



中华人民共和国国家标准

GB 18279—2023

代替 GB 18279.1—2015, GB/T 18279.2—2015

医疗保健产品灭菌 环氧乙烷 医疗器械 灭菌过程的开发、确认和常规控制要求

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

(ISO 11135:2014, MOD)

2023-09-08 发布

2026-10-01 实施

国家市场监督管理总局 发布
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 8

5 灭菌因子特征 8

6 过程和设备特征 9

7 产品定义..... 10

8 过程定义..... 11

9 确认..... 12

10 常规监视和控制 15

11 产品的灭菌放行 16

12 保持灭菌过程有效性 16

附录 A（规范性） 灭菌过程杀灭率的确定——生物指示物/生物负载法 18

附录 B（规范性） 灭菌过程杀灭率保守性确定方法——过度杀灭法 19

附录 C（资料性） 温度传感器、湿度传感器和生物指示物数量 20

附录 D（资料性） 关于规范性要求的适用指南 23

附录 E（规范性） 单批放行 49

参考文献 51

前 言

本文件按照 GB/T 1.1—2020《标准化工作导则 第1部分：标准化文件的结构和起草规则》的规定起草。

本文件代替 GB 18279.1—2015《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》和 GB/T 18279.2—2015《医疗保健产品的灭菌 环氧乙烷 第2部分：GB 18279.1 应用指南》，除结构调整和编辑性改动外，主要技术变化如下：

- 增加了对于医疗保健机构应用本文件的说明(见 1.1)；
- 增加了部分术语(见 3.10、3.38、3.43、3.57)；
- 删除了部分术语(见 GB 18279.1—2015 的 3.19、GB/T 18279.2—2015 的 3.1)；
- 更改了质量管理体系的要求(见 4.1、4.2、4.3，GB 18279.1—2015 的 4.1、4.2、4.3)；
- 更改了灭菌因子的要求(见 5.1、5.2、5.5，GB 18279.1—2015 的 5.1、5.4)；
- 增加了过程和设备特征的概述(见 6.1)；
- 更改了过程特征的要求(见 6.2，GB 18279.1—2015 的 6.1)；
- 增加了产品定义的目的和内容(见 7.1.1、7.1.5)；
- 删除了对于最难灭菌位置的要求(见 GB 18279.1—2015 的 7.1.3)；
- 增加了过程定义的目的(见 8.1)；
- 增加了确认的通则(见 9.1)；
- 增加了安装鉴定的要求(见 9.2.1.3、9.2.2.3、9.2.2.4、9.2.2.6)；
- 增加了性能鉴定的要求(见 9.4.1.1、9.4.1.5、9.4.1.6)；
- 更改了性能鉴定的要求(见 9.4.1.8，GB 18279.1—2015 的 9.3)；
- 增加了微生物性能鉴定的要求(见 9.4.2.5、9.4.2.6、9.4.3.2)；
- 增加了确认报告应规定的参数(见 9.5.4)；
- 增加了常规监视的目的和要求(见 10.1、10.2、10.3)；
- 更改了产品放行的要求(见 11.2、11.3、11.4，GB 18279.1—2015 的第 11 章)；
- 更改了再鉴定的要求(见 12.3.1、12.3.3，GB 18279.1—2015 的 12.3)；
- 增加了变更评估的要求(见 12.4.2、12.4.6)；
- 增加了等效评价的内容(见 12.5)；
- 删除了对于生物指示物/生物负载法的程序和计算方法的表述(见 GB 18279.1—2015 的 A.2、A.3)；
- 更改了过度灭杀法的程序(见 B.2，GB 18279.1—2015 的 B.2)；
- 更改了传感器、生物指示物的数量(见表 C.1 和表 C.3，GB 18279.1—2015 的表 C.1 和表 C.3)；
- 增加了单批放行相关内容(见附录 E)。

本文件修改采用 ISO 11135:2014《医疗保健产品灭菌 环氧乙烷 医疗器械灭菌过程的开发、确认和常规控制要求》。

本文件与 ISO 11135:2014 的技术差异及其原因如下：

- 更改了范围中对于医疗保健机构要求的描述(见 1.1)，以避免标准的强制性要求与法规的要求相冲突；
- 删除了术语“医疗器械”(见 ISO 11135:2014 的 3.21)，以避免与我国法规冲突；
- 更改了“芽孢对数下降值”术语的表述(见 3.41)，以便更易于理解；

- 删除了对解析(若采用)过程变量控制的例外条件(见 ISO 11135:2014 的 6.2.5),以规范过程控制要求;
- 删除了过度杀灭法中,证明生物负载抗力小于生物指示物抗力的证明方法的指定(见 ISO 11135:2014 的 B.1.4),以避免限制标准的应用;
- 将 4.1.2、4.3.1、4.3.2、4.3.3、4.4、7.3.2、8.9、11.3、11.4、E.1 中对于其他国际标准的资料性引用改为了注,以适应我国国情。

本文件做了下列编辑性改动:

- 纳入了 ISO 11135:2014/Amd. 1:2018 的修正内容,所涉及的条款的外侧页边空白位置用垂直双线(∥)进行了标示;
- 删除了 1.2.2 中的注,以适应我国国情;
- 用 YY/T 0287—2017 代替了 ISO 13485:2016,以适应我国国情;
- 将 11.4 中提及附录 E 的注移入正文,以与规范性附录 E 相符;
- 简化了 A.2 的描述,让标准条款更清晰;
- 增加了适用指南中可供参考的医疗保健机构的管理规范(见 D.4.2.2 的注)。
- 增加了 D.5.5.1 中的 2 个注,以更好地描述环氧乙烷燃烧爆炸情况;
- 更改 D.12.5 的解释为参考 YY/T 1268,使标准内容更易理解。

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专利的责任。

本文件由国家药品监督管理局提出并归口。

本文件及其所代替文件的历次版本发布情况为:

- 2000 年首次发布为 GB 18279—2000;
- 2015 年第一次修订为 GB 18279.1—2015、GB/T 18279.2—2015;
- 本次为第二次修订。

引 言

无菌医疗器械是一种无存活微生物的产品。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— 2017)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。

利用物理方法或化学制剂来灭活医疗器械上纯培养微生物的灭菌动力学,常常可以通过存活的微 生物的数量与环氧乙烷处理程度之间的指数关系加以说明,这就意味着无论处理的程度如何,微生物总 会以有限的概率存活下来。对于一个施加的处理,微生物存活的概率是由微生物的数量、抗力以及在处 理期间微生物存在的环境所决定的。由此可见,经过灭菌处理的一组产品中的任何一个产品的无菌状 态是无法保证的,但是可以根据微生物在一个产品上存活的概率确定这一组产品的无菌状态。

本文件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。

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—2016,特殊要求见 YY/T 0287—2017。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,履行常规监视和设 备维护。

实施适宜的灭菌确认、精确地控制灭菌过程,不是产品无菌及符合预期用途的唯一可靠保证。还需 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 0802— 2020),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。

本文件规范性部分,其要求是强制的。资料性附录中给出的指南不是规范性的,也不能作为评审员 的检查表。附录 D 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 也是符合本文件要求且有效的,那么也可使用。

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。本文件所要求的活动按照一定的次序组合在一起,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。本文件并不规定某个特别的个体或组织执行某项活动。

产品正常使用时,最少的环氧乙烷及其副产物对于保护患者的安全是非常重要的。GB/T 16886.7—2015 规定了环氧乙烷和 2-氯乙醇(ECH)的残留允许限度。然而,乙二醇(EG)的残留限度没有在标准中要求,因为风险评估表明,当环氧乙烷残留量被控制时,不太可能有生物学上显著的乙二醇残留量出现。

医疗保健产品灭菌 环氧乙烷 医疗器械 灭菌过程的开发、确认和常规控制要求

1 范围

1.1 适用

本文件规定了医疗器械产品在制造过程中环氧乙烷灭菌过程的开发、确认和常规控制要求,适用于采用环氧乙烷灭菌的医疗器械。

注 1: 产品制造过程和医疗保健机构中的灭菌过程开发、确认和常规控制有共性和差异,医疗保健机构中的环氧乙烷灭菌过程可参考本文件。其中相同之处在于质量体系、人员培训及适当的安全措施的通用要求;主要的区别涉及医疗保健机构独特的硬件环境和组织条件,以及供灭菌的可重复使用医疗器械的初始条件。

注 2: 医疗保健机构在灭菌区域的硬件设计、所使用的设备以及具备足够培训和经验的人员方面与医疗器械制造商不同。医疗保健机构的主要功能是为病人提供医疗保健服务,医疗器械的再处理仅是支持这一功能的无数活动之一。

注 3: 就医疗器械的初始条件而言,医疗器械制造商通常是对从原始材料开始、批量生产类似的医疗器械进行灭菌。另一方面,医疗保健机构应同时处理和加工新的,以及重复使用的有着不同生物负载水平的医疗器械,因此面临着灭菌前清洗、评估、准备和包装医疗器械的额外挑战。本文件推荐了针对医疗保健机构的灭菌过程开发、确认和控制的替代方法和指南。

注 4: 环氧乙烷气体及其混合物是有效的灭菌剂,主要用于对热和/或水汽敏感而不能进行湿热灭菌的医疗器械。

注 5: 尽管本文件限于医疗器械,但标准规定的要求和提供的指南同样可以适用于其他医疗保健产品。

1.2 不适用

1.2.1 本文件不适用于海绵状脑病(如骚痒病、牛海绵状脑病和克-雅病)的致病因子灭活过程的开发、确认和常规控制。

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

1.2.2 本文件未规定标明为无菌的医疗器械的特定要求。

1.2.3 本文件未规定对控制医疗器械生产所有阶段的质量管理体系。

注: 医疗器械灭菌过程的开发、确认和常规控制,需要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。本文件不要求在制造或再加工过程中有完整的质量管理体系。必要的要素在本文件的适当位置进行了规范性引用(第 4 章)。需要注意控制医疗器械生产或再加工所有阶段的质量管理体系标准(见 YY/T 0287—2017)。

1.2.4 本文件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: 环氧乙烷有毒,易燃、易爆,有关安全性的更多信息,请参阅参考文献。

1.2.5 本文件未包含直接注入环氧乙烷或其混合气体到产品包装或柔性柜室中的灭菌。

1.2.6 本文件未包含确定环氧乙烷和/或其反应产物残留水平的分析方法。

注: 详细信息见 GB/T 16886.7—2015。

2 规范性引用文件

下列文件中的内容通过文中的规范性引用而构成本文件必不可少的条款。其中,注日期的引用文件,仅该日期对应的版本适用于本文件;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 18281.1—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 18281.2—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 18282.1 医疗保健产品灭菌 化学指示物 第1部分:通则(GB 18282.1—2015, ISO 11140-1:2005, IDT)

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,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。

[来源:GB/T 19971—2015, 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。

[来源:GB/T 19971—2015, 2.3]

3.5

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。

[来源:GB/T 19971—2015, 2.4]

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。

[来源:GB/T 19971—2015, 2.6]

3.7

处理 conditioning

在注入环氧乙烷之前,对灭菌周期内的产品进行调节的阶段,以达到预定的温度和相对湿度。

注1:该阶段可在常压或真空下进行。

注2:见3.26“预处理”。

3.8

D 值 D value

D₁₀ 值 D₁₀ 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：本文件中的 D 值是指灭活 90% 试验微生物所需的暴露时间。

[来源：GB/T 19971—2015, 2.11]

3.9

开发 development

详细制定规范的活动。

[来源：GB/T 19971—2015, 2.13]

3.10

露点 dew point

空气中水蒸气分压等于饱和蒸气压时的温度。

注：把空气冷却到露点以下的温度会产生冷凝水。

3.11

建立 establish

通过理论评估确定，并经试验证实。

[来源：GB/T 19971—2015, 2.17]

3.12

环氧乙烷注入时间 ethylene oxide injection time

环氧乙烷气体或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。

3.13

暴露时间 exposure time

过程参数保持在规定允差范围内的阶段。

注：为了计算周期杀灭率，本文件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。

[来源：GB/T 19971—2015, 2.18]

3.14

故障 fault

一个或多个过程参数超出了规定允差范围。

[来源：GB/T 19971—2015, 2.19]

3.15

换气 flushing

通过以下方法之一去除装载或灭菌室环氧乙烷的过程：

- a) 多次交替将经过滤的空气、惰性气体或水蒸气注入灭菌室，然后再抽空灭菌室内气体，或
- b) 不断将经过滤的空气或惰性气体通过装载和灭菌室。

3.16

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。

3.17

半周期 half cycle

与灭菌过程规定的暴露时间相比，暴露时间减少 50% 的灭菌周期。

3.18

医疗保健机构 health care facility; HCF

致力于推动、维持健康、预防和治疗疾病/损伤的政府和私立组织以及机构。

示例：一个医疗保健机构可以是医院、疗养院、长期保健机构、独立的手术中心、诊所、医务室或牙科诊所。

3.19

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)。

[来源:GB/T 19971—2015,2.20]

3.20

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。

[来源:GB/T 19971—2015,2.22]

3.21

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:在灭菌过程的确认和(或)常规控制中,特定的标准可能不需要灭活上述定义中所有微生物来证明灭菌过程的效果。

[来源:GB/T 19971—2015,2.26]

3.22

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。

[来源:GB/T 19971—2015,2.27]

3.23

过度杀灭法 overkill approach

使用能让与产品生物负载相等或更大抗力的生物指示物芽孢对数下降值(SLR)至少为 12 的灭菌过程的方法。

3.24

参数放行 parametric release

根据能证明过程参数在规定公差范围内的记录,声明该产品无菌。

注:本过程放行方法不涉及使用生物指示物。

[来源:GB/T 19971—2015,2.29]

3.25

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。

[来源:GB/T 19971—2015,2.30]

3.26

预处理 preconditioning

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

3.27

过程挑战装置 process challenge device; PCD

对某一灭菌过程构成特定抗力的装置,用于评价该灭菌过程的性能。

注 1:本文件中过程挑战装置可以是产品、模拟产品或直接/间接接种的其他装置。见 7.1.6 和 D.7.1.6。

注 2:本文件区分了内部过程挑战装置和外部过程挑战装置。内部过程挑战装置用于证明要求的产品无菌保证水平已达到。放置于产品内部或销售包装内的过程挑战装置是一个内部的过程挑战装置,而放置于产品销售包装之间或装载的外表面上的过程挑战装置是外部过程挑战装置。外部过程挑战装置用于常规灭菌周期的微生物监视。

[来源:GB/T 19971—2015,2.33]

3.28

过程参数 process parameter

过程变量的规定值。

注：灭菌过程的规范包括过程参数及其允差。

[来源：GB/T 19971—2015, 2.34]

3.29

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、湿度和波长。

[来源：GB/T 19971—2015, 2.35]

3.30

加工组 processing category

可在同一灭菌过程中灭菌的不同产品或产品族的集合。

注：已确定该组内的所有产品对灭菌过程产生的挑战等于或小于用于该组的过程挑战装置。

3.31

产品 product

过程的结果。

注：灭菌标准中，产品为实物，可以是原料、组件、半成品和医疗保健产品。

[来源：GB/T 19971—2015, 2.36]

3.32

产品族 product family

具有某些特性，允许使用同一已定义的过程条件灭菌的产品系列。

3.33

产品装载体积 product load volume

产品占用柜室可用容积的规定空间。

3.34

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。

[来源：GB/T 19971—2015, 2.38]

3.35

参考微生物 reference microorganism

从公认的菌种保存库获得的菌株。

[来源：GB/T 19971—2015, 2.39]

3.36

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。

[来源：GB/T 19971—2015, 2.40]

3.37

可重复使用医疗器械 reusable medical device

制造商规定或预期适合于再处理和重复使用的医疗器械。

注：不是指制造商规定或预期仅用于一次性使用的医疗器械。

3.38

供给服务 services

设备运行所必需的各种外源供给。

示例：电力、水、压缩空气、排水系统。

[来源：GB/T 19971—2015, 2.41]

3.39

一次性使用医疗器械 **single use medical device**

制造商规定或预期仅用于一次性使用的医疗器械。

3.40

规定 **specify**

在批准的文件内详细阐明。

[来源:GB/T 19971—2015,2.42]

3.41

芽孢对数下降值 **spore-log-reduction;SLR**

初始芽孢数 N_0 的对数减去最终芽孢数 N_u 的对数。

注:暴露在规定条件下,生物指示物或接种后的物品上芽孢的对数下降值,公式如下:

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

式中:

N_0 ——初始芽孢数;

N_u ——最终芽孢数。

对于部分阴性情况下:

$$SLR = \lg N_0 - \lg [\ln(q/n)]$$

式中:

N_0 ——初始芽孢数;

q ——测试样品数量;

n ——阴性样品数量。

若没有存活微生物,则无法计算实际 SLR。若一个微生物呈阳性或存活,则 SLR 表述为“大于” $\lg N_0$ 。

3.42

无菌的 **sterile**

无存活微生物的。

[来源:GB/T 19971—2015,2.43]

3.43

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。

[来源:GB/T 19971—2015,2.44]

3.44

无菌 **sterility**

无微生物存活的状态。

注1:实际上,绝对无微生物存活的状态是无法被证实的。

注2:见 3.46“灭菌”。

[来源:GB/T 19971—2015,2.45]

3.45

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: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, 10^{-6} 虽然为低数值,但比 10^{-3} 具有更高的无菌保证。

[来源:GB/T 19971—2015,2.46]

3.46

灭菌 **sterilization**

经确认的使产品无存活微生物的过程。

注 1: 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。

注 2: 见 3.45“无菌保证水平”。

[来源:GB/T 19971—2015,2.47]

3.47

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、惰性气体(若采用)注入、环氧乙烷暴露、环氧乙烷去除和换气(若采用),以及注入空气/惰性气体的一系列处理步骤。

3.48

灭菌装载 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。

[来源:GB/T 19971—2015,2.48,有修改]

3.49

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。

[来源:GB/T 19971—2015,2.49]

3.50

灭菌专家 sterilization specialist

具有灭菌技术专业知识并了解灭菌对材料与微生物性能影响的人。

3.51

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。

[来源:GB/T 19971—2015,2.50]

3.52

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。

[来源:GB/T 19971—2015,2.51]

3.53

无菌检查 test for sterility

产品经过灭菌处理后,按药典上的规定对产品进行技术操作。

3.54

无菌试验 test of sterility

为确定单元产品或其部分上有或没有活微生物而进行的技术操作,是开发、确认或再鉴定的一部分。

3.55

可用柜室体积 usable chamber volume

灭菌器柜室内不受固定或可移动部件限制的,可容纳灭菌装载的空间。

注: 柜室内装载周围用于气体循环的空间不计算在可用空间内。

3.56

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。

[来源:GB/T 19971—2015,2.55]

3.57

原始材料 **virgin material**

以前未被使用过,除原始生产外未经加工过的材料。

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 本文件所要求的文件和记录应由指定人员进行评审和批准(见 4.2.1)。

注:文件和记录见 YY/T 0287—2017 的适用条款。

4.2 管理职责

4.2.1 应规定实施和满足本文件要求的职责和权限,可按 YY/T 0287—2017 适用的条款将职责分配给胜任的人员。

4.2.2 若本文件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。

注:程序见 YY/T 0287—2017 的适用条款。

4.3.2 应规定产品标识和可追溯性程序。

注:这些程序见 YY/T 0287—2017 的适用条款。

4.3.3 应规定用于满足本文件要求的所有设备(包括测试仪器)的校准程序。

注:程序见 YY/T 0287—2017 或 GB/T 19022—2003 的适用条款。

4.4 测量、分析和改进——不合格品控制

应规定不合格品控制以及纠正、纠正措施和预防措施的程序。

注:这些程序见 YY/T 0287—2017 的适用条款。

5 灭菌因子特征

5.1 通则

本章的目的是定义灭菌因子,指明它的灭菌效果,识别影响灭菌效果的因素,评估灭菌剂对材料的影响,识别人员安全和环境保护的要求。这些活动可由试验或样机系统来承担。无论在哪里进行,最终设备规范(见 6.3)应与试验或样机设备的研究结果一致。本文件所指的灭菌因子是环氧乙烷。

5.2 灭菌剂

若适用,灭菌剂规范应包括在其有效期内,所需要的环氧乙烷储存条件。

5.3 杀灭微生物的有效性

若使用的环氧乙烷超出公认的成分范围或使用新的稀释剂,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,该文献提供了过程变量影响微生物灭活的知识。本文件不要求参考此类微生物灭活的综合性研究。

5.4 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是有价值的。本文件不要求进行环氧乙烷对材料影响的特定研究,但要求进行环氧乙烷对产品影响的研究(见第7章)。

5.5 安全和环境

5.5.1 环氧乙烷及其稀释剂(如有)应提供化学品安全技术说明书(MSDS)或类似的安全信息。应识别保护人员安全和健康的必要措施。

5.5.2 应评估灭菌过程对环境的潜在影响,并识别保护环境的措施。应将包括潜在影响和控制措施的评估形成文件。

5.5.3 应注意环氧乙烷及其稀释剂以及任何副产物的排放和处理。

6 过程和设备特征

6.1 通则

6.1.1 本章的目的是定义所必需的整个灭菌过程,与能使灭菌过程安全运行且能再现的设备。

6.1.2 如果已有用于灭菌产品的过程,这一活动不是必需的。然而,应对灭菌过程和设备进行评审,以确保在6.2和6.3所定义的变量已包含在常规生产的过程规范中。

6.2 过程特征

6.2.1 过程特征,至少应包括:

- a) 识别环氧乙烷灭菌过程所必需的阶段;
- b) 识别每个阶段的过程变量;
- c) 将过程变量形成文件。

注:在产品定义(见第7章)时开发的数据可能影响灭菌过程特征。

6.2.2 灭菌过程的阶段包括:

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

6.2.3 预处理(若采用)的过程变量应至少包括:

- a) 时间;
- b) 温度;
- c) 湿度;
- d) 转移时间。

6.2.4 灭菌周期的过程变量包括:

- a) 暴露时间;
- b) 温度;
- c) 湿度;
- d) 环氧乙烷浓度;
- e) 压力。

6.2.5 解析(若采用)的过程变量应至少包括:

- a) 时间;

- b) 温度。

6.3 设备特征

6.3.1 应开发所用设备的规范并形成文件。规范应包括：

- a) 预处理区(若采用)；
- b) 灭菌器；
- c) 解析区(若采用)。

6.3.2 规范应至少包括：

- a) 设备和附件的描述,包括组成材料；
- b) 灭菌因子进入柜室的方式的描述；
- c) 其他气体(包括蒸汽)进入柜室的方式的描述；
- d) 对监视、控制和记录灭菌过程的仪器的描述,包括传感器特征和位置；
- e) 灭菌设备能识别的故障；
- f) 安全特性,包括用于人员安全和环境保护的特性；
- g) 安装要求,包括所需的供给服务的规格和排放控制要求。

6.3.3 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—2018。

6.3.4 应确定和规定监视和控制过程变量的方法。

6.3.5 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,避免无效过程显示为有效过程。

注：可通过使用独立的控制和监视系统,或通过控制和监视系统之间的相互检查,实现识别偏差并指示故障。

7 产品定义

7.1 通则

7.1.1 本章的目的是对需灭菌的产品进行定义,包括灭菌前产品微生物特性以及产品包装和灭菌前的呈现形式。

7.1.2 在引入新的或更改的产品、包装或装载方式之前,应进行产品定义。与此前已确认的产品、包装或装载方式的等效证明(参考灭菌过程挑战性),应被认为满足产品定义的要求。该等效证明应形成文件。

7.1.3 产品的设计应允许排除空气,如适用,应允许灭菌过程中热量、湿气和环氧乙烷的穿透,以及过程结束时的环氧乙烷去除。

7.1.4 包装的设计应允许排除空气,灭菌过程中热量、湿气和环氧乙烷的穿透,以及过程结束时的环氧乙烷去除。

7.1.5 产品装载方式的设计应允许排除空气,灭菌过程中热量、湿气和环氧乙烷的穿透,以及过程结束时的环氧乙烷去除。

7.1.6 应证明规定的灭菌过程对产品最难灭菌位置的灭菌是有效的,这可以通过进行过程定义和新产品确认来获得;或通过与已确认产品的等效性证明;或用内部过程挑战装置通过规定的灭菌过程来证明能满足产品无菌保证水平的要求(见 8.6)。

7.2 产品安全、质量和性能

7.2.1 应通过使用已确定的对产品/包装影响最大的过程参数及公差进行定义的灭菌过程,确认产品

及其包装满足规定的安全、质量和性能要求。

注：YY/T 0316—2016 中的设计控制为一个方面。

7.2.2 若允许进行多个灭菌周期，应评价此类处理对产品和包装的影响。

7.2.3 应确定暴露于灭菌过程后产品的生物安全性。

注：见 GB/T 16886(所有部分)。

7.2.4 应建立降低环氧乙烷残留量的方法。

注：见 GB/T 16886.7—2015 的要求。

7.3 微生物特性

7.3.1 应规定和保持一个体系，确保用于灭菌的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。

注：环氧乙烷灭菌过程不能消除细菌内毒素，《中华人民共和国药典》中提供了细菌内毒素试验的指南。

7.3.2 对于一次性使用医疗器械，应在规定时间间隔内进行生物负载的估计。对于可重复使用医疗器械，应对规定的清洗过程和消毒过程(如适用)的有效性进行评估。

注 1：见 GB/T 19973.1。

注 2：YY/T 0802—2020 给出了可重复灭菌器械的再处理需提供信息的要求。YY/T 0734(所有部分)给出了清洗和消毒过程有效性评价的信息。

7.4 文件

医疗器械制造商应将产品定义的结果形成文件。

8 过程定义

8.1 本章的目的是在灭菌确认期间，为规定产品的灭菌提供一个过程规范。

8.2 应建立适用于规定产品的灭菌过程。规定产品包含新的或更改的产品、包装或装载方式。

8.3 过程定义的活动应在已经完成安装鉴定和运行鉴定(见 9.1 和 9.2)的灭菌器(开发用和生产用灭菌器)内进行。

8.4 应有文件和记录支持过程特征(见 6.2)中规定的过程参数和相关过程变量的有效性。

8.5 应确定规定灭菌周期对特定微生物挑战的灭活率，可使用附录 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。

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) 放置于适宜的过程挑战装置内。

应确定用于过程定义、确认和常规监视和控制的过程挑战装置的适用性；过程挑战装置对灭菌过程的挑战性应大于或等于产品中最难灭菌位置的自然生物负载的挑战性。

注：生物指示物选择、使用和结果解释参考 GB/T 19972—2018。

8.7 用于灭菌过程定义所使用的商用生物指示物应符合 8.6 和 GB 18281.1—2015 中所有适用条款的要求。

8.8 若灭菌过程定义中使用化学指示物，则应符合 GB 18281.1—2015 的要求。化学指示物不应作为建立灭菌过程的唯一方式，也不应作为达到规定的无菌保证水平的指标。

8.9 灭菌过程定义中可以进行无菌试验。

注：无菌试验见 GB/T 19973.2。

9 确认

9.1 通则

9.1.1 确认的目的在于证明过程定义(见第8章)中建立的灭菌过程可有效地、再现地对灭菌装载中的产品实施灭菌。确认由多个确定的阶段组成:安装鉴定,运行鉴定和性能鉴定。测试应在确认程序和/或方案经批准后进行。

9.1.2 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。

9.1.3 运行鉴定应证明设备能满足设计规范的性能要求。

9.1.4 性能鉴定应使用产品以证明设备能持续按照预定的接受准则运行,灭菌过程能够使产品无菌,并满足规定的要求。

对于灭菌过程的,指定的设备可以只实施一次安装鉴定和运行鉴定。每一个需确认的新产品和/或过程都应进行性能鉴定,以证明灭菌过程符合规定的接受准则,并能达到产品要求的无菌保证水平。

9.2 安装鉴定

9.2.1 设备

9.2.1.1 用于灭菌过程的设备,包括任何辅助设施,应符合设计规范。

9.2.1.2 灭菌设备应符合适用的安全标准。

9.2.1.3 应规定设备的操作程序。这些操作程序应包括但不限于:

- a) 逐步的操作说明;
- b) 故障状况,故障指示方式和处理措施;
- c) 维护和校准说明;
- d) 技术支持联系方式。

9.2.2 鉴定

9.2.2.1 设备及所有相关联的供给服务的安装应符合建筑和工程图纸。

9.2.2.2 安装说明应形成文件,并应包括与人员健康和安全相关的说明。

9.2.2.3 应规定环氧乙烷安全储存的条件,以确保其质量和组分保持在要求内。

9.2.2.4 在安装鉴定期间使用的测试仪器,其校准状态应在实施安装鉴定前被确定。

9.2.2.5 安装鉴定期间,应完成安装设备、管道及其他附属设备的图纸。

9.2.2.6 应评估安装鉴定期间系统变更对设计和过程规范的影响,并记录在设计历史文档中。

9.3 运行鉴定

9.3.1 在运行鉴定之前,应确定所有用于监视、控制、指示或记录灭菌过程的仪器(包括测试仪器)的校准状态(见4.3.3)。

9.3.2 运行鉴定应证明安装的设备能满足其运行规范。

9.4 性能鉴定

9.4.1 通则

9.4.1.1 性能鉴定由微生物性能鉴定和物理性能鉴定组成,在用于灭菌产品的设备中实施。

9.4.1.2 引入新的或更改的产品、包装、装载方式、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、装载方式、设备或过程的组合等效。等效证明应形成文件(见 7.1.2、7.1.6 和 12.5)。

9.4.1.3 性能鉴定应使用相对常规灭菌有代表性的产品或材料,以证明设备的持续运行符合接受准则,灭菌后的产品达到预期无菌保证水平。

9.4.1.4 应规定用于灭菌过程的产品呈现形式,包括产品的装载方式。

注:若确认过程中使用了可销售产品,7.2 提供了关于给患者使用的产品质量的信息,11.4 提供了关于无菌产品放行的信息。

9.4.1.5 用于性能鉴定的装载应能代表常规灭菌的装载,并应根据最具挑战性的常规装载进行定义。

9.4.1.6 对于显著不同的装载方式,应评价不同装载方式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。

9.4.1.7 若使用了不同于产品的其他材料,应证明该材料对灭菌过程挑战性与产品一样或更高。

9.4.1.8 若装载重复用于确认周期,各暴露之间应对装载进行解析,以满足有关工人安全的要求,并确保装载中的环氧乙烷残留在不会影响下一次的微生物性能鉴定研究中的微生物挑战。

9.4.1.9 性能鉴定可以使用化学指示物。若性能鉴定使用了化学指示物,化学指示物应符合 GB 18282.1 或其他类似要求的标准,并结合微生物和物理监视使用。

9.4.1.10 性能鉴定应使用生物指示物。用于性能鉴定的生物指示物应符合 GB 18281.1—2015 和 GB 18281.2—2015 第 5 章和 9.5 的要求,或符合其他类似要求的标准。

9.4.2 性能鉴定——微生物

9.4.2.1 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,该鉴定应在生产用灭菌器内进行,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。

9.4.2.2 微生物性能鉴定应确定产品/装载组合在生产用灭菌器中的设定过程的有效性。

9.4.2.3 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。

9.4.2.4 若过程定义是在开发用灭菌器内确定的,则微生物性能鉴定应在生产用灭菌器内运行至少三个部分周期或半周期,以确定来自开发用灭菌器的数据。

9.4.2.5 若采用过度杀灭半周期法[见 B.1.2 a)],则半周期运行中应不存在阳性的内部过程挑战装置。

若已经证明外部过程挑战装置比提供用于常规加工的“最不利条件挑战”的内部过程挑战装置有更高的抗力,半周期时出现阳性的外部过程挑战装置是可以接受的。而内部过程挑战装置应是全部阴性的。

9.4.2.6 如果采用过度杀灭周期计算法[见 B.1.2 b)]或生物指示物/生物负载法(见附录 A),允许有阳性的内部过程挑战装置存在,但计算得出的无菌保证水平应满足规定值(见 GB/T 19972—2018)。

9.4.3 性能鉴定——物理

9.4.3.1 物理性能鉴定应证明:

- a) 整个装载都满足拟定的常规过程规范规定的接受准则;
- b) 过程再现性。

应包括至少三次连续的,有计划的鉴定运行,这些运行应满足所有规定的接受准则。物理性能鉴定可在微生物性能鉴定过程中进行。若物理性能鉴定与至少 3 次微生物性能鉴定同时进行,则应至少增加一次使用常规参数的全周期运行的物理性能鉴定。

若故障原因与正在确认的过程有效性因素无关,则可记录为与过程性能无关,不需要进行额外的连续三次成功的运行。此类故障类型包括但不限于电力中断、其他供给服务缺失,或外部监视设备失效。

9.4.3.2 物理性能鉴定应确定如下过程:

- a) 应建立进入灭菌过程的产品的最低温度和/或达到最低温度的所需条件；
- b) 在设定的预处理时间(若采用)结束时,应建立灭菌装载的温度和湿度；
- c) 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；
- d) 在设定的处理时间(若采用)结束时,应建立灭菌装载的温度和湿度；
- e) 若采用参数放行,应记录柜室的湿度；
- f) 气态环氧乙烷已进入灭菌器；
- g) 应建立压力上升和环氧乙烷的使用量或灭菌器内环氧乙烷浓度 [见 9.5.4 f)]。若采用参数放行,见 9.5.5 b)；
- h) 在灭菌周期中,应建立灭菌器的温度、湿度(若记录)和适用的其他过程参数；
- i) 应建立在暴露期间的产品装载温度；
- j) 在解析期间(若采用),应建立灭菌装载温度。

9.5 确认的评审和批准

9.5.1 本章的目的是通过评审确认数据并形成文件,以确定是否符合已批准的灭菌过程程序/方案,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,应记录并评审其可接受性,并应记录评审的结果。

9.5.3 应编制确认报告,报告应由指定的负责人进行评审与批准。

9.5.4 确认报告应描述或引用该环氧乙烷灭菌过程相关的具体已确认的产品、规定的装载方式和形成文件的规范。确认报告应说明：

注 1：实际操作中,速率可以通过达到指定压力变化所需时间(含公差)来确定。

- a) 进入灭菌过程的产品的最低温度和/或达到最低温度的所需条件。
 - b) 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) 灭菌装载的温度和湿度；
 - 3) 装载移出预处理区至灭菌周期开始之间的最大时间间隔。
 - c) 真空度和真空速率(若采用)；真空保持时间(若采用)。
- 注 2：真空速率一般通过最短真空时间、最长真空时间或真空时间的允许范围来规定,而不规定每次真空的时间。
- d) 惰性气体换气(若采用)：
 - 1) 与惰性气体/蒸汽相关的压力(ΔP 或最终压力)和压力变化速率(ΔP /时间)；
 - 2) 真空深度(ΔP 或最终压力)和真空速率(ΔP /时间)；
 - 3) 重复的次数和各次间的变化。
 - e) 处理和/或湿度保持阶段(若采用)：
 - 1) 压力和/或真空速率,或相对湿度水平(其中任何一种,被控制和监视即可)；
 - 2) 蒸汽脉冲/真空的次数(若采用)；
 - 3) 时间；
 - 4) 柜室温度；
 - 5) 处理结束时灭菌装载的温度和湿度。

- f) 环氧乙烷注入与暴露：
 - 1) 环氧乙烷注入压力上升(ΔP),环氧乙烷注入的时间和最终压力；
 - 2) 通过压力上升和下列方法之一,提供气态环氧乙烷已进入灭菌器的证据：
 - 所用环氧乙烷质量，
 - 直接测定灭菌器内环氧乙烷浓度，

——所用环氧乙烷体积；

- 3) 灭菌器内温度；
 - 4) 暴露时间；
 - 5) 灭菌装载的温度；
 - 6) 暴露过程中灭菌器内气体循环系统(若采用)运转正常的指示。
 - g) 暴露后换气(若采用)：
 - 1) 真空深度(ΔP 或最终压力)和真空速率(ΔP /时间)；
 - 2) 与惰性气体/空气/蒸汽相关的压力(ΔP 或最终压力)和速率(ΔP /时间)；
 - 3) 重复的次数和各次间的变化。
 - h) 解析(若采用)：
 - 1) 柜室内和/或房间内的时间和温度；
 - 2) 柜室内和/或房间内的压力变化(若有)；
 - 3) 空气或其他气体的换气次数；
 - 4) 灭菌装载的温度。
- 9.5.5 若采用参数放行,确认报告还应规定：
- a) 在处理期间直接测定的柜室内湿度值和公差；
 - b) 通过直接分析柜室内气体确定的环氧乙烷浓度值以及公差,用于建立常规加工的过程规范;应按规定的时间间隔进行采样,从而充分验证在整个环氧乙烷暴露期间所需的条件；
 - c) 柜室温度;从柜室中两个分开的位置记录。
- 9.5.6 应基于确认过程中产生的文件,建立包括过程参数及其公差的过程规范,用于常规灭菌。该过程规范也应包括确定环氧乙烷灭菌后的产品为合格产品并批准放行的接受准则。

10 常规监视和控制

10.1 常规监视和控制是为了证明,经确认和规定的灭菌过程已被实施于产品上。

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

注：在实际使用中,可根据达到规定压力变化所需的时间(及公差)来确定速率。

- a) 进入灭菌过程的产品的最低温度和/或使产品达到要求的所需条件；
- 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) 每一灭菌装载预处理开始时间和移出预处理区(若采用)的时间；
- d) 灭菌装载移出预处理区(若采用)至灭菌周期开始的间隔时间；
- e) 处理和/或保湿阶段的柜室湿度,通过压力、压力上升和/或直接监视获得；
- f) 处理时间；
- g) 环氧乙烷注入和气体暴露期间,柜内气体循环系统(若采用)运转正常的指示；
- h) 在整个灭菌周期,柜室内的温度和压力；
- i) 若压力作为主要的控制措施,对次要措施的要求仅是证实环氧乙烷进入柜室,应采用下列至少一个措施：
 - 1) 所用环氧乙烷质量[见 D.10.2 i)],
 - 2) 直接测定灭菌器内环氧乙烷浓度,
 - 3) 所用环氧乙烷体积；
- j) 环氧乙烷注入时间；
- k) 惰性气体注入(若采用)；
- l) 暴露时间；

- m) 柜室抽真空所需要的时间；
- n) 暴露后换气的时间和压力变化；
- o) 解析阶段的时间、温度、压力变化(若有)。

10.3 若常规监视中使用生物指示物,应符合 8.6 和 8.7 的要求。

如果用于常规放行的过程挑战装置与用于微生物性能鉴定的过程挑战装置不同,用于常规放行的过程挑战装置对于灭菌过程的抗力应不低于用于微生物性能鉴定的过程挑战装置。

10.4 若常规监视中使用化学指示物,应符合 8.8 的要求。

化学指示物不能代替生物指示物用于产品的放行,或被用作装载参数放行的依据。

10.5 若采用参数放行,应记录和保存下列额外数据:

- 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,通过直接分析柜室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 产品的灭菌放行

11.1 特定灭菌装载灭菌过程合格的准则应形成文件。这些准则应包括:

- a) 确定常规处理的过程记录数据符合灭菌过程规范要求;
- b) 确定全部生物指示物的测试无微生物生长(若采用)。

注:产品进入销售渠道前,装载的灭菌放行可能对其他试验(如环氧乙烷残留量、内毒素、物理试验等)的结果做出要求。

11.2 如果过程不能满足上述全部要求,应调查原因;如果设备需要维修或变更,再次使用该灭菌过程前应进行必要的鉴定。

11.3 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,并进行处理。如果有阳性的生物指示物出现,产品的无菌检查不能作为产品放行的依据。应按文件化的程序来处置不合格。

注:见 YY/T 0287—2017 的适用条款。

11.4 如果在确认研究中使用了可销售产品,应在开始确认活动前,生成销售品的放行要求。

注:在放行前评估重复暴露于确认/灭菌过程对产品和包装功能、以及环氧乙烷残留量和/或反应产物的影响。

如果在微生物性能鉴定研究中使用了可销售产品,应建立程序以保证产品经过了一个全周期灭菌过程,并应在放行到市场之前,对正式评审是否可接收。附录 E 规定了单批放行的要求。

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)的体系,应证明其持续有效。

12.1.2 应定期按 4.3.3 的要求验证用于控制和监视灭菌过程的仪器的准确性和可靠性。

12.2 设备维护

12.2.1 应按文件化的程序的要求计划和实施预防性维护。

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评审,评审的结果应形成文件。

12.3 再鉴定

12.3.1 应每年评审安装鉴定、运行鉴定、性能鉴定和后续已完成的再鉴定,以确定必要的再鉴定范围。应包括是否需要通过微生物研究重新确定产品无菌保证水平的评估。应记录评审结果,包括所做决定的理由。

12.3.2 应按照规定的接受准则和文件化的程序,在规定的時間间隔对规定设备上运行的灭菌过程进行再鉴定。该時間间隔应说明依据。

12.3.3 若再鉴定表明灭菌过程可能不能再达到要求的产品无菌保证水平,应调查原因,并开展纠正措施和/或预防措施。作为调查的一部分,需考虑此前已灭菌的装载是否达到规定的无菌保证水平,并对其是否适合使用进行风险评估。如果调查表明不能再达到规定的无菌保证水平,应重新进行微生物性能鉴定和物理性能鉴定以重新建立规定的无菌保证水平。应记录调查及随后的活动。

12.3.4 应保留再鉴定数据、报告和相应纠正措施(若需要)的评审记录。

12.4 变更评估

12.4.1 应评估生产作业、产品、灭菌设备和/或灭菌过程的变更对灭菌过程有效性的影响。

12.4.2 当产品的生物负载发生变更时,应重新证实内部和/或外部过程挑战装置的适宜性(见 8.6, 10.3)。

12.4.3 应对变更后的装载和装载方式的适宜性进行重新评价,应按 4.1.2 的要求记录重新评价的结果。

12.4.4 每当灭菌过程、灭菌设备或产品发生变更,可能改变过程有效性时,应评审现有合格灭菌过程(见 8.2)。

12.4.5 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,需考虑变更的程度。

12.4.6 评估的结果,包括所作决定的理由应形成文件。

12.5 等效评价

12.5.1 过程等效

经过安装鉴定和运行鉴定,能提供同样的过程参数的灭菌设备,应按照以下方法鉴定:

- a) 与原柜室同样的方式;或
- b) 由生产用柜室控制,用简化的微生物性能鉴定证明能提供规定的微生物杀灭率水平,用物理性能鉴定来证明装载温度和湿度的均匀性;应记录简化鉴定的理由并形成文件。

应确定不同地理位置对产品或装载特性的影响。

12.5.2 产品

若一个产品与已确认的产品或内部过程挑战装置相比,灭菌挑战性相同或更低,该产品可以增加至已确认的过程。应实施技术评审来比较待选产品与已确认的产品,或用于确认已有灭菌过程的过程挑战装置。技术评审的结果,包括所做决定的理由应形成文件。产品仍需要满足 7.2 的要求。

附录 A

(规范性)

灭菌过程杀灭率的确定——生物指示物/生物负载法

A.1 通则

A.1.1 本方法结合了生物指示物对给定灭菌过程的抗力和生物负载菌量与抗力方面的知识,以建立灭菌过程参数(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。

内部过程挑战装置的抗力通过运行暴露时间递增的灭菌周期,或将载菌量递增的生物指示物暴露于单个灭菌暴露时间中来证明,从而决定暴露于灭菌周期中的杀灭率(通过 D 值计算的灭活速度)。有关生物指示物杀灭率和生物负载的菌量以及相对抗力方面的知识,可供建立暴露时间,从而预测无菌保证水平。

应注意从包装和过程挑战装置移除环氧乙烷的影响。

本方法的指南见 GB/T 19972—2018。

A.1.2 鉴定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。培养时间需考虑暴露于环氧乙烷的芽孢延迟生长的可能性。有关生物指示物培养时间的其他信息见 GB/T 19972—2018。

A.1.3 经过时间递增的多次环氧乙烷暴露后,或将载菌量递增的多个生物指示物暴露于环氧乙烷后,其他参数保持不变,使用以下方法之一可确定过程的杀灭率:

- a) 直接计数;
- b) 部分阴性法;
- c) 以上 a) 和 b) 的组合方法。

注: 部分阴性法采用在多次短时气体暴露时长后,或将载菌量递增的参照微生物暴露于单个短时气体暴露时间后,过程挑战装置复活测试中生长/无生长数据。

A.2 程序

进一步指南见 GB/T 19972—2018。

附录 B

(规范性)

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(见 GB 18281.2—2015)。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 GB/T 19972—2018。

B.1.2 保守性过程定义需采用以下方法 a) 或 b) 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(菌量不少于 10^6 ,若可行,置于过程挑战装置内)全部灭活,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,以证明对暴露于环氧乙烷气体的生物指示物的复活技术的充分性。

注:这个短时周期也可用于证明生物指示物、过程挑战装置和产品生物负载的相对抗力。

- b) 周期计算法:使用 A.1.3 描述的方法之一,设定生物指示物降低至少 12 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 鉴定研究中用于生物指示物复活的条件,应予以确定并形成文件。培养时间需考虑暴露于环氧乙烷的芽孢延迟生长的可能性。关于生物指示物培养时间的进一步指南可在 GB/T 19972—2018 中找到。

B.1.4 产品生物负载的抗力应小于或等于生物指示物的抗力。

注:可以通过产品生物负载的总灭活时间小于产品生物指示物(内部过程挑战装置)的总灭活时间来显示。

B.2 程序

B.2.1 通过将生物指示物放置于产品中,或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,含有微生物(已知数量和对环氧乙烷的抗力)的过程挑战装置可创建对灭菌过程的挑战。若过程挑战位置不是最难灭菌的位置,应建立其与最难灭菌位置的关系。

B.2.2 使用被证明对灭菌过程的抗力与代表的产品一致或更强的过程挑战装置可以满足要求。应注意包装和移除过程挑战装置内灭菌剂带来的影响。

B.2.3 将过程挑战装置放置于灭菌装载内部或灭菌装载上的合适位置(根据 B.2.1 与 B.2.2)。

B.2.4 将灭菌装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.2.5 对于周期计算方法,若根据 A.1.3 确认了已知微生物数量的灭活,考虑所需的无菌保证水平,使用外推法计算一个微生物存活的给定概率,确定灭菌过程处理的程度。

附录 C

(资料性)

温度传感器、湿度传感器和生物指示物数量

C.1 温度传感器

运行鉴定过程中,每 2.5 m³宜使用 1 个传感器,建立房间或柜室热分布图,以获得潜在的热点位置和冷点位置。因此,监视宜包含多个层面以及柜门附近位置。

对于性能鉴定,每立方米产品体积使用 1 个温度传感器。传感器数量至少为 3 个。温度传感器宜放置于灭菌装载内的包装内(若可行)。这可以通过将传感器放到无菌屏障系统内或和单包装放在一起来实现。

计算的结果宜取整到较大的数(使用进一法)。

表 C.1 为确定温度传感器的数量提供了指南。

表 C.1 温度传感器推荐最少数量示例

体积 m ³	运行鉴定所需数量/个 (可用柜室/房间体积)			性能鉴定所需数量/个 (产品装载体积)		
	预处理	处理/灭菌	解析	预处理	处理/灭菌	解析
≤1	3			3		
10	4			10		
15	6			15		
20	8			20		
25	10			25		
30	12			30		
35	14			35		
40	16			40		
50	20			50		
100	40			100		

示例 1: 运行鉴定时,可用柜室体积 70 m³的预处理间的传感器数量(个): $70/2.5=28$ 。

示例 2: 性能鉴定时,2 m³产品装载体积: $2/1=2$,但传感器数量至少为 3 个。

C.2 湿度传感器

每 2.5 m³宜使用 1 个传感器,建立区域或产品湿度分布图,以获得潜在的湿度差异。传感器数量至少为 2 个。计算的结果宜取较大的数。

对于性能鉴定,湿度传感器宜放在装载内的包装内(若可行)。这可以通过把传感器放在无菌屏障系统内或和单包装放在一起来实现。

表 C.2 为确定湿度传感器的数量提供了指南。

表 C.2 湿度传感器推荐的最少数量举例

体积 m ³	运行鉴定所需数量/个 (可用柜室/房间体积)			性能鉴定所需数量/个 (产品装载体积)		
	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		

示例 1：运行鉴定时，6 m³可用柜室体积：6/2.5=2.4，但传感器数量至少为 3 个。

示例 2：性能鉴定时，60 m³产品装载体积：60/2.5=24，至少使用 24 个湿度传感器。

C.3 生物指示物

生物指示物/过程挑战装置最少使用量如下：

- a) 微生物性能鉴定时，产品装载体积不超过 10 m³的，每立方米产品体积使用 3 个生物指示物，但至少使用 5 个；
- b) 微生物性能鉴定时，产品装载体积超过 10 m³的，超过部分每增加 1 m³，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，但最多要求 30 个。计算的结果宜取整到较大的数(使用进一法)。

表 C.3 为确定生物指示物/过程挑战装置的数量提供了指南。

生物指示物/过程挑战装置实际使用量取决于：

- a) 选择的微生物鉴定的方法(见附录 A 或附录 B)；
- b) 产品体积；
- c) 柜室类型(开发用还是生产用)。

表 C.3 生物指示物/过程挑战装置推荐最小数量示例

产品装载体积 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

表 C.3 生物指示物/过程挑战装置推荐最小数量示例 (续)

产品装载体积 m^3	微生物性能鉴定	常规控制(若采用)
20	40	20
25	45	23
30	50	25
35	55	28
40	60	30
50	70	30
100	120	30

当使用 Stumbo-Murphy-Cochran(SMC)程序和过度杀灭周期计算方法时,生物指示物/过程挑战装置的推荐数量基于待灭菌产品体积。当使用这个方法时,使用至少 10 个生物指示物/过程挑战装置,见参考文献[46]。

示例 1: 3 m^3 产品装载体积: $3 \times 3 = 9$ 。微生物性能鉴定时,生物指示物/过程挑战装置至少使用 9 个。常规控制: $9/2 = 4.5$,生物指示物数量至少为 5 个。

示例 2: 18 m^3 产品装载体积: $10 \times 3 + (18 - 10) \times 1 = 38$,微生物性能鉴定时,生物指示物至少使用 38 个。常规控制: $38/2 = 19$,生物指示物数量至少为 19 个。

附录 D

(资料性)

关于规范性要求的适用指南

本附录中给出的指南不是用于评估是否符合本文件要求的清单。本指南旨在通过提供解释和可接受的方法来帮助实现对本文件的统一理解和实施,从而符合规定的要求。可以使用指南以外的方法,只要该方法的使用能符合本文件的要求。

注:为便于参考,本附录中的条款编号与本文件正文部分的编号相对应。

D.1 范围

无指南提供。

D.2 规范性引用文件

只有在本文件的规范部分中引用时,规范性引用文件中给出的要求才被包含于本文件的要求内;可以引用完整的文件,也可以限于特定的条款;引用条款时,引用的文件应注明日期。

D.3 术语和定义

无指南提供。

D.4 质量管理体系

注:由于 YY/T 0287—2017 的范围侧重于医疗器械制造商,因此医疗保健机构可以使用适用于其组织的其他质量管理标准。

D.4.1 文件

见 YY/T 0287—2017。

D.4.2 管理职责

D.4.2.1 YY/T 0287—2017 的 5.5 规定了职责和权限的要求,6.2 规定了人力资源的要求。YY/T 0287—2017 的管理职责涉及管理承诺、以顾客为关注焦点、质量方针、策划、职责、权限与沟通及管理评审。每个组织宜建立识别培训需求的程序,并确保所有人员都经过培训,能够充分履行他们的职责。

D.4.2.2 灭菌过程的开发、确认和常规控制需要多方参与,每一方对某些要素负责。为满足本文件的要求,各自职责明确的流程是十分重要的。如果由分包方来完成某些项目,这尤其重要。

无论灭菌过程的哪个要素被分包,需特别注意医疗器械制造商对灭菌产品的确认、放行和交付到市场承担最终职责。当医疗保健机构将可重复使用医疗器械的灭菌过程外包时,灭菌产品的确认和放行是医疗保健机构的职责。

注:更多信息见 WS 310(所有部分)和 GB/T 19974—2018 的 E.4.2.2。

D.4.3 产品实现

注:YY/T 0287—2017 中,产品实现的要求与产品生命周期有关,产品生命周期包含确定顾客需求、设计和开发、采购、过程控制及监视和测量装置的校准。

D.4.3.1 YY/T 0287—2017 的 7.4 规定了采购的要求。需特别注意,YY/T 0287—2017 中 7.4 关于采购产品的验证要求适用于影响过程质量并来自组织以外的产品和服务。

医疗保健机构的采购程序宜确保可重复使用的医疗器械附有 YY/T 0802—2020 中规定的经确认的清洗、消毒、灭菌和解析的说明书。宜验证医疗保健机构可以执行规定的清洁、消毒、灭菌和解析程序。

D.4.3.2 YY/T 0287—2017 的 7.5.8 和 7.5.9 规定了标识和可追溯性的要求。对那些不完全符合 YY/T 0287—2017 的机构,如医疗保健机构,产品标识和可追溯性维护的程序宜包括灭菌前对每一物品或包装使用批控制标识卡进行标识,该标识卡包括以下信息:

- a) 灭菌器的编号或代号;
- b) 灭菌日期;
- c) 周期编号(即当天运行的周期或灭菌器一共运行的周期);
- d) 组装包裹人员的身份。

包含组装包裹人员的身份,可使出现问题时调查得以更加深入。当发生召回事件,批标识信息可使工作人员重新找回在特定周期中灭菌的产品,并追踪问题的根源。

D.4.3.3 YY/T 0287—2017 的 7.6 规定了监视和测量设备的校准要求。

D.4.4 测量、分析和改进——不合格品控制

YY/T 0287—2017 的 8.3 和 8.5.2 分别规定了不合格品的控制和纠正措施的要求。

D.5 灭菌因子特性

D.5.1 通则

无指南提供。

D.5.2 灭菌剂

环氧乙烷是高穿透性气体,可渗透绝大多数包装材料和高分子材料。普遍认可的组成包括纯环氧乙烷以及环氧乙烷与二氧化碳或氮气的混合物。

注:对环氧乙烷与二氧化碳、氮气或其他惰性气体的混合物,环氧乙烷分子进入聚合材料的扩散速率可能会受灭菌剂中环氧乙烷分子体积百分比的影响,这样可能导致需要更长环氧乙烷暴露时间来达到希望的芽孢对数下降值(SLR)。

环氧乙烷的储存条件和有效期宜符合环氧乙烷生产商的建议。对于可能存在分层问题的预混合气体,这一点尤其重要。

D.5.3 杀灭微生物的有效性

无指南提供。

D.5.4 材料影响

无指南提供。

D.5.5 安全和环境

D.5.5.1 环氧乙烷有毒、易燃、易爆,因此,在处理和使用时宜特别注意。其爆炸极限是空气中体积占比 2.6%~100%。

实际可行时,整个环氧乙烷灭菌周期都宜在非可燃区域内运行,以最大限度地降低爆炸风险。这需要在引入环氧乙烷气体之前,将空气从柜室中除去。对于 100% 环氧乙烷灭菌过程,可以通过抽一次深真空或抽多次部分真空来实现,每次部分真空之后注入惰性气体,如氮气。这样去除了柜室内的空气,使环氧乙烷能安全地注入柜室。当环氧乙烷暴露阶段结束后,有必要将柜室内的环氧乙烷气体移

除,直至其浓度低于 2.6% 的爆炸极限。这可以通过多次抽真空并且每次注入氮气回填来完成。

注 1: YY/T 1302.1—2015 的第 8 章给出了可燃曲线的计算方法。

使用不可燃的灭菌剂混合物,可通过减少火灾或爆炸的风险来提高安全性。这也容易符合国家特殊设备安全要求。不可燃的混合气体由高可燃性环氧乙烷气体与一种或多种惰性气体混合而成。这种混合气体的可燃性可以通过测定柜室内的环氧乙烷、空气、稀释气体(如二氧化碳等)、惰性气体(如氮气)和水蒸气的相对比例来评估。宜注意确保不会发生环氧乙烷混合气体分层,因为这可能会导致安全和质量问题。

环氧乙烷灭菌器宜安装在专用房间内。对灭菌设备的操作控制宜安装在房间外,使操作者不进入灭菌间就可以设定或调整程序参数。所有来自灭菌器进出区域的气流宜排至室外,并符合相关要求。

在将产品移出灭菌器前,宜采取预防措施,以确保操作人员不会处于由于装载析出环氧乙烷而暴露于超过安全极限[时间加权平均容许浓度(PC-TWA)/短时间接触容许浓度(PC-STEL)]的环境里。当使用环氧乙烷灭菌的产品在周期结束后未马上从灭菌器内移出时,灭菌器内的环氧乙烷浓度可能导致人员安全问题。

注 2: GBZ 2.1—2019 给出了环氧乙烷的职业接触限值。

D.5.5.2 环境管理体系的原则可以应用于环氧乙烷灭菌过程。GB/T 24001 提供了环境管理体系的指南。GB/T 24040 提供了设计生命周期评价的指南。

D.5.5.3 废气宜通过环氧乙烷气体处理系统排放,如催化氧化器、湿式酸洗涤器或热氧化器,以符合当地的许可规定或排放管制法律。

选择稀释剂时,宜考虑稀释剂的臭氧消耗潜值(ODP)以及副产品的处理。

D.6 过程和设备特征

对于医疗保健机构而言,过程和设备特征通常由灭菌器制造商负责。医疗保健机构的管理宜采取适当的控制措施,以确保设备适用于待灭菌的产品。医疗保健机构的管理宜确保机构有必要的基础设施来正确地运行灭菌设备,并完成医疗器械的有效灭菌。

D.6.1 通则

无指南提供。

D.6.2 过程特征

D.6.2.1 无指南提供。

D.6.2.2 微生物对环氧乙烷失活的抗力受其水汽含量的影响。在较低的相对湿度水平下(低于 30%)有些产品微生物的抗力会随着相对湿度下降而增加。因此,通常的做法是控制和监视与产品接触的空气相对湿度,促使微生物的水汽含量与周边平衡;对已包装产品,宜考虑到确保过高的相对湿度不会影响到产品性能和产品包装完整性。帮助解决产品湿度问题的方法之一是在确定的温度和湿度条件下对产品进行预处理。这样的预处理可以缩短灭菌周期。对医疗保健机构,过多的水汽含量也可能是由于清洗后未充分干燥造成的。

产品的加热和加湿被用于建立环氧乙烷暴露前可重现的产品的温度和水汽含量。宜建立在预处理区(柜室、房间或单元)最短停留时间的研究,确保灭菌装载中达到规定的条件。宜采取预防措施,避免在灭菌装载上有过多的冷凝水。

尽管在独立的柜室、房间或单元内进行预处理十分普遍,灭菌周期也可被设计成在灭菌器内的处理阶段,使灭菌装载内的温度和湿度能达到需要的范围。为减少过多冷凝的风险,宜在灭菌过程的预处理阶段和处理阶段,将装载温度维持在过程环境的露点温度以上。

性能鉴定时宜证明预处理结束时灭菌装载内的实际温度和湿度范围。

在适用情况下,需要建立装载从预处理移出到灭菌周期开始的最大间隔时间。一般情况下,转移时间不超过 60 min。

- a) 当产品未经预处理进入灭菌器时,要考虑产品和包装中有过多冷凝水的可能性。
- b) 环氧乙烷及其反应产物的残留可能是有害的。对被灭菌产品的制造商,关注产品中可能出现的残留是非常重要的。温度、暴露时间、强制热空气循环、装载特征、产品及其包装材料都会影响解析的效果。当按 GB/T 16886.7—2015 的要求评估残留水平时,宜考虑设定的值及其公差。解析可以在灭菌器内或独立的区域内进行,或二者相结合。对于医疗保健机构,由于接触环氧乙烷的危害,解析通常在灭菌器而不是房间内进行。在医疗保健机构,用环氧乙烷灭菌的再处理物品在处理和使用前,宜严格根据医疗器械和灭菌器制造商的建议对产品进行彻底的解析。解析不足的物品和包装会释放环氧乙烷,可能伤害病人和员工。

D.6.2.3 转移时间是指将产品从预处理移出至灭菌器内并开始灭菌周期,期间每一步骤的时间。

D.6.2.4 以下是灭菌周期中可以包括的阶段列表,以及每个阶段可能考虑的性能因素。

- a) 空气去除:
真空深度(ΔP 或最终压力)和真空速率(ΔP /时间)。
- b) 柜室泄漏试验(对负压周期于真空状态下进行,或对正压周期于真空和正压状态下进行),若适用:
 - 1) 稳定期和/或保持时间;
 - 2) 压力变化。
- c) 惰性气体注入(若采用):
注入惰性气体的压力(ΔP 或最终压力)和压力变化速率(ΔP /时间)。
- d) 处理(若采用):
 - 1) 处理阶段,蒸汽注入的压力上升(ΔP 或最终压力)或相对湿度,以及压力变化速率(ΔP /时间);
 - 2) 蒸汽脉冲/真空阶段的次数,若适用。
- e) 环氧乙烷注入:
 - 1) 注入环氧乙烷的压力,压力上升(ΔP)和速率(ΔP /时间),以及监视环氧乙烷浓度的方法的相关性;
 - 2) 注入惰性气体的压力,压力上升(ΔP)和速率(ΔP /时间)(若采用)。
- f) 环氧乙烷暴露期间规定条件的保持:
 - 1) 用灭菌剂或惰性气体补偿(若采用)的压力差;
 - 2) 柜室温度。
- g) 环氧乙烷移除:
真空深度(ΔP 或最终压力)和真空速率(ΔP /时间)。
- h) 换气(若采用):
 - 1) 压力上升和压力变化速率;
 - 2) 移除环氧乙烷的真空深度(ΔP 或最终压力)和真空速率(ΔP /时间);
 - 3) 重复次数和连续重复时的任何变化。
- i) 空气/惰性气体注入:
 - 1) 注入惰性气体或空气的压力(ΔP 或最终压力)和压力变化速率(ΔP /时间);
 - 2) 重复次数和连续重复时的任何变化;
 - 3) 使用注入空气与大气压平衡。

D.6.2.5 评估产品残留量水平时,宜规定空气循环速率。

只有在解析被视为协助确保灭菌过程杀灭微生物效果时,解析的时间和温度才被视为过程变量(见

YY/T 1302.2—2015 的 5.1.3.3)。

D.6.3 设备特征

D.6.3.1 在确定设备的特征时,宜考虑下列因素。

a) 预处理区特性

预处理可在独立的预处理区(柜室、单元或房间)进行。蒸汽加湿是必要的,因为将未加热的水作为气溶胶分散的加湿器(如旋转圆盘加湿器和喷雾器)可能是微生物污染的潜在来源。

预处理区(若采用)宜有下列性能和监视能力:

- 充分的空气循环,以确保可用空间内温度和湿度的均匀性,并能在满载房间或柜室内维持均匀性;
- 空气流量检测设备、报警系统或指示器监视循环系统,以确保系统符合预定的公差;
- 记录装载进入和离开预处理区时间的方式;
- 监视单元/房间温度和湿度的方式;
- 控制单元/房间温度和湿度的方式。

b) 灭菌器特征

灭菌器宜有下列性能和监视能力:

- 监视柜室压力、温度和湿度(若加湿是由传感器读数控制)的方式;
- 控制柜室压力、温度和湿度的方式,若加湿由传感器读数控制(当传感器固定在设备上时,宜确保在安装鉴定或运行鉴定时建立了与压力上升的关系);
- 若湿度不是由传感器读数控制的,监视和控制蒸汽注入的方式;
- 若采用参数放行,可直接分析处理阶段的湿度和环氧乙烷暴露时间的环氧乙烷浓度的分析仪器(也可见 9.5.5 和 D.9.5.5);
- 控制气态环氧乙烷进入柜室的系统;
- 证明气态环氧乙烷已进入柜室的方式,这可通过测量从气化器流至灭菌器的环氧乙烷气体温度来实现,这一系统可控制环氧乙烷暴露时间的环氧乙烷浓度;
- 周期参数偏差的探测和报警的方式,以便及时采取补救措施。

c) 解析区特征

解析区(柜室、单元、房间)可用于去除产品/包装中的环氧乙烷残留。整个区域的温度均匀性、新空气补充和空气循环对确保一致和可再现的结果是非常重要的。解析区应具备下列性能和监视能力:

- 具备空气流量检测设备、报警系统或指示器监视空气处理系统,以确保其运行在预定的公差内,并能在一个满载的房间或柜室内保持充分的空气流动;
- 空气循环设备;
- 监视房间温度的方式;
- 控制房间温度的方式。

D.6.3.2 设备规范宜经评审,以确保符合规定和安全的要求、技术规范是适宜的,以及设备运行所必需的供给服务和设施是可用的。

编制设备规范时,宜考虑下列内容。

- a) 如果灭菌器的环氧乙烷供应是从定期补充的大体积储罐来的,那么宜有能提取储存罐样品用于分析的方式,清空罐内环氧乙烷的方式,以及在污染或聚合物过度积聚情况下清洗的准备工作。
- b) 用于注入环氧乙烷到灭菌器的系统宜配有一个气化器,以防止液态环氧乙烷进入灭菌器。
- c) 宜测量从气化器流向灭菌器环氧乙烷气体温度,以证明已生成气态环氧乙烷。

- d) 蒸汽被用来加湿装载,而不是作为灭菌剂。可以通过定期分析蒸汽供给设备的给水或冷凝水来确定蒸汽供应的一致性。
- e) 宜至少使用两个测量柜室温度的探头。大体积的柜室可以安装多于两个以上探头,以确保监视/控制系统可获得完整反映柜室工作温度的数据。

注:两个独立的探头是为了防止一个探头故障而使不符合规范的过程被错误地接受。比较两个独立的温度传感器将可以探测到其中一个传感器已发生故障。双元件温度探头满足这一需求。

- f) 在灭菌期间灭菌器内保持均衡的条件是十分重要的。这可以通过强制气体循环来达到。若采用,气体循环系统宜配置监视装置,以指示循环何时无效,因为仅监视风机或泵的“开机”状态是不够的。
- g) 用于储存环氧乙烷或环氧乙烷混合气体的钢瓶、储罐或储盒的区域宜安全和通风。
- h) 当环境条件的温度变化可能大于供应商的推荐范围时,环氧乙烷容器的储存区域宜包含一个控制温度的防护措施。

在实际工作条件下,去控制和监视仪器的校准也许是不可能的,如湿度传感器。这些仪器的校准结果和鉴定研究有关联。过程条件可能对一些传感器有不利的影晌,如湿度传感器。反复暴露于过程条件后导致传感原件的材料不可逆的老化后,可能需要更换传感器。以高于制造商或供应商推荐的维护频率去维护这些传感器可能是必要的。

D.6.3.3 无指南提供。

D.6.3.4 无指南提供。

D.6.3.5 如果有一个未被发现的控制或监视功能的故障,灭菌产品可能在未满足规定的过程参数的情况下被放行。为了防止此类事件的发生,通常做法是对重要参数使用一个冗余的传感器。利用这些冗余的传感器的选项包括:

- a) 一个传感器用于控制,另一个传感器用于监视和报告;
- b) 用两个传感器,或它们的平均值,都用于监视和控制;如果两个传感器的差异超过了规定的限值,系统需产生一个自动的故障条件;
- c) 用双支传感器来监视和控制,如果两个传感器的差异超过了规定的限值,系统需产生一个自动的故障条件。

D.7 产品定义

D.7.1 通则

D.7.1.1 产品定义包括被灭菌医疗器械基本信息文件(即新产品或更改的产品)。

医疗器械的产品定义包括医疗器械本身、器械的无菌屏障系统和其他任何的附件、说明书或其他包括在包装系统中的部件。它还包括医疗器械预期功能说明以及现有制造过程和灭菌过程的描述。产品定义过程中宜考虑该产品是新的设计,还是属于现有产品族的一部分。

下列内容宜考虑作为产品定义的一部分:

- a) 医疗器械的物理描述(组成和结构);
- b) 医疗器械的预期用途;
- c) 医疗器械是一次性使用还是重复使用;
- d) 可能影响灭菌过程选择的设计特征(如电池、光纤、计算机芯片);
- e) 可能影响微生物质量的原材料/制造条件(如天然材料);
- f) 要求的无菌保证水平;
- g) 包装;
- h) 装载方式,规定的装载或混装方式,或可接受的装载方式的范围;
- i) 与环氧乙烷或混合气体和过程条件(预处理、灭菌和解析过程)的相容性。

D.7.1.2 宜进行技术评审,对新产品或更改的产品与用来确认现有环氧乙烷过程的、已确认的产品和/或过程挑战装置进行比较。宜仔细检查新产品或改进的产品在结构和配置方面任何对环氧乙烷、热量或湿气穿透产生障碍的因素。对医疗器械制造商,这种比较还宜涉及可能影响产品初始生物负载的各种因素的检查,包括生产设施的地点、使用的原材料类型,以及这些材料的来源和生产方法。对于更改后的可重复使用的产品,这一比较宜包括对该产品清洗效果的评价。

若新产品或改进的产品经证实与现有的已知灭菌特征的医疗器械或过程挑战装置等效,可考虑将该新产品或更改的产品作为产品族或加工组的一部分。

注:YY/T 1268 是一个实用性指南,可减少引入的新产品或更改的产品比已确认产品/过程挑战装置对灭菌周期有更大挑战的风险。

若待选产品的结构、密度或装载方式及其包装与已确认产品相比,在灭菌过程方面表现为更大的挑战性,那么宜进行环氧乙烷、热量或湿气穿透研究和/或灭菌周期杀灭能力的研究。

作为技术评审的一部分,宜考虑按 YY/T 1268 对新产品或更改的产品做进一步评估,以确定它是否比已确认的产品更难灭菌。

D.7.1.3 在设计用于后续的杀灭率研究的内部挑战装置时,宜考虑评估结合面和封闭空间的存在。

D.7.1.4 无菌医疗器械的无菌屏障系统的主要功能是确保维持产品使用前保持无菌。在灭菌过程中,无菌屏障系统宜能经受灭菌过程条件并保持完整,以确保产品质量。

选择待灭菌产品的包装系统时,宜针对特定灭菌过程考虑特定的主要设计和制造因素。为了确保环氧乙烷的穿透性,特定灭菌环境下包装的穿透性显得尤为重要。因为灭菌过程包括空气去除,气体注入和排空过程的压力的变化期间,包装系统宜允许气体进出,包装的封口完整性不会受损伤或被破坏。

宜证明无菌屏障系统在常规操作和产品交付过程中保护产品的能力。宜有证据证明无菌屏障系统能经受灭菌过程而不失去其保护产品的能力。无菌屏障系统的确认宜考虑潜在的无菌屏障系统暴露于环氧乙烷灭菌过程时的潜在应力。需要考虑的因素可能包括真空/压力水平、压力变化的速率、温度等。通常的做法是通过将无菌屏障系统多次暴露在灭菌过程中,以证明无菌屏障系统的适宜性(见 D.7.2.1 和 D.7.2.2)。

包装的考虑因素在 GB/T 19633.1—2015 和 GB/T 19633.2—2015 中有详细的描述。

D.7.1.5 柜室内的装载结构能影响产品的热量、湿气、环氧乙烷的穿透和环氧乙烷的去除。确认时宜定义装载方式,以确保在过程中产品温度、湿度,以及环氧乙烷穿透和环氧乙烷去除是充分的。

D.7.1.6 过程挑战装置是一种内置有挑战微生物的装置。开发用于等效性证明的过程挑战装置的方法示例包括但不限于:

- a) 将挑战微生物置于密封圈、外套底、垫圈或注射器活塞的加强筋之间;
- b) 将挑战微生物置于管腔中间,然后把管用溶剂黏合剂或接头再连接起来,恢复产品的完整性;
- c) 将挑战微生物放置于接合面;
- d) 将挑战微生物置于一系列封套或包装袋内。

已有几种过程挑战装置设计推荐给医疗保健机构使用。

注 1: 更多的信息见 ANSI/AAMI ST41。更多有关内部和外部过程挑战装置的信息参阅 D.8.6。

制备内部过程挑战装置,可将挑战微生物直接或间接接种在产品上。直接接种可在产品上涂抹芽孢悬浮液。间接接种可将染菌载体放在包装袋内或产品内/产品上。

以下列出的是各种制作过程挑战装置的制备方法。

- a) 接种产品:用待灭菌的产品制备过程挑战装置,直接或间接的接种到产品上。
- b) 接种模拟产品:用模拟产品制备过程挑战装置,直接或间接的接种到模拟产品上。模拟产品可以由某一医疗器械的几部分组成,或是一些部件的组合,这些部件是已知对灭菌过程最具有挑战性同时可充分代表环氧乙烷产品族中的所有产品。
- c) 接种载体:比如包装、块或管子,将其直接或间接接种以制备过程挑战装置。

注2：由于表面现象及其他环境因素和芽孢在产品上或产品内的吸附，接种芽孢悬浮液会导致接种产品产生不同的抗力。所以，重要的是要为此做法提供科学根据或进行确认，以确保接种模拟产品的抗力与自然产品具有合理相关性。若采用平皿计数技术测定抗力，则宜确认接种回收率。详见 Gillis 和 Schmidt^[37]、West^[47] 和 GB/T 19973.1。

证明等效性的一个方法是比较放置于新产品或更改的产品和以前已确认产品/主产品(见 D.8.6)或内部挑战装置的最难灭菌位置的生物指示物暴露在一个部分周期后的相对灭活率。等效性研究宜进行新产品或更改的产品与用于确认过程的内部挑战装置的比较。如果过程挑战装置用于比较，在年度评审时宜对过程挑战装置的抗力进行评估。

D.7.2 产品安全、质量和性能

D.7.2.1 重要的是选择在超出预期灭菌条件范围时对环氧乙烷和/或稀释剂造成的化学和物理变化具有充分耐受能力的材料。需评估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(韧性)等，确保材料灭菌后仍是可接受的。暴露于灭菌过程造成的降解效应，如裂纹和脆化宜予以考虑。适用时，宜评估多次灭菌对材料的影响。

通过对灭菌后的医疗器械和包装进行功能性测试或其他适宜的测试，证明规定的灭菌过程不会影响产品的正常功能。这些试验可在暴露于灭菌器或模拟特定灭菌条件的环境柜室后进行，可包含从简单的外观检验到一系列特定测试。

影响安全、质量或性能的因素可包括：

- a) 可影响无菌屏障系统完整性的灭菌周期压力的变化；
- b) 环氧乙烷作用时间、温度、湿度和混合气体灭菌中的惰性气体(若适用)；
- c) 含有已知易吸附较高浓度的环氧乙烷残留的新材料；
- d) 包装特征；
- e) 存在润滑剂，尤其是在结合面部位；
- f) 医疗器械是否需要拆卸或清洗；
- g) 安全危害(如可滤出物、电池或可能泄漏或爆炸的密封液体)；
- h) 灭菌周期的次数。

含有潜在可燃源的医疗器械(如电池)，宜在灭菌周期的各阶段保证环氧乙烷混合物的混合比例处于非可燃区。

D.7.2.2 多次灭菌对产品/包装的影响评价可以利用常规灭菌过程进行。宜评价重复灭菌和任何必需的前处理对产品的材料、功能和安全的影响。

对可重复使用的医疗器械，宜附有制造商的再处理说明书，并遵照说明书执行。说明书宜包括建议的灭菌参数和极限灭菌周期次数。若适用，灭菌后宜对重复使用的医疗器械进行测试和检验，以评估其功能性。宜将医疗器械制造商所宣称的可允许(灭菌)周期次数视为最高次数。宜建立一个合适的系统以提示到达最高周期次数。

注：更多信息见 YY/T 0802—2020。

D.7.2.3 无指南提供。

D.7.2.4 适当的解析是控制环氧乙烷灭菌后医疗器械中环氧乙烷残留量的关键。宜考虑用于环氧乙烷残留量试验的产品在装载中的位置，这个位置宜是环氧乙烷去除最具挑战性的位置。

即使环氧乙烷灭菌处理后，产品的环氧乙烷残留量已符合 GB/T 16886.7—2015 的要求，当地的环境、健康和安全法规可能要求人员在处理灭菌产品时需采取额外的接触防护措施。

对医疗保健机构：若医疗器械制造商没有提供有关该产品解析的信息，医疗保健机构宜使用有关该产品和材料及设计的数据或信息来建立该产品的解析过程。宜按最难解析的产品或产品族来建立解析过程。

D.7.3 微生物特性

D.7.3.1 《中华人民共和国药典》中提供了细菌内毒素试验的指南。

D.7.3.2 在医疗保健机构,微生物质量评价包括了严格的可重复使用医疗器械的收集和处理的過程,以及可重复使用医疗器械的清洗过程的控制和确认要符合医疗器械制造商的说明。

如果采用生物负载法(见附录 A),至少每季度进行一次生物负载试验。监视的周期可以根据风险分析文件来确定,可考虑下列内容:产品族的使用、历史数据、统计分析、制造频率和产品设计。

D.7.4 文件

产品定义完成后,下列内容宜形成文件。

- a) 产品灭菌规范。规范宜充分描述产品的结构以及它在环氧乙烷处理时的呈现方式(包装和装载方式)。规范还宜包含或参考要求的无菌保证水平,以及产品与灭菌过程的相适宜性的证据或评估。
- b) 新产品或更改的产品与现有已确认产品的比较结果。该比较结果宜清晰地证明对产品的复杂性、材料、包装和装载结构进行了评估。
- c) 产品的生物负载和其相对于内部过程挑战装置抗力比较的证据或评价。
- d) 根据当前可达到规定的无菌保证水平的确认研究,得出的新产品或更改的产品适合归入环氧乙烷灭菌产品族/加工组的文件化结论。该结论宜包括或参照为补充现有确认研究所进行的附加的结果,以及任何为证实/鉴定从现有已确认的灭菌周期中进行产品常规放行所执行的进一步的测试(即残留测试、功能性测试)的结果。

这些文件宜被批准、保存和被检索。

D.8 过程定义

D.8.1 无指南提供。

D.8.2 过程定义活动的结果是灭菌过程的详细规范。选择用于医疗器械的灭菌过程宜考虑全部可能影响过程有效性的因素。宜考虑下列内容:

- 灭菌设备的可用性;
- 在可用灭菌设备内能达到的条件范围;
- 其他产品已在使用的灭菌过程;
- 使用的灭菌剂(即 100%环氧乙烷气体或混有稀释剂的环氧乙烷混合气体);
- 产品的限制性因素(即温度、湿度、压力敏感性);
- 对环氧乙烷和/或反应产物残留量的要求;
- 过程开发试验的结果。

过程定义期间,制造商宜使用微生物测试和其他分析工具为医疗器械建立适宜的灭菌过程。

建立的灭菌过程参数宜包括:

- a) 预处理区内(若采用)的温度范围;
- b) 预处理区内(若采用)的相对湿度范围;
- c) 预处理区内(若采用)的时间设定值及设定范围;
- d) 灭菌器内真空和压力水平及其压力变化速率范围;
- e) 若采用,灭菌剂暴露期间的灭菌器内循环工作的确认;
- f) 灭菌器内的温度设定值和设定范围;
- g) 灭菌器内的湿度控制设定值(压力或相对湿度)和设定范围;
- h) 环氧乙烷及其稀释剂(若采用)注入压力设定值和设定范围;如果环氧乙烷浓度分析设备安装

在灭菌器上,宜包含环氧乙烷浓度;

- i) 环氧乙烷暴露时间;
- j) 装载移出灭菌器前的柜内气体清洗的设定;
- k) 解析室(若采用)内温度设定值和设定范围;
- l) 解析室(若采用)内解析时间设定值和设定范围;
- m) 空气流动/变化参数。

注:对灭菌过程开发,附录 A 和附录 B 提供了灭菌周期杀灭率的要求。

对在医疗保健机构进行再处理的可重复使用的医疗器械,制造商宜提供经确认的以过程定义为依据的再处理说明。此外,医疗保健机构宜负责评审该文件,并证实采用自己的设备和灭菌过程能按照医疗器械制造商的说明书实施。医疗保健机构的采购程序宜规定,在采购环氧乙烷灭菌医疗器械前,要求对医疗器械的再处理说明进行评价,以确保器械兼容目前采用的灭菌过程和灭菌设备。另见 YY/T 0802—2020。

如果医疗器械或包装制造商提供的再处理的说明书是不充分的或不适宜的(如过程采用 100% 环氧乙烷,而医疗保健机构使用的是混合气体),医疗保健机构宜根据其他器械材料影响信息和再处理说明对其自己的再处理方法的适宜性进行确认或评估。若医疗保健机构无法对产品进行确认,或不能对自有的再处理方法适宜性进行评估,则不宜对此医疗器械进行再处理。

D.8.3 开发用灭菌器的柜室通常比生产用灭菌器的柜室小,可以用来研究以支持确认工作。

使用开发用柜室不能替代生产用柜室中的性能鉴定。

D.8.4 在建立(规定)过程定义时,考虑选择的过程参数和它们的公差对产品及其包装的安全和功能的影响是十分重要的。由于灭菌过程有许多参数(如温度、湿度、压力变化/速率、环氧乙烷浓度和时间),评估所有变量的所有组合的公差是不可行的。宜确定产生影响最大的变量,并对这些变量进行评估。

支持这个活动的的数据可以从替代研究中收集,如产品及其包装确认,产品和包装稳定性试验研究,加速老化研究等。另外,数据可以从研究用或生产用柜室规定的挑战周期中产生。

D.8.5 无指南提供。

D.8.6 可采用许多方法表明生物指示物是适宜的。

方法 1

这个方法是利用产品上发现的大部分微生物的抗力比参考微生物弱的原理。该方法适用于下列场合:

- a) 用于过程挑战装置的生物指示物符合 GB 18281.2—2015 的第 5 章和 9.5;和
- b) 产品的生物负载一致,不太可能含有高抗力的微生物。

在这个方法中,生物负载趋势的数据是可以获得的,且宜证明生物负载的微生物种类和数量的一致性。宜评价制造过程和产品接触材料,以确保生物负载的潜在来源已被识别和控制。

方法 2

这个方法是利用在部分周期中,产品和过程挑战装置的无菌试验。此研究的结果宜提供一个通过使用产品和过程挑战装置无菌试验的存活数据,来比较杀灭率的方法。

通常的做法是产品无菌试验的样品和生物指示物/过程挑战装置暴露于部分周期,这个部分周期的目的是实现所有的产品无菌试验为阴性,而生物指示物/过程挑战装置的试验微生物存活。

方法 3

这个方法能应用在:

- a) 产品的生物负载的挑战性不小于过程挑战装置内生物指示物的挑战性;
- b) 产品的生物负载包含更高抗力的微生物;或
- c) 过程挑战装置使用的生物指示物芽孢数低于 GB 18281.2—2015 中 9.3 的规定。

在方法 3 中,生物负载和过程挑战装置杀灭率挑战比较可以依据直接计数法和/或部分阴性法(见

GB/T 19972—2018)。

若出现产品生物负载的挑战性超过过程挑战装置(即当过程挑战装置不合适时),可采用下列方法之一:

- a) 选择具有更多菌量和/或抗力的生物指示物放入过程挑战装置内;
- b) 在灭菌前先处理产品以减少生物负载的数量;
- c) 对产品、过程或两者都进行评价,以确定如何减少生物负载数量或者抗力(如改变原材料或制造过程,改善生产环境或更改产品设计);
- d) 开发一个新的过程挑战装置。

若出现任何上述变化,验证这些变化的有效性是十分重要的。

产品设计可能让生物指示物无法放到产品内部最难灭菌的部位。在这种状况下,适宜的方法是把生物指示物放在可与最难灭菌位置建立关系的位置。此外,在较多医疗器械中,最难灭菌位置内往往含有较少的微生物。所以,挑战的微生物菌数与产品生物负载有更紧密的关联。

D.7.1.6 中描述了各种类型的过程挑战装置。类似于确定生物指示物适宜性的方法可用来确定过程挑战装置的适宜性。置于在产品内或产品包装或产品包装箱内的过程挑战装置常被称为内部过程挑战装置;而置于产品包装箱之间或灭菌装载外表面的过程挑战装置通常称为外部过程挑战装置。内部过程挑战装置可用于常规产品放行。然而,在常规灭菌生产中通常使用外部过程挑战装置,因为更容易在灭菌过程完成后取回。在开发用柜室内实施的研究可用来证明内部和外部过程挑战装置的相对杀灭率挑战;然而在进行这样的研究时,宜考虑特定装载体积和生产用灭菌器性能的影响。宜对需验证的特定的生产用灭菌器和装载摆放的影响进行评估。如果开发用柜室不能复现生产过程,那么宜在生产用柜室内进行杀灭率挑战的比较研究。

将内部过程挑战装置和外部过程挑战装置同时暴露在一个或多个部分周期内,可评估内部过程挑战装置和外部过程挑战装置的相对杀灭率挑战。获得的数据可用于:

- a) 决定哪种内部过程挑战装置适宜用来确认灭菌过程;
- b) 评估外部过程挑战装置的待选设计(即用于过程常规监控);
- c) 评估新产品或改进产品对已确认灭菌过程的等效性;或
- d) 决定新产品、改进产品或内部过程挑战装置是否可以成为环氧乙烷产品族或加工组的主产品。

在某些情况下,期望比较两个过程挑战装置的杀灭率挑战,而不比较这两个过程挑战装置和产品的杀灭率挑战。这通常是当一个内部过程挑战装置已被证明是适宜的,而又要引入一个新的外部过程挑战装置用于传统放行的常规监测,或是希望改用另一种外部过程挑战装置。在这种情况下,证明过程挑战装置适宜性的方法就是证明外部过程挑战装置的杀灭率挑战大于或等于内部过程挑战装置。典型的方法是通过执行一个部分周期来比较内部过程挑战装置和外部过程挑战装置的部分阴性结果。若外部过程挑战装置的杀灭率挑战小于内部过程挑战装置相对抗力(不超过 20%),两个过程挑战装置可认为是等同的,因为这是过程挑战装置内使用的生物指示物的置信水平。

注:在灭菌困难程度较低的结构中的外部过程挑战装置比在灭菌困难程度较高的结构中的内部过程挑战装置表现出更大的抗力的情况,并不罕见。理论上讲,这是因为环氧乙烷从外部过程挑战装置中移除要比从内部过程挑战装置中移除快得多,导致外部过程挑战装置在微生物挑战里暴露在气体中的时间较少。

D.8.7 无指南提供。

D.8.8 无指南提供。

D.8.9 无指南提供。

D.9 确认

D.9.1 通则

D.9.1.1 确认的目的是形成文件化的证据,表明某一特殊过程能够持续地生产出符合无菌保证水平要

求的产品。经已确认过程灭菌的产品宜能满足与产品功能性和安全性相关的预定的规范和质量特征（即通过产品的相容性研究）。

灭菌过程的确认宜按照定义了测试的程序及接受准则的、开始测试之前已经批准的一个书面文件（如方案）进行。该文件宜由一名或多名灭菌专家评审。

本条款中规定的确认要素有：

- a) 安装鉴定；
- b) 运行鉴定；
- c) 性能鉴定。

在医疗保健机构中，安装鉴定和运行鉴定虽然可由任何能胜任的人员实施，但通常由灭菌器制造商实施。可从灭菌器制造商处获得通用装载的微生物性能鉴定数据。

对于医疗保健机构，意味着对下列事项进行描述并形成文件：

- a) 需实施的确认步骤；
- b) 确认步骤实施的方法以及相关责任人、责任部门和/或分包方清单；
- c) 成功确认的准则。

对于医疗保健机构，可选择分包给外部服务机构来实施该确认，但医疗保健机构仍对确保该确认符合要求负责。

D.9.1.2 无指南提供。

D.9.1.3 无指南提供。

D.9.1.4 无指南提供。

D.9.2 安装鉴定

D.9.2.1 设备

D.9.2.1.1 安装鉴定的支持性文件宜包含设备的物理和操作特性描述（包括辅助设备）。例如相关的文件宜包括设计规范、最初的采购订单、用户要求规范（URS）和功能设计规范。

以下是设备组件的示例，这些组件宜经过鉴定，以确保设备是按照适用的规范和要求安装的：

- a) 柜室和门的结构；
- b) 灭菌柜室和管道结构的密封和连接（即维持规定的压力和真空极值的能力）；
- c) 气体和液体供应系统（如空气、氮气、蒸汽、环氧乙烷和水），包括过滤器（若采用）；
- d) 为相应设备和仪器的正常运行提供充足和稳定的电力供应系统；
- e) 气体循环系统，若采用；
- f) 气体注入系统；
- g) 真空系统，包括泵、泵冷却系统和管道系统；
- h) 排气、排放控制和减排系统；
- i) 可能影响过程状态的其他关键系统，如过程自动化系统、安全系统等；
- j) 监视、控制、指示或记录（如温度、湿度、压力和环氧乙烷浓度）等参数的仪器的校准（如传感器、记录仪、压力表和试验仪器）；
- k) 文件化的安装鉴定流程宜规定每一个鉴定要素是如何计划、实施和评审的。

D.9.2.1.2 GB 4793.4 提供了指南。

D.9.2.1.3 无指南提供。

D.9.2.2 鉴定

D.9.2.2.1 无指南提供。

D.9.2.2.2 宜参考国家和地方有关暴露于环氧乙烷环境下的职业健康和安全要求。

为了保护人员的健康和安全,宜在灭菌器附近以及可能发生暴露的其他任何地方安装可检测大气中环氧乙烷或气体混合物浓度的设备。

实现和维持环氧乙烷安全的组合因素包括:

- a) 系统和设备的合理设计、安装和维护;
- b) 符合适用的职业健康和安全规范及环保规范;
- c) 制定和执行支持安全工作规范的方针和程序;
- d) 任何可能发生环氧乙烷暴露区域的大气监视;
- e) 适用时,使用个人监测装置;
- f) 人员培训;
- g) 对设备、人员和过程的定期评审,以确保持续符合设计规范及机构的方针和程序。

在医疗保健机构,安装鉴定通常是灭菌器制造商的责任,而在工业机构中,通常由现场工作人员与厂方代表共同执行。如果安装鉴定由制造商或第三方进行,则该机构负责保存和管理与设备购买、安装有关的文件和记录。

D.9.2.2.3 环氧乙烷储存条件宜符合环氧乙烷制造商推荐。

D.9.2.2.4 无指南提供。

D.9.2.2.5 宜对照安装的配置检查图纸、管道仪表流程图(P&ID)和原理图,并在必要时进行更新。

设备图纸和部件清单宜包括:

- a) 管道工程和仪表的原理性图纸[即管道仪表流程图(P&ID)];
- b) 其他相关的机械和电气图纸及其位置清单;
- c) 关键仪表和装置清单,特别是对那些影响过程控制的仪表和装置的物理特征及制造商性能声明(如精确度、重复性、尺寸、型号等)的文件宜进行归档;
- d) 支持确认所需的过程控制逻辑或软件文档,包括控制系统布局、控制逻辑图和应用软件(计算机化测量和控制系统),如程序列表、流程图、梯形逻辑图(若适用)、策略图。

D.9.2.2.6 无指南提供。

D.9.3 运行鉴定

D.9.3.1 用于监视、控制、指示或记录的所有仪表的下列信息宜形成文件:

- a) 设备编号;
- b) 校准计划;
- c) 每次校准的实际完成日期及校准执行人;
- d) 下次计划校准日期。

D.9.3.2 用于环氧乙烷设备的运行鉴定可以在空载的灭菌柜室中或使用适宜的测试材料来实施,以证明设备能够提供过程规范中包含的运行参数范围和运行极限的能力。操作参数和运行极限范围宜包括在过程定义中已规定的初始灭菌过程(见第8章)。

运行鉴定宜确定相关的辅助系统的性能。例如,环氧乙烷气化器达到最低环氧乙烷注入温度的能力。

运行鉴定期间,宜在所有故障条件下对系统软件(如计算机化的测量和控制系统)进行试验。使用者有责任确保软件经过确认。

当采用预定的周期时,运行鉴定可能包括:

- a) 预处理阶段:
 - 1) 宜确定灭菌装载所占区域内的空气循环模式,这可以通过与空气变化率的计算和风力测定相结合的烟雾测试来进行;

- 2) 宜通过一个足够长的周期监视整个预处理区的温度和湿度,以证明温度和湿度能保持在期望的范围内。宜测定整个预处理区多个位置的温度和湿度。

注 1: 推荐的温度和湿度传感器的数量见表 C.1 和表 C.2。

b) 灭菌阶段:

- 1) 若使用惰性气体代替环氧乙烷,在评估结果时宜考虑相对热容量的差异;
- 2) 温度和湿度的分布:温度或湿度传感器宜放置在能代表最大温度差异的位置,如靠近未加热的柜或门的部位,或靠近蒸汽或气体进入部件的位置;宜将剩余的温度传感器均匀分布在可用柜室体积内;

注 2: 推荐的传感器的数量见表 C.1 和表 C.2。

- 3) 运行鉴定在空柜下进行,在环氧乙烷或惰性气体暴露期间的可用柜室体积内,在一个平衡期后,宜得到在每一个时间点柜室温度的平均偏差不超过 $\pm 3\text{ }^{\circ}\text{C}$ 的记录温度范围;当运行鉴定使用有装载的柜室实施时,可以不达到 $\pm 3\text{ }^{\circ}\text{C}$ 的公差;
- 4) 柜室泄漏率(进行正压或负压周期);
- 5) 处理阶段注入蒸汽时的压力上升;
- 6) 注入环氧乙烷气体的温度宜在汽化器规范内或高于环氧乙烷沸点($10.7\text{ }^{\circ}\text{C}$,大气压下);
- 7) 注入环氧乙烷时的压力上升及速率,及其与预期监视环氧乙烷浓度的因素间的相关性;
- 8) 用于去除环氧乙烷的真空度和真空速率;
- 9) 注入空气(或其他气体)时的压力上升及速率;
- 10) 上述 8)、9)两个阶段的重复次数和连续重复时的任何变化;
- 11) 提供过滤空气、惰性气体、水和蒸汽的可靠性;
- 12) 宜实施重复周期,以证明控制的重现性;
- 13) 宜完成柜壁温度的研究,以验证夹层加热系统提供了足够的温度均匀性。这个研究宜表征温度分布,用于定期比较,以确保系统继续有效运行。

c) 解析阶段:

当进行解析处理时,推荐用与预处理区一样的方式,测定解析区的温度分布。宜确定整个解析区的空气流动模式和空气流动速率。

D.9.4 性能鉴定

D.9.4.1 通则

性能鉴定由严格的微生物试验和物理试验构成,超越常规监视的条件,以证明灭菌过程的有效性和再现性。性能鉴定通常是在完成并批准安装鉴定和运行鉴定测试后才开始进行。接受准则宜包括符合灭菌过程参数和微生物挑战的规范。性能鉴定活动宜在书面文件(如方案)中明确定义。如果性能鉴定的要素由单独的各方执行,则这些各方宜批准相关文件。见 4.1 和 4.2。

D.9.4.1.1 无指南提供。

D.9.4.1.2 见 YY/T 1268。

D.9.4.1.3 无指南提供。

D.9.4.1.4 在规定产品的呈现方式时,宜考虑装载方式(装载的组成)和装载中的产品放置。

需要定义的典型装载参数可包括堆叠方式、总密度、尺寸、材料组成和托盘包装的使用和类型;每个灭菌器的装载方式均宜形成文件。如果常规灭菌由比满柜少的产品装载组成,那么微生物性能鉴定/物理性能鉴定宜包括最小装载。

宜规定产品的放置位置。对于大型的工业灭菌器,是指将箱子放置在托盘或周转箱中;对于医疗保健机构使用的小型灭菌器,是指在灭菌推车或托架上的篮筐、包裹和刚性容器的位置。

在性能鉴定中使用的产品和装载的灭菌难度宜至少不低于常规生产中预期的最具挑战性的装载。

装载能由具有与常规灭菌装载相似特性的产品或材料组成。装载方式的变化会影响灭菌过程的杀灭率。重要的是要规定可接受的装载方式。如果允许多种装载方式,则性能鉴定研究中使用的装载方式宜代表最难灭菌的方式,或者宜与最难灭菌的方式具有已知关系。装载尺寸的某些变化可能被认为是没有明显影响的。

在性能鉴定过程中,两种类型装载能被选择:

- a) 可销售产品;
- b) 非销售产品或适宜的试验材料。

D.9.4.1.5 当装载由多种产品组成时,如手术包、各种尺寸和长度不同的管路、各种包装和各种物理质量,其包含许多不同材料(如塑料、金属、棉花等),由于这些材料在预处理和处理的加热过程中可能没有相似的表现,因此证明装载方式是十分重要的。

D.9.4.1.6 当为确认过程确定一个具有代表性或最具挑战性的装载时,除了考虑最大/最小装载尺寸(见 D.9.4.1.4)和产品影响(见 D.9.4.1.5),确认装载组成宜考虑用于常规灭菌的各种不同的装载材料/包装的特性。

用于确认装载的产品或替代产品的材料宜代表对杀灭率呈现出最具挑战性的条件(如针对热、湿和环氧乙烷气体扩散的渗透,密度)的材料。宜考虑特性差异显著的装载材料,如吸水性材料、阻碍扩散的材料(如硬质材料、密封的液体、容器等)。

D.9.4.1.7 无指南提供。

D.9.4.1.8 如果性能鉴定时重复使用装载,那么在用于下一个周期前,宜对装载进行解析并重新平衡到环境条件。重复使用后,宜考虑装载的适用性。两次暴露之间的解析,将确保装载中的环氧乙烷残留不会影响到生物指示物。如果平衡时间不充分,装载的温度将高于正常的环境条件,或装载的湿度可能远远低于正常环境装载条件。这两种状况下产生的数据都不能代表正常生产状态。过高的起始温度可产生不真实的快速杀灭率。湿度过低,试验芽孢变干燥,可产生不真实的低杀灭率。此外,湿度过高会导致环境露点高于产品和/或装载温度,使产品和/或装载上形成冷凝水,导致降低和不稳定的杀灭率。

D.9.4.1.9 无指南提供。

D.9.4.1.10 无指南提供。

D.9.4.2 性能鉴定——微生物

D.9.4.2.1 宜根据过程定义以及安装鉴定和运行鉴定(如适用)的结果设定微生物性能鉴定的参数。暴露时间是关键参数,其在微生物鉴定过程中是变化的。为确保微生物性能鉴定提供的杀灭率低于常规生产过程,能调整其他的参数。例如,温度、湿度和/或环氧乙烷浓度可以设定在常规过程参数范围的下限。这将确保在规定范围内任何观测值都将产生可接受的杀灭率。

微生物性能鉴定使用的产品,其温度宜等于或低于规定的进入预处理区的产品最低温度。如果预计初始产品温度会发生变化,例如因为在远距离设施进行灭菌而进行的产品运输,则鉴定测试的设计宜反映这种可能。

对部分周期(低杀灭率或半周期),需要缩短周期的后暴露阶段,或在解析阶段前或短暂的解析阶段后取出生物指示物。这将尽可能减少在灭菌周期中解析阶段装载内存在的环氧乙烷对生物指示物的“残余杀灭”。当缩短周期的后暴露阶段时,宜考虑操作人员的安全性。除了作用时间外,微生物性能鉴定所选用的参数在整个微生物性能鉴定过程中宜保持不变。

注: GBZ 2.1—2019 给出了环氧乙烷的职业接触限值。

D.9.4.2.2 在微生物性能鉴定中规定的微生物挑战的设计,宜确保所有的产品装载组合都能达到规定的无菌保证水平。为达到这个目的,通常使用过程挑战装置或最难灭菌的产品来代表环氧乙烷产品族。

过程挑战装置宜放置于产品包装箱内,并在灭菌装载中均匀分布,宜包括那些灭菌条件最难到达的位置。所使用的位置宜包括温度监视点选择的位置。对于装入托盘的装载,这些位置宜包括托盘的顶

部和底部,以确保灭菌器内所有可能的分层均得到评估。

有关样本数量的指南见表 C.3。

D.9.4.2.3 无指南提供。

D.9.4.2.4 如果过程定义使用的是开发用柜室,宜考虑建立开发用柜室研究数据与生产用柜室数据之间的关系。由于柜室的尺寸和柜室内注入和去除环氧乙烷所需的时间,并不是所有微生物灭活曲线都可以在生产用柜室中建立;较长的注入和抽真空时间限制了获得所需的部分指示生物复苏的能力。如开发用柜室能提供与生产用柜室等效的参数,特别是环氧乙烷浓度,这些灭活曲线可在开发用柜室内建立。证明开发用柜室研究的数据与生产用柜室数据之间的关系的方法包括物理参数比较和装载密度比较。开发用柜室中提供的灭菌条件宜与生产用柜室中获得的物理参数比较。开发用柜室和生产用柜室的杀灭率的比较宜考虑两种柜室间的环氧乙烷注入和抽真空时间的差异。

在开发用柜室的灭菌过程开发期间,重要的是将过程挑战装置放入最终产品箱内或常规装载方式内,以提供在过程开发期间箱内产品与过程挑战装置的动力学关系。

D.9.4.2.5 见 YY/T 1302.2—2015 中 4.3.2。

D.9.4.2.6 无指南提供。

D.9.4.3 性能鉴定——物理

注:从运行鉴定获得的结果可用于识别物理性能鉴定期间需要评估的特征。

D.9.4.3.1 如果这些运行中的任何一次无菌或产品功能未满足要求,宜进行调查以确定是否需要增加一次鉴定。如果过程参数不能保持在规定的范围内,宜进行调查。如果做出改进,可能需增加运行次数。

D.9.4.3.2 物理性能鉴定宜采用文件化的程序中规定的装载方式和托盘分隔方式进行。对于较大的预处理区域,少量装载不会对区域的动力学特征产生显著的影响,没有必要进行(也可能确实不可行)预处理区各种装载状态的研究。

关于预处理物理性能鉴定的指南,同样适用于处理(即灭菌期间)的性能鉴定。推荐的最少传感器数量见表 C.1 和表 C.2。

- a) 无指南提供。
- b) 建立和报告在规定的预处理时间(若采用)后的灭菌装载的产品温度和湿度范围是十分重要的。
- c) 产品从预处理(若采用)转移到灭菌器期间,产品温度和湿度的条件可能受影响。重要的是要确保在性能鉴定期间考虑这种影响,并在性能鉴定期间解决此问题。解决方法是确保性能鉴定中规定的转移时间能反映出常规灭菌过程中用于产品规定转移的最长时间。
- d) 温度和湿度传感器宜放置在灭菌装载的无菌屏障系统内或单包装之间。当采用预处理时,产品宜在规定的时间范围内进行预处理。当不采用预处理时,在灭菌周期处理阶段结束前,装载内的温度和相对湿度宜在规定的范围内。
在灭菌装载达到预定的最低温度和湿度所需的时间内,宜评估灭菌装载内的温度和湿度分布。对产品,宜考虑将湿度传感器放置在最能体现湿度变化的装载区域内,如托盘的中心、托盘边缘和表面。对于性能鉴定,湿度传感器宜放置在装载中的包装内(若可行)。可以通过把传感器放置在无菌屏障系统内或和单包装放在一起来实现。
- e) 无指南提供。
- f) 如果采用参数放行,宜评估整个气体暴露阶段的环氧乙烷浓度状态,以确定这个阶段的气体浓度变化。
- g) 无指南提供。
- h) 无指南提供。

- i) 灭菌装载内的温度传感器宜放置在最能体现最大温度变化的位置。这些位置宜考虑运行鉴定时的冷点和热点。装载内冷点和热点的位置可能与空柜室的这些位置明显不同。
在性能鉴定期间,为确保在常规过程中有充足的装载温度,宜考虑装载温度和柜室温度间的关系。在灭菌器和 100% 环氧乙烷或潜在可燃灭菌剂混合物中使用传感器,温度和湿度传感器宜是安全的,或宜具有防爆设计。这些传感器宜在功能上与环氧乙烷和任何稀释气体兼容。
- j) 解析过程中灭菌装载内的温度宜在灭菌装载达到可接受的残留水平所需的时间内进行测量,或在灭菌装载温度稳定所需的时间内进行测量。

注:这可以在完成微生物性能鉴定/物理性能鉴定之后的其他研究中建立。

D.9.5 确认的评审和批准

D.9.5.1 无指南提供。

D.9.5.2 宜记录在确认过程期间观察到的差异,以及确定和记录对确认结果的影响。

D.9.5.3 通常情况下,确认报告由在确认方案中规定的特定的负责人批准。

D.9.5.4 确认报告宜包含或参考如下:

- a) 灭菌器和灭菌过程的规范;
- b) 安装鉴定/运行鉴定数据;
- c) 全部性能鉴定运行的物理和微生物的记录;
- d) 表明所有仪表、记录仪等已经校准且符合规范的证明;
- e) 评审和再鉴定的规定;
- f) 确认方案/程序;
- g) 使用的文件化的程序;
- h) 包括过程控制极限的文件化的操作程序;
- i) 若发生故障,对问题的描述,采取的纠正措施和对确认的影响;
- j) 如果发生针对方案的偏差,偏差的详细信息及对确认及其结果的影响的评估。

D.9.5.5 参数放行是一种产品放行的方法,其中,如果基本的物理过程参数要素与经确认过程中已定义装载下的规定产品建立的规范相符合,则该产品被认为是无菌的。参数放行的基础在于过程记录的文件评审,而不是生物指示物或过程挑战装置的试验。

在评审了预定数量的常规周期后,可产生相对湿度和环氧乙烷浓度的值及其公差。在此评价期间,生物指示物可用于被加工的装载的常规监视和控制。选择运行次数的理由宜合理并予以记录。这可能受装载的均匀性、现有的数据、季节变化和灭菌频率的影响。

医疗保健机构使用的环氧乙烷灭菌器可能没有足够的设备来允许产品参数放行。

D.9.5.6 无指南提供。

D.10 常规监视和控制

D.10.1 无指南提供。

D.10.2 关于 10.2 的指南如下。

- a) 进入预处理区的产品温度宜等于或高于规定的最低温度,或宜满足规定的储存条件。如果产品暴露于极端温度,如运输期间,在预处理前可能需要储存产品,或延长预处理时间以允许内部的温度和湿度达到可接受范围内。
注:产品进入预处理区的最低温度或储存条件在性能鉴定时定义。
- b) 预处理期间,常规监视温度和相对湿度的参考位置宜和所需的条件最难达到的位置关联。预处理区运行的监视数据的评审宜与其他产品放行数据相结合。
- c) 无指南提供。

- d) 无指南提供。
- e) 湿度通常可以通过测量压力的变化来计算(见 YY/T 1302.1—2015)。柜室内的湿度通常通过测量注入柜室的水蒸气的分压来计算。然后利用蒸汽表,按水蒸气分压对实际循环过程温度的饱和蒸汽压力的比值来确定相对湿度值。这样计算出来的值为柜室顶部空间的相对湿度值,在装载或其他反应影响顶部空间的实际水蒸气含量前,该值是精确的。宜考虑装载从预处理带入的水汽含量。
- f) 无指南提供。
- g) 当使用混合气体时,为保持相同的条件和避免气体分层从而影响对微生物的杀灭率,强制气体循环尤其重要。
- h) 无指南提供。
- i) 环氧乙烷注入时的压力上升,提供了灭菌器内可用空间内环氧乙烷浓度的间接测量方式。由于环氧乙烷浓度是影响灭菌过程效果的关键变量,因此有必要提供独立的第二系统,用于记录环氧乙烷注入而引起的压力上升(更多的信息见 YY/T 1302.1—2015)。灭菌过程的环氧乙烷注入和暴露阶段,环氧乙烷被产品或包装材料吸附,会影响控制测量(压力差异)和辅助测量(即导入的环氧乙烷质量或直接测量环氧乙烷浓度)的关联性。
- j) 由于各个周期之间环氧乙烷注入时间可能是不同的,通常的做法是规定一个可接受的环氧乙烷注入时间的范围。
- k) 无指南提供。
- l) 无指南提供。
- m) 环氧乙烷暴露后用于环氧乙烷抽真空所需的时间可能每一次都变化,通常的做法是规定一个可接受的抽真空时间的范围。
- n) 无指南提供。
- o) 无指南提供。

D.10.3 不是由于未符合物理过程规范而观察到的生物指示物生长,宜进行分析。这能导致需要进行过程或设备的变更,以及重新进行性能鉴定。

D.10.4 为医疗保健机构的应用提供下列指南:

医疗保健机构的外部化学指示物:宜在医疗保健机构组装的每个包装上粘贴或印刷灭菌指示带,指示标签或指示的印刷图例。外部化学指示物的目的是区分加工和未加工的物品。外部化学指示物不能确定是否实现了规定的灭菌参数。指示物应符合 GB 18282.1 的一类化学指示物的规范。

医疗保健机构的内部化学指示物如下。

- a) 每个灭菌包装内都可以使用内部化学指示物。如果使用,化学指示物宜放置在被认为对环氧乙烷、热和湿气渗透最不易接近的包装区域,这个位置不一定是包装的中心。虽然内部化学指示物不能验证无菌性,但它们可以检测程序错误和设备故障。使用对环氧乙烷过程所有参数起反应的化学指示物是有益的。
- b) 内部化学指示物宜由使用者从使用点取出并进行判定。使用者宜接受充分的培训并掌握指示物的性能特点,以便根据显示的结果做出有依据的决定。
- c) 如果指示物表明环氧乙烷处理不充分,则不宜使用包装内的物品。完整未使用的包装,包括标识的装载和化学指示物,宜返回处理部门进行适当的跟进。宜评审物理监视的结果、装载中其他地方的化学指示物以及生物监视结果,以便得出是否召回整个装载的结论。宜保留此评审的记录。单一的无反应或不确定的指示物不宜被视为整个装载是非无菌的证据。化学指示物能指示相关问题,包括不正确的包装、灭菌器的不正确装载、灭菌器内过度装载、灭菌器的故障、未完成灭菌参数的提供或预处理不充分。化学品指示的“通过”结果不能证明放置指示物的相应物品是无菌的。

d) 根据 GB 18281.1—2015, 指示物宜为 3 类、4 类、5 类或 6 类。

D.10.5 参数放行 是一种在不使用生物指示物情况下, 将产品视为无菌的灭菌放行方法, 仅依据物理过程参数对全部规范的符合性的证明。然而, 为了确定灭菌过程已满足规范要求, 额外的过程参数如直接测定柜室内的相对湿度和环氧乙烷浓度的数据宜被收集。

a) 温度测量

规定从灭菌器至少两个位置测量温度的要求, 是为了确保一个未被发现的温度传感器故障不会导致处理不当的装载的意外放行。如果两个温度数据点有差异, 在过程规范中宜规定可接受的温度差异。若控制或监视传感器中的一个不能满足规范的要求, 并且调查不能证明柜室读数的准确性, 这个装载不宜被接受。

b) 湿度测量

可使用电子传感器、气相色谱(GC)、红外(IR)或其他目前可用的光谱方法来直接分析顶部空间的相对湿度, 来显示水蒸气浓度和计算相对湿度。这些方法的好处是在整个调节阶段都能实时显示; 电子传感器宜定期校准以消除暴露于环氧乙烷气体的影响, 并且由于目前作为传感器元器件使用的材料具有不可逆的退化, 在反复暴露于环氧乙烷后可能需要更换。

c) 环氧乙烷气体浓度的测量

在性能鉴定研究期间, 宜建立环氧乙烷浓度的分析频率, 来证明环氧乙烷暴露过程中的最小环氧乙烷浓度被保持。环氧乙烷气体暴露过程中的浓度监视也宜作为确认的一部分进行, 以确定环氧乙烷浓度如何随时间变化。此分析的结果特定用于正在分析的产品和装载方式。在性能鉴定研究期间进行的分析将形成文件规范, 用于确定灭菌周期内直接分析环氧乙烷浓度的频率。宜在进行环氧乙烷浓度直接分析时, 至少在环氧乙烷暴露的最前部分和最后部分期间进行环氧乙烷浓度直接分析。

宜特别注意处理期间湿度的测量和记录以及暴露期间环氧乙烷浓度的测量和记录。使用 IR、GC、微波和其他类似技术提供直接环氧乙烷浓度测量的环氧乙烷采样装置宜放置在代表灭菌器内的环氧乙烷气体浓度的位置。然而, 重点需要理解的是, 在整个暴露阶段, 在灭菌器的这个采样点位置提供的环氧乙烷浓度测量值是基于没有任何反应效应和装载对环氧乙烷浓度的影响。在性能鉴定期间宜确定直接分析法结果的可重复性和准确性。常规周期的测量结果宜在已确定的该周期的可接受范围内。

由于环氧乙烷气体需要被分布到整个灭菌腔体和渗透到装载的空隙中, 因此有必要在周期的环氧乙烷气体暴露阶段的开始时引入一个平衡时间, 使柜室内的浓度稳定。

注 1: 电子传感器仅测量一个取样位置的环氧乙烷气体浓度, 而计算的环氧乙烷气体浓度代表环氧乙烷气体分子在可用空间(体积)内的平均环氧乙烷气体浓度。由于某些原因, 例如环氧乙烷传感器动态性能特征, 环氧乙烷传感器在环氧乙烷气体的空间的位置, 柜室内的潜在分层(特别是当灭菌剂由环氧乙烷和稀释气体分子组成时), 装载以及装载所占的空间对环氧乙烷的选择性吸收和吸附, 计算所得的环氧乙烷气体平均浓度和直接测量值有明显的不同。

注 2: 医疗保健机构通常不使用参数放行。

D.11 产品的灭菌放行

D.11.1 这个确认包含由指定人员(或由经确认的自动化过程)对过程记录的正式评审, 以验证物理周期变量在灭菌过程规范规定的公差范围内并形成文件。如果参数放行已经批准并使用, 过程参数符合规定时则产品允许放行。

灭菌过程的常规放行可用电子记录评审代替纸质记录的评审。同样, 所需的签名可以是电子签名。电子签名和记录的使用者宜了解并满足我国和/或国际上对此类文件的要求。过程记录的评审和放行的决定宜由能胜任的人员执行。

D.11.2 无指南提供。

D.11.3 不符合物理参数规范要求或出现生物指示物(若采用)的微生物生长,宜将灭菌产品进行隔离并对失败原因进行调查。调查宜形成文件,随后的产品处理宜符合形成文件的程序。

如果有一个控制或监视传感器发生故障,则该灭菌批不能被接受,除非:

- a) 这个故障是有确定的原因;且
- b) 余下的传感器记录的数据满足规范要求。

如果决定对产品进行重新加工,宜建立产品及其包装系统对重复灭菌的适应性。宜考虑重复暴露于灭菌过程对产品功能和环氧乙烷残留水平,和/或反应产物的影响。重新灭菌的记录能追溯到初始灭菌记录。

如果不清楚重复灭菌对产品包装系统的影响,产品在重新灭菌前宜重新包装。

D.11.4 无指南提供。

D.12 保持过程有效性

D.12.1 通则

D.12.1.1 为保证灭菌过程能持续地达到所需的产品无菌保证水平,宜评估产品和包装、过程和设备的任何变更。推荐使用系统的产品和过程变更控制系统。

通常用于确保持续灭菌能力的一个监视参数是产品生物负载。宜(按 GB/T 19973.1 的要求)定期监视产品的生物负载。若发现微生物数量和/或种类有明显改变,宜评估这些变化对灭菌过程的充分灭菌能力的可能影响。

在医疗保健机构中,宜定期审查清洁/净化过程有效性的数据,以确认该过程仍然有效并能充分地降低器械的生物负载来为随后的灭菌过程做准备。在最终灭菌之前,宜目测检查被污染的医疗器械的清洁度。清洁度低的医疗器械不宜进行灭菌。宜建立相应的政策和程序,以保证在灭菌前对医疗器械进行充分去污[见 YY/T 0802—2020 和 YY/T 0734(所有部分)]。

卫生保健机构应从制造商那里获得医疗器械专用的详细的再处理指令,例如拆卸。宜制定政策和程序,以确保医疗设备得到净化。

D.12.1.2 宜建立用于控制和监视灭菌过程的设备校准的文件化程序,以确保能持续生产出符合所需无菌保证水平和性能特征的产品。

D.12.2 设备维护

D.12.2.1 为保证有效性,宜参照制造商的建议和设备性能建立维护计划,并按维护计划对设备进行预防性维护。维护程序宜形成文件,维护人员宜经过培训。

需日常维护和/或校准的设备包括但不限于以下预处理、柜室和解析设备:

- a) 垫圈和密封圈;
- b) 监视的压力表;
- c) 环氧乙烷监视设备(即环境和/或柜室);
- d) 门的安全联锁装置;
- e) 安全泄压阀或爆破片;
- f) 过滤器(定期更换);
- g) 蒸发器/气化器;
- h) 柜室夹套循环系统;
- i) 柜室夹套系统;

- j) 声光报警器；
- k) 温度和湿度传感设备；
- l) 蒸汽加热系统和供热系统；
- m) 抽真空设备(真空泵)；
- n) 称重设备；
- o) 阀；
- p) 压力传感器；
- q) 计时器；
- r) 记录仪；
- s) 空气/气体循环系统。

D.12.2.2 未校准或未按要求维护的灭菌设备在灭菌周期可能产生不准确的过程参数记录。如果这些数据用于产品放行,可能导致放行的产品未彻底灭菌。

D.12.2.3 无指南提供。

D.12.2.4 需定期评审维护记录,并进行数据指示的调整。

D.12.3 再鉴定

D.12.3.1 安装鉴定的评审宜包括确认控制和监视设备的校准状态是否可接受。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。

D.12.3.2 运行鉴定的评审宜包括在一年中发生的设备性能和工程变更的评估,以确保初始运行鉴定的结果仍然有效(见图 D.1)。

为此,通常的做法是进行设备的定期再鉴定,再鉴定宜包括下列内容:

- a) 评审设备的安装鉴定状态；
- b) 评估设备性能的趋势；
- c) 预处理区(若采用)的温度和相对湿度分布；
- d) 柜室温度分布；
- e) 解析区(若采用)的温度分布。

再鉴定宜指示预处理区(若采用)、柜室或解析区的性能自上一次(再)鉴定以来无重大变更。若再鉴定认为设备已发生变更,宜重新进行运行鉴定的再鉴定。

注: 对于包含多个灭菌装载的较大预处理室或解析室,若设备尚未发生重大变更,则可以进行简化的再鉴定。简化再鉴定的理由宜形成文件。

D.12.3.3 性能鉴定的评审宜包括评估针对指定产品的灭菌过程是否保持有效。

考虑因素包括但不限于下列内容:

- a) 评审设备的安装鉴定状态；
- b) 评审设备的运行鉴定状态；
- c) 确定可能影响产品无菌的产品设计、制造和包装材料、过程挑战装置、供应商、制造区域或设施、装载方式或制造过程未发生重大变化；
- d) 确定产品生物负载、和/或产品生物负载对灭菌过程的抗力的未有明显增加,该增加可能对灭菌过程使灭菌产品达到规定的无菌保证水平的能力造成不良影响；
- e) 确定自上一次鉴定以来,灭菌过程在规范内运行；
- f) 确定灭菌过程没有发生可能影响产品无菌的变更；
- g) 评审尽管满足了过程规范,但仍发生生物指示物或过程挑战装置的无菌失败的情况,以确定是否要进行再鉴定。

基于该评审,灭菌专家宜确定所需的物理和微生物再鉴定的程度。该评审以及所做的决定宜形成文件。

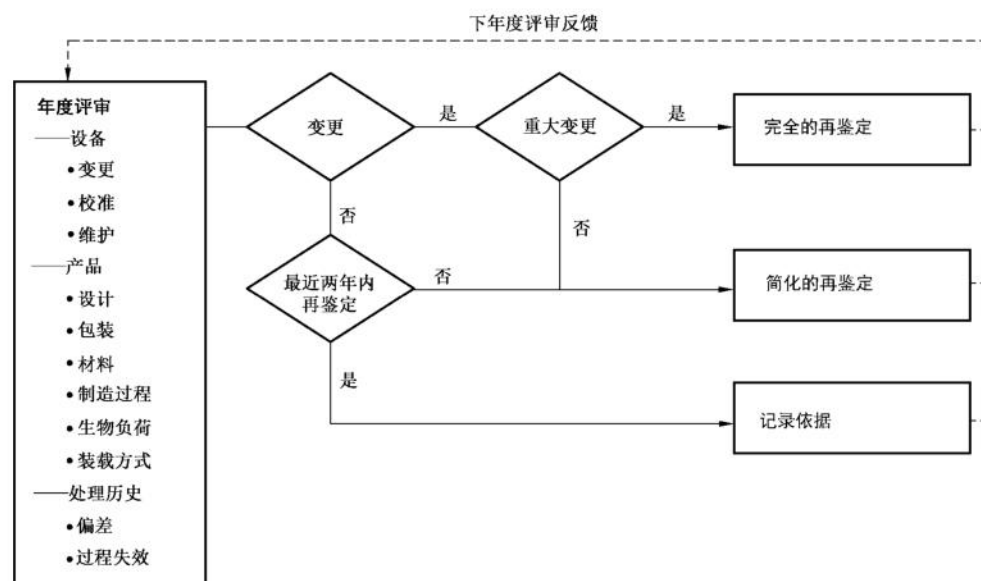
根据评审结果,有以下三种再鉴定选择。

- 完整鉴定。包括物理性能鉴定和微生物性能鉴定。在某些状况下要进行完整鉴定,如产品/包装设计或方式(产生一个新的“最不利”条件)、过程设计或设备/服务的明显变化。
- 无需物理或微生物鉴定。在产品、包装、设备/供给服务和过程无变动,柜室性能和工程技术评审合格,常规灭菌过程在此期间运行可靠的情况下,可用专业判断来证明在下一评审前无需进行物理或微生物再鉴定工作。
- 简化的微生物性能鉴定/物理性能鉴定。在某些特定的情况下可能需进行简化的微生物性能鉴定/物理性能鉴定,如验证产品生物负载中的内部过程挑战装置的抗力与产品装载生物负载的抗力的持续适宜性,或在规定的時間间隔后,需提供自上次(再)鉴定以来没有发生被疏忽的变化的证据。通常,简化的微生物性能鉴定/物理性能鉴定至少包括一个含有温湿度测量的部分周期或半周期暴露。在开发用灭菌柜室内的部分周期也可用于支持再鉴定,但生产用灭菌柜室的再鉴定宜在生产用灭菌柜室中进行。

宜至少每两年运行一次微生物性能鉴定周期并测量装载的温度和湿度,以验证文件化的评审已收集了产品或灭菌过程的任何变更。

再鉴定也可包括验证,若灭菌过程规范发生了变化,则灭菌过程再鉴定宜包括证明产品符合 GB/T 16886.7—2015 规定的环氧乙烷残留量允许限值。

对上述所有情况,重要的是对所做的决定及做决定的理由形成文件,并制定未来再鉴定的评审计划。



注:当验证多个装载方式时,在每个再鉴定活动中适用。

图 D.1 再鉴定决策树

D.12.3.4 进行再鉴定用于确认微小变更的累积效应尚未影响到灭菌过程的有效性。

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 GB/T 16886.7—2015 规定的要求。

为确保未发生因疏忽造成的过程改变,并证明初始确认依然有效,宜至少每年进行正式的评估,以决定是否需对灭菌过程进行再鉴定。

再鉴定程序宜规定长年维持初始确认的有效性可接受的性能变异的范围和程度。

D.12.3.5 宜针对不合格展开调查以确定不合格的根本原因。

宜评估不合格对再鉴定有效性的影响并记录所做决定的理由。与再鉴定相关的进一步活动宜在适当的质量管理体系监督下进行。

D.12.4 变更评估

D.12.4.1 可能需要进行再鉴定的事件包括但不限于:

- a) 灭菌器重大修理和重大变更(更换控制系统、重大重建或安装新的主要部件);
- b) 结构改变或位置变更;
- c) 常规灭菌时发生的不明原因的灭菌失效;
- d) 产品变更;
- e) 包装变更;
- f) 灭菌因子变更和/或呈现方式的变更;
- g) 待灭菌产品的呈现方式的变更或装载方式的变更;
- h) 装载密度的变更。

重要的是确保用于任何再鉴定的参照装载考虑了可能已经发生的变更,从而确保参照装载能够代表发生变更后的产品/装载方式。

D.12.4.2 若材料、制造地点或加工方法变更能影响产品生物负载数量或抗力,宜进行再鉴定研究。该研究宜证明产品生物负载数量或其抗力还未增加到导致使用的内部过程挑战器械不再适用的水平,或影响到所需的产品无菌保证水平。

D.12.4.3 若对装载或装载方式的再评价识别出可能影响灭菌过程有效性的变更,则宜在再鉴定研究中包括这些变更。

D.12.4.4 无指南提供。

D.12.4.5 无指南提供。

D.12.4.6 无指南提供。

D.12.5 等效评估

见 YY/T 1268^[26]。

D.13 附录 A 指南灭菌过程杀灭率的确定——生物指示物/生物负载法

D.13.1 [A.1] 通则

D.13.1.1 [A.1.1] 本条款为附录 A 和 D.8 与 D.9 中的信息提供进一步的指南,由于生物指示物/生物负载法和过度杀灭法采用的很多程序是相同的,所以本条款中有些部分和 D.14 是相同的。

生物指示物/生物负载法的基础是采用微生物总菌数等于或高于产品生物负载的生物指示物或内部过程挑战装置。当生物负载监测中有充分的生物负载数据来证明在产品 10^{-6} 无菌保证水平的确认中,产品具有合适的有代表性的生物负载抗力与总菌数时,使用这一方法是适宜的。

注: 此方法可以使用菌数少于 10^6 的生物指示物或者内部过程挑战装置。

宜将内部过程挑战装置的相对抗力和菌群数与产品的生物负载的抗力和菌群数进行对比,可使用内部过程挑战装置所达到的对数下降值来计算对灭菌过程抗力最大的生物负载所达到的无菌保证水平。

在这种情况下,可使用杀灭率研究中所生成的芽孢对数下降值(SLR)来证明产品过程的有效性。

若数据是使用计数法而生成,那么也可以由所生成的存活曲线数据来预计 SLR。用户应清楚由这种方法得出的最短周期时间本身不足以对灭菌过程进行确认。宜证明在所使用的全周期过程中,始终有能力使过程参数维持在规定的限度内。

若经常定期测定产品生物负载且生物负载稳定,可采用生物指示物/生物负载法进行过程定义和/或微生物过程鉴定。

确定过程杀灭率:产品暴露于特定工艺后,可根据指定微生物的 D 值计算产品的微生物致死率。因为对于某给定过程,微生物通常呈近似对数死亡,所以无论微生物数量如何,都可以找出导致杀灭 90% 数量微生物的环氧乙烷气体作用时间单位。当暴露在指定的灭菌过程中,这些时间单位就被称为产品微生物污染物的 D 值。

通常采用两种常用方法之一的结果计算规定微生物的 D 值和灭菌过程输出的微生物杀灭率。第一种方法(计数法)包括存活微生物列举或物理计数,第二种方法(部分阴性法)采用部分周期有/无微生物生长的方法。附录 A 和附录 B 中的两种方法都可以使用, D 值可通过使用 GB 18281.1—2015 和 GB/T 19972—2018 描述的部分周期和方程的结果来计算。

在确定灭菌过程的杀灭率时,可能需要将环氧乙烷注入和灭菌后排空的时间的影响考虑在内,以便得到更精确的结果。当环氧乙烷注入时间和灭菌后排空时间相对环氧乙烷暴露时间比较长时,这种影响非常大。见参考文献[47]。

不论使用何种方法,假定:

- a) 微生物菌群是均匀一致的;
- b) 每次运行的过程参数恒定;
- c) 存在半对数存活关系;
- d) 从过程中存活的微生物和未暴露的微生物在培养基中有相似的反应;
- e) 所有微生物测试方法(无菌试验、列举等)宜按照 GB/T 19973.1 和 GB/T 19973.2 进行确认。

计数法:计数法包括将内部过程挑战装置暴露于部分周期,取出挑战装置,对样品或生物指示物进行存活微生物计数。在确定存活曲线和 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 GB/T 19972—2018。

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

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

见 GB/T 19972—2018。

样本量:样品数量取决于所采用的方法及样品是否分散在装载中或集中于一处。若集中于一处,可提高各样品结果间的一致性,但是可能无法代表该柜室内的最差情况位置,除非针对各可能的装载方式执行了广泛的分布测试。

评价结果时,需考虑确保重复挑战时存活微生物数量不同是由于微生物菌群的随机差异导致,而不是暴露条件的差异引起。

生物指示物数量的进一步指南见表 C.3。此外,最小样品数量见 GB 18281.1—2015 和 GB/T 19972—2018。

为达到期望结果,可能需要缩短周期中暴露之后的阶段。

宜注意环氧乙烷注入的速率和时间的影响。

D.13.1.2 [A.1.2] 关于生物指示物培养时间的信息见 GB/T 19972—2018 的 12.3。

D.13.1.3 [A.1.3] 将计数法和部分阴性法结合起来确定杀灭率或 D 值是可能的,这两种是基于不同计算方法的。但使用者通常选择一种来确定过程杀灭率。

D.13.2 [A.2] 程序

产品内最难达到无菌状态的部位不仅可以是那些灭菌剂穿透量少的部位,还可以是那些生物负载大的部位。宜进行产品评审以建立进行生物挑战的合适位置,评审宜记录,见 GB/T 19972—2018 的 2.2。

宜考虑的因素为:

- a) 腔管的长度和内径,以及医疗器械的壁是否允许环氧乙烷扩散;
- b) 产品和材料不同部位的吸收度;
- c) 被灭菌物件的重量和密度;
- d) 装载方式,尤其是混合装载方式。

见 GB 18281.1—2015 以及 GB/T 19972—2018 中确保满足最小样品数量要求。

GB/T 19972—2018 的附录 A 为生物指示物/生物负载法中的产品生物负载与生物指示物之间关系的应用提供了更多的指南。

内部过程挑战装置的挑战性等于或大于放置于产品中最难接触部位的生物负载非常重要。关于过程挑战装置开发的信息见 D.7.1.6,关于放置于产品无菌屏障系统内的内部过程挑战装置的适宜性的信息见 D.8.6。

影响杀灭率的主要参数为暴露时间、环氧乙烷浓度、湿度和温度。对暴露时间以外的其他参数进行调整后,宜对灭菌周期的总体效果进行评价,因为各参数相互关联,参数的调节可能会导致无法达到要求的结果。如:降低温度而不改变压力,实际上增加了环氧乙烷浓度和相对湿度。

过程杀灭率研究获得的数据用于建立灭菌过程要求的最小的环氧乙烷作用时间。如果研究是在开发用柜室中进行的,宜谨慎地将此时间直接应用于灭菌过程,因为杀灭曲线(杀灭率或 D 值/SLRs)是对应研究中的具体的过程参数、柜室内装载摆放方式和过程挑战装置在装载包装中的位置。

关于直接计数法和部分阴性法的更多信息见 GB 18281.1—2015 的附录 D 和 GB/T 19972—2018 的附录 C。

D.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

D.14.1 [B.1] 总则

D.14.1.1 [B.1.1] 本章为附录 B 中给出的内容提供进一步的指南,同时对第 8 章和第 9 章的内容给出补充指南。由于生物指示物/生物负载法和过度杀灭法采用很多相同的步骤,因此本附录和 D.13 中的有些内容是重复的。周期计算法可见 D.13.1.1。关于过度杀灭法的更多信息可见 GB/T 19972—2018 的 7.2。

用户宜注意,本方法中的最小周期时间不足以用于确认灭菌过程。应证明在全周期内过程参数保持在规定的限值范围内的能力。

D.14.1.2 [B.1.2] 本方法常见的两种方法

半周期法:因其使用相对简单且获得的无菌保障水平比较保守,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挑战菌量为 10^6 的生物指示物被完全灭活。当环氧乙烷的暴露时间为两倍时,芽孢对数下降值至少可达到 12。通过此方法得出的过程的芽孢对数下降值通常显著大于 12。

周期计算法:这一方法是将内部过程挑战装置暴露于试验周期中,再移除过程挑战装置,并检测存活的微生物。存活微生物的检测可以通过部分阴性技术进行,或通过样品/挑战用生物指示物上的活体计数来进行。这些信息可用于计算得到产品规定无菌保障水平的周期(见 GB/T 19972—2018)。当使用 Stumbo-Murphy-Cochran 法和过度杀灭周期计算法,推荐的生物指示物/过程挑战装置数量宜根据

被灭菌产品的体积来确定,且不少于10个,见参考文献[45]和C.3。设定暴露时间为零的样本,宜置于试验周期中在灭菌剂注入前的所有阶段。

D.14.1.3 [B.1.3] 生物指示物培养周期的相关信息见GB/T 19972—2018的12.3。

D.14.1.4 [B.1.4] 在过程定义之前或过程定义期间,采用适当暴露时间的部分周期的无菌试验,可证明生物指示物相较于产品生物负载灭活时间的适宜性。

D.14.2 [B.2] 程序

D.14.2.1 [B.2.1] 本方法可使用放于产品无菌屏障系统内的内部过程挑战装置。若采用,使用的内部过程挑战装置相对于它所代表的产品宜至少具有同样灭菌过程挑战性。内部过程挑战装置对灭菌过程的挑战性宜至少相当于产品中最难触及部位的生物负载(见D.7.1.6和D.8.6)。过程挑战装置的开发见7.1.6,确定内部过程挑战装置对产品微生物挑战的适宜性见8.6和D.8.6。

D.14.2.2 [B.2.2] 产品内最难达到无菌的部位不仅可以是那些灭菌剂穿透量少的部位,还可以是那些生物负载多的部位。

可考虑的因素为:

- a) 管腔的长度和内径,以及医疗器械中的阻隔是否允许环氧乙烷扩散;
- b) 产品和材料不同部位的吸收;
- c) 被灭菌产品的重量和密度;
- d) 装载方式,尤其是混合装载。

医疗保健机构的考虑:要证实环氧乙烷、湿度和热量充分穿透进入产品,在灭菌过程常规监视和确认时宜使用过程挑战装置。过程挑战装置对环氧乙烷的抗力至少应等于或大于被灭菌产品中最难灭菌部位的生物负载的抗力。

D.14.2.3 [B.2.3] 无指南。

D.14.2.4 [B.2.4] 要获得微生物计数或部分杀灭数据,需将过程挑战装置暴露于比正常生产周期的微生物杀灭率小的条件下。要获得上述条件,通常是减少暴露时间,同时保持所有其他参数与正常条件一致,或选择最低可接受的过程条件。将允许的过程温度范围最小值用于计数研究,可确保在规定的温度范围内运行时获得符合要求的杀灭率。

影响杀灭率的主要参数为暴露时间、环氧乙烷浓度、湿度和温度。对暴露时间以外的其他参数进行调整后,宜对灭菌周期的总体效果进行评价,因为各参数相互关联,参数的调节可能会导致无法达到要求的结果。例如,降低温度而不改变蒸汽和环氧乙烷注入压力,实际上增加了环氧乙烷浓度和湿度。

D.14.2.5 [B.2.5] 使用部分周期的结果可计算芽孢对数下降值。如果内部过程挑战装置没有存活的微生物,可以按照有一个微生物存活来计算得到最小杀灭对数估算值。

无论使用何种方法,均假定:

- a) 微生物菌群是均匀一致的;
- b) 每次运行的过程参数(除暴露时间外)是相同的;
- c) 存在半对数存活关系;
- d) 经暴露和未经暴露的微生物在复苏用培养基中有相似的反应。

附录 E

(规范性)

单批放行

E.1 概述

本附录规定了当产品量只够构成一次灭菌装载时,灭菌过程的产品放行要求,例如,研发阶段的新产品或临床试验产品。如果它是完整确认的一部分,则该方法只能用于将产品从多个批次中投放市场。单批放行数据可以在该批次放行的独立方案下生成,也可以作为完整确认的一部分生成。

注:本文件的要求适用于本附录中未具体说明的任何方面。

E.2 程序

E.2.1 评估已包装产品是否可以出于灭菌的目的归入已有的灭菌产品族。评估考虑产品的组成、设计、包装、生物负载和装载密度。评估的结果,包括得出结论的理由,应形成文件。

E.2.2 若已包装产品可以归入现有的产品族,参考 12.5.2 和 D.12.5。

E.2.3 当不存在现有的产品族,或已包装产品不能归入现有的产品族,应记录选择样品的理由和数量。

E.2.4 应选择从生产批中取出的代表性数量的样品进行生物负载评价、内部过程挑战装置制作、产品无菌试验、环氧乙烷灭菌残留、稳定性测试、功能性测试、包装测试、生物相容性测试和其他测试(如细菌内毒素测试,若适宜)。

用于产品无菌试验的样品的数量不得少于用于生物负载测试的数量。

若内部过程挑战装置和产品生物负载的相对抗力已经通过持续时间比 E.2.7 中的半周期更短的部分周期进行评估,其中产品无菌试验没有阳性结果,并且生物负载的测试证明了相似的结果(数量和类型),则没有必要对经 E.2.7 中的半周期灭菌后的样品进行无菌试验。

产品样品应从制造批次中随机抽取以确定平均生物负载。

注:平均生物负载的确定见 GB/T 19973.1。

E.2.5 使用符合下列要求的生物指示物来准备内部过程挑战装置:

- 符合 GB 18281.2—2015 第 5 章和 9.5 或 9.6,以及 GB 18281.1—2015 的全部适用条款。
- 显示的对环氧乙烷的抗力不弱于待灭菌的产品的生物负载。

如果半周期中不含样品的无菌试验,过程挑战装置的适宜性应形成文件。过程挑战装置对灭菌过程的挑战性应等于或大于产品最难灭菌位置上的天然生物负载的挑战性(见 D.8.6 和 E.2.4)。

推荐的内部过程挑战装置、温度传感器和湿度传感器的数量的指南见表 C.1、表 C.2 和表 C.3。

E.2.6 分布无菌试验样品(如使用)、内部过程挑战装置、温度传感器、湿度传感器和其他测试样品(如环氧乙烷残留测试)到灭菌装载中,包括灭菌条件最难到达的位置。

E.2.7 将灭菌装载暴露于使用设定的过程参数的半周期中,以实现与规定的灭菌过程相比较低的杀灭率。

E.2.8 根据制造商的说明,取出内部过程挑战装置和测试生物指示物。

注:生物指示物见 GB/T 19972—2018。

E.2.9 从装载中取出用于产品无菌试验用的样品(若采用)并进行无菌试验。

注:无菌试验见 GB/T 19973.2。

E.2.10 解析并将装载重新平衡至环境条件。解析时间应足够使环氧乙烷残留量降低至不会在全灭菌周期中对新的过程挑战装置造成不利影响的水平(见 9.4.1.8)。

E.2.11 分布新的内部过程挑战装置(和半周期中使用的同类型)、温度传感器和湿度传感器到灭菌装

载中,包括灭菌条件最难到达的位置。推荐的内部过程挑战装置、温度传感器和湿度传感器的数量的指南见表 C.1、表 C.2 和表 C.3。

E.2.12 在同一灭菌器中将同一装载暴露于规定的灭菌过程中,其中规定的暴露时间是 E.2.7 中的半周期的至少两倍(即全周期灭菌)。

E.2.13 根据制造商的说明,取出内部过程挑战装置和测试生物指示物。

注:生物指示物见 GB/T 19972—2018。

E.2.14 其他测试样品也应在灭菌后适当的时间取出(如用于残留量测试、功能性测试、包装完整性测试、生物相容性测试的样品)。

E.2.15 灭菌装载可以从灭菌过程中放行,若能满足下列要求:

- a) 证明半周期中记录的数据满足半周期过程规范;
- b) 证明全周期中记录的数据满足全周期过程规范;
- c) 证明暴露于半周期灭菌的内部过程挑战装置没有测试微生物生长;
- d) 证明内部过程挑战装置相对于产品生物负载的适宜性已成功的评价;
注 1:这可能通过确认暴露于部分周期或半周期的样品(若采用)的无菌试验中没有阳性测试结果来证实。
- e) 证明装载已暴露于一个 E.2.7 中的规定过程参数的半周期,且又暴露于一个 E.2.12 中的规定过程参数的全灭菌周期;
- f) 证明在全灭菌周期中,内部过程挑战装置和外部过程挑战装置(若采用)没有测试微生物生长;
- g) 证明在处理阶段结束时,灭菌装载的湿度和环氧乙烷暴露阶段灭菌装载的温度都等于或大于半周期中的最小值。等效的接受准则应在方案中记录;
- h) 证明暴露于全灭菌周期和半周期后,产品的功能性、稳定性、生物相容性和包装完整性满足规定的要求(见 7.2.1——产品定义测试的范围的理由应形成文件);
- i) 证明连续暴露于全灭菌周期和半周期后的产品环氧乙烷残留水平满足要求。

注 2:不需要仅在半周期后评估环氧乙烷灭菌残留水平。

注 3:见 GB/T 16886.7—2015。

从这一途径中得到的信息和数据可在以后用于支持本文件中指示的灭菌过程定义。

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 4793.4 测量、控制和实验室用电气设备的安全要求 第4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
- [3] GB/T 16886(所有部分) 医疗器械生物学评价
- [4] GB/T 19000 质量管理体系 基础和术语
- [5] GB/T 19001—2016 质量管理体系 要求
- [6] GB/T 19003—2018 软件工程 GB/T 19001—2000 应用于计算机软件的指南
- [7] GB/T 19022—2003 测量管理体系 测量过程和测量设备的要求
- [8] GB/T 19633.1—2015 最终灭菌医疗器械包装 第1部分:材料、无菌屏障系统和包装系统的要求
- [9] 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
- [10] GB/T 19971—2015 医疗保健产品灭菌 术语
- [11] GB/T 19972—2018 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
- [12] GB/T 19973.1 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
- [13] GB/T 19973.2 医疗器械的灭菌 微生物学方法 第2部分:用于灭菌过程的定义、确认和维护的无菌试验
- [14] GB/T 19974—2018 医疗保健产品灭菌 灭菌因子的特性及医疗器械灭菌过程的开发、确认和常规控制的通用要求
- [15] GB/T 24001 环境管理体系 要求及使用指南
- [16] GB/T 24040 环境管理 生命周期评价 原则与框架
- [17] GBZ 2.1—2019 工作场所有害因素职业接触限值 第1部分:化学有害因素
- [18] WS 310(所有部分) 医院消毒供应中心
- [19] YY/T 0287—2017 医疗器械 质量管理体系 用于法规的要求
- [20] YY/T 0316—2016 医疗器械 风险管理对医疗器械的应用
- [21] YY/T 0734(所有部分) 清洗消毒器
- [22] YY/T 0771.1 动物源医疗器械 第1部分:风险管理应用
- [23] 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
- [24] 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
- [25] YY/T 0802—2020 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
- [26] YY/T 1268 环氧乙烷灭菌的产品追加和过程等效
- [27] YY/T 1302.1—2015 环氧乙烷灭菌的物理和微生物性能要求 第1部分:物理要求
- [28] YY/T 1302.2—2015 环氧乙烷灭菌的物理和微生物性能要求 第2部分:微生物要求
- [29] ISO 11139:2018 Sterilization of health care products—Vocabulary of terms used in sterilization and related equipment and process standards
- [30] ISO/TS 16775 Packaging for terminally sterilized medical devices—Guidance on the application of ISO 11607-1 and ISO 11607-2

- [31] ANSI/AAMI ST41:1999 Ethylene oxide sterilization in health care facilities; Safety and effectiveness
- [32] ANSI/AAMI ST67 Sterilization medical devices—Requirements for products labeled ‘sterile’. AAMI, Arlington, VA, 2006
- [33] AS/NZS 4187 Reprocessing of reusable medical devices in health service organizations
- [34] EN 556-1 Sterilization of medical devices—Requirements for medical devices to be designated STERILE—Part 1: Requirements for terminally sterilized medical devices
- [35] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2020.
- [36] Manufacturers Directive ATEX 94/9/EC, European Parliament and Council, 1994, as amended, 1994.
- [37] GILLIS, J. and SCHMIDT, W. C., Scanning electron microscopy of spores on inoculated product surfaces, Medical Device and diagnostic Industry, 5(6), pp.46-49, 1983.
- [38] Global Harmonization Taskforce (GHTF) Study Group 1 (SG1), Document No. N29R16; 2005 Information Document Concerning the Definition of the Term “Medical Device”.
- [39] HOLCOMB, R. G. and PFLUG, I. J., The Spearman-Kärber method of analyzing quantal assay microbial destruction data, In: Pflug I. J., ed. Selected Papers on the Microbiology and Engineering of Sterilization Processes, 5th ed., Minneapolis: Environmental Sterilization Laboratory, pp. 83-100, 1988.
- [40] MOSLEY, G. A., Estimating the effects of EtO BIER-Vessel Operating Precision on D-value Calculations, Medical Device & Diagnostic Industry, April 2002.
- [41] MOSLEY, G. A. and GILLIS, J. R., Factors Affecting Tailing in Ethylene Oxide Sterilization. Part 1: When Tailing is an Artifact and Scientific Deficiencies in ISO 11135 and EN 550, PDA Journal of Pharmaceutical Science and Technology, 58, (2) pp.81-95, 2004.
- [42] MOSLEY, G. A., GILLIS, J. R. and KRUSHEFSKI, G., Evaluating the formulae for integrated lethality in ethylene oxide sterilization using six different endospore forming strains of bacteria, and comparisons of integrated lethality for ethylene oxide and steam systems, PDA J Pharm Sci Technol. 59(1) pp.64-86, 2005.
- [43] MOSLEY, G. A., GILLIS, J. R. and WHITBOURNE, J. E., Formulae for Calculations of Integrated Lethality for EtO Sterilization Processes, Refining the Concepts and Exploring the Applications, Pharm. Tech. 26, (10) pp.114-134, 2002.
- [44] PFLUG, I. J., Microbiology and Engineering of Sterilization Processes, Minneapolis, Environmental Sterilization Services, 11th ed., Minneapolis, 2003.
- [45] PFLUG, I. J., Holcomb R. G., Gomez M. M. Thermal Destruction of Microorganisms. In: Disinfection, Sterilization, and Preservation, (Block S. ed.). Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia, 2001, pp.79-129.
- [46] RODRIGUEZ, A. C., YOUNG, B., CAULK, K., ZELEWSKI, J., DWASNICA, S. and AGUIRRE, S., Calculating Accumulated Lethality and Survivorship in EtO Sterilization Processes, M D & D I, September 2001.
- [47] WEST, K. L., Ethylene oxide sterilization: A study of resistance relationships, In: Sterilization of Medical Products, Gaughran E. and Kereluk K., eds., Johnson & Johnson, New Brunswick (NJ), 1977.

[48] SHINTANI et al., Comparison of D10-value accuracy by the limited Spearman-Kärber procedure (LSKP), the Stumbo-Murphy-Cochran procedure (SMCP), and the survival-curve method (EN), *Biomed. Instrum. Technol.*, 29(2), pp.113-24, 1995.

[49] STUMBO, C. R., MURPHY, J. R. and COCHRAN, J., Nature of Thermal Death Time Curves for P.A.3679 and *Clostridium Botulinum*, *Food Technology*, 4, pp.321-326, 1950.

[50] USP Monograph on Biological Indicator for Ethylene Oxide Sterilization, Paper Carrier, USP36-NF31(2013), page 2659.
