间分级之后,灭菌过程的杀灭率至少用下列方法中的两个确定,a)或者 b)和 c)。(见 ISO 11138-1:2006 附录 C 和附录 D。)

- a) 直接列举(见 ISO 11138-1:2006 附录 C)。
- b) 阴性分数的方法(见 ISO 11138-1:2006 附录 D)。
- c) 残存致死物响应特性曲线。

从这些结果,可以计算该产品的生物负载杀灭率。

B.3.5 从产品的生物负载知识(依照 7.4.2 建立)、对灭菌过程的抗力及其杀灭率,来决定要达到指定的 SAL 值的产品需要的处理程度。

Pflug^[27]和 PDA TR3:1981^[16]的 17.B.4.0 或 6.2.1.9 部分给出了这方面验算的示例。

B.3.6 处理水平应重复进行 3 次试验,以证明其重现性。

B.4 维护过程的有效性

B.4.1 这种方法需要持续不断的进行该产品生物负载的监测和控制。

B.4.2 灭菌过程的持续适用性取决于代表常规产品灭菌过程的使用间隔。

附录 C

(资料性附录)

基于参考微生物灭活和生物负载(生物负载/生物指示物)知识的过程定义

C.1 概述

这种结合生物负载和生物指示物的方法,是根据生物指示物对已定灭菌过程抗性和产品生物负载数量及抗性的认识设定灭菌过程参数。在产品生物负载已知可控的情况下,才能使用这种方法。

这种方法要求定期监测产品生物负载,生物负载水平相对一致,其抗力应与生物指示剂相当或更弱。

在设定灭菌温度下对生物指示物按时间进行分级灭菌,来验证生物指示物的抗力,并决定灭菌过程的杀灭率。通过杀灭率、生物负载的种群及其抗力这些参数,可以得到灭菌过程的暴露时间,从而预测无菌保证水平。

ISO 14161^[4]中有这种方法的指南和相关讨论,另见 Halvorson and Ziegler^[22], Pflug and Holcomb^[28], PDA TR3^[16], and Pflug^[27]。

C.2 程序

C.2.1 建立产品中最难达到无菌的位置。

C.2.2 根据已知的微生物数量和对干热的抗性对灭菌过程制造一个挑战,可以通过以下两种方法:

- a) 在产品中最难达到无菌的地方或过程挑战装置内放置生物指示物;
- b) 对产品接种,接种产品(参考微生物)应在最难达到无菌的位置。

注:接种产品可以看作是生物指示剂(见 8.4 和 ISO 11138-1:2006)。

如果挑战的位置是最难灭菌的地方,应建立两者之间的关系。

C.2.3 挑战装置的包装宜与日常生产产品的包装相同,并把它放在灭菌负载中最难达到无菌的位置。

C.2.4 采用干热(其杀灭率比常规灭菌低)对灭菌负载进行初灭菌,不至于使所有参考微生物失活。

C.2.5 用干热进行分级时间灭菌,通过以下方法决定灭菌过程的杀灭率:

- a) 直接计算(见 C.3.1);
- b) 阴性分数法(见 C.3.2)。

参考微生物的杀灭率可以用计算结果获得。

C.2.6 通过产品生物负载知识、生物负载对灭菌过程的抗性和参考微生物的杀灭率,决定产品达到规定的无菌保证水平所必需的方法。产品微生物抗性,可以通过打印记录提供的信息、部分灭菌产品的无菌测试、与参考微生物或过程挑战装置的比较获得。

C.3 灭菌过程杀灭率测定

C.3.1 直接计算

C.3.1.1 计算存活微生物获得存活曲线,从而测得灭菌循环的杀灭率。

C.3.1.2 该方法的详细信息参照 ISO 14161 和 ISO 11138-1:2006 中 C.3。

ISO 11138-1:2006 中 C.3 要求至少取 5 个灭菌点,包括:

- a) 其中一个样品没有接触灭菌剂(例如,零时间灭菌);

- b) 至少一个杀灭率降低到原接种的 0.01% (减少 4 个对数单位);
- c) 至少 3 个在 a) 和 b) 之间的灭菌。

C.3.2 用 HSKP 的阴性增长的方法

生物指示剂用分级时间进行干热灭菌,且其他参数不变。灭菌后,用适当的培养基直接浸润测试样本。接种后根据样品零生长的比例,给样品打分。此方法详细信息见 ISO 14161 和 ISO 11138-1:2006 的 D.3.1。

ISO 11138-1:2006 的 D.3.1 要求至少五个样本具备灭菌条件,它们是:

- a) 至少一个样本结果显示全部都生长;
- b) 至少两个样本显示只有部分有生长(局部区域);
- c) 至少两个样本显示没有生长。

如果在每个时间点都有同样数量的样本,且时间间隔一定,可以使用 HSKP 的改良版 LHSKP。详细信息参考 ISO 11138-1:2006 的 D.3.2。

C.3.3 (SMCP)用 SMCP 的部分阴性增长方法

SMCP 的公式需要部分阴性增长范围的结果,包括时间 t , 阴性增长单元数 r , 部分阴性增长范围内一次灭菌的复制数 n , 每个复制品的微生物初始数量 N_0 。

采用 SMCP 获得有效数据,ISO 11138-1:2006 的 D.3.3 要求 D 值取部分阴性增长范围内至少 3 次灭菌的平均值,证明再现性。

详细信息参考 ISO 14161。

附录 D (资料性附录)

基于参考微生物灭活的传统过程确定(过度杀灭法)

D.1 概述

D.1.1 过度杀灭法是基于参考的大量微生物抗力的失活。在这种方法中,生物指示物用于提供重要意义的挑战,来界定微生物干热灭菌过程。建立杀灭生物指示物挑战的过程条件明显比在自然条件下杀灭产品生物负载的必要条件更严格。通常,过度杀灭法提供的 SAL 值为在 10^{-6} 范围内。过度杀灭法不需要对自然条件下的生物负载充分了解,也不需要频繁确定产品上的生物负载。不过,为谨慎起见产品微生物污染水平应定期进行监测。

过度杀灭法在包装产品能承受的温度和暴露条件下完成杀菌。它也可以用在实际的微生物状态是未知的或不能可靠计量的情况下,如可重复使用医疗设备后处理情况。它被广泛用于为原始产品和可重复使用医疗器械的灭菌。

确立可重复使用医疗器械灭菌过程需要一种不同于原始产品灭菌的挑战方法,因为对这种灭菌过程的挑战难以界定,并且预杀菌处理(如清洁)难以验证和控制。在这种情况下灭菌过程需要保守,旨在提供一个安全系数大,超过了需要达到规定的 SAL。这种方法可以通过基于已知微生物的数学方法(全周期法)确定,也可以通过已明确的微生物经处理后的减少水平(部分周期法)来确定。

D.1.2 过度杀灭法最适合于经证明为线性灭活特性的灭菌过程。这种方法特别适用于医疗保健产品的灭菌,因为对这些产品灭菌过程的挑战往往是难以界定的。

D.1.3 过度杀灭法的讨论在 GB/T 19972—2005 和文献中给出,如 Halvorson and Ziegler^[22], Pflug and Holcomb^[28], PDA TR3^[16] 和 Pflug^[27]。

D.1.4 过度杀灭法定义应由 a) 或 b) 给出:

- a) 半周期法:在最小暴露时间内,连续进行 3 个试验,对生物指示物的杀灭率应不低于 10^{-6} ,其结果应进行确认。则规定的暴露时间至少应为此最短暴露时间的 2 倍。

注:在干热灭菌过程中,微生物的灭活开始于低于规定的杀菌温度(升温阶段),灭菌速率随温度上升而上升。微生物灭活也继续出现降温阶段。半周期方法需要在常规灭菌周期的暴露时间要至少增加一倍,性能鉴定的微生物应与日常灭菌周期建立中安全系数。

- b) 周期计算方法:常规过程参数能够提供最低限度减少 lg12 细菌的生物指标(SLR),其使用应建立在 C.3 所述的方法之一。

D.1.5 该产品的生物负载抗性应被证明是等于或小于生物指示物的抗性。

D.2 产品选择

过程定义中选择的产品应能够代表常规产品。

D.3 程序

D.3.1 确定最坏情况的产品或过程挑战装置条件,该条件的难度至少与灭菌过程预期的最难程度相当。

D.3.2 建立产品最难灭菌的位置。

D.3.3 通过以下方法之一创建灭菌过程的挑战,包括已知的微生物数量和已知其对于热的抗性:

- a) 将生物指示物置于产品最难通过的位置或放置在过程挑战装置中或
- b) 参考微生物接种在无菌产品上,放置在最难以达到的位置。

注:一个接种的产品可以被认为是一个生物指示物。(见 8.5 和 ISO 11138-1:2006)。

如果这一挑战的位置不是最难灭菌的,应建立挑战位置与最难灭菌位置的关系。

D.3.4 在正常的产品中,以同样的方式进行挑战,应包括最难灭菌位置。

D.4 部分周期方法

D.4.1 将灭菌负载暴露在干热灭菌条件下,该条件达到的杀灭率应比日常灭菌的杀灭率低。

D.4.2 确定对生物指示物中参考微生物杀灭率达到 10^{-6} 所需的处理程度,其中生物指示物应符合 ISO 11138-4:2006 的规定。

D.4.3 灭菌水平应进行 3 次重复性证明,参考 ISO 11138-4:2006 中 10.6 的要求。

D.4.4 考虑到对生物指示物的参考微生物数量和抗性,若参考微生物的杀灭率证实达到 10^{-6} ,则可以确定达到规定 SAL 值所需的处理程度。

D.4.5 灭菌必需的程度则可以被定义为保守状态下的两倍。

D.5 全周期方法

D.5.1 将符合 ISO 11138-4:2006 要求的生物指示物暴露于干热灭菌的条件下,该条件预期能对参考微生物达到充分的灭活。

D.5.2 根据生物指示物的 F_{Bio} 和经证实的 D_{160} 值,生物指示物的菌含量应该超过至少 $0.5 \times \lg 10$ 。这需要考虑到微生物的处理方法和试验微生物 D 值的变化,这些因素可能因产品或污染物接触而产生。

$$F_{\text{Bio}} = D_{160} (\lg N_0 - \lg N_U) \dots\dots\dots (D.1)$$

式中:

- D_{160} ——是生物指示物暴露在温度为 160 °C 的 D 值;
- N_0 ——是灭菌前生物指示物菌含量;
- N_U ——是暴露后生物指示物菌含量。

注:国际标准组织 ISO 11138-4:2006 规定 D_{160} 为 Z 值大于 20 °C 保持 20 min 的值。因此在采用过度杀灭法和要求达到 10^{-6} 杀灭率的情况下,灭菌过程的 F_{Bio} 值应至少为 $2.5 \times 12 = 30$ 。

D.5.3 *Atrophaeus* 芽孢杆菌就是参考微生物的例子,它经证实对于热灭菌有很高的抗性,适合适用于此方法。

D.5.4 应考虑灭菌系统中可能发生灭菌能力的变化,从而导致阳性结果的可能性,并确定目标 F_H 值。达到特定 SAL 值所需的最小 F_H ,可以使用公式计算。

$$F_H = D_{160} (\lg a - \lg b) \dots\dots\dots (D.2)$$

式中:

- a ——生物指示物存活菌总量;
- b ——规定的 SAL 值(10^{-6})。

D.5.5 将负载暴露在选定的干热条件下,达到于目标 F_H 值,以确保全部杀灭。如果试验结果证明这种灭菌水平是可以接受的,应再重复进行测试,试验应具有重复性。

附 录 E

(资料性附录)

过程开发

E.1 过程开发——生物法

以下三种方法被用于确定过程的杀灭率。过度杀灭法是使用过的最安全的方法。

过度杀灭法:是基于一个已确定的生物指示物抗力的 SLR 值。传统的过度杀灭法已被用于建立工业干热灭菌周期。这种方法是基于一个前提,即灭菌过程对微生物灭活的高挑战(例如, 10^3 和 10^6 之间),因为建立杀灭一个特殊的安全系数的微生物挑战的周期条件,应大大超过其所需,以杀灭产品生物负载。

该产品的微生物挑战和微生物生物负载 D 值可以使用在不同的环境变化和不同的地点。因此,初始菌含量或挑战选择的芽孢数量应作为此条件下使用性能的基础。

当过度杀灭法使用在潜在的产品及其包装或容器时,应考虑到热降解。应考虑增加的化学和物理退化,增加形成微粒,有限的产品保质期和可能产生的过度热暴露。

制造商应获得典型生物负载与产品相关的装载数据。这些数据不需要进行广泛研究,也没有必要将其作为经常得到的生物负载周期开发方法时使用。

合并的生物指示物/生物负载方法:合并的生物指示物/生物负载的方法是建立在已知生物指示物抗力或过程挑战装置菌含量的数量等于或大于自然生物负载基础上。这种方法当一个生物指示物或过程挑战装置的生物负载数量不足 10^6 时都可以使用。

合并的生物指示物/生物负载方法,用于产品灭菌挑战的微生物需要对初始染菌量建立一个对数水平。用于挑战的接种微生物的相对抗力和菌含量通常与产品的耐热性和平均状态有关。应对比证明微生物挑战水平的灭活以确保可靠灭活的实现。这种方法被认为基于对生物负载的基础上的,因此,生物负载应列出作为绝对负载的抗力。

绝对负载方法:应选取具有代表性的产品,应是灭菌过程中最高数量的生物负载、最具抗力的生物负载。暴露后,无菌检查应符合 ISO 11737-2。

绝对负载方法包括选择具有耐热性的产品——例如,通过使用生物负载分离(回收以挑战为目的的灭菌产品),应代表最具抗力的生物负载数量。分离可能被传播的,接种到或进入产品,在产品灭菌挑战研究可用来直接证明该产品的生物负载所需的生存概率。典型的生物负载计算是根据平均生物负载计数加三倍标准差。

生物负载抗力可通过公开的样品中含有杀灭生物负载的时间建立循环条件,然后进行测试,以确定存活或部分阳性暴露在不同时间的杀灭率。

产品生物负载,通常是不同的 D 值的混合物。在这种情况下,每个生物体在相同暴露后,对数的减少值将有所不同。因此,每次暴露后对数减少也不相同,因而曲线不是线性的。由原点到任一暴露后的点形成的直线或者低于或高于的终点及 SAL 值。

此外,分离和传播,通过接种到一个合适的载体产品或之后,可用于确定生物负载抗力,但是,传播可以改变生物负载抗力。也应确定可用于日常使用的生物监测的其他微生物挑战性系统。

应检查生物负载,以确定生物负载的数量和相关物种。选择的生物负载的质量及历史数据的变化取决于产品的种类及在消毒、生产过程,以及灭菌过程的类型。在日常生产中,应从每个生产设施中进行代表产品的抽样。一个生物负载监测方案的设计应评估产品部件和生产环境或生产过程中的任何可能严重影响生物负载的变化的因素。如果生产环境发生变化,应予考虑监测更多的生物负载。

E.2 过程开发——物理方法

数学技术和绘图方法已制定了该过程的杀灭率(通常以 F_{phys} 表示),是可从产品的温度计算出的物理方法。从物理过程参数计算所得的 F 值在解释如 PDA TR3 公司等出版物^[16],斯特博^[29]和 Pflug^[27]。 D 值的定义、 F 值、 F_{bio} 、 F_{H} 值、 F_{phys} 和 z 值在本标准第 3 章给出了方法。 F 值的计算需要参考温度和 Z 值。

D 值越大,微生物的耐热能力越大。该值可以推导出绘制的暴露时间对灭菌微生物存活数的对数,减少 1 个对数单位对应的时间值可直接测量。

使用 F_{H} 值表达参考温度呈现的杀灭能力。干热的标准参考温度为 160 °C 时,取 20 °C 的 Z 值。然而,随着干热过程中使用的各种温度,温度可任意选择。产品在整个过程中温度(加热、灭菌、冷却)积累的数据可转换为在 160 °C 的等效杀灭能力,可用数学推导或绘图方法计算到在 160 °C 时物理杀灭能力相当于分钟数的表达。例如,在 140 °C 每分钟的杀灭率相当于当 $z=20$ °C 时,160 °C 时 0.1 min 的杀灭率。当产品中使用一个或更多的温度传感器时,有些软件程序可以计算出过程的 F_{H} 值。规定计算 F_{H} 值的技术,详细描述见本标准及其他文献。

应进行初步研究,选择温度的位置来计算 F_{H} 值,以便 F 值用于在过程开发中代表了该系统最大的挑战。这些研究应该包括温度分布的研究、发现在灭菌消毒区慢到热的区域、确定它们是否是可重复,并找到在暴露在消毒区的最低温度区域。这些研究应能证明,产品中温度传感器在低温区或技术文件给出的传感器位置。如果包装或容器或填充负载的较小,应考虑到进入产品的热传导探头可能产生的影响,需将探头插入到适当的深度,以减少传导误差。小规格的传感器的线可以用来最大限度地减少这种热效应。

过程的 F_{phys} 精确值估算应得到适当的温度测量系统的校准。校正因子必须适用于计算杀灭能力。该 F_{phys} 值的有效性是基于这样的假设,产品的生物负载在 20 °C 时的 z 值。应确定产品/无菌环境的 F_{phys} 和 F_{bio} 的关系(D 值和 z 值)。确认应根据一阶微生物死亡动力学。干热下微生物的死亡已被证明遵循一种单一品种的生物种群组成的一阶反应动力学。

杀灭使用的物理过程的数据应确定结合适当的微生物研究。鉴于 F_{phys} 受温度和由此产生的物理数据来确定, F_{bio} 是由过程挑战装置和由此产生的生物数据(D 值和 z 值)来确定。通过使用具有 F_{phys} 的生物数据一起,可以预测一个灭菌周期的有效性。

参 考 文 献

- [1] ISO 9000 Quality management systems—Fundamentals and vocabulary
- [2] ISO 9001 Quality management systems—Requirements
- [3] ISO 11140-5 Sterilization of health care products—Chemical indicators—Part 5: Class 2 indicators for air removal test sheets and packs
- [4] ISO 14161 Sterilization of health care products—Biological indicators—Guidance for the selection, use and interpretation of results
- [5] ISO 14971 Medical devices—Application of risk management to medical devices
- [6] ISO 15883-1 Washer-disinfectors—Part 1: General requirements, terms and definitions and tests
- [7] ISO 17664 Sterilization of medical devices—Information to be provided by the manufacturer for the processing of resterilizable medical devices
- [8] ISO 18472:2006 Sterilization of health care products—Biological and chemical indicators—Test equipment
- [9] ISO 22442-1 Medical devices utilizing animal tissues and their derivatives—Part 1: Application of risk management
- [10] ISO 22442-2 Medical devices utilizing animal tissues and their derivatives—Part 2: Controls on sourcing, collection and handling
- [11] ISO 22442-3 Medical devices utilizing animal tissues and their derivatives—Part 3: Validation of the elimination and/or inactivation of viruses and transmissible spongiform encephalopathy (TSE) agents
- [12] ISO/IEC 90003 Software engineering—Guidelines for the application of ISO 9001:2000 to computer software
- [13] ISO/TS 11139 Sterilization of health care products—Vocabulary
- [14] ISO/IEC Guide 99:2007 International vocabulary of metrology—Basic and general concepts and associated terms (VIM)
- [15] ANSI/AAMI ST67:2003 Sterilization of health care products—Requirements for products labeled “STERILE”
- [16] PDA Technical Report 3, (TR3) Validation of Dry Heat Processes Used for Sterilization and Depyrogenation, Parenteral Drug Association, Rockville, MD, 1981
- [17] AKERS, M.J., KETRON, K.M. and THOMPSON, B.R., F-value requirements for the destruction of endotoxin in the validation of dry heat sterilization/depyrogenation cycles, J Parenteral Sci Technol, 36, p.23, 1982
- [18] AVIS, K. E., JEWELL, R. C. and LUDWIG, J. D., Studies on the thermal destruction of Escherichia coli endotoxin, J Parenteral Sci Technol, 41, p.49, 1987
- [19] BLOCK, S.S., ed., Disinfection, sterilization, and preservation, Lippincott, Williams and Wilkins
- [20] EN 556-1 Sterilization of medical devices—Requirements for medical devices to be designated “STERILE”—Part 1: Requirements for terminally sterilized medical devices
- [21] GILLIS, J. and SCHMIDT, W.C., Scanning electron microscopy of spores on inoculated product surfaces, Medical Device and Diagnostic Industr, 5, No.6, pp.46-49, 1983

- [22] HALVORSON, H.O. and ZIEGLER, N. R., Applications of statistics to problems in bacteriology, *J Bacteriology*, 25(2), pp.101-118, 1932
 - [23] IRVINE, Th. F. and LILEY, P. E., Steam and Gas tables with computer equations, Academic Press, 1984
 - [24] LUDWIG, J. D. and AVIS, K. E., Recovery of endotoxin preparations from the surface of glass capillary tubes. *J Parenteral Sci Technol*, 43, p.276, 1989
 - [25] LUDWIG, J. D. and AVIS, K. E., Dry heat inactivation of endotoxin on the surface of glass. *J Parenteral Sci Technol*, 44, p.4, 1990
 - [26] MORRISSEY, R. F. and PHILLIPS, G. B., eds., Sterilization technology: A practical guide for manufacturers and users of health care products, Van Nostrand Reinhold, New York, 1995
 - [27] PFLUG, I. J., Microbiology and Engineering of Sterilization Processes, Twelfth Edition, Parenteral Drug Association, 4350 East West Highway, Suite 150, Bethesda, MD, 2007
 - [28] PFLUG, I. J. and HOLCOMB, R. G., Principles of thermal destruction of microorganisms, pp 85-128, in Disinfection, Sterilization and Preservation, BLOCK, S. S., 4th ed., Lea and Febinger, Philadelphia, PA, 1991
 - [29] STUMBO, C. R. Thermobacteriology in food processing, Academic Press, Orlando, 1973.
 - [30] SWEET, B. H. and HUXSOLL J. F. Depyrogenation by dry heat, In Depyrogenation, Technical Report No.7. Philadelphia: Parenteral Drug Association, pp.101-108, 1985
 - [31] TSUJI, J. and HARRISON, S. J., Dry-heat destruction of lipopolysaccharide: Heat destruction kinetics, *Appl Envir Microbiol*, vol.36, No.5, pp.710-714, 1978
 - [32] WEST, K. L., Ethylene oxide sterilization: A study of resistance relationships. In GAUGHRAN, E, and KERELUK, K, eds. Sterilization of medical products. Johnson & Johnson, New Brunswick, NJ, 1977
-

中华人民共和国医药
行 业 标 准
医疗器械干热灭菌过程的开发、
确认和常规控制要求
YY 1276—2016/ISO 20857:2010

*

中国标准出版社出版发行
北京市朝阳区和平里西街甲2号(100029)
北京市西城区三里河北街16号(100045)

网址 www.spc.net.cn

总编室:(010)68533533 发行中心:(010)51780238
读者服务部:(010)68523946

中国标准出版社秦皇岛印刷厂印刷
各地新华书店经销

*

开本 880×1230 1/16 印张 3.25 字数 90 千字
2016年8月第一版 2016年8月第一次印刷

*

书号: 155066·2-30213 定价 54.00 元

如有印装差错 由本社发行中心调换
版权专有 侵权必究
举报电话:(010)68510107



YY 1276-2016