



中华人民共和国国家标准

GB 18279—XXXX
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
development, validation and routine control of a sterilization process for medical
devices

ISO 11135-1:2007, MOD

（标准草案）

2019-05-09

XXXX—XX—XX 发布

XXXX—XX—XX 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

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 包含内容

本标准规定了医疗器械产品在工业与医疗保健机构的环氧乙烷灭菌过程的开发、确认和常规控制的要求，并承认这两个领域之间灭菌过程开发、确认的常规控制的相同点和不同点。

注 1：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。主要的区别涉及到医疗保健机构的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：医疗器械制造商与医疗保健机构的主要不同点在于灭菌区域的硬件设计、所使用的设备，以及有技能和经充分培训的人员的可用性方面。医疗保健机构的主要功能是为病人提供医疗保健；医疗器械的再处理仅是支持医疗保健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批量原始材料开始生产的类似的医疗器械进行灭菌。另一方面，医疗保健机构必须同时处理和加工有着不同生物负载水平的新的医疗器械和再次使用的医疗器械。因此，医疗保健机构的灭菌产品面临着在灭菌前清洗、评估、准备和包装医疗器械的额外挑战。在本标准，确定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：E0 气体及其混合物是有效的消毒剂，主要用于不能进行湿热消毒的对热和/或湿度敏感的医疗器械

注 5：尽管本标准限定于医疗器械，但标准规定的要求和提供的指南同样适用于其他医疗保健产品。

1.2 不适用

1.2.1 本标准没有对海绵状脑病的致病因子(如痒痒病、牛海绵状脑病和克-雅病)的灭活过程的开发、确认和常规控制作出规定。有些特定国家已有了处理可能受此类因子污染的材料推荐资料。

注：见 ISO 22442-1, ISO 22442-2 和 ISO 22442-3

1.2.2 本标准未详细论述确定医疗器械为无菌的规定要求。

注：请注意将医疗器械指定为“无菌”的国家或地区要求。参见例如 EN 556-1 或 ANSI / AAMI ST67

1.2.3 本标准未对医疗器械生产所有阶段的控制的质量管理体系作出规定。

注：对于医疗器械灭菌过程的开发、确认和常规控制，必须有效实施已定义和形成文件的程序。这些程序通常被认为是质量管理体系的要素。本国际标准不要求在制造或再加工过程中拥有完整的质量管理体系。必要的要素在文本的适当位置进行了规范性引用（特别参见第 4 条）。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 ISO 13485）。提供医疗器械的国家和/或地区法规可能要求实施全面质量管理体系，并由第三方对该体系进行评估。

1.2.4 本标准没有对与环氧乙烷灭菌机构的设计和与操作有关的职业安全要求作出规定。

注 1：有关安全性的进一步的信息，请参阅‘参考文献’。国家或地区性法规也可能有明确规定。

1.2.5 本标准不包括直接注射环氧乙烷或其混合气体到产品包装或活动柜室中的灭菌。

注：这些类型的 E0 灭菌过程见 ISO 14937。

1.2.6 本标准未覆盖测定 E0 残留和/或其反应物水平的分析方法。

注 1：E0 残留的分析方法的进一步信息见 ISO 10993-7

注 2：应注意，国家或地区的法规可能对医疗器械产品中环氧乙烷残留极限量作出了规定。

2 规范性引用文件

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

ISO 10012 测量管理系统测量方法和测量设备的要求

ISO10993-7 医疗器械生物学评价第7部分：环氧乙烷灭菌残留量

ISO11138-1: 2006 医疗保健产品灭菌 生物指示物 第1部分：通则

ISO11138-2: 2009 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

ISO11140-1 医疗保健产品灭菌 化学指示剂 第1部分：通则

ISO11137-1 医用器械的灭菌微生物学方法 第1部分：产品微生物数量的测定

ISO 11737-2 医用器械的灭菌 微生物学方法 第2部分：确认灭菌过程的无菌试验

ISO 13485:2003/Cor 1:2009, 医疗器械 质量管理体系 常规要求 技术勘误 1

3 术语和定义

本标准使用以下术语和定义

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量。

[依据: ISO/TS11139: 2006, 定义 2.2]

3.4 生物指示物 biological indicator

对规定的灭菌过程有特定抗力，含有活微生物的测试系统。

[依据: ISO/TS11139: 2006, 定义 2.3]

3.5 校准 calibration

在规定条件下的系列操作，用于确定测量仪器活测量系统的示值，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。

[依据: ISO/TS 11139:2006, 定义 2.4]

3.6 化学指示剂 chemical indicator

根据暴露于某一灭菌过程后发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。

[依据: ISO/TS11139: 2006, 定义 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处理的阶段, 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 3.27“预处理”

3.8 D 值 Dvalue

D₁₀ 值 D₁₀ value

在规定的条件下, 灭活 90%测试微生物所需的时间或辐射剂量。

[依据: ISO/TS11139: 2006, 定义 2.11]

注: 本标准中的 D 值是指灭活 90%测试微生物所需的暴露时间。

3.9 开发 development

详细制定规范的活动

[依据: ISO/TS 11139:2006, 定义 2.13]

3.10 露点 dew point

大气中水蒸气分压等于饱和蒸汽压时的温度

注: 进入露点以下的大气冷却会产生凝结, 形成水滴。

3.11 建立 establish

通过理论评估确定, 并经试验证实。

[依据: ISO / TS 11139: 2006, 定义 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公差范围内的阶段

[依据: ISO / TS 11139: 2006, 定义 2.18]

注: 为了计算循环致死率, 本部分是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。

它是 EO 注射结束和 EO 去除开始之间的灭菌期。

3.14 故障 fault

一个或多个过程参数超出规定公差范围。

[依据：ISO / TS 11139：2006，定义 2.19]

3.15 换气 flushing

通过以下方法之一去除负载或灭菌室内环氧乙烷的过程：

- a) 多次交替将经过滤的空气或惰性气体加入灭菌室，然后抽出灭菌室内气体；
- b) 不断将经过滤的空气或惰性气体通过负载和灭菌室的过程。

3.16 部分周期（短周期）fractional cycle

与灭菌过程中规定的环氧乙烷暴露时间相比，将暴露时间减少的灭菌周期。

3.17 半周期 half cycle

与灭菌过程规定的环氧乙烷暴露时间相比，暴露时间减少 50%的灭菌周期。

3.18 医疗保健机构 health care facility； HCF

致力于促进和维护健康，以及疾病和伤害的预防 and 治疗的政府和私人组织和机构

例：一个医疗保健机构可以是医院，疗养院，扩展护理中心，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）。

[依据：ISO / TS 11139：2006，定义 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。

[依据：ISO / TS 11139：2006，定义 2.22]

3.21 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、植人物、体外试剂或校准物、软件、材料或其他相似或相关物品。这些器械的目的是

- 疾病的诊断、预防、监护、治疗、缓解；
- 伤残的诊断、监护、治疗、缓解或修补；
- 人体结构或生理过程的研究、替代或调节；
- 妊娠的控制；
- 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。

[依据: ISO 13485:2003, 定义 3.7]

3.22 微生物 microorganism

包括细菌、真菌、原生生物、病毒在内的个体微小的实体。

注：特定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。

[依据：ISO / TS 11139：2006，定义 2.26]

3.23 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。

[依据：ISO / TS 11139：2006，定义 2.27]

3.24 过度杀灭法 overkill approach

证明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 的灭菌过程的方法。

3.25 参数放行 parametric release

根据能证明过程参数在规定允差范围内的记录，声明该产品无菌。

[依据：ISO / TS 11139：2006，定义 2.29]

注：本过程放行方法不涉及使用生物指示物。

3.26 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。

[依据：ISO / TS 11139：2006，定义 2.30]

3.27 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，以达到预定的温度和相对湿度。

3.28 过程挑战装置 process challenge device；PCD

设计成对灭菌过程具有确定的抗力，用于评估过程性能的装置。

[来源：ISO / TS 11139：2006，定义 2.33]

注 1：在本标准中 PCD 可以是产品，模拟产品或直接或间接接种的其他设备。见 7.1.6 和 D.7.1.6。

注 2 本标准中有内部 PCD 和外部 PCD 之分。内部 PCD 被用来证明指定的产品已达到无菌保证水平。放置于产品内部或销售包装内的 PCD 是一个内部的 PCD，而放置于产品销售包装之间或装载的外表面上的 PCD 是外部 PCD。外部 PCD 只是用与日常生产过程的微生物监测。

3.29 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公差。

[依据：ISO / TS 11139：2006，定义 2.34]

3.30 过程变量 process variable

灭菌过程的条件，其变化可影响杀灭微生物效果。

示例：时间、温度、压力、浓度、湿度和波长。

[依据：ISO / TS 11139：2006，定义 2.35]

3.31 加工组 processing category

能一起灭菌的不同产品或产品族的组合。

注：该类别中的所有产品均已确定比该灭菌过程中的过程挑战装置具有相同或更小的挑战。

3.32 产品 product

过程的结果

[依据：ISO 9000：2005，定义 3.4.2]

注：本标准所说的产品是指实物，可以是原材料、媒介、集合或医疗保健产品。

3.33 产品族 product family

可以用规定的过程条件灭菌的，具有类似加工特性的产品系列。

3.34 产品负载体积 product load volume

产品占用柜室可用容积的规定空间。

3.35 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。

[依据：ISO / TS 11139：2006，定义 2.38]

3.36 参考微生物 reference microorganism

从公认的菌种保存库获得的菌株。

[依据：ISO/TS 11139:2006, 定义 2.39]

3.37 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。

[依据: ISO/TS 11139:2006, 定义 2.40]

3.38 可重复使用医疗器械 reusable medical device

制造商设计或规定的作为适合于重新加工或重复使用的医疗器械。

注：并不是指制造商设计或规定的一次性使用的医疗器械。

3.39 服务 Services

设备运行所必需的各种外源供给。

示例 z 电、水、压缩空气、排水系统。

[依据：ISO / TS 11139：2006，定义 2.41]

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

制造商设计或规定的仅用于一次性使用的医疗器械

3.41 规定 specify

在批准的文件内详细阐明。

[依据：ISO / TS 11139：2006，定义 2.42]

3.42 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。

[依据: ISO 14161:2009, 定义 3.19]

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_0 ——生物指示物的初始芽孢数；

N_u ——生物指示物的最终芽孢数。

对于部分阴性情况下：

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

式中：

N_0 ——生物指示物的初始芽孢数；

q ——测试样品数量；

n ——阴性样品数量。

如没有存活微生物，则无法计算实际 SLR。如果一个微生物存活，则 SLR 表述为“大于” $\lg N$ 。

3.43 无菌的 sterile

无存活微生物。

[依据: ISO/TS 11139:2006,定义 2.43]

3.44 无菌屏障系统 sterile barrier system

为了产品在使用时无菌，防止微生物进入的最低限度的包装。

[依据：ISO / TS 11139： 2006， 定义 2.44]

3.45 无菌 sterility

无微生物存活的状态

注 1： 在实践中无法证明没有微生物存在的这种绝对说法。

注 2： 参见 3.47， 灭菌。

[依据： ISO / TS 11139： 2006， 定义 2.45]

3.46 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。

[依据： ISO / TS 11139： 2006， 定义 2.46]

3.47 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。。

注 2： 参见 3.46， 无菌保证水平。

[依据： ISO / TS 11139： 2006， 定义 2.47]

3.48 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）、加入环氧乙烷、环氧乙烷暴露、除环氧乙烷和换气（若采用）、及加入空气/惰性气体的一系列处理的步骤。

3.49 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。

[依据 ISO/TS 11139:2006, 定义 2.48]

3.50 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。

[依据：ISO / TS 11139：2006，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烧暴露和环氧乙烧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。

3.51 灭菌专家 sterilization specialist

具备灭菌技术及其对材料和微生物的影响相关技术知识的人。

3.52 灭菌剂 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。

[依据：ISO/TS 11139:2006，定义 2.50]

3.53 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。

[依据：ISO / TS 11139：2006，定义 2.51]

3.54 无菌试验 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

[依据：ISO / TS 11139：2006，定义 2.53]

3.55 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。

[依据：ISO / TS 11139：2006，定义 2.54]

3.56 可用柜室体积 usable chamber volume

灭菌室内的限定空间，不受固定或移动部件的限制，可用于接受灭菌负载。

注：允许在室内的负载周围进行气体循环的体积不包括在可用空间内。

3.57 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。

[依据：ISO / TS 11139：2006，定义 2.54]

3.58 新材料 virgin material

以前未使用过或者进行原始加工以外的处理的材料。

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的程序。

4.1.2 本标准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标准要求的职责和权限。职责应按 ISO13485 的适用条款分配给能胜任的人员。

4.2.2 如果本标准的要求由具有独立质量管理体系的机构承担，则各方的职责和权限应加以规定。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将由医疗保健机构负责。

4.3 产品实现

4.3.1 应规定采购程序。这些程序应符合 ISO13485 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 ISO13485 适用条款的要求。

4.3.3 应规定所有用于满足本标准要求的设备（包括测试仪器）的校准应符合 ISO13485 或 ISO10012 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 ISO13485 适用条款的要求。

5 灭菌剂特性

5.1 通则

本章节目的是为了定义灭菌剂，指明它的灭菌效果，识别影响灭菌效果的因素，评价灭菌剂对材料的影响，识别人员安全和环境保护的要求。这些活动可以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。本标准所指的灭菌剂是 E0。

5.2 灭菌剂

如果适用，灭菌剂规范应当包括，为保证 E0 在保质期内有效所需要的储存条件。

5.3 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，则应开发杀灭微生物的有效性数据。

注：环氧乙烷对微生物的灭活性能已在文献中作全面记载，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。

5.4 材料影响

环氧乙烷对用于医疗器械制造的一系列材料的影响已得到全面记录，这些记录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。本标准不要求对材料性能的影响进行具体的研究，但要

求进行 E0 对产品影响的研究（见第 7 章）。

5.5 安全和环境

5.5.1 E0 及其稀释剂应具备材料安全清单 (MSDS) 或类似的安全报告。应规定人员安全和健康保护的必要措施。

5.5.2 应评估灭菌过程对环境的潜在影响，并规定保护环境的措施。应记录所进行的评估，包括潜在影响和控制措施。

5.5.3 对于环氧乙烷和稀释剂及其副产物的排放和处理，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 通则

6.1.1 本章节目的是定义整个灭菌过程及实现安全和可重复灭菌过程所必需的设备。

6.1.2 如果目前的过程已被用于灭菌产品，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日常生产的过程规范中。

6.2 过程特征

6.2.1 过程特征，至少应包含：

- 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) 记录过程变量

注：在产品定义(见 7)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(如采用)
- b) 灭菌周期
- c) 解析(若采用)

6.2.3 预处理(若采用)的过程变量至少应包含：

- 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含：

- 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)的过程变量至少包含：

- a) 时间
- b) 温度

注：如果解析只是用于协助确保灭菌过程杀灭微生物效果，通风时上述参数应是过程变量(见 AAMI TIR16:2009, 5.1.3.3 条)。

6.3 设备特征

6.3.1 应开发和记录所用设备的规范。规范应包含：

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

注：一些设备设计因素可能受国家或地区法规要求和标准的影响。

6.3.2 规范至少应包含：

- a) 设备及其附件，包括组成材料的描述；
- b) 灭菌剂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表的描述，包括传感器的特征及位置；
- e) 灭菌设备能识别的故障；
- f) 安全特性，包括人员安全和环境保护；
- g) 安装要求，包括必需的服务和排放控制要求的规范；

6.3.3 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：有关详细信息，请查看 ISO / IEC 90003。

6.3.4 应确定和规定监测和控制过程变量的方法。

6.3.5 应提供适当的方法，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 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，及产品包装和提供灭菌的方式。

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。应考虑与之前已验证的产品、包装或装载方式的等效性证明（与灭菌过程挑战性相关），以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，应考虑灭菌过程中热量、湿气和环氧乙烷的穿透，以及在过程结束阶段的环氧乙烷去除。

7.1.4 包装的设计应允许排除空气，以及考虑灭菌过程中热量、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，和灭菌过程中热量、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部位的灭菌是有效的，这可以通过进行过程定义和新产品确认来获得；或者通过与已确认产品的等效性证明，或者用内部过程挑战装置（IPCD）通过规定的灭菌过程来证明能满足产品 SAL 的要求(见 8.6)；

7.2 产品安全、质量和性能

7.2.1 应确认在对产品/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,产品及其包装的安全、质量和性能符合规定的要求。应考虑过程参数公差的影响。

注: ISO14971 中的设计控制为一个方面。

7.2.2 如允许使用多次灭菌周期,则应评价此类处理对产品和其包装的影响。

7.2.3 应按照适用的 ISO10993 系列标准对暴露于灭菌过程后产品进行生物学安全性评价

7.2.4 应建立减少环氧乙烷残留量的手段,使经灭菌的产品满足 ISO10993-7 的要求;

7.3 微生物特性

7.3.1 应规定和保持一个系统,以确保灭菌产品的微生物特性和清洁度是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, ANSI/AAMI/ST72 和相关的药典中提供了细菌内毒素试验的指南。

7.3.2 按 ISO11737-1 的要求,应定期对一次性使用医疗的生物负载进行评估。对重复使用的 医疗器械,应对规定的清洗过程和消毒过程(如果适用)的有效性进行评价;

注: ISO 17664 给出了可重复灭菌器械的再处理需提供信息方面的要求。ISO15883 系列标准的适当内容描述了清洗和消毒过程有效性评价的信息。

7.4 记录

产品定义的结果由器械制造商记录。

8 过程定义

8.1 本章的目的是在灭菌确认期间,为已定义产品的灭菌提供一个过程规范。

8.2 应建立定义产品适用的灭菌过程。定义产品包含新的或更改的产品、包装或装载方式。

8.3 过程定义活动应在经过 IQ 和 OQ 过程的灭菌柜(研发柜或生产柜)内进行(见 9.2 和 9.3)。

8.4 文件和记录应支持过程规范(见 6.2)中规定的过程参数和其公差的有效性。

8.5 用附录 A 或 B 描述的方法之一或使用经确认的证明能够达到所需求的无菌保证水平(SAL)的替代方法测定规定的微生物挑战物经定义的灭菌周期灭菌后微生物失活的概率。

8.6 用于建立灭菌过程的生物指示剂(BI),应:

- a) 符合 ISO11138-2: 2006 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) 放置于适当的过程挑战装置(PCD)内

应确定用于过程定义、确认和日常监视和控制的过程挑战装置(PCD)的适用性;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位。

注: 生物指示物的选择、使用和分析方面的信息见 ISO 14161。

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 ISO11138-1 所有适用条款的要求。

8.8 如果灭菌过程定义中使用化学指示物,则应符合 ISO11140-1 的要求。

化学指示剂不可作为建立灭菌过程的唯一方式,也不应被当做达到规定的无菌保证水平(SAL)的指标。

8.9 若在灭菌过程定义中进行无菌检查,这些测试应符合 ISO11737-2 的要求。

9 确认

9.1 通则

9.1.1 确认的目的在于证明建立于过程定义(见第八章)之上的灭菌过程可以有效地和持续地对灭菌装载内的产品提供灭菌过程。确认由多个定义的阶段组成:安装鉴定,运行鉴定和性能鉴定。在试验开始前,确认流程或方案应经批准。

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 运行鉴定是证明灭菌柜的性能满足设计规范的性能要求。

9.1.4 性能鉴定是使用产品的确认阶段,证明设备能持续按照预定的接收准则运行,灭菌过程能够使产品无菌,并满足规定的要求。

对指定的用于灭菌过程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收准则,及保证产品无菌保证水平(SAL)的能力。

9.2 安装鉴定(IQ)

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 应建立灭菌设备的操作规范。这些操作规范应包含,但不限于:

- a) 逐步的操作指导;
- b) 故障状况,故障显示方式和处理措施;;
- c) 维护和校准说明,和
- d) 技术支持联系人的详细信息。

9.2.2 安装鉴定

9.2.2.1 设备的安装以及所有相关联的服务应符合构造和工程图纸的要求;安装应满足相关的国家、地区和地方法规的要求。

9.2.2.2 应规定安装指南,安装指南应包含人员健康和安全的相关说明。

9.2.2.3 应规定环氧乙烷安全贮存的条件,以确保环氧乙烷的质量和组分保持在规范要求内。

9.2.2.4 实施安装鉴定前,应确认在安装鉴定期间使用的任何试验仪表的校准状态。

9.2.2.5 安装鉴定期间,安装设备、水暖及其附属设备的图纸应已完成。

9.2.2.6 安装鉴定期间,应评估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(OQ)

9.3.1 在运行鉴定之前,应对用于灭菌过程监视、控制、指示或记录的所有仪表(包括任何试验仪器)进行校准。

9.3.2 运行鉴定应证明安装的设备能满足其操作规范的能力。

9.4 运行鉴定(PQ)

9.4.1 通则

9.4.1.1 性能鉴定由微生物性能和物理性能验证组成,并在用于灭菌该产品的设备中进行。

9.4.1.2 引入新的或改造过的产品、包装、装载方式、设备或过程参数时,应进行性能鉴定,除非证明其与预先已经验证的产品、包装、装载方式、设备或过程等同且已形成记录。(见7.1.2, 7.1.6 和 12.5)

9.4.1.3 性能鉴定应使用有代表性的产品或材料,以证明设备的持续运行符合接收准则及过程产品满足预定的无菌保证水平(SAL)要求。

9.4.1.4 应规定灭菌过程的产品提供形式,包括产品的装载方式

注:如果确认时使用是可销售的产品,7.2 条款提供了涉及给患者使用的产品质量的信息,11.4 条款提供了涉及无菌产品放行的设备的信息。

9.4.1.5 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。

9.4.1.6 对于各种装载方式，应评估装载方式的变化对灭菌过程的影响程度；应证明经灭菌的产品能达到规定的无菌保证水平（SAL）。

9.4.1.7 如果使用产品外的其他材料，应证明该材料对灭菌过程挑战性至少与产品一样。

9.4.1.8 如果装载被重复使用于确认周期，装载应通风，直到满足针对工人安全的法规，并确保装载中的环氧乙烷残留在接下来的微生物性能鉴定研究中不会影响微生物挑战性。

9.4.1.9 如果性能鉴定使用了化学指示剂，化学指示剂应符合 ISO11140-1，应结合微生物和物理监视使用。

9.4.1.10 用于性能鉴定的生物指示剂应符合 ISO11138-1:2006 和 ISO11138-2:2009 第五章和第 9.5 条的要求。

9.4.2 性能鉴定——微生物

9.4.2.1 微生物性能鉴定 (MPQ) 应证明灭菌过程的运行能满足规定的灭菌状态的要求。研究应在生产柜室内进行，所选的微生物杀死力的过程参数应低于定义的灭菌过程参数。

9.4.2.2 微生物学性能鉴定应确定针对在生产柜室内的产品/装载组合的定义过程的有效性。

9.4.2.3 使用附录 A 或附录 B 描述的方法之一或用可替代的方法，来测定周期的杀伤力，证明规定的产品达到无菌保证水平（SAL）。

9.4.2.4 如果过程定义是在开发柜室中确定的，那么，在生产柜室中至少应进行三次短周期或三次半周期的微生物性能鉴定，以验证来自研发性灭菌柜的数据。

9.4.2.5 如果采用半周期过度杀灭法（见 B.1.2 a），那么，半周期运行中应无阳性的内部过程挑战装置（PCD）。

如果已经证明用于日常加工的外部过程挑战装置（PCD）比提供‘最坏状况挑战’的内部过程挑战装置（PCD）有更大的抵抗力，半周期时出现阳性的外部 PCD 是可以接受的。否则，内部 PCD 应是全部阴性的。

9.4.2.6 如果采用过度杀灭周期算法（见 b.1.2）或 BI/生物负载法（见附录 A），允许有存活的内外部过程挑战装置（PCD）存在，但计算得出的无菌保证水平（SAL）应满足规定值（见 ISO14161）。

9.4.3 性能鉴定——物理

9.4.3.1 物理性能鉴定应证明：

- a) 经过常规加工规范灭菌的任何装载能满足规定的接收准则。
- b) 过程再现性

至少进行三次连续的同样的物理性能鉴定，且均应满足规定的接收准则。物理性能鉴定可以在微生物性能鉴定期间进行。如果物理性能鉴定与至少三次微生物性能鉴定运行结合进行，那么应至少增加一次全灭菌过程用于物理性能鉴定运行。

如果失效的原因与验证过程的有效性因素无关，则可记录为与过程性能无关，不需要再进行连续三次成功的运行。此类失效类型包括但不限于电力中断、其它服务的缺失、或外部监视设备失效。

9.4.3.2 物理性能鉴定应确认如下过程：

- a) 应建立进入灭菌过程的产品的最低温度和/或要求达到的规定条件；
- b) 在规定的预处理（若采用）时间结束时，灭菌产品的温度和湿度应在规定范围内；
- c) 从预处理（若采用）完成到灭菌周期开始之间规定的最大的消耗时间是适当的；
- d) 在设定的处理时间结束时，若采用，灭菌物品的温度和湿度应在规定的范围内；

- e)** 如果采用参数放行，应记录柜室的湿度；
- f)** 环氧乙烷气体已进行灭菌柜室；
- g)** 灭菌柜室的压力升高、环氧乙烷重量或环氧乙烷浓度（见 9.5.4f）在规定的范围内。如采用参数放行，见 9.5.5 b)；
- h)** 在灭菌周期时，灭菌柜的温度和湿度（若记录）和其它适用的过程参数在规定的范围内；
- i)** 在环氧乙烷暴露期间产品装载的温度在规定范围内；
- j)** 在通风期间（若采用），灭菌产品的温度在规定范围内。

9.5 确认的审核和批准

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资料，包括生物指示物的培养结果，应予以记录并审核其可接受性，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，确认报告同时应包括以下数值和公差：

注：速率可以通过为达到指定压力变化所花费的时间（具有公差）来确定。

a) 产品进入灭菌过程的最低温度和/或达到要求的最低温度的定义的条件。

b) 预处理（若采用）：

- 1) 柜室/区内的时间、温度和湿度；
- 2) 灭菌负载的温度和湿度；
- 3) 负载移出预处理区至灭菌周期开始之间的最大时间间隔。

c) 真空水平和真空速率（若采用）：

- 1) 真空保持时间。

注：当最低真空时间、最大真空时间或当真空次数的范围，相当于每次运行的规定时间时，要规定真空的速率。

d) 惰性气体清洗（若采用）：

- 1) 压力（ ΔP 或终端压力）和与惰性气体/蒸汽相关的压力变化速率；
- 2) 深度和真空速率；
- 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) 压力水平和/或真空速率或相对湿度水平（需控制和监视）；
- 2) 加蒸汽/抽出的次数；
- 3) 时间；
- 4) 柜室温度；
- 5) 处理结束时的灭菌产品的温度和湿度。

f) 环氧乙烷注入与暴露：

- 1) 环氧乙烷注入压力上升，环氧乙烷注入的时间和最终压力。
- 2) 通过压力升高和下列方法之一，提供环氧乙烷气体已进灭菌柜的证据：
 - i) 所用环氧乙烷质量；

- ii) 直接测定灭菌柜内环氧乙烷浓度;
- iii) 所用环氧乙烷体积;
- 3) 灭菌柜内温度。
- 4) 灭菌周期。
- 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。

g) 暴露后清洗(若采用):

- 1) 清洗压力的深度和真空速率;
- 2) 与惰性气体/空气/蒸汽相关的压力和速率;
- 3) 重复的次数和重复时的任何变化。

h) 通风(若采用):

- 1) 柜室内或房间内的时间和温度;
- 2) 柜室内和/或 房间内的压力变化;
- 3) 空气或其他气体的更换频率;
- 4) 灭菌产品的温度。

9.5.5 如果采用参数放行, 确认报告应明确:

a) 在处理过程中直接测定的灭菌柜内湿度值和公差;

b) 用柜内空气分析系统直接测定的环氧乙烷浓度值和公差来建立日常加工的过程规范。应在规定的时间间隔内进行采样, 以充分验证整个环氧乙烷作用时间内的所需条件;

c) 柜室温度; 用灭菌柜的两个分开的监视器记录。

9.5.6 应确定过程规范, 包括过程参数及其公差, 使日常加工能满足确认期间产生的记录。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 常规监视和控制是为了证明, 灭菌产品已经满足了确认和规定的灭菌过程

10.2 应记录和保存每个灭菌周期的数据, 以证明已满足灭菌过程规范。至少应包含下列数据:

- a) 进入灭菌过程的产品的最低温度, 和/或规定的用于适当装载的条件;
- 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) 每一灭菌负载预处理开始时间和移出预处理区(若采用)的时间;
- d) 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;
- e) 处理期间的柜室湿度, 和/或保湿阶段的压力上升和/或直接监视;
- f) 处理时间;
- g) 环氧乙烷注入和暴露期间柜室内空气循环系统运行状态;
- h) 在整个灭菌周期, 灭菌柜内的温度和压力;
- i) 如果压力作为主要的控制措施, 那么, 通过下列措施之一对环氧乙烷进入柜室进行管理:
 - 1) 环氧乙烷重量;
 - 2) 灭菌柜室内直接测定的环氧乙烷浓度;
 - 3) 环氧乙烷体积;
- j) 环氧乙烷注入时间;
- k) 惰性气体的注射(若采用);

- l) 暴露时间;
- m) 环氧乙烷疏散柜室所需的时间;
- n) 暴露后清洗阶段的时间和压力变化;
- o) 解析阶段的时间、温度、压力变化。

10.3 如果日常监视使用生物指示剂, 应符合 8.6 和 8.7 的要求。

如果用于日常放行的过程挑战装置(PCD)与用于微生物性能鉴定的过程挑战装置(PCD)不同, 用于日常放行的过程挑战装置(PCD)的过程抗力应不低于用于微生物性能鉴定的过程挑战装置(PCD)。

10.4 如果在日常监视中使用化学指示剂, 应符合 8.8 的要求;

化学指示剂不能代替微生物指示剂用于产品的放行, 或用于装载参数化的依据;

10.5 如果执行参数放行, 应记录和保存下列附加数据:

- 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 产品的灭菌放行

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;
- 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, 产品灭菌的放行可对其他试验的结果作出要求(如, 环氧乙烷残留量、内毒素、物理试验等)。

11.2 如果过程不能满足上述全部要求, 应调查原因; 如果设备经过了维修或调试, 再次灭菌前应进行必要的验证。

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, 并按 ISO 13485 适用的条款进行

处理。如果有阳性的生物指示物出现, 产品的无菌试验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品。

11.4 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。产品放行前, 确认/灭菌过程中的重新暴露对产品及其包装功能, 和环氧乙烷残留量的水平和/或反应的影响的评估是十分重要的。

如果可销售产品用于微生物性能鉴定的研究, 那么, 应建立程序以保证产品经过了整个暴露的灭菌过程(一个全周期)和在产品投放市场前的正式的可接收性审核。

注: 附录 E 给出了单一批放行的指南。

12 保持灭菌过程有效性

12.1 通则

12.1.1 应证明确保灭菌产品(见 7.3.1)的系统的持续有效性。

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 应按文件化程序的要求对设备的维护建立计划并实施。所有的程序应遵循制造商的建议以

及适用的国家、地区或地方法规要求。

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

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 应每年审核安装鉴定, 运行鉴定, 性能鉴定和并确定随后的再鉴定, 以确定必需验证的范围。应包括重新通过微生物研究确定产品无菌保证水平 (SAL) 的需求的评估。应记录审核结果, 包括所作决定的理由。

12.3.2 应按照规定接收准则和形成文件的程序, 在规定的间隔对规定设备进行灭菌过程再鉴定。该时间间隔应予以说明。

12.3.3 若再鉴定表明灭菌过程无法达到要求产品无菌保证水平, 应调查原因, 并开展纠正措施和/或预防措施。当调查发现未全部达到时, 应考虑按设定的灭菌过程达到规定的无菌保证水平的能力, 并对灭菌过程进行风险评估。如果调查表明不能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确认规定的无菌保证水平。调查及随后的活动应记录。

12.3.4 应保留再鉴定数据、报告和相应纠正措施的审核记录。

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, 应重新证明内部和/或外部过程挑战装置 (PCD) 的适当性;

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

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

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, 应考虑变更的程度。

12.4.6 应记录评估的结果, 包括所作决定的理由

12.5 等效评价

12.5.1 过程等效

已经实施了安装鉴定和运行鉴定, 执行以下同样过程参数的灭菌设备也认为是合格的:

a) 与原始柜室同样的方式; 或

b) 用减少的证明能提供规定的微生物杀死力水平的微生物性能鉴定, 以及用减少了的物理性能鉴定来证明装载 温度和湿度的均匀性, 并由生产性灭菌柜来控制。应记录和文件化减少验证的理由。

应测定产品或装载形式中不同部位的影响。

12.5.2 产品

如果认为与目前的产品或内部过程挑战装置 (PCD) 相同或较少的变动, 产品是可以增加的。待加产品与已验证过程的产品之间应作一个技术审核, 应记录技术审核的结果, 包括符合的理由。产品仍需要满足 7.2 的要求。

附录A
(规范性附录)
灭菌过程的致死率的测定——生物指示剂/生物负载方法

A. 1 通则

A.1.1

本方法结合了生物指示物对给定周期的抗力和生物负载与抗力方面的知识,以建立周期参数(作用时间)。

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等于生物指示物的抗力。

通过逐步增加作用时间和确定周期的灭活率证明生物指示物的抗力。这一比率和生物负载的菌数及相对抗力方面的知识可用于确定灭菌时间,从而可以预测 SAL。应注意,包装和 PCD 的 EO 残留的影响。

有关这种方法的指导可以在 ISO 14161 中找到

A. 2 A. 1. 2

用于在资格研究中恢复生物指标的条件,包括孵化期限应建立并记录在案。潜伏期应考虑到已经暴露于 EO 的孢子延迟生长的可能性。参见 ISO 14161 有关生物指标孵化时间的其他信息

A. 3 A. 1. 3

时间递次的 EO 暴露或数量递次 BI 暴露于 EO 以后,在其他参数保持不变的情况下,过程的致死率可以通过使用下列方法之一来测定:

- a) 直接计数;
- b) 部分阴性法
- c) 结合实际 a) 或 b)

注:部分阴性法采用在短周期气体作用时间后 PCD 复活检测中是否有细菌生长的方法。或测定短时间暴露于 EO 的微生物的数量。

A. 4 A. 2 程序

有关此开发过程的其他指导,请参阅 AAMI TIR 16 和 ISO 14161

附录B
(规范性附录)
灭菌过程致死率保守性确定方法——过度杀灭法

B.1 通则

本过程定义方法的基础是基准微生物的灭活，本方法已得到广泛使用(see also ISO 11138-2)。采用本方法鉴定的灭菌过程通常具有保守性，所用的处理水平可能超过了达到无菌要求所需的处理水平。

B.1.1 这种方法的定义是基于参考微生物的灭活和已被广泛使用(另见ISO 11138-2)。通常以这种方式合格的灭菌过程保守并使用可能超过达到规定要求所需的治疗无菌。

有关这种方法的指导可以在ISO 14161 中找到

B.1.2 保守性过程定义需采用以下途径a) 或b) 之一：

a) 半周期途径：应进行总共三次连续的试验，结果为灭活全部的生物指示物(PCD 菌落数不少于 10^6) 以确认最小作用时间 规定的作用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间周期，以证明存活技术的适宜性。

注，这个短周期也可用于证明 BI、PCD 和产品生物负载的相对抗力。

b) 循环计算方法：最低限度提供 12 SLR 的常规处理参数应使用 A.1.3 中描述的方法之一建立生物指示物。该循环次数由所用方法决定

B.1.3 应建立用于资格研究中恢复生物指标的条件并记录在案。潜伏期应考虑延迟生长的可能性暴露于E0的孢子。关于生物指标孵化时间的进一步指导可以在ISO 14161 中找到。有关BI的培养时间在ISO14161 中有进一步指南。

B.1.4 产品生物负载的抗性应显示为总灭活时间为产品生物负载小于产品BI(内部PCD)的总灭活时间。

B.2 程序

B.2.1 通过将微生物指示剂放置或接种于产品的最难灭菌的部位的方法，制作一个已知E0抗力的微生物的数量的用于挑战过程过程的PCD，如果监测位置不是 最难灭菌的位置，应确定其与最难灭菌位置的关系。

B.2.2 这一方法可使用放置在产品无菌屏障系统内的内部PCD，如果使用，其对灭菌工艺的抗力至少与所代表的产品一致。内部PCD的对灭菌过程的挑战性至少与放置在产品最 闭塞部位的生物负载一致。见PCD的设计和确定内部PCD对于产品微生物挑战的适合性的信息。

B.2.3 已证明微生物抗力至少等于产品的PCD的使用满足要求。必须注意包装和PCD内灭菌剂的影响。

产品内最难达到无菌状态的部位不仅是包括那些灭菌剂渗透减少的区域，还可以是那些有明显生物负载量的区域。

考虑的因素：

- a) 腔管的长度和内径，及医疗器械的壁是否允许 E0 扩散；
- b) 产品和材料不同部位的吸收度；
- c) 灭菌产品的重量和密度；
- d) 装载方式，尤其是混合产品的装载

B. 2. 4 将灭菌负荷暴露在 E0 的条件下，以提供比杀菌剂更低的杀伤力指定的灭菌过程。

B. 2. 5

对于循环计算方法，如果已知数量的微生物失活已根据A. 1. 3 确认，确定灭菌过程的处理程度通过外推到已知的存活微生物的预测概率，考虑到需要SAL。

附录C
(规范性附录)
温度传感器、湿度传感器和生物指示剂数量

C.1 温度传感器

OQ 时建议每 2.5m^3 一个传感器, 以建立室或柜热分布图来捕捉潜在的热点或冷点。然而, 监视应包括多于一个平面和门附近的点。

PQ 时, 每立方产品体积要求一个温度传感器, 但每柜不得少于 3 个。PQ 时, 湿度传感器应放在装载内的包装内。这可以通过把传感器放在无菌屏障系统内或单位包装中来达到, 计算的结果应接近数量大的。

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		

例, OQ 时, 可用柜室体积 70m^3 的预处理间的温度传感器数: $70/2.5 = 28$

例, PQ 时, 2m^3 的产品装载体积: $2/1 = 2$, 但传感器至少用 3 个。

C.2 湿度传感器

建议每 2.5m^3 一个传感器, 以建立区或产品湿度分布图来捕捉潜在的湿度差异。湿度传感器的最少使用量是 2 个, 计算的结果应接近大的数字。

PQ 时, 湿度传感器应放在装载内的包装内。这可以通过把传感器放在无菌屏障系统内或单位包装中来达到。

表 C.2 为确定湿度传感器的数量提供了指南。

体积 m³	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		

例 1, OQ 时, 6 m^3 可用体积的柜室: $6/2, 5 = 2.4$, 但至少是 3 个。

例 2, PQ 时, 60 m^3 产品体积: $60/2, 5 = 24$, 至少使用 24 个湿度传感器。

C.3 生物指示剂 BI

BI/PCD 最少使用量如下:

a) MPQ 时, 产品装载体积不超过 10 m^3 的, 3 个 BI/ m^3 , 但至少用 5 个 BI。

b) MPQ 时, 产品装载体积超过 10 m^3 的, 再增加 1 个 BI/ m^3 。

日常使用 BI 数是 MPQ 时的一半, 但最多是 30 个。计算的结果应接近大的数字。

表 C.3 为确定 BI/PCD 的数量提供了指南。

BI/PCD 实际使用量取决于:

a) 选择的微生物验证的方法 (见附录 A 或附录 B)

b) 产品体积

c) 柜室类型 (研发性还是生产性)

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
——25	——45	——23
——30	——50	——25
——35	——55	——28
——40	——60	——30
——50	——70	——35
——100	——120	——60

当应用 SMC 流程和过度杀灭循环计算途径时, BI/PCD 是按灭菌产品体积计算的。当应用这个

途径时，至少用 10 个 BI/PCD，见参考资料 38。

例 1， 3m^3 产品装载： $3 \times 3 = 9$ 。MPQ 时，BI/PCD 至少使用 9 个。日常控制： $9/2 = 4.5$ ，至少使用 5 个

例 2， 18m^3 产品装载： $10 \times 3 + (18 - 10) \times 1 = 38$ ，MPQ 时，至少用 38 个 BI。日常控制： $38/2 = 19$ ，至少用 19 个 BI。

附录D
(资料性附录)
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标准的清单。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标准的统一理解和实施，以实现符合规定的要求。可以使用指南中给出的方法以外的方法，只要其性能符合本标准要求。

为便于参考，本附录中的条款编号与本标准的规范部分的编号相对应。

D.1 范围

不提供指南。

D.2 规范性参考

作为规范性参考文献的文件中给出的要求仅是本标准的要求，只要它们在本标准的规范部分中引用；引用可以是完整的标准，也可以限于特定的条款，在这种情况下，引用的标准应该注明日期。

D.3 术语和定义

不提供指南。

D.4 质量管理体系

注：由于 ISO 13485 的范围侧重于医疗设备制造商，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

参见 ISO 13485。

D.4.2 管理职责

D.4.2.1 ISO13485:2003 中的 5.5 条款规定了职责和权限的要求，6.2 条款规定了人力资源的要求。ISO13485 的管理职责涉及到管理承诺，顾客焦点，质量方针，策划，职责、权限与沟通，及管理评审。每个机构应建立规定培训要求的程序，以确保所有人员都能胜任他们的职责。

D.4.2.2 灭菌过程的开发、确认和日常控制能分成许多独立的环节，每个环节对某些要素负责。为满足本标准的要求，各自职责明确的流程是十分重要的；如果由承包商来完成某些项目，这尤其重要。

无论灭菌过程的哪个要素被分包，应注意，确认、灭菌产品的放行和分发到市场仍是医疗器械制造商的职责。当医疗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机构的职责。

更多指南参见 ISO14937:2009, E.4.2.2

D.4.3 产品实现

注：产品实现的要求涉及到产品生命周期，产品生命周期取决于顾客要求、设计开发、采购、过程控制和监视和测量器械的校验。

D.4.3.1 ISO13485:2003 中的 7.4 条款规定了采购的要求。特别要注意，ISO13485:2003 中的 7.4 条款的针对应用于产品和服务的、影响过程质量的、来自外部机构的采购产品的验证的要求。

根据 ISO17444 的要求，医疗机构的采购程序应确保重复使用医疗器械按已验证的清洗、消毒、

灭菌和通风的规范要求来供应。应证明医疗机构实施了规定的清洗、消毒、灭菌和通风的流程。

D.4.3.2 在 ISO13485:2003 的 7.5.3 中规定了标识和可追溯性的要求;

对那些并不完全符合 ISO 13485 的机构,如医疗机构,其产品标识和可追溯性程序应包括灭菌前的每一单件或每一包装件的批控制标识,并包括下列信息:

- a) 灭菌器的 ID 或代码;
- b) 灭菌日期
- c) 周期编号(如,当天的或灭菌柜的运行序号)
- d) 操作人的身份

如出现问题时,可以调查到更详细的操作人的身份。批标识信息可以使人员在召回事件中更容易取回问题灭菌产品,以及追溯问题的根源。

D.4.3.3 ISO 13485:2003 中的 7.6 条规定了监视和测量装置的校验要求。

D.4.3 测量、分析和改进——不合格产品的控制

ISO 13485:2003 中的 8.3 和 8.5.2 条分别规定了不合格品的控制和纠正措施的要求。

D.5 灭菌剂特性

D.5.1 通则

不提供指南。

D.5.2 灭菌剂

E0 是高穿透性气体,可穿透绝大多数包装材料和聚合材料。广泛认同的成份包括纯 E0 和 E0 与二氧化碳或氮气的混合物。

与二氧化碳、氮气或其他惰性气体混合的 E0 混合物,E0 分子进入聚合材料的扩散速率可能会受灭菌剂中 E0 分子体积百分比的影响,这样可能导致达到规定的微生物孢子对数下降需更长 E0 灭菌周期。

E0 的储存条件和有效期应符合 E0 生产商的建议和所有适用的规定。不管是否产生分层,混合气体的预先混合尤其重要。

D.5.3 杀灭微生物效果

不提供指南。

D.5.4 材料影响

不提供指南。

D.5.5 安全和环境

D.5.5.1 E0 是有毒、易燃、易爆物质,因此,在使用时要格外的小心。其爆炸极限是空气中含有 2.6%~100%的 E0。

不管怎样,为了使爆炸风险最小化,整个灭菌周期应在不易燃烧的区域运行。这要求在 E0 导入前将灭菌柜室内的空气去除。对于使用 100%E0 的灭菌过程,可以通过抽深度真空或部分真空的方法来达到,不管哪个方法都可以用注入惰性气体如氮气的方法来排除空气。这样将柜室内的空气去除,使得 E0 安全地注入柜室。当 E0 暴露阶段结束时,必须将灭菌柜室内的 E0 气体浓度抽至 2.6%的爆炸极限以下。可以通过多抽几次过真空然后回填氮气来完成。

使用非可燃性混合灭菌剂,降低着火或爆炸的风险来提高安全性。这也容易符合国家特种设备安全要求。非可燃性混合灭菌剂由高可燃性 E0 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灭菌柜室内的 E0、空气、稀释气体(如二氧化碳等)、惰性气体(如氮气)和水蒸汽的比例来评估。应注意,混合气体的分层可能导致安全 and 质量事故。

环氧乙烷灭菌柜应安装在专用房间内。灭菌柜的操作控制应安装在灭菌柜房间外,使操作者在不进入灭菌间就可以设定或调整项目参数。用适当的设备,将来自灭菌柜区域的全部空气排出户外。

在将产品移出灭菌柜前,应采取预防措施,以确保操作人员不会处于由于产品解析 E0 而超过安全极限的环境里。如果用混合气体灭菌,当周期结束后,未马上将产品从灭菌柜内移出时,灭菌柜内的 E0 浓度可能导致人员安全事故。

D.5.5.2 环境管理体系的原则可以应用于 E0 灭菌过程。ISO14001 提供了环境管理体系的规定。ISO14040 提供了关于生设计命周期评估研究的指南。

D.5.5.3 废气应通过一个 E0 气体处理系统排放，如，符合当地许可要求或排放控制法规的催化 氧化器，湿酸洗涤器或热氧化器。

选择稀释剂时，应考虑稀释剂及其副产物的臭氧消耗潜力。

D.6 过程和设备特征

在医疗机构，过程和设备特征通常是制造商的职责。医疗机构的管理应控制到位，以 确保采购的设备符合国家、地区和地方法规的要求，并适用于产品的 E0 灭菌过程。医疗机构的管理应确保机构具有必要的基础设施，以完成灭菌设备的正确操作，并能达 到有效的医疗器械灭菌过程。

D.6.1 通则

不提供指南。

D.6.2 过程特征

D.6.2.1 不提供指南。

D.6.2.2 微生物对 E0 的抵抗力受他们的水分含量的影响。在较低的湿度水平下，低于 30%, 有些产品微生物的抵抗力会增加。由于上述原因，通常测定和控制与产品接触的空气湿度， 促使微生物的水分含量与当地条件一致；应考虑到过高的相对湿度对已包装产品的产 品性能和产品包装完整性的影响。帮助提高产品湿度的方法之一是在规定的温度和湿 度下预处理产品。这样的预处理能减少灭菌周期的时间。对医疗机构而言，清洗后未充分干燥可能引起过高的水分含量。

产品的加热和加湿可以使 E0 暴露前的产品的温度和水分含量达到规定的范围内。在预 处理室 / 房的最短滞留时间确保灭菌产品内达到规定的条件。应注意灭菌产品内水的凝结。

尽管在专用的柜、房间或室内进行预处理十分普遍，但也可在灭菌柜内，在处理过程 期间，使灭菌产品内的温度和湿度达到规定的范围内。为降低水凝结的风险，在灭菌 过程的预处理和处理阶段，将产品(装载)的温度保持在加工环境的露点温度之上。

PQ 时应证明预处理结束时灭菌产品(装载)内的实际温度和湿度范围。

在适用情况下，应规定产品(装载)从预处理移出到灭菌周期开始的最大时间。 一般情况下，转移时间不超过 60 分钟。

a) 当产品未经预处理进入灭菌柜时，要考虑产品和包装中水凝结的可能性。

b) E0 及其产物的残留可能是有危害的。就灭菌产品的制造商而言，应关注产品内产生残 留的可能性。温度、时间、强热风循环、装载特征、产品及其包装材料都可能影响通风的效果。当按 ISO10993-7 的要求评估残留水平时，应先设定残留物的值及其公差。 通风可以在灭菌柜室内或专门的区域内进行，或二者相结合。医疗机构通常在灭菌柜 内通风。在医疗机构，用 E0 灭菌的再加工物品在处理和使用前，应根据医疗器械和灭菌柜室的制造商的建议对产品进行彻底的通风。通风不足的物品或包装可能释放 E0，而导致病人和操作人员的伤害。

D.6.2.3 转移时间参考预处理期间的每一转移步骤和产品最后进入灭菌柜周期开始的转移。

D.6.2.4 下列是灭菌周期是可能需考虑每个阶段的性能因素的清单：

a) 空气去除

1) 真空深度 (ΔP 或终端压力) 和抽真空的速率 (ΔP /时间)

b) 柜室泄漏试验(低于大气压或真空状态下和在高于大气压状态下二都之一), 如适当:

1) 稳定期限和/或保持时间;

2) 压力变化。

c) 惰性气体的加入(若采用)

1) 压力 (ΔP 或终端压力) 和惰性气体进入的压力变化速率 (ΔP /时间)。

d) 处理(若使用)

1) 处理阶段，压力上升或相对湿度，以及蒸汽注入时压力变化速率 (ΔP /时间)。

2) 蒸汽加入和抽出的次数，如适用；

e) E0 注入

1) 压力，压力上升，和注入 E0 时规定的压力速率 (ΔP /时间)，以及监测 E0 浓度的方 法

2) 压力，压力上升，和注入惰性气体的规定的压力速率 (ΔP /时间)

f) E0 灭菌周期的规定条件的保持

1) 用灭菌剂或惰性气体补偿(若采用)的压力变化。

2) chamber temperature; 柜室温度

g) E0 去除

1) E0 去除时的压力和压力变化速率

h) 清洗

1) 压力上升和压力变化 速率。

2) 去除 E0 的真空深度和真空速率

3) 重复次数和连续重复时的任何变化。

i) 空气或惰性气体的进入。

1) 压力和进入惰性气体或空气的压力变化速率

2) 重复次数和连续重复时的任何变化。

3) 使用空气与大气压平衡。

D. 6. 2. 5 当评估产品残留量水平时, 应规定空气循环速度。

D.6.3 设备特征

D. 6. 3. 1 当表征设备时应考虑下列因素:

a) 预处理区的特征

预处理可以在专门的预处理区(柜室, 室或房间)进行。应使用蒸汽来加湿, 如使用加湿器(被分散的水未经加热处理, 如旋转盘加湿器和雾化器)来加湿, 可能导致微生物的污染潜。

预处理区(若采用)应有下列性能和监视能力:

— 充足的空气循环, 以确保可用空间的温度和湿度的均匀性, 并确保在装载间或柜室内保持均匀性。

— 测试空气流动的设备, 警报系统或监视循环系统的指示, 以确保规定公差的一致性。

— 装载进入和移出预处理区的记录时间的手段。

— 监视室/房间的温度和湿度的手段。

— 控制室/房间的温度和湿度的手段。

b) 灭菌柜特征

灭菌柜应具备下列性能和监视能力:

— 监视时间、柜室压力、温度和湿度的手段(如果加湿是靠传感器读数控制的);

— 控制柜室压力、温度和湿度的手段, 如果加湿是靠传感器读数控制的; [如果传感器是装在设备上的, 要确保在安装鉴定或操作鉴定时压力上升具有关联性];

— 如果湿度不是由传感器读数控制的, 监视和控制蒸汽加入的手段;

— 如果采用参数放行, 在处理期间直接测定湿度和在 E0 灭菌周期直接测定 E0 浓度的分析仪器(也可见 9. 5. 5 和 D9. 5. 5)

— 控制 E0 气体导入柜室的系统;

— 证明 E0 气体已进入柜室的手段。可采用测量从汽化器流入灭菌柜室的 E0 气体温度的手段。这一系统可控制 E0 曝露期间的 E0 浓度。

— 测量和警报周期参数偏差的手段，以及及时采取补救措施。

c) 解析区特征

解析区用于去除产品/包装中的 E0 残留。整个区域的温度均匀性、新鲜空气补充和空气再循环对确保一致的和可再现的结果是非常重要的。通风区应具备下列性能和监视能力：

- 具备空气流量检测设备、报警系统或空气处理系统监测显示器，以保证空气处理系统在满载的房间或柜室内在规定的参数范围内运行，并保持充裕的空气流量；
- 空气再循环设备；
- 监测室温的手段；
- 控制室温的手段；

D. 6. 3. 2 规范至少应包含：

设备规范应经审核，以确保规范已满足法规和安全的要求，技术规范是适当的，服务和设备操作所必要的基础设施是适宜的。

编制设备规范时，应考虑下列内容：

- a) 如果 E0 是从定期补充的大体积储存罐内导入灭菌柜的，那么，储存罐就有一个能提取用于分析样品的装置，清空罐内 E0 的手段，以及在污染或聚合物过度积聚情况下的清洗规范。
 - b) E0 导入系统应装配一个汽化器，以防止 E0 以液态状态进入灭菌柜。
 - c) 应测量 E0 气体从汽化器进入灭菌柜时的温度，以证明进入是气体 E0。
 - d) 蒸汽是用于加湿产品[装载]而不是当作灭菌剂。可通过定期对锅炉加水或冷凝水的分析来确定蒸汽供应的一致性。
 - e) 至少有两个可以测定柜室温度的探头。大容积的柜室可以安装多于二个探头，以确保监视/控制系统可获得反映柜室工作温度的数据。
- 注：两个独立的探头是为了防止探头故障而不符合规范的过程被错误地接受。比较二个独立的温度传感器将可以检测其中一个传感器已故障。二个探头可以满足这个需要。
- f) 在灭菌期间灭菌柜内保持均衡的条件是十分重要的。这可以通过迫使气体循环来达到。如果使用，安装一个带监视装置的气体循环系统，当循环无效或泵力的不足时，监视装置显示器闪动‘开机’。
 - g) 用于 E0 或 E0 混合气体钢瓶、罐或盒储存的区域应独立和通风。
 - h) 如果环境条件可能导致大于供应商推荐的温度变化范围，那么，E0 容器的贮存区域应包含一个控制温度的防护措施。

在实际工作条件下，去校验控制和监视仪器也许是不可能的，如湿度传感器。这些仪器的校验结果对验证研究有关联。加工条件可能对一些传感器有不利的影响，如，湿度传感器。反复暴露于加工条件后导致传感元素的材料不可逆的老化后，可以更换传感器。以高于制造商或供应商推荐的保养频率去保养这些传感是必要的。

D. 6. 3. 3 不提供指南。

D. 6. 3. 4 不提供指南。

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加工参数的情况下被放行。为了防止此类事件的发生，通常是备用一个那些重要参数的传感器。利用这些备用的传感器的选项包括：

- a) 用一个传感器用于控制，另一个传感器用于监视和报告。

b) 用二个传感器，或他们的平均值，都用于监视和控制。如果二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) 使用双重的监视和控制传感器。如果二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 产品定义涉及到被灭菌医疗器械的必要的信息文件[如是新产品还是改造过产品]

作为医疗器械的产品定义包括医疗器械本身，装有产品的无菌屏障系统，以及包装系统内的任何附件、说明书或其他部件。也包含医疗器械预期功能和适当的制造和灭菌过程的描述。产品定义过程也应考虑产品是否是新设计的，或者是否是产品族的一部分。

下列应考虑为产品定义的部分：

- a) 医疗器械的物理属性[组成和结构]；
- b) 医疗器械的预期用途；
- c) 医疗器械预期是一次性使用还是多次使用；
- 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) 规定的无菌保证水平
- 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 E0 或混合气体和加工条件[预处理、灭菌和通风过程]的兼容性

D.7.1.2 应进行技术评审，以比较新的或改造过的产品与已验证的产品和/或用于验证目前 E0 过程的 PCD，应十分仔细地检查新产品或经改造的产品的结构和构造，以发现任何阻碍 E0、热或湿穿透的结构特点。对医疗器械制造商来说，这种比较涉及到能影响产品初始污染菌的各种因素的检查，包括制造机构的地点、使用的各种原材料，材料的来源和生产工艺。对于经改造的可重复使用的产品，比较应包括产品清洗效果的验证。

如果新的或经改造的产品被证明与目前已知灭菌特征的医疗器械或 PCD 等效，那么，新的或经改造的产品可以考虑为产品族或加工组的组成部分。

注：降低介绍与已验证的产品/PCD 相比在灭菌周期方面有更大挑战的新的或经改造的产品风险，AAMI TIR 28[26]是有用的指南。

如果候选产品的结构、密度或装载方式及其包装与已验证产品相比在灭菌过程方面具有更大的挑战性，那么，应进行 E0、热、湿的渗透性研究和/或灭菌周期杀灭能力的研究。

作为技术评审的一部分，应考虑下列问题。如果针对下列问题的回答是‘是’，那么，可能需要进一步评估新产品或经改造的产品，以证明比已验证的产品是否更难灭菌。

- a) 相对于原来已经验证的产品，新产品或经改造的产品是否：
 - 1) 有更受限制的通道或内部腔间；
 - 2) 有更少的开口；
 - 3) 有更多的内表面积；
 - 4) 有更多的配合面和/或闭塞空间；
 - 5) 有更多的封闭；
 - 6) 有更长或更窄的腔道；
 - 7) 包括能够减少热、湿或 E0 转移的变化和不同；
 - 8) 生物负载数量或生物负载的抗力明显高于基准产品(由于制造条件、处理、清洁过程或材料的使用)；或

- 9) 设定的过程或灭菌方法对含有的材料或结构能产生不利的影响;
- b) 相对于已验证的产品, 新的或经改造的产品的包装是否:
- 1) 任何包装元素的变化, 包括说明或保护屏障;
 - 2) 有任何增加的不透水的保护屏障[如, 容器, 盒子, 基盘, 那些可能限制或干扰 EO 或湿的渗透或去除]
 - 3) 包装材料的多孔性的变化, [如, 基本重量, 粘合或涂层处理]
 - 4) 表面通风材料的区域或基层开口的减少
 - 5) 产品的生物负载水平增加, 或
 - 6) 改变了屏障的层数?
- c) 相对于已验证的产品, 新产品或经改造产品的装载方式是否:
- 1) 与已验证的基准装载的装载方式明显不同;
 - 2) 吸附材料的用量明显不同
 - 3) 与基准装载的密度有明显不同
 - 4) 总的装载体积明显不同

D. 7. 1. 3 应评估配合面积和闭塞面积二者的存在, 评估应考虑到用于随后的杀死力研究的内部 PCD 的设计;

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产品到使用时保持无菌。在灭菌期间, 无菌屏障系统应能经受过程条件, 并保持完整以确保产品质量。

选择计划灭菌产品的包装系统时, 相对于特定的灭菌过程, 要考虑某些主要设计和制造因素。为确保 EO 的穿透, 针对特定的灭菌环境的包装的穿透性尤为重要。当空气去除是 EO 灭菌过程的部分时, 包装系统应允许气体进出, 气体进出引起压力变化时, 包装应不会受损伤、破裂, 封口完整。

应评估常规操作和货物转移时无菌屏障系统防护产品的能力。应有证据证明无菌屏障系统能经受灭菌过程而未失去保护产品的能力。无菌屏障系统[SBS]的确认应考虑潜在的 SBS 暴露于 EO 灭菌过程时的应激状态。考虑可能包括真空/压力水平、压力变化的速率、温度等。通常的做法是通过将 SBS 多次暴露在灭菌过程以证明 SBS 的适应性(见 D. 7. 2. 1 和 D. 7. 2. 2)

包装的考虑因素在 ISO11607-1 和 ISO11607-2 中有详细的描述。

D. 7. 1. 5 柜室内的装载方式能影响产品的热、湿、EO 的穿透和 EO 的去除。确认时应定义装载方式, 以确保在过程期间产品温度、湿度和 EO 渗透和 EO 去除是充分的。

D. 7. 1. 6

PCD 是一种放入微生物挑战的器具。用于等效性证明的 PCD 制作的方法示例, 但不限于:

- a) 将微生物挑战放在注射器内;
 - b) 将微生物挑战放在窄的管腔中间, 然后把管用溶剂粘合剂或连接器再连接起来, 恢复产品的完整性;
 - c) 将微生物挑战放在一个接口中;
 - d) 将微生物挑战放在各种信封或袋子中;
- 已有几种 PCD 推荐给医疗保健机构使用。

注: 进一步的信息见 ANSI/AAMI ST41。有关内部和外部 PCD 的进一步信息见 D. 8. 6。

将微生物挑战直接或间接接种在产品上, 来制作内部 PCD。直接接种可在产品上涂抹孢子悬浮液。间接接种可将染菌载体放在包装内, 或产品内/上。

下列给出的是各种制作 PCD 的方法。

- a) 染菌产品: 采用需灭菌的产品制作 PCD, 直接或间接的接种到产品上。
- b) 染菌模拟产品: 采用一模拟产品制作 PCD, 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, 这些部件对灭菌工艺的监测性要求最高, 同时可充分代表 EO 产品族中的所有产品。
- c) 染菌载体: 用诸如纸条、圆盘或其它基质作载体制作 PCD, 可直接接种到载体上。

注: 由于表面现象, 及其它环境因素和孢子在产品上或产品内的吸留, 会导致被移植产品的移植孢子悬浮液的抗力变化。所以, 重要的是要为本实践提供科学根据或进行确认, 以确保被接种模拟产品的抗力与原产品具有合

理相关性。若采用平皿计数技术 测量抗力，则必须确认接种物回收率。详见 Gillis 和 Schmidt^[14]、West^[22]、和 ISO11737-1。

证明与先前合格产品或内部 PCD 等效的手段是通过，同时暴露于短周期的、分别放于新产品或经改造产品与已合格产品或主产品中挑战位置的 BI 的相对失活率的比较等 效研究应比较新产品或经改造产品与用于验证过程的内部 PCD。如果 PCD 用于比较，在 年度审核时应对 PCD 的抗力进行评估。

D.7.2 产品安全、质量和性能

应确认在对产品/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，产品及其包装的安全、质量和性能符合规定的要求。应考虑过程参数公差的影响。

D.7.2.1 选择的材料应能耐受，在预期的灭菌条件范围条件下，由 EO 和/或任何稀释剂引起的 化学和物理变化。满足产品性能要求的材料性能，如物理强度、渗透性、物理尺寸和弹性，灭菌后应验证，以确认选择的材料用于使用仍是可接受的。需要考虑灭菌过程 后的降解效果，如裂纹和脆化。应验证多次灭菌对材料的影响。

通过产品操作的试验，或其他适当的试验，可以证明特定的灭菌过程未影响医疗器械及其包装系统的正常功能。在灭菌柜或与特定灭菌条件相似的柜室灭菌后进行产品试 验，可能是对样品的一组特定的外观检查。

可能影响安全、质量或性能的因素包含：

- a) 灭菌周期的压力变化可影响无菌屏障系统的封口完整性；
- b) EO 灭菌周期、温度、湿度，以及用于混合气体的稀释剂；
- c) 已知的具高 EO 残留的新材料的包容性；
- d) 包装特性；
- e) 润滑油的存在，特别是在结合面部位；
- f) 医疗器械是否要求拆卸或清洗；
- g) 安全危害[如，浸出物质，或电池或密封液体的泄漏或爆炸]；
- h) 灭菌周期的次数；

含有潜在点火源(如电池)的医疗器械在任何灭菌过程中应使用不含可爆炸的 EO 混合 物进行灭菌。

D.7.2.2 应用常规灭菌过程来进行多次灭菌周期的产品/包装评介。应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，应有制造商的再处理说明，并应遵照说明书。说明书应包 括推荐的灭菌参数和极限灭菌周期次数。如适用，灭菌后应对再使用的医疗器械进行 测试和检验，评估其功能性。医疗器械制造商所主张的允许周期次数应视为最高次数。 必须配有能在达到最高周期次数时给出通知的系统。

注：更多信息见 ISO 17664

D.7.2.3 不提供指南。

D.7.2.4 用适当的通风来控制 EO 加工后医疗器械的 EO 残留是必要的。需要考虑的是，用于 EO 残 留量试验的产品在装载中的位置，这个位置应是 EO 去除最具挑战性。

当处理灭菌产品，甚至在处理 EO 残留已符合 ISO10993-7 要求的产品时，当地的环境、 健康和 安全法规可能要求额外的工人防护措施。

对医疗保健机构：如果由制造商来提供医疗器械关于通风的信息是不适当的，医疗保健机构应利用产品的数据、知识、材料和设计为该器械确定通风过程。按最难通风的 产品或医疗器械来确定通风过程。

D.7.3 微生物质量

D.7.3.1 ANSI/AAMI/ST72 和相关的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，微生物质量将包括严格的可重复使用医疗器械的收集和处理的过 程，以及可重复使用医疗器械的清洗过程的控制和验证要符合医疗器械制造商的说明。

如果采用生物负载方法[见附录 A]，至少每季进行一次生物负载试验。监视的周期可 以根据文件化风险分析来确定，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 记录

在产品定义完成后，以下内容应记录：

- a) 产品状态的描述和提供灭菌时状态(包装和装载方式)。规范应包含或参考要求的 SAL，及产品对灭菌工艺的适宜性的证据或评估。
- b) 新产品或经改造的产品与目前已验证产品的比较结果。比较结果应清楚地表明评价产品的复杂性、材料、包装和装载方式。
- c) 产品生物负载及其与内部 PCD 抗力比较的证据和评估。
- d) 根据当前可达到规定的 SAL 的确认研究得出的新产品或改造过产品适合归入产品族/ 加工类型的文件化的结论。该结论应包括或参照为补充现有确认研究所做的附加试验的结果，为证实和鉴定现有确认的灭菌周期中产品的常规放行所做的进一步的测试的结果（如残留测试，功能性测试）。

这些文件应批准、保存和可检索。

D.8 过程定义

D.8.1 不提供指南。

D.8.2 过程定义活动的结果是详细的灭菌过程规范。用于医疗器械灭菌过程的选择应包含能影响过程效果的所有因素的考虑。文档应有下列内容：

- 灭菌设备的适用性；
- 适用的灭菌设备内能达到的条件范围；
- 已用于其他产品的灭菌过程；
- 使用的灭菌剂[如，100%或混合有稀释剂的 EO]
- 产品局限[如，温度、湿度、压力敏感性]
- EO 和/或反应产物的残留水平的要求
- 过程开发试验的结果

在产品定义期间，制造商将使用微生物试验和其他分析工具帮助建立一个合适的医疗器械灭菌过程。

灭菌过程参数应包括：

- a) 预处理室内[若使用]的温度的范围；
- b) 预处理室内[若使用]的相对湿度的范围；
- c) 预处理室内[若使用]的时间设定点及其范围；
- d) 灭菌柜内真空和压力水平及其压力变化范围；
- e) 若采用，灭菌剂住留期间的灭菌柜再循环操作的确认；
- f) 灭菌柜内的温度设定点及范围；
- g) 灭菌柜环境内的湿度控制设定点[压力或%RH]及范围；
- h) EO 及其稀释剂注射压力设定点及范围；如果 EO 分析设备安装在灭菌柜，还包含 EO 浓度；
- i) EO 住留时间；
- j) 产品移出灭菌柜前的柜内气体清洗的设定；
- k) 通风室内温度设定点及范围[若使用]；
- l) 通风室内时间设定点及范围[若使用]；
- m) 空气流动/变化参数

注：灭菌过程开发的参考，附录 A 和 B 提供发灭菌周期杀死率测量的要求。

对于医疗保健机构，在医疗保健机构将再加工的可重复使用的医疗器械，制造商提供验证过的基于过程定义的再加工说明。审核制造商提供的文件和用自己的灭菌柜和灭菌过程来实施制造商的说明的合适性是医疗保健机构的责任。在 EO 灭菌医疗器械采购前，医疗保健机构的采购程序应要求经评价的再加工说明，采购产品应兼容目前采用的灭菌工艺和灭菌设备。

如果医疗器械或包装制造商提供的再加工的说明书是不充分的或不适用(如用 100%的 E0 过程,但医疗保健机构使用的是 E0 混合气体),医疗保健机构应进行确认,或评估自己的再加工方法的适合性,基于其他医疗器械再加工说明和材料影响数据。如果医疗保健机构不会确认这个产品或评估用自己再加工方法的合适性,那么,医疗保健机构不得再加工这个医疗器械。

D. 8. 3 研发性灭菌柜通常比生产性灭菌柜小,但能用于进行研究以支持确认。使用研发性灭菌柜不能替代生产性灭菌柜的 PQ 确认。

D. 8. 4 当规定过程定义时,考虑选择的过程参数和它们的公差对安全和产品及其包装功能的影响是十分重要的。当灭菌过程有许多参数时,[温度、湿度、压力变化/速率、E0 浓度和时间],评价所有变量组合的公差是不切实际的。应当有一个结论,明确影响最大的变量,且已评估。

可以从替代的研究中选择支撑这个活动的数据,如,产品及其包装确认,产品和包装适应性试验研究,加速老化研究等。另外,数据可以从研发性或生产性柜室的规定的挑战周期中产生。

D. 8. 5 不提供指南。

D. 8. 6 可以用许多方法来表明 BI 是合适的

途径 1

这个途径是用产品上的大部分微生物的挑战性比基准微生物低的原理。这个途径是适用的,当

- a) 用于 PCD 的 BI 符合 ISO11138-2: 2006 的 5 和 9.5 条款,和
- b) 产品的生物负载是一贯的,不太可能包含高抵抗力的微生物。

在这个方法中,生物负载趋势的数据应是可得到的,并应证明生物负载的微生物种类和数量的一贯性。

途径 2

这个途径是利用,在短周期下,产品和 PCD 的无菌试验。这个研究的结果应提供一个用产品和 PCD 无菌检查存活数据进行杀死力比较的方法。

通常情况下,将产品无菌检查的样品和 BI/PCD 暴露于短周期,这个短周期能达到所有的产品无菌试验为阴性而 BI/PCD 微生物的试验存活的意图。

途径 3

这个途径能应用在

- a) 产品的生物负载的挑战等于或高于 PCD 内 BI 的挑战;
- b) 产品的生物负载包含高抵抗力的微生物,或
- c) PCD 使用的是低于 ISO11138-2:2006 规定的数据的 BI

在这第三种途径中,用直接计算法和/或短周期阴性法检测产品生物负载和 PCD 杀死力挑战。

如果出现产品生物负载的挑战性超过 PCD[如如果 PCD 不适当]可以用下列方法之一:

- a) 选择一种具有高数量和/或抗力的 BI 用于放入 PCD 内;
- b) 在灭菌前先处理产品以减少生物负载的数量;
- c) 确定如何减少产品、工艺过程或二者的生物负载的评估[如通过改变原材料或生产工艺,通过生产环境的防护,或通过更改产品设计];
- d) 开发一个新的 PCD;

如果出现任何上述变化,验证这些变化的有效性是十分重要的。

产品设计可能无法将 BI 放到产品最难灭菌的部位。在这种状况下,将 BI 放到一个已确定与最难灭菌部位有关联的部位是适当的。另外,在许多医疗器械的最难灭菌部位内往往含有较少的微生物,尽管如此,挑战力与产品生物负载有紧密的关联。

在 D7. 1. 6 中描述了各种类型的 PCD。与用于确定生物指示物适宜性的类似方法可用来确定 PCD 的适宜性。位于在产品内,或发货包装,或销售包装内的 PCD 常被称为内部 PCD;然而,外

部 PCD 通常是灭菌过程中易被发现的。在试验性柜室内所做的研究可以用来证明内部 PCD 和外部 PCD 杀死力挑战的比较。然而, 进行这样的研究时, 需考虑装载体积和生产性灭菌柜特性的影响。应对需验证的特定的生产用灭菌器和负载摆放的影响进行评估。如果试验性柜室没有体现生产过程的能力, 那么, 应在生产性柜室内进行杀死力挑战比较的研究。

用同时暴露于短周期的方法来评估内部 PCD 和外部 PCD 的杀死力挑战的比较。这结果数据能用于:

- a) 展开内部 PCD 用于验证灭菌是适当的讨论;
- b) 评估外部 PCD 的设计[如, 用于日常的过程监视]。
- c) 评估经确认的灭菌工艺对新产品或改造过产品的等同性
- d) 决定新产品、或改造过产品、或监测器材可成为 EO 产品族的主要成员。

可能会有这种情况, 不与产品的抗力进行比较, 但需要比较两个 PCD 的抗力。特别是当一个内部 PCD 已被证明是适当的, 又打算引入一个新的外部 PCD 时。在这种情况下, 证明 PCD 适宜性的方法其实就是和内部 PCD 比较, 证明外部 PCD 的抗力等于或高于内部 PCD。如果外部 PCD 的相对抗力小于内部监测器材相对抗力 (不多于 20%), 两个装置 可视为是等同的。

注: 出现在灭菌困难程度较低的结构中的外部 PCD 的抗力高于在灭菌困难程度较高的 结构中的内部监测器材的情况也并非是不寻常的。从理论上讲, 这是因为 EO 从外部 PCD 中排出要比从内部 PCD 中排出快得多, 造成外部 PCD 中微生物在气体中暴露的时间 要短一些。

D. 8. 7 不提供指南。

D. 8. 8 不提供指南。

D. 8. 9 不提供指南。

D. 9 确认

D. 9. 1 通则

D. 9. 1. 1 确认的目的就是证明一个特定的过程能始终如一地生产出符合要求无菌保证水平要求的产品的证据。经过业已确认的灭菌工艺灭菌和产品应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 (如, 通过产品的适用性研究)。

灭菌过程的确认应按照在试验开始前经批准的已规定试验程序和接受准则的书面文件 (如, 方案) 进行。该文件应由一名或多名灭菌专家审核。

本条款中规定的确认过程有:

- a) IQ,
- b) OQ, 以及
- c) PQ.

医疗保健机构, IQ 和 OQ 通常由灭菌柜制造商实施, 当然, 是由有经验的人员来实施。来自灭菌柜制造商的常用产品的 MPQ 数据可能是适当的。

对医疗保健机构来说, 意味着对下列事项进行说明和记录:

- a) 需执行的确认步骤
- b) 确认步骤执行的方法, 责任人、责任部门和/或外部承包商名单;
- c) 成功确认的准则。

对医疗保健机构来说, 它可以选择由外部机构实施确认; 但医疗保健机构仍然应对保证该确认符合本标准要求负责。

D. 9. 1. 2 不提供指南。

D. 9. 1. 3 不提供指南。

D. 9. 1. 4 不提供指南。

D. 9. 2 安装鉴定

D.9.2.1 设备

D.9.2.1.1 IQ 的支持性文件应包含设备的物理和操作特性描述例如相应的文件包括设计规范、采购订单、用户要求规范和功能设计规范。

下面是必须合格的设备元件的举例，以确保按适用的规范和要求安装设备：

- a) 柜室和门的结构；
- b) 灭菌柜室的密封和连接以及管道的结构（如：维持规定的压力和真空极值的能力）；
- c) 气体和液体（如：空气、氮气、蒸汽、E0 和水）的供应系统，包括过滤器（如使用）；
- d) 供电系统，能为相应设备和仪器操作提供充裕、稳定和持续的电源；
- e) 气体循环系统，任何使用处；
- f) 气体注入系统；
- g) 真空系统，包括泵、泵冷却系统和管道；
- h) 排气、排放控制和减排系统；
- i) 可能影响过程状态的其它关键系统，如过程自动化系统、安全系统等；
- j) 监视、控制、指示或记录参数（如温度、湿度、压力和 E0 浓度）的仪表的校验（如，传感器、记录仪、压力表和试验仪器）；
- k) 文件化的 IQ 程序应规定每一个验证元素是如何计划、执行和审核的。

D.9.2.1.2 ICE 61010-2-40 提供了指南。

D.9.2.1.3 不提供指南。

D.9.2.2 安装鉴定

D.9.2.2.1 设备安装的位置应符合全部相关的国家、地区和地方法规。

D.9.2.2.2. 要考虑国家和地方有关曝露于 E0 环境的职业安全与健康要求。

为保护人员健康和安全,在灭菌器附近及可能发生 E0 爆炸的任何其它地方应安装检测 空气中的 E0 或混合气体含量的设备。

达到和维持 E0 安全性的组合因素包括：

- a) 系统和设备的合理设计、安装和维护；
- b) 遵守适用的职业健康和安全规范和环保规范；
- c) 安全生产习惯的制度和程序的开发和执行；
- d) 任何可能发生 E0 曝露区域的大气监测；
- e) 适用时，使用个人监测装置；
- f) 人员培训；
- g) 对设备、人员和工艺的定期审核，以保证始终符合设计规范和机构的政策和程序

在医疗保健机构，IQ 通常是灭菌柜制造商的责任，但在工业机构，通常由现场工作人员与厂方代表配合进行。如果 IQ 由制造商，或第三方进行，机构对与采购、设备安装相关的文件和记录的保存和管理负责。

D.9.2.2.3 E0 贮存条件应满足 E0 制造商推荐和全部适用的法规要求。

D.9.2.2.4 不提供指南。

D.9.2.2.5 应对照图纸、工艺仪表图(P&ID)电路图检查已安装的结构，必要时进行更新。

设备图纸和部件清单应包括：

- a) 管道工程和仪表电路图（如，安装流程图）；
- b) 其它相关的机械和电气图纸及机械-电气位置清单；
- c) 关键仪表和装置清单，特别是那些会影响过程控制的仪表和装置；档案中应保存这些 仪表和装置的物理特征和制造商有关仪表和装置性能（如精确度、可再现性、规格、型号等）的文件；
- d) 支持确认所必需的过程控制逻辑或软件文件，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（如适用），策略图。

D.9.2.2.6 不提供指南。

D.9.3 运行鉴定

D.9.3.1 应记录用于监测、控制、指示或记录的所有仪表的下列信息

- a) 设备身份标识;
- b) 校验计划;
- c) 每一次校准完成的实际日期, 及校准执行人;
- d) 下一次计划校准日期;

OQ 应证明安装的设备能满足其操作规范的能力

D.9.3.2 可使用空的灭菌柜或用适当的试验材料来实施 E0 设备的 OQ, 以证明设备在操作参数范围内运行的能力和在包含过程规范的操作极限下运行的能力。这一系列操作参数和运行极限范围应包括在过程定义中已规定的初始灭菌工艺 (见条款 8)。

OQ 应确定相关的辅助系统的性能。如, E0 汽化器在低温度下汽化 E0 的能力。

OQ 期间, 应在所有故障条件对系统软件 (如, 计算机测量和控制系统) 进行试验。判定软件已被确认是使用者的责任。

当采用预定的周期时, OQ 可能包括下列:

a) 预处理阶段

- 1) 应确定放有灭菌产品 (装载) 的整个预处理区的空气循环模式。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) 应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规定的范围内。应测定整个预处理区多个位置的温度和湿度。

注: 推荐的温度和湿度传感器的数量内见表 C.1 和表 C.2

b) 灭菌阶段

- 1) 如果惰性气体代替 E0 进行 OQ 运行时, 当评估结果时应陈述在相应的热容量的不同处。
- 2) 温度和湿度的描述: 温度/湿度传感器应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。应将温度传感器均匀分布在可用柜室体积内。

注: 推荐的传感器的数量内见表 C.1 和表 C.2

- 3) OQ 在空柜下进行, 在一个平衡的周期后, 记录的温度范围, 在 E0 或惰性气体暴露的情况下, 每一个时间点的记录的柜室温度的平均偏差不得超过 $\pm 3^{\circ}\text{C}$ 。当 OQ 在装载状况下实施时, $\pm 3^{\circ}\text{C}$ 的公差可以不达到。
- 4) 柜室泄漏率 [进行正压或负压周期];
- 5) 处理阶段蒸汽注入时的压力上升;
- 6) E0 气体注入温度应在汽化器规范内或高于 E0 沸点 (10.7°C , 大气压下)
- 7) E0 导入的速率和压力升高, 以及与监测浓度有关的因素的收集。
- 8) 用于去除 E0 的真空度和真空速率;
- 9) 空气 (或其他气体) 导入时的压力速率和压力升高。
- 10) 最后二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) 应实施重复周期, 以证明控制的重现性
- 13) 应完成柜壁温度的研究, 以证明通过夹层加热系统加热的充分的温度均匀性。这个研究应表征温度定期比较的趋势, 以确保加热系统有效地持续运行

c) 通风阶段

- 1) 当进行通风处理时, 与推荐给预处理一样的方式, 测定通风区的温度趋势。应确定整个通风区的空气流动率和空气流动模式。

D.9.3 性能鉴定

D.9.4.1 通则

PQ 由严格的微生物试验和物理试验构成,在超越日常监视的条件下,来证明灭菌过程的有效性和重现性。在 IQ 和 OQ 完成和批准前,通常不进行 PQ。接受准则应包括灭菌过程参数规范与微生物挑战的一致性 PQ 活动应清楚地完成的文件(如方案)定义。不管 PQ 的元素在哪里被分隔进行,均应批准相应的文件。

D.9.4.1.1 不提供指南。

D.9.4.1.2 见 AAMI TIR 28:2009

D.9.4.1.3 不提供指南。

D.9.4.1.4 在规定的产品介绍中,应考虑装载方式和装载中的产品放置。

定义的装载参数可以包括堆叠方式、总体密度、尺寸、材料组成和使用的托盘的类型;每一灭菌柜的装载方式均应文件化如果日常灭菌由比满柜少的产品装载组成那么,MPQ/PPQ 应包括最小装载。

应定义产品的放置方法。在较大的工业灭菌柜中,这将为托盘或搬运箱中外箱的位置提供参考。对于相似的灭菌柜,由医疗保健机构使用时,这将为托盘或搬运箱中外箱的位置提供参考。

用于 PQ 的产品和装载应至少与计划用于常规生产的最大挑战的装载具有同样的最难灭菌。装载可以由产品或与灭菌产品特性相似的材料组成。装载方式的任何变化都可

能影响灭菌过程的杀死力。装载方式的规定是十分重要的。如果允许多种装载方式,那么,用于 PQ 研究的装载方式应能代表最难灭菌方式,或应具有与已知的最难灭菌装载方式的关联性。装载方式的一些变化,如没有明显的影响,是可能接受的。

PQ 时,二种装载类型可以选择

a) 可销售产品

b) 不可销售产品或适当的试验材料。

D.9.4.1.5 当装载由产品组成时,如外科包、各种形状和长度的管子、各种包装和各种包含许多不同材料的物理物块(如,塑料、金属、棉花等),当在预处理和处理的加热过程时,由于这些材料没有相似的表现,证明这些方式是十分重要的。

D.9.4.1.6 附加考虑最大/最小装载形状(见 D.9.4.1.4)和产品影响,当开发一个用于确认的有代表性的或最具挑战的装载时,确认用的装载组合应考虑用于常规灭菌的广泛的各种装载材料/包装的特性。

产品或替代产品材料用于确认的装载应代表那些通常提供对杀死力而言最具挑战条件的(如,针对热、湿的渗透,E0 气体的扩散;密度).包括特性差异大的材料如吸水性材料,妨碍扩散如坚硬材料,封口的液体、容器等。

D.9.4.1.7 不提供指南。

D.9.4.1.8 如果 PQ 时重复使用装载,那么,在用于下一个周期前,装载应通风和与环境条件再平衡。二次暴露间的通风,将确保装载中的 E0 残留不会影响 BI。如果平衡时间不充足,装载就会比环境条件热,或装载的湿度比环境条件低。这二种状况都能产生不能代表日常生产的数据;一个太高的开始温度产生虚高的快速杀灭率。太低湿度,试验孢子变成干燥的,产生一个不真实的低的杀死率。当然,湿度太高,当环境露点高于产品的温度时,可能导致产品和/或装载上冷凝水的存在而导致杀灭效果的降低与不确定。

D.9.4.1.9 不提供指南。

D.9.4.1.10 不提供指南。

D.9.4.2 性能鉴定——微生物

D.9.4.2.1 根据 IQ 和 OQ 定义的运行结果设定 MPQ 的参数对于 MPQ 来说灭菌周期是十分重要的。为提供 MPQ 低于日常生产过程杀死力的证明,可以调整其他的参数。如,湿度、湿度和/或 E0 浓度可以设定在日常过程参数的下限。这将证明参数在规定范围内都可以产生可接受的杀死力。

MPQ 使用的产品，其温度应等于或低于规定的进入预处理区的产品最低温度。例如，边远工厂的产品运输，验证试验的设计会产生这个可能。

对短周期(低杀死力或半周期)来说，需要缩短周期的后暴露阶段或，在通风阶段前或短时的通风阶段后取出 BI。这可使通风阶段装载内的残留 E0 对 BI 的‘剩余杀死力’减到最少。当进行这种操作时应考虑操作人员的安全性。包含异常的灭菌周期的 MPQ 运行参数，在 MPQ 过程中保持不变。

注：应注意有些国家有关暴露于 E0 的操作人员的现有法规。

D. 9. 4. 2. 2MPQ 定义的微生物挑战的设计，应确保所有的产品装载组合都能到达规定的 SAL。为达到这个目的，通常使用 PCD 或最坏包装产品来代表 E0 产品族。

PCD 应放置于产品盒内或分布于灭菌装载内，但分布应包括那些灭菌条件最难到达的位置。这些位置应包括那些温度监视点。对于用托盘的装载，这些位置应包含这托的顶部和底部，以确保灭菌柜内的所有的可能的分层得到评估。

有关样本数量的指南，见表 C. 3

D. 9. 4. 2. 3 不提供指南。

D. 9. 4. 2. 4 如果过程定义使用的是研发性柜室，应考虑规定研发性柜室研究的数据与生产性柜室的数据的关联性。由于柜室的型号和规定的注射和去除柜内 E0 的时间原因，并不是所有微生物存活曲线都可以在生产性柜室中进行；较长的注射和真空时间，限制了获得规定的短时的指示生物的复活的能力。这些存活曲线能在研发性柜室内开发，研发性柜室的参数尤其是 E0 浓度应与生产性柜室等同。证明研发性柜室的开发数据与生产性柜室之间的关联性的方法包括一个外观(物理轮廓)比较和装载密度比较。研发性柜室中获得的灭菌条件应与生产性柜室中获得的物理轮廓比较；研发性柜室获得的杀死力和生产性柜室的比较应记录二种柜室间的 E0 注射和抽真空时间的差异

在研发性柜室的灭菌过程开发期间，将 PCD 放入完成的产品箱内或日常装载方式内，以提供在过程开发期间箱内产品与 PCD 的动态关联性。

注：OQ 中获得的结果可用于识别 PPQ 需要评估的特性。

D. 9. 4. 2. 5 见 AAMI TIR16:2009 4. 3. 2

D.9.4.3 性能鉴定——物理

注：从 OQ 获得的结果可用于识别 PPQ 期间需要评估的特征。

D. 9. 4. 3. 1 如果，这些周期的任何一次，无菌或产品功能要求未满足，要进行一次调查以证明是否需要增加一次验证。如果过程参数不能保持在规定的限度内，应进行调查。如要改进，可能需增加运行。

D. 9. 4. 3. 2PPQ 应用文件化的规定的装载模式和托盘进行；对于较大的预处理室内的小的装载，在区域动力学方面不会有显著的影响，没有必要进行预处理区各种装载状态的研究。

关于预处理 PPQ 的指南，同样适用于处理的性能验证。建议的最少传感器数见表 C. 1 和表 C. 2。

a) 不提供指南。

b) 规定和报告暴露于规定的预处理时间(若采用)后的灭菌产品(装载)的产品温度和湿度范围是十分重要的。

c) 产品从预处理转移到灭菌柜期间，产品温度和湿度的条件可能受影响。应能保证 PQ 中规定的转移时间能反映在日常灭菌时用于产品转移的最长时间规范。

d) 温度和湿度传感器应放置在灭菌产品(装载)中无菌屏障系统内或单位包装中。当采用预处理时，产品应在规定的时间范围内进行预处理。当不采用预处理时，灭菌周期的处理结束前，装载内的温度和相对湿度应在规定的限度内。

应评估在灭菌产品达到预定的最小温度和湿度所需的时间期间内，灭菌产品(装载)内的温度和湿度的趋势。

对产品来说，应考虑到，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 PQ，温度传感器应放置在装载内包装内。可以通过把传感器放置在无菌屏障系统或单位包装内来实现。

e) 不提供指南。

f) 如果采用参数放行，应评估整个气体保持阶段的 E0 浓度状态，以确定这个阶段的气体浓度变

化。

g) 不提供指南。

h) 不提供指南。

i) 灭菌产品内的温度传感器应放置在最能体现最大温度变化的部位。这些部位应考虑到 OQ 时的冷点和热点。装载内冷点和热点的部位可能与空柜的部位明显不同。

在 PQ 期间，为确定在日常过程中的充足的装载温度，应考虑到装载温度和柜室温度间的关联。在灭菌柜和 100%E0 或潜在的可燃灭菌剂混合物中使用传感器，温度和湿度传感器应是安全的，或应具有防爆设计。这些传感器应具有与 E0 和任何稀释气体兼容的功能。

j) 在通风期间(若使用)，灭菌产品的温度在规定范围内。

应测定在通风过程期间规定的整个时间范围内的灭菌产品内的达到可接受的残留水平 的温度，或测定整个时间周期内的要求的稳定的灭菌产品的温度。

D. 9. 5. 1 不提供指南。

D. 9. 5. 2 应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。

D. 9. 5. 4 确认报告含或参考下列：

— 灭菌柜和灭菌过程的技术指标

a) IQ/OQ 数据；

b) 整个 PQ 运行的物理和微生物记录；

c) 所有压力表、记录仪等已经校验且在有效期内；

d) 审核和重新验证的规定；

e) 确认方案/程序；

f) 使用的文件化的程序；

g) 包括过程控制极限的文件化的操作程序；

h) 如果故障的产生，这个问题的描述，开展的纠正措施和对确认的影响；

i) 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 如果，必要的特定的产品用规定的装载的过程参数与确认的一致，参数放行是认为产品为无菌的的一种产品放行的方法。参数放行的基础是在于过程记录的记录审核，而不是生物指示剂或 PCD 的试验。

日常周期的预定的编号审核后，应产生湿度和 E0 浓度的值及其公差。在这个评估周期期间，BI 可能用于日常监测和装载控制的一部分。应说明和记录选择的运行编号的合理理由。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灭菌柜可能没有允许产品参数放行的装置

D. 9. 5. 6 不提供指南。

D. 10 日常监视和控制

D. 10. 1 不提供指南

D. 10. 2 关于 10. 2 条的指导如下

a) 进入预处理区的产品温度应等于或高于规定的最低温度，或应满足规定的贮存条件。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贮存产品，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贮存条件在 PQ 时定义。

b) 预处理时的温度和相应的湿度日常监视参考位置应是所需的条件最难达到的位置。预处理运行的监视数据的审核应与其他产品放行数据相结合。

c) 不提供指南。

d) 不提供指南。

e) 湿度通常可以通过测量压力的变化来计算。(见 AAMI TIR15. [24])。柜室内的湿度通常通过测

量注入柜室的水蒸汽的局部压力来计算。然后利用蒸汽表，按实际循环过程 温度的部分压力对饱和蒸汽压力的比例来确定相对湿度值。这样计算出来的值为柜室顶部空间的相对湿度值，在负荷或其它反应影响顶部空间的实际水蒸汽含量前，这一值是精确的。应考虑装载从预处理带入的湿气的数值。

- f) 不提供指南。
- g) 当使用混合气体时,为了保证保持均匀的环境以避免灭菌的气体对微生物杀死力的影响,迫使气体循环尤其重要。
- h) 不提供指南。
- i) E0 注入时的压力上升,提供了灭菌柜内可用空间的 E0 浓度的间接测量。当 E0 浓度是影响灭菌过程效果的关键变量时,需考虑独立的第二系统,用以提供由于 E0 导入而引起压力上升的记录(更多的信息见 AAMITIR15[25])。灭菌过程的 E0 注入和暴露阶段, E0 被产品或包装材料吸附,影响控制测量(压力差异)和辅助测量(如,导入的 E0 团块或 E0 浓度的直接测量)的关联性。
- j) 由于各个周期之间 E0 注入时间可能是不同的,通常的做法是规定一个可接受的 E0 注入 时间的范围。
- k) 不提供指南。
- l) 不提供指南。
- m) E0 暴露后用于 E0 疏散柜室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 受的搬离时间的范围。
- n) 不提供指南。
- o) 不提供指南。

D. 10. 3 应分析未归因于满足物理过程规范的 BI 的生长观察。这能导致需要过程或设备的改 进,和重新进行 PQ。

D. 10. 4 为医疗保健机构的应用提供下列指南:

卫生保健机构的外部化学指示物: 应在医疗机构组装的每个包装上粘贴或印刷消毒器指示带, 指示标签或指示印刷的图例。 外部化学指标的目的在于区分加工和未加工的物品。 他们没有确定是否实现了灭菌参数。 指标应符合 ISO 11140-1 的 1 级规范。

卫生保健机构的内部化学指示物:

- a) 每个灭菌包装内都可以使用内部化学指示物。 如果使用, 化学指示物应放置在被认为对 E0, 热和湿度渗透最不易接近的包装区域; 这可能是也可能不是背包的中心。虽然内部化学指示剂不能验证无菌性, 但它们可以检测程序错误和设备故障。 使用响应 E0 过程所有参数的化学指示剂是有益的。
- b) 内部化学指示物在使用点被检索并由用户解释。 用户应该对指标的性能特征进行充分的培训 和了解, 以便根据显示的结果做出明智的决定。
- c) 如果指示物表明 E0 处理不充分, 则不应使用装内的器械。完整未使用的包装, 包括装载识别 和化学指示剂, 应返回处理部门进行适当的跟进。应审查物理监测的结果, 负荷中其他地方的 化学指标以及生物监测结果, 以便得出结论, 因为不应该召回整个负荷。应保留此审查的记录。 单一的无反应或不确定的指标不应被视为整个负荷未消毒的证据。化学指示器可指示在正确包 装内的相关问题, 消毒器的不正确装载, 消毒器室的过载, 消毒器的故障, 消毒参数的不完整 输送或预处理不充分。化学品指示的“通过”结果不能证明放置指示剂的物品是无菌的。
- d) 根据 ISO 11140-1, 指示物应为 3 级、4 级、5 级或 6 级。

D. 10. 5 参数放行是一种在未使用 BI 情况下的产品按无菌放行的方法, 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, 作为附加过程参数如柜室直接测 定的相对湿度和 E0 浓度数据的收集。

- a) 温度测量

为了确保未被发现的温度传感器故障不会导致不适当过程装载的意外放行，应规定至少两个部位测量灭菌柜内温度的要求。如果，二个温度数据点有差异，在过程规范中应规定可接受的温度差异。如果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，这个装载应拒绝。

b) 湿度测量

可用电子传感器来完成相对湿度的顶部空间的直接测量，GC、IR 或其他具有指示水蒸气浓度和相对湿度值计算的光谱方法。这些方法的好处是贯穿处理阶段的即时显示；电子传感器应定期校验以排除暴露于 EO 气体的影响，和要求重复暴露于 EO 后由于作为传感元素使用的材料不可逆的老化而引起的更换。

c) EO 气体浓度的测量

在 PQ 研究期间，应建立证明在整个 EO 暴露期间保持最小 EO 浓度所需的分析频率。在整个 EO 暴露停留期内的监测也应作为验证的一部分进行，以确定 EO 浓度如何随时间变化。此分析的结果特定于正在分析的产品和负载配置。在 PQ 研究期间进行的分析将产生关于在循环期间应该进行直接分析的频率的记录规范。建议在进行 EO 浓度的直接分析时，至少在 EO 暴露的第一部分和最后部分期间进行 EO 浓度的直接分析。

应特别注意调节期间湿度的测量和记录以及暴露期间 EO 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 EO 浓度测量的 EO 采样装置应定位在表示消毒器室内的 EO 气体浓度的位置。然而，重要的是要理解，该测量在整个暴露阶段期间在腔室中的该位置处提供 EO 浓度，而没有任何反应性效应或负载影响的限制。在 PQ 期间应确定直接分析结果的可重复性和准确性。常规循环分析应该在确定的循环范围内，以使循环可以接受。

可能需要在循环的 EO 停留阶段开始时引入平衡时间，以允许腔室浓度稳定，因为 EO 气体分布在整个腔室中并且渗透到负载中的空隙空间中。

注 1：电子传感器仅测量一个样品位置的 EO 气体浓度，而计算的 EO 气体浓度代表可用于 EO 气体分子的空间（体积）内的平均 EO 气体浓度。由于若干因素，例如 EO 传感器动态性能特征，EO 传感器在 EO 气体分子占据的体积内的放置，腔室内的潜在分层，特别是当灭菌剂由 EO 和稀释气体分子组成时，选择性吸收在载荷中吸收 EO 和由载荷吸收的体积，通过计算平均 EO 气体浓度获得的值可以与直接测量值显著不同。

注 2：卫生保健机构不经常使用参数放行。

D.11 产品的灭菌放行

D.11.1 这个确认包含指定人员(或由确认的自动化过程)由对过程记录的正式审核，以证明和记录物理周期变量是在灭菌过程规范中规定的公差内。如果已使用的批准参数放行，只要符合规定的过程参数就能放行产品。

灭菌过程的常规放行可在电子记录代替纸质记录的审核的基础上进行。同样，要求的签名可以是电子的。电子签名和记录的使用者应了解并满足国家和/国际对文件类型的要求。过程记录的审核和放行的决定应由合格(有经验)的人员实施。

D.11.2 不提供指南。

D.11.3 不符合物理规范或出现 BI 的微生物生长，应隔离灭菌产品并进行失败原因的调查。调查应记录，及随后的产品处理应符合文件化程序的要求。

如果控制或监视传感器故障，应拒绝这个运行，除非

a) 故障是可接受，和

b) 剩余的传感器内的数据是在规范要求内。

如果决定对产品进行重新加工，应确认重新灭菌对产品及其包装系统的适应性。应考虑重复暴露于灭菌过程对产品功能和 EO 残留水平，和/或反应的影响。重新灭菌的记录可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，产品在灭菌前应重新包装。

D.11.4 不提供指南。

D.11.5 不提供指南。

D.12 保持过程有效性

D.12.1 通则

D.12.1.1 为确认灭菌过程能持续达到规定的产品 SAL，需要评估产品和包装、过程和设备的任何变化。建议使用全面的产品和过程变化控制系统。

为保证持续的灭菌能力，产品生物负载通常是一个需监视的参数。应按 ISO11737-1 的要求监视生物负载。如果发现微生物的数量和种类有明显的变化，应评估这个变化对灭菌过程的影响。

在医疗保健机构中，建议定期审查清洁/净化过程有效性的数据，以确认该过程仍然有效并在随后的灭菌过程准备中提供足够的生物负荷的减少。在最终灭菌之前，应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应进行灭菌。应制定政策和程序，以确保在灭菌前对医疗器械进行充分净化（参见 ISO 17664 和 ISO 15883 系列）。

卫生保健机构必须从制造商那里获得医疗器械专用的详细的再加工指令，例如：拆卸。应制定政策和程序，以确保医疗设备得到净化。

D.12.1.2 需建立一个文件化的用于控制和监视灭菌过程的仪表的校验计划，以持续确保要求的灭菌产品 SAL 和性能特征。

D.12.2 设备保养

D.12.2.1 为了保证有效的，应参照制造商的建议和设备特性建立保养计划，并按保养计划对设备进行预防性保养。保养程序应文件化，保养人员应经培训。

预处理、柜室和通风设备的日常保养和校验包括，但不限于：

- a) 垫圈和密封圈；
- b) 监视的压力表；
- c) EO 监视设备(如，环境和/或柜室)；
- d) 门的安全联锁装置；
- e) 压力释放安全阀或断裂盘；
- f) 过滤器 (定期置换)；
- g) 蒸汽器/汽化器；
- h) 柜室夹层再循环系统；
- i) 柜室夹层系统；
- j) 声光报警；
- 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) 定时器；
- r) 记录仪；
- s) 空气/气体循环系统。

D.12.2.2 未校验或未按要求保养的灭菌设备在灭菌周期期间能产生一个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 不提供指南。

D.12.2.4 需定期审核保养记录，并根据显示的数据进行调整。

D.12.3 再鉴定

D.12.3.1 IQ 评审应包括监视和控制设备的可接受状态的确定。变动的控制和预防性保养计划表明灭菌设备未发生影响灭菌过程的设备调整，或明显的变化。

D.12.3.2 OQ 的评审应包括一年来发生的设备性能和工程变化，以确保原先的 OQ 的结果仍是有效的 (见 D.1 条)

为了证明原先 OQ 的有效性，通常的做法是定期再验证设备，并应包括：

- a) 设备的 IQ 状态的评审；
- b) 设备性能趋势的评估；
- c) 预处理区的温度和相对湿度分布；
- d) 柜室温度的分布；
- e) 通风区温度分布；

再鉴定报告应说明预处理柜室或通风区自上次验证以来无明显的变化。如果报告认为设备已发生变化，必须重新进行 OQ 验证。

注：对于较大的包含多种灭菌产品的预处理室或通风室来说，如果设备无明显的变化，可以减少再鉴定的范围。应记录减少再鉴定的理由。

D.12.3.3 PQ 的审核应包括评价针对特定产品的灭菌过程的持续有效性。

需考虑的因素包括，但不限于下列：

- a) 设备的 IQ 状态评审；
- b) 设备的 OQ 状态评审；
- c) 证明可能影响无菌状态的产品设计、制造和包装材料、PCD、供应商、生产区域或工厂、装载方式或制造工艺未发生明显的变化。
- d) 证明产品的生物负载，和/或产品生物负载灭菌抗力的变化及这些变化可能已影响了使灭菌产品达到规定 SAL 的能力没有明显的增加。
- e) 证明自最后验证以来，灭菌过程在规范要求内运行。
- f) 证明可能影响产品无菌状态的灭菌过程未发生变化。
- g) 满足过程规范过程的 BI 或 PCD 的无菌失败的审核，以确定是否有必要进行再鉴定。

基于这个审核，灭菌专家应确定要求的物理和微生物再鉴定的范围。审核和决定应记录。

作为审核结果，有三个再鉴定的方案：

—全验证——包括 PPQ 和 MPQ

在某些状况下要进行全验证，如，产品/包装设计或方式(产生一个新的“最坏状态”条件、过程设计或设备/服务的明显变化。

—无需物理或微生物验证——在产品、包装、设备/服务和工艺无变动，柜室性能和工程技术审核合格，常规灭菌工艺在介入阶段运行可靠的情况下，可用专业的判断的方法来证明在下次审核前无需进行物理或微生物再鉴定。

—减少的 MPQ/PPQ——在某些特定的情况下需进行减少 MPQ/PPQ，如验证产品生物负载抗力与产品装载内的内部 PCD 抗力的持续相适应性，或在规定的间隔后，需提供自上一次鉴定(再鉴定)以来没有不利变化的证据。减少 MPQ/PPQ 最低限度一般为一个包括被灭菌物品温度和湿度测量的短周期或半周期。在试验性柜室的短周期也可用于支持再鉴定项目，但生产性柜室的再鉴定应在生产性柜室中进行。

建议至少每二年要进行一次 MPQ 的和装载温度和湿度的测量 (MPQ/PPQ)，以验证在文件化的评审已收集了产品或灭菌工艺的任何变化。

如果灭菌过程规范发生改变，那么，灭菌过程的再鉴定应包括产品满足 ISO10993-7 规定的 EO 残留极限的确认。

在上述所有情况中，重要的是要记录所做的决定及决定的合理性，并制定将来的再鉴定评审的计划。

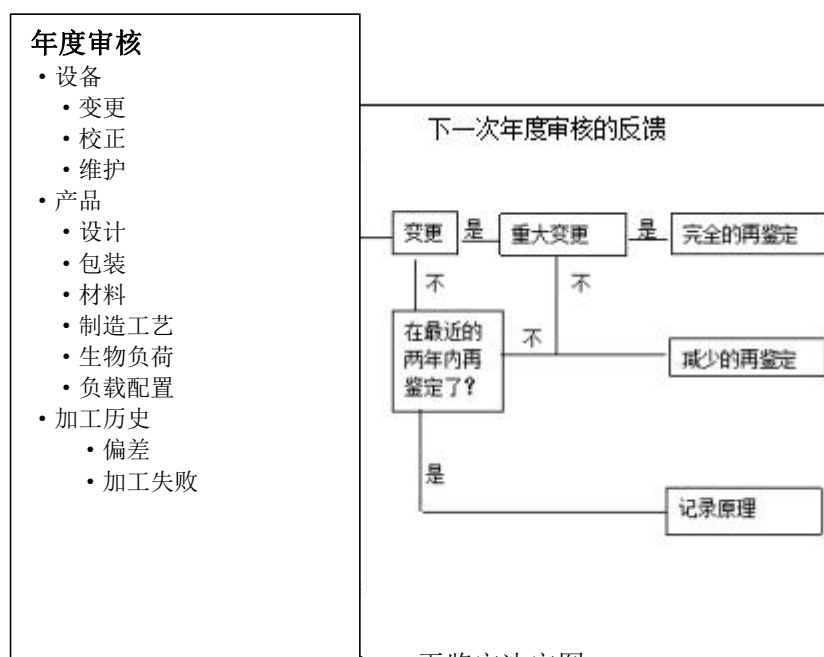


图 D.1 — 再鉴定决定图

D.12.3.4 进行再鉴定是确认轻微变化的累积影响未对灭菌过程的有效性造成损害。

再鉴定包括产品满足 ISO10993-7 规定的 EO 残留极限的验证。

至少每年一次的灭菌过程的是否需要重新验证的评价是十分重要的,以确保未产生非故意的变化,以及证明原先的确认仍有效。

再鉴定计划应规定一年接着一年的保持原先确认有效性的性能变化的可接受的范围和水平。

D.12.3.5 应展开调查,以努力确定不合格的原因。

应评估不合格对再鉴定有效性的影响,以及记录所作决定的理由。进一步的有关再鉴定的活动应按质量管理体系进行。

D.12.4 变更评估

D.12.4.1 可能需要再鉴定的变化包括,但不限于:

- a) 灭菌柜的大修和变化(重新放置控制器,关键部件的重建或安装)
- b) 构造的变化或搬迁;
- c) 日常灭菌时原因不明的无菌失败;
- d) 产品的变化;
- e) 包装的变化;
- f) 灭菌剂和/或其性能的更改;
- g) 产品灭菌过程或装载方式的变化;
- h) 装载密度的变化。

确保用于任何重新验证基准装载的变化已经考虑到以确保基准装载对改变的产品/装载具有代表性是重要的。

D.12.4.2 如果那些能影响产品生物负载数量和抗力的材料、制造区域或工艺方法发生变化,需要进行再鉴定。应证明产品生物负载数量和抗力的增加未导致内部 PCD 的不适用,或影响产品 SAL;

D.12.4.3 如果装载或装载方式的评价表明具有可能影响灭菌过程有效性的变化,那么,再鉴定时应考虑这些变化。

D.12.4.4 不提供指南。

D.12.4.5 不提供指南。

D.12.4.6 不提供指南。

D.12.5 等效评价

D.12.5.1 过程等效性是一种用于证明同样的已验证的灭菌过程适用于二台或多台设备的方法。过程等效性不要求设备完全相同。即使设备的参数在统计学意义上不尽相同,但如果过程运行的能力在定义的、已验证过程的极限内,这个过程仍是等效的。

多台设备的过程等效是为了尽量减少试验的数量。灭菌过程应在同一台柜室中进行。如果剩余的设备已经实施了 IQ 和 OQ,可以接受减少了的 PQ。等效也可用于减少少量设备的再鉴定。用于提供灭菌过程的设备通常由柜室或房间及其辅助控制系统组成,灭菌过程设备可以安装在提供过程的工厂或几个工厂中的其中之一。这台设备能独立提供同样的过程条件,并可能是同样的设计或可能在外形或辅助设备的范围不同。

可以通过结合微生物评价的过程数据分析来建立过程等效。过程数据应证明候选设备在可接受的控制范围内运行(如已验证的过程参数能可靠地提供于产品)。数据分析应确定过程在已验证参数的规定的公差内操作。微生物学评估将证明达到了要求的 SAL。

D.12.5.2 过程等效准则

无论设备安装在同一地方或不同地方都能建立过程等效性。过程等效性项目建立前应满足的准则是:

- a) 根据章节 9 的要求在至少一个现有系统中的灭菌过程的完整确认。
- b) 证明和记录全部设备已按技术规范要求完成了安装,并按这些要求运行的 IQ 和 OQ 研究。
- c) 包括允许公差的过程定义,及过程全部阶段的文件;和
- d) 候选设备和原设备之间的有关联的已验证的公差的过程数据分析;

D.12.5.3 过程等效性测定

通过比较在各自的设备中运行同样的验证过程中获得的数据,建立一台设备与另一台设备的灭菌过程的等效性。这个比较应包括,当运行正常生产装载时,设备重复提供预期过程参数能力的评估。等效性评估涉及执行过程分析和评估,以及微生物评估。

D.12.5.4 过程分析和评估

进行候选设备和原设备间关联的验证过程的过程数据分析。过程数据应从候选设备中收集。

这些数据应与定义的灭菌过程的参数极限和在原设备的 PQ 中获得的结果比较。

参数极限是那些在现有设备中的灭菌过程(包括本标准中定义的全部过程要求)的初始确认的数

据。规范、接收准则，和托盘或装载方式应与初始 PQ 定义的一致。

应记录参数的选择和选择的理由。评估试验数据的中心趋势和数据的变化程度的统计方法能用于评估。AAMI TIR15. 提供了统计分析方法的例子。如果正常的试验数据失败，这些例子只是举例说明，是替代提供统计计算的指南的正常的要求和进行的步骤。如果，过程分析和评估不能满足建立的接收准则，那么，证明过程等效性是不可能性的。

D. 12. 5. 5 预处理或通风区的评估

对预处理区或通风区来说，除了通风区通常不提供湿气，过程等效性的准则是相同的。 应在每个环境内装载温度和湿度状况的评估。最低限度，应评估装载内的温度和湿度的均匀性，以及区域的均匀性与相应设置点和记录的控制变量的关系。

如果设备使用不同的设定点或有不同的控制极限，不能声称具有等效性。如果，性能数据的分析得出预处理或通风结束时装载内的条件满足参数极限(如温度描述、残留水平等)的要求的结论，预处理或通风过程的过程等效成立。

D. 12. 5. 6 灭菌柜性能评估

应实施一次候选设备的装载参数的提供与 PQ 或生产运行中获得的数据比较的评估。在评估实施前，应定义灭菌过程要比较的关键过程和装载参数。这些参数是每个灭菌过程特有的，但可以包括下列：

a) 装载参数

- 1) 产品温度-E0 驻留时装载内的温度及其分布。
- 2) 产品湿度-处理结束时装载内的湿度及其分布。

b) 过程参数

- 1) 循环时选定时间点(如处理的开始和/或结束)的灭菌柜湿度。湿度可以是直接测量或基于蒸汽的注入而压力上升。
- 2) 循环时在选定时间点(如，处理结束或 E0 驻留期间)的灭菌柜的过程温度。
- 3) 循环时 E0 保持期间在选定时间点的灭菌柜内的 E0 气体的浓度(如测量)，或压力上升或气体重量。

c) 应考虑的其他过程参数包括：

- 1) 循环时在选定时间的真空度和抽真空速率。
- 2) 加湿的次数和蒸汽注入速率。
- 3) E0 注入温度和速率，以及 E0 使用量(重量，浓度，或压力)；和
- 4) 空气或氮气注入速率。

过程参数的分析是用于表明过程在满足现有过程参数极限和任何附加的接收准则的能力方面的是否是等效的。应分析，并用允许用于将来的过程等效证明的格式编辑这些产生的数据。

D. 12. 5. 7 微生物评估

用一个短周期或半周期进行微生物学评估，以证明灭菌过程是有能力在整个灭菌柜中提供已定义的最小的规定的产品 SAL。

注：如果过程分析使用的运行是一个包括了微生物监视的短周期或半周期，那么，这些数据也可用于微生物评估。

除了规定的产品 SAL 的提供，应评估其他因素，包括可能影响用于灭菌过程的产品的生物负载的灭菌场地和生产场地的变化的。生产工厂和灭菌场所的距离的增加可能导致生物负载水平，尤其在产品有助于微生物的生长。生产环境的不同可能导致比日常合格的产品具有更高或更具抗力的生物负载水平，即使产品不利于微生物生长。当销售产品的灭菌过程与销售条件不同时，如过境时间和季节影响(如，温度、湿度等)，应对不同条件进行评估。如有要求，产品应保持在规定的模拟过境/销售条件下。

D. 12. 5. 8 结果评估

评估的结果将确定不同的设备是否可以等同地执行。如果不同的设备是等效的，那么，通过已经执行的试验，减少的 MPQ 的要求已经被满足，且不需要进一步的验证；如果，过程分析和评估或微生物评估的结论是不等效的，那么，应声明过程是‘不等效’的，应实施整个 PQ。

D. 12. 5. 9 等效性保持

等效性保持应包括每个灭菌设备、生产过程、产品装载、和灭菌过程的变化审核，以确保这些变化未削弱等效性的声明。审核应在变化产生前进行，应是变化控制过程的部分。如果任何过程不能满足定期的等效审核，那么，应从等效清单中去除，并且应再鉴定。

D. 12. 5. 10 记录

声称候选设备是否与现有灭菌过程设备等效的全部与分析测定结果相关的结论应记录；至少这

些文件应包括:

- a) 候选设备的完整的规范, 规范包含设备的完整的描述、操作规范、及其公差, 以及指明出处的适用的操作程序、校验程序员和保养计划的清单。规范应包括或参考按本标准建立的现有的 IQ。
- b) 设备提供替代过程的能力的证据或评价。证据或评价应包括或参考现有的 OQ。
- c) 候选过程设备与目前已验证过程设备比较的结果。比较应清楚地声明, 全部主要系统和评价过的关键参数, 包括统计分析(若采用)。
- d) 在候选设备内加工期间的产品条件的证据或评价, 以证明与目前过程的等效性。
- e) 如适用, 可能影响灭菌杀死力的任何附加因素评估的结果。
- f) 候选设备与已确认的能达到规定的产品 SAL 的设备是等效的文件化的结论。结论应包括或参考任何附加的目前确认的补充试验和确认或验证从目前已验证循环的产品日常放行的进一步试验(如, 残留量试验, 前三批的功能试验等)。
- g) 由灭菌专家, 或由组织内正常的变化控制或过程文件控制惯例要求的人员批准。
- h) 适用的灭菌柜操作程序, 和批准候选设备使用于日常产品生产的发放的或变更的规范的清单。

D. 12. 5. 11 产品

D. 12. 5. 11. 1 产品族

就确认目的而言, 产品族是一个被证明是相似的或等效的产品的集合。尽管为了 E0 灭菌的其他理由(E0 残留、生物负载, 或生物学评价)而使用产品族, 产品族通常参考, 在 MPQ 时按产品的 SAL 分组在一起的产品。

E0 产品族可由相似产品的各种组合组成。例如, 一个产品族可以包含只是外形不同的一系列导管或用相同材料在相同的环境下生产的各种产品。当产品划分产品族时, 基于 E0 灭菌过程的适当性来划分产品族是重要的。

由于产品族中的所有产品可能被确定, 其挑战性与代表产品或内部 PCD 相比具有相同或更低, 产品族的应用使确认过程简单化。产品族可由最坏状态产品(通常被称为‘主产品’); 整个产品族认为灭菌过程有等同的挑战性, 或是代表产品 PCD (内部 PCD)。

除产品族外, 一旦 PQ 完成了 PQ, 加工组可用于日常的 E0 灭菌。加工组是一些 E0 产品族的集合, 这些产品族在用于建立产品族的详细信息方面有所不同, 结构或包装的材料、或生产厂家, 但是, 加工组内的每一个产品族在通常的灭菌过程中是合格的。例如, 一个产品集合(静脉套)可能组成一个产品族, 并且可能被放入包含另一个产品族(如, 注射器族)的加工组中。加工组内的共同点可能是能代表组内产品微生物挑战性的 PCD。当与最坏状态产品、代表产品, 或放在产品无菌屏障系统内的内部 PCD 比较, 同一个加工组内的所有产品应呈现一个相同的或更低的灭菌过程挑战性。

产品等效性的评审能在每个产品族或加工组内进行。此外, 可选择加工组中的最坏状态产品或代表成员用于验证研究。在下面段落, 讨论了产品评估的几个问题。

D. 12. 5. 11. 2 对产品不利影响的测定

在决定一个候选的产品或包装系统能否被接纳进产品族或加工组前, 首先应确定候选产品或包装系统将保留其功能和有效性。评价这些方面的系统应通过设计或变更控制过程来描述。通常需要考虑功能、完整性、稳定性、生物相容性, 以及残留物, 特别要考虑灭菌过程对包含在器械或组件中的药物的影响。对于含有某些组件(如, 含药的组合包)的产品来说, 制造商应考虑, 除了灭菌过程对涉及产品的失效期的影响外, 法规关于这些组件的安全性和有效性的要求。

E0 过程的试验产品及其包装系统挑战性应具有代表性。记录应描述挑战过程与标称过程的不同程度, 并且, 产品验证应证明这些参数对产品接受性来说是可接受的。

应评估候选产品及其包装, 以确定对产品 E0 残留水平的影响, 以及评估二者的任何变化对产品放行的影响。

评估时 ISO10993-7 应作为指南。

D. 12. 5. 11. 3 产品设计影响的测定

应对候选产品进行仔细评审, 与基准产品或 PCD 相比, 是否有更阻碍 E0、热或湿穿透的任何变化或区别。例如, 可能的变化包括更长的管腔, 闭口的增加, 或更大的配合面或产品密度。

针对产品功能性试验的产品设计评审, 以确保变化未影响产品的功能

注: 评估通常不包括产品密封的并且使用时不暴露的区域。比如, 内腔封闭的注塑件或封闭的管腔。

D. 12. 5. 11. 4 产品材料和特性影响的测定

应检查可能影响产品生物负载的候选产品的任何不同特性, 如, 生产工艺、生产工厂、生产区域, 以及原材料种类和来源。应评审构造材料, 以确保产品的 E0 残留不会很高或超过规定的限度。

D. 12. 5. 11. 5 无菌屏障系统影响的测定

应检查候选产品无菌屏障系统的阻碍 EO、热或湿穿透的因素。这些因素包括透析材料 透析孔的减少、小的透析面积、透析区域的封闭、或其他与基准产品或 PCD 相比具有更大灭菌挑战性的特点。此外，应评估无菌屏障系统对产品生物负载的影响，以及对 EO 残留水平的影响。

D. 12. 5. 11. 6 产品装载方式影响的测定

应检查候选产品影响灭菌过程热力学反应的装载方式的任何变化。这些变化包括缠绕 膜层数的增加、托盘的重置、或装载形式的变化、装载的总体密度的变化，或其他可能使候选产品产生更大灭菌挑战性的变化。

D. 12. 5. 11. 7 如果书面的技术评审结果显示，候选产品与基准产品或内部 PCD 是相似的以及二者之间的差异是可以忽略不计的或比目前已验证产品的挑战性更低，那么，候选产品可以 归入产品族或加工组中而不需进一步研究。如果 AAMI TIR28:2009[26], Annex A 用于评审，对问题的回答全部是 ‘No’，可以支持这个结论。这个结论的合理性应由灭菌 专家来说明，并应记录。如果技术评审显示，与目前已验证的产品或内部 PCD 相比， 候选产品可能具有更大的灭菌挑战性，那么，需要进行进一步的研究。如果确定候选 产品有更大的灭菌挑战性，就不能归入基准产品族或加工组，应进行全部的 PQ。这个 PQ 可以：

- a) 用候选产品作为代表产品，建立新的产品族或加工组；
- b) 给灭菌过程建立新的内部 PCD；
- c) 建立候选产品等同于目前已验证的主产品
- d) 给候选产品建立新的灭菌过程。

附录E (规范性附录) 单批放行

E.1 通则

本附录规定了产品量只够用于一次产品装载的灭菌过程的产品放行要求,例如,新产品的研究和开发阶段或临床试验产品。

注,需要注意的是,国家或地区的法规可能对临床产品另有规定。应执行有效的法规。

E.2 程序

E.2.1 评估已包装产品是否可以归入目前的灭菌产品族,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,应记录。

E.2.2 已包装产品能否归入目前的产品族,参考 12.5.2 和 D.12.5.2。

E.2.3 没有现有的产品族,或已包装产品不能归入现有的产品族:

a) 从这批次中随机抽取样品,按 ISO11737-1 的要求检测这批次的平均生物负载。

b) 出具产置在灭菌装载各处的包装产品内的样品产品和内部 PCD 的无菌试验,包括最难灭菌的点,将外部 PCD 放在规定点的装载上。PCD 包含的 BI 应符合 ISO11138-2:2006 中 5 和 9.5 条款的要求

c) 将灭菌产品暴露于估计可使产品 SAL 小于 10^{-1} 和 PCD 降低 7~8 对数的低限过程参数短周期中

d) 从装载中取出内部 PCD、外部 PCD 和试验产品样品,按 ISO11737-2 要求进行无菌试验。

注,如果事先通过用比 E.2.3c) 的短周期更短时间的短期周期,已评估产品生物负载与内部 PCD 的抗力比较,并且样品产品的无菌试验无阳性的,那么, E.2.3c) 中的短周期时不需要进行样品的产品无菌试验。

e) 将装载通风至与环境条件一致通风时间应足以使残留的 EO 不会在全灭菌周期中对新 PCD 造成不利的影响[见下面的 f) 和 g)]

f) 发布在灭菌装载各处的,包括灭菌条件最难到达的点,放于包装产品内的新的内部 PCD。将外部 PCD 放在规定点的装载上。

注,这些点应包括那些温度监视点。

g) 将同一装载用标称的过程参数进行第二次灭菌,其灭菌周期至少是 c) 中的短周期的 2 倍以上(这是整周期)。

h) 从重新灭菌装载中取出外部 PCD 和内部 PCD,并进行无菌试验。

E.2.4 如果能满足下列要求,灭菌产品可以放行:

a) 产品生物负载的对灭菌过程的挑战性低于外部 PCD(如使用)和内部 PCD 的 BI。

b) 短周期的过程参数符合过程规范。

c) 装载用标称的过程参数进行重新灭菌,其灭菌周期至少是 c) 中的短周期的 2 倍以上(这是整周期)。

d) 整周期的过程参数符合过程规范。

e) 短周期的内部 PCD 和外部 PCD 的微生物试验无菌生长。

f) 短周期的样品的产品无菌试验无阳性。

注,如果事先通过用比 E.2.3c) 的短周期更短时间的短期周期,已评估产品生物负载与内部 PCD 的抗力比较,并且

样品产品的无菌试验无阳性的，那么，E. 2. 3c) 中的短周期时不需要进行样品的产品无菌试验。

g) 整周期的 PCD 无微生物生长。

h) 产品的性能、稳定性和包装完整性符合整周期后要求。

i) 产品经短周期和整周期后，其 EO 残留符合 ISO10993-7 的要求。并满足全部的质量和法规要求。

注，从这一途径产生的信息和数据可用于支持将来灭菌过程的确认。
