



# 中华人民共和国国家标准

GB 18278.1—XXXX  
代替 GB 18278.1-2015

## 医疗产品灭菌 湿热 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 -Moist heat

Requirements for the development, validation and routine control of a sterilization  
process for medical devices

(ISO 17665:2022, MOD)

文稿版次选择

2024-09-14

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  
中国国家标准化管理委员会 发布



## 目 次

前言 .....	II
引言 .....	III
1 范围 .....	1
2 规范性引用文件 .....	1
3 术语和定义 .....	2
4 质量管理体系要素 .....	10
5 灭菌因子的特征描述 .....	10
6 过程和设备的特征描述 .....	11
7 产品确定 .....	13
8 过程确定 .....	13
9 确认 .....	14
10 常规监测与控制 .....	17
11 灭菌后的产品放行 .....	17
12 保持过程的有效性 .....	17
附录 A (资料性附录) 指南 .....	19
附录 B (资料性附录) 基于灭活自然状态微生物菌群的过程确定 (基于生物负载的方法) .....	23
附录 C (资料性附录) 基于参考微生物的灭活和待灭菌产品生物负载的知识的 过程确定 (基于生物负载结合生物指示物的方法) .....	24
附录 D (资料性附录) 基于参考微生物灭活的传统过程确定 (过度杀灭的方法) .....	25
附录 E (资料性附录) 运行周期 .....	27
参考文献 .....	31

## 前 言

**GB 18278的本部分全部技术内容为强制性。**

本文件按照GB/T 1.1-2020给出的规则起草。

本文件与GB 18278.1-2015的主要差异如下：

——增加了本文件的应用指南；

——增加了产品族和过程定义。

本文件修改采用ISO 17665:2024《医疗产品的灭菌 湿热 对医疗器械灭菌过程的开发、确认和常规控制要求》（英文版）。

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

本文件由国家药品监督管理局提出。

本文件由全国消毒技术与设备标准化技术委员会(SAC/TC 200)归口。

本文件起草单位：

本文件主要起草人：

本文件所代替标准的历次版本发布情况为：

——GB 18278—2000、GB/T 20367—2006。

——GB 18278.1—2015。

本次为第二次修订。

## 引 言

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

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

湿热灭菌过程的过程变量，即那些对微生物致死性有贡献的变量，是在湿度存在下足够的温度暴露在所需时间内。湿热灭菌可以作为饱和蒸汽过程使用，其中饱和蒸汽允许直接接触所有待灭菌的表面，或者作为密封产品灭菌过程使用，其中蒸汽、蒸汽与空气或其他气体的混合物，或加压的热水用作加热介质，以在密封的密封产品内产生湿热。饱和蒸汽一词描述了一种理论状态，其中水和蒸汽处于平衡状态，且不存在其他气体。在实践中，理论上的饱和蒸汽状态条件是无法实现的。尽管水平很低，但蒸汽和不凝气体（NCGs）的混合物将被供应到灭菌器中，并作为灭菌剂（湿热）使用。

若得到满足，本标准描述的要求将提供一个预期用于医疗器械的有适当的杀灭微生物活性的湿热灭菌过程。而且，符合本标准能确保灭菌是可靠的和可重复的，从而可以有理由相信灭菌后微生物存活的概率比较低。达到无菌要求的微生物存活概率由监管部门规定，可能因国家而异。（例如YY/T 0615.1）。

设计与开发，生产，安装与服务等质量管理体系的一般要求见GB/T 19001，医疗器械生产的质量管理体系的特殊要求见YY/T 0287。这些质量管理体系标准认为，制造中的有些过程有效性不能完全通过后续的产品的检验和测试来验证，灭菌就属于这样的过程。因此，在灭菌过程实施前应确认，对灭菌过程的有效性应进行常规监测，应进行维护设备。

暴露于得到适当确认并准确控制的灭菌过程并不是确保产品无菌并适合于预期用途的唯一因素。因此还应注意如下方面：

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

灭菌产品的污染类型不同影响着灭菌过程的有效性。最好是将医疗机构使用过的并按照厂商说明书要求（见ISO 17664）再次灭菌的每一个产品视为特例。尽管经过清洁，这些产品仍然可能被广泛的微生物所污染，并残存有机和/或无机污染。因此，必须要特别关注器械重复处理过程中清洁和消毒过程的确认和控制。

本文件描述的要求可以确保与湿热灭菌过程有关的行为正确运行。这些行为在已形成文件的工作计划中有所描述，用来证明以预定限值内的过程变量运行，该湿热灭菌过程将会持续产出无菌产品。

本文件是规范性要求，应与此一致。在资料性附录中的指南，不属于规范性要求，并不是作为评审员的评审表来提供。指南中给出的释义和方法应被视为符合标准要求的恰当手段。如果也能满足标准本部分的要求，指南中没有给出的方法也可以使用。

灭菌过程的开发、确认和常规控制包含了数个不连贯但相关的活动，例如：校准、维护、产品定义、过程定义、安装鉴定、运行鉴定和性能鉴定。虽然标准本部分所规定的行为被分组和按特定次序排列，这并不要求这些行为必须按标准排列的顺序进行。所需行为并不一定是次第进行，因为过程中的开发和确认可能需要反复实施。实施不同的行为可能涉及数个单独的个体和/或组织，他们中的每一个都可能承担一个或多个行为的实施。本文件并不规定特别的个体或组织实施某项行为。

本文件的要求适用于进行医疗器械湿热灭菌的所有环境。然而，本文件或其部分内容可以应用于其他产品的湿热灭菌。在工业环境中加工的医疗器械，在某些情况下，可以使用标准化过程制造，导致灭菌前产品具有已知和可控的生物负载。在医疗设施中加工的医疗器械可以包括多种产品，具有不同水平的生物负载。在呈现产品进行灭菌之前，使用适当和彻底的清洗和必要时用于安全处理的去污过程。混合产品负载在再加工医疗器械的设施中很常见，其处理量由历史和预测的无菌产品需求决定。

附录A提供了湿热灭菌原理的指导，并为要求提供了理由。附录F为医疗设施提供了特定指导，而附录H为工业应用提供了指导。附录F和附录H中的条款编号和结构与本文件规范要求部分的条款编号和结构相对应。每个规范部分的目的概述在第5至12章的开头提供（参见ISO 14937）。表A.1总结了每个规范部分的目的，并建议了参与湿热灭菌过程和湿热灭菌器开发、验证和常规控制的组织和人员的角色和责任。

# 医疗产品灭菌 湿热 医疗器械灭菌过程的开发、确认和常规控制要求

## 1 范围

本文件规定了医疗器械湿热灭菌过程的开发、确认和常规控制的要求。本文件还包含了旨在解释规范部分中提出要求的指南。所提供的指南旨在促进与本文件规定的湿热灭菌过程相关的良好实践。本文件适用于工业灭菌中的应用。

注：本文件也可供医疗环境中应用。

### 1.1 包括

本文件包含以下湿热灭菌过程，但不限于此。

- a) 空气通过重力排除的饱和蒸汽灭菌；
- b) 空气通过动力系统（动态排气、预真空、脉动真空）排除的饱和蒸汽灭菌；
- c) 蒸汽或空气蒸汽混合气体传递热量的密封包装产品灭菌；
- d) 通过水喷淋方式传递热量的密封包装产品灭菌；
- e) 通过水浸没方式传递热量的密封包装产品灭菌。

注1：参见附录D，其中进一步解释了这些过程。

注2：尽管本文件的范围仅限于医疗器械，但它规定的要求和提供的指导也适用于其他医疗产品和工业应用。

### 1.2 不包括

本文件未规定对海绵状脑病（如羊痒症、牛海绵状脑病和克雅症）病原体灭活过程的开发、确认和常规控制的要求。

注1：参见YY/T 0771.1、YY/T 0771.2、ISO 22442—3。

注2：对于处理潜在受这些病原体污染的材料，某些国家制定了特殊的规范

本文件不适用于以湿热和其它灭菌剂（如：甲醛）组合作为灭菌因子的灭菌过程。

本文件未详述标示“无菌”医疗器械的特定要求。

注：应注意，不同国家和地区对于标示医疗器械“无菌”有不同的要求，例如，YY/T 0615.1或ANSI/AAMI ST67。

本文件未规定与湿热灭菌设施的设计和运行相关的职业安全要求。

注：操作安全的要求由GB 4793.4规定。另外有些国家还有安全法规。

## 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。

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

ISO 11138-1：2017 医疗产品灭菌 生物指示物 第1部分：通则 (Sterilization of healthcare products--Biological indicators--General Requirements)

ISO 11138-3: 2017 医疗产品灭菌 生物指示物 第3部分: 湿热灭菌用生物指示物(Sterilization of health care products - Biological indicators - Biological indicators for moist heat sterilization processes)

ISO 11140(所有部分)医疗产品灭菌 化学指示物

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

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

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

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

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

### 3 术语和定义

以下术语和定义适用于本文件。

#### 3.1

**空气探测器** air detector

用来检测在蒸汽和冷凝水、或灭菌室中是否存在非冷凝气体的装置。

#### 3.2

**自动控制器** automatic controller

根据预定的程序运行参数, 控制灭菌器按顺序运行程序所要求各阶段的装置。

#### 3.3

**生物负载** bioburden

产品和/或无菌屏障系统表面和/或内部存活微生物的总数。

#### 3.4

**生物指示物** biological indicator

对规定的灭菌过程有特定的抗力, 含有活微生物的测试系统。

#### 3.5

**校准** calibration

在规定条件下, 为确定测量仪器仪表或测量系统所指示的量值, 或实物量具或参考物质所代表的量值, 与对应的由标准所复现的量值之间关系的一组操作。其目的是通过与标准比较确定测量装置的示值。

3.6

**腔室 chamber**

设备中用于处理负载的部分。

3.7

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

根据暴露于某过程后发生的化学或物理变化, 反映一个或多个预定过程变量变化的测试系统。

3.8

**调节 conditioning**

在负载的暴露阶段之前对产品进行处理, 以达到整个负载的指定温度、相对湿度或其他过程变量。

3.9

**密封包装产品 contained product**

在灭菌过程任何阶段, 不直接接触灭菌器内环境的产品。

注: 灭菌器的内部环境只用于加热和冷却目的, 并不是用以取得灭菌效果; 例如, 密封瓶里的溶液。

3.10

**密封包装产品灭菌 contained product sterilization**

通过间接接触加热介质在密封产品的外表面上用于在内部产生湿热以实现密封产品内无菌要求的确认过程。

3.11

**纠正 correction**

为消除已发现的不合格所采取的措施。

注1: 纠正可连同纠正措施一起实施。

注2: 返工或降级可作为纠正是示例。

3.12

**纠正措施 corrective action**

为消除已发现的不合格或其他不期望情况的原因所采取的措施。

注1: 一个不合格可以有若干个原因。

注2: 采取纠正措施是为了防止再发生, 而采取预防措施是为了防止发生。

注3: 纠正和纠正措施是有区别的。

[GB/T 19000-2008, 定义3.6.5]

3.13

**周期参数 cycle parameter**

周期变量的数值, 包括其允差, 用于控制、监测、指示和记录操作周期。

3.14

**周期变量 cycle variable**

用于控制、监测、指示或记录操作周期的属性。

3.15

**D值 D value**

**D<sub>10</sub>值 D<sub>10</sub> value**

在规定的条件下，灭活90%的试验微生物所需时间或剂量。

注：对于本标准来说，D值指灭菌处理后试验微生物减少90%。

3.16

**开发 development**

详细制定一个技术规范的行为。

3.17

**平衡时间 equilibration time**

从参考测量点达到确定的灭菌过程参数开始到负载的各个点均达到规定的灭菌过程参数的时间。

3.18

**设备维护 equipment maintenance**

用以将设备保持在或恢复至具备其所需功能的状态的所有技术和相关管理行为的组合。

3.19

**建立 establish**

通过理论评估确定，并经试验证实。

3.20

**评估 evaluation**

系统和客观地比较测量结果，无论是相互之间还是与在初始、中间和最终测试中需要满足的规格进行比较。

3.21

**暴露阶段 exposure phase**

从灭菌因子或消毒因子引入腔室到这些因子的杀灭微生物作用可忽略不计时的周期阶段。

注：暴露阶段包含了声称具有微生物致死性的处理部分。

3.22

**F值 F value**

用规定z值的参考微生物在规定温度下的等效时间（单位：min）来衡量热力灭菌的微生物致死性。

3.23

**F<sub>0</sub>值 F<sub>0</sub> value**

用z值为10K的参考微生物在121.1℃下的等效时间（单位：min）来衡量湿热灭菌过程的微生物致死性。

3.24

**F<sub>B10</sub>值 F<sub>B10</sub> value**

生物指示物抗力的表达，由微生物初始数量的常用对数值（lg）和D值相乘而计算得出。

3.25

**故障 fault**

指一个或多个过程参数超出了规定允差范围。

3.26

**医疗产品 health care product(s)**

医疗器械（包括体外诊断医疗器械）或医药产品（包括生物制药）。

3.27

**维持时间 holding time**

灭菌室内参考测量点及灭菌负载所有点的温度连续保持在灭菌温度范围内的时间。

3.28

**安装鉴定 installation qualification**

**IQ**

证明设备已按规范要求提供并安装，并形成文件的过程。

[GB/T 19971—202×，定义2.22]

3.29

**负载 load**

在一个运行周期内一起被处理的产品、设备或材料。

3.30

**负载配置 load configuration**

规定在灭菌室内物品组合，包括灭菌室固定部件，以及将要灭菌的物品的数量、类型、分布及方向。

3.31

**维护 maintenance**

用以将物品保持在、或恢复至具备其所需功能的状态的所有技术和相关管理行为的组合。

3.32

**测量链 measuring chain**

测量设备或测量系统的系列要素，其构成从输入（受测量的量值）到输出（测量的结果）测量信号路径。

3.33

**微生物 microorganism**

在显微镜下才能看到的微小个体，包括细菌、真菌、原生动物和病毒。

注：特定的标准可能不需要灭活所有微生物来证明灭菌过程的效果，可按上述定义来确定灭菌过程的确认和/或常规控制。

3.34

**湿热 moist heat**

以蒸汽或液态水方式存在于水分中的热能，用以达到灭活微生物的目的。

3.35

**非冷凝气体 non-condensable gas**

**NCG**

饱和蒸汽过程条件下不能液化的空气和/或其他气体。

3.36

**运行鉴定 operational qualification**

**OQ**

证明已安装的设备按运行程序使用时，是在预定限值内运行，并形成文件的过程。

3.37

**运行周期 operating cycle**

按照规定顺序执行的程序的所有阶段。

3.38

**过度杀灭法 overkill approach**

使产品最大无菌保证水平（SAL）明显小于 $10^{-6}$ 的灭菌过程确定方法。

3.39

**包装系统 packaging system**

无菌屏障系统和保护性包装的组合。

[GB/T 19971—202×，定义2.28]

3.40

**性能鉴定 performance qualification**

**PQ**

证明设备已按操作程序安装和操作，可按预定规范自始至终地生产出符合技术规格的产品，并形成文件的过程。

3.41

**灭菌时间 plateau period**

平衡时间加上维持时间。

3.42

**多孔 porous**

<灭菌器负载>水、空气或其他液体可渗透。

3.43

**预处理 preconditioning**

操作周期开始前，先对产品进行处理，以达到规定的温度、相对湿度和（或）其他过程变量。

3.44

**预防措施 preventive action**

为消除潜在不合格或其他潜在不期望情况的原因所采取的措施。

注1：一个潜在不合格可以有若干个原因。

注2：采取预防措施是为了防止发生，而采取纠正措施是为了防止再发生。

3.45

**过程挑战装置 process challenge device**

**PCD**

经专门设计模拟被灭菌的产品，并对灭菌过程形成确定的抗力，用于估算过程的有效性能。

3.46

**过程参数 process parameter**

过程变量的规定值。

注：灭菌过程规范包括过程参数及其允差。

3.47

**过程变量 process variable**

灭菌过程范围内的条件，其变化可影响杀灭微生物效果。

示例：时间、温度、压力、浓度、湿度、波长。

3.48

**产品 product**

过程的可及结果。

注：对于灭菌标准来说，产品为可触及的，可以是原料、半成品、部件和医疗产品。

3.49

**产品族 product family**

以相似属性区分的，例如：质量、材料、结构、形状、管腔、包装系统和对灭菌过程表现相似挑战性的产品集合或子集合。

3.50

**参考负载 reference load**

用以代表难以灭菌的物品的组合的规定灭菌负载。

3.51

**参考测量点 reference measuring point**

控制周期运行的温度传感器的放置的点。

3.52

**参考微生物 reference microorganism**

从一个公认的菌种保存机构中获得的微生物株。

3.53

**再鉴定 requalification**

为证实某指定过程继续合格而重新进行的部分确认活动。

[GB/T 19971—202×, 定义2.40]

3.54

**饱和蒸汽 saturated steam**

在冷凝和蒸发之间的具有平衡状态的水蒸气。

3.55

**供给服务 services**

设备运行所必需的外部资源的供给。

示例：电力、水、压缩空气、排水管道。

[GB/T 19971—202×, 定义2.41]

3.56

**规范 specification**

阐明要求的文件。

[GB/T 19971—202×, 定义3.7.3]

3.57

**规定 specify**

在批准的文件内详细的规定。

3.58

**芽孢对数减少值 spore log reduction;**

**SLR**

以10为底的负指数，描述芽孢数量的减少值。

芽孢对数减少值用对数表示。

3.59

**无菌 sterile**

无存活微生物。

3.60

**无菌屏障系统 sterile barrier system; SBS**

最大限度降低微生物入侵风险的最低限度包装，无菌内容物在使用时能无菌取用。

3.61

**无菌 sterility**

无微生物存活的状态。

注：实践中无法证实没有微生物存在的这种绝对说法。

## 3.62

**无菌保证水平 (SAL) sterility assurance level**

灭菌后产品上存在单个活微生物的概率。

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

## 3.63

**灭菌 sterilization**

经确认使产品无存活微生物的过程。

注：在灭菌过程中，微生物的灭活的本质是指数型的，这样在一个单个物品上存活的微生物也可以用概率来表示。而这个概率可以降到一个极地值，但它永远不会降到零 [见SAL (3.50)]

## 3.64

**灭菌负载 sterilization load**

同放在一起，拟采用一给定灭菌过程灭菌或已灭菌的物品。

## 3.65

**灭菌周期 sterilization cycle**

在灭菌器内为达到产品不含活性微生物目的而进行的一系列预定阶段。

## 3.66

**灭菌过程 sterilization process**

达到无菌规定要求所需的一系列动作和操作。

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

## 3.67

**灭菌温度 sterilization temperature**

灭菌温度带的最低温度。

## 3.68

**灭菌温度范围 sterilization temperature band**

温度的变动范围，表示为灭菌温度和在维持时间内贯穿灭菌负载的最高可允许温度。

## 3.69

**灭菌室 sterilizer chamber**

灭菌器放置灭菌负载的部分。

## 3.70

**灭菌因子 sterilizing agent**

在规定的条件下，具有充分的杀灭活力以达到无菌的物理或化学物质，或其组合。

3.71

**无菌检查 test for sterility**

产品经过灭菌处理后，按药典上的规定对产品进行技术操作。

3.72

**无菌检验 test of sterility**

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

3.73

**确认 validation**

按要求依据预定规范能持续生产产品的过程所需要的结果，它的获得、记录、和解释的文件程序。

3.74

**验证 verification**

通过提供客观证据对规定要求已得到满足的认定。

注1：验证所需的客观证据可以是检验结果或其他形式的确定结果，如：变换方法进行计算或评审文件。

注2：“已验证”一词用于表明相应的状态。

3.75

**出厂试验 works test**

发货前进行的一系列技术操作，以证明一件设备符合其规范。

3.76

**z 值 z value**

使  $D$  值成 10 倍变化所需的温度变动值。

## 4 总则

4.1 灭菌过程的开发、验证和常规控制是医疗产品实现中的关键要素。为确保本文件中规定要求的一致实施，必须建立、实施和维护必要的过程。

在灭菌过程的开发、验证和常规控制中特别重要的过程包括但不限于：

- 文件控制，包括记录；
- 管理责任的分配；
- 提供充足的资源，包括合格的人力资源和基础设施；
- 外部提供的产品的控制；
- 过程中的产品识别和可追溯性；
- 不合格产品的控制。

注：ISO 13485 涵盖了医疗器械生命周期中所有阶段的质量管理体系的法规目的。国家和/或地区法规要求可能会要求实施全面的质量管理体系，并由认可的合格评定机构评估该体系。

4.2 必须指定一个过程，以对用于满足本文件要求的所有设备，包括用于测试目的的仪器进行校准。

注：ISO 10012 规定了校准系统的要求，ISO 13485 包括对监控和测量设备的控制要求。

## 5 灭菌因子的特征

### 5.1 灭菌因子

5.1.1 此活动的目的是：

- a) 定义灭菌剂；
- b) 证明其微生物杀灭效果；
- c) 确定影响微生物杀灭效果的因素；
- d) 评估灭菌剂暴露对材料的影响；
- e) 确定人员安全和环境保护的要求。

此活动可以在测试或原型系统中进行。在这种情况下，最终设备规范应与测试或原型设备中进行的实验研究结果相关。

5.1.2 为本文件的目的，灭菌剂应为湿热。灭菌剂的规格应有文件记录。

注：请参阅湿热定义（3.35）、饱和蒸汽灭菌（3.57）和密封包装产品灭菌（3.10）关于灭菌剂的定义。

5.1.3 灭菌剂中所含污染物的限制值应包含在灭菌剂规格中。灭菌剂中所含污染物不得影响灭菌过程的有效性或产品在其预期用途中的安全性。

注：请参阅A.5.4和C.10关于可考虑的污染物的指导。

### 5.2 微生物杀灭有效性

如果在广泛认可的条件范围之外使用湿热，则必须建立其微生物杀灭效果并记录在案。

注：湿热实现的微生物失活及其在灭菌过程中的使用已被全面记录，并可在已发表的文献中找到（参见参考文献）。

如果在广泛认可的条件范围之外使用湿热，则可以使用附录B中描述的方法（例如，生物负载或生物负载/生物指示物或过杀方法）或ISO 14937:2009中的方法来建立其微生物失活能力。

注：湿热的微生物杀灭效果和它在灭菌过程中的应用已经广泛报道并可在公布的文献资料中见到。

### 5.3 材料影响

应评估湿热对材料物理和/或化学性质及其生物安全性的影响。

注：湿热对用于制造医疗器械的各种材料的影响已被全面记录，这些文档对于设计和开发要通过湿热灭菌的医疗器械的人具有价值。在产品阶段实施研究湿热工艺对产品的影响。参见第6.7和6.8条。表A.1概述了每个规范部分的角色和责任，附录F和H为医疗设施和工业环境提供指导。

### 5.4 环境考虑事项

一般不认为湿热会对环境有显著影响。然而，应对灭菌程序运行环境的潜在影响进行评估并且对任何保护环境的必要措施进行识别。此评估应形成文件，包括潜在的影响（若有）和控制措施（若已识别）。

## 6 过程和设备的特征描述

### 6.1 总则

6.1.1 此活动的目的是指定整个灭菌过程和设备，以可重复地提供灭菌过程。

6.1.2 湿热灭菌的过程变量应为时间和温度，在有足够湿热以确保微生物失活的情况下。所有灭菌过程应被规定。

注：压力不是湿热灭菌过程中的过程变量，因为它对微生物失活没有影响。压力是一个周期变量，用于控制工作周期。

## 6.2 过程特征

6.2.1 湿热灭菌的过程变量应为时间和温度，在有足够湿热以确保微生物失活的情况下。所有灭菌过程应被规定。

注：压力不是湿热灭菌过程中的过程变量，因为它对微生物失活没有影响。压力是一个周期变量，用于控制工作周期。

6.2.2 过程特征至少应包括：

a) 确定要使用的湿热灭菌周期类型，并记录过程变量、过程参数及其公差；

注1：参见范围、6.3和6.4了解湿热灭菌周期类型及附录D湿热灭菌周期的例子。

b) 确定所选湿热灭菌周期的周期变量，并记录周期变量、周期参数及其公差；

注2：产品定义中开发的数据（见第7条）可能会影响灭菌过程的特性

注3：本条考虑所有周期变量及其周期参数，考虑用于确保灭菌周期的有效性、安全性和可重复性的特定周期变量和周期参数。

c) 每个操作周期的描述，包括规定的过程参数及其公差；

d) 用于确保过程有效性、安全性和可重复性的特定周期变量及其周期参数，包括其公差（见A.6.1）；

e) 用于验证灭菌周期将被执行的过程变量和周期变量；

f) 可以灭菌的产品，包括其SBS和包装系统、产品族和代表性负载配置；

注4：产品特性和产品族的信息可在附录G中找到；

g) 对负载的任何限制，如大小、质量和配置（如适用）；

h) 灭菌前负载预处理的要求，如果这种预处理对于确保灭菌过程的有效性是必要的（例如，在指定的温度和湿度下负载的平衡）；

i) 灭菌周期后的处理要求，如果此处理包含在灭菌过程规范中（例如，在受控环境中允许负载冷却）；

j) 参考测量点的位置；

k) 过程监控工具的最低使用频率，例如物理传感器、生物指示物、化学指示物、过程挑战设备（PCDs）；

l) 如果污染物可能对产品、其SBS或包装系统或灭菌周期的有效性产生不利影响，则应在进入腔室的任何液体、空气、气体或蒸汽中的每种污染物的最大数量。

注5：可以使用适当设计的蒸汽疏水器和分离器在蒸汽注入腔室前去除蒸汽中的水。

注6：过程和负载与污染物存在相关的风险水平可能取决于最大数量出现的过程点。

6.2.3 应规定过程的可接受SAL。

注1：SAL的规范可以基于对灭菌过程开始时产品上生物负载的种群和抗性的确定。

注2：如果为产品规定了 $10^{-6}$ 的SAL，并采用了公认的湿热灭菌时间和温度组合（见表A.2）来实现该SAL，则产品的最大SAL将远低于 $10^{-6}$ 。

注3：参见附录B关于主要基于微生物失活方法的灭菌过程建立和评估的指导。

### 6.3 饱和蒸汽过程

除6.1和6.2中的要求外，饱和蒸汽灭菌过程的规范还应包括：

- a) 在腔室中测量的参考负载（s）在保持时间内的最低和最高温度（及其位置），包括固定腔室部件和用于常规操作的特定装载附件（例如手推车、框架）；
- b) 在保持时间内参考测量点测量的温度与根据蒸汽表值从测量的腔室压力确定的温度之间的最大差异（见附录E，表E.1和公式（E.1））；

注1：根据蒸汽表计算所得的测量温度与测量腔室压力进行比较不能视为6.3 c）、d）或e）中规定的监控设备或程序的替代。

注2：见A.6.1.2.5和附录E关于分配差异限制的指导。

- c) 用于验证残余非冷凝气体（NCG）水平不阻碍产品家族（ies）上的表面达到验证的湿热水平的蒸汽渗透测试的描述和证明程序，因材料成分、质量、设计或负载配置限制蒸汽渗透的原因；

注3：腔室中残余NCG的存在可能源于：蒸汽供应中带入腔室的NCG；在真空期间进入腔室的空气泄漏；由于操作周期的空气去除阶段不足，残留的NCG

- d) 描述：1) 适合于灭菌过程的PCD且未安装在灭菌器上的PCD，以展示灭菌过程的特定特性（例如空气去除和蒸汽渗透）；或2) 对于动态空气去除周期，安装在灭菌器上的用于检测NCG的监控系统（例如空气检测器），包括其传感器位置，以及如何解释其结果；

注4：饱和蒸汽灭菌过程的规范通常包括PCD的描述，该PCD未安装在灭菌器上[6.1 d) 1)]或安装在灭菌器上的监控系统[6.1 d) 2)]，两者均用于检测每个操作周期中的NCG。指定、建立和验证的替代方法用于检测NCG，特别是在工业环境中，灭菌过程和负载配置详细规定，但见E.2.3。

- e) 用于确认或判断已识别负载的灭菌过程有效性的参考负载（s）；
- f) 通过质量变化和可见水分确定的参考负载干燥度。

### 6.4 密封包装产品灭菌过程

除6.1和6.2中的要求外，对于由指定属于6.1.1c)识别的产品族的产品组成的灭菌负载，和一个已知的最难灭菌的负载配置，灭菌过程的规定应包括下列信息：

- a) 产品和密封容器的详细情况，或若适用的参考产品；
- b) 灭菌室内灭菌负载的尺寸及其位置、定向及其支持系统；
- c) 在灭菌器空载时、和有负载时在负载周围的空余空间测得的、用以确定所运行周期实现其杀灭能力的阶段的温度曲线和位置；
- d) 对于运行周期实现其杀灭能力的阶段，最高和最低的温度及其变化率；
- e) 建立测量最高和最低温度的位置的方法。

### 6.5 设备

6.5.1 应规定用于实施灭菌过程的设备，这些规定应包括：

- a) 设备的唯一标识（例如制造商、型号和序列号）和物理描述，以及任何必要的辅助项目；
- b) 用于装载和运输蒸汽或任何其他气体或液体进入腔室的设备和任何辅助项目的材料构成；
- c) 过滤器的特性（如使用）；
- d) 独立于过程控制的周期参数记录（见ISO/TS 22421:2021，附录B）；
- e) 对于用以控制、指示、监测灭菌过程及为灭菌过程提供电子或永久记录的每个测量链：
  - 1) 测量链的描述；
  - 2) 传感器的特征和位置；
  - 3) 测量范围、分辨率和准确性。

f) 如适用，在每个周期阶段的压力变化能力；

注1：在操作周期的每个阶段期间的压力变化速率规范可能很重要，因为这可能会影响医疗器械和SBS的完整性或影响复杂设备的扩散蒸汽渗透。

g) 监控系统识别的故障及其任何视觉、听觉或记录警报或指示；

h) 安全功能；

注2：规范可以包括用于保护人员和环境的安全功能。

注3：在某些司法管辖区可能要求特定的安全功能。

i) 信息和测试结果，允许用户建立设备符合当地、地区或国家法规的要求，这些法规适用于设备的安装和操作，包括对环境的排放要求；

注4：可以包括引用适当的标准

j) 如果在运行周期中使用真空，则用于确定进入腔室空气泄漏水平的测试的描述和接受标准；

k) 如果安装了设备（例如空气检测器），其设置用于检测蒸汽供应到腔室中的非冷凝气体或在灭菌周期的空气去除阶段后仍留在腔室中的非冷凝气体的描述。

6.5.2 应规定设备和配套设施的操作程序，这些规定应包括：

a) 允许对自动控制程序进行更改的手段；

b) 操作步骤的说明；

c) 出现故障或故障指示时的应对措施；

d) 用于识别控制、指示和/或记录测量结果错误的方法，例如，如果传感器损坏，将报告开路错误；

e) 技术支持的联系方式。

6.5.3 应规定设备安装的位置，这些规定应包括：

a) 设备安装的位置、空间和环境；

b) 安装说明；

c) 为了设备的预期操作应考虑的任何限制或预防措施（例如负载承载器的必要空间，维护通道，通风）；

d) 设备正确运行的所必需的每项供给的详细内容，包括（若适用）：

1) 隔离方式；

2) 最小和最大压力；

3) 最高温度；

4) 最小流量；

5) 过滤；

6) 最低和最高电压和最大电流；

7) 饱和蒸汽中非冷凝气体和液态水的最高水平；

8) 每种污染物的最大数量。

e) 支持设备主要重量的部件的承载结构；

f) 输送蒸汽、气体、空气和水进入待安装灭菌器的空间的部件的构造材料。

6.5.4 灭菌室的灭菌负载支持系统不应妨碍灭菌室达到一致的灭菌条件，也不应导致产品和/或包装损坏。

6.5.5 应提供方法确保未达到规定的过程参数并不会导致无效的灭菌过程显示为有效。

6.5.6 设备制造商应建立软件应用、更改的程序文件，和/或将软件可能影响设备相对于其规格的一致性的生产的应用。

## 7 产品定义

7.1 此活动的目的是定义要灭菌的产品，包括灭菌前产品的微生物质量，以及产品进行灭菌时的包装和呈现方式。

7.2 要灭菌的产品和（如适用）产品家族应被指定。

注：对于医疗设施，见F.7.2。

7.3 应规定产品及其包装系统所属的产品族（参见附录G中的指导）。

7.4 分配给产品家族的SBS或包装系统应被指定，并符合ISO 11607-1和ISO 11607-2。

7.5 应定义、记录和维护一个系统，以确保用于灭菌的产品状态得到控制，不会影响灭菌过程的有效性，例如在受控温度和湿度环境中预处理产品。

注：在定义系统时可以考虑微生物、有机和无机污染。参见C.10.2和附录F和G以获取进一步指导。

7.6 如果使用生物指示物来评估密封产品灭菌过程，必须建立任何对生物指示物测量抵抗力（D值）的影响的证据。

7.7 应指定一个专用的PCD。或者，应指定一个识别为适当挑战的参考设备及其SBS或包装系统。例如，可以用于代表产品特定特征的产品。

7.8 产品及其SBS或包装系统（如使用）可以暴露的每个过程和周期变量的限制值应被指定。

注1：超过限制值可能对产品或其包装的性能产生不利影响，或两者都有。

注2：如果不使用SBS（例如在牙科诊所灭菌负载，其中物品在处理后立即使用），一旦灭菌器门打开将不再保持无菌状态。

7.9 如果灭菌前产品和/或其包装系统中的水分水平可能影响灭菌过程的有效性，应指定限制值。

7.10 产品在其SBS或包装系统中的安全性、性能和稳定性，以及适用时，灭菌过程后的产品效力应继续符合记录的规格。

7.11 如果产品是可重复使用的医疗器械，应查阅使用说明书，了解任何与寿命终止指示器或其可承受的处理周期数量相关的限制（见ISO 17664-1）。

7.12 如果产品的完整性可能受到灭菌后产品或包装上的污染物或过程残留物（例如湿气）的影响，应指定污染物或过程残留物及其允许的最大限度。

7.13 应指定一个操作程序，以确保用于灭菌的产品及其SBS或包装系统（如使用）的状态不会影响灭菌过程的有效性。此程序应至少包括以下要素：

- a) 通过验证过程清洁和（如适用）消毒可重复使用产品；注：在处理可重复使用产品时，清洁和消毒还将减少操作人员的感染风险。
- b) 使用验证过程清洁和（如适用）消毒可重复使用的SBS（如使用）；
- c) 在制造过程中使用验证过程清洁一次性产品（如适用）；
- d) 灭菌周期前确定为特定产品必要的任何进一步预处理；
- e) 装载配置的特性和限制；
- f) 如有需要，灭菌过程前验证SBS的完整性；
- g) 在使用生物负载方法建立灭菌过程时，根据ISO 11737-1估算生物负载。

7.14 应确保灭菌过程后SBS或包装系统的完整性。

注：SBS的完整性可以通过使用验证方法或后处理测试方法来确保。

## 8 过程定义

8.1 此活动的目的是通过提供详细的灭菌周期规范来定义灭菌过程，以应用于定义的产品而不影响该产品的安全性、质量和性能。

8.2 灭菌过程应被指定，包括过程变量和过程参数及其公差。在建立此灭菌过程期间，应测量和使用过程参数及适当的周期参数，以确认可重复性。

8.2.1 如果要使用饱和蒸汽灭菌周期，在保持时间内测量的参考测量点温度与要灭菌产品上的表面温度之间的最大差异应被指定。例如：2K 的温度差可以被视为可接受的。或者，基于产品特征的风险评估确定最大温度差异。

8.2.2 如果打算使用现有验证的灭菌过程，包括灭菌周期来灭菌定义的产品，应审查过程和设备文档以确保在 6.2、6.3 和 6.4 中识别的变量已包含在例行生产的过程规范中。

8.3 灭菌过程应从以下至少一种方法建立：

a) 在医疗器械（见 ISO 17664-1）、灭菌器及其 SBS（如使用）随附的使用说明中提供的数据；

注：这是医疗设施中过程定义的常见方法。

b) 与已分配到产品家族的产品的相似性（见附录 G）；

c) 开发一个提供规定的 SAL 的运行周期。

8.4 灭菌过程应在和/或产品内实现的 SAL 应被指定并满足预定义要求。国家规格可以适用于 SAL。注：指定的 SAL 可以是一个范围，其最大值代表灭菌过程需要实现的最大 SAL。

8.4.1 灭菌过程在和/或产品内实现的 SAL 应通过以下方法之一实现：

a) 通过了解生物负载及其抗性建立（见 8.2 和 8.3）；

b) 通过“过度杀灭”方法确定（见 B.4）；

c) 通过证明在保持时间内产品的所有预期无菌部分均暴露于选自官方国家或地区药典的过程参数来定义。

注：这在医疗设施中是一个常见的方法。

8.4.2 灭菌过程在和/或产品内实现的 SAL 应被认为等于或超过 8.4.1 c) 中规定的要求，前提是：

a) 产品被分配到相关产品家族；

b) 规定了相关灭菌过程；

c) 平衡时间不超过分配到相同产品家族的产品的最大平衡时间。

8.5 灭菌过程不应将产品及其 SBS 或包装系统（如使用）暴露在超出限制过程和周期参数或污染物的范围之外。

8.6 如果要使用饱和蒸汽灭菌过程，在保持时间开始时的残余空气和非冷凝气体水平不应阻止湿热在所有预期要灭菌的产品表面上达到，包括腔体、管腔和管道内的表面。

8.7 如果使用生物指示物来建立灭菌过程：

a) 它们应符合 ISO 11138-1 和 ISO 11138-3；

b) 微生物、种群、抗性和呈现方法应被识别，并应考虑到预期或已建立的产品生物负载；

c) 在灭菌负载内生物指示物的位置和灭菌过程后接收标准应被指定。

8.7.1 所选生物指示物或接种产品的种群和抗性值可能低于 ISO 11138-3:2017 第 9 条规定的最小值，以获得特定的 BI 微生物挑战，但它们应符合 ISO 11138-1 和 ISO 11138-3 的要求（也见附录 B）。

注：生物指示物微生物挑战被计算为微生物初始种群对数和 D 值的乘积（BI 微生物挑战 =  $\log N_0 \times D_{121}$  值；见 F 810）。

8.7.2 呈现方法可以包括接种产品或在产品内放置接种载体。

注 1：生物指示物符合 ISO 11138-1 和 ISO 11138-3 不适用于 PCD/参考设备的接种。

注2：包含测试规格的测试能力定义医疗器械的灭菌能力在第6和第7条中给出。

8.8 对于密封产品，在暴露于预定灭菌过程时，产品及其包装系统对测试微生物抗性的影响应被知道并在评估中考虑。

注：对于密封产品，产品的性质（例如5%葡萄糖溶液）和包装（例如柔性静脉输液袋）可以改变测试微生物的抗性。

8.9 如果化学指示物作为灭菌过程建立的一部分使用：

- a) 它们应符合 ISO 11140 的相关部分；
- b) 它们应适合其预定用途；
- c) 应指定化学指示物在负载内的位置；
- d) 应指定接收标准；
- e) 它们不应在灭菌过程前、过程中或之后通过反应、污染和/或转移对医疗器械产生不利影响。

8.10 如果使用 PCD 来评估灭菌过程的特定特征的有效性，PCD 的有效性、测试方法和接收标准应被建立和记录。

8.11 对于通过微生物方法建立的灭菌过程（见 B.2、B.3 和 B.4），适用以下规定：

- a) 如果使用生物负载（见 B.2 或生物负载/生物指示物（B.3））方法，应按照 ISO 11737-1 执行生物负载测定；
- b) 当遵循生物负载方法（B.2）时，应按照 ISO 11737-2 执行无菌性测试；
- c) 用于建立过程的产品应代表日常处理的产品；
- d) 使用的设备应能够重复提供比常规灭菌过程具有较少杀伤力的过程参数组合（除非使用 B.4.6 中描述的全周期过杀方法），这样微生物失活的水平会导致一个允许外推的种群，以获得整体结果。

注：这些方法在工业环境中更常用。

8.12 如果在灭菌过程后需要对产品及其包装进行处理以维持无菌状态，该处理应被指定。

8.13 校准、设备维护、性能测试及接收标准（如适用）旨在确保灭菌过程保持可重复性，应被指定。

## 9 确认

### 9.1 总则

9.1.1 此活动的目的是证明在过程定义中建立的灭菌过程可以有效和可重复地传递到负载。验证由几个识别阶段组成：安装确认（IQ）、操作确认（OQ）和性能确认（PQ）。IQ 用于证明灭菌设备及任何辅助项目已根据其规格供应和安装。OQ 在未装载设备或使用适当的测试材料时进行，以证明设备能够提供已定义的灭菌过程。PQ 是验证阶段，使用产品证明设备持续按照预定标准运行，并且过程产生的产品是无菌的并符合指定要求。

9.1.2 确认的每个阶段应按照记录的程序进行。

注1：执行验证的所有要素（IQ、OQ、PQ）不能视为第10条规定的常规监控的替代。

注2：欲了解更多信息和示例，请参见附录F.9.1.2、F.9.2和H.9.1.2。

9.1.3 应确认用于执行验证的每项测试设备符合其规格。

9.1.4 在验证期间进行的对产品、包装、设备或灭菌过程的任何修改应被记录和证明，并相应更改规范（见第12条）。

注：在某些司法管辖区，修改可能会使灭菌设备的法规合规状态无效

9.1.5 用于确认的每个试验仪器的测量链应有：

- a) 校准的文件化证据，可追溯至国家标准，并按照使用说明进行设备维护；

- b) 校准状态应根据技术和适用的管理要求进行验证,在用于控制灭菌过程和判断测试结果的价值下进行。

注:国家校准参考标准通常被相互承认,并可追溯至具有公认固定点的国际参考标准。。

9.1.6 应确认灭菌器仪器与用于确认的独立测试仪器在相似传感器位置的读数相关性。

9.1.7 在制造现场经过认证的最终检验测试后,如果设备可能受到包装、运输或安装活动的影响,则在验证过程中(IQ和OQ)应验证与相关规范的符合性。

9.1.8 在进行IQ、OQ或PQ时,应验证故障识别和操作安全系统的功能和性能规格的符合性。确认应在不影响灭菌器的安全、功能完整性和认证合格性的前提下进行。

注:灭菌器的技术文档中可以提供适合的故障识别和操作安全系统测试程序

9.1.9 如果要使用具有已验证灭菌过程的现有灭菌器处理新产品,且自现有确认以来设备未发生变化,则可接受现有验证的IQ和OQ阶段。

## 9.2 安装鉴定

### 9.2.1 安装鉴定的目的

安装确认应证明设备和附属项目已按照其规范安装。

### 9.2.2 设备安装的符合性验证

应验证设备、附属项目的安装和服务供应符合其规格。

## 9.3 运行鉴定

9.3.1 运行鉴定应证明设备将提供规定的灭菌过程。

9.3.2 应记录用于证明满足腔室内温度分布要求的温度传感器的数量和位置的理由,并在腔室中放置测试负载时使用。OQ可以在测试负载下进行。

9.3.3 在运行鉴定之前,应验证用于监控、控制、指示或记录灭菌过程的所有仪器(包括任何测试仪器)的校准

## 9.4 性能鉴定

9.4.1 性能鉴定应证明,产品使用常规灭菌的设备并已暴露于规定的灭菌过程。

9.4.2 性能鉴定应验证已满足达到指定SAL所需的条件。

9.4.3 应记录用于证明满足负载要求的温度传感器、生物指示物和/或化学指示物的数量和位置的理由。

9.4.4 检查应包括并验证:

- a) 文件证实安装鉴定和运行鉴定合格;
- b) SBS或包装系统是否与计划用于常规生产的相同或更具挑战性。
- c) 负载配置是否符合6.2.2 f)和g),并被认为是代表性或对灭菌过程更具挑战性的常规负载;
- d) 测试负载(如果使用)是否代表将常规处理的产品,并分配给与灭菌周期兼容的产品家族,或代表被认为对灭菌过程更具挑战的产品家族;
- e) 负载配置和任何所需的预处理是否符合6.2.2 f)、g)和h)及7.13;
- f) 如果将使用不同的负载配置,应评估变化对灭菌过程的影响程度,以确保暴露于灭菌过程的所有产品均达到所需的SAL。

9.4.5 对于以下每项内容,研究应予建立:

- a) 符合过程定义识别的灭菌过程和为产品、SBS或包装系统识别的过程变量的限制性过程参数;

- b) 产品和 SBS（如适用）在灭菌过程中的条件所需的数据；
- c) 位于负载中代表性位置的产品的温度分布；
- d) 平台期测量的温度；
- e) 平衡时间；
- f) 保持时间内的最低和最高温度及其位置，包括：
  - 在参考测量点测得；
  - 在灭菌负载内外测得；
  - 由灭菌室内的压力确定。

对于饱和蒸汽灭菌过程，在定义测量温度与根据蒸汽表测定的温度之间的最大允许差异时，应考虑国家或地区要求。

注：在确定测得温度和计算温度之间最大允差时，需关注国家或地方的要求，如，见GB 8599。

- g) 维持时间；
- h) 根据说明书使用的化学指示物的响应，若适用；
- i) 化学指示物、生物指示物或 PCD 中传感器的响应是否符合使用说明书（如果使用）是可接受的；
- j) 包装系统的完整性，若适用。

9.4.6 如果除物理参数测量外，还要通过微生物方法验证灭菌过程，则应进行验证，并应使用以下方法之一：

- a) 生物负载法；
- b) 结合生物负载/生物指示物法；
- c) 过度杀灭法。

9.4.7 应证明灭菌过程的可重复性，以确保所需的 SAL 始终提供给负载。应将一个定义的负载（例如包含的产品负载）或被认为对灭菌过程最具挑战性的负载配置（例如包含饱和蒸汽灭菌的定义产品家族的负载配置）暴露于至少三个连续的灭菌过程，以证明灭菌过程在其规格和规定的公差内是可重复的。

9.4.8 如果在 9.4.7 中规定的三个连续周期中发生故障，并且这种故障可以归因于与验证的灭菌过程有效性无关的因素（见下例），则应将故障记录为与灭菌过程性能无关，并从序列中排除该周期。

示例：外部服务的故障，例如电力、蒸汽、水、压缩空气或外部监控设备的故障。

9.4.9 PQ 期间与灭菌过程规范的不符合性应进行审查和纠正。

## 9.5 确认的评审和批准

9.5.1 对于安装鉴定、运行鉴定和性能鉴定过程中汇集的或产生的信息，应评审其与确认过程中每个阶段规定的可接受准则的一致性。评审的结果应形成文件并批准（见 4.1.2）。

9.5.2 应证实灭菌过程的规格，包括过程参数及其容差。该规格应包括将特定灭菌负载分属于灭菌过程的符合性准则，形成文件应至少包括以下内容：

- a) 灭菌器，包括相关服务；
- b) 要使用的周期参数；
- c) 可处理的产品族；
- d) 负载配置（包括方向、尺寸和质量）；
- e) 产品的任何预处理程序（如使用）；
- f) SBS 或包装系统的描述及包装方法；
- g) 如果适用，包中包含多个医疗器械的分布和方向；
- h) 指示可靠过程交付的定期测试和设备维护活动；
- i) PCD 及其相关的产品族；

- j) 生物负载（如适用）。

## 10 常规监测与控制

### 10.1 常规监测

10.1.1 此活动的目的是证明经确认和规定的灭菌过程已交付给每个灭菌过程中处理的产品。

10.1.2 常规监测和控制应在每个运行周期中进行，以证明湿热灭菌过程变量已达到。

10.1.3 通过确认常规监测记录的数据在由物理传感器测量的指定公差范围内，以及化学指示物和/或生物指示物和/或 PCD 的结果（如使用）来验证有效灭菌过程的交付。

### 10.2 操作状态

（若适用）设备的运行状态应通过来自以下方面（不限于这些方面）的定期试验的证据予以验证：

- a) 灭菌室内空气泄漏；
- b) 进入灭菌室的饱和蒸汽或热传导介质的质量（可能包括对非冷凝气体、真空泵给水的电导率、污染物、水分的检测）；
- c) 自动控制（例如，用于验证运行周期持续正确运行的测试）。

### 10.3 过程验证

对于成功过程的验证，任何故障指示、定义的故障消息和监测系统提供的其他相关信息（例如故障指示系统、过程评估系统）应记录并根据可能对过程结果的可靠性产生不利影响进行评估。

### 10.4 饱和蒸汽灭菌过程的附加数据评估

对于饱和蒸汽灭菌过程，附加数据和信息的评估应包括：

- a) 参考测量点的温度在或高于灭菌温度的持续时间；
- b) 在平台期的参考测量点的温度和腔室压力，以及在保持期根据蒸汽表值测定的温度（如有，见附录 E）；
- c) 在运行周期的所有阶段：
  - 腔室压力；
  - 在参考测量点测量的温度；
  - 如果提供，腔室温度。
- d) 从 PCD 中获得的结果，包含旨在评估灭菌过程特定特征的指示器传感器，例如空气去除和蒸汽渗透的充分性（如使用，见 6.3 c) 和 d)）；
- e) 从作为过程控制一部分安装在灭菌器上的过程监控系统（例如，空气检测器）获得的结果（如使用，见 6.3 c) 和 e)）；
- f) 用于确认负载的 SBS 或包装系统的干燥和完整性的检查程序的结果。

### 10.5 对于密封包装产品的过程，数据应包括（若适用）：

- a) 在 PCD 中测量的温度，代表负载中的产品，具有已知热关系的产品或负载，如果用作过程控制的一部分；
- b) 在运行周期的所有阶段的参考测量点的温度和腔室压力；
- c) 在加热阶段、平台期和冷却阶段中测量的产品温度，如果用作过程控制和监测的一部分；
- d) 灭菌时间；
- e) 维持时间；
- f) 致死性  $F_0$  值；

g) 加热介质在腔室中的均匀性过程参数的值。

10.6 所有的记录应根据规定程序保存（见 A.10.10）。

## 11 灭菌后的产品放行

11.1 此活动的目的是指定程序以确定暴露于灭菌过程的产品是否可以投入使用。

11.2 用于记录审查和产品从灭菌过程释放的程序（例如，标准操作程序，也称为 SOP）应指定和记录。程序应定义将灭菌过程指定为符合的要求。如果未满足要求，应将产品指定为不符合，并按照标准操作程序进行处理。

11.3 应指定一个系统，以确保加工和未加工物品明确区分。

## 12 保持过程的有效性

### 12.1 目的

此活动的目的是确保待灭菌的产品按照验证文档中规定的规格、配置和预处理要求呈现供灭菌。此外，应确认已进行适当的定期测试、测量链的校准、设备维护、任何所需的再验证和任何变更的评估。

### 12.2 持续有效性的证明

12.2.1 待灭菌的产品应符合：

- a) 产品定义期间识别的产品；
- b) PQ 期间定义的负载配置；
- c) 如果在 PQ 期间规定，负载的任何预处理。

12.2.2 应验证在规定间隔时间内定期试验、校准、维护任务及再鉴定已正确完成。

12.2.3 应定期验证产品的准备和/或包装的环境质量。

12.2.4 应规定并强制执行在制造和/或包装区域中的人员的卫生、清洁和着装的要求。

12.2.5 若灭菌过程使用真空，应在规定间隔时间进行空气泄漏试验。

12.2.6 如果灭菌过程依赖将空气排出灭菌室以使饱和蒸汽快速而均匀地渗透入灭菌负载，则应每天在使用灭菌器之前进行蒸汽渗透试验。

使用对灭菌过程中空气排除和蒸汽渗透具有确定挑战的装置进行蒸汽渗透试验。对于工业灭菌，如果是对一致的、确定的、已知的不阻碍蒸汽渗透的负载进行灭菌，也可使用基于规定的物理参数测量和对于过程失败的可能性所进行的风险评估的替代方法进行测试。

12.2.7 产品应符合生物负载的要求，若适用。

### 12.3 再校准

用于控制、监控、指示或记录灭菌过程的每个测量链的准确性和可靠性应根据标准操作程序定期验证。

### 12.4 设备维护

12.4.1 预防性维护应按照程序文件进行计划和执行。

12.4.2 设备在所有规定的维护任务已经成功完成并被记录之前不应用于处理产品。

12.4.3 应保存维护计划、维护程序和维护记录，并由指定人员定期评审。评审的结果应形成文件。

### 12.5 再鉴定

12.5.1 用于确定的产品和规定设备的灭菌过程应在规定时间间隔和任何改变评价后进行再鉴定,再鉴定进行的程度应予以证实。

12.5.2 再鉴定程序应予以规定且再鉴定报告应予保存(见4.1.2)。

12.5.3 再鉴定数据应按照文件规定的程序对比可接受准则进行评审。再鉴定数据连同纠正和所做的纠正措施的报告应予以保存(见4.1.2)。

## 12.6 变更评估

任何变更都应评估其对设备安全性(硬件和软件)、指定过程和周期参数以及灭菌过程有效性的影响。要考虑的变更包括:

- a) 能引起过程参数变更的部件的更换;
- b) 能引起进入灭菌室内泄漏量增加的部件的更换;
- c) 灭菌器可用腔室空间内过程变量均匀性的变化;
- d) 用于过程或循环控制和监测的新或修改的软件和/或自动控制器或其软件的硬件更换或修改;
- e) 任何过程或周期参数的变更;
- f) 任何设备维护后对服务的变更;
- g) 使用的SBS或包装系统或包装程序的任何更改;
- h) 负载配置的任何变更;
- i) 产品制造过程、产品材料或材料来源或产品设计的任何更改;
- j) 设备维护程序的任何更改。

评估的结果应形成文件,包括做出决定的理由,以及在灭菌过程、产品或再鉴定的要求的变更程度。

## 附录 A

(资料性)

### 湿热灭菌原理和要求原则的指南

#### A.1 总则

##### A.1.1 附录目的

本附录的目的是提供湿热灭菌原理和要求理由的一般指导。附录 A 中的条款编号不与规范性文本对齐，也不打算对齐。附录 F 中为医疗设施提供了具体指导，附录 H 中为工业环境提供了具体指导，指导条款编号与规范性条款编号对齐。

##### A.1.2 灭菌过程的开发、确认和常规控制

灭菌过程的开发、确认和常规控制包括若干独立但相互关联的活动，例如校准、设备维护、产品定义、过程定义、IQ、OQ 和 PQ。表 A.1 总结了构成本文件的各种部分、其组成部分和目的，并指明了组织内负责实施的人员或操作职能。随后的章节将更详细地讨论这些元素。

##### A.1.3 本附录的指导

本附录提供的指导不打算作为评估与本文件要求符合性的检查清单。此指导考虑了湿热灭菌的原则，旨在通过提供解释和实现符合要求的可接受方法来帮助获得统一的理解。可以使用本指导中未给出的方法。

表 A.1 灭菌剂特征和灭菌过程开发、确认和常规控制的要素

要素	目的	组成部分	责任方
质量体系	提供控制灭菌过程所有阶段的结构	管理责任、设计控制、产品实现、测量、分析和改进	所有与所承担元素相关的各方
灭菌剂	指定灭菌剂并建立其杀菌效果	灭菌剂定义、杀菌效果研究、材料兼容性和生物安全性	灭菌过程的开发者
灭菌过程/设备	提供灭菌过程和执行所需设备的完整规格	灭菌过程循环和参数规格、设备规格、安全和环境	灭菌器制造商，与灭菌过程开发者协作（如有必要）
产品定义	定义待灭菌的产品	产品定义/识别、包装材料和配置、灭菌前产品质量	待灭菌产品的制造商（以及灭菌器制造商，视灭菌设备的声明而定）

#### A.2 规范性引用

无其他指导。

#### A.3 术语和定义

组成部分	安装确认、操作确认、性能鉴定、验证的审查和批准	负载、负载配置、灭菌过程监测、记录生成、定期测试、记录保存
记录审查	指示器测试(如有)、产品处理、不符合措施(如有)	设备维护和校准。变更评估。
责任方	负责灭菌产品的组织, 可以是: 或处理设施, 与灭菌器制造商协作(如适用)。  产品制造商;  负责灭菌产品的组织, 可以是: 或处理设施, 与灭菌器制造商协作(如适用)。	产品制造商; 负责灭菌产品的组织, 可以是:  或处理设施, 与灭菌器制造商协作(如适用)。  产品制造商; 使用本文件的用户应熟悉条款3中定义的术语和定义, 这些术语和定义在整个文档中使用, 以确保对其使用背景的完整理解。ISO/TC 198 努力在其负责的一系列标准中协调定义。这些经过一致同意的协调定义在ISO 11139中。工作组被鼓励在存在协调定义的情况下使用该定义, 并在需要为单个标准提供上下文文化时, 必要时提供条目注释中的额外澄清。

## A.4 总则

### A.4.1 记录化过程的重要性

此子条款描述了需要对特定过程进行记录化的方法, 以确保本文件要求的一致实施。本文件不能要求正式的质量管理体系(例如ISO 13485所描述的), 然而, 将本文件中要求的各个记录化过程结合到正式质量管理体系中的显著好处是显而易见的。

### A.4.2 非ISO 13485完整质量管理体系的要求

本文件不要求实施符合ISO 13485的完整质量管理体系, 也不要求对指定的质量管理体系要素进行第三方评估。然而, 建议考虑实施记录化程序, 以降低不符合灭菌产品进入使用的风险。

### A.4.3 过程的有效实施

定义和记录化程序的有效实施对于医疗器械灭菌过程的开发、确认和常规控制是必要的。此类程序通常被视为质量管理体系的组成部分, 可以包括(但不限于):

- a) 文件控制, 包括记录;

- b) 管理责任的分配，包括：
  - 1)管理承诺，
  - 2)客户关注，
  - 3)质量政策，
  - 4)规划，
  - 5)责任，
  - 6)权限和沟通，
  - 7)管理评审；
- c) 提供足够的资源，包括合格的人力资源和基础设施；
- d) 对外部方提供的产品和服务的控制和验证；
- e) 在整个过程中对产品的识别和可追溯性；
- f) 对不合格产品的控制；
- g) 设备的维护和修理；
- h) 监控和记录系统的校准；
- i) 为监控和改进性能而设计的测量和分析系统，包括纠正和预防措施。

#### A. 4.4 不同责任方的职责

灭菌过程的开发、确认和常规控制过程中涉及的过程可以涉及多个独立的责任方，每个责任方对某些要素负责。接受定义要素责任的各方需要确保由具有适当培训和资格认证的合格人员实施必要的步骤以执行这些要素。

#### A. 4.5 质量管理体系的国家和地区监管要求

医疗设备制造中质量管理体系的国家和地区监管要求可能存在，以及对这些体系的第三方评估，无论是在工业环境中还是在医疗设施中。

### A. 5 灭菌剂特征

#### A. 5.1 灭菌因子特征

此活动可以在测试或原型系统中进行。最终设备规格应与使用任何此类测试或原型系统进行的实验研究相关。

#### A. 5.2 灭菌因子

湿热是水在高温下以蒸汽或液态存在于足以引起微生物灭活的状态。通常使用高于 115° C 的温度进行灭菌。湿热可以作为饱和蒸汽提供，也可以通过将热能应用于产品中已经存在的水来原位产生。湿气作为将热能转移到微生物的介质。水分子也作为破坏微生物细胞内大分子的催化剂。

#### A. 5.3 杀菌效果

A. 5.3.1 湿热的杀菌效率依赖于水分子（湿气）与微生物之间接触的温度和持续时间。因此，湿热灭菌过程的过程变量是暴露于规定温度的持续时间和湿气的存在，以足以引起微生物灭活。

A.5.3.2 有一些推荐的时间和温度组合被某些监管机构和药典认可为可接受的处理条件。在商业灭菌器上通常会提供一个或多个这些时间温度组合。这些时间和温度组合仅描述保持时间，不包括组成饱和蒸汽灭菌循环的空气去除或干燥阶段。表A.2列出了一些这些组合的示例。与特定灭菌温度相关的公差（通常称为灭菌温度带）由可以保持产品合格的最低温度和最高温度决定。例如，灭菌温度带为正3K负零K。表A.2中列出的所有组合均基于过杀方法的概念，其中接触湿热过程带来的微生物灭活确保了更高的无菌保证水平（SAL）。如果使用其他不太广泛认可的时间和温度组合，则可能需要建立杀菌能力。通常，可以使用文献中描述的数学方法（例如在121.1°C下的F<sub>0</sub>等效暴露时间估算）预测湿热过程的杀伤力。然而，在应用这种方法时应谨慎，因为这种数学方法将仅适用于有限范围的时间和温度组合。

表 A.2 湿热灭菌的典型最低温度和时间组合示例

温度 (°C)	保持时间 (分钟)	F <sub>0</sub> 值 (分钟)
121	15	15
126	10	30
132	4	50
134	3	60

**注：**F<sub>0</sub> 值仅已知适用于含产品灭菌过程。其在饱和蒸汽灭菌过程中的应用是可能的，但腔室中或与蒸汽一起引入的显著数量的残余空气可以降低杀菌杀伤力，以至于用来计算 F<sub>0</sub> 值的方程不再有效。

A.5.3.3 饱和蒸汽是处于与其液态平衡状态的水蒸气。如果在定义的压力和温度下加热干燥饱和蒸汽（即没有液态水），同时保持恒定压力，蒸汽将变得过热（这将在附录E中进一步讨论）。过热蒸汽表现得像干燥气体；在将过热蒸汽冷却至其饱和温度之前，它无法凝结和释放饱和蒸汽所具有的潜热。这导致与饱和蒸汽相比，负载的加热极其缓慢。与饱和蒸汽相比，过热蒸汽的杀菌效果也较低。过热蒸汽可以通过快速压力降低产生，其中饱和蒸汽的压力/温度能量关系被破坏。饱和蒸汽的绝热膨胀导致多余的热能被转化为过热。它也可以来自含有天然纤维（例如纸和亚麻）的部分负载的放热再水合。通过小心设计蒸汽供应系统和在灭菌前对负载进行正确的调节。例如：

- a) 从供应管到腔室的一系列压力降低阶段，并确保每个阶段的压力降低比不超过2: 1；
- b) 确保蒸汽速度不超过会导致蒸汽过热的值（例如25 m/s）；
- c) 确保由天然纤维制成的材料在灭菌前预处理到湿度大于40%相对湿度）可以最大限度地减少过热蒸汽的形成。

#### A.5.4 污染物的影响

A.5.4.1 对于饱和蒸汽灭菌过程，污染物可以包括由于空气去除阶段不充分而产生的NCG、进入腔室的空气泄漏，或随着蒸汽供应进入灭菌器的NCG，这些污染物可能会影响湿热在待灭菌表面上的微生物杀伤力，或者以液滴形式混合在蒸汽供应中的腐蚀性剂。液态水，以干燥分数表示（见C.10），也可以被视为污染物，因为这将影响蒸汽渗透和向产品传递热量的速度，以及在过程的平台期结束时（见D.2）干燥产品的能力。

A.5.4.2 悬浮在灭菌剂中的无机（例如水净化系统中使用的盐）或有机（例如成膜胺、内毒素）污染物可能既有毒又腐蚀性，并可能在负载表面上形成微生物和灭菌剂之间的屏障。这些污染物可能来自加热或蒸发成蒸汽的进水。它们也可能来源于蒸汽发生系统的材料（例如壳式锅炉）与生成的蒸汽之间的接触。这些污染物也可能来自管道和用于调节蒸汽的工程装置（例如凝结水阱），当蒸汽被运输到腔室并最后在产品上凝结时，可能会携带。应考虑原水、水处理设施、锅炉和蒸汽分配中可能产生的影响，

这些可能会携带不需要的物质如防沫剂和腐蚀抑制剂。锅炉给水中的水生微生物的存在可能导致有机细菌内毒素的产生,如果在蒸汽中携带的细小水滴中存在,可能会污染负载并因此对患者产生不良反应(致热作用)的风险,例如在眼科手术中的毒性前段综合征(TASS)。如果灭菌剂中的污染物水平可能受到蒸汽发生系统给水质量的影响,则应指定给水质量。使用不锈钢制造蒸汽发生设备和管道可以帮助减少对腐蚀抑制化学品的需求,因此减少无机和有机物质的污染。同样,使用专用蒸汽发生设备可以更好地控制所生成蒸汽的质量。

#### A. 5.5 蒸汽供应中的非凝结气体

蒸汽中不可避免地会存在非凝结气体(NCG),因为蒸汽发生设备的给水中溶解的气体。因此,供应给灭菌器的蒸汽中不可避免地会夹杂少量的NCG。蒸汽供应中NCG的可接受含量由EN 285和附录C中的方法给出,其中从100 ml冷凝蒸汽中收集的NCG最大值为3.5 ml。由于蒸汽比其冷凝物具有更大的体积,蒸汽中的NCG值比作为冷凝蒸汽百分比时低数百倍。通过使用空气去除和蒸汽渗透测试可以检测到供应到腔室的蒸汽中的NCG(见附录C中的此类测试示例)。虽然公认蒸汽中少量的NCG不太可能影响微生物灭活,但大量的NCG可能开始对过程杀伤力产生不利影响。NCG将在蒸汽凝结点处集中,因为蒸汽凝结并减少到液态水的体积将被重力带走,而NCG不会凝结,可以在大量积聚的地方积累,在那里不再能存在湿热条件,从而影响对负载的热传递和微生物灭活。NCG和与蒸汽混合的残余空气由于腔室内可能的分层而带来其他加工问题,因为冷空气比蒸汽密度大。

#### A. 5.6 腔室中的残余空气

A. 5.6.1 许多湿热灭菌循环采用设计用于将腔室内的残余空气去除到非常低的水平(饱和蒸汽灭菌过程)的空气去除(调节)阶段。这确保了腔室或负载中不会形成可能抑制在需要灭菌的表面上形成湿热条件的空气袋或分层的空气层。空气去除可以通过动态方式实现,通常通过使用真空泵提供交替的蒸汽和真空脉冲,有时称为预真空或分段真空过程。空气去除也可以通过被动方式实现,其中重力迫使较重(密度较大)的空气被较轻(密度较小)的蒸汽置换,称为向下置换或重力过程。一些其他湿热灭菌过程故意使用蒸汽和空气的混合物;如果使用此类混合物作为灭菌剂,则可以使用ISO 14937:2009, 5.3中描述的方法来建立杀菌能力。此外,一些灭菌过程(含产品灭菌过程)可以在腔室内故意使用空气的过压(空气压载)来防止产品容器的变形和破裂。当使用这些过程时,实施工程措施以确保蒸汽和空气的混合,以便在腔室内创造均匀的热传递介质。

A. 5.6.2 在饱和蒸汽灭菌过程中,热测量通常用于评估从负载中去除空气和蒸汽渗透。因此,在运行周期的空气去除和平衡部分,灭菌器中的参考测量点的温度与医疗器械或参考负载的测量点的温度之间的差异有时可以被视为测量位置存在湿热的指示。这种方法应谨慎使用,因为热测量方法无法区分相同温度下的热空气和饱和蒸汽。

#### A. 5.7 蒸汽供应中夹带的水滴

A. 5.7.1 蒸汽供应中可以夹带水滴。这些水可以来自蒸汽发生系统。正如上文所讨论的那样,水中可以含有蒸汽发生器中的无机和有机污染物。含有大量液态水的蒸汽携带的能量较少,因此不利于负载项的快速加热。蒸汽中的水可能会在干燥阶段(也称为再调节)之后留在负载中,导致当从灭菌器中取出时负载是潮湿的。这可能会在使用饱和蒸汽灭菌过程时损害SBS或包装系统的有效性以及产品质量,导致微生物再污染和非无菌负载。方法用于确定供应给灭菌器的蒸汽含水量的方法在附录C中描述。

#### A. 5.8 材料的影响

材料的影响通常包括腐蚀、变形和由于灭菌剂的温度和压力、水分含量(干度低)及灭菌剂中的污

染物引起的断裂。

#### A.5.9 环境考虑

A.5.9.1 应考虑灭菌器排放物和废水中的有害物质。对于湿热灭菌，蒸汽凝结的热水可能是主要废水。许多当局对排放到公共废水系统的温度有规定，应遵守这些规定。进一步的指导见ISO 14937:2009，附录E。

A.5.9.2 环境管理系统的原则可以应用于湿热灭菌过程。ISO 14001规定了环境管理系统的要求。ISO 14040为设计生命周期评估研究提供指导。

#### A.6 工艺和设备特性

##### A.6.1 工艺

###### A.6.1.1 一般考虑

A.6.1.1.1 此活动的目的是指定整个灭菌过程及提供安全和可重复的灭菌过程所需的设备。

A.6.1.1.2 湿热灭菌工艺的过程变量是在特定温度下特定时间的暴露，以足够的湿热实现微生物的灭活。湿热灭菌的循环变量是压力，它在微生物灭活中不起作用。灭菌过程规范应包括定义整个运行周期的暴露特征的所有过程和周期参数，例如，空气去除阶段（调理）期间的压力过渡点及其间隔时间和保持时间内的温度。还应包括用于验证可重复性的参数。附录D提供了湿热灭菌过程和相关运行周期的示例。

A.6.1.1.3 为特定产品系列和装载配置建立灭菌过程。应识别出微生物灭活声称或建立的运行周期部分（例如，在饱和蒸汽灭菌过程中的保持阶段，或在容器内容物温度高于115°C的时间段，并在暴露结束时低于该值，以进行F0灭菌效力估算）。应定义每个过程变量的上限和下限，这些变量既可能影响灭菌效力，也可能影响医疗器械的性能。灭菌过程和提供该过程的设备的规范应包含足够的细节，以便在提出新产品或装载配置时考虑在覆盖过程定义的小节（见第8章）。

A.6.1.1.4 医疗器械的性能可能受其表面污染物的影响。与医疗器械接触的每种流体中所含的污染物及其最大可接受浓度应在灭菌过程规范中指定和包含（例如，进入腔室的蒸汽质量在饱和蒸汽灭菌过程中，或在封闭产品灭菌过程中空气加压中的污染物）。第5节和C.10中讨论了一些可以考虑的污染物。

A.6.1.1.5 应提供监测和记录数据的措施，以使用校准的仪器评估例行灭菌过程的有效性和适用性。测量的准确性应与过程和周期参数的公差相关。

A.6.1.1.6 对于每个产品系列，应了解在参考测量点测得的温度与在装载中测得的温度之间的关系。

##### A.6.2 设备

###### A.6.2.1 规格

用于提供灭菌过程的设备应有所规定。设备的规格应包含足够的信息，以对新产品或装载配置进行过程定义（有关更多信息，请参见第8节）。规格可以由使用灭菌器的组织制定，例如工业用户，或可以参考已发布的标准。欧洲、地区和国家的灭菌设备标准已发布（例如，EN 285）。这些标准包含有关可用于建造的材料、性能要求和符合性评估方法的信息。用于建造灭菌器的材料应尽量减少腐蚀和在例行操作期间可能释放的污染物。用于加压腔室的蒸汽、传热流体或空气可能携带腐蚀性和有毒物质。应识别这些物质，并规定最大允许水平（一些可以考虑的污染物示例见C.10）。

###### A.6.2.2 所需服务

根据其规范交付的灭菌过程依赖于所提供服务的質量。规范中应识别所需的服务（例如蒸汽、水、压缩空气、电力），以及每个服务的数值和公差。在最大需求期间，测量在灭菌器连接处的每个服务的压力不应低于规定的最小值。如果服务由其他方提供，应遵循灭菌器制造商的建议并确认符合性。例如，在某些医疗保健设施中，蒸汽发生设备可以由工程公用事业公司操作，而用户则是医疗保健设施组织的一部分。这在 IQ 期间确立。例如，随着水压下降和水温升高，水环真空泵和热交换器的效率会下降。出于这个原因，应规定最低水压和最高温度，并在 IQ 期间加以确立。

### A. 6. 2. 3 滤器

应规定滤器的要求，例如水滤网或空气滤器。进入腔室以允许在灭菌过程结束时压力平衡的空气应通过微生物截留滤器，以防止负载重新污染。设备规格应包括此类要求，并考虑保护滤器免受意外暴露于可能阻碍性能的腔室流体回流的措施。

### A. 6. 2. 4 测量链

A. 6. 2. 4. 1 用于监测过程和循环变量的测量链，包括传感器，例如温度探头、互连和信号处理设备，例如可编程逻辑控制器（PLC）或微计算机，应有所规定。

A. 6. 2. 4. 2 提供灭菌过程记录的测量链独立于自动控制器和指示仪表使用的测量链。在实践中，这意味着使用独立或双重传感器和信号处理系统，与用于控制过程的系统独立。一个结合记录、控制和指示的系统可能导致一个无效的灭菌过程被解释为有效的。独立记录仪的特点是独立于自动控制器使用的测量链、数据处理和打印记录系统。记录仪和控制器之间为了其他目的的信息数据交换不被排除。不能假设独立系统意味着完全独立的硬连线测量链。独立测量链可以与同一电子设备甚至同一电路中共存。在 ISO/TS 22421:2021，附录B中考虑了独立于控制系统的监测和记录系统的实施。

### A. 6. 2. 5 环境和安全考虑

A. 6. 2. 5. 1 环境考虑的地方性法规可以管理灭菌器排放物和废物的排放，这些规定可能因地区而异。例如，从灭菌器真空泵或冷凝水陷阱（如果不回收）排放到公共下水道系统的热水量，灭菌过程中释放的产品或包装（或两者）的颗粒物，以及过程中使用的水量，可能需要控制。

A. 6. 2. 5. 2 安全考虑是设备设计、安装和操作的一部分。压力系统法规管理用于湿热灭菌器的加压流体，并可能特定于某个地区。本文件不在此领域提供指导。应参考 IEC 61010-2-040 和国家法规。

A. 6. 2. 5. 3 过程性能或安全关键项目的故障，包括操作设备和服务，应由设备的监测系统检测到（例如故障指示系统、过程评估系统、空气检测器）。根据其潜在影响和紧急性，不同类型的指示可能需要不同的故障，例如声音和视觉警报、警告、错误指示、信息、显示，以及设备的后续自动响应或操作员的纠正措施。

A. 6. 2. 5. 4 故障的后果可能取决于设备的当前操作模式。可以根据相关的关键性提供不同等级的警报和指示。

### A. 6. 2. 6 附件

设计用于支持、运输或容纳医疗器械的附件系统，例如容器、货架、架子和载体，不应过度限制蒸汽的均匀分布、传热流体的循环（例如在封闭产品灭菌过程中使用的蒸汽-空气混合物）、残余空气的去除、冷凝水的排放或水的排放。系统还应防止对医疗器械或其包装（或两者）造成损坏，并保持负载的完整性。

### A. 6. 2. 7 软件

关于软件设计、验证和验证的地方性法规要求应予以考虑。更多指导见《良好自动化制造实践 5》(GAMP 5)。ISO/TS 22421 还考虑了灭菌器中使用的软件系统的各个方面。

## A.7 产品定义

### A.7.1 概述

此活动的目的是定义要灭菌的产品，包括灭菌前产品的微生物质量（菌落数量）以及产品包装和灭菌展示的方式。

### A.7.2 产品设计

A.7.2.1 产品设计通常遵循结构化的方法。在产品设计阶段的早期，应该考虑将使用的灭菌过程。医疗器械暴露于灭菌剂不应导致医疗器械中使用的每种材料的设计参数超过允许的最大或最小值。随着温度升高，一些材料会软化，更容易受到物理应力或机械力的影响。低导热材料的差异膨胀，或接触的异质材料的膨胀和收缩，可能导致材料和接缝应力增加。

A.7.2.2 应识别用于所有材料和材料组合的限制值，包括拟议的 SBS。在任何过程参数组合下，灭菌剂的暴露或重复暴露（如适用）对产品的物理和化学特性以及生物相容性的影响应被识别。规定这些过程和周期参数的限制值，因为超过规定的值可能对产品或其 SBS 的性能产生不利影响。

A.7.2.3 应考虑的一些过程和循环变量示例如下：

- a) 温度；
- b) 在限制值下的保持时间（停留时间）；
- c) 压力；
- d) 压力变化率；
- e) 温度变化率。

A.7.2.4 应规定医疗器械在灭菌前的任何特殊预处理要求。天然纤维可能含有高达 5% 的水分。当天然纤维在低于 35% 相对湿度的环境中干燥或调理时，它们可能脱水，以至于在灭菌时，它们会通过放热反应重新吸湿。放热吸湿过程可能导致局部过热蒸汽条件，从而降低湿热水平，使其不再能够实现微生物灭活。

A.7.2.5 多次处理的医疗器械可能会发生累积变化，例如由于厚材料的差异膨胀而导致的表面裂纹、脆化或分层。缝隙和腔中可能保留有机、化学和生物污染物，这些污染物可能导致材料反应或在使用过程中不可预测地释放。许多经历反复湿热灭菌的材料具有长期安全使用的历史，被认为合适且具有持久性（例如不锈钢）。然而，其他材料可能寿命有限，需要进一步的研究。应参考 ISO 10993-1、ISO 10993-17、ISO 17664-1 和 ISO 14971。在产品的设计过程中，应考虑拆卸（如果适用）、清洁、消毒、检查和灭菌的程序。ISO 15883 系列标准中载有灭菌前医疗器械的清洁和消毒方法的指导。医疗器械制造商提供的用于医疗器械处理的信息见 ISO 17664-1。灭菌过程的效力可能受到灭菌前存在于医疗器械表面的污染物的影响。应定义、记录和维护一个系统，以确保用于灭菌的产品状态，包括微生物、有机和无机污染水平，被控制且不影响灭菌过程的有效性。实现这一目标的方法取决于应用领域。在卫生保健设施中，考虑多个因素，包括医疗器械使用说明中推荐的清洗方法和程序、根据使用中程序类型确定的设备上的典型污染水平、清洗溶液、手动或自动清洗消毒器过程的效率、后续处理时的环境控制以及在饱和蒸汽灭菌过程中达到的效力。卫生保健设施的进一步指导见附录 F。

A.7.2.6 应进行评估以确定经过处理后，医疗器械将按照预期执行并且安全使用。评估应考虑机械、化

学、电气、毒理学、物理、生物和形态特性。应考虑预期添加剂、过程污染物、过程残留物、可浸出物质和降解产物对器械及其 SBS 安全性的相关性。如果蒸汽是由低 pH 值的水生成的，或者水中含有氯化物和硅酸盐等污染物，某些材料可能会发生腐蚀。例如，橡胶在高温蒸汽下残留空气的情况下可能会氧化。在医疗保健设施中，此评估由医疗器械制造商完成，数据应由医疗保健设施获得。

A.7.2.7 在封闭产品灭菌过程中，液体产品的耐热性和热膨胀系数可以决定可用的最大填充量、材料和容器的尺寸。应通过在拟议容器中进行的温度分布研究来评估液体的稳定性和无菌性，研究应在液体暴露于至少拟议灭菌过程特征的上限时进行。

### A.7.3 无菌屏障系统

A.7.3.1 SBS 的主要功能是确保医疗器械在使用前保持无菌。无菌屏障系统应允许灭菌剂渗透并承受灭菌过程中的应力，保持安全，并且不对医疗器械的质量产生负面影响（例如通过产生颗粒）。在饱和蒸汽灭菌过程中灭菌的医疗器械的无菌屏障系统应满足 ISO 11607 系列标准的要求。用于构建产品 SBS 的材料组合，例如注塑成型的聚合物容器，应能承受湿热过程中的典型过程参数。产品设计和使用材料导致的任何限制应被定义。

A.7.3.2 对于封闭产品的非透气包装（例如小瓶、安瓿、非透气的柔性袋），材料和设计应允许热量传递至产品，并且如果安装了闭合装置，它应保持安全和密封。非透气包装仅在产品为水基且可在容器内产生湿热时才应使用。如果是柔性的，可能需要使用蒸汽-空气混合物以提供外部过压，从而防止在处理过程中容器因内部压力的增加而变形或破裂。

A.7.3.3 保护性包装（见 ISO 11607-1）应在常规处理、储存和运输过程中保护产品。如果保护性包装暴露于灭菌过程，它应保持其保护产品的能力，并且不应受到灭菌过程的不利影响（例如，纸板箱可能不适合）。同样，如果产品在二次包装中灭菌，则用于灭菌过程 PQ 的产品应包括保护性包装，以确保它不会对灭菌过程的有效性产生不利影响（例如，妨碍空气去除和蒸汽渗透，过程参数的实现，产品从灭菌器中取出后的干燥程度）。

A.7.3.4 如果在灭菌过程结束时需要受控条件以使医疗器械及其 SBS 平衡至大气条件，应定义实现此目的的方法（例如在环境控制的腔室或房间中）。

### A.7.4 产品系列

A.7.4.1 要灭菌的医疗器械可以通过其形状、质量、结构材料、活动部件和 SBS 进行特征化。封闭产品将通过配方、体积和粘度进行特征化。其容器可以通过尺寸、材料和闭合装置进行特征化。

A.7.4.2 应进行研究以将产品分配到产品系列中。附录 G 提供了将医疗器械分配到产品系列的指导，附录 F 描述了如何进行此研究。

### A.7.5 预处理和预调整

A.7.5.1 可以在加工说明中建议预处理，包括使用润滑剂、保护片或覆盖物。这些操作或附件可能会阻碍湿热在设备表面的渗透和发展，并对灭菌效力产生不利影响。在低湿度下储存纸基 SBS 和包装系统可能导致纤维素纤维脱水，除非重新加湿，否则会导致局部过热的风险。

## A.8 过程定义

### A.8.1 概述

该活动的目的是建立灭菌过程，包括其将通过的周期参数和施加于产品以实现无菌而不影响产品安全、质量和性能的过程参数。

### A.8.2 过程

A.8.2.1 湿热灭菌的过程变量是在特定温度下特定时间的暴露，以足够的湿热实现微生物灭活。详见第5和第6节。建立的过程参数应确保产品各部分的条件达到所需的 SAL，而不会导致任何部分超过其设计限制。

A.8.2.2 一些监管机构和药典认可一些时间和温度组合作为可接受的处理条件。这些组合的一些示例列在表 A.2 中。基于这些建议的灭菌过程将在提供的 SAL 方面提供非常大的安全裕度。这称为过度灭菌方法。在其他情况下，灭菌过程是经过建立和验证的，以预测实现等于或小于规定值的 SAL。这包括但不限于实现最大 SAL，一般由监管机构规定。SAL 具有定量价值，从数学上讲，SAL 为  $10^{-6}$  的值小于 SAL 为  $10^{-4}$  的值。当影响无菌保证的其他因素相同时，与较小的 SAL 相关的无菌保证更大。

A.8.2.3 灭菌过程可以在生产灭菌器或研究灭菌器中开发。在验证期间，应将定义的灭菌过程的周期参数设置在其最不利但仍可接受的值，以有效灭菌。例如，通过使用较低的暴露阶段公差限制或通过使用水浸工艺的最低允许再循环率。

A.8.2.4 应为每个产品系列或装载配置建立灭菌过程。灭菌过程可以是：

- a) 从已验证的设备中识别的，该设备已知可处理分配给相同产品系列的产品；
- b) 由用户为分配给产品的产品系列开发；
- c) 在医疗器械使用说明中指定；
- d) 在灭菌器的使用说明中指定。

**注意：**在医疗保健设施中采用的方法更可能依赖于 c) 和 d)。

A.8.2.5 在所有情况下，应遵守产品定义中识别的过程参数限制和暴露限制。过程参数应适用于使用的设备。应优化它们以确保为定义的产品系列指定的暴露条件将在整个腔室中常规获得，并且温度和温度变化速率的最大值不会对产品造成损害或降解。应识别并包括在过程规范中关于负载尺寸、质量及其配置的任何限制。在饱和蒸汽灭菌过程中，一些负载（例如包含重金属医疗器械的负载）可能需要延长的运行周期干燥阶段，以确保残留水分减少到不会在从灭菌器中取出时影响 SBS 或产品特性的水平。

A.8.2.6 应评估新医疗器械与最不利灭菌过程条件的兼容性。此类评估应包括与循环和过程参数相关的测量不确定性以及所提供服务的質量（见附录 C）。为新医疗器械或装载条件识别的挑战应小于或等于现有负载的挑战。对于一些产品系列，只有在负载的尺寸和负载配置已明确定义时，才可能确保已定义的暴露条件将被复制。附录 D 中示例说明了一些湿热灭菌运行周期。附录 G 讨论了将医疗器械分配到产品系列。

### A.8.3 物理测量在过程定义中的作用

A.8.3.1 灭菌过程的有效性和可重复性可以通过物理测量（例如时间、温度、压力）控制和确认的条件来定义，并在适当的物理传感器不可用时使用附加监测系统。如果条件变化可能影响 SAL，则此条件可以被识别为过程变量，并且发生变化的值为过程参数。

A.8.3.2 对于某些医疗器械，可能无法在 SBS 内测量物理条件（例如温度）。对于此类医疗器械，应在参考测量点（例如腔室排水或主动排放线）验证定义的 SAL 的可重复性，以测量灭菌温度。在饱和蒸汽灭菌过程中，可以通过以下证据建立灭菌过程的可重复性：基于已知产品系列和装载配置的估计平衡时间的验证；压力至少在压力转折点的温度和压力；蒸汽脉冲的数量；压力和/或温度变化率；保持时间；进入腔室的空气泄漏；蒸汽质量。

#### A.8.4 化学指示物在过程定义中的作用

A.8.4.1 化学指示物可以用作灭菌过程定义中的一个因素。它用于在放置位置显示过程参数的实现。有关类型 1、3、4、5 和 6 的化学指示物，请参见 ISO 11140-1。对于类型 2 的化学指示物，特殊测试指示剂如空气去除和蒸汽渗透测试（例如 Bowie 和 Dick 型测试）见 ISO 11140-3、ISO 11140-4、ISO 11140-5 和 ISO 11140-6。

A.8.4.2 化学指示物通过物理或化学变化（或两者）显示暴露，并设计为对灭菌过程的一个或多个变量（如暴露时间、温度和湿度存在）反应。应查阅化学指示物的使用说明，以了解结果的解释并验证使化学指示物达到其终点（满意结果）的暴露条件（声明值）是否适合要监测的灭菌过程。达到化学指示物的终点不应被视为达到可接受 SAL 的标志，而是判断灭菌过程可接受性时应考虑的多种因素之一。化学指示物未达到其终点应被视为灭菌过程失败的证据，并应进行调查。有关化学指示物使用的指导见 ISO 15882。

#### A.8.5 生物指示物在过程定义中的作用

A.8.5.1 生物指示物是一种已知抗性的可行微生物挑战，用于确认放置在或产品内的位置上的灭菌过程效力。生物指示物的要求及其使用指导见 ISO 11138 系列标准。微生物过程定义和开发在附录 B 中讨论。使用生物指示物时，应考虑微生物在产品中的陷阱、产品中的污染物、材料构造的不利反应以及在中空设备和腔中定位生物指示物的困难。

A.8.5.2 无论何时使用生物指示物在规定位置确认微生物灭活，灭菌过程期间测量的物理参数始终应用于验证已按照其规范进行的定义灭菌过程。

A.8.5.3 制药行业、医疗器械行业和医疗保健设施在过程开发中使用基于生物指示物定义的微生物挑战的灭菌过程。这种方法称为过度灭菌方法（见 B.4）。

A.8.5.4 基于天然状态下的菌落数量或结合使用生物指示物的灭菌过程需要进行广泛的微生物研究（见附录 B），然后频繁地对产品对环境进行微生物筛查，以控制菌落数量在定义的范围。这种方法通常用于制药和医疗器械行业，但在医疗保健设施中很少使用。如果在产品定义中证明产品或设备的某些特性对湿热灭菌处理敏感，则选择这种方法。在这种情况下，使用最小过程以达到允许将产品指定为“无菌”的条件，而不会影响产品质量或功能（见附录 B）。

A.8.5.5 如果产品已被分配到定义了灭菌过程的产品系列，并且该灭菌过程基于已建立的时间/温度关系，则通常不需要额外的微生物评估。

#### A.8.6 参考设备或过程挑战设备（PCDs）在过程定义中的作用

A.8.6.1 从 PCD 生成的数据和/或设计为模拟产品或产品系列特定属性的参考设备可用于过程开发。对于饱和蒸汽灭菌过程，需要考虑的因素有（也见附录 G）：

- a) 结构材料；

- b) 质量;
- c) 中空设备和管道的长度和直径;
- d) 对湿气的吸收性;
- e) 导热性;
- f) 比热容;
- g) 与挑战相关的安全裕度;
- h) 空气稀释和蒸汽渗透的评估方法。

A.8.6.2 通常可以通过温度测量结合使用化学指示物或生物指示物（或两者）来评估空气稀释和蒸汽渗透，但应注意，仅靠温度测量无法区分与饱和蒸汽相同温度的热空气，因此无法判断湿度的存在。

A.8.6.3 对于封闭产品，参考设备应模拟产品内最不利位置的温度特征。

## A.9 确认

### A.9.1 概述

A.9.1.1 所有医疗器械的灭菌过程都应经过验证。实现这一目标的方法可能取决于应用领域。读者应参考附录 F 以获取卫生保健设施的信息，并参考附录 H 以获取工业环境中的信息。验证的目的是建立在过程定义中开发的灭菌过程可以有效和可重复地交付给负载。验证还提供证据表明在灭菌过程中负载在安全性、质量和性能方面没有受到损害。验证由几个已识别的阶段组成，即 IQ、OQ 和 PQ：在 IQ 期间确立设备、服务和安装规范的符合性。在 OQ 期间确立规定灭菌过程的交付。在 PQ 期间确立产品内和/或上的所需 SAL 的实现。

A.9.1.2 如果在特定验证工作的计划过程中发现这样做更实际，可以在 IQ、OQ 和 PQ 之间移动验证元素。验证期间使用的过程可以在设备生命周期内部分地或全部地考虑用于定期再验证。应注意，在菌落数量未知的情况下，产品交付的 SAL 的确定性和可重复性将降低。在这种情况下，应考虑过度灭菌方法。验证不能被视为第 10、11 和 12 节中讨论的例行监测和负载释放实践的替代。

### A.9.2 确认计划

在验证研究开始之前，应准备并由负责方商定和批准一份记录的验证计划。验证文件应遵循文件历史和变更控制程序（见第 4 节）。新产品系列可能需要在现有灭菌器和运行周期上进行额外的 OQ 和/或 PQ，这取决于产品采用评估。

### A.9.3 测量链的校准

A.9.3.1 在进行验证研究之前，所有测量链都应根据批准的程序在严格控制条件下进行校准检查，并在必要时进行调整。使用未经校准的仪器可能会导致过程在其规范之外运行被视为可接受。

A.9.3.2 温度或压力测量链应使用校准参考和工作标准进行验证。温度校准的一个例子是使用已知稳定温度的可追溯到温度参考标准的油浴或干热校准器。当多个传感器一起浸入校准器时，可以识别传感器之间测得的温度差异。应注意确保热源与温度测量元件之间良好热接触，否则可能会在测量链中引入系统误差。

A.9.3.3 只要使用测得的温度差异来判断灭菌过程的结果，就应在进行比较的温度下知道每个测量的误

差。例如，在饱和蒸汽灭菌过程的保持期内测量的标准测试包（见附录 C）中心与腔室参考点之间的温度差异。同样，在封闭产品负载内不同位置测得的温度。

A.9.3.4 通过参考性能测试中使用的测试仪器注册的测量，可以验证安装在灭菌器上的仪器的校准和用于控制的测量链的校准。在灭菌保持期间进行温度和压力检查，例如在维持相对稳定的高温和压力时，以及在干燥阶段观察到的相对低且非常缓慢下降的压力和温度时，应谨慎操作。如果在，例如，采用主动空气去除的饱和蒸汽灭菌过程中使用迅速增加和减少的压力和温度梯度，因为测量链的滞后和时间常数可能会在测量信号中引入偏移或相移。

#### A.9.4 安装鉴定 (IQ)

A.9.4.1 每当新灭菌器投入使用或现有灭菌器更换或重新定位时，安装确认将是必要的。应按照其图纸和规格提供和安装新灭菌器。IQ 计划可以构成验证总体计划的一部分，应包括提供文件证据的程序，证明：

- 灭菌器和文件符合规范；
- 连接到灭菌器的服务符合规范；
- 运行周期按预期安全运行；
- 在运行周期内没有故障或泄漏的证据；
- 在最大需求期间，每项服务的供应压力在灭菌器规定的最小和最大压力之间。

A.9.4.2 安装后应建立 IEC 61010-2-040 要求的安全系统的提供和功能，但如果购买者认为可接受，可以在工厂测试期间进行。故障识别系统的测试方法应进行计划和记录。应验证灭菌器上安装的故障识别系统按预期功能运行。灭菌器的使用说明或随附文件应为每个故障识别系统的测试和例行监测提供指导，例如服务故障，或如果使用，创建空气检测器警报的方法。过程性能或安全关键项目的故障，包括操作设备和服务，应由设备的监测系统检测到（例如故障指示系统、过程评估系统、空气检测器）。根据其潜在影响和紧急性，不同类型的指示可能需要不同的故障，例如声音和视觉警报、警告、错误指示、信息、显示，以及设备的后续自动响应或操作员的纠正措施。

#### A.9.5 运行鉴定 (OQ)

A.9.5.1 OQ 计划可以构成验证总体计划的一部分，应包括提供文件证据的程序，证明：

- a) 安装的设备在预定的限制内运行；
- b) 每项服务的质量符合其规范；
- c) 按规定交付运行周期；
- d) 在运行周期中没有来自或对其他设备的干扰证据；
- e) 安装现场的声压不超过地区或国家要求；
- f) 当以规定的、最好是标准化的测试负载（例如小负载和满负载）运行时，灭菌器上永久安装的仪器在整个灭菌周期中记录和指示的温度和压力在灭菌过程的规定限制内。

**注意：**规定的测试负载可以包括腔室家具，然后成为空腔室测试。

- g) 在灭菌周期的任何温度或压力下没有明显的蒸汽、压缩空气、水或废液泄漏；
- h) 任何过程或周期参数的最大和最小值不超过医疗器械制造商规定的允许值。

### A.9.5.2 灭菌器性能测试

A.9.5.2.1 如果推荐对灭菌器进行性能测试，应在 OQ 期间进行，并验证符合定义的验收标准。如果声称符合设备标准，则在 OQ 期间进行的测试应符合设备标准规定的测试。对于设备标准要求之外的声明验证，可能会适用额外的测试。当为灭菌器指定特定循环类型时，相应的测试程序应考虑这些特定性能，并修改程序和测试负载以进行验证（例如见 EN 13060）。

A.9.5.2.2 如果要使用现有灭菌过程，应通过展示符合 IQ 和 OQ 期间进行的先前性能测试的结果来验证其当前性能状态。

A.9.5.2.3 附录 C 确定了在 OQ 期间对主要基于物理参数测量建立的灭菌过程应进行的测试。附录 B 确定了通常在 PQ 期间进行但可以在 OQ 期间进行的测试，以便对微生物灭活建立的灭菌过程。这些附录 B 和附录 C 中描述的测试并不相互排斥，描述在一个附录中的一些测试可以补充另一附录所提供的信息。

### A.9.5.3 饱和蒸汽灭菌过程的附加信息和 OQ 测试

A.9.5.3.1 挑战性装载配置可能取决于要测试的运行周期的元素。因此，在其他方面为空腔室中的单个挑战设备可能对空气去除阶段最具挑战性，而可用腔室空间被填充至最大推荐重量和密度时的满负载将挑战运行周期的其他元素，例如蒸汽容量、负载干燥能力。因此，可能需要对多种装载配置进行测试。通常使用由标准纺织品包和满腔室组成的小负载和大负载来确定允许的操作条件范围。附录 C 提供了更多信息。

A.9.5.3.2 附录 C 中描述的许多测试是基于标准化测试负载中的热测量，并与腔室参考点的测量进行比较。对于附录 C 中识别的测试负载，延长的平衡时间可能表明在保持时间开始时测试负载内存在残留 NCG。NCG 的增加可能会缩短保持时间并降低提供的杀灭效力。从真空到平台期开始的压力上升速率可能会影响残留空气确定的灵敏度。较低的压力上升速率可能导致残留空气加热，这会导致较小的温差，并导致蒸汽渗透相关记录数据的误解。

A.9.5.3.3 以下测试对于建立饱和蒸汽灭菌过程的操作性能是有用的：

- a) 蒸汽质量和进入腔室的空气泄漏可能影响灭菌过程的效力（有关更多信息，请参见第 5 节）。应在安装的灭菌器上确立蒸汽质量和腔室空气泄漏率。进行这些测定的方法示例在附录 C 中描述。
- b) 如需进行蒸汽渗透测试（见第 6 节），应证明测试程序和测试的验收标准符合规定。如果打算例行使用蒸汽渗透测试来检查空气去除和蒸汽渗透，应了解测试的有效性，例如，符合 ISO 11140-3、ISO 11140-4、ISO 11140-5、ISO 11140-6 等描述蒸汽渗透测试的公认标准。
- c) 如果计划使用独立的、独立的 PCD 进行例行监测以代表产品的特定特性，应使用此设备对灭菌过程进行挑战。设备可以包含物理传感器、生物指示物或化学指示物。应遵循 PCD 附带的说明。
- d) 如果计划使用安装在灭菌器上的空气检测器进行例行监测和控制，应在 OQ 测试期间使用参考负载设置其灵敏度（故障点）。如果参考负载在空气去除期间的过程参数未达到，空气检测器应导致故障指示。参考负载应代表医疗器械和装载配置的特定挑战（有关更多信息，请参见附录 C）。
- e) 如果产品中残留水分的水平会影响其在使用点的性能（例如通过促进微生物再污染），应进行负载干燥度测试。

#### A.9.5.4 封闭产品灭菌过程的附加信息和 OQ 测试

以下测试对于建立封闭产品灭菌过程的操作性能是有用的：

- a) 应在空腔室中检查加热、暴露和冷却特征。
- b) 应识别冷点和热点。
- c) 应验证对泵压力、循环和温度等过程参数的要求的符合性。

### A.9.6 性能鉴定 (PQ)

#### A.9.6.1 概述

A.9.6.1.1 应提供PQ计划，可以构成确认总体计划的一部分。应包含程序以提供文件证据，表明灭菌过程将对其设计的产品系列分配的产品进行灭菌。

A.9.6.1.2 装载和装载配置应与常规生产的建议一致。如果需要重复处理，应使用装载配置和分配给灭菌过程的产品族中最不利的产品组合。SBS 应为常规使用的。如果灭菌器制造商建议在使用前预热灭菌器，则应在进行 PQ 之前明确说明并进行操作。

A.9.6.1.3 性能鉴定将获取关于负载内热穿透的信息以及其他因素。这需要在腔室内引入多个温度传感器。所需传感器的数量将取决于多个因素，例如腔室的大小和应用领域。附录 F 提供了在医疗保健设施中使用传感器数量的指导，附录 H 则提供了工业环境中使用传感器数量的指导。

#### A.9.6.2 饱和蒸汽灭菌过程的附加信息和 PQ 测试

- a) 蒸汽质量和腔室中的空气泄漏都可能影响预定义过程变量，应该在开始 PQ 之前了解（参见 OQ）。如果使用蒸汽穿透测试，如 Bowie 和 Dick 测试，则在对负载配置进行测试之前应了解测试结果。
- b) 在 OQ 期间，可以使用多个标准化测试负载来确定所提操作循环的空气去除和蒸汽穿透效率。这些是验证在定义的测试条件下过程能力的基本性能测试。应评估它们作为预测灭菌过程中空气去除和蒸汽穿透的有效性。用于做出这些判断的数据应包括温度测量，补充以化学指示物或生物指示物，或两者，放置在难以灭菌的位置。
- c) 如果使用参考或模型负载而不是生产负载，则应确认其作为灭菌过程等效或更大挑战的有效性。如果使用 PCD 来提供特定负载方面的定义抗性，则应确认其作为负载等效或更大挑战的有效性，包括其 SBS。如果负载的 SBS 随后发生变化，这可能会改变 PCD 所代表的挑战与新包装负载的关系，并可能表示不同的产品族。
- d) 平台期是平衡时间和保持时间的组合。在大多数情况下，保持时间是用于建立致死性的操作循环的一部分。
- e) 每种类型负载的热穿透应从医疗器械包装内的温度测量或参考负载中确定。至少一个温度传感器应放置在与用于过程控制的测量链连接的温度传感器相邻的位置。如果传感器或指示器无法放置在已知难以灭菌的医疗器械位置，可以用不同类型的医疗器械或 PCD 替换，前提是已证明替代品对过程的挑战等于或大于其代表的医疗器械。放置在负载内的传感器应位于难以去除空气的部件上或内部。当解释来自可能困住空气的空心或多孔医疗器械内的温度数据时，应谨慎。单独的温度测量不能区分热空气和饱和蒸汽。可以通过化学指示物或生物指示物的暴露来判断潮湿热的存在。
- f) 应检查在可接受范围内的重现性，至少使用三个重复循环。

#### A.9.6.3 封装产品灭菌过程的附加信息和 PQ 测试

对于封装产品过程，测试负载及其在腔室中的位置应与常规生产中建议的一致。腔室内的加热、暴

露和冷却曲线应至少在 OQ 中识别的容器相邻的位置检查，以达到最短和最长暴露。然后应在测试负载中放置在这些位置的参考产品内检查这些曲线，并根据建议的生产负载进行装载配置。应验证是否符合第 8 条中识别的关键参数。如果现有灭菌过程要用于新产品族或装载配置，或两者，应该遵循第 7 条中识别的曝光限制，并验证第 8 条中识别的微生物有效性。如果过程参数在随后的开发中发生变化，应该验证现有产品族的微生物有效性和曝光限制。

#### A. 9.7 验证的审查和批准

A. 9.7.1 验证期间收集的数据应由一个与进行测试、准备验证报告和负责生产的人员组织上独立的负责人审查和批准。

A. 9.7.2 用于确认灭菌过程的数据，可以是验证报告的形式，应包括（如适用）：a) 灭菌器规格及其任何后续更改的引用；b) 灭菌器的位置和唯一识别，如序列号以及制造商的名称和地址、灭菌器类型和型号参考；c) 用于证明符合安全规范的文件；d) 压力容器证书；e) 灭菌器的设备维护手册和计划的设备维护计划的引用；f) 安装说明；g) 操作说明；h) 支持用户义务以证明符合适用法规的文件；i) 所有设备维护、检查和测试的操作程序；j) 灭菌器、仪器或控制的任何修改的详细信息；k) 测试仪器校准的证据；l) 灭菌器上发现的任何故障及其校正方法的详细信息；m) 对于封装产品和（如适用）包装产品（如容器化产品）每种负载/产品族的热穿透研究；n) 用于控制灭菌循环的参数及灭菌过程规格的副本；o) 所有人员的身份及其专业资格（就其胜任工作而言）参与验证。

#### A. 9.8 无菌检查和无菌试验

A. 9.8.1 无菌试验和无菌检查是用于该文件中的测试，用于定性检测和/或定量测定活的微生物。这些测试中的一种或两种都可以在过程开发、确认和常规控制中使用。

A. 9.8.2 无菌检查是在已经经过灭菌过程的产品上进行的。它们是药典中描述的正规化测试，涉及从处理过的负载中抽取定义数量的产品单元进行微生物污染的检测。这些测试几乎没有统计意义，只能检测高水平的微生物污染，表明主要过程失败。这种测试不应被接受为灭菌过程有效的唯一证明。

A. 9.8.3 无菌试验是确定产品、产品组件或常规使用的挑战设备上残余生物负载存在或不存在的必要手段。它们通常用于过程开发中的微生物方法，并且在通过 B.2 中讨论的方法建立的过程中，在 PQ 期间至关重要，以确定微生物 PCD 的适用性。

#### A. 10 常规监测和控制

A. 10.1 常规监测和控制的目的是确保每次使用时已将验证的灭菌过程传递给产品。这通过周期性测试和灭菌过程期间获得的数据的结果得到证明。验证测试不能被视为第 10 条中描述的常规监测和控制措施的替代。

A. 10.2 所有监测和控制的结果应记录、审核、由适当资格和受过培训的人员批准并保留。

A. 10.3 失败的后果可能取决于设备的当前操作模式。可以提供不同级别的报警和指示，具体取决于相关的重要性。除了循环的物理参数、以及如果使用的生物指示物或化学指示物的记录外，任何失败的指示也应在产品释放用于进一步使用之前考虑对循环的评估。

A. 10.4 负责灭菌的人应确保在灭菌器用于生产之前，他们有证据表明：a) 计划的设备维护已圆满完成；b) PQ 和定期再确认报告是最新的，包括可以灭菌的负载类型和产品族；c) 定期的周期性测试结果，如腔室完整性（泄漏率）测试和每日 Bowie 和 Dick 测试是令人满意的。

A. 10.5 为了协助审查这些信息的周期性，可以考虑为每个灭菌器设置一个“操作许可”系统，该系统在负责灭菌的人和工程支持功能之间达成一致，以证明设备维护已完成。

A. 10.6 在操作循环期间通常会自动生成腔室温度和腔室压力的记录。记录,有时称为批量过程记录(BPR),然后可以用于与验证期间获得的曲线进行比较,这些曲线通常被描述为主温度/压力记录或主过程记录(MPR)。这些曲线还可以指示参数公差。传统上,这是使用醋酸酯叠加进行的;然而,借助现代数据处理软件,这种比较可以电子方式进行。

A. 10.7 连同灭菌循环的物理参数记录和生物和/或化学指示物结果(如果使用),任何失败的指示都应被视为循环评估的一部分,以确定产品是否可以释放。

A. 10.8 如果医疗器械已包装,或者如果 NCG 或残余空气可能在负载或负载项目(如管腔、管道或缝隙)中被困住,则使用每日蒸汽穿透测试以确认操作循环的空气去除和蒸汽穿透性能在用于灭菌负载之前有效。通过比较参考测量点处测得的温度和使用蒸汽表值(参见附录 E 和公式(E.1))测得压力确定的温度,可以证明在灭菌过程中的可用腔室空间内存在过热蒸汽条件,但这种方法不能用于证明空气去除、蒸汽穿透和表面湿热的存在。对于包装的医疗器械以及 NCG 可以被困在部件中,如管腔、管道或缝隙,FO 计算自参考测量点的温度测量将不代表传递给医疗器械的致死性,不应用于判断此类医疗器械的灭菌过程结果。除了过程参数的测量外,空气去除和蒸汽穿透应通过每个操作循环使用 PCD 来确保。确保每个循环空气去除的示例包括使用安装在灭菌器上的空气探测器或使用未安装在灭菌器上的 PCD(参见 6.3 d)。可以采用其他方法,但需要进行规范、建立和验证。生产循环中空气去除和蒸汽穿透的建立方式应已验证为对负载中的产品有效。

A. 10.9 在多个探索循环中显示液体参考容器中液体在负载中最冷和最热部分位置的温度可用于预测液体负载中的最高和最低温度。为腔室和循环热传递液体生成的温度曲线有时可用于预测最冷产品的可重复温度曲线。每当在生产负载中测量参考容器中的温度时,可以考虑使用无线系统。

A. 10.10 记录保存时间的要求可以在当地政策和程序或法律中规定。

## A. 11 产品从灭菌中的释放

A. 11.1 产品从灭菌中释放的目的是确认产品已成功暴露于指定的灭菌过程。

A. 11.2 所有定期测试的结果应在释放文件中引用,例如与空气泄漏和 Bowie 和 Dick 类型测试结果的交叉引用。

A. 11.3 产品释放可以基于腔室的温度曲线与在参考产品中测得的温度曲线或从中可预测产品内温度曲线的参考位置进行比较。也可以使用在可以预测保持时间的位置中达到的指定灭菌温度、平台期和灭菌温度带值用于产品释放。

A. 11.4 对于通过重力置换或脉冲蒸汽循环在小型蒸汽灭菌器中用饱和蒸汽灭菌的医疗器械,基于灭菌温度和保持时间的释放应仅限于相对低热质量和设计简单的未包装医疗器械。这些是小型医疗保健设施(如牙科诊所)中使用的灭菌器的典型特征。

A. 11.5 如果常规使用化学指示物或生物指示物,或两者,它们应视为释放标准的一部分,并应作为过程参数测量的补充。

A. 11.6 在从灭菌器中取出后,应目视检查 SBS 和容器的完整性。损坏的包装和容器应被视为不合格产品。

A. 11.7 同样,应建立一个系统,以确保适当处理湿包,以避免重新污染的产品进入供应链(见(4.2))。干燥应在控制颗粒和微生物污染的环境中进行。

A. 11.8 未加工和加工负载的识别可以通过以下一种或全部方法实现:a) 物理屏障;b) 双端通行灭菌器;c) 在 SBS 上使用 1 型过程指示剂;d) 验证的跟踪和追溯系统。

## A. 12 维护过程有效性

## A. 12.1 通则

A. 12.1.1 该活动的目的是确定和实施周期性检查和测试,以预测指定的灭菌过程将在常规处理中继续传递给产品。

A. 12.1.2 任何对负载传递致死性或影响产品质量产生怀疑的变化都应启动审查。

## A. 12.2 持续有效性的证明

A. 12.2.1 每当例行监测、周期性测试和性能再确认记录显示出与验证期间确定的数据的不良偏差时,应识别和纠正原因,并重新确认灭菌器。在显示此类偏差的过程中灭菌的产品应放入隔离区,直到调查完成。

A. 12.2.2 当灭菌器不常使用时,非活动期可能导致灭菌器或其相关服务的性能变化。这可能导致不符合指定过程的过程交付。如果灭菌器经历非活动期,应进行审查以确定对过程有效性的影响,以及重新定义常规监测、测试或再确认以确认过程有效性所需的措施。例如,应考虑周末关机的后果或节能系统的影响。同样,即使是生产班次中的非活动期也可能导致变化,直到例如,进行预热操作循环为止,这将导致不合规过程。

## A. 12.3 每日空气去除和蒸汽穿透测试

A. 12.3.1 用于进行每日蒸汽穿透测试(如 Bowie 和 Dick 测试)的测试循环应使用与无菌产品生产相同的操作循环。蒸汽穿透测试旨在评估生产过程去除空气和快速均匀蒸汽穿透到 PCD 的能力。如果使用与操作循环不同的测试循环,则空气去除阶段应相同,而不是专门设计的测试循环。如果使用此类测试循环,仅允许调整测试循环的保持时间以匹配挑战设备随附说明中指示的指定暴露时间和温度(例如,一些商用测试设备指定 3.5 分钟的保持时间),或减少测试循环的干燥时间。可以参考 ISO 11140-4 和 ISO 11140-6,这些标准描述了用于在空腔室中进行每日蒸汽穿透测试的蒸汽穿透测试设备的性能要求。

## A. 12.4 每个过程监测的过程挑战设备(PCD)

蒸汽灭菌过程的成功取决于灭菌器、过程、负载、装载模式和 SBS 的组合。如果灭菌过程依赖于从腔室中去除空气以实现蒸汽快速和均匀地渗透到负载中,则应在灭菌器的每个生产循环中使用 PCD 以建立空气去除和蒸汽渗透的充分性。PCD 应证明在空气去除和蒸汽渗透方面与负载具有已知关系。可以在过程开发期间建立这种关系,在此期间可以建立 PCD 对过程失败的敏感性,并在验证期间确认,例如,PCD 在存在足以导致过程失败的腔室泄漏时的响应。没有国际标准描述用于在处理负载的灭菌器中建立空气去除和蒸汽渗透充分性的 PCD 的设计和要求。

## A. 12.5 重新校准

每个测量链重新校准的间隔规格应考虑用户说明或服务手册中给出的建议。如果发生非计划的设备维护或发现不准确的证据,应缩短间隔。

## A. 12.6 设备维护

A. 12.6.1 应定期检查灭菌器,以确认安装仍符合规格,并且没有故障的证据。还应进行检查和测试,以证明设备仍然安全(参见 IEC 61010-2-040)并且服务是令人满意的。必须有一个有效的变更控制过程,记录对设备或过程所做的任何变更以及为了确保过程有效性而进行的再确认。

A. 12.6.2 设备维护方案应从为灭菌器、仪器和相关设备提供的计划、在工厂中执行的常规任务和测试以及经验结果中开发。应为每个灭菌器开发一套程序,其中包含每个设备维护任务的完整说明。设备维

护方案和每项任务执行的频率应基于灭菌器的建议、其使用和安全考虑。为了符合压力设备法规的周期性检查和测试的国家指令也应包括在该方案中。

A. 12. 6. 3 在完成每个设备维护序列后，应进行安全和功能检查，以评估对过程的影响（如果有）。

#### A. 12. 7 再确认

A. 12. 7. 1 再确认是为了确认过程变化没有损害灭菌过程的有效性，并且在验证期间获得的数据仍然有效。为了防范未报告的更改，应根据从周期性测试中获得的灭菌过程数据类型以及验证确立的过程参数是否常规再现的数据来确定再确认的每部分的范围和间隔。通常，再确认每年进行一次。应回顾和评估以下内容，以确认 IQ、OQ 和 PQ 的持续有效状态：a) 非计划维护，包括校准；b) 灭菌器或过程的偏差；c) 灭菌器、供应品或产品的变化，包括负载配置。

A. 12. 7. 2 应根据制造商的说明记录审查的结果，包括任何再确认的需要。这可能包括评估是否需要通过微生物研究重新确认达到指定的 SAL。如果需要，再确认的执行范围应由指定的负责人根据年度审查结果和变更评估进行合理化。应记录此审查的结果，包括所做决定的理由。

A. 12. 7. 3 再确认的范围将取决于性能不一致的原因；如果组件发生变化，或控制系统被修改，可能只需要显示合格的灭菌循环的可重复性。如果在包装货物和多孔负载过程中，原因显示为腔室泄漏，则可能只需要重复腔室的泄漏测试，然后进行蒸汽穿透测试。

A. 12. 7. 4 在产品更换、产品 SBS 或装载模式更改后，或负载数据不在指定限制内时，可能还需要进行性能再确认。

A. 12. 7. 5 如果在再确认期间使用生物指示物，则其性能应与先前验证中使用的指示剂进行比较。使用具有显著不同微生物种群或 D 值的生物指示物可能导致挑战大于或小于验证期间使用的挑战。如果在再确认期间使用的生物指示物具有显著不同的特性，则应对此进行合理化和记录。ISO 11138-3 确定了种群计数和 D 值的最低要求，但未指定最大值，然而，生物指示物附带的信息将指定这些值。

A. 12. 7. 6 任何对灭菌过程有效性产生怀疑的变化都应启动审查。

A. 12. 7. 7 为了便于 PQ 和性能再确认数据的比较，使用相同的报告格式可能会有所帮助。

A. 12. 7. 8 一些常见的变化可能会导致性能变化，因此需要进行一些测试以确定性能，这些变化包括但不限于：a) 新的压力和/或温度传感器；b) 需要腔室泄漏率测试的新腔室门密封；c) 新的控制电路或 PLC；d) 蒸汽供给压力的调整；e) 新的蒸汽锅炉/锅炉维护；f) 新的 SBS 供应商；g) 在以前使用柔性无菌屏障材料的地方采用刚性灭菌容器；h) 采用具有复杂设计特征的新仪器。

A. 12. 7. 9 在现有灭菌器的更改可能影响灭菌过程的有效性时，可能需要在再确认期间执行某些 IQ 元素，例如更换门密封、蒸汽供应修改、真空泵更换或翻修。

表 A.3 灭菌因子特征和灭菌过程开发、确认和日常控制的要素

要素	目的	组成	责任方
质量体系	提供一个控制灭菌过程所有阶段的结构	管理职责、设计控制、产品实现、测量、分析和改进	涉及承担要素的所有组织
灭菌因子的特征描述	定义灭菌因子及其微生物特征	灭菌因子定义、微生物有效性、材料影响	灭菌过程的研发者
灭菌过程和设备的特征的描述	定义整个灭菌过程和执行过程必要的设备	灭菌过程描述、设备说明、辅助设备、服务定义、安全和环境	灭菌器制造商、与灭菌过程开发者合作，若适用
产品确定	确定进行灭菌的产品	产品说明、包装材料、灭菌前的产品质量	进行灭菌的产品的制造商（和灭菌器制造商、基于灭菌设备的声明）
过程确定	为完成识别产品的无菌同时维持产品的安全和性能而确定的灭菌过程	研发、生物安全，处理残留、产品相容性、再次灭菌的限制	进行灭菌产品的制造商、若合适可与灭菌器制造商相结合、医疗产品
确认	证明确定的灭菌过程能被有效和可重复传递到灭菌负载	安装鉴定、运行鉴定、性能鉴定、评审和确认的批准	对产品进行灭菌的责任组织（或产品制造商或再处理设施），若合适可与灭菌器制造商结合；产品制造商或再处理机构，若合适可与灭菌产品的组织结合
常规检测与控制	证明确认的灭菌过程在确定的公差内已被实施到灭菌负载内的所有物品	灭菌负载、配置、灭菌过程显示、记录批、定期试验、记录保持	产品制造商或再处理机构
灭菌后的产品放行	评审日常控制程序的记录，决定一个特殊灭菌负载的布置	记录评审、指示物试验（若有）、产品处理、纠正措施（若有）	产品制造商或再处理机构
保持过程的有效性	确保证实灭菌过程的持续可接受性		灭菌器制造商，产品制造商或再处理设施，若合适连同对产品进行灭菌的组织

## 附录 B

### (资料性)

#### 主要基于微生物灭活的灭菌过程的建立和评估

### B.1 概述

#### B.2.1 一般

关于此方法的指导和讨论在文献中有所提及，例如参考文献 [22]、[23] 和 [24]。该方法需要了解自然存在的产品生物负载和潜在制造环境污染物的抵抗力和种群。应根据 ISO 11737-1 确定代表生产的生物负载，并定期评估其对灭菌过程的抵抗力。应使用嗜热微生物筛选程序，暴露液体产品或产品提取物，例如在缓冲表面活性剂溶液中，或用于从代表性产品样品表面去除微生物的其他洗脱液，在 80°C 至 100°C 下加热 10 分钟至 15 分钟（参见参考文献 [22, 64]）。暴露后，液体产品或产品提取物进行存活微生物的测试，随后识别任何分离物。一般而言，可以假设生物负载的 D 值约为 0.5 分钟（参见参考文献 [25, 26]），因此嗜热微生物筛选将确认 D 值不超过该值。通常将分离物鉴定到属或种水平。在评估自然产品生物负载时，重要的是要考虑制造过程的所有步骤可能产生的贡献，并在风险评估中记录这一点。一个例子是评估/考虑制造过程中使用的水。虽然大多数纯化水系统不含嗜热和/或超嗜热微生物（例如 *Geobacillus stearothermophilus*）生长所需的营养物质，但应考虑最终产品和/或潜在环境分离物的组成。如果产品或洗脱液支持微生物生长，应考虑其他产品要求（例如内毒素、pH、化学组成）来建立测试样品和产品在测试和/或灭菌之前的最大保持时间。生物负载方法通常在需要最小化对产品的热应力传递或希望进行过程优化时使用。这可能包括使用低过程 F 值（110°C）的替代过程温度（例如低于或高于标准 121.1°C 的湿热过程）。对于因长时间热应力而降解的产品，使用接近方波温度条件的高温短时间（HTST）过程可能对产品损害较小。

#### B.2.2 使用基于生物负载的方法

使用基于生物负载的方法进行过程定义要求产品生物负载水平在一段时间内相对一致。使用此方法需要实施持续的生物负载监测程序（参见 ISO 11737-1）。用于过程定义研究的产品应代表常规生产。或者，可以培养从生物负载和/或环境分离物的耐热性筛选中获得的分离物，并将定义的人群接种到代表性产品样品上。

#### B.2.3 建立灭菌过程的程序

##### B.2.3.1

如果在嗜热微生物筛选程序中恢复了嗜热微生物，产品应暴露于经过预定增量的灭菌过程中，以确定存在的生物体的灭活率和 D 值。然而，如果存在低抗性微生物，可能无法在生产灭菌器或耐受器容器中建立准确的 D 值。

##### B.2.3.2

应建立增量的所需精度，并应监控灭菌剂的传递以满足定义的限制。考虑初始加热/调节、停留和冷却阶段对传递致死性的影响很重要。在确定暴露时间时，应定义和考虑这些过程阶段的变化。

#### B.2.3.3

在暴露于灭菌剂后，应对从负载中最难达到灭菌条件的位置选择的产品单独进行无菌性测试（参见 ISO 11737-2）和/或计数。

#### B.2.3.4

考虑过程的所有阶段，灭菌剂的热暴露程度应用于定义灭菌过程，并结合对无菌性测试中无生长产品比例的知识或存在的嗜热微生物数量减少的知识（参见 ISO 11138-7）。

#### B.2.3.5

根据已知的种群和存在的生物体，识别的无生长代表性或接种产品样品的处理水平以三倍进行以证明可重复性。

### B.2.4 后续

在定义的间隔内使用代表常规生产的产品确认灭菌过程的持续适用性（参见第 12 条）。该方法需要对生物负载进行持续监测和控制。通常的做法是对每批次提交灭菌的批次进行生物负载测试。生物负载是定义过程的关键特性，进行生物负载测试以证明生物负载在定义的限制内，然后才释放产品。

## B.3 基于参考微生物灭活和待灭菌产品项目生物负载知识的过程定义（组合生物负载/生物指示物方法）

### B.3.1 一般

关于此方法的指导和讨论可以在 ISO 11138-7 和文献中找到，例如参考文献 [52]、[59]、[62] 和 [63]。使用符合 ISO 11138-3（D121 值至少为 1.5 分钟）的生物指示物可以减少所需的生物负载特征化（参见参考文献 [59]）。例如，可能只需要执行嗜热筛选程序（参见 B.2.1），而不需要进一步特征化或识别分离物；或者可以进行分离物的识别以显示微生物对湿热灭菌不比基于文献选择的生物指示物更具抵抗力。对湿热具有抵抗力并适合用于此方法的微生物示例有 *Geobacillus stearothermophilus*、*Bacillus coagulans*、*Clostridium sporogenes* 和 *Bacillus atrophaeus*。

### B.3.2 程序

#### B.3.2.1

应建立产品中最难以实现无菌性的部位。

##### B.3.2.1.1

将生物指示物放置在产品最难以灭菌的位置。如果微生物挑战的位置与产品中最难以实现无菌性的位置不同，则应建立其与最难位置的关系。如果已知 PCD 与产品中最难以实现无菌性的位置和/或负载位置的关系，并提供等效或更大挑战的灭菌性，可以用于测试循环监测。

##### B.3.2.1.2

生物指示物/PCD 应以代表常规湿热灭菌加工使用的包装方式包装。如果验证包装与将用于常规灭菌的包装不同，应记录其与常规包装的关系。与常规灭菌包装不同的验证包装应在与常规灭菌包装比较时代表等效或更大挑战。

### B.3.2.1.3

包装好的生物指示物/PCD 应放置在负载中最难以灭菌的位置。验证负载的配置应代表等效或更大挑战的常规灭菌器装载。根据负载的内容和循环设置点，这可以是一个完全装载的腔室或其他负载配置。如果生物指示物/PCD 的放置与负载中最难以灭菌的位置不同，则应建立其与负载中最难以灭菌位置的关系，并应代表等效或更大挑战的灭菌性。

### B.3.2.2

从对自然存在的产品生物负载的抵抗力和种群的知识（参见 B.2.1 获取嗜热微生物筛选的信息）以及参考微生物的抵抗力，确定实现无菌性要求的处理范围。该方法需要持续的周期性监测和对生物负载的控制；参见 ISO 11737-1。

### B.3.2.3

应通过以下方式之一创建对灭菌过程的挑战，该挑战包括已知数量的具有已知抵抗力的微生物：a) 将生物指示物放在产品中灭菌条件最难以实现的位置（或多个位置）；或 b) 在产品内灭菌条件最难以实现的位置接种参考微生物。

**注 1** 接种的产品可以是生物指示物（参见 ISO 11138-1）。

**注 2** 将孢子悬浮液直接接种到产品表面可能导致接种产品的抵抗力变化，因为表面 pH、现象、其他环境因素以及孢子在产品上或其中的阻塞。有关更多信息，请参阅参考文献 [70]、[76] 和 ISO 11737-1。

### B.3.2.4

挑战应与常规生产的产品同样包装，并应包括在负载中最难以实现灭菌条件的位置。

### B.3.2.5

负载应在选择的条件下暴露于灭菌剂下，以提供的致死性比常规灭菌期间提供的致死性更少，以便并非所有参考微生物都被灭活。

### B.3.2.6

识别的处理水平应三倍进行以证明可重复性。

### B.3.2.7

存活的微生物数量应通过直接计数确定或通过最可能数技术估算（参见 ISO 11138-1）。

## B.3.3 生物指示物的数量

推荐的生物指示物最小数量可以基于产品负载体积，具体如下：a) 对于产品负载体积不超过 10 立方米，使用每立方米产品体积三个生物指示物，最低 5 个 BI；b) 对于超过 10 立方米的产品负载体积，每增加 1 立方米使用一个额外的生物指示物。对于某些灭菌过程，上述建议可能不适用。应为所用生物指示物的数量记录合理性。

### B.3.4 示例

#### B.3.4.1 示例 1 - 直接计数

该示例假设生物负载 D121 值为 0.5 分钟。使用 D121 值为 0.5 分钟，首先计算过程所需的 F 值：

$$F\text{值}=0.5\text{ 分钟}\times(\log N_0 - \log N)$$

其中  $N_0$  为生物负载行动水平 (100 菌落形成单位, CFU);  $N$  为产品的选定 SAL (在本例中为  $10^{-6}$ )。

$$F\text{值}=0.5\text{ 分钟}\times(\log 100 - \log 10^{-6}) = 4.0\text{ 分钟}$$

为了确定具有 D121 为 1.0 分钟的参考微生物的所需对数减少, 替换对数减少 (LR) 为  $(N_0 - N)$  :

$$F\text{值}=1.0\text{ 分钟}\times LR$$

如果求解 LR:

$$LR = \frac{F\text{值}}{1.0\text{ 分钟}}$$

$$F\text{值}=4.0\text{ 分钟}, \quad LR = \frac{4.0\text{ 分钟}}{1.0\text{ 分钟}} = 4.0\text{ 对数}$$

对于本例, 参考微生物种群为  $1.0 \times 10^6$  CFU ( $N_0$ ), 5 分钟的保持时间给出了表 B.1 中的结果。

生物指示物 ID	计数 (CFU)
1	23
2	22
3	24
4	19
5	17

**注:** 表 B.1 中显示的数字是理论示例。实际测试数据的变异性可能更高。使用最高结果 24 CFU, 可以确定过程的 LR:

$$LR = \log N_0 - \log N = \log(1 \times 10^6) - \log 24 = 6 - 1.4 = 4.6 \text{ 对数}$$

由于 4.6 对数大于所需的 4.0 对数，该过程证明产品 SAL 将达到如下所示。该研究将再进行两次以证明可重复性。为了确定 SAL，可以进行以下计算：

$$SAL = 10^{[\log(N_0) - LR]}$$

其中

$$D\text{值} = \frac{F\text{值}}{LR}, \quad LR = \frac{F\text{值}}{D\text{值}}$$

因此对于上述示例：

$$= 100 = \frac{4.6 \text{ 分钟}}{0.5 \text{ 分钟}} = 9.2$$

$$= 10^{[2 - 9.2]} = 10^{-7.2}$$

#### B.3.4.2 示例 2 - 分数阴性

该示例假设生物负载 D121 值为 0.8 分钟。使用 D121 值为 0.8 分钟，首先计算过程所需的 F 值：

$$F\text{值} = 0.8 \text{ 分钟} \times (\log N_0 - \log N)$$

其中  $N_0$  为生物负载行动水平（5000 CFU）；

$N$  是产品定义的存活概率水平（SAL）（在这种情况下为  $10^{-6}$ ）。

$$F\text{值} = 0.8 \text{ 分钟} \times (\log 5,000 - \log 10^{-6}) = 7.8 \text{ 分钟}$$

为了确定具有 D121 为 2.0 分钟的生物指示物所需的对数降低量，替换对数降低（LR）为  $(\log N_0 - \log N)$ ：

$F$ 值=2.0 分钟× $LR$

如果求解  $LR$ :

$$LR = \frac{F\text{值}}{2.0 \text{ 分钟}}$$

$$F\text{值}=7.8 \text{ 分钟}, \quad LR = \frac{7.8 \text{ 分钟}}{2.0 \text{ 分钟}} = 3.9 \text{ 对数}$$

在此示例中，生物指示物的菌群为  $6.2 \times 10^5$  CFU ( $N_0$ )，10 分钟的灭菌保持时间得到表 B.2 中所示的结果。

生物指示物 ID	生长
1	否
2	是
3	否
4	是
5	是
6	是

根据 6 个测试中有 2 个阴性结果，可以确定工艺的  $LR$ :

$$LR = \log N_0 - \log \left( \frac{r}{n} \right) = \log(6.2 \times 10^5) - \log \left( \frac{6}{2} \right) = 5.79 - 0.04 = 5.75 \text{ 对数}$$

其中  $n$  是生物指示物重复样本的总数，在此情况下为 6； $r$  是显示无生长的重复样本数，在此情况下假设为 2。由于 5.75 对数大于所需的 3.9 对数，该过程证明产品的 SAL 将达到如下面所示的结果。这项研究将再完成两次以证明可重复性。为确定 SAL，可以进行以下计算：

$$SAL = 10^{\lfloor \log N_0 - LR \rfloor}$$

其中

$$D\text{值} = \frac{F\text{值}}{LR}, \quad LR = \frac{F\text{值}}{D\text{值}}$$

因此对于上述示例：

$$= 5,000 = \frac{11.5 \text{ 分钟}}{0.8 \text{ 分钟}} = 14.375$$

$$= 10^{[3.7-14.375]} = 10^{-10.7}$$

### B.3.5 后续步骤

通过在定义的间隔内重复单次确认过程来确认灭菌过程的持续适用性（见 12.4）。

## B.4 基于参考微生物灭活的保守工艺定义（过度灭菌法）

### B.4.1 总则

#### B.4.1.1

本小节描述了基于参考微生物灭活的过度灭菌法。由于其简单性、稳健性和相对其他方法的易验证性，过度灭菌方法常用于热稳定物品。它也是灭菌可重复使用物品的典型方法。为此类产品验证灭菌过程需要采用不同于新产品和未使用产品的方法，因为灭菌过程的挑战难以定义，且预灭菌处理（如清洁）难以验证和控制。在这种情况下，灭菌过程通常是保守的，设计为提供超出达到规定无菌要求所需的处理。使用过度灭菌法时，建议进行产品生物负载监测。需注意，医疗机构和工业环境对生物负载的监测和控制方法不同。

#### B.4.1.2

一种表现出对湿热有抵抗力并适合用于此方法的微生物是 *G. stearotherophilus* 孢子。*Bacillus coagulans*、*Clostridium sporogenes* 和 *Bacillus atrophaeus* 也可用，如果其抗性特性已被证明（见 ISO 11138-3）。

#### B.4.1.3

过度灭菌法基于一个设计为对微生物群体进行大于或等于 12 对数减少的周期，假设产品的  $D_{121}$  值为 1 分钟。过度灭菌方法要求： a) 在灭菌后达到最大 SAL 为  $10^{-6}$ ； b) 使用适当的生物指示物达到至少 12 分钟的  $F_{\text{bioLOGICAL}}$ 。

**注 1：** BI 微生物挑战计算为初始微生物群体的 10 为底对数与 D 值的乘积 ( $= \log N_0 \times D_{121}$ )。 $F_{\text{bioLOGICAL}}$

值描述了灭菌周期中基于生物指示物灭活的达到的杀灭效力 ( $F_{bioLOGICAL} = D_{121} \times (\log N_0 - \log N_r)$ )。

**注 2:** 选择 D121 为 1.0 分钟作为自然发生生物负载的最坏情况假设的依据是对实验室数据的回顾和对在按良好生产规范操作的医疗器械厂中自然发生的中温孢子的合理判断 (见参考文献[59]和[63])。

#### B.4.1.4

通过调整生物指示物菌群与其 D121 值的关系, 可以获得适当的部分周期 BI 微生物挑战或适当的完整周期 BI 微生物挑战, 以下示例中 D121 值更能反映从商业来源取得的生物指示物的实际抗性:

- **部分周期法生物指示物:** 假设生物指示物的 D121 值为 1.5 分钟, 使用  $1.0 \times 10^4$  CFU 的菌群, 那么 BI 微生物挑战将是 6 分钟, 如果完全灭杀, 则会产生 6 分钟的  $F_{bioLOGICAL}$ 。

$$B_I \text{微生物挑战} = 1.5 \text{ 分钟} \times \log_{10}(1.0 \times 10^4 \text{ CFU}) = 6 \text{ 分钟}$$

$$F_{bioLOGICAL} = 1.5 \text{ 分钟} \times (\log_{10}(1.0 \times 10^4 \text{ CFU}) - \log_{10}(1.0 \times 10^0 \text{ CFU})) = 6 \text{ 分钟}$$

假设计算中有一个生存者。

- **完整周期法生物指示物:** 假设生物指示物的 D121 值为 2.0 分钟, 使用  $1.0 \times 10^6$  CFU 的生物指示物菌群, 那么 BI 微生物挑战将是 12 分钟, 如果完全灭杀, 则会产生 12 分钟的  $F_{bioLOGICAL}$ 。

$$B_I \text{微生物挑战} = 2.0 \text{ 分钟} \times \log_{10}(1.0 \times 10^6 \text{ CFU}) = 12 \text{ 分钟}$$

$$F_{bioLOGICAL} = 2.0 \text{ 分钟} \times (\log_{10}(1.0 \times 10^6 \text{ CFU}) - \log_{10}(1.0 \times 10^0 \text{ CFU})) = 12 \text{ 分钟}$$

#### B.4.1.5

当已知  $B_I$  微生物挑战时, 用户可以比较具有不同菌群和抗性的生物指示物所带来的挑战。以下示例展示了这一点; 每个示例中的生物指示物都具有相同的  $B_I$  微生物挑战, 并适合用于部分周期方法:

- **生物指示物 1:** 菌群 =  $1.0 \times 10^4$  CFU, D121 值 = 1.5 分钟,  $B_I$  微生物挑战 =  $1.5 \times \log_{10}(1.0 \times 10^4) = 6$  分钟。

- **生物指示物 2:** 菌群 =  $1.0 \times 10^5$  CFU, D121 值 = 1.2 分钟,  $B_I$  微生物挑战 =  $1.2 \times \log_{10}(1.0 \times 10^5) = 6$  分钟。
- **生物指示物 3:** 菌群 =  $1.0 \times 10^6$  CFU, D121 值 = 1.0 分钟,  $B_I$  微生物挑战 =  $1.0 \times \log_{10}(1.0 \times 10^6) = 6$  分钟。

关于过度灭菌法的指导和讨论见 ISO 11138-7 和文献, 如参考文献[51], [52]和[53]。

## B.4.2 程序

### B.4.2.1

应确定在产品中最难达到无菌的部位。有关生物指示物/PCDs 的放置, 请参阅 B.3.2.1.1 至 B.3.2.1.3。

### B.4.2.2

应通过以下方式之一来创建对灭菌过程的挑战: a) 将生物指示物放置在产品中认为最难达到灭菌条件的位置或代表这种位置的位置; b) 将参考微生物接种在产品中认为最难达到灭菌条件的位置。

**注 1** 接种的产品可以视为生物指示物 (见 ISO 11138-1)。

**注 2** 将孢子悬浮液直接接种到产品表面可能导致接种产品的抗性变化, 因为表面 pH 现象、其他环境因素以及孢子在产品上或内部的封闭。有关更多信息, 请参阅参考文献[51], [76]和 ISO 11737-1。

### B.4.2.3

挑战应与常规生产的产品包装相同, 并在最难达到灭菌条件的位置包含在负载中。

## B.4.3 生物指示物数量

### B.4.3.1

有关使用的生物指示物数量, 请参阅 B.3.3。

### B.4.3.2

对于打算在医疗设施中处理的物品的验证, 每个负载通常适合使用 5 到 12 个生物指示物。生物指示物放置应考虑产品中的所有潜在挑战区域, 无论 B.3.3 中提供的生物指示物数量建议。

## B.4.4 部分周期方法

### B.4.4.1 总则

负载应在设计为提供比常规灭菌过程减少的处理水平的条件下暴露于灭菌剂。这可以是保持时间的一半

或任何可以计算过程对数减少的保持时间的一部分。有两种方法: a) **半周期方法:** 使用具有  $B_I$  微生物挑战大于等于 6 分钟的生物指示物进行, 结果无生存者。b) **周期计算方法:** 常规保持时间至少对具有 D121 为 1.0 分钟的微生物提供计算的 12 孢子对数减少 (SLR), 使用符合 ISO 11138-3 的生物指

示物。

**注 1:** 计算的 SLR 基于 D121 值为 1 分钟，而不是 ISO 11138-3 中规定的湿热生物指示物的最小 1.5 分钟。

**注 2:** 认识到一些灭菌过程的验证和监控可以使用不符合 ISO 11138 规定的最小菌群和/或抗性标准的生物指示物。这些生物指示物是可接受的，前提是：

- 符合 ISO 11138 的所有其他要求（包括菌群和抗性的测试方法）；
- 产品信息中包含菌群和抗性的明确声明；
- 产品标签上明确警告菌群和/或抗性（视情况而定）低于 ISO 11138 相关部分规定的值。

#### B.4.4.2 半周期方法

如果确认生物指示物灭活，则暴露时间可保守地定义为半周期暴露时间的两倍。

#### B.4.4.3 周期计算方法

通过外推到预测的存活概率为  $10^{-6}$  或更低的情况来确定灭菌过程的暴露时间。使用此计算时，应考虑生物指示物上微生物的数量和抗性。

#### B.4.4.4 部分周期方法确认测试

##### B.4.4.4.1

灭菌器应编程为与 B.4.4.1 一致的处理时间。

##### B.4.4.4.2

在完成确认周期后，应从负载中取出生物指示物/PCDs，并测试接种产品或 PCDs 中的生物指示物的指示生物灭活情况。

##### B.4.4.4.3

如 B.4.4.1 a) 所示，成功的确认周期应证明在常规保持时间内，将实现对具有 D121 为 1.0 分钟的生物指示物的 12 SLR 或更大的减少，这通过足够数量的生物指示物灭活来验证。

##### B.4.4.4.4

确认周期应进行三次以证明可重复性。

#### B.4.5 部分周期方法示例

##### B.4.5.1 示例 3 - 半周期方法

此示例假设常规生产周期的暴露时间为至少 121° C 下 40 分钟。那么选择一个符合 B.4.4.1 a) 的生物指示物，可以在 121° C 下 20 分钟内灭活。对于此示例，选择以下生物指示物：D121 = 1.6 分钟和

$$N_0 = 1.2 \times 10^6。$$

为了检查生物指示物是否能证明  $F_{bioLOGICAL}$ ，计算  $B_I$  微生物挑战如下：

$$B_I \text{微生物挑战} = D_{121} \times \log_{10}(N_0) = 1.6 \times \log_{10}(1.2 \times 10^6) = 9.7 \text{ 分钟}$$

在半周期中，该生物指示物可证明  $F_{bioLOGICAL} \approx 6$  分钟。所有生物指示物都被减少周期灭活，并且在进

行三次时证明 40 分钟的完整周期具有  $10^{-6}$  或更低的 SAL，并且对 D121 值为 1 分钟的微生物的对数减少超过 12。对于完整周期，具有 D121 值为 1 分钟的微生物的对数减少可以通过从半周期外推来计算。

半周期已证明  $F_{bioLOGICAL}$  大于或等于 9.7 分钟。那么完整周期的  $F_{bioLOGICAL}$  至少是半周期的两倍，即

19.4 分钟，相当于 19.4 的 SLR。也可以得出完整周期的 SAL 为  $10^{-13.4}$  或更低。计算如下：

$$SAL = 10^{(6-SLR)} = 10^{(6-19.4)} = 10^{-13.4}$$

#### B.4.5.2 示例 4 - 周期计算方法

此示例假设常规生产周期的暴露时间为至少 121° C 下 15 分钟。然后使用一个符合 B.4.4.1 b) 的生物

指示物。对于此示例，选择以下生物指示物：D121 = 1.8 分钟和  $N_0 = 1.3 \times 10^6$ 。使用 7 分钟的保持时间。每次确认运行中有 4、3 和 5 个生物指示物显示生长；每次运行测试 10 个。为了确定最小对数减少，使用生长最多的周期（5 个阳性）。计算对数减少如下：

$$\text{对数减少} = \log N_0 - \log \left( \frac{r}{n} \right) = \log(1.3 \times 10^6) - \log \left( \frac{10}{5} \right) = 6.11 - (-0.16) = 6.27$$

然后，完整周期的对数减少可以这样计算：

$$LR_{\text{完整周期}} = \frac{(\text{部分周期对数减少} \times \text{完整保持时间})}{\text{部分周期时间}} = \frac{(6.27 \times 15)}{7} = 13.4$$

因此，完整周期 15 分钟的保持时间是可接受的，即对数减少大于 12。也可以得出完整周期的 SAL 为

$10^{-7.4}$  或更低，基于以下计算：

$$SAL_{\text{完整周期}} = 10^{(6-SLR)} = 10^{(6-13.4)} = 10^{-7.4}$$

#### B.4.6 完整周期方法

##### B.4.6.1

负载应在设计为提供至少 12 分钟的  $B_I$  微生物挑战的条件下暴露于符合 ISO 11138-3 的生物指示物。

##### B.4.6.2

对于完整周期方法，应使用符合 ISO 11138-3 且至少具有 12 分钟微生物挑战的生物指示物。

D121 值（分钟）      达到  $F_{bioLOGICAL}$  的最小菌群

1.5                       $1.0 \times 10^8$

1.6                       $3.2 \times 10^7$

1.7                       $1.1 \times 10^7$

1.8                       $4.6 \times 10^6$

1.9                       $2.1 \times 10^6$

2.0                       $1.0 \times 10^6$

2.1                       $5.2 \times 10^5$

2.2                       $2.8 \times 10^5$

2.3                       $1.6 \times 10^5$

2.4                       $1.0 \times 10^5$

当具有 D121 值为 2.4 分钟和最小菌群为  $1.0 \times 10^5$  的生物指示物在完整周期后被完全灭活时，相关于 D121 值为 1 时产生 12.0 SLR。以上述周期和生物指示物为基础的有效/实际 SLR 为：

$$SLR = 5.0 \times 2.4 = 12.0$$

这导致基于 D121 值为 1 的 SAL，如下所示，并且相当于规定的  $10^{-6}$  的 SAL：

$$SAL_{\text{完整周期}} = 10^{(6-SLR)} = 10^{(6-12.0)} = 10^{-6}$$

#### B.4.6.3

腔室内杀灭力的变化可能会发生。同样，生物指示物的特性也会变化。这些变化可能导致生物指示物阳性，因此应在确定完整周期时加以考虑。如果  $F_0$  将被用作产品放行的标准，其与  $F_{\text{bioLOGICAL}}$  值的关系应建立。

**示例：** 这种关系可以在过程定义或 PQ 期间建立。有几种方法可以建立这种关系；这是一个假设生物指示物具有以下特性的示例：

- $B_I$  菌群 ( $N_0$ ) =  $1.0 \times 10^6$  CFU/BI
- $B_I$  D121 值 = 2.0 分钟
- $B_I$  z 值 = 10 °C
- $B_I$  微生物挑战 =  $D_{121} \times \log_{10}(N_0) = 2.0 \text{ 分钟} \times \log_{10}(1.0 \times 10^6) = 12 \text{ 分钟}$ 。

计划进行一个周期，以演示使用 ISO 11138-1:2017, E.3.5 中描述的灭杀时间的最终菌群（即  $N = 1.0 \times 10^{-4}$  CFU）完全灭活生物指示物。为确定暴露的  $F_{\text{bioLOGICAL}}$ ，使用以下公式：

$$F_{\text{bioLOGICAL}} = D_{121} \times (\log_{10}N_0 - \log_{10}N_r)$$

$$F_{\text{bioLOGICAL}} = 2.0 \text{ 分钟} \times (6 - (-4)) = 2.0 \text{ 分钟} \times 10 = 20 \text{ 分钟}$$

执行一个 20 分钟暴露的周期应没有生存的生物指示物。在进行此测试时，生物指示物的 z 值需要在建立与  $F_0$  的关系时加以考虑（参见 ISO 11138-7:2019, 7.2.4）。 $F_0$  值假定参考温度为 121.1° C 和 z 值为 10° C。有关更多信息，请参阅 ISO 11138-7 和参考文献[61]。

#### B.4.6.4

负载应暴露于目标  $F_0$  或选择的完整周期暴露时间以确认没有生存者。如果测试结果确定此处理水平是可接受的，则应进行两次进一步的重复以证明可重复性并确认灭菌过程交付的定义处理。

#### B.4.6.5 完整周期方法确认测试

##### B.4.6.5.1

应选择符合 B.4.6.2 的  $B_I$  微生物挑战。生物指示物是一个适当的  $B_I$  微生物挑战，应按 B.3.2.1.1 至 B.3.2.1.3 中定义的位置放置。

##### B.4.6.5.2

灭菌器应编程为将负载暴露于目标  $F_0$  值或选择的时间和温度组合。

##### B.4.6.5.3

在完成确认周期后，应从负载中取出生物指示物/PCDs，并测试指示生物的灭活情况。

##### B.4.6.5.4

成功的确认周期将证明对放置在确认负载中的所有生物指示物/PCDs 的微生物挑战的完全灭活。

##### B.4.6.5.5

应从三个独立的、连续的确认周期中获得完全  $B_I$  微生物挑战灭活，以证明可重复性并确认常规灭菌过程提供的定义湿热处理。

#### B.4.7 示例 6 - 完整周期方法

此示例假设常规生产周期的保持时间至少为 121° C 下 30 分钟。可以选择一个符合 B.4.6.2 的生物指示物，可以在 121° C 下 30 分钟内灭活。对于此示例，选择以下生物指示物：D121 = 2.1 分钟和

$N_0 = 3.0 \times 10^6$ 。为了检查生物指示物是否能证明  $F_{bioLOGICAL}$ ，计算  $B_I$  微生物挑战如下：

$$B_I \text{微生物挑战} = D_{121} \times \log_{10}(N_0) = 2.1 \times \log_{10}(3.0 \times 10^6) = 13.6 \text{ 分钟}$$

该生物指示物可以证明  $F_{bioLOGICAL} \approx 12$  分钟。所有生物指示物都被完整周期灭活，并且在进行三次时

证明 30 分钟的完整周期具有最大  $10^{-6}$  的 SAL，并且对具有 D121 值为 1 分钟的微生物的最小 12 对数减少由完整周期实现。完整周期显示的具有 D121 值为 1 分钟的微生物的实际最小对数减少与

$F_{bioLOGICAL}$  相同，即 13.6 对数。完整周期的 SAL 可按部分周期计算：

$$SAL_{\text{完整周期}} = 10^{(6-SLR)} = 10^{(6-13.6)} = 10^{-7.6}$$

#### *B.4.8 后续步骤*

通过在定义的间隔内重复单次确认周期（见 12.4）来确认灭菌过程的持续适用性。

## 附录 C

### (资料性附录)

#### 主要基于物理参数测量的灭菌过程建立和评估

##### C.1 概述

###### C.1.1

主要基于物理参数测量的灭菌过程的建立通常来自一系列性能测试生成的数据。每个测试应设计为识别灭菌过程是否已达到指定的性能要求。本附录中概述的性能要求、测试和验收标准是示例，适用于符合 EN 285 的灭菌器，并在使用符合 EN 285 要求的测试设备和程序时适用（参见第 9 条）。小型灭菌器的类似测试和性能要求见 EN 13060。设备标准中规定的要求可能由于大型和小型蒸汽灭菌器之间技术差异和风险评估结果以及其使用的影响而有所不同。测试场景应适应相应的负载配置。IQ、OQ 和 PQ 的测试受限于相应类型测试的规范，因为类型测试为后续测试提供参考数据。EN 285 和 EN 13060 是为灭菌器制造商提供设计规范、测试方法、材料和其他相关信息的欧洲文件，适用于饱和蒸汽灭菌过程。符合这些标准的灭菌器可用于工业或医疗应用。

**注：** ISO 19253 正在准备中，旨在适用于含水液体灭菌器并包含适当的标准测试。

###### C.1.2

对于不符合 EN 285 或 EN 13060 的灭菌器，可能无法达到本附录中给出的所有验收标准，但应注意确保湿热到达需要灭菌的表面，这可能会受到灭菌周期中腔室内残留空气和 NCGs 数量的阻碍。对于此类灭菌器，文件化的验证程序可以包括本附录和附录 B 中的测试和程序。然后可以使用测试数据验证所提议的灭菌过程处理定义的医疗器械的效率。这种方法也可以适用于证明符合医疗器械立法的要求（如果需要）。

###### C.1.3

在选择用于验证研究和常规测试的测试仪器时，应注意所需的信号输入数量和类型。需要记录温度和压力。可能还需要其他输入信号。例如，小负载测试（见 C.4）至少需要七个温度信号输入和一个压力信号输入。通常，可以使用热电偶或铂电阻温度传感器以及提供电压或电流信号的压力传感器。

##### C.2 中空负载测试

###### C.2.1

这是一种用于建立灭菌过程去除空气和在含腔的 PCD 中实现蒸汽渗透能力的测试。挑战装置并不代表任何特定医疗器械，但会对空气去除和蒸汽渗透提出类似于具有腔的医疗器械的挑战。该测试基于 ISO 11140-6 中描述的中空负载测试件。该测试补充了指定标准测试包的测试（见 C.3）。应注意，含有狭窄通道的医疗器械可能需要更高水平的空气去除，从而提高蒸汽渗透性能，以满足中空负载测试的要求。

###### C.2.2

中空负载测试的结果是通过暴露于插入测试件中的化学指示物来评判的。

### C.3 标准测试包

#### C.3.1

标准测试包用于小负载测试、满载测试、Bowie 和 Dick 测试、空气检测器测试、纺织品负载干燥测试，并可与其他材料一起使用以形成满载。标准测试包是可重复使用的项目，如果满足 C.3.3、C.3.6 和 C.3.7 中的要求，可以多次用于测试。

#### C.3.2

标准测试包应由纯棉床单组成，每张漂白成良好的白色，尺寸约为 900 毫米 x 1,200 毫米。经向每厘米的线密度应为  $(30 \pm 6)$ ，纬向每厘米的线密度为  $(27 \pm 5)$ 。重量应为  $(185 \pm 5) \text{ g/m}^2$ ，除自边外的边缘应缝边。

#### C.3.3

新的或弄脏的床单应进行洗涤，并且在洗涤过程中不应使用任何织物调理剂。床单应干燥，然后在  $20^\circ \text{C}$  至  $30^\circ \text{C}$  和  $40\% \text{RH}$  至  $60\% \text{RH}$  的环境中平衡。

**注：** 织物调理剂可能会影响织物的特性，并可能含有挥发物，这将增加灭菌器中的 NCGs。

#### C.3.4

平衡后，床单应折叠至约 220 毫米 x 300 毫米，如图 C.1 所示。

#### C.3.5

床单应堆叠至约 250 毫米高，在手动适度压缩后。然后，包应在类似织物中包装，并用不超过 25 毫米宽的胶带固定。对于无法容纳多个灭菌模块（长方体尺寸为 300 毫米高度，600 毫米长度和 300 毫米宽度）的灭菌器，堆叠的高度应约为 150 毫米。

#### C.3.6

标准测试包的总重量应为  $7.0 \text{ 公斤} \pm 0.14 \text{ 公斤}$ （约 30 张）和小包为  $4.0 \text{ 公斤} \pm 0.16 \text{ 公斤}$ （约 17 张）。使用后，床单会被压缩。当用于形成 250 毫米高堆叠的床单重量超过 7.14 公斤时，应丢弃床单。同样，对于较小的包，当用于形成 150 毫米高堆叠的床单重量超过 4.16 公斤时，也应丢弃床单。

#### C.3.7

使用前，测试包中心的温度和湿度应在  $20^\circ \text{C}$  至  $30^\circ \text{C}$  和  $40\% \text{RH}$  至  $60\% \text{RH}$  之间。使用后，包应从灭菌器中取出，并在类似环境中通风。

#### C.3.8

可以使用不同材料和不同尺寸和重量的测试包，前提是证明其与使用标准测试包的测试要求的等效性（见 ISO 11140-4）。

## 图 C.1 - 折叠每张床单

### C.4 热测量测试

#### C.4.1 小负载热测量测试

##### C.4.1.1

这是一种针对标准测试包（见 C.3）的蒸汽渗透测试。该测试包用于识别足够的空气去除水平或减少腔室内蒸汽中的 NCGs 水平，以使灭菌过程适用于各种套管、金属和纺织品产品。对于此测试，一些温度传感器（通常是 5 个）位于标准测试包内的不同水平上，围绕垂直轴。EN 285:2015+A1:2021，图 6 提供了温度传感器位置的示意图。

##### C.4.1.2

测试的验收标准如下： a) 所有测量值应在灭菌温度带内，灭菌温度的下限和上限为+3° C。 b) 对于可用空间最多为 800 L 的腔室，平衡时间不应超过 15 秒，对于更大的腔室不应超过 30 秒。 c) 在平台期间，测得的测试包上方的温度不应超过腔室参考测量点的温度 5° C 以上，在剩余时间内不超过 2° C。 d) 在保持时间内，腔室参考测量点的温度和任何在同一时刻测试包内测得的温度应在灭菌温度带内，并且相互间的差异不超过 2° C（见 6.3 a)）。 e) 在保持时间内，腔室参考测量点的温度不应高于从腔室压力计算的相应饱和蒸汽温度 2° C 以上（最大允许过热水平，见附录 E）。 f) 在保持时间内，腔室参考测量点的温度应与从测得的腔室压力计算的饱和蒸汽温度大致相同，并且具有已知的相关性，允许温度和压力测量的测量公差（见附录 E）。 g) 保持时间不应少于为周期的灭菌阶段指定的时间。

**注：** 见表 A.2 中的示例。

#### C.4.2 满载热测量测试

##### C.4.2.1.1

这是一种针对灭菌器中打算处理的最大负载进行蒸汽渗透的测试，补充小负载测试。纺织品测试包位于满载纺织品的中心。测试负载设计为代表灭菌器中可处理的最大纺织品质量，并用于证明在设置的周期参数水平下，蒸汽能够快速均匀地渗透到负载的中心，并实现灭菌条件。

#### C.4.2.1.2

满载纺织品包括已干燥和调节的折叠床单和标准测试包，如 C.3 中所述。床单在 C.3.3 中所述的方法下干燥和调节，然后折叠并一层放在另一层上，形成重  $(7.5 \pm 0.6)$  公斤的堆叠。

#### C.4.2.1.3

标准测试包应放置在腔室内先前识别并在使用说明中记下的位置。如果缺乏此信息，测试包应放在可用空间内，尽可能地位于腔室底部几何中心上方约 100 毫米处。然后，使用与一个灭菌模块尺寸相似的篮子中或松散包装在纺织品床单中的床单堆叠填充剩余的可用空间。测试负载中的织物质量应相当于每个灭菌模块  $(7.5 \pm 0.6)$  公斤。

#### C.4.2.1.4

标准测试包配备热测量传感器，如 C.4.1 中所述，然后执行一个运行周期，并监测和记录温度和压力数据。

#### C.4.2.2

满载测试的验收标准与小负载测试相同，只是省略了测试包上方的温度测量。

### C.5 Bowie 和 Dick 测试

#### C.5.1

此测试是一种蒸汽渗透测试，类似于小负载测试，旨在每天使用。此测试还用于识别足够的空气去除水平或减少腔室内蒸汽中的 NCGs 水平，以使灭菌过程适用于各种套管、金属和纺织品产品。符合 ISO 11140-3 要求的化学指示物放置在标准测试包的中心，均匀的颜色变化标识为通过。

**注：** 有关 Bowie 和 Dick 测试基础的初始工作，请参见参考文献[14]。

#### C.5.2

C.3 中描述的标准测试包提供的灭菌过程挑战名义上与 Bowie 描述的纺织品测试包的挑战相同。符合 ISO 11140-4 的指示剂可以用作标准测试包的替代品来进行 Bowie 和 Dick 蒸汽渗透测试。

**注：** 在加压到灭菌阶段期间，蒸汽进入腔室的速度可能会影响所测的热测量值或化学指示物内发生的可见变化。因此，如果加压速度缓慢，则任何残留空气袋可以被加热到接近蒸汽温度，导致排水口和测试包中心之间的温差测定不准确。同样，任何残留空气在加压速度缓慢期间可能被充分加热和湿润，以允许放置在测试包内的化学指示物发生可见变化。

### C.6 空气泄漏流量测试

C.4 和 C.5 中确定的性能规范基于实现低水平的残留空气。腔室内的空气泄漏将影响这一水平。在蒸汽灭菌器中（见 EN 285，EN 13060），腔室内的泄漏不应导致压力上升超过  $0.13 \text{ kPa/min}$  ( $1.3 \text{ mB/min}$ )，当在定义的腔室压力测试时。

## C.7 空气检测器测试（如安装），小负载、满负载及功能

### C.7.1

这些测试用于设置空气检测器，以在残余空气足以导致小负载测试（见 C.4.1）和满负载测试（见 C.4.2）失败时记录故障。

### C.7.2

在平衡时间开始时，如果残余空气导致标准测试包中测得的最低温度（用于 C.4.1 和 C.4.2 中提供的测试）与腔室参考测量点的温度之间的差异超过 2° C，空气检测器应记录故障。对于无法容纳此测试包的小腔室，使用较小版本（见 C.3）。

### C.7.3

在某些应用和设置中（例如工业环境），空气检测器的性能可以基于定义的工艺参数和灭菌过程设计处理的产品或产品系列。

## C.8 负载干燥度 - 带纺织品的小负载和满负载，带金属的满负载

这些测试用于验证运行周期的设计、过程参数的选择和蒸汽中所含的水分，以确保灭菌过程结束时负载中剩余的水分含量未超过纺织品的 1%和金属的 0.2%。测试方法见 EN 285。

## C.9 动态压力测试

此测试用于验证腔室内的最大压力变化速率不会对包装造成损害。在任何 3 秒间隔期间的平均压力变化不应超过 1,000 kPa/min（10 bar/min）。

## C.10 蒸汽质量测试

### C.10.1

蒸汽中的不凝性气体影响腔室内的空气稀释。蒸汽中的水分影响负载中的残余水分。过热蒸汽可能会阻碍或延迟需要灭菌的表面上湿热的形成。灭菌器的供气压力变化幅度大，表明蒸汽容量不足，这可能影响使用热测量评估饱和蒸汽存在的有效性（见 C.10 和附录 E）。污染物可能导致腐蚀并在产品上沉积有毒物质。

### C.10.2

按照 EN 285 中给出的方法进行测试时，供应给灭菌器的蒸汽质量应符合以下要求： a) 从 100 ml 冷凝蒸汽中收集的气体最多为 3.5 ml； b) 最小干燥值为 0.95（5%水分）； c) 在大气压下膨胀时，最大过热为 25° C； d) 污染物（见 ISO/TS 5111 以及 EN 285 和 EN 13060）。

**注意：** 可以考虑的污染物包括但不限于铁、镉、铅、氯化物、磷酸盐、铵、钙、镁、硝酸盐、硫酸盐和硅酸盐离子及细菌内毒素。此外，还可以考虑其他物理化学性质，包括 pH 值、电导率、外观、可氧化物质、特定体积冷凝物蒸发后的残留物。

- e) 蒸汽压力的波动不超过标称表压的±10%，测量于最终减压阀入口。

## C.11 自动控制测试

自动控制测试通过视觉观察比较运行周期的性能与其规格。用户启动一个运行周期，然后观察每个阶段，

记录在每个周期切换点达到的压力和温度。然后将观察值与指定值进行比较，以确保它们在周期定义的公差范围内。现代灭菌器使用控制和监测系统自动进行此测试（见 ISO/TS 22421:2021，附录 B）。

### C.12 水

供水应为可饮用质量，并配备止回保护装置。水的硬度值 E(碱土金属离子)应在 0.7 mmol/l 到 2.0 mmol/l 之间。超出这些限制的硬度值可能导致结垢和腐蚀问题。真空泵和冷却用水的最大温度在标准中有规定（例如，见 EN 285 和 EN 13060）。然而，在某些情况下，可以使用更高的进水温度，只要其对真空水平的达到和泵效率及冷却的影响是已知和可控的，并且是灭菌器规格的一部分。

### C.13 压缩空气

压缩空气供应的压力应在 600 kPa 到 800 kPa（5 到 7 bar）之间，无液态水，过滤至 25 微米，并且无大于 2 微米的油滴。

### C.14 测试程序

表 C.1 和表 C.2 中显示的示例包括验证大、小型蒸汽灭菌器的定义过程参数所需的测试，并根据数据判断腔室在平台期内是否存在足以防止蒸汽渗透到医疗器械中的不凝性气体。

表 C.1 - 符合 EN 285 的大型蒸汽灭菌器验证和定期测试的测试计划示例

测试	安装确认	操作确认	性能鉴定	定期测试
安全测试和检查	XX	-	-	XX
蒸汽质量 (C.10)	-	XX	XX	XX
不凝性气体 [C.10 a)]	-	XX	XX	XX
干燥值 (C.10 b)	-	XX	XX	XX
过热 (C.10 c)	-	XX	XX	XX
污染物 (C.10 d)	-	XX	XX	XX
热测量测试 (C.4)	-	XX	XX	XX
小负载 (C.4.1)	XX	-	XX	XX
满负载 (C.4.2)	XX	-	XX	XX
空心负载测试 (C.2)	XX	-	-	-
Bowie 和 Dick 测试 (C.5)	XX	XX	XX	-
空气泄漏流量 (C.6)	XX	-	XX	-
空气检测器 (如安装) (C.7)	小负载	XX	XX	XX
满负载	XX	-	XX	-
功能	XX	-	XX	-
负载干燥测试 (C.8)	-	XX	-	XX

**关键：** - xx：建议进行的测试。- X：可以考虑的测试。--：不需要进行的测试。

表 C.2 - 符合 EN 13060 的小型蒸汽灭菌器验证和定期测试的测试计划示例

测试	安装确认	操作确认	性能鉴定	定期测试
安全测试和检查	XX	-	XX	XX
蒸汽质量（外部供应）	-	XX	-	XX
不凝性气体	-	XX	-	XX
污染物	-	XX	-	XX
热测量测试	-	XX	-	XX
固体负载	XX	-	XX	XX
多孔负载	XX	-	XX	XX
空心负载测试	狭窄管腔	XX	XX	XX
简单空心物品	XX	-	XX	XX
空气泄漏流量	XX	XX	XX	-
空气检测器（如安装）	负载	XX	-	XX
功能	XX	-	XX	-
负载干燥测试	固体负载	XX	-	XX
多孔负载	XX	-	-	XX
动态压力测试	-	-	-	-

**关键：** - xx：建议在PQ之前进行的测试。- X：可以考虑的测试。- -：不需要进行的测试。

附 录 D  
(资料性)  
湿热灭菌周期示例

## D.1 饱和蒸汽灭菌通风系统

### D.1.1

此灭菌周期主要用于表面接触的蒸汽灭菌，因为从织物和空腔中去除空气不确定。它还用于以蒸汽作为加热介质的封装液体的灭菌过程。

### D.1.2

通风蒸汽灭菌周期的腔室温度和压力曲线示例如图 D.1 所示。

### D.1.3

灭菌周期由三个主要阶段组成：**a) 加热（调节）阶段：**打开通风口，向腔室中引入或生成蒸汽，排除空气直至达到所需条件；这通常由温度测量确定。然后关闭通风口，蒸汽继续引入或生成，直到达到灭菌温度和相应的饱和蒸汽压力。**b) 平台期：**在规定的时间内，通过蒸汽维持腔室内的灭菌温度。**c) 冷却（再调节）阶段：**此阶段因产品类型不同而异。可以向腔室中供空气以通风至大气压并去除残余蒸汽/冷凝物，或在封闭容器中的溶液冷却时，向腔室中引入过滤压缩空气以防止快速减压。此阶段在腔室压力达到大气压时完成，并且在封闭容器的情况下，当容器内达到安全温度时完成。

## D.2 饱和蒸汽灭菌 - 主动空气去除

### D.2.1

此灭菌周期主要用于难以去除空气的产品，如多孔材料、具有通道和/或空腔的仪器和包装物品。它也可用于表面接触灭菌。

### D.2.2

腔室温度和压力曲线的示例如图 D.2 所示。这只是现代灭菌器中实施的许多例子之一。

### D.2.3

灭菌周期由六个主要阶段组成：**a) 空气去除（调节）阶段：**空气通过深度真空或真空和蒸汽脉冲的组合从腔室和负载中移除。**b) 充填（调节）阶段：**蒸汽进入腔室，直到达到腔室内的灭菌温度和压力。**c) 平台期：**在规定的时间内，通过蒸汽在腔室内维持灭菌温度和压力。**d) 排气阶段：**蒸汽从腔室中排出，并获得预定水平的真空。**e) 干燥（再调节）阶段：**对于需要干燥的物品，维持腔室周围夹套的温度和腔室内的真空一段预定时间。**f) 真空解除（再调节）阶段：**向腔室内引入空气，直到达到大气压。

### D.3 蒸汽-空气混合物（提供超压）灭菌周期

#### D.3.1 总则

此灭菌周期主要用于封闭产品，在周期的某些阶段，容器内的压力超过腔室内的压力。这可能导致容器破裂或密封完整性丧失；为弥补这一点，使用了超压。对于此类封闭产品，有几种灭菌过程可用，以确保产品外部的压力与内部压力平衡。

#### D.3.2 蒸汽-空气混合物

##### D.3.2.1

腔室温度和压力曲线的示例如图 D.3 所示。

##### D.3.2.2

灭菌周期由三个主要阶段组成：**a) 加热（调节）阶段：**此阶段的第一部分与通风系统相同，除非产品完整性可能受蒸汽压力升高的影响，则不进行通风。蒸汽继续进入腔室，直到达到规定的灭菌温度。如果产品在此阶段需要超压，并且由于被困的空气导致的分压不足以保护产品，则引入压缩空气。循环通常需要以维持均匀环境。**b) 平台期：**循环和灭菌温度在规定的时间内维持。**c) 冷却（再调节）阶段：**使用冷却的压缩空气、热交换器或冷却水喷雾对产品进行冷却。在此阶段，通过压缩空气防止腔室快速减压对封闭产品造成损害。在封闭产品充分冷却后，腔室内维持所需压力，然后通风至大气压。

### D.4 水喷雾

#### D.4.1

腔室温度和压力曲线的示例如图 D.4 所示。

#### D.4.2

灭菌周期由四个主要阶段组成：**a) 填充（调节）阶段：**在灭菌周期的开始，将一定量的水引入灭菌器或作为蒸汽的冷凝物生成。然后将其喷洒在产品上。**b) 加热（调节）阶段：**通过向循环系统中引入空气和蒸汽或通过热交换器加热水并向腔室中引入压缩空气，达到所需的灭菌温度。**c) 平台期：**运行循环系统，并在所需时间内维持循环水和封装产品在所需的灭菌温度。**d) 冷却（再调节）阶段：**通过压缩空气维持腔室内的压力，并在以控制的速率冷却循环水的同时对封装产品进行冷却。当封装产品的温度降低到安全范围时，腔室减压。

### D.5 水浸

#### D.5.1

腔室温度和压力曲线的示例也如图 D.4 所示。

#### D.5.2

此灭菌周期与水喷雾系统相似，除了封闭产品完全浸没在水中以保持其形状。

## 附录 E

(资料性)

## 用于湿热灭菌的饱和蒸汽的温度和压力

## E.1 湿热灭菌用蒸汽表

理论蒸汽温度（见 6.3 b）可直接从下列参考的蒸汽表中确定或通过公式（E.1）计算。

$$T = \left[ \frac{-3,892.7}{(\ln P - 9.48654)} \right] - 230.6024$$

其中  $T$  为理论蒸汽温度，单位为 °C； $P$  为测得的腔室压力，单位为 MPa。

示例计算：

$$\bullet \quad P = 0.20504 \text{ MPa}$$

$$T = \left[ \frac{-3,892.7}{(\ln(0.20504) - 9.48654)} \right] - 230.6024$$

$$T = \left[ \frac{-3,892.7}{(-1.584550 - 9.48654)} \right] - 230.6024$$

$$T = \left[ \frac{-3,892.7}{-11.07109} \right] - 230.6024$$

$$T = 351.6094 - 230.6024$$

$$T = 121.0070$$

在压力为 0.20504 MPa 时，饱和蒸汽温度应为 121.000° C。使用公式（E.1）计算的示例值为 121.007° C。此差异被认为是可接受的。使用公式（E.1）计算的温度与表 E.1 中显示的值之间的最大偏差在 100° C 到 140° C 范围内为 ±0.01° C。表 E.1 中显示的值不应用于估算蒸汽中的不凝性气体（见 U）。

温度 (° C)	压力 (mbar)	压力 (MPa)
100	1,014.2	0.10142

温度 (° C)	压力 (mbar)	压力 (MPa)
101	1,050.9	0.10509
102	1,088.7	0.10887
103	1,127.7	0.11277
104	1,167.8	0.11678
105	1,209.0	0.1209
106	1,251.5	0.12515
107	1,295.1	0.12951
108	1,340.1	0.13401
109	1,386.3	0.13863
110	1,433.8	0.14338
111	1,482.6	0.14826
112	1,532.8	0.15328
113	1,584.3	0.15843
114	1,637.3	0.16373
115	1,691.8	0.16918
116	1,747.7	0.17477
117	1,805.1	0.18051
118	1,864.0	0.18640
119	1,924.5	0.19245
120	1,986.7	0.19867
121	2,050.4	0.20504

**注意 1:** 本表摘自 ASME “工业用国际蒸汽表”，基于 IAPWS “1997 年工业水和蒸汽热力学性质公式”（见参考[7]）。

**注意 2:** 1,014.2 mbar = 0.10142 MPa = 101.42 kPa。

表 E.1 （续） 用于湿热灭菌的饱和蒸汽的温度和压力

温度 (° C)	压力 (mbar)	压力 (MPa)
122	2,115.8	0.21158
123	2,182.9	0.21829
124	2,251.7	0.22517
125	2,322.2	0.23222
126	2,394.6	0.23946
127	2,468.8	0.24688

温度 (° C)	压力 (mbar)	压力 (MPa)
128	2,544.8	0.25448
129	2,622.7	0.26227
130	2,702.6	0.27026
131	2,784.4	0.27844
132	2,868.2	0.28682
133	2,954.1	0.29541
134	3,042.0	0.30420
135	3,132.0	0.31320
136	3,224.2	0.32242
137	3,318.5	0.33185
138	3,415.1	0.34151
139	3,513.9	0.35139
140	3,615.0	0.36150

**注意 1:** 本表摘自 ASME “工业用国际蒸汽表”，基于 IAPWS “1997 年工业水和蒸汽热力学性质公式”（见参考[7]）。

**注意 2:** 1,014.2 mbar = 0.10142 MPa = 101.42 kPa。

## E.2 用于确定湿热灭菌中饱和蒸汽存在的蒸汽表应用指南

### E.2.1 饱和蒸汽及其如何通过蒸汽表预测温度与压力

饱和蒸汽是水蒸气处于液体和气体相之间平衡状态的水蒸气。蒸汽饱和是一个使用的术语，但不应与饱和蒸汽混淆（见参考[15]和定义[~]）。蒸汽表（见 E.1）描述了纯饱和蒸汽的温度和压力之间的物理关系。当湿热灭菌中使用饱和蒸汽时，它通常具有与蒸汽表（表 E.1）中所示压力相关的温度。如果已知饱和蒸汽的压力，可以从蒸汽表中确定温度及其他属性（见 E.1）。同样，如果温度已知，压力也可以从相同的表中确定。子条款 6.3 b) 要求腔室参考温度应与从测得的腔室压力计算的温度相关联。如果测量的 ( $T_m$ ) 和计算的 ( $T_c$ ) 温度不一致，可能是由于： a) 存在过热蒸汽 ( $T_m$  大于  $T_c$ ；见 E.2.2)； b) 大量残余空气导致测得的温度低于从测得压力计算的温度 ( $T_m$  小于  $T_c$ )； c) 压力和温度测量链中的不一致 ( $T_m$  可以大于或小于  $T_c$ )；测量链超出其规格可能导致测量温度与从测得压力计算的温度之间的差异。

### E.2.2 过热蒸汽及其如何通过蒸汽表识别其存在

过热蒸汽是根据蒸汽表加热超过其饱和点的蒸汽。蒸汽的测量温度将高于从测得压力计算的温度。过热蒸汽被认为在微生物灭活方面不如饱和蒸汽有效，但关系复杂（见参考[66]和[67]）。

## E.2.3 蒸汽-空气（不凝性气体）混合物及其通过蒸汽表识别与否

纯饱和蒸汽的温度和压力具有可预测的属性。如果空气或其他不凝性气体与蒸汽混合，则适用分压定律（道尔顿分压定律），测得温度和测得腔室压力之间的关系将不再反映蒸汽表值。当存在蒸汽和空气/不凝性气体的混合物时，唯一对温度贡献的成分是蒸汽。然而，每种气体的分压将对混合物的总压力做出贡献（即  $P_{\text{total}} = P_{\text{NCG}} + P_{\text{steam}}$ ）。因此，温度将低于根据蒸汽表值从测得压力计算的温度。如果测得温度低于从测得压力计算的温度，则表明腔室中存在蒸汽-空气混合物（见参考[74]和[77]中给出的计算）。然而，得出测得温度与根据蒸汽表值从测得腔室压力计算的温度之间的等效性表明饱和蒸汽的存在是错误的。在考虑用于湿热灭菌器的测量链公差或本文件中给出的指导时，需要非常大量的不凝性气体才能在测得温度与从测得腔室压力计算的温度之间产生可测量的差异。此类残余空气的量较导致蒸汽渗透测试失败的限制值高出数百倍（见[~ c)和 d)]），并可能导致饱和蒸汽灭菌过程中工艺失败（见 8.4）。然而，重要的是要注意，在某些使用蒸汽-空气混合物的封闭产品灭菌过程中（见 A.7.3.2, A.7.4 和 A.7.5），故意在腔室中保留或引入不凝性气体，因此适用于蒸汽中更高的不凝性气体值；然而，通常采取措施确保蒸汽-空气混合物的均匀性。例如，蒸汽供应中不凝性气体的可接受含量可以从 100 ml 冷凝蒸汽中收集 3.5 ml 的气体（见 C.10 及 EN 285 中的方法）。这导致饱和蒸汽在 121° C 至 124° C 或 134° C 至 137° C 的温度下的不凝性气体水平低数百倍（蒸汽中小于 100 ppm 的不凝性气体）于 3.5 ml 的限制。这种蒸汽中的不凝性气体水平将导致测得温度与根据压力计算的温度之间的差异小于 0.001 K，这远低于本文件建议的温度和压力的测量公差。因此，无法通过腔室压力计算的测量和计算温度的比较来检测蒸汽中可能导致工艺失败的不凝性气体水平（另见参考[~]）。这些值的计算示例见表 E.2 和文献中。

测量腔室压力 (kPa)	测量温度 (° C)	理论温度 (° C)	空气体积百分比（不凝 性气体）	在 100 ml 冷凝蒸汽中发现的不凝 性气体百分比
322.42	136	136	0.00	0.00
322.38	136	136	< 0.01	< 0.01
313.20	134	134	3.50	28.60
304.20	134	134	5.65	56.51
302.50	133.8	133.8	6.18	61.80
218.29	123	123	0.00	0.00
218.00	123	123	< 0.01	< 0.01
211.58	122	122	3.07	30.74
205.04	121	121	6.07	60.70

**注意：** 本例为理论计算，显示使用附录 C 和 EN 285 中描述的方法和计算在 100 ml 冷凝蒸汽中发现的不凝性气体百分比的示例。如果从供应蒸汽到腔室的管道中采集样品，应该注意这些值为示例性，因为在蒸汽中不凝性气体水平非常高时，由于计算方法的原因将引入某些异常。

**b)** 这些数字指的是 EN 285 和 EN 13060 中规定的供应给灭菌器的蒸汽中不凝性气体的限制值。

附 录 F  
(资料性)  
医疗机构中规范要求应用指南

### *F.1 总则*

此附录提供了在卫生保健设施中使用湿热灭菌过程时需考虑的指导。工业环境应用请参阅附录 A 结合附录 H。可重复使用的医疗器械在卫生保健环境中使用，并按照制造商的使用说明进行处理。在灭菌之前，需要对清洁和消毒过程进行控制。由于在各种设置和程序中使用的性质，存在显著的污染和设备范围。政策和标准操作程序应到位，以确保医疗器械经过安全处理。

**注意：** 为便于参考，本附录中的条款编号对应于本文件规范部分中描述的编号。在某些条款中，提供了额外信息，但没有规范条款编号（例如项目符号文本或额外编号的子条款）。

#### *F.1.1 包含*

##### F.1.1.1

无额外指导。

##### F.1.1.2

卫生保健设施中最常用的湿热灭菌过程是饱和蒸汽灭菌。

#### *F.1.2 排除*

##### F.1.2.1

无额外指导。

##### F.1.2.2

无额外指导。

##### F.1.2.3

无额外指导。

##### F.1.2.4

无额外指导。

#### *F.2 规范性引用*

无额外指导。

#### *F.3 术语和定义*

##### F.3.1

卫生保健设施中的本文件用户应熟悉第 3 条中给出的定义，因为使用的术语经过精心定义，并将在定义

的背景下使用，有时显而易见或违反直觉。例如，“建立”的定义需要在测试期间创建数据的理论和实践评估。

#### F.4 总则

##### F.4.1 灭菌过程的开发、确认和常规控制

###### F.4.1.1 概述

卫生保健组织应了解以下好处： a) 引入一个以过程质量为重点的系统，定期审查，并确保系统被理解、实施并保持最新信息； b) 定义角色和分配的责任、任务和需要执行的过程； c) 定义组织领导的层次，责任明确，已分配并记录； d) 制定程序以确保过程更改得到验证和记录（见 12.5、A.12.5 和 F.12.5）； e) 建立并实施员工绩效评审； f) 为受过培训的人员、监督、工作活动和质量审核提供资源。

**注意：** 另见 ANSI/AAMI ST90 和 ISO 13485。

###### F.4.1.2 质量系统考虑

卫生保健组织应了解以质量为重点的系统对设施的好处，包括财务。以下是卫生保健设施应解决的以质量为重点的过程的考虑事项： a) 指定在执行审核和实施质量改进计划中受过训练的人员； b) 定义员工和管理责任； c) 定义每个被授权（授权人）并指定执行特定任务的人（们）的资格、能力和责任； d) 建立人员的资格、教育和培训； e) 引入感染预防和控制计划，包括程序和协议； f) 为员工职业健康和安全做出规定； g) 定义分包商的程序，包括他们是否在卫生保健设施内或外部操作，如果适用； h) 定义员工和培训能力评估程序； i) 确保在操作的所有阶段有控制和监控程序，并有文件确保遵循标准、指南和法规（例如，灭菌储存和运输条件、手动和自动清洁和消毒实践、安全处理灭菌和消毒剂并确保按照标签上的说明使用它们的程序）； j) 购买的灭菌器符合法律要求及其规格（见 6.2 和 F.6.2）； k) 灭菌器安装正确且安全，并考虑到设备的正常运行、人员安全和环境保护； l) 灭菌设备正常运行所需的服务和环境符合灭菌器制造商的规格； m) 新安装的灭菌器在投入使用前要进行 IQ、OQ 和 PQ 测试； n) 灭菌器要接受每年、每季度、每周和每天间隔的定期测试的文档计划； o) 灭菌器应有一个设备维护服务合同或由完全受过训练、合格和有能力的人员进行的内部检查和设备维护计划； p) 处理、质量控制和安全工作实践的程序应记录并按照法定要求和公认的最佳实践进行； q) 处理故障、事故和危险事件的程序应记录并遵循； r) 灭菌器制造商对定期设备维护和检查的建议应遵循并记录（见第 12 条和 12.3）； s) 每个安装在或用于灭菌设备的测量链（传感器到读数和记录）应每年校准、检查、检测和维护； t) 校准应使用校准并可追溯到国家标准的仪器进行； u) 灭菌器技术文档包含需要定期更换的任何部件或组件的信息和时间表，并且这些信息应提供给用户。

###### F.4.1.3 操作考虑

卫生保健组织应解决运营方面的问题，例如： a) 工作区域设计（去污染、准备、灭菌和无菌储存区域）、运输、环境控制、洗手设施、消毒/测试/设备维护、工作表面、交通控制、个人防护设备和着装规定； b) 收集有关处理可重复使用医疗器械的信息； c) 如有需要，拆卸、清洁和消毒； d) 检查、重新组装和复杂设备的功能测试； e) SBS（包装）； f) 灭菌器装载、操作、卸载和负载释放； g) 储存、运输和分配； h) 每个医疗设备的可追溯性系统的需求； i) 采购协议； j) 设备维护和灭菌器质量保证；校准测量链/传感器； k) 管理和报告需要注意或采取行动的事件； l) 根据经过验证的制造商使用说明对医疗设备进行灭菌； m) 对难以清洁、消毒、包装或灭菌的医疗设备进行灭菌。

#### F.4.1.4 文档

卫生保健组织应解决灭菌过程文档的要求，并确保这些文档包括： a) 文档系统的定期质量审核； b) 员工的可访问性； c) 标准化的政策和操作程序，并包含灭菌过程所有关键步骤的信息； d) 操作手册、图表和视觉键应可用，并能让员工方便地获取； e) 所有程序和设备审核和报告； f) 对灭菌设备或过程、产品或 SBS 的任何更改应记录并及时传达给相关员工； g) 常规监控、负载内容和负载释放结果。

### F.5 灭菌剂特性

#### F.5.1 灭菌剂

##### F.5.1.1

无额外指导。

##### F.5.1.2

大多数卫生保健设施使用商品化蒸汽灭菌器中的湿热过程，采用在保持时间内公认的时间和温度组合（见表 A.2）。

##### F.5.1.3

有关供应给灭菌器的蒸汽质量的更多指导，见 C.10。

#### F.5.2 微生物效力

过热蒸汽的出现可能会影响周期的微生物效力。每当测得的温度超过附录 E 中描述的从测得压力计算的理论温度时，可能存在过热蒸汽。过热蒸汽的存在可能对医疗设备和/或其包装有害，并可能危及灭菌过程。过热蒸汽可能发生并表现得更像干燥气体，与饱和蒸汽相比，其微生物杀灭效力较低。过热蒸汽可能由于压力降低和/或饱和蒸汽的绝热膨胀而发生。它也可能由于负载部分的再水化，特别是那些含有天然纤维的部分而发生。可以通过蒸汽供应系统的工程设计来最小化过热蒸汽条件，例如： a) 从供应管到腔室的一系列压力降低阶段，并确保每个阶段的压力降低比不超过 2:1； b) 确保蒸汽速度不超过 25 m/s； c) 确保由天然纤维制成的材料在灭菌前被调节到超过 40% RH 的湿度。

**注意：** 见 A.5.3 和 A.7.5。

#### F.5.3 对材料的影响

卫生保健设施应了解医疗设备和 SBS 制造商为确保与灭菌过程的兼容性而进行的信息和材料效应测试。

#### F.5.4 环境考虑

无额外指导。

### F.6 过程和设备特性

#### F.6.1 总则

##### F.6.1.1

无额外指导。

### F.6.1.2

无额外指导。

## F.6.2 过程特性

### F.6.2.1.1

湿热灭菌的过程变量为在湿热存在的条件下暴露于指定时间和指定温度。应该认识到，压力在湿热灭菌过程中不是过程变量，因为它与微生物杀灭效果无关。

**注意：** 过程变量是那些有助于微生物灭活的变量。压力是一个循环变量，由控制系统用于提供所需的操作循环。

### F.6.2.1.2

卫生保健设施中常用的灭菌过程开发有两种常见方法。一种方法在 B.4.4.2 中描述。当生物指示物的灭活得到确认时，暴露时间可以保守地定义为半周期暴露时间的两倍。或者，使用附录 C 中描述的方法。通过该方法评估灭菌过程通常来自一系列性能测试生成的数据。每个测试应设计为识别灭菌过程指定的一个或多个性能要求是否已达到。

### F.6.2.2 过程规格

以下是运行周期规格的一个示例（见附录 D，图 D.2）：

#### 1. 阶段 1 - 调节：

- 脉冲数：（例如，3）
- 脉冲类型：（例如，跨大气压）
- 所有负脉冲的压力值：（例如，130 mbar）
- 所有正脉冲的压力值：（例如，1150 mbar）

#### • 阶段 2 - 保持时间：

**灭菌温度：**（例如 134° C）；可根据蒸汽表通过测量压力计算理论温度（见 E.1）。理论温度不能用于验证蒸汽条件的满意度，但可以指示大致偏差（例如，大泄漏，压力测量/过程控制失效）。

**保持时间：**（例如 4 分钟）

## 阶段 3 - 干燥：

- 真空点压力值：（例如 90 mbar）
- 干燥时间：（例如 15 分钟）
- 干燥脉冲：（例如 1）

b) 可以包含上述项目的公差。

c) 参见 F.6.2.2 a) 和 b)。

d) 参见 F.6.2.2 a) 和 b)。

e) 参见 F.6.2.2 a) 和 b)。

f) 医疗保健灭菌负载通常由不同的医疗器械组合成套件，并使用各种灭菌屏障系统封装。对于每种类型的负载配置，应审查可重复使用医疗器械制造商的使用说明，并建立支持证据以确保这些物品可以在拟议的灭菌周期中灭菌。重要的是建立可灭菌的产品族，以适应每种负载配置类型。电子记录设备和 PCD 的放置位置在引用的负载配置中指定。有关位置的信息可以在灭菌器的使用说明中找到。

**注：** 负载配置可以包括项目的类型和数量、装载模式、方向、位置和使用中的 SBS。

g) 无其他指导。

h) 医疗器械、SBS 和负载配置可能会影响灭菌周期的调理阶段，可能需要根据产品族的特性实施不同的调理阶段。

i) 为改善在干燥阶段的负载干燥效果，可能在此阶段添加正压脉冲或空气以提高冷凝水的蒸发。任何在此过程中引入的空气都需通过微生物保留过滤器，以确保不会发生无菌负载的再污染。

j) 无其他指导。

k) 监测可以包括物理参数、生物和/或化学指示物。PCD 可以包含生物或化学指示物，或两者兼有。

l) 水和蒸汽质量要求是为了了解可能对产品或包装产生不利影响的污染物的存在。蒸汽供应中过多的水是导致湿包的原因之一。应确定、监测并在可能的情况下控制蒸汽的干燥度（见附录 C）。压力变化速率可以影响某些医疗器械（如带腔）的设备和 SBS 的完整性和灭菌效果。这可能需要控制压力变化速率以防止损坏 SBS 和/或医疗器械及/或允许蒸汽渗透到医疗器械中。

### F.6.2.3

无其他指导。

## F.6.3 饱和蒸汽灭菌过程

蒸汽可以从外部或内部来源在腔室中产生或引入。腔室中的空气将通过重力置换、主动流动或强制排空逐渐移除。假设如果残余空气减少到可接受的低水平，以至于标准化测试程序达到了接受标准，那么在需要灭菌的表面上将存在湿热条件。过程参数的变化和/或在空气移除阶段结束时腔室内剩余的不可凝气体数量可能导致无效过程。应知悉不可凝气体的来源。灭菌器的技术规范文件通常由灭菌器制造商提供给医疗保健机构（见表 A.1）。医疗保健机构的饱和蒸汽灭菌过程规范应包括：

- a) 使用周期的描述，应包括测量的过程变量和周期变量及可接受的范围、每个过程参数和周期参数的上限和下限、使用的空气移除方法、测试方法、监测程序、测试频率和灭菌过程评估的可接受标准；
- b) 无其他指导；
- c) 确定蒸汽渗透测试以检测不可接受水平的 NCG、腔室内的空气泄漏或其他导致空气移除不足的原因；
- d) 有关监测类型及其使用频率的文件；

**注：**PCD 可以包含生物指示物和/或化学指示物。在用于资格认定时，PCD 可以包含温度传感器。

- e) 灭菌器内置的空气移除测试类型；
- f) 负载内容；

**注：**参考负载可以从要处理的项目、产品族设计、使用的 SBS 和负载配置的考虑中指定，并应代表该过程的典型和最具挑战性的负载。

- g) 对于灭菌器或医疗器械的使用说明，或二者的使用说明，可以提供有关干燥时间的信息。

## F.6.4 封闭产品灭菌过程

封闭产品灭菌过程通常不在医疗保健机构进行。如果使用，它们通常与制药生产部门有关。使用的灭菌器要么专为封闭产品灭菌设计，要么具有专为封闭产品灭菌设计的灭菌过程（见 A.6.1.3 和 H.6.4）。用于处理可重复使用医疗器械的饱和蒸汽灭菌过程不大可能适用于处理封闭产品（见附录 D）。同样，用于医疗器械的 SBS（例如编织或非编织包裹或刚性容器系统）不太可能用于封闭产品，这些产品将使用刚性（例如玻璃瓶或密封安瓿）、半刚性（例如聚丙烯瓶）或柔性（例如 PVC IV 袋）容器。附录 A、B、H 和 D 详细描述了典型用于封闭产品的过程以及开发、验证和常规监测的方法。

## F.6.5 设备

### F.6.5.1

用于医疗保健机构的灭菌器应配备一个或多个灭菌过程，旨在灭菌医疗保健机构中常规使用的各种医疗器械。国家和地区标准（例如 EN 285、EN 13060、ANSI/AAMI ST8、ANSI/AAMI ST55、JIS T 7322、JIS T 7324）规定了具有这种能力的灭菌器。

**参见 F.6.5.1。**

### F.6.5.2

应记录灭菌器的制造商、型号和序列号。随附灭菌器的文件通常提供此信息以及设备规格。应获得并保留安装和操作手册。

### F.6.5.3

应获得并保留蒸汽输送系统及任何辅助项目的材料构造图和描述。

### F.6.5.4

应获得并保留技术信息、产品代码和任何附件、替换部件、替换频率（包括过滤器（如使用））的描述。

### F.6.5.5

应获得并保留测量链（包括传感器）的描述及推荐的校准和维护频率。

### F.6.5.6

应获得并保留设备过程能力的描述，包括每个周期阶段的压力范围。

#### F.6.5.7

应获得并保留故障信息和声音警报的描述，包括故障发生时的推荐操作。

#### F.6.5.8

应获得并保留推荐的安全特性和安全工作实践的信息。

#### F.6.5.9

应获得并保留符合当地、国家和地区法规的合格证书。

#### F.6.5.10

应获得并保留推荐的常规监测程序的信息，包括空气泄漏测试。

### F.6.5.2

参见 F.6.5.1。

### F.6.5.3

IQ 过程应包括对灭菌器位置、提供的服务及其特性的审核（例如蒸汽、水和压缩空气供应的供压和流速）。电源的特性（例如电压和电流）应与规范要求进行比较。在医疗保健机构中，这些活动可以由灭菌器供应商或建筑公司进行，但结果应记录在案。有关角色和责任的进一步信息见表 A.1。

### F.6.5.4

负载支撑系统是指永久固定在腔室内的架子或可以在导轨上进出灭菌器的搁架小车。

### F.6.5.5

应查阅随灭菌器提供的技术信息。

### F.6.5.6

指定设备的软件验证/验证文件。

**注：** 可能存在与软件验证和安全性相关的国家和地区法规。

## F.7 产品定义

### F.7.1

医疗保健机构通常不会参与新设计和开发或重复使用一次性医疗器械的工作，然而更有可能的是医疗保健机构将面临购买商业化产品的选择。在某些情况下，医疗保健机构可能会参与新设计和开发或修改医

疗器械的工作，但此类活动的监管后果应仔细考虑。如果出现此类情况，应为原型仪器识别或建立产品族，并遵循本文件的要求。医疗保健机构通常参与开发新仪器/设备套装。这通常是与外科医生或外科部门合作进行的。新套装的开发涉及确定要放入套装中的仪器/设备的种类、数量和位置，将使用何种类型和大小的容器设备托盘以及将使用的 SBS。

#### F.7.2

7.2 中的要求可能需要医疗器械制造商和灭菌设备制造商向进行灭菌过程的组织提供适当的信息。这对应于为灭菌器和医疗器械提供的使用说明。负责再处理医疗器械的组织必须确保医疗器械被分配到的产品族能够通过灭菌器实施的灭菌周期进行处理。有关将产品分配到产品族和负载配置的详细信息见附录 G。

#### F.7.3

医疗保健机构通常会将几个商业化产品组合成一个包。应识别此组合的产品族。在大多数情况下，识别的产品族应与被认为对灭菌过程最具挑战性的包中的医疗器械的产品族对齐。见附录 G。

#### F.7.4

无菌屏障系统旨在确保医疗器械在使用前保持无菌。无菌屏障系统应允许灭菌剂的渗透并能承受灭菌过程中的应力，保持安全且不对医疗器械的质量产生负面影响（例如产生颗粒）。ISO/TS 16775 为 SBS 的 ISO 11607 系列提供指导。

#### F.7.5

应评估并遵循医疗器械在灭菌前的清洁和去污说明。医疗保健机构的操作说明应描述如何按照说明对医疗器械进行清洁和去污，并应确认工作人员遵循说明的能力。

#### F.7.6

这通常不适用于医疗保健机构，因为它适用于封闭产品。

#### F.7.7

在医疗环境中，PCD 通常是设施组装的或商业测试，旨在对特定灭菌过程的特定方面（例如空气移除和蒸汽渗透）提出挑战。PCD（例如空气探测器或其他独立监测设备、生物指示物或化学指示物）旨在代表产品族的特定特征。PCD 在灭菌过程中暴露时的有效性应在提供的 PCD 信息中建立并记录。

#### F.7.8

医疗器械和 SBS 的制造商建立了与推荐灭菌过程的兼容性。应查阅医疗器械和/或 SBS 的使用说明，以了解对可用性的任何适用限制（例如，推荐维护前机器人仪器或刚性容器系统的最大处理周期数）。

#### F.7.9

产品不应明显潮湿，并应保持在为产品指定的推荐环境条件下。无菌屏障系统在使用前应保持在推荐的环境条件内。

### F.7.10

处理的医疗器械（包括刚性容器系统）可能会遭受累积性的变化，例如由于厚材料的差异膨胀导致表面开裂、脆化或分层。缝隙和腔道可能保留有机、化学和生物污染物，这些污染物可能引起材料反应或在使用过程中不可预测地释放。许多经受反复湿热灭菌的材料有安全使用的悠久历史，被认为是合适的并且具有长寿命（例如不锈钢）。然而，其他材料可能寿命有限。应参考设备说明。

### F.7.11

在医疗保健应用中，处理和冷却后的设备或包装上任何残留水分都是不可接受的，并被视为污染物品。如果蒸汽由低 pH 值的水产生，或者水含有污染物，则某些材料可能发生腐蚀。

### F.7.12

医疗保健设施应考虑基于当地和国家法规要求、标准、设备和产品使用说明及其他相关指南制定操作政策和程序。人员应根据这些程序进行培训和评估。随附医疗器械的使用说明可以符合 ISO 17664-1。可以适用清洁、消毒和灭菌此类医疗器械的区域或国家指南。可以考虑以下内容：

- a) 可以查阅医疗器械和可重复使用 SBS 的使用说明，以获取推荐的清洁和消毒方法。推荐应纳入政策和程序。购买前应仔细考虑难以清洁或拆卸的医疗器械的使用，因为只有清洁的设备才能成功灭菌。
- b) 可以查阅医疗器械或 SBS 的使用说明，以获取在暴露于灭菌周期之前的任何特殊预处理要求。推荐应纳入政策和程序。见 F.6.1.1 d)。
- c) 可以根据产品族分配（见附录 G）和验证结果，特别是 PQ 测试结果（见 F.9.4.3）建立负载配置。负载配置应在政策和程序中描述。
- d) 应通过目视检查确认 SBS 在处理之前和之后的完整性，然后再将物品放行使用，并在使用前直接打开物品时再次确认。
- e) 通常不适用于医疗保健机构。

### F.7.13

处理后的库存物品应保持在政策和程序中定义的受控存储环境中。

## F.8 过程定义

### F.8.1

无其他指导。

### F.8.2

用于医疗保健设施处理的灭菌过程基于国家和地区指南中规定的灭菌温度和保持时间建议，或根据为灭菌器和/或医疗器械指定的过程参数开发。不同国家和地区使用的保持时间和温度组合各不相同，因此建议但不要求使用最小时间温度组合。有关示例，请参见表 A.2。

#### F.8.2.1

已为适合处理各种医疗器械的灭菌器开发了标准。符合相关标准中详细说明的性能要求的灭菌过程应推荐用于医疗器械（见 ISO 17664-1）。如果现有灭菌过程已通过指定周期参数定义并验证以处理新医疗器

械分配到的产品族，则可以使用该过程，前提是医疗器械的尺寸、设计和构造材料符合产品族范围。

#### F.8.2.2

医疗保健设施通常会将几个仪器组合成一个包。在这些情况下，设施应考虑为组成包的每个单独医疗器械发布的处理说明和每个医疗器械分配到的产品族。医疗保健设施应考虑商业化产品个别供应商对其现有灭菌过程的处理建议。

#### F.8.3

每个医疗器械应遵守为医疗器械和无菌屏障识别的物理参数和暴露限制。

#### F.8.4

SAL 通常是一个假设值。SAL 由灭菌器制造商或医疗器械制造商验证，或者两者兼有。为实现该 SAL 而产生的周期作为灭菌周期提供。

#### F.8.5

未能遵循处理说明可能会影响医疗器械的性能，并使与其相关的任何保修无效。不当灭菌过程导致的医疗器械和/或 SBS 的不利变化可能对患者和用户构成风险。

#### F.8.6

对于许多医疗器械，当预测难以灭菌的位置中的湿热存在时，空气移除是一个关键因素。本文件中识别了影响蒸汽渗透的相关测试和接受标准。

#### F.8.7

生物指示物（见 ISO 11138-1 和 ISO 11138-3）可用于医疗保健设施中的过程定义和设备鉴定（见 F.2），以确认周期对生物指示物的声明耐受性的杀灭效果。可以查阅灭菌器和生物指示物的使用说明以了解在腔室和负载中的放置、使用的生物指示物数量、孵化和生物指示物结果的解释。应考虑与过程定义和鉴定要求相关的国家和地方合规及监管指南。

##### F.8.7.1

关于生物指示物的使用和应用的指南见 ISO 11138-7。

##### F.8.7.2

在医疗保健环境中，使用接种产品或将接种载体放置在医疗器械内通常不适用于生物指示物的使用。无论何时使用生物指示物以确认特定位置的杀灭效果，灭菌周期中测量的物理参数应始终用于验证已实现定义的灭菌过程。

#### F.8.8

除了药房应用外，封闭产品通常不在医疗保健设施中处理。见 H.1.4。

#### F.8.9

化学指示物（见 ISO 11140-1）可以作为灭菌过程定义中的一个元素，用于展示其放置位置的过程参数

的达成。化学指示物通过物理或化学变化或两者展示暴露，并设计为对灭菌过程的一个或多个参数（例如暴露时间、温度和湿度存在）作出反应。随化学指示物提供的使用说明应查阅以验证可使化学指示物达到终点的暴露条件。化学指示物的终点达成不应被视为达到可接受 SAL 的指示，而应作为在判断灭菌过程的可接受性时需要考虑的众多因素之一。化学指示物未能达到其终点应被视为灭菌过程失败的证据，并进行调查。关于化学指示物的使用指南见 ISO 15882。

#### F.8.10

PCD 可以是现场组装的或商业提供的，包含生物指示物和/或化学指示物，旨在模拟产品或产品族的特定抵抗特征（例如代表要处理的参考负载的定义挑战）。

#### F.8.11

可以查阅灭菌器的使用说明以了解可用的灭菌周期。随灭菌器、医疗器械或 SBS 提供的使用说明可以查阅以识别医疗器械或产品族所需的灭菌过程。

#### F.8.12

处理后的物品应在处理前干燥和冷却。可以查阅医疗器械和 SBS 的使用说明以获取推荐的干燥时间。预期处理的产品族范围内干燥阶段的有效性可以作为过程定义的一部分进行评估和建立。不同产品族可能需要不同的干燥时间。在饱和蒸汽灭菌过程中，某些负载（例如包含重金属设备的负载）可能需要运行周期的干燥阶段延长，以确保残留湿气减少到不会影响 SBS 性能的水平。应制定政策以确保无菌物品在使用前保持在受控的无菌存储区域内。

#### F.8.13

无其他指导。

## F.9 确认

### F.9.1 概述

#### F.9.1.1

验证包括 IQ，其中检查灭菌器及其安装服务是否符合其规格；运行鉴定（功能资格），其中测试灭菌器和灭菌过程的基本性能，通常使用预定义的测试负载（见附录 C 中的一些示例）；以及性能资格，其中测试灭菌器和灭菌过程处理呈现给它的医疗器械和产品族的能力。已建立的验证政策和程序计划应包括验证的范围及关键人员的责任领域。目的是建立在过程定义中开发的过程（见第 8 条和 F.2）可以有效且可重复地传递至负载。它提供了负载在安全性、质量和性能方面不受影响的证据。湿热灭菌是一个热过程，验证测试主要通过物理方法进行。然而，在常规监控和重新鉴定过程中，使用生物指示物和集成化学指示物也可能是适当的。

#### F.9.1.2

可以在灭菌器安装前编写并批准完整的主验证计划。可以咨询灭菌器制造商或授权人员，或两者兼有，来制定该计划。该计划可以包括 IQ、OQ 和 PQ 程序，并指定所需的文件。该计划可以包括对验证结果的正式审查和批准，然后再将灭菌器释放用于生产。该计划可以每年审查一次，并在发生可能触发重新鉴定需要的变化时进行（见 A.12.7.1）。

### F.9.1.3

无其他指导。

### F.9.1.4

新的产品族可能需要 OQ 或 PQ，或两者兼有，由产品采用评估决定。

### F.9.1.5

用于校准或验证每个测量链的测试仪器应具有校准的文档证据（例如有效的校准证书）到已知标准，并使用校准参考到工作标准进行验证。一个例子是使用已知稳定温度可追溯到温度参考标准的油浴或干热校准器。

### F.9.1.6

无其他指导。

### F.9.1.7

无其他指导。

### F.9.1.8

对每个设备故障识别和警报系统的测试可以验证设备是否按照原始规格正常工作。故障测试可以纳入任何阶段的验证程序。

### F.9.1.9

新的产品族可能需要 OQ 或 PQ，或两者兼有，由产品采用评估决定。

## F.9.2 安装鉴定 (IQ)

### F.9.2.1

每当要调试新的灭菌设施或更换或重新安置现有灭菌器时，安装鉴定是必要的。安装鉴定证明灭菌器符合商定的规格，包括设备、服务和现场要求的符合性。随灭菌器提供的设备规格可以包含所需的信息。

### F.9.2.2

所有现场条件应符合规范并经过验证，包括电力、压缩空气、蒸汽质量、室内空气交换、温度和相对湿度范围，如程序中定义。通常为灭菌器定义和建立现场规划和安装要求，并将其文件提供给医疗保健设施（另见 F.6.5.3）。IQ 检查和文件包括：

- a) 设备制造商、型号、序列号和安装位置；
- b) 控制和登记传感器的校准证书，包括软件版本和软件验证证书；如果使用指示传感器验证过程效果，其校准证书也应记录；

**注：** 术语传感器可以包括测量链的部分。

- c) 操作手册，包括故障代码标识；当地语言版本可以提供。
- d) 泄漏测试结果；

- e) 电力服务要求的验证，包括频率、相位、电流和电源线（如适用）；
- f) 任何过滤器在使用寿命内的验证；
- g) 室内空气交换次数、室温和相对湿度及可接受范围；
- h) 工厂验收测试文件；
- i) 所有地方代码要求已满足的文件；
- j) 任何不合规的文件。

**注：** 另见 F.6.5.3。

### F.9.3 运行鉴定 (OQ)

#### F.9.3.1 运行鉴定计划

##### F.9.3.1.1

OQ 计划包括程序和文件，以证明灭菌器根据设备预定限制运行，以在定义的公差内提供指定的过程/运行周期。这包括证明每个公用服务的质量符合规范，没有证据表明与其他设备的干扰或其他设备的干扰，生成的声音或噪声不超过地区或国家安全要求，安全特性和警告方案按设计运行，系统中没有泄漏（见 A.9.3）。如果要用现有灭菌过程处理新的医疗设备或装载配置，或两者兼有，则在进行 PQ 之前，应验证其与原始或后续 OQ 期间建立的性能要求的符合性。这可以通过分析常规处理和/或定期测试获得的数据或通过重复 OQ 来实现。每当安装新设备、修改现有设备以交付新的灭菌过程或更换服务时，灭菌器制造商或负责灭菌过程的方会建立操作性能要求，并测试用于验证灭菌过程效率的测试是否有效。影响此效率的灭菌过程修改包括，例如，过程参数的更改。

##### F.9.3.1.2 运行鉴定测试

需要操作性能要求和测试以确定以下条件是否满足（这些条件可以从运行周期的特性中预测，但也应建立）：

- a) 在灭菌周期内获得有效的空气稀释。这可以从运行周期预测；重复性将受到腔室空气泄漏、蒸汽中的 NCG、腔室和负载的温度变化速率及负载质量的影响（见参考文献[5, 6]）。
- b) 医疗器械上没有沉积污染物。这可以从蒸汽中悬浮的污染物（以及使用中的 SBS 的特性）预测。
- c) 蒸汽渗透到空气难以移除的医疗器械部分。这可以通过将参考设备中测量的温度与参考测量点测量的温度进行比较来预测；参考设备应为其代表的医疗器械（s）提供类似的挑战，并且该方法应通过化学指示物或放置在参考设备和/或医疗器械中的生物指示物验证。
- d) 过程能将包裹货物的负载干燥。这可以通过目视检查和质量增加来确定。在灭菌阶段后未能充分干燥负载可能导致一旦从灭菌器中移除后重新污染。任何湿度或污迹的证据都应视为不合规，并启动调查。负载应重新处理。

##### F.9.3.1.3 文件检查和测试结果评估

在安装后和 OQ 之前，应检查与灭菌器相关的文件，如规格、服务和常规/计划设备维护文档、校准、证书等，以确保其完整、有效、最新如果不是立即在 IQ 程序后执行。记录的 OQ 测试结果和支持文件包括：

- a) 在装有指定负载类型的腔室中进行测试的结果，包括温度曲线；

**注 1：** 也可以考虑空腔室研究。

- b) 空腔室中的加热暴露和冷却曲线的结果；
- c) 从温度测试结果中识别腔室中的任何冷点；
- d) 警报测试结果，包括验证其是否符合灭菌器规格并正常工作；
- e) 空气泄漏测试结果；
- f) 任何蒸汽质量测试结果；
- g) 蒸汽渗透测试结果；
- h) 来自 PCD 的结果，PCD 可以包含物理传感器、生物指示物或化学指示物，如使用；
- i) 来自空气探测器的结果，如使用；
- j) 负载干燥度测试结果，如使用。

**注 2：** 如果灭菌器已根据适当的标准 (s) 进行类型测试，例如 EN 285，则可以省略 b) 和 c) 的文件。

### F.9.3.2

使用的传感器数量应确保在 OQ 期间记录足够的数据以证明过程的有效性。经验表明，对于典型的医疗保健设施负载和腔室体积（约 400 L），5 到 12 个温度传感器可能足够。见表 F.1。

#### 建议的温度传感器最低要求数量

腔室体积 (L)	OQ	PQ
< 60	不少于 5	不少于 5

对于医疗保健设施中的灭菌，可以使用其他理由来确定所需的传感器数量。

### F.9.4 性能资格 (PQ)

#### F.9.4.1

PQ 的目的是证明灭菌过程能够在常规操作中以可重复的方式达到预定的 SAL。灭菌过程和过程参数的效率和可重复性应为打算处理的整个产品族和负载配置范围所知。PQ 期间应从灭菌过程可能处理的医疗器械、产品族和装载配置范围中识别出最难灭菌的负载。一旦成功，验证可以被认为对来自整个产品族和负载配置范围的其他组合有效，这些组合对过程构成较小的挑战。在医疗器械或灭菌器制造商的使用说明中，或两者兼有，应提供关于产品灭菌难度特征化的建议。PQ 是新安装、修改现有设备以交付新灭菌过程、更换服务、新产品或产品族建立时进行的，或打算对 SBS、负载配置或过程参数进行更改时进行。PQ 通过至少三个重复周期证明获得了重复性，并建立了可以处理定义的产品族 (s)、满足性能要求，并验证用于验证灭菌过程效率的测试仍然有效。PQ 计划和测试是主验证协议的一部分，由在灭菌科学和实践方面具有知识的责任人批准和签署，并由医疗保健设施管理任命。通过参考负载建立过程控制，这些负载代表常规灭菌的产品族和装载配置。对于每个参考负载，应指定和记录可接受的公差。物理参数也可能受到灭菌周期中产品类型和数量的影响。PQ 还应包括对灭菌产品处理的风险分析。风险分析包括从处理到患者的运输和处理。风险分析由责任人启动并批准。PQ 使用可追溯的校准设备完成。建议寻求内部或外部技术专家的帮助，他们对湿热灭菌有知识和经验。负责验证过程的人为最终用户提供确保产品在用于患者时适用的基础。PQ 程序包括建立包装材料、包装技术、标签、可追溯性、运输、储存和处理。仅靠性能资格不能确保一致的过程。常规监测用于验证过程在验证规范内使用。PQ 的结果还可以为产品发布提供额外有价值的标准（见 F.11）。

#### F.9.4.2

参见 F.8.4。

#### F.9.4.3

有关传感器的信息见 F.8.4。当使用生物指示物时，它们可以建立杀灭效果和足够蒸汽质量在腔室或负载的特定位置达到杀灭效果的证据。当使用化学指示物时，它们可以建立在负载内特定位置达到灭菌条件的证据。可以查阅灭菌器、化学指示物和生物指示物的使用说明以了解如何正确使用指示剂。当使用生物指示物或化学指示物时，无论是否与 PCD 一起使用，结果都应记录并保留。

#### F.9.4.4

PQ 及其相关文件的结果检查包括：

- a) 对 IQ 和 OQ 结果的审查，连同 PQ 结果将包括在最终验证报告中；
- b) 对所有使用的 SBS 的规格及其与产品族和负载配置的对齐；
- c) 代表性产品、产品族 (s)、负载和打算在常规生产中使用的负载配置的文件识别；

**注 1：** 负载配置可以包括项目的类型和数量、装载模式、方向、位置、使用中的 SBS。

- d) 无其他指导；
- e) 与产品或 SBS 相关的任何特殊预处理要求的规格（见 F.9.4.4 b)）；

**注 2：** 某些医疗器械需要预处理，例如平衡到大气或其他特定温度和湿度。

- f) 基于 IQ 或 OQ 结果的负载大小或配置的任何限制的规格。

**注 3：** 灭菌器上可用的每个灭菌周期单独验证。例如，当灭菌器上有用于单个未包装仪器的急性或即时使用过程时，它会单独验证，因为该周期通常不包括预真空或后真空阶段。

**注 4：** 如果医疗器械上仍有湿气，可能需要特定的方向和/或位置。

#### F.9.4.5

PQ 测试包括以下内容：

- a) 演示每个过程变量的限制值是否已交付并符合已建立的过程定义，在保持时间内获得恒定的压力和温度水平或过程参数在预定公差内。

**注：** 保持时间是指所有传感器显示它们（即负载腔室和参考测量点内的那些）已达到灭菌温度的时间。

- b) 证明蒸汽在灭菌周期的温度在规定的温度公差内，并且根据蒸汽表从测量压力计算的理论温度在规定值内。腔室中的温度和压力应在规定的公差内，以保持产品和 SBS 的状况。
- c) 评估负载的温度曲线；通过在多个医疗器械包装内或在参考负载中测量的温度，确定每种负载的热渗透。至少一个温度传感器应放置在接近连接到记录仪、指示仪和控制器的温度传感器的地方。如果在已知难以灭菌的医疗器械位置无法放置传感器或指示器，则可以用专用于此目的的不同类型的医疗器械或 PCD 替代。传感器的数量和位置将取决于加载类型和腔室的大小。放置在负载内的传感器应放在或放在负载配置及其各个项目中空气难以移除的那些部分。解释来自能够捕获空气的中空或多孔医疗器械内的温度数据时应谨慎。仅凭温度测量不能区分热空气

和饱和蒸汽。可以通过评估生物指示物或化学指示物的结果（如使用）来确认饱和蒸汽的存在。

**注：** 在大多数情况下，保持时间是用于建立杀灭效果的运行周期的一部分。

- d) 化学指示物的响应。化学指示物的使用说明和颜色变化参考示例应参考以解释终点指示。
- e) PCD 内指示剂的响应，使用说明用于解释结果。当地或国家推荐实践可能包含适用于 PCD 使用的要求。如果在 PCD 中使用生物指示物，应根据使用说明孵育阳性对照。
- f) 评估用于与过程兼容性的 SBS/产品及其处理后完整性。

#### F.9.4.6

无其他指导。

#### F.9.4.7

无其他指导。

#### F.9.4.8

无其他指导。

#### F.9.4.9

无额外指导。

### F.9.5 验证的审核和批准

#### F.9.5.1

数据和最终验证报告应由一位独立于进行测试、准备报告或负责生产的人员，并且对灭菌科学和实践有知识的负责人审核、批准和签署。它还应由医疗机构管理层审核和批准。完成的验证报告审核确认以下几点： - 每个用于 OQ 和 PQ 的测试都有一个规范，并且每个测试的接受标准已被满足； - 测试被常规进行，以验证灭菌过程的效率保持在规范内，并且每个测试及其性能要求都是基于 OQ、PQ 和必要的再验证数据得出的； - 所代表的产品系列是灭菌最具挑战性的负载之一； - 如果已识别出展示和/或位置的限制，这一限制反映在负载配置的描述中。

#### F.9.5.2

报告可以包括： a) 无额外指导； b) 无额外指导； c) 所代表的产品系列已被识别为灭菌最具挑战性的负载之一；产品和负载配置已被定义； d) 负载配置，包括对负载大小或重量的任何限制，包括总表面积； e) 负载在进入灭菌循环前的任何预处理要求。灭菌循环后，产品及其 SBS 在过程完成时是干燥且完整的； f) 所有已验证的 SBS 的描述，例如，包裹、袋子、刚性容器系统。每一个都应已根据最具挑战性的负载进行测试； g) 如果已识别出展示和/或位置（例如，方向）的限制，这一限制反映在负载配置的描述中； h) 所有测试的结果，包括蒸汽穿透、泄漏测试、蒸汽质量和适当响应的生物和/或化学指示物（如使用）； i) 无额外指导； j) 生物负载测试在医疗设施中不是常规进行的。报告还可以包括国家指导要求和在 PQ 期间建立的任何额外产品释放标准。

### F.10 常规监测和控制

#### F.10.1 常规监测

### F.10.1.1

用于确定过程参数限制和周期性测试及常规监测和控制接受标准的数据是从PQ期间进行的测试中获得的数据。这包括物理参数、热测量数据以及放置于灭菌剂难以到达的位置的任何化学指示物和/或生物指示物的结果数据和使用的其他测试。

### F.10.1.2

无额外指导。

### F.10.1.3

用于常规监测和控制灭菌过程的所有指示剂的结果（物理监测器、化学指示物和生物指示物）应表明成功完成了一个运行周期。

## F.10.2 操作状态

物理监测器将指示正确的灭菌循环已执行，并且达到预期的温度和保持时间参数。使用的任何化学指示物，包括外部过程指示剂（类型1），应达到其终点响应，指示通过结果。使用的任何生物指示物，包括在PCD中的那些，应该显示无生长，因此指示通过结果。

## F.10.3 过程验证

根据灭菌器的使用说明书，当前周期中常规监测系统提供的任何故障指示、失败信息和进一步相关信息应评估其对过程可靠性可能产生的不利影响。失败信息可能表明需要隔离负载，直到调查和解决。

## F.10.4 饱和蒸汽灭菌过程的附加数据评估

应检查周期参数，以确认选择并成功执行了预期的灭菌循环。评估的关键信息包括正确的空气去除过程（重力或动态空气去除；空气去除脉冲的数量，包括压力设定点）、灭菌阶段温度和保持时间、达到的真空水平和干燥阶段的时间。应考虑预真空循环的空气泄漏测试和每日Bowie和Dick类型测试。动态空气去除灭菌器的每日蒸汽穿透测试，如Bowie和Dick类型，将评估残留空气和NCG对灭菌循环效率的影响，通常用于其他情况下为空的腔室中。

注意 1：延长的调节阶段将阻止Bowie和Dick测试检测残留空气和NCG。蒸汽穿透测试旨在评估灭菌循环对空气去除和快速均匀蒸汽穿透负载的能力。使用特殊测试循环，例如空气去除阶段不同于生产循环中使用的阶段，可以产生错误结果，即特殊测试循环提供可接受的结果，但灭菌循环不充分。常规监测活动包括在适当时：a) 审查物理参数数据或打印图表上记录的灭菌温度或以上的时间；b) 审查循环记录，确认运行了正确的循环，并且参数保持在规定的限制内。

附 录 G

(资料性)

湿热灭菌中医疗器械的产品族和过程类别分类指南

附 录 H

(资料性)

在工业灭菌中规范要求的应用指南

## 参 考 文 献

- [1] GB/T 19001—2008 质量管理体系 要求
- [2] GB/T 19000—2008 质量管理体系 基础和术语
- [3] GB/T 19003—2008 软件工程 GB/T19001—2000应用于计算机软件的指南
- [4] GB/T 19004—2000 质量管理体系 业绩改进指南
- [5] GB/T 16886.1—2011 医疗器械生物学评价 第1部分：风险管理过程中的评价与试验
- [6] GB/T 16886.17—2005 医疗器械生物学评价 第17部分：可沥滤物允许限量的建立
- [7] GB/T 19971 医疗产品灭菌 术语
- [8] GB/T 24001—2004 环境管理体系要求及使用指南
- [9] GB/T 24040—2008 环境管理 生命周期评价 原则与框架
- [10] GB/T 19972—2005 医疗产品灭菌 生物指示物选择、使用及检验结果判断指南
- [11] GB/T 19974—2005 医疗产品灭菌 灭菌因子的特性及医疗器械灭菌过程的设定、确认和常规控制的通用要求
- [12] YY/T 0316 医疗器械风险管理对医疗器械的应用
- [13] GB/T ××××医疗产品灭菌 化学指示物 选择、使用和结果判断指南
- [14] YY/T 0734.1 清洗消毒器 第1部分：通用要求、术语定义和试验
- [15] YY/T 0734.2 清洗消毒器 第2部分：对外科和麻醉器械等进行湿热消毒的清洗消毒器
- [16] GB/T ×××× 内镜清洗消毒器
- [17] YY/T 0615 医疗产品灭菌 标示“无菌”医疗器械的要求
- [18] BLOCK, S. S., ed., Disinfection, sterilization, and preservation, Lippincott, Williams and Wilkins, Philadelphia, PA; 5th Edition, 2001
- [19] BOWIE, J. H., KELSEY, J. C. and THOMSON, G. R. The Bowie and Dick autoclave tape test, Lancet 16, pp 586—587 (1963)
- [20] CHEN, J. H. S. Methods of testing virucides, Disinfection, Sterilization and Preservation, Block, S. S., ed., Lea and Febinger, Philadelphia, PA, 1983
- [21] GB 8599 大型蒸汽灭菌器技术要求 自动控制型
- [22] YY/T 0698.2 最终灭菌医疗器械包装材料 第2部分 灭菌包装材料要求和试验方法
- [23] YY/T 0698.3 最终灭菌医疗器械包装材料 第3部分 纸袋（YY/T 0698.4所规定）、组合带和卷材（YY/T 0698.5所规定）生产用纸 要求和试验方法
- [24] YY/T 0698.4 最终灭菌医疗器械包装材料 第4部分 纸袋 要求和试验方法
- [25] YY/T 0698.5 最终灭菌医疗器械包装材料 第5部分 透气材料与塑料膜组成的可密封组合袋和卷材 要求和试验方法
- [26] YY/T 0698.6 最终灭菌医疗器械包装材料 第6部分 用于低温灭菌过程或辐射灭菌的无菌屏障系统生产用纸 要求和试验方法
- [27] YY/T 0698.7 最终灭菌医疗器械包装材料 第7部分 环氧乙烷或辐射灭菌屏障系统生产用可密封涂胶纸 要求和试验方法
- [28] YY/T 0698.8 最终灭菌医疗器械包装材料 第8部分 蒸汽灭菌器用重复性使用灭菌容器 要求和试验方法
- [29] YY/T 0698.9 最终灭菌医疗器械包装材料 第9部分 可密封组合袋、卷材和盖材生产用无涂胶聚烯烃非织造布材料 要求和试验方法

[30] YY/T 0698.10 最终灭菌医疗器械包装材料 第10部分 可密封组合袋、卷材和盖材生产用涂胶聚烯烃非织造布材料 要求和试验方法

[31] EN 12442-1:2000, Animal tissues and their derivatives utilized in the manufacture of medical devices — Part 1: Analysis and management of risk

[32] EN 12442-2:2000, Animal tissues and their derivatives utilized in the manufacture of medical devices — Part 2: Controls on sourcing, collection and handling

[33] EN 12442-3:2000, Animal tissues and their derivatives utilized in the manufacture of medical devices — Part 3: Validation of the elimination and/or inactivation of viruses and transmissible agents

[34] YY 0646 小型蒸汽灭菌器 自动控制型

[35] GAMP 4, The Good Automated Manufacturing Practice (GAMP) Guide for Validation of Automated Systems in Pharmaceutical Manufacture, December 2001, ISPE (International Society for Pharmaceutical Engineering), 3109 W. Dr. Martin Luther King, Jr. Blvd., Suite 250, Tampa, FL 33607

[36] Global Harmonization Task Force (GHTF) — Study Group 1 (SG1), Document N029R15, dated 3 December, 2004

[37] HALVORSON, H. O. and ZIEGLER, N. R. Applications of statistics to problems in bacteriology, Journal of Bacteriology, 25(2): pp.101-118, 1932

[38] YY/T ×××××测量、控制和实验室用电气设备的安全要求 第2-40部分: 用于处理医用材料的灭菌器和清洗消毒器的特殊要求

[39] IRVINE, Th. F. and LILEY, P. E. Steam and Gas tables with computer equations, Academic Press, 1984

[40] MORRISSEY, R. F. and PHILLIPS, G. B., eds. Sterilization technology: A practical guide for manufacturers and users of health care products, New York, Van Nostrand Reinhold, 1995

[41] National Canners Association, Manual for food Canners and Processors, Vol.1, AVI Publishing Co., Westport, CT, 1968

[42] PDA, Validation of steam sterilization cycles, Technical monograph No. 1, Parenteral Drug Association 1978

[43] PFLUG, I. J. Microbiology and Engineering of Sterilization Processes, 1999 Tenth Edition, Environmental Sterilization Laboratory, 1920 South First St, Minneapolis, Philadelphia, PA, 1978

[44] PFLUG, I. J. and HOLCOMB, R. G. Principles of thermal destruction of microorganisms, Disinfection Sterilization and Preservation, Block, S. S., ed., Lea and Febinger, Philadelphia, PA, 1983

[45] PFLUG, I. J. and KRISTEN, D. E. Carrying out Biological Qualification, the Control Operation of Moist-Heat (Steam Sterilization) Processes for Producing Sterile Pharmaceuticals and Medical Devices. PDA, Journal of Pharmaceutical Science and Technology, 54 (2) 2000

[46] SATTAR, S. A. and SPRINGTHORPE, V. S. Methods under development for evaluating the antimicrobial activity of germicides, Proceedings of the International Symposium on Chemical Germicides in Health Care, Cincinnati, Ohio, May 1994, Polyscience Publications Inc, pp 237-254, 1995

[47] GB/T 24628—2009 医疗产品灭菌 生物与化学指示物 测试设备

[48] YY/T 0771.1—2009 动物源医疗器械 第1部分 风险管理应用

[49] YY/T 0771.2—2009 动物源医疗器械 第2部分: 来源、收集与处置的控制

[50] ISO 22442—3, Medical devices utilizing animal tissues and their derivatives — Part 3: Validation of the elimination and/or inactivation of viruses and transmissible spongiform encephalopathy (TSE) agents

[51] International Vocabulary of Basic and General Terms in Metrology (VIM), BIPM, IEC, IFCC, ISO, IUPAC, IUPAP, OIML, 2nd ed, Geneva, 1993 IUPAC, IUPAP, OIML, 2nd ed, Geneva, 1993

---