



中华人民共和国国家标准

GB 18279.1—2015/ISO 11135-1:2007
部分代替 GB 18279—2000

医疗保健产品灭菌 环氧乙烷 第 1 部分：医疗器械灭菌过程的开发、 确认和常规控制的要求

Sterilization of health care products—Ethylene oxide—
Part 1: Requirements for development, validation and routine
control of a sterilization process for medical devices

(ISO 11135-1:2007, IDT)

2015-12-10 发布

2017-01-01 实施

中华人民共和国国家质量监督检验检疫总局 发布
中国国家标准化管理委员会

目 次

前言	I
引言	III
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	7
5 灭菌因子特征	8
6 过程和设备特征	8
7 产品定义	9
8 过程定义	10
9 确认	11
10 常规监视和控制	13
11 产品灭菌放行	14
12 保持灭菌过程有效性	14
附录 A (规范性附录) 灭菌过程杀灭率的确定——生物指示物/生物负载法	16
附录 B (规范性附录) 灭菌过程杀灭率保守性确定方法——过度杀灭法	18
附录 C (资料性附录) 通用指南	19
参考文献	32

前 言

GB 18279 的本部分的全部技术内容为强制性。

GB 18279《医疗保健产品灭菌 环氧乙烷》由以下部分组成：

- 第 1 部分：医疗器械灭菌过程的开发、确认和常规控制的要求；
- 第 2 部分：GB 18279.1 应用指南。

本部分为 GB 18279 的第 1 部分。

本部分按照 GB/T 1.1—2009 给出的规则起草。

本部分与 GB/T 18279.2 共同代替 GB 18279—2000《医疗器械 环氧乙烷灭菌确认和常规控制》。

本部分与 GB 18279—2000 的主要差异如下：

- 增加了部分术语；
- 增加了灭菌因子特征、产品定义、过程定义、安装鉴定、运行鉴定、保持灭菌过程有效性等技术内容；
- 性能鉴定、常规监测和控制等技术要求更为具体和细化；
- 增加了实施环氧乙烷灭菌过程的指南。

本部分等同采用 ISO 11135-1:2007《医疗保健产品灭菌 环氧乙烷 第 1 部分：医疗器械灭菌过程的开发、确认和常规控制的要求》。

与本部分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/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 16886.7—2001 医学器械生物学评价 第 7 部分：环氧乙烷灭菌残留量 (ISO 10993-7:1995, 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 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 测量管理体系 测量过程和测量设备的要求 (ISO 10012:2003, IDT)；
- GB/T 19972—2005 医疗保健产品灭菌 生物指示物 选择、使用及检验结果判断指南 (GB/T 19972, ISO 14161:2000, 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测定 (ISO 11737-1:2006, IDT)；
- GB/T 19973.2—2005 医疗器械的灭菌 微生物学方法 第 2 部分：确认灭菌过程的无菌试验 (ISO 11737-1:1998, 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)。

本部分做了下列编辑性修改：

- 按照 GB/T 1.1 的要求进行了一些编辑上的修改；
- 删除了国际标准的前言；
- 引言及参考文献中出现的部分国际标准替换为对应的我国标准。

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。

本部分由国家食品药品监督管理总局提出。

GB 18279.1—2015/ISO 11135-1:2007

本部分由全国消毒技术与设备标准化技术委员会(SAC/TC 200)归口。

本部分起草单位:杭州优尼克消毒设备有限公司、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、泰尔茂医疗产品(杭州)有限公司、施洁医疗技术(上海)有限公司、广州阳普医疗科技股份有限公司。

本部分主要起草人:周庆庆、陈志凌、胡昌明、林玉清、翁辉、徐海英、高黎、闵捷、龚耀仁。

本部分所代替标准的历次版本发布情况为:

——GB 18279—2000。

引言

无菌医疗器械是一种无活微生物的产品。国际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)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的描述。这就意味着无论灭菌程度如何,必然存在微生物存活概率。对于已确定的处理而言,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,不能保证一批经过灭菌处理的医疗器械中的任一个是无菌的,批量产品的无菌被定义为在其中一个医疗器械中存在活微生物的概率。

本部分描述了医疗器械环氧乙烷灭菌过程的要求。满足了这些要求,就能在对医疗器械进行环氧乙烷灭菌时恰当地杀灭微生物;此外,也能确保微生物的杀灭是可靠的和可重复的,从而可以有充足的理由预测:灭菌后的产品上存在活微生物的概率很低。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 和 ANSI/AAMI ST 67)。

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,特殊要求见 YY/T 0287。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的检验和测试来验证,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) 用于产品的清洗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。

待灭菌产品上的污染类型不同会影响灭菌过程的有效性。按制造商的说明(见 YY/T 0820)可以重复灭菌的医疗保健产品宜被视为一种特例。这些产品虽经清洗过程处理,但仍有可能具有大量的污染微生物及无机和/或有机污染物的残留。因此,在再处理过程中,特别关注清洗和消毒过程的确认和控制是相当重要的。

本部分是规范性部分,其要求是强制的。资料性附录中给出的指南不是规范性的,也不能作为审核员的检查表。这些指南提供了解释和符合标准要求的恰当方法。除了在指南中给出的方法,其他方法如果也是符合本部分要求且有效的,那么也可被使用。

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。本部分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。开发和确认的程序可能是反复实施的,因此这些活动不一定是按顺序的。实施不同的活动可能需要多个单独的个体和/或组织,他们中的每一个可

能承担一个或多个活动。本部分并不规定某个特别的个体或组织执行某项活动。

当确定环氧乙烷对医疗器械灭菌的适用性时,保证病患的安全是重要的,要使产品在正常使用时,环氧乙烷(EO)、氯乙醇(ECH)和乙二醇(EG)的残留量最小(见 ISO 10993-7)。

医疗保健产品灭菌 环氧乙烷

第 1 部分:医疗器械灭菌过程的开发、 确认和常规控制的要求

1 范围

GB 18279 的本部分规定了医疗器械环氧乙烷灭菌过程的开发、确认和常规控制的要求。

注 1: 虽然本部分适用于医疗器械,但同时也适用于其他医疗保健产品。

按照本部分要求确认和控制的灭菌过程不可推断为可有效灭活海绵状脑病的致病因子,如羊瘙痒病、牛海绵状脑病和克雅氏病。有些国家已制定了处理可能受此类因子污染物质的详细建议。

注 2: 见 YY/T 0771.1、YY/T 0771.2 和 YY/T 0771.3。

本部分未详述标示为无菌的医疗器械具体要求。

注 3: 请注意国家和地区对标示为无菌的医疗器械的有关要求,如 EN 556-1 或 ANSI/AAMI ST67。

本部分没有规定用于医疗器械生产所有阶段控制的质量管理体系。

注 4: 医疗器械灭菌过程的开发、确认和常规控制必须有效实施规定的和形成文件的程序。这些程序通常作为质量管理体系的要素。本部分并未要求在生产或再处理过程中有完整的质量管理体系。但质量管理体系中控制灭菌过程的要素是必不可少的,本部分在相应条款中作了规范性引用(见第 4 章)。国家和/或地区的医疗器械法规可能要求实施完整的质量管理体系并有第三方对其进行评估。

本部分未规定与环氧乙烷灭菌设施的设计和操作相关的职业安全要求。

注 5: 与安全相关的详细信息见参考文献,也可参考国家和地方的相关法规。

注 6: 环氧乙烷有毒且易燃易爆,应注意各地方可能存在处理环氧乙烷及其使用条件的法规。

本部分不包括将环氧乙烷或含有环氧乙烷的混合物直接注入到单个产品包装内的灭菌,或持续的灭菌过程。

本部分不包括确定环氧乙烷和/或其反应产物残留水平的分析方法。

注 7: 详细信息见 ISO 10993-7。

注 8: 请注意可能有法规规定医疗器械产品中环氧乙烷的残留量范围。

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。

GB 18281.2—2015 医疗保健产品灭菌 生物指示物 第 2 部分:环氧乙烷灭菌用生物指示物 (ISO 11138-2:2006, IDT)

GB/T 19974—2005 医疗保健产品灭菌 灭菌因子的特性及医疗器械灭菌工艺的设定、确认和常规控制的通用要求 (ISO 14937:2000, IDT)

ISO 10012 测量管理体系 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:评价与试验 (Biological evaluation of medical devices—Part 1: Evaluation and testing)

ISO 10993-7 医疗器械生物学评价 第 7 部分:环氧乙烷灭菌残留量 (Biological evaluation of medical devices—Part 7: Ethylene oxide sterilization residuals)

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 11140-1 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 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测定 (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:确认灭菌过程的无菌试验 (Sterilization of medical devices—Microbiological methods—Part 2:Tests of sterility performed in the validation 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)

ISO 14161 医疗保健产品灭菌 生物指示物 选择、使用及检验结果判断指南 (Sterilization of health care products—Biological indicators—Guidance for the selection, use and interpretation of results)

3 术语和定义

下列术语和定义适用于本文件。

3.1

解析 aeration

灭菌过程的一部分,是使环氧乙烷和/或其反应产物从医疗器械解吸附至预定水平的过程。

注:可在灭菌器中进行,也可在独立的柜室或房间内进行。

3.2

解析区 aeration area

进行解析的柜室或房间。

3.3

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。

[GB/T 19971—2015,定义 2.2]

3.4

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。

[GB/T 19971—2015,定义 2.3]

3.5

校准 calibration

在规定条件下,确定测量装置或测量系统数值与标准数值之间关系的一系列操作。

[VIM:1993,定义 6.11]

3.6

化学指示物 chemical 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。

[GB/T 19971—2015,定义 2.6]

3.7

处理 conditioning

在注入环氧乙烷之前,对处于灭菌周期内的产品进行处理的阶段,以达到预定的温度和相对湿度。

注:该阶段可在常压或真空环境中进行。

见 3.25“预处理”。

3.8

D 值 D value**D₁₀ 值 D₁₀ value**

在规定的条件下,灭活 90% 试验微生物所需的时间或辐射剂量。

[GB/T 19971—2015, 定义 2.11]

注:本部分中的 D 值指暴露时间。

3.9

开发 development

详细制定规范的活动。

[GB/T 19971—2015, 定义 2.13]

3.10

建立 establish

通过理论评估确定,并经试验证实。

[GB/T 19971—2015, 定义 2.17]

3.11

环氧乙烷注入时间 ethylene oxide injection time

环氧乙烷气体或者环氧乙烷混合气体从开始注入灭菌室至结束注入期间所需的时间。

3.12

暴露时间 exposure time

过程参数保持在规定允差范围内的阶段。

[GB/T 19971—2015, 定义 2.18]

注:本部分中指环氧乙烷注入时间结束至环氧乙烷去除开始之间的阶段。

3.13

故障 fault

一个或多个过程参数超出了规定允差范围。

[GB/T 19971—2015, 定义 2.19]

3.14

换气 flushing

通过以下方法之一去除负载和灭菌室环氧乙烷的过程:

- a) 多次交替将经过滤的空气或惰性气体加入灭菌室,然后再抽空灭菌室内气体;
- b) 不断将经过滤的空气或惰性气体通过负载和灭菌室。

3.15

部分周期 fractional cycle

与灭菌过程规定的暴露时间相比,将暴露时间减少的灭菌周期。

3.16

半周期 half cycle

与灭菌过程相比,暴露时间减少 50% 的灭菌周期。

3.17

医疗保健产品 health care product

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)。

[GB/T 19971—2015, 定义 2.20]

3.18

安装鉴定 installation qualification; IQ

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。

[GB/T 19971—2015, 定义 2.22]

3.19

医疗器械 medical device

制造商的预期用途是为以下一个或多个特定目的应用于人类的,不论单独使用或组合使用的仪器、设备、器具、机器、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、缓解;
- 损伤的诊断、监护、治疗、缓解或修补;
- 解剖或生理过程的研究、替代调节或支持;
- 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提供医疗信息。

其作用于人体体内或体表上的主要预期作用不是用药理学、免疫学或代谢的手段获得,但可能有这些手段参与并起一定辅助作用。

[ISO 13485:2003, 定义 3.7]

注: ISO 13485:2003 中的定义已由 GHTF 更新(GHTF 2002)。

3.20

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。

注: 特定的标准可能不要求为灭菌过程确认和常规控制证实灭菌过程灭活以上定义规定的全部类型微生物的有效性。

[GB/T 19971—2015, 定义 2.26]

3.21

运行鉴定 operational qualification; OQ

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。

[GB/T 19971—2015, 定义 2.27]

3.22

过度杀灭 overkill

具有与产品生物负载相等或较大抗力的生物指示物芽孢对数下降值(SLR)至少为 12 的灭菌过程。

3.23

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。

[GB/T 19971—2015, 定义 2.29]

注: 本过程放行方法不涉及使用生物指示物。

3.24

性能鉴定 performance qualification; PQ

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。

[GB/T 19971—2015, 定义 2.30]

3.25

预处理 preconditioning

灭菌周期开始前,在一房间或者柜室内先对产品进行处理,以达到预定温度和相对湿度。

3.26

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。

[GB/T 19971—2015, 定义 2.33]

3.27

过程参数 process parameter

过程变量的规定值。

注:灭菌过程规范包括过程参数和其公差。

[GB/T 19971—2015, 定义 2.34]

3.28

过程变量 process viable

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、浓度和湿度。

[GB/T 19971—2015, 定义 2.35]

3.29

产品 product

过程的结果。

[GB/T 19001—2008, 定义 3.4.2]

注:灭菌标准中,产品为实物,可以是原材料、组件、半成品或医疗保健产品。

3.30

产品负载体积 product load volume

产品占用柜室可用容积的规定空间。

3.31

公认的菌种保存库 recognized culture collection

根据“国际公认微生物菌种保存专利与法规”布达佩斯(Budapest)公约建立的国际菌种保存机构。

[GB/T 19971—2015, 定义 2.38]

3.32

参考微生物 reference microorganism

从公认的菌种保存库获得的菌株。

[GB/T 19971—2015, 定义 2.39]

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。

[GB/T 19971—2015, 定义 2.40]

3.34

服务 services

设备运行所必需的各种外源供给。

示例:电、水、压缩空气、排水系统。

[GB/T 19971—2015, 定义 2.41]

3.35

规定 specify

在批准的文件内详细阐明。

[GB/T 19971—2015, 定义 2.42]

3.36

芽孢对数下降值 Spore Log Reduction; SLR

暴露于规定条件后, 生物指示物芽孢数下降的对数值, 对数以 10 为底。

注: SLR 计算方式为生物指示物的初始芽孢数的对数减最终芽孢数的对数。公式如下:

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

式中:

N_u ——生物指示物的最终芽孢数;

N_0 ——生物指示物的初始芽孢数。

如没有存活微生物, 则无法计算实际芽孢对数下降值(SLR)。若一个微生物呈阳性或存活, 则芽孢对数下降值(SLR)表述为“大于” $\lg N_0$ 。

3.37

无菌 sterile

无存活微生物。

[GB/T 19971—2015, 定义 2.43]

3.38

无菌状态 sterility

无微生物存活的状态。

注: 实际上, 绝对无微生物存活的状态是无法被证实的。

见 3.40“灭菌”。

[GB/T 19971—2015, 定义 2.45]

3.39

无菌保证水平 sterility assurance level; SAL

灭菌后产品上存在单个活微生物的概率。

注: SAL 为定量值, 通常为 10^{-6} 或 10^{-3} 。将此定量值用于无菌保证时, 10^{-6} SAL 数值比 10^{-3} SAL 小, 但比 10^{-3} SAL 具有更高的无菌保证。

[GB/T 19971—2015, 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: 灭菌过程中, 微生物的灭活特性用指数函数表示, 因此, 任何单件产品上微生物的存活可以用概率表示。概率可以减少到最低, 但不可能到零。

见 3.39“无菌保证水平”。

[GB/T 19971—2015, 定义 2.47]

3.41

灭菌周期 sterilization cycle

在一密闭的柜室内, 包括进行去除空气、处理(若采用)、环氧乙烷注入、环氧乙烷暴露、环氧乙烷去除和换气(若采用), 以及加入空气/惰性气体的一系列处理步骤。

3.42

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。

[GB/T 19971—2015,定义 2.48]

3.43

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。

[GB/T 19971—2015,定义 2.49]

注:这一系列动作或操作包括预处理(若需要)、在规定条件下的环氧乙烷暴露和环氧乙烷及其产物去除所需的后处理。但不包括灭菌过程之前的任何清洗、消毒或包装操作。

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。

[GB/T 19971—2015,定义 2.50]

注:本部分中灭菌因子指环氧乙烷或环氧乙烷和稀释物的组合。

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。

[GB/T 19971—2015,定义 2.51]

3.46

无菌检查 test of sterility

开发、确认或再鉴定的一部分,确定产品或其部件上是否存在存活微生物的技术操作。

[GB/T 19971—2015,定义 2.54]

3.47

柜室可用容积 usable chamber volume

灭菌器柜室内不受固定或可移动部件限制的,可容纳被灭菌物品的空间。

示例:托盘上规定尺寸的可用空间。

注:柜室内用于循环的空间不计算在可用空间内。

3.48

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。

[GB/T 19971—2015,定义 2.55]

4 质量管理体系

4.1 文件

4.1.1 应规定灭菌开发、确认、常规控制和产品放行程序。

4.1.2 本部分所要求的文件和记录应由指定人员进行审核和批准(见 4.2.1)。文件和记录应按照 YY/T 0287 的适用条款进行控制。

4.2 管理职责

4.2.1 应规定实施和满足本部分规定要求的职责和权限。职责应按 ISO 13485 的适用条款分配给有能力的人员。

4.2.2 若本部分的要求由具有独立质量管理体系的多个组织承担,则各方的职责和权限应加以规定。

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 适用条款的要求。

4.3.2 应规定产品标识和可追溯性程序。这些程序应符合 ISO 13485 适用条款的要求。

4.3.3 应规定用于满足本部分要求的所有设备,包括测试仪器的校准,符合 ISO 13485 或 ISO 10012 适用条款的要求。

4.4 测量、分析和改进——不合格品控制

应规定不合格品控制、纠正、纠正措施和预防措施控制程序。这些程序应符合 ISO 13485 适用条款的要求。

5 灭菌因子特征

5.1 灭菌因子

应规定灭菌因子的成分、储存条件和有效期。

注:本部分中灭菌因子指环氧乙烷或环氧乙烷和稀释物的组合。

5.2 杀灭微生物的有效性

如果使用的环氧乙烷超出公认的成分范围或使用新的稀释物,应开发杀灭微生物有效性的数据。

注:环氧乙烷对微生物的灭活性能已在文献中有全面记载,文献提供了过程变量影响微生物灭活的知识。本部分不要求参考此类微生物灭活的综合性研究。

5.3 材料影响

环氧乙烷对制造医疗器械的大多数材料的影响已有全面记载,这些文件对使用环氧乙烷灭菌的医疗器械设计和开发具有一定价值。本部分不要求对材料性能的影响进行具体的研究,但要求进行环氧乙烷对产品性能影响的研究(见第 7 章)。应记录材料和全部测试结果,以及评估材料特性的准则。

5.4 环境因素

5.4.1 应评估运行灭菌过程对环境的潜在影响,并确定环境保护措施。应将包括潜在影响和控制措施的评估形成文件。

5.4.2 对于环氧乙烷及其稀释物的排放和处理,环氧乙烷使用者应遵循本地区、国家和国际的要求。

6 过程和设备特征

6.1 过程特征

6.1.1 过程变量的范围和实现灭菌过程安全运行且能再现所必需的设备,应定义并形成文件。

6.1.2 过程特征应包括:

- a) 预处理(若采用);
- b) 灭菌周期;
- c) 解析(若采用)。

6.1.3 灭菌周期特征应包括:

- a) 去除空气；
- b) 处理(若采用)；
- c) 环氧乙烷注入；
- d) 在暴露时间内规定条件的保持；
- e) 去除环氧乙烷；
- f) 换气(若采用)；
- g) 加入空气/惰性气体。

6.1.4 应在受控条件下通过预处理和/或处理,使负载中的产品达到规定温度和湿度。预处理和/或处理时的湿度应由蒸汽产生。

6.1.5 应建立和规定过程变量的公差,包括但不限于温度、湿度、环氧乙烷浓度、压力/真空度和时间。

6.1.6 应确定和规定过程变量的监视和控制方式。

6.2 设备特征

6.2.1 应开发和记录所用设备的规范。该规范应包括预处理区(若采用)、灭菌器和解析环境。

注:国家或地区的法规要求和标准会对设备的设计产生影响。

6.2.2 规范应包括:

- a) 设备和附件的描述,包括组成材料;
- b) 灭菌因子成分及进入柜室的方式;
- c) 过程中使用的任何其他气体的描述,及其进入柜室的方式;
- d) 蒸汽的纯度和质量,确保其适用于设备和产品的预期用途;
- e) 对监视、控制和记录灭菌过程的仪器进行描述,包括传感器特征和位置;
- f) 灭菌设备能识别的故障;
- g) 安全特性,包括对人员和环境的保护;
- h) 安装要求,包括排放控制要求(如适用)。

6.2.3 应按质量体系要素的要求准备和确认用于过程控制和/或监视的软件,提供书面证据证明软件符合其设计规范。

注:详细信息见 GB/T 19003。

6.2.4 应提供方法,以确保控制功能的故障不会导致过程参数记录失效,致使无效过程显示为有效过程。

注:可以通过使用独立的控制和监视系统或控制和监视之间的相互检查,以识别偏差并显示故障。

7 产品定义

7.1 通则

7.1.1 引入新的或更改的产品、包装或装载模式之前,应进行产品定义。

7.1.2 应考虑与之前已确认的产品、包装或装载模式的等效证明(与灭菌过程挑战性相关),以满足 7.1.1 的要求。该等效证明应形成文件。

7.1.3 产品的设计应允许湿气和环氧乙烷能渗透至最难灭菌的位置。

7.1.4 包装的设计应允许排除空气并使湿气和环氧乙烷渗透。

7.1.5 应证明规定的灭菌过程在产品最难灭菌的位置是有效的,这可以通过已确认的产品的等效性或灭菌过程所用的过程挑战装置(PCD)之间的等效性达到该目的,也可通过进行过程定义和新产品确认证明等效性。

7.2 产品安全和性能

7.2.1 应确认在产品/包装具有最大挑战性的过程参数下,在经过规定的灭菌过程后,产品及其包装符合安全、质量和性能的规定要求。应考虑过程参数公差的影响。

注: YY/T 0316 中的设计控制为一个方面。

7.2.2 若允许多次灭菌周期,应评价此类处理对产品和包装的影响。

注: 另见 YY/T 0802。

7.2.3 应按照 ISO 10993-1 和 ISO 10993 的其他适用部分确定暴露于灭菌过程后产品的生物安全性。

7.2.4 ISO 10993-7 给出了环氧乙烷灭菌医疗器械中环氧乙烷残留量的最大允许范围。应建立降低环氧乙烷残留量水平的方法,使已灭菌产品符合 ISO 10993-7 的要求。

7.3 微生物特性

7.3.1 应规定和维护一个系统,确保待灭菌产品的微生物特性和清洁度处于受控状态且不会降低灭菌过程的有效性。

7.3.2 应证明 7.3.1 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 在规定时间间隔内进行生物负载的评估。对于可重复使用的医疗器械,该证明应包括对规定清洗和消毒方式有效性的评估,包括有机污染和无机污染的评估。

注: YY/T 0802 给出了可重复灭菌器械的再处理所需信息的要求。

7.4 文件

产品定义的结果应形成文件。

8 过程定义

8.1 在引入新的或更改的产品、包装或装载模式之前,应规定待确认的灭菌过程。

8.2 过程定义的活动应在已完成安装鉴定和运行鉴定(见 9.1 和 9.2)的灭菌器内进行。

过程定义可在研究型灭菌器或待用于产品灭菌的设备内进行。

8.3 应建立适用于规定产品的灭菌过程。

8.4 应有文件和记录支持过程规范中规定的过程参数和其公差的有效性。

8.5 确定周期的灭活率,可使用附录 A 或附录 B 描述的方法之一,或使用经确认的证明能够达到所要求的无菌保证水平的替代方法。

8.6 用于建立灭菌过程的生物指示物应:

- a) 符合 GB 18281.2—2015 中第 5 章和 9.5 的要求;
- b) 至少与待灭菌产品的生物负载具有相同的环氧乙烷抗力;
- c) 置于产品灭菌条件最难达到的位置或置于过程挑战装置内。

若过程挑战装置(PCD)用于过程定义、确认或常规监视和控制,应确定过程挑战装置(PCD)的适合性。过程挑战装置(PCD)对过程的挑战性应大于或等于产品中最难灭菌的部分。

注: 生物指示物选择、使用和结果解释见 ISO 14161。

8.7 灭菌过程定义中所使用的商用生物指示物应符合 ISO 11138-1 适用条款的要求。

8.8 若灭菌过程定义中使用化学指示物,则应符合 ISO 11140-1 的要求。

化学指示物不可作为建立灭菌过程的唯一方式。

8.9 若在灭菌过程定义中进行无菌检查,这些测试应符合 ISO 11737-2 的要求。

9 确认

9.1 安装鉴定(IQ)

9.1.1 安装鉴定应证明灭菌设备及其辅助设施已按照其规范提供和安装。

9.1.2 应建立和规定用于输送环氧乙烷的全部设备,包括其辅助设施。

9.1.3 应规定设备的操作程序(见 6.2)。操作程序包括但不限于:

- a) 详细的操作说明;
- b) 故障状况、故障显示方式和处理措施;
- c) 维护和校准说明;
- d) 技术支持联系方式。

9.1.4 应规定设备待安装地点,包括任何所需的服务。应识别所有特定的预防措施和规定。

示例:验证环氧乙烷储存条件符合供应商规定的要求和国家、地区法规要求。

9.1.5 安装说明应形成文件,并应包含与人员健康和安全相关的说明。

9.1.6 在安装鉴定中应完成所安装设备、管道和其他附属设备的图纸。

9.2 运行鉴定(OQ)

9.2.1 在运行鉴定之前,应确定所有用于监视、控制、指示或记录的仪器(包括测试仪器)处于校准状态(见 4.3.3)。

9.2.2 运行鉴定应证明已安装的设备能够在设定的公差范围内运行规定的过程(见第 8 章)。

运行鉴定可在空载设备中进行,或使用适当的测试材料。

9.3 性能鉴定(PQ)

9.3.1 通则

9.3.1.1 引入新的或更改的产品、包装、装载模式、设备或过程参数时,应进行性能鉴定,除非证明其与之前已确认的产品、包装或装载模式的组合等效。等效证明应形成文件。

性能鉴定是在用于产品灭菌的设备内进行。

9.3.1.2 性能鉴定应使用产品以证明设备能持续按照预定的条件运行,而且生产的产品是无菌的。

9.3.1.3 用于性能鉴定的负载应能代表日常待灭菌的负载,并应根据最具挑战性的日常负载进行定义。

负载可由产品或与日常待灭菌产品有相似特征的材料组成。

注:若确认过程中使用了可销售产品,见 7.2 和 11.3。

若确认过程使用了材料而非产品,则该材料应与产品对灭菌过程至少具有相同的挑战性。

若负载重复用于确认周期,在各暴露之间应对负载进行解析以确保负载内环氧乙烷残留不会影响生物指示物。

应按预定的频率对负载的适宜性进行再评估。

9.3.1.4 应规定灭菌产品的呈现形式,包括产品的装载模式。

9.3.1.5 若性能鉴定中使用化学指示物,应符合 ISO 11140-1 的要求。

化学指示物不可作为性能鉴定的唯一方式。

9.3.2 性能鉴定——微生物

注:参见 C.13 和 C.14。

9.3.2.1 微生物性能鉴定应证明灭菌过程的应用能满足规定的无菌要求,该鉴定应在生产型灭菌器内

进行,使用设定的过程参数,该过程参数与规定的灭菌过程参数相比具有较低的杀灭性。

在微生物性能鉴定中,与常规灭菌所使用的设定值相比,通常是降低一个或多个过程变量的设定值(如环氧乙烷浓度、温度、湿度)。设定的参数可以等于或低于常规控制中规定的下限值。

9.3.2.2 微生物性能鉴定应确定产品/负载组合在生产性灭菌器中的设定过程的有效性。

9.3.2.3 确定灭菌周期的杀灭率,应使用附录 A 或附录 B 描述的方法,或使用经确认的证明能够达到所要求的无菌保证水平的替代方法。

9.3.2.4 若过程定义是在开发型灭菌器内确定的,则微生物性能鉴定应在生产型灭菌器内运行至少三个部分周期或半周期,以确定开发型灭菌器获得的数据。一个或多个此类确认周期使用的生物指示物应全部被灭活。

9.3.2.5 已完成安装鉴定和运行鉴定,传递相同过程参数的灭菌设备,应按以下方式之一进行鉴定:

- a) 与原灭菌柜使用相同的方式;
- b) 使用简化的性能鉴定,证明能获得所需的微生物杀灭率水平。简化性能鉴定的依据应记录并形成文件。

应确定不同地理位置对负载特性的影响。

9.3.3 性能鉴定——物理

9.3.3.1 物理性能鉴定应证明:

- a) 过程再现性,应包括至少三次连续的、有计划的鉴定运行,且应满足所有规定的接受准则;
- b) 负载满足拟定的常规过程规范规定的接受准则。

物理性能鉴定的要素可在微生物性能鉴定过程中进行。若 a) 与微生物性能鉴定同时进行,则应至少运行一次额外的鉴定以证明符合本要求。若故障原因与正在确认的过程有效性因素无关,可记录为与过程性能无关,不需要进行额外的三次连续的成功运行。此类故障类型包括但不限于停电、其他服务缺失或外部监视设备故障。

9.3.3.2 物理性能鉴定应确定以下过程:

- a) 在规定的预处理时间(若采用)结束时,灭菌负载在规定的温度和湿度范围内;
- b) 预处理(若采用)结束至灭菌周期开始之间规定的最大时间间隔是合适的;
- c) 气态环氧乙烷已进入灭菌柜;
- d) 压力上升和环氧乙烷的使用量[见 9.5.4c)]或灭菌柜内环氧乙烷浓度[见 9.5.5b)]在规定范围内;
- e) 在灭菌周期中,灭菌柜的温度、湿度和适用的其他过程参数在灭菌过程规范的规定范围内;
- f) 在暴露期间,负载温度在规定的范围内;
- g) 在解析期间,负载温度在规定的范围内。

9.4 不同的负载配置

对于显著不同的负载配置,应评价不同负载配置对灭菌过程的影响程度。应证明在一个周期内灭菌的所有产品能达到所需的无菌保证水平。

9.5 确认的审核与批准

9.5.1 此项活动的目的是审核确认数据并形成文件,与批准的灭菌过程方案相对比,以确定其可接受性,并批准过程规范。

9.5.2 在产品定义、过程定义、安装鉴定、运行鉴定和性能鉴定过程中收集或产生的信息,包括生物指示物的培养结果,应记录并审核其可接受性(另见 4.1.2),并应记录审核的结果。

9.5.3 应编制确认报告,报告应由指定的负责人进行审核与批准。

9.5.4 确认报告应描述或引用具体的已确认的产品、规定的装载模式和形成文件的环氧乙烷灭菌过程规范,确认报告时应包括以下数值和公差:

- a) 预处理(若采用):
 - 1) 在预处理柜/预处理区内的时间,预处理柜/预处理区的温度和湿度;
 - 2) 产品允许进入预处理的最低温度;
 - 3) 灭菌负载的温度和湿度;
 - 4) 负载移出预处理区至灭菌周期开始之间的最大时间间隔。
- b) 处理(若采用):
 - 1) 初始真空度(若采用)及达到该真空度的时间;
 - 2) 真空保持时间;
 - 3) 在灭菌柜内时间,以及柜内的温度、压力和湿度;
 - 4) 灭菌负载的温度和湿度。
- c) 环氧乙烷注入与暴露:
 - 1) 环氧乙烷注入压力上升,环氧乙烷注入的时间和最终压力。
 - 2) 除使用压差测定环氧乙烷浓度以外,还应至少用以下方法之一测定:
 - i) 所用环氧乙烷质量;
 - ii) 所用环氧乙烷体积;
 - iii) 直接测定灭菌柜内环氧乙烷浓度。
 - 3) 灭菌柜内温度。
 - 4) 暴露时间。
 - 5) 灭菌负载的温度。
 - 6) 作用过程中灭菌柜内气体循环系统(若采用)运转正常的指示。
- d) 解析(若采用):
 - 1) 时间和温度;
 - 2) 灭菌柜内和/或房间内压力的改变(若有改变);
 - 3) 空气或其他气体的换气次数;
 - 4) 灭菌负载的温度。

9.5.5 若采用参数放行,确认报告还应规定:

- a) 在处理过程中直接测定的灭菌柜内湿度值和公差;
- b) 按规定时间间隔,通过直接分析灭菌柜内的气体确定环氧乙烷浓度和公差,充分验证在整个暴露期间所需的条件。

9.5.6 应确定过程规范,包括过程参数及其公差。该过程规范也应包括用于特定的灭菌负载所对应的灭菌过程接受准则。

10 常规监视和控制

10.1 应记录并保存每一灭菌周期数据,以证明满足灭菌过程规范。这些数据至少应包括下列内容:

- a) 证明进入预处理(若采用)的产品已达到所需的最低温度,这可通过将负载在环境中适应一段规定的最少时间而获得;
- b) 在规定的位置监视和记录预处理区(若采用)的温度和湿度;
- c) 每一灭菌负载预处理开始时间和移出预处理区(若采用)的时间;
- d) 在气体暴露阶段,柜内气体循环系统(若采用)正常运作的指示;
- e) 灭菌负载移出预处理区(若采用)至灭菌周期开始的间隔时间;

- f) 在整个灭菌周期,柜内的温度和压力;
- g) 通过压力测定和/或直接测定获得的处理阶段的柜内湿度;
- h) 证明气态环氧乙烷已加入至灭菌柜;
- i) 灭菌柜内压力上升和环氧乙烷使用量或环氧乙烷浓度;
- j) 处理时间;
- k) 暴露时间;
- l) 解析阶段的时间、温度、压力变化(若有)和/或换气操作(若采用)。

若常规监视中使用生物指示物,则应符合 8.6 的要求。

注 1: 另见 8.7。

若常规监视中使用化学指示物,则应符合 8.8 的要求。

注 2: 化学指示物不可代替生物指示物用于产品放行。

10.2 若采用参数放行,应记录并保留以下额外数据:

- a) 在整个灭菌周期,至少从两个位置测定柜内温度;
- b) 在处理阶段,直接测定柜内湿度;
- c) 按规定时间间隔,通过直接分析灭菌柜内的气体确定环氧乙烷浓度,充分验证在整个暴露期间所需的条件。

11 产品灭菌放行

11.1 特定灭菌负载灭菌过程合格的准则应形成文件。这些准则应包括:

- a) 确定常规处理过程记录的数据符合灭菌过程规范要求;
- b) 确定全部生物指示物无测试微生物生长(若采用)。

11.2 若 11.1 规定的一条或多条合格准则未满足,则认为产品不合格,并按 ISO 13485 适用的条款进行处理。

11.3 若确认过程采用可销售产品,应在确认活动开始之前,确定产品放行销售的要求。

12 保持灭菌过程有效性

12.1 通则

12.1.1 用于确保灭菌产品状态(见 7.3.1)的系统,应证明其持续有效,该系统包括产品生物负载的常规监测和/或清洗过程有效性的监测等。

12.1.2 应定期按 4.3.3 的要求验证用于控制和监测灭菌过程的仪器的精确性和可靠性。

12.2 设备维护

12.2.1 应按形成文件的程序计划和实施预防性维护。所有的程序应遵循制造商的建议及任何相关的国家和地方法规要求。

12.2.2 全部规定的维护工作顺利完成并记录后,设备才可用于处理产品。

12.2.3 应保留维护记录(见 4.1.2)。

12.2.4 应在规定的时间间隔内由专人对维护计划、维护程序和维护记录进行审核,审核的结果应形成文件。

12.3 再鉴定

12.3.1 应按照规定接收准则和形成文件的程序,在规定的时间间隔内对规定设备进行灭菌过程再

鉴定,该时间间隔应予以说明。

再鉴定可以包括允许的产品环氧乙烷残留量的验证,该残留量满足 ISO 10993-7 规定的要求。

12.3.2 应审核安装鉴定、运行鉴定、性能鉴定和后续再鉴定,且应决定所需重新确认的范围,并形成文件,包括通过微生物学研究确定规定的无菌保证水平。

12.3.3 应按规定的时间间隔确定生物指示物相对于产品生物负载的适宜性(见 8.6)。

12.3.4 应按预定的频率再评价灭菌负载和装载模式的适宜性,再评价的结果应按照 4.1.2 的要求形成文件。

12.3.5 若灭菌设备和/或产品变更影响过程有效性,应审核已确认的灭菌过程(见 8.1)。

12.3.6 若再鉴定和/或常规监测和控制过程中发生的故障表明灭菌过程无法达到要求的无菌保证水平,应确定故障的原因。若该确定表明过程不再适用,则应更改灭菌过程,以达到所需的无菌保证水平,并进行确认。

12.3.7 应保留再鉴定数据、报告和相应纠正措施(若要求)的审核记录(见 4.1.2)。

12.3.8 若采用参数放行,应满足以下额外要求:

- a) 再鉴定应至少每年一次;
- b) 再鉴定应包括通过微生物学研究确定的无菌保证水平。

12.4 变更评估

12.4.1 设备、产品、包装、灭菌产品的呈现方式或装载模式发生变更,或灭菌因子和/或其呈现方式发生改变,应评估其对灭菌过程有效性的影响。

12.4.2 在确定过程定义、安装鉴定、运行鉴定或性能鉴定的实施范围时,应考虑变更的程度。

12.4.3 应确定所需鉴定的范围。评估的结果,包括所作决定的原理应形成文件。

附 录 A
(规范性附录)

灭菌过程杀灭率的确定——生物指示物/生物负载法

A.1 通则

本方法结合了生物指示物对给定周期的抗力和生物负载菌量与抗力方面的知识以建立周期参数(暴露时间)。

使用本方法要求证明产品的生物负载水平在一定期限内保持相对稳定以及生物负载的抗力小于或等于生物指示物的抗力。

通过运行暴露时间递增的周期和确定周期的杀灭率(灭活率)证明生物指示物的抗力。从此杀灭率和生物负载的菌量以及相对抗力方面的知识建立作用时间,从而预测无菌保证水平(SAL)。

本方法的指南见 ISO 14161。

A.2 程序

A.2.1 建立产品中最难达到无菌的位置。

A.2.2 通过将生物指示物放置于产品中最难达到灭菌条件的位置,为灭菌过程创建包括对环氧乙烷已知抗力和已知微生物数量的挑战。若挑战的位置不是最难灭菌的位置,应建立其与最难灭菌位置之间的关系。

使用经证明对灭菌过程的抗力比产品对灭菌过程的抗力大的过程挑战装置可满足本要求。需注意从包装和过程挑战装置中去除灭菌因子的影响。

A.2.3 使用与常规生产的产品相同的包装方式对上述过程挑战装置进行包装,并放置于灭菌负载中。

A.2.4 选择比常规杀灭率更低的条件将灭菌负载暴露于环氧乙烷中(见第 8 章),这样并非所有参考微生物被灭活。

A.2.5 经过环氧乙烷暴露时间递增而其他参数保持不变的周期之后,使用以下方法之一确定过程的杀灭率:

- a) 直接计数(见 A.3.1);
- b) 部分阴性法(见 A.3.2 或 A.3.3);
- c) 以上 a)和 b)的组合方法。

注:部分阴性法采用在短时气体暴露后过程挑战装置复活测试中的生长/无生长数据。

根据这一结果,计算出参考微生物的灭活率。

A.2.6 根据产品生物负载(见 ISO 11737-1)、生物负载对灭菌过程的抗力和参考微生物的灭活率方面的知识确定达到规定无菌保证水平所需的处理程度。

A.3 确定过程杀灭率

A.3.1 直接计数法

A.3.1.1 采用直接计数存活微生物构建存活曲线的方法确定灭菌周期的杀灭率。

A.3.1.2 ISO 14161 和 ISO 11138-1:2006 中 C.3 给出了本方法的细节。

ISO 11138-1:2006 中 C.3 要求至少有五次作用,包括:

a) 一次暴露,样品没有暴露于灭菌因子(如:暴露时间为 0);

注:没有灭菌因子或由惰性气体或其他媒介代替。

b) 至少一次暴露,存活菌量降低至初始菌量的 0.01%(降低 4 个对数值);

c) 至少三次暴露,覆盖暴露 a)和暴露 b)之间的时间段。

A.3.2 部分阴性法,使用 Hocomb-Spearman Karber 法(HSKP)

用于环氧乙烷灭菌的生物指示物应经历暴露时间递增、其他参数保持不变的环氧乙烷处理过程,暴露后,将样品直接浸于适当的培养基进行检测。计算培养后无菌生长的样品占样品总数的比率。ISO 14161和 ISO 11138-1:2006 中 D.3.1 给出了本方法的细节。

ISO 11138-1:2006 中 D.3.1 要求至少有五种作用条件,包括:

a) 至少一组样品,全部测试样品显示有菌生长;

b) 至少两组样品,部分样品显示有菌生长(量子区);

c) 至少两组样品,显示无菌生长。

若各个时间点的样品数量相同且时间间隔恒定,可使用 HSKP 的改进方法:Limited Hocomb-Spearman Karber 法(LHSKP)。详细指南见 ISO 11138-1:2006 中 D.3.2。

A.3.3 部分阴性法,使用 Stumbo Murphy Cochran 法(SMCP)

Stumbo Murphy Cochran 法(SMCP)要求部分阴性范围内的一次结果中,包含时间 t 、无菌生长数量 r 、部分阴性范围内一次作用时间内重复样本数 n ,及每一重复样本的初始菌量 N_0 。

采用 SMCP 法获取有效数据,ISO 11138-1:2006 中 D.3.3 要求在部分阴性范围内 D 值至少计算三次运行的平均结果,以确认再现性。

进一步指南见 ISO 14161。

附录 B

(规范性附录)

灭菌过程杀灭率保守性确定方法——过度杀灭法

B.1 通则

B.1.1 本过程定义的方法是基于参考微生物的灭活,已得到广泛使用。采用本方法确认的灭菌过程通常具有保守性,所用的处理可能超过了达到规定的无菌要求所需的处理水平。

本方法的指南见 ISO 14161。

B.1.2 保守性过程定义需采用以下方法之一:

- a) 半周期法:总共运行三次连续的试验,结果为生物指示物全部灭活(菌量不少于 10^6),以确认最小暴露时间。规定的暴露时间应至少为此最小时间的两倍。同时应运行有存活微生物的短时周期,以证明恢复技术的充分性。
- b) 周期算法:使用 A.3 描述的方法之一,设定生物指示物降低至少 12 芽孢对数下降值(SLR)的常规处理参数。根据所用的方法确定周期的次数。

B.1.3 确认研究中用于生物指示物复活的条件,包括培养时间,应予以确定并形成文件。培养时间应考虑暴露于环氧乙烷的芽孢延迟生长的可能性。

B.1.4 生物负载的抗力应小于或等于生物指示物的抗力。

B.2 程序

B.2.1 识别最难灭菌产品或过程挑战装置,该过程挑战装置与预期处理的最难灭菌部分同样的难灭菌。

B.2.2 确定产品中最难达到灭菌条件的位置。

B.2.3 通过以下方法之一创建含有已知微生物数量和已知对环氧乙烷抗力的灭菌过程挑战:

- a) 将生物指示物放置于产品中最难达到灭菌条件的位置,或放置于过程挑战装置中;
- b) 将适当的参考微生物接种于产品中最难达到灭菌条件的位置。

见 GB/T 19974—2005 中的表 A.1。

若挑战位置不是最难灭菌的位置,应设定其与最难灭菌位置的关系。

B.2.4 将按照上述方式创建的挑战装置使用与常规生产的产品相同的方法进行包装,并放置于灭菌负载中。

B.2.5 将灭菌负载暴露于相比规定灭菌过程具有较低杀灭率的环氧乙烷条件下。

B.2.6 若根据 A.3 确认了已知微生物数量的灭活,考虑所需的无菌保证水平,推算一个微生物存活的给定概率,确定灭菌过程的处理程度。

附 录 C
(资料性附录)
通用指南

注 1: 本附录给出的指南不是评估符合本部分要求的检查表。本指南旨在为符合规定要求,通过提供解释和可接受方法,帮助统一对本部分的理解和实施。强调重要方面并提供实例。未在此指南中给出的方法也可使用,然而需证明替代方法对满足本部分要求的有效性。

注 2: 为方便参考,本附录的编号与本部分正文的编号相对应(第 1 章~第 12 章)。如:第 8 章的指南为本附录的 C.8。附录 A 和附录 B 的指南分别为 C.13 和 C.14。

C.1 范围

无指南。

C.2 参考标准

无指南。

C.3 术语和定义

无指南。

C.4 质量管理体系

C.4.1 文件

ISO 13485:2003 中 4.2.3 和 4.2.4 分别规定了文件和记录控制的要求。

ISO 13485:2003 中,对文件的要求涉及文件(包括规范和程序)和记录的产生与控制。

C.4.2 管理职责

ISO 13485:2003 中 5.5 规定了职责和权限的要求,ISO 13485:2003 中 6.2 规定了人力资源的要求。

ISO 13485:2003 中,管理职责要求涉及管理承诺、以顾客为关注焦点、质量方针、策划、职责、权限、沟通和管理评审。

灭菌过程的开发、确认和常规控制可包含多个独立方,各方负责一些特定的要素。本部分要求规定并记录各方的特定职责。职责和权限的定义在各方的质量管理体系中形成文件。接受规定职责的各方应将这些要素分配给通过适当的培训和经鉴定证明有能力的人员。

具有以下职责的人员应接受培训并具有必需的资质:

- a) 微生物测试;
- b) 设备安装;
- c) 设备维护;
- d) 物理性能鉴定;

- e) 常规灭菌器操作；
- f) 校准；
- g) 过程设计；
- h) 设备规范；
- i) 适用的其他方面。

C.4.3 产品实现

注：ISO 13485:2003 中，产品实现要求涉及从确定客户要求、设计和开发、采购到生产控制和监视测量装置校准的产品生命周期。

C.4.3.1 ISO 13485:2003 中 7.4 规定了采购要求。尤其应注意 ISO 13485:2003 中 7.4.3 规定的采购产品验证要求适用于来自组织外部的全部产品和服务。

C.4.3.2 ISO 13485:2003 中 7.5.3 规定了标识和可追溯性要求。

C.4.3.3 ISO 13485:2003 中 7.6 规定了监视和测量装置校准要求。

C.4.4 测量、分析和改进——不合格品控制

ISO 13485:2003 中 8.3 和 8.5.2 分别规定了不合格品控制和纠正措施程序。

ISO 13485:2003 中，测量、分析和改进要求涉及过程监视、不合格品控制、数据分析和改进（包括纠正和预防措施）。

C.5 灭菌因子特征

注：这一活动的目的是确定灭菌因子，证明其杀灭微生物的有效性，识别影响杀灭微生物有效性的因素，评估环氧乙烷作用于材料的影响，并识别人员安全和环境保护要求。可使用测试或原型系统开展这一活动，最终设备规范（见 6.2）应当与采用此类测试或原型设备进行的试验研究相联系。

C.5.1 灭菌因子

无指南。

C.5.2 杀灭微生物的有效性

无指南。

C.5.3 材料效果

无指南。

C.5.4 环境因素

C.5.4.1 环境管理体系原则适用于环氧乙烷灭菌过程。GB/T 24001 提供了环境管理体系规范。GB/T 24040 提供了设计生命周期评估的指南。详细指南见 GB/T 19974—2005 中 E.3。

C.5.4.2 无指南。

C.6 过程和设备特征

注：这一活动的目的是确定灭菌过程变量的范围和能安全且可再现地传递灭菌过程变量所需的设备的特征。

C.6.1 过程特征

过程特征包括：

- 识别过程定义应包含的过程变量；
- 设定各过程变量的范围；
- 根据理论知识记录过程变量及其设定范围。

第8章和第9章规定的后续研究应满足以下两者之一：

- 确认过程变量规范的有效性；
- 证明应当审核并重新设定过程变量范围。

C.6.2 设备特征

C.6.2.1 无指南。

C.6.2.2 编制设备规范时应考虑以下因素：

注：需注意国家有关环氧乙烷的法规。

- 储存环氧乙烷或环氧乙烷气体混合物的气瓶或储气罐的区域应当安全并通风良好。
- 若环境温度变化超过了供应商推荐的变化范围，环氧乙烷气瓶储存区域应有温度控制的规定。
- 若灭菌柜的环氧乙烷供应来自定期补充的散装容器，该容器应具备取样装置（供取样分析）、完全清空罐内环氧乙烷的装置和防止污染或聚合物过度积聚的清洗装置。
- 环氧乙烷注入灭菌器的系统应配置有蒸发器，防止液态环氧乙烷加入灭菌柜。
- 应当测量从蒸发器进入灭菌柜的环氧乙烷气体温度，证明已产生气态环氧乙烷。
- 应当使用至少两个传感器测量灭菌柜温度。

注：使用两个独立传感器的目的是防止一个传感器失效导致不符合规范的物品被误认为可接受。比较两个独立的温度传感器可发现一个传感器失效。使用一个双支温度传感器可满足本要求。

- 通过强制循环可更好地实现灭菌柜内条件的均匀性。气体循环系统应当配置一个监视装置，当循环系统失效时能作出指示。仅监视风扇或泵呈“开启”状态的装置是不充分的，有必要证明所需的气流是保持不变的。

C.6.2.3 无进一步指南。

C.6.2.4 无进一步指南。

C.7 产品定义

注：本活动的目的是确定待灭菌的产品，包括灭菌前产品上微生物的性质及产品的包装方式和灭菌呈现方式。

C.7.1 通则

应当采取以下措施，降低引入比已确认的产品对灭菌周期具有更大挑战性的新产品或更改产品（候选产品）的风险。

C.7.1.1 与已确认的产品和/或用于确认现有环氧乙烷灭菌过程的过程挑战装置作比较，对候选产品进行技术评审。该比较应包括检查潜在影响产品生物负载的因素，如可能影响期望无菌保证水平的制造、生产方法、设施、地点及原材料类型和来源。

C.7.1.2 若技术评审发现候选产品与之前经确认产品相似，且两者的差异明显不重要，则不需要进一步研究就可以将候选产品归入已确认的环氧乙烷灭菌过程。若候选产品的结构、密度或装载模式以及包装比之前已确认的产品对灭菌过程具有更大的挑战性，则应进行温度和相对湿度穿透研究和周期杀灭率研究。

C.7.1.3 应仔细检查候选产品的结构、配置和包装能阻碍环氧乙烷、热量、湿气穿透的区域。

C.7.1.4 无指南。

C.7.1.5 无指南。

C.7.2 产品安全性和性能

在预期环氧乙烷灭菌的医疗器械的设计过程中,应考虑其功能性、设计公差、产品结构和产品组成,包括包装材料,确保环氧乙烷有效传递至器械的所有部分。

灭菌过程中,产品会经历多种环境压力,如真空和压力变化,温度上升和湿度变化。同时,产品也可能与环氧乙烷和/或任何稀释物发生反应。产品设计应当确保功能和安全性不因暴露于预期灭菌条件范围而产生恶化。

材料组成:特定的过程条件会对医疗器械和包装的完整性产生不良影响。有些包装材料和器械会阻碍灭菌过程。因此,需要评价灭菌过程对材料 and 设计特征及包装结构和材料的影响。通常在产品开发阶段进行评价,评价结果应当形成文件。

重要的是选择在超出预期灭菌条件范围时对环氧乙烷和/或稀释物造成的化学和物理变化具有充分抗力的材料。需评价灭菌后满足产品性能要求所需的材料性状,如物理强度、渗透性、物理尺寸和弹性,确保材料仍是可接受的。应当确定暴露于灭菌过程造成的退化,如裂纹和发脆,并确定抗性材料。同时,材料应当具有充分的环氧乙烷传递性和渗透性,确保目标表面和材料被灭菌。这些材料应当允许在合理时间内进行解析(若适用)并保持生物安全性。适用时,需要评价暴露于多次灭菌过程的影响。

包装因素:灭菌医疗器械包装的主要功能是确保产品在使用前保持无菌。在灭菌过程中,包装能够经受过程条件,而不会对整个产品质量造成负面影响(如颗粒产生)。

选择待灭菌产品的初始包装时,须针对特定灭菌过程考虑特定的主要设计和制造因素。为确保环氧乙烷穿透性,特定灭菌环境下包装的穿透性是最重要的。若灭菌过程包括移除空气,则包装应同时允许移除空气而不造成损坏或破裂。

应当证明常规处理和销售过程中二次包装和三次包装(若采用)保护产品的能力。若二次包装会暴露于灭菌过程,应提供证据证明二次包装能够承受该过程而不会失去保护产品的能力。

ISO 11607-1 和 ISO 11607-2 详述了包装因素。

C.7.3 微生物性质

无指南。

C.7.4 文件

无指南。

C.8 过程定义

注:本活动的目的是通过微生物测试获取用于规定产品(见第 7 章)灭菌过程的详细规范。

灭菌过程的选择:特定医疗器械灭菌过程的开发要求建立一个有效的与医疗器械相容的过程。因此,在设计阶段可能需要进行产品相容性初始调查和试验,以识别和/或优化灭菌过程。

选择医疗器械的灭菌过程应考虑可能影响过程有效性的全部因素。应考虑以下方面:

- a) 灭菌设备的可用性。
- b) 在可用灭菌设备内能达到的条件范围。
- c) 其他产品已在使用的灭菌过程。
- d) 环氧乙烷残留量和/或其反应产物水平的要求。

e) 过程开发试验的结果。

过程定义:过程定义包括一系列要素。

f) 确定预处理阶段(若采用)达到规定温度和湿度条件所需的时间。

g) 确定灭菌过程变量的范围。

注:周期杀灭率指南见 C.9.3.2。

h) 估计产品的生物负载,以确定生物负载对灭菌周期的挑战性,并确认用于性能鉴定和日常监控的生物指示物的适宜性。应当通过亚致死(部分)周期作用确定生物指示物的适宜性。在这些研究中,通过测试可评价生物指示物和产品的相对灭活率。

注:ISO 11737-1 描述了生物负载估计的要求和指南。

i) 确定在规定条件下达到充分排除气体所需的最小解析时间,使环氧乙烷和/或其反应产物达到或低于 ISO 10993-7 规定的水平。通过在生产条件下进行满负载实施此项活动。

作为过程开发活动的结果,可确定灭菌过程。通过在生产性灭菌柜中的性能鉴定研究可证明该灭菌过程的适宜性。

预处理和/或处理:微生物对环氧乙烷灭活的抗力受其水含量的影响。因此,通常做法是控制和监视产品暴露于其中的大气湿度,以使微生物的水含量与当地条件相平衡。灭菌周期开始前,通常在设定的温度和湿度下对产品进行预处理。预处理可减少灭菌周期的时间。

通常使用超过 30% 的灭菌柜相对湿度对产品进行加湿。规定的相对湿度取决于待灭菌的产品。应当考虑相对湿度过大对产品和包装的潜在损坏。

适用时,须确定从产品移出预处理区至灭菌周期开始之间的最长时间。转移时间通常为 60 min 或少于 60 min。

在气体暴露前对产品加热和加湿以建立可再现的产品温度和湿气含量。建立最小停留时间的研究以确保达到所需条件。应当注意防止水凝结在灭菌负载上。

性能鉴定应当证明预处理结束时的实际温度和湿度范围。

灭菌:应考虑灭菌过程性能因素包括:

- a) 抽真空的深度和达到真空的速率;
- b) 灭菌柜泄漏率(负压周期的真空时或正压周期的真空和正压时进行测量);
- c) 处理阶段,加入蒸汽时的压力升高;
- d) 注入环氧乙烷时的压力升高和达到规定压力的速率,及监控环氧乙烷浓度的方法之间的关系;
- e) 去除环氧乙烷时真空的深度和速率;
- f) 注入空气(或该灭菌周期阶段所用的其他气体)时压力升高和达到规定压力的速率;
- g) 最后两阶段的重复次数及连续重复之间的任何变化。

若暴露时采用惰性气体代替灭菌因子,重要的是在建立最终周期参数时必须考虑气体浓度的影响,以确保达到期望的 SAL。

为实现环氧乙烷在灭菌柜和灭菌负载内分布的可再现性,在注入灭菌因子前控制柜内残留空气量可能是必需的,或采用柜内气体再循环,因为在静态条件下环氧乙烷和大气不能充分混合。

解析:环氧乙烷及其反应产物的残留是有害的,制造商有必要意识到产品内残留的存在。

温度、持续时间、强制空气循环、负载特征、产品和包装材料都会影响解析的效果。

解析可在灭菌器内、独立区域内或两者结合条件下进行。

制造商应采用部分周期证明过程挑战装置(PCD)的抗力,以证明产品生物负载的抗力不大于生物指示物的抗力。

注:此相对抗力评估可通过所有无菌产品的无菌检查和部分阳性过程挑战装置(PCD)获得。

C.9 确认

注：确认的目的是证明过程定义（见第 8 章）中设定的灭菌过程能够有效并可再现地传递给灭菌负载。确认包括一系列阶段，安装鉴定、运行鉴定和性能鉴定。

C.9.1 安装鉴定

安装鉴定(IQ)证明灭菌设备和附件已按照规范被提供和安装。

C.9.2 运行鉴定

运行鉴定(OQ)证明设备运行灭菌过程的能力。

预处理：提供了以下预处理指南：

- a) 安装鉴定和运行鉴定在空载的预处理区实施，以此证明满足设计准则。
- b) 应当确定预处理区满载时的空气循环方式。这可通过烟雾试验结合换气速率计算和风速测定进行。
- c) 应当在足够长的时间内监控预处理区的温度和湿度，以证明温湿度值在期望的范围内。应确定整个预处理区内多个位置的温度和湿度。

注：温度和湿度传感器推荐数量见表 C.1 和表 C.2。

灭菌：安装鉴定/运行鉴定中，灭菌柜室内可用体积在气体暴露阶段所记录的温度范围，应在周期规范所允许的柜内平均温度的 $\pm 3\text{ }^{\circ}\text{C}$ 。记录的温度范围应符合过程规范。

关于灭菌，提供了以下指南：

- a) 若采用惰性气体代替环氧乙烷，当评估结果时应考虑两者相对热容的差异。
- b) 温度传感器应放置在可能代表最大温度差异的位置，如柜内未加热部分或柜门处及蒸汽或气体加入口附近。其余传感器应平均分布在灭菌柜室可用体积内。

注：传感器的推荐数量见表 C.1。

应确定空载灭菌柜的灭菌周期物理性能因素以建立运行限值。这些因素包括：

- 真空的程度和达到真空的速率；
- 灭菌柜泄漏率（负压周期的真空时或正压周期的真空和正压时进行测量）；
- 处理阶段注入蒸汽时的压力升高；
- 注入的气体温度应高于设定的最低值，确保所加入的是气体而不是液体；
- 注入环氧乙烷时的压力升高和达到规定压力的速率，及环氧乙烷浓度监控因素之间的关系；
- 抽真空的深度以及去除环氧乙烷达到规定真空度的速率；
- 注入空气（或其他气体）时压力升高和达到规定压力的速率；
- 最后两阶段的重复次数及连续重复之间的任何变化。

运行鉴定同时应确定相关辅助系统的性能。如，提供的蒸汽的质量、环氧乙烷蒸发器达到最低气体输入温度的能力、灭菌柜过滤的空气与供水系统的可靠性、在最大灭菌负载条件下蒸汽发生器维持所需质量的供应能力。

应重复运行周期，证明控制的可重复性。

进行解析时，应确定解析区域的温度分布，方法同预处理区所用的推荐方法。同时也应确定该区域内空气流动速率和空气流动方式。无需测量解析期间的相对湿度。

表 C.1 温度传感器推荐的最少数量举例

体积 m^3	IQ/OQ 所需数量 (可用柜室/房间体积)			PQ 所需数量 (产品负载体积)		
	预处理	处理/灭菌	解析	预处理	处理/灭菌	解析
1	3	3	3	3		
10	4	10	4	10		
15	6	15	6	15		
20	8	20	8	20		
25	10	25	10	25		
30	12	30	12	30		
35	14	35	14	35		
40	16	40	16	40		
50	20	50	20	50		
100	40	100	40	100		

注：不在表 C.1 所列的体积，应使用以下方程式。

在安装鉴定/运行鉴定过程中，预处理和解析每 2.5 m^3 推荐使用 1 个传感器，设定房间或柜室的热分布图，以获得潜在的热点位置和冷点位置。因此，监视应包含多个层面以及柜门附近位置。

对于性能鉴定和安装鉴定/运行鉴定的灭菌/处理，传感器计算公式为每立方米产品体积使用 1 个温度传感器，但至少为 3 个传感器。

示例：

可用柜室体积为 2 m^3 ： $2/2.5=0.8$ ，所用传感器数量至少为 3 个（最少传感器数量）。

可用柜室体积为 9 m^3 ： $9/2.5=3.6$ ，所用传感器数量至少为 4 个。

可用柜室体积为 70 m^3 ： $70/2.5=28$ ，所用传感器数量至少为 28 个。

表 C.2 湿度传感器推荐的最小数量示例

体积 m ³	IQ/OQ 所需数量 (可用柜室/房间体积)			PQ 所需数量 (产品负载体积)		
	预处理	处理/灭菌	解析	预处理	处理/灭菌	解析
1	2		不适用	2		不适用
10	4			4		
15	6			6		
20	8			8		
25	10			10		
30	12			12		
35	14			14		
40	16			16		
50	20			20		
100	40			40		

注：不在表 C.2 所列的体积，应使用以下方程式。

每 2.5 m³ 推荐使用 1 个传感器,确定产品的湿度分布图,以发现湿度水平的潜在变化。因此,监视应当包括托盘中央、边缘和表面。最小传感器数量为 2 个。

示例:

可用柜室体积为 6 m³; $6/2.5=2.4$,所用传感器数量至少为 3 个(最少传感器数量)。

可用柜室体积为 60 m³; $60/2.5=24$,所用传感器数量至少为 24 个。

C.9.3 性能鉴定

C.9.3.1 通则

性能鉴定(PQ)证明设备能够持续按照预定准则运行,且过程能够生产符合规范的产品。

以下重大变化应鉴定:

- 包装;
- 产品设计;
- 灭菌负载配置或密度(见 C.9.4);
- 灭菌设备;
- 灭菌过程。

应确定这些变化对灭菌过程各阶段的影响,包括预处理和解析。

C.9.3.2 性能鉴定——微生物

注:实施微生物灭活研究,以证明在设定条件下暴露于环氧乙烷气体能够达到期望的 SAL。

本部分的第 8 章和第 9 章指的是确定周期杀灭率研究。附录 A 和附录 B 为过程定义或微生物性能鉴定提供了如何进行所需的微生物灭活研究的指导。宜使用过程定义、安装鉴定、运行鉴定中得到的结果来设定微生物性能鉴定的参数。

生物指示物应放置于产品中最难灭菌的部分。若产品的设计使生物指示物不能放置于最难灭菌的位置,则产品应接种已知数量的活性芽孢悬液,或将生物指示物放置于可以确定与最难灭菌位置关系的位置。

生物指示物或接种的产品应平均分布在灭菌负载中,但分布位置应包括最难达到灭菌条件的位置。微生物性能鉴定应证明灭菌负载中的微生物杀灭率(灭活性)。放置的位置应包括选择用于温度监控的位置。可在各温度监视点附近放置两个生物指示物对过程有效性进行进一步研究。

气体注入和去除阶段的杀灭率可影响存活曲线的线型。

灭菌周期结束后,应从被灭菌物品中取出生物指示物(见表 C.3),并尽快进行培养。

应评估任何延迟复苏的影响,尤其是暴露于残留环氧乙烷的影响。

注:注意关于人员暴露于环氧乙烷的法规。

生物指示物样本个数的附加指南见表 C.3。

表 C.3 BI/PCD 推荐最小数量示例

产品负载体积 m ³	微生物性能鉴定	常规控制(若采用)
1	5	3
10	30	15
15	35	18
20	40	20

表 C.3 (续)

产品负载体积 m^3	微生物性能鉴定	常规控制(若采用)
25	45	23
30	50	25
35	55	28
40	60	30
50	70	35
100	120	60

注：除表 C.3 给出的体积外，应当使用以下等式。

对于微生物性能鉴定：

10 m^3 以下，生物指示物数量为 3 个/ m^3 ，至少为 5 个。

10 $\text{m}^3 \sim 100 \text{ m}^3$ ，每增加 1 m^3 增加 1 个生物指示物。

对于常规控制，生物指示物数量为微生物性能鉴定时的一半。

如：

可用柜室体积为 3 m^3 ： $3 \times 3 = 9$ ，微生物性能鉴定所用生物指示物数量至少为 9 个。常规控制时： $9/2 = 4.5$ ，生物指示物数量至少为 5 个。

可用柜室体积为 18 m^3 ： $10 \times 3 + (18 - 10) \times 1 = 38$ ，微生物性能鉴定所用生物指示物数量至少为 38 个。常规控制时： $38/2 = 19$ ，生物指示物数量至少为 19 个。

C.9.3.3 性能鉴定——物理

C.9.3.3.1 无指南。

C.9.3.3.2 以下内容适用于预处理或处理：

- 性能鉴定的实施应按形成文件的程序规定的装载模式和托盘间隔。应确认最难灭菌的负载。
 - 应评价达到最低预定温度和湿度所需时间内灭菌负载中的温度和湿度分布。传感器数量指南见表 C.1 和表 C.2。
 - 温度和湿度传感器应当放置于预期放入灭菌器的包装内。
- 以下内容适用于灭菌：
- 为证明处理过程的适宜性，用于性能鉴定研究的产品应处于待进入灭菌柜的产品规定的温度下。若采用预处理，则产品应当预处理规定的时间。
 - 每个灭菌器的一种或多种装载模式应形成文件。装载模式中允许多种产品的组合应形成文件。
 - 应比较新产品与用于灭菌确认的参考负载中的初始过程挑战装置(PCD)。如果判定为更难灭菌，则应进行完整的性能鉴定研究。
 - 应确定各装载模式或参考负载中灭菌负载的温度分布。在性能鉴定的气体暴露时间内，灭菌负载应达到和/或超过充分传递所需杀灭率的最低温度且不应超过可能对产品和包装功能造成不利影响的最高温度。
 - 应测量在解析阶段灭菌负载内的温度，测量时间为被灭菌物品温度稳定所要求的时间。

C.9.4 不同的负载配置

进行变更负载确认时，应当确定最难灭菌的参考负载。该确定的负载可能包括：医疗器械具有不同

尺寸和不同长度的内腔,不同材料和包装及不同的物理质量,这些对灭菌过程最具挑战性。因此,应当考虑所有相关因素的评价,包括但不限于:

- a) 环氧乙烷吸收性;
- b) 通路的曲折性;
- c) 热动力。

C.9.5 确认的审核与批准

注:本活动的目的是实施和记录对确认数据的审核,以确认灭菌过程的可接受性并批准过程规范。

C.9.5.1 无指南。

C.9.5.2 无指南。

C.9.5.3 无指南。

C.9.5.4 确认项目完成后,应当将测试结果编制于确认报告内。确认报告应包括或涉及以下内容:

- 灭菌产品的细节(包括包装和在灭菌器内的装载模式);
- 灭菌器规范;
- 安装鉴定/运行鉴定数据;
- 性能鉴定的物理和微生物的记录;
- 在性能鉴定时全部的仪表、记录仪等都处于校准状态的指示;
- 将来审核与再鉴定的规定;
- 确认方案;
- 所用的形成文件的程序;
- 形成文件的操作程序,包括过程控制范围;
- 维护和校准程序;
- 若发生生物或设备故障,发生情况和采取的纠正措施;
- 如发生偏离于方案的情况,偏离细节及其对方案和结果影响的评估。

C.9.5.5 无指南。

C.9.5.6 无指南。

C.10 常规监视与控制

注:常规监视和控制的目的是证明经确认和规定的灭菌过程已传递至产品。

C.10.1 为验证已确认的灭菌过程的有效性,应监视一系列关键过程变量。

应将生物指示物(若采用)分布于整个灭菌负载中,包括已知最难灭菌的位置或已知与该位置关系的位置。应在预处理前放置生物指示物(若采用)。

若采用生物指示物(见表 C.3),应在灭菌周期结束后将生物指示物从灭菌负载上取下,并尽快培养。应当评价延迟复苏的影响,特别是暴露于残留环氧乙烷的影响。

注:注意国家关于人员暴露于环氧乙烷的法规。

应分析生物指示物的生长,该生长不是因为未满足物理过程规范而产生的,这就需要重复进行确认。

环氧乙烷注入时的压力升高可间接地测量灭菌柜内的环氧乙烷浓度。环氧乙烷浓度作为影响灭菌过程有效性的一个重要变量,需要有一个独立的第二系统记录注入环氧乙烷后的压力升高。

C.10.2 参数放行是经确认的灭菌过程的常规处理充分性的声明,仅依据物理过程参数的测量和记录,而不是生物指示物的结果。

当采用参数放行时,须测量 10.2 中规定的额外过程变量。

C.11 产品灭菌放行

在产品放行时,审核物理灭菌过程变量和生物指示物培养结果(若采用),评估灭菌过程的符合性。对于参数放行,需要记录更多的数据。应当审核所有记录的数据,以评估灭菌过程的符合性。

未满足物理规范或生物指示物(若采用)培养后有菌生长,应隔离灭菌负载,并调查发生故障原因。调查应形成文件,产品应按照形成文件的程序和 YY/T 0287 的适用部分进行处理。

C.12 过程有效性维护

C.12.1 通则

无指南。

C.12.2 设备维护

无指南。

C.12.3 再鉴定

注:再鉴定的目的是证实无意的过程变化没有影响灭菌过程有效性。

C.12.3.1 确认的数据、后续的再确认数据和常规处理数据应至少每年进行审核,应确定再确认的程度并形成文件。审核程序应形成文件。

C.12.3.2 再鉴定包括但不限于以下验证内容:

- a) 产品设计、制造和包装材料、过程挑战装置(PCD)、供应商、制造区域和设施、负载配置或可能影响产品无菌的制造过程未发生重大变化。
- b) 产品生物负载未有明显增加,或没有使规定的 SAL 失效的生物负载特征变化。
- c) 温度分布和灭菌柜运行研究证明自上次(重新)鉴定以来没有发生重大变化。
- d) 预处理柜或房间或解析区内温度分布和再循环检查表明自上次(重新)鉴定以来没有发生重大变化。
- e) 历史证明自上次确认以来的灭菌过程具有可重复性。
- f) 变更控制和预防性维护计划表明灭菌设备没有发生可能影响过程的更改或重大变更。
- g) 灭菌过程没有发生可能影响产品无菌的变化。
- h) 若灭菌过程规范发生了变化,则灭菌过程的再鉴定应当包括确认产品满足 ISO 10993-7 规定的环氧乙烷残留量范围要求。

C.12.3.3 无指南。

C.12.3.4 无指南。

C.12.3.5 若再鉴定中发现有重大变化,则可能需要重新实施安装鉴定、运行鉴定和性能鉴定的一些项目。再鉴定的审核记录,任何额外再鉴定的范围、任何原理和纠正措施都应予以保留。

C.12.3.6 无指南。

C.12.3.7 无指南。

C.12.3.8 无指南。

C.12.4 变更评估

无指南。

C.13 附录 A 指南:灭菌过程杀灭率的确定方法——生物指示物/生物负载方法

若定期测定产品生物负载且一致性较好,则周期开发可采用生物指示物/生物负载结合方法。

本方法是基于已知生物指示物的抗力与生物负载的抗力之间关系的假设。基于此,生物指示物杀灭率研究中开发的芽孢对数下降值(SLR)数据可用于证明对产品灭菌的过程有效性。若数据采用列举法产生,则也可从已产生的存活曲线推断得出。

确定过程杀灭率:过程杀灭率通常用 D 值表示。对于一个给定过程,微生物通常呈对数死亡,不论微生物数量如何,通常都可以找出杀灭 90% 微生物的环氧乙烷气体暴露时间。每一时间单元就是指该过程的 D 值。

采用两种常用方法之一的结果可计算出过程杀灭率或 D 值。第一种方法(列举法)包括存活微生物列举或物理计数,第二种方法(部分阴性法)采用部分周期生长/无生长的方法。任一种方法可用附录 A 或附录 B。采用部分周期法的结果或 ISO 11138-1 和 ISO 14161 描述的等式可计算出 D 值。

无论使用何种方法,假定:

- a) 菌量相近;
- b) 每次运行的过程参数恒定;
- c) 存在半对数存活关系;
- d) 过程中存活的微生物和未暴露的微生物在恢复培养基中有相似的反应。

所有微生物测试方法(无菌检查、列举等)应按照 ISO 11737-1 和 ISO 11737-2 进行确认。

列举法:列举法包括将生物指示物或过程挑战装置暴露于部分周期,取出并计数样品或生物指示物的微生物数量。在开发存活曲线和 D 值时可采用存活微生物计数。然后采用线性回归模型计算 D 值。

见 A.3.1 和 ISO 14161。

部分阴性法:部分阴性分析法包括运行多个灭菌周期,使部分并非全部生物指示物灭活。包括:

- a) Holcomb-Spearman-Karber (HSK) 法;
- b) Limited Holcomb-Spearman-Karber (LHSK) 法;
- c) Stumbo-Murphy-Cochran (SMC) 法。

见附录 A 和 ISO 14161。

样本量:样品数量取决于所采用的方法及样品是否分布在整个负载中还是集中于一处。使用单一位置,有助于样品间结果的一致性,但是可能无法代表该柜室内的最难灭菌位置,除非在每一灭菌柜每一可能的负载结构已实施了广泛的分布图。

评价结果时,须确保重复挑战之间存活微生物数量不同是因为微生物数量的随机差异而不是暴露条件差异。

最小样品数量指南见 ISO 11138-1 和 ISO 14161。

生物指示物数量的进一步指南见表 C.3。

为达到期望结果,可能需要缩短周期中作用后的时间。

C.14 附录 B 指南:灭菌过程杀灭率保守性确定方法——过度杀灭法

通则:本法有两种常用方法。

第一种方法为半周期法。因其使用相对方便及获得的 SAL 具有保守性,医疗器械制造商和医疗保

健机构通常采用此方法来证明在半周期暴露时间下 10^6 生物指示物被完全灭活。当暴露时间为两倍时,环氧乙烷暴露过程至少可达到 12 芽孢对数下降值(SLR)。

第二种方法,即周期计算法,通过附录 A(见 C.13)给出的方法获得一个 12 芽孢对数下降值(SLR)过程。

参 考 文 献

- [1] GB 4793.1 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
 - [2] GB/T 19000—2008 质量管理体系 基础和术语
 - [3] GB/T 19001 质量管理体系 要求
 - [4] GB/T 19003 软件工程 GB/T 19001—2000 应用于计算机软件的指南
 - [5] GB/T 19971—2015 医疗保健产品灭菌 术语
 - [6] GB/T 24001 环境管理体系 要求及使用指南
 - [7] GB/T 24040 环境管理 生命周期评价 原则与框架
 - [8] YY/T 0316 医疗器械 风险管理对医疗器械的应用
 - [9] YY/T 0771.1 动物源医疗器械 第1部分:风险管理应用
 - [10] YY/T 0771.2 动物源医疗器械 第2部分:来源、收集与处置的控制
 - [11] YY/T 0771.3 动物源医疗器械 第3部分:病毒和传播性海绵状脑病(TSE)因子去除与灭活的确认
 - [12] YY/T 0802 医疗器械的灭菌 制造商提供的处理可重复灭菌医疗器械的信息
 - [13] ISO 11607-1 Packaging for terminally sterilized medical devices—Part 1: Requirements for materials, sterile barrier systems and packaging systems
 - [14] ISO 11607-2 Packaging for terminally sterilized medical devices—Part 2: Validation requirements for forming, sealing and assembly processes
 - [15] IEC 61010-2-040 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
 - [16] ANSI/AAMI ST67 Sterilization of health care products—Requirements for products labeled 'STERILE' AAMI, Arlington, VA 2006
 - [17] AAMI TIR 16 Process development and performance qualification for ethylene oxide sterilization—Microbiological aspects. AAMI, Arlington, VA 2000
 - [18] ATEX Manufacturers Directive 94/9/EC, European Parliament and Council, 1994, as amended, 1994.
 - [19] EN 556-1 Sterilization of medical devices —Requirements for medical devices to be designated 'STERILE' —Part 1: Requirements for terminally sterilized medical devices
 - [20] Global Harmonization Task Force (GHTF)—Study Group 1 (SG1), Document No. N029R11, 2Feb., 2002.
 - [21] International Vocabulary of Basic and General Terms in Metrology(VIM)1993.
-

中 华 人 民 共 和 国
国 家 标 准
医疗保健产品灭菌 环氧乙烷
第 1 部分：医疗器械灭菌过程的开发、
确认和常规控制的要求

GB 18279.1—2015/ISO 11135-1:2007

*

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.gb168.cn

服务热线: 400-168-0010

010-68522006

2016 年 1 月第一版

*

书号: 155066 · 1-51387

版权专有 侵权必究



GB 18279.1—2015