



中华人民共和国国家标准

GB/T 18279.2—2015/ISO/TS 11135-2:2008
部分代替 GB 18279—2000

医疗保健产品灭菌 环氧乙烷 第2部分:GB 18279.1 应用指南

**Sterilization of health care products—
Part 2: Guidance on the application of GB 18279.1**

(ISO/TS 11135-2:2008, Sterilization of health care products—
Part 2: Guidance on the application of ISO 11135-1, IDT)

2015-12-10 发布

2017-07-01 实施

中华人民共和国国家质量监督检验检疫总局 发布
中国国家标准化管理委员会

目 次

前言	I
引言	II
1 范围	1
2 规范性引用文件	1
3 术语和定义	1
4 质量管理体系	2
5 灭菌因子特征	3
6 过程和设备特征	3
7 产品定义	4
8 过程定义	7
9 确认	9
10 常规监视和控制	15
11 产品灭菌放行	16
12 保持灭菌过程有效性	17
附录 A (资料性附录) GB 18279.1—2015 中附录 A 灭菌过程杀灭率的确定——生物指示 物/生物负载方法的指南	20
附录 B (资料性附录) GB 18279.1—2015 中附录 B 灭菌过程杀灭率保守性确定——过度 杀灭法的指南	27
参考文献	29

前 言

GB 18279《医疗保健产品灭菌 环氧乙烷》由以下部分组成：

——第 1 部分：医疗器械灭菌过程的开发、确认和常规控制的要求；

——第 2 部分：GB 18279.1 应用指南。

本部分为 GB 18279 的第 2 部分。

本部分按照 GB/T 1.1—2009 给出的规则起草。

本部分与 GB 18279.1 共同代替 GB 18279—2000《医疗器械 环氧乙烷灭菌确认和常规控制》。

本部分等同采用 ISO/TS 11135-2:2008《医疗保健产品灭菌 环氧乙烷 第 2 部分：ISO 11135-1 应用指南》。

与本部分中规范性引用的国际文件有一致性对应关系的我国文件如下：

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

——GB/T 19973.1—2015 医疗器械的灭菌 微生物学方法 第 1 部分：产品上微生物总数的测定(ISO 11737-1:2006, IDT)；

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

——YY/T 0802—2010 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(ISO 17664:2004, IDT)。

本部分做了下列编辑性修改：

——按照 GB/T 1.1 的要求进行了一些编辑上的修改；

——删除了国际标准的前言；

——引言及参考文献中出现的部分国际标准替换为对应的我国标准。

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

本部分由国家食品药品监督管理总局提出。

本部分由全国消毒技术与设备标准化技术委员会(SAC/TC 200)归口。

本部分起草单位：杭州优尼克消毒设备有限公司、国家食品药品监督管理局广州医疗器械质量监督检验中心、泰尔茂医疗产品(杭州)有限公司、广州阳普医疗科技股份有限公司、施洁医疗技术(上海)有限公司。

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

本部分所代替标准的历次版本发布情况为：

——GB 18279—2000。

引 言

本部分描述了为满足 GB 18279.1 要求而采用的一些方法。本部分并不预期作为评估 GB 18279.1 符合性的检查表,而是通过提供解释和符合规定的可能方法,从而加深对 GB 18279.1 的理解并能较好实施。本部分突出重要的方面并提供实例。

本部分关注于工业和医疗保健机构两方面的环氧乙烷灭菌,表明了两方面应用的相似性和差异性。相似性包括质量体系、人员培训和适当的安全测试等方面的共同需要。主要差异在于医疗保健机构特殊的物理和组织的条件,以及需灭菌的可重复使用医疗器械的初始条件。

医疗保健机构与医疗器械制造商在处理区域的物理设计、使用的设备、有足够培训和经验的人员使用上均有差别。医疗保健机构的主要功能是使病人康复,医疗器械的再处理不过是为实现这个功能而进行的各种活动中的一种。

就医疗器械的初始条件而言,医疗器械制造商通常是将原材料制造成医疗器械,再对大量类似产品进行灭菌;而另一方面,医疗保健机构必须处理不同类型和不同程度生物负载的新医疗器械和重复使用的医疗器械。所以他们在灭菌前,将面对清洗、评价、准备和包装一种医疗器械的额外挑战。在本部分中,医疗保健机构可选的方法和指南本身是等效的。

一般在医疗保健机构的医疗器械灭菌中,湿热灭菌(也称为蒸汽灭菌)是一种可选的方法。然而,环氧乙烷气体及其混合物是一种有效的灭菌剂,被主要用于不能进行湿热灭菌的医疗器械,即畏湿畏热的医疗器械。

为方便参照,本部分的编号与 GB 18279.1 保持一致。

医疗保健产品灭菌 环氧乙烷 第2部分:GB 18279.1应用指南

1 范围

GB 18279 的本部分为实施 GB 18279.1—2015 的要求提供指南。本部分不再重述这些要求,也不属于独立应用的准则。

GB 18279.1 中不适用的条款,本部分也同样不适用。

为方便参照,本部分的条款编号与 GB 18279.1—2015 的编号对应。GB 18279.1—2015 附录 C 已包含了 GB 18279.1 要求的详细指南,宜结合本部分一起应用。

本部分主要适用于已经掌握环氧乙烷灭菌的基本原理,但在更好满足 GB 18279.1—2015 的要求方面需要帮助的人员使用。本部分不适用于缺乏环氧乙烷灭菌基本知识的人员。

2 规范性引用文件

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

GB 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(ISO 11135-1:2007, 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)

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

ISO 11737-1 医疗器械的灭菌 微生物学方法 第1部分:产品上微生物总数的测定(Sterilization of medical devices—Microbiological methods—Part 1:Determination of a population of microorganisms on products)

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

ISO 17664 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(Sterilization of medical devices—Information to be provided by the manufacturer for the processing of resterilizable medical devices)

3 术语和定义

下列术语和定义适用于本文件。

3.1

填充物 dunnage

用来模拟所有或部分灭菌负载的材料。

3.2

医疗保健机构 health care facility

支持提供特定保健相关服务的基础设施的集合。

GB/T 18279.2—2015/ISO/TS 11135-2:2008

3.3

处理组 processing group

可在同一环氧乙烷灭菌过程中灭菌的产品或产品族的组合。

注：处理组内的所有产品已被确定，其对灭菌过程呈现的挑战性等于或小于处理组的挑战装置。

3.4

环氧乙烷产品族 EO product family

经确定具有相似或相同确认目的的产品组合。

3.5

可重复使用医疗器械 re-usable medical device

制造商设计或预期适合进行再处理和重复使用的医疗器械。

注：不是一次性医疗器械。

3.6

一次性医疗器械 single use medical device

制造商设计或预期只能使用一次的医疗器械。

3.7

灭菌专家 sterilization specialist

掌握灭菌技术及其对材料和微生物作用的知识的人员。

注：通过实践和理论两种方式获得该知识水平，上述人员不需要所涉及的相关技术基本原理的指导。

4 质量管理体系

4.1 文件

4.1.1 无指南提供(下同)。

4.1.2 无指南。

4.2 管理职责

4.2.1 各组织宜制定识别培训需求的程序，并确保所有人员经培训后能履行各自的职责。

4.2.2 无指南。

4.3 产品实现

4.3.1 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 ISO 17664 中规定的经确认的清洗、消毒、灭菌和解析的说明书。

4.3.2 对那些不完全符合 ISO 13485 的机构，如医疗保健机构，识别产品和维持可追溯性的程序宜包括使用批控制标签对在灭菌前的每一物品或包裹进行标识，该标签中包含以下信息：

- a) 灭菌器的产品编号或代码；
- b) 灭菌日期；
- c) 周期编号(如：当日或灭菌器的运行周期号)。

建议在标签中包含组装包裹人员的身份，以便在发生问题时做深入调查。

当发生召回事件，批标识信息可使工作人员重新找回产品，并追踪问题的根源。

4.3.3 无指南。

4.4 测量、分析和改进——不合格品控制

无指南。

5 灭菌因子特征

5.1 灭菌因子

环氧乙烷是高渗透性气体,可渗透大多数包装材料和高分子材料。普遍认可的成分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。环氧乙烷的储存条件宜按照环氧乙烷制造商的建议和所有适用的法规。

5.2 杀灭微生物的有效性

无指南。

5.3 材料影响

无指南。

5.4 环境因素

5.4.1 环氧乙烷有毒、易燃、易爆,所以在储存、处理和使用过程中宜特别注意。

5.4.2 废气宜通过环氧乙烷气体处理系统排放,如催化氧化剂、湿法酸洗器或热氧化剂。

当选择稀释剂时,宜考虑其臭氧损耗能力。

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,以确保设备采购符合国家法规并适用于待灭菌的产品。医疗保健机构的管理宜确保配备必要的运行灭菌设备和完成医疗器械灭菌的基础设施。

6.1 过程特征

无指南。

6.2 设备特征

6.2.1 在确定设备的特征时,宜考虑下列因素。

a) 预处理设备特征

预处理可在独立的预处理区(柜室、单元或房间)进行。预处理区(若采用)宜有下列性能和监视能力:

——空气循环系统:充分的空气循环以确保可用空间内温湿度的一致性,并保证在满载房间或柜室内保持温湿度的一致性;

——空气流量检测设备、报警系统或监视循环系统的指示器,以确保系统符合预定的公差;

——监视温度和湿度的方式;

——控制温度和湿度的方式;

注:温度和湿度传感器控制系统可利用冗余的传感器来确定室内的温度和湿度。

——若适用,采用计时器或其他方法记录负载进入和移出预处理区的时间。

b) 灭菌柜室设备特征

灭菌柜室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;

GB/T 18279.2—2015/ISO/TS 11135-2:2008

- 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(若传感器安装在设备上,宜确保在安装鉴定或运行鉴定时在最冷点建立相互间的关系);
- 若采用参数放行,直接测量在处理阶段的湿度和在灭菌暴露时间的环氧乙烷浓度的仪器;
- 控制气态环氧乙烷进入柜室的系统。这可通过测量从蒸发器流至灭菌柜室的环氧乙烷气体温度,或通过监视环氧乙烷注入阶段压力增加的方法来实现。这一系统可控制灭菌暴露时间的环氧乙烷浓度。

c) 解析设备特征

解析区(柜室、单元、房间)可用于降低产品/包装中环氧乙烷残留量。

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和可再现的结果是非常重要的。解析区宜具备:

- 空气流量检测设备、报警系统或监视空气处理系统的指示器,以确保解析区运行在规定的参数范围并维持满载的房间或柜室内具有充分的空气流动;
- 空气再循环设备;
- 监视房间温度的方式;
- 控制房间温度的方式。

将产品从灭菌器移出前,宜采取预防措施以确保操作人员不会暴露于负载释放的高浓度环氧乙烷下。

宜审核设备规范,以确保符合法规和安全的要求,技术规范是适当的,具有设备运行所必需的服务和设施。

6.2.2 GB 18279.1 要求用注入蒸汽的方法加湿,因为喷洒雾化未加热的水的加湿器(例如:转盘式加湿器或喷雾器)是很大的微生物污染源。

6.2.3 无指南。

6.2.4 若控制或监视功能存在未察觉的故障,灭菌负载可能在未满足所要求的处理参数时就被放行。为避免这种情况发生,通常做法是对各关键过程参数增加冗余的传感器。通常应用这些冗余的传感器的方式包括:

- a) 一个传感器用于控制,另一个传感器用于监视和报告;
- b) 监视和控制采用两个传感器,或两个传感器的平均值;若两个传感器之间的差值超过规定值,这一系统应自动生成一个故障状态;
- c) 监视和控制使用双支传感器;若两个传感器之间的差值超过规定值,这一系统应自动生成一个故障状态。

7 产品定义

7.1 通则

产品定义包括待灭菌医疗器械(即新的或改进的产品)的基本信息文件。

7.1.1 医疗器械的产品定义包括医疗器械本身、器械的初包装和其他任何附件、说明书及初包装内的其他物品。它还包括医疗器械预期功能说明以及现有制造和灭菌过程。产品定义过程还宜考虑该产品是新的设计,还是属于现有环氧乙烷产品族的一部分。

宜考虑下列内容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可多次使用;
- d) 可影响灭菌过程选择的设计特征(如:电池、光纤、计算机芯片);

- e) 可影响微生物质量的原材料(如天然材料)/生产条件;
- f) 要求的无菌保证水平(SAL);
- g) 包装;
- h) 负载方式;特定负载的要求或混合装载方式,或可接受的装载方式的范围;
- i) 与灭菌剂气体或混合气体及环氧乙烷处理条件(预处理、灭菌和解析过程)的相容性。

7.1.2 宜进行技术评审以对新产品或改进的产品及已确认的产品和/或用于确认现存的环氧乙烷过程的过程挑战装置(PCD)进行比较。宜仔细检查新产品或改进的产品在结构与配置方面可阻碍环氧乙烷、热量或湿气渗透的特征。对医疗器械的制造商,这一比较也宜涉及影响产品上初始生物负载的因素的检查,包括生产设施的地点、使用的原材料类型、这些材料的来源和生产方法。对新的可重复使用的产品,这一比较宜包括对该产品的清洗效果的评估。

若某个新产品或改进的产品经证实与现有的已知其灭菌特性的某个医疗器械或过程挑战装置(PCD)等效,可考虑将该新产品或改进的产品作为环氧乙烷产品族或处理组的一部分。

注: AAMI TIR28^[10]是一个很实用的指南,可减少引进的新产品或改进的产品比以前已确认的产品对灭菌周期有更大挑战性的风险。

作为技术审核的一部分,宜考虑下列问题。若下列问题中任一问题的答案为“是”,可能有必要对新产品或改进产品做进一步的评估,以确定它是否比以前已确认的产品更难灭菌:

- a) 对于原来已确认的产品,新产品或改进产品是否:
 - 1) 有更多受限制的通道或内室;
 - 2) 有较少的开口;
 - 3) 有更多的内表面;
 - 4) 有更多的配合面;
 - 5) 有更多的封闭处;
 - 6) 有更长或更窄的内腔;
 - 7) 有会降低热量、水分或灭菌气体传递的改动或不同;
 - 8) 存在明显高于参照产品的生物负载数量或抗力(由于生产条件、处理和清洗过程或使用的材料不同);
 - 9) 对于所采用的处理方式或灭菌方法有不良影响的材料和结构。
- b) 对于原来已确认的产品,新产品或改进产品的包装是否:
 - 1) 在包装要素上有任何变化,包括说明书或保护屏障;
 - 2) 有任何额外的非透气保护屏障,如容器、箱、基盘,这些会限制或干扰灭菌剂或湿气的渗入或去除;
 - 3) 包装材料的多孔性有改变(如基重、涂层、纸上的胶或涂层的处理);
 - 4) 通气材料或下层开口的表面积减少,如采用了胶带或二级标签,标签的尺寸变化;
 - 5) 产品的生物负载水平上升;
 - 6) 屏障的层数变化。
- c) 对于原来已确认的产品,新产品或改进产品的负载结构是否:
 - 1) 与经确认的参照负载的负载结构有明显不同;
 - 2) 吸收性材料的数量有明显不同;
 - 3) 与参照负载的密度有明显不同;
 - 4) 总的负载体积有明显不同。

7.1.3 无指南。

7.1.4 无指南。

7.1.5 证明等效性的一个方法是比较置于新产品或改进产品和以前已确认产品的最难灭菌位置的生

GB/T 18279.2—2015/ISO/TS 11135-2:2008

物指示物(BIs)暴露在一个部分周期后的相对灭活率。

过程挑战装置(PCD)是一个内置有微生物挑战物的装置或测试包。开发用于等效性证明的过程挑战装置(PCD)的方法包括但不限于以下几种:

- a) 将微生物挑战物置于环、纹面、垫圈或注射器盖帽的罗纹之间;
- b) 将微生物挑战物置于管子中间的内腔,然后把管子用溶剂粘合剂或连接器再连接起来,恢复产品的完整性;
- c) 将微生物挑战物置于分界处;
- d) 将微生物挑战物置于一系列信封或包装袋内。

已有几种建议用于医疗保健机构的过程挑战装置(PCD)设计。

注 1: 详细信息请参阅 EN 1422^[13]、ANSI/AAMI ST41^[11]和 AS/NZS 4187^[12]。

制备过程挑战装置(PCD),可将微生物挑战物直接或间接地接种到产品上。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置于包装袋内或产品内/产品上。

以下列出的是各种过程挑战装置(PCD)的制备方法。

——染菌产品:用待灭菌的产品制备过程挑战装置(PCD),直接或间接接种到产品上。

——染菌模拟产品:用模拟产品制备过程挑战装置(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,这些部件是已知对灭菌过程最具挑战性同时可充分代表环氧乙烷产品族中的所有产品。

——染菌载体:用诸如纸条、圆片或其他基质作载体制备过程挑战装置(PCD),直接接种到载体上。染菌载体的抗力宜与染菌产品、模拟产品或自然产品的抗力相关联,以采用染菌载体确定过程杀灭率。

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,以确保染菌模拟产品的抗力与自然产品合理相关。若采用平皿计数技术测定抗力,则应确认接种物回收率。详见 Gillis 和 Schmidt^[14]、West^[22]和 ISO 11737-1。

7.2 产品安全和性能

7.2.1 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当的测试,证明规定的灭菌过程不会影响产品的正常功能。这些试验可包括简单的外观检验和一系列特定测试。

影响产品安全、质量或性能的因素可包括:

- a) 可影响密封完整性的周期压力变化;
- 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量的新材料;
- d) 包装特征;
- e) 存在润滑剂,尤其是在配合表面的区域;
- 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。

7.2.2 当允许多次灭菌时,产品评估宜包括生物学安全。

对可重复使用的医疗器械,宜附有制造商的再处理说明书,并宜遵照执行。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：更多信息详见 ISO 17664。

7.2.3 无指南。

7.2.4 适当的解析对于控制灭菌后的医疗器械中的环氧乙烷残留量非常重要。若制造商未提供医疗器械所需的解析时间，医疗保健机构宜为该器械设定解析时间。利用产品数据或产品知识以及产品材料和设计，基于最难解析的产品或医疗器械来确定解析时间。对已灭菌的每一单件物品进行残留测试是不可实行的。

注：详见 GB/T 16886.7^[1]。

7.3 微生物特性

7.3.1 无指南。

7.3.2 在医疗保健机构中，对微生物特性的关注包括根据医疗器械制造商的说明书建立的严格程序，这些程序包括对已使用的、可重复使用的医疗器械的收集和处理程序和对可重复使用的医疗器械的清洗过程的确认和控制程序。

注：更多信息详见 ISO 17664 和 ISO 15883^[5-8]。

7.4 文件

完成产品定义后宜形成下列文件：

- 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(包装和负载结构)。规范还宜包括参考要求的无菌保证水平 SAL, 及产品与灭菌过程的相容性的证据或评估。
- b) 新产品或改进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、包装和负载结构进行了评估。
- c) 产品的生物负载和产品相对生物指示物(BI)抗力的证明和评估。
- d) 根据当前可达到规定的无菌保证水平(SAL)的确认研究, 得出的新产品或改进产品适合归入环氧乙烷产品族/处理组的结论性文件。该结论宜包括或参照为补充现有确认研究所进行的附加测试的结果, 和任何为证实/鉴定从现有已确认的周期中进行产品常规放行所执行的进一步的测试(即残留量测试、功能性测试)。

该文件宜：

- 1) 经灭菌专家和组织内常规变更控制措施要求的其他人员批准；
- 2) 至少保留至医疗器械使用期限, 或者按监管部门或企业要求的时间, 以较长的时间为准；
- 3) 可检索。

8 过程定义

8.1 在过程定义中，制造商可使用微生物测试和其他分析工具为医疗器械建立适当的灭菌过程。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再处理说明书，这些说明书宜以过程定义为依据。此后由医疗保健机构负责审核该文件，并证实采用自己的设备和灭菌周期能按医疗器械制造商的说明书实施。在购买可进行环氧乙烷灭菌的医疗器械前，医疗保健机构的采购程序宜要求对制造商的再处理说明书进行评估，以证实该器械与设备和机构内正使用的灭菌过程相兼容。另见 ISO 17664。

若医疗器械制造商或包装制造商提供的再处理说明书不够专业充分或不合适(如：环氧乙烷灭菌过程采用纯环氧乙烷，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的材料影响信

息和再处理说明对其自己的再处理方法的合适性进行确认或评价。若医疗保健机构无法对产品进行确认,或无法对自己的再处理方法进行评估,则不宜对此医疗器械进行再处理。

8.2 研究型灭菌器/开发型柜室通常比生产用的灭菌器小,是用来实施支持确认的研究工作。

只要研究型或开发型灭菌器通过了安装鉴定和运行鉴定,过程定义就可在其中进行。这不排除在生产型柜室内进行性能鉴定,以验证经该灭菌周期能获得在安全、质量和性能方面合格的产品。

8.3 需建立的灭菌过程参数可包括(也可见 GB 18279.1—2015 中 C.8):

- a) 预处理室内(若使用)的温度设定值和设定范围;
- b) 预处理室内(若使用)的相对湿度设定值和设定范围;
- c) 灭菌柜室内的温度设定值和设定范围;
- d) 灭菌柜室内的相对湿度设定值和设定范围;
- e) 负载内温度和相对湿度范围;
- f) 灭菌柜室内的气体浓度设定值和设定范围(若开发型柜室内有气体分析设备);
- g) 气体保持时间;
- h) 解析室(若使用)内的温度设定值和设定范围;
- i) 空气流量参数;
- j) 负载移出灭菌柜前柜室内空气清洗设定(若使用)。

注: GB 18279.1—2015 中附录 A 和附录 B 规定了周期杀灭率的要求,可作为灭菌过程开发的参考。

8.4 无指南。

8.5 无指南。

8.6 可采用下列方法确定生物指示物的适宜性。

- a) 方法之一是利用产品上发现的绝大多数微生物的抗力比萎缩芽孢杆菌弱的原理。该方法可用在下列场合:

- 1) 使用符合 GB 18281.2—2015 中第 5 章和 9.5 规定的生物指示物;
- 2) 产品的生物负载一致,不太可能含有高抗力的微生物。

在这一方法中,宜按 ISO 11737-1 进行生物负载估计和评价。宜对(生物负载)数据进行趋势分析并证明生物负载的微生物数量和种类的一致性。

- b) 另一个证明生物指示物适宜性的方法是确保生物指示物对灭菌过程的挑战性不小于生物负载的挑战性。这可采用一个部分周期,通过产品和生物指示物的无菌试验来证明。此研究结果宜通过使用从无菌试验获得的存活数据来提供杀灭率比较的方法。

- c) 第三种方法可用于生物负载的挑战性不小于使用的生物指示物的情况,该方法是基于微生物的数量和种类,或生物指示物的菌量低于 GB 18281.2—2015 中 9.3 的要求。

在这种情况下,宜按 ISO 11737-1 估计和评价生物负载。

宜通过运行递增的作用时间的周期来比较生物负载和生物指示物的抗力。抗力比较可依据直接计数法和/或部分阴性法。

若有迹象表明产品生物负载的挑战性超过生物指示物(即:若生物指示物不合适),可采用下列方法之一:

- 1) 选择菌量更多的生物指示物;
- 2) 在灭菌前对产品进行预先的处理以降低生物负载量;
- 3) 可评价产品、过程或两者来确定如何减少生物负载数量或抗力(如:改变原料或采用的制造过程,改善生产环境,或修改产品设计)。

若采用 1)、2)或 3),宜验证这种变更的有效性。

由于产品设计的原因,无法将生物指示物放在产品内最难灭菌的部位。在这种情况下,适当的方法是把生物指示物放在可与最难灭菌的部位建立一定关系的位置。此外,在许多医疗器械中,最难灭菌的

部位往往含有较少的微生物,所以挑战性菌量和产品的生物负载联系可能更密切。

各种不同类型的过程挑战装置在 7.1.5 中有描述。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。位于产品内或待灭菌负载内的过程挑战装置常被称为内部过程挑战装置(IPCD);而位于纸箱或容器内的、在负载外表面上的纸箱或容器之间的,或外部容器表面或在支撑负载的框架上的过程挑战装置通常称为外部过程挑战装置(EPCD)。在常规生产灭菌中通常使用外部过程挑战装置以便易于放置和取回。

在开发型柜室内实施的研究可用来证明所考虑的过程挑战装置的相对抗力;然而,宜评估对特定的生产用灭菌器和待确认的负载的影响。在开发型柜室内往往不能准确复制负载体积、密度、热传递和气体再循环造成的影响。所以,可能有必要在生产用灭菌器内证明用于确认和/或监视常规生产灭菌过程的过程挑战装置的适宜性。

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部分周期内,可评估两者的相对抗力。获得的数据可用于:

- 决定哪种过程挑战装置适宜用来确认灭菌过程;
- 评估外部过程挑战装置的候选设计(即:过程的常规监控);
- 评估新产品或改进产品对已确认的灭菌过程的等同性;
- 决定新产品、改进产品或过程挑战装置是否可成为环氧乙烷产品族的主产品。

可能会有这种情况:通过比较两个过程挑战装置的抗力而没有将过程挑战装置与产品的抗力进行比较。这通常是当一内部过程挑战装置已被证明是适当的,而又要引入一个新的外部过程挑战装置时。在这种情况下,证明外部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抗力大于或等于内部过程挑战装置。若外部过程挑战装置的相对抗力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视为等同的。

注:不难发现,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具有更大的抗力。从理论上讲,这是因为环氧乙烷从外部过程挑战装置中排出要比从内部过程挑战装置中排出快得多,导致微生物挑战在气体中暴露的时间较少。

8.7 无指南。

8.8 无指南。

8.9 无指南。

9 确认

确认的目的是形成文件化的证据表明某一特定过程能够持续地生产出符合无菌保证水平要求的产品。用已确认的灭菌过程灭菌后的产品宜能满足与产品功能和安全相关的预定的规格和质量特征(即通过产品相容性研究)。

宜按照批准的书面文件(方案)进行过程确认,该书面文件包括在测试开始前规定的接收准则。该文件宜由灭菌专家评审。本条款中规定的确认要素有:

- 安装鉴定(IQ);
- 运行鉴定(OQ);
- 性能鉴定(PQ)。

在医疗保健机构中,安装鉴定和运行鉴定虽然可由任何合格人员实施,但通常由灭菌器制造商实施。可从灭菌器制造商处获得常规负载的微生物性能鉴定数据。

对于医疗保健机构,该书面文件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负责人、责任部门和/或外部承包商的清单;

c) 成功确认的准则。

对于医疗保健机构,可选择与外部服务机构签订合同来实施该确认;但医疗保健机构仍负责确保该确认符合 GB 18279.1 的要求。

9.1 安装鉴定

9.1.1 为确保设备的安装符合适用的规范和要求,宜鉴定设备部件,例如:

- a) 灭菌柜室和门的结构(即:气密性和保持温度均匀性);
- 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限的能力);
- c) 监视、控制、指示或记录如温度、湿度、压力、环氧乙烷浓度等参数的仪器(如:传感器、记录仪、压力表、测试仪器)的校准;
- d) 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(若使用);
- e) 为相应设备和仪器正常运行提供适当和持续电力的供电系统;
- f) 使用的气体循环系统;
- g) 气体注入系统;
- h) 真空系统,包括泵、泵冷却系统和管道;
- i) 排气、排放控制和减排系统;
- j) 可能影响过程条件的其他关键系统,如过程自动化系统、安全系统等。

安装鉴定程序文件宜规定如何计划、实施和评审此鉴定的每一要素。

9.1.2 安装鉴定的支撑文件宜包括设备物理和操作特征的描述(包括辅助设备)。相关文件包括设计规范、原始采购定单、用户要求规范和功能设计规范。

9.1.3 无指南。

9.1.4 无指南。

9.1.5 宜参考国家和地方有关潜在的环氧乙烷暴露环境下的职业健康和安全要求。

为保护人员健康和安全,宜配备检测灭菌器附近和可发生环氧乙烷潜在暴露的任何其他地方空气中的环氧乙烷或混合气体的浓度的设备。

实现和维持环氧乙烷安全的多重因素包括:

- 系统和设备的适当设计、安装和维护;
- 符合适用的职业健康和安全规范以及环保规范;
- 支持安全生产运行的政策和程序的建立和实施;
- 在可能发生环氧乙烷暴露区域的大气监测;
- 适用时,使用个人监测装置;
- 人员培训;
- 对设备、人员和过程定期审核以确保持续符合设计规范和机构的政策和程序。

为尽量减少爆炸的风险,整个的环氧乙烷灭菌周期宜在非易燃状态下进行。使用非易燃灭菌剂能通过降低火灾和爆炸风险来提高安全,还有助于符合国家特定设备安全要求。把高易燃环氧乙烷气体与一种或多种惰性气体混合可制成非易燃灭菌剂。通过测量灭菌器内环氧乙烷、空气、惰性气体(如氮气)和水蒸气的相对比例可计算出该混合气体的易燃性。

9.1.6 宜对照安装结构检查图纸、工艺和仪表流程图(P&ID),必要时进行更新。

设备的图纸和备件清单宜包括:

- a) 管道工程和仪表系统图(即工艺和仪表流程图);
- 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和制造商性能声明(如精确度、可重复性、尺寸、型号等)宜进行归档;

- d) 支持确认所需的过程控制的可编程逻辑控制器或软件文件,包括控制系统布局、控制逻辑图和应用软件(计算机控制的测量和控制系统),如程序列表、流程图、梯形逻辑图(如适用)和策略图。

9.2 运行鉴定

9.2.1 宜将用于监视、控制、指示或记录的所有仪表的下列信息形成文件:

- a) 设备标识;
- b) 校准计划;
- c) 每次校准实际的完成日期及校准执行人;
- d) 下次计划校准日期。

9.2.2 环氧乙烷设备的运行鉴定既可在空的灭菌柜室内又可使用适当的测试材料来实施,以证明该设备能够达到设备规范中规定的操作参数和运行极限的范围的能力。操作参数和运行极限的范围宜包括已规定的初始灭菌过程(见第 8 章)。

运行鉴定可包括:

- a) 温度分布测试;
- b) 湿度分布测试;
- c) 空气循环测试(若使用);
- d) 柜室泄漏测试;
- e) 抽真空速率;
- f) 过程气体,如环氧乙烷、氮气、蒸汽和空气的加入速率。

宜进行柜室壁温研究。该研究宜使用按规定的方式置于灭菌柜室内靠近柜壁和门的规定位置的温度传感器,以验证夹套加热系统是否能提供柜室内温度均匀性。该研究宜描述温度分布用于定期比较,以确保系统的持续有效运行;除了传感器也可以使用高温计在柜室表面读数来反映表面温度。

若运行鉴定采用空柜,空柜的温度与湿度分布测试宜使用温湿度传感器置于规定部位以与柜内控制温度比较。传感器宜均匀分布且置于柜室的中部、顶部、底部、前部和后部(见 GB 18279.1—2015 中表 C.1 和表 C.2 传感器数量指南)。空柜研究有助于保证安装的设备能在规定的公差内执行规定的过程(见第 8 章)。该研究也可利用产品来完成,但材料或产品宜保持一致性,这样装载模式和密度的变化不会影响研究结果。

建议进行压力和/或真空测试以检测柜室的泄漏情况。宜按照灭菌器制造商的说明书和在典型的常规灭菌周期的条件下进行这些测试。

运行鉴定过程中,宜在所有的故障条件下测试系统软件(如:计算机化的测量和控制系统)。由用户负责保证软件本身是经确认的。若软件为嵌入式,则由制造商负责软件确认。

9.3 性能鉴定

9.3.1 通则

性能鉴定包括进行超出常规监视范围外的严格的微生物和物理测试,以证明灭菌过程的有效性和再现性。性能鉴定通常是在安装鉴定和运行鉴定完成和批准后开始的。接受准则宜包括灭菌过程参数和微生物挑战符合规范。

9.3.1.1 无指南。

9.3.1.2 无指南。

9.3.1.3 确认过程使用的产品和负载的灭菌难度宜至少不低于常规生产时的最具挑战性的负载。负载结构/模式的变化会削弱灭菌过程的杀灭率。宜规定可接受的负载结构,若允许多种负载结构,则确认

研究中使用的负载结构宜代表最难灭菌的结构,或与最难灭菌的负载结构有已知的关系。

当负载由多种产品组成时,如手术包包含许多不同的材料(如塑料、金属、棉花等),宜验证负载结构,因为这些材料在预处理和处理过程中受热表现不一样。某些产品部件需要更多的时间来满足规定的周期规范。

性能鉴定过程中,可选择如下两种负载:

- a) 填充料;
- b) 可销售产品。

若在性能鉴定过程中重复使用确认用负载,则在下一次灭菌周期开始前,宜对负载进行解析并重新平衡到环境条件。若平衡时间不充分,负载温度将高于正常的环境条件,或负载的湿度可能远远低于正常环境负载条件。以上任何一种情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,过低的湿度可产生不真实的低杀灭率。

若可销售产品用于确认研究,则宜建立确保产品投放市场前经过一次完整灭菌过程并经过正式可接受评审的程序。

9.3.1.4 在规定产品呈现方式时,宜考虑装载模式(负载组成)和物品在负载内的位置。

需规定的典型负载参数包括堆放结构、总密度、尺寸、材料组成和托盘包装的使用和类型。每个灭菌器装载模式宜形成文件。可规定用于确认的参考负载。

宜规定产品的放置位置。对于大型工业灭菌器,是指托盘或塑胶筐上货箱的位置。对于医疗保健机构中使用的小型灭菌器而言,是指在灭菌推车或灭菌架上篮筐、包裹和硬质容器的位置。

9.3.1.5 无指南。

9.3.2 性能鉴定——微生物

9.3.2.1 微生物性能鉴定(MPQ)通过采用至少有一个参数设置低于正常生产参数值的灭菌过程来实施。最经常调整的参数是气体作用时间、气体浓度和过程温度。选择用于微生物性能鉴定的过程参数宜比建立的常规过程参数更具挑战性(就达到无菌可能性方面)。如:过程时间、温度、相对湿度和/或环氧乙烷浓度可在正常过程范围内的设置下限运行。这可保证在规定范围内任何观察到的值都可产生可接受的杀灭率。

必要时可调整其他参数以保证确认传递的致死性小于正常生产过程。此外,通常的做法是缩短灭菌周期阶段,或在解析阶段前或较短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负载内存在的环氧乙烷对生物指示物的“残余杀灭力”。当缩短灭菌周期中作用时间之后的阶段时,宜考虑操作人员的安全等因素。若在确认研究中减少了解析时间,宜注意确保操作人员不会暴露于超过规定极限的环氧乙烷水平。除作用时间外,微生物性能鉴定所选的参数在整个微生物性能鉴定过程中宜保持不变。

9.3.2.2 在微生物性能鉴定中规定的微生物挑战的设计宜能确保所有的产品负载组合均能达到要求的无菌保证水平。为达到这一目的,通常是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。

9.3.2.3 无指南。

9.3.2.4 建立开发型柜室与生产用柜室之间的关系:

若过程定义采用研究型/开发型柜室,宜考虑建立从开发型柜室研究中得出的数据和从生产用柜室中得出的数据两者之间的关系。由于柜室的尺寸和柜室内注入及排除环氧乙烷所需的时间,可能在生产用柜室中无法建立微生物灭活曲线。较长的注入时间和抽真空时间限制了获得所需的部分指示菌复苏的能力。这些灭活曲线可在开发型柜室内建立,该柜室具有生产用柜室使用的等同参数。证明从试验性柜室研究中得出的数据和从生产用柜室中得出的数据两者之间的关系的方法涉及物理分布比较和负载密度比较。开发型柜室产生的灭菌条件宜和在生产用柜室中获得的物理分布进行比较。

参数比较:

通过下列比较,有可能建立开发型柜室和生产用柜室内运行情况之间的关系:

- a) 预处理室(若采用)内的温度设置点和设置范围;
- b) 预处理室(若采若使用)内的相对湿度设置点和设置范围;
- c) 预处理时间;
- d) 灭菌柜内的温度设置点和设置范围;
- e) 灭菌柜内的相对湿度设置点和设置范围;
- f) 灭菌柜内的气体浓度设置点和设置范围(若开发型柜室上装有气体分析设备);
- g) 气体保持时间(作用时间);
- h) 压力真空/传递真空度和速率;
- i) 微生物杀灭率;
- j) 解析室(若采用)内的温度设置点和设置范围;
- k) 负载内的温度和相对湿度范围。

最低温度点或最难加热点认为是最差情况或最难灭菌的位置。若已知生产用柜室中有这些条件和位置,宜在开发型柜室中模拟这些条件和位置。

由于使用的特定灭菌周期和设备不同,比较的要求存在差异。灭菌专家需要按不同的情况逐一确定在开发型柜室中开发的数据的适用性。

产品/负载对比:

若使用试验柜,测试样本可以有外观缺陷,但它们宜反映常规产品/包装配置中的制造和包装情况。宜考虑在研究中使用新的装运容器,因为若箱子在先前的研究中已暴露于环氧乙烷中,则箱子的动力学特性会有所不同。

开发性负载和生产负载的比较宜基于负载的等效性,不仅体现在重量对体积方面,还体现在产品和产品最终的运输结构以及在灭菌过程中呈现的负载结构的挑战性。

在开发型柜室中进行密度和灭菌器容积的复制并不一定能再现由生产负载产生的对灭菌过程的所有影响。常规生产中采用托盘负载时的多层渗透可能会影响杀灭率。所以,要达到在开发型柜室中观察到同样的杀灭率,可能需要更长的时间。

9.3.2.5 若评估柜室的等效性,宜在正式的方案或程序中规定评估方法,且仅在最初柜室的完整确认研究完成后才可能记录其等效性。通常在获得和分析确认数据和常规生产的运行数据后,利用等效性来减少再确认的范围。确定柜室的等效性需要有正式的书面评审,利用专业判断来确定额外的确认要求。见 GB 18279.1—2015 中 12.4。

9.3.3 性能鉴定——物理

宜利用运行鉴定的结果识别在物理性能鉴定中需评估的特性。

9.3.3.1 若微生物性能鉴定包括三次一致的半周期试验,可用它们来证明整个负载满足 GB 18279.1—2015 中 9.3.3.1 a) 的要求。但至少需运行一次采用常规过程规范的额外鉴定试验,以证明整个负载的接收准则满足 GB 18279.1—2015 中 9.3.3.1 b) 的要求。

若微生物性能鉴定不包括三次一致的半周期试验或使用其他的确认方法,则宜采用常规过程规范进行三次试验,以满足 GB 18279.1—2015 中 9.3.3.1a) 和 b) 的要求。

若这些试验中的任何一次未满足无菌或产品功能要求,或过程参数不能维持在规定范围内,应在适当的修正后进行额外的鉴定试验。实施鉴定试验时宜采用最大预期的柜室负载,或采用确定为最难灭菌的产品组合和负载。

9.3.3.2 指南如下:

- a) 性能鉴定宜在预处理区(若使用)按规定的最大装载及典型的部分装载状态下进行。性能鉴定宜采用文件化的程序中规定的装载模式和托盘分隔方式进行。对于大的预处理区域,少量负

载不会对区域的动力学特征产生重大影响,不必进行(也确实不可行)在各种负载状态下的预处理区研究。

预处理区(若使用)性能鉴定宜使用温度不大于规定的进入预处理区最低温度的产品。若预计产品的初始温度发生变化,例如由于在较远工厂灭菌而进行的运输,鉴定试验的设计宜体现初始温度变化的可能性。

预处理物理性能鉴定指南也适用于处理(即灭菌期间)的性能鉴定。传感器最少数量宜符合 GB 18279.1—2015 中附录 C 的规定。

- b) 无指南。
- c) 无指南。
- d) 若采用产品参数放行,宜评价整个气体作用时间内的环氧乙烷浓度曲线,以确定这一阶段气体浓度变化。
- e) 无指南。
- f) 温度和湿度传感器宜置于堆放在灭菌器内的包装内(即运输箱内或产品包装内)。若采用预处理,宜在规定的时间内对产品进行预处理。若不采用预处理,在灭菌周期处理阶段结束前,负载内部的温度和相对湿度宜在规定的范围内。

在灭菌负载达到最低预定温度和湿度所需的时间内,宜评估灭菌负载内的温度和湿度分布。还宜建立在允许的最大预处理时间后灭菌负载内所达到的温度和湿度水平,以确认负载内的条件不会超过工艺规范。

灭菌负载内的温度传感器宜置于温度变化可能最大的位置。这些位置宜考虑运行鉴定时的热点和冷点的位置。负载内热点和冷点的位置可能与空柜室的这些位置有明显不同。

在确认过程中,宜考虑负载温度与柜室温度之间的关系,以确保常规过程中有足够的负载温度。若灭菌柜室内使用传感器和纯环氧乙烷或潜在易燃混合灭菌剂,温度和湿度传感器宜为本质安全型或宜为防爆型设计。这些传感器在功能上还宜与环氧乙烷和其他任何稀释气体兼容。

- g) 无指南。

9.4 不同的负载配置

在常规灭菌中存在各种负载配置是很正常的,而测试每种单独配置可能是不切实际的。所以,可能需要建立一种以上的最差情况或参考负载配置,和/或开发适当的过程挑战装置来反映这种多样化。宜确定参考负载内的温度和湿度分布。在实践中发现,若采用的传感器数量与运行鉴定时空柜室内测定温度分布时采用的数量相同,可获得适当的温度分布图。

9.5 确认的审核与批准

9.5.1 无指南。

9.5.2 宜记录确认过程中发现的任何差异及它们对确认结果的影响,并形成文件。

9.5.3 无指南。

9.5.4 无指南。

9.5.5 参数放行是无菌产品放行的一种方法。若基本的物理处理参数符合对特定产品在规定的负载进行确认时所建立的规范,则认为产品是无菌的。参数放行是基于处理记录的书面审核,而非生物指示物或过程挑战装置的无菌检验(详见 GB 18279.1—2015 中 10.2)。

注:医疗保健机构使用的环氧乙烷灭菌器的配置可能不足以采取参数放行的方式。

9.5.6 无指南。

10 常规监视和控制

10.1 通则

- a) 进入预处理区时产品的环境温度宜不小于确认时规定的最低温度(见 GB 18279.1—2015 中 9.5)。在已知储存温度的情况下,不必确定进入预处理区前的产品温度。若产品曾处在极端温度下,如运输过程,在预处理前可能需要先将产品存放一段时间,使其内部温度和湿度稳定在可接受的范围内。
- b) 用于常规监视预处理时温度和相对湿度的参考位置宜关联最难达到预期条件的位置。在产品进入灭菌阶段前,宜审核这些常规监视数据的可接受性。
- c) 无指南。
- d) 为保证灭菌器柜室内状态的均匀性,推荐采用强制循环系统。气体循环系统宜配备能指示循环无效的监视装置。仅有监视风扇或泵电源是否启动的装置是不够的。
- e) 无指南。
- f) 无指南。
- g) 计算湿度的典型方法是测量压力变化(又见 AAMI TIR15^[9])。柜室内湿度计算的典型方法是测量注入柜室的水蒸气的分压。然后利用蒸汽表,按实际周期过程温度的分压对饱和蒸汽压力的比例来确定相对湿度值。该值表明的是柜室顶部空间的相对湿度值,在负载或其他反应影响顶部空间的实际水蒸气含量前,此值是精确的。关于直接监视,见 10.2.b)。
- h) 无指南。
- i) 更多信息详见 AAMI TIR15^[9]。
- j) 无指南。
- k) 无指南。
- l) 无指南。

下列指南适用于医疗保健机构。

1) 医疗保健机构的外部化学指示物。

医疗保健机构宜在每一个待灭菌的组包装上粘贴或印刷灭菌器指示带、指示标签或指示印刷图例。粘贴外部化学指示物的目的是为了区分已处理物品和未处理物品。指示物并不表明是否达到了灭菌参数。化学指示物宜符合 ISO 11140-1:2005 规定的一类规格。

2) 医疗保健机构的内部化学指示物。

可在每一个待灭菌的包装内使用内部化学指示物。若使用内部化学指示物,宜把它们放在包装内环氧乙烷最少渗透的部位,这一部位不一定就是包装的中心部位。然而内部化学指示物不能验证无菌,但可检测程序错误和设备故障。使用对环氧乙烷过程的全部参数均有响应的化学指示物很有益。

内部化学指示物由用户在使用点取出并解读。宜对用户进行适当的培训,使其了解有关指示物性能特征方面的知识,以便能根据指示物的最终状态作出正确判断。

若对指示物的解读表明环氧乙烷处理不充分,不宜使用包装内的物品。宜将完整未使用的包装,包括物品标识和化学指示物一起返回处理部门,以便进行适当的后续处理。宜审核物理监视、负载中的化学指示物及生物检测结果,以便作出是否召回全部物品的结论。宜保存该审核的记录。单一的无响应或不确定的指示物不能认为是整个负载非无菌的证据。化学指示物能指示出与包装、灭菌器不合适负载,柜室过载,灭菌器故障,不达标的灭菌参数或不充分的预处理的相关问题。“通过”的结论并不表明放有指示物的物品一定是无菌的。

指示物宜符合 ISO 11140-1:2005 规定的三、四、五或六类。

10.2 参数放行

参数放行是一种不使用生物指示物来放行经灭菌的无菌产品的方法,而是依靠证明物理处理参数均符合所有的规范来放行。所以,宜收集额外的处理参数,如直接分析柜室相对湿度、环氧乙烷浓度以确保灭菌过程已符合规范。

- a) 为确保温度传感器未发现的故障不会导致处理不当的被灭菌负载被疏忽放行,应至少从两点测量灭菌器温度。通过独立的记录和监视传感器可满足此要求(见 6.2)。
- b) 可采用现有的电子传感器、气相色谱法(GC)、红外(IR)或其他光谱方法对顶部空间进行直接分析,显示水蒸气浓度和计算相对湿度值。这些方法的优点在于能对作用阶段进行全程实时指示和测量,而不受到负载和反应的影响。电子传感器需定期校准,以消除暴露于环氧乙烷而造成的影响;在反复暴露于环氧乙烷后,感应元件材料可能会有不可逆的损坏,所以可能需要更换。
- c) 在确认研究中,宜建立证明在整个环氧乙烷暴露阶段中均能维持最低气体浓度时需进行分析的频度。对气体暴露保持阶段进行监视宜作为确认的一部分,以确定气体浓度在这一阶段是如何变化的。这一分析结果对正被分析的产品和负载结构都是特定的。在确认研究中进行分析应形成文件化的规范,该规范规定了在周期内直接分析的频度。建议至少宜在气体暴露的开始和最后阶段对气体浓度进行直接分析。

宜特别注意测量和记录处理阶段的湿度和暴露阶段的气体浓度。使用气相色谱法(GC)、红外(IR)、微波和其他类似技术直接测量气体浓度比使用气体重量和压力来计算气体浓度要精确得多。所以在参数放行时,这一测量可提供在暴露阶段全程的测量位点的气体浓度,不受反应影响或负载影响。在确认研究中宜确定直接分析结果的再现性和精确度。常规周期分析宜在可接受周期的确定范围内进行。

因为气体分布在整個柜室,并渗入负载的空隙空间,所以在灭菌周期的气体保持初始阶段,可能需要一段平衡时间,使室内浓度趋于稳定。

注 1: 由于多种因素,比如负载对环氧乙烷的选择性吸收和负载所占体积,计算出的浓度值会和直接测量值有很大的不同。

注 2: 医疗保健机构通常不采用参数放行。

11 产品灭菌放行

11.1 灭菌负载的放行准则如下:

- a) 由一指定人员(或经确认的自动化过程)对过程记录文件进行正式审核,验证并记录物理周期变量在灭菌过程规范规定的公差内;在进入销售环节前,灭菌负载的正式放行可能还需要其他的测试结果(如环氧乙烷残留、内毒素、物理试验等);
- b) 任何经灭菌处理的生物指示物在培养后无测试微生物生长。然而,若已批准和采用了参数放行,产品可在符合规定的过程变量和参数的基础上放行。

产品灭菌后的常规放行可基于对电子记录文件的审核,而非纸质记录文件。同样,签名也可以是电子签名。电子签名和电子记录的用户宜注意,宜满足国内相关法规对这类文件的要求。处理记录的审核和放行的决定宜由有资质的人员执行。

若某一过程不能满足上述所有要求,宜调查原因。若需修理或改动设备,再次使用该过程前宜进行必要的鉴定。

11.2 若灭菌工艺存在不符合情况,根据 GB 18279.1—2015 中 11.2 的要求,按 ISO 13485:2003 中 4.2.3 和 8.3 的文件程序表述不符合的情况。

未满足物理规范或生物指示物(若使用)上指示微生物生长,宜隔离灭菌负载,调查失效原因,并形成文件,然后按文件化的程序对产品进行后续处理。

若决定重新处理负载,宜建立产品和包装对再灭菌的适合性。宜考虑重复灭菌对产品功能和残留环氧乙烷水平和/或反应产物的影响。宜能从再灭菌记录追溯到原始灭菌记录。

若不能确定再灭菌对产品包装的影响,宜在再灭菌前重新包装产品。

11.3 若确认研究中采用的是可销售的产品,而非填充料,宜考虑评估经历重复确认/灭菌过程对产品功能和残余环氧乙烷和/或反应产物的影响。

12 保持灭菌过程有效性

12.1 通则

为保证灭菌过程能持续地达到要所需的无菌保证水平,应评估产品和包装、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。

12.1.1 通常用于确保持续灭菌能力的一个监控参数是产品生物负载。宜定期监测产品的生物负载。若发现微生物种类和数量有明显改变,宜评估这些变化对充分灭菌能力的可能影响。

在医疗保健机构,推荐定期审核清洗/去污过程的有效性数据,以证实该过程仍然有效,并充分减少生物负载量,为后续灭菌过程做准备。在最终灭菌前,宜对去污的医疗器械的清洁度做外观检查。不宜对未清洗的医疗器械灭菌。宜依据制造商的建议、器械的预期用途、机构本身去污染源的能力,保持每一医疗器械的去污和维护程序(见 ISO 17664 和 ISO 15883 系列)。

对医疗保健机构来说,宜从制造商处获得相应医疗器械详细的再处理说明(如拆装)。宜建立相应的政策和程序以保证医疗器械的去污。

12.1.2 宜建立灭菌和监视设备校准的文件化程序,以确保灭菌过程能持续生产达到无菌保证水平和性能特征的产品。

12.2 设备维护

12.2.1 为保证灭菌有效性,预防性维护活动宜遵守按制造商的建议和设备的性能规定的维护计划。这些程序宜形成文件,并对维护人员进行培训。

需日常维护和/或校准的设备可包括但不限于下列预处理、柜室和解析设备:

- a) 垫圈和密封件;
- b) 监视仪表;
- c) 环氧乙烷监视设备(如环境和/或柜室内);
- d) 门安全连锁装置;
- e) 安全泄压阀或爆破片;
- f) 过滤器(定期置换);
- g) 蒸发器/汽化器;
- h) 柜室夹套再循环系统;
- i) 柜室夹套系统(防腐蚀和绝热);
- j) 声光报警;
- k) 温度和湿度传感器设备;
- l) 蒸汽和供热锅炉系统(即蒸汽质量和数量);
- m) 排气设备(真空泵);
- n) 称量设备;
- o) 阀门;

- p) 压力变送器;
- q) 计时器;
- r) 记录仪;
- s) 循环系统。

12.2.2 未校准或未适当维护的灭菌设备会造成灭菌周期中过程参数记录不正确。若根据这些数据放行产品,会导致放行并未充分灭菌的产品。

12.2.3 无指南。

12.2.4 宜定期审核维护记录,并根据记录信息的指示进行调整。

12.3 再鉴定

12.3.1 为确保未发生因疏忽造成的过程改变,并证实初始的确认依然有效,宜在规定的时间内进行正式的评估,决定是否需对灭菌过程进行再鉴定。通常的做法是执行一次全过程(预处理、灭菌、解析)性能及一年中工程变更的年度确认评审,以确保过程确认状态得到保持。

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。

12.3.2 再鉴定宜包括在一年中柜室性能和工程变更的评审,以确保初始的安装鉴定和运行鉴定仍然有效。该评审宜包括下列内容:

- a) 预处理区(若使用)的温度和湿度分布;
- b) 每年空柜室温度分布;
- c) 解析区(若使用)的温度。

此外,宜检查设备性能的不利趋势,或尽管满足了过程规范,但仍发生无菌失效的情况,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。该审核以及所做的决定宜形成文件。对于审核结果,有三种再鉴定的可选方案:

- 1) 完整鉴定——由物理和微生物性能鉴定组成。在某些特定的情况下需要进行完整鉴定,如产品/包装设计或结构(产生了新的最差条件)、过程设计或设备/服务产生重大改变。
- 2) 无需物理或微生物再鉴定——产品、包装、设备/服务和过程无变化,常规灭菌过程在可接受的柜室性能和工程技术评审期间运行可靠的情况下,可用专业的判断方法来证实在下一次审核前无需进行物理或微生物再鉴定。
- 3) 简化的微生物性能鉴定——在某些特定的情况下可能需进行简化的微生物性能鉴定,如验证与产品生物负载相关的生物指示物的持续适宜性,或在规定的间隔后,需提供自上次(再)鉴定研究以来没有不利变化的证据。通常,简化的微生物性能鉴定至少包括一个含有温湿度测量的部分或半周期暴露。在开发型柜室内的部分周期也可用于支持再确认程序。建议至少每两年进行一次简化的微生物性能鉴定研究,以验证文件化的书面评审已收集了产品或灭菌过程的任何变化。

对上述所有情况,宜对所做的决定及其基本原理形成文件,并制定再鉴定的评审计划。

12.3.3 若材料、制造地点或过程方法变更将影响产品生物负载抗力,可能需进行再鉴定研究。该研究宜证实产品生物负载未增至某一水平或其抗力还不会导致使用的生物指示物或监视器材无效,或影响达到所需的无菌保证水平。

12.3.4 无指南。

12.3.5 无指南。

12.3.6 无指南。

12.3.7 无指南。

12.3.8 无指南。

12.4 变更评估

发生下列情况后,可能需要进行再鉴定:

- a) 灭菌器重要修理(更换控制系统,更换管道,主要重建,或主要新部件安装);
- b) 结构改变、重新定位或环境改变;
- c) 无法解释的无菌失效;
- d) 环氧乙烷供应或输送方式改变,或稀释剂改变,或柜室装载模式改变。

附录 A
(资料性附录)

GB 18279.1—2015 中附录 A 灭菌过程杀灭率的确定——生物指示物/生物负载方法的指南

A.1 通则

本附录为 GB 18279.1—2015 附录 A 中的信息提供指南,并对本部分的第 8 章和第 9 章提供补充指南。由于生物指示物/生物负载方法和过度杀灭方法采用的很多程序相同,所以本附录中有些内容和附录 B 是重复的。

若定期检测产品生物负载,则生物指示物/生物负载方法可用于过程定义。

组合生物指示物/生物负载方法是基于采用含有不小于生物负载抗力的菌量的生物指示物(BI)或过程挑战装置(PCD)。当通过生物负载监控程序获得充分的生物负载数据以证明可使用菌量小于 10^6 的生物指示物(BI)或过程挑战装置(PCD)时,本方法是合适的。

宜将生物指示物(BI)或过程挑战装置(PCD)的相对抗力和菌量与产品典型生物负载的抗力和菌量作比较。通过了解生物负载的抗力以及它与生物指示物抗力之间的关系,就可在周期中使用生物指示物来预测生物负载能达到的无菌保证水平。可采用生物指示物的对数下降来计算对灭菌过程抗力最强的生物负载可获得的无菌保证水平。

对于这种情况,在生物指示物的杀灭率研究中获得的芽孢对数下降值(SLR)可用来证明产品的过程有效性。若使用计数法获得这些数据,则可从生成的存活曲线数据中预测芽孢对数下降值(SLR)。使用者宜注意由此方法获得的最小周期时间本身对确认灭菌过程来说是不充分的。需要证明在提议的全周期内维持过程参数在规定的范围内的能力。

A.2 程序

A.2.1 产品内最难达到无菌状态的部位不仅包括灭菌剂较少渗透的区域,还包括更可能存在大量生物负载的区域。见 GB/T 19972—2005^[3]的 7.2。

宜考虑以下方面:

- a) 腔管的长度和内径,及医疗器械的外壁是否允许环氧乙烷扩散;
- b) 产品和材料不同部位的吸收能力;
- c) 物品的重量和密度;
- d) 负载结构,尤其是混合产品负载。

A.2.2 GB/T 19972—2005 中附录 A 对在生物指示物/生物负载方法中生物指示物(BI)和产品生物负载相关性的应用提供了额外指南。

本方法可使用过程挑战装置(PCD),并且该过程挑战装置(PCD)宜比产品对灭菌过程更具挑战性。过程挑战装置(PCD)的抗力至少应相当于位于负载最难灭菌部位的生物负载的抗力。详见 7.1.5 关于过程挑战装置(PCD)的开发和 8.6 关于确定过程挑战装置(PCD)适合性的信息。

A.2.3 无指南。

A.2.4 要获得微生物计数数据或部分杀灭率数据,需将微生物挑战物暴露在比正常生产周期杀灭率小的条件下。要达到上述条件,通常是减少暴露时间,同时保持所有其他参数在正常条件下不变,或在所选的最低允许处理条件下。利用计数研究所允许的最低过程温度可保证在规定的温度范围内运行时获得要求的杀灭率。

主要影响杀灭率的参数为暴露时间、环氧乙烷浓度、湿度和温度。若对非作用时间的其他参数进行了调整,宜评估周期的整体效果,由于各参数的相关性,参数调整可能不会获得预期的结果。例如降低温度而不改变气体压力,实际上增加了环氧乙烷浓度。

A.2.5 可结合采用计数法和部分阴性法来确定杀灭率或 D 值。两者采用不同的计算方法。使用者通常选择其中之一确定过程杀灭率。

A.2.6 用过程杀灭率研究中得到的数据建立灭菌过程所需的最短环氧乙烷气体暴露时间。若这些研究是在研究型柜中进行的,则在灭菌过程中直接采用这一时间时要特别注意,因为杀灭曲线(杀灭率或 D 值/SLRs)对过程参数、灭菌柜装载模式和研究中使用的过程挑战装置(PCD)在负载中的摆放位置是特定的。

A.3 确定过程杀灭率

宜指出,在确定一个灭菌过程的杀灭率时,要获得线性和精确的存活曲线,还需考虑灭菌周期的其他阶段(如环氧乙烷注入和去除)的杀灭率。下列文献介绍了该问题的几种方法,包括 Mosley^[16]、Mosley 和 Gillis^[17]、Mosley 和 Gillis^[18]、Mosley 等人^[19]和 Rodriguez 等人^[21]。

A.3.1 直接计数法

这一方法包括将过程挑战装置(PCD)或生物指示物(BI)暴露于试验周期,取出挑战物并对样品或挑战性指示物进行存活微生物计数。存活计数可用于建立存活曲线和 D 值。然后用适当的回归模型计算 D 值或 SLR 值。见 GB 18279.1—2015 中 A.3.1.2。

A.3.1.1 若用存活曲线数据建立暴露时间,则可通过置信区间计算要达到最高存活值(10^{-2})所要求的时间。在这种情况下,一个阳性生物指示物的概率将明显减少,但永远不会为零。例如:若产品的生物负载高达 100 个微生物,则生物指示物的 8 个芽孢对数下降值(SLR)可产生 10^{-6} 的无菌保证水平。

有几种计算方法可用来确定过程杀灭率。这些方法包括过程芽孢对数下降值(SLR)计算、芽孢 D 值计算和灭菌过程达到的无菌保证水平计算。以下为如何进行这些计算的解释。

芽孢对数下降值(SLR)是估计医疗器械上或负载内微生物存活菌量减少的一种方法。然后可用 SLR 值估计达到各种无菌保证水平所需的时间。

用式(A.1)计算芽孢对数下降值(SLR):

$$SLR = \lg N_0 - \lg N_t \quad \dots\dots\dots (A.1)$$

式中:

SLR ——芽孢对数下降值;

N_0 ——初始菌量(如 2.31×10^6);

N_t ——时间 t 时的菌量(如 36)。

下面举例说明:

—— $\lg N_0 = \lg(2.31 \times 10^6) = 6.364$

—— $\lg N_t = \lg 36 = 1.556$

—— $SLR = 6.364 - 1.556 = 4.808 \approx 4.8$

若此菌量下降是 30 min 环氧乙烷驻留时间的结果,则:

$$\frac{SLR}{\text{时间}} = \frac{4.808}{30} = 0.160$$

根据上述结果,对数下降值为 12 的环氧乙烷驻留时间为:

$$t = \frac{12}{0.160} = 75(\text{min})$$

从芽孢对数下降值(SLR)计算 D 值,见式(A.2):

$$D \text{ 值} = \frac{\text{时间}(\text{min})}{\text{SLR}} = \frac{30}{4.8} = 6.25(\text{min}) \dots\dots\dots(\text{A.2})$$

从 D 值和 SLR 计算无菌保证水平,见式(A.3)~式(A.5):

假定要求的无菌保证水平为 10^{-6} :

$$N_0 = 10^6$$

$$\text{要求的 } N_t = 10^{-6}$$

$$\text{要求的 SLR} = \lg(10^6) - \lg(10^{-6}) = 6 - (-6) = 6 + 6 = 12$$

$$\text{时间} = D \text{ 值} \times \text{要求的 SLR} = 6.25(\text{min}) \times 12 = 75(\text{min})$$

若要求的无菌保证水平是 10^{-3} ,则时间为:

$$\text{要求的 SLR} = \lg(10^6) - \lg(10^{-3}) = 6 - (-3) = 6 + 3 = 9$$

$$\text{时间} = D \text{ 值} \times \text{要求的 SLR} = 6.25(\text{min}) \times 9 = 56.25(\text{min})$$

$$\text{SLR} = \frac{\text{驻留时间}}{D \text{ 值}} \dots\dots\dots(\text{A.3})$$

$$\text{净对数下降} = \text{SLR} - \lg \text{ 假定初始菌量} \dots\dots\dots(\text{A.4})$$

$$\text{SAL} = 10^{-\text{净对数下降}} \dots\dots\dots(\text{A.5})$$

举例如下:

——驻留时间 = 120 min;

—— D 值 = 6.25 min;

——假定初始菌量 = 10^6 ;

——假定初始菌量的对数值 = 6。

$$\text{总 SLR} = 120(\text{min}) / 6.25(\text{min}) = 19.2$$

$$\text{净对数下降} = 19.2 - 6 = 13.2$$

$$\text{SAL} = 10^{-13.2} \approx 10^{-13}$$

A.3.1.2 无指南。

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

Holcomb-Spearman Karber(HSK)法有两种形式。从数学上讲,最简单的是有限 HSK 法。实际上,该方法要比无限 HSK 法更难实施。

有限 HSK 法是在计算机普及前开发的,由手工计算。有限 HSK 法要求:

- a) 所有时间增量相同(如每一周期暴露时间增量均为精确的 2 min);
- b) 每一周期有效过程挑战装置(PCD)/生物指示物(BI)样本量完全相同。

若循环之间时间增量选择不正确,或过程挑战装置(PCD)/生物指示物(BI)样本丢失或因某种原因不适用,这两项限制条件要求整个系列测试重新运行。

无限 HSK 法则无上述两项限制,但计算要比有限 HSK 法复杂得多。若用户开发并确认了电子数据表进行无限 HSK 法计算,则不必再使用有限 HSK 法。当使用无限 HSK 法时,若初始时间增加未能获得所需的部分生长样本数量,用户可简单地插入另一循环以获得所需的部分生长最低样本数量。若丢失一个过程挑战装置(PCD)/生物指示物(BI)或由于某种原因不适用(如跌落),可简单利用有效的过程挑战装置(PCD)/生物指示物(BI)量来计算。Shintani 等人^[23]的论文中提供的实例有助于对电子数据表进行确认,同时还提供了必要的公式来计算 D 值的 95% 的置信区的上限。

HSK 方法产生的数据与表 A.1 类似(在分析中采用的精确的点量可与表中的例子不同)。

表 A.1 无限 HSK 数据设置举例

暴露于灭菌剂的时间 t_i	暴露样本量 n_i	无生长样本量 r_i
t_1	n_1	$r_1=0$
t_2	n_2	r_2
t_3	n_3	r_3
t_4	n_4	r_4
t_5	n_5	r_5
t_6	n_6	$r_6=n_6$
t_7	n_7	$r_7=n_7$

注： t_1 为灭菌剂的最短暴露时间，在这一时间内，所有样本均显示生长。暴露灭菌剂时间 $t_2 \sim t_5$ 是在“全部或全无反应”区域。暴露时间 t_6 和 t_7 是所有测试样本显示无生长的最初两个暴露时间。

暴露时间 $t_1 \sim t_{m-1}$ ，其中 m 是所有的生物指示物显示阴性的第一次暴露时间，可通过式(A.6)和式(A.7)计算因子 x 和 y ：

$$x_i = \frac{t_i + t_{i+1}}{2} \dots\dots\dots (A.6)$$

$$y_i = \frac{r_{i+1}}{n_{i+1}} - \frac{r_i}{n_i} \dots\dots\dots (A.7)$$

对每一个暴露时间，可利用上述算出的 x_i 和 y_i 各值并通过式(A.8)确定 μ_i 值：

$$\mu_i = x_i \times y_i \dots\dots\dots (A.8)$$

利用式(A.9)计算任一测试样本达到无生长的平均时间，从 $t_1 \sim t_{m-1}$ 计算每一暴露时间的总和 μ_i ：

$$\bar{\mu} = \sum_{i=1}^{m-1} \mu_i \dots\dots\dots (A.9)$$

然后通过式(A.10)计算 D 值平均值：

$$\bar{D} = \frac{\bar{\mu}}{0.2507 + \lg N_0} \dots\dots\dots (A.10)$$

式中：

N_0 ——测试样本上初始菌量。

为利用这一方法计算灭菌时间， D_{calc} 宜使用 D 值的 95% 置信区间的上限。通过式(A.11)计算该值：

$$D_{calc} = D + 2\sqrt{V} \dots\dots\dots (A.11)$$

从式(A.12)和式(A.13)计算 V 值：

$$a = 0.25 \sum_{i=2}^6 (t_{i+1} - t_{i-1})^2 \times \left[\frac{r_i(n_i - r_i)}{n_i^2(n_i - 1)} \right] \dots\dots\dots (A.12)$$

$$V = a \left(\frac{2.3026}{0.57722 + \ln N_0} \right)^2 \dots\dots\dots (A.13)$$

注：确定“ a ”值总和是从 $i=2$ 至呈现无菌生长的两个连续值中的第一个之间的所有的值。式(A.12)中的极限 6 仅用于描述目的，假定至第一个全部杀灭的数据点共获得了 6 个数据点。

表 A.2 非固定时间间隔和非固定样本数目的数据示例

灭菌剂暴露时间 t_i	暴露样本数 n_i	无生长样本量 r_i
$t_1=10$	$n_1=20$	$r_1=0$
$t_2=18$	$n_2=19$	$r_2=4$
$t_3=28$	$n_3=21$	$r_3=8$
$t_4=40$	$n_4=20$	$r_4=12$
$t_5=50$	$n_5=20$	$r_5=16$
$t_6=60$	$n_6=20$	$r_6=20$
$t_7=70$	$n_7=20$	$r_7=20$

下面是利用 HSK 法计算的示例：

1) 计算 x_i 和 y_i (每一次暴露)：

$$x_1 = \frac{t_i + t_{i+1}}{2} = \frac{10+18}{2} = 14$$

$$x_2 = \frac{18+28}{2} = 23$$

$$x_3 = \frac{28+40}{2} = 34$$

$$x_4 = \frac{40+50}{2} = 45$$

$$x_5 = \frac{50+60}{2} = 55$$

$$x_6 = \frac{60+70}{2} = 65$$

$$y_1 = \frac{r_{i+1}}{n_{i+1}} - \frac{r_i}{n_i} = \frac{4}{19} - \frac{0}{20} = 0.21$$

$$y_2 = \frac{8}{21} - \frac{4}{19} = 0.17$$

$$y_3 = \frac{12}{20} - \frac{8}{21} = 0.22$$

$$y_4 = \frac{16}{20} - \frac{12}{20} = 0.2$$

$$y_5 = \frac{20}{20} - \frac{16}{20} = 0.2$$

$$y_6 = \frac{20}{20} - \frac{20}{20} = 0$$

注：计算 y_4 和 y_5 时，两者的 $y_i = 0.2$ ，是因为在该例中样本无生长数是按固定速率增长的。

2) 计算每次暴露时间的 μ 值：

$$\mu_i = x_i \times y_i$$

$$\mu_1 = x_1 y_1 = 14 \times 0.21 = 2.94$$

$$\mu_2 = 23 \times 0.17 = 3.91$$

$$\mu_3 = 34 \times 0.22 = 7.48$$

$$\mu_4 = 45 \times 0.2 = 9.0$$

$$\mu_5 = 55 \times 0.2 = 11.0$$

$$\mu_6 = 65 \times 0 = 0$$

- 3) 计算达到无生长的平均时间 $\bar{\mu}$:

$$\bar{\mu} = \mu_1 + \mu_2 + \mu_3 + \mu_4 + \mu_5 + \mu_6 = 2.94 + 3.91 + 7.48 + 9.0 + 11.0 + 0 = 34.33$$

- 4) 计算 D 值的平均值 \bar{D} :

$$\bar{D} = \frac{\bar{\mu}}{0.2507 + \lg N_0} \quad (\text{这里 } N_0 = \text{初始菌量}, 1 \times 10^5)$$

$$\bar{D} = \frac{34.33}{5.2507} = 6.54$$

$$D_{\text{calc}} = \bar{D} + 2\sqrt{V}$$

$$V = a \left(\frac{2.3026}{0.57722 + \ln N_0} \right)$$

- 5) 计算 D 值的平均值 (D_{calc}) 的 95% 置信区间的上限。通过上述每个 t_i 的计算, 首先找到 a 值, 然后求和:

$$a = 0.25 \left\{ \begin{aligned} & \left[(28-10)^2 \times 4 \frac{19-4}{361 \times 18} = 2.9917 \right] + \left[(40-18)^2 \times 8 \frac{21-8}{441 \times 20} = 5.7070 \right] + \\ & \left[(50-28)^2 \times 12 \frac{20-12}{400 \times 19} = 6.1137 \right] + \left[(60-40)^2 \times 16 \frac{20-16}{400 \times 19} = 3.3684 \right] + \\ & \left[(70-50)^2 \times 20 \frac{20-20}{400 \times 19} = 0 \right] \end{aligned} \right\}$$

$$a = 0.25 \times 18.1808 = 4.5452$$

$$V = 4.5452 \left[\frac{2.3026}{0.57722 + \ln(1 \times 10^5)} \right]^2$$

$$= 4.5452 \left(\frac{2.3026}{0.57722 + 11.513} \right)^2$$

$$= 4.5452 \times (0.19045)^2$$

$$= 4.5452 \times 0.3627$$

$$= 0.1649$$

$$D_{\text{calc}} = \bar{D} + 2\sqrt{V} = 6.54 + 2\sqrt{0.1649} = 6.54 + 2 \times 0.4061 = 7.35$$

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

Stumbo Murphy Cochran 法利用从部分阴性范围得出的数据计算出 D 值。原则上, 它只能用于一次周期, 但需要从多次周期中获得数据来证实可再现性。GB 18281.1—2015 中 D.3.3 规定, 获取这些数据, 宜在部分阴性范围内至少取三次周期的平均值作计算。相对而言, D 值的计算较为直接, 而计算 95% 置信区间的上限比较复杂, 要使计算有效, 需设定若干计算的限制条件。Shintani 等的论文中给出了 D 值上 95% 置信区间的上限的计算方法和限制条件。

Stumbo Murphy Cochran 方法的公式见式(A.14):

$$D = \frac{t}{\lg N_0 - \lg \left[\ln \left(\frac{n}{r} \right) \right]} \quad \dots\dots\dots (A.14)$$

式中:

D ——以分(min)为单位的 D 值;

t ——暴露时间, 单位为分(min);

N_0 ——每一生物指示物的初始菌量；

n ——循环中的生物指示物总数量；

r ——无生长的生物指示物数量。

确定计算的 D 值的 95% 置信区间的公式见式(A.15)：

$$\frac{n}{r} = \frac{1}{\frac{r}{n} \pm 1.96 \sqrt{\frac{r}{n} \times \frac{1-r}{n}}} \dots\dots\dots (A.15)$$

该值是替代上述 D 值公式中的 n/r 。

下面是一个实例,使用菌量为 1×10^6 , 50 个样本/循环和 13 个阳性样本：

$\lg 10^6 = 6$

阴性数 = $50 - 13 = 37$

暴露时间 = 26 min

$$D = \frac{26}{\lg 10^6 - \lg \left[\ln \left(\frac{50}{37} \right) \right]} = \frac{26}{6 - \lg(\ln 1.351)} = \frac{26}{6 - \lg 0.301} = \frac{26}{6 - (-0.521)} = \frac{26}{6.521} = 3.99(\text{min})$$

此 95% 置信区间,在上述 D 值公式中插入 n/r 项：

$$\begin{aligned} 95\%CI &= \frac{1}{\frac{37}{50} \pm 1.96 \sqrt{\frac{37}{50} \times \frac{1-\frac{37}{50}}{50}}} = \frac{1}{0.74 \pm 1.96 \sqrt{0.74 \times \frac{1-0.74}{50}}} = \frac{1}{0.74 \pm 1.96 \sqrt{0.74 \times \frac{0.26}{50}}} \\ &= \frac{1}{0.74 \pm 1.96 \sqrt{0.74 \times 0.052}} = \frac{1}{0.74 \pm 1.96 \sqrt{0.00385}} = \frac{1}{0.74 \pm 1.96 \times (0.062)} = \frac{1}{0.74 \pm 0.122} \\ &= \frac{1}{0.862} = 1.16 \\ &= \frac{1}{0.618} = 1.618 \end{aligned}$$

$$D_{\text{下限}} = \frac{26}{6 - \lg(\ln 1.16)} = 3.81(\text{min})$$

$$D_{\text{上限}} = \frac{26}{6 - \lg(\ln 1.618)} = 4.12(\text{min})$$

注：若 $n \times \frac{r}{n} \times \left(1 - \frac{r}{n}\right) < 9$, 95% 置信区间的计算会失去精确度。

附 录 B (资料性附录)

GB 18279.1—2015 中附录 B 灭菌过程杀灭率保守性确定——过度杀灭法的指南

B.1 通则

本附录为 GB 18279.1—2015 附录 B 中的信息提供详细指南,并且对本部分第 8 章和第 9 章提供补充指南。由于生物指示物(BI)/生物负载方法和过度杀灭方法采用了很多相同的程序,所以本附录中有些内容和附录 A 中是重复的。

使用者宜注意,从本方法获得的最小周期时间本身对确认灭菌过程来说是不充分的。需证明在提议的全周期内维持过程参数在规定的范围内的能力(和附录 A 的描述统一)。

B.1.1 无指南

B.1.2 指南如下:

- a) 半周期法:无指南。
- b) 周期计算:这一方法包括将过程挑战装置(PCD)或生物指示物(BI)暴露于试验周期中,取出挑战物,对样品或挑战指示物进行存活微生物计数。存活计数可用于建立存活曲线和 D 值。然后,用适当的回归模型计算 D 值或 SLR 值。见 GB 18279.1—2015 中 A.3。

设定暴露时间为零的样本,宜暴露于试验周期中灭菌剂注入前的所有阶段。

计数法允许采用小样本数来计算杀灭率。对五个暴露时间的每一暴露时间至少宜使用 4 个样本。

B.1.3 生物指示物的复苏至少要有七天的培养期,除非已完成了缩短培养研究,且该研究已考虑待确认的过程参数。

B.1.4 在过程定义之前或过程定义期间使用一个部分周期,并通过无菌试验来证明生物指示物相对生物负载抗力的适宜性。

B.2 程序

B.2.1 对于该方法,可使用过程挑战装置(PCD),对灭菌过程过程挑战装置(PCD)宜比产品具有更强的挑战性。过程挑战装置(PCD)的抗力应至少相当于置于负载最难灭菌部位的自然生物负载的抗力。详见 7.1.5 关于过程挑战装置(PCD)的开发和 8.6 关于确定过程挑战装置(PCD)适合性的信息。

B.2.2 产品内最难达到无菌状态的部位不仅包括灭菌剂较少渗透的区域,还包括更可能存在大量生物负载的区域。见 GB/T 19972—2005^[3] 的 7.2。

考虑的方面有:

- a) 腔管的长度和内径,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能力;
- c) 各部分的重量和密度;
- d) 装载模式,尤其是混合装载模式。

B.2.3 医疗保健产品的考虑:为证明环氧乙烷、湿度和温度充分渗入产品,宜选择过程挑战装置(PCD)用于常规监视和环氧乙烷灭菌过程确认。过程挑战装置(PCD)对环氧乙烷的抗力至少宜不小于待灭菌产品自然生物负载对环氧乙烷的抗力。

B.2.4 无指南。

B.2.5 要获得微生物计数数据或部分杀灭率数据,需将微生物挑战物暴露在比正常生产周期杀灭率小

的条件下。这通常是通过减少作用时间,同时保持其他所有参数在常规条件下不变,或在所选的最低可接受的处理条件下获得。利用用于计数研究所允许的最低过程温度可保证在规定的温度范围内运行时获得要求的致死性。

主要影响致死性的参数为作用时间、环氧乙烷浓度、湿度和温度。若非作用时间的参数调整,宜评估其对周期的整体影响,由于各参数的相关性,参数调整可能不会获得期望的结果。如:气体压力不变,降低温度,实际上增加了环氧乙烷浓度。

B.2.6 利用部分周期的结果、公式及附录 A 中实例可计算 SLR 值。

无论使用何种方法,都假定:

- a) 菌量是一致的;
- b) 循环之间的过程参数(除气体暴露时间外)是恒定的;
- c) 存在半对数存活关系;
- d) 暴露和未暴露微生物在复苏培养基中的反应相似。

参 考 文 献

- [1] GB/T 16886.7 医疗器械生物学评价 第7部分:环氧乙烷灭菌残留量
- [2] GB 18281.1 医疗保健产品灭菌 生物指示物 第1部分:通则
- [3] GB/T 19972 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
- [4] GB/T 19974 医疗保健产品灭菌 灭菌因子的特性及医疗器械灭菌工艺的设定、确认和常规控制的通用要求
- [5] ISO 15883-1 Washer-disinfectors—Part 1: General requirements, terms and definitions and tests
- [6] ISO 15883-2 Washer-disinfectors—Part 2: requirements and tests for washer-disinfectors employing thermal disinfection for surgical instruments, anaesthetic equipment, bowls, dishes, receivers, utensils, glassware, etc.
- [7] ISO 15883-4 Washer-disinfectors—Part 4: Requirements and tests for washer-disinfectors employing chemical disinfection for thermolabile endoscopes
- [8] ISO/TS 15883-5 Washer-disinfectors—Part 5: Test soils and methods for demonstrating cleaning efficacy
- [9] AAMI TIR15 Ethylene oxide sterilization equipment, process considerations and pertinent calculations
- [10] AAMI TIR28:2001 Product adoption and process equivalency for ethylene oxide sterilization
- [11] ANSI/AAMI ST41:1999 Ethylene oxide sterilization in health care facilities: Safety and effectiveness
- [12] AS/NZS 4187 2003 Cleaning, disinfecting and sterilizing reusable medical and surgical instruments and equipment, and maintenance of associated environments in health care facilities
- [13] EN 1422:1997 Sterilizers for medical purpose—Ethylene oxide sterilizers—Requirements and test methods
- [14] 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.
- [15] 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.
- [16] MOSLEY, G. A., Estimating the effects of EtO BIER-Vessel Operating Precision on D-value Calculations, *Medical Device & Diagnostic Industry*, April 2002.
- [17] 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.
- [18] 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.
- [19] 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 Applica-*

tions, *Pharm. Tech.* 26, (10) pp.114-134, 2002.

[20] PFLUG, I.J., *Microbiology and Engineering of Sterilization Processes*, Minneapolis, Environmental Sterilization Services, 11th ed., Minneapolis, 2003.

[21] 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.

[22] 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.

[23] 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.

[24] 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.



中 华 人 民 共 和 国
国 家 标 准
医 疗 保 健 产 品 灭 菌 环 氧 乙 烷
第 2 部 分 : GB 18279.1 应 用 指 南
GB/T 18279.2—2015/ISO/TS 11135-2:2008

*

中 国 标 准 出 版 社 出 版 发 行
北 京 市 朝 阳 区 和 平 里 西 街 甲 2 号 (100029)
北 京 市 西 城 区 三 里 河 北 街 16 号 (100045)

网 址 www.spc.net.cn

总 编 室 : (010)68533533 发 行 中 心 : (010)51780238

读 者 服 务 部 : (010)68523946

中 国 标 准 出 版 社 秦 皇 岛 印 刷 厂 印 刷
各 地 新 华 书 店 经 销

*

开 本 880×1230 1/16 印 张 2.25 字 数 62 千 字
2016 年 1 月 第 一 版 2016 年 1 月 第 一 次 印 刷

*

书 号 : 155066 · 1-51388 定 价 33.00 元

如 有 印 装 差 错 由 本 社 发 行 中 心 调 换
版 权 专 有 侵 权 必 究
举 报 电 话 : (010)68510107



GB/T 18279.2-2015